



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 104220070 B

(45)授权公告日 2020.01.21

(21)申请号 201280067512.9

C07D 237/20(2006.01)

(22)申请日 2012.11.19

C07D 271/113(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

C07D 285/12(2006.01)

申请公布号 CN 104220070 A

A61K 31/433(2006.01)

A61K 31/4245(2006.01)

(43)申请公布日 2014.12.17

A61K 31/501(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(30)优先权数据

61/562266 2011.11.21 US

61/665370 2012.06.28 US

61/727195 2012.11.16 US

(56)对比文件

WO 2011143160 A9,2012.03.08,

US 2002115698 A1,2002.08.22,

shimano, yasuo, et al.syntheses of poly(diacylthiosemicarbazides) from diacylisothiocyanates and dihydrazides, and their thermal cyclodehydration.《chemical abstracts service》.1980,131-137.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.07.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/065816 2012.11.19

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2013/078123 EN 2013.05.30

(73)专利权人 卡利泰拉生物科技公司

地址 美国加利福尼亚州

Byron DeLaBarre, et al..Full-Length Human Glutaminase in Complex with an Allosteric Inhibitor.《Biochemistry》.2011, 10764-10770.

(72)发明人 J.李 L.陈 B.戈亚尔 G.莱迪

T.F.斯坦顿 E.B.斯约格伦

Mary M. ROBINSON,et al.Novel mechanism of inhibition of rat kidney-type glutaminase by bis-2-(5-phenylacetamido-1,2,4-thiadiazol-2-yl) ethyl sulfide (BPTES).《Biochem. J. 》.2007,407-414.

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 孔青 庞立志

(51)Int.Cl.

C07D 417/06(2006.01)

C07D 417/14(2006.01)

审查员 魏永燕

权利要求书18页 说明书233页 附图1页

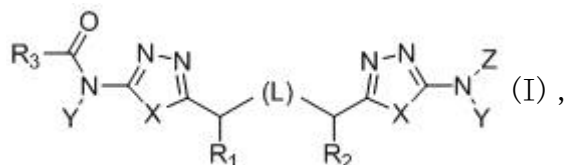
(54)发明名称

谷氨酰胺酶的杂环抑制剂

(57)摘要

本发明涉及本文进一步定义的式(I)的杂环化合物及其药物制剂。本发明还涉及使用本发明的杂环化合物治疗癌症、免疫性疾病或神经性疾病的方法。

1. 式I化合物,



或其药学上可接受的盐,其中:

L表示CH₂CH₂;

一个X表示S,另一个X表示CH=CH,其中CH单元的任何氢原子可以被(C₁-C₆)烷基替代;

Y表示H;

R₇,在每次出现时独立地,表示H或取代的或未取代的(C₁-C₆)烷基;

Z表示H或R₃(CO);

R₁和R₂各自表示H;

R₃,在每次出现时独立地,表示取代的或未取代的(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₅-C₇)芳基(C₁-C₆)烷基、杂环基(C₁-C₆)烷基、杂芳基(C₁-C₆)烷基或C(R₈)(R₉)(R₁₀),其中任何游离的羟基可被酰化形成-OC(O)R₇;和

R₈、R₉和R₁₀各自独立地表示H或(C₁-C₆)烷基、羟基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、(C₅-C₇)芳基、(C₅-C₇)芳基(C₁-C₆)烷基、(C₅-C₇)芳基氧基、(C₅-C₇)芳基氧基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)环烷基、(C₃-C₈)环烷基(C₁-C₆)烷基、杂环基、杂环基(C₁-C₆)烷基、杂芳基、杂芳基(C₁-C₆)烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基(C₁-C₆)烷基,或R₈和R₉与它们连接的碳一起形成(C₅-C₁₂)碳环或杂环系统,其中任何游离的羟基可被酰化形成-OC(O)R₇,和其中R₈、R₉和R₁₀中至少两个不是H;

其中各杂环基或杂环系统是具有1或2个选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元环;和

各杂芳基选自吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基和喹啉基;

其中当被标明时,(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、酰基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、(C₅-C₇)芳基、(C₅-C₇)芳基(C₁-C₆)烷基、(C₅-C₇)芳基氧基、(C₅-C₇)芳基氧基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)环烷基、(C₃-C₈)环烷基(C₁-C₆)烷基、杂环基、杂环基(C₁-C₆)烷基、杂环基(C₁-C₆)烷氧基、杂芳基、杂芳基(C₁-C₆)烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基(C₁-C₆)烷基是未取代的或被选自以下的一个或多个取代基取代:(C₁-C₆)烷基、卤素、羟基、羧基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、酰基、硫代酸酯基、(C₁-C₆)烷氧基、磷酰基、磷酸基、膦酸基、亚膦酸基、氨基、酰氨基、脒基、亚胺基、氰基、硝基、叠氮基、巯基、(C₁-C₆)烷硫基、硫酸酯基、磺酸酯基、氨磺酰基、亚磺酰氨基、磺酰基、杂环基、(C₅-C₇)芳基(C₁-C₆)烷基、(C₅-C₇)芳基和杂芳基。

2. 权利要求1的化合物,其中当被标明时,(C₁-C₆)烷基、羟基(C₁-C₆)烷基、氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基、酰基氨基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、(C₅-C₇)芳基、(C₅-C₇)芳基(C₁-C₆)烷基、(C₅-C₇)芳基氧基、(C₅-C₇)芳基氧基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)环烷基、(C₃-C₈)环烷基(C₁-C₆)烷基、杂环基、杂环基(C₁-C₆)烷基、杂环基(C₁-C₆)烷氧基、杂芳基、杂芳基(C₁-C₆)烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基(C₁-C₆)烷基是未取代的或被选自以下的一个或多个取代基取代:甲酰基、硫代乙酸酯基和硫代甲酸酯基。

3. 权利要求1的化合物,其中Z表示R₃ (CO)。

4. 权利要求3的化合物,其中R₃的每次出现都不相同。

5. 权利要求1的化合物,其中R₃,在每次出现时独立地,表示取代的或未取代的 (C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基或杂芳基 (C₁-C₆) 烷基,

其中当被标明时, (C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基或杂芳基 (C₁-C₆) 烷基是未取代的或被选自以下的一个或多个取代基取代: (C₁-C₆) 烷基、卤素、羟基、羧基、(C₁-C₆) 烷氧基羰基、酰基、硫代酸酯基、(C₁-C₆) 烷氧基、磷酰基、磷酸基、膦酸基、亚膦酸基、氨基、酰氨基、脒基、亚胺基、氰基、硝基、叠氮基、巯基、(C₁-C₆) 烷硫基、硫酸酯基、磺酸酯基、氨磺酰基、亚磺酰氨基、磺酰基、杂环基、(C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳基和杂芳基。

6. 权利要求1的化合物,其中R₃,在每次出现时独立地,表示C (R₈) (R₉) (R₁₀), 其中R₈表示 (C₅-C₇) 芳基、(C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基或杂芳基 (C₁-C₆) 烷基, R₉表示H, 和R₁₀表示羟基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基或 (C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基。

7. 权利要求6的化合物,其中R₈表示 (C₅-C₇) 芳基、(C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基或杂芳基。

8. 权利要求6的化合物,其中R₁₀表示羟基、羟基 (C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷氧基。

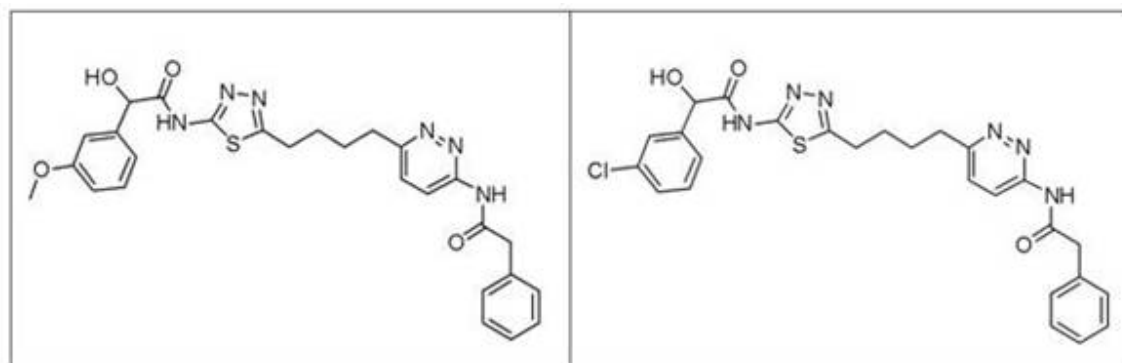
9. 权利要求1的化合物,其中L表示CH₂CH₂, Y表示H, Z表示R₃ (CO), R₁和R₂各自表示H, 和R₃在每次出现时独立地表示取代的或未取代的 (C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基或杂芳基 (C₁-C₆) 烷基,

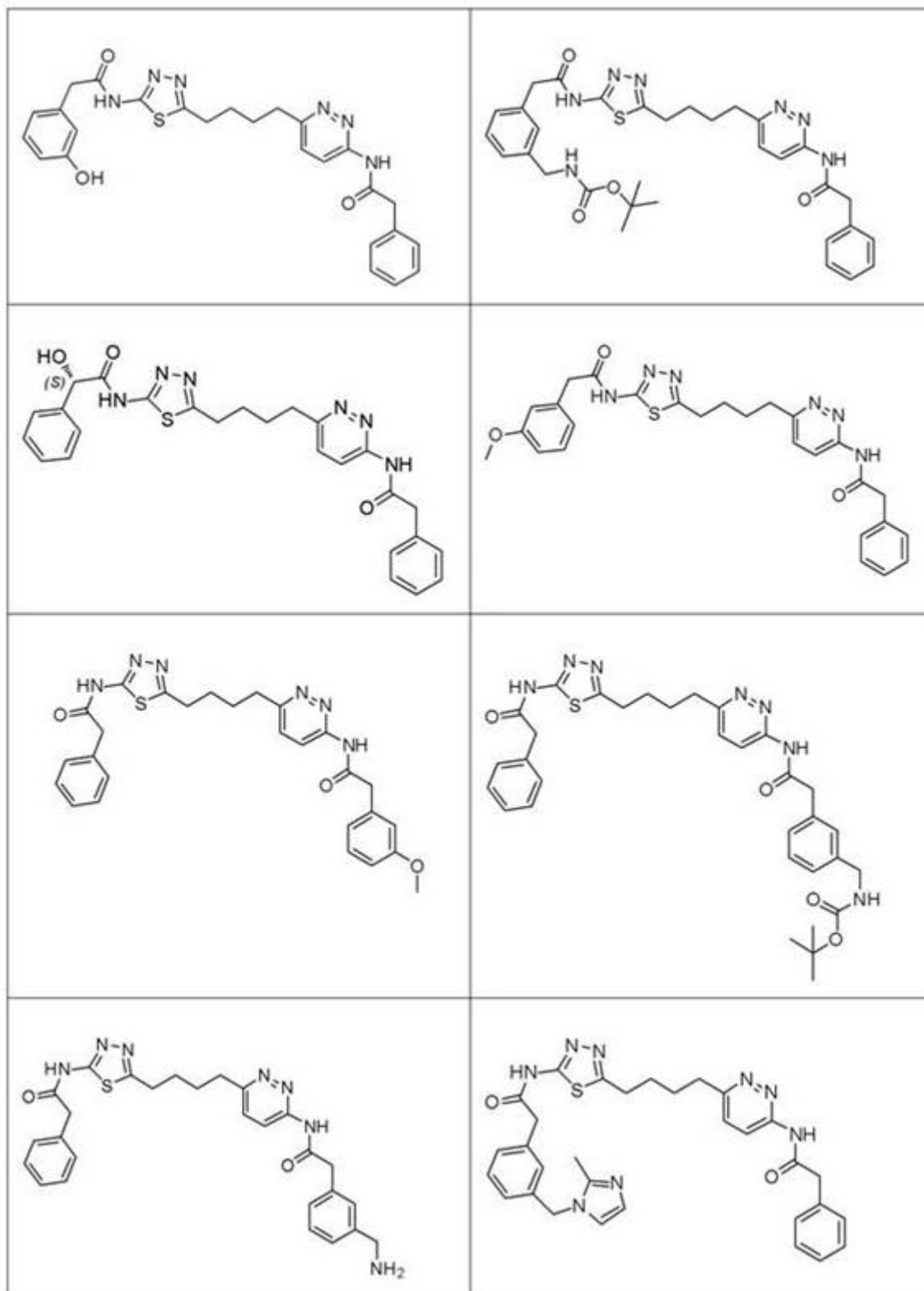
其中当被标明时, (C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基或杂芳基 (C₁-C₆) 烷基是未取代的或被选自以下的一个或多个取代基取代: (C₁-C₆) 烷基、卤素、羟基、羧基、(C₁-C₆) 烷氧基羰基、酰基、硫代酸酯基、(C₁-C₆) 烷氧基、磷酰基、磷酸基、膦酸基、亚膦酸基、氨基、酰氨基、脒基、亚胺基、氰基、硝基、叠氮基、巯基、(C₁-C₆) 烷硫基、硫酸酯基、磺酸酯基、氨磺酰基、亚磺酰氨基、磺酰基、杂环基、(C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳基和杂芳基。

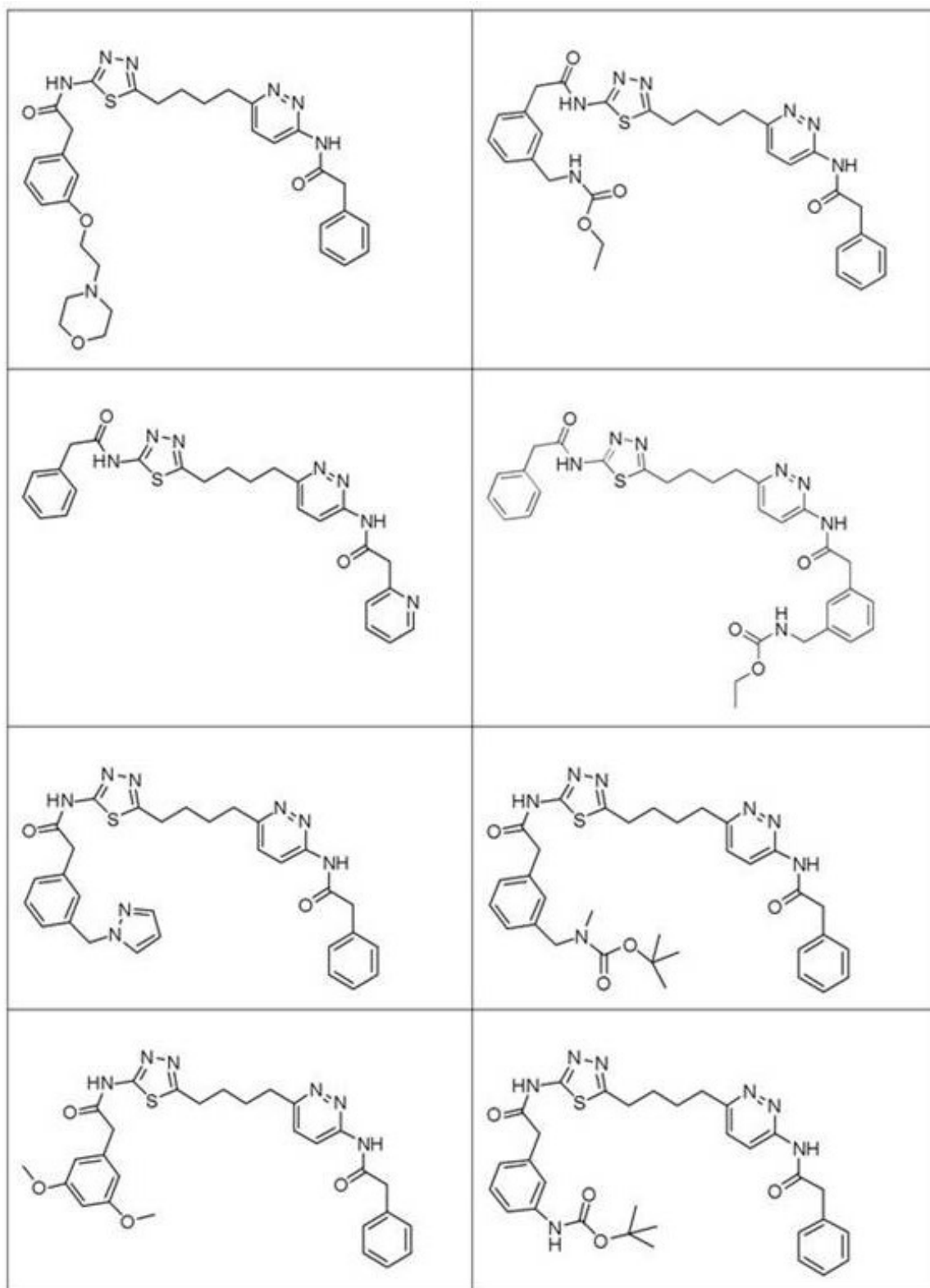
10. 权利要求5或9的化合物,其中当被标明时, (C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基或杂芳基 (C₁-C₆) 烷基是未取代的或被选自以下的一个或多个取代基取代: 甲酰基、硫代乙酸酯基和硫代甲酸酯基。

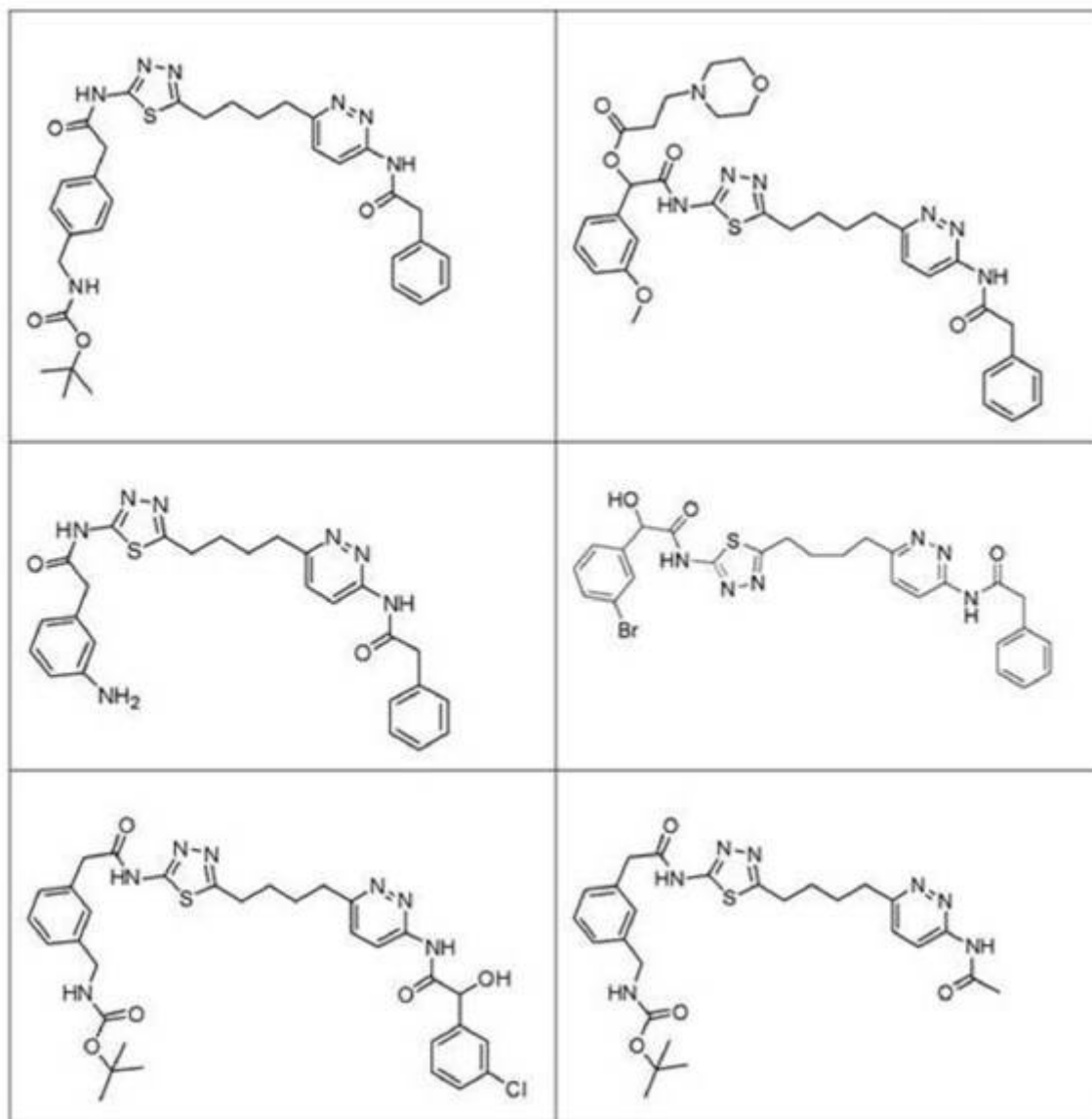
11. 权利要求9的化合物,其中R₃的每次出现是相同的。

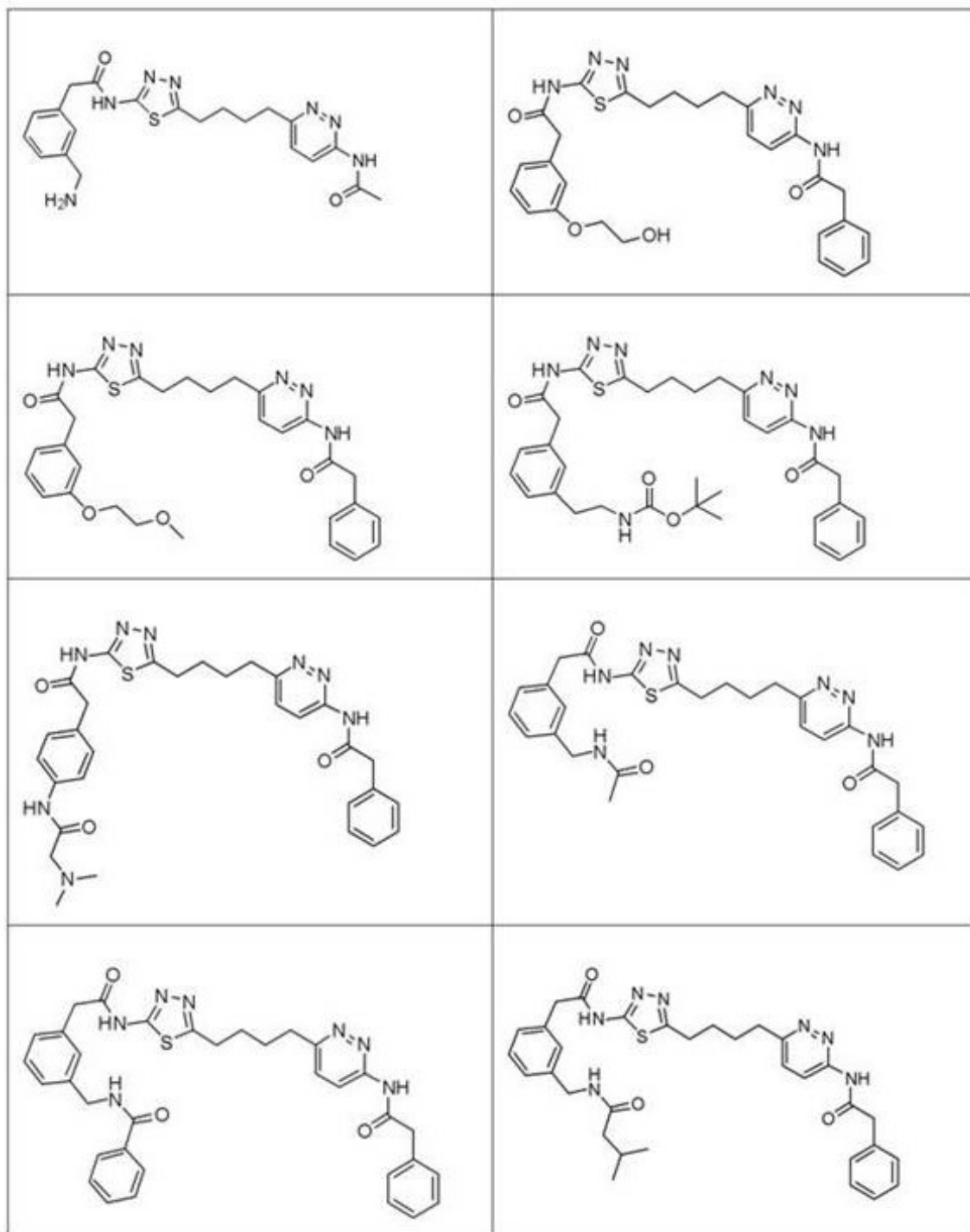
12. 权利要求1的化合物,其中所述化合物选自下表:

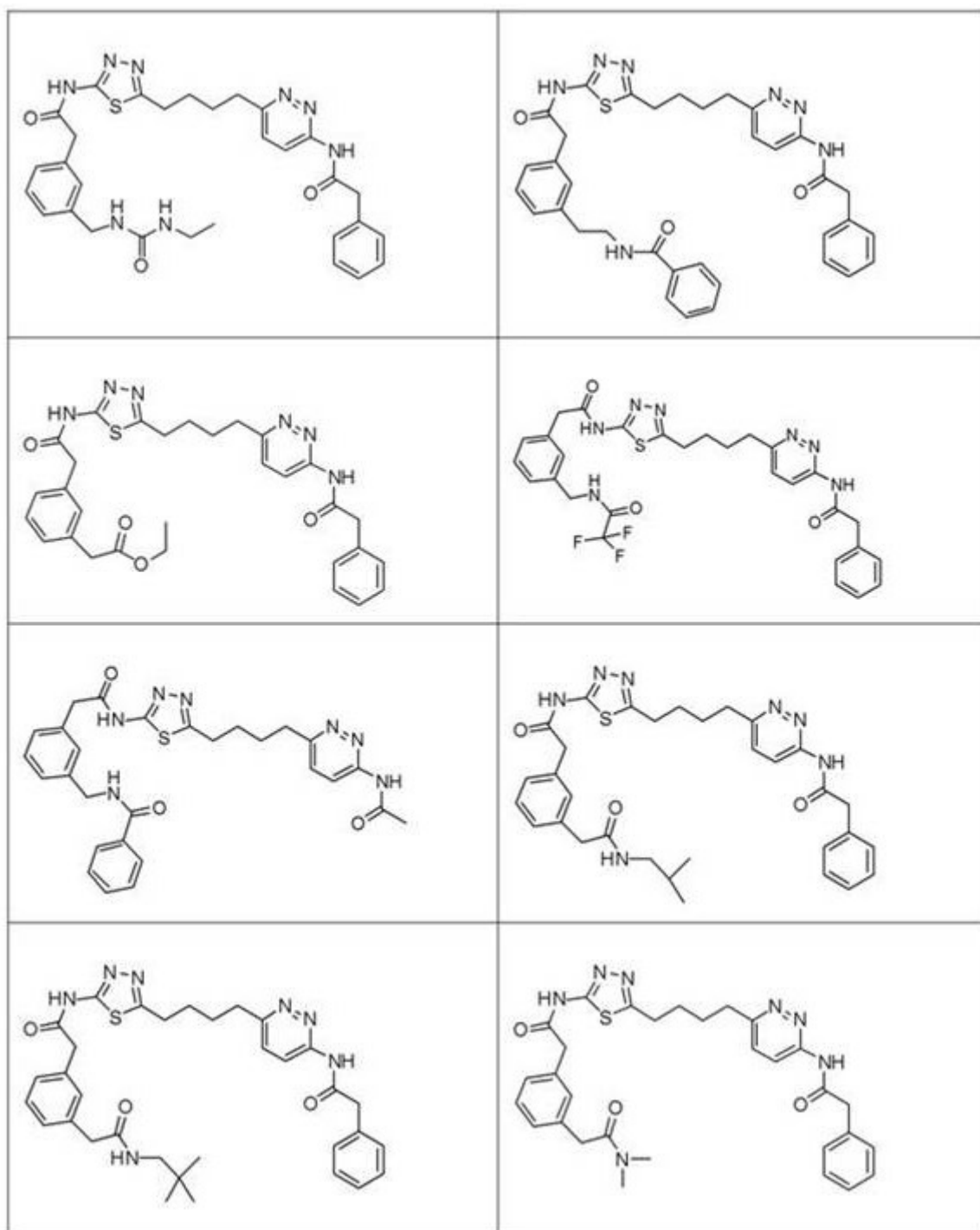


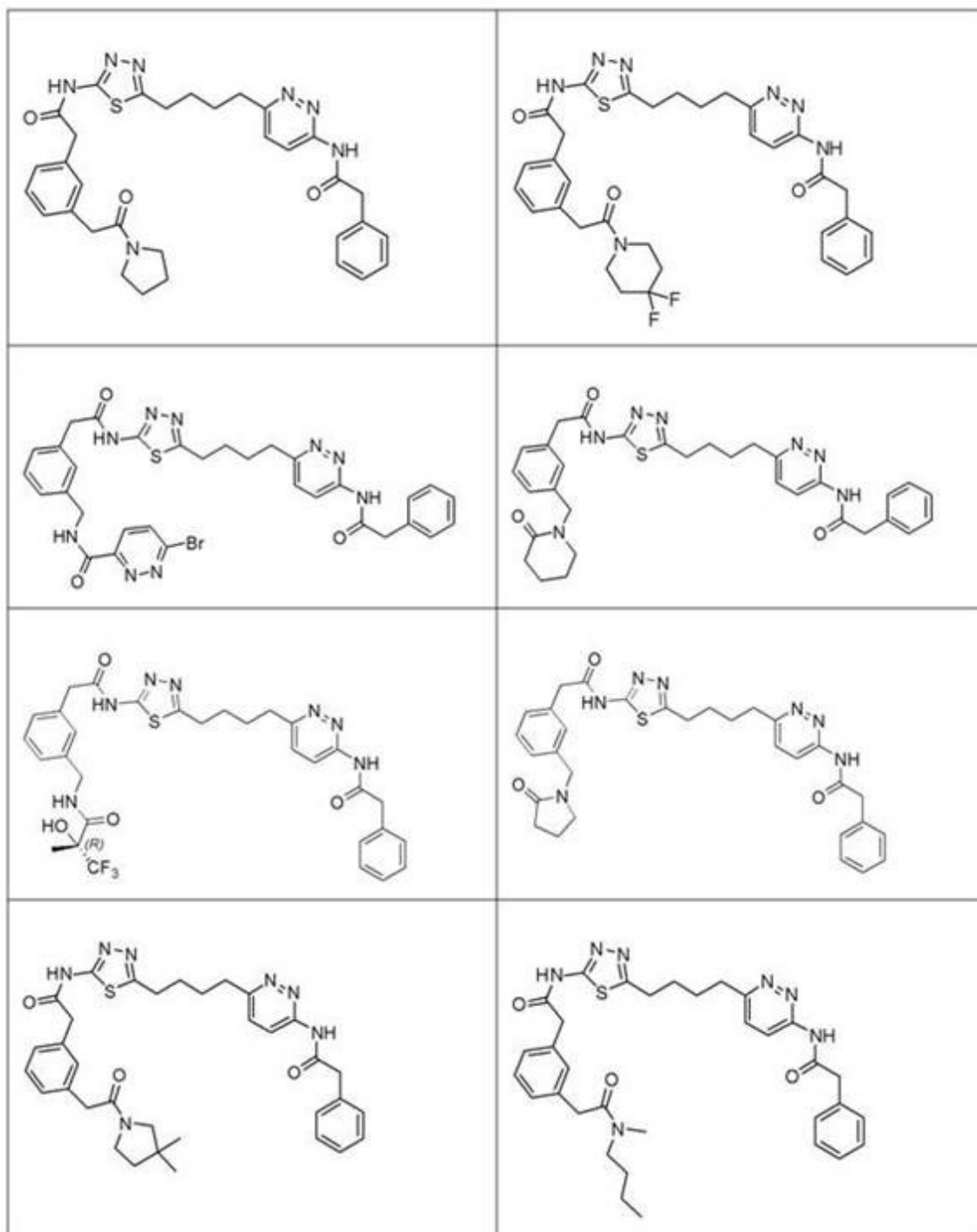


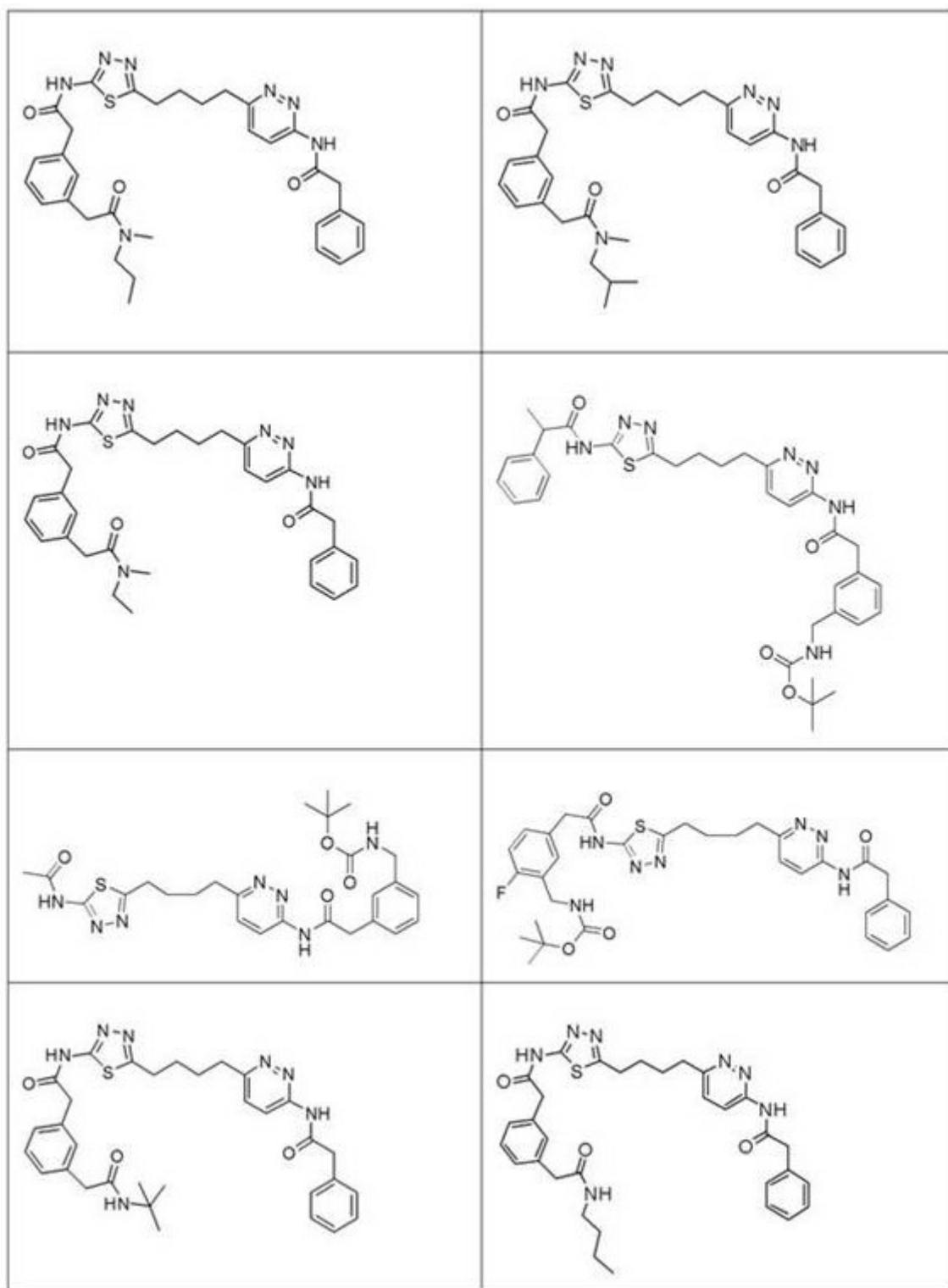


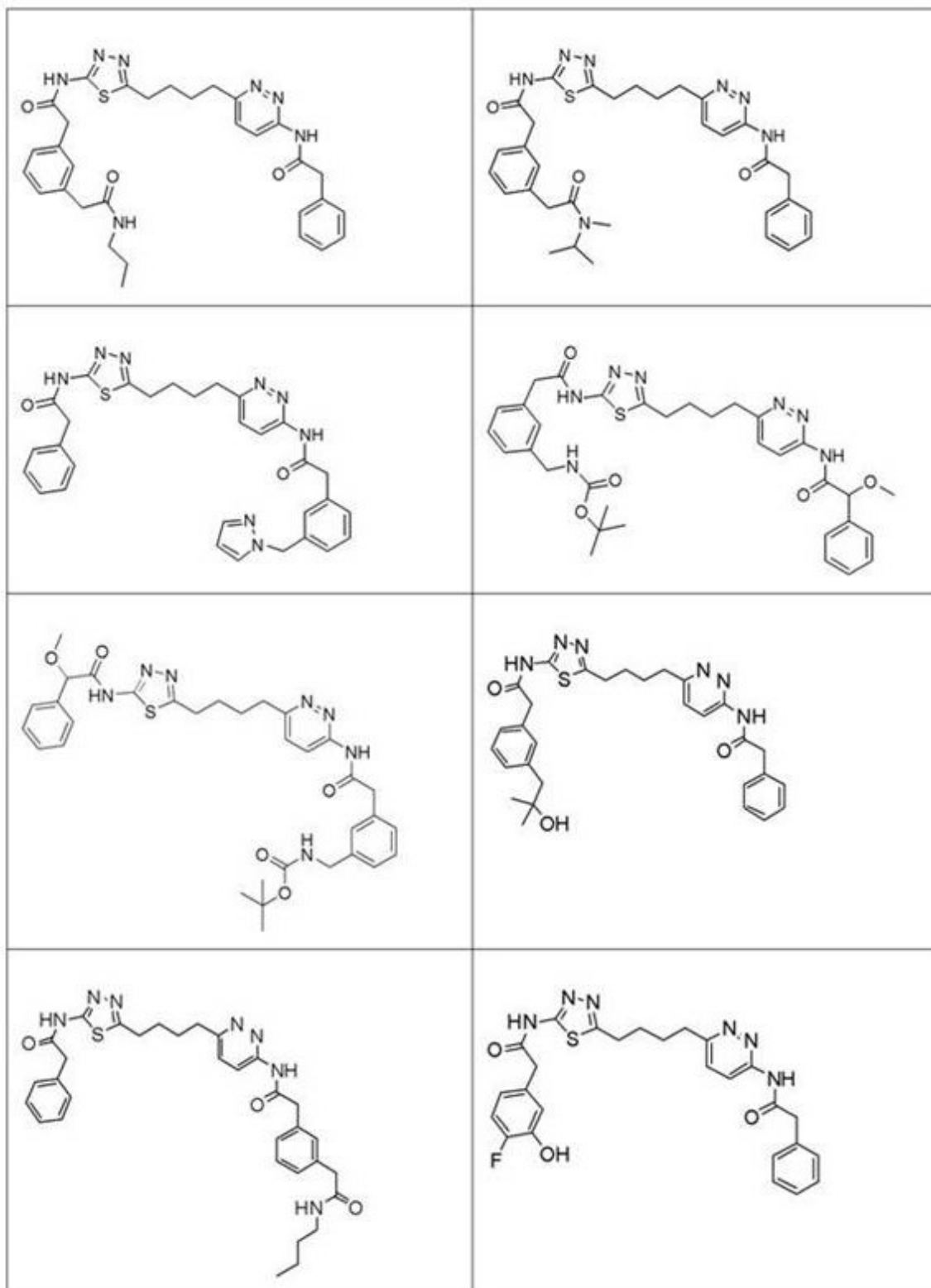


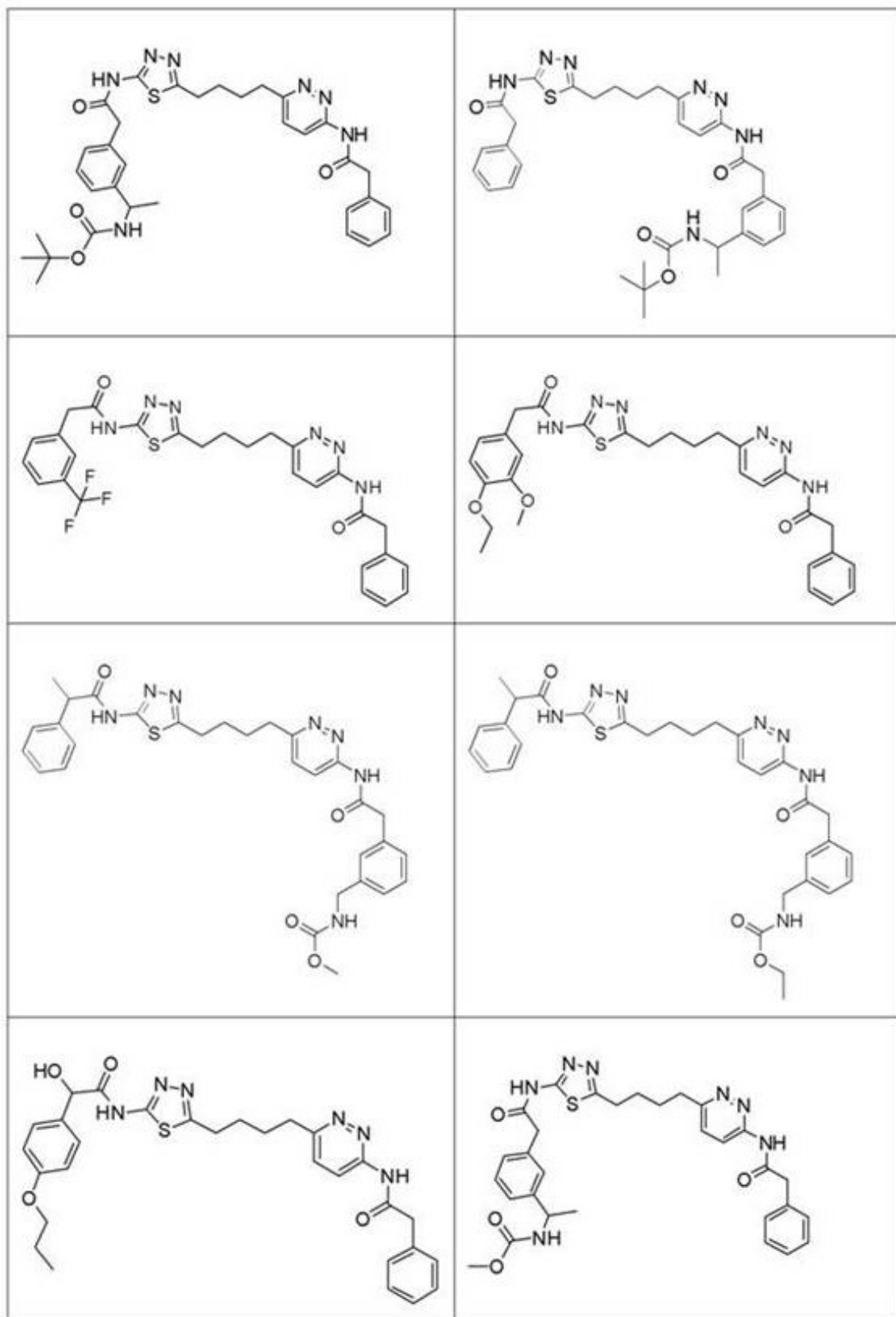


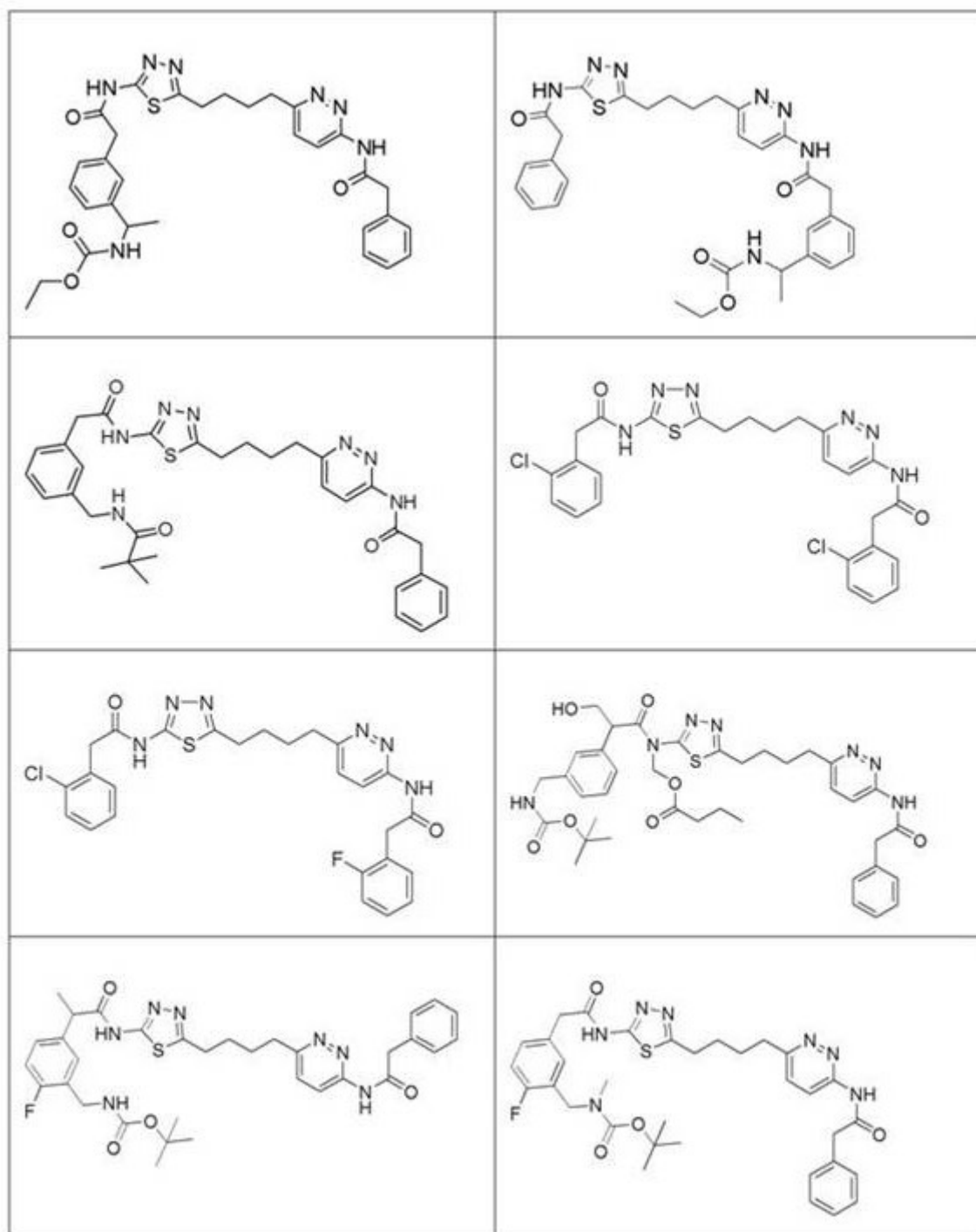


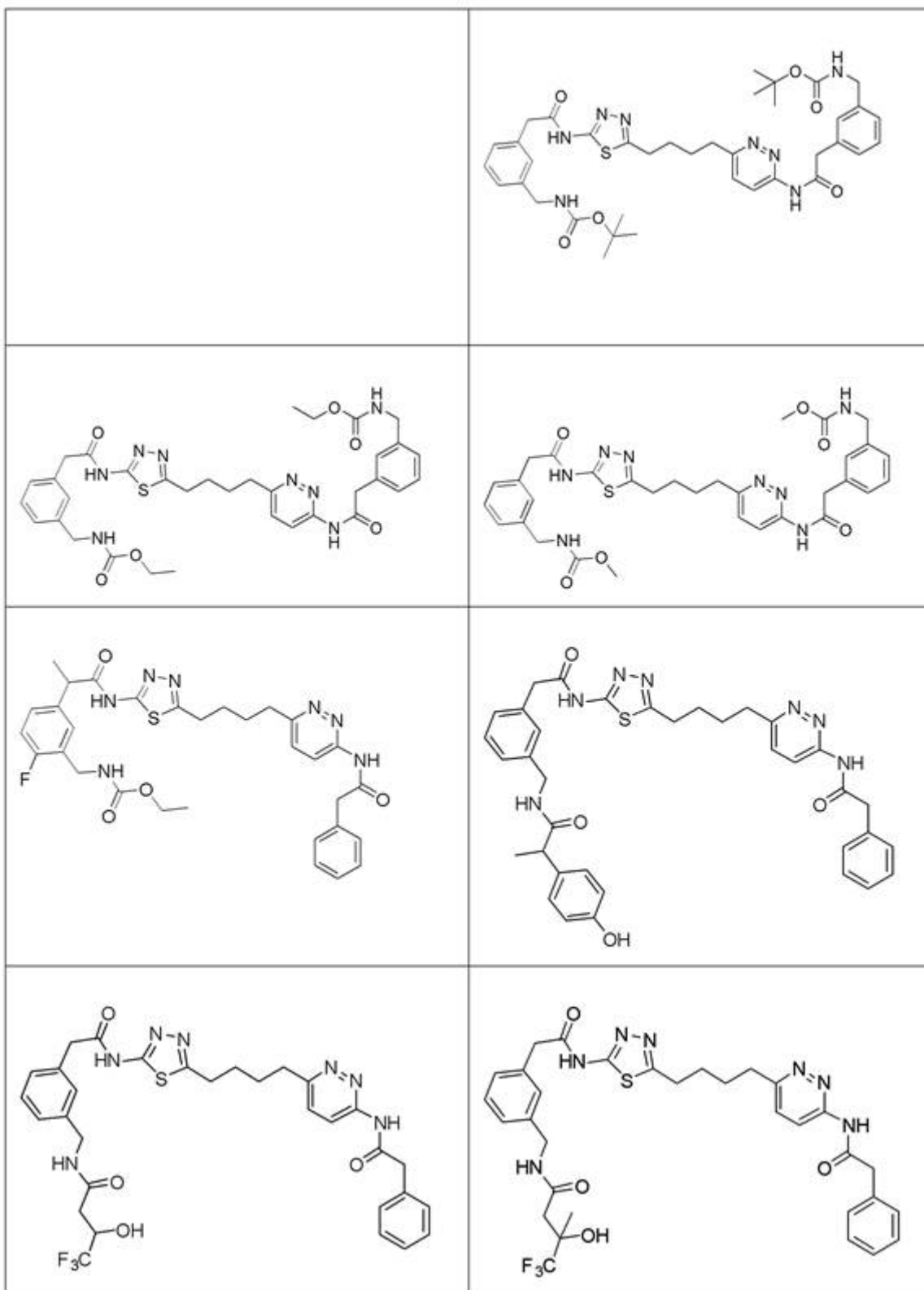


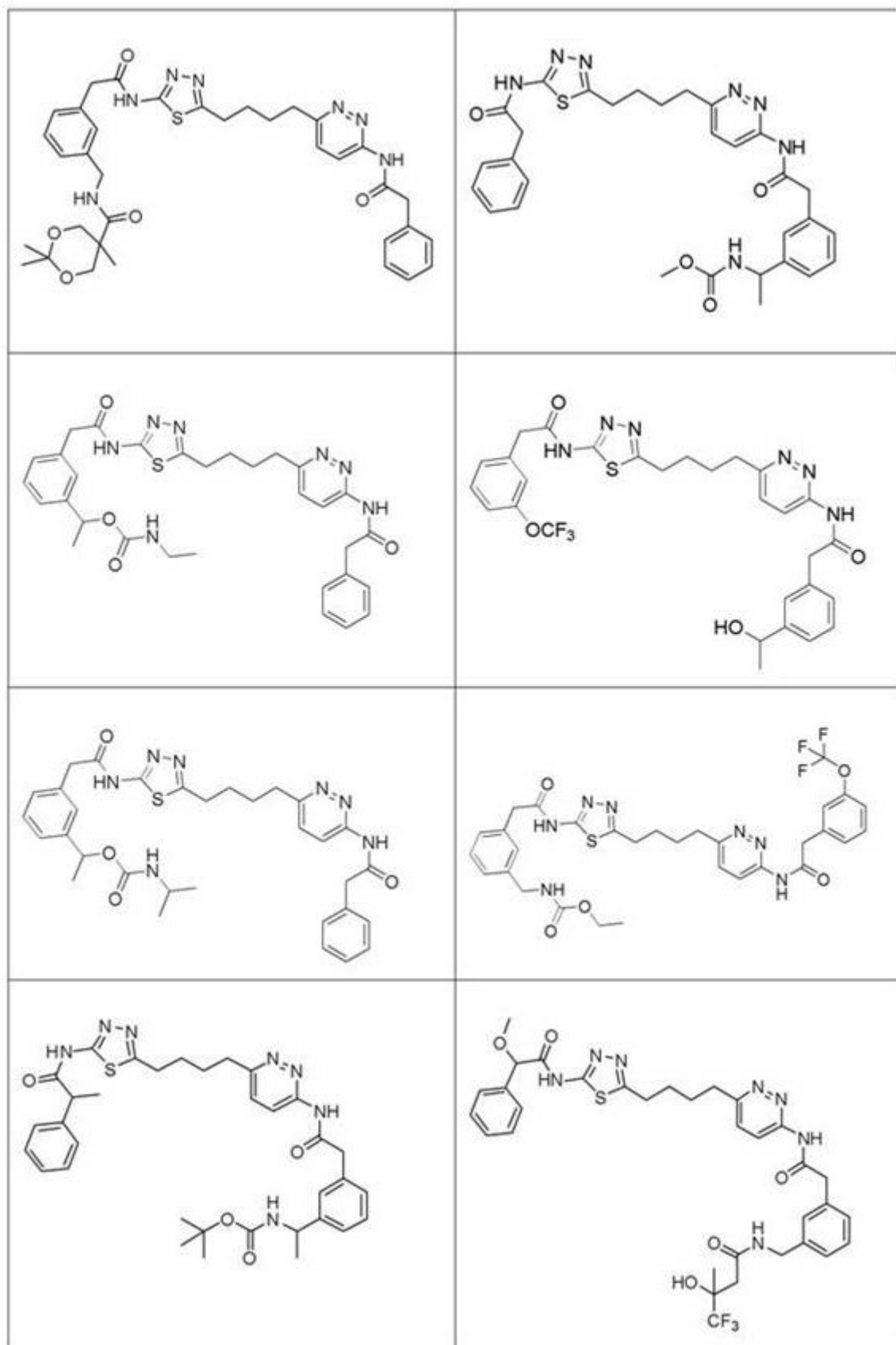


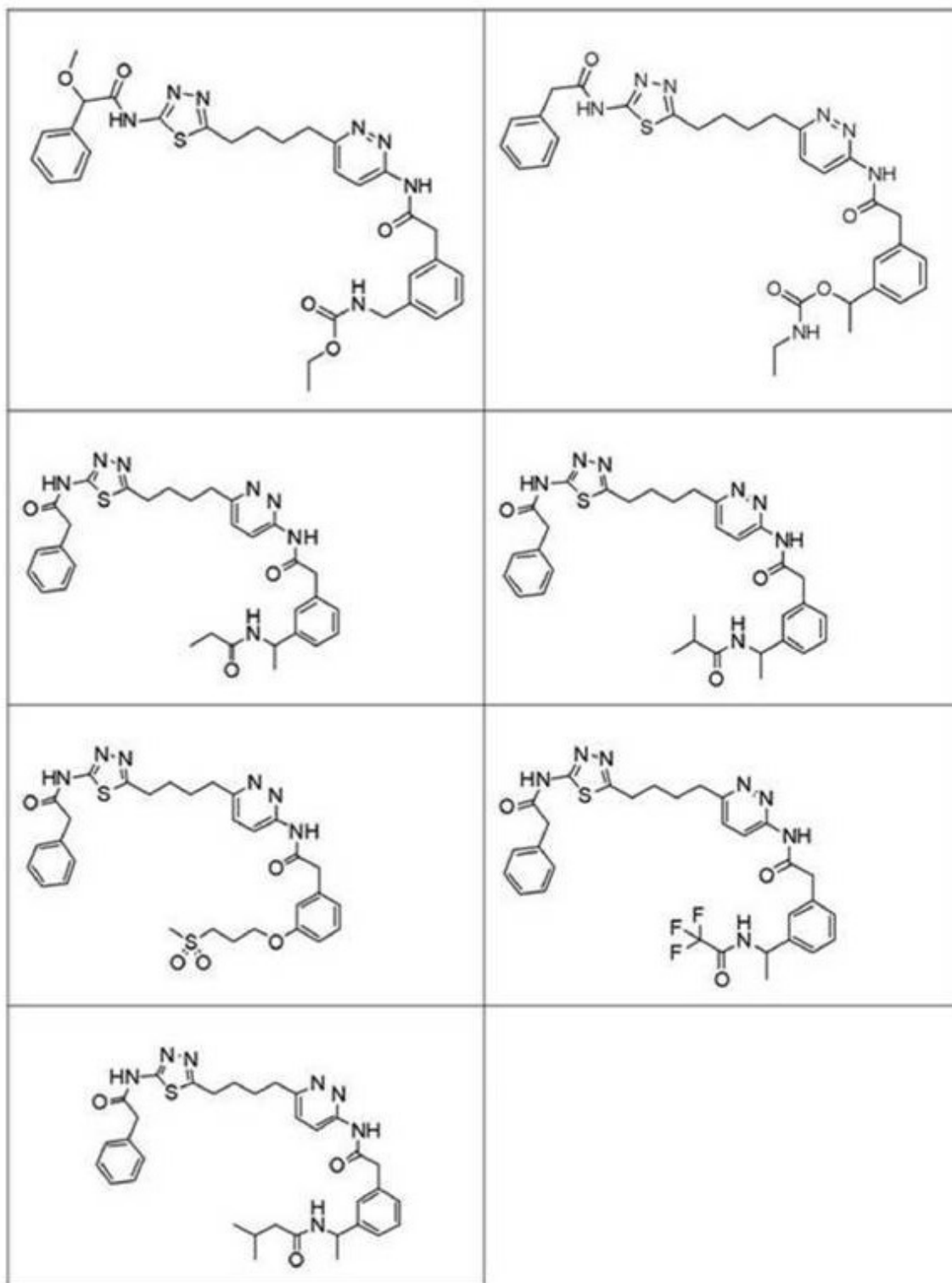


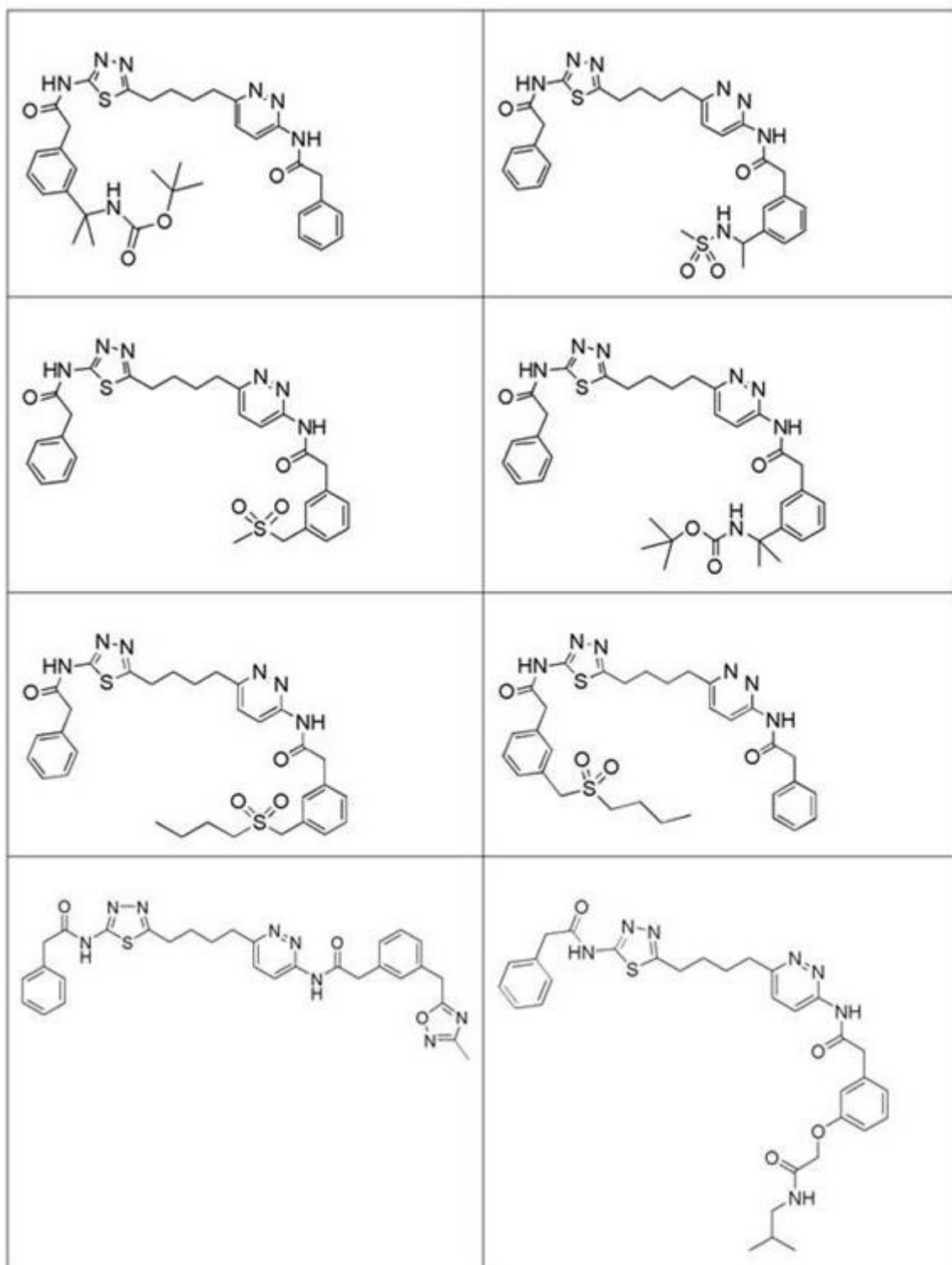


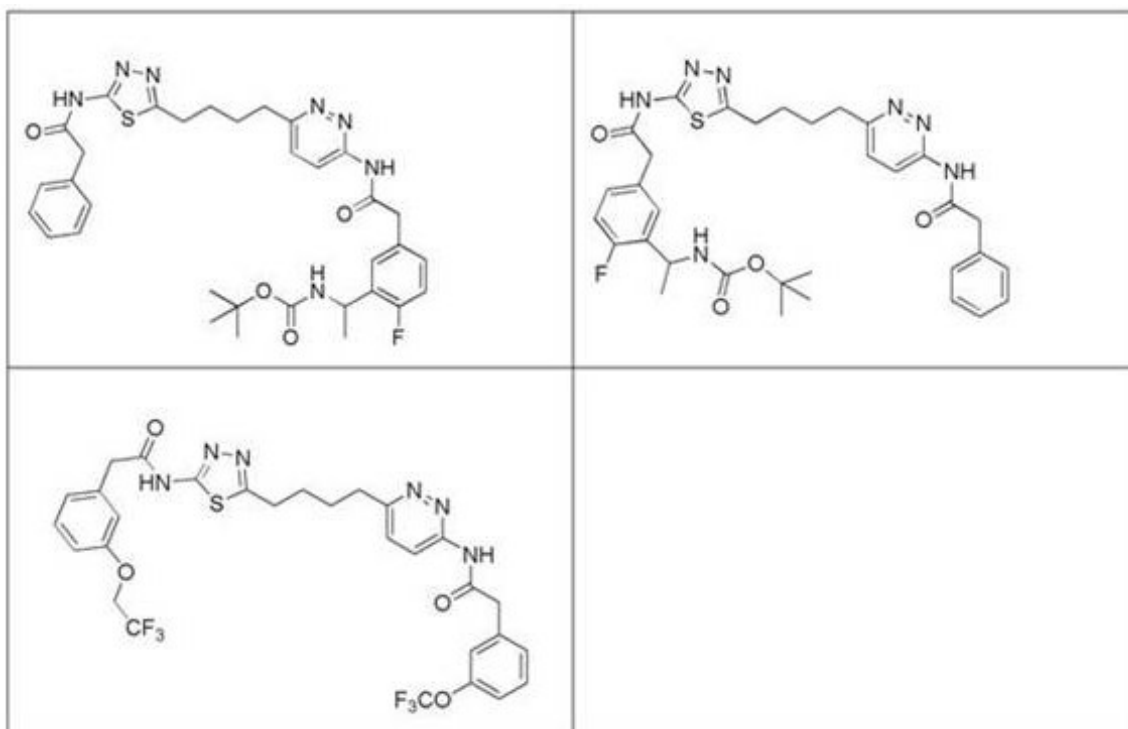












或其药学上可接受的盐。

13. 权利要求1的化合物, 其中:

Z表示R₃ (C0); 和

R₃, 在每次出现时独立地, 表示取代的或未取代的 (C₁-C₆) 烷基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂环基 (C₁-C₆) 烷基或杂芳基 (C₁-C₆) 烷基。

14. 权利要求1的化合物, 其中:

Z表示R₃ (C0);

R₃, 在每次出现时独立地, 表示C (R₈) (R₉) (R₁₀);

R₉是H; 和

R₈和R₁₀各自独立地表示H或 (C₁-C₆) 烷基、羟基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳基、(C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₇) 芳基氧基、(C₅-C₇) 芳基氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基、(C₃-C₈) 环烷基 (C₁-C₆) 烷基、杂环基、杂环基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基 (C₁-C₆) 烷基, 或R₈和R₉与它们连接的碳一起形成 (C₅-C₁₂) 碳环或杂环系统, 其中任何游离的羟基可被酰化形成-OC (O) R₇, 和其中R₈、R₉和R₁₀中至少两个不是H。

15. 权利要求14的化合物, 其中R₈表示 (C₅-C₇) 芳基、(C₅-C₇) 芳基 (C₁-C₆) 烷基或杂芳基。

16. 权利要求14的化合物, 其中R₁₀表示羟基、羟基 (C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷氧基。

17. 药物组合物, 其包含一种或多种药学上可接受的赋形剂和权利要求1-16中任一一项的化合物。

谷氨酰胺酶的杂环抑制剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2011年11月21日提交的美国临时专利申请号61/562,266,2012年6月28日提交的美国临时专利申请号61/665,370,和2012年11月16日提交的美国临时专利申请号61/727,195的优先权权益,这些申请通过引用以其全文结合到本文中。

[0003] 背景

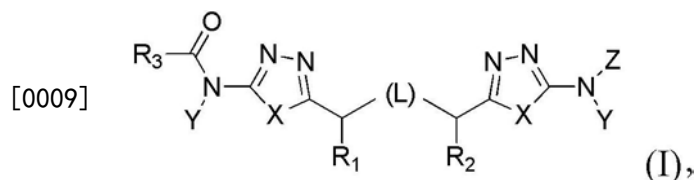
[0004] 谷氨酰胺通过代谢和非代谢机制支持细胞存活、生长和增殖。在活性增殖细胞中,谷氨酰胺向乳酸的代谢,也称为“谷氨酰胺酵解(glutaminolysis)”是NADPH形式的能量的主要来源。谷氨酰胺酵解中的第一步是谷氨酰胺的脱氨作用而形成谷氨酸和氨,其经谷氨酰胺酶催化。因此,经由谷氨酰胺酶的脱氨作用是对谷氨酰胺代谢的控制点。

[0005] 自从Warburg观察到腹水肿瘤细胞在氧的存在下显示出高的葡萄糖消耗和乳酸分泌速率(Warburg,1956)以来,研究人员一直在探索癌症细胞如何利用代谢途径以便能够继续活性增殖。数个报道已经证实谷氨酰胺代谢如何支持细胞复制必需的大分子合成(Curthoys,1995;DeBardinis,2008)。


[0006] 因此,已有理论认为谷氨酰胺酶为治疗以活性增殖细胞,例如癌症为特征的疾病的潜在性治疗靶标。合适的谷氨酰胺酶抑制剂的缺乏使得不可能确认该靶标。因此,特异性的和能够配制以体内使用的谷氨酰胺酶抑制剂的产生可导致一类新的治疗剂。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明提供式I化合物,



[0010] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0011] L表示CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、CH₂、CH₂S、SCH₂、CH₂NHCH₂、CH=CH或, 优选CH₂CH₂,其中CH或CH₂单元的任何氢原子可以被烷基或烷氧基替代,NH单元的任何氢原子可以被烷基替代,和CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂的CH₂单元或CH₂的任何氢原子可以被羟基替代;

[0012] X,在每次出现时独立地,表示S、O或CH=CH,优选S或CH=CH,其中CH单元的任何氢原子可以被烷基替代;

[0013] Y,在每次出现时独立地,表示H或CH₂O(CO)R₇;

[0014] R₇,在每次出现时独立地,表示H或取代的或未取代的烷基、烷氧基、氨基烷基、烷基氨基烷基、杂环基烷基、芳基烷基,或杂环基烷氧基;

[0015] Z表示H或R₃(CO);

[0016] R₁和R₂各自独立地表示H、烷基、烷氧基或羟基;

[0017] R₃,在每次出现时独立地,表示取代的或未取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环

烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、杂芳基氧基烷基或C(R₈)(R₉)(R₁₀)、N(R₄)(R₅)或OR₆,其中任何游离的羟基可被酰化形成C(O)R₇;

[0018] R₄和R₅各自独立地表示H或取代的或未取代的烷基、羟基烷基、酰基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基,或杂芳基氧基烷基,其中任何游离的羟基可被酰化形成C(O)R₇;

[0019] R₆,在每次出现时独立地,表示取代的或未取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基,或杂芳基氧基烷基,其中任何游离的羟基可被酰化形成C(O)R₇;和

[0020] R₈、R₉和R₁₀各自独立地表示H或取代的或未取代的烷基、羟基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基,或杂芳基氧基烷基,或R₈和R₉与它们连接的碳一起形成碳环或杂环系统,其中任何游离的羟基可被酰化形成C(O)R₇,和其中R₈、R₉和R₁₀中至少两个不是H。

[0021] 在某些实施方案中,本发明提供适合用于人患者的药物制剂,其包含有效量的本文描述的任何化合物(例如,本发明的化合物,例如式I化合物),和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,药物制剂可用于治疗或预防如本文描述的病症或疾病。在某些实施方案中,药物制剂具有足够低的热原活性,以适合静脉用于人患者。

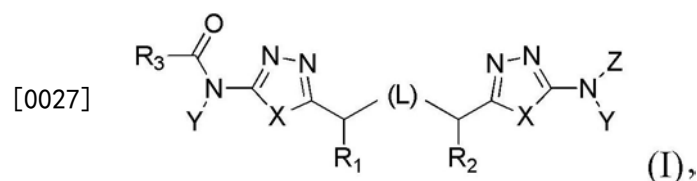
[0022] 本发明还提供治疗或预防如本文描述的癌症、免疫性疾病或神经性疾病的方法,其包括给予本发明的化合物。

[0023] 附图简述


[0024] 图1显示腹膜内给予小鼠化合物188导致HCT116结肠癌异种移植模型中的肿瘤尺寸减小。

[0025] 发明详述

[0026] 本发明提供式I化合物,



[0028] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0029] L表示CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、CH₂、CH₂S、SCH₂、CH₂NHCH₂、CH=CH或, 优选CH₂CH₂,其中CH或CH₂单元的任何氢原子可以被烷基或烷氧基替代,NH单元的任何氢可以被烷基替代,和CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂的CH₂单元或CH₂的任何氢原子可以被羟基替代;

[0030] X,在每次出现时独立地,表示S、O或CH=CH,优选S或CH=CH,其中CH单元的任何氢原子可以被烷基替代;

[0031] Y,在每次出现时独立地,表示H或CH₂O(CO)R₇;

[0032] R_7 , 在每次出现时独立地, 表示H或取代的或未取代的烷基、烷氧基、氨基烷基、烷基氨基烷基、杂环基烷基、芳基烷基或杂环基烷氧基;

[0033] Z表示H或 R_3 (CO);

[0034] R_1 和 R_2 各自独立地表示H、烷基、烷氧基或羟基;

[0035] R_3 , 在每次出现时独立地, 表示取代的或未取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、杂芳基氧基烷基或C (R_8) (R_9) (R_{10})、N (R_4) (R_5) 或OR₆, 其中任何游离的羟基可被酰化形成C (O) R_7 ;

[0036] R_4 和 R_5 各自独立地表示H或取代的或未取代的烷基、羟基烷基、酰基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基, 或杂芳基氧基烷基, 其中任何游离的羟基可被酰化形成C (O) R_7 ;

[0037] R_6 , 在每次出现时独立地, 表示取代的或未取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基, 或杂芳基氧基烷基, 其中任何游离的羟基可被酰化形成C (O) R_7 ; 和

[0038] R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自独立地表示H或取代的或未取代的烷基、羟基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基, 或杂芳基氧基烷基, 或 R_8 和 R_9 与它们连接的碳一起形成碳环或杂环系统, 其中任何游离的羟基可被酰化形成C (O) R_7 , 和其中 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中至少两个不是H。

[0039] 在其中烷基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基, 或杂芳基氧基烷基被取代的某些实施方案中, 它们被一个或多个选自以下的取代基取代: 取代的或未取代的烷基, 例如全氟烷基 (例如, 三氟甲基)、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳烷基、芳基烷氧基、芳基氧基、芳基氧基烷基、羟基、卤代、烷氧基, 例如全氟烷氧基 (例如, 三氟甲氧基)、烷氧基烷氧基、羟基烷基、羟基烷基氨基、羟基烷氧基、氨基、氨基烷基、烷基氨基、氨基烷基烷氧基、氨基烷氧基、酰基氨基、酰基氨基烷基, 例如全氟酰基氨基烷基 (例如, 三氟甲基酰基氨基烷基)、酰基氧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环基烷氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、杂芳基氧基、杂芳基氧基烷基、杂环基氨基烷基、杂环基氨基烷氧基、酰氨基、酰氨基烷基、脒、亚胺、氧代、羰基 (例如羧基、烷氧基羰基、甲酰基, 或酰基, 包括全氟酰基 (如, C (O) CF₃))、羰基烷基 (例如羧基烷基、烷氧基羰基烷基、甲酰基烷基, 或酰基烷基, 包括全氟酰基烷基 (例如, -烷基C (O) CF₃))、氨基甲酸酯、氨基甲酸酯烷基、脲、脲烷基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、砒、磺酰胺、磺酰胺烷基、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫代羰基 (例如硫代酸酯、硫代乙酸酯, 或硫代甲酸酯)、磷酰基、磷酸基、膦酸基或亚膦酸基。

[0040] 在某些实施方案中, L表示CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、CH₂、CH₂S、SCH₂或CH₂NHCH₂, 其

中CH₂单元的任何氢原子可以被烷基或 烷氧基替代,和CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂的CH₂单元或CH₂的任何氢原子可以被羟基替代。在某些实施方案中,L表示CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂S或SCH₂。在某些实施方案中,L表示CH₂CH₂。在某些实施方案中,L不是CH₂SCH₂。

[0041] 在某些实施方案中,Y表示H。

[0042] 在某些实施方案中,X表示S或CH=CH。在某些实施方案中,一个或两个X表示CH=CH。在某些实施方案中,各个X表示S。在某些实施方案中,一个X表示S,而另一个X表示CH=CH。

[0043] 在某些实施方案中,Z表示R₃(CO)。在其中Z是R₃(CO)的某些实施方案中,R₃的每次出现都不相同(例如,式I化合物不是对称的)。

[0044] 在某些实施方案中,R₁和R₂各自表示H。

[0045] 在某些实施方案中,R₃表示芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基。在某些实施方案中,R₃表示C(R₈)(R₉)(R₁₀),其中R₈表示芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳烷基,例如芳基、芳基烷基或杂芳基,R₉表示H,和R₁₀表示羟基、羟基烷基、烷氧基或烷氧基烷基,例如羟基、羟基烷基或烷氧基。

[0046] 在某些实施方案中,L表示CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂S或SCH₂,例如CH₂CH₂、CH₂S或SCH₂,Y表示H,X表示S,Z表示R₃(CO),R₁和R₂各自表示H,和各个R₃表示芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基。在某些这样的实施方案中,R₃的每次出现是相同的。

[0047] 在某些实施方案中,L表示CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂S或SCH₂,Y表示H,X表示S,Z表示R₃(CO),R₁和R₂各自表示H,和各个R₃表示C(R₈)(R₉)(R₁₀),其中R₈表示芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳烷基,例如芳基、芳基烷基或杂芳基,R₉表示H,和R₁₀表示羟基、羟基烷基、烷氧基或烷氧基烷基,例如羟基、羟基烷基或烷氧基。在某些这样的实施方案中,R₃的每次出现是相同的。

[0048] 在某些实施方案中,L表示CH₂CH₂,Y表示H,X表示S或CH=CH,Z表示R₃(CO),R₁和R₂各自表示H,和各个R₃表示取代的或未取代的芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基。在某些这样的实施方案中,各个X表示S。在其它的实施方案中,X的一次或两次出现表示CH=CH,例如X的一次出现表示S,而X的另一次出现表示CH=CH。在前述的某些实施方案中,R₃的各次出现是相同的。在前述的其它实施方案中,其中X的一次出现表示S,而X的另一次出现表示CH=CH,R₃的两次出现是不同的。

[0049] 在某些实施方案中,L表示CH₂CH₂,Y表示H,X表示S,Z表示R₃(CO),R₁和R₂各自表示H,和各个R₃表示C(R₈)(R₉)(R₁₀),其中R₈表示芳基、芳基烷基或杂芳基,R₉表示H,和R₁₀表示羟基、羟基烷基或烷氧基。在某些这样的实施方案中,R₈表示芳基和R₁₀表示羟基烷基。在某些这样的实施方案中,R₃的每次出现是相同的。

[0050] 在某些实施方案中,其中L表示CH₂、CH₂CH₂CH₂或CH₂CH₂,X表示O,和Z表示R₃(CO)时,两个R₃基团都不是烷基,例如甲基,或C(R₈)(R₉)(R₁₀),其中R₈、R₉和R₁₀各自独立地为氢或烷基。

[0051] 在某些实施方案中,其中L表示CH₂CH₂,X表示S,和Z表示R₃(CO)时,两个R₃基团都不是苯基或杂芳基,例如2-呋喃基。

[0052] 在某些实施方案中,其中L表示CH₂CH₂,X表示O,和Z表示R₃(CO)时,两个R₃基团都不是N(R₄)(R₅),其中R₄是芳基,例如苯基,和R₅是H。

