



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113698388 B

(45) 授权公告日 2022.11.22

(21) 申请号 202110544668.2

A61K 31/53 (2006.01)

(22) 申请日 2021.05.19

A61P 5/14 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 3/04 (2006.01)

申请公布号 CN 113698388 A

A61P 3/10 (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.11.26

A61P 9/00 (2006.01)

(66) 本国优先权数据

A61P 35/00 (2006.01)

202010428906.9 2020.05.20 CN

A61P 3/06 (2006.01)

202010770947.6 2020.08.04 CN

A61P 9/10 (2006.01)

202010857725.8 2020.08.24 CN

A61P 1/16 (2006.01)

(73) 专利权人 江苏恒瑞医药股份有限公司

CN 113474335 A, 2021.10.01

地址 222047 江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号

CN 101228135 A, 2008.07.23

专利权人 上海恒瑞医药有限公司

WO 2020073974 A1, 2020.04.16

(72) 发明人 杨方龙 郑亮亮 韩吉慧 贺峰  
陶维康

WO 2020049556 A1, 2020.03.12

(51) Int.Cl.

CN 101801960 A, 2010.08.11

C07D 401/12 (2006.01)

US 6787652 B1, 2004.09.07

C07D 401/10 (2006.01)

WO 2019144835 A1, 2019.08.01

C07D 213/69 (2006.01)

CN 109574995 A, 2019.04.05

C07D 213/70 (2006.01)

WO 2019240938 A1, 2019.12.19

C07D 213/64 (2006.01)

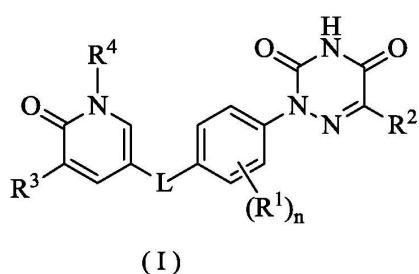
WO 2007009913 A1, 2007.01.25

审查员 张旋

权利要求书5页 说明书41页

(54) 发明名称

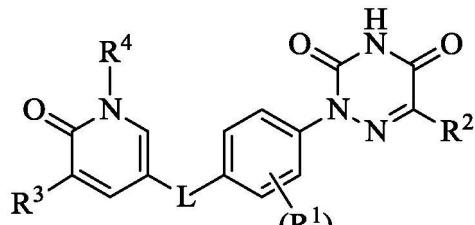
6-氧化-1,6-二氢吡啶类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) 摘要

本公开涉及6-氧化-1,6-二氢吡啶类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言，本公开涉及一种通式(I)所示的6-氧化-1,6-二氢吡啶类衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂，特别是用于制备治疗和/或预防甲状腺激素受体调节的疾病的药物中的用途。其中通式(I)的各取代基与说明书中的定义相同。

1. 一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体或其可药用的盐：



(I)

其中：

L选自CH<sub>2</sub>、O原子和S原子；

R<sup>1</sup>相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C<sub>1-6</sub>烷基；

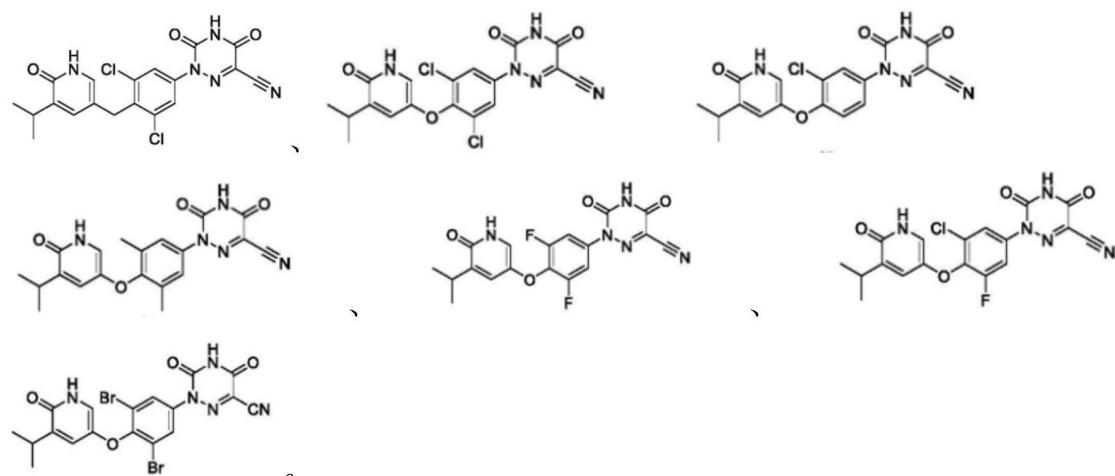
R<sup>2</sup>选自氢原子、氰基和羧基；

R<sup>3</sup>为氢原子或C<sub>1-6</sub>烷基；

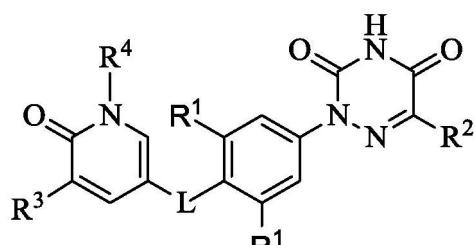
R<sup>4</sup>选自氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基和苯基；所述的苯基任选被选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基中的一个或多个取代基所取代；且

n为0、1、2、3或4；

条件是，其不是下述化合物：



2. 通式(I)所示的化合物或其互变异构体或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其互变异构体或其可药用的盐：



(II)

其中，

R<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>和L如权利要求1中所定义。

3. 根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体或其可药用的盐，

其中, R<sup>4</sup>为苯基, 其任选地被卤素或C<sub>1-6</sub>烷基中的一个或多个取代基所取代。

4. 根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体或其可药用的盐, 其中R<sup>1</sup>为卤素。

5. 根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体或其可药用的盐, R<sup>1</sup>为氯或溴。

6. 根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体或其可药用的盐, 其中R<sup>2</sup>为氢原子。

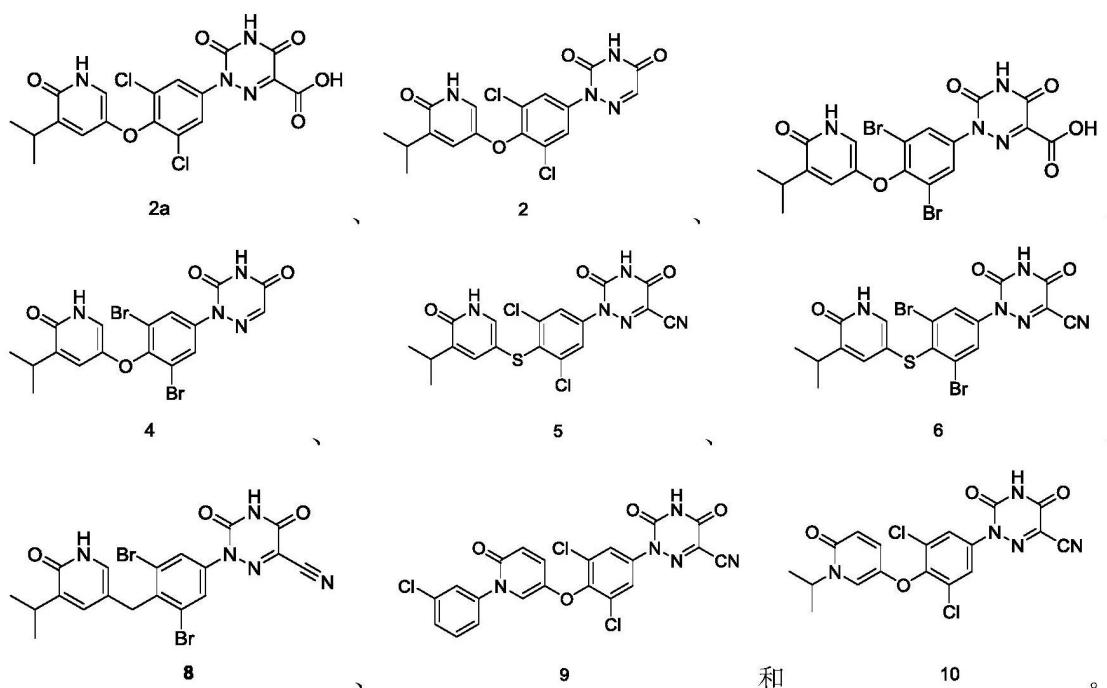
7. 根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体或其可药用的盐, 其中R<sup>2</sup>为氰基。

8. 根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体或其可药用的盐, 其中R<sup>3</sup>为氢原子。

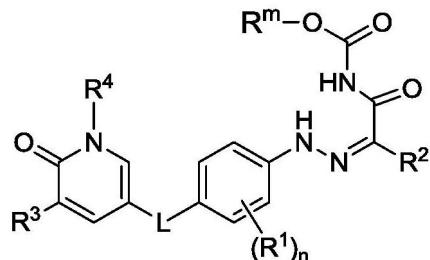
9. 根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体或其可药用的盐, R<sup>3</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基。

10. 根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体或其可药用的盐, 其中R<sup>4</sup>为氢原子。

11. 根据权利要求1所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体或其可药用的盐, 其选自以下任一化合物:



12. 一种通式(IA)所示的化合物或其互变异构体或其盐:



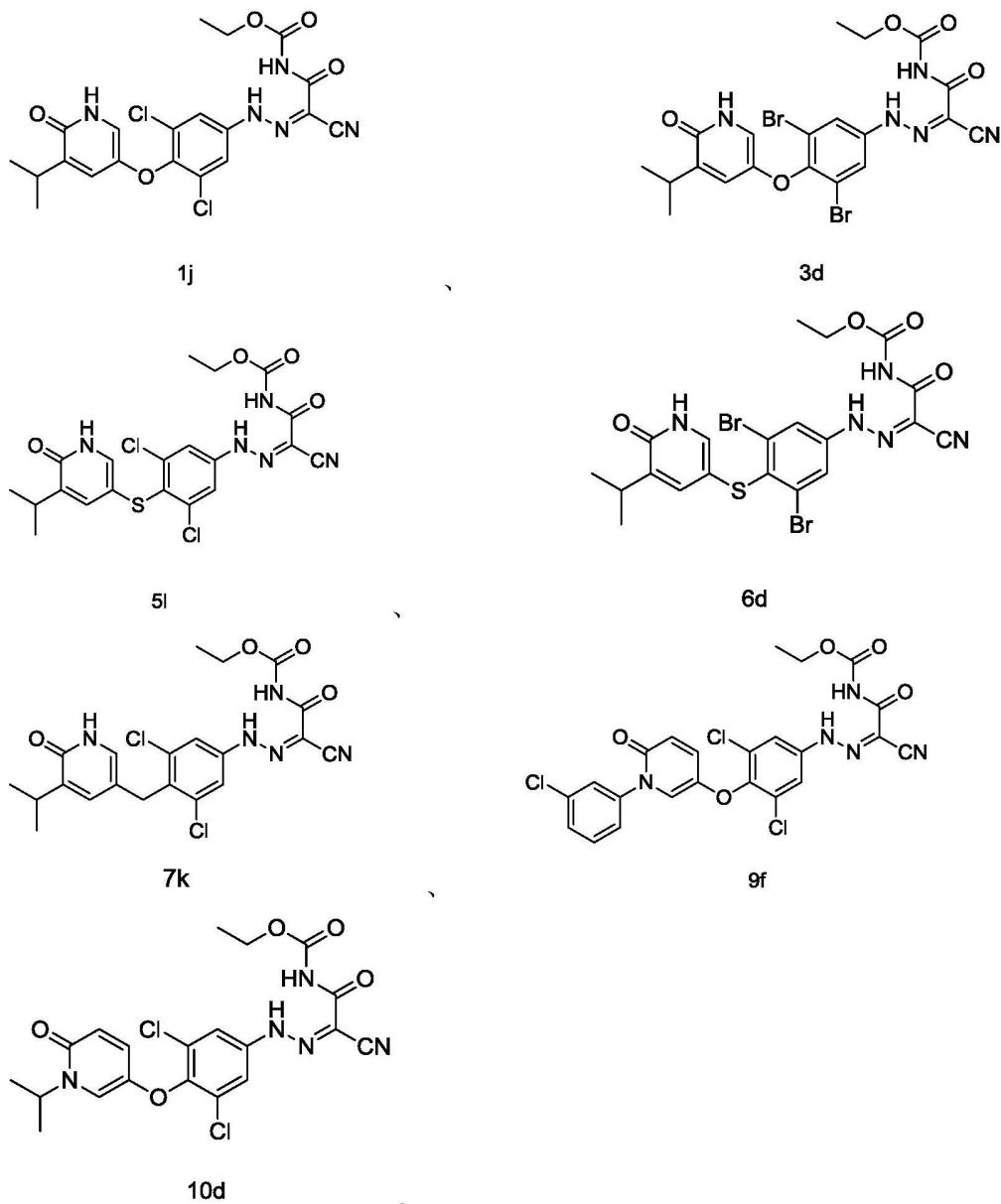
( IA )

其中：

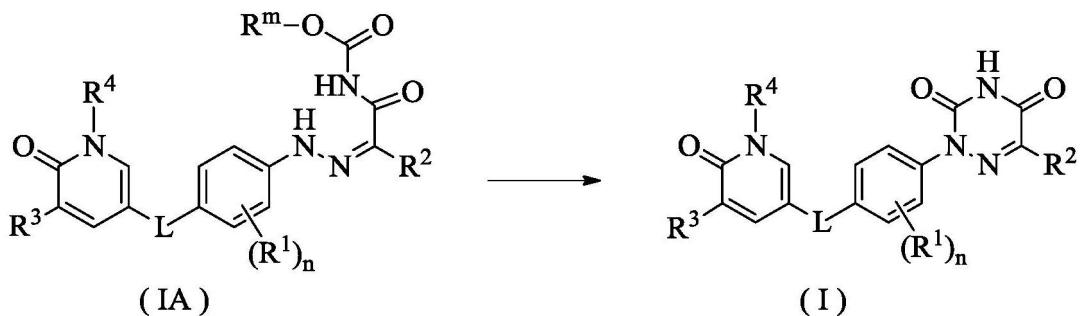
R<sup>m</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基；L选自CH<sub>2</sub>、O原子和S原子；R<sup>1</sup>相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C<sub>1-6</sub>烷基；R<sup>2</sup>选自氢原子、氰基和羧基；R<sup>3</sup>为氢原子或C<sub>1-6</sub>烷基；R<sup>4</sup>选自氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基和苯基；其中所述的苯基任选被选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基中的一个或多个取代基所取代；且

n为0、1、2、3或4。

13. 根据权利要求12中所述的通式 (IA) 所示的化合物或其互变异构体或其盐，其选自以下任一化合物：



14. 一种制备根据权利要求1所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体或其可药用的盐的方法, 其包括以下步骤:



通式(IA)的化合物或其盐发生分子内反应, 得到通式(I)的化合物,  
其中:

R<sup>m</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基;

L、R<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>和n如权利要求1中所定义。

15. 一种药物组合物，其含有根据权利要求1~11中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

16. 权利要求1~11中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体或其可药用的盐或权利要求15所述的药物组合物在制备THR $\beta$ 激动剂中的用途。

17. 权利要求1~11中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体或其可药用的盐或权利要求15所述的药物组合物在制备用于治疗和/或预防由甲状腺激素调节的疾病的药物中的用途。

18. 权利要求1~11中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体或其可药用的盐或权利要求15所述的药物组合物在制备用于治疗和/或预防由甲状腺激素调节的代谢疾病的药物中的用途。

19. 权利要求1~11中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体或其可药用的盐或权利要求15所述的药物组合物在制备用于治疗和/或预防由甲状腺激素调节的肥胖、甲状腺功能减退、甲状腺癌、糖尿病、心血管疾病、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝炎(NASH)和非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)的药物中的用途。

