



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109311859 B

(45) 授权公告日 2022.01.21

(21) 申请号 201780023642.5

南京明德新药研发有限公司

(22) 申请日 2017.04.14

(72) 发明人 施能扬 陈斌 张蕾 黎健  
陈曙辉

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 109311859 A

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283  
代理人 薛琦

(43) 申请公布日 2019.02.05

(66) 本国优先权数据  
201610232306.9 2016.04.14 CN

(51) Int.Cl.  
C07D 405/04 (2006.01)  
C07D 409/14 (2006.01)  
A61K 31/4427 (2006.01)  
A61K 31/4436 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2018.10.12

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/CN2017/080599 2017.04.14

(56) 对比文件  
WO 2015153683 A1, 2015.10.08  
CN 1284945 A, 2001.02.21  
CN 102786467 A, 2012.11.21  
CN 102099036 A, 2011.06.15  
CN 104822687 A, 2015.08.05

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02017/177974 ZH 2017.10.19

(73) 专利权人 广州嘉越医药科技有限公司  
地址 510730 广东省广州市高新技术产业  
开发区科学城瑞和路39号D幢526房纳  
金·We众创空间办公卡位095号  
专利权人 石家庄智康弘仁新药开发有限  
公司

审查员 邱李

权利要求书2页 说明书25页 附图2页

(54) 发明名称

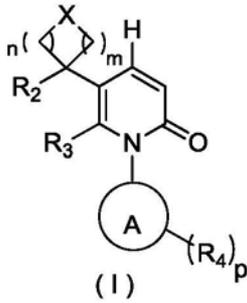
用于治疗纤维化和炎症疾病的含杂原子环  
丁烷取代基的吡啶酮衍生物

(57) 摘要

公开了一类用于治疗纤维化相关疾病的化  
合物,具体公开了式(I)所示化合物和其药学上



1. 式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,



$R_2$  选自 F、Cl、Br、I 和  $C_{1-6}$  烷基;

$R_3$  选自 H;

$R_4$  选自 F、Cl、Br、I 和  $C_{1-6}$  烷基;

环 A 选自噻吩基、噻唑基、异噻唑基和苯并噻吩基;

p 为 0 或 1。

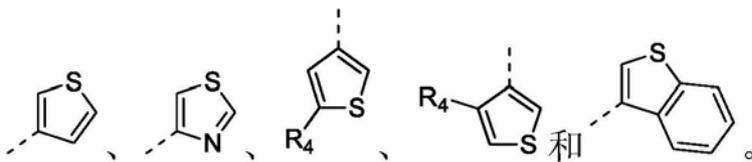
2. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中,  $R_2$  选自 F、Cl、Br、I 和  $C_{1-3}$  烷基。

3. 根据权利要求 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中,  $R_2$  选自 F、Cl、Br、I 和 Me。

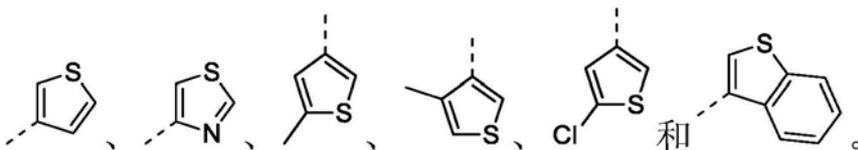
4. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中,  $R_4$  选自 F、Cl、Br、I 和  $C_{1-3}$  烷基。

5. 根据权利要求 4 所述化合物或药学上可接受的盐, 其中,  $R_4$  选自 F、Cl、Br、I 和 Me。

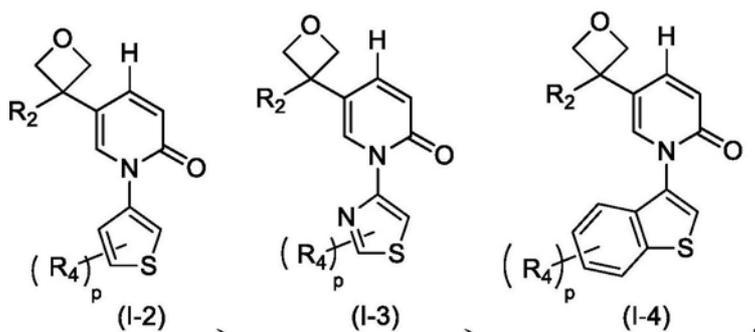
6. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元 选自:



7. 根据权利要求 6 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元 选自:



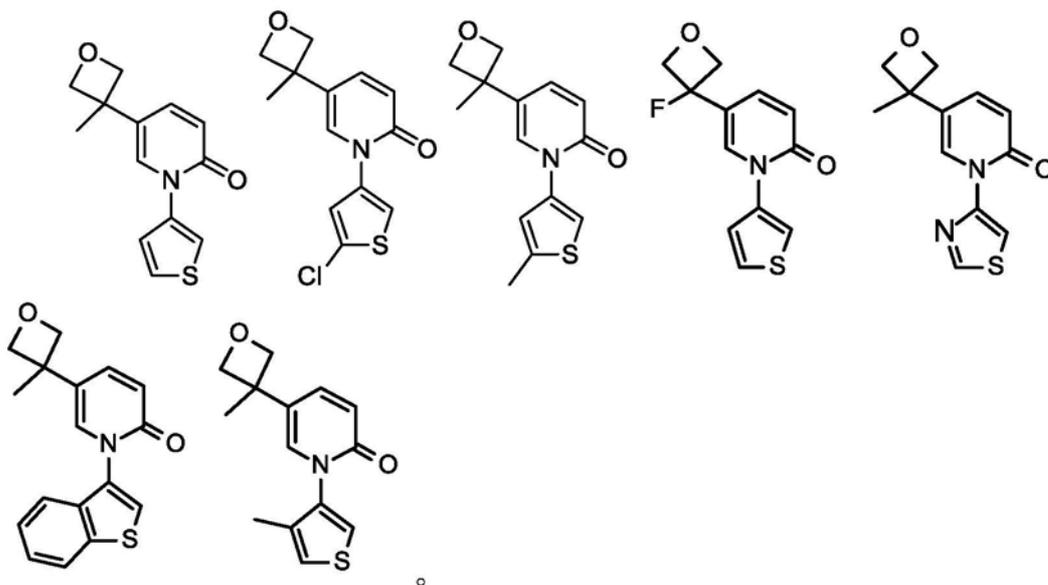
8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物选自:



其中,

$R_2$ 、 $R_4$ 和 $p$ 如权利要求1至7中任一项所定义。

9. 下式所示化合物或其药学上可接受的盐:



10. 一种药物组合物,其含有治疗有效量的根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

11. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求10所述的药物组合物在制备治疗纤维化相关疾病的药物中的应用。

12. 根据权利要求11所述的应用,所述纤维化相关疾病是指特发性肺纤维化或肝纤维化。

## 用于治疗纤维化和炎症疾病的含杂原子环丁烷取代基的吡啶酮衍生物

### 发明领域

[0001] 本发明涉及新的一类用于治疗纤维化相关疾病的化合物,具体涉及式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐。

### [0002] 发明背景

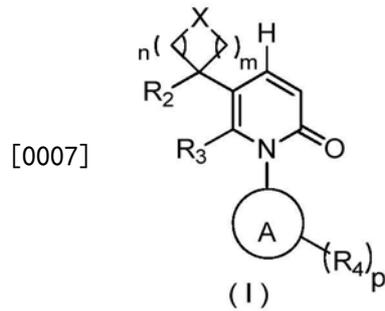
[0003] 全世界范围内,组织纤维化是许多疾病致残、致死的重要原因,据相关统计证明,美国因各种疾病致死的病人,其中有45%可归于组织纤维增生相关疾病。机体器官由两部分构成:实质指器官的主要结构和功能细胞(如肝脏的实质细胞是肝细胞),间质由间质细胞和细胞外基质(主要有胶原蛋白、蛋白聚糖、糖胺聚糖、糖蛋白和弹性蛋白)构成,分布于实质细胞之间,主要起机械支撑和连接作用。此外细胞外基质能够构成维持细胞生理活动的微环境,是细胞间信号传导的桥梁,参与多种生理病理过程,在组织创伤修复和纤维化过程中起重要作用。无论任何原因引起损伤,均可导致组织细胞发生变性、坏死和炎症反应。如果损伤较小,损伤细胞周边正常实质细胞将增生修复,这种修复可完全恢复至正常的结构和功能。然而如果损伤较大或反复损伤超出了周围实质细胞的再生能力时,间质纤维结缔组织(细胞外基质)将大量增生对缺损组织进行修复,即发生纤维化的病理改变。因此,本质上纤维化是组织遭受损伤后的修复反应,以保护组织器官的相对完整性。增生的纤维结缔组织虽然修复了缺损,但却不具备原来器官实质细胞的结构和功能。如果这种修复反应过度、过强和失控时,就会引起器官的纤维化和导致器官的功能下降。由此可见,纤维化是指由于炎症导致器官实质细胞发生坏死,组织内细胞外基质异常增多和过度沉积的病理过程。轻者成为纤维化,重者引起组织结构破坏而发生器官硬化。在各种纤维化相关疾病中,以肺纤维化和肝纤维化最为常见。

[0004] 特发性肺纤维化Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)是典型的慢性,渐进并致命的纤维化间质性肺炎,其特征在于渐进呼吸困难和肺功能逐渐下降,很快会导致呼吸衰竭而死亡。2008年全世界至少有500万人患病,2010年仅美国就有13-50万人患病,每年新增病例约48,000例,每年约4万人死于IPF。IPF的发病率估计为4.6-7.4/100,000,每年有3-3.5万新病例被确诊。吸烟的人发病率远远大于不吸烟的人,在烟龄为(20-40年)人群中IPF发病率可达到将近2.3%。男性发病率高于女性,IPF的5年个体存活率约为20%,死亡率远远高于许多癌症,被誉为不是癌症的癌症。潜在的风险因素包括职业暴露和环境污染,如金属,动物,木屑,吸烟和雾霾。

[0005] IPF的发病机制复杂,一般认为涉及促炎和促致纤维化途径之间的互动,然而确切的机制还是一个未知数。2014年罗氏的吡非尼酮(pirfenidone)和勃林格殷格翰的nintedanib在美国首次批准,吡非尼酮的年销售高峰估计在2019年可达20亿美元。目前IPF预后诊断差,治疗方案稀缺,这两个新药的上市给了IPF疾病进展一定的信心,而且这两个药很可能可用于治疗其他纤维化疾病。但是目前广大患者还有未满足的医疗需求,所以研发更好的IPF新药日益受到重视。

