



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105579459 B

(45)授权公告日 2018.03.13

(21)申请号 201480031459.6

(72)发明人 吴永谦

(22)申请日 2014.06.03

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105579459 A

代理人 周齐宏 彭昶

(43)申请公布日 2016.05.11

(51)Int.Cl.

(66)本国优先权数据

C07D 519/00(2006.01)

201310214667.7 2013.06.01 CN

A61K 31/5386(2006.01)

201410111912.6 2014.03.24 CN

A61P 35/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2015.12.01

(56)对比文件

CN 103052386 A,2013.04.17,权利要求1,说明书第1段.

(86)PCT国际申请的申请数据

CN 102443009 A,2012.05.09,全文.

PCT/CN2014/079072 2014.06.03

CN 102459172 A,2012.05.16,权利要求1,8,9,说明书实施例808.

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/190949 ZH 2014.12.04

审查员 吕世华

(73)专利权人 山东轩竹医药科技有限公司  
地址 250101 山东省济南市高新技术开发区  
区天辰大街2518号

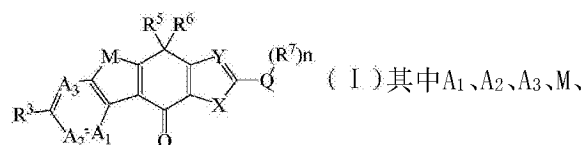
权利要求书5页 说明书49页

(54)发明名称

四并环类间变性淋巴瘤激酶抑制剂

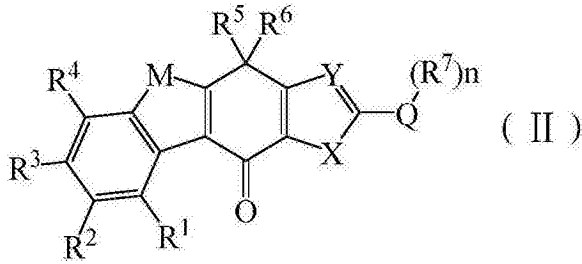
(57)摘要

本发明涉及式(I)所示的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物:



Y、X、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、Q和n如说明书中所定义的。这些化合物的制备方法,含有这些化合物的药物制剂和药物组合物,以及该化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物在制备治疗和/或预防由ALK介导的癌症相关疾病的药物中的应用。

1. 通式 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中,

$R^1, R^2$  和  $R^4$  分别独立地选自氢、卤素原子或  $C_{1-6}$  烷基;

$R^3$  为氰基;

M 选自  $N-R^8$ ,  $R^8$  选自氢或  $C_{1-6}$  烷基;

$R^5$  和  $R^6$  分别独立地选自氢、卤素原子或  $C_{1-6}$  烷基;

Y 为 N;

X 为 S;

Q 选自下列基团:

(1) 5~6 元饱和杂环基,

(2) 任选被一至三个相同或不同的  $R^{10}$  取代的 6~10 元饱和并杂环基, 和

(3) 任选被一至三个相同或不同的  $R^{10}$  取代的 7~9 元饱和桥环基或 7~11 元饱和螺环基,

$R^{10}$  选自  $C_{1-6}$  烷基或氨基;

$R^7$  选自 7~10 元饱和桥环基、7~11 元饱和螺环基、5~6 元饱和杂环基或 6~10 元饱和并杂环基,

n 选自 0、1、2 或 3,

条件是:

当 n 为 0 时,  $R^7$  不存在,

当  $n \geq 2$  时,  $R^7$  可以相同或不同, 且

当 Q 选自 5~6 元饱和杂环基时, n 不能为 0, 且  $R^7$  不能选自 5~6 元饱和杂环基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐:

其中,

$R^1, R^2$  和  $R^4$  分别独立地选自氢, 甲基或乙基;

$R^3$  选自氰基;

M 选自  $N-R^8$ ,  $R^8$  选自氢或  $C_{1-4}$  烷基;

$R^5$  和  $R^6$  分别独立地选自  $C_{1-4}$  烷基;

Y 选自 N;

X 选自 S;

Q 选自

(1) 5~6 元饱和杂环基,

(2) 任选被一至两个相同或不同的  $R^{10}$  取代的 6~10 元饱和并杂环基, 和

(3) 任选被一至两个相同或不同的  $R^{10}$  取代的 7~9 元饱和桥环基或 7~11 元饱和螺环基,

$R^{10}$  选自氨基或  $C_{1-4}$  烷基;

$R^7$ 选自7~9元饱和桥环基、7~11元饱和螺环基或5~6元饱和杂环基，

$n$ 选自0或1，

条件是：

当 $n$ 为0时， $R^7$ 不存在，且

当 $Q$ 选自5~6元饱和杂环基时， $n$ 不能为0，且 $R^7$ 不能选自5~6元饱和杂环基。

3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐：

其中，

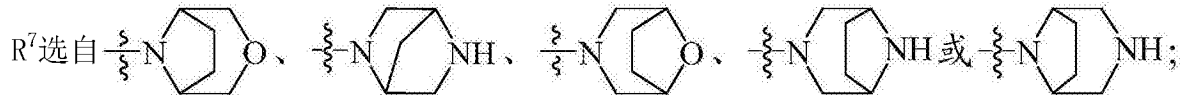
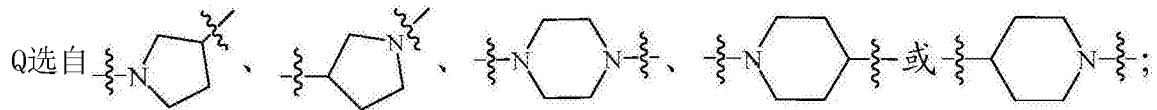
$Q$ 选自含有1或2个氮原子作为环原子的5~6元饱和杂环基；

$R^7$ 选自含有1或2个选自氧和/或氮的环原子的7~8元饱和桥环基；

$n$ 选自1。

4. 如权利要求3所述的化合物或其药学上可接受的盐：

其中，



$n$ 选自1。

5. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐：

其中，

$Q$ 选自含有1或2个氮原子作为环原子的、任选被一至两个相同或不同的 $R^{10}$ 取代的7~8元饱和桥环基，

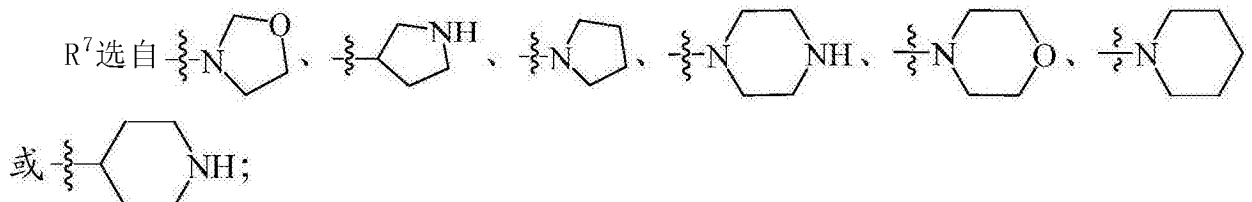
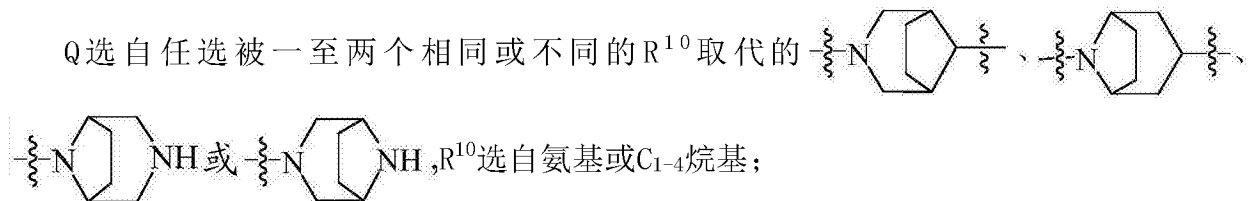
$R^{10}$ 选自氨基或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^7$ 选自含有1或2个选自氧和/或氮的环原子的5~6元饱和杂环基；

$n$ 选自0或1，当 $n$ 为0时， $R^7$ 不存在。

6. 如权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐：

其中，



$n$ 选自0或1，当 $n$ 为0时， $R^7$ 不存在。

7. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐：

其中，

Q选自任选被一至两个相同或不同的 $R^{10}$ 取代的7~11元饱和螺环基,所述螺环基含有7-11个环原子,其中1或2个环原子是氮原子,其余的环原子是碳原子,

$R^{10}$ 选自氨基或 $C_{1-4}$ 烷基;

$R^7$ 不存在。

8. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐:

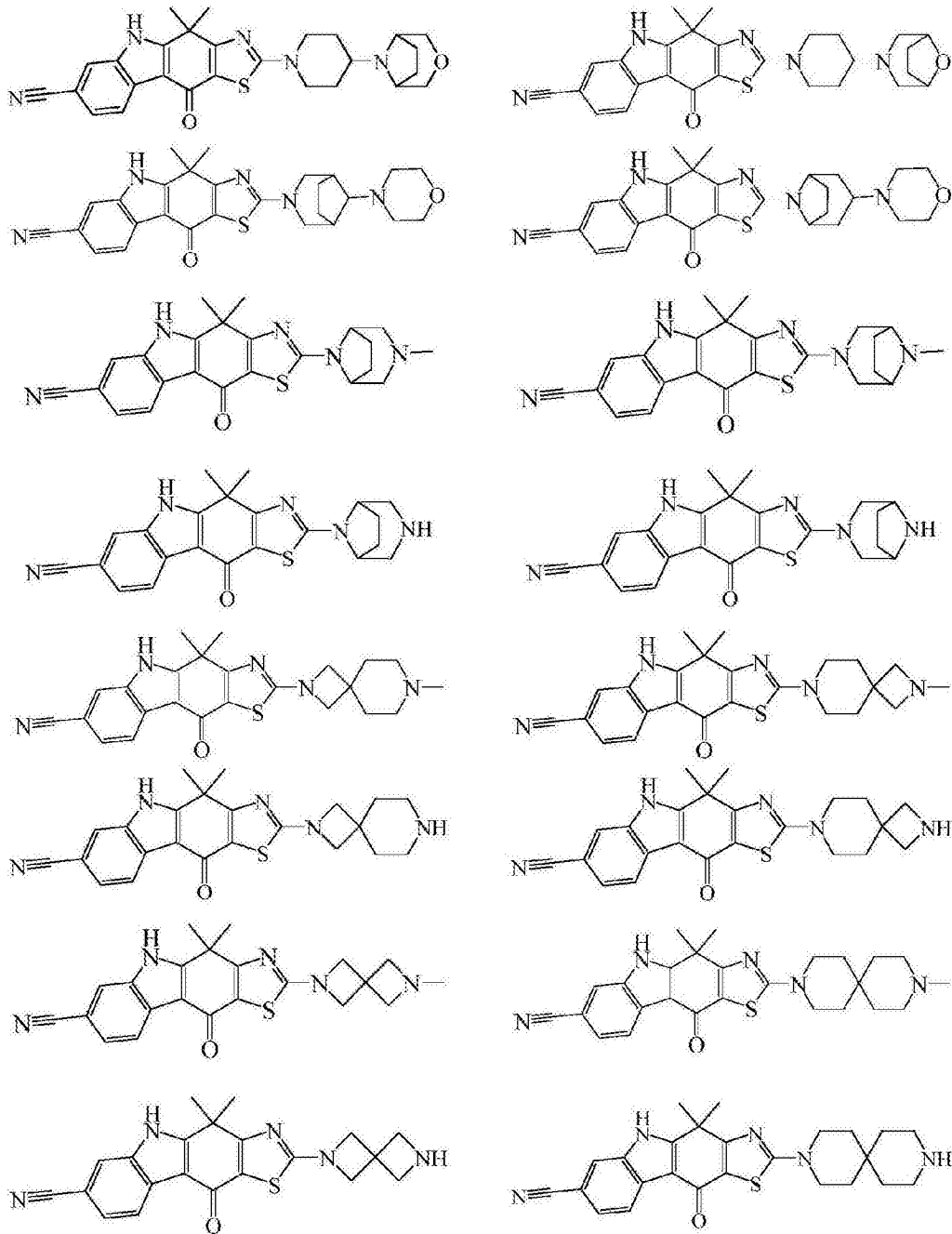
其中,

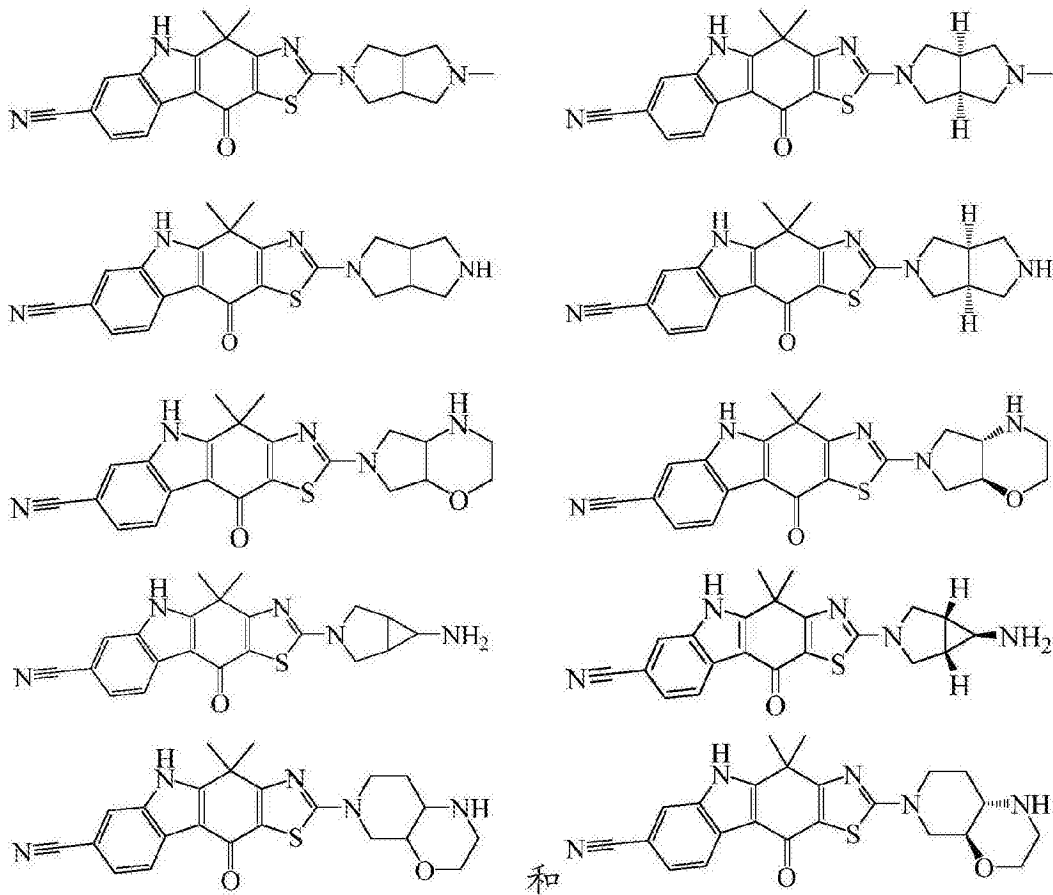
Q选自任选被一至两个相同或不同的 $R^{10}$ 取代的6~10元饱和并杂环基,所述并杂环基含有6~10个环原子,其中1-3个环原子是选自氮和氧的杂原子,其余的环原子是碳原子,

$R^{10}$ 选自氨基或 $C_{1-4}$ 烷基;

$R^7$ 不存在。

9. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自:



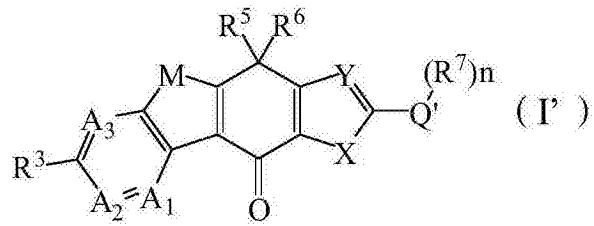


10. 一种药物组合物,其包括权利要求1-9任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种药用载体和/或稀释剂。

11. 如权利要求10所述的药物组合物,其特征在于还可含有一种或多种抗肿瘤剂和免疫抑制剂,所述的抗肿瘤剂和免疫抑制剂选自甲氨蝶呤、卡培他滨、吉西他滨、去氧氟尿苷、培美曲塞二钠、帕唑帕尼、伊马替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、赫赛汀、贝伐单抗、利妥昔单抗、曲妥珠单抗、紫杉醇、长春瑞滨、多西他赛、多柔比星、羟基喜树碱、丝裂霉素、表柔比星、吡柔比星、博来霉素、来曲唑、他莫西芬、氟维司群、曲谱瑞林、氟他胺、亮丙瑞林、阿那曲唑、异环磷酰胺、白消安、环磷酰胺、卡莫司汀、尼莫司汀、司莫司汀、氮芥、马法兰、瘤可宁、卡铂、顺铂、奥沙利铂、络铂、拓扑特肯、喜树碱、拓扑替康、依维莫司、西罗莫斯、特癌适、6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、硫唑嘌呤、茵素D、柔红霉素、阿霉素、米托蒽醌、争光霉素、普卡霉素或氨鲁米特。

12. 如权利要求1-9任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗 and/或预防ALK介导的癌症相关疾病的药物中的应用,所述癌症相关的疾病选自脑瘤、非小细胞性肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、头颈癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、直肠癌、肝癌、肝母细胞瘤、乳头状肾细胞瘤、头颈部鳞状细胞瘤、肾母细胞瘤、肾癌、食管腺癌、食管鳞状细胞癌、神经胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、雌性生殖道癌、原位癌、淋巴瘤、成神经细胞瘤、神经纤维瘤病、骨癌、皮肤癌、结肠癌、睾丸癌、小细胞肺癌、胃肠道间质瘤、前列腺肿瘤、肥大细胞肿瘤、多发性骨髓瘤或黑色素瘤。

13. 一种制备下述的通式(I')的化合物的方法,



其包括以下步骤：

使 和  $\text{H-Q}'-(\text{R}^7)_n$  在溶剂中在碱的存在下在加热条件下反应；

或者

使 和  $\text{H}-(\text{R}^7)_n$  在溶剂中在三氯化铟的存在下在室温

反应,然后再加入还原剂反应,

其中,  $\text{A}_1$ 、 $\text{A}_2$  和  $\text{A}_3$  为  $\text{CH}$ ,  $\text{M}$ 、 $\text{Y}$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{Q}$  和  $n$  如权利要求 1 中所定义,  $\text{Q}'$  为如权利要求 1 中所定义的  $\text{Q}$  或者被保护基团 (PG) 保护的如权利要求 1 中所定义的  $\text{Q}$ ,  $\text{R}^7$  为如权利要求 1 中所定义的  $\text{R}^7$  或者被保护基团 (PG) 保护的如权利要求 1 中所定义的  $\text{R}^7$ 。

## 四并环类间变性淋巴瘤激酶抑制剂

### 技术领域

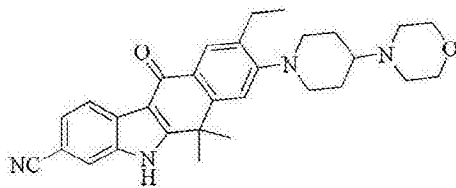
[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及四并环类间变性淋巴瘤激酶抑制剂或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物,这些化合物的制备方法,含有这些化合物的药物制剂和药物组合物,以及该化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物在制备治疗和/或预防由ALK介导的癌症相关疾病的药物中的应用。

### 背景技术

[0002] 间变性淋巴瘤激酶 (Anaplastic lymphoma kinase, ALK) 是受体酪氨酸激酶家族成员,可通过自身磷酸化募集下游蛋白,进而表达特定的基因,调节细胞代谢和生长。间变性淋巴瘤激酶最早发现于间变性大细胞淋巴瘤 (Anaplastic large cell lymphoma, ALCL) 中,后来发现在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中亦有高表达。

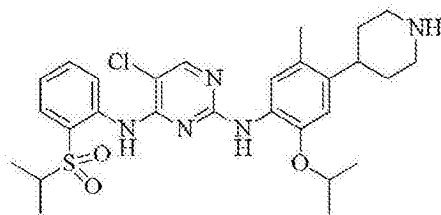
[0003] ALK的小分子抑制剂可以影响肿瘤细胞的生长,起到抗肿瘤的作用,但已有大量临床证明一代ALK抑制剂克唑替尼 (Crizotinib, 辉瑞公司研发),容易产生耐药性,因此,设计并筛选对Crizotinib产生耐药的患者也有良好的疗效的二代ALK抑制剂,具有显著的临床意义。

[0004] 目前已知的ALK抑制剂还包括CH5424802 (Roche)、LDK378 (Novartis)、和AZD-3463 (AstraZeneca)。

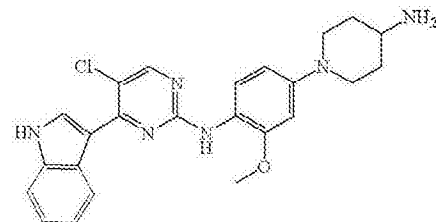


CH5424802

[0005]



LDK378



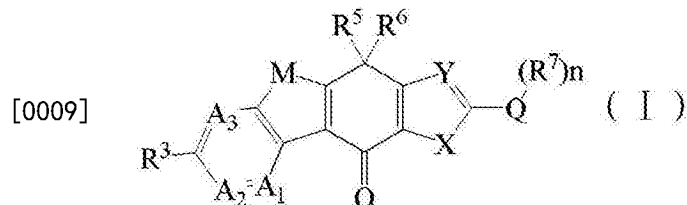
AZD-3463

[0006] 因此,通过化合物结构修饰寻找新的化合物结构,努力改善化合物的理化性质,提高成药性,如提高化合物的暴露量或生物利用度,来寻找对ALK突变有较高活性的小分子抑制剂,对于临床上因ALK突变引起的疾病的治疗,具有重要的意义。

### 发明内容

[0007] 本发明以开发针对ALK的小分子抑制剂为目标,发明了对治疗和/或预防ALK介导的癌症相关疾病具有良好效果的四并环类间变性淋巴瘤激酶抑制剂。具体的技术方案为如下:

[0008] 1、通式(I)所示的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物:



[0010] 其中,

[0011] A<sub>1</sub>选自C-R<sup>1</sup>或N;

[0012] A<sub>2</sub>选自C-R<sup>2</sup>或N;

[0013] A<sub>3</sub>选自C-R<sup>4</sup>或N,且A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>和A<sub>3</sub>不同时为N;

[0014] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>和R<sup>4</sup>分别独立地选自氢、羟基、羧基、硝基、卤素原子、氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基或3~14元环烷基;

[0015] R<sup>3</sup>选自氢、氰基、硝基、羟基、氨基、磺酰基、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基或3~14元环烷基,所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和3~14元环烷基可独立地任选被一至多个下列取代基取代:羟基、羧基、氨基、氰基、卤素原子、硝基或3~14元杂环基;

[0016] M选自O、S或N-R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup>选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-6</sub>炔基,所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基可独立地任选被C<sub>1-6</sub>烷氧基取代;

[0017] R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>分别独立地选自氢、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-6</sub>炔基,

[0018] 或R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>相互连接,与它们所连接的碳原子一起形成3~14元杂环基或3~14元环烷基;

[0019] Y选自N或C-R<sup>9</sup>;

[0020] X选自O、S或N-R<sup>9</sup>;

[0021] R<sup>9</sup>选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基或3~8元环烷基;

[0022] Q选自下列基团:

