

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019年7月11日 (11.07.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/134662 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 403/04 (2006.01) *A61K 31/4035* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
C07D 209/12 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/070228

(22) 国际申请日: 2019年1月3日 (03.01.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810005326.1 2018年1月3日 (03.01.2018) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发股份有限公司
(**MEDSHINE DISCOVERY INC.**) [CN/CN]; 中国江苏省南京市南京高新开发区高新路9号商务办公楼218室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 钱文远(**QIAN, Wenyuan**); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。杨纯道(**YANG, Chundao**); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。徐光海(**XU, Guanghai**); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。李婕(**LI, Jie**); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。黎健(**LI, Jian**); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。陈曙辉(**CHEN, Shuhui**); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (**SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE**); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

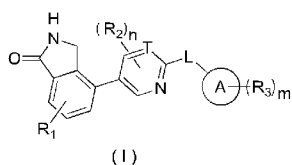
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) **Title:** HETEROCYCLIC COMPOUND AS CSF-1R INHIBITOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 作为CSF-1R抑制剂的杂环化合物及其应用



(57) **Abstract:** The present invention relates to a type of isoindolinone derivatives and use thereof in the preparation of a medicament for treating diseases associated with a novel colony stimulating factor 1 receptor (CSF-1R) inhibitor. In particular, the present invention relates to a compound of formula (I) and a pharmaceutically acceptable salt thereof or a stereoisomer thereof.

(57) **摘要:** 本发明涉及一类异吲哚啉酮衍生物, 及其在制备治疗与新型集落刺激因子-1受体(colony stimulating factor 1 receptor, CSF-1R)抑制剂相关疾病的药物中的应用。具体涉及式(I)所示化合物及其药学上可接受的盐或其立体异构体。



WO 2019/134662 A1

作为 CSF-1R 抑制剂的杂环化合物及其应用

相关申请的引用

本申请主张如下优先权：

CN201810005326.1，申请日 2018-01-03。

技术领域

本发明涉及一类异吡啶酮衍生物，及其在制备治疗与新型集落刺激因子-1 受体（colony stimulating factor 1 receptor, CSF-1R）抑制剂相关疾病的药物中的应用。具体涉及式（I）所示化合物及其药学上可接受的盐或其立体异构体。

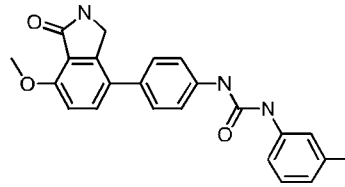
背景技术

集落刺激因子 1 (colony stimulating factor 1, CSF-1, 又称为 macrophage colony stimulating factor, M-CSF) 是一种重要的生长因子，控制骨髓祖代细胞、单核细胞、巨噬细胞、以及巨噬细胞分化出的破骨细胞和树突细胞等的生长，它必须与它唯一的细胞表面受体 CSF-1R 相结合，才能发挥出它的生物学效应。CSF-1R 由原癌基因 c-FMS 编码，因此也称为 c-FMS，是一种受体酪氨酸激酶，CSF-1 和 CSF-1R 的在细胞外域结合，诱导 CSF-1R 的二聚，进一步导致细胞内的 CSF-1R 激酶区自身磷酸化，一旦发生磷酸化，CSF-1R 就充当了几种细胞质信号分子的 docking 位点，最终引发一系列信号级联反应。例如，CSF-1R 的第 697 位酪氨酸残基的磷酸化作用可以激活 MAPK 信号通路，而它的第 721 位酪氨酸残基的磷酸化作用则可以启动 PI3K 和 PLC γ 信号通路等。

很多肿瘤细胞在生长过程中能分泌像 CSF-1 这样的生长因子，而后者又可以招募巨噬细胞（肿瘤相关巨噬细胞，tumor-associated macrophage, TAM）进入到肿瘤区域，巨噬细胞和肿瘤细胞一样也能分泌 CSF-1，它们的加入促进了肿瘤复杂微环境的形成，这种微环境可以帮助肿瘤细胞对自身免疫功能产生免疫耐受，进而促进肿瘤细胞在体内的增殖、侵袭和转移。通过对 CSF-1R 的抑制，可能有益于治疗一些破骨细胞、树突细胞和巨噬细胞病变造成的疾病，例如自身免疫/感染类疾病、癌症以及骨相关疾病等。

近年来的研究表明，CSF-1R 的抑制剂可以通过多种途径应用于疾病治疗领域，它既可以单独使用，也可以和多种抗癌疗法联用，如抗血管生成、T 细胞过继转移、放疗、化疗以及免疫检查点疗法等。很多已上市的药物具有 CSF-1R 的抑制活性，如伊马替尼、达沙替尼和舒尼替尼等，但选择性的 CSF-1R 抑制剂还没有上市的药物。由 Plexxikon 公司研发、第一三共收购的 Pexidartinib (PLX-3397) 是 CSF-1R 和 c-Kit 的双抑制剂，目前处于临床三期，用于治疗腱鞘巨细胞瘤 (TGCT) 等多种癌症，Array 公司的 ARRY-382 和诺华的 BLZ-945 是选择性更好的 CSF-1R 抑制剂，目前均处于临床二期。

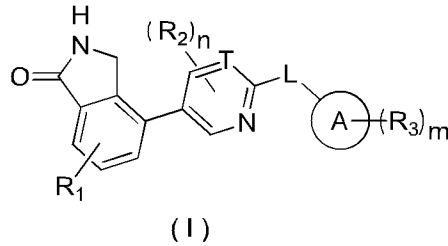
专利 US2005026976 公开了对照化合物，主要靶点为 KDR，用于治疗肿瘤癌症，其结构如下。



对照化合物

发明内容

本发明提供了式 (I) 所示的化合物及其药学上可接受的盐或其立体异构体:



(I)

其中,

T 选自 -N- 和 -CH-;

R₁ 选自 N(R₄)(R₅);

R₂ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN, 或分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的 C₁₋₃ 烷基;

R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₇ 环烷基和 C₃₋₇ 环烷基 -O-, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₇ 环烷基和 C₃₋₇ 环烷基 -O- 任选地被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷基-C(=O)-, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷基-C(=O)- 任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I、NH₂ 和 OH 的取代基所取代;

L 选自 -NH- 和 -NHCH₂-;

环 A 选自苯基、5~6 元杂芳基和 6 元杂环烯基;

n 选自 0、1 和 2;





m 选自 1、2 和 3;



各 R 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

R' 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和 Me;

所述 C₁₋₆ 杂烷基、5-6 元杂芳基和 6 元杂环烯基分别包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -O-、-S-、N 或 -NH- 的杂原子或杂原子团。

本发明的一些方案中, 上述 R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代, 其他变量如本发明所定义。











本发明的一些方案中，上述 R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、Et、和，所述 Me、Et、和任选被 1、2 或 3 个 R' 取代，其他变量如本发明所定义。












本发明的一些方案中，上述 R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、CH₂F、CHF₂、CF₃、Et、和，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R₂ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me 和 Et，所述 Me 和 Et 任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其他变量如本发明所定义。





本发明的一些方案中，上述 R₂ 选自 Me，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷氨基、环丙烷基和环丙烷基-O-，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷氨基、环丙烷基和环丙烷基-O-任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其他变量如本发明所定义。

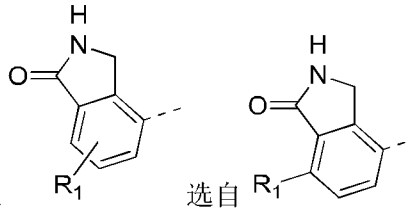
本发明的一些方案中，上述 R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、、、、和，所述 Me、、、、和任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、、、、、、、、、、和，其他变量如本发明所定义。

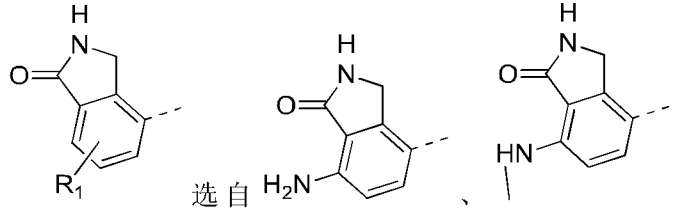
本发明的一些方案中，上述 R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、Me、Et 和，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自 NH₂、、、和，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述环 A 选自苯基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吡啶-2(1H)酮和吡啶基，其他变量如本发明所定义。

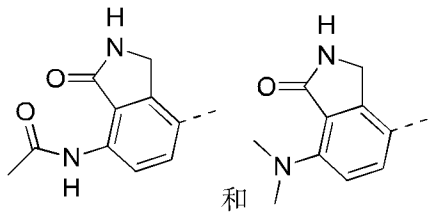


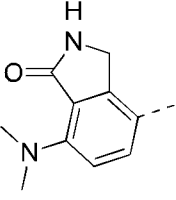
本发明的一些方案中，上述结构单元选自 ，其他变量如本发明所定义。

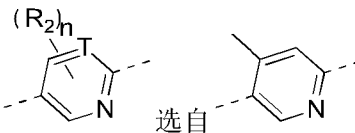


本发明的一些方案中，上述结构单元

选自 、、

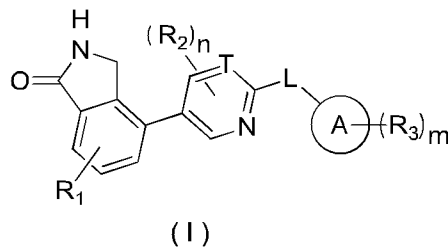


和 ，其他变量如本发明所定义。



本发明的一些方案中，上述结构单元选自 ，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了式 (I) 所示的化合物及其药学上可接受的盐或其立体异构体：



其中，

T 选自 -N- 和 -CH-；

R₁ 选自 N(R₄)(R₅)；

R₂ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN，或分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的 C₁₋₃ 烷基；

R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₇ 环烷基和 C₃₋₇ 环烷基 -O-，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₇ 环烷基和 C₃₋₇ 环烷基 -O- 任选地被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷基-C(=O)-，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷基-C(=O)- 任选地被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I、NH₂ 和 OH 的取代基所取代；

L 选自 -NH- 和 -NHCH₂-；

环 A 选自苯基和 5~6 元杂芳基；

n 选自 0、1 和 2;





m 选自 1、2 和 3;



各 R 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基，所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

R' 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和 Me;

所述 C₁₋₆ 杂烷基和 5-6 元杂芳基分别包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -O-、-S-、N 或 -NH- 的杂原子或杂原子团。

本发明的一些方案中，上述 R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代，其他变量如本发明所定义。









本发明的一些方案中，上述 R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、Et、 和 ，所述 Me、Et、 和  任选被 1、2 或 3 个 R' 取代，其他变量如本发明所定义。








本发明的一些方案中，上述 R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、CH₂F、CHF₂、CF₃、Et、 和 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R₂ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me 和 Et，所述 Me 和 Et 任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其他变量如本发明所定义。


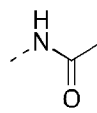


本发明的一些方案中，上述 R₂ 选自 Me，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、环丙烷基和环丙烷基-O-，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、环丙烷基和环丙烷基-O- 任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其他变量如本发明所定义。

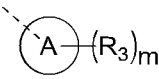
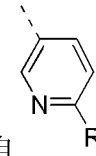
本发明的一些方案中，上述 R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、、、 和 ，所述 Me、、、 和  任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其他变量如本发明所定义。

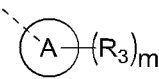
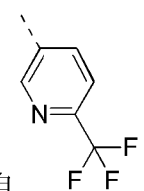
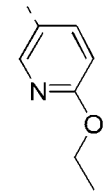
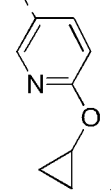
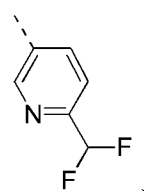
本发明的一些方案中，上述 R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、、、、、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

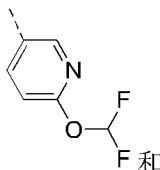
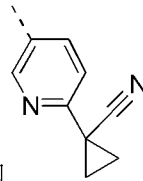
本发明的一些方案中，上述 R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、Me、Et 和 ，其他变量如本发明所定义。

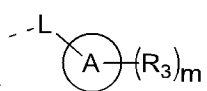
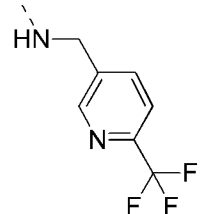
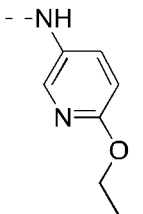
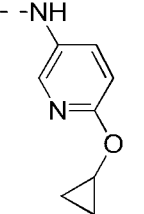
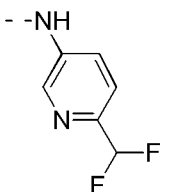
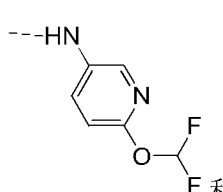
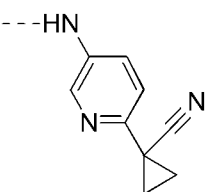
本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自 NH₂、、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

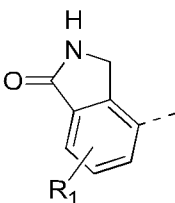
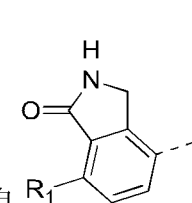
本发明的一些方案中，上述环 A 选自苯基和吡啶基，其他变量如本发明所定义。

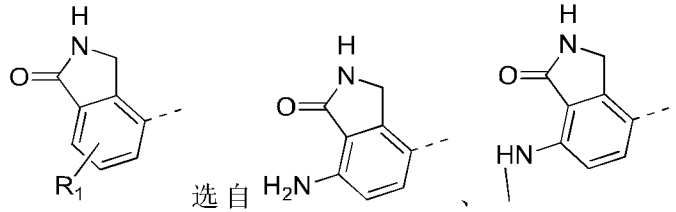
本发明的一些方案中，上述结构单元  选自  R₃，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元  选自 、、、、

 和 ，其他变量如本发明所定义。

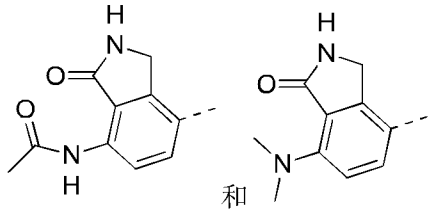
本发明的一些方案中，上述结构单元  选自 、、、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元  选自 ，其他变量如本发明所定义。



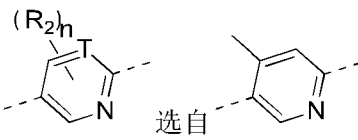
本发明的一些方案中，上述结构单元

选自



和

，其他变量如本发明所定义。



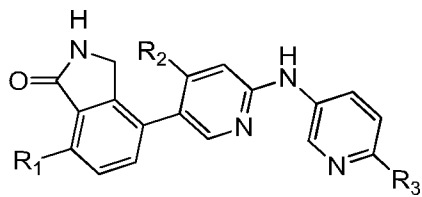
本发明的一些方案中，上述结构单元

选自

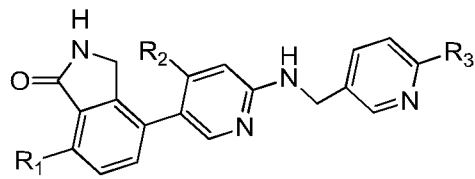
，其他变量如本发明所定义。

本发明还有一些方案由上述变量任意组合而来。

本发明的一些方案中，上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其选自



(I-1)