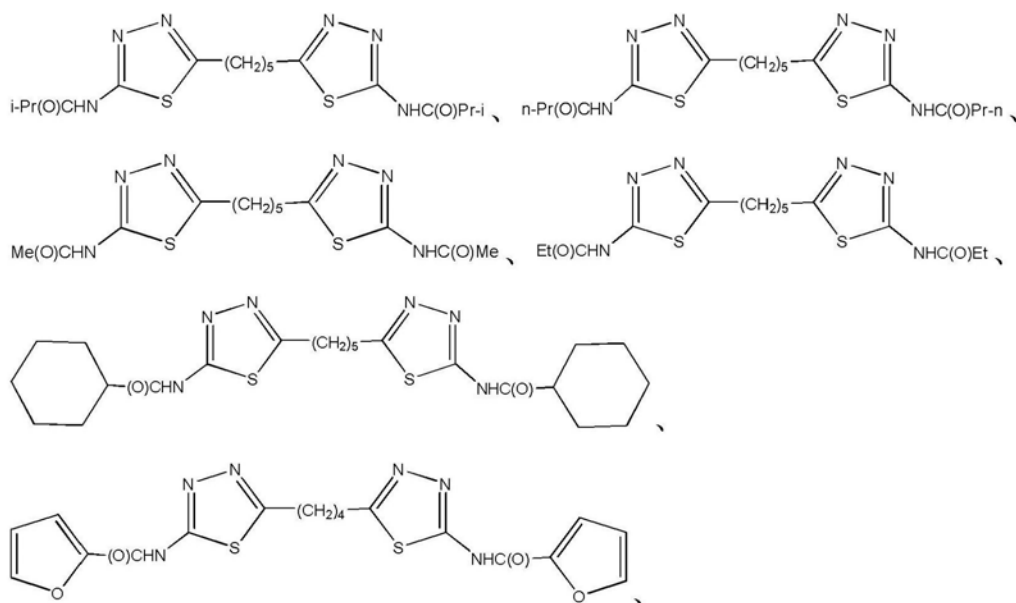
[0053] 在某些实施方案中,其中L表示CH₂SCH₂,X表示S,和Z表示R₃(CO)时,两个R₃基团都

不是芳基,例如任选取代的苯基、芳烷基,例如苄基、杂芳基,例如2-呋喃基、2-噻吩基或1,2,4-三唑、取代的或未取代的烷基,例如甲基,氯代甲基、二氯甲基、正丙基、正丁基、叔丁基或己基、杂环基,例如嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,或烷氧基,例如甲氧基、戊氧基或乙氧基。

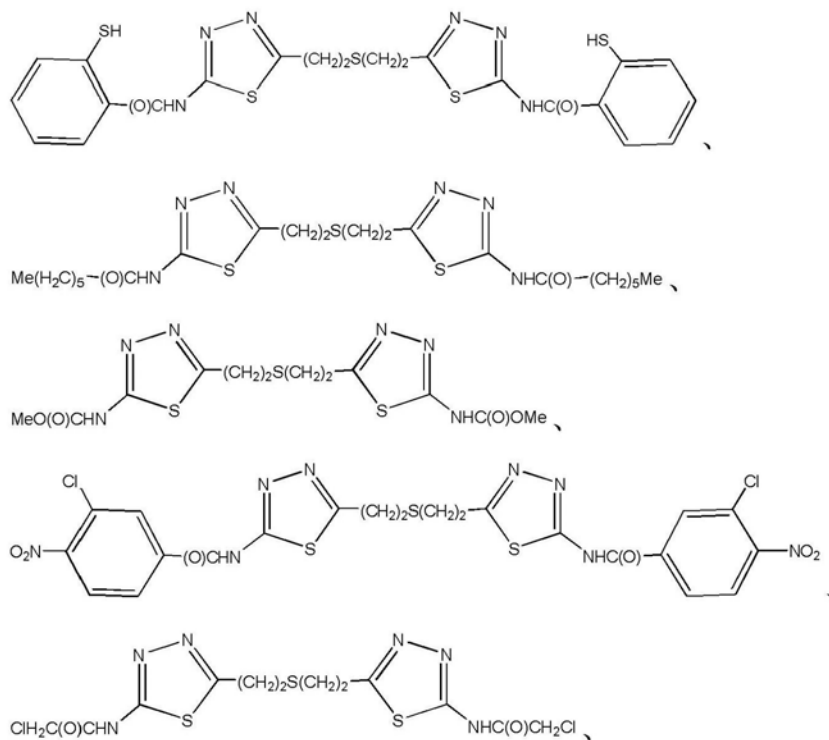
[0054] 在某些实施方案中,其中L表示 CH_2SCH_2 ,X表示S,和Z表示 $\text{R}_3(\text{CO})$ 时,两个 R_3 基团都不是 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$,其中 R_4 是芳基,例如取代的或未取代的苯基(例如,苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、4-溴代苯基或4-硝基苯基),和 R_5 是H。

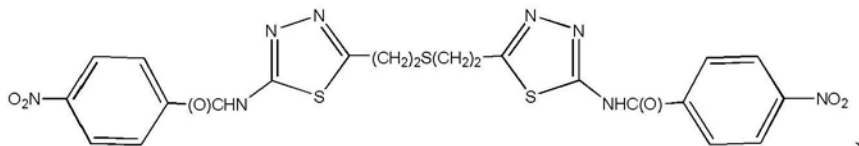
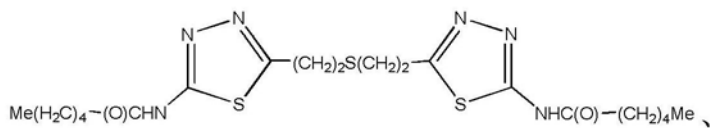
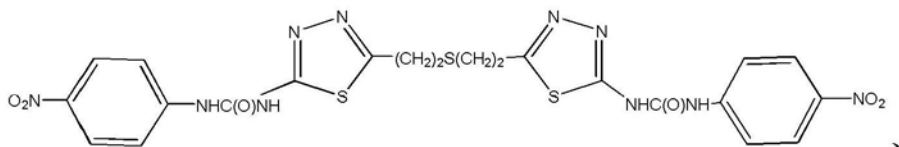
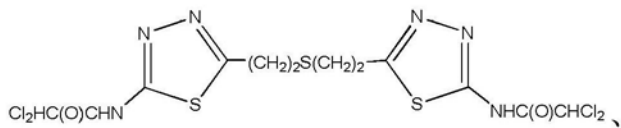
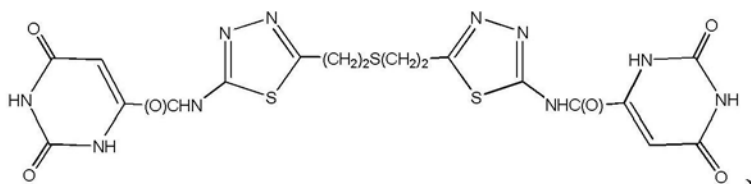
[0055] 在某些实施方案中,其中L表示 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$,X表示S,和Z表示 $\text{R}_3(\text{CO})$ 时,两个 R_3 基团都不是烷基,例如甲基、乙基,或丙基、环烷基,例如环己基,或 $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$,其中 R_8 、 R_9 和 R_{10} 的任何一个与它们连接的碳一起形成前述的任何一种。

[0056] 在某些实施方案中,所述化合物不是以下化合物之一:

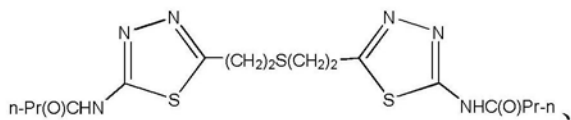
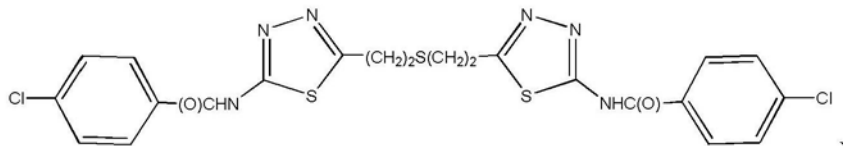
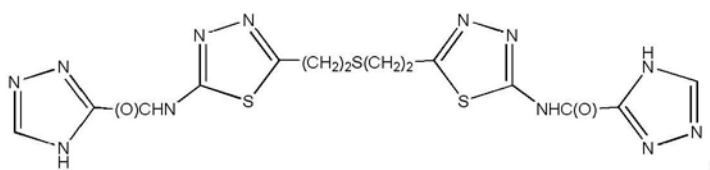
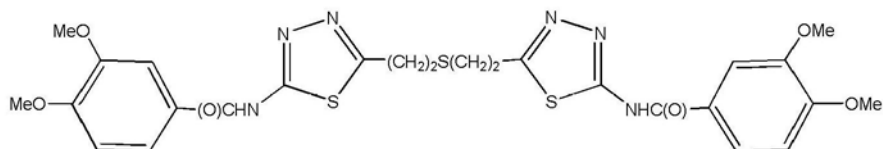
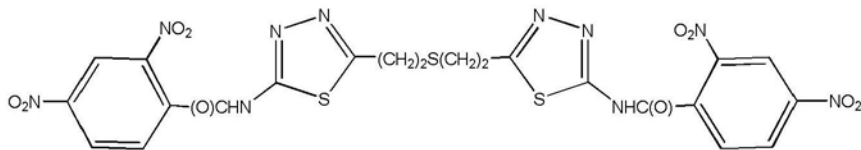


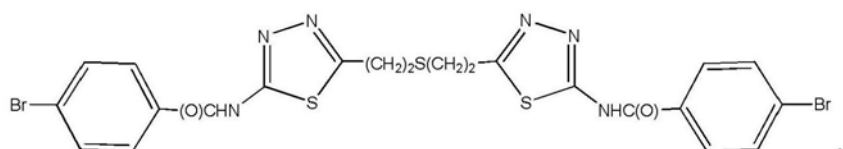
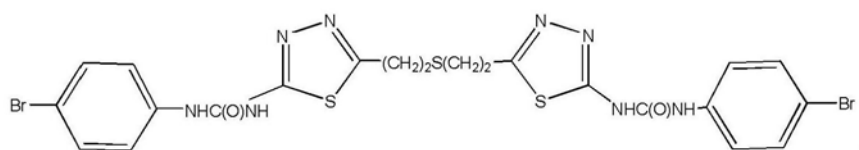
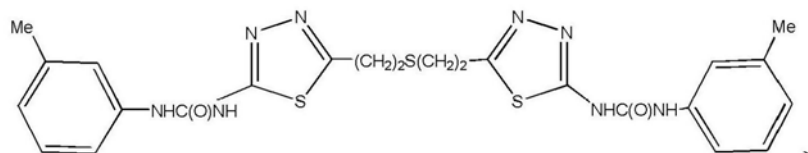
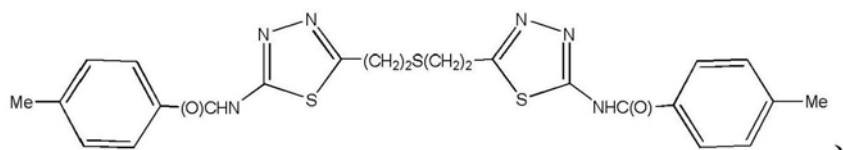
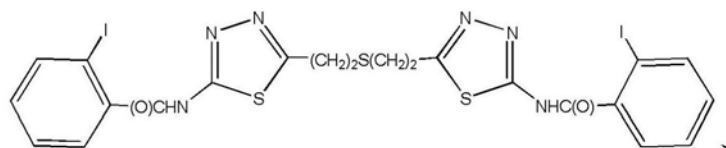
[0057]



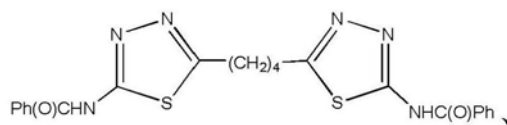
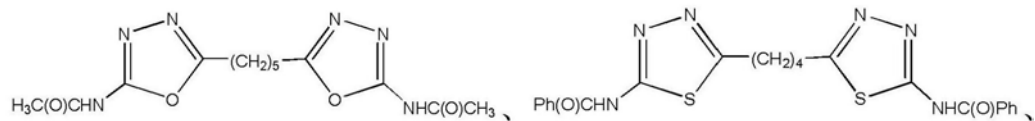
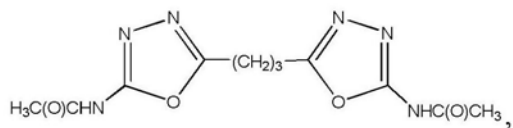
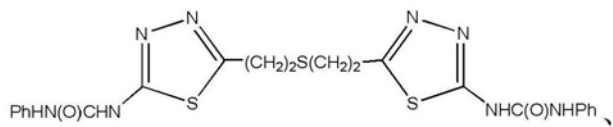
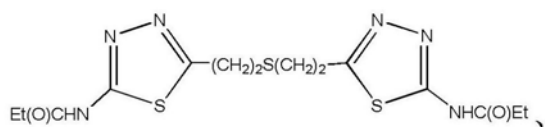
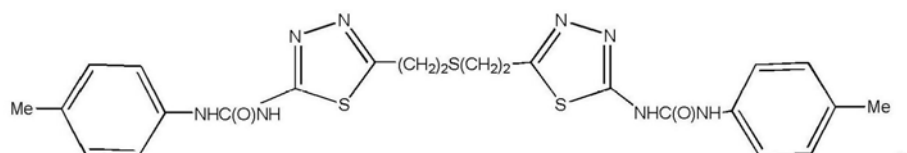
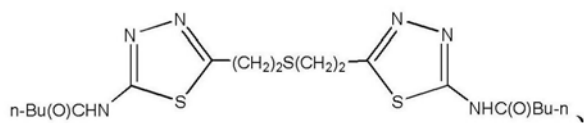


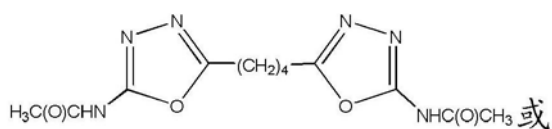
[0058]



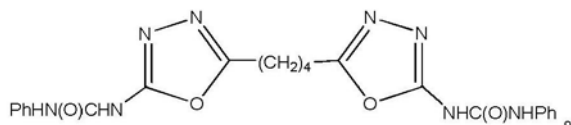


[0059]

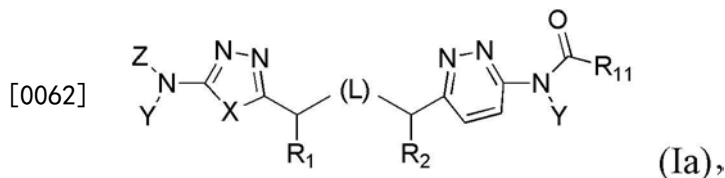





[0060]



[0061] 本发明还提供式Ia化合物,



[0063] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0064] L表示 CH_2SCH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 CH_2S 、 SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 或, 优选 CH_2CH_2 , 其中CH或 CH_2 单元的任何氢原子可以被烷基或烷氧基替代,NH单元的任何氢原子可以被烷基替代,和 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 或 CH_2 的 CH_2 单元的任何氢原子可以被羟基替代;

[0065] X表示S、O或 $\text{CH}=\text{CH}$, 优选S或 $\text{CH}=\text{CH}$, 其中CH单元的任何氢原子可以被烷基替代;

[0066] Y, 在每次出现时独立地, 表示H或 $\text{CH}_2\text{O}(\text{C})\text{R}_7$;

[0067] R_7 , 在每次出现时独立地, 表示H或取代的或未取代的烷基、烷氧基、氨基烷基、烷基氨基烷基、杂环基烷基、芳基烷基或杂环基烷氧基;

[0068] Z表示H或 $\text{R}_3(\text{C})\text{O}$;

[0069] R_1 和 R_2 各自独立地表示H、烷基、烷氧基或羟基, 优选H;

[0070] R_3 表示取代的或未取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、杂芳基氧基烷基或 $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ 、 $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ 或 OR_6 , 其中任何游离的羟基可被酰化形成 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;

[0071] R_4 和 R_5 各自独立地表示H或取代的或未取代的烷基、羟基烷基、酰基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基, 或杂芳基氧基烷基, 其中任何游离的羟基可被酰化形成 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;

[0072] R_6 , 在每次出现时独立地, 表示取代的或未取代的烷基、羟基烷基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基, 或杂芳基氧基烷基, 其中任何游离的羟基可被酰化形成 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$; 和

[0073] R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自独立地表示H或取代的或未取代的烷基、羟基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基, 或杂芳基氧基烷基, 或 R_8 和 R_9 与它们连接的碳一起形成碳环或杂环系统, 其中任何游离的羟基可被酰化形成 $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, 和其中 R_8 、 R_9 和 R_{10} 中至少两个不是

H;

[0074] R_{11} 表示取代的或未取代的芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基或杂芳基氧基烷基,或C(R_{12})(R_{13})(R_{14})、N(R_4)(R_{14})或OR₁₄,其中任何游离的羟基可被酰化形成C(O) R_7 ;

[0075] R_{12} 和 R_{13} 各自独立地表示H或取代的或未取代的烷基、羟基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基,或杂芳基氧基烷基,其中任何游离的羟基可被酰化形成C(O) R_7 ,和其中 R_{12} 和 R_{13} 二者均不是H;和

[0076] R_{14} 表示取代的或未取代的芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基 烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基,或杂芳基氧基烷基。

[0077] 在其中烷基、羟基烷基、氨基、酰基氨基、氨基烷基、酰基氨基烷基、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基,或杂芳基氧基烷基被取代的某些实施方案中,它们被一个或多个选自以下的取代基取代:取代的或未取代的烷基,例如全氟烷基(如,三氟甲基)、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、芳烷基、芳基烷氧基、芳基氧基、芳基氧基烷基、羟基、卤代、烷氧基,例如全氟烷氧基(例如,三氟甲基烷氧基)、烷氧基烷氧基、羟基烷基、羟基烷基氨基、羟基烷氧基、氨基、氨基烷基、烷基氨基、氨基烷基烷氧基、氨基烷氧基、酰基氨基、酰基氨基烷基,例如全氟酰基氨基烷基(例如,三氟甲基酰基氨基烷基)、酰基氧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环基烷氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、杂芳基氧基、杂芳基氧基烷基、杂环基氨基烷基、杂环基氨基烷氧基、酰氨基、酰氨基烷基、脒、亚胺、氧代、羰基(例如羧基、烷氧基羰基、甲酰基,或酰基,包括全氟酰基(例如,C(O)CF₃))、羰基烷基(例如羧基烷基、烷氧基羰基烷基、甲酰基烷基,或酰基烷基,包括全氟酰基烷基(例如,-烷基C(O)CF₃))、氨基甲酸酯、氨基甲酸酯烷基、脒、脒烷基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、砒、磺酰胺、磺酰胺烷基、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫代羰基(例如硫代酸酯、硫代乙酸酯,或硫代甲酸酯)、磷酰基、磷酸基、膦酸基或亚膦酸基。

[0078] 在某些实施方案中, R_{11} 表示取代的或未取代的芳基烷基,例如取代的或未取代的苄基。

[0079] 在某些实施方案中,L表示CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、CH₂、CH₂S、SCH₂或CH₂NHCH₂,其中CH₂单元的任何氢原子可以被烷基或烷氧基替代,和CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂的CH₂单元或CH₂的任何氢原子可以被羟基替代。在某些实施方案中,L表示CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂S 或SCH₂,优选CH₂CH₂。在某些实施方案中,L不是CH₂SCH₂。

[0080] 在某些实施方案中,各个Y表示H。在其它的实施方案中,至少一个Y是CH₂O(CO) R_7 。

[0081] 在某些实施方案中,X表示S或CH=CH。在某些实施方案中,X表示S。

[0082] 在某些实施方案中, R_1 和 R_2 各自表示H。

[0083] 在某些实施方案中,Z表示 R_3 (CO)。在其中Z是 R_3 (CO)的某些实施方案中, R_3 和 R_{11} 是不相同的(如,式I化合物不是对称的)。

[0084] 在某些实施方案中,Z表示 R_3 (CO)和 R_3 表示芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷

基。在某些实施方案中，Z表示R₃ (CO) 和R₃表示C (R₈) (R₉) (R₁₀)，其中R₈表示芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳烷基，例如芳基、芳基烷基或杂芳基，R₉表示H，和R₁₀表示羟基、羟基烷基、烷氧基或烷氧基烷基，例如羟基、羟基烷基或烷氧基。在某些实施方案中，Z表示R₃ (CO) 和R₃表示杂芳基烷基。

[0085] 在某些实施方案中，L表示CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂S或SCH₂，例如CH₂CH₂，Y表示H，X表示S，Z表示R₃ (CO)，R₁和R₂各自表示H，R₃表示芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基，和R₁₁表示芳基烷基。在某些这样的实施方案中，R₃表示杂芳基烷基。

[0086] 在某些实施方案中，L表示CH₂SCH₂、CH₂CH₂、CH₂S或SCH₂，例如CH₂CH₂，Y表示H，X表示S，Z表示R₃ (CO)，R₁和R₂各自表示H，和各个R₃表示C (R₈) (R₉) (R₁₀)，其中R₈表示芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳烷基，例如芳基、芳基烷基或杂芳基，R₉表示H，和R₁₀表示羟基、羟基烷基、烷氧基或烷氧基烷基，例如羟基、羟基烷基或烷氧基，和R₁₁表示芳基烷基。在某些这样的实施方案中，R₈表示杂芳基。

[0087] 在某些实施方案中，L表示CH₂CH₂，Y表示H，X表示S或CH=CH，例如S，Z表示R₃ (CO)，R₁和R₂各自表示H，R₃表示取代的或未取代的芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基或杂环烷基，和R₁₁表示芳基烷基。在某些这样的实施方案中，R₃表示杂芳基烷基。

[0088] 在某些实施方案中，L表示CH₂CH₂，Y表示H，X表示S，Z表示R₃ (CO)，R₁和R₂各自表示H，R₃表示C (R₈) (R₉) (R₁₀)，其中R₈表示芳基、芳基烷基或杂芳基，R₉表示H，和R₁₀表示羟基、羟基烷基或烷氧基，和R₁₁表示芳基烷基。在某些这样的实施方案中，R₈表示芳基和R₁₀表示羟基烷基。在某些其它的实施方案中，R₈表示杂芳基。

[0089] 在某些实施方案中，所述化合物选自在表3中公开的任何一个化合物。优选地，所述化合物选自化合物1、2、6、7、8、11、13、14、15、16、17、18、19、20、21、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、35、36、38、39、40、41、43、44、47、48、50、51、52、54、55、58、63、64、65、67、68、69、70、71、72、73、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、92、93、94、95、97、99、100、102、105、107、111、112、114、115、116、117、118、120、121、122、123、126、127、133、135、136、138、140、141、143、146、147、148、152、153、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、168、169、170、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、185、186、187、188、189、190、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、208、210、211、213、214、216、217、219、220、226、227、228、229、231、232、234、235、236、237、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、273、274、275、276、278、279、280、281、282、283、285、286、287、288、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、302、304、1038、306、307、308、309、310、311、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、327、329、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、527、347、348、349、350、351、352、353、354、355、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460、461、462、463、464、465、

466、467、468、469、470、471、472、473、474、475、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、528、529、530、531、532、533、534、535、536、537、538、539、540、541、542、543、544、545、546、547、548、549、550、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、621、622、623、624、625、626、627、628、629、630、631、632、633、634、635、636、638、639、640、641、644、645、646、647、648、649、650、651、652、653、654、655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、665、666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、676、677、678、679、680、681、682、683、684、685、686、687、688、689、690、692、693、694、695、696、697、698、699、700、701、702、703、704、705、707、708或709。

[0090] 在某些实施方案中，本发明的化合物可以是式I化合物的前药，例如，其中母体化合物中的羟基作为酯或碳酸酯呈现，或存在于母体化合物中的羧酸作为酯呈现。在某些这样的实施方案中，所述前药在体内被代谢为活性母体化合物（例如，酯被水解为相应的羟基，或羧酸）。

[0091] 在某些实施方案中，本发明的化合物可以是外消旋的。在某些实施方案中，本发明的化合物可以富含一种对映体。例如，本发明的化合物可具有大于30%ee、40%ee、50%ee、60%ee、70%ee、80%ee、90%ee，或甚至95%或更大的ee。在某些实施方案中，本发明的化合物可具有一个以上的立构中心。在某些这样的实施方案中，本发明的化合物可以富含一种或多种非对映体。例如，本发明的化合物可具有大于30%de、40%de、50%de、60%de、70%de、80%de、90%de，或甚至95%或更大的de。

[0092] 在某些实施方案中，本发明涉及用式I化合物，或其药学上可接受的盐治疗的方法。在某些实施方案中，治疗制剂可以是富集的以主要提供化合物（例如，式I）的一种对映体。对映体富集的混合物可包含，例如，至少60mol%的一种对映体，或更优选至少75、90、95，或甚至99mol%。在某些实施方案中，富含一种对映体的化合物基本上不含其它对映体，其中基本上不含意指所述物质，与例如在组合物或化合物混合物中的其它对映体的量比较，构成少于10%，或少于5%，或少于4%，或少于3%，或少于2%，或少于1%。例如，如果组合物或化合物混合物含有98克的第一种对映体和2克的第二种对映体，则可以说是含有98mol%的第一种对映体和仅含有2%的第二种对映体。

[0093] 在某些实施方案中，治疗制剂可以是富集的以主要提供化合物（例如，式I的）的一种非对映体。非对映体富集的混合物可包含，例如，至少60mol%的一种非对映体，或更优选至少75、90、95或甚至99mol%。

[0094] 在某些实施方案中，本发明涉及用式I化合物，或其药学上可接受的盐治疗的方法。在某些实施方案中，治疗制剂可以是富集的以主要提供化合物（例如，式I）的一种对映体。对映体富集的混合物可包含，例如，至少60mol%的一种对映体，或更优选至少75、90、95或甚至99mol%。在某些实施方案中，富含一种对映体的化合物基本上不含其它对映体，其中基本上不含意指所述物质，与例如在组合物或化合物混合物中的其它对映体的量比较，

构成少于10%，或少于5%，或少于4%，或少于3%，或少于2%，或少于1%。例如，如果混合物或化合物混合物含有98克的第一种对映体和2克的第二种对映体，则可以说是含有含有98mol%的第一种对映体和仅含有2%的第二种对映体。

[0095] 在某些实施方案中，治疗制剂可以是富集的以主要提供化合物(例如，式I)的一种非对映体。非对映体富集的混合物可包含，例如，至少60mol%的一种非对映体，或更优选至少75、90、95或甚至99mol%。

[0096] 在某些实施方案中，本发明提供适合用于人患者的药物制剂，其包含任何一种如上所示的化合物(例如，本发明的化合物，例如式I化合物)，和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，药物制剂可用于治疗或预防如本文描述的病症或疾病。在某些实施方案中，药物制剂具有足够低的热原活性，以适合用于人患者。

[0097] 以上结构的任何一种的化合物可以用于制备治疗本文公开的任何疾病或病症的药物。

[0098] 酶抑制剂的用途

[0099] 谷氨酰胺作为氮、碳和能量的载体起着重要的作用。其用于肝脲合成、用于肾脏产氨作用(ammoniogenesis)、用于糖异生，和作为许多细胞的呼吸燃料。谷氨酰胺转化为谷氨酸通过线粒体酶谷氨酰胺酶(“GLS”)启动。有两种主要形式的酶，K-型和L-型，它们通过其对谷氨酰胺的Km值和对谷氨酸的反应来区别，其中Km值即米氏常数(Michaelis constant)，是达到最大速率一半所需的底物浓度。L-型，也称为“肝-型”或GLS2，具有对谷氨酰胺的高Km并且为谷氨酸抗性的。K-型，也称为“肾-型”或GLS1，具有对谷氨酰胺的低Km并且受谷氨酸的抑制。GLS1的备选剪接形式，也称为谷氨酰胺酶C或“GAC”，最近已被鉴定并具有类似的GLS1活性特征。在某些实施方案中，化合物可选择性地抑制GLS1、GLS2和GAC。在优选的实施方案中，所述化合物选择性地抑制GLS1和GAC。

[0100] 除了用作蛋白合成的基本结构单元，还已经显示氨基酸对生长和分裂细胞至关重要的许多过程有贡献，并且这对于癌细胞尤其如此。几乎所有的癌症定义包括涉及失调的增殖。对癌症中的谷氨酰胺代谢的大量研究表明许多肿瘤是谷氨酰胺的饥渴消费者(Souba, Ann. Surg., 1993; Collins等, J. Cell. Physiol., 1998; Medina, J. Nutr., 2001; Shanware等, J. Mol. Med., 2011)。本发明的一个实施方案为本文所述的化合物用于治疗癌症的用途。

[0101] 在某些实施方案中，癌症可以是以下的一种或其变体：急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、肾上腺皮质癌、AIDF-相关癌症(卡波济氏肉瘤和淋巴瘤)、肛门癌、阑尾癌、非典型畸胎样瘤/横纹肌样瘤(Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor)、基底细胞癌、胆管癌(包括肝外的)、膀胱癌、骨癌(包括骨肉瘤和恶性纤维组织细胞癌)、脑瘤(例如星形细胞瘤、脑和脊髓瘤、脑干胶质瘤、中枢神经系统非典型畸胎样瘤/横纹肌样瘤、中枢神经系统胚胎瘤、颅咽管瘤、成室管膜细胞瘤、室管膜瘤、成神经管细胞瘤、髓上皮瘤(Medulloepithelioma)、中分化松果体实质瘤(Pineal Parenchymal Tumors of Intermediate Differentiation)、幕上原始神经外胚层肿瘤(Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors)和松果体母细胞瘤)、乳癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、基底细胞癌、胆管癌(包括肝外的)、膀胱癌、骨癌(包括骨肉瘤和恶性纤维组织细胞癌)、类癌瘤、未知原发性癌、中枢神经系统(例如非典型畸胎样瘤/横纹肌样瘤、胚胎瘤和淋巴瘤)、子宫颈

癌、儿童癌症、脊索瘤、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、慢性粒细胞性白血病 (CML)、慢性骨髓增殖性疾病、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T-细胞淋巴瘤 (蕈样肉芽肿 (Mycosis Fungoides) 和Sézary综合征)、胆管癌 (Duct,Bile) (肝外的)、导管原位癌 (Ductal Cancer In Situ (DCIS))、胚胎瘤 (中枢神经系统)、子宫内膜癌、成室管膜细胞瘤、室管膜瘤、食管癌、嗅神经母细胞瘤 (Esthesioneuroblastoma)、尤因肉瘤家族肿瘤、颅外胚细胞瘤 (Extracranial Germ Cell Tumor)、性腺外生殖细胞瘤、肝外胆管癌、眼癌 (像眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤)、骨纤维组织细胞瘤 (包括恶性和骨肉瘤) 胆囊癌、胃 (Gastric) (胃部 (Stomach)) 癌症、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤 (GIST)、胚细胞瘤 (颅外胚细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、卵巢生殖细胞瘤)、妊娠滋养细胞肿瘤 (Gestational Trophoblastic Tumor)、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌症、肝细胞 (肝) 癌症、组织细胞增多症、郎格罕氏细胞、何杰金氏淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤 (内分泌、胰腺)、卡波济氏肉瘤、肾 (包括肾细胞)、郎格罕氏细胞组织细胞增多症、喉癌、白血病 (包括急性成淋巴细胞白血病 (ALL)、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、慢性骨髓性白血病 (CML)、毛细胞白血病)、唇和口腔癌、肝癌 (原发性)、原位小叶癌 (LCIS)、肺癌 (非小细胞和小细胞)、淋巴瘤 (AIDS-相关的、伯基特淋巴瘤、皮肤T-细胞淋巴瘤 (蕈样肉芽肿和Sézary综合征)、何杰金、非-何杰金、原发性中枢神经系统 (CNS)、巨球蛋白血症 (Macroglobulinemia)、瓦尔登斯特伦血症 (Waldenström)、男性乳腺癌、骨的恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、成神经管细胞瘤、髓上皮瘤、黑色素瘤 (包括眼内 (眼))、梅克尔细胞癌 (Merkel Cell Carcinoma)、间皮瘤 (恶性)、隐匿性原发性转移鳞状颈癌 (Metastatic Squamous Neck Cancer with Occult Primary)、涉及NUT基因的中线癌 (Midline Tract Cancer Involving NUT Gene)、口腔癌、多发性内分泌瘤综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞瘤、蕈样肉芽肿、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤、慢性骨髓性白血病 (CML)、急性骨髓性白血病 (AML)、骨髓瘤和多发性骨髓瘤、骨髓增殖性病症 (慢性)、鼻腔和副鼻窦癌症、鼻咽癌、成神经细胞瘤、非何杰金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口癌、口腔癌、唇癌和口咽癌、骨肉瘤和骨的恶性纤维组织细胞瘤、卵巢癌 (例如上皮、生殖细胞癌和低恶性潜在性肿瘤)、胰腺癌 (包括胰岛细胞瘤)、乳头瘤病、副神经节瘤、副鼻窦和鼻腔癌症、副甲状腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、中分化松果体实质细胞肿瘤、松果体母细胞瘤和颅内幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体瘤、浆细胞瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、妊娠与乳腺癌、原发性中枢神经系统 (CNS) 淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞 (肾) 癌症、肾骨盆和输尿管、过渡细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤 (像肿瘤的尤因肉瘤家族肿瘤、卡波济氏肉瘤、软组织肉瘤、子宫肉瘤)、Sézary综合征、皮肤癌 (例如黑色素瘤、梅克尔细胞癌、非黑色素瘤)、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、隐匿性原发性转移鳞状颈癌、转移性、胃 (胃部) 癌症、幕上原始神经外胚层肿瘤、T-细胞淋巴瘤 (皮肤、蕈样肉芽肿和Sézary综合征)、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾骨盆和输尿管的过渡细胞癌、滋养层肿瘤 (妊娠)、未知的原发性的, 儿童不寻常癌症、输尿管和肾骨盆的, 过渡细胞癌、尿道癌、子宫癌、子宫内膜、子宫肉瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和维尔姆斯肿瘤。

[0102] 在某些情况下, 致癌突变促进谷氨酰胺代谢。表达致癌K-Ras的细胞显示出谷氨酰胺利用的增加 (Weinberg等, Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 2010; Gaglio等, Mol.Syst.Biol., 2011)。在某些实施方案中, 癌症细胞具有变异的K-Ras基因。在某些实施方案中, 癌症与膀

胱、骨髓、乳腺、结肠、肾、肝、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤或甲状腺的组织有关。已知c-Myc基因在许多癌症中有改变(Zeller等,Genome biology,2003)。增加的Myc蛋白表达与增加的谷氨酰胺酶的表达相关,导致谷氨酰胺代谢的上调(Dang等,Clin.Cancer Res.,2009;Gao等,Nature,2009)。在某些实施方案中,癌症细胞具有致癌c-Myc基因或升高的Myc蛋白表达。在某些实施方案中,癌症与膀胱、骨、肠、乳腺、中枢神经系统(像脑)、结肠、胃系统(例如胃和肠)、肝、肺、卵巢、前列腺、肌肉和皮肤的组织相关。

[0103] 虽然许多癌症细胞的存活取决于外源性谷氨酰胺,但谷氨酰胺在肿瘤细胞亚型中的依赖程度可使得细胞群更容易受谷氨酰胺的减少的影响。作为一个例子,乳腺癌的基因表达分析已鉴定5个内在亚型(腔(luminal)A、腔B、基底的(basal)、HER2+和正常-样)(Sorlie等,Proc Natl Acad Sci USA,2001)。虽然谷氨酰胺剥夺对细胞生长和生存力具有影响,基底样细胞似乎对外源性谷氨酰胺的减少更加敏感(Kung等,PLoS Genetics,2011)。这支持了谷氨酰胺是基底样乳腺癌细胞系中的非常重要的能量来源的概念,并提示谷氨酰胺酶的抑制作用在治疗包含基底样细胞的乳腺癌中将是有益的。三阴乳腺癌(Triple-negative breast cancer))(TNBC)的特征在于缺乏雌激素受体、孕酮受体和人上皮生长因子受体2表达。这种癌症在化学疗法后具有较高的复发率,和与其它乳腺癌亚型相比的较差预后(Dent等,Clin Cancer res,2007)。有趣的是,在TNBC细胞和基底样乳腺癌细胞之间的代谢概况中似乎有着明显的相似性(未公布的数据)。因此,本发明的一个实施方案为本文所述的化合物用于治疗TNBC和基底-型乳腺癌的用途。

[0104] 恶病质即肌肉质量的大量丧失常常与癌症患者的差的功能状态和高的死亡率有关。这种过程背后的理论是肿瘤需要比由膳食正常供应的更多的谷氨酰胺,所以肌肉,谷氨酰胺的主要来源,开始分解以向肿瘤供应足够的营养素。因此,抑制谷氨酰胺酶可以减少对分解肌肉的需要。本发明的一个实施方案为本化合物预防、抑制或减轻恶病质的用途。

[0105] 最常见的神经递质是谷氨酸,其衍生自谷氨酰胺经由谷氨酰胺酶的酶促转化。已显示高水平的谷氨酸是神经毒性的。在对神经元细胞的创伤损害后,出现神经递质释放的升高,特别是谷氨酸。因此,谷氨酰胺酶的抑制作用已被假设为缺血性损害,例如中风后的治疗的一种手段(Newcomb,PCT W099/09825,Kostandy,Neurol.Sci.,2011)。亨廷顿氏病(Huntington's disease)是一种进行性、致命性神经性病症。在亨廷顿氏病的遗传小鼠模型中,观察到该病的早期表现与失调的谷氨酸释放相关(Raymond等,Neuroscience,2011)。在HIV-相关痴呆中,HIV感染的巨噬细胞表现出谷氨酰胺酶活性上调和谷氨酸释放增加,导致神经元损伤(Huang等,J Neurosci.,2011)。类似地,在另一种神经性疾病中,在雷特综合征(Rett Syndrome)中的激活的小胶质细胞释放谷氨酸,引起神经元损害。过量的谷氨酸释放已与谷氨酰胺酶的上调相关(Maezawa等,J.Neurosci,2010)。在经繁殖而减少谷氨酰胺酶水平的小鼠中,对精神病刺激性药物,例如安非他明的敏感性被极大地降低,因此提示谷氨酰胺酶抑制作用在治疗精神分裂症中可为有益的(Gaisler-Salomon等,Neuropsychopharmacology,2009)。双相型障碍是一种破坏性疾病,其以狂躁和抑郁的反复发作为标志。这种疾病用情绪稳定剂例如锂和丙戊酸盐治疗;然而,这些药物的长期使用似乎增加谷氨酸受体的丰度(Nanavati等,J.Neurochem.,2011),其可导致药物的有效性随时间的推移而降低。因此,可供选择的治疗可以通过抑制谷氨酰胺酶而减少谷氨酸的量。这可以与或不与情绪稳定剂联合使用。美金刚,一种N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)的

部分拮抗剂,是经批准治疗阿尔茨海默氏病的治疗剂。当前,正在进行将美金刚视为治疗血管性痴呆和帕金森氏病的手段的研究(Oliverares等,Curr.Alzheimer Res.,2011)。因为已显示美金刚也部分地阻断NMDA谷氨酸受体,有理由推测通过抑制谷氨酰胺酶来降低谷氨酸水平也可治疗阿尔茨海默氏病、血管性痴呆和帕金森氏病。阿尔茨海默氏病、双相型障碍、HIV-相关痴呆、亨廷顿氏病、缺血性损害、帕金森氏病、精神分裂症、中风、创伤性损害和血管性痴呆仅仅是是几种与增加的谷氨酸水平相关的神经性疾病。因此,用本文描述的化合物抑制谷氨酰胺酶可减轻或预防神经性疾病。因此,在一个实施方案中,所述化合物可以用于治疗或预防神经性疾病。

[0106] T淋巴细胞的激活诱导细胞生长、增殖和细胞因子产生,从而使细胞具有能量和生物合成需求。谷氨酰胺用作核苷酸合成的胺供体,而谷氨酸,谷氨酰胺代谢中的第一个成分,在氨基酸和谷胱甘肽合成中起直接的作用,以及能够进入用于能量产生的三羧酸循环(Carr等,J.Immunol.,2010)。有丝分裂原-诱导的T细胞增殖和细胞因子产生需要高水平的谷氨酰胺代谢,因此抑制谷氨酰胺酶可用作免疫调节的手段。在多发性硬化,即一种炎性自身免疫性疾病中,激活的小胶质细胞显示出上调的谷氨酰胺酶和释放增加的细胞外谷氨酸水平。谷氨酰胺水平经脓毒症、损伤、烧伤、手术和耐力训练而降低(Calder等,Amino Acids,1999)。这些情形将个体置于免疫抑制的危险中。事实上,一般来说,谷氨酰胺酶基因表达和酶活性两者在T细胞活动期间均增加。骨髓移植后给予谷氨酰胺的患者导致较低水平的感染和减少的移植物抗宿主疾病(Crowther,Proc.Nutr.Soc.,2009)。T细胞增殖和激活涉及许多免疫性疾病,例如炎症肠病、克罗恩病、脓毒症、牛皮癣、关节炎(包括类风湿性关节炎)、多发性硬化、移植物抗宿主疾病、感染、狼疮和糖尿病。在本发明的一个实施方案中,本文所述的化合物可用于治疗或预防免疫性疾病。

[0107] 肝性脑病(HE)表示肝病患者或门体分流术后患者中的一系列短暂性和可逆性神经和精神病功能障碍。HE不是一种单一的临床实体并可反映可逆性代谢性脑病、脑萎缩、脑水肿,或这些因素的组合;然而,目前的假设是大部分来自肠的氨的积聚在病理生理学方面起关键作用(Khunger等,Clin Liver Dis,2012)。谷氨酰胺在小肠、肾和肌肉合成中的脱氨作用都有利于氨的产生。由肝细胞清除或门体分流术造成的受损肝清除引起氨的积聚增加。氨毒性经由谷氨酰胺合成酶而影响脑中的星形胶质细胞,所述谷氨酰胺合成酶使氨代谢以产生增加的谷氨酰胺。谷氨酰胺继而将水吸收进星形胶质细胞,导致线粒体肿胀和氧化性功能障碍。所产生的脑水肿被认为引起在HE中观察到的神经功能障碍(Kavitt等,Clin Gastroenterol Hepatol,2008)。在本发明的一个实施方案中,本文所述的化合物可用于治疗或预防HE。

[0108] 已显示出背根神经节中的初级感觉神经元在炎症后升高其谷氨酰胺酶活性(Miller等,Pain Research and Treatment,2012)。认为作为结果的增加的谷氨酸产生促使中枢和外周二者敏感化,确定为疼痛。本发明的一个方面为本文的化合物用于治疗或减轻疼痛的用途。在某些实施方案中,疼痛可以是神经性疼痛、化学疗法-诱导的疼痛或炎性疼痛。

[0109] 高血糖水平、高胰岛素水平,和胰岛素抵抗是发展糖尿病的危险因素。类似地,高血压是发生心血管疾病的危险因素。在最近得自大规模的人群组(cohort)研究的报告中,这四种危险因素与血流中的谷氨酰胺-对-谷氨酸的比率呈负相关性(Chen等,

Circulation,2012)。此外,血浆谷氨酰胺-对-谷氨酸的比率与糖尿病在12年中的最终发病率呈负相关性(Cheng等,Circulation,2012)。采用动物模型的实验与这些结果一致。喂给富含谷氨酰胺饮食的小鼠在空腹6小时后的葡萄糖耐受试验中表现出较低的血糖水平,并将谷氨酰胺腹膜内注射进入小鼠快速地降低其血压(Cheng等,Circulation,2012)。因此,似乎合理的是谷氨酰胺酶抑制剂,其引起谷氨酰胺水平增加并降低谷氨酸水平,将降低糖尿病和心血管性疾病的发病率。特别是,肝和小肠是患糖尿病动物的谷氨酰胺利用的主要场所,而谷氨酰胺酶活性在链脲霉素(streptozotocin)-诱导的糖尿病大鼠的这些器官中高于正常(Watford等,Biochem J,1984;Mithieux等,Am J Physiol Endocrinol Metab,2004)。在本发明的一个实施方案中,本文所述的化合物可用于治疗糖尿病。在本发明的另一个实施方案中,本化合物可用于降低高血压。

[0110] 在一个实施方案中,治疗或预防癌症、免疫性疾病和神经性疾病的方法可包括联合化疗剂给予本发明的化合物。可以与本发明的化合物联合给予的化疗剂包括:氨鲁米特、安吡啶、阿那曲唑、门冬酰胺酶、卡介苗(bcg)、比卡鲁胺、博来霉素、布舍瑞林、白消安、喜树碱(camptothecin)、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、氯喹、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、秋水仙碱、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D、柔红霉素、脱甲绿胶酶素、二氯乙酸酯、己二烯雌酚、己烯雌酚、多西他赛、多柔比星、表柔比星、雌二醇、雌莫司汀、依托泊苷、依维莫司、依西美坦、非格司亭、氟达拉滨、氟氢可的松、氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、染料木素、戈舍瑞林、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素、伊立替康(irinotecan)、伊立替康(ironotecan)、来曲唑、亚叶酸、亮丙立德、左旋咪唑、洛莫司汀、氯尼达明、氮芥、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、巯基嘌呤、美司钠、二甲双胍、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、诺考达唑、奥曲肽、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸盐、喷司他丁、哌立福辛、普卡霉素、卟吩姆(porfimer)、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、索拉非尼、链佐星、舒尼替尼、苏拉明、他莫昔芬、替莫唑胺、坦罗莫司、替尼泊苷、睾酮、硫鸟嘌呤、塞替派、二氯二茂钛(titanocene dichloride)、托泊替康、曲妥珠单抗、维A酸、长春碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨。

[0111] 已开发用于治疗癌症的许多组合疗法。在某些实施方案中,本发明的化合物可以与组合疗法联合给予。本发明的化合物可以与组合疗法联合给予的实例包括在表1中。

[0112] 表1:用于治疗癌症的示例性组合疗法。

[0113]

名称	治疗剂
ABV	多柔比星, 博来霉素, 长春碱
ABVD	多柔比星, 博来霉素, 长春碱, 达卡巴嗪
AC (乳腺)	多柔比星, 环磷酰胺
AC (肉瘤)	多柔比星, 顺铂
AC (成神经细胞瘤)	环磷酰胺, 多柔比星
ACE	环磷酰胺, 多柔比星, 依托泊苷
ACe	环磷酰胺, 多柔比星
AD	多柔比星, 达卡巴嗪
AP	多柔比星, 顺铂
ARAC-DNR	阿糖胞苷, 柔红霉素
B-CAVe	博来霉素, 洛莫司汀, 多柔比星, 长春碱
BCVPP	卡莫司汀, 环磷酰胺, 长春碱, 丙卡巴肼, 泼尼松
BEACOPP	博来霉素, 依托泊苷, 多柔比星, 环磷酰胺, 长春

[0114]

	新碱, 丙卡巴肼, 泼尼松, 非格司亭
BEP	博来霉素, 依托泊苷, 顺铂
BIP	博来霉素, 顺铂, 异环磷酰胺, 美司钠
BOMP	博来霉素, 长春新碱, 顺铂, 丝裂霉素
CA	阿糖胞苷, 门冬酰胺酶
CABO	顺铂, 甲氨蝶呤, 博来霉素, 长春新碱
CAF	环磷酰胺, 多柔比星, 氟尿嘧啶
CAL-G	环磷酰胺, 柔红霉素, 长春新碱, 泼尼松, 门冬酰胺酶
CAMP	环磷酰胺, 多柔比星, 甲氨蝶呤, 丙卡巴肼
CAP	环磷酰胺, 多柔比星, 顺铂
CaT	卡铂, 紫杉醇
CAV	环磷酰胺, 多柔比星, 长春新碱
CAVE ADD	CAV和依托泊苷
CA-VP16	环磷酰胺, 多柔比星, 依托泊苷
CC	环磷酰胺, 卡铂
CDDP/VP-16	顺铂, 依托泊苷
CEF	环磷酰胺, 表柔比星, 氟尿嘧啶
CEPP(B)	环磷酰胺, 依托泊苷, 泼尼松, 有或无/博来霉素
CEV	环磷酰胺, 依托泊苷, 长春新碱
CF	顺铂, 氟尿嘧啶或卡铂, 氟尿嘧啶
CHAP	环磷酰胺或环磷酰胺, 六甲蜜胺, 多柔比星, 顺铂
ChlVPP	苯丁酸氮芥, 长春碱, 丙卡巴肼, 泼尼松
CHOP	环磷酰胺, 多柔比星, 长春新碱, 泼尼松
CHOP-BLEO	将博来霉素加入CHOP
CISCA	环磷酰胺, 多柔比星, 顺铂
CLD-BOMP	博来霉素, 顺铂, 长春新碱, 丝裂霉素
CMF	甲氨蝶呤, 氟尿嘧啶, 环磷酰胺
CMFP	环磷酰胺, 甲氨蝶呤, 氟尿嘧啶, 泼尼松
CMFVP	环磷酰胺, 甲氨蝶呤, 氟尿嘧啶, 长春新碱, 泼尼松
CMV	顺铂, 甲氨蝶呤, 长春碱

[0115]

CNF	环磷酰胺, 米托蒽醌, 氟尿嘧啶
CNOP	环磷酰胺, 米托蒽醌, 长春新碱, 泼尼松
COB	顺铂, 长春新碱, 博来霉素
CODE	顺铂, 长春新碱, 多柔比星, 依托泊苷
COMLA	环磷酰胺, 长春新碱, 甲氨蝶呤, 亚叶酸, 阿糖胞苷
COMP	环磷酰胺, 长春新碱, 甲氨蝶呤, 泼尼松
Cooper Regimen	环磷酰胺, 甲氨蝶呤, 氟尿嘧啶, 长春新碱, 泼尼松
COP	环磷酰胺, 长春新碱, 泼尼松
COPE	环磷酰胺, 长春新碱, 顺铂, 依托泊苷
COPP	环磷酰胺, 长春新碱, 丙卡巴肼, 泼尼松
CP(慢性淋巴细胞白血病)	苯丁酸氮芥, 泼尼松
CP (卵巢癌)	环磷酰胺, 顺铂
CT	顺铂, 紫杉醇
CVD	顺铂, 长春碱, 达卡巴嗪
CVI	卡铂, 依托泊苷, 异环磷酰胺, 美司钠
CVP	环磷酰胺, 长春新碱, 泼尼松
CVPP	洛莫司汀, 丙卡巴肼, 泼尼松
CYVADIC	环磷酰胺, 长春新碱, 多柔比星, 达卡巴嗪
DA	柔红霉素, 阿糖胞苷
DAT	柔红霉素, 阿糖胞苷, 硫鸟嘌呤
DAV	柔红霉素, 阿糖胞苷, 依托泊苷
DCT	柔红霉素, 阿糖胞苷, 硫鸟嘌呤
DHAP	顺铂, 阿糖胞苷, 地塞米松
DI	多柔比星, 异环磷酰胺
DTIC/他莫昔芬	达卡巴嗪, 他莫昔芬
DVP	柔红霉素, 长春新碱, 泼尼松
EAP	依托泊苷, 多柔比星, 顺铂
EC	依托泊苷, 卡铂
EFP	依托泊苷, 氟尿嘧啶, 顺铂
ELF	依托泊苷, 亚叶酸, 氟尿嘧啶

[0116]

EMA 86	米托蒽醌, 依托泊苷, 阿糖胞苷
EP	依托泊苷, 顺铂
EVA	依托泊苷, 长春碱
FAC	氟尿嘧啶, 多柔比星, 环磷酰胺
FAM	氟尿嘧啶, 多柔比星, 丝裂霉素
FAMTX	甲氨蝶呤, 亚叶酸, 多柔比星
FAP	氟尿嘧啶, 多柔比星, 顺铂
F-CL	氟尿嘧啶, 亚叶酸
FEC	氟尿嘧啶, 环磷酰胺, 表柔比星
FED	氟尿嘧啶, 依托泊苷, 顺铂
FL	氟他胺, 亮丙立德
FZ	氟他胺, 乙酸戈舍瑞林植入物
HDMTX	甲氨蝶呤, 亚叶酸
Hexa-CAF	六甲蜜胺, 环磷酰胺, 甲氨蝶呤, 氟尿嘧啶
ICE-T	异环磷酰胺, 卡铂, 依托泊苷, 紫杉醇, 美司钠
IDMTX/6-MP	甲氨蝶呤, 巯基嘌呤, 亚叶酸
IE	异环磷酰胺, 依托泊苷, 美司钠
IfoVP	异环磷酰胺, 依托泊苷, 美司钠
IPA	异环磷酰胺, 顺铂, 多柔比星
M-2	长春新碱, 卡莫司汀, 环磷酰胺, 泼尼松, 美法仑
MAC-III	甲氨蝶呤, 亚叶酸, 放线菌素D, 环磷酰胺
MACC	甲氨蝶呤, 多柔比星, 环磷酰胺, 洛莫司汀
MACOP-B	甲氨蝶呤, 亚叶酸, 多柔比星, 环磷酰胺, 长春新碱, 博来霉素, 泼尼松
MAID	美司钠, 多柔比星, 异环磷酰胺, 达卡巴嗪
m-BACOD	博来霉素, 多柔比星, 环磷酰胺, 长春新碱, 地塞米松, 甲氨蝶呤, 亚叶酸
MBC	甲氨蝶呤, 博来霉素, 顺铂
MC	米托蒽醌, 阿糖胞苷
MF	甲氨蝶呤, 氟尿嘧啶, 亚叶酸
MICE	异环磷酰胺, 卡铂, 依托泊苷, 美司钠
MINE	美司钠, 异环磷酰胺, 米托蒽醌, 依托泊苷

[0117]

mini-BEAM	卡莫司汀, 依托泊苷, 阿糖胞苷, 美法仑
MOBP	博来霉素, 长春新碱, 顺铂, 丝裂霉素
MOP	氮芥, 长春新碱, 丙卡巴肼
MOPP	氮芥, 长春新碱, 丙卡巴肼, 泼尼松
MOPP/ABV	氮芥, 长春新碱, 丙卡巴肼, 泼尼松, 多柔比星, 博来霉素, 长春碱
MP (多发性骨髓瘤)	美法仑, 泼尼松
MP (前列腺癌)	米托蒽醌, 泼尼松
MTX/6-MO	甲氨蝶呤, 巯基嘌呤
MTX/6-MP/VP	甲氨蝶呤, 巯基嘌呤, 长春新碱, 泼尼松
MTX-CDDPAdr	甲氨蝶呤, 亚叶酸, 顺铂, 多柔比星
MV (乳腺癌)	丝裂霉素, 长春碱
MV (急性髓细胞白血病)	米托蒽醌, 依托泊苷
M-VAC 甲氨蝶呤	长春碱, 多柔比星, 顺铂
MVP 丝裂霉素	长春碱, 顺铂
MVPP	氮芥, 长春碱, 丙卡巴肼, 泼尼松
NFL	米托蒽醌, 氟尿嘧啶, 亚叶酸
NOVP	米托蒽醌, 长春碱, 长春新碱
OPA	长春新碱, 泼尼松, 多柔比星
OPPA	将丙卡巴肼加入OPA.
PAC	顺铂, 多柔比星
PAC-I	顺铂, 多柔比星, 环磷酰胺
PA-CI	顺铂, 多柔比星
PC	紫杉醇, 卡铂或紫杉醇, 顺铂
PCV	洛莫司汀, 丙卡巴肼, 长春新碱
PE	紫杉醇, 雌莫司汀
PFL	顺铂, 氟尿嘧啶, 亚叶酸
POC	泼尼松, 长春新碱, 洛莫司汀
ProMACE	泼尼松, 甲氨蝶呤, 亚叶酸, 多柔比星, 环磷酰胺, 依托泊苷
ProMACE/cytaBOM	泼尼松, 多柔比星, 环磷酰胺, 依托泊苷, 阿糖胞苷, 博来霉素, 长春新碱, 甲氨蝶呤, 亚叶酸,

[0118]

	复方新诺明
PRoMACE/MOPP	泼尼松, 多柔比星, 环磷酰胺, 依托泊苷, 氮芥, 长春新碱, 丙卡巴肼, 甲氨蝶呤, 亚叶酸
Pt/VM	顺铂, 替尼泊苷
PVA	泼尼松, 长春新碱, 门冬酰胺酶
PVB	顺铂, 长春碱, 博来霉素
PVDA	泼尼松, 长春新碱, 柔红霉素, 门冬酰胺酶
SMF	链佐星, 丝裂霉素, 氟尿嘧啶
TAD	氮芥, 多柔比星, 长春碱, 长春新碱, 博来霉素, 依托泊苷, 泼尼松
TCF	紫杉醇, 顺铂, 氟尿嘧啶
TIP	紫杉醇, 异环磷酰胺, 美司钠, 顺铂
TTT	甲氨蝶呤, 阿糖胞苷, 氢化可的松
Topo/CTX	环磷酰胺, 托泊替康, 美司钠
VAB-6	环磷酰胺, 放线菌素D, 长春碱, 顺铂, 博来霉素
VAC	长春新碱, 放线菌素D, 环磷酰胺
VACAdr	长春新碱, 环磷酰胺, 多柔比星, 放线菌素D, 长春新碱
VAD	长春新碱, 多柔比星, 地塞米松
VATH	长春碱, 多柔比星, 塞替派, 氟甲睾酮
VBAP	长春新碱, 卡莫司汀, 多柔比星, 泼尼松
VBCMP	长春新碱, 卡莫司汀, 美法仑, 环磷酰胺, 泼尼松
VC	长春瑞滨, 顺铂
VCAP	长春新碱, 环磷酰胺, 多柔比星, 泼尼松
VD	长春瑞滨, 多柔比星
VelP	长春碱, 顺铂, 异环磷酰胺, 美司钠
VIP	依托泊苷, 顺铂, 异环磷酰胺, 美司钠
VM	丝裂霉素, 长春碱
VMCP	长春新碱, 美法仑, 环磷酰胺, 泼尼松
VP	依托泊苷, 顺铂
V-TAD	依托泊苷, 硫鸟嘌呤, 柔红霉素, 阿糖胞苷
5 + 2	阿糖胞苷, 柔红霉素, 米托蒽醌

[0119]

7 + 3	阿糖胞苷与/柔红霉素或伊达比星或米托蒽醌
"8合1"	甲泼尼龙, 长春新碱, 洛莫司汀, 丙卡巴肼, 羟基脲, 顺铂, 阿糖胞苷, 达卡巴嗪

[0120] 癌细胞的增殖需要脂质合成。正常地, 用于脂质合成的乙酰基辅酶A由丙酮酸的线粒体库形成, 丙酮酸衍生自糖酵解。然而在低氧条件下, 例如通常在肿瘤环境中发现的那些低氧条件下, 在线粒体内丙酮酸向乙酰基辅酶A的转化被下调。来自Metallo等(2011)和Mullen等(2011)的最近研究揭示在这样的低氧条件下, 细胞取而代之地主要转变成使用这样的途径, 所述途径涉及 α -酮戊二酸的还原性羧化作用以生产用于脂质合成的乙酰基辅酶A。在这个途径中的第一个步骤涉及经由谷氨酰胺酶将谷氨酰胺转化为谷氨酸。随后, 谷氨酸被转化为 α -酮戊二酸, 而生成的 α -酮戊二酸在由异柠檬酸脱氢酶介导的还原性羧化步骤中被转化为异柠檬酸。转换到还原性羧化作用途径也发生在某些肾癌细胞系中, 所述肾癌细胞系含有或者受损的线粒体或者减弱的信号, 供诱导负责将糖酵解丙酮酸转化为乙酰基辅酶A的酶(Mullen等2011)。一种类似的转换发生在暴露于线粒体呼吸链抑制剂例如二甲双胍、鱼藤酮和抗霉素(Mullen等, 2011)的细胞中。因此, 在本发明的某些实施方案中, 我们提议使用线粒体呼吸链抑制剂和谷氨酰胺酶抑制剂的组合以同时地增加癌细胞对用于脂质合成的谷氨酰胺酶-依赖性途径的依赖性, 同时恰好抑制这些途径。

[0121] 对肿瘤细胞中糖酵解的依赖性增加很可能是由于低氧的肿瘤环境削弱了线粒体呼吸。此外, 葡萄糖的耗尽诱导用MYC致癌基因转化的细胞的细胞凋亡。这些结果提示抑制糖酵解将具有预防癌细胞增殖的治疗价值。目前存在许多文献记载的糖酵解抑制剂(Pelicano等2006)。然而, 如Zhao等(2012)所指出的, “可获得的糖酵解抑制剂通常不是很有效的, 且需要高剂量, 而高剂量可引起高水平的系统毒性”。因为癌细胞典型地以比正常细胞更高的水平利用葡萄糖和谷氨酰胺二者, 那些代谢物的每一种的弱化的利用将可能具有协同作用。因此, 在本发明的某些实施方案中, 我们提议使用糖酵解途径抑制剂和谷氨酰胺酶抑制剂的组合。这样的糖酵解抑制剂包括2-脱氧葡萄糖、氯尼达明、3-溴代丙酮酸、伊马替尼(imatinib)、羟基硫胺素、雷帕霉素, 及其药理学等价物。糖酵解可通过耗尽 NAD^+ , 经由通过聚(ADP-核糖)聚合酶激活的途径的DNA烷基化剂而诱导的DNA损害被间接地抑制(Zong等2004)。因此, 在本发明的一个实施方案中, 我们提议使用DNA烷基化剂和谷氨酰胺酶抑制剂的组合。癌细胞利用磷酸戊糖途径连同糖酵解途径一起, 以产生衍生自葡萄糖的代谢中间体。因此, 在本发明的另一个实施方案中, 我们提议使用磷酸戊糖抑制剂例如6-氨基烟酰胺连同谷氨酰胺酶抑制剂的组合。

[0122] 在某些实施方案中, 本发明的化合物可以与癌症治疗的非化学方法联合给予。在某些实施方案中, 本发明的化合物可以与放射疗法联合给予。在某些实施方案中, 本发明的化合物可以与手术、与热切除术、与聚焦超声疗法、与冷冻疗法, 或与这些疗法的任何组合联合给予。

[0123] 在某些实施方案中, 不同的本发明的化合物可以与一种或多种本发明的其它化合物联合给予。而且, 这样的组合可以与其它治疗剂, 例如其它适合用于治疗癌症、免疫性疾病或神经性疾病的药物, 例如上文指定的药物联合给予。

[0124] 在某些实施方案中,本发明提供一种药盒,其包含:a)一种或多种单一剂型的本发明化合物;b)一种或多种如上提及的单一剂型的化疗剂;和c)给予本发明化合物和化疗剂的使用说明。

[0125] 本发明提供一种药盒,其包含:

[0126] a) 含有本发明化合物的药物制剂(例如,一种或多种单一剂型);和

[0127] b) 给予药物制剂,例如用于治疗或预防上文讨论的任何病症的使用说明。

[0128] 在某些实施方案中,药盒还包括用于联合给予包含本发明化合物的药物制剂与如上提及的治疗剂的使用说明。在某些实施方案中,药盒还包括第二种药物制剂(例如,作为一种或多种单一剂型),其包含如上提及的治疗剂。

[0129] 定义

[0130] 术语“酰基”为本领域公认的且指由通式烃基C(O)-表示的基团,优选烷基C(O)-。

[0131] 术语“酰基氨基”为本领域公认的且指用酰基取代的氨基并可例如由式烃基C(O)NH-表示。

[0132] 术语“酰基氧基”为本领域公认的且指由通式烃基C(O)O-表示的基团,优选烷基C(O)O-。

[0133] 术语“烷氧基”指其上连接有氧的烷基,优选低级烷基。代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。

[0134] 术语“烷氧基烷基”指用烷氧基取代的烷基并可由通式烷基-O-烷基表示。

[0135] 本文使用的术语“烯基”指含有至少一个双键的脂族基团并意欲包括“未取代的烯基”和“取代的烯基”二者,其后者指具有替代烯基的一或多个碳上的氢的取代基的烯基部分。这样的取代基可出现在包括或不包括在一或多个双键中的一个或多个碳上。而且,这样的取代基包括考虑用于如下讨论的烷基的全部取代基,其中稳定性受到抑制的除外。例如,考虑被一个或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基取代的烯基。

[0136] “烷基”基团或“链烷烃”是一种完全饱和的直链或分支的非芳族烃。典型地,直链或分支的烷基具有从1至约20个碳原子,优选地从1至约10个碳原子,除非另外限定。直链和分支的烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异-丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、戊基和辛基。C₁-C₆直链或分支的烷基也称为“低级烷基”基团。

[0137] 而且,如在说明书、实施例和权利要求书通篇中使用的术语“烷基”(或“低级烷基”),意欲包括“未取代的烷基”和“取代的烷基”二者,其后者指具有替代烃骨架的一或多个碳上的氢的取代基的烷基部分。这样的取代基,如果没有另外指明,可包括,例如卤素、羟基、羰基(例如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(例如硫代酸酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸基、膦酸基、亚膦酸基、氨基、酰氨基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、亚磺酰氨基、磺酰基、杂环基、芳烷基,或芳族或杂芳族部分。本领域技术人员应该理解,如果适宜,在烃链上取代的部分本身可被取代。例如,取代的烷基的取代基可包括取代的和未取代形式的氨基、叠氮基、亚氨基、酰氨基、磷酰基(包括膦酸基和亚膦酸基)、磺酰基(包括硫酸酯、亚磺酰氨基、氨磺酰基和磺酸基),和甲硅烷基,以及醚、烷硫基、羰基(包括酮、醛、羧酸基,和酯)、-CF₃、-CN等。示例性的取代烷基在下文描述。环烷基可用烷基、烯基、烷氧基、烷硫基、氨基烷基、羰基-取代的烷基、-CF₃、-CN等进一步取代。

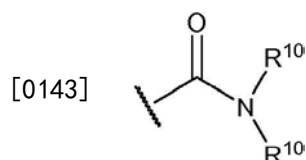
[0138] 术语“C_{x-y}”当与化学部分,例如酰基、酰基氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基结合使用时,意欲包括链中含有从x至y个碳的基团。例如,术语“C_{x-y}烷基”指取代的或未取代的饱和烃基,包括链中含有从x至y个碳的基团的直链烷基和支链烷基,包括卤代烷基,例如三氟甲基和2,2,2-三氟乙基等。C₀烷基指氢,其中所述基团在末端位置,如果内部有键的话。术语“C_{2-y}烯基”和“C_{2-y}炔基”指在长度和可能的取代上类似于上述烷基,但是分别含有至少一个双键或三键的取代的或未取代的不饱和脂族基团。

[0139] 本文使用的术语“烷基氨基”指用至少一个烷基取代的氨基。

[0140] 本文使用的术语“烷硫基”指用烷基取代的硫醇基并可以由通式烷基S-表示。

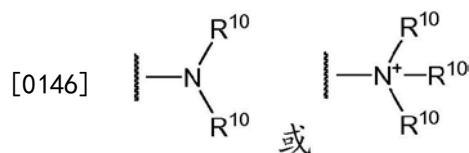
[0141] 本文使用的术语“炔基”指含有至少一个三键的脂族基团并意欲包括“未取代的炔基”和“取代的炔基”二者,其后者指具有替代炔基的一或多个碳上的氢的取代基的炔基部分。这样的取代基可出现在包括或不包括在一或多个三键中的一或多个碳上。而且,这样的取代基包括考虑用于如上讨论的烷基的全部取代基,其中稳定性受到抑制的除外。例如,考虑了被一个或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基取代的炔基。

[0142] 本文使用的术语“酰胺”指基团:



[0144] 其中各个R¹⁰独立地表示氢或烃基,或两个R¹⁰与它们连接的N原子一起完成在环结构中含有4-8个原子的杂环。

[0145] 术语“胺”和“氨基”是本领域公认的并且指未取代的和取代的胺二者及其盐,例如可由下式表示的部分:



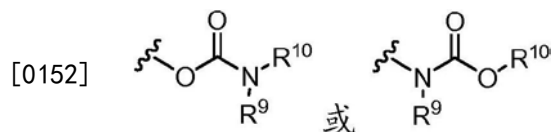
[0147] 其中各个R¹⁰独立地表示氢或烃基,或两个R¹⁰与它们连接的N原子一起完成在环结构中含有4-8个原子的杂环。

[0148] 本文使用的术语“氨基烷基”指用氨基取代的烷基。

[0149] 本文使用的术语“芳烷基”指用芳基取代的烷基。

[0150] 本文使用的术语“芳基”包括取代的或未取代的单环芳族基,其中环上的各个原子是碳。优选所述环是5-至7-元环,更优选6-元环。术语“芳基”也包括具有二个或更多个环的多环系统,其中二个或更多个碳为两个相邻环所共有,其中至少一个环是芳族的,例如其它的环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。芳基包括苯、萘、菲、苯酚、苯胺等。

[0151] 术语“氨基甲酸酯”为本领域公认的且指以下基团:



[0153] 其中R⁹和R¹⁰独立地表示氢或烃基,例如烷基,或R⁹和R¹⁰与插入 的原子一起完成在

环结构中含有4-8个原子的杂环。

[0154] 本文使用的术语“碳环”和“碳环的”指饱和的或不饱和的环,其中环中的各个原子是碳。术语碳环包括芳族碳环和非芳族碳环二者。非芳族碳环包括环烷烃环(其中所有的碳原子都是饱和的)和环烯烃环(其含有至少一个双键)二者。“碳环”包括5-7元单环和8-12元双环。双环碳环的每一个环可以选自饱和的、不饱和的和芳族环。碳环包括双环分子,其中一个、二个或三个或更多个原子是在两个环之间共享的。术语“稠合的碳环”指双环碳环,其中每个环与另一个环共享两个相邻的原子。稠合碳环的每个环可以选自饱和的、不饱和的和芳族环。在一个示例性实施方案中,芳族环,例如苯基,可以稠合于饱和的或不饱和环,例如环己烷、环戊烷或环己烯。饱和的、不饱和的和芳族双环的任何组合,在化学价允许时,包括在碳环的定义中。示例性“碳环”包括环戊烷、环己烷、二环[2.2.1]庚烷、1,5-环辛二烯、1,2,3,4-四氢萘、二环[4.2.0]辛-3-烯、萘和金刚烷。示例性的稠合碳环包括十氢化萘、萘、1,2,3,4-四氢萘、二环[4.2.0]辛烷、4,5,6,7-四氢-1H-茚和二环[4.1.0]庚-3-烯。“碳环”可以在能够携带氢原子的任何一个或多个位置上被取代。

[0155] “环烷基”基团是完全饱和的环烃。“环烷基”包括单环和双环。典型地,单环环烷基具有从3至约10个碳原子,更优选3至8个碳原子,除非另外限定。双环环烷基的第二个环可选自饱和的、不饱和的和芳族环。环烷基包括双环分子,其中一个、二个或三个或更多个原子是在两个环之间共享的。术语“稠合的环烷基”指双环环烷基,其中所述环的每一个与其它环共享两个相邻的原子。稠合双环环烷基的第二个环可选自饱和的、不饱和的和芳族环。“环烯基”基团是含有一或多个双键的环烃。

[0156] 本文使用的术语“碳环基烷基”指用碳环基取代的烷基。

[0157] 术语“碳酸酯”为本领域公认的且指基团 $\text{-OCO}_2\text{-R}^{10}$,其中 R^{10} 表示烷基。

[0158] 本文使用的术语“羧基”指由式 CO_2H 表示的基团。

[0159] 本文使用的术语“酯”指基团 -C(O)OR^{10} ,其中 R^{10} 表示烷基。

[0160] 本文使用的术语“醚”指通过氧连接于另一个烷基的烷基。因此,烷基的醚取代基可以是烷基-0-。醚可以是或者对称的或不对称的。醚的实例包括,但不限于杂环-0-杂环和芳基-0-杂环。醚包括“烷氧基烷基”,其可以通式烷基-0-烷基表示。

[0161] 本文使用的术语“卤代”和“卤素”意指卤素并包括氯代、氟代、溴代和碘代。

[0162] 本文使用的术语“杂芳烷基”和“杂芳基烷基”指用杂芳基取代的烷基。

[0163] 本文使用的术语“杂烷基”指碳原子和至少一个杂原子的饱和或不饱和链,其中没有两个杂原子是相邻的。

[0164] 术语“杂芳基(heteroaryl)”和“杂芳基(hetaryl)”包括取代的或未取代的芳族单环结构,优选5-至7-元环,更优选5-至6-元环,其中的环结构包括至少一个杂原子,优选1至4个杂原子,更优选地一个或两个杂原子。术语“杂芳基”和“杂芳基”也包括具有二个或更多个环的多环系统,其中二个或更多个碳为两个相邻的环所共享,其中至少一个环是杂芳族,例如,另一个环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。杂芳基包括,例如,吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。

[0165] 本文使用的术语“杂原子”意指不是碳或氢的任何元素的原子。优选的杂原子是氮、氧和硫。

[0166] 术语“杂环基”、“杂环”和“杂环的”指取代的或未取代的非芳族环结构,优选3-至

10-元环,更优选3-至7-元环,其中的环结构包括至少一个杂原子,优选1至4个杂原子,更优选地一个或两个杂原子。术语“杂环基”和“杂环的”也包括具有二个或更多个环的多环系统,其中二个或更多个碳是两个相邻的环所共享的,其中至少一个环是杂环,例如,其它的环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。杂环基包括,例如,哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、内酯、内酰胺等。

[0167] 本文使用的术语“杂环基烷基”指用杂环基取代的烷基。

[0168] 本文使用的术语“烃基”指通过碳原子连接的基团,其不具有=O或=S取代基,且典型地具有至少一个碳-氢键和一个主要为碳的骨架,但是可任选地包括杂原子。因此,基团像甲基、乙氧基乙基、2-吡啶基和三氟甲基被认为是用于本发明目的的烃基,但取代基例如乙酰基(其在连接碳上具有=O取代基)和乙氧基(其通过氧而不是碳连接)不是。烃基包括,但不限于芳基、杂芳基、碳环、杂环基、烷基、烯基、炔基,及其组合。

[0169] 本文使用的术语“羟基烷基”指用羟基取代的烷基。

[0170] 术语“低级”当与化学基团,例如酰基、酰基氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基联用时,意在包括其中取代基有10个或更少,优选6个或更少的非-氢原子的基团。“低级烷基”,例如,指含有10个或更少,优选6个或更少的碳原子的烷基。在某些实施方案中,本文限定的酰基、酰基氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基取代基分别是低级酰基、低级酰基氧基、低级烷基、低级烯基、低级炔基或低级烷氧基,无论它们是单独出现或与其它取代基组合出现,例如在描述羟基烷基和芳烷基(在这样的情况中,例如,当计数烷基取代基中的碳原子时,不计数芳基中的原子)。

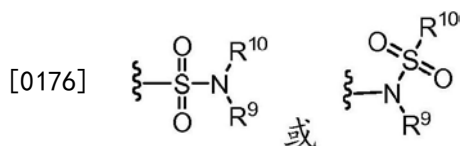
[0171] 术语“多环基”、“多环”和“多环的”指二个或更多个环(如,环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基),其中二个或更多个原子为两个相邻的环所共享,例如,所述环是“稠合的环”。多环的各个环可以是取代的或未取代的。在某些实施方案中,多环的各个环在环中含有从3至10个原子,优选从5至7个原子。

[0172] 术语“甲硅烷基”指其上连接有三个烃基部分的硅部分。

[0173] 术语“取代的”指具有替代在骨架的一或多个碳上的氢的取代基的部分。应该理解“取代”或“用...取代”包括这样的隐含条件,这样的取代符合取代的原子和取代基的允许化学价,以及所述取代产生稳定的化合物,例如,其不会自发地经历转换例如通过重排、环化、消去等。如本文所用的,术语“取代的”预期包括有机化合物的所有允许的取代基。在一个广泛的方面,可允许的取代基包括有机化合物的无环的和环状的、分支的和未分支的、碳环的和杂环的、芳族和非芳族取代基。对于适宜的有机化合物,可允许的取代基可以是一或多个相同的或不同的。为了本发明的目的,杂原子例如氮可具有氢取代基和/或本文所述有机化合物的任何可允许的取代基,其满足杂原子的化学价。取代基可包括本文所述的任何取代基,例如,卤素、羟基、羰基(例如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(例如硫代酸酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸基、膦酸基、亚膦酸基、氨基、酰氨基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、亚磺酰氨基、磺酰基、杂环基、芳烷基或芳族或杂芳族部分。本领域技术人员应该理解,如果合适,取代基本身可被取代。除非特别地陈述为“未取代的”,否则提及本文的化学部分时应理解为包括取代的变体。例如,提及“芳基”基团或部分隐含地包括取代的和未取代的变体。

[0174] 术语“硫酸酯”为本领域公认的且指基团 OSO_3H ,或其药学上可接受的盐。

[0175] 术语“磺酰胺”为本领域公认的且指由以下通式表示的基团：



[0177] 其中R⁹和R¹⁰独立地表示氢或烃基,例如烷基,或R⁹和R¹⁰与插入的原子一起完成在环结构中含有4-8个原子的杂环。

[0178] 术语“亚砷”为本领域公认的且指基团S(O)-R¹⁰,其中R¹⁰表示烃基。

[0179] 术语“磺酸酯”为本领域公认的且指基团SO₃H,或其药学上可接受的盐。

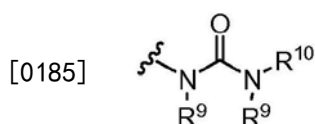
[0180] 术语“砷”为本领域公认的且指基团S(O)₂-R¹⁰,其中R¹⁰表示烃基。

