



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 109311812 B

(45)授权公告日 2020.03.17

(21)申请号 201780036464.X

(22)申请日 2017.10.27

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 109311812 A

(43)申请公布日 2019.02.05

(66)本国优先权数据  
201610954377.X 2016.10.27 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2018.12.12

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/CN2017/107964 2017.10.27

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02018/077227 ZH 2018.05.03

(73)专利权人 福建广生堂药业股份有限公司  
地址 355399 福建省宁德市柘荣县东源乡  
富源工业区

(72)发明人 徐雄彬 李刚 丁照中 胡利红

胡国平 黎健 陈曙辉 池志刚  
王坤

(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283  
代理人 薛琦

(51)Int.Cl.  
C07D 213/00(2006.01)  
C07D 401/00(2006.01)  
C07D 401/14(2006.01)  
C07D 403/14(2006.01)  
A61K 31/505(2006.01)  
A61K 31/435(2006.01)  
A61K 31/4412(2006.01)  
A61K 31/444(2006.01)  
A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件  
CN 101743241 A,2010.06.16,  
CN 104144925 A,2014.11.12,

审查员 徐赤

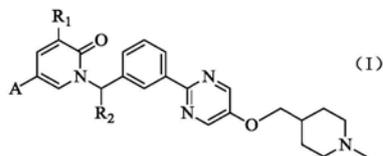
权利要求书2页 说明书27页

(54)发明名称

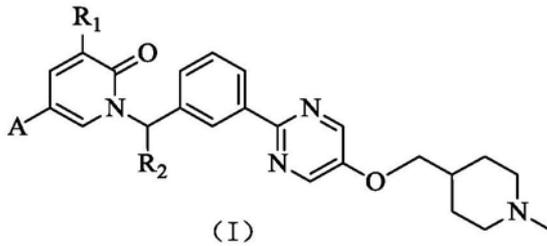
作为c-MET抑制剂的吡啶酮类化合物

(57)摘要

本发明公开了一类作为c-MET抑制剂的吡啶酮类化合物,具体公开了式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐。



1. 式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



R<sub>1</sub>选自H、F;

R<sub>2</sub>选自CH<sub>3</sub>;

与R<sub>2</sub>相连的碳原子为R构型或S构型;

A选自任选被1、2或3个R<sub>3</sub>取代的:苯基、吡啶基、吡唑基、异恶唑基、异噻唑基或噻唑基;

R<sub>3</sub>选自CN、F、Cl、Br、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>3</sub>O、或C(=O)NH<sub>2</sub>。

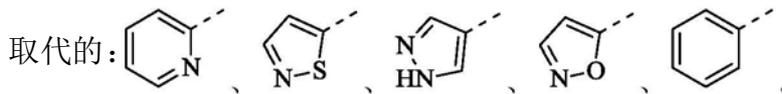
2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R<sub>1</sub>选自H。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,R<sub>1</sub>选自F。

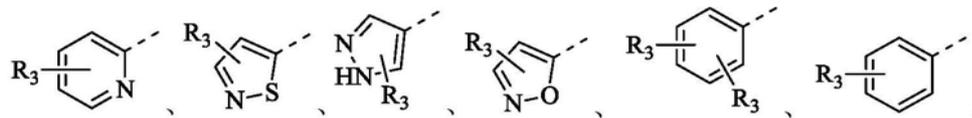
4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,与R<sub>2</sub>相连的碳原子为R构型。

5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,与R<sub>2</sub>相连的碳原子为S构型。

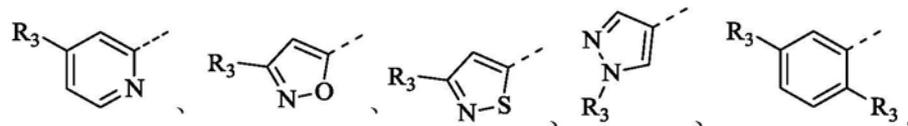
6. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,A选自任选被1、2或3个R<sub>3</sub>



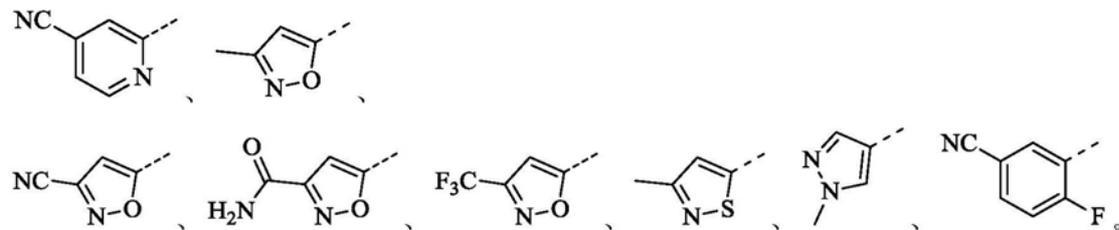
7. 根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,A选自:



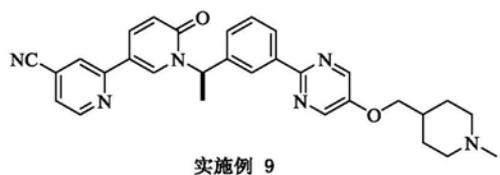
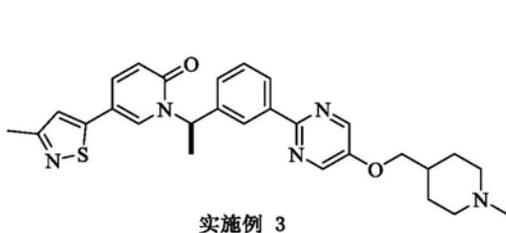
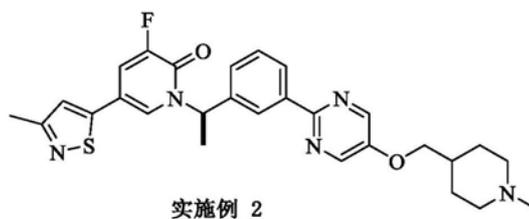
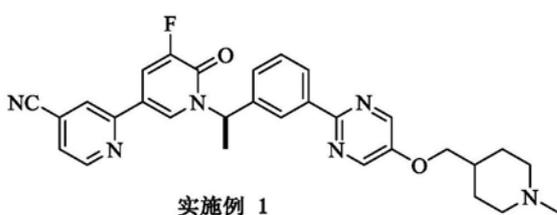
8. 根据权利要求7所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,A选自:



9. 根据权利要求7所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,A选自:



10. 根据权利要求1所述的化合物,选自:



11. 一种药物组合物,其含有治疗有效量的根据权利要求1~10任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

12. 根据权利要求1~10任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求11所述的药物组合物在制备治疗肿瘤药物中的应用。

## 作为c-MET抑制剂的吡啶酮类化合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一类作为c-MET抑制剂的吡啶酮类化合物,具体公开了式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐。

### 背景技术

[0002] 原癌基因Met编码的c-Met是一种具有高度结合性的受体酪氨酸激酶,属于RON亚族,是散射因子或肝细胞生长因子(HGF)唯一已知的受体。c-Met蛋白是由50kD的 $\alpha$ 亚基和145kD的 $\beta$ 亚基通过二硫键相连的异二聚体,分为胞外域和胞内域。胞外域包含有3个功能不同的结构域:覆盖整个 $\alpha$ 链和部分 $\beta$ 链的N-端配体结合域(SEMA区域)、有4个保守二硫键的胱氨酸富集区域、以及免疫球蛋白样结构域。胞内域同样由3个调控区域组成:有Tyr1003磷酸化位点的近膜结构域、有Tyr1234和Tyr1235磷酸化位点的酪氨酸激酶催化结构域、以及有Tyr1349和Tyr1356结合酪氨酸的C-端多功能结合区域

[0003] HGF与c-Met胞外域结合后,诱导c-Met发生磷酸化,在C-端多功能区域募集多种细胞间质因子,如GAB1(生长因子受体结合蛋白-1)、GAB2(生长因子受体结合蛋白-2)等,进一步吸引SHP2、PI3K等分子结合在此,由此激活RAS/MAPK、PI3K/AKT、JAK/STAT通路等,从而调控着细胞的生长、迁移、增殖和存活。c-Met通路异常会诱发肿瘤的发生和转移,在多种人类恶性肿瘤如膀胱癌、胃癌、肺癌、乳腺癌中发现异常高水平表达的c-Met。此外,c-Met还与肿瘤对多种激酶抑制剂的耐药性相关。

[0004] c-Met和多种膜受体之间存在相互作用(crosstalk),构成了复杂的网络体系。c-Met和黏附受体CD44之间的相互作用,放大了信号肽的应答作用;与脑蛋白受体从蛋白的相互作用激活了非依赖配体HGF的c-Met,增强了侵袭作用;与促凋亡受体FAS之间的相互作用加快了细胞凋亡;与多种受体酪氨酸激酶如EGFR、VEGFR等的作用使得彼此间激活受到调控,血管生成过程受到影响。c-Met与这些膜受体之间的相互作用促进了肿瘤的发生和转移,诱导产生耐药性。

[0005] 转录因子HIF-1 $\alpha$ 是肿瘤细胞适应低氧环境压力的主要调节因子。VEGFR抑制剂在治疗初期造成肿瘤缺氧,在低氧环境中,HIF-1 $\alpha$ 上调c-Met水平,c-Met浓度的增加促进肿瘤细胞转移,使得肿瘤区域性扩张或转移,造成肿瘤逃离氧气缺乏环境,建立更具侵袭性和生长能力的克隆体系。肿瘤对EGFR抑制剂产生耐药性的原因可能与配体HGF水平上调相关。在4%~20%对吉非替尼和厄洛替尼耐药的非小细胞肺癌患者中检测到了c-Met的扩增,HGF通过GAB1调节PI3K/AKT和ERK通路直接对EGFR激酶抑制剂产生耐药性。在BRAF突变的黑色素瘤细胞系中,研究人员发现HGF的上调对BRAF抑制剂ramurafenib的作用产生抵抗。因此,c-Met和膜受体间的相互作用诱导出现激酶靶点治疗的耐药性。

[0006] 目前已上市的抗肿瘤药物较多,如烷化剂药物、抗代谢药物、抗肿瘤抗生素、免疫调节剂等,但是大多由于毒性较大,病人不耐受。随着肿瘤分子生物学研究的深入,对肿瘤的发生发展的分子机制越来越清楚,分子靶向治疗多种恶性肿瘤受到了广泛的关注和高度重视。分子靶向药物具有选择性高、广谱有效,其安全性优于细胞毒性化疗药物,是目前肿

瘤治疗领域发展的新方向。

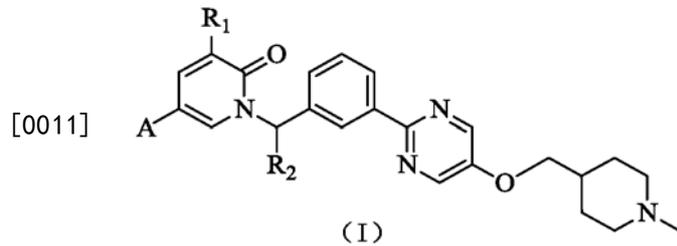
[0007] 目前针对c-Met通路的抗肿瘤治疗药物有两种：一种是抗HGF或c-Met的单克隆抗体；一种是针对c-Met的小分子抑制剂。在研的或已进入临床研究的c-Met小分子抑制剂有PF-2341066、EMD-1214063、XL-184或ARQ-197等。

[0008] 其中，Tepotinib (EMD1214063) (W02009006959, 公开日2009.1.15) 抗肿瘤活性最优，对多种c-MET高表达的肿瘤细胞有很强的抑制作用 (c-MET酶活性IC<sub>50</sub> = 3.67nM, MHCC97H细胞IC<sub>50</sub> = 6.2nM)，目前已经进入临床II期研究阶段。

[0009] 但是，Tepotinib (EMD1214063) 虽然具有高选择性，其仍然存在代谢稳定性不高、体内清除率大的缺点。因此，临床亟需代谢稳定的c-Met抑制剂来弥补这一缺憾。

## 发明内容

[0010] 本发明提供式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐，



[0012] R<sub>1</sub>选自H、F；

[0013] R<sub>2</sub>选自H、CH<sub>3</sub>；

[0014] 当R<sub>2</sub>不为H时，与R<sub>2</sub>相连的碳原子为R构型或S构型；

[0015] A选自任选被1、2或3个R<sub>3</sub>取代的：苯基、吡啶基、吡唑基、异恶唑基、异噻唑基或噻唑基；

[0016] R<sub>3</sub>选自CN、卤素、C(=O)NH<sub>2</sub>，或选自任选被1、2或3个R<sub>0</sub>取代的：C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>杂烷基或C<sub>3-6</sub>环烷基；

[0017] R<sub>0</sub>选自F、Cl、Br、I、OH、CN、NH<sub>2</sub>、C(=O)NH<sub>2</sub>，或选自任选被1、2或3个R'取代的：C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>杂烷基；

[0018] R'选自F、Cl、Br、I、CN、OH、NH<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F。

[0019] “C<sub>1-3</sub>杂烷基”、“C<sub>1-6</sub>杂烷基”所述之“杂”选自：-O-、-C(=O)NR'-、-C(=O)NH-、-NR'-、-NH-；

