



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114728071 B

(45) 授权公告日 2024. 12. 06

(21) 申请号 202080078757.6

(22) 申请日 2020.11.13

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114728071 A

(43) 申请公布日 2022.07.08

(30) 优先权数据
62/935,017 2019.11.13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.05.12

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/060459 2020.11.13

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/097243 EN 2021.05.20

(73) 专利权人 新旭生科技股份有限公司
地址 中国香港湾仔告士打道178号华懋世
纪广场31楼

(72) 发明人 P·坦皮斯特 张明奎 林易娴

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限
责任公司 11287

专利代理师 林斯凯

(51) Int.Cl.

A61K 47/55 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 102438660 A, 2012.05.02

CN 110234646 A, 2019.09.13

US 2018169109 A1, 2018.06.21

WO 2019014429 A1, 2019.01.17

WO 2019214681 A1, 2019.11.14

M Catarina Silva et al.. Targeted
degradation of aberrant tau in
frontotemporal dementia patient-derived
neuronal cell models.《elife》.2019,第8卷摘
要,图1.

审查员 于彦民

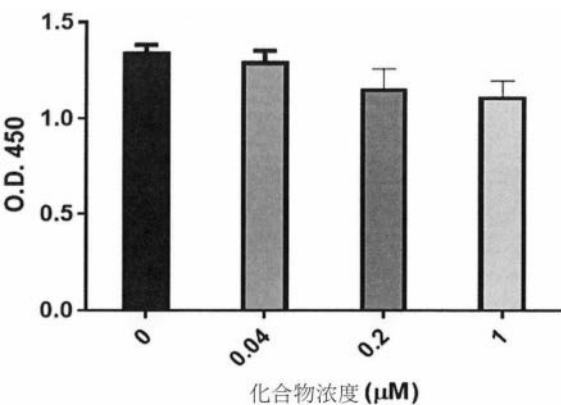
权利要求书17页 说明书90页 附图1页

(54) 发明名称

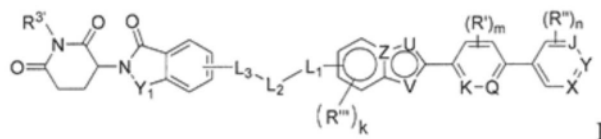
用于降解TAU蛋白聚集体的化合物及其用途

(57) 摘要

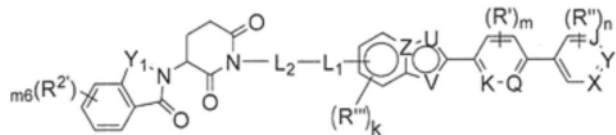
本发明揭示用于降解Tau蛋白聚集体的新颖化合物、其医药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、外消旋体、溶剂合物、代谢前驱体或前药。本文亦揭示该等化合物、其医药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、外消旋体、溶剂合物、代谢前驱体或前药在制造用于治疗tau蛋白病的药剂中的用途,以及在个体中辅助治疗tau蛋白病或治疗tau蛋白病的方法。



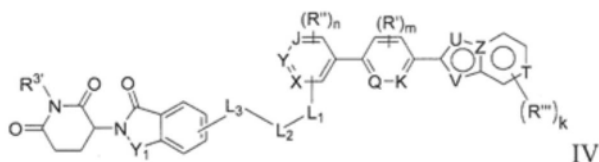
1. 一种式I、式II、式IV和式V中任一者的化合物，



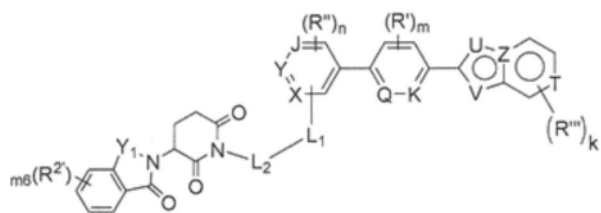
I



II



IV



V

或其医药学上可接受的盐；

其中，

L_1 为 $-NR-$ 或 $-O-$ ，其中 R 为氢；

L_2 为经取代或未经取代的 C_{1-50} 烃链，其选自经取代或未经取代的伸烷基或经取代或未经取代的伸杂烷基，其中所述经取代的 C_{1-50} 烃链的一或多个链原子独立地经 $-O-$ 或 $-NR^{a1}-$ 置换，其中 R^{a1} 独立地为氢；

Z 为 C 或 N ； U 为 O 、 S 或 CH ；

K 为 CH ； Q 为 CH ；

R'' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群： H 、 OH 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧基及卤素； k 为 0 、 1 、 2 或 3 ；

R' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群： H 、卤素、 OH 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基及 C_{1-6} 烷氧基； m 为 0 、 1 、 2 、 3 或 4 ；

R'' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群： H 、卤基、 OH 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-6} 环烷基胺基、 C_{3-6} 环烷基及 C_{3-6} 杂环烷基； n 为 0 、 1 或 2 ；

J 为 CR^6 或 N ； x 为 CR^6 或 N ； Y 为 CR^6 或 N ；其中 J 、 x 及 Y 中的一者为 N ；

R^6 独立地选自由 H 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基组成之群，其中 NH_2 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基视情况经 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基及/或卤基中的 1 至 3 者取代；

在式I中， L_3 为 $-NR-$ 或 $-O-$ ，其中 R 为氢； $R^{3'}$ 为 H 或 C_{1-6} 烷基； Y_1 为 CH_2 或 ； V 为 N ，其中 Z 及

U 不同时为杂原子；

在式II中， $R^{2'}$ 在每次出现时独立地选自由以下组成之群： H 、 OH 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、

C_{1-6} 烷基胺基及 NH_2 ; m_6 为0、1、2、3或4; Y_1 为 CH_2 或 ; V 为N, 其中Z及U不同时为杂原子;

在式IV中, L_3 为 $-NR-$ 或 $-O-$, 其中R为氢; $R^{3'}$ 为H或 C_{1-6} 烷基; Y_1 为 CH_2 或 ; V 为N; T为CH; 其中Z及U不同时为杂原子;

在式V中, $R^{2'}$ 在每次出现时独立地选自由以下组成之群: H、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基及 NH_2 ; m_6 为0、1、2、3或4; Y_1 为 CH_2 或 ; V 为N; T为CH; 其中Z及U不同时为杂原子。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 L_2 为视情况经取代的 C_{1-45} 烃链。

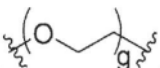
3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 L_2 为视情况经取代的 C_{1-30} 烃链, 其中烃链的一或多个链原子独立地经 $-O-$ 或 $-NR^{a1}-$ 置换, 其中 R^{a1} 独立地为氢。

4. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 L_2 为经取代或未经取代的伸杂烷基, 其中经取代的基团的一或多个链原子独立地经 $-O-$ 或 $-NR^{a1}-$ 置换, 其中 R^{a1} 独立地为氢。

5. 根据权利要求4所述的化合物, 其中 L_2 包含至少一个选自由以下组成之群的实例: 经取代或未经取代的 C_{1-6} 伸烷基及经取代或未经取代的杂 C_{1-6} 伸烷基, 其中经取代的基团的一或多个链原子独立地经 $-O-$ 或 $-NR^{a1}-$ 置换, 其中 R^{a1} 独立地为氢。

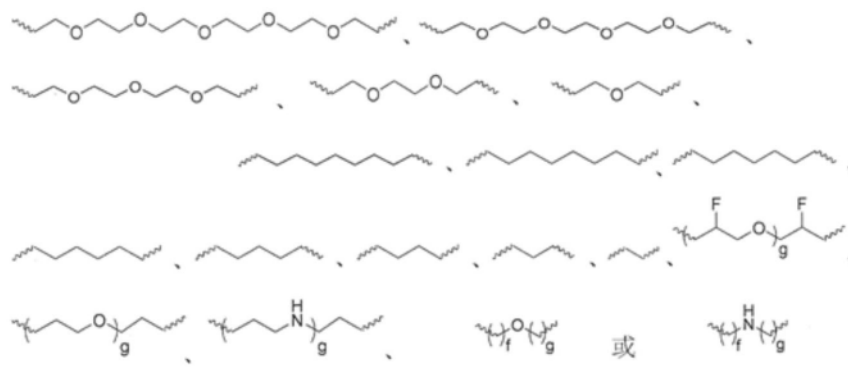
6. 根据权利要求4所述的化合物, 其中 L_2 包含至少一个选自由以下组成之群的实例: 经取代或未经取代的亚甲基、伸乙基、伸正丙基、伸正丁基、伸正戊基、伸正己基、 $-(CH_2)_2-$ 、 $(CH_2)_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ 、 $-O(CH_2)_3-$ 、 $-O(CH_2)_4-$ 、 $-O(CH_2)_5-$ 及 $-O(CH_2)_6-$ 。

7. 根据权利要求4所述的化合物, 其中 L_2 为未经取代的烃链, 视情况其中烃链的一或多个链原子独立地经 $-NR^{a1}-$ 置换, 且 R^{a1} 的各实例独立地为氢。

8. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 L_2 为 , 其中g为1、2、3、4、5或6。

9. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 L_2 包括部分 $-O-$ 或 $-NH-$ 。

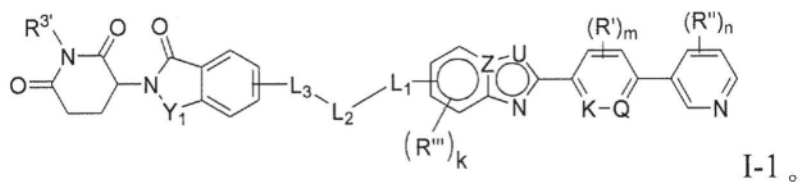
10. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 L_2 选自由以下组成之群:



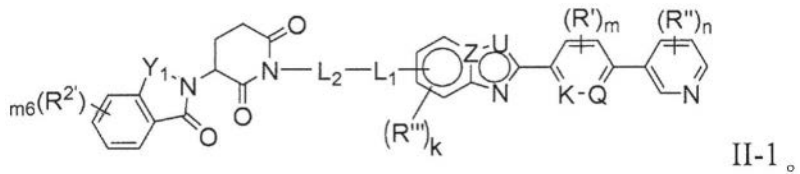
其中g为1、2、3、4、5或6;

6; f为1、2、3、4、5或6, 且h为1、2、3、4、5或6。

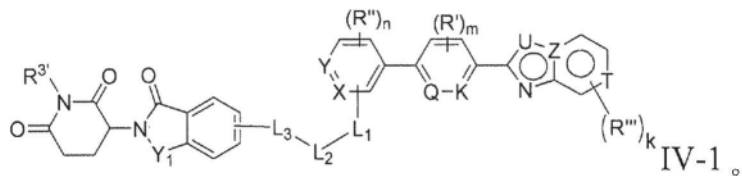
11. 根据权利要求1所述的化合物, 其中式I化合物具有式I-1;



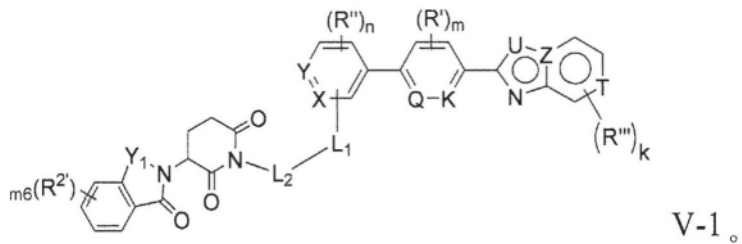
12. 根据权利要求1所述的化合物,其中式II化合物具有式II-1;



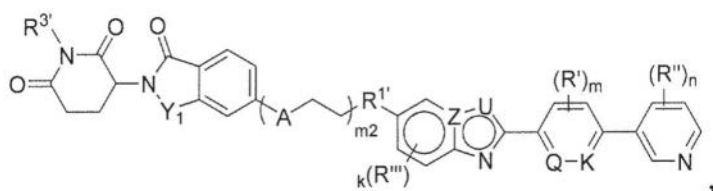
13. 根据权利要求1所述的化合物,其中式IV化合物具有式IV-1;



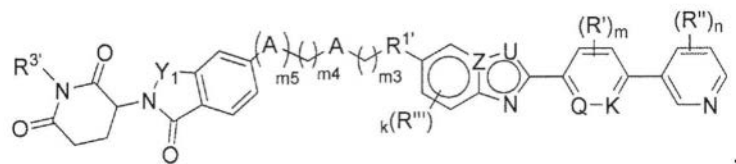
14. 根据权利要求1所述的化合物,其中式V化合物具有式V-1;



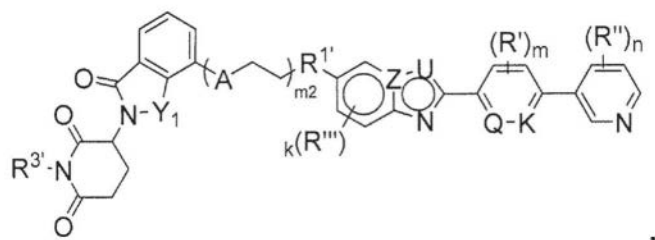
15. 根据权利要求11所述的化合物,其中式I-1化合物具有式1、5、6、8、10或13;



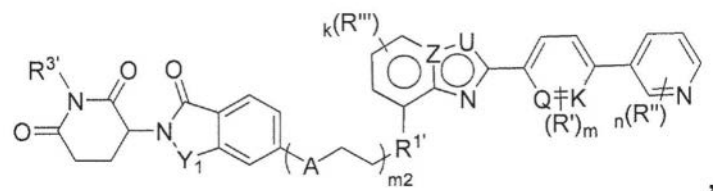
式1



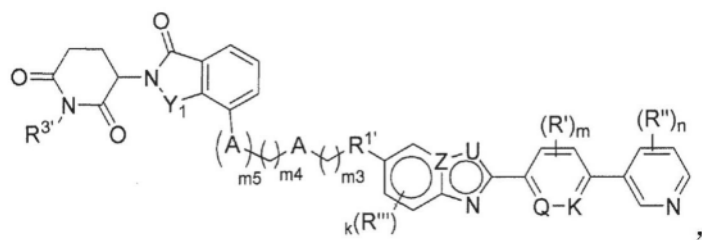
式5



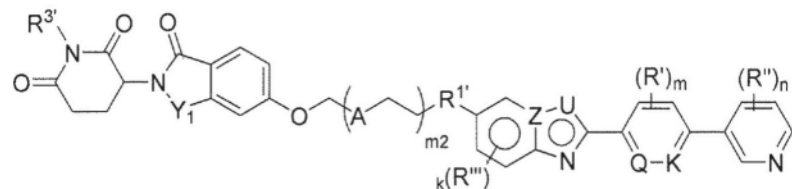
式6



式8



式10



式13。

16. 根据权利要求15所述的化合物, 其中所述化合物具有式1, 且其中R'为H、C₁₋₃卤烷基或C₁₋₃烷氧基; 及/或, R''为H、卤基、OH、NH₂、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基胺基及C₃₋₅杂环烷基; 及/或, R'''为H、OH或卤素; 及/或, R^{1'}为O或NH; 及/或, A为O或NH; 及/或,

m2为2、3、4或6;及/或, $R^{3'}$ 为H或 C_{1-3} 烷基。

17. 根据权利要求15所述的化合物,其中所述化合物具有式5,且其中 $R^{3'}$ 为H或 C_{1-3} 烷基;及/或,A为O或NH;及/或,m4为1、2或3;及/或,m5为1;及/或,m3为1、2、3、4、5或6;及/或, $R^{1'}$ 为O或NH;及/或, R'' 为H、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素;及/或, R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基;及/或,m为0、1、2或3;及/或, R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基胺基或 C_{3-5} 杂环烷基。

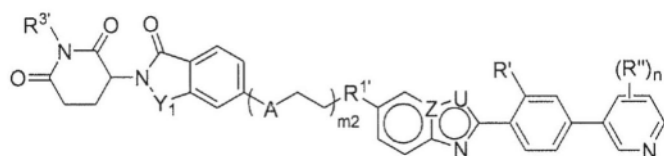
18. 根据权利要求15所述的化合物,其中所述化合物具有式6,且其中 $R^{3'}$ 为H或 C_{1-3} 烷基;及/或,A为O或NH;及/或,m2为1、2、3、4、5、6或7;及/或, $R^{1'}$ 为O或NH;及/或, R'' 为H、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素;及/或, R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基;及/或,m为0、1、2或3;及/或, R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基胺基或 C_{3-5} 杂环烷基;及/或,n为0或1。

19. 根据权利要求15所述的化合物,其中所述化合物具有式8,且其中 $R^{3'}$ 为H或 C_{1-3} 烷基;及/或,A为O或NH;及/或,m2为1、2、3或4;及/或, $R^{1'}$ 为O或NH;及/或, R'' 为H、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素;及/或,k为0或1;及/或, R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基;及/或,m为0、1或2;及/或, R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基胺基或 C_{3-5} 杂环烷基;及/或,n为0、1或2。

20. 根据权利要求15所述的化合物,其中所述化合物具有式10,且其中 $R^{3'}$ 为H或 C_{1-3} 烷基;及/或,A为O或NH;及/或,m5为1;及/或,m4为1;及/或,m3为1、2、3、4或5;及/或, $R^{1'}$ 为O或NH;及/或, R'' 为H、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素;及/或,k为0或1;及/或, R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基;及/或,m为0或1;及/或, R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基胺基或 C_{3-5} 杂环烷基;及/或,n为0或1。

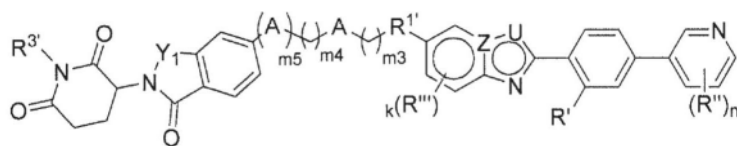
21. 根据权利要求15所述的化合物,其中所述化合物具有式13,且其中 $R^{3'}$ 为H或 C_{1-3} 烷基;及/或,A为O或NH;及/或,m2为1、2、3或4;及/或, $R^{1'}$ 为O或NH;及/或, R'' 为H、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素;及/或, R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基;及/或,m为0、1、2或3;及/或, R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基胺基或 C_{3-5} 杂环烷基。

22. 根据权利要求15所述的化合物,其中式1化合物具有式1-1;



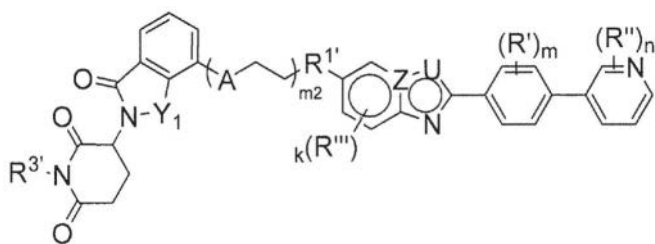
式1-1。

23. 根据权利要求15所述的化合物,其中式5化合物具有式5-1;



式5-1。

24. 根据权利要求15所述的化合物,其中式6化合物具有式6-1;



式6-1。

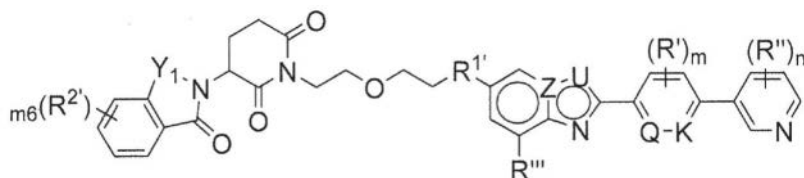
25. 根据权利要求22所述的化合物,其中 $R^{3'}$ 为H或 C_{1-3} 烷基;A为O或NH; m_2 为1、2、3、4、5、6及7; $R^{1'}$ 为O或NH; R' 为H、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R'' 为H、F、Cl、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷氧基、甲基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基或环丙基胺基。

26. 根据权利要求23所述的化合物,其中 $R^{3'}$ 为H或 C_{1-3} 烷基;A为O或NH; m_5 为1; m_4 为1、2、3或4; m_3 为1、2、3、4、5或6; $R^{1'}$ 为O或NH; R''' 为H、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素; R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基胺基及 C_{3-5} 杂环烷基。

27. 根据权利要求24所述的化合物,其中 $R^{3'}$ 为H或 C_{1-3} 烷基;A为O或NH; m_2 为1、2、3、4、5、6或7; $R^{1'}$ 为O或NH; R''' 为H、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素; R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基; m 为0、1、2或3; R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基胺基或 C_{3-5} 杂环烷基。

28. 根据权利要求15所述的化合物,其中所述化合物具有式1、5、6、8、10或13,且其中K及Q均为CH。

29. 根据权利要求12所述的化合物,其中所述化合物具有式3;

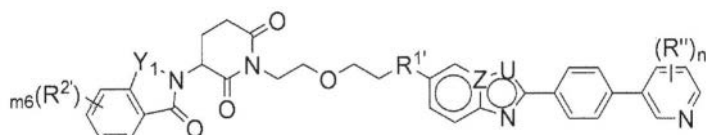


式3。

30. 根据权利要求29所述的化合物,其中 $R^{2'}$ 为H、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基胺基或 NH_2 ;及/或, m_6 为0、1、2或3;及/或, $R^{1'}$ 为O或NH;及/或, R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基;及/或, R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基胺基或 C_{1-3} 烷基胺基;及/或, R''' 为H、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素。

31. 根据权利要求29所述的化合物,其中Z为C且U为O或S;或Z为N且U为CH;及/或,K及Q均为CH。

32. 根据权利要求29所述的化合物,其中所述化合物具有式3-1;

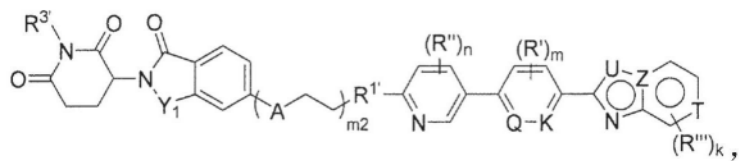


式3-1。

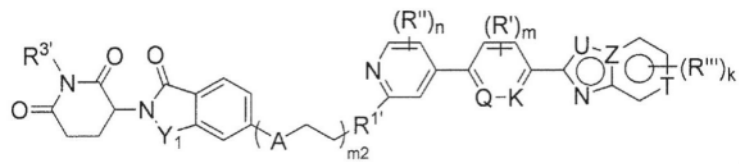
33. 根据权利要求32所述的化合物,其中 $R^{2'}$ 为H、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基胺基

或 NH_2 ; m_6 为0、1、2或3; $R^{1'}$ 为O或NH; R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基氨基或 C_{1-3} 烷基氨基。

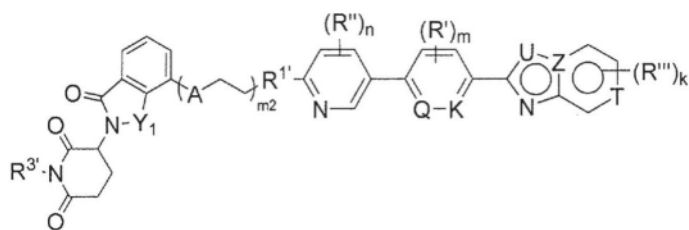
34. 根据权利要求13所述的化合物, 其中所述化合物具有式2、7、9、11、12或14;



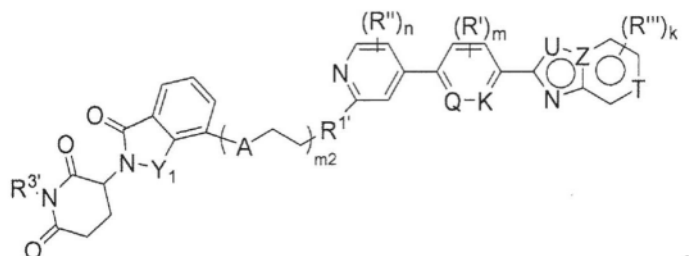
式2



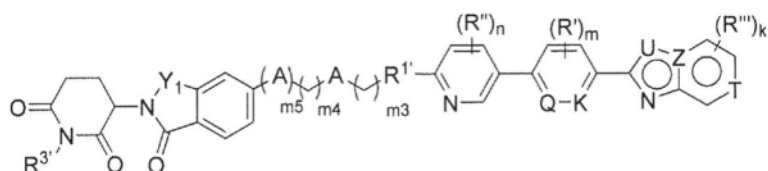
式7



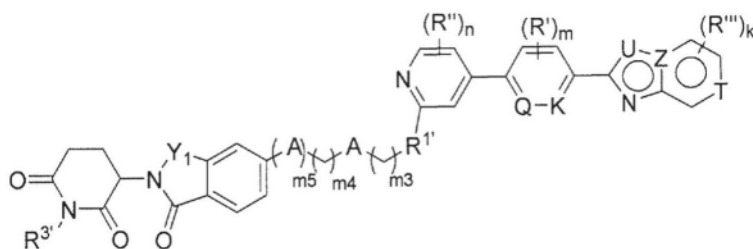
式9



式11



式12



式14。

35. 根据权利要求34所述的化合物,其中所述化合物具有式2,且其中 $R^{3'}$ 为H或 C_{1-3} 烷基;及/或,A为O或NH;及/或, m_2 为2、3、4、5或6;及/或, $R^{1'}$ 为O或NH;及/或, R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基胺基或 C_{3-5} 杂环烷基;及/或, R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基;及/或, m 为0、1、2或3;及/或, R''' 为H、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素。

36. 根据权利要求34所述的化合物,其中所述化合物具有式7,且其中 $R^{3'}$ 为H或 C_{1-3} 烷基;及/或,A为O或NH;及/或, m_2 为2、3、4、5或6;及/或, $R^{1'}$ 为O或NH;及/或, R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基胺基或 C_{3-5} 杂环烷基;及/或, R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基;及/或, m 为0、1、2或3。

37. 根据权利要求34所述的化合物,其中所述化合物具有式9,且其中 $R^{3'}$ 为H或 C_{1-3} 烷基;及/或,A为O或NH;及/或, m_2 为2、3、4、5或6;及/或, $R^{1'}$ 为O或NH;及/或, R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基胺基或 C_{3-5} 杂环烷基;

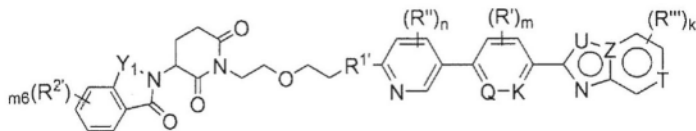
及/或, R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基; 及/或, m 为0、1、2或3; 及/或, R''' 为H、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素。

38. 根据权利要求34所述的化合物, 其中所述化合物具有式11, 且其中 $R^{3'}$ 为H或 C_{1-3} 烷基; 及/或, A 为0或NH; 及/或, m_2 为2、3、4、5或6; 及/或, $R^{1'}$ 为0或NH; 及/或, R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基胺基或 C_{3-5} 杂环烷基; 及/或, R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基; 及/或, m 为0、1、2或3; 及/或, R''' 为H、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素。

39. 根据权利要求34所述的化合物, 其中所述化合物具有式12, 且其中 $R^{3'}$ 为H或 C_{1-3} 烷基; A 为0或NH; m_3 为1、2、3、4、5或6; m_4 为1、2或3; m_5 为1; $R^{1'}$ 为0或NH; R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基胺基或 C_{3-5} 杂环烷基; R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基; m 为0、1、2或3; R''' 为H、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素。

40. 根据权利要求34所述的化合物, 其中所述化合物具有式14, 且其中 $R^{3'}$ 为H或 C_{1-3} 烷基; 及/或, A 为0或NH; 及/或, m_3 为1、2、3、4、5或6; 及/或, m_4 为1、2、3或4; 及/或, m_5 为1; 及/或, $R^{1'}$ 为0或NH; 及/或, R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基胺基或 C_{3-5} 杂环烷基; 及/或, R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基; m 为0、1、2或3; 及/或, R''' 为H、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素。

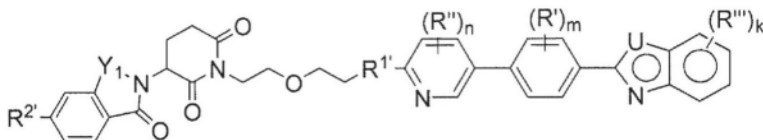
41. 根据权利要求14所述的化合物, 其中所述化合物具有式4;



式4。

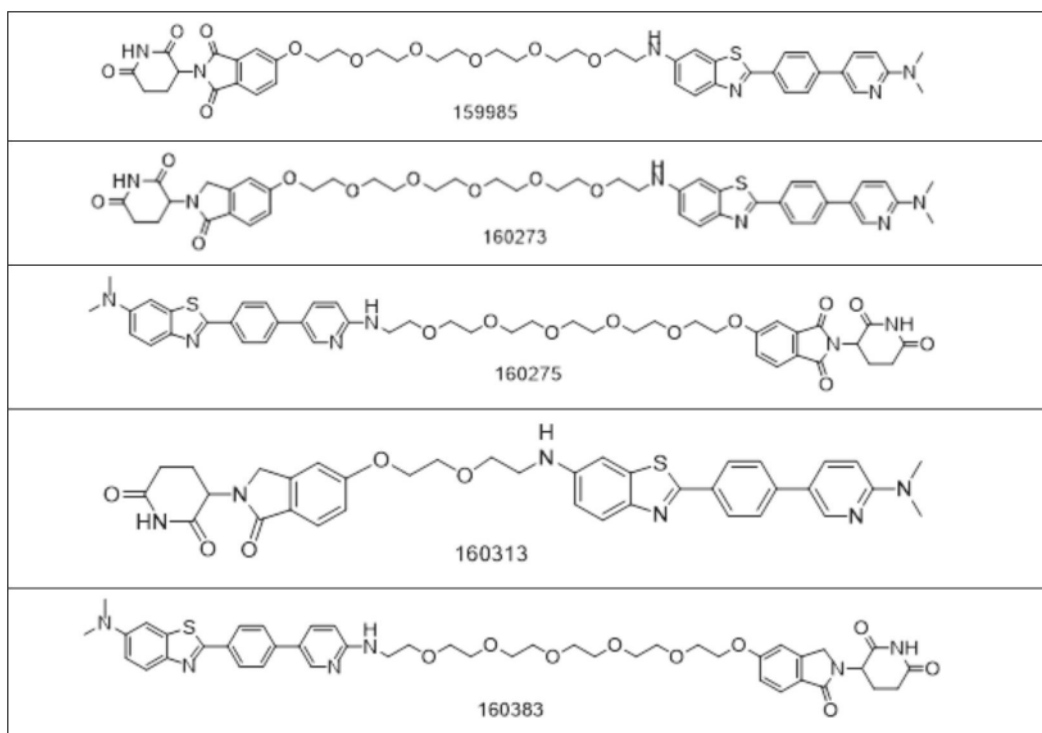
42. 根据权利要求41所述的化合物, 其中 $R^{2'}$ 为H、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基胺基或 NH_2 ; 及/或, m_6 为0、1、2或3; 及/或, $R^{1'}$ 为0或NH; 及/或, R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基胺基或 C_{1-3} 烷基胺基; 及/或, R''' 为H、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素。

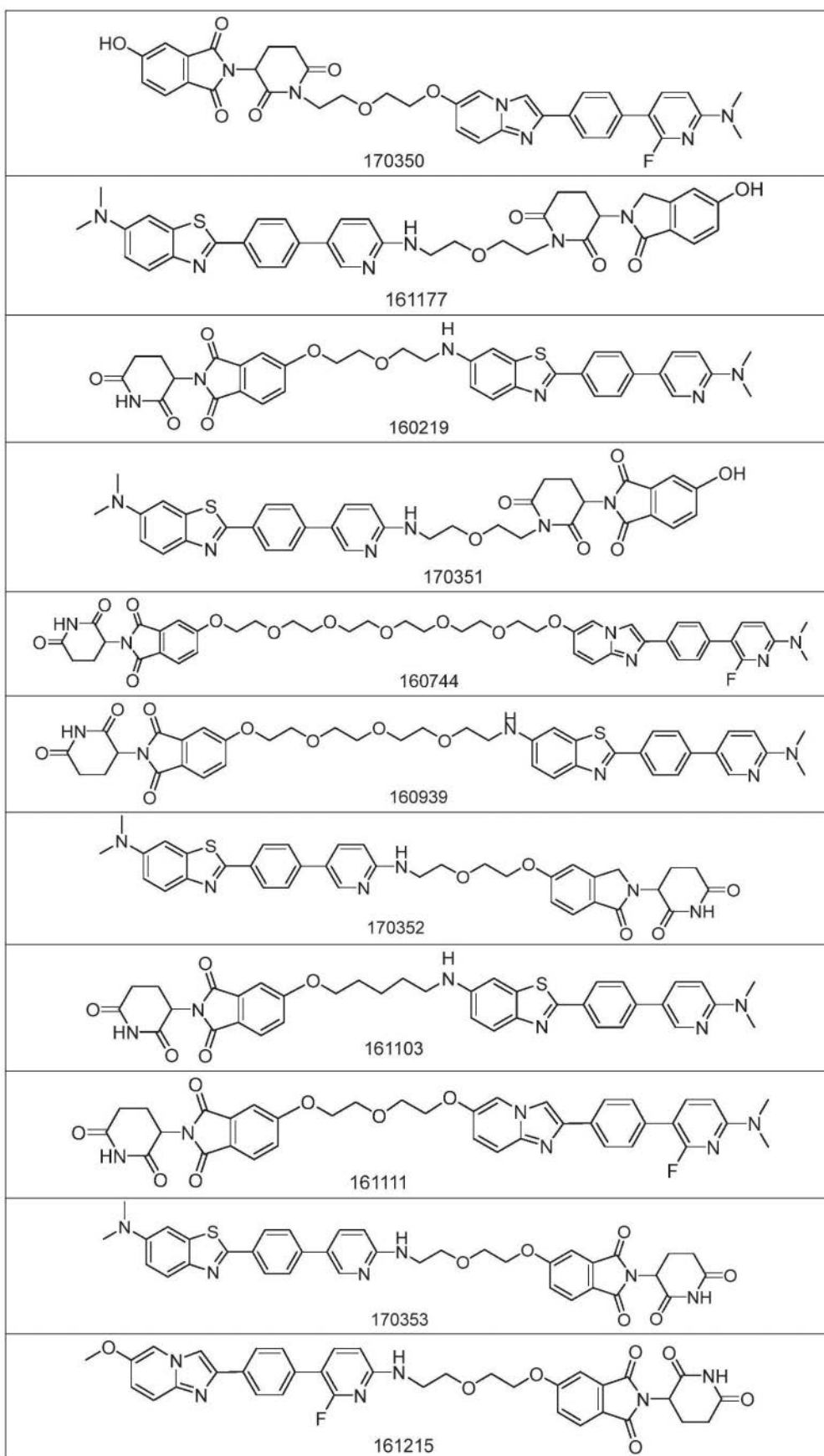
43. 根据权利要求41所述的化合物, 其中所述化合物具有式4-1;

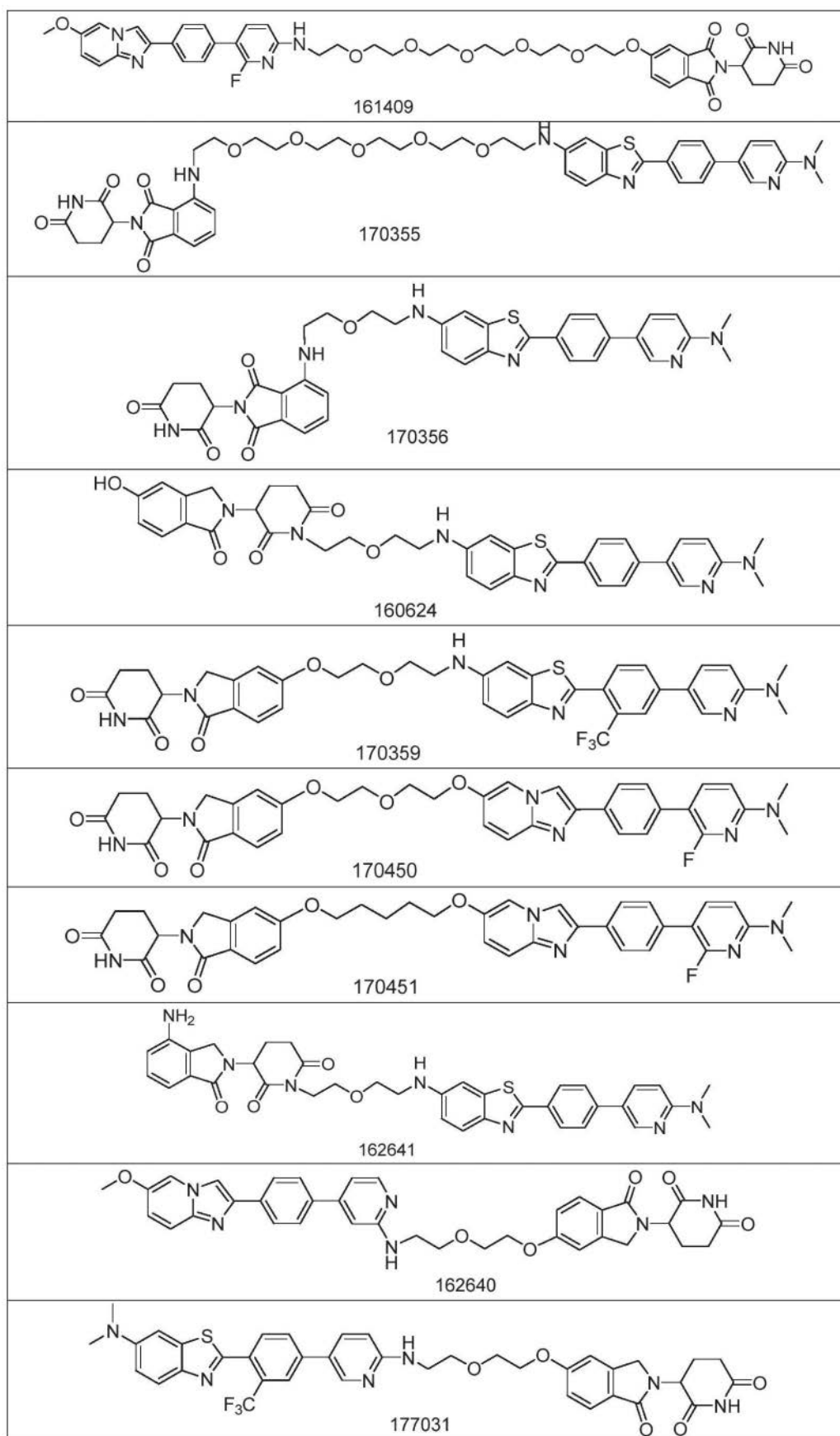


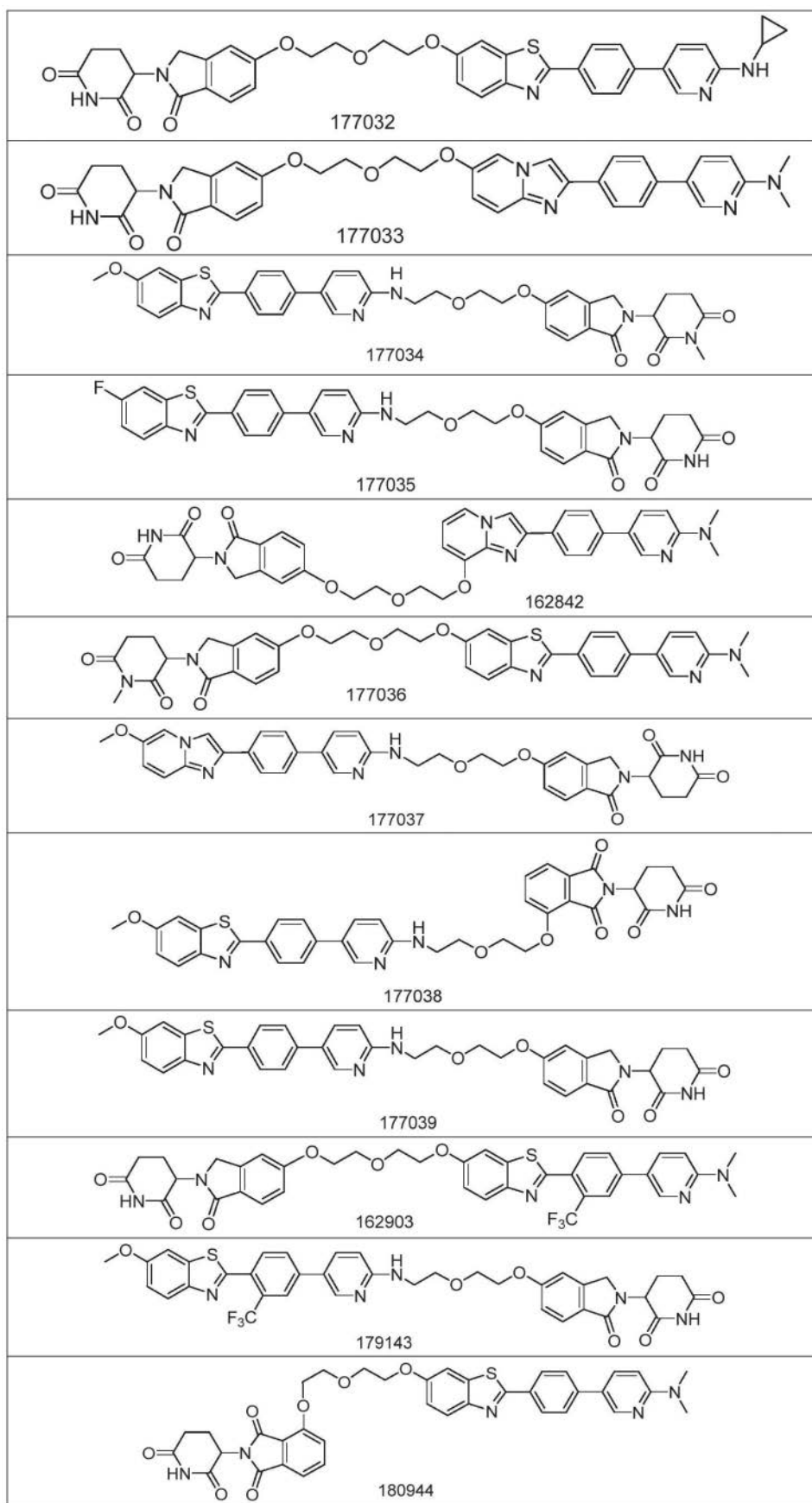
式4-1。

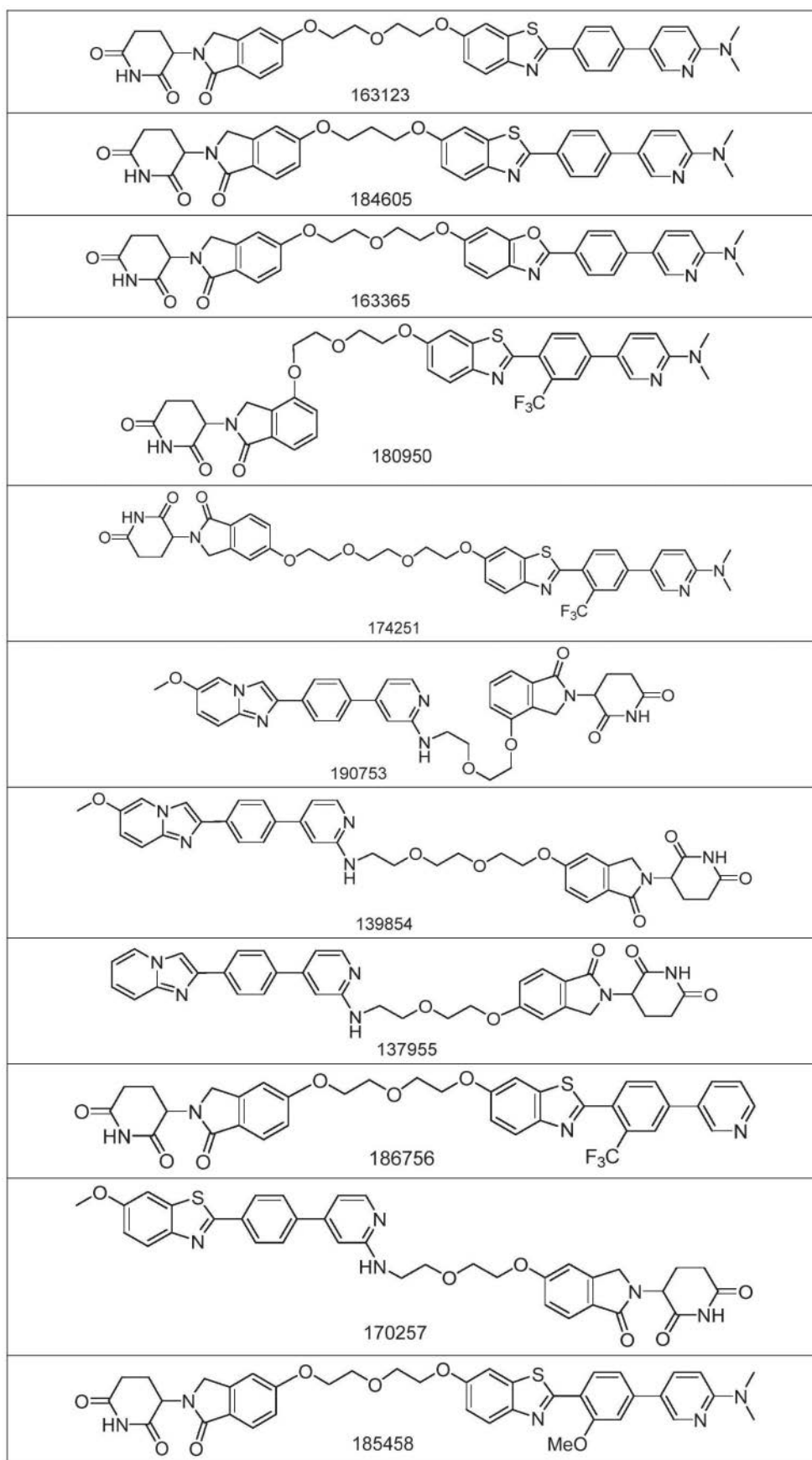
44. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物选自下列所组成的群组:

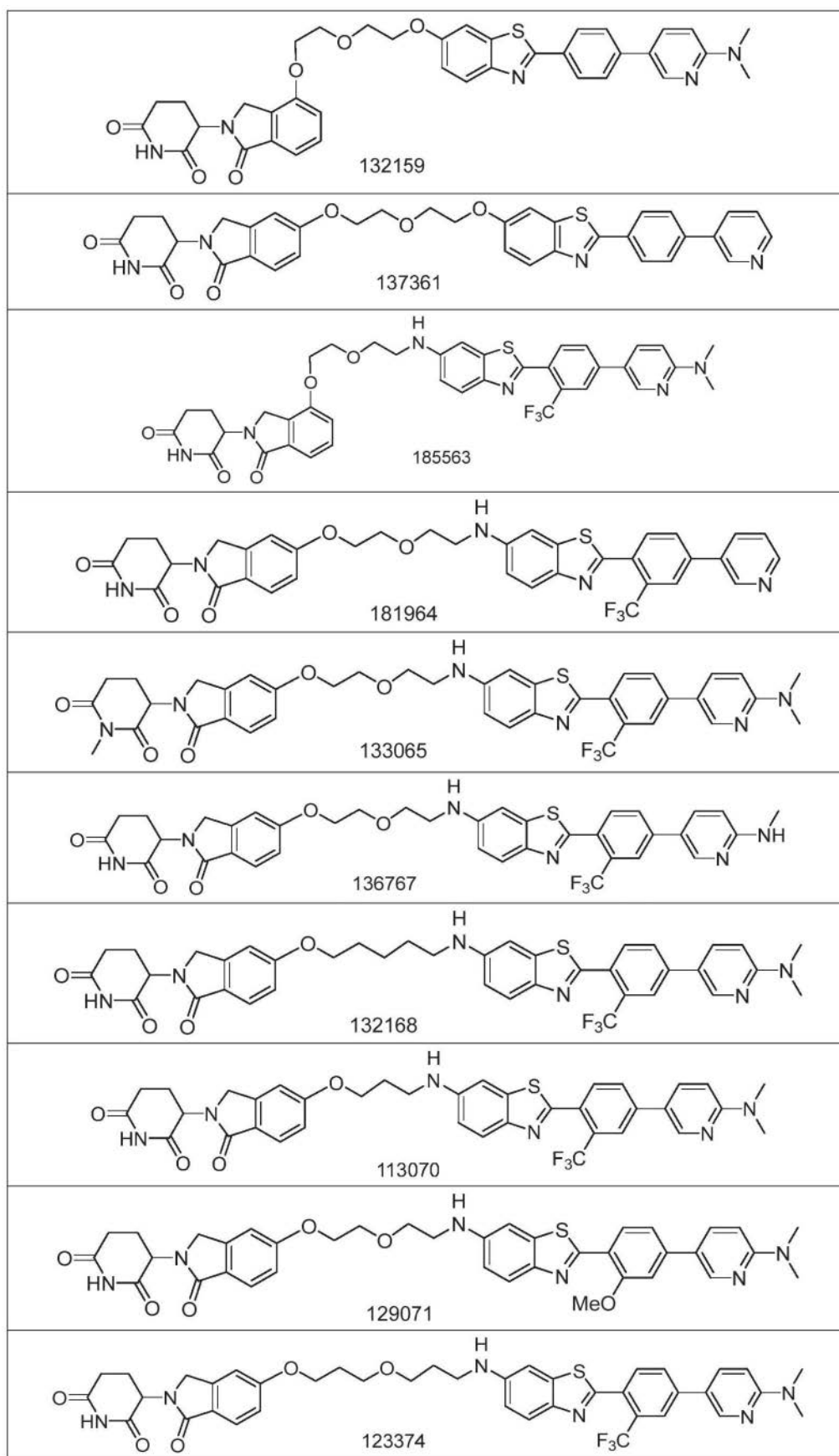


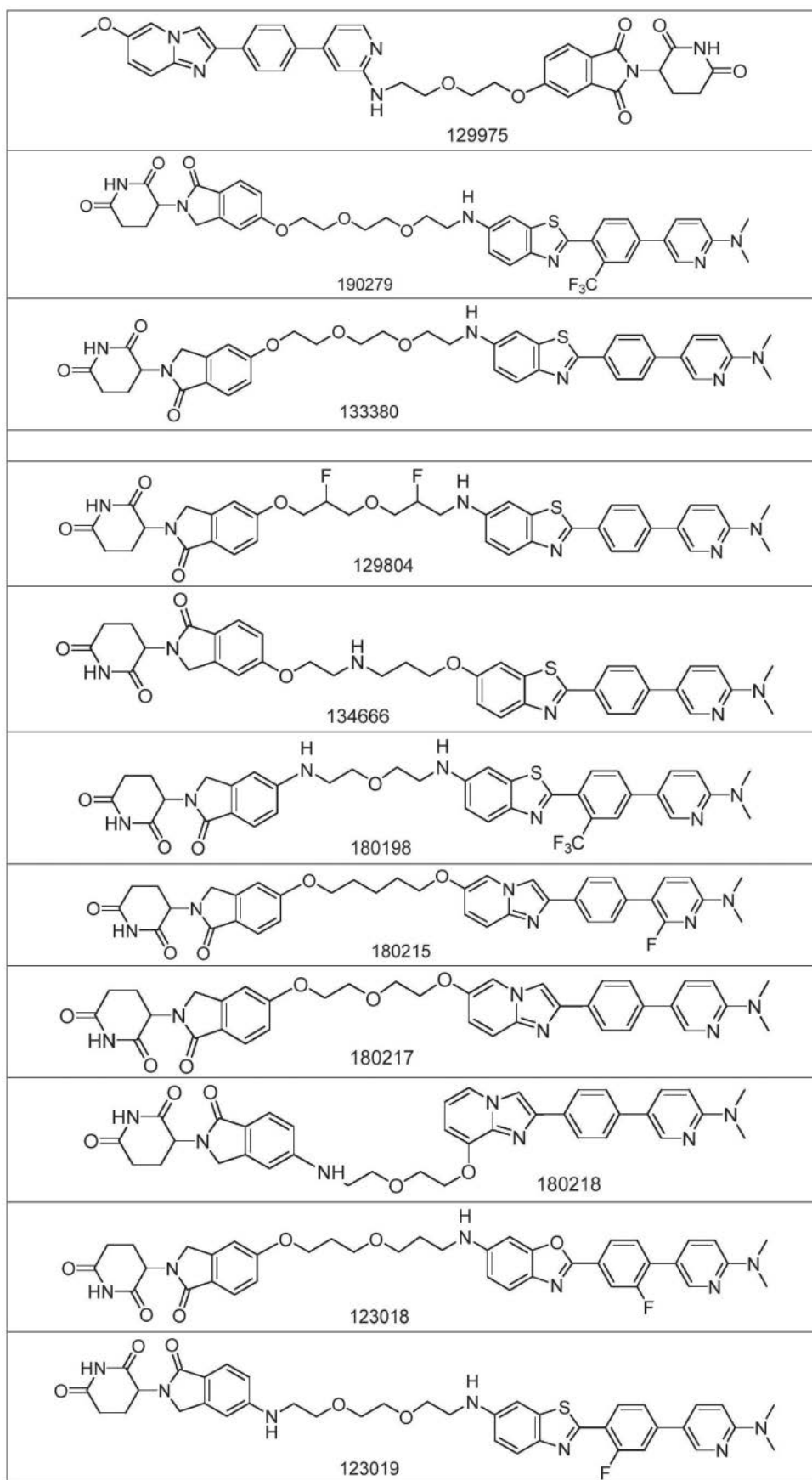












45. 一种组合物,其包含根据权利要求1至44中任一项所述的化合物及医药学上可接受的赋形剂。

46. 一种根据权利要求1至44中任一项所述的化合物或根据权利要求45所述的组合物的用途,其用于制造用于治疗tau蛋白病的药剂。

用于降解TAU蛋白聚集体的化合物及其用途

技术领域

[0001] 本公开涉及适用于降解TAU蛋白聚集体的化合物及其用途。

背景技术

[0002] 估计神经退化性疾病每年影响5千万美国人,造成难以估量的个人负担以及每年数千亿美元的医疗费用及生产力损失的经济成本。tau蛋白病(tauopathy)为一类与人脑中Tau蛋白(微管相关蛋白tau,MAPT)的病理性聚集相关的神经退化性疾病,且包括阿兹海默氏症(Alzheimer's disease,AD)、肌肉萎缩性侧索硬化(ALS)、亨汀顿氏舞蹈症(Huntington's disease,HD)、帕金森氏病(Parkinson's disease,PD)、匹克症(Pick's Disease,PiD)及进行性核上麻痹(PSP)。在tau蛋白病中,Tau聚集以朊病毒样方式扩散通过脑部,诸如AD脑部中所见(H.Braak等人,Neurobiol Aging(1995),16(3):271-78;H.Braak等人,Acta Neuropathol(2006)112(4):389-404),其中Tau病变以恒定时空模式表现。已发现主要由短原纤维组成的Tau传播种子在不具有广泛细胞Tau病变的脑区的突触部分中显著富集,指示Tau种子能够沿着突触连接的神经元网络扩散通过人脑。

[0003] 尽管已经研究或当前正研究许多旨在移除聚集Tau物种的治疗方法,但目前不存在阻止、预防或逆转此类神经退化性疾病的进展的有效治疗。因此,需要能够减缓此等神经退化性疾病的进展及/或预防其产生的新颖药剂。此外,需要区分tau的病理性形式及呈其正常功能组态的tau以使得其正常细胞内功能不受破坏的药剂。

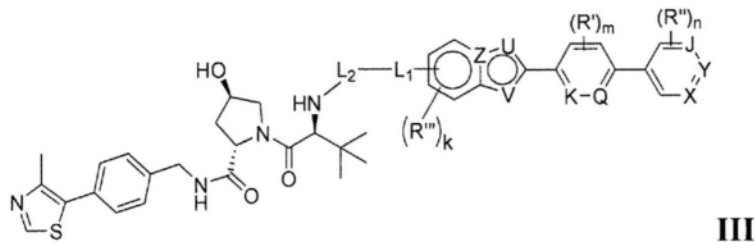
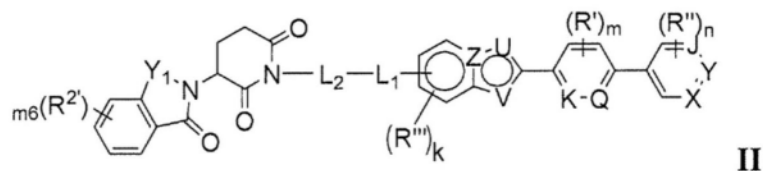
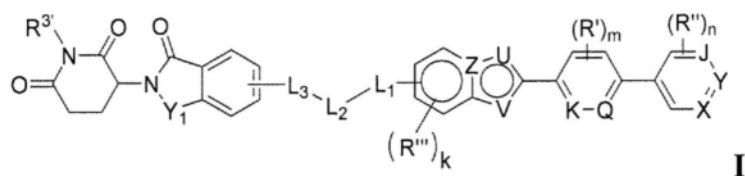
发明内容

[0004] 本发明系关于结合于Tau聚集体,且募集泛素E3接合酶以标记聚集体以用于蛋白质降解及清除的新颖双特异性结合化合物。此等化合物特异性结合于Tau聚集体,且区分Tau聚集体与单体(正常)Tau。此等结果表明化合物用于临床的适合性,其在临床具有促进病理性Tau清除的潜力,并且对人类tau蛋白病患者脑中正常/生理Tau物种的影响最小。

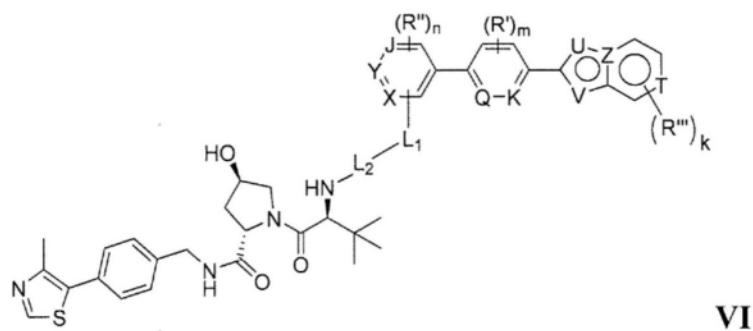
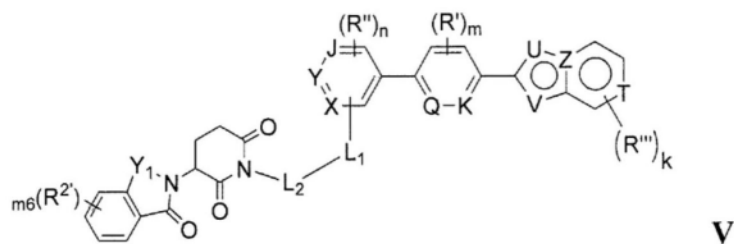
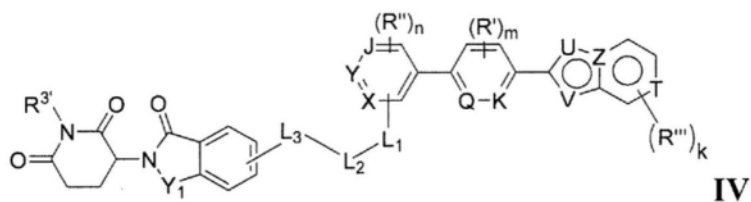
[0005] 本发明提供用于治疗一组与Tau聚集体有关的病症及异常的组合物及方法。本发明的方法包括向个体投与本文所述的双特异性结合物或医药组合物,其包含可有效治疗、缓解或预防与Tau聚集体相关的病症或异常的治疗有效量的本发明化合物。在某些实施例中,治疗有效量的本文所述化合物对阻止、预防或逆转神经退化性疾病的进展有效。

[0006] 在一些实施例中,提供用于治疗Tau相关神经退化性疾病的化合物的医药组合物。所提供的组合物包含有效量的如本文所描述的化合物及医药学上可接受的赋形剂。

[0007] 本发明的一个态样为式(I)-(VI)中任一者的化合物:



[0008]



[0009] 或其医药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶、互变异构体、立体异构体、经同位素标记的衍生物或前药,其中 L_1 、 L_2 、 L_3 、X、Y、J、Q、K、T、U、V、Z、 Y_1 、 R' 、 R'' 、 R''' 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、n、m、k及m6如本文所定义。

[0010] 本发明的另一态样为一种组合物,其包含本发明的化合物及医药学上可接受的赋形剂。

[0011] 本发明的另一态样为一种用于辅助治疗个体的tau蛋白病的方法,所述的方法包含投与有效量的本发明化合物或本发明组合物,其中化合物或组合物治疗个体或辅助治疗个体。

[0012] 本发明的另一态样为本发明化合物的用途,其用于治疗tau蛋白病或tau相关疾病或病症。

[0013] 本发明的另一态样为本发明化合物的用途,其用于制造用于治疗tau蛋白病或tau相关疾病或病症的药剂。

[0014] 本发明的另一态样为本发明化合物的用途,其用于诊断tau蛋白病或tau相关疾病或病症。

[0015] 本发明的另一态样为一种套组,其包含本发明的化合物或本发明的组合物及关于其使用的印刷说明书。

[0016] 本发明的另一态样为一种用于合成本发明化合物的方法。

[0017] 前述发明内容仅为说明性的且不意欲以任何方式为限制性的。除了本文所描述的说明性实施例及特征之外,本发明的其他态样、实施例、目标及特征将自图式及具体实施方式及申请专利范围变得完全显而易见。

附图说明

[0018] 图1展示藉由APNmAb005 ELISA分析量测的Tau聚集体的降解。在1 μ M化合物162842处理后,与媒剂相比,光学密度(O.D.) 450值降低20%,反映Tau聚集体减少。

具体实施方式

[0019] 相关申请案的交叉参考

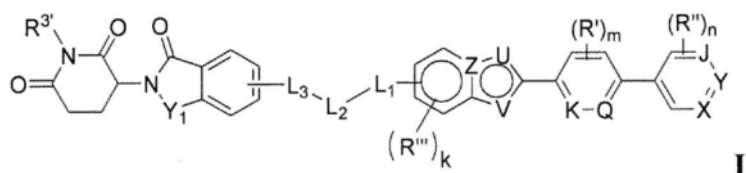
[0020] 本申请案主张2019年11月13日申请的美国临时申请案第62/935,017号的优先权,其内容以全文引用的方式并入本文中。

[0021] 本发明提供特异性结合于Tau蛋白的聚集形式且亦结合于泛素E3接合酶的化合物。E3接合酶为将活化泛素转移至靶向蛋白的特定位点的细胞内酶。

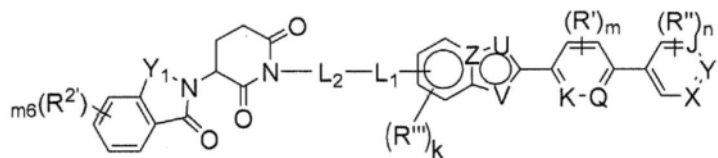
[0022] 泛素系高度保守性小蛋白(8kDa, 76个胺基酸),其在细胞内广泛表现。在表现之后,泛素藉由泛素活化酶(E1)活化,随后转移至泛素结合酶(E2)。E3接合酶将泛素自E2酶转移至目标受质。估计存在超过600种不同的E3接合酶,其识别多种不同蛋白质受质。一旦经泛素化,受质转移至蛋白酶体,其使蛋白质降解成寡肽,最终使此等寡肽降解成单一胺基酸。泛素-蛋白酶体系统用以调节一些蛋白质的浓度,且用以降解及再循环受损或错误折叠的蛋白质。

[0023] 本发明提供用于治疗一组与Tau聚集体有关的病症及异常的组合物及方法。本发明的方法包括向个体投与本文所述的化合物或医药组合物,其包含可有效治疗、缓解或预防与Tau聚集体相关的病症或异常的治疗有效量的本发明化合物。在某些实施例中,治疗有效量的本文所述化合物对阻止、预防或逆转神经退化性疾病的进展有效。

[0024] 本发明的一个态样为式(I) - (VI)中任一者的化合物:

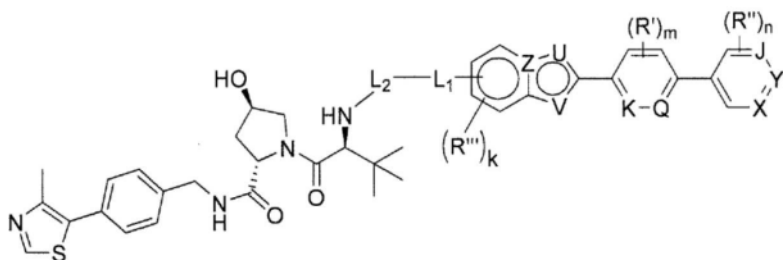


I

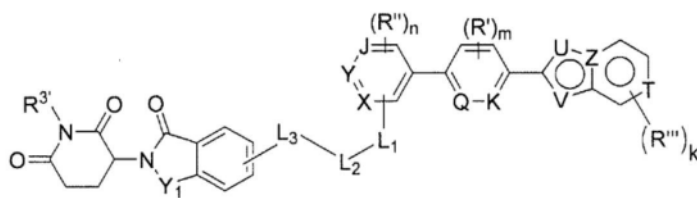


II

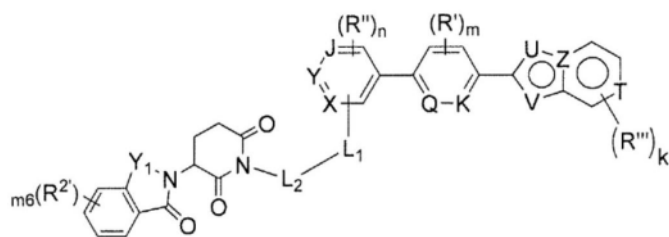
[0025]



III

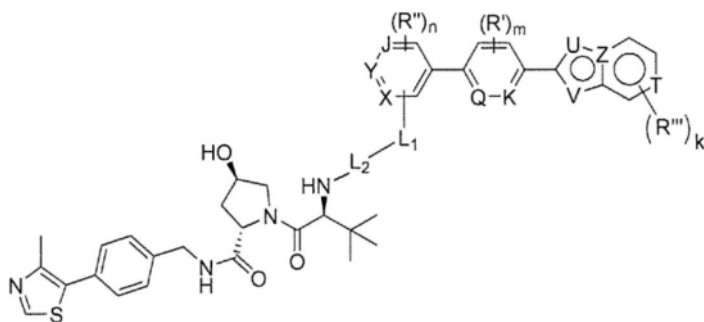


IV



V

[0026]



VI

[0027] 其中在式I中, $R^{3'}$ 为H或 C_{1-6} 烷基; Y_1 为 CH_2 或 ; L_1 为键、-NR-、-O-或-S-, 其中R为氢、视情况经取代的酰基、视情况经取代的烷基或氮保护基; L_3 为键、-NR-、-O-或-S-, 其中R为氢、视情况经取代的酰基、视情况经取代的烷基或氮保护基; L_2 为经取代或未经取代的 C_{1-50} 烃链; Z为C或N; U为O、S或CH; V为N, 其中Z及U不同时为杂原子; K为CH或N; Q为CH或N; 其中K及Q不同时为N; R'' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群: H、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧基及卤素; k为0、1、2或3; R' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群:

H、卤素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基及 C_{1-6} 烷氧基；m为0、1、2、3或4；R”在每次出现时独立地选自由以下组成之群：H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-6} 环烷基胺基、 C_{3-6} 环烷基及 C_{3-6} 杂环烷基；n为0、1或2；J为 CR^6 或N；X为 CR^6 或N；Y为 CR^6 或N；其中J、X及Y中的至少一者为N，但J及Y不同时为N，X及Y不同时为N； R^6 独立地选自由H、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基组成之群，其中 NH_2 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基视情况经 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基及/或卤基中的1至3者取代；

[0028] 在式II中， R^2 ’在每次出现时独立地选自由以下组成之群：H、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基及 NH_2 ；m6为0、1、2、3或4； Y_1 为 CH_2 或； L_1 为键、-NR-、-O-或-S-，其中R为

氢、视情况经取代的酰基、视情况经取代的烷基或氮保护基； L_2 为经取代或未经取代的 C_{1-50} 烃链；Z为C或N；U为O、S或CH；V为N，其中Z及U不同时为杂原子；K为CH或N；Q为CH或N；其中K及Q不同时为N；R”’在每次出现时独立地选自由以下组成之群：H、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧基及卤素；k为0、1、2或3；R’在每次出现时独立地选自由以下组成之群：H、卤素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基及 C_{1-6} 烷氧基；m为0、1、2、3或4；R”在每次出现时独立地选自由以下组成之群：H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-6} 环烷基及 C_{3-6} 杂环烷基；n为0、1或2；J为 CR^6 或N；X为 CR^6 或N；Y为 CR^6 或N；其中J、X及Y中的至少一者为N，但J及Y不同时为N，X及Y不同时为N； R^6 独立地选自由H、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基组成之群，其中 NH_2 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基视情况经 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基及/或卤基中的1至3者取代；

[0029] 在式III中， L_1 为键、-NR-、-O-或-S-，其中R为氢、视情况经取代的酰基、视情况经取代的烷基或氮保护基； L_2 为经取代或未经取代的 C_{1-50} 烃链；Z为C或N；U为O、S或CH；V为N，其中Z及U不同时为杂原子；K为CH或N；Q为CH或N；其中K及Q不同时为N；R”’在每次出现时独立地选自由以下组成之群：H、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧基及卤素；k为0、1、2或3；R’在每次出现时独立地选自由以下组成之群：H、卤素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基及 C_{1-6} 烷氧基；m为0、1、2、3或4；R”在每次出现时独立地选自由以下组成之群：H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基胺基及 C_{3-6} 杂环烷基；n为0、1或2；J为 CR^6 或N；X为 CR^6 或N；Y为 CR^6 或N；其中J、X及Y中的至少一者为N，但J及Y不同时为N，X及Y不同时为N； R^6 独立地选自由H、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基组成之群，其中 NH_2 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基视情况经 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基及/或卤基中的1至3者取代；

[0030] 在式IV中， R^3 ’为H或 C_{1-6} 烷基； Y_1 为 CH_2 或； L_1 为键、-NR-、-O-或-S-，其中R为氢、视情况经取代的酰基、视情况经取代的烷基或氮保护基； L_3 为键、-NR-、-O-或-S-，其中R为氢、视情况经取代的酰基、视情况经取代的烷基或氮保护基； L_2 为经取代或未经取代的 C_{1-50} 烃链；Z为C或N；U为O、S或CH；V为N或NH；T为CH或N；其中U、Z、V及T中的至多两者含有杂原子；K为CH或N；Q为CH或N；其中K及Q不同时为N；R”’在每次出现时独立地选自由以下组成之群：H、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧基及卤素；k为0、1、2或3；R’在每次出现时独立地选自由以下组成之群：H、卤素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基及 C_{1-6} 烷氧基；m为0、1、2、3或4；R”在每次出现时独立地选自由以下组成之群：H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基胺基及 C_{3-6} 杂环烷基；n为0、1或2；J为 CR^6 或N；X为 CR^6 或N；Y为 CR^6 或N；其中J、X及Y中的至少一者为N，但J及Y不同时为N，X及Y不同时为N； R^6 独立地选

自由H、NH₂、C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷氧基组成之群,其中NH₂、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基视情况经C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基及/或卤基中的1至3者取代;

[0031] 在式V中,R^{2'}在每次出现时独立地选自由以下组成之群:H、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基及NH₂;m为0、1、2、3或4;Y₁为CH₂或;L₁为键、-NR-、-O-或-S-,其中R为

氢、视情况经取代的酰基、视情况经取代的烷基或氮保护基;L₂为经取代或未经取代的C₁₋₅₀烃链;Z为C或N;U为O、S或CH;V为N或NH;T为CH或N;其中U、Z、V及T中的至多两者含有杂原子;K为CH或N;Q为CH或N;其中K及Q不同时为N;R''在每次出现时独立地选自由以下组成之群:H、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷氧基及卤素;k为0、1、2或3;R'在每次出现时独立地选自由以下组成之群:H、卤素、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基及C₁₋₆烷氧基;m为0、1、2、3或4;R''在每次出现时独立地选自由以下组成之群:H、卤基、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷基胺基及C₃₋₆杂环烷基;n为0、1或2;J为CR⁶或N;X为CR⁶或N;Y为CR⁶或N;其中J、X及Y中的至少一者为N,但J及Y不同时为N,X及Y不同时为N;R⁶独立地选自由H、NH₂、C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷氧基组成之群,其中NH₂、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基视情况经C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基及/或卤基中的1至3者取代;

[0032] 在式VI中,L₁为键、-NR-、-O-或-S-,其中R为氢、视情况经取代的酰基、视情况经取代的烷基或氮保护基;L₂为经取代或未经取代的C₁₋₅₀烃链;Z为C或N;U为O、S或CH;V为N;T为CH或N;其中U、Z、V及T中的至多两者含有杂原子;K为CH或N;Q为CH或N;其中K及Q不同时为N;R''在每次出现时独立地选自由以下组成之群:H、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷氧基及卤素;k为0、1、2或3;R'在每次出现时独立地选自由以下组成之群:H、卤素、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基及C₁₋₆烷氧基;m为0、1、2、3或4;R''在每次出现时独立地选自由以下组成之群:H、卤基、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷基胺基及C₃₋₆杂环烷基;n为0、1或2;J为CR⁶或N;X为CR⁶或N;Y为CR⁶或N;其中J、X及Y中的至少一者为N,但J及Y不同时为N,X及Y不同时为N;R⁶独立地选自由H、NH₂、C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷氧基组成之群,其中NH₂、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基视情况经C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基及/或卤基中的1至3者取代。

[0033] 在某些实施例中,化合物具有式I结构。

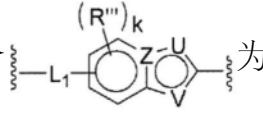
[0034] 在某些实施例中,化合物具有式II结构。

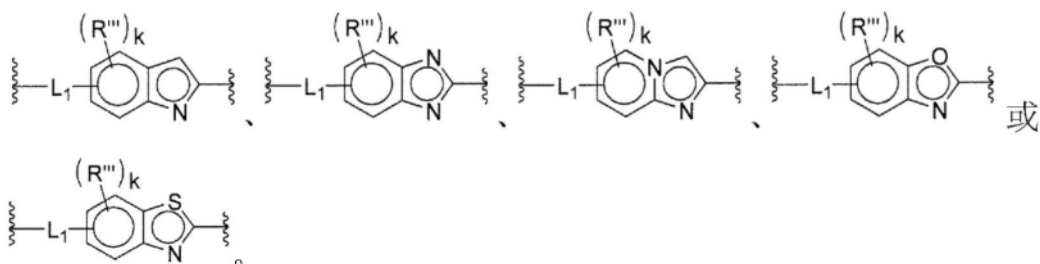
[0035] 在某些实施例中,化合物具有式III结构。

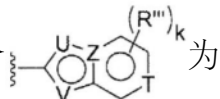
[0036] 在某些实施例中,化合物具有式IV结构。

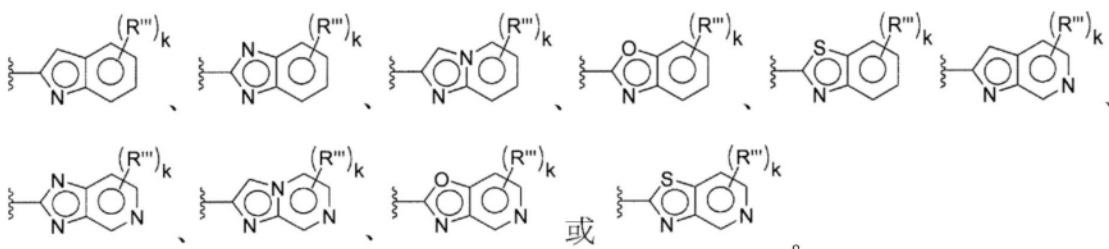
[0037] 在某些实施例中,化合物具有式V结构。

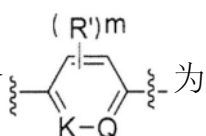
[0038] 在某些实施例中,化合物具有式VI结构。

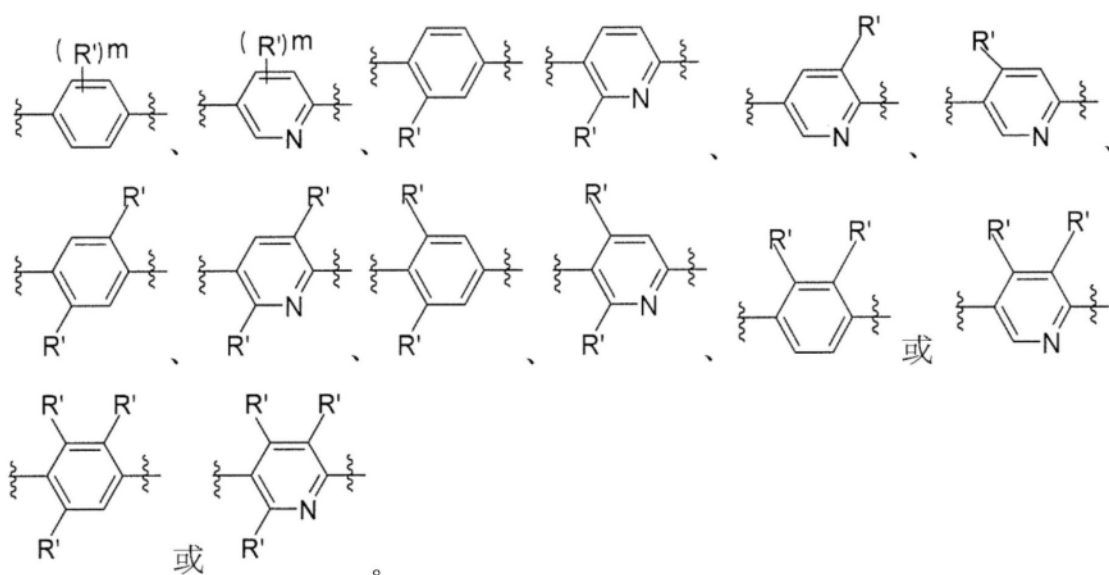
[0039] 在某些实施例中,式(I)、(II)及(III)中的部分为

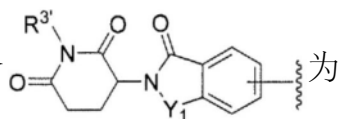


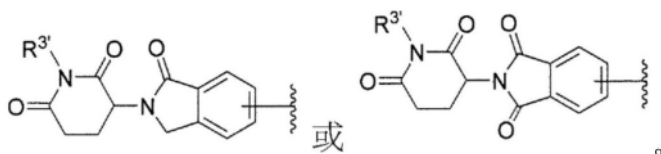
[0040] 在某些实施例中,式(IV)、(V)及(VI)中的部分  为

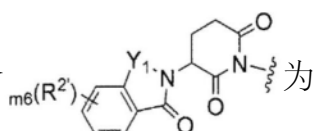


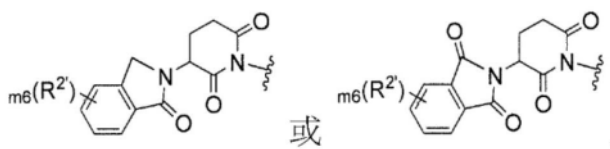
[0041] 在某些实施例中,式(I) - (VI)中的部分  为



[0042] 在某些实施例中,式(I)及(IV)中的部分  为



[0043] 在某些实施例中,式(II)及(V)中的部分  为



[0044] 在本发明的一个实施例中,L1为键。

[0045] 在本发明的一个实施例中,L1为-NH-、-O-或-S-。

[0046] 在本发明的一个实施例中,L3为键。

[0047] 在本发明的一个实施例中,L3为-NH-、-O-或-S-。

[0048] 在本发明的一个实施例中,L2为经取代或未经取代的C₁₋₃₀烃链,视情况其中烃链的一或多个链原子独立地经-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或环状部分置换,其中R^{a1}独立地为氢、经取代或未经取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。

[0049] 在某些实施例中,L2为未经取代的C₁₋₃₀烃链,视情况其中烃链的一或多个链原子独立地经-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或环状部分置换,其中R^{a1}独立地为氢、经取代或未经取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。

[0050] 在某些实施例中,L2为经取代或未经取代的C₁₋₂₄烃链,视情况其中烃链的一或多个链原子独立地经-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或环状部分置换,其中R^{a1}独立地为氢、经取代或未经取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。

[0051] 在某些实施例中,L2为未经取代的C₁₋₂₄烃链,视情况其中烃链的一或多个链原子独立地经-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或环状部分置换,其中R^{a1}独立地为氢、经取代或未经取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。

[0052] 在某些实施例中,L2为经取代或未经取代的C₁₋₂₀烃链,视情况其中烃链的一或多个链原子独立地经-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或环状部分置换,其中R^{a1}独立地为氢、经取代或未经取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。

[0053] 在某些实施例中,L2为未经取代的C₁₋₂₀烃链,视情况其中烃链的一或多个链原子独立地经-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或环状部分置换,其中R^{a1}独立地为氢、经取代或未经取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。

[0054] 在某些实施例中,L2的烃链的至少一个链原子独立地经-O-置换。

[0055] 在某些实施例中,L2的链长度包含至多50个连续共价键结原子,不包括氢原子及取代基。

[0056] 在某些实施例中,L2长度包含至多例如46、45、40、35、32、30、25、23、20、15、14、12、11、10、9、8、7、6、5、3个连续共价键结原子,不包括氢原子及取代基。

[0057] 在某些实施例中,L2中的原子中的任一者可经取代。在某些实施例中,连接基团L2中的原子中无一者经取代。在某些实施例中,连接基团中的碳原子中无一者经取代。

[0058] 在某些实施例中,L2为含有不对称碳/立构中心的连接基团,亦即,带有4个连接至其上的不同基团的sp³混成碳原子。在某些实施例中,包含此类L2基团的化合物对映异构性增浓或实质上对映异构性增浓。在某些实施例中,包含此类L2基团的化合物为对映异构性纯的。在某些实施例中,包含此类L2基团的化合物为外消旋的。

[0059] 在某些实施例中,L2包含经取代或未经取代的伸碳环基、经取代或未经取代的伸杂环基、经取代或未经取代的伸芳基、经取代或未经取代的伸杂芳基或经取代或未经取代的伸杂烷基或其组合。在某些实施例中,L2为经取代或未经取代的伸碳环基、经取代或未经

取代的伸杂环基、经取代或未经取代的伸芳基、经取代或未经取代的伸杂芳基或经取代或未经取代的伸杂烷基。在某些实施例中,L2系选自由以下组成之群的连接基团:经取代及未经取代的伸烷基、经取代及未经取代的伸烯基、经取代及未经取代的伸炔基、经取代及未经取代的伸杂烷基、经取代及未经取代的伸杂烯基、经取代及未经取代的伸杂炔基、经取代及未经取代的伸杂环基、经取代及未经取代的伸碳环基、经取代及未经取代的伸芳基、经取代及未经取代的伸杂芳基,及其组合。

[0060] 提及L2系本文所描述的二价部分的至少两个实例的组合系指由第一二价部分的至少一个实例及第二二价部分的至少一个实例组成的连接基团,其中第一及第二二价部分相同或不同且在本文所述的二价部分的范畴内,且第一及第二二价部分的实例彼此连续共价连接。举例而言,当L2为伸烷基及伸杂烷基连接基团的组合时,-伸烷基-伸杂烷基-、-伸烷基-(伸杂烷基)₂-及-伸杂烷基-伸烷基-伸杂烷基-均在L2的范畴内,其中连接基团中的任一者中的伸烷基的各实例可相同或不同,且连接基团中的任一者中的伸杂烷基的各实例可相同或不同。

[0061] 在某些实施例中,L2包含经取代或未经取代的伸烷基的至少一个实例,例如经取代或未经取代的C₁₋₆伸烷基、经取代或未经取代的C₁₋₂伸烷基、经取代或未经取代的C₁₋₃伸烷基、经取代或未经取代的C₃₋₄伸烷基、经取代或未经取代的C₄₋₅伸烷基、经取代或未经取代的C₅₋₆伸烷基、经取代或未经取代的C₃₋₆伸烷基或经取代或未经取代的C₄₋₆伸烷基。例示性伸烷基包括未经取代的伸烷基,诸如亚甲基(-CH₂-)、伸乙基(-(CH₂)₂-)、伸正丙基(-(CH₂)₃-)、伸正丁基(-(CH₂)₄-)、伸正戊基(-(CH₂)₅-)及伸正己基(-(CH₂)₆-)。

[0062] 在某些实施例中,L2包含经取代或未经取代的伸烯基的至少一个实例,例如经取代或未经取代的C₂₋₆伸烯基、经取代或未经取代的C₁₋₃伸烯基、经取代或未经取代的C₃₋₄伸烯基、经取代或未经取代的C₄₋₅伸烯基或经取代或未经取代的C₅₋₆伸烯基。

[0063] 在某些实施例中,L2包含经取代或未经取代的伸炔基的至少一个实例,例如经取代或未经取代的C₂₋₆伸炔基、经取代或未经取代的C₂₋₃伸炔基、经取代或未经取代的C₃₋₄伸炔基、经取代或未经取代的C₄₋₅伸炔基或经取代或未经取代的C₅₋₆伸炔基。

[0064] 在某些实施例中,L2包含经取代或未经取代的伸杂烷基的至少一个实例,例如经取代或未经取代的杂C₁₋₆伸烷基、经取代或未经取代的杂C₁₋₂伸烷基、经取代或未经取代的杂C₂₋₃伸烷基、经取代或未经取代的杂C₃₋₄伸烷基、经取代或未经取代的杂C₄₋₅伸烷基或经取代或未经取代的杂C₅₋₆伸烷基。例示性伸杂烷基包括未经取代的伸杂烷基,诸如-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-、-OCH₂-、-CH₂O-、-O(CH₂)₂-、-(CH₂)₂O-、-O(CH₂)₃-、-(CH₂)₃O-、-O(CH₂)₄-、-(CH₂)₄O-、-O(CH₂)₅-、-(CH₂)₅O-、-O(CH₂)₆-及-O(CH₂)₆O-及酰胺基(例如-NH-C(=O)-及-C(=O)-NH-)。

[0065] 在某些实施例中,L2包含经取代或未经取代的伸杂烯基的至少一个实例,例如经取代或未经取代的杂C₂₋₆伸烯基、经取代或未经取代的杂C₁₋₃伸烯基、经取代或未经取代的杂C₃₋₄伸烯基、经取代或未经取代的杂C₄₋₅伸烯基或经取代或未经取代的杂C₅₋₆伸烯基。

[0066] 在某些实施例中,L2包含经取代或未经取代的伸杂炔基的至少一个实例,例如经取代或未经取代的杂C₂₋₆伸炔基、经取代或未经取代的杂C₂₋₃伸炔基、经取代或未经取代的杂C₃₋₄伸炔基、经取代或未经取代的杂C₄₋₅伸炔基或经取代或未经取代的杂C₅₋₆伸炔基。

[0067] 在某些实施例中,L2包含经取代或未经取代的伸碳环基的至少一个实例,例如经

取代或未经取代的C₃₋₆伸碳环基、经取代或未经取代的C₃₋₄伸碳环基、经取代或未经取代的C₄₋₅伸碳环基或经取代或未经取代的C₅₋₆伸碳环基。

[0068] 在某些实施例中,L2包含经取代或未经取代的伸杂环基的至少一个实例,例如经取代或未经取代的3-6员伸杂环基、经取代或未经取代的3-4员伸杂环基、经取代或未经取代的4-5员伸杂环基或经取代或未经取代的5-6员伸杂环基。在某些实施例中,L2的烃链的至少一个链原子独立地经具有1至4个选自由氮、氧及硫组成之群的环杂原子的5-8员杂环基置换。在某些实施例中,L2的烃链的至少一个链原子独立地经具有1至3个选自由氮及氧组成之群的环杂原子的6员杂环基置换。在某些实施例中,L2的烃链的至少一个链原子独立地经哌啶、哌啉或吗啉置换。

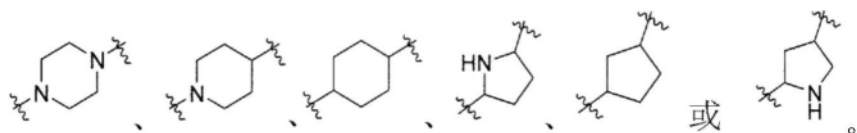
[0069] 在某些实施例中,L2包含经取代或未经取代的伸芳基的至少一个实例,例如经取代或未经取代的伸苯基。在某些实施例中,L2的烃链的至少一个链原子独立地经视情况经取代的苯基置换。

[0070] 在某些实施例中,L2包含经取代或未经取代的伸杂芳基的至少一个实例,例如经取代或未经取代的5至6员伸杂芳基。

[0071] 在某些实施例中,L₂为未经取代的烃链,视情况其中烃链的一或多个链原子独立地经-NR^{a1}-置换,且R^{a1}的各实例独立地为氢、经取代或未经取代的C₁₋₆烷基或氮保护基,或视情况,R^{a1}的两个实例与其插入原子结合在一起形成经取代或未经取代的杂环或经取代或未经取代的杂芳环。在某些实施例中,R^{a1}的至少一个实例为氢。在某些实施例中,R^{a1}的至少一个实例为经取代或未经取代的C₁₋₆烷基(例如经取代或未经取代的甲基或乙基)。在某些实施例中,R^{a1}的至少一个实例为氮保护基(例如苯甲基(Bn)、碳酸第三丁酯(BOC或Boc)、胺基甲酸苯甲酯(Cbz)、碳酸9-苄基甲基酯(Fmoc)、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或对甲苯磺酰胺(Ts))。

[0072] 在某些实施例中,L2为视情况经取代的C₁₋₄₅烃链,视情况其中烃链的一或多个链原子独立地经-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或环状部分置换,其中R^{a1}独立地为氢、经取代或未经取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。在某些实施例中,L2为未经取代的C₁₋₄₅烃链,视情况其中烃链的一或多个链原子独立地经-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或环状部分置换,其中R^{a1}独立地为氢、经取代或未经取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。在某些实施例中,L2为视情况经取代的C₁₋₂₄烃链,视情况其中烃链的一或多个链原子独立地经-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或环状部分置换,其中R^{a1}独立地为氢、经取代或未经取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。在某些实施例中,L2为未经取代的C₁₋₂₄烃链,视情况其中烃链的一或多个链原子独立地经-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或环状部分置换,其中R^{a1}独立地为氢、经取代或未经取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。在某些实施例中,L2为视情况经取代的C₁₋₂₀烃链,视情况其中烃链的一或多个链原子独立地经-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或环状部分置换,其中R^{a1}独立地为氢、经取代或未经取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。在某些实施例中,L2为未经取代的C₁₋₂₀烃链,视情况其中烃链的一或多个链原子独立地经-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或环状部分置换,其中R^{a1}独立地为氢、经取代或未经取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。在某些实施例中,L2为视情况经取代的C₁₋₃₀烃链,其中烃链的一或多个链原子独立地经-O-或-NR^{a1}-置换。在某些实施例中,L2为未经取代的C₁₋₃₀烃链,其中烃链的一或多个链原子独立地经-O-或-NR^{a1}-置换。在某些实施例中,L2为未经取代的C₁₋₃₀烃链,其中烃链的至少一个链原子独立地经-O-置换。在某些实施例中,L2为

未经取代的 C_{1-26} 烃链,其中烃链的一或多个链原子独立地经 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^{a1}-$ 置换。在某些实施例中,L2为未经取代的 C_{1-20} 烃链,其中烃链的一或多个链原子独立地经 $-O-$ 置换。在某些实施例中,L2为未经取代的 C_{5-26} 烃链,其中烃链的一或多个链原子独立地经 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^{a1}-$ 置换。在某些实施例中,L2为未经取代的 C_{5-26} 烃链,其中烃链的一或多个链原子独立地经 $-O-$ 置换。在某些实施例中,L2为未经取代的 C_{5-20} 烃链,其中烃链的一或多个链原子独立地经 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^{a1}-$ 置换。在某些实施例中,L2为未经取代的 C_{5-20} 烃链,其中烃链的一或多个链原子独立地经 $-O-$ 或 $-NR^{a1}-$ 置换。在某些实施例中,L2为未经取代的 C_{5-15} 烃链,其中烃链的一或多个链原子独立地经 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^{a1}-$ 置换。在某些实施例中,L2为未经取代的 C_{15-20} 烃链,其中烃链的一或多个链原子独立地经 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^{a1}-$ 置换。在某些实施例中,L2为未经取代的 C_{20-25} 烃链,其中烃链的一或多个链原子独立地经 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^{a1}-$ 置换。在某些实施例中,L2为经取代或未经取代的 C_{1-45} 烃链。在某些实施例中,L2为经取代或未经取代的 C_{5-40} 烃链。在某些实施例中,L2的烃链的一或多个链原子独立地经 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{a1}-$ 、 $-N=$ 或 $=N-$ 置换。在某些实施例中,L2的烃链的一或多个链原子独立地经 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^{a1}-$ 置换,其中 R^{a1} 独立地为氢、经取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基或氮保护基。在某些实施例中,L2为未经取代的 C_{1-26} 烃链,其中烃链的至少一个链原子独立地经 $-O-$ 置换。本文中的环状部分系指伸环烷基或伸杂环烷基,诸如