[0181] 本文使用的术语“硫代烷基”指用硫醇基取代的烷基。

[0182] 本文使用的术语“硫代酸酯”指基团-C(O)SR¹⁰或SC(O)R¹⁰,其中R¹⁰表示烃基。

[0183] 本文使用的术语“硫醚”是醚的等价物,其中氧被硫替代。

[0184] 术语“脲”为本领域公认的并可通过以下通式表示：



[0186] 其中R⁹和R¹⁰独立地表示氢或烃基,例如烷基,或任何存在的R⁹与R¹⁰和插入原子一起完成在环结构中含有4-8个原子的杂环。

[0187] “保护基团”指一组原子,当连接于分子的反应性官能团时,遮蔽、减少或防止官能团的反应性。典型地,保护基团可以在合成的过程中根据需要进行选择性地除去。保护基团的实例可参见Greene和Wuts,有机化学中的保护基团(Protective Groups in Organic Chemistry),第3版1999,John Wiley&Sons, NY和Harrison等,合成有机方法大全(Compendium of Synthetic Organic Methods), Vols.1-8,1971-1996, John Wiley&Sons, NY。代表性的氮保护基团包括,但不限于甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苄基、苄氧基羰基(“CBZ”)、叔丁氧基羰基(“Boc”)、三甲基甲硅烷基(“TMS”)、2-三甲基甲硅烷基-乙烷磺酰基(“TES”)、三苯甲基和取代的三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-芴基氧基羰基(“FMOC”)、硝基-芴基氧基羰基(“NVOC”)等。代表性的羟基保护基团包括,但不限于其中羟基是或者酰化的(酯化的)或者烷基化的那些,例如苄基和三苯甲基醚,以及烷基醚、四氢吡喃醚、三烷基甲硅烷基醚(例如,TMS或TIPS基团)、二醇醚,例如乙二醇和丙二醇衍生物和烯丙基醚。

[0188] 术语“卫生保健提供者”指提供卫生保健服务给人、社会团体等的个人或组织。“卫生保健提供者”的实例包括医师、医院、持续护理退休社区、专业护理设施、亚急性护理设施、诊所、多专科诊所、独立式门诊中心(freestanding ambulatory centers)、家庭保健服务机构和HMO's。

[0189] 如本文所用的,“预防”病症或状况的治疗剂指在统计样本中,在治疗的样本相对于未治疗的对照样本中减少病症或状况的发生,或相对于未治疗的对照样本中延迟病症或状况的一种或多种症状的发作或减轻其严重性的化合物。

[0190] 术语“治疗”包括预防性治疗和/或疗效性治疗。术语“预防性或疗效性”治疗为本领域公认的并包括给予宿主一种或多种本组合物。如果在临床表现不需要的状况(例如,疾病或宿主动物的其它不需要的状态)之前给药,那么治疗是预防性的(即,它保护宿主免于

出现不需要的状况),而如果在表现不需要的状况之后给药,则治疗就是治疗性的(即,它意欲减轻、缓解或稳定已存在的不需要的状况或其副作用)。

[0191] 术语“前药”意欲包括在生理条件下转化为本发明的治疗活性剂(例如,式I化合物)的化合物。制备前药的一种常见方法包括一或多个选择的部分,其在生理条件下经水解以显示所需的分子。在其它的实施方案中,所述前药经宿主动物的酶促活性而转化。例如,酯或碳酸酯(例如,醇或羧酸的酯或碳酸酯)是优选的本发明的前药。在某些实施方案中,在上文所示制剂中的某些或所有的式I化合物可用相应的合适的前药替代,例如,其中母体化合物中的羟基作为酯或碳酸酯呈现,或者存在于母体化合物中的羧酸作为酯存在。

[0192] 药物组合物

[0193] 本发明的组合物和方法可用于治疗有需要的个体。在某些实施方案中,所述个体是哺乳动物例如人,或非-人哺乳动物。当给予动物,例如人时,所述组合物或化合物优选地作为包含,例如,本发明的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物给予。药学上可接受的载体是本领域熟知的并包括,例如,含水溶液例如水或生理缓冲盐水或其它溶剂或溶媒例如二醇、甘油、油例如橄榄油,或可注射的有机酯。在一个优选的实施方案中,当这样的药物组合物给予人,特别是用于侵入途径给药(即,避开通过上皮屏障运输或扩散的途径,例如注射或植入)时,含水溶液是无热原的,或基本上无热原的。可选择赋形剂,例如,以实现药物的延迟释放或选择性地靶向一或多个细胞、组织或器官。药物组合物可呈剂量单位形式例如片剂、胶囊(包括粉末胶囊和明胶胶囊)、颗粒剂、用于重构的冻干制剂、粉末剂、溶液剂、糖浆剂、栓剂、注射剂等。组合物也可存在于透皮递送系统,例如皮肤贴剂中。组合物也可存在于适合于局部给药的溶液剂,例如滴眼剂中。

[0194] 药学上可接受的载体可含有生理学上可接受的试剂,其起着例如稳定、增加化合物例如本发明的化合物的溶解性,或增加其吸收的作用。这样的生理学上可接受的试剂包括,例如,碳水化合物,例如葡萄糖、蔗糖或右旋糖酐、抗氧化剂,例如抗坏血酸或谷胱甘肽,螯合剂,低分子量蛋白或其它稳定剂或赋形剂。药学上可接受的载体,包括生理学上可接受的试剂的选择取决于例如,组合物的给药途径。制剂或药物组合物可以是自乳化药物递送系统或自微乳化药物递送系统。药物组合物(制剂)也可以是脂质体或其它聚合物基质,其中可包含例如本发明的化合物。例如包括磷脂或其它脂质的脂质体是无毒性的、生理学上可接受的和可代谢的载体,其制备和给药都是相对简单的。

[0195] 本文使用短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内,适合用于与人和动物的组织接触,而无过度的毒性、刺激性、过敏反应,或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0196] 本文所用的短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组分或溶媒,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。每种载体在与制剂的其它成分适配和对患者无害的意义上,必须是“可接受的”。可用作药学上可接受的载体的材料的一些例子包括:(1)糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素,及其衍生物,例如羧基甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;(4)粉末化黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石粉;(8)赋形剂,例如可可酯和栓剂蜡;(9)油,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油;(10)二醇,例如丙二醇;(11)多元醇,例如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,

例如氢氧化镁和氢氧化铝；(15) 藻酸；(16) 无热原水；(17) 等渗盐水；(18) 林格氏溶液；(19) 乙醇；(20) 磷酸盐缓冲溶液；和(21) 其它用于药物制剂中的无毒适配物质。

[0197] 可通过多种给药途径中的任何一种给予受试者药物组合物(制剂)，所述给药途径包括，例如，口服(例如，作为在水性或非-水性溶液或悬浮液中的浸液、片剂、胶囊(包括粉末胶囊和明胶胶囊)、大丸剂(boluses)、粉末剂、颗粒剂、应用于舌头的糊剂)；通过口腔粘膜吸收(如，舌下)；肛门、直肠或阴道(例如，作为阴道栓、霜剂或泡沫剂)；胃肠外(包括肌内、静脉内、皮下或鞘内，作为例如，无菌溶液或悬浮液)；鼻内；腹膜内；皮下；透皮(例如作为应用于皮肤的贴剂)；和局部(例如，作为应用于皮肤的霜剂、软膏剂或喷雾剂，或作为滴眼剂)。所述化合物也可为吸入而配制。在某些实施方案中，化合物可简单地溶于或悬浮于无菌水中。合适的给药途径和适合于所述给药途径的组合物的细节可例如参见美国专利号6,110,973、5,763,493、5,731,000、5,541,231、5,427,798、5,358,970和4,172,896，以及其中引用的专利。

[0198] 制剂可以便利地以单位剂型存在并可以通过制药领域中熟知的任何方法制备。可与载体材料混合以产生单一剂型的活性成分的量将取决于要治疗的宿主、特定的给药方式而变化。可与载体材料混合以产生单一剂型的活性成分的量将通常是产生治疗效果的化合物的量。一般来说，按照百分比计，该量范围为约1%至约99%活性成分，优选约5%至约70%，最优选约10%至约30%。

[0199] 制备这些制剂或组合物的方法包括使活性化合物，例如本发明的化合物，与载体和任选的一种或多种辅助成分混合的步骤。一般来说，通过使本发明的化合物与液体载体，或细分散的固体载体，或二者均匀和充分混合，然后如果必要的话，使产物成形来制备制剂。

[0200] 适合于口腔给药的本发明的制剂可以胶囊(包括粉末胶囊和明胶胶囊)、扁囊剂、丸剂、片剂、糖锭剂(使用香料基质(flavored basis)，通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)、冻干制剂、粉剂、颗粒剂、或作为在水性或非水性液体中的溶液剂或悬浮剂，或作为水包油或油包水液体乳剂，或作为酏剂或糖浆剂，或作为软锭剂(使用惰性基质，例如明胶和甘油，或蔗糖和阿拉伯胶)和/或作为漱口剂等，各自含有预定量的本发明化合物作为活性成分。组合物或化合物也可作为大丸剂、药糖剂或糊剂给药。

[0201] 为制备口腔给药的固体剂型(胶囊(包括粉末胶囊和明胶胶囊)、片剂、丸剂、糖衣丸、粉末剂、颗粒剂等)，将活性成分与一种或多种药学上可接受的载体混合，例如柠檬酸钠或磷酸二钙、和/或任何以下的载体：(1) 填充剂或增量剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸；(2) 粘合剂，例如，羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶；(3) 湿润剂，例如甘油；(4) 崩解剂，例如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐，和碳酸钠(5) 溶液阻滞剂，例如石蜡；(6) 吸收促进剂，例如季胺化合物；(7) 润湿剂，例如，鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(8) 吸收剂，例如高岭土和膨润土；(9) 润滑剂，例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，及其混合物；(10) 络合剂(complexing agents)，例如，改性和未改性的环糊精；和(11) 着色剂。在胶囊(包括粉末胶囊和明胶胶囊)、片剂和丸剂的情况下，药物组合物也可包含缓冲剂。也可使用类似类型的固体组合物，使用这样的赋形剂如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugars)，以及高分子量聚乙二醇等作为在软和硬-填充明胶胶囊中的填充剂。

[0202] 片剂可以通过压制或模制,任选地用一种或多种辅助成分制得。压制片剂可以使用粘合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂制备。模制片剂可以通过在合适的机器中将经惰性液体稀释剂湿润的粉末化化合物的混合物模压成形而制得。

[0203] 药物组合物的片剂和其它固体剂型,例如糖锭剂、胶囊(包括粉末胶囊和明胶胶囊)、丸剂和颗粒剂,可任选划痕或用包衣和壳制备,例如肠溶包衣和制药领域熟知的其它包衣。它们也可使用例如各种比例的羟丙基甲基纤维素(以提供所需的释放曲线)、其它聚合物基质、脂质体和/或微球体来配制,以提供缓慢释放或控制释放其中的活性成分。它们可以例如,通过细菌截留滤器而过滤,或通过包括可溶于无菌水的无菌固体组合物形式的灭菌剂,或通过在临用前包括某些其它无菌可注射的介质来灭菌。这些组合物也可任选地含有遮光剂并且可以具有仅释放活性成分的组分,或优先地在胃肠道的某些部分,任选地,以延迟方式释放。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。活性成分也可以微囊形式存在,如果合适的话,与一种或多种上述赋形剂一起。

[0204] 可用于口腔给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、用于重构的冻干制剂、微乳剂、溶液剂、悬浮液、糖浆剂和酏剂。除了活性成分,液体剂型还可含有本领域常用的惰性稀释剂,例如,水或其它溶剂、环糊精及其衍生物、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苕醇、苯甲酸苕酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和脱水山梨醇脂肪酸酯,及其混合物。

[0205] 除了惰性稀释剂,口服组合物还可包括辅助剂例如湿润剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂、着色剂、香料和防腐剂。

[0206] 除了活性化合物,悬浮液还可含有助悬剂,例如,乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝(aluminum metahydroxide)、膨润土、琼脂和黄耆胶,及其混合物。

[0207] 用于直肠、阴道或尿道给药的药物组合物的制剂可以作为栓剂呈现,其可以通过使一种或多种活性化合物与一种或多种合适的非刺激性赋形剂或载体混合来制备,所述赋形剂或载体包括,例如,可可酯、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯(salicylate),且其于室温下为固体,但在体温下为液体,因而将在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物。

[0208] 给予口腔的药物组合物的制剂可以作为漱口剂,或口腔喷雾剂,或口腔软膏剂呈现。

[0209] 作为选择或另外地,组合物可被配制为用于经由导管、支架、线(wire),或其它管腔内装置递送。经由这样的装置递送可以特别用于递送至膀胱、尿道、输尿管、直肠或小肠。

[0210] 适合于阴道给药的制剂也包括阴道栓、棉塞、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂制剂,所述制剂含有本领域已知合适的此类载体。

[0211] 用于局部或透皮给药的剂型包括粉末剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、溶液剂、贴剂和吸入剂。活性化合物可以在无菌条件下与药学上可接受的载体,和与可能需要的任何防腐剂、缓冲剂,或抛射剂混合。

[0212] 除了活性化合物,软膏剂、糊剂、霜剂和凝胶剂还可含有赋形剂,例如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄耆胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石粉和氧

化锌,或其混合物。

[0213] 除了活性化合物,粉末剂和喷雾剂还可含有赋形剂例如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。喷雾剂可另外地含有惯用的抛射剂,例如氯氟烃和挥发性的未取代烃,例如丁烷和丙烷。

[0214] 透皮贴剂具有提供控制递送本发明的化合物至身体的附加优点。这样的剂型可通过将活性化合物溶解于或分散于适当介质中而制得。也可使用吸收促进剂以增加化合物穿过皮肤的流量。这样的流通速率可通过或者提供速率控制膜,或者将化合物分散于聚合物基质或凝胶中进行控制。

[0215] 也考虑眼科制剂,眼膏剂、粉末剂、溶液等在本发明的范围内。示例性眼科制剂描述于美国公布号2005/0080056、2005/0059744、005/0031697和2005/004074和美国专利号6,583,124中,其内容通过引用结合到本文中。如果需要,液体眼科制剂具有类似于泪液、房水或玻璃体液的性质或与这样的液体相容。优选的给药途径是局部给药(例如,局部给药,例如滴眼剂,或经由植入物给药)。

[0216] 本文所用短语“胃肠外给药”和“非肠道给药”意指非经肠的给药和局部给药的方式,通常通过注射,并包括,但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、角质层下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊椎内和胸骨内注射和输注。

[0217] 适合于胃肠外给药的药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液,或无菌粉末组合的一种或多种活性化合物,所述粉末可以在临用前重构成无菌可注射的溶液或分散液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与计划的接受者的血液等渗的溶质,或助悬剂或增稠剂。

[0218] 可以用于本发明的药物组合物中的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等),及其合适的混合物,植物油,例如橄榄油,和可注射的有机酯,例如油酸乙酯。例如,通过使用包衣材料,例如卵磷脂,通过在分散液的情况下维持需要的粒度,和通过使用表面活性剂,可维持适当的流动性。

[0219] 这些组合物也可含有辅助剂例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。预防微生物的作用可以通过包含各种抗菌剂和抗真菌剂,例如,对羟基苯甲酸酯,氯丁醇、苯酚、山梨酸等来确保。在组合物中包含等渗剂,例如糖、氯化钠等也可是需要的。此外,可注射的药物形式的延长吸收可通过包含延长吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶来实现。

[0220] 在某些情况下,为延长药物的作用,期需减慢来自皮下或肌肉注射的药物的吸收。这可通过使用具有水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮剂实现。药物的吸收速率则取决于其溶解速率,这继而可取决于结晶粒度和晶型。作为选择,胃肠外给予药物形式的延迟吸收可通过使药物溶解于或悬浮于油性溶媒中实现。

[0221] 可注射的贮库形式通过在生物可降解的聚合物例如聚乙交酯-聚丙交酯中形成本化合物的微囊化基质而制得。根据药物与聚合物的比例,和所用的特定聚合物的性质,可控制药物释放的速率。其它生物可降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酐)。可注射的贮库制剂也通过使药物嵌入与身体组织相容的脂质体或微乳液中制备。

[0222] 为用于本发明的方法,活性化合物可原样给予或作为含有,例如,与药学上可接受的载体组合的0.1-99.5%(更优选0.5-90%)的活性成分的药物组合物给予。

[0223] 也可由可再充电的或生物可降解的装置提供导入的方法。近年来为控制递送药

物,包括蛋白的生物药物,已开发了各种缓慢释放聚合物装置并在体内进行了测试。各种生物相容性聚合物(包括水凝胶),包括生物可降解的和非-降解的聚合物二者,可用于形成在特定的靶位点持续释放化合物的植入物。

[0224] 药物组合物中活性成分的实际剂量水平可以变化,以获得有效达到对特定患者的所需治疗反应的一定量的活性成分、组合物,和给药方式,而对患者没有毒性。

[0225] 选择的剂量水平将取决于多种因素,包括具体化合物的活性或所用化合物,或其酯、盐或酰胺的组合、给药途径、给药次数、所用具体化合物的排泄速率、治疗持续时间、与所用具体化合物组合的其它药物、化合物和/或物质、所治疗患者的年龄、性别、体重、状况、一般健康和先前病史等医学领域熟知的因素。

[0226] 具有本领域普通技能的医师或兽医可容易地确定和开具治疗有效量的所需药物组合物。例如,医师或兽医可以低于达到所需治疗效果所需要的水平的药物组合物或化合物的剂量开始并逐渐增加剂量直至达到所需效果。“治疗有效量”意指化合物足以引起所需治疗效果的浓度。一般认为化合物的有效量将根据患者的体重、性别,年龄及病史而变化。影响有效量的其它因素可包括,但不限于患者状况的严重性、所治疗的病症、化合物的稳定性,以及如果需要,与本发明化合物一起给予的另一种类型的治疗剂。较大的总剂量可通过多次给予药物而递送。确定功效和剂量的方法是本领域技术人员已知的(Isselbacher等(1996)哈里森内科学原理(Harrison's Principles of Internal Medicine)第13版,1814-1882,通过引用结合到本文中)。

[0227] 一般来说,用于本发明的组合物和方法的活性化合物的合适日剂量将是有效产生治疗效果的最低剂量的化合物的量。这样的有效剂量通常将取决于上述因素。

[0228] 如果需要,活性化合物的有效日剂量可作为1、2、3、4、5、6或更多个亚剂量给予,其在整天以合适间隔,任选地以单位剂型分开给予。在本发明的某些实施方案中,活性化合物可以每日给予2或3次。在优选的实施方案中,活性化合物将每日给予1次。

[0229] 接受这种治疗的患者是有需要的任何动物,包括灵长类动物,特别是人,和其它哺乳动物例如马、牛、猪和羊;以及一般家禽和宠物。

[0230] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以单独使用或与另一种类型的治疗剂联合使用。如本文所用的,短语“联合给药”指二种或更多种不同的治疗化合物的任何给药形式,以便在先前给予的治疗化合物在体内仍然有效时给予第二化合物(例如,两种化合物在患者中同时有效,这可包括两种化合物的协同作用)。例如,不同的治疗化合物可以同一制剂或者以分开的制剂,同时地或者顺序地给予。在某些实施方案中,不同的治疗化合物可彼此在1小时、12小时、24小时、36小时、48小时、72小时或1周内给予。因此,接受这样治疗的个体可得益于不同的治疗化合物的联合作用。

[0231] 本发明包括本发明化合物的药学上可接受的盐在本发明的组合物和方法中的用途。在某些实施方案中,本发明考虑的盐包括,但不限于烷基、二烷基、三烷基或四烷基铵盐。在某些实施方案中,本发明考虑的盐包括,但不限于L-精氨酸、苄乙苄胺(benenthamine)、苄星、甜菜碱、氢氧化钙、胆碱、地阿诺、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基氨基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、海巴明(hydrabamine)、1H-咪唑、锂、L-赖氨酸、镁、4-(2-羟基乙基)吗啉、哌嗪、钾、1-(2-羟基乙基)吡咯烷、钠、三乙醇胺、氨丁三醇和锌盐。在某些实施方案中,本发明考虑的盐包括,但不限于Na、Ca、K、Mg、Zn或其它金属盐。

[0232] 药学上可接受的酸加成盐也可作为各种溶剂合物,例如与水、甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺等的溶剂合物存在。也可制备这样的溶剂合物的混合物。这样的溶剂合物的来源可来自结晶的溶剂,制剂或结晶的溶剂固有的,或对于所述溶剂为外来的。

[0233] 润湿剂、乳化剂和润滑剂,例如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂、防腐剂 and 抗氧化剂也可存在于组合物中。

[0234] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括:(1)水-溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等;(2)油-溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟基茴香醚(BHA)、丁羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等;和(3)金属-螯合剂,例如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

[0235] 在某些实施方案中,本发明涉及进行药品交易的方法,即通过制备本发明化合物的制剂,或如本文所述的药盒,并给卫生保健提供者推销使用制剂或药盒治疗或预防如本文所述的任何疾病或病症的益处。

[0236] 在某些实施方案中,本发明涉及进行药品交易的方法,即通过提供销售本发明化合物的制剂,或如本文所述的药盒的分销网络,和提供给患者或医师使用制剂治疗或预防如本文所述的任何疾病或病症的说明书材料。

[0237] 在某些实施方案中,本发明包括进行药品交易的方法,即通过确定本发明的化合物治疗或预防如本文所述的任何疾病或病症的合适的制剂和剂量,在动物中对确定的制剂进行功效和毒性的治疗概况分析(therapeutic profiling),和提供用于销售具有可接受的治疗概况的确定的制剂的分销网络。在某些实施方案中,方法还包括提供用于将制剂推销给卫生保健提供者的销售团体。

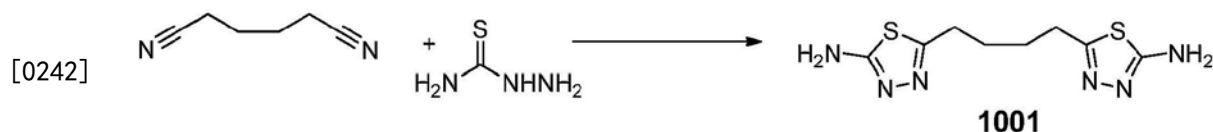
[0238] 在某些实施方案中,本发明涉及进行药品交易的方法,即通过确定本发明的化合物治疗或预防本文所述的任何疾病或病症的合适制剂和剂量,和许可第三方进一步开发和销售所述制剂的权利。

实施例

[0239] 实施例1:合成方案

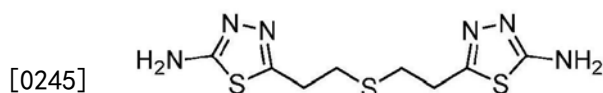
[0240] 接头核心的合成:

[0241] 5,5'-(丁烷-1,4-二基)-双(1,3,4-噻二唑-2-胺)(1001)



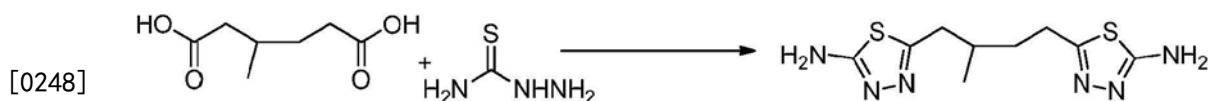
[0243] 将己二腈(8.00g,73.98mmol)和氨基硫脲(13.48g,147.96mmol)在三氟乙酸(TFA)(75mL)中的混合物于80℃加热17小时。将反应物冷却至室温并倾入冰和水的混合物中。将氢氧化钠颗粒加入到混合物直至其呈碱性(pH14)。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用水冲洗并干燥,提供5,5'-(丁烷-1,4-二基)-双(1,3,4-噻二唑-2-胺)(1001,13.07g)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 7.00(s,4H),2.84(bs,4H),1.68(bs,4H)。

[0244] 合成5,5'-硫代双(乙烷-2,1-二基))双(1,3,4-噻二唑-2-胺)(1002)

**1002**

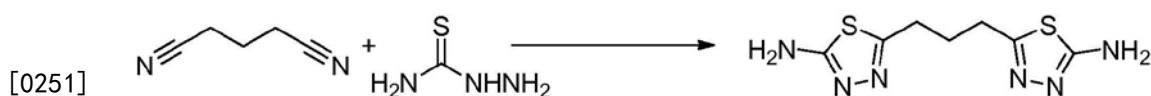
[0246] 化合物1002如在US/2002/0115698A1中所述制备。

[0247] 5,5'-(2-甲基丁烷-1,4-二基)-双(1,3,4-噻二唑-2-胺) (1003)

**1003**

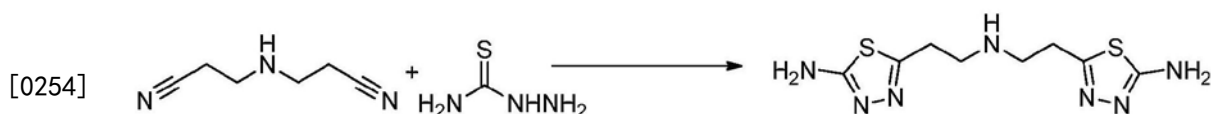
[0249] 将3-甲基己二酸(5.00g, 31.22mmol)和氨基硫脲(5.69g, 62.43mmol)在POCl₃(45mL)中的混合物于90℃加热4h。将反应物冷却至室温并倾入冰和水的混合物中。将氢氧化钠颗粒加入到混合物直至其呈碱性(pH14)。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用水冲洗并干燥,提供5,5'-(2-甲基丁烷-1,4-二基)-双(1,3,4-噻二唑-2-胺)(1003, 8.97g)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.00 (s, 4H), 2.89-2.81 (m, 3H), 2.89-2.81 (m, 3H), 2.69 (dd, J=7.6, 7.6Hz, 1H), 1.89-1.46 (m, 3H), 0.94 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0250] 5,5'-(丙烷-1,3-二基)-双(1,3,4-噻二唑-2-胺) (1004)

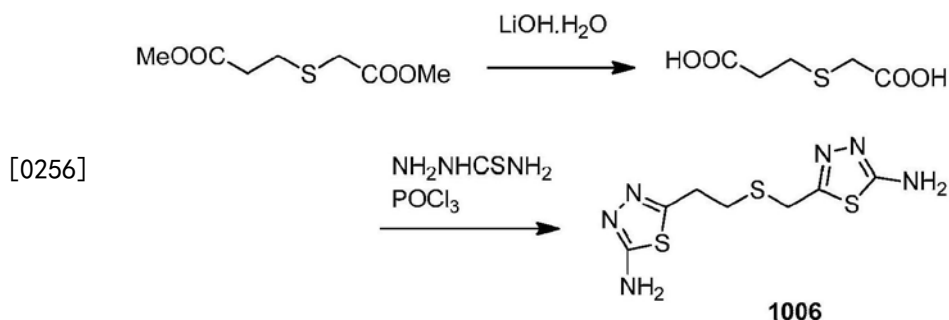
**1004**

[0252] 将戊二腈(5.00g, 53.13mmol)和氨基硫脲(9.68g, 106.26mmol)在TFA(50mL)中的混合物于85℃加热4h。将反应物冷却至室温并倾入冰和水的混合物中。将氢氧化钠颗粒加入到混合物直至其呈碱性(pH14)。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用水冲洗并干燥,提供5,5'-(丙烷-1,3-二基)-双(1,3,4-噻二唑-2-胺)(1004, 13.72g)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.06-7.03 (s, 4H), 2.87 (t, J=7.5Hz, 4H), 2.02-1.95 (m, 2H)。

[0253] 5-(2-((2-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)氨基)乙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺 (1005)

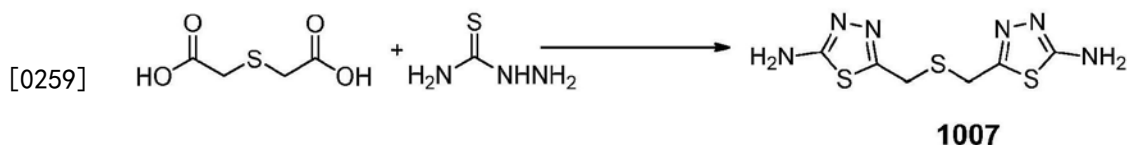
**1005**

[0255] 将3,3'-亚氨基二丙腈(1.50g, 12.18mmol)和氨基硫脲(2.22g, 24.36mmol)在TFA(10mL)中的混合物于85℃加热4.5h。将反应物冷却至室温并倾入冰和水的混合物中。将氢氧化钠颗粒加入到混合物直至其呈碱性(pH14)。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用水冲洗并干燥,提供5-(2-((2-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)氨基)乙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(1005, 1.47g)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 6.95 (s, 4H), 2.90 (d, J=6.0Hz, 4H), 2.83 (d, J=6.3Hz, 4H)。

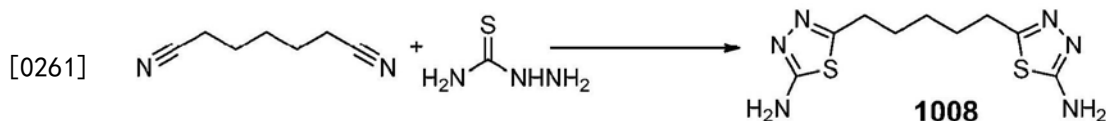


[0257] 向3-((2-甲氧基-2-氧代乙基)硫基)丙酸甲酯(5.0g, 26mmol)的THF/MeOH/水(60mL, 4:1:1)溶液中加入氢氧化锂一水合物(4.375g, 101mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜, 然后将其在减压下浓缩。获得的残留物用水(~100mL)稀释且将所得溶液用6N HCl酸化。使该混合物分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物, 分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到3-((羧基甲基)硫基)丙酸(3.64g, 85%), 为白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.55-2.57 (t, 2H) 2.75-2.79 (t, 2H) 3.27 (s, 2H) 12.41 (s, 2H)

[0258] 向3-((羧基甲基)硫基)丙酸(3.64g, 22.2mmol)和氨基硫脲(4.1g, 45mmol)的混合物中缓慢加入磷酰氯(25mL)中。将得到的混合物于90℃搅拌3hr, 然后将其缓慢倾入到碎冰上。过滤分离的固体并用固体氢氧化钠将滤液碱化至pH~13。过滤分离的固体, 用水洗涤并于45℃、真空下干燥过夜, 得到1006(~3g, 50%), 为褐色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.79-2.83 (t, 2H) 3.06-3.10 (t, 2H) 3.99 (s, 2H) 7.04 (s, 2H) 7.16 (s, 2H)



[0260] 将2,2'-硫基二乙酸(5.00g, 33.3mmol)和氨基硫脲(6.07g, 66.6mmol)在POCl₃(40mL)中的混合物于90℃加热5h。将反应物冷却至室温并小心地将其倾入到冰和水的混合物中。将氢氧化钠颗粒加入到混合物直至其呈碱性(pH14)。通过抽吸过滤收集白色沉淀物, 用水冲洗并干燥, 得到1007。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.18 (s, 4H), 3.96 (s, 4H)。

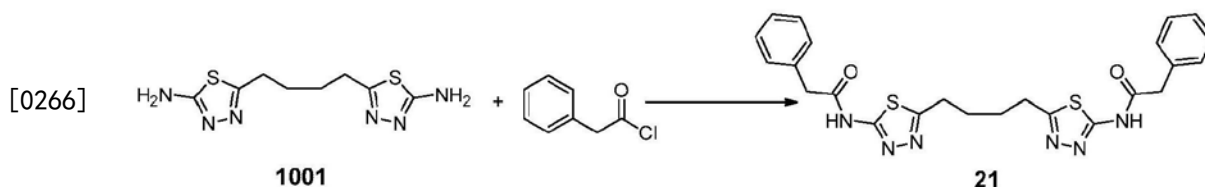


[0262] 将1,5-二氰基戊烷(1.00g, 8.19mmol)和氨基硫脲(1.5g, 16.40mmol)在TFA(3mL)中的混合物于85℃加热5h。将反应物冷却至室温并倾入冰和水的混合物中。将氢氧化钠颗粒加入到混合物直至其呈碱性(pH14)。通过抽吸过滤收集白色沉淀物, 用水冲洗并干燥, 得到1008。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 6.98 (s, 4H), 2.81 (t, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.20 (m, 2H)。

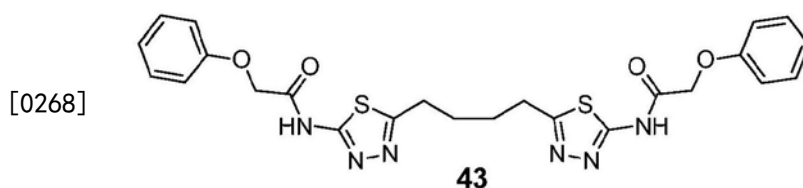
[0263] 二氨基核心的酰化:

[0264] 方法A: 经由酰氯

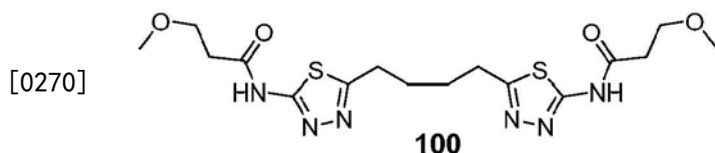
[0265] N,N'-[5,5'-(丁烷-1,4-二基)-双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基)]-双(2-苯基乙酰胺) (21)



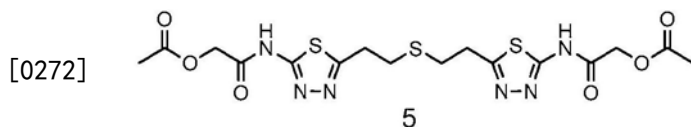
[0267] 在0℃,向1001(8.00g,31.21mmol)在1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)100mL)中的悬浮液中滴加苯基乙酰氯(10.25mL,77.54mmol)。将得到的混合物于0℃搅拌1h,然后通过加入水(~200mL)猝灭之。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用水冲洗并干燥,提供N,N'-[5,5'-(丁烷-1,4-二基)-双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基)]-双(2-苯基乙酰胺)(21,14.02g)。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ12.66(s,2H),7.34(m,10H),3.81(s,4H),3.01(bs,4H),1.76(bs,4H)。



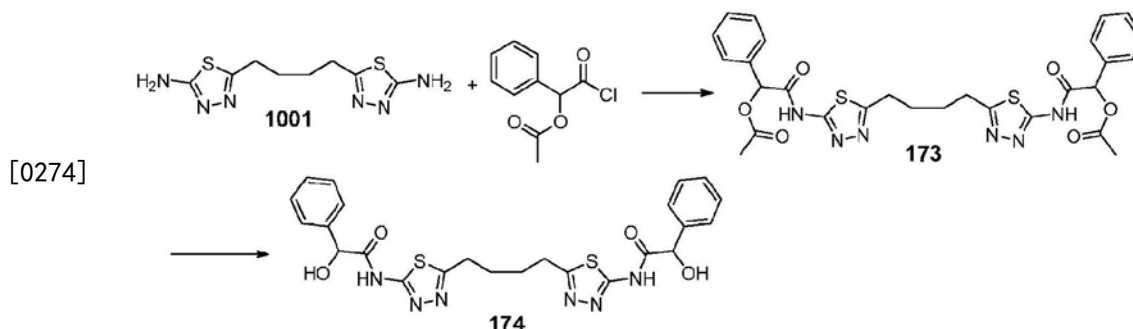
[0269] 化合物43按照方法A,使用苯氧基乙酰氯制备。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ12.68(s,2H),7.35-7.30(m,4H),6.99-6.97(m,6H),4.90(s,4H),3.05(bs,4H),1.79(bs,4H)。



[0271] 化合物100按照方法A制备。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ12.42(s,2H),3.64(t,J=5.6Hz,4H),3.24(s,6H),3.01(bs,4H),2.72(t,J=6.2Hz,4H),1.79(bs,4H)。



[0273] 化合物5根据方法A制备:¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ12.66(s,4H),3.27(t,J=6.99Hz,4H),2.95(t,J=7.02Hz,4H),2.12(s,6H)。

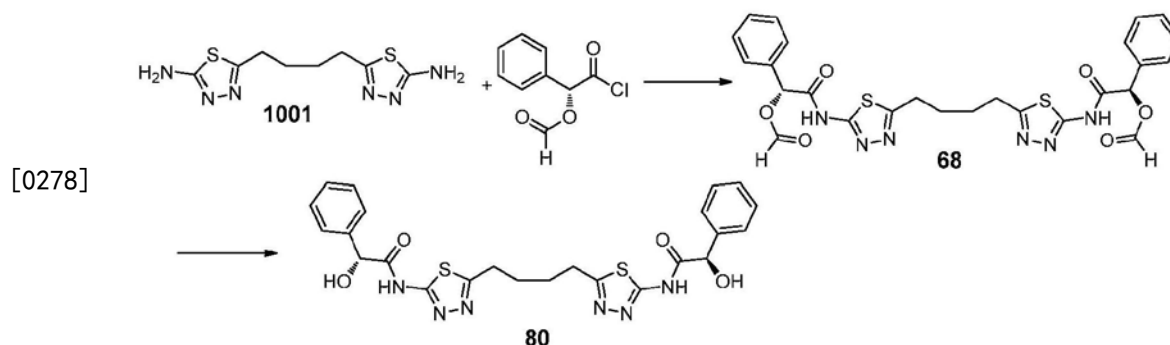


[0275] 在0℃,向1001(200mg,0.78mmol)在NMP(2mL)中的悬浮液中滴加O-乙酰扁桃酰氯(0.44mL,1.95mmol)。将得到的混合物于0℃搅拌1.5h,然后通过加入水(~10mL)猝灭之。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用更多的水冲洗并干燥。通过用DMSO和MeOH的混合物重结晶来纯化粗制物质,得到173。

[0276] 用173和2N氨/MeOH(3ml)填充烧瓶并将得到的混合物于室温下搅拌6h。除去溶剂

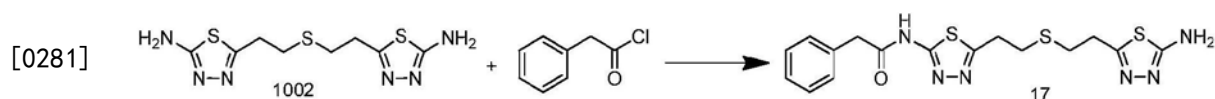
并将所得物质在烘箱中干燥,得到174。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.42 (s, 2H), 7.53-7.31 (m, 10H), 6.35 (s, 2H), 5.34 (d, J=1.14Hz, 2H), 3.01 (bs, 4H), 1.76 (bs, 4H)。

[0277] 化合物306根据以上用于化合物174的程序制备。

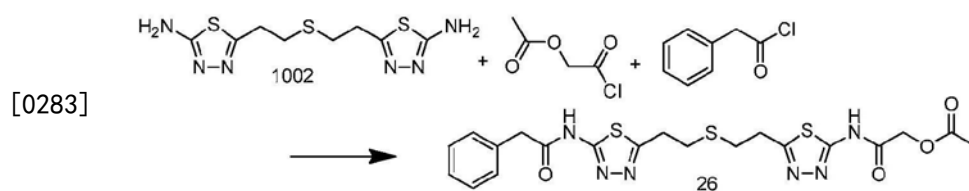


[0279] 在0℃,向1001 (400mg, 1.56mmol) 在NMP (4mL) 中的悬浮液中滴加(R)-(-)-O-甲酰基扁桃酰氯 (0.61mL, 3.90mmol)。将得到的混合物于0℃搅拌1.5h,然后通过加入水(~10mL)猝灭之。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用更多的水冲洗并干燥。通过用DMSO和MeOH的混合物重结晶来纯化粗制物质,得到68。

[0280] 用68和2N氨/MeOH (5ml) 填充烧瓶并将得到的混合物于室温下搅拌2h。除去溶剂并将所得物质在烘箱中干燥,得到80。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.53-7.31 (m, 10H), 6.34 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.01 (bs, 4H), 1.75 (bs, 4H)。

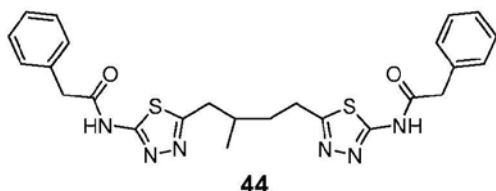


[0282] 在-15℃,向1002 (544mg, 1.89mmol) 在NMP (13mL) 中的悬浮液中滴加苯基乙酰氯 (0.249mL, 1.89mmol)。将得到的混合物于0℃搅拌1h并通过加入水猝灭 (54mL)。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用水 (27mL) 和乙酸乙酯 (3x27mL) 冲洗。用2.5M NaOH将滤液碱化至pH11。分离各层,而水层用二氯甲烷萃取 (3x54mL)。合并的有机层经硫酸镁干燥并浓缩,得到N-(5-(2-((2-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)硫基)乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-苯基乙酰胺 (17, 56mg) ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.71 (s, 1H), 7.32 (s, 5H), 3.81 (s, 2H), 3.25 (t, J=7.61Hz, 2H), 3.06 (t, J=7.25Hz, 2H), 2.92 (t, J=6.90Hz, 2H), 2.85 (t, J=6.86Hz, 2H)。



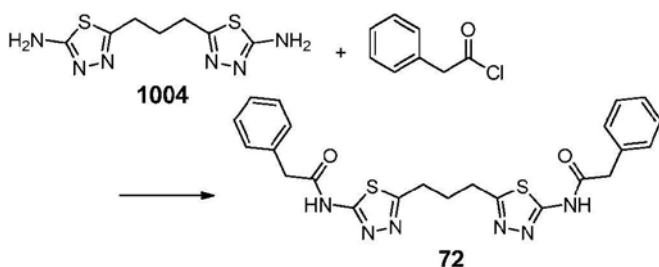
[0284] 将苯基乙酰氯 (0.134mL, 1.01mmol) 和乙酰氧基乙酰氯 (0.109mL, 1.01mmol) 一起在NMP (0.5mL) 中混合。于室温下,将该混合物缓慢加入到1002 (292mg, 1.01mmol) 在NMP (7mL) 中的悬浮液中。将得到的混合物于室温下搅拌1h并通过加入水猝灭 (20mL)。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用水冲洗并在高真空下干燥。经制备型HPLC纯化粗制物质。化合物26: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.69 (s, 2H), 7.34 (s, 5H), 4.81 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.96 (bs, 4H), 2.14 (s, 3H)。

[0285]



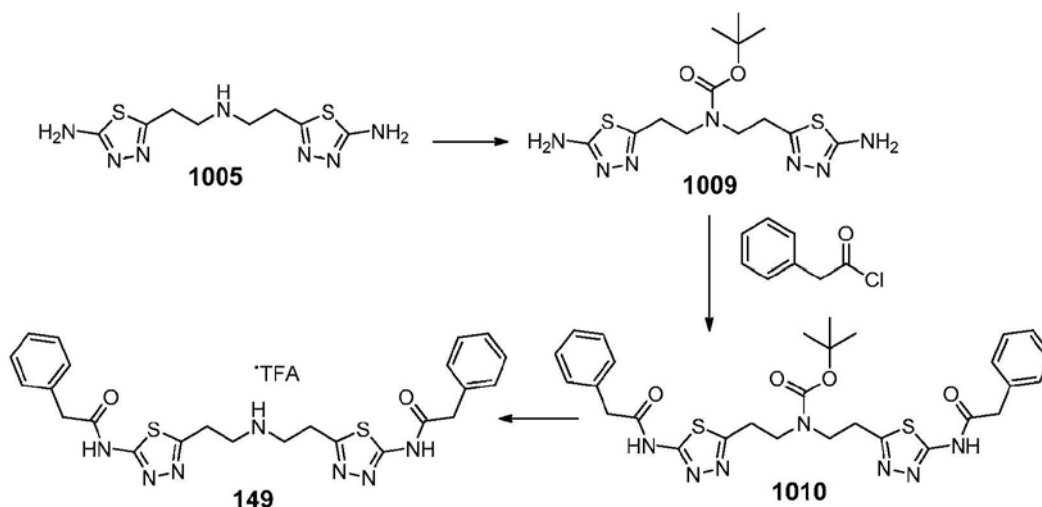
[0286] 化合物44按照前述用于化合物21的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.66 (s, 2H), 7.34-7.28 (m, 10H), 3.81 (s, 4H), 3.05-3.00 (m, 3H), 2.87 (dd, J=7.9, 8.2Hz, 1H), 1.95-1.77 (m, 3H), 0.94 (d, J=6.5Hz, 3H) .

[0287]



[0288] 化合物72按照前述用于化合物21的程序制备。在0℃,向1004 (0.70g, 3.07mmol) 在NMP (15mL) 中的悬浮液中滴加苯基乙酰氯 (811μL, 6.13mmol) 。将得到的混合物于0℃搅拌1h,然后通过加入水猝灭之。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用水冲洗并干燥,提供 N,N'-(5,5'-(丙烷-1,3-二基)-双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))-双(2-苯基乙酰胺) (72, 1.37g) 。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.68 (s, 2H), 7.38-7.27 (m, 10H), 3.82 (s, 4H), 3.06 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.17-2.12 (m, 2H) .

[0289]

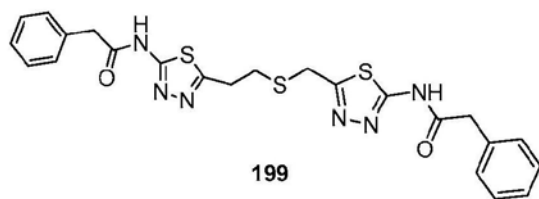


[0290] 于室温下,向化合物1005 (100mg, 0.37mmol) 在DMF (12mL) 中的悬浮液中加入 (t-Boc)₂O (88mg, 0.41mmol) 的DMF (2mL) 溶液。将该混合物于室温下搅拌24h。向该反应混合物中加入NMP (2mL), 然后加入苯基乙酰氯 (97μL, 0.74mmol) 。将反应物搅拌1h,然后将其倾入冰-水的混合物中。通过抽吸过滤收集固体,用水冲洗并干燥,提供1010 (180mg) 。

[0291] 将在TFA (1.5mL) 和CH₂CH₂ (10mL) 的混合物中的上述产物1010 (160mg, 0.26mmol) 于室温下搅拌4h,然后将其浓缩。使残留物溶于CH₂Cl₂ (3×) 并浓缩,提供N,N'-(5,5'-(氮烷二基-双(乙烷-2,1-二基))-双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))-双(2-苯基乙酰胺) 三氟乙酸 (149, 122mg) 。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.81 (s, 2H), 8.75 (bs, 2H), 7.38-7.27 (m, 10H) ,

3.84 (s, 4H), 3.45 (d, J=2.9Hz, 4H), 3.39 (d, J=6.0Hz, 4H).

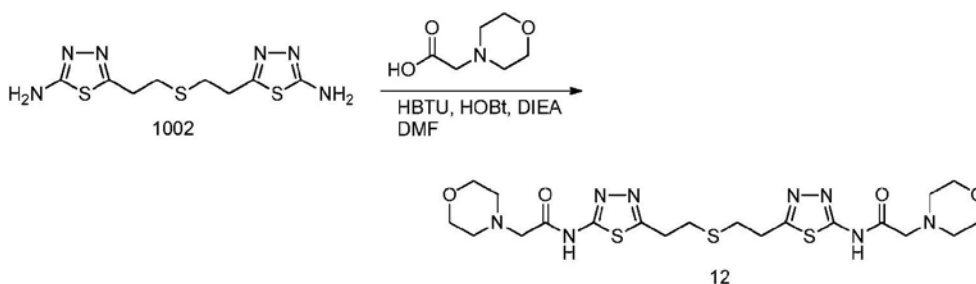
[0292]



[0293] 向1006 (0.274g, 1mmol) 在NMP (5mL) 中的悬浮液中滴加苯基乙 酰氯 (0.263mL, 2mmol)。将该混合物于室温下搅拌1hr, 此后将其用水稀释。过滤分离的固体, 用更多的水洗涤并干燥。通过制备型HPLC纯化粗制物质, 得到199, 为白色固体。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δppm 2.87-2.91 (t, 2H) 3.25-3.29 (t, 2H) 3.82 (s, 4H) 4.19 (s, 2H) 7.26-7.33 (m, 10H) 12.71-12.72 (br s, 2H)。

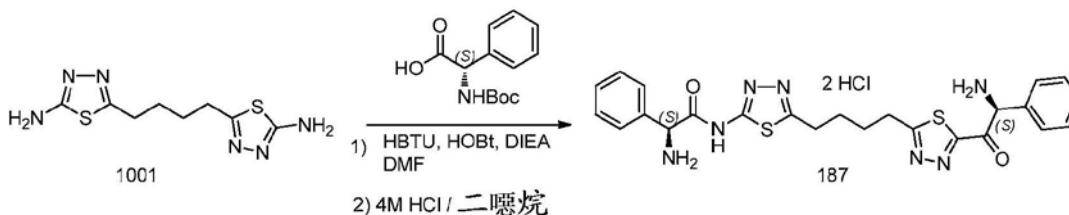
[0294] 方法B: 经由酸使用肽偶合剂

[0295]



[0296] 向含有5,5'-(硫基双(乙烷-2,1-二基))双(1,3,4-噻二唑-2-胺)(1002) (0.69mmol, 0.20g, 1.0当量) 的烧瓶中加入2-吗啉代乙酸 (1.52mmol, 0.22g, 2.2当量)、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HBTU) (2.20mmol, 0.83g, 3.2当量)、1-羟基苯并三唑 (HOBT) (2.2mmol, 0.29g, 3.2当量)、5mL DMF, 接着加入N,N-二异丙基乙胺 (DIEA) (5.52mmol, 0.71g, 0.960mL, 8.0当量)。将该混合物于室温下搅拌过夜, 然后用15mL 水稀释。用EtOAc萃取混合物并合并有机层, 用水、盐水洗涤, 并经Na₂SO₄干燥。通过过滤除去Na₂SO₄并在减压下除去挥发物, 得到0.04g化合物12。¹HNMR (300MHz, CDCl₃) 化合物12: δ3.80 (宽多重峰, 4H), 3.34 (dd, 4H, J=7.2Hz), 3.28 (s, 4H), 3.00 (dd, 4H, J=7.1Hz), 2.63 (宽多重峰, 4H)。

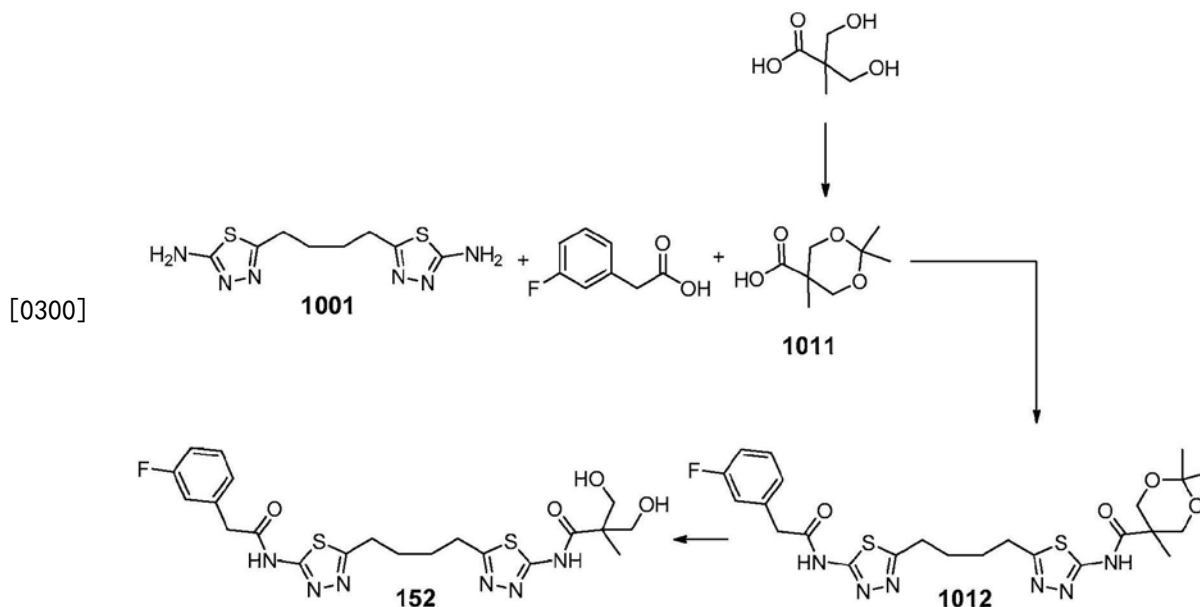
[0297]



[0298] 向含有5,5'-(丁烷-1,4-二基)双(1,3,4-噻二唑-2-胺)(1101) (3.9mmol, 1.0g, 1.0当量) 的烧瓶中加入(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酸 (8.58mmol, 2.15g, 2.2当量)、HBTU (12.48mmol, 4.73g, 3.2当量)、HOBT (12.48mmol, 1.69g, 3.2当量)、25mL DMF, 接着加入DIEA (31.2mmol, 4.03g, 5.43mL, 8.0当量)。将该混合物搅拌过夜并倾入150mL水。通过真空过滤收集形成的白色固体, 用水洗涤并在真空下干燥, 得到2.47g双-BOC保护的中间体。

[0299] 向双-BOC保护的中间体 (2.76mmol, 2.0g, 1.0当量) 在20mL二氯甲烷 (DCM) 中的浆

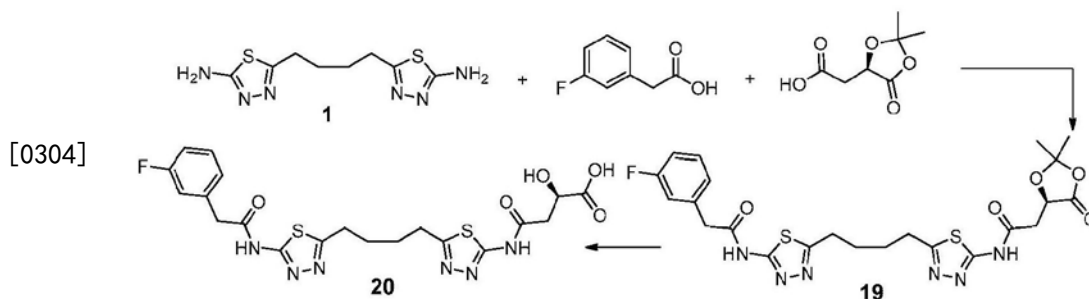
液中,在剧烈搅拌下加入4M HCl/二噁烷(40mmol,10mL)。混合物短暂地变成清澈和均匀的,然后形成白色的沉淀物。将该混合物搅拌过夜并用20mL乙醚稀释。通过真空过滤收集固体,再用乙醚洗涤并在真空下干燥,得到0.9g187。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 化合物187: δ 9.13 (s, 4H), 7.61 (m, 4H), 7.48 (m, 6H), 6.2 (宽单峰, 4H), 5.32 (s, 2H), 3.04 (宽多重峰, 4H), 1.77 (宽多重峰, 4H)。



[0301] 于室温下,向2,2-双(羟基甲基)丙酸(5.00g,37.28mmol)的丙酮(80mL)溶液中加入2,2-二甲氧基丙烷(6.88mL,55.92mmol)和p-TsOH·H₂O(0.36g,1.86mmol)。将反应物搅拌2h,然后用Et₃N(0.30mL)将其猝灭。在减压下除去有机挥发物。使残留物分配于EtOAc和水之间。用盐水洗涤有机层,干燥(MgSO₄)并浓缩,提供所需产物1011(5.17g),为白色固体。

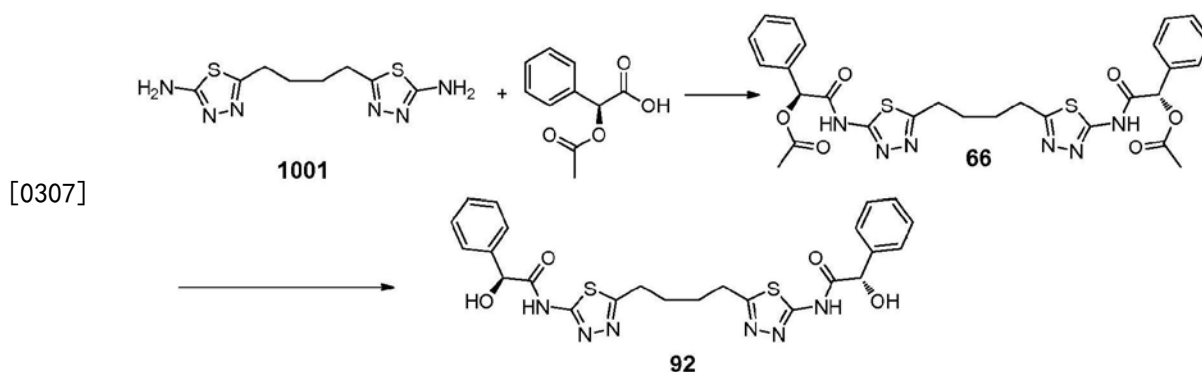
[0302] 在0℃,向二胺1001(500mg,1.95mmol)、3-氟代苯基乙酸(361mg,2.34mmol)和酸1011(442mg,2.54mmol)在DMF(20mL)中的悬浮液中加入HOBt(791mg,5.85mmol),接着加入N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)(1.12g,5.85mmol)。在从0℃至室温的温度下搅拌该混合物18h,然后将其用水稀释。通过抽吸过滤收集沉淀物,用水洗涤并干燥。经硅胶层析纯化粗产物,用1-10%MeOH/CH₂Cl₂洗脱,提供N-(5-(4-(5-(2-(3-氟代苯基)乙酰氨基)-1,3,4-噻二唑-2-基)丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2,2,5-三甲基-1,3-二噁烷-5-甲酰胺(1012,208mg)。

[0303] 将上面的产物1012(87mg,0.16mmol)和TFA(2mL)在THF(8mL)和水(2mL)中的混合物于50℃加热5h,然后将其在减压下浓缩。经HPLC纯化粗产物,提供N,N'-(5-(4-(5-(2-(3-氟代苯基)乙酰氨基)-1,3,4-噻二唑-2-基)丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-羟基-2-(羟基甲基)-2-甲基丙酰胺(152)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.68 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 7.04-7.38 (m, 1H), 7.18-7.09 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.62 (dd, J=10.7, 29.0Hz, 4H), 3.03 (bs, 4H), 1.77 (bs, 4H), 1.14 (s, 3H)。



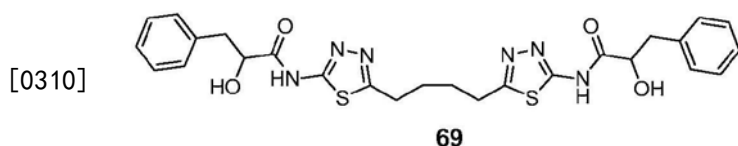
[0305] 在0℃,向二胺1001(400mg,1.56mmol)、3-氟代苯基乙酸(313mg,2.03mmol),(R)-(-)-2,2-二甲基-5-氧代-1,3-二氧戊环-4-乙酸(353mg,2.03mmol)和Et₃N(200μL)在DMF(20mL)中的悬浮液中加入HOBt(633mg,4.68mmol),接着加入EDC(897mg,4.68mmol)。从0℃至室温搅拌该混合物18h,然后将其用水稀释。通过抽吸过滤收集沉淀物并用水洗涤。用热的MeOH-THF混合物进一步冲洗该固体。浓缩合并的滤液并经硅胶层析纯化,用1-10%MeOH/CH₂Cl₂洗脱,提供(R)-N-(5-(4-(5-(2-(3-氟代苯基)乙酰氨基)-1,3,4-噻二唑-2-基)丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,4-二羟基丁酰胺(1013,93mg)。

[0306] 将在THF(8mL)和水(2mL)的混合物中的以上产物1013(87mg,0.16mmol)和TFA(2mL)于50℃加热5h,然后将其在减压下浓缩。经HPLC纯化粗残留物,提供(R)-N-(5-(4-(5-(2-(3-氟代苯基)乙酰氨基)-1,3,4-噻二唑-2-基)丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,4-二羟基丁酰胺(153)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.67(s,1H),12.43(s,1H),7.41-7.38(m,1H),7.20-7.12(m,4H),4.45-4.40(m,1H),3.86(s,2H),3.03(bs,4H),2.85-2.77(m,2H),1.78(bs,4H)。

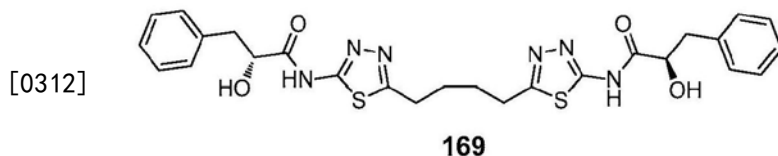


[0308] 向(S)-(+)-O-乙酰基扁桃酸(666mg,3.43mmol)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(HATU)(1.47g,3.86mmol)在DMF(4mL)中的悬浮液中加入DIEA(0.672mL,3.86mmol),接着加入1001(400mg,1.56mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜,然后通过加入水(~10mL)猝灭之。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用更多的水冲洗并干燥。通过用DMSO和MeOH的混合物重结晶来纯化粗制物质,得到66。

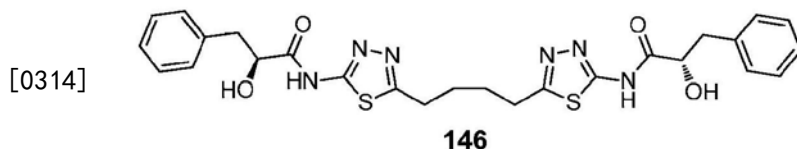
[0309] 向烧瓶中装填66和2N氨/MeOH(5mL)并将得到的混合物于室温下搅拌6h。除去溶剂并将所得物质在烘箱中干燥,得到92。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.42(s,2H),7.53-7.31(m,10H),6.35(s,2H),5.33(s,2H),3.01(bs,4H),1.76(bs,4H)。



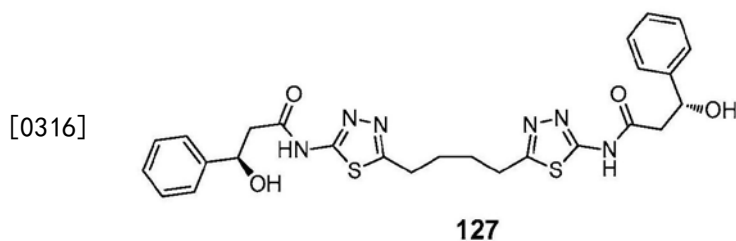
[0311] 向烧瓶中装填1001 (200mg, 0.78mmol)、DL-3-苯基乳酸 (285mg, 1.716mmol), 和在DMF (3ml) 中的HOBt (527mg, 3.9mmol), 加入EDC (897mg, 4.68mmol), 接着加入三乙胺 (0.87ml, 6.24mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜, 然后通过加入水 (~5mL) 猝灭之。使该混合物分配于水和EtOAc之间。用水洗涤有机萃取物, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。经硅胶层析纯化粗制物质, 用0-6% MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到69。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.20 (s, 2H), 7.24 (m, 10H), 5.75 (d, J=6.87Hz, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.10 (m, 6H), 2.89-2.81 (m, 2H), 1.80 (bs, 4H)。



[0313] 向烧瓶中装填1001 (200mg, 0.78mmol)、D- (+)-3-苯基乳酸 (285mg, 1.716mmol), 和在DMF (3ml) 中的HOBt (464mg, 3.43mmol), 加入EDC (822mg, 4.28mmol), 接着加入三乙胺 (0.718ml, 5.15mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜, 然后通过加入水 (~5mL) 猝灭之。使该混合物分配于水和EtOAc之间。用水洗涤有机萃取物, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。经硅胶层析纯化粗制物质, 用0-6% MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到169。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.20 (s, 2H), 7.24 (m, 10H), 5.75 (d, J=6.87Hz, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.03 (m, 6H), 2.89-2.81 (m, 2H), 1.80 (bs, 4H)。

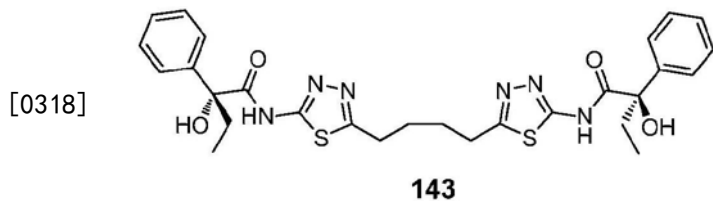


[0315] 向烧瓶中装填1001 (200mg, 0.78mmol), L- (-)-3-苯基乳酸 (285mg, 1.716mmol), 和在DMF (3ml) 中的HOBt (464mg, 3.43mmol), 加入EDC (822mg, 4.28mmol), 接着加入三乙胺 (0.718ml, 5.15mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜, 然后通过加入水 (~5mL) 猝灭之。使该混合物分配于水和EtOAc之间。用更多的水洗涤有机萃取物, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。经硅胶层析纯化粗制物质, 用0-6% MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到146。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.27 (s, 2H), 7.31 (m, 10H), 5.78 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.05 (m, 6H), 2.87 (m, 2H), 1.79 (bs, 4H)。

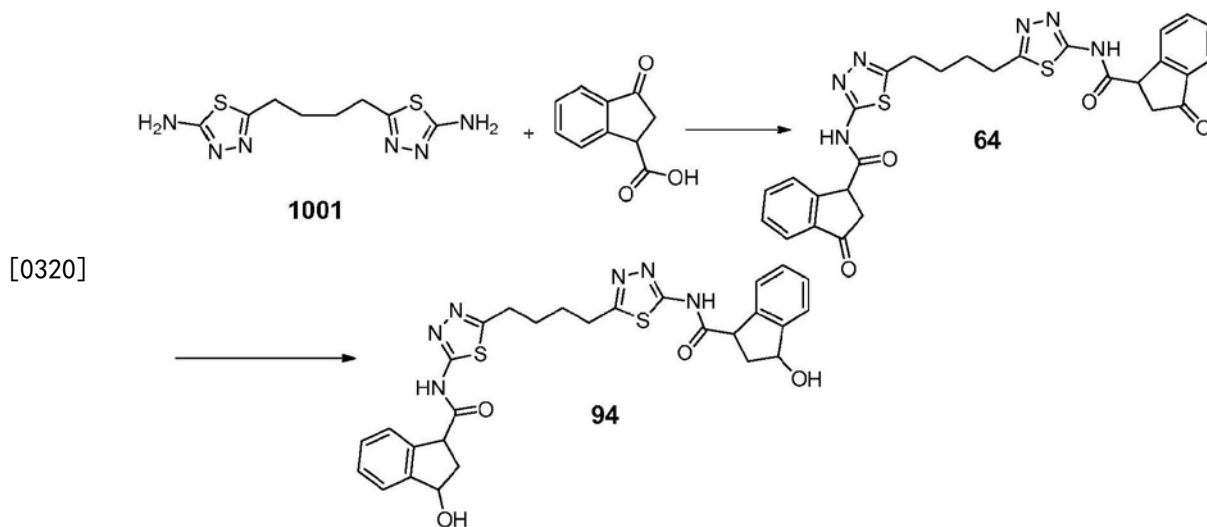


[0317] 向(R)-(+)-3-羟基-3-苯基丙酸 (285mg, 1.72mmol) 和HATU (719mg, 1.89mmol) 在DMF (3mL) 中的悬浮液加入DIEA (0.329ml, 1.89mmol), 接着加入1001 (200mg, 0.78mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜, 然后通过加入水 (~10mL) 猝灭之。通过抽吸过滤收集白色沉淀物, 用更多的水冲洗并干燥。通过用DMSO和MeOH重结晶纯化粗制物质, 得到127。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.38 (s, 2H), 7.34 (m, 10H), 5.56 (m, 2H), 5.10 (m, 2H), 3.04 (bs,

4H), 2.80 (m, 4H), 1.80 (bs, 4H) .

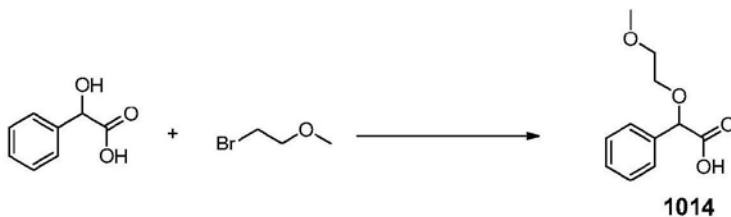


[0319] 向(R)-2-羟基-2-苯基丁酸(310mg, 1.72mmol)和HATU(719mg, 1.89mmol)在DMF(3mL)中的悬浮液中加入DIEA(0.329mL, 1.89mmol),接着加入1001(200mg, 0.78mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜,然后通过加入水(~10mL)猝灭之。经HPLC纯化粗制物质,得到143。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ7.61 (d, J=7.65Hz, 4H), 7.34 (m, 6H), 2.99 (bs, 4H), 2.26 (m, 2H), 2.10 (m, 2H) 1.74 (bs, 4H), 0.80 (t, 6H) .

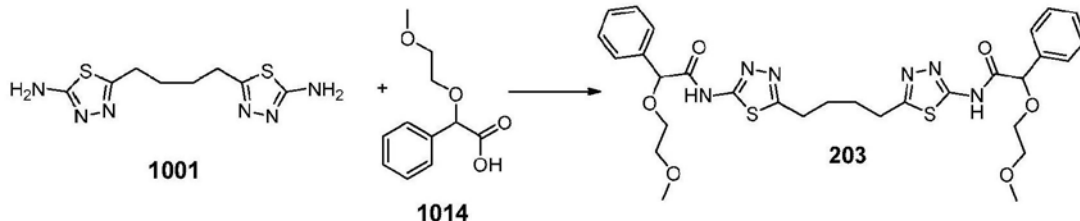


[0321] 向3-氧代-1-二氢茚甲酸(indancarboxylic acid)(604mg, 3.43mmol)和HATU(1.47g, 3.86mmol)在DMF(5mL)中的悬浮液中加入DIEA(0.672mL, 3.86mmol),接着加入1001(400mg, 1.56mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜,然后通过加入水(~10mL)猝灭之。通过抽吸过滤收集淡棕色沉淀物,用水冲洗并干燥。通过用DMSO和MeOH的混合物重结晶来纯化粗制物质,得到64。

[0322] 在0℃,向64(100mg, 0.175mmol)在EtOH(20mL)中的悬浮液中加入NaBH₄(15mg, 0.384mmol)并将得到的混合物搅拌1h,然后用1N HCl将其猝灭。使该混合物分配于1N HCl和EtOAc之间,经硫酸钠干燥有机萃取物,过滤并蒸发。经硅胶层析纯化粗制物质,用0-6% MeOH/CH₂Cl₂洗脱并通过用DMSO和MeOH的混合物重结晶进一步纯化,得到94。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ12.81 (s, 2H), 7.34 (m, 8H), 5.56 (m, 2H), 5.11 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.05 (bs, 4H), 2.70 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.80 (bs, 4H) .

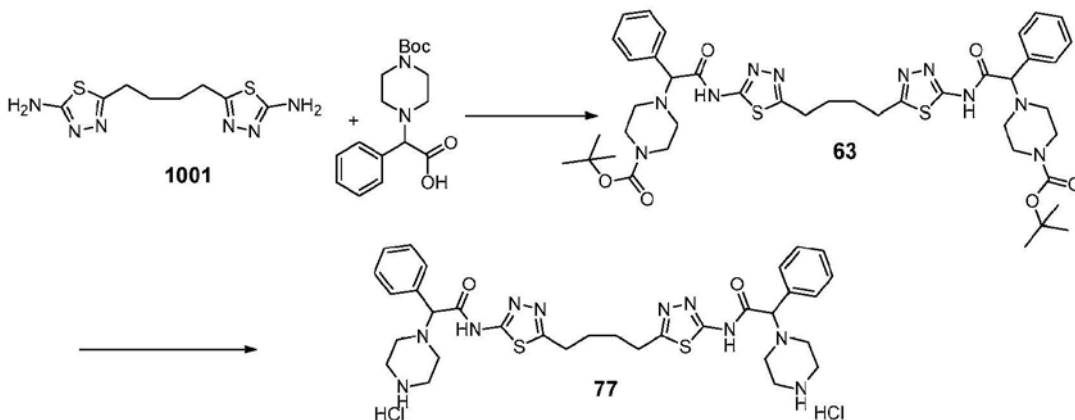


[0323]



[0324] 在0℃,向DL-扁桃酸(1g,6.57mmol)在DMF(10ml)中的溶液中加入NaH(700mg,19.7mmol)并将混合物搅拌20分钟,然后滴加2-溴代乙基甲醚(1.24ml,13.1mmol)。将得到的混合物于0℃搅拌并缓慢温热至室温过夜,然后用1N HCl将其猝灭。使该混合物分配于1N HCl和EtOAc之间,用水洗涤有机萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到1014。

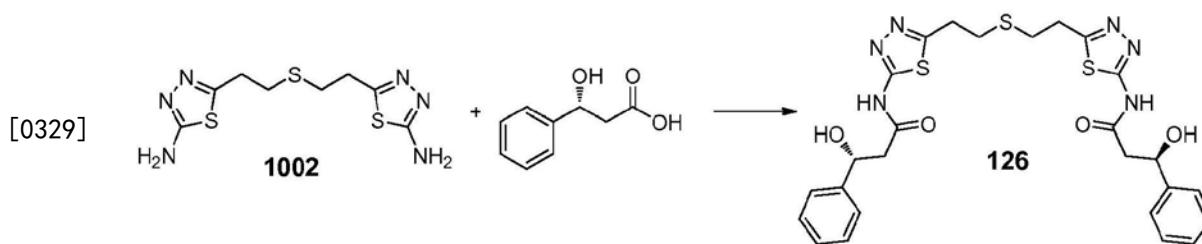
[0325] 向1014(500mg,2.37mmol)和HATU(995mg,2.62mmol)在DMF(3mL)中的悬浮液中加入DIEA(0.456ml,2.62mmol),接着加入1001(277mg,1.08mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜,然后通过加入水(~6mL)猝灭之。使该混合物分配于水和EtOAc之间。用水洗涤有机萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。经HPLC纯化粗制物质,得到203。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.58(s,2H),7.49–7.37(m,10H),5.22(s,2H),3.66–3.54(m,8H),3.27(s,6H),3.01(bs,4H),1.75(bs,4H)。



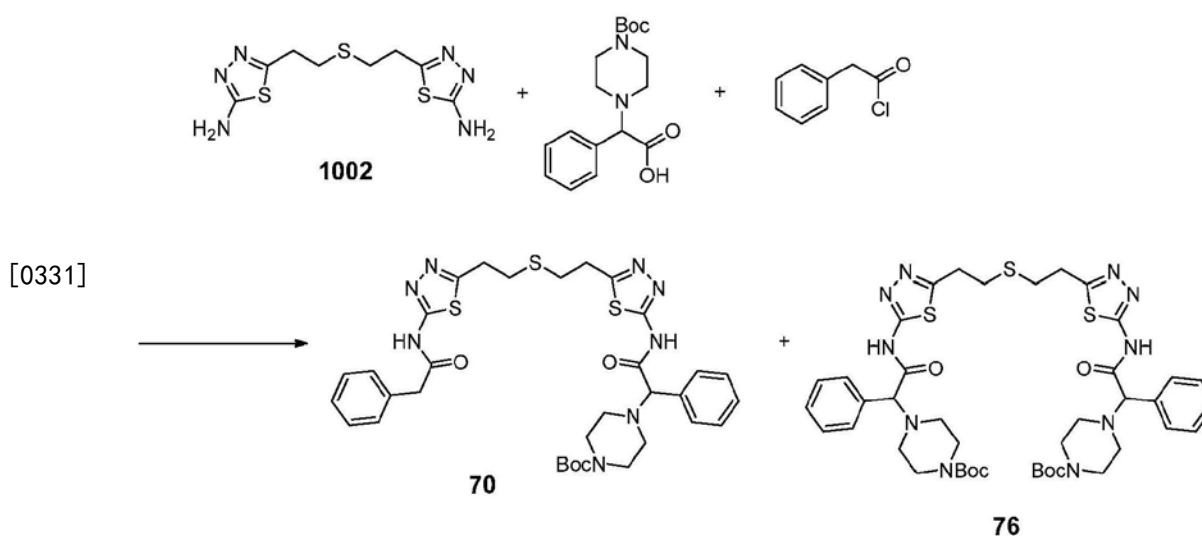
[0326]

[0327] 向2-(4-BOC-哌嗪基)-2-苯基乙酸(1.1g,3.43mmol)和HATU(1.47g,3.86mmol)在DMF(5mL)中的悬浮液中加入DIEA(0.672ml,3.86mmol),接着加入1001(400mg,1.56mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜,然后通过加入水(~10mL)猝灭之。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用水冲洗并干燥。通过用DMSO和MeOH重结晶纯化粗制物质,得到63。

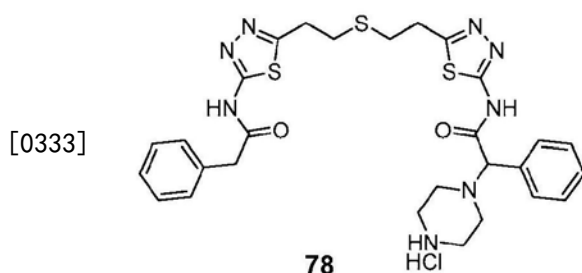
[0328] 向烧瓶中装填63和4N HCl/1,4-二噁烷(6ml)并将得到的混合物于室温下搅拌3h。通过过滤收集沉淀物,用EtOAc/CH₂Cl₂冲洗并干燥,得到77。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ9.10(bs,4H),7.51–7.41(m,10H),4.90(bs,2H),4.62(s,2H),3.15(bs,8H),3.03(bs,4H),2.73(bs,8H),1.76(bs,4H)。



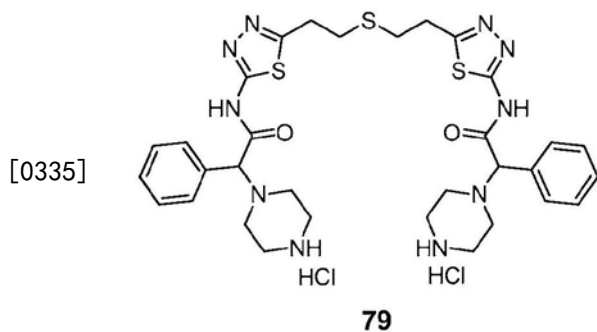
[0330] 向(R)-(+)-3-羟基-3-苯基丙酸(254mg,1.53mmol)和HATU(640mg,1.68mmol)在DMF(3mL)中的悬浮液中加入DIEA(0.292ml,1.68mmol),接着加入1002(200mg,0.693mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜,然后通过加入水(~10mL)猝灭之。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用水冲洗并干燥。通过用DMSO和MeOH的混合物重结晶来纯化粗制物质,得到126。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.40(s, 2H), 7.38(m,10H), 5.55(m,2H), 5.09(m,2H), 3.27(t,4H), 2.95(t,4H), 2.82(m,4H)。



[0332] 向烧瓶中装填1002(200mg,0.693mmol)、2-(4-BOC-哌嗪基)-2-苯基乙酸(244mg,0.763mmol),和在DMF(3ml)中的HOBT(187mg,1.39mmol),加入EDC(332mg,1.73mmol),接着加入三乙胺(0.290ml,2.08mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜,然后于0℃滴加苯基乙酰氯(0.037ml,0.277mmol)并搅拌1h,然后通过加入水(~10mL)猝灭之。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用水冲洗并干燥。经HPLC纯化粗制物质,得到70和76。

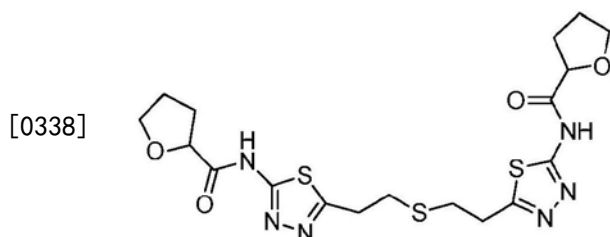


[0334] 向烧瓶中装填70和4N HCl/1,4-二噁烷(6ml)并将得到的混合物于室温下搅拌3h。通过过滤收集沉淀物,用EtOAc/CH₂Cl₂冲洗并干燥,得到78。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 12.70(s,2H), 8.97(bs,2H), 7.50-7.29(m,10H), 4.72(bs,1H), 4.59(s,1H), 3.82(s,2H), 3.27(t,4H), 3.15(bs,4H), 2.92(t,4H), 2.70(bs,4H)。

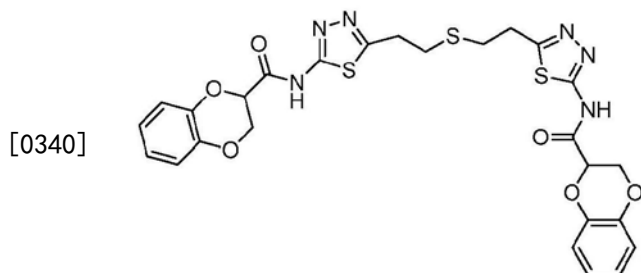


[0336] 向烧瓶中装填76和4N HCl/1,4-二噁烷 (6ml) 并将得到的混合物于室温下搅拌3h。通过过滤收集沉淀物,用EtOAc/CH₂Cl₂冲洗并干燥,得到79。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.87 (s, 2H), 9.03 (bs, 4H), 7.50–7.40 (m, 10H), 4.67 (bs, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.28 (t, 4H), 3.14 (bs, 8H), 2.97 (t, 4H), 2.71 (bs, 8H)。

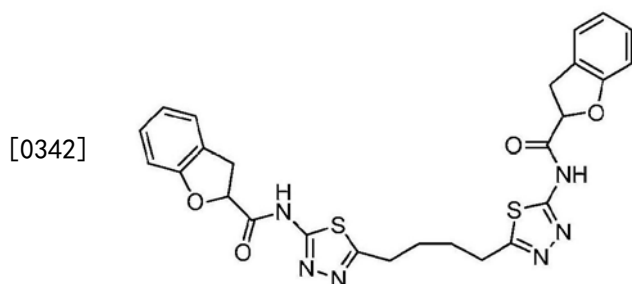
[0337] 酰胺偶合通用程序 (用于以下实施例): 向羧酸 (2当量) 在DMF中的0.2摩尔浓度悬浮液中加入HATU (2当量) 并搅拌直至反应混合物为澄明的,接着加入胺 (1当量) 和DIPEA (4当量)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜,通过加入水将其猝灭。过滤分离的固体,用水洗涤并干燥。



[0339] 39: ¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δppm 1.89–2.01 (m, 6H) 2.18–2.29 (m, 2H) 2.95–3 (m, 4H) 3.79–3.86 (m, 2H) 3.94–4.02 (m, 2H) 4.55–4.6 (m, 2H) 12.29 (brs, 2H)。



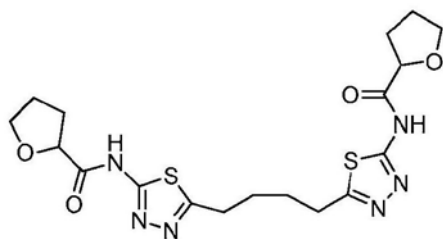
[0341] 41: ¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δppm 2.93–2.98 (m, 4H) 3.27–3.32 (m, 4H), 4.46 (s, 4H), 5.18–5.2 (br s, 2H) 6.88–7.03 (m, 8H) 12.87–12.92 (br s, 2H)。



[0343] 51: ¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δppm 1.78 (br s, 4H) 3.05–3.06 (br s, 4H),

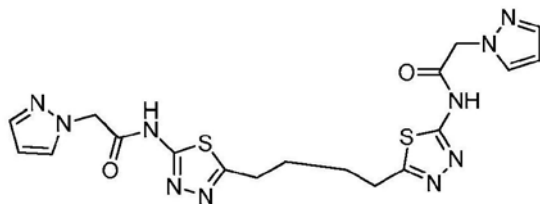
3.38-3.40 (m, 2H) 3.54-3.63 (m, 2H) 5.44-5.50 (m, 2H) 6.92-7.26 (m, 8H) 12.78 (br s, 2H) .