## 6-氧化-1,6-二氢吡啶类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

### 技术领域

[0001] 本公开属于医药领域,涉及一种通式(I)所示的6-氧化-1,6-二氢吡啶类衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂,特别是用于制备治疗和/或预防肥胖、糖尿病、高血脂症、甲状腺疾病、非酒精性脂肪肝炎和非酒精性脂肪肝疾病等疾病的药物中的用途。

### 背景技术

[0002] 甲状腺激素对于人体的正常发育和保持代谢的体内平衡是非常重要的。甲状腺激素三大功能:(1)促进生长发育,甲状腺激素促进生长发育作用最明显是在婴儿时期,在出生后头五个月内影响最大、它主要促进骨骼、脑和生殖器官的生长发育、若没有甲状腺激素,垂体的GH也不能发挥作用。(2)影响代谢,产热效应甲状腺激素可提高大多数组织的耗氧率,增加产热效应、这种产热效应可能由于甲状腺激素能增加细胞膜上Na<sup>+</sup>—K<sup>+</sup>泵的合成,并能增加其活力,后者是一个耗能过程。(3)甲状腺激素对于一些器官的活动有重要的作用,比如它对维持神经系统的兴奋性有重要的意义,甲状腺激素可直接作用于心肌,促进肌质网释放Ca<sup>2+</sup>,使心肌收缩力增强,心率加快。

[0003] 天然甲状腺激素T3通过与甲状腺激素受体(THR)结合来发挥生理作用。甲状腺激素受体有两个不同的亚型THRa和THRβ。THRβ主要分布在肝脏中,而THRa则主要分布在大脑和心脏组织中。天然甲状腺激素能够同时作用于THRa和THRβ,没有任何选择性。天然甲状腺激素T3在动物模型和人中能够显著降低胆固醇,低密度脂蛋白(LDL)。然而,T3对心脏的副作用,其不能够用于肥胖、高胆固醇症和非酒精性脂肪肝治疗。

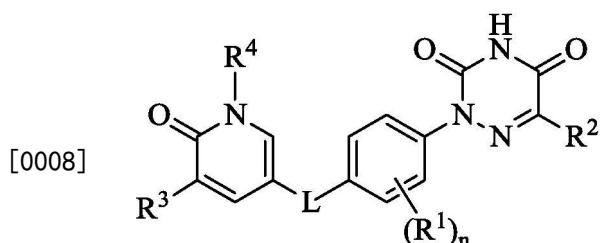
[0004] 研究表明,甲状腺激素T3对心脏的影响,尤其是对心率的影响,是通过THRa进行介导的。而甲状腺激素T3对肝脏,肌肉和其他组织的作用则主要通过THRβ进行介导。因此,选择性THRβ激动剂应当可以进行治疗肥胖,高血脂症,甲状腺疾病,非酒精性脂肪肝炎,而不会对心率和心律有影响。

[0005] 已经合成的甲状腺激素受体β(THRβ)选择性和/或组织选择性作用的甲状腺激素类似物,这些化合物可以对体重,脂类,胆固醇和脂蛋白进行适当降低,而对心血管和下丘脑/垂体/甲状腺轴的正常功能具有很小的影响。(Johan Malm, J.Med.Chem. 2003, 46, 1580-1588; Martha J.Kelly, J.Med.Chem. 2014, 57, 3912-3923)。

[0006] 已经公开的作为THRβ的激动剂的化合物的专利包括W02006128055、W02005051298、W02007009913和W02009037172等。

### 发明内容

[0007] 本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐:



(I)

[0009] 其中：

[0010] L选自亚烷基、0原子、S原子、S(0)和S(0)<sub>2</sub>；其中所述的亚烷基任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

[0011] R<sup>1</sup>相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

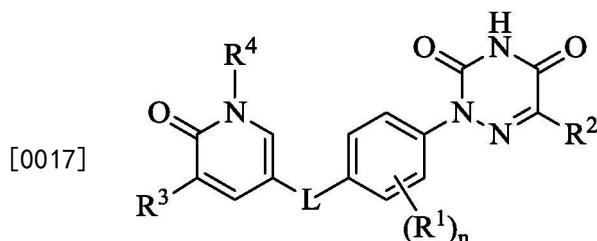
[0012] R<sup>2</sup>选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、羧基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

[0013] R<sup>3</sup>选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

[0014] R<sup>4</sup>选自氢原子、烷基、卤代烷基、氨基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；且

[0015] n为0、1、2、3或4。

[0016] 本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐：



(I)

[0018] 其中：

[0019] L选自亚烷基、0原子、S原子、S(0)和S(0)<sub>2</sub>；其中所述的亚烷基任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

[0020] R<sup>1</sup>相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

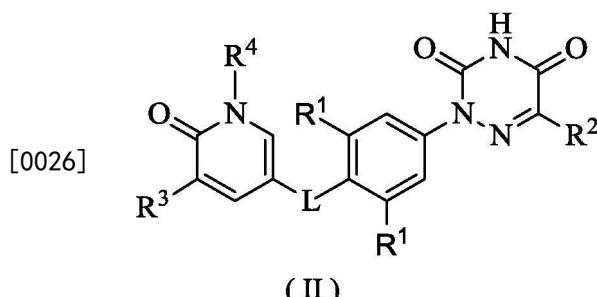
[0021] R<sup>2</sup>选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、羧基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

[0022] R<sup>3</sup>选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

[0023] R<sup>4</sup>选自氢原子、烷基、卤代烷基、氨基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；且

[0024] n为0、1、2、3或4。

[0025] 在本公开的一些实施方案中，根据本公开所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐：



(II)

[0027] 其中

[0028]  $R^1 \sim R^4$ 和L如通式(I)中所定义。

[0029] 在本公开的一些实施方案中,根据本公开所述的通式(I)和通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中L选自 $CH_2$ 、O原子和S原子。

[0030] 在本公开的一些实施方案中,根据本公开所述的通式(I)和通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中 $R^1$ 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和 $C_{3-8}$ 环烷基;优选地, $R^1$ 相同或不同,且各自独立地为卤素或 $C_{1-6}$ 烷基。

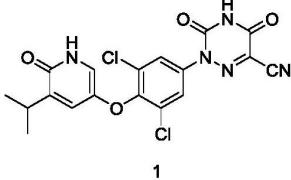
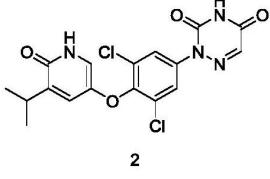
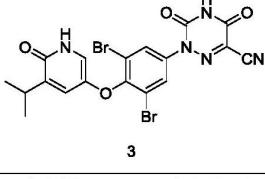
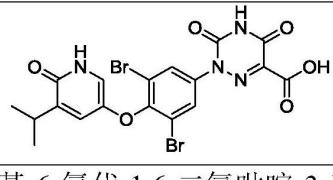
[0031] 在本公开的一些实施方案中,根据本公开所述的通式(I)和通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中 $R^2$ 选自氢原子、卤素、氰基、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-8}$ 环烷基,优选地, $R^2$ 为氰基。

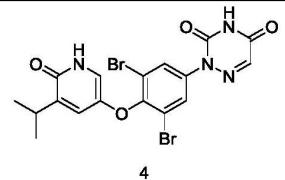
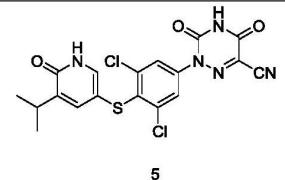
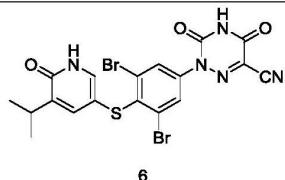
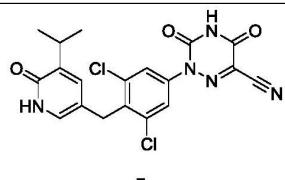
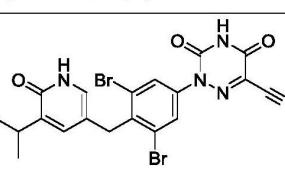
[0032] 在本公开的一些实施方案中,根据本公开所述的通式(I)和通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中 $R^3$ 选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $C_{6-10}$ 芳基;优选地, $R^3$ 为氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基;更优选地, $R^3$ 为 $C_{1-6}$ 烷基。

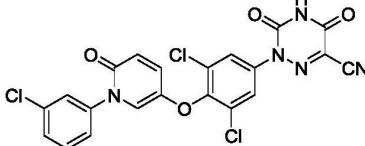
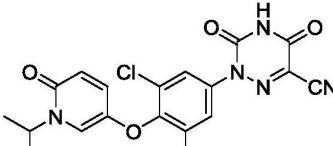
[0033] 在本公开的一些实施方案中,根据本公开所述的通式(I)和通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中 $R^4$ 选自氢原子、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{6-10}$ 芳基;其中所述 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{6-10}$ 芳基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3至6元杂环基中的一个或多个取代基所取代;优选地, $R^4$ 为氢原子或苯基;其中所述的苯基任选被选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基、卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和3至6元杂环基中的一个或多个取代基所取代。

[0034] 在本公开的一些实施方案中,根据本公开所述的通式(I)和通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐,其中 $R^4$ 为氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基;优选地, $R^4$ 为氢原子。

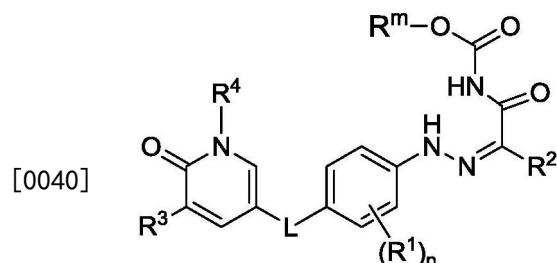
[0035] 表A本公开的典型化合物包括但不限于:

实施例 编号	化合物结构与命名
1	 <p style="text-align: center;">1</p> <p>2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)-3,5-二 氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈 1</p>
2a	 <p style="text-align: center;">2a</p> <p>2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)-3,5-二 氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸 2a</p>
[0036]	 <p style="text-align: center;">2</p> <p>2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)-1,2,4-三 嗪-3,5(2H, 4H)-二酮 2</p>
3	 <p style="text-align: center;">3</p> <p>2-(3,5-二溴-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)-3,5-二 氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈 3</p>
	 <p>2-(3,5-二溴-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)-3,5-二 氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸 4</p>

		代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸
4		 <p style="text-align: center;">4</p>
		2-(3,5-二溴-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)-1,2,4-三 嗪-3,5(2H,4H)-二酮 4
5		 <p style="text-align: center;">5</p>
		2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)硫代)苯基)-3,5-二氧 代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈 5
[0037]	6	 <p style="text-align: center;">6</p>
		2-(3,5-二溴-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)硫代)苯基)-3,5-二氧 代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈 6
7		 <p style="text-align: center;">7</p>
		2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基)苯基)-3,5-二氧 代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈 7
8		 <p style="text-align: center;">8</p>
		2-(3,5-二溴-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基)苯基)-3,5-二氧 代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈 8

	9	
		2-(3,5-二氯-4-((1-(3-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈 <b>9</b>
[0038]	10	
		2-(3,5-二氯-4-((1-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈 <b>10</b>

[0039] 本公开的另一方面涉及一种通式 (IA) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其盐：



(IA)

[0041] 其中：

[0042]  $R^m$  为  $C_{1-6}$  烷基；

[0043]  $L$  选自亚烷基、0 原子、S 原子、 $S(O)$  和  $S(O)_2$ ；其中所述的亚烷基任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

[0044]  $R^1$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

[0045]  $R^2$  选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、羧基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基

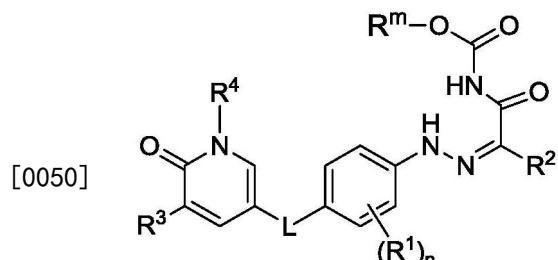
中的一个或多个取代基所取代；

[0046] R<sup>3</sup>选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

[0047] R<sup>4</sup>选自氢原子、烷基、卤代烷基、氨基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；且

[0048] n为0、1、2、3或4。

[0049] 本公开的另一方面涉及一种通式(IA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其盐：



(IA)

[0051] 其中：

[0052] R<sup>m</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基；

[0053] L选自亚烷基、0原子、S原子、S(0)和S(0)<sub>2</sub>；其中所述的亚烷基任选被选自卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

[0054] R<sup>1</sup>相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

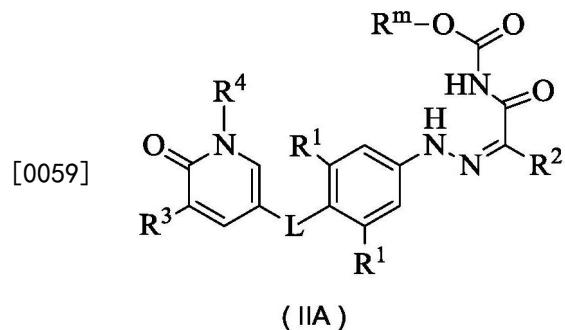
[0055] R<sup>2</sup>选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、羧基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

[0056] R<sup>3</sup>相同或不同，各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自

氧代、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氨基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

[0057] R<sup>4</sup>选自氢原子、烷基、卤代烷基、氨基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；且

[0058] n为0、1、2、3或4。本公开的另一方面涉及一种通式(IA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其盐，其为通式(IIA)，

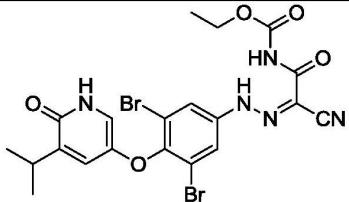
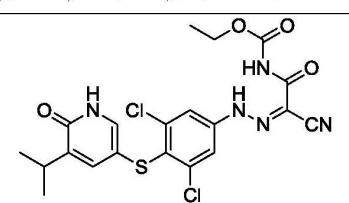
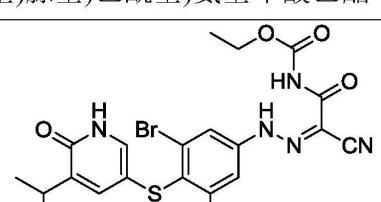
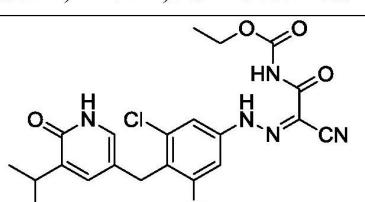


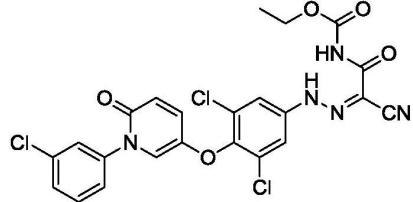
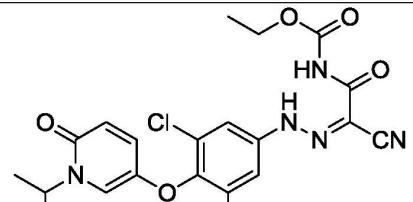
[0060] 其中

[0061] R<sup>m</sup>、R<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>和L如通式(IA)中所定义。

