

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019年10月3日 (03.10.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/184919 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/079734

(22) 国际申请日: 2019年3月26日 (26.03.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810255078.6 2018年3月27日 (27.03.2018) CN

(71) 申请人: 成都海创药业有限公司 (HINOVA PHARMACEUTICALS INC.) [CN/CN]; 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦A栋4层1号, Sichuan 610041 (CN)。

(72) 发明人: 樊磊 (FAN, Lei); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦A栋4层1号, Sichuan 610041 (CN)。王飞 (WANG, Fei); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦A栋4层1号, Sichuan 610041 (CN)。吴孝泉 (WU, Xiaquan); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦A栋4层1号, Sichuan 610041 (CN)。胥珂馨 (XU, Kexin); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦A栋4层1号, Sichuan 610041 (CN)。霍永旭 (HUO, Yongxu); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦A栋4层1号, Sichuan

610041 (CN)。李兴海 (LI, Xinghai); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦A栋4层1号, Sichuan 610041 (CN)。陈元伟 (CHEN, Yuanwei); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦A栋4层1号, Sichuan 610041 (CN)。

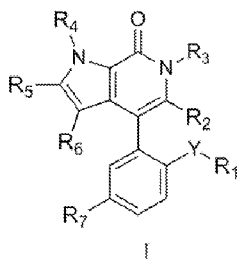
(74) 代理人: 成都高远知识产权代理事务所 (普通合伙) (GAOYUNG INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY (GENERAL PARTNERSHIP)); 中国四川省成都市高新区衣冠庙邮局A-42号信箱, Sichuan 610041 (CN)。

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

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,

(54) Title: ADAMANTANE-CONTAINING COMPOUND AND USE THEREOF IN TREATING CANCER

(54) 发明名称: 一种含有金刚烷的化合物及其在治疗癌症中的用途



(57) Abstract: Disclosed is an adamantane-containing compound and a use thereof in treating cancer, belonging to the field of medicine. The present invention provides a compound represented by formula I, or a stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate thereof, or a prodrug thereof, or a metabolite thereof, for use as a cancer treatment. The experimental results show that the compound of the present invention can significantly inhibit the proliferation of cancer cells, reduce the expression of a full-length androgen receptor (AR-FL) and a variant androgen receptor (AR-v7), inhibit the proliferation of prostate cancer cells, has a potential therapeutic effect on cancer, especially prostate cancer, and provides a novel option for clinical screening and/or preparation of cancer drugs.

(57) 摘要: 本发明公开了一种含有金刚烷的化合物及其在治疗癌症中的用途, 属于医药领域, 本发明提供了式 I 所示的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物在治疗癌症中的用途。实验结果表明, 本发明化合物能够显著抑制癌细胞的增殖, 减少全长雄激素受体 (AR-FL) 和变异雄激素受体 (AR-v7) 的表达, 抑制前列腺癌细胞的增殖, 对癌症, 尤其是前列腺癌具有潜在的治疗作用, 为临床上筛选和/或制备癌症药物提供了一种新的选择。 (I)

IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种含有金刚烷的化合物及其在治疗癌症中的用途

技术领域

本发明属于医药领域，涉及一种含有金刚烷的结构新颖化合物及其在治疗癌症中的用途。

背景技术

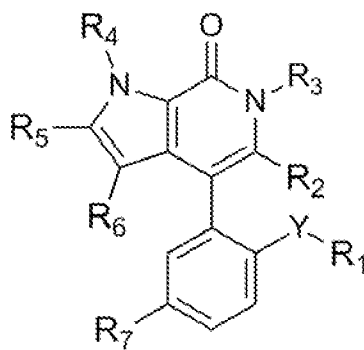
癌症是人类面临的最危险的疾病之一。在多数情况下癌症最终会导致病人的死亡。尽管现代医学为治疗癌症做了很大的努力，但癌症目前仍然是一个有待解决的问题。前列腺癌是老年男性常见的恶性肿瘤之一。在世界范围内，前列腺癌发病率在男性所有恶性肿瘤中位居第二。在美国，前列腺癌发病率在所有男性恶性肿瘤中居第一位，死亡率居第二位。在我国，近年来其发病率亦已跃居泌尿生殖系恶性肿瘤的第三位。前列腺癌的发病临床早期症状少，大部分患者确诊时已到晚期，失去手术根治时机。行前列腺癌根治术的患者，有 27%~53% 在术后 10 年内局部复发或远处转移。内分泌治疗是目前晚期前列腺癌的主要治疗方法，但经过中位时间 14~30 个月后，几乎所有前列腺癌患者最终均转为雄激素非依赖前列腺癌(androgein-independent prostate cancer, AIPC)，进而发展为激素难治性前列腺癌(hormone-refractory prostate cancer, HRPC)。此类前列腺癌统称为去势抵抗性前列腺癌(castrate-resistant prostate cancer, CRPC)。去势抵抗性前列腺癌患者生存质量差，中位生存期 12~20 个月。随着前列腺癌发病率、死亡率的上升，如何有效治疗去势抵抗性前列腺癌已成为现代医学研究的热点。

目前去势抵抗性前列腺癌的治疗手段主要是以多西紫杉醇、米托蒽醌、泼尼松等药物联合化学治疗，副作用明显，且尚无最佳治疗方案。新型抗肿瘤药物目前处于不断开发研究阶段。因此，寻找一种高效、安全、副作用少的抗肿瘤药物的研究具有广阔市场前景。

发明内容

为了解决上述问题，本发明提供了一种含有金刚烷的化合物及其在治疗癌症中的用途。

本发明提供了式 I 所示的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物：



式 I

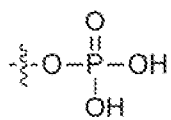
式中，

Y 选自 O、S、NR₃₁、C(R₃₁)₂，

其中，R₃₁ 各自独立地选自氢、氘、氚、C₁~C₄ 烷基、C₁~C₄ 烷氧基；

R₁ 选自取代或未取代的金刚烷基，

其中，所述金刚烷基的取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂、



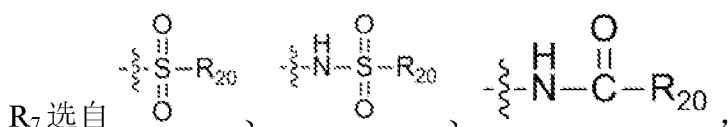
、取代或未取代的 C₁~C₈ 烷氧基、取代或未取代的 C₁~C₈ 烷基、取代或未取代的 C₂~C₈ 烯基、取代或未取代的 C₂~C₈ 炔基，所述取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂，

或者，同一碳原子上的两取代基一起形成双键，所述双键为=O、=S、=NR₃₂、=C(R₃₂)₂，其中，R₃₂ 各自独立地选自氢、氘、氚、C₁~C₄ 烷基、C₁~C₄ 烷氧基，

或者，同一碳原子上的两取代基相连形成取代或未取代的 3~6 元环烷基、取代或未取代的 3~6 元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，所述取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂、C₁~C₄ 烷基、C₁~C₄ 烷氧基；

R₂~R₆ 各自独立地选自氢、氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂、取代或未取代的 C₁~C₄ 烷基、取代或未取代的 C₁~C₄ 烷氧基，

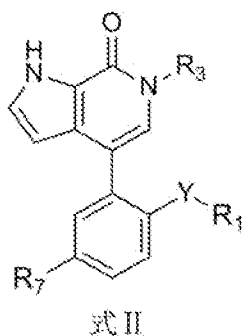
所述取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂；



其中，R₂₀ 各自独立地选自取代或未取代的选自 C₁~C₄ 烷基、取代或未取代的 3~6 元环烷基、取代或未取代的 3~6 元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，所述取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂。

进一步地，

所述化合物 I 如式 II 所示:



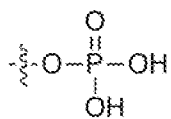
式中,

Y 选自 O、S、NR₃₁,

其中, R₃₁ 选自氢、氘、氚、C₁~C₄ 烷基、C₁~C₄ 烷氧基;

R₁ 选自取代或未取代的金刚烷基,

其中, 所述金刚烷基的取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂、



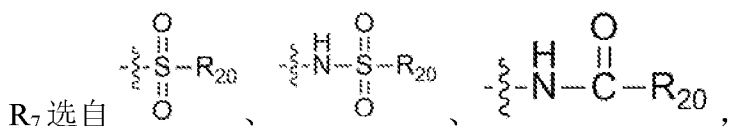
、取代或未取代的 C₁~C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₁~C₆ 烷基、取代或未取代的 C₂~C₆ 烯基、取代或未取代的 C₂~C₆ 炔基, 所述取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂,

或者, 同一碳原子上的两取代基一起形成双键, 所述双键为=O、=S、=NR₃₂、=C(R₃₂)₂, 其中, R₃₂ 各自独立地选自氢、氘、氚,

或者, 同一碳原子上的两取代基相连形成 3~6 元环烷基、3~6 元杂环基、芳基、杂芳基;

R₃ 选自取代或未取代的 C₁~C₄ 烷基、取代或未取代的 C₁~C₄ 烷氧基,

所述取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂;



其中, R₂₀ 各自独立地选自取代或未取代的选自 C₁~C₄ 烷基、3~6 元环烷基、3~6 元杂环基、芳基、杂芳基,

所述取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂。

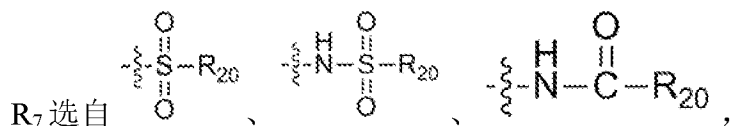
进一步地,

Y 选自 O、S、NR₃₁,

其中, R₃₁ 选自氢、氘、氚、C₁~C₂ 烷基、C₁~C₂ 烷氧基;

R₃ 选自取代或未取代的 C₁~C₄ 烷基、取代或未取代的 C₁~C₄ 烷氧基,

所述取代基为氘、氟、-OH、-NH₂;



其中, R₂₀ 各自独立地选自取代或未取代的选自 C₁~C₄ 烷基、3~5 元杂环,

所述取代基为氘、氟、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂。

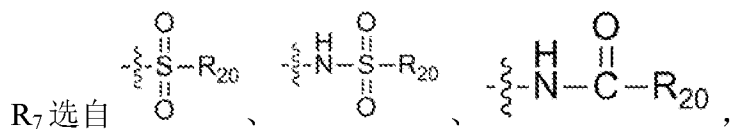
进一步地,

Y 选自 O、S、NR₃₁;

其中, R₃₁ 选自氢、氘、氟;

R₃ 选自取代或未取代的 C₁~C₂ 烷基,

所述取代基为氘、氟;



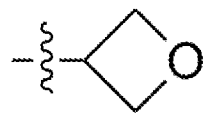
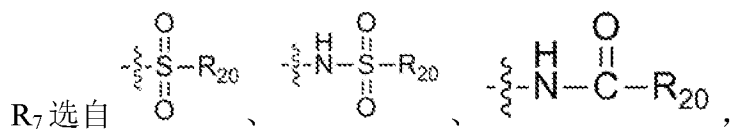
其中, R₂₀ 各自独立地选自取代或未取代的选自 C₁~C₄ 烷基、4 元杂环,

所述取代基为-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂。

进一步地,

Y 选自 O、NH;

R₃ 选自 -CH₃ 或 -CD₃;



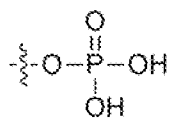
其中, R₂₀ 各自独立地取代或未取代的选自 C₁~C₄ 烷基、

所述取代基为-COOH。

进一步地,

R₁ 选自取代或未取代的金刚烷基;

其中, 所述金刚烷基的取代基为氘、氟、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂、



、取代或未取代的 C₁~C₄ 烷氧基、取代或未取代的 C₁~C₄ 烷基; 所述取代基为氘、

氟、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂;

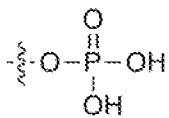
或者，同一碳原子上的两取代基一起形成双键，所述双键为=O、=S、=NH、=CH₂；

或者，同一碳原子上的两取代基相连形成 4~6 元杂环基。

进一步地，

R₁ 选自取代或未取代的金刚烷基；

其中，所述金刚烷基的取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂、



、C₁~C₂ 烷氧基、取代或未取代的 C₁~C₂ 烷基；所述取代基为氘、氚、-OH、-NH₂；

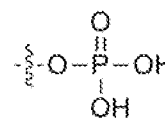
或者，同一碳原子上的两取代基一起形成双键，所述双键为=O 或=S；

或者，同一碳原子上的两取代基相连形成 5 元杂环基。

进一步地，

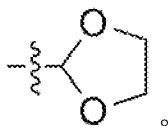
R₁ 选自取代或未取代的金刚烷基；

其中，所述金刚烷基的取代基为-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CONH₂、



氧基、取代或未取代的甲基；所述取代基为-OH、-NH₂；

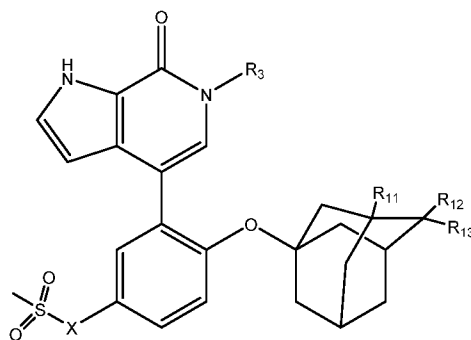
或者，同一碳原子上的两取代基一起形成=O；



或者，同一碳原子上的两取代基相连形成

进一步地，

所述化合物 II 如式 IIIA 所示：



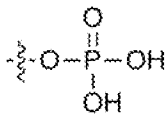
式 IIIA

式中，

X 选自 NH、无；

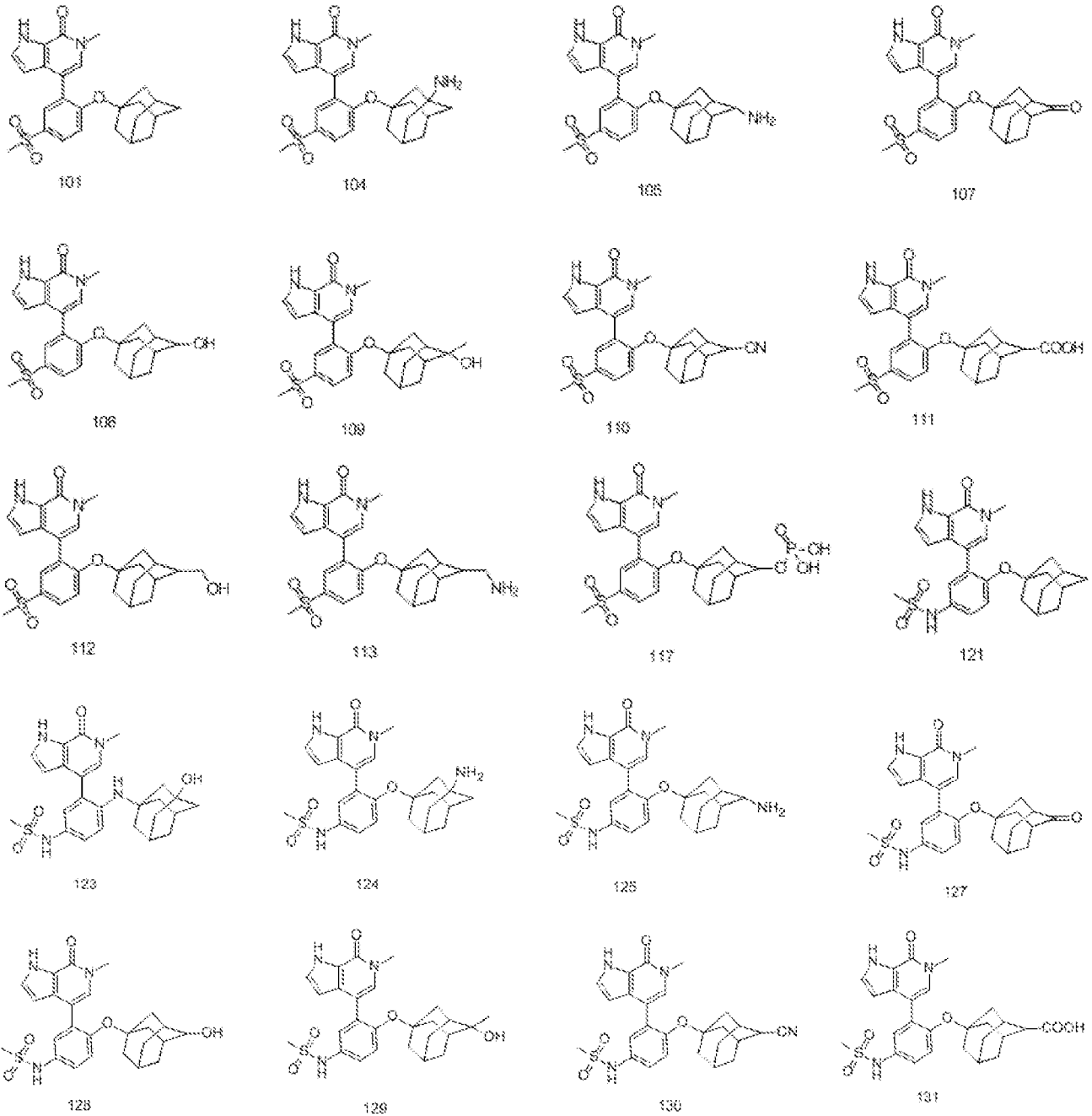
R₃ 选自 -CH₃、-CD₃；

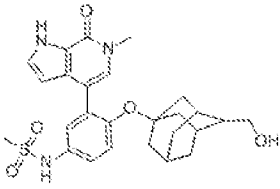
R₁₁ 选自-H、-OH、-NH₂;

R₁₂、R₁₃ 各自独立地选自-H、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CONH₂、、甲氧基、取代或未取代的甲基; 所述取代基为-OH、-NH₂; 或者, R₁₂、R₁₃ 一起形成=O。

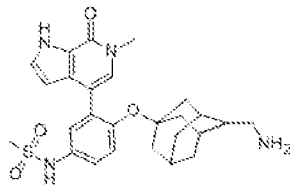
进一步地,

所述化合物IIIA 为下述结构式之一:

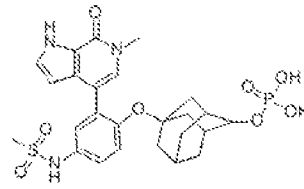




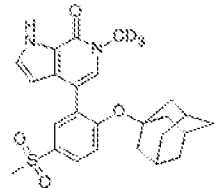
132



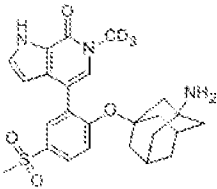
133



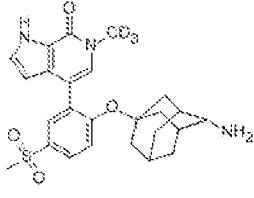
137



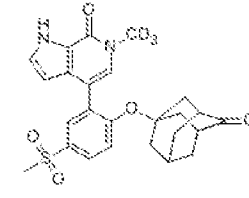
139



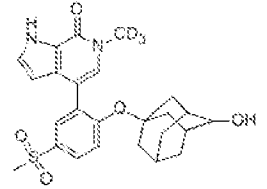
142



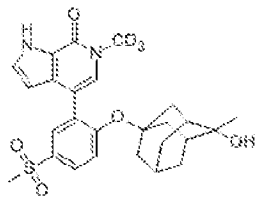
143



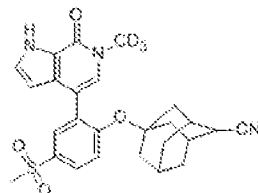
145



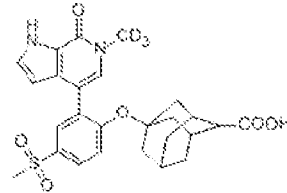
146



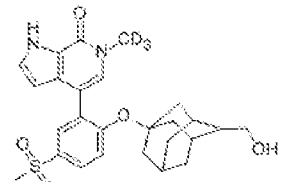
147



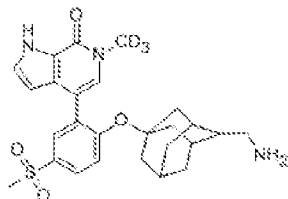
148



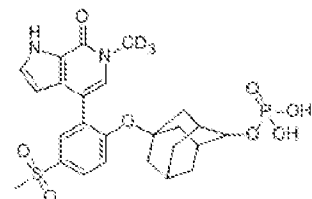
149



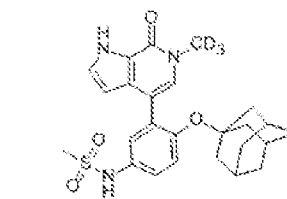
150



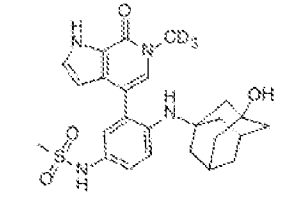
151



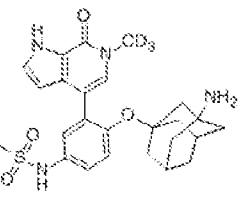
155



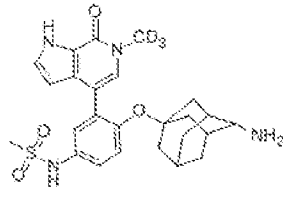
159



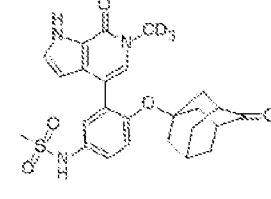
161



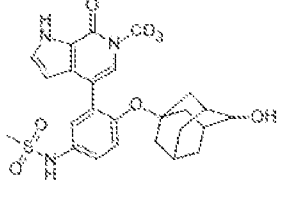
162



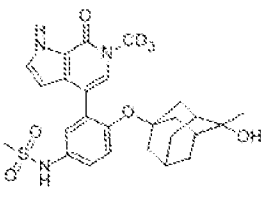
163



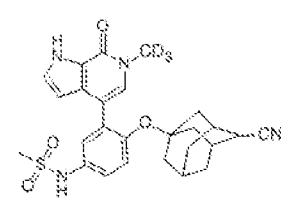
165



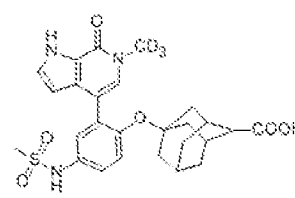
166



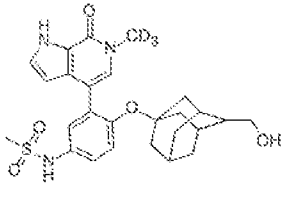
167



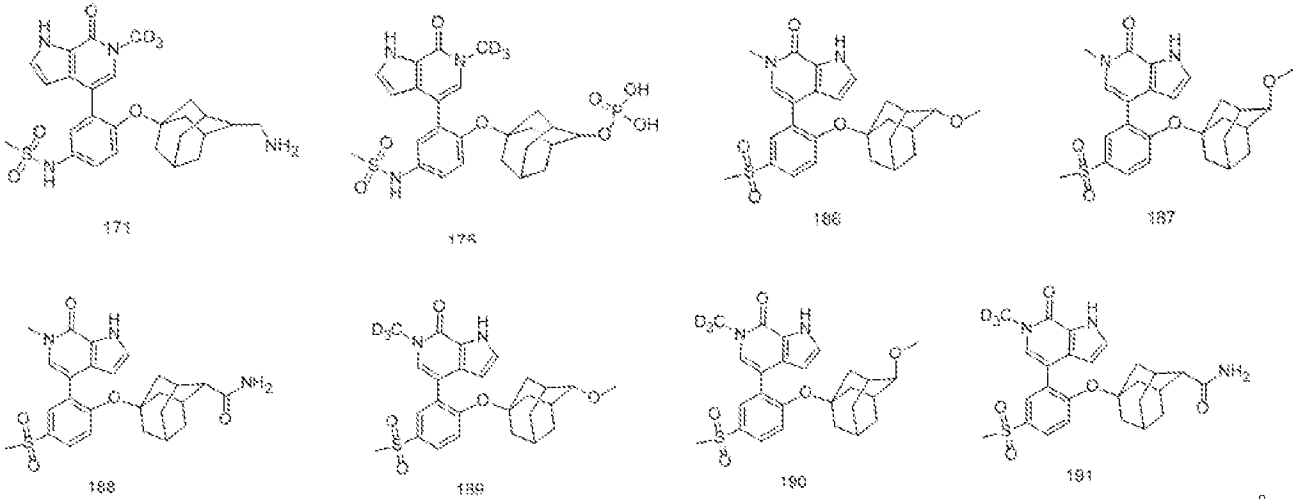
168



169

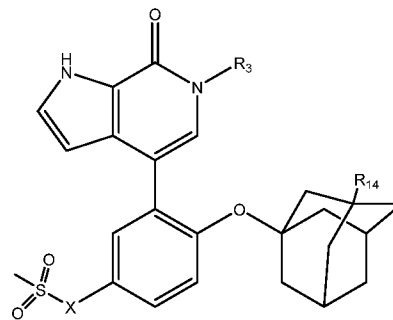


170



进一步地，

所述化合物 II 如式 III B 所示：

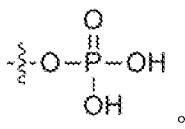


式 III B

式中，

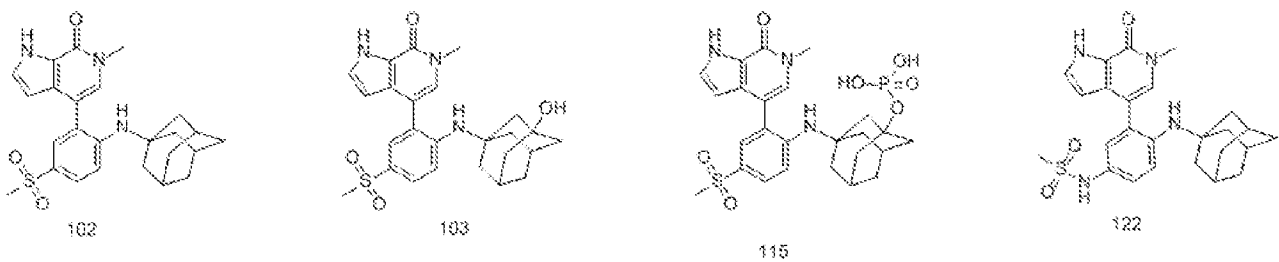
X 选自 NH、无；

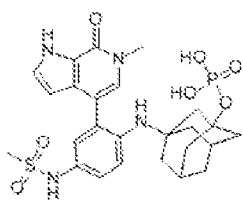
R₃ 选自 -CH₃、-CD₃；

R₁₄ 选自 -H、-OH、。

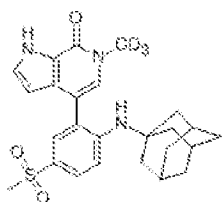
进一步地，

所述化合物 III B 为下述结构式之一：

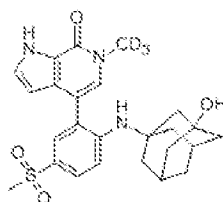




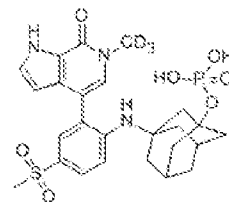
135



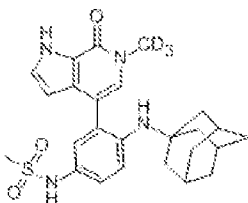
140



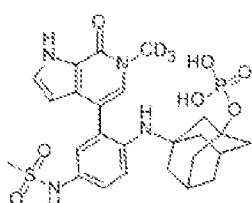
141



153



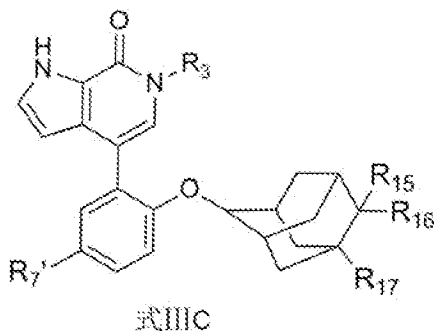
160



173

进一步地，

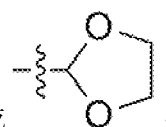
所述化合物 II 如式 III C 所示：



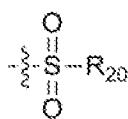
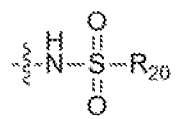
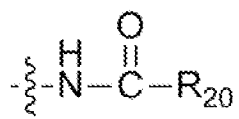
式中，

R₃ 选自 -CH₃ 或 -CD₃；

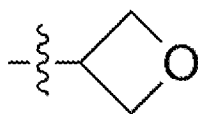
R₁₅、R₁₆ 各自独立地选自 -H、-OH；或者，R₁₅、R₁₆ 相连形成



R₁₇ 选自 -H、-COOH；

R₇' 选自 、、；其中，R₂₀ 各自独立地取代或未取

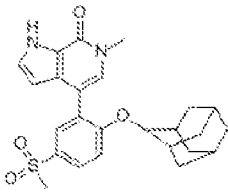
代的选自 C₁~C₄ 烷基、



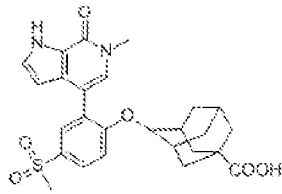
；所述取代基为 -COOH。

进一步地，

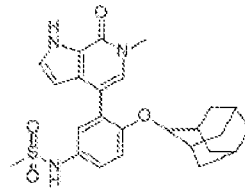
所述化合物 III C 为下述结构式之一：



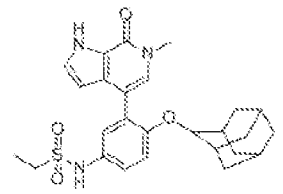
100



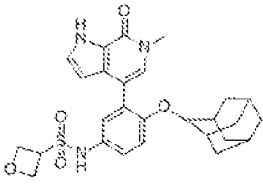
114



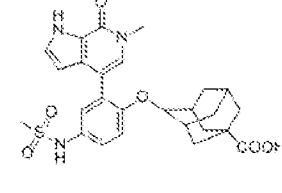
118



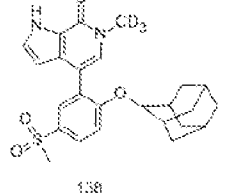
119



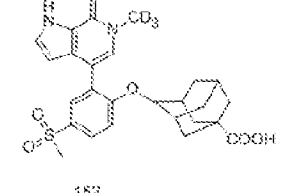
120



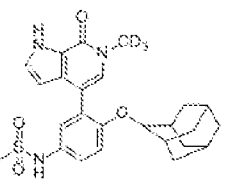
134



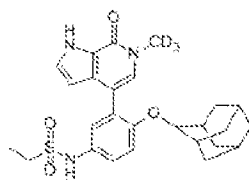
138



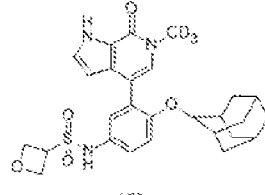
152



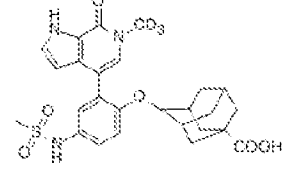
156



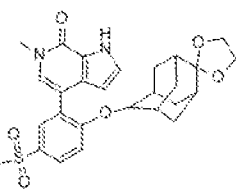
157



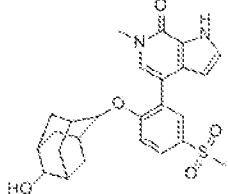
158



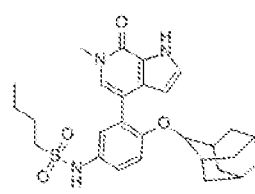
172



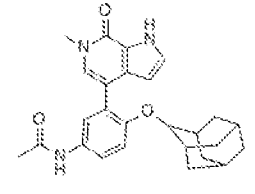
176



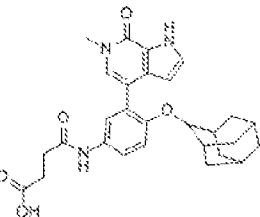
177



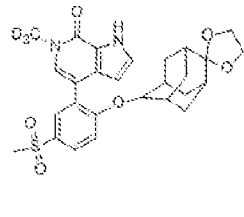
178



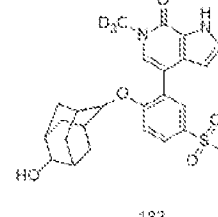
179



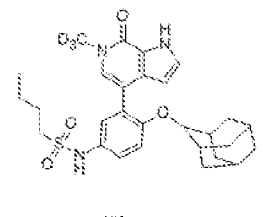
180



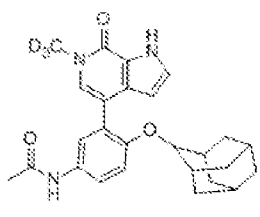
181



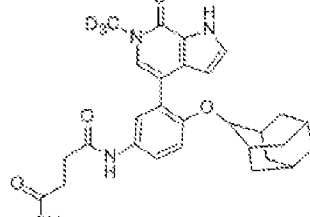
182



183



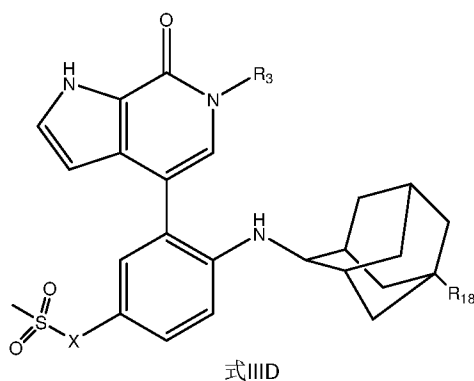
184



185

进一步地，

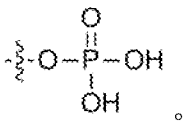
所述化合物 II 如式 III D 所示：



式中，

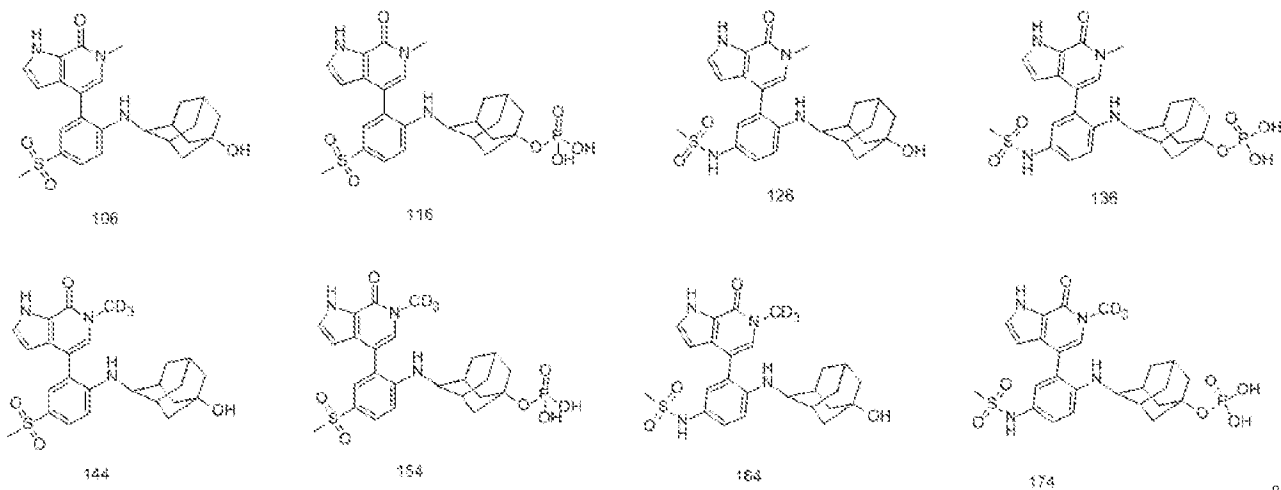
X 选自 NH、无；

R₃ 选自 -CH₃、-CD₃；

R₁₈ 选自 -OH、.

进一步地，

所述化合物 III D 为下述结构式之一：



本发明还提供了上述化合物、或其晶型、或其立体异构体、或其同位素体、或其互变异构体、或其立体化学异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物在制备治疗和/或预防癌症的药物中的用途。

进一步地，

所述癌症为乳腺癌、脑癌、前列腺癌，肺癌、卵巢癌、骨癌、神经癌、肝癌、血癌、食道癌、恶性胶质瘤、多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病及并发的癌症。

进一步地，

所述癌症为前列腺癌、卵巢癌、骨癌或神经癌。

本发明还提供了上述化合物、或其晶型、或其立体异构体、或其同位素体、或其互变异构体、或其立体化学异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物在制备减少全长雄激素受体、变异雄激素受体表达的药物中的用途。

本发明还提供了上述化合物、或其晶型、或其立体异构体、或其同位素体、或其互变异构体、或其立体化学异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物在制备抑制癌细胞增殖的药物中的用途。

进一步地，所述癌细胞为前列腺癌细胞、卵巢癌细胞、骨癌细胞或神经癌细胞。

进一步地，所述癌细胞是下述癌症的癌细胞：乳腺癌、脑癌、前列腺癌，肺癌、卵巢癌、骨癌、神经癌、肝癌、血癌、食道癌、恶性胶质瘤、多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病及并发的癌症。

本发明中提供的化合物和衍生物可以根据 IUPAC(国际纯粹与应用化学联合会)或 CAS(化学文摘服务社, Columbus, OH) 命名系统命名。

关于本发明的使用术语的定义：除非另有说明，本文中基团或者术语提供的初始定义适用于整篇说明书的该基团或者术语；对于本文没有具体定义的术语，应该根据公开内容和上下文，给出本领域技术人员能够给予它们的含义。

本发明中所述化合物的结构均是指能够稳定存在的结构。

“取代”是指分子中的氢原子被其它不同的原子或分子所替换。

“氘”是指氢(H)的同位素，也被称为重氢，元素符号一般为 D 或 $2H$ 。

“氚”是指氢(H)的同位素，元素符号一般为 T 或 $3H$ 。

“卤素”为氟、氯、溴或碘。

碳氢基团中碳原子含量的最小值和最大值通过前缀表示，例如，前缀(C_a~C_b)烷基表明任何含“a”至“b”个碳原子的烷基。因此，例如，C₁~C₄烷基是指包含1~4个碳原子的烷基。C₁~C₄烷基是指含有一个至四个碳原子的直链或支链的烃链。

“烷基”是烷烃分子中少掉一个氢原子而成的烃基，例如，甲基-CH₃、乙基-CH₃CH₂等。

“亚烷基”是指烷烃分子中少掉两个氢原子而成的烃基，例如亚甲基-CH₂-、亚乙基-CH₂CH₂-等。“C₁₋₄亚烷基”是指含有一个至四个碳原子的直链或支链的烃链。

“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的脂肪族碳氢基团。所述的烯基可以是直链或支链的。例如，术语“C₂₋₄烯基”指具有2-4个碳原子的直链或支链烯基。

“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的脂肪族碳氢基团。所述的炔基可以是直链或支链的。例如，术语“C₂₋₄炔基”指具有2-4个碳原子的直链或支链炔基。

“取代或未取代的 C₁₋₄烷基”是指 C₁₋₄烷基可以是取代的，也可以没有取代基的。

“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团, 例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于其它环状基团(包括饱和和不饱和环), 但不能含有杂原子如氮, 氧, 或硫, 同时连接母体的点必须在具有共轭的 π 电子体系的环上的碳原子上。芳基可以是取代的或未取代的。

“杂芳基”指包含一个或多个杂原子的杂芳族基团。含有至少一个选自 N、O 或 S 的环杂原子, 其余环原子是 C, 另外具有完全共轭的 π 电子系统。例如呋喃基、吡咯基、喹啉基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基、噁吩并吡啶基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。杂芳基可以是任选取代的或未取代的。

“环烷基”指饱和或不饱和的环状烃取代基; 环状烃可以是单环也可以是多环。例如, “C₃₋₈ 环烷基”指碳原子数为 3~8 的环烷基。

“杂环基”指饱和或不饱和的环状烃取代基; 环状烃可以是单环也可以是多环, 且携带至少一个选自 O、S 或取代的氮原子的环烷基, 其余环原子为碳, 例如, “C₃₋₈ 杂环基”指碳原子数和杂原子数共为 3~8 的杂环基。杂环基可以是非取代的, 也可以被一个或多个取代基取代。

“本发明化合物”指式(I)所示的化合物。该术语还包括式(I)化合物的各种晶型形式、立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、前体药物、代谢产物;

“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体, 例如: 顺反异构体、对映异构体、构象异构体等。

“药学上可接受的”是指当给药至动物例如哺乳动物(例如人类)时生理学上可耐受且通常不会产生过敏或类似的不良反应(例如头晕等)的添加剂或组合物。药物载体和赋形剂可以包括但不限于稀释剂, 例如乳糖、葡萄糖、甘露糖和/或甘油; 润滑剂; 聚乙二醇; 粘合剂, 例如硅酸铝镁、淀粉、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮; 并且, 如果需要的话, 还包括崩解剂, 例如淀粉、琼脂、海藻酸或其盐如海藻酸钠; 和/或吸附剂、着色剂、防腐剂、稳定剂、矫味剂和甜味剂。

“盐”是指上述化合物或其立体异构体, 与无机和/或有机酸和碱形成的酸式和/或碱式盐, 也包括两性离子盐(内盐), 还包括季铵盐, 例如烷基铵盐。这些盐可以是在化合物的最后分离和纯化中直接得到。也可以是通过将上述化合物, 或其立体异构体, 与一定数量的酸或碱适当(例如等当量)进行混合而得到。这些盐可能在溶液中形成沉淀而以过滤方法收集, 或在溶剂蒸发后回收而得到, 或在水介质中反应后冷冻干燥制得。本发明中所述盐可以是化合物的盐酸盐、氢氟酸盐、硫酸盐、硝酸盐、枸橼酸盐、苯磺酸盐、氢溴酸盐、氢氟酸盐、

磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁二酸盐、草酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、苦味酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、酒石酸盐、天冬氨酸盐或三氟乙酸盐。

“式(I)所示的化合物的溶剂合物”，溶剂如乙醇、水等，其中，可含有不同量的水，如一水合物、半水合物、一个半水合物、二水合物或者三水合物。

“前体药物”是通式 I 化合物的衍生物，其在可能具有较弱的活性或甚至没有活性，但在生理条件下(例如通过代谢、溶剂分解或另外的方式)转化为本发明的活性成分，从而发挥其药理作用的化合物。例如，含有羧基的化合物可形成生理上可水解的酯，其通过在体内水解以得到式 I 所示化合物本身而充当前药。所述前药优选口服给药，这是因为水解在许多情况下主要在消化酶的影响下发生。当酯本身具有活性或水解发生在血液中时，可使用肠胃外给药。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

“代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以是通过给药化合物经过氧化，还原，水解，酰氨化，脱酰氨作用，酯化，脱脂作用，酶裂解等等方法得到。相应地，本发明包括化合物的代谢产物，包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

癌症包括但不限于下列癌症：乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、子宫颈癌、食道癌、睾丸癌、胃癌、皮肤癌、肺癌、骨癌、结肠癌、胰腺癌、甲状腺癌、胆道癌、小肠癌、结肠-直肠癌、大肠癌、直肠癌、脑与中枢神经系统的癌症、神经母细胞瘤、大细胞癌、腺癌、腺瘤、滤泡癌、表皮样癌、精原细胞瘤、黑色素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌、肾癌、骨髓障碍、淋巴障碍、何杰金氏病、毛发细胞癌和白血病。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但不限于)：口服、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。

本发明所述“室温”为 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 。

本发明所述“过夜”为 12 ± 1 小时。

本发明提供了一种结构新颖的含有金刚烷的化合物及其在治疗癌症中的用途。实验结果表明，本发明化合物能够显著抑制癌细胞的增殖，减少全长雄激素受体 (AR-FL) 和变异雄激素受体 (AR-v7) 的表达，抑制前列腺癌细胞的增殖，对癌症，尤其是前列腺癌具有潜在的治疗作用，为临床上筛选和/或制备癌症药物提供了一种新的选择。

显然，根据本发明的上述内容，按照本领域的普通技术知识和惯用手段，在不脱离本发

明上述基本技术思想前提下，还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

以下通过实施例形式的具体实施方式，对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

具体实施方式

本发明具体实施方式中使用的原料、设备均为已知产品，通过购买市售产品获得。

5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡啶、甲磺酰氯、乙磺酰氯、丁磺酰氯：上海毕得医药科技有限公司

N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛：天津市瑞金特化学品有限公司

甲醇锂：天津博迪化工股份有限公司

联硼酸频哪醇酯：上海泽信化工科技有限公司

四三苯基磷钼、氘代碘甲烷、2-羟基金刚烷、1-羟基金刚烷、1-氨基金刚烷、：百灵威科技有限公司

N,N-二甲胺甲酰胺、乙酸乙酯、二氯甲烷、还原铁粉、DIPEA、乙酸、乙醇、氢氧化钠、对甲苯磺酰氯、正己烷、1,4-二氧六环、甲醇、乙酰氯、甲基叔丁基醚、碳酸铯、碘甲烷、醋酸钾、无水硫酸钠、碳酸钠、氢氧化钾、四氢呋喃、均购买自成都市科龙化工试剂厂；

1, 4-二羟基金刚烷, 2-甲基-1, 4-二羟基金刚烷、4-氰基-1-羟基金刚、4-甲酸-1-羟基金刚烷、4-羟甲基-1-羟基金刚烷、1-羟基-3-氨基金刚烷、4-胺甲基-1-羟基金刚烷、4-羟基-1-甲酸金刚烷、1-羟基-4-氨基金刚烷、1-羟基-4-羰基金刚烷、1-氨基-3-磷酸酯金刚烷、4-氨基-1-磷酸酯金刚烷、1-羟基-4-磷酸酯金刚烷、6-羟基-2,2' - [1,3]二氧戊环金刚烷、2, 6-二羟基金刚烷、1-羟基-4-甲氧基金刚烷、1-羟基-4-甲酰胺金刚烷、1-氧杂环丁烷-3-磺酰氯、丁二酸单酰氯均购自成都普康生物科技有限公司

实施例 1 本发明化合物 100~117 的合成

一、Int 1~Int 8 的合成

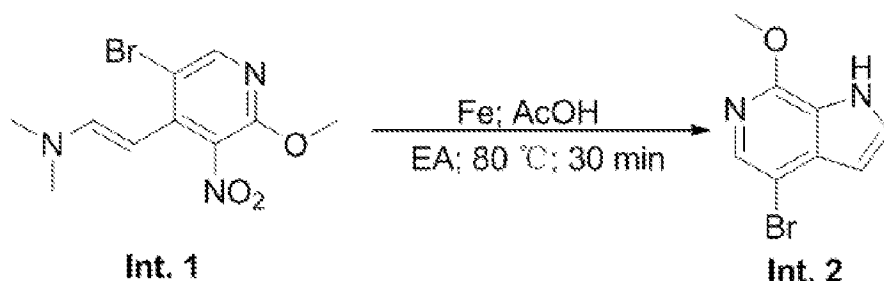
1、(E)-2-(5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶-4-基)-N,N-二甲基乙胺 (Int 1) 的合成



向装有 N,N-二甲基甲酰胺 (4 L) 的 10 L 的反应瓶中加入 5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-硝基吡

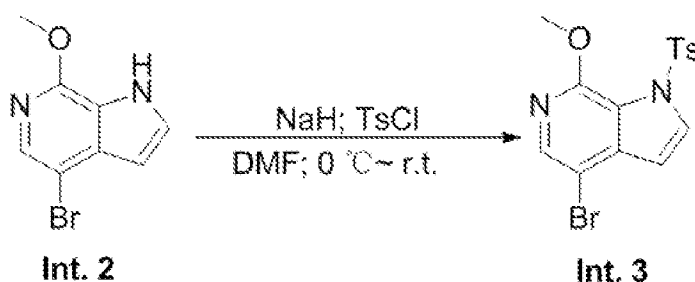
啉 (200 g, 0.8 mol), N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (571.2 g, 4.8 mol), 甲醇锂 (0.9 g, 0.024 mol), 加热到 110°C 搅拌反应 3 个小时。待反应液冷却至室温后, 将其缓慢倒入加入冰水 (12 L) 中, 充分析出固体后, 抽滤, 水 (1 L) 洗, 烘干。得棕红色固体粉末中间体 1 (240 g), 收率 98%。

2、4-溴-7-甲氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶 (Int.2) 的合成



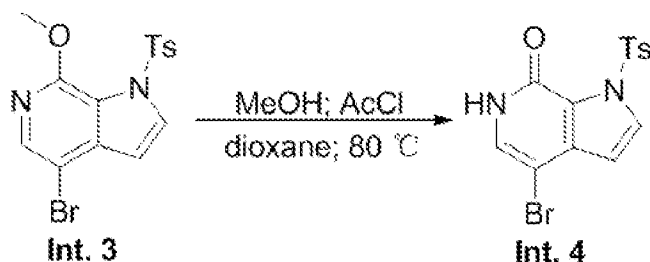
向 10 L 的反应瓶中加入溶剂乙酸乙酯 (5 L), 还原铁粉 (223 g, 3.97 mol), 乙酸 (2.3 L, 39.7 mol), 升温至 80°C 后, 分批加入中间体化合物 1 (240 g, 0.79 mol)。加完后继续于该温度下反应 30 分钟。冷却, 抽滤, 旋干, 用乙醇 (1 L) 和水 (1 L) 的混合溶剂打浆。抽滤烘干后得中间体化合物 2 (140 g), 收率 78%。