## 发明内容

[0006] 本发明提供了式(I)所示化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体，



[0008] 其中，

[0009] X选自O、S和N(R)；

[0010] R<sub>2</sub>选自F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、COOH，或选自任选被1、2或3个R取代的C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>杂烷基；

[0011] R<sub>3</sub>选自H，或选自任选被1、2或3个R取代的C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>杂烷基；

[0012] R<sub>4</sub>选自F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOH，或选自任选被1、2或3个R取代的C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>杂烷基；

[0013] 环A选自5~10元芳基和5~10元杂芳基；

[0014] m选自0、1或2；

[0015] n选自0、1或2；

[0016] m与n不同时选自0；

[0017] p选自0、1、2或3；

[0018] R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH<sub>2</sub>、COOH、C(=O)NH<sub>2</sub>，或选自任选被1、2或3个R'取代的：C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-8</sub>杂烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3~6元杂环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-3</sub>烷基-；

[0019] R'选自F、Cl、Br、I、OH、CN、NH<sub>2</sub>、COOH、Me、Et、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、NHCH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；“杂”表示杂原子或杂原子团，选自-C(=O)N(R)-、-N(R)-、-C(=NR)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R)-、-S(=O)N(R)-、-O-、-S-、=O、=S、-O-N=、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-和-N(R)C(=O)N(R)-；

[0020] 以上任何一种情况下，杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自1、2或3。

[0021] 本发明的一些方案中，上述R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH<sub>2</sub>、COOH、C(=O)NH<sub>2</sub>，或选自任选被1、2或3个R'取代的：C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷基-O-、C<sub>1-3</sub>烷基-S-、C<sub>1-3</sub>烷基-NH-、N、N'-二(C<sub>1-3</sub>烷基)氨基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3~6元杂环烷基。

[0022] 本发明的一些方案中，上述R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH<sub>2</sub>、COOH、C(=O)NH<sub>2</sub>、Me、Et、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、NH(CH<sub>3</sub>)、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

[0023] 本发明的一些方案中，上述结构单元n()<sub>m</sub>选自。

[0024] 本发明的一些方案中，上述结构单元n()<sub>m</sub>选自。

[0025] 本发明的一些方案中，上述R<sub>2</sub>选自F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、COOH，或选自任选被

1、2或3个R取代的C<sub>1-3</sub>烷基。

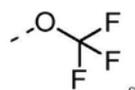
[0026] 本发明的一些方案中,上述R<sub>2</sub>选自F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、COOH,或选自任选被1、2或3个R取代的Me。

[0027] 本发明的一些方案中,上述R<sub>2</sub>选自F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、COOH、Me。

[0028] 本发明的一些方案中,上述R<sub>4</sub>选自F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOH,或选自任选被1、2或3个R取代的C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>烷硫基、NH(C<sub>1-3</sub>烷基)、N,N'-二(C<sub>1-2</sub>烷基)氨基。

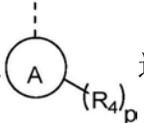
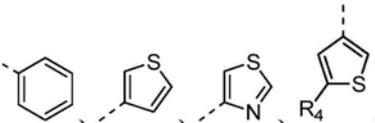
[0029] 本发明的一些方案中,上述R<sub>4</sub>选自F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOH,或选自任选被1、2或3个R取代的Me、.

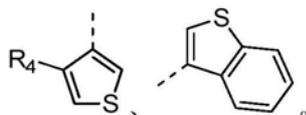
[0030] 本发明的一些方案中,上述R<sub>4</sub>选自F、Cl、Br、I、OH、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、COOH、Me、.

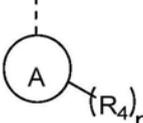


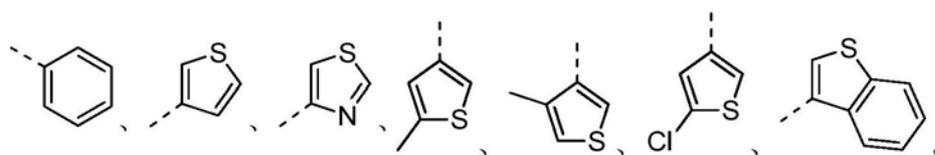
[0031] 本发明的一些方案中,上述环A选自5~6元芳基和5~9元杂芳基。

[0032] 本发明的一些方案中,上述环A选自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、恶唑基、噻唑基、异恶唑基、异噻唑基、三唑基、苯并噻吩基。

[0033] 本发明的一些方案中,上述结构单元  选自: .

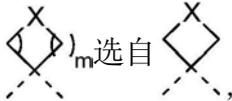


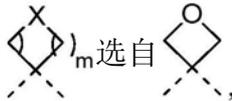
[0034] 本发明的一些方案中,上述结构单元  选自:



[0035] 本发明的一些方案中,上述R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH<sub>2</sub>、COOH、C(=O)NH<sub>2</sub>,或选自任选被1、2或3个R'取代的:C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷基-O-、C<sub>1-3</sub>烷基-S-、C<sub>1-3</sub>烷基-NH-、N,N'-二(C<sub>1-3</sub>烷基)氨基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3~6元杂环烷基,其他变量如上述所定义。

[0036] 本发明的一些方案中,上述R选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH<sub>2</sub>、COOH、C(=O)NH<sub>2</sub>、Me、Et、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、NH(CH<sub>3</sub>)、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,其他变量如上述所定义。

[0037] 本发明的一些方案中,上述结构单元  $n(\text{环})_m$  选自  其他变量如上述所定义。

[0038] 本发明的一些方案中,上述结构单元  $n(\text{环})_m$  选自  其他变量如上述所定义。

[0039] 本发明的一些方案中,上述 $R_2$ 选自F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、 $NO_2$ 、COOH,或选自任选被1、2或3个R取代的 $C_{1-3}$ 烷基,其他变量如上述所定义。

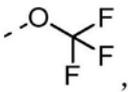
[0040] 本发明的一些方案中,上述 $R_2$ 选自F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、 $NO_2$ 、COOH,或选自任选被1、2或3个R取代的Me,其他变量如上述所定义。

[0041] 本发明的一些方案中,上述 $R_2$ 选自F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、CN、 $NO_2$ 、COOH、Me,其他变量如上述所定义。

[0042] 本发明的一些方案中,上述 $R_4$ 选自F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、CN、COOH,或选自任选被1、2或3个R取代的 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 烷硫基、 $NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $N,N'$ -二( $C_{1-2}$ 烷基)氨基,其他变量如上述所定义。

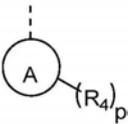
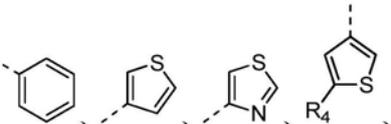
[0043] 本发明的一些方案中,上述 $R_4$ 选自F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、CN、COOH,或选自任选被1、2或3个R取代的Me、,其他变量如上述所定义。

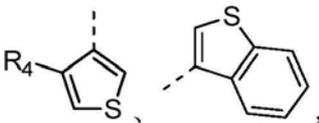
[0044] 本发明的一些方案中,上述 $R_4$ 选自F、Cl、Br、I、OH、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、CN、COOH、Me、,

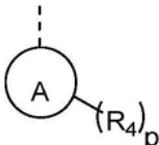
其他变量如上述所定义。

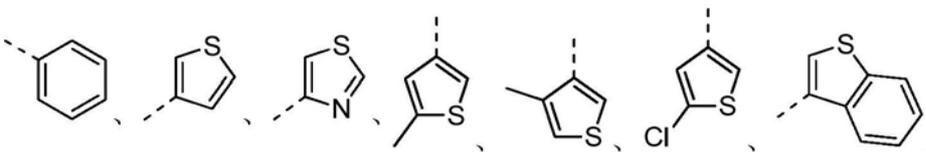
[0045] 本发明的一些方案中,上述环A选自5~6元芳基和5~9元杂芳基,其他变量如上述所定义。

[0046] 本发明的一些方案中,上述环A选自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、恶唑基、噻唑基、异恶唑基、异噻唑基、三唑基、苯并噻吩基,其他变量如上述所定义。

[0047] 本发明的一些方案中,上述结构单元  选自: 

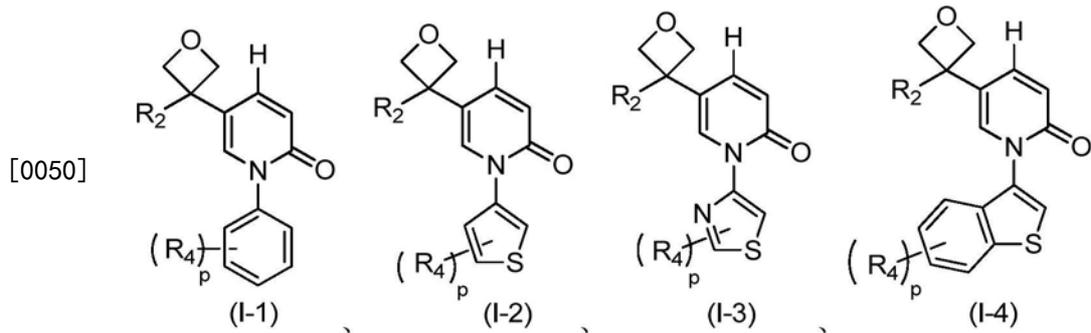
其他变量如上述所定义。

[0048] 本发明的一些方案中,上述结构单元  选自:

其他变量如上述所定

义。

[0049] 本发明的一些方案中,上述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体,其选自:

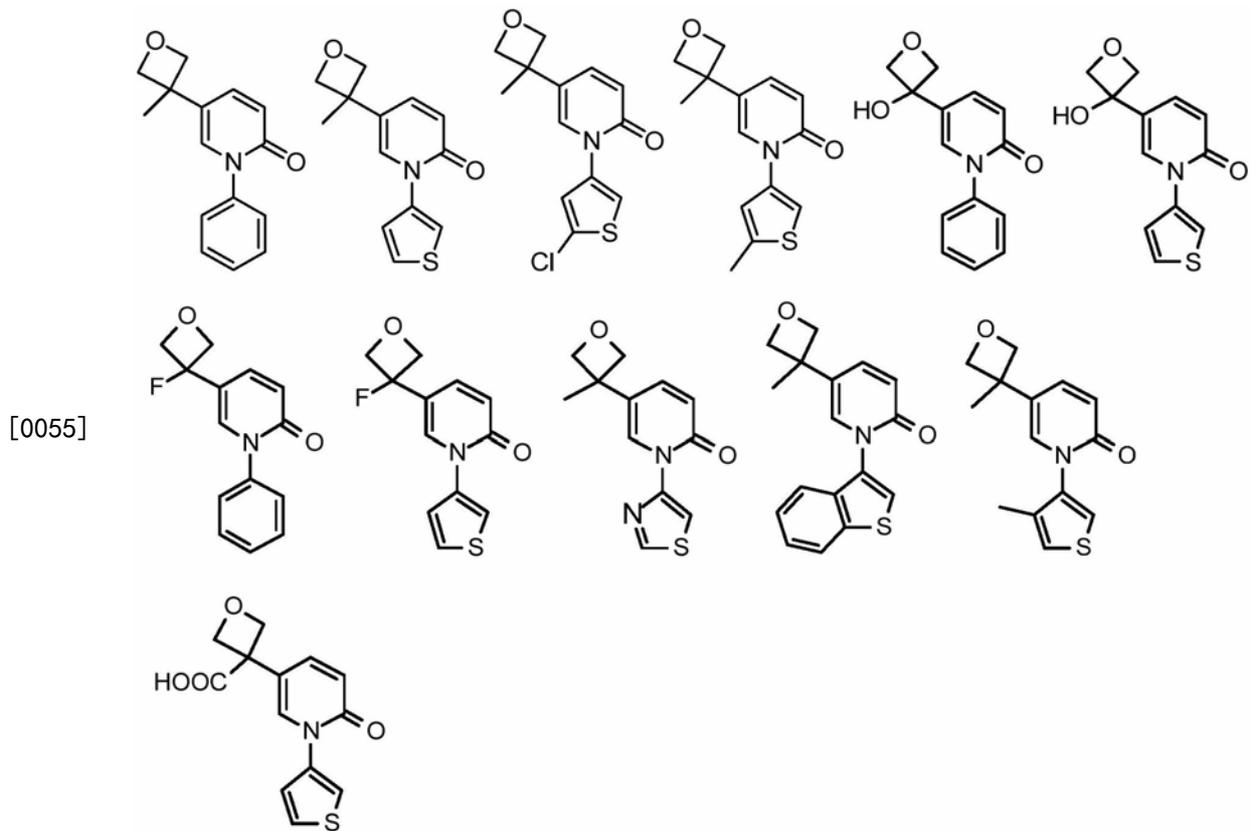


[0051] 其中，

[0052]  $R_2$ 、 $R_4$ 和 $p$ 如上述定义。

[0053] 本发明还有一些方案是由上述变量任意组合而来。

[0054] 本发明还提供了下式所示化合物：



[0056] 本发明的另一个目的在于提供一种药物组合物，其含有治疗有效量的上述化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0057] 本发明的另一个目的在于提供上述化合物或其药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备治疗纤维化相关疾病的药物中的应用。

[0058] 本发明的一些方案中，上述纤维化相关疾病是指特发性肺纤维化。

[0059] 本发明的一些方案中，上述纤维化相关疾病是指肝纤维化。

[0060] 定义和说明

[0061] 除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的

含义去理解。当本文中出現商品名时,意在指代其对应的商品或其活性成分。

[0062]  $C_{1-12}$ 选自 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 、 $C_{10}$ 、 $C_{11}$ 和 $C_{12}$ ;  $C_{3-12}$ 选自 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 、 $C_{10}$ 、 $C_{11}$ 和 $C_{12}$ 。

[0063]  $C_{1-12}$ 烷基或杂烷基、 $C_{3-12}$ 环基或杂环烷基、被 $C_{3-12}$ 环烷基或杂环烷基取代的 $C_{1-12}$ 烷基或杂烷基包括但不限于: $C_{1-12}$ 烷基、 $C_{1-12}$ 烷氨基、N,N-二( $C_{1-12}$ 烷基)氨基、 $C_{1-12}$ 烷氧基、 $C_{1-12}$ 烷酰基、 $C_{1-12}$ 烷氧羰基、 $C_{1-12}$ 烷基磺酰基、 $C_{1-12}$ 烷基亚磺酰基、 $C_{3-12}$ 环烷基、 $C_{3-12}$ 环烷氨基、 $C_{3-12}$ 杂环烷氨基、 $C_{3-12}$ 环烷氧基、 $C_{3-12}$ 环烷基酰基、 $C_{3-12}$ 环烷基氧羰基、 $C_{3-12}$ 环烷基磺酰基、 $C_{3-12}$ 环烷基亚磺酰基、5~12元芳基或杂芳基、5~12元芳烷基或杂芳烷基;甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})$ 、环丙基、环丁基、丙基亚甲基、环丙酰基、苄氧基、三氟甲基、氨基、羟甲基、甲氧基、甲酰基、甲氧羰基、甲磺酰基、甲基亚磺酰基、乙氧基、乙酰基、乙磺酰基、乙氧羰基、二甲基氨基、二乙基氨基、二甲基氨基羰基、二乙基氨基羰基;N( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>、NH( $\text{CH}_3$ )、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{F})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ ;和苯基、噻唑基、联苯基、萘基、环戊基、呋喃基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1,3-氧五环基、吡唑基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、1,2,3-唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、4H-吡喃基、吡啶基、哌啶基、1,4-二氧六环基、吗啉基、哒嗪基、噻啶基、吡嗪基、哌嗪基、1,3,5-三噻烷基、1,3,5-三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基或喹喔啉基;

[0064] 这里所采用的术语“药学上可接受的”,是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内,适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

[0065] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐,由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氨或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐,所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸,碳酸氢根,磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等;以及有机酸盐,所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸;还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐,以及如葡糖醛酸等有机酸的盐(参见Berge et al.,“Pharmaceutical Salts”,Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19(1977))。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团,从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

[0066] 优选地,以常规方式使盐与碱或酸接触,再分离母体化合物,由此再生化合物的中性形式。化合物的母体形式与其各种盐的形式不同之处在于某些物理性质,例如在极性溶剂中的溶解度不同。

[0067] 本文所用的“药学上可接受的盐”属于本发明化合物的衍生物,其中,通过与酸成

盐或与碱成盐的方式修饰所述母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于：碱基比如胺的无机酸或有机酸盐、酸根比如羧酸的碱金属或有机盐等等。药学上可接受的盐包括常规的无毒性的盐或母体化合物的季铵盐，例如无毒的无机酸或有机酸所形成的盐。常规的无毒性的盐包括但不限于那些衍生自无机酸和有机酸的盐，所述的无机酸或有机酸选自2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢根、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸盐、羟基、羟萘、羟乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛、丙酸、水杨酸、硬脂酸、亚乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁、酒石酸和对甲苯磺酸。

[0068] 本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。一般地，优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

[0069] 除了盐的形式，本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转化成本发明的化合物。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

[0070] 本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。

[0071] 本发明的某些化合物可以具有不对称碳原子（光学中心）或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

[0072] 本文中消旋体、ambiscalemic and scalemic或者对映体纯的化合物的图示法来自Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62:114-120。1985年, 62:114-120。除非另有说明，用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心，除非另有规定，它们包括E、Z几何异构体。同样地，所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

[0073] 本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-) - 和 (+) - 对映体、(R) - 和 (S) - 对映体、非对映异构体、(D) - 异构体、(L) - 异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

[0074] 可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的 (R) - 和 (S) - 异构体以及D和L异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。

[0075] 本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原

子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚( $^3\text{H}$ ),碘-125( $^{125}\text{I}$ )或C-14( $^{14}\text{C}$ )。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。

[0076] 术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息,可以参考Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), 该文献的内容通过引用的方式并入本文。

[0077] 术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

[0078] 针对药物或药理学活性剂而言,术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型,组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异,取决于受体的年龄和一般情况,也取决于具体的活性物质,个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

[0079] 术语“活性成分”、“治疗剂”,“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体,它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

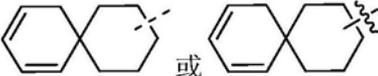
[0080] 术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,包括重氢和氢的变体,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基(即=O)时,意味着两个氢原子被取代。酮取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代,也可以不被取代,除非另有规定,取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

[0081] 当任何变量(例如R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。因此,例如,如果一个基团被0-2个R所取代,则所述基团可以任选地至多被两个R所取代,并且每种情况下的R都有独立的选项。此外,取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

[0082] 当一个连接基团的数量为0时,比如 $-(\text{CRR})_0-$ ,表示该连接基团为单键。

[0083] 当其中一个变量选自单键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如A-L-Z中L代表单键时表示该结构实际上是A-Z。

[0084] 当一个取代基为空缺时,表示该取代基是不存在的,比如A-X中X为空缺时表示该结构实际上是A。当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个原子时,这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到化学结构通式中包括但未具体提及的化合物时,这种取代基可以通过其任何原子相键合。取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

例如,结构单元  表示其可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。

[0085] 除非另有规定,术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外,术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )烷基”意在包括但不仅限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基和3-溴丙基等



基、呋喃基、呋咱基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、吡唑啉基、二氢吡唑基、中氮茛基、吡唑基、3H-吡唑基、异苯并呋喃基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异噻啉基、异噻唑基、异恶唑基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、蔡啶基，八氢异噻啉基、恶二唑基、1,2,3-恶二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,5-恶二唑基、1,3,4-恶二唑基、恶唑烷基、恶唑基、羟吡唑基、噻啉基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪、吩噻嗪、苯并黄嘌呤基、酚恶嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并恶唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、噻唑啉基、噻啉基、4H-噻嗪基、噻啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异噻啉基、四氢噻啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、异噻唑基噻吩基、噻吩并恶唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。还包括稠环和螺环化合物。

[0092] 除非另有规定，术语“烃基”或者其下位概念(比如烷基、烯基、炔基、苯基等等)本身或者作为另一取代基的一部分表示直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的，可以是单取代、二取代或多取代的，可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)，可以包括二价或多价原子团，具有指定数量的碳原子(如C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>表示1至10个碳)。“烃基”包括但不限于脂肪烃基和芳香烃基，所述脂肪烃基包括链状和环状，具体包括但不限于烷基、烯基、炔基，所述芳香烃基包括但不限于6-12元的芳香烃基，例如苯、萘等。在一些实施例中，术语“烃基”表示直链的或支链的原子团或它们的组合，可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的，可以包括二价和多价原子团。饱和烃原子团的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、异丁基、环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基，以及正戊基、正己基、正庚基、正辛基等原子团的同系物或异构体。不饱和烷基具有一个或多个双键或三键，其实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基，以及更高级的同系物和异构体。

