

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019年7月25日 (25.07.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/141259 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 491/048 (2006.01) C07D 231/56 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 471/06 (2006.01) A61K 31/498 (2006.01)
C07D 473/00 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 19/06 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2019/072419

(22) 国际申请日:

2019年1月18日 (18.01.2019)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

PCT/CN2018/073493

2018年1月19日 (19.01.2018) CN

(71) 申请人: 苏州信诺维医药科技有限公司(SUZHOUSINOVENT PHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州工业园区星湖街218号B2楼511单元, Jiangsu 215028 (CN)。

(72) 发明人: 吴予川(WU, Yuchuan); 中国北京市大兴区亦庄中航技广场D座11层1106室, Beijing 100176 (CN)。 陈曦(CHEN, Xi); 中国北京市大兴区亦庄中航技广场D座11层1106室, Beijing 100176 (CN)。 黄少强(HUANG, Shaoqiang); 中国北京市大兴区亦庄中航技广场D座11层1106室, Beijing 100176 (CN)。 胡永韩(HU, Yonghan); 中国北京市大兴区亦庄中航技广场D座11层1106室, Beijing 100176 (CN)。 瞿林海(QU, Linhai);

中国北京市大兴区亦庄中航技广场D座11层1106室, Beijing 100176 (CN)。 朱金莲(ZHU, Jinlian); 中国北京市大兴区亦庄中航技广场D座11层1106室, Beijing 100176 (CN)。 刘霄(LIU, Xiao); 中国北京市大兴区亦庄中航技广场D座11层1106室, Beijing 100176 (CN)。

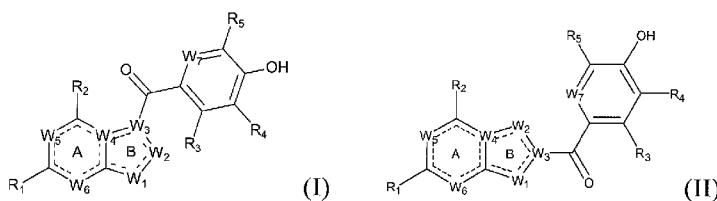
(74) 代理人: 北京市金杜律师事务所(KING & WOOD MALLESONS); 中国北京市朝阳区东三环中路1号环球金融中心办公楼东楼20层, Beijing 100020 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND, PREPARATION METHOD AND USE THEREOF IN MEDICINE

(54) 发明名称: 杂环化合物、制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: Provided are a heterocyclic compound, a preparation method and the use thereof in medicine, and particularly involved are a heterocyclic compound for preventing and/or treating hyperuricemia and gout, a preparation method and the use thereof in medicine. In particular, provided are a compound as shown in formula (I) and/or formula (II) or a tautomer thereof and a pharmaceutically acceptable salt thereof, a preparation method therefor and a method and the use thereof for treating hyperuricemia and gout.

(57) 摘要: 提供一种杂环化合物、制备方法及其在医药上的应用, 特别是涉及一种预防和/或治疗高尿酸血症和痛风的杂环化合物、制备方法及其在医药上的应用。具体而言, 提供一种如式(I)和/或式(II)所示的化合物或其互变异构体及其药学上可接受的盐、其制备方法及其治疗高尿酸血症和痛风的方法和用途。

WO 2019/141259 A1

RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

杂环化合物、制备方法及其在医药上的应用

技术领域

本发明涉及一种预防和/或治疗高尿酸血症和痛风的药物。具体来讲，本发明涉及一种人体尿酸盐阴离子转运体（hURAT1）抑制剂及其制备方法，以及包含其的药物组合物及其用途。

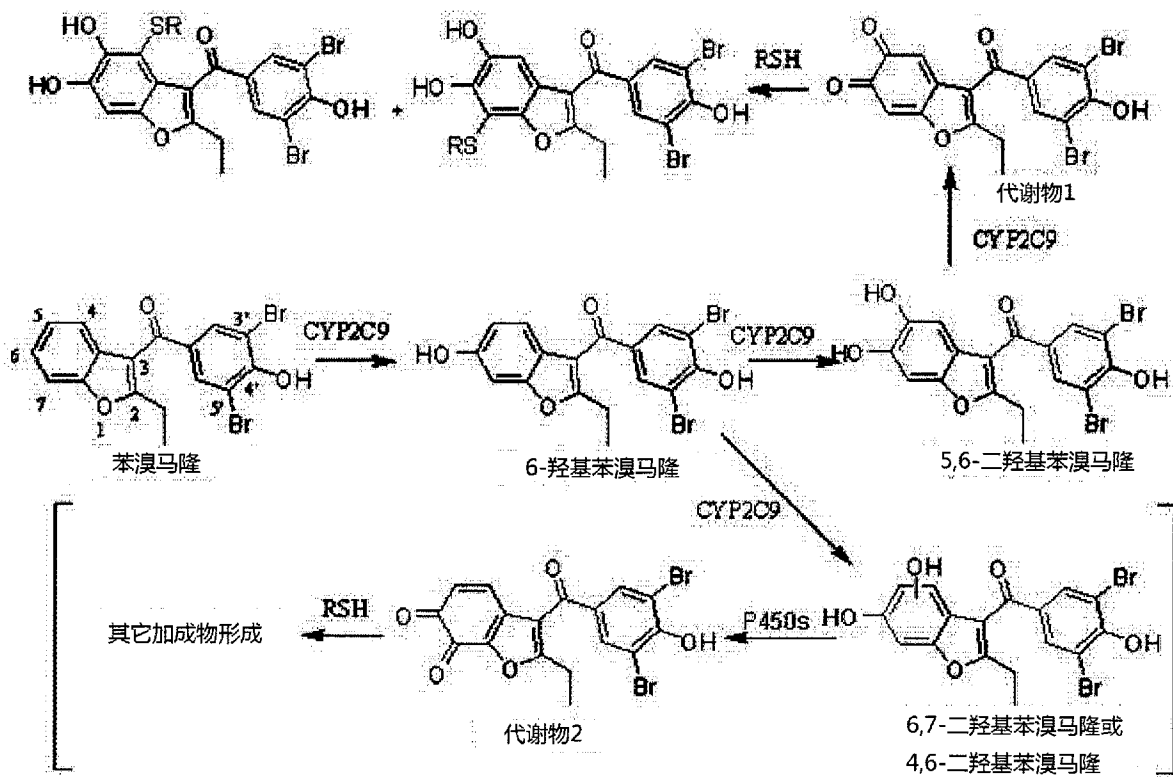
背景技术

痛风是由于长期高尿酸血症导致尿酸盐沉积于关节和软组织而形成的一组异质性、代谢类疾病。正常男性血尿酸为 150-380umol/L，女性更年期之前血尿酸为 100-300umol/L，更年期后其值接近男性。37℃时血清尿酸的饱和浓度约为 416umol/L，高于此值即为高尿酸血症。高尿酸血症是痛风病的生化基础。

痛风在普通人群中的发病率为 1-2%。目前，全球的痛风患者有数千万之多。在我国，近年来随着人民生活水平的提高，饮食结构的改变，痛风的发病率逐年增加，到 2008 年我国痛风患病率在一般人群中达到了 1.1%（The Journal of Foot and Ankle Surgery 48(1):70-73）。

目前，治疗高尿酸血症和痛风的药物主要包括：用于痛风急性发作的关节肿胀、疼痛等症状的控制的消炎止痛药，如非甾体抗炎药(NSAID)等；用于抑制尿酸生成的药物，例如黄嘌呤氧化酶抑制剂非布索坦等；用于促尿酸排泄的药物，如丙磺舒和苯溴马隆等；用于急性痛风发作时快速降低血尿酸的尿酸分解药物，如尿酸酶等。其中，促尿酸排泄药在高尿酸血症和痛风的治疗中占有非常重要的地位，该类药物的作用机理主要是通过抑制位于肾脏近曲小管的上

皮细胞的刷状缘上的尿酸盐阴离子转运体 1(hURAT1)，从而抑制尿酸盐在近曲小管的主动再吸收，增加尿液中尿酸盐的排泄，进而达到降低血中尿酸浓度和控制痛风发作的目的。该类药物主要包括丙磺舒和苯溴马隆等。但是，促尿酸排泄药具有比较严重的副作用，例如苯溴马隆具有肝毒性，存在引发爆发性肝炎的风险。文献(Chem. Res. Toxicol 2007, 20(12): 1833-1842)报道，苯溴马隆在体内经氧化代谢，生成两种具有邻苯二醌结构的代谢产物，这是导致苯溴马隆肝毒性的直接原因。具体来说，苯溴马隆在人体内被 CYP2C9 氧化首先生成 6-羟基苯溴马隆，接着有两种代谢途径：一种是被 CYP2C9 连续氧化，首先生成 5,6-二羟基苯溴马隆，再进一步氧化生成邻苯二醌样代谢产物；另一种是被 CYP2C9 氧化生成 6,7-二羟基苯溴马隆（或 4,6-二羟基苯溴马隆），其继续被其它 P450s 酶氧化，生成另一种邻苯二醌样代谢产物。



两种邻苯二醌样代谢产物化学性质均非常活泼，可以与蛋白质或多肽的半胱氨酸残基上的巯基进行共轭加成，使蛋白质或多肽的空间结构发生改变，导致蛋白质或多肽变性或失活。

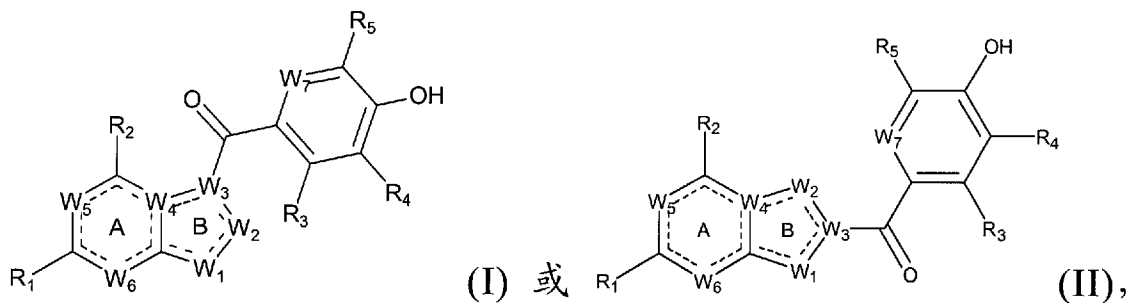
此外，文献 (Novel Bioactivation Pathway of Benzbromarone Mediated by Cytochrome P450, Yumina Kitagawara et al., Drug Metab Dispos 43:1303-1306, September 2015) 还报道，苯溴马隆在体内经过 ipso-取代代谢在肝脏中生成代谢物 2,6-二溴对苯二酚 (DBH) 和 2,6-二溴苯醌 (DBBQ)。这两种代谢产物对肝脏具有较强的毒副作用，其也是导致苯溴马隆肝毒性的原因之一。

基于上述毒性机制，为了避免苯溴马隆的毒性代谢物导致的副作用同时还保留苯溴马隆的促尿酸排泄活性，人们尝试对苯溴马隆的结构进行改造，以干扰或减少其代谢产物的生成，从而开发出一系列高效低毒的促尿酸排泄剂，用于高尿酸血症和痛风的预防和治疗。参见，WO2012/048058A2、CN106432229A、WO2009/145456A2、CN106045898A、CN102718735B 等。但是，截至目前，仍然没有获得令人满意的结果。因此，目前临床上对于疗效好，毒副作用小的促尿酸排泄药仍然存在着迫切的需求。

发明内容

本发明的目的在于提供一种人体尿酸盐阴离子转运体 (hURAT1) 抑制剂，其不仅具有高选择性的促尿酸排泄活性，而且对于肝脏具有显著降低的毒副作用。

为了实现上述目的，一方面，本发明提供如式(I)和/或式(II)所示的化合物或其互变异构体及其药学上可接受的盐，



其中，A环是六元芳环或杂芳环，B环是五元杂芳环，

W_1 选自 N 或 O；

W_2 选自 CR_6 或 NR_7 ；

5 W_3 和 W_4 各自独立地选自 C 或 N；

W_5 、 W_6 和 W_7 各自独立地选自 CR_8 或 N；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{1-20} 卤代烷基；

条件是排除下列情况：

10 当 W_1 选自 O 的时候， W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 、 W_6 和 W_7 同时为 CR_6 ；

当 W_1 和 W_4 选自 N 的时候， W_2 为 CR_6 ， W_3 为 C， W_5 、 W_6 和 W_7 同时为 CR_8 。

另一方面，本发明提供一种式(Ia)和/或式(Ib)所示的化合物或其互变异构体及其药学上可接受的盐的制备方法。

再一方面，本发明提供一种预防或治疗高尿酸血症和痛风的药物组合物，其包含式(Ia)和/或式(Ib)所示化合物或其互变异构体或其药学上可接受的盐。

再一方面，本发明提供一种治疗高尿酸血症和痛风的方法，其包括将本发明的式(Ia)和/或式(Ib)所示的化合物或其互变异构体及其药学上可接受的盐，或者包含式(Ia)和/或式(Ib)所示的化合物或其互变异构体及其药学上可接受的盐的药物组合物施用于患有高尿酸血症或痛风的个体。

具体实施方式

10 定义：

如本文所用，术语“烷基”是指直链的或支链的具有 1-20 个碳原子的饱和烃基。优选地，烷基是具有 1 至 12 个碳原子的烷基。更优选地，烷基是具有 1-6 个碳原子的烷基。最优选地，烷基是具有 1-4 个碳原子的烷基。烷基的实例包括，但不限于，甲基、乙基、1-丙基
15 (正丙基)、2-丙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、2-甲基-1-丙基(异丁基)、2-丁基(仲丁基)、2-甲基-2-丙基(叔丁基)、1-戊基(正戊基)、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、
20 3,3-二甲基-2-丁基、1-庚基、1-辛基、1-壬基、1-癸基等。

如本文所用，术语“卤素”是指氟、氯、溴、碘。

如本文所用，术语“烷氧基”是指“-O-烷基”，其中烷基的定义如上所述。

如本文所用，术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的烷基，其中卤素和烷基的定义如上所述。

如本文所用，术语“互变异构体”是指是指在质子位置和/或电子分布彼此不同的化合物的异构体。其描述了质子迁移互变异构体和价态互变异构体，并且应当理解，给定化合物可能存在两个以上的互变异构体。互变异构体的实例包括但不限于含有连接到环-NH-部分和环=N-部分的环原子的杂芳基的互变异构形式，环-NH-部分和环=N-部分例如存在于吡唑，咪唑，苯并咪唑，三唑和四唑中(参见例如 Smith, March's Advanced Organic Chemistry (第5版), 第1218-1223页, Wiley-Interscience, 2001; Katritzky A.和 Elguero J, et al., The Tautomerism of Heterocycles, Academic Press (1976))。

如本文所用，术语“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的并且具有母体化合物的所需药理学活性(或可以转化为具有该活性的形式)的化合物的盐。这些盐包括与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的酸加成盐；或与有机酸如乙酸、三氟乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡糖酸、乳酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、2-萘磺酸、油酸、棕榈酸、丙酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、对甲苯磺酸、三甲基乙酸等形成的酸加成盐；以及当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子例如碱金属离子(如钠或钾)、碱土金属离子(如钙或镁)或铝离子时形成的盐；或与有机碱诸如二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺等的配合物。该定义中还包括铵和取代的或季铵化铵盐。药学上可接受的盐的代表性非限制性列表可见于 S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977)和 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed.,第21版, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005)第732页,表38-5, 两者特此通过引用并入本文。

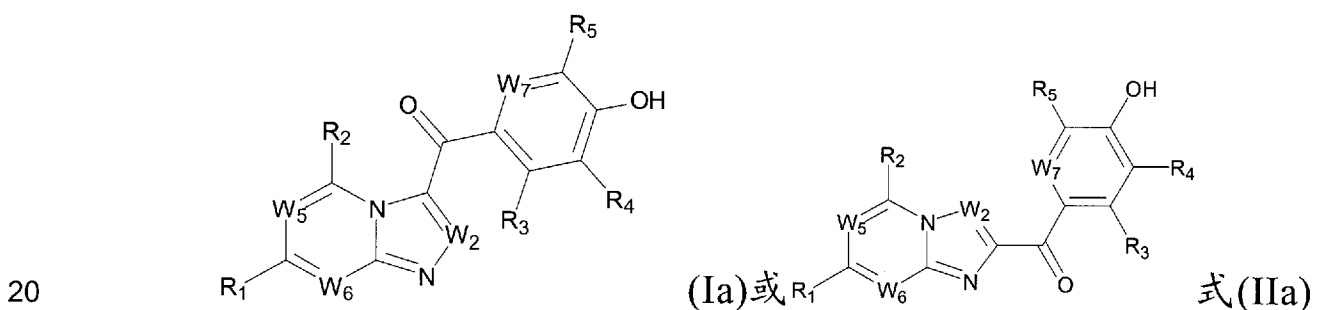
如本文所用，“预防”是指防止疾病或紊乱发作的方案，使得疾病的临床症状不发展。因此，“预防”涉及在个体内检测到疾病迹象之前对个体施用治疗(例如，治疗性物质的施用)(例如，在个体中不存在可检测的疾病迹象的情况下向个体施用治疗性物质)。个体可以是处于疾病发展风险的个体，例如具有已知与疾病的发展或发作相关的一种或多种危险因素

的个体。如本文所用，术语“治疗”是指治疗性治疗和预防性或防范性或阻止性措施，其中目的是预防或减缓(减轻)不期望的病理变化或病症。对于本发明的目的，有益或期望的临床结果包括但不限于：症状的减轻，疾病程度的降低，延缓或减慢疾病进展，改善或缓和疾病状态，以及缓解(无论是部分还是全部)，无论是可检测的还是不可检测的。

“个体”是指人、家畜(例如狗和猫)、农场动物(例如牛、马、绵羊、山羊和猪)、实验动物(例如小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠、猪、兔、狗和猴)等。

除非另有规定，本文所述给定式的化合物包括所公开的化合物和所有药学上可接受的盐、互变异构体和氘代形式。

在某些实施方案中，本发明公开了式(Ia)和/或式(IIa)所示的化合物或其互变异构体或其药学上可接受的盐，



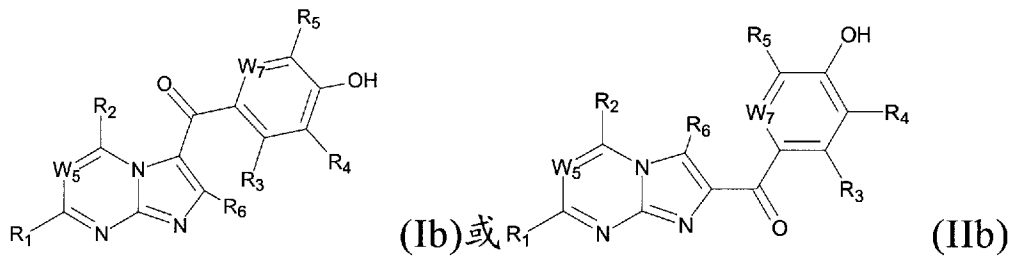
其中，

W_2 选自 CR_6 ;

W_5 、 W_6 和 W_7 各自独立地选自 CR_8 或 N ;

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤素、
5 氰基、羟基、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{1-20} 卤代烷基。

在某些优选的实施方案中，本发明提供如式(Ib)和/或(IIb)所示的
化合物或其互变异构体或其药学上可接受的盐，

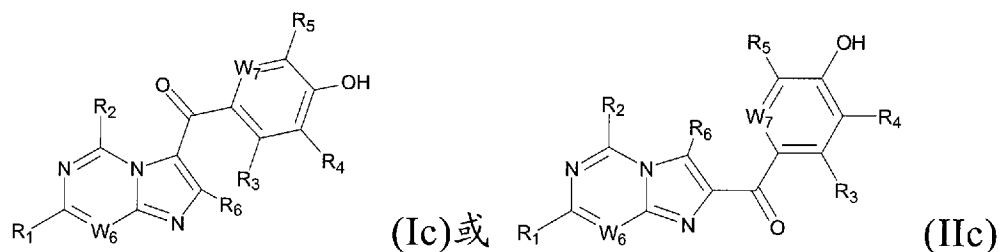


其中，

10 W_5 和 W_7 各自独立地选自 CR_8 或 N ;

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤素、
氰基、羟基、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{1-20} 卤代烷基。

在某些优选的实施方案中，本发明提供如式(Ic)和/或式(IIc)所示
的化合物或其互变异构体或其药学上可接受的盐，

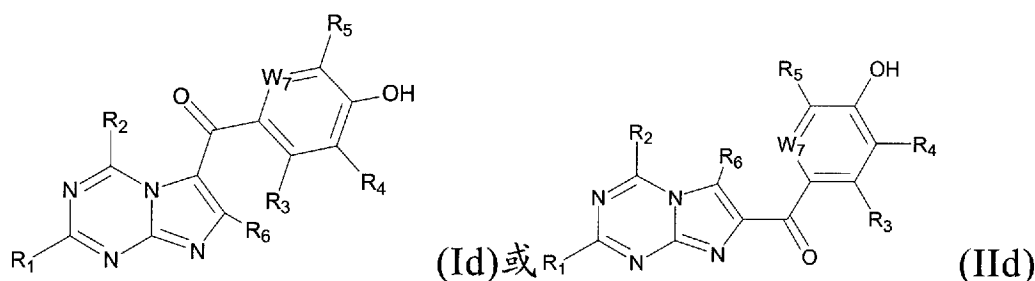


其中,

W_6 和 W_7 各自独立地选自 CR_6 或 N;

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤素、
5 氰基、羟基、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{1-20} 卤代烷基。

在某些优选的实施方案中, 本发明提供如式(IId)和/或(IIId)所示的
化合物或其互变异构体或其药学上可接受的盐,

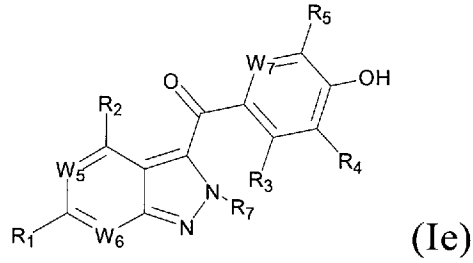


其中,

10 W_7 选自 CR_8 或 N;

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤素、
氰基、羟基、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{1-20} 卤代烷基。

在某些优选的实施方案中, 本发明提供如式(Ie)所示的化合物或
其互变异构体或其药学上可接受的盐,

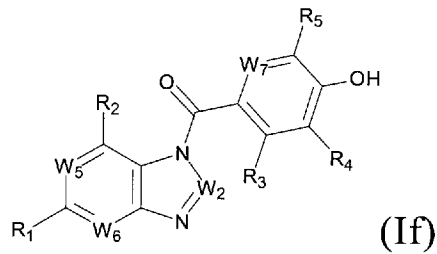


其中，

W_5 、 W_6 和 W_7 各自独立地选自 CR_8 或 N；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤素、
5 氰基、羟基、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{1-20} 卤代烷基。

在某些优选的实施方案中，本发明提供如式(IIf)所示的化合物或其互变异构体或其药学上可接受的盐，



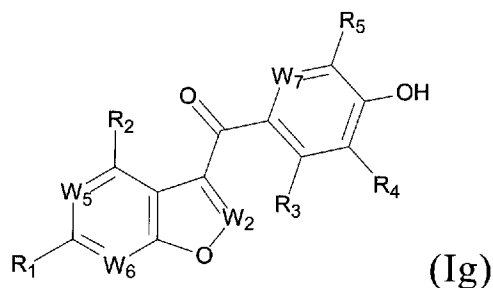
其中，

10 W_2 选自 CR_6 ；

W_5 、 W_6 和 W_7 各自独立地选自 CR_8 或 N；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤素、
氰基、羟基、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{1-20} 卤代烷基。

在某些优选的实施方案中，本发明提供如式(Ig)所示的化合物或其互变异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

5 W_2 选自 CR_6 ;

W_5 、 W_6 和 W_7 各自独立地选自 CR_8 或 N;

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{1-20} 卤代烷基。

在最优选的实施方案中，本发明的化合物选自：

10 (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-3-基)甲酮;

(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基咪唑并[3,2-*c*]吡啶-3-基)甲酮;

(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮;

15 (6-溴-2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(3,5-二溴-4-羟基苯基)甲酮;

(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮;

(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮;

5 (6-氟-2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(3,5-二溴-4-羟基苯基)甲酮;

(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-3-基)甲酮;

(4,6-二溴-5-羟基吡啶-2-基)(2-乙基-5-氟-2*H*-吡啶-3-基)甲酮;