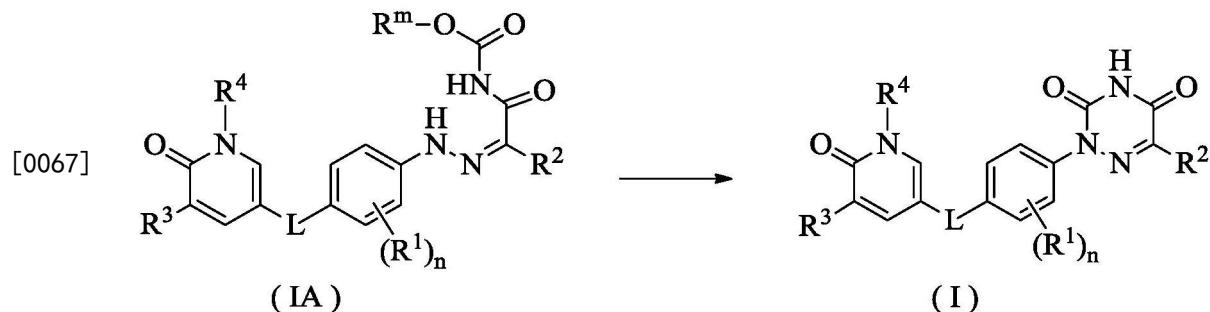
[0062] 表B本公开通式(IA)的典型化合物包括但不限于：

实施例 编号	化合物结构与命名	
[0063] 1j	 1j	(Z)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧代乙酰胺)-5-氯-2-氧代-1,2-二氢苯并噁唑-3-基)氧代乙酰胺)-5-氯-2-氧代-1,2-二氢苯并噁唑-3-基)氧代乙酰胺

		(基)苯基)腙基)乙酰基)氨基甲酸乙酯 <b>1j</b>
	3d	 <p style="text-align: center;"><b>3d</b></p> <p>(<i>Z</i>)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二溴-4-((5-异丙基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)腙基)乙酰基)氨基甲酸乙酯 <b>3d</b></p>
[0064]	5l	 <p style="text-align: center;"><b>5l</b></p> <p>(<i>Z</i>)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基)硫代)苯基)腙基)乙酰基)氨基甲酸乙酯 <b>5l</b></p>
	6d	 <p style="text-align: center;"><b>6d</b></p> <p>(<i>Z</i>)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二溴-4-((5-异丙基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基)硫代)苯基)腙基)乙酰基)氨基甲酸乙酯 <b>6d</b></p>
	7k	 <p style="text-align: center;"><b>7k</b></p> <p>(<i>Z</i>)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基)苯基)腙基)乙酰基)氨基甲酸甲酯 <b>7k</b></p>

	9f	
		(Z)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((1-(3-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)腙基)乙酰基氨基甲酸乙酯 <b>9f</b>
[0065]	10d	
		(Z)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((1-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)腙基)乙酰基氨基甲酸乙酯 <b>10d</b>

[0066] 本公开的另一方面涉及一种制备根据本公开所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其包括以下步骤：



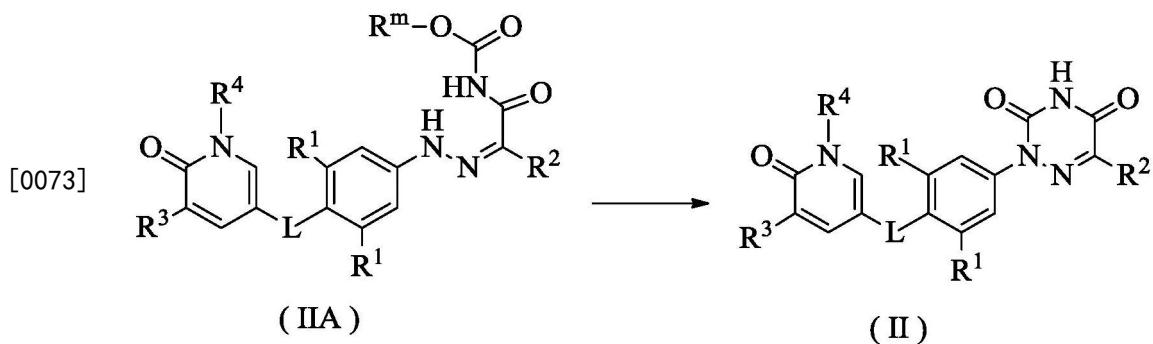
[0068] 通式(IA)的化合物或其盐发生分子内反应，得到通式(I)的化合物，

[0069] 其中：

[0070] R<sup>m</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基；

[0071] L、R<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>和n如通式(I)中所定义。

[0072] 本公开的另一方面涉及一种制备根据本公开所述的通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，其包括以下步骤：



[0074] 通式(IIA)的化合物或其盐发生分子内反应,得到通式(II)的化合物,

[0075] 其中：

[0076] R<sup>m</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基；

[0077] L和R<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>如通式(II)中所定义。

[0078] 本公开的另一方面涉及一种药物组合物，其含有根据本公开所述的通式(I)、通式(II)以及表A所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0079] 本公开进一步涉及根据本公开所述的通式(I)、通式(II)以及表A所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐、或包含其的药物组合物在制备THR $\beta$ 激动剂中的用途。

[0080] 本公开进一步涉及根据本公开所述的通式(I)、通式(II)以及表A所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐、或包含其的药物组合物在制备用于治疗和/或预防由甲状腺激素调节的疾病的药物中的用途；优选为在制备用于治疗和/或预防由甲状腺激素调节的代谢疾病的药物中的用途。

[0081] 本公开进一步涉及根据本公开所述的通式(I)、通式(II)以及表A所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐或包含其的药物组合物在制备用于治疗和/或预防由甲状腺激素调节的肥胖、甲状腺功能减退、甲状腺癌、糖尿病、心血管疾病、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝炎(NASH)和非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)的药物中的用途。

[0082] 本公开还涉及一种激动THR $\beta$ 的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的根据本公开所述的通式(I)、通式(II)以及表A所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐、或包含其的药物组合物。

[0083] 本公开还涉及一种治疗和/或预防由甲状腺激素调节的疾病的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的根据本公开所述的通式(I)、通式(II)以及表A所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐、或包含其的药物组合物。

[0084] 本公开还涉及一种治疗和/或预防由甲状腺激素调节的肥胖、甲状腺功能减退、甲状腺癌、糖尿病、心血管疾病、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝炎(NASH)和非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的根据本

公开所述的通式(I)、通式(II)以及表A所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐、或包含其的药物组合物。

[0085] 本公开进一步涉及一种根据本公开所述的通式(I)、通式(II)以及表A所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐、或包含其的药物组合物，其用作药物。

[0086] 本公开进一步涉及一种根据本公开所述的通式(I)、通式(II)以及表A所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐、或包含其的药物组合物，其用作THR $\beta$ 激动剂。

[0087] 本公开进一步涉及一种根据本公开所述的通式(I)、通式(II)以及表A所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐、或包含其的药物组合物，其用作治疗和/或预防由甲状腺激素调节的疾病的药物；优选为用作治疗和/或预防由甲状腺激素调节的代谢疾病的药物。

[0088] 本公开进一步涉及一种根据本公开所述的通式(I)、通式(II)以及表A所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐、或包含其的药物组合物，其用作治疗和/或预防由甲状腺激素调节的肥胖、甲状腺功能减退、甲状腺癌、糖尿病、心血管疾病、高脂血症、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝炎(NASH)和非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)的药物。

[0089] 可将活性化合物制成适合于通过任何适当途径给药的形式，通过常规方法使用一种或多种药学上可接受的载体来配制本公开的组合物。因此，本公开的活性化合物可以配制成用于口服给药、注射(例如静脉内、肌肉内或皮下)给药，吸入或吹入给药的各种剂型。本公开的化合物也可以配制成持续释放剂型，例如片剂、硬或软胶囊、水性或油性混悬液、乳剂、注射液、可分散性粉末或颗粒、栓剂、锭剂或糖浆。

[0090] 作为一般性指导，活性化合物优选是以单位剂量的方式，或者是以患者可以以单剂自我给药的方式。本公开化合物或组合物的单位剂量的表达方式可以是片剂、胶囊、扁囊剂、瓶装药水、药粉、颗粒剂、锭剂、栓剂、再生药粉或液体制剂。合适的单位剂量可以是0.1～1000mg。

[0091] 本公开的药物组合物除活性化合物外，可含有一种或多种辅料，所述辅料选自以下成分：填充剂(稀释剂)、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药方法的不同，组合物可含有0.1至99重量%的活性化合物。

[0092] 片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂、造粒剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。

[0093] 也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂或其中活性成分与水溶性载体或油溶媒混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

[0094] 水混悬液含有活性物质和用于混合的适宜制备水混悬液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂、分散剂或湿润剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

[0095] 油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油,或矿物油配制而成。油混悬液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂,以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂保存这些组合物。

[0096] 本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油,或矿物油或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂,乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧剂。

[0097] 本公开的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳可通过局部大量注射,将注射液或微乳注入患者的血流中。或者,最好按可保持本公开化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度,可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是Deltec CADD-PLUS.TM.5400型静脉注射泵。

[0098] 本公开的药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术,用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。此外,可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可使用任何调和固定油。此外,脂肪酸也可以制备注射剂。

[0099] 可按用于直肠给药的栓剂形式给予本公开化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体,因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。

[0100] 可通过加入水来制备水混悬的可分散粉末和颗粒给予本公开化合物。可通过将活性成分与分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂混合来制备这些药物组合物。

[0101] 如本领域技术人员所熟知的,药物的给药剂量依赖于多种因素,包括但并非限定于以下因素:所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合、疾病的严重性等;另外,最佳的治疗方式如治疗的模式、化合物的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

[0102] 术语说明

[0103] 除非有相反陈述,在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

[0104] 术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团,其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团,优选含有1至12个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个)碳原子的烷基,更优选为含有1至6个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正

癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基,及其各种支链异构体等。更优选的是含有1至6个碳原子的低级烷基,非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,所述取代基优选独立地任选选自D原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基。

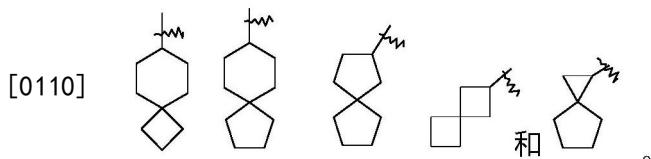
[0105] 术语“亚烷基”指饱和的直链或支链脂肪族烃基,其具有2个从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基,其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团,优选含有1至12个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12个)碳原子,更优选含有1至6个碳原子的亚烷基。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基(-CH<sub>2</sub>-)、1,1-亚乙基(-CH(CH<sub>3</sub>)-)、1,2-亚乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-、1,1-亚丙基(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-)、1,2-亚丙基(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-)、1,3-亚丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、1,4-亚丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)等。亚烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,所述取代基优选独立地任选选自烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基。

[0106] 术语“烯基”指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基化合物,其中烷基的定义如上所述。烯基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基。

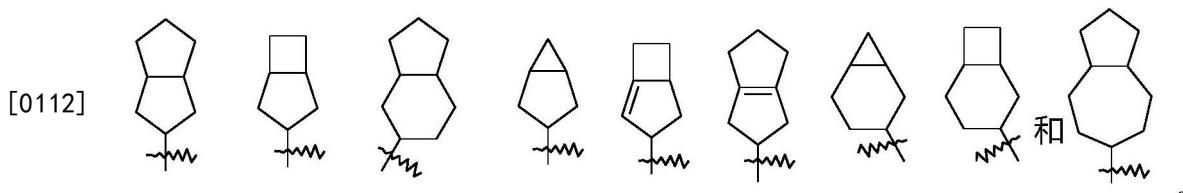
[0107] 术语“炔基”指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基化合物,其中烷基的定义如上所述。炔基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基。

[0108] 术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,环烷基环包含3至20个碳原子,优选包含3至12个碳原子,优选包含3至8个碳原子(例如3、4、5、6、7和8个),更优选包含3至6个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等;多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

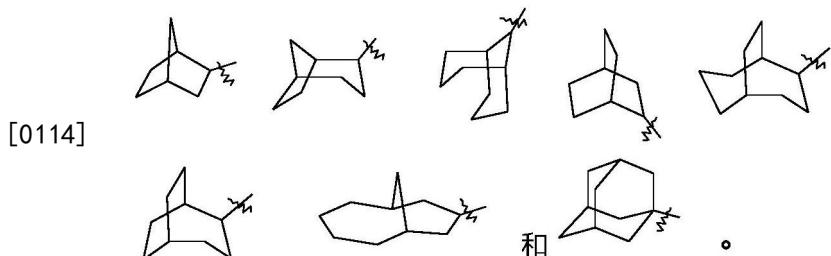
[0109] 术语“螺环烷基”指5至20元,单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,其可以含有一个或多个双键。优选为6至14元,更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基,优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括:



[0111] 术语“稠环烷基”指5至20元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键。优选为6至14元，更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为3元/4元、3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/4元、5元/5元、5元/6元、6元/3元、6元/4元、6元/5元和6元/6元的双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



[0113] 术语“桥环烷基”指5至20元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键。优选为6至14元，更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：



[0115] 所述环烷基环包括如上所述的环烷基(包括单环、螺环、稠环和桥环)稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等；优选茚满基和四氢萘基。

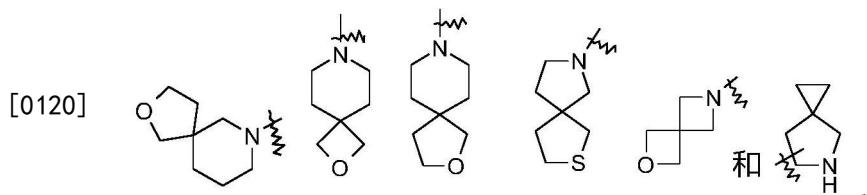
[0116] 环烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选独立地任选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基。

[0117] 术语“烷氧基”指-0-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自D原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

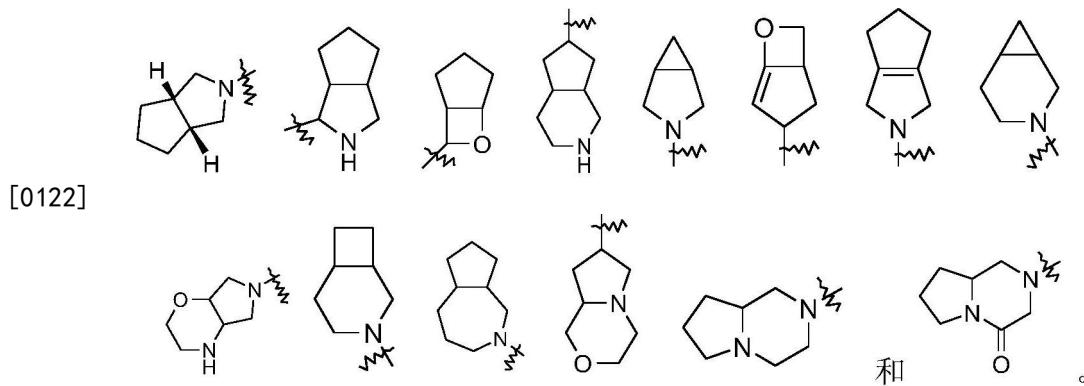
[0118] 术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含3至20个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧、硫、S(0)或S(0)<sub>2</sub>的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含3至12个(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11和12

个)环原子,其中1~4个(例如1、2、3和4个)是杂原子;更优选包含3至8个环原子(例如3、4、5、6、7和8个),其中1-3个(例如1、2和3个)是杂原子;更优选包含3至6个环原子,其中1-3个是杂原子;最优选包含5或6个环原子,其中1-3个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