[0093] 除非另有规定，术语“杂烃基”或者其下位概念(比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等)本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一些实施例中，术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的烃原子团或其组合物，有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例中，杂原子选自B、O、N和S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮杂原子任选地被季铵化。杂原子或杂原子团可以位于杂烃基的任何内部位置(包括该烃基附着于分子其余部分的位置)。实例包括但不限于-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH=CH-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>和-CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>。至多两个杂原子可以是连续的，例如-CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>。

[0094] 术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)属于惯用表达，是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。

[0095] 除非另有规定，术语“环烃基”、“杂环烃基”或者其下位概念(比如芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基等等)本身或与其他术语联合分别表

示环化的“烃基”、“杂烃基”。此外,就杂烃基或杂环烃基(比如杂烷基、杂环烷基)而言,杂原子可以占据该杂环附着于分子其余部分的位置。环烃基的实例包括但不限于环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环基的非限制性实例包括1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃吡啶-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基,1-哌嗪基和2-哌嗪基。

[0096] 除非另有规定,术语“芳基”表示多不饱和的芳族烃取代基,可以是单取代、二取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价,它可以是单环或多环(比如1至3个环;其中至少一个环是芳族的),它们稠合在一起或共价连接。术语“杂芳基”是指含有一至四个杂原子的芳基(或环)。在一个示范性实例中,杂原子选自B、N、O和S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基或杂芳基的非限制性实施例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡啶基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。上述任意一个芳基和杂芳基环系的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

[0097] 除非另有规定,芳基在与其他术语联合使用时(例如芳氧基、芳硫基、芳烷基)包括如上定义的芳基和杂芳基环。因此,术语“芳烷基”意在包括芳基附着于烷基的那些原子团(例如苄基、苄乙基、吡啶基甲基等),包括其中碳原子(如亚甲基)已经被例如氧原子代替的那些烷基,例如苯氧基甲基、2-吡啶氧甲基3-(1-萘氧基)丙基等。

[0098] 术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应(例如亲和取代反应)所取代的官能团或原子。例如,代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯;氯、溴、碘;磺酸酯基,如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等;酰氧基,如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

[0099] 术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于:乙酰基;酰基,例如链烷酰基(如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基);烷氧基羰基,如叔丁氧基羰基(Boc);芳基甲氧羰基,如苄氧羰基(Cbz)和9-苄基甲氧羰基(Fmoc);芳基甲基,如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基;甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于:烷基,如甲基、乙基和叔丁基;酰基,例如链烷酰基(如乙酰基);芳基甲基,如苄基(Bn),对甲氧基苄基(PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基(二苯甲基,DPM);甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

[0100] 本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

[0101] 本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词:aq代表水;HATU代表

O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐;EDC代表N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐;m-CPBA代表3-氯过氧苯甲酸;eq代表当量、等量;CDI代表羰基二咪唑;DCM代表二氯甲烷;PE代表石油醚;DIAD代表偶氮二羧酸二异丙酯;DMF代表N,N-二甲基甲酰胺;DMSO代表二甲亚砜;EtOAc代表乙酸乙酯;EtOH代表乙醇;MeOH代表甲醇;CBz代表苄氧羰基,是一种胺保护基团;BOC代表叔丁基羰基是一种胺保护基团;HOAc代表乙酸;NaCNBH<sub>3</sub>代表氰基硼氢化钠;r.t.代表室温;0/N代表过夜;THF代表四氢呋喃;Boc<sub>2</sub>O代表二-叔丁氧基二碳酸酯;TFA代表三氟乙酸;DIPEA代表二异丙基乙胺;SOCl<sub>2</sub>代表氯化亚砷;CS<sub>2</sub>代表二硫化碳;TsOH代表对甲苯磺酸;NFSI代表N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺;NCS代表1-氯吡咯烷-2,5-二酮;n-Bu<sub>4</sub>NF代表氟化四丁基铵;iPrOH代表2-丙醇;mp代表熔点;LDA代表二异丙基胺基锂。

[0102] 化合物经手工或者ChemDraw®软件命名,市售化合物采用供应商目录名称。

### 附图说明:

[0103] 图1:WX001对改善肺纤维化病灶区域内组织损伤评分

[0104] 图2:WX001对改善肺纤维化病灶边缘的组织损伤评分

[0105] 图3:WX002对改善肺纤维化病灶区域内组织损伤评分

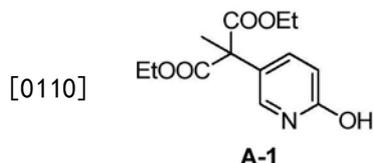
[0106] 图4:WX002对改善肺纤维化病灶边缘的组织损伤评分

[0107] 图5:WX002对预防肺部纤维化面积的效果评分

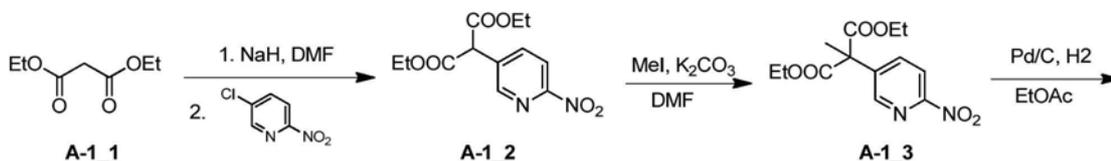
### 具体实施方式

[0108] 下面通过实施例对本发明进行详细描述,但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明,其中也公开了其具体实施方式,对本领域的技术人员而言,在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进行将是显而易见的。

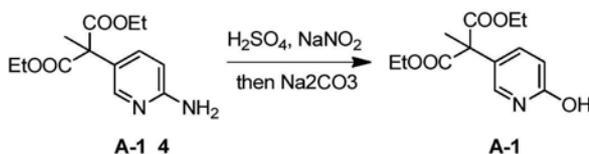
[0109] 参考例1:中间体A-1



[0111] 合成路线:



[0112]



[0113] 步骤1:化合物A-1\_2的合成。

[0114] 在氮气保护下于10℃,向悬浮着钠氢(1.99g,49.83mmol)的无水DMF(75mL)溶液中滴加丙二酸二乙酯(6.57g,41.00mL)。滴加完成后,室温下搅拌反应0.5小时,然后滴加5-氯-2-硝基吡啶(5.00g,31.54mmol)的无水DMF(25mL)溶液。反应混合物缓慢升温至80℃,继续搅拌12小时。反应完成后,反应液用水(2300mL)稀释,然后EtOAc萃取(500mL\*4)。合并有机相,饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后,减压除去溶剂,所得残留物经层析柱分离纯化(洗脱剂:PE/EtOAc=10/1到5/1),得到桔红色固体化合物A-1\_2(5.40g,收率60.66%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.63(d,J=2.0Hz,1H),8.33-8.28(m,1H),8.26(d,J=2.0Hz,1H),4.81(s,1H),4.33-4.21(m,4H),1.33-1.28(m,6H)。

[0115] 步骤2:化合物A-1\_3的合成。

[0116] 室温下,将化合物A-1\_2(5.00g,17.71mmol)溶于无水DMF(50mL)中,加入碳酸钾固体(4.90g,35.42mmol)后,滴加碘甲烷(5.03g,35.42mmol)。混合物在25℃下搅拌1小时。反应完成后,反应液用水(900mL)稀释后,EtOAc萃取(200mL\*3)。合并有机相,用饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后,减压除去溶剂,所得残留物经层析柱分离纯化(洗脱剂:PE/EtOAc=10/1),得到黄色固体化合物A-1\_3(5.25g,收率100%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:8.67(d,J=2.0Hz,1H),8.25(d,J=8.5Hz,1H),8.10(dd,J=2.5,8.5Hz,1H),4.27(dq,J=2.0,7.1Hz,4H),1.94(s,3H),1.28(t,J=7.0 Hz,6H)。

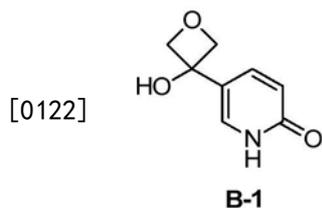
[0117] 步骤3:化合物A-1\_4的合成。

[0118] 室温下,将化合物A-1\_3(17.00g,60.23mmol)溶于EtOAc(150mL)中,加入10%湿钨碳(3.20g,3.01 mmol),混合物在40℃下于氢气氛围中(50psi)搅拌12小时。反应完成后,反应液过滤除去不溶物,催化剂用少量EtOAc(20mL\*3)洗涤,滤液减压浓缩,所得桔黄色固体化合物A-1\_4(13.70g,收率85.42%)可直接用于下一步合成,无需进一步纯化。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:7.83(d,J=2.5Hz,1H),7.34(dd,J=2.5,8.8Hz,1H),6.45-6.39(m,1H),5.99(s,2H),4.15(q,J=7.0Hz,4H),1.74-1.66(m,3H),1.17(t,J=7.0Hz,6H)。

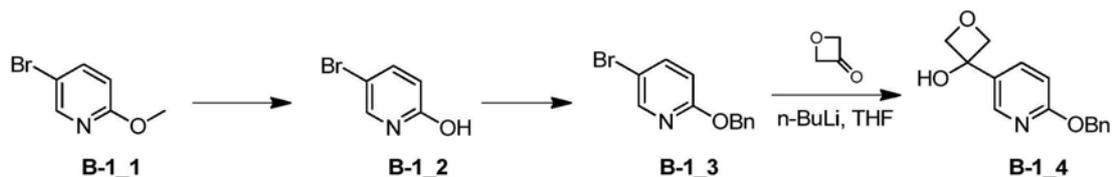
[0119] 步骤4:化合物A-1的合成。

[0120] 室温下,将化合物A-1\_4(13.70g,51.45mmol)溶于70%的硫酸(92.00g,50.00mL)水溶液中,混合物降温到-5℃,慢慢滴加亚硝酸钠(4.30g,62.25mmol)的水(3.5mL)溶液,保证反应内温在0℃以下,混合物在-5℃下搅拌0.5小时,然后升温至室温,继续搅拌3小时。反应完成后,反应液加水(800mL)稀释,饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液调节pH至9~10,然后用EtOAc(200mL\*4)萃取。合并有机相,用饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥。滤去干燥剂后,旋蒸除去溶剂,所得残留物经层析柱分离纯化(洗脱剂:PE/EtOAc=5/1至纯EtOAc),得到棕黄色固体化合物A-1(11.00g,收率80%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:12.88(br.s.,1H),7.60(dd,J=2.8,9.8Hz,1H),7.38(d,J=3.0Hz,1H),6.57(d,J=9.5Hz,1H),4.23(q,J=6.9Hz,4H),1.76(s,3H),1.26(t,J=7.0Hz,6H)。