[0023] (1) 3~8元杂环基,

[0024] (2) 任选被一至三个相同或不同的R<sup>10</sup>取代的3~14元环烷基或6~14元并杂环基,和

[0025] (3) 任选被一至三个相同或不同的R<sup>10</sup>取代的6~12元桥环基或6~12元螺环基,

[0026] R<sup>10</sup>选自氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基氨基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基;

[0027] R<sup>7</sup>选自任选被取代基取代的6~12元桥环基、6~12元螺环基、3~8元杂环基或6~14元并杂环基,所述取代基选自氨基、羟基、硝基、卤素原子、羧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>



烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、3~8元杂环基或3~8元环烷基；

[0028] n选自0、1、2、3、4、5或6，

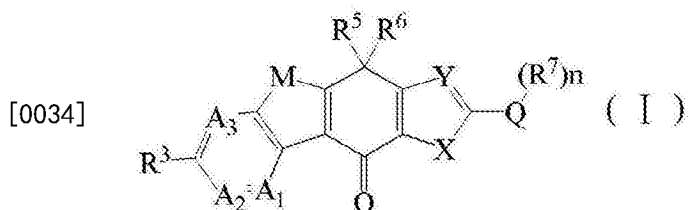
[0029] 条件是：

[0030] 当n为0时，R<sup>7</sup>不存在，

[0031] 当n≥2时，R<sup>7</sup>可以相同或不同，且

[0032] 当Q选自3~8元杂环基时，n不能为0，且R<sup>7</sup>不能选自3~8元杂环基。

[0033] 2、通式(I)所示的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物：



[0035] 其中，

[0036] A<sub>1</sub>选自C-R<sup>1</sup>或N；

[0037] A<sub>2</sub>选自C-R<sup>2</sup>或N；

[0038] A<sub>3</sub>选自C-R<sup>4</sup>或N，且A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>和A<sub>3</sub>不同时为N；

[0039] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>4</sup>分别独立地选自氢、羟基、羧基、硝基、卤素原子、氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基或3~14元环烷基；

[0040] R<sup>3</sup>选自氢、氰基、羟基、氨基、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基或3~14元环烷基，所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和3~14元环烷基可独立地任选被一至多个下列取代基取代：羟基、羧基、氨基、氰基、卤素原子、硝基或3~14元杂环基；

[0041] M选自O、S或N-R<sup>8</sup>，R<sup>8</sup>选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-6</sub>炔基，所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基可独立地任选被C<sub>1-6</sub>烷氧基取代；

[0042] R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>分别独立地选自氢、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-6</sub>炔基，

[0043] 或R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>相互连接，与它们所连接的碳原子一起形成3~14元杂环基或3~14元环烷基；

[0044] Y选自N或C-R<sup>9</sup>；

[0045] X选自O、S或N-R<sup>9</sup>；

[0046] R<sup>9</sup>选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基或3~8元环烷基；

[0047] Q选自下列基团：

[0048] (1) 3~8元杂环基，

[0049] (2) 任选被一至三个相同或不同的R<sup>10</sup>取代的6~14元并杂环基，

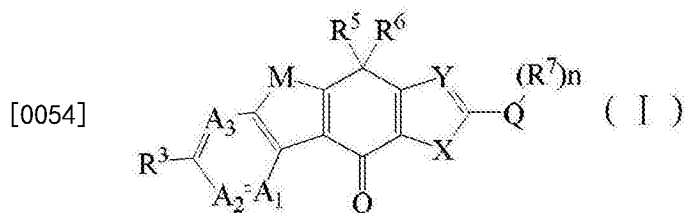
[0050] R<sup>10</sup>选自氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基氨基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基；

[0051] R<sup>7</sup>选自任选被取代基取代的6~12元桥环基或6~12元螺环基，所述取代基选自氨基、羟基、硝基、卤素原子、羧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、3~8元杂环基或3

~8元环烷基;

[0052] n为1。

[0053] 3、通式(I)所示的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物:



[0055] 其中,

[0056] A<sub>1</sub>选自C-R<sup>1</sup>或N;

[0057] A<sub>2</sub>选自C-R<sup>2</sup>或N;

[0058] A<sub>3</sub>选自C-R<sup>4</sup>或N,且A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>和A<sub>3</sub>不同时为N;

[0059] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>和R<sup>4</sup>分别独立地选自氢、羟基、羧基、硝基、卤素原子、氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基或3~14元环烷基;

[0060] R<sup>3</sup>选自氢、氰基、硝基、羟基、氨基、磺酰基、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基或3~14元环烷基,所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和3~14元环烷基可独立地任选被一至多个下列取代基取代:羟基、羧基、氨基、氰基、卤素原子、硝基或3~14元杂环基;

[0061] M选自O、S或N-R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup>选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-6</sub>炔基,所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基可独立地任选被C<sub>1-6</sub>烷氧基取代;

[0062] R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>分别独立地选自氢、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-6</sub>炔基,

[0063] 或R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>相互连接,与它们所连接的碳原子一起形成3~14元杂环基或3~14元环烷基;

[0064] Y选自N或C-R<sup>9</sup>;

[0065] X选自O、S或N-R<sup>9</sup>;

[0066] R<sup>9</sup>选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基或3~8元环烷基;

[0067] Q选自下列基团:

[0068] (1) 任选被一至三个相同或不同的R<sup>10</sup>取代的6~12元桥环基或6~12元螺环基,

[0069] R<sup>10</sup>选自氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基氨基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基;

[0070] R<sup>7</sup>选自任选被取代基取代的6~12元桥环基、6~12元螺环基或3~8元杂环基,所述取代基选自氨基、羟基、硝基、卤素原子、羧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、3~8元杂环基或3~8元环烷基;

[0071] n选自0、1、2、3、4、5或6,

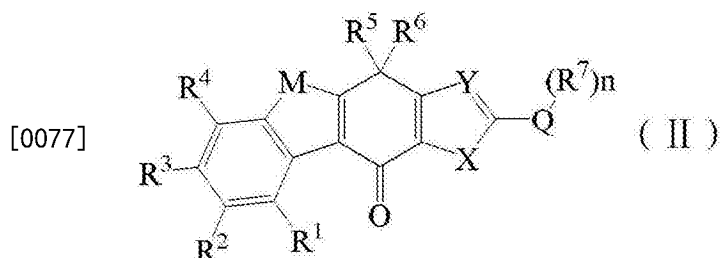
[0072] 条件是:

[0073] 当n为0时,R<sup>7</sup>不存在,

[0074] 当 $n \geq 2$ 时,  $R^7$ 可以相同或不同。

[0075] 4、如前述技术方案中任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、酯或溶剂化物,

[0076] 其中通式(I)是通式(II):



[0078] 其中,

[0079]  $R^1, R^2$ 和 $R^4$ 分别独立地选自氢、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基或3~8元环烷基;

[0080]  $R^3$ 选自氢、氰基、硝基、羟基、氨基、磺酰基、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基或3~8元环烷基,所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和3~8元环烷基可独立地任选被一至三个下列取代基取代:羟基、羧基、氨基、氰基、卤素原子、硝基或3~8元杂环基;

[0081] M选自O、S或 $N-R^8$ ,  $R^8$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基或 $C_{2-6}$ 炔基,所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基和 $C_{2-6}$ 炔基可独立地任选被 $C_{1-6}$ 烷氧基取代;

[0082]  $R^5$ 和 $R^6$ 分别独立地选自氢、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、羟基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基或 $C_{2-6}$ 炔基,

[0083] 或 $R^5$ 和 $R^6$ 相互连接,与它们所连接的碳原子一起形成5~10元杂环基或3~8元环烷基;

[0084] Y选自N或 $C-R^9$ ;

[0085] X选自O、S或 $N-R^9$ ;

[0086]  $R^9$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基或3~8元环烷基;

[0087] Q选自下列基团:

[0088] (1) 4~7元杂环基,

[0089] (2) 任选被一至三个相同或不同的 $R^{10}$ 取代的3~8元环烷基或6~12元并杂环基,和

[0090] (3) 任选被一至三个相同或不同 $R^{10}$ 取代的7~10元桥环基或6~12元螺环基,

[0091]  $R^{10}$ 选自氨基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基、羟基 $C_{1-6}$ 烷基、羟基 $C_{1-6}$ 烷基氨基、卤代 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基磺酰基、 $C_{1-4}$ 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基;

[0092]  $R^7$ 选自任选被取代基取代的6~10元桥环基、6~12元螺环基、4~7元杂环基或6~12元并杂环基,所述取代基选自氨基、羟基、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基或 $C_{2-6}$ 炔基;

[0093] n选自0、1、2或3,

[0094] 条件是:

[0095] 当n为0时,  $R^7$ 不存在,

- [0096] 当 $n \geq 2$ 时,  $R^7$ 可以相同或不同, 且
- [0097] 当Q选自4~7元杂环基时,  $n$ 不能为0, 且 $R^7$ 不能选自4~7元杂环基。
- [0098] 5、如前述技术方案中任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、酯或溶剂化物,
- [0099] 其中,
- [0100]  $A_1, A_2$ 和 $A_3$ 分别独立地选自CH;
- [0101]  $R^3$ 选自氢或氰基;
- [0102] M选自NH;
- [0103]  $R^5$ 和 $R^6$ 分别独立地选自氢或 $C_{1-6}$ 烷基;
- [0104] Y选自N;
- [0105] X选自S。
- [0106] 6、如前述技术方案中任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、酯或溶剂化物,
- [0107] 其中,
- [0108]  $R^1, R^2$ 和 $R^4$ 分别独立地选自氢、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基或3~8元环烷基;
- [0109]  $R^3$ 选自氢、氰基、硝基、羟基、氨基、磺酰基、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基或3~8元环烷基;
- [0110] M选自O、S或 $N-R^8$ ,  $R^8$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基, 所述的 $C_{1-6}$ 烷基可任选被 $C_{1-6}$ 烷氧基取代;
- [0111]  $R^5$ 和 $R^6$ 分别独立地选自氢、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基或羟基 $C_{1-6}$ 烷基,
- [0112] 或 $R^5$ 和 $R^6$ 相互连接, 与它们连接的碳原子一起形成5~6元杂环基或3~8元环烷基;
- [0113] Y选自N或 $C-R^9$ ;
- [0114] X选自O、S或 $N-R^9$ ;
- [0115]  $R^9$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基或3~8元环烷基;
- [0116] Q选自下列基团:
- [0117] (1) 5~6元杂环基,
- [0118] (2) 任选被一至三个相同或不同的 $R^{10}$ 取代的3~8元环烷基或6~10元并杂环基, 和
- [0119] (3) 任选被一至三个相同或不同的 $R^{10}$ 取代的7~9元桥环基或7~11元螺环基,
- [0120]  $R^{10}$ 选自氨基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基、羟基 $C_{1-6}$ 烷基、羟基 $C_{1-6}$ 烷基氨基、卤代 $C_{1-4}$ 烷基、甲基磺酰基、甲基磺酰基氨基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基;
- [0121]  $R^7$ 选自任选被取代基取代的7~10元桥环基、7~11元螺环基、5~6元杂环基或6~10元并杂环基, 所述取代基选自氨基、羟基、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基或 $C_{2-6}$ 炔基,
- [0122]  $n$ 选自0、1、2或3,
- [0123] 条件是:
- [0124] 当 $n$ 为0时,  $R^7$ 不存在,
- [0125] 当 $n \geq 2$ 时,  $R^7$ 可以相同或不同, 且
- [0126] 当Q选自5~6元杂环基时,  $n$ 不能为0, 且 $R^7$ 不能选自5~6元杂环基。
- [0127] 7、如前述技术方案中任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、酯或溶剂化物，

[0128] 其中，

[0129]  $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^4$ 分别独立地选自氢，甲基或乙基；

[0130]  $R^3$ 选自氢、氰基、羟基、氨基、氟原子、氯原子、甲基或乙基；

[0131] M选自N- $R^8$ ， $R^8$ 选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

[0132]  $R^5$ 和 $R^6$ 分别独立地选自 $C_{1-4}$ 烷基；

[0133] Y选自N或C- $R^9$ ；

[0134] X选自S或N- $R^9$ ；

[0135]  $R^9$ 选自氢、甲基、乙基或正丙基；

[0136] Q选自

[0137] (1) 5~6元杂环基，

[0138] (2) 任选被一至两个相同或不同的 $R^{10}$ 取代的6~10元并杂环基，和

[0139] (3) 任选被一至两个相同或不同的 $R^{10}$ 取代的7~9元桥环基或7~11元螺环基，

[0140]  $R^{10}$ 选自氨基或 $C_{1-4}$ 烷基；

[0141]  $R^7$ 选自7~9元桥环基、7~11元螺环基或5~6元杂环基，

[0142] n选自0或1，

[0143] 条件是：

[0144] 当n为0时， $R^7$ 不存在，且

[0145] 当Q选自5~6元杂环基时，n不能为0，且 $R^7$ 不能选自5~6元杂环基。

[0146] 8、如前述技术方案1-7中任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、酯或溶剂化物，

[0147] 其中，

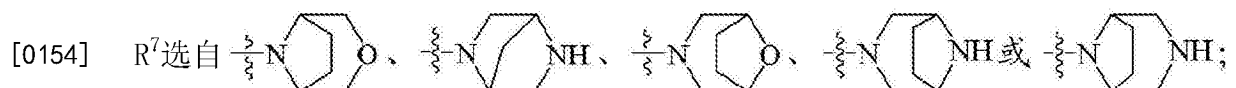
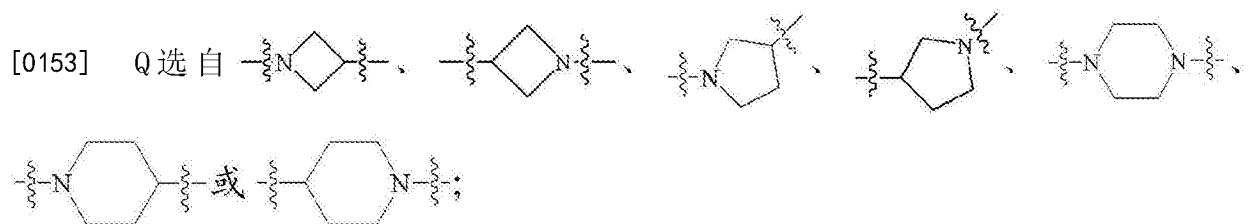
[0148] Q选自4~7元杂环基，优选地含有1或2个氮原子作为环原子，更优选地是饱和的；

[0149]  $R^7$ 选自7~8元桥环基，优选地含有1或2个选自氧和氮的环原子，更优选地是饱和的；

[0150] n选自1。

[0151] 9、如前述技术方案8所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，

[0152] 其中，



[0155] n选自1。

[0156] 10、如前述技术方案1-7中任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、酯或溶剂化物，

[0157] 其中，

[0158] Q选自任选被一至两个相同或不同的 $R^{10}$ 取代的7~8元桥环基,优选地含有1或2个氮原子作为环原子,更优选地是饱和的,



[0159]  $R^{10}$ 选自氨基或 $C_{1-6}$ 烷基;


[0160]  $R^7$ 选自4~7元杂环基,优选地含有1或2个选自氧和氮的环原子,更优选地是饱和的;

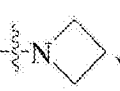
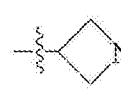
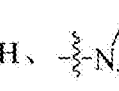
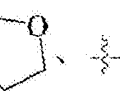
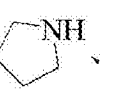

[0161] n选自0或1,当n为0时, $R^7$ 不存在。

[0162] 11、如前述技术方案10所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物,

[0163] 其中,

[0164] Q选自任选被一至两个相同或不同的 $R^{10}$ 取代的 , 



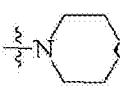
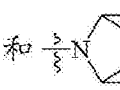
或 ,  $R^{10}$ 选自氨基或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0165]  $R^7$ 选自 , , , , , ,

,  或 

[0166] n选自0或1,当n为0时, $R^7$ 不存在。

[0167] 12、如前述技术方案1-11中任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、酯或溶剂化物,

[0168] 其中,Q和 $R^7$ 中至少一个是桥环基,所述桥环基含有至少一个氮原子作为环成员,所述桥通过与该氮原子相邻的两个环原子(如碳原子)作为桥头原子形成,例如Q选自“任选被 $C_{1-4}$ 烷基取代的 ”和 ,  $R^7$ 不存在或者选自  和 .

[0169] 13、如前述技术方案1-7中任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、酯或溶剂化物,

[0170] 其中,

[0171] Q选自任选被一至两个相同或不同的 $R^{10}$ 取代的7~11元螺环基,所述螺环基优选是含有1-3个杂原子的螺环基,更优选地所述螺环基含有7~11个环原子,其中1或2个环原子是氮原子,其余的环原子是碳原子,还更优选地,所述螺环基是饱和基团,

[0172]  $R^{10}$ 选自氨基或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0173]  $R^7$ 不存在。

[0174] 14、如前述技术方案1-7中任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、酯或溶剂化物,

[0175] 其中,

[0176] Q选自任选被一至两个相同或不同的 $R^{10}$ 取代的6~10元并杂环基,所述并杂环基优选是含有1-3个杂原子的并杂环基,更优选地所述并杂环基含有6~10个环原子,其中1-3个环原子是选自氮和氧的杂原子,其余的环原子是碳原子,还更优选地,所述并杂环基是饱和

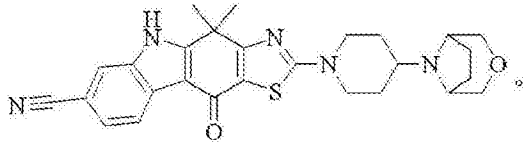
基团，

[0177] R<sup>10</sup>选自氨基或C<sub>1-4</sub>烷基；

[0178] R<sup>7</sup>不存在。

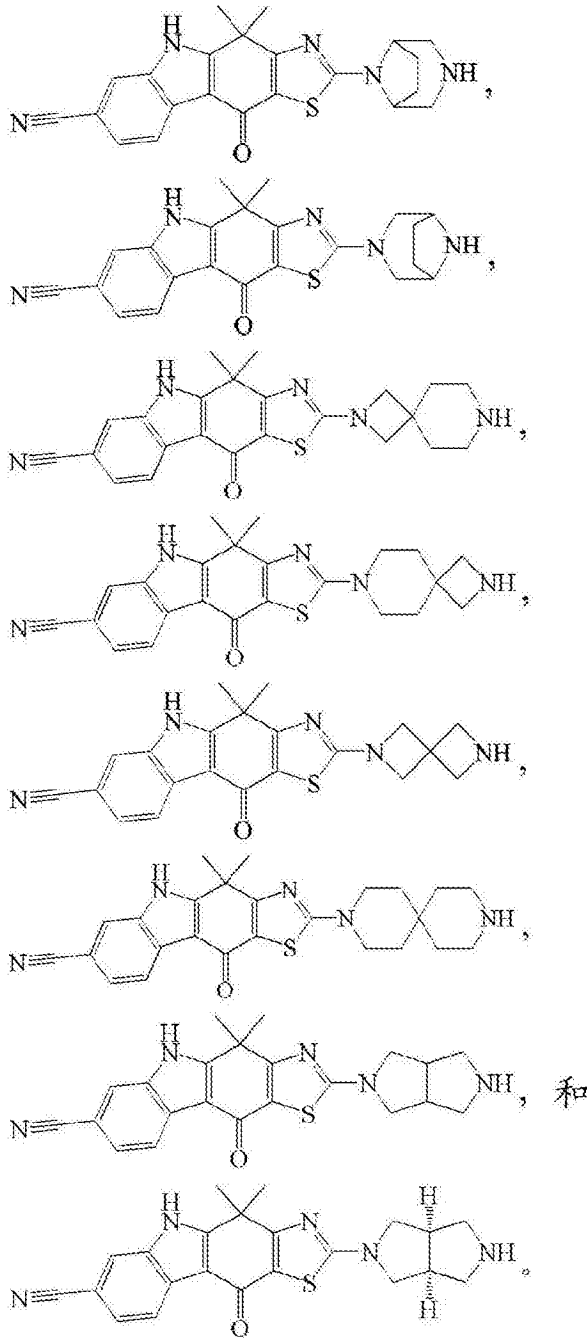
[0179] 15、化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，所述化合物选自：

[0180]



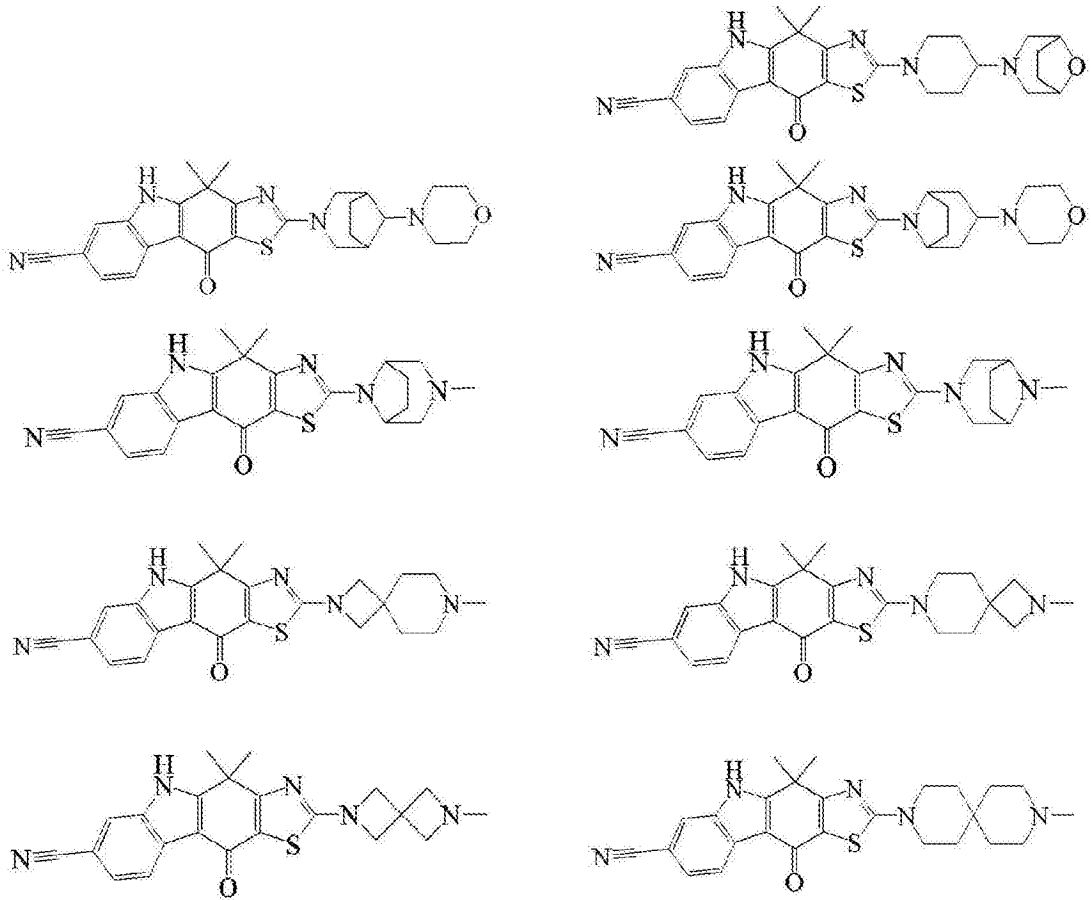
[0181] 16、化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，所述化合物选自：

[0182]