[0020] 以上任何一种情况下，杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自1、2或3。

[0021] 在本发明的一些方案中，上述R<sub>0</sub>选自F、Cl、Br、I、OH、CN、NH<sub>2</sub>、C(=O)NH<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH、CH<sub>3</sub>O、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O、CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>NH、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N。

[0022] 在本发明的一些方案中，上述R<sub>1</sub>选自H。

[0023] 在本发明的一些方案中，上述R<sub>1</sub>选自F。

[0024] 在本发明的一些方案中，上述R<sub>2</sub>选自H。

[0025] 在本发明的一些方案中，上述R<sub>2</sub>选自CH<sub>3</sub>。

[0026] 在本发明的一些方案中，上述与R<sub>2</sub>相连的碳原子为R构型。

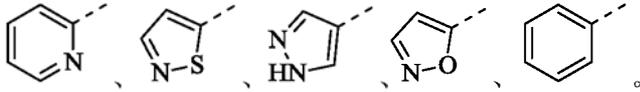
[0027] 在本发明的一些方案中，上述与R<sub>2</sub>相连的碳原子为S构型。

[0028] 在本发明的一些方案中，上述R<sub>3</sub>选自CN、卤素、C(=O)NH<sub>2</sub>，或选自任选被1、2或3个

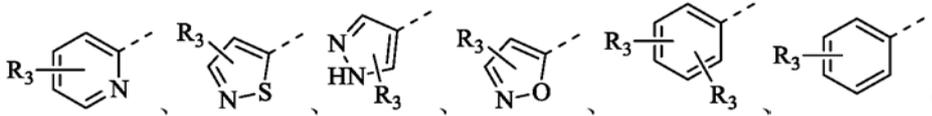
R<sub>0</sub>取代的:C<sub>1-3</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>杂烷基。

[0029] 在本发明的一些方案中,上述R<sub>3</sub>选自CN、F、Cl、Br、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>3</sub>O、C(=O)NH<sub>2</sub>。

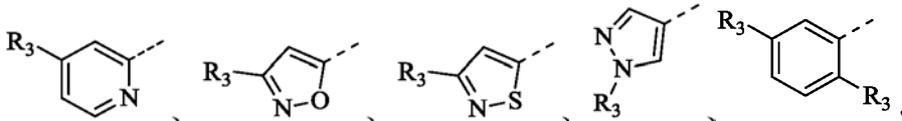
[0030] 在本发明的一些方案中,上述A选自任选被1、2或3个R<sub>3</sub>取代的:



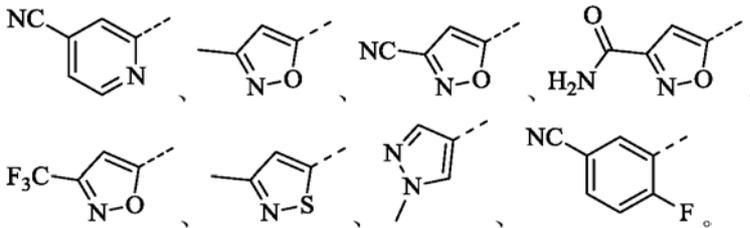
[0031] 在本发明的一些方案中,上述A选自:



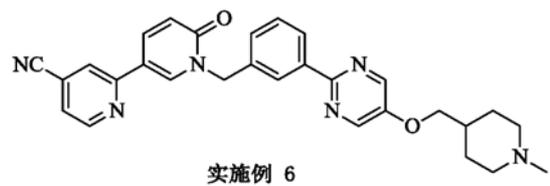
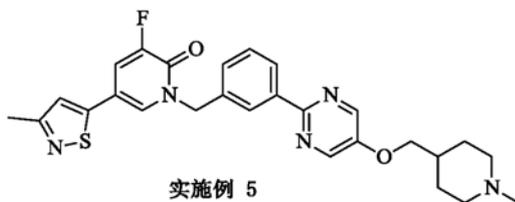
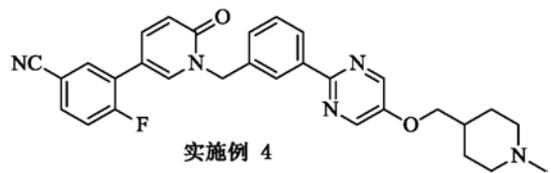
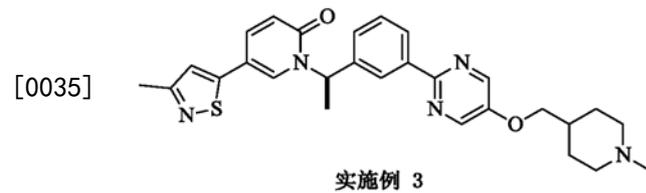
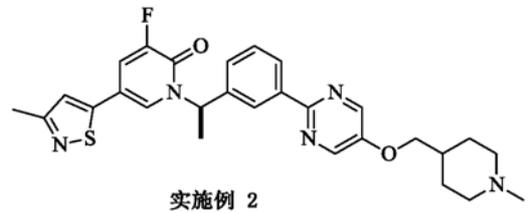
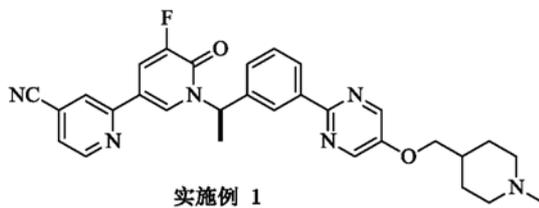
[0032] 在本发明的一些方案中,上述A选自:



[0033] 在本发明的一些方案中,上述A选自:



[0034] 在本发明的一些方案中,上述化合物,选自:





[0036]



[0037] 本发明还提供一种药物组合物,其含有治疗有效量的上述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0038] 本发明还提供上述化合物或其药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备治疗肿瘤药物中的应用。技术效果

[0039] 本发明着重对易代谢位点进行了精确的结构修饰,使目标化合物代谢稳定性得到很较大程度地提高。另外,设计并合成出了全新的吡啶酮母核结构,使得目标化合物与c-MET酶的结合力显著增强,进而获得了更优良的抑制肿瘤生长的活性。同时,体内药效结果显示,同等剂量下,给予本发明化合物小鼠的肿瘤生长速度较Tepotinib(EMD1214063)明显降低,进一步证明了本发明化合物具有更好的肿瘤抑制活性。本发明化合物半衰期增大,针对靶点的作用时间延长,代谢稳定性增强,具有更优异的抑制活性。

[0040] 定义和说明

[0041] 除非另有说明,本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的,而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时,意在指代其对应的商品或其活性成分。

[0042] 这里所采用的术语“药学上可接受的”,是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内,适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

[0043] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐,由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氨或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐,所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸,碳酸氢根,磷酸、磷

酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐（参见Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19 (1977)）。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

[0044] 优选地，以常规方式使盐与碱或酸接触，再分离母体化合物，由此再生化合物的中性形式。化合物的母体形式与其各种盐的形式不同之处在于某些物理性质，例如在极性溶剂中的溶解度不同。

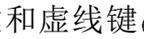
[0045] 本文所用的“药学上可接受的盐”属于本发明化合物的衍生物，其中，通过与酸成盐或与碱成盐的方式修饰所述母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于：碱基比如胺的无机酸或有机酸盐、酸根比如羧酸的碱金属或有机盐等等。药学上可接受的盐包括常规的无毒性的盐或母体化合物的季铵盐，例如无毒的无机酸或有机酸所形成的盐。常规的无毒性的盐包括但不限于那些衍生自无机酸和有机酸的盐，所述的无机酸或有机酸选自2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢根、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸盐、羟基、羟萘、羟乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛、丙酸、水杨酸、硬脂酸、亚乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁、酒石酸和对甲苯磺酸。

[0046] 本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。一般地，优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

[0047] 除了盐的形式，本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转化成本发明的化合物。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

[0048] 本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。

[0049] 本发明的某些化合物可以具有不对称碳原子（光学中心）或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

[0050] 除非另有说明，用楔形键和虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型，用表示一个立体中心的相对构型。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心，除非另有规定，它们包括E、Z几何异构体。同样地，所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

[0051] 本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-) -和 (+) -对映体、(R) -和 (S) -对映体、非对映异构体、(D) -异构体、(L) -异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

[0052] 可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及D和L异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体,可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备,其中将所得非对映体混合物分离,并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者,当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分,然后回收得到纯的对映体。此外,对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的,所述色谱法采用手性固定相,并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

[0053] 本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚( $^3\text{H}$ ),碘-125( $^{125}\text{I}$ )或C-14( $^{14}\text{C}$ )。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。

[0054] 术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息,可以参考Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), 该文献的内容通过引用的方式并入本文。

[0055] 针对药物或药理学活性剂而言,术语“有效量”或“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。对于本发明中的口服剂型,组合中一种活性物质的“有效量”是指与该组合中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。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。

[0056] 术语“活性成分”、“治疗剂”,“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体,它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

[0057] “任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的,并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

[0058] 术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,可以包括重氢和氢的变体,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基(即=O)时,意味着两个氢原子被取代。酮取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代,也可以不被取代,除非另有规定,取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

[0059] 当任何变量(例如R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。因此,例如,如果一个基团被0-2个R所取代,则所述基团可以任选地至多被两个R所取代,并且每种情况下的R都有独立的选项。此外,取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

[0060] 当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个原子时,这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到化学结构通式中包括但未具体提及的化合物时,这种取代基可以通过其任何原子相键合。取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。例如,

结构单元  表示其可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。

[0061] 除非另有规定,术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的原子团),包括碳(C)和氢(H)以外的原子以及含有这些杂原子的原子团,例如包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、硅(Si)、锗(Ge)、铝(Al)、硼(B)、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)、-S(=O)<sub>2</sub>-、以及任选被取代的-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(H)-或-S(=O)N(H)-。

[0062] 除非另有规定,术语“杂烃基”或者其下位概念(比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等)本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合,有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一些实施例中,术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的烃原子团或其组合物,有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例中,杂原子选自B、O、N和S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮杂原子任选地被季铵化。杂原子或杂原子团可以位于杂烃基的任何内部位置,包括该烃基附着于分子其余部分的位置,但术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)属于惯用表达,是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。实例包括但不限于-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH=CH-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>和-CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>。至多两个杂原子可以是连续的,例如-CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>。

[0063] 除非另有规定,术语“烷基”用于表示直链或支链的饱和烃基,可以是单取代(如-CH<sub>2</sub>F)或多取代的(如-CF<sub>3</sub>),可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。烷基的例子包括甲基(Me),乙基(Et),丙基(如,n-丙基和异丙基),丁基(如,n-丁基,异丁基,s-丁基,t-丁基),戊基(如,n-戊基,异戊基,新戊基)等。

[0064] 除非另有规定,环烷基包括任何稳定的环状或多环烃基,任何碳原子都是饱和的,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。这些环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷、[4.4.0]二环癸烷等。

[0065] 除非另有规定,术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外,术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基”意在包括但不仅限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基和3-溴丙基等等。除非另有规定,卤代烷基的实例包括但不仅限于:三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基,和五氯乙基。

[0066] 本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

[0067] 本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词:aq代表水;HATU代表O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐;EDC代表N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐;m-CPBA代表3-氯过氧苯甲酸;eq代表当量、等量;CDI代表羰基二咪唑;DCM代表二氯甲烷;PE代表石油醚;DIAD代表偶氮二羧酸二异丙酯;DMF代表N,N-二甲基甲酰胺;DMSO代表二甲亚砜;EtOAc代表乙酸乙酯;EtOH代表乙醇;MeOH代表甲醇;CBz