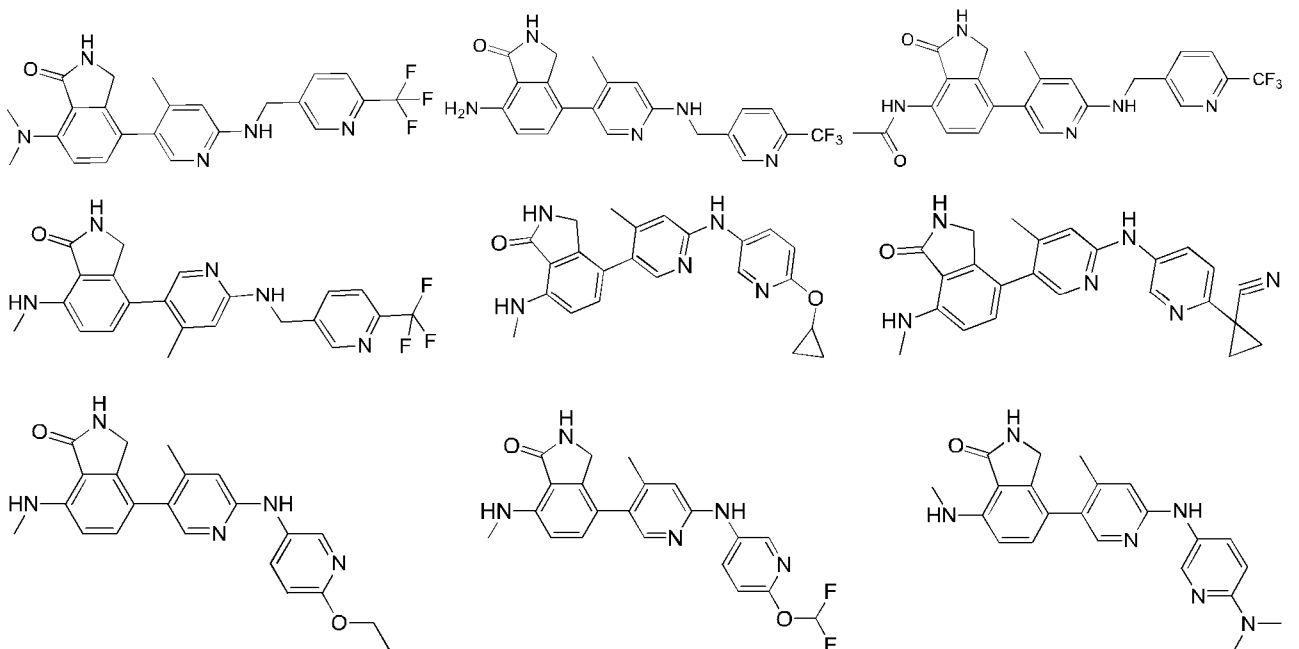


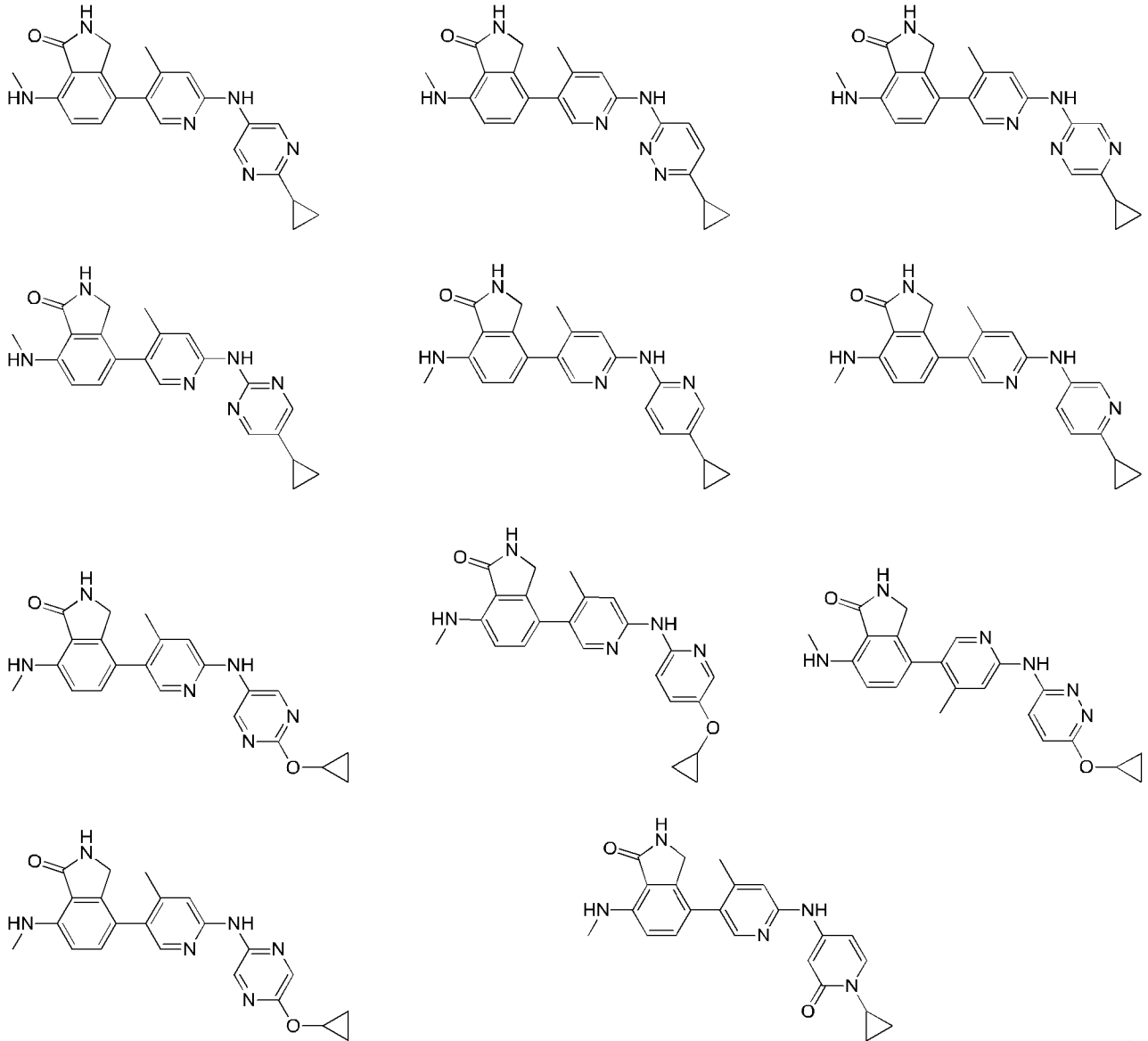
(I-2)

其中，

R₁、R₂和R₃如本发明所定义。

本发明还提供了下式所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其选自





本发明还提供了一种药物组合物，包括治疗有效量的上述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分以及药学上可接受的载体。

本发明还提供了上述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐或者上述组合物在制备治疗与新型集落刺激因子-1受体抑制剂相关药物上的应用。

本发明的一些方案中，上述与新型集落刺激因子-1受体抑制剂相关药物是用于治疗肿瘤和自身免疫类疾病的药物。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有

过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

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

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

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











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

除非另有说明，术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明，术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明，“(D)”或者“(+)”表示右旋，“(L)”或者“(-)”表示左旋，“(DL)”或者“(±)”表示外消旋。

除非另有说明，用楔形实线键（）和楔形虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键（）和直形虚线键（）表示立体中心的相对构型，用波浪线（）表示楔形实线键（）或楔形虚线键（），或用波浪线（）表示直形实线键（）和直形虚线键（）。

本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明，术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的（如在溶液中），则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体（proton tautomer）（也称质子转移互变异构体（prototropic tautomer））包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体（valence tautomer）包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大于等于 70%，或者大于等于 80%，或者大于等于 90%，或者大于等于 95%，或者大于等于 96%，或者大于等于 97%，或者大于等于 98%，或者大于等于 99%，或者大于等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。

除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为 90%，另一种异构体或对映体的含量为 10%，则异构体或对映体过量（ee 值）为 80%。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚（³H），碘-125（¹²⁵I）或 C-14（¹⁴C）。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括

悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。

术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

针对药物或药理学活性剂而言，术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型，组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

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

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

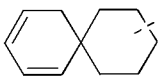
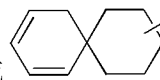
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，可以包括重氢和氘的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

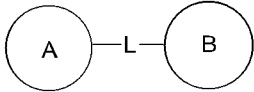
当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

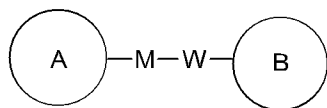
当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CRR)₀-，表示该连接基团为单键。

当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

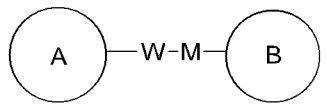
当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。当一个取代基可以连接到一个环上的一个以上原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合，例

如，结构单元  或  表示取代基 R 可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时，这种取代基可以通过其任何原子相键合，例如，吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如， 中连接基团 L 为 -M-W-，此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成



，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成



。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

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

除非另有规定，“环”表示被取代或未被取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。所谓的环包括单环、联环、螺环、并环或桥环。环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“5~7元环”是指环绕排列5~7个原子。除非另有规定，该环任选地包含1~3个杂原子。因此，“5~7元环”包括例如苯基、吡啶和哌啶基；另一方面，术语“5~7元杂环烷基环”包括吡啶基和哌啶基，但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系，其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

除非另有规定，术语“杂环”或“杂环基”意指稳定的含杂原子或杂原子团的单环、双环或三环，它们可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的(芳族的)，它们包含碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的环杂原子，其中上述任意杂环可以稠合到一个苯环上形成双环。氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p，p是1或2)。氮原子可以是被取代的或未取代的(即N或NR，其中R是H或本文已经定义过的其他取代基)。该杂环可以附着到任何杂原子或碳原子的侧基上从而形成稳定的结构。如果产生的化合物是稳定的，本文所述的杂环可以发生碳位或氮位上的取代。杂环中的氮原子任选地被季铵化。一个优选方案是，当杂环中S及O原子的总数超过1时，这些杂原子彼此不相邻。另一个优选方案是，杂环中S及O原子的总数不超过1。如本文所用，术语“芳族杂环基团”或“杂芳基”意指稳定的5、6、7元单环或双环或7、8、9或10元双环杂环基的芳香环，它包含碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的环杂原子。氮原子可以是被取代的或未取代的(即N或NR，其中R是H或本文已经定义过的其他取代基)。氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p，p是1或2)。值得注意的是，芳香杂环上S和O原子的总数不超过1。桥环也包含在杂环的定义中。当一个或多个原子(即C、O、N或S)连接两个不相邻的碳原子或氮原子时形成桥环。优选的桥环包括但不限于：一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子和一个碳-氮基。值得注意的是，一个桥总是将单环转换成三环。桥环中，环上的取代基也可以出现在桥上。

杂环化合物的实例包括但不限于：吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并恶唑基、苯并恶唑基、苯并恶唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异恶唑基、苯

并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪啉基、苯并二氢吡喃基、色烯、噌啉基十氢喹啉基、2H, 6H-1, 5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、吡啶烯基、二氢吡啶基、中氮茛基、吡啶基、3H-吡啶基、异苯并呋喃基、异吡啶基、异二氢吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异恶唑基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、萘啶基，八氢异喹啉基、恶二唑基、1,2,3-恶二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,5-恶二唑基、1,3,4-恶二唑基、恶唑烷基、恶唑基、羟吡啶基、噻啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪、吩噻嗪、苯并黄嘌呤基、酚恶嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡啶烷基、吡啶啉基、吡啶基、哒嗪基、吡啶并恶唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四唑基，6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、异噻唑基噻吩基、噻吩并恶唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、4H-1,2,4-三唑基和咕吨基。还包括稠环和螺环化合物。

除非另有规定，术语“烃基”或者其下位概念（比如烷基、烯基、炔基、芳基等等）本身或者作为另一取代基的一部分表示直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，可以是完全饱和的（如烷基）、单元或多元不饱和的（如烯基、炔基、芳基），可以是单取代或多取代的，可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基），可以包括二价或多价原子团，具有指定数量的碳原子（如 C₁-C₁₂ 表示 1 至 12 个碳，C₁₋₁₂ 选自 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ 和 C₁₂；C₃₋₁₂ 选自 C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ 和 C₁₂。）。“烃基”包括但不限于脂肪烃基和芳香烃基，所述脂肪烃基包括链状和环状，具体包括但不限于烷基、烯基、炔基，所述芳香烃基包括但不限于 6-12 元的芳香烃基，例如苯、萘等。在一些实施例中，术语“烃基”表示直链的或支链的原子团或它们的组合，可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的，可以包括二价和多价原子团。饱和烃原子团的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、异丁基、环己基、（环己基）甲基、环丙基甲基，以及正戊基、正己基、正庚基、正辛基等原子团的同系物或异构体。不饱和烃基具有一个或多个双键或三键，其实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-（丁二烯基）、2, 4-戊二烯基、3-（1, 4-戊二烯基）、乙炔基、1-和 3-丙炔基，3-丁炔基，以及更高级的同系物和异构体。

除非另有规定，术语“杂烃基”或者其下位概念（比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等）本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一些实施例中，术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的烃原子团或其组合物，有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例中，杂原子选自 B、O、N 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮杂原子任选地被季铵化。杂原子或杂原子团可以位于杂烃基的任何内部位置，包括该烃基附着于分子其余部分的位置，但术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”（或硫代

烷氧基)属于惯用表达,是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。至多两个杂原子可以是连续的,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 。

除非另有规定,术语“环烃基”、“杂环烃基”或者其下位概念(比如芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基等等)本身或与其他术语联合分别表示环化的“烃基”、“杂烃基”。此外,就杂烃基或杂环烃基(比如杂烷基、杂环烷基)而言,杂原子可以占据该杂环附着于分子其余部分的位置。环烃基的实例包括但不限于环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环基的非限制性实例包括1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基,3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃吡啶-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基,1-哌嗪基和2-哌嗪基。

除非另有规定,术语“烷基”用于表示直链或支链的饱和烃基,可以是单取代(如 $-\text{CH}_2\text{F}$)或多取代的(如 $-\text{CF}_3$),可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。烷基的例子包括甲基(Me),乙基(Et),丙基(如,n-丙基和异丙基),丁基(如,n-丁基,异丁基,s-丁基,t-丁基),戊基(如,n-戊基,异戊基,新戊基)等。

除非另有规定,“烯基”指在链的任何位点上具有一个或多个碳碳双键的烷基,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。烯基的例子包括乙烯基,丙烯基,丁烯基,戊烯基,己烯基,丁间二烯基,戊间二烯基,己间二烯基等。

除非另有规定,“炔基”指在链的任何位点上具有一个或多个碳碳三键的烷基,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。炔基的例子包括乙炔基,丙炔基,丁炔基,戊炔基等。

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

除非另有规定,环烯基包括任何稳定的环状或多环烃基,该烃基在环的任何位点含有一个或多个不饱和的碳-碳双键,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。这些环烯基的实例包括,但不限于,环戊烯基、环己烯基等。

除非另有规定,环炔基包括任何稳定的环状或多环烃基,该烃基在环的任何位点含有一个或多个碳-碳三键,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。

除非另有规定,“环烯烷基”或“环烯基烷基”指环烯基取代的烷基。

除非另有规定,“环炔烷基”或“环炔基烷基”指环炔基取代的烷基。

除非另有规定,术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外,术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤代(C_1-C_4)烷基”意在包括但不仅

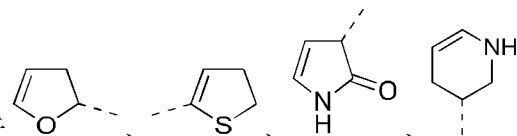
限于三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基、4-氯丁基和 3-溴丙基等等。除非另有规定，卤代烷基的实例包括但不限于：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基，和五氯乙基。

“烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基，除非另有规定，C₁₋₆ 烷氧基包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 和 C₆ 的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和 *S*-戊氧基。

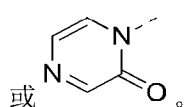
除非另有规定，术语“芳基”表示多不饱和的芳族烃取代基，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价，它可以是单环或多环（比如 1 至 3 个环；其中至少一个环是芳族的），它们稠合在一起或共价连接。术语“杂芳基”是指含有一至四个杂原子的芳基（或环）。在一个示范性实例中，杂原子选自 B、N、O 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基或杂芳基的非限制性实施例包括苯基、萘基、联苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、恶唑基、苯基-恶唑基、异恶唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、吲哚基、异喹啉基、喹啉基、喹喔啉基、喹啉基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吲哚基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹喔啉基、3-喹啉基和 6-喹啉基。上述任意一个芳基和杂芳基环系的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

除非另有规定，术语“5-6 元杂环烯基”本身或者与其他术语联合分别表示包含至少一个碳-碳双键的由 5 至 6 个环原子组成的部分不饱和的环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环，此体系的任意环都是非芳香性的。此外，就该“5-6 元杂环烯基”而言，杂原子可以占据杂环烯基与分子其余部分的连接位置。所述 5-6 元杂环烯基包

括 5 元和 6 元杂环烯基等。5-6 元杂环烯基的实例包括但不限于



或



除非另有规定，芳基在与其他术语联合使用时（例如芳氧基、芳硫基、芳烷基）包括如上定义的芳基和杂芳基环。因此，术语“芳烷基”意在包括芳基附着于烷基的那些原子团（例如苄基、苯乙基、吡啶基甲基等），包括其中碳原子（如亚甲基）已经被例如氧原子代替的那些烷基，例如苯氧基甲基、2-吡啶氧甲基 3-（1-萘氧基）丙基等。

术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应（例如亲和取代反应）所取代的官能团或原子。例如，代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等；酰氧基，如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基(Cbz)和 9-苄基甲氧羰基(Fmoc)；芳基甲基，如苄基 (Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基 (TMS) 和叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBS) 等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基）；芳基甲基，如苄基 (Bn)，对甲氧基苄基 (PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基（二苯甲基，DPM）；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基 (TMS) 和叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBS) 等等。

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

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词：aq 代表水；HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲六氟磷酸盐；EDC 代表 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸；eq 代表当量、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯；DMF 代表 N, N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；Cbz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁氧羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；NaCNBH₃ 代表氰基硼氢化钠；rt.代表室温；O/N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc₂O 代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；SOCl₂ 代表氯化亚砷；CS₂ 代表二硫化碳；TsOH 代表对甲苯磺酸；NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基) 苯磺酰胺；NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮；n-Bu₄NF 代表氟化四丁基铵；iPrOH 代表 2-丙醇；mp 代表熔点；LDA 代表二异丙基胺基锂；EDCI 代表 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐；NBS 代表 N-溴代琥珀酰亚胺；Pd₂(dba)₃ 代表三(二亚苄基丙酮)二钯；AIBN 代表偶氮二异丁腈；Pd(dppf)Cl₂ 代表 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯；XPhos 代表 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯；DIBAL-H 代表二异丁基氯化铝；NaBH₃CN 代表氰基硼氢化钠；EGTA 代表乙二醇双(2-氨基乙基醚)四乙酸；ACN 代表乙腈；NMP 代表 N-甲基吡咯烷酮；Xantphos 代表 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽。

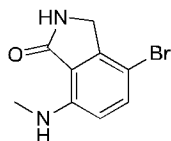
化合物经手工或者 ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

本发明化合物具有显著的 CSF-1R 激酶抑制作用，其渗透性和代谢稳定性有显著提升。

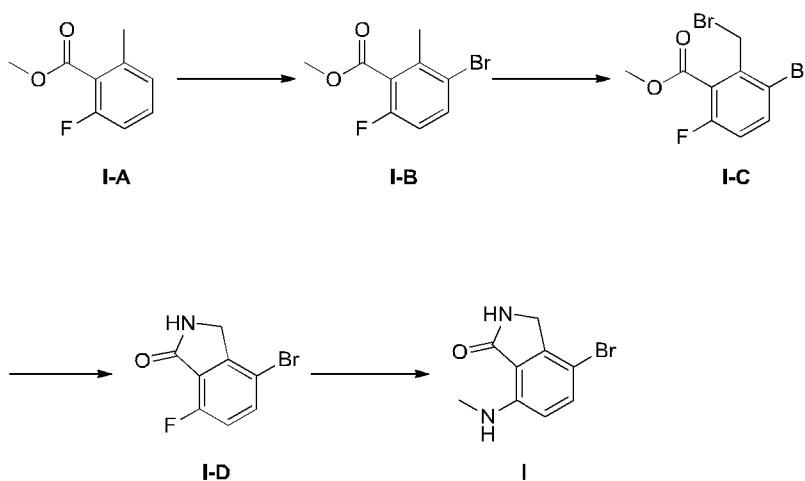
具体实施方式

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

中间体 I



合成路线:



步骤 1: 化合物 I-B 的合成

在 0°C 下向含有化合物 I-A 的 H₂SO₄ (5 mL) 溶液加入 NBS (756.75 mg, 4.25 mmol)，反应液在 0°C 下搅拌 3 小时。将反应液缓慢倒入水中，并用 EA(30mL)萃取，用饱和食盐水 (20mL) 洗涤一次，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。通过层析柱(PE:EA=20:1)纯化得到产品 I-B。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.69 (dd, *J*=8.78, 5.27 Hz, 1 H) 7.01 (t, *J*=8.91 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H)

步骤 2: 化合物 I-C 的合成

将化合物 I-B (6.2 g, 25.10 mmol)和 NBS (5.36 g, 30.11 mmol) 溶解在 CCl₄ (60 mL), 随后加入 AIBN (824.16 mg, 5.02 mmol), 氮气置换 3 次, 反应液在 80°C 搅拌 12 小时。将反应液浓缩, 粗品经层析柱纯化(PE:EA=20:1)纯化得到产品 I-C。