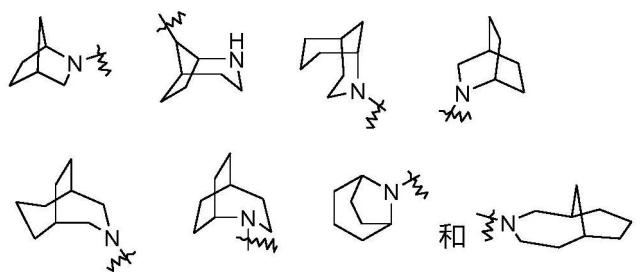
[0119] 术语“螺杂环基”指5至20元,单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团,其中一个或多个环原子为选自氮、氧、硫、S(0)或S(0)<sub>2</sub>的杂原子,其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键。优选为6至14元,更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基,优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括:



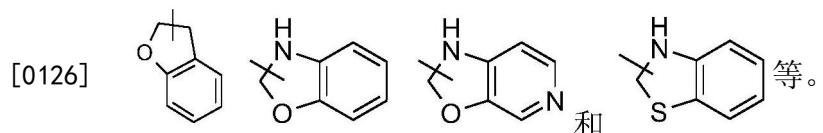
[0121] 术语“稠杂环基”指5至20元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团,一个或多个环可以含有一个或多个双键,其中一个或多个环原子为选自氮、氧、硫、S(0)或S(0)<sub>2</sub>的杂原子,其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基,优选为双环或三环,更优选为3元/4元、3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/4元、5元/5元、5元/6元、6元/3元、6元/4元、6元/5元和6元/6元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括:



[0123] 术语“桥杂环基”指5至14元,任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团,其可以含有一个或多个双键,其中一个或多个环原子为选自氮、氧、硫、S(0)或S(0)<sub>2</sub>的杂原子,其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基,优选为双环、三环或四环,更优选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括:

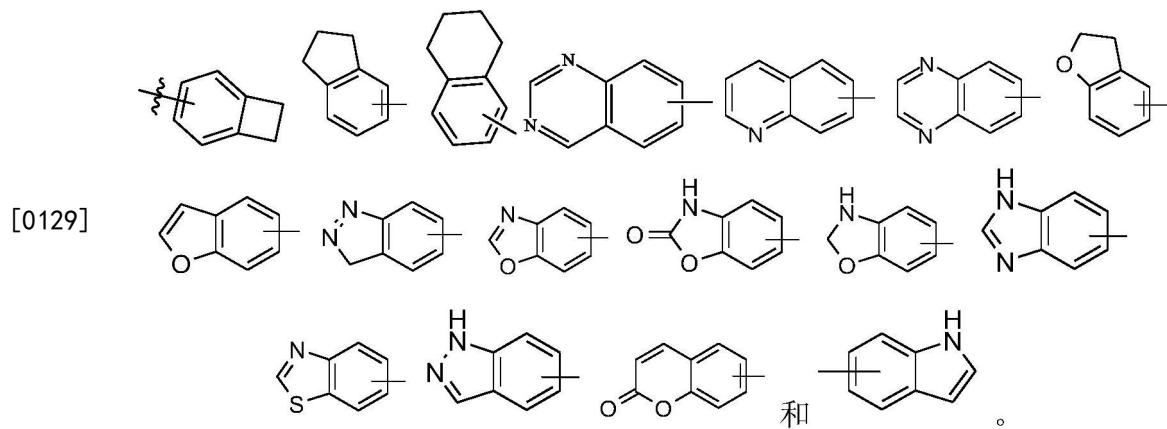


[0125] 所述杂环基环包括如上所述的杂环基(包括单环、螺杂环、稠杂环和桥杂环)稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂环基,其非限制性实例包括:



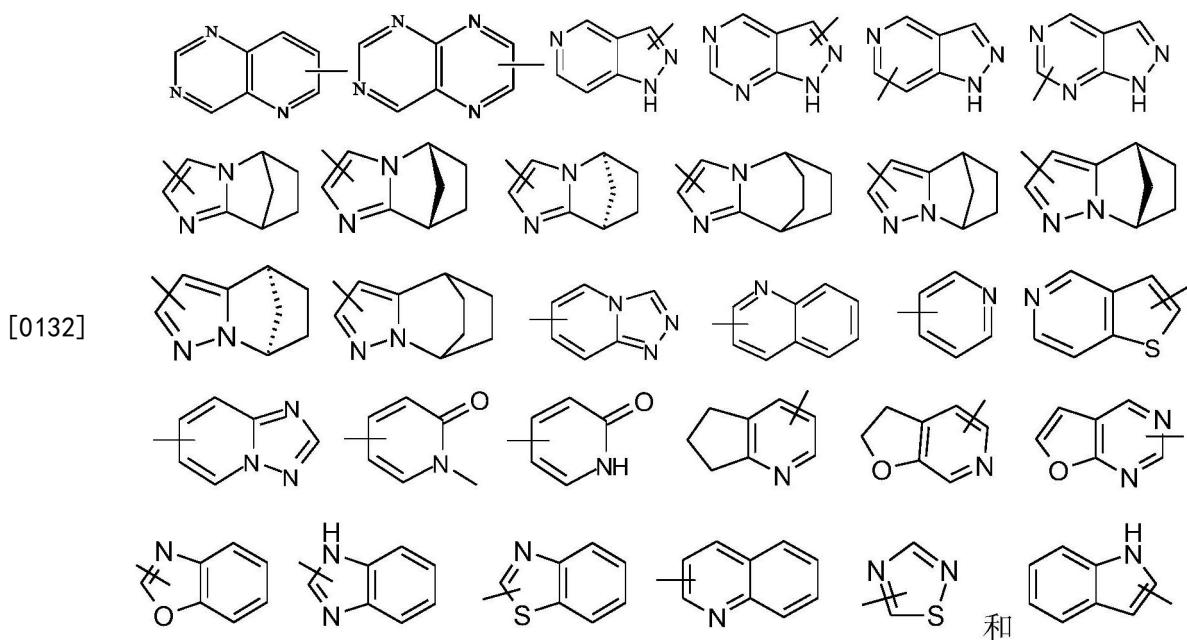
[0127] 杂环基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,所述取代基优选独立地任选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基。

[0128] 术语“芳基”指具有共轭的π电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(稠合多环是共享毗邻碳原子对的环)基团,优选为6至10元,例如苯基和萘基。所述芳基环包括如上所述的芳基环稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为芳基环,其非限制性实例包括:



[0130] 芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,所述取代基优选独立地任选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基。

[0131] 术语“杂芳基”指包含1至4个(例如1、2、3和4个)杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系,其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元(例如5、6、7、8、9或10元),更优选为5元或6元,例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、毗唑基、三唑基、四唑基等。所述杂芳基环包括如上述的杂芳基稠合于芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环,其非限制性实例包括:



[0133] 杂芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,所述取代基优选独立地任选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基。

[0134] 上述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基包括从母体环原子上除去一个氢原子所衍生的残基,或从母体的相同或两个不同的环原子上除去两个氢原子所衍生的残基,即“二价环烷基”、“二价杂环基”、“亚芳基”、“亚杂芳基”。

[0135] 术语“氨基保护基”是为了使分子其它部位进行反应时氨基保持不变,用易于脱去的基团对氨基进行保护。非限制性实施例包含(三甲基硅)乙氧基甲基、四氢吡喃基、叔丁氧羰基、乙酰基、苄基、烯丙基和对甲氧苄基等。这些基团可任选地被选自卤素、烷氧基或硝基中的1-3个取代基所取代。

[0136] 术语“羟基保护基”是本领域已知的适当的用于羟基保护的基团,参见文献(“Protective Groups in Organic Synthesis”,5<sup>th</sup> Ed.T.W.Greene&P.G.M.Wuts)中的羟基保护基团。作为示例,优选地,所述的羟基保护基可以是(C<sub>1-10</sub>烷基或芳基)<sub>3</sub>硅烷基,例如:三乙基硅基,三异丙基硅基,叔丁基二甲基硅基,叔丁基二苯基硅基等;可以是C<sub>1-10</sub>烷基或取代烷基,优选烷氧基或芳基取代的烷基,更优选C<sub>1-6</sub>烷氧基取代的C<sub>1-6</sub>烷基或苯基取代的C<sub>1-6</sub>烷基,最优选C<sub>1-4</sub>烷氧基取代的C<sub>1-4</sub>烷基,例如:甲基,叔丁基,烯丙基,苄基,甲氧基甲基(MOM),乙氧基乙基,2-四氢吡喃基(THP)等;可以是(C<sub>1-10</sub>烷基或芳香基)酰基,例如:甲酰基,乙酰基,苯甲酰基、对硝基苯甲酰基等;可以是(C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>6-10</sub>芳基)磺酰基;也可以是(C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>6-10</sub>芳基氧基)羧基。

[0137] 术语“环烷基氧基”指环烷基-O-,其中环烷基如上所定义。

[0138] 术语“杂环基氧基”指杂环基-O-,其中杂环基如上所定义。

[0139] 术语“芳基氧基”指芳基-O-,其中芳基如上所定义。

[0140] 术语“杂芳基氧基”指杂芳基-O-,其中杂芳基如上所定义。

[0141] 术语“烷硫基”指烷基-S-,其中烷基如上所定义。

- [0142] 术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代,其中烷基如上所定义。
- [0143] 术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代,其中烷氧基如上所定义。
- [0144] 术语“氘代烷基”指烷基被一个或多个氘原子取代,其中烷基如上所定义。
- [0145] 术语“羟烷基”指烷基被一个或多个羟基取代,其中烷基如上所定义。
- [0146] 术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。
- [0147] 术语“羟基”指-OH。
- [0148] 术语“巯基”指-SH。
- [0149] 术语“氨基”指-NH<sub>2</sub>。
- [0150] 术语“氰基”指-CN。
- [0151] 术语“硝基”指-NO<sub>2</sub>。
- [0152] 术语“氧化基”或“氧代”指“=O”。
- [0153] 术语“羰基”指C=O。
- [0154] 术语“羧基”指-C(0)OH。
- [0155] 术语“羧酸酯基”指-C(0)O(烷基)、-C(0)O(环烷基)、(烷基)C(0)O-或(环烷基)C(0)O-,其中烷基和环烷基如上所定义。
- [0156] 本公开的化合物包含其同位素衍生物。术语“同位素衍生物”指结构不同仅在于存在一种或多种同位素富集原子的化合物。例如,具有本公开的结构,除了用“氘”或“氚”代替氢,或者用<sup>18</sup>F-氟标记(<sup>18</sup>F同位素)代替氟,或者用<sup>11</sup>C-,<sup>13</sup>C-,或者<sup>14</sup>C-富集的碳(<sup>11</sup>C-,<sup>13</sup>C-,或者<sup>14</sup>C-碳标记;<sup>11</sup>C-,<sup>13</sup>C-,或者<sup>14</sup>C-同位素)代替碳原子的化合物处于本公开的范围内。这样的化合物可用作例如生物学测定中的分析工具或探针,或者可以用作疾病的体内诊断成像示踪剂,或者作为药效学、药动学或受体研究的示踪剂。
- [0157] 本公开的各种氘化形式的化合物,是指与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的化合物。在制备氘代形式的化合物时可使用市售的氘代起始物质,或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成,氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。氘代物通常可以保留与未氘代的化合物相当的活性,并且当氘代在某些特定位点时可以取得更好的代谢稳定性,从而获得某些治疗优势。
- [0158] “任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。
- [0159] “取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为1~5个,更优选为1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下(通过实验或理论)确定可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。
- [0160] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。
- [0161] “可药用的盐”是指本公开化合物的盐,这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性,且具有应有的生物活性。可以在化合物的最终分离和纯化过程中,或通过使合适的

基团与合适的碱或酸反应来单独制备盐。通常用于形成药学上可接受的盐的碱包括无机碱，例如氢氧化钠和氢氧化钾，以及有机碱，例如氨。通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸以及有机酸。

[0162] 针对药物或药理学活性剂而言,术语“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。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。

[0163] 本文所用的术语“药学上可接受的”是指这些化合物、材料、组合物和/或剂型，在合理的医学判断范围内，适用于与患者组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症，具有合理的获益/风险比，并且对预期的用途是有效。

[0164] 本文所使用的，单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数引用，反之亦然，除非上下文另外明确指出。

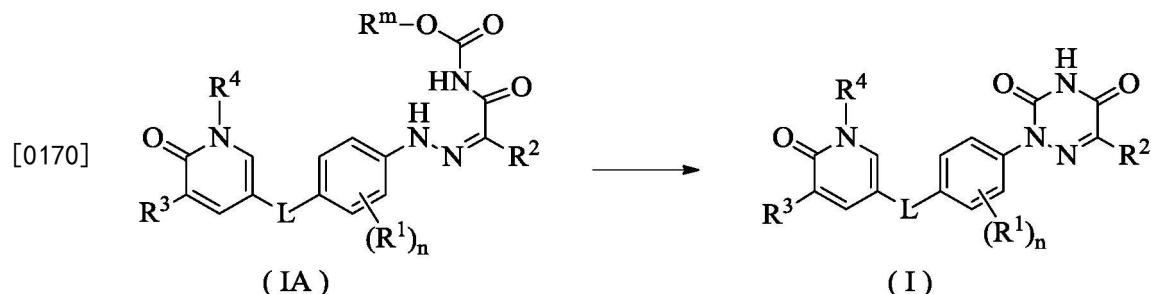
[0165] 当将术语“约”应用于诸如pH、浓度、温度等的参数时，表明该参数可以变化±10%，并且有时更优选地在±5%之内。如本领域技术人员将理解的，当参数不是关键的时，通常仅出于说明目的给出数字，而不是限制。

[0166] 本公开化合物的合成方法

[0167] 为了完成本公开的目的，本公开采用如下技术方案：

[0168] 方案一

[0169] 本公开通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法，其包括以下步骤：



[0171] 通式(IA)的化合物或其盐在碱性条件下,发生分子内反应,得到通式(I)的化合物。

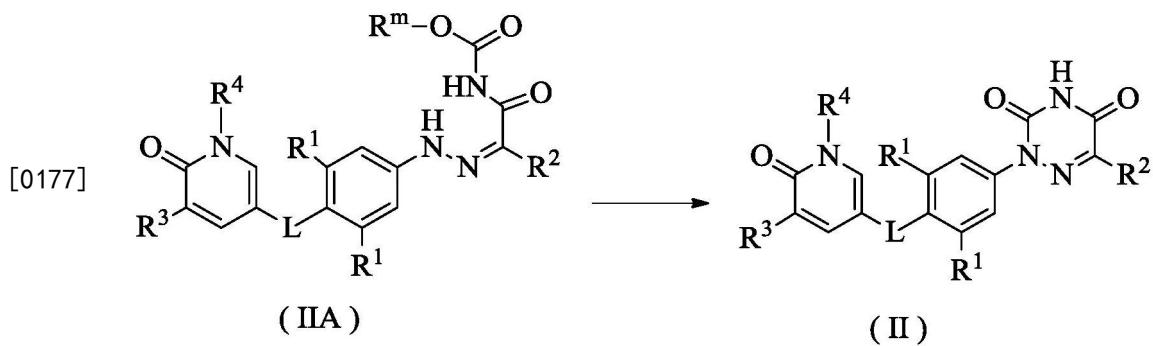
[0172] 其中：

[0173] R<sup>m</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基；

[0174]  $L, R^1 \sim R^4$  和  $n$  如通式 (I) 中所定义。

[0175] 方案二

[0176] 本公开通式 (II) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法，其包括以下步骤：



[0178] 通式 (IIA) 的化合物或其盐在碱性条件下,发生分子内反应,得到通式 (II) 的化合物,

[0179] 其中：

[0180] R<sup>m</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基；

[0181]  $L$  和  $R^1 \sim R^4$  如通式 (II) 中所定义。

[0182] 在上述方案一和方案二中，提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基氨基锂、醋酸钾、乙酸钠、乙酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠，所述的无机碱类包括但不限于碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂及其水合物；优选为乙酸钠；

