(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114746424 B
(45)授权公告日 2023.06.16

(21)申请号 202180006879.9
(22)申请日 2021.01.08
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114746424 A
(43)申请公布日 2022.07.12
(66)本国优先权数据
202010025118.5 2020.01.10 CN
202010036802.3 2020.01.14 CN
202010273891.3 2020.04.09 CN
202010680491.4 2020.07.15 CN
202010819555.4 2020.08.14 CN
202010971693.4 2020.09.16 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.05.31
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2021/070826 2021.01.08
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/139756 ZH 2021.07.15
(73)专利权人 江苏恒瑞医药股份有限公司
地址 222047 江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号
专利权人 上海恒瑞医药有限公司
(72)发明人 杨方龙 樊兴 严晶晶 张曦倩 贺峰 陶维康
(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314
专利代理师 程伟
(51)Int.Cl.
C07D 491/048(2006.01)
A61K 31/4741(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 3/00(2006.01)
A61P 7/00(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 15/00(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 31/00(2006.01)
A61P 37/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 109219604 A,2019.01.15
CN 109776523 A,2019.05.21
WO 2015092634 A1,2015.06.25
WO 2016202161 A1,2016.12.22
WO 2019002442 A1,2019.01.03
WO 2019192533 A1,2019.10.10
WO 2019228443 A1,2019.12.05
审查员 李磊

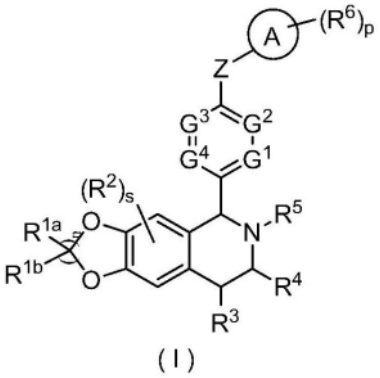
权利要求书17页 说明书81页

(54)发明名称

三环四氢异喹啉类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

(57)摘要

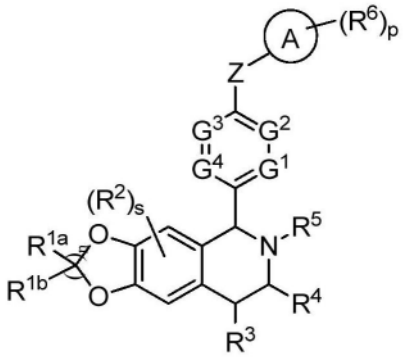
本公开涉及三环四氢异喹啉类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地，本公开涉及通式(I)所示的三环四氢异喹啉类衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物，以及其作为雌激素受体调节剂的用途，和其在制备用于治疗雌激素受体介导的或依赖性的疾病或病症的药物中的用途。其中通式(I)的各取代基同说明书中的定义相同。



(I)

CN 114746424 B

1.一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，



(I)

其中：

环A为3至8元杂环基；

Z选自O原子、S原子和NR^7；

G^1、G^2、G^3和G^4相同或不同，且各自独立地为CR^8或N原子；

R^{1a}和R^{1b}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基；

R^2为氢原子；

R^3为氢原子；

R^4为氢原子或C_{1-6}烷基；

R^5为C_{1-6}烷基，其中所述的C_{1-6}烷基任选被选自卤素和羟基中的一个或更多个取代基所取代；

R^6为C_{1-6}卤代烷基；

R^7为氢原子或C_{1-6}烷基；

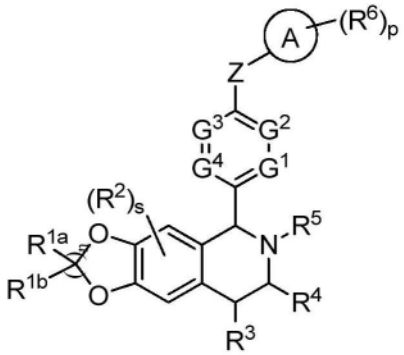
R^8各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基；

n为1、2或3；

s为0、1或2；且

p为0、1、2或3。

2.一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，



(I)

其中：

R^{1a}和R^{1b}相同或不同，且各自独立地选自H原子、氘原子、卤素和C_{1-6}烷基；

环A为3至8元杂环基；

Z选自O原子、S原子和NR^7；

G^1、G^2、G^3和G^4相同或不同，且各自独立地为CR^8或N原子；

R^2为氢原子；

R^3为氢原子；

R^4为氢原子或C_{1-6}烷基；

R^5为C_{1-6}烷基，其中所述的C_{1-6}烷基任选被选自卤素和羟基中的一个或更多个取代基所取代；

R^6为C_{1-6}卤代烷基；

R^7为氢原子或C_{1-6}烷基；

R^8各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基；

n为1、2或3；

s为0、1或2；且

p为0、1、2或3。

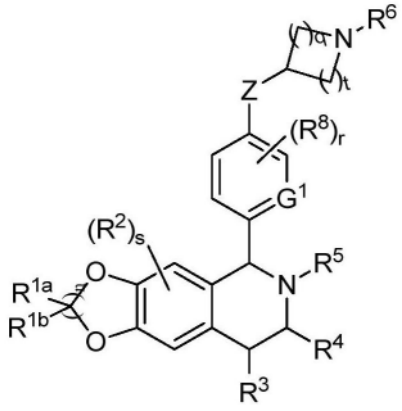
3.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中环A为3至6元杂环基，所述3至6元杂环基含有1～3个选自N原子、O原子或S原子的杂原子。

4.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中环A选自氮杂环丁基、吡咯烷基和哌啶基。

5.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中G^1、G^2、G^3和G^4全部为CR^8，或G^1、G^2、G^3和G^4中的一个为N原子，其它为CR^8；R^8相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素。

6.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中G^1、G^2、G^3和G^4全部为CR^8，或G^1为N，G^2、G^3和G^4为CR^8；R^8相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素。

7.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物：



(II)

其中：

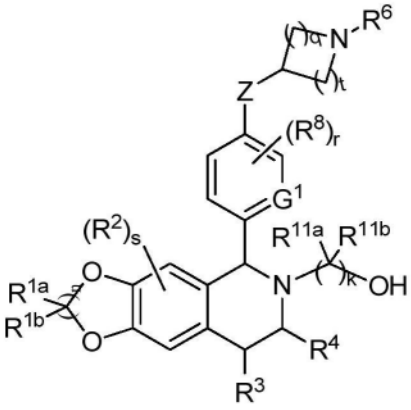
r为0、1、2或3；

q为1、2或3；

t为1或2；

Z、G^1、R^{1a}、R^{1b}、R^2至R^6、R^8、n和s如权利要求1或2中所定义。

8.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(IIG)所示的化合物：



(IIG)

其中：

R^{11a}和R^{11b}相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素；

k为1至6的整数；

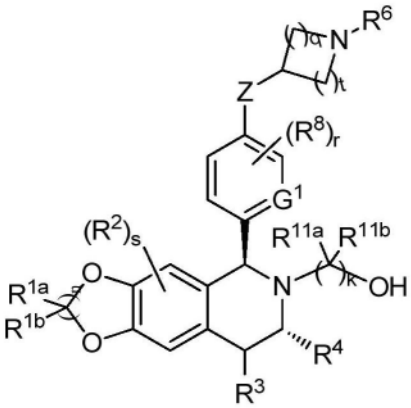
q为1、2或3；

t为1或2；

r为0、1、2或3；

G^1、Z、R^{1a}、R^{1b}、R^2至R^4、R^6、R^8、n和s如权利要求1或2中所定义。

9.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(IIGa)所示的化合物：



(IIGa)

其中：

R^{11a}和R^{11b}相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素；

R^4为C_{1-6}烷基；

k为1至6的整数；

q为1、2或3；

t为1或2；

r为0、1、2或3；

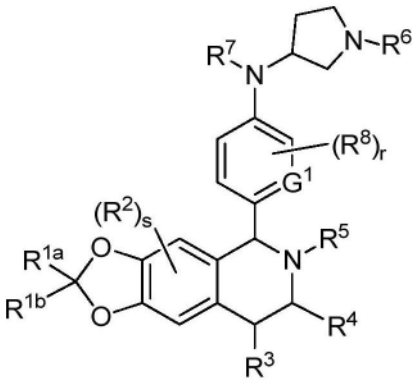
G^1、Z、R^{1a}、R^{1b}、R^2、R^3、R^6、R^8、n和s如权利要求1或2中所定义。

10.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中Z为NR^7；R^7如权利要求1中所定义。

11.根据权利要求7所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中：q为2，且t为1；或q为2，且t为2。

12.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中n为1。

13.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(III)所示的化合物：



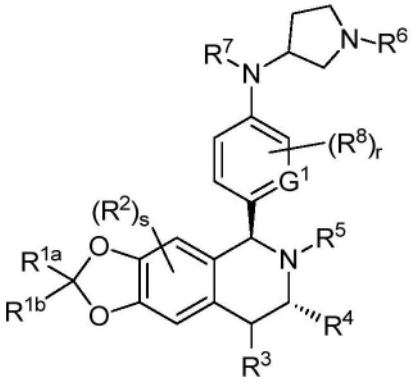
(Ⅲ)

其中：

r为0、1、2或3；

G^1、R^{1a}、R^{1b}、R^2至R^8和s如权利要求1或2中所定义。

14.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(IIIa)所示的化合物：



(Ⅲa)

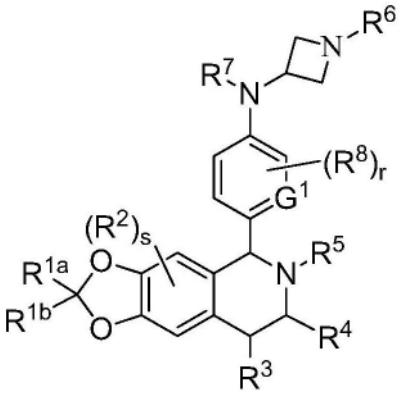
其中：

R^4为C_{1-6}烷基；

r为0、1、2或3；

G^1、R^{1a}、R^{1b}、R^2、R^3、R^5至R^8和s如权利要求1或2中所定义。

15.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(IV)所示的化合物：



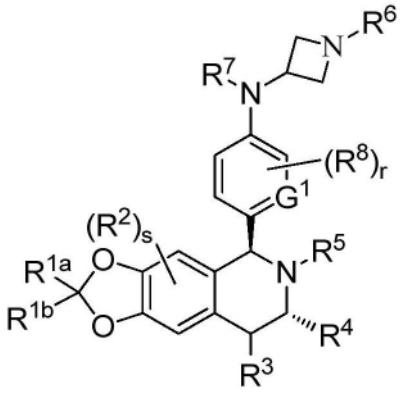
(IV)

其中：

r为0、1、2或3；

G^1、R^{1a}、R^{1b}、R^2至R^8和s如权利要求1或2中所定义。

16.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(IVa)所示的化合物：



(IVa)

其中：

R^4为C_{1-6}烷基；

r为0、1、2或3；

G^1、R^{1a}、R^{1b}、R^2、R^3、R^5至R^8和s如权利要求1或2中所定义。

17.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中：G^1为CR^8；R^8如权利要求1或2中所定义。

18.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中：G^1为N原子。

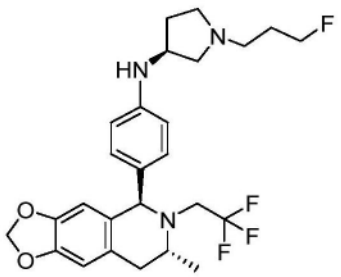
19.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^7为氢原子。

20.根据权利要求2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^{1a}和R^{1b}相同或不同，且各自独立地选自H原子、氘原子、氟原子和C_{1-6}烷基。

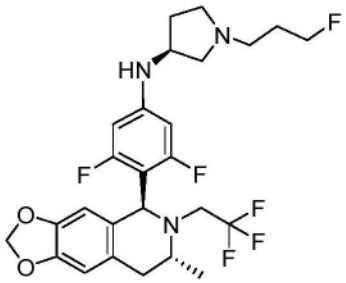
21.根据权利要求2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^{1a}和R^{1b}为氘原子。

22.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐，其中R^4为C_{1-6}烷基。

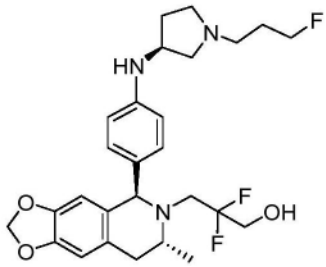
23.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其选自以下化合物：



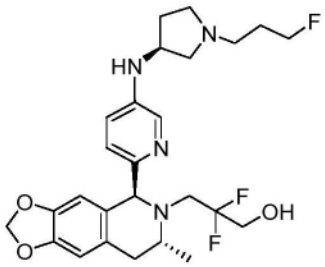
1、



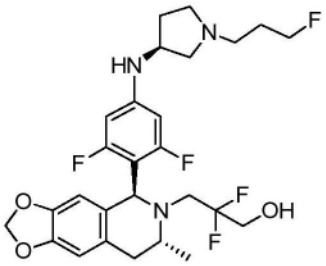
2、



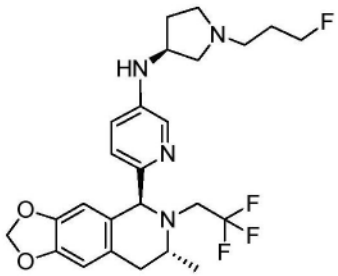
3、



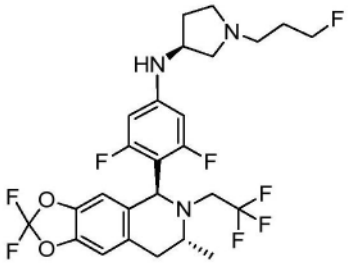
4、



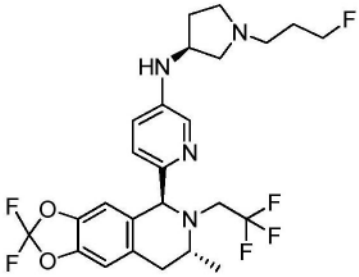
5、



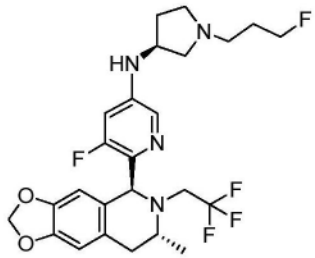
6、



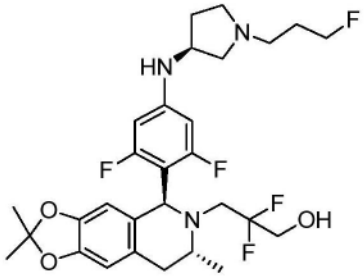
7、



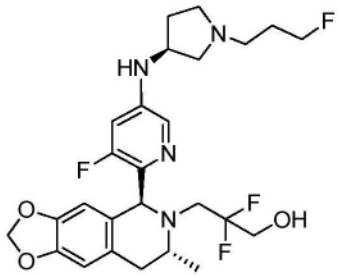
8、



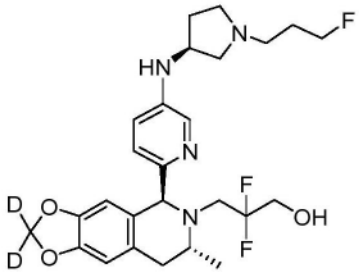
9、



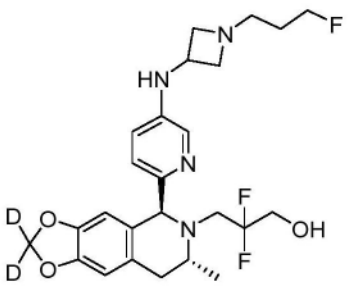
10、

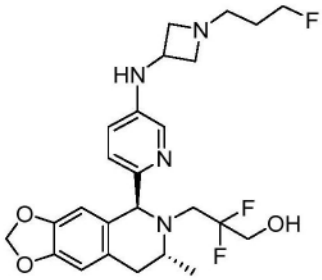


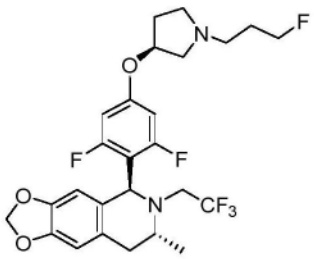
11、

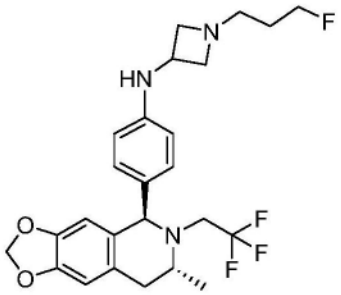


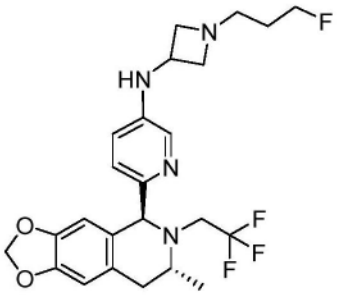
12、

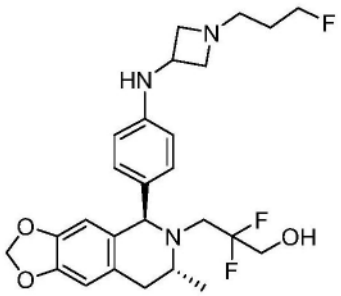

13、

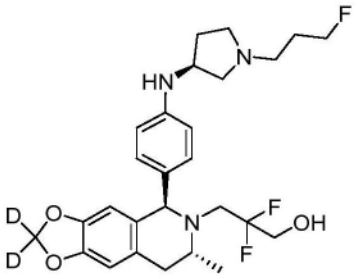

14、


15、

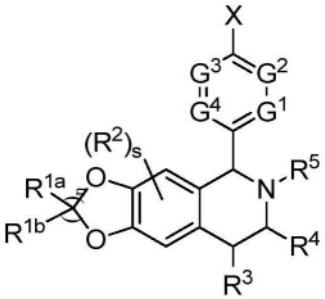

16、


17、


18 和


19。

24.一种通式(IA)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，


(IA)

其中：

X为Br；

G^1、G^2、G^3和G^4相同或不同，且各自独立地为CR^8或N原子；

R^{1a}和R^{1b}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基；

R^2为氢原子；

R^3为氢原子；

R^4为氢原子或C_{1-6}烷基；

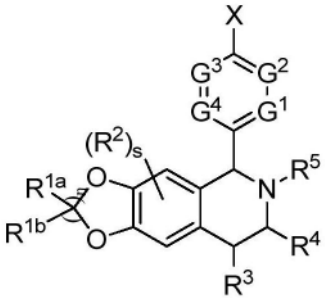
R^5为C_{1-6}烷基，其中所述的C_{1-6}烷基任选被选自卤素和羟基中的一个或更多个取代基所取代；

R^8各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基；

n为1、2或3；且

s为0、1或2。

25.一种通式(IA)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，



(IA)

其中：

R^{1a}和R^{1b}相同或不同，且各自独立地选自H原子、氘原子、卤素和C_{1-6}烷基；

X为Br；

G^1、G^2、G^3和G^4相同或不同，且各自独立地为CR^8或N原子；

R^2为氢原子；

R^3为氢原子；

R^4为氢原子或C_{1-6}烷基；

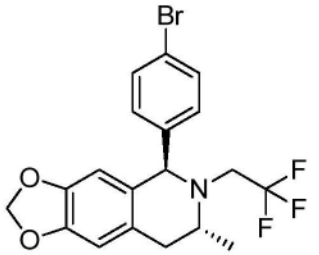
R^5为C_{1-6}烷基，其中所述的C_{1-6}烷基任选被选自卤素和羟基中的一个或更多个取代基所取代；

R^8各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基；

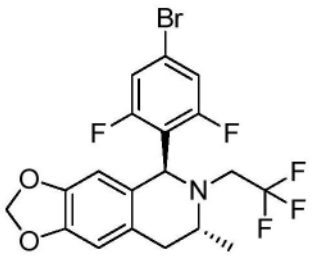
n为1、2或3；且

s为0、1或2。

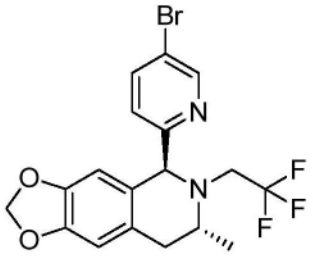
26.根据权利要求24或25所述的通式(IA)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其选自以下化合物：



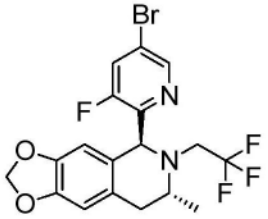
1h、



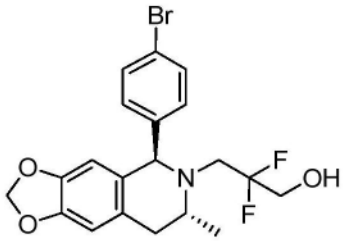
2b、



6b、

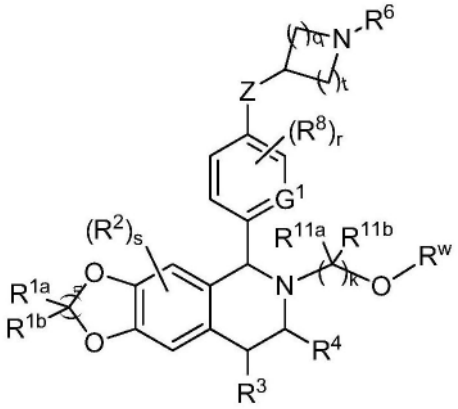


9b 和



18a。

27.一种通式(IIGA)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，



(IIGA)

其中：

R^w为羟基保护基；

Z选自O原子、S原子和NR^7；

G^1为CR^8或N原子；

R^{1a}和R^{1b}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基；

R^2为氢原子；

R^3为氢原子；

R^4为氢原子或C_{1-6}烷基；

R^6为C_{1-6}卤代烷基；

R^7为氢原子或C_{1-6}烷基；

R^8各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基；

R^{11a}和R^{11b}相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素；

k为1至6的整数；

q为1、2或3；

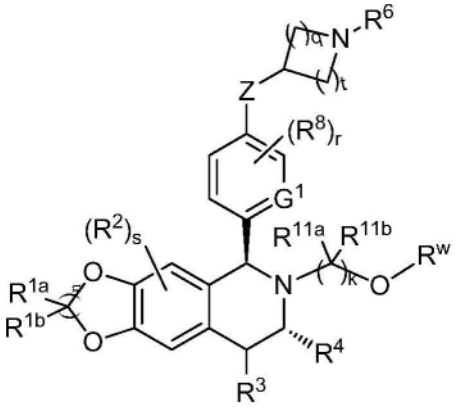
t为1或2；

n为1、2或3；

r为0、1、2或3；且

s为0、1或2。

28.一种通式(IIGaA)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，



(IIGaA)

其中：

R^w为羟基保护基；

Z选自O原子、S原子和NR^7；

G^1为CR^8或N原子；

R^{1a}和R^{1b}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基；

R^2为氢原子；

R^3为氢原子；

R^4为C_{1-6}烷基；

R^6为C_{1-6}卤代烷基；

R^7为氢原子或C_{1-6}烷基；

R^8各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基；

R^{11a}和R^{11b}相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素；

k为1至6的整数；

q为1、2或3；

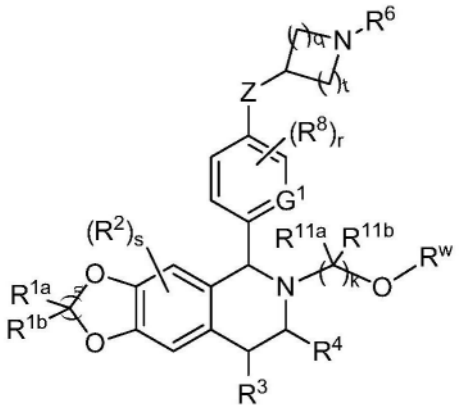
t为1或2；

n为1、2或3；

r为0、1、2或3；且

s为0、1或2。

29.一种通式(IIGA)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，



(IIGA)

其中：

R^{1a}和R^{1b}相同或不同，且各自独立地选自H原子、氘原子、卤素和C_{1-6}烷基；

R^{w}为羟基保护基；

Z选自O原子、S原子和NR^{7}；

G^{1}为CR^{8}或N原子；

R^{2}为氢原子；

R^{3}为氢原子；

R^{4}为氢原子或C_{1-6}烷基；

R^{6}为C_{1-6}卤代烷基；

R^{7}为氢原子或C_{1-6}烷基；

R^{8}各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基；

R^{11a}和R^{11b}相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素；

k为1至6的整数；

q为1、2或3；

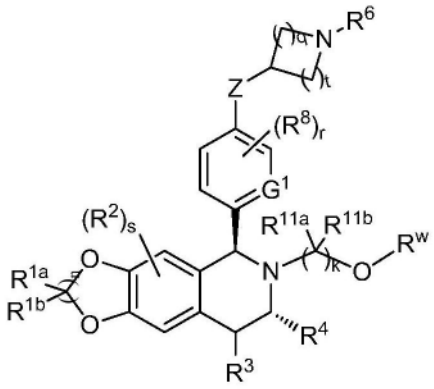
t为1或2；

n为1、2或3；

r为0、1、2或3；且

s为0、1或2。

30.一种通式(IIGaA)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，



(IIGaA)

其中：

R^{1a}和R^{1b}相同或不同，且各自独立地选自H原子、氘原子、卤素和C_{1-6}烷基；

R^{w}为羟基保护基；

Z选自O原子、S原子和NR^{7}；

G^{1}为CR^{8}或N原子；

R^{2}为氢原子；

R^{3}为氢原子；

R^{4}为C_{1-6}烷基；

R^{6}为氢原子或C_{1-6}卤代烷基；

R^{7}为氢原子或C_{1-6}烷基；

R^{8}各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基；

R^{11a}和R^{11b}相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素；

k为1至6的整数；

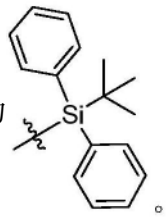
q为1、2或3；

t为1或2；

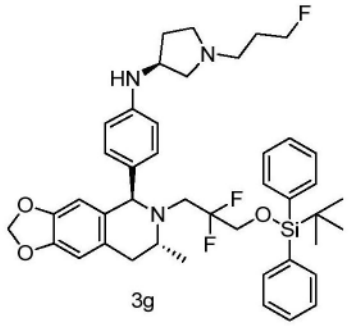
n为1、2或3；

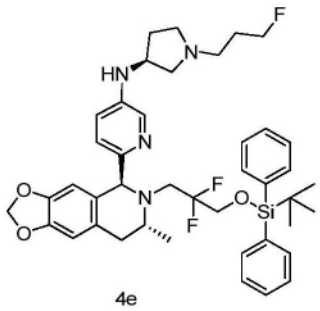
r为0、1、2或3；且

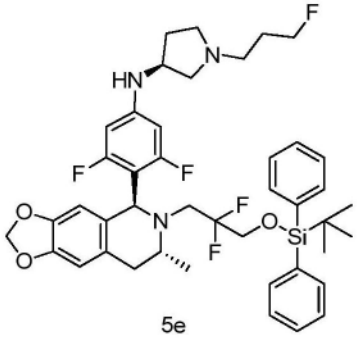
s为0、1或2。

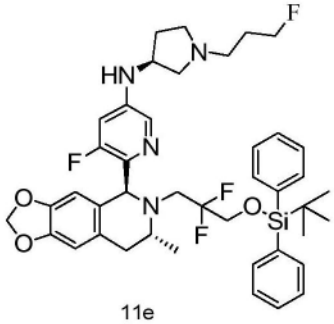
31.根据权利要求27至30任一项所述的通式(IIGA)或通式(IIGaA)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^{w}为。

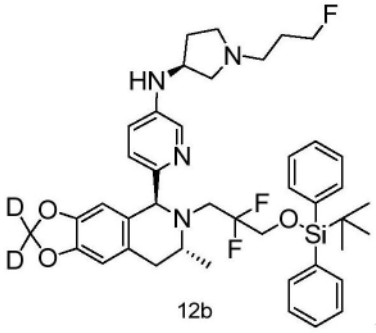
32.根据权利要求27至30任一项所述的通式(IIGA)或通式(IIGaA)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其选自以下化合物：

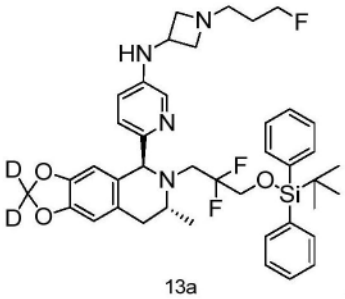

3g、

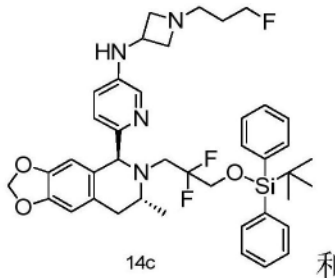

4e、

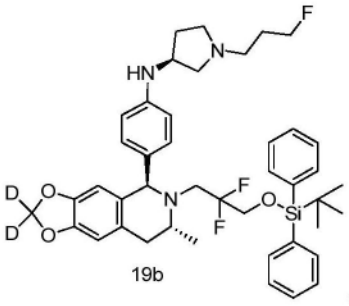

5e、


11e、

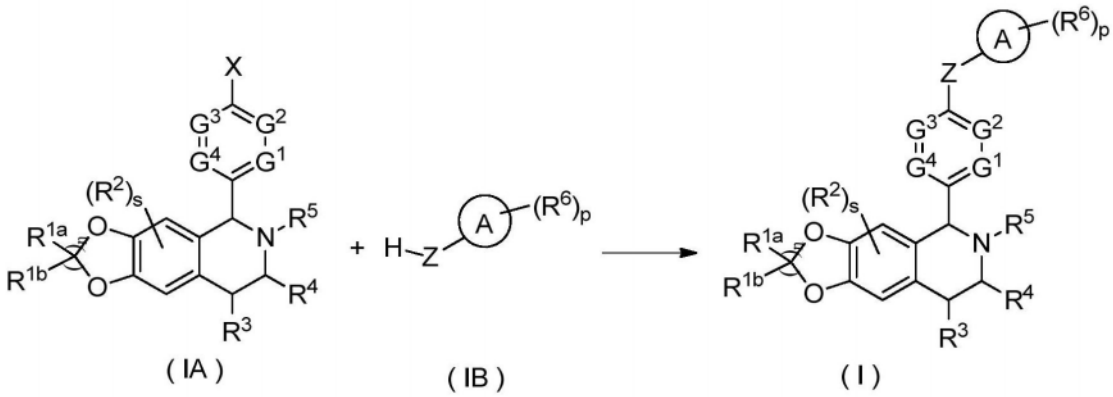

12b、


13a、


14c和


19b。

33.一种制备根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(IA) (IB) (I)