步骤 3: 化合物 I-D 的合成

将化合物 I-C(0.04 g, 122.72 μmol)溶解在氨水 (0.5 mL, 28% 纯度)和 MeCN (5 mL)中, 并在 25°C 搅拌 0.5 小时。将反应液浓缩, 过滤, 并用水洗涤, 收集固体得到产品 I-D。

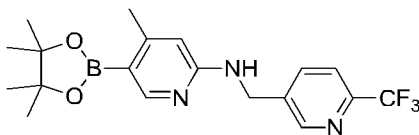
MS m/z : 229.8[M+H]⁺

步骤 4: 化合物 **I** 的合成

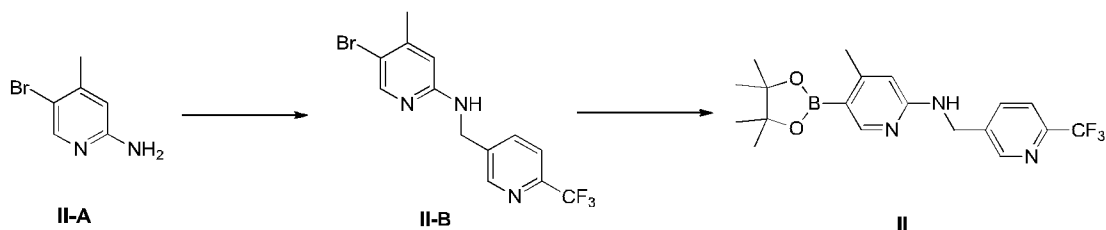
将化合物 **I-D**(0.1 g, 434.72 μmol)溶解在甲胺(45.00 mg, 434.72 μmol , 5 mL, 30~34% 纯度)溶液中, 反应液在 100°C 搅拌 12 小时。反应液浓缩, 粗品用 10mL 乙腈和水(1:1)的混合溶剂洗涤, 过滤得到产品 **I**。

MS m/z : 240.8[M+H]⁺

中间体 II



合成路线:



步骤 1: 化合物 **II-B** 的合成

将化合物 **II-A**(3.00 g, 16.04 mmol)和 2-三氟甲基吡啶-5-甲醛(2.60 g, 14.85 mmol)溶于乙腈(92.00 mL)中, 将三氟乙酸(6.91 mg, 60.60 mmol), 三乙基硅烷(6.75 g, 58.07 mmol)加入到反应体系, 然后在 93 °C 搅拌 4 小时后, 减压浓缩得到粗品, 将粗品倒入碳酸钾的水溶液中, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品。经柱层析(石油醚/乙酸乙酯=8/1~2/1)纯化得 **II-B**。

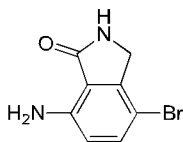
MS m/z : 346.1[M+H]⁺

步骤 2: 化合物 **II** 的合成

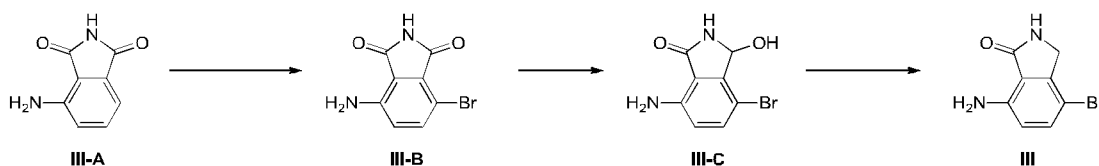
在氮气氛围下, 将化合物 **II-B**(300.00 mg, 866.68 μmol), 乙酸钾(170.11 mg, 1.73 mmol), 双联频那醇硼酸酯(330.13 mg, 1.30 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂(31.71 mg, 43.33 μmol)加入到 1,4-二氧六环(5.00 mL)溶液中, 在 90 °C 的氮气氛围下搅拌 14 小时后, 加水(4 mL)稀释, 用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品。经制备 TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化得 **II**。

MS m/z : 394.1[M+H]⁺

中间体 III



合成路线:



步骤 1: 化合物 **III-B** 的合成

将化合物 **III-A**(500.00 mg, 3.08 mmol)置于甲醇(50.00 mL)中, 将 NBS(548.18 mg, 3.08 mmol)加入到反应体系中, 然后在 28 °C 搅拌 1 小时后, 将反应液过滤, 收集析出的固体, 并用甲醇(20 mL)洗涤, 最后得到 **III-B**。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.10 (br s, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 6.90 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 6.56 (br s, 2 H)

步骤 2: 化合物 **III-C** 的合成

将化合物 **III-B**(460.00 mg, 1.91 mmol)溶于四氢呋喃(35.00 mL)中并冷却至-78°C, 然后将 DIBAL-H(1 M, 9.55 mL)加入到反应体系并保持温度在-78 °C, 然后缓慢升温至 28 °C 并搅拌 1.5 小时后, 在冰水浴下加入水(20 mL), 并用硅藻土过滤除去不溶物, 滤液用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品 **III-C**。粗品可以直接用于下一步反应。

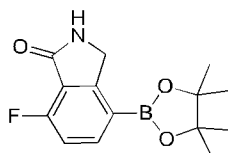
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.66 (s, 1 H) 7.31 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 6.59 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 6.23 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 6.17 (s, 2 H) 5.65 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H)

步骤 3: 化合物 **III** 的合成

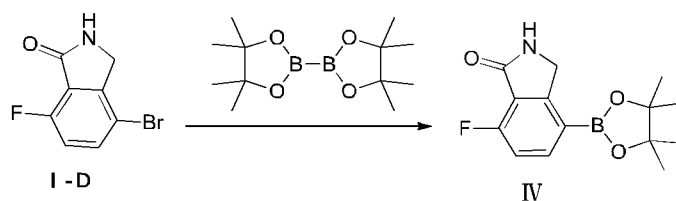
将化合物 **III-C**(170.00 mg, 699.42 μmol)溶于硝基甲烷(7.00 mL)中, 然后将 TFA(797.47mg, 6.99 mmol)和三乙基硅烷(162.66 mg, 1.40 mmol)加入到反应体系, 在 28 °C 搅拌 2 小时后, 加水(10 mL)稀释, 用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用 NaHCO₃ 水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到产品 **III**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.38 (s, 1 H) 7.33 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 6.56 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 6.19 (s, 2 H) 4.14 (s, 2 H)

中间体IV



合成路线:

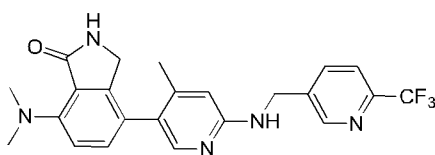


步骤: 化合物IV的合成

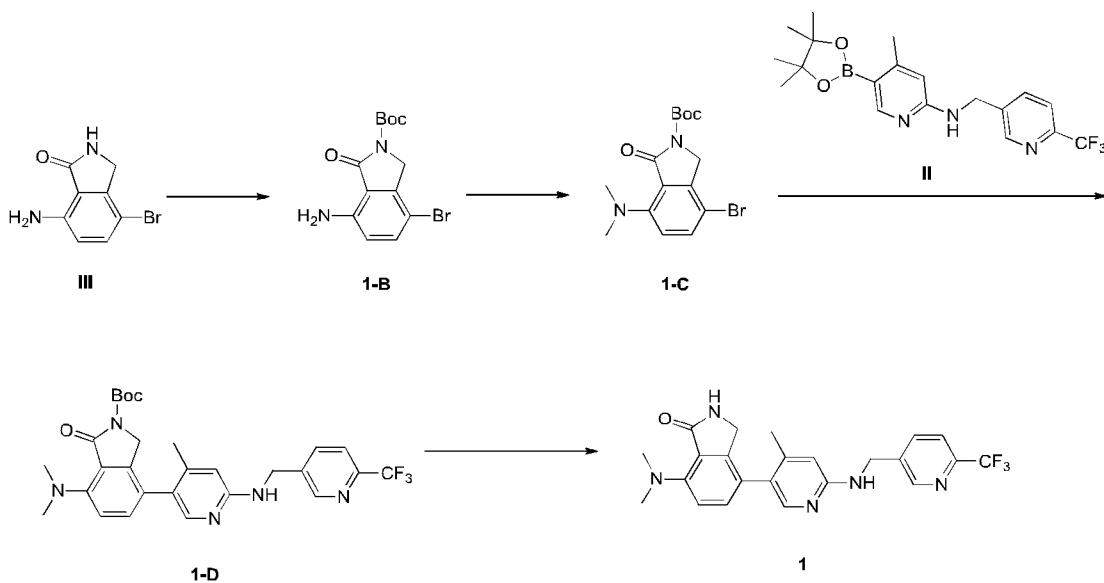
将化合物 **I-D** (500 mg, 2.17 mmol, 1 eq), 双联频哪醇硼酸酯(662.35 mg, 2.61 mmol, 1.2 eq), 醋酸钾(639.96 mg, 6.52 mmol, 3 eq), 三环己基膦(121.91 mg, 434.72 μ mol, 140.93 μ L, 0.2 eq) 溶于无水二氧六环(10 mL)中, 用氮气置换三次后再加入 Pd2(dba)3 (199.04 mg, 217.36 μ mol, 0.1 eq), 体系在氮气保护下 90 $^{\circ}$ C 搅拌 3.5 小时。向反应液中加入水 20mL, 用 DCM 40 mL(20ml*2)萃取, 再用饱和食盐水 30 mL (30 mL * 1), 洗涤, 无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后, 将滤液减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析(洗脱剂: THF/DCM=0-30%)纯化, 得到化合物 **IV**。

MS m/z : 278.0[M+H]⁺

实施例 1: 化合物 1



合成路线:



步骤 1: 化合物 **1-B** 的合成

在 0 $^{\circ}$ C 下向 **III** (300.00 mg, 1.32 mmol) 的 THF (10.00 mL) 中加入钠氢(52.85 mg, 1.32 mmol, 60% 纯度), 反应液在 0 $^{\circ}$ C 搅拌 30 分钟。随后加入 Boc₂O (288.36 mg, 1.32 mmol) 并在 0 $^{\circ}$ C 下再搅拌 1 个小时。加水(20 mL)

稀释，用乙酸乙酯(40 mL)萃取，有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后，减压除去溶剂得到粗品。通过制备层析柱纯化(DCM:THF=1:1)得到化合物 **1-B**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.41 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 6.59 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 6.49 (s, 2 H) 4.45 - 4.55 (m, 2 H) 1.49 (s, 9 H)

步骤 2: 化合物 **1-C** 的合成

在 20 °C 下向含有化合物 **1-B**(100.00 mg, 305.65 μmol)的 AcOH (10.00 mL)加入甲醛(248.07 mg, 3.06 mmol, 37% 纯度)和氰基硼氢化钠 (96.04 mg, 1.53 mmol)。反应液在 20 °C 搅拌 12 小时。加水(20 mL)稀释，用乙酸乙酯(40 mL)萃取，有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后，减压除去溶剂得到粗品。通过制备层析柱纯化(石油醚:四氢呋喃=2:1)得到化合物 **1-C**。

MS m/z : 355.0[M+H]⁺

步骤 3: 化合物 **1-D** 的合成

将化合物 **1-C**(50.00 mg, 140.75 μmol)，**II**(55.35 mg, 140.75 μmol)， $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25.78 mg, 28.15 μmol)，Xphos(26.84 mg, 56.30 μmol) 和磷酸钾(89.63 mg, 422.25 μmol)加入到二氧六环(5.00 mL)和水(500 μL)溶液中，在用氮气进行除气和净化 3 次,混合体系在 85 °C 的氮气氛围下搅拌 14 小时后，过滤并浓缩得到粗品，粗品经制备 HPLC 分离得到化合物 **1-D**。

MS m/z : 542.3 [M + H]⁺

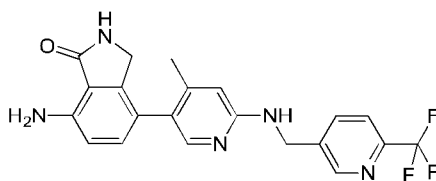
步骤 4: 化合物 **1** 的合成

化合物 **1-D** (20.00 mg, 36.93 μmol)溶于盐酸/乙酸乙酯(8mL)在 20 度下搅拌 10 分钟，浓缩得到化合物 **1**。

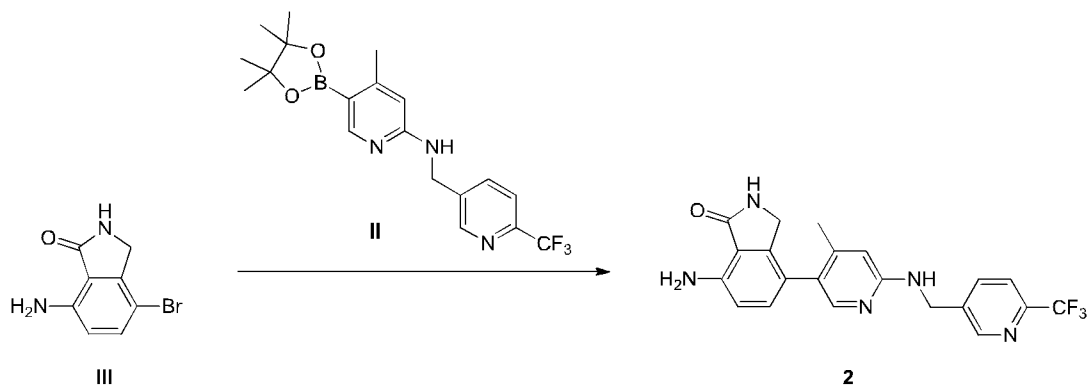
MS m/z : 442.1 [M + H]⁺

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{METHANOL}-d_4$) δ ppm 8.81 (s, 1H) 8.13 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H) 8.00 - 7.85 (m, 3H) 7.75 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 7.15 (s, 1H) 5.49 (s, 1H) 4.84 (br s, 2H) 4.41 (s, 2H) 3.45 (s, 6H) 2.22 (s, 3H)

实施例 2: 化合物 2



合成路线:



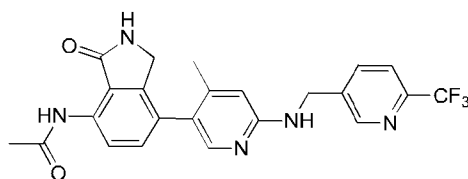
步骤 1: 化合物 **2** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 1 中的化合物 **1-D** 相同的方法制备化合物 **2**。

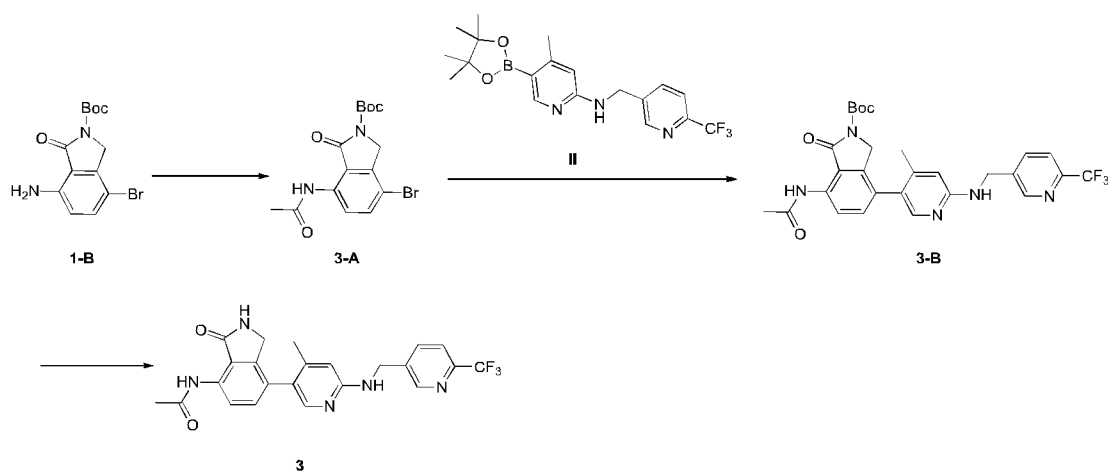
MS m/z : 414.0[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.74 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.00 (br d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 7.86 (br d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.17 (br t, $J=5.65$ Hz, 1 H) 6.99 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 6.59 (br d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 6.09 (s, 2 H) 4.61 (br d, $J=5.77$ Hz, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 1.98 (s, 3 H)

实施例 3: 化合物 **3**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **3-A** 的合成

将化合物 **1-B**(100.00 mg, 305.65 μ mol, 1.00 *eq*)和乙酰氯(35.99 mg, 458.49 μ mol, 32.72 μ L, 3.00 *eq*)溶解在四氢呋喃(10.00 mL)中, 反应液在 70°C 搅拌 3 小时。将反应液浓缩, 经柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=4:1)纯化得到产品 **3-A**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.01 (s, 1 H) 8.25 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 7.82 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 4.63 (s, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 1.52 (s, 9 H)

步骤 2: 化合物 **3-B** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 1 中的化合物 **1-D** 相同的方法制备化合物 **3-B**。

MS m/z : 556.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$

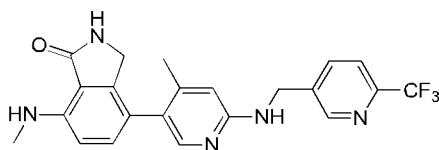
步骤 3: 化合物 **3** 的合成

化合物 **3-B**(40.00 mg, 72.00 μmol)溶于盐酸/乙酸乙酯(5mL)在 20 度下搅拌 10 分钟。浓缩得到粗品, 加入氢氧化钠(10%)调节 $\text{pH}=9$, 粗品经制备 TLC(石油醚/乙酸乙酯, 0/1)分离得到化合物 **3**。

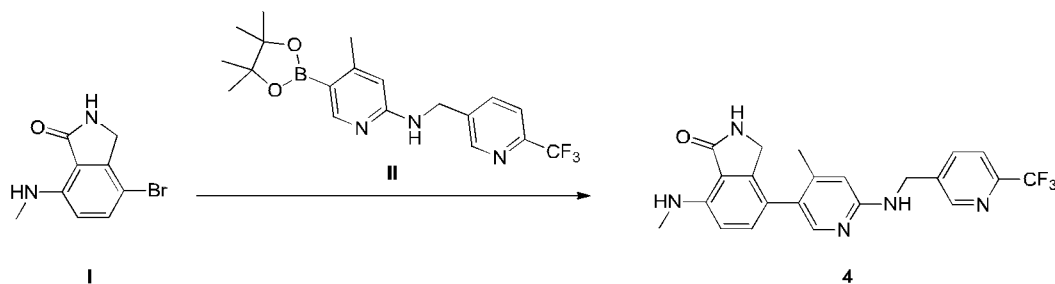
MS m/z : 456.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{METHANOL-}d_4$) δ ppm 8.70 (s, 1H) 8.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H) 8.02 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H) 7.77 (t, $J=3.8$ Hz, 2H) 7.36 (d, $J=8.5$ Hz, 1H) 6.56 (s, 1H) 4.69 (s, 2H) 4.21 (s, 2H) 2.19 (s, 3H) 2.06 (s, 3H)