[0344]



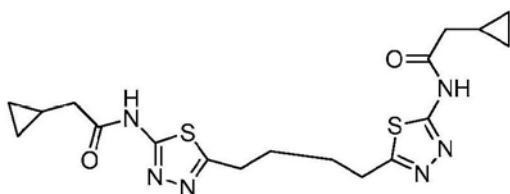
[0345] 54: ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ_{ppm} 1.92-2.03 (m, 10H) 2.17-2.28 (m, 2H) 3.05 (br s, 4H) 3.79-3.85 (m, 2H) 3.94-4.01 (m, 2H) 4.55-4.59 (m, 2H) 12.27 (br s, 2H) .

[0346]



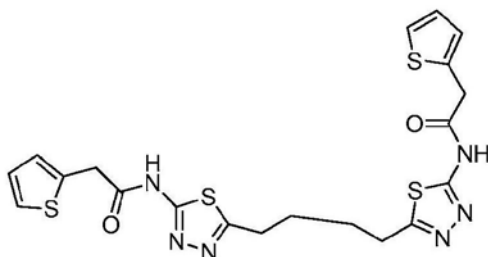
[0347] 60: ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ_{ppm} 1.77 (br s, 4H) 3.04 (br s, 4H) 5.20 (s, 4H) 6.31 (br s, 2H) 7.49 (br s, 2H) 7.79 (br s, 2H) 12.80 (br s, 2H) .

[0348]



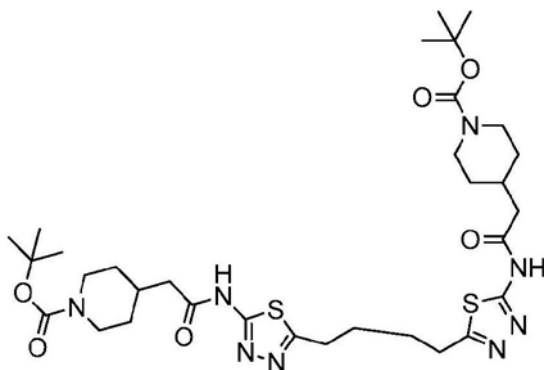
[0349] 85: ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ_{ppm} 0.20-0.21 (br s, 4H) 0.48-0.50 (br s, 4H) 1.79 (br s, 4H) 2.35-2.38 (br s, 4H) 3.04 (br s, 4H) 12.32 (br s, 2H) .

[0350]



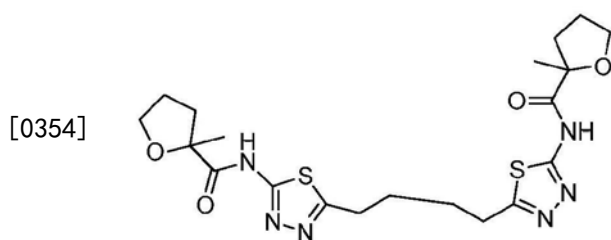
[0351] 87: ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ_{ppm} 1.78 (br s, 4H) 3.03 (br s, 4H) 4.05 (s, 4H) 6.99 (br s, 4H) 7.42-7.44 (m, 2H) 12.68 (br s, 2H) .

[0352]

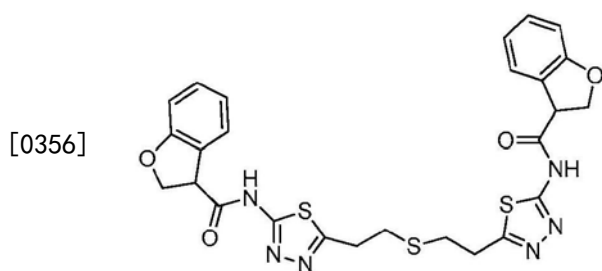


[0353] 114: ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ_{ppm} 1.01-1.12 (m, 4H) 1.40 (s, 18H) 1.61-1.65

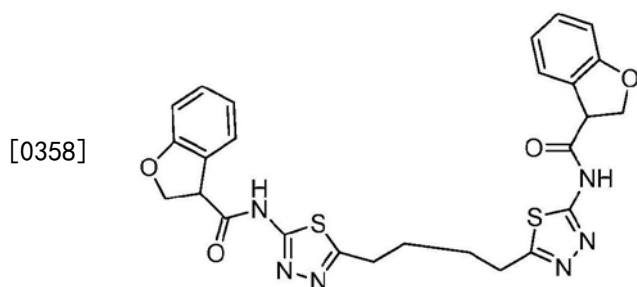
(m, 4H) 1.78 (br s, 4H) 1.95 (br s, 2H) 3.84 (m, 4H) 2.65–2.75 (m, 4H) 3.03 (br s, 4H) 3.89–3.93 (m, 4H) 12.39 (br s, 2H) .



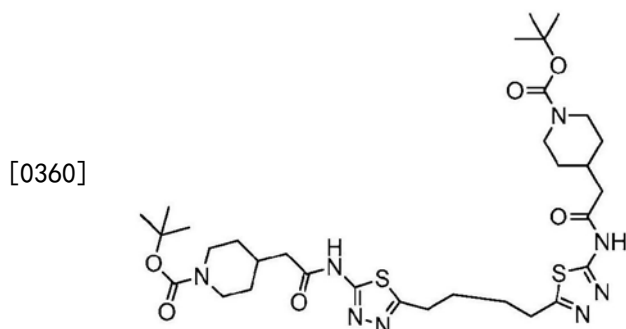
[0355] 123: ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ ppm 1.43 (s, 6H) 1.79–1.94 (m, 10H) 2.22–2.31 (m, 2H) 3.05 (br s, 4H) 3.85–4.01 (m, 4H) 11.85 (br s, 2H) .



[0357] 133: ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ ppm 2.92–2.97 (m, 4H) 3.26–3.30 (m, 4H) 4.61–4.87 (m, 6H) 6.83–6.89 (m, 4H) 7.16–7.21 (m, 2H) 7.36–7.38 (m, 2H) 12.95 (br s, 2H) .

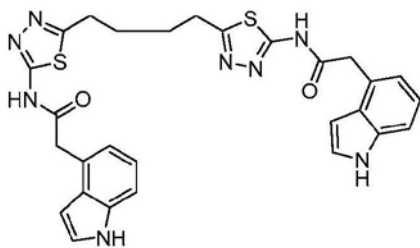


[0359] 135: ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ ppm 1.77 (br s, 4H) 3.03 (br s, 4H) 4.60–4.87 (m, 6H) 6.83–6.89 (m, 4H) 7.16–7.22 (m, 2H) 7.36–7.38 (m, 2H) 12.92 (br s, 2H) .



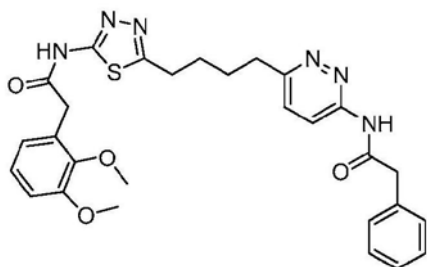
[0361] 114: ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ ppm 1.01–1.12 (m, 4H) 1.40 (s, 18H) 1.61–1.65 (m, 4H) 1.78 (br s, 4H) 1.95 (br s, 2H) 3.84 (m, 4H) 2.65–2.75 (m, 4H) 3.03 (br s, 4H) 3.89–3.93 (m, 4H) 12.39 (br s, 2H) .

[0362]



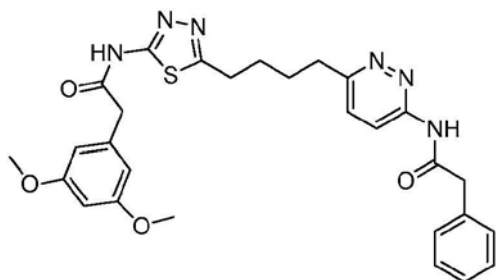
[0363] 323: ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ ppm 1.76 (brs, 4H) 3.01 (brs, 4H) 4.02 (s, 4H) 6.56 (s, 2H) 6.94–7.05 (m, 4H) 7.31–7.33 (m, 4H) 11.12 (brs, 2H) 12.69 (s, 2H) .

[0364]



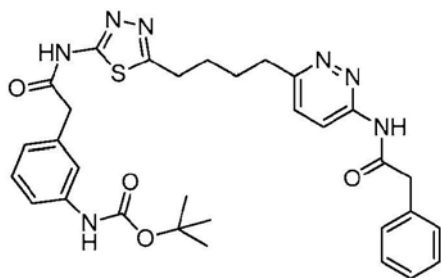
[0365] 397: ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ ppm 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.67–3.82 (m, 10H) 6.85–7.03 (m, 4H) 7.26–7.36 (m, 5H) 7.55–7.58 (d, 1H) 8.18–8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H) .

[0366]

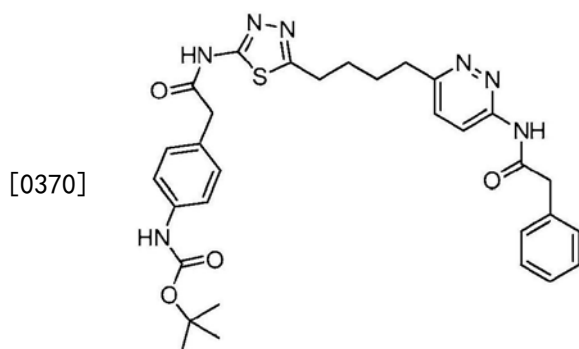


[0367] 398: ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ ppm 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.72–3.78 (m, 10H) 6.42–6.51 (m, 4H) 7.36 (m, 5H) 7.54–7.58 (d, 1H) 8.18–8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H) .

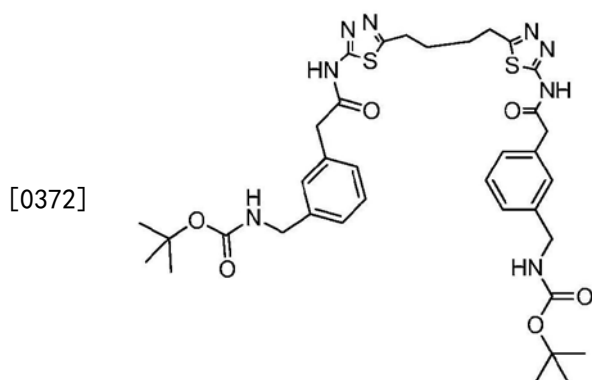
[0368]



[0369] 399: ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ ppm 1.48 (s, 9H) 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.74–3.78 (m, 4H) 6.92–6.94 (m, 1H) 7.20–7.36 (m, 7H) 7.51–7.58 (m, 2H) 8.18–8.21 (d, 1H) 9.34 (s, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H) .

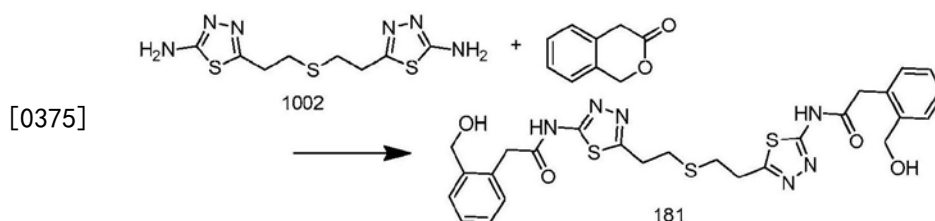


[0371] 400: ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ ppm 1.48 (s, 9H) 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.71–3.78 (m, 4H) 7.18–7.42 (m, 9H) 7.54–7.58 (m, 2H) 8.18–8.21 (d, 1H) 9.34 (s, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H) .

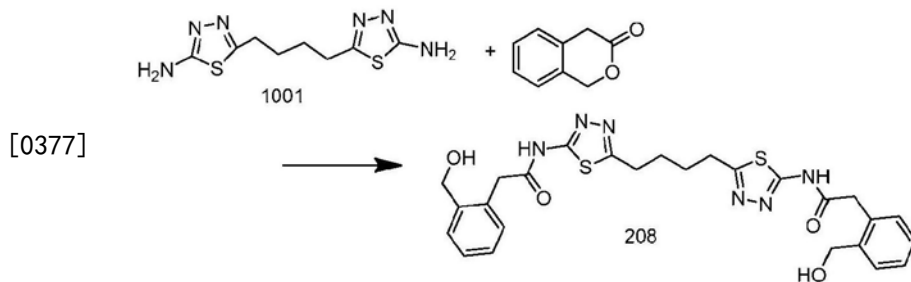


[0373] 324: ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ ppm 1.39 (s, 18H) 1.76 (brs, 4H) 3.01 (brs, 4H) 3.79 (s, 4H) 4.11–4.13 (brs, 4H) 7.13–7.38 (m, 8H) 12.65 (s, 2H) .

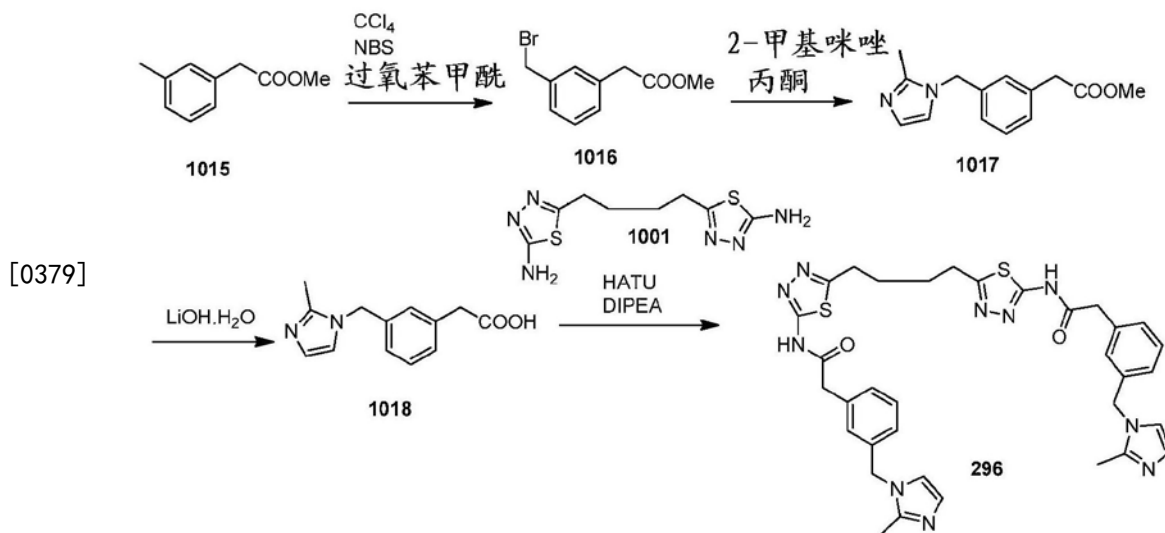
[0374] 方法C: 经铝与酯/内酯酰胺偶合



[0376] 向1002 (288mg, 1.00mmol) 在甲苯 (9mL) 中的悬浮液中加入3-异色满酮 (311mg, 2.10mmol), 接着加入三甲基铝 (2M在甲苯中, 1.0mL, 2.00mmol)。将得到的混合物于75℃搅拌15h, 冷却至室温并用乙酸乙酯 (50mL) 稀释。用水 (3x20mL)、10%氯化钠溶液 (10mL) 洗涤有机层, 干燥 (硫酸镁) 并在减压下浓缩。经HPLC纯化粗产物, 得到N,N'-(5,5'-(硫基双(乙烷-2,1-二基))双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))双(2-(2-(羟基甲基)苯基)乙酰胺) (181, 78mg)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 7.42 (d, $J=6.84\text{Hz}$, 2H), 7.26 (bs, 6H), 4.57 (s, 4H), 3.90 (s, 4H), 3.27 (t, $J=6.62\text{Hz}$, 4H), 2.94 (t, $J=6.44\text{Hz}$, 4H)



[0378] 向1001 (256mg, 1.00mmol) 在甲苯 (8mL) 中的悬浮液中加入3-异色满酮 (311mg, 2.10mmol), 接着加入三甲基铝 (2M在甲苯中, 1.0mL, 2.00mmol)。将得到的混合物于75℃搅拌15h, 冷却至室温并用乙酸乙酯 (50mL) 稀释。用水 (3x20mL)、10%氯化钠溶液 (10mL) 洗涤有机层, 干燥 (硫酸镁) 并在减压下浓缩。经HPLC纯化粗产物, 得到N,N'-(5,5'-(硫基双(乙烷-2,1-二基))双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))双(2-(2-(羟基甲基)苯基)乙酰胺) (208, 62mg)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.41 (s, 2H), 7.26 (s, 6H), 4.56 (s, 4H), 3.01 (bs, 4H), 1.76 (bs, 4H)



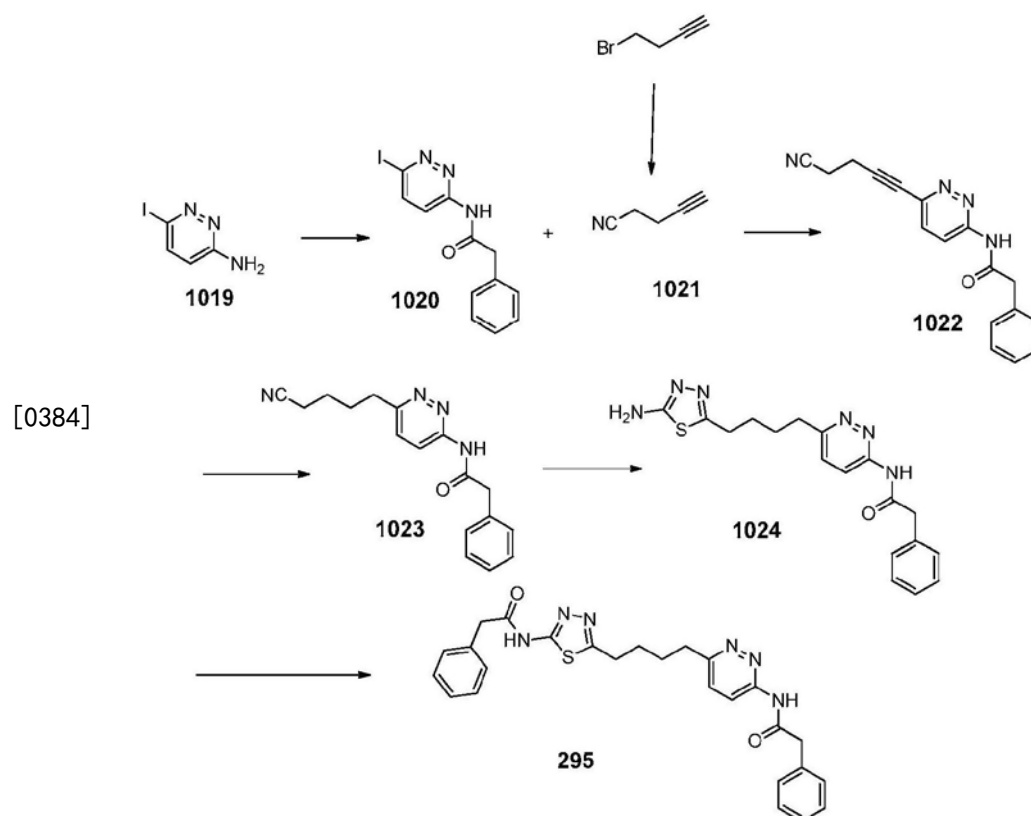
[0380] 向1015 (3.2g, 19.5mmol) 的四氯化碳 (150mL) 溶液中加入N-溴代琥珀酰亚胺 (3.47g, 19.6mmol) 和过氧苯甲酰 (10mg, 催化的)。使得到的混合物回流过夜, 然后对其热过滤。在减压下浓缩滤液并使获得的残留物经硅胶层析纯化, 用20%乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到为油状物的1016 (2g, 42%得率)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δppm3.66 (s, 2H) 3.74 (s, 3H) 4.51 (s, 2H) 7.35 (m, 4H)。

[0381] 向1016 (0.243g, 1mmol) 的丙酮 (10mL) 溶液中加入2-甲基咪唑 (0.41g, 5mmol)。使得到的混合物回流过夜, 然后将其在减压下浓缩, 获得的残留物用水 (~100mL) 稀释。使所得溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗脱有机萃取物, 分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化, 用MeOH/二氯甲烷洗脱, 得到为油状物的1017 (0.17g, 69%得率)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δppm2.37 (s, 3H) 3.63 (s, 2H) 3.72 (s, 3H) 5.07 (s, 2H) 6.87 (s, 1H) 6.96-7.029m, 2H) 7.23-7.33 (m, 3H)

[0382] 向1017 (0.17g, 0.69mmol) 在THF/MeOH/水 (10mL, 2mL, 2mL) 中的溶液中加入氢氧化锂一水合物 (0.06g, 1.42mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜, 然后将其在减压下浓缩。获得的残留物用水 (~20mL) 稀释并用乙酸酸化所得溶液。浓缩水层并经制备型HPLC分

离产物。使获得的残留物溶于水 (5mL) 并将浓盐酸 (83 μ L) 加入其中, 然后将其浓缩并干燥, 得到1018 (0.15gm), 为盐酸盐。

[0383] 向羧酸1018 (105mg, 0.39mmol) 在DMF (3mL) 中的悬浮液中加入HATU (150mg, 0.39mmol) 并搅拌直至反应混合物为澄清的, 接着加入胺1001 (50.5mg, 0.197mmol) 和DIPEA (0.14mL, 0.8mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜, 通过加入水将其猝灭。过滤分离的固体, 用水洗涤并干燥, 得到296 (112mg, 83%)。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δ ppm 1.76 (brs, 4H) 2.38 (s, 6H) 3.01 (brs, 4H) 3.82 (s, 4H) 5.25 (s, 4H) 7.09–7.38 (m, 12H) 12.64–12.67 (brs, 2H)。



[0385] 在0℃, 向1019 (1.5g, 6.8mmol) 在CH₂Cl₂ (15mL) 中的悬浮液中滴加Et₃N (1.9mL, 13.6mmol), 接着滴加苯基乙酰氯 (1.07mL, 8.1mmol)。将得到的混合物于0℃搅拌, 然后缓慢升温至室温持续2天。经硅胶层析纯化粗制物质, 用在乙烷中的0–25% EtOAc洗脱, 得到1020。

[0386] 在0℃, 向4-溴代-1-丁炔 (7g, 53mmol) 的DMSO (30mL) 溶液中加入NaI (7.94g, 53mmol)。将该混合物于室温下搅拌2h, 然后将其冷却至0℃, 然后加入NaCN (5.2g, 106mmol)。将所得混合物于80℃加热2.5h, 然后于室温下搅拌过夜。使该混合物分配于水和EtOAc之间。用水洗涤有机萃取物, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到1021。

[0387] 在氩气气氛下, 向1020 (400mg, 1.18mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (41mg, 0.059mmol) 和CuI (11mg, 0.059mmol) 在Et₃N (3mL) 和THF (6mL) 中的混合物中加入1021 (187mg, 2.36mmol), 然后于60℃加热过夜。除去溶剂后, 残留物经硅胶层析纯化, 用在己烷中的0–60% EtOAc洗脱, 得到1022。

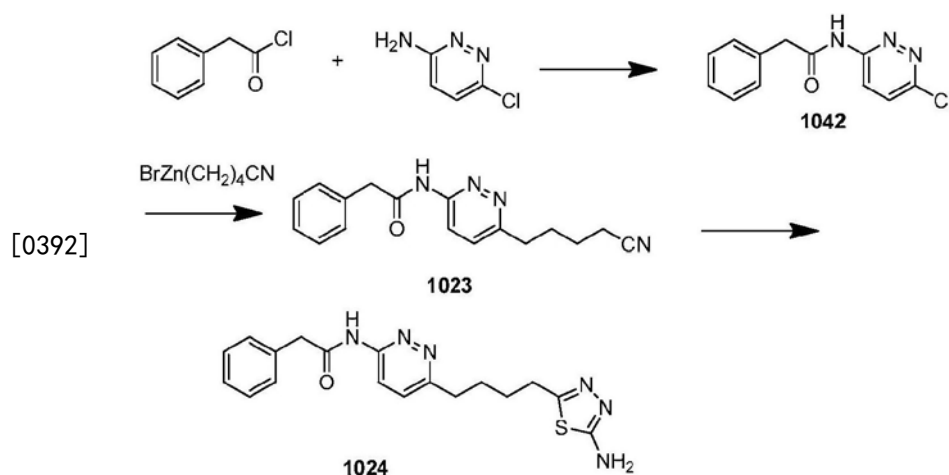
[0388] 向1022 (118mg, 0.406mmol) 在EtOAc (60mL) 和EtOH (15mL) 的混合物中的溶液中加入

入Pd(OH)₂/C(50mg,0.356mmol)。将氢鼓泡通过所得混合物并搅拌1h。滤除Pd催化剂并浓缩滤液,得到1023。

[0389] 将1023(127mg,0.431mmol)和氨基硫脲(51mg,0.561mmol)在TFA(3mL)中的混合物于85℃加热5h。将反应物冷却至室温并倾入到冰-水的混合物中。将该混合物用NaOH颗粒碱化(pH10)。粗制物质经硅胶层析纯化,用0-6%MeOH/CH₂Cl₂洗脱,得到1024。

[0390] 在0℃,向1024(38.4mg,0.104mmol)在NMP(1mL)中的溶液中滴加苯基乙酰氯(0.017mL,0.125mmol)。将得到的混合物于0℃搅拌1.5h,然后通过加入水(~10mL)猝灭之。使该混合物分配于水和EtOAc之间。用水洗涤有机萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。经硅胶层析纯化粗制物质,用0-6%MeOH/CH₂Cl₂洗脱,得到295。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.65(s,1H),11.26(s,1H),8.22-8.19(d,J=8.82Hz,1H),7.58-7.54(d,J=9.72Hz,1H),7.36-7.28(m,10H),3.81-3.78(d,J=8.43Hz,4H),3.01(bs,2H),2.90(bs,2H),1.73(bs,4H)。

[0391] 化合物1024也可根据以下程序制备:

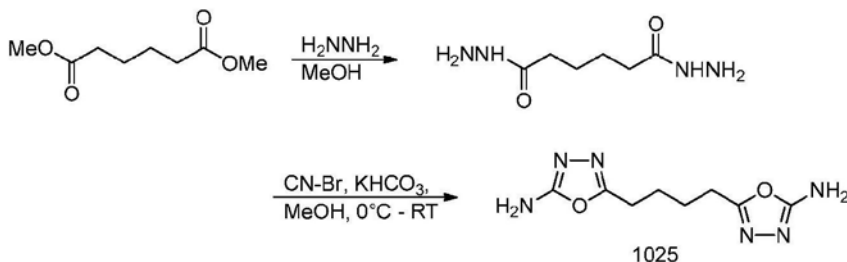


[0393] 在19℃,在5分钟内向3-氨基-6-氯代吡嗪(11.14g,86.0mmol)在NMP(279mL)中的溶液中滴加苯基乙酰氯(18.2mL,137.6mmol),同时维持溶液的内温T_i≤28℃。将得到的混合物于19℃搅拌90分钟并倾入冰水(557mL)中。通过抽吸过滤收集白色的沉淀物,用水(2x110mL)和乙醚(110mL)冲洗。在高真空下将产物干燥过夜,得到N-(6-氯代吡嗪-3-基)-2-苯基乙酰胺(xxx,18.8g)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.57(s,1H),8.40(d,J=9.636Hz,1H),7.90(d,J=9.516Hz,1H),7.36(m,5H)3.82(s,2H)

[0394] 将装备有内温探针和加料漏斗的1000mL三颈烧瓶用Ar(g)吹洗。在氩气正压下,将4-氰基丁基溴化锌(0.5M在THF中,500mL,250mmol)装入加料漏斗中,然后于室温下加入到反应容器中。于RT、Ar(g)流下,将固体N-(6-氯代吡嗪-3-基)-2-苯基乙酰胺(20.6g,83.3mmol)加入到搅拌的溶液中,接着加入NiCl₂(dppp)(4.52g,8.33mmol)。将得到的混合物于19℃搅拌240分钟,然后用乙醇(120mL)猝灭。将水(380mL)加入到搅拌的红色溶液中,得到稠的沉淀物。加入乙酸乙酯(760mL)并充分搅拌30分钟。通过硅藻土垫过滤除去固体。然后将母液转移到分液漏斗并用H₂O(380mL)、0.5%乙二胺四乙酸溶液(380mL)和再次用H₂O(380mL)洗涤有机层。通过旋转蒸发浓缩有机层。使所得红色油状物再溶于EtOAc(200mL)中并将1M HCl(380mL)加入到充分搅拌的烧瓶中。30分钟后,将混合物转移到分液漏斗并收集水层。有机层用1M HCl(2x380mL)萃取。然后用7.5%碳酸氢钠溶液将水层的pH调节至~7并通过抽吸过滤收集淡黄色的沉淀物,用水(200mL)和乙醚(2x200mL)冲洗。在高真空下将固

体干燥过夜,得到N-(6-(4-氰基丁基)哒嗪-3-基)-2-苯基乙酰胺(1023,14.76g)。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ11.29 (s,1H), 8.23 (d,J=9.036Hz,1H), 7.59 (d,J=9.246Hz,1H), 7.32 (m,5H), 3.79 (s,2H), 2.90 (t,J=7.357Hz,2H), 2.56 (t,J=7.038Hz,2H), 1.79 (t,J=7.311Hz,2H), 1.63 (t,J=7.01Hz,2H)

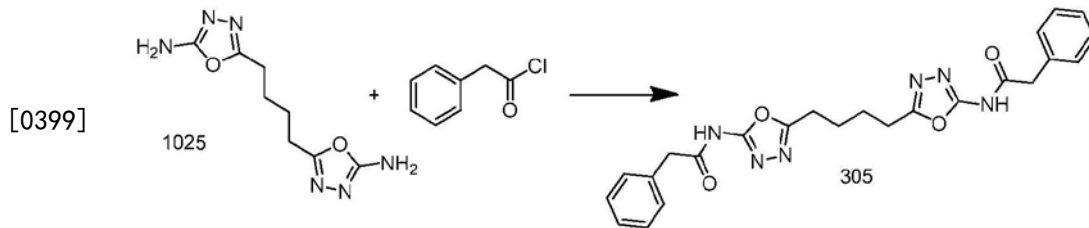
[0395] 将N-(6-(4-氰基丁基)哒嗪-3-基)-2-苯基乙酰胺(14.7g,50.2mmol)装入装备有顶部开口的回流冷凝器的250mL圆底烧瓶中。向烧瓶加入氨基硫脲(5.03g,55.2mmol)和三氟乙酸(88mL)。将反应浆液于65℃浴中加热2h。冷却至室温后,加入H₂O(150mL)并搅拌30分钟。然后将混合物缓慢转移到搅拌的在0℃浴中冷却的7.5%碳酸氢钠溶液(1400mL)中。通过抽吸过滤收集沉淀物,用水(2x200mL)、乙醚(2x200mL)冲洗并在高真空下干燥过夜。将灰白色固体在DMSO(200mL)中制成浆液并在80℃浴中加热直至内温达到65℃。使用DMSO(105mL)冲洗烧瓶壁。缓慢加入H₂O(120mL)直至溶液变得稍有混浊,然后混合物从热浴中移出并在搅拌的同时使之冷却至环境温度。通过抽吸过滤收集浅绿色的沉淀物,用水(200mL)和乙醚(2x200mL)冲洗。在高真空下将固体干燥过夜,提供N-(6-(4-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)丁基)哒嗪-3-基)-2-苯基乙酰胺(1024,15.01g)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.28 (s,1H), 8.23 (d,J=8.916Hz,1H), 7.59 (d,J=8.826Hz,1H), 7.36 (m,5H), 7.07 (s,2H), 3.78 (s,2H), 2.87 (t,J=6.799Hz,4H), 1.69 (bm,4H)



[0396]

[0397] 向己二酸二甲酯(28.7mmol,5.0g,4.7mL,1.0当量)在20mLMeOH中的溶液加入无水肼(229.6mmol,7.36g,7.51mL,8.0当量)。将该混合物加热至50℃,得到白色沉淀物。将该混合物加热1小时,然后冷却至室温。通过过滤收集白色固体并用另外的MeOH洗涤,然后在高真空下干燥,得到4.6g脂族酰肼(adipohydrazide)。¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.91 (s,2H), 4.14 (s,4H), 2.00 (br s,4H), 1.46 (br s,4H)。

[0398] 向脂族酰肼(adipohydrazide)(12.49mmol,4.0g,1.0当量)、碳酸氢钾(15.61mmol,1.56g,1.25当量)在25mL MeOH的0℃冷却浆液中以一份加入固体溴化氰(13.74mmol,1.44g,1.1当量)。于0℃搅拌该混合物并经1小时使之升温至RT,然后搅拌过夜。在减压下除去挥发物并用水稀释固体。用2.5N NaOH将pH调节至12并通过过滤收集固体。用水洗涤白色固体并在高真空下干燥,得到1.73g噁二唑1025。¹HNMR(300MHz,DMSO-d₆) δ6.85 (s,4H), 2.68 (s,4H), 1.68 (s,4H)。

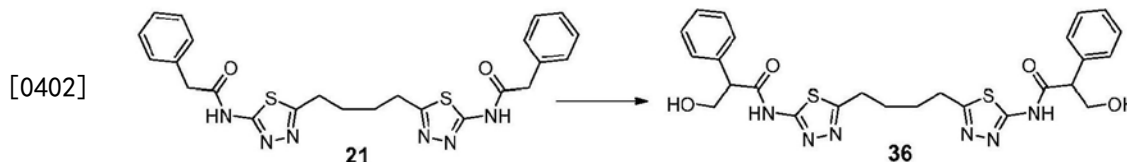


[0399]

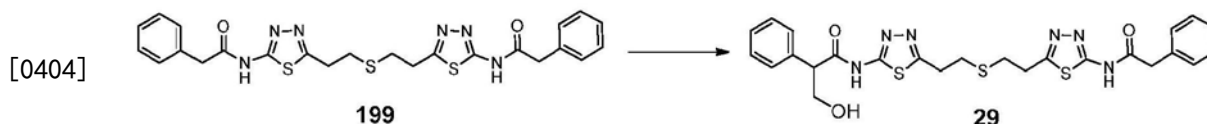
[0400] 向噁二唑1025(181mg,0.81mmol)在NMP(9mL)中的悬浮液中加入三乙胺(0.564mL,

4.05mmol) 并使混合物升温至70℃。将该混合物搅拌30分钟,接着加入苯基乙酰氯(0.234mL,1.77mmol)。使反应温度保持在70℃经15小时,然后冷却至室温。经反相HPLC纯化粗制反应混合物,得到305(0.015g)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.74 (s, 2H), 7.33 (s, 10H), 3.74 (s, 4H), 2.85 (s, 4H), 1.76 (s, 4H)。

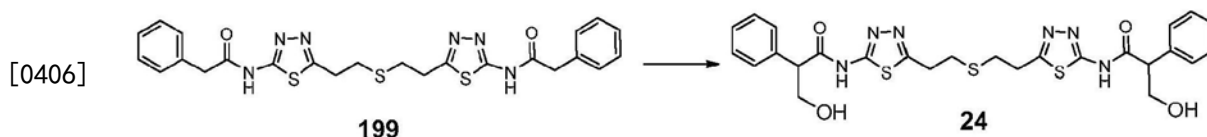
[0401] 二酰化核心的官能化:



[0403] 于室温下,向21(2.25g,4.57mmol)在THF(250mL)和H₂O(20mL)的混合物中的悬浮液中加入NaOH(1.83g,45.67mmol)和甲醛溶液(37%在水中,14.83mL,182.70mmol)。将所得混合物于60℃加热7h,然后将其冷却至0℃并用HCl水溶液酸化至pH7。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用水冲洗并干燥,提供N,N'-[5,5'-(丁烷-1,4-二基)-双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基)]-双(3-羟基-2-苯基丙酰胺)(36,624mg)。从滤液经第二次沉淀提供额外的产物(1.29g)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.65 (bs, 2H), 7.35-7.30 (m, 10H), 5.09 (bs, 2H), 4.10-4.02 (m, 4H), 3.61 (d, J=8.1Hz, 2H), 3.02 (bs, 4H), 1.76 (bs, 4H)。

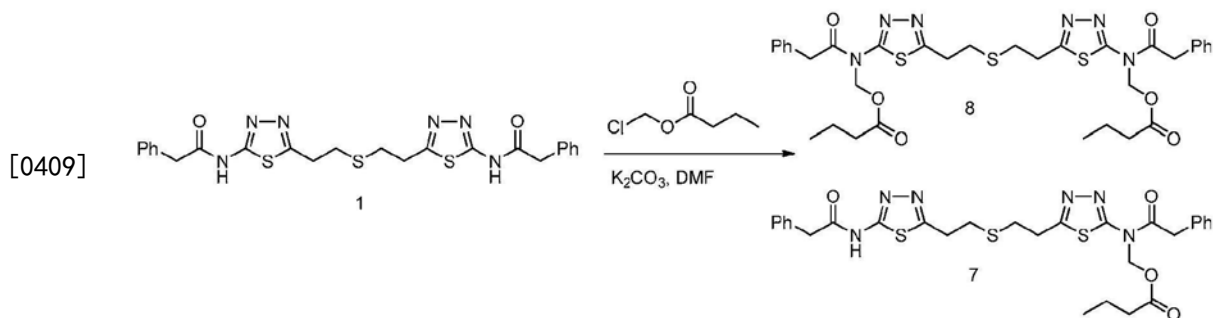


[0405] 向199(300mg,0.572mmol)在THF(50mL)和MeOH(5mL)的混合物中的悬浮液中加入碳酸钾(158mg,1.144mmol)和甲醛溶液(37%在水中,2mL)。将所得混合物于室温下搅拌48h,然后将其冷却至0℃并用HCl水溶液酸化至pH7。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用水冲洗并干燥。经HPLC纯化粗制物质,得到29。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.34-7.26 (m, 10H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.24 (t, 4H), 2.93 (t, 4H)。



[0407] 于室温下,向199(2.0g,3.81mmol)在THF(250mL)和MeOH(20mL) H₂O(20mL)的混合物中的悬浮液中加入1N NaOH(20mL)和甲醛溶液(37%在水中,15mL)。将所得混合物于50℃加热过夜,然后将其冷却至0℃并用HCl水溶液酸化至pH7。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用水冲洗并干燥。经HPLC纯化粗制物质,得到24。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.67 (bs, 2H), 7.36-7.30 (m, 10H), 5.10 (bs, 2H), 4.10-4.02 (m, 4H), 3.61 (d, 2H), 3.27 (t, 4H), 2.95 (t, 4H)。

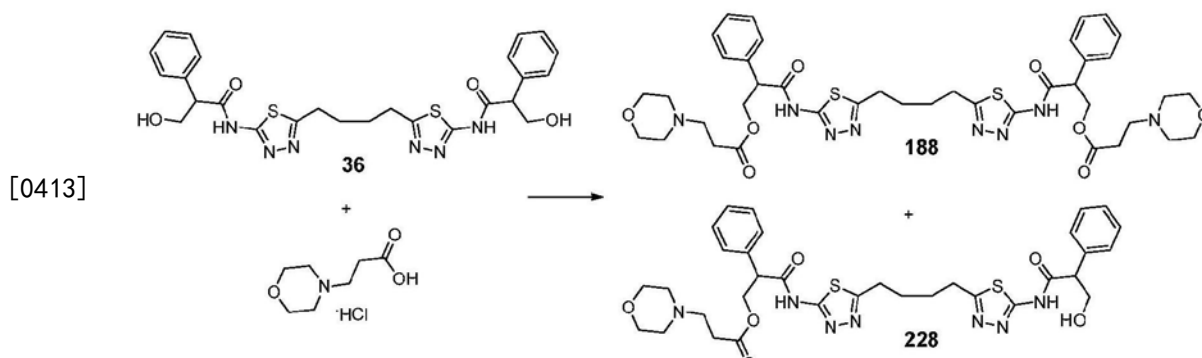
[0408] 前药:



[0410] 向含有N,N'-(5,5'-(硫基双(乙烷-2,1-二基))双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基))双(2-苯基乙酰胺) (1) (9.4mmol, 5.0g, 1.0当量) 的烧瓶中加入100mL DMF、K₂CO₃ (20.98mmol, 2.89g, 2.2当量) 和丁酸氯代甲酯 (20.98mmol, 2.86g, 2.62mL, 2.2当量)。将该混合物于室温下搅拌15小时, 然后用200mL水和200mL EtOAc稀释。分离各层并用EtOAc (2x100mL) 萃取水层, 合并有机层, 用水、盐水洗涤, 并经Na₂SO₄干燥。通过过滤除去Na₂SO₄并在减压下除去挥发物。化合物经反相层析 (MeCN, H₂O) 纯化, 得到0.235g化合物8和0.126g化合物7。

[0411] ¹H NMR (300MHz, DMSO, d₆) 化合物8: δ7.31 (m, 10H), 6.18 (s, 4H), 3.82 (s, 4H), 3.17 (dd, 2H, J=6.8Hz), 2.92 (dd, 2H, J=6.8Hz), 2.93 (m, 4H), 2.32 (dd, 2H, J=7.2Hz), 1.54 (dt, 2H, J=7.2, 7.4Hz), 0.87 (t, 3H, J=7.4Hz)。

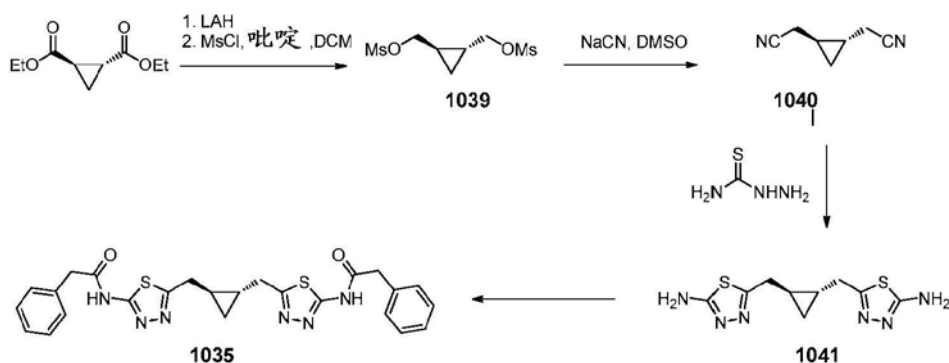
[0412] ¹H NMR (300MHz, DMSO, d₆) 化合物7: δ12.68 (s, 1H), 7.32 (m, 10H), 6.18 (s, 2H), 3.82 (s, 4H), 3.26 (dd, 2H, J=7.0Hz), 3.17 (dd, 2H, J=6.8Hz), 2.93 (m, 4H), 2.32 (dd, 2H, J=7.2Hz), 1.54 (dt, 2H, J=7.2, 7.4Hz), 0.87 (t, 3H, J=7.4Hz)。



[0414] 在0℃, 向3-吗啉-4-基-丙酸盐盐酸盐 (500mg, 2.56mmol) 在DMF (20mL) 中的悬浮液中加入N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (534mg, 2.79mmol)。将得到的混合物于0℃搅拌40min, 然后加入二醇36 (642mg, 1.16mmol) 和4-DMAP (454mg, 3.72mmol)。将所得混合物在从0℃至室温的温度下搅拌3.5h的时间, 然后用EtOAc和冷水稀释之。分离有机层并用水 (3x50mL)、盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并浓缩。经硅胶层析纯化粗产物, 用在EtOAc中的10-25% MeOH洗脱, 提供{[5,5'-(丁烷-1,4-二基)-双(1,3,4-噻二唑-5,2-二基)]-双(氮烷二基)}-双(3-氧代-2-苯基丙烷-3,1-二基)-双(3-吗啉代丙酸酯) (188, 340mg) 和较少极性的产物, 3-吗啉代丙酸3-((5-{4-[5-(3-羟基-2-苯基丙酰氨基)-1,3,4-噻二唑-2-基]丁基}-1,3,4-噻二唑-2-基)氨基)-3-氧代-2-苯基丙基酯 (228, 103mg)。188: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.80 (s, 2H), 7.39 (m, 10H), 4.62 (t, J=9.6Hz, 2H), 4.33-4.27 (m, 4H), 3.48 (bs, 8H), 3.02 (bs, 4H), 2.45 (bs, 8H), 2.25 (bs, 8H), 1.76 (bs, 4H)。

[0415] 228: ¹H NMR (300MHz, MeOD-d₄) δ7.43-7.37 (m, 10H), 4.71 (t, J=10.5Hz, 1H), 4.41

(m, 1H), 4.30–4.24 (m, 2H), 4.06–4.03 (m, 1H), 3.80–3.76 (m, 1H), 3.62 (bs, 4H), 3.11 (bs, 4H), 2.63–2.52 (m, 4H), 2.40 (bs, 4H), 1.90 (bs, 4H) .



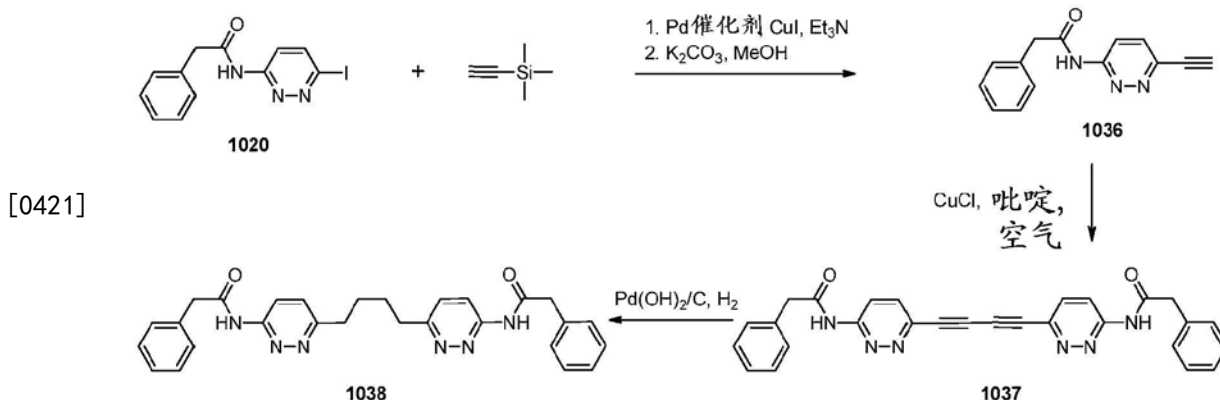
[0416]

[0417] 在0℃,向反式-1,2-环丙烷二甲酸二乙基酯(5.00g,26.85mmol)在THF(20mL)中的溶液中滴加LAH溶液(67.13mL,1.0M在THF中,67.13mmol)。将得到的混合物于0℃搅拌1.5h,然后将其用H₂O(20mL)、2N aq. NaOH(20mL)和H₂O(20mL)猝灭。于室温下,将该混合物剧烈搅拌1h,然后使其通过硅藻土塞过滤。干燥(MgSO₄)滤液并浓缩,提供所需的二醇(2.73g),为无色油状物。

[0418] 于0℃向二醇(2.00g,19.58mmol)在CH₂Cl₂(75mL)中的混合物滴加吡啶(6.34mL,78.33mmol),接着滴加MsCl(3.33mL,43.08mmol)。将所得混合物于0℃搅拌1h,然后使其升温至室温。用H₂O猝灭反应并用乙醚稀释。用盐水洗涤有机层,干燥(MgSO₄)并浓缩,提供1039。使该粗产物溶于DMSO(75mL),并加入NaCN(2.88g,58.75mmol)和NaI(294mg,1.96mmol)。将所得混合物于45℃加热8h,然后使其冷却至室温并用EtOAc和H₂O稀释。分离有机层,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并浓缩,提供粗产物1040,其无需纯化而用于下面的步骤。

[0419] 将1040和氨基硫脲(3.75g,41.12mmol)在三氟乙酸(TFA)(20mL)中的混合物于80℃加热5h。将反应物冷却至室温并倾入冰和水的混合物中。将氢氧化钠颗粒加入到混合物直至其呈碱性(pH14)。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用水、乙醚冲洗并干燥,提供1041(472mg)。

[0420] 在0℃,向1041(70mg,0.26mmol)在1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)(5mL)中的悬浮液中滴加苯基乙酰氯(72μL,0.55mmol)。将得到的混合物于0℃搅拌1h,然后通过加入水(~3mL)猝灭之。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用水冲洗并干燥,提供1035(37mg)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.65(s,2H),7.34–7.27(m,10H),3.82(s,4H),3.04–2.75(m,4H),1.14–1.12(m,2H),0.63–0.59(m,2H)。

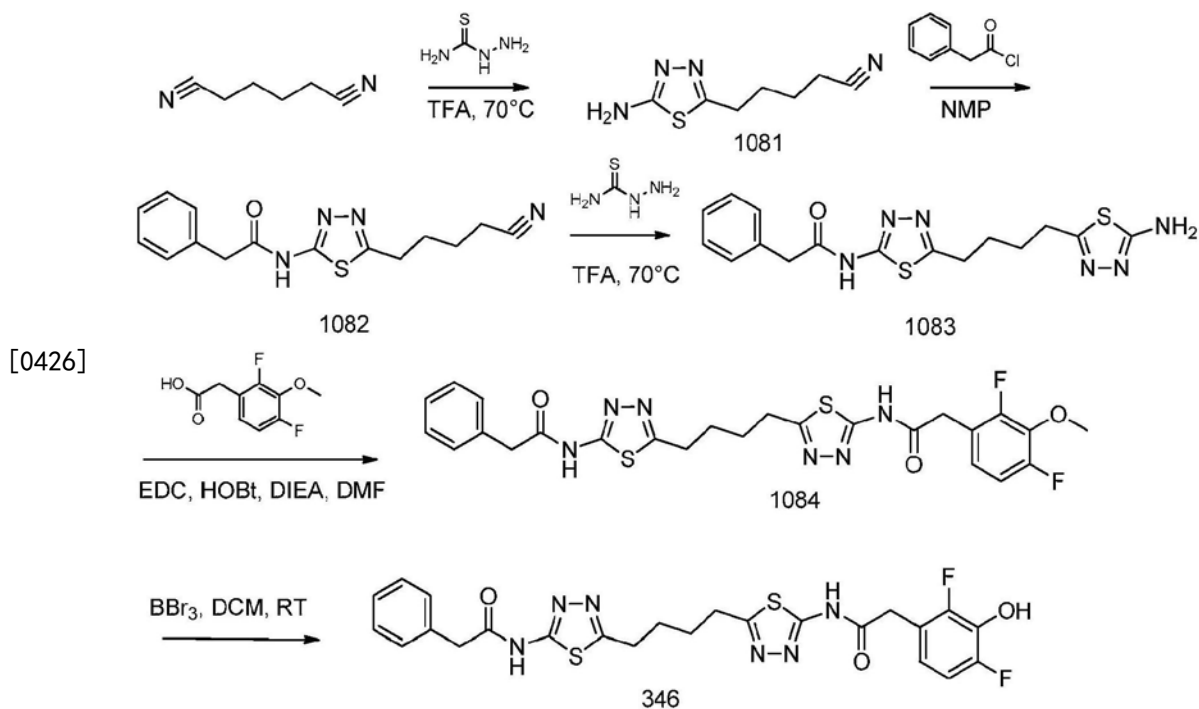


[0422] 在氩气气氛、室温下,向1020 (1.50g, 4.42mmol)、乙炔基三甲基硅烷 (813 μ L, 5.75mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (310mg, 0.44mmol) 和CuI (59mg, 0.31mmol) 在THF (20mL) 中的溶液加入 Et_3N (6.16mL, 44.23mmol)。将所得混合物于50℃加热5h, 然后使其冷却至室温并通过硅藻土塞过滤。浓缩滤液并经硅胶快速柱层析纯化粗残留物, 用10-50%EtOAc/己烷洗脱, 提供为固体的所需产物 (1.21g)。

[0423] 将前述中间体 (1.07g, 3.48mmol) 和 K_2CO_3 (0.40g, 2.90mmol) 在MeOH (100mL) 中的混合物于室温下搅拌5h, 然后将其在减压下浓缩。使残留物再溶于EtOAc和 H_2O 的混合物中, 并用1N HCl水溶液中和至pH7。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并浓缩。经硅胶快速柱层析纯化粗残留物, 用10-50%EtOAc/己烷洗脱, 提供所需的炔1036 (0.48g), 为白色固体。

[0424] 于室温下, 向炔1036 (52mg, 0.22mmol) 的吡啶 (5mL) 溶液中加入CuCl (4.3mg, 0.04mmol)。将所得混合物在空气流下搅拌40min直至所有的起始原料被消耗。用饱和的 NH_4Cl 水溶液 (~2mL) 稀释反应混合物。通过抽吸过滤收集灰白色的沉淀物, 用 H_2O 洗涤并干燥。这种粗品双-乙炔产物1037 (52mg) 无需进一步纯化而用于以下步骤。

[0425] 于室温、1个大气压 H_2 下, 将1037 (52mg) 和 $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (100mg) 在DMF (5mL) 和THF (10mL) 的混合物中的混合物搅拌3h直至所有的起始原料被消耗。过滤除去钯催化剂并浓缩滤液。经硅胶柱层析纯化粗残留物, 用在 CH_2Cl_2 中的1-10%MeOH洗脱, 提供为固体的所需产物1038 (18mg)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 11.26 (s, 2H), 8.20 (d, $J=8.97\text{Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J=8.77\text{Hz}$, 2H), 7.36-7.24 (m, 10H), 3.78 (s, 4H), 2.90 (bs, 4H), 1.73 (bs, 4H)。



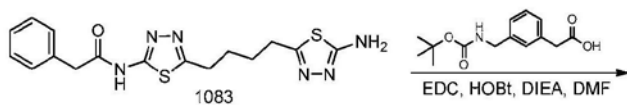
[0427] 向己二腈(19.02g, 175.8mmol)的TFA(50mL)溶液中加入氨基硫脲(16.02g, 175.8mmol)并在氩气气氛下,将该混合物加热至70℃经4小时。将该混合物冷却至室温并在减压下除去挥发物。用水(200mL)稀释残留物并用固体NaOH将pH调节至7,通过过滤收集得到白色沉淀物并用水洗涤。在高真空下干燥固体,得到9.22g1081。¹HNMR(DMSO, d₆): δ 7.02(br s, 2H) 2.84(m, 2H), 2.55(m, 2H), 1.67(m, 4H)。

[0428] 向1081(0.625g, 2.87mmol)的NMP(12.5mL)溶液中滴加苯基乙酰氯(0.487g, 0.42mL, 3.15mmol)并在氩气气氛下将该混合物于室温下搅拌1小时。将混合物倾入水(100mL)并通过过滤收集固体。用水洗涤固体并在高真空下干燥,得到0.805g1082。¹HNMR(DMSO, d₆): δ 12.65(s, 1H) 7.31(m, 5H), 3.80(s, 2H), 3.00(t, 2H, J=7.3Hz), 2.53(t, 2H, J=7.1Hz), 1.78(dq, 2H, J=7.3, 7.1Hz), 1.61(dq, 2H, J=7.3, 7.1Hz)。

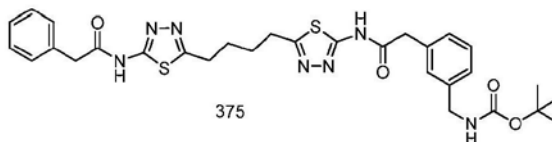
[0429] 向1082(0.49g, 1.33mmol)的TFA(10mL)溶液中加入氨基硫脲(0.23g, 1.46mmol)并在氩气气氛下将该混合物于70℃加热过夜。使混合物冷却至室温并在减压下除去挥发物。残留物用水(50mL)稀释并用固体NaOH将pH调节至7,通过过滤收集得到白色沉淀物并用水洗涤。在高真空下干燥固体,得到0.367g1083。¹HNMR(DMSO, d₆): δ 12.70(s, 1H) 7.34(br s, 5H), 7.16(s, 2H), 3.82(s, 2H), 3.01(s, 2H), 2.84(s, 2H), 1.71(br s, 4H)。

[0430] 向1083(0.10g, 0.267mmol)、2,4-二氟-3-甲氧基苯基乙酸(0.058g, 0.267mmol)、EDC(0.127g, 0.667mmol)、HOBt(0.090g, 0.667mmol)的DMF(4mL)溶液中加入DIEA(0.171g, 0.231mL, 1.335mmol)并在氩气气氛下将该混合物搅拌过夜。将混合物倾入水(20mL)中并通过过滤收集形成的固体,用水洗涤并在高真空下干燥。粗品1084无需纯化而用于以下步骤。向1084(0.050g, 0.091mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液中加入BBr₃(1.0mL, 1mmol, 1.0M在二氯甲烷中)并于室温、氩气气氛下,将该混合物搅拌4小时。在减压下除去挥发物和残留物用二氯甲烷(5mL)稀释。在减压下除去挥发物和残留物用水(15mL)稀释并将pH调节至12。用二氯甲烷(4x5mL)洗涤水层并将pH调节至4。通过过滤收集固体,用水洗涤并在高真空下干燥,得

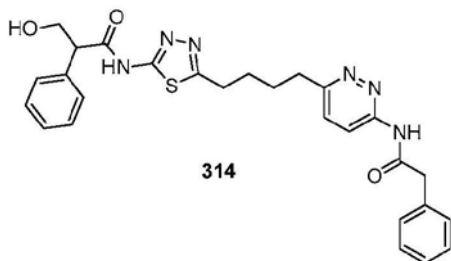
到0.029g346。¹HNMR (DMSO, d₆) : δ 12.66 (s, 2H) , 10.12 (s, 1H) , 7.33 (s, 5H) , 7.00 (m, 1H) , 6.80 (m, 1H) , 3.84 (s, 2H) , 3.81 (s, 2H) , 3.02 (br s, 4H) , 1.76 (br s, 4H) .



[0431]

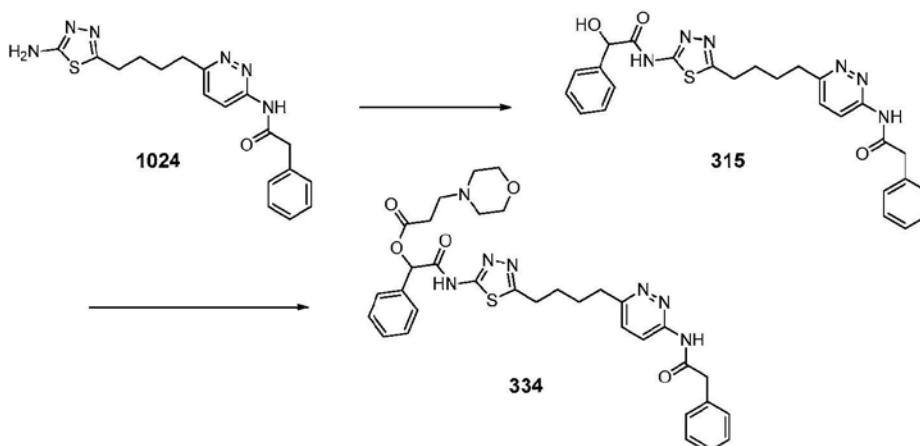


[0432] 向1083 (0.05g, 0.133mmol) 、BOC-3-氨基甲基-苯基乙酸 (0.035g, 0.133mmol) 、DC (0.064g, 0.332mmol) 、HOBT (0.045g, 0.332mmol) 的DMF (8mL) 溶液中加入DIEA (0.086g, 0.115mL, 0.665mmol) 并在氩气气氛下将该混合物搅拌过夜。将该混合物倾入水 (20mL) 中并通过过滤收集形成的固体,用水洗涤并在高真空下干燥,得到0.023g375。¹HNMR (DMSO, d₆) : δ 12.66 (s, 2H) , 7.27 (m, 10H) , 4.11 (br s, 2H) , 3.81 (s, 2H) , 3.79 (s, 2H) , 3.01 (br s, 4H) , 1.76 (br s, 4H) , 1.39 (s, 9H) .



[0433]

[0434] 向烧瓶中装填1024 (100mg, 0.27mmol) 、在DMF (2ml) 中的托品酸 (tropic acid) (54mg, 0.326mmol) , 于0℃加入HOBT (88mg, 0.652mmol) , 接着加入EDCI (156mg, 0.815mmol) 。使所得混合物缓慢升温至室温并搅拌3h, 然后通过加入水 (~10mL) 猝灭之。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用更多的水冲洗并干燥,得到314。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H) , 11.26 (s, 1H) , 8.22-8.19 (d, J=8.82Hz, 1H) , 7.58-7.54 (d, J=9.72Hz, 1H) , 7.36-7.28 (m, 10H) , 4.10-4.05 (m, 2H) , 3.78 (s, 3H) , 3.65 (s, 1H) , 3.01 (bs, 2H) , 2.90 (bs, 2H) , 1.73 (bs, 4H) .

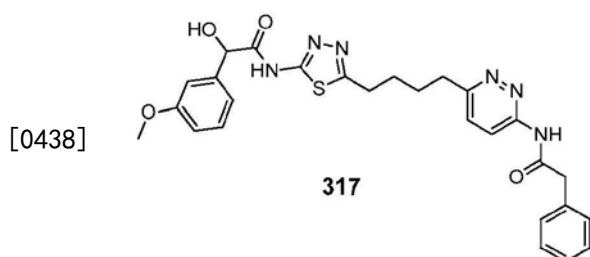


[0435]

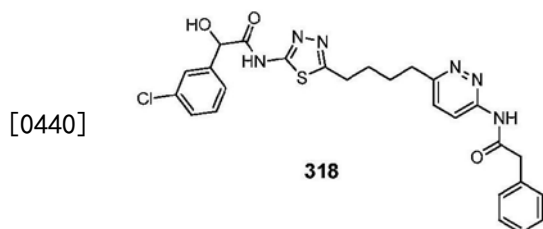
[0436] 向烧瓶中装填1024 (500mg, 1.36mmol) 、在DMF (10ml) 中的DL-扁桃酸 (248mg, 1.63mmol) , 于0℃加入HOBT (441mg, 3.26mmol) , 接着加入EDCI (781mg, 4.08mmol) 。将得到的

混合物于0℃搅拌10分钟,然后升温至室温并搅拌10分钟,然后于0℃通过加入水(~50mL)猝灭之。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用更多的水冲洗并干燥,得到315。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=8.82Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 8H), 6.35 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

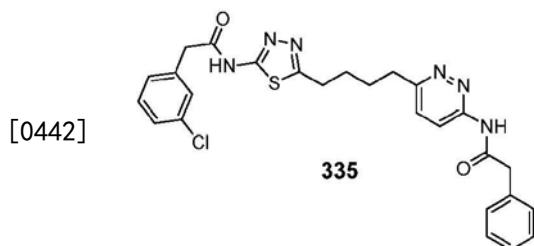
[0437] 向3-吗啉-4-基-丙酸盐(209mg, 1.07mmol)在DMF (10ml)的悬浮液中加入EDCI (308mg, 1.61mmol)。于0℃,将得到的混合物搅拌1小时,然后加入315 (447mg, 0.889mmol)和4-DMAP (261mg, 2.14mmol)。将所得混合物在从0℃至室温的温度下搅拌6h的时间,然后通过加入冰水(~50mL)猝灭。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用更多的水冲洗。粗制物质经硅胶层析纯化,用在EtOAc中的0-6% MeOH洗脱,得到334。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.95 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=9.45Hz, 1H), 7.58-7.26 (m, 11H), 6.14 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.54 (bs, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.63 (bs, 4H), 2.38 (bs, 4H), 1.73 (bs, 4H)。



[0439] 化合物317根据以上用于化合物315的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.40 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=9.03Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J=9.72Hz, 1H), 7.36-6.87 (m, 9H), 6.35 (bs, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.78 (m, 5H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

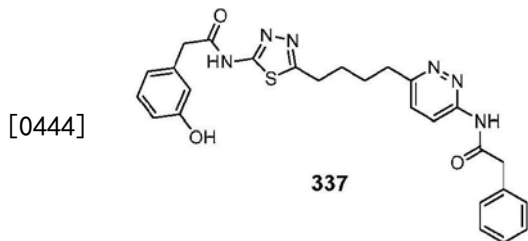


[0441] 化合物318根据以上用于化合物315的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.50 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=9.43Hz, 1H), 7.60-7.27 (m, 10H), 6.51 (bs, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

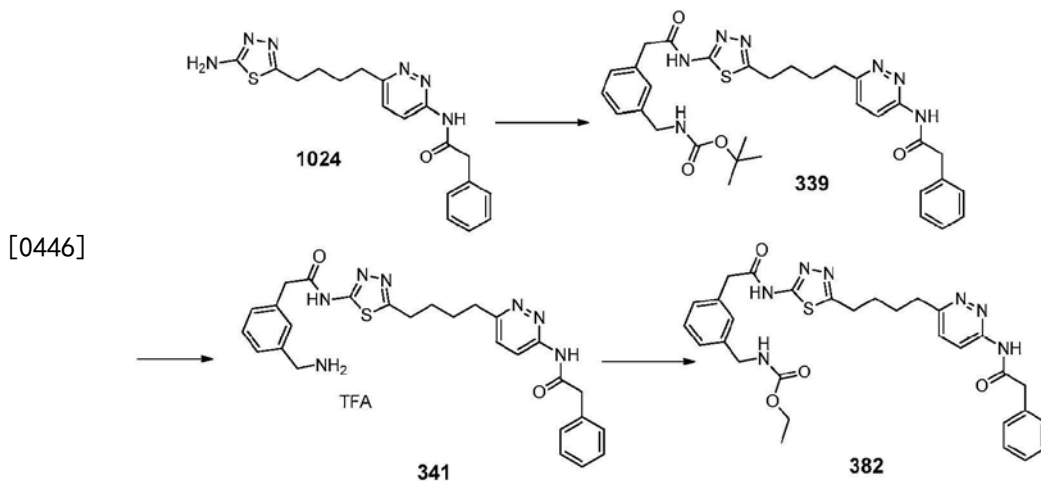


[0443] 向烧瓶中装填1024 (50mg, 0.135mmol)、在DMF (1ml)中的3-氯代苯基乙酸 (28mg, 0.163mmol), 于0℃加入HOBT (44mg, 0.326mmol), 接着加入EDCI (78mg, 0.408mmol)。使所得混合物缓慢升温至室温并搅拌1h, 然后通过加入水(~5mL)猝灭之。通过抽吸过滤收集白色

沉淀物,用更多的水和乙醚洗涤,然后干燥,得到335。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=8.82Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J=9.72Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 9H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。



[0445] 化合物337根据以上用于化合物335的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=8.37Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J=9.63Hz, 1H), 7.36-7.09 (m, 6H), 6.75-6.65 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

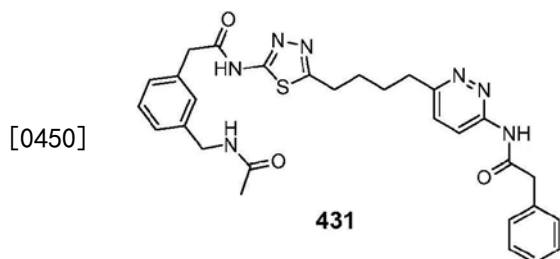


[0447] 339, 341, 382:向烧瓶中装填1024 (100mg, 0.27mmol)、在DMF (2ml) 中的BOC-3-氨基甲基-苯基乙酸 (86mg, 0.325mmol), 于0℃加入HOBT (88mg, 0.65mmol), 接着加入EDCI (156mg, 0.812mmol)。将得到的混合物于0℃搅拌5分钟, 然后升温至室温并搅拌1.5h, 然后于0℃通过加入水 (~10mL) 猝灭之。通过抽吸过滤收集白色沉淀物, 用更多的水和乙醚冲洗, 然后干燥, 得到339。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=8.82Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J=9.42Hz, 1H), 7.36-7.13 (m, 9H), 4.13-4.11 (d, J=10.62, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.38 (s, 9H)。

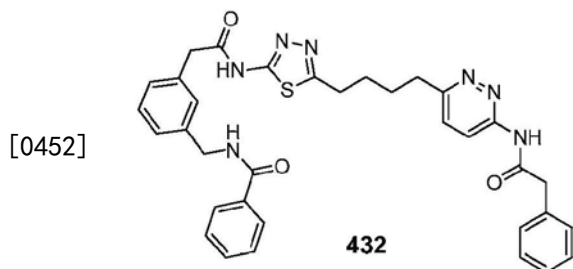
[0448] 在0℃, 向339 (50mg, 0.081mmol) 的二氯甲烷 (2ml) 的悬浮液中加入TFA (2ml)。将所得混合物于室温下搅拌20分钟, 然后在真空下将其蒸发至干。加入乙醚并通过抽吸过滤收集白色沉淀物, 用更多的乙醚和二氯甲烷冲洗, 然后干燥, 得到341。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=8.82Hz, 1H), 8.14-8.11 (bs, 2H), 7.58-7.54 (d, J=9.42Hz, 1H), 7.36-7.13 (m, 9H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

[0449] 在0℃, 向341 (10mg, 0.0159mmol) 的DMF (1ml) 溶液中滴加三乙胺 (4.4μl, 0.0317mmol), 接着滴加氯代甲酸乙酯 (1.8μl, 0.0191mmol)。使所得混合物缓慢升温至室温并搅拌30分钟, 然后于0℃通过加入水 (~1mL) 猝灭之。使该混合物分配于水和EtOAc之间。

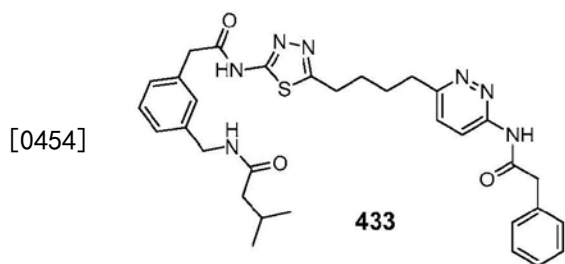
用水洗涤有机萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。经硅胶层析纯化粗制物质,用在 CH_2Cl_2 中的0-6%MeOH洗脱,得到382。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, $J=8.82\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.58 (bs, 1H), 7.58-7.54 (d, $J=9.42\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.13 (m, 9H), 4.18-4.16 (m, 2H), 4.06-4.0 (q, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.19-1.13 (t, 3H)。



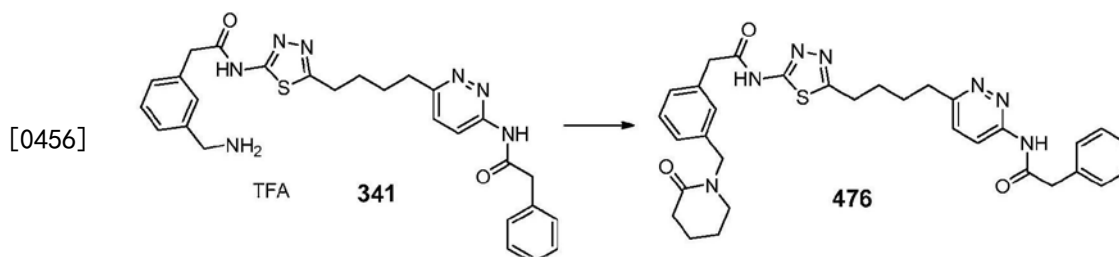
[0451] 化合物431根据以上用于化合物382的程序,用合适的试剂制备。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, $J=8.88\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.54 (d, $J=9.51\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.15 (m, 9H), 4.25-4.24 (d, $J=5.64\text{Hz}$, 2H), 3.76 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.73 (bs, 4H)。



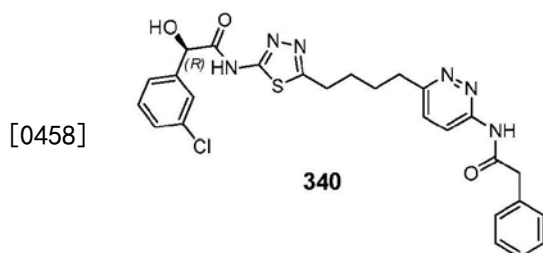
[0453] 化合物432根据以上用于化合物382的程序,用合适的试剂制备。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.63 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 9.04-9.01 (m, 1H), 8.22-8.19 (d, $J=8.91\text{Hz}$, 1H), 7.93-7.89 (d, $J=9.51\text{Hz}$, 2H), 7.58-7.25 (m, 13H), 4.50-4.48 (d, $J=5.91\text{Hz}$, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。



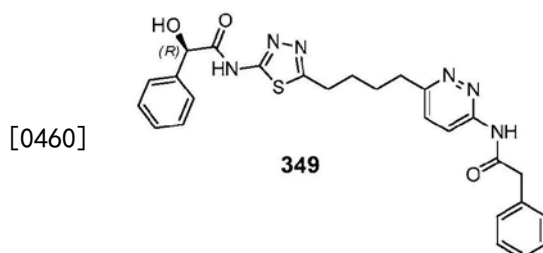
[0455] 化合物433根据以上用于化合物382的程序,用合适的试剂制备。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.63 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.31-8.21 (m, 1H), 8.20-8.19 (d, $J=9.57\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.54 (d, $J=8.73\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.13 (m, 9H), 4.26-4.24 (d, $J=5.52\text{Hz}$, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.0 (s, 3H), 1.73 (bs, 4H), 0.86-0.85 (d, $J=3.99\text{Hz}$, 6H)。



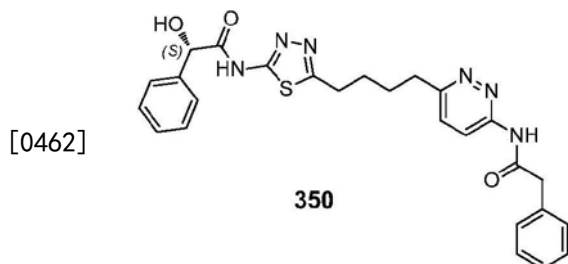
[0457] 在0℃,向341 (70mg,0.111mmol) 的DMF (1ml) 溶液中滴加三乙胺 (31ul,0.22mmol),接着滴加5-溴代戊酰氯 (12ul,0.122mmol)。使所得混合物缓慢升温至室温并搅拌1h。然后于0℃将叔丁醇钾 (50mg,0.445mmol) 加入到反应混合物。使所得混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜,然后于0℃通过加入水 (~2mL) 猝灭之。使该混合物分配于水和EtOAc之间。用水洗涤有机萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。经硅胶层析纯化粗制物质,用在CH₂Cl₂中的0-6%MeOH洗脱,得到476。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=8.82Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J=9.42Hz, 1H), 7.36-7.13 (m, 9H), 4.50 (s, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.35 (bs, 2H), 3.20 (bs, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.30 (bs, 2H), 1.68-1.80 (d, 6H)。



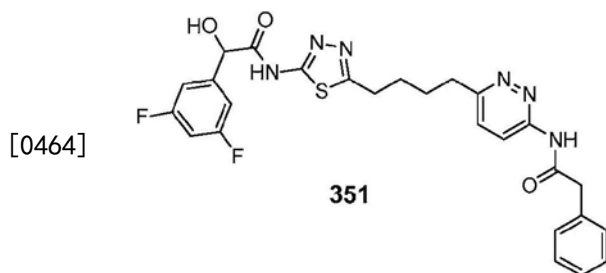
[0459] 化合物340根据以上用于化合物315的程序,用合适的试剂制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.50 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=9.24Hz, 1H), 7.60-7.27 (m, 10H), 6.51 (bs, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。



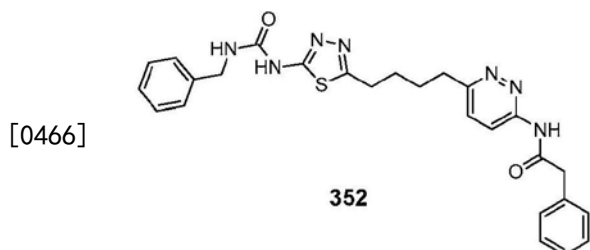
[0461] 化合物349根据以上用于化合物315的程序,用合适的试剂制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.41 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=8.76Hz, 1H), 7.58-7.27 (m, 11H), 6.36 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。



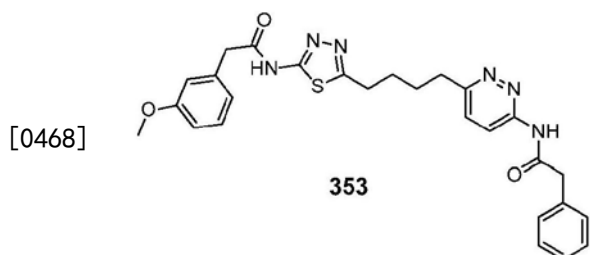
[0463] 化合物350根据以上用于化合物315的程序,用合适的试剂制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.41 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=8.67Hz, 1H), 7.58-7.27 (m, 11H), 6.34 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H) .