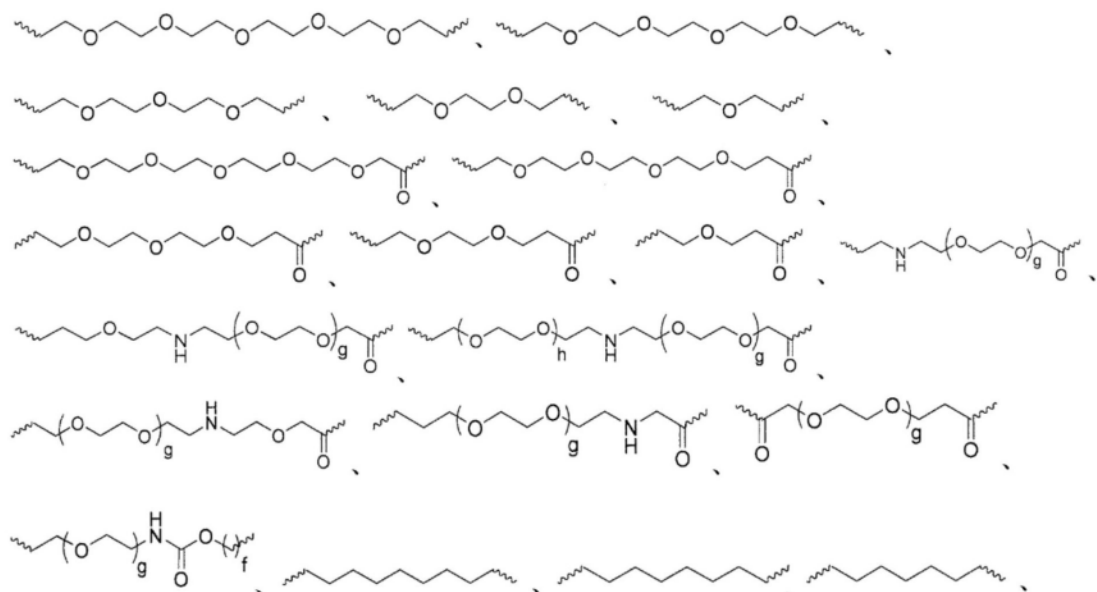
[0073] 在某些实施例中,L2为全碳经取代或未经取代的 C_{1-45} 烃链。在某些实施例中,L2为全碳经取代或未经取代的 C_{1-30} 烃链。在某些实施例中,L2为全碳经取代或未经取代的 C_{1-26} 烃链。在某些实施例中,L2为全碳经取代或未经取代的 C_{1-24} 烃链。在某些实施例中,L2为全碳经取代或未经取代的 C_{1-20} 烃链。在某些实施例中,L2为全碳经取代或未经取代的 C_{1-20} 烃链。

[0074] 在某些实施例中,L2为 $\text{-(O-CH}_2\text{)}_g\text{-}$ 。在某些实施例中,L2包括部分,其中g为1、2、3、4、5或6。在某些实施例中,g为1。在某些实施例中,g为2。在某些实施例中,g为3。在某些实施例中,g为4。在某些实施例中,g为5。在某些实施例中,g为6。

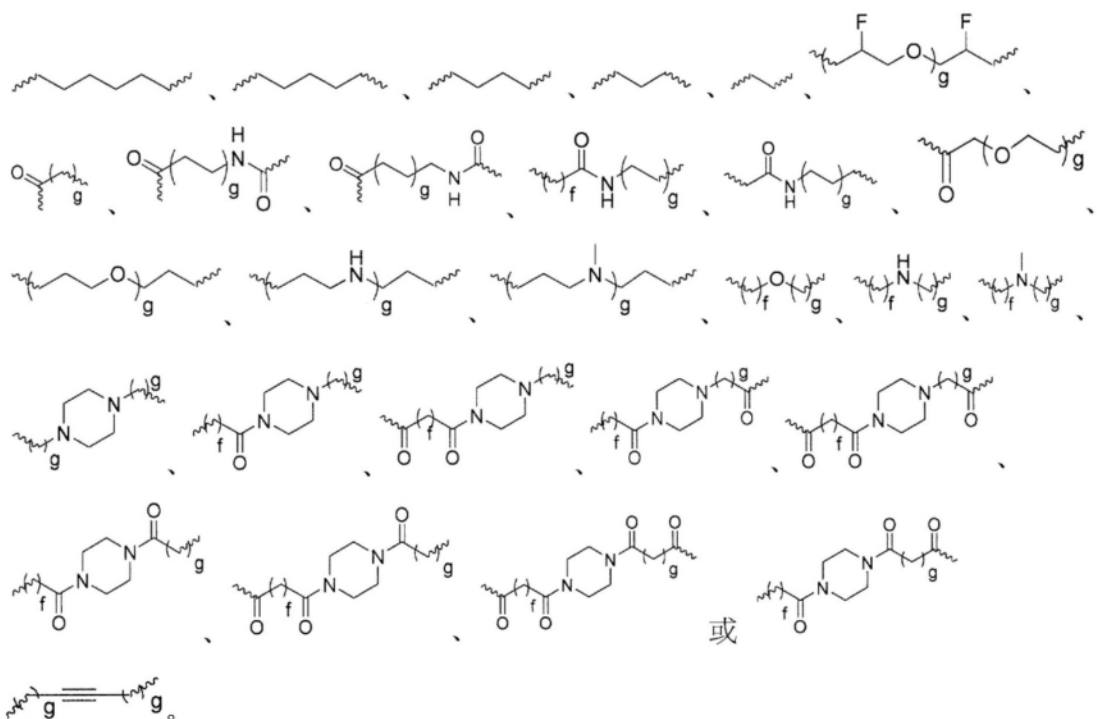
[0075] 在某些实施例中,L2包括部分 $-NHC(=O)-$ 。

[0076] 在某些实施例中,L2包括部分 $-NH-$ 。

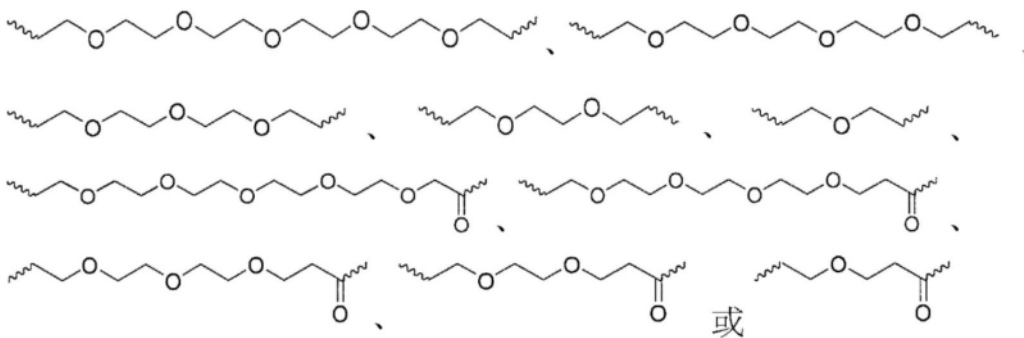
[0077] 本发明的L2的实例包括但不限于:



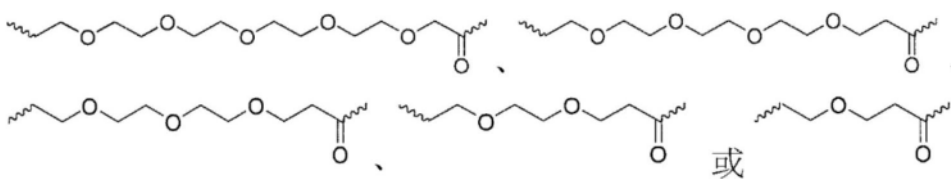
[0078]



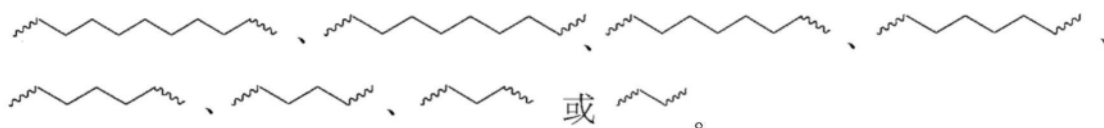
[0079] 在某些实施例中,L2具有下式:



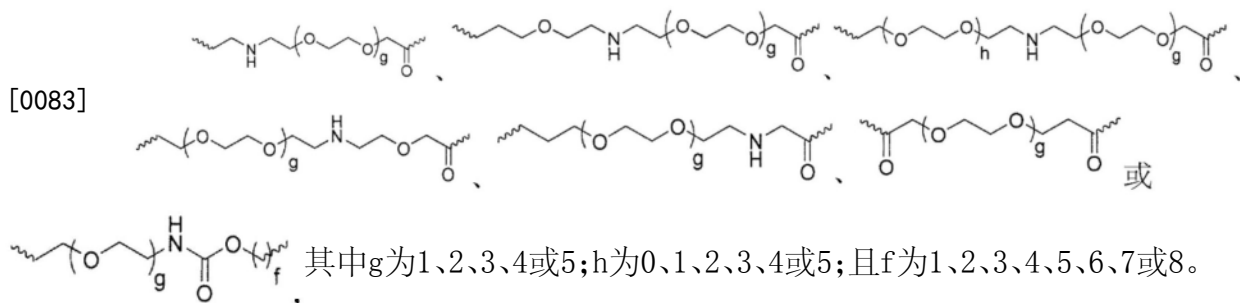
[0080]



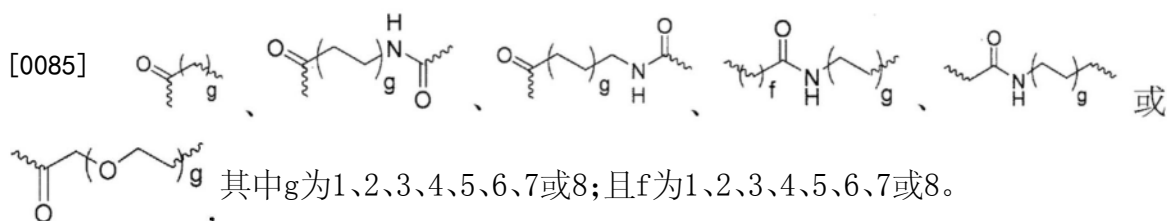
[0081] 在某些实施例中,L2具有下式:



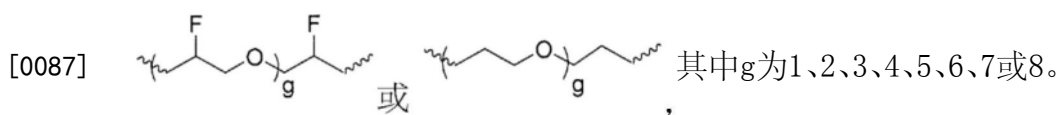
[0082] 在某些实施例中,L2具有下式:



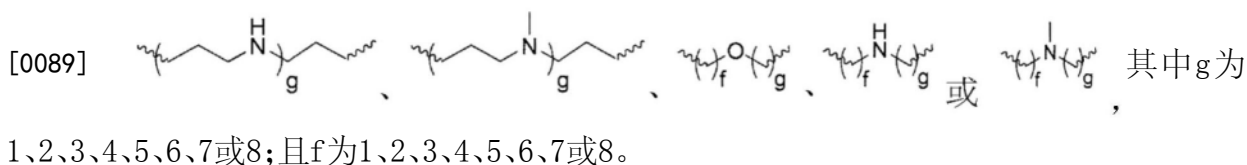
[0084] 在某些实施例中,L2具有下式:



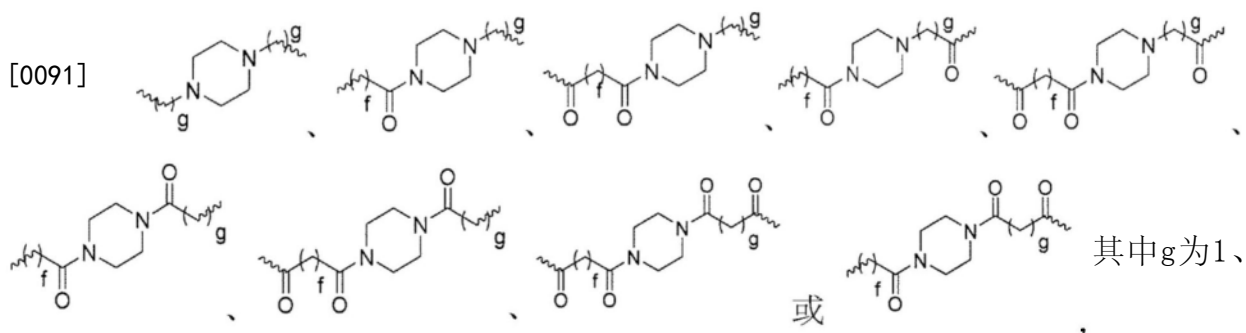
[0086] 在某些实施例中,L2具有下式:



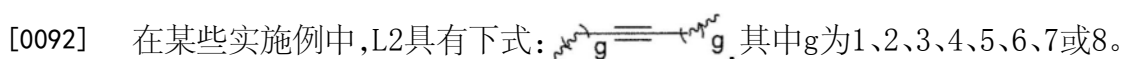
[0088] 在某些实施例中,L2具有下式:



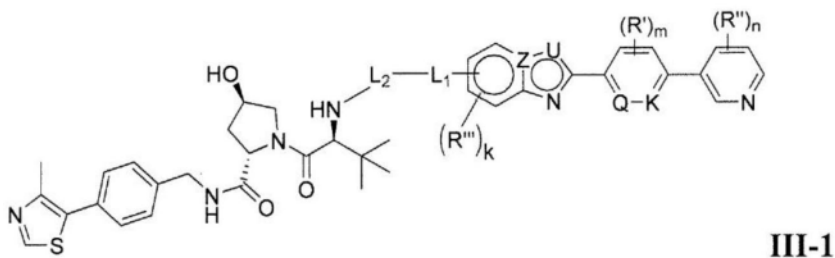
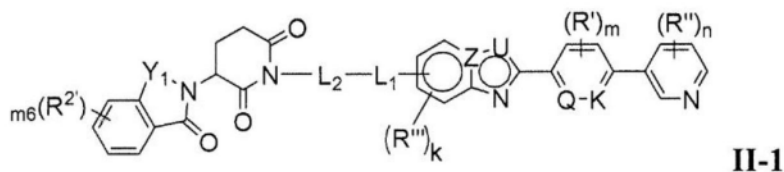
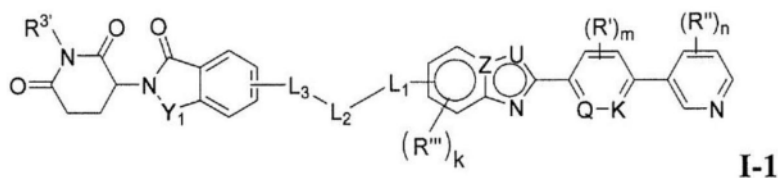
[0090] 在某些实施例中,L2具有下式:



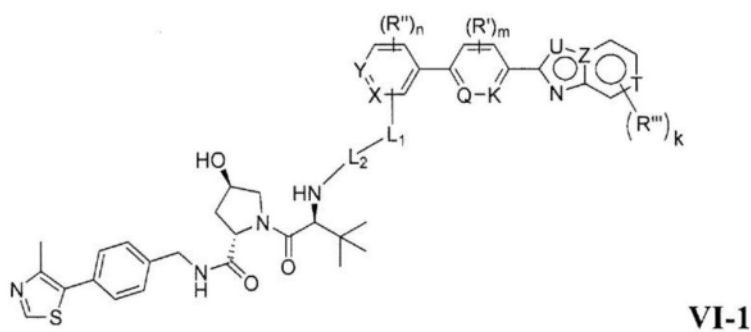
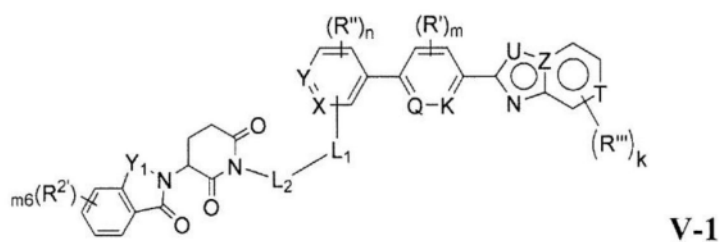
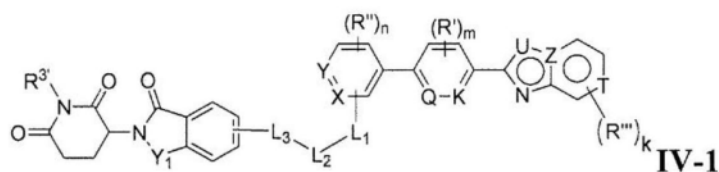
[0092] 在某些实施例中,L2具有下式:



[0093] 在某些实施例中,本发明的化合物具有如下结构中的任一者,



[0094]



[0095] 其中在式I-1中, $R^{3'}$ 为H或 C_{1-6} 烷基; Y_1 为 CH_2 或 ; L_1 为键、-NR-、-O-或-S-, 其中R为氢、视情况经取代的酰基、视情况经取代的烷基或氮保护基; L_3 为键、-NR-、-O-或-S-, 其中R为氢、视情况经取代的酰基、视情况经取代的烷基或氮保护基; L_2 为经取代或未经取代的 C_{1-50} 烃链; Z为C或N; U为O、S或CH; 其中Z及U不同时为杂原子; Q为CH或N; K为CH或N; 其中Q及K不同时为N; R'' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群: H、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基

胺基、 C_{1-6} 烷氧基及卤素; k 为0、1、2或3; R' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群:H、卤素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基及 C_{1-6} 烷氧基; m 为0、1、2、3或4; R'' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群:H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基胺基及 C_{3-6} 杂环烷基; n 为0、1或2;

[0096] 在式II-1中, R^2 在每次出现时独立地选自由以下组成之群:H、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷

氧基、 C_{1-6} 烷基胺基及 NH_2 ; m_6 为0、1、2、3或4; Y_1 为 CH_2 或; L_1 为键、-NR-、-O-或-S-,其中R

为氢、视情况经取代的酰基、视情况经取代的烷基或氮保护基; L_3 为键、-NR-、-O-或-S-,其中R为氢、视情况经取代的酰基、视情况经取代的烷基或氮保护基; L_2 为经取代或未经取代的 C_{1-50} 烃链; Z 为C或N; U 为O、S或CH;其中Z及U不同时为杂原子; Q 为CH或N; K 为CH或N;其中Q及K不同时为N; R'' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群:H、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧基及卤素; k 为0、1、2或3; R' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群:H、卤素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基及 C_{1-6} 烷氧基; m 为0、1、2、3或4; R'' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群:H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基胺基及 C_{3-6} 杂环烷基; n 为0、1或2;

[0097] 在式III-1中, L_1 为键、-NR-、-O-或-S-,其中R为氢、视情况经取代的酰基、视情况经取代的烷基或氮保护基; L_3 为键、-NR-、-O-或-S-,其中R为氢、视情况经取代的酰基、视情况经取代的烷基或氮保护基; L_2 为经取代或未经取代的 C_{1-50} 烃链; Z 为C或N; U 为O、S或CH;其中Z及U不同时为杂原子; Q 为CH或N; K 为CH或N;其中Q及K不同时为N; R'' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群:H、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧基及卤素; k 为0、1、2或3; R' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群:H、卤素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基及 C_{1-6} 烷氧基; m 为0、1、2、3或4; R'' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群:H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基胺基及 C_{3-6} 杂环烷基; n 为0、1或2;

[0098] 在式IV-1中, R^3 为H或 C_{1-6} 烷基; Y_1 为 CH_2 或; L_1 为键、-NR-、-O-或-S-,其中R为

氢、视情况经取代的酰基、视情况经取代的烷基或氮保护基; L_3 为键、-NR-、-O-或-S-,其中R为氢、视情况经取代的酰基、视情况经取代的烷基或氮保护基; L_2 为经取代或未经取代的 C_{1-50} 烃链; Z 为C或N; U 为O、S或CH; T 为CH或N;其中仅U、Z及T中的一者为杂原子; Q 为CH或N; K 为CH或N;其中Q及K不同时为N; R'' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群:H、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧基及卤素; k 为0、1、2或3; R' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群:H、卤素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基及 C_{1-6} 烷氧基; m 为0、1、2、3或4; R'' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群:H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基胺基及 C_{3-6} 杂环烷基; n 为0、1或2; X 为 CR^6 或N; Y 为 CR^6 或N;其中X及Y中的一者为N,而另一者为 CR^6 ; R^6 独立地选自由H、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基组成之群,其中 NH_2 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基视情况经 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基及/或卤基中的1至3者取代;

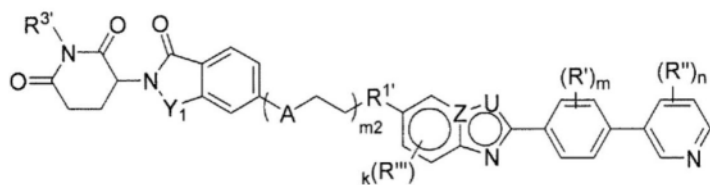
[0099] 在式V-1中, R^2 在每次出现时独立地选自由以下组成之群:H、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷

氧基、 C_{1-6} 烷基胺基及 NH_2 ; m_6 为0、1、2、3或4; Y_1 为 CH_2 或; L_1 为键、-NR-、-O-或-S-,其中R

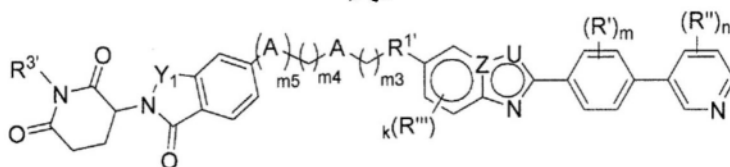
为氢、视情况经取代的酰基、视情况经取代的烷基或氮保护基; L_3 为键、-NR-、-O- 或 -S-, 其中R为氢、视情况经取代的酰基、视情况经取代的烷基或氮保护基; L_2 为经取代或未经取代的 C_{1-50} 烃链; Z为C或N; U为O、S或CH; T为CH或N; 其中仅U、Z及T中的一者为杂原子; Q为CH或N; K为CH或N; 其中Q及K不同时为N; R'' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群: H、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧基及卤素; k为0、1、2或3; R' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群: H、卤素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基及 C_{1-6} 烷氧基; m为0、1、2、3或4; R'' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群: H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基胺基及 C_{3-6} 杂环烷基; n为0、1或2; X为 CR^6 或N; Y为 CR^6 或N; 其中X及Y中的一者为N, 而另一者为 CR^6 ; R^6 独立地选自由H、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基组成之群, 其中 NH_2 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基视情况经 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基及/或卤基中的1至3者取代;

[0100] 在式VI-1中, L_1 为键、-NR-、-O- 或 -S-, 其中R为氢、视情况经取代的酰基、视情况经取代的烷基或氮保护基; L_3 为键、-NR-、-O- 或 -S-, 其中R为氢、视情况经取代的酰基、视情况经取代的烷基或氮保护基; L_2 为经取代或未经取代的 C_{1-50} 烃链; Z为C或N; U为O、S或CH; T为CH或N; 其中仅U、Z及T中的一者为杂原子; Q为CH或N; K为CH或N; 其中Q及K不同时为N; R'' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群: H、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧基及卤素; k为0、1、2或3; R' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群: H、卤素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基及 C_{1-6} 烷氧基; m为0、1、2、3或4; R'' 在每次出现时独立地选自由以下组成之群: H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基胺基及 C_{3-6} 杂环烷基; n为0、1或2; X为 CR^6 或N; Y为 CR^6 或N; 其中X及Y中的一者为N, 而另一者为 CR^6 ; R^6 独立地选自由H、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基组成之群, 其中 NH_2 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基视情况经 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基及/或卤基中的1至3者取代。

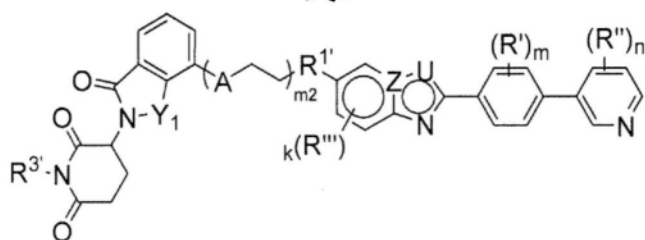
[0101] 在某些实施例中, 式I-1化合物具有以下式1、5、6、8、10或13,



式1

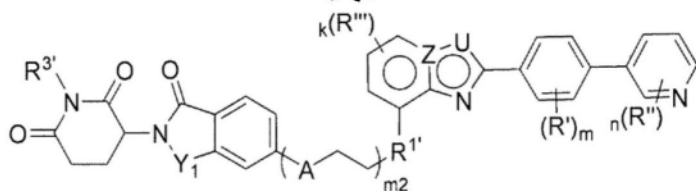


式5

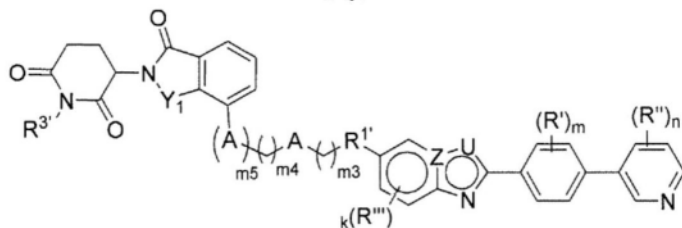


[0102]

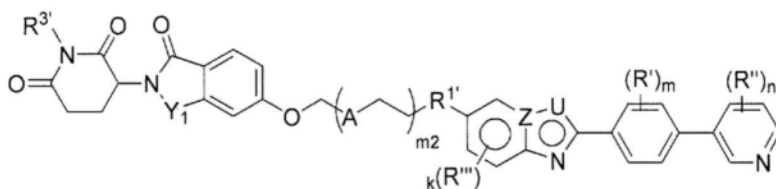
式6



式8



式10

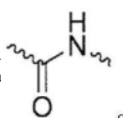


[0103]

式13。

[0104] 本发明的一实施例为式1化合物,其中R'为H、C₁₋₃卤烷基或C₁₋₃烷氧基,优选为H、CF₃、CCl₃、甲氧基或乙氧基,更优选为H、CF₃或甲氧基。

[0105] 本发明的一实施例为式1化合物,其中m为0、1、2、3或4,优选为0或1。

[0120] 本发明的一实施例为式1-1化合物,其中R^{1'}为O、NH或.

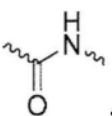
[0121] 本发明的一实施例为式1-1化合物,其中Z为N,U为CH。

[0122] 本发明的一实施例为式1-1化合物,其中Z为C,U为S或O。

[0123] 本发明的一实施例为式1-1化合物,其中R²为H、F、Cl、OH、NH₂、甲氧基、甲基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、环丙基或环丙基胺基,优选为H、F、甲基胺基、二甲基胺基或环丙基胺基。

[0124] 本发明的一实施例为式1-1化合物,其中R^{1'}为H、C₁₋₃氟烷基、甲氧基或乙氧基,优选为R^{1'}为H、甲氧基或CF₃。

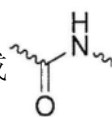
[0125] 本发明的一实施例为式5化合物,其中R^{3'}为H或C₁₋₃烷基,优选为H或甲基。

[0126] 本发明的一实施例为式5化合物,其中A为O、NH或, 优选为O。

[0127] 本发明的一实施例为式5化合物,其中m₄为0、1、2或3,优选为0或3。

[0128] 本发明的一实施例为式5化合物,其中m₅为0、1、2或3,优选为0或1。

[0129] 本发明的一实施例为式5化合物,其中m₃为1、2、3、4、5或6,优选为3或5。

[0130] 本发明的一实施例为式5化合物,其中R^{1'}为O、NH或.

[0131] 本发明的一实施例为式5化合物,其中R²为H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或卤素,优选为H、甲基、甲氧基或F,更优选为H。

[0132] 本发明的一实施例为式5化合物,其中k为0、1、2或3,优选为0或1。

[0133] 本发明的一实施例为式5化合物,其中Z为C,U为O或S。

[0134] 本发明的一实施例为式5化合物,其中Z为N,U为CH。

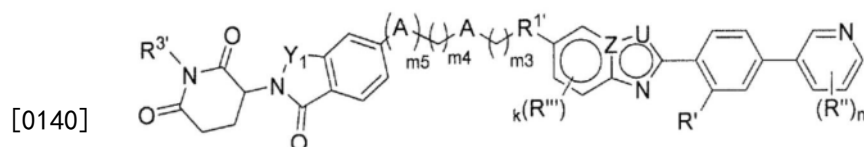
[0135] 本发明的一实施例为式5化合物,其中R^{1'}为H、卤素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤烷基或C₁₋₃烷氧基,优选为H、F、CF₃、CCl₃、甲基或甲氧基,更优选为H或CF₃。

[0136] 本发明的一实施例为式5化合物,其中m为0、1、2或3,优选为0或1。

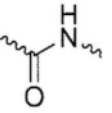
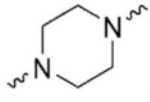
[0137] 本发明的一实施例为式5化合物,其中R²为H、卤基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基胺基或C₃₋₅杂环烷基,优选为H、F、OH、NH₂、甲基、甲氧基、CF₃、CCl₃、甲基胺基、环丙基或二甲基胺基,更优选为H、F、CF₃、环丙基、环丙基胺基或二甲基胺基。

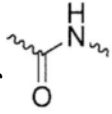
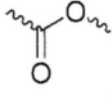
[0138] 本发明的一实施例为式5化合物,其中n为0、1或2,优选为0或1。

[0139] 本发明的一实施例为式5化合物,其具有如式5-1中所示的结构,



式5-1

[0141] 在式5-1中, $R^{3'}$ 为H或 C_{1-3} 烷基; Y_1 为 CH_2 或 ; A为O、NH、 或  ;

m_5 为0或1; m_4 为0、1、2、3或4; m_3 为1、2、3、4、5或6; $R^{1'}$ 为O、NH、 或  ;

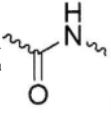
U为O、S或CH; 其中Z及U不同时为杂原子; R'' 为H、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素; R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基胺基及 C_{3-5} 杂环烷基; n为0、1或2。

[0142] 本发明的一实施例为式5-1化合物, 其中A为O。

[0143] 本发明的一实施例为式5-1化合物, 其中 m_5 为0或1。

[0144] 本发明的一实施例为式5-1化合物, 其中 m_4 为0或3。

[0145] 本发明的一实施例为式5-1化合物, 其中 m_3 为3、5。

[0146] 本发明的一实施例为式5-1化合物, 其中 $R^{1'}$ 为O、NH或  。

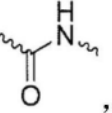
[0147] 本发明的一实施例为式5-1化合物, 其中Z为C, U为O或S。

[0148] 本发明的一实施例为式5-1化合物, 其中Z为N, U为CH。

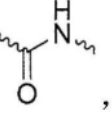
[0149] 本发明的一实施例为式5-1化合物, 其中 R' 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氟烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 优选为H、甲基、 CF_3 、甲基或甲氧基, 更优选为H或 CF_3 。

[0150] 本发明的一实施例为式5-1化合物, 其中 R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基胺基或 C_{3-5} 杂环烷基, 优选为H、F、 CF_3 、胺基、甲基胺基、二甲基胺基、环丙基或环丙基胺基, 更优选为H、F、 CF_3 、二甲基胺基、环丙基胺基或环丙基。

[0151] 本发明的一实施例为式6化合物, 其中 $R^{3'}$ 为H或 C_{1-3} 烷基, 优选为H或甲基。

[0152] 本发明的一实施例为式6化合物, 其中A为O、NH或  , 优选为O或NH。

[0153] 本发明的一实施例为式6化合物, 其中 m_2 为1、2、3、4、5、6或7, 优选为2或6。

[0154] 本发明的一实施例为式6化合物, 其中 $R^{1'}$ 为O、NH或  , 优选为O或NH。

[0155] 本发明的一实施例为式6化合物, 其中Z为C或N, 且U为O、S或CH, 其中Z及U不同时为杂原子; 优选为Z为C且U为S。

[0156] 本发明的一实施例为式6化合物, 其中 R'' 为H、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素, 优选为H、甲基、甲氧基或F, 更优选为H。

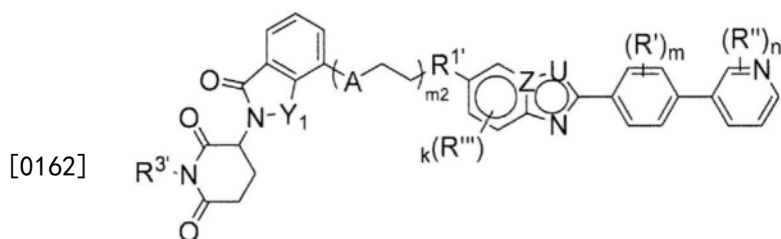
[0157] 本发明的一实施例为式6化合物, 其中 R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 优选为H、F、 CF_3 、 CCl_3 、甲基或甲氧基, 更优选为H或 CF_3 。

[0158] 本发明的一实施例为式6化合物, 其中m为0、1、2或3, 优选为0或1。

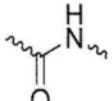
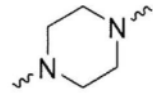
[0159] 本发明的一实施例为式6化合物,其中R^{''}为H、卤基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基胺基或C₃₋₅杂环烷基,优选为H、F、OH、NH₂、甲基、甲氧基、CF₃、CCl₃、甲基胺基、环丙基、环丙基胺基或二甲基胺基,更优选为H、F、CF₃、二甲基胺基、环丙基或环丙基胺基。

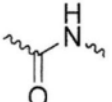
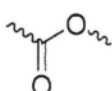
[0160] 本发明的一实施例为式6化合物,其中n为0或1。

[0161] 本发明的一实施例为式6化合物,其具有如式6-1中所示的结构,



式6-1

[0163] 在式6-1中,R^{3'}为H或C₁₋₃烷基;Y₁为CH₂或 ; A为O、NH、或 ;

m₂为1、2、3、4、5、6或7;R^{1'}为O、NH、或 ;R^{''}为H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或

卤素;k为0、1、2或3;Z为C或N;U为O、S或CH;其中Z及U不同时为杂原子;R[']为H、卤素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤烷基或C₁₋₃烷氧基;m为0、1、2或3;R^{''}为H、卤基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基胺基或C₃₋₅杂环烷基;n为0、1或2。

[0164] 本发明的一实施例为式6-1化合物,其中R^{3'}为H或甲基。

[0165] 本发明的一实施例为式6-1化合物,其中A为O或NH。

[0166] 本发明的一实施例为式6-1化合物,其中m₂为2或6。

[0167] 本发明的一实施例为式6-1化合物,其中R^{1'}为O或NH。

[0168] 本发明的一实施例为式6-1化合物,其中R[']为H或CF₃。

[0169] 本发明的一实施例为式6-1化合物,其中m为0、1、2或3,优选为0或1。

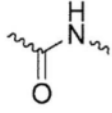
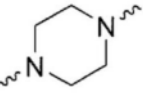
[0170] 本发明的一实施例为式6-1化合物,其中R^{''}为H、卤基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基胺基或C₃₋₅杂环烷基,优选为H、F、CF₃、甲氧基、甲基、二甲基胺基、环丙基、环丙基胺基或甲基胺基,更优选为H、CF₃、F、二甲基胺基、环丙基或环丙基胺基,最佳H、二甲基胺基、环丙基或环丙基胺基。

[0171] 本发明的一实施例为式6-1化合物,其中n为0或1。

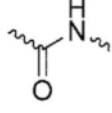
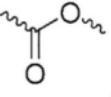
[0172] 本发明的一实施例为式6-1化合物,其中R^{''}在N原子的相邻位置取代。

[0173] 本发明的一实施例为式8化合物,其中R^{3'}为H或C₁₋₃烷基,优选为H或甲基。

[0174] 本发明的一实施例为式8化合物,其中Y₁为CH₂或 , 优选为CH₂。

[0175] 本发明的一实施例为式8化合物,其中A为O、NH、 或 , 优选为O。

[0176] 本发明的一实施例为式8化合物,其中m₂为1、2、3或4,优选为2。

[0177] 本发明的一实施例为式8化合物,其中R^{1'}为O、NH、 或 , 优选为O。

[0178] 本发明的一实施例为式8化合物,其中R''为H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或卤素,优选为H、甲基、甲氧基或F,更优选为H。

[0179] 本发明的一实施例为式8化合物,其中k为0或1。

[0180] 本发明的一实施例为式8化合物,其中Z为C或N;U为O、S或CH;其中Z及U不同时为杂原子;优选为Z为N且U为CH;优选为Z为C且U为S。

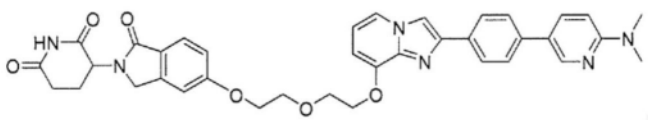
[0181] 本发明的一实施例为式8化合物,其中R'为H、卤素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤烷基或C₁₋₃烷氧基,优选为H、F、CF₃、CCl₃、甲基或甲氧基,更优选为H或CF₃。

[0182] 本发明的一实施例为式8化合物,其中m为0、1或2。

[0183] 本发明的一实施例为式8化合物,其中R''为H、卤基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基胺基或C₃₋₅杂环烷基,优选为H、F、OH、NH₂、甲基、甲氧基、CF₃、CCl₃、甲基胺基、二甲基胺基、环丙基或环丙基胺基,更优选为H、F、CF₃、环丙基或环丙基胺基。

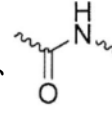
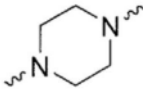
[0184] 本发明的一实施例为式8化合物,其中n为0、1或2。

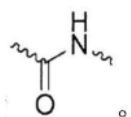
[0185] 本发明的一实施例为式8化合物,其为



[0186] 本发明的一实施例为式10化合物,其中R^{3'}为H或C₁₋₃烷基,优选为H或甲基。

[0187] 本发明的一实施例为式10化合物,其中Y₁为CH₂或 , 优选为CH₂。

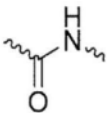
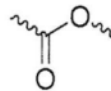
[0188] 本发明的一实施例为式10化合物,其中A为O、NH、 或 , 优选为



[0189] 本发明的一实施例为式10化合物,其中m₅为0或1。

[0190] 本发明的一实施例为式10化合物,其中m₄为0或1。

[0191] 本发明的一实施例为式10化合物,其中m₃为1、2、3、4或5,优选为4。

[0192] 本发明的一实施例为式10化合物,其中 $R^{1'}$ 为O、NH、或, 优选为O。

[0193] 本发明的一实施例为式10化合物,其中 R'' 为H、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素,优选为H、甲基、甲氧基或F,更优选为H。

[0194] 本发明的一实施例为式10化合物,其中k为0或1。

[0195] 本发明的一实施例为式10化合物,其中Z为C,U为S或O。

[0196] 本发明的一实施例为式10化合物,其中Z为N,U为CH。

[0197] 本发明的一实施例为式10化合物,其中 R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基,优选为H、F、 CF_3 、 CCl_3 、甲基或甲氧基,更优选为H或 CF_3 。

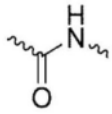
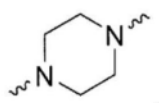
[0198] 本发明的一实施例为式10化合物,其中m为0或1。

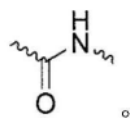
[0199] 本发明的一实施例为式10化合物,其中 R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基胺基或 C_{3-5} 杂环烷基,优选为H、F、OH、 NH_2 、甲基、甲氧基、 CF_3 、 CCl_3 、甲基胺基、环丙基、环丙基胺基或二甲基胺基,更优选为H、F或 CF_3 。

[0200] 本发明的一实施例为式10化合物,其中n为0或1。

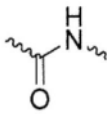
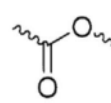
[0201] 本发明的一实施例为式13化合物,其中 $R^{3'}$ 为H或 C_{1-3} 烷基,优选为H或甲基。

[0202] 本发明的一实施例为式13化合物,其中 Y_1 为 CH_2 或, 优选为 CH_2 。

[0203] 本发明的一实施例为式13化合物,其中A为O、NH、或, 优选为



[0204] 本发明的一实施例为式13化合物,其中 m_2 为1、2、3或4,优选为1。

[0205] 本发明的一实施例为式13化合物,其中 $R^{1'}$ 为O、NH、或, 优选为NH。

[0206] 本发明的一实施例为式13化合物,其中 R'' 为H、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素,优选为H、甲基、甲氧基或F,更优选为H。

[0207] 本发明的一实施例为式13化合物,其中k为0、1、2或3,优选为0或1。

[0208] 本发明的一实施例为式13化合物,其中Z为C,U为S或O。

[0209] 本发明的一实施例为式13化合物,其中Z为N,U为CH。

[0210] 本发明的一实施例为式13化合物,其中 R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基,优选为H、F、 CF_3 、 CCl_3 、甲基或甲氧基,更优选为H或 CF_3 。

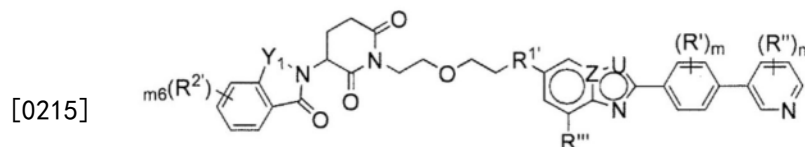
[0211] 本发明的一实施例为式13化合物,其中m为0、1、2或3,优选为0或1。

[0212] 本发明的一实施例为式13化合物,其中 R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、

C₁₋₃卤烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基胺基或C₃₋₅杂环烷基,优选为H、F、OH、NH₂、甲基、甲氧基、CF₃、CCl₃、甲基胺基、环丙基、环丙基胺基或二甲基胺基,更优选为H、F、CF₃、二甲基胺基、环丙基或环丙基胺基,最佳二甲基胺基。

[0213] 本发明的一实施例为式13化合物,其中n为0、1或2,优选为0或1。

[0214] 式II-1化合物的一实施例具有以下式3,



式3。

[0216] 本发明的一实施例为式3化合物,其中R^{2'}为H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基胺基或NH₂,优选为H、OH或NH₂。

[0217] 本发明的一实施例为式3化合物,其中m6为0、1、2或3,优选为0或1。

[0218] 本发明的一实施例为式3化合物,其中R^{1'}为0或NH。

[0219] 本发明的一实施例为式3化合物,其中R'为H、卤素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤烷基或C₁₋₃烷氧基,优选为H、卤素或C₁₋₃氟烷基,更优选为H或F。

[0220] 本发明的一实施例为式3化合物,其中m为0、1、2、3或4,优选为0或1。

[0221] 本发明的一实施例为式3化合物,其中R''为H、卤基、OH、NH₂、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基胺基或C₁₋₃烷基胺基,优选为H、卤基、甲基胺基、二甲基胺基、环丙基胺基或环丙基,更优选为H、F或二甲基胺基。

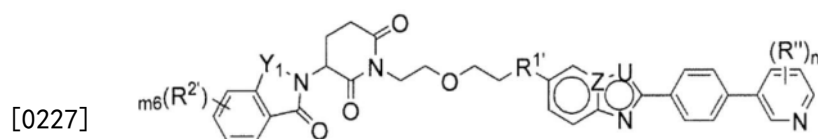
[0222] 本发明的一实施例为式3化合物,其中n为0、1、2或3,优选为0、1或2。

[0223] 本发明的一实施例为式3化合物,其中Z为C,U为0或S。

[0224] 本发明的一实施例为式3化合物,其中Z为N,U为CH。

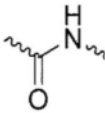
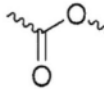
[0225] 本发明的一实施例为式3化合物,其中R''为H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或卤素,优选为H、F、甲基或甲氧基,更优选为H。

[0226] 本发明的一实施例为式3化合物,其具有如式3-1中所示的结构,



式3-1

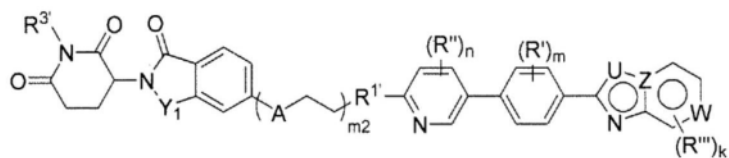
[0228] 在式3-1中,R^{2'}为H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基胺基或NH₂;m6为0、1、2或3;Y₁

为CH₂或 ; R^{1'}为O、NH、 或 ; Z为C或N;U为O、S或CH;其中Z及U不同时为

杂原子;R''为H、卤基、OH、NH₂、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤烷基、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基胺基或C₁₋₃烷基胺基;n为0、1或2。

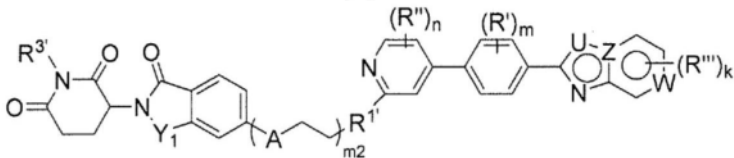
[0229] 本发明的一实施例为式3-1化合物,其中R^{2'}为H、NH₂或OH。

[0230] 本发明的一实施例为式3-1化合物,其中m6为0或1。

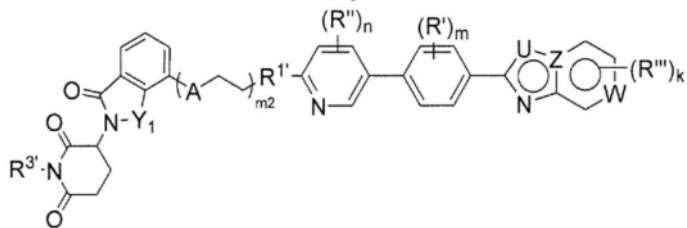


式2

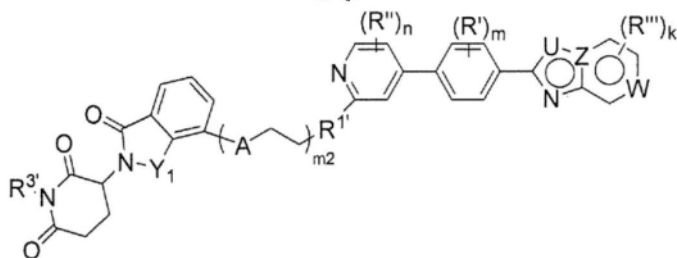
[0247]



式7

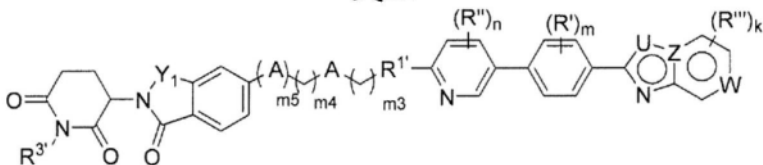


式9

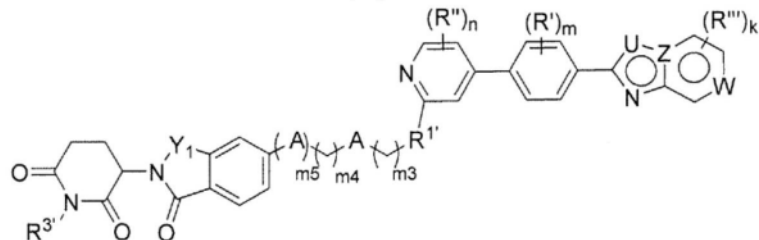


式11

[0248]



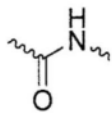
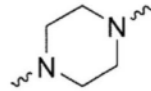
式12



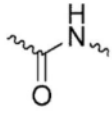
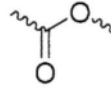
式14。

[0249] 本发明的一实施例为式2化合物,其中 $R^{3'}$ 为H或 C_{1-3} 烷基,优选为H或甲基。

[0250] 本发明的一实施例为式2化合物,其中 Y_1 为 CH_2 或 .