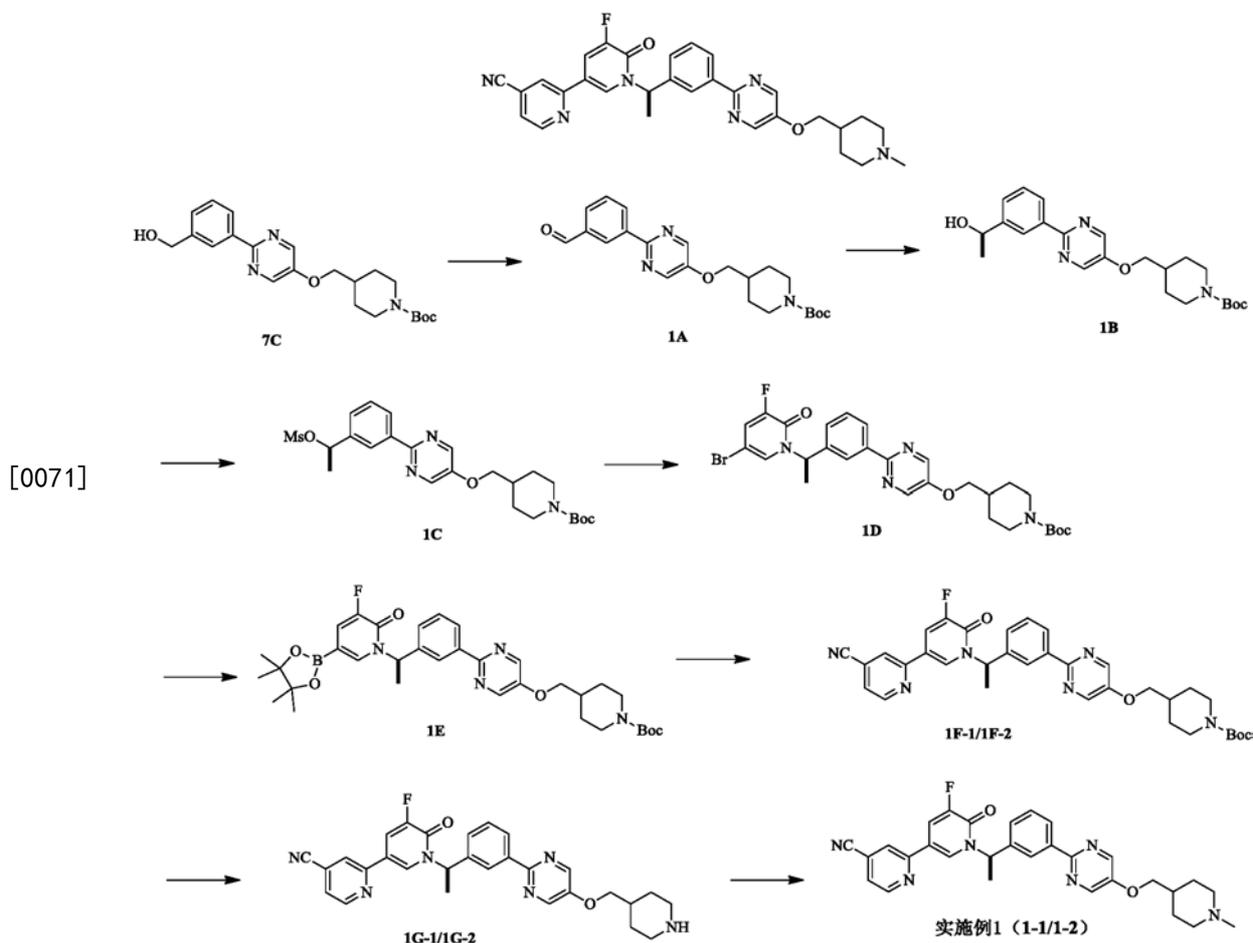
代表苄氧羰基,是一种胺保护基团;BOC代表叔丁基羰基是一种胺保护基团;HOAc代表乙酸;NaCNBH<sub>3</sub>代表氰基硼氢化钠;r. t.代表室温;0/N代表过夜;THF代表四氢呋喃;Boc<sub>2</sub>O代表二叔丁基二碳酸酯;TFA代表三氟乙酸;DIPEA代表二异丙基乙基胺;SOCl<sub>2</sub>代表氯化亚砷;CS<sub>2</sub>代表二硫化碳;TsOH代表对甲苯磺酸;NFSI代表N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺;NCS代表1-氯吡咯烷-2,5-二酮;n-Bu<sub>4</sub>NF代表氟化四丁基铵;iPrOH代表2-丙醇;mp代表熔点;LDA代表二异丙基胺基锂。

[0068] 化合物经手工或者ChemDraw®软件命名,市售化合物采用供应商目录名称。

### 具体实施方式

[0069] 下面通过实施例对本发明进行详细描述,但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明,其中也公开了其具体实施方式,对本领域的技术人员而言,在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

[0070] 实施例1 (1-1和1-2)



[0072] 步骤A:

[0073] 中间体7C (合成方法见实施例7) (20.4克, 50.88毫摩尔) 和二氧化锰 (44.23克, 508.7毫摩尔) 在DCM (300毫升) 溶液中室温搅拌16小时。反应完毕, 将反应液过滤, 浓缩得到中间体1A (18.4克) 直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z: 398 (M+1) .

[0074] 步骤B:

[0075] 0℃下,往中间体1A(23.0克,57.87毫摩尔)的THF(200毫升)溶液中加入甲基溴化镁(3M,38.58毫升)。反应液在室温下搅拌1小时。反应完毕后,反应液用饱和氯化铵溶液(300毫升)淬灭,乙酸乙酯萃取(200毫升\*2),无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。得到中间体1B(22.76克,95.11%收率)。LCMS(ESI)m/z:414(M+1)。HNMR(400MHz,CHLOROFORM-d)δ=8.46(s,2H),8.38-8.33(m,1H),8.26(td,J=1.9,6.9Hz,1H),7.53-7.44(m,2H),5.02(q,J=6.4Hz,1H),4.31-4.12(m,2H),3.95(d,J=6.4Hz,2H),2.78(brt,J=12.1Hz,2H),2.13(brs,1H),2.08-1.96(m,1H),1.86(br d,J=12.9Hz,2H),1.58(d,J=6.5Hz,3H),1.49(s,9H),1.39-1.29(m,2H)。

[0076] 步骤C:

[0077] 0℃下,往中间体1B(22.76克,55.04毫摩尔)的DCM(300毫升)溶液中加入二异丙基乙胺(21.34克,165.12毫摩尔)和甲烷磺酰氯(9.12克,79.62毫摩尔)。反应液在室温下搅拌1小时。薄层色谱显示反应完毕。将反应液用饱和的氯化铵溶液(200毫升)洗涤两次,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。得到中间体1C(30g,粗品)直接用于下一步。

[0078] 步骤D:

[0079] 室温下,往中间体1C(19克,38.65毫摩尔)的DMF(100毫升)溶液中加入碳酸钾(10.68克,77.30毫摩尔),碘化钾(641.58毫克,3.86毫摩尔)和5-溴-3-氟-1H-吡啶-2-酮(11.13克,57.97毫摩尔)。反应液在90℃下搅拌3小时。反应完毕后,往反应液中加入乙酸乙酯(300毫升)并用饱和食盐水(500毫升)洗涤3次。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。得到中间体1D(5.8克,25.54%收率)。HNMR(400MHz,CHLOROFORM-d)δ=8.47(s,2H),8.41-8.32(m,2H),7.55-7.47(m,1H),7.39(d,J=7.7Hz,1H),7.15(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),7.11-7.07(m,1H),6.52(q,J=7.0Hz,1H),4.31-4.12(m,2H),4.01-3.93(m,2H),2.87-2.72(m,2H),2.09-1.98(m,1H),1.89-1.80(m,5H),1.49(s,9H),1.39-1.30(m,2H)。

[0080] 步骤E:

[0081] 在室温氮气保护下,将中间体1D(2.0克,3.4毫摩尔),4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂戊硼烷(1.04克,4.09毫摩尔),乙酸钾(668.21毫克,6.81毫摩尔)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(498.20毫克,680.87微摩尔)溶于二氧六环(30毫升)。反应液在90℃下搅拌2小时。反应完毕后,得到中间体1E的二氧六环溶液30毫升,将该反应液直接用于下一步。

[0082] 步骤F(1F-1、1F-2):

[0083] 在室温氮气保护下,将中间体1E的二氧六环溶液30毫升(1.92克,3.03毫摩尔),碳酸钠(642.30毫克,6.06毫摩尔),2-溴-5-氟基吡啶(665.42毫克,3.64毫摩尔)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(443.43毫克,606.0微摩尔)溶于二氧六环(40毫升)和水(6毫升)中。反应液在90℃下搅拌3小时。反应完毕,将反应液过滤,在滤液中加水(100毫升)并用乙酸乙酯(60毫升\*3)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。粗产品用制备板纯化,产品用SFC(柱型:AS(250mm\*30mm,10um);流动相:[B:0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ETOH];B%:55%-55%,10min;200minmin)分离得中间体1F-1(t=2.819,490毫克,26.04%收率)和中间体1F-2(t=3.933,480毫克,25.95%收率)。

[0084] LCMS(ESI)m/z:611(M+1)。

[0085] HNMR(中间体1F-1)(400MHz,METHANOL-d<sub>4</sub>)δ=8.73(dd,J=0.9,5.0Hz,1H),8.55

(s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.34-8.26 (m, 2H), 8.17-8.08 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 3H), 6.50 (q, J=7.2Hz, 1H), 4.15 (br d, J=13.3Hz, 2H), 4.06 (d, J=6.3Hz, 2H), 2.84 (br s, 2H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.97 (d, J=7.3Hz, 3H), 1.87 (br d, J=11.9Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.35-1.28 (m, 2H).

[0086] HNMR (中间体1F-2) (400MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$ =8.73 (dd, J=0.8, 5.0Hz, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.34-8.26 (m, 2H), 8.16-8.09 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 3H), 6.50 (q, J=7.2Hz, 1H), 4.15 (br d, J=13.2Hz, 2H), 4.06 (d, J=6.3Hz, 2H), 2.84 (br s, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 3H), 1.87 (br d, J=10.9Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.35-1.29 (m, 2H).

[0087] 步骤G (1G-1、1G-2):

[0088] 0°C下, 往中间体1F-1 (490毫克, 786.01微摩尔) 的DCM (10毫升) 溶液中加入三氟乙酸 (3毫升)。反应液在室温下搅拌1小时。反应完毕后, 将反应液浓缩旋干, 得到中间体1G-1 (502毫克, 粗品) 直接用于下一步。如中间体1G-1的制备方法得到中间体1G-2 (491毫克, 粗品)。

[0089] 步骤H:

[0090] 0°C下, 往中间体1G-1 (502.00毫克, 803.74毫摩尔) 的DCM (10毫升) 溶液中加入甲醛水溶液 (326.27毫克, 4.02毫摩尔, 37%纯度) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (511.03毫克, 2.41毫摩尔)。反应液在室温下搅拌2小时。反应完毕后, 反应液用水 (50毫升) 淬灭并用DCM (30毫升\*2)。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。得到的粗产品用制备型HPLC纯化。得到实施例1-1 (150毫克, 35.41%收率)。

[0091] 如实施例1-1的制备方法由中间体1G-2得到实施例1-2 (100.6毫克, 23.91%收率)。。

[0092] 实施例1-1:

[0093] LCMS (ESI) m/z: 525 (M+1) .

[0094] HNMR (400MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$ =8.73 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34-8.26 (m, 2H), 8.18-8.09 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 3H), 6.50 (q, J=7.2Hz, 1H), 4.13 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.53 (br d, J=12.4Hz, 2H), 3.03 (br t, J=12.4Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.27-2.08 (m, 3H), 1.97 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.81-1.63 (m, 2H) .

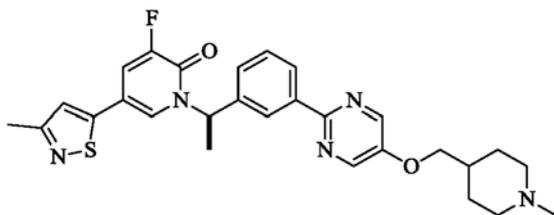
[0095] 实施例1-2:

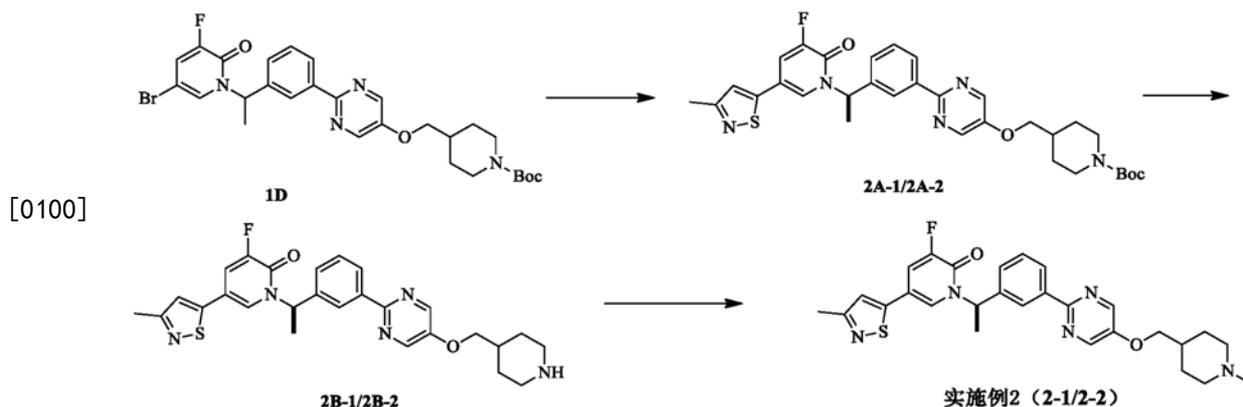
[0096] LCMS (ESI) m/z: 525 (M+1) .

[0097] HNMR (400MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$ =8.72 (dd, J=0.8, 5.0Hz, 1H), 8.61-8.46 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.33-8.25 (m, 2H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 3H), 6.49 (q, J=7.1Hz, 1H), 4.12 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.50 (br d, J=12.2Hz, 2H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.22-2.06 (m, 3H), 1.96 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.80-1.62 (m, 2H) .