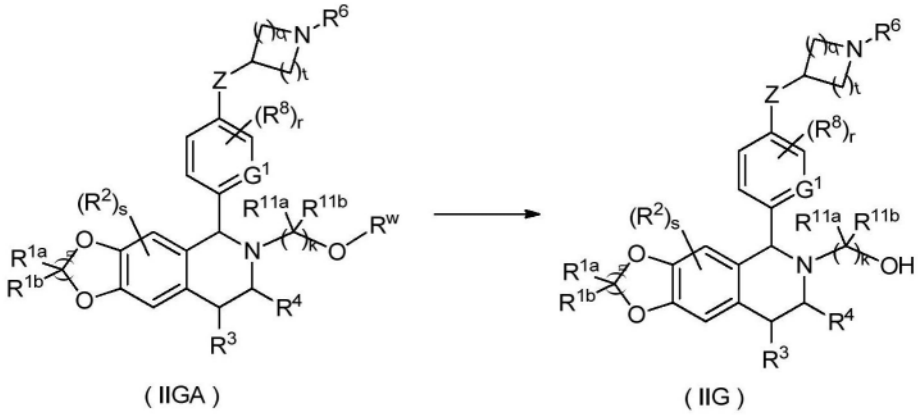
通式(IA)化合物和通式(IB)化合物发生偶联反应得到通式(I)化合物；

其中：

X为Br；

环A、Z、G^1、G^2、G^3、G^4、R^{1a}、R^{1b}、R^2至R^6、n、p和s如权利要求1或2中所定义。

34.一种制备根据权利要求8所述的通式(IIG)化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(IIGA) (IIG)

通式(IIGA)化合物脱去羟基保护基得到通式(IIG)化合物；

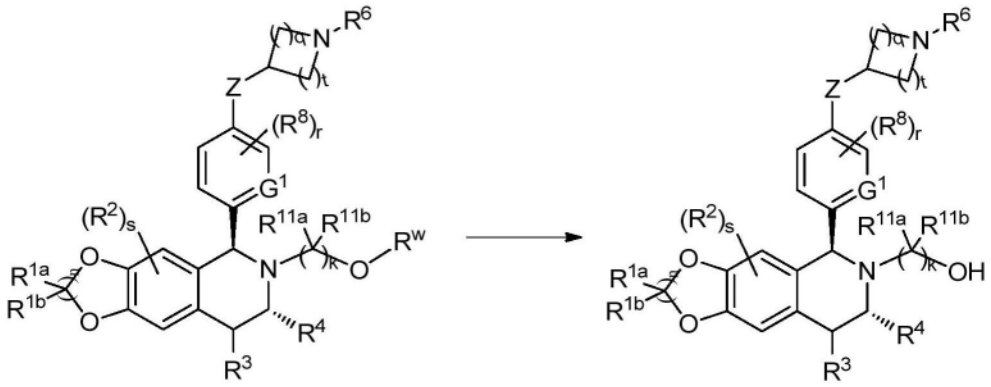
通

其中：

R^w为羟基保护基；

Z、G^1、R^{1a}、R^{1b}、R^2至R^4、R^6、R^8、R^{11a}、R^{11b}、q、t、k、r、n和s如权利要求8中所定义。

35.一种制备根据权利要求9所述的通式(IIGa)化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的方法，该方法包括：



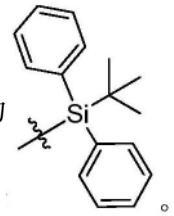
(IIGaA) (IIGa)

通式(IIGaA)化合物脱去羟基保护基得到通式(IIGa)化合物；

其中：

R^w为羟基保护基；

Z、G^1、R^{1a}、R^{1b}、R^2至R^4、R^6、R^8、R^{11a}、R^{11b}、q、t、k、r、n和s如权利要求9中所定义。

36.根据权利要求34或35所述的方法，其中R^w为 。

37.一种药物组合物，其含有根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

38.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐、或根据权利要求37所述的药物组合物在制备雌激素受体调节剂中的用途。

39.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐、或根据权利要求37所述的药物组合物在制备雌激素受体下调剂(SERD)中的用途。

40.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐、或根据权利要求37所述的药物组合物在制备预防和/或治疗癌症的药物中的用途。

41.根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐、或根据权利要求37所述的药物组合物在制备预防和/或治疗雌激素受体介导的或依赖性的疾病或病症的药物中的用途。

42.根据权利要求41所述的用途，其中所述的雌激素受体介导的或依赖性的疾病或病症选自癌症、中枢神经系统缺陷、心血管系统缺陷、血液系统缺陷、免疫及炎症疾病、易感性感染、代谢缺陷、神经缺陷、精神缺陷和生殖缺陷。

43.根据权利要求40或42所述的用途，其中所述的癌症选自乳腺癌、子宫内膜癌、子宫癌、宫颈癌、皮肤癌、前列腺癌、卵巢癌、输卵管肿瘤、血友病和白血病。

44.根据权利要求40或42所述的用途，其中所述的癌症选自乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜

癌、前列腺癌和子宫癌。

三环四氢异喹啉类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

[0001] 本申请要求申请日为2020年1月10日的中国专利申请CN202010025118.5、申请日为2020年1月14日的中国专利申请CN202010036802.3、申请日2020年4月9日的中国专利申请CN202010273891.3、申请日为2020年7月15日的中国专利申请CN 202010680491.4、申请日为2020年8月14日的中国专利申请CN 202010819555.4和申请日为2020年9月16日的中国专利申请CN 202010971693.4的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

[0002] 本公开属于医药领域，涉及一种三环四氢异喹啉类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地，本公开涉及通式(I)所示的三环四氢异喹啉类衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物，以及其作为雌激素受体调节剂治疗雌激素受体介导的或依赖性的疾病或病症的用途，所述的疾病特别优选乳腺癌。

背景技术

[0003] 经过长期的基础研究和临床监测，人们发现乳腺癌、卵巢癌、骨质疏松、精神分裂症和老年痴呆症等疾病与雌激素信号通路的异常有密切的关系。雌激素是一种由内分泌系统分泌的类固醇类激素，在生殖系统、骨组织、心血管、免疫系统和中枢神经系统中都发挥着重要的作用。雌激素信号传递系统在调节细胞生长、分化和凋亡过程中起着重要的作用。雌激素依赖性肿瘤如乳腺癌、卵巢癌、和子宫内膜癌等的发生与发展均与雌激素有着密切的关系。目前乳腺癌的主要化学疗法是用抗雌激素剂例如他莫昔芬(Tamoxifen)，但他莫昔芬在子宫中表现出雌激素激动剂的性质，对子宫的癌细胞有刺激作用。由于这些严重的副作用，寻求新的安全有效的治疗方法势在必行。

[0004] 雌激素信号通路的一个重要蛋白是雌激素受体(ER)，ER是甾体激素受体，属于核受体超家族的由配体激活的转录因子，包含两种亚型：分别由不同基因编码的ERα(1950年发现)和ERβ(1996年发现)。ERα和ERβ在氨基酸水平上显现高度的相似性，其在DNA结合结构域的相似度高达97％，配体结合结构域的相似度高达56％，然而，在N末端仅有24％的低同源性。ER包含6个结构域(A-F)，组成4个主要的功能区，N端A/B域的功能区具有非配体依赖的转录激活功能区AF-1，AF-1具有组成性激活活性，通过与基础转录因子、复活因子和其它转录因子的作用激活靶标基因的转录，该区域有多个磷酸化位点，有文献报导AF-1的作用依赖于蛋白的磷酸化。C域组成的DNA结合结构域(DBD)具有高度的保守性，包含两个锌指结构域，能特异性第结合到靶标DNA上，同时该结构域对受体的二聚化具有重要的作用。D域为铰链区，链接DBD和配体结构域(LBD)，保守性较低(两亚型的同源性仅30％)。C端的E域组成配体结合结构域(LBD)，该结构域决定ER与雌激素、SERM(选择性雌激素受体调节剂)、SERD(选择性雌激素受体下调剂)等配体的特异性结合。LBD具有配体依赖的转录激活功能区AF-2，与AF-1协同作用发挥ER受体激活靶基因转录的功能。同时，LBD具有很强的二聚化界面，并在没有配体的情况下仍能发挥作用，因此，LBD是受体发生二聚化的关键部位。

[0005] ERα主要分布在子宫、卵巢、睾丸、垂体、肾、附睾和肾上腺中，而ERβ主要分布在前

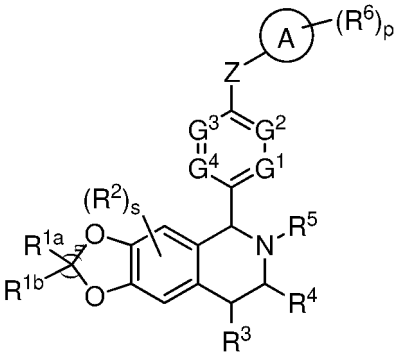
列腺、卵巢、肺、膀胱、脑和血管中。由于全激动剂或全拮抗剂都有较严重的副作用，SERM的研究应运而生。其“选择性”是指SERM在某些组织如骨，肝，心血管系统ERβ集中区中表现为激动剂，而在另外一些组织如乳腺中表现为拮抗剂。其在子宫(ERα较显著区)中可以是激动剂，也可以是拮抗剂。目前已上市的SERM包括他莫昔芬(Tamoxifen)、雷洛昔芬(Raloxifene)，苯卓昔芬(Bazedoxifene)和托瑞米芬(Toremifene)等，但研究发现目前已上市的SERM仍有严重的副作用，如他莫昔芬和托瑞米芬长期服用会引起子宫内膜增生、息肉和子宫内膜癌等，而雷洛昔芬常见的副作用包括潮热、腿痛、乳房肿痛和静脉栓塞等。因此研究并开发新型的化合物仍是期待解决的问题。

[0006] 他莫昔芬，其属于被称为选择性雌激素受体调节剂(SERMs)的一类化合物，具有稳定ERα并略微上调ERα受体水平的作用；与此相反，氟维司群(fulvestrant)引起ERα的快速降解，加剧ER受体信号通路的阻滞，此类化合物被称为选择性雌激素受体下调剂(SERDs)。这些SERMs和SERDs的作用机制的差异似乎也是引起这些化合物抵制的机制。很多他莫昔芬抵抗而ER保持阳性的肿瘤对氟维司群依旧敏感。临床发现，SERDs如氟维司群能够有效治疗一些ERα阳性，他莫昔芬耐受的乳腺癌。因此，引起ERα降解的化合物可用于延长抗雌激素疗法(可能依次使用不同的SERMs，芳香酶抑制剂和SERDs)成功治疗乳腺癌患者的疗效持续时间。

[0007] 公开的选择性雌激素受体介导的调节剂专利申请包括WO2014165723、WO2014151899、WO2014141292、WO2014191726、WO2015092634、WO2014135834、WO2014106848和EP1113007。

发明内容

[0008] 本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体，外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中通式(I)所示的化合物结构如下：

[0009] 

(I)

[0010] 其中：

[0011] 环A为杂环基；

[0012] Z选自O原子、S原子、NR^7和CR^9R^{10}；

[0013] G^1、G^2、G^3和G^4相同或不同，且各自独立地为CR^8或N原子；

[0014] R^{1a}和R^{1b}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羧基、醛基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所

述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0015] R^2各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羧基、醛基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0016] R^3选自氢原子、烷基和环烷基，其中所述的烷基和环烷基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、羧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0017] R^4选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0018] R^5选自氢原子、烷基、卤代烷基和环烷基，其中所述的烷基和环烷基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羧基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0019] R^6各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、卤素、羧基、醛基、羟基、羟烷基、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、羧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0020] R^7选自氢原子、烷基、卤代烷基、烯基、炔丙基、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、羧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0021] R^8各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、烯基、炔基、氰基、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、羧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

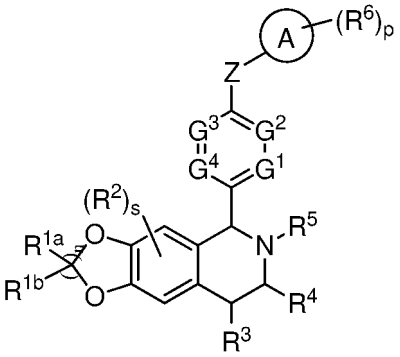
[0022] R^9和R^{10}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、羟基、羟烷基、卤代烷基、烯基、炔基、氰基、环烷基和杂环基；

[0023] n为1、2或3；

[0024] s为0、1或2；且

[0025] p为0、1、2或3。

[0026] 在本公开的一些实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，

[0027] 

(I)

[0028] 其中：

[0029] R^{1a}和R^{1b}相同或不同，且各自独立地选自H原子、氘原子、卤素、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羧基、醛基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0030] 环A为杂环基；

[0031] Z选自O原子、S原子、NR^7和CR^9R^{10}；

[0032] G^1、G^2、G^3和G^4相同或不同，且各自独立地为CR^8或N原子；

[0033] R^2各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羧基、醛基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0034] R^3选自氢原子、烷基和环烷基，其中所述的烷基和环烷基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、羧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0035] R^4选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0036] R^5选自氢原子、烷基、卤代烷基和环烷基，其中所述的烷基和环烷基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羧基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0037] R^6各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、卤素、羧基、醛基、羟基、羟烷基、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、羧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0038] R^7选自氢原子、烷基、卤代烷基、烯基、炔丙基、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、羧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0039] R^8各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、烯

基、炔基、氰基、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、羧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0040] R^9和R^{10}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、羟基、羟烷基、卤代烷基、烯基、炔基、氰基、环烷基和杂环基；

[0041] n为1、2或3；

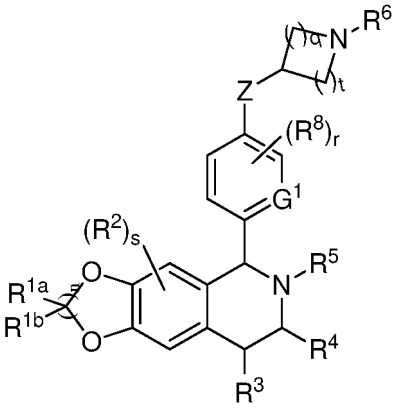
[0042] s为0、1或2；且

[0043] p为0、1、2或3。

[0044] 在本公开的一些实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中环A为3至6元杂环基，所述杂环基含有1～3个选自N原子、O原子或S原子的杂原子；优选选自氮杂环丁基、吡咯烷基和哌啶基；更优选为吡咯烷基和哌啶基。

[0045] 在本公开的另一些实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中G^1、G^2、G^3和G^4全部为CR^8，或G^1、G^2、G^3和G^4中的一个为N原子，其它为CR^8；优选G^1、G^2、G^3和G^4全部为CR^8或G^1为N，G^2、G^3和G^4为CR^8；R^8如通式(I)中所定义；优选地，R^8相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素。

[0046] 在本公开的一些实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物：

[0047] 

(II)

[0048] 其中：

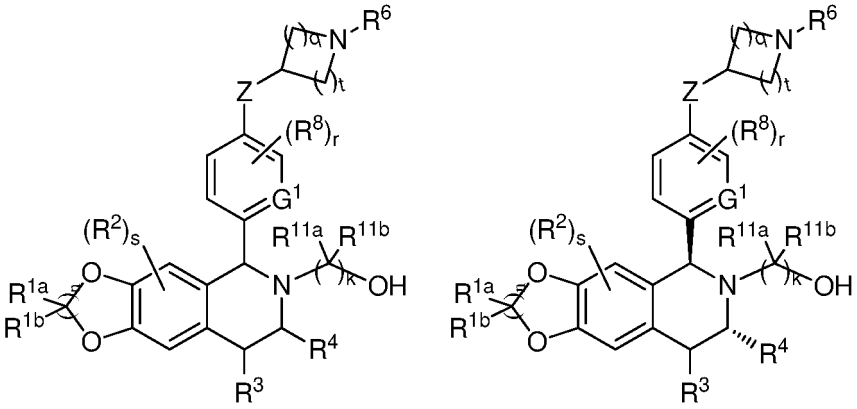
[0049] r为0、1、2或3；

[0050] q为1、2或3；

[0051] t为1或2；

[0052] Z、G^1、R^{1a}、R^{1b}、R^2～R^6、R^8、n和s如通式(I)中所定义。

[0053] 在本公开的一些实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(IIG)或通式(IIGa)所示的化合物：

[0054] 

(IIG) (IIGa)

[0055] 其中：

[0056] R^{11a}和R^{11b}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羧基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0057] k为1至6的整数；

[0058] q为1、2或3；

[0059] t为1或2；

[0060] r为0、1、2或3；

[0061] G^1、Z、R^{1a}、R^{1b}、R^2～R^4、R^6、R^8、n和s如通式(I)中所定义。

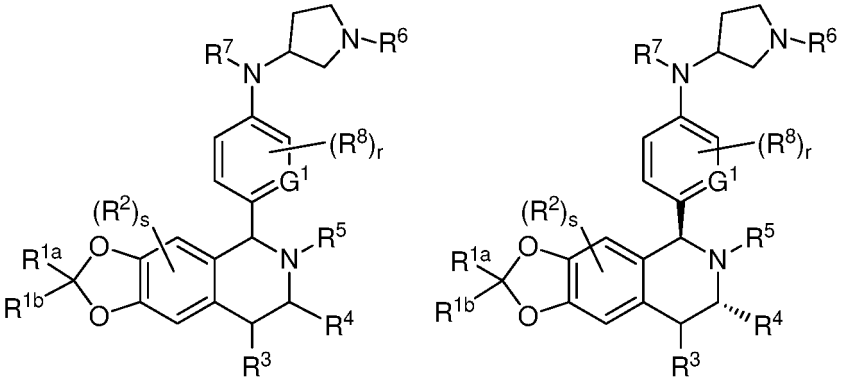
[0062] 在本公开的另一些实施方案中，一种通式(I)、通式(II)、通式(IIG)和通式(IIGa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中Z为NR^7或O原子；R^7如通式(I)中所定义。

[0063] 在本公开的另一些实施方案中，一种通式(I)、通式(II)、通式(IIG)和通式(IIGa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中Z为NR^7；R^7如通式(I)中所定义。

[0064] 在本公开的另一些实施方案中，一种通式(II)、通式(IIG)和通式(IIGa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中q为2；且t为1；或q为2，且t为2。

[0065] 在本公开的另一些实施方案中，一种通式(I)、通式(II)、通式(IIG)和通式(IIGa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中n为1。

[0066] 在本公开的一些实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(III)或通式(IIIa)所示的化合物：

[0067] 

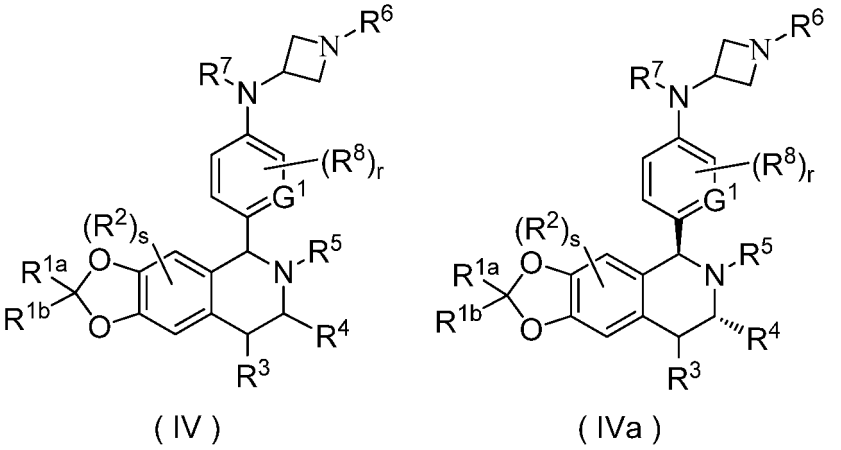
(III) (IIIa)

[0068] 其中：

[0069] r为0、1、2或3；

[0070] G^1、R^{1a}、R^{1b}、R^2～R^8和s如通式(I)中所定义。

[0071] 在本公开的一些实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(IV)或通式(IVa)所示的化合物：

[0072] 

(IV) (IVa)

[0073] 其中：

[0074] r为0、1、2或3；

[0075] G^1、R^{1a}、R^{1b}、R^2～R^8和s如通式(I)中所定义。

[0076] 在本公开的另一些实施方案中，如上所述的通式(I)、通式(II)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(III)、通式(IIIa)通式(IV)和通式(IVa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中G^1为CR^8；R^8如通式(I)中所定义。

[0077] 在本公开的另一些实施方案中，如上所述的通式(I)、通式(II)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(III)、通式(IIIa)通式(IV)和通式(IVa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中G^1为N。

[0078] 在本公开的另一些实施方案中，一种通式(I)、通式(II)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(III)、通式(IIIa)通式(IV)和通式(IVa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^7为氢原子。

[0079] 在本公开的另一些实施方案中，一种通式(I)、通式(II)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(III)、通式(IIIa)通式(IV)和通式(IVa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^{1a}和R^{1b}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、氘代烷基和卤代烷基。

[0080] 在本公开的另一些实施方案中，一种通式(I)、通式(II)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(III)、通式(IIIa)通式(IV)和通式(IVa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^{1a}和R^{1b}相同或不同，且各自独立地选自H原子、氘原子、氟原子和C_{1-6}烷基；优选R^{1a}和R^{1b}为氘原子。

[0081] 在本公开的另一些实施方案中，一种通式(I)、通式(II)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(III)、通式(IIIa)、通式(IV)和通式(IVa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^{1a}和R^{1b}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、氘代烷基和卤代烷基；优选地，R^{1a}和R^{1b}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氟原子和C_{1-6}烷基。

[0082] 在本公开的另一些实施方案中，一种通式(I)、通式(II)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(III)、通式(IIIa)、通式(IV)和通式(IVa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^{2}为氢原子。

[0083] 在本公开的另一些实施方案中，一种通式(I)、通式(II)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(III)、通式(IIIa)、通式(IV)和通式(IVa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^{3}为氢原子。

[0084] 在本公开的另一些实施方案中，一种通式(I)、通式(II)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(III)、通式(IIIa)、通式(IV)和通式(IVa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^{4}为氢原子或烷基；优选为C_{1-6}烷基；更优选为甲基。

[0085] 在本公开的另一些实施方案中，一种通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IIIa)、通式(IV)和通式(IVa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^{5}为烷基，所述的烷基任选进一步被选自卤素、氨基、氰基、羟基、烷氧基、羧基和环烷基中的一个或多个取代基所取代；优选地，R^{5}为烷基，所述的烷基任选被选自卤素和羟基中的一个或多个取代基所取代；更优选为-CH_2-CF_3、-CH_2-CHF_2、-CH_2-CF_2-CH_2OH、-CH_2-CF_2-CH_3或-CH_2-$CF(CH_3)_2$；最优选为-CH_2-CF_3或-CH_2-CF_2-CH_2OH。

[0086] 在本公开的另一些实施方案中，一种通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IIIa)、通式(IV)和通式(IVa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^{5}为烷基或卤代烷基，所述的烷基任选进一步被选自卤素、氨基、氰基、羟基、烷氧基、羧基和环烷基中的一个或多个取代基所取代；优选为烷基或卤代烷基；更优选为-CH_2-CF_3、-CH_2-CHF_2、-CH_2-CF_2-CH_3或-CH_2-$CF(CH_3)_2$；最优选为-CH_2-CF_3。

[0087] 在本公开的另一些实施方案中，一种通式(I)、通式(II)、通式(IIG)、通式(IIGa)、

通式(III)、通式(IIIa)、通式(IV)和通式(IVa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^6为氢原子或卤代烷基。

[0088] 在本公开的另一些实施方案中，一种通式(I)、通式(II)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(III)、通式(IIIa)、通式(IV)和通式(IVa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^6为卤代烷基；优选为卤代C_{1-6}烷基；更优选为$-CH_2-CH_2-CH_2F$、$-CH_2-CH_2-CF_3$或$-CH_2-CH_2-CH_2-CF_3$；更优选为$-CH_2-CH_2-CH_2F$。

[0089] 在本公开的另一些实施方案中，一种通式(I)、通式(II)、通式(IIG)、通式(IIGa)、通式(III)、通式(IIIa)、通式(IV)和通式(IVa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中R^8相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基和氰基；优选为氢原子或卤素。

[0090] 在本公开的另一些实施方案中，一种通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中：G^1为CR^8或N原子，优选为N原子；Z为NR^7或O原子；R^{1a}和R^{1b}相同或不同，且各自独立地选自H原子或氘原子；R^2为氢原子；R^3为氢原子；R^4为甲基；R^5为C_{1-6}烷基，所述的C_{1-6}烷基任选被选自卤素和羟基中的一个或多个取代基所取代；R^6为卤代C_{1-6}烷基；R^7为氢原子；R^8相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素；r为0、1或2；n为1；q为1或2；且

[0091] t为1。

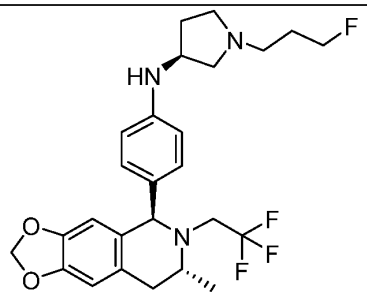
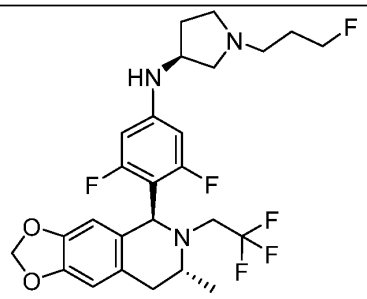
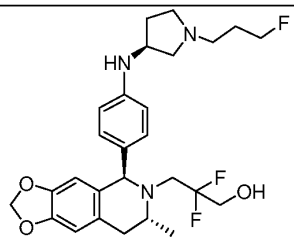
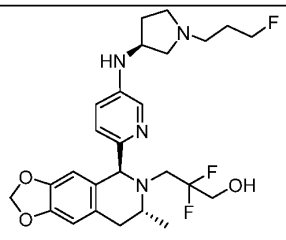
[0092] 在本公开的另一些实施方案中，一种通式(III)、通式(IIIa)、通式(IV)和通式(IVa)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其中：G^1为CR^8或N原子，优选为N原子；R^{1a}和R^{1b}相同或不同，且各自独立地选自H原子或氘原子；R^2为氢原子；R^3为氢原子；R^4为甲基；R^5为C_{1-6}烷基，所述的C_{1-6}烷基任选被选自卤素和羟基中的一个或多个取代基所取代；R^6为卤代C_{1-6}烷基；R^7为氢原子；R^8相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素；且r为0、1或2。

[0093] 本公开的典型化合物包括但不限于：

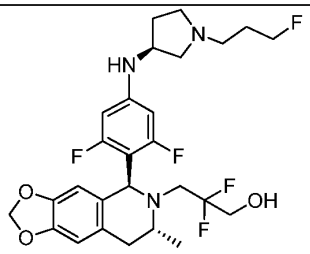
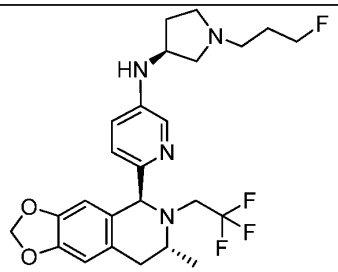
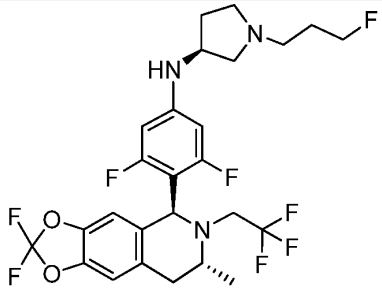
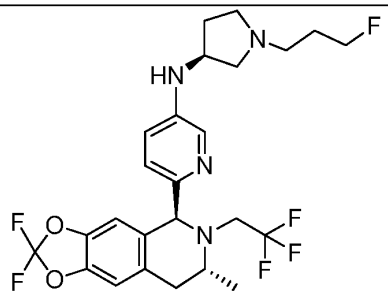
[0094]

实施例编号	化合物结构与命名

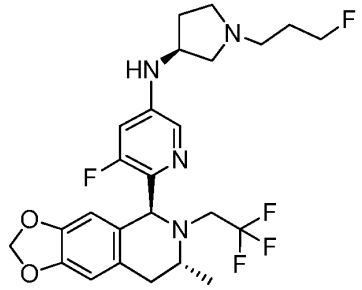
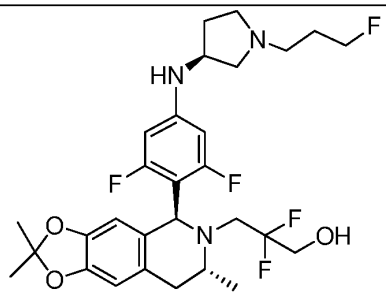
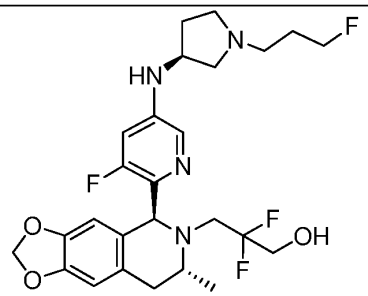
[0095]