[0251] 本发明的一实施例为式2化合物,其中A为O、NH、 或 , 优选为O。

[0252] 本发明的一实施例为式2化合物,其中m₂为2、3、4、5或6,优选为2或6。

[0253] 本发明的一实施例为式2化合物,其中R^{1'}为O、NH、 或 , 优选为NH。

[0254] 本发明的一实施例为式2化合物,其中R^{''}为H、卤基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基胺基或C₃₋₅杂环烷基,优选为H、F、OH、NH₂、甲基、甲氧基、CF₃、CCl₃、甲基胺基、二甲基胺基、环丙基或环丙基胺基,更优选为H、F、CF₃、环丙基或环丙基胺基。

[0255] 本发明的一实施例为式2化合物,其中n为0、1或2,优选为0或1。

[0256] 本发明的一实施例为式2化合物,其中R[']为H、卤素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤烷基或C₁₋₃烷氧基,优选为H、F、CF₃、CCl₃、甲基或甲氧基,更优选为H或CF₃。

[0257] 本发明的一实施例为式2化合物,其中m为0、1、2或3,优选为0、1或2。

[0258] 本发明的一实施例为式2化合物,其中Z为C,U为O或S,W为CH。

[0259] 本发明的一实施例为式2化合物,其中Z为N,U为CH,W为CH。

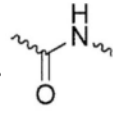
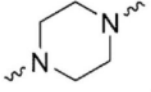
[0260] 本发明的一实施例为式2化合物,其中Z为C,W为N,U为CH。

[0261] 本发明的一实施例为式2化合物,其中R^{'''}为H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或卤素,优选为H、F、甲氧基、甲基胺基或二甲基胺基。

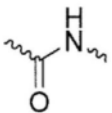
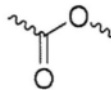
[0262] 本发明的一实施例为式2化合物,其中k为0、1、2或3,优选为0、1或2,更优选为0或1。

[0263] 本发明的一实施例为式7化合物,其中R^{3'}为H或C₁₋₃烷基,优选为H或甲基。

[0264] 本发明的一实施例为式7化合物,其中Y₁为CH₂或 .

[0265] 本发明的一实施例为式7化合物,其中A为O、NH、 或 , 优选为O。

[0266] 本发明的一实施例为式7化合物,其中m₂为2、3、4、5或6,优选为2或3。

[0267] 本发明的一实施例为式7化合物,其中R^{1'}为O、NH、 或 , 优选为NH。

[0268] 本发明的一实施例为式7化合物,其中R^{''}为H、卤基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基胺基或C₃₋₅杂环烷基,优选为H、F、OH、NH₂、甲基、甲氧基、CF₃、CCl₃、甲基胺基、二甲基胺基、环丙基或环丙基胺基,更优选为H、F、CF₃、环丙基或环丙基胺基。

丙基或环丙基胺基。

[0269] 本发明的一实施例为式7化合物,其中n为0、1或2,优选为0或1。

[0270] 本发明的一实施例为式7化合物,其中R'为H、卤素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤烷基或C₁₋₃烷氧基,优选为H、F、CF₃、CCl₃、甲基或甲氧基,更优选为H或CF₃。

[0271] 本发明的一实施例为式7化合物,其中m为0、1、2或3,优选为0、1或2。

[0272] 本发明的一实施例为式7化合物,其中Z为C,U为0或S,W为CH。

[0273] 本发明的一实施例为式7化合物,其中Z为N,U为CH,W为CH。

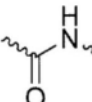
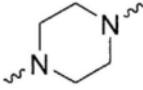
[0274] 本发明的一实施例为式7化合物,其中Z为C,W为N,U为CH。

[0275] 本发明的一实施例为式7化合物,其中R''为H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或卤素,优选为H、F、甲氧基、甲基胺基或二甲基胺基。

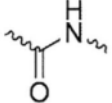
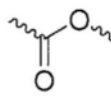
[0276] 本发明的一实施例为式7化合物,其中k为0、1、2或3,优选为0、1或2,更优选为0或1。

[0277] 本发明的一实施例为式9化合物,其中R³'为H或C₁₋₃烷基,优选为H或甲基。

[0278] 本发明的一实施例为式9化合物,其中Y₁为CH₂或 .

[0279] 本发明的一实施例为式9化合物,其中A为O、NH、  或 , 优选为O。

[0280] 本发明的一实施例为式9化合物,其中m₂为2、3、4、5或6,优选为2或3。

[0281] 本发明的一实施例为式9化合物,其中R¹'为O、NH、  或 , 优选为

NH。

[0282] 本发明的一实施例为式9化合物,其中R''为H、卤基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基胺基或C₃₋₅杂环烷基,优选为H、F、OH、NH₂、甲基、甲氧基、CF₃、CCl₃、甲基胺基、二甲基胺基、环丙基或环丙基胺基,更优选为H、F、CF₃、环丙基或环丙基胺基。

[0283] 本发明的一实施例为式9化合物,其中n为0、1或2,优选为0或1。

[0284] 本发明的一实施例为式9化合物,其中R'为H、卤素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤烷基或C₁₋₃烷氧基,优选为H、F、CF₃、CCl₃、甲基或甲氧基,更优选为H或CF₃。

[0285] 本发明的一实施例为式9化合物,其中m为0、1、2或3,优选为0、1或2。

[0286] 本发明的一实施例为式9化合物,其中Z为C,U为0或S,W为CH。

[0287] 本发明的一实施例为式9化合物,其中Z为N,U为CH,W为CH。

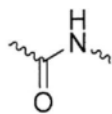
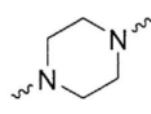
[0288] 本发明的一实施例为式9化合物,其中Z为C,W为N,U为CH。

[0289] 本发明的一实施例为式9化合物,其中R''为H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或卤素,优选为H、F、甲氧基、甲基胺基或二甲基胺基。

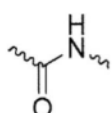
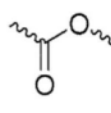
[0290] 本发明的一实施例为式9化合物,其中k为0、1、2或3,优选为0、1或2,更优选为0或1。

[0291] 本发明的一实施例为式11化合物,其中R³'为H或C₁₋₃烷基,优选为H或甲基。

[0292] 本发明的一实施例为式11化合物,其中Y₁为CH₂或 

[0293] 本发明的一实施例为式11化合物,其中A为O、NH、  或 , 优选为O。

[0294] 本发明的一实施例为式11化合物,其中m₂为2、3、4、5或6,优选为2或3。

[0295] 本发明的一实施例为式11化合物,其中R^{1'}为O、NH、  或 , 优选为NH。

[0296] 本发明的一实施例为式11化合物,其中R^{''}为H、卤基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基胺基或C₃₋₅杂环烷基,优选为H、F、OH、NH₂、甲基、甲氧基、CF₃、CCl₃、甲基胺基、二甲基胺基、环丙基或环丙基胺基,更优选为H、F、CF₃、环丙基或环丙基胺基。

[0297] 本发明的一实施例为式11化合物,其中n为0、1或2,优选为0或1。

[0298] 本发明的一实施例为式11化合物,其中R[']为H、卤素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤烷基或C₁₋₃烷氧基,优选为H、F、CF₃、CCl₃、甲基或甲氧基,更优选为H或CF₃。

[0299] 本发明的一实施例为式11化合物,其中m为0、1、2或3,优选为0、1或2。

[0300] 本发明的一实施例为式11化合物,其中Z为C,U为O或S,W为CH。

[0301] 本发明的一实施例为式11化合物,其中Z为N,U为CH,W为CH。

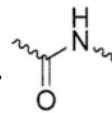
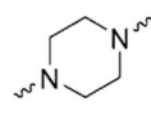
[0302] 本发明的一实施例为式11化合物,其中Z为C,W为N,U为CH。

[0303] 本发明的一实施例为式11化合物,其中R^{'''}为H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或卤素,优选为H、F、甲氧基、甲基胺基或二甲基胺基。

[0304] 本发明的一实施例为式11化合物,其中k为0、1、2或3,优选为0、1或2,更优选为0或1。

[0305] 本发明的一实施例为式12化合物,其中R^{3'}为H或C₁₋₃烷基,优选为H或甲基。

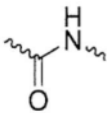
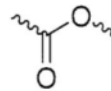
[0306] 本发明的一实施例为式12化合物,其中Y₁为CH₂或 , 优选为CH₂。

[0307] 本发明的一实施例为式12化合物,其中A为O、NH、  或 , 优选为O。

[0308] 本发明的一实施例为式12化合物,其中m₃为1、2、3、4、5或6,优选为2或3。

[0309] 本发明的一实施例为式12化合物,其中m₄为0或1、2或3,优选为0或3。

[0310] 本发明的一实施例为式12化合物,其中m₅为0或1、2或3,优选为0或1。

[0311] 本发明的一实施例为式12化合物,其中R^{1'}为O、NH、 或 , 优选为NH。

[0312] 本发明的一实施例为式12化合物,其中R^{''}为H、卤基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基胺基或C₃₋₅杂环烷基,优选为H、F、OH、NH₂、甲基、甲氧基、CF₃、CCl₃、甲基胺基、二甲基胺基、环丙基或环丙基胺基,更优选为H、F、CF₃、环丙基或环丙基胺基。

[0313] 本发明的一实施例为式12化合物,其中n为0、1或2,优选为0或1。

[0314] 本发明的一实施例为式12化合物,其中R[']为H、卤素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤烷基或C₁₋₃烷氧基,优选为H、F、CF₃、CCl₃、甲基或甲氧基,更优选为H或CF₃。

[0315] 本发明的一实施例为式12化合物,其中m为0、1、2或3,优选为0、1或2。

[0316] 本发明的一实施例为式12化合物,其中Z为C,U为O或S,W为CH。

[0317] 本发明的一实施例为式12化合物,其中Z为N,U为CH,W为CH。

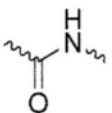
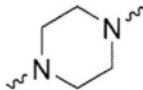
[0318] 本发明的一实施例为式12化合物,其中Z为C,W为N,U为CH。

[0319] 本发明的一实施例为式12化合物,其中R^{'''}为H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或卤素,优选为H、F、甲氧基、甲基胺基或二甲基胺基。

[0320] 本发明的一实施例为式12化合物,其中k为0、1、2或3,优选为0、1或2,更优选为0或1。

[0321] 本发明的一实施例为式14化合物,其中R^{3'}为H或C₁₋₃烷基,优选为H或甲基。

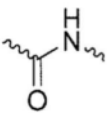
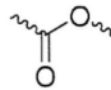
[0322] 本发明的一实施例为式14化合物,其中Y₁为CH₂或 , 优选为CH₂。

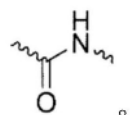
[0323] 本发明的一实施例为式14化合物,其中A为O、NH、 或 , 优选为O。

[0324] 本发明的一实施例为式14化合物,其中m₃为1、2、3、4、5或6,优选为2、3或4。

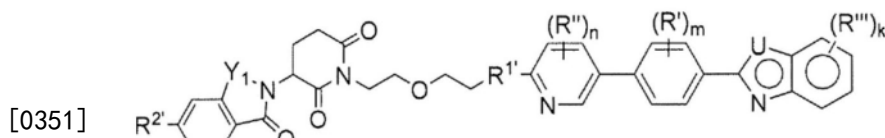
[0325] 本发明的一实施例为式14化合物,其中m₄为0、1、2、3或4,优选为0或3。

[0326] 本发明的一实施例为式14化合物,其中m₅为0或1、2或3,优选为0或1。

[0327] 本发明的一实施例为式14化合物,其中R^{1'}为O、NH、 或 , 优选为

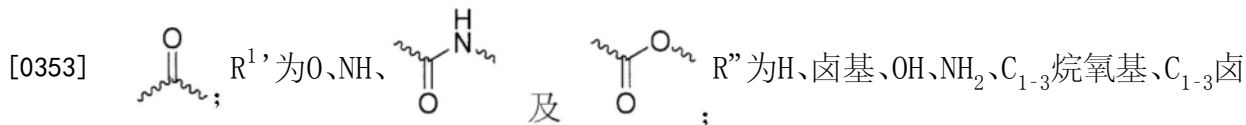


[0328] 本发明的一实施例为式14化合物,其中R^{''}为H、卤基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基胺基或C₃₋₅杂环烷基,优选为H、F、OH、NH₂、甲基、甲氧基、CF₃、CCl₃、甲基胺基、二甲基胺基、环丙基或环丙基胺基,更优选为H、F、CF₃、环丙基或环丙基胺基。



式4-1。

[0352] 在式4-1中, R^{2'} 为H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基胺基或NH₂; Y₁为CH₂或



烷基、C₁₋₃烷基胺基或C₃₋₅杂环烷基;n为0、1或2;R'为H、卤素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤烷基或C₁₋₃烷氧基;m为n为0、1或2;U为0或S;R''为H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或卤素;k为0、1、2、3或4。

[0354] 本发明的一实施例为式4-1化合物,其中R¹为NH。

[0355] 本发明的一实施例为式4-1化合物,其中R'为H。

[0356] 本发明的一实施例为式4-1化合物,其中R'为H。

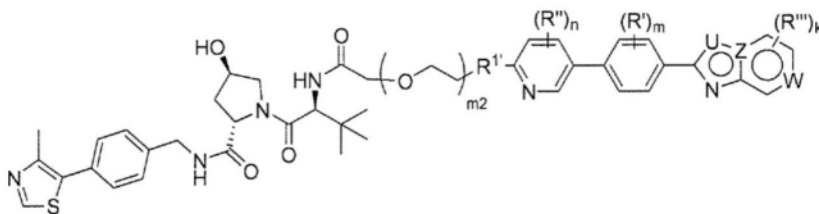
[0357] 本发明的一实施例为式4-1化合物,其中R^{2'}为OH。

[0358] 本发明的一实施例为式4-1化合物,其中R'’为H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基氨基、C₁₋₃烷氧基或卤素,优选为H、F、甲氧基、甲基氨基或二甲基氨基。

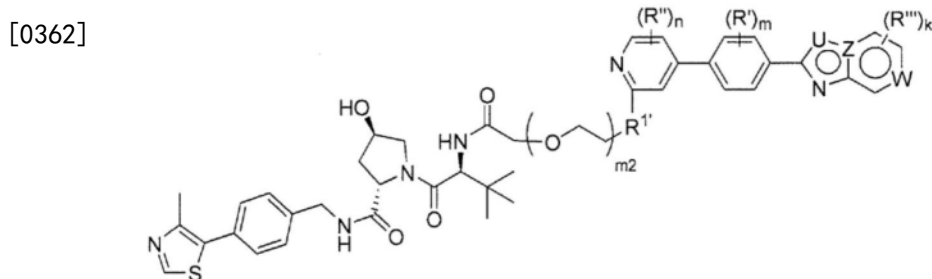
[0359] 本发明的一实施例为式4化合物,其中k为0、1、2或3,优选为0、1或2,更优选为0或1。

[0360] 本发明的一实施例为式4化合物,其中U为S。

[0361] 式VI-1化合物的一实施例具有以下式16或17.

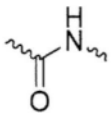
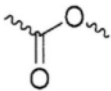


式16



式17。

[0363] 本发明的一实施例为式16化合物,其中m2为1、2、3、4、5或6,优选为2或5。

[0364] 本发明的一实施例为式16化合物,其中 R^1 为O、NH、 及 , 优选为NH。

[0365] 本发明的一实施例为式16化合物,其中 R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基,优选为H、卤素或 C_{1-3} 氟烷基,更优选为H或F。

[0366] 本发明的一实施例为式16化合物,其中m为0、1、2、3或4,优选为0或1。

[0367] 本发明的一实施例为式16化合物,其中 R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基胺基或 C_{1-3} 烷基胺基,优选为H、卤基、甲基胺基、二甲基胺基、环丙基胺基或环丙基,更优选为H、F或二甲基胺基。

[0368] 本发明的一实施例为式16化合物,其中n为0、1或2,优选为0或1。

[0369] 本发明的一实施例为式16化合物,其中Z为C,U为O或S,W为CH。

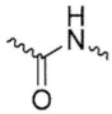
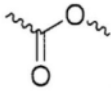
[0370] 本发明的一实施例为式16化合物,其中Z为N,U为CH,W为CH。

[0371] 本发明的一实施例为式16化合物,其中Z为C,U为CH,W为N。

[0372] 本发明的一实施例为式16化合物,其中 R''' 为H、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素,优选为H、F、甲氧基、甲基胺基或二甲基胺基。

[0373] 本发明的一实施例为式16化合物,其中k为0、1、2或3,优选为0、1或2,更优选为0或1。

[0374] 本发明的一实施例为式17化合物,其中 m_2 为1、2、3、4、5或6,优选为2或5。

[0375] 本发明的一实施例为式17化合物,其中 R^1 为O、NH、 及 , 优选为NH。

[0376] 本发明的一实施例为式17化合物,其中 R' 为H、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤烷基或 C_{1-3} 烷氧基,优选为H、卤素或 C_{1-3} 氟烷基,更优选为H或F。

[0377] 本发明的一实施例为式17化合物,其中m为0、1、2、3或4,优选为0或1。

[0378] 本发明的一实施例为式17化合物,其中 R'' 为H、卤基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{3-5} 环烷基胺基或 C_{1-3} 烷基胺基,优选为H、卤基、甲基胺基、二甲基胺基、环丙基胺基或环丙基,更优选为H、F或二甲基胺基。

[0379] 本发明的一实施例为式17化合物,其中n为0、1或2,优选为0或1。

[0380] 本发明的一实施例为式17化合物,其中Z为C,U为O或S,W为CH。

[0381] 本发明的一实施例为式17化合物,其中Z为N,U为CH,W为CH。

[0382] 本发明的一实施例为式17化合物,其中Z为C,U为CH,W为N。

[0383] 本发明的一实施例为式17化合物,其中 R''' 为H、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{1-3} 烷氧基或卤素,优选为H、F、甲氧基、甲基胺基或二甲基胺基。

[0384] 本发明的一实施例为式17化合物,其中k为0、1、2或3,优选为0、1或2,更优选为0或1。

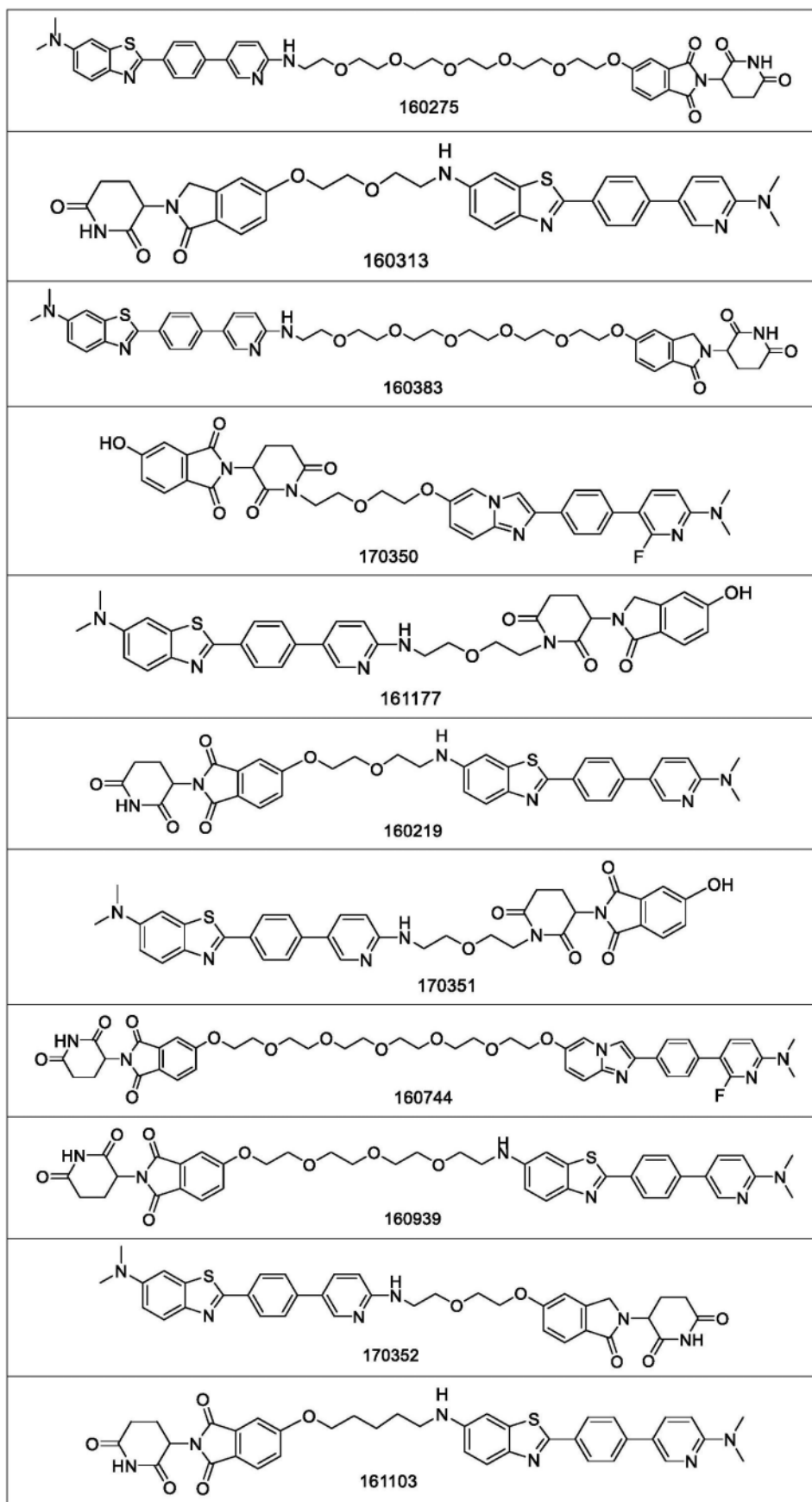
[0385] 本发明的一些实施例为具有表1中描绘的结构的化合物。

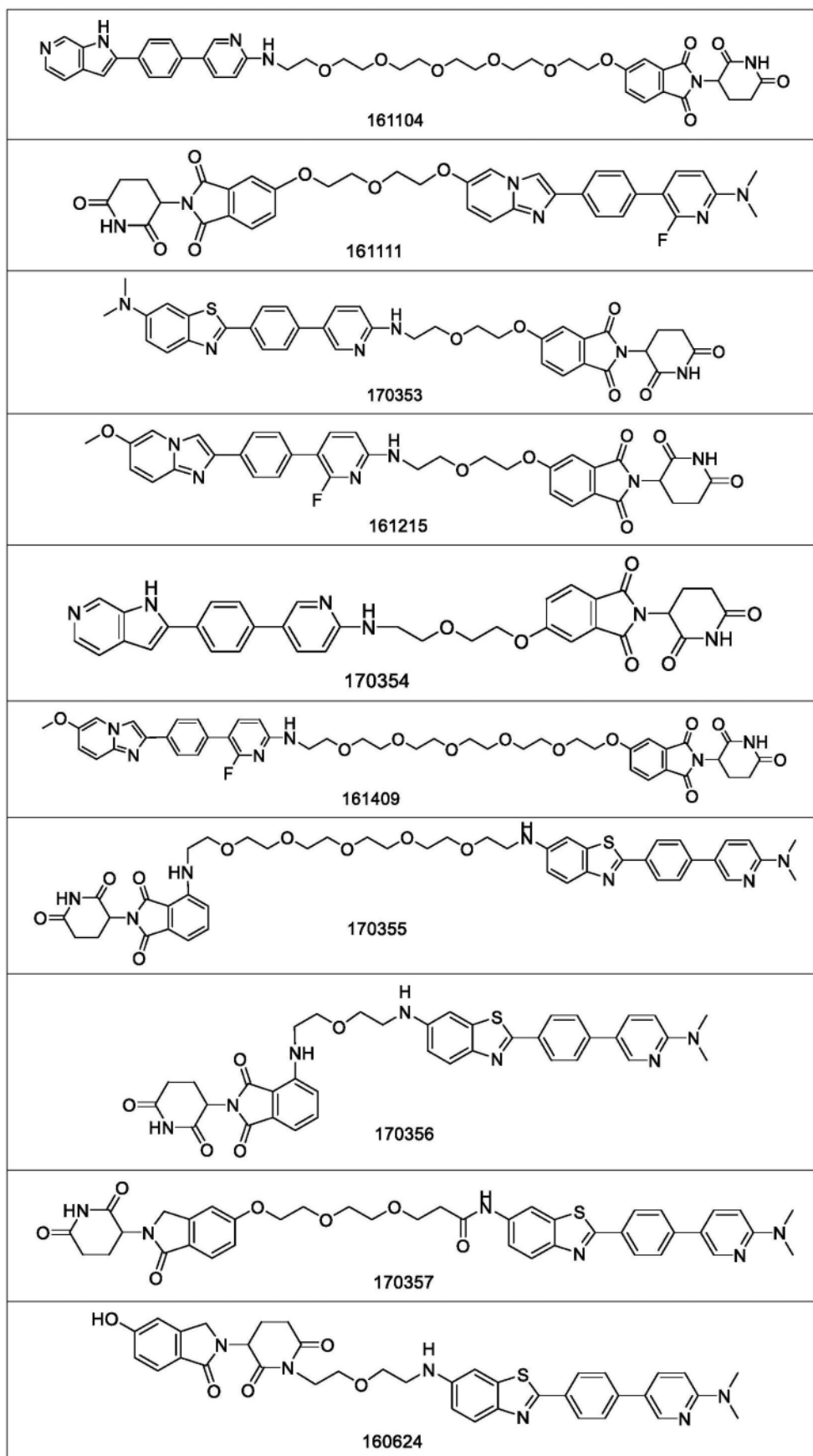
[0386] 表1.

[0387]

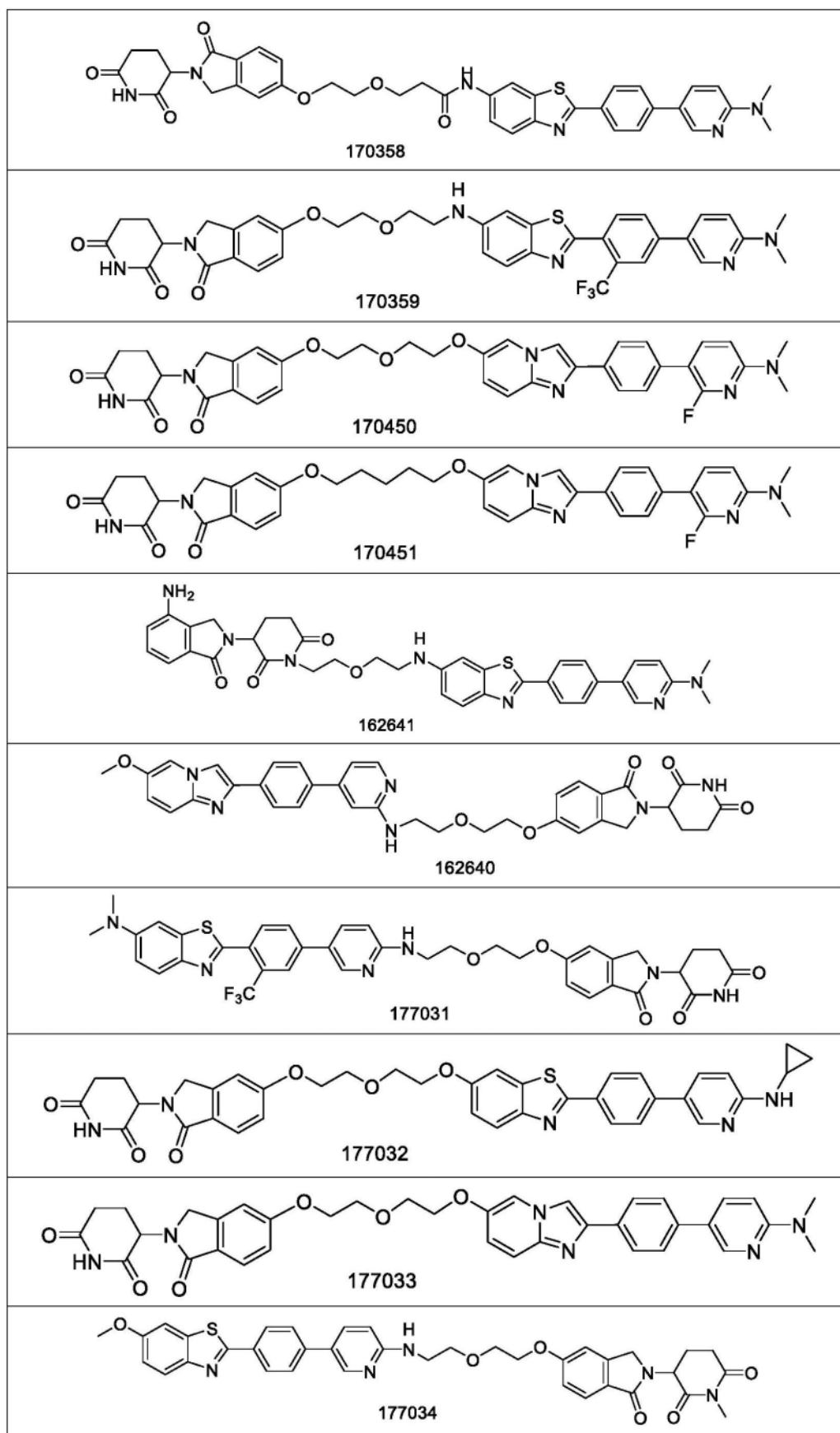


[0388]

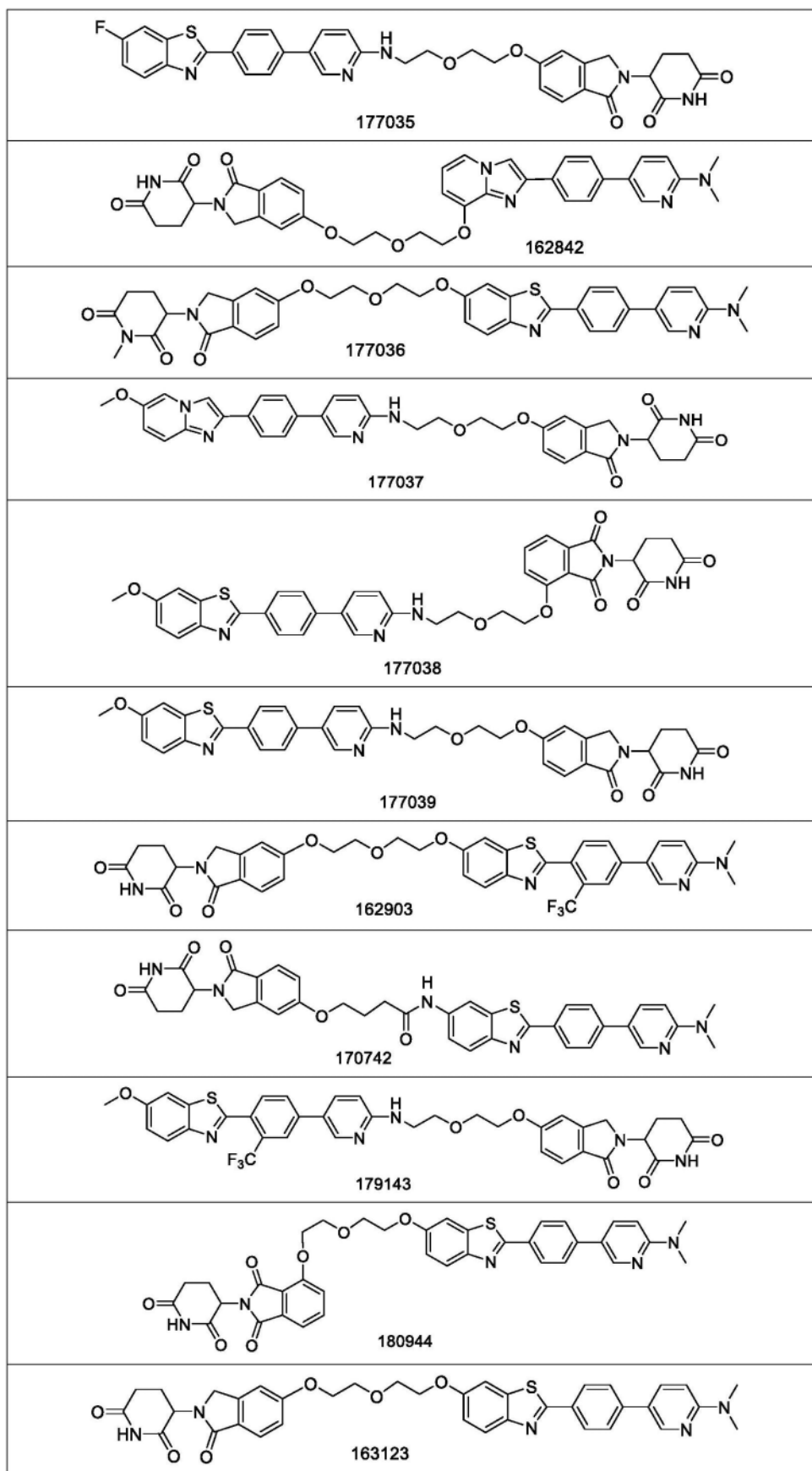




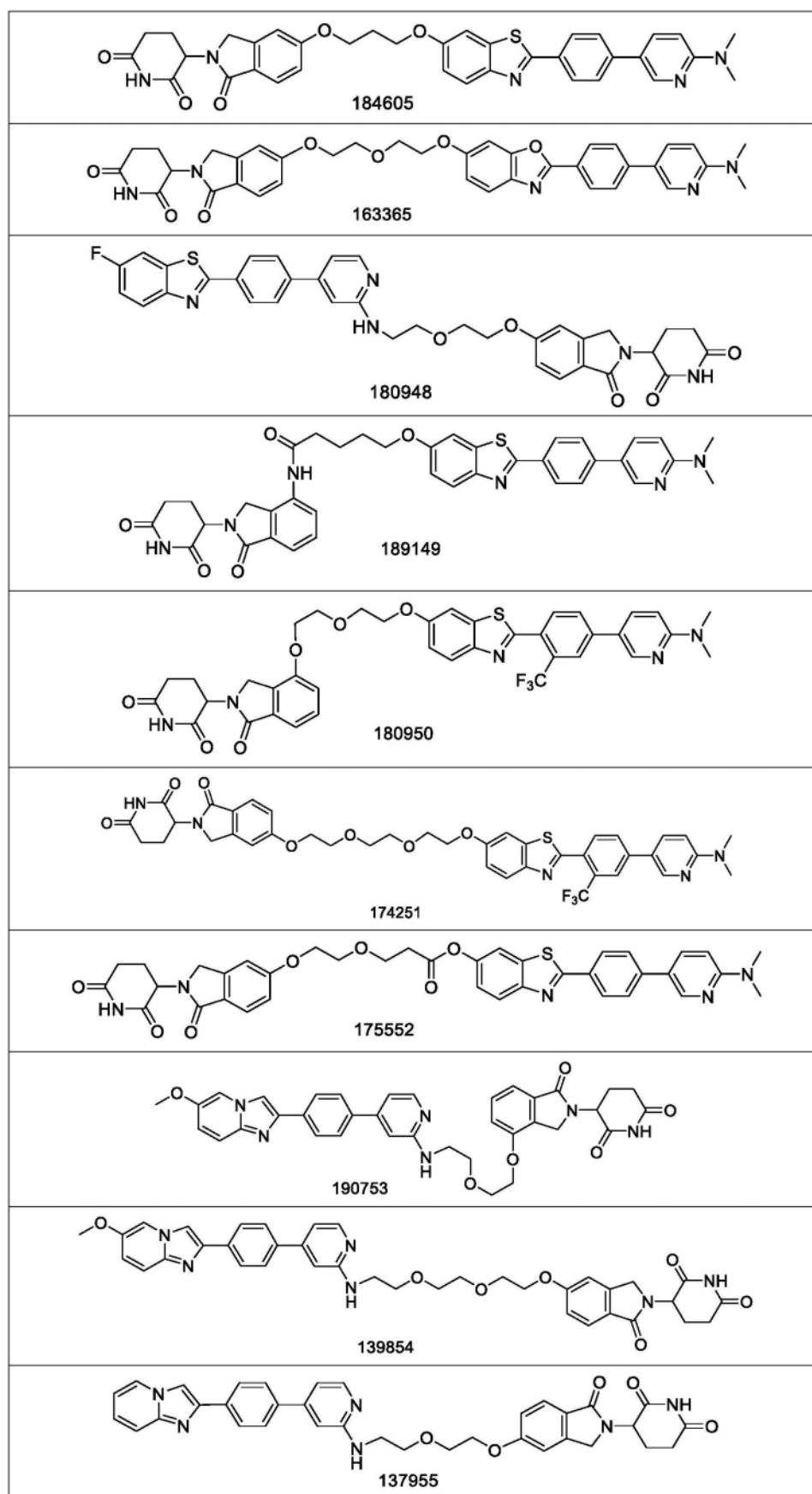
[0390]



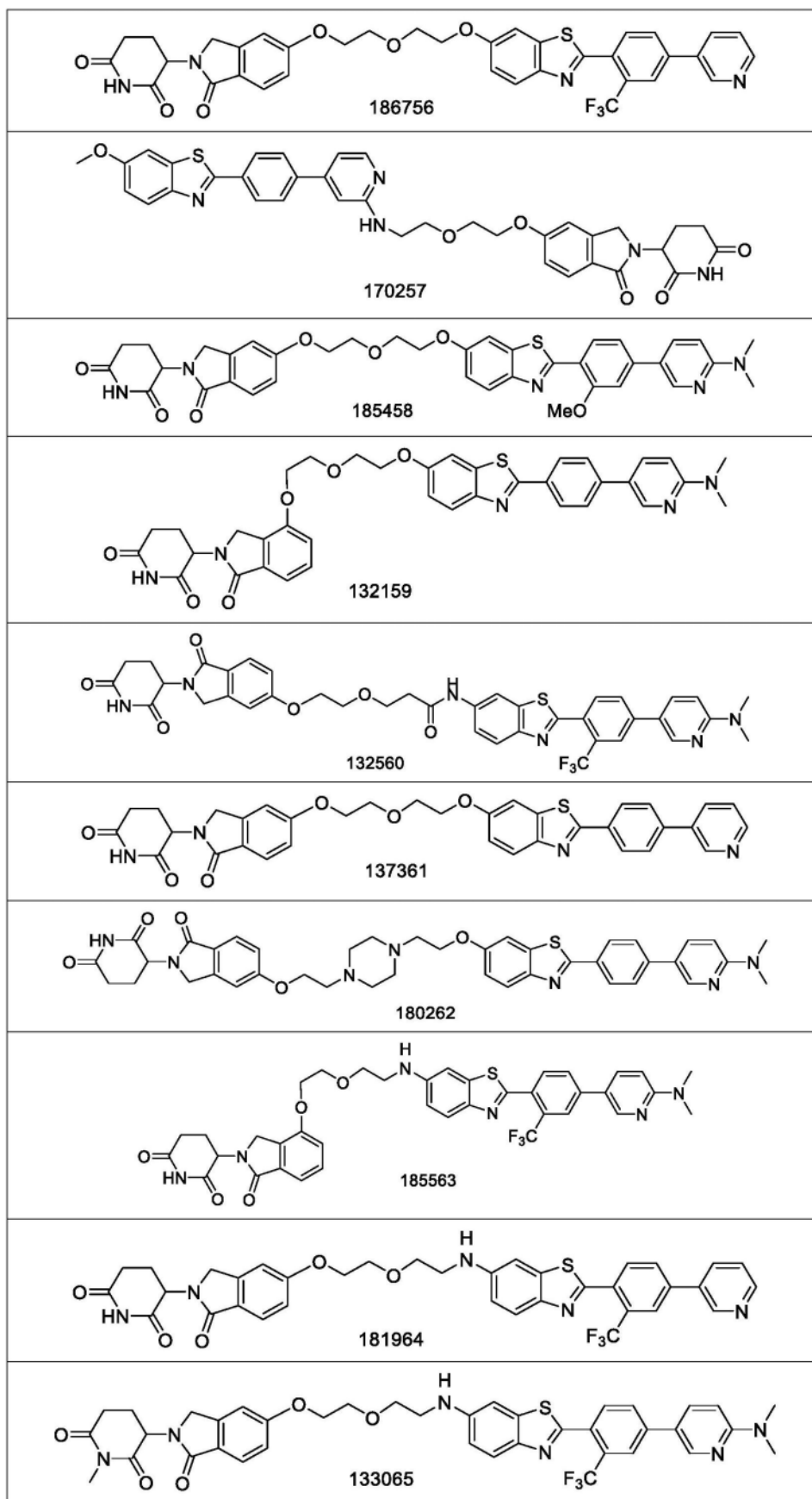
[0391]



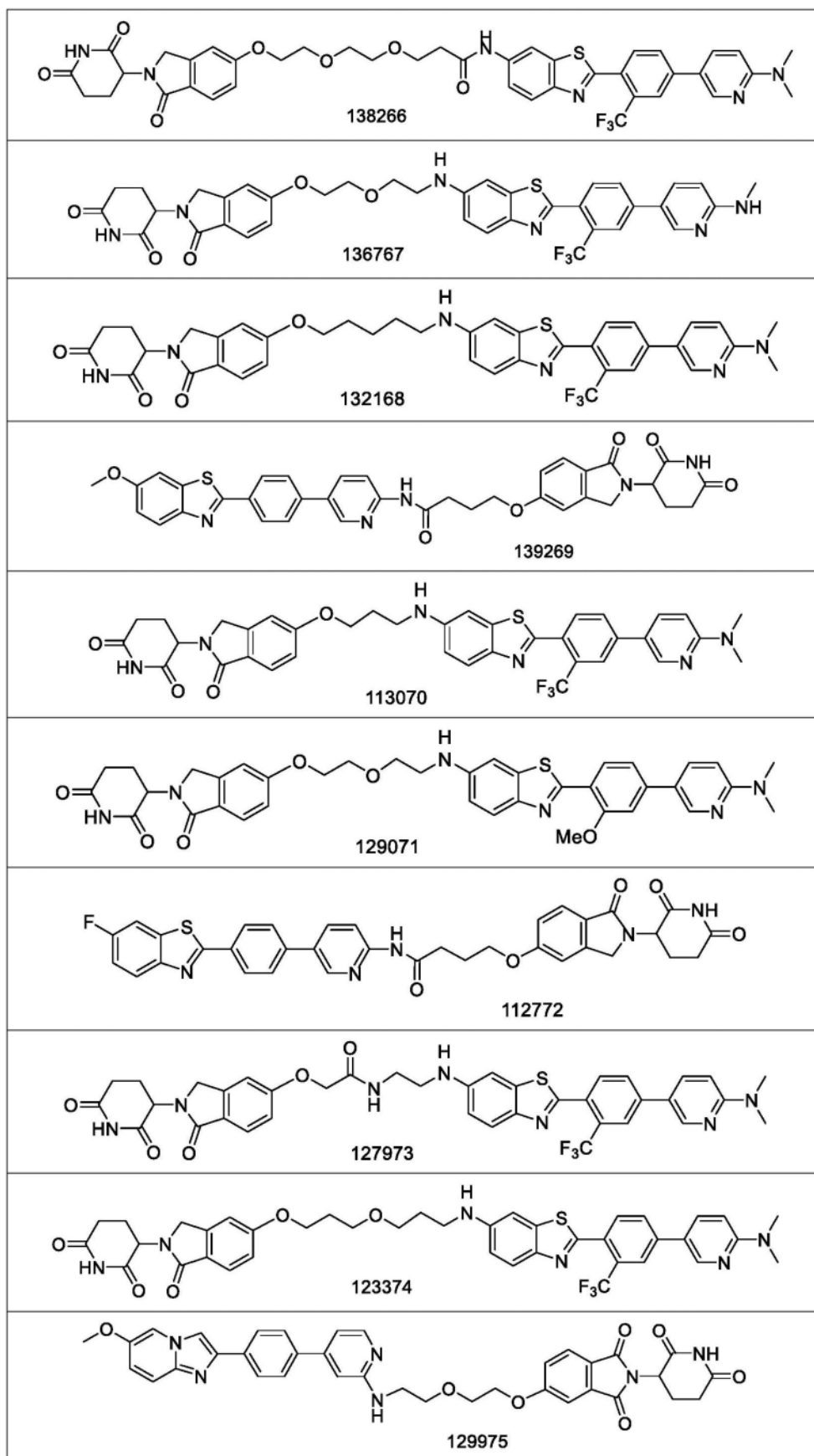
[0392]