10 (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-5-氟-2*H*-吡啶-3-基)甲酮;

3-溴-5-(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈;

3-溴-5-(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈;

15 3-溴-5-(3-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-羰基)-2-羟基苯甲腈;

5-(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基间苯二甲腈
2,2,2-三氟乙酸盐;

(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-2*H*-吡啶并[4,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮;

3-溴-5-(2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈;

(3-溴-4-羟基-5-(三氟甲基)苯基)(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮;

5 (3-溴-4-羟基-5-(三氟甲基)苯基)(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮;

(3,5-二溴-4-羟基苯基)(3-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-基)甲酮;

3-溴-5-(3-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-羰基)-2-羟基苯甲腈;

10 (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-7-氘代咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-3-基)甲酮;

(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-2*H*-咪唑-3-基)甲酮;

(4,6-二溴-5-羟基吡啶-2-基)(2-乙基-5-氟-苯并呋喃-3-基)甲酮;

15 (4-溴-5-羟基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮;

(4-溴-5-羟基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮;

(7-乙基咪唑并[1,2-*a*][1,3,5]三嗪-6-基)(3,5-二溴-4-羟基苯基)甲酮;

(7-羟基-2-乙基咪唑并[1,2-f]嘧啶-3-基)(3,5-二溴-4-羟基苯基)甲酮;

(3-溴-4-羟基-5-(三氟甲基)苯基)(3-乙基-6-氟-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲酮;

5 (3-溴-4-羟基-5-(三氟甲基)苯基)(3-乙基-6-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲酮;

(2,6-二氟-3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-6-氟-咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮;

10 (2,6-二氟-3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮;

(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-2*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-基)甲酮;

3-溴-5-(2-乙基-2*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈;

(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基咪唑并[4,5-*c*]嘧啶-3-基)甲酮;

15 (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基咪唑并[3,2-*c*]吡啶-3-基)甲酮;

2,6-二溴-4-([2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基]羰基)苯酚;

(7-氯-2-乙基咪唑并[1,2-f]嘧啶-3-基)(3,5-二溴-4-羟基苯基)甲酮;

3-溴-5-(2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈;

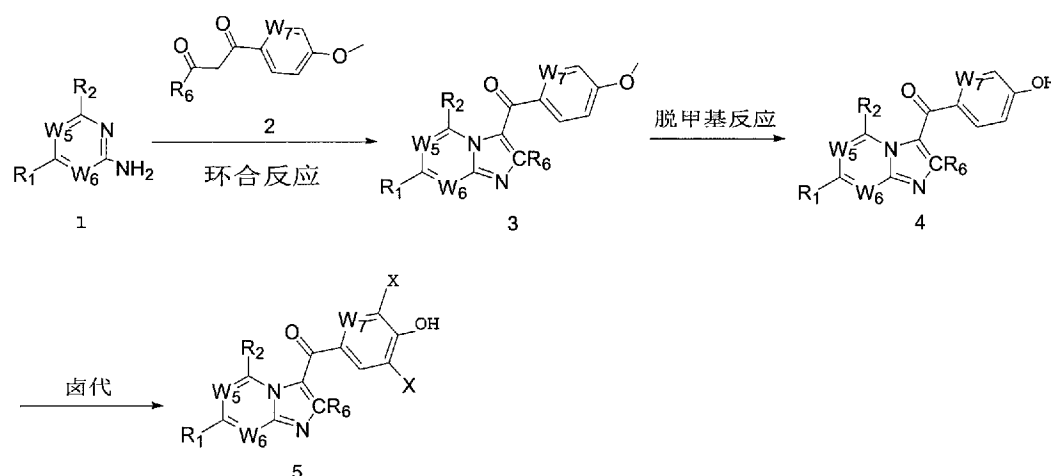
(4-溴-5-羟基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)(2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮;

(3-溴-4-羟基-5-(三氟甲基)苯基)(2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮;

5 或其互变异构体或其药学上可接受的盐。

在某些实施方案中，本发明提供了制备本发明化合物的方法：

方案一：



步骤 1: 将杂芳胺化合物 1 与 1,3-二酮化合物 2 进行环合反应得
10 到苯甲醚中间体化合物 3; 其中, 环合反应在催化剂存在的条件下进行, 优选地, 催化剂包含二乙酸碘苯、二(三氟乙酸)碘苯等与三氟化硼乙醚络合物的组合;

步骤 2: 将步骤 1 中生成的苯甲醚中间体化合物 3 在催化剂存在
15 在下脱除甲基得到苯酚化合物 4; 其中, 催化剂为本领域常见的脱除羟基的甲基保护基时常用的催化剂, 包括但不限于三溴化硼、乙硫醇钠等, Greene, T.W.和 Wuts, P.G.M., Greene's Protective Groups in

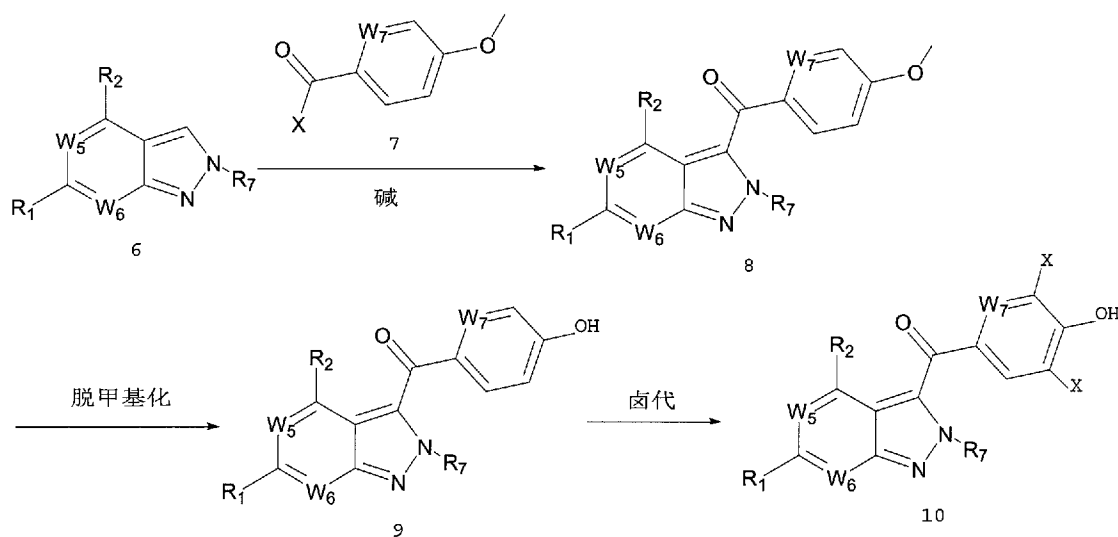
Organic Synthesis, 第 4 版, John Wiley and Sons 中详细地描述了脱除羟基的甲基保护基时常用的催化剂以及操作方法;

步骤 3: 将步骤 2 中得到的苯酚化合物 4 进行卤代反应, 得到苯酚化合物 5 (X 表示卤素); 其中, 卤代试剂包含卤素单质 (例如 5 溴、碘)、氯代琥珀酰亚胺、溴代琥珀酰亚胺、碘代琥珀酰亚胺、三氯化磷、五氯化磷、三溴化磷、五溴化磷等;

此外, 方案一还可以任选地包含下面的步骤:

步骤 4: 将步骤 3 得到的苯酚化合物 5 进一步进行氰基化反应, 将其中的苯酚环上的一个或多个卤素置换为氰基。

10 方案二:



步骤 1: 将化合物 6 与酰卤化合物 7 在碱性条件下进行反应得到苯甲醚中间体化合物 8; 其中, 所用碱可以是无机碱或有机碱, 其中无机碱可以选自碱金属或碱土金属的氢氧化物(例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钡、氢氧化锂、氢氧化钙、氢氧化镁)、碱金属或碱土金属的碳酸盐或碳酸氢盐(例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸钙、碳酸镁、碳酸氢钠)、碱金属或碱土金属的醇盐(例如甲醇钠、乙醇钠、

叔丁醇钠、叔丁醇钾等)、碱金属或碱土金属的氨基化物(例如氨基钠、六甲基二硅氨基钠、LDA)、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂,有机碱可以选自本领域常见的有机胺,例如三乙胺、三甲胺、吡啶、哌啶、4-N,N-二甲基氨基吡啶、吗啉、N-甲基吗啉、四甲基乙二胺、
5 DBU、DBN、DABCO 等;

步骤 2: 将步骤 1 中生成的苯甲醚中间体化合物 8 在催化剂存在下脱除甲基得到苯酚化合物 9; 其中, 催化剂为本领域常见的脱除羟基的甲基保护基时常用的催化剂, 包括但不限于三溴化硼、乙硫醇钠等, Greene, T.W.和 Wuts, P.G.M., Greene's Protective Groups in
10 Organic Synthesis, 第 4 版, John Wiley and Sons 中详细地描述了脱除羟基的甲基保护基时常用的催化剂以及操作方法;

步骤 3: 将步骤 2 中得到的苯酚化合物 9 进行卤代反应, 得到苯酚化合物 10 (X 表示卤素); 其中, 卤代试剂包含卤素单质(例如溴、碘)、氯代琥珀酰亚胺、溴代琥珀酰亚胺、碘代琥珀酰亚胺、
15 三氯化磷、五氯化磷、三溴化磷、五溴化磷等;

此外, 方案二还可以任选地包含下面的步骤:

步骤 4: 将步骤 3 得到的苯酚化合物 5 进一步进行氰基化反应, 将其中的苯酚环上的一个或多个卤素置换为氰基。

在某些实施方案中, 本发明还提供了一种预防和/或治疗高尿酸血症和痛风的药物组合物, 其包含本发明的式(Ia)和/或式(Ib)所示的化合物或其互变异构体或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。本发明的药物组合物包含大约 90 重量%至大约 80 重量%, 或者大约 80 重量%至大约 70 重量%, 或者大约 70 重量%至大约 60 重量%, 或者大约 60 重量%至大约 50 重量%, 或者大约 50 重量%至大约
20 40 重量%, 或者大约 40 重量%至大约 30 重量%, 或者大约 30 重

量%至大约 20 重量%，或者大约 20 重量%至大约 10 重量%，或者大约 10 重量%至大约 1.0 重量%，或者大约 1.0 重量%至大约 0.1 重量%，或者大约 0.1 重量%至大约 0.01 重量%的本发明的式(Ia)和/或式(Ib)所示的化合物或其互变异构体或其药学上可接受的盐。药学上可接受的载体可以是固体或液体。其中，固体载体可以是用作赋形剂、稀释剂、甜味剂、增溶剂、润滑剂、粘合剂、片剂崩解剂、稳定剂、防腐剂或包封材料的一种或多种物质。液体载体可以是溶剂或液体分散介质。合适的固体载体包括但不限于例如纤维素、葡萄糖、乳糖、甘露醇、硬脂酸镁、碳酸镁、碳酸钠、糖精钠、蔗糖、糊精、滑石、淀粉、果胶、明胶、黄芪胶、阿拉伯胶、藻酸钠、对羟基苯甲酸酯、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。合适的液体载体包括但不限于水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等）、植物油（例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油）、甘油酯、琼脂、无热原水、等渗盐水、林格溶液及其混合物。

制备本发明的药物组合物的方法一般是已知的，例如在“Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 第 19 版, 1995 年”中描述。以已知的方法制备本发明的药物组合物包括常规的混合、制粒、压片、包衣、溶解或冻干方法。

本发明所述的化合物或包含其的药物组合物的治疗有效量可以通过常规实验容易地测定，最有效和方便的给药途径可以通过常规实验测定。

本发明的药物组合物可以以任何合适的给药方式施用于需要治疗的患者或者受试者，包括口腔给药、肠胃外（包括皮下、肌内、静脉内、尿道内以及真皮内）给药、直肠给药、鼻腔给药、阴道给药或者经由植入型储器给药。优选地，本发明的药物组合物通过口腔给药。

本发明所用适于经口施用的组合物包括固体形式，例如丸剂、片剂、囊片剂、胶囊剂（分别包括立即释放制剂、定时释放制剂和持续释放制剂）、颗粒剂和粉剂；和液体形式例如溶液剂、糖浆剂、酞剂、乳剂和混悬剂。用于眼施用的形式包括无菌溶液或眼递送装置。可用于肠胃外施用的形式包括无菌溶液剂、乳剂和混悬剂。

本发明的药物组合物的施用剂量取决于各种因素，包括患者的年龄、体重和状态以及给药途径。施用的精确剂量基于治疗医生的判断确定。本发明的药物组合物中的活性成分的给予的实际剂量水平和时程可以变化，以便获得以下量的活性成分，该量对于具体患者、组合物和给药方式而言可有效地达到希望的治疗应答，而对该患者没有毒性。通常，以足以减少或消除与细菌感染相关的症状的量给予本发明的药剂或药物组合物。

本发明的药剂或药物组合物的优选剂量是患者可承受的并且不产生严重或不可接受的副作用的最大量。示例性剂量范围包括 0.01 mg 至 250 mg/天、0.01 mg 至 100 mg/天、1 mg 至 100 mg/天、10 mg 至 100 mg/天、1 mg 至 10 mg/天以及 0.01 mg 至 10 mg/天。药剂的优选剂量是患者可承受的并且不产生严重或不可接受的副作用的最大量。在实施例中，以约 10 微克至约 100 mg/千克体重/天、约 0.1 至约 10 mg/kg/天或约 1.0 mg 至约 10 mg/kg 体重/天的浓度给予该药剂。

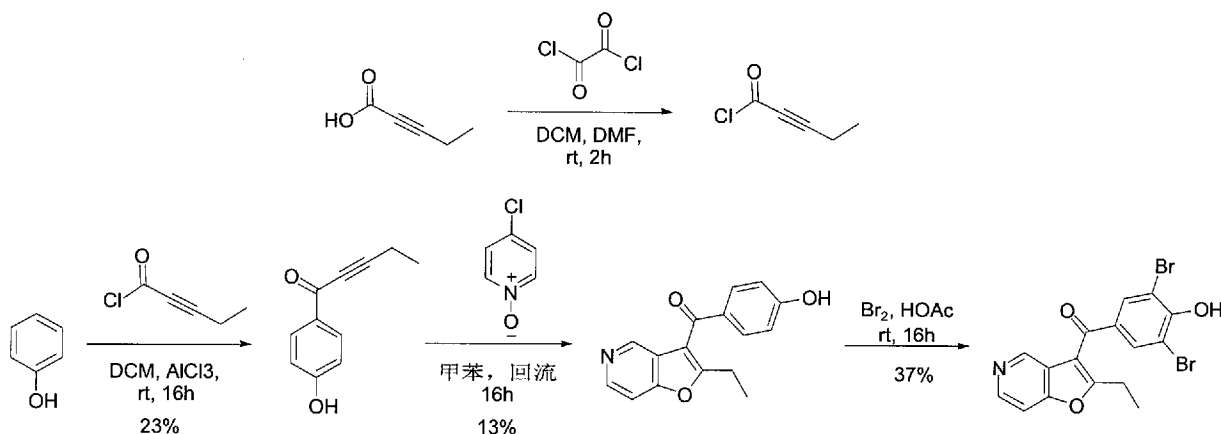
在一个实施方案中，治疗有效剂量产生从约 0.1 ng/ml 至约 50-100 mg/ml 的药剂血清浓度。这些药物组合物典型地应该提供从约 0.001 mg 至约 2000 mg 的化合物/千克体重/天的剂量。例如，用于全身性给予人类患者的剂量的范围可以是 1-10 mg/kg、20-80 mg/kg、5-50 mg/kg、75-150 mg/kg、100-500 mg/kg、250-750 mg/kg、500-1000 mg/kg、1-10 mg/kg、5-50 mg/kg、25-75 mg/kg、50-100 mg/kg、100-250 mg/kg、50-100 mg/kg、250-500 mg/kg、500-750 mg/kg、750-1000 mg/kg、1000-1500 mg/kg、10 1500-2000 mg/kg、5 mg/kg、20 mg/kg、

50 mg/kg、100 mg/kg、500 mg/kg、1000 mg/kg、1500 mg/kg、或 2000 mg/kg。制备药用单位剂型以提供每单位剂型从约 1 mg 至约 5000 mg (例如从约 100 mg 至约 2500 mg) 的化合物或必要成分的组合。优选的单位剂量配制品是含有给予成分的如在此讨论的每日剂量或单位、每日亚剂量、或其适当部分的那些。

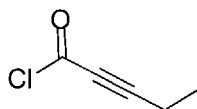
以下通过具体实施例的方式对本发明做进一步的说明，但这并非是对本发明的限制。本领域技术人员根据本发明的教导可以做出各种修改或调整，其并不背离本发明的精神和范围。

实施例

10 实施例 1: (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基咪喃并[3,2-c]吡啶-3-基)甲酮的合成



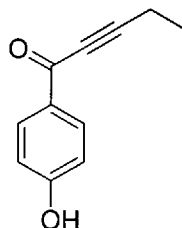
步骤 1: 2-戊炔酰氯的合成



15 向 2-戊炔酸(2.45 g, 25 mmol)的二氯甲烷(50 mL)溶液中加入草酰氯(3.465 g, 27.5 mmol)和 1 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺。反应液在室温下

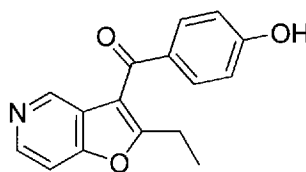
搅拌 2 小时, 得 2-戊炔酰氯(0.5 M 的二氯甲烷溶液, 50 mL, 25 mmol), 不经纯化直接用于下一步反应。

步骤 2: 1-(4-羟基苯基)-2-戊炔-1-酮的合成



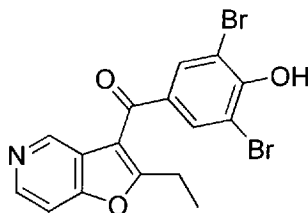
- 5 在 0°C 下, 将苯酚(2.35 g, 25 mmol)和三氯化铝(16.5 g, 125 mmol)混合于二氯甲烷(100 mL)中, 并在此温度下搅拌 2 小时。加入 2-戊炔酰氯(0.5 M 的二氯甲烷溶液, 50 mL, 25 mmol), 将得到的混合液升至室温并搅拌过夜。将反应液倒入冰中, 用饱和碳酸氢钠调节 pH=8, 然后用二氯甲烷萃取(50 mL×3)。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1), 得标题化合物(1 g, 23%), 为黄色固体。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 175.
- 10

步骤 3: (2-乙基咪唑并[3,2-c]吡啶-3-基)(4-羟基苯基)甲酮的合成



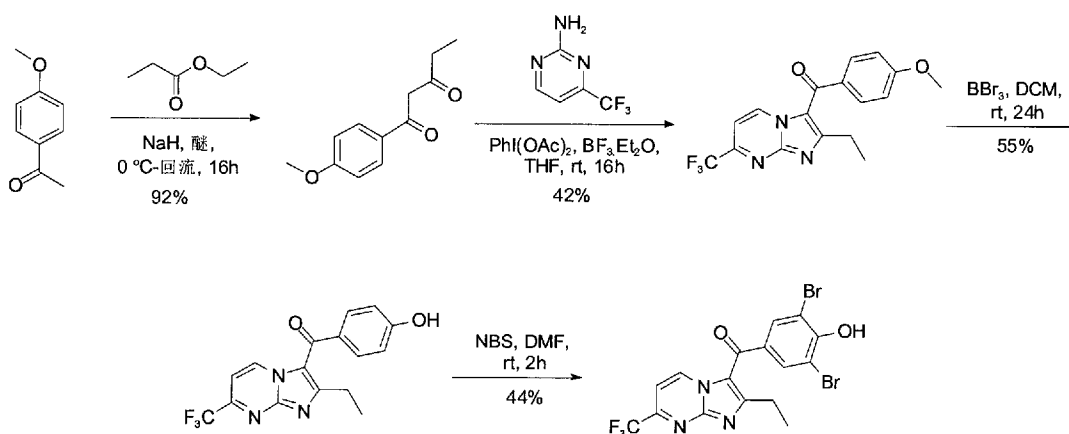
- 15 向 1-(4-羟基苯基)-2-戊炔-1-酮(1 g, 5.75 mmol)的甲苯(30 mL)溶液中加入 4-氯吡啶-1-氧化物(742 mg, 5.75 mmol), 将反应液加热至 130°C 搅拌 16 小时。将反应液浓缩, 残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/4), 得标题化合物(0.2 g, 13%), 为黄色固体。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 268.0.

步骤 4: (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基咪唑并[3,2-c]吡啶-3-基)甲酮的合成

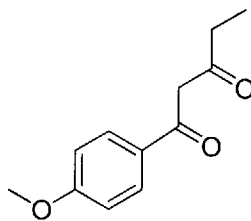


在 0°C 下, 向(2-乙基咪唑并[3,2-c]吡啶-3-基)(4-羟基苯基)甲酮
 5 (0.19 g, 0.71 mmol)的醋酸(2 mL)溶液中滴加溴水(166 mg, 1.07
 mmol)。将反应液升至室温继续搅拌 6 小时然后浓缩。残余物用制备
 -TLC 分离纯化(甲醇/二氯甲烷=1/20), 得标题化合物(0.11 g, 37%)。
 LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 424$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s,
 1H), 8.52 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.79 (dd, $J = 5.6$ Hz, 1H),
 10 2.82 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

实施例 2: (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧
 啶-3-基)甲酮的合成

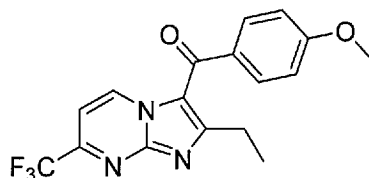


步骤 1: 1-(4-甲氧基苯基)戊烷-1,3-二酮的合成



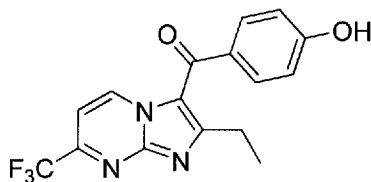
向氢氧化钠(11.2 g, 60 % 的油分散液, 280 mmol)的乙醚(250 mL)溶液中加入乙醇(1 mL), 然后加入 4-甲氧基苯乙酮(20 g, 133 mmol)的乙醚(50 mL)溶液, 大约花费 5 分钟。向上述混合液中迅速加入丙酸乙酯(23.4 g, 266 mmol)。将得到的混合物加热回流 16 小时。反应液冷却至室温, 用水(400 mL)稀释, 收集生成的固体, 用水和乙醚洗涤得粗产品(钠盐)。将粗产品用水溶解, 用盐酸酸化, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机相浓缩, 得标题化合物(25 g, 92%), 为黄色油状物。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 207$ 。

10 步骤 2: (2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)(4-甲氧基苯基)甲酮的合成



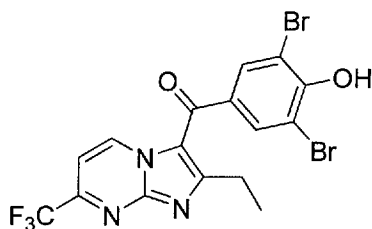
将 1-(4-甲氧基苯基)戊烷-1,3-二酮(0.35 g, 1.69 mmol), 4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(0.332 g, 2.03 mmol)和二乙酸碘苯(0.820 g, 2.53 mmol)溶于四氢呋喃(15 mL)中, 在室温下搅拌 2 小时。加入三氟化硼乙醚络合物(0.14 g, 1.00 mmol), 将得到的混合物在室温下搅拌过夜。反应液用水淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。有机相用水洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1), 得标题化合物(150 mg, 42%), 为黄色油状物。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 350$ 。

步骤 3: (2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-羟基苯基)甲酮的合成



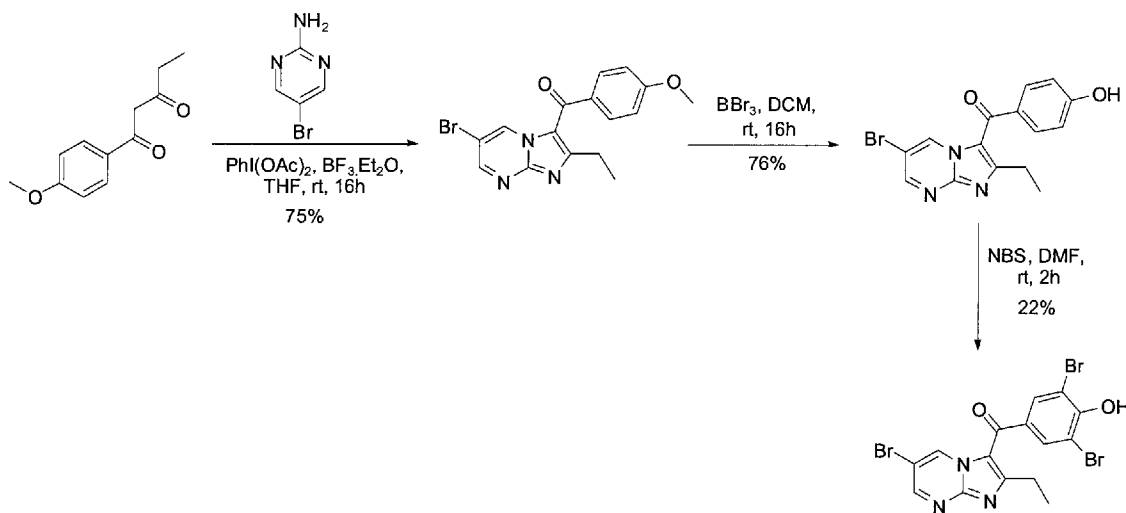
5 向(2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-甲氧基苯基)-甲酮(200 mg, 0.571mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中加入三溴化硼(17%的二氯甲烷溶液, 5 mL)。反应液在室温下搅拌 24 小时, 然后用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。有机相用水洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得标题化合物(110 mg, 55%), 为棕色固体。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 336$ 。

10 步骤 4: (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮的合成

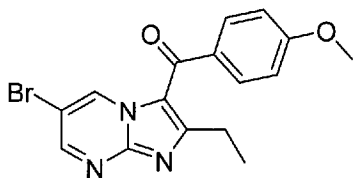


15 在 0°C 下, 向(2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-羟基苯基)-甲酮(110 mg, 0.328 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(5.0 mL)溶液中加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(118.8 mg, 0.67 mmol)。反应液升至室温后继续搅拌 2 小时, 然后浓缩。残余物用制备-HPLC 分离纯化, 得标题化合物(66 mg, 44%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 492$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.57-9.55 (m, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.73-7.71 (m, 1H), 2.60 (q, 2H), 1.23 (t, 3H)。

实施例 3: (6-溴-2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)(3,5-二溴-4-羟基苯基)甲酮的合成



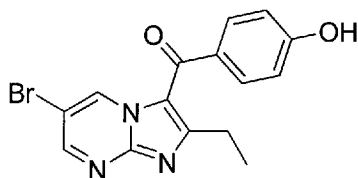
步骤 1: (6-溴-2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)(4-甲氧基苯基)甲酮的合成



5

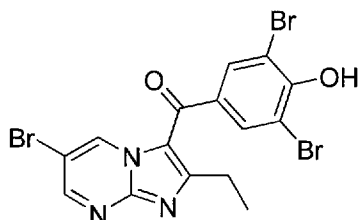
将 1-(4-甲氧基苯基)戊烷-1,3-二酮(1.00 g, 4.85 mmol), 5-溴咪唑-2-胺(1.01 g, 5.82 mmol)和二乙酸碘苯(2.34 g, 7.28 mmol)溶于四氢呋喃(15 mL)中, 在室温下搅拌 2 小时。加入三氟化硼乙醚络合物(0.14 g, 1.00 mmol), 得到的混合物在室温下搅拌过夜。反应液用水淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。有机相用水洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1), 得标题化合物(750 mg, 75%), 为黄色油状物。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 360$.