1	 1
	(*S*)-1-(3-氟丙基)-*N*-(4-((5*R*,7*R*)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)苯基)吡咯烷-3-胺 **1**
2	 2
	(*S*)-*N*-(3,5-二氟-4-((5*S*,7*R*)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3] 二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)苯基)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-胺 **2**
3	 3
	2,2-二氟-3-((5*R*,7*R*)-5-(4-(((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基)苯基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-6(5*H*)-基)丙-1-醇 **3**
4	 4
	2,2-二氟-3-((5*S*,7*R*)-5-(5-(((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-6(5*H*)-基)丙-1-醇 **4**

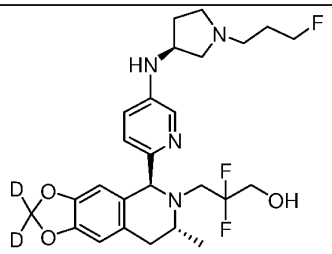
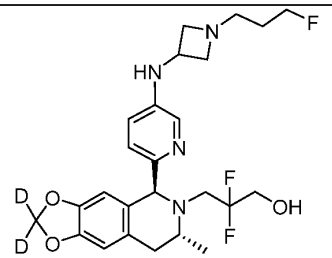
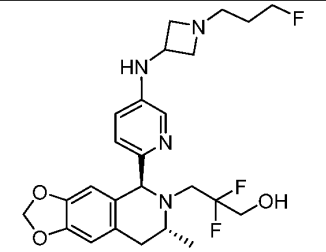
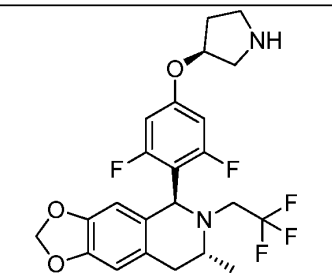
[0096]

5	 5
	3-((5*S*,7*R*)-5-(2,6-二氟-4-(((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基)苯基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-6(5*H*)-基)-2,2-二氟丙-1-醇 **5**
6	 6
	N-((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)-6-((5*S*,7*R*)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)吡啶-3-胺 **6**
7	 7
	(*S*)-*N*-(4-((5*S*,7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)-3,5-二氟苯基)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-胺 **7**
8	 8
	6-((5*S*,7*R*)-2,2-二氟-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环

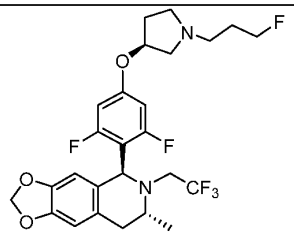
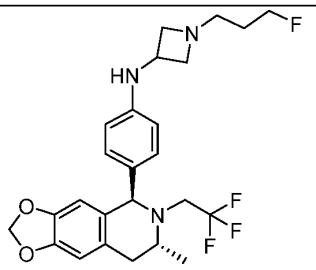
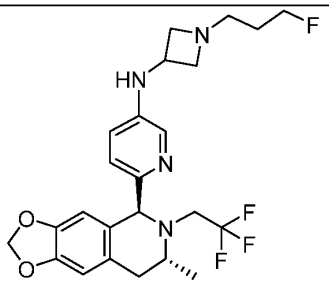
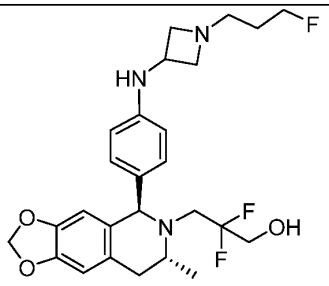
[0097]

	并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)-*N*-((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)吡啶-3-胺 **8**
9	 9
	5-氟-*N*-((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)-6-((5*S*,7*R*)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)吡啶-3-胺 **9**
10	 10
	3-((5*S*,7*R*)-5-(2,6-二氟-4-(((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基)苯基)-2,2,7-三甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-6(5*H*)-基)-2,2-二氟丙-1-醇 **10**
11	 11
	2,2-二氟-3-((5*S*,7*R*)-5-(3-氟-5-(((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-6(5*H*)-基)丙-1-醇 **11**

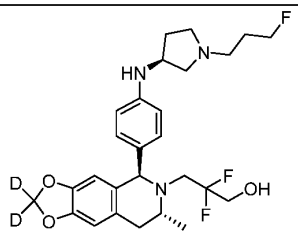
[0098]

12	 12
	2,2-二氟-3-((5*S*,7*R*)-5-(5-(((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-6(5*H*)-基-2,2-d_2)丙-1-醇 **12**
13	 13
	2,2-二氟-3-((5*S*,7*R*)-5-(5-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-6(5*H*)-基-2,2-d_2)丙-1-醇 **13**
14	 14
	2,2-二氟-3-((5*S*,7*R*)-5-(5-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-6(5*H*)-基)丙-1-醇 **14**
15e	 15e
	(5*S*,7*R*)-5-(2,6-二氟-4-(((*S*)-吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉 **15e**

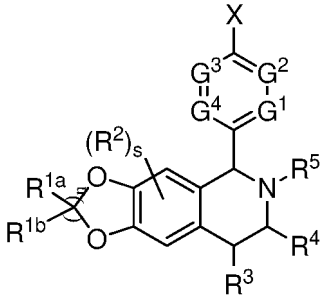
[0099]

15	 15
	(5*S*,7*R*)-5-(2,6-二氟-4-(((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉 **15**
16	 16
	1-(3-氟丙基)-*N*-(4-((5*R*,7*R*)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)苯基)氮杂环丁-3-胺 **16**
17	 17
	N-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)-6-((5*S*,7*R*)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)吡啶-3-胺 **17**
18	 18
	2,2-二氟-3-((5*R*,7*R*)-5-(4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-6(5*H*)-基)丙-1-醇 **18**

[0100]

19	 19
	2,2-二氟-3-((5*R*,7*R*)-5-(4-(((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基)苯基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-6(5*H*)-基-2,2-d_2)丙-1-醇 **19**

[0101] 本公开的另一方面，提供一种通式(IA)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

[0102] 

(IA)

[0103] 其中：

[0104] X为B_r；

[0105] G^1、G^2、G^3和G^4相同或不同，且各自独立地为CR^8或N原子；

[0106] R^{1a}和R^{1b}各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羧基、醛基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0107] R^2各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羧基、醛基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0108] R^3选自氢原子、烷基和环烷基，其中所述的烷基和环烷基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、羧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0109] R^4选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0110] R^5选自烷基、卤代烷基和环烷基，其中所述的烷基和环烷基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羧基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

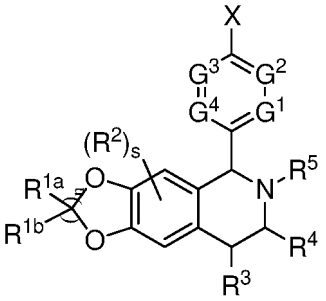
[0111] R^8各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、烯

基、炔基、氰基、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、羧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0112] n为1、2或3；且

[0113] s为0、1或2。通式(IA)化合物为制备通式(I)化合物的中间体。

[0114] 本公开的另一方面，提供一种通式(IA)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

[0115] 

(IA)

[0116] 其中：

[0117] R^{1a}和R^{1b}相同或不同，且各自独立地选自H原子、氘原子、卤素、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羧基、醛基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0118] X为Br；

[0119] G^1、G^2、G^3和G^4相同或不同，且各自独立地为CR^8或N原子；

[0120] R^2各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羧基、醛基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0121] R^3选自氢原子、烷基和环烷基，其中所述的烷基和环烷基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、羧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0122] R^4选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

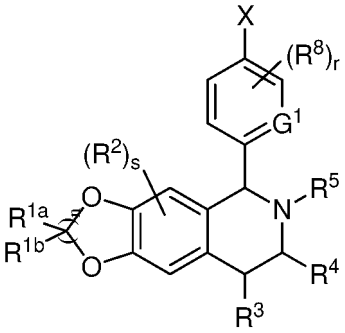
[0123] R^5选自烷基、卤代烷基和环烷基，其中所述的烷基和环烷基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羧基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0124] R^8各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、烯基、炔基、氰基、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、羧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0125] n为1、2或3;且

[0126] s为0、1或2。通式(IA)化合物为制备通式(I)化合物的中间体。

[0127] 本公开的另一方面,提供一种通式(IA)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,其为通式(IIA)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

[0128] 

(IIA)

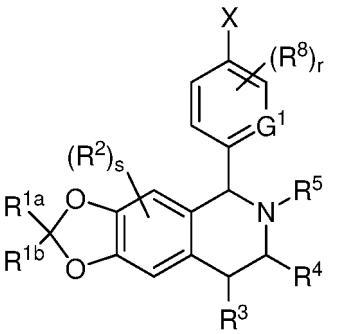
[0129] 其中:

[0130] X为Br;

[0131] r为0、1、2或3;

[0132] G^1、R^{1a}、R^{1b}、R^2～R^5、R^8、n和s如通式(IA)中所定义。通式(IIA)化合物为制备通式(II)化合物的中间体。

[0133] 本公开的另一方面,提供一种通式(IA)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,其为通式(IIIA)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

[0134] 

(IIIA)

[0135] 其中:

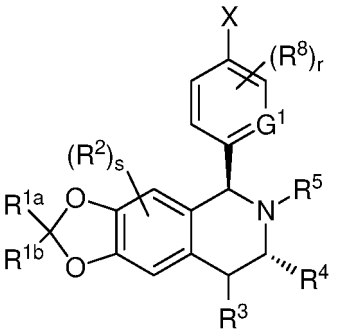
[0136] X为Br;

[0137] r为0、1、2或3;

[0138] G^1、R^{1a}、R^{1b}、R^2～R^5、R^8和s如通式(IA)中所定义。通式(IIIA)化合物为制备通式(III)化合物的中间体。

[0139] 本公开的另一方面,提供一种通式(IA)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,其为通式(IIIaA)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、

或其混合物形式或其可药用的盐，

[0140] 

(IIIaA)

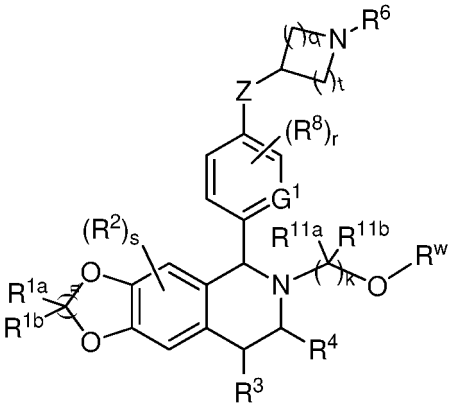
[0141] 其中：

[0142] X为Br；

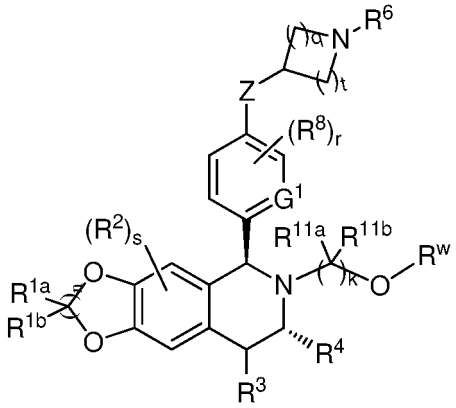
[0143] r为0、1、2或3；

[0144] G^1、R^{1a}、R^{1b}、R^2～R^5、R^8和s如通式(IA)中所定义。通式(IIIaA)化合物为制备通式(IIIa)化合物的中间体。

[0145] 本公开的另一方面，提供一种通式(IA)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其为通式(IIGA)或通式(IIGaA)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

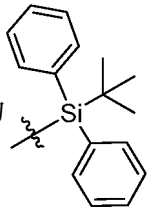
[0146] 

(IIGA)



(IIGaA)

[0147] 其中：

[0148] R^w为羟基保护基，优选为 ；

[0149] Z选自O原子、S原子、NR^7和CR^9R^{10}；

[0150] G^1为CR^8或N原子；

[0151] R^{1a}和R^{1b}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羧基、醛基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、

羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0152] R^2各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羧基、醛基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0153] R^3选自氢原子、烷基和环烷基，其中所述的烷基和环烷基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、羧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0154] R^4选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0155] R^6选自氢原子、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、卤素、羧基、羧酸酯基、醛基、羟基、羟烷基、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、羧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0156] R^7选自氢原子、烷基、卤代烷基、烯基、炔丙基、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、羧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0157] R^8各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、烯基、炔基、氰基、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、羧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0158] R^9和R^{10}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、羟基、羟烷基、卤代烷基、烯基、炔基、氰基、环烷基和杂环基；

[0159] R^{11a}和R^{11b}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羧基、醛基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0160] k为1至6的整数；

[0161] q为1、2或3；

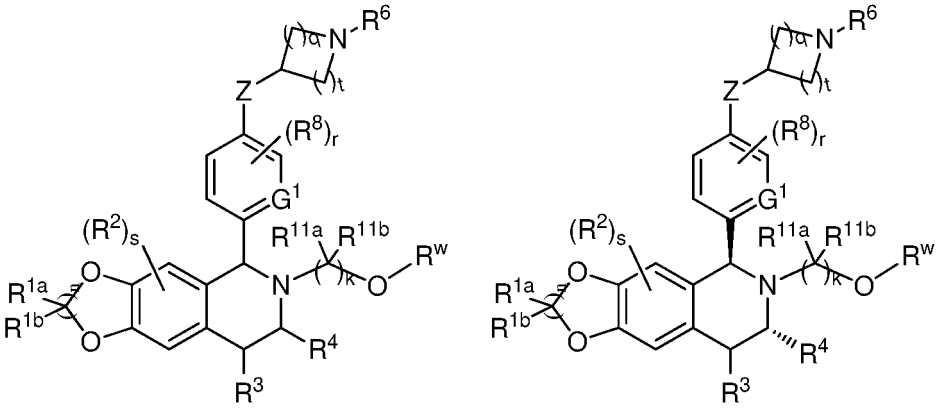
[0162] t为1或2；

[0163] n为1、2或3；

[0164] r为0、1、2或3；且

[0165] s为0、1或2。

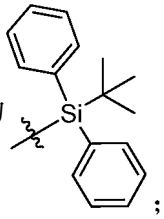
[0166] 本公开的另一方面，提供一种通式(IA)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其为通式(IIGA)或通式(IIGaA)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

[0167] 

(IIGA) (IIGaA)

[0168] 其中：

[0169] R^{1a}和R^{1b}相同或不同，且各自独立地选自H原子、氘原子、卤素、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、羧基、醛基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0170] R^{w}为羟基保护基，优选为 ；

[0171] Z选自O原子、S原子、NR^{7}和$CR^{9}R^{10}$；

[0172] G^{1}为CR^{8}或N原子；

[0173] R^{2}各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羧基、醛基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0174] R^{3}选自氢原子、烷基和环烷基，其中所述的烷基和环烷基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、羧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0175] R^{4}选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0176] R^{6}选自氢原子、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、卤素、羧基、羧酸酯基、醛基、羟基、羟烷基、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、羧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0177] R^{7}选自氢原子、烷基、卤代烷基、烯基、炔丙基、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、羧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0178] R^8各自相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、烯基、炔基、氰基、环烷基和杂环基，其中所述的烷基、环烷基和杂环基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、羧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或更多个取代基所取代；

[0179] R^9和R^{10}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、羟基、羟烷基、卤代烷基、烯基、炔基、氰基、环烷基和杂环基；

[0180] R^{11a}和R^{11b}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、氰基、氨基、硝基、羧基、醛基、羟基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0181] k为1至6的整数；

[0182] q为1、2或3；

[0183] t为1或2；

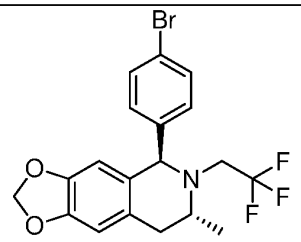
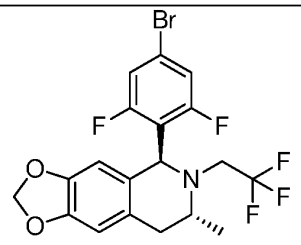
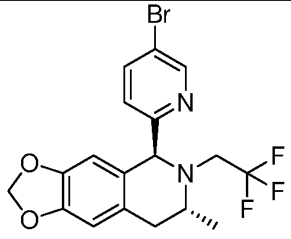
[0184] n为1、2或3；

[0185] r为0、1、2或3；且

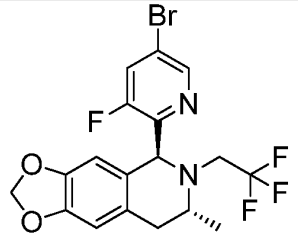
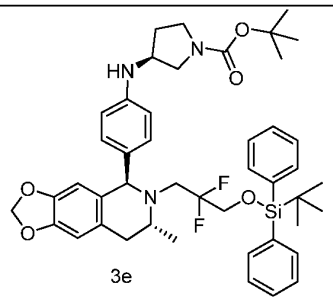
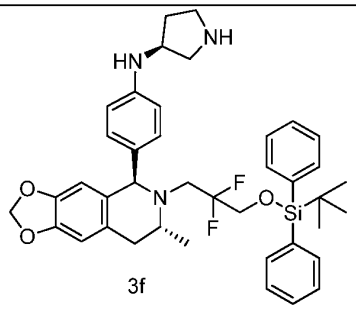
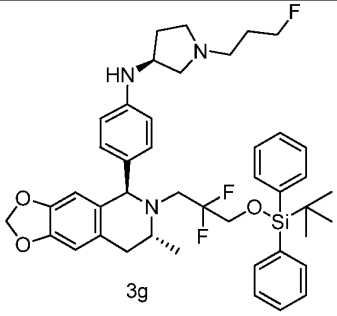
[0186] s为0、1或2。

[0187] 本公开的典型中间体化合物包括但不限于：

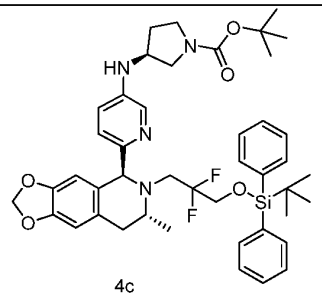
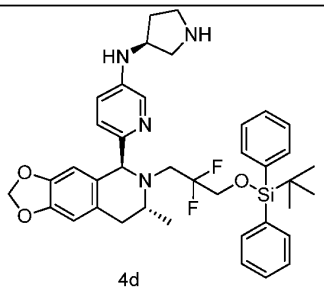
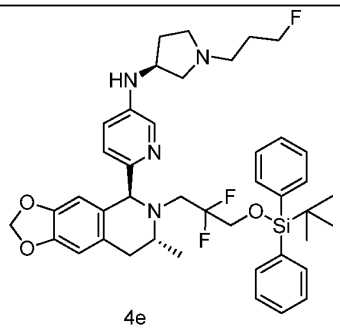
[0188]

实施例编号	化合物结构与命名
1h	 1h
	(5*R*,7*R*)-5-(4-溴苯基)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉 **1h**
2b	 2b
	(5*S*,7*R*)-5-(4-溴-2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉 **2b**
6b	 6b
	(5*S*,7*R*)-5-(5-溴吡啶-2-基)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]

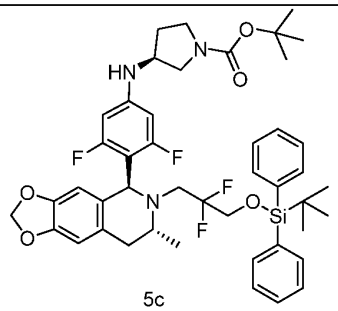
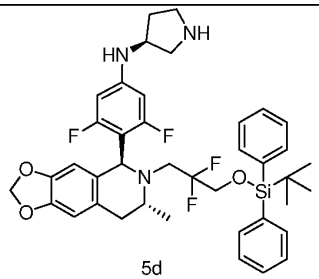
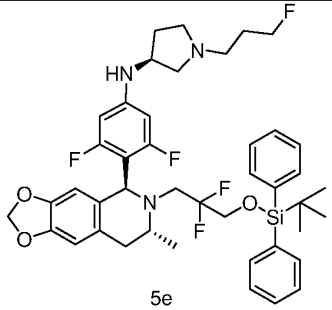
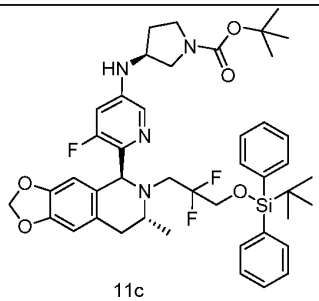
[0189]

	二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉 **6b**
9b	 9b
	(5*S*,7*R*)-5-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉 **9b**
3e	 3e
	(*S*)-3-((4-((5*R*,7*R*)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)苯基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **3e**
3f	 3f
	(*S*)-*N*-(4-((5*R*,7*R*)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)苯基)吡咯烷-3-胺 **3f**
3g	 3g
	(*S*)-*N*-(4-((5*R*,7*R*)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲

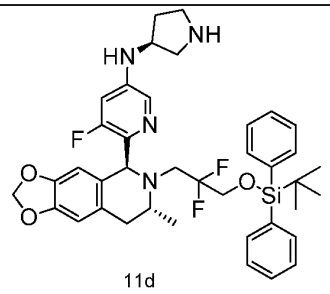
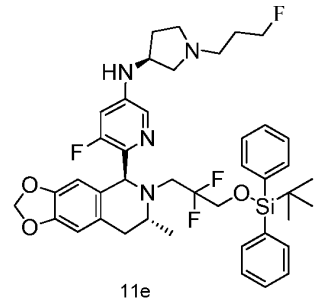
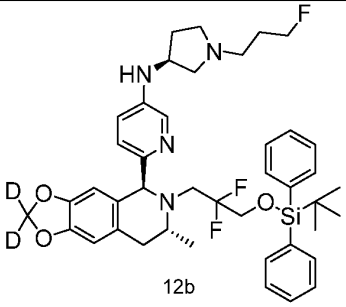
[0190]

	基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)苯基)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-胺 **3g**
4c	 4c
	(*S*)-3-((6-((5*S*,7*R*)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)吡啶-3-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **4c**
4d	 4d
	6-((5*S*,7*R*)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)-*N*-((*S*)-吡咯烷-3-基)吡啶-3-胺 **4d**
4e	 4e
	6-((5*S*,7*R*)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)-*N*-((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)吡啶-3-胺 **4e**

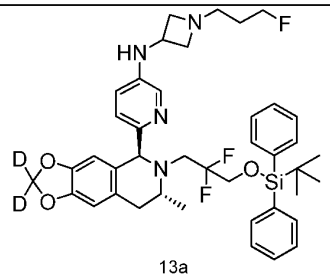
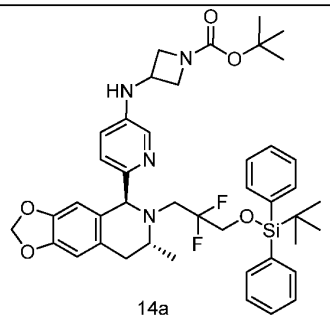
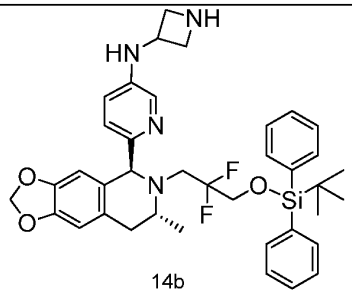
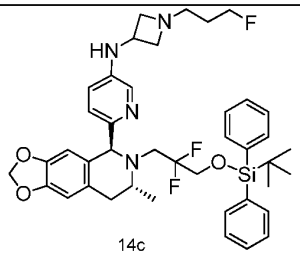
[0191]

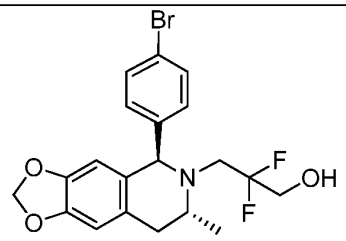
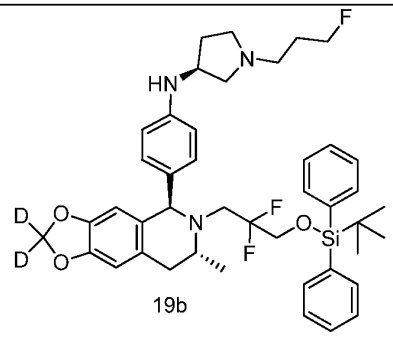
5c	 5c
	(*S*)-3-((4-((5*S*,7*R*)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)-3,5-二氟苯基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯
5d	 5d
	(*S*)-*N*-(4-((5*S*,7*R*)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)-3,5-二氟苯基)吡咯烷-3-胺
5e	 5e
	(*S*)-*N*-(4-((5*S*,7*R*)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)-3,5-二氟苯基)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-胺
11c	 11c
	(*S*)-3-((6-((5*S*,7*R*)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲

[0192]

	基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)-5-氟吡啶-3-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **11c**
11d	 11d
	6-((5*S*,7*R*)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)-5-氟-*N*-((*S*)-吡咯烷-3-基)吡啶-3-胺 **11d**
11e	 11e
	6-((5*S*,7*R*)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)-5-氟-*N*-((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)吡啶-3-胺 **11e**
12b	 12b
	6-((5*S*,7*R*)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基-2,2-d_2)-*N*-((*S*)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)吡啶-3-胺 **12b**

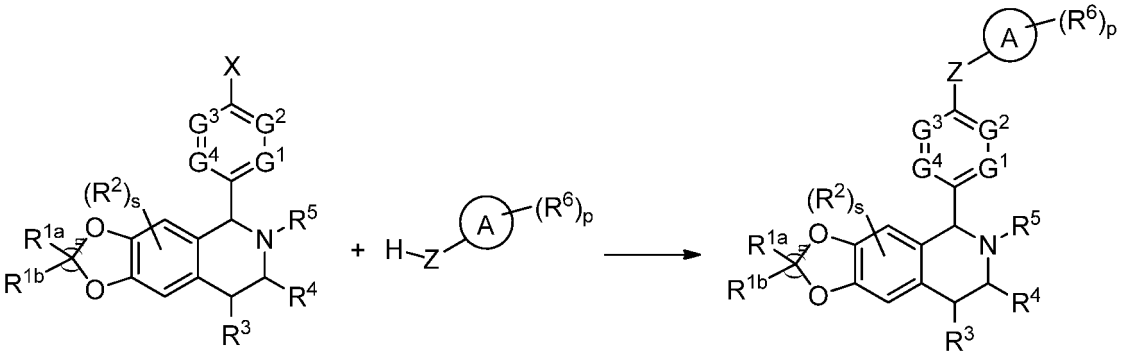
[0193]

13a	 13a
	6-((5*S*,7*R*)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基-2,2-d_2)-*N*-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)吡啶-3-胺 **13a**
14a	 14a
	3-((6-((5*S*,7*R*)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)吡啶-3-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 **14a**
14b	 14b
	N-(氮杂环丁-3-基)-6-((5*S*,7*R*)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)吡啶-3-胺 **14b**
14c	 14c
	6-((5*S*,7*R*)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基)-*N*-(1-(3-氟丙基)氮

	杂环丁-3-基)吡啶-3-胺 **14c**
18a	 18a
	3-((5*R*,7*R*)-5-(4-溴苯基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-6(5*H*)-基)-2,2-二氟丙-1-醇 **18a**
19b	 19b
	(*S*)-*N*-(4-((5*R*,7*R*)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*g*]异喹啉-5-基-2,2-d_2)苯基)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-胺 **19b**

[0194]

[0195] 本公开的另一方面，提供一种制备通式(I)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法，该方法包括如下步骤：

[0196] 
(IA) (IB) (I)

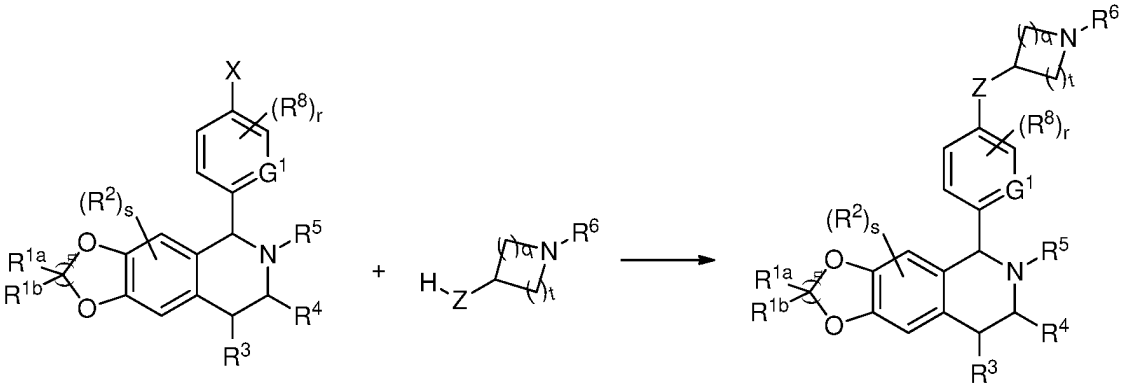
[0197] 通式(IA)化合物和通式(IB)化合物发生偶联反应得到通式(I)化合物；

[0198] 其中：

[0199] X为Br；

[0200] 环A、Z、G^1、G^2、G^3、G^4、R^{1a}、R^{1b}、R^2～R^6、p、n和s如通式(I)化合物所定义。

[0201] 本公开的另一方面，提供一种制备通式(II)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法，该方法包括如下步骤：

[0202] 

(IIA) (IIB) (II)