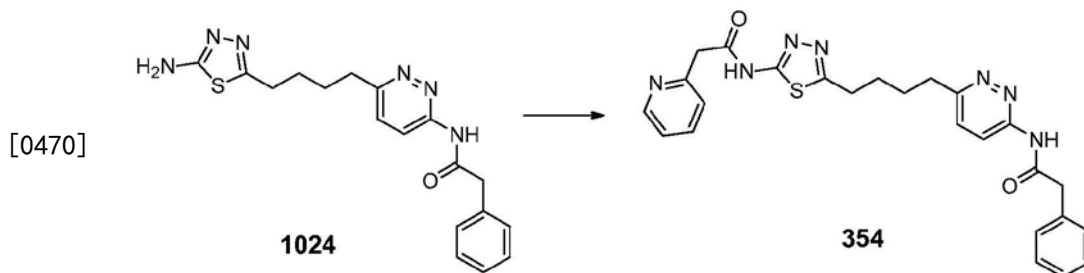
[0465] 化合物351根据以上用于化合物315的程序,用合适的试剂制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.50 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.21-8.18 (d, J=8.67Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J=9.72Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 8H), 6.67 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H) .



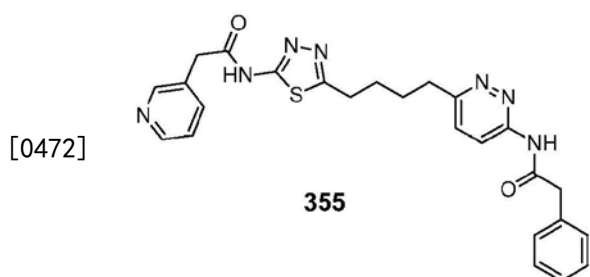
[0467] 在0℃,向1024 (50mg, 0.136mmol) 的DMF (1ml) 溶液中滴加三乙胺 (38ul, 0.271mmol),接着滴加异氰酸苄酯 (20ul, 0.163mmol)。使所得混合物缓慢升温至室温并搅拌40分钟,然后于0℃通过加入水 (~5mL) 猝灭之。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用更多的水冲洗。粗制物质经硅胶层析纯化,用在CH₂Cl₂中的0-6% MeOH洗脱,得到352。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.26 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=9.42Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J=8.79Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 10H), 7.06 (bs, 1H), 4.37-4.35 (d, J=5.22Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.99-2.90 (m, 4H), 1.73 (bs, 4H) .



[0469] 化合物353根据以上用于制备化合物335的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.57 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=9.45Hz, 1H), 7.57-7.54 (d, J=9.48Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 6H), 6.91-6.84 (m, 3H), 3.76 (m, 7H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H) .

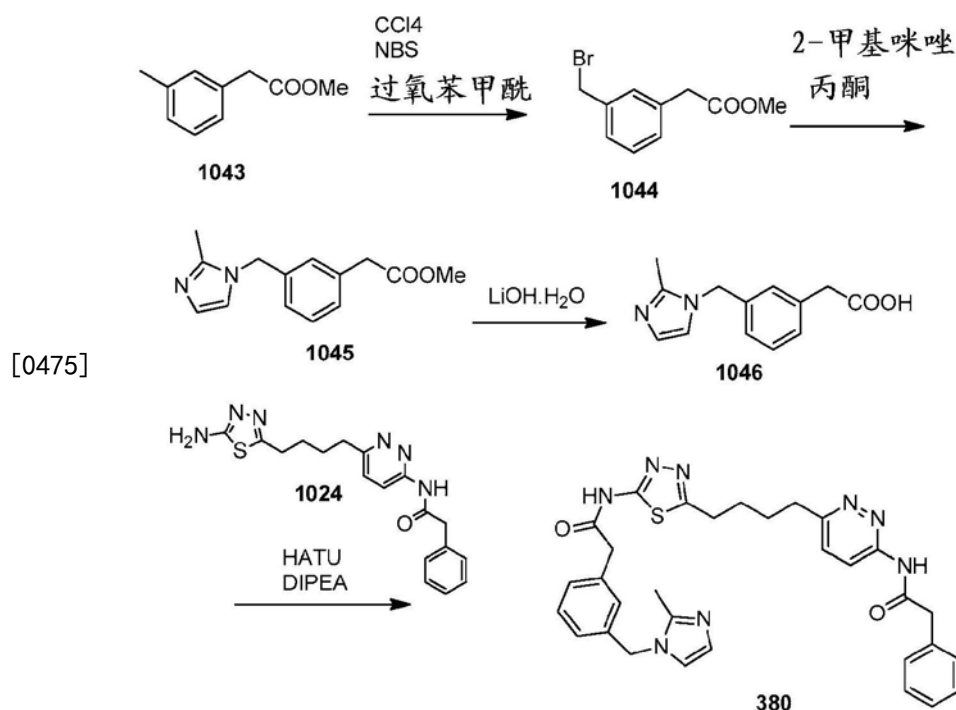


[0471] 向烧瓶中装填1024 (50mg, 0.135mmol)、在DMF (1ml) 中的2-吡啶乙酸盐酸盐 (27mg, 0.156mmol), 于0℃加入丙基膦酸酐溶液 (91μl), 接着加入三乙胺 (54μl, 0.39mmol)。使所得混合物缓慢升温至室温并搅拌1h, 然后通过加入水 (~5mL) 猝灭之。通过抽吸过滤收集白色沉淀物, 用更多的水和乙醚洗涤, 然后干燥, 得到354。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=8.97Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.58-7.54 (d, J=9.06Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 7H), 4.02 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。



[0473] 化合物355根据以上用于制备化合物354的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.70 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.53-8.49 (m, 1H), 8.22-8.19 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.77-7.73 (d, J=8.46Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J=9.48Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 7H), 3.88 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

[0474] 化合物309和310根据以上用于制备化合物354的程序制备。

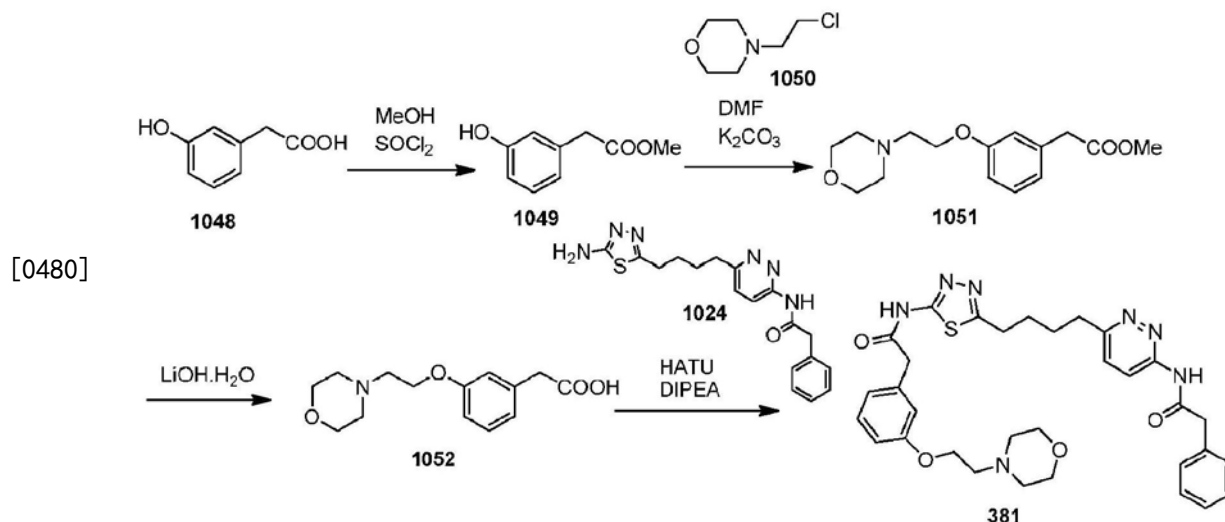


[0476] 向1043 (3.2g, 19.5mmol) 的四氯化碳 (150mL) 溶液中加入N-溴代琥珀酰亚胺 (3.47g, 19.6mmol) 和过氧苯甲酰 (10mg, 催化的)。使得到的混合物回流过夜, 然后对其热过滤。在减压下浓缩滤液并使获得的残留物经硅胶层析纯化, 用20%乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到为油状物的1044 (2g, 42%得率)。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.66 (s, 2H) 3.74 (s, 3H) 4.51 (s, 2H) 7.35 (m, 4H)

[0477] 向1044 (0.243g, 1mmol) 的丙酮 (10mL) 溶液中加入2-甲基咪唑 (0.41g, 5mmol)。使得到的混合物回流过夜, 然后将其在减压下浓缩并将获得的残留物用水 (~100mL) 稀释。使所得溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物, 分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化, 用MeOH/二氯甲烷洗脱, 得到为油状物的1045 (0.17g, 69%得率)。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.37 (s, 3H) 3.63 (s, 2H) 3.72 (s, 3H) 5.07 (s, 2H) 6.87 (s, 1H) 6.96-7.029m, 2H) 7.23-7.33 (m, 3H)

[0478] 向1045 (0.17g, 0.69mmol) 在THF/MeOH/水 (10mL, 2mL, 2mL) 中的溶液中加入氢氧化锂一水合物 (0.06g, 1.42mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜, 然后将其在减压下浓缩。获得的残留物用水稀释 (~20mL) 并用乙酸酸化所得溶液。浓缩水层并经制备型HPLC分离产物。使获得的残留物溶于水 (mL) 并将浓盐酸 (mL) 加入其中, 然后将其浓缩并干燥, 得到1046 (0.15gm), 为盐酸盐。

[0479] 向羧酸1046 (41.8mg, 0.157mmol) 在DMF (3mL) 的悬浮液中加入HATU (61.3mg, 0.161mmol) 并搅拌直至反应混合物为澄清的, 接着加入胺1024 (52.5mg, 0.142mmol) 和DIPEA (50ul, 0.29mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜, 通过加入水将其猝灭。使所得溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物, 分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。获得的残留物用乙醚研磨。过滤分离的固体, 用乙醚洗涤并干燥, 得到380 (40mg, 48%)。 ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.91-3.02 (brs, 4H) 3.78-3.83 (m, 4H) 5.34 (s, 2H) 7.16-7.57 (m, 12H) 8.19-8.22 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H)

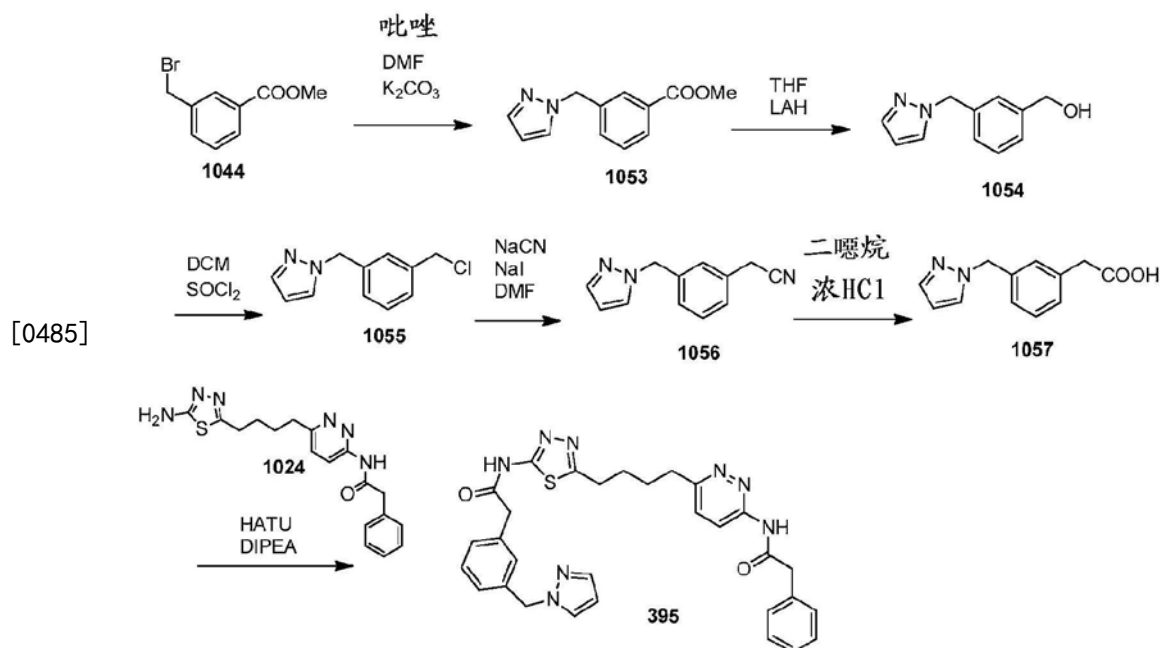


[0481] 向1048 (5g, 0.033mol) 在甲醇 (50mL) 中的冰冷溶液中加入亚硫酰氯 (0.2mL) 并将将得到的混合物于室温下搅拌过夜, 然后将其在减压下浓缩。将得到的残留物在高真空下干燥过夜, 得到为油状物的1049 (5gm) 并原样用于下一步骤。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.62 (s, 2H) 3.74 (s, 3H) 6.76–6.87 (m, 3H) 7.18–7.21 (m, 1H) .

[0482] 向1049 (1g, 6mmol) 的DMF (20mL) 溶液中加入碳酸钾 (2.08g, 15mmol) 、1050 (1.225g, 6.62mmol) 和碘化钠 (10mg) 。将得到的混合物于80℃搅拌过夜, 然后将其用水稀释 (~100mL) 。使所得溶液分配于水 和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物, 分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化, 用MeOH/二氯甲烷洗脱, 得到为油状物的1051 (1g, 60%得率) 。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.61 (s, 4H) 2.83 (t, 2H) 3.62 (s, 2H) 3.63 (s, 3H) 3.73–3.77 (m, 4H) 4.14 (t, 2H) 6.88–6.91 (m, 3H) 7.26–7.29 (m, 1H)

[0483] 向1051 (1g, 3.57mmol) 的THF/MeOH/水 (30mL, 5mL, 5mL) 溶液中加入氢氧化锂一水合物 (0.3g, 7.14mmol) 。将得到的混合物于室温下搅拌过夜, 然后将其在减压下浓缩。获得的残留物用水稀释 (~50mL) 并用1N盐酸将所得溶液酸化。浓缩水层并经制备型HPLC分离产物。使获得的残留物溶于水 (mL) 并将浓盐酸 (mL) 加入其中, 然后将其浓缩并干燥, 得到1052, 为盐酸盐。

[0484] 向羧酸1052 (47.4mg, 0.157mmol) 的DMF (3mL) 的悬浮液中加入HATU (61.3mg, 0.161mmol) 并搅拌直至反应混合物为澄清的, 接着加入胺1024 (52.5mg, 0.142mmol) 和DIPEA (50 μ l, 0.29mmol) 。将得到的混合物于室温下搅拌过夜, 通过加入水将其猝灭。使所得溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物, 分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化, 用MeOH/二氯甲烷洗脱, 得到381 (40mg, 46%得率) 。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.72 (t, 2H) 2.89–2.9 (m, 4H) 3.02 (brs, 4H) 3.336 (m, 2H) 3.76–3.78 (m, 2H) 4.09 (m, 2H) 6.88–6.93 (m, 3H) 7.24–7.36 (m, 6H) 7.54–7.58 (d, 1H) 8.18–8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H) .



[0486] 向1044 (2.29g, 0.01mol) 的DMF (100mL) 溶液中加入碳酸钾 (1.38g, 0.01mmol) 和吡唑 (0.68g, 0.01mol)。将得到的混合物于70℃搅拌5hr, 然后将其用水稀释 (~100mL)。使所得溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物, 分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化, 用EtOAc/己烷洗脱, 得到1053 (1g, 50%得率)。 1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.94 (s, 3H) 5.40 (s, 2H) 6.33 (s, 1H) 7.42-7.48 (m, 3H) 7.58 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 8.00-8.02 (m, 1H)

[0487] 向1053 (1g, 4.62mmol) 在THF (20mL) 中的冰冷溶液中滴加氢化锂铝 (2.5mL, 2M/THF)。将所得反应混合物于0℃搅拌5hr, 然后将其用饱和的罗谢尔盐 (Rochelle salt) 溶液猝灭。使所得溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物, 分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到1054 (0.8g, 92%得率)。 1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 4.71 (s, 2H) 5.35 (s, 2H) 6.30 (s, 1H) 7.15-7.43 (m, 5H) 7.58 (s, 1H)

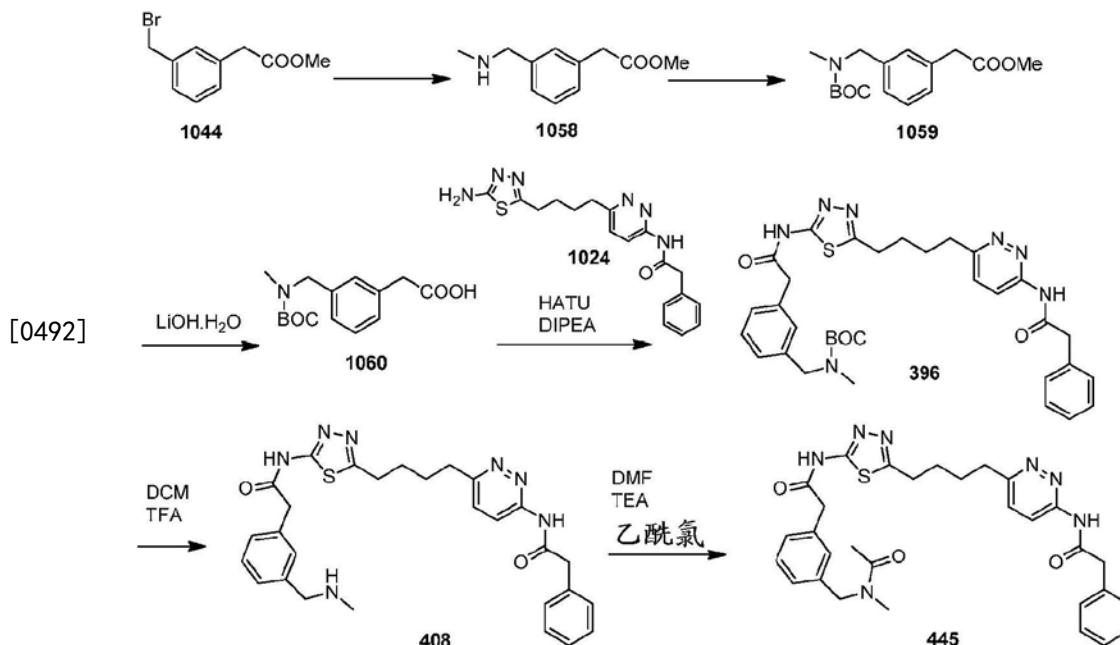
[0488] 向1054 (0.8g, 4.2mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液中加入亚硫酰氯并将得到的混合物于室温下搅拌5hr, 然后将其在减压下浓缩。将得到的残留物在高真空下干燥过夜, 得到1055 (1g, 97%得率), 为HCl盐。 1H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δ ppm 4.75 (s, 2H) 5.38 (s, 2H) 6.30 (s, 1H) 7.19-7.50 (m, 5H) 7.86 (s, 1H) 11.49-11.60 (brs, 1H)

[0489] 向1055 (1g, 4.1mmol) 的DMF (20mL) 溶液中加入氰化钠 (0.625g, 12.7mmol) 和碘化钠 (20mg) 并将所得反应混合物于70℃搅拌2hr, 然后将其用水稀释。使所得溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物, 分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化, 用EtOAc/己烷洗脱, 得到1056 (0.664g, 83%得率)。 1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.76 (s, 2H) 5.38 (s, 2H) 6.35 (s, 1H) 7.19-7.46 (m, 5H) 7.61 (s, 1H)

[0490] 向1056 (0.664g, 3.3mmol) 的二噁烷 (5mL) 溶液中加入浓盐酸 (5mL) 并将所得反应混合物于90℃搅拌过夜, 然后将其在减压下浓缩。获得的残留物通过制备型HPLC纯化并转化为HCl盐, 得到1057 (0.5g, 40%得率)。 1H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δ ppm 3.55 (s, 2H) 5.33 (s, 2H) 6.29 (s, 1H) 7.14-7.20 (m, 4H) 7.48 (s, 1H) 7.84 (s, 1H) 11.97-11.99 (brs, 1H)

[0491] 向羧酸1057 (19.8mg, 0.0785mmol) 的DMF (2mL) 悬浮液中加入HATU (30.6mg,

0.08mmol) 并搅拌直至反应混合物为澄明的,接着加入胺1024 (26.25mg, 0.07mmol) 和DIPEA (25 μ l, 0.15mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜,通过加入水将其猝灭。过滤分离的固体,用水洗涤并干燥,得到395 (18mg, 45%得率)。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.89–3.04 (m, 4H) 3.78 (s, 4H) 5.33 (s, 2H) 6.27–6.28 (s, 1H) 7.09–7.58 (m, 11H) 7.82 (s, 1H) 8.19–8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H)



[0493] 向1044 (1g, 4.1mmol) 的THF (5mL) 溶液中加入2M/THF甲胺溶液 (2mL) 并将所得反应混合物于室温下搅拌过夜,然后将其在减压下浓缩。使获得的残留物分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物,分离,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化,用MeOH/二氯甲烷洗脱,得到1058 (0.26g, 33%得率)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.49 (s, 3H) 3.66 (s, 2H) 3.73 (s, 3H) 3.79 (s, 2H) 7.2–7.33 (m, 4H)。

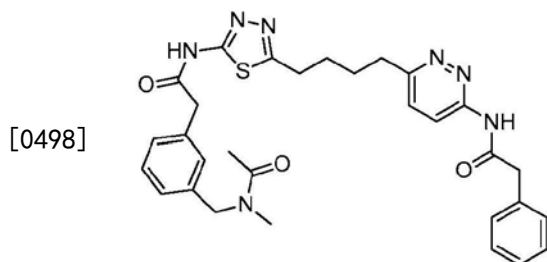
[0494] 向1058 (0.26g, 1.35mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入BOC酐 (0.293g, 1.35mmol) 并将所得反应混合物于室温下搅拌4hr,然后将其经硅胶层析纯化,用EtOAc/己烷洗脱,得到1059 (0.3g, 77%得率)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.5 (s, 9H) 2.84 (s, 3H) 3.66 (s, 2H) 3.73 (s, 3H) 4.44 (s, 2H) 7.17–7.32 (m, 4H)。

[0495] 向1059 (0.3g, 1.02mmol) 在二噁烷 (3mL) 和水 (2mL) 中的冰冷溶液中加入氢氧化锂一水合物 (0.086g, 2.04mmol) 并将所得反应混合物于0℃搅拌3hr,然后将其用1N HCl酸化。使所得溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物,分离,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将得到的残留物在高真空下干燥过夜,得到1060 (0.2g, 70%得率)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.5 (s, 9H) 2.84 (s, 3H) 3.66 (s, 2H) 4.43 (s, 2H) 7.17–7.32 (m, 4H)。

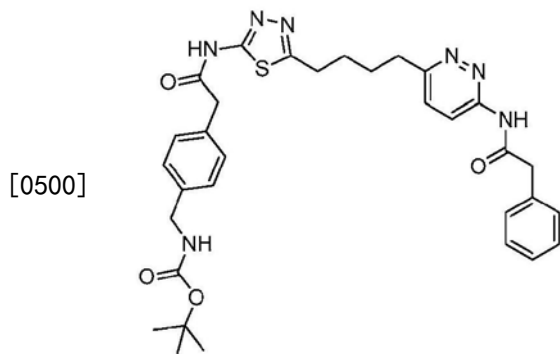
[0496] 向羧酸1060 (51.1mg, 0.183mmol) 在DMF (3mL) 中的悬浮液中加入HATU (69.7mg, 0.183mmol) 并搅拌直至反应混合物为澄明的,接着加入胺1024 (61.3mg, 0.166mmol) 和DIPEA (58 μ l, 0.33mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜,通过加入水将其猝灭。使所得溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物,分离,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化,用MeOH/二氯甲烷洗脱,得到445 (0.06g, 57%得率)。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δ ppm 1.37–1.38 (s, 9H) 1.74 (brs, 4H) 2.76 (s, 3H) 2.89 (brs,

2H) 3.02 (brs, 2H) 3.78-3.80 (m, 4H) 4.36 (s, 2H) 7.11-7.36 (m, 9H) 7.54-7.57 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H) .

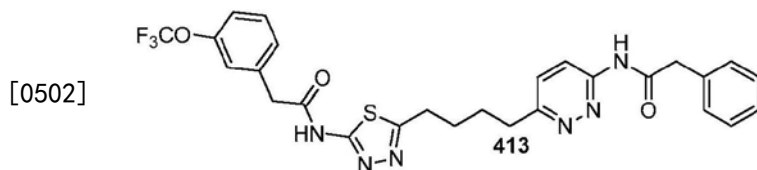
[0497] 经由396脱保护至408和再-酰化而制备445:



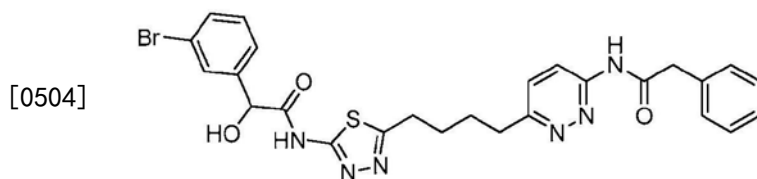
[0499] 向408 (26mg, 0.04mmol) 在DMF (1mL) 中的冰冷溶液中加入三乙胺 (12.3uL, 0.088mmol) 和乙酰氯 (3.16uL, 0.044mmol) 。将得到的混合物于室温下搅拌2hr, 然后将其用水稀释。过滤分离的固体, 用水洗涤并在高真空下干燥过夜, 得到445 (10mg, 48%得率)。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δppm 1.74 (brs, 4H) 2.05 (m, 3H) 2.91-3.02 (m, 7H) 3.78-3.82 (m, 4H) 4.49-4.56 (m, 2H) 7.18-7.36 (m, 9H) 7.55-7.58 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 8.75-8.7 (brs, 2H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H) .



[0501] 化合物401根据以上用于制备化合物339的程序制备。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δppm 1.40 (s, 9H) 1.75 (brs, 4H) 2.87 (brs, 2H) 2.89 (brs, 2H) 3.78 (s, 4H) 4.09-4.11 (brs, 2H) 7.18-7.36 (m, 9H) 7.54-7.58 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H)



[0503] 化合物413根据以上用于制备化合物315的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.68 (bs, 1H) , 11.26 (s, 1H) , 8.20 (d, J=9.46Hz, 1H) , 7.58-7.26 (m, 10H) , 3.90 (s, 2H) , 3.78 (s, 2H) , 3.02 (bs, 2H) , 2.90 (bs, 2H) , 1.74 (bs, 4H) .



[0505] 化合物415根据以上用于制备化合物315的程序制备:¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.48 (s, 1H) , 11.26 (s, 1H) , 8.20 (d, J=8.95Hz, 1H) , 7.75 (s, 1H) , 7.58-7.26 (m, 9H) , 6.52

[0506]

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 472:

1. Compound 1063 (diethyl 4,4'-biphenyldicarboxylate) is treated with $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ to yield compound 1064 (diethyl 4,4'-biphenyldicarboxylate, one ester group hydrolyzed).

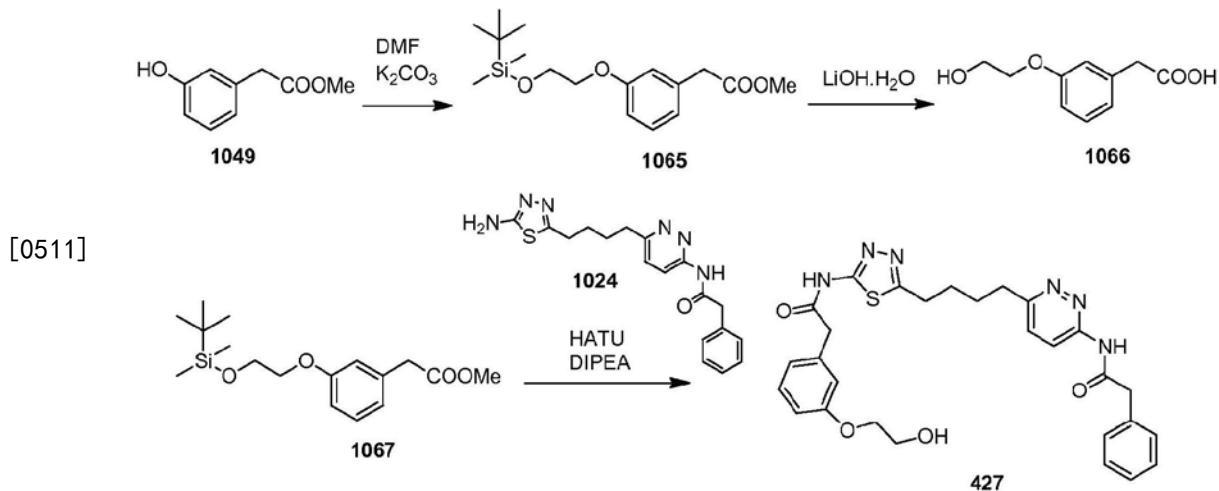
2. Compound 1064 is treated with HATU and DIPEA to yield compound 1024 (diethyl 4,4'-biphenyldicarboxylate, one ester group cyclized to a benzamide).

3. Compound 1024 is treated with $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ to yield compound 465 (diethyl 4,4'-biphenyldicarboxylate, one ester group hydrolyzed).

4. Compound 465 is treated with HATU and DIPEA to yield compound 472 (diethyl 4,4'-biphenyldicarboxylate, one ester group cyclized to a benzamide).

[0510] 向羧酸465 (25mg, 0.046mmol) 在DMF (1mL) 中的悬浮液中加入HATU (19.2mg, 0.05mmol) 并搅拌直至反应混合物为澄清的, 接着加入N,N-二甲基胺 (2M/THF, 30uL, 0.05mmol) 和DIPEA (16uL, 0.092mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌3hr, 然后通过加入水

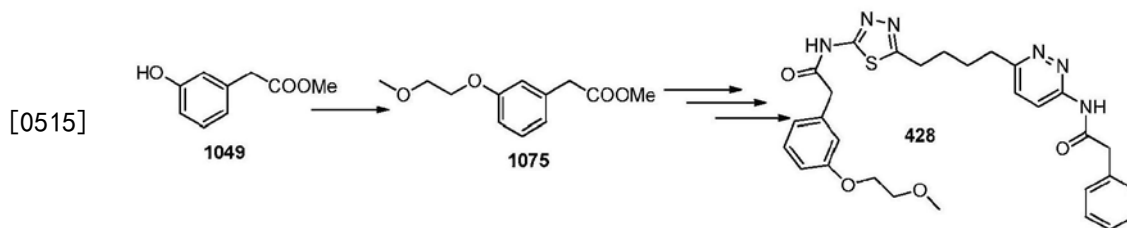
将其猝灭。过滤分离的固体,用水洗涤并干燥,得到472 (19mg, 73%得率)。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δppm 1.74 (brs, 4H) 2.83-2.90 (brs, 6H) 3.01 (brs, 4H) 3.68 (s, 2H) 3.78 (s, 4H) 7.14-7.36 (m, 9H) 7.55-7.58 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H)。



[0512] 向1049 (1g, 6mmol) 的DMF (20mL) 溶液中加入碳酸钾 (1.662g, 12mmol) 和 (2.16g, 9mmol)。将得到的混合物于70℃搅拌过夜, 然后将其用水稀释 (~100mL)。使所得溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物, 分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化, 用EtOAc/己烷洗脱, 得到为油状物的1065 (1.78g, 91%得率)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d₃) δppm 0.13 (s, 6H) 0.95 (s, 9H) 3.63 (s, 2H) 3.73 (s, 2H) 3.99-4.06 (m, 4H) 6.87 (m, 3H) 7.3 (m, 1H)。

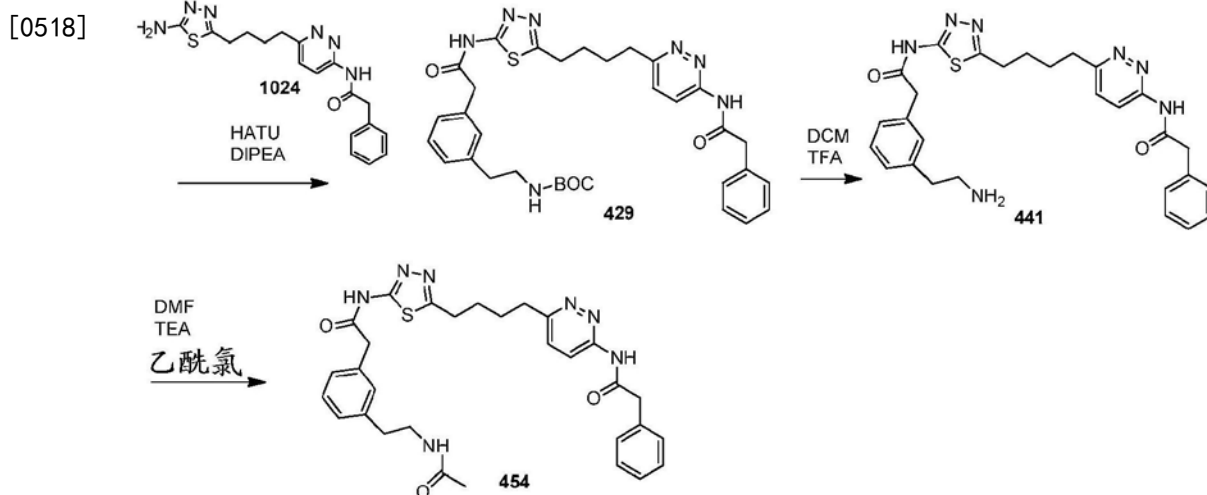
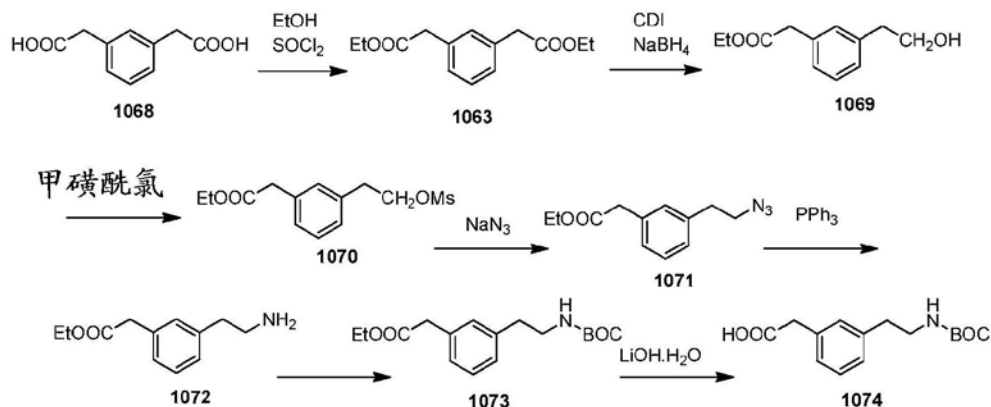
[0513] 向1065 (1.78g, 5.5mmol) 在THF/MeOH/水 (30mL, 3mL, 3mL) 中的溶液中加入氢氧化锂一水合物 (0.46g, 10.9mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜, 然后将其在减压下浓缩。获得的残留物用水稀释 (~20mL) 并将所得溶液用6N盐酸酸化。使该溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物, 分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化, 用EtOAc/己烷洗脱, 得到1065和1066。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δppm 3.54 (s, 2H) 3.72 (brs, 2H) 3.96-3.98 (brs, 2H) 4.85 (brs, 1H) 6.82-6.85 (m, 3H) 7.0-7.22 (m, 1H) 12.3 (brs, 1H)。

[0514] 向羧酸1065 (27mg, 0.137mmol) 在DMF (2mL) 中的悬浮液中加入HATU (52.2mg, 0.137mmol) 并搅拌直至反应混合物为澄明的, 接着加入胺1024 (46mg, 0.125mmol) 和DIPEA (44μl, 0.25mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜, 通过加入水将其猝灭。过滤分离的固体, 用水洗涤并干燥。经制备型HPLC纯化获得的固体, 得到427 (16mg, 23%得率)。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δppm 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.71-3.78 (m, 6H) 3.98-3.99 (brs, 2H) 4.84-4.87 (brs, 1H) 6.83-6.92 (m, 3H) 7.21-7.36 (m, 6H) 7.54-7.58 (d, 1H) 8.2-8.23 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H)。



[0516] 向1049 (1g, 6mmol) 的丙酮 (50mL) 溶液中加入碳酸铯 (2.545g, 7.83mmol)、2-溴代乙基甲基醚 (0.92g, 6.62mmol) 和碘化钠 (10mg)。将得到的混合物于50℃搅拌过夜, 然后将其过滤。蒸发滤液并将获得的残留物经硅胶层析纯化, 用EtOAc/己烷洗脱, 得到为油状物的1075 (0.97g, 72%得率)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.48 (s, 3H) 3.63 (s, 2H) 3.72 (brs, 2H) 4.14-4.15 (t, 2H) 6.86-6.9 (m, 3H) 7.26-7.29 (m, 1H)。

[0517] 制备化合物428的其余程序按照以上用于化合物427的程序。428: ¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δ ppm 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.32 (s, 3H) 3.66 (brs, 2H) 3.78 (brs, 4H) 4.08 (brs, 2H) 6.88-6.92 (m, 3H) 7.25-7.27 (m, 6H) 7.54-7.58 (d, 1H) 8.2-8.23 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H)。



[0519] 向1068 (6g, 30.9mmol) 在乙醇 (50mL) 中的冰冷溶液中加入亚硫酰氯 (2mL), 将所得反应混合物于室温下搅拌过夜, 然后将其在减压下浓缩。使获得的残留物分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物, 分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到1063 (6gm)。

[0520] 向1063 (3.35g, 13.4mmol) 在THF (50mL) 中的搅拌溶液中加入CDI (2.44g, 15mmol) 并将得到的混合物搅拌2hr, 接着加入额外的水 (13mL)。将反应混合物冷却至0℃并分批加入硼氢化钠 (2.87g, 76mmol)。于室温下继续搅拌3hr, 然后用乙酸乙酯稀释之并用6N HCl酸化。分离有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化, 用EtOAc/己烷洗脱, 得到为油状物的1069 (0.563g, 20%得率)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.27-1.31 (q, 3H) 2.87-2.92 (d, 2H) 3.63 (s, 2H) 3.87-3.92 (t, 2H) 4.18-4.2 (q, 2H) 7.19-7.31 (m, 4H)。

[0521] 向1069 (0.563g, 2.7mmol) 在二氯甲烷 (40mL) 和三乙胺 (0.47mL, 3.3mmol) 中的冰冷溶液中加入甲磺酰氯 (0.23mL, 3.3mmol) 并将得到的混合物于0℃搅拌2hr和于室温下搅拌1hr, 然后用饱和的碳酸氢钠水溶液稀释之。用乙酸乙酯萃取该溶液。用更多的水洗涤有机萃取物, 分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到1070 (0.78g, 100%得率)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.27-1.31 (q, 3H) 2.87 (s, 3H) 3.08 (t, 2H) 3.63 (s, 2H) 4.18-4.2 (t, 2H) 4.45 (q, 2H) 7.19-7.31 (m, 4H) .

[0522] 向1070 (0.787g, 2.7mmol) 的DMF (6mL) 溶液中加入叠氮化钠 (0.358g, 5.5mmol) 并将所得反应混合物于60℃搅拌3hr, 然后使其分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物, 分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化, 用EtOAc/己烷洗脱, 得到为油状物的1071 (0.5g, 78%得率)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.27-1.31 (q, 3H) 2.92 (t, 2H) 3.54 (t, 2H) 3.63 (s, 2H) 4.18-4.2 (q, 2H) 7.19-7.29 (m, 4H) .

[0523] 向1071 (0.5g, 2.1mmol) 的THF (25mL) 溶液中加入三苯膦 (0.787g, 3mmol) 并将反应混合物于室温、氩气下搅拌过夜, 然后将其用1mL水稀释。于50℃继续反应1hr, 然后将其在减压下浓缩。使残留物分配于饱和的碳酸氢钠溶液和二氯甲烷之间。分离有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化, 用MeOH/二氯甲烷洗脱, 得到为油状物的1072 (0.43g, 100%得率)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.27-1.31 (q, 3H) 2.75-2.79 (t, 2H) 2.98-3.02 (t, 2H) 3.63 (s, 2H) 4.18-4.2 (q, 2H) 7.13-7.29 (m, 4H) .

[0524] 向1072 (0.427g, 2mmol) 的二氯甲烷 (30mL) 溶液中加入二碳酸二叔丁基酯 (0.447g, 2mmol) 并将反应混合物于室温下搅拌5hr, 然后将其经硅胶层析纯化, 用EtOAc/己烷洗脱, 得到为油状物的1073 (0.577g, 91%得率)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.27-1.31 (q, 3H) 1.59 (s, 9H) 2.82 (t, 2H) 3.4 (m, 2H) 3.63 (s, 2H) 4.18 (q, 2H) 7.13-7.29 (m, 4H) .

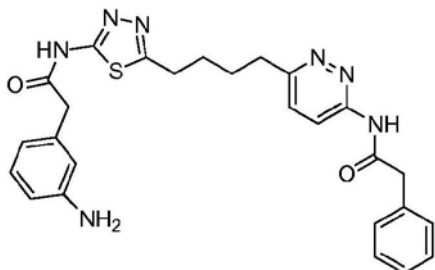
[0525] 向1073 (0.577g, 1.8mmol) 在二噁烷/水 (10mL/3mL) 中的溶液中加入氢氧化锂一水合物 (0.158g, 3.6mmol) 。将得到的混合物于室温下搅拌过夜, 然后将其在减压下浓缩。获得的残留物用水稀释 (~20mL) 并用1N盐酸将所得溶液酸化。使该溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物, 分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到1074 (0.35g, 67%得率)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.82 (m, 2H) 3.4 (m, 2H) 3.63 (s, 2H) 4.6 (brs, 1H) 7.13-7.29 (m, 4H) .

[0526] 向羧酸1074 (43.8mg, 0.157mmol) 在DMF (2mL) 中的悬浮液中加入HATU (61.3mg, 0.161mmol) 并搅拌直至反应混合物为澄明的, 接着加入胺1024 (52.5mg, 0.142mmol) 和DIPEA (50 μ l, 0.287mmol) 。将得到的混合物于室温下搅拌过夜, 通过加入水将其猝灭。过滤分离的固体, 用水洗涤并干燥, 得到429 (60mg, 67%得率)。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δ ppm 1.37-1.38 (s, 9H) 1.74 (brs, 4H) 2.69-2.71 (m, 2H) 2.87-2.88 (m, 2H) 2.9-3.15 (m, 4H) 3.78 (s, 4H) 7.09 (brs, 1H) 7.12-7.36 (m, 9H) 7.54-7.57 (d, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H) .

[0527] 向429 (50mg, 79.5mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的悬浮液中加入TFA (1mL) 并将反应混合物于室温下搅拌过夜, 然后将其在减压下浓缩。获得的残留物用乙醚研磨。过滤分离的固体, 用乙醚洗涤并在高真空下干燥过夜, 得到441 (45mg, 88%得率), 为TFA盐。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.86-3.02 (m, 8H) 3.78-3.80 (s, 4H) 7.12-7.36 (m, 8H) 7.58 (d, 1H) 7.78 (brs, 3H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H) .

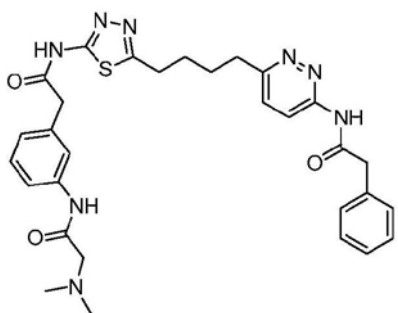
[0528] 向441 (23mg, 0.035mmol) 在DMF (1mL) 中的冰冷溶液中加入三乙胺 (11uL, 0.079mmol) 和乙酰氯 (2.8uL, 0.038mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌2hr, 然后将其用水稀释。过滤分离的固体, 用水洗涤并在高真空下干燥过夜, 得到454 (10mg, 50%得率)。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δ ppm 1.75-1.79 (m, 7H) 2.67-2.70 (m, 2H) 2.9 (brs, 2H) 3.00-3.02 (m, 2H) 3.21-3.26 (m, 2H) 3.78 (s, 4H) 7.12-7.36 (m, 9H) 7.58 (d, 1H) 7.9 (brs, 1H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H)。

[0529]



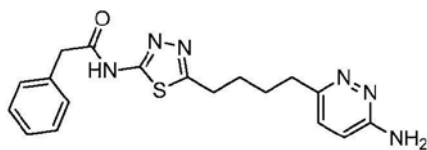
[0530] 经由TFA脱保护化合物399, 根据以上用于制备化合物441的程序制备化合物409。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δ ppm 1.75 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 3.02 (brs, 2H) 3.78 (brs, 4H) 6.89-6.98 (m, 4H) 7.25-7.36 (m, 7H) 7.51-7.58 (d, 1H) 8.2-8.23 (d, 1H) 9.34 (s, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H)。

[0531]

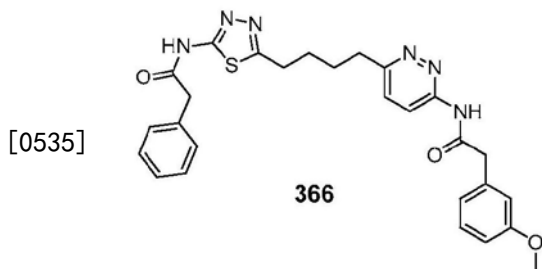


[0532] 通过409的酰化, 根据以上用于制备化合物39的酰胺偶合程序制备化合物457。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.32 (s, 6H) 2.89 (m, 2H) 3.02 (m, 2H) 3.13 (s, 2H) 3.78 (s, 4H) 7.01-7.04 (m, 1H) 7.25-7.38 (m, 6H) 7.54-7.58 (m, 3H) 8.18-8.21 (d, 1H) 9.77 (s, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.65 (brs, 1H)。

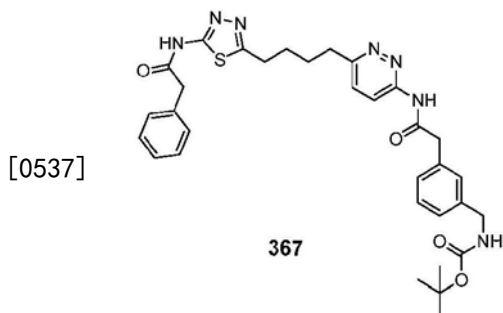
[0533]

**348**

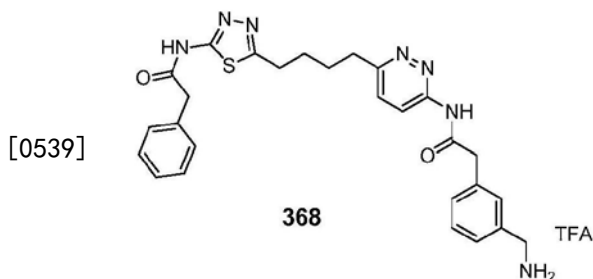
[0534] 在0℃, 向295 (30mg, 0.0617mmol) 在MeOH (2ml) 中的悬浮液中加入2N NaOH (2ml) 溶液。将得到的混合物于室温下搅拌过夜。在真空下蒸发溶剂并将混合物用1N HCl酸化至pH6。通过抽吸过滤收集白色沉淀物, 用更多的水冲洗并干燥, 得到348。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.32-7.24 (m, 5H), 7.15-7.12 (d, J=9.57Hz, 1H), 6.72-6.69 (d, J=9.15Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.99-2.96 (bs, 2H), 2.76-2.70 (bs, 2H), 1.70 (bs, 4H)。



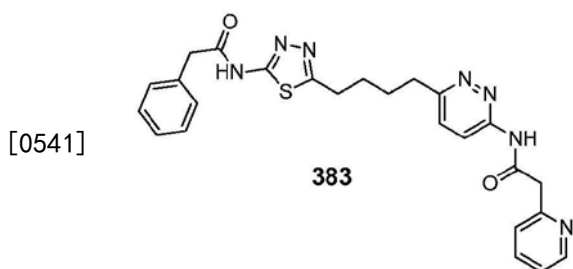
[0536] 366: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 8.82Hz, 1H), 7.58–7.54 (d, J = 9.32Hz, 1H), 7.33–7.25 (m, 6H), 6.95–6.82 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0538] 367: 向烧瓶中装填348 (100mg, 0.27mmol)、在DMF (2ml) 中的BOC-3-氨基甲基-苯基乙酸 (86mg, 0.325mmol), 于0℃加入HOBt (88mg, 0.65mmol), 接着加入EDCI (156mg, 0.812mmol)。将得到的混合物于0℃搅拌5分钟, 然后升温至室温过夜, 然后于0℃通过加入水 (~10mL) 猝灭之。通过抽吸过滤收集白色沉淀物, 用更多的水冲洗。经硅胶层析纯化粗制物质, 用在CH₂Cl₂中的0–6% MeOH洗脱, 得到367。

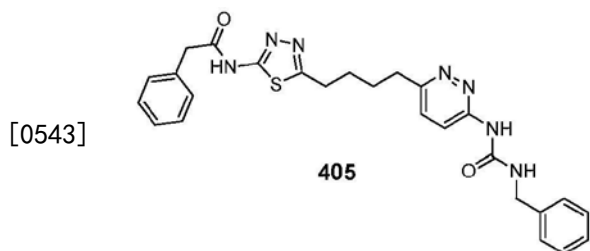


[0540] 经由脱保护化合物367, 根据以上用于化合物341的程序, 制备化合物368。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.22–8.16 (m, 3H), 7.58–7.54 (d, J = 9.27Hz, 1H), 7.40–7.28 (m, 9H), 4.04 (s, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).

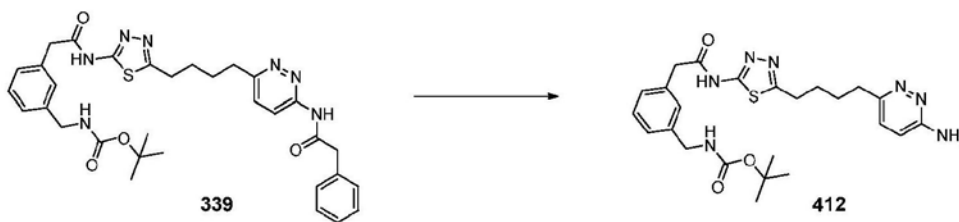


[0542] 根据以上用于制备化合物354的程序, 由化合物348制备化合物383。 ^1H NMR

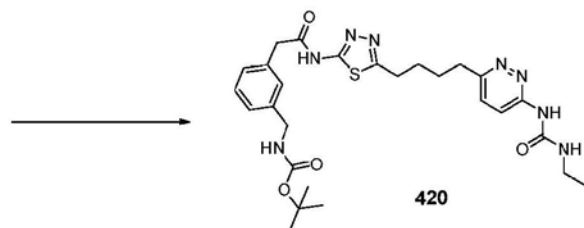
(300MHz, DMSO- d_6) δ 12.65 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J =9.09Hz, 1H), 7.81–7.76 (m, 1H), 7.58–7.54 (d, J =9.12Hz, 1H), 7.42–7.26 (m, 7H), 4.0 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H).



[0544] 在0℃, 向348 (56.5mg, 0.153mmol) 的DMF (1ml) 溶液中滴加三乙胺 (43 μ l, 0.306mmol), 接着滴加异氰酸苄酯 (23 μ l, 0.184mmol)。使所得混合物缓慢升温至室温并搅拌6h, 然后于0℃通过加入水 (~5mL) 猝灭之。通过抽吸过滤收集白色沉淀物, 用更多的水和乙醚和二氯甲烷冲洗, 然后干燥, 得到405。¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.65 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 7.74–7.71 (d, J =8.61Hz, 1H), 7.50–7.47 (d, J =9.42Hz, 1H), 7.34–7.27 (m, 10H), 4.42–4.40 (d, J =5.46Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

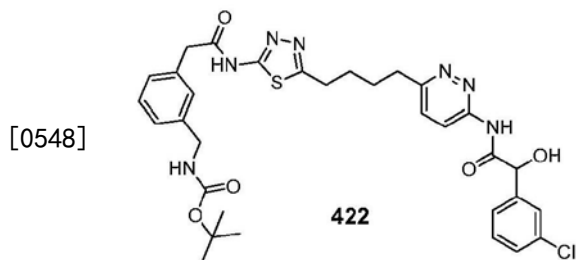


[0545]

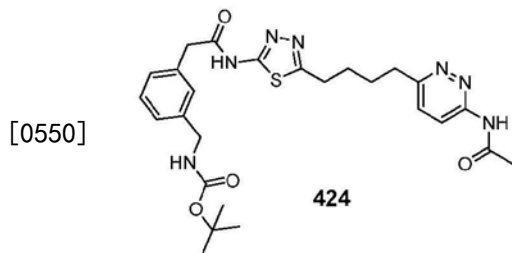


[0546] 在0℃, 向339 (1g, 1.62mmol) 在MeOH (10ml) 中的悬浮液中加入2N NaOH (10ml) 溶液。将得到的混合物于室温下搅拌过夜。在真空下蒸发溶剂并于0℃将混合物用6N HCl酸化至pH6。用EtOAc研磨该混合物和通过抽吸过滤收集白色沉淀物, 用更多的EtOAc冲洗并干燥, 得到412。¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 7.29–7.22 (m, 2H), 7.19–7.13 (m, 4H), 6.72 (d, J =8.86Hz, 1H), 6.12 (bs, 2H), 4.12 (d, J =6.09Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.70 (bs, 4H), 1.39 (s, 9H)。

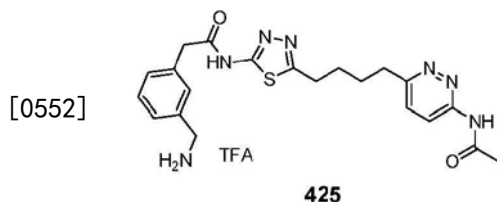
[0547] 在0℃, 向412 (60mg, 0.121mmol) 的DMF (1ml) 溶液中滴加三乙胺 (34 μ l, 0.242mmol), 接着滴加异氰酸乙酯 (11 μ l, 0.145mmol)。使所得混合物缓慢升温至室温并搅拌6h, 然后于0℃通过加入水 (~5mL) 猝灭之。通过抽吸过滤收集白色沉淀物。经硅胶层析纯化粗制物质, 用在CH₂Cl₂中的0–6% MeOH洗脱, 得到420。¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.65 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J =8.61Hz, 1H), 7.77–7.13 (m, 5H), 6.56–6.53 (bs, 1H), 4.12–4.11 (d, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.23–3.16 (m, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.10–1.07 (t, 3H)。



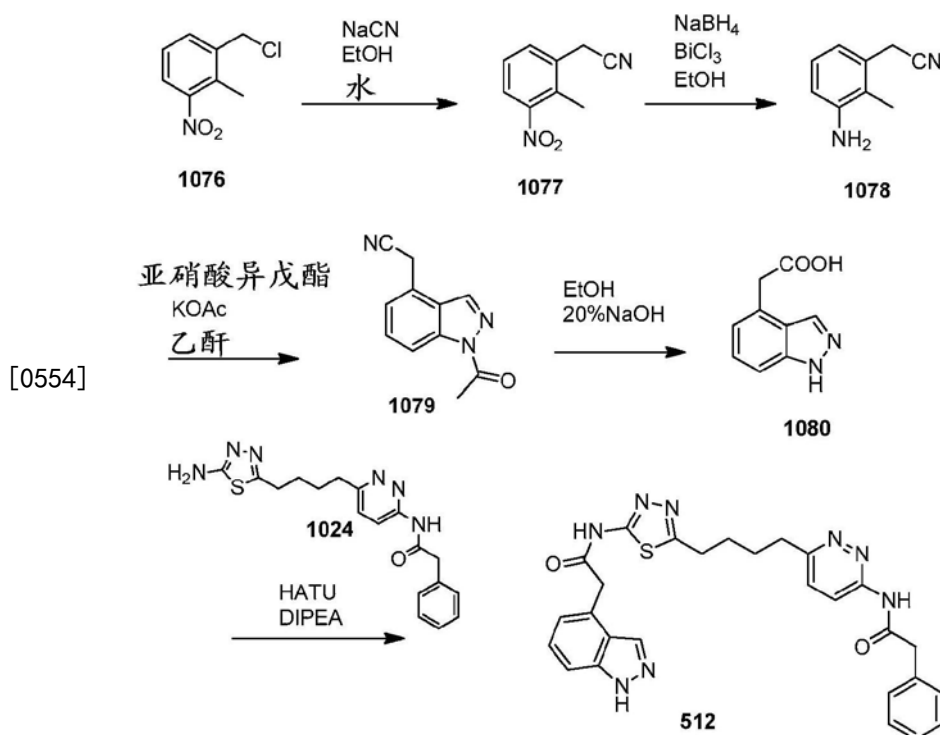
[0549] 422: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.65 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.18–8.15 (d, J = 9.51Hz, 1H), 7.61–7.12 (m, 9H), 6.62 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.13–4.11 (d, J = 5.58Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.38 (s, 9H).



[0551] 在0℃, 向412 (40mg, 0.0804mmol) 的DMF (1ml) 溶液中滴加三乙胺 (17 μ l, 0.121mmol), 接着滴加乙酰 (8 μ l, 0.0844mmol)。使所得混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜, 然后于0℃通过加入水 (~5mL) 猝灭之。使该混合物分配于水和EtOAc之间。用水洗涤有机萃取物, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。经硅胶层析纯化粗制物质, 用在CH₂Cl₂中的0–6% MeOH洗脱, 得到424。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.65 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.23–8.20 (d, J = 8.61Hz, 1H), 7.57–7.55 (d, J = 8.16Hz, 1H), 7.38–7.12 (m, 4H), 4.13–4.11 (d, J = 5.76Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.75 (bs, 4H), 1.39 (s, 9H)。



[0553] 于0℃, 向424 (10mg, 0.018mmol) 在二氯甲烷 (1ml) 中的悬浮液中加入TFA (1ml)。将所得混合物于室温下搅拌1h, 然后在真空下将其蒸发至干。加入乙醚和通过抽吸过滤收集白色沉淀物, 用更多的乙醚冲洗并干燥, 得到425。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.70 (s, 1H), 11.0 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J = 8.82Hz, 1H), 8.16–8.08 (bs, 2H), 7.58–7.54 (d, J = 9.42Hz, 1H), 7.39–7.30 (m, 4H), 4.06–4.03 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.75 (bs, 4H)。



[0555] 向1076 (1.8g, 10mmol) 在乙醇/水 (40mL/20mL) 中的溶液中加入氰化钠 (0.98g, 20mmol)。将得到的混合物于90℃搅拌4hr, 然后将其冷却至0℃。过滤分离的固体, 用水洗涤并在高真空下干燥过夜, 得到1077 (1.5g, 85%得率)。

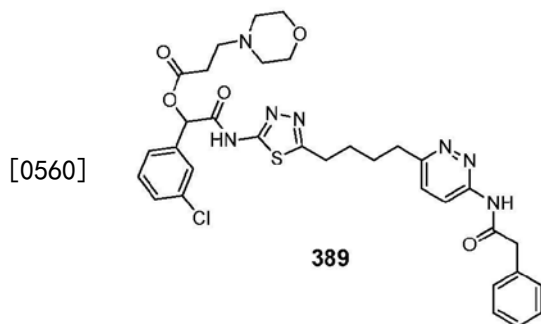
[0556] 向1077 (1g, 5.68mmol) 在乙醇 (50mL) 中的冰冷溶液中加入硼氢化钠 (0.86g, 22.72mmol), 接着分批加入氯化铋 (2g, 6.248mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌3hr, 然后将其通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液并使获得的残留物分配于碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。分离有机萃取物, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到1078 (0.82g, 100%得率)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δppm 2.17 (s, 3H) 3.69–3.71 (brs, 4H) 6.71–6.74 (d, 1H) 6.80–6.83 (d, 1H) 7.04–7.09 (m, 1H)。

[0557] 向1078 (0.3g, 2mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液中加入乙酸钾 (0.2g, 2.04mmol) 和乙酐 (0.55mL, 5.83mmol)。将得到的混合物于80℃搅拌1hr, 接着加入亚硝酸异戊酯 (0.4mL, 3mmol)。于80℃继续搅拌过夜, 然后使其冷却至室温。使该溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物, 分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化, 用EtOAc/己烷洗脱, 得到1079 (0.22g, 54%得率)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δppm 2.85 (s, 3H) 4.09 (s, 2H) 7.39–7.41 (d, 1H) 7.58–7.63 (m, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.48–8.51 (d, 1H)。

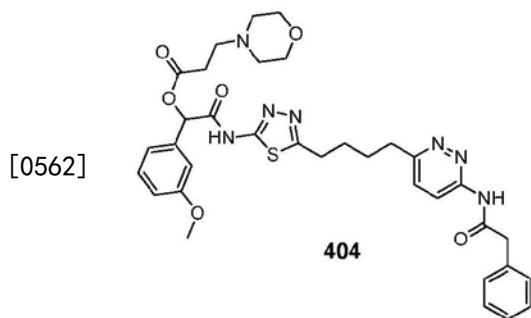
[0558] 向1079 (0.44g, 2.21mmol) 的乙醇 (5mL) 溶液中加入20%氢氧化钠水溶液 (5mL)。将得到的混合物于90℃搅拌过夜, 然后将其浓缩。获得的残留物用水稀释, 用乙酸酸化并用乙酸乙酯萃取。分离有机萃取物, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到1080 (0.1g, 51%得率)。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δppm 3.89 (s, 2H) 6.98–7.0 (d, 1H) 7.27–7.32 (m, 1H) 7.43–7.46 (d, 1H) 8.10 (s, 1H) 12.3–13.2 (宽双峰, 2H)。

[0559] 向羧酸1080 (60mg, 0.34mmol) 在DMF (2mL) 中的悬浮液中加入HATU (130mg, 0.34mmol) 并搅拌直至反应混合物为澄清的, 接着加入胺1024 (114mg, 0.31mmol) 和DIPEA (108μL, 0.62mmol)。将得到的混合物于室温下搅拌3hr, 通过加入水将其猝灭。过滤分离的

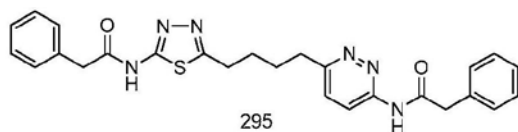
固体,用水洗涤并干燥。获得的残留物经硅胶层析纯化,用MeOH/二氯甲烷洗脱,得到512 (14mg,9%得率)。¹H NMR (300MHz,二甲亚砜-d₆) δppm 1.74 (brs,4H) 2.89 (brs,2H) 2.91 (brs,2H) 3.78 (s,2H) 4.13 (s,2H) 7.05-7.08 (m,1H) 7.27-7.57 (m,8H) 8.19 (d,2H) 11.26 (s,1H) 12.76-12.80 (brs,1H) 13.11 (s,1H)。



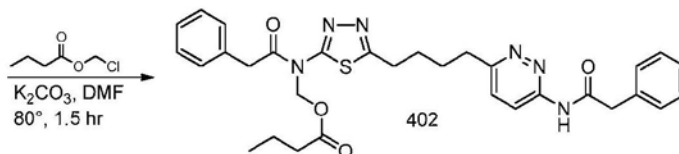
[0561] 化合物389根据以上用于制备化合物334的程序制备。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ 12.95 (s,1H), 11.26 (s,1H), 8.22-8.19 (d,J=8.91Hz,1H), 7.61-7.26 (m,10H), 6.17 (s,1H), 3.78 (s,2H), 3.54 (bs,4H), 3.01 (bs,2H), 2.90 (bs,2H), 2.67-2.62 (m,4H), 2.38 (bs,4H), 1.73 (bs,4H)。



[0563] 化合物404根据以上用于制备化合物334的程序制备。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ 12.95 (s,1H), 11.26 (s,1H), 8.22-8.19 (d,J=9.60Hz,1H), 7.58-7.54 (d,J=9.03Hz,1H), 7.39-7.26 (m,6H), 7.12 (s,2H), 7.01-6.98 (m,1H), 6.10 (s,1H), 3.78 (s,5H), 3.54 (bs,4H), 3.01 (bs,2H), 2.90 (bs,2H), 2.64 (bs,4H), 2.38 (bs,4H), 1.74 (bs,4H)。

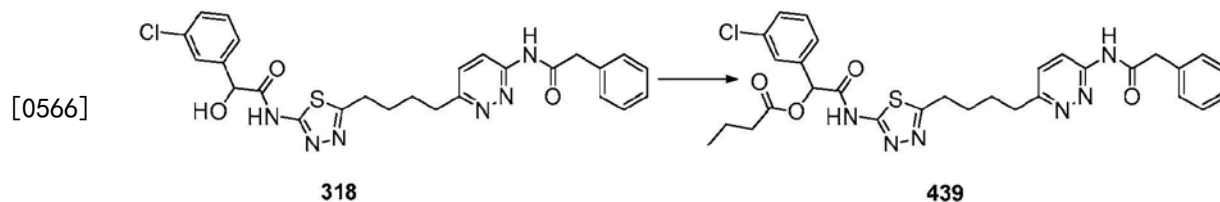


[0564]

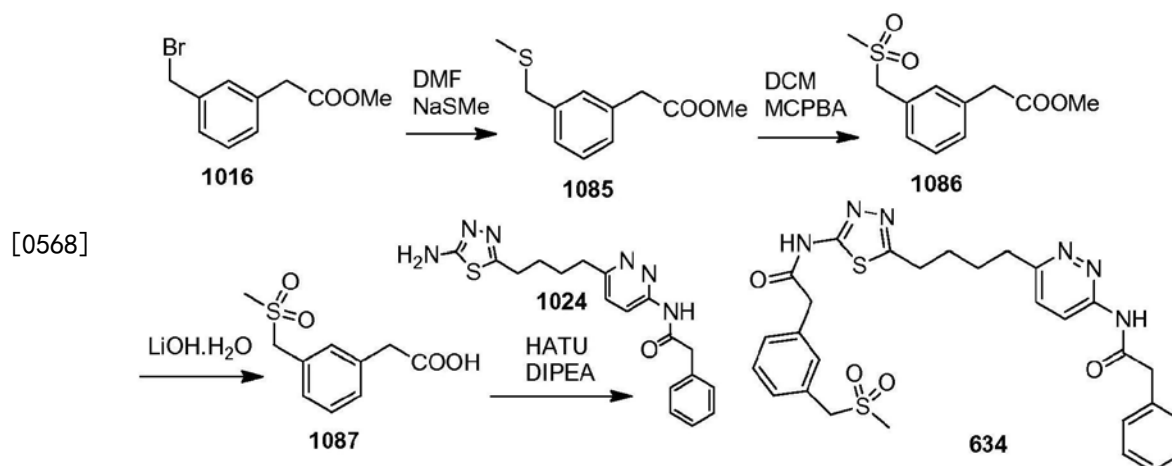


[0565] 向烧瓶中加入K₂CO₃ (0.28g,2.06mmol)、化合物295 (0.5g,1.03mmol),接着加入25mL DMF。将该混合物搅拌15分钟并加入丁酸氯代甲酯 (0.17g,1.23mmol) 并将反应物置于氩气氛下。将该混合物加热至80℃经1.5小时,冷却至室温并倾入200ml水中。将该混合物转移至分液漏斗,用EtOAc (3x100mL) 萃取,分离有机层并用水 (3x50mL)、盐水 (2x50ml) 洗涤并经Na₂SO₄干燥。通过过滤除去Na₂SO₄并在减压下除去挥发物。经反相层析纯化粗制物质,

得到0.15g化合物402。



[0567] 在0℃,向318(100mg,0.19mmol)的CH₂Cl₂(5mL)溶液中加入吡啶(300μL),然后滴加丁酰氯(43mL,0.41mmol)的CH₂Cl₂(5mL)溶液。将得到的混合物于0℃搅拌1h,然后将其分配于EtOAc和H₂O之间。分离有机层,干燥(MgSO₄)并浓缩。经硅胶快速柱层析纯化残留物,用在CH₂Cl₂中的1-10%MeOH洗脱,提供所需产物439(117mg)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ13.01(bs,1H),10.12(s,1H),8.49(d,J=9.64Hz,1H),7.77(s,1H),7.57(d,J=7.11Hz,1H),7.40-7.30(m,8H),6.57(s,1H),3.97(s,2H),3.09(bs,2H),3.00(bs,2H),2.48(m,2H),1.91(bs,4H),1.85-1.62(m,2H),0.98(t,J=7.07Hz,3H)。

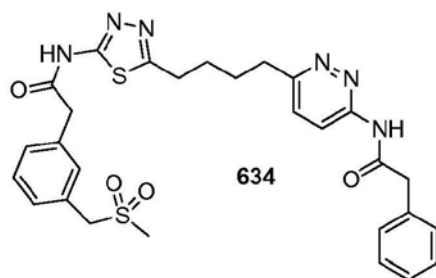


[0569] 向甲硫醇钠(0.266g,3.8mmol)的DMF(10mL)溶液中加入1016(0.657g,2.7mmol)的DMF溶液并将得到的混合物于室温下搅拌过夜。使该溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物,分离,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化,用EtOAc/己烷洗脱,得到1085(0.41g,72%得率)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δppm2.03-2.04(s,3H) 3.66-3.73(m,7H) 7.21-7.32(m,4H)。

[0570] 向1085(0.503g,2.39mmol)的二氯甲烷溶液中加入MCPBA(1.338g,7.78mmol)并将得到的混合物于室温下搅拌4hr,然后将其用硫代硫酸钠水溶液稀释。分离有机层,用饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。获得的残留物经硅胶层析纯化,用EtOAc/己烷洗脱,得到1086(0.5g,86%得率)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δppm2.8(s,3H) 3.7-3.74(m,5H) 4.27(s,2H) 7.30-7.4(m,4H)。

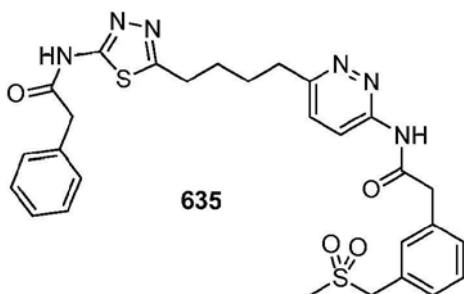
[0571] 向1086(0.5g,2.06mmol)在二噁烷(10mL)和水(10mL)中的冰冷溶液中加入氢氧化锂一水合物(0.26g,6.19mmol)并将所得反应混合物于室温下搅拌过夜,然后将其浓缩。获得的残留物用水稀释并用乙酸酸化。使所得溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物,分离,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。获得的残留物用乙醚研磨。过滤分离的固体,用乙醚洗涤并在高真空下干燥过夜,得到1087(0.3g,64%得率)。¹H NMR(300MHz,二甲亚砜-d₆) δppm2.92(s,3H) 3.61(s,2H) 4.48(s,2H) 7.31-7.35(m,4H) 12.37(s,1H)。

[0572]



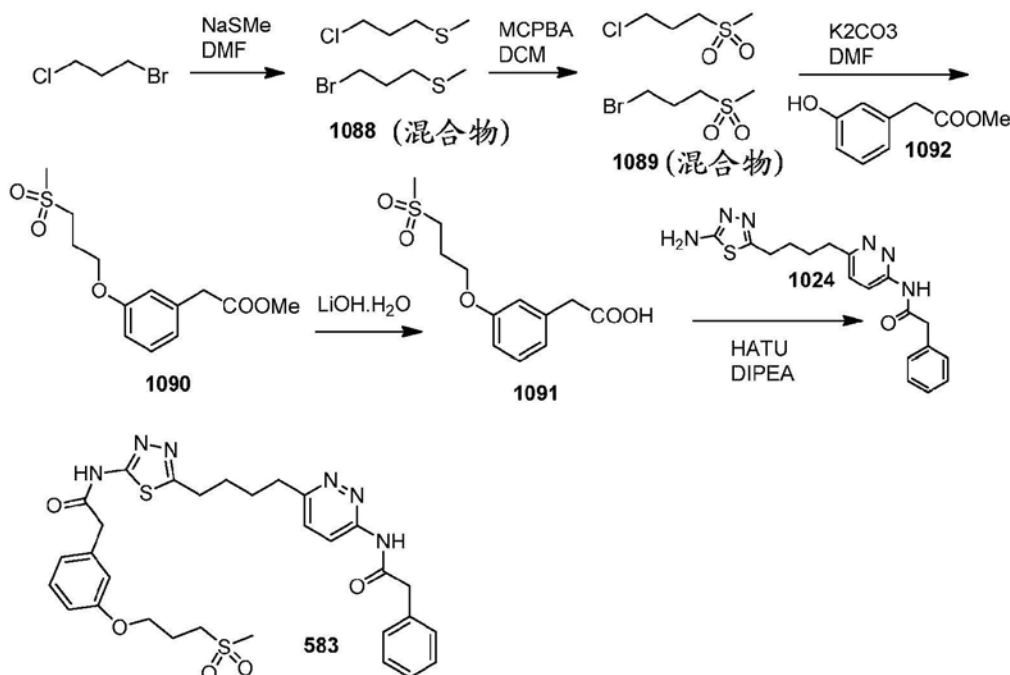
[0573] 化合物634使用类似于以上的那些程序制备。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δ ppm 1.74 (brs, 4H) 2.91 (brs, 5H) 3.03 (brs, 2H) 3.78 (s, 2H) 3.85 (s, 2H) 4.49 (s, 2H) 7.32–7.40 (m, 9H) 7.55–7.58 (d, 1H) 8.19 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.69 (s, 1H) .

[0574]



[0575] 化合物635使用类似于以上的那些程序制备。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δ ppm 1.75 (brs, 4H) 2.91 (brs, 5H) 3.03 (brs, 2H) 3.82 (s, 4H) 4.49 (s, 2H) 7.32–7.40 (m, 9H) 7.55–7.58 (d, 1H) 8.19 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.69 (s, 1H) .