3、4-溴-7-甲氧基-1-对甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶 (Int.3) 的合成



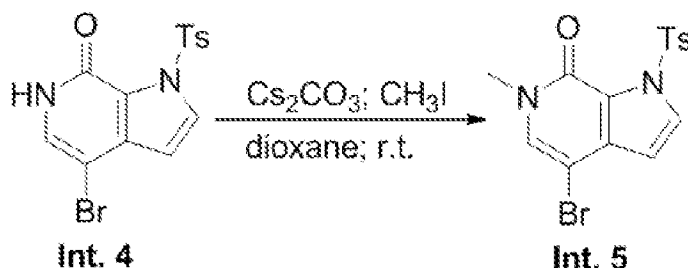
向 5 L 的反应瓶中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (2 L), 中间体化合物 2 (140 g, 0.62 mol)。溶清后, 冰水浴下冷却至 0°C, 并分批向反应液中加入 NaH (40 g, 60%, 0.99 mol), 控制反应升温不超过 10°C。加完 NaH 停止冒出气泡后, 分批加入对甲苯磺酰氯 (177 g, 0.93 mol), 室温下搅拌过夜。反应完全后, 将反应液倒入 6 L 水中, 析出固体, 抽滤, 固体用 200 mL 乙酸乙酯加热溶解, 加入 600 mL 正己烷, 析出固体, 抽滤后得中间体化合物 3 (188 g), 收率 80%。

4、4-溴-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7(6*H*)-酮 (Int.4) 的合成



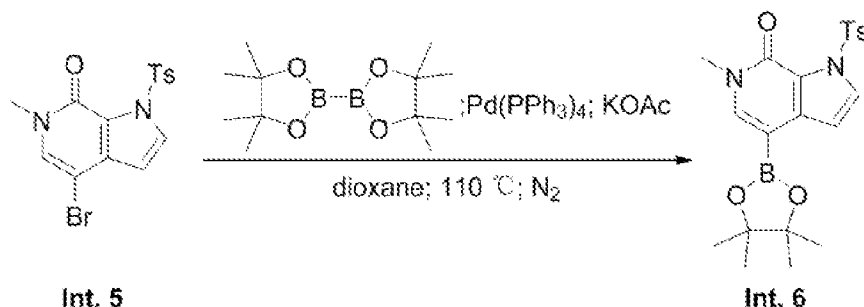
向 5 L 的反应瓶中加入 2 L 1,4-二氧六环，甲醇（78 g, 2.45 mol）。室温下，向反应瓶中滴加乙酰氯（154 g, 1.96 mol）。滴加完毕后，继续搅拌 1 个小时。加入中间体化合物 3（188 g, 0.49 mol），并升温至 80°C，搅拌过夜。反应完全后，旋干，用 300 mL 甲基叔丁基醚打浆，抽滤后得中间体化合物 4（139 g），收率 77%。

5、4-溴-6-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮（Int.5）的合成



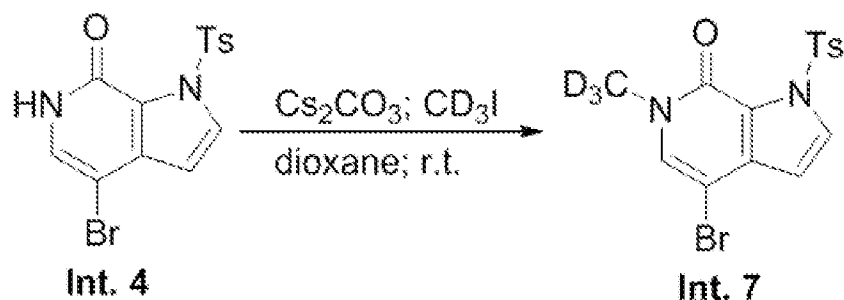
向 5 L 的反应瓶中加入 2 L 1,4-二氧六环，中间体化合物 4（79 g, 0.21 mol）、碳酸铯（118 g, 0.32 mol）、碘甲烷（92 g, 0.64 mol）室温下，搅拌过夜。反应完全后，过滤，旋干，得中间体化合物 5（75 g），收率 94%。

6、6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮（Int.6）的合成



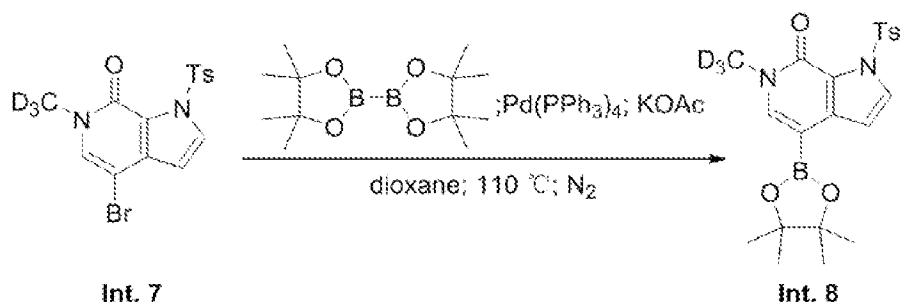
向 2 L 的反应瓶中加入 800 mL 1,4-二氧六环，中间体化合物 5（40 g, 0.1 mol）、联硼酸频哪醇酯（105 g, 0.4 mol）、醋酸钾（20.4 g, 0.2 mol），氮气置换三次后加入四三苯基磷钯（12 g, 0.01 mol），氮气置换三次，升温至 110°C，搅拌过夜。反应完全后，过滤，柱层析得中间体化合物 6（40 g），收率 93%。

7、4-溴-6-氘代甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮 (Int.5) 的合成



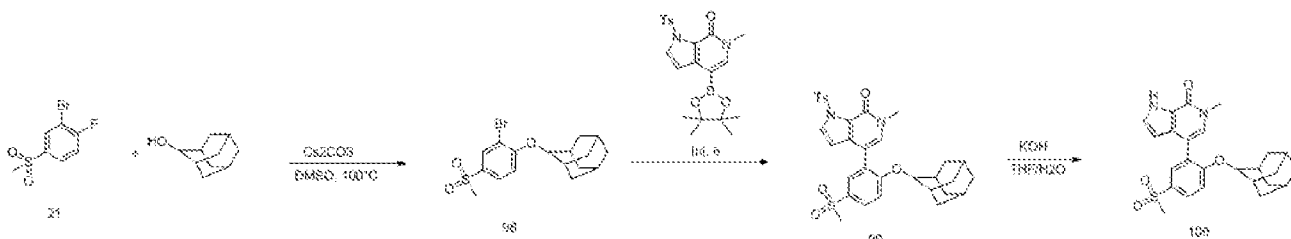
向 5 L 的反应瓶中加入 2 L 1,4-二氧六环, 中间体化合物 4 (79 g, 0.21 mol)、碳酸铯 (118 g, 0.32 mol)、氘代碘甲烷 (92 g, 0.64 mol) 室温下, 搅拌过夜。反应完全后, 过滤, 旋干, 得中间体化合物 7 (75 g), 收率 94%。

8、6-氘代甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7(6H)-酮 (Int.6) 的合成

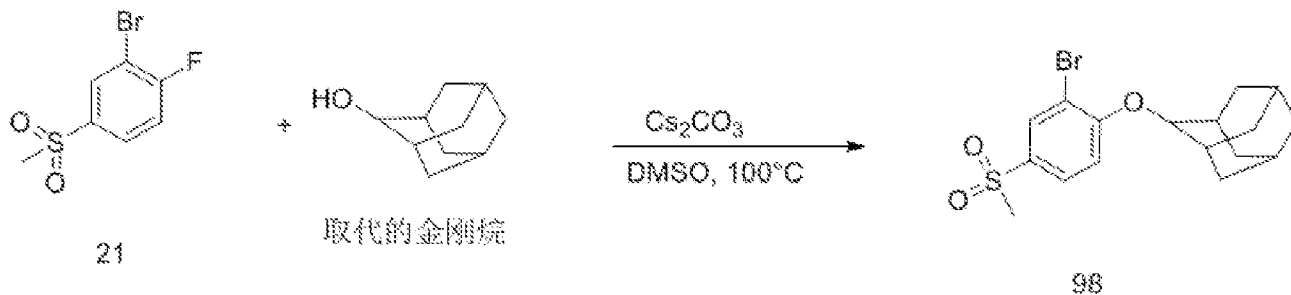


向 2 L 的反应瓶中加入 800 mL 1,4-二氧六环, 中间体化合物 7 (40 g, 0.1 mol)、联硼酸频哪醇酯 (105 g, 0.4 mol)、醋酸钾 (20.4 g, 0.2 mol), 氮气置换三次后加入四三苯基磷钯 (12 g, 0.01 mol), 氮气置换三次, 升温至 110°C, 搅拌过夜。反应完全后, 过滤, 柱层析得中间体化合物 8 (40 g), 收率 93%。

二、目标化合物 100 的合成

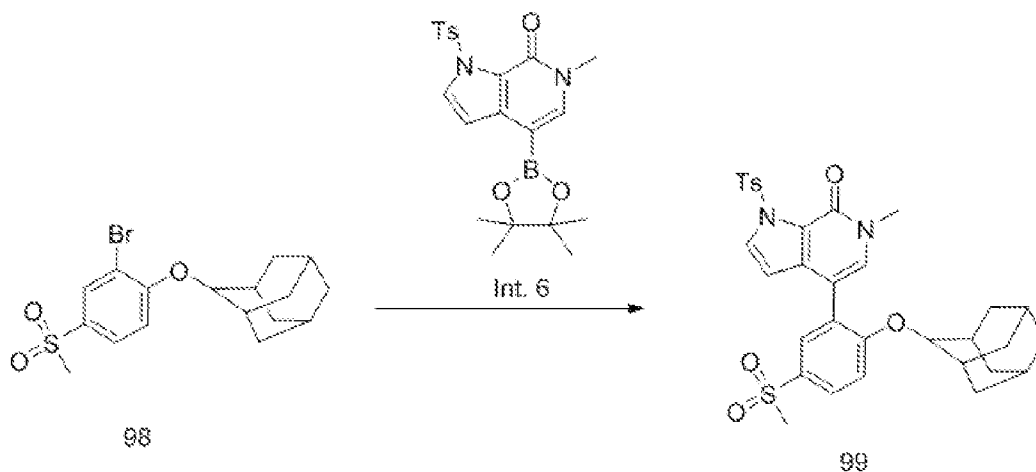


1、2-(2-溴-4-(甲基磺酰基)苯氧基)金刚烷的合成 (98)



向 50 mL 的反应瓶中加入化合物 **21** (1.26 g, 5 mmol), 2-羟基金刚烷 (912 mg, 6 mmol), 碳酸铯 (3.9 g, 12 mmol), DMSO (20mL), 体系在 100°C 下反应 10 小时。反应完毕后, 将反应液倒入 50mL 水中, 用 30mL (15mL×3) 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 柱层析纯化后得化合物 **98** (1.5 g), 收率 78%。质谱:384 (M+H⁺)。

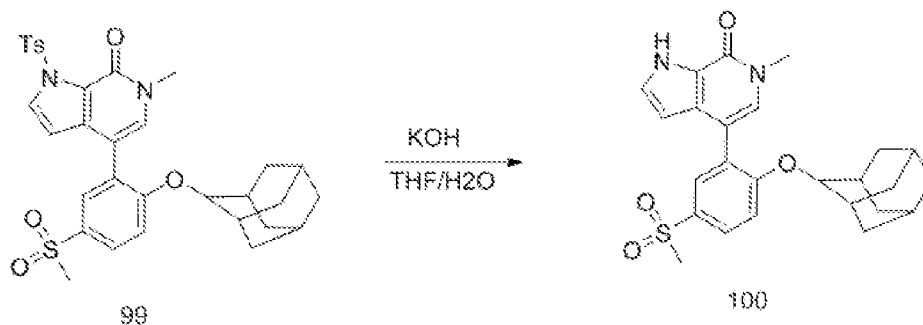
2、4-(2-((金刚烷-2-基)氧基)-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-甲基-1-对甲苯磺酰-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (**99**) 的合成



向 30 mL 的反应瓶中加入化合物 **98** (384mg, 1 mmol), 化合物 Int. 6 (556mg, 1.3 mmol), Pd(PPh₃)₄ (69.2 mg, 0.06 mmol), Na₂CO₃ (212 mg, 2 mmol), DMF/H₂O (5 mL/0.3mL), 体系在氮气保护下 100°C 反应 10 小时。反应完毕后, 将反应液倒入 30mL 水中, 用 30mL (10mL×3) 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, prep-TCL 纯化后得化合物 **99** (278mg), 收率 45.9%。

质谱:607 (M+H⁺)。

3、4-(2-((金刚烷-2-基)氧基)-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (**100**) 的合成



向 30 mL 的反应瓶中加入化合物 99 (80 mg, 0.132 mmol), THF (1 mL), KOH (4 mL, 4M), 体系在 80°C 下反应 3 小时。反应完毕后, 将反应液倒入 30mL 水中, 用 30mL (10mL×3) 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, prep-TCL 纯化后得化合物 100 (51 mg), 收率 85.5%。质谱: 453(M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.85-7.40 (m, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.07 (s, 2H), 1.81 (m, 7H), 1.63 (s, 3H), 1.25 (s, 2H)。

三、目标化合物 101~117 的合成。

目标化合物 101~117 的合成方法与实施例 1 步骤二中目标化合物 100 的合成方法相似, 都是通过以下步骤制备得到:



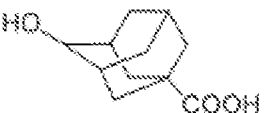


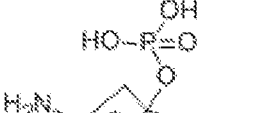




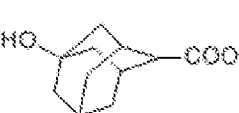

①与实施例 1 步骤二中的步骤 1 类似: 将化合物 21 与表 1 中各产物对应的取代的金刚烷进行反应, 制备得到类似于化合物 98 的中间体;

②与实施例 1 步骤二中的步骤 2 类似: 将类似于化合物 98 的中间体与化合物 Int. 6 反应, 制备得到类似于化合物 99 的中间体;

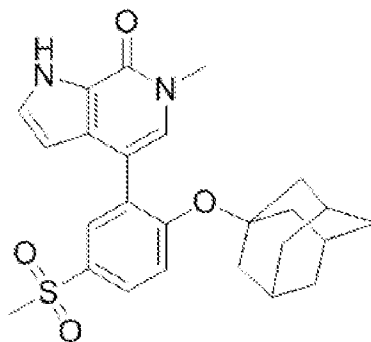
③与实施例 1 步骤二中的步骤 3 类似: 类似于化合物 99 的中间体脱出 Ts 保护基, 制备得到对应的目标化合物 101~117。

表 1 产物 101~117 对应的原料取代金刚烷的结构

产物	取代的金刚烷	产物	取代的金刚烷	产物	取代的金刚烷
100		106		112	
101		107		113	

102		108		114	
103		109		115	
104		110		116	
105		111		117	

2、4-（2-（（金刚烷-1-基）氧基）-5-（甲基磺酰基）苯基）-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3c]吡啶-7-酮（101）的合成

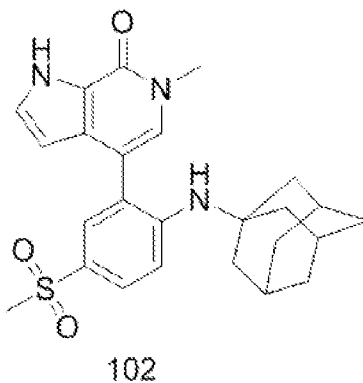


101

化合物 101 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:453 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.1-1.9(m, 4H), 1.80 (m, 5H), 1.62 (m, 3H)

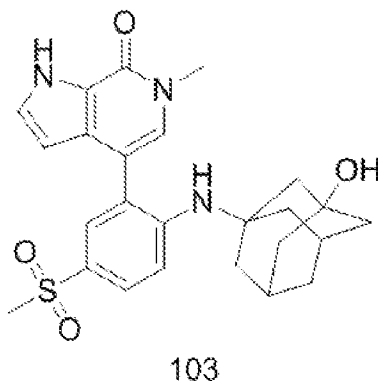
3、4-（2-（（金刚烷-1-基）氨基）-5-（甲基磺酰基）苯基）-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3c]吡啶-7-酮（102）的合成



化合物 102 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:452 (M+H⁺)。

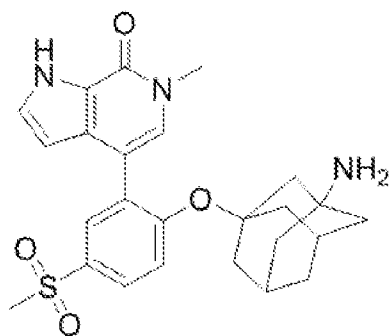
4、4- (2 - ((3-羟基金刚烷-1-基) 氨基) -5- (甲基磺酰基) 苯基) -6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,13-c]吡啶-7-酮 (103) 的合成



化合物 103 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:468 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.24 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.16 (s, 2H), 1.74 (m, 5H), 1.50 (m, 6H), 1.25 (s, 1H).

5、4- (2 - (((1R, 3S, 5S) -3-氨基 - 金刚烷-1-基) 氧基) -5- (甲基磺酰基) 苯基) -6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,13-c]吡啶-7-酮 (104) 的合成

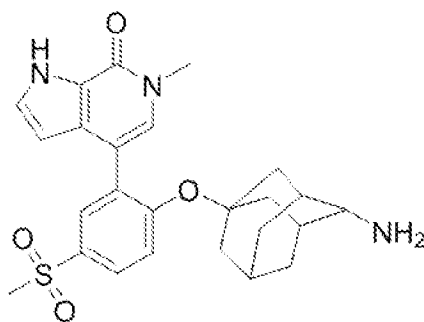


104

化合物 104 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:468 ($M+H^+$)。

6、4- (2 - (((反式-4-氨基金刚烷-1-基) 氧基) -5- (甲基磺酰基) 苯基) -6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (105) 的合成



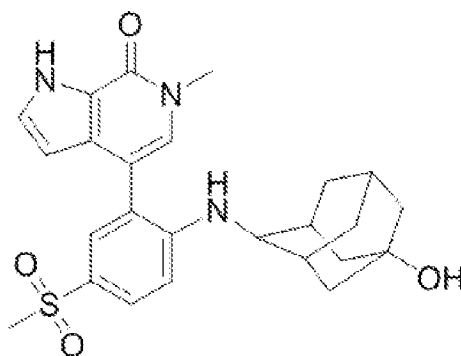
trans

105

化合物 105 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:468 ($M+H^+$)。

7、4- (2 - ((反式-5-羟基金刚烷-2-基) 氨基) -5- (甲基磺酰基) 苯基) -6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (106) 的合成



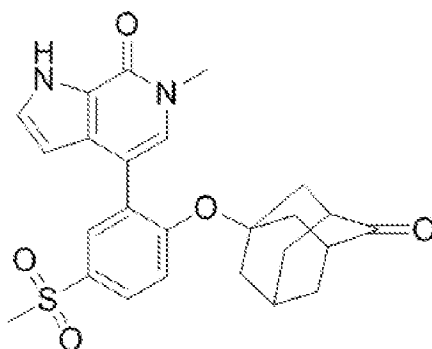
trans

106

化合物 106 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:468 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.22 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.33 – 7.32 (m, 2H), 6.8(m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.58 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.84-1.74(m, 3H), 1.60-1.54 (m, 4H), 1.30-1.22 (m, 4H)

8、6-甲基-4-(5-(甲基磺酰基)-2-((4-氧代金刚烷-1-基)氧基)苯基)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(107)的合成

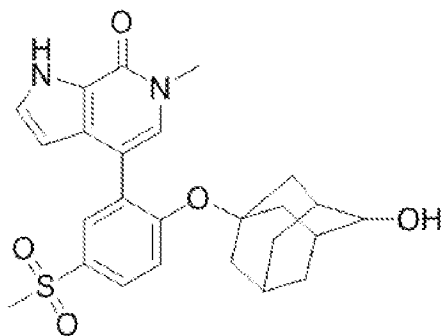


107

化合物 107 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:467 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.09 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.22 – 6.14 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.66 (s, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.19 (s, 1H), 1.97 (s, 4H), 1.85 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H).

9、4-(2-((4-羟基金刚烷-1-基)氧基)-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,13-c]吡啶-7-酮



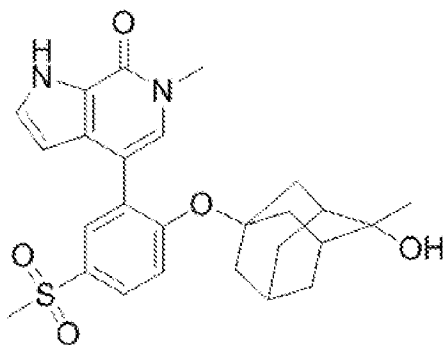
trans/cis

108

化合物 108 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:469 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.17 – 11.94 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.70 – 4.57 (m, 1H), 3.58 (d, *J* = 13.3 Hz, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.98 – 1.63 (m, 8H), 1.53 – 1.38 (m, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H).