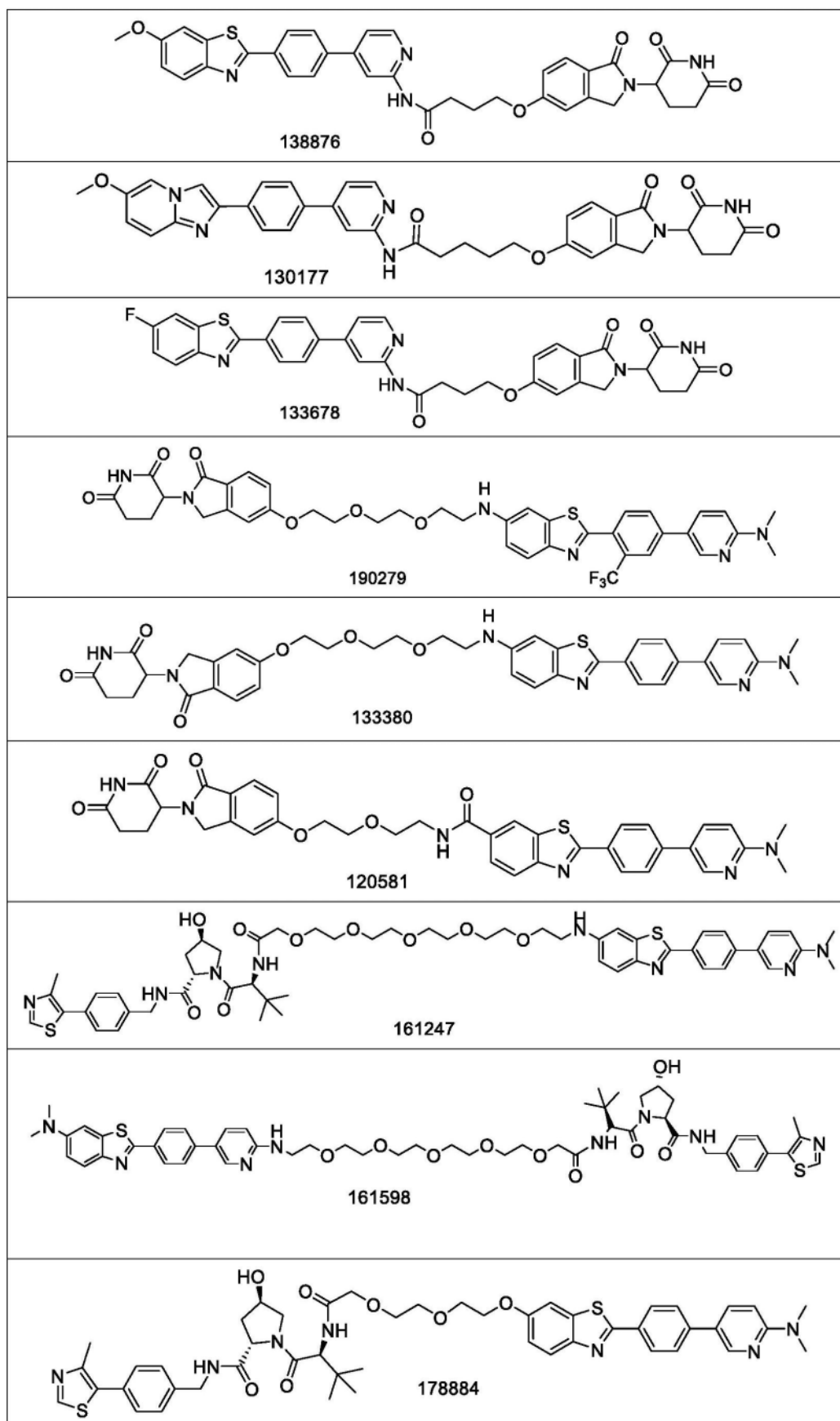


[0393]



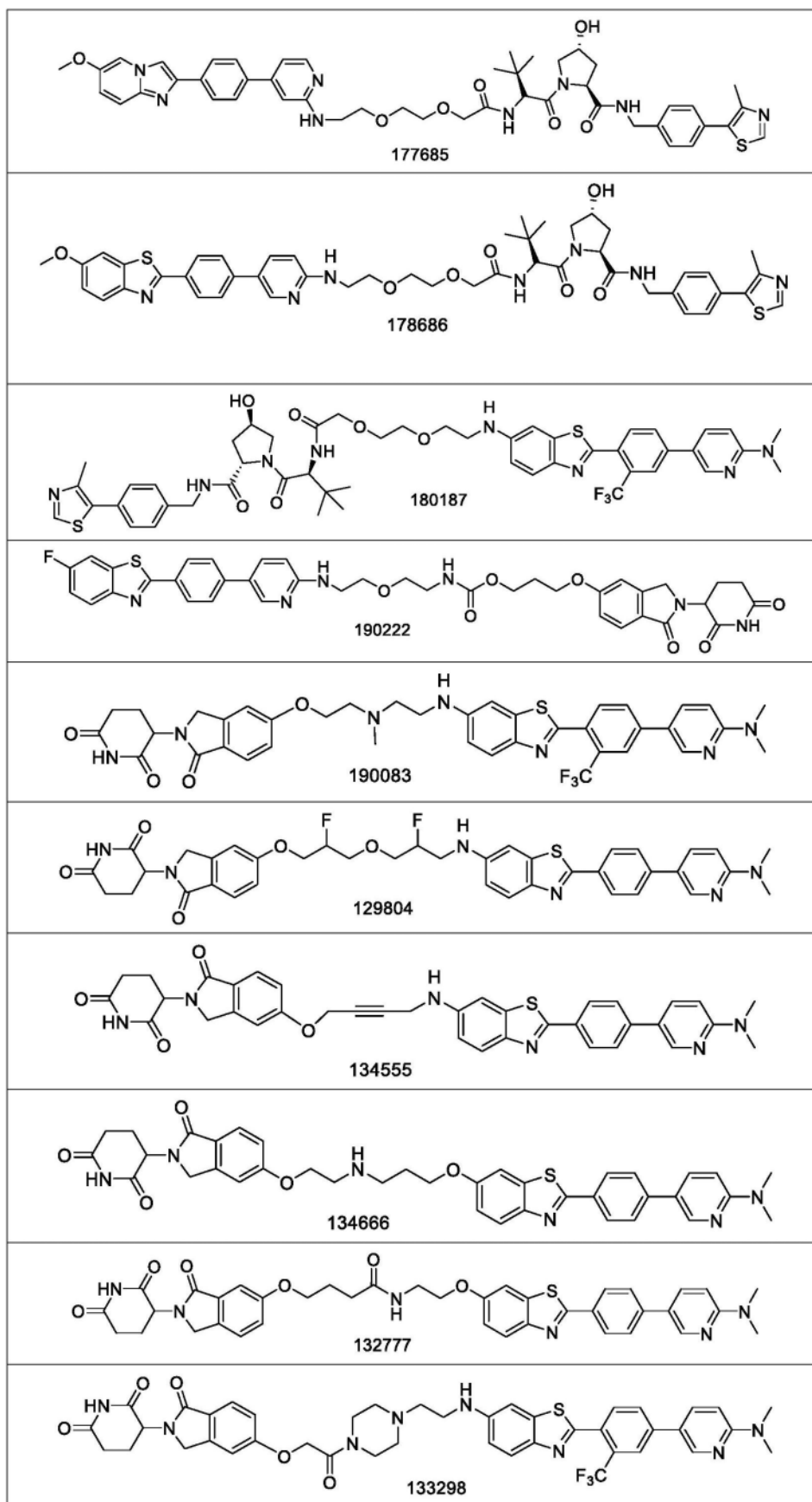
[0394]



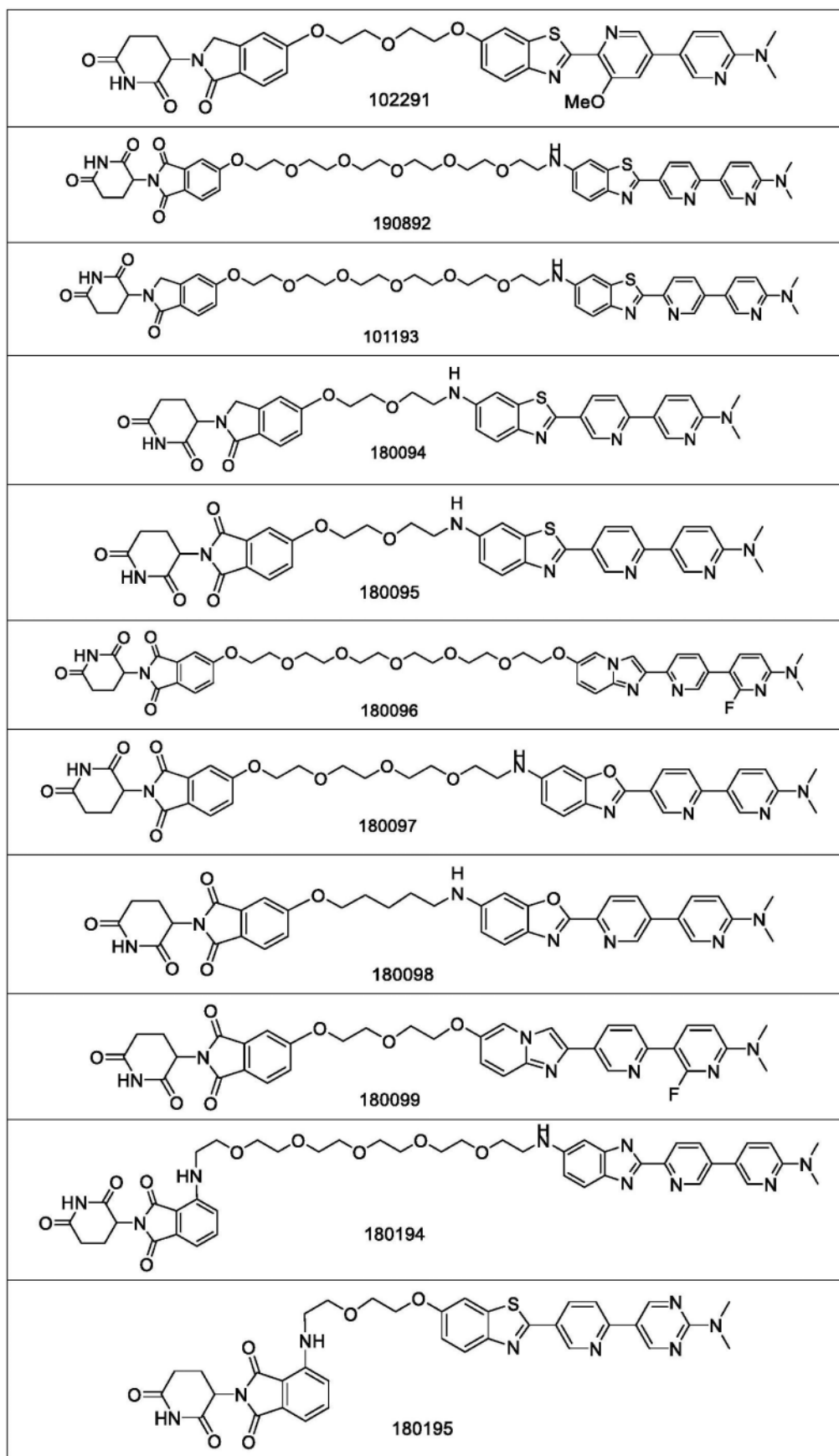


[0395]

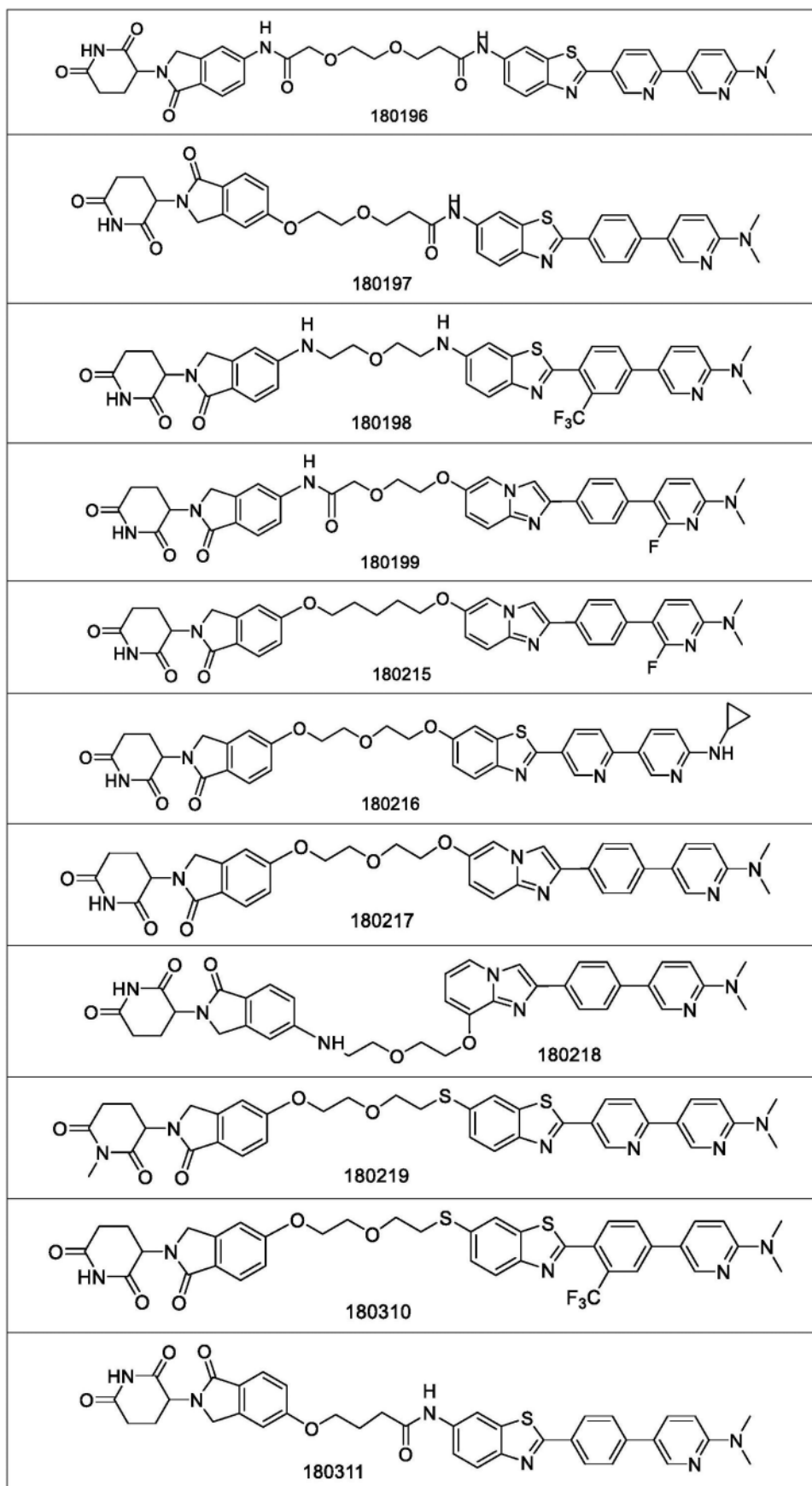
[0396]



[0397]



[0398]



O=C1CC(=O)N2C(=O)c3ccccc3C2=O1COCCNc4ccc5nc(cc5c4)-c6ccc7nc(cc7c6)-c8ccc9nc(cc89)N

180312

O=C1CCCC(=O)N1C2=CC=C3C(=C2)C(=C4C3C(=O)N4)NC(=O)COCCOC5=CC=C6S=C(N5)C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9N(C)C9

180313

O=C1CC(=O)N(C1)c2c3cc(OCCCOc4ccc5c(c3)nc6ccc(cc56)n7ccc8c7cnc8N)cc2
180314O=C1NC(=O)C2(C1)N3C(=O)c4ccc(OCCOCCOCCOc5ccc6oc7cc(ccc7n5)cc8cc9ccccc9n8)cc3C2=O

180315

O=C1CCCC(=O)N1C2=CC(=C3C(=C2)C(=O)N3C(=O)NC(=O)CCCCOc4ccc5c(c4)nc6ccc(cc56)n7ccc8ccccc87)c8ccccc28

180316

O=C1CC(=O)N(C1)c2ccccc2OCCOCCOc3ccc4nc5c(nc34)c(F)(F)Fc6cc7c(nc6)nc8ccccc87

180317

O=C1CCCC(=O)N1C2=CC=C3C(=C2)C(=O)N3COCCOCCOC(=O)Oc4ccc5c(c4)nc(Cc6ccc(cc6)C(F)(F)F)c7ccnnc7

180318

O=C1CCCC(=O)N1C2=CC=C3C(=C2)C(=O)N3C4=CC=C(OCCOCCOC(=O)Oc5ccc6nc(-c7ccc(cc7)-c8ccncc8N)nc65)C=C4

120010

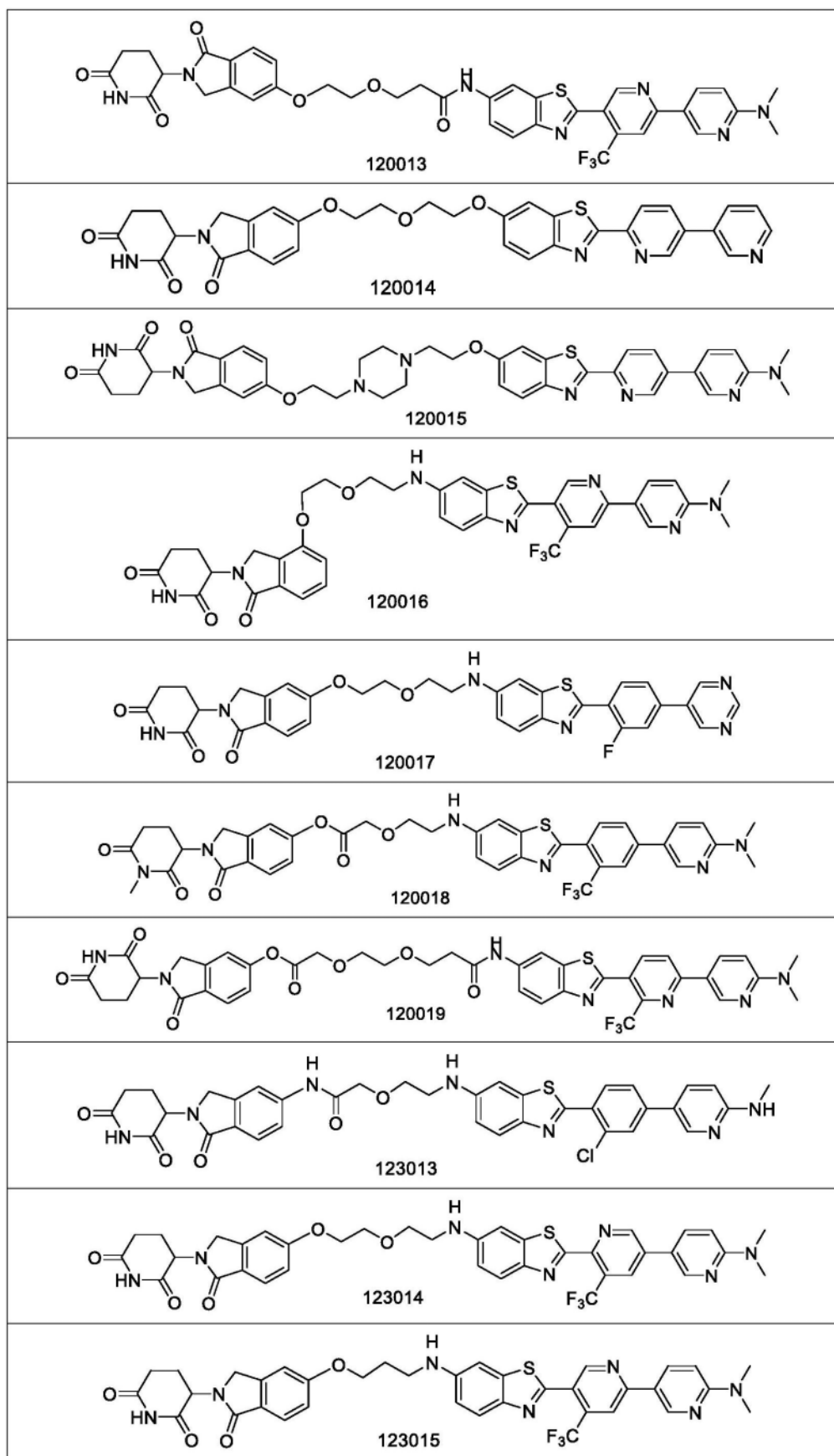
O=C1NC(=O)C(=O)N1c2cc3c(cc2)oc(=O)COCCOc4ccc5c(c4)sc(c5n4)c6ccc(cc6)C(F)(F)Fc7cccnc7

120011

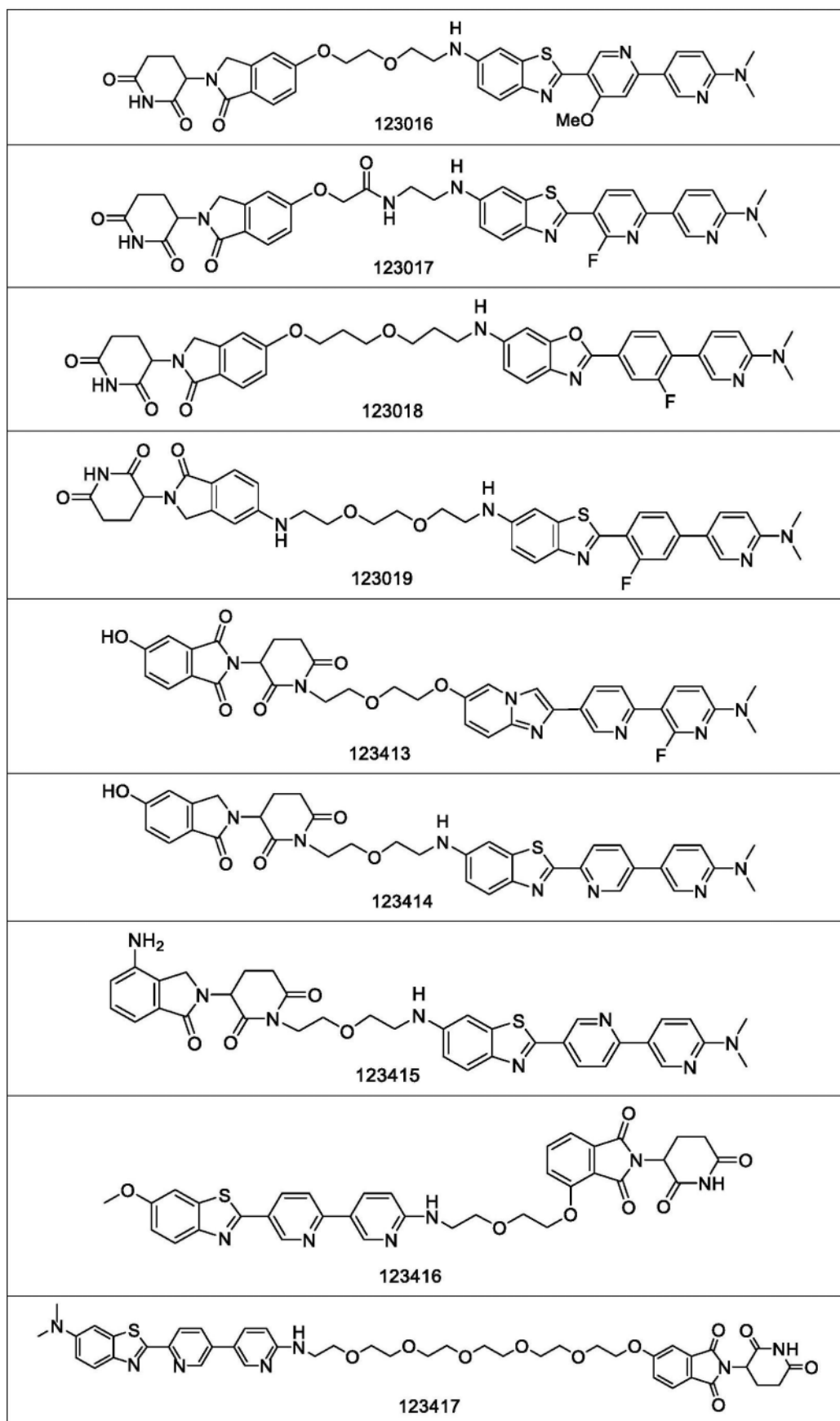
O=C1CC(=O)N(C1)c2c3ccccc3c(=O)n2COCCOCCOc4ccc5c(c4)nc6ccc7c8ccncc8n7c6n5

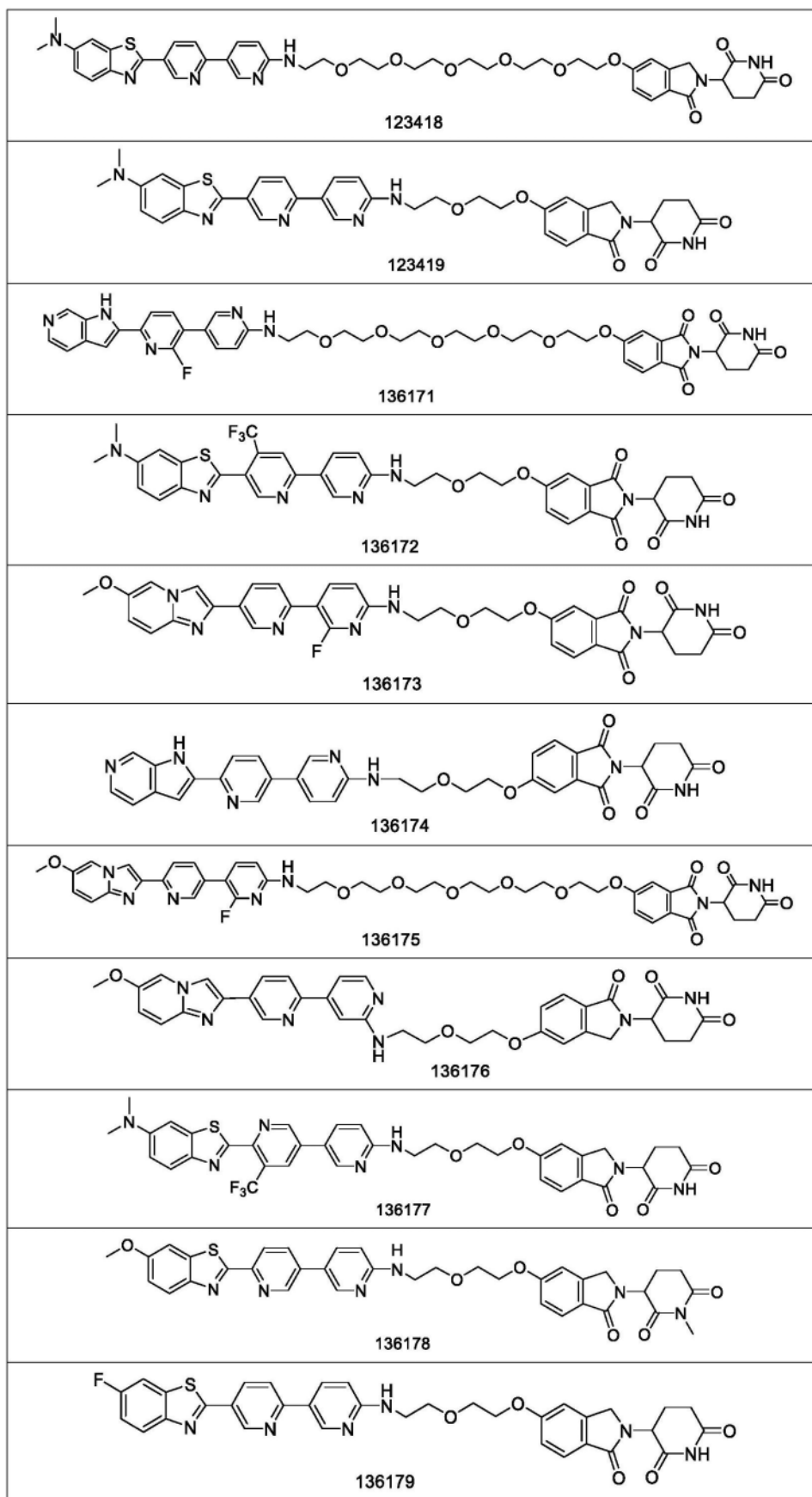
120012

[0400]

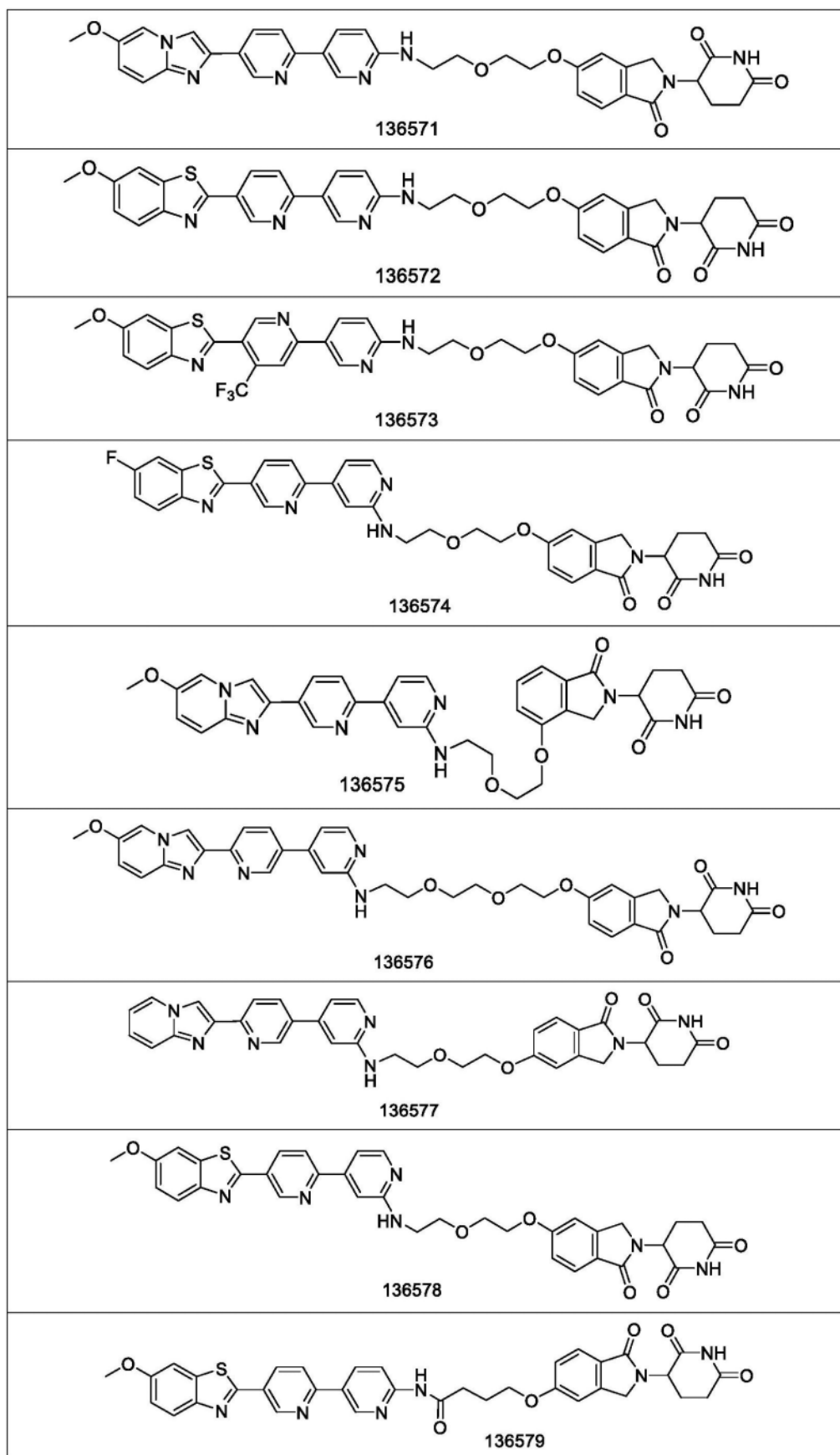


[0401]

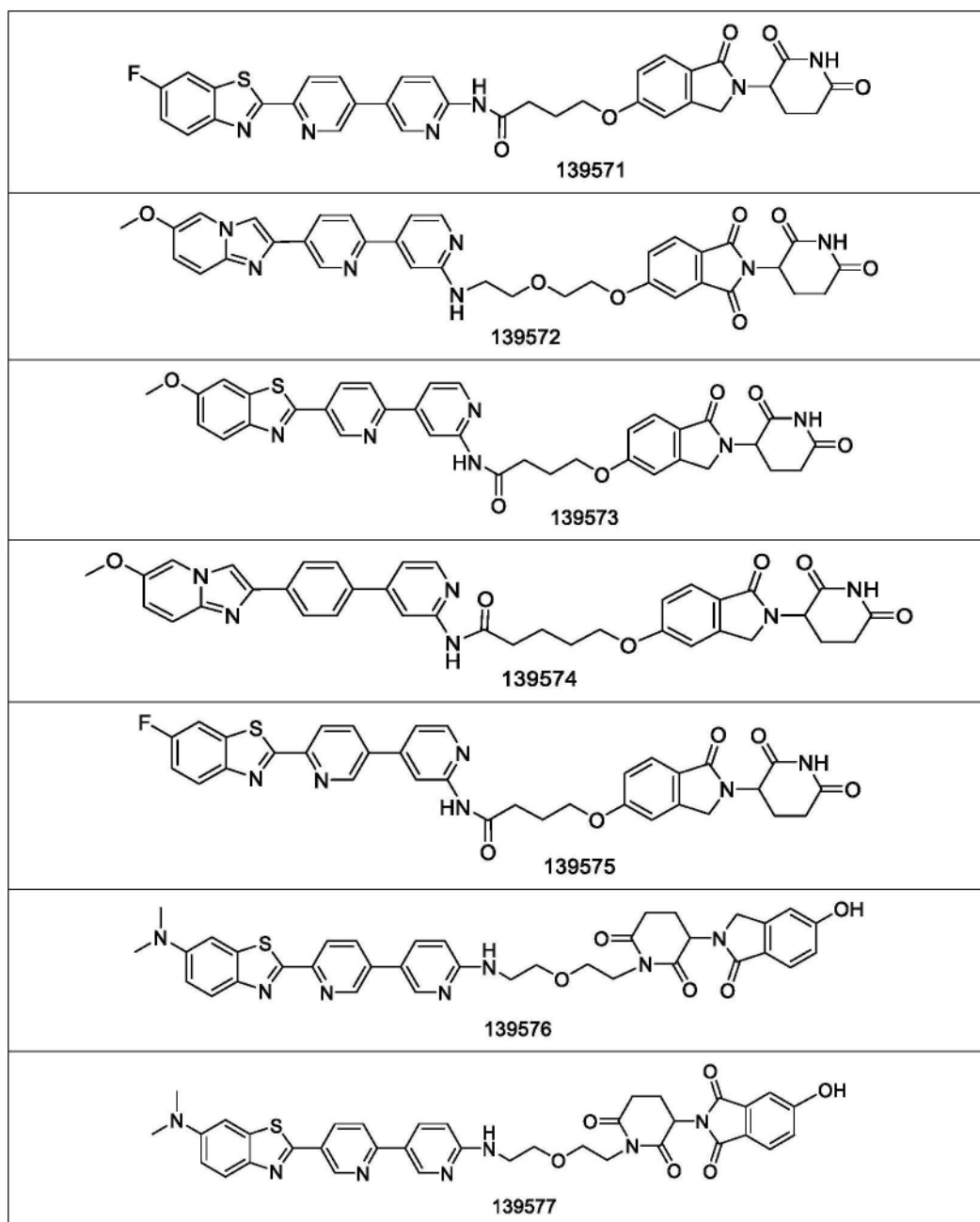




[0403]



[0404]



[0405] 在以下详细描述中,参考随附图式,所述的随附图式形成此处的一部分。在图式中,除非上下文另外规定,否则类似符号通常指示类似组分。实施方式、图式及申请专利范围中所描述的说明性替代方案并不意欲为限制性的。在不脱离此处所呈现的主题的精神或范畴的情况下,可使用其他替代方案,且可进行其他改变。将容易理解,可按广泛多种不同组态来配置、替换、组合及设计如本文中一般描述且在图式中说明的态样,所有前述内容明确地被考虑且形成本申请案的一部分。

[0406] 一实施例为化合物,其中所述的化合物经同位素标记或放射性标记。一实施例为本发明的溶剂合物、水合物、盐或酯或化合物。

[0407] 本发明的一态样为一种组合物,其包含本发明的化合物及医药学上可接受的赋形剂。

[0408] 本发明的一态样为一种用于辅助治疗个体的tau蛋白病的方法,所述的方法包含

投与有效量的本发明化合物或本发明组合物,其中化合物或组合物治疗个体。

[0409] 在一些实施例中,tau蛋白病为神经退化性tau蛋白病。在一些实施例中,tau蛋白病系选自由以下组成之群:阿兹海默氏症(AD)、肌肉萎缩性侧索硬化(ALS)、亨汀顿氏舞蹈症(HD)、帕金森氏病(PD)、库-贾氏病(Creutzfeldt-Jacob disease)、拳击员痴呆(Dementia pugilistica)、唐氏症候群(Down's Syndrome)、格施谢三氏病(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、英国痴呆(British dementia)、丹麦痴呆(Danish dementia)、包涵体肌炎(inclusion-body myositis)、普里昂蛋白类淀粉脑血管病变(prion protein cerebral amyloid angiopathy)、创伤性脑损伤(traumatic brain injury)、关岛型帕金森氏症-痴呆复征症候群(Guam Parkinsonism-dementia complex)、具有神经原纤维缠结的非关岛型运动神经元病(Non-Guamanian motor neuron disease with neurofibrillary tangles)、嗜银颗粒性痴呆(argyrophilic grain dementia)、皮质基底核退化症(corticobasal degeneration)、具有钙化的扩散性神经原纤维缠结(diffuse neurofibrillary tangles with calcification)、额颞叶型痴呆(frontotemporal dementia)、具有染色体17相关帕金森氏症的额颞叶型痴呆(frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17)、哈-斯二氏病(Hallewvorden-Spatz disease)、多发性系统萎缩症(multiple system atrophy)、C型尼-匹二氏病(Niemann-Pick disease type C)、苍白球-脑桥-黑质退化症(Pallido-ponto-nigral degeneration)、匹克症、进行性皮层下神经胶质瘤病(progressive subcortical gliosis)、进行性核上麻痹、亚急性硬化性全脑炎(Subacute sclerosing panencephalitis)、仅缠结性痴呆(Tangle-only dementia)、具有球形神经胶质包涵体的白质tau蛋白病(White matter tauopathy with globular glial inclusions)、额颞叶型痴呆、脑炎后帕金森氏症(Postencephalitic Parkinsonism)、染色体17相关帕金森氏症及肌强直性营养不良(Myotonic dystrophy)。在一些实施例中,tau蛋白病为阿兹海默氏症(AD)、进行性核上麻痹(PSP)、皮质基底核退化症(CBD)或匹克症(PiD)。

[0410] 在一些实施例中,根据上文所描述的方法中的任一者,所述的方法进一步包含向个体投与至少一种额外疗法。在一些实施例中,至少一种额外疗法选自神经药物、抗Tau抗体、Tau抑制剂、抗淀粉状蛋白 β 抗体、 β -淀粉状蛋白聚集抑制剂、抗BACE1抗体及BACE1抑制剂。

[0411] 在一些实施例中,根据上文所描述的方法中的任一者,个体诊断为患有Tau蛋白相关疾病或处于罹患Tau蛋白相关疾病的风险下。在一些实施例中,个体诊断为患有选自由以下组成之群的tau蛋白病或处于罹患选自由以下组成之群的tau蛋白病的风险下:阿兹海默氏症(AD)、进行性核上麻痹(PSP)、皮质基底核退化症(CBD)及匹克症(PiD)。

[0412] 在另一态样中,本文提供一种减少样品中的病理性人类Tau的方法。所述的方法包含使样品与根据上文所述实施例中的任一者的双特异性结合物接触的步骤。在一些实施例中,病理性人类Tau系来自选自由以下组成之群的tau蛋白病:阿兹海默氏症(AD)、进行性核上麻痹(PSP)、皮质基底核退化症(CBD)及匹克症(PiD)。在一些实施例中,病理性人类Tau为Tau 1A型、1B型、11A型或MB型;错序Tau(misordered Tau);错无序Tau(mis-disordered Tau);十二烷基肌胺酸钠不溶性Tau;细胞外Tau沉积物;Tau聚集体;配对螺旋长丝;神经原纤维病变;或过磷酸化形式的截短Tau或全长Tau。在一些实施例中,病理性人类Tau为过磷

酸化及十二烷基肌胺酸钠不溶性Tau。在一些实施例中,样品为脑样品、脑脊髓液样品或血液样品。在一些实施例中,侦测包含产生包含关于样品中病理性人类Tau的存在的信息的读数。在一些实施例中,样品来自个体且方法进一步包含基于读数诊断个体是否患有tau蛋白病或是否有可能罹患tau蛋白病。

[0413] 在另一态样中,本文提供一种降低患有Tau蛋白相关疾病或处于罹患Tau蛋白相关疾病的风险下的个体中Tau蛋白的含量的方法,其包含向个体投与根据上文所述的实施例中的任一者的化合物或根据上文所述的实施例中的任一者的医药组合物,其中a) 与投与化合物的前个体中的非磷酸化Tau蛋白、磷酸化Tau蛋白及/或过磷酸化Tau蛋白的含量相比,个体中所述的等蛋白的含量降低;及/或b) 与投与化合物的前个体中的病理性Tau物种的含量相比,个体中所述的物种的含量降低。

[0414] 在另一态样中,本文提供一种在患有Tau蛋白相关疾病或处于罹患Tau蛋白相关疾病风险下的个体中保持或提高认知记忆能力或减缓记忆丧失的方法,其包含向个体投与根据上文所述的实施例中的任一者的化合物或根据上文所述的实施例中的任一者的医药组合物。

[0415] 在另一态样中,本文提供一种在患有Tau蛋白相关疾病或处于罹患Tau蛋白相关疾病风险下的个体中抑制及/或逆转Tau聚集的传播的方法,其包含向个体投与根据上文所述的实施例中的任一者的化合物或根据上文所述的实施例中的任一者的医药组合物。

[0416] 在另一态样中,本文提供一种在患有Tau蛋白相关疾病或处于罹患Tau蛋白相关疾病风险下的个体中抑制及/或逆转Tau接种的方法,其包含向个体投与根据上文所述的实施例中的任一者的化合物或根据上文所述的实施例中的任一者的医药组合物。

[0417] 定义

[0418] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术术语、标记及其他科学术语或专门名词意欲具有熟习本申请案关于的技术者通常所理解的含义。在一些情况下,为了清楚起见及/或为便于参考,本文中定义具有通常所理解的含义的术语,且本文中包括此类定义不应必然解释为表示与此项技术中一般理解的实质性差异。熟习此项技术者充分了解且通常使用习知方法采用本文中所描述或提及的多种技术及程序。

[0419] 当提供值范围时,应理解除非上下文另外明确指示,否则本发明内涵盖所述的范围的上限与下限之间的各中间值(至下限的单位的十分之一)及所述范围内的任何其他指定值或中间值。此等较小范围的上限及下限可独立地包括于较小范围内且亦涵盖于本发明内,在所述范围内经受任何特定排他性限制。在所述范围包括界限中的一或两者时,不包括彼等所包括界限中的任一者或两者的范围亦包括于本发明中。

[0420] 本文在数值前存在术语「约」的情况下呈现某些范围。术语「约」在本文中用以提供其后的准确数值以及接近或近似所述的术语之后的数值的数值的文字支持。在确定数值是否接近或近似特定叙述的数值时,接近或近似未叙述的数值可为在呈现其的上下文中提供特定叙述的数值的实质性等效物的数值。

[0421] 应了解,为清楚起见而在不同实施例的上下文中描述的本发明的某些特征亦可以组合形式提供于单一实施例中。反之,为简洁起见而在单一实施例的上下文中描述的本发明的各种特征亦可分开地或以任何适合的子组合提供。关于本发明的实施例的所有组合特定地由本发明包涵且揭示于本文中,正如同个别地及明确地揭示每一个组合一般。另外,各

种实施例及其要素的所有子组合亦特定地由本发明包涵且揭示于本文中,正如同个别地及明确地在本文中揭示每一个此类子组合一般。当列举值的范围时,其意欲涵盖所述的范围内的各值及子范围。举例而言,「C₁₋₆」意欲涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅及C₅₋₆。

[0422] 「烷基」系指具有指定数目个碳原子的直链或分支链饱和烃基的基团。在一些实施例中,烷基具有1至6个碳原子(「C₁₋₆烷基」)。在一些实施例中,烷基具有1至5个碳原子(「C₁₋₅烷基」)。在一些实施例中,烷基具有1至4个碳原子(「C₁₋₄烷基」)。在一些实施例中,烷基具有1至3个碳原子(「C₁₋₃烷基」)。在一些实施例中,烷基具有1至2个碳原子(「C₁₋₂烷基」)。在一些实施例中,烷基具有1个碳原子(「C₁烷基」)。在一些实施例中,烷基具有2至6个碳原子(「C₂₋₆烷基」)。C₁₋₆烷基的实例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、第三丁基(C₄)、第二丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、第三戊基(C₅)及正己基(C₆)。

