



# (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112694477 B

(45) 授权公告日 2024. 02. 06

(21) 申请号 202011084004.4

C07D 471/04 (2006.01)

(22) 申请日 2020.10.12

C07D 519/00 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 31/427 (2006.01)

申请公布号 CN 112694477 A

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.04.23

A61K 31/519 (2006.01)

(66) 本国优先权数据

A61P 35/00 (2006.01)

201911008123.9 2019.10.22 CN

(73) 专利权人 四川科伦博泰生物医药股份有限公司

(56) 对比文件

WO 2004026307 A1, 2004.04.01

US 2019151299 A1, 2019.05.23

US 2016176871 A1, 2016.06.23

US 2018215761 A1, 2018.08.02

CN 106795139 A, 2017.05.31

US 2004110797 A1, 2004.06.10

地址 611138 四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段666号

盖小雄等. 转化生长因子-β 抑制剂研究进展.《药学报》.2015,第50卷(第4期),第413-418页.

(72) 发明人 陈寿军 宋帅 张毅涛 田强 宋宏梅 薛彤彤 王晶翼

审查员 付宇

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事务所(普通合伙) 11277

专利代理师 刘新宇 李茂家

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

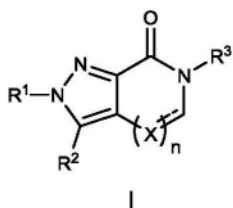
权利要求书3页 说明书51页

(54) 发明名称

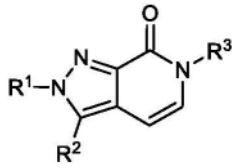
吡唑并环类化合物, 包含其的药物组合物, 其制备方法及其用途

(57) 摘要

本发明属于药物化学领域, 涉及吡唑并环类化合物, 包含其的药物组合物, 其制备方法及其用途. 具体而言, 本发明提供了一种具有式I结构的化合物, 其表现出较好的TGF β R1抑制活性及较高的选择性, 可以作为高效且高选择性的TGF β R1抑制剂, 具有抗肿瘤活性.



1. 一种具有式I-1结构的化合物或其药学上可接受的形式,



I-1

其中,

$R^1$ 选自5-6元杂芳基,所述5-6元杂芳基任选地被一或多个 $R^4$ 取代;

$R^4$ 在每次出现时各自独立地选自氢、氘和 $C_{1-6}$ 烷基;

$R^2$ 选自5-10元杂芳基,所述5-10元杂芳基任选地被一或多个 $R^5$ 取代;

$R^5$ 在每次出现时各自独立地选自氢、氘、卤素和 $C_{1-6}$ 烷基,所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一或多个 $R^7$ 取代;

$R^3$ 选自 $C_{6-10}$ 芳基和5-10元杂芳基,所述 $C_{6-10}$ 芳基或5-10元杂芳基任选地被一或多个 $R^6$ 取代;

$R^6$ 在每次出现时各自独立地选自氢、氘、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-OR^a$ 和 $-S(=O)_q R^a$ , $q$ 为1或2,所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一或多个 $R^7$ 取代;

$R^7$ 在每次出现时各自独立地选自氢、氘和卤素;

$R^a$ 在每次出现时各自独立地选自氢和 $C_{1-6}$ 烷基;

所述药学上可接受的形式选自药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的形式,其中,

$R^1$ 为吡啶基,所述吡啶基任选地被一或多个 $C_{1-6}$ 烷基取代。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的形式,其中,

$R^1$ 选自6-甲基吡啶-2-基。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的形式,其中,

$R^2$ 选自苯并噻唑基和三唑并吡啶基,所述苯并噻唑基和三唑并吡啶基任选地被一或多个 $R^5$ 取代。

5. 根据权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的形式,其中,

$R^2$ 选自苯并[d]噻唑基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基。

6. 根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的形式,其中,

$R^2$ 选自苯并[d]噻唑-6-基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基。

7. 根据权利要求1至3或5至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的形式,其中,

$R^3$ 选自苯基和5-6元杂芳基,所述苯基和5-6元杂芳基任选地被一或多个 $R^6$ 取代。

8. 根据权利要求7所述的化合物或其药学上可接受的形式,其中,

$R^3$ 选自苯基、吡唑基和吡嗪基,所述苯基、吡唑基或吡嗪基任选地被一或多个 $R^6$ 取代, $R^6$ 在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-OR^a$ 和 $-S(=O)_q R^a$ , $q$ 为1或2。

9. 根据权利要求8所述的化合物或其药学上可接受的形式,其中,

$R^3$ 选自苯基、吡唑基和吡嗪基,所述苯基、吡唑基或吡嗪基任选地被一或多个 $R^6$ 取代, $R^6$ 在每次出现时各自独立地选自氢、氟、溴、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基和 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基。

10. 根据权利要求9所述的化合物或其药学上可接受的形式,其中,

$R^3$ 选自苯基、吡啶基和吡嗪基,所述苯基、吡啶基或吡嗪基任选地被一或多个 $R^6$ 取代, $R^6$ 在每次出现时各自独立地选自氢、溴、羟基、甲基和甲磺酰基。

11. 根据权利要求10所述的化合物或其药学上可接受的形式,其中,

$R^3$ 选自4-羟基苯基、1-(甲磺酰基)-1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-4-基、3-羟基苯基、3-溴苯基、吡嗪-2-基和1-(甲基)-1H-吡啶-4-基。

12. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的形式,其中,

$R^4$ 选自甲基。

13. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的形式,其中,

$R^5$ 选自氢和 $C_{1-6}$ 烷基。

14. 根据权利要求13所述的化合物或其药学上可接受的形式,其中,

$R^5$ 为氢。

15. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的形式,其中,

$R^6$ 选自氢、羟基、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基和甲磺酰基。

16. 根据权利要求15所述的化合物或其药学上可接受的形式,其中,

$R^6$ 选自氢、羟基、甲基、氟、溴和甲磺酰基。

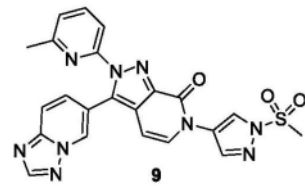
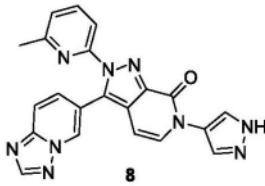
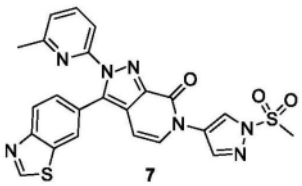
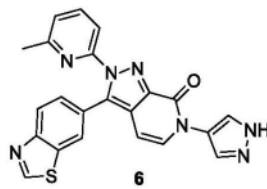
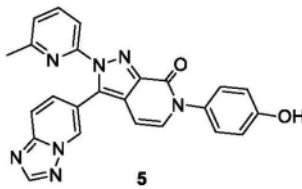
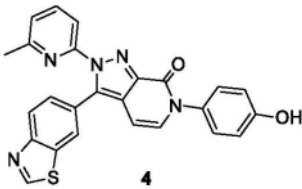
17. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的形式,其中,

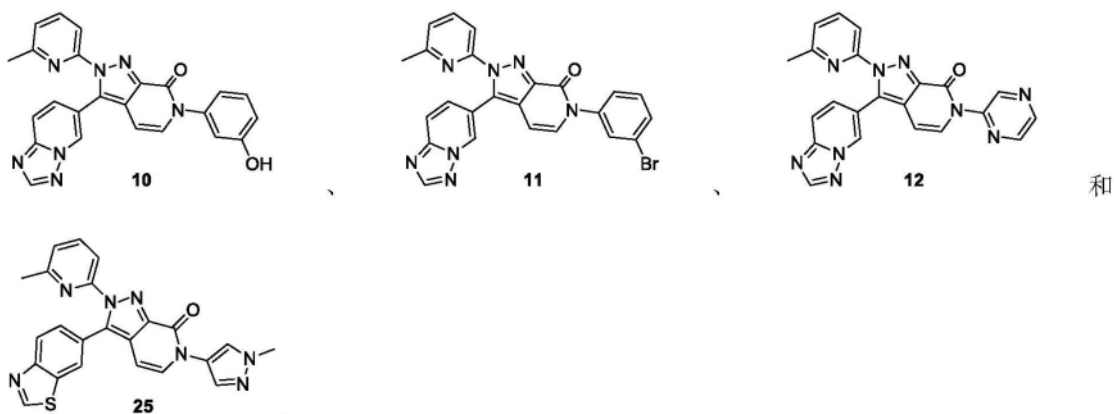
$R^1$ 为5-6元杂芳基,所述5-6元杂芳基任选地被一或多个 $R^4$ 取代,所述 $R^4$ 选自氢、氘和 $C_{1-6}$ 烷基;

$R^2$ 为5-10元杂芳基,所述5-10元杂芳基任选地被一或多个 $R^5$ 取代,所述 $R^5$ 选自氢和 $C_{1-6}$ 烷基;

$R^3$ 选自苯基和5-6元杂芳基,所述苯基和5-6元杂芳基任选地被一或多个 $R^6$ 取代,所述 $R^6$ 选自氢、羟基、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基和甲磺酰基。

18. 如下化合物或其药学上可接受的盐:





19. 一种药物组合物,其包含至少一种根据权利要求1至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的形式,以及一种或多种药学上可接受的载体。

20. 一种药盒,其包含:

a) 作为第一治疗剂的至少一种根据权利要求1至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的形式,或者作为第一药物组合物的根据权利要求19所述的药物组合物;

b) 任选存在的作为第二治疗剂的至少一种其他治疗剂,或者作为第二药物组合物的包含其他治疗剂的药物组合物;和

c) 任选存在的包装和/或说明书。

21. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的形式或者根据权利要求19所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗至少部分由TGF $\beta$ 1介导的疾病或病症的药物中的用途,所述至少部分由TGF $\beta$ 1介导的疾病或病症为癌症。

## 吡唑并环类化合物,包含其的药物组合物,其制备方法及其用途

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本发明要求2019年10月22日在中国提交的,名称为“吡唑并环类化合物,包含其的药物组合物,其制备方法及其用途”、申请号为201911008123.9的发明专利申请的优先权,通过引用的方式将该专利申请的全部内容并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明属于药物化学领域,涉及一种具有TGF $\beta$ 1抑制活性的吡唑并环类化合物,其制备方法,包含其的药物组合物,及其医药用途。

### 背景技术

[0004] 转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 是一种多功能细胞因子,其调节各种细胞应答,例如细胞增殖、分化、迁移和凋亡。TGF- $\beta$ 超家族包含TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 2、TGF- $\beta$ 3、活化素、抑制素、骨形态发生蛋白等。TGF- $\beta$ 通过两种高保守性单跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶TGF $\beta$ 1和TGF $\beta$ 2进行信号转导 (ACS Med.Chem.Lett., 2018, 9, 1117)。

[0005] Smads是细胞内重要的TGF- $\beta$ 信号转导和调节分子,可以将TGF- $\beta$ 信号直接由细胞膜转导至细胞核内,TGF- $\beta$ /Smads信号通路在肿瘤的发生和发展中起到重要的作用。在TGF- $\beta$ /Smads信号转导中,活化的TGF- $\beta$ 首先与细胞膜表面的TGF $\beta$ 2结合,形成异源二聚体复合物,并进一步被TGF $\beta$ 1识别和结合。活化的TGF $\beta$ 1进一步磷酸化Smad2/Smad3蛋白,后者再进一步与Smad4结合,以形成异源三聚体复合物,这一复合物进入细胞核内与辅助活化/抑制因子协同作用来调节靶基因的转录 (Nature, 2003, 425, 577)。只要TGF- $\beta$ /Smads信号通路的任一环节发生改变,都会导致信号转导通路的异常 (PNAS, 2019, 116, 9166)。

[0006] TGF- $\beta$ 信号通路在包括癌症在内的许多疾病中失调,胃癌、结肠直肠癌、前列腺癌、卵巢癌、胰腺癌、肝癌、肺癌、宫颈癌和头颈部癌细胞系和肿瘤组织中的TGF $\beta$ 1蛋白水平显著升高。TGF- $\beta$ 信号通路的活化在肿瘤基质中引发明显的病理效应,包括免疫抑制、血管再生和结缔组织增生。此外,TGF- $\beta$ 信号通路能够增强肿瘤细胞的侵袭力,促进上皮细胞向间质转化以及提高对肿瘤上皮细胞治疗的耐受度 (Nat.Neurosci., 2014, 17, 943)。

[0007] 目前,针对TGF- $\beta$ 信号通路中关键靶点TGF $\beta$ 1的抑制剂的开发在医药工业界已逐渐得到重视,已公开的专利申请包括WO 02/094833 A1、WO 2009/150547 A1、WO 2017/035118 A1、WO 2018/019106 A1等。但本领域仍然亟需新的TGF $\beta$ 1抑制剂,特别是具有高活性、高选择性的TGF $\beta$ 1抑制剂。

### 发明内容

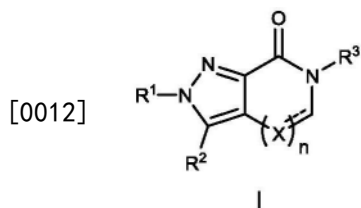
[0008] 发明要解决的问题

[0009] 本发明通过大量的研究,意外地发现了一种吡唑并环类化合物及其对应的制备方法,该类化合物可以显著抑制TGF $\beta$ 1的活性,并且在TGF $\beta$ 1和TGF $\beta$ 2之间具有良好的选择

性,其作为TGF $\beta$ R1抑制剂可用于治疗至少部分由TGF- $\beta$ 信号通路介导的增殖性病症及细胞凋亡失调性病症,尤其是至少部分由TGF $\beta$ R1介导的疾病,如癌症,例如肝癌。

[0010] 用于解决问题的方案

[0011] 第一方面,本发明提供了一种具有式I结构的化合物或其药学上可接受的形式,



[0013] 其中,

[0014] 每一个X各自独立地选自-CH=、-CH<sub>2</sub>-、-NH-和-N=,且满足价键要求;

[0015] n为0、1或2;

[0016] 当n为0时,==为单键;当n为1时,==为单键或双键;当n为2时,两个X之间的键和==各自独立地为单键或双键,且不同时为双键;

[0017] R<sup>1</sup>选自C<sub>6-10</sub>芳基和5-10元杂芳基,所述C<sub>6-10</sub>芳基或5-10元杂芳基任选地被一或多个R<sup>4</sup>取代;

[0018] R<sup>4</sup>在每次出现时各自独立地选自氢、氘、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和3-8元杂环烷基;

[0019] R<sup>2</sup>选自C<sub>6-10</sub>芳基和5-10元杂芳基,所述C<sub>6-10</sub>芳基或5-10元杂芳基任选地被一或多个R<sup>5</sup>取代;

[0020] R<sup>5</sup>在每次出现时各自独立地选自氢、氘、氰基、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环烷基、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>a</sup>和-C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基或3-8元杂环烷基任选地被一或多个R<sup>7</sup>取代;

[0021] R<sup>3</sup>选自C<sub>6-10</sub>芳基和5-10元杂芳基,所述C<sub>6-10</sub>芳基或5-10元杂芳基任选地被一或多个R<sup>6</sup>取代;

[0022] R<sup>6</sup>在每次出现时各自独立地选自氢、氘、氰基、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环烷基、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>a</sup>、-C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-S(=O)<sub>q</sub>R<sup>a</sup>和-S(=O)<sub>q</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,q为1或2,所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基或3-8元杂环烷基任选地被一或多个R<sup>7</sup>取代;

[0023] R<sup>7</sup>在每次出现时各自独立地选自氢、氘、卤素、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>a</sup>和-C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>;

[0024] R<sup>a</sup>在每次出现时各自独立地选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和3-8元杂环烷基;

[0025] R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>在每次出现时各自独立地选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和3-8元杂环烷基,或者R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>与其所连接的原子一起形成3-7元环;

[0026] 所述药学上可接受的形式选自药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂化物、氮氧化物、同位素标记物、代谢物和前药。

[0027] 第二方面,本发明提供了具有式I结构的具体化合物,其包括:

[0028] (1) 3-(苯并[d]噻唑-6-基)-5-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮;

[0029] (2) 3-(苯并[d]噻唑-6-基)-5-(4-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-4,5-二氢吡

咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮;

[0030] (3) 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-5-(4-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮;

[0031] (4) 3-(苯并[d]噻唑-6-基)-6-(4-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮;

[0032] (5) 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(4-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮;

[0033] (6) 3-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮;

[0034] (7) 3-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1-(甲磺酰基)-1H-吡唑-4-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮;

[0035] (8) 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮;

[0036] (9) 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1-(甲磺酰基)-1H-吡唑-4-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮;

[0037] (10) 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(3-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮;

[0038] (11) 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(3-溴苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮;

[0039] (12) 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(吡嗪-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮;

[0040] (13) 4-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-7-氧代-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-N-甲基苯磺酰胺;

[0041] (14) 3-(苯并[d]噻唑-6-基)-6-(4-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮;

[0042] (15) 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(4-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮;

[0043] (16) 3-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮;

[0044] (17) 3-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1-(甲磺酰基)-1H-吡唑-4-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮;

[0045] (18) 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮;

[0046] (19) 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1-(甲磺酰基)-1H-吡唑-4-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮;

[0047] (20) 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(3-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮;

[0048] (21) 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(3-溴苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮;

[0049] (22) 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(吡嗪-2-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮;

[0050] (23) 4-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-7-氧代-4,5-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-N-甲基苯磺酰胺;

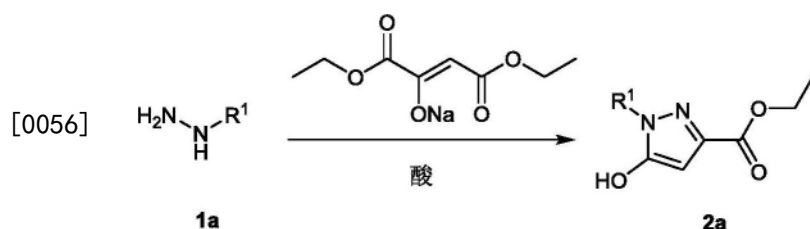
[0051] (24) 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(4-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7(6H)-酮;和

[0052] (25) 3-(苯并[d]噻唑-6-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮。

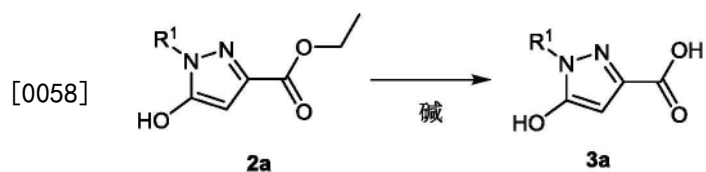
[0053] 第三方面,本发明提供了上述具有式I结构的化合物的制备方法,其包括:

[0054] 1) 式I-1化合物的制备方法,其包括:

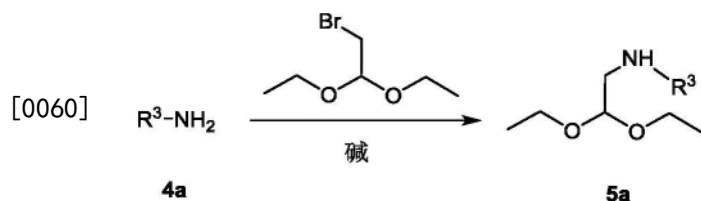
[0055] 步骤1-1:化合物1a和草酰乙酸二乙酯钠盐经环化反应得到化合物2a;



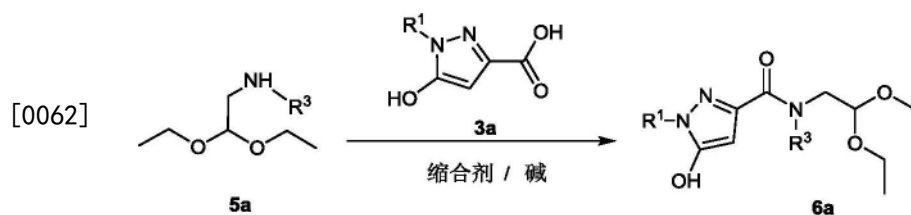
[0057] 步骤1-2:化合物2a经水解反应得到化合物3a;



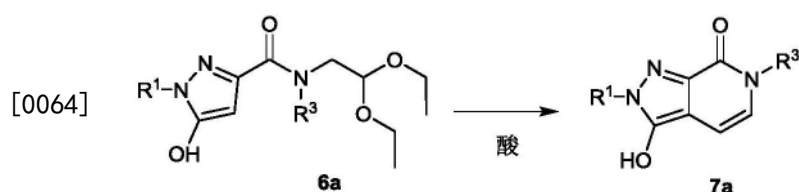
[0059] 步骤1-3:化合物4a和2-溴-1,1-二乙氧基乙烷经取代反应得到化合物5a;



[0061] 步骤1-4:化合物5a和化合物3a经缩合反应得到化合物6a;

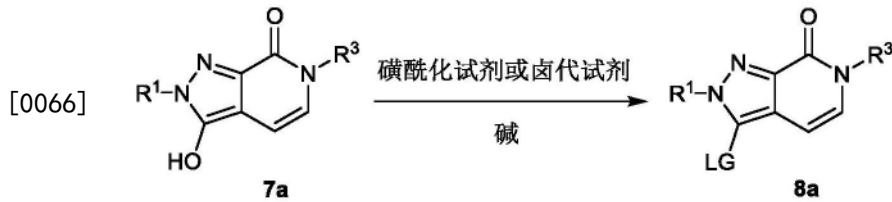


[0063] 步骤1-5:化合物6a经环化反应得到化合物7a;

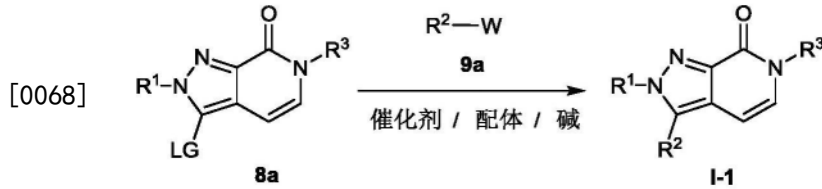


[0065] 步骤1-6:化合物7a经磺酰化反应或卤代反应得到化合物8a;





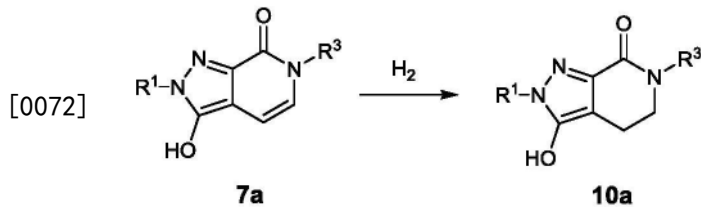
[0067] 步骤1-7: 化合物8a和化合物9a经偶联反应得到式I-1化合物;