10、4- (2 - ((4-羟基-4-甲基金刚烷-1-基) 氧基) -5- (甲基磺酰基) 苯基) -6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (109) 的合成



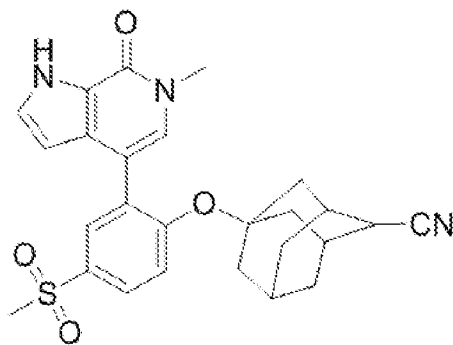
R,S

109

化合物 109 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:483 (M+H⁺)。

11、5- (2- (6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基) -4- (甲基磺酰基) 苯氧基) 金刚烷-2-腈(110)的合成

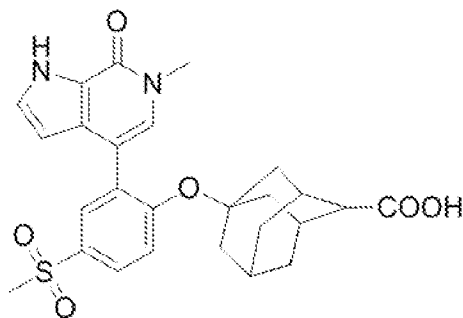


110

化合物 110 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:478 ($M+H^+$)。

12、5- (2- (6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基) -4- (甲基磺酰基) 苯氧基) 金刚烷-2-甲酸(111)的合成

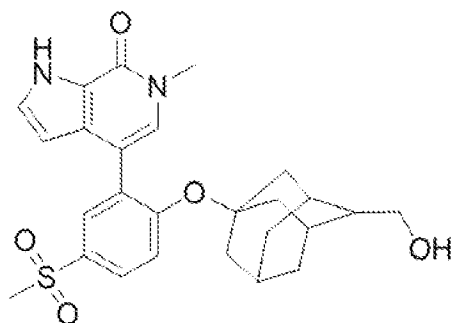


111

化合物 111 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:497 ($M+H^+$)。

13、4- (2- ((4- (羟甲基) 金刚烷-1-基) 氧基) -5- (甲基磺酰基) 苯基) -6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (112) 的合成

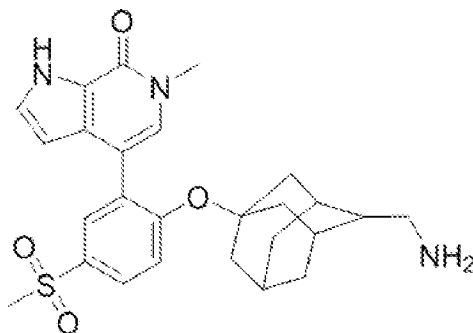


112

化合物 112 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:483 ($M+H^+$)。

14、4-（2-（（4-（胺甲基）金刚烷-1-基）氧基）-5-（甲基磺酰基）苯基）-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮（113）的合成

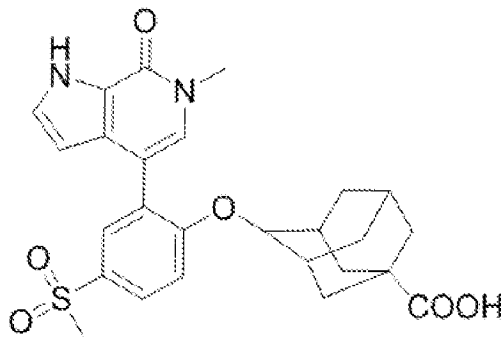


113

化合物 113 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:482 ($M+H^+$)。

15、4-（2-（6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基）-4-（甲基磺酰基）苯氧基）金刚烷-1-羧酸（114）的合成

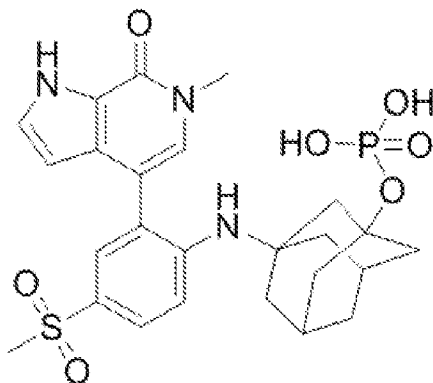


114

化合物 114 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:497 ($M+H^+$)。

16、3-（（2-（6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基）-4-（甲基磺酰基）苯基）氨基）金刚烷-1-基磷酸二氢盐（115）的合成

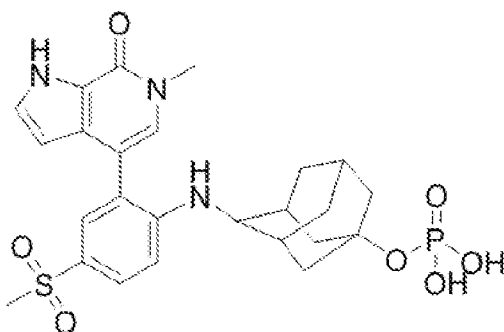


115

化合物 115 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:548 ($M+H^+$)。

17、4-（（2-（6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基）-4-（甲基磺酰基）苯基）氨基）金刚烷-1-基磷酸二氢盐（116）的合成

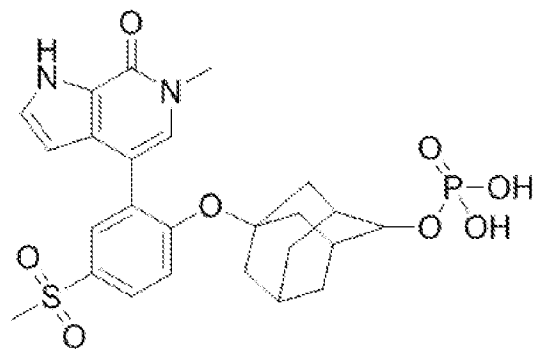


116

化合物 116 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:548 ($M+H^+$)。

18、5-（2-（6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基）-4-（甲基磺酰基）苯氧基）金刚烷-2-基二氢磷酸酯（117）的合成



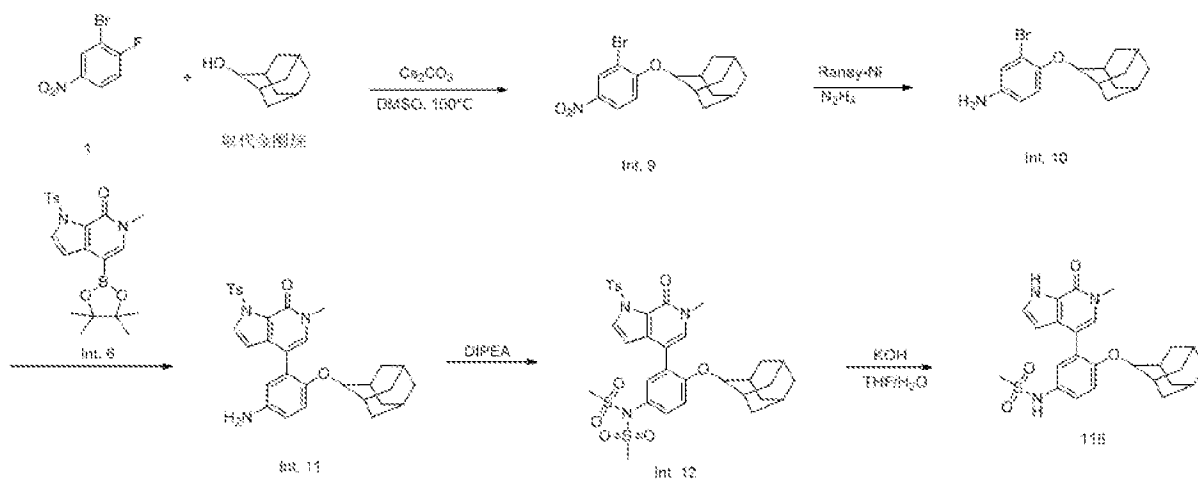
117

化合物 117 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

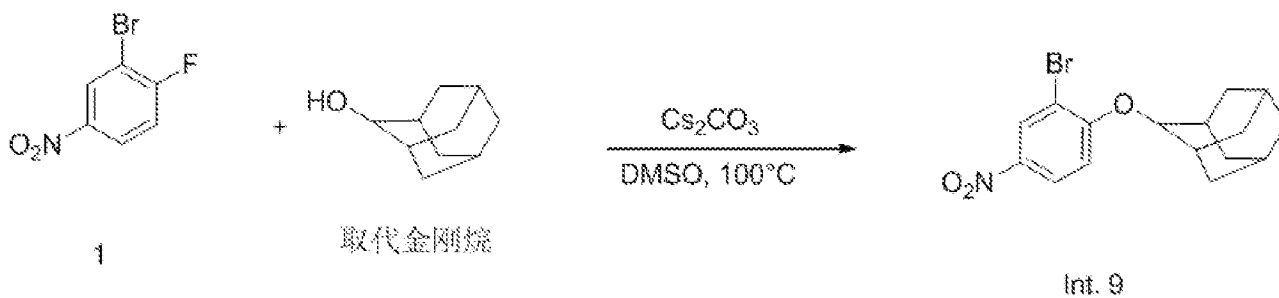
质谱:549 (M+H⁺)。

实施例 2 化合物 118~137 的合成

一、化合物 118 的合成



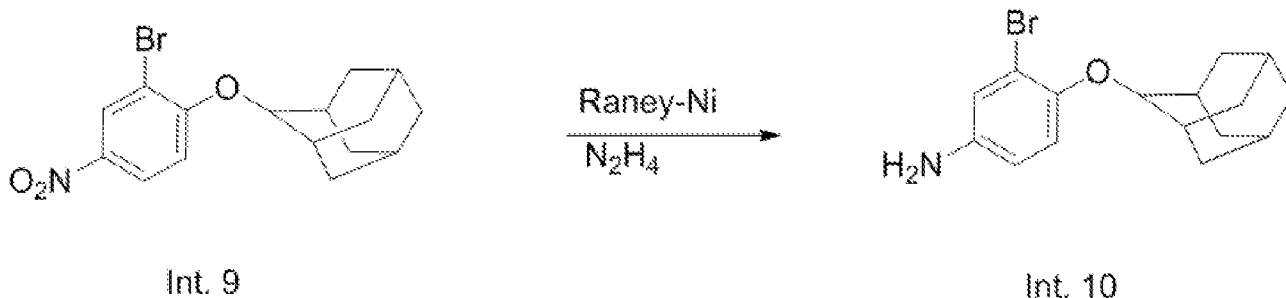
1、2-(2-溴-4-硝基苯氧基)金刚烷(Int. 9)的合成



向 50 mL 的反应瓶中加入化合物 **1** (1.1 g, 5 mmol)，2-羟基金刚烷 (912 mg, 6 mmol)，碳酸铯 (3.91g, 12 mmol)，DMSO (25mL)，体系在 100°C 下反应 10 小时。反应完毕后，将反应液倒入 50mL 水中，用 30mL (15mL×3) 二氯甲烷萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，

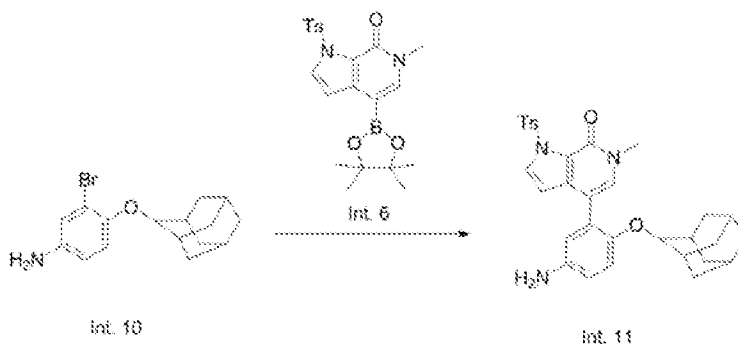
柱层析纯化后得化合物 Int. 9 (1.5 g), 收率 85.2%。质谱:353 (M+H⁺)。

2、4 - ((金刚烷-2-基)氧基)-3-溴苯胺(Int. 10)的合成



向 50 mL 的反应瓶中加入化合物 Int. 9 (1.06g, 3 mmol), 甲醇 (20mL), 雷尼镍 (50mg), 在 0℃ 下加入水合肼 (3mL), 体系在 20℃ 下反应 3 小时。反应完毕后, 将反应液倒入 50mL 水中, 用 30mL (15mL×3) 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 柱层析纯化后得化合物 Int. 10 (850mg), 收率 87.7%。质谱:323 (M+H⁺)。

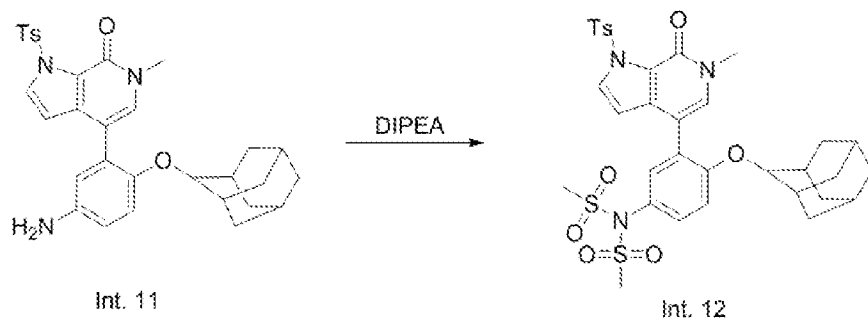
3、4 - (2 - ((金刚烷-2-基)氧基)-5-氨基苯基)-6-甲基-1-对甲苯磺酰-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(Int. 11)的合成



向 30 mL 的反应瓶中加入化合物 Int. 10(323mg, 1 mmol), 化合物 Int. 6(556mg, 1.3 mmol), Pd(PPh₃)₄ (69.2 mg, 0.06 mmol), Na₂CO₃ (212 mg, 2 mmol), DMF/H₂O (5 mL /0.3mL), 体系在氮气保护下 100℃ 反应 10 小时。反应完毕后, 将反应液倒入 30mL 水中, 用 30mL (10mL×3) 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, prep-TCL 纯化后得化合物 Int. 11 (235mg), 收率 43.3%。

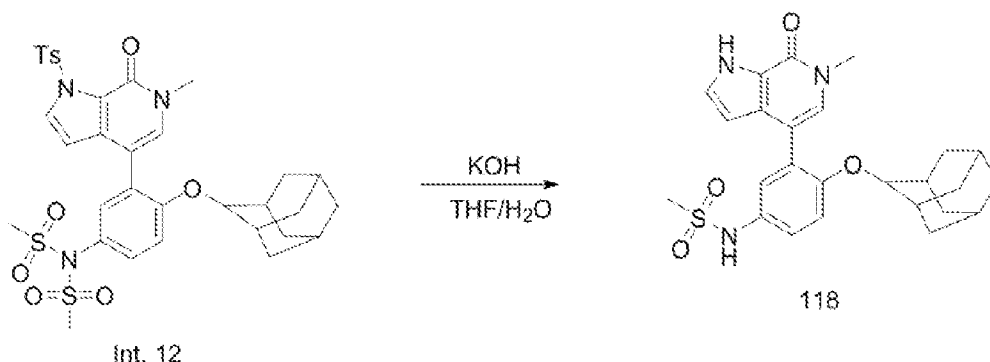
质谱:544 (M+H⁺)。

4、N-(4 - ((金刚烷-2-基)氧基)-3-(6-甲基-7-氧代-1-对甲苯磺酰-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,1,3-c]吡啶-4-基)苯基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺(Int. 12)的合成



向 30 mL 的反应瓶中加入化合物 **Int. 11** (239 mg, 0.3 mmol), 二氯甲烷 (5 mL), DIPEA (143 mg, 1.2 mmol), 在 0°C 下甲磺酰氯 (80 mg, 0.7 mmol), 体系在 20°C 下反应 3 小时。反应完毕后, 将反应液倒入 30mL 水中, 用 30mL (10mL×3) 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, prep-TCL 纯化后得化合物 **Int. 12** (156 mg), 收率 74%。质谱:700 (M+H⁺)。

5、N-(4-(金刚烷-2-基)氧基)-3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-C]吡啶-4-基)苯基)甲磺酰胺 (118) 的合成



向 30 mL 的反应瓶中加入化合物 Int. 12 (126 mg, 0.18 mmol), THF (1 mL), KOH (4 mL, 4M), 体系在 80°C 下反应 3 小时。反应完毕后, 将反应液倒入 30mL 水中, 用 30mL (10mL×3) 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, prep-TCL 纯化后得化合物 **118** (59 mg), 收率 70%。质谱:468 (M+H⁺)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.01 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.16 – 7.06 (m, 2H), 6.29 – 6.22 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.75 (m, 7H), 1.62 (m, 3H), 1.40 – 1.15 (m, 2H)。

二、化合物 119~137 的合成

目标化合物 119~137 的合成方法与实施例 2 步骤一中目标化合物 118 的合成方法相似, 都是通过以下步骤制备得到:

①与实施例 2 步骤一中的步骤 1 类似: 将化合物 1 与表 2 中各产物对应的取代的金刚烷进行反应, 制备得到类似于化合物 Int. 9 的中间体;

②与实施例 2 步骤一中的步骤 2 类似: 由类似于化合物 Int. 9 的中间体制得类似于化合物

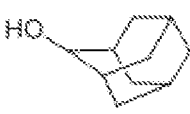




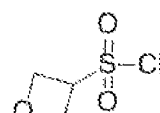


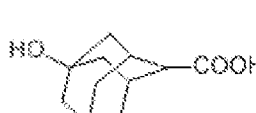

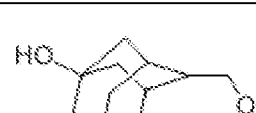
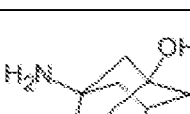
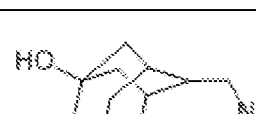
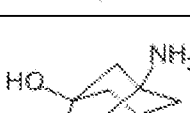
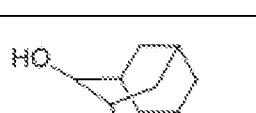
10 的中间体;


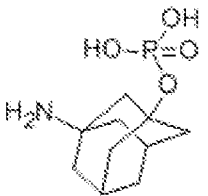



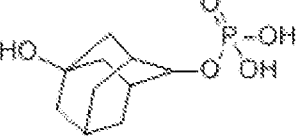
③与实施例 2 步骤一中的步骤 3 类似: 由类似于化合物 10 的中间体与化合物 Int. 6 反应, 制备得到类似于化合物 Int. 11 的中间体;

④与实施例 2 步骤一中的步骤 4 类似: 将类似于化合物 Int. 11 的中间体与对应的磺酰氯进行反应, 制备得到类似于化合物 Int. 12 的中间体;

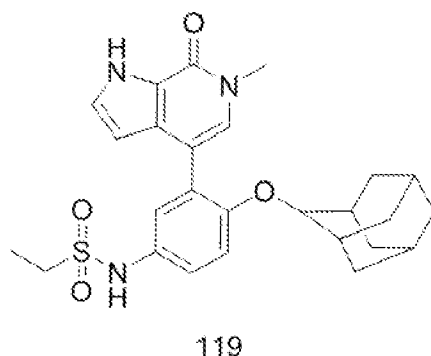
⑤与实施例 2 步骤一中的步骤 5 类似: 类似于化合物 Int. 12 的中间体脱出 Ts 保护基, 制备得到对应的目标化合物 119~137。

表 2 产物 118~137 对应的原料取代金刚烷和磺酰氯

产物	取代金刚烷	磺酰氯	产物	取代金刚烷	磺酰氯
118		甲磺酰氯	128		甲磺酰氯
119		乙磺酰氯	129		甲磺酰氯
120			130		甲磺酰氯
121		甲磺酰氯	131		甲磺酰氯
122		甲磺酰氯	132		甲磺酰氯
123		甲磺酰氯	133		甲磺酰氯
124		甲磺酰氯	134		甲磺酰氯

125		甲磺酰氯	135		甲磺酰氯
126		甲磺酰氯	136		甲磺酰氯
127		甲磺酰氯	137		甲磺酰氯

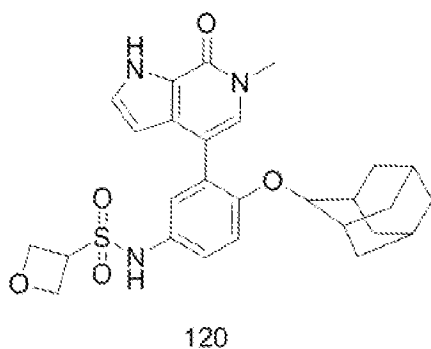
1、N-(4-((金刚烷-2-基)氧基)-3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-C]吡啶-4-基)苯基)乙磺酰胺(119)的合成



化合物 119 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:482 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.03 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.75 (m, 7H), 1.62 (s, 3H), 1.35 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.22 (m, 3H).

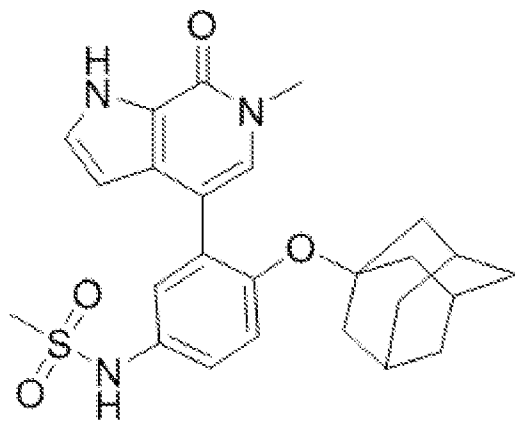
2、N-(4-((金刚烷-2-基)氧基)-3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-C]吡啶-4-基)苯基)氧杂环丁烷-3-磺酰胺(120)的合成



化合物 120 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:510 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.02 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (dd, $J = 7.2, 4.4$ Hz, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.70 – 4.54 (m, 3H), 4.44 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.74 (m, 7H), 1.62 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H)。

3、N- (4 - ((金刚烷-1-基) 氧基) -3- (6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-C]吡啶-4-基) 苯基) 甲磺酰胺 (121) 的合成

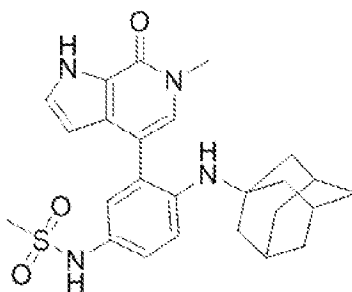


121

化合物 121 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:468 (M+H⁺)。

4、N- (4 - ((金刚烷-1-基) 氨基) -3- (6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-C]吡啶-4-基) 苯基) 甲磺酰胺 (122) 的合成

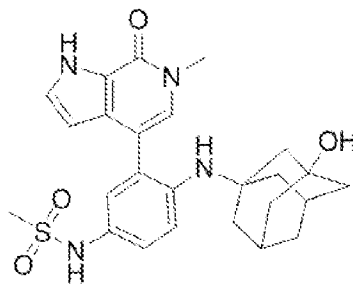


122

化合物 122 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:467 (M+H⁺)。

5、N- (4 - ((3-羟基金刚烷-1-基) 氨基) -3- (6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基) 苯基) 甲磺酰胺 (123) 的合成

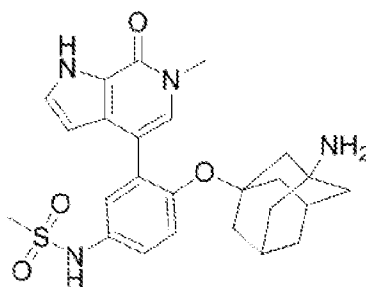


123

化合物 123 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:483 ($M+H^+$)。

6、N- (4 - ((3-氨基 - 金刚烷-1-基) 氧基) -3- (6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基) 苯基) 甲磺酰胺 (124) 的合成

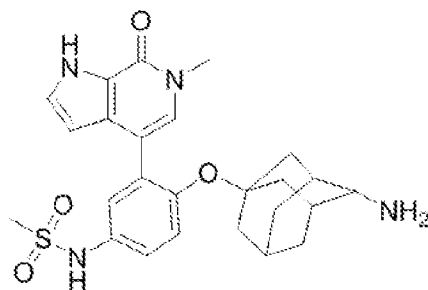


124

化合物 124 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:483 ($M+H^+$)。

7、N- (4 - ((反式-4-氨基金刚烷-1-基) 氧基) -3- (6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,1,3-c]吡啶-4-基) 苯基) 甲磺酰胺 (125) 的合成



trans

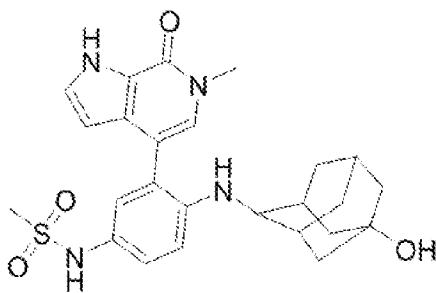
125

化合物 125 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:483 ($M+H^+$)。

8、N- (4 - ((反式-5-羟基金刚烷-2-基) 氨基) -3- (6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,1,

3-c]吡啶-4-基) 苯基) 甲磺酰胺 (126) 的合成



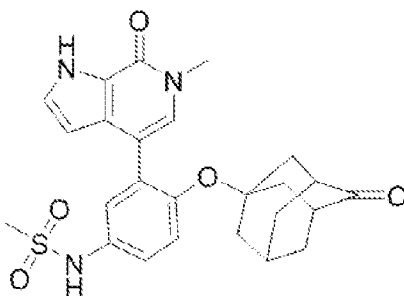
trans

126

化合物 126 的合成与合成化合物 118 的方法一样, 用与之相对应的试剂合成。

质谱:483 ($M+H^+$)。

9、N-(3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(4-氧代金刚烷-1-基)氧基)苯基)甲磺酰胺 (127) 的合成

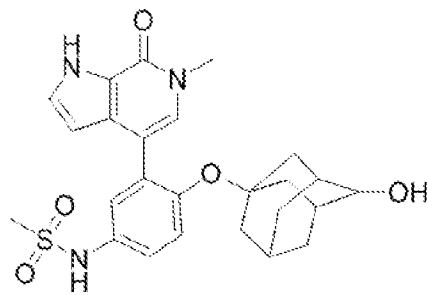


127

化合物 127 的合成与合成化合物 118 的方法一样, 用与之相对应的试剂合成。

质谱:482 ($M+H^+$)。

10、N-(4-(4-羟基金刚烷-1-基)氧基)-3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)甲磺酰胺 (128) 的合成

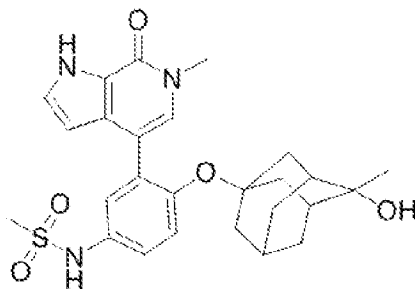


trans/cis
128

化合物 128 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:484 ($M+H^+$)。

11、N-(4-(4-羟基-4-甲基金刚烷-1-基)氧基)-3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)甲磺酰胺(129)的合成

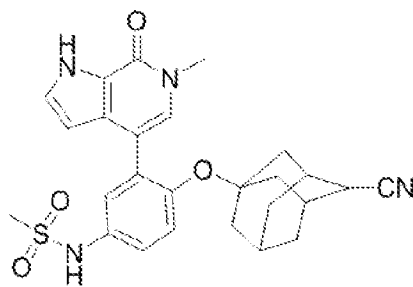


R,S
129

化合物 129 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:498($M+H^+$)。

12、N-(4-(4-氰基金刚烷-1-基)氧基)-3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)甲磺酰胺(130)的合成