步骤 2: (6-溴-2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)(4-羟基苯基)甲酮的合成



向(6-溴-2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-甲氧基苯基)甲酮(500 mg, 1.38 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中加入三溴化硼(17%的二氯甲烷溶液, 5 mL, 8.5 mmol)。反应液在室温下搅拌 24 小时, 然后用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。有机相用水洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得标题化合物(380 mg, 76%), 为棕色固体。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 346$ 。

步骤 3: (6-溴-2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(3,5-二溴-4-羟基苯基)甲酮的合成

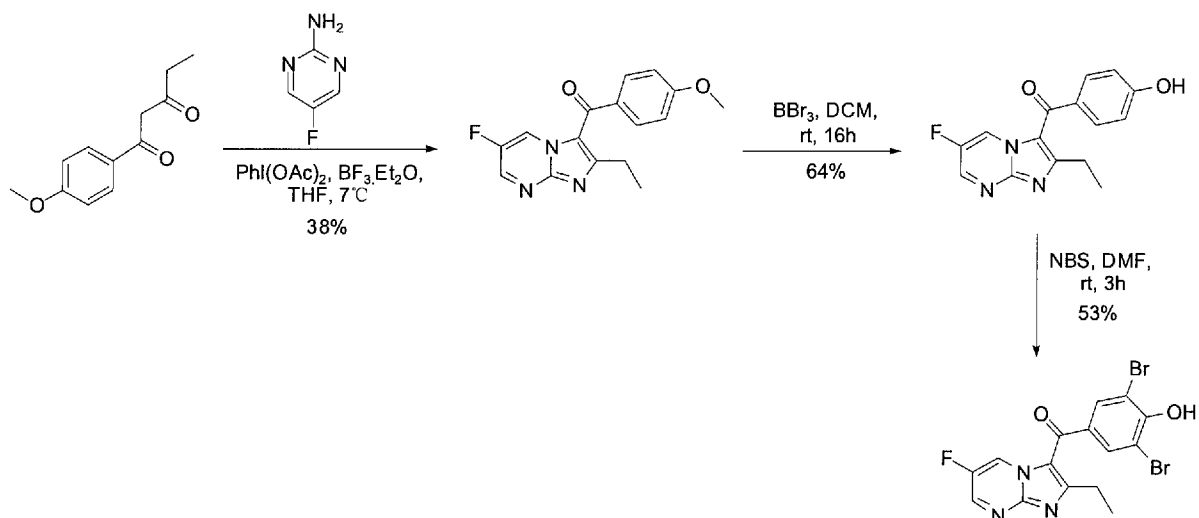


10

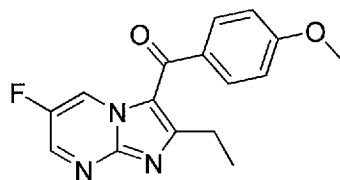
在 0℃下, 向(6-溴-2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-羟基苯基)甲酮(100 mg, 0.289 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(5.0 mL)溶液中加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(51 mg, 0.289 mmol)。将反应液升至室温继续搅拌 2 小时, 然后浓缩。残余物用制备-HPLC 分离纯化, 得标题化合物(22 mg, 22%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 492$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 2.60 (q, 2H), 1.20 (t, 3H)。

15

实施例 4: (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮的合成

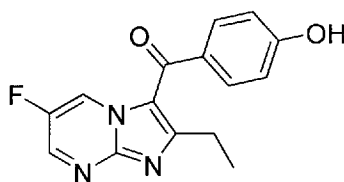


步骤 1: (2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-甲氧基苯基)甲酮的合成



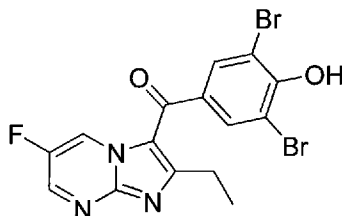
将 1-(4-甲氧基苯基)戊烷-1,3-二酮(20 g, 97 mmol), 二乙酸碘苯
 5 (30.8 g, 96 mmol), 三氟化硼乙醚络合物(1.2 g, 16 mmol)和 5-氟咪唑
 -2-氨基(9.04 g, 80 mmol)溶于四氢呋喃(300 mL)中, 在室温下搅拌过
 夜。将反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液(300 mL)中, 用乙酸乙酯萃取
 (100 mL×3)。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓
 10 缩。残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1), 得标题化
 合物(9 g, 38%), 为黄色固体。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 300.1$ 。

步骤 2: (2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-羟基苯基)甲酮的合成



在 0°C 和氮气保护下，向(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-甲氧基苯基)甲酮(9 g, 30.1 mmol)的无水二氯甲烷(60 mL)溶液中滴加三溴化硼(10 mL)，将反应液升至室温继续搅拌 16 小时。在 0°C 下将反应液缓慢倒入饱和碳酸氢钠(100 mL)中，然后用乙酸乙酯萃取(150 mL×3)。有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得标题化合物(5.5 g, 64%)，为黄色固体，不经纯化直接用于下一步反应。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 286.0$ 。

步骤 3: (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮的合成



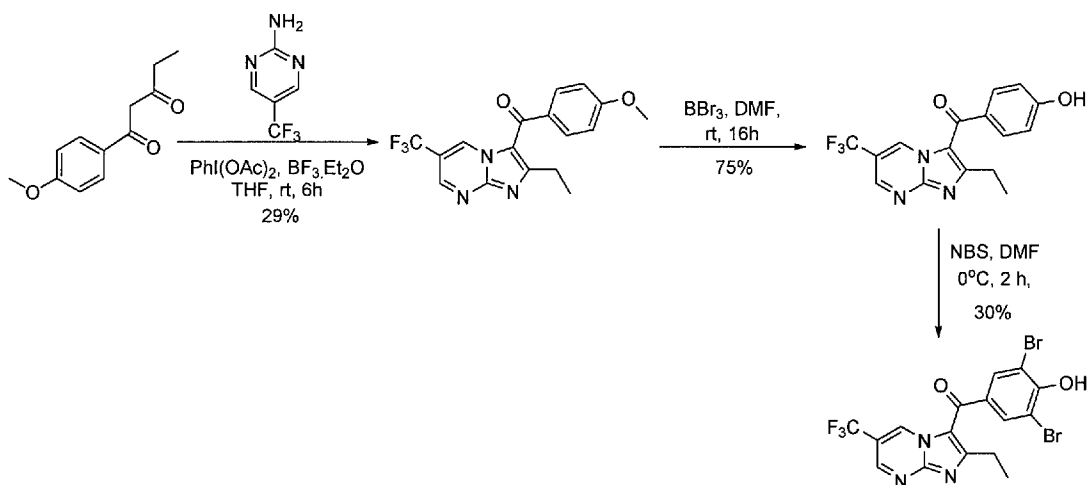
10

在 0°C 下，向(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-羟基苯基)甲酮(5.5 g, 19.3 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(50 mL)溶液中加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(8.2 g, 46.3 mmol)，反应液升至室温并继续搅拌 3 小时。用水淬灭反应，有固体析出。将反应液过滤，滤饼用水洗涤，用乙腈重结晶，再用甲醇/二氯甲烷(1/10)的混合溶液洗涤，得标题化合物(4.5 g, 53%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 441.7$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 2.50 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

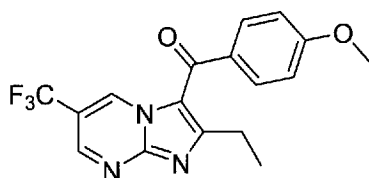
15

实施例 5: (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮的合成

20

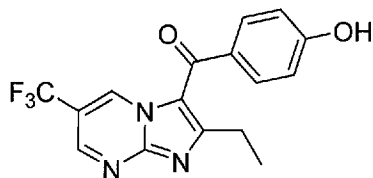


步骤 1: (2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-甲氧基苯基)甲酮的合成



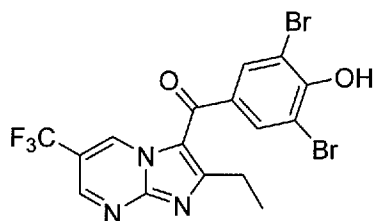
- 5 将 1-(4-甲氧基苯基)戊烷-1,3-二酮(4.50 g, 21.84 mmol), 5-(三氟甲基)咪唑-2-胺(7.40 g, 45.39 mmol)和二乙酸碘苯(13.30 g, 41.30 mmol)溶于四氢呋喃(80 mL)中, 在室温下搅拌 2 小时。加入三氟化硼乙醚络合物(0.7 g, 5.00 mmol), 将得到的混合物在室温下搅拌过夜。反应液用水淬灭然后用乙酸乙酯萃取(40 mL×3)。有机相用水洗
- 10 涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1), 得标题化合物(2.20 g, 29%), 为黄色油状物。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 350$ 。

步骤 2: (2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-羟基苯基)甲酮的合成



向(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-甲氧基苯基)-甲酮(4.90 g, 14.04 mmol)的二氯甲烷(25 mL)溶液中加入三溴化硼(27.0 g, 10 mL, 107.70 mmol), 在室温下搅拌过夜。将反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液(100 mL)中, 黄色固体析出。过滤, 滤饼用石油醚洗涤(30 mL×3), 干燥得标题化合物(3.50 g, 75%), 为棕色固体。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 336$.

步骤 3: (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮的合成

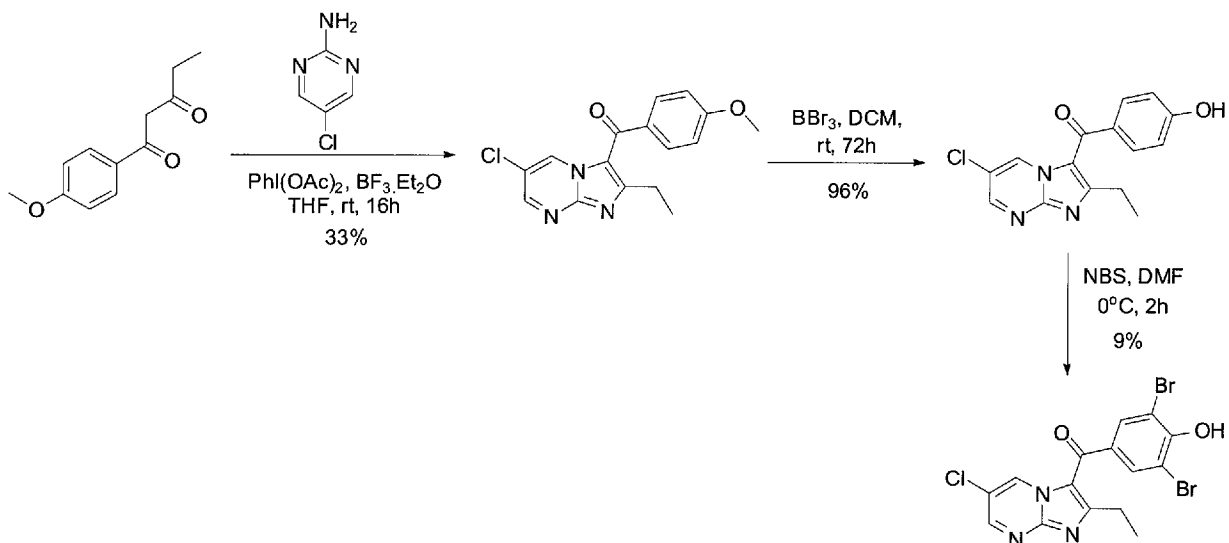


10

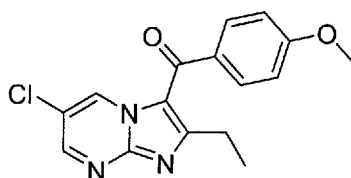
在 0°C 下, 向(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-羟基苯基)甲酮(6.40 g, 19.10 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(60 mL)溶液中缓慢加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(120 mg, 0.67 mmol)。反应液升至室温继续搅拌 2 小时, 然后用水淬灭, 有固体析出。过滤, 滤饼用水, 乙腈和石油醚洗涤, 干燥后得标题化合物(2.80 g, 30%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 492$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.62 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 2.53 (q, 2H), 1.22 (t, 3H).

15

实施例 6: (6-氯-2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(3,5-二溴-4-羟基苯基)甲酮的合成

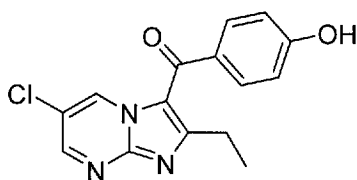


步骤 1: (6-氯-2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-甲氧基苯基)甲酮的合成



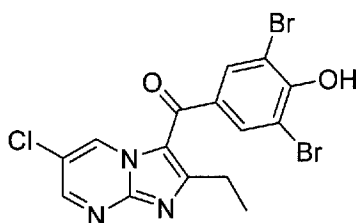
将 1-(4-甲氧基苯基)戊烷-1,3-二酮(1.00 g, 4.85 mmol), 5-氯吡啶
 5 -2-胺(0.75 g, 5.82 mmol)和二乙酸碘苯(2.30 g, 7.28 mmol)溶于四氢呋喃(15 mL)中, 在室温下搅拌 2 小时。然后加入三氟化硼乙醚络合物(0.14 g, 1.00 mmol), 得到的混合物在室温下搅拌过夜。反应液用水淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。有机相用水洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 残余物用快速色谱法分离纯化(石油
 10 醚/乙酸乙酯=3/1), 得标题化合物(500 mg, 33%), 为黄色油状物。
 LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 316$.

步骤 2: (6-氯-2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-羟基苯基)甲酮的合成



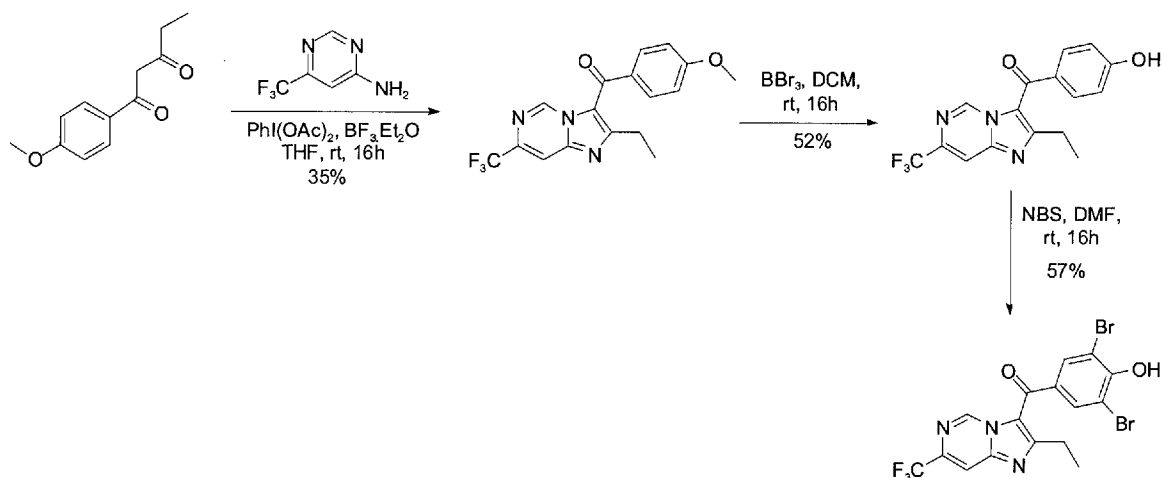
向(6-氯-2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-甲氧基苯基)甲酮(250 mg, 0.79 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中加入三溴化硼(17%的二氯甲烷溶液, 5 mL, 8.5 mmol)。将反应液在室温下搅拌 72 小时, 然后用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。有机相用水洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得标题化合物(230 mg, 96%), 为深红色固体。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 302$ 。

步骤 3: (6-氯-2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(3,5-二溴-4-羟基苯基)-甲酮的合成

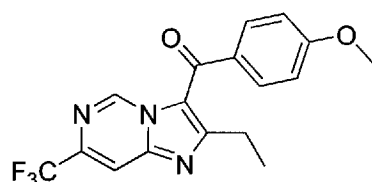


10 在 0°C 下, 向(6-氯-2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-羟基苯基)-甲酮(50 mg, 0.17 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(3.0 mL)溶液中缓慢加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(75 mg, 0.42 mmol)。将反应液升至室温继续搅拌 2 小时, 然后浓缩。残余物用制备-HPLC 分离纯化得标题化合物(6.9 mg, 9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 458$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 2.52 (q, 2H), 1.22 (t, 3H)。

15 实施例 7: (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-3-基)甲酮的合成

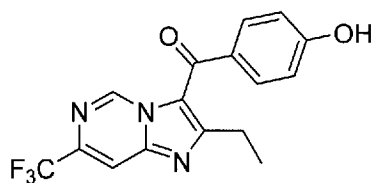


步骤 1: (2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-3-基)(4-甲氧基苯基)甲酮的合成



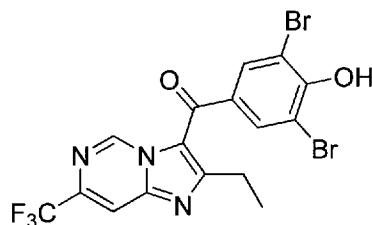
- 5 将 1-(4-甲氧基苯基)戊烷-1,3-二酮(20 g, 97 mmol), 二乙酸碘苯(30.8 g, 96 mmol), 三氟化硼乙醚络合物(1.2 g, 16 mmol)和 6-(三氟甲基)嘧啶-4-胺(13 g, 80 mmol)溶于四氢呋喃(300 mL)中, 在室温下搅拌过夜。将反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液(300 mL)中, 用乙酸乙酯萃取(100 mL×3)。将有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并
- 10 浓缩。残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/1), 得标题化合物(10 g, 35%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 350.0$ 。

步骤 2: (2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-3-基)(4-羟基苯基)甲酮的合成



在 0°C 下，向(2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-3-基)(4-甲
 氧基苯基)甲酮(10 g, 28.6 mmol)的无水二氯甲烷(60 mL)溶液中滴加
 三溴化硼(10 mL)，反应液升至室温继续搅拌 16 小时。在 0°C 下将反
 应液缓慢倒入饱和碳酸氢钠(100 mL)中，然后用乙酸乙酯萃取(150
 5 mL×3)。有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤
 并浓缩，得标题化合物(5.0 g, 52%)，不经纯化直接用于下一步反应。
 LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 336.0$.