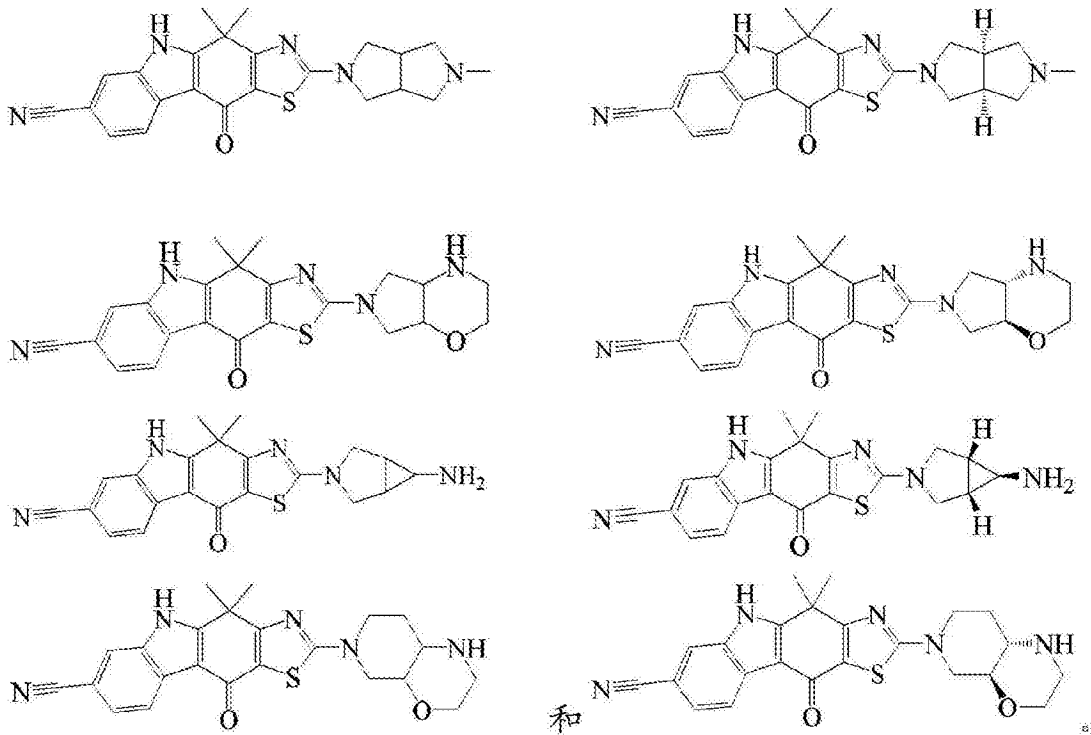


[0183] 17、化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物,所述化合物选自:

[0184]



[0185]



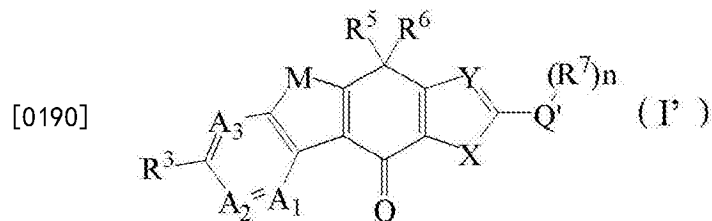


[0186] 18、一种药物组合物，其包括前述技术方案1-17中任一项所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物与一种或多种药用载体和/或稀释剂。

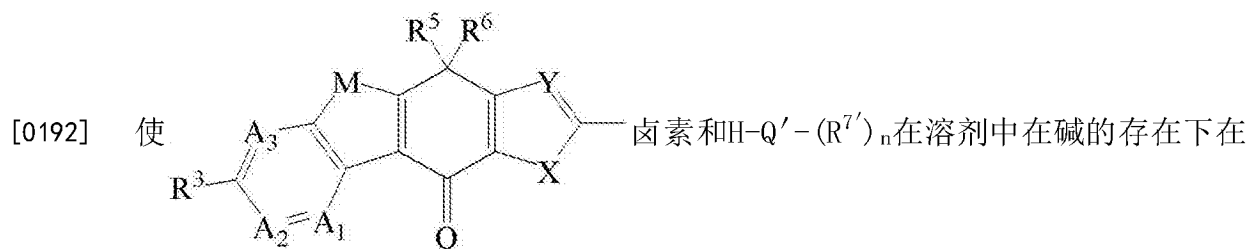
[0187] 19、如技术方案18所述的药物组合物，其特征在于还可含有一种或多种抗肿瘤剂和免疫抑制剂，所述的抗肿瘤剂和免疫抑制剂选自甲氨蝶呤、卡培他滨、吉西他滨、去氧氟尿苷、培美曲塞二钠、帕唑帕尼、伊马替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、赫赛汀、贝伐单抗、利妥昔单抗、曲妥珠单抗、紫杉醇、长春瑞滨、多西他赛、多柔比星、羟基喜树碱、丝裂霉素、表柔比星、吡柔比星、博来霉素、来曲唑、他莫西芬、氟维司群、曲谱瑞林、氟他胺、亮丙瑞林、阿那曲唑、异环磷酰胺、白消安、环磷酰胺、卡莫司汀、尼莫司汀、司莫司汀、氮芥、马法兰、瘤可宁、卡铂、顺铂、奥沙利铂、络铂、拓扑特肯、喜树碱、拓扑替康、依维莫司、西罗莫斯、特癌适、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、硫唑嘌呤、菌素D、柔红霉素、阿霉素、米托蒽醌、争光霉素、普卡霉素或氨鲁米特。

[0188] 20、如技术方案1-17中任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、酯或溶剂化物在制备用于治疗 and/或预防ALK介导的癌症相关疾病的药物中的应用，所述癌症相关的疾病选自脑瘤、非小细胞性肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、头颈癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、直肠癌、肝癌、肝母细胞瘤、乳头状肾细胞瘤、头颈部鳞状细胞瘤、肾母细胞瘤、肾癌、食管腺癌、食管鳞状细胞癌、神经胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、雌性生殖道癌、原位癌、淋巴瘤、成神经细胞瘤、神经纤维瘤病、骨癌、皮肤癌、结肠癌、睾丸癌、小细胞肺癌、胃肠道间质瘤、前列腺肿瘤、肥大细胞肿瘤、多发性骨髓瘤或黑色素瘤。

[0189] 21、一种制备下述的通式(I')的化合物的方法，

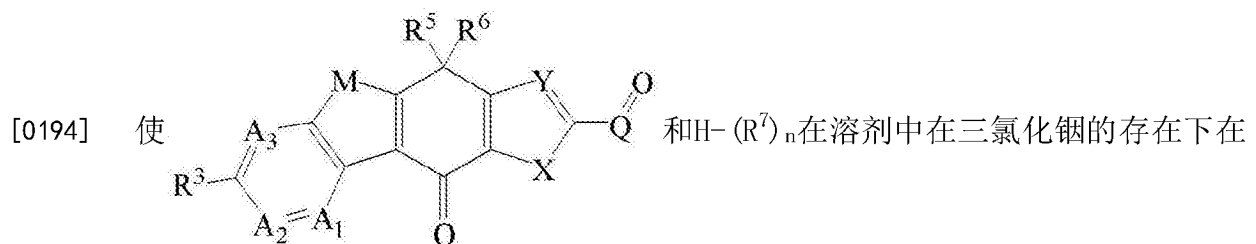


[0191] 其包括以下步骤：



加热条件下反应；

[0193] 或者



室温反应,然后再加入还原剂反应,

[0195] 其中,  $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $M$ 、 $Y$ 、 $X$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $Q$ 和 $n$ 如技术方案1-17中所定义,  $Q'$ 为如技术方案1-17中所定义的 $Q$ 或者被保护基团(PG)保护的如技术方案1-17中所定义的 $Q$ ,  $R^{7'}$ 为如技术方案1-17中所定义的 $R^7$ 或者被保护基团(PG)保护的如技术方案1-17中所定义的 $R^7$ 。

[0196] 发明详述

[0197] I、定义

[0198] 本发明所述的“卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。

[0199] 本发明的所述“ $C_{1-6}$ 烷基”表示直链或支链的含有1-6个碳原子的烷基,包括例如“ $C_{1-4}$ 烷基”、“ $C_{1-3}$ 烷基”等,如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等。本发明所述的“ $C_{1-4}$ 烷基”指上述“ $C_{1-6}$ 烷基”实例中碳原子数为1-4个的具体实例。

[0200] 本发明的所述“ $C_{2-6}$ 烯基”是指含有至少一个双键的碳原子数为2-6的直链或支链或环状的烯基,包括例如“ $C_{2-4}$ 烯基”、“ $C_{2-3}$ 烯基”、“ $C_{3-6}$ 环烯基”等,如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基和环己二烯基等。双键可任选地为顺式和反式。

[0201] 本发明的所述“ $C_{2-6}$ 炔基”是指含有至少一个三键的碳原子数为2-6的直链或支链的炔基,其中包括例如“ $C_{2-6}$ 炔基”、“ $C_{2-4}$ 炔基”、“ $C_{2-3}$ 炔基”等,如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

[0202] 本发明的所述“ $C_{1-6}$ 烷基硫基”、“ $C_{1-6}$ 烷氧基”、“ $C_{1-6}$ 烷基氨基羰基”、“ $C_{1-6}$ 烷基磺酰基”、“ $C_{1-6}$ 烷基磺酰基氨基”分别指上述“ $C_{1-6}$ 烷基”通过硫基、氧基、氨基羰基、磺酰基、磺酰基氨基与其他结构相连接的基团。术语“ $C_{1-4}$ 烷基磺酰基”、“ $C_{1-4}$ 烷基磺酰基氨基”分别是指上述“ $C_{1-4}$ 烷基”通过磺酰基和磺酰基氨基与其他结构相连接的基团。

[0203] 本发明的所述“羟基 $C_{1-6}$ 烷基”、“卤代 $C_{1-6}$ 烷基”分别指羟基、卤素原子取代上述“ $C_{1-6}$ 烷基”上的一个或多个氢原子,并通过烷基与其他结构相连接的基团。术语“羟基 $C_{1-4}$ 烷基”、“卤代 $C_{1-4}$ 烷基”分别指羟基、卤素原子取代上述“ $C_{1-4}$ 烷基”上的一个或多个氢原子,并通过烷基与其他结构相连接的基团,其中“卤素原子”如前文所述。

[0204] 本发明的所述“羟基 $C_{1-6}$ 烷氧基”、“氨基 $C_{1-6}$ 烷氧基”、“羰基 $C_{1-6}$ 烷氧基”分别指羟基、氨基、羰基取代上述“ $C_{1-6}$ 烷氧基”上的一个或多个氢原子,并通过烷氧基与其他结构相连接的基团。

[0205] 本发明所述的“羟基 $C_{1-6}$ 烷基氨基”是指氨基中任意一个能被取代的原子被上述“羟基 $C_{1-6}$ 烷基”所取代,并通过氨基与其他结构相连接的基团。

[0206] 本发明的所述“( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>氨基”和“ $C_{1-6}$ 烷基氨基”分别是指氨基中任意两个和一个能被取代的原子被上述“ $C_{1-6}$ 烷基”所取代,并通过氨基与其他结构相连接的基团。

[0207] 本发明所述的“3~14元环烷基”是指3~14个碳原子的烷烃部分去除一个氢原子衍生的环状烷基,包括3~8元环烷基(单环)、6~14元并环环烷基(双环或多环)。

[0208] 3~8元环烷基,是指3~8个碳原子的烷烃部分去除一个氢原子衍生的环状烷基,其实例包括但不限于:环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、环辛烷基、甲基环丙烷基、二甲基环丙烷基、甲基环丁烷基、二甲基环丁烷基、甲基环戊烷基、二甲基环戊烷基、甲基环己烷基、二甲基环己烷基等。

[0209] 6~14元并环环烷基,是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的碳原

子所形成的6~14元环状基团,其实例包括但不限于:二环[3.1.0]己烷基、二环[4.1.0]庚烷基、二环[2.2.0]己烷基、二环[3.2.0]庚烷基、二环[4.2.0]辛烷基、八氢并环戊二烯基、八氢-1H-茛基、十氢化萘基、十四氢菲基、双环[3.1.0]己-2-烯基、双环[4.1.0]庚-3-烯基、双环[3.2.0]庚-3-烯基、双环[4.2.0]辛-3-烯基、1,2,3,3a-四氢并环戊二烯基、2,3,3a,4,7,7a-六氢-1H-茛基、1,2,3,4,4a,5,6,8a-八氢化萘基、1,2,4a,5,6,8a-六氢化萘基、1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-十氢菲基等。

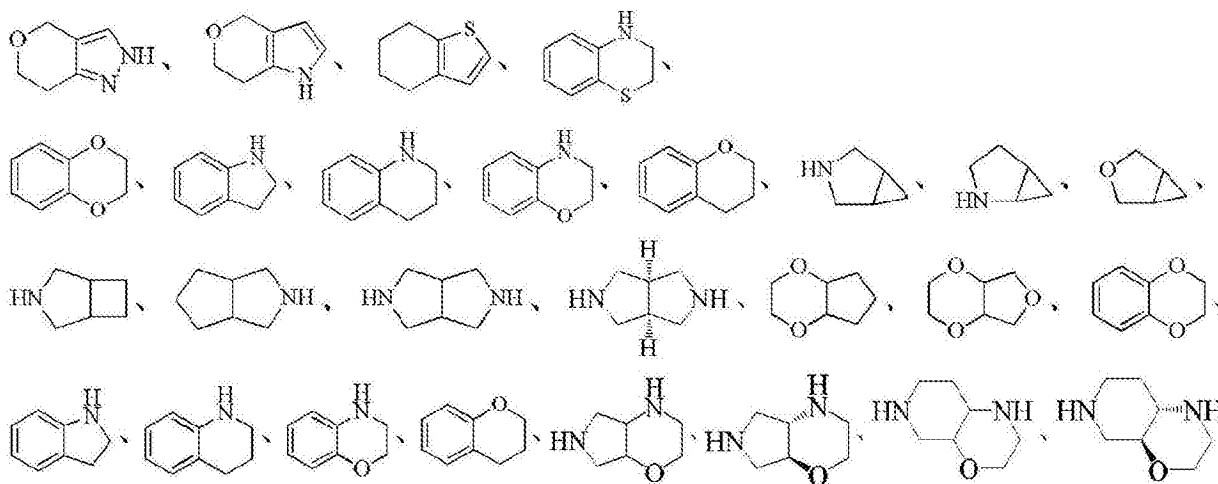
[0210] 本发明所述的“杂原子”是指N、O、C(O)、S、SO和/或SO<sub>2</sub>等,优选N、O、S,更优选N、O。

[0211] 本发明的所述“3~14元杂环基”是指含有一至多个杂原子的3~14元环状基团,包括3~8元杂环基(单环)和6~14元并杂环基(双环或多环)。杂环基可以是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的。

[0212] 3~8元杂环基,是指含有3~8个环原子(其中至少含有一个杂原子)的单环杂环基。具体实例包括但不限于2,5-二氢噻吩基、4,5-二氢吡唑基、3,4-二氢-2H-吡喃基、5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪基、氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、四氢咪唑基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环己烷基、1,3-二硫杂环己烷基、吗啉基、哌嗪基等。

[0213] 本发明所述“4~7元杂环基”、“5~6元杂环基”指上述“3~8元杂环基”中环原子数为4~7元、5~6元的具体实例。

[0214] 6~14元并杂环基,是指含有6~14个环原子(其中至少含有一个杂原子)由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子连接起来形成的稠环结构,如苯并3~8元杂环基形成的结构,3~8元杂环基并3~8元杂环基形成的结构等,具体实例包括但不限于:



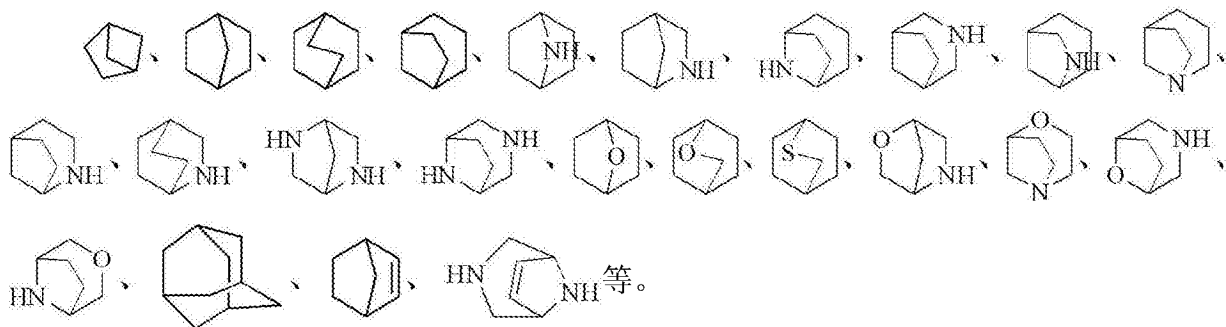
等环状结构取代任意可取代的氢原子所形成的基团。本发明的所述“6~12元并杂环基”、“6~10元并杂环基”指上述“6~14元并杂环基”中环原子数为6~12元、6~10元的具体实例。

[0215] 本发明所述的“5~10元杂环基”指上述“3~14元杂环基”中环原子数为5~10元的具体实例,例如5~10元杂环基包括5~6元杂环基(单环)和6~10元并杂环基(双环或多环)。

[0216] 本发明所述的“6~12元桥环基”是指任意两个环共用两不相邻的环原子形成的含有6~12个环原子(包括碳原子和任选的杂原子)的结构。桥环基可以是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的。其中包括例如“6~10元桥碳环基”、“6~8元桥碳环基”、“7~10元桥碳

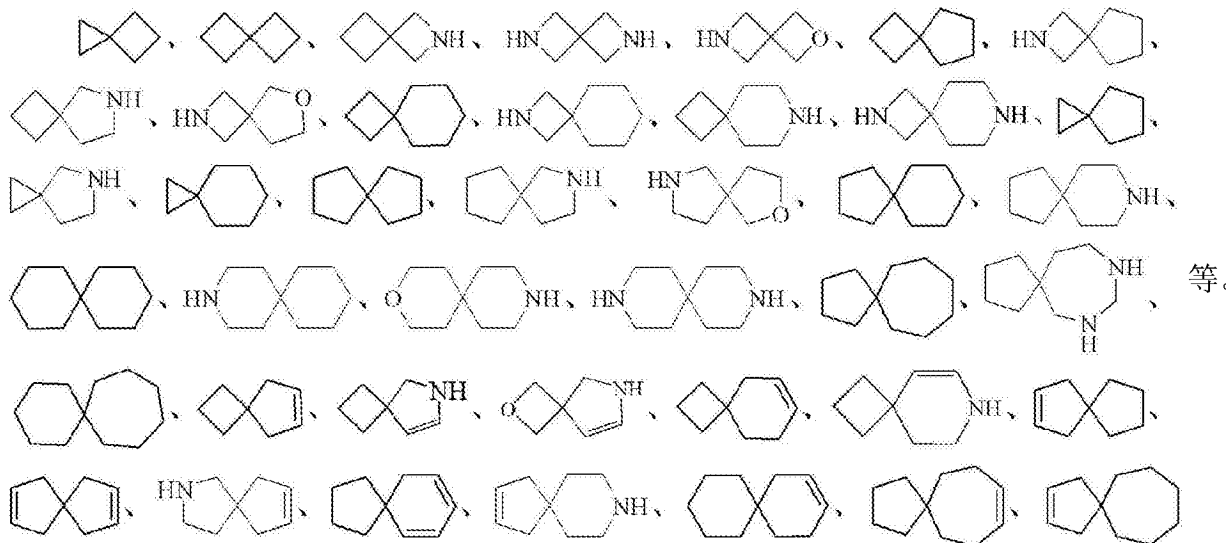
环基”、“7~9元桥碳环基”、“7~8元桥碳环基”、“8元桥碳环基”、“6~12元桥杂环基”、“6~10元桥杂环基”、“6~8元桥杂环基”、“7~10元桥杂环基”、“7~9元桥杂环基”、“7~8元桥杂环基”和“8元桥杂环基”等。其实例包括但不限于：

[0217]



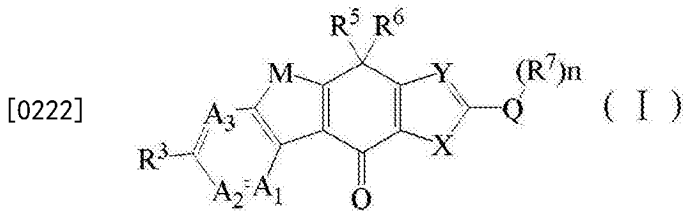
[0218] 本发明所述的“6~12元螺环基”是指至少有两个环共享一个环原子形成的含有6~12个环原子(包括碳原子和任选的杂原子)的结构。螺环基可以是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的。其中包括例如“7~12元螺碳环基”、“7~11元螺碳环基”、“7~10元螺碳环基”、“7~9元螺碳环基”、“7~8元螺碳环基”、“8元螺碳环基”、“6~12元螺杂环基”、“7~12元螺杂环基”、“7~11元螺杂环基”、“7~10元螺杂环基”、“7~9元螺杂环基”、“7~8元螺杂环基”和“8元螺杂环基”等。其实例包括但不限于：

[0219]



[0220] II、化合物

[0221] 本发明提供了通式(I)所示的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物：



[0223] 其中，

- [0224]  $A_1$ 选自C-R<sup>1</sup>或N;
- [0225]  $A_2$ 选自C-R<sup>2</sup>或N;
- [0226]  $A_3$ 选自C-R<sup>4</sup>或N,且 $A_1$ 、 $A_2$ 和 $A_3$ 不同时为N;
- [0227]  $R^1$ ,  $R^2$ 和 $R^4$ 分别独立地选自氢、羟基、羧基、硝基、卤素原子、氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基或3~14元环烷基;
- [0228]  $R^3$ 选自氢、氰基、硝基、羟基、氨基、磺酰基、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基或3~14元环烷基,所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和3~14元环烷基可独立地任选被一至多个下列取代基取代:羟基、羧基、氨基、氰基、卤素原子、硝基或3~14元杂环基;
- [0229] M选自O、S或N-R<sup>8</sup>,  $R^8$ 选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-6</sub>炔基,所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基可独立地任选被C<sub>1-6</sub>烷氧基取代;
- [0230]  $R^5$ 和 $R^6$ 分别独立地选自氢、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-6</sub>炔基,
- [0231] 或 $R^5$ 和 $R^6$ 相互连接,与它们所连接的碳原子一起形成3~14元杂环基或3~14元环烷基;
- [0232] Y选自N或C-R<sup>9</sup>;
- [0233] X选自O、S或N-R<sup>9</sup>;
- [0234]  $R^9$ 选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基或3~8元环烷基;
- [0235] Q选自下列基团:
- [0236] (1) 3~8元杂环基(或,3~8元单环杂环基),
- [0237] (2) 任选被一至三个相同或不同的 $R^{10}$ 取代的3~14元环烷基或6~14元并杂环基,和
- [0238] (3) 任选被一至三个相同或不同的 $R^{10}$ 取代的6~12元桥环基或6~12元螺环基,
- [0239]  $R^{10}$ 选自氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基氨基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基;
- [0240]  $R^7$ 选自任选被取代基取代的6~12元桥环基、6~12元螺环基、3~8元杂环基或6~14元并杂环基,所述取代基选自氨基、羟基、硝基、卤素原子、羧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、3~8元杂环基或3~8元环烷基;
- [0241] n选自0、1、2、3、4、5或6,
- [0242] 条件是:
- [0243] 当n为0时, $R^7$ 不存在,
- [0244] 当n $\geq$ 2时, $R^7$ 可以相同或不同,且
- [0245] 当Q选自3~8元杂环基时,n不能为0,且 $R^7$ 不能选自3~8元杂环基。
- [0246] 在一种实施方案中, $A_1$ 是C-R<sup>1</sup>。
- [0247] 在一种实施方案中, $A_2$ 是C-R<sup>2</sup>。
- [0248] 在一种实施方案中, $A_3$ 是C-R<sup>4</sup>。
- [0249] 在一种实施方案中, $R^1$ ,  $R^2$ 和 $R^4$ 分别独立地选自氢、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基或3~8元环烷基。在一种优选的实施方案中, $R^1$ ,  $R^2$ 和 $R^4$ 分别独立地选自