[0576]



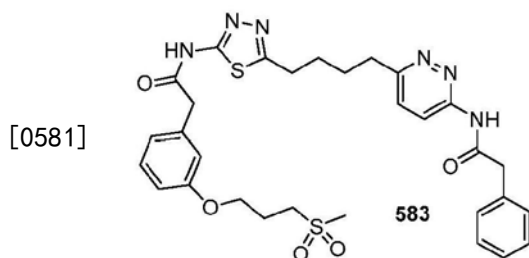
[0577] 向1,3-溴代氯丙烷 (1.57g, 10mmol) 的DMF (10mL) 溶液中加入甲硫醇钠 (0.63g, 9mmol) 并将所得反应混合物于室温下搅拌过夜并于70℃搅拌另一天。使该溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物, 分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到1088 (1.3gm), 其无需纯化而用于以下步骤。

[0578] 向1088 (1.3g, 7.7mmol) 的二氯甲烷 (100mL) 溶液中加入MCPBA (5.15g, 23.34mmol)

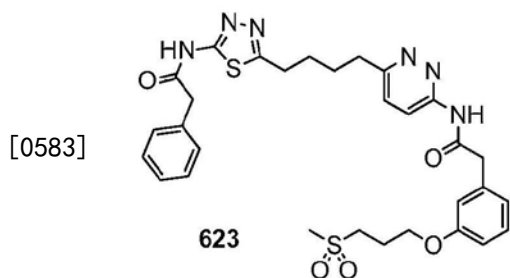
并将得到的混合物于室温下搅拌过夜,然后将其用硫代硫酸钠水溶液稀释。分离有机层,用饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。获得的残留物经硅胶层析纯化,用EtOAc/己烷洗脱,得到1089 (0.3gm)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 2.38-2.49 (m, 2H) 2.99 (s, 3H) 3.22-3.27 (m, 2H) 3.57-3.77 (m, 2H)。

[0579] 向1092 (0.525g, 3.16mmol) 的DMF (15mL) 溶液中加入碳酸钾 (0.873g, 6.32mmol)、1089 (0.74g, 4.74mmol) 和碘化钠 (10mg)。将得到的混合物于70℃搅拌过夜,然后将其用水稀释 (~100mL)。使所得溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物,分离,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化,用EtOAc/己烷洗脱,得到1090 (0.53g, 59%得率)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 2.35-2.40 (m, 2H) 2.99 (s, 3H) 3.26-3.31 (m, 2H) 3.63 (s, 2H) 3.73 (s, 3H) 4.16 (t, 2H) 6.81-6.93 (m, 3H) 7.25 (m, 1H)。

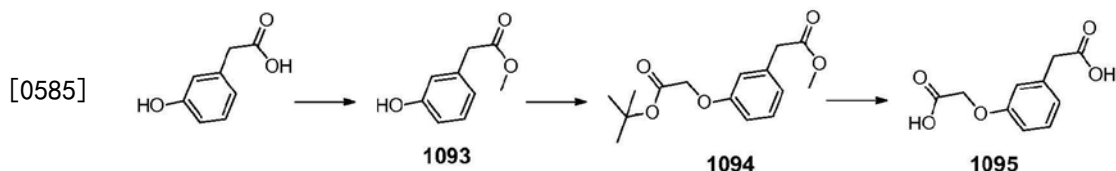
[0580] 向1090 (0.53g, 1.85mmol) 在二噁烷 (8mL) 和水 (4mL) 中的溶液中加入氢氧化锂一水合物 (0.156g, 3.71mmol) 并将所得反应混合物于室温下搅拌5hr,然后用乙酸将其酸化。使所得溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物,分离,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。获得的残留物用乙醚研磨。过滤分离的固体,用乙醚洗涤并在高真空下干燥过夜,得到1091 (0.2g, 40%得率)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 2.32-2.42 (m, 2H) 2.99 (s, 3H) 3.26-3.31 (m, 2H) 3.66 (s, 2H) 4.12-4.16 (t, 2H) 6.83-6.94 (m, 3H) 7.26-7.31 (m, 1H)。



[0582] 通过采用对酰胺偶合通用程序描述的的程序,使1091与1024偶合,制备化合物583。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δ_{ppm} 1.74 (brs, 4H) 2.15-2.19 (m, 2H) 2.90-3.03 (m, 7H) 3.27-3.39 (m, 2H) 3.78 (s, 4H) 4.07-4.11 (t, 2H) 6.90-6.93 (m, 3H) 7.24-7.37 (m, 6H) 7.55-7.58 (d, 1H) 8.19 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.69 (s, 1H)。



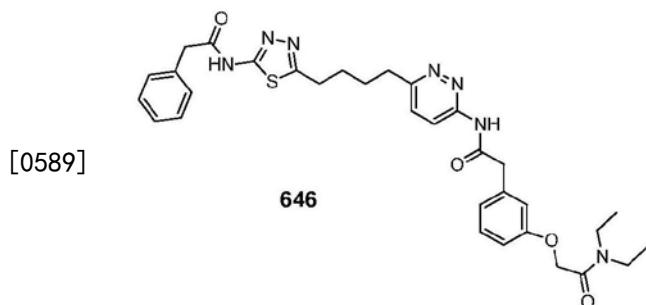
[0584] 通过采用对酰胺偶合通用程序描述的的程序,使11与348偶合,制备化合物623。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δ_{ppm} 1.74 (brs, 4H) 2.15-2.19 (m, 2H) 2.90-3.03 (m, 7H) 3.27-3.39 (m, 2H) 3.75-3.78 (m, 4H) 4.07-4.11 (t, 2H) 6.90-6.97 (m, 3H) 7.26-7.34 (m, 6H) 7.58 (d, 1H) 8.19 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.69 (s, 1H)。



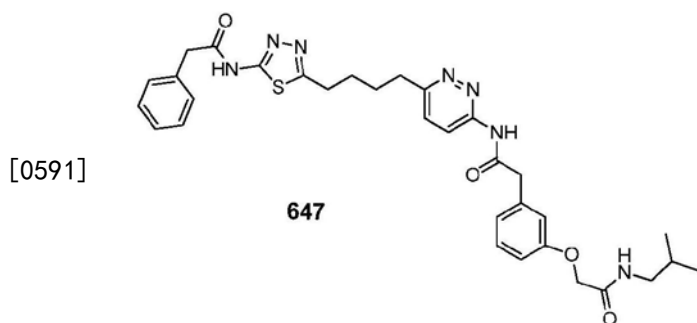
[0586] 在0℃,向3-羟基苯基乙酸(1g,0.00657mol)的MeOH(10ml)溶液中滴加(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷溶液(2M在己烷中,20ml)。将所得混合物于室温下搅拌30分钟,然后将其蒸发至干。经硅胶层析纯化粗制物质,用在乙烷中的0-25%EtOAc洗脱,得到1093。

[0587] 1094采用对化合物1119描述的程序制得。

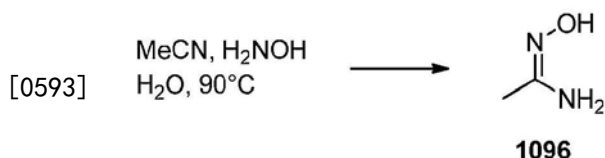
[0588] 1095采用对化合物1102描述的程序制得。



[0590] 646采用对化合物666描述的程序制得。¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ10.32 (s,1H), 8.50-8.47 (d,J=8.52Hz,1H), 7.90-7.70 (m,1H), 7.40-7.36 (m,6H), 7.03-6.86 (m,3H), 4.72 (s,2H), 4.02 (s,2H), 3.90 (s,2H), 3.44-3.39 (m,4H), 3.09-2.96 (d,4H), 1.87 (bs,4H), 1.24-1.16 (m,6H) .

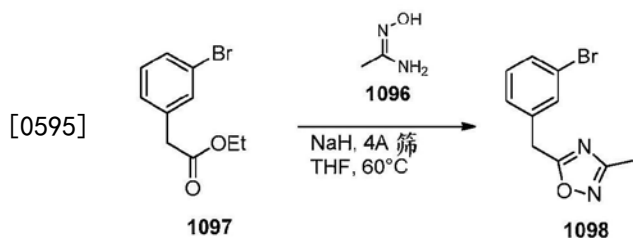


[0592] 647采用对化合物666描述的程序制得。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ12.61 (s,1H), 11.22 (s,1H), 8.22-8.19 (d,J=9.18Hz,1H), 8.02-8.10 (t,1H), 7.58-7.55 (d,,J=9.12Hz,1H), 7.36-7.24 (m,5H), 6.99-6.84 (m,3H), 4.48 (s,2H), 3.82 (s,2H), 3.75 (s,2H), 3.50 (s,2H), 3.01-2.90 (m,5H), 1.73 (bs,4H), 0.82-0.80 (d,,J=6.69Hz,6H) .

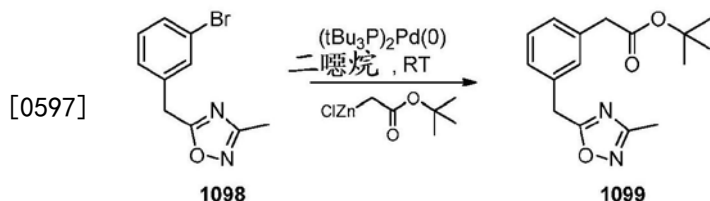


[0594] 将羟胺溶液(50%在水中,7.4mL)加入乙腈(60mL)中,将该混合物加热至90℃经16小时。使该混合物冷却至室温,然后在湿-冰浴中冷却,得到沉淀物。通过过滤收集固体并用冷乙腈(10mL)冲洗并在高真空下干燥,得到4.47g N'-羟基乙脒(acetimidamide) 1096。参见zemolka,S.等PCT Int Appl2009118174。¹H NMR300MHz CDCl₃:δ4.57 (br s,2H), 1.89 (s,

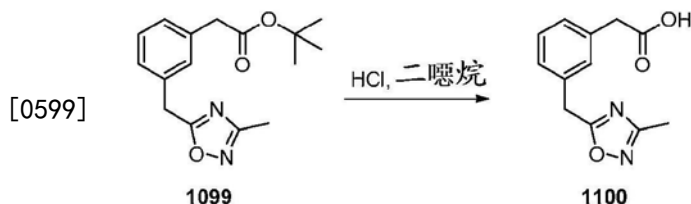
3H) .



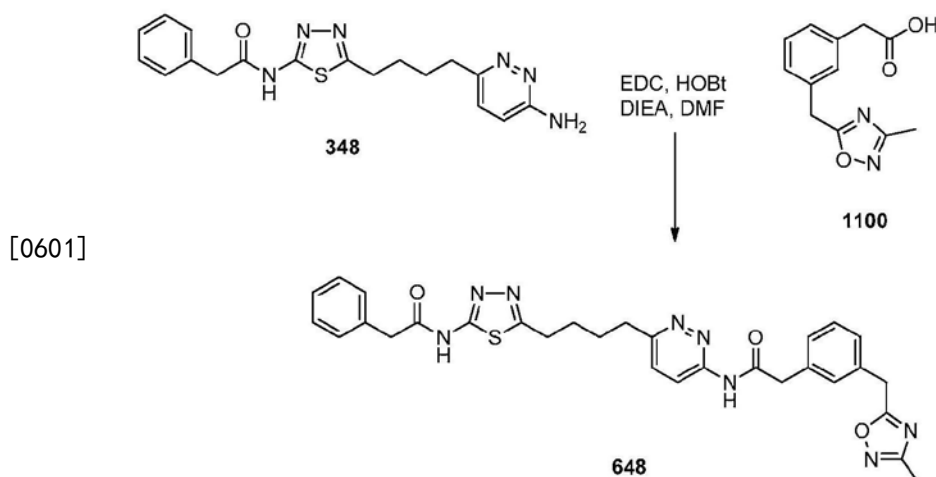
[0596] 向烧瓶中装填N'-羟基乙脒1096 (0.45g, 6.17mmol), 接着加入THF (25mL)、NaH (60%在油中, 0.246g, 6.17mmol)、4A分子筛 (4.5g), 在氩气气氛下, 将该混合物加热至60°C经1小时。将2-(3-溴代苄基) 乙酸乙酯1097 (1.5g, 6.17mmol) 的THF (12.5mL) 溶液加入N'-羟基乙脒混合物中并于60°C加热16小时。将该混合物用水 (100mL) 稀释并用EtOAc (2x25mL) 萃取。合并有机层, 用水 (25mL)、盐水 (2x25mL) 洗涤并经Na₂SO₄干燥。通过过滤除去Na₂SO₄并在减压下除去挥发物。经0-30%EtOAc/己烷的正相层析纯化粗制物质, 得到0.56g 5-(3-溴代苄基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑1098。¹H NMR 300MHz CDCl₃: δ 7.48-7.42 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.38 (s, 3H) .



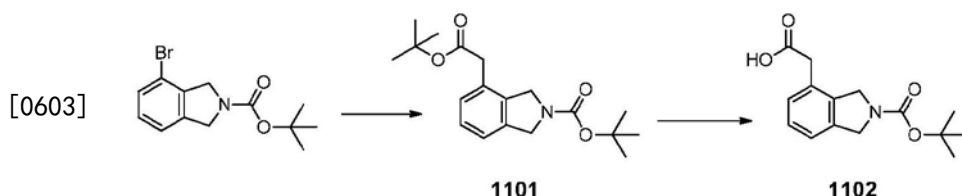
[0598] 在氩气气氛下, 向5-(3-溴代苄基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑1098 (0.50g, 1.97mmol) 的二噁烷 (1mL) 溶液中加入双(三-叔基膦) 钯 (0) (0.15g, 0.295mmol), 接着加入2-叔丁氧基-2-氧代乙基氯化锌 (0.5M在乙醚中, 4.92mmol, 9.84mL)。将该混合物在氩气下搅拌20小时并在减压下除去挥发物。使残留物溶于EtOAc (10mL) 并用水 (2x5mL)、盐水 (2x5mL) 洗涤并经Na₂SO₄干燥。通过过滤除去Na₂SO₄并在减压下除去挥发物。经0-50%EtOAc/己烷的正相层析纯化粗制物质, 得到0.300g 2-(3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 甲基) 苯基) 乙酸叔-丁基酯1099。¹H NMR 300MHz CDCl₃: δ 7.40-7.18 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.43 (s, 9H) .



[0600] 向2-(3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 甲基) 苯基) 乙酸叔-丁基酯1099 (0.127g, 0.44mmol) 在二噁烷 (3mL) 中的混合物中加入在二噁烷 (1mL) 中的4N HCl并在氩气气氛下搅拌2小时。在减压下除去挥发物并用水 (5mL) 稀释残留物并用2.5N NaOH将pH调节至12。混合物用二氯甲烷 (4x2mL) 洗涤并用1N HCl将pH调节至6。用EtOAc (3x2mL) 萃取混合物, 合并有机层, 用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。通过过滤除去Na₂SO₄并在减压下除去挥发物, 得到0.041g 2-(3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 甲基) 苯基) 乙酸1100。¹H NMR 300MHz CDCl₃: δ 7.40-7.18 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.36 (s, 3H) .

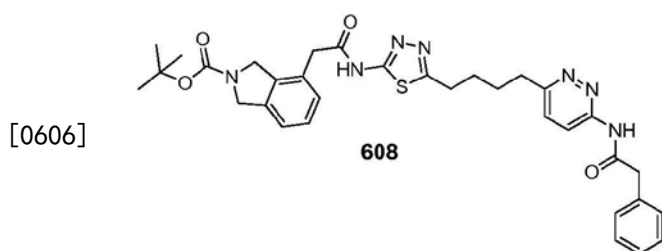


[0602] 向N-(5-(4-(6-氨基哒嗪-3-基)丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-苯基乙酰胺348 (0.061g, 0.0165mmol)、2-(3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)苯基)乙酸1100 (0.040g, 0.18mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺 (0.078g, 0.41mmol)、1-羟基苯并三唑 (0.055g, 0.41mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液中加入DIEA (0.085g, 0.115mL, 0.66mmol) 并将该混合物搅拌16小时。混合物用水稀释 (20mL) 并用EtOAc (3x20mL) 萃取。合并有机层, 用水 (3x20mL)、盐水 (2x20mL) 洗涤并经Na₂SO₄干燥。通过过滤除去Na₂SO₄并在减压下除去挥发物。经0-5% MeOH/二氯甲烷的正相层析纯化粗制物质, 得到0.003g 2-(3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)苯基)-N-(6-(4-(5-(2-苯基乙酰氨基)-1,3,4-噻二唑-2-基)丁基)哒嗪-3-基)乙酰胺648。¹H NMR 300MHz CDCl₃: δ 12.59 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J=12.2Hz), 7.4-7.1 (m, 10H), 4.15 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.85 (m, 4H)。



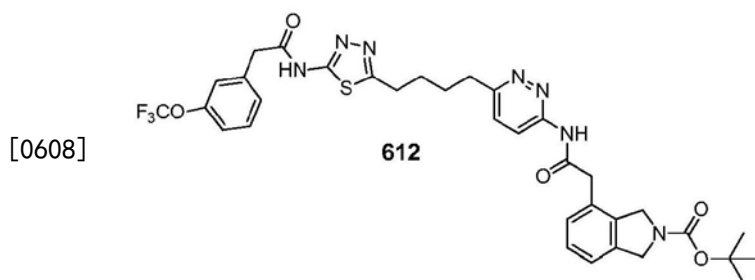
[0604] 1101使用对化合物1119描述的程序制备。

[0605] 在0℃, 向1101 (470mg, 1.41mmol) 在MeOH (5ml) 和H₂O (5ml) 中的溶液中加入氢氧化钾一水合物 (296mg, 7.05mmol)。将所得混合物于室温下搅拌3天, 然后将其蒸发至干。然后用1N HCl (pH4) 酸化该混合物, 将其分配于水和EtOAc之间。用水洗涤有机萃取物, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到1102。

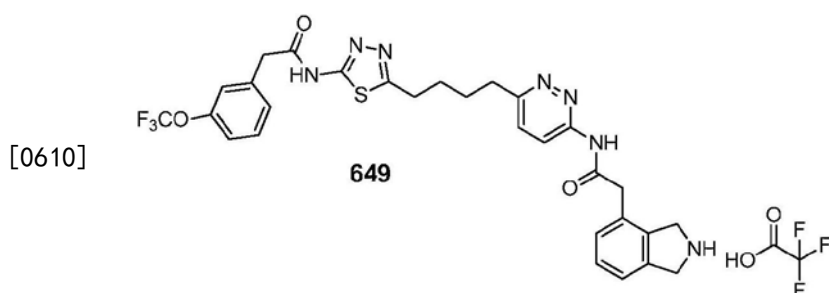


[0607] 使用对化合物664描述的程序制备608。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=9.15Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J=9.27Hz, 1H), 7.38-7.28 (m,

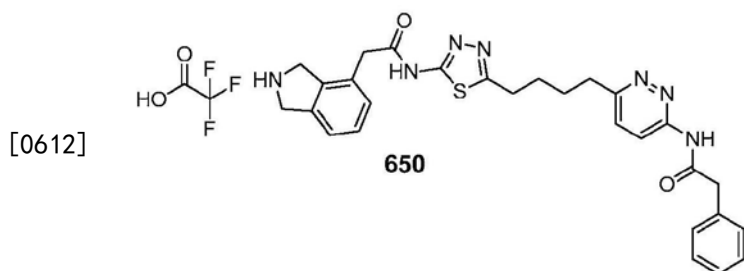
8H), 4.63 (bs, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.48-1.44 (d, , J=5.93Hz, 9H) .



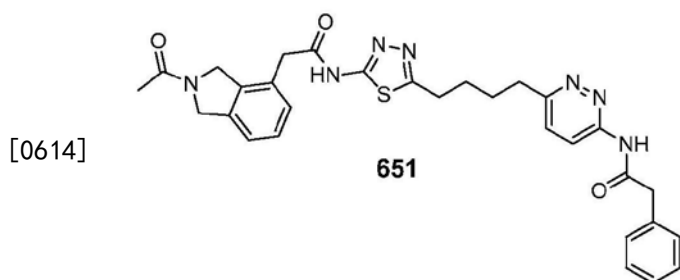
[0609] 612采用对化合物666描述的制得。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=9.78Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J=9.72Hz, 1H), 7.48-7.28 (m, 7H), 4.67-4.61 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H), 1.48-1.44 (d, , J=9.93Hz, 9H) .



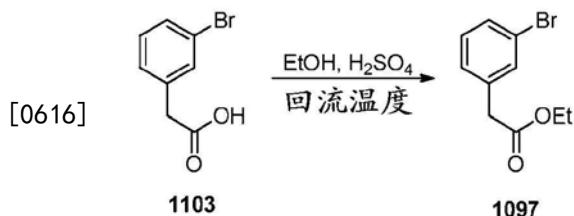
[0611] 649使用对化合物695描述的制得。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.36 (s, 1H), 8.20-8.17 (d, J=9.78Hz, 1H), 7.60-7.57 (d, J=8.92Hz, 1H), 7.52-7.32 (m, 7H), 4.61-4.56 (d, J=16.99Hz, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H) .



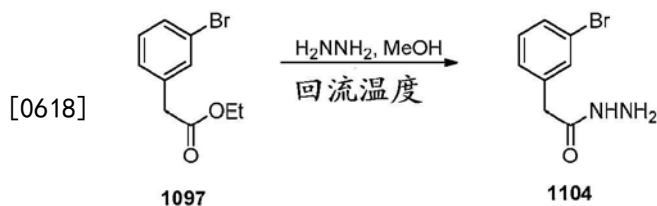
[0613] 650使用对化合物695描述的制得。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.40 (bs, 1H), 8.22-8.19 (d, J=9.09Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J=9.36Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 8H), 4.63 (bs, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H) .



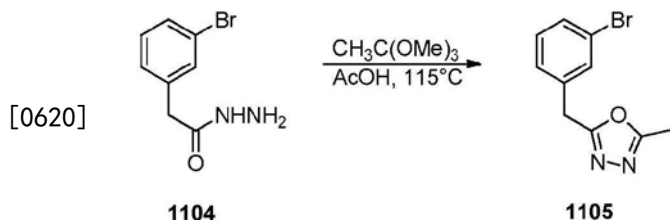
[0615] 在0℃,向650(30mg,0.0468mmol)的DMF(1ml)溶液中滴加三乙胺(13ul,0.0936mmol),接着滴加乙酰(4.64ul,0.0491mmol)。将得到的混合物于0℃搅拌20分钟,然后通过加入冰水(~5mL)猝灭。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用更多的水冲洗。经硅胶层析纯化粗制物质,用在CH₂Cl₂中的0-6%MeOH洗脱,得到651。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 12.71(s,1H),11.32(s,1H),8.22-8.19(d,J=9.27Hz,1H),7.58-7.54(d,J=9.00Hz,1H),7.38-7.28(m,8H),4.88(bs,2H),4.67(bs,2H),3.82(s,2H),3.78(s,2H),3.01(bs,2H),2.90(bs,2H),2.11(s,3H),1.73(bs,4H)。



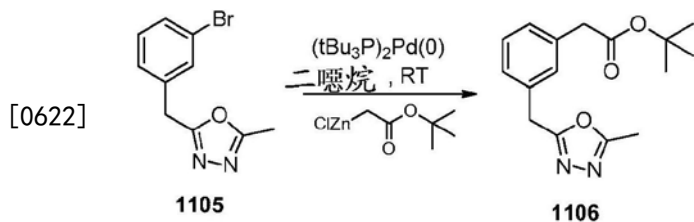
[0617] 向2-(3-溴代苯基)乙酸1103 (10.0g, 46.5mmol) 在100mL EtOH中的溶液中加入浓H₂SO₄ (10滴), 将该混合物加热至回流温度3小时。将该混合物冷却至室温并在减压下除去挥发物。使残留物溶于EtOAc (100mL) 并用水 (2x50mL)、饱和NaHCO₃ (1x25mL)、盐水 (2x25mL) 洗涤并经Na₂SO₄干燥。通过过滤除去Na₂SO₄并在减压下除去挥发物, 得到2-(3-溴代苯基)乙酸乙酯1097 (11.1克), 为液体。¹H NMR 300MHz CDCl₃: δ 7.41 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 4.14 (q, 2H, J = 9.5Hz), 3.57 (s, 2H), 1.25 (t, 3H, J = 9.5Hz)。



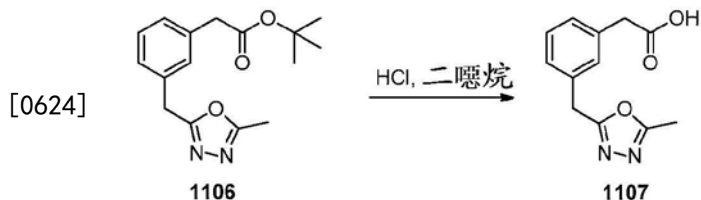
[0619] 向2-(3-溴代苯基)乙酸乙酯1097 (1.5g, 6.17mmol) 的MeOH (20mL) 溶液中加入肼 (0.79g, 24.7mmol), 将该混合物加热至回流温度4小时。使该混合物冷却至室温, 产生白色沉淀, 其通过过滤收集并用MeOH (10mL) 冲洗。在减压下干燥后, 分离出1.4克的2-(3-溴代苯基)乙酰胺1104。¹H NMR 300MHz CDCl₃: δ7.42 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.73 (br s, 1H), 3.51 (s, 2H), 1.81 (br s, 2H)。



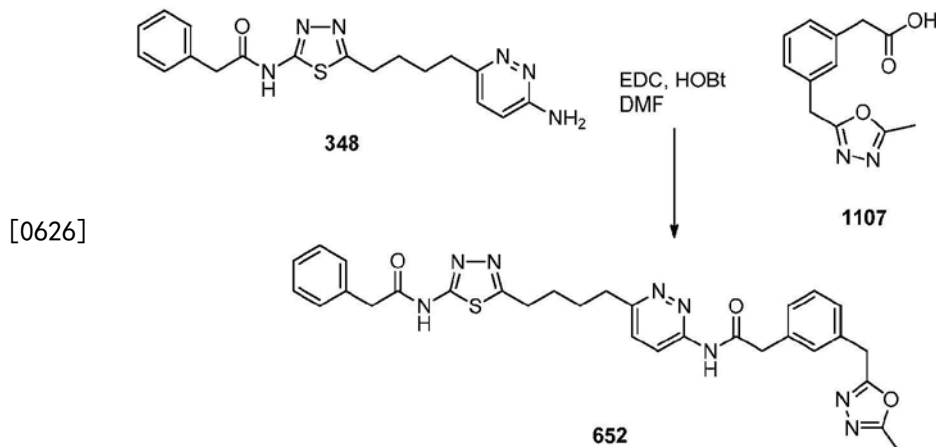
[0621] 向2-(3-溴代苄基)乙酰肼1104 (1.0g, 4.37mmol) 的AcOH (10mL) 溶液中加入三甲基原乙酸酯(orthoacetate) (2.62g, 21.83mmol), 将该混合物加热至115℃经18小时。在减压下除去挥发物并通过反相层析纯化残留物, 得到0.59g 2-(3-溴代苄基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑1105。¹HNMR300MHz CDCl₃: δ7.45 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.49 (s, 3H)。



[0623] 在氩气气氛下,向2-(3-溴代苄基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑1105 (0.50g,1.97mmol)的二噁烷(1mL)溶液中加入双(三-叔丁基膦)钯(0) (0.15g,0.295mmol),接着加入2-叔丁氧基-2-氧代乙基氯化锌(0.5M在乙醚中,4.92mmol,9.84mL)。将该混合物在氩气下搅拌20小时并在减压下除去挥发物。使残留物溶于EtOAc (10mL)并用水(2x5mL)、盐水(2x5mL)洗涤并经Na₂SO₄干燥。通过过滤除去Na₂SO₄并在减压下除去挥发物。经0-50%EtOAc/己烷的正相层析纯化粗制物质,得到0.338g的2-(3-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)苯基)乙酸叔-丁基酯1106。¹HNMR300MHz CDCl₃: δ 7.24 (m,4H),4.12 (s,2H),3.51 (s,2H),2.46 (s,3H),1.43 (s,9H)。

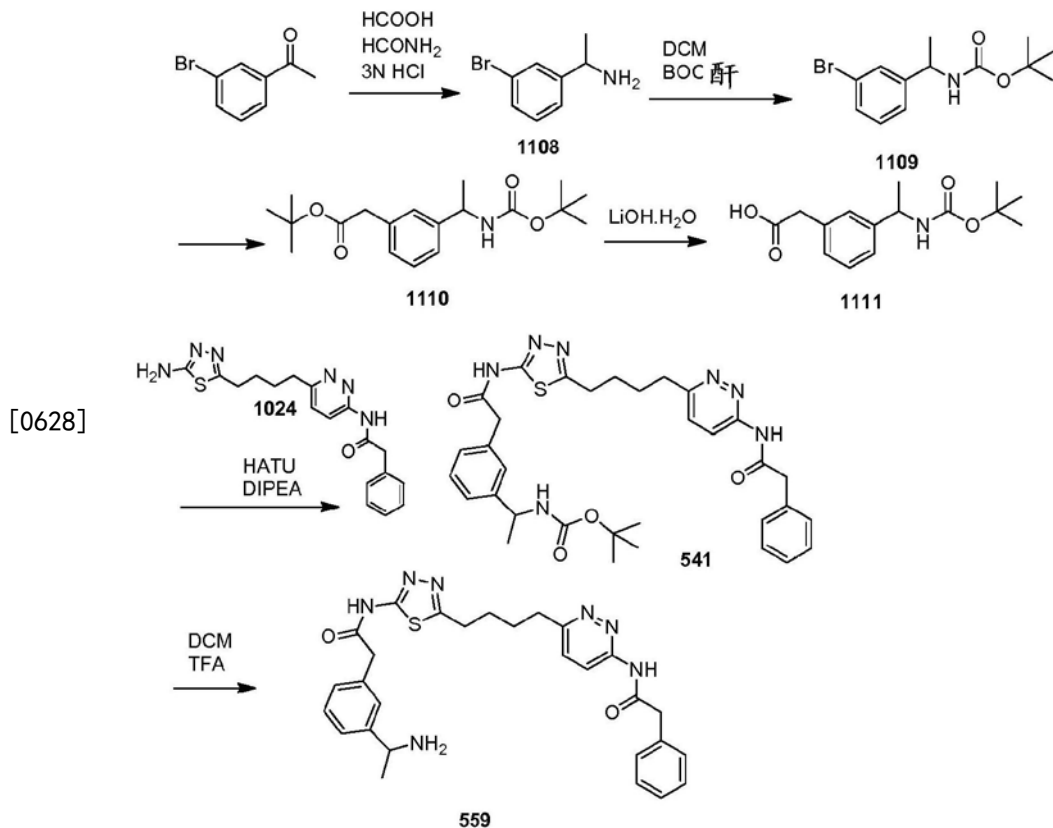


[0625] 向2-(3-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)苯基)乙酸叔-丁基酯1106 (0.127g,0.44mmol)在二噁烷(3mL)中的混合物中加入在二噁烷(1mL)中的4N HCl并在氩气气氛下搅拌2小时。在减压下除去挥发物,残留物用水(5mL)稀释并用2.5N NaOH将pH调节至12。混合物用二氯甲烷(4x2mL)洗涤并用1N HCl将pH调节至6。用EtOAc (3x2mL)萃取混合物,合并有机层,用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。通过过滤除去Na₂SO₄并在减压下除去挥发物,得到0.023g2-(3-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)苯基)乙酸1107。



[0627] 将N-(5-(4-(6-氨基哒嗪-3-基)丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-苯基乙酰胺348 (0.035g,0.094mmol)、2-(3-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)苯基)乙酸1107 (0.023g,0.094mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(0.045g,0.235mmol)、1-羟基苯并三唑(0.032g,0.235mmol)在DMF (1.75mL)中的溶液搅拌16小时并用水(20mL)稀释。用EtOAc (3x20mL)萃取混合物,合并有机层,用水(3x20mL)、盐水(2x20mL)洗涤并经Na₂SO₄干燥。通过

过滤除去 Na_2SO_4 并在减压下除去挥发物。通过反相层析纯化粗制物质,得到0.004g 2-(3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)苯基)-N-(6-(4-(5-(2-苯基乙酰氨基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丁基)吡嗪-3-基)乙酰胺652。 ^1H NMR 300MHz DMSO- d_6 : δ 12.62 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, $J=12.2\text{Hz}$), 7.54 (d, 1H, $J=12.2\text{Hz}$), 7.3-7.1 (m, 9H), 4.20 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.72 (m, 4H)。



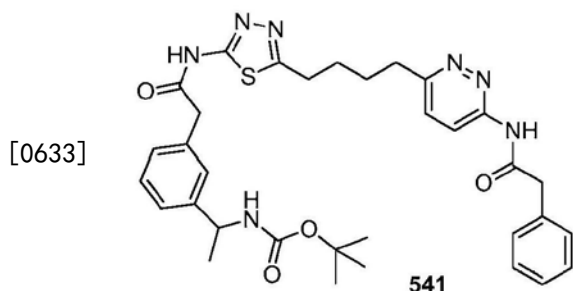
[0629] 将3-溴代苯乙酮(5g, 25.1mmol)在甲酸(6gm)和甲酰胺(25mL)中的混合物加热至170℃过夜,然后用甲苯萃取之。分离有机层并浓缩。获得的残留物用3N HCl稀释并使得到的混合物回流过夜,然后将其冷却至室温。用乙醚萃取该溶液。分离有机层,用氢氧化钠水溶液碱化并用乙醚萃取。分离有机层,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到1108(3g, 60%得率)。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.22-1.25 (d, 3H) 3.97-3.99 (q, 1H) 7.23-7.4 (m, 3H) 7.6 (s, 1H)。

[0630] 向1108(2.945g, 14.7mmol)的二氯甲烷(100mL)溶液中加入BOC酐(3.21g, 14.7mmol)并于室温下将反应混合物搅拌过夜,然后将其浓缩并经硅胶层析纯化,用EtOAc/己烷洗脱,得到1109(3g, 68%得率)。 ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ ppm 1.29-1.31 (d, 3H) 1.38 (s, 9H) 4.61-4.63 (q, 1H) 7.3 (brs, 2H) 7.41-7.5 (m, 3H)。

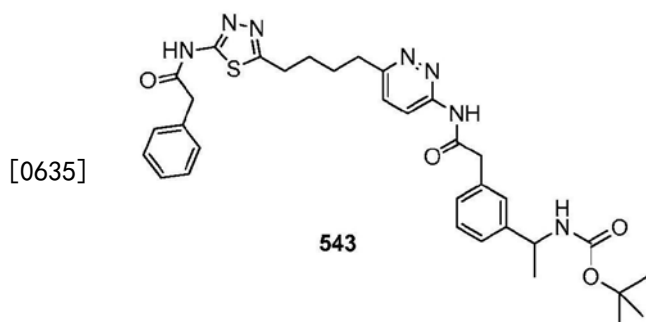
[0631] 在氩气下,向1109(0.5g, 1.66mmol)和双(三-叔丁基膦)钯(0)(0.085g, 0.166mmol)在二噁烷(3mL)中的脱气溶液中加入2-叔丁氧基-2-氧代乙基氯化锌(8.5mL, 4.15mmol)并将所得反应混合物于室温下搅拌4hr,然后将其用饱和的氯化铵水溶液猝灭。使所得溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物,分离,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化,用EtOAc/己烷洗脱,得到1110(0.35g, 62%得率)。 ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ ppm 1.29-1.31 (d, 3H) 1.388-1.42 (brs, 18H) 3.53 (s,

2H) 4.59–4.63 (q, 1H) 7.09 (brs, 1H) 7.12–7.20 (brs, 2H) 7.25–7.27 (m, 1H) 7.27–7.30 (m, 1H) .

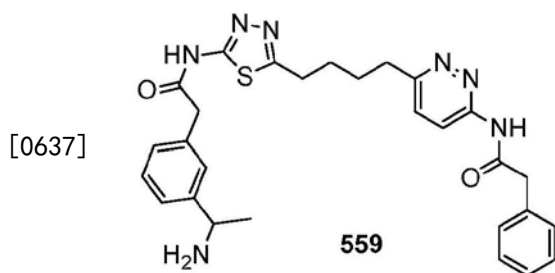
[0632] 向1110 (0.44g, 1.3mmol) 在甲醇 (40mL) 和水 (10mL) 中的溶液中加入氢氧化锂一水合物 (0.4gm) 并将所得反应混合物于室温下搅拌2天, 然后将其浓缩。用冰冷的水稀释获得的残留物并用乙酸酸化。使所得溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物, 分离, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化, 用EtOAc/己烷洗脱, 得到1111 (0.316g, 86%得率)。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δppm 1.22–1.39 (m, 12H) 3.55 (s, 2H) 4.58–4.63 (q, 1H) 7.11–7.38 (m, 5H) 12.29 (s, 1H) .



[0634] ¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δppm 1.43 (m, 12H) 1.89 (brs, 4H) 2.97–3.08 (m, 4H) 3.95–4.03 (m, 4H) 4.71–4.77 (q, 1H) 7.24–7.43 (m, 11H) 8.45–8.48 (d, 1H) 10.99 (s, 1H) 12.4 (brs, 1H) .

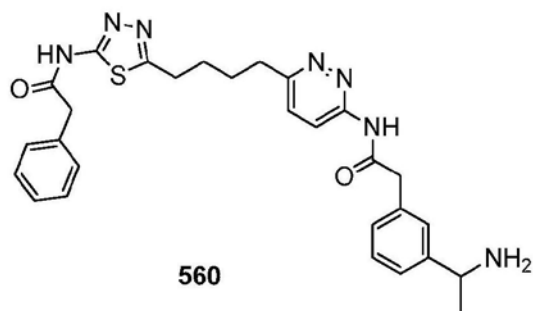


[0636] ¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δppm 1.43 (m, 12H) 1.89 (brs, 4H) 2.97–3.08 (m, 4H) 3.95–4.03 (m, 4H) 4.71–4.77 (q, 1H) 7.24–7.43 (m, 11H) 8.45–8.48 (d, 1H) 10.22 (brs, 1H) 12.4 (brs, 1H) .



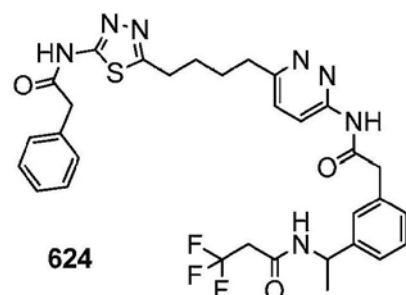
[0638] ¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δppm 1.5–1.52 (d, 3H) 1.75 (brs, 4H) 2.88–2.93 (m, 2H) 3.03–3.05 (m, 2H) 3.79 (s, 2H) 3.86 (s, 2H) 4.38–4.44 (q, 1H) 7.27–7.59 (m, 10H) 8.20–8.23 (m, 4H) 11.27 (s, 1H) 12.71 (s, 1H) .

[0639]

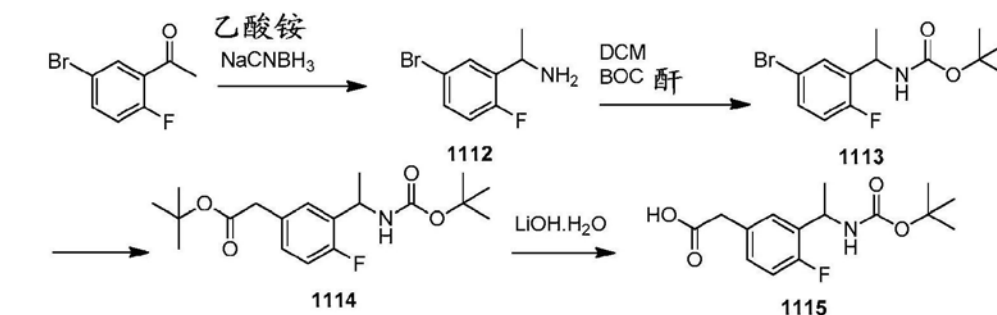


[0640] ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ ppm 1.5-1.52 (d, 3H) 1.75 (brs, 4H) 2.88-2.93 (m, 2H) 3.03-3.05 (m, 2H) 3.86 (s, 4H) 4.38-4.44 (q, 1H) 7.27-7.59 (m, 10H) 8.20-8.23 (m, 4H) 11.27 (s, 1H) 12.71 (s, 1H) .

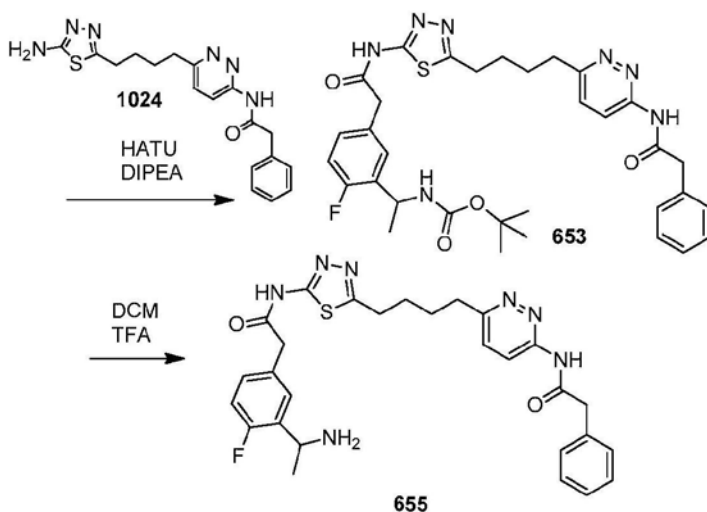
[0641]



[0642] ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ ppm 1.5-1.52 (d, 3H) 1.75 (brs, 4H) 2.88-2.93 (m, 2H) 3.03-3.05 (m, 2H) 3.78 (s, 2H) 3.82 (s, 2H) 4.91-4.96 (q, 1H) 7.20-7.35 (m, 9H) 7.55-7.58 (d, 1H) 8.20-8.23 (d, 1H) 8.68-8.71 (m, 1H) 11.27 (s, 1H) 12.71 (s, 1H) .



[0643]



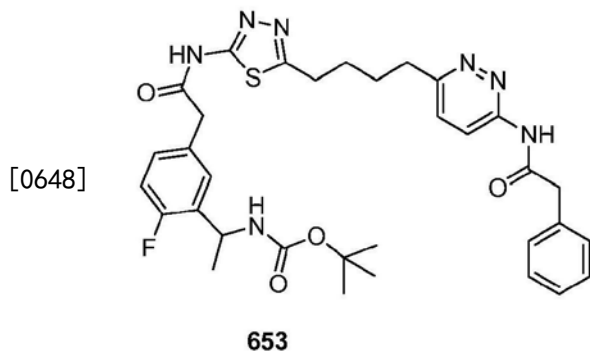
[0644] 向1-(5-溴代-2-氟代苯基)乙酮(4.5g, 20.7mmol)在甲醇(100mL)中的冰冷溶液中加入乙酸铵(32g, 414.7mmol)和氰基硼氢化钠(6.15g, 28.98mmol)。将该反应混合物于室温

下搅拌过周末,然后将其浓缩。获得的残留物用水稀释,用1N NaOH碱化至pH~13并用二氯甲烷萃取。分离有机萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化,用EtOAc/己烷洗脱,得到1112 (1.8g, 40%得率)。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δppm 1.24-1.26 (d, 3H) 4.22-4.24 (q, 1H) 7.1-7.16 (t, 1H) 7.41-7.46 (m, 1H) 7.76 (m, 1H) .

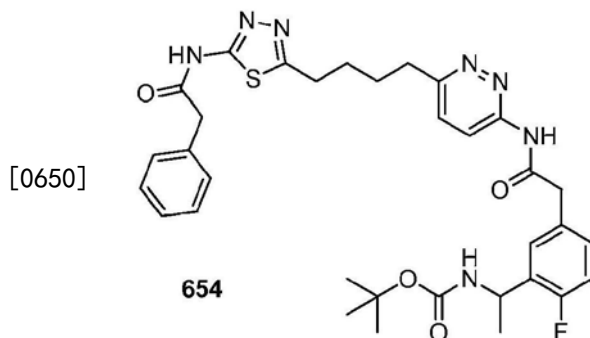
[0645] 向1112 (1.97g, 9mmol) 的二氯甲烷 (100mL) 溶液中加入BOC酐 (1.97g, 9mmol) 并将反应混合物于室温下搅拌过夜,然后将其浓缩并经硅胶层析纯化,用EtOAc/己烷洗脱,得到1113 (2.4g, 83%得率)。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δppm 1.29-1.32 (d, 3H) 1.39 (s, 9H) 4.87 (q, 1H) 7.14-7.21 (t, 1H) 7.46-7.58 (m, 3H) .

[0646] 在氩气下,向1113 (2.4g, 7.54mmol) 和双(三-叔丁基膦) 钯 (0) (0.77g, 1.508mmol) 在二噁烷 (12mL) 中的脱气溶液中加入2-叔丁氧基-2-氧代 乙基氯化锌 (38mL, 18.85mmol) 并将所得反应混合物于室温下搅拌4hr,然后将其用饱和的氯化铵水溶液猝灭。使所得溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物,分离,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化,用EtOAc/己烷洗脱,得到1114 (2g, 75%得率)。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δppm 1.29-1.32 (d, 3H) 1.38-1.41 (m, 18H) 3.53 (s, 2H) 4.87 (q, 1H) 7.05-7.16 (m, 2H) 7.26-7.29 (m, 1H) 7.48 (m, 1H) .

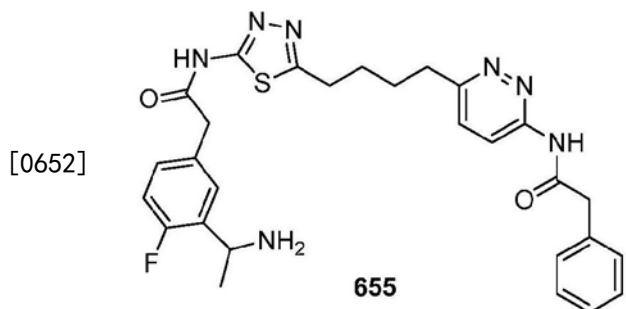
[0647] 向1114 (2g, 5.66mmol) 在甲醇 (100mL) 和水 (25mL) 中的溶液中加入氢氧化锂一水合物 (2gm) 并将所得反应混合物于室温下搅拌2天,然后将其浓缩。获得的残留物用冰冷的水稀释并用乙酸酸化。使所得溶液分配于水和乙酸乙酯之间。用更多的水洗涤有机萃取物,分离,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。获得的残留物经硅胶层析纯化,用EtOAc/己烷洗脱,得到1115 (1.5g, 89%得率)。¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δppm 1.29-1.31 (d, 3H) 1.38 (s, 9H) 3.53 (s, 2H) 4.87 (q, 1H) 7.05-7.19 (m, 2H) 7.26-7.29 (m, 1H) 7.45-7.48 (m, 1H) 12.32 (s, 1H) .



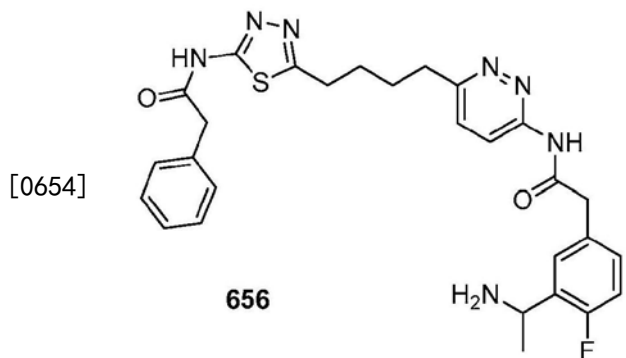
[0649] ¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δppm 1.30-1.33 (m, 12H) 1.74 (brs, 4H) 2.89 (m, 2H) 3.02 (m, 2H) 3.78 (s, 4H) 4.85 (q, 1H) 7.10-7.57 (m, 11H) 8.19-8.22 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.64 (s, 1H) .



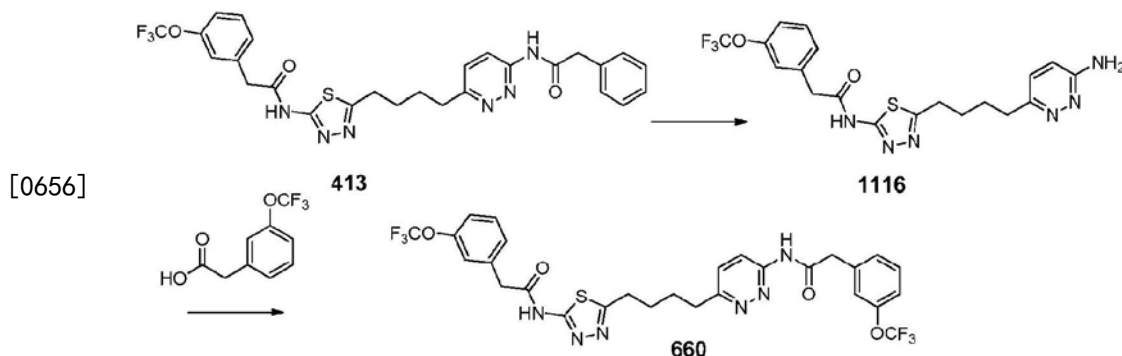
[0651] ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ ppm 1.28-1.32 (m, 12H) 1.73-1.75 (brs, 4H) 2.87 (m, 2H) 2.89 (m, 2H) 3.75 (s, 2H) 3.81 (s, 2H) 4.85 (q, 1H) 7.06-7.57 (m, 11H) 8.18-8.21 (d, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.64 (s, 1H) .



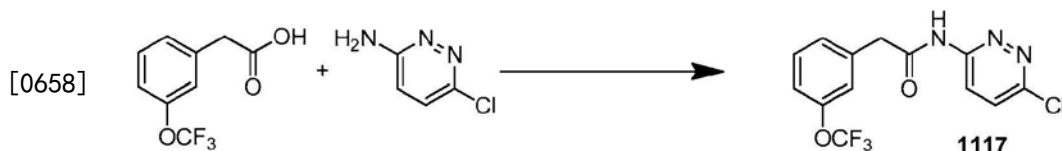
[0653] ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ ppm 1.51-1.53 (m, 3H) 1.75 (brs, 4H) 2.90 (m, 2H) 3.02 (m, 2H) 3.78 (s, 2H) 3.85 (s, 2H) 4.65 (q, 1H) 7.25-7.61 (m, 10H) 8.21-8.25 (d, 1H) 8.33-8.35 (brs, 3H) 11.29 (s, 1H) 12.68 (s, 1H) .



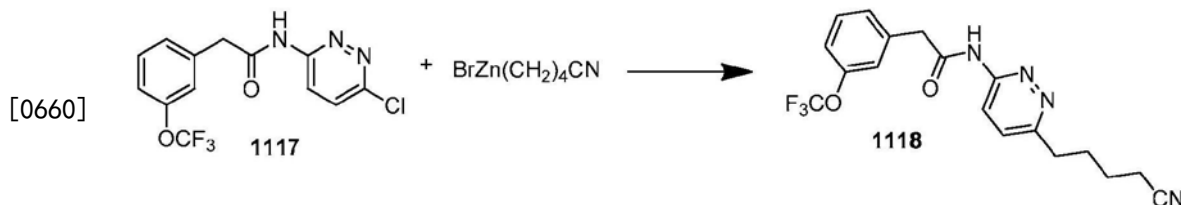
[0655] ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ ppm 1.54 (d, 3H) 1.75-1.76 (brs, 4H) 2.91 (m, 2H) 3.02 (m, 2H) 3.81-3.83 (m, 4H) 4.65 (q, 1H) 7.24-7.63 (m, 10H) 8.22-8.25 (d, 1H) 8.36 (brs, 3H) 11.35 (s, 1H) 12.66 (s, 1H) .



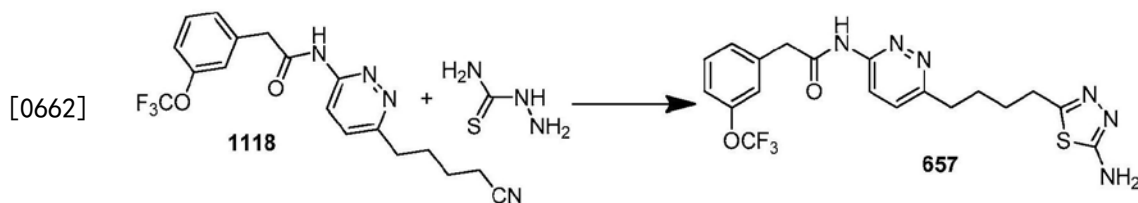
[0657] 于室温下,向413 (1.62g) 在MeOH (25mL)、THF (10mL) 和H₂O (10mL) 中的混合物中加入1N aq. NaOH (8mL)。将该混合物搅拌24h,然后在减压下除去有机挥发物。用1N HCl水溶液将残留物中和至pH7并用EtOAc (2×20mL) 萃取。干燥 (MgSO₄) 合并的萃取物并浓缩。粗品经硅胶层析纯化,用在二氯甲烷中的1-15% MeOH洗脱,得到胺1116。如对335所述,将所得胺1116转化为660。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.68 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.52-7.21 (m, 8H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H) .



[0659] 使3-氨基-6-氯代哒嗪(55.5g, 0.428mol)和3-(三氟甲氧基)苯基乙酸(1.1当量, 0.471mol, 104g)溶于在3000mL三颈圆底烧瓶中的DMF(30.0vol., 1.66L)中。通过加料漏斗经5分钟加入DIEA(1.1当量, 0.471mol, 82mL)。将丙基膦酸酐溶液(300mL 50%在DMF中的溶液, 1.1当量, 0.471mol,)装入500mL加料漏斗中并滴加到反应溶液中(保持反应温度 $\leq +30^{\circ}\text{C}$)。反应通常进行3小时后完成(TLC: 6:4己烷-乙酸乙酯)。然后将反应混合物倾入7.5%碳酸氢钠(80.0vol., 4.4L)中, 将其在冰浴中冷却。通过布氏漏斗过滤灰白色结晶粉末, 用水冲洗(20.0vol., 1.1L)。在 50°C 真空下干燥至恒重, 得到N-(6-氯代哒嗪-3-基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰胺1117: 产量119.6g (77%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.63 (s, 1H), 8.38 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.27 (m, 4H), 3.90 (s, 2H)。



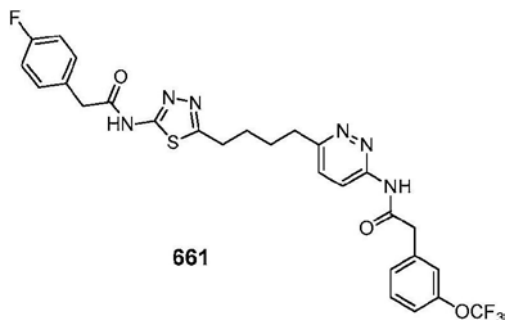
[0661] 将4-氰基丁基溴化锌溶液(3.0当量, 0.50mol, 1.0L)装入用氩气吹洗的5000mL三颈圆底烧瓶中。用氩气吹洗5分钟, 接着在氩气覆盖下加入1117(1.0当量, 0.167mol, 55.3g)和 $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$ (0.15当量, 0.0251mol, 13.6g)。反应通常进行4小时后完成(TLC: 1:1己烷-乙酸乙酯)。将 EtOAc (15vol., 832mL)加入深红色溶液中。加入水(15vol., 832mL), 形成稠的浆液。加入1N HCl 直至浆液转变为浅蓝色层($\sim 6\text{vol.}$, 333mL)。转移至分液漏斗并用1N HCl (2x500mL)洗涤有机层, 干燥(MgSO_4)并经旋转蒸发浓缩(浴 $\leq 30^{\circ}\text{C}$)至固态微红色油状物。使该油状物溶于二氯甲烷(15vol., 832mL), 将硅胶(100g)制浆成红色溶液, 将其通过旋转蒸发浓缩(浴 $\leq 30^{\circ}\text{C}$)至固态微红色粉末。装载在硅胶垫(5cm x 11cm)上, 用在乙酸乙酯(3L)中的25%己烷冲洗, 合并的有机物通过旋转蒸发浓缩(浴 $\leq 30^{\circ}\text{C}$)。在高真空下干燥至恒重, 得到N-(6-(4-氰基丁基)哒嗪-3-基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰胺1118: 产量58.2g (92%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.41 (s, 1H), 8.28 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.27 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 2.92 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.56 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.61 (m, 2H)。



[0663] 将1118(1.0当量, 0.154mol, 58.2g)与氨基硫脲(1.2当量, 0.184mol, 16.8g)一起装入500mL圆底烧瓶中。将TFA(5vol., 291mL)缓慢加入到反应容器中同时搅拌。将反应浆液在装有顶部开口的回流冷凝器的 65°C 浴中加热。反应通常进行5小时后完成(经LC/MS测定)。将甲苯(10vol., 582mL)加入深红色溶液中, 通过旋转蒸发共沸(浴 $\leq 30^{\circ}\text{C}$)至红色油状

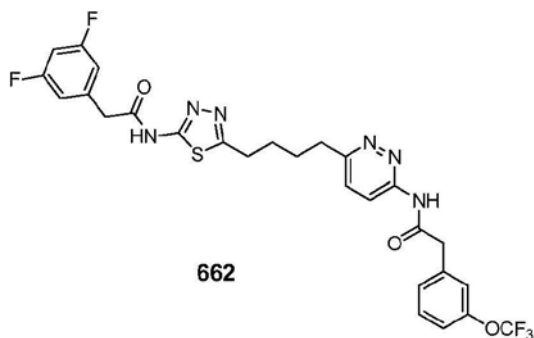
物。将油状物缓慢转移至充分搅拌的含有7.5%碳酸氢钠溶液(69vol., 4.0L)的6000mL锥形烧瓶(在0℃浴中冷却)。通过布氏漏斗过滤晶体并用乙醚(5vol., 2x250mL)冲洗两次。在高真空中干燥至恒重,得到N-(6-(4-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)丁基)吡嗪-3-基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰胺657;产量55.7g (80%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.33 (s, 1H), 8.21 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.58 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.51-7.26 (m, 4H), 6.99 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.87 (m, 4H), 1.71 (m, 4H)。

[0664]



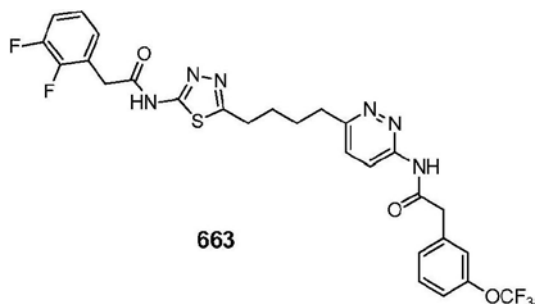
[0665] 在0℃,向657 (50mg, 0.11mmol)的DMF (3mL)溶液中加入4-氟代苯基乙酸(22mg, 0.14mmol)、HOBt (30mg, 0.22mmol)和EDCI (42mg, 0.22mmol)。将所得混合物于室温下搅拌1.5h,然后将其冷却至0℃并用H₂O猝灭。通过抽吸过滤收集沉淀物并经硅胶层析进一步纯化,用在二氯甲烷中的1-10%MeOH洗脱,得到661。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.65 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.57 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.49-7.14 (m, 8H), 3.87 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H)。

[0666]

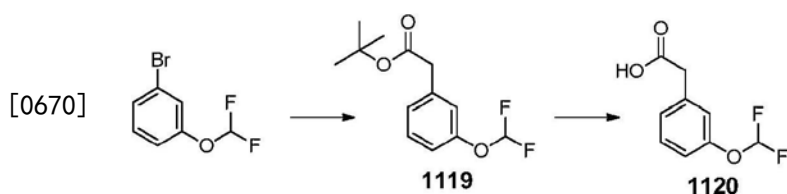


[0667] 662通过如对化合物661描述的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.67 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.57 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.51-7.07 (m, 7H), 3.89 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H)。

[0668]

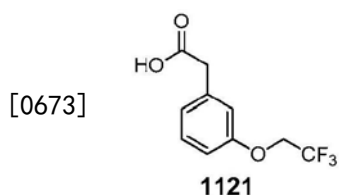


[0669] 663通过如对化合物661描述的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.74 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.57 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.51-7.19 (m, 7H), 3.97 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H)。

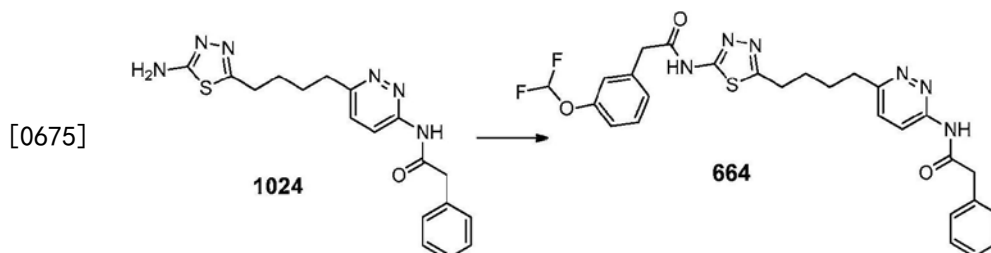


[0671] 在氩气气氛下,向1-溴代-3-(二氟甲氧基)苯(1g,4.5mmol)、双(三-叔丁基膦)钯(0)(460mg,0.9mmol)在1,4-二噁烷(30ml)中的混合物中加入在乙醚(22.5ml)中的0.5M2-叔丁氧基-2-氧代乙基氯化锌。将得到的混合物于室温下搅拌过夜。使该混合物分配于饱和的NH₄Cl和EtOAc之间。用盐水洗涤有机萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。经硅胶层析纯化粗制物质,用在己烷中的0-10%EtOAc洗脱,得到1119。

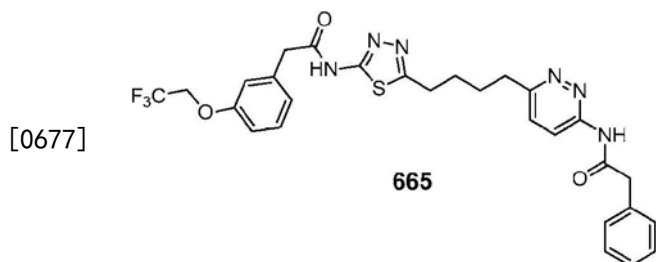
[0672] 在0℃,向1119(300mg,1.16mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液中滴加TFA(3ml)。将得到的混合物于室温下搅拌过夜,然后将其蒸发至干,然后用乙醚研磨残留物,得到1120。



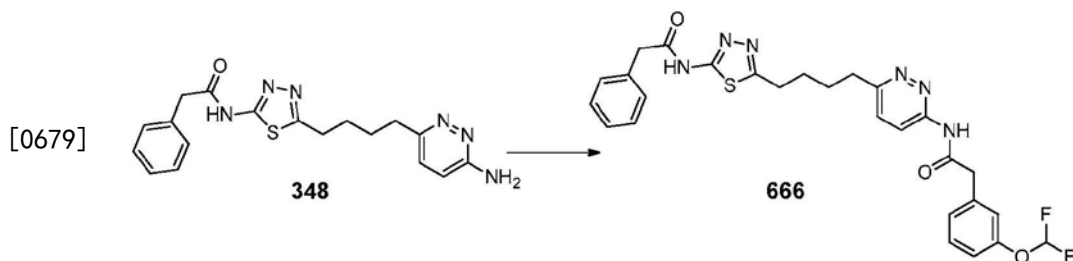
[0674] 1121使用对化合物1120描述的程序,由1-溴代-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯制备。



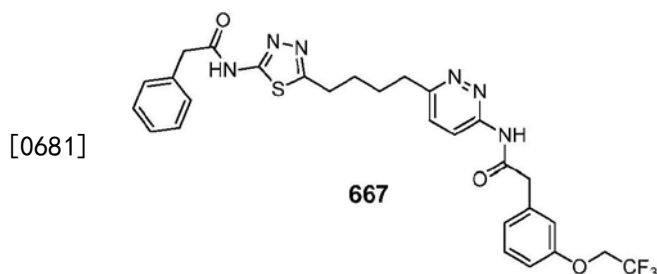
[0676] 向烧瓶中装填1024(50mg,0.135mmol)、在DMF(1ml)中的1120(28mg,0.142mmol),于0℃加入HOBT(39mg,0.285mmol),接着加入EDCI(68mg,0.356mmol)。使所得混合物缓慢升温至室温并搅拌2h,然后通过加入冰水(~5mL)将其猝灭。通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用更多的水冲洗,得到664。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.71(s,1H),11.32(s,1H),8.22-8.19(d,J=9.12Hz,1H),7.58-7.54(d,J=9.03Hz,1H),7.48-6.99(m,10H),3.85(s,2H),3.78(s,2H),3.01(bs,2H),2.90(bs,2H),1.73(bs,4H)。



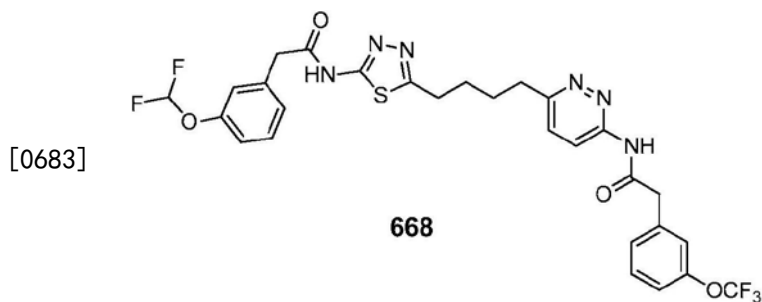
[0678] 665使用对化合物664描述的程序制备。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.71(s,1H),11.32(s,1H),8.22-8.19(d,J=9.12Hz,1H),7.58-7.54(d,J=9.03Hz,1H),7.38-7.28(m,6H),7.03-6.97(m,3H),4.77-4.74(q,2H),3.80-3.78(d,J=5.82Hz,4H),3.01(bs,2H),2.90(bs,2H),1.73(bs,4H)。



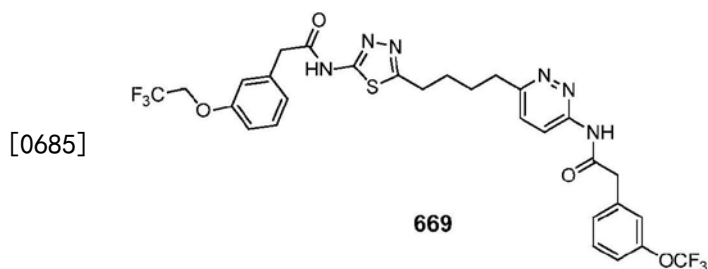
[0680] 向烧瓶中装填348 (50mg, 0.135mmol)、在DMF (1ml) 中的1120 (28mg, 0.142mmol), 于0℃加入HOBT (39mg, 0.285mmol), 接着加入EDCI (68mg, 0.356mmol)。使所得混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜, 然后通过加入冰水 (~5mL) 将其猝灭。通过抽吸过滤收集白色沉淀物, 用更多的水冲洗。粗制物质经硅胶层析纯化, 用在二氯甲烷中的0-6% MeOH洗脱, 得到666。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=9.12Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J=9.03Hz, 1H), 7.48-6.98 (m, 10H), 3.81 (bs, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。



[0682] 使用对化合物666描述的制备667。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=9.12Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J=8.97Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 6H), 7.03-6.97 (m, 3H), 4.77-4.74 (q, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

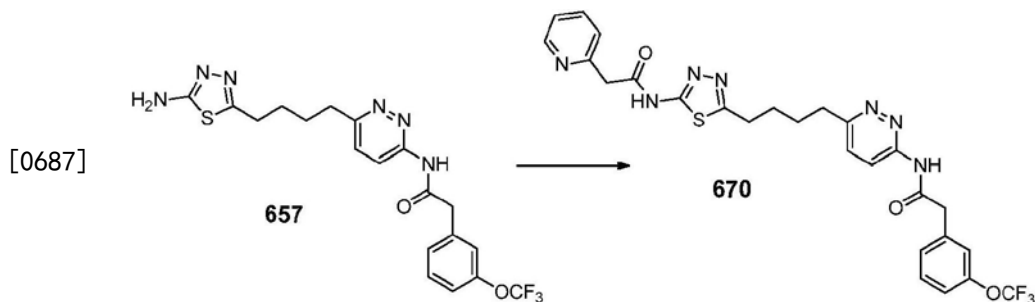


[0684] 使用对化合物675描述的制备668。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.71 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=9.15Hz, 1H), 7.58-6.99 (m, 10H), 3.87-3.84 (d, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H)。

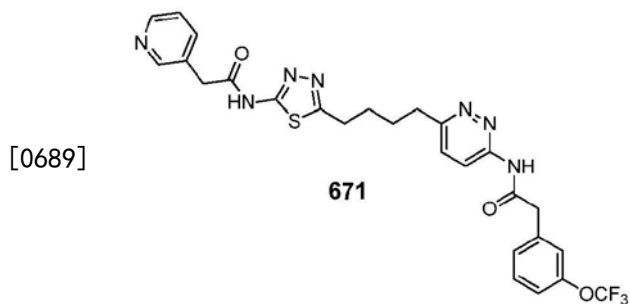


[0686] 使用对化合物675描述的制备669。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.71 (s, 1H),

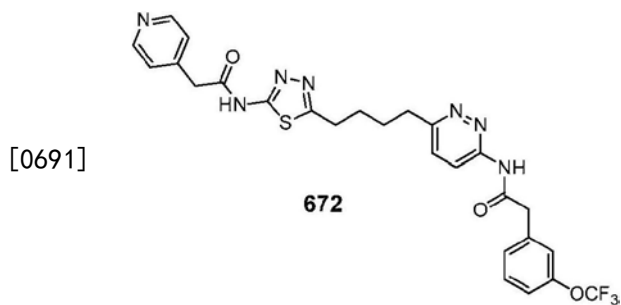
11.32 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=9.09Hz, 1H), 7.58-7.54 (d, J=9.37Hz, 1H), 7.48-7.28 (m, 6H), 7.03-6.97 (m, 2H), 4.77-4.74 (q, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H) .



[0688] 向烧瓶中装填657 (50mg, 0.111mmol), 于0℃用丙基膦酸酐溶液 (91ul) 处理的DMF (1ml) 中的2-吡啶乙酸盐 (20mg, 0.116mmol), 接着装填三乙胺 (40ul, 0.29mmol)。使所得混合物缓慢升温至室温并搅拌1h, 然后通过加入冰水 (~5mL) 将其猝灭。通过抽吸过滤收集黄色的沉淀物, 用更多的水冲洗。经硅胶层析纯化粗制物质, 用在二氯甲烷中的0-6% MeOH洗脱, 得到670。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.67 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.53-8.49 (m, 1H), 8.22-8.19 (d, J=9.12Hz, 1H), 7.78-7.76 (t, 1H), 7.58-7.26 (m, 7H), 4.01 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H) .

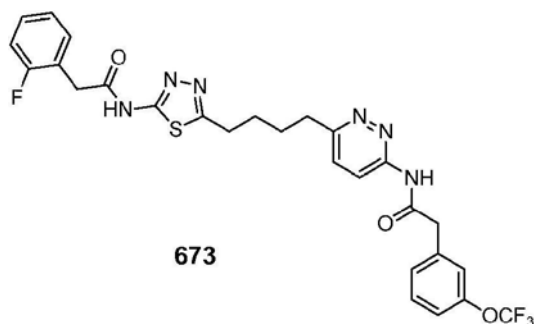


[0690] 671使用对化合物670描述的制备程序。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.70 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.53-8.48 (m, 2H), 8.22-8.19 (d, J=9.12Hz, 1H), 7.76-7.26 (m, 7H), 3.87 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H) .



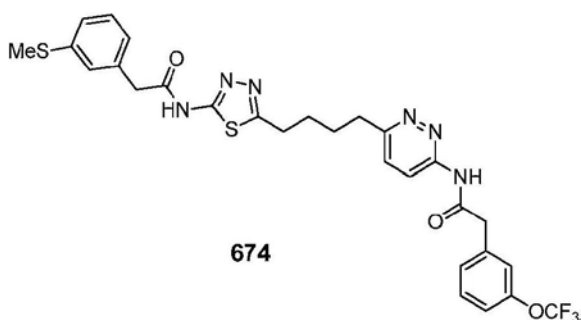
[0692] 672使用对化合物670描述的制备程序。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.32 (s, 1H), 8.53-8.52 (bs, 2H), 8.22-8.19 (d, J=9.12Hz, 1H), 7.58-7.26 (m, 7H), 3.87 (s, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H) .

[0693]



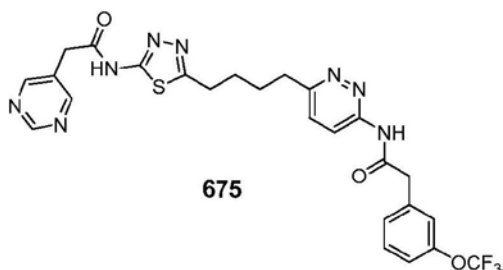
[0694] 673通过如对化合物661描述的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.69 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.57 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.51-7.21 (m, 8H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H) .

[0695]



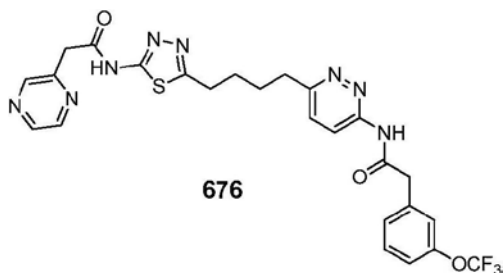
[0696] 674通过如对化合物661描述的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.63 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.57 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 3H), 7.33-7.09 (m, 5H), 3.87 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.77-1.72 (m, 4H) .

[0697]

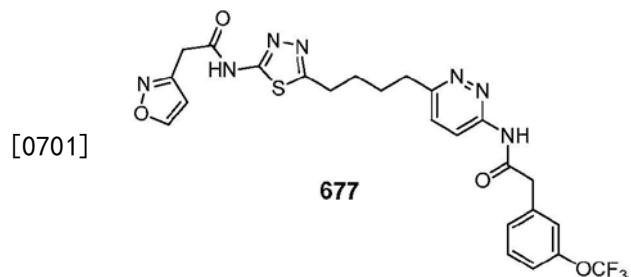


[0698] 向烧瓶中装填657 (70mg, 0.155mmol)、在DMF (1ml) 中的5-嘧啶乙酸 (22mg, 0.162mmol), 于0℃加入HOBT (44mg, 0.326mmol), 接着加入EDCI (78mg, 0.408mmol)。使所得混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜, 然后通过加入冰水 (~5mL) 将其猝灭。通过抽吸过滤收集白色沉淀物, 用更多的水冲洗。粗制物质经硅胶层析纯化, 用在二氯甲烷中的0-6% MeOH洗脱, 得到675。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.22-8.19 (d, J=9.12Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 6H), 3.94 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H) .

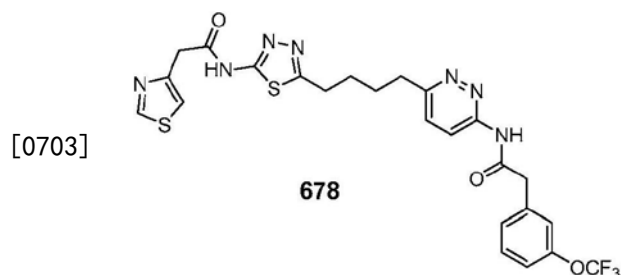
[0699]



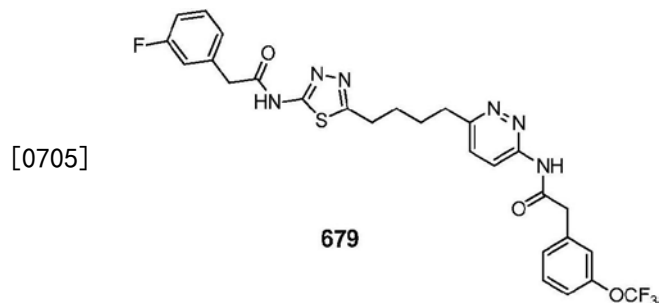
[0700] 676使用对化合物675描述的的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.61–8.57 (m, 2H), 8.22–8.19 (d, J=9.36Hz, 1H), 7.59–7.26 (m, 5H), 4.11 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H) .



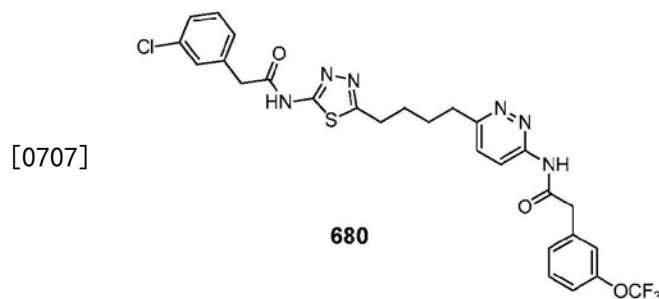
[0702] 677使用对化合物675描述的的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J=9.15Hz, 1H), 7.59–7.26 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H) .



[0704] 678使用对化合物675描述的的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.22–8.19 (d, J=9.21Hz, 1H), 7.59–7.26 (m, 6H), 4.03 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H) .



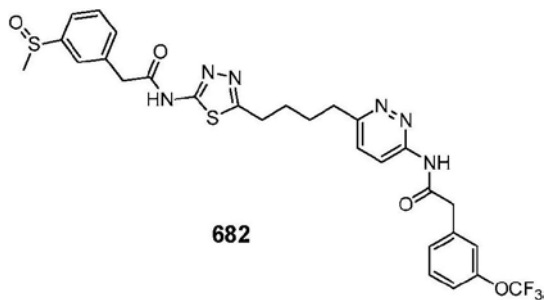
[0706] 679通过如对化合物661描述的的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.67 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.57 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.51–7.36 (m, 4H), 7.29–7.12 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.06–2.86 (m, 4H), 1.77–1.72 (m, 4H) .



[0708] 680通过如对化合物661描述的的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.67 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.57 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.51–7.28 (m, 8H), 3.87

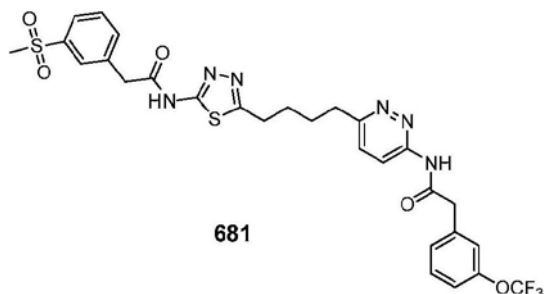
(s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.06–2.86 (m, 4H), 1.77–1.72 (m, 4H) .

[0709]



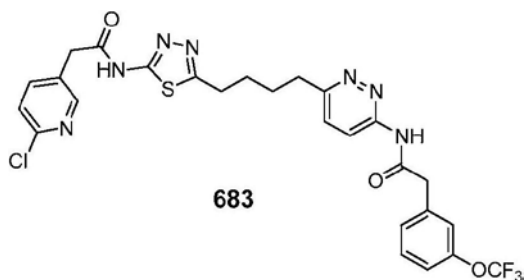
[0710] 在 -78°C ,向674 (100mg, 0.16mmol) 的二氯甲烷溶液中分4份加入m-CPBA (60mg, 0.24mmol) 。将得到的混合物于该温度下搅拌1h, 然后使其缓慢升温至 -10°C 并用25% aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液猝灭。用EtOAc稀释反应物, 用饱和的aq. NaHCO_3 (3 \times 10mL) 洗涤。分离合并的有机层, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并浓缩。粗品经HPLC纯化, 得到682。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.72 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60–7.26 (m, 8H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.06–2.86 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 1.77–1.72 (m, 4H) .