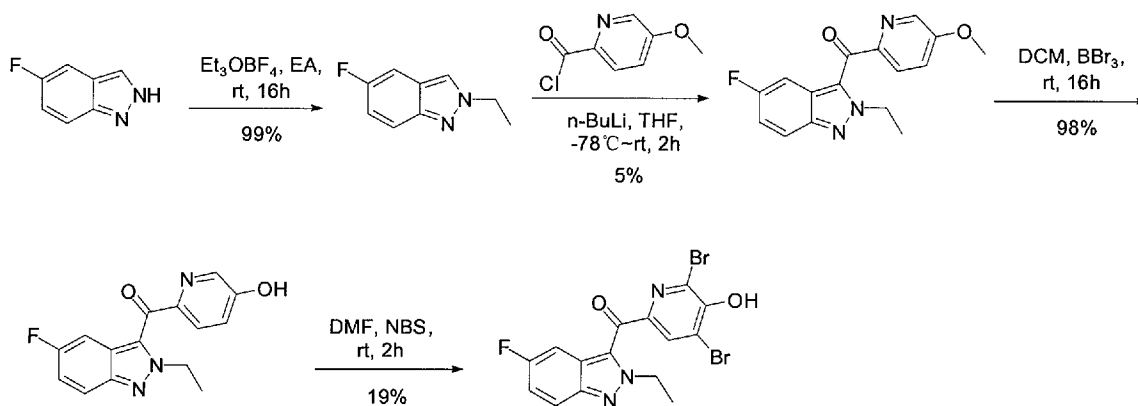
步骤 3: (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-3-
 基)甲酮的合成



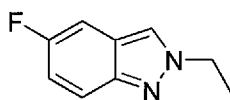
10

在 0°C 下，向(2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-3-基)(4-羟
 基苯基)甲酮(5.0 g, 14.9 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(50 mL)溶液中加入
N-溴代丁二酰亚胺(6.3 g, 35.8 mmol)，将反应液升至室温并继续搅
 拌 3 小时。用水淬灭反应，有固体析出。反应液过滤，滤饼用水洗
 15 涤，用乙腈重结晶，再用快速色谱法分离纯化(甲醇/二氯甲烷=1/20)，
 得标题化合物(4.2 g, 57%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 492.7$; $^1\text{H NMR}$
 (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 2.52 (q,
 $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

实施例 8: (4,6-二溴-5-羟基吡啶-2-基)(2-乙基-5-氟-2*H*-咪唑-3-基)甲酮
 20 的合成

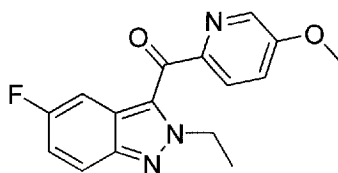


步骤 1: 2-乙基-5-氟-2H-吲唑的合成



5 向 5-氟-2H-吲唑(1.9 g, 13.9 mmol)的乙酸乙酯(25 mL)溶液中加入三乙基氧鎢四氟硼酸(4 g, 20.9 mmol), 在室温下搅拌 16 小时。反应液用水(20 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=7/3), 得标题化合物(2.29 g, 99%), 为黄色油状物。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 165$ 。

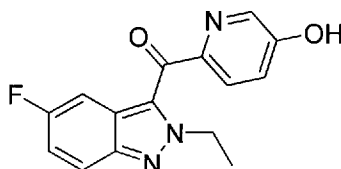
10 步骤 2: (2-乙基-5-氟-2H-吲唑-3-基)(5-甲氧基吡啶-2-基)甲酮的合成



15 在-78°C和氩气保护下, 向 2-乙基-5-氟-2H-吲唑(164 mg, 1 mmol)的无水四氢呋喃(5 mL)溶液中滴加正丁基锂(0.8 mL, 2.5 M 的四氢呋喃溶液, 2 mmol)。反应液在-20°C下搅拌 30 分钟, 然后冷却至-78°C, 加入 5-甲氧基吡啶-2-酰氯(342 mg, 2 mmol), 将得到的混合物在室温下搅拌 1 小时。反应液用水淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。

有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残余物用制备型 TLC 分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/1)，得标题化合物(15 mg, 5%)，为黄色固体。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 300$ 。

步骤 3: (2-乙基-5-氟-2*H*-吡唑-3-基)(5-羟基吡啶-2-基)甲酮的合成

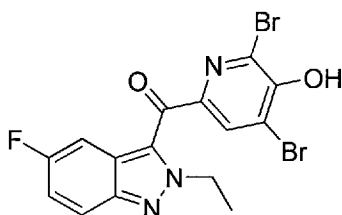


5

在 0°C 和氮气保护下，向(2-乙基-5-氟-2*H*-吡唑-3-基)(5-甲氧基吡啶-2-基)甲酮(15 mg, 0.05 mmol)的无水二氯甲烷(1 mL)溶液中滴加三溴化硼(2 mL, 17%的二氯甲烷溶液)。反应液升至室温搅拌 16 小时。然后在 0°C 下将上述反应液缓慢加入到饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)中，并用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩得标题化合物(14 mg, 98%)，为黄色固体，不经纯化直接用于下一步反应。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 286.0$ 。

10

步骤 4: (4,6-二溴-5-羟基吡啶-2-基)(2-乙基-5-氟-2*H*-吡唑-3-基)甲酮的合成



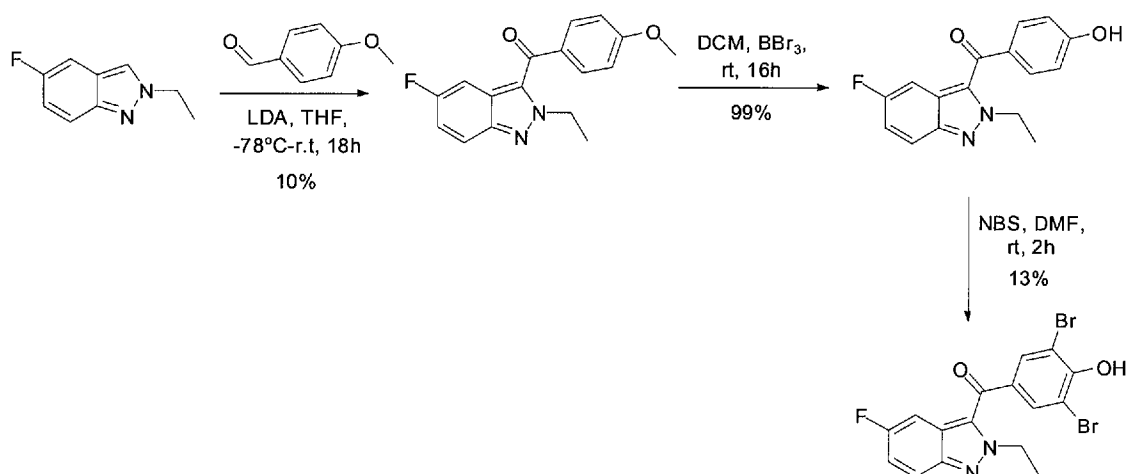
15

在 0°C 下，向(2-乙基-5-氟-2*H*-吡唑-3-基)(5-羟基吡啶-2-基)甲酮(14 mg, 0.05 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)溶液中加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(27 mg, 0.15 mmol)。将反应液升至室温后继续搅拌 2 小时。将反应液用水(10 mL)淬灭，然后用乙酸乙酯萃取(20 mL×2)。有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残余物

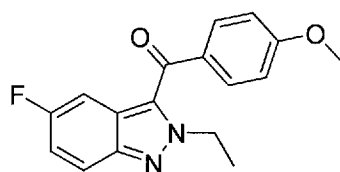
20

用制备-HPLC 分离纯化，得标题化合物(4.1 mg, 19%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 442$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.11-7.22 (m, 2H), 4.73 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.60 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

5 实施例 9: (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-5-氟-2H-吡唑-3-基)甲酮的合成

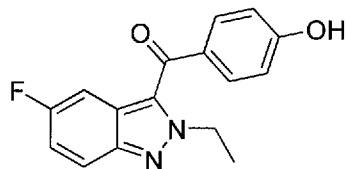


步骤 1: (2-乙基-5-氟-2H-吡唑-3-基)(4-甲氧基苯基)甲酮的合成



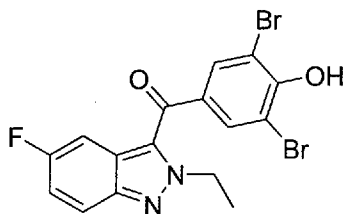
在 $0^\circ C$ 和氩气保护下，向 2-乙基-5-氟-2H-吡唑(1.64 g, 10 mmol) 10 的无水四氢呋喃(30 mL)溶液中滴加二异丙基氨基锂(10 mL, 2 M 的四氢呋喃溶液, 20 mmol), 反应液在 $0^\circ C$ 下搅拌 30 分钟然后冷却至 $-78^\circ C$, 缓慢加入 4-甲氧基苯甲醛(2.055 g, 15 mmol), 得到的反应液在室温下搅拌 16 小时。将反应液用水(100 mL)淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取(50 mL \times 3)。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并 15 浓缩。残余物用制备-TLC 分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1), 得标题化合物(300 mg, 10%), 为黄色油状物。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 299$.

步骤 2: (2-乙基-5-氟-2*H*-吲唑-3-基)(4-羟基苯基)甲酮的合成



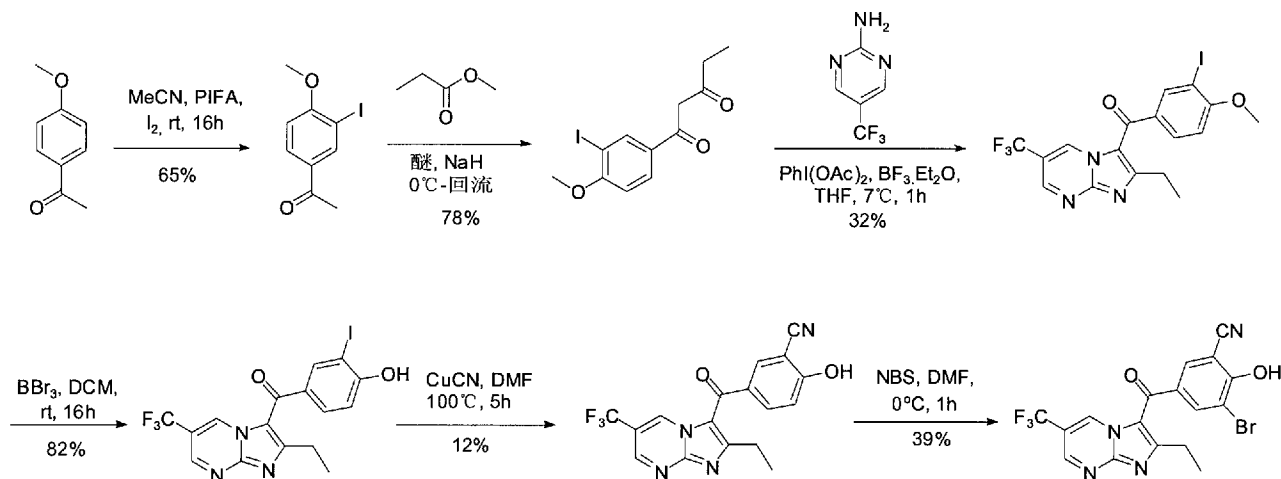
在 0°C 和氮气保护下，向 2-乙基-5-氟-2*H*-吲唑-3-基)(4-甲氧基苯基)甲酮(300 mg, 1 mmol)的无水二氯甲烷(2 mL)溶液中滴加三溴化硼(8 mL, 17%的二氯甲烷溶液)。将反应液升至室温后搅拌 16 小时。然后在 0°C 下将上述反应液缓慢加入到饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)中，并用乙酸乙酯萃取(30 mL×3)。有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得标题化合物(284 mg, 99%)，为黄色油状物，不经纯化直接用于下一步反应。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 285。

步骤 3: (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-5-氟-2*H*-吲唑-3-基)甲酮的合成

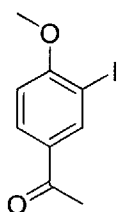


在 0°C 下，向 2-乙基-5-氟-2*H*-吲唑-3-基)(4-羟基苯基)甲酮(100 mg, 0.35 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(157 mg, 0.88 mmol)。将反应液升至室温后继续搅拌 2 小时并浓缩。残余物用制备-HPLC 分离纯化，得标题化合物(20 mg, 13%)。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 441; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90-7.93 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 4.67 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.52 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 10: 3-溴-5-(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈的合成

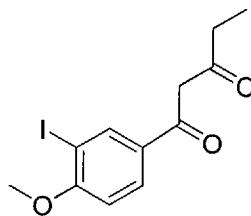


5 步骤 1: 1-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酮的合成



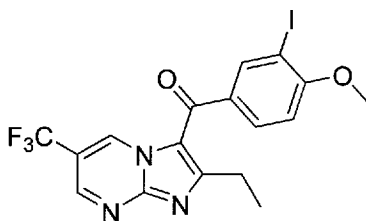
将 1-(4-甲氧基苯基)乙酮(15 g, 100 mmol)、二(三氟乙酸)碘苯(III) (47.3 g, 110 mmol)和碘单质(25.2 g, 100 mmol)溶于乙腈(300 mL)中, 在室温下搅拌 16 小时。将反应液用水(400 mL)稀释, 用亚硫酸钠水溶液(100 mL×2)洗涤, 然后用乙酸乙酯萃取(100 mL×4)。有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得标题化合物(18 g, 65%), 为黄色固体。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 277$ 。

步骤 2: 1-(3-碘-4-甲氧基苯基)戊烷-1,3-二酮的合成



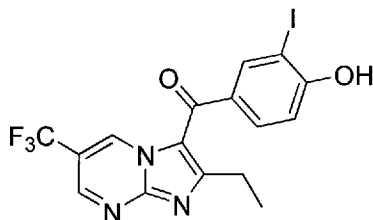
在 0°C 下，向氢氧化钠(5 g, 60%的油分散液, 125 mmol)的乙醚(200 mL)溶液中滴加 1-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酮(13.8 g, 50 mmol)的乙醚溶液(50 mL)。向上述混合液中迅速加入丙酸乙酯(10.2 g, 100 mmol)，
 5 将得到的混合物加热回流 16 小时。将反应液冷却至室温，用水(400 mL)稀释，然后用浓盐酸调节 pH=5。将反应液用乙酸乙酯萃取(50 mL×4)。有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)，得标题化合物(13 g, 78%)，为黄色固体。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 333.

10 步骤 3: (2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)(3-碘-4-甲氧基苯基)甲酮的合成



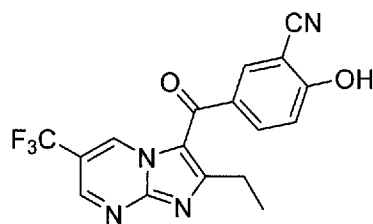
将 1-(3-碘-4-甲氧基苯基)戊烷-1,3-二酮(332 mg, 1 mmol)、二乙酸碘苯 (483 mg, 1.5 mmol)和 5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(163 mg, 1 mmol)
 15 溶液四氢呋喃(5 mL)溶液中，在 7°C 下搅拌 1 小时。缓慢加入三氟化硼乙醚络合物(28 g, 0.2 mmol)，将得到的混合物升至室温继续搅拌过夜。将反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液(20 mL)中，然后用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/2)，得标题
 20 化合物(150 mg, 32%)，为黄色固体。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 476.

步骤 4: (2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(3-碘-4-羟基苯基)甲酮的合成



向(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(3-碘-4-甲氧基
5 苯基)甲酮(5 g, 10.53 mmol)的二氯甲烷(25 mL)溶液中加入三溴化硼
(10 mL, 99%), 在室温下搅拌 24 小时。然后在 0°C 下将上述反应液
缓慢加入到饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)中, 并用二氯甲烷(150
mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥,
10 过滤并浓缩。残余物用石油醚(50 mL)和乙酸乙酯(10 mL)洗涤,
滤饼干燥后得标题化合物(4 g, 82%), 为黄色固体, 不经纯化直接用于
于下一步反应。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 462$.

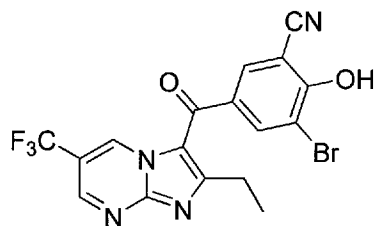
步骤 5: 5-(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈的合成



15 向(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(3-碘-4-羟基苯基)甲酮(0.8 g, 1.73 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中加入氰化亚铜(312 mg, 3.47 mmol), 在氮气保护下加热至 100°C 搅拌过夜。反应液用饱和氯化铵水溶液(60 mL)稀释, 然后用二氯甲烷萃取(50 mL×3)。有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤

并浓缩。残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/3)得标题化合物(80 mg, 12%), 为黄色固体。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 361$ 。

步骤 6: 3-溴-5-(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈的合成

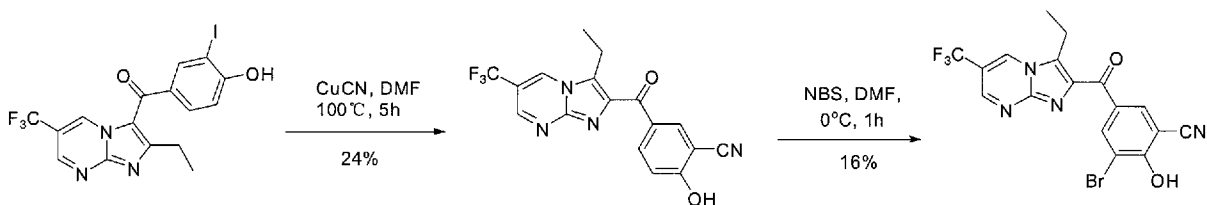


5

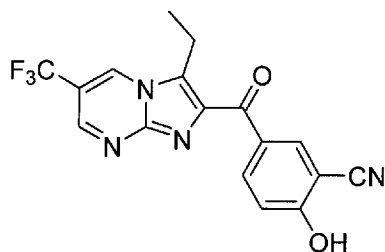
向 5-(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈(80 mg, 0.22 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液中加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(79 mg, 0.44 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 小时并浓缩。残余物用快速色谱法分离纯化(甲醇/二氯甲烷=1/10)得标题化合物(38.1 mg, 39%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 439$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.67 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.78 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

实施例 11: 3-溴-5-(3-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-羰基)-2-羟基苯甲腈的合成

15



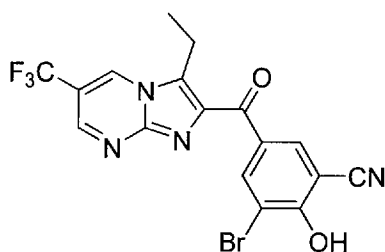
步骤 1: 5-(3-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-羰基)-2-羟基苯甲腈的合成



向(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(3-溴-4-羟基苯基)甲酮(0.8 g, 1.73 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中加入氯化亚铜(312 mg, 3.47 mmol), 在氮气保护下加热至 100°C 搅拌过夜。

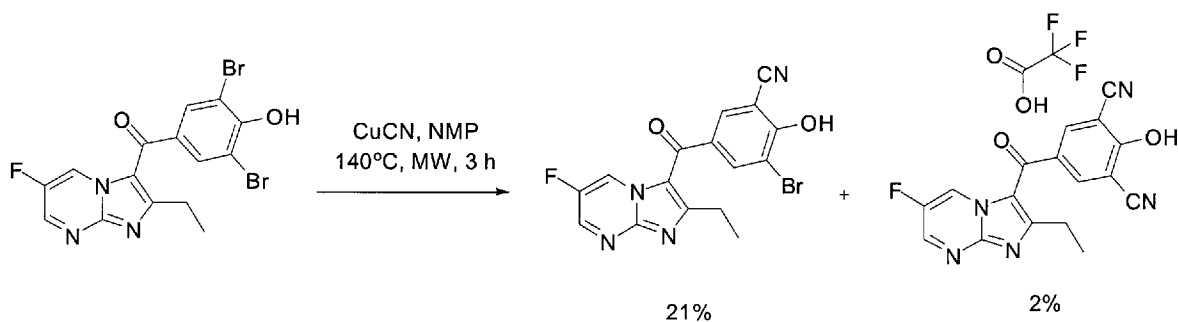
- 5 将反应液用饱和氯化铵水溶液(60 mL)稀释, 然后用二氯甲烷萃取(50 mL×3)。有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/3), 得标题化合物(150 mg, 24%), 为黄色固体。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 361$ 。

- 10 步骤 2: 3-溴-5-(3-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-羰基)-2-羟基苯甲腈的合成

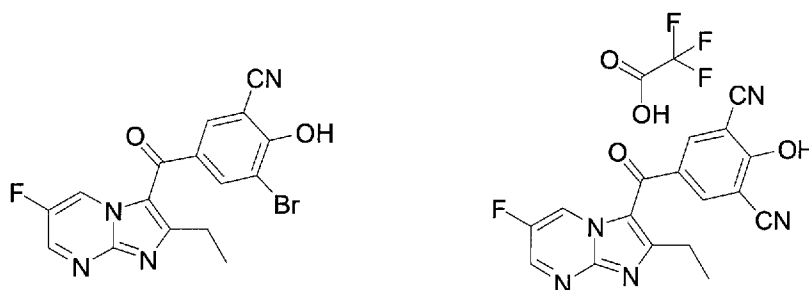


- 15 向 5-(3-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-羰基)-2-羟基苯甲腈(150 mg, 0.417 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)溶液中加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(148 mg, 0.833 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 小时并浓缩。残余物用快速色谱法分离纯化(甲醇/二氯甲烷=1/10)得标题化合物(30 mg, 16%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 439$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.41 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 3.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

实施例 12: 3-溴-5-(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈和 5-(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基间苯二甲腈 2,2,2-三氟乙酸盐的合成



- 5 步骤 1: 3-溴-5-(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈和 5-(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基间苯二甲腈 2,2,2-三氟乙酸盐的合成

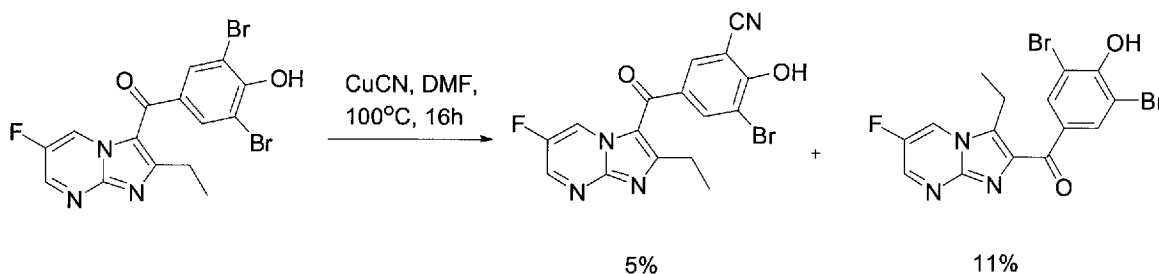


- 10 向(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮(66 mg, 0.15 mmol)的 1-甲基-2-吡咯烷酮(2 mL)溶液中加入氰化亚铜(27 mg, 0.3 mmol), 微波加热至 140°C 搅拌 3 小时。反应液用饱和氯化铵溶液(20 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物用制备-TLC 分离纯化(甲醇/二氯甲烷=1/9), 得标题化合物的混合物, 进一步用制
- 15 备制备-HPLC 分离纯化得 3-溴-5-(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈(12 mg, 21%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 389$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.22-9.24 (m, 1H), 8.69 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H),

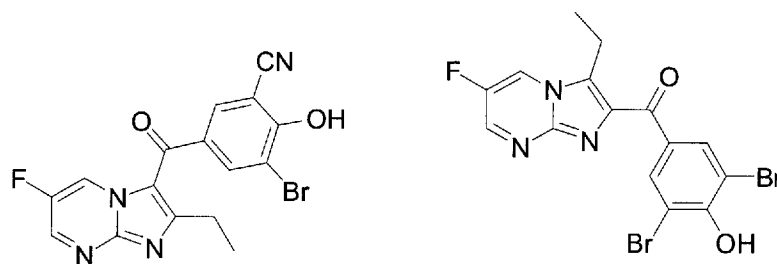
7.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.65 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

和 5-(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基间苯二甲腈 2,2,2-三氟乙酸盐(1.6 mg, 2%)。LCMS (ESI) $[M-TFA+H]^+ = 336$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.57-9.59 (m, 1H), 8.95 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 2.70 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

实施例 13: 3-溴-5-(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈和(3,5-二溴-4-羟基苯基)(3-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-基)甲酮的合成



步骤 1: 3-溴-5-(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈和(3,5-二溴-4-羟基苯基)(3-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-基)甲酮的合成



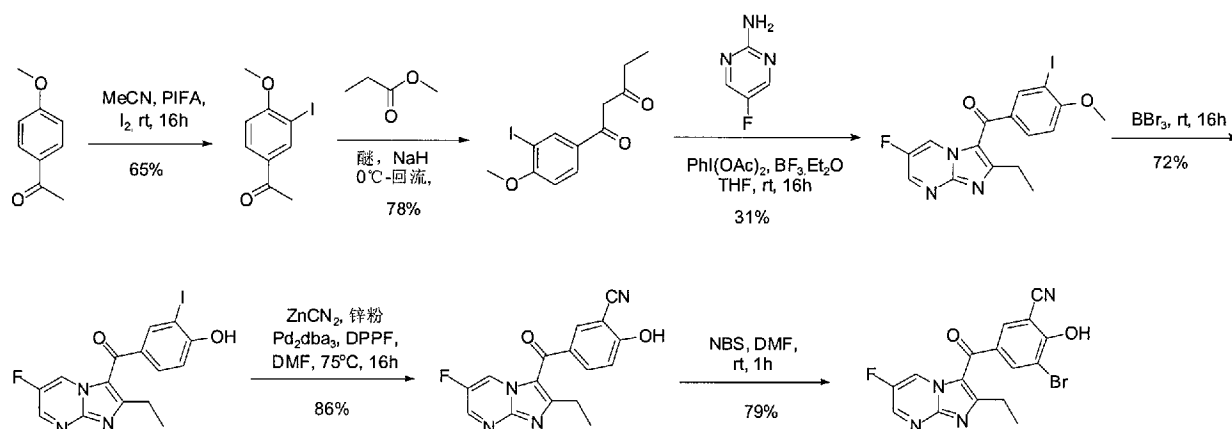
向(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮(220 mg, 0.5 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液中加入氰化亚铜(40 mg, 0.45 mmol), 在氮气保护下加热至 100°C 搅拌 16 小时。反应液用饱和氯化铵水溶液(60 mL)稀释, 然后用二氯甲烷萃取(50 mL \times 3)。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。

15

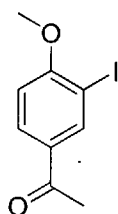
残余物用制备型 HPLC 分离纯化, 得 3-溴-5-(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈(10 mg, 5%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 389$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.61 (dd, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.60 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

和(3,5-溴-4-羟基苯基)(3-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-基)甲酮(25 mg, 11%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 441$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.01 (bs, 1H), 9.38 (dd, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.59 (s, 2H), 3.24 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

10 实施例 14: 3-溴-5-(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈的合成



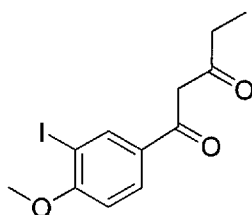
步骤 1: 1-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酮的合成



15 将 1-(4-甲氧基苯基)乙酮(15 g, 100 mmol), 二(三氟乙酸)碘苯(III) (47.3 g, 110 mmol)和碘单质(25.2 g, 100 mmol)溶于乙腈(300 mL)中,

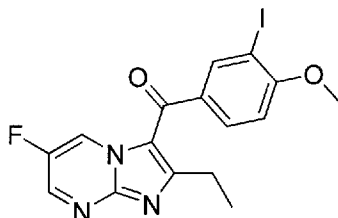
在室温下搅拌 16 小时。将反应液用水(400 mL)稀释，用亚硫酸钠水溶液(100 mL×2)洗涤，然后用乙酸乙酯萃取(100 mL×4)。有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)，得标题化合物(18 g, 65%)，为黄色固体。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 277$ 。

步骤 2: 1-(3-碘-4-甲氧基苯基)戊烷-1,3-二酮的合成



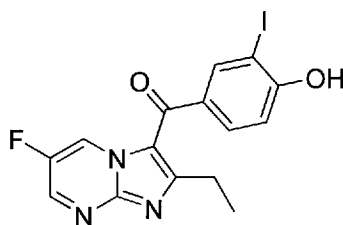
在 0°C 下，向氢氧化钠(5 g, 60%的油分散液, 125 mmol)的乙醚(200 mL)溶液中滴加 1-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酮(13.8 g, 50 mmol)的乙醚溶液(50 mL)。向上述混合液中迅速加入丙酸乙酯(10.2 g, 100 mmol)，将得到的混合物加热回流 16 小时。将反应液冷却至室温，用水(400 mL)稀释，然后用浓盐酸调节 pH=5。反应液用乙酸乙酯萃取(50 mL×4)。有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)，得标题化合物(13 g, 78%)，为黄色固体。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 333$ 。

步骤 3: (2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)(3-碘-4-甲氧基苯基)甲酮的合成



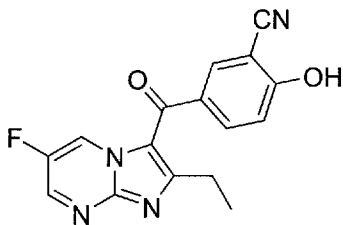
- 将 1-(3-碘-4-甲氧基苯基)戊烷-1,3-二酮(6.2 g, 18.6 mmol)、二乙酸碘苯(9 g, 27.9 mmol)和 5-氟咪唑-2-胺(2.11 g, 18.6 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)中, 在室温下搅拌 1 小时。缓慢加入三氟化硼乙醚络合物(0.53 g, 3.73 mmol), 将得到的混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩。
- 5 残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/3)得标题化合物(2.5 g, 31%), 为黄色固体。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 426$.