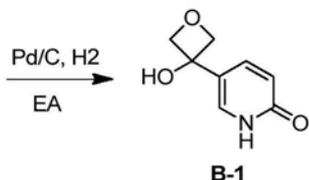
[0121] 参考例2:中间体B-1



[0123] 合成路线:



[0124]



[0125] 步骤1:化合物B-1\_2的合成。

[0126] 室温下,5-溴-2-甲氧基吡啶(15.00g,79.78mmol)和稀盐酸(6M,150mL)的混合物于100℃下搅拌20小时。反应完成后,混合物加水(600mL)稀释,用1M的氢氧化钠水溶液调节pH至中性,然后EtOAc(200mL\*4)萃取。有机相合并,饱和食盐水(20mL)洗涤,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤除去干燥剂,减压浓缩。残余物用混合溶剂(PE/EtOAc=10/1,100mL)打浆,不溶物过滤收集,用PE(5mL\*3)洗涤,减压干燥得到白色固体化合物B-1\_2(10.42g,收率61.55%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:11.76(br s,1H),7.70(d,J=3.0Hz,1H),7.56(dd,J=2.5,9.5Hz,1H),6.36(d,J=9.5Hz,1H)。

[0127] 步骤2:化合物B-1\_3的合成。

[0128] 氮气保护于室温下,向化合物B-1\_2(10.40g,59.77mmol)的无水甲苯(400mL)溶液中,加入碳酸银(24.72g,89.66mmol)和苄溴(10.22g,59.77mmol),混合物于110℃搅拌20小时。反应完成后,反应液用硅藻土过滤除去不溶物,滤饼用二氯甲烷(20mL\*5)洗涤,所得滤液减压浓缩。残余物经层析柱分离纯化(洗脱剂:PE/EtOAc=10/1),得到白色固体化合物B-1\_3(15.00g,收率95%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:8.22(d,J=2.0Hz,1H),7.66(dd,J=2.5,8.5Hz,1H),7.48-7.42(m,2H),7.39(br t,J=7.3Hz,2H),7.34(br d,J=7.0Hz,1H),6.73(d,J=8.5Hz,1H),5.35(s,2H)。

[0129] 步骤3:化合物B-1\_4的合成。

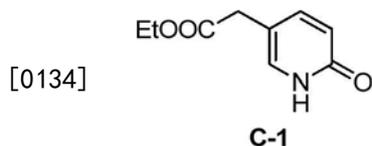
[0130] 氮气保护于-70℃下,向化合物B-1\_3(2.00g,7.57mmol)的无水THF(20mL)溶液中,逐滴加入2.5 M的正丁基锂(3.21mL,8.02mmol)溶液,立即形成黄色悬浊液,混合物于-70℃下搅拌0.5小时。然后在相同温度下,滴加氧杂环丁酮(0.60g,8.33mmol)的THF(6mL)溶液,混合物于-70℃下搅拌1小时。反应完成后,反应液用饱和NH<sub>4</sub>Cl(5mL)水溶液淬灭,加水(50mL)稀释,EtOAc萃取(30mL\*3)。合并有机相,饱和食盐水(10mL)洗涤,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤除去干燥剂,减压浓缩。残余物经层析柱分离(洗脱剂:PE/EtOAc=10/1到1/1),得到白色固体化合物B-1\_4(1.80g,收率92.42%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:8.40(d,J=2.5Hz,1H),7.83(dd,J=2.5,8.5Hz,1H),7.49-7.44(m,2H),7.41-7.36(m,2H),7.35-7.31(m,1H),6.87(d,J=8.5Hz,1H),5.40(s,2H),4.92-4.88(m,4H),2.60(br s,1H)。

[0131] 步骤4:化合物B-1的合成。

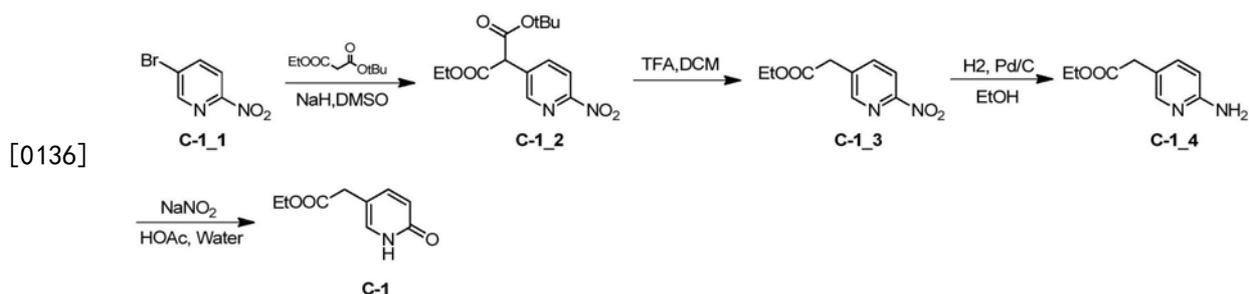
[0132] 室温下,将化合物B-1\_4(1.40g,5.44mmol)溶于EtOAc(30mL)中,加入10%湿钯碳(580mg,544 μmol),混合物在25℃下于氢气氛围中(15psi)搅拌1小时。反应完成后,反应液

过滤除去不溶物, 催化剂用DCM/MeOH混合溶剂(10:1, 50mL\*3)洗涤, 滤液减压浓缩, 所得白色固体化合物B-1 (800.00mg, 收率87.97%)可直接用于下一步合成, 无需进一步纯化。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.71 (dd, J=2.8, 9.3Hz, 1H), 7.43 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.45 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.74-4.70 (m, 2H), 4.69-4.65 (m, 2H)。

[0133] 参考例3: 中间体C-1



[0135] 合成路线:



[0137] 步骤1: 化合物C-1\_2的合成。

[0138] 氮气保护于10℃下, 向丙二酸叔丁基乙酯(46.36g, 246.31mmol)的DMSO(125mL)的溶液中加入60%的钠氢(9.85g, 246.31mmol), 反应液升温于15℃搅拌0.5小时, 然后再滴加5-溴-2-硝基吡啶(25.00g, 123.16mmol), 反应液升温于80℃搅拌5小时。TLC监测反应完成, 反应混合物用饱和氯化铵(150mL)水溶液淬灭, EtOAc(200mL)萃取。有机相用水(150mL)和饱和食盐水(150mL)洗涤, 无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤除去干燥剂, 旋蒸至干。黄色油状残余物C-1\_2(65g)无需纯化, 作为粗品直接用于下一步。

[0139] 步骤2: 化合物C-1\_3的合成。

[0140] 室温下, 向化合物C-1\_2(65.00g, 209.47mmol)的无水DCM(200mL)溶液中, 加入三氟醋酸(200mL, 2.70mol)溶液, 混合液于40℃搅拌反应1.5小时。TLC监测反应完成后, 反应液直接减压浓缩至干。残余物溶于200mL的EtOAc, 用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(150mL)以及饱和食盐水(150mL)洗涤, 有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤除去干燥剂, 所得滤液减压浓缩。残余物经层析柱分离纯化(洗脱剂: PE/EtOAc=10/1到3/1), 得到白色固体化合物C-1\_3(16.70g, 收率96.42%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.56 (d, J=2.13Hz, 1H) 8.26 (d, J=8.28Hz, 1H) 8.01 (dd, J=8.34, 2.20Hz, 1H) 4.21 (q, J=7.07Hz, 2H) 3.79 (s, 2H) 1.29 (t, J=7.09Hz, 3H)。

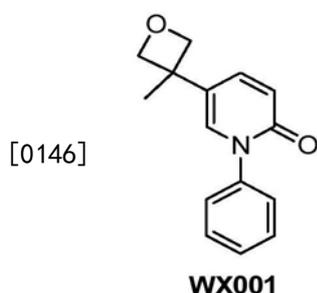
[0141] 步骤3: 化合物C-1\_4的合成。

[0142] 室温下, 向化合物C-1\_3(15.60g, 74.22mmol)的乙醇(156mL)溶液中, 加入10%的Pd/C(1.56g), 混合物于15℃在氢气氛围下(15psi)搅拌11.5小时。LCMS监测反应完成后, 反应液过滤除去不溶物, 滤液减压下浓缩至干, 得到红褐色油状化合物C-1\_4(13.05g, 收率96.98%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.77 (d, J=1.96Hz, 1H) 7.26 (dd, J=8.44, 2.45Hz, 1H) 6.40 (d, J=8.44Hz, 1H) 5.82 (s, 2H) 4.06 (q, J=7.13Hz, 2H) 3.44 (s, 2H) 2.41-2.59 (m, 4H) 1.18 (t, J=7.09Hz, 3H)。

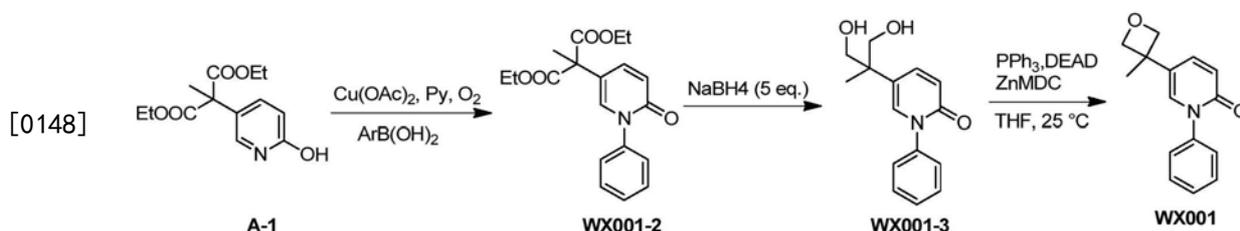
[0143] 步骤4:化合物C-1的合成。

[0144] 80℃下,向化合物C-1\_4(10.00g,55.49mmol)的醋酸(625mL)溶液中,于10分钟内滴加亚硝酸钠(16.46g,238.62mmol)的水溶液(18.75mL),混合物于80℃搅拌0.5小时后,加入50mL水,然后继续搅拌2小时。LCMS监测反应完成后,反应液减压下浓缩,残余物溶于EtOAc(100mL)中,过滤除去不溶物,滤饼用少量EtOAc洗涤成为白色固体,滤液减压下浓缩至干。重新用EtOAc溶解后再过滤,重复几次同样的操作以除去粗产物中的无机盐。粗品用100mL的EtOAc溶解后,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗至水相至中性(pH=7~8)。有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤浓缩。残余物溶于20mL的EtOAc中,不溶物过滤,得到黄色固体化合物C-1(7.50g,收率74.59%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:11.47(br s,1H) 7.34(dd,J=9.29,2.64Hz,1H) 7.26(d,J=2.13Hz,1H) 6.30(d,J=9.41Hz,1H) 4.08(q,J=7.15Hz,2H) 3.43(s,2H) 1.19(t,J=7.09Hz,3H)。