氢、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基或3~8元环烷基。在一种优选的实施方案中，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>4</sup>分别独立地选自氢，甲基或乙基。

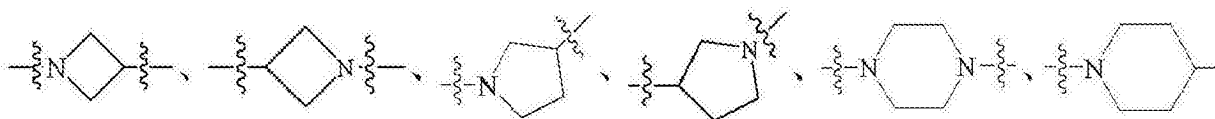
[0250] 在一种实施方案中，R<sup>3</sup>选自氢、氰基、硝基、羟基、氨基、磺酰基、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基或3~8元环烷基，所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和3~8元环烷基可独立地任选被一至三个下列取代基取代：羟基、羧基、氨基、氰基、卤素原子、硝基或3~8元杂环基。在一种优选的实施方案中，R<sup>3</sup>选自氢、氰基、硝基、羟基、氨基、磺酰基、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基或3~8元环烷基。在一种优选的实施方案中，R<sup>3</sup>选自氢、氰基、羟基、氨基、氟原子、氯原子、甲基或乙基。

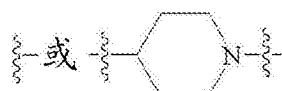
[0251] 在一种实施方案中，M选自O、S或N-R<sup>8</sup>，R<sup>8</sup>选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-6</sub>炔基，所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基可独立地任选被C<sub>1-6</sub>烷氧基取代。在一种优选的实施方案中，M选自O、S或N-R<sup>8</sup>，R<sup>8</sup>选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基，所述的C<sub>1-6</sub>烷基可任选被C<sub>1-6</sub>烷氧基取代。在一种优选的实施方案中，M选自N-R<sup>8</sup>，R<sup>8</sup>选自氢或C<sub>1-4</sub>烷基。

[0252] 在一种实施方案中，R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>分别独立地选自氢、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-6</sub>炔基，或R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>相互连接，与它们所连接的碳原子一起形成5~10元杂环基或3~8元环烷基。在一种优选的实施方案中，R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>分别独立地选自氢、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或羟基C<sub>1-6</sub>烷基，或R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>相互连接，与它们连接的碳原子一起形成5~6元杂环基或3~8元环烷基。在一种优选的实施方案中，R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>分别独立地选自C<sub>1-4</sub>烷基。


[0253] 在一种实施方案中，Y选自N或C-R<sup>9</sup>，X选自O、S或N-R<sup>9</sup>；R<sup>9</sup>选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基或3~8元环烷基。在一种优选的实施方案中，Y选自N或C-R<sup>9</sup>，X选自S或N-R<sup>9</sup>，R<sup>9</sup>选自氢、甲基、乙基或正丙基。

[0254] 在一种实施方案中，Q选自下列基团：(1) 4~7元杂环基(或，4~7元单环杂环基)，(2) 任选被一至三个相同或不同的R<sup>10</sup>取代的3~8元环烷基或6~12元并杂环基，和(3) 任选被一至三个相同或不同R<sup>10</sup>取代的7~10元桥环基或6~12元螺环基；R<sup>10</sup>选自氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基氨基、卤代C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基氨基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基。在一种优选的实施方案中，Q选自下列基团：(1) 5~6元杂环基(或，5~6元单环杂环基)，(2) 任选被一至三个相同或不同的R<sup>10</sup>取代的3~8元环烷基或6~10元并杂环基，和(3) 任选被一至三个相同或不同的R<sup>10</sup>取代的7~9元桥环基或7~11元螺环基，R<sup>10</sup>选自氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基氨基、卤代C<sub>1-4</sub>烷基、甲基磺酰基、甲基磺酰基氨基、氨基磺酰基氨基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基。在一种优选的实施方案中，Q选自(1) 5~6元杂环基(或，5~6元单环杂环基)，(2) 任选被一至两个相同或不同的R<sup>10</sup>取代的6~10元并杂环基，和(3) 任选被一至两个相同或不同的R<sup>10</sup>取代的7~9元桥环基或7~11元螺环基，R<sup>10</sup>选自氨基或C<sub>1-4</sub>烷基。在一种优选的实施方案中，Q选自4~7元杂环基(或，4~7元单环杂环基)，优选地含有1或2个氮原子作为环原子，更优选地是饱和的。在一种优选的实施方案中，Q选自



或 。在一种优选的实施方案中, Q选自任选被一至两个相同或不同的R<sup>10</sup>取

代的7~8元桥环基, 优选地含有1或2个氮原子作为环原子, 更优选地是饱和的, 其中R<sup>10</sup>选自氨基或C<sub>1-6</sub>烷基。在一种优选的实施方案中, Q选自任选被一至两个相同或不同的R<sup>10</sup>取代的

, R<sup>10</sup>选自氨基或C<sub>1-4</sub>烷基。在一种优选的实施方案

中, Q选自任选被一至两个相同或不同的R<sup>10</sup>取代的7~11元螺环基, 所述螺环基优选是含有1-3

个杂原子的螺环基, 更优选地所述螺环基含有7-11个环原子, 其中1或2个环原子是氮原子, 其余

的环原子是碳原子, 还更优选地, 所述螺环基是饱和基团, 其中R<sup>10</sup>选自氨基或C<sub>1-4</sub>烷基。在一种

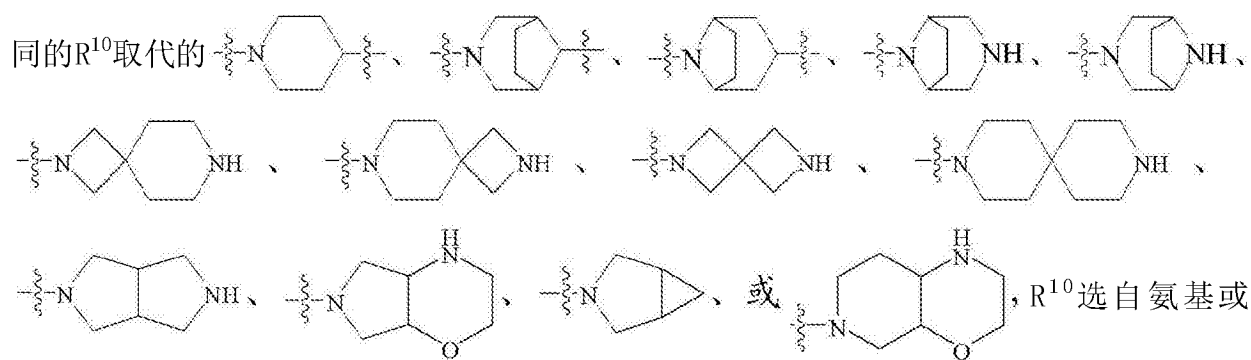
优选的实施方案中, Q选自任选被一至两个相同或不同的R<sup>10</sup>取代的6~10元并杂环基, 所述并杂环

基优选是含有1-3个杂原子的并杂环基, 更优选地所述并杂环基含有6~10个环原子, 其中1-3个

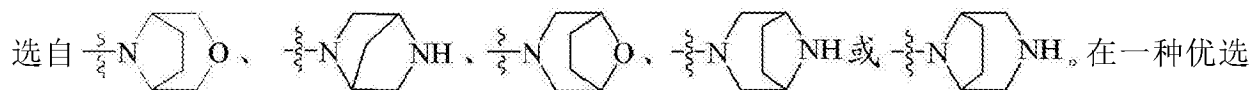
环原子是选自氮和氧的杂原子, 其余的环原子是碳原子, 还更优选地, 所述并杂环基是饱和基

团, 其中R<sup>10</sup>选自氨基或C<sub>1-4</sub>烷基。在一种优选的实施方案中, Q选自任选被一至两个相同或不


同的R<sup>10</sup>取代的

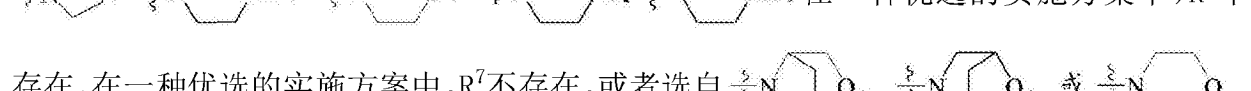
 R<sup>10</sup>选自氨基或C<sub>1-4</sub>烷基。

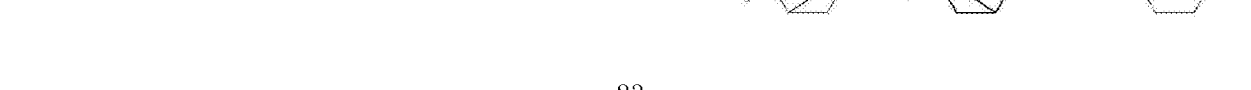
[0255] 在一种实施方案中, R<sup>7</sup>选自任选被取代基取代的6~10元桥环基、6~12元螺环基、4~7元杂环基或6~12元并杂环基, 所述取代基选自氨基、羟基、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-6</sub>炔基。在一种优选的实施方案中, R<sup>7</sup>选自任选被取代基取代的7~10元桥环基、7~11元螺环基、5~6元杂环基或6~10元并杂环基, 所述取代基选自氨基、羟基、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-6</sub>炔基。在一种优选的实施方案中, R<sup>7</sup>选自7~9元桥环基、7~11元螺环基或5~6元杂环基。在一种优选的实施方案中, R<sup>7</sup>选自7~8元桥环基, 优选地含有1或2个选自氧和氮的环原子, 更优选地是饱和的。在一种优选的实施方案中, R<sup>7</sup>

选自 。在一种优选

的实施方案中, R<sup>7</sup>选自4~7元杂环基, 优选地含有1或2个选自氧和氮的环原子, 更优选地是

饱和的。在一种优选的实施方案中, R<sup>7</sup>选自 ,

。在一种优选的实施方案中, R<sup>7</sup>不

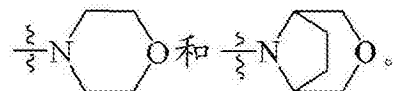
存在。在一种优选的实施方案中, R<sup>7</sup>不存在, 或者选自 。

[0256] 在一种实施方案中, n选自0、1、2或3。在一种优选的实施方案中, n选自0或1。在一种优选的实施方案中, n选自0。在一种优选的实施方案中, n选自1。



[0257] 在一种实施方案中, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>和A<sub>3</sub>分别独立地选自CH; R<sup>3</sup>选自氢或氰基; M选自NH; R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>分别独立地选自氢或C<sub>1-6</sub>烷基; Y选自N; X选自S。

[0258] 在一种实施方案中, Q和R<sup>7</sup>中至少一个是桥环基, 所述桥环基含有至少一个氮原子作为环成员, 所述桥通过与该氮原子相邻的两个环原子(如碳原子)作为桥头原子形成, 例如Q选自“任选被C<sub>1-4</sub>烷基取代的

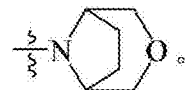
 和 ; R<sup>7</sup>不存在或者选自



[0259] 在一种实施方案中, Q是桥环基, 所述桥环基含有至少一个氮原子作为环成员, 所述桥通过与该氮原子相邻的两个环原子(如碳原子)作为桥头原子形成, 例如Q选自“任选被

C<sub>1-4</sub>烷基取代的  和 .

[0260] 在一种实施方案中, R<sup>7</sup>是桥环基, 所述桥环基含有至少一个氮原子作为环成员, 所述桥通过与该氮原子相邻的两个环原子(如碳原子)作为桥头原子形成, 例如R<sup>7</sup>是



[0261] 本发明还包括通过组合上述实施方案和上述优选的实施方案中的两个或更多个所获得的任何一种实施方案。

[0262] 本发明的通式(I)所示的任一化合物药学上可接受的盐是指由药学上可接受的、非毒性碱或酸制备的盐, 包括有机酸盐、无机酸盐、有机碱盐、无机碱盐。有机酸盐包括甲酸、乙酸、苯磺酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、丙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、粘酸、双羟萘酸、泛酸、琥珀酸、酒石酸等的盐。无机酸盐包括氢溴酸、氢氯酸、硝酸、硫酸、磷酸等的盐。

[0263] 有机碱盐包括伯、仲和叔胺, 被取代胺包括天然存在的取代胺、环胺和碱离子交换树脂, 选自甜菜碱、咖啡因、胆碱、N, N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基-吗啉、N-乙基哌啶、葡甲胺、氨基葡萄糖、海巴明、异丙基胺、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等的盐。天然氨基酸盐如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、酪氨酸、胱氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、羟基脯氨酸、组氨酸、鸟氨酸、赖氨酸、精氨酸、丝氨酸等的盐。无机碱盐包括铵以及锂、钠、钾、钙、镁、锌、钡、铝、铁、铜、亚铁、锰、二价锰等的盐。

[0264] 本发明要求保护式(I)化合物的“立体异构体”是指当式(I)化合物存在手性中心、双键等时, 所产生的所有立体异构体, 包括对映异构体、非对映异构体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物, 均包括在本发明范围内。

[0265] 本发明的通式(I)所示的任一化合物合成得到的若是消旋体, 所需要的对映体纯的化合物可以通过手性拆分的方法得到: 可以通过具有手性固定相的色谱法(像高压制备



液相、超临界流体色谱)。手性填料包括但不限于:Chiralcel OJ-H, Chiralpak AD-H, Chiralpak IA, Chiralpak AS-H。

[0266] 本发明通式(I)化合物的“酯”包括当式(I)化合物存在羧基时,可以与醇发生酯化反应而形成的酯,当式(I)化合物存在羟基时,可以有机酸、无机酸、有机酸盐等发生酯化反应而形成的酯。酯在酸或者碱存在的条件下,可以发生水解反应生成相应的酸或醇。

[0267] 通式(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酯可以是“溶剂化物”形式,所述的溶剂可以为水、甲醇、乙醇等。例如当溶剂化物是水合物的情况下,水合作用可以在制备过程中完成或者可以利用原始无水产物的吸湿性逐渐进行。

[0268] III、组合物

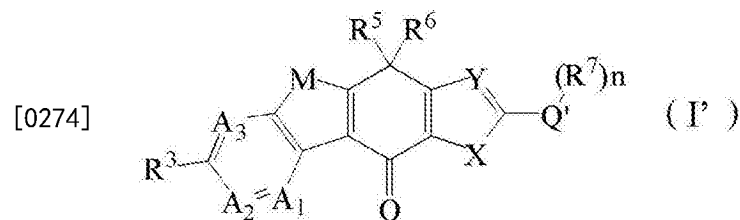
[0269] 本发明提供了一种药物组合物,其包括本发明的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物与一种或多种药用载体和/或稀释剂。

[0270] 本发明进一步要求保护包括上述的通式(I)所示的任一化合物或其立体异构体、或者其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物与一种或多种药用载体和/或稀释剂的药物组合物,可以制成药学上可接受的任一剂型。以口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要这种治疗的患者。用于口服给药时,可制成常规的固体制剂,如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等;也可制成口服液体制剂,如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时,可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时,可制成注射剂,包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时,可采用现有制药领域中的常规方法生产,配制注射剂时,可以不加入附加剂,也可根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时,可制成栓剂等。用于经肺给药时,可制成吸入剂或喷雾剂等。

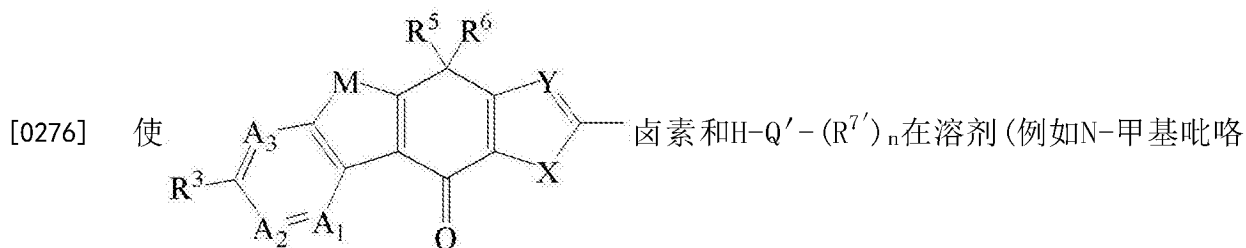
[0271] 本发明还提供了一种药物组合物,其包括本发明的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物,一种或多种药用载体和/或稀释剂,以及一种或多种抗肿瘤剂和免疫抑制剂。所述的抗肿瘤剂和免疫抑制剂选自甲氨蝶呤、卡培他滨、吉西他滨、去氧氟尿苷、培美曲塞二钠、帕唑帕尼、伊马替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、赫赛汀、贝伐单抗、利妥昔单抗、曲妥珠单抗、紫杉醇、长春瑞滨、多西他赛、多柔比星、羟基喜树碱、丝裂霉素、表柔比星、吡柔比星、博来霉素、来曲唑、他莫西芬、氟维司群、曲谱瑞林、氟他胺、亮丙瑞林、阿那曲唑、异环磷酰胺、白消安、环磷酰胺、卡莫司汀、尼莫司汀、司莫司汀、氮芥、马法兰、瘤可宁、卡铂、顺铂、奥沙利铂、络铂、拓扑特肯、喜树碱、拓扑替康、依维莫司、西罗莫斯、特癌适、6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、硫唑嘌呤、菌素D、柔红霉素、阿霉素、米托蒽醌、争光霉素、普卡霉素或氨鲁米特等。

[0272] IV、制备方法

[0273] 本发明还提供了制备下述的通式(I')的化合物的方法,

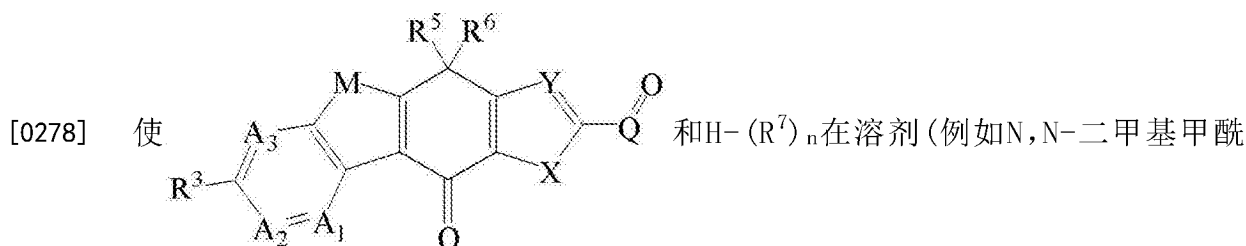


[0275] 其包括以下步骤:



烷酮)中在碱(例如三乙胺)的存在下在加热(例如约100-120°C)条件下反应(例如至少30分钟,如约1-2小时);

[0277] 或者



胺)中在三氯化铟的存在下在室温(如10-30°C)反应(例如至少30分钟,如约16小时),然后再加入还原剂(例如氰基硼氢化钠)反应(例如至少30分钟,如约2小时),

[0279] 其中,A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、M、Y、X、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、Q和n如前文所定义,Q'为前文所定义的Q或者被保护基团(PG)保护的前文所定义的Q,R<sup>7'</sup>为前文所定义的R<sup>7</sup>或者被保护基团(PG)保护的前文所定义的R<sup>7</sup>。

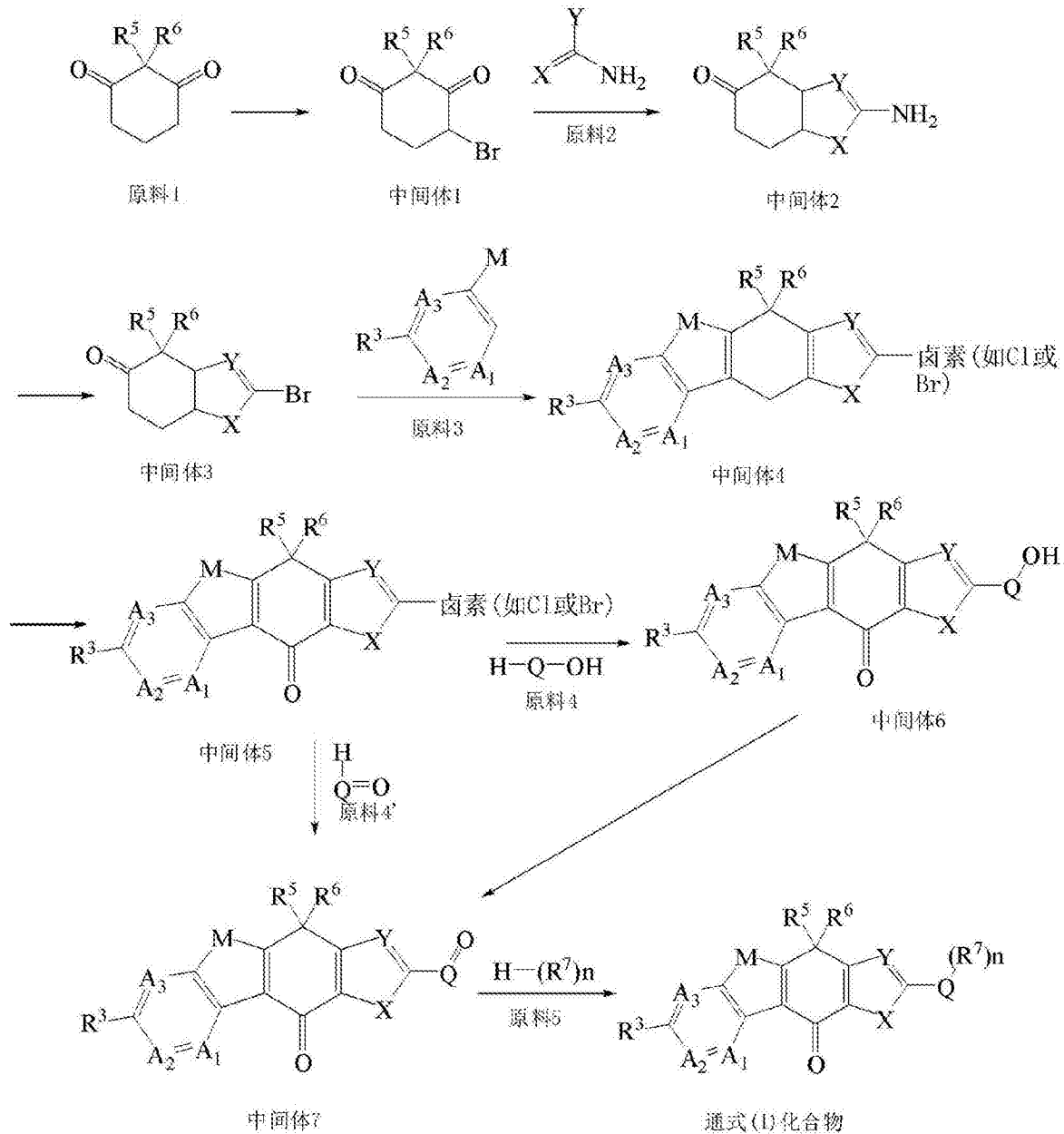
[0280] 保护基团(PG)为有机合成领域常用的保护基团,包括但不限于:-Bn(苄基),-PMB(对甲氧基苄基),-Tos(对甲基苯磺酰基),-Fmoc(芴甲氧羰基),-Ac(乙酰基),-SEM(2-(三甲硅基)乙氧基甲基),-Pht(邻苯二甲酰)和-Alloc(烯丙氧羰基)。