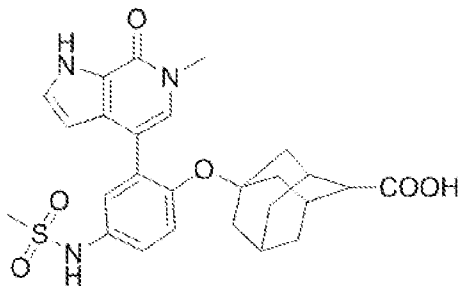


130

化合物 130 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:493($M+H^+$)。

13、5-(2-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲基磺酰氨基)苯氧基)金刚烷-2-羧酸(131)的合成

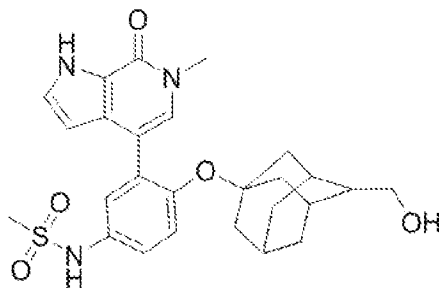


131

化合物 131 的合成与合成化合物 118 的方法一样,用与之相对应的试剂合成。

质谱:512(M+H⁺)。

14、N-(4-(4-(羟甲基)金刚烷-1-基)氧基)-3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)甲磺酰胺(132)的合成

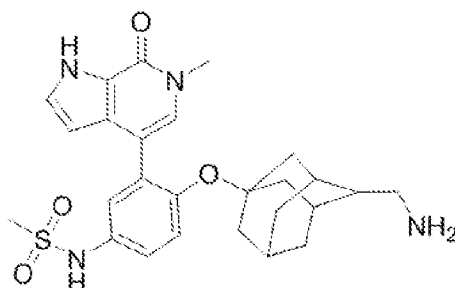


132

化合物 132 的合成与合成化合物 118 的方法一样,用与之相对应的试剂合成。

质谱:498 (M+H⁺)。

15、N-(4-(4-(氨基甲基)金刚烷-1-基)氧基)-3-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)甲磺酰胺(133)的合成

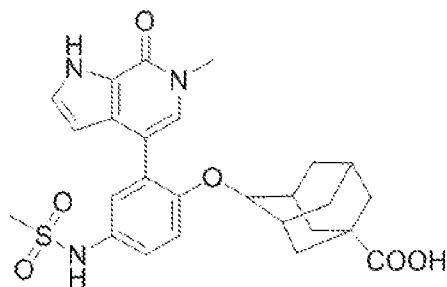


133

化合物 133 的合成与合成化合物 118 的方法一样,用与之相对应的试剂合成。

质谱:497 (M+H⁺)。

16、4-（2-（6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基）-4-（甲基磺酰氨基）苯氧基）金刚烷-1-羧酸（134）的合成

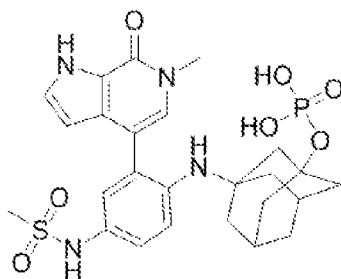


134

化合物 134 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:512 ($M+H^+$)。

17、3-（（2-（6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基）-4-（甲基磺酰氨基）苯基）氨基）金刚烷-1-基磷酸二氢盐（135）的合成

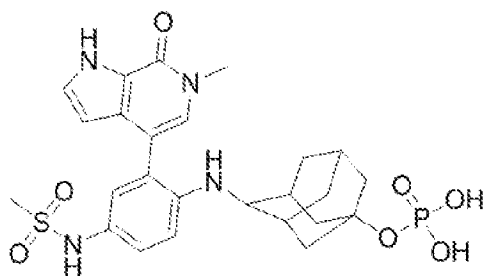


135

化合物 135 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:563 ($M+H^+$)。

18、4-（（2-（6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基）-4-（甲基磺酰氨基）苯基）氨基）金刚烷-1-基酯（136）的合成

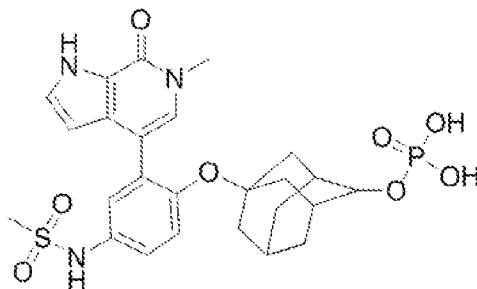


136

化合物 136 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:563 ($M+H^+$)。

19、5-(2-(6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲基磺酰氨基)苯氧基)金刚烷-2-基二氢磷酸酯(137)的合成



137

化合物 137 的合成与合成化合物 118 的方法一样,用与之相对应的试剂合成。

质谱:563 ($M+H^+$)。

实施例 3 目标化合物 138~155 的合成

目标化合物 138~155 的合成方法与实施例 1 步骤二中目标化合物 100 的合成方法相似,都是通过以下步骤制备得到:

①与实施例 1 步骤二中的步骤 1 类似:将化合物 21 与表 3 中各产物对应的取代的金刚烷进行反应,制备得到类似于化合物 98 的中间体;

②与实施例 1 步骤二中的步骤 2 类似:将类似于化合物 98 的中间体与化合物 Int. 8 反应,制备得到类似于化合物 99 的中间体;

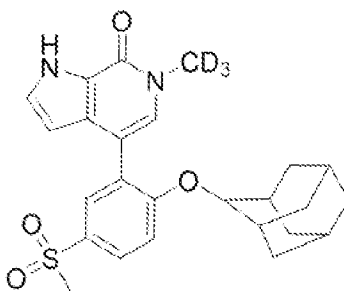
③与实施例 1 步骤二中的步骤 3 类似:类似于化合物 99 的中间体脱出 Ts 保护基,制备得到对应的目标化合物 138~155。

表 3 产物 138~155 对应的原料取代金刚烷的结构

产物	取代的金刚烷	产物	取代的金刚烷	产物	取代的金刚烷
138		144		150	
139		145		151	
140		146		152	

141		147		153	
142		148		154	
143		149		155	

1、4- (2 - ((金刚烷-2-基) 氧基) -5- (甲基磺酰基) 苯基) -6- (甲基-D3) -1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (138) 的合成

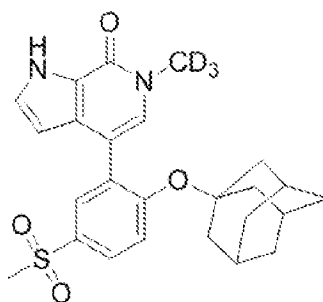


138

化合物 138 的合成与合成化合物 100 的方法一样, 用与之相对应的试剂合成。

质谱: 456 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.42 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.81 (m, 5H), 1.63 (m, 5H), 1.36 (m, 2H)。

2、4- (2 - ((金刚烷-1-基) 氧基) -5- (甲基磺酰基) 苯基) -6- (甲基-D3) -1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3c]吡啶-7-酮 (139) 的合成

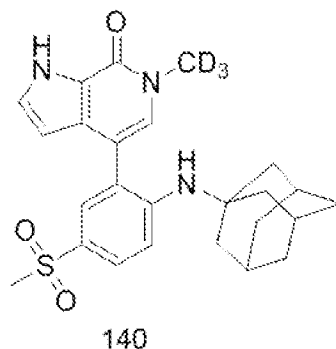


139

化合物 139 的合成与合成化合物 100 的方法一样, 用与之相对应的试剂合成。

质谱:456 (M+H⁺)。

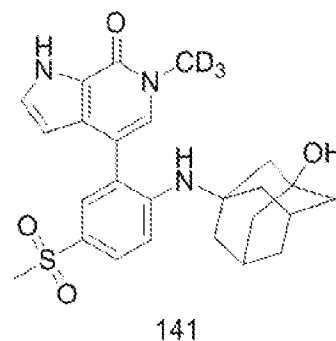
3、4-(2-(金刚烷-1-基)氨基)-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-(甲基-D3)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3c]吡啶-7-酮(140)的合成



化合物 140 的合成与合成化合物 100 的方法一样,用与之相对应的试剂合成。

质谱:455 (M+H⁺)。

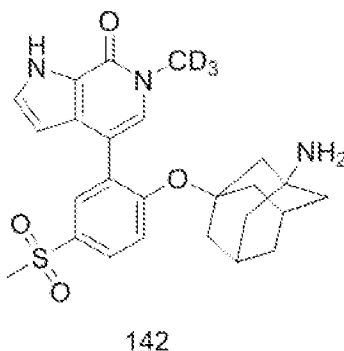
4、4-(2-(3-羟基金刚烷-1-基)氨基)-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-(甲基-D3)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,13-c]吡啶-7-酮(141)的合成



化合物 141 的合成与合成化合物 100 的方法一样,用与之相对应的试剂合成。

质谱:471 (M+H⁺)。

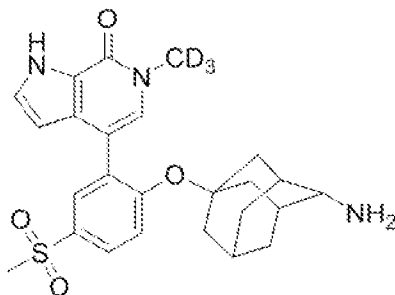
5、4-(2-(3-氨基-金刚烷-1-基)氧基)-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-(甲基-D3)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,13-c]吡啶-7-酮(142)的合成



化合物 142 的合成与合成化合物 100 的方法一样,用与之相对应的试剂合成。

质谱:471 (M+H⁺)。

6、4-(2-((反式-4-氨基金刚烷-1-基)氧基)-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-(甲基-D3)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(143)的合成



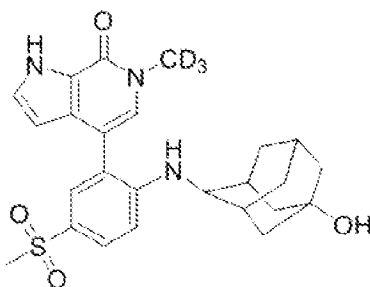
trans

143

化合物 143 的合成与合成化合物 100 的方法一样,用与之相对应的试剂合成。

质谱:471 (M+H⁺)。

7、4-(2-((反式-5-羟基金刚烷-2-基)氨基)-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-(甲基-D3)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(144)的合成



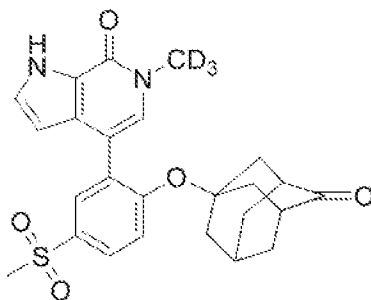
trans

144

化合物 144 的合成与合成化合物 100 的方法一样,用与之相对应的试剂合成。

质谱:471(M+H⁺)。

8、6-(甲基-D3)-4-(5-(甲基磺酰基)-2-((4-氧代金刚烷-1-基)氧基)苯基)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(145)的合成

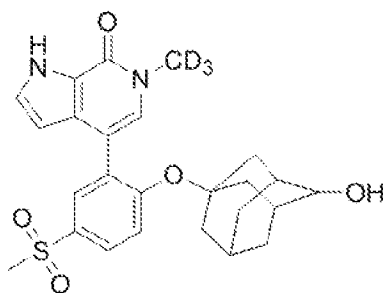


145

化合物 145 的合成与合成化合物 100 的方法一样,用与之相对应的试剂合成。

质谱:470 ($M+H^+$)。

9、4-(2-(4-羟基金刚烷-1-基)氧基)-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-(甲基-D3)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,13-c]吡啶-7-酮(146)的合成



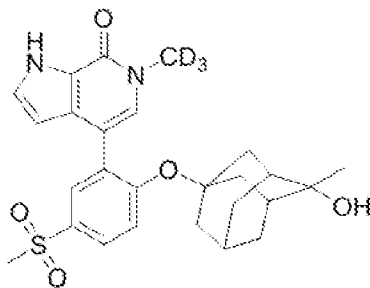
trans/cis

146

化合物 146 的合成与合成化合物 100 的方法一样,用与之相对应的试剂合成。

质谱:472 ($M+H^+$)。

10、4-(2-(4-羟基-4-甲基金刚烷-1-基)氧基)-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-(甲基-D3)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(147)的合成



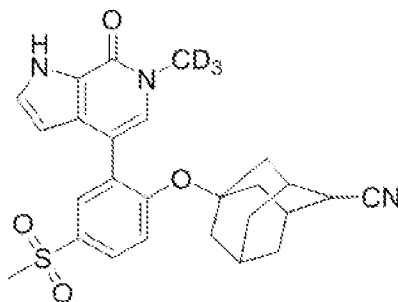
R,S

147

化合物 147 的合成与合成化合物 100 的方法一样,用与之相对应的试剂合成。

质谱:486 (M+H⁺)。

11、5-(2-(6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲基磺酰基)苯氧基)金刚烷-2-腈(148)的合成

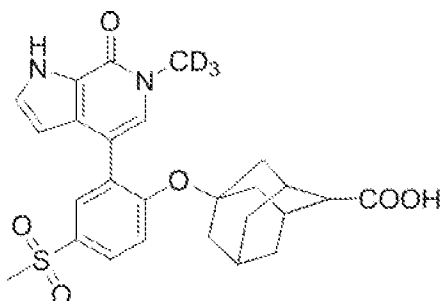


148

化合物 148 的合成与合成化合物 100 的方法一样,用与之相对应的试剂合成。

质谱:481 (M+H⁺)。

12、5-(2-(6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲基磺酰基)苯氧基)金刚烷-2-甲酸(149)的合成

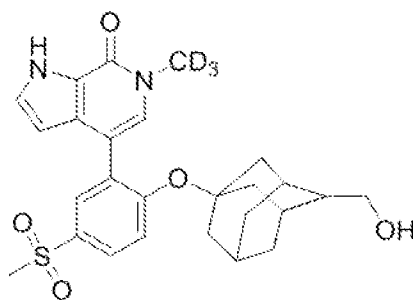


149

化合物 149 的合成与合成化合物 100 的方法一样,用与之相对应的试剂合成。

质谱:500 (M+H⁺)。

13、4-(2-(4-(羟甲基)金刚烷-1-基)氧基)-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-(甲基-D3)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(150)的合成

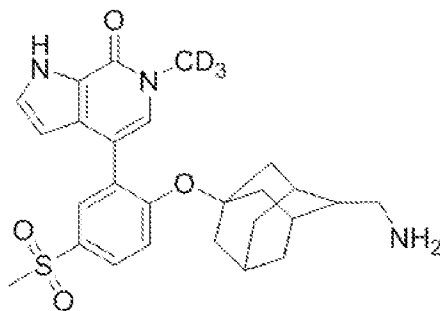


150

化合物 150 的合成与合成化合物 100 的方法一样,用与之相对应的试剂合成。

质谱:486 (M+H⁺)。

14、4-(2-(4-(胺甲基)金刚烷-1-基)氧基)-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-(甲基-D3)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(151)的合成

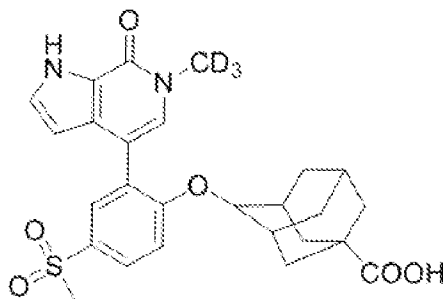


151

化合物 151 的合成与合成化合物 100 的方法一样,用与之相对应的试剂合成。

质谱:485 (M+H⁺)。

15、4-(2-(6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲基磺酰基)苯氧基)金刚烷-1-羧酸(152)的合成

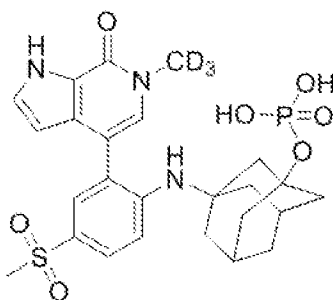


152

化合物 152 的合成与合成化合物 100 的方法一样,用与之相对应的试剂合成。

质谱:500 (M+H⁺)。

16、3-(2-(6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲基磺酰基)苯基)氨基)金刚烷-1-基磷酸二氢盐(153)的合成

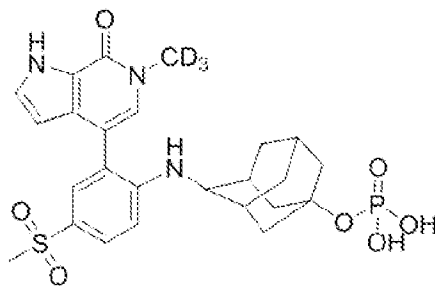


153

化合物 153 的合成与合成化合物 100 的方法一样,用与之相对应的试剂合成。

质谱:551 (M+H⁺)。

17、4- (2- (6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基) -4- (甲基磺酰基) 苯基) 氨基) 金刚烷-1-基磷酸二氢盐 (154) 的合成

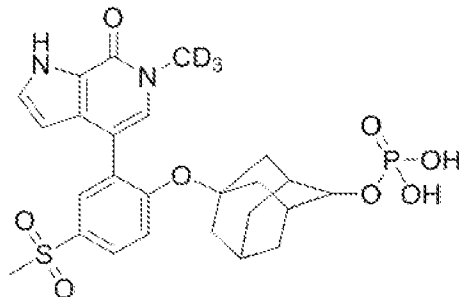


154

化合物 154 的合成与合成化合物 100 的方法一样, 用与之相对应的试剂合成。

质谱:551 (M+H⁺)。

18、5- (2- (6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基) -4- (甲基磺酰基) 苯氧基) 金刚烷-2-基二氢磷酸酯 (155) 的合成



155

化合物 155 的合成与合成化合物 100 的方法一样, 用与之相对应的试剂合成。

质谱: 552(M+H⁺)。

实施例 4 目标化合物 156~175 的合成

目标化合物 156~175 的合成方法与实施例 2 步骤一中目标化合物 118 的合成方法相似, 都是通过以下步骤制备得到:

①与实施例 2 步骤一中的步骤 1 类似: 将化合物 1 与表 4 中各产物对应的取代的金刚烷进行反应, 制备得到类似于化合物 Int. 9 的中间体;

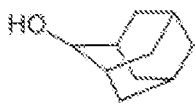

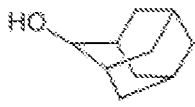

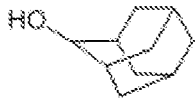
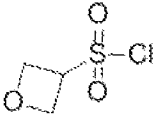


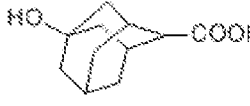








②与实施例 2 步骤一中的步骤 2 类似: 由类似于化合物 Int. 9 的中间体制得类似于化合物 10 的中间体;

③与实施例 2 步骤一中的步骤 3 类似: 由类似于化合物 10 的中间体与化合物 Int. 8 反应, 制备得到类似于化合物 Int. 11 的中间体;

④与实施例 2 步骤一中的步骤 4 类似：将类似于化合物 Int. 11 的中间体与对应的磺酰氯进行反应，制备得到类似于化合物 Int. 12 的中间体；

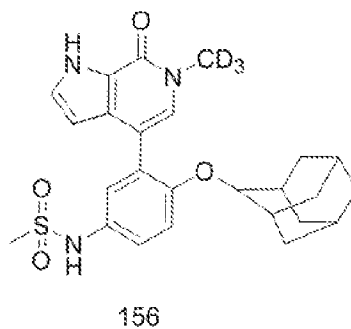
⑤与实施例 2 步骤一中的步骤 5 类似：类似于化合物 Int. 12 的中间体脱出 Ts 保护基，制备得到对应的目标化合物 156~175。

表 4 产物 156~175 对应的原料取代金刚烷和磺酰氯

产物	取代金刚烷	磺酰氯	产物	取代金刚烷	磺酰氯
156		甲磺酰氯	166		甲磺酰氯
157		乙磺酰氯	167		甲磺酰氯
158			168		甲磺酰氯
159		甲磺酰氯	169		甲磺酰氯
160		甲磺酰氯	170		甲磺酰氯
161		甲磺酰氯	171		甲磺酰氯
162		甲磺酰氯	172		甲磺酰氯
163		甲磺酰氯	173		甲磺酰氯

164		甲磺酰氯	174		甲磺酰氯
165		甲磺酰氯	175		甲磺酰氯

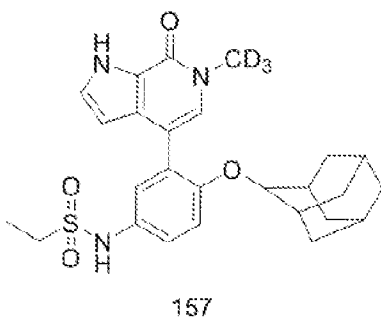
1、N-(4-((金刚烷-2-基)氧基)-3-(6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-C]吡啶-4-基)苯基)甲磺酰胺(156)的合成



化合物 156 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:471(M+H⁺)。

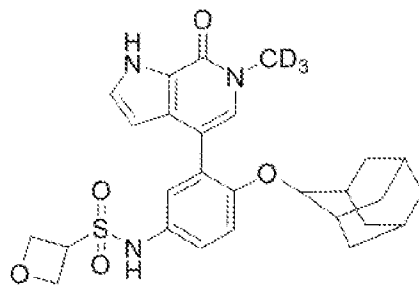
2、N-(4-((金刚烷-2-基)氧基)-3-(6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-C]吡啶-4-基)苯基)乙磺酰胺(157)的合成



化合物 157 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:485(M+H⁺)。

3、N-(4-((金刚烷-2-基)氧基)-3-(6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-C]吡啶-4-基)苯基)氧杂环丁烷-3-磺酰胺(158)的合成

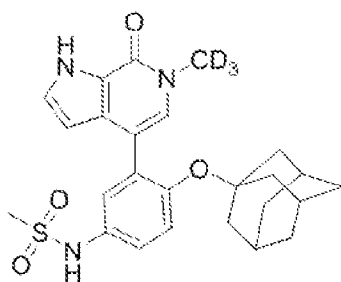


158

化合物 158 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:513 ($M+H^+$)。

4、N-(4-((金刚烷-1-基)氧基)-3-(6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-C]吡啶-4-基)苯基)甲磺酰胺(159)的合成

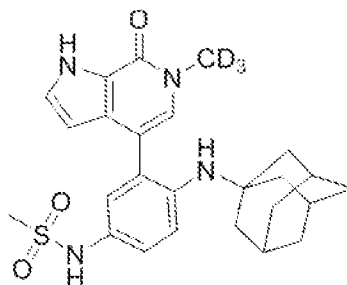


159

化合物 159 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:471 ($M+H^+$)。

5、N-(4-((金刚烷-1-基)氨基)-3-(6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-C]吡啶-4-基)苯基)甲磺酰胺(160)的合成

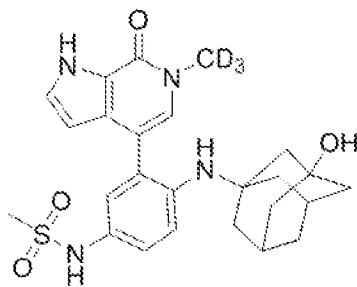


160

化合物 160 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:470 ($M+H^+$)。

6、N-(4-((3-羟基金刚烷-1-基)氨基)-3-(6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)甲磺酰胺(161)的合成

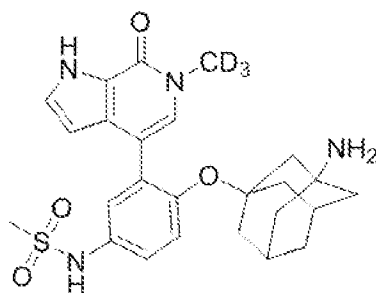


161

化合物 161 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:486 ($M+H^+$)。

7、N-(4-(3-氨基-金刚烷-1-基)氧基)-3-(6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)甲磺酰胺(162)的合成

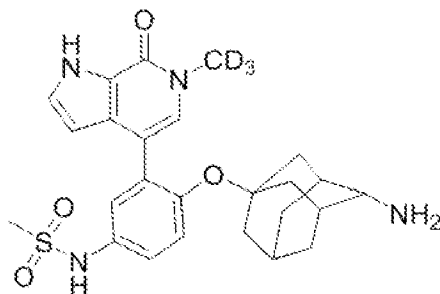


162

化合物 162 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:486 ($M+H^+$)。

8、N-(4-((反式-4-氨基金刚烷-1-基)氧基)-3-(6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,1,3-c]吡啶-4-基)苯基)甲磺酰胺(163)的合成



trans

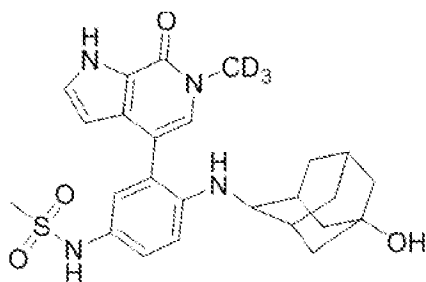
163

化合物 163 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:486 ($M+H^+$)。

9、N-(4-((反式-5-羟基金刚烷-2-基)氨基)-3-(6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并