[0183] 上述方案一和方案二的反应优选在溶剂中进行,所用溶剂包括但不限于:醋酸、冰醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、叔丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、水或N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

#### 具体实施方式

[0184] 以下结合实施例用于进一步描述本公开，但这些实施例并非限制着本公开的范围。

[0185] 实施例

[0186] 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR位移( $\delta$ )以 $10^{-6}$ (ppm)的单位给出。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400核磁仪或Bruker AVANCE NEO 500M, 测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d<sub>6</sub>)、氘代氯仿(CDCl<sub>3</sub>)、氘代甲醇(CD<sub>3</sub>OD), 内标为四甲基硅烷(TMS)。

[0187] MS的测定用Agilent 1200/1290 DAD-6110/6120 Quadrupole MS液质联用仪(生产商:Agilent,MS型号:6110/6120Quadrupole MS)。

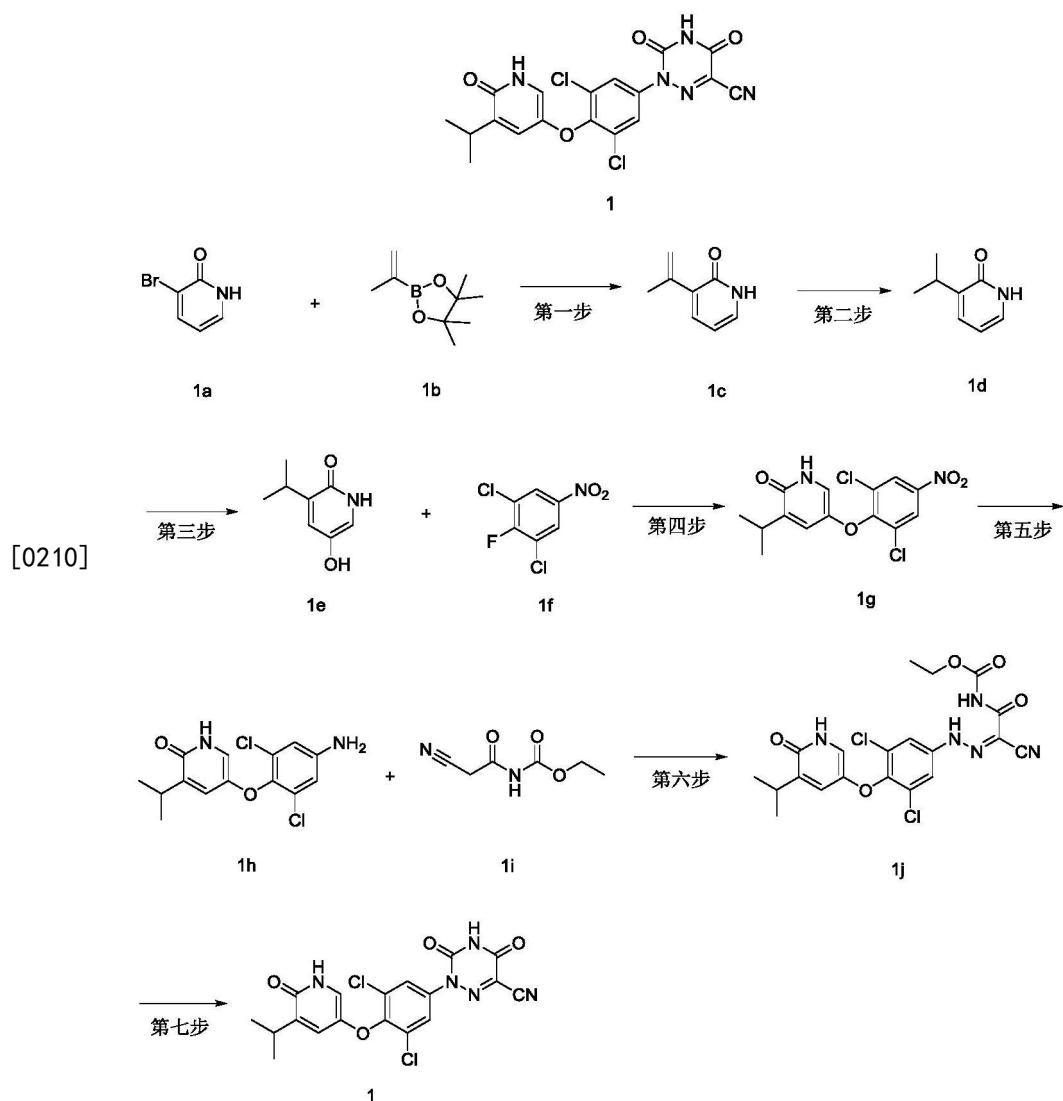
[0188] Waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商:waters,MS型号:waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)

[0189] THERMO Ultimate 3000-Q Exactive(生产商:THERMO,MS型号:THERMO QExactive)

[0190] 高效液相色谱法(HPLC)分析使用Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD和Waters HPLC e2695-2489高效液相色谱仪。

[0191] 手性HPLC分析测定使用Agilent 1260 DAD高效液相色谱仪。

- [0192] 高效液相制备使用Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP和Gilson GX-281制备型色谱仪。
- [0193] 手性制备使用Shimadzu LC-20AP制备型色谱仪。
- [0194] CombiFlash快速制备仪使用CombiFlash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。
- [0195] 薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板，薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是0.15mm~0.2mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm~0.5mm。
- [0196] 硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶200~300目硅胶为载体。
- [0197] 激酶平均抑制率及IC<sub>50</sub>值的测定用NovoStar酶标仪(德国BMG公司)。
- [0198] 本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自ABCR GmbH&Co.KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。
- [0199] 实施例中无特殊说明，反应能够均在氩气氛或氮气氛下进行。
- [0200] 氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氩气或氮气气球。
- [0201] 氢气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氢气气球。
- [0202] 加压氢化反应使用Parr 3916EKX型氢化仪和清蓝QL-500型氢气发生器或HC2-SS型氢化仪。
- [0203] 氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作3次。
- [0204] 微波反应使用CEM Discover-S 908860型微波反应器。
- [0205] 实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。
- [0206] 实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为20℃~30℃。
- [0207] 实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法 (TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A:二氯甲烷/甲醇体系，B:正己烷/乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。
- [0208] 实施例1
- [0209] 2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈1



[0211] 第一步

[0212] 3-(丙-1-烯-2-基)吡啶-2(1H)-酮1c

[0213] 将3-溴吡啶-2(1H)-酮1a (1.40g, 8.04mmol), 韶远化学科技(上海)有限公司, 异丙烯基硼酸频哪醇酯1b (1.62g, 9.64mmol, 韶远化学科技(上海)有限公司)溶于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)和水(5mL)中, 加入磷酸钾(3.42g, 16.11mmol), 四三苯基膦钯(465mg, 0.40mmol), 95℃搅拌3小时。过滤, 减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物, 得到标题化合物1c (530mg, 产率: 48.7%)。

[0214] MS m/z (ESI) : 136.1 [M+1]。

[0215]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.58 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 6.49 (t, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 2.13 (s, 3H)。

[0216] 第二步

[0217] 3-异丙基吡啶-2(1H)-酮1d

[0218] 将化合物1c (520mg, 3.84mmol)溶于甲醇(20mL), 加入10%钯碳加氢催化剂(干)(41mg, 0.39mmol), 氢气置换两次, 搅拌反应2小时。过滤, 减压浓缩, 得到标题化合物1d (520mg, 产率: 98.5%)。

[0219] MS m/z (ESI) :138.2 [M+1]。

[0220] 第三步

[0221] 5-羟基-3-异丙基吡啶-2(1H)-酮1e

[0222] 将化合物1d (250mg, 1.82mmol) 溶于水 (7mL), 冰浴降温至0-5℃, 加入氢氧化钠 (364mg, 9.10mmol), 七水合硫酸亚铁 (10mg, 0.04mmol), 过硫酸钾 (616mg, 2.28mmol), 反应升至室温, 搅拌18小时。过滤, 滤液用浓硫酸酸化至pH=1-2, 将滤液加热, 95℃, 搅拌0.5小时。用2N NaOH调节pH=5-6, 浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物, 得到标题化合物1e (200mg, 产率: 71.6%)。MS m/z (ESI) :154.3 [M+1]。

[0223] 第四步

[0224] 5-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-3-异丙基吡啶-2(1H)-酮1g

[0225] 将化合物1e (125mg, 0.82mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10mL), 依次加入1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯1f (206mg, 0.98mmol), 碳酸钾 (338mg, 2.45mmol), 搅拌反应18小时。加水稀释 (20mL), 用1N HCl调pH=4-5, 浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物, 得到标题化合物1g (82mg, 产率: 29.3%)。MS m/z (ESI) :343.1 [M+1]。

[0226] 第五步

[0227] 5-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-3-异丙基吡啶-2(1H)-酮1h

[0228] 将化合物1g (82mg, 0.24mmol) 分散于乙醇 (10mL) 和水 (5mL) 的混合溶剂中, 再将铁粉 (66mg, 1.18mmol) 和氯化铵 (64mg, 1.20mmol) 加入上述反应体系, 油浴加热至78℃, 搅拌反应2小时。过滤, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物, 得到标题化合物1h (55mg, 产率: 73.5%)。

[0229] MS m/z (ESI) :313.0 [M+1]。

[0230] 第六步

[0231] (Z)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)腙基)氨基甲酸乙酯1j

[0232] 将化合物1h (55mg, 0.18mmol) 悬浮于水 (4mL), 加入浓盐酸 (2mL), 冷却至0℃, 加入亚硝酸钠 (16mg, 0.23mmol) 的1mL水溶液, 加毕, 0℃搅拌1小时得黄色溶液A。在另一个瓶中加入(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯1i (30mg, 0.19mmol), 加水 (4mL), 加入吡啶 (2mL), 冷却至0℃, 得溶液B。在0℃下, 将溶液A缓慢加入到溶液B中, 反应在0-5℃搅拌1小时。过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题化合物1j (60mg, 产率: 71.1%)。

[0233] MS m/z (ESI) :480.1 [M+1]。

[0234] 第七步

[0235] 2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈1

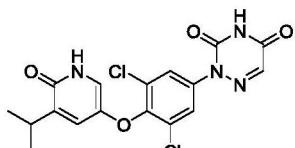
[0236] 将化合物1j (55mg, 0.11mmol) 溶于乙酸 (5mL), 加入乙酸钠 (47mg, 0.57mmol), 135℃搅拌反应2小时。反应冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物用高效液相制备 (Waters 2767-SQ Detecor2, 洗脱体系: 三氟醋酸, 水, 乙腈) 纯化, 得到标题化合物1 (7mg, 产率: 14.0%)。

[0237] MS m/z (ESI) :434.1 [M+1]。

[0238]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 7.72 (s, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 3.34-3.44 (m, 1H), 1.37 (d, 6H)。

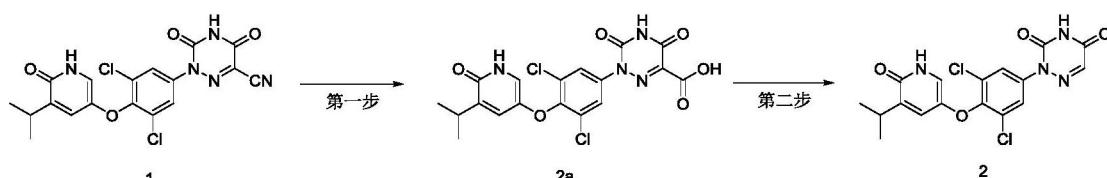
[0239] 实施例2

[0240] 2- (3,5-二氯-4- ((5-异丙基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基) 氧基) 苯基) -1,2,4-三嗪-3,5 (2H,4H) -二酮2



2

[0241]



[0242] 第一步

[0243] 2- (3,5-二氯-4- ((5-异丙基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基) 氧基) 苯基) -3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-羧酸2a

[0244] 将化合物1 (86mg, 0.20mmol) 溶于乙酸 (6mL), 浓盐酸 (1mL), 120℃搅拌2小时。原料未反应完, 补加乙酸 (5mL) 和浓盐酸 (1mL) 继续搅拌2小时, 原料反应完。浓缩, 所得残余物经纯化, 得到标题化合物2a (90mg, 收率: 100%)。

[0245] MS m/z (ESI) : 451.0 [M-1]。

[0246] 第二步

[0247] 2- (3,5-二氯-4- ((5-异丙基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基) 氧基) 苯基) -1,2,4-三嗪-3,5 (2H,4H) -二酮2

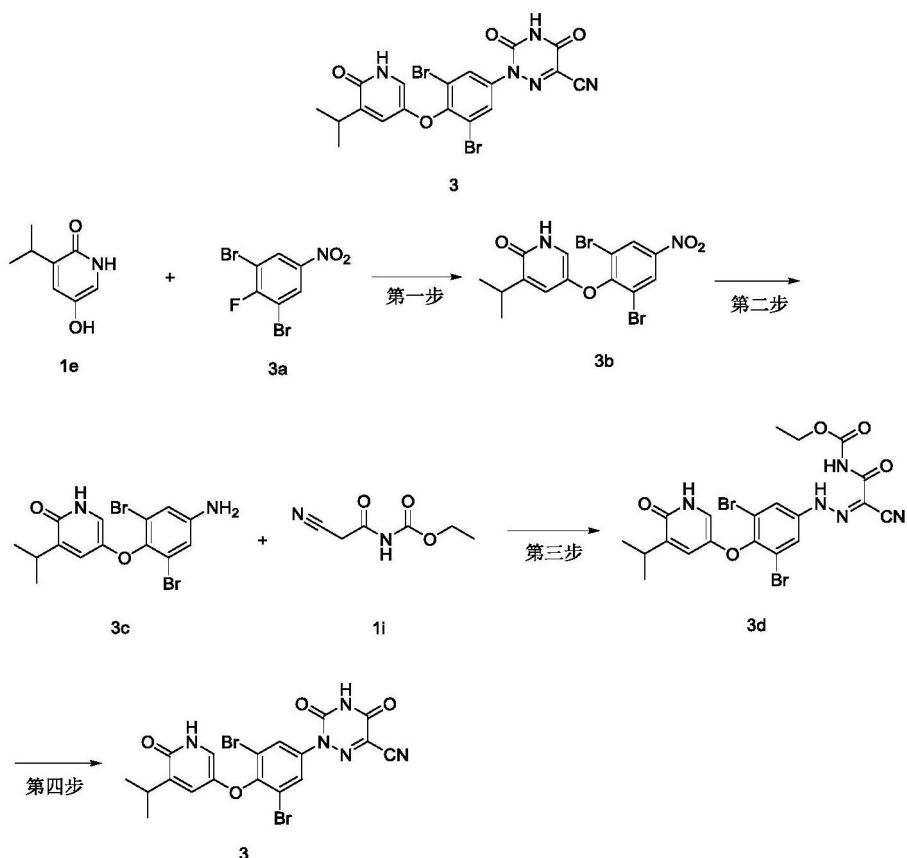
[0248] 将化合物2a (90mg, 0.20mmol) 溶于巯基乙酸 (2mL, 中国医药集团上海化学试剂有限公司), 170℃搅拌1小时。降温后, 用高效液相制备 (Waters 2767-SQ Detecor2, 洗脱体系: 三氟醋酸, 水, 乙腈) 纯化, 得到标题化合物2 (30mg, 产率: 36.9%)。

[0249] MS m/z (ESI) : 409.0 [M+1]。

[0250]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.25-12.96 (brs, 1H), 9.36-9.83 (brs, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 1.30 (d, 6H)。

[0251] 实施例3

[0252] 2- (3,5-二溴-4- ((5-异丙基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基) 氧基) 苯基) -3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈3