[0145] 实施例1:WX001



[0147] 合成路线:



[0149] 步骤1:化合物WX001-2的合成

[0150] 室温于氧气氛围下,向化合物A-1(10.90g,40.78mmol)和苯硼酸(5.02g,41.19mmol)的无水DCM(130 mL)溶液中加入醋酸铜(7.41g,40.78mmol),三乙胺(8.25g,81.56mmol)和粉末状4A分子筛(2.20 g),混合物在室温下搅拌12小时。反应完毕后,过滤除去不溶物,固体用DCM(100mL\*4)洗涤。滤液合并后,减压浓缩至干。残余物用层析柱纯化(洗脱剂:PE/EtOAc,从10:1到1:1),得到黄色固体化合物WX001-2(13.00g,收率:92.84%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:7.55-7.47(m,3H),7.44(d,J=7.5Hz,1H),7.39(d,J=7.5Hz,2H),7.35(d,J=2.5Hz,1H),6.65(d,J=9.5Hz,1H),4.25(q,J=7.0Hz,4H),1.76(s,3H),1.28(t,J=7.0Hz,6H)。

[0151] 步骤2:化合物WX001-3的合成

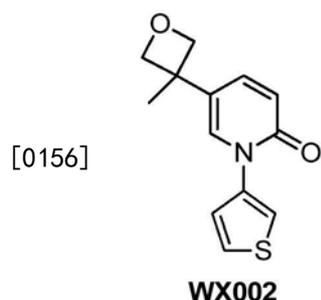
[0152] 0℃于氮气保护下,向化合物WX001-2(10.00g,29.12mmol)的MeOH(150mL)溶液中分批加入硼氢化钠(5.51g,145.60mmol),混合物缓慢升温至25℃搅拌12小时。反应完成后,反应液倒入DCM(1500mL)中,并于室温搅拌1小时。过滤除去不溶物,滤液减压浓缩至干。残余物用层析柱纯化(洗脱剂:DCM/MeOH=50/1到10/1),得到白色固体粉末状化合物WX001-3

(3.00g, 收率39.73%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.55 (dd, J=2.8, 9.5Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 4H), 7.35 (d, J=7.3Hz, 2H), 6.60 (d, J=9.5Hz, 1H), 3.71 (q, J=11.3Hz, 4H), 1.10 (s, 3H)。

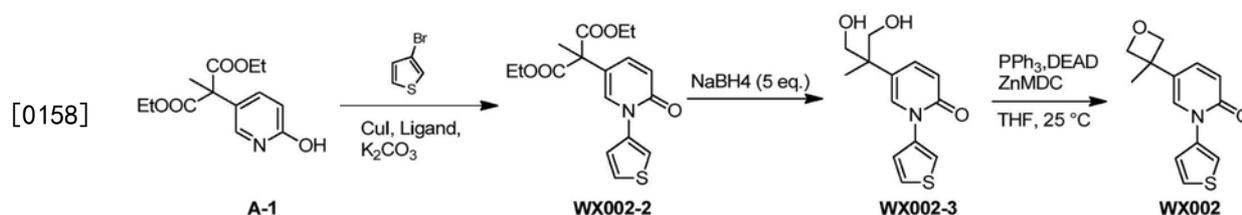
[0153] 步骤3: 化合物WX001的合成

[0154] 室温于氮气保护下, 向化合物WX001-3 (500.00mg, 1.93mmol), 三苯基磷 (1.01g, 3.86mmol) 和福美锌 (900.00mg, 2.94mmol) 的无水THF (15mL) 溶液中滴加偶氮二甲酸二乙酯 DEAD (672.00mg, 3.86 mmol), 混合物在30°C下搅拌20小时。反应完毕后, 反应液中加入MeOH (50mL), 过滤除去不溶物, 滤饼用MeOH (10mL\*2) 洗涤。滤液合并后, 减压浓缩至干。残余物用层析柱纯化 (洗脱剂: PE/EtOAc, 从10:1到纯EtOAc), 得到化合物WX001 (280.00mg, 收率60.13%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.59 (dd, J=2.6, 9.7Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.38 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.14 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.74 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.80 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.61 (d, J=5.8Hz, 2H), 1.67 (s, 3H)。

[0155] 实施例2: WX002



[0157] 合成路线:



[0159] 步骤1: 化合物WX002-2的合成

[0160] 室温于氮气保护下, 向化合物A-1 (500.00mg, 1.87mmol) 和3-溴噻吩 (304.88mg, 1.87mmol) 的无水 dioxane (12mL) 溶液中加入碘化亚铜 (356.14mg, 1.87mmol), N,N'-二甲基-trans-环己二胺 (427.07mg, 3.74mmol) 和碳酸钾 (516.91mg, 3.74mmol), 混合物在100°C下搅拌12小时。反应完毕后, 反应液用水 (50mL) 稀释, EtOAc (50mL) 萃取。有机相用5%的氨水 (20mL\*3) 洗涤, 至有机相成为亮黄色, 且水相无蓝色洗出为止。水相再次用EtOAc (30mL\*2) 萃取, 有机相合并, 减压浓缩至干。残余物用层析柱纯化 (洗脱剂: PE/EtOAc, 从10/1到3/1), 得到黄色固体化合物WX002-2 (550.00mg, 收率: 84.18%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.49 (dd, J=2.6, 9.7Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.25 (br d, J=5.3Hz, 1H), 6.63 (d, J=9.8Hz, 1H), 4.25 (q, J=7.2Hz, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.2Hz, 6H)。

[0161] 步骤2: 化合物WX002-3的合成

[0162] 0°C于氮气保护下, 向化合物WX002-2 (2.95g, 8.44mmol) 的MeOH (45mL) 溶液中分批加入硼氢化钠 (1.60g, 42.20mmol), 混合物缓慢升温至25°C搅拌12小时。反应完成后, 反应液倒入DCM (450mL) 中, 并于室温搅拌1小时。过滤除去不溶物, 滤液减压浓缩至干。残余物

用层析柱纯化(洗脱剂: DCM/MeOH=50/1到10/1),得到白色固体粉末状化合物WX002-3 (950.00mg, 收率42.42%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.76-7.72 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.42 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.45 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.65 (br s, 2H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 1.11 (s, 3H)。

[0163] 步骤3: 化合物WX002的合成

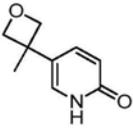
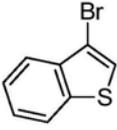
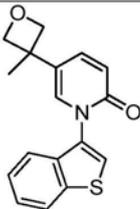
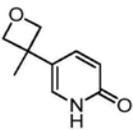
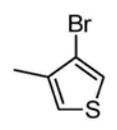
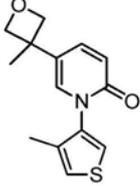
[0164] 室温于氮气保护下,向化合物WX002-3 (900.00mg, 3.39mmol), 三苯基磷 (1.78g, 6.78mmol) 和福美锌 (1.60g, 5.22mmol) 的无水THF (25mL) 溶液中滴加偶氮二甲酸二乙酯 DEAD (1.18g, 6.78 mmol), 混合物在30°C下搅拌20小时。反应完毕后,反应液中加入MeOH (50mL), 过滤除去不溶物, 固体用MeOH (10mL\*2) 洗涤。滤液合并后, 减压浓缩至干。残余物用层析柱纯化(洗脱剂: PE/EtOAc, 从10:1到纯EtOAc), 得到混有少量三苯氧磷的黄色固体粗产物。粗产物用混合溶剂PE/EtOAc (1:1, 10mL) 打浆1小时, 过滤收集固体, 滤饼用PE (5mL\*2) 洗涤, 所得固体真空干燥, 得到化合物WX002 (280.00mg, 收率87.50%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.60 (dd, J=2.5, 9.5Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.78 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.80 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.63 (d, J=5.8Hz, 2H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.69 (s, 2H)。

[0165] 参照实施例2中的合成方法, 合成下表中各实施例。

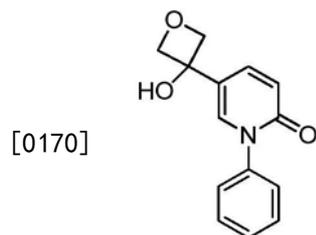
[0166] 表1

实施例	片段 1	片段 2	结构	化合物
3				WX003
4				WX004
5				WX005

[0167]

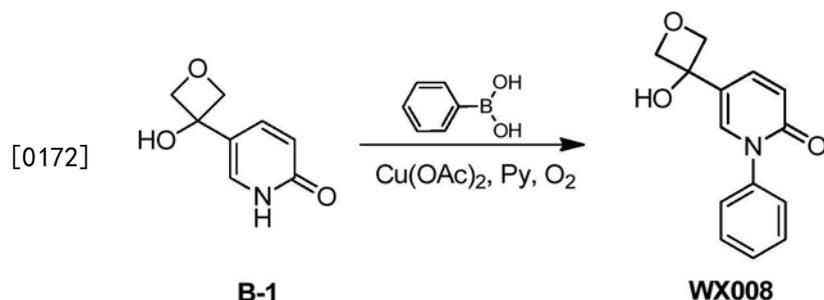
[0168]				WX006
				WX007

[0169] 实施例8:WX008



WX008

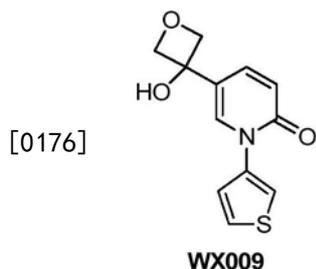
[0171] 合成路线:



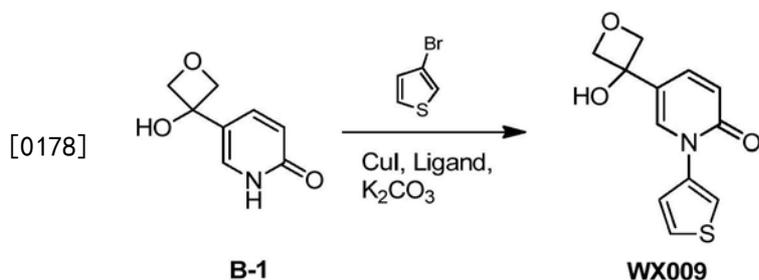
[0173] 步骤1:化合物WX008的合成

[0174] 室温于氧气氛围下,向化合物B-1(400.00mg,2.39mmol)和苯硼酸(300.00mg,2.46mmol)的无水DCM(20mL)溶液中加入醋酸铜(434.10mg,2.39mmol),三乙胺(483.69mg,4.78mmol)和粉末状4A分子筛(200.00mg),混合物在30℃下搅拌16小时。反应完毕后,过滤除去不溶物,固体用DCM(30 mL\*3)洗涤。滤液合并后,减压浓缩至干。残余物用层析柱纯化(洗脱剂:PE/EtOAc,从5:1到纯EtOAc),得到化合物WX008(420.00mg,收率:72.24%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:7.79(dd,J=2.5,9.5Hz,1H),7.55(d,J=2.5Hz,1H),7.50-7.39(m,3H),7.33(d,J=7.0Hz,2H),6.73(d,J=9.5Hz,1H),4.84(d,J=7.3 Hz,2H),4.74(d,J=7.3Hz,2H)。

[0175] 实施例9:WX009



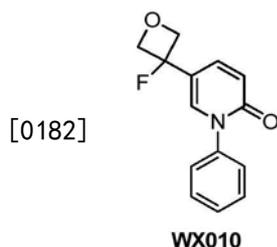
[0177] 合成路线:



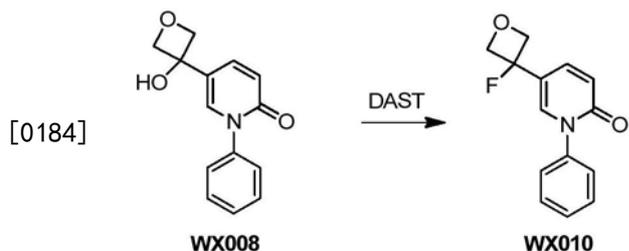
[0179] 步骤1:化合物WX009的合成

[0180] 室温于氮气保护下,向化合物B-1 (400.00mg, 2.39mmol) 和3-溴噻吩 (401.36mg, 2.46mmol) 的无水 dioxane (20mL) 溶液中加入碘化亚铜 (455.18mg, 2.39mmol), N,N'-二甲基-trans-环己二胺 (545.83mg, 4.78mmol) 和碳酸钾 (660.64mg, 4.78mmol), 混合物在100 °C下搅拌16小时。反应完毕后,反应液趁热过滤,滤饼用EtOAc (30mL\*3) 洗涤。有机相用5%的氨水 (20mL\*3) 洗涤,至有机相成为亮黄色,且水相无蓝色洗出为止。水相再次用EtOAc (20mL\*2) 萃取,有机相合并,减压浓缩至干。残余物用层析柱纯化(洗脱剂:PE/EtOAc,从5/1到纯EtOAc),得到化合物WX009 (520.00mg, 收率:87.28%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.78 (dd, J=2.6, 9.4Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.16 (dd, J=1.4, 5.1Hz, 1H), 6.69 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.82 (d, J=7.3Hz, 2H), 4.67 (d, J=7.3Hz, 2H)。

[0181] 实施例10:WX010



[0183] 合成路线:



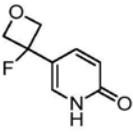
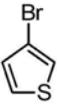
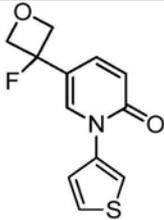
[0185] 步骤1:化合物WX010的合成

[0186] 0 °C于氮气保护下,向化合物WX008 (200.00mg, 822.17umol) 的无水DCM (5mL) 溶液中加入二乙胺基三氟化硫DAST (245.82mg, 1.51mmol), 混合物于0 °C下搅拌2小时。反应完成

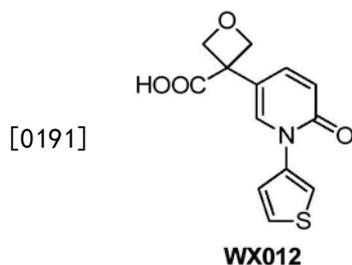
后,反应液小心倒入冰水(30mL)中淬灭,DCM萃取(20mL\*3)。有机相合并,经饱和食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂后,滤液减压浓缩至干。残余物用制备TLC分离纯化,得到化合物WX010(180.00mg,收率89.26%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ :7.50(dd,J=2.3,9.5Hz,1H),7.45-7.32(m,4H),7.29(d,J=7.0Hz,2H),6.66(d,J=9.5Hz,1H),5.00-4.89(m,2H),4.78-4.67(m,2H)。

[0187] 参照实施例10中的合成方法,合成下表中实施例。

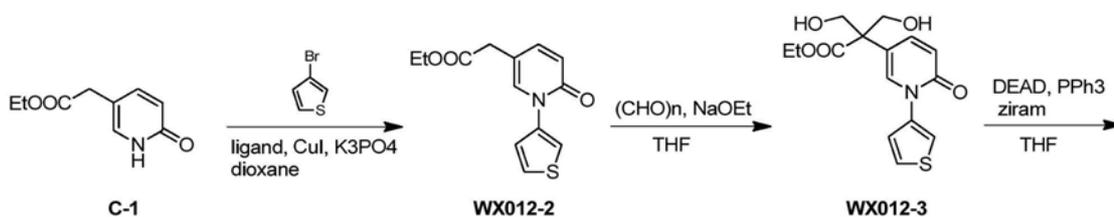
[0188] 表2

实施例	片段 1	片段 2	结构	化合物
[0189] 11				WX011

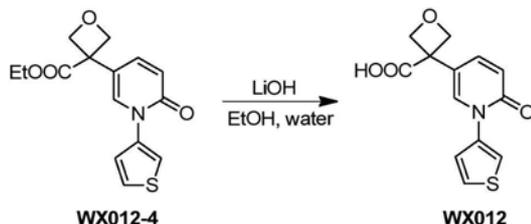
[0190] 实施例12:WX012



[0192] 合成路线:



[0193]



[0194] 步骤1:化合物WX012-2的合成

[0195] 室温于氮气保护下,向化合物C-1(2.00g,11.04mmol)和3-溴噻吩(1.98g,12.14mmol)的无水二氧六环(50mL)溶液中加入碘化亚铜(2.10g,11.04mmol),N,N'-二甲基-trans-环己二胺(2.92g,33.11mmol)和磷酸钾(3.51g,16.56mmol),混合物在110℃下搅拌4小时。TLC监测反应完毕后,反应液趁热过滤,滤液减压浓缩至干。残余物经柱层析(PE:EA=4:1to 1:4)纯化,得到黄色油状化合物WX012-2(2.65g,收率:90.51%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ :7.75(br s,1H)7.66(br s,2H)7.43(br d,J=9.29 Hz,1H)7.29(br d,J

=4.65Hz, 1H) 6.48 (br d, J=9.29Hz, 1H) 4.10 (q, J=7.05Hz, 2H) 3.51 (s, 2H) 1.20 (br t, J=6.97Hz, 3H) .

[0196] 步骤2:化合物WX012-3的合成

[0197] -10℃下,向乙醇钠(56.86mg, 835.51umol)和多聚甲醛(1.13g, 12.53mmol)的无水THF(50mL)溶液中滴加化合物WX012-2(2.20g, 8.36mmol)的THF(20mL)溶液,混合物在0℃下搅拌4小时。LCMS 监测原料未消耗完全,补加四批次乙醇钠(56.86mg, 835.51umol),混合物在15℃下搅拌40小时。TLC 监测反应完毕后,反应液过滤除去不溶物,滤液减压浓缩至干。残余物经制备HPLC(碱性)纯化,得到浅黄色油状化合物WX012-3(0.29g, 收率:10.73%)。

[0198] 步骤4:化合物WX012-4的合成

[0199] 室温于氮气保护下,向化合物WX012-3(290.00mg, 896.82umol),三苯基磷(1.18g, 4.48mmol)和福美锌(891.38mg, 2.91mmol)的无水THF(10mL)溶液中滴加偶氮二甲酸二乙酯DEAD(780.93mg, 4.48 mmol),混合物在15℃下搅拌12小时。LCMS监测反应完毕后,反应液过滤除去不溶物,滤液减压浓缩至干。残余物用制备TLC(展开剂:PE/EtOAc=1/2)纯化,得到黄色固体化合物WX012-4粗品(300 mg, 含30%三苯氧磷)。

[0200] 步骤5:化合物WX012的合成

[0201] 室温下,向粗品WX012-4(300mg, 0.98mmol)的乙醇(5mL)溶液中加入LiOH·H<sub>2</sub>O(412.28mg, 9.82mmol)的水溶液(5mL),混合物在15℃下搅拌1小时。LCMS监测反应完毕后,反应液经1M 的HCl水溶液调节pH至5~6,用EtOAc(20mL\*3)萃取,有机相合并,减压浓缩至干。残余物用制备HPLC(酸性)纯化,得到白色固体化合物WX012(10mg, 收率3.7%)。

[0202] 各实施例的NMR和MS数据

[0203] 表3

实施例	化合物	NMR	MS m/z:
1	WX001	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7.59 (dd, J=2.6, 9.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.38 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.14 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.61 (d, J=5.8 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H).	241.1, 242.0
[0204] 2	WX002	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7.60 (dd, J=2.5, 9.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 6.78 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.63 (d, J=5.8 Hz, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.69 (s, 3H).	247.1, 247.9
3	WX003	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.58 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.17 (br d, J=19.1 Hz, 3H), 6.74 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 4.80 (br d, J=5.5 Hz, 2H), 4.64 (br d, J=5.5 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H).	281.0, 281.8
4	WX004	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ = 7.66 (br dd, J=2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.25 (br d, J=2.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.88 (br t, J=9.6 Hz, 2H), 4.79 (d,	261.1, 261.9