[2,1, 3-c]吡啶-4-基) 苯基) 甲磺酰胺 (164) 的合成



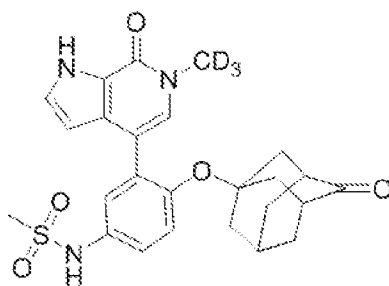
trans

164

化合物 164 的合成与合成化合物 118 的方法一样, 用与之相对应的试剂合成。

质谱:486 (M+H⁺)。

10、N- (3- (6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基) -4 - (4-氧代金刚烷-1-基) 氧基) 苯基) 甲磺酰胺 (165) 的合成

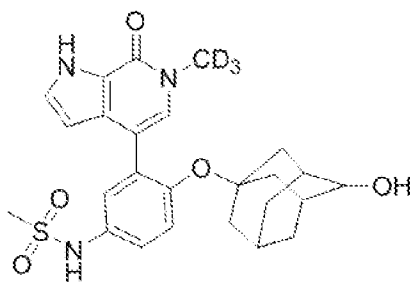


165

化合物 165 的合成与合成化合物 118 的方法一样, 用与之相对应的试剂合成。

质谱:485 (M+H⁺)。

11、N- (4 - (4-羟基金刚烷-1-基) 氧基) -3- (6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基) 苯基) 甲磺酰胺 (166) 的合成



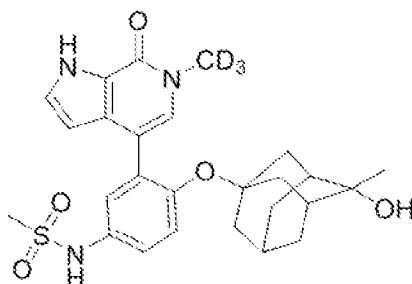
trans/cis

166

化合物 166 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:487(M+H⁺)。

12、N-(4-(4-(4-羟基-4-甲基金刚烷-1-基)氧基)-3-(6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)甲磺酰胺(167)的合成



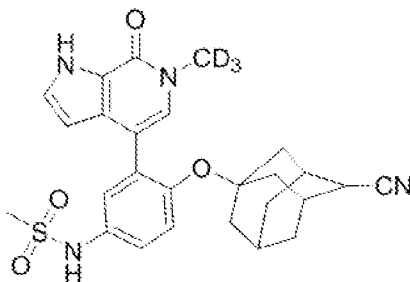
R,S

167

化合物 167 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:501(M+H⁺)。

13、N-(4-(4-(4-氰基金刚烷-1-基)氧基)-3-(6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)甲磺酰胺(168)的合成

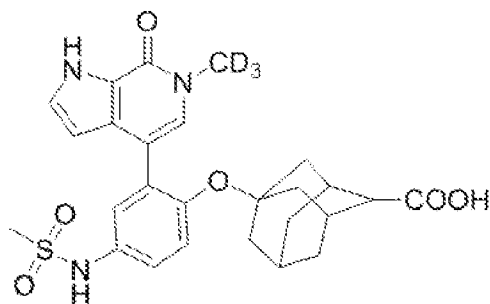


168

化合物 168 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:496(M+H⁺)。

14、5-(2-(6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲磺酰氨基)苯氧基)金刚烷-2-羧酸(169)的合成

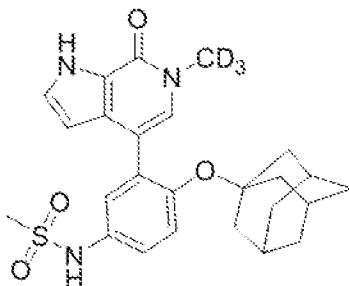


169

化合物 169 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:515(M+H⁺)。

15、N-(4-(4-(羟甲基)金刚烷-1-基)氧基)-3-(6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)甲磺酰胺(170)的合成

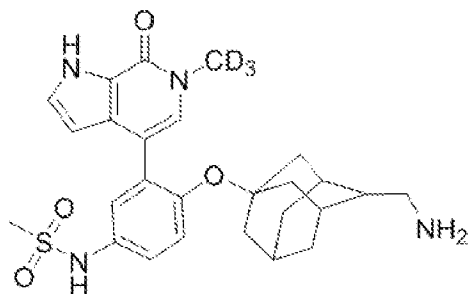


170

化合物 170 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:501 (M+H⁺)。

16、N-(4-(4-(氨基甲基)金刚烷-1-基)氧基)-3-(6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基)甲磺酰胺(171)的合成

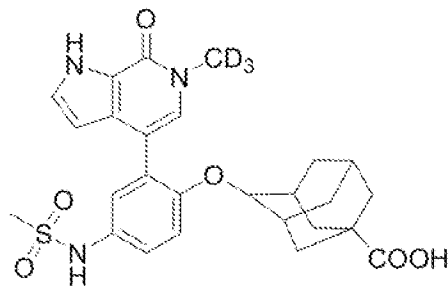


171

化合物 171 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:500 (M+H⁺)。

17、4-（2-（6-（甲基-D3）-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基）-4-（甲基磺酰氨基）苯氧基）金刚烷-1-羧酸（172）的合成

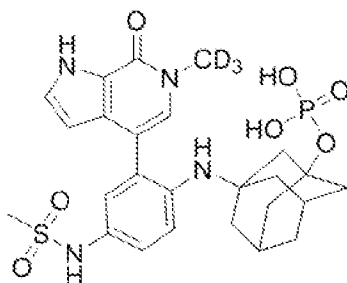


172

化合物 172 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:515 ($M+H^+$)。

18、3-（（2-（6-（甲基-D3）-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基）-4-（甲基磺酰氨基）苯基）氨基）金刚烷-1-基磷酸二氢盐（173）的合成

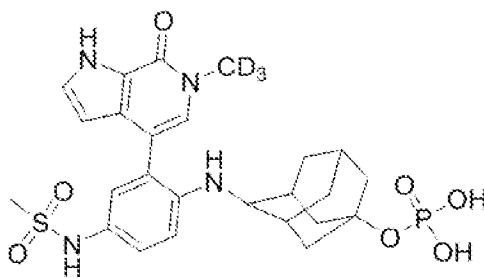


173

化合物 173 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:566 ($M+H^+$)。

19、4-（（2-（6-（甲基-D3）-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基）-4-（甲基磺酰氨基）苯基）氨基）金刚烷-1-基酯（174）的合成

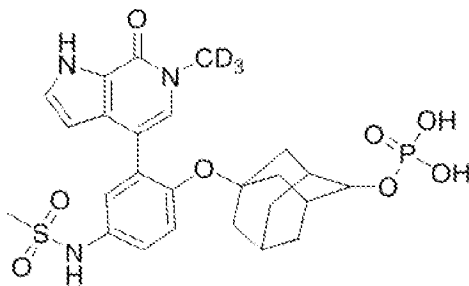


174

化合物 174 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:566 ($M+H^+$)。

20、5-(2-(6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲基磺酰氨基)苯氧基)金刚烷-2-基二氢磷酸酯(175)的合成



175

化合物 175 的合成与合成化合物 118 的方法一样,用与之相对应的试剂合成。

质谱:566 (M+H⁺)。

实施例 5 本发明化合物 176、177 的合成

目标化合物 176、177 的合成方法与实施例 1 步骤二中目标化合物 100 的合成方法相似,都是通过以下步骤制备得到:

①与实施例 1 步骤二中的步骤 1 类似:将化合物 21 与表 5 中各产物对应的取代的金刚烷进行反应,制备得到类似于化合物 98 的中间体;

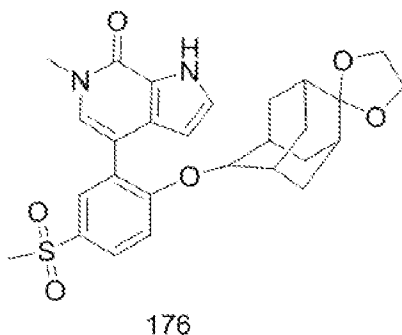
②与实施例 1 步骤二中的步骤 2 类似:将类似于化合物 98 的中间体与化合物 Int. 6 反应,制备得到类似于化合物 99 的中间体;

③与实施例 1 步骤二中的步骤 3 类似:类似于化合物 99 的中间体脱出 Ts 保护基,制备得到对应的目标化合物 176、177。

表 5 产物 176、177 对应的原料取代金刚烷的结构

产物	取代的金刚烷	产物	取代的金刚烷	产物	取代的金刚烷
100		176		177	

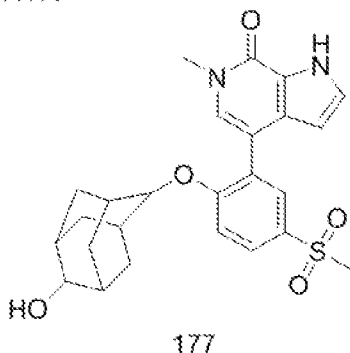
1、6-甲基-4-(5-(甲基磺酰基)-2-((1R, 5R, 7S)-螺[金刚烷-2,2'-[1,3]二氧戊环]-6-基)氧基)苯基)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(176)的合成



化合物 176 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:511 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 1.95 (m, 4H), 1.74 (m, 3H), 1.55 (m, 5H), 1.24 (s, 1H).

2、4-(2-((6-羟基金刚烷-2-基)氧基)-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,13-c]吡啶-7-酮 (177) 的合成



化合物 177 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:569 (M+H⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.22 – 6.17 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.98 (m, 4H), 1.77 – 1.61 (m, 3H), 1.48 (m, 5H), 1.24 (s, 1H).

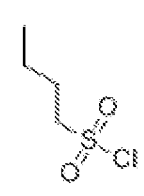
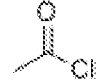
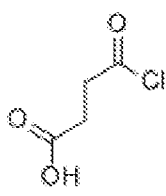
实施例 6 化合物 178~180 的合成

目标化合物 178~180 的合成方法与实施例 2 步骤一中目标化合物 118 的合成方法相似，都是通过以下步骤制备得到：

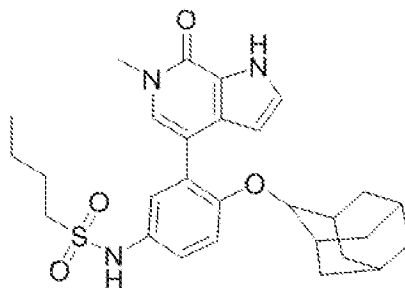
①与实施例 2 步骤一中的步骤 4 类似：将化合物 Int. 11 与对应的酰氯进行反应，制备得到类似于化合物 Int. 12 的中间体；

②与实施例 2 步骤一中的步骤 5 类似：类似于化合物 Int. 12 的中间体脱出 Ts 保护基，制备得到对应的目标化合物 178~180。

表 6 产物 178~180 对应的原料：酰氯

产物	酰氯	产物	酰氯	产物	酰氯
178		179		180	

1、N-（4-（（金刚烷-2-基）氧基）-3-（6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-C]吡啶-4-基）苯基）丁烷-1-磺酰胺（178）的合成

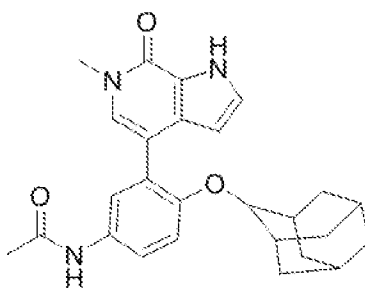


178

化合物 178 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:510(M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.06 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.12 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.70 (m, 10H), 1.32 (m, 6H), 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

2、N-（4-（（（1R, 3S, 5R）-金刚烷-2-基）氧基）-3-（6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-C]吡啶-4-基）苯基）乙酰胺（179）的合成



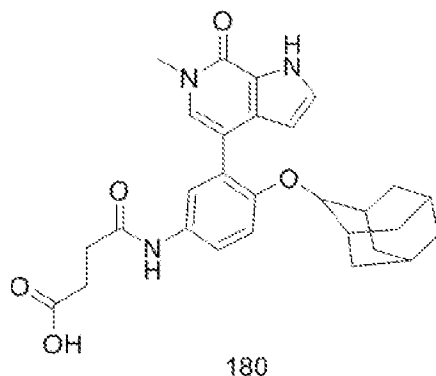
179

化合物 179 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:510(M+H⁺)。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.06 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.35 (d, J = 17.7 Hz, 3H), 7.12 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.70 (m, 9H), 1.32 (m, 4H).

3、4-（4-（（金刚烷-2-基）氧基）-3-（6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3 c]吡啶-4-

基) 苯基) 氨基) -4-氧代丁酸 (180) 的合成



化合物 180 的合成与合成化合物 118 的方法一样, 用与之相对应的试剂合成。

质谱: 490 ($M+H^+$)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.06 (s, 1H), 11.0 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 17.7$ Hz, 3H), 7.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.45 (t, 2H) 2.01 (s, 2H), 1.70 (m, 9H), 1.32 (m, 4H)。

实施例 7 化合物 181、182 的合成

目标化合物 181、182 的合成方法与实施例 1 步骤二中目标化合物 100 的合成方法相似, 都是通过以下步骤制备得到:

①与实施例 1 步骤二中的步骤 1 类似: 将化合物 21 与表 7 中各产物对应的取代的金刚烷进行反应, 制备得到类似于化合物 98 的中间体;

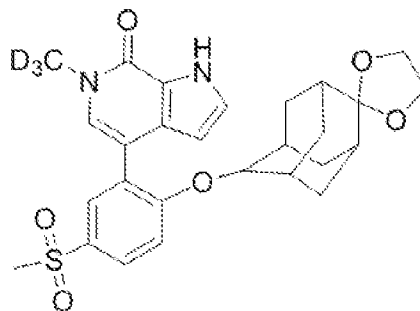
②与实施例 1 步骤二中的步骤 2 类似: 将类似于化合物 98 的中间体与化合物 Int. 8 反应, 制备得到类似于化合物 99 的中间体;

③与实施例 1 步骤二中的步骤 3 类似: 类似于化合物 99 的中间体脱出 Ts 保护基, 制备得到对应的目标化合物 181、182。

表 7 产物 181、182 对应的原料取代金刚烷的结构

产物	取代的金刚烷	产物	取代的金刚烷	产物	取代的金刚烷
100		181		182	

1、6-(甲基-D3)-4-(5-(甲基磺酰基)-2-((1R, 5R, 7S)-螺[金刚烷-2,2']-[1,3]二氧戊环)-6-基)氧基)苯基)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮 (181) 的合成

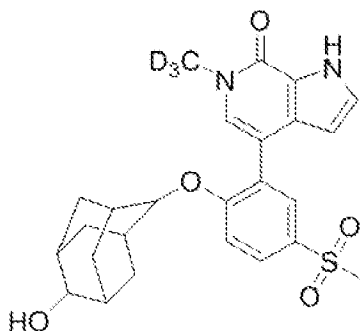


181

化合物 181 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:514 ($M+H^+$)。

2、4-(2-((6-羟基金刚烷-2-基)氧基)-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-(甲基-D3)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(182)的合成



182

化合物 182 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:472 ($M+H^+$)。

实施例 8 化合物 183~185 的合成

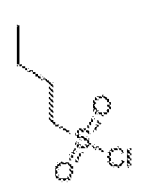

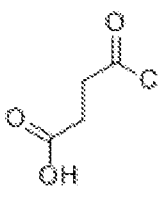
目标化合物 183~185 的合成方法与实施例 2 步骤一中目标化合物 118 的合成方法相似，都是通过以下步骤制备得到：

①与实施例 2 步骤一中的步骤 3 类似：由化合物 10 与化合物 Int. 8 反应，制备得到类似于化合物 Int. 11 的中间体；

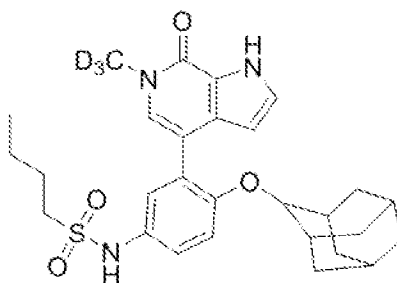
②与实施例 2 步骤一中的步骤 4 类似：将类似于化合物 Int. 11 的中间体与对应的酰氯进行反应，制备得到类似于化合物 Int. 12 的中间体；

③与实施例 2 步骤一中的步骤 5 类似：类似于化合物 Int. 12 的中间体脱出 Ts 保护基，制备得到对应的目标化合物 183~185。

表 8 产物 183~185 对应的原料：酰氯

产物	酰氯	产物	酰氯	产物	酰氯
178		179		180	

1、N-（4-（（金刚烷-2-基）氧基）-3-（6-（甲基-D3）-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,1,3-c]吡啶-4-基）苯基）丁烷-1-磺酰胺（183）的合成

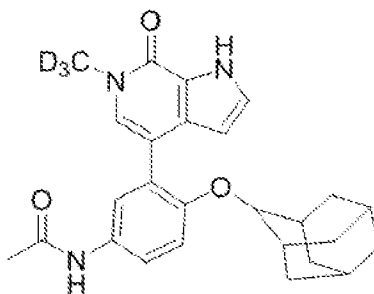


183

化合物 183 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:513 ($M+H^+$)。

2、N-（4-（（金刚烷-2-基）氧基）-3-（6-（甲基-D3）-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,1,3-c]吡啶-4-基）苯基）乙酰胺（184）的合成

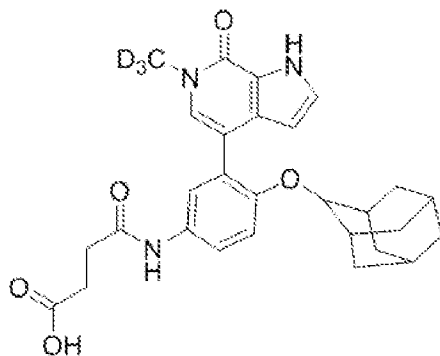


184

化合物 184 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:435 ($M+H^+$)。

3、4-（（4-（（金刚烷-2-基）氧基）-3-（6-（甲基-D3）-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基）苯基）氨基）-4-氧代丁酸（185）的合成



185

化合物 185 的合成与合成化合物 118 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:493 ($M+H^+$)。

实施例 9 目标化合物 186~191 的制备

目标化合物 186~191 的合成方法与实施例 1 步骤二中目标化合物 100 的合成方法相似，都是通过以下步骤制备得到：

①与实施例 1 步骤二中的步骤 1 类似：将化合物 21 与表 9 中各产物对应的取代的金刚烷进行反应，制备得到类似于化合物 98 的中间体；

②与实施例 1 步骤二中的步骤 2 类似：将类似于化合物 98 的中间体与化合物 Int. 6 或 Int. 8 反应，制备得到类似于化合物 99 的中间体；

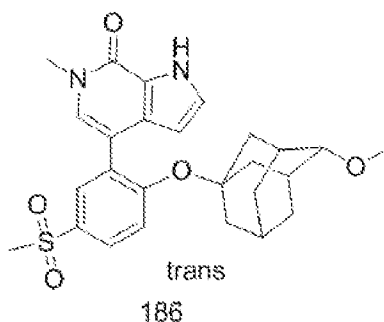
③与实施例 1 步骤二中的步骤 3 类似：类似于化合物 99 的中间体脱出 Ts 保护基，制备得到对应的目标化合物 186~191。

表 9 产物 186~191 对应的原料取代金刚烷的结构

产物	取代的金刚烷	Int. 6 或 Int. 8	产物	取代的金刚烷	Int. 6 或 Int. 8
186		Int. 6	189		Int. 8
187		Int. 6	190		Int. 8
188		Int. 6	191		Int. 8

1、反式-4-(2-(4-羟基金刚烷-1-基)氧基)-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-甲基-1,6-二氢

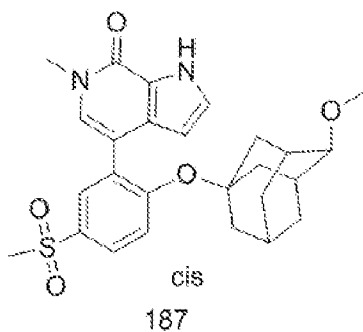
-7H-吡咯并[2,13-c]吡啶-7-酮



化合物 186 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:483 (M+H⁺)。

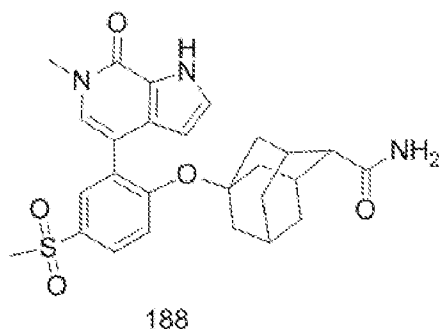
2、顺式-4- (2 - ((4-羟甲基金刚烷-1-基) 氧基) -5- (甲基磺酰基) 苯基) -6-甲基-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,13-c]吡啶-7-酮



化合物 187 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:483 (M+H⁺)。

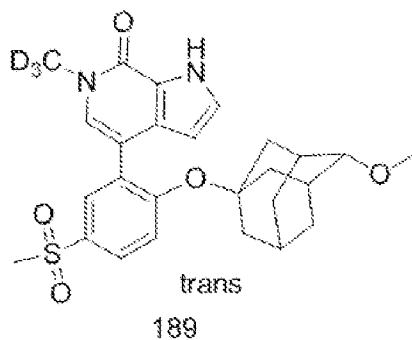
3、5- (2- (6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基) -4- (甲基磺酰基) 苯氧基) 金刚烷-2-甲酰胺的合成



化合物 188 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:496 (M+H⁺)。

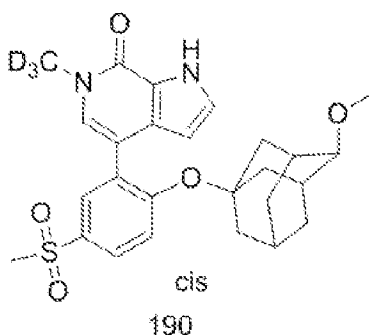
4、反式-4- (2 - ((4-羟甲基金刚烷-1-基) 氧基) -5- (甲基磺酰基) 苯基) -6- (甲基-D3) -1,6-二氢-7H-吡咯并[2,13-c]吡啶-7-酮



化合物 189 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:486 (M+H⁺)。

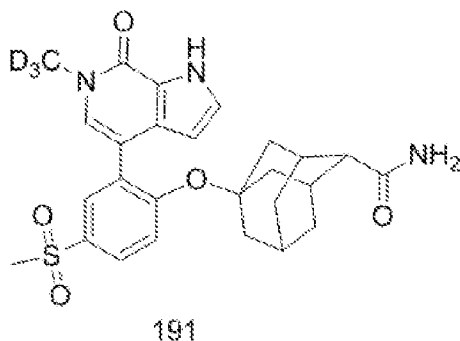
5、顺式-4-(2-((4-羟基金刚烷-1-基)氧基)-5-(甲基磺酰基)苯基)-6-(甲基-D3)-1,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



化合物 190 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:486 (M+H⁺)。

6、5-(2-(6-(甲基-D3)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-4-(甲基磺酰基)苯氧基)金刚烷-2-甲酰胺的合成



化合物 191 的合成与合成化合物 100 的方法一样，用与之相对应的试剂合成。

质谱:499 (M+H⁺)。

以下通过试验例的形式说明本发明的有益效果。

试验例 1 本发明化合物对 CWR22RV1 细胞增殖抑制作用的生物学测定

一、实验材料：

CWR22RV1 cell line (中国科学院细胞库, TCHu100)

FBS (Gibco, Cat. No. 10099-141)

0.01M PBS (Biosharp, Cat. No. 162262)

RIPM1640 (Hyclone, Cat. No. 308090.01)

Penicillin-Streptomycin (Hyclone, Cat. No. SV30010)

Cell counting kit-8(Signalway Antibody, Cat. No. CP002)

DMSO (Sigma, Cat. No. D5879)

Centrifuge Tube, 15 ml (Excell Bio, Cat. No. CS015-0001)

Cell Culture Dish, (Excell Bio, Cat. No. CS016-0128)