[0254] 第一步

[0255] 5-(2,6-二溴-4-硝基苯氧基)-3-异丙基吡啶-2(1H)-酮3b

[0256] 将化合物1e (100mg, 0.65mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺(8mL), 依次加入1,3-二溴-2-氟-5-硝基苯3a (205mg, 0.69mmol), 碳酸钾 (722mg, 5.22mmol), 55℃搅拌18小时。过滤, 滤饼用二氯甲烷和甲醇(V/V=5/1)混合溶剂(20mL×2)洗涤, 缓慢滴加乙酸至滤液pH为5-6。减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物, 得到标题化合物3b (150mg, 产率:53.1%)。

[0257] MS m/z (ESI) : 432.9 [M+1]。

[0258] 第二步

[0259] 5-(4-氨基-2,6-二溴苯氧基)-3-异丙基吡啶-2(1H)-酮3c

[0260] 将化合物3b (140mg, 0.32mmol) 分散于乙醇(10mL)和水(5mL)的混合溶剂中, 再将铁粉 (91mg, 1.63mmol) 和氯化铵 (86mg, 1.61mmol) 加入上述反应体系, 油浴加热至78℃, 搅拌反应2小时。过滤, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物, 得到标题化合物3c (125mg, 产率:95.9%)。

[0261] MS m/z (ESI) : 403.0 [M+1]。

[0262] 第三步

[0263] (Z)-2-(2-(3,5-二溴-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)氨基)乙酰基)氨基甲酸乙酯3d

[0264] 将化合物3c (125mg, 0.31mmol) 悬浮于水(4mL), 加入浓盐酸(2mL), 冷却至0℃, 加入亚硝酸钠 (28mg, 0.41mmol) 的1mL水溶液, 加毕, 0℃搅拌1小时得黄色溶液A。在另一个瓶中加入化合物1i (54mg, 0.35mmol), 加入水(4mL), 加入吡啶(2mL), 冷至0℃, 得到溶液B。在0

℃下,将溶液A缓慢加入到溶液B中,0-5℃搅拌1小时。过滤,收集滤饼,真空干燥,得到标题化合物3d(115mg,产率:65.0%)。

[0265] MS m/z (ESI) :570.0 [M+1]。

[0266] 第四步

[0267] 2-(3,5-二溴-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈3

[0268] 将化合物3d(110mg,0.19mmol)溶于乙酸(8mL),加入乙酸钠(79mg,0.96mmol),135℃搅拌反应2小时。冷却至室温,减压浓缩,所得残余物用高效液相制备(Waters 2767-SQ Detecor2,洗脱体系:三氟醋酸,水,乙腈)纯化,得到标题化合物3(22mg,产率:21.8%)。

[0269] MS m/z (ESI) :523.8 [M+1]。

[0270]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.90 (s, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 1.38 (d, 6H)。

[0271] 实施例4

[0272] 2-(3,5-二溴-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮4



4

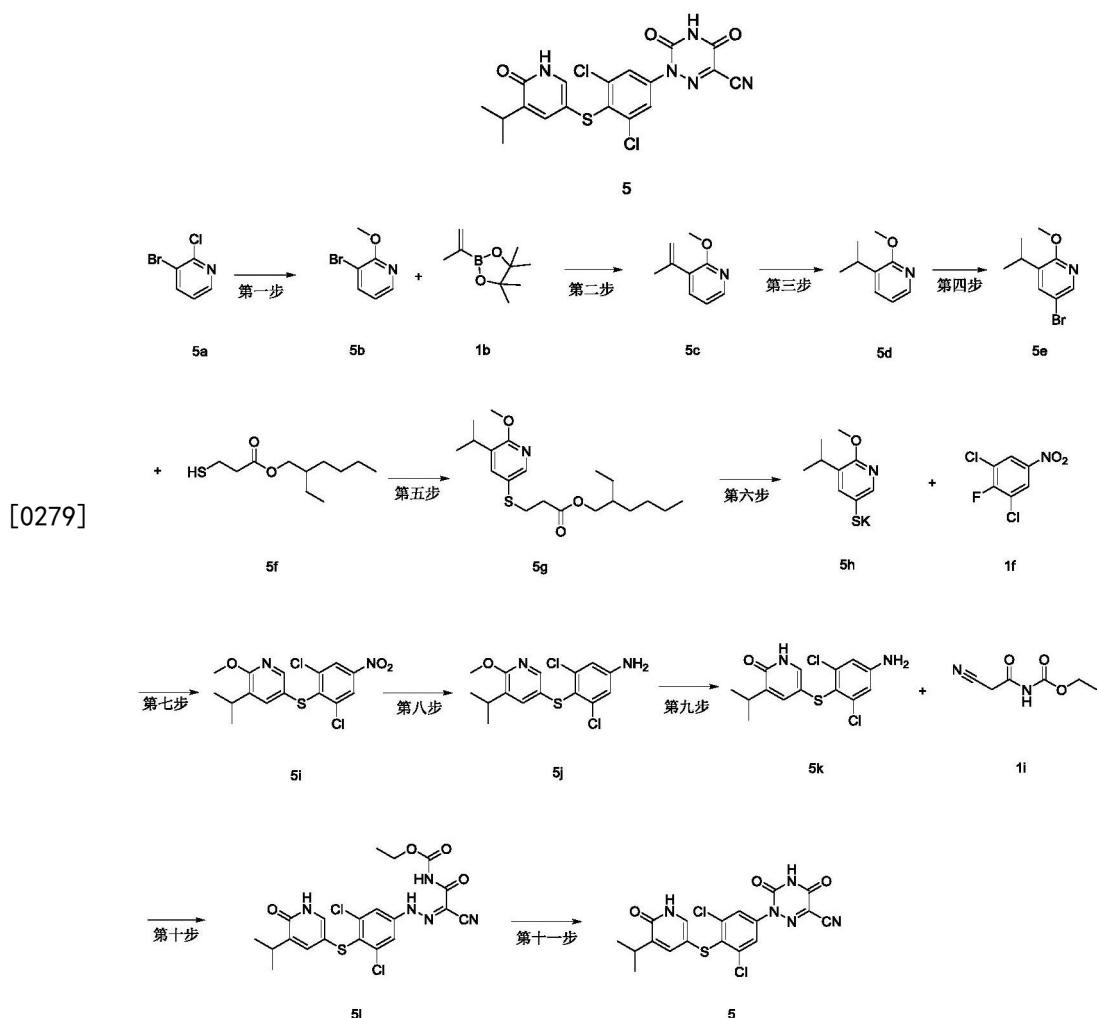
[0274] 采用实施例2的方法,用化合物3代替化合物1,得到标题化合物4。

[0275] MS m/z (ESI) :498.9 [M+1]。

[0276]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.48-12.42 (d, 1H), 9.59-9.47 (s, 1H), 7.91-7.86 (s, 2H), 7.71-7.68 (d, 1H), 7.42-7.38 (d, 1H), 7.23-7.21 (d, 1H), 3.28-3.24 (d, 1H), 1.35-1.30 (d, 6H)。

[0277] 实施例5

[0278] 2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)硫代)苯基)-3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈5



[0280] 第一步

[0281] 3-溴-2-甲氧基吡啶5b

[0282] 将3-溴-2-氯吡啶5a (4.76g, 24.73mmol), 韶远化学科技(上海)有限公司溶于N,N-二甲基甲酰胺(30mL), 加入50%的甲醇钠(4.56g, 42.20mmol), 80℃搅拌0.5小时。加水淬灭, 用乙酸乙酯萃取(80mL×2), 饱和氯化钠溶液洗涤(50mL×2), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到标题化合物5b (4.7g, 产率: 100.0%)。

[0283]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.05 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 6.68-7.79 (m, 1H), 3.97 (s, 3H)。

[0284] 第二步

[0285] 2-甲氧基-3-(丙-1-烯-2-基)吡啶5c

[0286] 将化合物5b (3.0g, 15.96mmol), 化合物1b (3.2g, 19.04mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺(40mL) 和水(8mL) 中, 加入四三苯基膦钯(800mg, 0.69mmol), 磷酸钾(6.9g, 32.51mmol), 100℃搅拌18小时。过滤, 降温后加水稀释(50mL), 乙酸乙酯萃取(30mL×3), 饱和氯化钠溶液洗涤(30mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物, 得到标题化合物5c (1.6g, 产率: 67.2%)。

[0287] MS m/z (ESI) : 150.0 [M+1]。

[0288] 第三步

[0289] 3-异丙基-2-甲氧基吡啶5d

[0290] 将化合物5c (1.6g, 10.72mmol) 溶于甲醇 (20mL), 加入10% 钯碳加氢催化剂(干) (300mg, 0.25mmol), 氢气置换两次, 搅拌反应18小时。过滤, 减压浓缩, 得到标题化合物5d (1.4g, 产率: 86.3%)。

[0291] MS m/z (ESI) : 152.1 [M+1]。

[0292]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.99 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 6.72-7.88 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.06-3.23 (m, 1H), 1.20 (d, 6H)。

[0293] 第四步

[0294] 5-溴-3-异丙基-2-甲氧基吡啶5e

[0295] 将化合物5d (1.4g, 9.26mmol) 溶于乙酸 (20mL), 加入乙酸钠 (1.52g, 18.53mmol), 室温下滴加液溴 (2.22g, 13.89mmol), 滴毕, 搅拌反应15小时。加水 (20mL), 用2N NaOH调节pH=7-8, 乙酸乙酯萃取 (30mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物, 得到标题化合物5e (1.2g, 产率: 56.3%)。

[0296] MS m/z (ESI) : 230.0 [M+1]。

[0297] 第五步

[0298] 2-乙基己基3-((5-异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)硫代)丙酸酯5g

[0299] 将化合物5e (500mg, 2.17mmol), 3-巯基丙酸-2-乙基己酯5f (569mg, 2.61mmol, 韶远化学科技(上海)有限公司) 溶于1,4-二氧六环 (20mL) 加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (199mg, 0.22mmol, 百灵威科技有限公司), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (251mg, 0.43mmol, 韶远化学科技(上海)有限公司), N,N-二异丙基乙胺 (561mg, 4.34mmol), 氩气置换两次, 105℃搅拌48小时。过滤, 减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物, 得到标题化合物5g (730mg, 产率: 91.4%)。

[0300] MS m/z (ESI) : 368.2 [M+1]。

[0301] 第六步

[0302] 5-异丙基-6-甲氧基吡啶-3-硫醇钾5h

[0303] 将化合物5g (365mg, 0.99mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5mL), 氩气置换两次, 加入叔丁醇钾 (390mg, 3.48mmol), 反应液由无色变成黄色, 搅拌反应1小时, 得到标题化合物5h (5mL, 0.20M的四氢呋喃溶液, 产率: 100.0%), 直接用于下一步。

[0304] 第七步

[0305] 5-((2,6-二氯-4-硝基苯基)硫代)-3-异丙基-2-甲氧基吡啶5i

[0306] 将化合物1f (208mg, 0.99mmol) 溶于甲醇 (25mL), 氩气置换两次, 冰浴下滴加化合物5h (5mL, 0.20M的四氢呋喃溶液, 1.00mmol), 然后加入碳酸钾 (52mg, 0.38mmol), 0℃搅拌反应0.5小时。加水稀释 (30mL), 用1N HCl调节pH=2-3, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯稀释 (50mL), 用饱和氯化钠溶液洗涤 (30mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物, 得到标题化合物5i (243mg, 产率: 65.8%)。

[0307] MS m/z (ESI) : 373.0 [M+1]。

[0308]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 8.40 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.93-3.12 (m, 1H), 1.12 (d, 6H)。

[0309] 第八步

[0310] 3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)硫代)苯胺5j

[0311] 将化合物5i (228mg, 0.61mmol) 分散于乙醇 (10mL) 和水 (5mL) 的混合溶剂中, 再将铁粉 (171mg, 3.07mmol) 和氯化铵 (164mg, 3.07mmol) 加入上述反应体系, 油浴加热至80℃, 搅拌反应3-4小时。过滤, 浓缩, 乙酸乙酯萃取 (50mL×2), 饱和氯化钠溶液洗涤 (30mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物, 得到标题化合物5j (161mg, 产率:76.8%)。

[0312] MS m/z (ESI) :343.1 [M+1]。

[0313] 第九步

[0314] 5-((4-氨基-2,6-二氯苯基)硫代)-3-异丙基吡啶-2(1H)-酮5k

[0315] 将化合物5j (155mg, 0.45mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (8mL), 加入吡啶溴化氢盐 (347mg, 2.25mmol, 阿达玛斯试剂有限公司), 95℃搅拌18小时。冷却, 减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物, 得到标题化合物5k (100mg, 产率:67.2%)。

[0316] MS m/z (ESI) :329.0 [M+1]。

[0317] 第十步

[0318] (Z)-2-(2-氰基-2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)硫代)苯基)乙酰基)氨基甲酸乙酯5l

[0319] 将化合物5k (100mg, 0.30mmol) 悬浮于水 (6mL), 加入浓盐酸 (3mL), 冷却至0℃, 加入亚硝酸钠 (31mg, 0.45mmol) 的2mL水溶液, 加毕, 0℃搅拌1小时得红棕色的悬浮溶液A。在另一个瓶中加入化合物1i (52mg, 0.33mmol), 加入水 (6mL), 加入吡啶 (3mL), 冷却至0℃, 得到溶液B。在0℃下, 将溶液A缓慢加入到溶液B中, 0-5℃搅拌1小时。过滤, 滤饼依次用水 (30mL×2), 正己烷洗涤 (30mL×2), 真空干燥, 得到标题化合物5l (100mg, 产率:66.3%)。

[0320] MS m/z (ESI) :496.0 [M+1]。

[0321] 第十一步

[0322] 2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)硫代)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈5

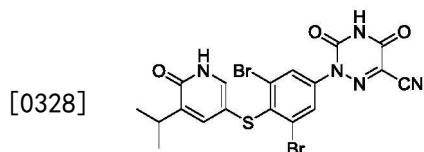
[0323] 将化合物5l (100mg, 0.20mmol) 溶于乙酸 (8mL), 加入乙酸钠 (132mg, 1.61mmol), 135℃搅拌反应2小时。冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物用高效液相制备 (Waters 2767-SQ Detecor2, 洗脱体系:三氟醋酸, 水, 乙腈) 纯化, 得到标题化合物5 (45mg, 产率:49.6%)。

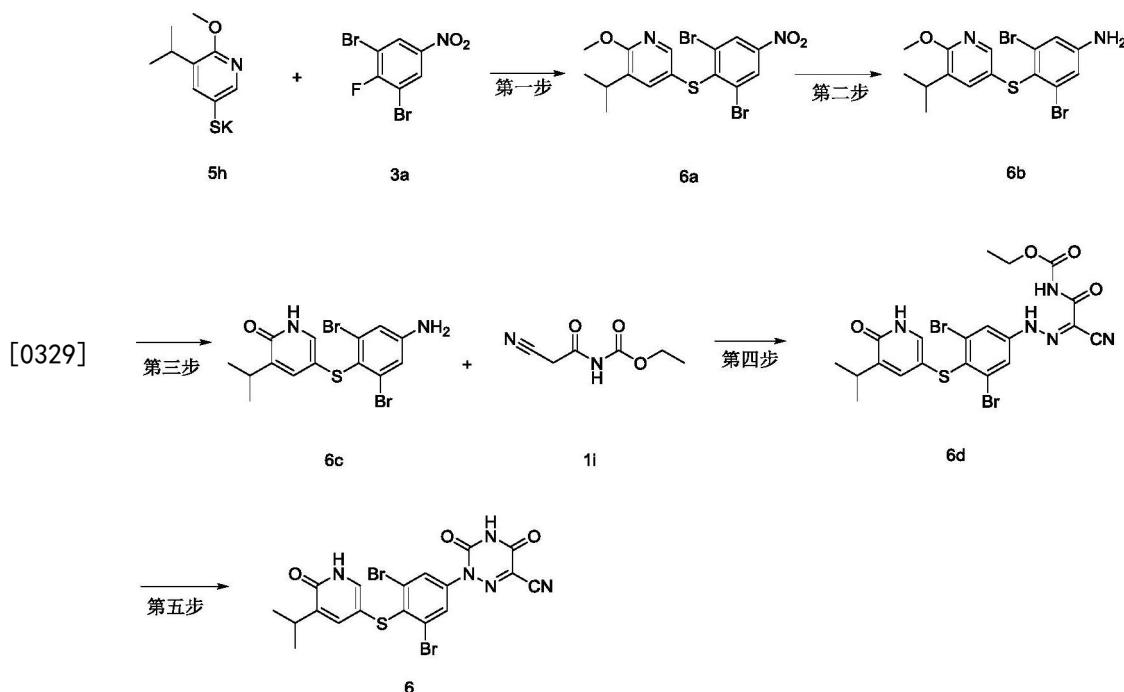
[0324] MS m/z (ESI) :450.1 [M+1]。

[0325]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :13.05-13.47 (brs, 1H), 11.82 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 2.80-2.96 (m, 1H), 1.04 (d, 6H)。