[0711]



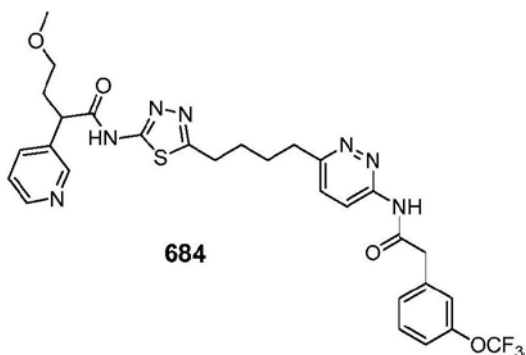
[0712] 通过如对化合物661描述的程序, 由657和3-甲基磺酰基苯基乙酸制备681。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.72 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.92–7.83 (m, 2H), 7.70–7.26 (m, 7H), 3.93 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.06–2.86 (m, 4H), 1.77–1.72 (m, 4H) .

[0713]



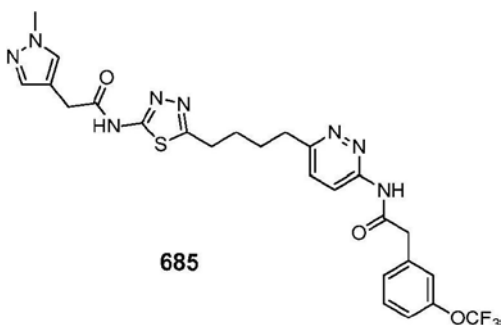
[0714] 683使用对化合物675描述的程序制备。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21–8.18 (d, $J=9.18\text{Hz}$, 1H), 7.84–7.80 (d, $J=9.36\text{Hz}$, 1H), 7.59–7.26 (m, 6H), 3.90–3.87 (d, 4H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 1.73 (bs, 4H) .

[0715]



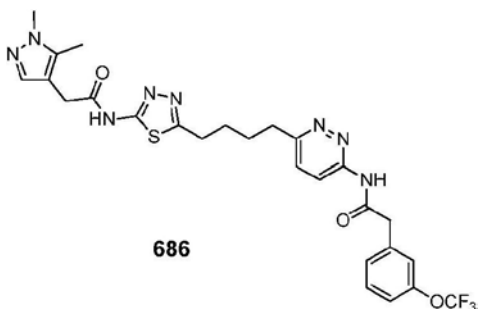
[0716] 684使用对化合物675描述的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.75 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, J=9.18Hz, 1H), 8.21-8.18 (d, J=9.06Hz, 1H), 7.79-7.75 (d, J=9.36Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 6H), 4.07 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (bs, 2H), 2.3-2.5 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.73 (bs, 4H).

[0717]



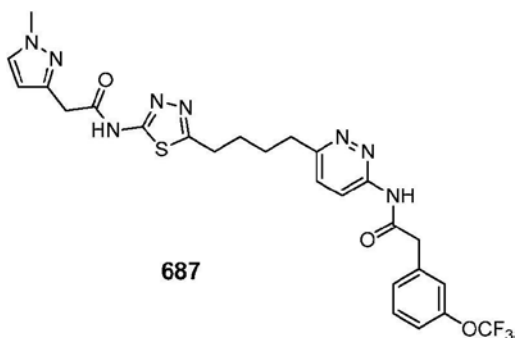
[0718] 685通过如对化合物661描述的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.52 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.61-7.25 (m, 7H), 3.87 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.06-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H).

[0719]



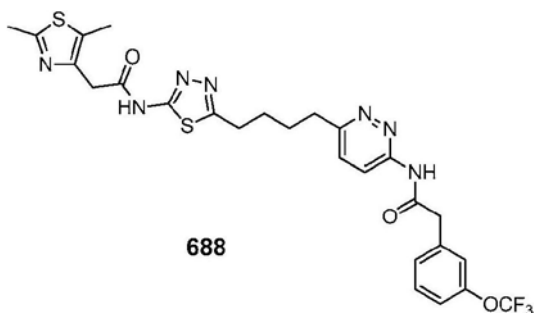
[0720] 686通过如对化合物661描述的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.53 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.58 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.52-7.26 (m, 4H), 5.96 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.06-2.86 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.77-1.72 (m, 4H).

[0721]



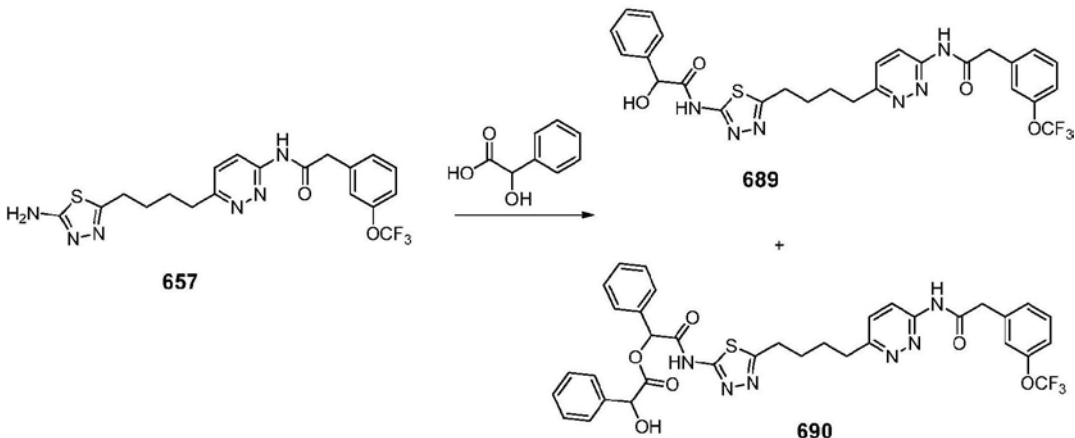
[0722] 687通过如对化合物661描述的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.56 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.61-7.38 (m, 6H), 6.17 (d, J=2.2Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.03-2.90 (m, 4H), 1.7-1.72 (m, 4H) .

[0723]



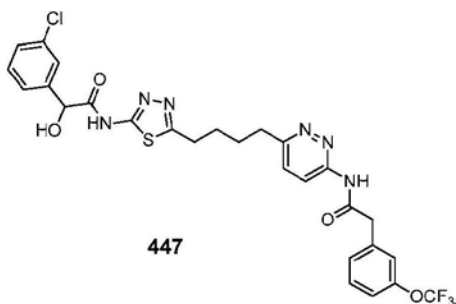
[0724] 688通过如对化合物661描述的程序制备。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.61 (bs, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.58 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.51-7.26 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.07-2.86 (m, 4H), 1.77-1.72 (m, 4H) .

[0725]



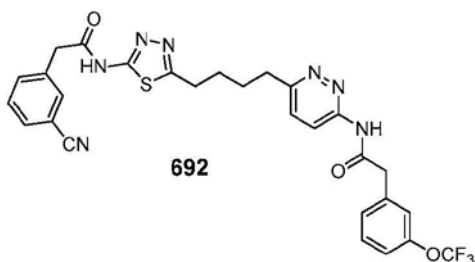
[0726] 在0℃,向657 (200mg, 0.44mmol) 的DMF (4mL) 溶液中加入扁桃酸 (124mg, 0.66mmol)、HOBt (119mg, 0.88mmol) 和EDCI (170mg, 0.88mmol)。将所得混合物于室温下搅拌1.5h,然后将其冷却至0℃并用H₂O猝灭。通过抽吸过滤收集沉淀物并经硅胶层析进一步纯化,用在二氯甲烷中的1-10%MeOH洗脱,得到690和更大极性的689。689: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.42 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.58-7.27 (m, 10H), 6.35 (d, J=4.4Hz, 1H), 5.34 (d, J=4.3Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.03-2.89 (m, 4H), 1.77-1.73 (m, 4H) 。690: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ13.05 (bs, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.59-7.26 (m, 15H), 6.26 (d, J=5.5Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.38 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.03-2.88 (m, 4H), 1.76-1.73 (m, 4H) .

[0727]



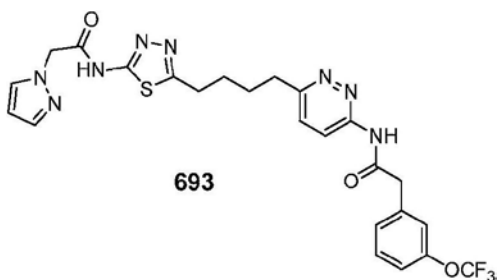
[0728] 通过如对化合物689描述的程序,由657和3-氯代扁桃酸制备447。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ12.48 (bs,1H),11.31 (s,1H),8.20 (d,J=9.2Hz,1H),7.59-7.26 (m,9H),6.53 (m,1H),5.36 (t,J=0.7Hz,1H),3.87 (s,2H),3.03-2.90 (m,4H),1.75-1.71 (m,4H) .

[0729]



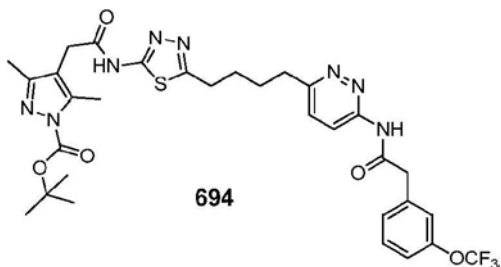
[0730] 使用对化合物675描述的程序制备692。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ12.75 (s,1H),11.32 (s,1H),8.21-8.18 (d,J=9.18Hz,1H),7.80-7.26 (m,9H),3.92 (s,2H),3.87 (s,2H),3.01 (bs,2H),2.90 (bs,2H),1.73 (bs,4H) .

[0731]

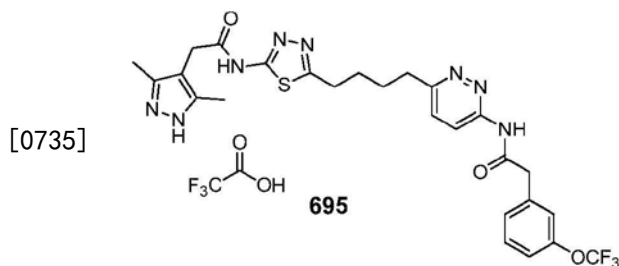


[0732] 使用对化合物675描述的程序制备693。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ12.75 (s,1H),11.32 (s,1H),8.22-8.19 (d,J=9.06Hz,1H),7.79 (s,1H),7.59-7.26 (m,6H),6.31 (s,1H),5.20 (s,2H),3.87 (s,2H),3.01 (bs,2H),2.90 (bs,2H),1.73 (bs,4H) .

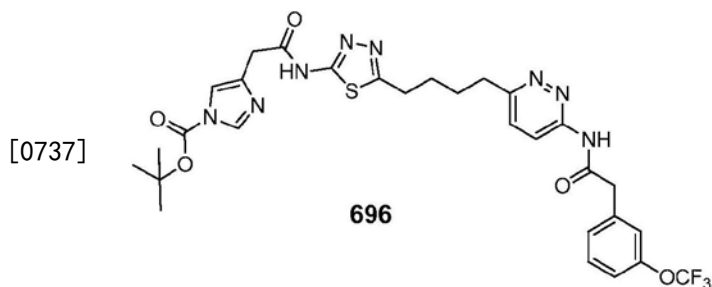
[0733]



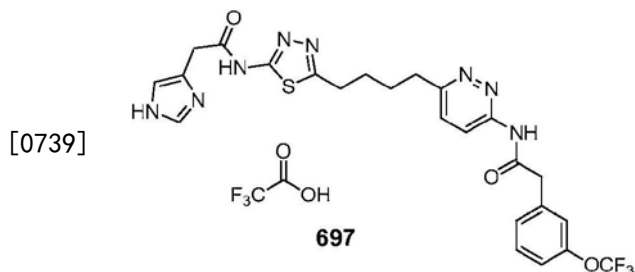
[0734] 使用对化合物675描述的程序制备694。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ12.71 (s,1H),11.32 (s,1H),8.22-8.18 (d,J=9.15Hz,1H),7.58-7.54 (d,J=9.18Hz,1H),7.48-7.26 (m,4H),3.87 (s,2H),3.63 (s,2H),3.01 (bs,2H),2.90 (bs,2H),2.39 (s,3H),2.13 (s,3H),1.73 (bs,4H),1.57 (s,9H) .



[0736] 于0℃,向694 (50mg,0.081mmol)的二氯甲烷 (2ml)溶液中加入TFA (2ml)。将所得混合物于室温下搅拌1h,然后在真空下将其蒸发至干。加入乙醚和通过抽吸过滤收集白色沉淀物,用更多的乙醚冲洗,得到695。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ12.71 (s,1H),11.32 (s,1H),8.22-8.19 (d,J=9.36Hz,1H),7.60-7.57 (d,J=9.27Hz,1H),7.51-7.28 (m,4H),3.88 (s,2H),3.57 (s,2H),3.01 (bs,2H),2.90 (bs,2H),2.45 (s,3H),2.15 (s,3H),1.73 (bs,4H)。



[0738] 使用对化合物695描述的程序制备696。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ12.71 (s,1H),11.32 (s,1H),8.22-8.19 (d,J=9.30Hz,1H),8.15 (s,1H),7.58-7.54 (d,J=9.30Hz,1H),7.48-7.28 (m,5H),3.87 (s,2H),3.76 (s,2H),3.01 (bs,2H),2.90 (bs,2H),1.73 (bs,4H),1.59 (s,9H)。



[0740] 使用对化合物695描述的程序制备697。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ14.22 (s,1H),12.71 (s,1H),11.32 (s,1H),9.01 (s,1H),8.22-8.19 (d,J=9.15Hz,1H),7.59-7.26 (m,6H),4.04 (s,2H),3.87 (s,2H),3.01 (bs,2H),2.90 (bs,2H),1.73 (bs,4H)。

[0741] 制备型HPLC纯化

[0742] 在环境温度下,所有的反相制备型HPLC纯化使用带有柱的Shimadzu Prominence制备型液相层析仪进行。移动相A和B由分别在水中的0.1%甲酸和在乙腈中的0.1%甲酸组成。使粗产物混合物以约100mg/mL的浓度溶于DMF、DMSO或其混合物中并根据表2中描述的方法进行层析。然后使用Savant Speed Vac Plus Model SC210A,将合适的层析流分于45℃高真空下蒸发,得到纯化产物。

[0743] 表2:制备型HPLC方法描述

[0744]

化合物ID	柱	时 间 (min)	%MPB	流 速 (mL/min)	产物保留 时间(min)
7	1	0	20	2	7.4
		1	20	2	
		2	20	5	
		3	70	5	
		14	100	5	
8	1	0	20	2	11.5
		1	20	2	
		2	20	5	
		3	70	5	

[0745]

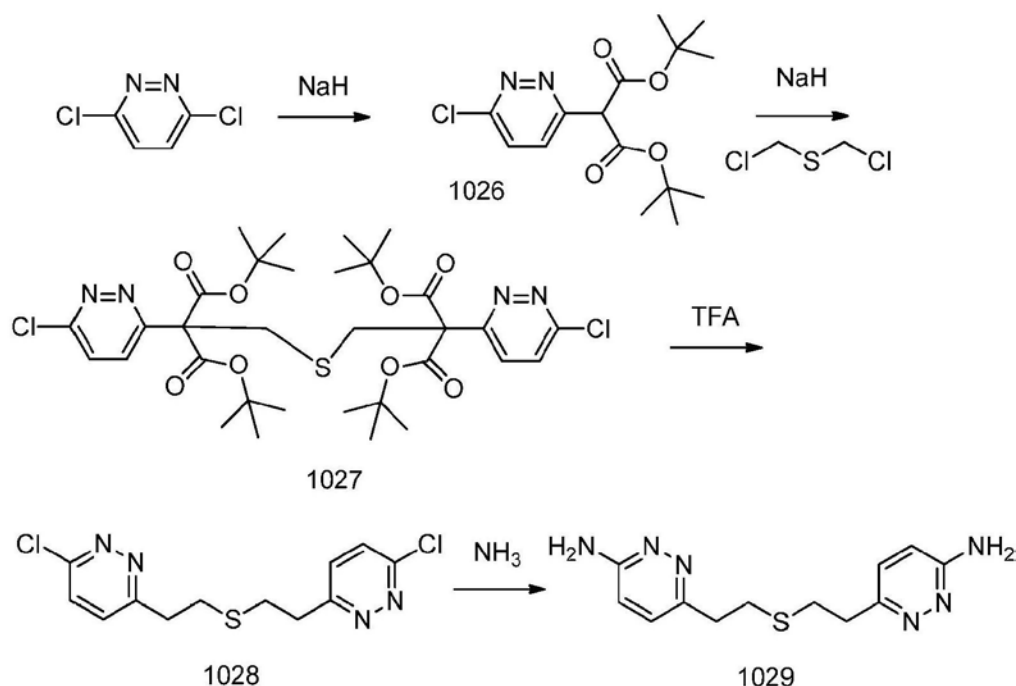
		14	100	5	
26	1	0	40	1	6
		1	40	2	
		3.5	40	4	
		4	40	4.73	
		10	90	4.73	
29	2	0	40	2	7.7
		1	40	3	
		2	40	18.9	
		13	50	18.9	
36	2	0	32	3	12.1
		0.5	32	5	
		1	32	18.9	
		13	35	18.9	
143	2	0	50	3	9.1
		1	50	3	
		2	50	18.9	
		5	50	18.9	
		15	80	18.9	
153	2	0	35	3	6.2
		1	35	3	
		2	35	18.9	
		4	35	18.9	
		14	75	18.9	
199	2	0	45	3	8.3
		1	45	3	
		2	45	18.9	
		3	45	18.9	
		13	65	18.9	
203	2	0	50	3	9.6
		1	50	3	

[0746]

208	2	2	50	18.9	7.6
		5	50	18.9	
		15	60	18.9	
		0	35	3	
		1	35	3	
		2	35	18.9	
		4	35	18.9	
		14	50	18.9	

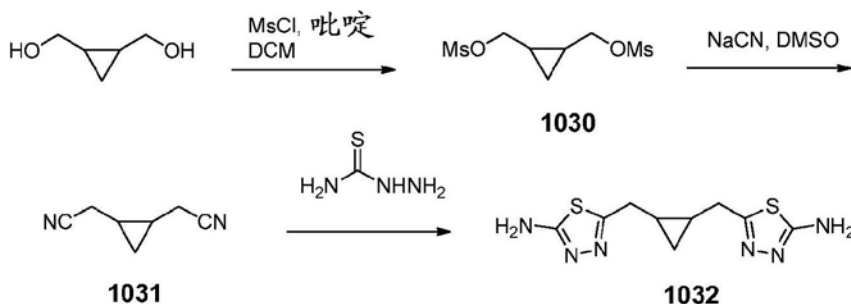
[0747] 以下代表性的合成方案也可用于制备本发明的化合物。

[0748]



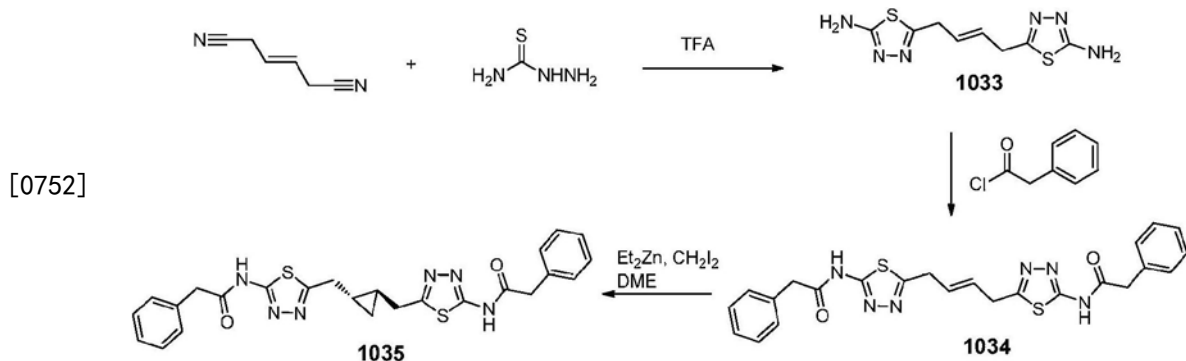
[0749] 用丙二酸二叔丁基酯和氢化钠在THF或DMF中处理3,6-二氯吡嗪,得到1026。然后将中间体1026用氢化钠在THF或DMF中处理,接着加入双-(氯代甲基)硫化物,得到1027。用TFA/二氯甲烷处理中间体1027,得到1028。中间体1028用氨处理,得到1029。通过用2,4-二甲氧基苄基胺和TFA顺序处理,也将中间体1028转化为1029。使用以上对1001-1008酰化的合成方案部分描述的方法,可将双-氨基中间体1029转化为类似于表3中描述的那些的酰化产物。

[0750]



[0751] 将反式-和顺式-环丙烷-1,2-二基二甲醇二者经由双-甲磺酰化中间体1030,转化

为相应的双-腈1031。通过在吡啶或三乙胺/二氯甲烷存在下,用甲磺酰氯处理二醇,制备双甲磺酰化中间体1030。通过用氰化钠在DMSO或乙醇/水中处理1030,制备双腈1031。使用类似于对制备1001描述的程序,使双-腈1031与氨基硫脲在TFA中经历环化,提供双-氨基中间体1032。使用以上对1001-1008的酰化的合成方案部分描述的方法,可将双-氨基中间体1032转化为类似于表3中描述的那些的酰化产物。



[0753] 烯烃类似物1033使用类似于对制备1001描述的程序,由反式-3-己烯二腈制备。使用以上对1001-1008的酰化的合成方案部分描述的方法,可将双-氨基中间体1033转化为类似于表3(例如,1034)中描述的那些的酰化产物。所述产物在Simmons-Smith条件下(Et_2Zn , CH_2I_2 , 1,2-二甲氧基乙烷)可进一步转化为环丙基类似物(用1035举例说明)。

[0754] 实施例2:化合物测定法

[0755] 化合物在如下的体外生物化学测定法和细胞增殖测定法两者中测定。IC₅₀结果在表3中提供。

[0756] 重组酶测定

[0757] 使用谷氨酸的产生(经GAC释放)与谷氨酸脱氢酶(GDH)结合在一起的生物化学测定法并测量对于 NAD^+ 还原为NADH的吸光度的变化,评价化合物抑制谷氨酰胺酶1(GAC)的重组形式的酶促活性的能力。制备底物溶液(50mM Tris-HCl pH8.0, 0.2mM EDTA, 150mM K_2HPO_4 , 0.1mg/ml BSA, 1mM DTT, 20mM L-谷氨酰胺, 2mM NAD^+ 和10ppm消泡剂)并将50 μL 加入到96-孔半区透明板(half area clear plate)(Corning#3695)中。加入化合物(2 μL),得到2X所需浓度的化合物的2%最终DMSO浓度。酶促反应经加入50 μL 酶溶液(50mM Tris-HCl pH8.0, 0.2mM EDTA, 150mM K_2HPO_4 , 0.1mg/ml BSA, 1mM DTT, 10ppm消泡剂, 4单位/ml GDH, 4mM二磷酸腺苷和4nM GAC)开始并于20 $^\circ\text{C}$ 在Molecular Devices M5读板仪读数。读板仪被设定为以动力学模式(kinetic mode)读出吸光度($\lambda=340\text{nm}$)达15分钟。将数据记录为毫-吸光度单位/分钟并在相同的板上将斜率与对照化合物和仅有DMSO的对照进行比较。具有斜率小于DMSO对照的化合物被认为是抑制剂并使用对照化合物评价板的差异性。

[0758] 对数种本发明化合物的该测定结果示于表3中,表示为IC₅₀,或半最大抑制浓度,其中IC₅₀是指示抑制给定生物学活性的一半而需要多少化合物的定量量度。

[0759] 重组酶测定-时间依赖性

[0760] 使用谷氨酸的产生(经GAC释放)与谷氨酸脱氢酶(GDH)结合在一起的生物化学测定法并测量对于 NAD^+ 还原为NADH的吸光度的变化,评价化合物抑制谷氨酰胺酶1(GAC)的重组形式的酶促活性的能力。制备酶溶液(50mM Tris-HCl pH8.0, 0.2mM EDTA, 150mM K_2HPO_4 , 0.1mg/ml BSA, 1mM DTT, 10ppm消泡剂, 4单位/ml GDH, 4mM二磷酸腺苷, 和4nM GAC)并将50 μL

L加入到96孔半区透明板(Corning#3695)中。加入化合物(2 μ L),得到2X所需浓度的化合物的2%最终DMSO浓度。用密封箔(USA Scientific)密封酶/化合物混合物并允许在20℃,伴随温和搅动下孵育60分钟。经加入50 μ L底物溶液(50mM Tris-HCl pH8.0,0.2mM EDTA,150mM K₂HPO₄,0.1mg/ml BSA,1mM DTT,20mM L-谷氨酰胺,2mM NAD⁺,和10ppm消泡剂)开始酶促反应并于20℃在Molecular Devices M5读板仪上读数。读板仪被设定为以动力学模式(kinetic mode)读出吸光度(λ =340nm)达15分钟。将数据记录为毫-吸光度单位/分钟并在相同的板上将斜率与对照化合物和仅有DMSO的对照进行比较。具有斜率小于DMSO对照的化合物被认为是抑制剂并使用对照化合物评价板的差异性。

[0761] 对数种本发明化合物的该测定结果示于表3中,表示为IC₅₀,或半最大抑制浓度,其中IC₅₀是指示抑制给定生物学活性的一半而需要多少化合物的定量量度。

[0762] 细胞增殖测定

[0763] 于37℃及5%CO₂下,将P493-6(myc“on”)细胞维持在生长培养基(RPMI-1640,10%FBS,2mM谷氨酰胺,100单位/ml盘尼西林和100 μ g/ml链霉素)中。对于化合物测定法,在化合物在50 μ l生长培养基中添加当天,将P493-6细胞以200,000细胞/ml(10,000细胞/孔)的细胞密度接种于96-孔V-底板中。将化合物在100%DMSO中以200-倍最终浓度系列稀释。将化合物在生长培养基中稀释100-倍,然后将50 μ l的该混合物加入细胞板中,使得DMSO的最终浓度为0.5%。使细胞与化合物于37℃和5%CO₂下孵育72小时并且通过Cell Titer Glo(Promega)或者通过在Guava设备上使用Viacount(Millipore)试剂盒的FACS分析来分析抗增殖作用。

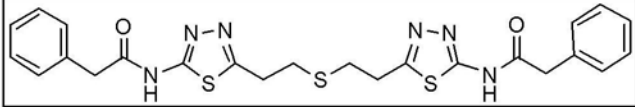
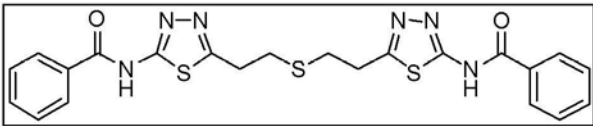
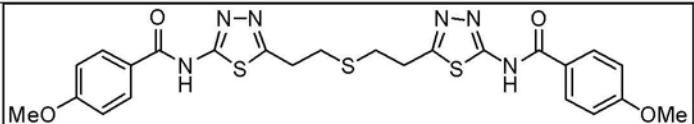
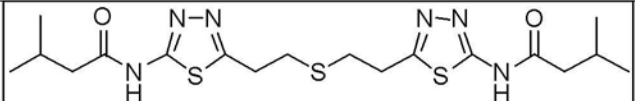
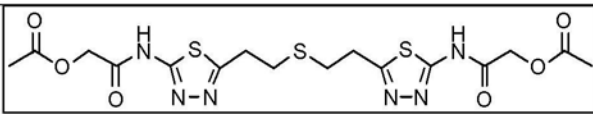
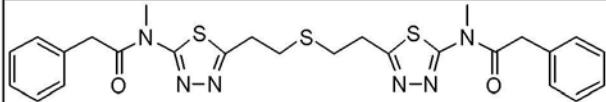
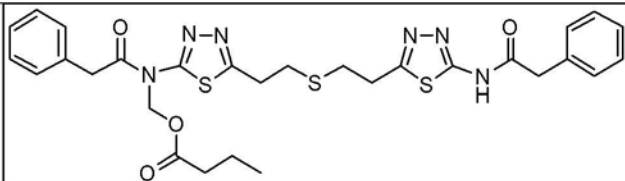
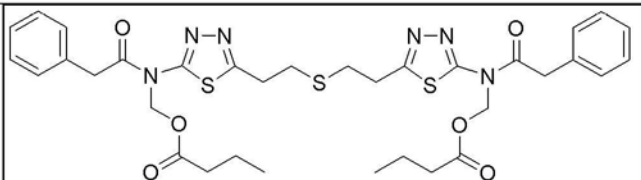
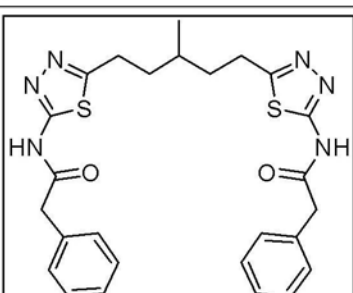
[0764] 对数种本发明化合物的该测定结果示于表3中,表示为IC₅₀,或半最大抑制浓度,其中IC₅₀是指示抑制给定生物学活性的一半而需要多少化合物的定量量度。

[0765] 表3

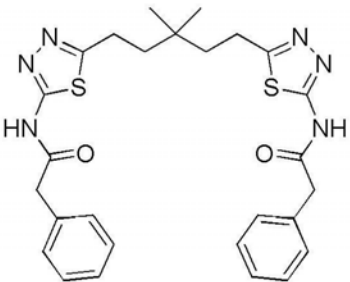
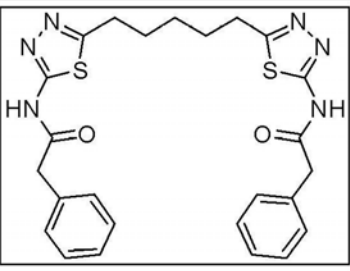
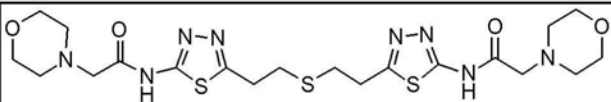
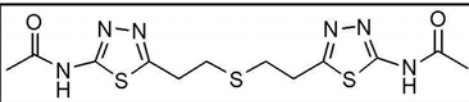
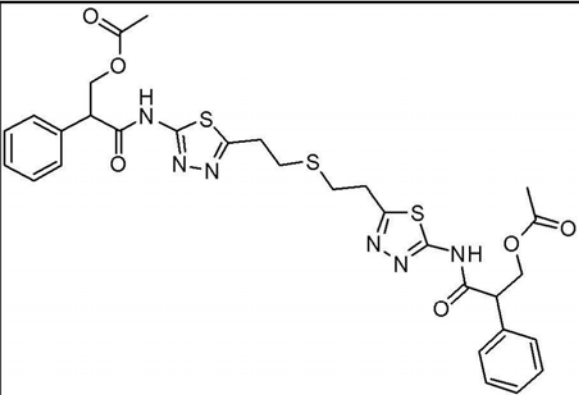
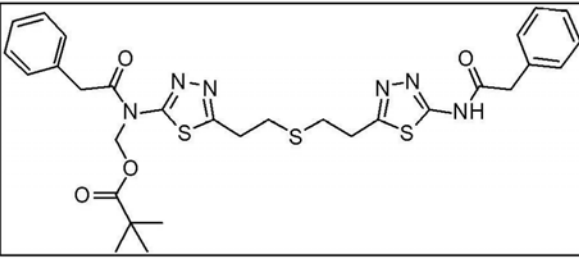
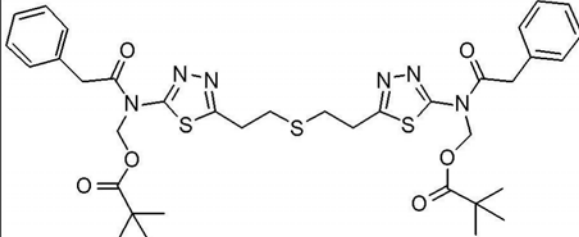
[0766]

化合物 ID	结构	GAC Delta N2 IC50	GAC Delta N2 IC50	细胞 增殖 P493 72h
--------	----	----------------------------	----------------------------	-------------------------

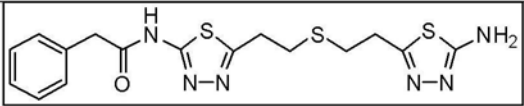
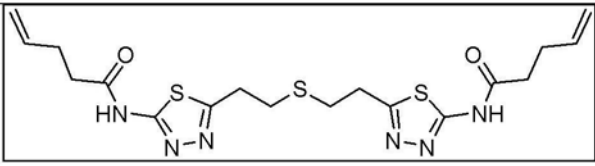
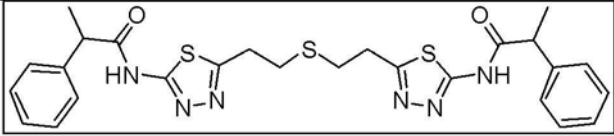
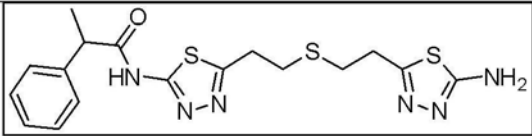
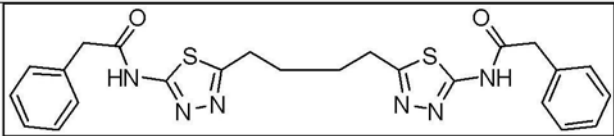
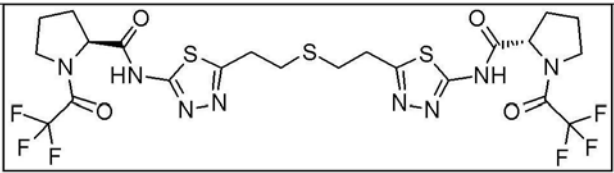
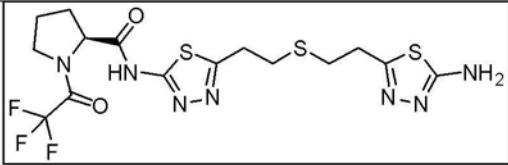
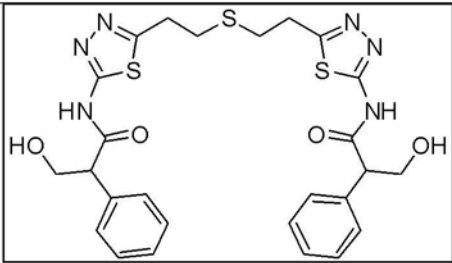
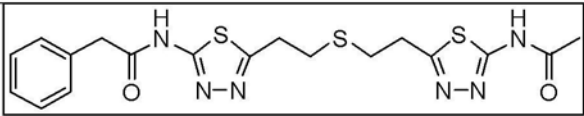
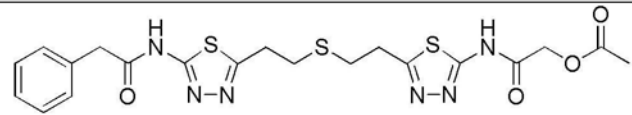
[0767]

		60 min prein c(M)	no prein c(M)	IC ₅₀ (M)
1		0.10	0.20	0.47
2			4.1	0.63
3			>50	>50
4			13	>50
5			>50	>50
6			>50	2.7
7			>50	1.0
8			>50	1.6
9			>50	>50

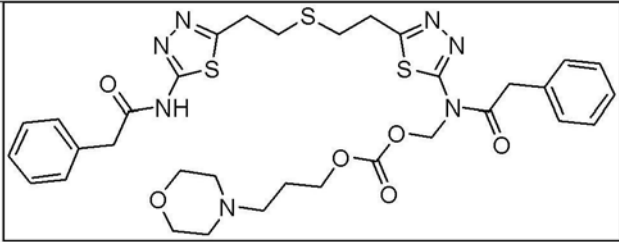
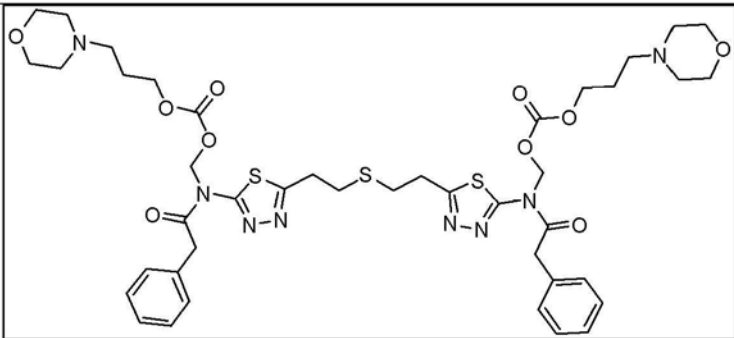
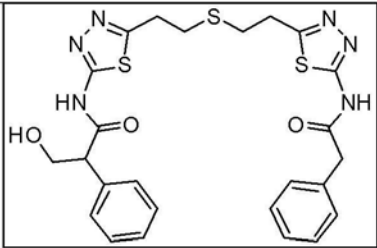
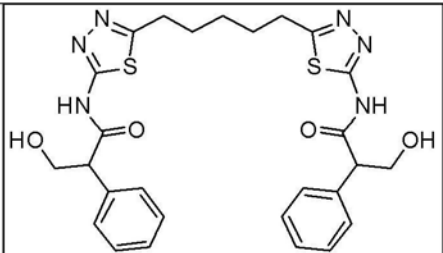
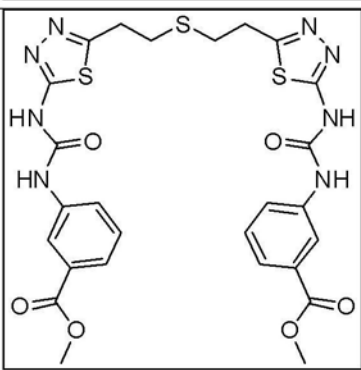
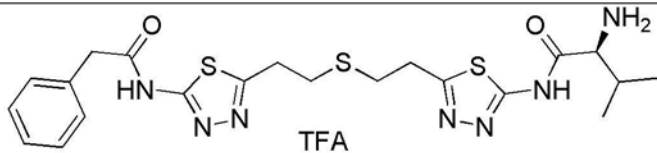
[0768]

10			>50	>50
11			1.4	0.89
12			>50	36
13			7.7	12
14			2.8	1.8
15			>50	1.2
16			>50	0.80

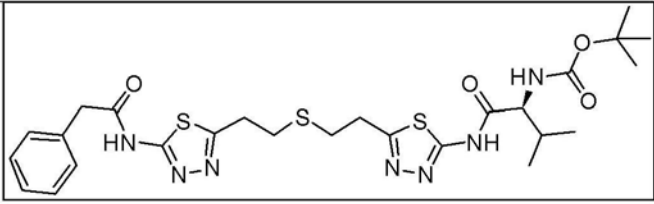
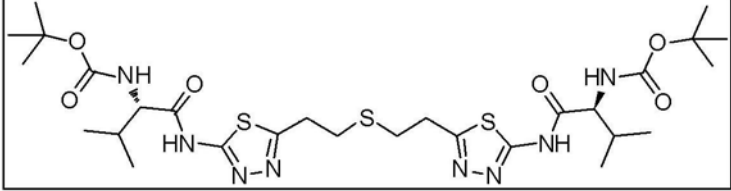
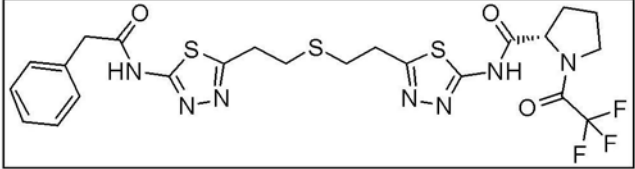
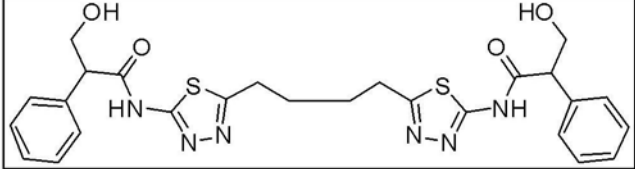
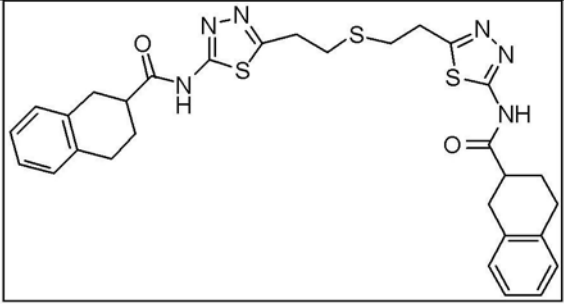
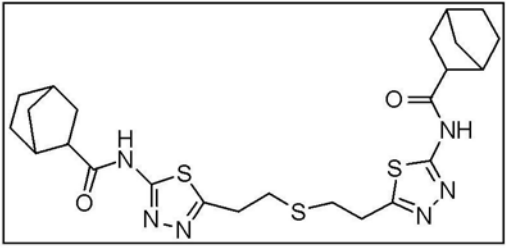
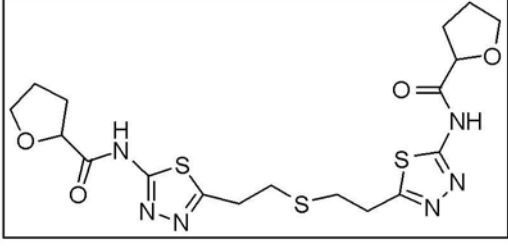
[0769]

17			15	4.2
18			4.5	8.2
19			11	1.7
20			6.6	2.6
21			0.16	0.02
22			>50	>50
23			>50	>50
24			0.51	2.3
25			1.2	1.5
26			5.6	0.70

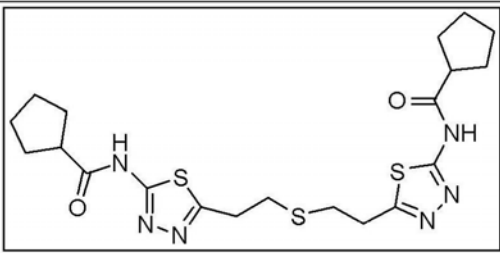
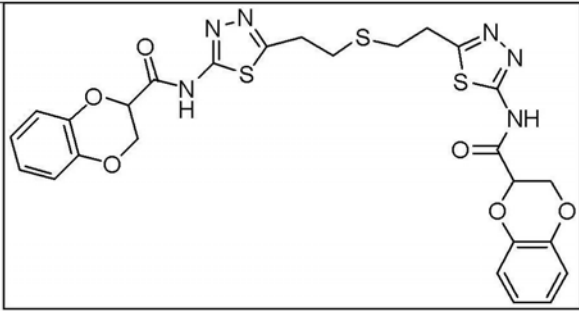
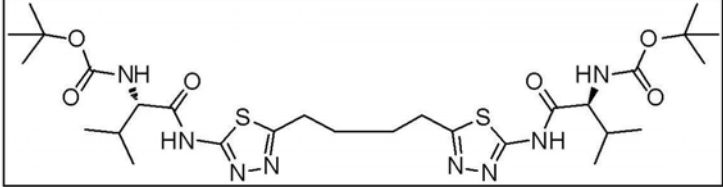
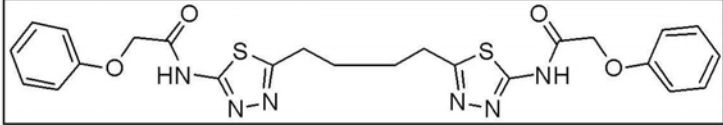
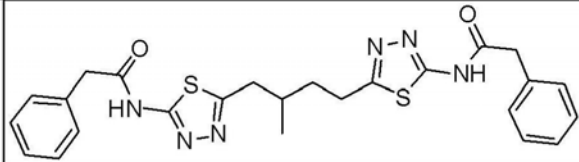
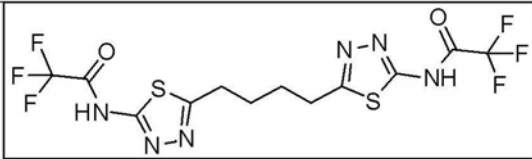
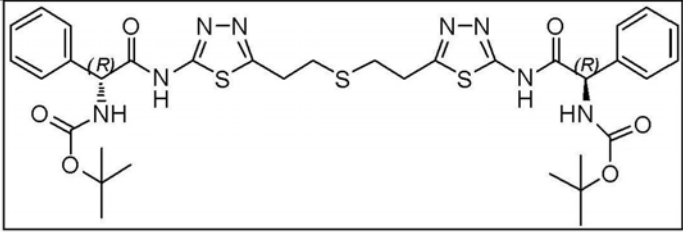
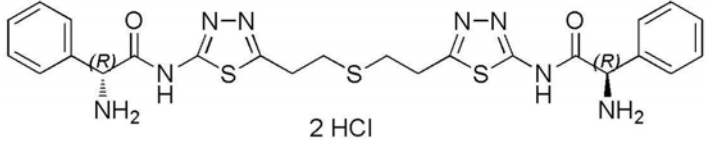
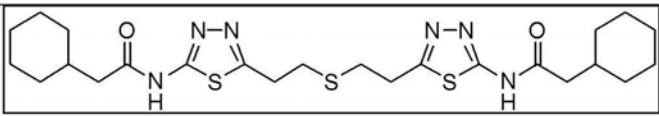
[0770]

27				>50	0.47
28				>50	1.0
29				0.56	4.1
30				1.2	2.5
31				>50	4.3
32				7.0	11

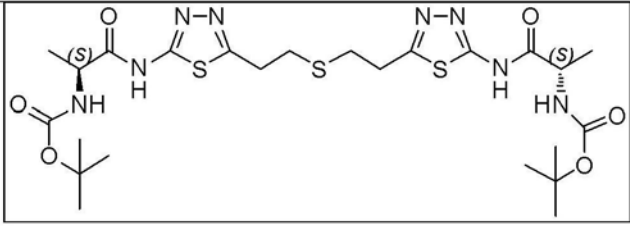
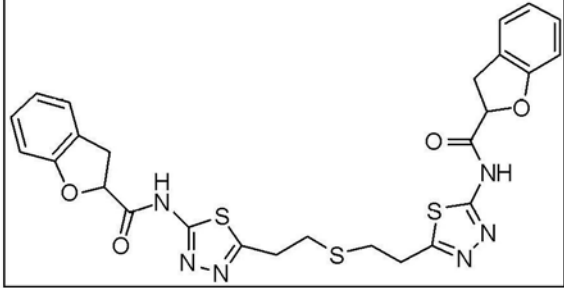
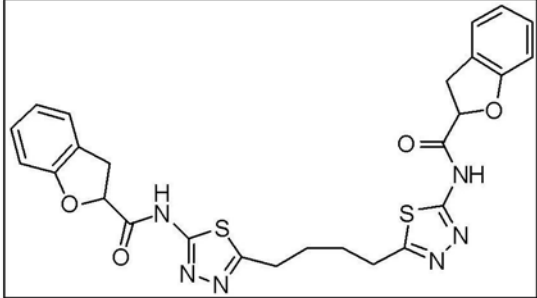
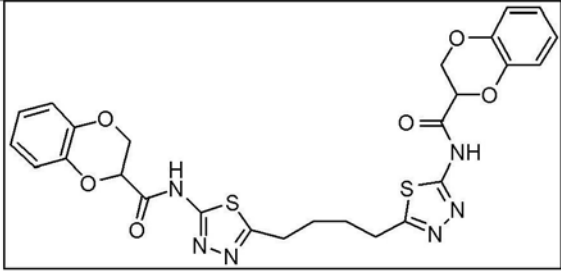
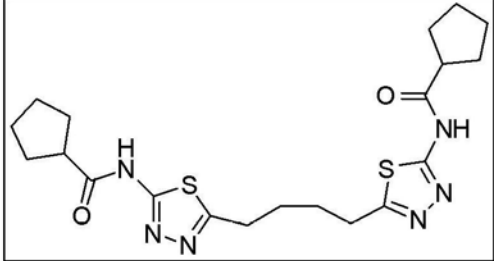
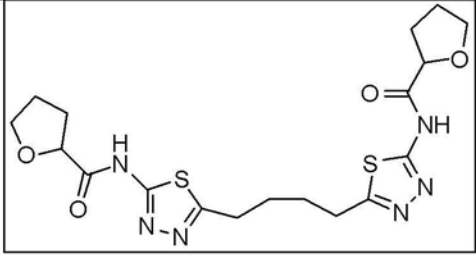
[0771]

33			13	5.3
34			>50	>50
35			18	3.8
36		0.04	0.22	0.16
37			>50	>50
38			>50	3.2
39			26	4.5

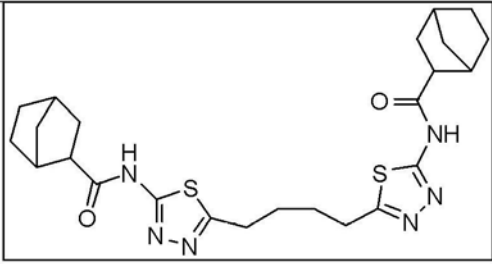
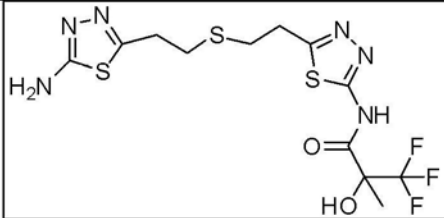
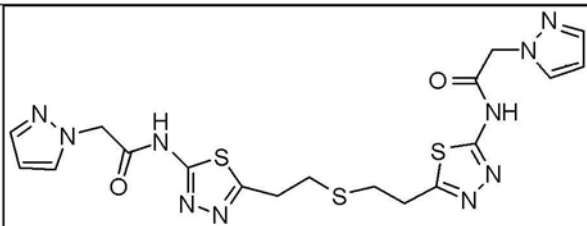
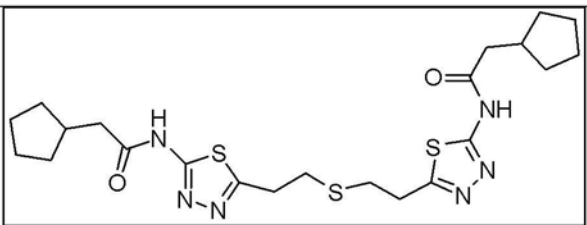
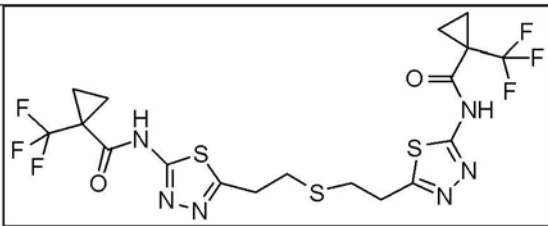
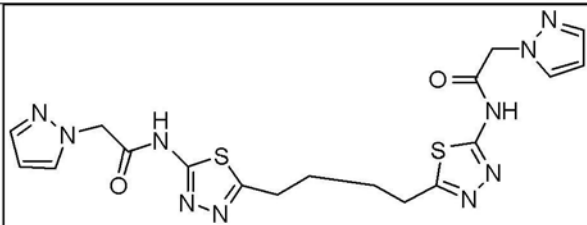
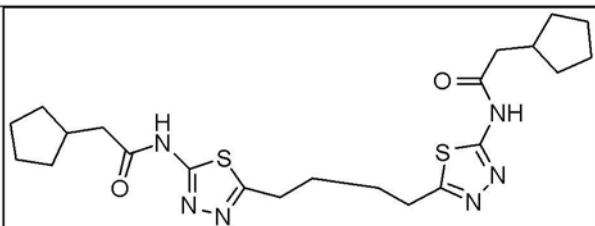
[0772]

40			3.7	0.56
41			7.9	33
42			>50	>50
43			2.3	>50
44			4.9	2.6
45			>50	>50
46			>50	16
47			8.3	35
48			>50	0.42

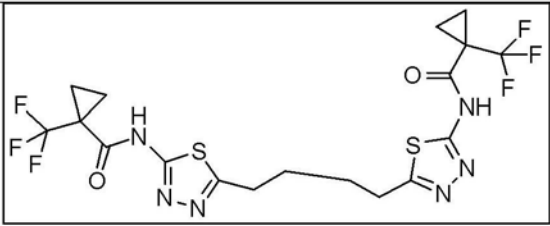
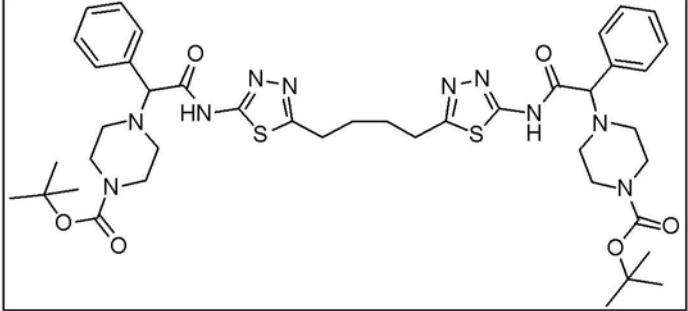
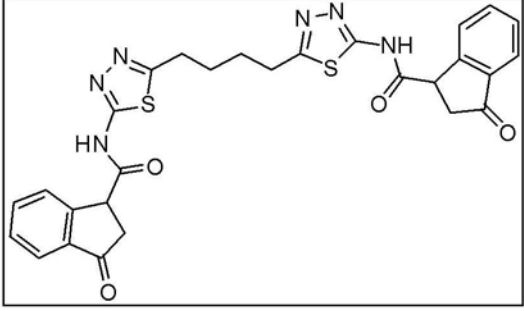
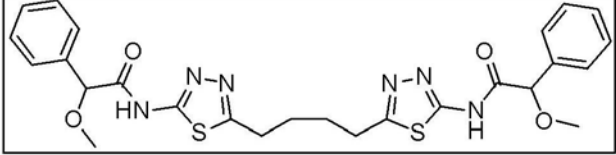
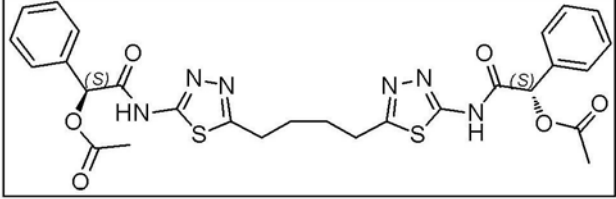
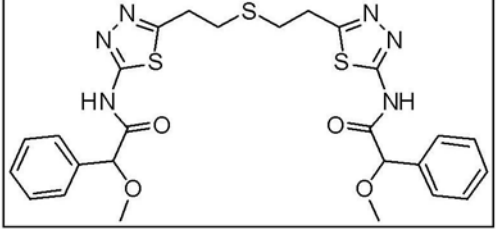
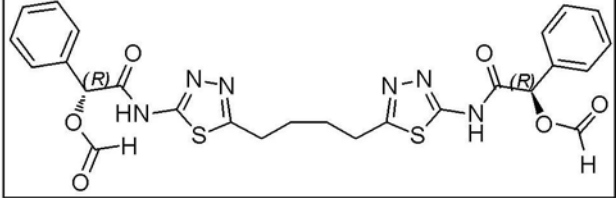
[0773]

49				36	17
50				2.5	8.2
51				1.2	1.3
52				8.3	30
53				>50	34
54				9.2	1.6

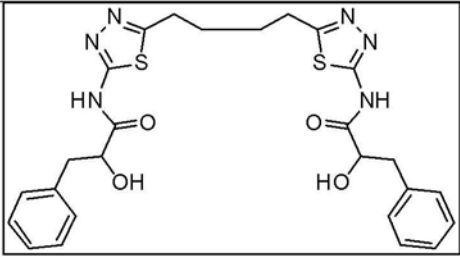
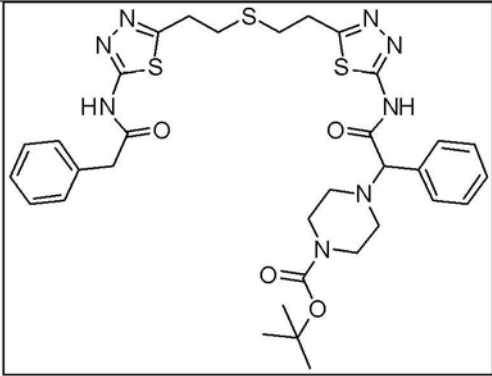
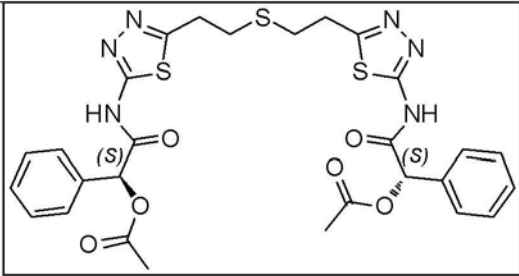
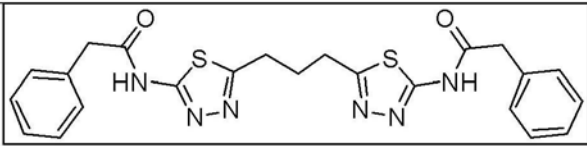
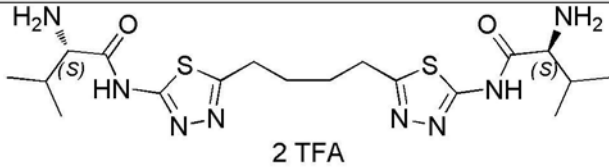
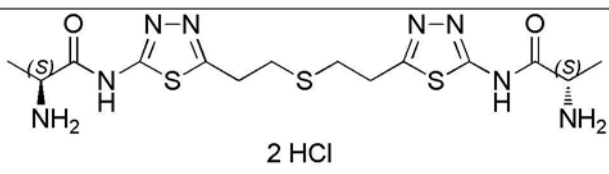
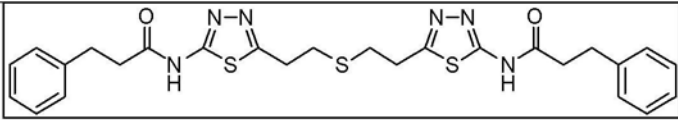
[0774]

55			>50	3.9
56			>50	
57			40	
58			>50	3.7
59			>50	
60			24	14
61			>50	

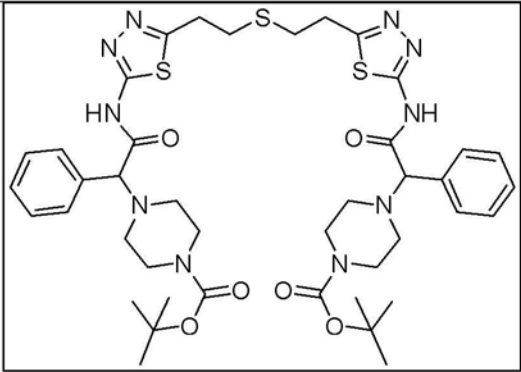
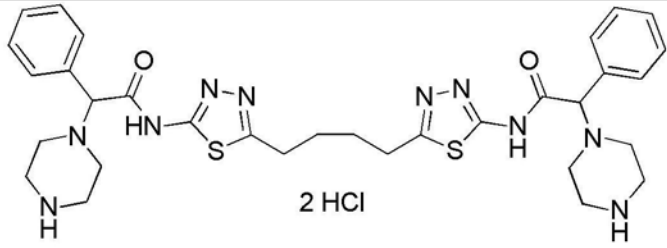
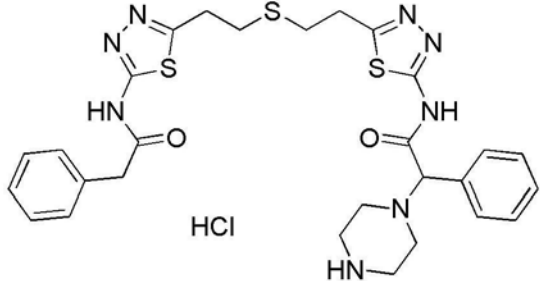
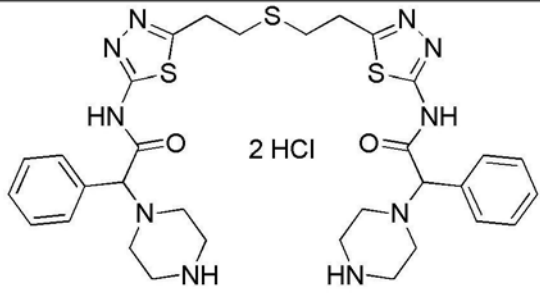
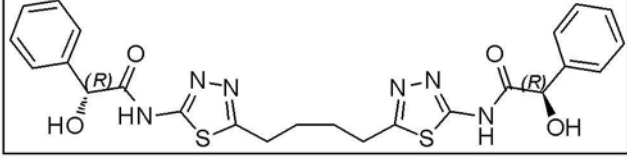
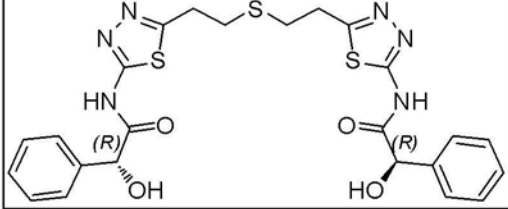
[0775]

62			>50	19
63			25	2.6
64			1.3	0.23
65			1.3	0.52
66			20	
67			3.0	1.8
68			4.9	0.34

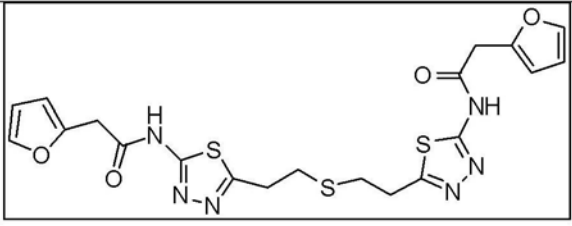
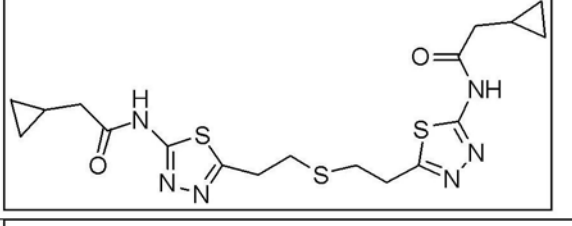
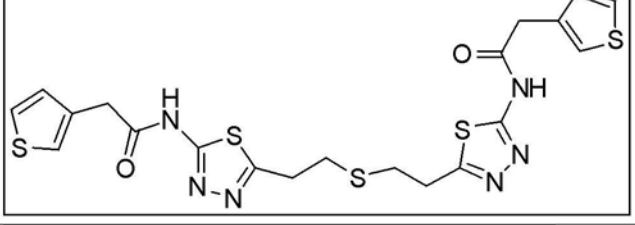
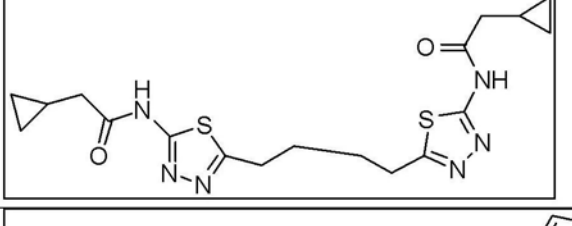
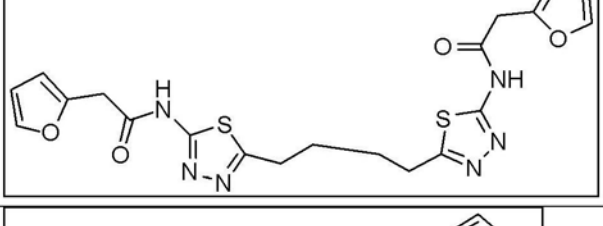
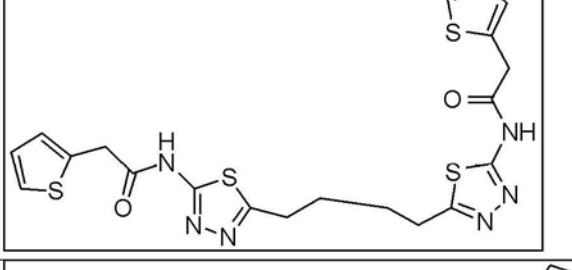
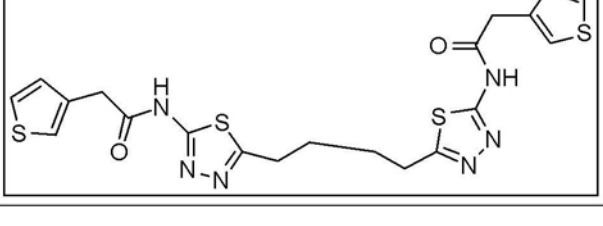
[0776]

69				0.69	0.33
70				3.4	3.4
71				>50	6.9
72				0.59	0.47
73				>50	
74				>50	
75				>50	

[0777]

76				>50	
77	 2 HCl		6.1	34	
78	 HCl		0.84	10	
79	 2 HCl		2.0	20	
80	 (R) HO		1.8	1.3	
81	 (R) HO		10	7.6	

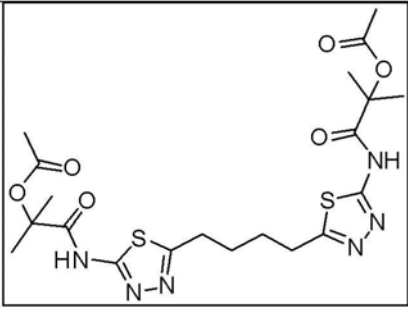
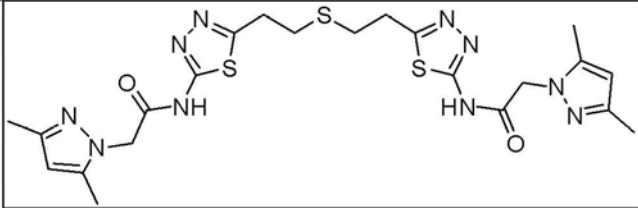
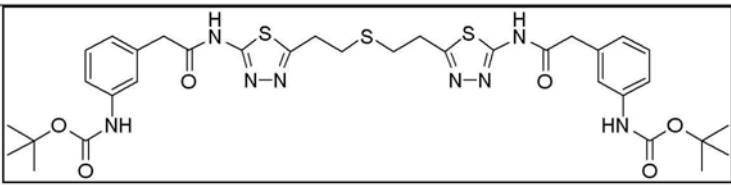
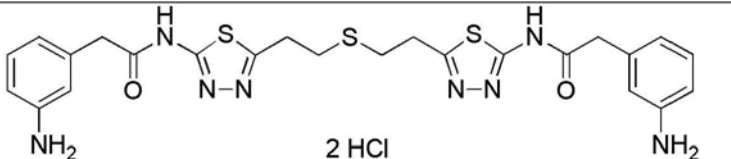
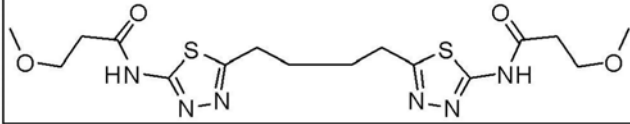
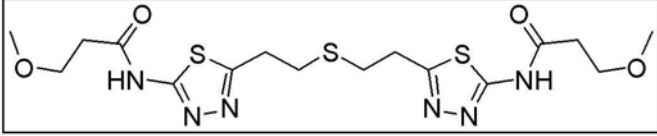
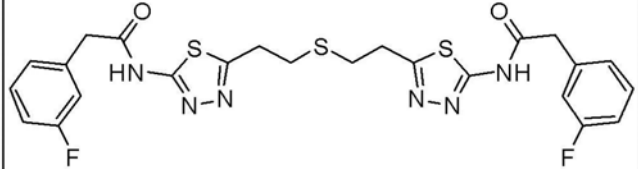
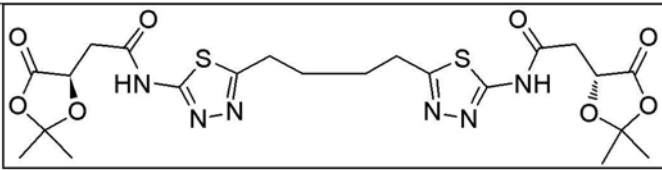
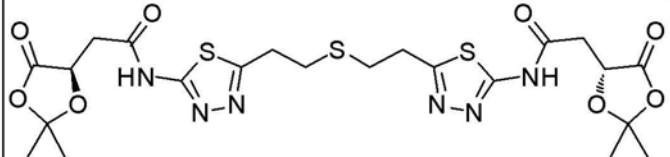
[0778]

82				0.80	1.3
83				3.9	1.4
84				0.23	0.89
85				1.5	1.8
86				0.32	0.52
87				0.18	0.06
88				0.20	0.12

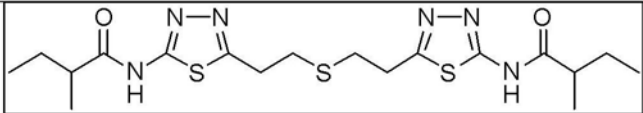
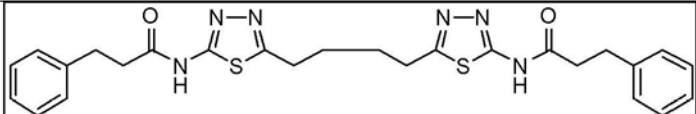
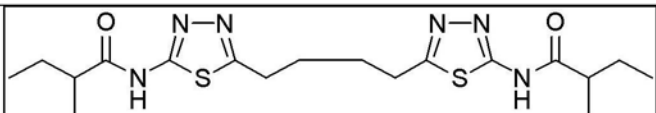
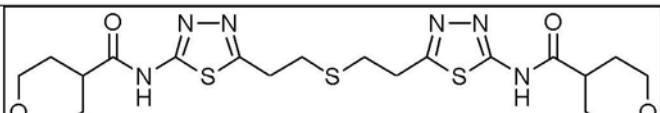
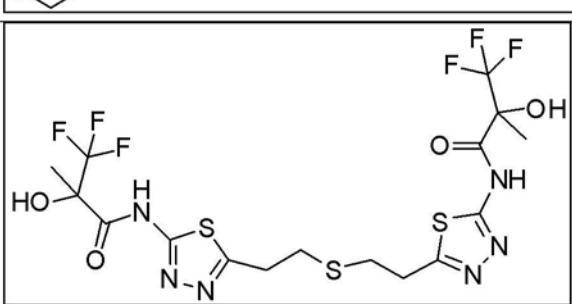
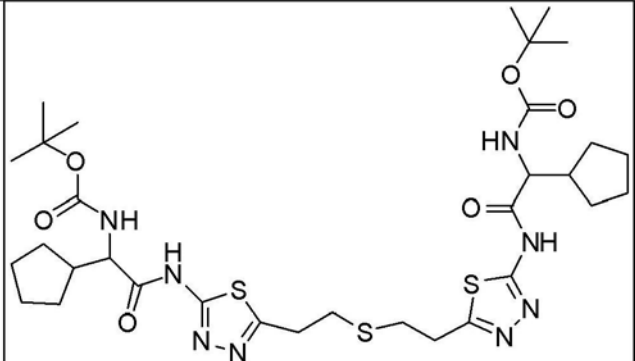
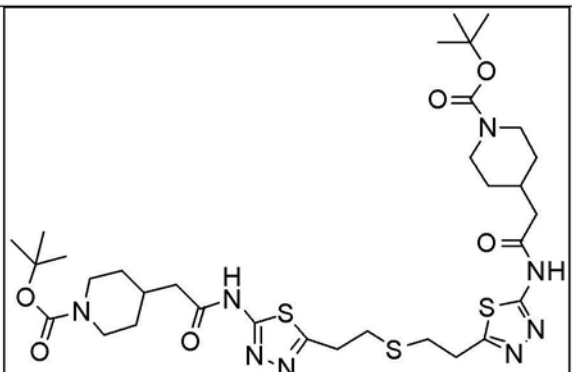
[0779]

89				>20	
90				>20	
91				>20	
92		0.14	0.38	0.47	
93			0.90	2.0	
94			0.28	0.47	
95			2.9	45	

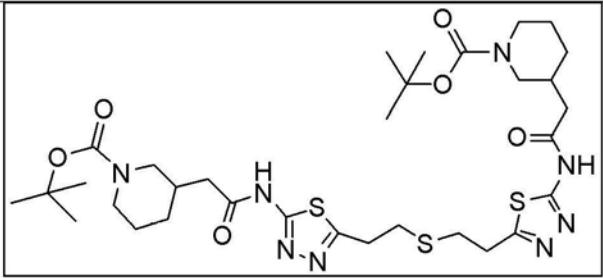
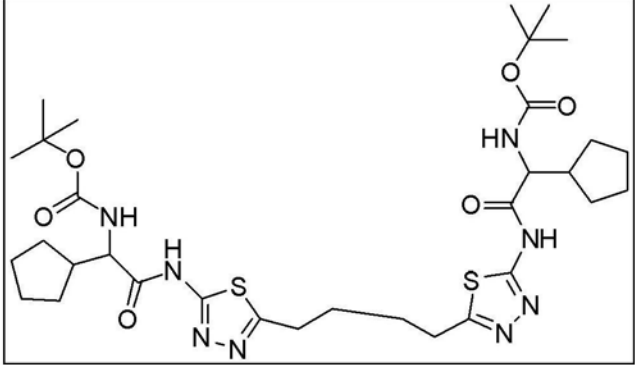
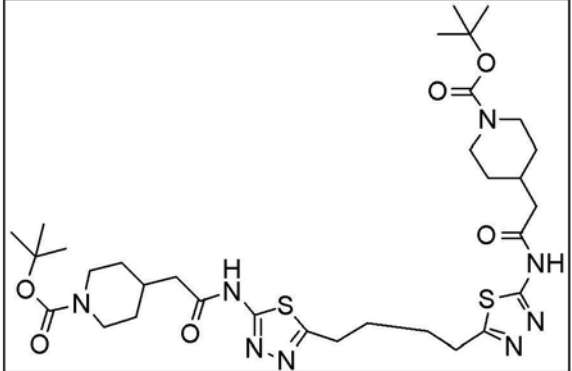
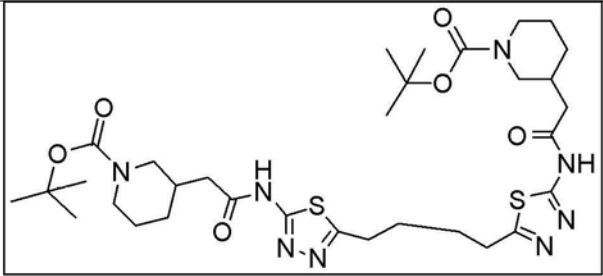
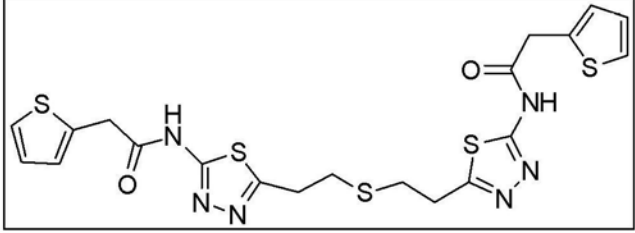
[0780]

96			>20	
97			0.56	17
98			>20	3.9
99	 2 HCl		2.7	1.0
100			8.1	9.0
101			24	17
102			0.24	1.4
103			19	>50
104			>20	

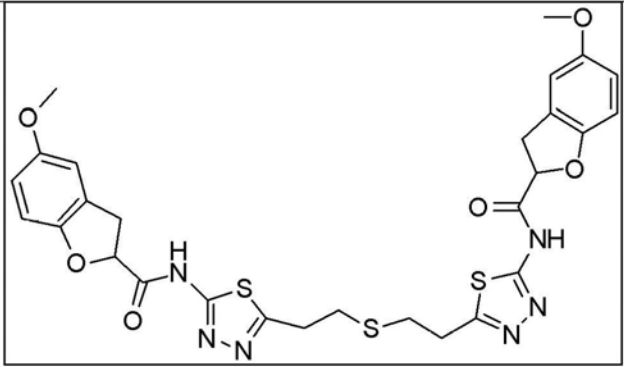
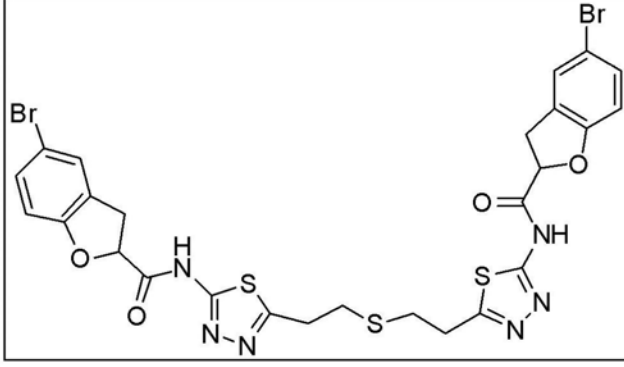
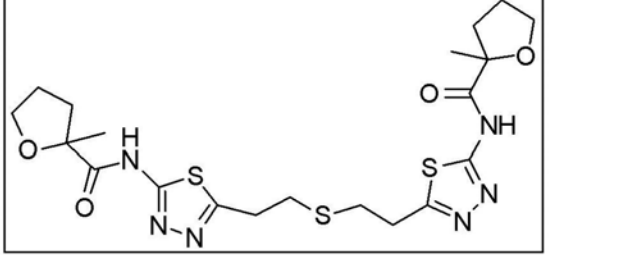
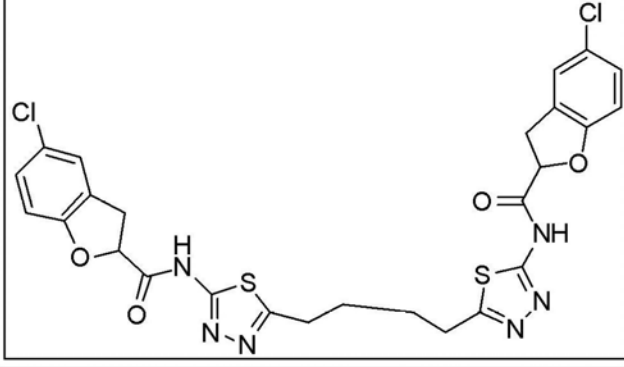
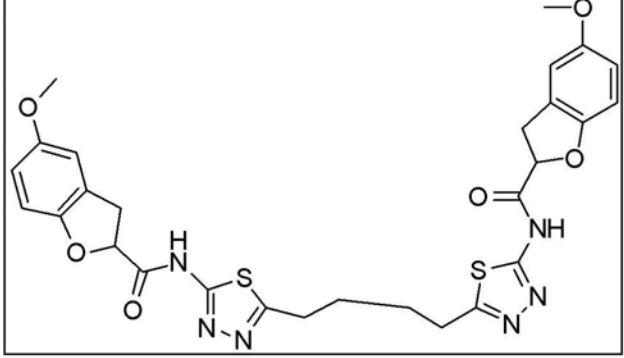
[0781]