实施例 4: 化合物 4



合成路线:



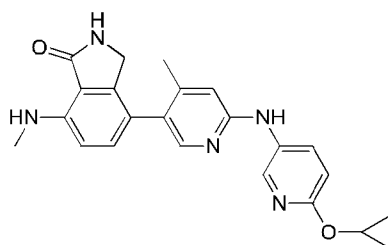
步骤 1: 化合物 **4** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 1 中的化合物 **1-D** 相同的方法制备化合物 **4**。

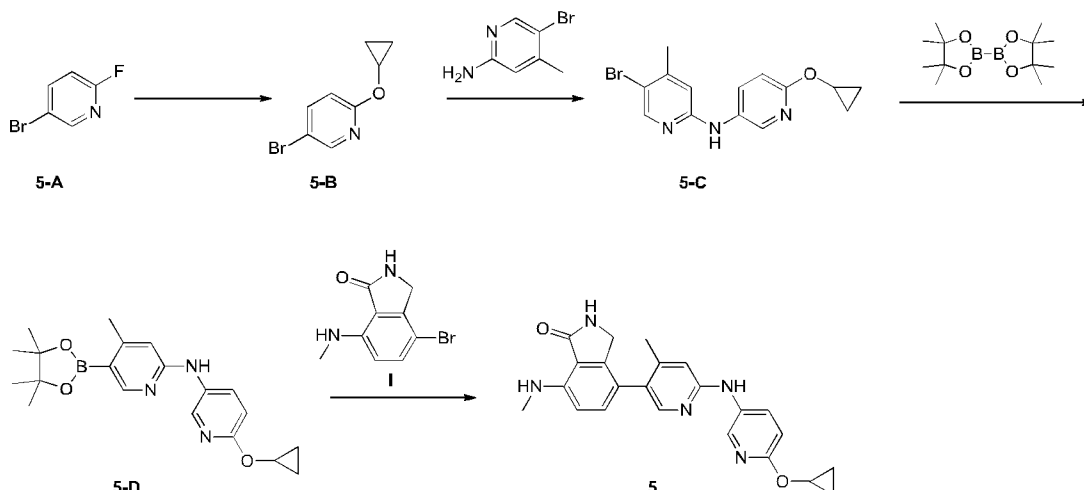
MS m/z : 428.2 $[\text{M}+\text{H}]$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{METHANOL-}d_4$) δ ppm 8.72 (s, 1 H) 8.04 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.19 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 6.66 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 4.69 (s, 2 H) 4.11 (s, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H)

实施例 5: 化合物 5



合成路线:



步骤 1: 化合物 **5-B** 的合成

将化合物 **5-A** (460 mg, 2.61 mmol, 269.01 μL)和环丙醇 (227.71 mg, 3.92 mmol),溶于 NMP(1 mL)中,在冰水浴下缓慢滴加叔丁醇钾的四氢呋喃溶液(1 M, 3.92 mL),然后将混合物在 28 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 4 小时。用乙酸乙酯和石油醚 (20ml, v/v=1:1) 萃取,用水 (30 mL \times 1) 洗涤,再用饱和食盐水 (30mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后,减压除去溶剂得到粗品。粗品经柱层析(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯 = 1:0-40:1)纯化得到化合物 **5-B**。

MS m/z : 213.9[M+H] $^{+}$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.31 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 7.92 (dd, $J=8.78, 2.51$ Hz, 1 H) 6.87 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 4.16 (tt, $J=6.21, 3.07$ Hz, 1 H) 0.73 - 0.79 (m, 2 H) 0.64 - 0.69 (m, 2 H)

步骤 2: 化合物 **5-C** 的合成

将化合物 **5-B** (170 mg, 794.17 μmol), 5-溴-4-甲基-2-氨基吡啶(148.54 mg, 794.17 μmol), 碳酸铯(776.27 mg, 2.38 mmol), Xantphos(91.90 mg, 158.83 μmol)和醋酸铯(17.83 mg, 79.42 μmol)溶于无水 1, 4 二氧六环(2ml)中,在氮气保护下,100 $^{\circ}\text{C}$ 下反应 15 小时。将反应液用硅藻土过滤,然后将滤液减压,浓缩得到粗品。粗品用制备 TLC(展开剂:石油醚/乙酸乙酯=4:1)纯化得到化合物 **5-C**。

MS m/z : 319.8[M+H] $^{+}$

步骤 3: 化合物 **5-D** 的合成

将化合物 **5-C** (200 mg, 624.64 μmol), 双联频哪醇硼酸酯(237.93 mg, 936.96 μmol), 醋酸钾 (153.26 mg, 1.56 mmol) 和三环己基磷 (17.52 mg, 62.46 μmol)溶于无水 1,4-二氧六环(8 mL)环中,搅拌,用氮气置换三次后

再加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28.60 mg, 31.23 μmol), 氮气保护下, 90°C 下搅拌 12 小时。反应液用 20ml 乙酸乙酯稀释, 然后用硅藻土过滤, 将滤液浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/四氢呋喃=10:1-6:1) 纯化得到化合物 **5-D**。

MS m/z : 368.2[M+H]⁺

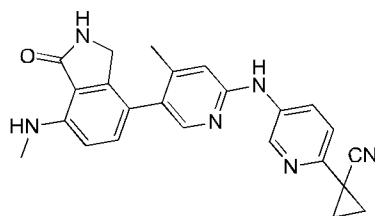
步骤 4: 化合物 **5** 的合成

将化合物 **5-D**(99 mg, 269.57 μmol), 化合物 **I**(54.16 mg, 224.64 μmol), 无水磷酸钾(143.05 mg, 673.93 μmol), Xphos(21.42 mg, 44.93 μmol)溶于无水 1,4-二氧六环 (2ml) 和水(0.2ml)中, 用氮气置换三次, 然后加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20.57 mg, 22.46 μmol), 在微波下、 110°C 下反应 10min。将反应液用 20ml 乙酸乙酯稀释, 然后用硅藻土过滤, 将滤液浓缩得到粗品。粗品经制备 HPLC (中性, 乙腈, 水) 纯化得到化合物 **5**。

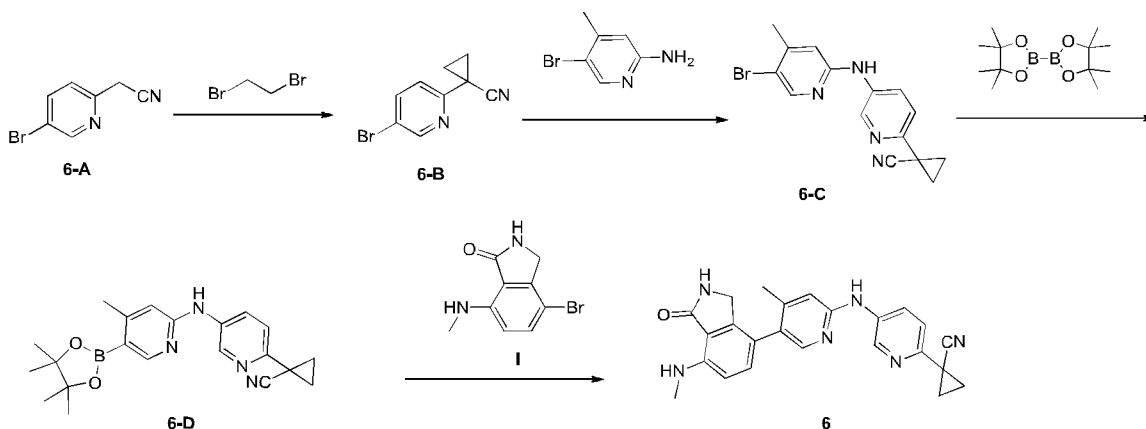
MS m/z : 402.2[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.93 (s, 1 H) 8.41 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.05 (dd, $J=8.92, 2.89$ Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.17 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 6.82 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 6.67 - 6.72 (m, 2 H) 6.56 - 6.61 (m, 1 H) 4.13 (tt, $J=6.12, 3.04$ Hz, 1 H) 4.07 (s, 2 H) 2.87 (d, $J=5.02$ Hz, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 0.72 - 0.75 (m, 2 H) 0.64 (br s, 2 H)

实施例 6: 化合物 6



合成路线:



步骤 1: 化合物 **6-B** 的合成

将化合物**6-A** ((500 mg, 2.54 mmol), 1,2-二溴乙烷 (953.46 mg, 5.08 mmol), 和四丁基溴铵 (818.06 mg, 2.54 mmol) 溶于乙腈(10mL)中, 再向反应体系中加入12.5ml的氢氧化钠水溶液 (50%), 在 19°C 下搅拌2小时。

向反应液中加入30ml水，用30ml乙酸乙酯萃取，再用30ml饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后，减压除去溶剂得到粗品。粗品经用柱层析法（洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯=10:1）纯化，得到化合物**6-B**。

MS m/z : 222.8[M+H]⁺

步骤 2: 化合物 **6-C** 的合成

除了使用相应的原料外，以实施例 5 中的化合物 **5-C** 相同的方法制备化合物 **6-C**。

MS m/z : 329.0[M+H]⁺

步骤 3: 化合物 **6-D** 的合成

除了使用相应的原料外，以实施例 5 中的化合物 **5-D** 相同的方法制备化合物 **6-D**。

MS m/z : 377.1[M+H]⁺

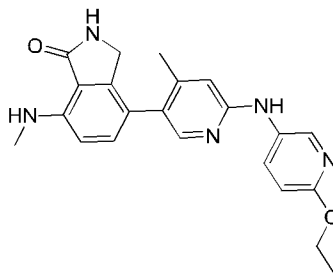
步骤 4: 化合物 **6** 的合成

除了使用相应的原料外，以实施例 5 中的化合物 **5** 相同的方法制备化合物 **6**。

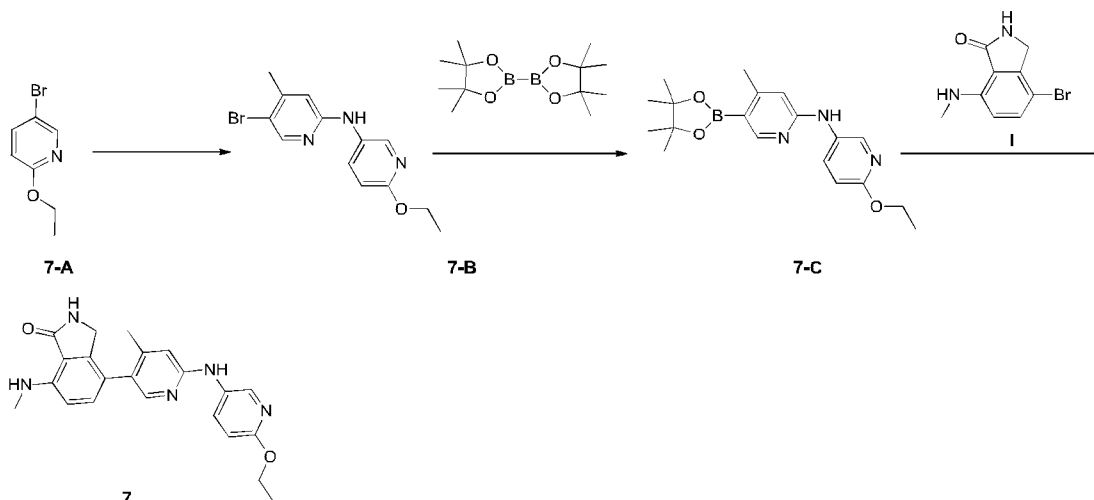
MS m/z : 411.1[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.30 (s, 1 H) 8.74 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 8.23 - 8.27 (m, 2 H) 7.99 (s, 1 H) 7.45 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 7.19 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.71 (br d, $J=5.02$ Hz, 1 H) 6.60 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 4.08 (s, 2 H) 2.87 (d, $J=5.02$ Hz, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 1.70 - 1.74 (m, 2 H) 1.59 - 1.63 (m, 2 H)

实施例 7: 化合物 7



合成路线:



步骤 1: 化合物 **7-B** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 5 中的化合物 **5-C** 相同的方法制备化合物 **7-B**

MS m/z : 307.8[M+H]⁺

步骤 2: 化合物 **7-C** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 5 中的化合物 **5-D** 相同的方法制备化合物 **7-C**。

MS m/z : 356.2[M+H]⁺

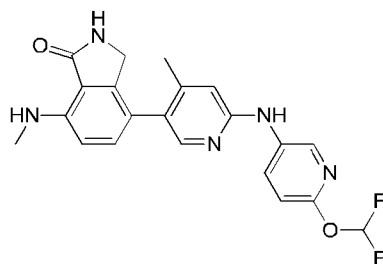
步骤 3: 化合物 **7** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 5 中的化合物 **5** 相同的方法制备化合物 **7**。

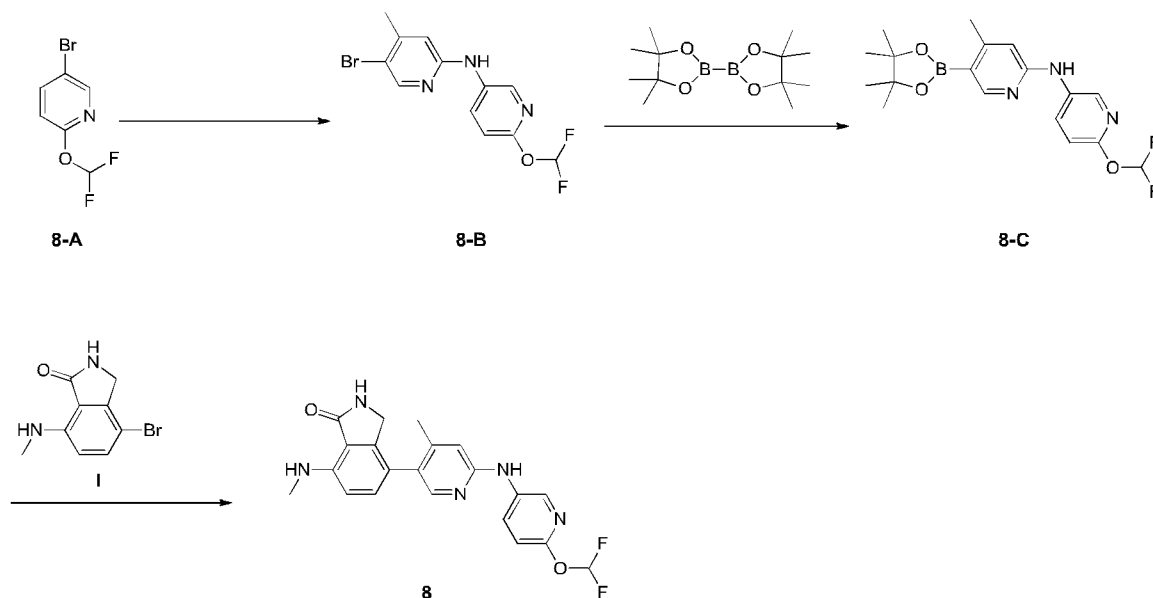
MS m/z : 390.0[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.87 (s, 1H), 8.38 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.17 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.77 - 6.65 (m, 3H), 6.59 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.24 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.87 (d, J=5.0 Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.30 (t, J=7.0 Hz, 3H)

实施例 8: 化合物 **8**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **8-B** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 5 中的化合物 **5-C** 相同的方法制备化合物 **8-B**

MS m/z : 329.8[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 8.23 - 8.18 (m, 2H), 7.90 (dd, $J=2.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=73.2$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H) 6.34 (br s, 1H), 2.33 (s, 3H)

步骤 2: 化合物 **8-C** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 5 中的化合物 **5-D** 相同的方法制备化合物 **8-C**。

MS m/z : 378.2[M+H]⁺

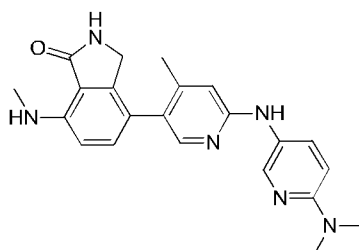
步骤 3: 化合物 **8** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 5 中的化合物 **5** 相同的方法制备化合物 **8**。

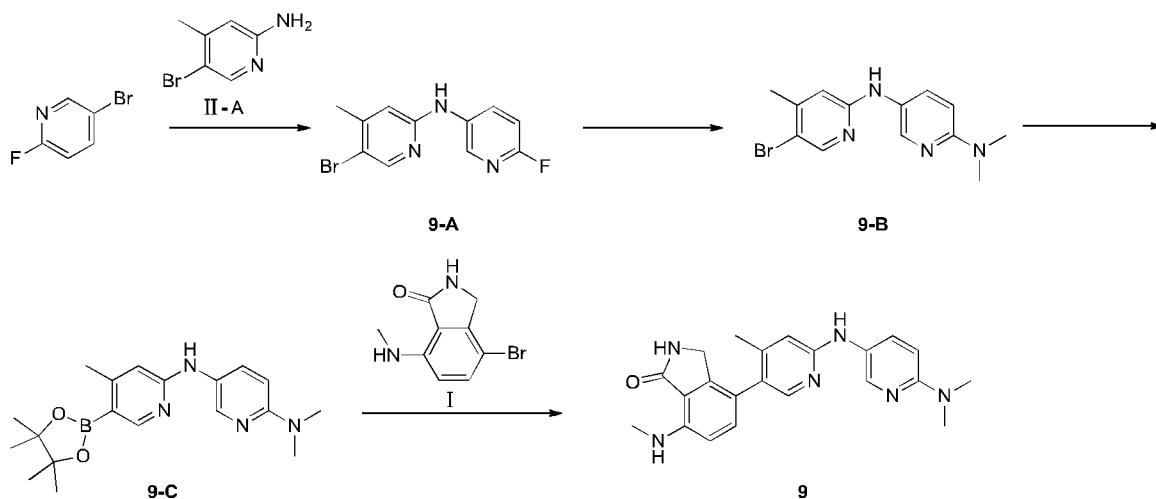
MS m/z : 412.0[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, METHANOL-*d*₄) δ ppm 8.44 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.94 - 7.82 (m, 1H), 7.61 - 7.36 (m, 1H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)

实施例 9: 化合物 9



合成路线:



步骤 1: 化合物 **9-A** 的合成

将化合物 2-氟-5 溴吡啶 (200 mg, 1.14 mmol), 化合物 **II-A** (212.56 mg, 1.14 mmol), 碳酸铯(1.11 g, 3.41

mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(131.51 mg, 227.29 μmol)溶于无水 1,4-二氧六环 (5ml) 中, 搅拌, 用氮气置换三次后再加入醋酸铯(25.51 mg, 113.65 μmol , 在氮气保护下、100 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 12 小时。向反应液中加入 30ml 水, 用 30ml 乙酸乙酯萃取, 再用 20ml 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后, 减压除去溶剂得到粗品。粗品经柱层析(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=7:1-4:1)纯化得到化合物 **9-A**。

MS m/z : 281.9[M+H]⁺

步骤 2: 化合物 **9-B** 的合成

将化合物 **9-A** (100 mg, 354.47 μmol)溶于二甲胺的水溶液中 (10ml, 33%), 在 130 $^{\circ}\text{C}$ 下封管搅拌 12 小时。加入 5ml 的水, 过滤抽干得到粗品。粗品经 3ml 的水洗涤, 过滤抽干得到化合物 **9-B**。

MS m/z : 306.9[M+H]⁺

步骤 3: 化合物 **9-C** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 **5** 中的化合物 **5-D** 相同的方法制备化合物 **9-C**。

MS m/z : 354.9[M+H]⁺

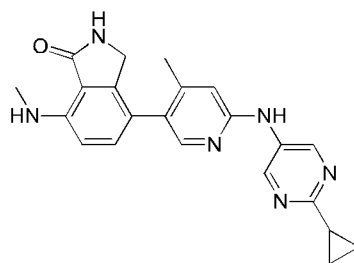
步骤 4: 化合物 **9** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 **5** 中的化合物 **5** 相同的方法制备化合物 **9**。

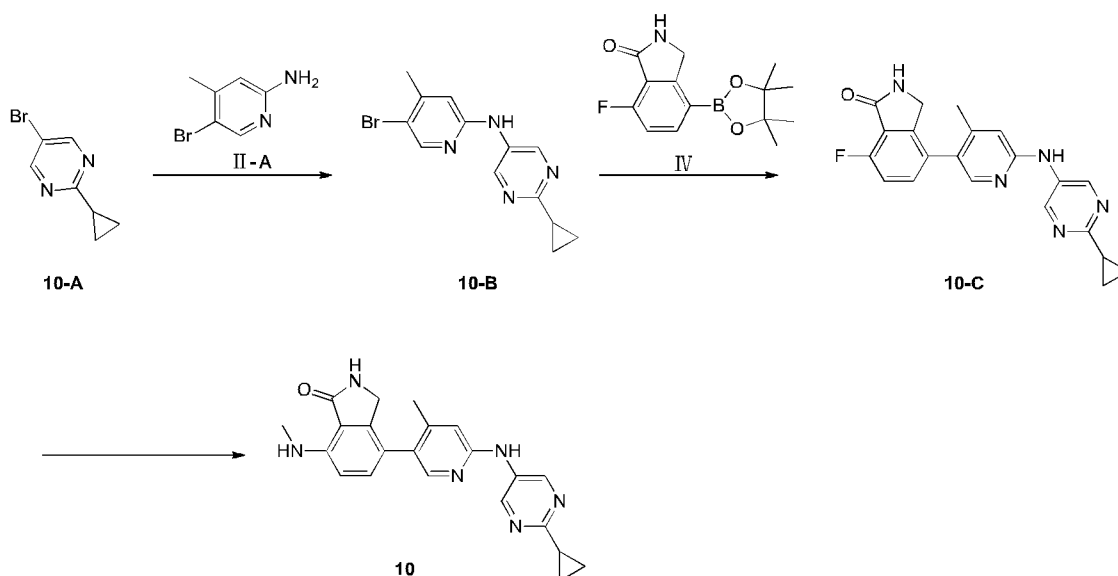
MS m/z : 389.1[M+H]⁺

¹H NMR(400MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 8.22 (s, 1H), 8.09 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.38 (br s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)

实施例 10: 化合物 10



合成路线:



步骤 1: 化合物 **10-B** 的合成

将化合物 **10-A** (500 mg, 2.51 mmol), 1-1 (469.83 mg, 2.51 mmol), 碳酸铯(2.46 g, 7.54 mmol, 3 *eq*)和 Xantphos (290.69 mg, 502.39 μ mol) 溶于无水二氧六环 (8mL) 中, 用氮气置换三次, 再加入醋酸钯 (56.40 mg, 251.20 μ mol), 反应在氮气保护下 100 $^{\circ}$ C 搅拌 5 小时。向反应液中加入水 (40ml), 用 EA (40ml) 萃取, 饱和食盐水 (30ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (洗脱剂: THF/PE=0-50%) 纯化, 得到化合物 **10-B**。

MS *m/z*: 304.8[M+H]⁺

步骤 2: 化合物 **10-C** 的合成

将化合物 **10-B**(300 mg, 983.05 μ mol)、1-2(272.40 mg, 983.05 μ mol)、无水磷酸钾(626.02 mg, 2.95 mmol), XPhos (93.73 mg, 196.61 μ mol)溶于无水二氧六环 (15ml) 和水 (1.5ml) 中, 用氮气置换三次后再加入 Pd₂(dba)₃ (90.02 mg, 98.31 μ mol), 反应在氮气保护下 100 $^{\circ}$ C 下搅拌 3 小时, 将反应液减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (洗脱剂: DCM:THF(NH₃·H₂O, 1%)=4:1-1:1 纯化得到化合物 **10-C**。

MS *m/z*: 376.0[M+H]⁺

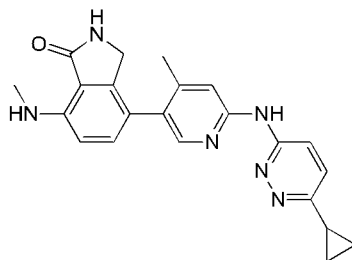
步骤 3: 化合物 **10** 的合成

将化合物 **10-C** (323 mg, 860.42 μ mol, 1 *eq*)溶于甲胺的乙醇溶液(5.52 mg, 53.28 μ mol, 5 mL, 30% 纯度) 中, 反应在 100 $^{\circ}$ C 下搅拌 12hr, 将反应液减压浓缩得到粗品。粗品用乙腈 (5ml) 洗涤, 再用乙腈 (4ml) 洗涤得到化合物, 将所得的化合物于乙酸乙酯 (5 mL) 中, 然后向其中滴加 HCl/EtOAc (2 mL) 体系在 16 $^{\circ}$ C 下搅拌 20min, 将反应液减压浓缩得到粗品。粗品用乙腈 (4ml) 洗涤得到化合物 **10**。

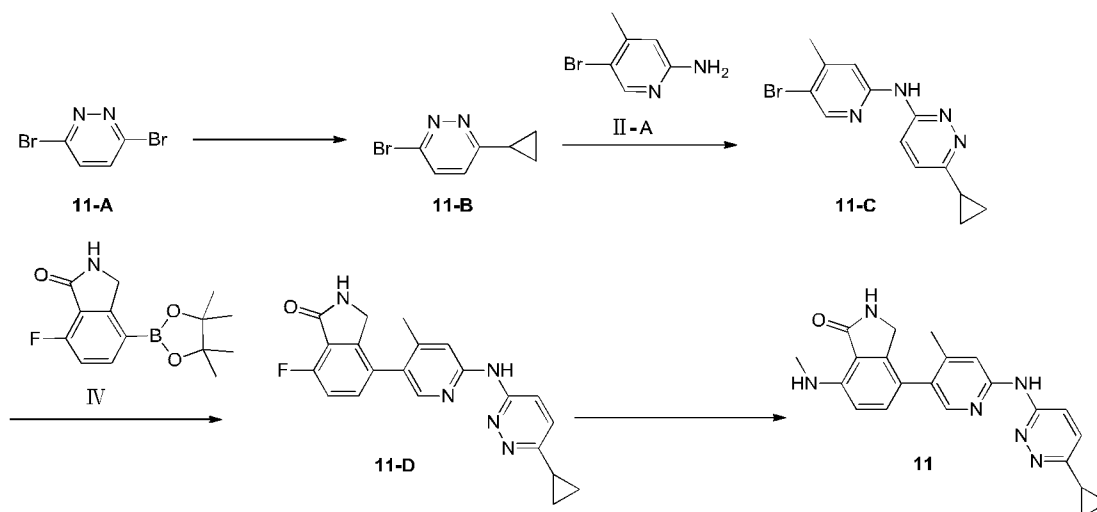
MS *m/z*: 386.9[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.76 (br s, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.60 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.22 - 2.17 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.05 - 0.95 (m, 4H)

实施例 11: 化合物 11



合成路线:



步骤 1: 化合物 11-B 的合成

将环丙基硼酸 (1 g, 11.64 mmol) 溶于水 (5 mL) 和甲苯 (50 mL) 中, 向其中加入 II-A (3.32 g, 13.97 mmol), 碳酸铯 (11.38 g, 34.93 mmol), 反应用氮气置换 3 次后, 加入 Pd(dppf)Cl₂-DCM (950.72 mg, 1.16 mmol), 反应在氮气保护下, 在 120°C 搅拌 3 小时后, 将反应液分散用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 收集有机相, 有机相经饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 经过层析柱 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1:1) 分离纯化, 得到化合物 11-B。

MS *m/z*: 200.8[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 7.47 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.11 (tt, *J*=5.2, 8.0 Hz, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 4H)

步骤 2: 化合物 11-C 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 5 中的化合物 5-C 相同的方法制备化合物 11-C。

MS *m/z*: 304.8[M+H]⁺

步骤 3: 化合物 11-D 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 5 中的化合物 5 相同的方法制备化合物 11-D。

MS *m/z*: 376.0[M+H]⁺

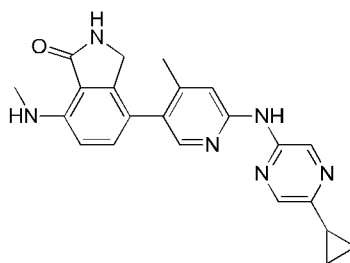
步骤 4: 化合物 **11** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 5 中的化合物 **5** 相同的方法制备化合物 **11-D**。

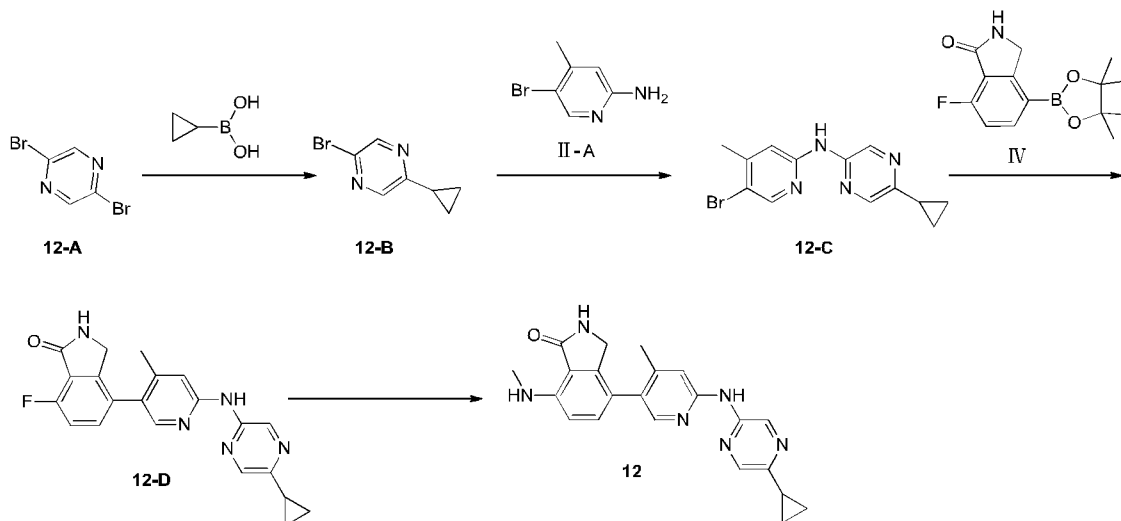
将化合物 **11-D**(120 mg, 319.66 μmol) 溶于甲胺/乙醇溶液(33.09 mg, 319.66 μmol , 15 mL, 30% 纯度)中, 在 100°C 下闷罐反应 12 小时后, 浓缩得到粗产品, 粗品经制备分离 [水(0.05% HCl)-ACN], 得到化合物 **11**。

MS m/z : 387.0[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 8.32 (br s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.40 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.33 (br s, 1H), 6.97 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.66 (s, 1H), 2.32 (br s, 3H), 1.28 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 1.18 (br d, J=3.8 Hz, 2H)

实施例 12: 化合物 **12**

合成路线:

步骤 1: 化合物 **12-B** 的合成

将化合物 **12-A** (2 g, 8.41 mmol)、环丙基硼酸(866.63 mg, 10.09 mmol)、碳酸铯 (8.22 g, 25.22 mmol)溶于无水甲苯(90mL)和水(9 mL)中, 用氮气置换三次, 再加入 Pd(dppf)Cl₂ (615.19 mg, 840.76 μmol), 反应在氮气保护下 100°C 搅拌 4 小时。向反应液中加入水 (50ml), 用 EA (40ml)萃取, 饱和食盐水 (40ml)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (洗脱剂: PE:EA=60/1) 纯化, 得到化合物 **12-B**。

MS m/z : 198.8[M+H]⁺

步骤 2: 化合物 **12-C** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 **5** 中的化合物 **5-C** 相同的方法制备化合物 **12-C**。

MS m/z : 304.9[M+H]⁺

步骤 3: 化合物 **12-D** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 **5** 中的化合物 **5** 相同的方法制备化合物 **12-D**。

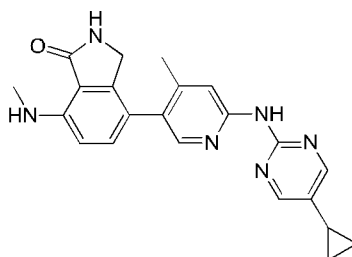
MS m/z : 376.0[M+H]⁺

步骤 4: 化合物 **12** 的合成

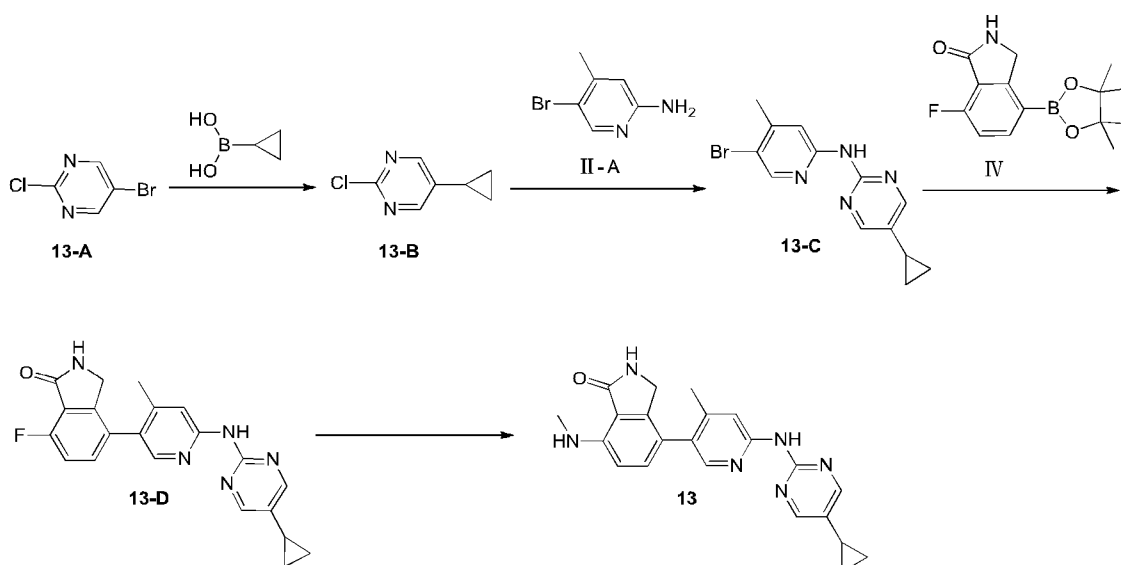
除了使用相应的原料外, 以实施例 **10** 中的化合物 **10** 相同的方法制备化合物 **12**。

MS m/z : 387.0[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, METHANOL-*d*₄) δ ppm 8.41 (s, 1H), 8.37 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 1.11 - 1.01 (m, 4H)

实施例 13: 化合物 **13**

合成路线:

步骤 1: 化合物 **13-B** 的合成

将 **13-A** (1g, 5.17mmol) 溶于甲苯 (30mL), 水 (6mL) 中, 向其中加入环丙基硼酸 (53.89mg, 6.20mmol), 三环己基磷 (289.96mg, 1.03mmol), 磷酸钾 (3.29g, 15.51mmol), 反应用 N₂ 置换 3 次后, 加入醋酸钯 (116.07mg, 516.99 μ mol),

反应在N₂保护下，100℃搅拌12h后，将反应液用硅藻土过滤后，将滤液减压旋蒸后，加入水(100mL)，用乙酸乙酯(100mL)萃取，饱和食盐水(100mL)洗涤，硫酸钠干燥，过滤干燥剂，减压浓缩得到粗品，粗品经柱层析(洗脱剂，石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化得到化合物**13-B**。

MS *m/z*: 154.8 [M+H]⁺

步骤 2: 化合物 **13-C** 的合成

将 **II-A** (542.01 mg, 2.90 mmol) 溶于1,4-二氧六环 (20 mL) 中，向其中加入**13-B** (560 mg, 3.62 mmol, 1 *eq*)，BINAP (451.10 mg, 724.47 μmol, 0.2 *eq*)，碳酸铯 (3.54 g, 10.87 mmol, 3 *eq*)，反应用N₂置换3次后，加入醋酸钯 (81.32 mg, 362.23 μmol, 0.1 *eq*)，反应在N₂保护下，100℃下搅拌1h。将反应液用硅藻土过滤后，向滤液中加入H₂O(100mL),用DCM(100mL)萃取，饱和氯化钠溶液(100mL)洗涤，硫酸钠干燥，过滤干燥剂，减压浓缩得到粗品。粗品经层析柱纯化得到化合物**13-C**。