步骤 4: (2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-羟基-3-碘苯基)甲酮的合成



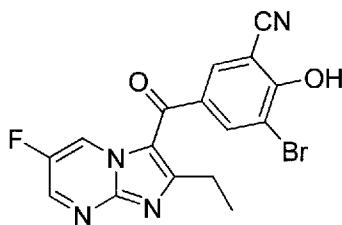
- 10 在 0°C 下, 向(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(3-碘-4-甲氧基苯基)甲酮(2 g, 4.7 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液中缓慢加入三溴化硼(6 mL, 纯度 99%)。将反应液升至室温搅拌 16 小时。将反应液缓慢倒入冰中, 在 0°C 下用碳酸氢钠溶液(30 mL)调节 pH 至 9, 将得到的混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后过滤。滤饼用水(50 mL), 乙酸
- 15 乙酯(10 mL)和石油醚(50 mL)洗涤, 干燥得标题化合物(1.4 g, 72%), 为黄色固体, 不经纯化直接用于下一步反应。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 412$.

步骤 5: 5-(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈的合成



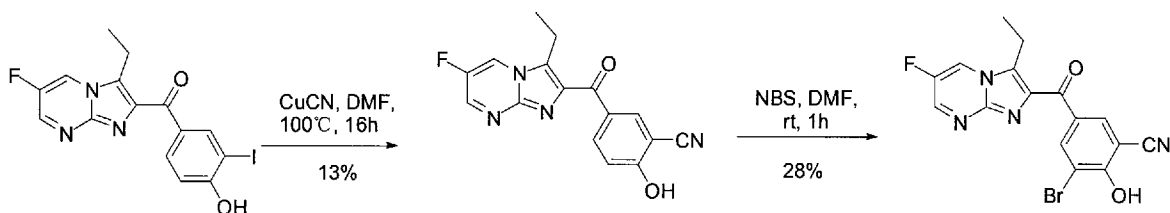
将(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-羟基-3-碘苯基)甲酮(1.4 g, 3.4 mmol)、氰化锌(598 mg, 5.1 mmol)、锌粉(44 mg, 0.68 mmol)、三(二亚苺基丙酮)二钯(155 mg, 0.17 mmol)和1,1'-双(二苺基膦)二茂铁(94 mg, 0.17 mmol)混合于*N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中,在
5 氮气保护下加热至75°C后搅拌16小时。反应液用饱和氯化铵水溶液(50 mL)淬灭,用二氯甲烷(100 mL)稀释,然后过滤。滤饼用二氯甲烷(50 mL)和甲醇(10 mL)洗涤,干燥得标题化合物(910 mg, 86%),为黄色固体。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 311$ 。

步骤 6: 3-溴-5-(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈的
10 合成

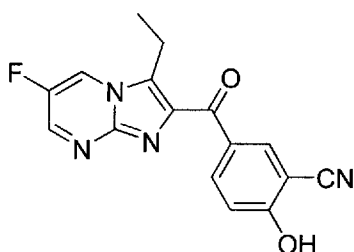


向5-(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈(910 mg, 2.93 mmol)的*N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中加入*N*-溴代丁二酰亚胺(627 mg, 3.5 mmol)。反应液在室温下搅拌1小时,然后用水(25
15 mL)淬灭。将反应液过滤,滤饼用水(30 mL)和甲醇(10 mL)洗涤。滤液用乙酸乙酯萃取(30 mL×4),有机相浓缩。残余物与滤饼用甲醇(100 mL)稀释,在室温下搅拌30分钟,过滤,滤饼用二氯甲烷(50 mL),甲醇(10 mL)和乙酸乙酯(100 mL)洗涤。滤液浓缩,然后用制备型TLC分离纯化两次(甲醇/二氯甲烷=0-15%),得标题化合物(900 mg,
20 79%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 389$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.35 (dd, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.77 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

实施例 15: 3-溴-5-(3-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-羰基)-2-羟基苯甲腈的合成



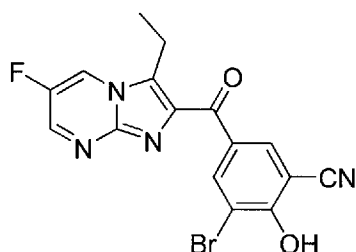
步骤 1: 5-(3-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-羰基)-2-羟基苯甲腈的合成



5

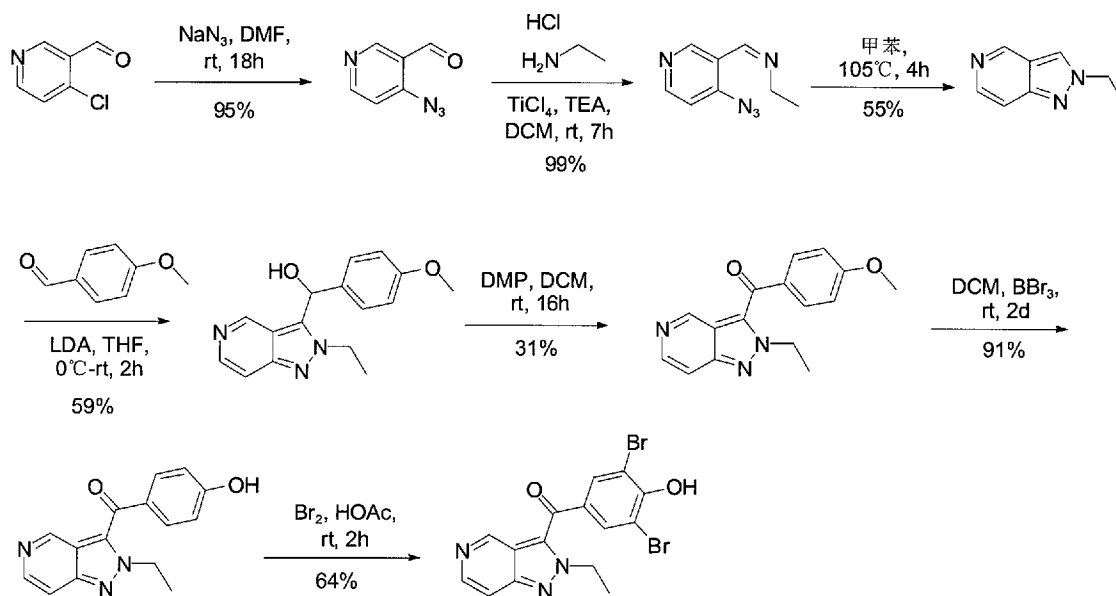
向(3-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-基)(4-羟基-3-碘苯基)甲酮(5 g, 12.1 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液中加入氰化亚铜(2.19 g, 24.2 mmol), 在氮气保护下加热至 100°C 后搅拌 16 小时。反应液倒入甲醇(50 mL)中, 然后过滤, 滤饼用甲醇洗涤(10 mL)。收集滤液并浓缩, 残余物用快速色谱法分离纯化(乙酸乙酯), 得标题化合物(500 mg, 13%), 为黄色固体。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 311$.

步骤 2: 3-溴-5-(3-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-羰基)-2-羟基苯甲腈的合成

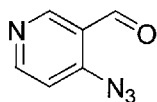


向 5-(3-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-羰基)-2-羟基苯甲腈(500 mg, 1.61 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)溶液中加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(574 mg, 3.22 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 小时然后用水(20 mL)淬灭。将反应液过滤, 滤饼用制备-HPLC 分离纯化, 得标题化合物(175 mg, 28%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 389$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (dd, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.33 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

10 实施例 16: (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮的合成



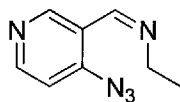
步骤 1: 4-叠氮-3-吡啶甲醛的合成



向 4-氯-3-吡啶甲醛(1 g, 7.06 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液中加入叠氮化钠(459 mg, 7.06 mmol), 在室温下搅拌 16 小时。反应液用乙酸乙酯(100 mL)稀释, 用水洗涤(20 mL \times 2), 无水硫酸钠

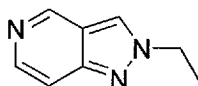
干燥，过滤并浓缩，得标题化合物(1 g, 95%)，为黄色固体。不经纯化直接用于下一步反应。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 121$.

步骤 2: *N*-((4-叠氮吡啶-3-基)亚甲基)乙胺的合成



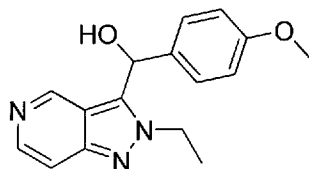
- 5 将 4-叠氮-3-吡啶甲醛(1 g, 6.76 mmol)、四氯化钛(4 mL, 1 M 的二氯甲烷溶液, 4 mmol)和乙胺盐酸盐(551 mg, 6.76 mmol)混合于二氯甲烷(10 mL)中，在室温下搅拌 7 小时。反应液浓缩，残余物用乙酸乙酯(100 mL)稀释，用水洗涤(20 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得标题化合物(1.2 g, 99%)，为黄色固体。不经纯化直接用于
- 10 下一步反应。LCMS (ESI) $[M-28+H]^+ = 148$.

步骤 3: 2-乙基-2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶的合成



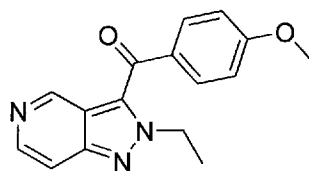
- 将 *N*-((4-叠氮吡啶-3-基)亚甲基)乙胺(1.2 g, 6.76 mmol)溶于甲苯(60 mL)，加热至 105℃ 搅拌 4 小时。反应液浓缩，残余物用快速色
- 15 谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/3)，得标题化合物(0.55 g, 55%)，为黄色油状物。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 148.0$.

步骤 4: (2-乙基-2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-3-基)(4-甲氧基苯基)甲醇的合成



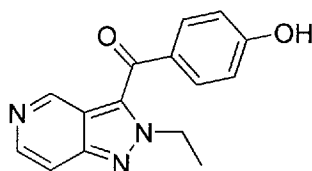
在 0°C 和氩气保护下, 向 2-乙基-2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶(0.3 g, 2.04 mmol)的无水四氢呋喃(30 mL)溶液中滴加二异丙基氨基锂(1.23 mL, 2 M, 2.45 mmol)。反应液在 0°C 下搅拌 1 小时, 然后冷却至 -78°C, 将 4-甲氧基苯甲醛(278 mg, 2.04 mmol)滴加至上述反应液中。将得到的混合液升至室温继续搅拌 1 小时。反应液用水(100 mL)淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/3), 得标题化合物(340 mg, 59%), 无色油状物。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 284.

10 步骤 5: (2-乙基-2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-3-基)(4-甲氧基苯基)甲酮的合成



在 0°C 下, 向(2-乙基-2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-3-基)(4-甲氧基苯基)甲醇(0.34 g, 1.2 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入 Dess-Martin 氧化剂(1 g, 2.4 mmol)。反应液升至室温搅拌 16 小时然后浓缩, 残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1), 得标题化合物(180 mg, 31%), 为白色固体。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 282.

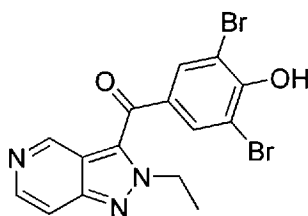
步骤 6: (2-乙基-2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-3-基)(4-羟基苯基)甲酮的合成



在 0°C 和氩气保护下, 向(2-乙基-2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-3-基)(4-甲氧基苯基)甲酮(90 mg, 0.32 mmol)的无水二氯甲烷(2 mL)溶液中加入三溴化硼(2 mL, 17%的二氯甲烷溶液)。将反应液升至室温继续搅

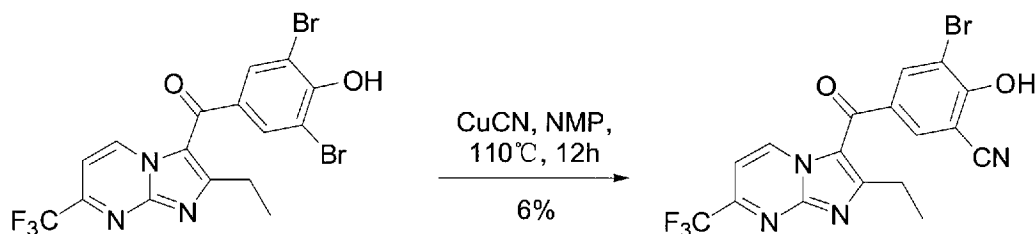
拌 2 天。然后在 0°C 下将上述反应液缓慢加入到饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 中, 并用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)。有机相用饱和食盐水 (150 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得标题化合物 (78 mg, 91%), 为白色固体。不经纯化直接用于下一步反应。LCMS (ESI) $[M+H]^+ =$
5 268.

步骤 7: (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)甲酮的合成

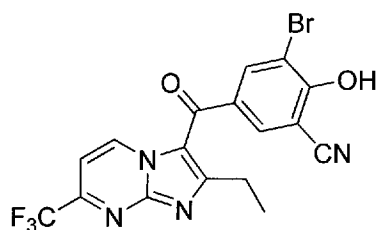


在 0°C 下, 向(2-乙基-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)(4-羟基苯基)
10 甲酮(72 mg, 0.29 mmol)的醋酸(2 mL)溶液中加入溴水(186 mg, 1.17 mmol)。将反应液升至室温继续搅拌 2 小时。反应液浓缩, 残余物用制备-HPLC 分离纯化, 得标题化合物(80 mg, 64%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 424$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.76 (dd, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.74 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.64 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
15

实施例 17: 3-溴-5-(2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈的合成

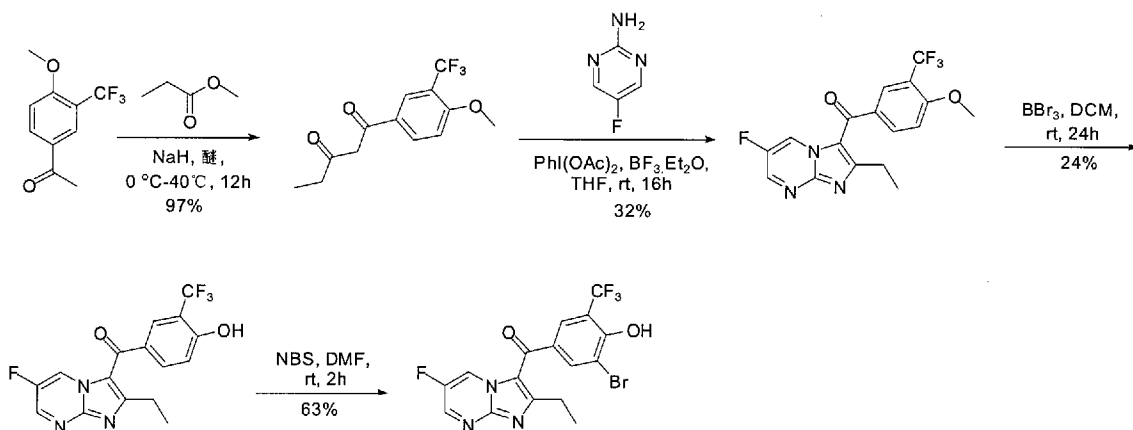


步骤 1: 3-溴-5-(2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈的合成

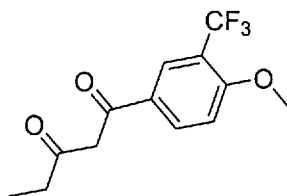


向(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮(100 mg, 0.2 mmol)的 1-甲基-2-吡咯烷酮(5.0 mL)溶液中缓慢加入氰化亚铜(36 mg, 0.40 mmol)。反应液加热至 110℃ 搅拌 12 小时然后浓缩。残余物用制备型 HPLC 分离纯化, 得标题化合物(6 mg, 6%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 439$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.75-9.74 (m, 1H), 8.24-8.23 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 2.67 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

实施例 18: (3-溴-4-羟基-5-(三氟甲基)苯基)(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮的合成

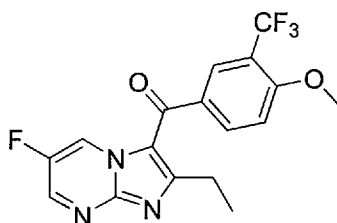


步骤 1: 1-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)戊烷-1,3-二酮的合成



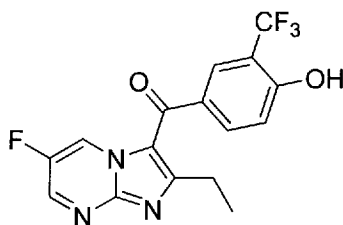
在 0°C 下，向 1-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)乙酮(4.00 g, 18.34 mmol)的乙醚(200 mL)溶液中加入氢氧化钠(60%油分散液, 2.00 g, 180.34 mmol), 在 0°C 下继续搅拌 30 分钟。加入丙酸甲酯(2.422 g, 27.5 mmol), 得到的混合物加热至 40°C 搅拌 12 小时。反应液用水淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。有机相用水洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1), 得标题化合物(3.9 g, 97%), 为黄色油状物。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 275$.

10 步骤 2: (2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)甲酮的合成



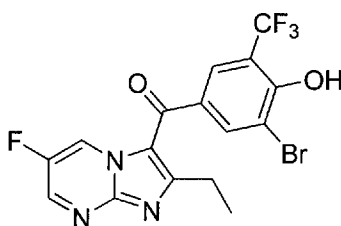
将 1-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)戊烷-1,3-二酮(2.0 g, 5.3mmol)、5-氟咪啶-2-胺(0.723 g, 6.4 mmol)和二乙酸碘苯(2.55 g, 7.95 mmol)溶于四氢呋喃(40 mL)中, 在 7°C 下搅拌 2 小时。将三氟化硼乙醚络合物(0.149 g, 1.00 mmol)加入上述反应液中, 得到的混合物在室温下搅拌过夜。反应液用水淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。有机相用水洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1), 得标题化合物(640 mg, 32%), 为黄色油状物。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 368$.

步骤 3: (2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-羟基-3-(三氟甲基)苯基)甲酮的合成



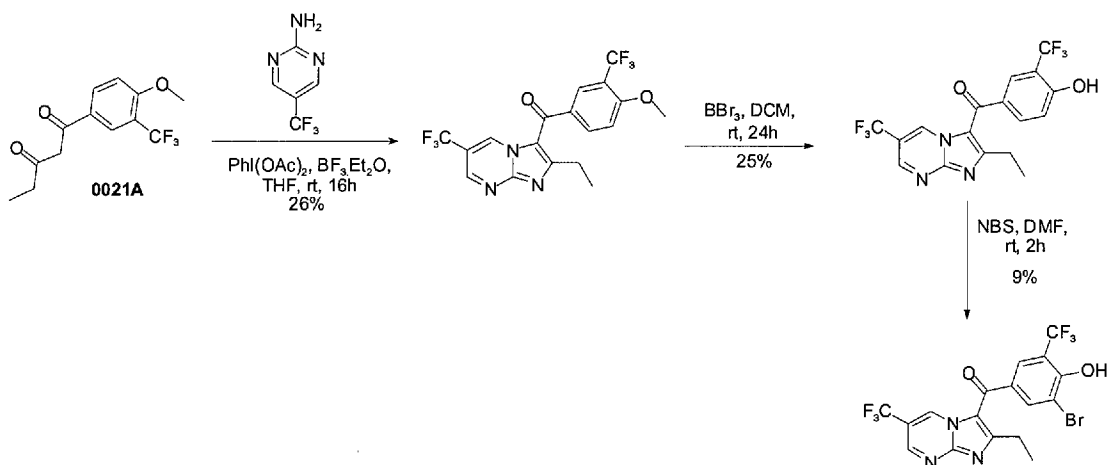
5 向(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-羟基-3-(三氟甲基)苯基)甲酮(610 mg, 1.66 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中加入三溴化硼(17%的二氯甲烷溶液, 20 mL)。反应液在室温下搅拌 24 小时。反应液用水淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。有机相用水洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得标题化合物(150 mg, 24%), 为棕色固体。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 354$ 。

10 步骤 4: (3-溴-4-羟基-5-(三氟甲基)苯基)(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮的合成

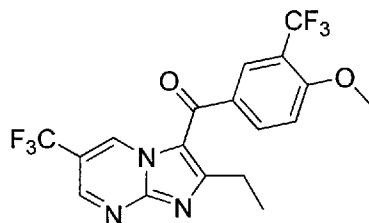


15 在 0°C 下, 向(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-羟基-3-(三氟甲基)苯基)甲酮(80 mg, 0.22 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(4.5 mL)溶液中缓慢加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(120 mg, 0.67 mmol)。反应液升至室温搅拌 2 小时然后浓缩。残余物用制备-HPLC 分离纯化, 得标题化合物(60 mg, 63%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 432$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.52-9.50 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.18-8.18 (m, 1H), 7.91-7.90 (m, 1H), 2.49 (q, 2H), 1.18 (t, 3H)。

实施例 19: (3-溴-4-羟基-5-(三氟甲基)苯基)(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮的合成

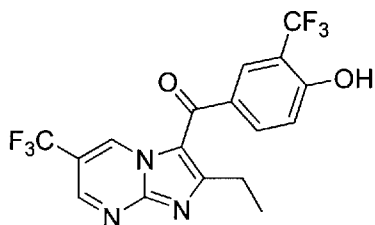


5 步骤 1: (2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)甲酮的合成



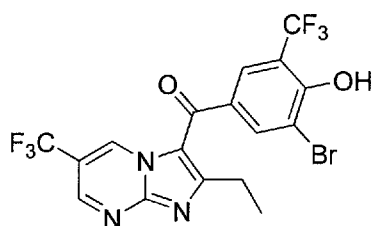
10 将 1-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)戊烷-1,3-二酮(1.5 g, 4.02 mmol)、5-(三氟甲基)咪唑-2-胺(0.78 g, 4.8 mmol)和二乙酸碘苯(1.93 g, 6.0 mmol)溶于四氢呋喃(40 mL)中, 在室温下搅拌 2 小时。将三氟化硼乙醚络合物(0.111 g, 1.00 mmol)加入上述反应液中, 得到的混合物在室温下搅拌过夜。反应液用水淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。有机相用水洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 残余物用快速色谱法分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1), 得标题化合物(400 mg, 26%), 为黄色油状物。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 418$ 。