[0326] 实施例6

[0327] 2-(3,5-二溴-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)硫代)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈6





[0330] 第一步

[0331] 5-((2,6-二溴-4-硝基苯基)硫代)-3-异丙基-2-甲氧基吡啶6a

[0332] 将化合物3a (625mg, 2.09mmol) 溶于甲醇 (25mL), 氩气置换两次, 冰浴下滴加化合物5h (10.5mL, 0.2M的四氢呋喃溶液, 2.10mmol), 然后加入碳酸钾 (87mg, 0.63mmol), 0℃搅拌反应0.5小时。加水稀释 (30mL), 用1N HCl调节pH=2-3, 浓缩, 所得残余物经纯化, 得到标题化合物6a (550mg, 产率: 56.9%)。

[0333] MS m/z (ESI) : 463.0 [M+1]。

[0334] 第二步

[0335] 3,5-二溴-4-((5-异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)硫代)苯胺6b

[0336] 将化合物6a (540mg, 1.17mmol) 分散于乙醇 (20mL) 和水 (10mL) 的混合溶剂中, 再将铁粉 (326mg, 5.83mmol) 和氯化铵 (312mg, 5.83mmol) 加入上述反应体系, 油浴加热至80℃, 搅拌反应3-4小时。过滤, 浓缩, 乙酸乙酯萃取 (50mL×2), 饱和氯化钠溶液洗涤 (30mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物, 得到标题化合物6b (380mg, 产率: 75.2%)。

[0337] MS m/z (ESI) : 433.0 [M+1]。

[0338] 第三步

[0339] 5-((4-氨基-2,6-二溴苯基)硫代)-3-异丙基吡啶-2(1H)-酮6c

[0340] 将化合物6b (170mg, 0.39mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (8mL), 加入吡啶溴化氢盐 (315mg, 1.97mmol), 80℃搅拌3-4小时。冷却, 减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物, 得到标题化合物6c (108mg, 产率: 65.7%)。

[0341] MS m/z (ESI) : 418.9 [M+1]。

[0342] 第四步

[0343] (Z)-((2-氰基-2-(2-(3,5-二溴-4-((5-异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)硫代)苯基)乙酰基)氨基)甲酸乙酯6d

[0344] 将化合物6c (100mg, 0.24mmol), 悬浮于水 (6mL), 加入浓盐酸 (3mL), 冷却至0℃, 加入亚硝酸钠 (25mg, 0.36mmol) 的2mL水溶液, 加毕, 0℃搅拌1小时得红棕色的悬浮溶液A。在另一个瓶中加入化合物1i (41mg, 0.26mmol), 加入水 (6mL), 加入吡啶 (3mL), 冷却至0℃, 得到溶液B。在0℃下, 将溶液A缓慢加入到溶液B中, 0-5℃搅拌1小时。过滤, 滤饼依次用水 (30mL×2), 正己烷洗涤 (30mL×2), 所得固体真空干燥, 得到标题化合物6d (100mg, 产率: 71.4%)。

[0345] MS m/z (ESI) : 586.0 [M+1]。

#### [0346] 第五步

[0347] 2-(3,5-二溴-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)硫代)苯基)-3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈6

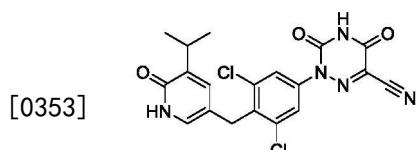
[0348] 将化合物6d (100mg, 0.17mmol) 溶于乙酸 (8mL), 加入乙酸钠 (113mg, 1.38mmol), 130℃搅拌反应2小时。冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物用高效液相制备 (Waters 2767-SQ Detecor2, 洗脱体系: 三氟醋酸, 水, 乙腈) 纯化, 得到标题化合物6 (45mg, 产率: 48.8%)。

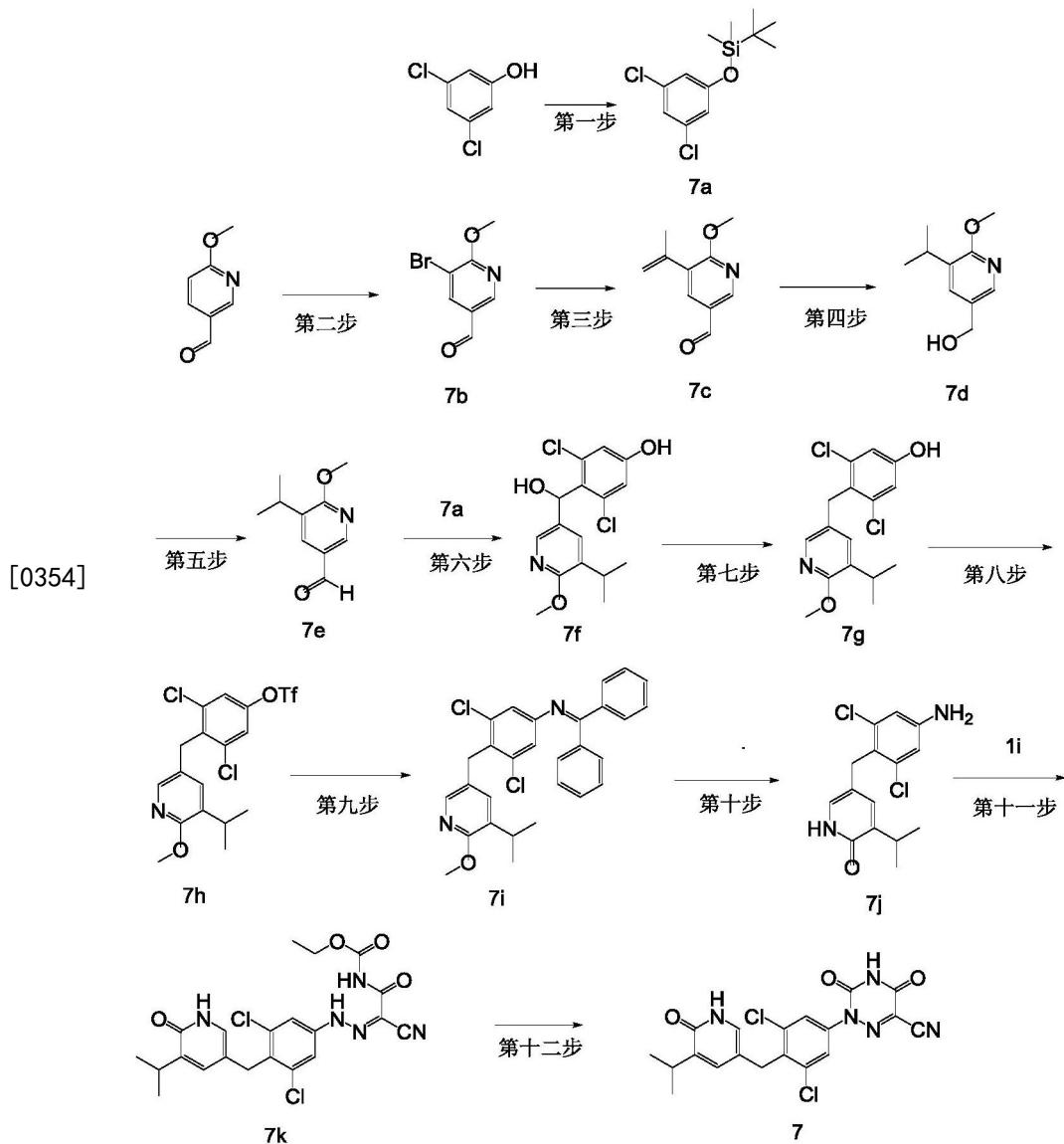
[0349] MS m/z (ESI) : 539.9 [M+1]。

[0350]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 13.98-13.61 (brs, 1H), 11.83 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 2.82-2.94 (m, 1H), 1.05 (d, 6H)。

#### [0351] 实施例7

[0352] 2-(3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基)苯基)-3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈7





[0361] 第三步

[0362] 6-甲氧基-5-(丙-1-烯-2-基)烟醛7c

[0363] 将化合物7b (2.0g, 9.25mmol) 溶于N,N-二甲基乙酰胺 (40mL), 加入异丙烯基硼酸频哪醇酯 (3.5g, 20.8mmol), 四三苯基膦钯 (1g, 0.86mmol), 磷酸钾 (4g, 18.8mmol), 水 (4mL), 外温80℃反应4小时, 降温后加入水 (40mL), 乙酸乙酯萃取 (30mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系B纯化所得残余物, 得到标题化合物7c (1.46g, 产率: 89%)。

[0364] 第四步

[0365] (5-异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇7d

[0366] 将化合物7c (1.46g, 8.23mmol) 溶于甲醇 (50mL), 加入10%钯炭 (200mg, 0.16mmol), 氢气球置换3次, 室温反应16小时。过滤, 减压浓缩除去溶剂, 得到标题化合物7d (1.49g, 产率: 99.7%)。

[0367] 第五步

[0368] 5-异丙基-6-甲氧基烟醛7e

[0369] 将化合物7d (1.49g, 8.22mmol) 溶于氯仿 (100mL), 加入二氧化锰 (14g, 161mmol), 室温反应72小时。过滤, 减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系B纯化所得残余物, 得到标题化合物7e (880mg, 产率: 59.7%)。

[0370] MS m/z (ESI) : 180.2 [M+1]。

[0371] 第六步

[0372] 3,5-二氯-4-(羟基(5-异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)苯酚7f

[0373] 将化合物7a (680mg, 2.45mmol) 溶于四氢呋喃 (12mL), 干冰丙酮浴冷至-78℃, 滴加二异丙基氨基锂 (2M, 1.34mL), -78℃搅拌0.5小时, 加入化合物7e (400mg, 2.23mmol) 的四氢呋喃溶液 (8mL), -78℃搅拌2小时, 慢慢升至室温, 搅拌16小时。加入饱和氯化铵 (5mL) 淬灭反应, 用1N的稀盐酸水溶液酸化, 乙酸乙酯萃取 (40mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂, 得到标题化合物7f (650mg, 产率: 85.0%)。

[0374] MS m/z (ESI) : 342.0 [M+1]。

[0375] 第七步

[0376] 3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)苯酚7g

[0377] 将化合物7f (650mg, 1.89mmol) 溶于二氯甲烷 (12mL), 室温下加入三氟乙酸 (1.1mL), 三乙基硅烷 (1.1mL) 和三氟化硼乙醚 (1.1mL), 搅拌1小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 乙酸乙酯萃取 (40mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系B纯化所得残余物, 得到标题化合物7g (350mg, 产率: 56.4%)。

[0378] MS m/z (ESI) : 326.1 [M+1]。

[0379] 第八步

[0380] 3,5-二氯-4-((5-异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)苯基三氟甲磺酸酯7h

[0381] 将化合物7g (190mg, 0.58mmol) 溶于二氯甲烷 (20mL), 0℃加入4-二甲氨基吡啶 (11mg, 0.09mmol), 三乙胺 (118mg, 1.16mmol), N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (312mg, 0.87mmol, 韶远化学科技(上海)有限公司), 室温搅拌16小时。减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系B纯化所得残余物, 得到标题化合物7h (260mg, 产率: 97.4%)。

[0382] MS m/z (ESI) :458.0 [M+1]。

[0383] 第九步

[0384] N- (3,5-二氯-4- ((5-异丙基-6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基) 苯基) -1,1-二苯基甲亚胺7i

[0385] 将化合物7h (260mg, 0.57mmol) 溶于1,4-二氧六环 (15mL), 加入二苯甲酮亚胺 (260mg, 0.57mmol, 国药集团化学试剂有限公司), 碳酸铯 (369mg, 1.13mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (65mg, 0.113mmol), 三(二亚苄基丙酮) 二钯 (52mg, 0.06mmol), 氩气置换三次, 80℃搅拌2小时。冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系B纯化所得残余物, 得到标题化合物7i (240mg, 产率: 86.4%)。

[0386] MS m/z (ESI) :489.1 [M+1]。

[0387] 第十步

[0388] 5- (4-氨基-2,6-二氯苄基) -3-异丙基吡啶-2(1H)-酮7j

[0389] 将化合物7i (120mg, 0.24mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (10mL), 加入吡啶溴化氢盐 (189mg, 1.22mmol), 100℃搅拌1小时。冷却至室温, 减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系A纯化所得残余物, 得到标题化合物7j (65mg, 产率: 85.1%)。

[0390] MS m/z (ESI) :311.0 [M+1]。

[0391] 第十一步

[0392] (Z) - (2-氰基-2- (2- (3,5-二氯-4- ((5-异丙基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基) 甲基) 苯基) 脍基) 乙酰基) 氨基甲酸甲酯7k

[0393] 采用实施例1中第六步路线, 将原料1h替换为原料7j, 得标题化合物7k (120mg), 产率: 65.0%。

[0394] MS m/z (ESI) :478.1 [M+1]。

[0395] 第十二步

[0396] 2- (3,5-氯-4- ((5-异丙基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基) 甲基) 苯基) -3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈7

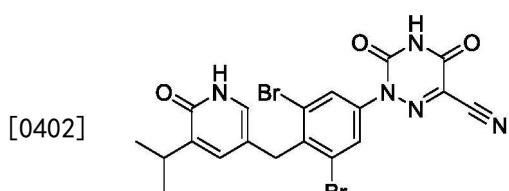
[0397] 采用实施例1中第七步路线, 将原料1j替换为原料7k, 得标题化合物7 (120mg), 产率: 65.0%。

[0398] MS m/z (ESI) :432.0 [M+1]。

[0399]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$  13.23 (brs, 1H), 11.32 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 2.90-2.91 (m, 1H), 1.04 (d, 6H)。

[0400] 实施例8

[0401] 2- (3,5-二溴-4- ((5-异丙基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基) 甲基) 苯基) -3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈8