MS *m/z*: 304.8 [M+H]⁺

步骤 3: 化合物 **13-D** 的合成

除了使用相应的原料外，以实施例 **5** 中的化合物 **5** 相同的方法制备化合物 **13-D**。

MS *m/z*: 376.0[M+H]⁺

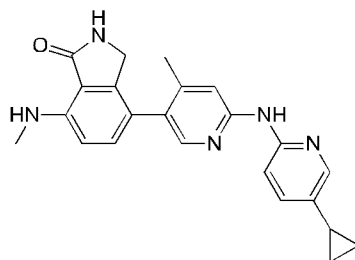
步骤 4: 化合物 **13** 的合成

除了使用相应的原料外，以实施例 **10** 中的化合物 **10** 相同的方法制备化合物 **13**。

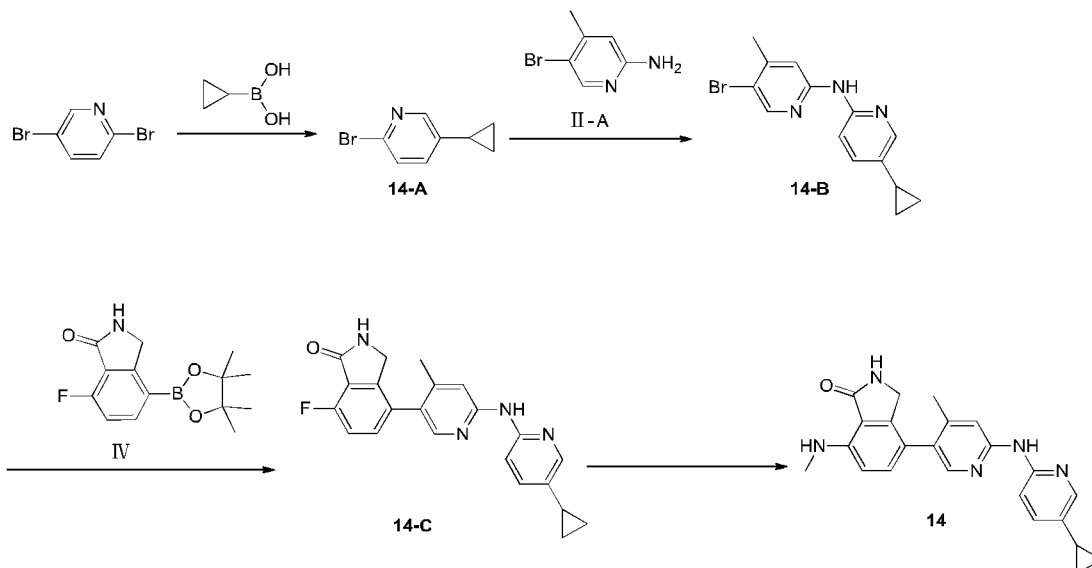
MS *m/z*: 387.0[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.18 (br s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (dt, J=4.3, 8.8 Hz, 1H), 1.09 - 1.03 (m, 2H), 0.89 - 0.84 (m, 2H)。

实施例 14: 化合物 14



合成路线:



步骤 1: 化合物 **14-A** 的合成

将 2,5-二溴吡啶 (15 g, 63.32 mmol) 溶于甲苯 (200 mL), 水 (20 mL) 中, 向其中加入环丙基硼酸 (16.32 g, 189.96 mmol), K_3PO_4 (40.32 g, 189.96 mmol), 反应用 N_2 置换 3 次后, 向其中加入三环己基膦 (3.55 g, 12.66 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1.42 g, 6.33 mmol) 反应在 N_2 保护下, $100^\circ C$ 搅拌 4 小时后, 向反应液中加入 H_2O (400 mL), 用乙酸乙酯 (300 mL) 萃取, 分液, H_2O (400 mL) 洗涤两次, 饱和食盐水 (250 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩得到浓缩物。浓缩物经柱层析 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 100:1-8:1) 纯化得到 **14-A**。

MS m/z : 197.8 $[M+H]^+$

步骤 2: 化合物 **14-B** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 5 中的化合物 **5-C** 相同的方法制备化合物 **14-B**。

MS m/z : 303.9 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 8.25 (s, 1H), 8.10 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.00 - 0.92 (m, 2H), 0.70 - 0.62 (m, 2H)

步骤 3: 化合物 **14-C** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 5 中的化合物 **5** 相同的方法制备化合物 **14-C**。

MS m/z : 375.1 $[M+H]^+$

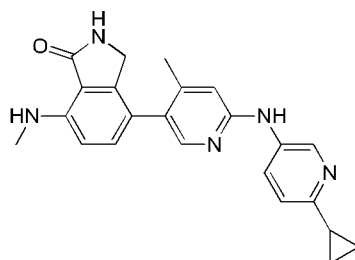
步骤 4: 化合物 **14** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 11 中的化合物 **11** 相同的方法制备化合物 **14**。

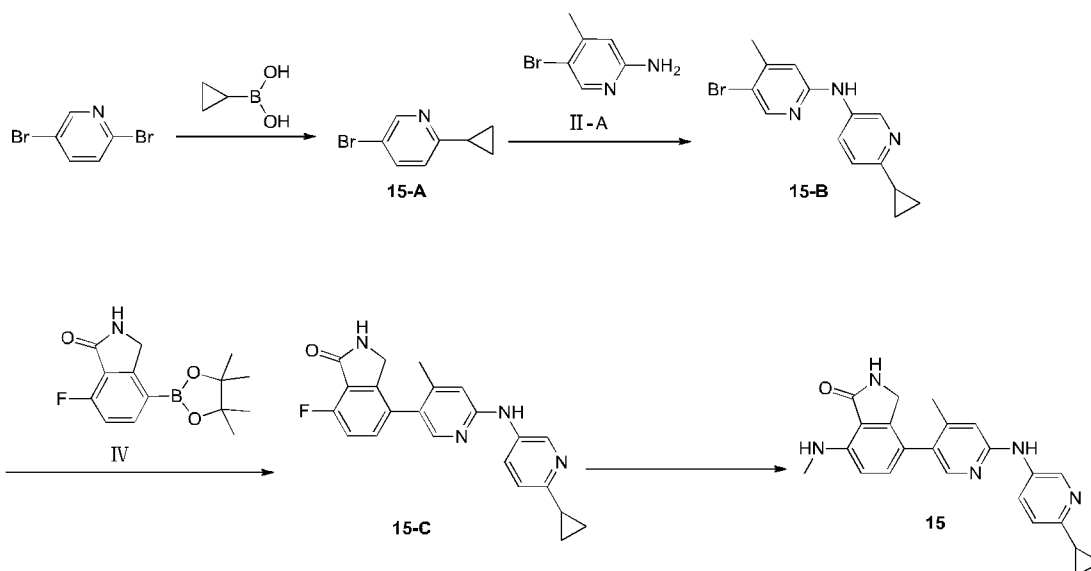
MS m/z : 386.1 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.86 - 12.71 (m, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (dd, $J=2.1, 8.9$ Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.28 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.06 - 0.99 (m, 2H), 0.77 - 0.72 (m, 2H)

实施例 15: 化合物 15



合成路线:



步骤 1: 化合物 **15-A** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 **14** 中的化合物 **14-A** 相同的方法制备化合物 **15-A**。

MS m/z : 197.8[M+H]⁺

步骤 2: 化合物 **15-B** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 **5** 中的化合物 **5-C** 相同的方法制备化合物 **15-B**。

MS m/z : 303.9[M+H]⁺

步骤 3: 化合物 **15-C** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 **5** 中的化合物 **5** 相同的方法制备化合物 **15-C**。

MS m/z : 375.1[M+H]⁺

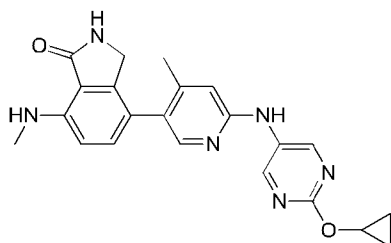
步骤 4: 化合物 **15** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 **11** 中的化合物 **11** 相同的方法制备化合物 **15**。

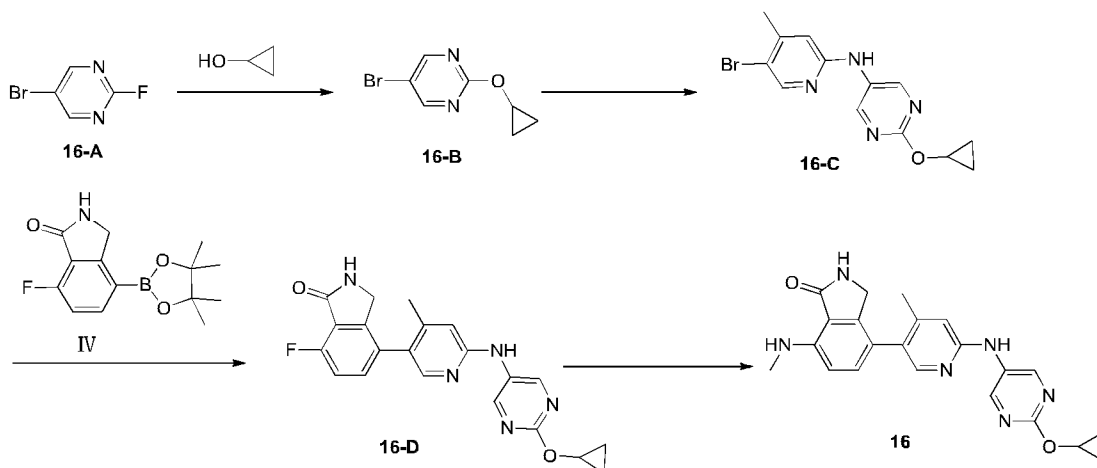
MS m/z : 386.1[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.79 (br s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 8.47 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.59 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.21 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.64 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.28 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 1.14 (br s, 2H)

实施例 **16**: 化合物 **16**



合成路线:



步骤 1: 化合物 **16-B** 的合成

在氮气保护下, 向四氢呋喃 (20 mL) 中加入钠氢 (518.67 mg, 12.97 mmol, 60% 纯度), 在 0 °C 下向其中加入环丙醇 (376.58 mg, 6.48 mmol), 反应在 17 °C 下搅拌 0.5hr 后, 在 0 °C 向其中加入 **16-A** (765 mg, 4.32 mmol), 在氮气保护下 17 °C 搅拌 2hr。在 0 °C 下, 向反应液中滴加饱和氯化铵溶液 (10 mL), 用乙酸乙酯 (40 mL) 萃取, 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (洗脱剂 PE:EA=80:1-10:1) 纯化得到化合物 **16-B**。

MS *m/z*: 214.7[M+H]⁺

步骤 2: 化合物 **16-C** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 5 中的化合物 **5-C** 相同的方法制备化合物 **16-C**。

MS *m/z*: 320.7[M+H]⁺

步骤 3: 化合物 **16-D** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 5 中的化合物 **5** 相同的方法制备化合物 **16-D**。

MS *m/z*: 392.0[M+H]⁺

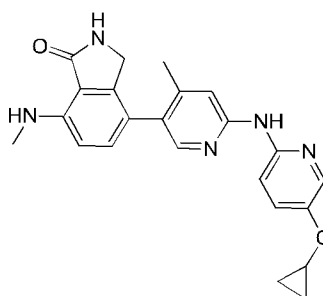
步骤 4: 化合物 **16** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 11 中的化合物 **11** 相同的方法制备化合物 **16**。

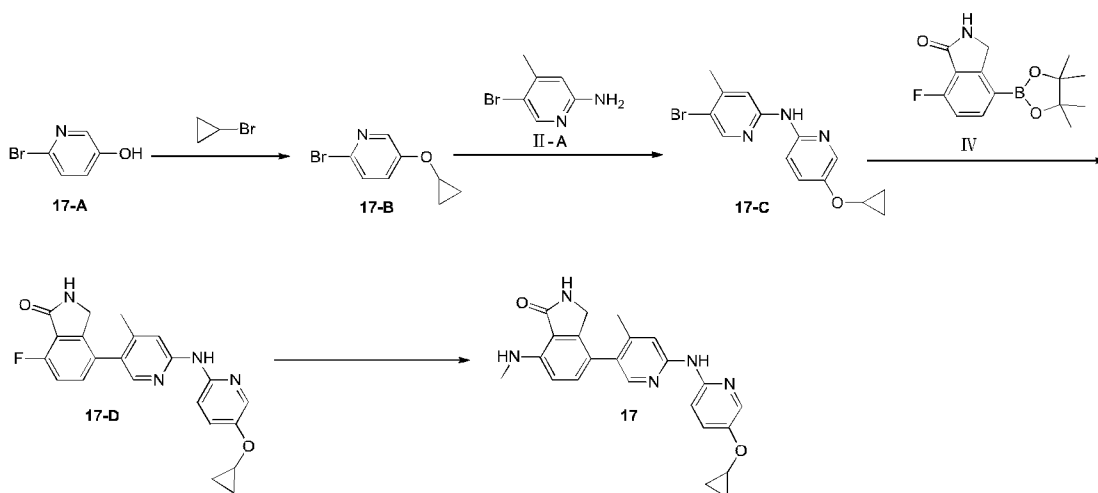
MS *m/z* : 403.1[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ ppm 8.72 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.93 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.43 (tt, *J*=3.2, 6.1 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 0.89 - 0.81 (m, 4H)

实施例 17: 化合物 17



合成路线:



步骤 1: 化合物 17-B 的合成

将 17-A(2g,11.49mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中, 向其中加入环丙基溴(4.17g,34.48 mmol),碳酸铯(11.24g,34.48mmol),碘化钾(1.91g,11.49mmol)反应在 N₂ 保护下, 140℃下搅拌 20h 后, 向反应液中加入水(500mL),用乙酸乙酯(500mL)萃取, 用水(200mL)洗涤, 饱和食盐水(200mL)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩得到粗品, 粗品用制备柱层析(洗脱剂, 石油醚: 乙酸乙酯=10:1)纯化得到化合物 17-B。

MS *m/z*: 213.8 [M+H]

步骤 2: 化合物 17-C 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 5 中的化合物 5-C 相同的方法制备化合物 17-C。

MS *m/z*: 319.9 [M+H]

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 8.23 (s, 1 H) 8.10 (d, *J*=2.76 Hz, 1 H) 7.38 - 7.44 (m, 2 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.10 - 7.21 (m, 1 H) 3.72 - 3.80 (m, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 0.79 (d, *J*=4.52 Hz, 4 H)

步骤 3: 化合物 17-D 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 5 中的化合物 5 相同的方法制备化合物 17-D。

MS *m/z*: 391.0 [M+H]

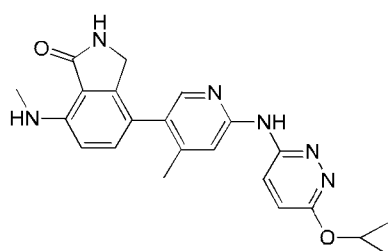
步骤 4: 化合物 17 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 11 中的化合物 11 相同的方法制备化合物 17。

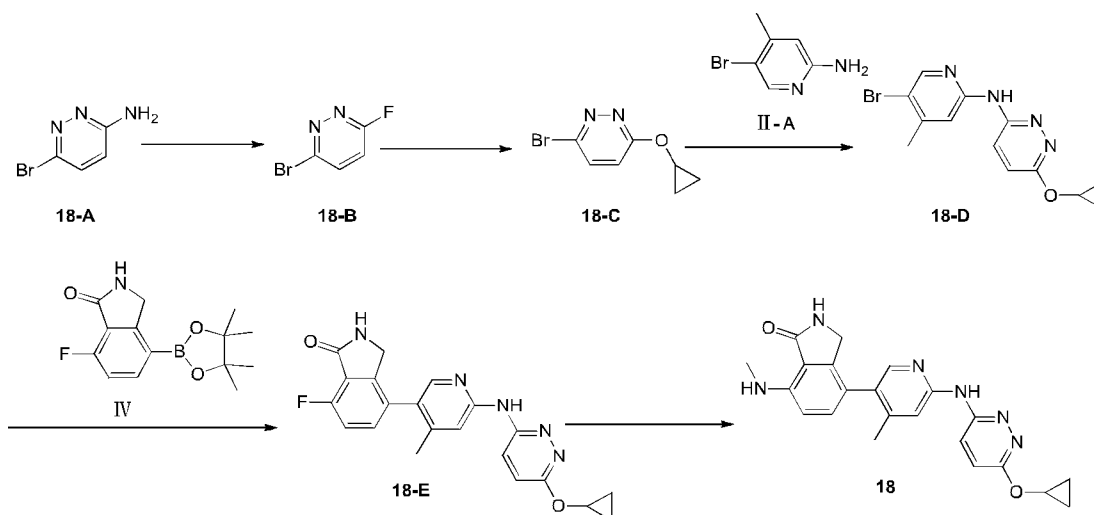
MS *m/z*: 402.1[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 8.27 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (dd, J=2.8, 9.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.96 (td, J=3.0, 5.7 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 2H), 0.82 - 0.77 (m, 2H)

实施例 18: 化合物 18



合成路线:



步骤 1: 化合物 18-B 的合成

将 18-A (200 mg, 1.15 mmol) 溶于氢氟酸吡啶溶液 (5 mL), 在 0°C 缓慢加入亚硝酸钠 (79.31 mg, 1.15 mmol), 0°C 搅拌 1.5 小时后, 反应液用饱和碳酸氢钠溶液调至 pH=8, 水 (300mL) 洗涤, 乙酸乙酯 (150mL) 萃取, 分液, 有机相用饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩得到浓缩物。浓缩物经柱层析 (洗脱剂: PE:EA=10:1-8:1) 纯化, 减压旋蒸, 得到化合物 18-B。

MS *m/z*: 176.8[M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.77 (dd, J=6.5, 9.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=2.0, 9.0 Hz, 1H)

步骤 2: 化合物 18-C 的合成

将钠氢 (113.00 mg, 2.83 mmol) 于三口烧瓶中, 加入 THF (5 mL), 在 0°C 滴加溶于 THF (1 mL) 的环丙醇 (24.61 mg, 423.79 μmol), 0°C 搅拌 0.5 小时, 加入 18-B (50 mg, 245.80 μmol), 氮气保护, 搅拌, 30°C 反应 1 小时后, 0°C 加入氯化铵溶液至无气泡冒出, 粗品用 H₂O (150mL) 洗涤, 用 EA (50mL) 萃取, 饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩得到浓缩物。浓缩物经柱层析 (洗脱剂:

PE:EA=20:1-5:1)纯化,减压浓缩得到 **18-C**。

MS m/z : 214.8[M+H]⁺。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.49 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.47 (tt, J=3.0, 6.2 Hz, 1H), 0.92 - 0.85 (m, 2H), 0.85 - 0.78 (m, 2H)