[0281] 进一步地,本发明的制备方法还包括将被保护的Q和/或被保护的R<sup>7</sup>去保护的步骤,以及任选地对去保护得到的H原子进行烷基化(如甲基化)的步骤。

[0282] 举例来说,本发明的化合物可以通过下述两种方法制备,但不仅限于以下方法,反应方程式如下:

[0283] 制备方法1:

[0284]



[0285] 步骤1中间体1的制备

[0286] 将原料1溶于溶剂(例如冰醋酸)中,加入40%的氢溴酸溶液,冰水浴下,逐滴加入溶有适量溴素的冰醋酸溶液,搅拌至原料消耗完毕,加入冰水淬灭,有机溶剂(例如乙酸乙酯)萃取,合并的有机相经适当方法(例如硅胶柱层析)分离纯化得中间体1。

[0287] 步骤2中间体2的制备

[0288] 将中间体1和原料2溶于适当溶剂(例如四氢呋喃),加热回流至反应完毕,除去溶剂,经适当方法分离得中间体2。

[0289] 步骤3中间体3的制备

[0290] 将中间体2和溴化铜溶于有机溶剂(例如乙腈)中,冰水浴下,逐滴加入亚硝酸叔丁酯,完毕后升至室温,搅拌(例如2h),除去溶剂,经适当方法分离得中间体3。

[0291] 步骤4中间体4的制备

[0292] 将中间体3、原料3或其氢卤酸盐(如其盐酸盐)溶于适当溶剂(例如三氟乙酸、醋酸),加热至反应完毕,冷却,浓缩,经适当方法分离得中间体4。

[0293] 步骤5中间体5的制备

[0294] 将中间体4置于适当溶剂中,加入适量氧化剂(例如DDQ(2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌)和重铬酸钾),室温反应完毕,饱和碳酸氢钠水溶液淬灭,有机溶剂(例如二氯甲烷)萃取,合并有机相,用适当方法分离得中间体5。

[0295] 步骤6中间体6的制备

[0296] 将中间体5和原料4溶于适当溶剂(例如乙腈),加入碱(例如碳酸钾),加热反应完毕,滤除固体,滤液浓缩,用适当方法分离得到中间体6。

[0297] 步骤7中间体7的制备

[0298] 将中间体6溶于适当溶剂(二甲基亚砷和三乙胺),加入合适的氧化剂(例如三氧化硫吡啶),室温搅拌至反应完毕,反应液浓缩,经适当方法分离得到中间体7。

[0299] 或者将中间体6溶于适当溶剂(二氯甲烷),加入合适的氧化剂(例如戴斯-马丁试剂),室温搅拌至反应完毕,淬灭反应(例如用水),经适当方法分离得到中间体7。

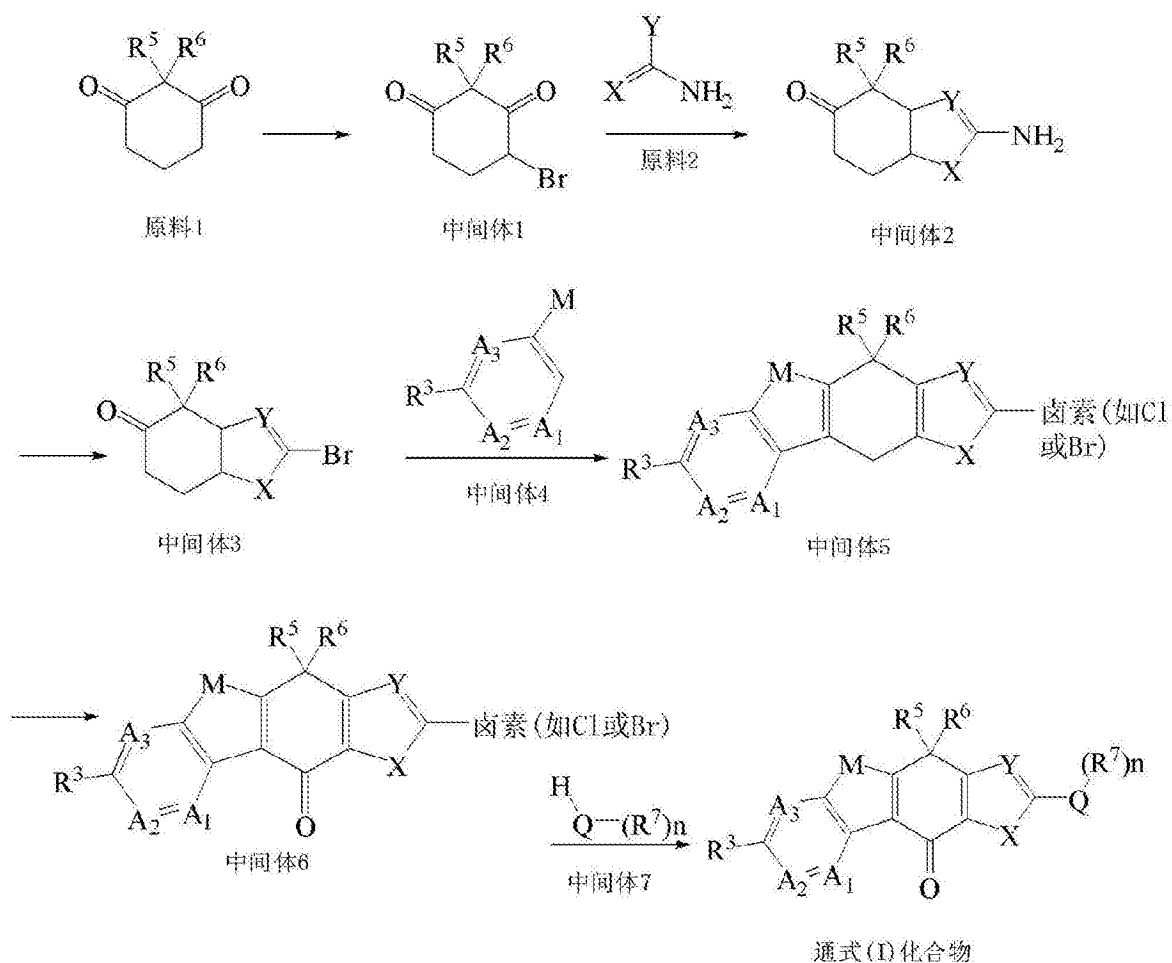
[0300] 或者将中间体5和原料4'溶于溶剂(例如N-甲基吡咯烷酮)中,加入碱(例如三乙胺),加热(例如至120℃),搅拌反应(例如2小时),冷却(例如至室温),将反应液倒入溶剂(例如水)中,搅拌(例如半小时),过滤,干燥得中间体7。

[0301] 步骤8本发明通式(I)化合物的制备

[0302] 将中间体7和原料5溶于适当溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺)加入三氯化铟,室温搅拌过夜,再加入还原剂(例如氰基硼氢化钠),反应完毕,加水淬灭,有机溶剂(例如乙酸乙酯)萃取,合并有机相,用适当方法分离纯化得本发明通式(I)化合物。

[0303] 制备方法2:

[0304]



[0305] 步骤1中间体1的制备

[0306] 将原料1溶于溶剂(例如冰醋酸)中,加入40%的氢溴酸溶液,冰水浴下,逐滴加入溶有适量溴素的冰醋酸溶液,搅拌至原料消耗完毕,加入冰水淬灭,有机溶剂(例如乙酸乙酯)萃取,合并的有机相经适当方法(例如硅胶柱层析)分离纯化得中间体1。

[0307] 步骤2中间体2的制备

[0308] 将中间体1和原料2溶于适当溶剂(例如四氢呋喃),加热回流至反应完毕,除去溶剂,经适当方法分离得中间体2。

[0309] 步骤3中间体3的制备

[0310] 将中间体2和溴化铜溶于有机溶剂(例如乙腈)中,冰水浴下,逐滴加入亚硝酸叔丁酯,完毕后升至室温,搅拌(例如2h),除去溶剂,经适当方法分离得中间体3。

[0311] 步骤4中间体5的制备

[0312] 将中间体3、中间体4或其氢卤酸盐(如其盐酸盐)溶于适当溶剂(例如三氟乙酸、醋酸),加热至反应完毕,冷却,浓缩,经适当方法分离得中间体5。

[0313] 步骤5中间体6的制备

[0314] 将中间体5置于适当溶剂中,加入适量氧化剂(例如DDQ(2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌)和重铬酸钾),室温反应完毕,饱和碳酸氢钠水溶液淬灭,有机溶剂(例如二氯甲烷)萃取,合并有机相,用适当方法分离得中间体6。

[0315] 步骤6本发明通式(I)化合物的制备

[0316] 将中间体6和中间体7溶于适当溶剂(例如N-甲基吡咯烷酮),加入适当碱(例如三乙胺),加热(例如120°C),搅拌反应(例如2小时),冷却至室温,加水淬灭,抽滤,滤饼经适当方法分离得到本发明通式(I)化合物。

[0317] 反应方程式中,A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、M、Y、X、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Q、R<sup>7</sup>和n如前文所定义。

[0318] V. 治疗方法和制药用途

[0319] 本发明提供了本发明的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物在制备用于治疗 and/或预防ALK介导的癌症相关疾病的药物中的应用。

[0320] 本发明还提供了一种治疗和/或预防ALK介导的癌症相关疾病的方法,包括给予需要其的受试者治疗有效量的本发明的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物。

[0321] 本发明还提供了本发明的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物与一种或多种抗肿瘤剂和免疫抑制剂联合地在制备用于治疗 and/或预防ALK介导的癌症相关疾病的药物中的应用。

[0322] 本发明还提供了一种治疗和/或预防ALK介导的癌症相关疾病的方法,包括与一种或多种抗肿瘤剂和免疫抑制剂联合地给予需要其的受试者治疗有效量的本发明的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物。

[0323] 所述的抗肿瘤剂和免疫抑制剂选自甲氨蝶呤、卡培他滨、吉西他滨、去氧氟尿苷、培美曲塞二钠、帕唑帕尼、伊马替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、赫赛汀、贝伐单抗、利妥昔单抗、曲妥珠单抗、紫杉醇、长春瑞滨、多西他赛、多柔比星、羟基喜树碱、丝裂霉素、表柔比星、吡柔比星、博来霉素、来曲唑、他莫西芬、氟维司群、曲谱瑞林、氟他胺、亮丙瑞林、阿那曲唑、异环磷酰胺、白消安、环磷酰胺、卡莫司汀、尼莫司汀、司莫司汀、氮芥、马法兰、瘤可宁、卡铂、顺铂、奥沙利铂、络铂、拓扑特肯、喜树碱、拓扑替康、依维莫司、西罗莫斯、特癌适、6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、硫唑嘌呤、茵素D、柔红霉素、阿霉素、米托蒽醌、争光霉素、普卡霉素或氨鲁米特。

[0324] 所述癌症相关的疾病选自脑瘤、非小细胞性肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、头颈癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、直肠癌、肝癌、肝母细胞瘤、乳头状肾细胞瘤、头颈部鳞状细胞瘤、肾母细胞瘤、肾癌、食管腺癌、食管鳞状细胞癌、神经胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、雌性生殖道癌、原位癌、淋巴瘤、成神经细胞瘤、神经纤维瘤病、骨癌、皮肤癌、结肠癌、睾丸癌、小细胞肺癌、胃肠道间质瘤、前列腺肿瘤、肥大细胞肿瘤、多发性骨髓瘤或黑色素瘤。

[0325] 优选地,所述癌症相关的疾病选自淋巴瘤(如间变性大细胞淋巴瘤)和肺癌(如非小细胞肺癌)。

[0326] 更优选地,所述癌症相关的疾病选自肺癌(如非小细胞肺癌)。

[0327] VI. 本发明化合物具有以下优点:

[0328] (1) 本发明式(I)化合物或其立体异构体、或者其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物具有优异的ALK抑制活性;

[0329] (2) 本发明式(I)化合物或其立体异构体、或者其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物显示出良好的生物稳定性,作用更持久,生物利用度高;

[0330] (3) 本发明化合物制备工艺简单,药品纯度高,质量稳定,易于进行大规模工业生

产。

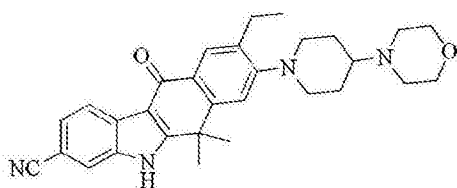
[0331] VII. 以下通过体外酶学抑制活性实验和大鼠体内药代动力学实验进一步阐述本发明化合物有益效果,但不应将此理解为本发明化合物仅具有下列有益效果。

[0332] 以下活性实验、药代动力学实验和制备实施例中所用的原料是市售可得的。制备实施例中化合物的命名通过Chemical Draw 13.0软件获得。制备实施例10和12中所示的化学结构式以及在说明书和权利要求中出现的相关化学结构式仅意图说明化合物的顺/反构型,而非化合物的绝对立体构型。

[0333] 实验例1本发明化合物的体外酶学活性实验

[0334] 供试品:本发明化合物1-6、9、10、13、14、18、24和26,其化学名称和制备方法请见各化合物的制备实施例。

[0335] 对照药:



CH5424802,其可以根据CN102459172A

中公开的方法制备。

[0336] DMSO:二甲基亚砜(Dimethyl sulfoxide)

[0337] DTT:二硫苏糖醇(DL-Dithiothreitol)

[0338] SEB:酶催化剂缓冲溶液(Supplement Enzymatic buffer,available from Cisbio Bioassays,<http://www.htrf.com/htrf-kinase>,HTRF®KinEASE™-TK 62TK0PEB)

[0339] ATP:腺嘌呤核苷三磷酸(Adenosine Triphosphate)

[0340] ALK:间变性淋巴瘤激酶(Anaplastic Lymphoma Kinase)

[0341] SA-XL665:链霉亲和素标记的供体(Streptavidin-XL665,available from Cisbio Bioassays,<http://www.htrf.com/htrf-kinase>,HTRF®KinEASE™-TK 62TK0PEB)

[0342] 2.5×、5×、10×其中的“×”:倍

[0343] 实验方法:

[0344] ALK激酶缓冲液配制:

[0345] 分别取适量母液浓度为1000mM的MgCl<sub>2</sub>、2500nM的SEB、100mM的DTT、5×酶缓冲液,加入到超纯水中,使得最终浓度分别为:5mM、25nM、1mM、1×酶缓冲液,混匀,待用。

[0346] 2.5×供试品溶液配制:

[0347] 对照药的1mM储备液配制:称取对照药1.69mg,加入适量DMSO溶解,混匀,备用。

[0348] 化合物的1mM储备液配制:分别称取化合物适量(具体称样量请见下表),加入适量DMSO溶解,混匀,备用。

化合物编号	称样量(mg)	化合物编号	称样量(mg)
1	1.71	9	1.6
2	1.69	10	1.5
3	1.46	13	1.49
4	1.56	14	1.44
5	1.46	18	1.48
6	1.75	24	1.47
		26	1.59

[0350] 分别取1mM储备液,用DMSO稀释制成浓度为200 $\mu$ M的溶液,作为母液。用DMSO将上述母液三倍逐级稀释制成一系列浓度的溶液,然后每个浓度分别用ALK激酶缓冲液稀释80倍,制成各2.5 $\times$ 供试品溶液,浓度分别为:2500nM、833.33nM、277.78nM、92.59nM、30.86nM、10.29nM、3.43nM、1.14nM、0.38nM、0.13nM、0.04nM。

[0351] 各种其他试剂配制:

[0352] 用ALK激酶缓冲液分别配制所需要的5 $\times$ ALK激酶溶液、5 $\times$ 底物溶液、5 $\times$ ATP溶液,备用。

[0353] ALK酶学反应:

[0354] 1) 384孔板中相对应的孔中分别加入4 $\mu$ L配制好的2.5 $\times$ 供试品溶液、2 $\mu$ L配制好的5 $\times$ ALK激酶溶液,25 $^{\circ}$ C孵育10分钟。

[0355] 2) 相对应的孔中再分别加入2 $\mu$ L配制好的5 $\times$ 底物溶液和2 $\mu$ L配制好的5 $\times$ ATP溶液,启动酶反应,25 $^{\circ}$ C孵育30分钟。

[0356] 酶学检测:

[0357] 用检测缓冲液(detection buffer)配制所需浓度的SA-XL665,然后和等体积的酪氨酸激酶抗体混匀,相对应的孔中分别加入10 $\mu$ L配制好的此抗体溶液,终止反应。25 $^{\circ}$ C孵育1h。

[0358] 酶标仪665nm/615nm读板。

[0359] IC<sub>50</sub>: 计算抑制率(%) = (最大值-样本比值) / (最大值-最小值)  $\times$  100,采用Graph prism软件进行曲线拟合,得出IC<sub>50</sub>值。

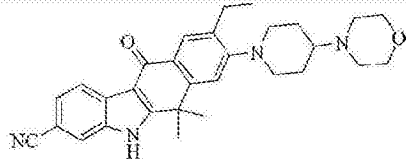
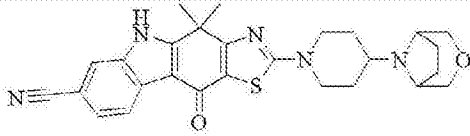
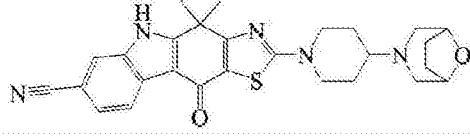
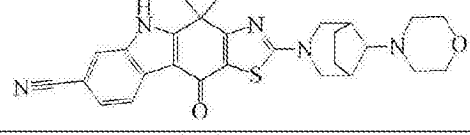
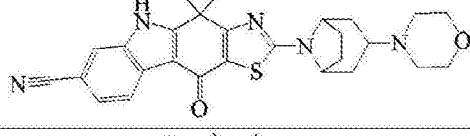
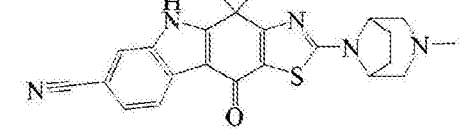
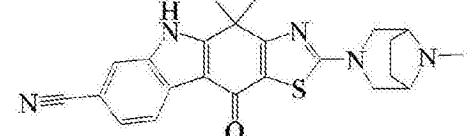
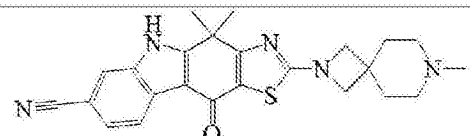
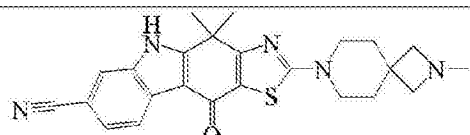
[0360] 最大值:不加化合物的阳性对照,最小值:不加酶的阴性对照。

[0361] 实验结果和结论:

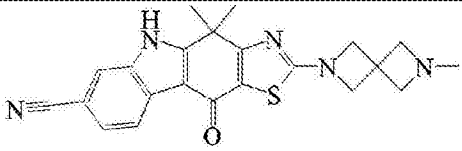
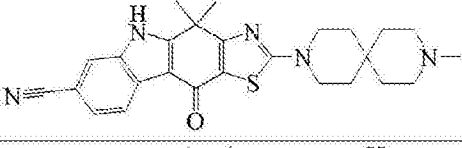
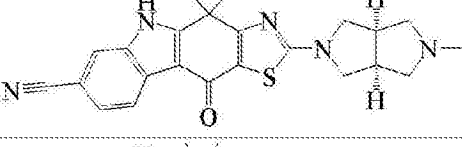
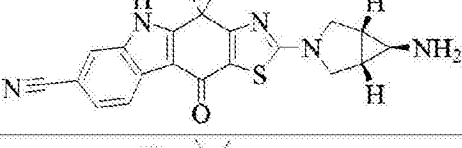
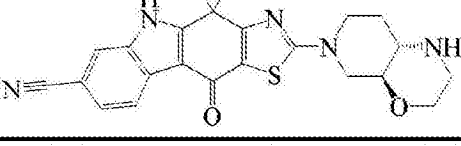
[0362] 表1:本发明化合物的体外酶学抑制活性



[0363]

	供试品	ALK 酶学抑制活性 IC <sub>50</sub> (nM)
对照药		2.9
化合物 1		1.3
化合物 2		40.1
化合物 3		18.9
化合物 4		0.4
化合物 5		0.4
化合物 6		1.0
化合物 9		0.5
化合物 10		3.2

[0364]

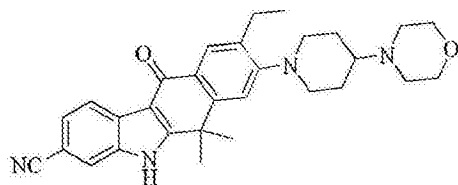
化合物 13		4.9
化合物 14		3.7
化合物 18		3.5
化合物 24		1.6
化合物 26		6.7

[0365] 由表1可见,本发明化合物对ALK激酶具有良好的抑制活性,且与对照药抑制活性相当,可用于治疗与激酶相关的疾病,特别是ALK激酶介导的病症或病况,具有显著的临床意义。

[0366] 实验例2本发明化合物的大鼠体内药代动力学实验

[0367] 供试品:本发明化合物1和7,自制,其化学名称和制备方法见各化合物的制备实施例。

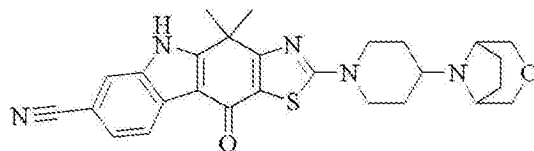
[0368] 对照药:



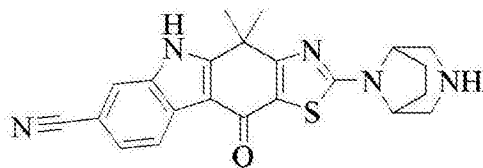
CH5424802,其可以根据CN102459172A

中公开的方法制备。

[0369] 化合物1:



[0370] 化合物7:



[0371] 受试动物:雄性SD大鼠,3只/给药途径/供试品,体重200-280g/只。

[0372] 供试品溶液制备:

[0373] 对于对照药,称取3.02mg,加入0.592mL DMSO(二甲基亚砷),50℃水浴保温使溶解,加入1.184mL PEG400(聚乙二醇400),涡旋混匀,50℃水浴保温,再加入4.144mL 28% captisol(磺丁基-β-环糊精)pH=3.0盐酸溶液,50℃水浴保温20min,过0.22μm微孔滤膜即得,作为大鼠IV给药药液;对于对照药,称取3.29mg,加入0.1%吐温80+2%HPC(羟丙基纤维素)6.45mL,用组织研磨器600转/分钟研磨充分,混合均匀,即得,作为大鼠PO给药药液。

[0374] 对于化合物1,称取3.70mg,加入DMA(N,N-二甲基乙酰胺)0.717mL,超声溶解,加入Solutol(聚乙二醇硬脂酸酯15)0.717mL,涡旋混匀,再加入灭菌注射用水5.732mL,涡旋混匀,即得澄清透明溶液[作为大鼠IV/PO给药药液]。

[0375] 对于化合物7,称取2.48mg,加入DMF(N,N-二甲基甲酰胺)482μL,超声溶解,加入PEG400 482μL涡旋混匀,加灭菌注射用水1.447mL,涡旋混匀即得澄清透明溶液,此溶液作为大鼠IV给药药液;对于化合物7,称取6.29mg,加入0.1%吐温80+2%HPC 6.116mL置于组织研磨器中,1000转/分钟的转速,分散均匀即得,作为大鼠PO给药药液。

[0376] 28%captisol pH=3.0盐酸溶液的配制方法:首先配制pH3.0盐酸溶液,然后称取28g captisol,缓慢加入80mLpH3.0盐酸溶液,超声溶解,涡旋混匀,继续加入pH3.0盐酸溶液定容至终体积为100mL,涡旋混匀即得澄清透明溶液。