[0423] 「烯基」系指在链的任何位置处具有一或多个碳-碳双键的烷基,其可经单取代或多取代,且可为单价、二价或多价的。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基等。

[0424] 「炔基」系指在链的任何位置具有一或多个碳-碳参键的烷基,其可经单取代或多取代,且可为单价、二价或多价的。炔基的实例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等。

[0425] 「环烷基」包括任何稳定环状或多环烷基及饱和的任何碳原子,其可经单取代或多取代,且可为单价、二价或多价的。此类环烷基的实例包括但不限于环丙基、降萘基、[2.2.2]二环辛烷、[4.4.0]二环壬烷等。

[0426] 「视情况」意谓随后描述的事件或情形可出现但未必出现,且描述包括上文所提及的事件或情形的存在及其中所描述的事件或情形的不存在。

[0427] 「经取代」意谓特定原子上的任何一或多个氢原子经包括氘及氢变体的取代基置换,只要特定原子的价数正常且经取代的化合物稳定即可。当取代基为酮基(亦即=O)时,其意谓两个氢原子经取代。芳族基上不发生酮取代。术语「视情况经取代」意谓其可或可不经取代。除非另外规定,否则取代基的类型及数目可基于化学上可达成而任意。

[0428] 当任何变量(例如R)在化合物的任何组分或式中出现超过一次时,其在每次出现时的定义独立于其在其他每次出现时的定义。因此,举例而言,若基团展示为经0至2个R取代,则所述的基团可视情况经至多两个R基团取代,且R在每次出现时独立地选自R的定义。另外,取代基及/或变量的组合仅当此类组合产生稳定化合物时才容许。

[0429] 当键结基团的数目为零时,例如-(A)₀-,则此键结基团为单键。

[0430] 「烷氧基」系指具有经由氧桥连接的指定数目个碳原子的所述的烷基。除非另外规定,否则C₁₋₆烷氧基包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烷氧基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基及S-戊氧基。

[0431] 「芳基」系指多不饱和芳族烃取代基,其可经单取代或多取代,且可为单价、二价或多价的,且可为单环或多环的(例如,1至3个环;其中至少一个环为芳族的)。其稠合在一起或共价连接。

[0432] 自身或作为另一取代基的一部分的「卤基」或「卤素」系指氟、氯、溴或碘原子。

[0433] 「卤烷基」包括单卤烷基及多卤烷基两者。举例而言,术语「卤基(C₁₋₄)烷基」包括但

不限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。除非另外规定,否则卤烷基的实例包括但不限于三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基及五氯乙基。

[0434] 「杂环」系指具有指定环碳原子(诸如2至6个环碳原子)及1至4个环杂原子的3至10员非芳族环或芳族环系统的基团,其中各杂原子独立地选自氮、氧及硫(「C₂₋₆杂环」)。在含有一或多个氮原子的杂环基中,价数允许时,连接点可为碳或氮原子。杂环基可为单环(「单环杂环」)或稠合、桥连或螺环系统,诸如双环系统(「双环杂环」),且可为饱和或部分不饱和的。杂环双环系统可在一个或两个环中包括一或多个杂原子。「杂环」亦包括其中如上文所定义的杂环与一或多个碳环基稠合的环系统,其中连接点位于碳环或杂环上,或其中如上文所定义的杂环与一或多个芳基或杂芳基稠合的环系统,其中连接点位于杂环上,且在此类情况下,环成员的数目继续表示杂环系统中的环成员的数目。

[0435] 「氮保护基」系指用于防止胺基氮位置处的副反应的保护基。代表性胺基保护基包括但不限于甲酰基;酰基,诸如烷酰基(例如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基);烷氧基羰基,诸如第三丁氧基羰基(Boc);芳基甲氧基羰基,诸如苄甲氧基羰基(Cbz)及9-苄基甲氧基羰基(Fmoc);芳基甲基,诸如苄甲基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二(4'-甲氧基苯基)甲基;硅烷基,诸如三甲基硅烷基(TMS)及第三丁基二甲基硅烷基(TBS)等。

[0436] 在一些实施例中,杂环基为具有指定环碳原子及1至4个环杂原子的5至10员非芳族环系统或芳族环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧及硫。在一些实施例中,杂环基为具有指定环碳原子及1至4个环杂原子的5至6员非芳族环系统或芳族环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧及硫(「5-6员杂环」)。在一些实施例中,5至6员杂环具有1至3个选自氮、氧及硫的环杂原子。在一些实施例中,5至6员杂环具有1至2个选自氮、氧及硫的环杂原子。在一些实施例中,5至6员杂环具有一个选自氮、氧及硫的环杂原子。

[0437] 含有一个杂原子的例示性3员杂环基包括但不限于氮丙啶基(aziridinyl)、环氧乙烷基及环硫乙烷基(thiorenlyl)。含有一个杂原子的例示性4员杂环基包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基及硫杂环丁烷基。含有一个杂原子的例示性5员杂环基包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯啶基、二氢吡咯基及吡咯基-2,5-二酮。含有两个杂原子的例示性5员杂环基包括但不限于二氧戊环基(dioxolanyl)、氧硫呋喃基(oxasulfuranyl)、二硫呋喃基(disulfuranyl)及𫍇唑啶-2-酮。含有三个杂原子的例示性5员杂环基包括但不限于三唑啶基、𫍇二唑啶基及噻二唑啶基。含有一个杂原子的例示性6员杂环基包括但不限于哌啶基、四氢哌喃基、二氢吡啶基以及噻烷基。含有两个杂原子的例示性6员杂环基包括但不限于哌啶基、吗啉基、二噻烷基及二𫍇烷基。含有两个杂原子的例示性6员杂环基包括但不限于三氮杂环己烷基。含有一个杂原子的例示性7员杂环基包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基及硫杂环庚烷基。含有一个杂原子的例示性8员杂环基包括但不限于氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基及硫杂环辛烷基。与C₆芳环稠合的例示性5员杂环基(在本文中亦称为5,6-双环杂环)包括但不限于吲哚啶基、异吲哚啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并𫍇烷酮基及其类似基团。与芳环稠合的例示性6员杂环基(在本文中亦称为6,6-双环杂环)包括但不限于四氢喹啶基、四氢异喹啶基及其类似基团。

[0438] 术语「医药学上可接受的盐」意谓对哺乳动物,尤其人类无害的盐。医药学上可接受的盐可使用无毒酸或碱,包括无机酸或无机碱,或有机酸或有机碱形成。医药学上可接受的盐的实例包括用铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌等形成的金属盐,及用离胺酸、N,N'-二苯甲基乙

二胺、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基还原葡萄糖胺)、普鲁卡因等形成的有机盐。另外,医药学上可接受的盐含有酸加成盐及碱加成盐。

[0439] 术语「医药学上可接受的赋形剂」意谓医药学上可接受的材料、组合物或媒剂,诸如生理盐水溶液、液体或固体填充剂、稀释剂、溶剂或囊封剂。医药学上可接受的赋形剂的实例包括水、盐水、生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)、氯化钠注射溶液、林格氏注射溶液(Ringer's injection solution)、等张右旋糖注射溶液、无菌水注射溶液、右旋糖及乳酸林格氏注射溶液。

[0440] 「有效量」意谓可在无毒素的情况下实现所要影响的足够量的药品或试剂。对于本发明的经口制剂,组合物中一种活性物质的「有效量」意谓当与组合物中的另一活性物质组合时达成所要影响所需的量。有效量随各个体而变化,且视接受者的年龄及一般情况,以及特定活性物质而定。

[0441] 术语「溶剂合物」意谓藉由一个或复数个溶剂分子与本发明化合物的结合形成的含溶剂化合物。溶剂合物包括例如单溶剂合物、二溶剂合物、三溶剂合物及四溶剂合物。此外,溶剂合物包括水合物。术语「水合物」意谓进一步含有化学计量或非化学计量的量的藉由非共价键结分子间力限制的水的化合物,或其盐。水合物包括单水合物、二水合物、三水合物、四水合物及其类似物。

[0442] 术语「有效剂量」系指将具有靶向功效的化合物或组合物的量。举例而言,在一些实施例中,有效剂量可指将实现tau成像的的化合物或组合物的量。

[0443] 术语「tau成像」意谓在脑中累积的tau蛋白质的成像。此成像可藉由正电子发射断层摄影法(PET)、荧光显微法量测、多光子成像、双光子成像、近红外荧光成像、自动放射摄影术及单光子发射计算机断层摄影法(SPECT)进行。

[0444] 术语「治疗(treatment)」、「治疗(treat)」及「治疗(treating)」系指逆转、缓解疾病、推迟其发作或抑制其进展。在一些实施例中,在已出现或已观测到疾病的一或多种病征或症状之后投与治疗。在其他实施例中,治疗可在无疾病的病征或症状的情况下投与。举例而言,治疗可在症状发作之前向易感个体投与(例如,鉴于症状病史或已知遗传倾向性)。治疗亦可在症状已消退之后继续,例如以推迟或预防复发。

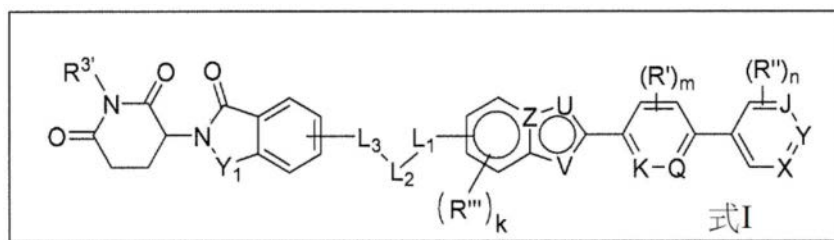
[0445] 本发明化合物可藉由熟习此项技术者熟知的多种合成方法制备,包括下文所列的实施例、其与其他化学合成方法的组合及熟习此项技术者已知的等效替代方案。优选为实施例包括但不限于本发明的实施例。

[0446] 化合物的合成:

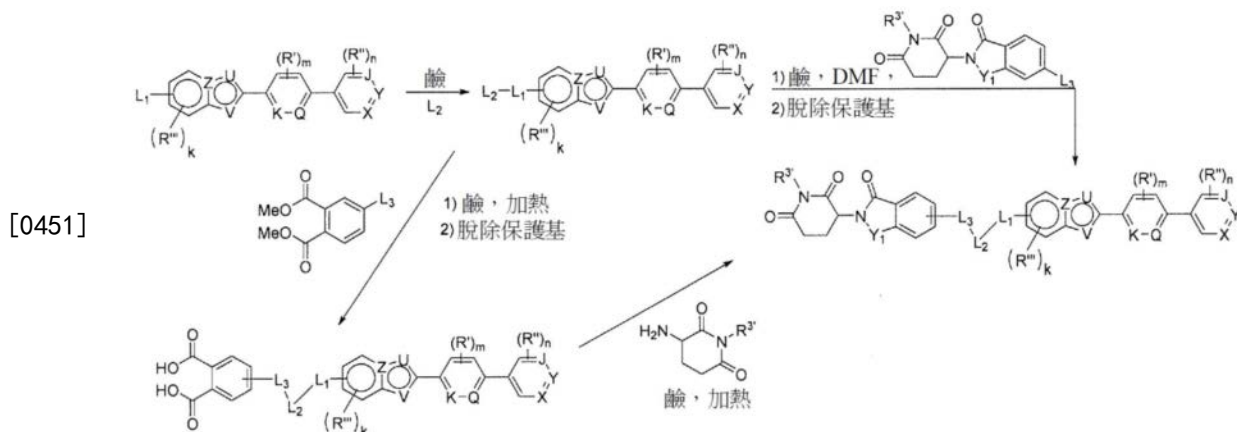
[0447] 作为实例提供以下合成程序,一般熟习此项技术者使用其可合成本发明的化合物。

[0448] 式(I)化合物

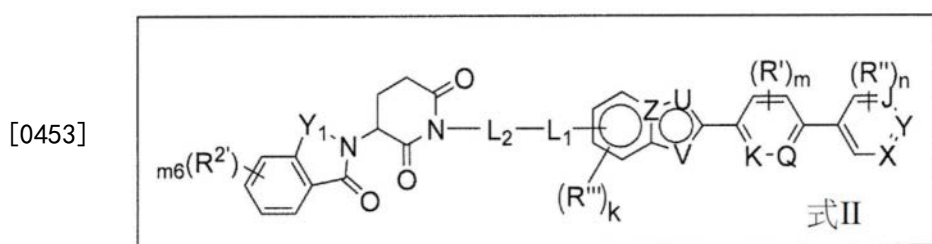
[0449]



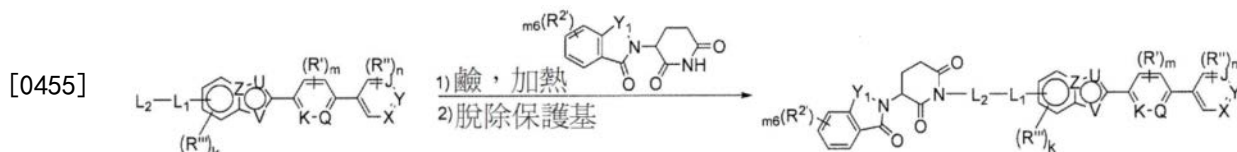
[0450] 通式(I)化合物系如以下流程中所阐述制备:



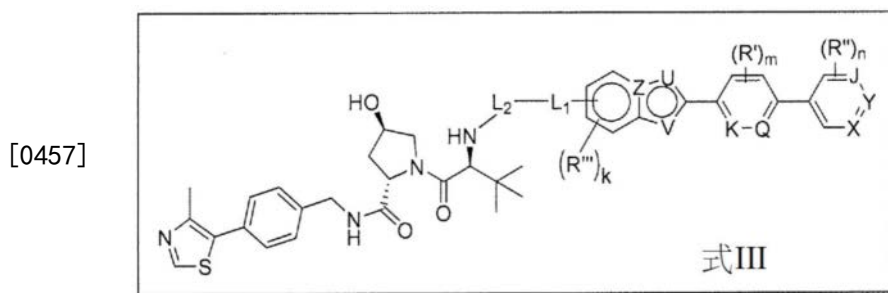
[0452] 式(II)化合物



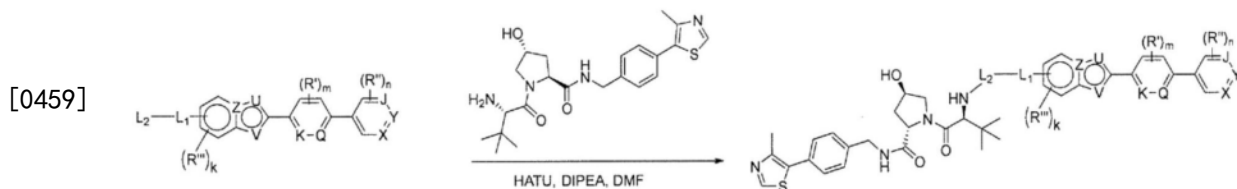
[0454] 通式(II)化合物系如以下流程中所阐述制备:



[0456] 式(III)化合物

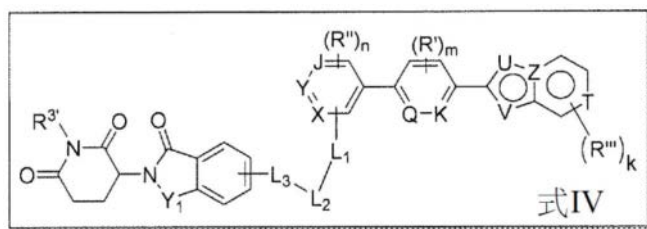


[0458] 通式(III)化合物系如以下流程中所阐述制备:



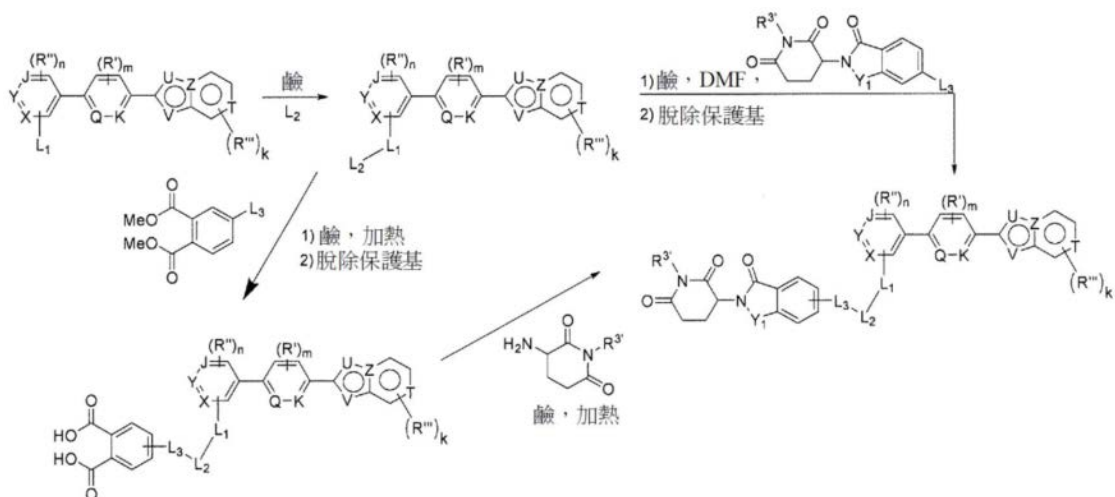
[0460] 式(IV)化合物

[0461]



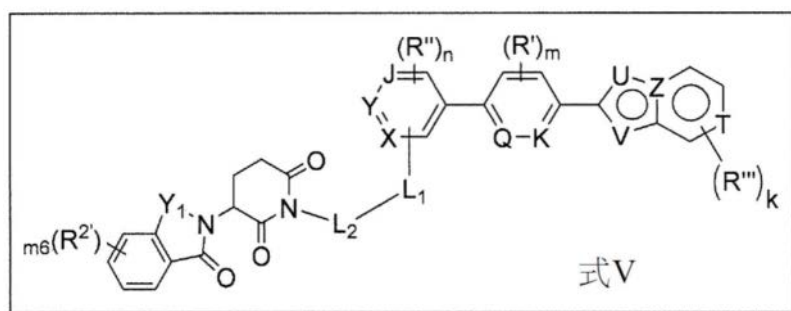
[0462] 通式 (IV) 化合物系如以下流程中所阐述制备:

[0463]



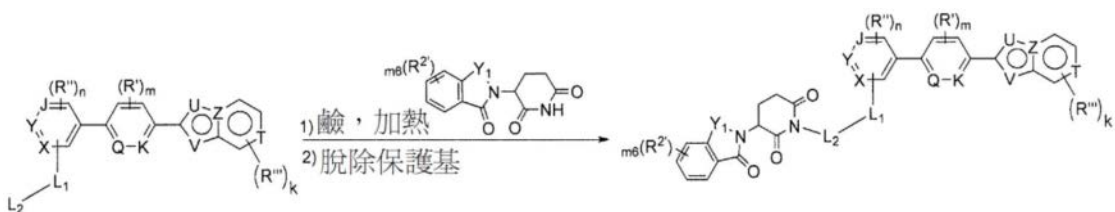
[0464] 式 (V) 化合物

[0465]



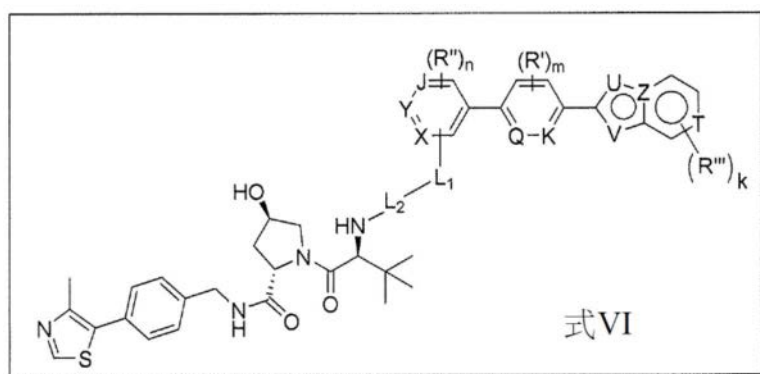
[0466] 通式 (V) 化合物系如以下流程中所阐述制备:

[0467]



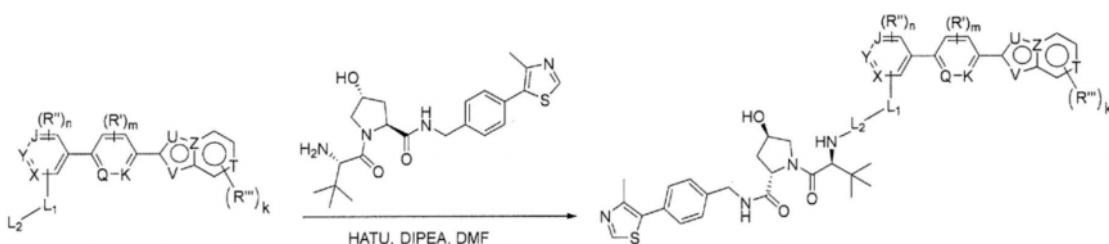
[0468] 式 (VI) 化合物

[0469]



[0470] 通式(VI)化合物系如以下流程中所阐述制备:

[0471]



[0472] 在本发明范畴内的其他化合物藉由如此等的方法,及藉由类似于以下实例中所阐述的方法合成。额外合成方法可见于W02019214681、W02018102067及W02019014429中,其均以全文引用的方式并入本文中。

[0473] 治疗方法

[0474] 向个体投与本发明的化合物以便治疗tau蛋白病,其为与tau蛋白聚集体及/或神经原纤维缠结的累积相关的病症或疾病。tau蛋白病包括阿兹海默氏症(AD)、肌肉萎缩性侧索硬化(ALS)、亨汀顿氏舞蹈症(HD)、帕金森氏病(PD)、库-贾氏病、拳击员痴呆、唐氏症候群、格施谢三氏病、英国痴呆、丹麦痴呆、包涵体肌炎、普里昂蛋白类淀粉脑血管病变、创伤性脑损伤、关岛型帕金森氏症-痴呆复征症候群、具有神经原纤维缠结的非关岛型运动神经元病、嗜银颗粒性痴呆、皮质基底核退化症、具有钙化的扩散性神经原纤维缠结、额颞叶型痴呆、具有染色体17相关帕金森氏症的额颞叶型痴呆、哈-斯二氏病、多发性系统萎缩症、C型尼-匹二氏病、苍白球-脑桥-黑质退化症、匹克症、进行性皮层下神经胶质瘤病、进行性核上麻痹、亚急性硬化性全脑炎、仅缠结性痴呆、具有球形神经胶质包涵体的白质tau蛋白病、额颞叶型痴呆、脑炎后帕金森氏症、染色体17相关帕金森氏症及肌强直性营养不良。在一些实施例中,tau蛋白病为阿兹海默氏症(AD)、进行性核上麻痹(PSP)、皮质基底核退化症(CBD)及匹克症(PiD)。

[0475] A.投与

[0476] 在以所要剂量用适当医药学上可接受的赋形剂调配之后,本发明的医药组合物可视所治疗的疾病或病状而经口、非经肠、脑池内、腹膜内、鞘内、脑室内、局部、经颊或其类似方式向人类及其他动物投与。

[0477] 在某些实施例中,包含本发明化合物的医药组合物以足以递送约0.001mg/kg至约200mg/kg的剂量水平以一或多次剂量经口或非经肠投与一天或若干天。在一些实施例中,每剂的有效量在以下范围内变化:约0.001mg/kg至约200mg/kg、约0.001mg/kg至约100mg/kg、约0.01mg/kg至约100mg/kg、约0.01mg/kg至约50mg/kg、约0.1mg/kg至约40mg/kg、约

0.5mg/kg至约30mg/kg、约0.01mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg个体体重/天，一日一或多次，以获得所要治疗及/或预防功效。在一些实施例中，本文所述化合物的剂量足以递送约0.001mg/kg至约200mg/kg、约0.001mg/kg至约100mg/kg、约0.01mg/kg至约100mg/kg、约0.01mg/kg至约50mg/kg、约0.1mg/kg至约40mg/kg、约0.5mg/kg至约30mg/kg、约0.01mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg或约1mg/kg至约25mg/kg个体体重/天，一日一或多次，以获得所要治疗及/或预防功效。所要剂量可一天三次、一天两次、一天一次、每隔一天、每三天、每周、每两周、每三周或每四周递送。在一些实施例中，剂量使用多次投与(例如两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或更多次投与)递送。在一些实施例中，本文中所描述的组合物以低于试剂会引起非特异性作用的剂量的剂量投与。

[0478] 在一些实施例中，向个体投与至少一种额外疗法。在一些实施例中，额外疗法为神经药物、抗Tau抗体、Tau抑制剂、抗淀粉状蛋白 β 抗体、 β -淀粉状蛋白聚集抑制剂、抗BACE1抗体或BACE1抑制剂。

[0479] 在一些实施例中，个体诊断为患有Tau蛋白相关疾病或处于罹患Tau蛋白相关疾病的风险下。在一些实施例中，个体诊断为患有选自以下组成之群的tau蛋白病或处于罹患选自以下组成之群的tau蛋白病的风险下：阿兹海默氏症(AD)、进行性核上麻痹(PSP)、皮质基底核退化症(CBD)及匹克症(PiD)。

[0480] B. 组合物

[0481] 本文所述的医药组合物可藉由药理学技术中通常已知的方法制备。一般而言，此类方法包括以下步骤：组合本发明化合物与载剂及/或一或多种其他附加成分，且随后将产物成型及/或包装成所要单剂量或多剂量单元。

[0482] 医药组合物可以批量、作为单一单位剂量及/或作为复数个单一单位剂量制备、包装及/或出售。如本文所用，「单位剂量」为包含预定量的活性成分的医药组合物的个别量。活性成分的量一般等于将向个体投与的活性成分的剂量及/或此类剂量的适宜分数，诸如此类剂量的二分之一或三分之一。

[0483] 用于制造医药组合物的医药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分散及/或成粒剂、表面活性剂及/或乳化剂、崩解剂、黏合剂、防腐剂、稳定剂、缓冲剂、润滑剂及/或油。赋形剂，诸如可可脂及栓剂蜡、着色剂、涂布剂、甜味剂、调味剂及芳香剂亦可存在于组合物中。

[0484] 适合的稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、粉糖及其混合物。

[0485] 适合的成粒剂及/或分散剂包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、羟基乙酸淀粉钠、黏土、海藻酸、瓜尔胶、柑桔渣、琼脂、膨润土、纤维素及木制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚(乙烯基吡咯啉酮)(交联聚维酮)、羧甲基淀粉钠(羟基乙酸淀粉钠)、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲纤维素)、甲基纤维素、预胶凝化淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(Veegum)、月桂基硫酸钠、四级铵化合物及其混合物。

[0486] C. 套组

[0487] 在一些实施例中,本文所描述的套组进一步包括关于套组使用的说明书。本文中所描述的套组亦可包括如管理机构,诸如美国食品与药物管理局(Food and Drug Administration,FDA)所需的信息。在一些实施例中,套组中包括的信息为处方信息。在一些实施例中,套组及说明书针对有需要的个体的疾病(例如神经病症、神经退化性疾病或tau蛋白病)的治疗提供。在一些实施例中,套组及说明书针对有需要的个体的疾病(例如神经病症、神经退化性疾病或tau蛋白病)的预防提供。在某些实施例中,套组及说明书针对有需要的个体罹患疾病(例如神经病症、神经退化性疾病或tau蛋白病)风险的降低提供。在一些实施例中,套组及说明书针对tau蛋白质在个体或细胞中的降解的促进提供。在一些实施例中,套组及说明书针对中枢神经系统中的神经病症的诊断(例如经由使用放射性标记的本发明化合物)提供。在一些实施例中,套组及说明书针对中枢神经系统中的神经病症的成像及/或侦测(例如经由使用放射性标记的本发明化合物)提供。在一些实施例中,套组及说明书针对中枢神经系统中的tau蛋白质的病理性聚集的成像及/或侦测(例如,经由使用放射性标记的本发明化合物)提供。本文所描述的套组可包括一或多种本文所描述的额外药剂作为单独组合物。

[0488] D. 诊断

[0489] 本发明的化合物提供一种tau聚集体侦测及成像方法。此成像可藉由分子成像方法,诸如正电子发射断层摄影法(PET)、荧光显微法量测、多光子成像、双光子成像、近红外荧光成像、自动放射摄影术及单光子发射计算机断层摄影法(SPECT)进行。此外,此成像包括活体外、离体及活体内成像。

[0490] 成像方法包含向个体投与放射性标记的本发明化合物,及侦测所述的个体中的所述的放射性标记的本发明化合物。本发明进一步提供一种使用如本文所描述的放射性标记的本发明化合物活体外或活体内侦测Tau聚集体的方法。因此,本发明提供用于早期侦测及诊断阿兹海默氏症的有用工具。本发明亦提供用于监测阿兹海默氏症的进展及治疗功效的有用工具。

[0491] 一般而言,成像方法可包含以下步骤:(a)向个体投与放射性标记的本发明化合物;(b)使放射性标记的化合物结合于个体中的Tau;(c)侦测由结合的放射性标记化合物中放射性同位素发射的信号;(d)产生表示信号的位置及/或量的影像;及(e)测定个体中Tau聚集体的分布及程度。

[0492] 「投与」放射性标记的本发明化合物的步骤通常非经肠,诸如静脉内进行。静脉内途径表示一种将化合物递送至个体全身的有效方式。静脉内投药既不呈现实质性物理干预,亦不呈现对个体的实质性健康风险。放射性标记化合物可以放射性医药组合物形式投与。本发明的成像方法的完整定义不需要投与步骤。因而,本发明的成像方法亦可理解为包含对已预先投与放射性标记的本发明化合物的个体进行的上文所定义的步骤(b)-(e)。

[0493] 方法的「侦测」步骤涉及藉助于对信号敏感的侦测器,例如PET相机侦测由放射性标记的本发明化合物中放射性同位素发射的信号。此侦测步骤亦可理解为信号数据的获取。

[0494] 本发明的方法的「产生」步骤系藉由将重建算法应用于所获取信号数据以得到数据集的计算机进行。接着操纵此数据集以产生展示由放射性同位素发射的信号的位置及/或量的影像。所发射的信号与酶或增生性组织的量直接相关,使得可藉由评价所产生的影

像来进行「测定」步骤。

[0495] 用于一天一或多次向70kg成人投与的化合物的经同位素标记的衍生物及经放射性标记的衍生物的量可包含每单位剂型约0.0001mg至约3000mg、约0.0001mg至约2000mg、约0.0001mg至约1000mg、约0.001mg至约1000mg、约0.01mg至约1000mg、约0.1mg至约1000mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg或约100mg至约1000mg化合物。

[0496] 本发明中所提及的所有公开案及专利申请案均以引用方式并入本文中,其引用的程度如同各个别公开案或专利申请案经特定及个别指示以引用方式并入一般。

[0497] 未承认本文所引用的任何参考文献构成先前技术。参考文献的论述陈述其作者断言的内容,且本发明人保留挑战所引用文献的准确性及相关性的权利。应清楚地理解,尽管本文中参考包括科学期刊文章、专利文件以及教科书的多种信息来源;但此参考并不构成此等文献中的任一者形成此项技术中公共常识的一部分的承认。

[0498] 本文所给出的通用方法的论述仅意欲用于说明的目的。其他替代方法及替代方案,对于熟习此项技术者,在检阅本发明后将为显而易见的,且应包括于本申请案的精神及范畴内。

[0499] 实例

[0500] 提供以下实例作为对于一般熟习此项技术者的进一步指导,且并不意欲以任何方式限制所主张的本发明的范畴。

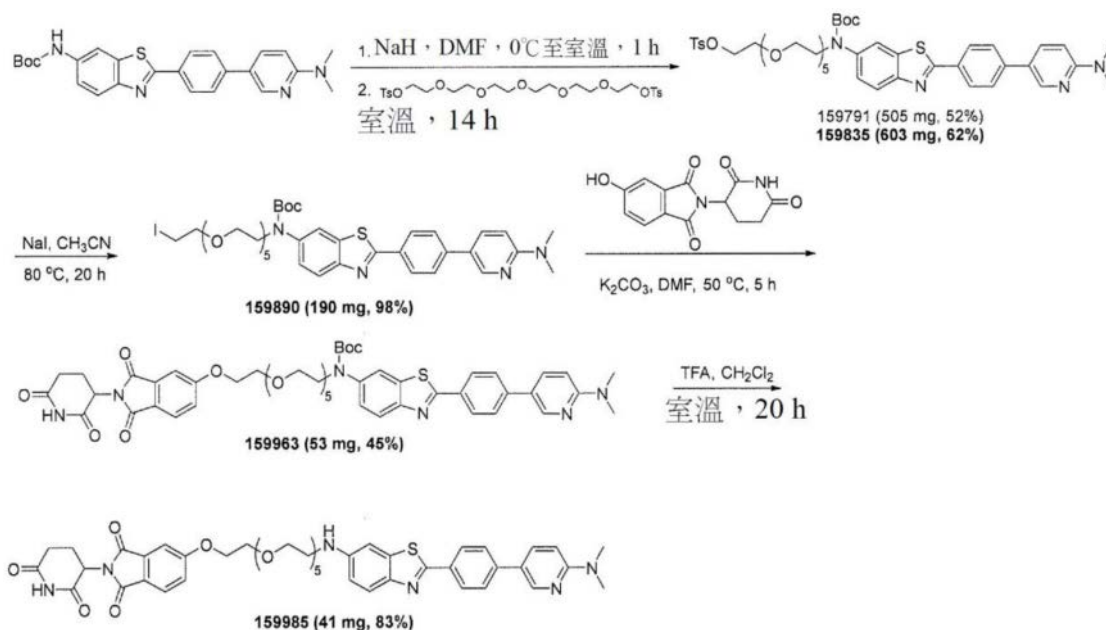
[0501] 一般而言,在以下实例中,化学品系购自Sinopharm Chemical Reagent公司(SCRC)、Sigma-Aldrich、Alfa或其他供货商。在Bruker AVIII 400或Bruker AVIII 500光谱仪上记录¹H NMR及¹⁹F NMR光谱。

[0502] LCMS量测在Agilent 1200HPLC/6100SQ系统上使用以下条件进行:方法A:移动相:A:水(0.01%TFA)B:CAN(0.01%TFA);梯度阶段:1.4分钟内5%B增加至95%B,95%B持续1.6分钟(总运行时间:3分钟);流动速率:2.3mL/min;管柱:SunFire C18,4.6×50mm,3.5μm;管柱温度:50℃。侦测器:ADC ELSD,DAD(214nm及254nm),ES-API。方法B:移动相:A:水(10mM NH₄HCO₃)B:乙腈;梯度阶段:1.5分钟内5%至95%B,95%B持续1.5分钟(总运行时间:3分钟);流动速率:2.0mL/min;管柱:XBridge C18,4.6×50mm,3.5μm;管柱温度:40℃。侦测器:ADC ELSD,DAD(214nm及254nm),MSD(ES-API)。方法C:移动相:A:水(10mM NH₄HCO₃)B:乙腈;梯度阶段:1.5分钟内5%至95%B,95%B持续1.5分钟(总运行时间:3分钟);流动速率:2.0mL/min;管柱:XBridge C18,4.6×50mm,3.5μm;管柱温度:40℃。侦测器:ADC ELSD,DAD(214nm及254nm),MSD(ES-API)。

[0503] 缩写:THF-四氢呋喃;DMF-N,N-二甲基甲酰胺;EtOAc-乙酸乙酯;DCM-二氯甲烷;MeOH-甲醇;EtOH-乙醇;TEA-三乙醇胺;TFA-三氟乙酸;RT-室温。

[0504] 额外实施例进一步详细揭示于以下实例中,其以说明方式提供且不意欲以任何方式限制本发明或申请专利范围的范畴。尽管已揭示本发明的特定替代方案,但应理解,各种修改及组合为可能的且在随附申请专利范围的真实精神及范畴内考虑。因此,不意图限制本文中呈现的确切摘要及揭示内容。

[0505] 实例1:化合物159985的合成



[0506]

[0507] (A) 4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯:在0°C下向N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(500mg, 1.12mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加NaH(107.49mg, 4.48mmol),且在室温下搅拌1小时。将4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺酰基氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(2.65g, 4.48mmol)于DMF(10mL)中的溶液添加至反应混合物,且在室温下搅拌14小时。藉由在0°C下添加水淬灭混合物且接着用EtOAc(200mL)萃取。有机层用水(100mL)、卤水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩且藉由管柱层析(DCM:MeOH=10:1, R_f=0.7)纯化,得到呈淡黄色固体状的4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(化合物159835, 603mg, 0.70mmol, 产率62%)。

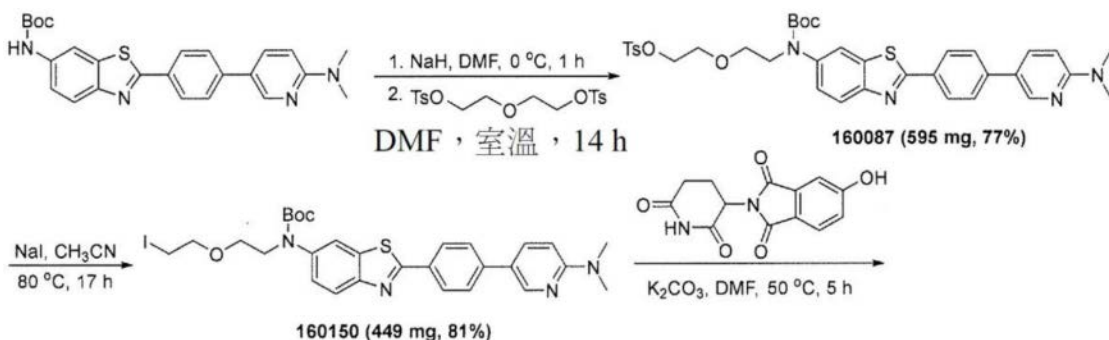
[0508] (B) N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯:4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(200mg, 0.23mmol)及NaI(42mg, 0.28mmol)于CH₃CN(5mL)中的混合物在80°C下加热20小时。将残余物溶解于DCM(50mL)及水(50mL)中。有机层用水(50mL)、卤水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥且浓缩,得到呈黄色固体状的N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(化合物159890, 185.1mg, 0.23mmol, 产率98%)。

[0509] (C) N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-1,3-双(侧氧基)异吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯:2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-5-羟基-异吲哚-1,3-二酮(67mg, 0.24mmol)、K₂CO₃(51mg, 0.37mmol)及N-[2-[4-

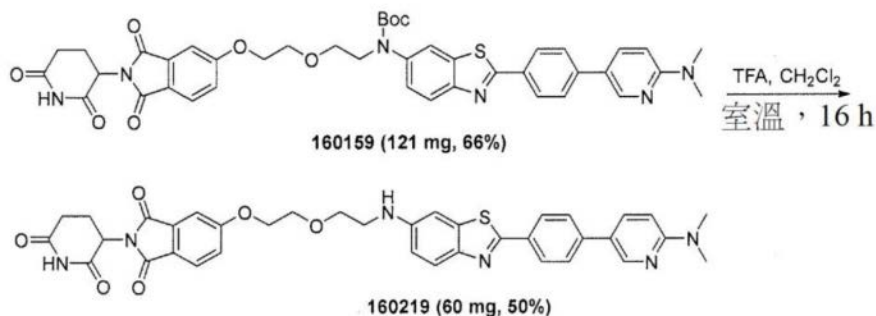
[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(100mg, 0.12mmol)于DMF (5mL)中的混合物在50℃下加热5小时。混合物用水淬灭,接着用DCM(200mL)萃取。有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩,且藉由硅胶管柱层析(DCM:MeOH=20:1, R_f=0.52)纯化,得到呈淡黄色固体状的N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-1,3-双(侧氧基)异吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(53mg, 0.05mmol, 产率45%)。

[0510] (D) 2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]异吡啶-1,3-二酮:向N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-1,3-双(侧氧基)异吡啶-5-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(52mg, 0.05mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(0.08mL, 1.08mmol),且在室温下搅拌20小时。将混合物倾入冰水中且用饱和NaHCO₃溶液中和至pH 8。将残余物溶解于DCM(20mL)及水(10mL)中。有机层用水(10mL)、卤水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥且浓缩至干燥,得到呈黄色固体状的2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]异吡啶-1,3-二酮(化合物159985, 41mg, 0.05mmol, 产率83%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)。MS(ESI)m/z 867 (M+H)⁺。

[0511] 实例2:化合物160219的合成



[0512]



[0513] (A) 化合物160087: 在0℃下向N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(500mg, 1.12mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加NaH(107mg, 4.48mmol), 且在室温下搅拌1小时。将4-甲基苯磺酸2-[2-(4-甲基苯基)磺酰基氧基乙氧基]乙基酯(1.86g, 4.48mmol)于DMF(10mL)中的溶液添加至反应混合物, 且在室温下

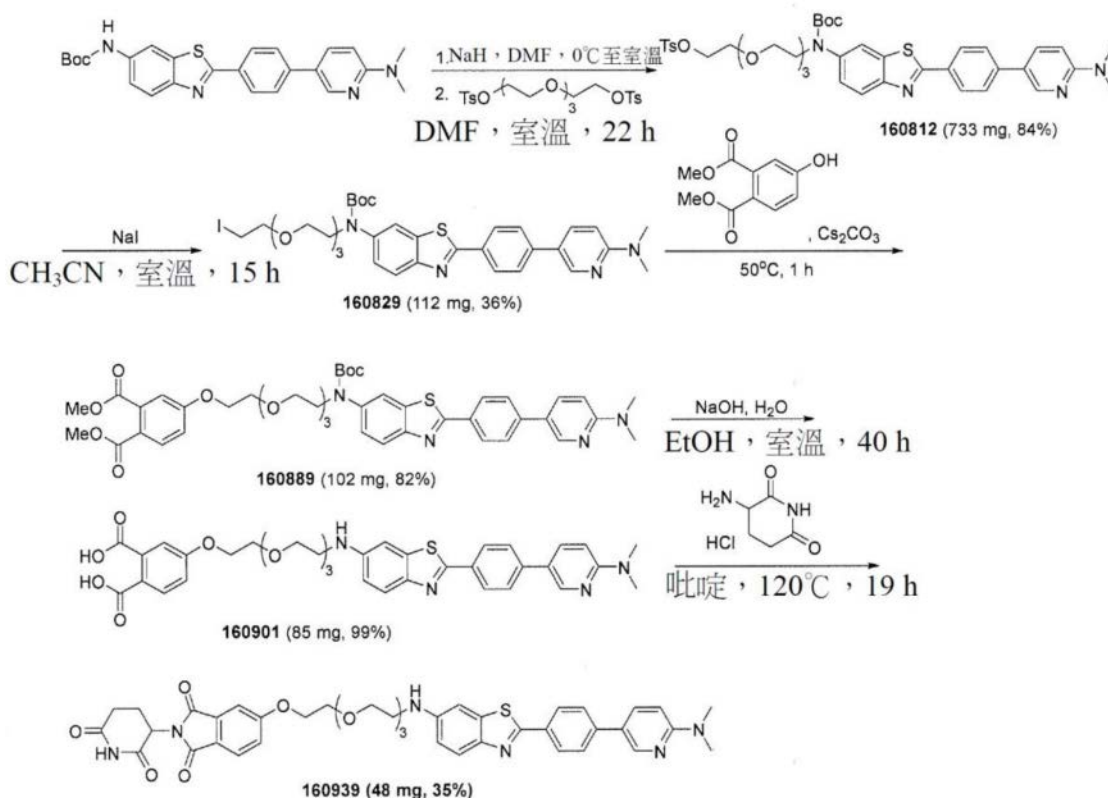
搅拌14小时。将混合物冷却至0℃且用水淬灭。藉由过滤收集沉淀物,用水洗涤且藉由管柱层析(DCM:MeOH=20:1,Rf=0.68)纯化,得到呈黄色固体状的4-甲基苯磺酸2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙基酯(595mg,0.86mmol,产率77%)。

[0514] (B) 化合物160150:4-甲基苯磺酸2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙基酯(595mg,0.86mmol)、NaI(156mg,1.04mmol)于MeCN(15mL)中的混合物在80℃下加热17小时。将残余物溶解于DCM(50mL)及水(50mL)中。有机层用水(50mL)、卤水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥且浓缩,得到呈黄色固体状的N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-(2-碘基乙氧基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯(449mg,0.70mmol,产率81%)。

[0515] (C) 化合物160159:2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-5-羟基-异吲哚-1,3-二酮(96mg,0.35mmol)、K₂CO₃(96mg,0.70mmol)、N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-(2-碘基乙氧基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯(150mg,0.23mmol)于DMF(5mL)中的混合物在50℃下加热5小时。将水(10mL)添加至混合物中且藉由过滤收集所得沉淀物。残余物藉由管柱层析(DCM:EtOAc=5:2,Rf=0.32)纯化,得到呈黄色固体状的N-[2-[2-[2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-1,3-双(侧氧基)异吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(121mg,0.15mmol,产率66%)。

[0516] (D) 化合物160219:向N-[2-[2-[2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-1,3-双(侧氧基)异吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(120mg,0.15mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(0.23mL,3.03mmol),且混合物在室温下搅拌20小时。将混合物倾入冰水中且用饱和NaHCO₃中和至pH8。将残余物溶解于DCM(20mL)及水(10mL)中。有机层用水(10mL)、卤水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,且浓缩至干燥,得到呈黄色固体状的2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]异吲哚-1,3-二酮(21mg,0.03mmol,产率18%)。

[0517] 实例3:化合物160939的合成



[0518]

[0519] (A) 化合物160812:在0℃下向N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(500mg,1.12mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加NaH(107mg,4.48mmol)且在室温下搅拌1小时。将4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺酰基氧基乙氧基]乙氧基]乙基酯(1125mg,2.24mmol)于DMF(5mL)中的溶液添加至反应混合物,且在室温下搅拌22小时。将混合物溶解于水(50mL)及DCM(50mL)中。有机层用水(50mL)、卤水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩且藉由硅胶管柱层析(EtOAc:DCM=1:5,R_f=0.13)纯化,得到呈黄色固体状的4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(733mg,0.94mmol,产率84%)。

[0520] (B) 化合物160829:4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(333mg,0.43mmol)及NaI(109mg,0.73mmol)于CH₃CN(10mL)中的混合物在80℃下加热15小时。藉由真空移除溶剂且将残余物再溶解于EtOAc中。混合物用水(50mL)、卤水(50mL)洗涤,经MgSO₄干燥且浓缩,得到呈黄色固体状的N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙基]胺基]胺基甲酸第三丁基酯(112mg,0.15mmol,产率36%)。