步骤 3: 化合物 **18-D** 的合成

除了使用相应的原料外,以实施例 5 中的化合物 **5-C** 相同的方法制备化合物 **18-D**。

MS m/z : 320.8 [M+H]⁺

步骤 4: 化合物 **18-E** 的合成

除了使用相应的原料外,以实施例 5 中的化合物 **5** 相同的方法制备化合物 **18-E**。

MS m/z : 392.0[M+H]⁺

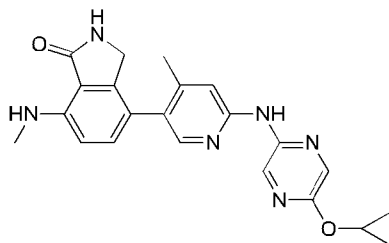
步骤 5: 化合物 **18** 的合成

除了使用相应的原料外,以实施例 11 中的化合物 **11** 相同的方法制备化合物 **18**。

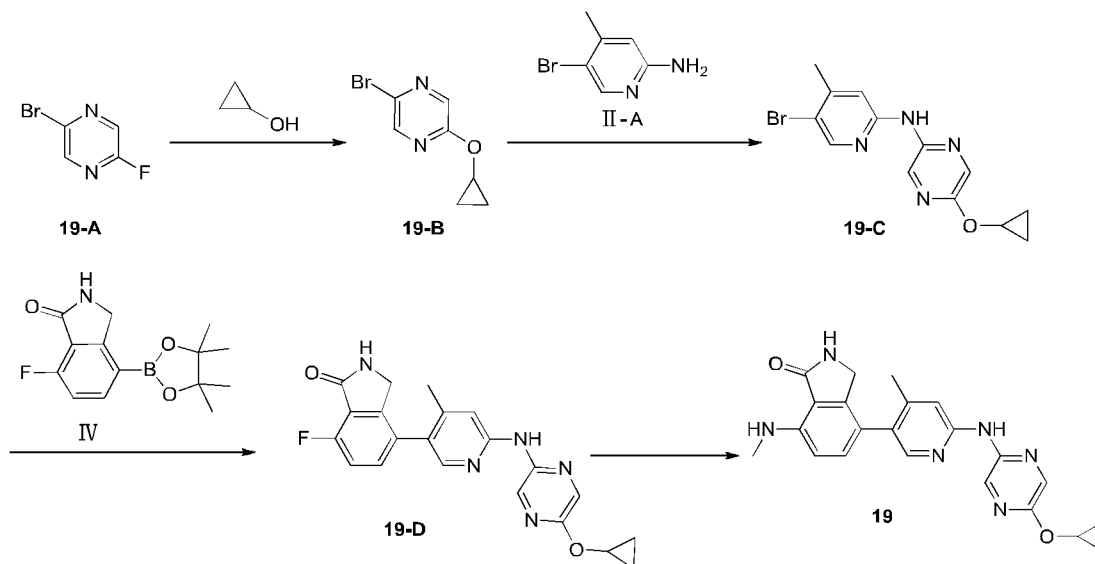
MS m/z : 403.0[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.36 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.88 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.44 - 4.18 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 0.89 - 0.83 (m, 2H), 0.82 - 0.78 (m, 2H)

实施例 19: 化合物 19



合成路线:



步骤 1: 化合物 **19-B** 的合成

将 NaH(33.90mg, 847.58 μ mol, 60% 纯度)加入四氢呋喃(5mL)中, 在 0 $^{\circ}$ C 下加入环丙醇(24.61mg, 423.79 μ mol), 反应在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌 30min 后, 降温到 0 $^{\circ}$ C 并加入 **19-A**(50mg, 282.53 μ mol), 反应在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌 1.5h 后, 再在 0 $^{\circ}$ C 下, 向其中滴加饱和氯化铵溶液(5mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(30mL)萃取, 食盐水(20mL)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩得到粗品, 粗品用制备 TLC(展开剂: 石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化得到 **19-B**。

MS m/z : 214.5 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.27 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 4.25 (tt, $J=6.05, 3.11$ Hz, 1 H) 0.78 - 0.91 (m, 4 H)

步骤 2: 化合物 **19-C** 的合成

将 **19-B** (50mg, 232.51 μ mol)溶于二氧六环(10mL)中, 向其中加入 2-氨基-4-甲基-5-溴吡啶(39.14mg, 209.26 μ mol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(53.81mg, 93.00 μ mol), 碳酸铯(227.27mg, 697.52 μ mol), 反应用 N₂ 置换 3 次后加入醋酸钯(10.44mg, 46.50 μ mol), 反应在 N₂ 保护下, 90 $^{\circ}$ C 搅拌 12h 后, 将反应液用硅藻土过滤后, 向滤液中加入水(50mL), 用乙酸乙酯(80mL)萃取, 饱和食盐水(50mL)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压浓缩得到粗品, 粗品用制备 TLC(展开剂, 石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化后得到化合物 **19-C**

MS m/z : 320.7 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.55 (d, $J=1.25$ Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 7.85 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 4.05 - 4.16 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 0.70 - 0.78 (m, 4 H)

步骤 3: 化合物 **19-D** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 5 中的化合物 **5** 相同的方法制备化合物 **19-D**。

MS m/z : 392.0[M+H]⁺

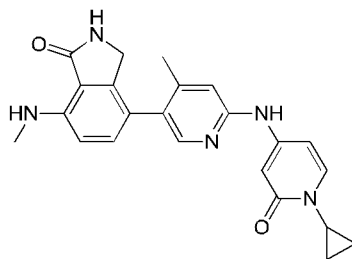
步骤 4: 化合物 **19** 的合成

除了使用相应的原料外, 以实施例 11 中的化合物 **11** 相同的方法制备化合物 **19**。

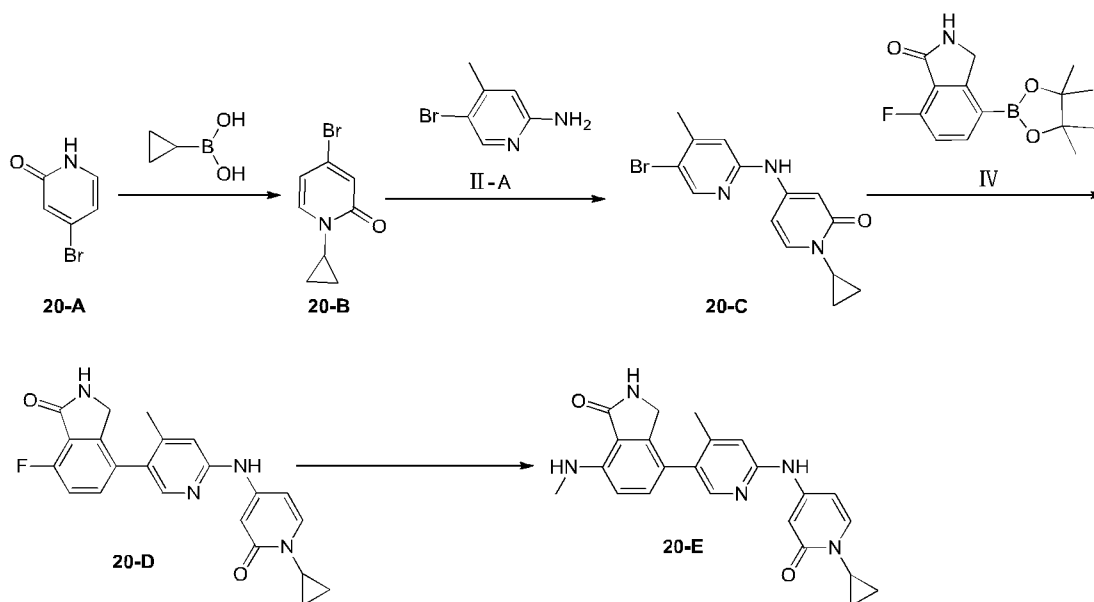
MS m/z : 403.1[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 8.26 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 6.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.32 (tt, $J=3.0, 6.1$ Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 0.92 - 0.84 (m, 2H), 0.83 - 0.76 (m, 2H)

实施例 20: 化合物 20



合成路线:



步骤 1: 化合物 20-B 的合成

将化合物 20-A (2 g, 11.49 mmol), 环丙基硼酸 (1.97 g, 22.99 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷(30 mL) 中, 加入醋酸铜(2.09 g, 11.49 mmol) , 吡啶 (909.22 mg, 11.49 mmol, 927.78 μ L)和碳酸钠 (3.05 g, 28.74 mmol) , 反应体系在 70 $^{\circ}$ C下搅拌 12 小时后, 将混合体系用硅藻土过滤, 收集滤液, 将滤液浓缩得到粗品, 经过层析柱 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1:0 ~1:1)分离纯化, 得到化合物 20-B。

MS m/z : 213.8[M+H]⁺

步骤 2: 化合物 20-C 的合成

将化合物 20-B (500 mg, 2.34 mmol), 5-溴-4-甲基-吡啶-2-吡啶(655.32 mg, 3.50 mmol)溶于甲苯 (20 mL)

中，加入 Xantphos (270.31 mg, 467.16 μmol)，碳酸铯 (2.28 g, 7.01 mmol)，在氮气氛围下加入醋酸钯 (78.66 mg, 350.37 μmol)，随后体系在 90°C 的氮气氛围下搅拌 5 小时后，浓缩得到粗产品，粗品经过层析柱 (SiO₂, 二氯甲烷/四氢呋喃=1:1~二氯甲烷/甲醇=10:1) 分离纯化，得到化合物 **20-C**。

MS m/z : 319.9[M+H]⁺

步骤 3: 化合物 **20-D** 的合成

除了使用相应的原料外，以实施例 5 中的化合物 5 相同的方法制备化合物 **20-D**。

MS m/z : 391.1[M+H]⁺

步骤 4: 化合物 **20** 的合成

除了使用相应的原料外，以实施例 11 中的化合物 11 相同的方法制备化合物 **20**。

MS m/z : 402.1[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 8.19 (s, 1H), 7.95 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.27 - 1.20 (m, 2H), 1.16 - 1.07 (m, 2H)。

实验例 1: 本发明化合物的体外 CSF-1R 酶学抑制活性

供实验用的本发明化合物均为自制，其结构式见各化合物的制备实施例，实验测试在美国 Reaction Biology Corporation 进行，实验结果由该公司提供。

实验试剂:

基本反应缓冲液: 20 mM 羟乙基哌嗪乙硫磺酸 (pH 7.5), 10 mM 氯化镁, 1 mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02 mg/mL 牛血清蛋白, 0.1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% DMSO。

必要的辅助因子单独加到 CSF-1R 激酶反应中。

酶: CSF-1R 浓度为 2.5 nM

化合物的处理:

待测化合物用 100% DMSO 配成特定浓度的溶液, 连续稀释用 DMSO 通过智能移液助手 Integra Viaflo Assist 进行。

实验过程:

1. 制备新鲜的基本反应缓冲液;
2. 把所有必须的辅助因子加到上述反应缓冲液中;
3. 把 CSF-1R 激酶加入上述基质溶液中并轻轻摇匀;
4. 利用声学技术 (Echo550; 纳升范围) 将化合物的 DMSO 溶液加入上述激酶反应混合物中, 室温下孵化 20 分钟;
5. 向上述激酶反应混合物中加入 ³³P-ATP (比活度, 10 Ci/1) 激发反应;

6. 在室温下孵化 2 小时；
7. 通过 filter-binding 方法检测激酶活性；
8. 激酶活性为试验样本中剩下的激酶与溶媒(DMSO)组相比, IC₅₀ 的数值和曲线通过使用 Prism(GraphPad 软件) 获得。测定结果如表 1.

表 1: 本发明化合物体外酶学活性测定结果 (IC₅₀)

化合物编号	CSF-1R (IC ₅₀ nM)
1	3.06
2	1.55
3	24.5
4	1.27
5	1.68
6	5.01
7	1.87
8	4.98
9	1.41
10	2.61
11	4.71
12	1.89
13	3.78
14	2.50
15	0.82
16	2.49
17	4.15
18	3.43
19	2.55
20	12.10

实验结论: 本发明化合物对 CSF-1R 激酶具有显著的抑制作用。

实施例 2 小鼠、大鼠药代动力学研究 (PK)

实验目的:

本实验旨在研究供试品静脉注射和口服给药后在雄性 C57BL/6J 小鼠和 SD 大鼠血浆中的药代动力学情况。

实验方法:

将动物随机分为两组, 每组 2 只雄性。将化合物配制为指定制剂, 静脉注射制剂为澄清溶液, 口服制剂可以为澄清或者均一混悬液。

动物在给药后 5、15、30 分钟、1、2、4、6、8 小时从颈静脉穿刺或者隐静脉采集全血样品。将全血样品加入含有抗凝剂的离心管中, 4°C, 3000g 离心 15min, 取上清血浆于干冰上快速冷冻, 然后保存在 -70 ± 10°C 冰箱中直到进行 LC-MS/MS 分析。

数据处理:

使用 WinNonlin™ Version 6.3.0 (Pharsight, Mountain View, CA) 药动学软件, 以非房室模型对化合物的血浆药物浓度数据进行处理。达峰浓度(C_{max})和达峰时间(T_{max})以及可定量末时间, 从血药浓度-时间图中直接获得。

使用对数线性梯形法计算下列药代动力学参数: 血浆清除率 (CL), 分布容积 (Vd), 消除相半衰期 ($T_{1/2}$), 0 点到末端时间点药物在体内的平均滞留时间 (MRT_{0-last}), 0 点到无限时间药物在体内的平均滞留时间 (MRT_{0-inf}), 0 点到末端时间点时间-血浆浓度曲线下面积 (AUC_{0-last}), 0 点到无限时间-血浆浓度曲线下面积 (AUC_{0-inf}) 和生物利用度 (F), C_0 为起始浓度。

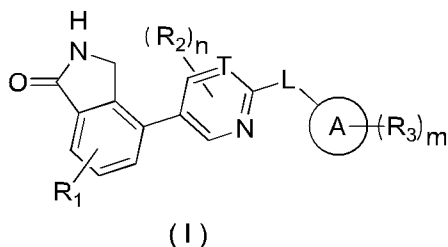
实验结果:

		化合物 10	对照化合物	
PK	IV (1mpk)	C_0 (nM)	6292	3721
		$T_{1/2}$ (h):	2.53	0.92
		Cl (mL/Kg/min)	2.31	46.7
		Vd (L/kg)	0.495	1.48
		AUC _{0-last} (nM.h)	18739	918
	PO (10mpk)	C_{max} (nM)	33050	104
		AUC _{0-last} (nM.h)	198215	333
		F (%)	106	3.92

结论: 本发明化合物可以显著提高大鼠药代动力学药物浓度暴露量, 半衰期以及生物利用度。

权 利 要 求 书

1.式(I)所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

T 选自 -N- 和 -CH-;

R₁ 选自 N(R₄)(R₅);

R₂ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN，或分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的 C₁₋₃ 烷基;

R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₇ 环烷基和 C₃₋₇ 环烷基 -O-，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₇ 环烷基和 C₃₋₇ 环烷基 -O- 任选地被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷基-C(=O)-，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷基-C(=O)- 任选地被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、Br、I、NH₂ 和 OH 的取代基所取代;

L 选自 -NH- 和 -NHCH₂-;

环 A 选自苯基、5~6 元杂芳基和 6 元杂环烯基;

n 选自 0、1 和 2;





m 选自 1、2 和 3;



各 R 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基，所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基任选地被 1、2 或 3 个 R' 取代;

R' 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和 Me;

所述 C₁₋₆ 杂烷基、5-6 元杂芳基和 6 元杂环烯基分别包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -O-、-S-、N 或 -NH- 的杂原子或杂原子团。

2. 根据权利要求 1 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 杂烷基任选地被 1、2 或 3 个 R' 取代。

3. 根据权利要求 2 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、Et、 和 ，所述 Me、Et、 和  任选地被 1、2 或 3 个 R' 取代。

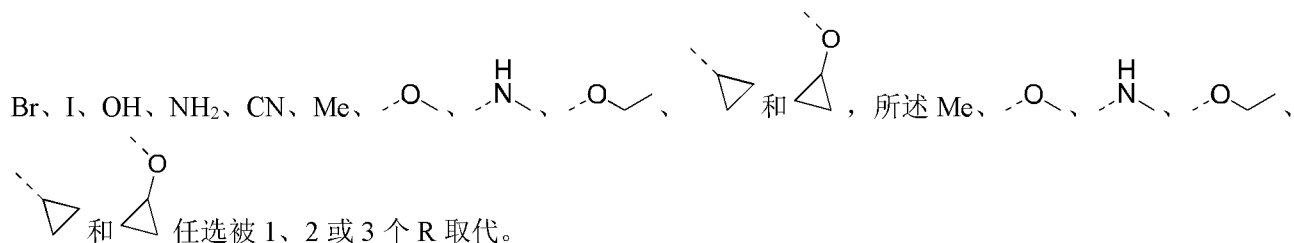
4. 根据权利要求 3 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、CH₂F、CHF₂、CF₃、Et、 和 。

5.根据权利要求 1~4 任意一项所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中, R₂ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me 和 Et, 所述 Me 和 Et 任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

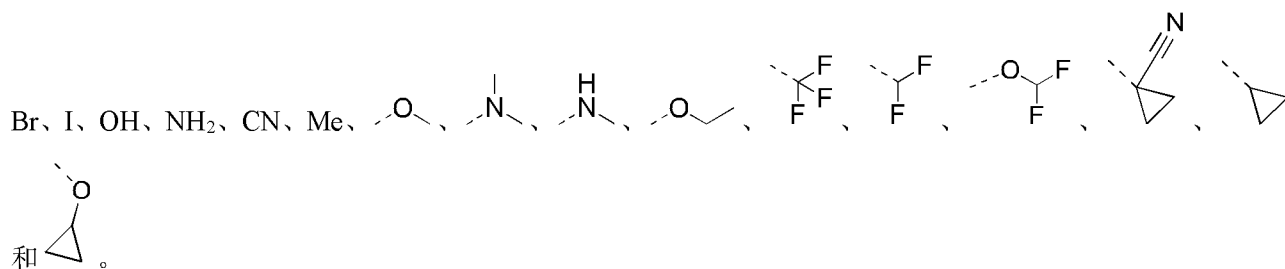
6.根据权利要求 5 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中, R₂ 选自 Me。

7.根据权利要求 1~4 任意一项所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中, R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷氨基、环丙烷基和环丙烷基-O-, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷氨基、环丙烷基和环丙烷基-O-任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

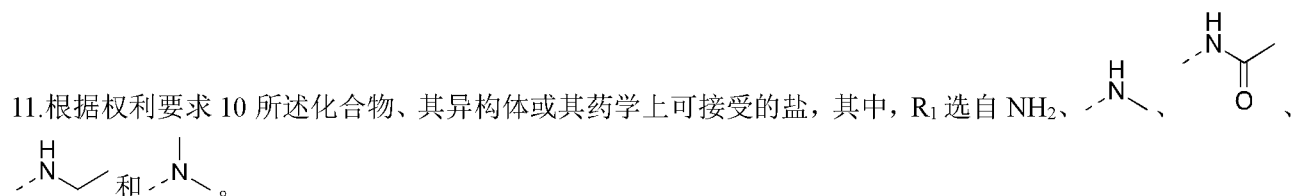
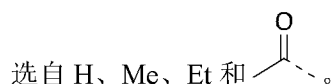
8.根据权利要求 7 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中, R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、