96-well cell culture cluster (Corning, Cat. No. 3599)

二、实验方法：

1. 缓冲液配制：

细胞培养液：RIPM1640 培养基，10% FBS，1% Pen Strep。

PBS 缓冲液：PBS 粉剂溶于 2 升超纯水中，灭菌。

2. 实验步骤：

(1) CWR22RV1 细胞用细胞培养液传代培养，取生长状态良好的细胞接种于 96 孔板，每孔 80 μ L，每孔细胞数为 1500，于 37 $^{\circ}$ C，5% CO₂ 细胞孵育箱中培养过夜。

(2) 将药物用二甲基亚砜 (DMSO) 配置成 30mM 的储存液。临用前再用 DMSO 稀释 3 倍，再按 3 倍梯度稀释，得到 9 个浓度梯度，再用培养液将各浓度的化合物稀释 200 倍（以此保证培养体系中 DMSO 浓度为 0.1%），每个浓度做 2 个孔重复。取 20 μ L 稀释好的化合物加到细胞培养孔（终浓度为 10 μ M, 3.3 μ M, 1.1 μ M...），轻轻振荡混匀。另外设置 3 个只加细胞的阴性对照孔和 3 个只加培养液的空白对照孔（6 孔各加 20 μ L 培养液稀释 200 倍的 DMSO）。

3. 结果检测：

(1) 培养 6 天后，每孔加 10 μ L CCK-8，于 37 $^{\circ}$ C，5% CO₂ 细胞孵育箱中继续培养 2.5 小时。

(2) 用多功能酶标仪在 450nm 处测定吸光度 (OD 值)。

(3) 数据用软件 GraphPad Prism6 中 Dose-response-inhibition 方程分析，得出 IC₅₀ 值。

本发明化合物对 CWR22RV1 的活性抑制的 IC₅₀ (nM)，结果如表 10 所示。

表 10 本发明化合物对 CWR22RV1 的活性抑制的 IC₅₀ (nM)

化合物 编号	IC ₅₀ (nM)	化合物 编号	IC ₅₀ (nM)	化合物 编号	IC ₅₀ (nM)	化合物 编号	IC ₅₀ (nM)

100	2.3	125	9	150	6.8	175	39
101	3.5	126	14	151	7.6	176	3.6
102	3.9	127	39	152	9.9	177	6.9
103	9.5	128	19	153	15	178	150
104	15	129	20	154	36	179	26
105	17	130	16	155	29	180	18
106	5.1	131	48	156	11	181	2.2
107	18	132	29	157	16	182	4.8
108	7.2	133	41	158	45	183	120
109	8.6	134	29	159	9.8	184	30
110	8.2	135	35	160	19	185	28
111	19	136	45	161	13	186	20
112	7.5	137	35	162	25	187	7.2
113	20	138	0.5	163	21	188	58
114	8.9	139	2.1	164	16	189	6.1
115	25	140	5.3	165	18	190	5.4
116	23	141	2.9	166	11	191	45
117	16	142	6.5	167	9.2		
118	4	143	7.9	168	19		
119	30	144	3.6	169	21		
120	56	145	11	170	17		
121	36	146	5.6	171	28		
122	29	147	9.6	172	34		
123	18	148	8.5	173	36		
124	12	149	9.5	174	34		

试验例 2 本发明化合物 108 对多个癌细胞系增殖抑制作用的生物学测定结果

一、试验材料：

MCF-7 cell line 、BT-474 cell line、MDA-MB453 cell line 、LNCAP-AR cell line 均为市售所得。

其它材料来源与试验例 1 相同。

二、试验方法：
与试验例 1 相同。

本发明化合物 108 对 MCF-7、BT-474、MDA-MB453、LNCAP-AR 的活性抑制的 IC₅₀ (nM)，结果如表 11 所示。

表 11 本发明化合物对多个癌细胞系的活性抑制的 IC₅₀ (nM)

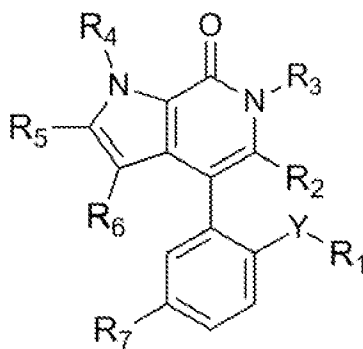
癌细胞系	IC ₅₀ (nM)
MCF-7 (乳腺癌细胞)	47
BT-474 (乳腺癌细胞)	600
MDA-MB453 (乳腺癌细胞)	450
LNCAP-AR (前列腺癌细胞)	10

上述实验结果表明，本发明的化合物能够显著抑制多个癌细胞系，尤其是前列腺癌细胞 CWR22RV1 的增殖。本发明的化合物有潜力应用于各种癌症，特别是前列腺癌的治疗。

综上，本发明提供了一种结构新颖的含有金刚烷的化合物及其在治疗癌症中的用途。实验结果表明，本发明化合物能够显著抑制癌细胞的增殖，减少全长雄激素受体 (AR-FL) 和变异雄激素受体 (AR-v7) 的表达，抑制前列腺癌细胞的增殖，对癌症，尤其是前列腺癌具有潜在的治疗作用，为临床上筛选和/或制备癌症药物提供了一种新的选择。

权利要求书

1. 式 I 所示的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物:



式 I

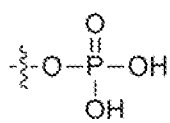
式中,

Y 选自 O、S、NR₃₁、C(R₃₁)₂,

其中, R₃₁ 各自独立地选自氢、氘、氚、C₁~C₄ 烷基、C₁~C₄ 烷氧基;

R₁ 选自取代或未取代的金刚烷基,

其中, 所述金刚烷基的取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂、



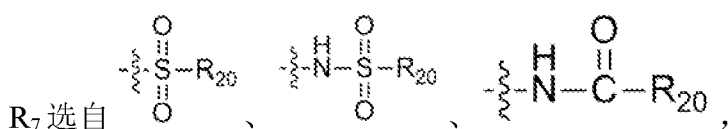
、取代或未取代的 C₁~C₈ 烷氧基、取代或未取代的 C₁~C₈ 烷基、取代或未取代的 C₂~C₈ 烯基、取代或未取代的 C₂~C₈ 炔基, 所述取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂,

或者, 同一碳原子上的两取代基一起形成双键, 所述双键为=O、=S、=NR₃₂、=C(R₃₂)₂, 其中, R₃₂ 各自独立地选自氢、氘、氚、C₁~C₄ 烷基、C₁~C₄ 烷氧基,

或者, 同一碳原子上的两取代基相连形成取代或未取代的 3~6 元环烷基、取代或未取代的 3~6 元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基, 所述取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂、C₁~C₄ 烷基、C₁~C₄ 烷氧基;

R₂~R₆ 各自独立地选自氢、氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂、取代或未取代的 C₁~C₄ 烷基、取代或未取代的 C₁~C₄ 烷氧基,

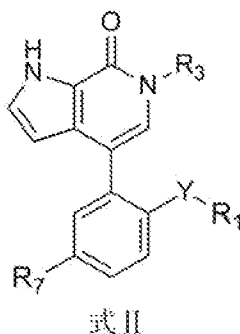
所述取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂;



其中, R₂₀ 各自独立地选自取代或未取代的选自 C₁~C₄ 烷基、取代或未取代的 3~6 元环烷

基、取代或未取代的 3~6 元杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，
所述取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂
合物、或其前体药物、或其代谢产物，其特征在于：所述化合物 I 如式 II 所示：



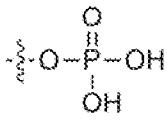
式中，

Y 选自 O、S、NR₃₁，

其中，R₃₁ 选自氢、氘、氚、C₁~C₄ 烷基、C₁~C₄ 烷氧基；

R₁ 选自取代或未取代的金刚烷基，

其中，所述金刚烷基的取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂、

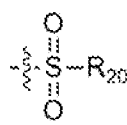
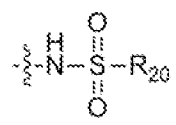
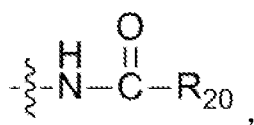
、取代或未取代的 C₁~C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₁~C₆ 烷基、取代或未取代的
C₂~C₆ 烯基、取代或未取代的 C₂~C₆ 炔基，所述取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、
-CHO、-CONH₂，

或者，同一碳原子上的两取代基一起形成双键，所述双键为=O、=S、=NR₃₂、=C(R₃₂)₂，
其中，R₃₂ 各自独立地选自氢、氘、氚，

或者，同一碳原子上的两取代基相连形成 3~6 元环烷基、3~6 元杂环基、芳基、杂芳基；

R₃ 选自取代或未取代的 C₁~C₄ 烷基、取代或未取代的 C₁~C₄ 烷氧基，

所述取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂；

R₇ 选自 、、，

其中，R₂₀ 各自独立地选自取代或未取代的选自 C₁~C₄ 烷基、3~6 元环烷基、3~6 元杂环
基、芳基、杂芳基，

所述取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂

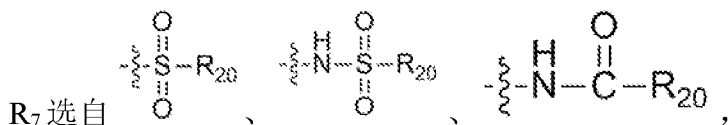
合物、或其前体药物、或其代谢产物，其特征在于：

Y 选自 O、S、NR₃₁，

其中，R₃₁ 选自氢、氘、氚、C₁~C₂ 烷基、C₁~C₂ 烷氧基；

R₃ 选自取代或未取代的 C₁~C₄ 烷基、取代或未取代的 C₁~C₄ 烷氧基，

所述取代基为氘、氚、-OH、-NH₂；



其中，R₂₀ 各自独立地选自取代或未取代的选自 C₁~C₄ 烷基、3~5 元杂环，

所述取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂。

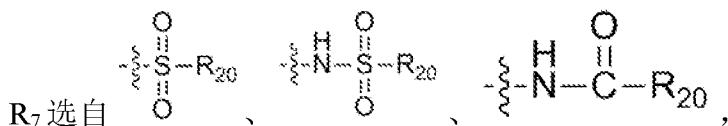
4. 根据权利要求 3 所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物，其特征在于：

Y 选自 O、S、NR₃₁；

其中，R₃₁ 选自氢、氘、氚；

R₃ 选自取代或未取代的 C₁~C₂ 烷基，

所述取代基为氘、氚；



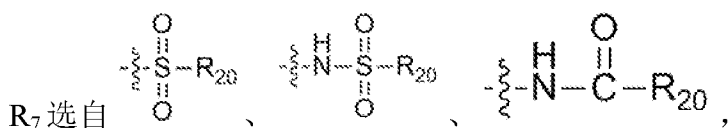
其中，R₂₀ 各自独立地选自取代或未取代的选自 C₁~C₄ 烷基、4 元杂环，

所述取代基为-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物，其特征在于：

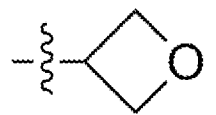
Y 选自 O、NH；

R₃ 选自 -CH₃ 或 -CD₃；



其中，R₂₀ 各自独立地取代或未取代的选自 C₁~C₄ 烷基、

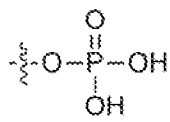
所述取代基为-COOH。



6. 根据权利要求 1~5 任意一项所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物，其特征在于：

R_1 选自取代或未取代的金刚烷基；

其中，所述金刚烷基的取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂、



、取代或未取代的 C₁~C₄ 烷氧基、取代或未取代的 C₁~C₄ 烷基；所述取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂；

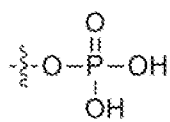
或者，同一碳原子上的两取代基一起形成双键，所述双键为=O、=S、=NH、=CH₂；

或者，同一碳原子上的两取代基相连形成 4~6 元杂环基。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物，其特征在于：

R_1 选自取代或未取代的金刚烷基；

其中，所述金刚烷基的取代基为氘、氚、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-CONH₂、



、C₁~C₂ 烷氧基、取代或未取代的 C₁~C₂ 烷基；所述取代基为氘、氚、-OH、-NH₂；

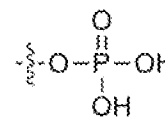
或者，同一碳原子上的两取代基一起形成双键，所述双键为=O 或=S；

或者，同一碳原子上的两取代基相连形成 5 元杂环基。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物，其特征在于：

R_1 选自取代或未取代的金刚烷基；

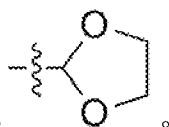
其中，所述金刚烷基的取代基为-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CONH₂、



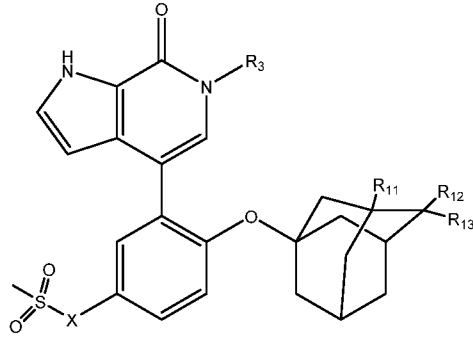
甲氧基、取代或未取代的甲基；所述取代基为-OH、-NH₂；

或者，同一碳原子上的两取代基一起形成=O；

或者，同一碳原子上的两取代基相连形成



9. 根据权利要求 2~8 任意一项所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物，其特征在于：所述化合物 II 如式 IIIA 所示：



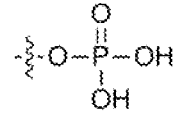
式III A

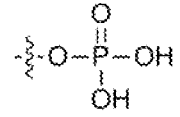
式中，

X 选自 NH、无；

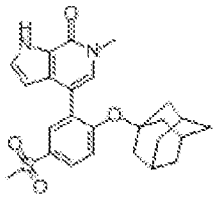
R₃ 选自 -CH₃、-CD₃；

R₁₁ 选自 -H、-OH、-NH₂；

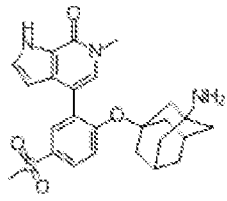


R₁₂、R₁₃ 各自独立地选自 -H、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-CONH₂、、甲氧基、取代或未取代的甲基；所述取代基为 -OH、-NH₂；或者，R₁₂、R₁₃ 一起形成 =O。

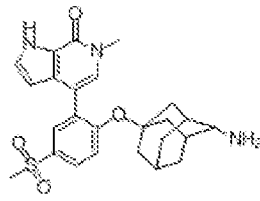
10. 根据权利要求 9 所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物，其特征在于：所述化合物 IIIA 为下述结构式之一：



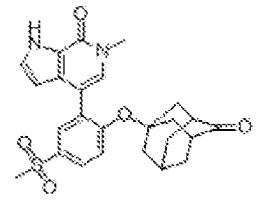
103



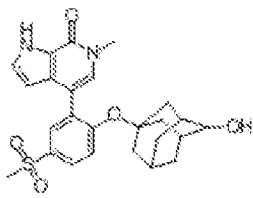
104



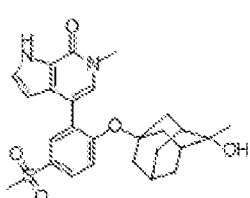
105



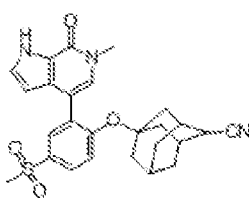
107



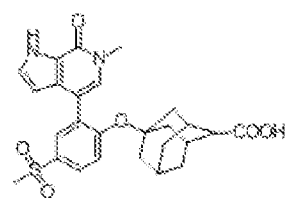
108



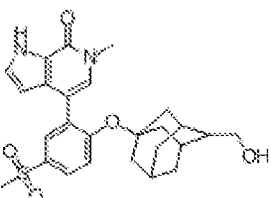
109



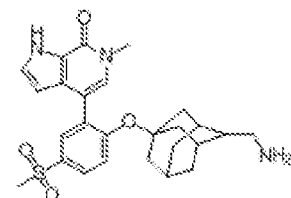
110



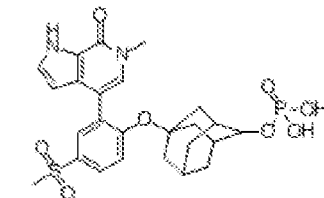
111



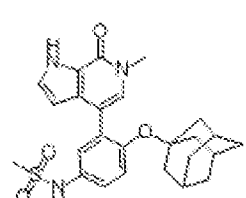
112



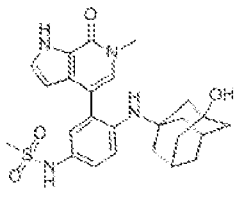
113



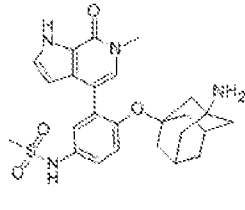
117



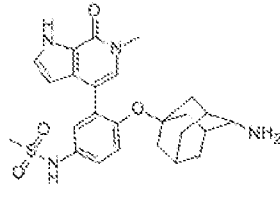
121



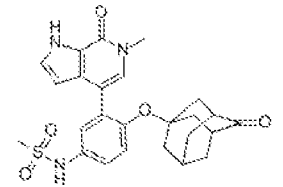
123



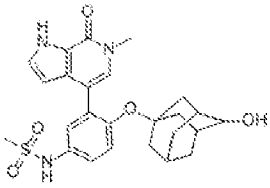
124



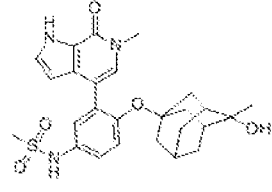
125



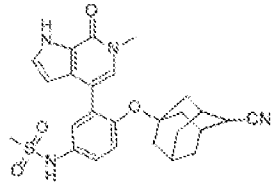
127



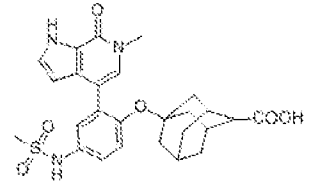
128



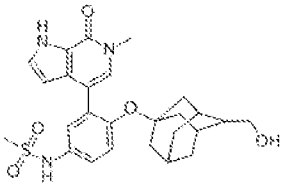
128



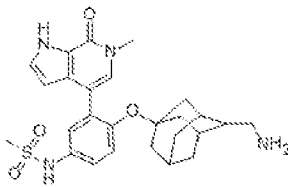
130



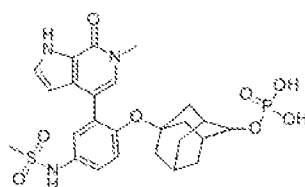
131



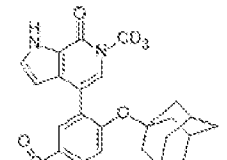
132



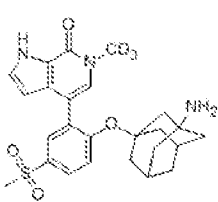
133



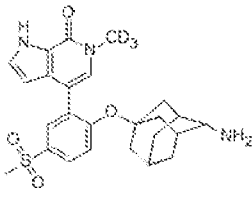
137



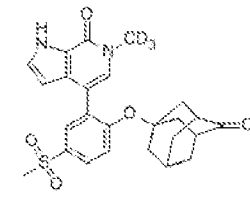
139



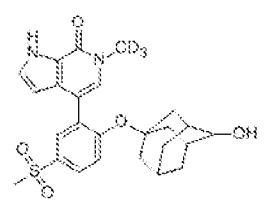
142



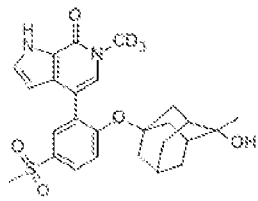
143



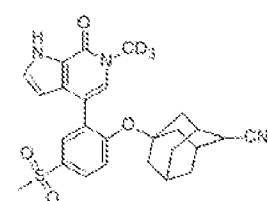
145



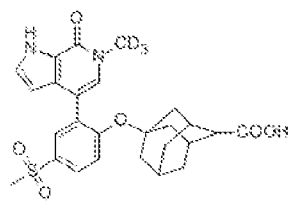
146



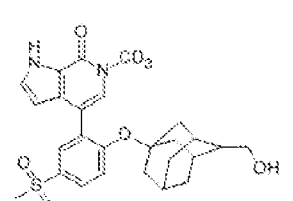
147



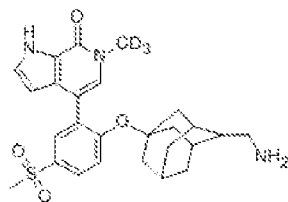
148



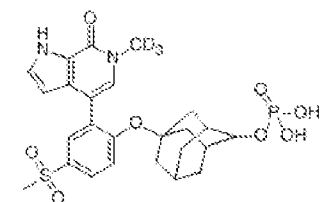
149



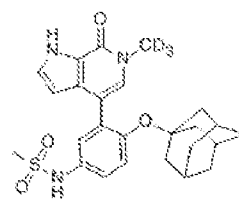
150



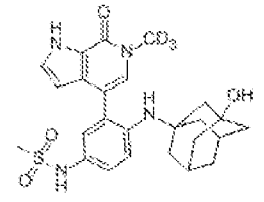
151



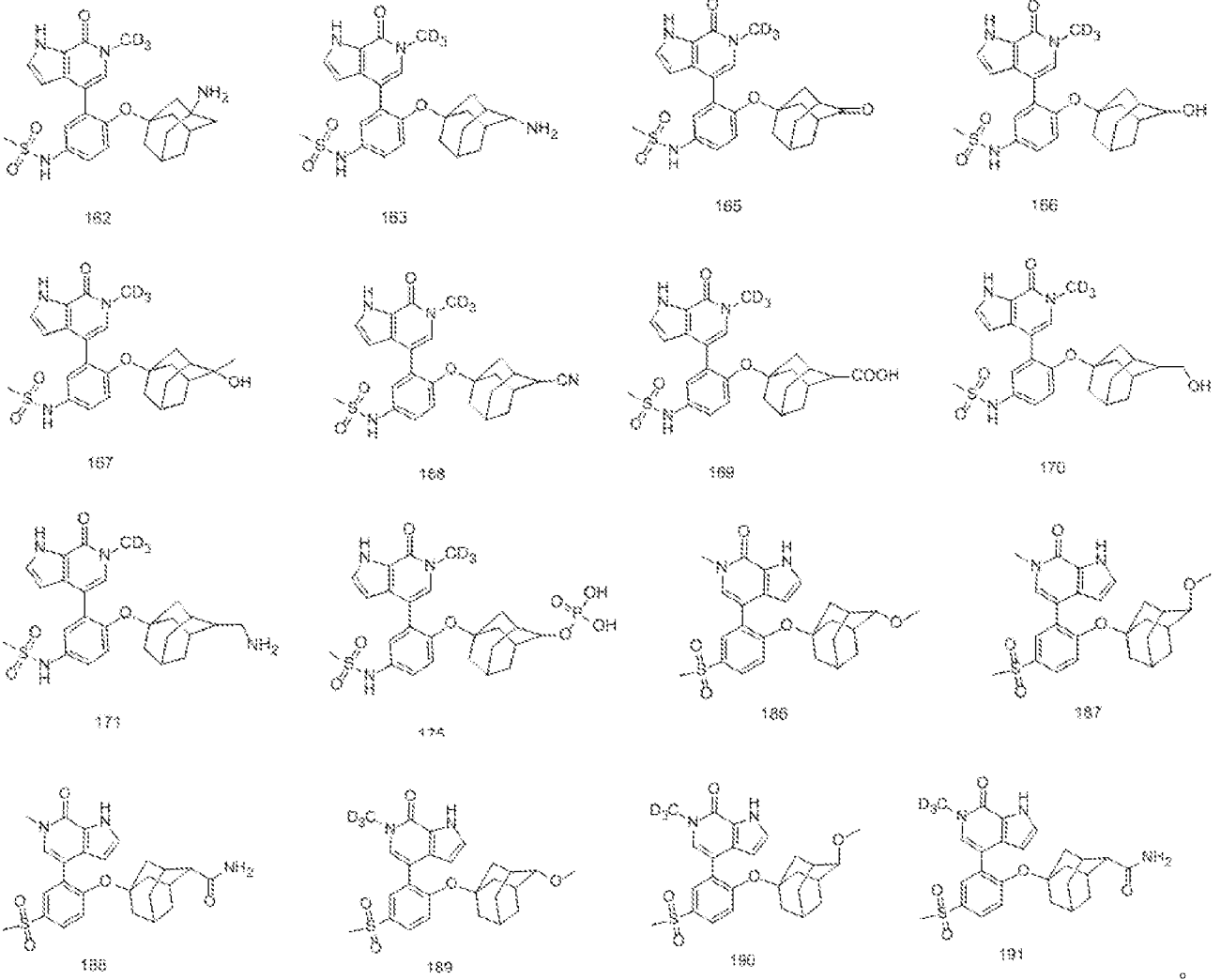
155



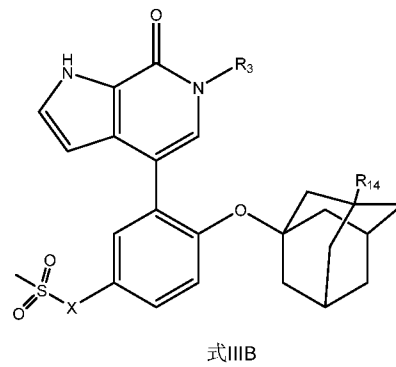
159



161



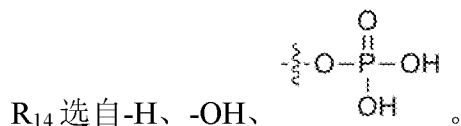
11. 根据权利要求 2~8 任意一项所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物，其特征在于：所述化合物 II 如式 III B 所示：