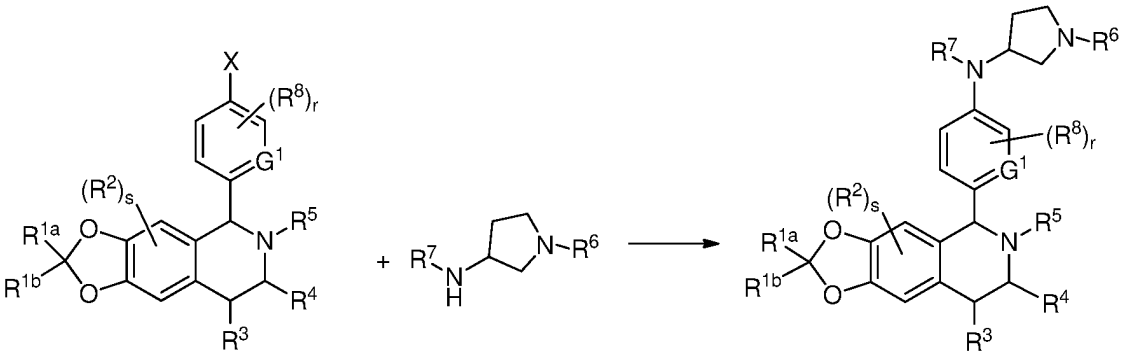
[0203] 通式(IIA)化合物和通式(IIB)化合物发生偶联反应得到通式(II)化合物；

[0204] 其中：

[0205] X为Br；

[0206] G^1、Z、R^{1a}、R^{1b}、R^2～R^6、R^8、r、q、t、n和s如通式(II)化合物所定义。

[0207] 本公开的另一方面，提供一种制备通式(III)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法，该方法包括如下步骤：

[0208] 

(IIIA) (IIIB) (III)

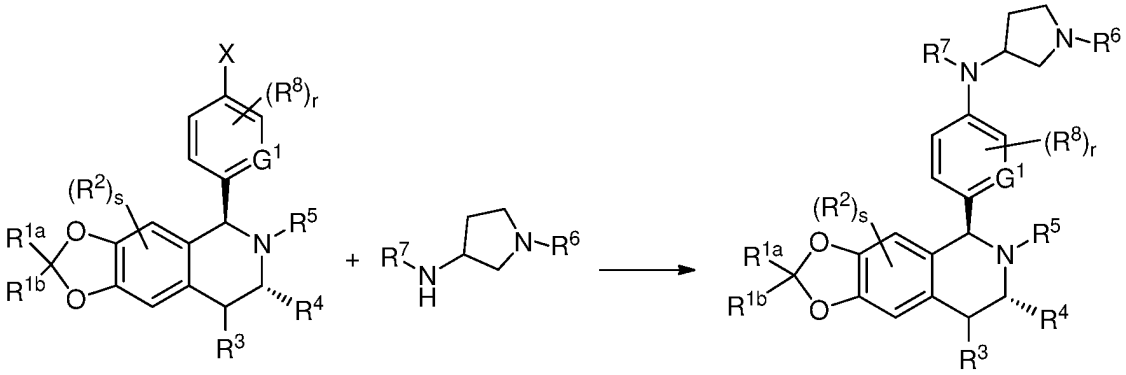
[0209] 通式(IIIA)化合物和通式(IIIB)化合物发生偶联反应得到通式(III)化合物；

[0210] 其中：

[0211] X为Br；

[0212] G^1、R^{1a}、R^{1b}、R^2～R^8、r和s如通式(III)化合物所定义。

[0213] 本公开的另一方面，提供一种制备通式(IIIa)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法，该方法包括如下步骤：

[0214] 

(IIIaA) (IIIB) (IIIa)

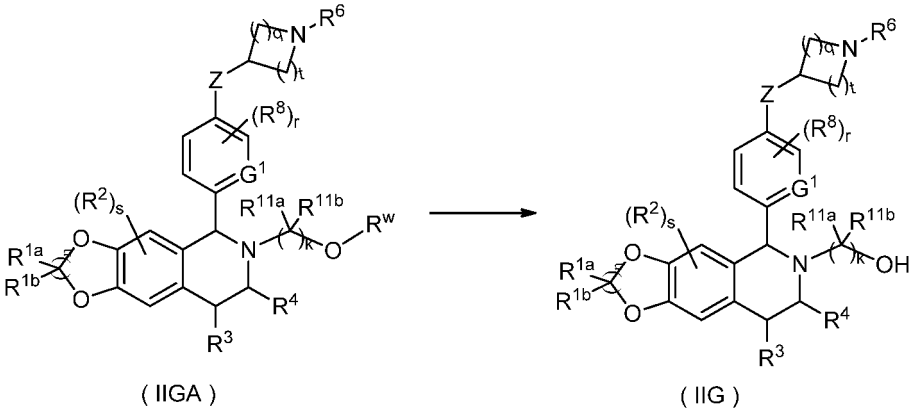
[0215] 通式(IIIaA)化合物和通式(IIIB)化合物发生偶联反应得到通式(IIIa)化合物；

[0216] 其中：

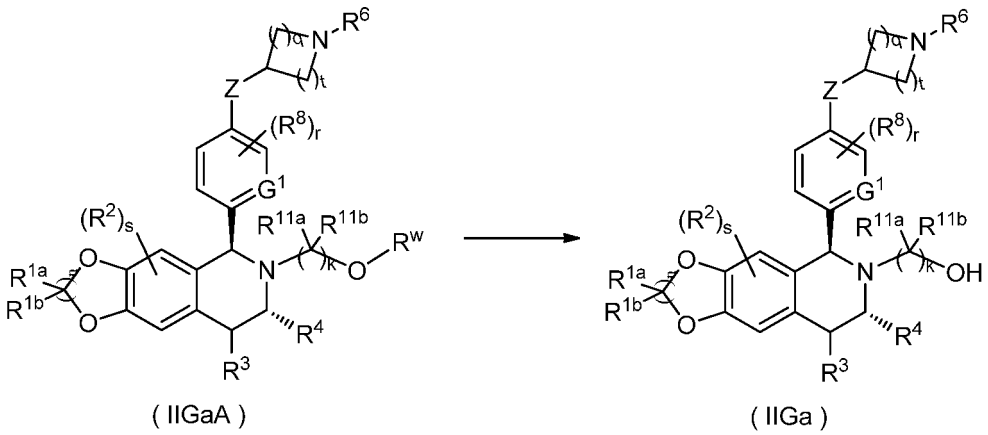
[0217] X为Br；

[0218] G^1、R^{1a}、R^{1b}、R^2～R^8、r和s如通式(IIIa)化合物所定义。

[0219] 本公开的另一方面，提供一种制备通式(IIG)或通式(IIGa)化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法，该方法包括如下步骤：



(IIGA) (IIG)

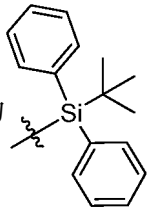
[0220] 

(IIGaA) (IIGa)

[0221] 通式(IIGA)化合物脱去羟基保护基得到通式(IIG)化合物；

[0222] 通式(IIGaA)化合物脱去羟基保护基得到通式(IIGa)化合物；

[0223] 其中：

[0224] R^w为羟基保护基，优选为 ；

[0225] Z、G^1、R^{1a}、R^{1b}、R^2～R^4、R^6、R^8、R^{11a}、R^{11b}、q、t、k、r、n和s如通式(IIG)化合物所定义。

[0226] 本公开的另一方面涉及一种药物组合物，其含有治疗有效量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。本公开还涉及一种制备上述药物组合物的方法，其包括将各通式所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂相混合。

[0227] 本公开另一方面涉及一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、或其可药用盐、或保护其的药物组合物在制备雌激素受体调节剂中的用途；优选为在制备雌激素受体下调剂(SERD)中的用途。

[0228] 本公开另一方面涉及一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、或其可药用盐、或包含其的药物组合物在制备预防和/或治疗癌症的药物中的用途，其中所述的癌症优选选自乳腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌、皮肤癌、前列腺癌、卵巢癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、血友病和自血病；优选选自乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌和子宫癌；更优选乳腺癌。

[0229] 本公开另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐、或包含其的药物组合物，在制备预防和/或治疗雌激素受体介导的或依赖性的疾病或病症的药物中的用途。其中所述雌激素受体介导的或依赖性的疾病或病症优选选自癌症、中枢神经系统缺陷、心血管系统缺陷、血液系统缺陷、免疫及炎症疾病、易感性感染、代谢缺陷、神经缺陷、精神缺陷和生殖缺陷。其中所述的癌症优选选自乳腺癌、子宫内膜癌、子宫癌、宫颈癌、皮肤癌、前列腺癌、卵巢癌、输卵管肿瘤、血友病和自血病；更优选选自乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌和子宫癌；最优选乳腺癌；所述中枢神经系统(CNS)缺陷可以为酒精中毒或偏头痛；所述心血管系统缺陷可以为主动脉瘤、心肌梗死易感性、主动脉瓣硬化、心血管疾病、冠状动脉疾病、高血压；所述血液系统缺陷可以为深静脉血栓形成；所述免疫及炎症疾病可以为格雷夫斯病、关节炎、多发性硬化、肝硬化；所述感染易感性可以为乙型肝炎、慢性肝病；所述代谢缺陷可以为胆汁淤积、尿道下裂、肥胖症、骨关节炎、骨质减少、骨质疏松症；所述神经缺陷可以为阿尔茨海默病、帕金森病、偏头痛、眩晕；所述精神缺陷可以为神经性厌食、注意力缺陷伴多动障碍(ADHD)、痴呆、严重抑郁障碍、精神病；和所述生殖缺陷可以为月经初潮年龄、子宫内膜异位症、不育症等。

[0230] 本公开另一方面涉及一种治疗癌症的方法，该方法包括向需要其的患者施用治疗有效剂量的本公开的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐、或包含其的药物组合物。该方法表现出突出的疗效和较少的副作用。其中所述的癌症优选选自乳腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌、皮

肤癌、前列腺癌、卵巢癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、血友病和自血病;优选选自乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌和子宫癌;更优选乳腺癌。

[0231] 本公开另一方面涉及一种治疗雌激素受体介导的或依赖性的疾病或病症的方法,该方法包括向需要其的患者施用治疗有效剂量的本公开的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐、或包含其的药物组合物。该方法表现出突出的疗效和较少的副作用。其中所述雌激素受体介导的或依赖性的疾病或病症优选选自癌症、中枢神经系统缺陷、心血管系统缺陷、血液系统缺陷、免疫及炎症疾病、易感性感染、代谢缺陷、神经缺陷、精神缺陷和生殖缺陷。其中所述的癌症优选选自乳腺癌、子宫内膜癌、子宫癌、宫颈癌、皮肤癌、前列腺癌、卵巢癌、输卵管肿瘤、血友病和自血病;更优选选自乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌和子宫癌;最优选乳腺癌;所述中枢神经系统(CNS)缺陷可以为酒精中毒或偏头痛;所述心血管系统缺陷可以为主动脉瘤、心肌梗死易感性、主动脉瓣硬化、心血管疾病、冠状动脉疾病、高血压;所述血液系统缺陷可以为深静脉血栓形成;所述免疫及炎症疾病可以为格雷夫斯病、关节炎、多发性硬化、肝硬化;所述感染易感性可以为乙型肝炎、慢性肝病;所述代谢缺陷可以为胆汁淤积、尿道下裂、肥胖症、骨关节炎、骨质减少、骨质疏松症;所述神经缺陷可以为阿尔茨海默病、帕金森病、偏头痛、眩晕;所述精神缺陷可以为神经性厌食、注意力缺陷伴多动障碍(ADHD)、痴呆、严重抑郁障碍、精神病;和所述生殖缺陷可以为月经初潮年龄、子宫内膜异位症、不育症等。

[0232] 本公开另一方面涉及一种本公开的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐、或包含其的药物组合物,其作为药物。

[0233] 本公开另一方面涉及一种本公开的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐、或包含其的药物组合物,其作为治疗癌症的药物。其中所述的癌症可以选自乳腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌、皮肤癌、前列腺癌、卵巢癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、血友病和自血病;优选乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌或子宫癌;更优选乳腺癌。

[0234] 本公开另一方面涉及一种本公开的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐、或包含其的药物组合物,其作为治疗雌激素受体介导的或依赖性的疾病或病症的药物。其中所述雌激素受体介导的或依赖性的疾病或病症优选选自癌症、中枢神经系统缺陷、心血管系统缺陷、血液系统缺陷、免疫及炎症疾病、易感性感染、代谢缺陷、神经缺陷、精神缺陷和生殖缺陷。其中所述的癌症优选选自乳腺癌、子宫内膜癌、子宫癌、宫颈癌、皮肤癌、前列腺癌、卵巢癌、输卵管肿瘤、血友病和自血病;更优选选自乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌和子宫癌;最优选乳腺癌;所述中枢神经系统(CNS)缺陷可以为酒精中毒或偏头痛;所述心血管系统缺陷可以为主动脉瘤、心肌梗死易感性、主动脉瓣硬化、心血管疾病、冠状动脉疾病、高血压;所述血液系统缺陷可以为深静脉血栓形成;所述免疫及炎症疾病可以为格雷夫斯病、关节炎、多发性硬化、肝硬化;所述感染易感性可以为乙型肝炎、慢性肝病;所述代谢缺陷可以为胆汁淤积、尿道下裂、肥胖症、骨关节炎、骨质减少、骨质疏松症;所述神经缺陷可以为阿尔茨海默病、帕金森病、偏头痛、眩晕;所述精神缺陷可以为神经性厌食、注意力缺陷伴多动障

碍(ADHD)、痴呆、严重抑郁障碍、精神病;和所述生殖缺陷可以为月经初潮年龄、子宫内膜异位症、不育症等。

[0235] 可将活性化合物制成适合于通过任何适当途径给药的形式,活性化合物优选是以单位剂量的方式,或者是以患者可以以单剂自我给药的方式。本公开化合物或组合物的单位剂量的表达方式可以是片剂、胶囊、扁囊剂、瓶装药水、药粉、颗粒剂、锭剂、栓剂、再生药粉或液体制剂。

[0236] 本公开治疗方法中所用化合物或组合物的剂量通常将随疾病的严重性、患者的体重和化合物的相对功效而改变。不过,作为一般性指导,合适的单位剂量可以是0.1～1000mg。

[0237] 本公开的药物组合物除活性化合物外,可含有一种或多种辅料,所述辅料选自以下成分:填充剂(稀释剂)、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药方法的不同,组合物可含有0.1至99重量%的活性化合物。

[0238] 含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式,例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊,或糖浆剂或酏剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物,此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分:甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂,以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。

[0239] 水悬浮液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂例如尼泊金乙酯或尼泊金正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

[0240] 油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油中配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂,以提供可口的制剂。

[0241] 通过加入水可使适用于制备水混悬液的可分散粉末和颗粒提供活性成分和用于混合的分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂。适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂可说明上述的例子。也可加入其他赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸保存这些组合物。

[0242] 本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。

[0243] 药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳。例如将活性成分溶于大豆油和卵磷脂的混合物中。然后将油溶液加入水和甘油的混合物中处理形成微乳。可通过局部大量注射,将注射液或微乳注入患者的血流中。或者,最好按可保持本公开化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度,可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是Deltec CADD-PLUS.TM.5400型静脉注射泵。

[0244] 药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术,用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。此外,可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。

[0245] 可按用于直肠给药的栓剂形式给予本公开化合物。可通过将药物与在普通温度下

为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。此类物质包括可可脂、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物。

[0246] 如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、通式化合物(I)的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

[0247] 发明的详细说明

[0248] 除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

[0249] 术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团，优选含有1至12个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个)碳原子的烷基，更优选含有1至6个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有1至6个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代。

[0250] 术语“烯基”指分子中具有至少一个碳碳双键的烷基化合物，其中烷基的定义如上所述。其为包含2至20个碳原子的直链或支链基团，优选含有2至12个(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个)碳原子，更优选为含有2至6个碳原子。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

[0251] 术语“炔基”指分子中具有至少一个碳碳三键的烷基化合物，其中烷基的定义如上所述。其为包含2至20个碳原子的直链或支链基团，优选含有2至12个(例如2、3、4、5、6、7、8、

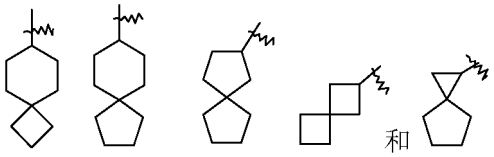
9、10、11和12个)碳原子,更优选为含有2至6个碳原子。炔基的非限制性实例包括但不限于-C≡CH、-CH_2C≡CH、-CH_2C≡CCH_3、-C≡CCH_2CH_3、-CH_2C≡CCH_2CH_3、-C≡$CCH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_2$C≡CH、-$C(CH_3)_2$C≡CCH_3等。炔基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

[0252] 术语"亚烷基"指饱和的直链或支链脂肪族烃基,其具有2个从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基,其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团,优选含有1至12个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个)碳原子,更优选含有1至6个碳原子的亚烷基。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基(-CH_2-)、1,1-亚乙基(-$CH(CH_3)$-)、1,2-亚乙基(-CH_2CH_2)-、1,1-亚丙基(-$CH(CH_2CH_3)$-)、1,2-亚丙基(-$CH_2CH(CH_3)$-)、1,3-亚丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、1,4-亚丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)等。亚烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,所述取代基优选独立地任选选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代。

[0253] 术语"烷氧基"指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基),其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括:甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

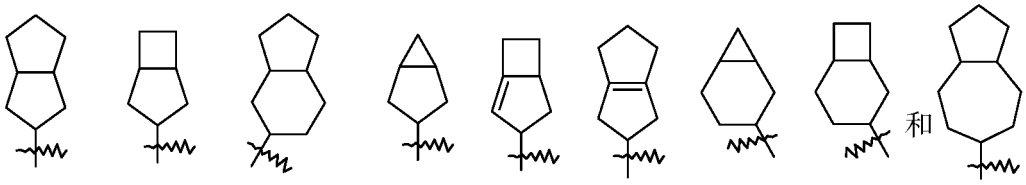
[0254] 术语"环烷基"指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,环烷基环包含3至20个碳原子,优选包含3至12个(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个)碳原子,更优选包含3至8个碳原子,最优选包含3至6个(例如3、4、5或6)碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等,优选环烷基;多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

[0255] 术语"螺环烷基"指5至20元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,其可以含有一个或多个双键。优选为6至14元,更优选为7至10元(例如7、8、9和10元)。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基,优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括:

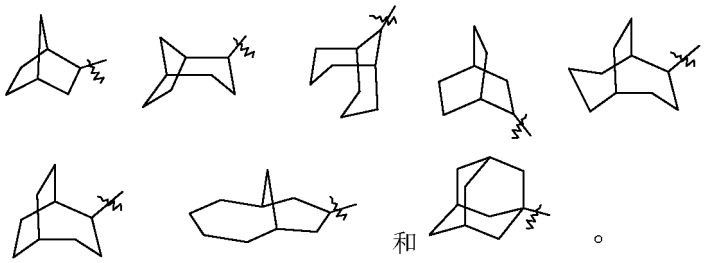
[0256] 和。

[0257] 术语"稠环烷基"指5至20元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团,其中一个或多个环可以含有一个或多个双键。优选为6至14元,更优选为7至10元(例如7、8、9和10元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基,优选为双环或三环,更优选为3元/4元、3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/4元、5元/5元、5元/6元、6元/3元、6元/4元、6元/5元和6元/6元双环烷基。稠环烷基

的非限制性实例包括：

[0258] 

[0259] 术语“桥环烷基”指5至20元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键。优选为6至14元，更优选为7至10元(例如7、8、9和10元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：

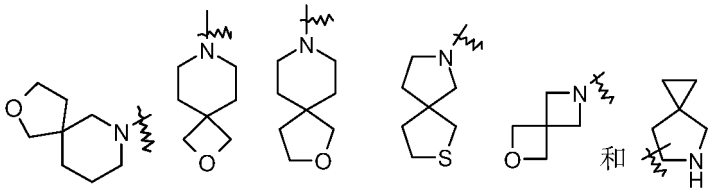
[0260] 

[0261] 所述环烷基环包括上述环烷基(例如单环、稠环、螺环和桥环环烷基)稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等；优选茚满基、四氢萘基。

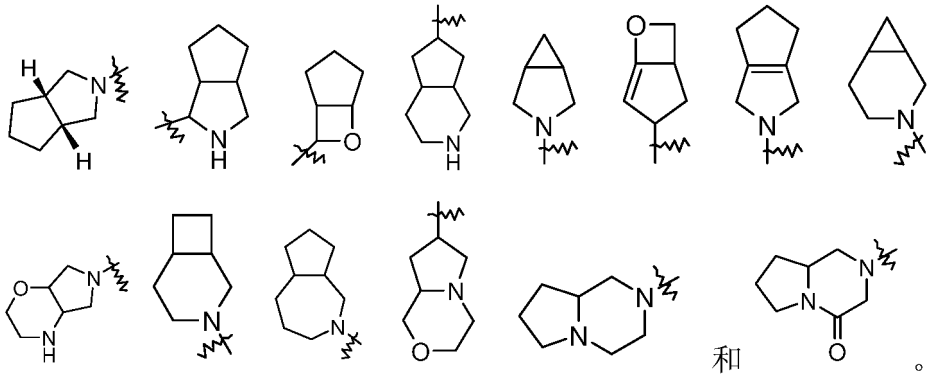
[0262] 环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代。

[0263] 术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含3至20个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧、S、S(0)和$S(0)_2$的杂原子，但不包括-0-0-、-0-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含3至12个(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个)环原子，其中1～4个(例如1、2、3和4个)是杂原子；优选包含3至8个环原子，其中1～3个是杂原子；优选包含3至6个环原子，其中1～3个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括氮杂环丁基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等，优选四氢吡喃基、哌啶基、吡咯烷基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

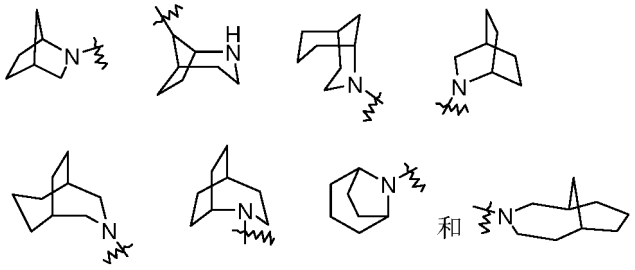
[0264] 术语“螺杂环基”指5至20元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧、S、S(0)和$S(0)_2$的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键。优选为6至14元，更优选为7至10元(例如7、8、9和10元)。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：

[0265] 

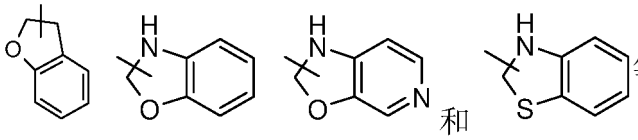
[0266] 术语“稠杂环基”指5至20元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，其中一个或多个环原子为选自氮、氧、S、S(O)和$S(O)_2$的杂原子，其余环原子为碳。优选为6至14元，更优选为7至10元(例如7、8、9和10元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为3元/4元、3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/4元、5元/5元、5元/6元、6元/3元、6元/4元、6元/5元和6元/6元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：

[0267] 

[0268] 术语“桥杂环基”指5至14元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，其中一个或多个环原子为选自氮、氧、S、S(O)和$S(O)_2$的杂原子，其余环原子为碳。优选为6至14元，更优选为7至10元(例如7、8、9和10元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：

[0269] 

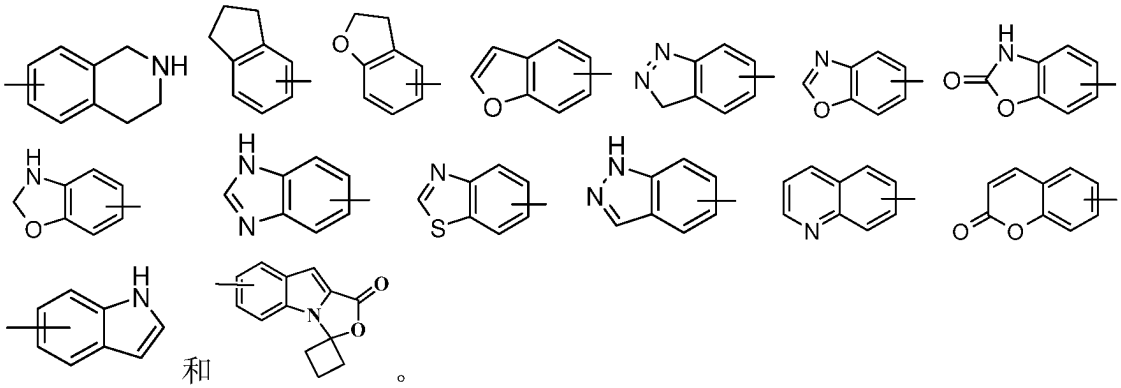
[0270] 所述杂环基环包括上述杂环基(例如单环、稠环、螺环和桥环杂环基)稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：

[0271] 

[0272] 杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧

代基中的一个或多个取代基所取代。

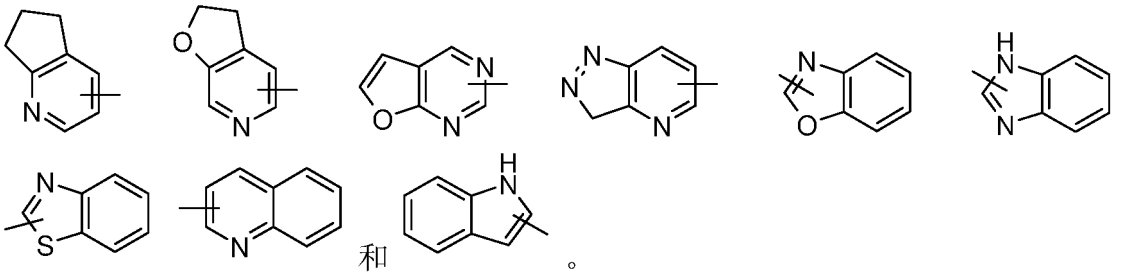
[0273] 术语“芳基”指具有共轭的π电子体系的6至20元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,优选为6至10元,更优选6元,例如苯基和萘基。所述芳基环包括上述芳基稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为芳基环,其非限制性实例包括:

[0274] 

和 。

[0275] 芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基和杂环烷硫基中的一个或多个取代基所取代。

[0276] 术语“杂芳基”指包含1至4个(例如1、2、3和4个)杂原子、5至20个环原子的杂芳族体系,其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元(例如5、6、7、8、9和10元),含1至3个杂原子;更优选为5元或6元,含1至3个杂原子;非限制性实例如吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环,其非限制性实例包括:

[0277] 

和 。

[0278] 杂芳基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基和杂环烷硫基中的一个或多个取代基所取代。

[0279] 上述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基具有1个从母体环原子上除去一个氢原子所衍生的残基,或2个从母体的相同环原子或两个不同的环原子上除去两个氢原子所衍生的残基。

[0280] 术语“烷硫基”指-S-(烷基)和-S-(非取代的环烷基),其中烷基的定义如上所述。烷硫基的非限制性实例包括:甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、环丙硫基、环丁硫基、环戊硫基、环己硫基。烷硫基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多

个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基和杂环烷硫基中的一个或多个取代基所取代。

[0281] 术语“环烷基氧基”指-O-环烷基，其中环烷基如上所定义。

[0282] 术语“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基，其中烷基如上所定义。

[0283] 术语“氘代烷基”指被一个或多个氘原子取代的烷基，其中烷基如上所定义。术语“卤代烷氧基”指被卤素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定义。

[0284] 术语“羟烷基”指被一个或多个羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

[0285] 术语“卤代羟烷基”指被一个或多个卤素取代的羟烷基，其中羟烷基如上所定义。术语“羟基”指-OH基团。

[0286] 术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

[0287] 术语“氨基”指-NH_2。

[0288] 术语“氰基”指-CN。

[0289] 术语“硝基”指-NO_2。

[0290] 术语“醛基”指-C(O)H。

[0291] 术语“羧基”指-C(O)OH。

[0292] 术语“醛基”指-C(O)H。

[0293] 术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或-C(O)O(环烷基)，其中烷基、环烷基如上所定义。

[0294] 术语“羟基保护基”是本领域已知的适当的用于羟基保护的基团，参见文献(“Protective Groups in Organic Synthesis”，5Th Ed.T.W.Greene&P.G.M.Wuts)中的羟基保护基团。作为示例，优选地，所述的羟基保护基可以是(C_{1-10}烷基或芳基)$_3$硅烷基，例如：三乙基硅基，三异丙基硅基，叔丁基二甲基硅基，叔丁基二苯基硅基等；可以是C_{1-10}烷基或取代烷基，优选烷氧基或芳基取代的烷基，更优选C_{1-6}烷氧基取代的C_{1-6}烷基或苯基取代的C_{1-6}烷基，最优选C_{1-4}烷氧基取代的C_{1-4}烷基，例如：甲基，叔丁基，烯丙基，苄基，甲氧基甲基(MOM)，乙氧基乙基，2-四氢吡喃基(THP)等；可以是(C_{1-10}烷基或芳香基)酰基，例如：甲酰基，乙酰基，苯甲酰基等；可以是(C_{1-6}烷基或C_{6-10}芳基)磺酰基；也可以是(C_{1-6}烷氧基或C_{6-10}芳基氧基)羰基。“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

[0295] “取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多5个，更优选为1～3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代，其中每个取代基都有独立的选项(即取代基可以相同，也可以不同)。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

[0296] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

[0297] “可药用盐”是指本公开化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

[0298] 本公开的化合物包含其同位素衍生物。术语“同位素衍生物”指结构不同仅在于存在一种或多种同位素富集原子的化合物。例如，具有本公开的结构，用“氘”或“氚”代替氢，或者用^{18}F-氟标记(^{18}F同位素)代替氟，或者用^{11}C-，^{13}C-，或者^{14}C-富集的碳(^{11}C-，^{13}C-，或者^{14}C-碳标记；^{11}C-，^{13}C-，或者^{14}C-同位素)代替碳原子的化合物处于本公开的范围内。这样的化合物可用作例如生物学测定中的分析工具或探针，或者可以用作疾病的体内诊断成像示踪剂，或者作为药效学、药动学或受体研究的示踪剂。