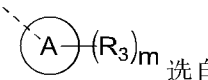
9.根据权利要求 8 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中, R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、

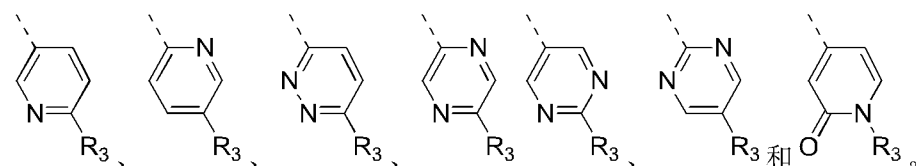


10.根据权利要求 1~4 任意一项所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中, R₄ 和 R₅ 分别独立地

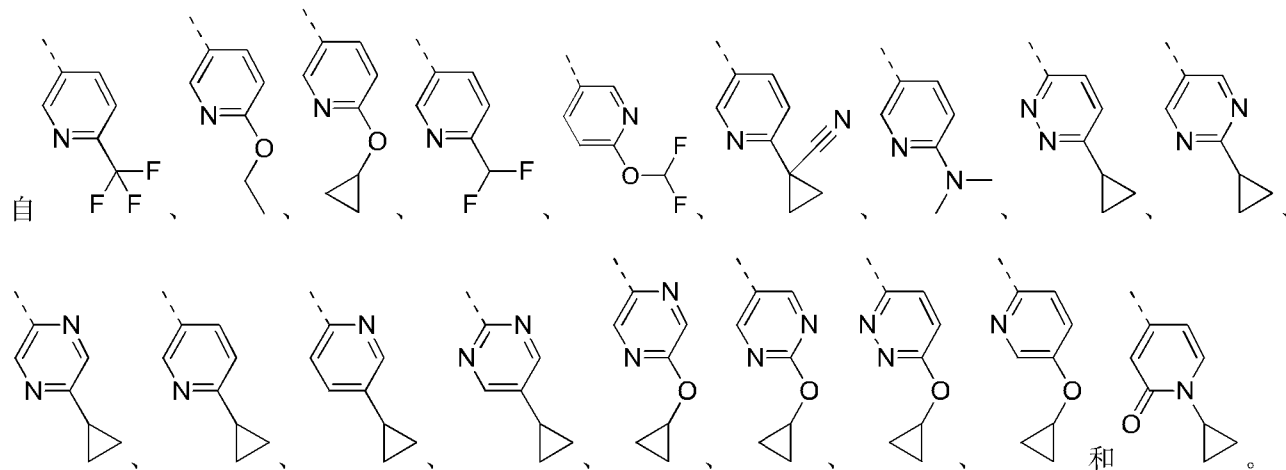


12.根据权利要求 1~4 任意一项所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中, 环 A 选自苯基、吡嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吡啶-2(1H)酮和吡啶基。

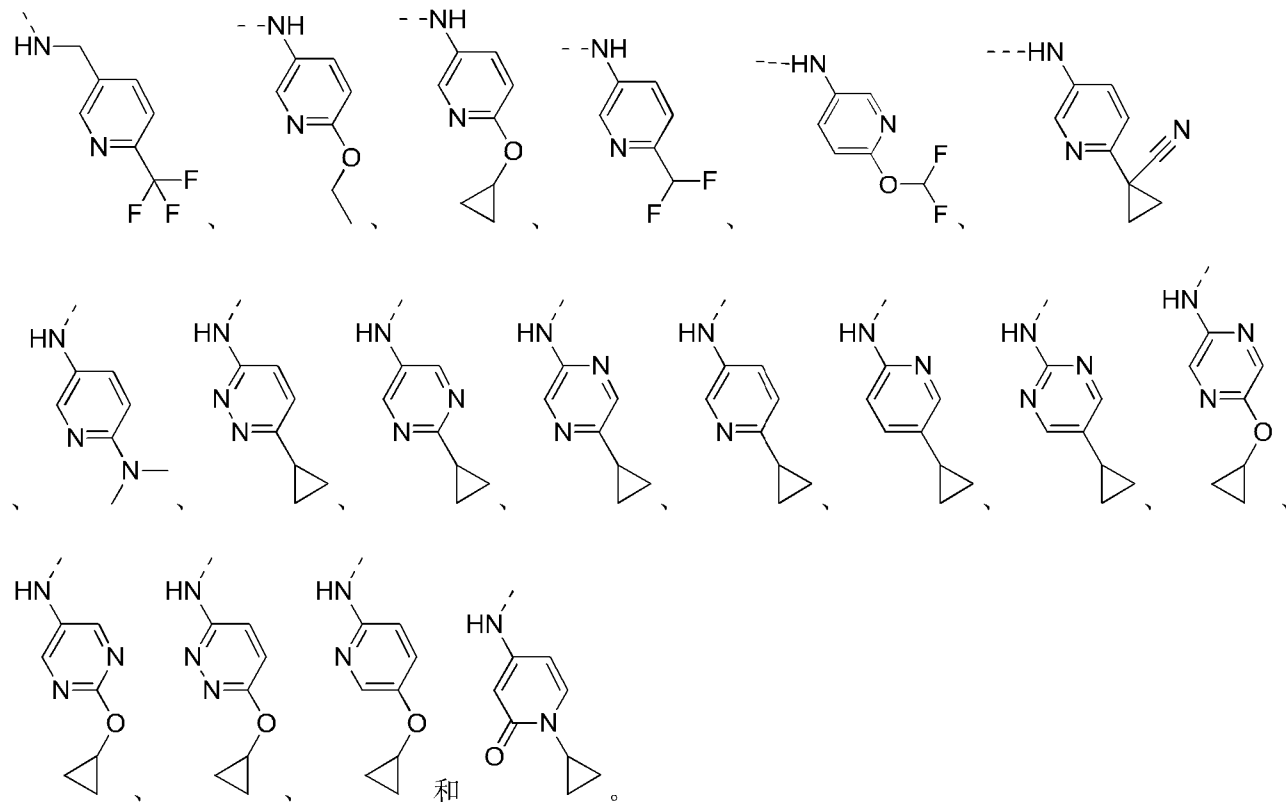
13.根据权利要求 12 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中, 结构单元  选自

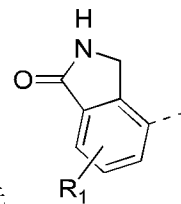


14. 根据权利要求 1 或 13 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，结构单元 $\text{A}-(\text{R}_3)_m$ 选自

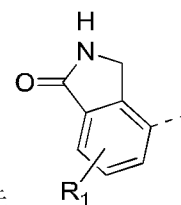
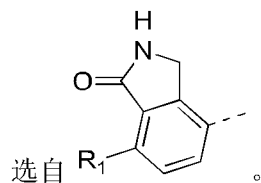


15. 根据权利要求 1 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，结构单元 $\text{L}-\text{A}-(\text{R}_3)_m$ 选自



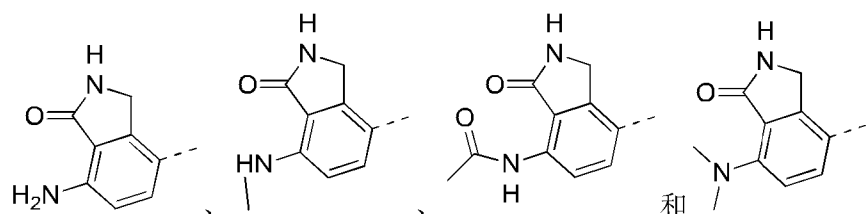


16. 根据权利要求 1~4 任意一项所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元



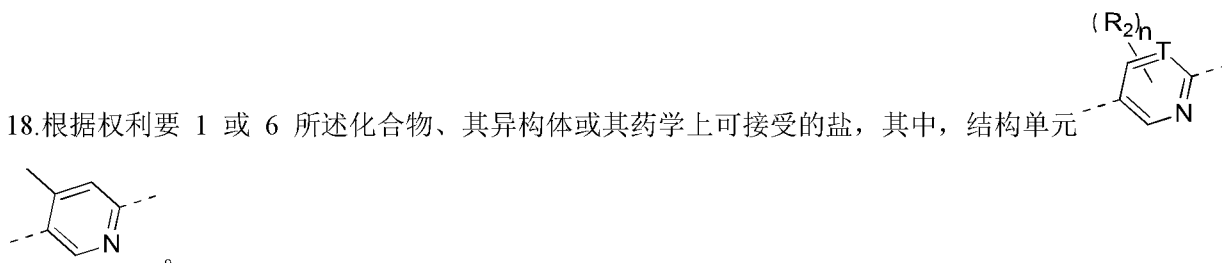
17. 根据权利要求 1 或 11 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元

选自

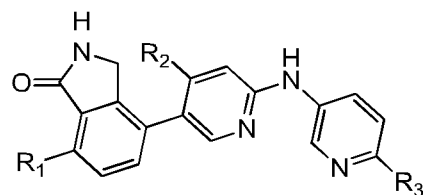


18. 根据权利要求 1 或 6 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元

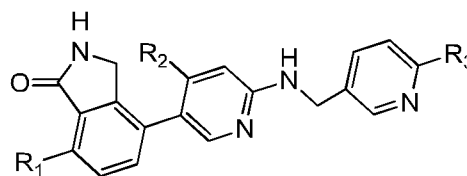
选自



19. 根据权利要求 1~11 任意一项所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自



(I-1)

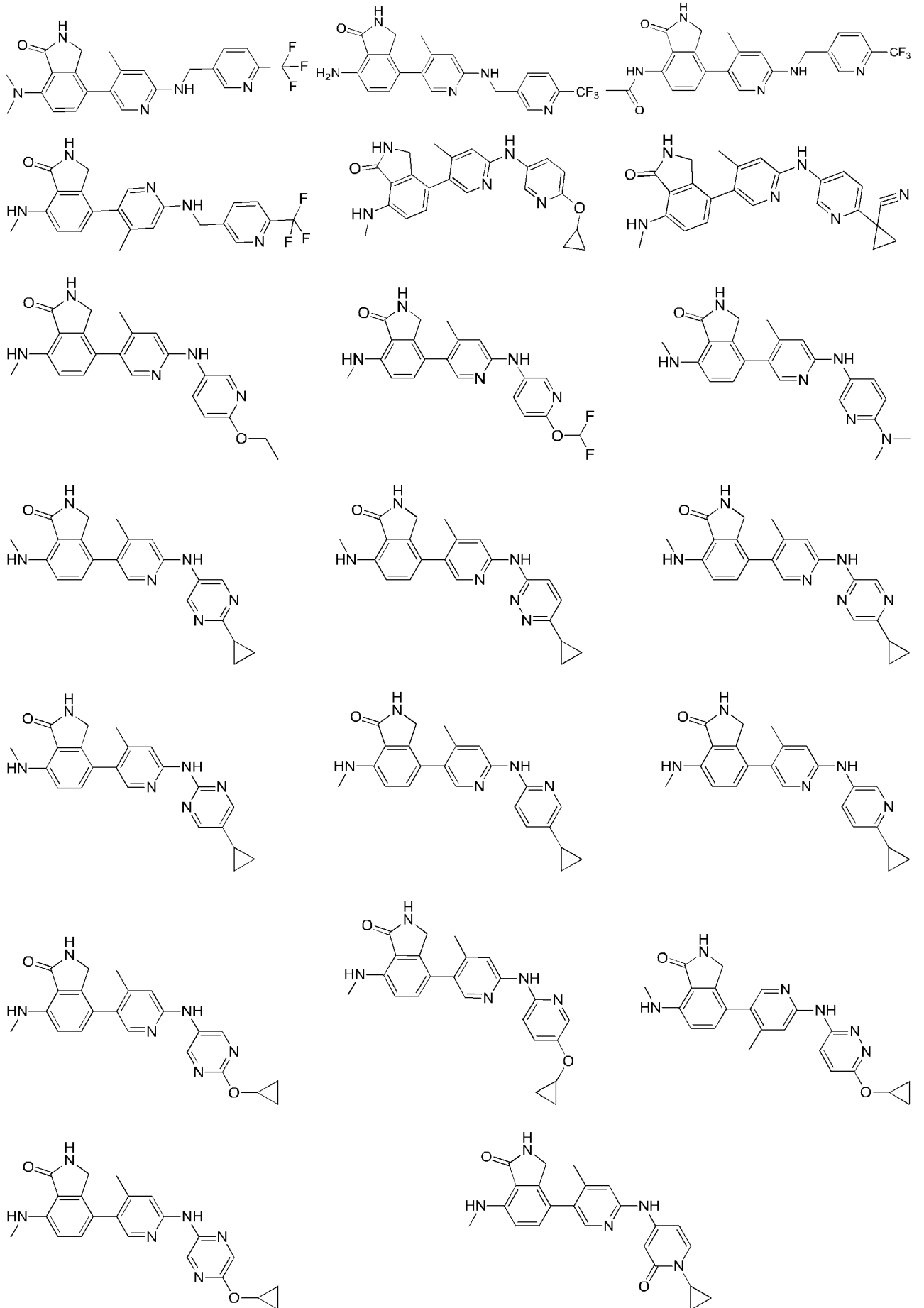


(I-2)

其中,

R₁、R₂ 和 R₃ 如权利要求 1~11 所定义。

20. 下式所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自:



- 21.一种药物组合物，包括治疗有效量的根据权利要求 1~20 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分以及药学上可接受的载体。
- 22.根据权利要求 1~20 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求 21 的组合物在制备治疗与新型集落刺激因子-1 受体抑制剂药物上的应用。
- 23.根据权利要求 22 所述的应用，其特征在于，所述与新型集落刺激因子-1 受体抑制剂相关药物是用于治疗肿瘤和自身免疫类疾病的药物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/070228**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D 403/04(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 209/12(2006.01)i; A61K 31/4035(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/02(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, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, Registry, Caplus, 吡咯烷酮, 吡啶酮, 异吡啶酮, 抗癌, 抗肿瘤, 抗增殖, 免疫, 集落刺激因子, CSF, c-FMS, isoindol, indol, anticancer, antitumor, antiproliferation, immunity.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012047017 A2 (CRYSTALGENOMICS INC. ET AL.) 12 April 2012 (2012-04-12) description, paragraphs 13-22, 46 and 94, and table 1	1-23
X	WO 2004108672 A1 (ABBOTT LAB) 16 December 2004 (2004-12-16) description, pages 2, 8-9 and 22-65	1-23
X	US 2010076051 A1 (ABBOTT LAB) 25 March 2010 (2010-03-25) description, paragraphs 5-11, 70-80 and 154-326	1-23
X	US 2011275630 A1 (ABBOTT LAB) 10 November 2011 (2011-11-10) description, paragraphs 5-11, 107-118 and 242-427	1-23

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 March 2019

Date of mailing of the international search report

01 April 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/CN2019/070228

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2012047017	A2	12 April 2012	WO	2012047017	A3	31 May 2012
WO	2004108672	A1	16 December 2004	MX	PA05013076	A	09 March 2006
				JP	2006526648	A	24 November 2006
				CA	2527814	A1	16 December 2004
				EP	1633710	A0	15 March 2006
				MX	2005013076	A1	01 March 2006
				MX	261563	B	21 October 2008
US	2010076051	A1	25 March 2010	US	2005026976	A1	03 February 2005
				US	7129260	B2	31 October 2006
				US	2006287370	A1	21 December 2006
US	2011275630	A1	10 November 2011	WO	2012061602	A1	10 May 2012

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/070228

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 403/04(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 209/12(2006.01)i; A61K 31/4035(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/02(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, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, Registry, Caplus, 吡咯烷酮, 吡啶酮, 异吡啶酮, 抗癌, 抗肿瘤, 抗增殖, 免疫, 集落刺激因子, CSF, c-FMS, isoindol, indol, anticancer, antitumor, antiproliferation, immunity.</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>X</td> <td>WO 2012047017 A2 (CRYSTALGENOMICS INC等) 2012年 4月 12日 (2012 - 04 - 12) 说明书第13-22、46、94段, 表1</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2004108672 A1 (ABBOTT LAB) 2004年 12月 16日 (2004 - 12 - 16) 说明书第2、8-9、22-65页</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2010076051 A1 (ABBOTT LAB) 2010年 3月 25日 (2010 - 03 - 25) 说明书第5-11、70-80、154-326段</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2011275630 A1 (ABBOTT LAB) 2011年 11月 10日 (2011 - 11 - 10) 说明书第5-11、107-118、242-427段</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	X	WO 2012047017 A2 (CRYSTALGENOMICS INC等) 2012年 4月 12日 (2012 - 04 - 12) 说明书第13-22、46、94段, 表1	1-23	X	WO 2004108672 A1 (ABBOTT LAB) 2004年 12月 16日 (2004 - 12 - 16) 说明书第2、8-9、22-65页	1-23	X	US 2010076051 A1 (ABBOTT LAB) 2010年 3月 25日 (2010 - 03 - 25) 说明书第5-11、70-80、154-326段	1-23	X	US 2011275630 A1 (ABBOTT LAB) 2011年 11月 10日 (2011 - 11 - 10) 说明书第5-11、107-118、242-427段	1-23
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	WO 2012047017 A2 (CRYSTALGENOMICS INC等) 2012年 4月 12日 (2012 - 04 - 12) 说明书第13-22、46、94段, 表1	1-23															
X	WO 2004108672 A1 (ABBOTT LAB) 2004年 12月 16日 (2004 - 12 - 16) 说明书第2、8-9、22-65页	1-23															
X	US 2010076051 A1 (ABBOTT LAB) 2010年 3月 25日 (2010 - 03 - 25) 说明书第5-11、70-80、154-326段	1-23															
X	US 2011275630 A1 (ABBOTT LAB) 2011年 11月 10日 (2011 - 11 - 10) 说明书第5-11、107-118、242-427段	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 3月 16日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2019年 4月 1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>韦欣煜</p> <p>电话号码 86-(20)-28950956</p>															

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/070228

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	2012047017	A2	2012年 4月 12日	WO	2012047017	A3	2012年 5月 31日
WO	2004108672	A1	2004年 12月 16日	MX	PA05013076	A	2006年 3月 9日
				JP	2006526648	A	2006年 11月 24日
				CA	2527814	A1	2004年 12月 16日
				EP	1633710	A0	2006年 3月 15日
				MX	2005013076	A1	2006年 3月 1日
				MX	261563	B	2008年 10月 21日
US	2010076051	A1	2010年 3月 25日	US	2005026976	A1	2005年 2月 3日
				US	7129260	B2	2006年 10月 31日
				US	2006287370	A1	2006年 12月 21日
US	2011275630	A1	2011年 11月 10日	WO	2012061602	A1	2012年 5月 10日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)