[0377] 0.1%吐温80+2%HPC的配制方法:称取HPC 2g,缓慢加入到80mL超纯水中,持续搅拌充分溶解,加入0.1mL吐温80,涡旋混匀,继续加入超纯水定容至终体积为100mL,涡旋混匀,即得。

[0378] 28%HP-β-CD的配制方法:称取HP-β-CD 28g,加入80mL灭菌注射用水,超声溶解,涡旋混匀,继续加入灭菌注射用水定容至终体积为100mL,涡旋混匀即得澄清透明溶液。

[0379] 实验方法

[0380] 给药:

[0381] 将供试品药液按照下表方法进行给药:

[0382]

供试品	实验动物例数	给药途径	给药剂量 mg/kg	给药浓度 mg/mL	给药体积 mL/kg
对照药	3	尾静脉推注(IV)	1	0.5	2
	3	灌胃(PO)	2	0.5	4
化合物1	3	尾静脉推注(IV)	1	0.5	2
	3	灌胃(PO)	2	0.5	4
化合物7	3	尾静脉推注(IV)	2	1	2
	3	灌胃(PO)	5	1	5

[0383] 采血:

[0384] 对于对照药,IV给药后0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24、30、48h,PO给药后0.167、0.5、1、2、4、6、8、24、30、48h进行尾静脉采血;

[0385] 对于化合物1, IV给药后0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24h, PO给药后0.167、0.5、1、2、4、6、8、24h进行尾静脉采血;

[0386] 对于化合物7, IV给药后0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24、30h, PO给药后0.167、0.5、1、2、4、6、8、24、30h进行尾静脉采血,

[0387] 每个时间点采取100 $\mu$ L左右全血, 高速离心机中8000转/分钟离心6min分离血浆, 血浆于-80 $^{\circ}$ C冰箱冻存。血浆必需在血液采集后的30分钟内制备。

[0388] 血浆样品分析

[0389] 对于对照药, 血浆样品采用液液萃取法: 取20 $\mu$ L血浆, 加入600 $\mu$ L含内标 (BEZ-235) 的MTBE (叔丁基甲醚) 的溶液 (10ng/mL), 1500转/分钟涡旋10min, 然后12000转/分钟离心5min, 取上清液300 $\mu$ L, 在氮气下吹干, 用300 $\mu$ L乙腈: 水 (7:3, V/V) 复溶, 涡旋混匀, LC-MS/MS分析。

[0390] 对于化合物1, 血浆样品采用蛋白沉淀法: 取20 $\mu$ L血浆, 加入200 $\mu$ L内标 (CH5424802) 的甲醇溶液 (50ng/mL), 1500转/分钟涡旋5min, 然后12000转/分钟离心5min, 取上清液100 $\mu$ L, 再加入100 $\mu$ L水, 涡旋混匀, LC-MS/MS分析。

[0391] 对于化合物7, 血浆样品采用蛋白沉淀法: 取30 $\mu$ L血浆, 加入200 $\mu$ L内标 (CH5424802) 的乙腈溶液, 1500转/分钟涡旋, 然后4000转/分钟离心20min。离心后, 取上清液100 $\mu$ L, 再加入100 $\mu$ L水, 涡旋混匀, LC-MS/MS分析。

[0392] 表2.1: 大鼠PK评价结果 (IV)

[0393]

供试品	剂量 (mg/kg)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/mL)	CL (L/h/kg)
对照药	1	1543	0.59
化合物 1	1	1431	0.69
化合物 7	2	7715	0.26

[0394] 表2.2大鼠PK评价结果 (PO)

[0395]

供试品	剂量 (mg/kg)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/mL)	F (%)
对照药	2	1936	59.6
化合物 1	2	2053	72.2
化合物 7	5	9977	51.8

[0396] AUC<sub>last</sub>: 代表药时曲线下面积0 $\rightarrow$ t

[0397] CL: 代表清除率

[0398] F%: 代表绝对生物利用度

[0399] 由表2.1和表2.2的实验结果可知, 与对照药相比, 本发明化合物药代动力学性质良好。

[0400] VIII. 合成实施例

[0401] 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实施例。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。

[0402] 下述缩写所代表的定义如下：

[0403] DMF: N,N-二甲基甲酰胺

[0404] NBS: N-溴代丁二酰亚胺

[0405] TFA: 三氟乙酸

[0406] Cbz-Cl: 氯甲酸苄酯

[0407] THF: 四氢呋喃

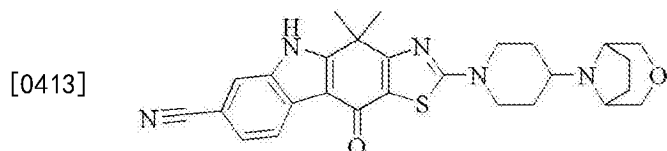
[0408] DDQ: 2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌

[0409] Boc: 叔丁氧基羰基

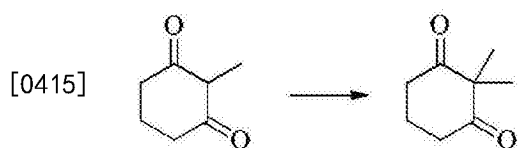
[0410] Cbz: 苄氧基羰基

[0411] 实施例1

[0412] 2-(4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)哌啶-1-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈(化合物1)的制备

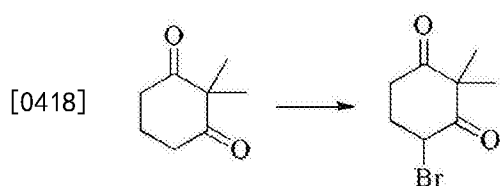


[0414] (1) 2,2-二甲基-1,3-环己二酮的制备



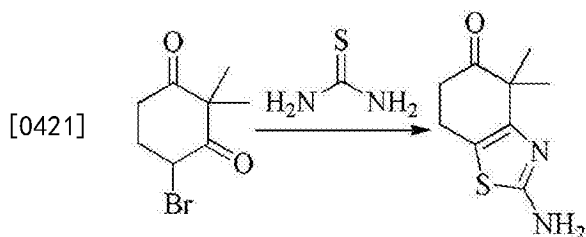
[0416] 将2-甲基-1,3-环己二酮(10.1g, 80mmol)、碘甲烷(12.5mL, 200mmol)、碳酸钾(22.1g, 160mmol)溶于丙酮(60mL)中,加热回流8小时,冷却,旋转蒸发除去溶剂,然后加入水(200mL),用二氯甲烷萃取(500mL),取有机层用无水硫酸钠干燥,旋转蒸发除去溶剂,冷却至0℃,得产物(7.7g,产率69%)。

[0417] (2) 4-溴-2,2-二甲基-1,3-环己二酮的制备



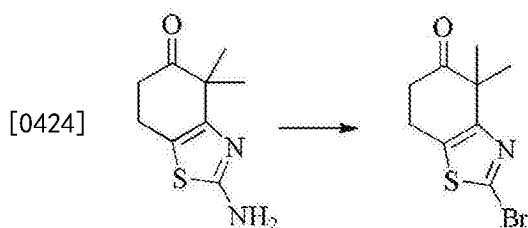
[0419] 将2,2-二甲基-1,3-环己二酮(6.4g, 45.7mmol)溶于冰醋酸(100mL)中,加入40%的溴化氢溶液(0.4mL),冰水浴冷却,逐滴加入溶有溴素(6.9g, 43mmol)的冰醋酸(25mL)溶液,搅拌30分钟,升至室温,搅拌2小时,减压除去溶剂,加入冰水(100mL),乙酸乙酯萃取(500mL),合并的有机相经饱和碳酸氢钠溶液洗,水洗,减压浓缩得粗品(6.6g),未经纯化直接用于下一步反应。

[0420] (3) 2-氨基-4,4-二甲基-6,7-二氢苯并[d]噻唑-5(4H)-酮的制备



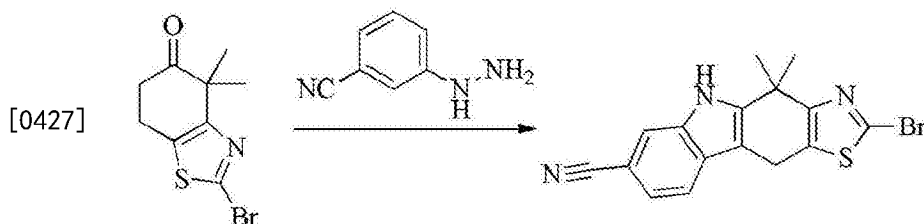
[0422] 将4-溴-2,2-二甲基-1,3-环己二酮(4.4g,20mmol)、硫脲(1.83g,24mmol)溶于四氢呋喃(50mL)中,加热回流4小时,旋转蒸发除去溶剂,剩余物用硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=30:1)分离纯化得产物(1.2g)。

[0423] (4) 2-溴-4,4-二甲基-6,7-二氢苯并[d]噻唑-5(4H)-酮的制备



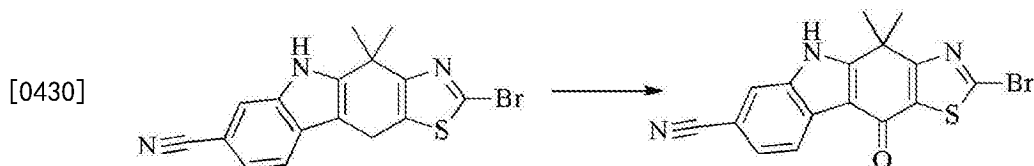
[0425] 将2-氨基-4,4-二甲基-6,7-二氢苯并[d]噻唑-5(4H)-酮(1.55g,7.9mmol)、溴化铜(2.1g,9.4mmol)溶于乙腈(50mL)中,冷却至0℃,逐滴加入亚硝酸叔丁酯(1.22g,11.8mmol),滴加完毕后升至室温,搅拌2小时,旋转蒸发除去溶剂,剩余物用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)分离纯化得产物(1.58g,产率77%)。

[0426] (5) 2-溴-4,4-二甲基-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈的制备



[0428] 将2-溴-4,4-二甲基-6,7-二氢苯并[d]噻唑-5(4H)-酮(1.56g,6mmol)、3-氨基苯甲腈(1.6g,12mmol)溶于三氟乙酸(20mL)中,加热至100℃,搅拌6小时,冷却,旋转蒸发除去溶剂,缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液(60mL),用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,旋转蒸发除去溶剂,剩余物用硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=30:1)分离纯化得产物(0.73g,产率34%)。

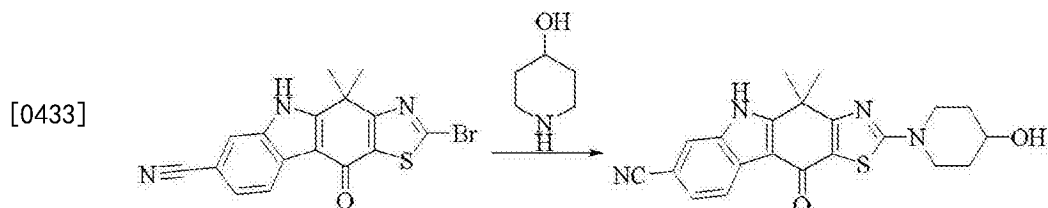
[0429] (6) 2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈的制备



[0431] 将2-溴-4,4-二甲基-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈(537mg,1.5mmol)溶于四氢呋喃(5mL)中,冷却至0℃,加入2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌(408mg,1.8mmol)搅拌1.5小时,然后升至25℃,再搅拌2小时,加入10%氢氧化钠溶液(25mL),用乙酸乙酯萃取,取有机层用饱和氯化钠溶液洗,无水硫酸钠干燥,旋转蒸发除去溶剂,剩余物

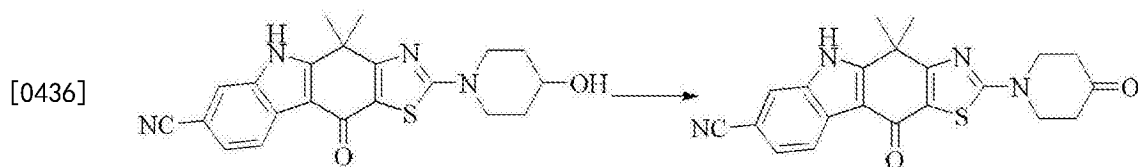
用硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)分离纯化得产物(273mg,产率49%)。

[0432] (7) 2-(4-羟基哌啶-1-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]呋唑-7-甲腈的制备



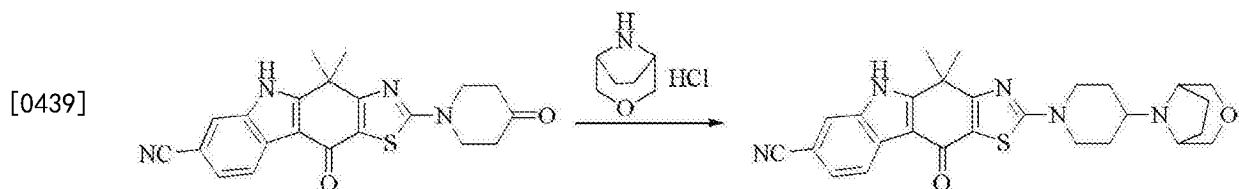
[0434] 将2-溴-4,4-甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]呋唑-7-甲腈(186mg, 0.5mmol)、4-羟基哌啶(152mg, 1.5mmol)溶于乙腈(10mL)中,加热至90℃,反应2h,旋转蒸发除去溶剂,剩余物用硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=30:1)分离纯化得产物(151mg,产率77%)。

[0435] (8) 4,4-二甲基-10-氧代-2-(4-氧代哌啶-1-基)-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]呋唑-7-甲腈的制备



[0437] 将2-(4-羟基哌啶-1-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]呋唑-7-甲腈(137mg, 0.35mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,加入戴斯-马丁试剂(297mg, 0.7mmol),室温下反应6h,加入水(10mL),再用乙酸乙酯(50mL)萃取,旋转蒸发除去溶剂,剩余物用硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)分离纯化得产物(122mg,产率89%)。

[0438] (9) 2-(4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)哌啶-1-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]呋唑-7-甲腈的制备



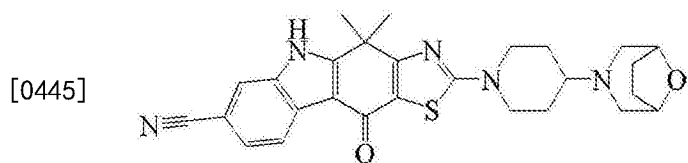
[0440] 将4,4-二甲基-10-氧代-2-(4-氧代哌啶-1-基)-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]呋唑-7-甲腈(117mg, 0.3mmol)、3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(89mg, 0.6mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中,加入三氯化铟(66mg, 0.3mmol),室温下搅拌过夜,加入氰基硼氢化钠(37mg, 0.6mmol),室温搅拌2h,加入水(10mL)淬灭,用乙酸乙酯(50mL)萃取,旋转蒸发除去溶剂,剩余物用硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)分离纯化得终产物(103mg,产率70%)。

[0441] 分子式: $C_{27}H_{29}N_5O_2S$ ;分子量:487.62;LC-MS(m/z):488.0[M+H]<sup>+</sup>

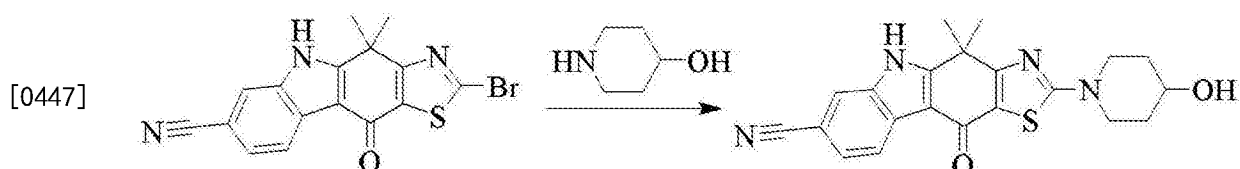
[0442] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.74(s, 1H), 8.20-8.18(d, 1H, J=8.4Hz), 7.99(s, 1H), 7.56-7.53(m, 1H), 4.12-4.04(m, 2H), 3.77-3.60(m, 2H), 3.58-3.45(m, 4H), 3.32-3.24(m, 3H), 2.00-1.74(m, 6H), 1.66(s, 6H), 1.53-1.36(m, 2H).

[0443] 实施例2

[0444] 2-(4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)哌啶-1-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(化合物2)的制备

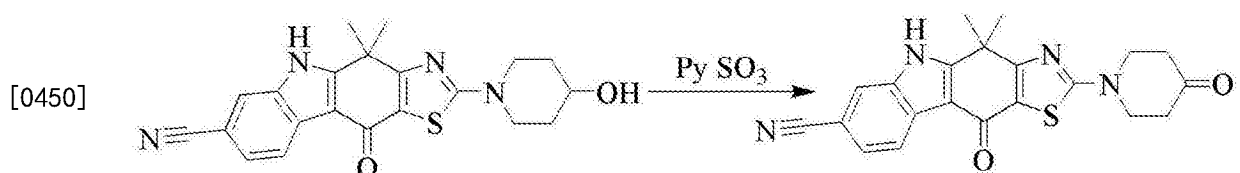


[0446] (1) 2-(4-羟基哌啶-1-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈的制备



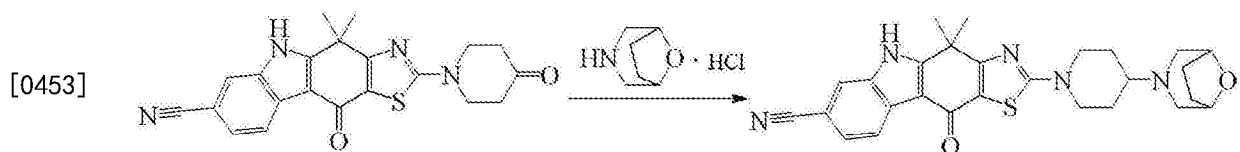
[0448] 将2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(260mg,0.70mmol)、4-羟基哌啶(76mg,0.75mmol)溶于乙腈(40mL)中,加入碳酸钾(138mg,1mmol),加热至90℃搅拌反应14小时,冷却至室温,旋转蒸发除去溶剂,所得粗品用硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化得产物(240mg,产率87%)。

[0449] (2) 4,4-二甲基-10-氧代-2-(4-氧代哌啶-1-基)-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈的制备



[0451] 将2-(4-羟基哌啶-1-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(240mg,0.61mmol)溶于二甲基亚砜(3mL)和三乙胺(2mL)中,搅拌下加入三氧化硫吡啶(500mg,3.14mmol),加毕室温搅拌反应2小时。将反应液用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)得标题化合物(200mg,产率84%)。

[0452] (3) 2-(4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)哌啶-1-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈的制备



[0454] 将4,4-二甲基-10-氧代-2-(4-氧代哌啶-1-基)-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(200mg,0.51mmol)和8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(100mg,0.67mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中,加入三氯化铟(221mg,1mmol),室温搅拌16小时,加入氰基硼氢化钠(30mg,0.48mmol),继续室温搅拌反应2小时。将反应液用水稀释,加入乙酸乙酯(20mL×5)萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,旋转蒸发除去溶剂,所得粗品用硅胶制备板纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得终产物(103mg,产率41%)。

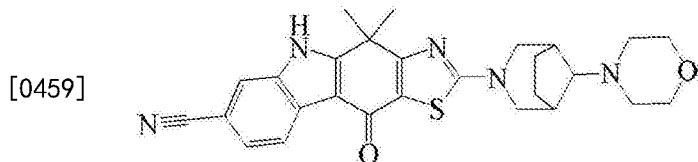
[0455] 分子式:C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S;分子量:487.62;LC-MS(m/z):488.3[M+H]<sup>+</sup>



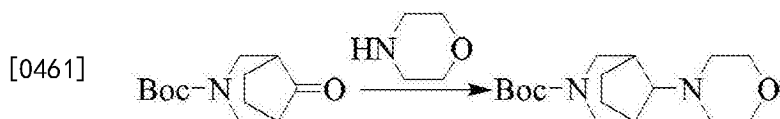
[0456]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13.24 (s, 1H), 8.18 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 4.09-4.21 (m, 2H), 3.91-3.93 (m, 2H), 3.62-3.24 (m, 6H), 2.57-2.59 (m, 1H), 1.98-1.66 (m, 12H), 1.55-1.35 (2H, m).

[0457] 实施例3

[0458] 4,4-二甲基-2-(8-吗啉代-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(化合物3)的制备



[0460] (1) 8-吗啉代-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯的制备



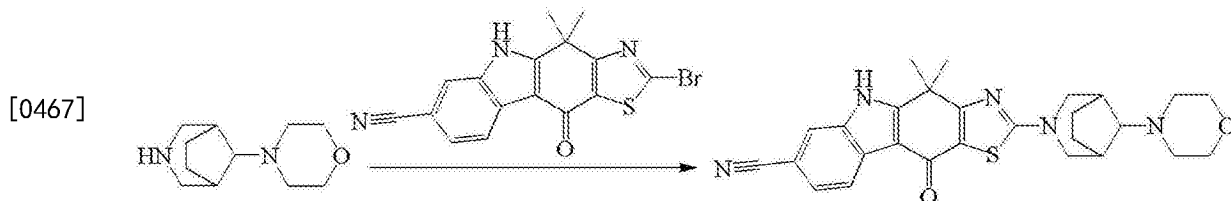
[0462] 将8-氧代-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯(20.0mg, 0.89mmol)和吗啉(100mg, 1.15mmol)溶于乙腈(10mL)中,加入3滴乙酸,室温搅拌16小时,再加入三乙酰氧基硼氢化钠(380mg, 1.79mmol),继续室温搅拌反应2小时。将反应液用水稀释,加入乙酸乙酯(10mL $\times$ 3)萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,旋转蒸发除去溶剂,所得粗品用硅胶柱层析板纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得产物(210mg, 产率80%)。

[0463] (2) 4-(3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8基)吗啉的制备



[0465] 将8-吗啉代-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯(210mg, 0.71mmol)溶于二氯甲烷(5mL)中,搅拌下加入三氟乙酸(3mL),加入完毕室温搅拌反应16小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂得产物(130mg, 产率93%)。

[0466] (3) 4,4-二甲基-2-(8-吗啉代-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈的制备



[0468] 将2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(250mg, 0.67mmol)和4-(3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8基)吗啉(130mg, 0.66mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(10mL)中,加入三乙胺(200mg, 1.98mmol),加热至120 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应2小时,冷却至室温,将反应液倒入水中,搅拌半小时,过滤,所得滤饼干燥,再用硅胶制备板纯化得终产物(130mg, 产率40%)。

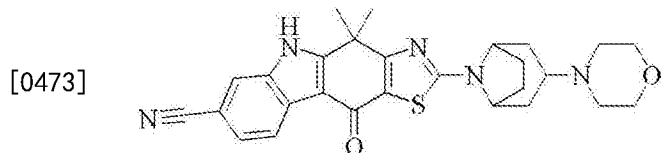
[0469] 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ ;分子量:487.62;LC-MS (m/z):488.3[M+H] $^+$

[0470]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13.12 (brs, 1H), 8.16 (d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.95 (s, 1H),

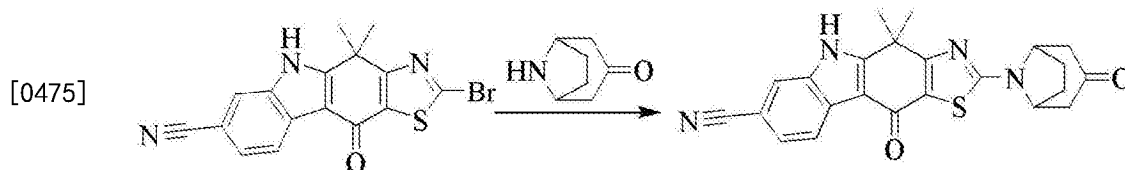
7.49 (d, 1H, J=8.0Hz, ) , 3.46-3.73 (m, 10H) , 2.42-2.49 (m, 4H) , 2.21-2.24 (m, 1H) , 1.76-1.79 (m, 2H) , 1.66-1.70 (m, 6H) , 1.53-1.57 (m, 2H) .