[0098] 实施例2 (2-1和2-2)

[0099]





[0100]

[0101] 步骤A:

[0102] 在室温氮气保护下,将中间体1D(1.0克\*2,1.70毫摩尔),3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异噻唑(1.15克,5.10毫摩尔),磷酸钾(1M,3.4毫升)和1,1-二(叔丁基磷)二茂铁二氯化钪(110.80毫克,170.00微摩尔)溶于THF(10毫升)中。反应液在70℃下搅拌16小时。将反应液过滤并加水(50毫升)。混合溶液用乙酸乙酯(30毫升\*3)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。得到的粗产品用制备型HPLC纯化。产品用SFC(柱型:AS(250mm\*30mm,10um);流动相:[0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ETOH];B%:35%-35%,7.2min;200minmin)分离得到中间体2A-1(t=2.529,560毫克,24.28%收率)和中间体2A-2(t=3.494,500毫克,27.19%收率)。

[0103] LCMS(ESI)m/z:605(M+1)。

[0104] <sup>1</sup>H NMR(中间体2A-1)(400MHz,METHANOL-d<sub>4</sub>)δ=8.61-8.50(m,2H),8.41-8.26(m,2H),7.76(d,J=2.1Hz,1H),7.70(dd,J=2.1,10.0Hz,1H),7.57-7.50(m,2H),7.29(s,1H),6.45(q,J=7.1Hz,1H),4.16(br d,J=13.3Hz,2H),4.07(d,J=6.1Hz,2H),2.85(br s,2H),2.45(s,3H),2.08(br s,1H),1.96-1.84(m,5H),1.48(s,9H),1.37-1.29(m,2H)。

[0105] <sup>1</sup>H NMR(中间体2A-2)(400MHz,METHANOL-d<sub>4</sub>)δ=8.59-8.53(m,2H),8.41-8.27(m,2H),7.76(s,1H),7.73-7.66(m,1H),7.58-7.49(m,2H),7.28(d,J=2.8Hz,1H),6.45(q,J=6.9Hz,1H),4.16(br d,J=13.6Hz,2H),4.06(dd,J=3.9,6.1Hz,2H),2.94-2.78(m,2H),2.44(d,J=2.1Hz,3H),2.07(td,J=3.7,9.6Hz,1H),1.96-1.84(m,5H),1.48(s,9H),1.36-1.27(m,2H)。

[0106] 步骤B:如中间体1G-1的方法制备得到中间体2B-1和中间体2B-2

[0107] 步骤C:同实施例1的方法制备得到实施例2-1和2-2。

[0108] 实施例2-1:

[0109] LCMS(ESI)m/z:520(M+1)。

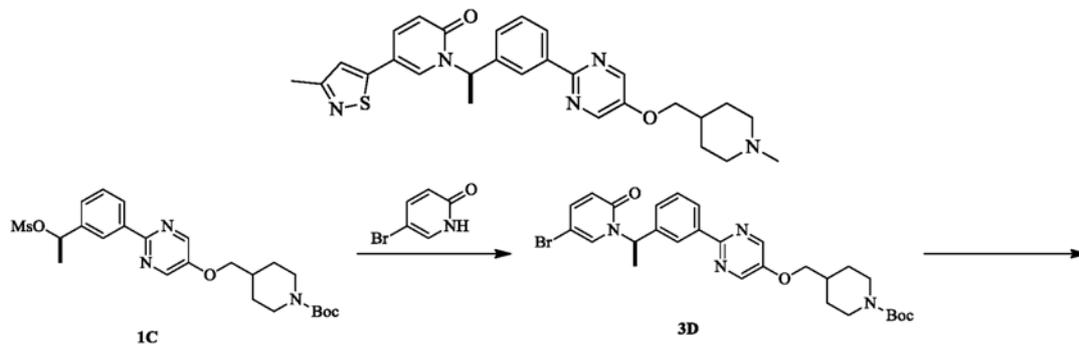
[0110] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,METHANOL-d<sub>4</sub>)δ=8.73(s,2H),8.35(s,1H),8.29(d,J=7.2Hz,1H),7.86-7.81(m,1H),7.72(dd,J=2.3,10.0Hz,1H),7.64-7.58(m,2H),7.36(s,1H),6.45(q,J=7.1Hz,1H),4.21(d,J=5.9Hz,2H),3.63(br d,J=12.4Hz,2H),3.15(br t,J=11.9Hz,2H),2.92(s,3H),2.47(s,3H),2.33-2.06(m,3H),1.99(d,J=7.2Hz,3H),1.86-1.73(m,2H)。

[0111] 实施例2-2:

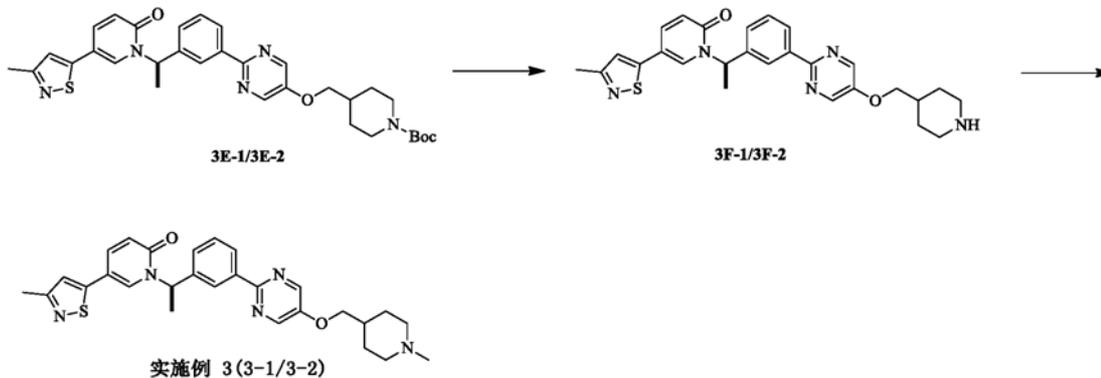
[0112] LCMS(ESI)m/z:520(M+1)。

[0113] HNMR (400MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  = 8.75 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 2.3, 10.0Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.42 (q, J = 7.1Hz, 1H), 4.20 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.62 (br d, J = 12.4Hz, 2H), 3.12 (br t, J = 11.9Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.08 (m, 3H), 1.96 (d, J = 7.2Hz, 3H), 1.87-1.70 (m, 2H).

[0114] 实施例3



[0115]



[0116] 步骤A:

[0117] 如中间体1D的方法制备得到中间体3D。

[0118] 步骤B:

[0119] 如中间体1F的方法制备得到中间体3E。产品用SFC(柱型:AS(250mm\*30mm,10um);流动相:[0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ETOH];B%:40%-40%,5min;80minmin)分离得到中间体3E-1(t=2.805,33毫克,33.0%收率)和中间体3E-2(t=3.255,33毫克,33.0%收率)。LCMS(ESI)m/z:588(M+1)。

[0120] 步骤C:

[0121] 如中间体1G的方法制备得到中间体3F-1(580毫克,粗品)、3F-2(520毫克,粗品)。

[0122] 步骤D:

[0123] 如实施例1的方法制备得到实施例3-1和3-2。

[0124] 实施例3-1:

[0125] LCMS(ESI)m/z:502(M+1)。

[0126] HNMR (400MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>)  $\delta$  = 8.62-8.49 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (br d, J = 6.8Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (br d, J = 9.4Hz, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.71 (d, J = 9.4Hz, 1H), 6.42 (q, J = 6.6Hz, 1H), 4.13 (br d, J = 5.1Hz, 2H), 3.50 (br d, J = 11.9Hz, 2H), 2.97 (br t, J = 12.2Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 3H), 1.91

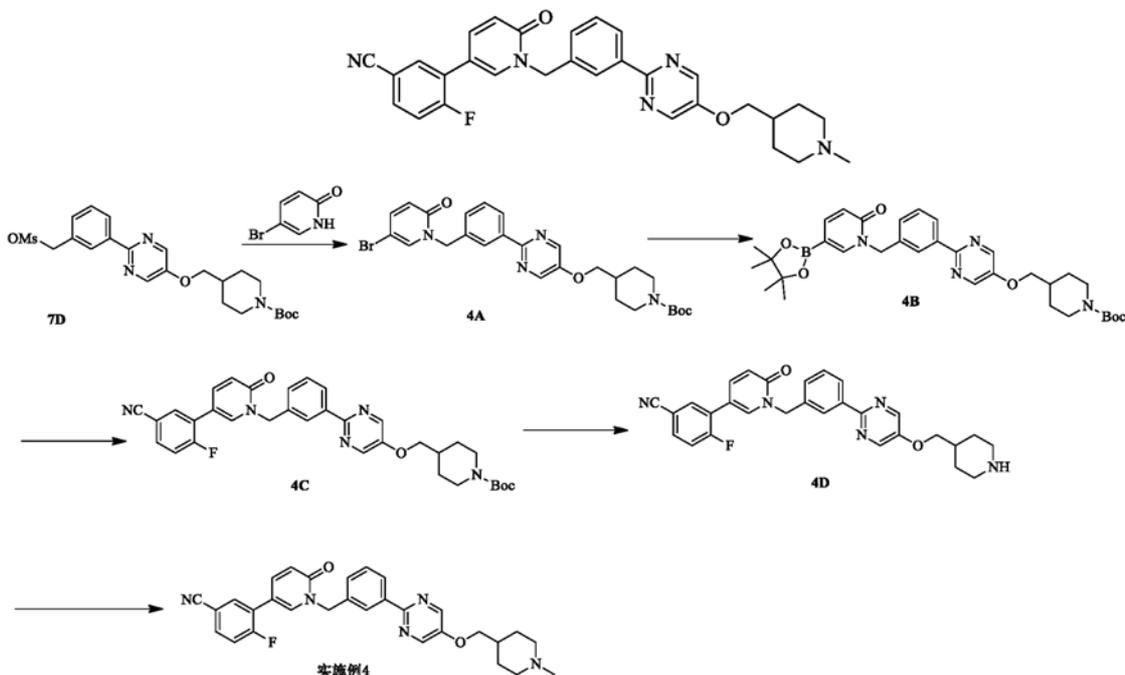
(br d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.80–1.61 (m, 2H).

[0127] 实施例3-2:

[0128] LCMS (ESI)  $m/z$ : 502 (M+1).

[0129] HNMR (400MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta=8.56$  (s, 2H), 8.49 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (br d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 7.91 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (dd,  $J=2.4, 9.4\text{Hz}$ , 1H), 7.56–7.49 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.70 (d,  $J=9.4\text{Hz}$ , 1H), 6.41 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 4.13 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 3.54 (br d,  $J=12.3\text{Hz}$ , 2H), 3.05 (br t,  $J=11.9\text{Hz}$ , 2H), 2.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.21–2.08 (m, 3H), 1.91 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.79–1.67 (m, 2H).

[0130] 实施例4



[0132] 步骤A:

[0133] 如中间体1D的方法制备得到中间体4A。

[0134] 步骤B:

[0135] 如中间体1E的方法制备得到中间体4B。

[0136] 步骤C:

[0137] 如中间体1F的方法制备得到中间体4C。

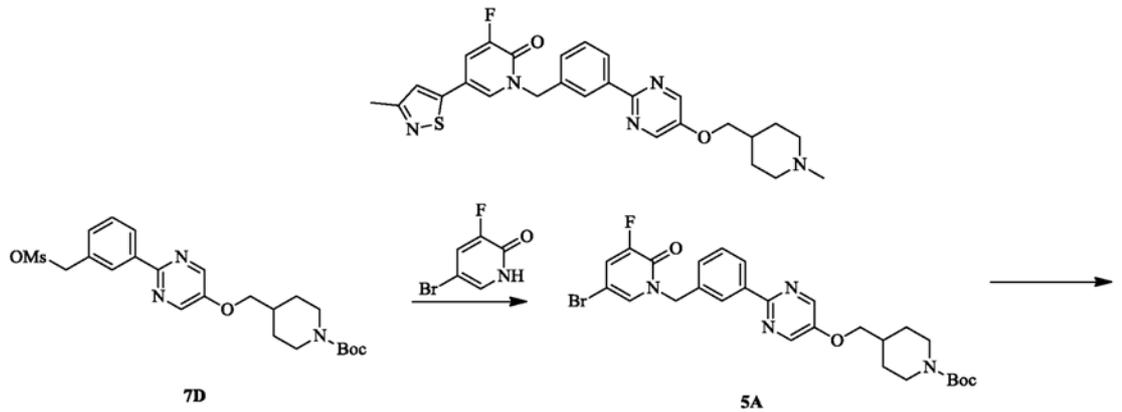
[0138] 步骤D:

[0139] 如中间体1G的方法制备得到中间体4D。

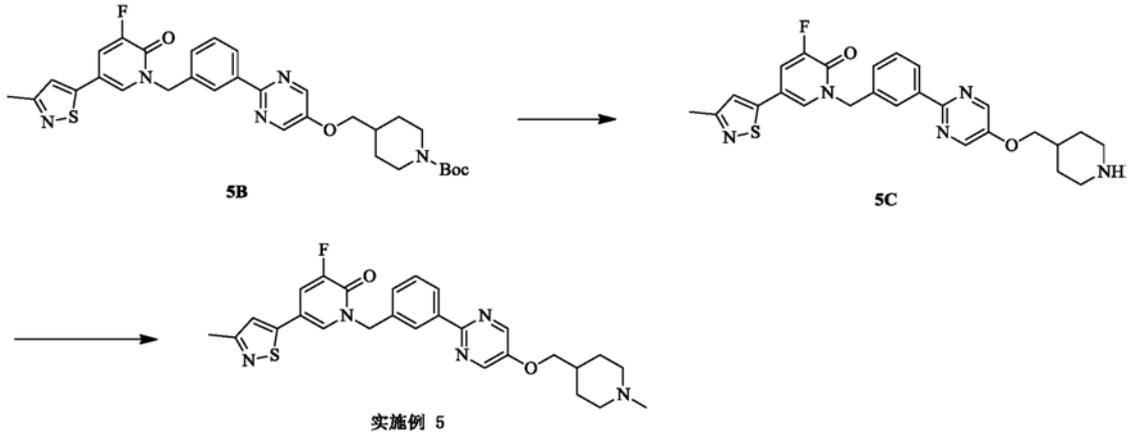
[0140] 步骤E:

[0141] 如实施例1的方法制备得到实施例4。LCMS (ESI)  $m/z$ : 510 (M+1)。HNMR (400MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta=8.59$ –8.47 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.32–8.24 (m, 1H), 8.17 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (dd,  $J=2.0, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.85–7.73 (m, 2H), 7.51–7.46 (m, 2H), 7.41 (dd,  $J=8.6, 10.5\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (d,  $J=9.5\text{Hz}$ , 1H), 5.37 (s, 2H), 4.12 (d,  $J=5.8\text{Hz}$ , 2H), 3.52 (br d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 2H), 3.08–2.96 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.26–2.09 (m, 3H), 1.79–1.63 (m, 2H).