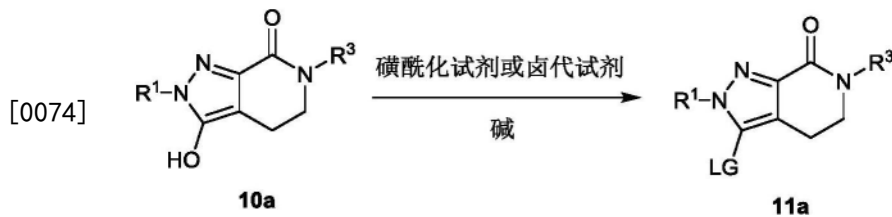
[0069] 其中, LG为离去基团, 选自三氟甲磺酰氧基和卤素, 优选氯或溴; W选自硼酸基、4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂戊硼烷-2-基和三正丁基锡基; R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如上文所定义;

[0070] 2) 式I-2化合物的制备方法, 其包括:

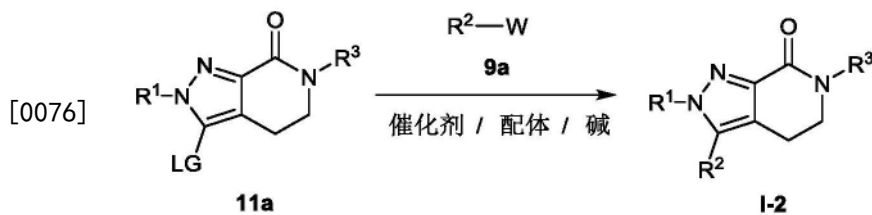
[0071] 步骤2-1: 化合物7a经还原反应得到化合物10a;



[0073] 步骤2-2: 化合物10a经磺酰化反应或卤代反应得到化合物11a;



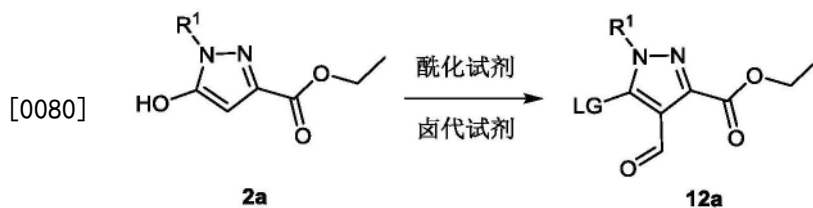
[0075] 步骤2-3: 化合物11a和化合物9a经偶联反应得到式I-2化合物;



[0077] 其中, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、LG和W如上文所定义;

[0078] 3) 式I-4化合物的制备方法, 其包括:

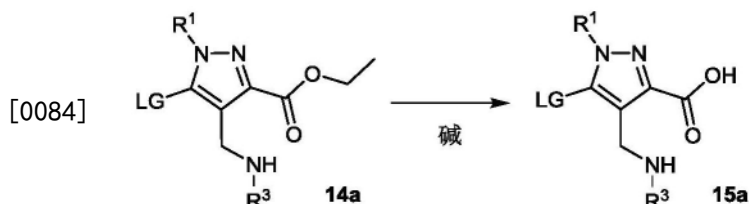
[0079] 步骤3-1: 化合物2a经酰化反应和卤代反应得到化合物12a;



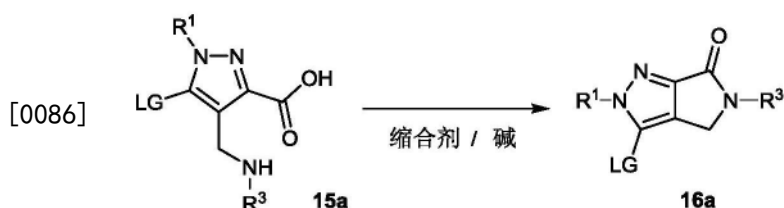
[0081] 步骤3-2: 化合物12a和化合物13a经还原胺化反应得到化合物14a;



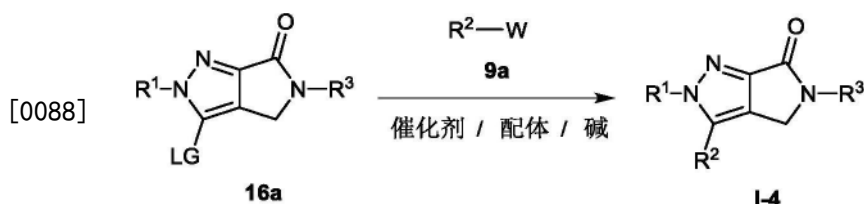
[0083] 步骤3-3: 化合物14a经水解反应得到化合物15a;



[0085] 步骤3-4: 化合物15a经缩合反应得到化合物16a;



[0087] 步骤3-5: 化合物16a和化合物9a经偶联反应得到式I-4化合物;



[0089] 其中, LG为卤素, 优选氯或溴;  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和W如上文所定义。

[0090] 第四方面, 本发明提供了一种药物组合物, 其包含至少一种上述具有式I结构的化合物或其药学上可接受的形式, 以及一种或多种药学上可接受的载体。

[0091] 第五方面, 本发明提供了一种药盒, 其包含:

[0092] a) 作为第一治疗剂的至少一种上述具有式I结构的化合物或其药学上可接受的形式, 或者作为第一药物组合物的上述药物组合物;

[0093] b) 任选存在的作为第二治疗剂的至少一种其他治疗剂, 或者作为第二药物组合物的包含其他治疗剂的药物组合物; 和

[0094] c) 任选存在的包装和/或说明书。

[0095] 第六方面, 本发明提供了上述具有式I结构的化合物或其药学上可接受的形式或者上述药物组合物, 其用作TGF $\beta$ 1抑制剂, 用于预防和/或治疗至少部分由TGF $\beta$ 1介导的疾病或病症(尤其是癌症, 例如肝癌)。

[0096] 第七方面, 本发明提供了上述具有式I结构的化合物或其药学上可接受的形式或者上述药物组合物用作TGF $\beta$ 1抑制剂的用途。

[0097] 第八方面, 本发明提供了上述具有式I结构的化合物或其药学上可接受的形式或者上述药物组合物在制备用于预防和/或治疗至少部分由TGF $\beta$ 1介导的疾病或病症(尤其是癌症, 例如肝癌)的药物中的用途。

[0098] 第九方面,本发明提供了一种用于预防和/或治疗至少部分由TGF $\beta$ R1介导的疾病或病症(尤其是癌症,例如肝癌)的方法,其包括下列步骤:将预防和/或治疗有效量的上述具有式I结构的化合物或其药学上可接受的形式或者上述药物组合物施用于对其有需求的个体。

[0099] 第十方面,本发明提供了一种药物联用组合物,其包含上述具有式I结构的化合物或其药学上可接受的形式或者上述药物组合物,以及至少一种其他TGF $\beta$ R1抑制剂。

[0100] 发明的效果

[0101] 本发明提供了一种结构新颖的吡唑并环类化合物,其可以作为高效且高选择性的TGF $\beta$ R1抑制剂,具有抗肿瘤活性,且毒副作用和药物相互作用较少。合成方法温和,操作简单易行,适合工业放大量生产。

### 具体实施方式

[0102] 在进一步描述本发明之前,应当理解,本发明不限于文中所述的特定实施方案;还应该理解,文中所使用的术语仅用于描述而非限制特定实施方案。

[0103] [术语定义]

[0104] 除非另有说明,下列术语在本发明中的含义如下。

[0105] 术语“包含”、“包括”、“具有”或“含有”或其任何其他变体旨在涵盖非排他性或开放式的包含内容。例如,包含一系列元素的组合物、方法或装置不一定仅限于已明确列出的元素,而是可能还包含其他未明确列出的元素或上述组合物、方法或装置所固有的元素。

[0106] 术语“药学上可接受的盐”是指对生物体基本上无毒性的,本发明的化合物的盐。药学上可接受的盐通常包括(但不限于)本发明的化合物与药学上可接受的无机/有机酸或无机/有机碱反应而形成的盐,此类盐又被称为酸加成盐或碱加成盐。

[0107] 术语“药学上可接受的酯”是指对生物体基本上无毒性的,在生物体体内水解成本发明的化合物或其盐的酯。药学上可接受的酯通常包括(但不限于)本发明的化合物与药学上可接受的羧酸或磺酸形成的酯,此类酯又被称为羧酸酯或磺酸酯。

[0108] 术语“异构体”是指因具有相同的原子数和原子类型而具有相同的分子量,但原子的空间排列或构型不同的化合物。

[0109] 术语“立体异构体”(或称“旋光异构体”)是指由于具有至少一个手性因素(包括手性中心、手性轴、手性面等)而导致具有垂直的不对称平面,从而能够使平面偏振光旋转的稳定异构体。由于本发明的化合物存在可能导致立体异构的不对称中心以及其他化学结构,因此本发明也包括这些立体异构体及其混合物。由于本发明的化合物(或其药学上可接受的盐)包括不对称碳原子,因而能够以单一立体异构体形式、外消旋物、对映异构体和非对映异构体的混合物形式存在。通常,这些化合物能够以外消旋物的形式制备。然而,如果需要的话,可以将这类化合物制备或分离后得到纯的立体异构体,即单一对映异构体或非对映异构体,或者单一立体异构体富集化(纯度 $\geq 98\%$ 、 $\geq 95\%$ 、 $\geq 93\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 88\%$ 、 $\geq 85\%$ 或 $\geq 80\%$ )的混合物。如下文中所述,化合物的单一立体异构体是由含有所需手性中心的旋光起始原料合成制备得到的,或者是通过制备得到对映异构体产物的混合物之后再分离或拆分制备得到的,例如转化为非对映异构体的混合物之后再分离或重结晶、色谱处理、使用手性拆分试剂,或者在手性色谱柱上将对映异构体进行直接分离。具有特定立体

化学的起始化合物既可以商购得到,也可以按照下文中描述的方法制备再通过本领域熟知的方法拆分得到。术语“对映异构体”是指彼此具有不能重叠的镜像的一对立体异构体。术语“非对映异构体”或“非对映体”是指彼此不构成镜像的旋光异构体。术语“外消旋混合物”或“外消旋物”是指含有等份的单一对映异构体的混合物(即两种R和S对映体的等摩尔量混合物)。术语“非外消旋混合物”是指含有不等份的单一对映异构体的混合物。除非另外指出,本发明的化合物的所有立体异构体形式都在本发明的范围之内。

[0110] 术语“互变异构体”(或称“互变异构形式”)是指具有不同能量的,可通过低能垒互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体(或称质子转移互变异构体)包括(但不限于)通过质子迁移来进行的互相转化,如酮-烯醇异构化、亚胺-烯胺异构化、酰胺-亚胺醇异构化等。除非另外指出,本发明的化合物的所有互变异构体形式都在本发明的范围之内。

[0111] 术语“多晶型物”(或称“多晶型形式”)是指化合物或复合物的固体晶体形式。本领域技术人员可通过许多已知的方法获得分子的多晶型物。这些方法包括(但不限于)熔融重结晶、熔融冷却、溶剂重结晶、去溶剂化、快速蒸发、快速冷却、慢速冷却、汽相扩散和升华。另外,可用熟知的技术检测、分类和鉴定多晶型物,这些技术包括(但不限于)差示扫描量热法(DSC)、热重分析法(TGA)、X射线粉末衍射法(XRPD)、单晶X射线衍射法(SCXRD)、固态核磁共振(NMR)、红外光谱法(IR)、拉曼光谱法和扫描电镜术(SEM)等。

[0112] 术语“溶剂化物”是指由本发明的化合物(或其药学上可接受的盐)与至少一种溶剂分子通过非共价分子间作用力结合而形成的物质。常见的溶剂化物包括(但不限于)水合物(包括半水合物、一水合物、二水合物、三水合物等)、乙醇合物、丙酮合物等。

[0113] 术语“氮氧化物”是指叔胺类或含氮(芳)杂环类化合物结构中的氮原子经氧化而形成的化合物。例如,式I化合物母核中的1位氮原子可以形成相应的氮氧化物。

[0114] 术语“同位素标记物”是指将本发明的化合物中的特定原子替换为其同位素原子而形成的衍生化合物。除非另外指出,本发明的化合物包括H、C、N、O、F、P、S、Cl的各种同位素,如<sup>2</sup>H(D)、<sup>3</sup>H(T)、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>18</sup>F、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>S和<sup>37</sup>Cl。

[0115] 术语“代谢物”是指本发明的化合物经代谢后形成的衍生化合物。关于代谢的进一步信息可参见Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics (9<sup>th</sup> ed.) [M], McGraw-Hill International Editions, 1996。

[0116] 术语“前药”是指在施用于个体后能够直接或间接地提供本发明的化合物的衍生化合物。特别优选的衍生化合物或前药是在施用于个体时可以提高本发明的化合物的生物利用度的化合物(例如,更易吸收入血),或者促进母体化合物向作用位点(例如,淋巴系统)递送的化合物。除非另外指出,本发明的化合物的所有前药形式都在本发明的范围之内,且各种前药形式是本领域熟知的。

[0117] 术语“各自独立地”是指结构中存在的取值范围相同或相近的至少两个基团(或环系)可以在特定情形下具有相同或不同的含义。例如,取代基X和取代基Y各自独立地为氢、卤素、羟基、氰基、烷基或芳基,则当取代基X为氢时,取代基Y既可以为氢,也可以为卤素、羟基、氰基、烷基或芳基;同理,当取代基Y为氢时,取代基X既可以为氢,也可以为卤素、羟基、氰基、烷基或芳基。

[0118] 术语“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。

[0119] 术语“烷基”是指直链或支链的脂肪族烃基。例如,本发明中所使用的术语“C<sub>1-6</sub>烷基”是指具有1至6个碳原子的烷基。常见的烷基包括(但不限于)甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。本发明中的烷基任选地被一或多个本发明所描述的取代基(如卤素)取代。

[0120] 术语“卤代烷基”是指被一或多个(诸如1至3个)相同或不同的卤素原子取代的烷基。例如,本发明中所使用的术语“C<sub>1-6</sub>卤代烷基”是指具有1至6个碳原子的卤代烷基。常见的卤代烷基包括(但不限于)-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>Cl等。本发明中的卤代烷基任选地被一或多个本发明所描述的取代基取代。

[0121] 术语“烷氧基”是指通过氧原子与分子的其余部分连接的烷基。常见的烷氧基包括(但不限于)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。本发明中的烷氧基任选地被一或多个本发明所描述的取代基取代。

[0122] 术语“环烷基”是指饱和或部分饱和的,单环或多环(诸如双环)的非芳香族烃基。例如,本发明中所使用的术语“C<sub>3-8</sub>环烷基”是指具有3至8个碳原子的环烷基。常见的环烷基包括(但不限于)单环环烷基,诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基等;或双环环烷基,包括稠环、桥环或螺环,诸如双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.2.1]辛基、双环[5.2.0]壬基、十氢化萘基等。本发明中的环烷基任选地被一或多个本发明所描述的取代基(如甲基)取代。

[0123] 术语“杂环烷基”是指饱和或部分饱和的,单环或多环(诸如双环)的非芳香族基团,其环原子由碳原子以及至少一个选自氮、氧和硫的杂原子构成。如果满足价键要求,杂环烷基可以通过任意一个环原子与分子的其余部分连接。例如,本发明中所使用的术语“3-8元杂环烷基”是指具有3至8个环原子的杂环烷基。常见的杂环烷基包括(但不限于)环氧乙烷基(oxiranyl)、氮杂环丙烷基(aziridinyl)、氮杂环丁烷基(azetidiny)l、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、四氢呋喃基(tetrahydrofuryl)、二氧杂环戊烯基(dioxolinyl)、吡咯烷基(pyrrolidinyl)、吡咯烷酮基(pyrrolidinonyl)、咪唑烷基(imidazolidinyl)、吡唑烷基(pyrazolidinyl)、四氢吡喃基(tetrahydropyranyl)、哌啶基(piperidinyl)、哌嗪基(piperazinyl)、吗啉基(morpholinyl)、硫吗啉基(thiomorpholinyl)、二噻烷基(dithianyl)或三噻烷基(trithianyl)。本发明中的杂环烷基任选地被一或多个本发明所描述的取代基取代。

[0124] 术语“芳基”是指具有共轭 $\pi$ 电子系统的单环或稠合多环的芳香族烃基。例如,本发明中所使用的术语“C<sub>6-10</sub>芳基”是指具有6至10个碳原子的芳基。常见的芳基包括(但不限于)苯基、萘基、蒽基、菲基、蒾基、茛基、茛基、茛基、茛基等。本发明中的芳基任选地被一或多个本发明所描述的取代基(如卤素、羟基、氰基、硝基、C<sub>1-6</sub>烷基等)取代。

[0125] 术语“杂芳基”是指具有共轭 $\pi$ 电子系统的单环或稠合多环(特别是苯并稠合多环)的芳香族基团,其环原子由碳原子以及至少一个选自氮、氧和硫的杂原子构成。如果满足价键要求,杂环烷基可以通过任意一个环原子与分子的其余部分连接。例如,本发明中所使用的术语“5-10元杂芳基”是指具有5至10个环原子的杂芳基。常见的杂芳基包括(但不限于)噻吩基(thienyl)、呋喃基(furyl)、吡咯基(pyrrolyl)、噁唑基(oxazolyl)、噻唑基(thiazolyl)、咪唑基(imidazolyl)、吡唑基(pyrazolyl)、异噁唑基(isoxazolyl)、异噻唑基(isothiazolyl)、噁二唑基(oxadiazolyl)、三唑基(triazolyl)、噻二唑基

(thiadiazolyl)、吡啶基(pyridinyl)、哒嗪基(pyridazinyl)、嘧啶基(pyrimidinyl)、吡嗪基(pyrazinyl)、三嗪基(triazinyl)及其苯并衍生物等。本发明中的杂芳基任选地被一或多个本发明所描述的取代基(如卤素、 $C_{1-6}$ 烷基等)取代。

[0126] 术语“烯基”是指具有至少一个 $C=C$ 双键的,直链或支链的脂肪族烃基。例如,本发明中所使用的术语“ $C_{2-6}$ 烯基”是指具有2至6个碳原子的烯基。常见的烯基包括(但不限于)乙烯基、丙烯基、正丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、正辛烯基、正癸烯基等。本发明中的烯基任选地被一或多个本发明所描述的取代基取代。

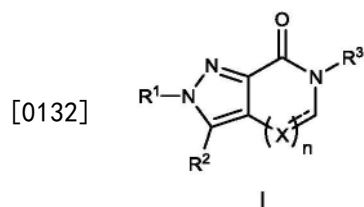
[0127] 术语“炔基”是指具有至少一个 $C\equiv C$ 三键的,直链或支链的脂肪族烃基。例如,本发明中所使用的术语“ $C_{2-6}$ 炔基”是指具有2至6个碳原子的炔基。常见的炔基包括(但不限于)乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。本发明中的炔基任选地被一或多个本发明所描述的取代基取代。

[0128] 术语“取代”是指所指定的基团上的一或多个(例如1、2、3或4个)原子(例如氢原子)或原子团(例如三氟甲磺酸酯基)被其他原子或原子团代替,条件是所指定的基团在当前情况下满足价键要求并且在取代之后形成稳定的化合物。取代基和/或变量的组合仅当该组合能够形成稳定的化合物时才是允许的。如果取代基被描述为“任选地被…取代”,则该取代基可以是未取代的,或是被取代的。如果第一取代基被描述为任选地被第二取代基列表中的一或多个取代,则第一取代基中的一或多个氢原子可以单独地(individually)或各自独立地(independently)被第二取代基列表中的一或多个代替,或者未代替。

[0129] 术语“一或多个”是指在合理条件下的1个或超过1个,例如2、3、4、5、6、7、8、9或10个。

[0130] [通式化合物]

[0131] 本发明提供了一种式I化合物或其药学上可接受的形式,



[0133] 其中,

[0134] 每一个X各自独立地选自 $-CH=$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 和 $-N=$ ,且满足价键要求;

[0135] n为0、1或2;

[0136] 当n为0时,  $==$ 为单键;当n为1时,  $==$ 为单键或双键;当n为2时,两个X之间的键和  $==$ 各自独立地为单键或双键,且不同时为双键;

[0137]  $R^1$ 选自 $C_{6-10}$ 芳基和5-10元杂芳基,所述 $C_{6-10}$ 芳基或5-10元杂芳基任选地被一或多个 $R^4$ 取代;

[0138]  $R^4$ 在每次出现时各自独立地选自氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和3-8元杂环烷基;

[0139]  $R^2$ 选自 $C_{6-10}$ 芳基和5-10元杂芳基,所述 $C_{6-10}$ 芳基或5-10元杂芳基任选地被一或多个 $R^5$ 取代;

[0140]  $R^5$ 在每次出现时各自独立地选自氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、

C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环烷基、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>a</sup>和-C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>，所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基或3-8元杂环烷基任选地被一或多个R<sup>7</sup>取代；

[0141] R<sup>3</sup>选自C<sub>6-10</sub>芳基和5-10元杂芳基，所述C<sub>6-10</sub>芳基或5-10元杂芳基任选地被一或多个R<sup>6</sup>取代；

[0142] R<sup>6</sup>在每次出现时各自独立地选自氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环烷基、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>a</sup>、-C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-S(=O)<sub>q</sub>R<sup>a</sup>和-S(=O)<sub>q</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>，q为1或2，所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基或3-8元杂环烷基任选地被一或多个R<sup>7</sup>取代；

[0143] R<sup>7</sup>在每次出现时各自独立地选自氢、氘、氚、氟、氯、溴、碘、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)OR<sup>a</sup>和-C(=O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>；

[0144] R<sup>a</sup>在每次出现时各自独立地选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和3-8元杂环烷基；

[0145] R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>在每次出现时各自独立地选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和3-8元杂环烷基，或者R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>与其所连接的原子一起形成3-7元环；

[0146] 所述药学上可接受的形式选自药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂化物、氮氧化物、同位素标记物、代谢物和前药。

[0147] 在本发明的一些实施方案中，上述式I化合物中的R<sup>1</sup>为5-10元杂芳基，所述5-10元杂芳基任选地被一或多个R<sup>4</sup>取代，X、n、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如上文所定义。

[0148] 在本发明的一些优选的实施方案中，上述式I化合物中的R<sup>1</sup>为5-6元杂芳基，所述5-6元杂芳基任选地被一或多个R<sup>4</sup>取代，X、n、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如上文所定义。