[0471] 实施例4

[0472] 4,4-二甲基-2-(3-吗啉代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(化合物4)的制备

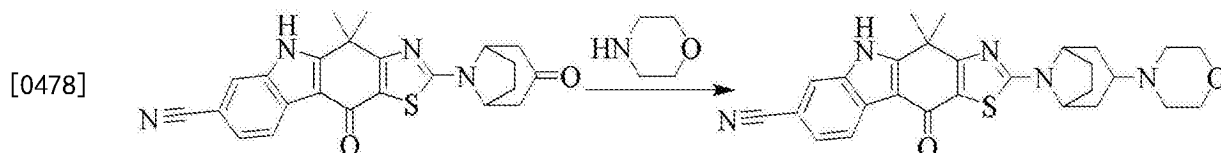


[0474] (1) 4,4-二甲基-10-氧代-2-(3-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈的制备



[0476] 将2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(250mg, 0.67mmol) , 8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮(150mg, 1.2mmol) 溶于N-甲基吡咯烷酮(10mL)中, 加入三乙胺(150mg, 1.5mmol) , 加热至120℃搅拌反应2小时, 冷却至室温, 将反应液倒入水中, 搅拌半小时, 过滤, 所得滤饼干燥得产物(210mg, 产率75%)。

[0477] (2) 4,4-二甲基-2-(3-吗啉代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈的制备



[0479] 将4,4-二甲基-10-氧代-2-(3-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(210mg, 0.5mmol) 和吗啉(500mg, 5.74mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中, 加入三氯化铟(1.3g, 5.88mmol) , 室温搅拌16小时, 加入氰基硼氢化钠(100mg, 1.59mmol) , 继续室温搅拌反应2小时。将反应液用水稀释, 加入乙酸乙酯(20mL×5) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋转蒸发除去溶剂, 所得粗品用硅胶制备板纯化(二氯甲烷: 甲醇=10:1) 得终产物(110mg, 产率45%)。

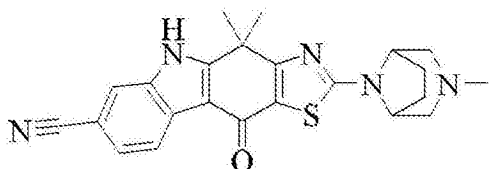
[0480] 分子式: C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S; 分子量: 487.62; LC-MS (m/z) : 488.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0481] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.13 (brs., 1H) , 8.17 (d, 1H, J=8.0Hz) , 7.96 (s, 1H) , 7.51 (d, 1H, J=8.4Hz) , 4.38 (s, 2H) , 3.57 (s, 4H) , 2.70-2.75 (m, 1H) , 2.35 (s, 4H) , 1.96-2.06 (m, 2H) , 1.81-1.84 (m, 4H) , 1.80 (s, 6H) , 1.68-1.73 (m, 2H) .

[0482] 实施例5

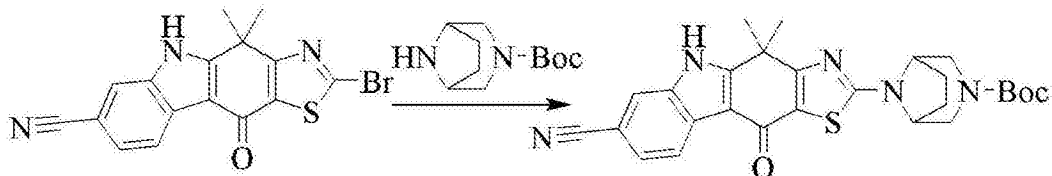
[0483] 4,4-二甲基-2-(3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(化合物5)的制备

[0484]



[0485] (1) 8-(7-氰基-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯的制备

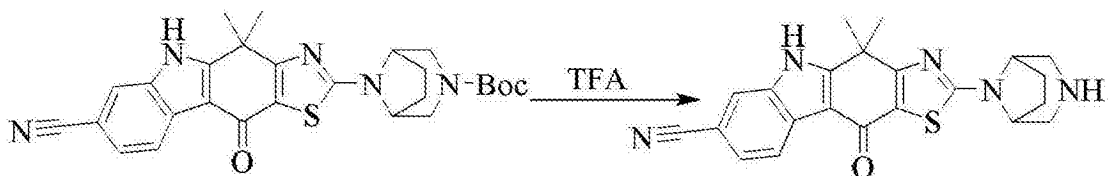
[0486]



[0487] 将2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈(250mg, 0.67mmol)和3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯(200mg, 0.94mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(10mL)中,加入三乙胺(150mg, 1.48mmol),加热至120℃搅拌反应2小时,冷却至室温,将反应液倒入水中,搅拌半小时,过滤,所得滤饼干燥得产物(290mg, 产率86%)。

[0488] (2) 2-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈的制备

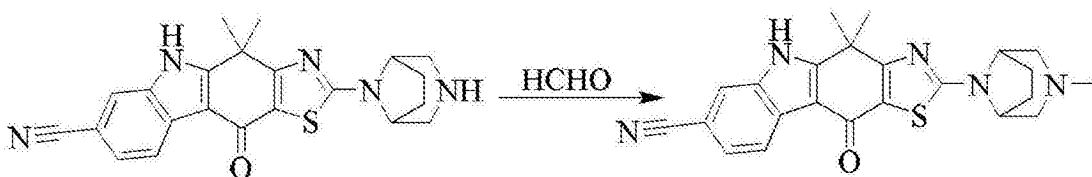
[0489]



[0490] 将8-(7-氰基-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯(290mg, 0.58mmol)加到二氯甲烷(10mL)中,搅拌下加入三氟乙酸(10mL),加入完毕,室温搅拌反应2小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂,所得粗品倒入乙醚中,搅拌半小时,过滤,所得滤饼干燥得产物(230mg, 产率99%)。

[0491] (3) 4,4-二甲基-2-(3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈的制备

[0492]



[0493] 将2-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈(180mg, 0.45mmol)溶于无水甲酸(10mL)中,加入37%的甲醛水溶液(8mL),加热至100℃搅拌4小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂,加入饱和碳酸氢钠水溶液,搅拌半小时,过滤,所得滤饼用甲醇洗涤,干燥,得产物(60mg, 产率32%)。

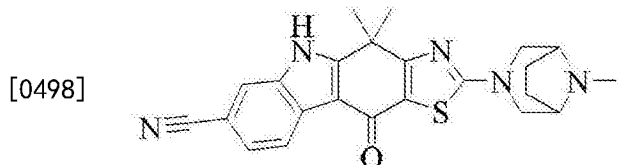
[0494] 分子式:  $C_{23}H_{23}N_5OS$ ; 分子量: 417.53; LC-MS (m/z): 418.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0495] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, -DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.90 (brs., 1H), 8.19 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, J=8.4Hz), 4.35 (s, 2H), 2.68 (d, 2H, J=10.4Hz), 2.29 (d, 2H, J=10.8Hz),

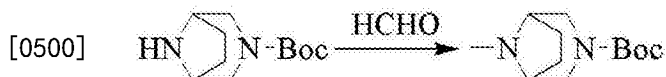
2.15 (s, 3H), 1.93 (s, 4H), 1.67 (s, 6H).

[0496] 实施例6

[0497] 4,4-二甲基-2-(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(化合物6)的制备

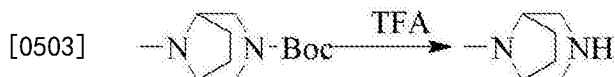


[0499] (1) 8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯的制备



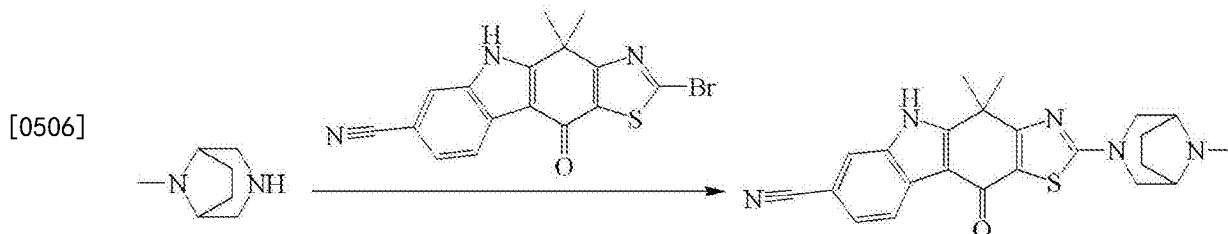
[0501] 将3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯(200mg, 0.94mmol)和37%甲醛水溶液(2mL)溶于乙醇(10mL)中,加入钯炭(50mg),氢气加压下室温搅拌反应16小时,过滤,旋转蒸发除去溶剂得产物(190mg,产率89%)。

[0502] (2) 8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷的制备



[0504] 将8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯(190mg, 0.84mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,搅拌下加入三氟乙酸(5mL),加入完毕,室温搅拌反应16小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂得产物(100mg,产率94%)。

[0505] (3) 4,4-二甲基-2-(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈的制备



[0507] 将2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(250mg, 0.67mmol)和8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷(100mg, 0.79mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(10mL)中,加入三乙胺(200mg, 1.98mmol),加热至120℃搅拌反应2小时,冷却至室温,将反应液倒入水中,搅拌半小时,过滤,所得滤饼干燥,再用甲醇洗涤,干燥得终产物(130mg,产率46%)。

[0508] 分子式: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>; 分子量: 417.53; LC-MS (m/z): 418.2[M+H]<sup>+</sup>

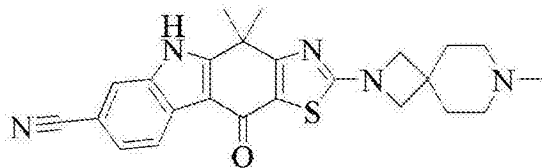
[0509] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.72 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.98 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J=8.4Hz), 3.59 (brs., 2H), 3.15-3.29 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.54 (d, 2H, J=7.6Hz).

[0510] 实施例7

[0511] 4,4-二甲基-2-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)-10-氧代-5,10-二氢-

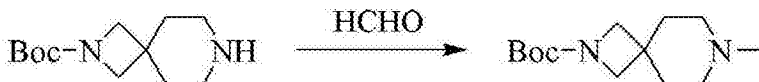
## 4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(化合物9)的制备

[0512]



[0513] (1) 7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的制备

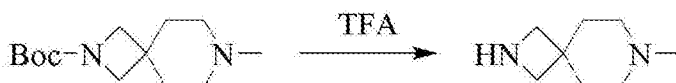
[0514]



[0515] 将2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(200mg,0.88mmol)和37%甲醛水溶液(2mL)溶于乙醇(10mL)中,加入钯炭(50mg),氢气加压下室温搅拌反应16小时,过滤,取滤液旋转蒸发除去溶剂得产物(190mg,产率90%)。

[0516] (2) 7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷的制备

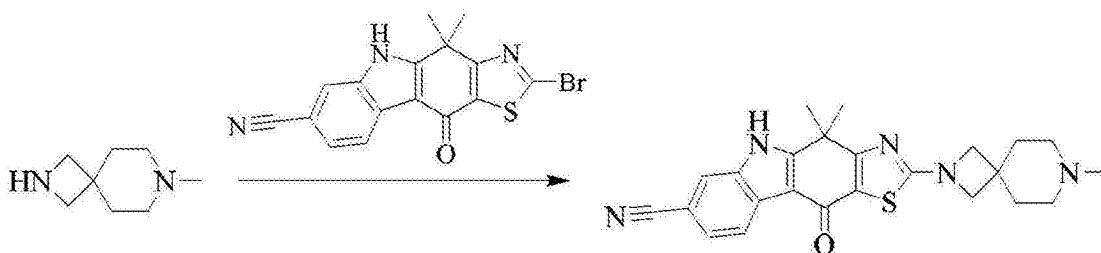
[0517]



[0518] 将7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(190mg,0.79mmol)溶于二氯甲烷(5mL)中,搅拌下加入三氟乙酸(3mL),加入完毕,室温搅拌反应16小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂得产物(110mg,产率99%)。

[0519] (3) 4,4-二甲基-2-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈的制备

[0520]



[0521] 将2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(250mg,0.67mmol)和7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷(110mg,0.78mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(10mL)中,加入三乙胺(200mg,1.98mmol),加热至120℃搅拌反应1小时,冷却至室温,将反应液倒入水中,搅拌半小时,过滤,所得滤饼干燥,再用硅胶制备板纯化得终产物(130mg,产率45%)。

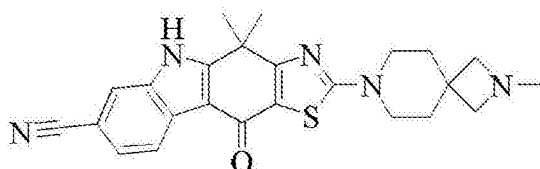
[0522] 分子式:C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>;分子量:431.56;LC-MS(m/z):432.2[M+H]<sup>+</sup>

[0523] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ:12.85(s,1H),8.19(d,1H,J=8.4Hz),7.98(s,1H),7.54(m,1H),3.89(s,4H),2.69(m,4H),2.41(s,3H),1.74(m,4H),1.65(s,6H)。

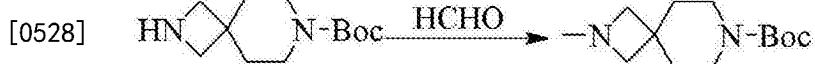
[0524] 实施例8

[0525] 4,4-二甲基-2-(2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(化合物10)的制备

[0526]

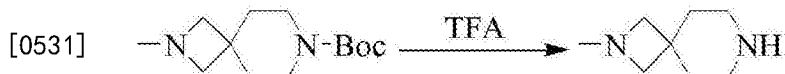


[0527] (1) 2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁基酯的制备



[0529] 将2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁基酯(200mg, 0.88mmol)和37%甲醛水溶液(2mL)溶于乙醇(10mL)中,加入钯炭(50mg),氢气加压下室温搅拌反应16小时,过滤,旋转蒸发除去溶剂,得产物(195mg,产率92%)。

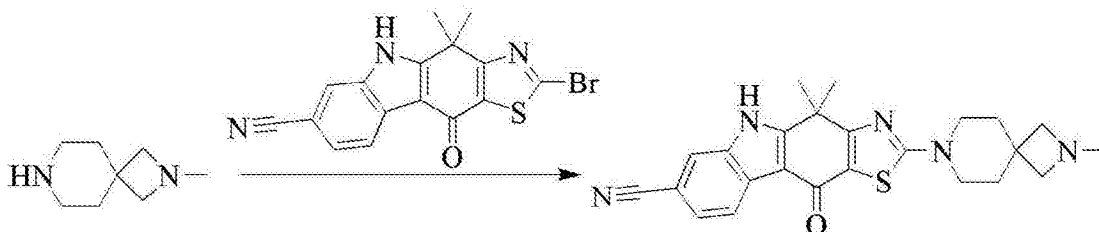
[0530] (2) 2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷的制备



[0532] 将2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁基酯(195mg, 0.81mmol)溶于二氯甲烷(5mL)中,搅拌下加入三氟乙酸(3mL),加毕室温搅拌反应16小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂得产物(110mg,产率97%)。

[0533] (3) 4,4-二甲基-2-(2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈的制备

[0534]



[0535] 将2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(250mg, 0.67mmol)和2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷(110mg, 0.78mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(10mL)中,加入三乙胺(200mg, 1.98mmol),加热至120℃搅拌反应1小时,冷却至室温,将反应液倒入水中,搅拌半小时,过滤,所得滤饼干燥,再用硅胶制备板纯化得终产物(78mg,产率27%)。

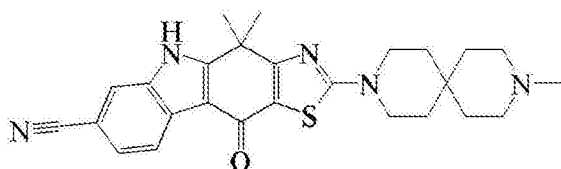
[0536] 分子式: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>; 分子量: 431.56; LC-MS (m/z): 432.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0537] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.19 (brs, 1H), 8.19 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.98 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, J=8.4Hz), 3.97 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.12-3.17 (m, 7H), 1.94 (m, 2H), 1.85 (s, 8H) .

[0538] 实施例9

[0539] 4,4-二甲基-2-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(化合物14)的制备

[0540]



[0541] (1) 9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁基酯的制备

[0542]



[0543] 将3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁酯(200mg,0.79mmol)和37%甲醛水溶液(2mL)溶于乙醇(10mL)中,加入钯炭(50mg),氢气加压下室温搅拌反应16小时,过滤,将滤液旋转蒸发除去溶剂得产物(192mg,产率91%)。

[0544] (2) 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷的制备

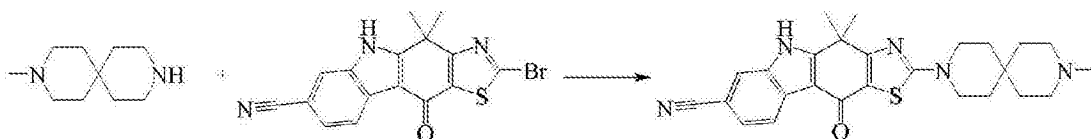
[0545]



[0546] 将9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁基酯(192mg,0.72mmol)溶于二氯甲烷(5mL)中,搅拌下加入三氟乙酸(3mL),加入完毕,室温搅拌反应16小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂得产物(120mg,产率99%)。

[0547] (3) 4,4-二甲基-2-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈的制备

[0548]



[0549] 将2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(250mg,0.67mmol)和3-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷(120mg,0.71mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(10mL)中,加入三乙胺(200mg,1.98mmol),加热至120℃搅拌反应2小时,冷却至室温,将反应液倒入水中,搅拌半小时,过滤,所得滤饼干燥,再用甲醇洗涤,干燥得产物(150mg,产率49%)。

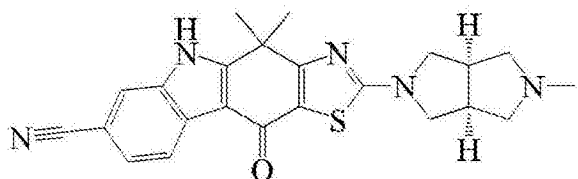
[0550] 分子式:C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>;分子量:459.61;LC-MS(m/z):460.3[M+H]<sup>+</sup>

[0551] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ:13.44(brs.,1H),8.18(d,1H,J=8Hz),7.97(s,1H),7.52(m,1H),3.56(s,4H),2.46-2.54(m,4H),2.31(s,3H),1.67(s,6H),1.56(s,8H)。

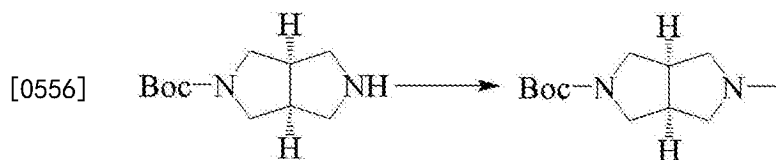
[0552] 实施例10

[0553] 4,4-二甲基-2-(顺式-5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(化合物18)的制备

[0554]

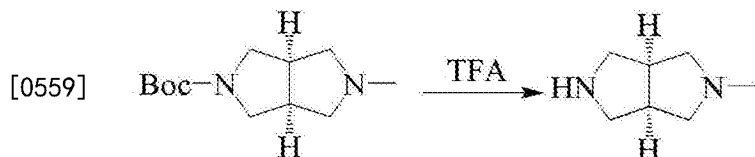


[0555] (1) 顺式-5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁基酯的制备



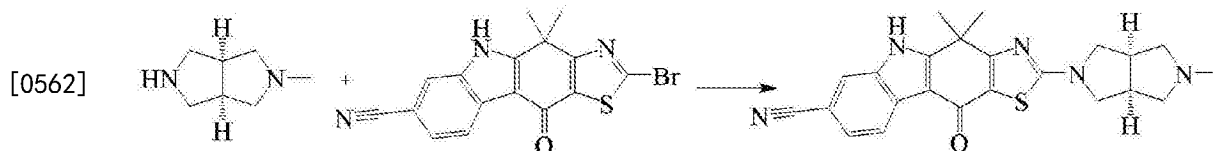
[0557] 将顺式-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁基酯(200mg,0.94mmol)和37%甲醛水溶液(2mL)溶于乙醇(10mL)中,加入钯炭(50mg),氢气加压下室温搅拌反应16小时,过滤,旋转蒸发除去溶剂得产物(185mg,产率86%)。

[0558] (2) 顺式-2-甲基-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯的制备



[0560] 将顺式-5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁基酯(185mg,0.82mmol)溶于二氯甲烷(5mL)中,搅拌下加入三氟乙酸(3mL),加入完毕,室温搅拌反应16小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂得产物(100mg,产率97%)。

[0561] (3) 4,4-二甲基-2-(顺式-5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈的制备



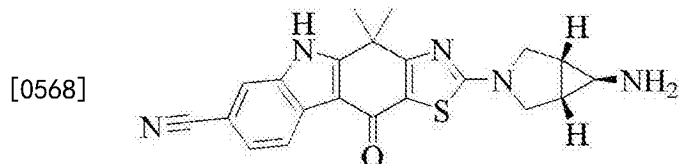
[0563] 将2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(250mg,0.67mmol)和顺式-2-甲基-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯(100mg,0.79mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(10mL)中,加入三乙胺(200mg,1.98mmol),加热至120℃搅拌反应2小时,冷却至室温,将反应液倒入水中,搅拌半小时,过滤,所得滤饼干燥,再用甲醇洗涤,干燥得终产物(150mg,产率54%)。

[0564] 分子式: $C_{23}H_{23}N_5OS$ ;分子量:417.53;LC-MS(m/z):418.4[M+H]<sup>+</sup>

[0565] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ :12.86(s,1H),8.19(d,1H,J=8.0Hz),7.99(s,1H),7.54(d,1H,J=8.0Hz),3.70-3.74(m,2H),3.43-3.46(m,3H),3.08(s,2H),2.81(s,4H),2.42(s,2H),1.67(s,6H)。

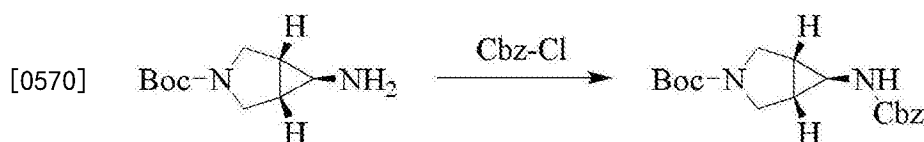
[0566] 实施例11

[0567] 2-(6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(化合物24)的制备



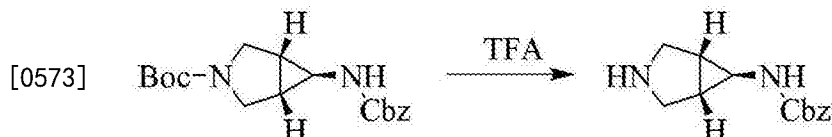
[0569] (1) 6-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯的制备