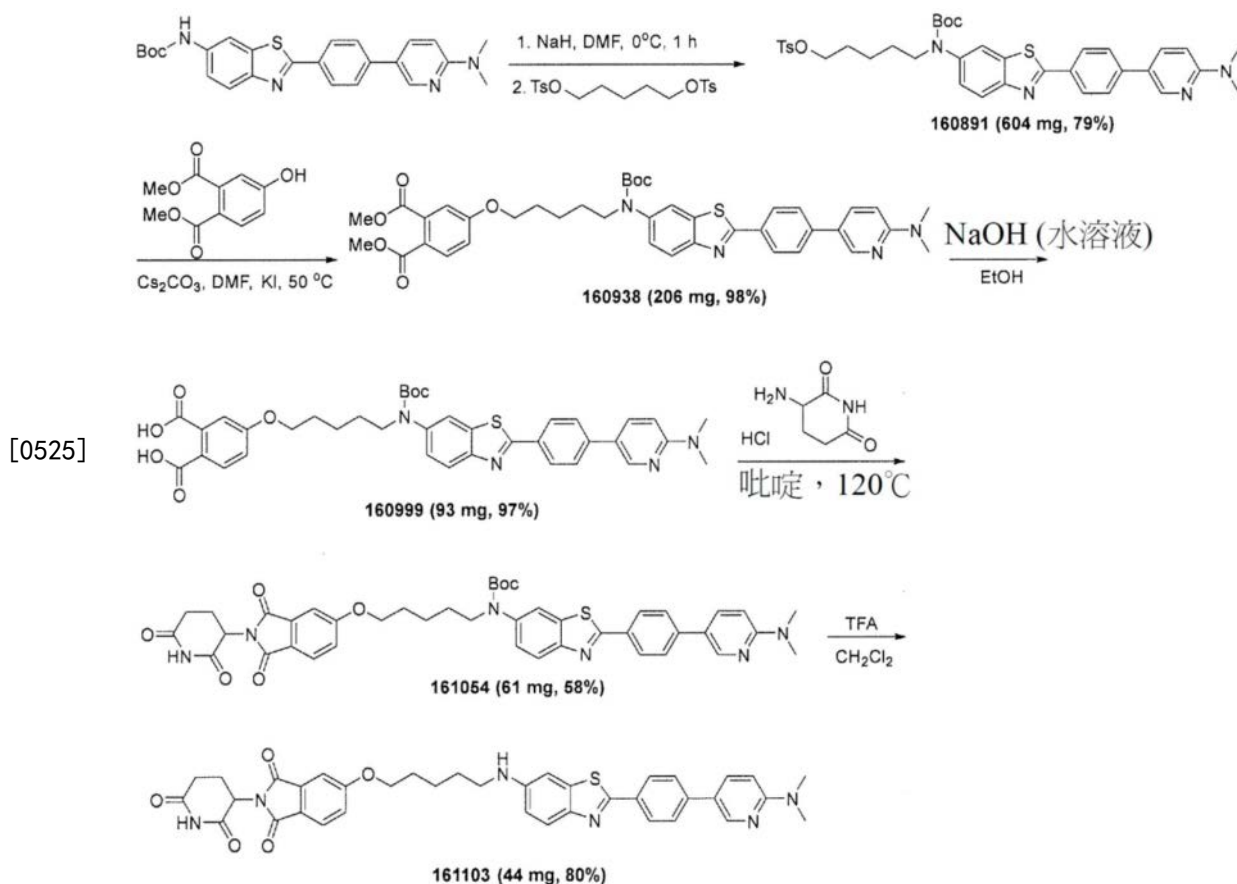
[0521] (C) 化合物160889:N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-3a,7a-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙基]胺基]胺基甲酸第三丁基酯(112mg,0.15mmol)、Cs₂CO₃(149.09mg,0.46mmol)及4-羟基苯-1,2-二甲酸二甲基酯(64mg,0.30mmol)于DMF(2mL)中的混合物在50℃下搅拌1小时。将混合物冷却至室温且添加水。藉由过滤收集沉淀物,且随后藉由管柱层析(EtOAc:DCM=1:1,R_f=0.33)纯化,得到呈黄色固体状的4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-

6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(102mg,0.13mmol,产率82%)。

[0522] (D) 化合物160901:向4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(102mg,0.13mmol)于EtOH(2mL)中的溶液中添加NaOH(40mg,1mmol)于水(2mL)中的溶液。所得混合物在室温下搅拌40小时。反应物用EtOAc(10mL)稀释且用1N HCl溶液酸化至pH 1。有机层用水(10mL)、卤水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥且浓缩至干燥,得到呈橙色固体状的4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]邻苯二甲酸(86mg,0.13mmol,产率99.9%)。

[0523] (E) 化合物160939:4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]邻苯二甲酸(122mg,0.18mmol)及3-胺基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(32mg,0.20mmol)于吡啶(5mL)中的混合物在120℃下加热19小时。将混合物冷却至室温,用DCM(100mL)稀释且用水(50mL)及卤水(50mL)洗涤。收集有机层,经Na₂SO₄干燥,浓缩且藉由管柱层析(MeOH:DCM=1:10,Rf=0.73)纯化,得到呈黄色固体状的2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]异吲哚-1,3-二酮(49mg,0.06mmol,产率35%)。

[0524] 实例4:化合物161103的合成



[0526] (A) 化合物160891:在0℃下向N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-

苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(500mg,1.12mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加NaH(107mg,4.48mmol)且在室温下搅拌1小时。将4-甲基苯磺酸5-[4-甲基苯基]磺酰基氧基戊基酯(1.85g,4.48mmol)于DMF(10mL)中的溶液添加至反应混合物,且在室温下搅拌17小时。将混合物冷却至0℃且用水淬灭。所得沉淀物藉由过滤收集且藉由管柱层析(DCM:EtOAc=4:1,Rf=0.7)纯化,得到呈黄色固体状的4-甲基苯磺酸5-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]戊基酯(604mg,0.88mmol,产率79%)。

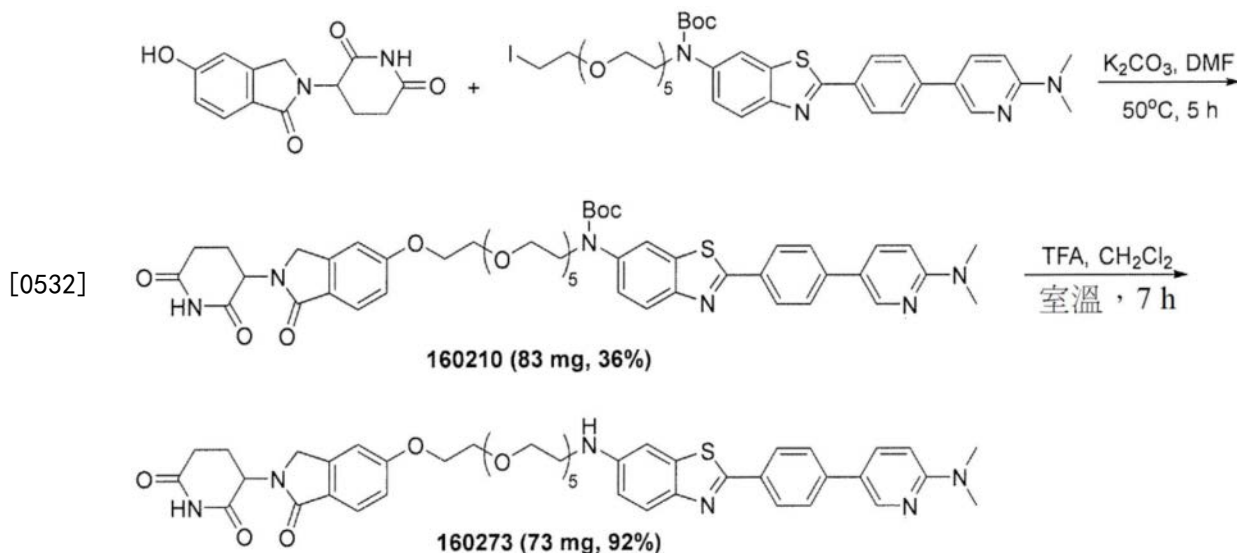
[0527] (B) 化合物160938:4-羟基苯-1,2-二甲酸二甲基酯(122mg,0.58mmol)、Cs₂CO₃(285mg,0.87mmol)、KI(5mg,0.03mmol)及4-甲基苯磺酸5-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]戊基酯(200mg,0.29mmol)于DMF(2mL)中的混合物在50℃下加热2小时。用水淬灭反应物。所得固体藉由过滤收集且用水洗涤,得到呈黄色固体状的4-[5-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]戊氧基]苯-1,2-二甲酸二甲基酯(206mg,0.28mmol,产率98%)。

[0528] (C) 化合物160999:向4-[5-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]戊氧基]苯-1,2-二甲酸二甲基酯(100mg,0.14mmol)于EtOH(2mL)中的溶液中添加NaOH(110mg,2.76mmol)于水(2mL)中的溶液,且在室温下搅拌40小时。用1N HCl溶液将反应物中和至pH 1。藉由过滤收集沉淀物且用水洗涤,得到呈黄色固体状的4-[5-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]戊氧基]邻苯二甲酸(93mg,0.13mmol,产率97%)。

[0529] (D) 化合物161054:4-[5-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]戊氧基]邻苯二甲酸(93mg,0.13mmol)及3-胺基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(48mg,0.29mmol)于吡啶(3mL)中的混合物在120℃下加热40小时。接着将水添加至混合物中。藉由过滤收集沉淀物且藉由管柱层析(DCM:EtOAc=4:1,Rf=0.28)纯化,得到呈黄色固体状的N-[5-[2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-1,3-双(侧氧基)异吲哚-5-基]氧基戊基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(61mg,0.08mmol,产率58%)。

[0530] (E) 化合物161103:向N-[5-[2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-1,3-双(侧氧基)异吲哚-5-基]氧基戊基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(61mg,0.08mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(0.12mL,1.55mmol),且在室温下搅拌6小时。将混合物倾入冰水中且用饱和NaHCO₃溶液中和至pH 8。将残余物溶解于DCM(20mL)及水(10mL)中。有机层用水(10mL)、卤水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,且浓缩至干燥,得到呈黄色固体状的2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-5-[5-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]戊氧基]异吲哚-1,3-二酮(44mg,0.06mmol,产率80%)。

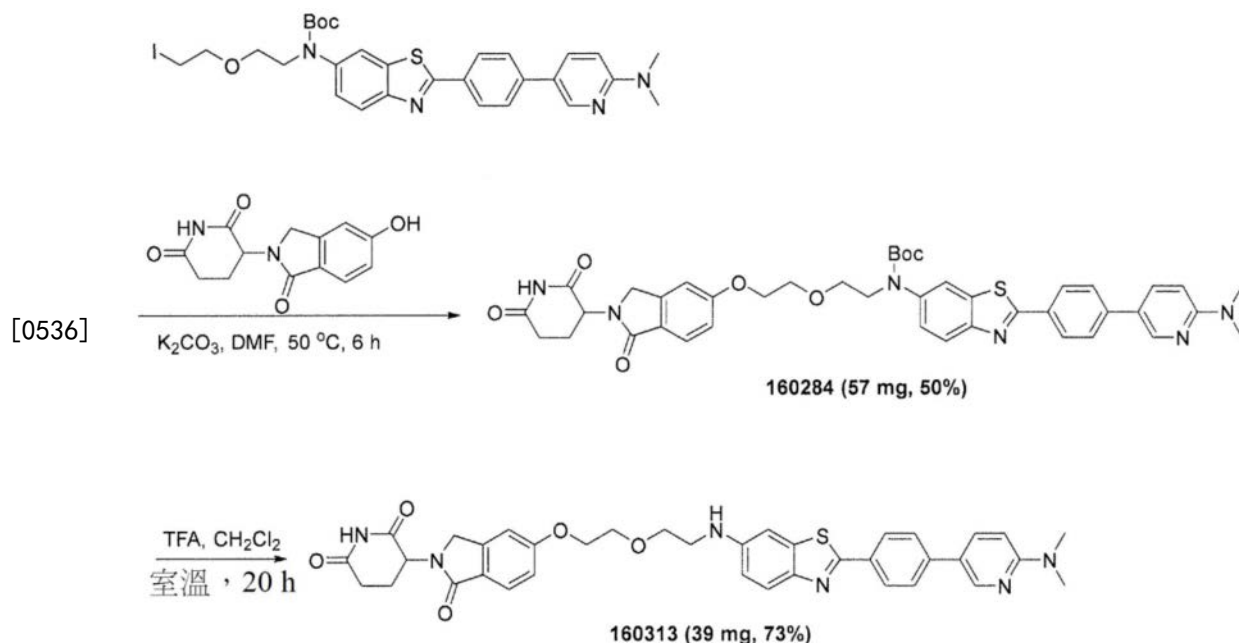
[0531] 实例5:化合物160273的合成



[0533] (A) 化合物160210: 3-(6-羟基-3-侧氧基-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(95mg, 0.37mmol)、 K_2CO_3 (101mg, 0.73mmol)、N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(200mg, 0.24mmol)于DMF(5mL)中的混合物在50°C下加热5小时。混合物用水淬灭且用DCM(200mL)萃取。收集有机层,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩且藉由管柱层析(DCM: MeOH=20:1, $R_f=0.48$)纯化,得到呈淡黄色固体状的N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-1-侧氧基-3H-异吲哚-5-基]-氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(83mg, 0.09mmol, 产率36%)。

[0534] (B) 化合物160273: 向N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-1-侧氧基-3H-异吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(83mg, 0.09mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(0.13mL, 1.74mmol),且在室温下搅拌7小时。将混合物倾入冰水中且用饱和 $NaHCO_3$ 溶液中和至pH 8。将残余物溶解于DCM(20mL)及水(10mL)中。有机层用水(10mL)、卤水(10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥且浓缩至干燥,得到呈黄色固体状的3-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-3-侧氧基-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(73mg, 0.08mmol, 产率92%)。

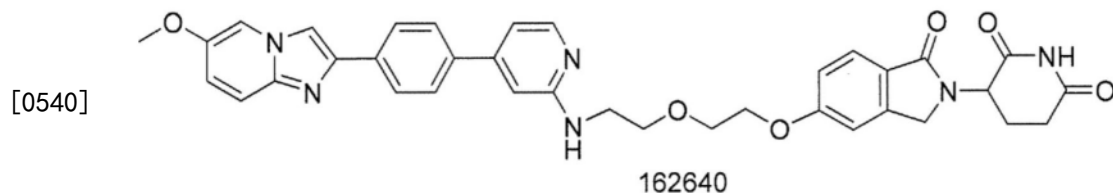
[0535] 实例6: 化合物160313的合成



[0537] (A) 化合物160284: 3-(6-羟基-3-侧氧基-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(58mg, 0.22mmol)、 K_2CO_3 (61mg, 0.44mmol)、N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-(2-碘基乙氧基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯(95mg, 0.15mmol)于DMF(2mL)中的混合物在50℃下加热5小时。将水(10mL)添加至混合物中。所得沉淀物藉由过滤收集且接着藉由管柱层析(DCM:MeOH=20:1, R_f =0.52)纯化,得到呈黄色固体状的N-[2-[2-[2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-1-侧氧基-3H-异吲哚-5-基]氧基]乙氧基]-乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(57mg, 0.07mmol, 产率50%)。

[0538] (B) 化合物160313: 向N-[2-[2-[2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-1-侧氧基-3H-异吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(54mg, 0.07mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(0.11mL, 1.39mmol),且混合物在室温下搅拌20小时。将混合物倾入冰水中且用饱和 $NaHCO_3$ 溶液中和至pH 8。将残余物溶解于DCM(20mL)及水(10mL)中。有机层用水(10mL)、卤水(10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,且浓缩至干燥,得到呈黄色固体状的3-[6-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]-3-侧氧基-1H-异吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(39mg, 0.05mmol, 产率77%)。

[0539] 实例7: 化合物162640的合成

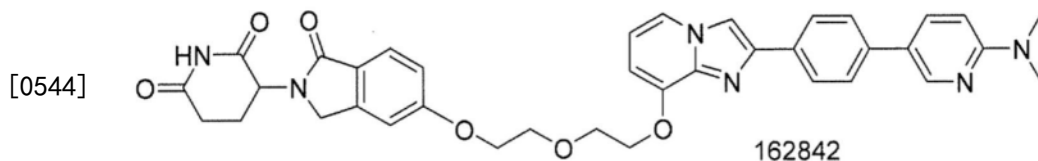


[0541] 化合物162640系根据类似于实例6的方法合成。

[0542] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, J =2.3Hz, 1H), 8.01-8.05 (m, 4H), 7.72 (d, J =8.4Hz, 2H), 7.62 (d, J =8.4Hz, 1H), 7.52 (d, J =9.7Hz, 1H), 7.17 (d, J =1.7Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.81-6.85 (m, 2H), 6.61 (t, J =5.8Hz, 1H), 5.07

(dd, $J=13.2, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.36 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 4.19-4.27 (m, 4H), 3.79-3.85 (m, 7H), 3.66 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 3H), 3.48-3.54 (m, 3H), 2.85-2.93 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H)。

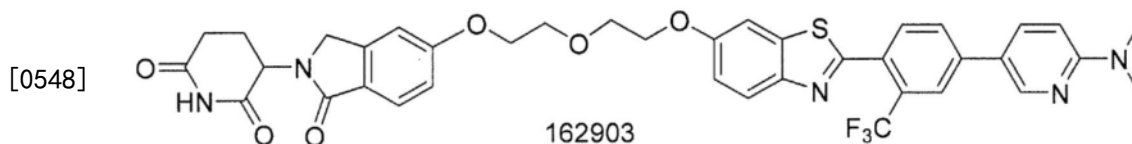
[0543] 实例8:化合物162842的合成



[0545] 化合物162842系根据类似于实例6的方法合成。

[0546] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.50 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.13 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.89 (dd, $J=8.9, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.79 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 5.06 (dd, $J=13.2, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.35-4.38 (m, 2H), 4.32 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 4.28 (dd, $J=8.2, 4.5\text{Hz}$, 2H), 4.20 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 3.96-3.99 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 2H), 3.08 (s, 7H), 2.85-2.93 (m, 1H), 2.26-2.37 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H)。

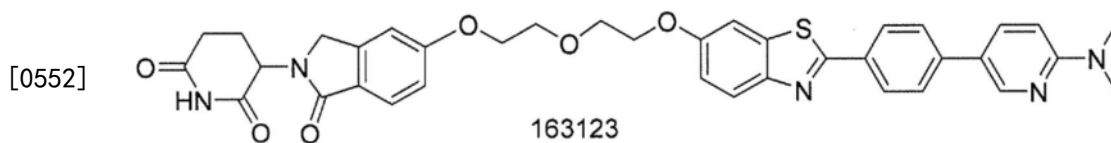
[0547] 实例9:化合物162903的合成



[0549] 化合物162903系根据类似于实例6的方法合成。

[0550] ^1H NMR (600MHz, DMS- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.63 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.03 (dd, $J=8.9, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.08 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.08 (dd, $J=13.4, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.38 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.29 (m, 4H), 3.89 (dd, $J=9.2, 5.0\text{Hz}$, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 1H)。

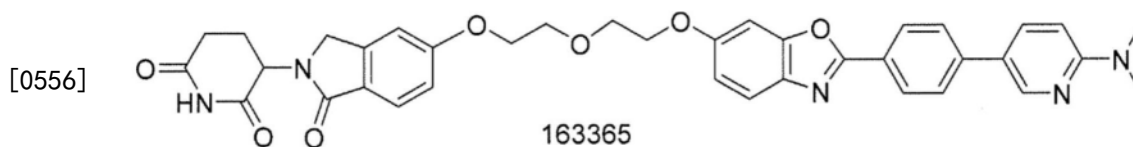
[0551] 实例10:化合物163123的合成



[0553] 化合物163123系根据类似于实例6的方法合成。

[0554] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.56 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.92-7.96 (m, 2H), 7.82 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.74 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.07 (dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 5.07 (dd, $J=13.4, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.35 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.27 (m, 6H), 3.85-3.91 (m, 5H), 3.10 (s, 7H), 2.85-2.96 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 2H)。

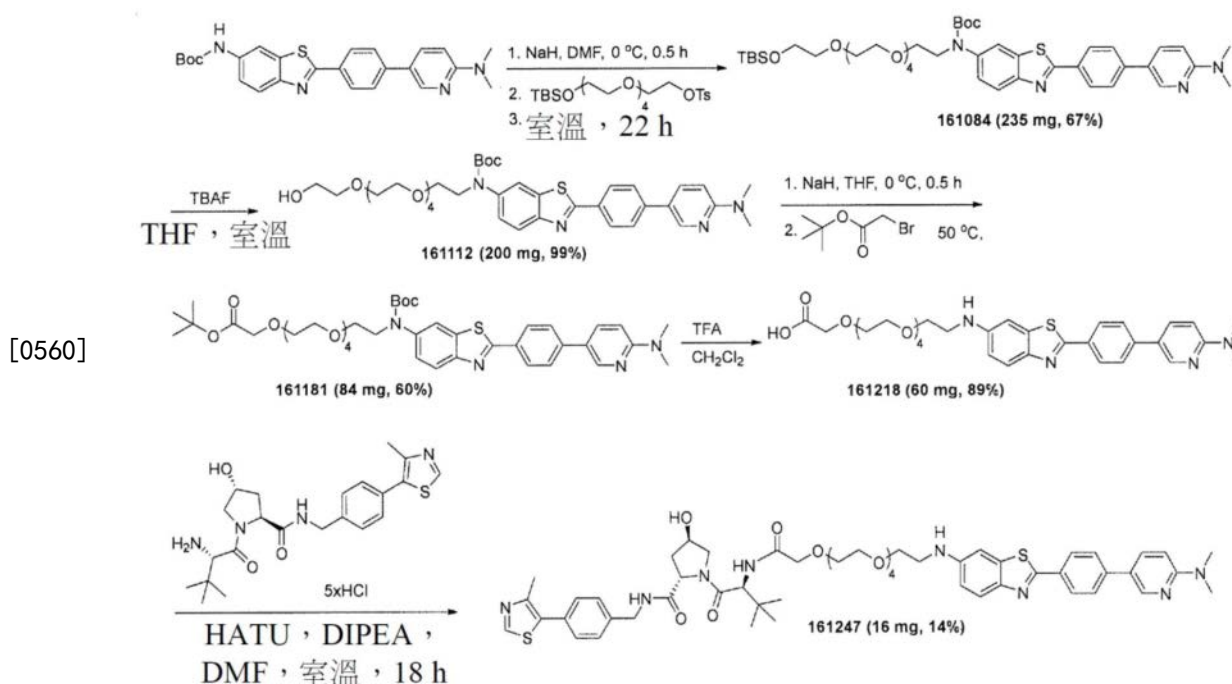
[0555] 实例11:化合物163365的合成



[0557] 化合物163365系根据类似于实例6的方法合成。

[0558] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.57 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=8.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.68 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J=8.7, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 5.07 (dd, $J=13.3, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.36 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.28 (m, 5H), 3.86-3.91 (m, 3H), 3.10 (s, 5H), 2.84-2.94 (m, 2H)。

[0559] 实例12: 化合物161247的合成



[0561] (A) 化合物161084: 在 0°C 下向N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(200mg, 0.45mmol)于DMF(3mL)中的溶液中添加NaH(32mg, 1.34mmol)。在室温下搅拌所得混合物1小时。将4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[第三丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(454mg, 0.90mmol)添加至反应混合物,且在室温下搅拌22小时。用水淬灭混合物。藉由过滤收集沉淀物且藉由管柱层析(EtOAc:DCM=2:3, $R_f=0.48$)纯化,得到呈黄色固体状的N-[2-[2-[2-[2-[2-[第三丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(235mg, 0.30mmol, 产率67%)。

[0562] (B) 化合物161112: 向N-[2-[2-[2-[2-[2-[第三丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(235mg, 0.30mmol)于THF(5mL)中的溶液中逐滴添加1M TBAF于THF(1.81mL, 1.81mmol)中的溶液。在室温下搅拌反应混合物7小时。将反应混合物浓

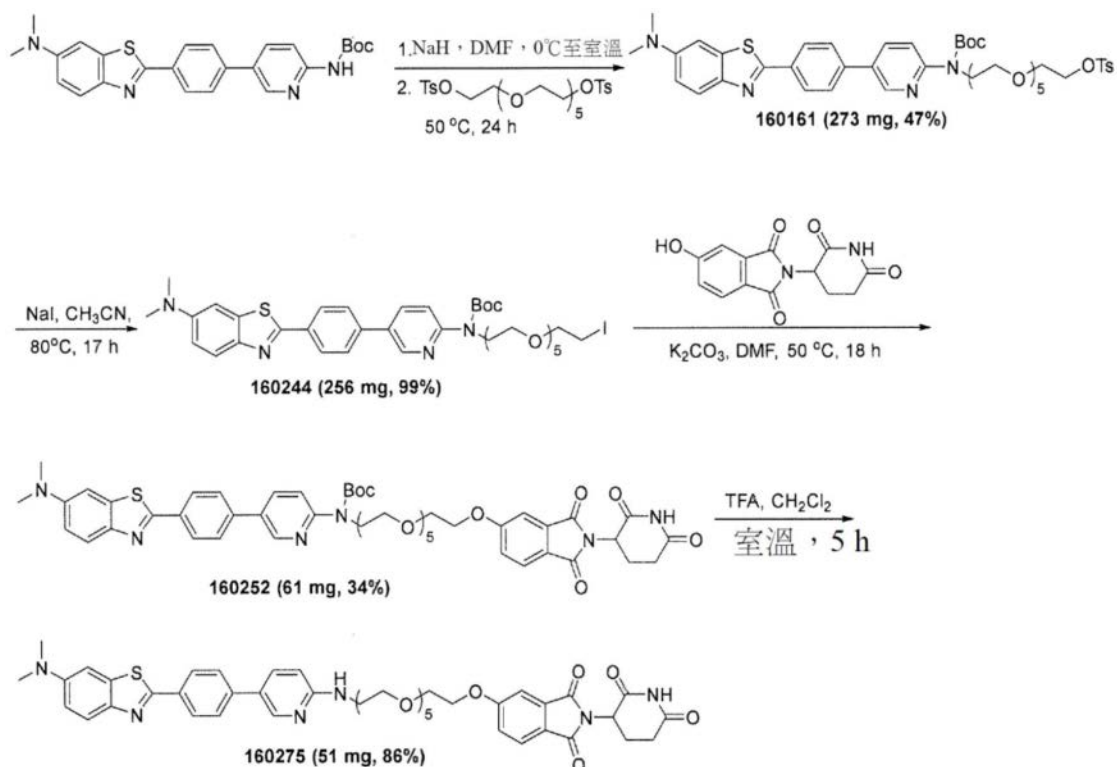
缩至干燥且使残余物溶于EtOAc (100mL) 中。用水 (100mL) 及卤水 (100mL) 洗涤混合物。收集有机层, 经 Na_2SO_4 干燥且浓缩, 得到呈黄色固体状的N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-[2-(2-羟基乙基氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯 (200mg, 0.30mmol, 产率99.7%)。

[0563] (C) 化合物161181: 在0℃下向N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-[2-(2-羟基乙基氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯 (120mg, 0.18mmol) 于THF (3mL) 中的溶液中添加NaH (9mg, 0.36mmol) 且搅拌30分钟。接着添加2-溴乙酸第三丁酯 (0.08mL, 0.54mmol) 且在50℃下加热混合物8小时。藉由真空移除溶剂。残余物藉由管柱层析 (EtOAc:DCM=2:3, Rf=0.35) 纯化, 得到呈黄色固体状的2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸第三丁基酯 (84mg, 0.11mmol, 产率60%)。

[0564] (D) 化合物161218: 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸第三丁基酯 (84mg, 0.11mmol) 及TFA (0.12mL, 1.61mmol) 于DCM (2mL) 中的混合物在室温下搅拌23小时。用1N HCl溶液将混合物酸化至pH 1。用DCM萃取混合物。有机层用卤水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥且浓缩至干燥, 得到呈黄色固体状的2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸 (60mg, 0.10mmol, 产率89%)。

[0565] (E) 化合物161247: (2S,4R)-1-[(2S)-2-胺基-3,3-二甲基-丁酰基]-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]-4-羟基-吡咯啉-2-甲酰胺 (45mg, 0.11mmol)、2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸 (60mg, 0.10mmol)、DIPEA (0.03mL, 0.14mmol) 及HATU (73mg, 0.19mmol) 于无水DMF (3mL) 中的混合物在室温下搅拌18小时。混合物用DCM稀释, 用水及卤水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩且藉由NH硅胶管柱层析 (MeOH:DCM=97:3, Rf=0.48) 纯化, 得到呈黄色固体状的rac-(2R,4S)-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]-4-羟基-1-[rac-(2R)-2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰胺基]-3,3-二甲基-丁酰基]吡咯啉-2-甲酰胺 (16mg, 0.01mmol, 产率14%)。

[0566] 实例13: 化合物160275的合成



[0567]

[0568] (A) 化合物160161:在0°C下向NaH(81mg, 2.02mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(300mg, 0.67mmol)于DMF(6mL)中的溶液,且在25°C下搅拌30分钟。将4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺酰基氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(794mg, 1.34mmol)于DMF(3mL)中的溶液添加至反应混合物且在50°C下加热2小时。混合物用饱和NH₄Cl溶液淬灭且用DCM萃取。有机层用卤水洗涤,经MgSO₄干燥,浓缩且藉由管柱层析(MeOH:DCM=3:97, R_f=0.3)纯化,得到呈黄色油状的4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(273mg, 0.32mmol, 产率47%)。

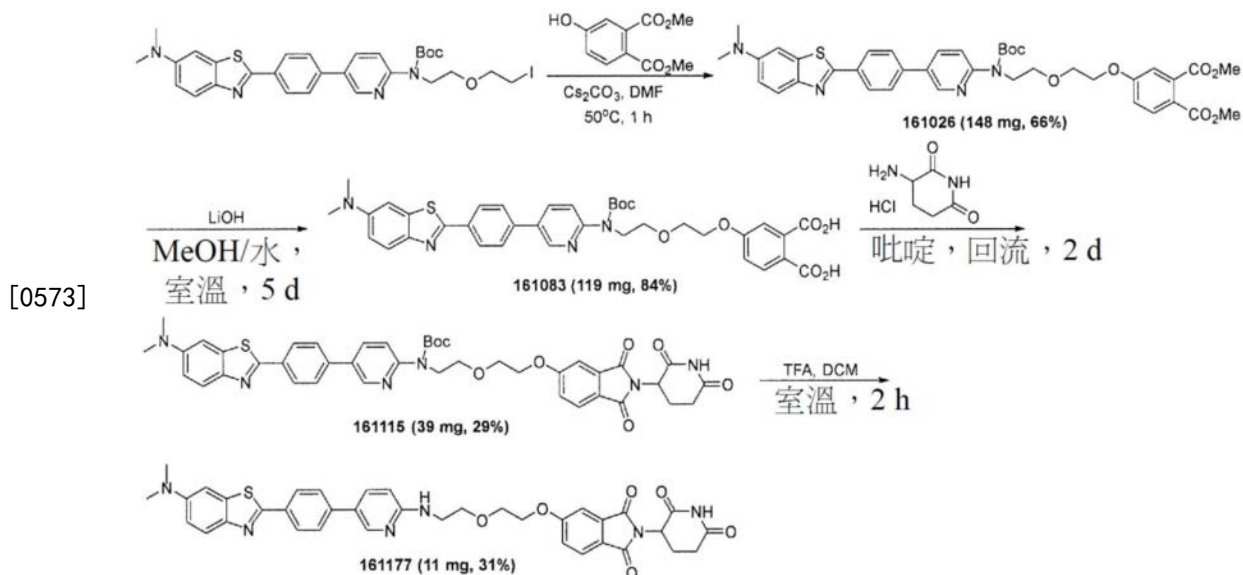
[0569] (B) 化合物160244:4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(270mg, 0.31mmol)及NaI(56.18mg, 0.37mmol)于CH₃CN(5mL)中的混合物在80°C下加热19小时。混合物用DCM稀释且用水(50mL)及卤水(50mL)萃取。有机层经MgSO₄干燥且浓缩至干燥,得到呈橙色油状的N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(256mg, 0.31mmol, 产率99.9%)。

[0570] (C) 化合物160252:2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-5-羟基-异吲哚-1,3-二酮(102mg, 0.37mmol)、K₂CO₃(77mg, 0.56mmol)及N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(153mg, 0.19mmol)于DMF(4mL)中的混合物在50°C下加热18小时。用DCM(200mL)稀释混合物且用水萃取。收集有机层,经MgSO₄干燥,浓缩且藉由管柱层析(MeOH:DCM=5:95, R_f=0.3)纯化,得到呈黄色固体状的N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-

双(侧氧基)哌啶-3-基]-1,3-双(侧氧基)异吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(61mg,0.06mmol,产率34%)。

[0571] (D) 化合物160275:在0℃下向N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-1,3-双(侧氧基)异吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(61mg,0.06mmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL,6.53mmol)。在室温下搅拌所得混合物5小时。溶液在0℃下用饱和NaHCO₃溶液中和且用DCM萃取。有机层用卤水洗涤,经MgSO₄干燥,浓缩且藉由NH硅胶管柱层析(MeOH:DCM=99:1,R_f=0.3)纯化,得到呈黄色固体状的2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]异吲哚-1,3-二酮(51mg,0.05mmol,产率86%)。

[0572] 实例14:化合物161177的合成



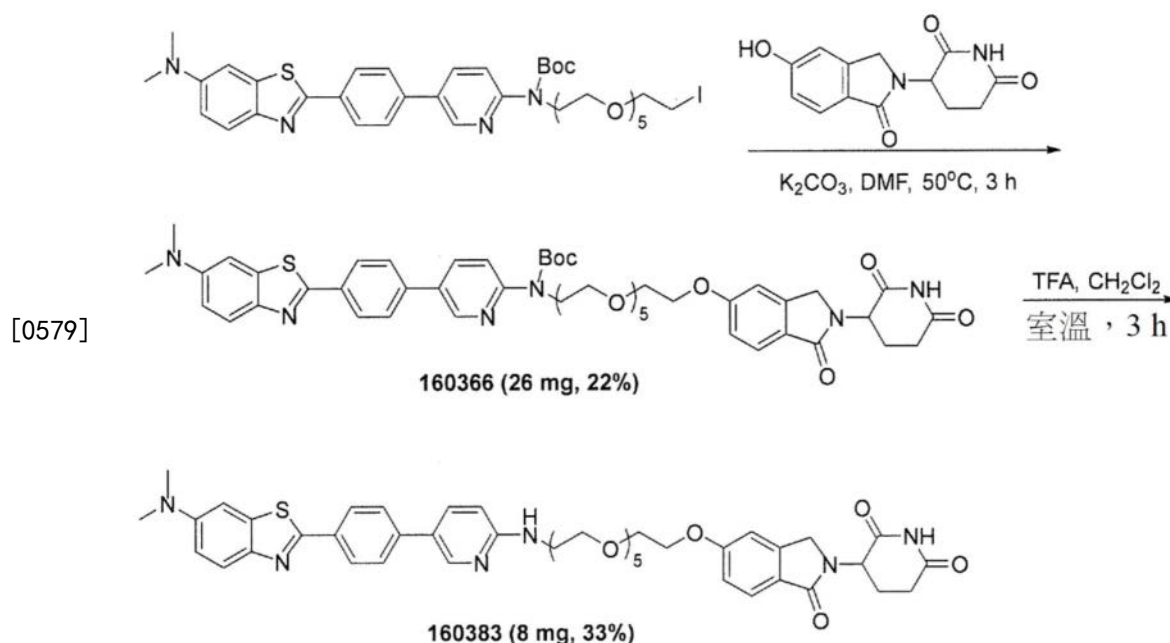
[0574] (A) 化合物161026:4-羟基邻苯二甲酸二甲酯(139mg,0.62mmol)、Cs₂CO₃(303mg,0.93mmol)、N-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-(2-碘基乙氧基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯(200mg,0.31mmol)于DMF(5mL)中的混合物在50℃下加热1小时。混合物用水淬灭且用DCM萃取。有机层经MgSO₄干燥,浓缩且藉由管柱层析(EtOAc:Hex=1:1,R_f=0.4)纯化,得到呈黄色固体状的4-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(148mg,0.20mmol,产率66%)。

[0575] (B) 化合物161083:向4-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(148mg,0.20mmol)于MeOH(1mL)及水(1mL)中的溶液中添加LiOH(39mg,1.63mmol)。在室温下搅拌反应混合物5天。用1N HCl将溶液酸化至pH 4至5。所得沉淀物藉由过滤收集,用水洗涤且经真空干燥,得到呈黄色固体状的4-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]邻苯二甲酸(119mg,0.17mmol,产率84%)。

[0576] (C) 化合物161115: 4-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]邻苯二甲酸(119mg, 0.17mmol)及3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(31mg, 0.19mmol)于吡啶(2mL)中的混合物在120℃下加热2天。混合物浓缩至干燥且藉由管柱层析(MeOH:DCM=5:95, Rf=0.3)纯化, 得到呈黄色固体状的N-[2-[2-[2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-1,3-双(侧氧基)异吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(39mg, 0.05mmol, 产率29%)。

[0577] (D) 化合物161177: 在0℃下向N-[2-[2-[2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-1,3-双(侧氧基)异吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(39mg, 0.05mmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(1mL, 13.06mmol)。在室温下搅拌所得混合物2小时。溶液用饱和NaHCO₃溶液中和且用DCM萃取。有机层用卤水洗涤, 经MgSO₄干燥, 浓缩且藉由层析(MeOH:DCM=1:99, Rf=0.1)纯化, 得到呈黄色固体状的2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]异吲哚-1,3-二酮(11mg, 0.02mmol, 产率31%)。

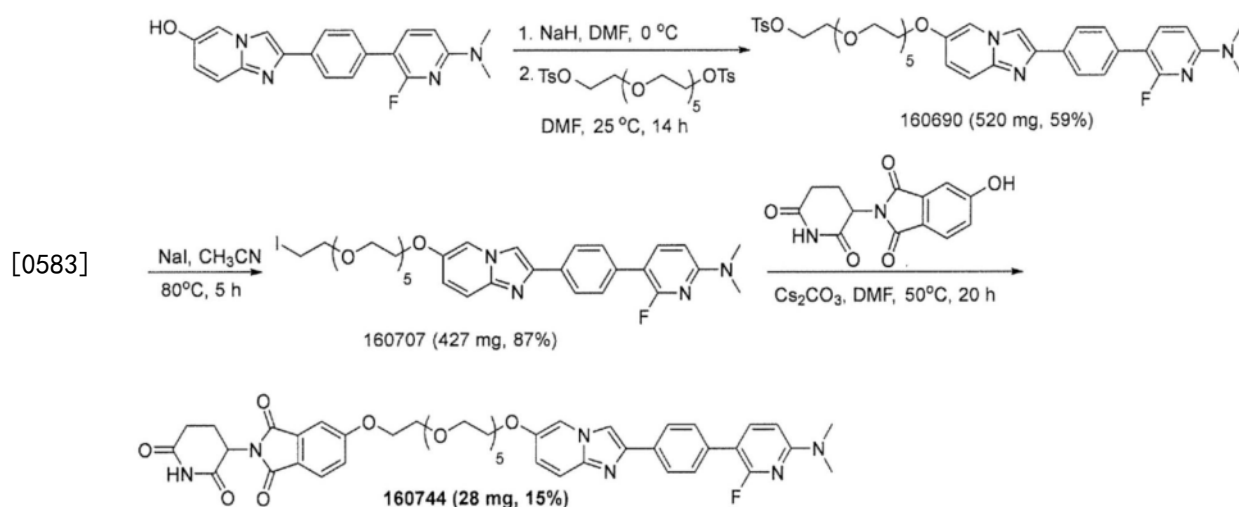
[0578] 实例15: 化合物160383的合成



[0580] (A) 化合物160366: 3-(6-羟基-3-侧氧基-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(63mg, 0.24mmol)、K₂CO₃(51mg, 0.37mmol)、N-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(100mg, 0.12mmol)于DMF(2mL)中的混合物在50℃下加热3小时。混合物用水淬灭, 用DCM(200mL)萃取, 经MgSO₄干燥, 浓缩且藉由层析(MeOH:DCM=5:95, Rf=0.3)纯化, 得到呈黄色固体状的N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-1-侧氧基-3H-异吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(26mg, 0.03mmol, 产率22%)。

[0581] (B) 化合物160383:在0℃下向N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-1-侧氧基-3H-异吡啶-5-基]氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(26mg, 0.03mmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL, 6.53mmol), 且混合物在室温下搅拌3小时。溶液在0℃下用饱和NaHCO₃溶液中和且接着用DCM萃取。有机层用卤水洗涤, 经MgSO₄干燥, 浓缩且藉由层析(MeOH:DCM=5:95, R_f=0.2)纯化, 得到呈黄色固体状的3-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-3-侧氧基-1H-异吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮(9mg, 0.01mmol, 产率33%)。

[0582] 实例16: 化合物160744的合成



[0584] (A) 化合物160690:在0℃下向2-[4-[6-(二甲基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-醇(400mg, 1.15mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加NaH(184mg, 4.59mmol)且在室温下搅拌1小时。将4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺酰基氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(2mL, 4.13mmol)添加至混合物, 且在氩气下在室温下搅拌14小时。混合物用DCM(10mL)稀释, 用水(10mL)及卤水(10mL)洗涤。收集有机层, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩且藉由管柱层析(DCM:MeOH=50:1, R_f=0.29)纯化, 得到呈淡黄色固体状的4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(520mg, 0.68mmol, 产率59%)。

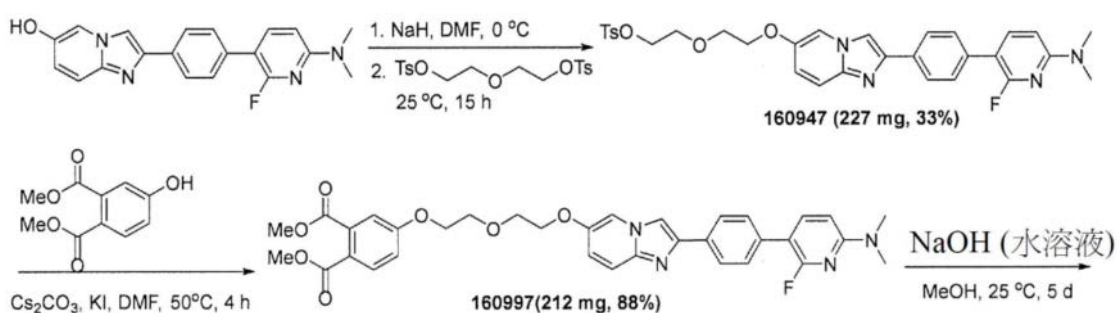
[0585] (B) 化合物160707:4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(520mg, 0.68mmol)及NaI(122mg, 0.81mmol)于CH₃CN(6mL)中的混合物在80℃下加热5小时。向混合物中添加水且用DCM萃取。有机层用水(20mL)、卤水(20mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩且藉由层析(MeOH:DCM=1:50, R_f=0.39)纯化, 得到呈淡黄色固体状的6-氟-5-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯基]-N,N-二甲基-吡啶-2-胺(427mg, 0.59mmol, 产率87%)。

[0586] (C) 化合物160744:2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-5-羟基-异吡啶-1,3-二酮(114mg, 0.41mmol)、Cs₂CO₃(202mg, 0.62mmol)及6-氟-5-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙

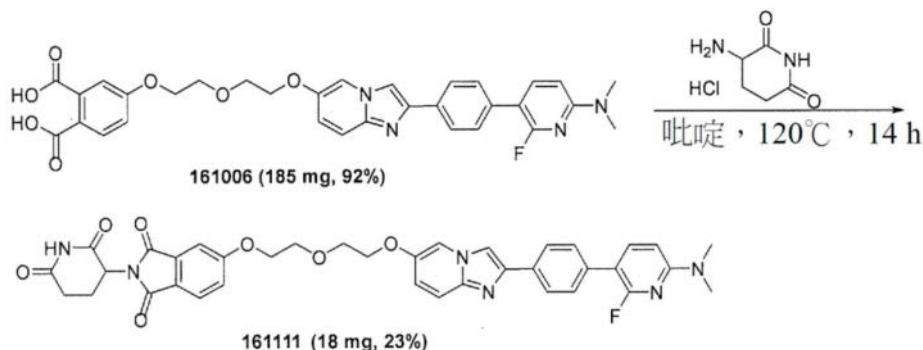
氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-3,8a-二氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯基]-N,N-二甲基-吡啶-2-胺(150mg,0.21mmol)于DMF(3mL)中的混合物在50℃下加热20小时。用水淬灭混合物且藉由过滤收集所得沉淀物。残余物藉由管柱层析(MeOH:DCM=1:20, Rf=0.34)纯化,得到呈棕色固体状的2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]异吲哚-1,3-二酮(28mg,0.03mmol,产率15%)。

[0587] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=7.8, 2\text{H}$), 7.87 (dd, $J=10.8, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.50 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=8.4, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J=9.7, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.63 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 5.11 (dd, $J=12.9, 5.5\text{Hz}$, 1H), 4.25-4.32 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 3.74-3.79 (m, 4H), 3.47-3.63 (m, 18H), 3.06 (s, 6H), 2.80-2.96 (m, 2H)。

[0588] 实例17:化合物161111的合成



[0589]



[0590] (A) 化合物160947:在0℃下向2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-醇(400mg,1.15mmol)于无水DMF(8mL)中的溶液中添加NaH(0.14g,3.44mmol)且在室温下搅拌1小时。将4-甲基苯磺酸2-[2-(4-甲基苯基)磺酰基氧基乙氧基]乙基酯(1.43g,3.44mmol)添加至混合物且在相同温度下搅拌16小时。反应物用水淬灭且用DCM萃取。有机层用水、卤水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩且藉由硅胶管柱层析(EtOAc:DCM=1:5, Rf=0.33)纯化,得到呈橙色固体状的4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙基酯(227mg,0.38mmol,产率33%)。