[0299] 本公开的各种氘化形式的式(I)化合物是与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换，除非另有说明，当一个位置被特别地指定为D或氘时，该位置应理解为具有大于氘的天然丰度(其为0.015％)至少3000倍的丰度的氘(即，至少45％的氘掺入)。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式(I)化合物。在制备氘代形式的式(I)化合物时可使用市售的氘代起始物质，或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

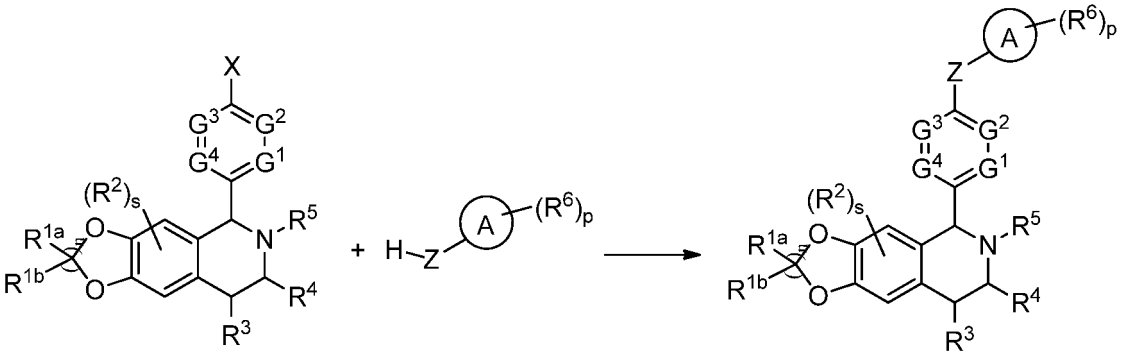
[0300] 针对药物或药理学活性剂而言，术语“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定

[0301] 本公开化合物的合成方法

[0302] 为了完成本公开的目的，本公开采用如下技术方案：

[0303] 方案一

[0304] 本公开通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：

[0305] 

[0306] 通式(IA)化合物和通式(IB)化合物，在碱性条件下，在催化剂存在的条件下，发生偶联反应得到通式(I)化合物；

[0307] 其中：

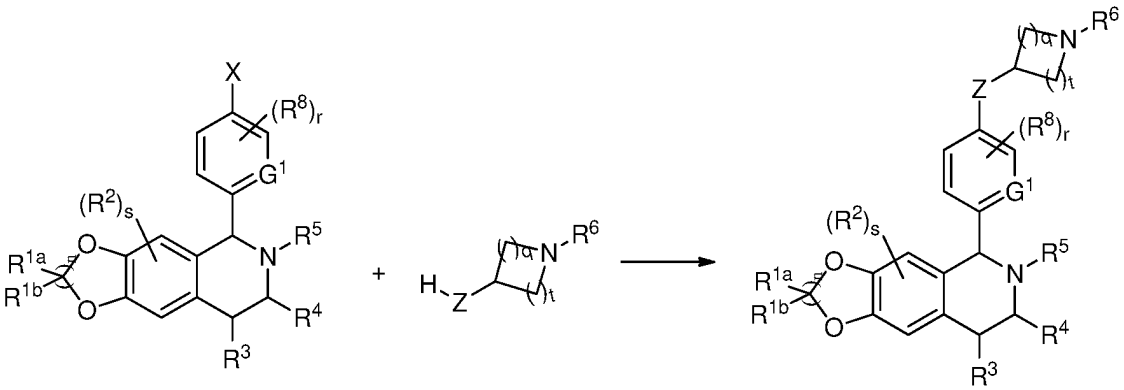
[0308] X为Br；

[0309] 环A、Z、G^1、G^2、G^3、G^4、R^{1a}、R^{1b}、R^2～R^6、p、n和s如通式(I)所定义。

[0310] 方案二

[0311] 本公开通式(II)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构

体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的制备方法，该方法包括如下步骤：

[0312] 

(IIA) (IIB) (II)

[0313] 通式(IIA)化合物和通式(IIB)化合物，在碱性条件下，在催化剂存在的条件下，发生偶联反应得到通式(II)化合物；

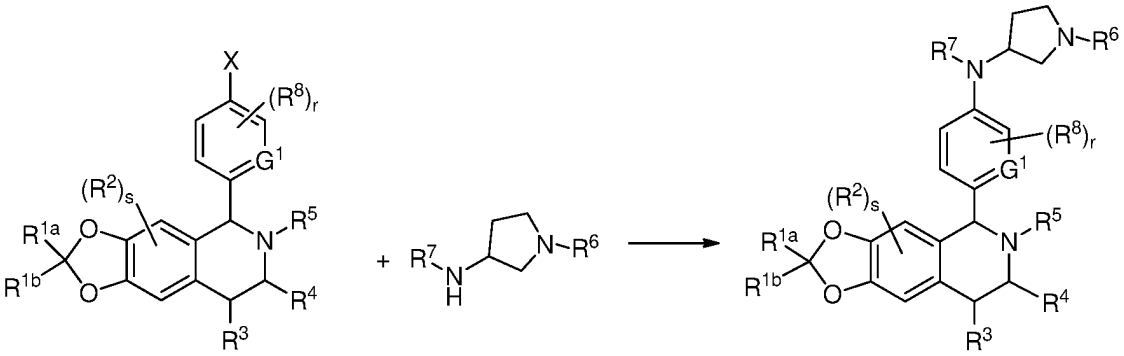
[0314] 其中：

[0315] X为Br；

[0316] G^1、Z、R^{1a}、R^{1b}、R^2～R^6、R^8、r、q、t、n和s如通式(II)所定义。

[0317] 方案三

[0318] 本公开通式(III)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的制备方法，该方法包括如下步骤：

[0319] 

(IIIA) (IIIB) (III)

[0320] 通式(IIIA)化合物和通式(IIIB)化合物，在碱性条件下，在催化剂存在的条件下，发生偶联反应得到通式(III)化合物；

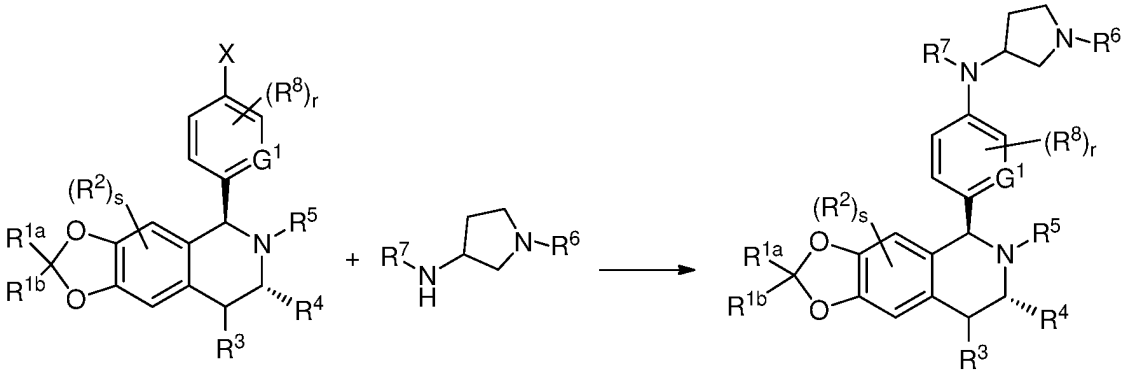
[0321] 其中：

[0322] X为Br；

[0323] G^1、R^{1a}、R^{1b}、R^2～R^8、r和s如通式(III)所定义。

[0324] 方案四

[0325] 本公开通式(IIIa)所示的化合物，或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的制备方法，该方法包括如下步骤：

[0326] 

(IIIaA) (IIIB) (IIIa)

[0327] 通式(IIIaA)化合物和通式(IIIB)化合物,在碱性条件下,在催化剂存在的条件下,发生偶联反应得到通式(IIIa)化合物;

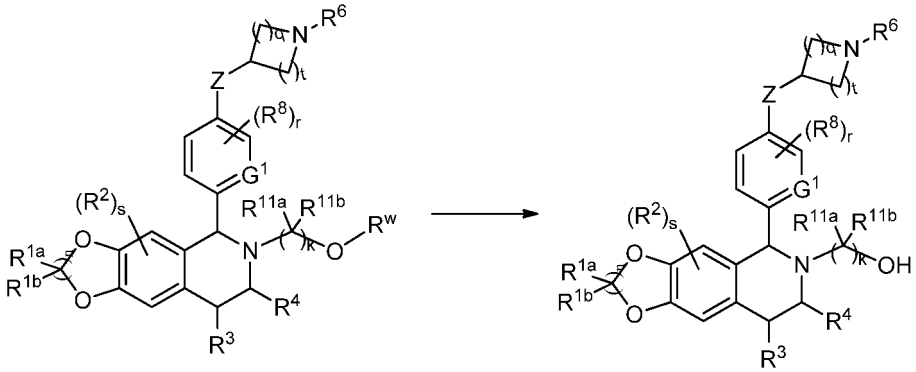
[0328] 其中:

[0329] X为Br;

[0330] G^1、R^{1a}、R^{1b}、R^2～R^8、r和s如通式(IIIa)所定义。

[0331] 方案五

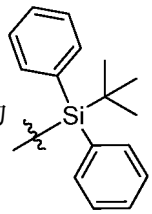
[0332] 本公开通式(IIG)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的制备方法,该方法包括如下步骤:

[0333] 

(IIGA) (IIG)

[0334] 通式(IIGA)化合物在相转移催化剂存在下(优选为正四丁基氟化铵),脱去羟基保护基得到通式(IIG)化合物;

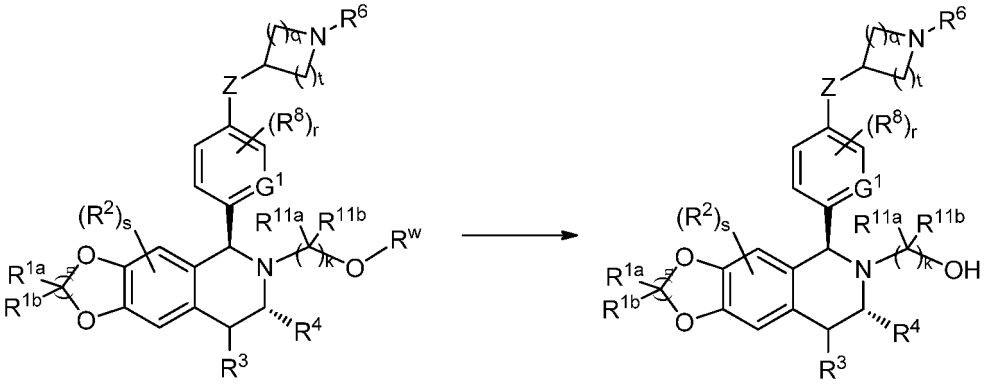
[0335] 其中:

[0336] R^w为羟基保护基,优选为 ;

[0337] Z、G^1、R^{1a}、R^{1b}、R^2～R^4、R^6、R^8、R^{11a}、R^{11b}、q、t、k、r、n和s如通式(IIG)所定义。

[0338] 方案六

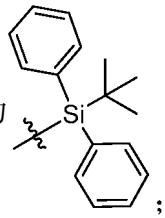
[0339] 本公开通式(IIGa)所示的化合物,或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的制备方法,该方法包括如下步骤:

[0340] 

(IIGaA) (IIGa)

[0341] 通式(IIGaA)化合物在相转移试剂存在下(优选为正四丁基氟化铵),脱去羟基保护基得到通式(IIGa)化合物;

[0342] 其中:

[0343] R^w为羟基保护基,优选为 ;

[0344] Z、G^1、R^{1a}、R^{1b}、R^2～R^4、R^6、R^8、R^{11a}、R^{11b}、q、t、k、r、n和s如通式(IIGa)所定义。

[0345] 上述合成方案一至四中,提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类,所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钠、醋酸钾、叔丁醇钠或叔丁醇钾,所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化锂和氢氧化钾;优选为叔丁醇钠。

[0346] 上述合成方案一至四中,所述的催化剂包括但不限于四-三苯基膦钯、二氯化钯、醋酸钯、双(二亚苄基丙酮)钯、氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯、1,1’-双(二苄基磷)二氯二戊铁钯或三(二亚苄基丙酮)二钯;

[0347] 上述合成方案五和六中的相转移试剂包括但不限于苄基三乙基氯化铵(TEBA)、四丁基溴化铵、四丁基氯化铵、正四丁基氟化铵、四丁基硫酸氢铵(TBAB)、三辛基甲基氯化铵、十二烷基三甲基氯化铵和十四烷基三甲基氯化铵,优选为正四丁基氟化铵;

[0348] 上述反应优选在溶剂中进行,所用溶剂包括但不限于:醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、水或N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

具体实施方式

[0349] 以下结合实施例进一步描述本公开,但这些实施例并非限制着本公开的范围。

[0350] 实施例

[0351] 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR位移(δ)以10-6(ppm)的单位给出。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d6)、氘代氯仿(CDCl3)、氘代甲醇(CD3OD),内标为四甲基硅烷(TMS)。

[0352] MS的测定用Agilent 1200/1290 DAD-6110/6120 Quadrupole MS液质联用仪(生产商:Agilent,MS型号:6110/6120 Quadrupole MS)。

[0353] waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商:waters,MS型号:waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)

[0354] THERMO Ultimate 3000-Q Exactive(生产商:THERMO,MS型号:THERMO Q Exactive)

[0355] 高效液相色谱法(HPLC)分析使用Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD和Waters HPLC e2695-2489高压液相色谱仪。

[0356] 手性HPLC分析测定使用Agilent 1260 DAD高效液相色谱仪。

[0357] 高效液相制备使用Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP和Gilson GX-281制备型色谱仪。

[0358] 手性制备使用Shimadzu LC-20AP制备型色谱仪。

[0359] CombiFlash快速制备仪使用Combiflash Rf200(TELEDYNE ISCO)。

[0360] 薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板,薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是0.15mm～0.2mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm～0.5mm。

[0361] 硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶200～300目硅胶为载体。

[0362] 激酶平均抑制率及IC50值的测定用NovoStar酶标仪(德国BMG公司)。

[0363] 本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成,或可购买自ABCR GmbH&Co.KG,Acros Organics,Aldrich Chemical Company,韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

[0364] 实施例中无特殊说明,反应能够均在氩气氛或氮气氛下进行。

[0365] 氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氩气或氮气气球。

[0366] 氢气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氢气气球。

[0367] 加压氢化反应使用Parr 3916EKX型氢化仪和清蓝QL-500型氢气发生器或HC2-SS型氢化仪。

[0368] 氢化反应通常抽真空,充入氢气,反复操作3次。

[0369] 微波反应使用CEM Discover-S 908860型微波反应器。

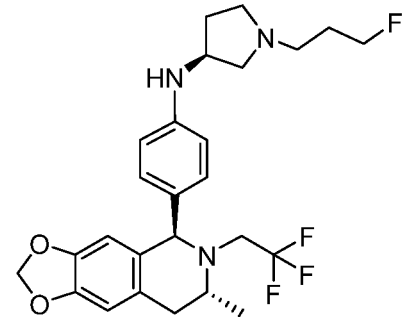
[0370] 实施例中无特殊说明,溶液是指水溶液。

[0371] 实施例中无特殊说明,反应的温度为室温,为20℃～30℃。

[0372] 实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC),反应所使用的展开剂,纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括:A:二氯甲烷/甲醇体系,B:正己烷/乙酸乙酯体系,C:石油醚/乙酸乙酯体系,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节,也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

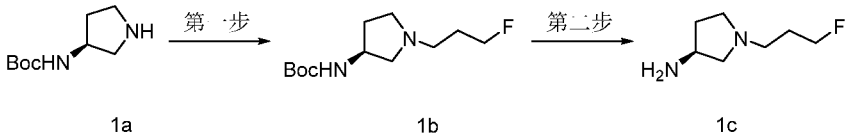
[0373] 实施例1

[0374] (S)-1-(3-氟丙基)-N-(4-((5R,7R)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)苯基)吡咯烷-3-胺1

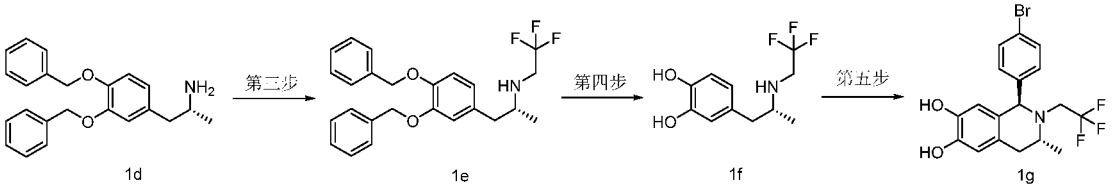


1

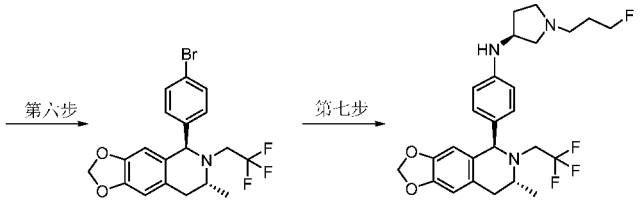
[0375]



1a 1b 1c



1d 1e 1f 1g



1h 1

[0376] 第一步

[0377] (S)-(1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯1b

[0378] 将(S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯1a(1.86g,10mmol,韶远)溶于N,N-二甲基甲酰胺(20mL),加入二异丙基乙基胺(1.55g,12mmol),然后滴加1-氟-3-碘丙烷(207mg,11mmol),搅拌反应12小时。加入水(50mL),用乙酸乙酯萃取(50mL×3),水洗(50mL×2),饱和氯化钠溶液洗涤(50mL),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物1b(1.92g),产率:78%。

[0379] 第二步

[0380] (S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-胺1c

[0381] 将化合物1b(1.23g,5mmol)溶于二氯甲烷中(10mL),冰浴下滴加5M氯化氢的1,4-二氧六环溶液(2mL),滴毕,室温下搅拌1.5小时,减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(25mL),用乙酸乙酯萃取(15mL×3),合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤(15mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到标题化合物1c(702mg),产率:96%。

[0382] 第三步

[0383] (R)-1-(3,4-二(苄氧基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙烷-2-胺1e

[0384] 将(R)-1-(3,4-二(苄氧基)苯基)丙烷-2-胺1d(7.0g,20.1mmol,采用公知的方法“European Journal of Medicinal Chemistry,2014,67(23),35-36”制备而得)溶于二氧

六环(100mL),加入二异丙基乙胺(7.8g,60.4mmol),2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(9.4g,40.3mmol,采用专利申请"US20140249162中说明书第69页实施例59"公开的方法制备而得),氩气保护下反应在油浴80℃搅拌20小时。冷却反应液,减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(50mL),用乙酸乙酯萃取(100mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物1e(7.6g),产率:88%。

[0385] MS m/z(ESI):430.3[M+1]

[0386] 第四步

[0387] (R)-4-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)-1,2-苯二酚1f

[0388] 将化合物1e(3.3g,7.7mmol)溶于甲醇(10mL),氩气保护,加入氢氧化钯碳(0.5g,3.8mmol),氢气球加氢搅拌3小时,停止搅拌,过滤,滤液减压浓缩,得到标题化合物1f(1.8g),产率:96%。

[0389] 第五步

[0390] (1R,3R)-1-(4-溴苯基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6,7-二酚1g

[0391] 将化合物1f(3.0g,12.0mmol)溶于甲苯(100mL),加入乙酸(1.4g,23.3mmol),4-溴-苯甲醛(4.4g,23.8mmol)。油浴80℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应,减压浓缩,加入水(100mL),水相加入饱和碳酸氢钠溶液(200mL)调节pH至8左右,用乙酸乙酯萃取(100mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物1g(3.5g),产率:70%。

[0392] MS m/z(ESI):416.0[M+1]

[0393] 第六步

[0394] (5R,7R)-5-(4-溴苯基)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉1h

[0395] 将化合物1g(3.5g,8.4mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(100mL),加入二溴甲烷(1.9g,10.9mmol),碳酸铯(3.6g,11.0mmol)。油浴70℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应,减压浓缩,加入水(100mL),用乙酸乙酯萃取(100mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物1h(2.4g),产率:67%。

[0396] 第七步

[0397] (S)-1-(3-氟丙基)-N-(4-((5R,7R)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)苯基)吡咯烷-3-胺1

[0398] 将化合物1h(600mg,1.4mmol)溶于二氧六环(10mL),加入化合物1c(225mg,1.5mmol),2-二环己基膦-2′6′-双(N,N-二甲胺基)-1,1′-联苯(3mg,0.007mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(20mg,0.02mmol),叔丁醇钠(471mg,4.9mmol),氩气保护。油浴105℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应液,浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL),用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物1(449mg),产率:65%。

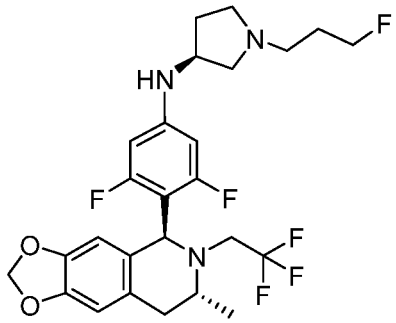
[0399] MS m/z(ESI):494.2[M+1]

[0400] 1H NMR(400MHz,CD_3OD)6.84(d,2H),6.49(s,1H),6.43(d,2H),6.20(s,1H),5.75

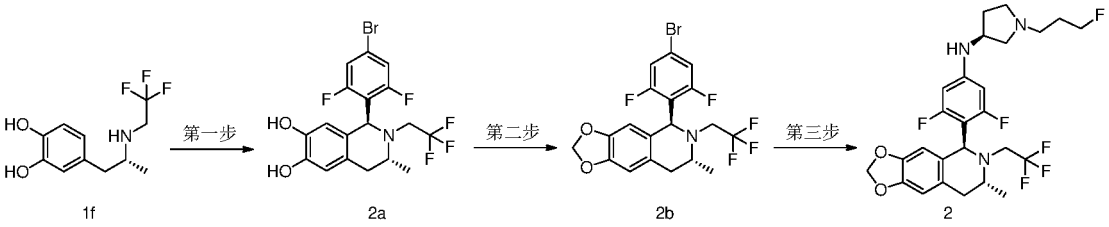
(d,2H),4.64(s,1H),4.45-4.42(m,1H),4.33-4.30(m,1H),3.91-3.87(m,1H),3.18-3.15(m,2H),2.83-2.80(m,2H),2.66-2.40(m,8H),1.85-1.60(m,3H),0.92(d,3H)。

[0401] 实施例2

[0402] (S)-N-(3,5-二氟-4-((5S,7R)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)苯基)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-胺2

[0403] 

2



[0404] 第一步

[0405] (1S,3R)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6,7-二酚2a

[0406] 将化合物1f(310mg,1.2mmol)溶于甲苯(5mL),加入乙酸(598mg,10.0mmol),4-溴-2,6-二氟苯甲醛(384mg,1.7mmol)。油浴80℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应,减压浓缩,加入水(10mL),水相加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL)调节pH至8左右,用乙酸乙酯萃取(10mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物2a(390mg),产率:72%。

[0407] MS m/z(ESI):451.9[M+1]

[0408] 第二步

[0409] (5S,7R)-5-(4-溴-2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉2b

[0410] 将化合物2a(130mg,0.3mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL),加入二溴甲烷(60mg,0.3mmol),碳酸铯(121mg,0.4mmol)。油浴70℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应,浓缩,加入水(10mL),用乙酸乙酯萃取(10mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物2b(85mg),产率:61%。

[0411] MS m/z(ESI):464.0[M+1]

[0412] 第三步

[0413] (S)-N-(3,5-二氟-4-((5S,7R)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,

3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)苯基)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-胺2

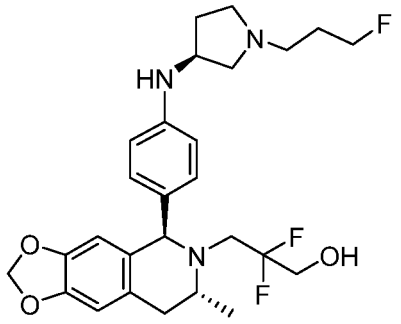
[0414] 将化合物2b(70mg,0.2mmol)溶于二氧六环(10mL),加入化合物1c(29mg,0.2mmol),2-二环已基膦-2′6′-双(N,N-二甲胺基)-1,1′-联苯(2mg,0.005mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(2mg,0.002mmol),叔丁醇钠(43mg,0.5mmol),氩气保护。油浴105℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应液,减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL),用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物2(449mg),产率:58%。

[0415] MS m/z(ESI):530.1[M+1]

[0416] 1H NMR(400MHz,CD_3OD)6.45(s,1H),6.07(s,1H),6.03-6.00(m,2H),5.73(d,2H),4.94(s,1H),4.46-4.43(m,1H),4.34-4.31(m,1H),3.87-3.83(m,1H),3.38-3.35(m,1H),3.13-3.02(m,2H),2.86-2.42(m,9H),1.87-1.63(m,3H),0.92(d,3H)。

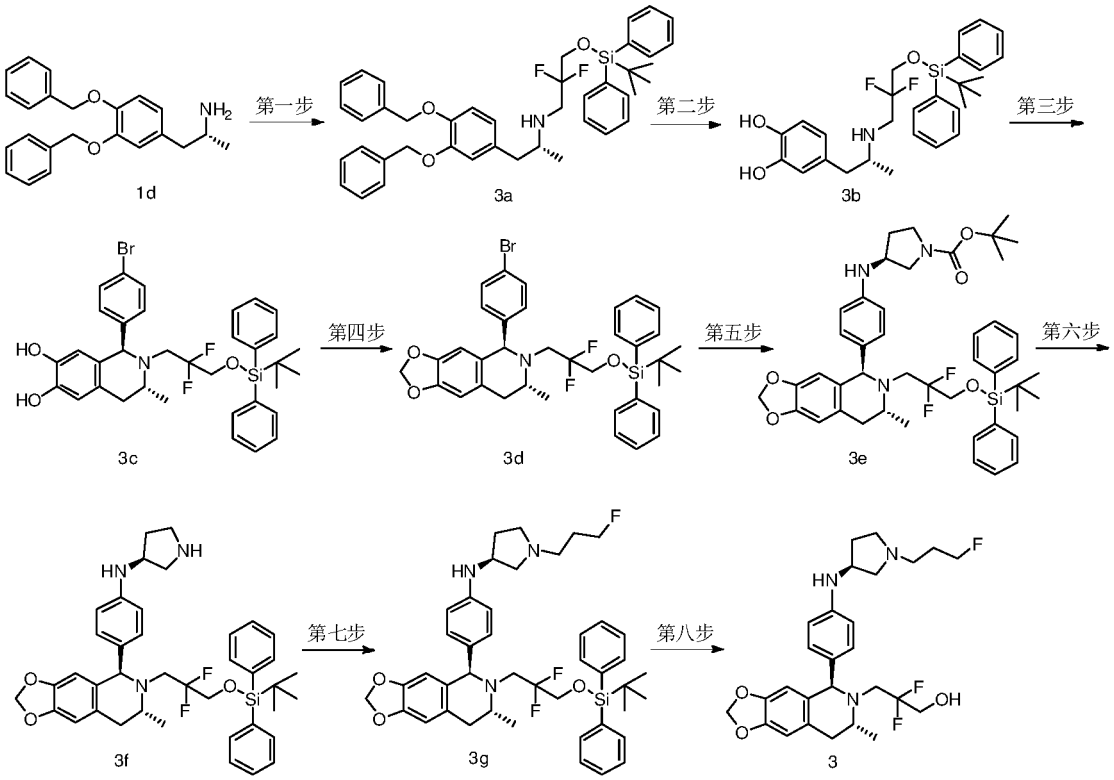
[0417] 实施例3

[0418] 2,2-二氟-3-((5R,7R)-5-(4-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基)苯基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-6(5H)-基)丙-1-醇3



3

[0419]



[0420] 第一步

[0421] (R)-N-(1-(3,4-二(苄氧基)苯基)丙-2-基)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙-1-胺3a

[0422] 将化合物1d(1.0g,3.0mmol)溶于二氧六环(20mL),加入二异丙基乙胺(1.2g,9.0mmol),3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基三氟甲磺酸酯(1.0g,2.0mmol,采用公知的方法“Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,2018,28(14),2528-2532”制备而得),氩气保护下反应在油浴80℃搅拌20小时。冷却反应液,减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(50mL),用乙酸乙酯萃取(100mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物3a(1.7g),产率:84%。

[0423] MS m/z(ESI):680.2[M+1]

[0424] 第二步

[0425] (R)-4-(2-((3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)氨基)丙基)苯-1,2-二酚3b

[0426] 将化合物3a(1.4g,2.0mmol)溶于甲醇(10mL),氩气保护,加入氢氧化钯碳(0.2g),氢气球加氢搅拌3小时,停止搅拌,过滤,滤液减压浓缩,得到标题化合物3b(0.9g),产率:94%。

[0427] 第三步

[0428] (1R,3R)-1-(4-溴苯基)-2-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6,7-二酚3c

[0429] 将化合物3b(0.8g,1.6mmol)溶于甲苯(10mL),加入乙酸(0.2g,3.2mmol),4-溴-苯甲醛(0.6g,3.2mmol)。油浴80℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应,减压浓缩,加入水(10mL),缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL)调节反应液pH至8左右,用乙酸乙酯萃取(10mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物3c(0.6g),产率:56%。

[0430] MS m/z(ESI):666.1[M+1]

[0431] 第四步

[0432] (5R,7R)-5-(4-溴苯基)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉3d

[0433] 将化合物3c(0.2g,0.3mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL),加入二溴甲烷(0.07g,0.4mmol),碳酸铯(0.1g,0.4mmol)。油浴70℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应,减压浓缩,加入水(10mL),用乙酸乙酯萃取(10mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物3d(0.1g),产率:47%。

[0434] 第五步

[0435] (S)-3-((4-((5R,7R)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)苯基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯3e

[0436] 将化合物3d(60mg,0.09mmol)溶于二氧六环(10mL),加入(S)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(19mg,0.1mmol),2,2′-双-(二苯膦基)-1,1′-联萘(12mg,0.02mmol),三(二亚苄