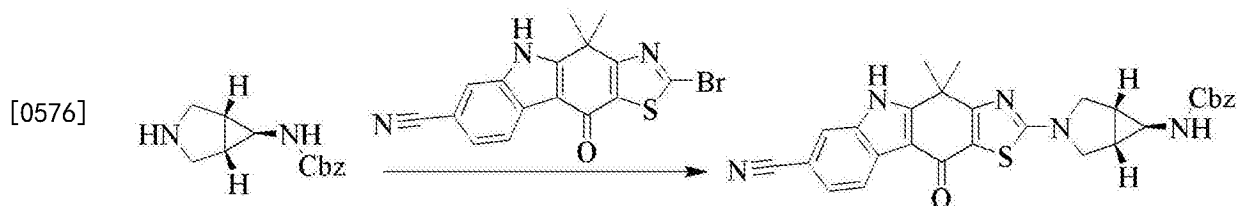
[0571] 将6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯(200mg,1.01mmol)和三乙胺(170mg,1.68mmol)溶于二氯甲烷(20mL)中,滴加氯甲酸苄酯(175mg,1.03mmol),室温搅拌反应16小时,旋转蒸发除去溶剂,所得粗品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化得产物(270mg,产率81%)。

[0572] (2) 3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基氨基甲酸苄基酯的制备



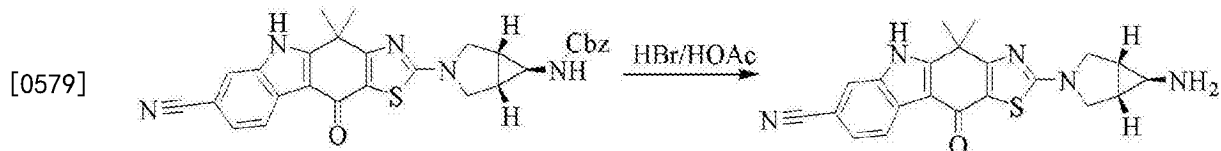
[0574] 将6-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯(270mg,0.81mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,搅拌下加入三氟乙酸(5mL),加入完毕,室温搅拌反应16小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂得产物(180mg,产率95%)。

[0575] (3) 3-(7-氰基-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基氨基甲酸苄基酯的制备



[0577] 将2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈(250mg,0.67mmol)和3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基氨基甲酸苄基酯(180mg,0.77mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(10mL)中,加入三乙胺(150mg,1.5mmol),加热至120℃搅拌反应1小时,冷却至室温,将反应液倒入水中,搅拌半小时,过滤,所得滤饼干燥,再用甲醇洗涤,干燥得产物(250mg,产率71%)。

[0578] (4) 2-(6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈的制备



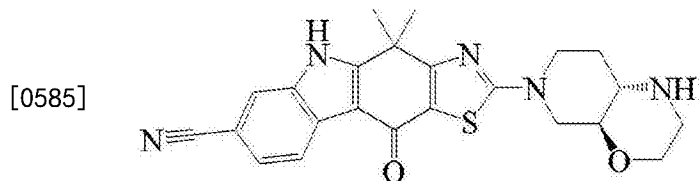
[0580] 将3-(7-氰基-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基氨基甲酸苄基酯(250mg,0.48mmol)溶于溴化氢乙酸溶液(10mL)中,室温搅拌反应5小时,将反应液倒入水中,用氨水调节pH值至8,过滤,所得滤饼干燥后用硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化得产物(96mg,产率52%)。

[0581] 分子式: $C_{21}H_{19}N_5OS$ ;分子量:389.48;LC-MS(m/z):390.2[M+H]<sup>+</sup>

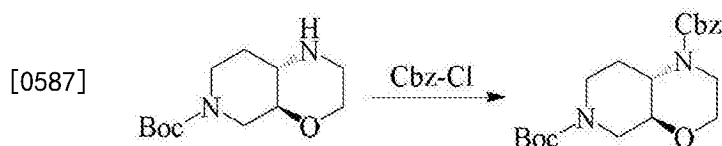
[0582] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ:8.19(d,1H,J=8.0Hz),7.97(s,1H),7.53(d,1H,J=8.4Hz),3.51(s,4H),2.03(s,1H),1.65(s,8H)。

[0583] 实施例12

[0584] 4,4-二甲基-2-(反式-八氢-6H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(化合物26)的制备

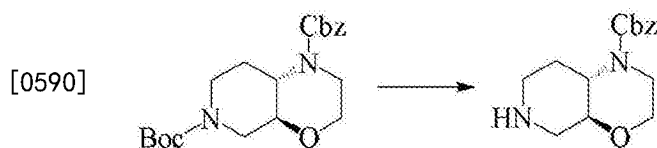


[0586] (1) 反式-六氢-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-1,6(5H)-二甲酸1-苄基6-叔丁基酯的制备



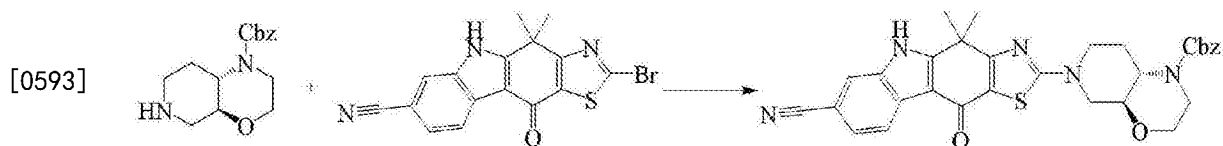
[0588] 将反式-八氢-6H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-甲酸叔丁基酯(200mg,0.83mmol)和三乙胺(170mg,1.68mmol)溶于二氯甲烷(20mL)中,滴加氯甲酸苄酯(170mg,1mmol),室温搅拌反应16小时,旋转蒸发除去溶剂,所得粗品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化得产物(250mg,产率80%)。

[0589] (2) 反式-八氢-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-甲酸苄基酯的制备



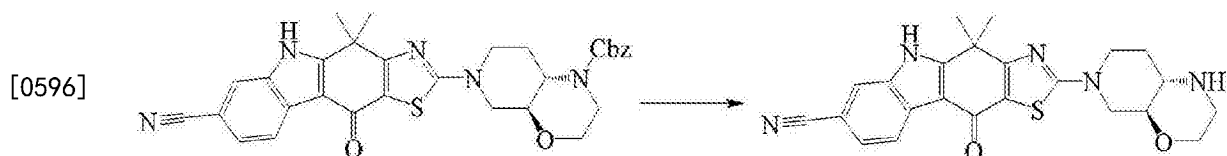
[0591] 将反式-六氢-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-1,6(5H)-二甲酸1-苄基6-叔丁基酯(250mg,0.66mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,搅拌下加入三氟乙酸(5mL),加入完毕,室温搅拌反应16小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂得产物(180mg,产率98%)。

[0592] (3) 6-(7-氰基-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-2-基)-反式-八氢-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-甲酸苄基酯的制备



[0594] 将2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈(200mg,0.54mmol)和反式-八氢-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-甲酸苄基酯(180mg,0.65mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(10mL)中,加入三乙胺(150mg,1.5mmol),加热至120℃搅拌反应2小时,冷却至室温,将反应液倒入水中,搅拌半小时,过滤,滤饼干燥,所得粗品用甲醇洗涤,干燥得产物(260mg,产率85%)。

[0595] (4) 4,4-二甲基-2-(反式-八氢-6H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]咪唑-7-甲腈的制备



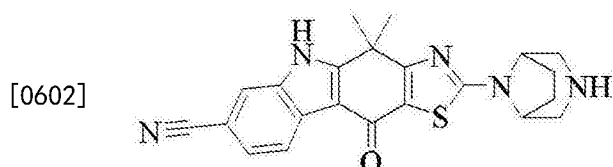
[0597] 将6-(7-氰基-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]喹啉-2-基)-反式-八氢-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噻嗪-1-甲酸苄基酯(190mg,0.33mmol)溶于溴化氢乙酸溶液(10mL)中,室温搅拌反应5小时,将反应液倒入水中,用氨水调节pH值至8,过滤,所得滤饼干燥后,用硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化得终产物(76mg,产率53%)。

[0598] 分子式: $C_{23}H_{23}N_5O_2S$ ;分子量:433.53;LC-MS(m/z):434.2[M+H]<sup>+</sup>

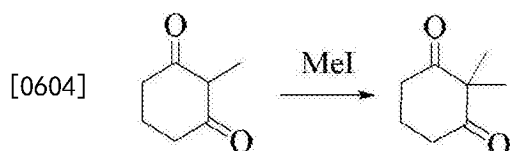
[0599] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:13.15(brs.,1H),8.18(d,1H,J=8.0Hz),7.97(s,1H),7.53(d,1H,J=8.0Hz),3.96-4.08(m,2H),3.75-3.77(m,1H),3.48-3.51(m,1H),3.21-3.27(m,1H),3.12-3.16(m,1H),3.07-3.11(m,1H),2.96-3.02(m,1H),2.73-2.84(m,2H),1.74-1.77(m,1H),1.67(s,6H),1.32-1.48(m,1H)。

[0600] 实施例13

[0601] 2-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]喹啉-7-甲腈(化合物7)的制备

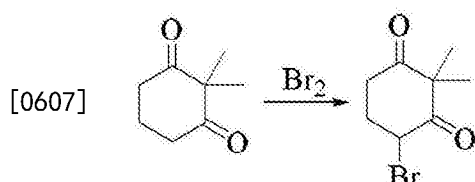


[0603] (1) 2,2-二甲基环己烷-1,3-二酮的制备



[0605] 在10L的三口瓶中,加入丙酮(4.4L),碳酸钾(1.14kg,8.25mol),2-甲基环己烷-1,3-二酮(700g,5.55mol),在室温下将碘甲烷(1.17kg,8.24mol)滴加到体系中,四小时加完,加完后将体系升温至55℃,保温过夜。反应完毕后,将体系过滤,滤饼用乙酸乙酯(1L)洗涤三次;合并有机相。旋转蒸发除去溶剂,加入乙酸乙酯(3L),用饱和氯化钠水溶液洗涤三次,无水硫酸钠干燥,将有机相旋转蒸发除去溶剂,得油状物,加入石油醚,-25℃下,析晶,抽滤得产物(330g,产率42%)。

[0606] (2) 4-溴-2,2-二甲基环己烷-1,3-二酮的制备



[0608] 在10L的三口瓶中,加入醋酸(2L)、40%氢溴酸(20.6mL)、2,2-二甲基环己烷-1,3-二酮(330g,2.35mol);将溴素(376g,2.35mol)溶解于醋酸(2.5L)中,在0℃下,缓慢滴加到体系中,升至室温过夜。将醋酸蒸干,加入乙酸乙酯(3L)溶解,用饱和氯化钠水溶液萃取三

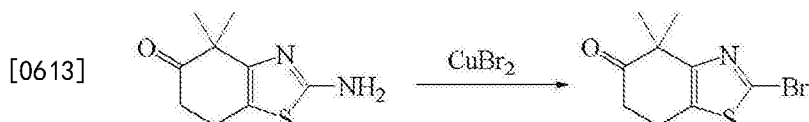
次,用饱和碳酸钠水溶液调至弱碱性。干燥有机相,旋转蒸发除去溶剂得到粗品(200g)。

[0609] (3) 2-氨基-4,4-二甲基-6,7-二氢苯并[d]噻唑-5(4H)-酮的制备



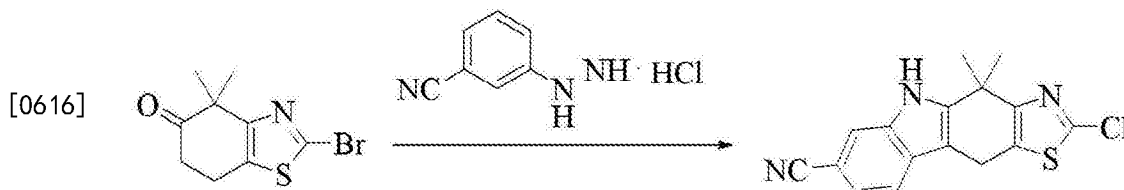
[0611] 将4-溴-2,2-二甲基环己基-1,3-二酮的粗品(200g)溶解于THF(1L)中,加入硫脲(77.4g,1mol),加热回流过夜,蒸干THF,经柱层析纯化得到产物(50g,0.255mol)。

[0612] (4) 2-溴-4,4-二甲基-6,7-二氢苯并[d]噻唑-5(4H)-酮的制备



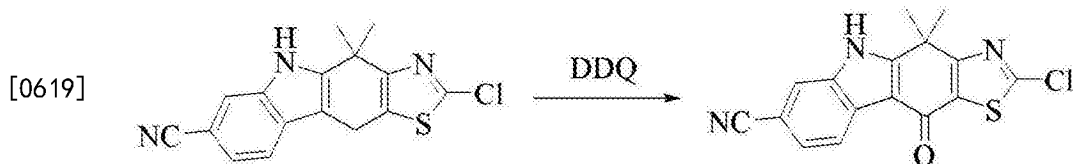
[0614] 2-氨基-4,4-二甲基-6,7-二氢苯并[d]噻唑-5(4H)-酮(50g,0.255mol)溶解于乙腈(1L)中,加入CuBr<sub>2</sub>(68.3g,0.306mol),将稀释的亚硝酸叔丁酯(36.4g,0.36mol),在-10℃下滴入反应体系,加完后TLC监测,反应完成,旋转蒸发除去溶剂,加入乙酸乙酯,乙酸乙酯相用饱和氯化钠水溶液萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,旋转蒸发除去溶剂,经柱层析纯化得产物(35g,产率53%)。

[0615] (5) 2-氯-4,4-二甲基-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈的制备



[0617] 2-溴-4,4-二甲基-6,7-二氢苯并[d]噻唑-5(4H)-酮(35g,0.135mol)和3-腈基苯甲腈盐酸盐(45.4g,0.269mol)溶解于醋酸(1L)中。100℃加热回流2h后反应完毕,加入水、乙酸乙酯萃取,合并乙酸乙酯相,无水硫酸钠干燥,旋转蒸发除去溶剂,经柱层析纯化得产物(17.6g,产率42%)。

[0618] (6-1) 2-氯-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈的制备

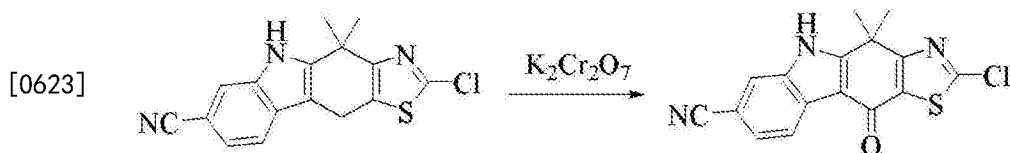


[0620] 将2-氯-4,4-二甲基-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈(3g,9.6mmol)溶解于THF/水(V/V=9:1)的混合溶液(50mL)中,将DDQ(3.81g,16.8mmol)加入到体系中,氧化过夜。加入乙酸乙酯水萃取,水洗三次,合并乙酸乙酯相,旋转蒸发除去溶剂,剩余物经柱层析纯化得产物(127mg,产率4%)。

[0621] 或者

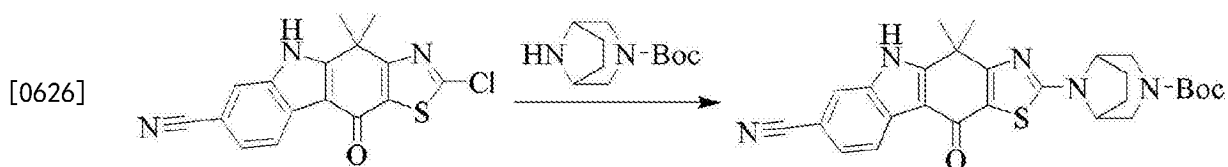
[0622] (6-2) 2-氯-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈的

制备



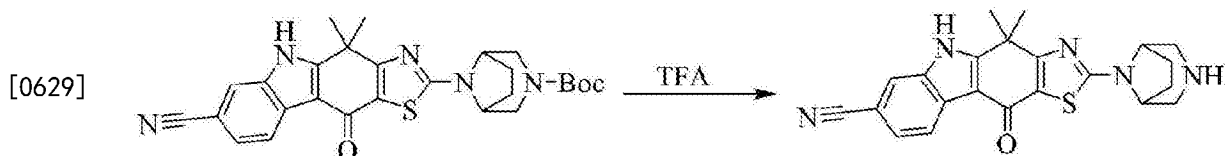
[0624] 将2-氯-4,4-二甲基-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈(7.6g, 24.2mmol)溶解于丙酮/醋酸(V/V=2:1)的混合溶剂(220mL)中,将重铬酸钾(15.7g, 53.4mmol)加入到体系中,氧化到反应完成,向体系中加入亚硫酸钠,加入水、乙酸乙酯萃取,将乙酸乙酯相用饱和氯化钠水溶液洗涤三次,合并乙酸乙酯相,旋转蒸发除去溶剂,剩余物经柱层析,得到产物(5.25g,产率66%)。

[0625] (7)-8-(7-氰基-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯的制备



[0627] 将2-氯-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈(300mg,0.92mmol)和3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯(200mg,0.94mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(10mL)中,加入三乙胺(150mg,1.48mmol),加热至100℃搅拌反应1小时,冷却至室温,将反应液倒入水中,搅拌半小时,过滤,所得滤饼干燥后用硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化即得产物(360mg,产率78%)。

[0628] (8)-2-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈的制备



[0630] 将8-(7-氰基-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯(360mg,0.71mmol)加至二氯甲烷(10mL)中,搅拌下加入三氟乙酸(5mL),加入完毕室温搅拌反应2小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂,所得粗品倒入饱和碳酸氢钠水溶液中,搅拌半小时,过滤,所得滤饼用水洗涤,干燥即得终产物(250mg,产率87%)。

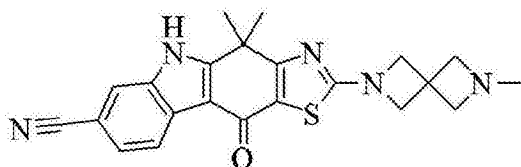
[0631] 分子式:C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>;分子量:403.50;LC-MS(m/z):404.2[M+H]<sup>+</sup>

[0632] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ:12.78(s,1H),8.19(d,1H,J=8.0Hz),7.99(s,1H),7.55(dd,1H,J<sub>1</sub>=1.2Hz,J<sub>2</sub>=8.0Hz),4.38(s,2H),3.11(d,2H,J=12Hz),2.91(d,2H,J=12.0Hz),2.00-2.07(m,4H),1.67(s,6H)。

[0633] 实施例14

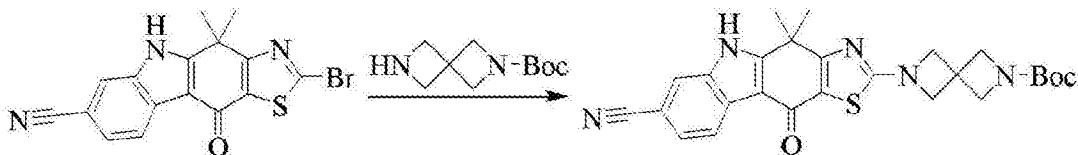
[0634] 4,4-二甲基-2-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈(化合物13)的制备

[0635]



[0636] (1) 6-(7-氰基-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁基酯的制备

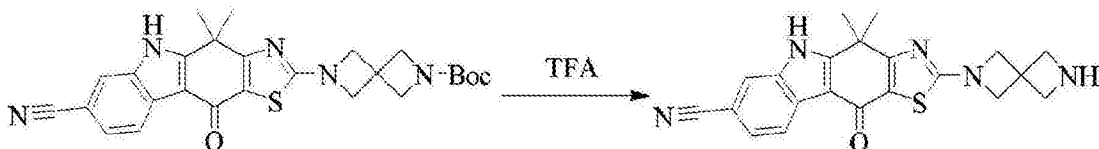
[0637]



[0638] 将2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈(250mg,0.67mmol)和2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(200mg,1.01mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(10mL)中,加入三乙胺(150mg,1.48mmol),加热至100℃搅拌反应1小时,冷却至室温,将反应液倒入水中,搅拌半小时,过滤,所得滤饼干燥得产物(280mg,产率85%)。

[0639] (2) 4,4-二甲基-10-氧代-2-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈的制备

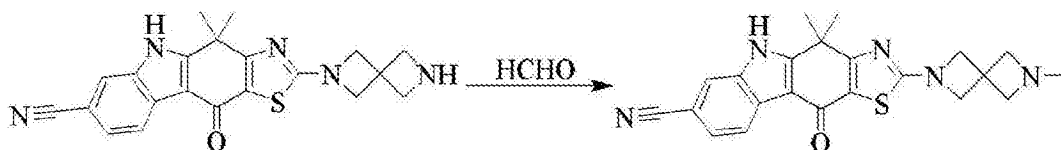
[0640]



[0641] 将6-(7-氰基-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(280mg,0.57mmol)加至二氯甲烷(10mL)中,搅拌下加入三氟乙酸(10mL),加入完毕,室温搅拌反应2小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂,所得粗品倒入乙醚中,搅拌半小时,过滤,所得滤饼干燥得产物(220mg,产率99%)。

[0642] (3) 4,4-二甲基-2-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈的制备

[0643]



[0644] 将4,4-二甲基-10-氧代-2-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈(220mg,0.56mmol)溶于甲醇(10mL)和四氢呋喃的(10mL)混合溶剂中,加入冰乙酸(1mL)、37%的甲醛水溶液(2mL)和钯炭(50mg),氢气加压下室温搅拌24小时。过滤,将滤液旋转蒸发除去溶剂,加入浓氨水(2mL),搅拌5分钟,旋转蒸发除去溶剂,加入二氯甲烷(20mL)和甲醇(2mL)的混合溶剂,搅拌并过滤,所得滤液浓缩,用硅胶制备板纯化得终产物(182mg,产率80%)。

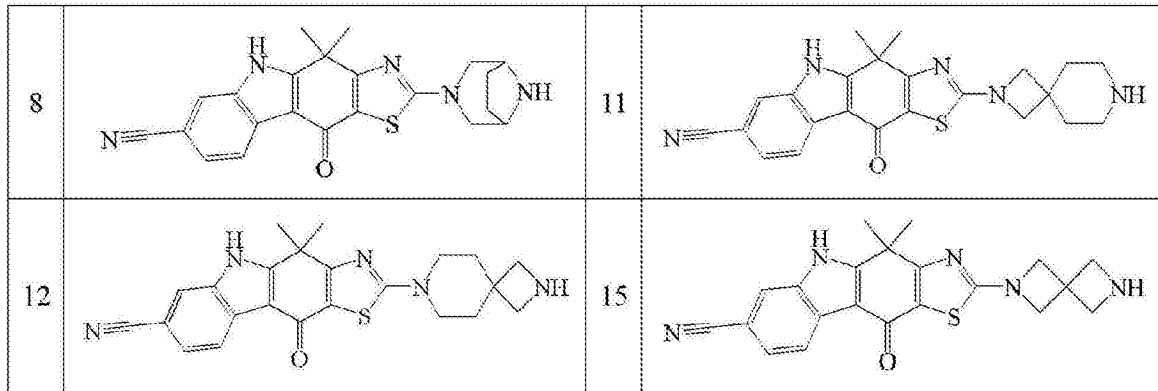
[0645] 分子式: $C_{22}H_{21}N_5OS$ ;分子量:403.50;LC-MS(m/z):404.2[M+H]<sup>+</sup>

[0646] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ:13.09(s,1H),8.18(d,1H,J=8.0Hz),7.98(s,1H),7.54(dd,1H,J=8.0Hz),4.31(s,4H),4.15(brs.,4H),2.69(s,3H),1.66(s,6H)。

[0647] 根据制备方法部分中举例说明的的制备方法,以类似于上述实施例的方式,制备

了下述化合物：

[0648]



[0649]