8

[0403] 采用实施例7的合成路线, 将第一步原料2,6-二氯苯酚替换为原料2,6-二溴苯酚,

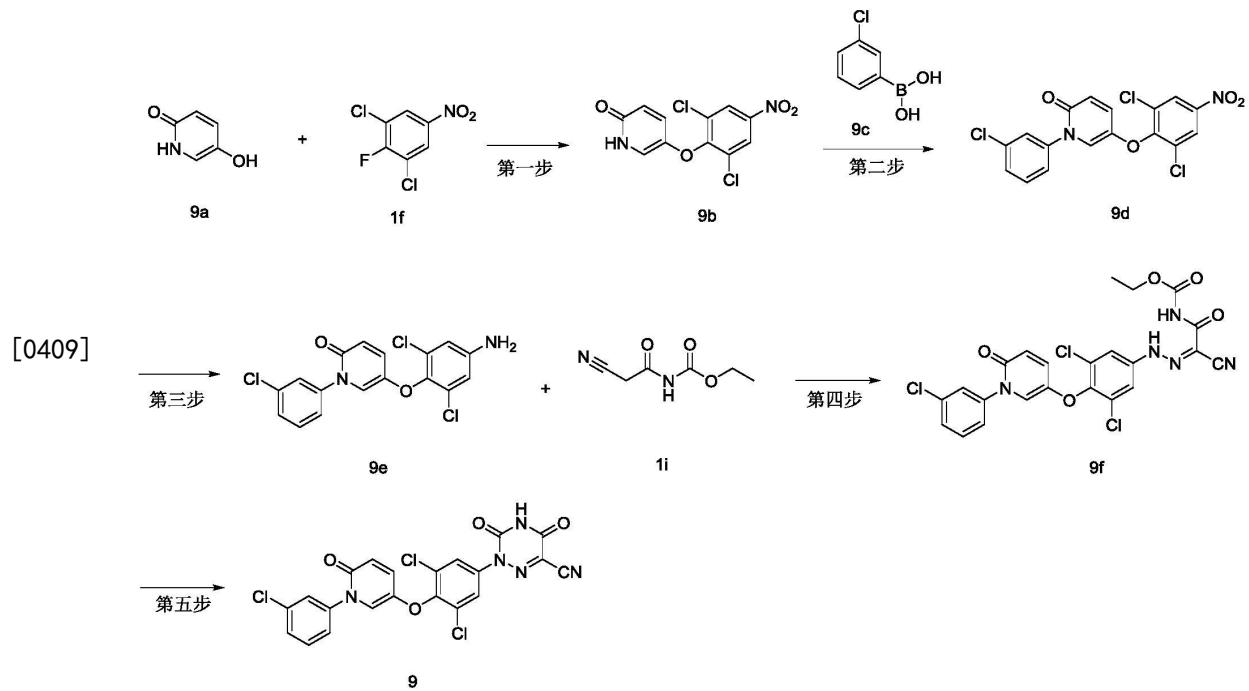
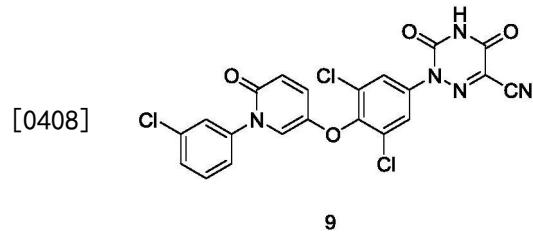
制得标题化合物8(4mg),产率:25.6%。

[0404] MS m/z (ESI) :522.0 [M+1]。

[0405]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.22 (brs, 1H), 11.32 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.98~2.91 (t, 1H), 1.08 (d, 6H)。

[0406] 实施例9

[0407] 2-(3,5-二氯-4-((1-(3-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)苯基)-3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈9



[0410] 第一步

[0411] 5-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮9b

[0412] 将5-羟基吡啶-2(1H)-酮9a(2.0g,18.00mmol,上海毕得医药科技有限公司)溶于N,N-二甲基甲酰胺(50mL),依次加入化合物1f(4.16g,19.81mmol,上海毕得医药科技有限公司),碳酸钾(7.46g,53.98mmol),搅拌反应18小时。加入水(80mL)稀释,用二氯甲烷萃取(80mL×3),合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤(50mL×2),无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,所得残余物经进一步纯化,得到标题化合物9b(2.7g,产率:49.8%)。

[0413] MS m/z (ESI) :301.0 [M+1]。

[0414] 第二步

[0415] 1-(3-氯苯基)-5-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)吡啶-2(1H)-酮9d

[0416] 将化合物9b(250mg,0.83mmol),3-氯苯硼酸9c(196mg,1.25mmol,韶远化学科技(上海)有限公司)溶于二氯甲烷(20mL),依次加入三乙胺(168mg,1.66mmol)、吡啶(131mg,

1.66mmol)、4A分子筛粉末状(289mg,1.66mmol,阿法埃莎(中国)化学有限公司)和一水合乙酸铜(331mg,1.66mmol,国药集团化学试剂有限公司),敞口搅拌4小时。铺硅藻土过滤,滤饼用二氯甲烷洗涤(20mL×2),滤液中加入氨水(10mL)搅拌0.5小时。静置分层,收集有机相,减压浓缩至干,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物,得到标题化合物9d(156mg,产率:45.6%)。

[0417] MS m/z (ESI) :412.9 [M+1]

[0418]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :8.30 (s, 2H), 7.30-7.45 (m, 4H), 7.20-7.25 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.74 (d, 1H)。

[0419] 第三步

[0420] 5-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-1-(3-氯苯基)吡啶-2(1H)-酮9e

[0421] 将化合物9d(150mg,0.36mmol)分散于22.5mL乙醇和水(V/V=2/1)的混合溶剂中,再将铁粉(102mg,1.83mmol)和氯化铵(98mg,1.83mmol)加入上述反应体系,油浴加热至78℃,搅拌反应2小时。过滤,滤饼用乙醇(30ml)和水(30ml)洗涤,减压浓缩除去乙醇,过滤,收集滤饼,真空干燥,得到标题化合物9e(135mg,产率:97.1%)。

[0422] MS m/z (ESI) :381.0 [M+1]。

[0423] 第四步

[0424] (Z)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((1-(3-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)氨基)乙酰基)氨基甲酸乙酯9f

[0425] 将化合物9e(130mg,0.34mmol)悬浮于水(6mL),加入浓盐酸(3mL),冷却反应至0℃,加入亚硝酸钠(31mg,0.45mmol)的水溶液(1mL),加毕,0℃搅拌1小时,得到黄色溶液A。在另一个瓶中加入(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯1i(59mg,0.38mmol,韶远化学科技(上海)有限公司),水(6mL)和吡啶(3mL),冷却反应至0℃,得溶液B。在0℃下,将溶液A缓慢加入到溶液B中,反应在0-5℃下搅拌1小时。过滤,收集滤饼,真空干燥,得到标题化合物9f(120mg,产率:64.2%)。

[0426] 第五步

[0427] 2-(3,5-二氯-4-((1-(3-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈9

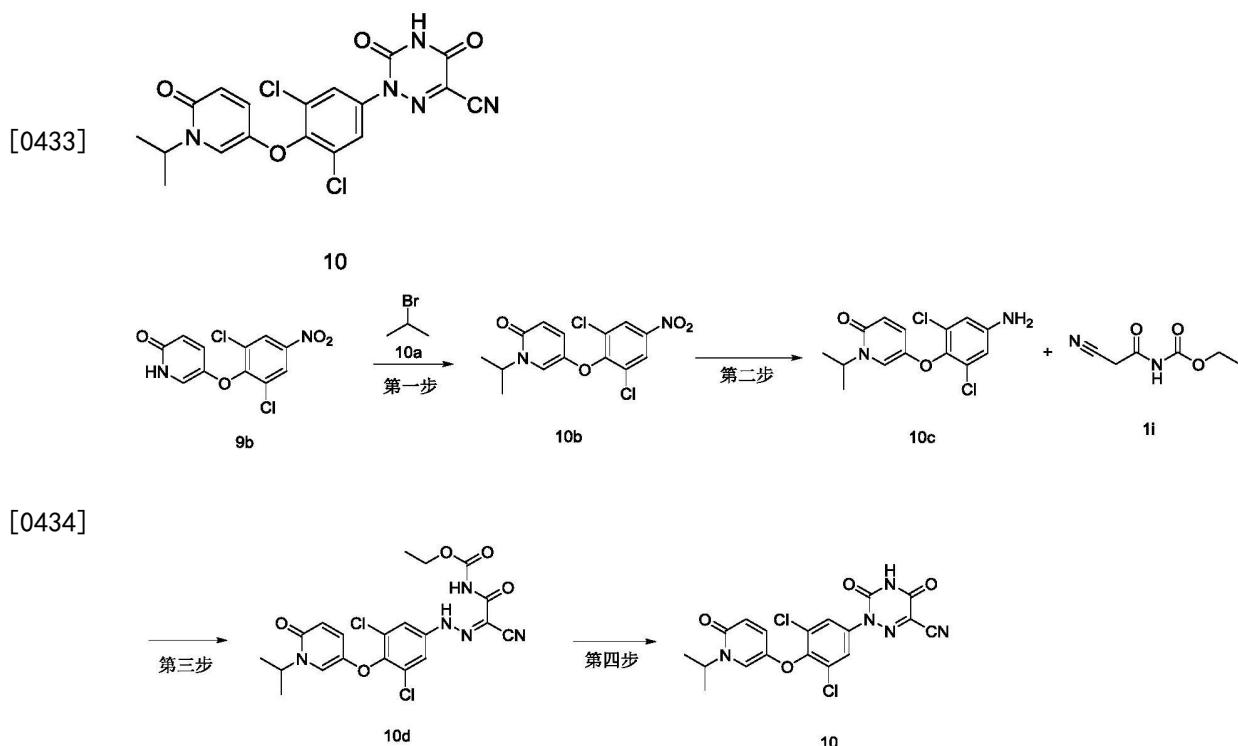
[0428] 将化合物9f(120mg,0.22mmol)溶于乙酸(6mL),加入乙酸钠(144mg,1.76mmol),130℃,搅拌反应3小时。冷却反应,减压浓缩除去溶剂,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系A纯化所得残余物,得到标题化合物9(60mg,产率:54.6%)。

[0429] MS m/z (ESI) :501.9 [M+1]。

[0430]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :13.09-13.42 (brs, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.48-7.58 (m, 5H), 7.30-7.37 (m, 1H), 6.50-6.59 (m, 1H)。

[0431] 实施例10

[0432] 2-(3,5-二氯-4-((1-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈10



[0435] 第一步

[0436] 5-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-1-异丙基吡啶-2(1H)-酮10b

[0437] 将化合物9b(3.5g,11.62mmol)溶于乙二醇二甲醚(40mL)中,再将叔丁醇钾(1.26g,11.23mmol,阿达玛斯试剂有限公司)加入上述反应体系,室温下,搅拌反应40分钟;然后加入溴代异丙烷10a(2.80g,22.76mmol,阿达玛斯试剂有限公司),混合物油浴加热至86℃,搅拌反应22小时。减压浓缩除去溶剂,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B(正己烷:乙酸乙酯=1:1)纯化,得到标题化合物10b(1.8g,收率:45.1%)。

[0438] MS m/z (ESI) :342.9 [M+1]。

[0439] 第二步

[0440] 5-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-1-异丙基吡啶-2(1H)-酮10c

[0441] 将化合物10b(1.8g,5.25mmol),分散于150mL乙醇和水(V/V=2/1)的混合溶剂中,依次加入铁粉(1.8g,32.23mmol)和氯化铵(1.90g,35.67mmol),油浴加热至86℃,搅拌反应1.5小时。硅藻土热过滤,滤饼用乙醇洗涤(30mL×2),滤液浓缩至干,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B(正己烷:乙酸乙酯=1:1)纯化所得残余物,得到标题化合物10c(0.85g,收率:51.74%)。

[0442] MS m/z (ESI) :312.9 [M+1]。

[0443] 第三步

[0444] (Z)-2-(2-(3,5-二氯-4-((1-异丙基-6-氧化-1,6-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)乙酰基)氨基甲酸乙酯10d

[0445] 将化合物10c(850mg,2.71mmol)悬浮于水(20mL),加入浓盐酸(10mL),冷至0℃,加入亚硝酸钠(281mg,4.07mmol)的5mL水溶液,加毕,0℃搅拌1小时,得黄色溶液A。在另一个瓶中加入化合物1i(423mg,2.71mmol),水(10mL),吡啶(10mL),冷至0℃,得溶液B。在0℃下,将溶液A缓慢加入到溶液B中,反应在0-15℃搅拌1小时,向反应液中加入水(200mL),剧烈搅

拌15分钟。过滤，收集滤饼，真空干燥，得到标题化合物10d (950mg, 收率: 72.88%)。

[0446] MS m/z (ESI) : 480.0 [M+1]。

[0447] 第四步

[0448] 2- (3,5-二氯-4- ((1-异丙基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基) 氧基) 苯基) -3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-腈10

[0449] 将化合物10d (950mg, 1.98mmol) 溶于二甲基乙酰胺 (15mL), 加入乙酸钾 (233mg, 2.37mmol, 阿达玛斯试剂有限公司), 油浴加热至120℃, 搅拌反应3小时。冷至室温, 反应液用制备色谱纯化 (Waters 2767-SQ Detecor2, 洗脱体系: 0.1% 三氟醋酸水溶液/乙腈 = 35% - 95% 乙腈), 得到标题化合物10 (610mg, 收率: 71.02%)。

[0450] MS m/z (ESI) : 433.9 [M+1]。

[0451]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 13.27 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.58-7.57 (d, 1H), 7.25-7.22 (dd, 1H), 3.40-6.38 (d, 1H), 5.04-4.99 (m, 1H), 1.28-1.27 (d, 6H)。

[0452] 测试例:

[0453] 生物学评价

[0454] 测试例1、本公开化合物对THR $\alpha$ 和THR $\beta$ 的激动作用

[0455] 1、实验目的:

[0456] 本实验的目的是为了测试化合物对THR $\alpha$  (甲状腺激素受体 $\alpha$ ) 以及THR $\beta$  (甲状腺激素受体 $\beta$ ) 稳转报告细胞系 (reporter cell line) 的激动作用, 根据EC<sub>50</sub>以及Emax大小评价化合物对THR $\alpha$ 和THR $\beta$ 的选择性。

[0457] 2、实验方法:

[0458] 用二甲基亚砜 (Sigma, #D2650) 配制化合物, 初始浓度为10mM, T3 (sigma, T2877) 10倍稀释, 9个剂量点, 待测化合物3倍稀释, 9个剂量点。进一步使用含有0.5% FBS (corning, #35-076-CV) 的DMEM/F12 (GE, #SH30023.01) 培养基20倍稀释化合物;

[0459] 将构建好的同时表达DR4反应元件以及THR $\alpha$ 或THR $\beta$ 的CHO-K1细胞分别以5000细胞/孔铺于96孔板 (Corning, #3903) 内, 37℃, 5% CO<sub>2</sub> 培养箱 (thermo scientific, #HERAcell 240i) 中培养24小时。

[0460] 去除细胞板中的培养基, 分别加入95μl含有0.5% FBS的DMEM/F12培养基以及5μl稀释好的化合物溶液, 放于37℃, 5% CO<sub>2</sub> 培养箱中孵育24小时; 24小时后每孔加入100μl配制好的萤光素酶底物 (Promega, #E2610), 室温避光放置5min, 然后在酶标仪 (PerkinElmer, #Vector3) 上检测化学发光。本公开化合物对THR $\alpha$ 和THR $\beta$ 的激动作用的EC<sub>50</sub>值见表1。

[0461] 表1本公开化合物对THR $\alpha$ 和THR $\beta$ 的激动作用的EC<sub>50</sub>值

[0462]	化合	THR $\beta$	THR $\alpha$

[0463]

物编号	EC <sub>50</sub> (μM)	Emax (%)	EC <sub>50</sub> (μM)	Emax (%)
1	4.8	55	>10	11
2	0.07	71	>10	23
3	5.8	51	>10	13
4	0.04	73	>10	20
6	6.8	53	>10	11
7	6.6	59	>10	29
9	1.4	77	>20	46
10	2.3	63	>10	23

[0464] 结论:本公开化合物对THRβ具有高选择性的激动作用。