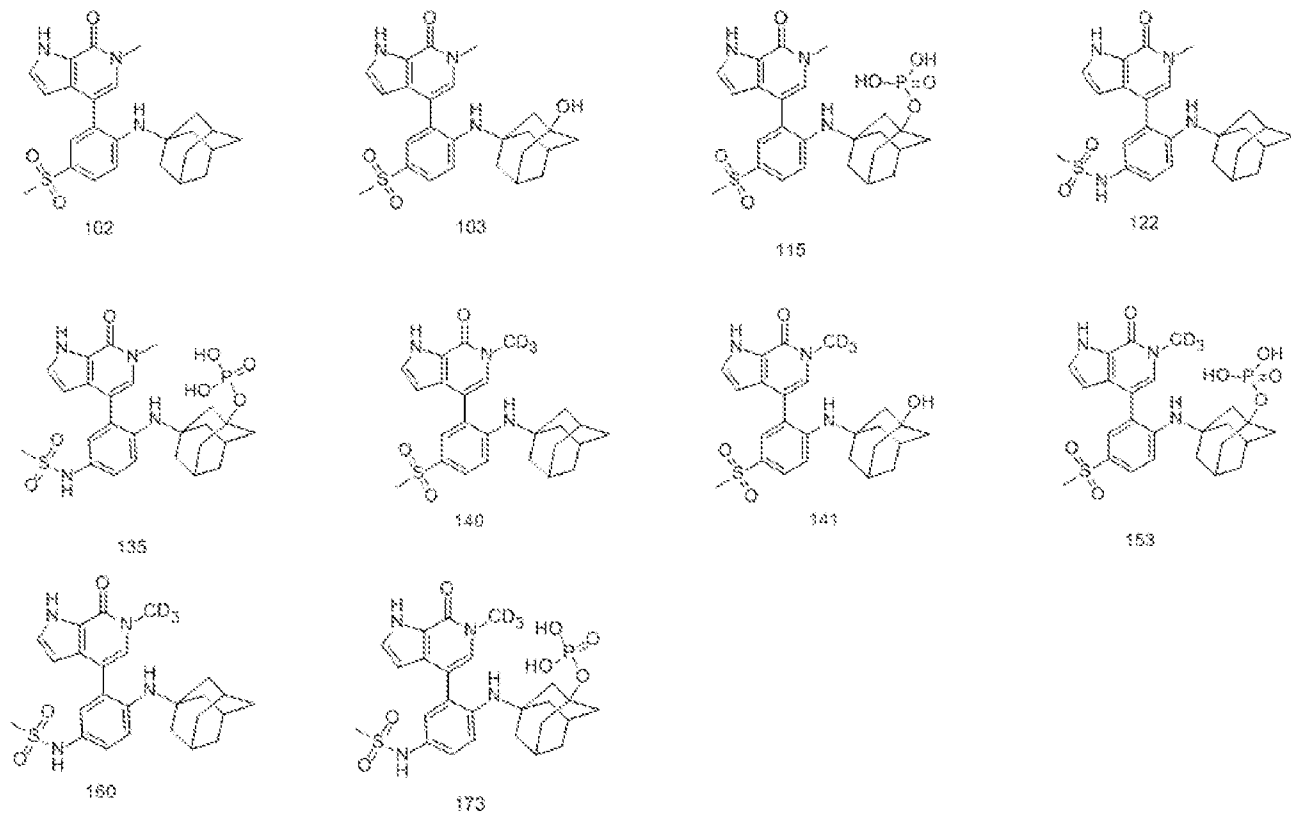
式中，

X 选自 NH、无；

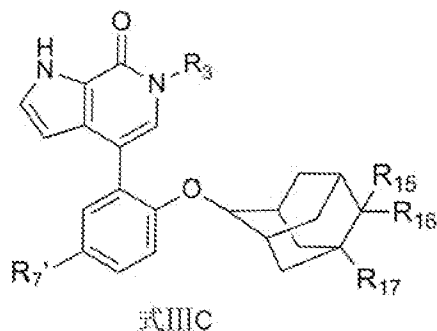
R₃ 选自 -CH₃、-CD₃；



12. 根据权利要求 11 所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物，其特征在于：所述化合物 III B 为下述结构式之一：



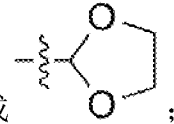
13. 根据权利要求 2~8 任意一项所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物，其特征在于：所述化合物 II 如式 III C 所示：



式中，

R₃ 选自 -CH₃ 或 -CD₃；

R₁₅、R₁₆各自独立地选自-H、-OH；或者，R₁₅、R₁₆相连形成

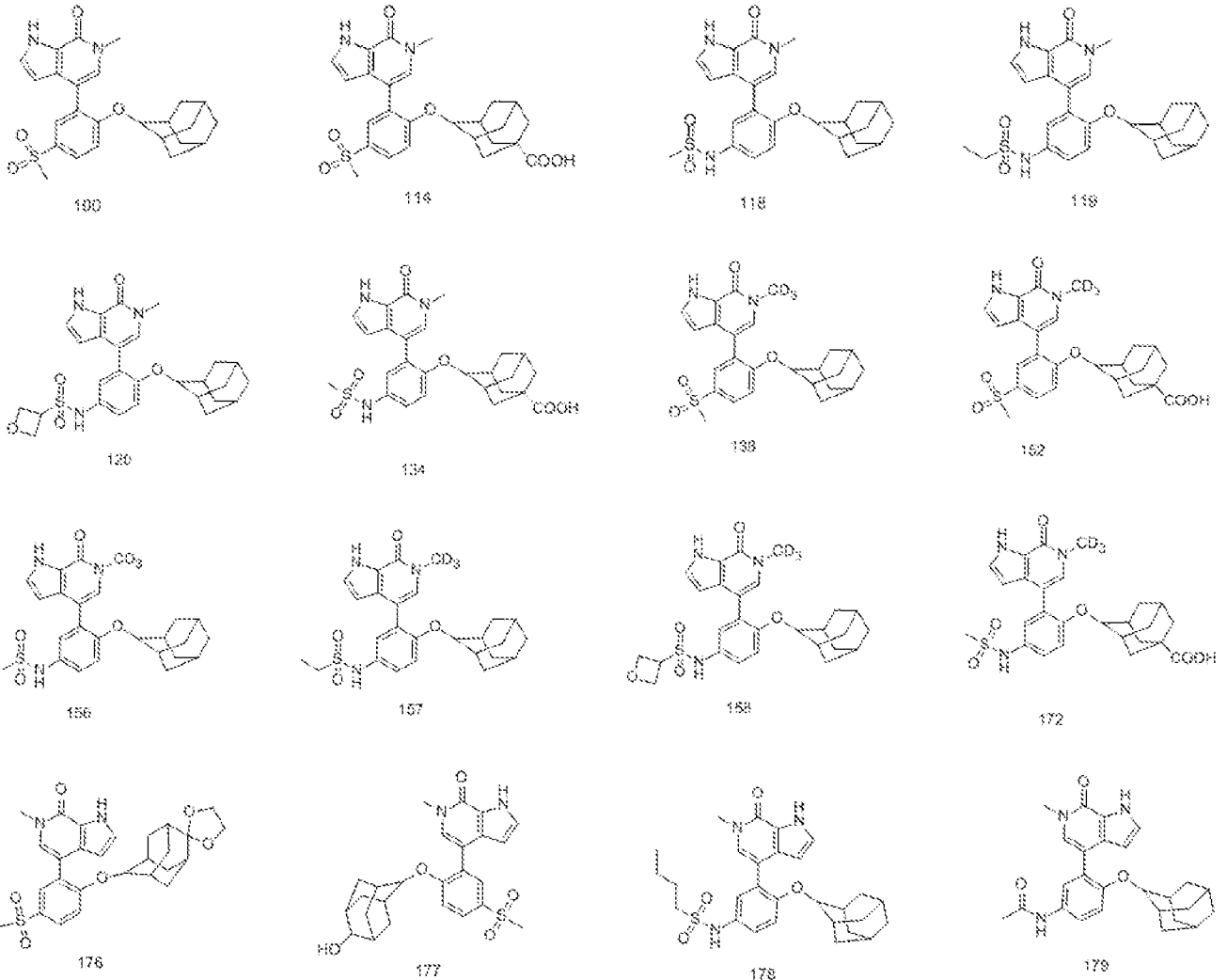


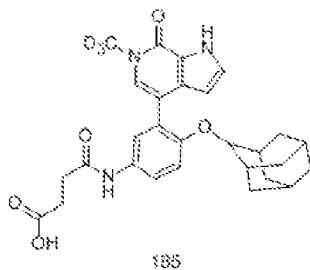
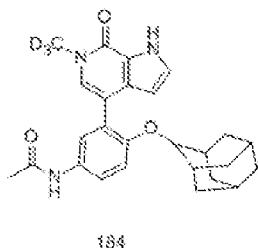
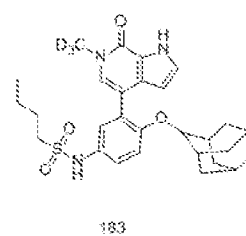
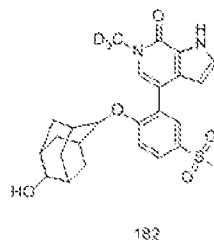
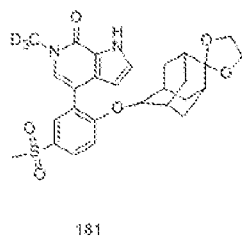
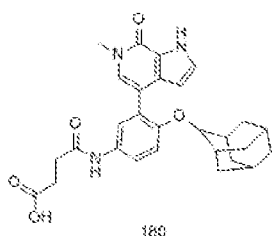
R₁₇选自-H、-COOH；

R₇'选自 、 、 ；其中，R₂₀各自独立地取代或未取

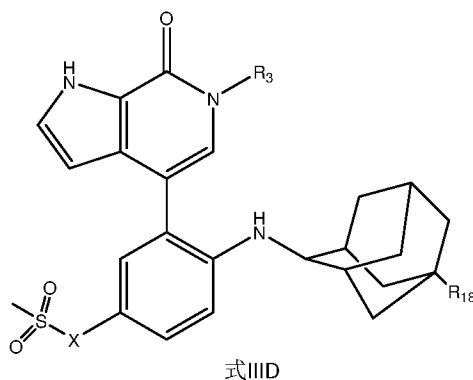
代的选自 C₁~C₄烷基、 ；所述取代基为-COOH。

14.根据权利要求 13 所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物，其特征在于：所述化合物IIIc 为下述结构式之一：





15. 根据权利要求 2~8 任意一项所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物，其特征在于：所述化合物 II 如式 III D 所示：



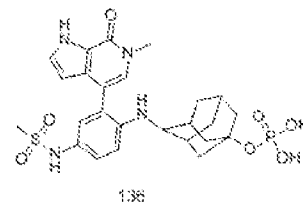
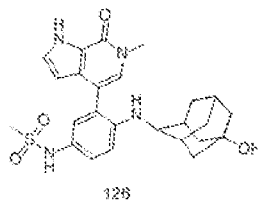
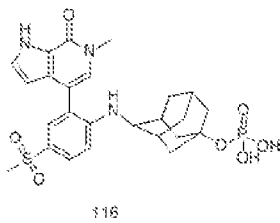
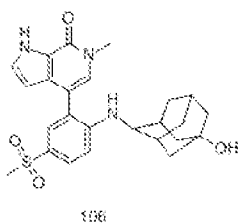
式中，

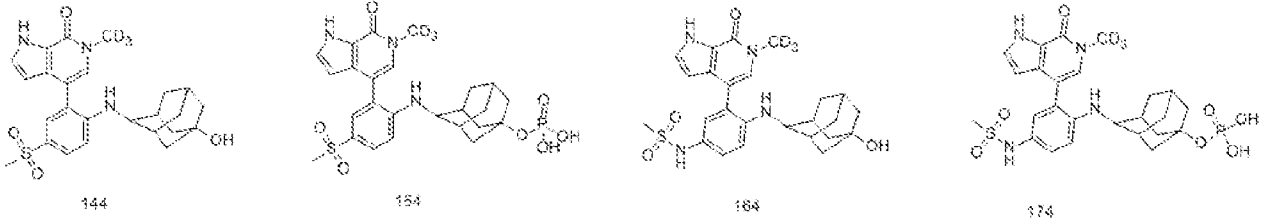
X 选自 NH、无；

R₃ 选自 -CH₃、-CD₃；

R₁₈ 选自 -OH、

16. 根据权利要求 15 所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物，其特征在于：所述化合物 III D 为下述结构式之一：





17. 权利要求 1~16 任意一项所述化合物、或其晶型、或其立体异构体、或其同位素体、或其互变异构体、或其立体化学异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物在制备治疗和/或预防癌症的药物中的用途。

18. 根据权利要求 17 所述的用途，其特征在于：所述癌症为乳腺癌、脑癌、前列腺癌，肺癌、卵巢癌、骨癌、神经癌、肝癌、血癌、食道癌、恶性胶质瘤、多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病及并发的癌症。

19. 根据权利要求 18 所述的用途，其特征在于：所述癌症为前列腺癌、卵巢癌、骨癌或神经癌。

20. 权利要求 1~16 任意一项所述化合物、或其晶型、或其立体异构体、或其同位素体、或其互变异构体、或其立体化学异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物在制备减少全长雄激素受体、变异雄激素受体表达的药物中的用途。

21. 权利要求 1~16 任意一项所述化合物、或其晶型、或其立体异构体、或其同位素体、或其互变异构体、或其立体化学异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物在制备抑制癌细胞增殖的药物中的用途。

22. 根据权利要求 21 所述的用途，其特征在于：所述癌细胞为前列腺癌细胞、卵巢癌细胞、骨癌细胞或神经癌细胞。

23. 根据权利要求 22 所述的用途，其特征在于：所述癌细胞是下述癌症的癌细胞：乳腺癌、脑癌、前列腺癌，肺癌、卵巢癌、骨癌、神经癌、肝癌、血癌、食道癌、恶性胶质瘤、多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病及并发的癌症。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/079734

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 471/06(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, VEN (DWPI+SIPOABS), CNTXT, EPTXT, USTXT, WOTXT, 中国药物专利数据库, CHINESE PHARMACEUTICAL PATENT DATABASE, CNKI, 百度学术搜索, BAIDU SCHOLAR SEARCH, ISI-WEB OF SCIENCE, STN: search for structural formula		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014139324 A1 (ABBVIE INC. ET AL.) 18 September 2014 (2014-09-18) entire document	1-23
A	WO 2014206150 A1 (ABBVIE INC. ET AL.) 31 December 2014 (2014-12-31) entire document	1-23
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 June 2019		Date of mailing of the international search report 05 July 2019
Name and mailing address of the ISA/CN State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/079734

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2014139324	A1	18 September 2014	AU	2018203833	A1	21 June 2018
				CN	105026403	B	18 May 2018
				CA	2903910	A1	18 September 2014
				CN	105026403	A	04 November 2015
				US	10035800	B2	31 July 2018
				EP	2970330	A1	20 January 2016
				BR	112015022391	A2	18 July 2017
				HK	1217102	A1	23 December 2016
				AR	095266	A1	30 September 2015
				MX	2015012006	A	01 December 2015
				IL	241010	D0	30 November 2015
				PE	17882015	A1	20 December 2015
				EP	2970330	A4	19 October 2016
				CN	108440528	A	24 August 2018
				UY	35395	A	31 October 2014
				US	2018298003	A1	18 October 2018
				SG	11201507402W	A	29 October 2015
				IL	241010	A	31 January 2019
				JP	2016510772	A	11 April 2016
				RU	2015143192	A	17 April 2017
				JP	2019014748	A	31 January 2019
				TW	1635087	B	11 September 2018
				CR	20150474	A	14 December 2015
				EP	2970330	B1	17 April 2019
				PH	12015502004	A1	11 January 2016
				KR	20150126050	A	10 November 2015
				JP	6419735	B2	07 November 2018
				US	2016039821	A1	11 February 2016
TW	201512200	A	01 April 2015				
AU	2014231563	A1	17 September 2015				
DO	P2015000216	A	30 November 2015				
WO	2014206150	A1	31 December 2014	AU	2014301818	A1	28 January 2016
				EP	3013828	A1	04 May 2016
				CR	20160035	A	22 April 2016
				EP	3013827	A1	04 May 2016
				US	2016272630	A1	22 September 2016
				JP	2016523271	A	08 August 2016
				HK	1224297	A1	18 August 2017
				PE	02002016	A1	21 May 2016
				AU	2014303193	A1	28 January 2016
				IL	243371	D0	29 February 2016
				PH	12015502852	A1	21 March 2016
				MX	2015017964	A	15 February 2017
				RU	2016102647	A	01 August 2017
				US	2016185769	A1	30 June 2016
				HK	1224296	A1	18 August 2017
				IL	243372	D0	29 February 2016
				BR	112015032693	A2	25 July 2017
				KR	20160027062	A	09 March 2016
				KR	20160027107	A	09 March 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/079734

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		CN 105531273 A	27 April 2016
		CN 105518007 A	20 April 2016
		PH 12016500024 A1	28 March 2016
		UY 35633 A	31 October 2014
		NZ 631062 A	23 March 2018
		US 10131657 B2	20 November 2018
		BR 112015032710 A2	25 July 2017
		US 9957263 B2	01 May 2018
		CL 2015003731 A1	29 July 2016
		SG 11201510678T A	28 January 2016
		DO P2015000308 A	15 March 2016
		CA 2916744 A1	31 December 2014
		JP 2016525503 A	25 August 2016
		RU 2016102648 A	02 August 2017
		SG 11201510677V A	28 January 2016
		MX 2015017963 A	10 November 2016
		HK 1223364 A1	28 July 2017
		EP 3013828 A4	23 November 2016
		WO 2014206345 A1	31 December 2014
		PE 05402016 A1	11 June 2016
		AR 096757 A1	03 February 2016
		HK 1223363 A1	28 July 2017
		US 2019084981 A1	21 March 2019
		RU 2016102647 A3	30 March 2018
		TW 201536780 A	01 October 2015
		EP 3013827 A4	23 November 2016
		DO P2015000305 A	31 January 2016
		RU 2016102648 A3	26 April 2018
		CA 2916542 A1	31 December 2014

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/06(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>											
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS, VEN(DWPI+SIP0ABS), CNTXT, EPTXT, USTXT, WOTXT, 中国药物专利数据库, CNKI, 百度学术搜索, ISI-WEB OF SCIENCE, STN: 结构式检索</p>											
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014139324 A1 (ABBVIE INC等) 2014年 9月 18日 (2014 - 09 - 18) 全文</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014206150 A1 (ABBVIE INC等) 2014年 12月 31日 (2014 - 12 - 31) 全文</td> <td>1-23</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	WO 2014139324 A1 (ABBVIE INC等) 2014年 9月 18日 (2014 - 09 - 18) 全文	1-23	A	WO 2014206150 A1 (ABBVIE INC等) 2014年 12月 31日 (2014 - 12 - 31) 全文	1-23
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
A	WO 2014139324 A1 (ABBVIE INC等) 2014年 9月 18日 (2014 - 09 - 18) 全文	1-23									
A	WO 2014206150 A1 (ABBVIE INC等) 2014年 12月 31日 (2014 - 12 - 31) 全文	1-23									
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>											
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>											
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2019年 6月 17日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2019年 7月 5日</p>									
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>修文</p> <p>电话号码 (86-10)62411076</p>									

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/079734

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2014139324	A1	2014年 9月 18日	AU	2018203833	A1	2018年 6月 21日
				CN	105026403	B	2018年 5月 18日
				CA	2903910	A1	2014年 9月 18日
				CN	105026403	A	2015年 11月 4日
				US	10035800	B2	2018年 7月 31日
				EP	2970330	A1	2016年 1月 20日
				BR	112015022391	A2	2017年 7月 18日
				HK	1217102	A1	2016年 12月 23日
				AR	095266	A1	2015年 9月 30日
				MX	2015012006	A	2015年 12月 1日
				IL	241010	D0	2015年 11月 30日
				PE	17882015	A1	2015年 12月 20日
				EP	2970330	A4	2016年 10月 19日
				CN	108440528	A	2018年 8月 24日
				UY	35395	A	2014年 10月 31日
				US	2018298003	A1	2018年 10月 18日
				SG	11201507402W	A	2015年 10月 29日
				IL	241010	A	2019年 1月 31日
				JP	2016510772	A	2016年 4月 11日
				RU	2015143192	A	2017年 4月 17日
				JP	2019014748	A	2019年 1月 31日
				TW	1635087	B	2018年 9月 11日
				CR	20150474	A	2015年 12月 14日
				EP	2970330	B1	2019年 4月 17日
				PH	12015502004	A1	2016年 1月 11日
				KR	20150126050	A	2015年 11月 10日
				JP	6419735	B2	2018年 11月 7日
				US	2016039821	A1	2016年 2月 11日
TW	201512200	A	2015年 4月 1日				
AU	2014231563	A1	2015年 9月 17日				
DO	P2015000216	A	2015年 11月 30日				
WO	2014206150	A1	2014年 12月 31日	AU	2014301818	A1	2016年 1月 28日
				EP	3013828	A1	2016年 5月 4日
				CR	20160035	A	2016年 4月 22日
				EP	3013827	A1	2016年 5月 4日
				US	2016272630	A1	2016年 9月 22日
				JP	2016523271	A	2016年 8月 8日
				HK	1224297	A1	2017年 8月 18日
				PE	02002016	A1	2016年 5月 21日
				AU	2014303193	A1	2016年 1月 28日
				IL	243371	D0	2016年 2月 29日
				PH	12015502852	A1	2016年 3月 21日
				MX	2015017964	A	2017年 2月 15日
				RU	2016102647	A	2017年 8月 1日
				US	2016185769	A1	2016年 6月 30日
				HK	1224296	A1	2017年 8月 18日
				IL	243372	D0	2016年 2月 29日
				BR	112015032693	A2	2017年 7月 25日
				KR	20160027062	A	2016年 3月 9日
				KR	20160027107	A	2016年 3月 9日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/079734

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		CN 105531273 A	2016年 4月 27日
		CN 105518007 A	2016年 4月 20日
		PH 12016500024 A1	2016年 3月 28日
		UY 35633 A	2014年 10月 31日
		NZ 631062 A	2018年 3月 23日
		US 10131657 B2	2018年 11月 20日
		BR 112015032710 A2	2017年 7月 25日
		US 9957263 B2	2018年 5月 1日
		CL 2015003731 A1	2016年 7月 29日
		SG 11201510678T A	2016年 1月 28日
		DO P2015000308 A	2016年 3月 15日
		CA 2916744 A1	2014年 12月 31日
		JP 2016525503 A	2016年 8月 25日
		RU 2016102648 A	2017年 8月 2日
		SG 11201510677V A	2016年 1月 28日
		MX 2015017963 A	2016年 11月 10日
		HK 1223364 A1	2017年 7月 28日
		EP 3013828 A4	2016年 11月 23日
		WO 2014206345 A1	2014年 12月 31日
		PE 05402016 A1	2016年 6月 11日
		AR 096757 A1	2016年 2月 3日
		HK 1223363 A1	2017年 7月 28日
		US 2019084981 A1	2019年 3月 21日
		RU 2016102647 A3	2018年 3月 30日
		TW 201536780 A	2015年 10月 1日
		EP 3013827 A4	2016年 11月 23日
		DO P2015000305 A	2016年 1月 31日
		RU 2016102648 A3	2018年 4月 26日
		CA 2916542 A1	2014年 12月 31日