[0142] 实施例5



[0143]



[0144] 步骤A:

[0145] 如中间体1D的方法制备得到中间体5A。

[0146] 步骤B:

[0147] 如中间体1F的方法制备得到中间体5B。

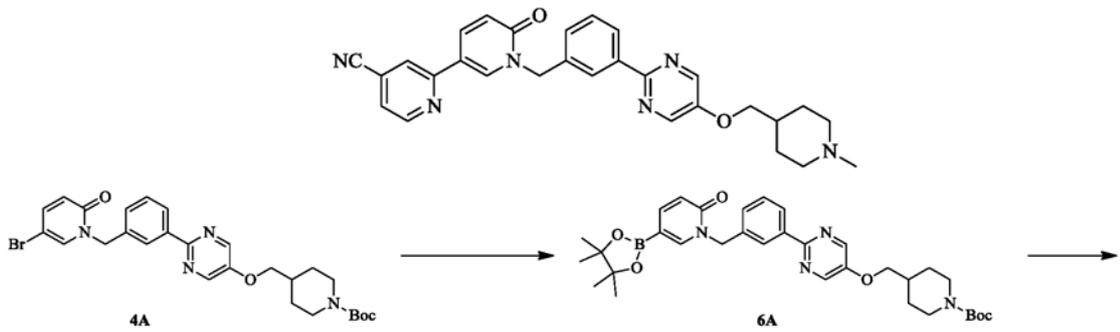
[0148] 步骤C:

[0149] 如中间体1G的方法制备得到中间体5C。

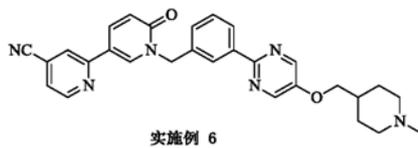
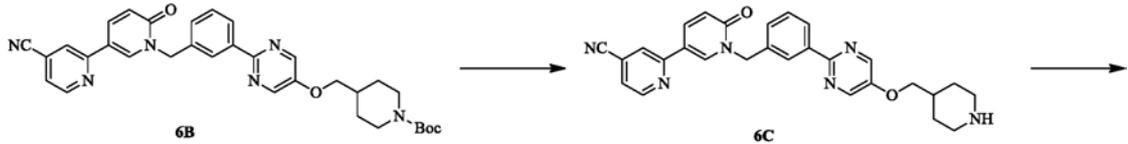
[0150] 步骤D:

[0151] 如实施例1的方法制备得到实施例5。LCMS (ESI)  $m/z$ : 506 (M+1)。HNMR (400MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$ =8.58-8.49 (m, 3H), 8.37-8.26 (m, 2H), 8.16 (dd,  $J$ =1.3, 2.1Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J$ =2.2, 10.2Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$ =5.3Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.12 (d,  $J$ =5.8Hz, 2H), 3.51 (br d,  $J$ =12.4Hz, 2H), 3.06-2.94 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.23-2.07 (m, 3H), 1.80-1.62 (m, 2H)。

[0152] 实施例6



[0153]



实施例 6

[0154] 步骤A:

[0155] 如中间体1E的方法制备得到中间体6A。

[0156] 步骤B:

[0157] 如中间体1F的方法制备得到中间体6B。

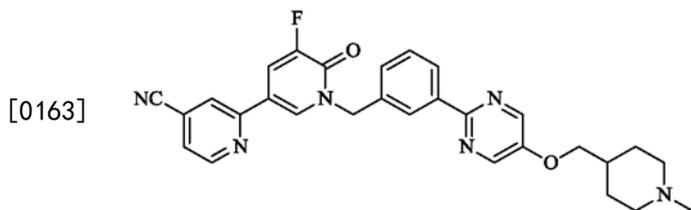
[0158] 步骤C:

[0159] 如中间体1G的方法制备得到中间体6C。

[0160] 步骤D:

[0161] 如实施例1的方法制备得到实施例6。LCMS (ESI)  $m/z$ : 493 (M+1)。HNMR (400MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$  = 8.75 (d,  $J$  = 5.0Hz, 1H), 8.69 (d,  $J$  = 2.4Hz, 1H), 8.58-8.43 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.30-8.22 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.55 (dd,  $J$  = 1.1, 5.0Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 6.71 (d,  $J$  = 9.5Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.10 (d,  $J$  = 5.9Hz, 2H), 3.54 (br d,  $J$  = 12.0Hz, 2H), 3.04 (br t,  $J$  = 12.0Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.23-2.07 (m, 3H), 1.79-1.65 (m, 2H)。

[0162] 实施例7



[0163]



克,280.34毫摩尔),Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(17.89克,25.49毫摩尔)和碳酸钾(70.45克,509.71毫摩尔)在1,4-二氧六环(1.00升)和水(200.00毫升)的混合溶液中,80℃搅拌反应16小时。反应液冷却至室温,过滤,二氯甲烷(500毫升\*3)萃取,合并有机层,饱和食盐水(500毫升\*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。残余物通过甲醇重结晶得到中间体7C(白色固体,77.60克,76.22%收率)。LCMS(ESI)m/z:400.1(M+1)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 1.14-1.31(m,2H)1.45(s,9H)1.75-1.87(m,2H)1.95-2.10(m,1H)2.66-2.93(m,2H)3.94-4.22(m,4H)4.63(d,J=5.62Hz,2H)5.34(t,J=5.81Hz,1H)7.41-7.54(m,2H)8.21(d,J=7.46Hz,1H)8.35(s,1H)8.68(s,2H)

[0171] 步骤D:

[0172] 0℃氮气保护,搅拌下,向中间体7C(10.00克,25.03毫摩尔)和二异丙基乙基胺(6.47克,50.06毫摩尔)的二氯甲烷(100.00毫升)溶液中滴加甲烷磺酰氯(3.44克,30.04毫摩尔)。滴加完毕后在25℃下搅拌2小时。薄层色谱检测反应完毕。反应液用饱和氯化铵溶液(500毫升\*2)和饱和食盐水(300毫升\*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到中间体7D(灰色固体,14.00克,100%收率)直接用于下一步骤无需进一步纯化。LCMS(ESI)m/z:478.1(M+1)。

[0173] 步骤E:

[0174] 25℃氮气保护下,往中间体7D(12.00克,25.13毫摩尔)和5-溴-3-氟-1-氢-吡啶-2-酮(5.79克,30.16毫摩尔)的DMF(100.00毫升)溶液中,加入碳酸钾(6.95克,50.26毫摩尔)。反应液在90℃下反应3小时,薄层色谱检测反应完毕。将反应液冷却到室温,浓缩,往残余物中加入水(100毫升),用乙酸乙酯(100毫升\*3)萃取,有机相用饱和食盐水(200毫升\*2)洗涤,有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残余物通过柱色谱纯化得到中间体7E(黄色固体,9.60克,66.62%收率)。LCMS(ESI)m/z:574.9(M+1)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 1.09-1.27(m,2H)1.41(s,9H)1.77(br d,J=11.13Hz,2H)1.90-2.10(m,1H)2.62-2.91(m,2H)3.87-4.14(m,4H)5.16-5.30(m,2H)7.39-7.52(m,2H)7.76(dd,J=9.66,2.45Hz,1H)8.14-8.19(m,1H)8.24(d,J=7.58Hz,1H)8.28(s,1H)8.65(s,2H)

[0175] 步骤F:

[0176] 氮气保护下,中间体7E(200.00毫克,348.77微摩尔),4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂戊硼烷(92.99毫克,366.21微摩尔),Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(25.52毫克,34.88微摩尔)和乙酸钾(102.68毫克,1.05毫摩尔)在1,4-二氧六环(10.00毫升)的混合溶液中,70℃搅拌反应2小时得到中间体7F的二氧六环溶液。反应液直接用于下一步反应无需处理。

[0177] 步骤G:

[0178] 氮气保护下,中间体7F的二氧六环溶液(210.00毫克,338.43微摩尔),2-溴吡啶-4-甲腈(185.81毫克,1.02毫摩尔),Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(55.28毫克,67.69微摩尔)和碳酸钾(93.55毫克,676.86微摩尔)在1,4-二氧六环(10.00毫升)和水(2.00毫升)的混合溶液中,80℃搅拌反应3小时。反应液冷却至室温,过滤,浓缩,残余物加水(50mL)溶解,乙酸乙酯(30毫升\*3)萃取,合并有机层,饱和食盐水(30毫升\*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。残余物通过制备薄层色谱纯化得到中间体7G(黄色固体,50.00毫克,24.76%收率)。LCMS(ESI)m/z:619.2(M+23)。

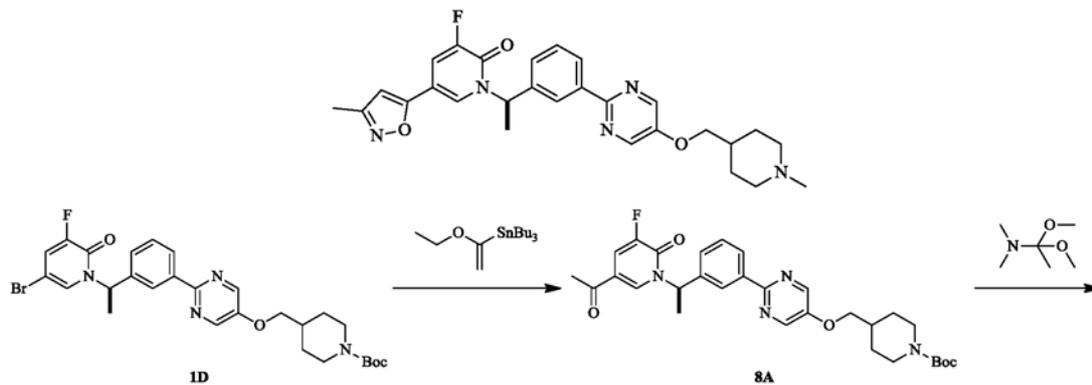
[0179] 步骤H:

[0180] 0℃氮气保护下,往中间体7G(50.00毫克,83.80微摩尔)的二氯甲烷(10.00毫升)溶液中滴加三氟乙酸(4.62克,40.52毫摩尔,3.00毫升)。反应物在25℃搅拌1小时。将反应物浓缩干,得到中间体7H(棕黑色油状液体,60.00毫克,100%收率,三氟乙酸盐)直接用于下一步骤无需进一步纯化。LCMS (ESI)  $m/z$ : 497.2 (M+1) .