基丙酮)二钯(20mg,0.02mmol),叔丁醇钠(29mg,0.3mmol),氩气保护。油浴80℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应液,浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(10mL),用乙酸乙酯萃取(10mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物3e(39mg),产率:55%。

[0437] MS m/z(ESI):784.3[M+1]

[0438] 第六步

[0439] (S)-N-(4-((5R,7R)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)苯基)吡咯烷-3-胺3f

[0440] 将化合物3e(39mg,0.05mmol)溶于二氯甲烷中(5mL),冰浴下滴加5M氯化氢的1,4-二氧六环溶液(1mL),滴毕,室温下搅拌1.5小时,减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(5mL),用乙酸乙酯萃取(5mL×3),合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤(5mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到标题化合物3f(32mg),产率:93%。

[0441] 第七步

[0442] (S)-N-(4-((5R,7R)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)苯基)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-胺3g

[0443] 将化合物3f(32mg,0.04mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL),加入二异丙基乙基胺(4mg,0.05mmol),然后滴加1-氟-3-碘丙烷(10mg,0.05mmol),搅拌反应12小时。加入水(5mL),用乙酸乙酯萃取(5mL×3),合并有机相,水洗(5mL×2),饱和氯化钠溶液洗涤(5mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物3g(22mg),产率:73%。

[0444] 第八步

[0445] 2,2-二氟-3-((5R,7R)-5-(4-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基)苯基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-6(5H)-基)丙-1-醇3

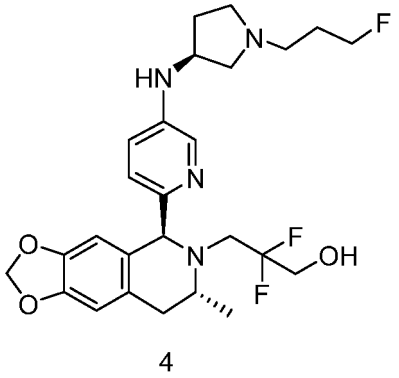
[0446] 将化合物3g(20mg,0.03mmol)溶于二氯甲烷中(5mL),冰浴下滴加1M正四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(1mL),滴毕,室温下搅拌1.5小时,减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(5mL),用乙酸乙酯萃取(5mL×3),合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤(5mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物3(5mg),产率:33%。

[0447] MS m/z(ESI):506.3[M+1]

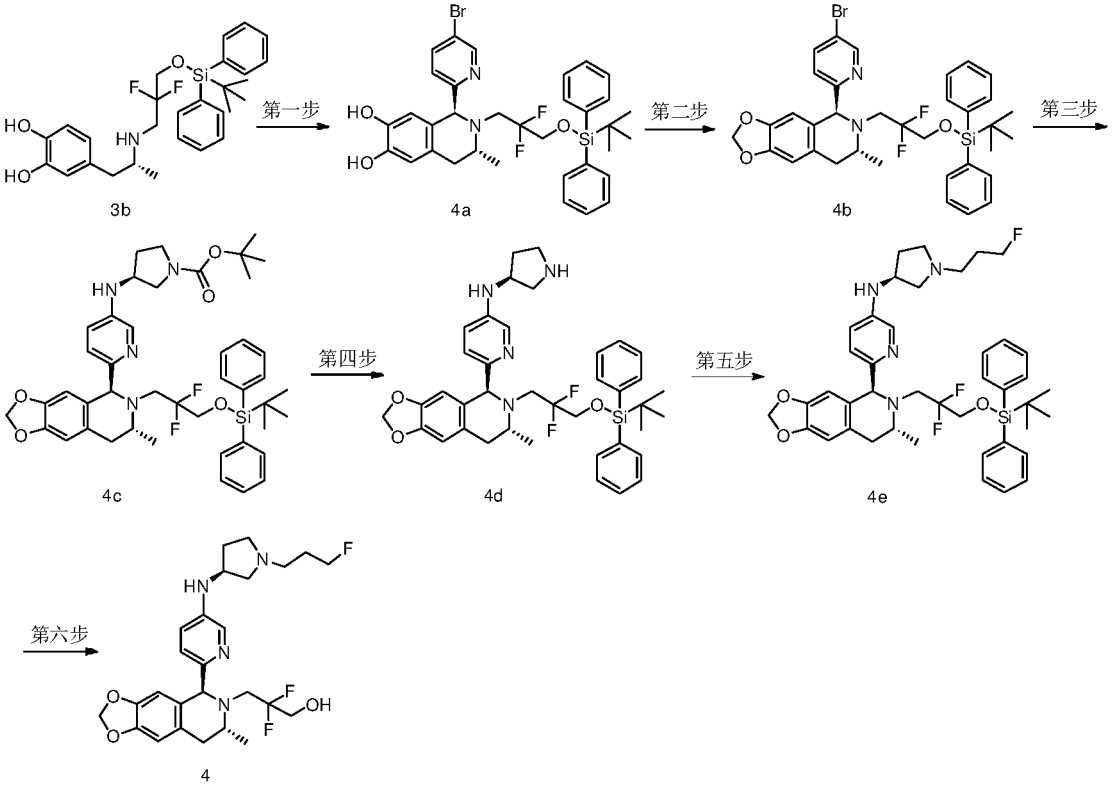
[0448] 1H NMR(400MHz,CD_3OD)6.84(d,2H),6.49(s,1H),6.45(d,2H),6.17(s,1H),5.75(s,2H),4.67(s,1H),4.45-4.42(m,1H),4.34-4.31(m,1H),3.96-3.93(m,1H),3.72-3.69(m,1H),3.57-3.54(m,1H),2.99-2.89(m,2H),2.70-2.61(m,6H),2.43-2.40(m,2H),1.89-1.67(m,5H),0.91(d,3H)。

[0449] 实施例4

[0450] 2,2-二氟-3-((5S,7R)-5-(5-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-6(5H)-基)丙-1-醇4

[0451] 

4

[0452] 

4

[0453] 第一步

[0454] (1S,3R)-1-(5-溴吡啶-2-基)-2-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6,7-二酚4a

[0455] 采用实施例3的合成路线,将第三步原料4-溴-苯甲醛替换为5-溴吡啶醛,制得标题化合物4a(256mg),产率75%。

[0456] MS m/z(ESI):667.1[M+1]。

[0457] 第二步

[0458] (5S,7R)-5-(5-溴吡啶-2-基)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉4b

[0459] 采用实施例3的合成路线,将第四步化合物3c替换为化合物4a,制得标题化合物4b(163mg),产率65%。

[0460] 第三步

[0461] (S)-3-((6-((5S,7R)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)吡啶-3-基)氨基)吡咯烷-1-

甲酸叔丁酯4c

[0462] 采用实施例3的合成路线,将第五步化合物3d替换为化合物4b,制得标题化合物4c(40mg),产率68%。

[0463] MS m/z(ESI):785.3[M+1]。

[0464] 第四步

[0465] 6-((5S,7R)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)-N-((S)-吡咯烷-3-基)吡啶-3-胺4d

[0466] 采用实施例3的合成路线,将第六步化合物3e替换为化合物4c,制得标题化合物4d(30mg),产率95%。

[0467] 第五步

[0468] 6-((5S,7R)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)-N-((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)吡啶-3-胺4e

[0469] 采用实施例3的合成路线,将第七步化合物3f替换为化合物4d,制得标题化合物4e(25mg),产率75%。

[0470] 第六步

[0471] 2,2-二氟-3-((5S,7R)-5-(5-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-6(5H)-基)丙-1-醇4

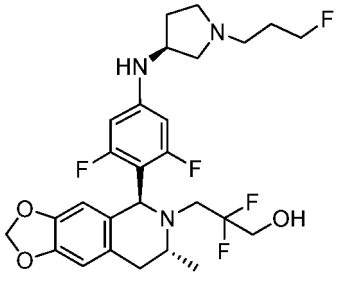
[0472] 采用实施例3的合成路线,将第八步化合物3g替换为化合物4e,制得标题化合物4(5mg),产率29%。

[0473] MS m/z(ESI):507.2[M+1]

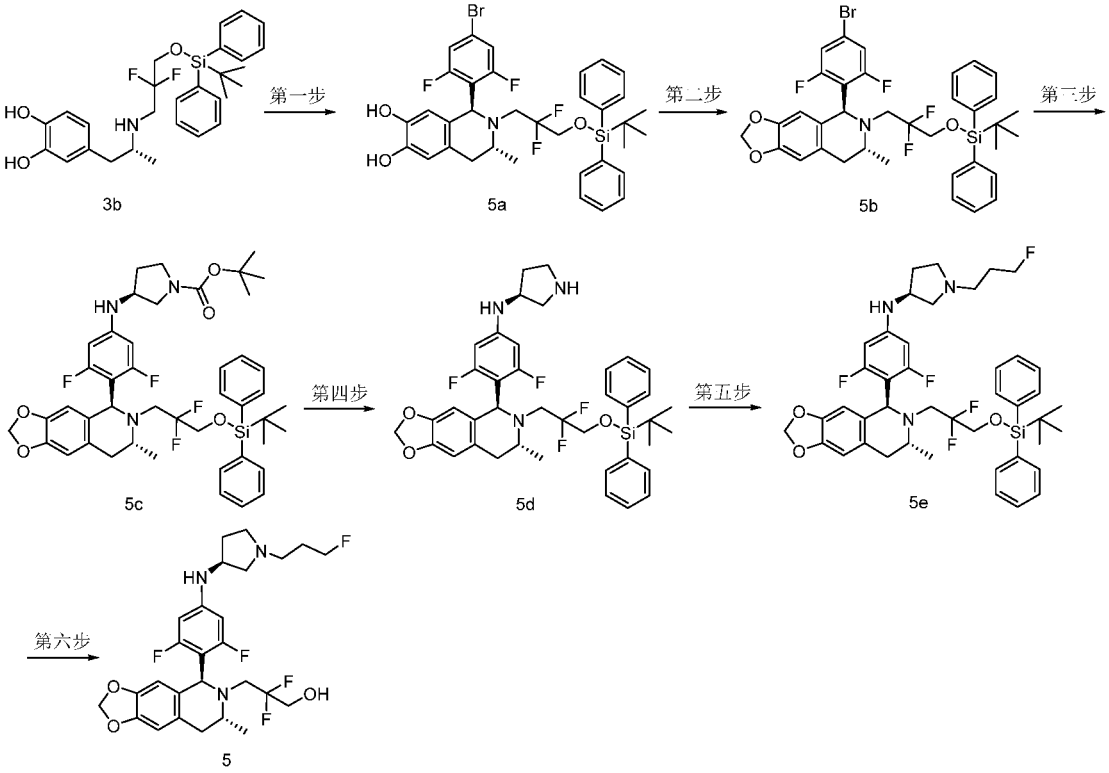
[0474] 1H NMR(400MHz,CD_3OD)7.84(s,1H),7.05-6.96(m,2H),6.62(s,1H),6.21(s,1H),5.86(d,2H),4.77(s,1H),4.58-4.55(m,1H),4.44-4.43(m,1H),3.74-3.71(m,1H),3.62-3.58(m,1H),3.26-3.24(m,2H),2.97-2.95(m,2H),2.76-2.52(m,6H),1.72-1.64(m,4H),1.45-1.43(m,2H),0.92(d,3H)。

[0475] 实施例5

[0476] 3-((5S,7R)-5-(2,6-二氟-4-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基)苯基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-6(5H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇5

[0477] 

5

[0478] 

[0479] 第一步

[0480] (1S,3R)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-2-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6,7-二酚5a

[0481] 采用实施例3的合成路线,将第三步原料4-溴-苯甲醛替换为4-溴-2,6-二氟苯甲醛,制得标题化合物5a(3.0g),产率47%。

[0482] MS m/z(ESI):702.0[M+1]。

[0483] 第二步

[0484] (5S,7R)-5-(4-溴-2,6-二氟苯基)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉5b

[0485] 采用实施例3的合成路线,将第四步化合物3c替换为化合物5a,制得标题化合物5b(1.6g),产率55%。

[0486] 第三步

[0487] (S)-3-((4-((5S,7R)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)-3,5-二氟苯基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯5c

[0488] 采用实施例3的合成路线,将第五步化合物3d替换为化合物5b,制得标题化合物5c(1.5g),产率65%。

[0489] MS m/z(ESI):820.3[M+1]。

[0490] 第四步

[0491] (S)-N-(4-((5S,7R)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)-3,5-二氟苯基)吡咯烷-3-胺5d

[0492] 采用实施例3的合成路线,将第六步化合物3e替换为化合物5c,制得标题化合物5d(1.3g),产率99%。

[0493] 第五步

[0494] (S)-N-(4-((5S,7R)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)-3,5-二氟苯基)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-胺5e

[0495] 采用实施例3的合成路线,将第七步化合物3f替换为化合物5d,制得标题化合物5e(1.2g),产率92%。

[0496] 第六步

[0497] 3-((5S,7R)-5-(2,6-二氟-4-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基)苯基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-6(5H)-基)-2,2-二氟-1-丙醇5

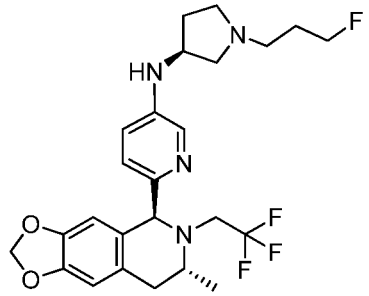
[0498] 采用实施例3的合成路线,将第八步化合物3g替换为化合物5e,制得标题化合物5(300mg),产率36%。

[0499] MS m/z(ESI):542.2[M+1]。

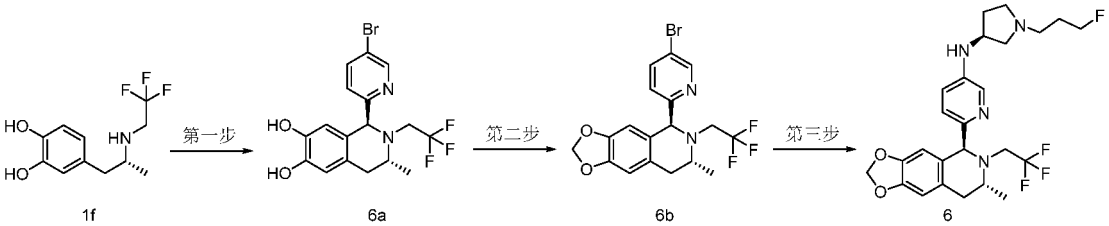
[0500] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)6.56(s,1H),6.18-6.16(m,3H),5.86-5.84(m,2H),4.99(s,1H),4.59-4.56(m,1H),4.49-4.47(m,1H),4.05(br,1H),3.84-3.71(m,2H),3.55-3.53(m,2H),3.15-3.07(m,3H),2.88-2.68(m,4H),2.53-2.38(m,2H),2.03-1.96(m,2H),1.84(br,1H),1.40-1.31(m,1H),1.06(d,3H)。

[0501] 实施例6

[0502] N-((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)-6-((5S,7R)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)吡啶-3-胺6

[0503] 

6



1f 6a 6b 6

[0504] 第一步

[0505] (1S,3R)-1-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6,7-二酚6a

[0506] 采用实施例2的合成路线,将第一步原料4-溴-2,6-二氟苯甲醛替换为5-溴吡啶醛,制得标题化合物6a(600mg),产率60%。

[0507] MS m/z(ESI):417.0[M+1]。

[0508] 第二步

[0509] (5S,7R)-5-(5-溴吡啶-2-基)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉6b

[0510] 采用实施例2的合成路线,将第二步化合物2a替换为化合物6a,制得标题化合物6b(450mg),产率73%。

[0511] MS m/z(ESI):431.0[M+1]。

[0512] 第三步

[0513] N-((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)-6-((5S,7R)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)吡啶-3-胺6

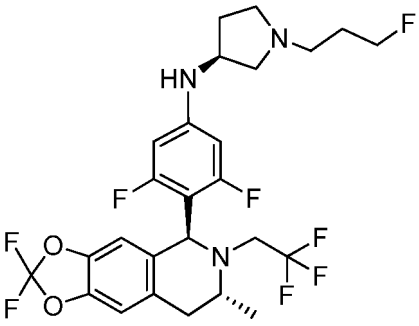
[0514] 采用实施例2的合成路线,将第二步化合物2b替换为化合物6b,制得标题化合物6(200mg),产率44%。

[0515] MS m/z(ESI):495.2[M+1]。

[0516] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)7.81(s,1H),7.12(d,1H),7.00(d,1H),6.60(s,1H),6.21(s,1H),5.86(d,2H),4.76(s,1H),4.56-4.54(m,1H),4.43-4.41(m,1H),4.01-4.00(m,1H),3.47-3.31(m,2H),3.14-3.11(m,1H),2.94-2.61(m,8H),2.37-2.35(m,1H),1.96-1.90(m,2H),1.88-1.74(m,1H),1.08(d,3H)。

[0517] 实施例7

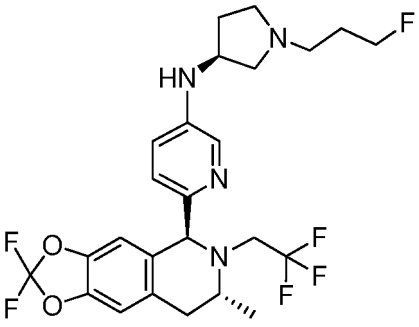
[0518] (S)-N-(4-((5S,7R)-2,2-二氟-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)-3,5-二氟苯基)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-胺7

[0519] 

7

[0520] 实施例8

[0521] 6-((5S,7R)-2,2-二氟-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)-N-((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)吡啶-3-胺8

[0522] 

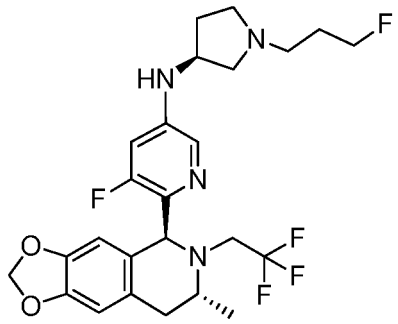
8

[0523] 实施例9

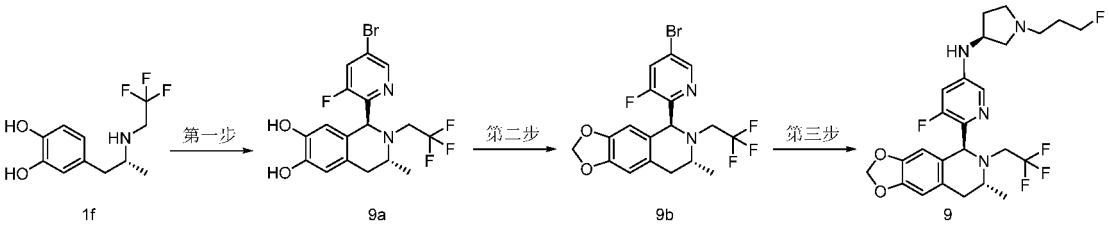
[0524] 5-氟-N-((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)-6-((5S,7R)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟

乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)吡啶-3-胺9

[0525]



9



1f 9a 9b 9

[0526] 第一步

[0527] (1S,3R)-1-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6,7-二酚9a

[0528] 采用实施例2的合成路线,将第一步原料4-溴-2,6-二氟苯甲醛替换为5-溴-3-氟吡啶-2-醛,制得标题化合物9a(115mg),产率55%。

[0529] 第二步

[0530] (5S,7R)-5-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉9b

[0531] 采用实施例2的合成路线,将第二步化合物2a替换为化合物9a,制得标题化合物9b(58mg),产率58%。

[0532] 第三步

[0533] 5-氟-N-((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)-6-((5S,7R)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)吡啶-3-胺9

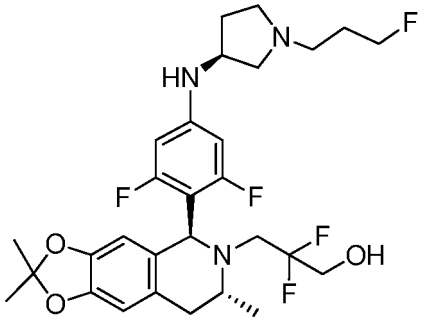
[0534] 采用实施例2的合成路线,将第三步化合物2b替换为化合物9b,制得标题化合物9(18mg),产率48%。

[0535] MS m/z(ESI):513.2[M+1]。

[0536] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)7.66-7.65(m,1H),6.74-6.73(m,1H),6.61(s,1H),6.18(s,1H),5.85(d,2H),4.56-4.54(m,1H),4.46-4.44(m,1H),4.00-3.97(m,1H),3.53-3.51(m,1H),3.32-3.29(m,2H),3.06-3.02(m,1H),2.98-2.92(m,2H),2.79-2.76(m,1H),2.66-2.60(m,3H),2.56-2.51(m,2H),2.36-2.35(m,1H),1.96-1.88(m,2H),1.74-1.73(m,1H),1.07(d,3H)。

[0537] 实施例10

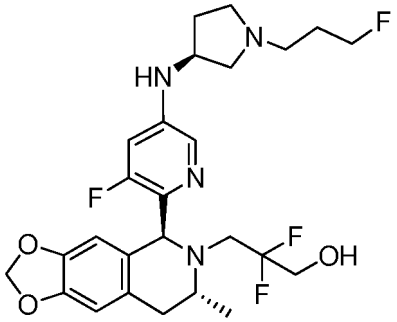
[0538] 3-((5S,7R)-5-(2,6-二氟-4-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基)苯基)-2,2,7-三甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-6(5H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇10

[0539] 

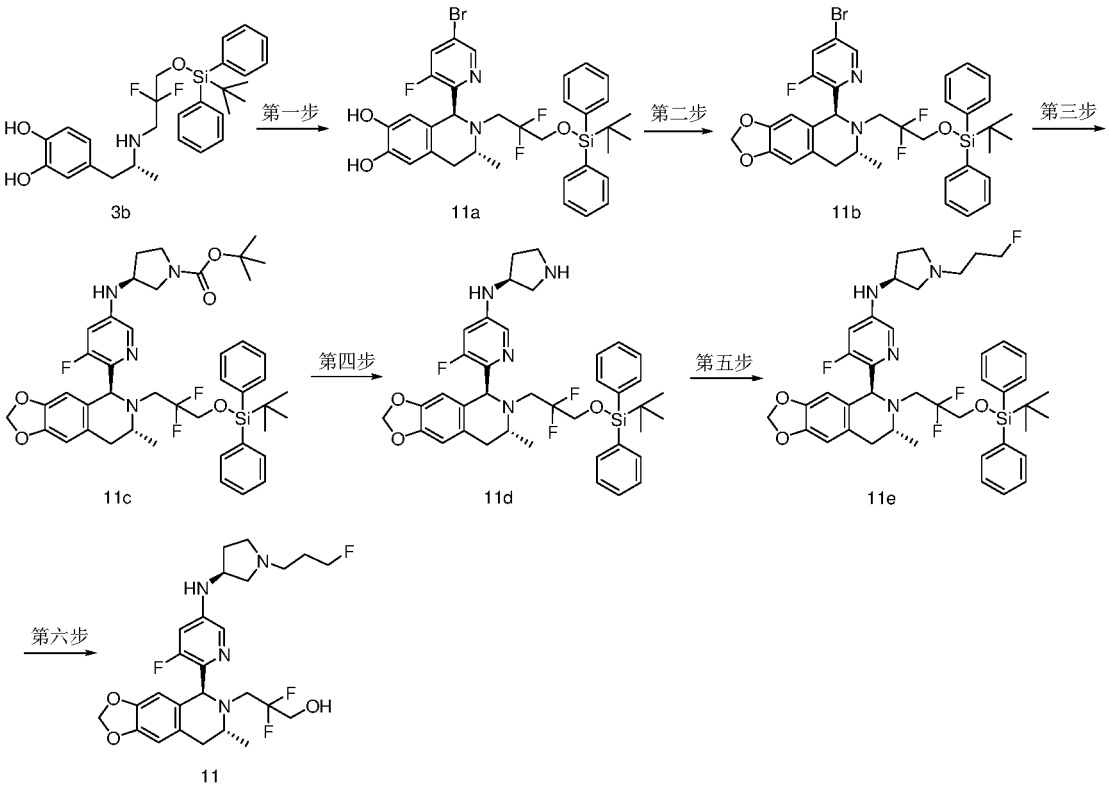
10

[0540] 实施例11

[0541] 2,2-二氟-3-((5S,7R)-5-(3-氟-5-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-6(5H)-基)丙-1-醇11

[0542] 

11

[0543] 

[0544] 第一步

[0545] (1S,3R)-1-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-2-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6,7-二酚11a

[0546] 采用实施例3的合成路线，将第三步原料4-溴-苯甲醛替换为5-溴-3氟吡啶醛，制得标题化合物11a(356mg)，产率71％。

[0547] MS m/z(ESI)：685.1[M+1]。

[0548] 第二步

[0549] (5S,7R)-5-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉11b

[0550] 采用实施例3的合成路线，将第四步化合物3c替换为化合物11a，制得标题化合物11b(169mg)，产率61％。

[0551] 第三步

[0552] (S)-3-((6-((5S,7R)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)-5-氟吡啶-3-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯11c

[0553] 采用实施例3的合成路线，将第五步化合物3d替换为化合物11b，制得标题化合物11c(92mg)，产率69％。

[0554] 第四步

[0555] 6-((5S,7R)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)-5-氟-N-((S)-吡咯烷-3-基)吡啶-3-胺11d

[0556] 采用实施例3的合成路线，将第六步化合物3e替换为化合物11c，制得标题化合物11d(62mg)，产率95％。

[0557] 第五步

[0558] 6-((5S,7R)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)-5-氟-N-((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)吡啶-3-胺11e

[0559] 采用实施例3的合成路线，将第七步化合物3f替换为化合物11d，制得标题化合物11e(35mg)，产率71％。

[0560] 第六步

[0561] 2,2-二氟-3-((5S,7R)-5-(3-氟-5-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-6(5H)-基)丙-1-醇11

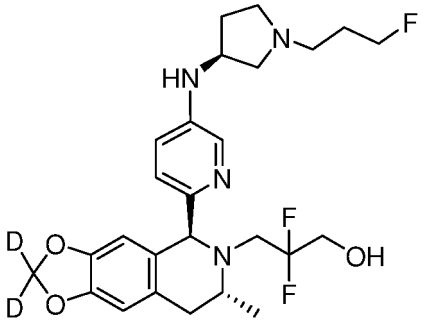
[0562] 采用实施例3的合成路线，将第八步化合物3g替换为化合物11e，制得标题化合物11(15mg)，产率39％。

[0563] MS m/z(ESI)：525.2[M+1]。

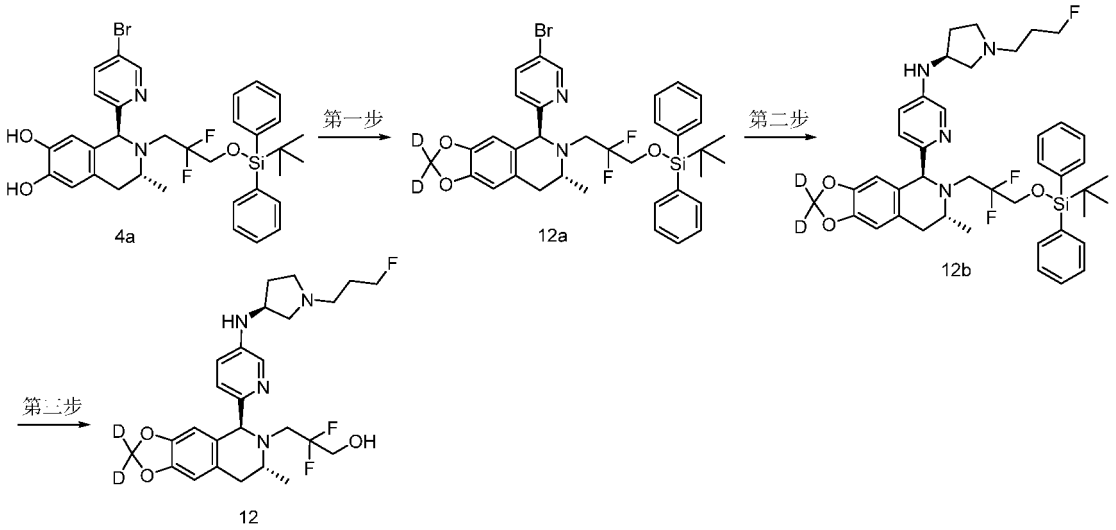
[0564] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)7.68-7.67(m,1H),6.76-6.73(m,1H),6.60(s,1H),6.15(s,1H),5.85(d,2H),4.56-4.54(m,1H),4.47-4.44(m,1H),4.01-3.98(m,1H),3.75-3.70(m,1H),3.60-3.52(m,2H),3.13-2.95(m,4H),2.80-2.51(m,7H),2.38-2.34(m,1H),1.97-1.88(m,2H),1.76-1.72(m,1H),1.05(d,3H)。

[0565] 实施例12

[0566] 2,2-二氟-3-((5S,7R)-5-(5-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-6(5H)-基-2,2-d_2)丙-1-醇12

[0567] 

12

[0568] 

4a 12a 12b 12

[0569] 第一步

[0570] (5S,7R)-5-(5-溴吡啶-2-基)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-2,2-$d_2$12a

[0571] 将化合物4a(350mg,0.5mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL),加入二溴二氟甲烷(277mg,1.6mmol),碳酸铯(512mg,1.6mmol)。油浴70℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应,减压浓缩,加入水(10mL),用乙酸乙酯萃取(10mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物12a(170mg),产率:48%。

[0572] MS m/z(ESI):681.1[M+1]。

[0573] 第二步

[0574] 6-((5S,7R)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基-2,2-d_2)-N-((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)吡啶-3-胺12b

[0575] 将化合物12a(170mg,0.25mmol)溶于二氧六环(10mL),加入化合物1c(44mg,0.3mmol),2,2′-双-(二苯膦基)-1,1′-联萘(12mg,0.02mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(20mg,0.02mmol),叔丁醇钠(29mg,0.3mmol),氩气保护。油浴80℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应液,浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(10mL),用乙酸乙酯萃取(10mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物12b(103mg),产率:55%。