15 步骤 2: (2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)(4-羟基-3-(三氟甲基)苯基)甲酮



向(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)甲酮(400 mg, 0.95 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中加入三溴化硼(17%的二氯甲烷溶液, 20 mL)。反应液在室温下搅拌 24 小时。反应液用水淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。有机相用水洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得标题化合物(100 mg, 25%), 为棕色固体。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 404$ 。

步骤 3: (3-溴-4-羟基-5-(三氟甲基)苯基)(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮的合成

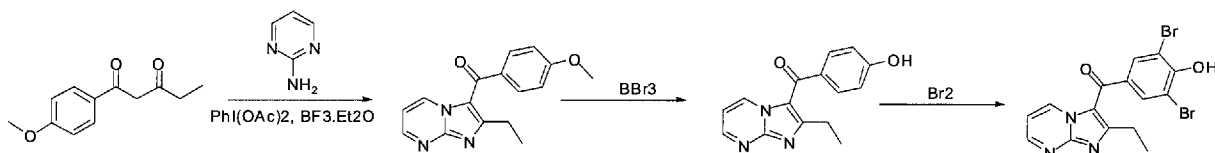


10

在 0°C 下, 向(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(4-羟基-3-(三氟甲基)苯基)甲酮(90 mg, 0.22 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(4.5 mL)溶液中缓慢加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(120 mg, 0.67 mmol)。将反应液升至室温搅拌 2 小时, 然后浓缩。残余物用制备型 HPLC 分离纯化, 得标题化合物 (8.1 mg, 9%)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 482$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.60 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 2.55 (q, 2H), 1.23 (t, 3H)。

15

实施例 20: 2, 6-二溴-4-([2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基]羰基)苯酚的合成



步骤 1: 2-乙基-3-[(4-甲氧基苯基)羰基]咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成

5 在 0℃下, 将嘧啶-2-胺 (950 mg, 9.99 mmol, 1.00 eq)、1-(4-甲氧基苯基)戊烷-1,3-二酮(2.47 g, 11.98 mmol, 1.20 eq)在 THF(60 mL)中的溶液置入 250-mL 圆底烧瓶中, 添加碘苯二乙酯(3.86 g, 11.98 mmol, 1.20 eq)和 BF₃·Et₂O (280 mg, 2.00 mmol, 0.20 eq)。将得到的溶液在室温下搅拌 15 h。然后通过加入 30mL 水淬灭反应。用 NaHCO₃ (aq)

10 调节混合物至 pH 约为 7。用乙酸乙酯萃取得到的溶液(3x100mL), 合并有机层, 并用无水硫酸钠干燥。粗产物通过快速制备型 HPLC 纯化, 条件是(CombiFlash-1): 硅胶柱; 流动相: PE/EA=100/1 至 PE/EA=10/1(30 min 内)。生成 1.4 g (50%) 2-乙基-3-[(4-甲氧基苯基)羰基]咪唑并[1,2-a]嘧啶, 为棕色固体。ESI-MS (EI⁺, m/z): 282,

15 0.954 min

步骤 2: 4-([2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基]羰基)苯酚的合成

将化合物 2 (1300mg, 4.26 mmol, 1.00 eq)的 DCM (20 mL)溶液置于 60-mL 密封试管中, 添加 BBr₃ (18ml, 18 mmol, 4.00 eq)。将生成的溶液在 50℃下搅拌 6 小时。然后通过加入 30mL 冰水淬灭反应。

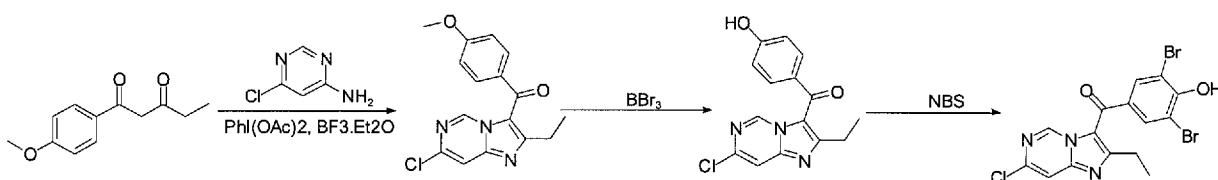
20 用 NaHCO₃ 将混合物调节至约 7。用乙酸乙酯(3x100 mL)萃取生成的溶液, 合并有机层, 并用无水硫酸钠干燥。得到 1 g (81%)4-([2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基]羰基)苯酚, 为白色固体。ESI-MS (EI⁺, m/z): 268, 0.816min.

步骤 3: 2,6-二溴-4-([2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基]羰基)苯酚的合成

将 4-([2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基]羰基)苯酚(130 mg, 0.49 mmol, 1.00 eq)的 DCM (10mL)溶液置于 20-mL 密封试管中, 添加 Br₂ (180 mg, 1.13 mmol, 2.20 eq)。将得到的溶液在室温下搅拌 120 min。

- 5 真空浓缩生成的溶液。通过制备型 HPLC 纯化粗产物, 条件是: 柱: XBridge Prep C18 OBD 柱, 5 μ m, 19*150mm; 流动相 A: 水(0.1%FA), 流动相 B: CAN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 36% B 至 37% B(7 min 内); 254,220 nm; Rt: 5.82 min。得到 22.8 mg (11%) 2,6-二溴-4-([2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基]羰基)苯酚。ESI-MS (EI+, m/z): 426, 10 2.497min. δ H (300 MHz, DMSO-d₆) 1.20 (3 H, t), 2.51 (3 H, d), 7.31 (1 H, dd), 7.90 (2 H, s), 8.77 (1 H, dd), 9.41 (1 H, dd).

实施例 21: (7-氯-2-乙基咪唑并[1,2-f]嘧啶-3-基)(3,5-二溴-4-羟基苯基)甲酮的合成



- 15 步骤 1: (7-氯-2-乙基咪唑并[1,2-f]嘧啶-3-基)(4-甲氧基苯基)甲酮的合成

在氮气氛围下, 在 0°C 下, 将三氯化硼乙醚络合物(0.280 g, 1.94 mmol)添加至碘苯二乙酸酯(3.74g, 11.65 mmol)、1-(4-甲氧基苯基)戊烷-1,3-二酮(2 g, 9.71 mmol)和 6-氯嘧啶-4-胺(1.5 g, 11.65 mmol)的 THF (4 mL)溶液中。将生成的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物蒸干, 再次溶解于 EtOAc (25 mL)中, 用饱和食盐水顺序洗涤(25 mL \times 3)。有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 蒸发得到粗产物。将剩余物通过制备型 TLC 纯化(EtOAc: 石油醚=1:2), 得到 (7-氯-2-乙基咪唑并[1,2-f]嘧啶-3-基)(4-甲氧基苯基)甲酮(0.350 g, 11.4 %), 为黄色固

体。 m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 316$; 碱, HPLC $R_t = 1.124$ min. ¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.67 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 1H), 6.34 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.39 (s, 12H).

5 步骤2: (7-氯-2-乙基咪唑并[1,2-*f*]嘧啶-3-基)(4-羟基苯基)甲酮的合成

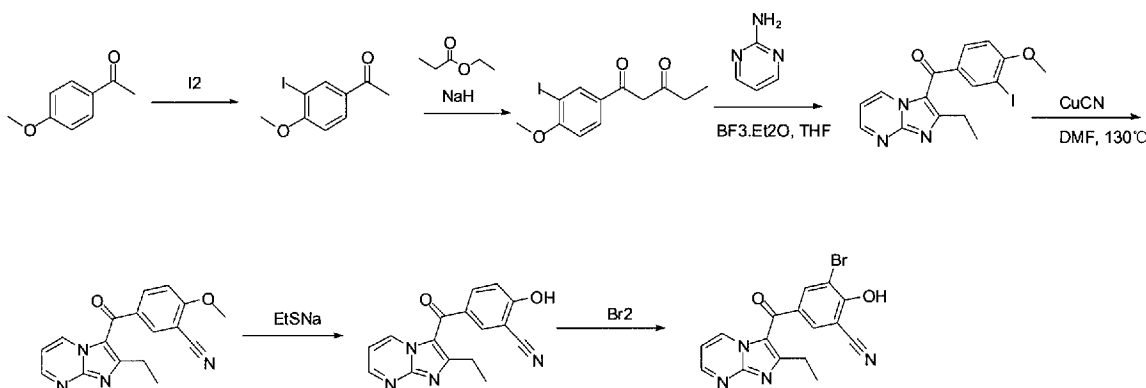
在氮气氛围下,在0°C下,将三溴化硼的甲苯溶液(1.5mL, 1mol/L)添加至(7-氯-2-乙基咪唑并[1,2-*f*]嘧啶-3-基)(4-甲氧基苯基)甲酮(150mg,0.43mmol)的 THF 溶液(5 mL)中。将反应混合物在 50°C 下搅拌 14 小时。将反应混合物蒸干,再次溶解于 EtOAc (25 mL)中,用饱和食盐水顺序洗涤(25 mL×3)。有机层用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,蒸发
10 得到粗产物。将剩余物通过制备型 TLC 纯化(EtOAc:石油醚= 1:1),得到(7-氯-2-乙基咪唑并[1,2-*f*]嘧啶-3-基)(4-羟基苯基)甲酮(120 mg, 83.3 %), 为黄色固体。 m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 302$; 碱, HPLC $R_t = 1.286$ min. ¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.68 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.68
15 - 7.44 (m, 3H), 6.85 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 2H), 2.54 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.18 - 1.12 (m, 3H).

步骤3: (7-氯-2-乙基咪唑并[1,2-*f*]嘧啶-3-基)(3,5-二溴-4-羟基苯基)甲酮的合成

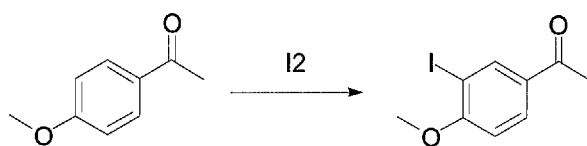
在氮气氛围下,将 NBS(120 mg, 0.66 mmol)添加至(7-氯-2-乙基咪唑并 [1,2-*f*]嘧啶-3-基)(4-羟基苯基)甲酮(100mg, 0.33 mmol)的 MeCN 溶液 (10 mL) 中。将生成的混合物在室温下搅拌 2 小时。将粗产物通过制备型 HPLC 纯化,柱: Xselect CSH OBD 柱 30*150mm 5um n; 流动相 A: 水(0.1%FA), 流动相 B: CAN; 流速: 60 mL/min; 梯度: 47% B 至 57% B (7 分钟内); 254; 220 nm; R_t : 7.12
25 min。将包含期望化合物的级分蒸干得到 (7-氯-2-乙基咪唑并[1,2-*f*]嘧啶-3-基)(3,5-二溴-4-羟基苯基)甲酮(25.2 mg, 16.4 %). m/z (ES⁺),

[M+H]⁺ = 460; 酸, HPLC Rt = 1.548 min. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (d, J = 1.3 Hz, 1H), δ 9.61 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 2.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

5 实施例 22: 3-溴-5-(2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈的合成

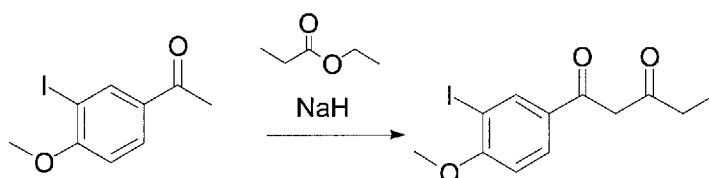


步骤 1: 1-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酮的合成



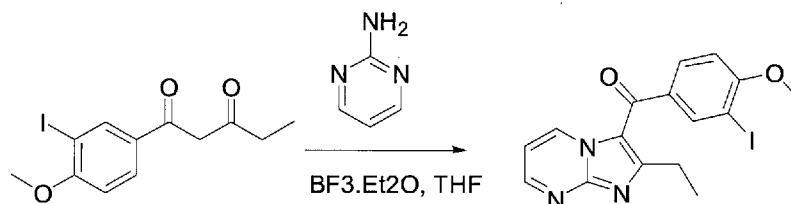
10 按照实施例 10 步骤 1 的方法合成得到 1-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酮的合成。

步骤 2: 1-(3-碘-4-甲氧基苯基)戊烷-1,3-二酮的合成



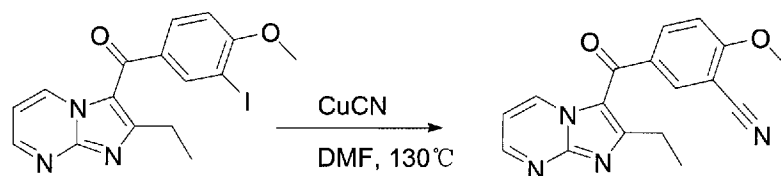
将 1-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酮(15g, 100mmol, 1 eq)的 DMF 溶液 (100 mL)置于 100mL 密封试管中。将混合物在冰浴中搅拌。在 0°C 下添加 NaH (7.87 g, 199.9 mmol, 2 eq)。将生成的溶液在 0°C 下搅拌 2 小时, 然后加入丙酸乙酯(10.2g, 100mmol, 1eq)。将反应混合物在室
5 温下搅拌过夜。反应用水淬灭(50mL)并用 EA 萃取。将有机层干燥并浓缩得到粗产物, 其经硅胶柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=5:1, Rf=0.55)得到期望的产物 1-(3-碘-4-甲氧基苯基)戊烷-1,3-二酮(3.44g, 19%)。

步骤 3: (2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(3-碘-4-甲氧基苯基)甲酮的合成



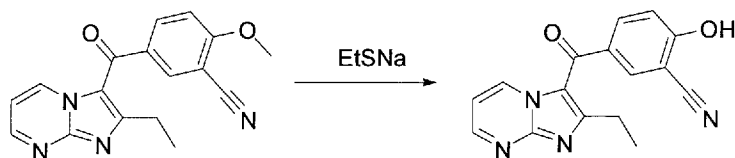
10 在 0°C 下, 向 1-(3-碘-4-甲氧基苯基)戊烷-1,3-二酮(3.8 g, 16.4 mmol, 1eq)和嘧啶-2-胺(1.4 g, 14.8mmol, 0.9eq)的 THF 溶液(30 mL)中
添加碘苯二乙酸酯 (4.67g, 16.4mmol, 1eq), 然后添加 BF₃·Et₂O (465mg, 3.28 mmol, 0.2eq)。反应在室温下搅拌过夜。用 NaHCO₃ 碱
15 化混合物, 并用 EA 萃取。干燥有机层, 并浓缩得到粗产物。将粗产物用硅胶柱纯化(PE:EA=2:1, Rf=0.45)得到期望的产物(2-乙基咪唑并
[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(3-碘-4-甲氧基苯基)甲酮(1.66 g, 36%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.17 (dt, J = 9.9, 7.5 Hz, 3H), 2.49 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.83 – 4.01 (m, 3H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (dt, J = 6.9, 4.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.76 (tt, J = 4.8, 2.4 Hz, 1H), 9.44
20 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 1H)。ESI-MS (EI⁺, m/z) : 408, 0.927 min.

步骤 4: 5-(2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶 3-羰基)-2-甲氧基苯甲腈的合成



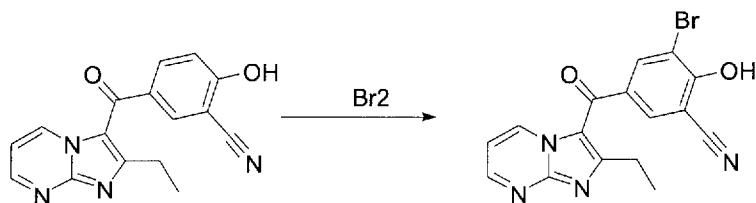
将(2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(3-碘-4-甲氧基苯基)甲酮(1.66g, 4 mmol, 1eq)和 CuCN (0.725g, 8mmol, 2eq)的 DMF 溶液(10mL)在 130°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物冷却, 经硅藻土过滤。将滤液
5 添加至水中形成绿色固体。将固体用水洗涤并在乙腈中结晶得到期望的产物 5-(2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-甲氧基苯甲腈(280 mg, 22.4%), 其为黄色固体。ESI-MS (EI+, *m/z*): 408, 0.927 min.

步骤 5: 5-(2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈的合成



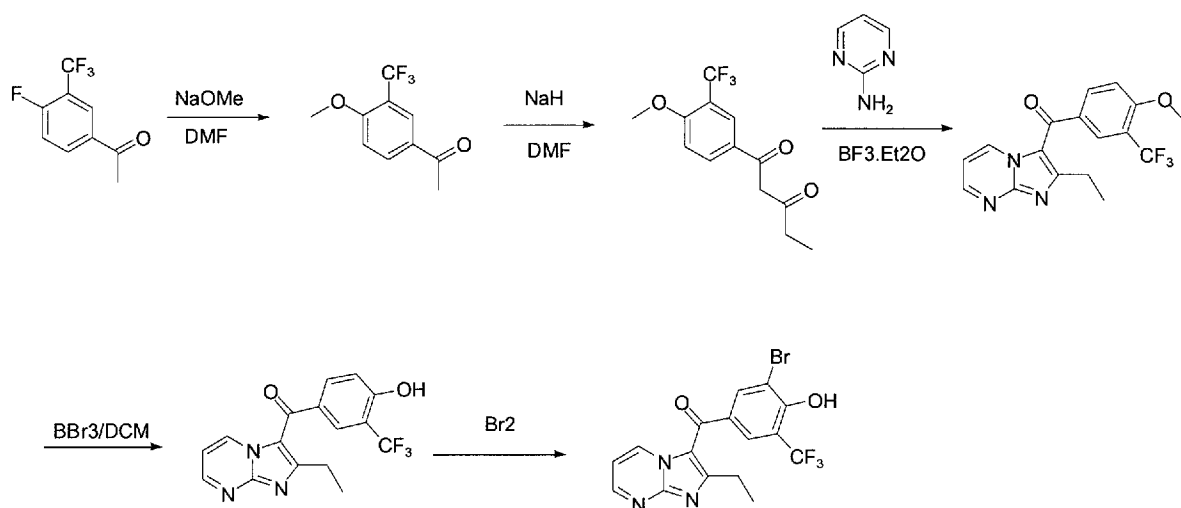
10 将 5-(2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-甲氧基苯甲腈(180 mg, 0.59 mmol, 1 eq)和 NaSEt (1.76mmol, 3 eq)的 DMF 溶液 (5 mL)在 100 °C 下搅拌 2 小时。基于 LCMS, 反应完全。将混合物冷却至室温, 并用 H₂O (5mL)处理。将混合物过滤, 用水洗涤滤饼。干燥固体并在乙腈中结晶得到期望的产物 5-(2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈(150 mg, 41%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.53 – 2.70 (m, 2H), 7.27 – 7.43 (m, 2H), 7.86 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.93 – 8.12 (m, 1H), 8.77 (dd, *J* = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 9.41 (dd, *J* = 6.9, 2.0 Hz, 1H). ESI-MS (EI+, *m/z*): 293, 0.794 min.

步骤 6: 3-溴-5-(2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈的合成

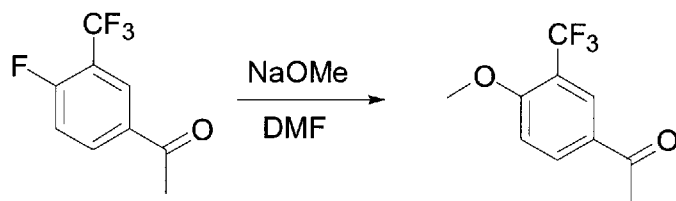


向 5-(2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈(150mg, 0.51mmol, 1eq)的 AcOH 溶液 (2mL)添加 Br₂ (120mg, 0.75mmol, 1.5eq) 的 AcOH 溶液(0.2mL)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。基于 LCMS, 反应完全。将混合物浓缩, 并在乙腈中结晶。固体通过制备型 HPLC(柱: XSelect CSH Prep C18 OBD 柱, 19*250mm, 5μm; 流动相 A: 水(0.1%FA), 流动相 B: CAN; 流速: 25 mL/min; 梯度: 25% B 至 84% B(7 分钟内), 254/220 nm; Rt: 6.5 min)纯化得到期望的产物 3-溴-5-(2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈(16.3mg, 8.57%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 7.17 – 7.47 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.41 (d, J = 7.0 Hz, 1H). ESI-MS (EI+, *m/z*): 371/373, 0.887 min.

实施例 23: (3-溴-4-羟基-5-(三氟甲基)苯基)(2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮的合成

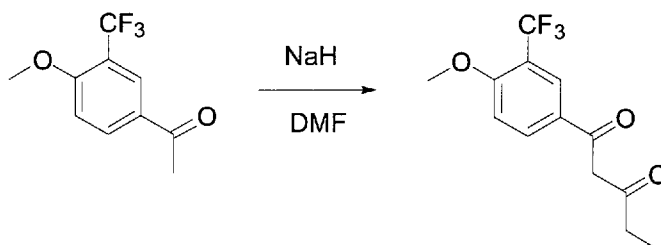


步骤 1: 1-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)乙酮的合成:



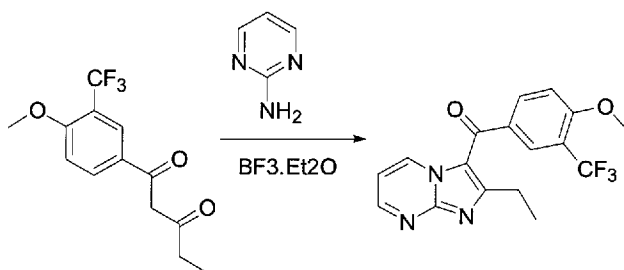
- 5 在 0°C 下, 向 1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙酮(10g, 48.5mmol, 1 eq) 的 DMF 溶液(100mL)添加 NaOMe(3.14g, 58.2mmol, 1.2eq)。添加完毕后, 将反应混合物在室温下搅拌 1 小时直至反应完全。用 NH₄Cl (aq) 淬灭反应, 并用乙酸乙酯萃取反应混合物。有机层用饱和食盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂得到期望的产物 1-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)乙酮(15 g, 粗产物), 其不经进一步纯化直接用于下一步。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 2.59 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H)。

10 步骤 2: 1-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)戊烷-1,3-二酮的合成



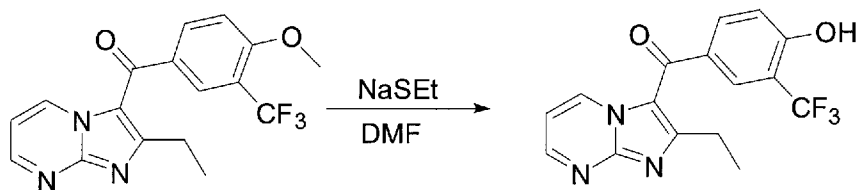
- 15 将 1-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)乙酮(4 g, 18.3 mmol, 1 eq)的 DMF 溶液(50 mL)置于 100mL 密封试管中。将混合物在冰浴中搅拌。在 0°C 下加入 NaH (1.46 g, 36.6 mmol, 2eq)。将生成的溶液在 0°C 下搅拌 2 小时, 然后添加丙酸乙酯(1.86 g, 18.3mmol, 1eq)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用 NH₄Cl (20mL)淬灭反应, 并用乙酸乙酯萃取反应混合物。干燥有机层, 并浓缩得到粗产物, 其通过硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯=5:1, R_f=0.5)纯化得到期望的产物 1-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)戊烷-1,3-二酮(3.4g)。

步骤 3: (2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)甲酮的合成



在 0°C 下, 向 1-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)戊烷-1,3-二酮(3.4g,
 5 12.4 mmol, 1eq)和嘧啶-2-胺(1.0 g, 11.2mmol, 0.9eq)的 THF(30 mL)溶
 液中添加碘苯二乙酸酯(3.53g, 12.4mmol, 1eq), 然后添加
 BF₃·Et₂O(352mg, 2.48 mmol, 0.2eq)。将反应混合物在室温下搅拌过
 夜。用 NaHCO₃ (aq) 碱化反应混合物, 并用乙酸乙酯萃取得到的混
 合物。干燥有机层并浓缩得到粗产物。将粗产物用硅胶柱纯化
 10 (PE:EA=2:1, R_f=0.45)得到期望的产物(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)
 (2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮(420mg, 9.8%)。¹H NMR (400
 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H),
 4.02 (s, 3H), 7.32 (dd, J = 6.9, 4.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H),
 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 8.69 – 8.85 (m,
 15 1H), 9.40 – 9.51 (m, 1H). ESI-MS (EI+, m/z): 350, 0.796 min.