[0149] 在本发明的一些更优选的实施方案中，上述式I化合物中的R<sup>1</sup>为6元杂芳基，所述6元杂芳基任选地被一或多个R<sup>4</sup>取代，X、n、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如上文所定义。

[0150] 在本发明的一些更优选的实施方案中，上述式I化合物中的R<sup>1</sup>为吡啶基，所述吡啶基任选地被一或多个C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>卤代烷基取代，X、n、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如上文所定义。

[0151] 在本发明的一些最优选的实施方案中，上述式I化合物中的R<sup>1</sup>选自6-甲基吡啶-2-基、6-三氟甲基吡啶-2-基和6-二氟甲基吡啶-2-基，X、n、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如上文所定义。

[0152] 在本发明的一些实施方案中，上述式I化合物中的R<sup>2</sup>为5-10元杂芳基，所述5-10元杂芳基任选地被一或多个R<sup>5</sup>取代，X、n、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>如上文所定义。

[0153] 在本发明的一些优选的实施方案中，上述式I化合物中的R<sup>2</sup>为5-10元稠环杂芳基，所述5-10元稠环杂芳基任选地被一或多个R<sup>5</sup>取代，X、n、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>如上文所定义。

[0154] 在本发明的一些更优选的实施方案中，上述式I化合物中的R<sup>2</sup>选自苯并噻唑基和三唑并吡啶基，所述苯并噻唑基和三唑并吡啶基任选地被一或多个R<sup>5</sup>取代，X、n、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>如上文所定义。

[0155] 在本发明的一些更优选的实施方案中，上述式I化合物中的R<sup>2</sup>选自苯并[d]噻唑基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基，X、n、R<sup>1</sup>和R<sup>3</sup>如上文所定义。

[0156] 在本发明的一些最优选的实施方案中，上述式I化合物中的R<sup>2</sup>选自苯并[d]噻唑-6-基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基，X、n、R<sup>1</sup>和R<sup>3</sup>如上文所定义。

[0157] 在本发明的一些实施方案中，上述式I化合物中的R<sup>3</sup>选自苯基和5-6元杂芳基，所述苯基和5-6元杂芳基任选地被一或多个R<sup>6</sup>取代，X、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>6</sup>如上文所定义。

[0158] 在本发明的一些优选的实施方案中，上述式I化合物中的R<sup>3</sup>选自苯基、吡唑基和吡嗪基，所述苯基、吡唑基或吡嗪基任选地被一或多个R<sup>6</sup>取代，R<sup>6</sup>在每次出现时各自独立地选

自氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)_qR^a$ 和 $-S(=O)_qNR^bR^c$ ,  $q$ 为1或2,  $X$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 和 $R^c$ 如上文所定义。

[0159] 在本发明的一些优选的实施方案中,上述式I化合物中的 $R^3$ 选自苯基、吡啶基和吡嗪基,所述苯基、吡啶基或吡嗪基任选地被一或多个 $R^6$ 取代, $R^6$ 在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)_qR^a$ 和 $-S(=O)_qNR^bR^c$ ,  $q$ 为1或2,  $X$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 和 $R^c$ 如上文所定义。

[0160] 在本发明的一些更优选的实施方案中,上述式I化合物中的 $R^3$ 选自苯基、吡啶基和吡嗪基,所述苯基、吡啶基或吡嗪基任选地被一或多个 $R^6$ 取代, $R^6$ 在每次出现时各自独立地选自氢、氟、溴、羟基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基和 $-S(=O)_2-NH-C_{1-6}$ 烷基,  $X$ 、 $n$ 、 $R^1$ 和 $R^2$ 如上文所定义。

[0161] 在本发明的一些更优选的实施方案中,上述式I化合物中的 $R^3$ 选自苯基、吡啶基和吡嗪基,所述苯基、吡啶基或吡嗪基任选地被一或多个 $R^6$ 取代, $R^6$ 在每次出现时各自独立地选自氢、氟、溴、羟基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基和 $-S(=O)_2-NH-C_{1-6}$ 烷基,  $X$ 、 $n$ 、 $R^1$ 和 $R^2$ 如上文所定义。

[0162] 在本发明的一些更优选的实施方案中,上述式I化合物中的 $R^3$ 选自苯基、吡啶基和吡嗪基,所述苯基、吡啶基或吡嗪基任选地被一或多个 $R^6$ 取代, $R^6$ 在每次出现时各自独立地选自氢、溴、羟基、甲基、甲氧基、甲磺酰基和甲氨磺酰基,  $X$ 、 $n$ 、 $R^1$ 和 $R^2$ 如上文所定义。

[0163] 在本发明的一些更优选的实施方案中,上述式I化合物中的 $R^3$ 选自苯基、吡啶基和吡嗪基,所述苯基、吡啶基或吡嗪基任选地被一或多个 $R^6$ 取代, $R^6$ 在每次出现时各自独立地选自氢、溴、羟基、甲氧基、甲磺酰基和甲氨磺酰基,  $X$ 、 $n$ 、 $R^1$ 和 $R^2$ 如上文所定义。

[0164] 在本发明的一些最优选的实施方案中,上述式I化合物中的 $R^3$ 选自4-甲氧基苯基、4-羟基苯基、1-(甲磺酰基)-1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-4-基、3-羟基苯基、3-溴苯基、吡嗪-2-基、4-(N-甲基氨磺酰基)苯基和1-(甲基)-1H-吡啶-4-基,  $X$ 、 $n$ 、 $R^1$ 和 $R^2$ 如上文所定义。

[0165] 在本发明的一些最优选的实施方案中,上述式I化合物中的 $R^3$ 选自4-甲氧基苯基、4-羟基苯基、1-(甲磺酰基)-1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-4-基、3-羟基苯基、3-溴苯基、吡嗪-2-基和4-(N-甲基氨磺酰基)苯基,  $X$ 、 $n$ 、 $R^1$ 和 $R^2$ 如上文所定义。

[0166] 在本发明的一些实施方案中,上述式I化合物中的 $R^1$ 被一或多个 $R^4$ 取代,所述 $R^4$ 选自氢、氘、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $C_{3-8}$ 环烷基,  $X$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 如上文所定义。

[0167] 在本发明的一些优选的实施方案中,上述式I化合物中的 $R^1$ 被一或多个 $R^4$ 取代,所述 $R^4$ 选自甲基、二氟甲基和三氟甲基,  $X$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 如上文所定义。

[0168] 在本发明的一些实施方案中,上述式I化合物中的 $R^2$ 被一或多个 $R^5$ 取代,所述 $R^5$ 选自氢和 $C_{1-6}$ 烷基,  $X$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 如上文所定义。

[0169] 在本发明的一些优选的实施方案中, $R^5$ 为氢。

[0170] 在本发明的一些实施方案中,上述式I化合物中的 $R^3$ 被一或多个 $R^6$ 取代,所述 $R^6$ 选自氢、羟基、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、甲磺酰基和甲氨磺酰基,  $X$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 如上文所定义。

[0171] 在本发明的一些实施方案中,上述式I化合物中的 $R^3$ 被一或多个 $R^6$ 取代,所述 $R^6$ 选自氢、羟基、卤素、 $C_{1-6}$ 烷氧基、甲磺酰基和甲氨磺酰基,  $X$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 如上文所定义。

[0172] 在本发明的一些优选的实施方案中,上述式I化合物中的 $R^3$ 被一或多个 $R^6$ 取代,所述 $R^6$ 选自氢、羟基、甲基、甲氧基、氟、溴、甲磺酰基和甲氨基磺酰基,  $X$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 如上文所

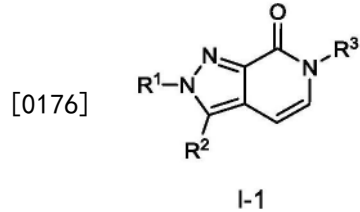


定义。

[0173] 在本发明的一些优选的实施方案中,上述式I化合物中的R<sup>3</sup>被一或多个R<sup>6</sup>取代,所述R<sup>6</sup>选自氢、羟基、甲氧基、氟、溴、甲磺酰基和甲氨基磺酰基,X、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如上文所定义。

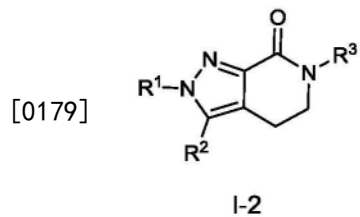
[0174] 在本发明的一些优选的实施方案中,n为0或1。

[0175] 当n为1,且==为双键时,上述式I化合物可以为式I-1化合物:



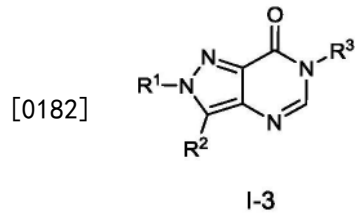
[0177] 其中,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如上文所定义。

[0178] 当n为1,且==为单键时,上述式I化合物可以为式I-2化合物:



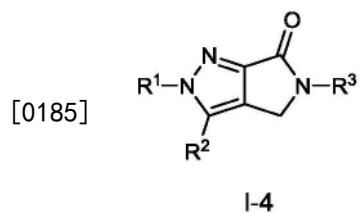
[0180] 其中,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如上文所定义。

[0181] 当n为1,且==为双键时,上述式I化合物可以为式I-3化合物:



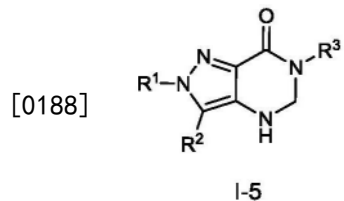
[0183] 其中,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如上文所定义。

[0184] 当n为0时,上述式I化合物可以为式I-4化合物:



[0186] 其中,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如上文所定义。

[0187] 当n为1,且==为单键时,上述式I化合物可以为式I-5化合物:



[0189] 其中,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如上文所定义。

[0190] 在本发明的一些实施方案中,上述式I-1、式I-2、式I-3、式I-4或式I-5化合物中的

$R^1$ 为6元杂芳基,所述6元杂芳基任选地被一或多个 $R^4$ 取代, $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 如上文所定义。

[0191] 在本发明的一些优选的实施方案中,上述式I-1、式I-2、式I-3、式I-4或式I-5化合物中的 $R^1$ 为吡啶基,所述吡啶基任选地被一或多个 $C_{1-6}$ 烷基取代, $R^2$ 和 $R^3$ 如上文所定义。

[0192] 在本发明的一些更优选的实施方案中,上述式I-1、式I-2、式I-3、式I-4或式I-5化合物中的 $R^1$ 为6-甲基吡啶-2-基, $R^2$ 和 $R^3$ 如上文所定义。

[0193] 在本发明的一些实施方案中,上述式I-1、式I-2、式I-3、式I-4或式I-5化合物中的 $R^2$ 为5-10元稠环杂芳基,所述5-10元稠环杂芳基任选地被一或多个 $R^5$ 取代, $R^1$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 如上文所定义。

[0194] 在本发明的一些优选的实施方案中,上述式I-1、式I-2、式I-3、式I-4或式I-5化合物中的 $R^2$ 选自苯并噻唑基和三唑并吡啶基,所述苯并噻唑基和三唑并吡啶基任选地被一或多个 $R^5$ 取代, $R^1$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 如上文所定义。

[0195] 在本发明的一些更优选的实施方案中,上述式I-1、式I-2、式I-3、式I-4或式I-5化合物中的 $R^2$ 选自苯并[d]噻唑基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基, $R^1$ 和 $R^3$ 如上文所定义。

[0196] 在本发明的一些最优选的实施方案中,上述式I-1、式I-2、式I-3、式I-4或式I-5化合物中的 $R^2$ 选自苯并[d]噻唑-6-基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基, $R^1$ 和 $R^3$ 如上文所定义。

[0197] 在本发明的一些实施方案中,上述式I-1、式I-2、式I-3、式I-4或式I-5化合物中的 $R^3$ 选自苯基和5-6元杂芳基,所述苯基和5-6元杂芳基任选地被一或多个 $R^6$ 取代, $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^6$ 如上文所定义。

[0198] 在本发明的一些优选的实施方案中,上述式I-1、式I-2、式I-3、式I-4或式I-5化合物中的 $R^3$ 选自苯基、吡唑基和吡嗪基,所述苯基、吡唑基或吡嗪基任选地被一或多个 $R^6$ 取代, $R^6$ 在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)_qR^a$ 和 $-S(=O)_qNR^bR^c$ ,优选氢、卤素、 $-OR^a$ 、 $-S(=O)_qR^a$ 和 $-S(=O)_qNR^bR^c$ , $q$ 为1或2, $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 和 $R^c$ 如上文所定义。

[0199] 在本发明的一些更优选的实施方案中,上述式I-1、式I-2、式I-3、式I-4或式I-5化合物中的 $R^3$ 选自苯基、吡唑基和吡嗪基,所述苯基、吡唑基或吡嗪基任选地被一或多个 $R^6$ 取代, $R^6$ 在每次出现时各自独立地选自氢、溴、羟基、甲基、甲氧基、甲磺酰基和甲氨磺酰基,优选氢、溴、羟基、甲氧基、甲磺酰基和甲氨磺酰基, $R^1$ 和 $R^2$ 如上文所定义。

[0200] 在本发明的一些最优选的实施方案中,上述式I-1或式I-2化合物中的 $R^3$ 选自4-羟基苯基、1-(甲磺酰基)-1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-4-基、3-羟基苯基、3-溴苯基、吡嗪-2-基、4-(N-甲基氨磺酰基)苯基和1-(甲基)-1H-吡唑-4-基,优选4-羟基苯基、1H-吡唑-4-基、1-(甲磺酰基)-1H-吡唑-4-基、3-羟基苯基、3-溴苯基、吡嗪-2-基和4-(N-甲基氨磺酰基)苯基, $R^1$ 和 $R^2$ 如上文所定义。

[0201] 在本发明的一些最优选的实施方案中,上述式I-3化合物中的 $R^3$ 为4-羟基苯基, $R^1$ 和 $R^2$ 如上文所定义。

[0202] 在本发明的一些最优选的实施方案中,上述式I-4化合物中的 $R^3$ 选自4-甲氧基苯基和4-羟基苯基, $R^1$ 和 $R^2$ 如上文所定义。

[0203] 在本发明的一些实施方案中,上述式I-1、式I-2、式I-3、式I-4或式I-5化合物中,

[0204]  $R^1$ 为5-10元杂芳基,所述5-10元杂芳基任选地被一或多个 $R^4$ 取代,所述 $R^4$ 选自氢、氘、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $C_{3-8}$ 环烷基;

[0205]  $R^2$ 为5-10元杂芳基,所述5-10元杂芳基任选地被一或多个 $R^5$ 取代,所述 $R^5$ 选自氢和 $C_{1-6}$ 烷基;

[0206]  $R^3$ 选自苯基和5-6元杂芳基,所述苯基和5-6元杂芳基任选地被一或多个 $R^6$ 取代,所述 $R^6$ 选自氢、羟基、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、甲磺酰基和甲氨磺酰基。

[0207] 在本发明的一些实施方案中,上述式I-1、式I-2、式I-3、式I-4或式I-5化合物中,

[0208]  $R^1$ 为5-10元杂芳基,所述5-10元杂芳基任选地被一或多个 $R^4$ 取代,所述 $R^4$ 选自氢、氘、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和 $C_{3-8}$ 环烷基;

[0209]  $R^2$ 为5-10元杂芳基,所述5-10元杂芳基任选地被一或多个 $R^5$ 取代,所述 $R^5$ 选自氢和 $C_{1-6}$ 烷基;

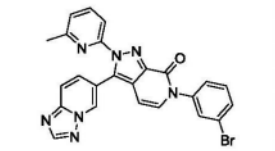
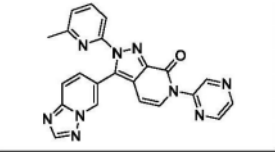
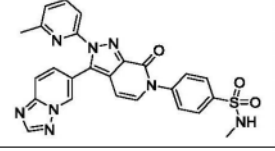
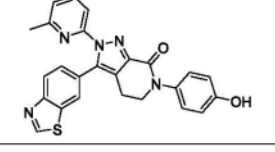
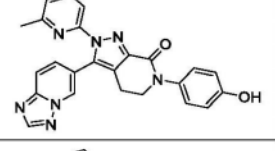
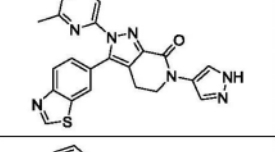
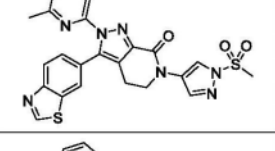
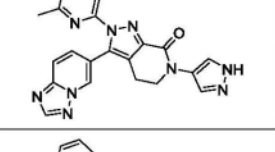
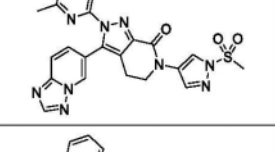
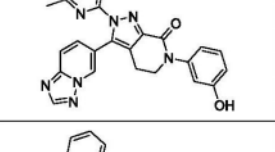
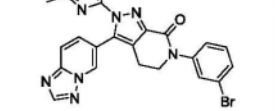
[0210]  $R^3$ 选自苯基和5-6元杂芳基,所述苯基和5-6元杂芳基任选地被一或多个 $R^6$ 取代,所述 $R^6$ 选自氢、羟基、卤素、 $C_{1-6}$ 烷氧基、甲磺酰基和甲氨磺酰基。

[0211] 另外,本发明还提供了如下化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂化物、氮氧化物、同位素标记物、代谢物或前药,其结构及名称如下表所示:

编号	结构式	名称
1		3-(苯并[d]噻唑-6-基)-5-(4-甲氧基苯基) -2-(6-甲基吡啶-2-基) -4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-6(2H)-酮
2		3-(苯并[d]噻唑-6-基)-5-(4-羟基苯基) -2-(6-甲基吡啶-2-基) -4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-6(2H)-酮
3		3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基) -5-(4-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基) -4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-6(2H)-酮
4		3-(苯并[d]噻唑-6-基)-6-(4-羟基苯基) -2-(6-甲基吡啶-2-基) -2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮
5		3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(4-羟基苯基) -2-(6-甲基吡啶-2-基) -2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮
6		3-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基) -6-(1H-吡唑-4-基) -2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮
7		3-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基) -6-(1-(甲磺酰基)-1H-吡唑-4-基) -2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮
8		3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基) -2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1H-吡唑-4-基) -2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮
9		3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基) -2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1-(甲磺酰基)-1H-吡唑-4-基) -2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮
10		3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基) -6-(3-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基) -2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮

[0212]

[0213]

11		3-([1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-6-基) -6-(3-溴苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基) -2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>c</i> ]吡啶-7(6 <i>H</i> )-酮
12		3-([1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-6-基) -2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(咪唑-2-基) -2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>c</i> ]吡啶-7(6 <i>H</i> )-酮
13		4-(3-([1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-6-基) -2-(6-甲基吡啶-2-基)-7-氧代 -2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>c</i> ]吡啶-6(7 <i>H</i> )-基)- <i>N</i> -甲基苯磺酰胺
14		3-(苯并[ <i>d</i> ]噻唑-6-基)-6-(4-羟基苯基) -2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢 -2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>c</i> ]吡啶-7(4 <i>H</i> )-酮
15		3-([1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-6-基) -6-(4-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢 -2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>c</i> ]吡啶-7(4 <i>H</i> )-酮
16		3-(苯并[ <i>d</i> ]噻唑-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基) -6-(1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-5,6-二氢 -2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>c</i> ]吡啶-7(4 <i>H</i> )-酮
17		3-(苯并[ <i>d</i> ]噻唑-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基) -6-(1-(甲磺酰基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-5,6-二氢 -2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>c</i> ]吡啶-7(4 <i>H</i> )-酮
18		3-([1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-6-基) -2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-5,6-二氢 -2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>c</i> ]吡啶-7(4 <i>H</i> )-酮
19		3-([1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-6-基) -2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1-(甲磺酰基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-基) -5,6-二氢-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>c</i> ]吡啶-7(4 <i>H</i> )-酮
20		3-([1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-6-基) -6-(3-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢 -2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>c</i> ]吡啶-7(4 <i>H</i> )-酮
21		3-([1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-6-基) -6-(3-溴苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢 -2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>c</i> ]吡啶-7(4 <i>H</i> )-酮

22		3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基) -2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(吡嗪-2-基)-5,6-二氢 -2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮
23		4-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基) -2-(6-甲基吡啶-2-基)-7-氧代-4,5-二氢 -2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6(7H)-基)-N-甲基苯磺酰胺
24		3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基) -6-(4-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基) -2H-吡唑并[4,3-d]咪啶-7(6H)-酮
25		3-(苯并[d]噻唑-6-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) -2-(6-甲基吡啶-2-基)-2,6-二氢 -7H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮

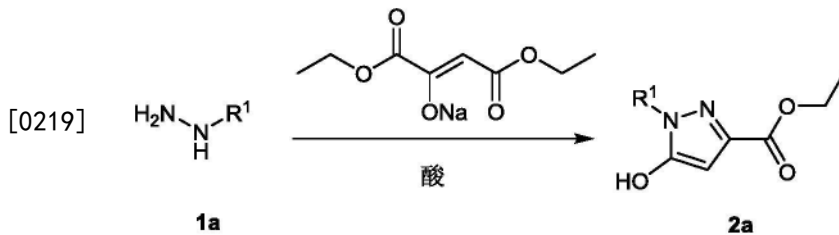
[0214]

[0215] [制备方法]

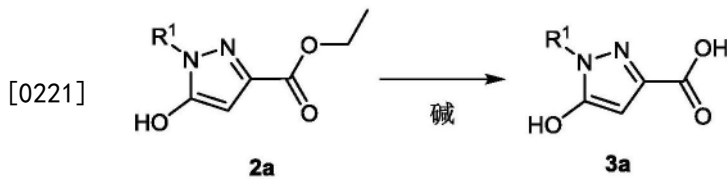
[0216] 本发明提供了上述式I化合物的制备方法,其包括:

[0217] 1) 式I-1化合物的制备方法,其包括:

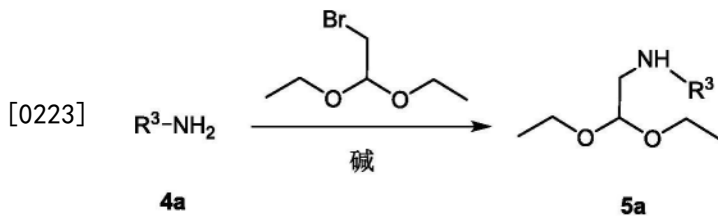
[0218] 步骤1-1:化合物1a和草酰乙酸二乙酯钠盐经环化反应得到化合物2a;