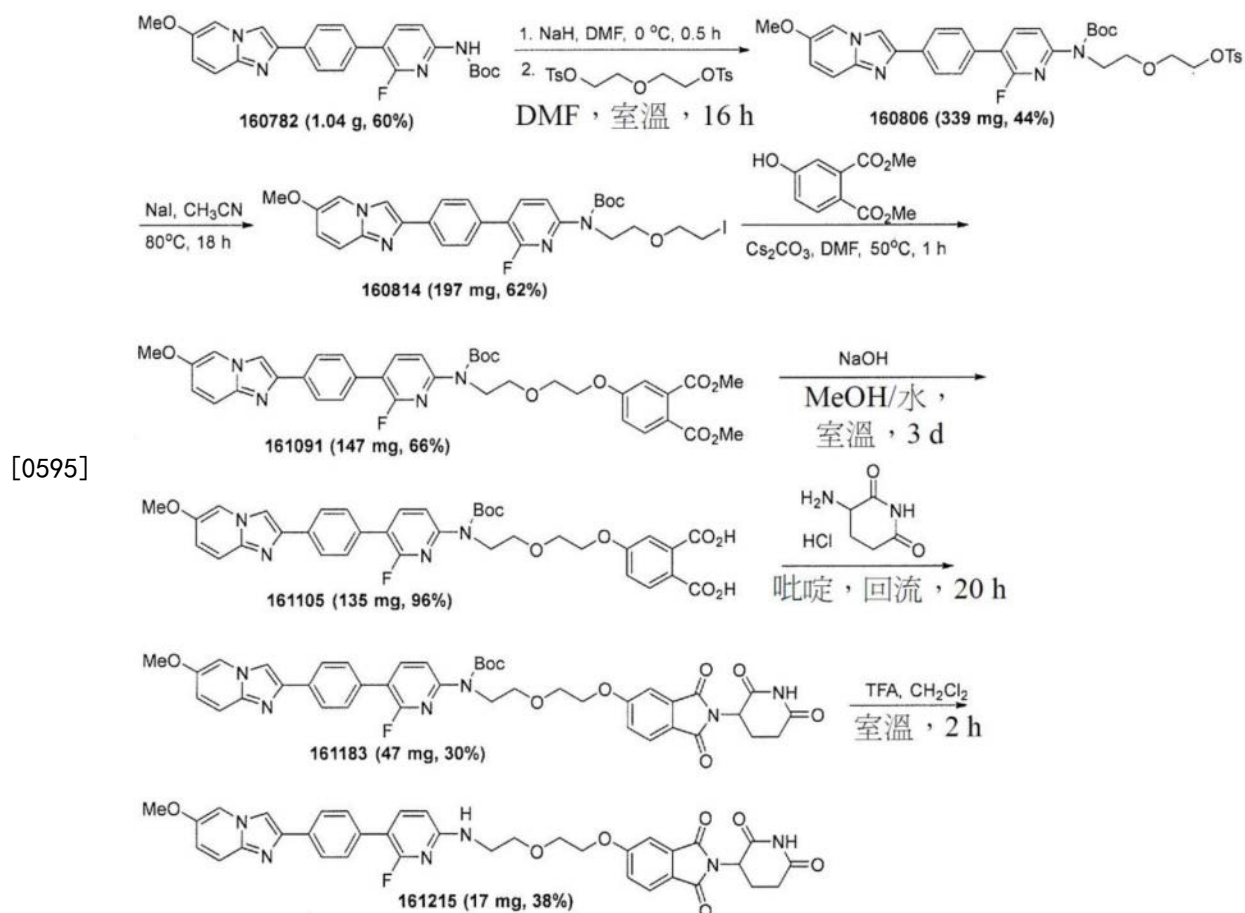
[0591] (B) 化合物160997:4-羟基苯-1,2-二甲酸二甲酯(161mg,0.77mmol)、 Cs_2CO_3 (374.2mg,1.15mmol)、KI(6mg,0.04mmol)及4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙基酯(226mg,0.38mmol)

于DMF (4mL) 中的混合物在50℃下加热4小时。用水淬灭混合物且藉由过滤收集所得沉淀物且用水洗涤, 得到呈橙色固体状的4-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲基酯(212mg, 0.34mmol, 产率88%)。

[0592] (C) 化合物161006: 向4-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲基酯(211mg, 0.34mmol) 于MeOH(2mL) 中的溶液中添加NaOH(443mg, 11.08mmol) 于水(2mL) 中的溶液, 且在室温下搅拌5天。反应物用EtOAc (50mL) 稀释且用1N HCl溶液酸化至pH 1。有机层用水(50mL)、卤水(50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥且浓缩, 得到呈黄色固体状的4-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙氧基]邻苯二甲酸(185mg, 0.31mmol, 产率92%)。

[0593] (D) 化合物161111: 4-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙氧基]邻苯二甲酸(67mg, 0.11mmol) 及3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(20mg, 0.15mmol) 于吡啶(3mL) 中的混合物在120℃下加热14小时。藉由真空移除溶剂。将残余物再溶解于DCM中且添加水。所得沉淀物藉由过滤收集且藉由管柱层析(MeOH:DCM=1:100, R_f=0.19) 纯化, 得到呈黄色固体状的2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙氧基]异吲哚-1,3-二酮(18mg, 0.02mmol, 产率22%)。

[0594] 实例18: 化合物161215的合成



[0596] (A) 化合物160806:在0℃下向NaH(138mg, 3.45mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加N-[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(500mg, 1.15mmol)于DMF(10mL)中的溶液。在室温下搅拌所得混合物30分钟。将4-甲基苯磺酸2-[2-(4-甲基苯基)磺酰基氧基乙氧基]乙基酯(954mg, 2.30mmol)于DMF(3mL)中的溶液添加至反应混合物,且在室温下搅拌21小时。混合物用饱和NH₄Cl溶液淬灭且用EtOAc萃取。有机层用卤水洗涤,经MgSO₄干燥,浓缩且藉由管柱层析(EtOAc:DCM=3:17, Rf=0.3)纯化,得到呈黄色固体状的4-甲基苯磺酸2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙基酯(339mg, 0.50mmol, 产率44%)。

[0597] (B) 化合物160814:4-甲基苯磺酸2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙基酯(339mg, 0.50mmol)及NaI(90mg, 0.60mmol)于MeCN(10mL)中的混合物在80℃下加热19小时。将混合物添加至水中且用EtOAc萃取。有机层用水(50mL)、卤水(50mL)洗涤,经MgSO₄干燥,浓缩,且藉由管柱层析(EtOAc:DCM=1:9, Rf=0.3)纯化,得到呈黄色固体状的N-[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-N-[2-(2-碘基乙氧基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯(197mg, 0.31mmol, 产率62%)。

[0598] (C) 化合物161091:4-侧氧基苯-1,2-二甲酸二甲基酯(131mg, 0.62mmol)、Cs₂CO₃(305mg, 0.93mmol)、N-[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-N-[2-(2-碘基乙氧基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯(197mg, 0.31mmol)于DMF(5mL)中的混合物在50℃下加热1小时。混合物用水淬灭,用DCM萃取,经MgSO₄干燥,浓缩,且藉由管柱层析(EtOAc:己烷=1:1, Rf=0.3)纯化,得到呈黄色固体状的4-[2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲基酯(147mg, 0.21mmol, 产率66%)。

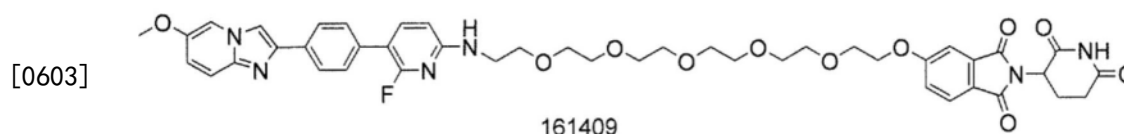
[0599] (D) 化合物161105:向4-[2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲基酯(147mg, 0.21mmol)于MeOH(2mL)中的溶液中添加NaOH(66mg, 1.65mmol)于水(2mL)中的溶液,且混合物在室温下搅拌3天。反应物用1N HCl溶液中和至pH 1。沉淀物藉由过滤收集且用水洗涤,得到呈白色固体状的4-[2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]邻苯二甲酸(135mg, 0.20mmol, 产率96%)。

[0600] (E) 化合物161183:4-[2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]邻苯二甲酸(135mg, 0.20mmol)及3-胺基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(49mg, 0.29mmol)于吡啶(2mL)中的混合物在120℃下加热20小时。将混合物浓缩至干燥,且藉由NH硅胶管柱层析(MeOH:DCM=1:99, Rf=0.1)纯化,得到呈黄色固体状的N-[2-[2-[2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-1,3-双(侧氧基)异吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基]-N-[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(47mg, 0.06mmol, 产率30%)。

[0601] (F) 化合物161215:在0℃下向N-[2-[2-[2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-1,3-双(侧氧基)异吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基]-N-[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-

2-基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(47mg, 0.06mmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(1mL, 13mmol), 且混合物在室温下搅拌2小时。溶液用饱和NaHCO₃溶液中和且用DCM萃取。有机层用卤水洗涤, 经MgSO₄干燥, 浓缩且藉由NH硅胶层析(MeOH:DCM=1:99, R_f=0.1)纯化, 得到呈黄色固体状的2-[2,6-双(侧氧基)吡啶-3-基]-5-[2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]异吲哚-1,3-二酮(17mg, 0.02mmol, 产率38%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.07(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.19(d, J=2.3Hz, 1H), 7.92(d, J=8.3Hz, 2H), 7.79(d, J=8.3Hz, 1H), 7.70(dd, J=10.3, 8.2Hz, 1H), 7.46-7.52(m, 3H), 7.43(d, J=2.2Hz, 1H), 7.34(dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H), 7.14(t, J=5.7Hz, 1H), 7.01(dd, J=10.3, 2.2Hz, 1H), 6.49(d, J=8.5Hz, 1H), 5.08(dd, J=13.1, 5.3Hz, 1H), 4.34-4.28(m, 2H), 3.75-3.83(m, 5H), 3.62(t, J=5.5Hz, 2H), 3.39-3.44(m, 2H), 2.77-2.91(m, 1H), 2.49-2.66(m, 2)。

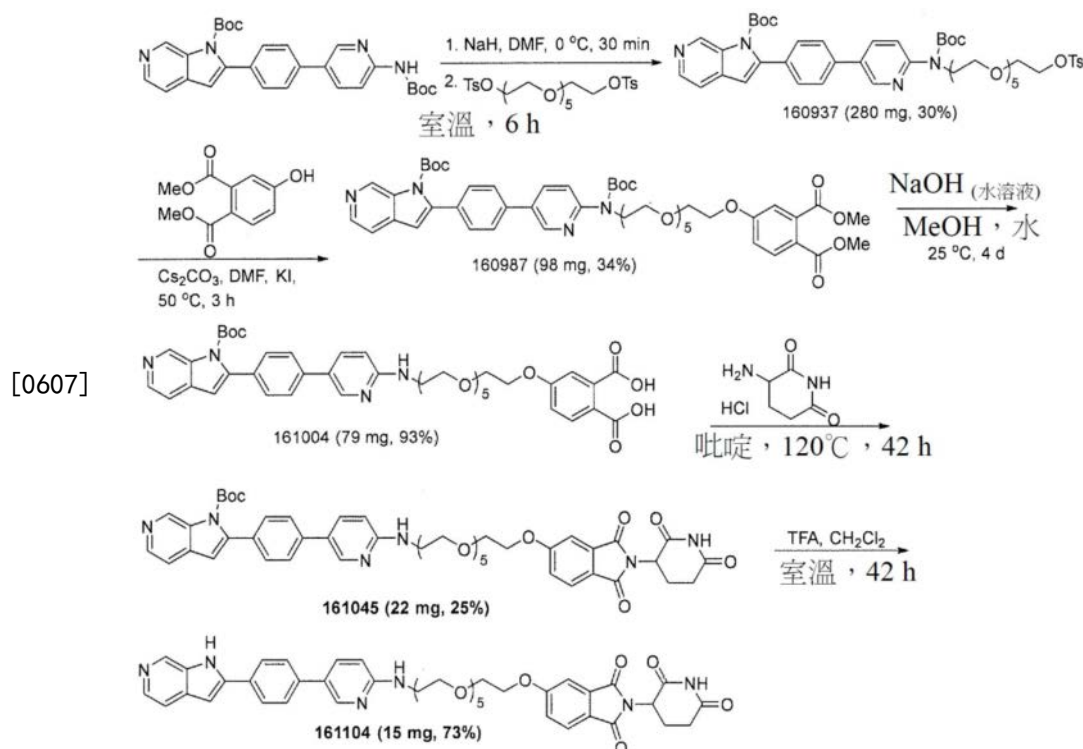
[0602] 实例19: 化合物161409的合成



[0604] 化合物161409可藉由类似于实例19的方法合成。

[0605] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.09(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.19(d, J=2.5Hz, 1H), 7.92(d, J=8.0Hz, 2H), 7.78(d, J=8.4Hz, 1H), 7.71(dd, J=10.2, 8.6Hz, 1H), 7.45-7.53(m, 3H), 7.41(d, J=2.0Hz, 1H), 7.32(dd, J=8.6, 2.1Hz, 1H), 7.13(t, J=5.3Hz, 1H), 7.00(dd, J=9.7, 1.6Hz, 1H), 6.49(d, J=9.2Hz, 1H), 5.07(dd, J=12.8, 5.3Hz, 1H), 4.24-4.29(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.72-3.76(m, 2H), 3.44-3.58(m, 20H), 3.34-3.41(m, 3H), 2.77-2.91(m, 2H)。

[0606] 实例20: 化合物161104的合成



[0608] (A) 化合物160937:在0℃下向2-[4-[6-[2-(2-甲基丙-2-基)氧基羰基胺基]吡啶-3-基]苯基]吡咯并[2,3-c]-吡啶-1-甲酸第三丁基酯(500mg,1.03mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加NaH(49mg,1.23mmol),且在室温下搅拌30分钟。将4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺酰基氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(789mg,1.34mmol)添加至反应混合物,且在室温下搅拌6小时。混合物用饱和NH₄Cl溶液淬灭且用DCM萃取。有机层用卤水洗涤,经MgSO₄干燥,浓缩且藉由管柱层析(EtOAc:DCM=1:4,Rf=0.33)纯化,得到呈淡黄色油状的2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺酰基氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基-(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]吡啶-3-基]苯基]吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(280mg,0.31mmol,产率30%)。

[0609] (B) 化合物160987:4-羟基苯-1,2-二甲酸二甲基酯(130.05mg,0.62mmol)、Cs₂CO₃(303mg,0.93mmol)及2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺酰基氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基-(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]吡啶-3-基]苯基]吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(280mg,0.31mmol)于DMF(3mL)中的溶液在50℃下加热3小时。用水淬灭混合物且藉由过滤收集所得沉淀物。固体随后藉由管柱层析(EtOAc:DCM=4:1,Rf=0.32)纯化,得到呈淡黄色油状的4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-甲基丙-2-基)氧基羰基-[5-[4-[1-(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲基酯(98mg,0.10mmol,产率34%)。

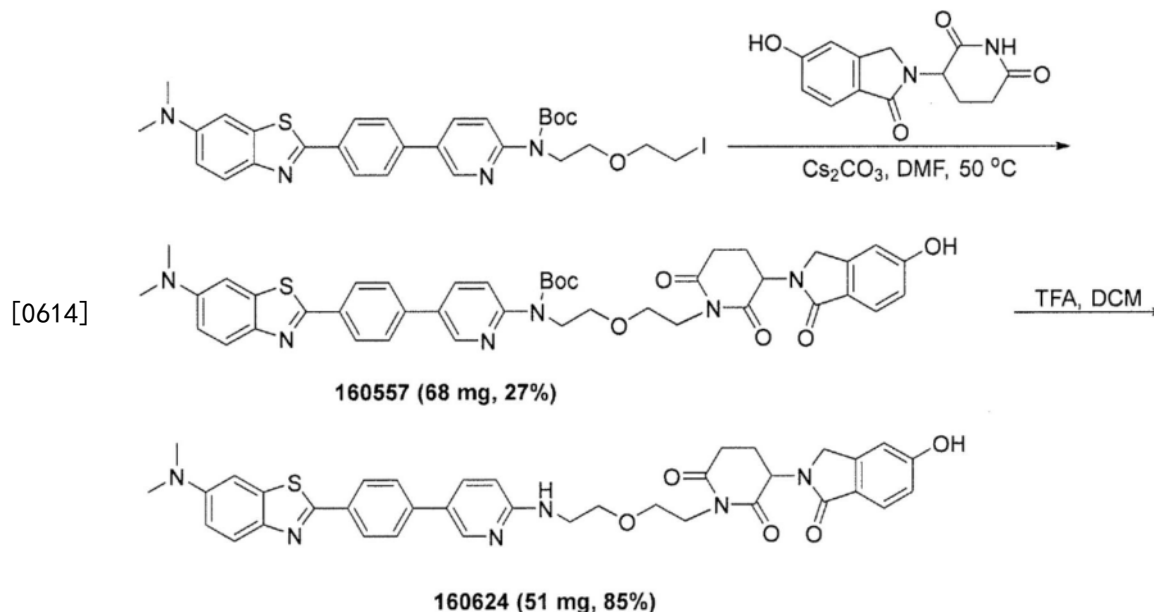
[0610] (C) 化合物161004:向4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-甲基丙-2-基)氧基羰基-[5-[4-[1-(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲基酯(98mg,0.10mmol)于EtOH(5mL)中的溶液中添加NaOH(33mg,0.83mmol)于水(5mL)中的溶液,且在室温下搅拌4天。反应物用DCM(10mL)稀释且用1N HCl溶液酸化至pH 1。有机层用水(10mL)、卤水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥且浓缩至干燥,得到呈淡黄色固体状的4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[1-(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]邻苯二甲酸(79mg,0.10mmol,产率93%)。

[0611] (D) 化合物161045:4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[1-(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]邻苯二甲酸(79mg,0.10mmol)及3-胺基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(18mg,0.11mmol)于吡啶(3mL)中的混合物在120℃下加热42小时。在真空中移除溶剂。将残余物再溶解于DCM(10mL)中,用卤水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩且藉由管柱层析(MeOH:DCM=1:19,Rf=0.3)纯化,得到呈黄色固体状的2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-1,3-双(侧氧基)异吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基胺基]吡啶-3-基]苯基]吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(22mg,0.02mmol,产率25%)。

[0612] (E) 化合物161104:向2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-1,3-双(侧氧基)异吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基胺基]吡啶-3-基]苯基]吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(22mg,0.02mmol)于DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(0.03mL,0.36mmol),且混合物在室温下搅拌42小时。混合物用饱和

NaHCO₃中和至pH 8且用DCM(10mL)萃取。有机层用卤水洗涤,经Na₂SO₄干燥且浓缩至干燥,得到呈黄色固体状的2-[2,6-双(侧氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]异吲哚-1,3-二酮(15mg,0.02mmol,产率73%)。

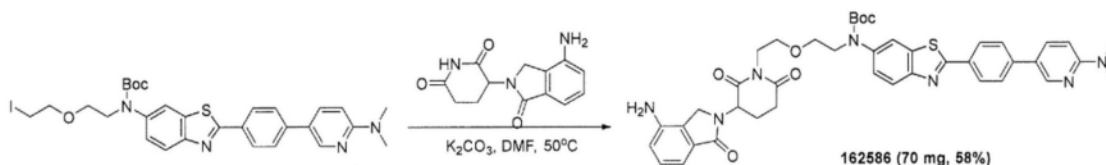
[0613] 实例21:化合物160624的合成



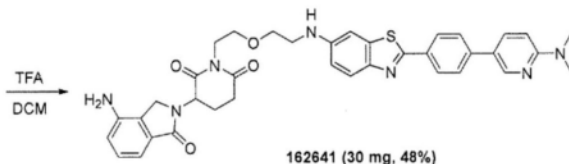
[0615] 化合物160557:3-(6-氧烷基-3-亚氧烷基-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(169mg,0.65mmol)、Cs₂CO₃(317mg,0.97mmol)、N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-(2-碘烷基乙氧基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯(209mg,0.32mmol)于DMF(5mL)中的混合物在50℃下加热1小时。混合物用水淬灭,用DCM萃取,经MgSO₄干燥,浓缩且藉由管柱层析(溶剂梯度0%至3%MeOH/DCM,Rf=0.2)纯化,得到呈黄色固体状的(5-(4-(6-(二甲基胺基)苯并[d]噻唑-2-基)苯基)吡啶-2-基)(2-(2-(3-(5-羟基-1-侧氧基异吲哚啉-2-基)-2,6-二侧氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(68mg,0.09mmol,产率27%)。

[0616] 化合物160624:在0℃下向(5-(4-(6-(二甲基胺基)苯并[d]噻唑-2-基)苯基)吡啶-2-基)(2-(2-(3-(5-羟基-1-侧氧基异吲哚啉-2-基)-2,6-二侧氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(68mg,0.09mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(1mL,13.06mmol)且在室温下搅拌6小时。在0℃下用饱和NaHCO₃溶液中和溶液且用DCM萃取溶液。有机层用卤水洗涤,经MgSO₄干燥且浓缩至干燥,得到呈黄色固体状的1-(2-(2-((5-(4-(6-(二甲基胺基)苯并[d]噻唑-2-基)苯基)吡啶-2-基)胺基)乙氧基)乙基)-3-(5-羟基-1-侧氧基异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(51mg,0.07mmol,产率85%)。

[0617] 实例22:化合物162641的合成



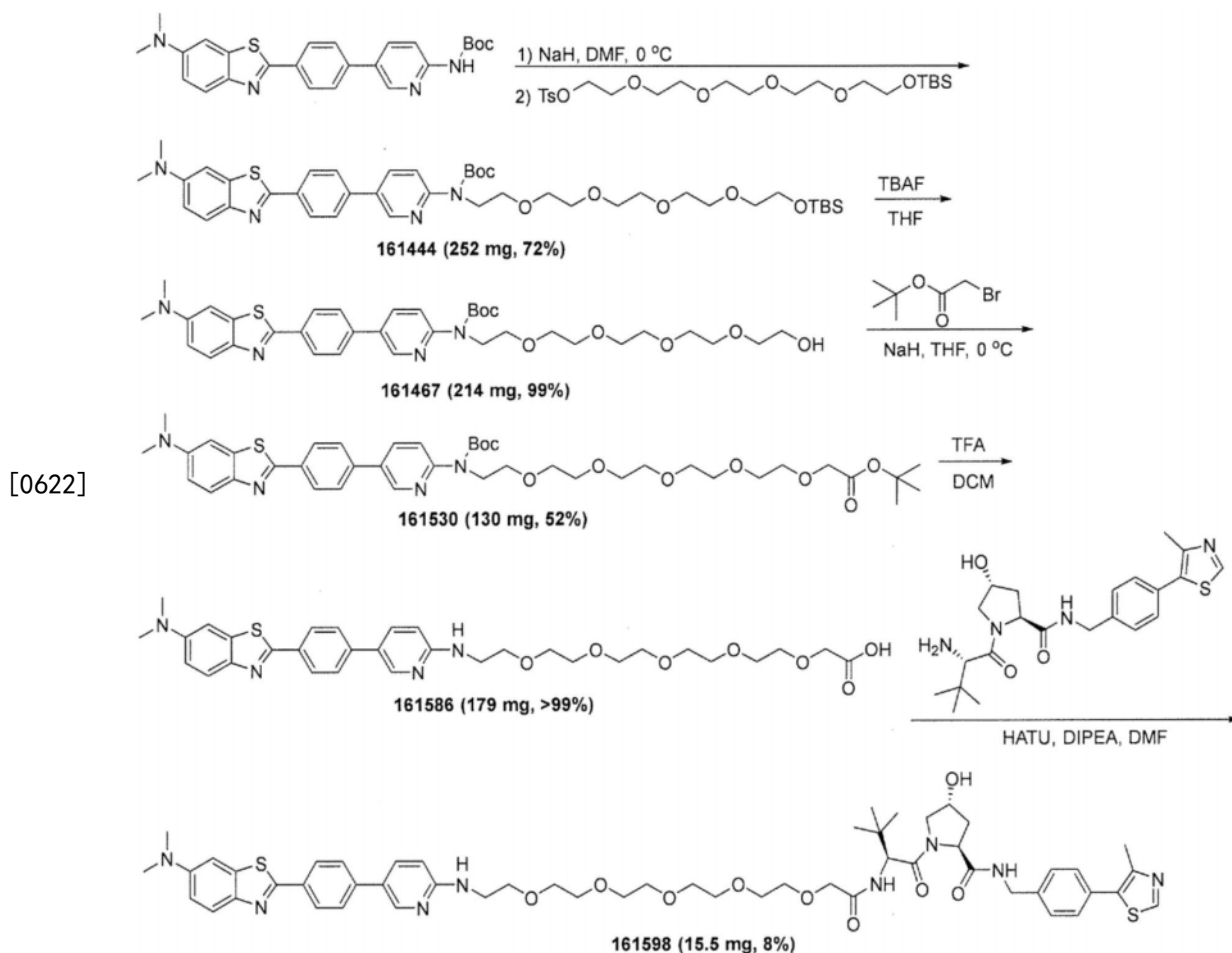
[0618]



[0619] 化合物162586:向N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-(2-(2-碘烷基乙氧基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(100mg,0.16mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加3-(7-氮烷基-3-亚氧烷基-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(48mg,0.19mmol)及 K_2CO_3 (101mg,0.31mmol),且在80℃下加热3小时。混合物用DCM稀释,用水及卤水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩且藉由管柱层析(MeOH:DCM=1:20, $R_f=0.3$)纯化,得到呈黄色固体状的N-[2-[2-[3-(7-氮烷基-3-亚氧烷基-1H-异吲哚-2-基)-2,6-双(亚氧烷基)哌啶-1-基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(70mg,0.09mmol,产率58%)。

[0620] 化合物162641:向N-[2-[2-[3-(7-氮烷基-3-亚氧烷基-1H-异吲哚-2-基)-2,6-双(亚氧烷基)哌啶-1-基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(70mg,0.09mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(0.1mL,1.35mmol),且在室温下搅拌20小时。混合物用饱和 $NaHCO_3$ 溶液中和至pH 8。将残余物溶解于DCM(20mL)及水(10mL)中。有机层用水(10mL)及卤水(10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥且浓缩,得到呈黄色固体状的3-(7-氮烷基-3-亚氧烷基-1H-异吲哚-2-基)-1-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙基]哌啶-2,6-二酮(30mg,0.04mmol,产率46%)。

[0621] 实例23:化合物161598的合成



[0623] 化合物161444:在0℃下向N-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(200mg,0.45mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加NaH(43mg,1.79mmol),且在室温下搅拌1小时。向混合物中添加4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[第三丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(681mg,1.34mmol)且在相同温度下搅拌24小时。藉由添加水来淬灭反应物。所得固体藉由过滤收集且藉由管柱层析(EtOAc:DCM=7:3,R_f=0.4)纯化,得到呈黄色油状的N-[2-[2-[2-[2-[2-[第三丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(252mg,0.32mmol,产率72%)。

[0624] 化合物161467:向N-[2-[2-[2-[2-[2-[第三丁基(二甲基)硅烷基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(252mg,0.32mmol)于THF(5mL)中的溶液中逐滴添加TBAF(1M THF溶液,1.94mL,1.94mmol),且在室温下搅拌19小时。将反应混合物浓缩至干燥且使残余物溶于EtOAc(50mL)中。混合物用水(50mL)及卤水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥。且浓缩至干燥,得到呈黄色油状的N-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-[2-[2-[2-(2-羟基乙基氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(214mg,0.32mmol,产率99%)。

[0625] 化合物161530:在0℃下向N-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-[2-[2-[2-(2-羟基乙基氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(214mg,0.32mmol)及2-溴化氢基乙酸第三丁基酯(0.14mL,0.96mmol)于THF(3mL)

中的混合物中添加NaH (19mg, 0.80mmol) 且在室温下搅拌42小时。藉由添加水来淬灭反应物。混合物用DCM (50mL) 稀释, 用水 (50mL) 及卤水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩至干燥且藉由管柱层析 (EtOAc:Hex=1:1, Rf=0.35) 纯化, 得到呈黄色油状的2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸第三丁基酯 (130mg, 0.17mmol, 产率52%)。

[0626] 化合物161586: 向2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸第三丁基酯 (130mg, 0.17mmol) 于DCM (2mL) 中的溶液中添加TFA (0.38mL, 4.99mmol), 且在室温下搅拌22小时。将混合物浓缩至干燥, 得到呈橙色油状的2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸TFA盐 (179mg, 0.29mmol, 产率>99%)。

[0627] 化合物161598: (2S, 4R) -1-[(2S) -2-氮烷基-3,3-二甲基-丁酰基]-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]-4-氧烷基-吡咯啉-2-甲酰胺 (79mg, 0.18mmol)、2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸 (104mg, 0.17mmol)、DIPEA (0.04mL, 0.25mmol) 及HATU (127mg, 0.33mmol) 于无水DMF (3mL) 中的混合物在室温下搅拌18小时。使混合物溶于DCM中, 用水及卤水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 浓缩且藉由管柱层析 (MeOH:DCM=3:100, Rf=0.32) 纯化, 得到呈黄色固体状的rac- (2R, 4S) -N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]-4-氧烷基-1-[rac- (2R) -2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基胺基]-3,3-二甲基-丁酰基]吡咯啉-2-甲酰胺 (16mg, 0.01mmol, 产率8%)。

[0628] 实例24: 活体外基于荧光的重组tau结合分析

[0629] (A) 人类Tau的表现及纯化: 1mM IPTG (Sangon Biotech, 目录号A100487) 用于诱发全长2N4R tau表现质体转化的细菌 (BL21, Invitrogen, 目录号C600003) 的tau产生。3小时后, 使细胞集结粒再悬浮于溶解缓冲液 (100mM PIPES, 1mM EGTA, 1mM MgSO₄, pH 6.8) 中且藉由音波处理溶解, 接着离心 (15,000rpm, 15分钟, 4℃)。随后将上清液置放于沸水浴中20分钟, 随后离心 (15,000rpm, 15分钟, 4℃)。将上清液装载至Q-Sepharose® Fast Flow管柱 (GE healthcare, 目录号17-0510-01) 上, 将流过部分 (flow-through fraction) 装载至SP-Sepharose® Fast Flow管柱 (GE healthcare, 目录号17-0729-01) 上, 且tau蛋白用溶离缓冲液 (100mM PIPES, 1M NaCl, 1mM EGTA, 1mM MgSO₄, 0.2M NaCl, pH 6.8) 溶离。所收集的含tau溶离份的部分经合并, 浓缩且相对于HEPES缓冲液 (25mM HEPES, 0.1mM EDTA, 0.5mM DTT, 100mM NaCl, pH 7.2) 透析且在-80℃下呈小等分试样储存直至使用。藉由UV吸收测定蛋白质浓度。

[0630] (B) 肝素诱导的聚集tau (aTau) 的制备: 将制备于30mM Tris-HCl pH 7.5缓冲液中的2μM tau与15μM肝素 (Sigma, 目录号H3149) 一起在37℃下在管中培育24小时。

[0631] (C) 化合物荧光光谱扫描分析: 将化合物溶解于100% DMSO中, 且40nM aTau与10μM各化合物一起于2% DMSO中在96孔盘 (Corning, 目录号3573) 中在37℃下培育1小时。藉由微量盘光谱仪 (EnSpire 2300, PerkinElmer) 扫描化合物的发射及激励。

[0632] (D) 活体外荧光aTau结合分析:2 μ M aTau用30mM Tris-HCl (pH 6.8) 稀释至0.04 μ M,且接着与连续稀释的化合物(三倍连续稀释,10至0.00017 μ M)一起在96孔盘(Corning,目录号3573)中在37 $^{\circ}$ C下培育1小时。APN-0729的荧光强度(激励/发射=370/500nm)藉由微量盘光谱仪(EnSpire 2300,PerkinElmer)读取。化合物Kd值使用以下等式计算: $Y=B_{\max} \times X/(Kd+X)$,其中X为化合物浓度;Y为(化合物+aTau)-(化合物+DMSO)的荧光信号;且 $B_{\max}$ 为最大信号。结果展示于下表2中。

[0633] 表2:与PBB5的竞争分析

化合物	Ex/Em (nm)	Kd (μ M)	PBB5 (μ M)	Bmax (%)
159985	375/485	0.10	0.32	71
160219	375/480	0.11	0.15	69
160273	375/495	0.47	0.27	59
160313	370/500	0.08	0.22	64
160275	375/505	0.23	1.29	96
160703	390/500	0.10	1.00	=100
160383	375/525	0.55	0.27	80
160624	380/500	0.12	0.55	=100
160744	355/405	0.15	5.96	113
160570	350/520	0.36	2.26	=100
160371	300/400	0.29	>10	=100.0

[0635] (E) PBB5竞争分析:2 μ M aTau用mM Tris-HCl (pH 6.8) 稀释至0.12 μ M,且随后在37 $^{\circ}$ C下在96孔盘(Corning,目录号3573)中与0.1 μ M 2-(4-(2-(甲基氨基)吡啶-5-基)-1,3-丁二烯-1-基)苯并噻唑-6-醇(PBB5)及连续稀释的化合物(三倍连续稀释,10至0.00017 μ M)一起培育1小时。PBB5的荧光强度(激励/发射=530/690nm)藉由微量盘光谱仪(EnSpire2300,PerkinElmer)读取。竞争百分比使用以下等式计算: $(\text{Max}-\text{仅化合物孔})/(\text{Max}-\text{Min}) \times 100\%$,其中Max=(Tau+PBB5)信号-(缓冲液+PBB5)信号;且Min=(缓冲液+PBB5)信号-(缓冲液+PBB5)信号。

[0636] 各化合物的IC₅₀值使用GraphPad Prism软件使用「4参数逻辑模型或S形剂量-反应模型」计算:

[0637] $Y = \text{底部} + (\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{山坡}})$ ($Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{HillSlope}})$)

[0638] 为检验化合物的tau结合能力,进行了基于荧光的活体外tau结合分析。所有化合物均保留tau结合能力以及与PBB5的竞争性质。

[0639] 实例25:基于细胞的Tau结合分析

[0640] (A) 作为tau种子来源的小鼠脑溶胞物制备:三月龄WT及rTg4510小鼠藉由颈椎脱臼术处死。快速将脑自颅骨移除,称重,丢弃小脑,且剩余脑在冰上沿中线解剖。将一半各大脑置放于均质化管(MP Biomedicals)中且保持于冰上。添加相对于脑重量5倍体积的冰冷均质化缓冲液。藉由FastPrep-24TM 5G(MP biomedical)以6m/s速率涡旋均质物40秒,且随后以13,000 $\times$ g在4 $^{\circ}$ C下离心(Eppendorf)15分钟。将脑溶胞物的上清液转移至新微量离心管中且储存在-80 $^{\circ}$ C下。

[0641] 因为均质化缓冲液对HEK细胞造成轻微毒性,所以脑溶胞物经历自基于Tris的缓冲液至PBS的缓冲液交换。脑溶胞物在冰上解冻。将无菌PBS添加至2mL离心过滤管(10K截断,Amicon)中,且接着在4℃下在4500×g下离心2分钟以冲洗管。将解冻的溶胞物添加至过滤管中,且用1×无菌PBS填充至2mL。将管在4℃下在4500×g下离心60分钟。重复PBS洗涤步骤。在离心步骤之后,收集经离心管底部中的300μL上清液且保持于冰上。重复其余上清液以填充缓冲液且再离心20分钟。将第二收集的上清液与前一上清液合并。藉由Bradford分析(Bio-Red)量测蛋白质浓度。用无菌1×PBS将小鼠脑溶胞物交换缓冲液稀释至3mg/mL,等分至微量离心管中90及180μL且储存于-80℃下。

[0642] (B) 细胞培养: Tau RD(LM) -eGFP HEK293细胞在两种类型的培养基中培养。对于细胞维持,细胞在补充有10%FBS(Gibco)、1%PS(Gibco)及6μg/mL嘌呤霉素(Gibco)的DMEM/F-12(Gibco)中培养且以 1×10^6 个细胞/孔在6孔盘(Greiner)中涂铺。细胞每周继代培养两次。对于tau结合测试,细胞在补充有1.25%FBS、1%PS及6μg/mL嘌呤霉素的DMEM/F-12(结合培养基)中培养,且以 1.5×10^4 个细胞/孔涂铺于预涂布有聚D-离胺酸(BD Biosciences)的96孔盘中。

[0643] (C) 化合物处理: 冷冻的小鼠脑溶胞物在冰上解冻且用1×PBS稀释至1μg/μL。将经稀释的脑溶胞物或1×PBS添加至含有培养24小时的细胞的96孔盘各孔中。在培育24小时之后,用新鲜结合培养基替换培养基。在tau接种之后第三天,将10mM化合物储备溶液自1000、500、250、125、62.5、31.25、15.63、7.8nM两倍连续稀释于新鲜结合培养基中,且所有孔的DMSO(Sigma)浓度维持在0.1%。接着用含有各种浓度的化合物的培养基替换96孔盘中的培养基。将盘放回培育箱中2小时,且用含有8%NucRed 647(Thermo Fisher)的结合培养基替换培养基以将细胞核染色30分钟。细胞在室温下用4%PFA(Electron Microscopy Sciences)固定20分钟,接着换成1×PBS以进行影像获取。

[0644] (D) 影像获取及分析: 所有影像藉由ImageXpress Micro Confocal(Molecular devices)使用20×接物镜取得,且对于APN-0729、Tau-eGFP及细胞核,激励/发射设定分别藉由DAPI、FITC20及Cy5通道定义。使用MetaXpress软件(Molecular devices)的定制模块针对tau结合分析处理所有影像。所述的模块能够量测: (1) 总细胞数目(=细胞核数目); (2) tau聚集体数目; (3) tau阳性细胞数目; (4) tau聚集体平均面积; (5) tau及化合物双阳性聚集体数目; (6) tau及化合物双阳性细胞数目; (7) tau聚集体中化合物平均强度; (8) tau聚集体中tau及化合物双阳性面积。

[0645] 实例26: Tau降解分析

[0646] (A) .Tau包涵体形成的基于细胞的模型: 六月龄rTg4510小鼠脑溶胞物用作tau种子来源,如上文实例26中所描述制备。P301L-Tau-FL-GFP HEK293细胞表示HEK293细胞表现全长人类tau T40(2N4R),携带P301L突变以及GFP标签(P301L-Tau-FL-GFP)。 1×10^6 个P301L-Tau-FL-GFP HEK293细胞在6孔盘上在含有补充有10%胎牛血清(FBS)(Gibco)、1%青霉素-链霉素(Gibco)及0.5mg/ml遗传霉素(Thermo Fisher Scientific)的DMEM/F-12(Gibco)的培养基中培养24小时以达到70%至90%汇合率,指示细胞准备好以进行转染。50 μg 六月龄rTg4510小鼠脑溶胞物在400μL无血清培养基中稀释且与稀释于400μL无血清培养基中的16μL脂染胺3000试剂(Thermo Fisher Scientific)混合。rTg4510脑溶胞物及脂染胺3000的溶液混合物在室温下培育25分钟。移除培养基,且随后将rTg4510溶胞物及脂染胺

3000的溶液混合物添加至细胞中进行转染。将溶液混合物在室温下培育五小时,随后将培养基换成10%胎牛血清(FBS)。在两天培育之后,Tau聚集体(Tau斑点)经诱发且如以上实例52中所描述藉由ImageXpress Micro Confocal高容量成像系统(Molecular Devices)获取影像。由MetaXpress软件(Molecular Devices)中的两个定制模块执行分析以用于聚集tau分析。输出包括细胞数目、tau斑点的数目、tau斑点的平均强度及tau斑点的平均尺寸。

[0647] (B). 化合物处理:将100 μ L 3×10^4 个如上文在步骤(A)中所描述制备的包含Tau聚集体的细胞涂铺在涂布有聚D-离胺酸(BD Biosciences)的96孔盘上且培养24小时。将待测试化合物溶解于含有0.1%DMSO的培养基中。将浓度为1、0.2及0.04 μ M的测试化合物中的每一者添加至包含Tau聚集体的细胞中且在37 $^{\circ}$ C下培育24小时。此后,移除培养基,细胞用PBS溶液洗涤且接着在4 $^{\circ}$ C下使用30 μ L的溶解缓冲液(含有0.3%Triton X-100及400mM NaCl的PBS)溶解一小时,且接着细胞溶解物用170 μ L的含有400mM NaCl的PBS稀释。细胞溶解物藉由0.45 μ M过滤盘(Pa11)过滤且应用于Tau聚集分析。

[0648] (C). 对照细胞溶解物:自非接种细胞收集对照细胞溶解物。

[0649] (D). 基于ELISA的Tau聚集分析:设计及研发用于Tau聚集分析的APNmAb005 ELISA套组,以藉由使用抗Tau APNmab005作为捕捉及侦测抗体来侦测缓冲溶液或细胞溶解物中的异常tau聚集体。此抗体为结合于哺乳动物细胞中积聚的人类tau聚集体的高度特异性抗体。APNmAb005叙述于2020年8月5日申请的PCT专利申请案第PCT/IB2020/057415号中,其以引用的方式并入本文中。

[0650] 在4 $^{\circ}$ C下将含0.15 μ g APNmAb005的100mM碳酸钠缓冲液(pH 9.6)涂布在高结合聚苯乙烯96孔微量盘(Greiner Bio-One)上隔夜。微量盘用PBS洗涤,接着在室温下用Intercept(PBS)阻断缓冲液(LI-COR)处理2小时。此后,用PBS洗涤微量盘,且接着将如上文步骤(C)中所描述制备的具有化合物处理的细胞溶解物添加至微量盘的各孔中且在室温下培育2小时。微量盘用PBS洗涤且接着在室温下与HRP结合二级抗体APNmAb005一起培育3小时。使用HRP结合套组(Abcam, ab102890)制备HRP结合二级抗体APNmAb005。接着用PBS洗涤微量盘且在室温下与100 μ L辣根过氧化物酶(HRP)受质一起培育。在20分钟培育的后,藉由添加100 μ L停止溶液(Cell Signaling Technology)终止反应。使用EnVision微量盘读取器(PerkinElmer)量测450nm下的光学密度(O.D.)。

[0651] 图1展示藉由APNmAb005 ELISA分析量测的Tau聚集体的降解。在1 μ M化合物162842处理后,与媒剂相比,光学密度(O.D.) 450值降低20%,反映Tau聚集体减少。

[0652] 在Tau降解分析中评价化合物的一些实施例。结果概述于表3中。

[0653] 表3.

[0654]

化合物	活性
170350	+
160219	-
160313	-
160744	+
171177	-
161215	+
161409	+

160273	-
159985	-
162640	+
177031	-
162842	++
177038	-
174251	-
162903	+
160939	-
163123	+
160383	-
163365	+

[0655] 注释:「++」指示在用1 μ M化合物处理后,tau聚集体减少>20%

[0656] 「+」指示在用1 μ M化合物处理后,tau聚集体减少10%至20%

[0657] 「-」指示在用1 μ M化合物处理后,tau聚集体减少<10%

[0658] 实例27:活体内药物动力学研究

[0659] 为确定本发明化合物是否能够跨越血脑屏障(BBB),在血浆及脑组织的药物动力学研究中向小鼠投与实例化合物160313(1mg/kg,静脉内)。

[0660] 动物饲养:小鼠在动物房环境下圈养,通风15次/小时,照明12小时/天,温度20℃至24℃且湿度40%至70%。研究房间在开始研究之前杀菌及清洁,且在研究进行期间各给药或取样之后清洁操作区域。所有动物在研究期间能够自由获取食物及水。动物能够任意获取经认证啮齿动物饲料(Certified Rodent Diet)及水。由第三方组织监测饲料的营养组成及污染物含量以及水的杂质及污染物。根据公认动物饲养程序评价动物的健康状况且认为适合于实验用途。

[0661] 样品收集及处理:在给药后0.25、0.5、1、2、4、8及24小时,在异氟醚麻醉下经由面部或心脏穿刺,自所有动物收集大约110 μ L全血至含有乙二胺四乙酸钾(K₂EDTA)的试管中。给药后0.25、0.5、1、2、4、8及24小时收集脑样品。将在脑收集之前经由心脏穿刺进行预冷盐水的灌注。在2000g下在4℃下将血液样品离心5分钟以藉由将上清液转移至新管中来获得血浆样品。所有血浆及脑样品均储存于大约-70℃下直至分析。

[0662] 生物分析方法进行:使用基于液相层析以及联合质谱分析(LC-MS/MS)的方法测定血浆及脑样品中化合物的浓度。

[0663] 结果:PK参数概述于表4中。化合物160313能够在短时间内穿透BBB。脑/血浆比为约0.31。

[0664] 表4. 化合物160313的活体内药物动力学概况

	血浆	脑
AUC _{last} (hr $\times$ ng/mL)	379	117
T _{1/2} (h)	0.46	1.03
C _{max} (ng/mL)	-	111
T _{max} (h)	-	0.25

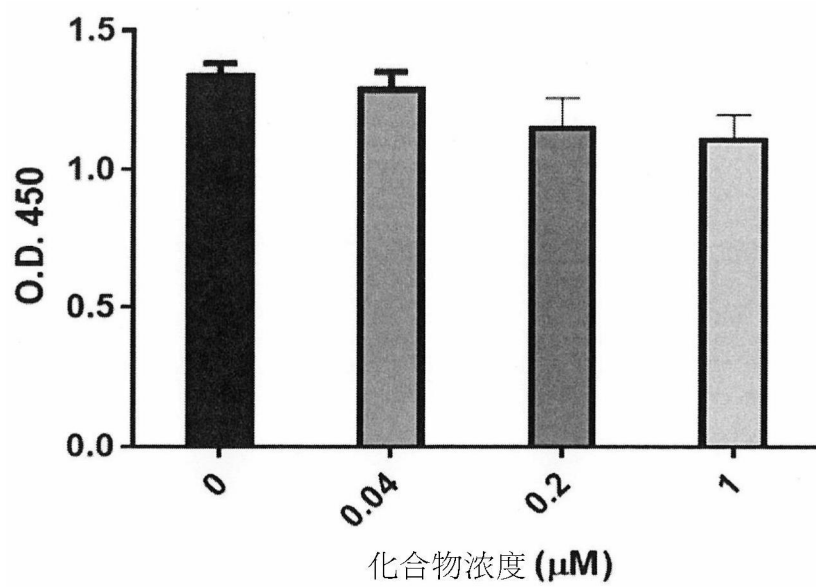


图1