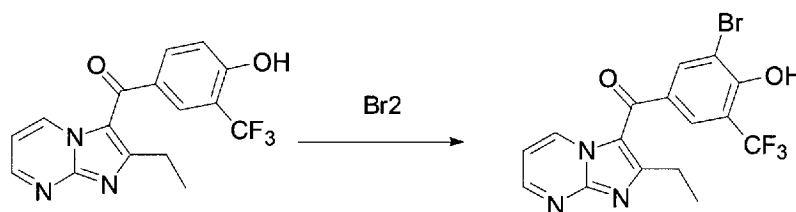
步骤 4: (4-羟基-3-(三氟甲基)苯基)(2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮的合成



将 (4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)(2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)
 20 甲酮(400 mg, 1.15 mmol, 1 eq)和 NaSEt(3.43mmol, 3 eq)的 DMF 溶液

(7 mL)在 100°C下搅拌 2 小时。基于 LCMS, 反应完全。将反应混合物冷却至室温, 并用水(10mL)处理。将反应混合物过滤, 用水洗涤滤饼。将固体用 C18 快速柱纯化得到期望的产物(4-羟基-3-(三氟甲基)苯基)(2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮(110 mg, 28.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14 – 1.31 (m, 3H), 2.66 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 6.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 6.8, 4.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 9.02 – 9.10 (m, 1H). ESI-MS (EI+, m/z) : 336, 0.927 min.

步骤 5: (3-溴-4-羟基-5-(三氟甲基)苯基)(2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮的合成



将(4-羟基-3-(三氟甲基)苯基)(2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮(110 mg, 0.33mmol, 1eq)的 AcOH 溶液(2mL)添加至 Br₂(78.8mg, 0.49mmol, 1.5eq)的 AcOH 溶液(0.2mL)中。将反应混合物室温下搅拌 1 小时。基于 LCMS, 反应完全。浓缩反应混合物, 并通过制备型 HPLC(柱: SunFire C18 OBD 制备柱; 100Å, 5 μm, 19 mm X 250 mm; 流动相 A: 水(0.1%FA), 流动相 B: 乙腈; 流速: 25 mL/min; 梯度: 50% B 至 50% B(7 分钟内); 254/220 nm; Rt: 6.3 min)纯化得到期望的产物(3-溴-4-羟基-5-(三氟甲基)苯基)(2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮(3.2mg)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 9.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H). ESI-MS (EI+, m/z) : 416, 1.151 min.

实施例 24: 化合物对 HEK293 转染细胞株中的 hURAT1 的抑制试验

1. 细胞培养及接种

- 1). 培养稳定表达 hURAT1 的 HEK-293T 细胞株, 培养基组成为:
5 DMEM 培养基 + 10% 胎牛血清 + 500 μ g/ml G418+1%P/S。
- 2). 待细胞长到 80% 满的时候, 弃掉培养基, 加 PBS 清洗细胞一次, 之后加入胰酶-EDTA 进行消化, 待细胞脱壁时加入培养基, 吹打使细胞脱落, 离心收集细胞, 加入培养基吹打成细胞悬液。
- 3). 调整细胞密度为 3×10^5 /ml, 然后按 100 微升/孔的量接种到
10 96 孔的壁白底透的细胞培养板中, 培养 12-24 小时。

2. 化合物配制

- 1) 化合物用 DMSO 配成 20mM 浓度的母液, 再用 DMSO 稀释成 2mM 的起始浓度。
- 2) 在 96 孔板上, 以 2mM 的起始浓度用 DMSO 进行 4 倍等比
15 稀释, 10 个梯度, 另分别设置质控化合物, 此为 100 \times 化合物板。
- 3) 在另一块 96 孔板上用 Cl-free HBSS 缓冲液缓冲液进行对应孔的 10 倍稀释, 此为 10 \times 化合物板。
- 4) 之后在一块新的 96 孔板上加入 45 μ L/孔的含 0.1 μ Ci/mL 14 C-尿酸的缓冲液和 5 μ L/孔的 10 \times 已稀释好的化合物, 将此配制成 1 \times 的
20 化合物板待用。所含 DMSO 的浓度为 1%。

3. ^{14}C -尿酸在稳定表达 hURAT1 细胞中的吸收

1). 待 96 孔板中细胞培养贴壁后可进行吸收试验。

2). 用 200 微升/孔预热的缓冲液洗细胞 1 次。

3). 吸干各孔，之后立即加入 50 微升/孔含有相对应的化合物和
5 0.1 $\mu\text{Ci/ml}$ ^{14}C -尿酸溶液。

4). 将加完化合物的板子在 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱中孵育 5 分钟。

5). 立即在每个孔中加入 150 微升冰冷的缓冲液以终止吸收。
用缓冲液清洗每孔三次。清洗过程中，尽量避免细胞脱落。

6). 加入 50 微升/孔的裂解液到所有孔中，置于振荡器上以 900
10 rpm 的速度振荡 5 分钟。

7). 加入 150 微升/孔的闪烁液 Microsint40 到所有孔中，以 900
rpm 的速度振荡 5 分钟。

8). 最后，微孔板送至 MicroBeta Trilux (PerkinElmer 公司生产)
仪器上测定放射活性。

15 4. 数据处理

分析数据，用 XL-fit 软件计算板子的质控及各化合物的 IC_{50} 。
结果参见表 1。

实验结果表明这些化合物对 HEK293 转染细胞中 hURAT1 转运
尿酸均有较好的抑制效果，大部分化合物抑制效果优于苯溴马隆。

实施例 25: 化合物对 HEK293 转染细胞株中的 OAT1/OAT3 靶点的抑制试验

1. 试剂和耗材

试剂/耗材	品牌	货号
HEK293/OAT1	HDB	
HEK293/OAT3	HDB	
DMEM	Invitrogen	10566-024
FBS	Biowest	S1810-500
100x Pen/Strep	Gibco	15140-122
Hygromycin B	CABIOCHEM	400052
DMSO	Sigma	D8418
DPBS	Sigma	D8537
胰蛋白酶	Invitrogen	25200-056
MatriGel® Matrix	BD Bioscience	354230
1M HEPES	Gibco	15630-080
1x HBSS	Gibco	14065
6-羧基荧光素	Sigma	C0662
丙磺舒	Sigma	P8761
苯溴马隆	MCE	HY-B1135
100mm 细胞培养皿	Corning	430167
细胞计数仪	Invitrogen	C10227

ECHO LDV 板	LabCYTE	LP-0200
384 孔板	Costar	3656
384 孔板 black/clear-bottom	Costar	3712
Liquids instrument Bravo	Agilent	
Envision 多功能盘式分析仪	PerkinElmer	
Multidrop Combi 分液仪	Thermo	
移液管	Thermo Fisher	

2. 培养基和溶液

复苏培养基: 90% DMEM + 10% FBS + 1X Pen/Strep, 4°C 保存备用。

细胞培养基: 90% DMEM + 10% FBS + 1X Pen/Strep + 100 µg/mL

5 Hygromycin B, 4°C 保存备用。

5X Matrigel: 将 1 瓶 Matrigel 放 4°C 过夜融化, 用冷 DMEM 稀释至 500 mL, 分装后 4°C 保存备用。

Uptake assay 缓冲液: 487.5 mL HBSS 缓冲液 + 12.5 mL 1M HEPES, HEPES 的终浓度为 25 mM, 实验前配置。

10 30mM 丙磺舒: 2 mg 粉末溶于 233.62 µL 100%DMSO, 分装后 -20°C 度保存备用。

30mM 苯溴马隆: 2 mg 粉末溶于 157.20 µL 100%DMSO, 分装后 -20°C 保存备用。

1 mM 6-羧基荧光素 (分子量 376.32) : 0.3763 mg 粉末溶于 1 mL Uptake assay 缓冲液。分装后 4°C 保存, 避光。

3. 仪器

➤ Envision 多功能盘式分析仪(参数设置如下:)

5 要求的滤波器:

激发波长: 485 nm

发射波长: 590 nm

激发截止滤镜: 505 nm

4. 实验流程

10 5.1 细胞培养

1) 细胞复苏

将需要复苏的细胞从液氮罐内迅速取出, 37°C 水浴中不停摇晃, 直到全部融化。迅速将细胞悬液加入预热的培养基中, 放入离心机, 1000 转/分钟, 离心 5 分钟。将离心管取出, 弃去上清液, 向离心管内加入
15 新鲜预热的培养基, 重悬细胞, 将细胞悬液加入 100 mm 培养皿, 37°C, 5% CO₂ 培养。

2) 传代

当细胞长满培养皿 80~90%, 0.25% Trypsin-EDTA 消化细胞, 用新的培养基将细胞重悬, 通常情况下, 每 2~3 天按 1: 3 至 1: 5 传代。

20 5.2 实验

第 1 天 细胞铺板

1) 细胞板包被

消化处理细胞前, 在 384 孔细胞板中加入 5× Matrigel 5 μL/well, 37°C 培养箱孵育 30 分钟。

25 2) 铺板

消化收集细胞沉淀，计数，用培养基重悬至 1×10^6 细胞/mL，使用 Multidrop Combi 以每孔 60 μ L 加入包被好的细胞板中，使其细胞密度为 6×10^4 cell/孔，37°C，5% CO₂ 孵育过夜。

5 第 2 天 反应检测

3) Uptake assay 缓冲液配制

实验当天，按照实验需要的用量配制新鲜的缓冲液。

4) 化合物的准备（使用 ECHO）

按照 PlateMap 利用 3 个母液浓度制备曲线的 11 个浓度。3 个浓度分别为为：30 mM, 0.3 mM, 0.003 mM, 3 个浓度都用 DMSO 配置。ECHO 的详细信息如下表：

母液 (mM)	转移体积 (nl)	补加 DMSO(nl)	稀释体积 (μ l)	工作浓度 (μ M)	终浓度 (μ M)
30	600	0	30	600	300.1000
	200.0	400	30	200	100.5000
	67.5	532.5	30	67.50	33.0900
	22.50	577.5	30	22.50	11.0300
	7.50	592.5	30	7.5	3.6765
0.3	245.00	355	30	2.450	1.2375
	82.50	517.5	30	0.825	0.4167
	27.50	572.5	30	0.275	0.1348
	10.00	590	30	0.1000	0.0490
0.003	302.50	297.5	30	0.0303	0.0153

	102.50	497.5	30	0.01025	0.0051
--	--------	-------	----	---------	--------

5) 6 μ M 6-羧基荧光素与化合物混合液的配制

按照实验用量，用 Uptake assay 缓冲液稀释 1 mM 6-羧基荧光素得到 6 μ M 6-羧基荧光素稀释液，然后用 Combi 将 6 μ M 6-羧基荧光素稀释液加入到 ECHO 准备好的化合物板，每孔 30 μ L，得到 6-羧基荧光素与化合物的混合液，放置于避光处待用。此时 DMSO 浓度为 2%。

6) 洗板

取出孵育过夜的细胞板，小心去除培养基，然后每孔加入室温的 80 μ L Uptake assay 缓冲液清洗 3 次，清洗完后每孔加入 20 μ L Uptake assay 缓冲液。

7) 加入化合物

用 Bravo 转移 20 μ L /孔第 5 步配制好的 6 μ M 6-CF 与化合物的混合液到细胞板中，400 RMP 离心 1 分钟，然后避光室温反应 10 分钟。此时 6-CF 的浓度变为 3 μ M，化合物的浓度变为终浓度，DMSO 的浓度变为 1%。

8) 洗板

用预冷的 Uptake assay 缓冲液，80 μ L 每孔清洗细胞板 3 次，去除游离未被吸收的 6-CF。

9) 读板

在 Envision 上读板，收集记录数据，处理计算 IC₅₀。

5.3 数据分析

根据每块细胞板上 HPE 和 ZPE 的荧光信号值计算该细胞板上每孔中化合物的抑制率 (%)。HPE 含有高浓度的阳性化合物 (400 μ M 的丙磺舒)，为 100%抑制对照；ZPE 不含任何化合物，只有作为化合物溶剂的 DMSO (1% DMSO)，为 0%抑制对照。

抑制率计算公式如下:

$$\text{抑制}\% = 100 - (I_{\text{化合物}} - I_{\text{HPE}}) / (I_{\text{ZPE}} - I_{\text{HPE}}) \times 100$$

使用 XLfit 软件作图, 计算化合物的 IC_{50} 值。阳性化合物的 IC_{50} 值亦是衡量每次实验质量的标准之一。结果参见表 1。

5 结果表明, 大部分化合物对 OAT1/3 的选择性都优于苯溴马隆。

表 1

化合物	$IC_{50, \text{hURAT1}}$	$IC_{50, \text{OAT1}}/IC_{50, \text{hURAT1}}$	$IC_{50, \text{OAT3}}/IC_{50, \text{hURAT1}}$
苯溴马隆	C	10.3	2.4
实施例 1	A	ND	ND
实施例 3	A	13.8	8.9
实施例 4	A	55.0	36.5
实施例 5	A	34.4	21.1
实施例 6	A	33.6	24.8
实施例 7	B	14.2	3.0
实施例 8	B	ND	ND
实施例 9	B	7.6	2.0
实施例 14	B	3.5	3.6
实施例 16	A	17.4	3.1
实施例 18	A	24.5	16.2
实施例 20	A	8.0	8.7

实施例 21	A	3.8	5.5
实施例 22	C	2.0	1.4
实施例 23	B	5.2	10.3

A: IC₅₀ < 50 nM; B: 50 < IC₅₀ < 200 nM; C: 200 < IC₅₀ < 500 nM

实施例 26: 化合物对人原代正常肝细胞的细胞毒性试验

试验材料名称及来源:

人原代肝细胞购自 BioreclamationIVT.公司 (lot:AKB/S1391); 体
5 外人原代细胞培养基组分和供应商如下:

试剂	供应商	货号	体积
Williams E 培养基	Sigma	W1878	46 mL
glutaMAX	Gibco	35050	500 μ L
HEPES	Gibco	15630-080	750 μ L
ITS	Sigma	I3146	500 μ L
dexamethasone	NICBPB	-	0.5 μ L
Penicillin/Streptomycin	Solarbio	P1400-100	500 μ L

实验方法

1.将冻存的人原代肝细胞复苏,重悬在含 10%FBS 的培养基中,按 8×10^4 /孔细胞数接种于 96 孔板中,置 37°C、5% CO₂ 孵箱培养过夜;

2.用含 10%FBS 的培养基配制不同浓度梯度的试验化合物或对照
10 药物苯溴马隆,并按 100 μ L/孔加入,做为试验化合物孔或对照药物孔;
按 100 μ L/孔加入含 10%FBS 的培养基,做为阴性对照孔。置 37°C、5%
CO₂ 孵箱中培养 48h。

3.人原代肝细胞分别用 PBS (0.1M、pH = 7.4)清洗 2 次,按 100 μ L/
孔加入 CellTiter-Glo 试剂; 在无细胞的孔中加入 100 μ L/孔 CellTiter-Glo

试剂，做为空白对照孔。将 96 孔板在 plate shaker 上振荡 5 分钟，然后在室温放置 10 分钟。。

- 4.用 Victor X4(Perkin Elmer)读取化学发光数值。试验化合物孔的化学发光值以 F(试验化合物)表示；空白对照孔的化学发光值以 F(空白对照)表示；阴性对照孔的化学发光值以 F(阴性对照)表示。按以下公式计算不同药物浓度下的细胞存活率，每个浓度重复测定 3 次，得出平均值和标准偏差。

$$\text{细胞存活率 (\%)} = \frac{F_{(\text{试验化合物})} - F_{(\text{空白对照})}}{F_{(\text{阴性对照})} - F_{(\text{空白对照})}} \times 100\%$$

- 5.利用 Prism Graph 软件分别计算出试验化合物对人原代肝细胞的半数抑制浓度(IC₅₀)。

结果见表 2。从结果可以看出所有化合物对人原代肝细胞的生长抑制都远小于苯溴马隆，说明其对肝脏的毒性远低于苯溴马隆。

表 2

化合物	IC ₅₀ , μM
苯溴马隆	6.65
实施例 4	257.00
实施例 5	77.78
实施例 14	1000
实施例 21	347.00

实施例 27: 评价化合物对 CYP2C9 酶抑制作用

- 15 实验在 100mM 磷酸盐缓冲液中进行，总体积 200μL。反应体系中微粒体浓度为 0.25mg/mL，待测化合物浓度为 10、3.33、1.11、0.37、0.12、0.04、0μM，CYP2C9 特异性探针底物及浓度为 10μM 双氯芬

酸。孵育体系在 37 度恒温振荡器中预孵育 5 分钟，加入 NADPH 发生体系 (含 1.3mM NADP⁺、3.3mM 葡萄糖 6-磷酸、0.4U/L 葡萄糖 6-磷酸脱氢酶、3.3mM MgCl₂) 开始反应。孵育 10min 后加入等体积的乙腈终止反应，涡旋，13000rpm 离心，取上清 LC-MS-MS 进样测定代谢产物生成量。双氯芬酸经过 CYP2C9 特异性代谢产物为对 4-羟基双氯芬酸。CYP2C9 特异性抑制剂选用磺胺苯吡唑。本实验最终在 GraphPad Primism 5.0 中进行分析，计算半数抑制浓度 IC₅₀ 值。

按照上述的实验方法，本发明的实施例 4、5、14、20、21 的化合物对各种 CYP 酶均只有不强的抑制或无抑制，其 IC₅₀ 均高于苯溴马隆。

实施例 28: 化合物在人和大鼠肝细胞孵育体系中的代谢产物研究

1. 储备液和工作液的制备

储备液: 称取适量的供试品粉末，加入 DMSO 或其它合适溶剂，溶解后混合均匀，得浓度为 10 mM 的储备溶液并保存于 4°C 冰箱备用。

工作液: 将 10 mM 的储备液用乙腈稀释至 1 mM 的工作液，混匀，备用。

2. 细胞解冻分离液 (Thawing Medium I) 的制备

将 Williams' Medium E, 谷氨酸盐, HEPES, 胎牛血清蛋白, 人体重组胰岛素, 地塞米松和细胞分离液 (Percoll™) 以比例 700:10:15:50:1:0.1:300 混合备用。

3. 终止液的制备

配制含有 0.1% 甲酸的乙腈溶液作为终止液，置于 4°C 冰箱中备用。

4. 肝细胞悬浮液的分离与制备

取出冻存的肝细胞，37°C 水浴解冻(约 90 s)后，迅速倒入已预热的细胞分离液中，并用细胞分离液洗涤残留肝细胞，合并后混匀，室温下以离心力 $100 \times g$ ，离心 5 min。弃上清液，沉淀用已预热的 William' Medium E 重悬肝细胞。取 20 μL 肝细胞悬液，加入 100 μL 0.4% 台酚蓝染色，并对细胞计数，细胞存活率要求大于 70%。采用 William' Medium E 调整肝细胞密度至 $1.25 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 。

10 5. 样品孵育与处理

1) 供试品工作液置 37°C 的恒温孵育箱中预孵育（预热）10 分钟后，用移液枪移取 2 μL 的工作液（1 mM），加入到含有 160 μL 浓度为 1.25×10^6 细胞/mL 的肝细胞悬浮液的细胞培养板中混匀，再加入 38 μL Williams' Medium E，混匀后置培养箱中孵育并开始计时（孵育总体积为 200 μL ）。空白对照样品中，用 40 μL Williams' Medium E 替代工作液。对于 0 分钟样品，加入 400 μL 乙腈(含 0.1% 甲酸)后，加入工作液及 Williams' Medium E。

2) 孵育 180 分钟后，从恒温孵育箱中取出孵育样品，测定细胞存活率后，加入 400 μL 乙腈（含 0.1% 甲酸）溶液终止反应。

20 3) 反应终止后，置摇板机上以 300 转/分钟的速度震摇 10 分钟；之后以离心力至少为 $10000 \times g$ 离心至少 10 分钟。离心后，移取全部上清液于离心管中，氮气吹干。

25 4) 残留物用合适的溶液复溶，室温下以离心力至少为 $10000 \times g$ 离心至少 15 分钟，移取上清液到样品分析板中进行 LC-MS 分析。

5) 7-乙氧基香豆素(30 μ M)实验方法同供试品。只有当阳性对照样品检测到目标代谢产物时, 供试品经孵育后的样品才能用于代谢产物分析鉴定。否则, 上述实验须重新进行。

6. 数据采集与分析

5 1) 数据采集

在 UPLC-PDA(Waters)-Q-E Plus (Thermo) 或 Waters UPLC-PDA-Q/TOF 上建立了 LC-MSn (n = 1-2)分析方法, 使用不同质谱扫描模式(MSE 和 MS2)和紫外全波长 (190-500 nm) 扫描对样品进行数据采集。

10 2) 数据分析

采用 MetaboLynx 或 Compound Discoverer 软件对采集得到的质谱数据进行处理。根据供试品的化学结构设置适当的参数筛选潜在的代谢产物。

15 对软件处理后的数据进一步筛选与供试品相关的代谢产物。

对各个种属肝微粒体产生的代谢产物进行综合分析, 并给出各代谢产物的紫外积分峰面积的相对百分比。

通过比较分析供试品(母药)与代谢产物的碎片, 推测代谢产物可能的结构。

20 通过大鼠和人的肝细胞代谢产物鉴定, 测试的实施例 4、5、14、20、21 的化合物都没有检测到苯溴马隆通过体内代谢产生的有毒性的代谢产物。

实施例 29: 化合物体内药代动力学

化合物在大鼠体内的药物代谢动力学研究方法：

1. 雄性 SD 大鼠买入后，在动物房适应性饲养 7 天。

2. 6 只 SD 大鼠随机分为 2 组，每组 3 只，一组用于灌胃给药，另一组用于尾静脉注射给药。灌胃给药组的大鼠，给药前需过夜禁食。

3. 大鼠给药后，采用眼眶静脉丛采血的方法取血，每个采血时间点采血量约为 200 μ l。

4. 采集的血样在 4 $^{\circ}$ C 以 12000 rpm 的转速离心 5 分钟，然后采集上层血浆样品，并于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱中保存待测。

5. 实验操作总结见下：

给药途径	静脉注射给药	灌胃给药
给药剂量	1 mg/kg	10 mg/kg
给药制剂浓度	0.5 mg/ml	2 mg/ml
给药容积	2 ml/kg	5 ml/kg
给药溶媒	5%DMSO, 5%Solutol, 90%PBS	0.5%甲基纤维素
受试动物	每组 3 只 SD 大鼠	
采血时间点	0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 小时	

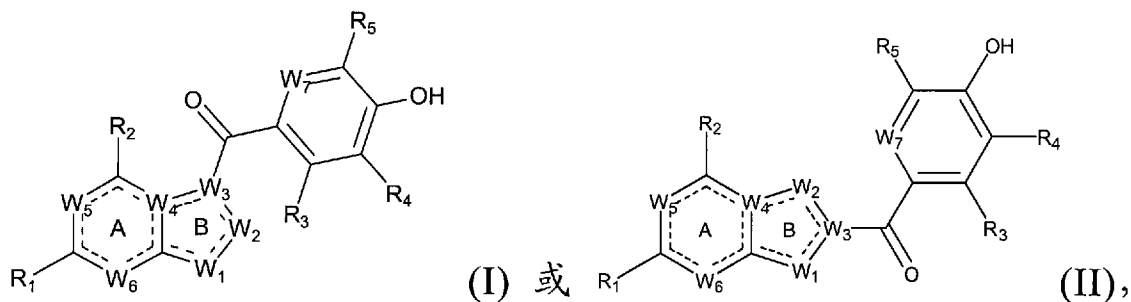
6. 使用 LC-MS/MS (UPLC-MS/MS: 液相 Waters Acquity UPLC(USA)和质谱 5500 Q Trap(Applied Biosystem/MDS SCIEX) 或者 HPLC-MS\MS:液相 Agilent 1200series(USA)和质谱 API 4000(Applied Biosystem/MDS SCIEX)) 检测血浆中的化合物浓度。

使用药代动力学专业软件 WinNonlin 【型号：Phoenix™ WinNonlin® 6.1 厂家：Pharsight Corporation】计算药代动力学参数。
【Phoenix 1.1 User's Guide: p251-p300】

按照上述的实验方法，本发明中已测定的实施例 4、5、14、20、
5 21 的化合物均表现出较好的生物利用度(>30%)。

权利要求书

1. 一种通式 I 和/或 II 所示的化合物或其互变异构体或其药学上可接受的盐:



5 其中, A 环是六元芳环或杂芳环, B 环是五元杂芳环,

W_1 选自 N 或 O;

W_2 选自 CR_6 或 NR_7 ;

W_3 和 W_4 各自独立地选自 C 或 N;

W_5 、 W_6 和 W_7 各自独立地选自 CR_8 或 N;

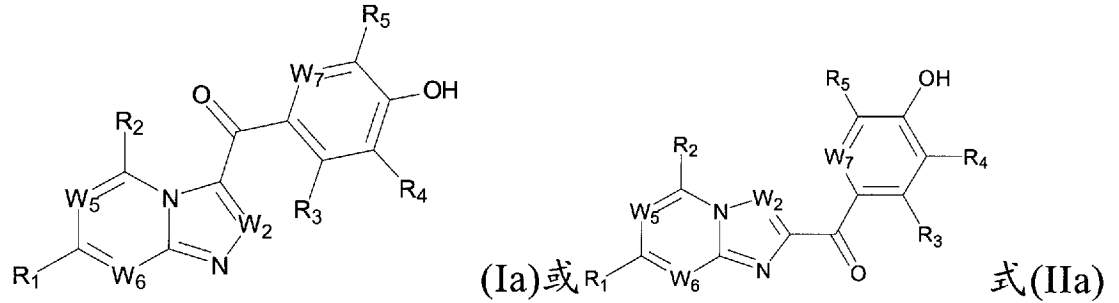
10 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{1-20} 卤代烷基;

条件是排除下列情况:

当 W_1 选自 O 的时候, W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 、 W_6 和 W_7 同时为 CR_6 ;

15 当 W_1 和 W_4 选自 N 的时候, W_2 为 CR_6 , W_3 为 C, W_5 、 W_6 和 W_7 同时为 CR_8 。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其互变异构体或其药学上可接受的盐:



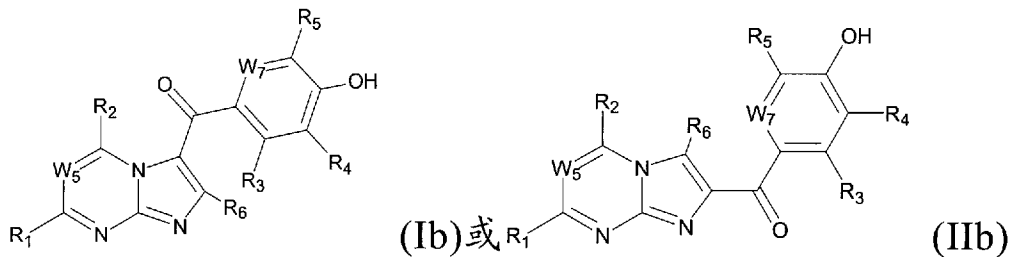
其中,

5 W_2 选自 CR_6 ;

W_5 、 W_6 和 W_7 各自独立地选自 CR_8 或 N;

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羧基、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{1-20} 卤代烷基。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物或其互变异构体或其药学上可接受的盐:

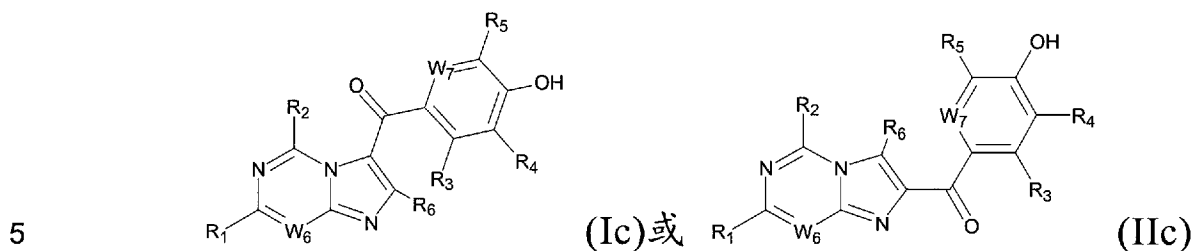


其中,

W_5 和 W_7 各自独立地选自 CR_8 或 N;

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{1-20} 卤代烷基。

4. 根据权利要求 2 所述的化合物或其互变异构体或其药学上可接受的盐：

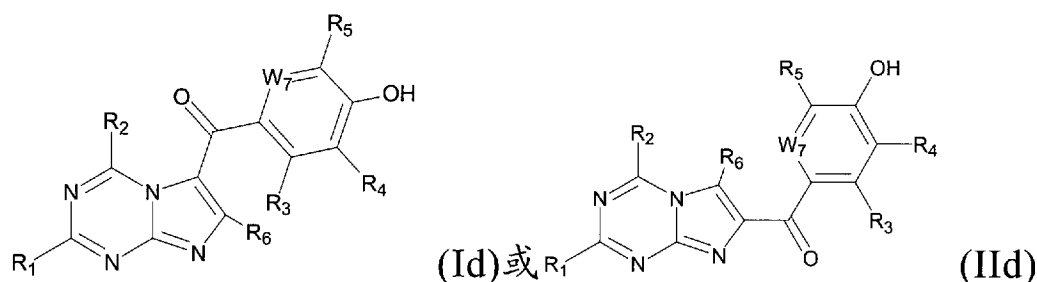


其中，

W_6 和 W_7 各自独立地选自 CR_6 或 N；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{1-20} 卤代烷基。

10 5. 根据权利要求 2 所述的化合物或其互变异构体或其药学上可接受的盐：

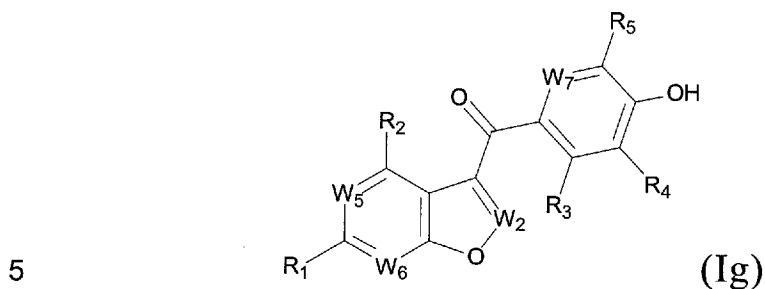


其中，

W_7 选自 CR_8 或 N；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{1-20} 卤代烷基。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物或其互变异构体或其药学上可接受的盐：



其中，

W_2 选自 CR_6 ；

W_5 、 W_6 和 W_7 各自独立地选自 CR_8 或 N；

10 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_8 各自独立地选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{1-20} 卤代烷基。

9. 根据权利要求 1 所述的化合物或其互变异构体或其药学上可接受的盐：

(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)甲酮；

(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基咪唑并[3,2-c]吡啶-3-基)甲酮；

15 (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮；

(6-溴-2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(3,5-二溴-4-羟基苯基)甲酮;

(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮;

5 (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮;

(6-氯-2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)(3,5-二溴-4-羟基苯基)甲酮;

10 (3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-3-基)甲酮;

(4,6-二溴-5-羟基吡啶-2-基)(2-乙基-5-氟-2*H*-吡唑-3-基)甲酮;

(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-5-氟-2*H*-吡唑-3-基)甲酮;

3-溴-5-(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈;

15 3-溴-5-(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈;

3-溴-5-(3-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-羰基)-2-羟基苯甲腈;

5-(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基间苯二甲腈
2,2,2-三氟乙酸盐;

(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-3-基)甲酮;

3-溴-5-(2-乙基-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈;

5 (3-溴-4-羟基-5-(三氟甲基)苯基)(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮;

(3-溴-4-羟基-5-(三氟甲基)苯基)(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮;

10 (3,5-二溴-4-羟基苯基)(3-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-基)甲酮;

3-溴-5-(3-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-羰基)-2-羟基苯甲腈;

(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-7-氟代咪唑并[1,2-*c*]嘧啶-3-基)甲酮;

(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-2*H*-吡唑-3-基)甲酮;

15 (4,6-二溴-5-羟基吡啶-2-基)(2-乙基-5-氟-苯并呋喃-3-基)甲酮;

(4-溴-5-羟基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)(2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮;

(4-溴-5-羟基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-3-基)甲酮;

(7-乙基咪唑并[1,2-a][1,3,5]三嗪-6-基)(3,5-二溴-4-羟基苯基)甲
酮;

(7-羟基-2-乙基咪唑并[1,2-f]嘧啶-3-基)(3,5-二溴-4-羟基苯基)甲
酮;

5 (3-溴-4-羟基-5-(三氟甲基)苯基)(3-乙基-6-氟-咪唑并[1,2-a]嘧啶
-2-基)甲酮;

(3-溴-4-羟基-5-(三氟甲基)苯基)(3-乙基-6-(三氟甲基)-咪唑并
[1,2-a]嘧啶-2-基)甲酮;

(2,6-二氟-3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-6-氟-咪唑并[1,2-a]嘧啶
10 -3-基)甲酮;

(2,6-二氟-3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基-6-(三氟甲基)咪唑并
[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮;

(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基 2*H*-吡唑并 [3,4-*d*]嘧啶-3-基)甲
酮;

15 3-溴-5-(2-乙基-2*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈;

(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基咪唑并[4,5-*c*]嘧啶-3-基)甲酮;

(3,5-二溴-4-羟基苯基)(2-乙基咪唑并[3,2-*c*]吡啶-3-基)甲酮;

2,6-二溴-4-([2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基]羰基)苯酚;

(7-氯-2-乙基咪唑并[1,2-f]嘧啶-3-基)(3,5-二溴-4-羟基苯基)甲
20 酮;

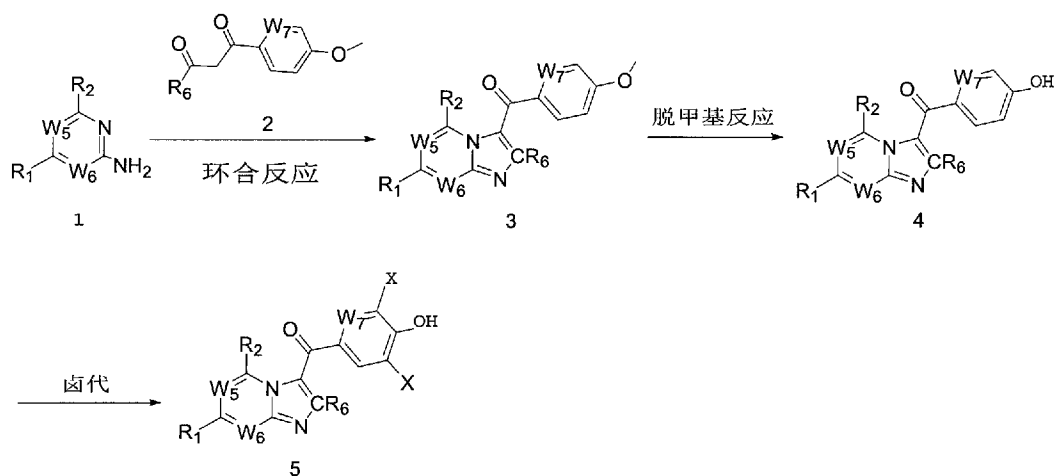
3-溴-5-(2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-羰基)-2-羟基苯甲腈;

(4-溴-5-羟基-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)(2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮;

(3-溴-4-羟基-5-(三氟甲基)苯基)(2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲酮;

或其互变异构体或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求 1 所述通式(Ia)和/或(Ib)所示的化合物的制备方法, 包括:



10 步骤 1: 将杂芳胺化合物 1 与 1,3-二酮化合物 2 进行环合反应得到苯甲醚中间体化合物 3;

步骤 2: 将步骤 1 中生成的苯甲醚中间体化合物 3 在催化剂存在下脱除甲基得到苯酚化合物 4;

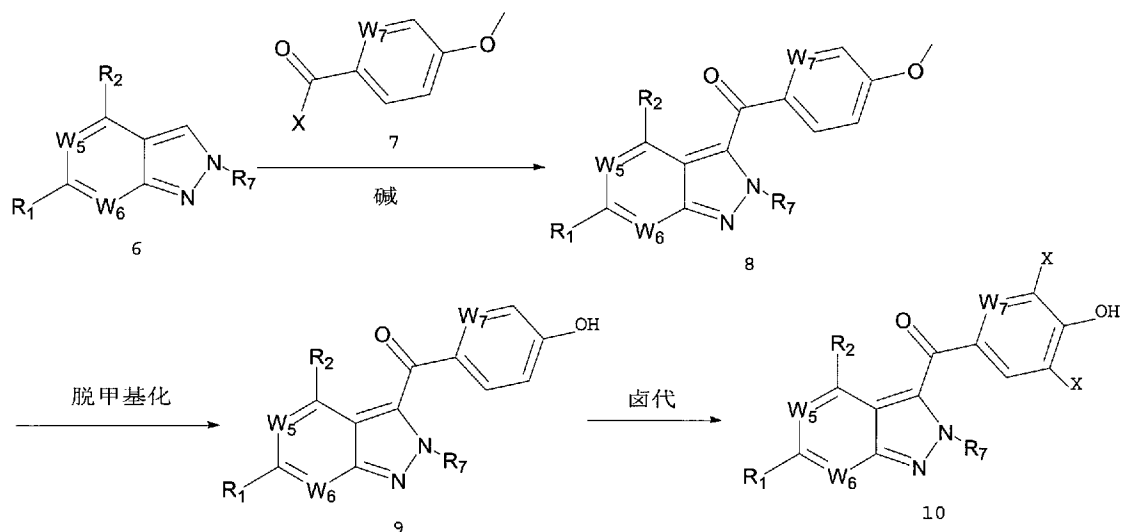
步骤 3: 将步骤 2 中得到的苯酚化合物 4 进行卤代反应, 得到苯酚化合物 5, 其中 X 表示卤素;

其中 W_5 、 W_6 、 W_7 、 R_1 、 R_2 、 R_6 如权利要求 1 所定义。

11. 根据权利要求 8 所述通式(Ia)和/或(Ib)所示的化合物的制备方法, 其中, 所述方法进一步包括:

步骤 4: 将步骤 3 得到的苯酚化合物 5 进一步进行氰基化反应,
5 将其中的苯酚环上的一个或多个卤素置换为氰基。

12. 根据权利要求 1 所述通式(Ia)和/或(Ib)所示的化合物的制备方法, 包括:



10 步骤 1: 将化合物 6 与酰卤化合物 7 在碱性条件下进行反应得到苯甲醚中间体化合物 8;

步骤 2: 将步骤 1 中生成的苯甲醚中间体化合物 8 在催化剂存在下脱除甲基得到苯酚化合物 9;

步骤 3: 将步骤 2 中得到的苯酚化合物 9 进行卤代反应, 得到
15 苯酚化合物 10, 其中 X 表示卤素;

其中 W_5 、 W_6 、 W_7 、 R_1 、 R_2 、 R_7 如权利要求 1 所定义。

13. 根据权利要求 10 所述通式(Ia)和/或(Ib)所示的化合物的制备方法，其中，所述方法进一步包括：

步骤 4: 将步骤 3 得到的苯酚化合物 5 进一步进行氰基化反应，
5 将其中的苯酚环上的一个或多个卤素置换为氰基。

14. 一种药物组合物，其包含权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其互变异构体或其药学上可接受的盐，和药学上可接受的载体。

15. 根据权利要求 1-8 任一项所述的化合物和权利要求 12 所
10 述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗高尿酸血症和痛风的药物中的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/072419

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 491/048(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 471/06(2006.01)i; C07D 473/00(2006.01)i;
C07D 401/12(2006.01)i; C07D 231/56(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/498(2006.01)i; A61K
31/5025(2006.01)i; A61P 19/06(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D491; C07D231; C07D473; C07D471; A61K31; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, CAPLUS, REGISTRY, CA, GOOGLE SCHOLAR: 尿酸; 痛风; 吡啶; 嘧啶; 咪唑; uric acid;
gout; imidazole; pyridine; pyridine; furan; 918511-73-6; 876557-88-3; 141645-68-3; 102021-88-5

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 106045898 A (HEC PHARM CO., LTD.) 26 October 2016 (2016-10-26) claims 1-7, and embodiment 1	1-15
X	CN 106432229 A (JIANGSU ATOM BIOSCIENCE AND PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 February 2017 (2017-02-22) claims 1-10, description, paragraphs 36-78, and embodiments	1-15
X	US 4400387 A (S.A. LABAZ-SANOVI N.V.) 23 August 1983 (1983-08-23) claims 1-9, description, column 12, compounds, and embodiments	1-15
X	STN. "REGISTRY" RN: 918511-73-6; 870557-88-3; 14145-68-3; 102021-88-5; 15815-29-9; 885694-11-1; 1788832-61-0; 1787965-90-5; 126521-89-0; 457943-27-0; 448198-66-1; 748087-11-8; 115407-41-5; 115407-40-4; 84855-10-7, 25 June 2015 (2015-06-25),	1-3, 6-7
PX	CN 108084186 A (JIANGSU ATOM BIOSCIENCE AND PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 29 May 2018 (2018-05-29) claims 1-10, and description, paragraphs 42-66	1-15

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

04 March 2019

Date of mailing of the international search report

27 March 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

**State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China**

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/072419

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 108727267 A (JIANGSU ATOM BIOSCIENCE AND PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 02 November 2018 (2018-11-02) claims 1-10, and description, paragraphs 34-36	1-15
<hr/>		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/072419

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	106045898	A	26 October 2016	None			
CN	106432229	A	22 February 2017	US	2018282321	A1	04 October 2018
				EA	201890694	A1	31 October 2018
				MX	2018003006	A	09 August 2018
				KR	20180044426	A	02 May 2018
				TW	201808284	A	16 March 2018
				EP	3348557	A1	18 July 2018
				IL	257960	D0	31 May 2018
				SG	11201802010Q	A	27 April 2018
				CN	106432229	B	12 January 2018
				CA	2998034	A1	16 March 2017
				AU	2016320073	A1	26 April 2018
				WO	2017041732	A1	16 March 2017
				JP	2018526417	A	13 September 2018
US	4400387	A	23 August 1983	DD	151940	A5	11 November 1981
				ZA	8003434	B	27 May 1981
				OA	6563	A	31 July 1981
				DK	146962	B	27 February 1984
				ZA	8003434	A	27 May 1981
				IN	151594	B	04 June 1983
				NO	802015	A	07 January 1981
				PL	125597	B1	31 May 1983
				AR	225314	A1	15 March 1982
				AU	529725	B2	16 June 1983
				DK	146962	C	06 August 1984
				ES	493139	D0	16 June 1981
				EP	0022762	B1	25 November 1981
				JP	S5618979	A	23 February 1981
				NZ	193926	A	31 May 1984
				CA	1153379	A	06 September 1983
				FI	802165	A	07 January 1981
				NO	153496	C	14 May 1986
				YU	171880	A	31 October 1983
				IE	801349	L	06 January 1981
				PT	71424	A	01 July 1980
				DK	291180	A	07 January 1981
				NO	153496	B	23 December 1985
				HU	182151	B	28 December 1983
				ES	493139	A0	16 June 1981
				ES	8105710	A1	16 June 1981
				GR	69280	B	13 May 1982
				AT	A354380	A	15 November 1983
				EP	0022762	A1	21 January 1981
				DE	3060097	D1	28 January 1982
				AT	375078	B	25 June 1984
				FI	67217	C	11 February 1985
				SU	993817	A3	30 January 1983
				PL	225479	A1	30 October 1981
				AU	5948780	A	15 January 1981
				FI	67217	B	31 October 1984

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/072419

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				IE	49994	B1	22 January 1986
CN	108084186	A	29 May 2018	TW	201819364	A	01 June 2018
CN	108727267	A	02 November 2018	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/072419

A. 主题的分类

C07D 491/048(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 471/06(2006.01)i; C07D 473/00(2006.01)i;
C07D 401/12(2006.01)i; C07D 231/56(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/498(2006.01)i; A61K
31/5025(2006.01)i; A61P 19/06(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D491; C07D231; C07D473; C07D471; A61K31; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPDOC, CNKI, CNPAT, CAPLUS, REGISTRY, CA, GOOGLE SCHOLAR;尿酸; 痛风; 吡啶; 嘧啶; 呋喃; uric acid;
gout; imidazole; pyridine;pyridine; furan; 918511-73-6; 876557-88-3; 141645-68-3; 102021-88-5

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 106045898 A (广东东阳光药业有限公司) 2016年 10月 26日 (2016 - 10 - 26) 权利要求1-7, 实施例1	1-15
X	CN 106432229 A (江苏新元素医药科技有限公司) 2017年 2月 22日 (2017 - 02 - 22) 权利要求1-10, 说明书36-78段, 实施例	1-15
X	US 4400387 A (LABAZ SANOFI NV) 1983年 8月 23日 (1983 - 08 - 23) 权利要求1-9, 说明书第12栏化合物, 实施例	1-15
X	STN. "REGISTRY" RN:918511-73-6; 870557-88-3; 14145-68-3; 102021-88-5; 15815-29-9; 885694-11-1; 1788832-61-0; 1787965-90-5; 126521-89-0; 457943-27-0; 448198-66-1; 748087-11-8; 115407-41-5; 115407-40-4; 84855-10-7, 2015年 6月 25日 (2015 - 06 - 25),	1-3, 6-7
PX	CN 108084186 A (江苏新元素医药科技有限公司) 2018年 5月 29日 (2018 - 05 - 29) 权利要求1-10, 说明书42-66段	1-15
PX	CN 108727267 A (江苏新元素医药科技有限公司) 2018年 11月 2日 (2018 - 11 - 02) 权利要求1-10, 说明书34-36段	1-15

其余文件在C栏的续页中列出。

见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的
公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体
说明的)
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解
发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是
新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并
且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发
明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2019年 3月 4日

国际检索报告邮寄日期

2019年 3月 27日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局 (ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

受权官员

李姮

传真号 (86-10)62019451

电话号码 86-(10)-53962311

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/072419

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	106045898	A	2016年 10月 26日	无			
CN	106432229	A	2017年 2月 22日	US	2018282321	A1	2018年 10月 4日
				EA	201890694	A1	2018年 10月 31日
				MX	2018003006	A	2018年 8月 9日
				KR	20180044426	A	2018年 5月 2日
				TW	201808284	A	2018年 3月 16日
				EP	3348557	A1	2018年 7月 18日
				IL	257960	D0	2018年 5月 31日
				SG	11201802010Q	A	2018年 4月 27日
				CN	106432229	B	2018年 1月 12日
				CA	2998034	A1	2017年 3月 16日
				AU	2016320073	A1	2018年 4月 26日
				WO	2017041732	A1	2017年 3月 16日
				JP	2018526417	A	2018年 9月 13日
US	4400387	A	1983年 8月 23日	DD	151940	A5	1981年 11月 11日
				ZA	8003434	B	1981年 5月 27日
				OA	6563	A	1981年 7月 31日
				DK	146962	B	1984年 2月 27日
				ZA	8003434	A	1981年 5月 27日
				IN	151594	B	1983年 6月 4日
				NO	802015	A	1981年 1月 7日
				PL	125597	B1	1983年 5月 31日
				AR	225314	A1	1982年 3月 15日
				AU	529725	B2	1983年 6月 16日
				DK	146962	C	1984年 8月 6日
				ES	493139	D0	1981年 6月 16日
				EP	0022762	B1	1981年 11月 25日
				JP	S5618979	A	1981年 2月 23日
				NZ	193926	A	1984年 5月 31日
				CA	1153379	A	1983年 9月 6日
				FI	802165	A	1981年 1月 7日
				NO	153496	C	1986年 5月 14日
				YU	171880	A	1983年 10月 31日
				IE	801349	L	1981年 1月 6日
				PT	71424	A	1980年 7月 1日
				DK	291180	A	1981年 1月 7日
				NO	153496	B	1985年 12月 23日
				HU	182151	B	1983年 12月 28日
				ES	493139	A0	1981年 6月 16日
				ES	8105710	A1	1981年 6月 16日
				GR	69280	B	1982年 5月 13日
				AT	A354380	A	1983年 11月 15日
				EP	0022762	A1	1981年 1月 21日
				DE	3060097	D1	1982年 1月 28日
				AT	375078	B	1984年 6月 25日
				FI	67217	C	1985年 2月 11日
				SU	993817	A3	1983年 1月 30日
				PL	225479	A1	1981年 10月 30日
				AU	5948780	A	1981年 1月 15日
				FI	67217	B	1984年 10月 31日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/072419

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				IE	49994	B1	1986年 1月 22日
CN	108084186	A	2018年 5月 29日	TW	201819364	A	2018年 6月 1日
CN	108727267	A	2018年 11月 2日	无			

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)