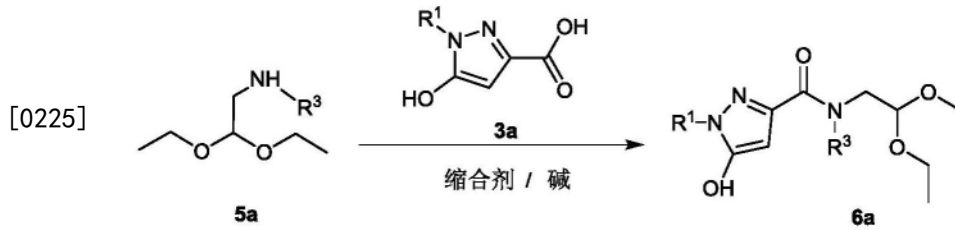
[0220] 步骤1-2:化合物2a经水解反应得到化合物3a;



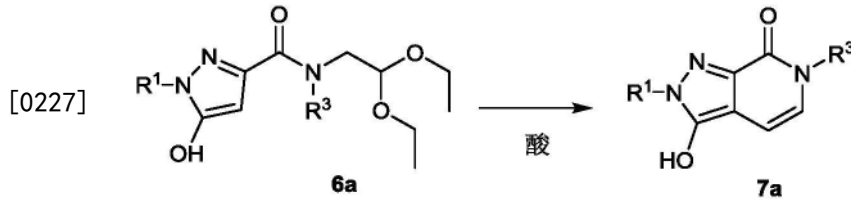
[0222] 步骤1-3:化合物4a和2-溴-1,1-二乙氧基乙烷经取代反应得到化合物5a;



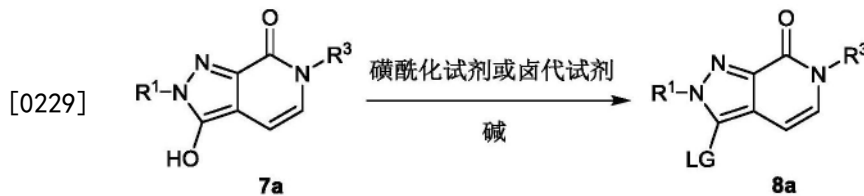
[0224] 步骤1-4:化合物5a和化合物3a经缩合反应得到化合物6a;



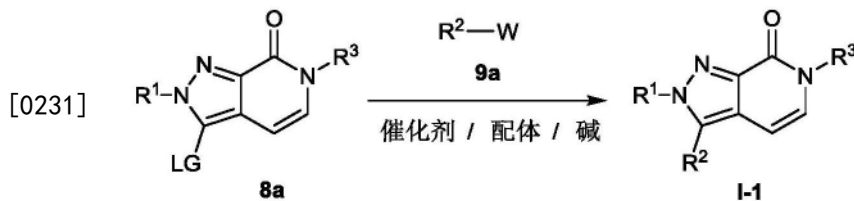
[0226] 步骤1-5: 化合物6a经环化反应得到化合物7a;



[0228] 步骤1-6: 化合物7a经磺酰化反应或卤代反应得到化合物8a;



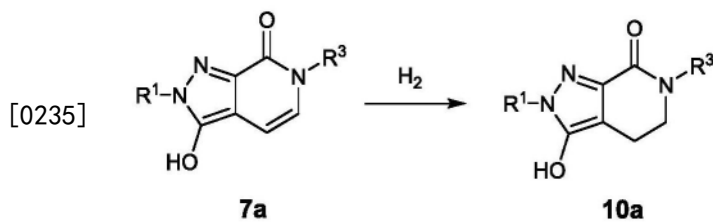
[0230] 步骤1-7: 化合物8a和化合物9a经偶联反应得到式I-1化合物;



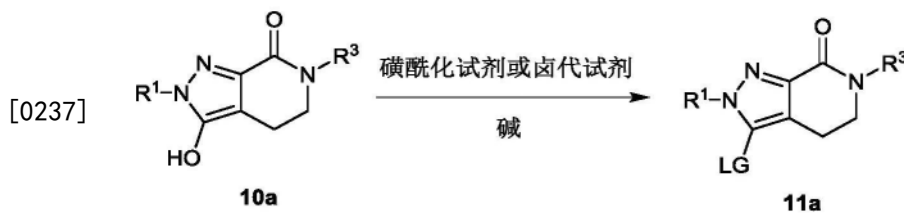
[0232] 其中, LG为离去基团, 选自三氟甲磺酰氧基和卤素, 优选氯或溴; W选自硼酸基、4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂戊硼烷-2-基和三正丁基锡基; R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如上文所定义;

[0233] 2) 式I-2化合物的制备方法, 其包括:

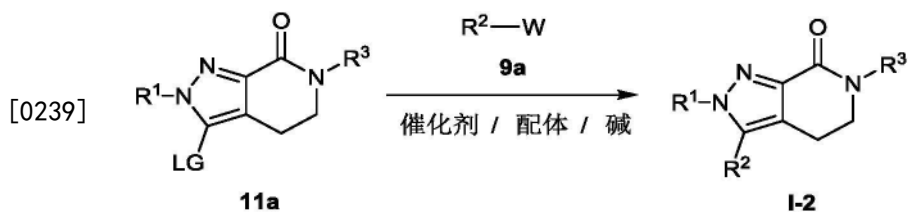
[0234] 步骤2-1: 化合物7a经还原反应得到化合物10a;



[0236] 步骤2-2: 化合物10a经磺酰化反应或卤代反应得到化合物11a;



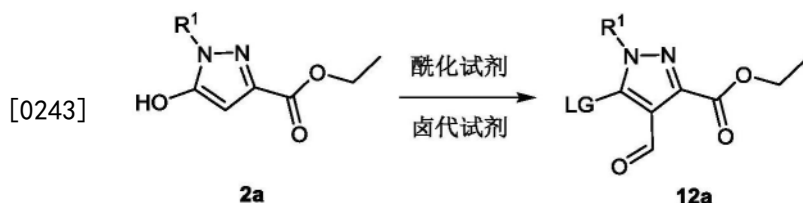
[0238] 步骤2-3: 化合物11a和化合物9a经偶联反应得到式I-2化合物;



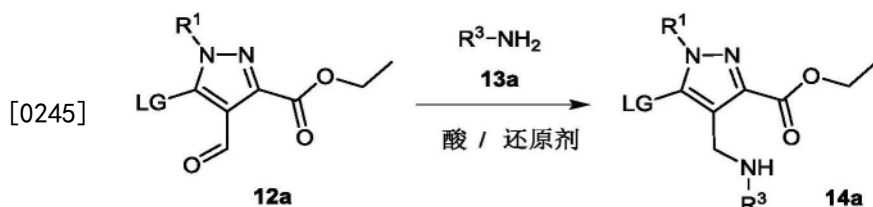
[0240] 其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、LG和W如上文所定义;

[0241] 3) 式I-4化合物的制备方法, 其包括:

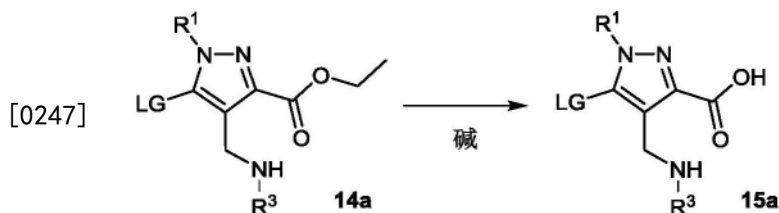
[0242] 步骤3-1: 化合物2a经酰化反应和卤代反应得到化合物12a;



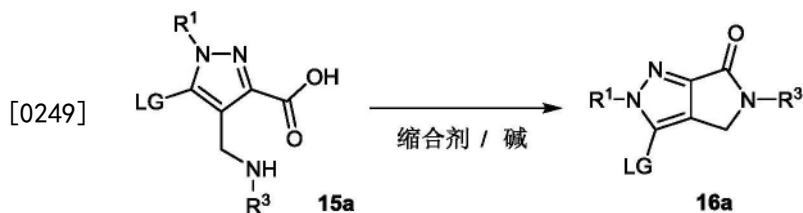
[0244] 步骤3-2: 化合物12a和化合物13a经还原胺化反应得到化合物14a;



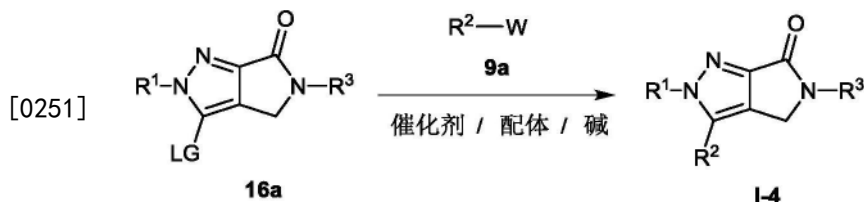
[0246] 步骤3-3: 化合物14a经水解反应得到化合物15a;



[0248] 步骤3-4: 化合物15a经缩合反应得到化合物16a;



[0250] 步骤3-5: 化合物16a和化合物9a经偶联反应得到式I-4化合物;



[0252] 其中, LG为卤素, 优选氯或溴;  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和W如上文所定义。

[0253] 在本发明的一些实施方案中, 上述制备方法中的步骤1-1在适合的有机溶剂中进行, 所述有机溶剂可选自卤代烃类(例如二氯甲烷(DCM)、氯仿(TCM)、1,2-二氯乙烷(1,2-



DCE)等)、腈类(例如乙腈(AN)等)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、四氢呋喃(THF)、1,4-二氧六环(Diox)、二甲基亚砷(DMSO)、芳烃类(例如甲苯(TL)、二甲苯(XY)等)及其任意组合,优选TL。

[0254] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-1在适合的酸存在下进行,所述酸可选自对甲苯磺酸(TsOH)和乙酸(AcOH),优选AcOH。

[0255] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-1在适合的温度下进行,所述温度为0-200°C,优选25-160°C。

[0256] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-2在适合的有机溶剂或有机溶剂和水的混合溶剂中进行,所述有机溶剂可选自醇类(例如甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、正丁醇(n-BuOH)等)、THF、AcOH、Diox及其任意组合,优选THF、EtOH或其和水的混合溶剂。

[0257] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-2在适合的碱存在下进行,所述碱可选自氢氧化钠(NaOH)、氢氧化钾(KOH)和氢氧化锂(LiOH),优选LiOH。

[0258] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-2在适合的温度下进行,所述温度为0-100°C,优选25-80°C。

[0259] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-3在适合的有机溶剂中进行,所述有机溶剂可选自卤代烃类(例如DCM、TCM、1,2-DCE等)、腈类(例如AN等)、NMP、DMF、DMA、THF、Diox、DMSO及其任意组合,优选NMP、DMSO或DMF。

[0260] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-3在适合的碱存在下进行,所述碱包括有机碱或无机碱,所述有机碱可选自N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)、三乙胺(TEA)、叔丁醇钾(t-BuOK)和吡啶(Py),所述无机碱可选自磷酸钾( $K_3PO_4$ )、氢化钠(NaH)、碳酸钾( $K_2CO_3$ )、碳酸钠( $Na_2CO_3$ )、碳酸铯( $Cs_2CO_3$ )和NaOH,优选 $Na_2CO_3$ 或t-BuOK。

[0261] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-3在适合的温度下进行,所述温度为0-200°C,优选0-120°C。

[0262] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-4在适合的有机溶剂中进行,所述有机溶剂可选自卤代烃类(例如DCM、TCM、1,2-DCE等)、腈类(例如AN等)、NMP、DMF、DMA、THF、Diox、DMSO及其任意组合,优选NMP、DMSO或DMF。

[0263] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-4在适合的缩合剂存在下进行,所述缩合剂可选自氯化亚砷( $SOCl_2$ )、草酰氯( $(COCl)_2$ )、三氯氧磷( $POCl_3$ )、三氯化磷( $PCl_3$ )、五氯化磷( $PCl_5$ )、氯甲酸乙酯(ECF)、氯甲酸异丙酯(IPCF)、HATU、HBTU、EEDQ、DEPC、DCC、DIC、EDC、BOP、PyAOP和PyBOP,优选HATU。

[0264] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-4在适合的碱存在下进行,所述碱包括有机碱或无机碱,所述有机碱可选自DIPEA、TEA、t-BuOK和Py,所述无机碱可选自 $K_3PO_4$ 、NaH、 $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $Cs_2CO_3$ 和NaOH,优选 $K_2CO_3$ 或t-BuOK。

[0265] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-4在适合的温度下进行,所述温度为0-200°C,优选25-120°C。

[0266] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-5在适合的有机溶剂中进行,所述有机溶剂可选自卤代烃类(例如DCM、TCM、1,2-DCE等)、腈类(例如AN等)、NMP、DMF、DMA、THF、Diox、DMSO、芳烃类(例如TL、XY)、三氟乙酸(TFA)及其任意组合,优选TL或TFA。

[0267] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-5在适合的酸存在下进行,

所述酸可选自TsOH、TFA和AcOH,优选TsOH或TFA。

[0268] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-5在适合的温度下进行,所述温度为0-200℃,优选0-120℃。

[0269] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-6在适合的有机溶剂中进行,所述有机溶剂可选自卤代烃类(例如DCM、TCM、1,2-DCE等)、腈类(例如AN等)、NMP、DMF、DMA、THF、Diox、DMSO、芳烃类(例如TL、XY)及其任意组合,优选THF或DCM。

[0270] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-6在适合的酰化试剂或卤代试剂存在下进行,所述酰化试剂可选自三氟甲磺酸酐( $Tf_2O$ )和N,N-双(三氟甲磺酰基)苯胺,优选N,N-双(三氟甲磺酰基)苯胺,所述卤代试剂可选自三溴氧磷( $POBr_3$ )和 $POCl_3$ ,优选 $POCl_3$ 。

[0271] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-6在适合的碱存在下进行,所述碱包括有机碱或无机碱,所述有机碱可选自DIPEA、TEA、t-BuOK和Py,所述无机碱可选自 $K_3PO_4$ 、NaH、 $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $Cs_2CO_3$ 和NaOH,优选DIPEA或TEA。

[0272] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-7在适合的有机溶剂或有机溶剂和水的混合溶液中进行,所述有机溶剂可选自卤代烃类(例如DCM、TCM、1,2-DCE等)、MeOH、EtOH、叔丁醇(t-BuOH)、DMF、AN、醚类(例如乙二醇二甲醚(DME)、THF、Diox)、芳烃类(例如TL、XY)及其任意组合,优选TL或Diox。

[0273] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-7在适合的催化剂存在下进行,所述催化剂优选钯催化剂,可选自四(三苯基膦)钯(0)( $Pd(PPh_3)_4$ )、乙酸钯(II)( $Pd(OAc)_2$ )、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 二氯甲烷络合物、 $PdCl_2(Amphos)_2$ 和 $Pd(dppf)Cl_2$ ,优选 $PdCl_2(Amphos)_2$ 或 $Pd(PPh_3)_4$ 。

[0274] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-7在适合的配体存在下进行,所述配体可选自三苯基膦( $PPh_3$ )、BINAP、三(邻甲基苯基)膦( $P(o-tol)_3$ )、三环己基膦四氟硼酸盐(TCHP)和X-PHOS,优选 $PPh_3$ 或X-PHOS。

[0275] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-7在适合的碱存在下进行,所述碱包括有机碱或无机碱,所述有机碱可选自DIPEA、TEA、t-BuOK和Py,所述无机碱可选自 $K_3PO_4$ 、NaH、 $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $Cs_2CO_3$ 和NaOH,优选 $K_2CO_3$ 或 $Cs_2CO_3$ 。

[0276] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤1-7在适合的温度下进行,所述温度为0-200℃,优选50-150℃。

[0277] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤2-1在适合的有机溶剂中进行,所述有机溶剂可选自卤代烃类(例如DCM、TCM、1,2-DCE等)、醇类(例如MeOH、EtOH、n-BuOH)、乙酸乙酯(EA)、NMP、THF、Diox、DMSO及其任意组合,优选MeOH、1,2-DCE或EA。

[0278] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤2-1在适合的催化剂存在下进行,所述催化剂可选自钯/碳( $Pd/C$ )、氢氧化钯/碳( $Pd(OH)_2/C$ )和氧化钯( $PtO_2$ ),优选 $Pd/C$ 或 $Pd(OH)_2/C$ 。

[0279] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤2-1在适合的温度下进行,所述温度为0-200℃,优选0-100℃。

[0280] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤2-2在适合的有机溶剂中进行,所述有机溶剂可选自卤代烃类(例如DCM、TCM、1,2-DCE等)、腈类(例如AN等)、NMP、DMF、

DMA、THF、Diox、DMSO、芳烃类(例如TL、XY)及其任意组合,优选THF或DCM。

[0281] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤2-2在适合的酰化试剂或卤代试剂存在下进行,所述酰化试剂可选自 $Tf_2O$ 和N,N-双(三氟甲磺酰基)苯胺,优选N,N-双(三氟甲磺酰基)苯胺,所述卤代试剂可选自 $POBr_3$ 和 $POCl_3$ ,优选 $POCl_3$ 。

[0282] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤2-2在适合的碱存在下进行,所述碱包括有机碱或无机碱,所述有机碱可选自DIPEA、TEA、t-BuOK和Py,所述无机碱可选自 $K_3PO_4$ 、NaH、 $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $Cs_2CO_3$ 和NaOH,优选DIPEA或TEA。

[0283] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤2-2在适合的温度下进行,所述温度为0-200℃,优选0-120℃。

[0284] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤2-3在适合的有机溶剂或有机溶剂和水的混合溶液中进行,所述有机溶剂可选自卤代烃类(例如DCM、TCM、1,2-DCE等)、MeOH、EtOH、t-BuOH、DMF、AN、醚类(例如DME、THF、Diox)、芳烃类(例如TL、XY)及其任意组合,优选TL或Diox。

[0285] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤2-3在适合的催化剂存在下进行,所述催化剂优选为钯催化剂,可选自 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 二氯甲烷络合物、 $PdCl_2(Amphos)_2$ 和 $Pd(dppf)Cl_2$ ,优选 $PdCl_2(Amphos)_2$ 或 $Pd(PPh_3)_4$ 。

[0286] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤2-3在适合的配体存在下进行,所述配体选自 $PPh_3$ 、BINAP、 $P(o-tol)_3$ 、TCHP和X-PHOS,优选 $PPh_3$ 或X-PHOS。

[0287] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤2-3在适合的碱存在下进行,所述碱包括有机碱或无机碱,所述有机碱可选自DIPEA、TEA、t-BuOK和Py,所述无机碱可选自 $K_3PO_4$ 、NaH、 $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $Cs_2CO_3$ 和NaOH,优选 $K_2CO_3$ 或 $Cs_2CO_3$ 。

[0288] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤2-3在适合的温度下进行,所述温度为0-200℃,优选50-150℃。

[0289] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤3-1在适合的有机溶剂中进行,所述有机溶剂可选自卤代烃类(例如DCM、TCM、1,2-DCE等)、腈类(例如AN等)、NMP、DMF、DMA、THF、Diox、DMSO及其任意组合,优选1,2-DCE、DCM或DMF。

[0290] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤3-1在适合的酰化试剂和卤代试剂存在下进行,所述酰化试剂可选自DMF和N,N-二乙基甲酰胺(DEF),优选DMF,所述卤代试剂可选自 $POCl_3$ 和 $POBr_3$ ,优选 $POCl_3$ 。

[0291] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤3-1在适合的温度下进行,所述温度为0-200℃,优选0-100℃。

[0292] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤3-2在适合的有机溶剂中进行,所述有机溶剂可选自卤代烃类(例如DCM、TCM、1,2-DCE等)、THF、MeOH及其任意组合,优选DCM或MeOH。

[0293] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤3-2在适合的酸存在下进行,所述酸为AcOH。

[0294] 在本发明的一些实施方案中,上述制备方法中的步骤3-2在适合的还原剂存在下进行,所述还原剂可选自硼氢化钠( $NaBH_4$ )、氰基硼氢化钠( $NaBH_3CN$ )和三乙酰氧基硼氢化钠

( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ), 优选 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 。

[0295] 在本发明的一些实施方案中, 上述制备方法中的步骤3-2在适合的温度下进行, 所述温度为0-100°C, 优选25-70°C。

[0296] 在本发明的一些实施方案中, 上述制备方法中的步骤3-3在适合的有机溶剂或有机溶剂和水的混合溶剂中进行, 所述有机溶剂可选自卤代烃类(例如DCM、TCM、1,2-DCE等)、Diox、THF、MeOH及其任意组合, 优选THF或MeOH。

[0297] 在本发明的一些实施方案中, 上述制备方法中的步骤3-3在适合的碱存在下进行, 所述碱可选自NaOH、KOH和LiOH, 优选LiOH。

[0298] 在本发明的一些实施方案中, 上述制备方法中的步骤3-3在适合的温度下进行, 所述温度为0-200°C, 优选25-100°C。

[0299] 在本发明的一些实施方案中, 上述制备方法中的步骤3-4在适合的有机溶剂中进行, 所述有机溶剂可选自卤代烃类(例如DCM、TCM、1,2-DCE等)、腈类(例如AN等)、NMP、DMF、DMA、THF、Diox、DMSO及其任意组合, 优选THF或DMF。

[0300] 在本发明的一些实施方案中, 上述制备方法中的步骤3-4在适合的缩合剂存在下进行, 所述缩合剂可选自 $\text{SOCl}_2$ 、 $(\text{COCl})_2$ 、 $\text{POCl}_3$ 、 $\text{PCl}_3$ 、 $\text{PCl}_5$ 、ECF、IPCF、HATU、HBTU、EEDQ、DEPC、DCC、DIC、EDC、BOP、PyAOP和PyBOP, 优选HATU。

[0301] 在本发明的一些实施方案中, 上述制备方法中的步骤3-4在适合的碱存在下进行, 所述碱包括有机碱或无机碱, 所述有机碱可选自DIPEA、TEA、t-BuOK、NMP和Py, 所述无机碱可选自 $\text{K}_3\text{PO}_4$ 、NaH、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 和NaOH, 优选NMP或DIPEA。

[0302] 在本发明的一些实施方案中, 上述制备方法中的步骤3-4在适合的温度下进行, 所述温度为0-200°C, 优选25-100°C。

[0303] 在本发明的一些实施方案中, 上述制备方法中的步骤3-5在适合的有机溶剂中进行。所述有机溶剂可选自卤代烃类(例如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等)、甲醇、叔丁醇、乙醇、DMF、乙腈、醚类(例如乙二醇二甲醚、四氢呋喃、二氧六环)、芳烃类(例如甲苯、二甲苯)及其任意组合, 优选二氧六环或甲苯。