		J=6.0 Hz, 2H), 4.63 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).		
5	WX005	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.18 (d, J=2.0, 1H), 8.259 (d, J=2.4, 1H), 8.06 (d, J=2.4, 1H), 7.64 (dd, J=2.8, 9.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.50 (d, J=6.0 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H).	248.3 248.8	
6	WX006	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ = 8.05 - 7.92 (m, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 2H), 7.52 - 7.39 (m, 4H), 6.78 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.85 (d, J=5.9 Hz, 2H), 4.59 (d, J=5.9 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H).	297.4 298.1	
7	WX007	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ: 7.78 (dd, J=2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.8, 2H), 7.39 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.85 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.60 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).	261.3 262.0	
[0205]	8	WX008	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7.79 (dd, J=2.5, 9.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.33 (d, J=7.0 Hz, 2H), 6.73 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.84 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.74 (d, J=7.3 Hz, 2H).	243.1, 243.9
	9	WX009	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7.78 (dd, J=2.6, 9.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.16 (dd, J=1.4, 5.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.82 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.67 (d, J=7.3 Hz, 2H).	249.1, 249.9
	10	WX010	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7.50 (dd, J=2.3, 9.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 4H), 7.29 (d, J=7.0 Hz, 2H), 6.66 (d, J=9.5 Hz, 1H), 5.00 - 4.89 (m, 2H), 4.78 - 4.67 (m, 2H).	245.1, 246.0
	11	WX011	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.15 (dd, J=1.3, 5.0 Hz, 1H), 6.67 - 6.60 (m, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 2H), 4.77 - 4.67 (m, 2H).	251.0, 251.9
	12	WX012	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7.66 (m, 1H), 7.63(m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.28 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 5.16 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.92 (d, J=6.4 Hz, 2H).	277.3 278.1

[0206] 实验例1:生物活性实验

[0207] 主要任务:体外评价化合物对内毒素(LPS)诱导大鼠血液中TNF-α的影响

[0208] 实验目的:在体外检测化合物对LPS诱导大鼠血液中TNF-α的影响,评估化合物对大鼠血液中LPS诱导TNF-α的抑制作用。

[0209] 实验材料:

[0210] Sprague Dawley大鼠(雄性,210~260g,上海斯莱克)

[0211] Rat TNF-alpha Quantikine ELISA Kit (R&D, #SRTA00)

[0212] 实验操作:

[0213] 配制浓度为5mM或1mM的待测化合物溶液,分别在48孔细胞培养板中加入40μL(化合物终浓度为0.5或0.1mM)。大鼠用异氟烷麻醉后,于腹主动脉采血(肝素抗凝)。将血液加入已加好待测化合物的48孔板中,每孔320μL。48孔板放置于37℃孵育,孵育30分钟后取出,加入40μL LPS溶液(终浓度100ug/mL),混匀后放置于37℃中继续孵育。5小时后取出48孔板,血样转移至1.5mL离心管中,置于离心机中离心(4,500rpm,4℃,5分钟),分离上层得血浆,20μL每孔分装于96孔样品板后速冻,保存在-80℃冰箱。第二天按照试剂盒说明书操作R&D ELISA试剂盒进行血浆样品中TNF-α水平检测。用EXCEL和Prism统计软件进行数据分

析。

[0214] 实验结果总结:

[0215] 表4

实施例	体外TNF- $\alpha$ 抑制率	实施例	体外TNF- $\alpha$ 抑制率
吡非尼酮*	51.4%	WX004	89.5%
WX001*	86.3%	WX005	61.6%
WX002	74.6%	WX009*	51.5%
WX003	84.7%	WX011	78.8%

[0217] 注：“\*”化合物检测浓度为0.5mM;其余均为0.1mM;

[0218] 结论:在体外TNF- $\alpha$ 抑制活性检测实验中,化合物WX001(0.5mM)、WX002、WX003、WX004、WX011在0.1mM终浓度能够显著抑制LPS诱导的TNF- $\alpha$ 水平,对TNF- $\alpha$ 的抑制率显著高于同剂量原研药吡非尼酮。

[0219] 实验例2:体内药效实验

[0220] 实验目的:测试化合物对博来霉素诱导SD大鼠肺纤维化的预防性治疗作用

[0221] 实验材料:

[0222] 动物:雄性SD大鼠,35只

[0223] 模型:SD大鼠左侧单侧肺肺纤维化模型:大鼠气管注射博来霉素(3mg/kg in 1.5ml/kg)复制肺纤维化模型造模剂:博来霉素(BLM)

[0224] 实验过程:

[0225] 1.实验分组:共进行了两次药效实验,除共有的模型组与阳性参照物吡非尼酮组,供试化合物分为三组,即模型组(Group-1,n=7,Vehicle),阳性对照药物(group-2,n=7,吡非尼酮);受试药物 WX001组(Group-3,n=7),受试药物WX002高剂量组(Group-4,n=7),受试药物WX002低剂量组(Group-5,n=7)(表5)。

[0226] 表5

分组	动物数	博来霉素(3.0mg/kg)	给药化合物	剂量及频率
Group-1(实验一)	7	注射	NA	NA
Group-2(实验一)	7	注射	吡非尼酮	50mpk,每天两次
Group-3(实验一)	7	注射	WX001	30mpk,每天两次
Group-4(实验二)	7	注射	WX002	50mpk,每天两次
Group-5(实验二)	7	注射	WX002	25mpk,每天两次

[0228] 2.试验给药:造模后当日开始口服给药,给药频率为每天两次。连续给药14天。

[0229] 3.实验动物生理观察:检测动物体重变化(每天给药前测量一次体重);监测试验周期内动物死亡率。

[0230] 4.连续给药14天后各组动物安乐死,左肺肺内福尔马林灌注固定,测量灌注后左肺体积和重量,肺病理相关检测(表6)。

[0231] 表6

分组	动物数	H&E	Masson Thrichrome染色
Group-1(实验一)	7	需要	需要

Group-2 (实验一)	7	需要	需要
Group-3 (实验一)	7	需要	需要
Group-4 (实验二)	7	需要	需要
Group-5 (实验二)	7	需要	需要

[0233] 实验结果测定:

[0234] 左肺组织病理学检测:H&E染色病理评价:1)左肺终末细支气管病理变化,2)左肺细小动脉病理变化;Masson Trichrome染色病理评价:3)左肺肺纤维化面积,4)左肺肺纤维化评分。

[0235] 实验结果总结:

[0236] 二次药效试验结果表明:WX001对改善肺纤维化病灶区域内和边缘的组织损伤有很好的效果(图1&2),WX002对于改善肺纤维化病灶区域内和边缘的组织损伤同样有很好的效果(图3&4),并且具有很好的预防肺部纤维化形成的药效(图5),相比参照化合物吡非尼酮,无论是同剂量100mpk组还是低剂量50mpk组,都达到了较吡非尼酮更好的药效。

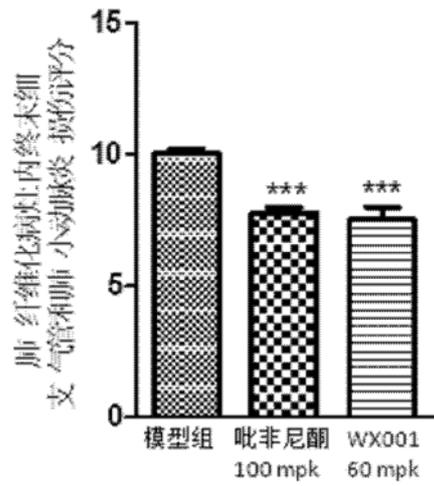


图1

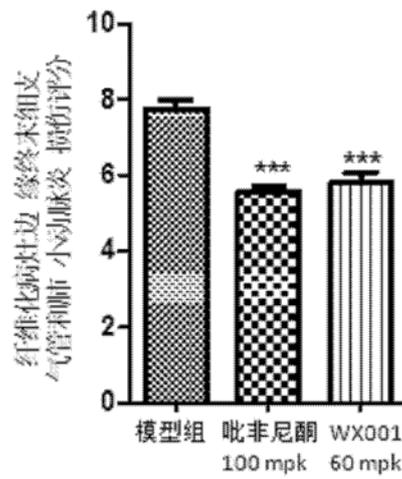


图2

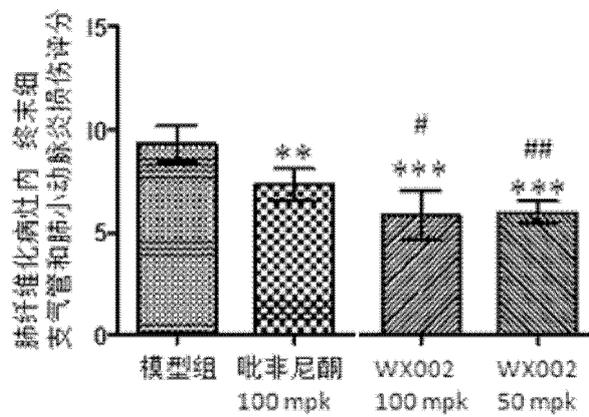


图3

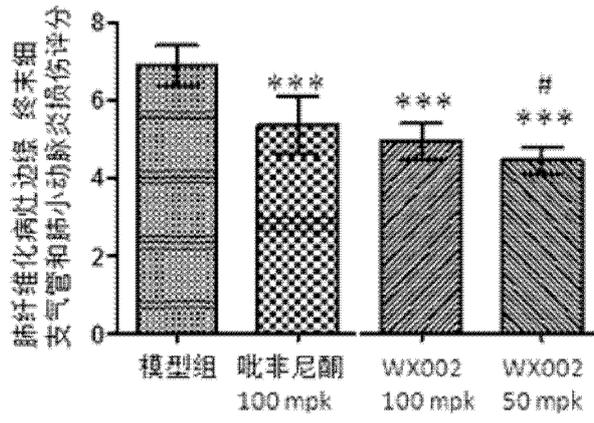


图4

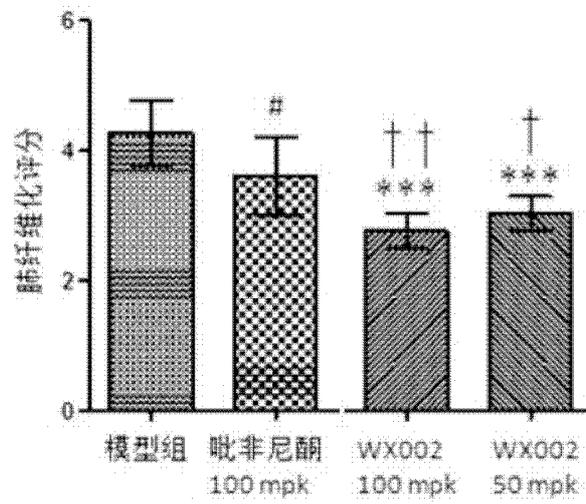


图5