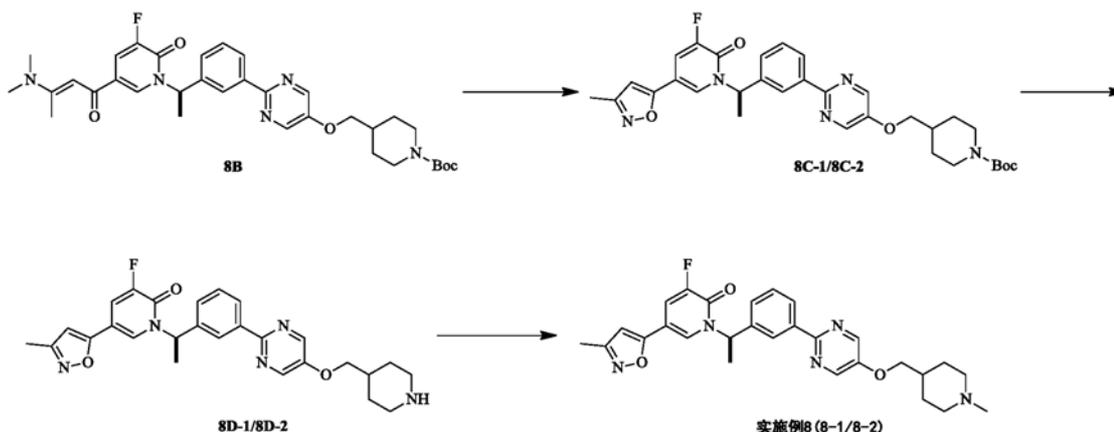
[0181] 步骤I:

[0182] 0℃氮气保护下,往中间体7H(50.00毫克,100.70微摩尔)的二氯甲烷(5.00毫升)溶液中加入甲醛(40.87毫克,503.50微摩尔,37.50微升,37%水溶液)和三乙酰氧基硼氢化钠(64.03毫克,302.10微摩尔)。混合物在25℃反应16小时,浓缩,残余物通过制备型HPLC纯化得到实施例7(21.70毫克,38.48%收率,甲酸盐)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 511.1 (M+1) .  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  1.27-1.43 (m, 2H) 1.77 (br d,  $J=9.78\text{Hz}$ , 3H) 1.99 (br t,  $J=11.43\text{Hz}$ , 2H) 2.22 (s, 3H) 2.85 (br d,  $J=11.37\text{Hz}$ , 2H) 4.05 (d,  $J=5.99\text{Hz}$ , 2H) 5.39 (s, 2H) 7.50 (d,  $J=5.01\text{Hz}$ , 2H) 7.75 (dd,  $J=5.01, 1.22\text{Hz}$ , 1H) 8.18-8.26 (m, 2H) 8.28 (s, 1H) 8.33 (s, 1H) 8.40 (s, 1H) 8.64 (s, 2H) 8.78 (d,  $J=1.34\text{Hz}$ , 1H) 8.82 (d,  $J=5.01\text{Hz}$ , 1H)

[0183] 实施例8(8-1和8-2)



[0184]



[0185] 步骤A:

[0186] 氮气保护下,中间体1D(1.50克,2.55毫摩尔),三丁基(1-乙氧基乙烯)锡(1.14克,3.16毫摩尔,1.07毫升)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(358.43毫克,510.66微摩尔)在甲苯(10.00毫升)的溶液中,100℃搅拌反应3小时。反应液冷却至室温,加入盐酸(10.21毫升,1N水溶液),25

℃搅拌1小时。过滤,浓缩。残余物通过柱色谱纯化得到中间体8A(黄色油状液体,1.13克,80.48%收率)。LCMS (ESI)  $m/z$ :573.1 (M+23)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*)  $\delta$ ppm 1.50 (s, 9H) 1.89 (d,  $J=7.03$ Hz, 6H) 1.98-2.10 (m, 2H) 2.31 (s, 3H) 2.72-2.86 (m, 2H) 3.98 (d,  $J=6.27$ Hz, 2H) 4.12-4.31 (m, 2H) 6.54 (q,  $J=7.28$ Hz, 1H) 7.42 (br d,  $J=7.65$ Hz, 1H) 7.61 (dd,  $J=9.66, 2.26$ Hz, 1H) 7.65-7.74 (m, 1H) 7.84 (d,  $J=1.38$ Hz, 1H) 8.38 (d,  $J=7.78$ Hz, 1H) 8.42 (s, 1H) 8.47 (s, 2H)

[0187] 步骤B:

[0188] 氮气保护下,中间体8A(1.13克,2.05毫摩尔)在1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基-乙烷(5.00毫升)的溶液中,120℃搅拌反应3小时。反应液冷却至室温,将反应物浓缩干,得到中间体8B(棕黑色油状液体,1.27克,100%收率)直接用于下一步骤无需进一步纯化。LCMS (ESI)  $m/z$ :620.1 (M+1)。

[0189] 步骤C:

[0190] 氮气保护下,往中间体8B(1.27克,2.05毫摩尔)的乙醇(20.00毫升)溶液中加入羟胺(213.61毫克,3.08毫摩尔,盐酸盐)。混合物在80℃反应16小时,浓缩,残余物通过制备型HPLC纯化,消旋体经制备型SFC(柱型:AS(250mm\*30mm,10 $\mu$ m);流动相:[0.1%NH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O ETOH];B%:0%-55%,5.2min;150minmin)拆分得到中间体8C-1(白色固体,380.00毫克,31.44%收率,100%ee值,Rt=2.431min)和中间体8C-2(白色固体,350.00毫克,28.95%收率,100%ee值,Rt=3.299min)。LCMS (ESI)  $m/z$ :590.4 (M+1)。<sup>1</sup>HNMR(中间体8C-1)(400MHz, CHLOROFORM-*d*)  $\delta$ ppm 1.31-1.38 (m, 2H) 1.50 (s, 9H) 1.82-1.94 (m, 5H) 1.97-2.12 (m, 1H) 2.29 (s, 3H) 2.79 (br t,  $J=12.23$ Hz, 2H) 3.98 (d,  $J=6.36$ Hz, 2H) 4.21 (br s, 2H) 6.06 (s, 1H) 6.59 (d,  $J=6.97$ Hz, 1H) 7.33 (dd,  $J=9.41, 2.20$ Hz, 1H) 7.40-7.46 (m, 1H) 7.48-7.55 (m, 1H) 7.56-7.62 (m, 1H) 8.36 (d,  $J=7.70$ Hz, 1H) 8.43 (s, 1H) 8.47 (s, 2H)。

[0191] <sup>1</sup>HNMR(中间体8C-2)(400MHz, CHLOROFORM-*d*)  $\delta$ ppm 1.30-1.37 (m, 2H) 1.49 (s, 9H) 1.81-1.94 (m, 5H) 1.96-2.10 (m, 1H) 2.29 (s, 3H) 2.79 (br t,  $J=12.10$ Hz, 2H) 3.98 (d,  $J=6.24$ Hz, 2H) 4.20 (br s, 2H) 6.06 (s, 1H) 6.59 (q,  $J=7.05$ Hz, 1H) 7.33 (dd,  $J=9.29, 2.20$ Hz, 1H) 7.41-7.46 (m, 1H) 7.48-7.54 (m, 1H) 7.59 (d,  $J=1.59$ Hz, 1H) 8.36 (d,  $J=7.82$ Hz, 1H) 8.42 (s, 1H) 8.47 (s, 2H)

[0192] 步骤D:

[0193] 如中间体1G描述的方法制备得到中间体8D-1,8D-2。

[0194] 步骤E:

[0195] 如实施例1的方法制备得到实施例8-1、8-2

[0196] 实施例8-1

[0197] LCMS (ESI)  $m/z$ :504.1 (M+1)。

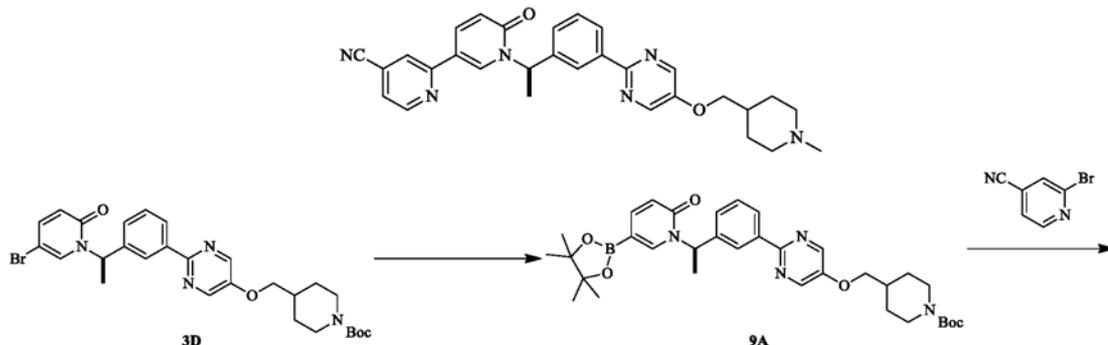
[0198] <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1.54-1.72 (m, 2H) 1.85-2.13 (m, 6H) 2.24 (s, 3H) 2.69-2.80 (m, 3H) 2.86-3.16 (m, 2H) 3.19-3.52 (m, 2H) 4.09 (d,  $J=6.27$ Hz, 2H) 6.29 (q,  $J=7.07$ Hz, 1H) 6.78 (s, 1H) 7.47-7.60 (m, 2H) 7.92 (dd,  $J=10.42, 2.13$ Hz, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.21-8.35 (m, 2H) 8.62-8.75 (m, 2H) 10.37-10.80 (m, 1H)

[0199] 实施例8-2

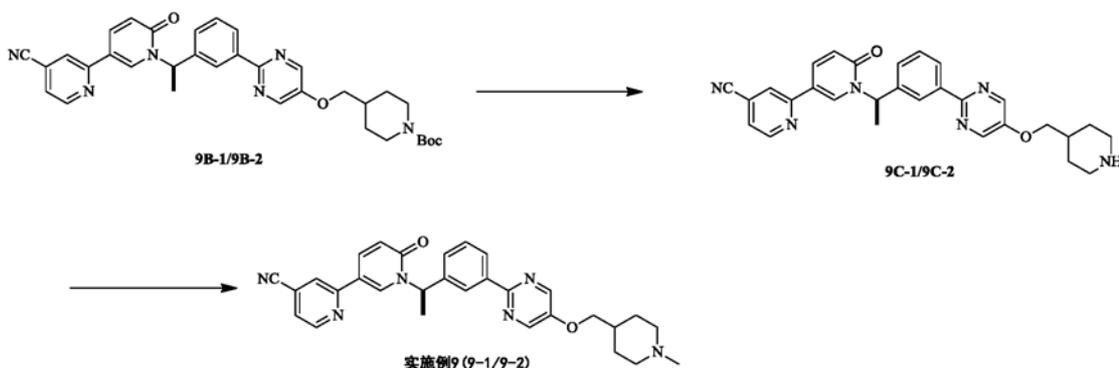
[0200] LCMS (ESI)  $m/z$ :504.1 (M+1)。

[0201]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  1.57-1.74 (m, 2H) 1.81-2.12 (m, 6H) 2.23 (s, 3H) 2.62-2.79 (m, 3H) 2.86-3.05 (m, 2H) 3.41 (br d,  $J=11.92\text{Hz}$ , 2H) 4.09 (d,  $J=6.27\text{Hz}$ , 2H) 6.29 (q,  $J=6.99\text{Hz}$ , 1H) 6.79 (s, 1H) 7.53 (d,  $J=5.02\text{Hz}$ , 2H) 7.92 (dd,  $J=10.48, 2.07\text{Hz}$ , 1H) 8.08 (s, 1H) 8.20-8.34 (m, 2H) 8.61-8.73 (m, 2H) 10.75 (br s, 1H)

[0202] 实施例9



[0203]



[0204] 步骤A:

[0205] 氮气保护下, 中间体3D (1.00克, 1.76毫摩尔), 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂戊硼烷 (469.28毫克, 1.85毫摩尔), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (128.78毫克, 176.00微摩尔) 和乙酸钾 (518.18毫克, 5.28毫摩尔) 在1,4-二氧六环 (15.00毫升) 的混合溶液中, 80℃搅拌反应2小时。得到中间体9A的二氧六环溶液, 反应液直接用于下一步反应无需处理。

[0206] 步骤B:

[0207] 氮气保护下, 中间体9A二氧六环溶液 (1.09克, 1.77毫摩尔), 2-溴吡啶-4-甲腈 (485.89毫克, 2.66毫摩尔), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (289.09毫克, 354.00微摩尔) 和碳酸钾 (489.26毫克, 3.54毫摩尔) 在1,4-二氧六环 (20.00毫升) 和水 (4.00毫升) 的混合溶液中, 80℃搅拌反应3小时。反应液冷却至室温, 过滤, 浓缩。残余物通过制备薄层色谱纯化, 制备型SFC (柱型: AS (250mm\*30mm, 10 $\mu\text{m}$ ); 流动相: [0.1%NH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O ETOH]; B%: 55%-55%, 8.2min; 100minmin) 拆分得到中间体9B-1 (黄色油状液体, 200.00毫克, 100% ee值, 19.06%收率, Rt = 2.973min) 和中间体9B-2 (黄色油状液体, 200.00毫克, 100% ee值, 19.06%收率, Rt = 3.605min)。LCMS (ESI) m/z: 593.1 (M+1)。

[0208] 步骤C:

[0209] 如中间体1G描述的方法制备得到中间体9C-1, 9C-2。

[0210] 步骤D:

[0211] 如实施例1描述的方法制备得到实施例9-1,9-2。

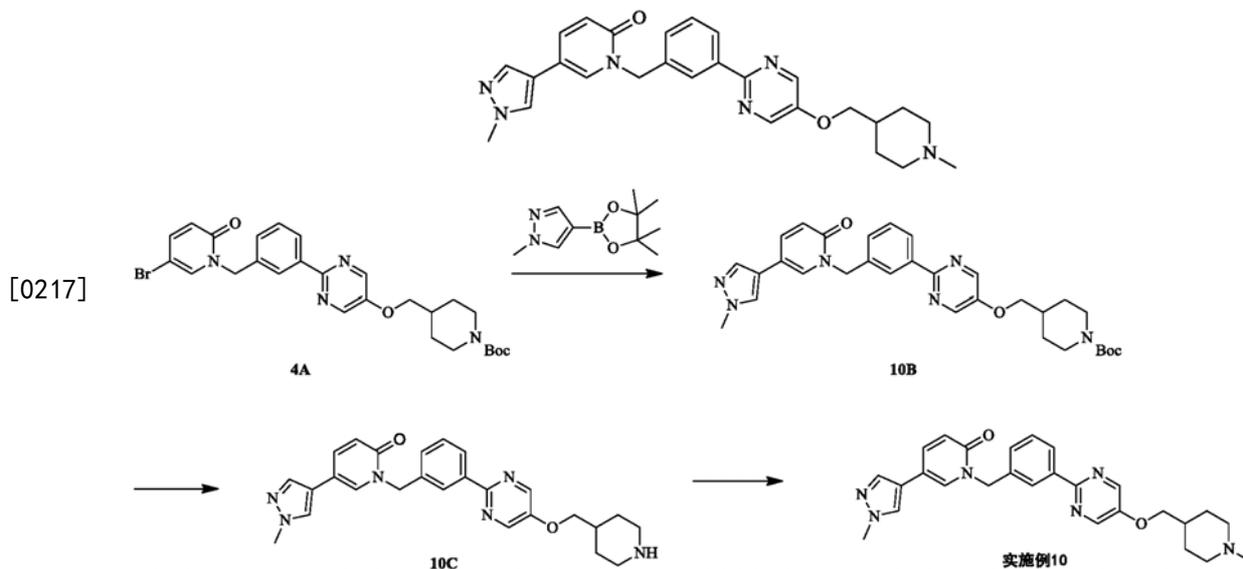
[0212] 实施例9-1

[0213] LCMS (ESI)  $m/z$ : 507.1 (M+1) . <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1.29-1.45 (m, 2H) 1.80 (br d, J=10.54Hz, 3H) 1.88 (d, J=7.28Hz, 3H) 2.14 (br t, J=11.17Hz, 2H) 2.30 (s, 3H) 2.94 (br d, J=11.29Hz, 2H) 4.05 (d, J=6.02Hz, 2H) 6.32 (d, J=7.15Hz, 1H) 6.62 (d, J=9.66Hz, 1H) 7.46-7.55 (m, 2H) 7.69 (dd, J=5.02, 1.25Hz, 1H) 8.19-8.26 (m, 3H) 8.27 (s, 1H) 8.43 (t, J=1.07Hz, 1H) 8.49 (d, J=2.38Hz, 1H) 8.64 (s, 2H) 8.77 (dd, J=5.02, 0.88Hz, 1H)

[0214] 实施例9-2

[0215] LCMS (ESI)  $m/z$ : 507.1 (M+1) . <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1.27-1.46 (m, 2H) 1.81 (br d, J=10.54Hz, 3H) 1.89 (d, J=7.28Hz, 3H) 2.17 (br t, J=11.17Hz, 2H) 2.31 (s, 3H) 2.96 (br d, J=11.29Hz, 2H) 4.09 (d, J=6.02Hz, 2H) 6.35 (d, J=7.15Hz, 1H) 6.65 (d, J=9.66Hz, 1H) 7.42-7.57 (m, 2H) 7.66 (dd, J=5.02, 1.25Hz, 1H) 8.21-8.27 (m, 3H) 8.29 (s, 1H) 8.45 (t, J=1.07Hz, 1H) 8.51 (d, J=2.38Hz, 1H) 8.67 (s, 2H) 8.79 (dd, J=5.02, 0.88Hz, 1H)

[0216] 实施例10



[0218] 步骤A:

[0219] 氮气保护下, 中间体4A (200.00毫克, 346.53微摩尔), 1-甲基-4-(, 4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂戊硼烷-2-基) 吡唑 (108.15毫克, 519.80微摩尔), Pd (dppf) C12 (25.36毫克, 34.65微摩尔) 和碳酸钠 (110.19毫克, 1.04毫摩尔) 在1, 4-二氧六环 (10.00毫升) 的溶液中, 80℃搅拌反应2小时。反应液冷却至室温, 过滤, 浓缩, 残余物加水 (60毫升) 溶解, 乙酸乙酯 (50毫升\*3) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水 (80毫升\*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物经制备薄层色谱得到中间体10B (黄色油状液体, 200.00毫克, 95.45%收率)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 557.3 (M+1) .

[0220] 步骤B:

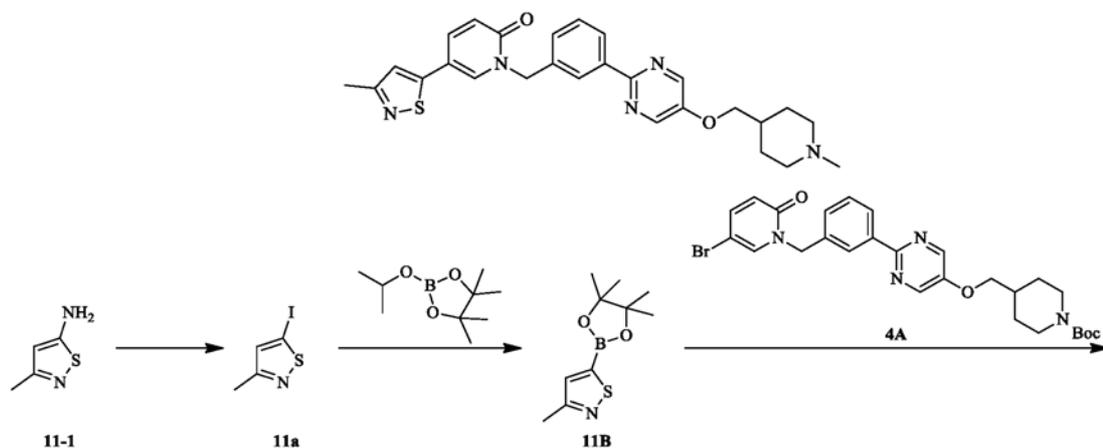
[0221] 如中间体1G描述的方法制备得到中间体10C。

[0222] 步骤C:

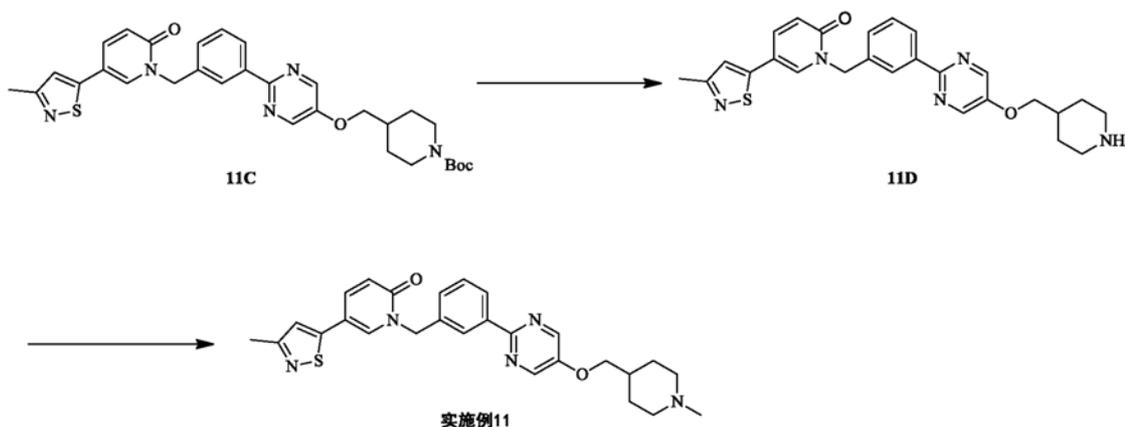
[0223] 如实施例1描述的方法制备得到实施例10。LCMS (ESI)  $m/z$ : 471.2 (M+1) . <sup>1</sup>HNMR (400MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) : 1.63-1.80 (m, 2H) 2.09-2.25 (m, 3H) 2.88 (s, 3H) 3.05 (t, J=

12.17Hz, 2H) 3.55 (d, J=12.67Hz, 2H) 3.91 (s, 3H) 4.12 (d, J=5.90Hz, 2H) 5.34 (s, 2H) 6.67 (d, J=9.41Hz, 1H) 7.42-7.51 (m, 2H) 7.75 (s, 1H) 7.81 (dd, J=9.35, 2.57Hz, 1H) 7.88 (s, 1H) 8.05 (d, J=2.38Hz, 1H) 8.25-8.29 (m, 1H) 8.33 (s, 1H) 8.47 (s, 1H) 8.55 (s, 2H) .

[0224] 实施例11



[0225]



[0226] 步骤A:

[0227] 0℃氮气保护下,向3-甲基异噻唑-5-胺(5.00克,33.19毫摩尔,盐酸盐)的水(14.00毫升)和硫酸(10.00毫升,98%纯度)的混合溶液中,逐滴加入亚硝酸钠(2.52克,36.51毫摩尔)的水(50毫升)溶液,反应液在0℃下搅拌1小时,加入碘化钾(6.06克,36.51毫摩尔)的水(35毫升)溶液,80℃反应1小时。反应液冷却至室温,加水(100毫升)稀释,二氯甲烷(50毫升\*2)萃取,合并有机层,饱和食盐水(25毫升\*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。残余物通过柱色谱纯化得到中间体11A(黄色固体,4.00克,53.55%收率)。LCMS(ESI) m/z:225.9(M+1)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δppm 2.39-2.48(m,3H) 7.04-7.13(m,1H)

[0228] 步骤B:

[0229] -25℃氮气保护下,向中间体11A(1.00克,4.44毫摩尔)和2-异丙氧基-4,4,5,5,-1,3,2-二氧杂戊硼烷(850毫克,4.57毫摩尔)的四氢呋喃(5.00毫升)溶液中,逐滴加入异丙基氯化镁-氯化锂复合物(3.66毫升,1.3M四氢呋喃溶液),反应液在-25℃下搅拌0.5小时。反应完毕,滴加乙酸(0.24毫升)的四氢呋喃(0.67毫升)溶液淬灭,反应液中加入石油醚(48毫升)和叔丁基甲醚(24毫升),过滤,滤液中加入叔丁基甲醚(32毫升),过滤,浓缩。得到中间体11B(黄色油状液体,512毫克,51.22%收率)直接用于下一步骤无需进一步纯化。<sup>1</sup>HNMR

(400MHz, CHLOROFORM-d)  $\delta$ ppm 1.28 (s, 12H) 2.46-2.48 (m, 3H) 7.31 (s, 1H)。

[0230] 步骤C:

[0231] 氮气保护下, 中间体11B (283.69毫克, 1.26毫摩尔), 中间体4A (500.00毫克, 900.15微摩尔), 1,1-二(叔丁基磷)二茂铁氯化钨 (58.67毫克, 90.02微摩尔) 和三水合磷酸钾 (479.44毫克, 1.80毫摩尔) 在四氢呋喃 (5.00毫升) 和水 (1.00毫升) 的混合溶液中, 65°C 搅拌反应12小时。反应液冷却至室温, 过滤, 浓缩, 残余物加水 (50毫升) 溶解, 乙酸乙酯 (100毫升\*2) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水 (50毫升\*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物经制备薄层色谱得到中间体11C (黄色固体, 266.00毫克, 51.51%收率)。LCMS (ESI) m/z: 574.2 (M+1)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CHLOROFORM-d)  $\delta$ ppm 1.27-1.34 (m, 6H) 1.60-1.64 (m, 10H) 1.60-1.65 (m, 10H) 1.83-1.91 (m, 2H) 1.95 (s, 1H) 2.46-2.52 (m, 3H) 3.95-4.01 (m, 2H) 5.28-5.31 (m, 2H) 6.71-6.77 (m, 1H) 6.94-6.97 (m, 1H) 7.39-7.56 (m, 3H) 7.63-7.68 (m, 1H) 8.37 (s, 2H) 8.47 (s, 2H)

[0232] 步骤D:

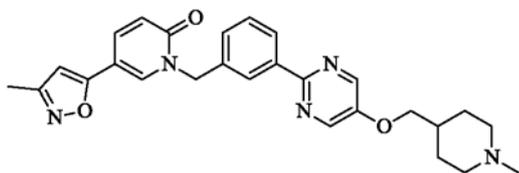
[0233] 如中间体1F描述的方法制备得到中间体11D。LCMS (ESI) m/z: 474.2 (M+1)。

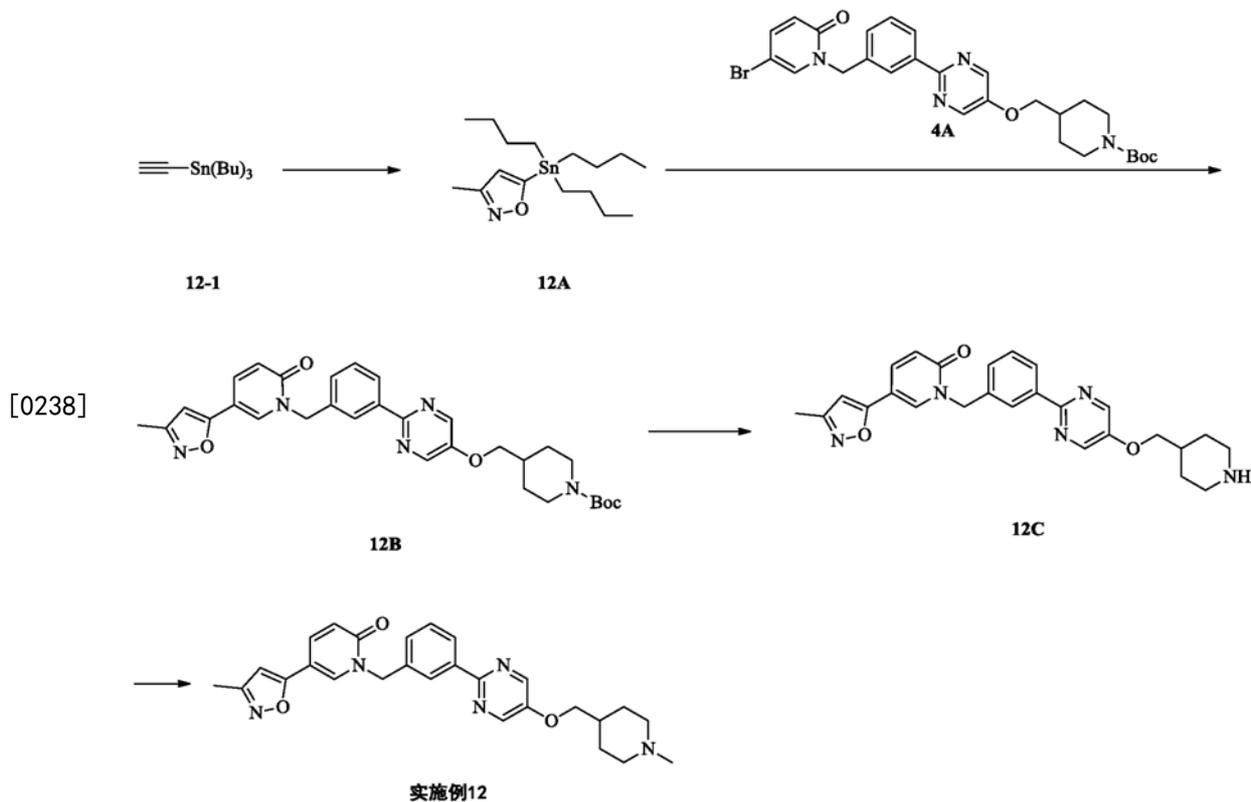
[0234] 步骤E:

[0235] 如实施例1描述的方法制备得到实施例11。LCMS (ESI) m/z: 488.2 (M+1)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1.37 (br d, J=10.54Hz, 2H) 1.79 (br d, J=10.04Hz, 3H) 2.11 (br s, 2H) 2.26-2.31 (m, 3H) 2.40-2.44 (m, 3H) 2.89-2.97 (m, 2H) 4.01-4.09 (m, 2H) 5.25 (s, 2H) 6.57 (d, J=9.41Hz, 1H) 7.45 (d, J=11.80Hz, 3H) 7.79 (dd, J=9.41, 2.64Hz, 1H) 8.20-8.26 (m, 2H) 8.29 (s, 1H) 8.53-8.56 (m, 1H) 8.62-8.66 (m, 2H)。

[0236] 实施例12

[0237]





[0239] 步骤A:

[0240] 向异氰酸苯酯 (830.74毫克, 6.97毫摩尔) 的硝基乙烷 (261.77毫克, 3.49毫摩尔, 249.30微升) 溶液中加入三乙胺 (32.08毫克, 317.00微摩尔, 43.94微升), 在50℃搅拌30分钟, 然后再加入三丁基(乙炔基)锡烷 (1.00克, 3.17毫摩尔) 的甲苯 (8.00毫升) 溶液, 反应液在50℃下反应5小时。薄层色谱检测反应完毕。向反应液加水 (100毫升), 用乙酸乙酯 (100毫升) 萃取。有机相用饱和食盐水 (50毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋转蒸发仪浓缩干, 残余物通过柱色谱纯化得到中间体12A (黄色油状液体, 700.00毫克, 42.13%收率)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 373.14 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$ ppm 0.82-0.85 (m, 9H) 0.97-1.11 (m, 6H) 1.20-1.34 (m, 12H) 1.49-1.52 (m, 3H) 7.18-7.20 (m, 1H)

[0241] 步骤B:

[0242] 在20℃下, 向中间体4A (200.00毫克, 360.06微摩尔) 的二氧六环 (4.00毫升) 溶液加入中间体12A (200.00毫克, 348.77微摩尔) 和Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C1<sub>2</sub> (25.27毫克, 36.01微摩尔), 然后在氮气保护下加热至100℃搅拌12小时。薄层色谱检测反应完毕。向反应液加水 (50毫升), 用乙酸乙酯 (50毫升\*2) 萃取。有机相用饱和食盐水 (50毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋转蒸发仪浓缩干, 残余物通过柱色谱纯化得到中间体12B (黄色固体, 110.00毫克, 42.18%收率)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 557.26 (M+1).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$ ppm 1.21-1.31 (m, 4H) 1.40 (s, 9H) 1.72-1.81 (m, 2H) 1.89-1.98 (m, 1H) 2.22 (s, 3H) 2.70 (br s, 2H) 3.88 (d,  $J=6.36\text{Hz}$ , 2H) 5.21 (s, 2H) 6.02 (s, 1H) 6.63 (d,  $J=9.54\text{Hz}$ , 1H) 7.33-7.37 (m, 1H) 7.50 (dd,  $J=9.54, 2.57\text{Hz}$ , 1H) 7.57-7.64 (m, 1H) 7.83 (d,  $J=2.32\text{Hz}$ , 1H) 8.23-8.31 (m, 2H) 8.38 (s, 2H)

[0243] 步骤C:

[0244] 如中间体1G描述的方法制备得到中间体12C。LCMS (ESI)  $m/z$ : 457.21 (M+1).

[0245] 步骤D:

[0246] 如实施例1描述的方法制备得到实施例12。LCMS (ESI) m/z: 471.23 (M+1). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.14-1.21 (m, 2H) 1.49 (br s, 2H) 1.79-1.95 (m, 3H) 1.99 (s, 2H) 2.24 (s, 3H) 2.38-2.38 (m, 1H) 2.46 (s, 3H) 3.12 (br d, J=10.92Hz, 2H) 5.29 (s, 2H) 6.65 (s, 1H) 7.47 (br s, 1H) 7.82-7.90 (m, 1H) 8.29 (br s, 2H) 8.63 (s, 2H)

[0247] 实验例1: c-MET酶结合活性实验

[0248] 试剂和耗材:

[0249] cMET (invitrogen PV3143)

[0250] Tracer 236 (Lot Number: 10815978)

[0251] Eu-Anti-His AB (MAb Anti 6HIS-K)

[0252] PerkinElmer公司Envison检测665nm和615nm

[0253] 384孔板\_检测板 (PerkinElmer#6007299)

[0254] 实验原理:

[0255] 本实验利用LanthaScreen™ Eu激酶结合实验 (LanthaScreen™ Eu Kinase Binding Assay), 如图1所示, 通过添加Eu标记抗体检测Alexa Fluor偶联物或激酶“示踪剂”结合。示踪剂和抗体与激酶的结合导致高度的FRET, 反之使用激酶抑制化合物代替示踪剂会造成FRET丢失。

[0256] 实验方法:

[0257] 1) 稀释抗体Eu-Anti-His AB, 酶cMET, 示踪剂Tracer236。

[0258] 2) 化合物配制: 将10mM受试化合物及参考化合物用100%DMSO稀释至0.667mM, 使用全自动微孔板预处理系统ECHO进行3倍稀释, 8个浓度梯度, 设置双复孔, 每孔75nL。

[0259] 3) 在化合物板中加入7.5uL抗体 (1/375nM) 与激酶 (10nM) 混合物, 再加入7.5uL Tracer (60nM)。反应终浓度: cMET: 5nM, Tracer 236: 30nM, Eu-Anti-His AB (MAb Anti 6HIS-K): 1/750nM。

[0260] 4) 4℃孵育60分钟后, 用多标记微孔板检测仪Envision读数 (将665nm/615nm信号值用Prism 5进行数据分析; Ex激发光: Laser mirror446 Em发射光: 615 and 665nm)。

[0261] 实验结果: 见表1。

[0262] 结论: 本发明化合物对c-MET酶有较强的抑制活性。

[0263] 表1

待测化合物	c-MET IC <sub>50</sub> (nM)	待测化合物	c-MET IC <sub>50</sub> (nM)
实施例1-2	1.09	实施例7	15.50
实施例2-2	9.33	实施例8-2	3.79
实施例4	6.16	实施例10	69.50
实施例5	2.90	实施例11	5.00
实施例6	4.37		

[0265] 实验例2: 细胞增殖的抑制效应测试

[0266] 试剂和耗材:

[0267] 1. 细胞培养: DMEM培养基、胎牛血清、DPBS

[0268] 2. 细胞系: MHCC97-H

[0269] 3.检测试剂:活细胞检测试剂盒CellTiter-Glo

[0270] 4.其他主要耗材及试剂:化合物稀释板,中间板,检测板,DMSO

[0271] 实验原理:

[0272] ATP的含量直接反应了细胞的数量及细胞状态,通过对ATP进行定量测定可以检测活细胞的数目。活细胞检测试剂盒含有荧光素酶及其底物,通过ATP的参与,荧光素酶可以催化底物,发出稳定的光学信号,通过检测信号的强度来测定细胞中ATP的数量。其中光信号和细胞中ATP量成正比,而ATP又和活细胞数正相关,从而可以检测出细胞的增殖情况。检测板使用PE公司的Envision进行分析。

[0273] 实验方法:

[0274] 1.制备细胞板

[0275] 将MHCC97-H细胞分别种于384孔板中,每孔包含500个细胞。细胞板置于二氧化碳培养箱中过夜培养。

[0276] 2.准备化合物

[0277] 用Echo进行4倍稀释,9个化合物浓度,设置双复孔实验。

[0278] 3.化合物处理细胞

[0279] 将化合物转移到细胞板中,化合物起始浓度为10uM。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养3天。

[0280] 4.检测

[0281] 向细胞板中加入Promega CellTiter-Glo试剂,室温孵育10分钟使发光信号稳定。采用PerkinElmer Envision多标记分析仪读数。

[0282] 实验结果:见表2。

[0283] 结论:本发明化合物对MHCC97H细胞的显示出较好的抑制活性。

[0284] 表2

待测化合物	MHCC97H cell IC <sub>50</sub> (nM)	待测化合物	MHCC97H cell IC <sub>50</sub> (nM)
实施例1-2	8.80	实施例7	22.30
实施例2-2	13.80	实施例9-2	22.10
实施例3-2	19.0	实施例10	166.00
实施例4	72.90	实施例11	93.80
实施例5	58.80	实施例12	51.40
实施例6	32.90		

[0286] 实验例3:MHCC97H肝癌细胞皮下异种移植肿瘤模型的药效实验

[0287] 细胞培养:

[0288] MHCC97H细胞体外单层培养,培养条件为RPMI1640培养基中加10%热灭活胎牛血清、1%青霉素-链霉素双抗,37°C 5%CO<sub>2</sub>培养。一周两次用胰酶-EDTA进行常规消化处理传代。当细胞呈指数生长期时,收取细胞,计数,接种。

[0289] 动物:

[0290] BALB/c裸小鼠,雄性。6-8周龄,体重18-22克。

[0291] 肿瘤接种:

[0292] 将0.2ml含 $5 \times 10^6$ 个MHCC97H的细胞悬液皮下接种于每只小鼠的右后背。肿瘤平均

体积达到约172mm<sup>3</sup>时开始分组给药。实验分组和给药方案见下表。

[0293] 实验指标:实验指标是考察肿瘤生长是否被抑制、延缓或治愈。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为: $V=0.5a \times b^2$ , a和b分别表示肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效(TGI)用T-C(天)和T/C(%)评价。

[0294] 实验结果:见表3。

[0295] 结论:本发明化合物在MHCC97H肝癌细胞皮下异种移植肿瘤模型的药效实验中显示比Tepotinib更好的肿瘤抑制作用。

[0296] 表3受试药物对人肝癌MHCC97H细胞异种移植瘤模型的抑瘤药效评价

[0297] (基于给药后第24天肿瘤体积计算得出)

组别	肿瘤体积 (mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup> (第 24 天)	T/C (%)	TGI (%)	p 值 <sup>b</sup>
[0298] 空白	2059±305	-	-	-
(Tepotinib)	255±5	12.4	95.6	<0.001
实施例 1-2	153±12	7.4	101.0	<0.001
实施例 8-2	161±6	7.8	100.6	<0.001

[0299] 注:

[0300] a. 平均值±SEM。

[0301] b. p值根据肿瘤体积计算。

[0302] 本发明化合物比tepotinib有更好的代谢稳定性。例如实施例1-2在人、大鼠、和小鼠三个物种肝微粒代谢的 $t_{1/2}$ 分别为62.1分钟、36.5分钟、49.1分钟,同等条件下,tepotinib在人、大鼠和小鼠三个物种肝微粒代谢的 $t_{1/2}$ 分别为48.3分钟、10.5分钟、12.4分钟。本发明化合物半衰期增大,针对靶点的作用时间延长,代谢稳定性增强,具有更优异的抑制活性。半衰期的延长将会使血药浓度维持更长时间,由此可以预测,该化合物运用于肿瘤治疗,与同类药物相比,将减少病人的服药量或服药次数,病人依从性将得到显著提高。

[0303] 由于c-MET与HGF结合后,激活MAPK、PI3K/AKT、Cdc42/Rac1等通路,导致癌细胞存活与增殖,从而加速肿瘤生长。因此,作为c-MET抑制剂的吡啶酮类化合物在肝癌、非小细胞肺癌、胃癌等靶向治疗药物中具有较大的应用前景。特别是在治疗肝癌上,该类化合物对c-MET高表达的肝癌具有精准的治疗作用。所以,本发明化合物作为吡啶酮类的c-MET抑制剂,鉴于其在体内外的显著的抑制活性及良好的代谢稳定性,有望成为比同类产品治疗效果更好的新药。