[0304] 在本发明的一些实施方案中, 上述制备方法中的步骤3-5在催化剂的存在下进行。所述催化剂优选为钯催化剂, 例如四(三苯基膦)钯、乙酸钯、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 二氯甲烷络合物或 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ , 优选四(三苯基膦)钯或乙酸钯。

[0305] 在本发明的一些实施方案中, 上述制备方法中的步骤3-5在配体存在下进行, 所述配体选自BINAP、三(邻甲基苯基)磷、三苯基膦、三环己基膦四氟硼酸盐、X-PHOS, 优选X-PHOS或三苯基膦。

[0306] 在本发明的一些实施方案中, 上述制备方法中的步骤3-5优选在适合的碱的存在下进行, 所述碱包括有机碱或无机碱, 所述有机碱可选自DIPEA、三乙胺、叔丁醇钾和吡啶, 所述无机碱可选自磷酸钾、氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯和氢氧化钠, 优选碳酸钾或碳酸铯。

[0307] 在本发明的一些实施方案中, 上述制备方法中的步骤3-5在适合的温度下进行, 所述反应温度优选为0-200°C, 更优选50-150°C。

[0308] [药物组合物]

[0309] 术语“药物组合物”是指可以用作药物的组合物, 其包含药物活性成分(API)(或治

疗剂)以及可选的一种或多种药学上可接受载体。术语“药学上可接受的载体”是指与治疗剂一同给药的辅料,并且其在合理的医学判断的范围内适于接触人类和/或其它动物的组织而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应或与合理的益处/风险比相应的其它问题或并发症。在本发明中可使用的药学上可接受的载体包括(但不限于):a) 稀释剂,例如鱼油、二十二碳六烯酸或其酯、甘油三酯、 $\omega$ -3脂肪酸或其衍生物、右旋糖、葡萄糖、甘氨酸,或其混合物;b) 润滑剂,例如硬脂酸、油酸钠、氯化钠、聚乙二醇,或其混合物;c) 粘合剂,例如明胶、碳酸镁、天然和合成树胶(诸如阿拉伯胶、海藻酸钠)、聚乙烯吡咯烷酮,或其混合物;d) 崩解剂,例如琼脂、膨润土、黄原胶、海藻酸或其钠盐、泡腾剂,或其混合物;e) 吸收剂、着色剂、调味剂和/或甜味剂;f) 乳化剂或分散剂,例如辛酸/癸酸聚乙二醇甘油酯、油酸聚乙二醇甘油酯、油酸甘油酯、二乙二醇单乙酯,或其他可接受的乳化剂;和/或g) 增强化合物的吸收的物质,例如聚乙二醇200、聚乙二醇400等。

[0310] 本发明提供了一种药物组合物,其包含至少一种上述式I、式I-1、式I-2、式I-3、式I-4和/或式I-5化合物或其药学上可接受的形式。

[0311] 在本发明的一些实施方案中,上述药物组合物还包含一种或多种药学上可接受的载体。

[0312] 上述药物组合物可以系统地作用和/或局部地作用。为此目的,它们可以通过适合的途径给药,例如通过胃肠外、局部、静脉内、口服、皮下、动脉内、真皮内、经皮、直肠、颅内、腹膜内、鼻内、肌内途径或作为吸入剂给药。

[0313] 上述给药途径可以通过适合的剂型来实现。在本发明中可使用的剂型包括(但不限于):片剂、胶囊剂、锭剂、硬糖剂、散剂、喷雾剂、乳膏剂、软膏剂、栓剂、凝胶剂、糊剂、洗剂、软膏剂、水性混悬剂、可注射溶液剂、酞剂、糖浆剂等。

[0314] 当口服给药时,可将上述药物组合物制成任意口服可接受的制剂形式,包括(但不限于)片剂、胶囊剂、水溶液剂、水混悬剂等。其中,片剂中使用的载体一般包括乳糖和玉米淀粉,另外也可加入润滑剂,例如硬脂酸镁。胶囊剂中使用的载体一般包括乳糖和干燥玉米淀粉。水混悬剂则通常通过将API与适宜的乳化剂和助悬剂混合而制成。任选地,以上口服制剂中还可加入一些甜味剂、芳香剂、着色剂等。

[0315] 上述药物组合物还可以无菌注射剂的形式给药,包括无菌注射水或油混悬剂,或者无菌注射水或油溶液剂。其中,可使用的载体包括(但不限于):水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,灭菌的非挥发油也可用作溶剂或悬浮介质,如单甘油酯或二甘油酯。

[0316] 上述药物组合物可以包含0.01mg至1000mg的至少一种上述式I、式I-1、式I-2、式I-3、式I-4和/或式I-5化合物或其药学上可接受的形式。

[0317] 本发明还提供了上述药物组合物或其相应的制剂形式的制备方法,其包括将至少一种上述式I、式I-1、式I-2、式I-3、式I-4和/或式I-5化合物或其药学上可接受的形式与一种或多种药学上可接受的载体组合。

[0318] [药盒]

[0319] 术语“药盒”是指。

[0320] 本发明提供了一种药盒,其包含:

[0321] a) 作为第一治疗剂的至少一种上述式I、式I-1、式I-2、式I-3、式I-4和/或式I-5化合物或其药学上可接受的形式,或者作为第一药物组合物的上述药物组合物;

[0322] b) 任选存在的作为第二治疗剂的至少一种其他治疗剂,或者作为第二药物组合物的包含其他治疗剂的药物组合物;和

[0323] c) 任选存在的包装和/或说明书。

[0324] 上述药盒可以包含0.01mg至1000mg的至少一种上述式I、式I-1、式I-2、式I-3、式I-4和/或式I-5化合物或其药学上可接受的形式。

[0325] 本发明还提供了上述药盒的制备方法,其包括将至少一种上述式I、式I-1、式I-2、式I-3、式I-4和/或式I-5化合物或其药学上可接受的形式或者上述药物组合物与任选存在的至少一种其他治疗剂或者包含其他治疗剂的药物组合物、包装和/或说明书组合。

[0326] [医药用途]

[0327] 本发明的化合物能够对TGF $\beta$ 1表现出较强的抑制作用,IC<sub>50</sub>值大多能够达到100nM以下,个别甚至达到10nM以下,同时对TGF $\beta$ 2表现出较弱的抑制作用,可以用作TGF $\beta$ 1抑制剂(尤其是TGF $\beta$ 1选择性抑制剂)。因此,本发明提供了上述式I、式I-1、式I-2、式I-3、式I-4和/或式I-5化合物或其药学上可接受的形式或者上述药物组合物用作TGF $\beta$ 1抑制剂(尤其是TGF $\beta$ 1选择性抑制剂)的用途。

[0328] 另外,本申请还提供了上述式I、式I-1、式I-2、式I-3、式I-4和/或式I-5化合物或其药学上可接受的形式或者上述药物组合物在制备用于预防和/或治疗至少部分由TGF $\beta$ 1介导的疾病或病症的药物中的用途。

[0329] 术语“至少部分由TGF $\beta$ 1介导的疾病或病症”是指发病机理中至少包含一部分与TGF $\beta$ 1有关的因素的疾病,这些疾病包括(但不限于)癌症,例如肺癌、结直肠癌、多发性骨髓瘤(MM)、急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、胰腺癌、肝癌、神经母细胞瘤、乳腺癌、卵巢癌、黑色素瘤、其它实体肿瘤或其它血液癌症。

[0330] [治疗方法]

[0331] 本发明提供了一种用于预防和/或治疗至少部分由ROR $\gamma$ 介导的疾病的方法,其包括下列步骤:将预防和/或治疗有效量的上述式I、式I-1、式I-2、式I-3、式I-4和/或式I-5化合物或其药学上可接受的形式或者上述药物组合物施用于对其有需求的个体。

[0332] 术语“有效量”是指能够诱发细胞、组织、器官或生物体(例如个体)产生生物或医学反应,并且足以实现所需预防和/或治疗效果的剂量。

[0333] 可调整给药方案以提供最佳所需响应。例如,可单次给药,可随时间分剂量给药,或可根据实际情况按比例减少或增加剂量后给药。可以理解的是,对于任何特定个体,具体的给药方案应根据需要以及给药组合物或监督组合物的给药人员的专业判断而调整。

[0334] 本发明的化合物的给药量将取决于个体情况、疾病或病症的严重性、给药的速率、化合物的处置及处方医师的判断。一般而言,有效量为约0.001-10000mg/kg受试者体重/天。在合适的情况下,有效量为约0.01-1000mg/kg受试者体重/天。可以每天、每两天或每三天给药约0.01-1000mg/kg受试者体重,通常约0.1-500mg/kg受试者体重。示例性的给药方案为每天一次或多次,或者每周一次或多次,或者每月一次或多次。多次给药时,单次剂量之间的间隔通常可以是每天、每周、每月或每年。或者,可以缓释制剂的形式给药,在这种情况下需要较低的给药频率。给药剂量和频率可根据药物在受试者体内的半衰期而不同,也可以根据是预防性应用还是治疗性应用而不同。在预防性应用中,以相对低频率的间隔长期施用相对低的剂量;在治疗性应用中,有时需要以较短的间隔施用相对高的剂量,直至疾

病的进展被延缓或停止,优选直至个体表现出疾病症状的部分或完全改善,此后可以采用预防性应用。

[0335] 术语“治疗”是指减轻或消除所针对的疾病或病症。如果受试者接受了治疗量的本发明的化合物或其药学上可接受的形式或者本发明的药物组合物,该受试者的至少一种指标和症状表现出可观察到的和/或可检测出的缓解和/或改善,则表明该受试者已被成功地“治疗”。可以理解的是,治疗不仅包括完全地治疗,还包括未达到完全地治疗,但实现了一些生物学或医学相关的结果。具体而言,“治疗”表示本发明的化合物或其药学上可接受的形式或者本发明的药物组合物可以实现下列效果中的至少一种,例如:(1)在可能有疾病倾向,但尚未经历或显示疾病病理学或症状学的动物中防止疾病发生;(2)在正在经历或显示疾病病理学或症状学的动物中抑制疾病(即阻止病理学和/或症状学的进一步发展);(3)在正在经历或显示疾病病理学或症状学的动物中改善疾病(即逆转病理学和/或症状学)。

[0336] 术语“施用(administrate/administrating/administration)”(或“给药”)是指将药物活性成分(比如本发明的化合物)或包含药物活性成分的药物组合物(例如本发明的药物组合物)应用于个体或其细胞、组织、器官、生物流体等部位,以便使药物活性成分或药物组合物与个体或其细胞、组织、器官、生物流体等部位接触的过程。常见的施用方式包括(但不限于)口服施用、皮下施用、肌肉施用、腹膜下施用、眼部施用、鼻部施用、舌下施用、直肠施用、阴道施用等。

[0337] 术语“对其有需求”是指医生或其他护理人员对个体需要或者将要从预防和/或治疗过程中获益的判断,该判断的得出基于医生或其他护理人员在其专长领域中的各种因素。

[0338] 术语“个体”(或称受试者)是指人类或非人动物。本发明的个体包括患有疾病和/或病症的个体(患者)和正常的个体。本发明的非人动物包括所有脊椎动物,例如非哺乳动物,例如鸟类、两栖类、爬行类等,和哺乳动物,例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物(例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

[0339] [联合用药]

[0340] 本发明的化合物对3种主要CYP亚型(CYP1A2、CYP2D6和CYP3A4)均无明显抑制作用,表明其潜在的药物相互作用可能性相对较低,因此上述式I化合物或其药学上可接受的形式或者上述药物组合物可以任选地与在治疗各种疾病中至少具有一定效果的其它治疗剂联合给药。

[0341] 本发明提供了同时、分开或依次用于预防和/治疗疾病或病症的上述式I、式I-1、式I-2、式I-3、式I-4和/或式I-5化合物或其药学上可接受的形式或者上述药物组合物与至少一种其他治疗剂(尤其是TGF $\beta$ 1抑制剂)的药物联用组合物或组合制剂。

[0342] 为了使本发明的目的和技术方案更加清楚,以下结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述。但是本领域技术人员将会理解,下列实施例仅用于说明本发明,而不应视为限定本发明的范围。

[0343] 实施例中所使用的试剂或仪器均为可以通过市购获得的常规产品。未注明具体条件者,均按照常规条件或制造商建议的条件进行。本发明中所使用的术语“室温”是指20 $^{\circ}$ C $\pm$ 5 $^{\circ}$ C。在用于修饰某一数值或数值范围时,本发明中所使用的术语“约”是指包括该数值或数值范围以及该数值或数值范围的本领域技术人员可接受的误差范围,例如该误差范围为

±10%、±5%、±4%、±3%、±2%、±1%、±0.5%等。

[0344] 在常规的合成法以及实施例和中间体合成例中,各缩写的含义如下表所示。

缩写	含义	缩写	含义
Tf	三氟甲磺酰基	Cbz	苄氧羰基
Boc	叔丁氧羰基	DIPEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙基胺
NMM	<i>N</i> -甲基吗啉	DMAP	对二甲氨基吡啶
DMSO	二甲基亚砷	THF	四氢呋喃
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺	DMA	<i>N,N</i> -二甲基乙酰胺
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	双(三苯基膦)二氯化钯(II)
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)	BINAP	(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘
X-PHOS	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯	HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脒六氟磷酸盐
HBTU	O-(苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脒六氟磷酸盐	EEDQ	2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氢喹啉
DEPC	氰代磷酸二乙酯	DCC	<i>N,N'</i> -二环己基碳二亚胺
DIC	<i>N,N'</i> -二异丙基碳二亚胺	EDC	1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺
BOP	(苯并三唑-1-基)氧基三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐	PyAOP	7-氮杂苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷-1-基)磷鎓六氟磷酸盐
PyBOP	苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷-1-基)磷鎓六氟磷酸盐	h	小时
POCl <sub>3</sub>	三氯氧磷	TFA	三氟乙酸
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸钾	NaHSO <sub>3</sub>	亚硫酸氢钠
XantPHOS	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲氧杂蒽	PdCl <sub>2</sub> (Amphos) <sub>2</sub>	双[(4-二甲氨基)苯基二叔丁基膦]二氯化钯(II)

[0346] 以下实施例记载的化合物的结构通过核磁共振 (<sup>1</sup>H-NMR) 和/或质谱 (MS) 来确定。

[0347] 核磁共振 (<sup>1</sup>H-NMR) 的测定仪器使用Bruker 400MHz核磁共振仪,测定溶剂为氘代甲醇 (CD<sub>3</sub>OD)、氘代氯仿 (CDCl<sub>3</sub>)、六氘代二甲基亚砷 (DMSO-d<sub>6</sub>),内标物质为四甲基硅烷 (TMS)。

[0348] 以下实施例中的核磁共振 (NMR) 数据中的缩写代表的含义如下:

[0349] s:单峰 (singlet)、d:二重峰 (doublet)、t:三重峰 (triplet)、q:四重峰 (quartet)、dd:双二重峰 (double doublet)、qd:四二重峰 (quartet doublet)、ddd:双双二重峰 (double double doublet)、ddt:双双三重峰 (double double triplet)、dddd:双双双二重峰 (double double double doublet)、m:多重峰 (multiplet)、br:宽峰 (broad)、J:偶合常数、Hz:赫兹、δ:化学位移。

[0350] 全部化学位移 (δ) 值以百万分之一 (ppm) 的单位给出。

[0351] 质谱 (MS) 的测定仪器使用Agilent 6120B质谱仪,离子源为电喷雾离子源 (ESI)。

[0352] 本发明的实施例采用如下所示方法进行制备型高效液相色谱 (Prep-HPLC) 纯化。

[0353] 方法A:

[0354] 色谱柱:Daisogel C<sub>18</sub> ODS (8μm\*45mm\*450mm)

[0355] 流动相A:乙腈;流动相B:水(含有0.05%碳酸氢铵,w/v)

[0356]

时间 [min]	流动相A [%]	流动相B [%]	流速 [mL/min]
----------	----------	----------	-------------



0.00	0.0	100.0	70
50.00	50.0	50.0	70

[0357] 方法B:

[0358] 色谱柱:Waters Sunfire Prep C<sub>18</sub> OBD(5 $\mu$ m\*19mm\*150mm)

[0359] 流动相A:乙腈;流动相B:水(含有0.05%三氟乙酸,v/v)

[0360]

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[mL/min]
0.00	40.0	60.0	28
16.00	90.0	10.0	28

[0361] 方法C:

[0362] 色谱柱:Waters SunFire Prep C<sub>18</sub> OBD(5 $\mu$ m\*19 mm\*150 mm) 流动相A:乙腈;流动相B:水(含有0.05%三氟乙酸,v/v)

[0363]

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[mL/min]
0.00	40.0	60.0	26
16.00	90.0	10.0	26

[0364] 方法D:

[0365] 色谱柱:Waters SunFire Prep C<sub>18</sub> OBD(5 $\mu$ m\*19 mm\*150 mm) 流动相A:乙腈;流动相B:水(含有0.05%甲酸,v/v)

[0366]

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[mL/min]
0.00	45.0	55.0	24
2.00	45.0	55.0	24
16.00	90.0	10.0	24

[0367] 方法E:

[0368] 色谱柱:Waters Sunfire Prep C<sub>18</sub> ODS(5 $\mu$ m\*19 mm\*150 mm) 流动相A:乙腈;流动相B:水(含有0.05%甲酸,v/v)

[0369]

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[mL/min]
0.00	30.0	70.0	28
50.00	90.0	10.0	28

[0370] 方法F:

[0371] 色谱柱:Waters SunFire Prep C<sub>18</sub> OBD(5 $\mu$ m\*19 mm\*150 mm) 流动相A:乙腈;流动相B:水(含有0.05%三氟乙酸,v/v)

[0372]

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[mL/min]
0.00	30.0	70.0	30
2.00	30.0	70.0	30
16.00	90.0	10.0	30

[0373] 方法G:

[0374] 色谱柱:Waters SunFire Prep C<sub>18</sub> OBD(5 $\mu$ m\*19 mm\*150 mm) 流动相A:乙腈;流动相B:水(含有0.05%甲酸,v/v)

[0375]

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[mL/min]
---------	---------	---------	------------

0.00	30.0	70.0	28
4.00	30.0	70.0	28
16.00	90.0	10.0	28

[0376] 方法H:

[0377] 色谱柱:Waters SunFire Prep C<sub>18</sub> OBD(5 $\mu$ m\*19 mm\*150 mm) 流动相A:乙腈;流动相B:水(含有0.05%三氟乙酸,v/v)

[0378]

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[mL/min]
0.00	30.0	70.0	28
2.00	30.0	70.0	28
16.00	90.0	10.0	28

[0379] 方法I:

[0380] 色谱柱:Waters SunFire Prep C<sub>18</sub> OBD(5 $\mu$ m\*19 mm\*150 mm) 流动相A:乙腈;流动相B:水(含有0.05%甲酸,v/v)

[0381]

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[mL/min]
0.00	30.0	70.0	26
2.00	30.0	70.0	26
18.00	90.0	10.0	26

[0382] 方法J:

[0383] 色谱柱:Waters SunFire Prep C<sub>18</sub> OBD(5 $\mu$ m\*19 mm\*150 mm) 流动相A:乙腈;流动相B:水(含有0.05%甲酸,v/v)

[0384]

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[mL/min]
0.00	30.0	70.0	28
3.00	30.0	70.0	28
16.00	80.0	20.0	28

[0385] 方法K:

[0386] 色谱柱:Waters SunFire Prep C<sub>18</sub> OBD(5 $\mu$ m\*19mm\*150mm) 流动相A:乙腈;流动相B:水(含有0.05%甲酸,v/v)

[0387]

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[mL/min]
0.00	40.0	60.0	28
4.00	40.0	60.0	28
16.00	90.0	10.0	28

[0388] 方法L:

[0389] 色谱柱:Waters SunFire Prep C<sub>18</sub> OBD(5 $\mu$ m\*19mm\*150mm) 流动相A:乙腈;流动相B:水(含有0.05%甲酸,v/v)

[0390]

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[mL/min]
0.00	10.0	90.0	28
16.00	90.0	10.0	28

[0391] 方法M:

[0392] 色谱柱:Waters SunFire Prep C<sub>18</sub> OBD(5 $\mu$ m\*19mm\*150mm) 流动相A:乙腈;流动相B:水(含有0.05%甲酸,v/v)

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[mL/min]
0.00	30.0	70.0	28
16.00	90.0	10.0	28

[0394] 方法N:

[0395] 色谱柱:Waters SunFire Prep C<sub>18</sub> OBD(5 $\mu$ m\*19mm\*250mm) 流动相A:乙腈;流动相B:水(含有0.05%甲酸,v/v)

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[mL/min]
0.00	30.0	70.0	30
3.00	30.0	70.0	30
16.00	70.0	30.0	30

[0397] 方法O:

[0398] 色谱柱:Waters SunFire Prep C<sub>18</sub> OBD(5 $\mu$ m\*19mm\*250mm) 流动相A:乙腈;流动相B:水(含有0.05%甲酸,v/v)

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[mL/min]
0.00	30.0	70.0	28
16.00	70.0	30.0	28

[0400] 方法P:

[0401] 色谱柱:C<sub>18</sub> OBD(5 $\mu$ m\*19mm\*150mm)

[0402] 流动相A:乙腈;流动相B:水(含有0.05%甲酸,v/v)

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[mL/min]
0.00	10	90	28
16.00	90.0	10.0	28

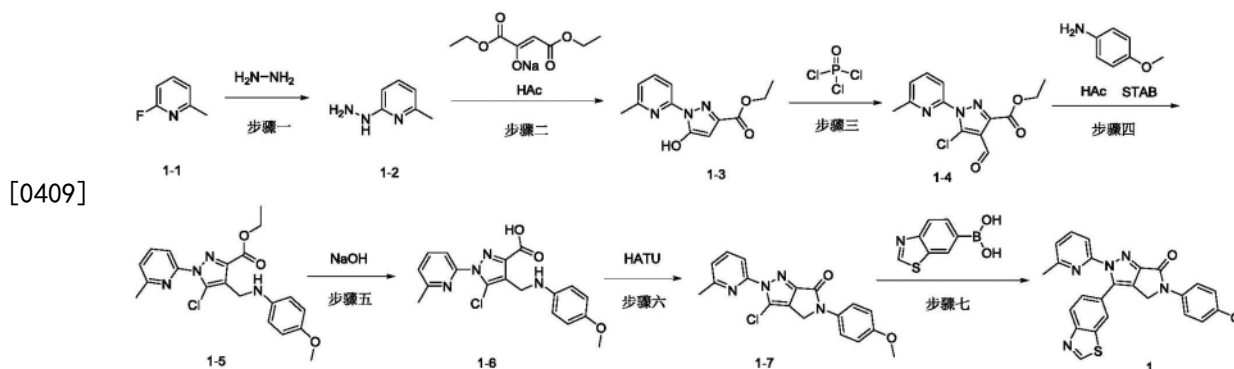
[0404] 方法Q:

[0405] 色谱柱:Waters XBridge Prep C<sub>18</sub> OBD(5 $\mu$ m\*19mm\*150mm) 流动相A:乙腈;流动相B:水(含有0.05%甲酸,v/v)

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[mL/min]
0.00	15.0	85.0	28
2.00	15.0	85.0	28
20.00	90.0	10.0	28

[0407] 化合物的制备

[0408] 实施例一:3-(苯并[d]噻唑-6-基)-5-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮(化合物1)的合成。



[0410] 步骤一:2-胍基-6-甲基吡啶(化合物1-2)的合成:

[0411] 称取2-氟-6-甲基吡啶(50g, 449.98mmol)和水合肼(36.60g, 584.97mmol)溶于异丙醇(200mL)中,反应体系于90℃反应168小时。加水(2000mL)稀释,过滤,滤液经制备型高效液相色谱纯化(方法A),冻干后得到标题化合物(16.6g, 收率29.1%)。

[0412]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ 7.33(dd,  $J=8.3, 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.24(s, 1H), 6.50(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.39(d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 2.26(s, 3H)。MS(ESI):  $m/z$  124.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0413] 步骤二:5-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(化合物1-3)的合成:

[0414] 将2-胍基-6-甲基吡啶(15g, 121.80mmol)和草酰乙酸二乙酯钠盐(51.19g, 243.59mmol)溶于甲苯(200mL)中,然后再加入乙酸(208.98mL, 3.65mol),加毕,升温到100℃反应2小时。将反应液冷却至室温后,缓慢倒入水(400mL)中,乙酸乙酯萃取(300mL $\times$ 3),合并有机相,饱和食盐水洗涤(200mL $\times$ 1),有机相用无水硫酸钠干燥,滤除干燥剂,滤液减压浓缩得无色油状物。快速硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得标题化合物(28.0g, 收率93.0%)。

[0415] MS(ESI):  $m/z$  247.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0416] 步骤三:5-氯-4-甲酰基-1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(化合物1-4)的合成:

[0417] 将三氯氧磷(1.30g, 8.49mmol)加入到DMF(5mL)中,0℃搅拌1小时,然后将5-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(752mg, 2.83mmol)的DMF(5mL)溶液加入到上述反应液中,23℃搅拌16小时,升温至80℃反应24小时。将反应液冷却至室温液倾入水(100mL)中,乙酸乙酯萃取(30mL $\times$ 3),合并有机相,干燥浓缩得到粗品。经制备型高效液相色谱纯化(方法B),冻干得标题化合物(375mg, 收率39.2%)。

[0418] MS(ESI):  $m/z$  294.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0419] 步骤四:5-氯-4-((4-甲氧基苯氨基)甲基)-1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(化合物1-5)的合成:

[0420] 将5-氯-4-甲酰基-1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(380mg, 1.29mmol)和对甲氧基苯胺(159.34mg, 1.29mmol)加入到二氯甲烷(15mL)中,向反应体系中滴加冰醋酸(0.1mL),23℃搅拌30分钟后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(STAB)(274.21mg, 1.29mmol),加毕,继续搅拌16小时。将反应液浓缩后,加入水(30mL),乙酸乙酯萃取(20mL $\times$ 3),合并有机相,干燥浓缩得到粗品。经制备型高效液相色谱纯化(方法C),冻干得标题化合物(127mg, 收率22.3%)。

[0421] MS (ESI) :m/z 401.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0422] 步骤五:5-氯-4-((4-甲氧基苯氨基)甲基)-1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酸(化合物1-6)的合成:

[0423] 将5-氯-4-((4-甲氧基苯氨基)甲基)-1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(117mg, 291.87 $\mu$ mol)加入到乙醇(10mL)、四氢呋喃(5mL)和水(0.66mL)中,加入NaOH(25.68mg, 642.12 $\mu$ mol), 23 $^{\circ}$ C搅拌16小时。将反应液浓缩,加入水(25mL),乙酸乙酯萃取(15mL $\times$ 3),合并有机相,干燥浓缩得到标题化合物粗品(107mg, 收率98.3%),未经纯化直接用于下一步。

[0424] MS (ESI) :m/z 373.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0425] 步骤六:3-氯-5-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮(化合物1-7)的合成:

[0426] 将5-氯-4-((4-甲氧基苯氨基)甲基)-1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酸(100mg, 268.24 $\mu$ mol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中,依次加入HATU(117.29mg, 308.47 $\mu$ mol)和N-甲基吗啉(67.83mg, 670.59 $\mu$ mol),氮气保护下升温至80 $^{\circ}$ C搅拌1小时。将反应液冷却到室温,倒入水(100mL)中,二氯甲烷萃取(30mL $\times$ 3),浓缩得到标题化合物粗品(15mg, 收率15.76%)。

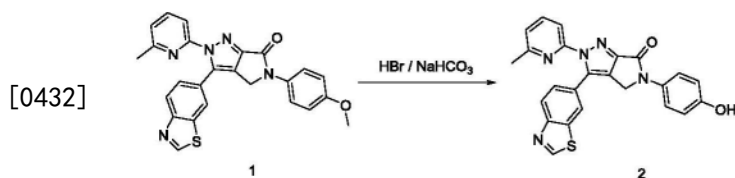
[0427] MS (ESI) :m/z 355.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0428] 步骤七:3-(苯并[d]噻唑-6-基)-5-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮(化合物1)的合成:

[0429] 将3-氯-5-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮(15mg, 42.28 $\mu$ mol)、苯并[d]噻唑-6-基硼酸(7.57mg, 42.28 $\mu$ mol)、四(三苯基膦)钯(4.89mg, 4.23 $\mu$ mol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.84mg, 42.28 $\mu$ mol)加入到单口瓶中,加入1,4-二氧六环(5.00mL)和水(1mL),N<sub>2</sub>置换后,升温至90 $^{\circ}$ C搅拌16小时。将反应液冷却至室温,经硅藻土过滤后直接浓缩得到粗品。经制备型高效液相色谱纯化(方法D),冻干后得到标题化合物(1.65mg, 收率8.04%)。

[0430] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : $\delta$ 9.19 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.01 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 3H), 7.44 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.16 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。MS (ESI) :m/z 454.1 [M+H]<sup>+</sup>。

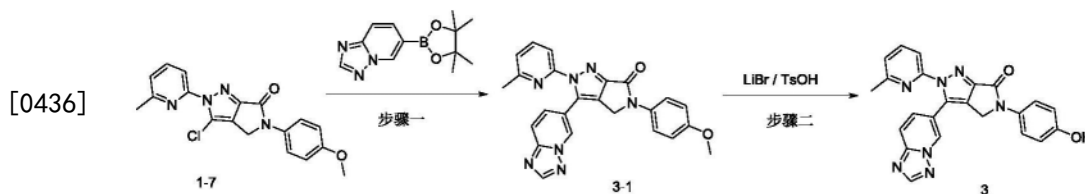
[0431] 实施例二:3-(苯并[d]噻唑-6-基)-5-(4-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮(化合物2)的合成。



[0433] 将3-(苯并[d]噻唑-6-基)-5-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮(化合物1)(10mg, 22.05 $\mu$ mol)加入到氢溴酸(48%, 2mL)中,升温至100 $^{\circ}$ C搅拌1小时。将反应液倾入水(10mL)中,饱和碳酸氢钠水溶液调节pH=5,用二氯甲烷(10mL)萃取3次,合并有机相,干燥浓缩得到粗品。粗品经制备型高效液相色谱纯化(方法E),冻干得到标题化合物的甲酸盐(1.66mg, 收率14.7%)。

[0434]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  9.49 (s, 1H) , 9.46 (s, 1H) , 8.31 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H) , 8.05 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H) , 7.96 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H) , 7.66-7.57 (m, 3H) , 7.38-7.31 (m, 2H) , 6.87-6.80 (m, 2H) , 5.08 (s, 2H) , 2.22 (s, 3H) 。MS (ESI) :  $m/z$  440.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0435] 实施例三: 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-5-(4-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮(化合物3)的合成。



[0437] 步骤一: 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-5-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮(化合物3-1)的合成:

[0438] 将3-氯-5-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮(30mg, 84.56 $\mu\text{mol}$ )、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基硼酸频那醇酯(31.09mg, 126.84 $\mu\text{mol}$ )、四(三苯基膦)钯(9.77mg, 8.46 $\mu\text{mol}$ )和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (23.37mg, 169.11 $\mu\text{mol}$ )加入到单口瓶中,加入1,4-二氧六环(5.00mL)和水(1mL),氮气置换后升温至90 $^\circ\text{C}$ 搅拌16小时。将反应液冷却至室温,经硅藻土过滤后直接浓缩得到粗品。粗品经制备型高效液相色谱纯化(方法F),冻干得到标题化合物(12mg, 收率31.1%)。

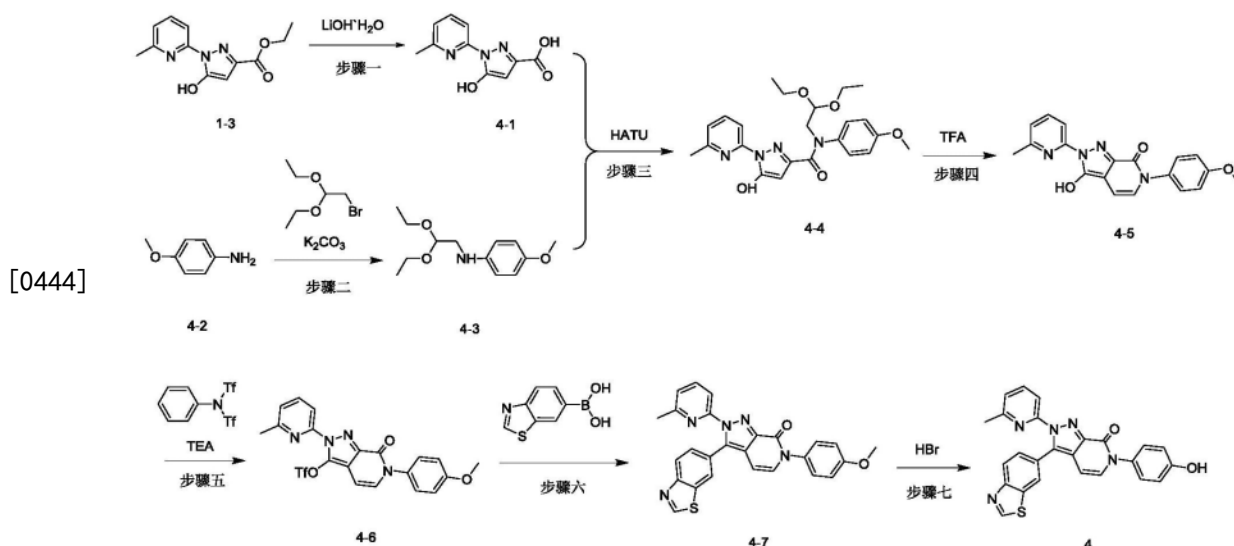
[0439] MS (ESI) :  $m/z$  438.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0440] 步骤二: 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-5-(4-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮(化合物3)的合成:

[0441] 将3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-5-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-4,5-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-6(2H)-酮(12mg, 27.43 $\mu\text{mol}$ )、溴化锂(2.38mg, 27.43 $\mu\text{mol}$ )和对甲苯磺酸(4.72mg, 27.43 $\mu\text{mol}$ )加入到微波反应瓶中,加入N-甲基吡咯烷酮(1mL),微波150 $^\circ\text{C}$ 反应1小时。反应液冷却到室温,经制备型高效液相色谱纯化(方法G),冻干得到标题化合物的对甲苯磺酸盐(0.62mg, 收率3.6%)。

[0442]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  9.50 (s, 1H) , 9.31 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H) , 8.60 (s, 1H) , 7.97 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H) , 7.84 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H) , 7.73 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.65-7.58 (m, 2H) , 7.51 (dd,  $J=9.3, 1.8\text{Hz}$ , 1H) , 7.47 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H) , 7.33 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) , 7.11 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H) , 6.87-6.80 (m, 2H) , 5.09 (s, 2H) , 2.29 (s, 3H) , 2.17 (s, 3H) 。MS (ESI) :  $m/z$  424.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0443] 实施例四: 3-(苯并[d]噻唑-6-基)-6-(4-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物4)的合成。



[0445] 步骤一:5-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酸(化合物4-1)的合成:

[0446] 将5-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(28g,113.25mmol)溶于四氢呋喃(300mL)和水(100mL)的混合溶剂中,再加入一水合氢氧化锂(23.78g,566.23mmol),加毕,室温反应2小时。反应液加水(300mL)稀释后,乙酸乙酯萃取(200mL×2),弃去有机相,用2N盐酸水溶液调水相pH=3,此时有大量白色固体析出,将白色固体过滤,用清水(200mL)洗涤,最后将过滤所得固体于50℃恒温烘箱烘干过夜得到标题化合物(16.1g,收率64.9%)。

[0447] MS(ESI):m/z 220.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0448] 步骤二:N-(2,2-二乙氧基乙基)-4-甲氧基苯胺(化合物4-3)的合成:

[0449] 将4-甲氧基苯胺(5g,40.6mmol),2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(9.6g,48.72mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(30mL)中,一次性加入碳酸钾(7.29g,52.78mmol),升温至95℃搅拌反应16小时。将反应液加水(80mL)稀释,乙酸乙酯萃取(50mL×3),合并有机相水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干溶剂得粗品,快速硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1),得到标题化合物(5g,收率51.4%)。

[0450] MS(ESI):m/z 240.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0451] 步骤三:N-(2,2-二乙氧基乙基)-5-羟基-N-(4-甲氧基苯基)-1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(化合物4-4)的合成:

[0452] 将5-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酸(1.3g,5.93mmol)、N-(2,2-二乙氧基乙基)-4-甲氧基苯胺(2.13g,8.90mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中,一次性加入HATU(3.38g,8.90mmol),加毕,25℃搅拌16小时。反应液加水(50mL)稀释,乙酸乙酯(50mL×3)萃取,合并有机相水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干溶剂得粗品,粗品用快速硅胶柱层析纯化(乙腈/水/三氟乙酸=70/30/0.05,v/v/v),冻干得到标题化合物(1.5g,收率63.2%)。

[0453] MS(ESI):m/z 441.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0454] 步骤四:3-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物4-5)的合成:

[0455] 将N-(2,2-二乙氧基乙基)-5-羟基-N-(4-甲氧基苯基)-1-(6-甲基吡啶-2-基)-

1H-吡唑-3-甲酰胺 (1.5g, 3.41mmol) 溶于三氟乙酸 (20mL) 中, 升温至60℃反应4小时。将反应液减压蒸干溶剂, 加入甲基叔丁基醚 (100mL), 剧烈搅拌30分钟, 有大量固体析出, 过滤, 得到标题化合物 (1g, 收率84.0%)。

[0456] MS (ESI): m/z 349.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0457] 步骤五: 6-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯 (化合物4-6) 的合成:

[0458] 将3-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮 (500mg, 1.44mmol) 溶于四氢呋喃 (8mL) 中, 加入三乙胺 (217.86mg, 2.15mmol) 和N,N-双(三氟甲磺酰基)苯胺 (769mg, 2.15mmol), 25℃反应1小时。反应液用氮气挥干溶剂, 加入甲基叔丁基醚 (10mL), 剧烈搅拌30分钟, 有大量灰色固体析出, 过滤, 干燥得到标题化合物 (500mg, 收率72.2%)。

[0459] MS (ESI): m/z 481.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0460] 步骤六: 3-(苯并[d]噻唑-6-基)-6-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮 (化合物4-7) 的合成:

[0461] 将苯并[d]噻唑-6-基硼酸 (28mg, 0.16mmol)、6-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯 (50mg, 0.1mmol) 溶于1,4-二氧六环 (3mL) 中, 一次性加入磷酸钾 (66mg, 0.3mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(II) (7.62mg, 10.41μmol), 加毕, 油浴升温至100℃搅拌反应16小时。反应液冷却至室温, 加水 (50mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50mL × 3) 萃取, 合并有机相水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸干溶剂得粗品, 经制备薄层色谱纯化 (100%乙酸乙酯) 得到标题化合物 (30mg, 收率64.4%)。

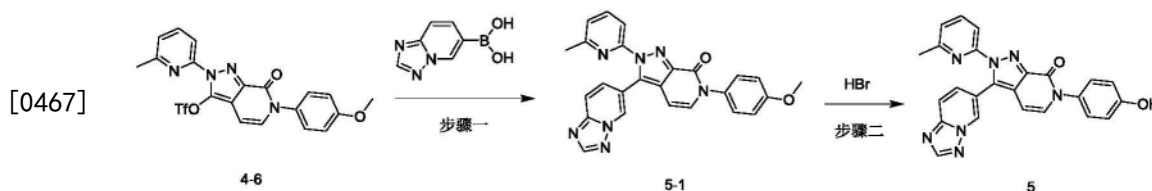
[0462] MS (ESI): m/z 466.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0463] 步骤七: 3-(苯并[d]噻唑-6-基)-6-(4-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮 (化合物4) 的合成:

[0464] 25℃下, 将3-(苯并[d]噻唑-6-基)-6-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮 (10mg, 0.021mmol) 溶于氢溴酸 (48%, 1mL) 中, 升温至100℃反应4小时。将反应液冷却到室温, 过滤, 滤液用制备型高效液相色谱纯化 (方法H), 冻干得到标题化合物 (1.02mg, 收率10.7%)。

[0465] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.76 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.32 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.95 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.46-7.32 (m, 2H), 7.32-7.20 (m, 2H), 7.17 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.95-6.80 (m, 2H), 6.54 (d, J=7.4Hz, 1H), 2.20 (s, 3H)。MS (ESI): m/z 452.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0466] 实施例五: 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(4-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮 (化合物5) 的合成。



[0468] 步骤一: 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡



啉-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物5-1)的合成:

[0469] 将[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基硼酸(25mg,0.16mmol)和6-(4-甲氧基苄基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(50mg,0.1mmol)溶于1,4-二氧六环(1mL)和水(0.25mL)中,一次性加入碳酸钾(29mg,0.21mmol)和四(三苯基膦)钯(12mg,0.01mmol),加毕,油浴升温至95℃搅拌反应2小时。反应液冷却至室温,加水(50mL)稀释,乙酸乙酯(50mL×3)萃取,合并有机相水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干溶剂得粗品,经制备薄层色谱纯化(100%乙酸乙酯)得到标题化合物(20mg,收率44.5%)。

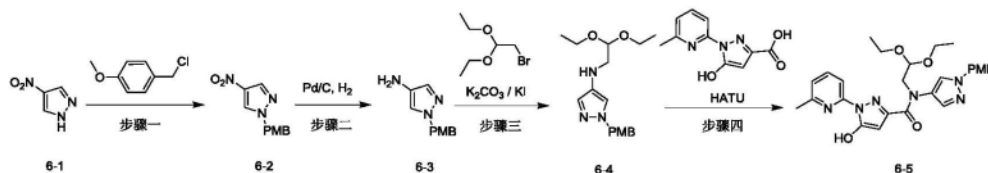
[0470] MS(ESI):m/z 449.8[M+H]<sup>+</sup>。

[0471] 步骤二:3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(4-羟基苄基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物5)的合成:

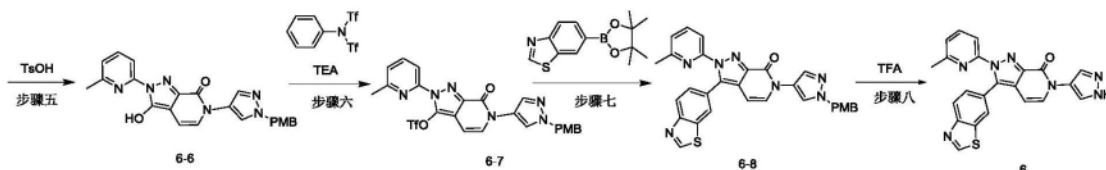
[0472] 将3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(4-甲氧基苄基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮(15mg,0.033mmol)溶于氢溴酸(48%,2mL),升温至100℃反应4小时。反应液过滤,滤液用制备型高效液相色谱纯化(方法I),冻干得标题化合物的氢溴酸盐(1.7mg,收率11.8%)。

[0473] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ9.23(s,1H),8.61(s,1H),7.97(t,J=7.8Hz,1H),7.88(d,J=9.2Hz,1H),7.80(d,J=8.0Hz,1H),7.58(dd,J=9.2,1.7Hz,1H),7.34(d,J=7.6Hz,1H),7.27-7.22(m,2H),7.17(d,J=7.4Hz,1H),6.94-6.84(m,2H),6.55(d,J=7.4Hz,1H),2.15(s,3H)。MS(ESI):m/z 435.8[M+H]<sup>+</sup>。

[0474] 实施例六:3-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物6)的合成。



[0475]



[0476] 步骤一:1-(4-甲氧基苄基)-4-硝基-1H-吡唑(化合物6-2)的合成:

[0477] 称取4-硝基-1H-吡唑(500mg,4.42mmol)和碳酸钾(1.22g,8.84mmol)加入DMF(10mL)中,然后滴加入4-甲氧基苄氯(159mg,4.86mmol),反应体系于25℃反应2小时。将反应液缓慢倒入水(80mL)中,乙酸乙酯萃取(50mL×3),合并有机相,用饱和食盐水(50mL)洗涤一次,有机相用无水硫酸钠干燥,滤除干燥剂,滤液减压蒸干溶剂得到无色油状粗品,经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得标题化合物(985mg,收率95.4%)。

[0478] MS(ESI):m/z 234.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0479] 步骤二:1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-胺(化合物6-3)的合成:

[0480] 将1-(4-甲氧基苄基)-4-硝基-1H-吡唑(985mg,4.22mmol)溶于甲醇(20mL)中,加

入Pd/C(50mg),然后用氢气球置换反应体系三次,然后在氢气氛围下25℃反应15小时。反应液过滤,滤饼用甲醇(20mL)冲洗,然后将滤液减压浓缩得到标题化合物(805mg,收率93.8%)粗品,未经纯化直接用于下一步。

[0481] MS(ESI):m/z 204.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0482] 步骤三:N-(2,2-二乙氧基乙基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-胺(化合物6-4)的合成:

[0483] 将1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-胺(700mg,3.44mmol)和2-溴-1,1-二乙氧基-乙烷(1.02g,5.17mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(10mL)中,然后加入碳酸钾(951.98mg,6.89mmol)和碘化钾(57.17mg,344.42μmol),加毕,升温至80℃反应15小时。将反应液冷却至室温后缓慢倒入水(50mL)中,乙酸乙酯萃取(50mL×3),合并有机相用饱和食盐水(50mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,滤除干燥剂,滤液减压蒸干溶剂得无色油状粗品。粗品用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:4)得到标题化合物(425mg,收率38.6%)。

[0484] MS(ESI):m/z 320.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0485] 步骤四:N-(2,2-二乙氧基乙基)-5-羟基-N-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)-1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(化合物6-5)的合成:

[0486] 将5-羟基-1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酸(80mg,364.97μmol)和N-(2,2-二乙氧基乙基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-胺(140mg,437.96μmol)溶于N-二甲基甲酰胺(2mL)中,然后加入HATU(166.43mg,437.96μmol),加毕,反应体系于25℃反应15小时。将反应液缓慢倒入水(15mL)中,乙酸乙酯萃取(15mL×3),合并有机相,用饱和食盐水(20mL)洗涤一次,有机相用无水硫酸钠干燥,滤除干燥剂,滤液减压浓缩得无色油状粗品,用C<sub>18</sub>柱层析纯化(乙腈/水/三氟乙酸=68%/32%/0.05%)得到标题化合物(82mg,收率43.3%)。

[0487] MS(ESI):m/z 521.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0488] 步骤五:3-羟基-6-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物6-6)的合成:

[0489] 将N-(2,2-二乙氧基乙基)-5-羟基-N-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)-1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(80mg,153.68μmol)溶于甲苯(4mL)中,然后加入对甲苯磺酸(26.46mg,153.68μmol),加毕,升温至110℃反应4小时。将反应液降到室温,减压蒸干得到粗品,经制备型高效液相色谱纯化(方法J),冻干得到标题化合物(15mg,收率22.8%)。

[0490] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ8.41(s,1H),8.12(d,J=8.3Hz,1H),7.89(s,2H),7.36-7.26(m,3H),7.22(d,J=7.5Hz,1H),6.97-6.89(m,2H),6.57(d,J=7.2Hz,1H),5.30(s,2H),3.74(s,3H),2.54(s,3H)。MS(ESI):m/z 429.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0491] 步骤六:6-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(化合物6-7)的合成:

[0492] 将3-羟基-6-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮(15mg,33.26μmol)和三乙胺(5.67mg,56.02μmol)溶于四氢呋喃(1mL)中,然后加入N,N-双(三氟甲磺酰基)苯胺(15.01mg,42.01μmol),加毕,室温反应0.5小时。反应液用二氯甲烷(15mL)稀释后,依次用水(5mL)和饱和食盐水(5mL)各洗涤一次,有机相用无水硫酸钠干燥,滤除干燥剂,滤液减压浓缩得到标题化合物(15mg,收率

95.5%)。

[0493] MS (ESI) :m/z 561.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0494] 步骤七:3-(苯并[d]噻唑-6-基)-6-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物6-8)的合成:

[0495] 将6-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(15mg, 26.76 $\mu$ mol)和苯并[d]噻唑-6-基硼酸频哪醇酯(10.48mg, 40.14 $\mu$ mol)溶于1,4-二氧六环(2mL)中,然后加入四(三苯基膦)钯(3.09mg, 2.68 $\mu$ mol)和碳酸钾(7.40mg, 53.52 $\mu$ mol),加毕,用氮气置换反应体系3次,并在氮气氛围下,油浴升温至95 $^{\circ}$ C反应4小时。将反应液冷却至室温后缓慢倒入水(10mL)中,乙酸乙酯萃取(10mL $\times$ 3),合并有机相,用饱和食盐水(10mL)洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,滤除干燥剂,滤液减压浓缩得到粗品,经制备型高效液相色谱纯化(方法K),冻干得到标题化合物(10mg, 收率68.5%)。

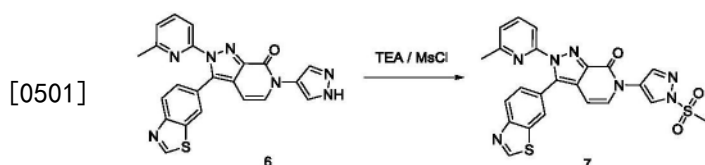
[0496] MS (ESI) :m/z 546.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0497] 步骤八:3-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物6)的合成:

[0498] 将3-(苯并[d]噻唑-6-基)-6-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮(10mg, 18.33 $\mu$ mol)溶于三氟乙酸(1mL)中,升温至80 $^{\circ}$ C反应15小时。将反应液减压浓缩得粗品,经制备型高效液相色谱纯化(方法L),冻干得到标题化合物的三氟乙酸盐(2.12mg, 21.0%)。

[0499] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 9.48 (s, 1H), 8.32 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.13-8.05 (m, 3H), 7.95 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.39 (dd, J=17.2, 7.7Hz, 3H), 6.61 (d, J=7.5Hz, 1H), 2.20 (s, 3H)。MS (ESI) :m/z 426.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0500] 实施例七:3-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1-(甲磺酰基)-1H-吡唑-4-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物7)的合成。



[0502] 将3-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮的三氟乙酸盐(20mg, 37.07 $\mu$ mol)和三乙胺(11.25mg, 111.22 $\mu$ mol)溶于二氯甲烷(2mL)中,加入甲磺酰氯(607.88mg, 44.49 $\mu$ mol),加毕,室温反应2小时。反应液用二氯甲烷(30mL)稀释后,用水(15mL)和饱和食盐水(15mL)各洗涤一次,有机相用无水硫酸钠干燥,滤除干燥剂,滤液减压浓缩得粗品,经制备型高效液相色谱纯化(方法M),冻干得到标题化合物(3.36mg, 收率18.0%)。

[0503] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 9.48 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.96 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 6.68 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。MS (ESI) :m/z 503.7 [M+H]<sup>+</sup>。

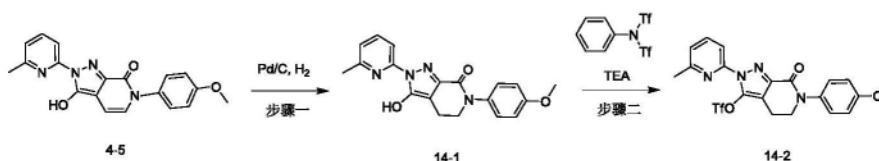
[0504] 实施例七-A:3-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1-(甲磺酰基)-

1H-吡唑-4-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物7)盐酸盐的合成。

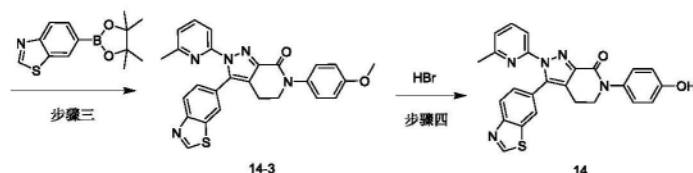
[0505] 将实施例七中滤液减压浓缩后的粗品用C<sub>18</sub>反相柱纯化(乙腈/水/HCl=45%/55%/0.05%),得制备液冻干后,更换流动相体系(乙腈/水/HCOOH=45%/55%/0.05%)后再次使用C<sub>18</sub>反相柱纯化,得到制备液冻干后,得到标题化合物的盐酸盐。

[0506] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ9.48(s,1H),8.85(d,J=0.7Hz,1H),8.49(d,J=0.7Hz,1H),8.34(d,J=1.8Hz,1H),8.09(d,J=8.5Hz,1H),7.96(t,J=7.8Hz,1H),7.64(d,J=8.0Hz,1H),7.55(d,J=7.5Hz,1H),7.41-7.31(m,2H),6.68(d,J=7.5Hz,1H),3.66(s,3H),2.20(s,3H)。MS(ESI):m/z 503.7[M+H]<sup>+</sup>。

[0507] 实施例八:3-(苯并[d]噻唑-6-基)-6-(4-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮(化合物14)的合成。



[0508]



[0509] 步骤一:3-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮(化合物14-1)的合成:

[0510] 将3-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮(180mg,0.52mmol)溶于甲醇(20mL)中,氮气保护下加入Pd/C(30mg),氢气置换空气三次,氢气环境下25℃搅拌反应24小时。经硅藻土过滤,滤液减压浓缩得粗品,经制备型高效液相色谱纯化(方法N),冻干得到标题化合物(30mg,收率16.4%)。

[0511] MS(ESI):m/z 351.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0512] 步骤二:6-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(化合物14-2)的合成:

[0513] 将3-羟基-6-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮(30mg,0.086mmol)和三乙胺(13mg,0.13mmol)溶于四氢呋喃(2mL)中,一次性加入N,N-双(三氟甲磺酰基)苯胺(46mg,0.13mmol),25℃反应1小时。反应液用氮气吹干溶剂,加入甲基叔丁基醚(6mL),有大量白色固体析出,25℃搅拌10分钟,过滤,滤饼用甲基叔丁基醚(5mL)淋洗,烘干得到标题化合物(20mg,收率47.2%)。

[0514] MS(ESI):m/z 493.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0515] 步骤三:3-(苯并[d]噻唑-6-基)-6-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮(化合物14-3)的合成:

[0516] 将苯并[d]噻唑-6-基硼酸频哪醇酯(16mg,0.062mmol)和6-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(20mg,0.041mmol)溶于1,4-二氧六环(2mL)和水(0.5mL)中,一次性加入碳酸钾(11mg,0.083mmol),四(三苯基膦)钯(5mg,0.004mmol),加毕,95℃搅拌反应2小时。反应液冷却到

室温,加水(30mL)稀释,乙酸乙酯萃取(30mL×3),合并有机相水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品,制备薄层色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到标题化合物(10mg,收率34.5%)。

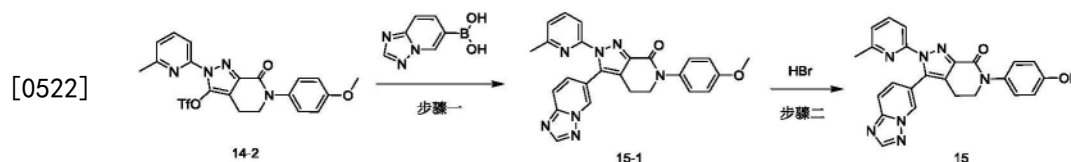
[0517] MS(ESI):m/z 467.8[M+H]<sup>+</sup>。

[0518] 步骤四:3-(苯并[d]噻唑-6-基)-6-(4-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮(化合物14)的合成:

[0519] 将3-(苯并[d]噻唑-6-基)-6-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮(20mg,0.043mmol)溶于氢溴酸水溶液(48%,1mL)中,升温至100℃反应3小时。反应液冷却到室温后直接过滤,经制备型高效液相色谱纯化(方法O),冻干得到标题化合物的氢溴酸盐(1.44mg,收率7.4%)。

[0520] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ9.46(s,1H),8.23(d,J=1.7Hz,1H),8.06(d,J=8.5Hz,1H),7.89(t,J=7.8Hz,1H),7.52(d,J=7.9Hz,1H),7.32(dd,J=8.5,1.8Hz,1H),7.27(d,J=7.6Hz,1H),7.24-7.14(m,2H),6.87-6.76(m,2H),3.95(t,J=6.4Hz,2H),2.99(t,J=6.5Hz,2H),2.14(s,3H)。MS(ESI):m/z 454.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0521] 实施例九:3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(4-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮(化合物15)的合成。



[0523] 步骤一:3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮(化合物15-1)的合成:

[0524] 将6-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(55mg,114.01μmol)和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基硼酸(27.86mg,171.01μmol)溶于1,4-二氧六环(2mL)中,然后加入四(三苯基膦)钯(13.17mg,11.40μmol)和碳酸钾(31.51mg,228.01μmol),加毕,用氮气置换反应体系3次,并在氮气氛围下,95℃反应15小时。反应液冷却至室温,加入二氯甲烷(30mL),然后用清水(10mL)和饱和食盐水(10mL)各洗涤一次,有机相用无水硫酸钠干燥,滤除干燥剂,滤液减压浓缩得到粗品,经C<sub>18</sub>柱层析纯化(乙腈/水/三氟乙酸=50/50/0.05,v/v/v),饱和碳酸氢钠溶液调pH=8,二氯甲烷萃取(20mL×2),合并有机相用饱和食盐水(10mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,滤除干燥剂,滤液减压浓缩得到标题化合物(31mg,收率60.3%)。

[0525] MS(ESI):m/z 452.2[M+H]<sup>+</sup>。

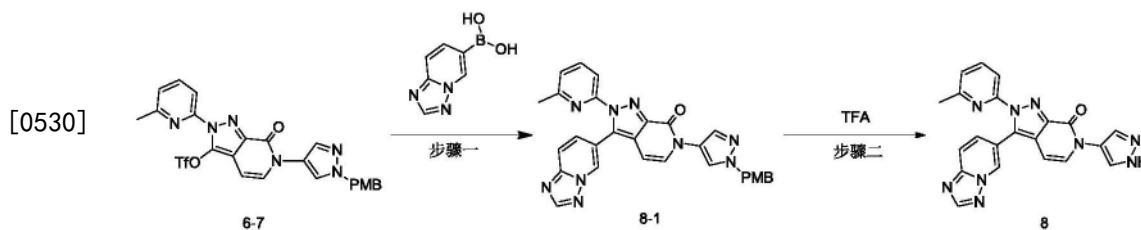
[0526] 步骤二:3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(4-羟基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮(化合物15)的合成:

[0527] 将3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(4-甲氧基苯基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮(31mg,68.66μmol)溶于氢溴酸溶液(48%,1mL)中,100℃反应3小时。反应液冷却至室温后,过滤,滤液经制备型高效液相色谱纯化(方法P),冻干得到标题化合物的氢溴酸盐(3.77mg,收率10.6%)。

[0528] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ9.53(s,1H),9.23(d,J=1.5Hz,1H),8.58(s,1H),7.92

(t, J=7.8Hz, 1H), 7.84(d, J=9.2Hz, 1H), 7.68(d, J=8.1Hz, 1H), 7.50(dd, J=9.3, 1.7Hz, 1H), 7.26(d, J=7.6Hz, 1H), 7.22-7.15(m, 2H), 6.84-6.77(m, 2H), 3.96(t, J=6.5Hz, 2H), 3.00(t, J=6.5Hz, 2H), 2.11(s, 3H)。MS (ESI): m/z 438.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0529] 实施例十: 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物8)的合成。



[0531] 步骤一: 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物8-1)的合成:

[0532] 将6-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(156mg, 278.32 $\mu$ mol)和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基硼酸(68mg, 417.48 $\mu$ mol)溶于1,4-二氧六环(6mL)和水(2mL)的混合溶剂中, 然后加入二氯二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)磷钨(II)(20mg, 27.83 $\mu$ mol)和碳酸钾(77mg, 556.64 $\mu$ mol), 加毕, 用氮气置换反应体系3次, 并在氮气氛围下, 油浴升温至95 $^{\circ}$ C反应1小时。将反应液冷却至室温后用二氯甲烷(30mL)稀释, 然后依次用水(10mL)和饱和食盐水(10mL)各洗涤一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 滤除干燥剂, 滤液减压浓缩得粗品。粗品用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=20:1), 得到标题化合物(82mg, 收率52.8%)。

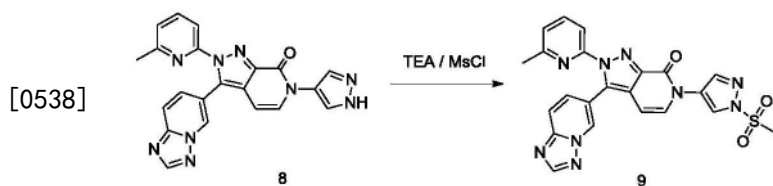
[0533] MS (ESI): m/z 530.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0534] 步骤二: 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物8)的合成:

[0535] 将3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-6-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮(82mg, 147.11 $\mu$ mol)溶于三氟乙酸(2mL)中, 升温至80 $^{\circ}$ C反应15小时。将反应液减压浓缩得粗品, 经C<sub>18</sub>柱层析纯化(乙腈/水/三氟乙酸=33%/67%/0.05%), 得到标题化合物的三氟乙酸盐(45mg, 收率58.5%)。

[0536] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ 9.25(t, J=1.2Hz, 1H), 8.61(s, 1H), 8.09(s, 2H), 7.98(t, J=7.8Hz, 1H), 7.88(d, J=9.3Hz, 1H), 7.80(d, J=8.1Hz, 1H), 7.57(dd, J=9.2, 1.7Hz, 1H), 7.43(d, J=7.5Hz, 1H), 7.35(d, J=7.6Hz, 1H), 6.63(d, J=7.5Hz, 1H), 2.15(s, 3H)。MS (ESI): m/z 410.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0537] 实施例十一: 3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1-(甲磺酰基)-1H-吡唑-4-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮(化合物9)的合成。

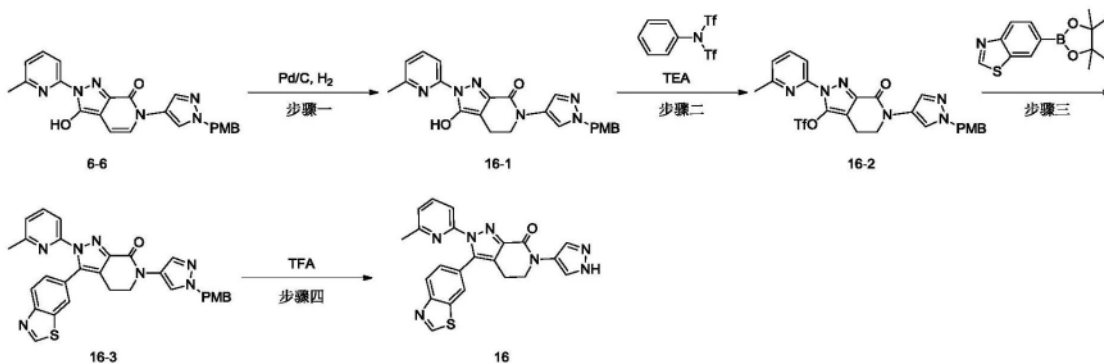


[0539] 将3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1H-吡唑-4-

基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮的三氟乙酸盐(42mg, 80.24 $\mu$ mol)和三乙胺(24mg, 240.72 $\mu$ mol)溶于二氯甲烷(2mL)中,加入甲磺酰氯(11mg, 96.29 $\mu$ mol),加毕,室温反应2小时。反应液用二氯甲烷(30mL)稀释后,依次用水(10mL)和饱和食盐水(10mL)各洗涤一次,有机相用无水硫酸钠干燥,滤除干燥剂,滤液减压浓缩得粗品。粗品用C<sub>18</sub>柱层析纯化(乙腈/水/三氟乙酸=41/59/0.05, v/v/v),得到标题化合物的三氟乙酸盐(24mg, 收率49.7%)。

[0540] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 9.26(t, J=1.3Hz, 1H), 8.86(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.98(t, J=7.8Hz, 1H), 7.89(dd, J=9.2, 0.9Hz, 1H), 7.81(d, J=8.0Hz, 1H), 7.61-7.53(m, 2H), 7.35(d, J=7.6Hz, 1H), 6.72(d, J=7.5Hz, 1H), 3.66(s, 3H), 2.15(s, 3H)。MS(ESI):m/z 488.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0541] 实施例十二:3-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮(化合物16)的合成。



[0542]

[0543] 步骤一:3-羟基-6-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮(化合物16-1)的合成:

[0544] 将3-羟基-6-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮(80mg, 186.72 $\mu$ mol)溶于乙酸乙酯(10mL)和甲醇(10mL)的混合溶剂中,氮气保护下加入Pd/C(10mg),氢气置换反应体系三次,并在氢气环境下25 $^{\circ}$ C搅拌反应24小时。将反应液经硅藻土过滤,滤液减压蒸干得到粗品,经C<sub>18</sub>柱层析纯化(乙腈/水/三氟乙酸=55/45/0.05, v/v/v),得到标题化合物的三氟乙酸盐(22mg, 收率38.3%)。

[0545] MS(ESI):m/z 431.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0546] 步骤二:6-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(化合物16-2)的合成:

[0547] 将3-羟基-6-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮(35mg, 64.28 $\mu$ mol)的三氟乙酸盐和三乙胺(19mg, 192.84 $\mu$ mol)溶于二氯甲烷(2mL)中,然后加入N,N-双(三氟甲磺酰基)苯胺(34mg, 96.42 $\mu$ mol),加毕,室温反应0.5小时。反应液用二氯甲烷(20mL)稀释后,依次用水(10mL)和饱和食盐水(10mL)各洗涤一次,有机相用无水硫酸钠干燥,滤除干燥剂,滤液减压浓缩得到标题化合物(33mg, 收率91.6%),未经纯化直接用于下一步。

[0548] MS(ESI):m/z 563.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0549] 步骤三:3-(苯并[d]噻唑-6-基)-6-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮(化合物16-3)的合成:

[0550] 将6-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-7-氧代-4,5,6,

7-四氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(33mg, 58.71 $\mu\text{mol}$ )和苯并[d]噻唑-6-基硼酸频哪醇酯(25mg, 90.00 $\mu\text{mol}$ )溶于1,4-二氧六环(2mL)和水(0.5mL)的混合溶剂中,然后加入二氯二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)磷钼(II)(4mg, 5.87 $\mu\text{mol}$ )和碳酸钾(16mg, 117.42 $\mu\text{mol}$ ),加毕,用氮气置换反应体系3次,并在氮气氛围下,油浴升温至95 $^{\circ}\text{C}$ 反应1小时。将反应液冷却至室温后用二氯甲烷(30mL)稀释,然后依次用水(10mL)和饱和食盐水(10mL)各洗涤一次,有机相用无水硫酸钠干燥,滤除干燥剂,滤液减压浓缩得粗品,粗品用 $\text{C}_{18}$ 柱层析纯化(乙腈/水/碳酸氢铵=56/44/0.05, v/v/v),得到标题化合物(30mg, 收率88.2%)。

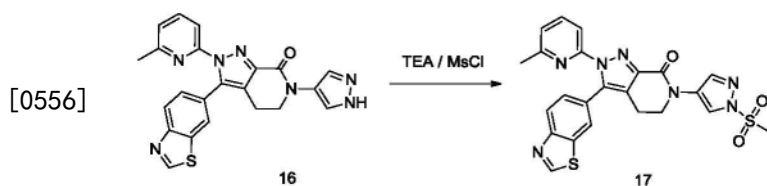
[0551] MS(ESI): m/z 548.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0552] 步骤四:3-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮(化合物16)的合成:

[0553] 将3-(苯并[d]噻唑-6-基)-6-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮(30mg, 54.84 $\mu\text{mol}$ )溶于三氟乙酸(2mL)中,升温至80 $^{\circ}\text{C}$ 反应15小时。将反应液减压浓缩得粗品,经 $\text{C}_{18}$ 柱层析纯化(乙腈/水/三氟乙酸=38/62/0.05, v/v/v),得到标题化合物的三氟乙酸盐(15mg, 44.6%)。

[0554] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ 9.46(s, 1H), 8.24(d, J=1.7Hz, 1H), 8.06(d, J=8.5Hz, 1H), 7.97(s, 2H), 7.90(t, J=7.8Hz, 1H), 7.53(d, J=8.0Hz, 1H), 7.37-7.24(m, 2H), 4.09(t, J=6.8Hz, 2H), 3.02(t, J=6.5Hz, 2H), 2.14(s, 3H)。MS(ESI): m/z 428.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0555] 实施例十三:3-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1-(甲磺酰基)-1H-吡唑-4-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮(化合物17)的合成。

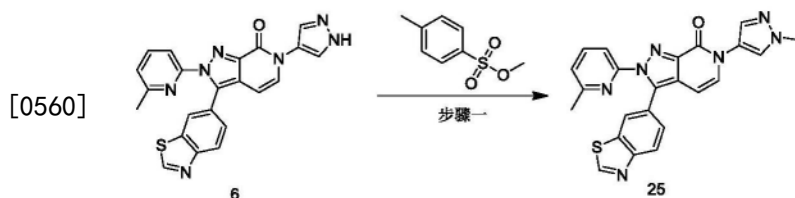


[0557] 将3-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7(4H)-酮的三氟乙酸盐(12mg, 28.07 $\mu\text{mol}$ )和三乙胺(8mg, 84.21 $\mu\text{mol}$ )溶于二氯甲烷(2mL)中,加入甲磺酰氯(5mg, 42.11 $\mu\text{mol}$ ),加毕,室温反应2小时。反应液用二氯甲烷(30mL)稀释后,用水(15mL)和饱和食盐水(15mL)各洗涤一次,有机相用无水硫酸钠干燥,滤除干燥剂,滤液减压浓缩得粗品,经 $\text{C}_{18}$ 柱层析纯化(乙腈/水/三氟乙酸=41/59/0.05, v/v/v),得标题化合物的三氟乙酸盐(9.16mg, 收率52.6%)。

[0558] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ 9.46(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.26(d, J=1.7Hz, 1H), 8.06(d, J=8.5Hz, 1H), 7.90(t, J=7.8Hz, 1H), 7.53(d, J=8.0Hz, 1H), 7.37-7.26(m, 2H), 4.15(d, J=6.5Hz, 2H), 3.58(s, 3H), 3.04(t, J=6.5Hz, 2H), 2.15(s, 3H)。MS(ESI): m/z 506.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0559] 实施例十四:3-(苯并[d]噻唑-6-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-2,6-二氢-7H-吡唑[3,4-c]吡啶-7-酮(化合物25)的合成。





[0561] 将3-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(6-甲基吡啶-2-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-2,6-二氢-7H-吡唑[3,4-c]吡啶-7-酮(化合物6,15.00mg,27.80 $\mu$ mol)、碳酸铯(27.18mg,84.31 $\mu$ mol)、4-甲基苯磺酸甲酯(10.36mg,55.61 $\mu$ mol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中,升温到80 $^{\circ}$ C,反应0.5h。反应液冷却至室温,过滤,浓缩滤液,经制备型高效液相色谱纯化(方法Q),得标题化合物(8.26mg,收率65.81%)。

[0562]  $^1$ H-NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9.48(s,1H),8.33(d,J=1.6Hz,1H),8.27(s,1H),8.09(d,J=8.5Hz,1H),7.95(t,J=7.8Hz,1H),7.85-7.81(m,1H),7.63(d,J=8.0Hz,1H),7.40(d,J=7.5Hz,1H),7.39-7.37(m,1H),7.37-7.35(m,1H),6.61(d,J=7.5Hz,1H),3.91(s,3H),2.20(s,3H)。ESI-MS:m/z440.0[M+H] $^+$ 。

### [0563] 药理活性测试

[0564] 试验例一:体外酶学活性抑制试验(TGF $\beta$ R1)。

[0565] 实验方法:根据ADP-Glo<sup>TM</sup>激酶检测试剂盒(Promega,cat#V9102)的说明测定本发明的化合物对TGF $\beta$ R1酶活性的抑制作用,步骤如下:

[0566] 将TGF $\beta$ R1酶分别与不同浓度的测试化合物(1000nM、100nM、10nM)在30 $^{\circ}$ C下预孵育30min后,加入TGF $\beta$ R1肽和三磷酸腺苷(ATP)启动反应。在30 $^{\circ}$ C下孵育3h后加入ADP-Glo<sup>TM</sup>试剂,室温下孵育90min后加入激酶检测试剂。室温下孵育30min后进行检测化学发光信号值。以溶剂组(DMSO)为阴性对照,缓冲液组(不含TGF $\beta$ R1酶)为空白对照,按照下式计算不同浓度化合物的百分比抑制率:

[0567] 百分比抑制率=(1-(不同浓度化合物的化学发光信号值-空白对照的化学发光信号值)/(阴性对照的化学发光信号值-空白对照的化学发光信号值)) $\times$ 100%;

[0568] 当百分比抑制率介于30-80%时,按照下述公式计算化合物的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)或范围:

[0569] IC<sub>50</sub>=X\*(1-百分比抑制率(%))/百分比抑制率(%),其中:X为化合物的测试浓度。

[0570] 实验结果如下表1所示。

[0571] 表1.本发明的化合物对TGF $\beta$ R1的抑制活性

[0572]

实施例编号	对TGF $\beta$ R1的IC <sub>50</sub> (nM)
实施例一	106.05 $\pm$ 12.93
实施例二	35.37 $\pm$ 1.65
实施例三	96.29 $\pm$ 27.99
实施例四	25.14 $\pm$ 4.77
实施例五	16.87 $\pm$ 2.41
实施例六	8.43 $\pm$ 5.39
实施例七	1.89 $\pm$ 0.29

实施例八	1.98±0.56
实施例九	9.39±0.22
实施例十	16.76±2.57
实施例十一	3.78±0.29
实施例十二	2.95±0.12
实施例十三	3.38±0.71
实施例十四	7.21±2.08

[0573] 由表1可以看出,本发明的化合物对TGFβ1具有明显的抑制作用。

[0574] 试验例二:体外酶学活性抑制试验(TGFβ2)。

[0575] 实验方法:根据ADP-Glo™激酶检测试剂盒(Promega, cat#V9102)的说明测定本发明的化合物对TGFβ2酶活性的抑制作用,步骤如下:

[0576] 将TGFβ2酶分别与不同浓度的测试化合物(1000nM、100nM、10nM)在30℃下预孵育30min后,加入髓鞘碱性蛋白(MBP)和三磷酸腺苷(ATP)启动反应。在30℃下孵育3h后加入ADP-Glo™试剂,室温下孵育90min后加入激酶检测试剂。室温下孵育30min后检测其化学发光信号值。以溶剂组(DMSO)为阴性对照,缓冲液组(不含TGFβ2酶)为空白对照,按照下式计算不同浓度化合物的百分比抑制率:

[0577] 百分比抑制率 =  $(1 - (\text{不同浓度化合物的化学发光信号值} - \text{空白对照的化学发光信号值}) / (\text{阴性对照的化学发光信号值} - \text{空白对照的化学发光信号值})) \times 100\%$ ;

[0578] 当百分比抑制率介于30-80%时,按照下述公式计算化合物的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)或范围:

[0579]  $IC_{50} = X * (1 - \text{百分比抑制率}(\%)) / \text{百分比抑制率}(\%)$ ,其中:X为化合物的测试浓度。

[0580] 实验结果如下表2所示。

[0581] 表2. 本发明的化合物对TGFβ2酶活性的抑制率

实施例编号	对TGFβ2的IC <sub>50</sub> (nM)
实施例二	>1000
实施例四	>1000
实施例五	>1000
实施例七	247.79±43.92
实施例八	971.84±140.65
实施例九	>1000
实施例十	>1000
实施例十一	>1000
实施例十二	289.96±30.34
实施例十三	336.28±26.92

[0583] 由表2可以看出,本发明的化合物对TGFβ2具有较弱的抑制活性。

[0584] 由表1和表2可以看出,本发明的化合物对TGFβ1具有选择性抑制作用。

[0585] 试验例三:体外细胞活性抑制试验。

[0586] 实验方法:根据Bright-Glo™荧光素酶检测试剂盒(Promega, cat#E2620)的说明测

定本发明的化合物对HEK293-SBE细胞TGFβ/Smad信号通路的抑制作用,步骤如下:

[0587] 将HEK293-SBE细胞(Bps bioscience,Cat#60653)加入到96孔板(含10%FBS的MEM培养基)中,3万/孔,37℃,5%CO<sub>2</sub>培养过夜。将培养基换成0.5%FBS培养基,并加入0.5%FBS培养基稀释的测试化合物,测试化合物最高终浓度为10μM,化合物4倍稀释,共8个浓度梯度。培养4-5小时后,加入10μl TGFβ。TGFβ的终浓度为0.5ng/ml。加入10μl培养基以代替TGFβ作为阴性对照组。空白对照中不加测试化合物,加入TGFβ。每孔加入Bright Glo试剂,在酶标仪上读取化学发光信号值。

[0588] 按照下述公式计算不同浓度化合物的百分比抑制率:

[0589] 百分比抑制率 = (1 - (测试化合物的化学发光信号值 - 空白对照的化学发光信号值) / (阴性对照的化学发光信号值 - 空白对照的化学发光信号值)) × 100%;

[0590] 将不同浓度化合物的百分比抑制率相对于化合物浓度作图,按照四参数模型拟合曲线,通过下式计算IC<sub>50</sub>值:

[0591]  $y = \text{Min} + (\text{Max} - \text{Min}) / (1 + (x / \text{IC}_{50})^{-\text{Hill slope}})$ , 其中:y为百分比抑制率;Max和Min分别为拟合曲线的最大值与最小值;x为化合物的对数浓度;且Hill slope为曲线斜率。

[0592] 实验结果如下表3所示。

[0593] 表3. 本发明的化合物对HEK293-SBE细胞TGFβ/Smad信号通路的抑制作用

实施例编号	IC <sub>50</sub> (nM)
实施例二	37.93 ± 4.88
实施例四	114.40 ± 22.05
实施例五	81.55 ± 11.64
实施例六	25.11 ± 2.34
实施例七	43.27 ± 4.84
实施例八	15.52 ± 1.57
实施例九	112.30 ± 19.45
实施例十	29.70 ± 3.84
实施例十一	17.37 ± 1.88
实施例十二	4.08 ± 0.36
实施例十三	8.43 ± 0.48
实施例十四	49.58 ± 2.35

[0595] 由表3可以看出,本发明的化合物HEK293-SBE细胞TGFβ/Smad信号通路具有显著的抑制作用。

[0596] 试验例四:生化hERG抑制试验。

[0597] 1、试验系统:

[0598] 试剂盒:Predictor™ hERG荧光偏振检测试剂盒(Thermo Fisher,cat#PV5365),试剂盒中含有下列成分:阳性对照化合物hERG钾通道阻断剂E4031;hERG细胞膜;亲和性示踪剂Tracer;和hERG缓冲液。

[0599] 2、试验参数:

[0600] hERG浓度:1×;Tracer浓度:1nM;孵育时间:2h;BMG PHERAstar FS FP。

[0601] 3、试验方法:

[0602] 按照试剂盒说明书进行试验,步骤如下:

[0603] 测试组:将10 $\mu$ M和1 $\mu$ M的待测化合物加入到含有hERG细胞膜的微孔板中,每孔中再加入具有高hERG亲和性示踪剂Tracer,将微孔板在室温孵育2小时后,使用多功能酶标仪检测荧光偏振(激发波长:540nm;发射波长:590nm)值的变化。

[0604] 阳性对照组:用30 $\mu$ M阳性对照化合物E4031代替待测化合物,实验方法与测试组相同。

[0605] 空白对照组:用hERG缓冲液代替待测化合物,并且不加hERG细胞膜,实验方法与测试组相同。

[0606] 4、数据处理:

[0607] 根据数据比值,计算本发明的化合物在不同浓度下对hERG的百分比抑制率(%),判断化合物的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)的范围。

[0608] 百分比抑制率(%) = (1 - (待测化合物的荧光偏振值 - 阳性对照的荧光偏振值) / (空白对照的荧光偏振值 - 阳性对照的荧光偏振值)) × 100% ;

[0609] 5、实验结果:

[0610] 采用上述方法测定化合物对hERG的抑制,结果如下表4中所示。

[0611] 表4. hERG抑制试验结果

实施例编号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
实施例二	>10
实施例四	>10
实施例五	>10
实施例六	>10
实施例七	>10
实施例八	>10
实施例九	>10
实施例十	>10
实施例十一	>10
实施例十二	>10
实施例十三	>10
实施例十四	>10

[0613] 测试结果表明,本发明的化合物与hERG亲和性低,与亲和性示踪剂Tracer竞争的IC<sub>50</sub>均大于10 $\mu$ M,证明本发明的化合物具有与hERG离子通道相关的心脏毒性的风险较低。

[0614] 试验例五:CYP酶(细胞色素P450)抑制试验。

[0615] 1、试验系统:

[0616] P450-Glo™ CYP1A2筛选系统 (Promega, cat#V9770) ;

[0617] P450-Glo™ CYP2D6筛选系统 (Promega, cat#V9890) ;

[0618] P450-Glo™ CYP3A4筛选系统 (Promega, cat#V9920) 。

[0619] 2、测试仪器:

[0620] BMG PHERAstar FS Luminescent。

[0621] 3、试验方法:

[0622] 分别按照试剂盒说明书进行试验,步骤如下:

[0623] 3.1.对CYP1A2的抑制:

[0624] 测试组:将不同浓度的待测化合物加入到微孔板中,向每孔中加入Luciferin-ME (100 $\mu$ M)、 $K_3PO_4$  (100mM)和CYP1A2 (0.01pmol/ $\mu$ L),在室温下预孵育10min,随后加入NADPH再生系统,在室温下反应30min,最后加入等体积的检测缓冲液,在室温下孵育20min,然后进行化学发光检测。

[0625] 阴性对照组:实验方法同测试组,但不加待测化合物。

[0626] 空白对照组:实验方法同测试组,但不加待测化合物,并且用CYP1A2 Membrane (0.01pmol/ $\mu$ L)代替CYP1A2。

[0627] 3.2.对CYP2D6的抑制:

[0628] 测试组:将不同浓度的待测化合物加入到微孔板中,向每孔中加入Luciferin-ME EGE (3 $\mu$ M)、 $K_3PO_4$  (100mM)和CYP2D6 (5nM),在室温下预孵育10min,随后加入NADPH再生系统,在37 $^{\circ}$ C下反应30min,最后加入等体积的检测缓冲液,在室温下孵育20min,然后进行化学发光检测。

[0629] 阴性对照组:实验方法同测试组,但不加待测化合物。

[0630] 空白对照组:实验方法同测试组,但不加待测化合物,并且用CYP2D6 Membrane (5nM)代替CYP2D6。

[0631] 3.3.对CYP3A4的抑制:

[0632] 测试组:将不同浓度的待测化合物加入到微孔板中,向每孔中加入Luciferin-IPA (3 $\mu$ M)、 $K_3PO_4$  (100mM)和CYP3A4 (2nM),在室温下预孵育10min,随后加入NADPH再生系统,在室温下反应30min,最后加入等体积的检测缓冲液,在室温下孵育20min,然后进行化学发光检测。

[0633] 阴性对照组:实验方法同测试组,但不加待测化合物。

[0634] 空白对照组:实验方法同测试组,但不加待测化合物,并且用CYP3A4 Membrane (2nM)代替CYP3A4。

[0635] 4、数据处理:

[0636] 百分比抑制率(%) =  $(1 - (\text{待测化合物的化学发光信号值} - \text{空白对照的化学发光信号值}) / (\text{阴性对照的化学发光信号值} - \text{空白对照的化学发光信号值})) \times 100\%$ ;

[0637] 根据不同浓度化合物对CYP酶的抑制率,估算化合物的半数抑制浓度( $IC_{50}$ )或范围:

[0638]  $IC_{50} = X * (1 - \text{百分比抑制率}(\%)) / \text{百分比抑制率}(\%)$ ,其中:X为化合物的测试浓度。

[0639] 5、实验结果:

[0640] 按照上述方法测定本发明化合物对三种CYPs的抑制,结果如下表5中所示。

[0641] 表5.CYPs抑制试验结果

实施例编号	IC <sub>50</sub> (μM)		
	CYP1A2	CYP2D6	CYP3A4
实施例四	>10	>10	>10
实施例五	>10	>10	>10
实施例六	>10	>10	>10
实施例七	>10	>10	>10
[0642] 实施例八	>10	>10	9.45
实施例九	>10	>10	>10
实施例十	>10	>10	>10
实施例十一	>10	>10	>10
实施例十三	>10	>10	>10
实施例十四	>10	>10	>10

[0643] 上述结果表明,本发明的化合物对3种主要CYP亚型均无明显抑制作用,表明其潜在的药物相互作用可能性相对较低。

[0644] 试验例六:CYP诱导试验。

[0645] 1、试验系统:

[0646] 本试验使用HepG2细胞瞬时转染CYP3A4荧光素酶报告基因,评估化合物对CYP3A4的诱导作用。

[0647] 2、试验方法:

[0648] 1) HepG2细胞培养于T25细胞培养瓶中,生长至融合度80%左右时,按Lipofectamine 3000说明书制备包载质粒的脂质体。试验体系中Lipofectamine 3000:7.5 μL, P3000:20 μL, 质粒pGL4.16-CYP3A4-Promoter和pcDNA3.1(+)-hPXR各5 μg。制备好的脂质体逐滴加入T25培养瓶中转染HepG2细胞。

[0649] 2) 转染后24h,消化细胞并计数。以MEM培养基(含10%FBS)稀释细胞至 $5.56 \times 10^5$  cells/mL,按90 μL/孔均匀铺至Assay plate(96孔板,透明),每孔含细胞约 $5.0 \times 10^4$ 个。以MEM培养基(含10%FBS)稀释阳性利福平和待测化合物至10 μM和1 μM。阴性对照为0.1% DMSO。

[0650] 3) 按10 μL/孔,在对应孔中加入稀释后化合物,轻拍Assay plate边缘约2min,使化合物与培养基充分混合,放置于37℃,5%CO<sub>2</sub>孵箱中孵育24h。

[0651] 4) 将细胞板及Bright-Glo™荧光素酶试剂取出,平衡至室温。

[0652] 5) 按50 μL/孔,加入Bright-Glo™,650rpm震荡5min。

[0653] 6) 快速转移孔板中混合液100 μl至Detection plate(96孔板,白色不透光),PHERAstar FS酶标仪上测量发光值。

[0654] 3、数据处理:

[0655] 根据下式计算待测化合物对CYP3A4的激活作用:

[0656] CYP3A4的激活百分率(%) = (待测化合物孔发光值 - 阴性对照孔平均发光值) / (10 μM阳性对照利福平孔平均发光值 - 阴性对照孔平均发光值) × 100%;

[0657] 当激活百分率 ≥ 20%时,判定为待测化合物具有CYP3A4诱导潜能;当激活百分率 < 20%时,判定为化合物CYP3A4诱导活性较弱或没有诱导活性。

[0658] 4、实验结果:

[0659] 结果如下表6中所示。

[0660] 表6.CYP3A4诱导试验结果

[0661]	实施例编号	CYP3A4的激活百分率	CYP3A4诱导作用
	实施例五	11.33±2.26	阴性
	实施例六	3.46±1.47	阴性
	实施例七	2.23±2.43	阴性
	实施例八	19.64±5.56	阴性

[0662] 测试结果表明,本发明的化合物对CYP3A4无明显诱导作用,证明本发明的化合物产生药物相互作用风险较低。

[0663] 试验例七:SD大鼠药代动力学(PK)研究。

[0664] 分别通过静脉注射(IV)和灌胃(PO)方式向雄性SD大鼠给药实施例七-A化合物,考察药代动力学特性。IV和PO的给药剂量分别是1mg/kg和5mg/kg,IV的溶剂为5%DMSO+5% Solutol (15-羟基硬脂酸酯聚乙二醇酯)+90%生理盐水,PO的溶剂为0.5%MC(甲基纤维素钠)。IV和PO给药后在不同时间点收集血液。血液采用EDTA-K2抗凝,离心后得到血浆样品,于-80°C条件下保存。

[0665] 血浆样品经沉淀蛋白处理后进行LC-MS/MS分析。应用WinNonlin 6.3软件,采用非房室模型计算药代动力学参数,结果见下表7。

[0666] 表7.化合物在大鼠体内血液中的药代动力学参数

[0667]	实施例编号	给药途径	剂量	AUC <sub>last</sub>	C <sub>max</sub>	Cl	T <sub>1/2</sub>	F
			mg/kg	h*ng/mL	ng/mL	ml/min/kg	h	%
	实施例七-A	IV	1	328±45	684±141	51.1±7.0	/	/
		PO	5	1949±301	1062±197	/	0.56±0.02	119±18

[0668] 如表7所示,通过以1mg/kg的剂量IV给药的实施例七-A化合物在大鼠体内的暴露量(AUC<sub>last</sub>)为328h\*ng/mL,对应的最大血药浓度(C<sub>max</sub>)为684ng/mL,清除率(Cl)为51.1ml/min/kg,表明本发明的化合物通过IV给药在大鼠体内具有优良的药物暴露量。

[0669] 通过以5mg/kg的剂量PO给药的实施例七-A化合物在大鼠体内的AUC<sub>last</sub>为1949h\*ng/mL,对应的C<sub>max</sub>为1062ng/mL,表明本发明的化合物通过PO给药在大鼠血液系统中具有优良的药物暴露量。

[0670] 经计算,与静脉给药相比,大鼠口服实施例七-A化合物的半衰期为0.56h,生物利用度为119%。

[0671] 综上所述,实施例七-A化合物在大鼠体内具有优良的药代动力学性质。

[0672] 除本文中描述的那些外,根据前述描述,本发明的多种修改对本领域技术人员而言会是显而易见的。这样的修改也意图落入所附权利要求书的范围内。本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍及任何其它公开)均以其整体援引加入本文。