[0576] 第三步

[0577] 2,2-二氟-3-((5S,7R)-5-(5-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-6(5H)-基-2,2-d_2)丙-1-醇12

[0578] 将化合物12b(103mg,0.14mmol)溶于二氯甲烷中(5mL),冰浴下滴加1M正四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(1mL),滴毕,室温下搅拌1.5小时,减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(5mL),用乙酸乙酯萃取(5mL×3),合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤(5mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物12(35mg),产率:49%。

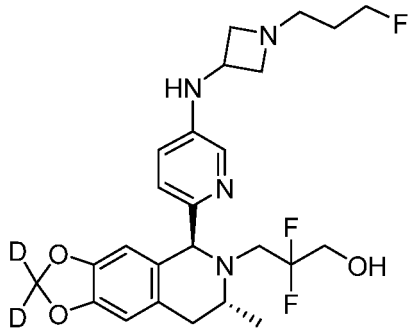
[0579] MS m/z(ESI):509.1[M+1]。

[0580] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)8.01(dd,1H),7.68(d,1H),7.63(d,1H),6.74(s,1H),6.47(s,1H),5.19(s,1H),4.64-4.62(m,1H),4.54-4.52(m,1H),4.42(br,1H),3.83-3.71(m,5H),3.45-3.41(m,5H),3.09-3.05(m,1H),2.91-2.82(m,1H),2.67-2.62(m,1H),2.21-2.12(m,4H),1.14(d,3H)。

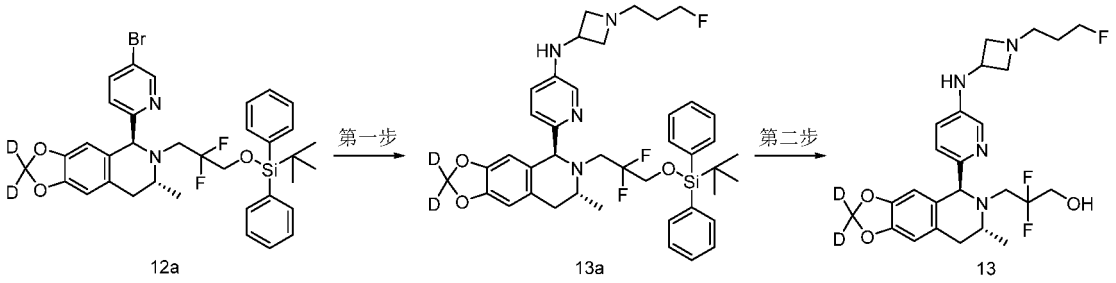
[0581] 实施例13

[0582] 2,2-二氟-3-((5S,7R)-5-(5-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-6(5H)-基-2,2-d_2)丙-1-醇13

[0583]



13



12a 13a 13

[0584] 第一步

[0585] 6-((5S,7R)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基-2,2-d_2)-N-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)吡啶-3-胺13a

[0586] 将化合物12a(86mg,0.13mmol)溶于二氧六环(10mL),加入化合物1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-胺(44mg,0.3mmol,采用专利申请"WO2019228443中说明书第50页实施例1"公开的方法制备而得),2,2′-双-(二苯膦基)-1,1′-联萘(12mg,0.02mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(20mg,0.02mmol),叔丁醇钠(29mg,0.3mmol),氩气保护。油浴80℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应液,浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(10mL),用乙酸乙酯萃取(10mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余

物,得到标题化合物13a(47mg),产率:51%。

[0587] 第二步

[0588] 2,2-二氟-3-((5S,7R)-5-(5-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-6(5H)-基-2,2-d_2)丙-1-醇13

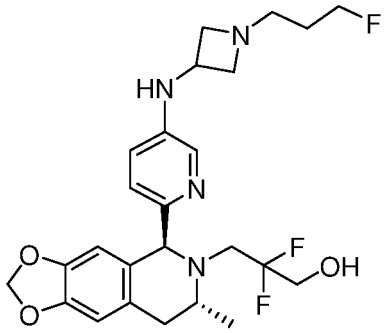
[0589] 将化合物13a(39mg,0.05mmol)溶于二氯甲烷中(5mL),冰浴下滴加1M正四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(1mL),滴毕,室温下搅拌1.5小时,减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(5mL),用乙酸乙酯萃取(5mL×3),合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤(5mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物13(11mg),产率:42%。

[0590] MS m/z(ESI):495.2[M+1]。

[0591] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)7.80(d,1H),7.04(d,1H),6.94(dd,1H),6.61(s,1H),6.19(s,1H),4.64(br,2H),4.54-4.52(m,1H),4.45-4.42(m,1H),4.15-4.10(m,1H),3.85-3.83(m,2H),3.76-3.68(m,1H),3.64-3.56(m,1H),3.14-2.97(m,4H),2.78-2.68(m,3H),2.59-2.52(m,1H),1.84-1.74(m,2H),1.05(d,3H)。

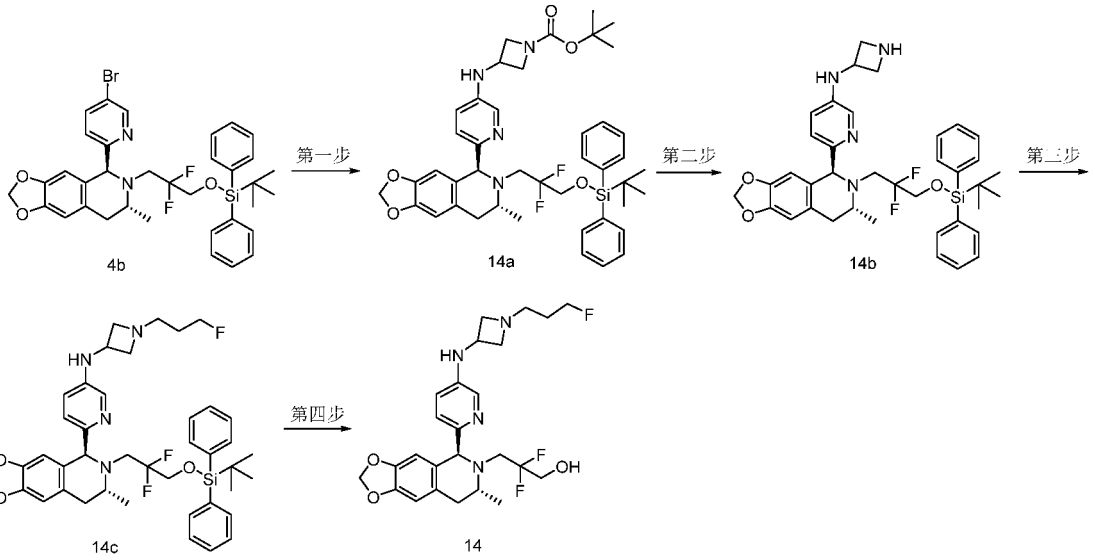
[0592] 实施例14

[0593] 2,2-二氟-3-((5S,7R)-5-(5-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-6(5H)-基)丙-1-醇14



14

[0594]



[0595] 第一步

[0596] 3-((6-((5S,7R)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,

6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)吡啶-3-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯14a

[0597] 将化合物4b(1.8g,2.65mmol)溶于甲苯(50mL),加入3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.9g,5.21mmol),2,2′-双-(二苯膦基)-1,1′-联萘(165mg,0.26mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(243mg,0.26mmol),叔丁醇钠(763mg,7.95mmol),氩气保护。油浴80℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应液,浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(50mL),用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物14a(1.2g),产率:59%。

[0598] MS m/z(ESI):771.2[M+1]。

[0599] 第二步

[0600] N-(氮杂环丁-3-基)-6-((5S,7R)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)吡啶-3-胺14b

[0601] 将化合物14a(1.2g,1.56mmol)溶于二氯甲烷中(25mL),冰浴下滴加4M氯化氢的1,4-二氧六环溶液(2mL),滴毕,室温下搅拌1.5小时,减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(15mL),用乙酸乙酯萃取(15mL×3),合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤(15mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到标题化合物14b(0.85g),产率:81%。

[0602] 第三步

[0603] 6-((5S,7R)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)-N-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)吡啶-3-胺14c

[0604] 将化合物14b(0.82g,1.22mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL),加入二异丙基乙基胺(0.48mg,3.68mmol),然后滴加1-氟-3-碘丙烷(0.35mg,1.84mmol),搅拌反应12小时。加入水(15mL),用乙酸乙酯萃取(15mL×3),合并有机相,水洗(15mL×2),饱和氯化钠溶液洗涤(15mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物14c(0.7g),产率:78%。

[0605] 第四步

[0606] 2,2-二氟-3-((5S,7R)-5-(5-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-6(5H)-基)丙-1-醇14

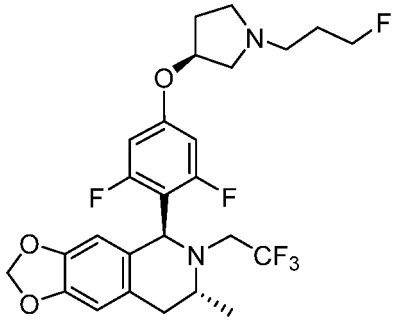
[0607] 将化合物14c(200mg,0.4mmol)溶于四氢呋喃中(25mL),冰浴下滴加1M正四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(2mL),滴毕,室温下搅拌1.5小时,减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(10mL),用乙酸乙酯萃取(10mL×3),合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤(10mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物14(50mg),产率:25%。

[0608] MS m/z(ESI):493.2[M+1]。

[0609] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)7.80(d,1H),7.05(d,1H),6.93(dd,1H),6.61(s,1H),6.20(s,1H),5.85(d,2H),4.77(s,1H),4.54-4.52(m,1H),4.45-4.43(m,1H),4.15-4.12(m,1H),3.88-3.85(m,2H),3.76-3.57(m,3H),3.14-3.05(m,4H),2.75-2.69(m,3H),2.57-2.53(m,1H),1.84-1.76(m,2H),1.06(d,3H)。

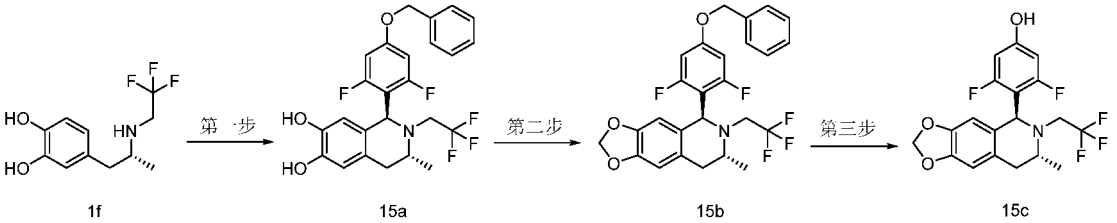
[0610] 实施例15

[0611] (5S,7R)-5-(2,6-二氟-4-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉15

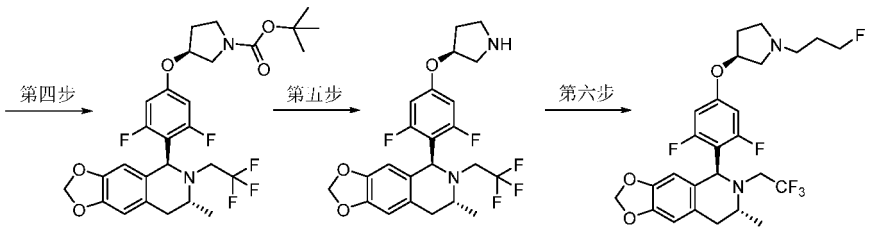


15

[0612]



1f 15a 15b 15c



15d 15e 15

[0613] 第一步

[0614] (1S,3R)-1-(4-(苄氧基)-2,6-二氟苯基)-3-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6,7-二酚15a

[0615] 将化合物1f(167mg,0.7mmol)溶于甲苯(100mL),加入三氟乙酸(115mg,1.0mmol),4-(苄氧基)-2,6-二氟苯甲醛(250mg,1.0mmol,采用专利申请"WO2008080001中说明书第61页实施例5"公开的方法制备而得)。油浴80℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应,减压浓缩,加入水(100mL),水相加入饱和碳酸氢钠溶液(200mL)调节pH至8左右,用乙酸乙酯萃取(100mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物15a(235mg),产率:73%。

[0616] MS m/z(ESI):480.1[M+1]。

[0617] 第二步

[0618] (5S,7R)-5-(4-(苄氧基)-2,6-二氟苯基)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉15b

[0619] 将化合物15a(580mg,1.2mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL),加入二溴甲烷(421g,2.4mmol),碳酸铯(1.2g,3.6mmol)。油浴70℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应,减压浓缩,加入水(10mL),用乙酸乙酯萃取(100mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物15b(458mg),产率:77%。

[0620] MS m/z(ESI):492.1[M+1]。

[0621] 第三步

[0622] 3,5-二氟-4-((5S,7R)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)苯酚15c

[0623] 将化合物15b(450mg,0.9mmol)溶于甲醇(10mL),氩气保护,加入氢氧化钯碳(0.1g),氢气球加氢搅拌3小时,停止搅拌,过滤,滤液减压浓缩,得到标题化合物15c(0.3g),产率:93%。

[0624] MS m/z(ESI):402.1[M+1]。

[0625] 第四步

[0626] (S)-3-(3,5-二氟-4-((5S,7R)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)苯氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯15d

[0627] 将(R)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(82mg,0.4mmol)溶于干燥的四氢呋喃(5mL)溶液中,冰浴下依次加入三正丁基磷(240mg,1.2mmol),偶氮二甲酰二哌啶化合物(300mg,1.2mmol)。搅拌1小时后加入化合物15c(159mg,0.4mmol),氩气保护下继续搅拌3小时,停止搅拌,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物15d(153mg),产率:67%。

[0628] MS m/z(ESI):571.0[M+1]。

[0629] 第五步

[0630] (5S,7R)-5-(2,6-二氟-4-(((S)-吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉15e

[0631] 将化合物15d(240mg,0.4mmol)溶于二氯甲烷中(5mL),冰浴下滴加5M氯化氢的1,4-二氧六环溶液(1mL),滴毕,室温下搅拌1.5小时,减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(5mL),用乙酸乙酯萃取(5mL×3),合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤(5mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到标题化合物15e(220mg),产率:90%。

[0632] 第六步

[0633] (5S,7R)-5-(2,6-二氟-4-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氧基)苯基)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉15

[0634] 将化合物15e(200mg,0.4mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL),加入二异丙基乙基胺(44mg,0.4mmol),然后滴加1-氟-3-碘丙烷(160mg,0.9mmol),搅拌反应12小时。加入水(5mL),用乙酸乙酯萃取(5mL×3),合并有机相,水洗(5mL×2),饱和氯化钠溶液洗涤(5mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物15(50mg),产率:22%。

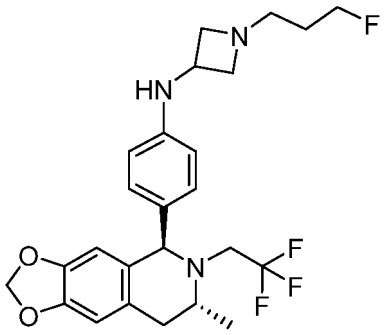
[0635] MS m/z(ESI):531.1[M+1]。

[0636] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)6.59(s,1H),6.52-6.49(m,2H),6.18(s,1H),5.85(d,2H),5.15(s,1H),4.91-4.89(m,1H),4.56-4.53(m,1H),4.46-4.44(m,1H),3.49-3.47(m,1H),3.20-3.16(m,1H),2.93-2.88(m,4H),2.67-2.63(m,2H),2.56-2.51(m,2H),2.40-2.36(m,1H),1.98-1.89(m,4H),1.08(d,3H)。

[0637] 实施例16

[0638] 1-(3-氟丙基)-N-(4-((5R,7R)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,

3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)苯基)氮杂环丁-3-胺16

[0639] 

16

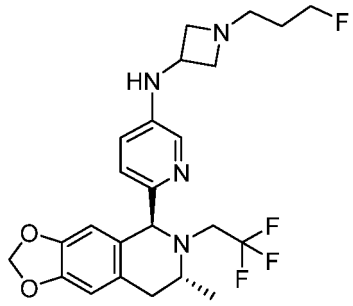
[0640] 采用实施例1的合成路线,将第七步化合物1c替换为1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-胺(采用专利申请"WO2019228443中说明书第50页实施例1"公开的方法制备而得),制得标题化合物16(27mg),产率41%。

[0641] MS m/z(ESI):480.1[M+1]。

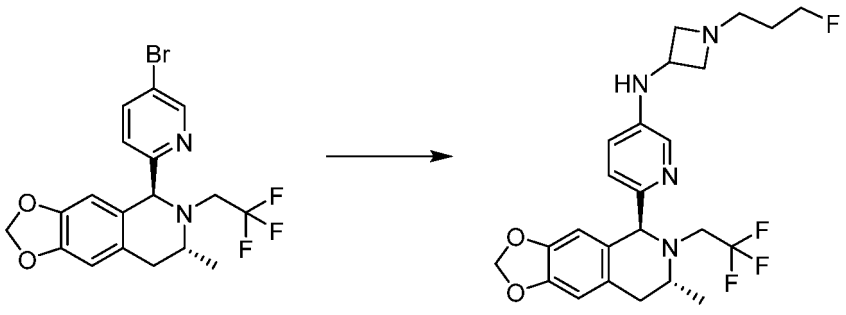
[0642] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)7.04(d,2H),6.64(s,1H),6.61-6.52(m,2H),6.31(s,1H),5.87(d,2H),4.69-4.61(m,2H),4.53-4.39(m,3H),4.18-4.16(m,1H),3.94-3.90(m,1H),3.48-3.37(m,4H),3.10-3.05(m,1H),2.87-2.82(m,1H),2.61-2.56(m,1H),2.07-1.96(m,3H),1.09(d,3H)。

[0643] 实施例17

[0644] N-(1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)-6-((5S,7R)-7-甲基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基)吡啶-3-胺17



17

[0645] 

6b 17

[0646] 将化合物6b(100mg,0.2mmol)溶于二氧六环(5mL),加入化合物1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-胺(47mg,0.4mmol,采用专利申请"WO2019228443中说明书第50页实施例1"公开的方法制备而得),2-二环己基膦-2′6′-双(N,N-二甲胺基)-1,1′-联苯(3mg,0.007mmol),三

(二亚苄基丙酮)二钯(20mg,0.02mmol),叔丁醇钠(48mg,0.5mmol),氩气保护。油浴105℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应液,浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL),用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物17(25mg),产率:22%。

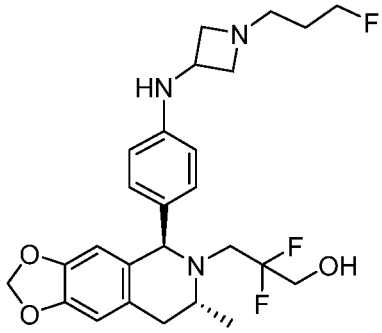
[0647] MS m/z(ESI):481.2[M+1]。

[0648] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)7.78(s,1H),7.14(d,1H),6.98(d,1H),6.60(s,1H),6.20(s,1H),5.83(d,2H),4.76(s,1H),4.54-4.52(m,1H),4.44-4.42(m,1H),4.13-4.09(m,1H),3.84-3.81(m,2H),3.47-3.45(m,1H),3.30-2.90(m,4H),2.71-2.53(m,4H),1.82-1.74(m,2H),1.08(d,3H)。

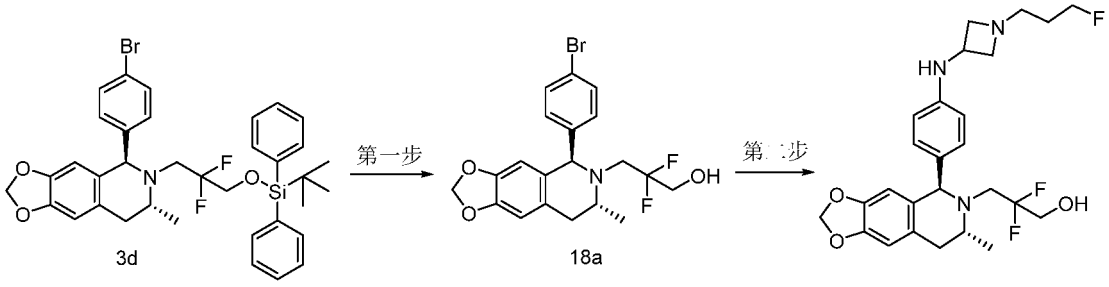
[0649] 实施例18

[0650] 2,2-二氟-3-((5R,7R)-5-(4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-6(5H)-基)丙-1-醇18

[0651]



18



3d 18a 18

[0652] 第一步

[0653] 3-((5R,7R)-5-(4-溴苯基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-6(5H)-基)-2,2-二氟丙-1-醇18a

[0654] 将化合物3d(300mg,0.4mmol)溶于二氯甲烷中(10mL),冰浴下滴加1M正四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(2mL),滴毕,室温下搅拌1.5小时,减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(10mL),用乙酸乙酯萃取(10mL×3),合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤(10mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物18a(84mg),产率:43%。

[0655] 第二步

[0656] 2,2-二氟-3-((5R,7R)-5-(4-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-6(5H)-基)丙-1-醇18

[0657] 将化合物18a(150mg,0.34mmol)溶于二氧六环(5mL),加入化合物1-(3-氟丙基)氮

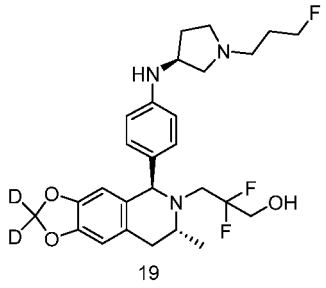
杂环丁-3-胺(90mg,0.68mmol,采用专利申请“WO2019228443中说明书第50页实施例1”公开的方法制备而得),4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(20mg,0.03mmol),醋酸钯(4mg,0.02mmol),碳酸铯(222mg,0.68mmol),氩气保护。油浴105℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应液,浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL),用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物18(25mg),产率:15%。

[0658] MS m/z(ESI):492.2[M+1]。

[0659] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)6.95(d,2H),6.61(s,1H),6.50(d,2H),6.28(s,1H),5.87(d,2H),4.78(s,1H),4.52-4.51(m,1H),4.44-4.42(m,1H),4.10-4.09(m,1H),3.86-3.78(m,3H),3.71-3.66(m,1H),3.29-3.28(m,1H),3.11-2.98(m,3H),2.75-2.67(m,4H),2.54-2.49(m,1H),1.82-1.74(m,2H),1.04(d,3H)。

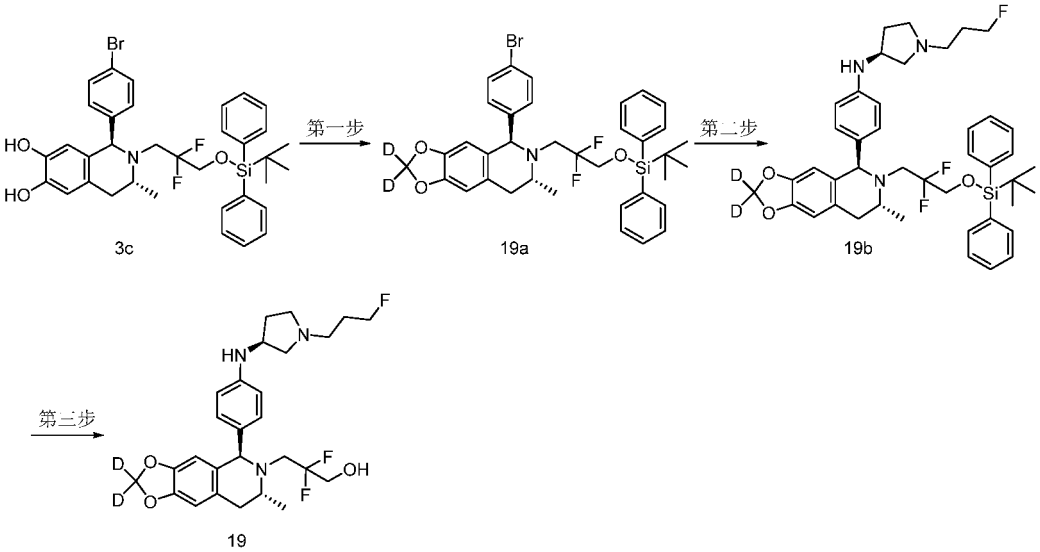
[0660] 实施例19

[0661] 2,2-二氟-3-((5R,7R)-5-(4-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基)苯基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-6(5H)-基-2,2-d_2)丙-1-醇19



19

[0662]



3c 19a 19b 19

[0663] 第一步(5S,7R)-5-(4-溴苯基)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-2,2-$d_2$19a

[0664] 将化合物3c(2.6g,4mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL),加入二溴二氟甲烷(2.8g,16mmol),碳酸铯(5.1g,16mmol)。油浴70℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应,减压浓缩,加入水(100mL),用乙酸乙酯萃取(100mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物19a(1.3g),产率:49%。

[0665] 第二步

[0666] (S)-N-(4-((5R,7R)-6-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-5-基-2,2-d_2)苯基)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-胺19b

[0667] 将化合物19a(1.0g,1.5mmol)溶于二氧六环(20mL),加入化合物1c(0.26g,1.8mmol),2,2′-双-(二苯膦基)-1,1′-联萘(0.1g,0.2mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(0.1g,0.1mmol),叔丁醇钠(0.3g,3.0mmol),氩气保护。油浴80℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应液,浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL),用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物19b(0.6g),产率:52%。

[0668] 第三步

[0669] 2,2-二氟-3-((5R,7R)-5-(4-(((S)-1-(3-氟丙基)吡咯烷-3-基)氨基)苯基)-7-甲基-7,8-二氢-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-g]异喹啉-6(5H)-基-2,2-d_2)丙-1-醇19

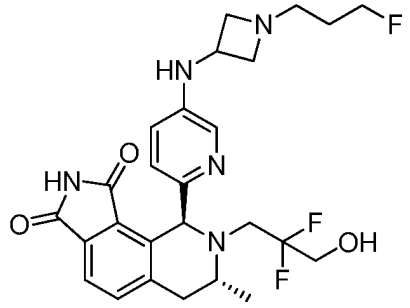
[0670] 将化合物19b(0.3g,0.4mmol)溶于二氯甲烷中(5mL),冰浴下滴加1M正四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(2mL),滴毕,室温下搅拌1.5小时,减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(10mL),用乙酸乙酯萃取(10mL×3),合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤(20mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物19(63mg),产率:31%。

[0671] MS m/z(ESI):508.0[M+1]。

[0672] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)6.95(d,2H),6.61(s,1H),6.56(d,2H),6.29(s,1H),4.78(s,1H),4.56-4.54(m,1H),4.47-4.44(m,1H),4.05-4.01(m,1H),3.86-3.64(m,3H),3.11-2.96(m,2H),2.84-2.53(m,8H),2.37-2.32(m,1H),1.99-1.90(m,2H),1.77-1.72(m,1H),1.04(d,3H)。

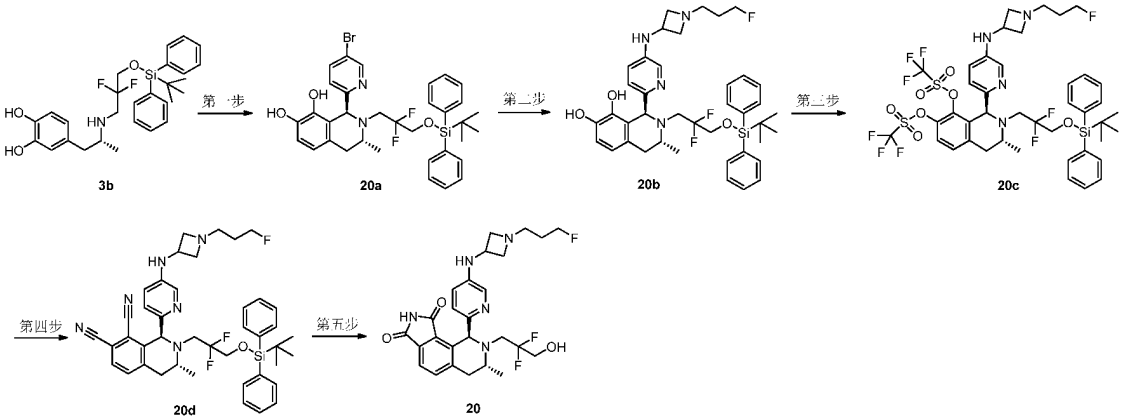
[0673] 实施例20(对比例)

[0674] (7R,9S)-8-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-9-(5-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-6,7,8,9-四氢-1H-吡咯并[3,4-h]异喹啉-1,3(2H)-二酮20



20

[0675]



[0676] 第一步

[0677] (1S,3R)-1-(5-溴吡啶-2-基)-2-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-3-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7,8-二酚20a

[0678] 将化合物3b(0.8g,1.6mmol)溶于甲苯(10mL),加入乙酸(0.2g,3.2mmol),5-溴吡啶醛(0.6g,3.2mmol)。油浴80℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应,减压浓缩,加入水(20mL),缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL)调节反应液pH至8左右,用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物20a(0.3g),产率:28%。

[0679] 第二步

[0680] (1S,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-1-(5-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-2-基)-3-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7,8-二酚20b

[0681] 将化合物20a(300mg,0.28mmol)溶于二氧六环(10mL),加入1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-胺(111mg,0.84mmol),2-二环己基膦-2′6′-双(N,N-二甲胺基)-1,1′-联苯(15mg,0.04mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(56mg,0.06mmol),叔丁醇钠(269mg,2.8mmol),氩气保护。油浴105℃搅拌反应16小时,停止反应。冷却反应液,减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL),用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物20b(109mg),产率:54%。

[0682] 第三步

[0683] (1S,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-1-(5-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-2-基)-3-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7,8-二基双(三氟甲基磺酸酯)20c

[0684] 将化合物20b(400mg,0.56mmol)溶于二氯甲烷(25mL),加入三乙胺(170mg,

1.68mmol),N,N-二甲基吡啶-4-胺(7mg,0.06mmol),N-苯基双(三氟甲基磺酸亚胺)(500mg,1.40mmol),室温反应3小时,停止反应。冷却反应液,减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL),用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物20c(450mg),产率:82%。

[0685] 第四步

[0686] (1S,3R)-2-(3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-2,2-二氟丙基)-1-(5-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-2-基)-3-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7,8-二腈20d

[0687] 将化合物20c(30mg,0.03mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL),加入氰化锌(11mg,0.1mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(3mg,0.003mmol),1,1′-双(二苯基膦)二茂铁(2mg,0.004mmol),氩气保护。油浴100℃搅拌反应3小时,停止反应。冷却反应液,减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL),用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物20d(16mg),产率:72%。

[0688] MS m/z(ESI):737.3[M+1]。

[0689] 第五步

[0690] (7R,9S)-8-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-9-(5-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-6,7,8,9-四氢-1H-吡咯并[3,4-h]异喹啉-1,3(2H)-二酮20

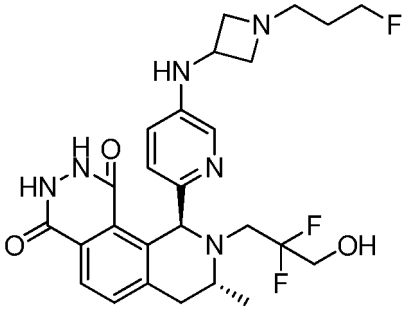
[0691] 将化合物20d(16mg,0.02mmol)溶于硫酸(30mg,0.3mmol),油浴90℃搅拌反应2小时,停止反应。冷却反应液,减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(10mL),用乙酸乙酯萃取(10mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物20(3mg),产率:29%。

[0692] MS m/z(ESI):518.2[M+1]。

[0693] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)7.67(d,1H),7.62(d,1H),7.57(d,1H),7.28(d,1H),6.96(dd,1H),5.93(s,1H),4.53-4.51(m,1H),4.43-4.41(m,1H),4.10-4.05(m,1H),3.94-3.88(m,2H),3.81-3.78(m,2H),3.30-3.26(m,2H),2.98-2.95(m,2H),2.81-2.63(m,5H),1.83-1.77(m,2H),1.13(d,3H)。

[0694] 实施例21(对比例)

[0695] (8R,10S)-9-(2,2-二氟-3-羟基丙基)-10-(5-((1-(3-氟丙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-2-基)-8-甲基-2,3,7,8,9,10-六氢吡咯并[3,4-f]酞嗪-1,4-二酮21

[0696] 

21

[0697] 将化合物20(6mg,0.01mmol)溶于乙醇(5mL),加入水合肼(5mg,0.1mmol),油浴80℃搅拌反应24小时,停止反应。冷却反应液,减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(10mL),用乙

酸乙酯萃取(10mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,使用柱层析以展开剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物21(3mg),产率:49%。

[0698] MS m/z(ESI):533.2[M+1]。

[0699] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)8.08(d,1H),7.71(d,1H),7.55(d,1H),7.27(d,1H),6.97(dd,1H),6.65(s,1H),4.55-4.53(m,1H),4.45-4.43(m,1H),4.18-4.11(m,1H),3.97-3.91(m,4H),3.29-3.15(m,4H),2.87-2.81(m,4H),2.71-2.63(m,1H),1.86-1.78(m,2H),1.11(d,3H)。

[0700] 生物学评价

[0701] 以下结合测试例进一步描述解释本公开,但这些实施例并非意味着限制本公开的范围。

[0702] 测试例1本公开化合物对E与ER的结合的抑制作用本公开化合物对E(estrogen,雌激素)与ER(estrogen receptor,雌激素受体)的结合具有抑制作用,从而阻断E和ER的复合物与ERE(雌激素应答元件)结合,继而阻断了下游的荧光素酶蛋白的表达。本公开化合物对E与ER结合作用的抑制效果通过以下的方法进行测试。

[0703] 1、实验目的

[0704] 本实验的目的是为了测试化合物对E与ER结合的抑制作用,根据IC_{50}大小评价化合物的体外活性。

[0705] 2、实验方法

[0706] 将ERE克隆至荧光素酶基因的上游,通过转染MCF-7(TCHu74,中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库),挑选出MCF-7/ERE-荧光素酶(luciferase)单克隆细胞。在96孔板中用含10%活性炭处理(charcoal stripped)FBS(Moregate,FBSF),1%丙酮酸钠(sigma,S8636),1%非必需氨基酸(sigma,M7145)和500μg/ml G418的MEM(hyclone,SH30024.01B)培养基接种MCF-7/ERE-荧光素酶细胞,接种密度为30,000个细胞/孔,细胞在37℃,5%CO_2条件下培养。将药物配置成20mM的储存液,用100%DMSO以10倍梯度稀释,再用培养基稀释20倍。细胞培养24小时后去掉培养基,每孔加入0.1nM雌二醇(sigma,E2758)和10μl用培养基稀释好的药物,对照组加入DMSO,轻轻振荡混匀。放置37℃、5%CO_2培养箱中培养,24小时后弃去细胞培养液,加入50μl/孔配制好的荧光素酶底物(Promega,E6110),室温避光放置10-15分钟,测定化学发光信号值。

[0707] 3、测试结果

[0708] 本公开中化合物对E与ER的结合的抑制作用通过以上的实验进行测定,用Graphpad Prism对化学发光信号值与化合物的对数浓度作图,得出化合物的IC_{50}值,结果参见表1。

[0709] 表1本公开中化合物对E与ER的结合的抑制作用

[0710]

实施例编号	IC_{50}（nM）
1	0.14
2	0.10
3	0.44
4	0.37
5	0.05
6	0.27
9	0.46
11	0.35
12	1.13

[0711]

13	0.69
14	0.5
15	0.19
16	0.27
17	0.43
18	0.07
19	0.07

[0712] 结论:本公开所要保护的化合物对E与ER的结合有明显的抑制作用。

[0713] 测试例2本公开化合物对MCF-7细胞增殖的抑制效应

[0714] 1、实验目的

[0715] 本实验的目的是采用ATP法测试本公开化合物对MCF-7细胞增殖活性的抑制作用，根据IC_{50}大小评价化合物的体外活性。

[0716] 2、实验方法

[0717] 在96孔板中接种MCF-7(TCHu74,中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库)，培养基为含10％FBS(Gibco,10099-141)，1％丙酮酸钠(sigma,S8636)，1％非必需氨基酸(sigma,M7145)的MEM(hyclone,SH30024.01B)培养基，接种密度为4,000个细胞/孔，细胞在37℃,5％CO_2条件下培养。将化合物配置成20mM的储存液，用100％DMSO梯度稀释成1000X终浓度，再用含2％FBS的培养基稀释20倍。培养24小时后去掉培养基，每孔加入90μl含2％FBS的培养基和10μl药物，对照组加入10μl DMSO，轻轻振荡混匀，空白组只含100μl 2％FBS培养基，放置37℃、5％CO_2培养箱中培养，72小时后每孔加入50μl混合后的Cell Titer-Glo(Promega,G7571)，振荡混匀，室温放置10分钟，测定化学发光信号值。

[0718] 3、数据分析

[0719] 用Graphpad Prism对化学发光信号值与化合物的对数浓度作图，得出化合物的IC_{50}值，结果参见表2。

[0720] 表2本公开化合物对MCF-7细胞增殖的抑制效应

[0721]

实施例编号	IC_{50}（nM）
1	0.31
2	0.17
3	0.15
4	0.28
5	0.03
6	0.34
9	0.35
11	0.23

[0722]

12	1.12
13	0.29
14	0.36
15	0.3
17	0.44
18	0.07
19	0.07
20	>10000
21	>10000

[0723] 注:实施例20和21为对比例。

[0724] 结论:本公开所要保护的化合物对MCF-7细胞增殖有明显的抑制作用,对比例20和21未显示出活性。

[0725] 测试例3本公开化合物对表达ERα突变体MCF7细胞增殖抑制实验生物学评价

[0726] 1、实验目的

[0727] 本实验的目的是测定本公开化合物对表达ERα突变体MCF7细胞增殖的抑制活性。

[0728] 2、实验方法

[0729] 定点突变和细胞系构建

[0730] 人雌激素受体α(estrogen receptorα,ERα)蛋白的突变体ERαY537S使用双引物PCR的方式以野生型ESR1基因的cDNA(Accession No.NM000125)为模板进行定点突变获得。突变所使用的引物序列如下(下划线标出的核苷酸为突变的位点):Y537S:F-AAG AAC GTG GTG CCC CTC TCT GAC CTG CTG CTG GAG ATG(SEQ ID NO:1);R-CAT CTC CAG CAG CAG GTC AGA GAG GGG CAC CAC GTT CTT(SEQ ID NO:2)。将突变体ESR1的cDNA克隆至目标慢病毒载体pCDH-CMV-MCS-EF1-Puro上。然后将带有突变体ESR1基因序列的慢病毒质粒以及慢病毒包装质粒通过Lipofectamine 3000Transfection Reagent(ThermoFisher Scientific,Cat#L3000075)转染到HEK-293T细胞(ATCC,CRL-3216)中。转染后48小时,将带有病毒的培养基上清过滤、超速离心获得病毒沉淀,用适量的培养基重悬溶解后,加入到MCF7细胞(ATCC,HTB-22)中,并加入终浓度为8μg/ml的聚凝胺(polybrene)孵育过夜。转染两天后,在细胞培养液中加入1μg/ml的嘌呤霉素进行抗性筛选,约两周后得到能够稳定表达ERαY537S突变体的MCF7细胞系。

[0731] 细胞增殖抑制实验

[0732] 将表达ERα突变体的MCF7细胞用含有10％胎牛血清的MEM(GE Healthcare，SH30024.01)完全培养基进行培养。实验第一天，使用完全培养基将细胞以3,000个/孔的密度种于96孔板，每孔100μl细胞悬液，放置37℃，5％CO_2的细胞培养箱培养过夜。第二天吸掉培养基，每孔更换为135μl含有2％胎牛血清的MEM不完全培养基，同时每孔加入15μl用不完全培养基配制的不同浓度的待测化合物，化合物的终浓度是从100nM开始进行4倍梯度稀释的9个浓度点，设置含有0.5％DMSO的空白对照，放置37℃，5％CO_2的细胞培养箱培养144小时。第八天，取出96孔细胞培养板，每孔加入150μl CellTiter-Glo®Luminescent Cell Viability Assay(Promega，G7573)，室温放置10分钟后，使用多标记微孔板酶标仪(PerkinElmer，VICTOR 3)读取发光信号值，用Graphpad Prism软件根据化合物的浓度和发光信号值计算化合物抑制活性的IC_{50}值见表3。

[0733] 3、测试结果

[0734] 表3本公开化合物对表达ERα突变体MCF7细胞增殖的抑制效应的IC_{50}值

[0735]

实施例编号	IC_{50}(nM)
1	1.38
2	0.78
3	0.43
4	0.89
5	0.07
6	0.82
9	1.35
11	0.71
12	3.49
13	1.36
14	1.27
15	0.68
17	2.19
18	0.25
19	0.43

[0736] 结论：本公开所要保护的化合物对表达ERα突变体的MCF7细胞增殖具有明显的抑制作用。

[0737] 测试例4本公开化合物对ERα降解作用

[0738] 1、实验目的

[0739] 测试本公开化合物引起ERα降解作用，该方法用来测定本公开化合物对ERα的降解作用。

[0740] 2、实验方法

[0741] ERα阳性乳腺癌细胞系MCF-7细胞用含有10％胎牛血清(Corning，35-010-CV)的DMEM/F12培养基(HyClone，SH30023.01)进行培养。实验第一天，消化细胞后，用含有5％活性炭处理的胎牛血清(BIOSUN，BS-0004-500)的无酚红DMEM/F12培养基(ThermoFisher，

11039-021)将细胞洗一遍后重悬细胞并计数,将细胞密度调整为1.79×10^5个/mL。在48孔板(Corning,3548)中每孔加入280μL细胞悬液,将细胞放置于37℃,5%CO_2培养箱中培养过夜。实验第二天将化合物用DMSO进行梯度稀释,并用含有5%活性炭处理胎牛血清的无酚红DMEM/F12培养基进一步稀释。在48孔板细胞中每孔加入20μL稀释后的化合物,终浓度分别是3000,300,30,3,0.3,0.03和0.003nM。将48孔板在培养箱中放置16至18小时。使用人ERα/NR3A1总蛋白检测试剂盒(R&D,DYC5715-5)中的俘获抗体包被96孔板,将俘获抗体用PBS配制成1μg/mL,并在96孔板(Corning,3590)中每孔加入100μL,置于26℃孵箱中放置过夜。实验第三天,将包被抗体的96孔板用PBS洗一遍,每孔加入200μL含有1%BSA的PBS,置于37℃孵箱中孵育1.5小时进行封闭。弃去细胞培养基上清,用PBS将细胞洗一遍,每孔中加入60μL细胞裂解液。细胞裂解液为含有6M尿素、1mM EDTA、0.5%TritonX-100、1mM PMSF以及蛋白酶抑制剂(Roche,04693159001)的PBS。将细胞放置在冰上裂解15分钟,然后加入300μL每孔的含有1mM EDTA和0.5%TritonX-100的PBS将尿素稀释至1M。将封闭后的96孔板中的封闭液弃去,每孔加入100μL稀释后的细胞裂解液,放置于37℃孵箱孵育2小时,用PBS洗板五遍。用含有1%BSA的PBS将生物素化的检测抗体稀释至0.4μg/mL,然后每孔加入100μL检测抗体,置于37℃孵箱孵育1小时。然后再将孔板洗五遍,每孔加入100μL用含有1%BSA的PBS稀释200倍的亲和素-HRP,置于37℃孵育30分钟。再将孔板洗五遍,每孔加入100μL的TMB底物,室温孵育至出现蓝色,每孔加入100μL终止液。使用PHERAstar多功能酶标仪读取OD450信号值。用Graphpad Prism软件计算化合物抑制活性的IC_{50}值。化合物最大降解率为3000nM化合物处理后细胞剩余ERα的水平与3000nM氟维司群(Fulvestrant)处理细胞后细胞剩余ERα水平的比值。

[0742] 3、测试结果

[0743] 本公开化合物对ERα降解作用所测得的EC_{50}值见表4。

[0744] 表4本公开化合物对ERα降解作用

[0745]

实施例编号	EC_{50} （nM）	Emax 降解（%）
氟维司群	0.06	100
1	0.32	94
2	0.24	104
3	0.19	129
4	0.21	115
5	0.04	108
6	0.17	104
9	1.04	107
11	0.45	91

[0746]

12	0.15	101
13	0.38	107
14	0.5	92
15	0.15	95
17	1.24	104
18	0.1	106
19	0.13	100
20	>10000	-
21	>10000	-

[0747] 注:实施例20和21为对比例。

[0748] 结论:本公开所要保护的化合物对ERα有明显的降解作用,对比例20和21未显示出活性。

[0749] 测试例5、本公开化合物对人肝微粒体CYP3A4咪达唑仑代谢位点的酶活性的抑制作用

[0750] 本公开化合物对人肝微粒体CYP3A4咪达唑仑代谢位点的酶活性采用如下实验方法测定:

[0751] 一、实验材料及仪器

[0752] 1.磷酸缓冲液(20×PBS,购买自生工),

[0753] 2.NADPH(ACROS,A2646-71-1),

[0754] 3.人肝微粒体(Corning Gentest,Cat No,452161,Lot No.9050002,Donor,36),

[0755] 4.ABI QTrap 4000液质两用仪(AB Sciex),

[0756] 5.ZORBAX Extend-C18,3×50mm,3.5μm(美国安捷伦公司),

[0757] 6.CYP探针底物(咪达唑仑,TRC,M343000/3μM)和阳性对照抑制剂(酮康唑,SIGMA,Cat No.K1003-100MG)。

[0758] 二、实验步骤

[0759] 配置100mM的PBS缓冲液,用该缓冲液配制0.25mg/ml的微粒体溶液和7.5mM的$MgCl_2$和5mM的NADPH溶液,用DMSO将浓度为30mM的储备液稀释成浓度为30mM、10mM、3mM、1mM、0.3mM、0.03mM、0.003mM、0mM的系列溶液I,再用磷酸缓冲液(PBS),将上述系列溶液I稀释200倍得到系列待测溶液II(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM)。用PBS稀释至15μM浓度的咪达唑仑工作液。

[0760] 分别取配制在7.5mM Mgcl2中的0.25mg/mL的微粒体溶液40μL,再分别取15μM的咪达唑仑工作液和化合物工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM)各20μL,混合均匀。阳性对照组用相同浓度的酮康唑代替化合物。同时将5mM的NADPH溶液一起在37℃预孵育5分钟。5分钟之后每个孔中加入20μL NADPH,启动反应,孵育30分钟。所有孵育样品设双样本。30分钟后向所有样本中加入250μl含内标的乙腈,混匀,800rpm摇10分钟,然后3700rpm离心10分钟。取100μl的上清液与80μl的超纯水混匀,转移至LC-MS/MS分析。

[0761] 数值经Graphpad Prism计算得到药物对CYP3A4咪达唑仑代谢位点的IC_{50}值见表5。

[0762] 表5本公开化合物对人肝微粒体CYP3A4的咪达唑仑代谢位点的IC_{50}值

[0763]

实施例编号	IC_{50}(μM)
1	15.76
2	＞30
3	10
12	8.18
13	15.38

[0764] 结论:本公开所要保护的化合物对人肝微粒体CYP3A4的咪达唑仑代谢位点抑制作用弱,表现出更好的安全性,提示不会发生基于CYP3A4代谢咪达唑仑代谢位点的代谢性药物相互作用。

[0765] 测试例6、本公开化合物对人肝微粒体CYP3A4睾酮代谢位点的酶活性的抑制作用

[0766] 本公开化合物对人肝微粒体CYP3A4睾酮代谢位点的酶活性采用如下实验方法测定:

[0767] 一、实验材料及仪器

[0768] 1.磷酸缓冲液(20×PBS,购买自生工),

[0769] 2.NADPH(ACROS,A2646-71-1),

[0770] 3.人肝微粒体(Corning Gentest,Cat No,452161,Lot No.905002,Donor36),

[0771] 4.ABI QTrap 4000液质两用仪(AB Sciex),

[0772] 5.ZORBAX Extend-C18,3×50mm,3.5μm(美国安捷伦公司),

[0773] 6.CYP探针底物(睾酮,沃凯,CAS No.[58-22-0]/75μM),和阳性对照抑制剂(酮康唑,SIGMA,Cat No.K1003-100MG)。

[0774] 二、实验步骤

[0775] 配置100mM的PBS缓冲液,配置100mM的PBS缓冲液,用该缓冲液配制0.25mg/ml的微粒体溶液和7.5mM的$MgCl_2$和5mM的NADPH溶液,用DMSO将浓度为30mM的储备液稀释成浓度为30mM、10mM、3mM、1mM、0.3mM、0.03mM、0.003mM、0mM的系列溶液I,再用磷酸缓冲液(PBS),将上述系列溶液I稀释200倍得到系列待测溶液II(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM)。用PBS稀释至375μM浓度的睾酮工作液。

[0776] 取配制在7.5mM Mgcl2中的0.25mg/mL的微粒体溶液40μL,再分别取375μM的睾酮工作液和化合物工作液(150、50、15、5、1.5、0.15、0.015、0μM)各20μL,混合均匀。阳性对照组用相同浓度的酮康唑代替化合物。同时将5mM的NADPH溶液一起在37℃预孵育5分钟。5分钟之后每个孔中加入20μL NADPH,启动反应,孵育30分钟。30分钟后向所有样本中加入250μl含内标的乙腈,混匀,800rpm摇10分钟,然后3700rpm离心10分钟。取100μl的上清液与80μl的超纯水混匀,转移至LC-MS/MS分析。

[0777] 数值经Graphpad Prism计算得到药物对CYP3A4睾酮代谢位点的IC_{50}值见表6。

[0778] 表6本公开化合物对人肝微粒体CYP3A4的睾酮代谢位点的IC_{50}值

[0779]

实施例编号	IC_{50}(μM)
1	7.31
2	＞30
3	14.57
4	15.50

12	23.77
13	＞30

[0780] 结论:本公开所要保护的化合物对人肝微粒体CYP3A4的睾酮代谢位点的抑制较弱,表现出更好的安全性。

[0781] 测试例7、本公开化合物对人肝微粒体CYP3A4咪达唑仑代谢位点的酶活性的时间依赖性抑制作用(Time-dependent inhibition)。

[0782] 本公开化合物对人肝微粒体CYP3A4咪达唑仑代谢位点的时间依赖性CYP酶活性抑制作用采用如下实验方法测定:

[0783] 一、实验材料及仪器

[0784] 1.磷酸缓冲液(20×PBS,购买自生工),

[0785] 2.NADPH(ACROS,A2646-71-1),

[0786] 3.人肝微粒体(Corning Gentest,Cat No,452161,Lot No.9050002,Donor,36),

[0787] 4.ABI QTrap 4000液质两用仪(AB Sciex),

[0788] 5.ZORBAX Extend-C18,3×50mm,3.5μm(美国安捷伦公司),

[0789] 6.CYP探针底物(咪达唑仑,TRC,M343000/3μM)和阳性对照抑制剂(维拉帕米,Adamas Reagent Co,Ltd,Cat No.25904A)。

[0790] 二、实验步骤

[0791] 配置100mM的PBS缓冲液,用该缓冲液配制0.25mg/ml的微粒体溶液和7.5mM的$MgCl_2$和5mM的NADPH溶液,用DMSO将浓度为30mM的储备液稀释成浓度为30mM、10mM、3mM、1mM、0.3mM、0.1mM、0.03mM、0mM的系列溶液I,再用磷酸缓冲液(PBS),将上述系列溶液I稀释200倍得到系列待测溶液II(150、50、15、5、1.5、0.5、0.15、0μM)。用PBS稀释至15μM浓度的咪达唑仑工作液。

[0792] 将上述制备好的待测系列溶液摇匀,分装20μL到对应的反应板(设+NADPH、T0、-NADPH组)中,设3个平行,再往每块96孔板中加入40μL肝微粒体工作液,T0板中加入20μL对应的底物溶液,T0板和+NADPH组分别加入20μLNADPH,记时开始,放入水浴锅37℃孵育,孵育30min后取出T0板,用含内标的ACN的溶液250μL终止反应;+NADPH组补上20μL对应的底物溶液,-NADPH组补上20μL对应的底物溶液和20μLNADPH,记时开始,放入水浴锅37℃孵育,孵育30min后取出,用含内标的ACN的溶液250μL终止反应。然后摇床800rpm摇10min,离心机4000rpm离心15min。取上清100μL与80μL超纯水混匀后转移至LC-MS/MS分析。

[0793] 数值经Graphpad Prism计算得到药物对CYP3A4咪达唑仑代谢位点的IC_{50}值见表7。

[0794] 表7本公开化合物对人肝微粒体CYP3A4的咪达唑仑代谢位点的IC_{50}值和IC_{50}Shift倍数

[0795]

实施例编号	(+)NADPH IC_{50}(μM)	(-)NADPH IC_{50}(μM)	IC_{50} Shift
4	2.43	2.47	1.0
12	9.16	10.17	0.9
13	13.11	19.59	0.7

[0796] 结论:本公开所要保护的化合物对人肝微粒体CYP3A4的咪达唑仑代谢位点抑制作用弱,表现出更好的安全性,提示不会发生基于CYP3A4代谢咪达唑仑代谢位点的代谢性药

物相互作用。

[0797] 测试例8、本公开化合物对人肝微粒体CYP3A4睾酮代谢位点的酶活性的时间依赖性抑制作用

[0798] 本公开化合物对人肝微粒体CYP3A4睾酮代谢位点的酶活性的时间依赖性抑制作用采用如下实验方法测定：

[0799] 一、实验材料及仪器

[0800] 1.磷酸缓冲液(20×PBS,购买自生工)，

[0801] 2.NADPH(ACROS,A2646-71-1)，

[0802] 3.人肝微粒体(Corning Gentest,Cat No,452161,Lot No.905002,Donor36)，

[0803] 4.ABI QTrap 4000液质两用仪(AB Sciex)，

[0804] 5.ZORBAX Extend-C18,3×50mm,3.5μm(美国安捷伦公司)，

[0805] 6.CYP探针底物(睾酮,沃凯,CAS No.[58-22-0]/75μM)，和阳性对照抑制剂(维拉帕米,Adamas Reagent Co Ltd,Cat No.25904A)。

[0806] 二、实验步骤

[0807] 配置100mM的PBS缓冲液，用该缓冲液配制0.25mg/mL的微粒体溶液和7.5mM的$MgCl_2$和5mM的NADPH溶液，用DMSO将浓度为30mM的储备液稀释成浓度为30mM、10mM、3mM、1mM、0.3mM、0.1mM、0.03mM、0mM的系列溶液I，再用磷酸缓冲液(PBS)，将上述系列溶液I稀释200倍得到系列待测溶液II(150、50、15、5、1.5、0.5、0.15、0μM)。用PBS稀释至15μM浓度的咪达唑仑工作液。

[0808] 将上述制备好的待测系列溶液摇匀，分装20μL到对应的反应板(设+NADPH、T0、-NADPH组)中，设3个平行，再往每块96孔板中加入40μL肝微粒体工作液，T0板中加入20μL对应的底物溶液，T0板和+NADPH组分别加入20μLNADPH，记时开始，放入水浴锅37℃孵育，孵育30min后取出T0板，用含内标的ACN的溶液250μL终止反应；+NADPH组补上20μL对应的底物溶液，-NADPH组补上20μL对应的底物溶液和20μLNADPH，记时开始，放入水浴锅37℃孵育，孵育30min后取出，用含内标的ACN的溶液250μL终止反应。然后摇床800rpm摇10min，离心机4000rpm离心15min。取上清100μL与80μL超纯水混匀后转移至LC-MS/MS分析。

[0809] 数值经Graphpad Prism计算得到药物对CYP3A4睾酮代谢位点的IC_{50}值见表8。

[0810] 表8本公开化合物对人肝微粒体CYP3A4的睾酮代谢位点的IC_{50}值和IC_{50}shift倍数

[0811]

实施例编号	(+)NADPH IC_{50}(μM)	(-)NADPH IC_{50}(μM)	IC_{50} Shift
4	2.4	2.5	1.0
12	11.6	25.2	0.5
13	>30	>30	No TDI

[0812] 结论：本公开所要保护的化合物对人肝微粒体CYP3A4的睾酮代谢位点的抑制较弱，表现出更好的安全性，提示不会发生基于CYP3A4发生代谢性药物相互作用。

[0813] 测试例9

[0814] 1、实验目的

[0815] 应用全自动膜片钳在转染hERG钾通道的稳定细胞株上测试本公开化合物对hERG钾电流的阻断作用。

[0816] 2、实验方法

[0817] 2.1实验材料与仪器

[0818] 2.1.1实验材料：

[0819]

试剂名称	供货公司	货号
FBS	GIBCO	10099
丙酮酸钠溶液	sigma	S8636-100ML
MEM 非必需氨基酸溶液 (100×)	sigma	M7145-100ML
G418 硫酸盐	Enzo	ALX-380-013-G005
MEM	Hyclone	SH30024.01B

[0820]

hERG cDNA	金唯智生物科技有限公司合成	基因序列 NM_000238.4-

[0821] 2.1.2实验仪器：

[0822]

仪器名称	供货公司	型号
Patchliner 4 通道	nanion	2-03-03100-002
Patchliner 清洗站	nanion	2-02-03201-005
Patchliner 细胞库	nanion	2-02-03105-000
Elektrodenchloridierer Patchliner	nanion	3-02-03533-000
HEAK EPC10 膜片钳放大器	nanion	1-01-10012-000
渗透压摩尔浓度测定仪	Gonoter	Gonoter 030
pH 计	Mettle Toledo	FE20

[0823] 2.2全自动膜片钳实验步骤

[0824] HEK293-hERG稳定细胞株按照1:4的密度在MEM/EBSS培养基(10％FBS,400μg/ml G418,1％MEM非必需氨基酸溶液(100×),1％丙酮酸钠溶液)中进行传代培养,培养48-72小时之内进行全自动膜片钳实验。实验当天将细胞用0.25％胰酶消化后,离心收集细胞,用细胞外液(140mM NaCl,4mM KCl,1mM $MgCl_2$,2mM $CaCl_2$,5mMD一水葡萄糖,10mM Hepes,pH7.4,298mOsm)重悬细胞制成细胞悬液。将细胞悬液放置在Patchliner仪器的细胞库上,Patchliner仪器利用负压控制器将细胞加到芯片(NPC-16)上,负压将单个细胞吸引在芯片的小孔上。当形成全细胞模式后,仪器将按照设定的hERG电流电压程序得到hERG电流,然后仪器自动的由低浓度到高浓度,进行化合物灌流。通过HEAK Patchmaster,HEAK EPCI0膜片钳放大器(Nanion)和Pathlinersoftware以及Pathcontrol HTsoftware进行数据收集和分析,对化合物各浓度下的电流以及空白对照电流进行分析。

[0825] 2.3测试结果

[0826] 本公开化合物对hERG钾电流的阻断作用通过以上的试验进行测定,测得的IC_{50}值见表9。

[0827] 表9本公开化合物对hERG钾电流的阻断作用的IC_{50}

[0828]

实施例编号	IC_{50}(μM)
11	＞30
12	＞30

13	＞30

[0829] 注：IC_{50}≥30μM为无抑制活性；30＞IC_{50}≥10μM为有微弱抑制活性；10＞IC_{50}≥1μM为有中等的抑制活性；IC_{50}＜1μM为有强的抑制活性。

[0830] 结论：本公开所要保护的化合物对hERG没有抑制活性，表现为更好的安全性。