105				9.9	119
106				>20	
107				4.3	1.2
108				>20	
109				>20	
110				>20	
111				0.95	0.88

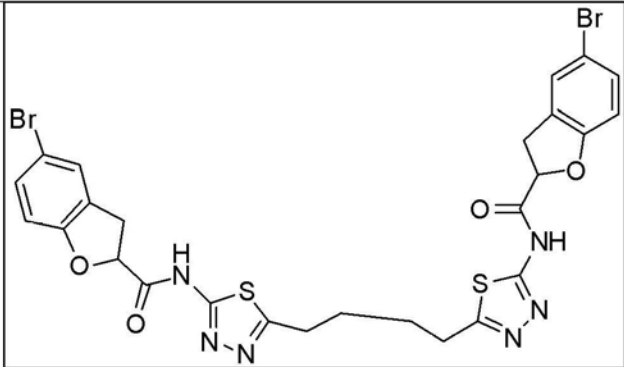
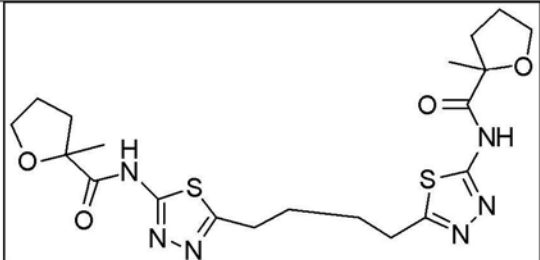
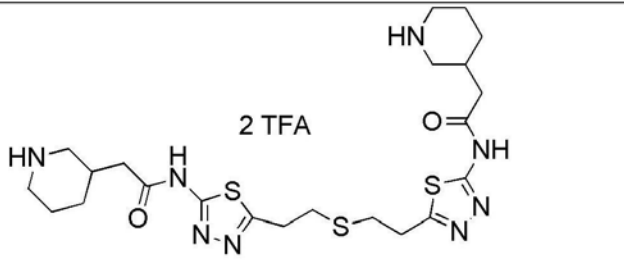
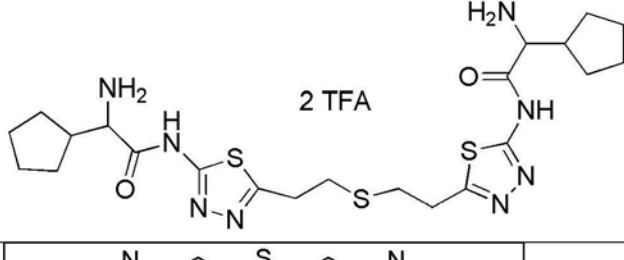
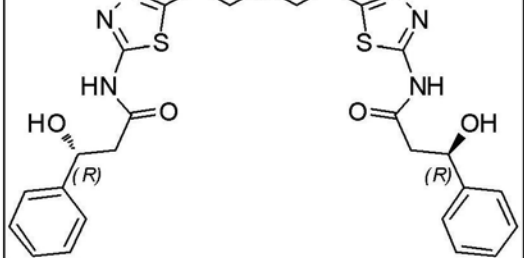
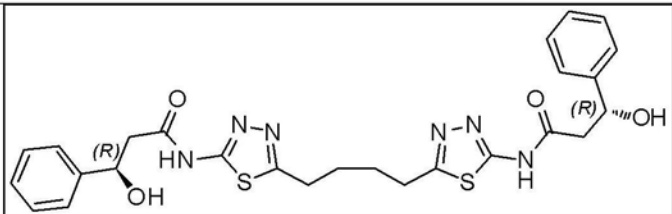
[0782]

112				0.51	0.89
113				>20	
114				0.60	0.56
115				0.62	1.1
116				0.24	0.72

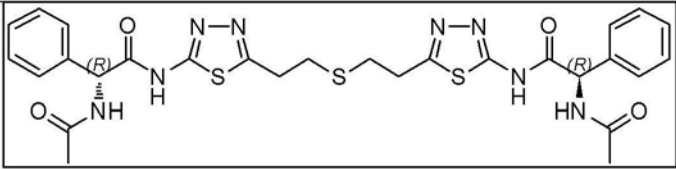
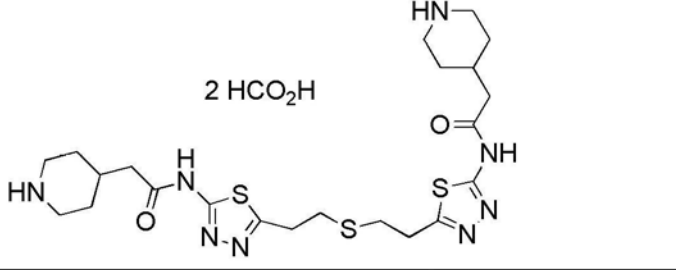
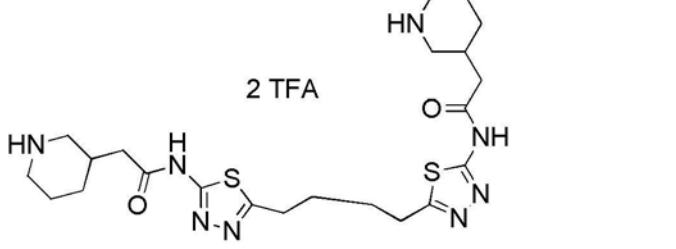
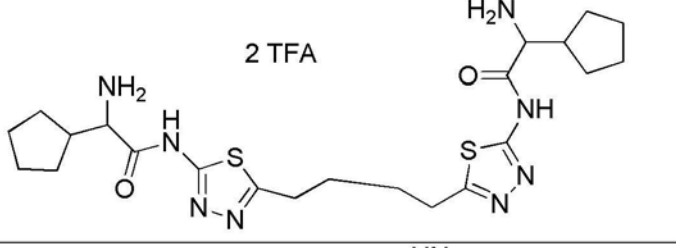
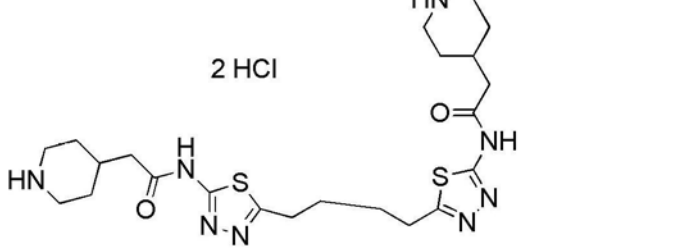
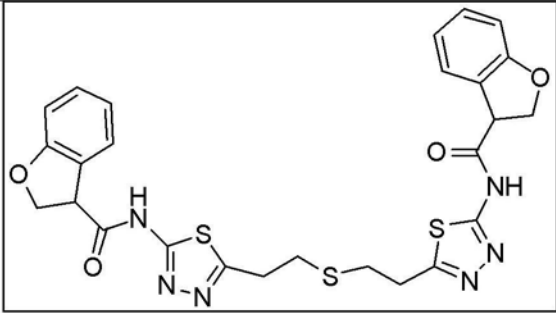
[0783]

117				2.4	6.2
118				5.0	36
119				>20	13
120				1.8	38
121				1.7	3.5

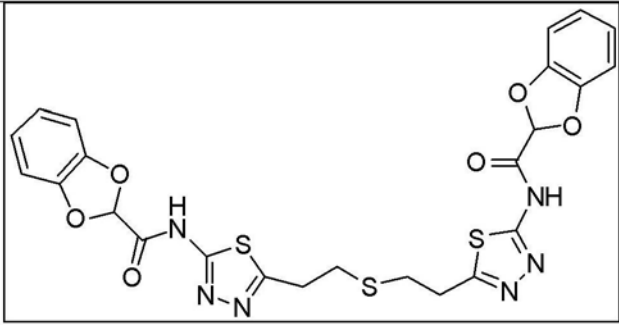
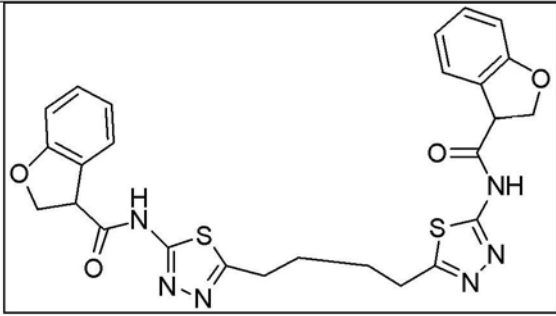
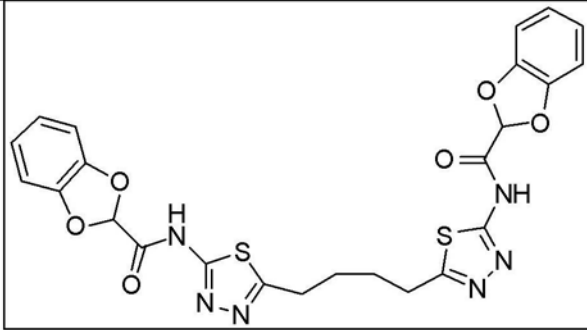
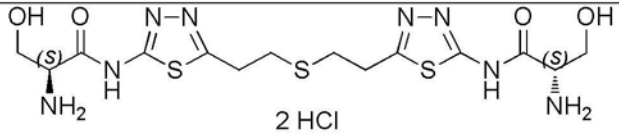
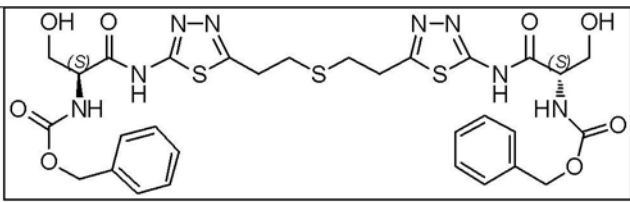
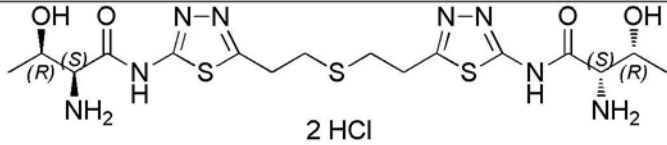

[0784]

122				3.5	43
123				12	6.6
124				>20	
125				>20	
126				5.8	12
127				1.8	0.45

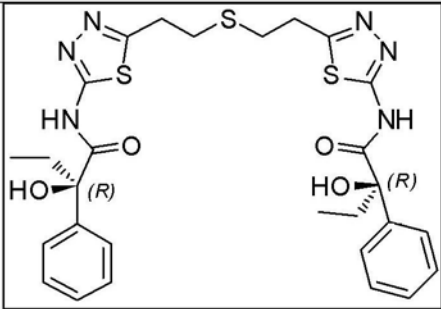
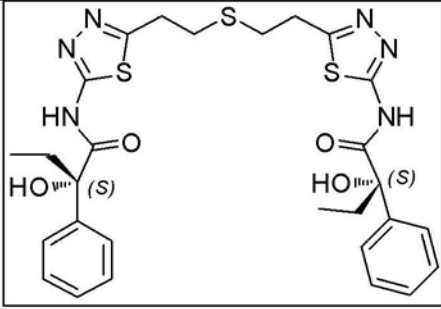
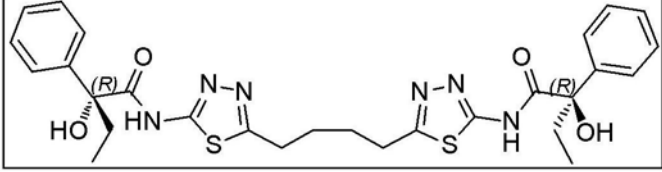
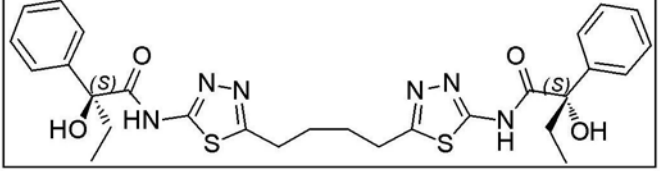
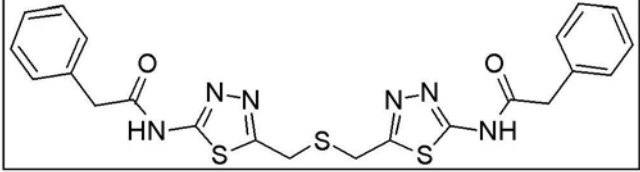
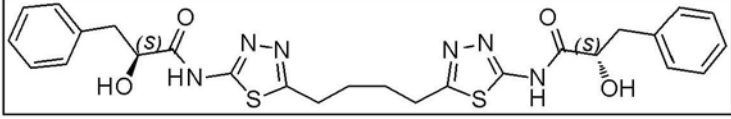
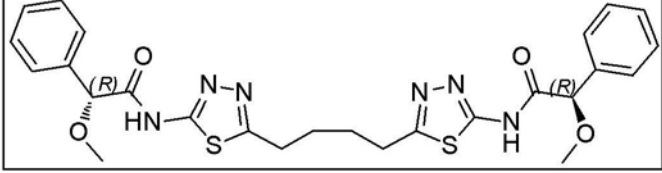
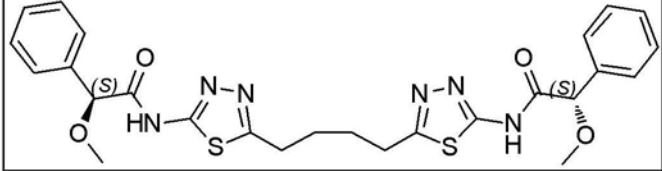
[0785]

128			32	>50
129	 2 HCO ₂ H		>20	>50
130	 2 TFA		>20	
131	 2 TFA		19	
132	 2 HCl		>20	
133			0.51	0.15

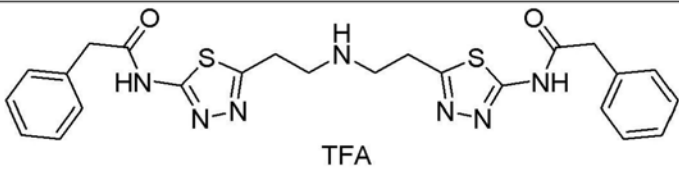
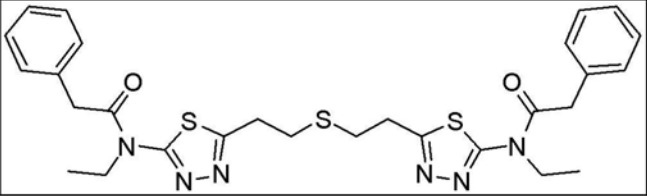
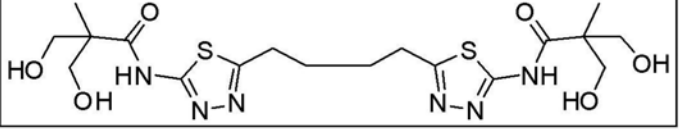
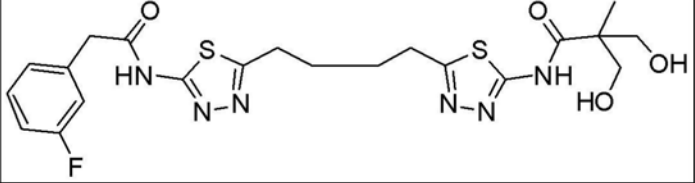
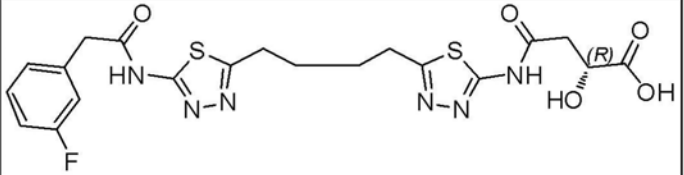
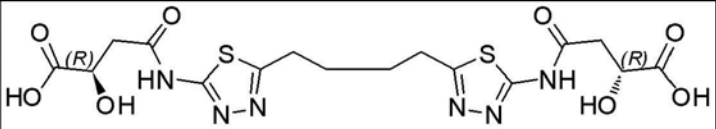
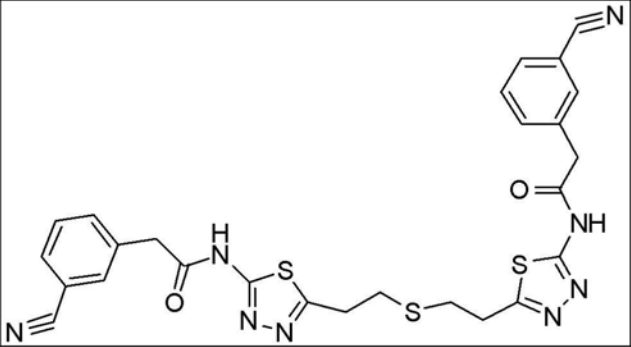
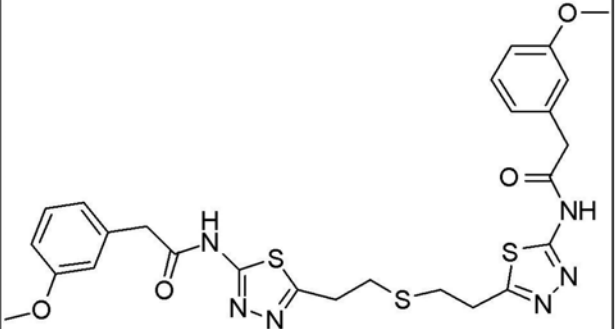
[0786]

134			14	28
135			0.30	0.49
136			7.0	4.7
137	 2 HCl		>20	
138			0.75	2.7
139	 2 HCl		>20	
140	 2 HCl		3.4	>50

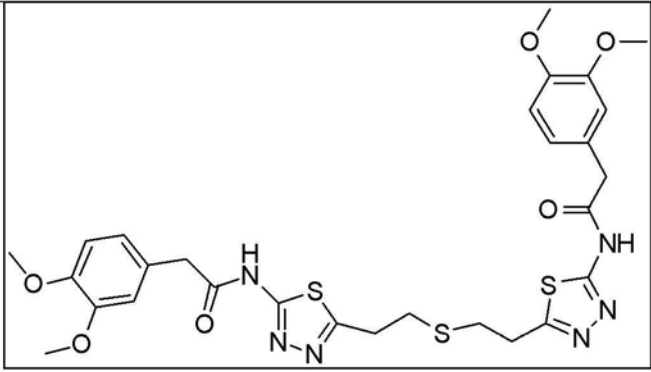
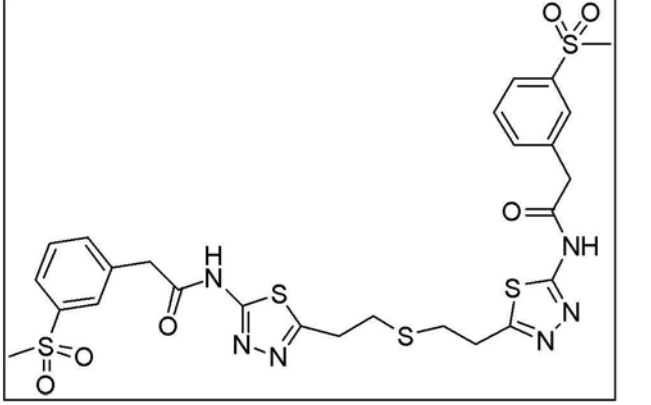
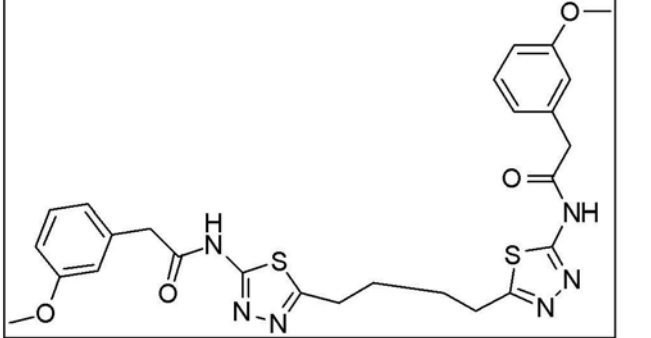
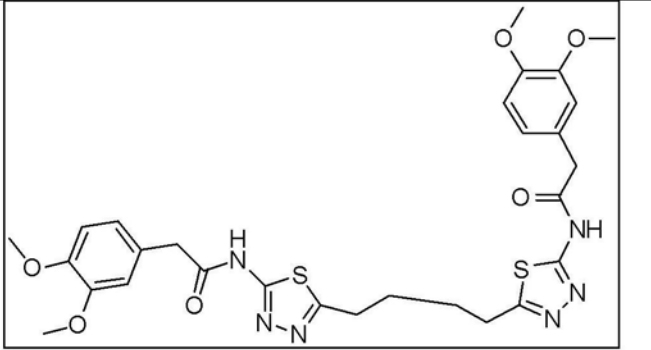
[0787]

141			1.7	4.3
142			>20	
143			0.57	2.2
144			>20	
145			>20	
146			0.43	0.46
147			0.62	0.37
148			0.59	0.39

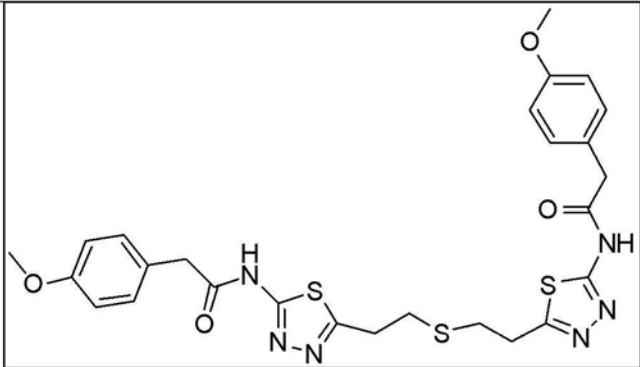
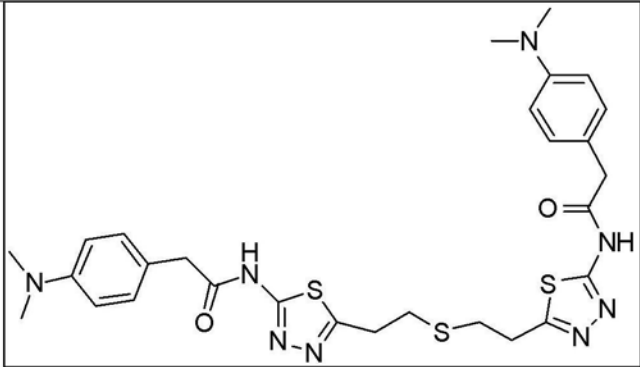
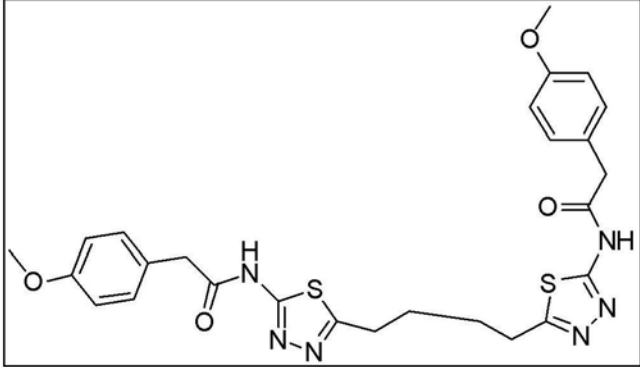
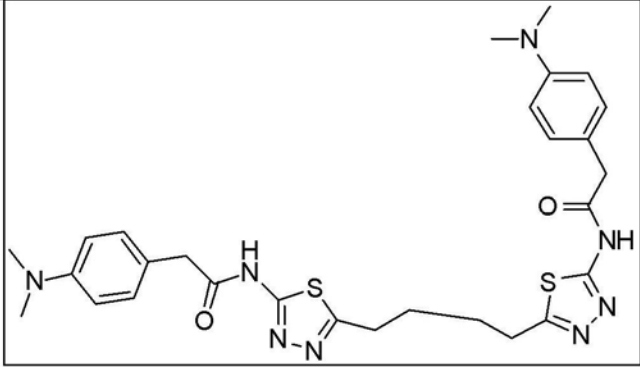
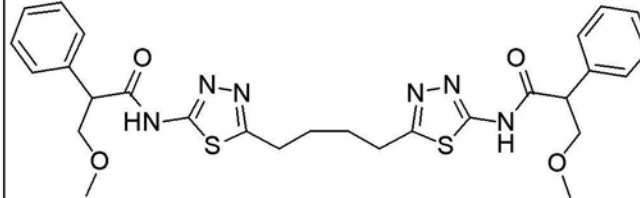
[0788]

149	 TFA		15	
150			>20	
151			14	>50
152			0.73	1.1
153			1.0	>50
154			19	>50
155			0.27	1.9
156			0.12	0.63

[0789]

157				0.34	0.18
158				0.22	8.1
159				0.11	0.05
160				0.16	>50

[0790]

161				0.15	1.4
162				0.23	0.15
163				0.13	>50
164				0.24	0.13
165				0.51	33

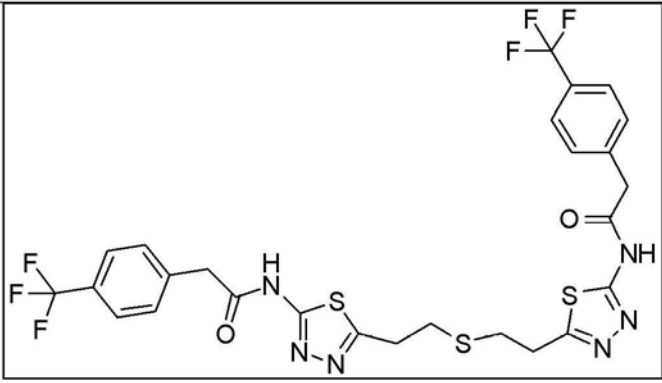
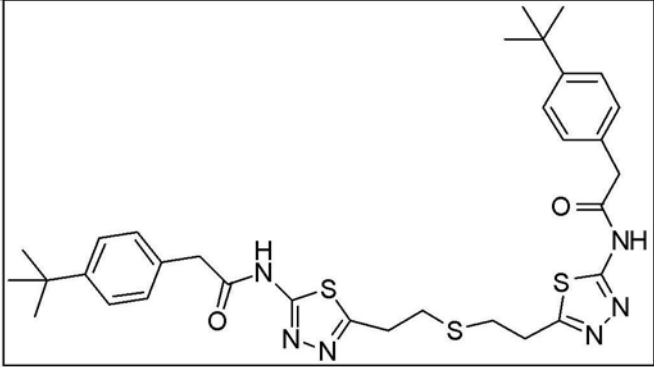
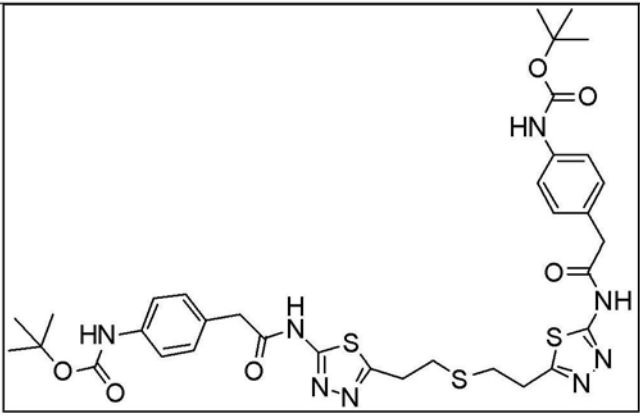
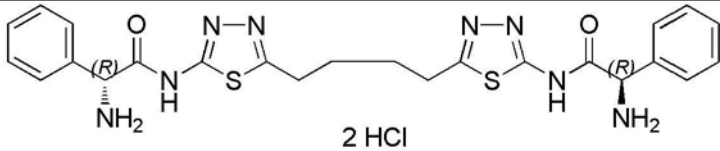
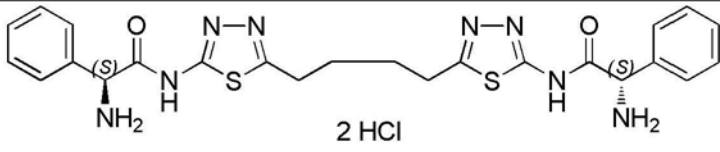
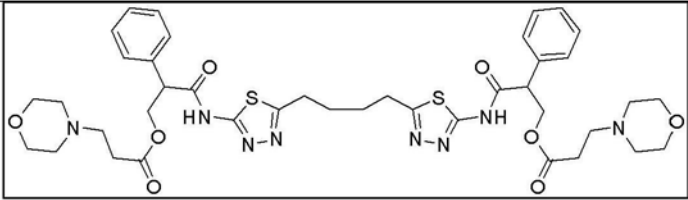
[0791]

166			7.4	6.8
167			11	34
168			1.3	>50
169			0.71	3.4
170			7.4	9.3
171			>20	
172			1.7	3.7
173			24	0.76
174			0.29	0.44
175			6.3	23

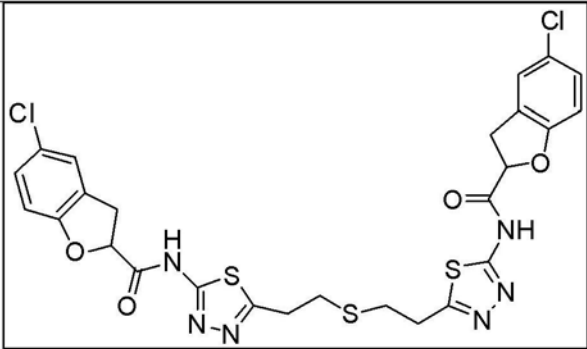
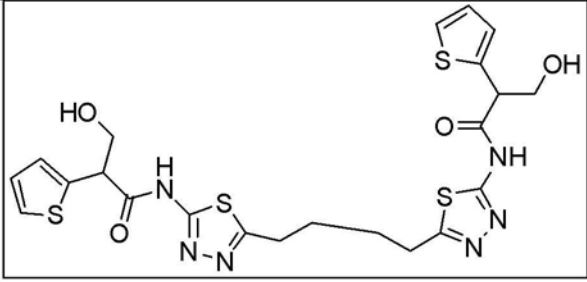
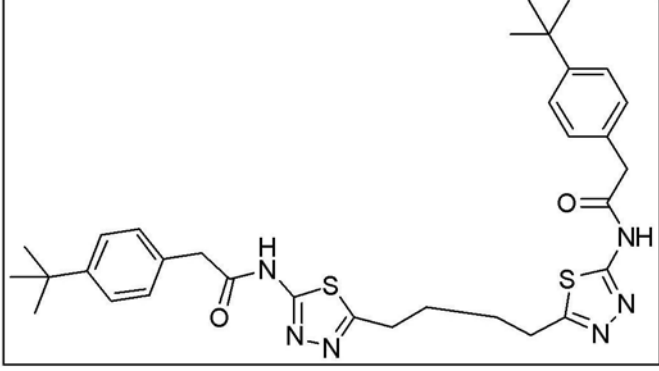
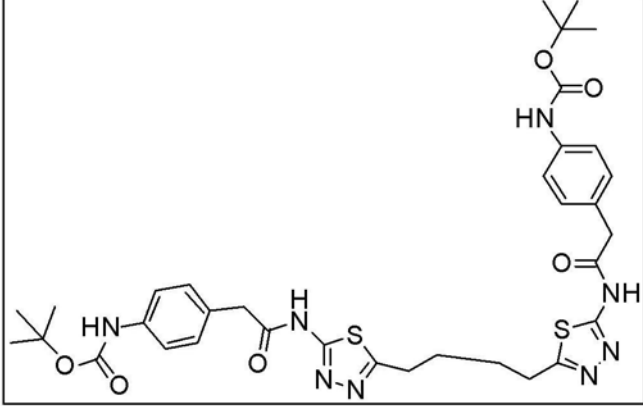
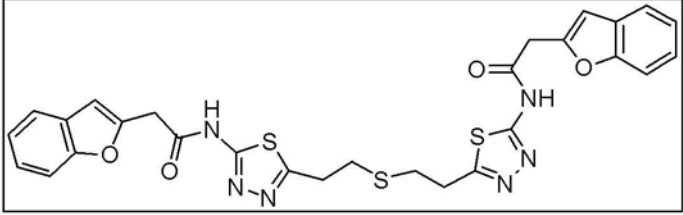
[0792]

176			0.57	1.5
177			1.1	>50
178			1.5	>50
179			3.1	>50
180			8.8	>50
181			0.33	30
182			0.58	>50

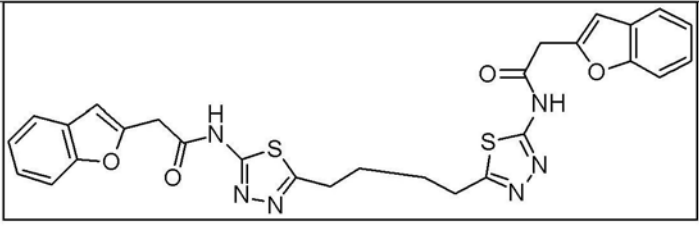
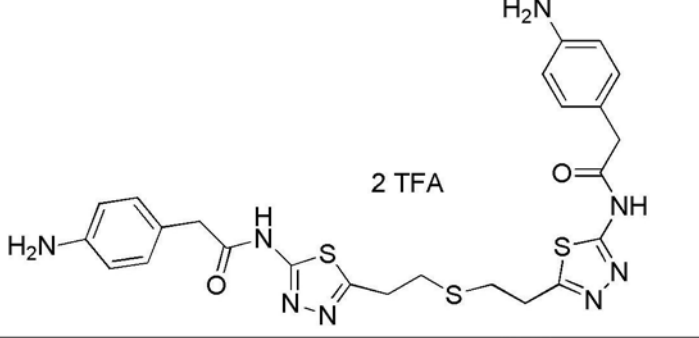
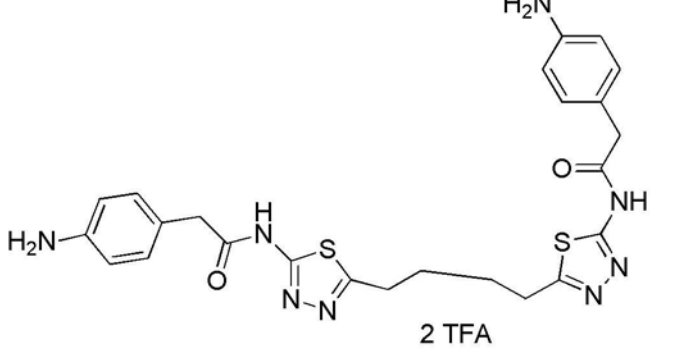
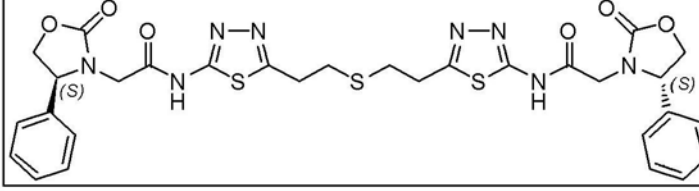
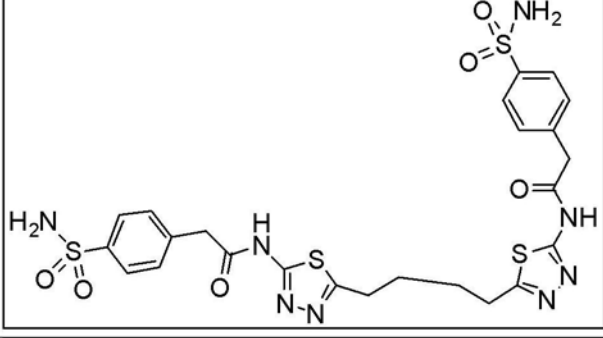
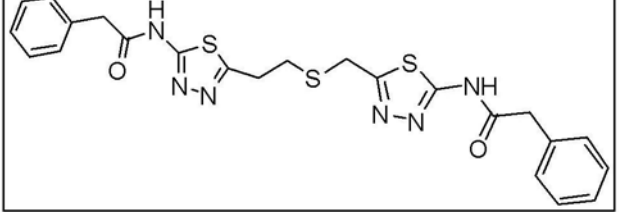
[0793]

183				>20	
184				>20	
185				>20	0.09
186				3.1	13
187				2.8	21
188				2.0	0.46

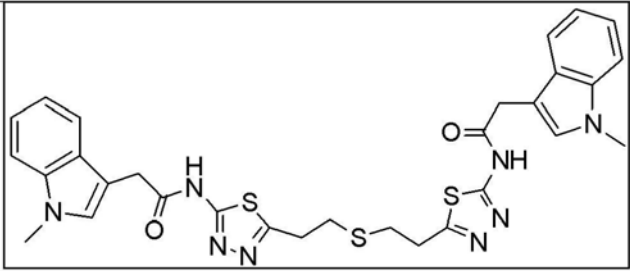
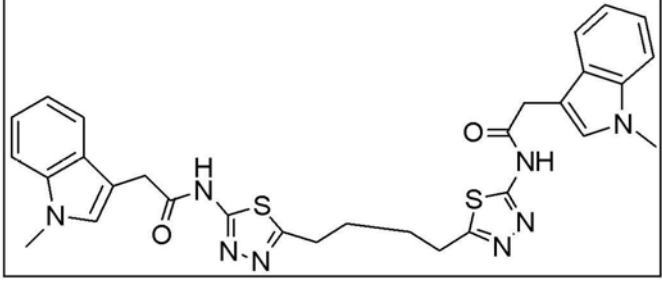
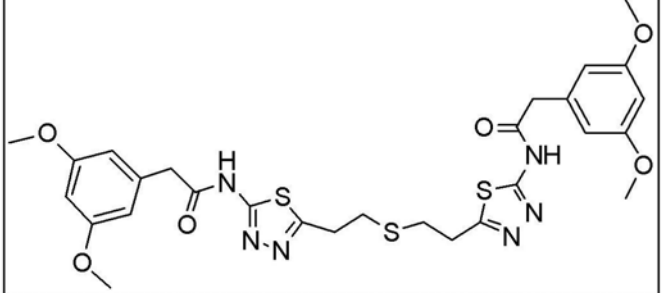
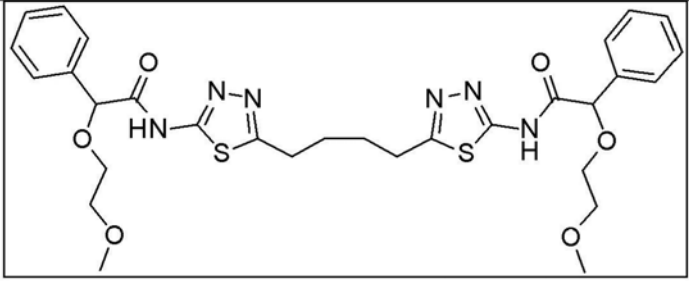
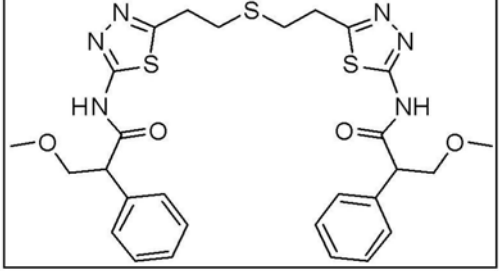
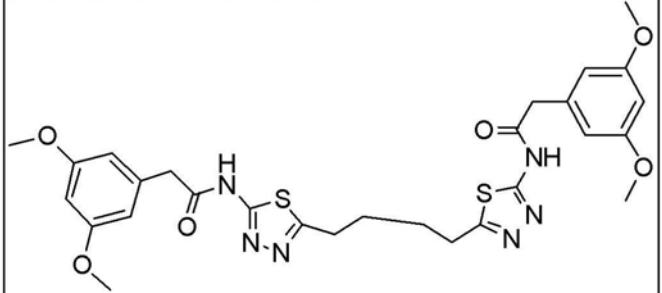
[0794]

189				4.4	
190				0.25	0.49
191				>20	
192				>20	0.03
193				3.4	

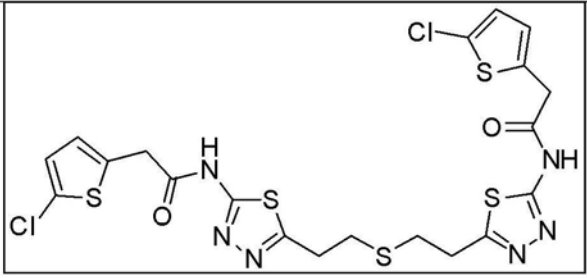
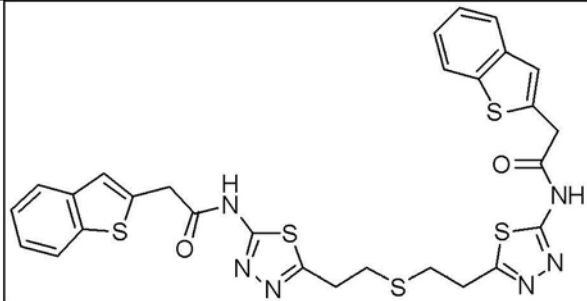
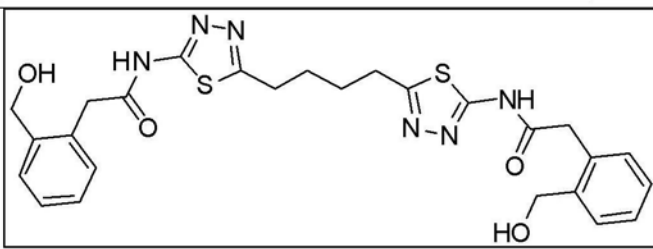
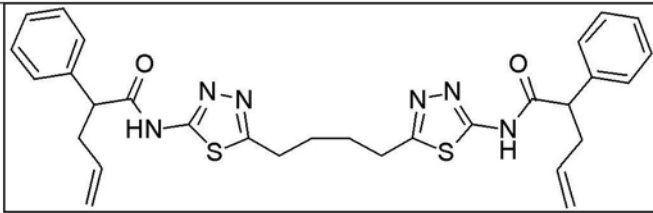
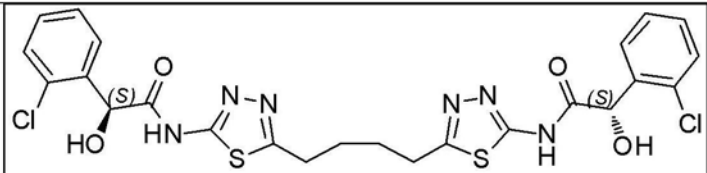
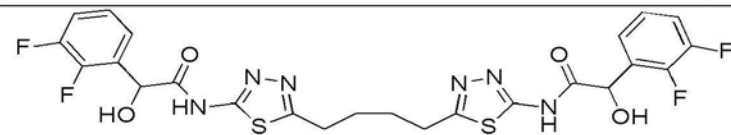
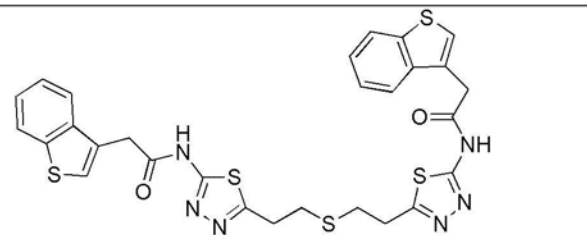
[0795]

194			10	
195			0.30	1.3
196			0.19	0.61
197			6.9	
198			0.18	>50
199			0.12	0.17

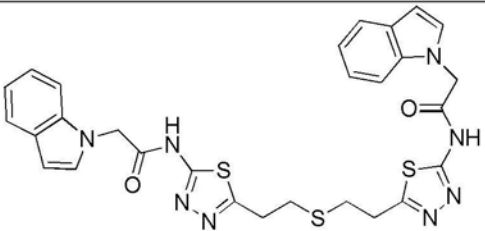
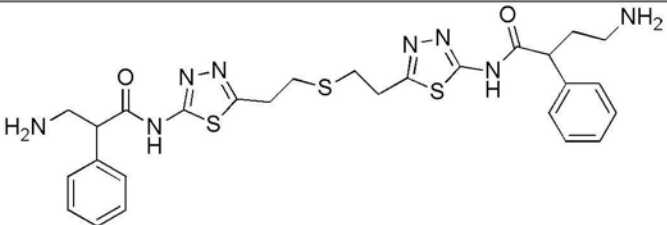
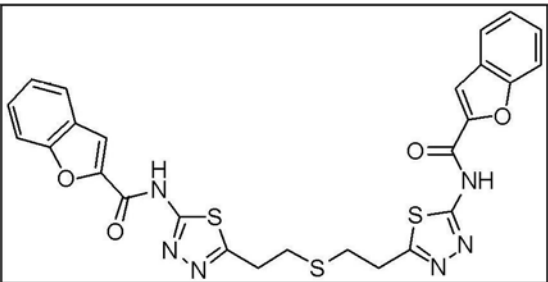
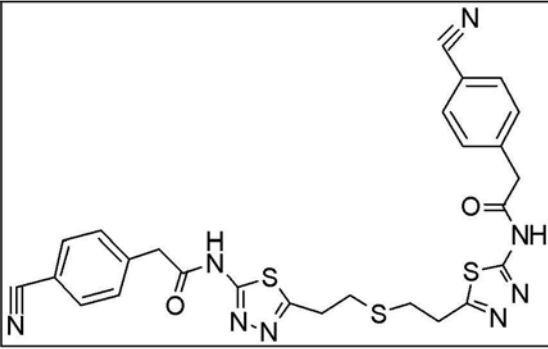
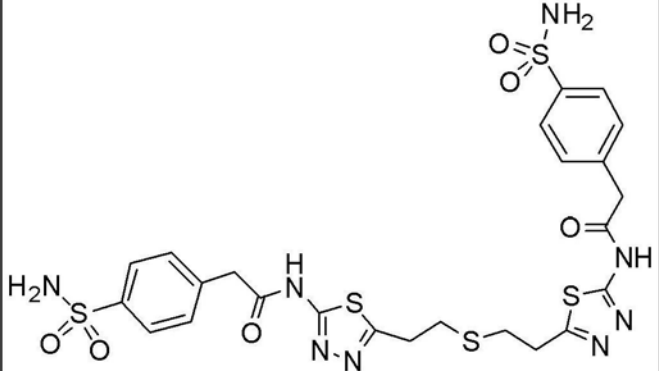
[0796]

200				0.61	
201				2.7	
202				0.18	0.14
203				1.7	1.7
204				0.92	2.4
205				0.38	4.1

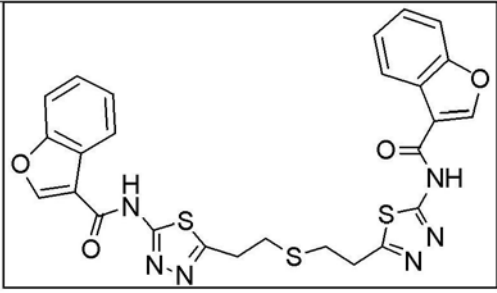
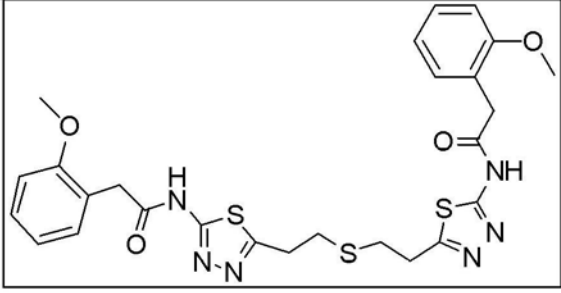
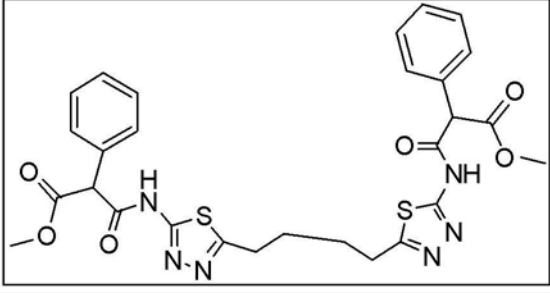
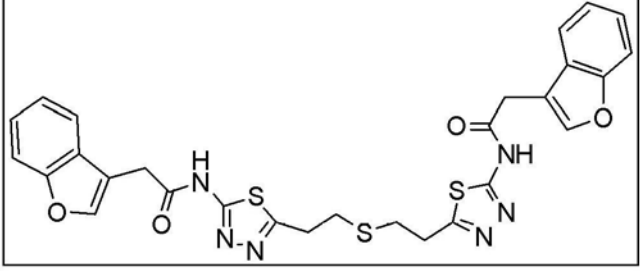
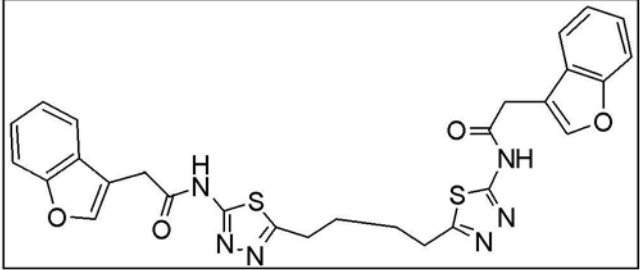
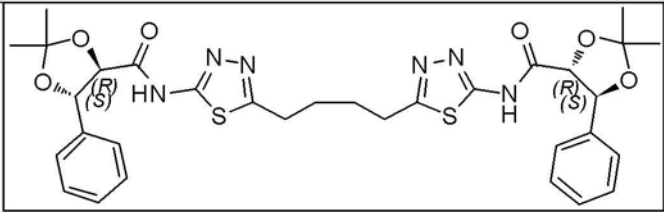
[0797]

206				>20	
207				13	
208				0.17	9.0
209				>20	22
210				0.38	0.42
211				1.2	1.0
212				>20	

[0798]

213			2.5	4.4
214			0.82	1.2
215			16	
216			0.89	>50
217			0.24	>50

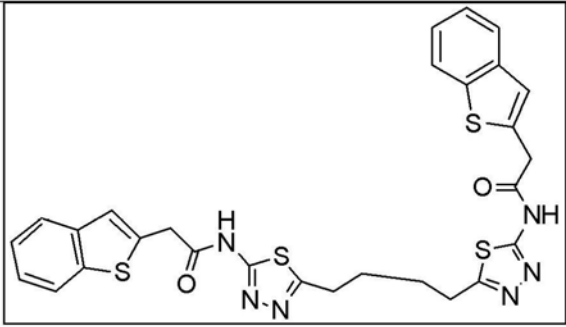
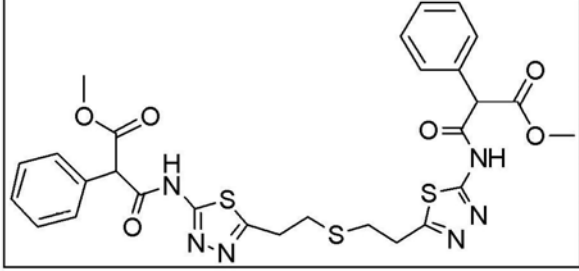
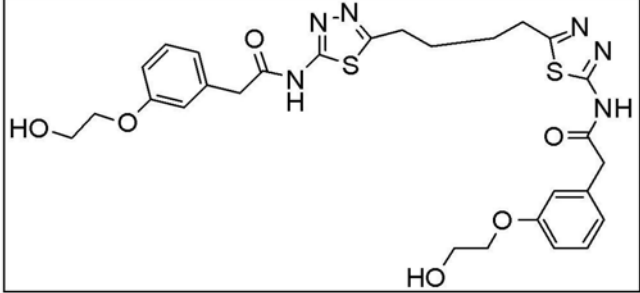
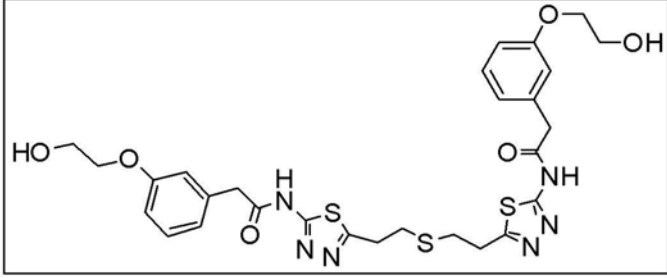
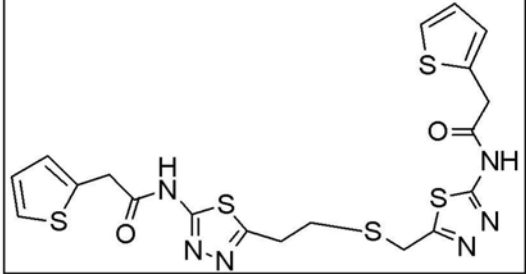
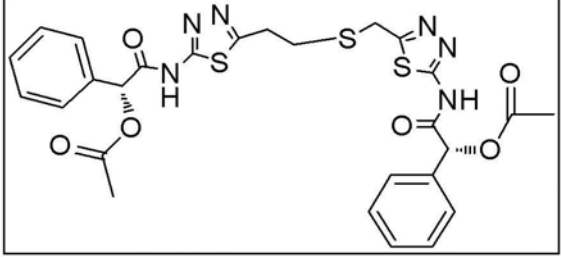
[0799]

218				>20	
219				0.17	0.57
220				1.6	0.31
221				>20	
222				>20	
223				>20	

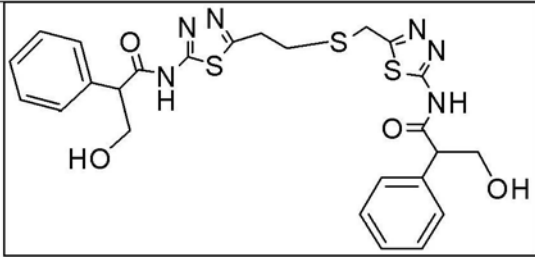
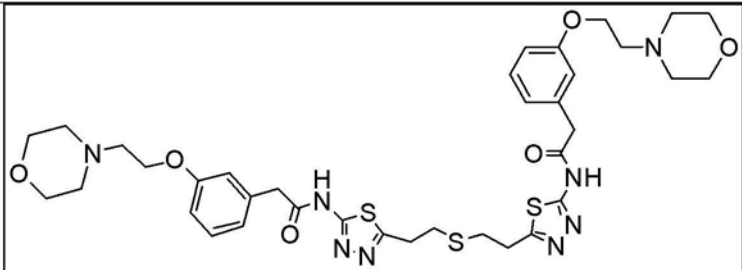
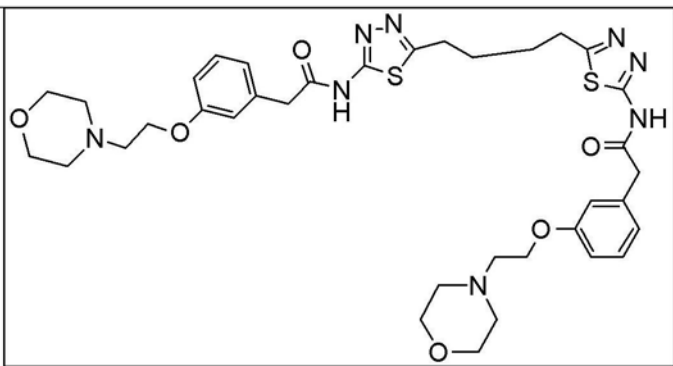
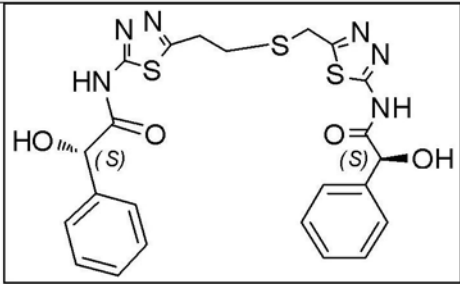
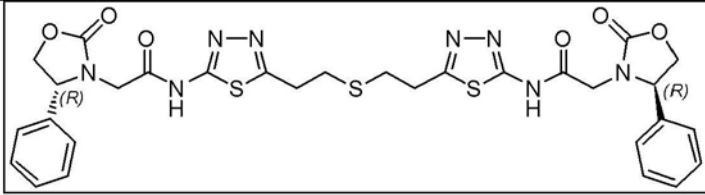
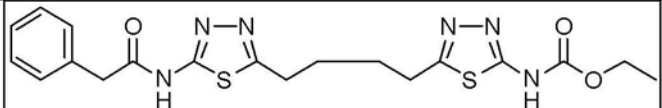
[0800]

224			>20	
225			>20	
226			2.3	>50
227			9.9	3.3
228			0.57	0.13
229			3.9	
230			12	
231			7.4	
232			9.8	

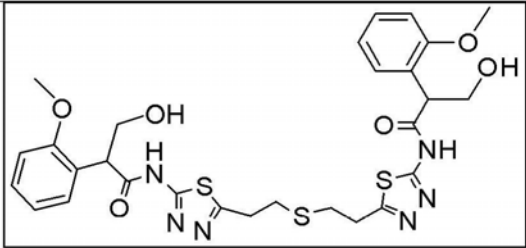
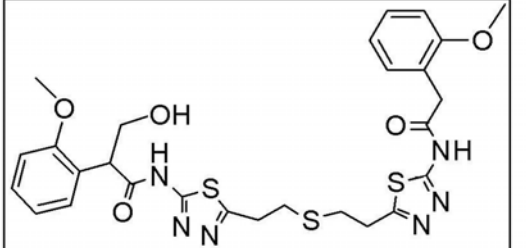
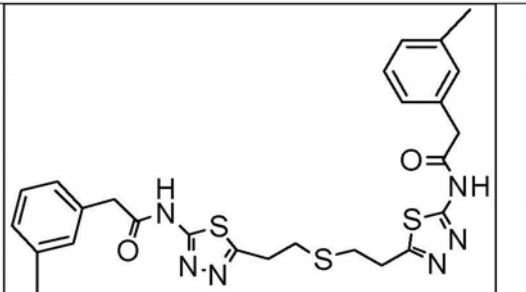
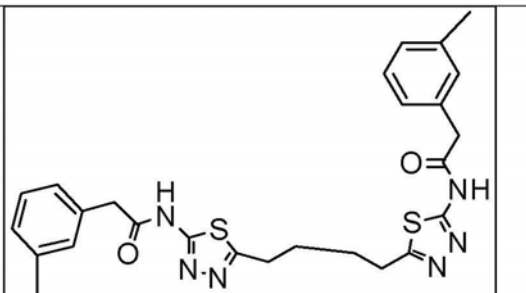
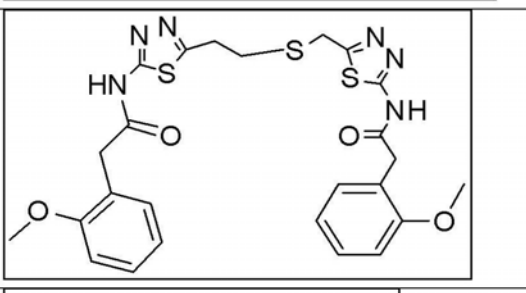
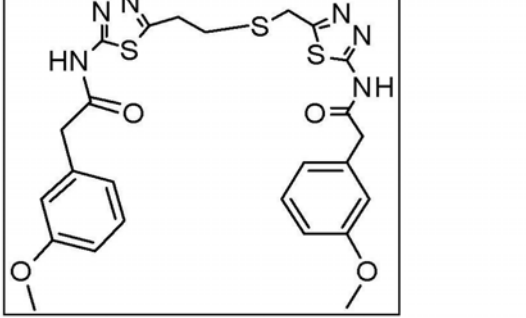
[0801]

233				15	
234				2.0	2.5
235				0.11	0.21
236				0.20	1.4
237				0.20	0.25
238				13	

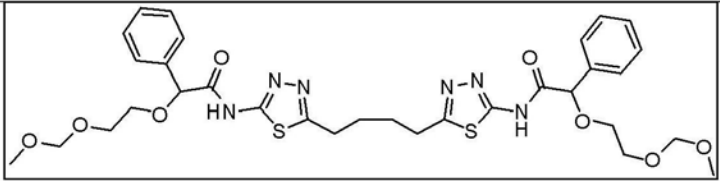
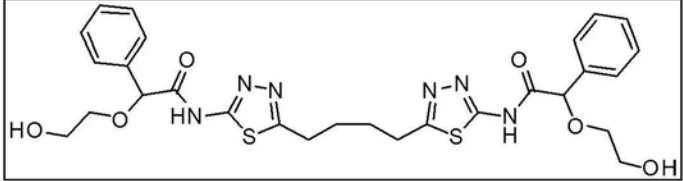
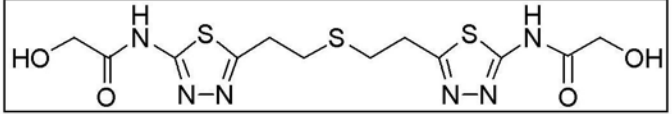
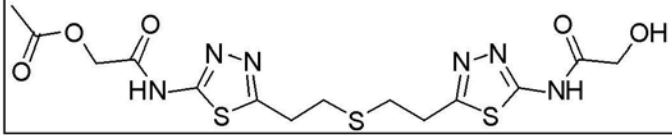
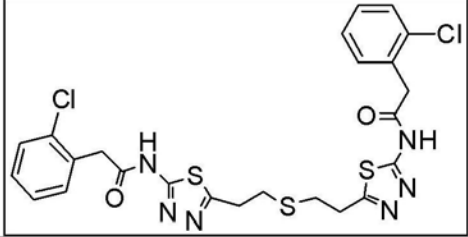
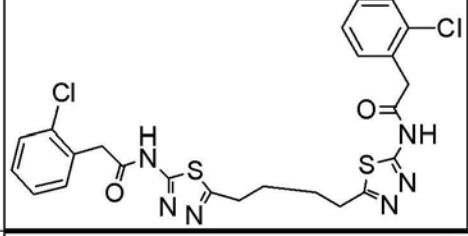
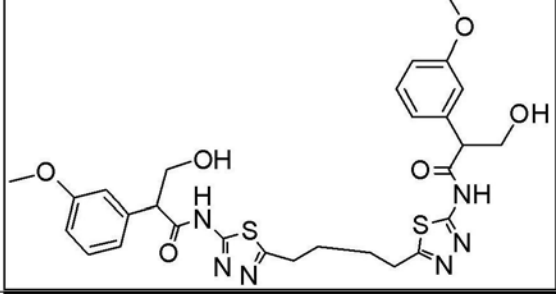
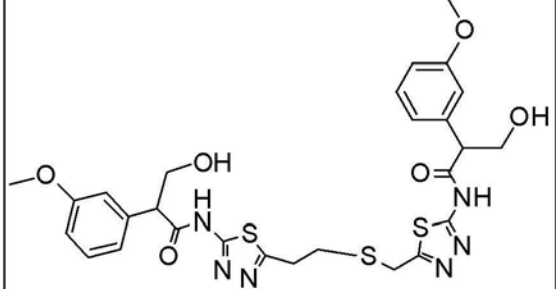
[0802]

239			0.30	0.30
240			0.54	1.3
241			0.38	0.87
242			0.36	0.22
243			2.7	33
244			0.84	1.7

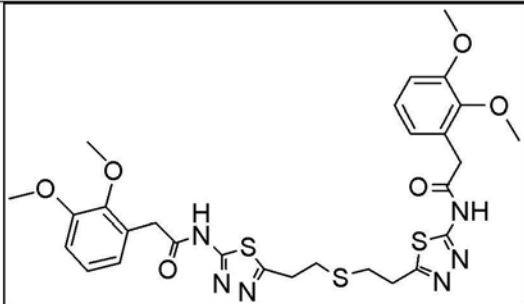
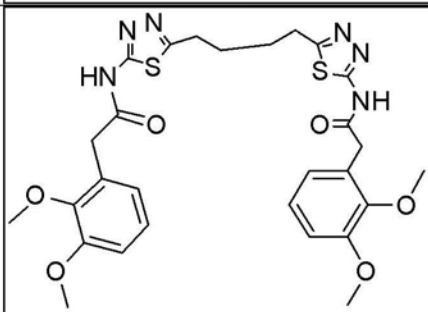
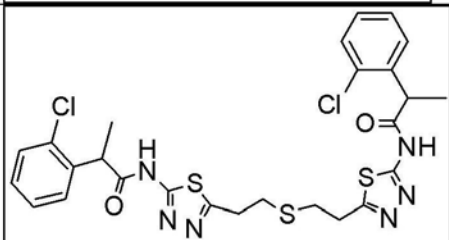
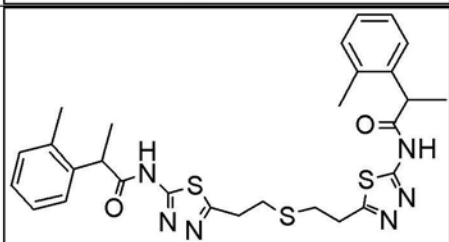
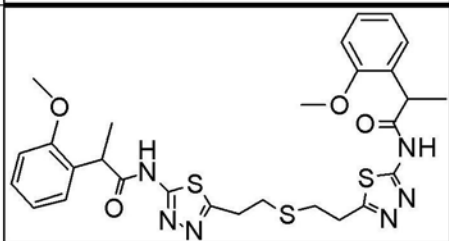
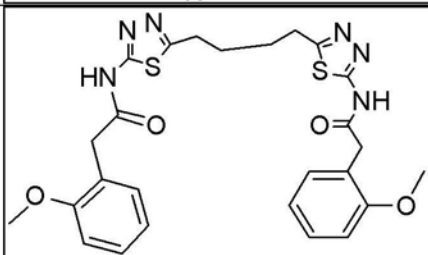
[0803]

245				0.52	2.5
246				0.40	1.6
247				0.19	0.83
248				2.3	
249				0.12	0.16
250				0.12	0.14

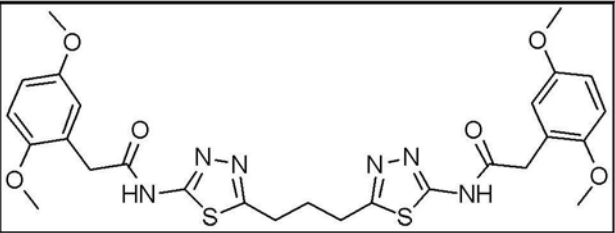
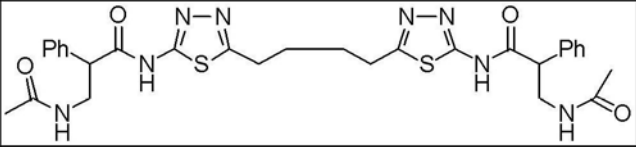
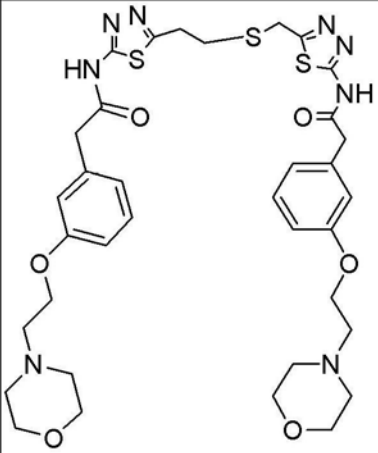
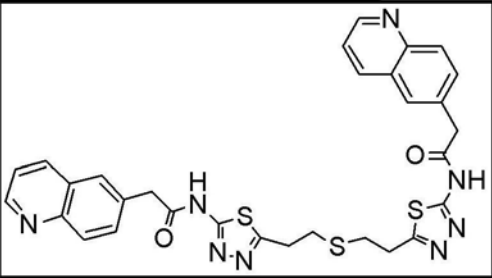
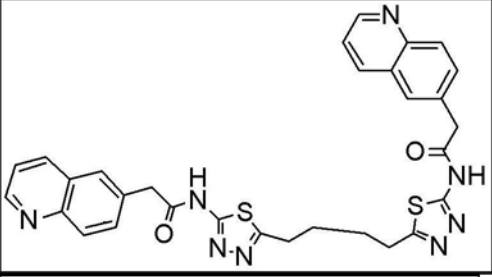
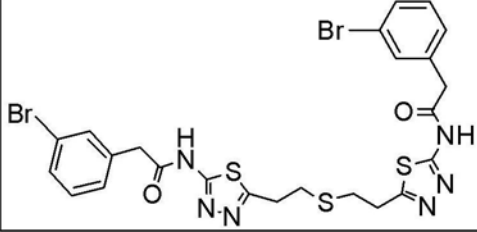
[0804]

251			2.8	2.8
252			1.2	6.3
253			21	
254			>20	
255			0.38	
256			0.11	
257			0.12	0.073
258			0.19	0.18

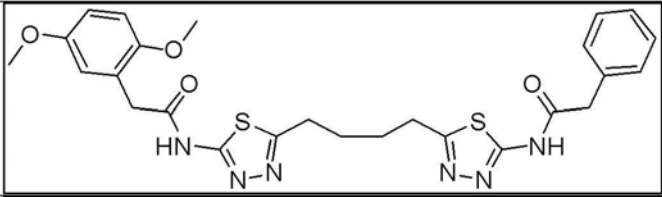
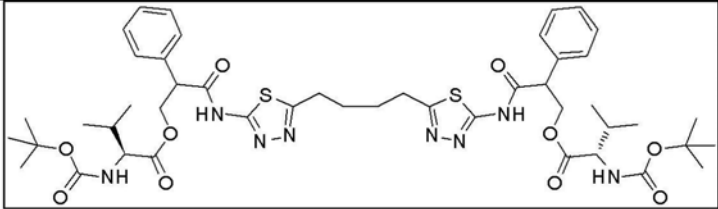
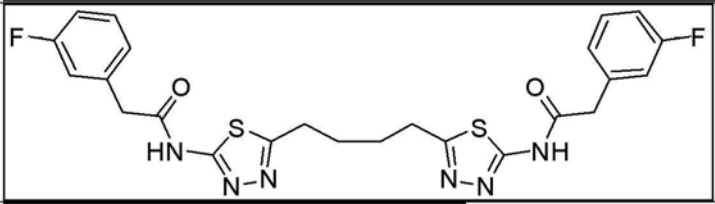
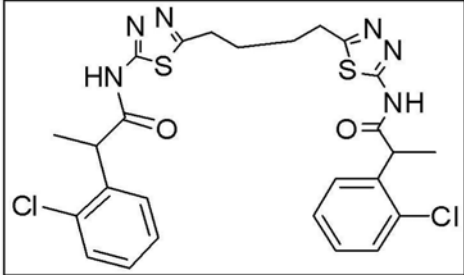
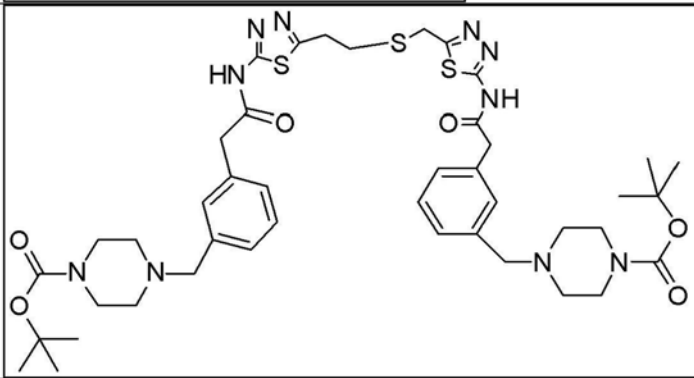
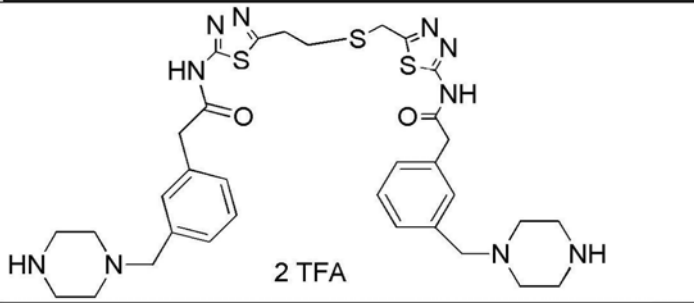
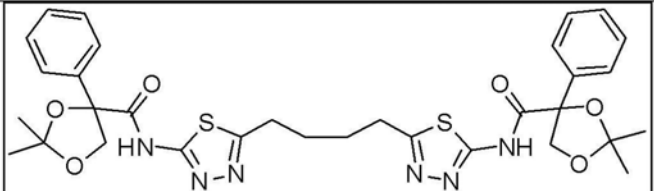
[0805]

259				0.23	0.57
260				0.15	0.084
261				0.70	2.6
262				0.36	3.1
263				0.32	3.9
264				0.072	0.01

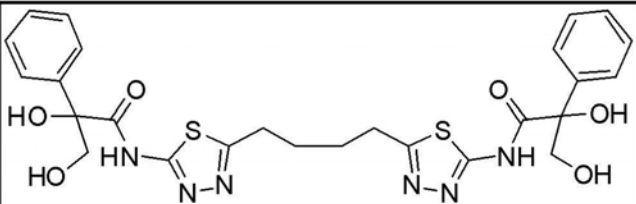
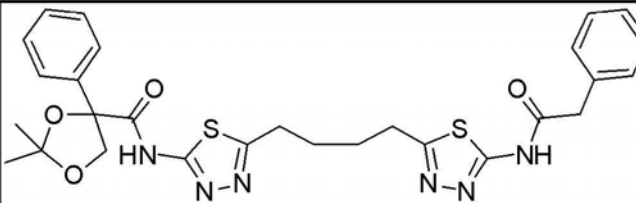
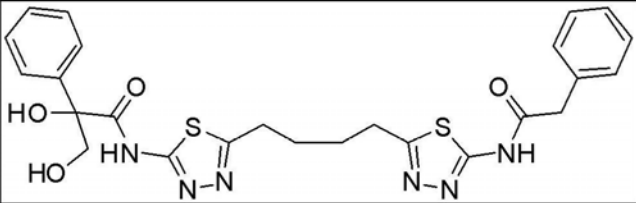
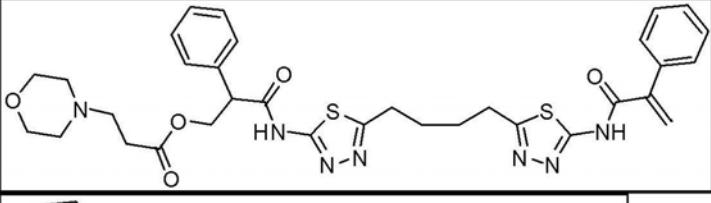
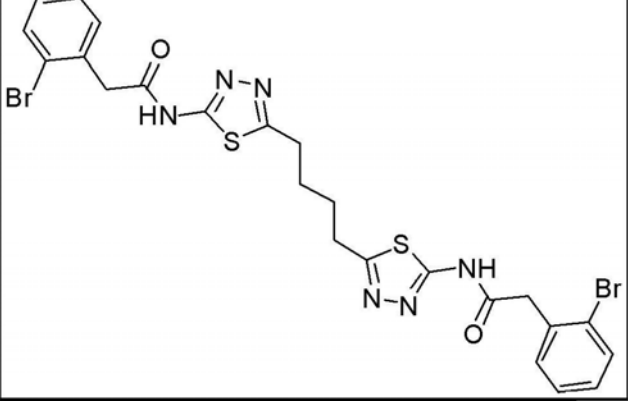
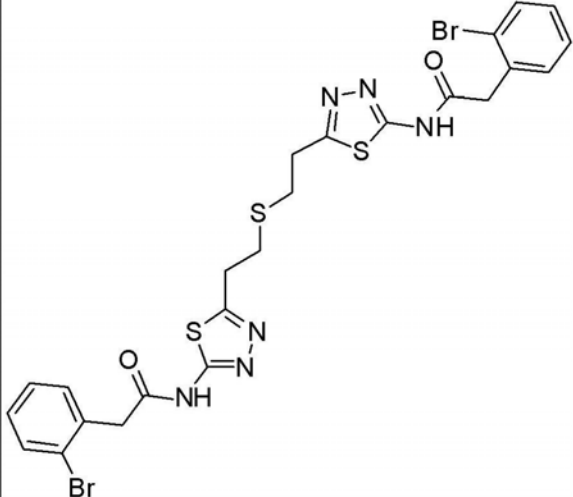
[0806]

265				0.27	0.31
266				2.2	>50
267				0.61	0.64
268				0.60	5.4
269				0.26	0.52
270			>5	7.4	0.85

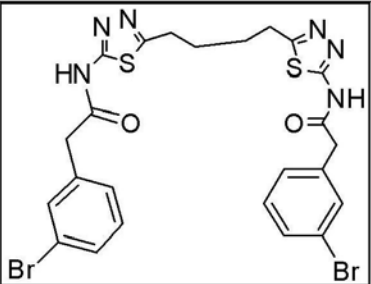
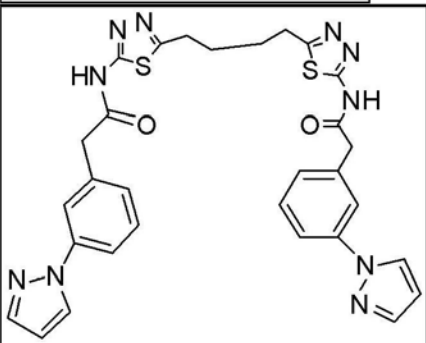
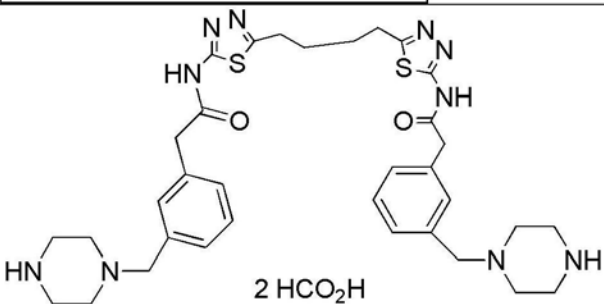
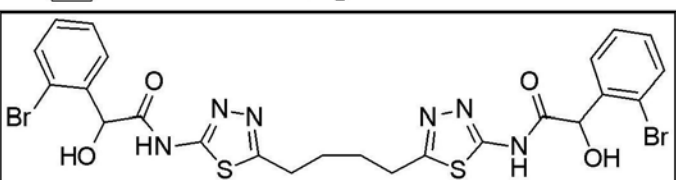
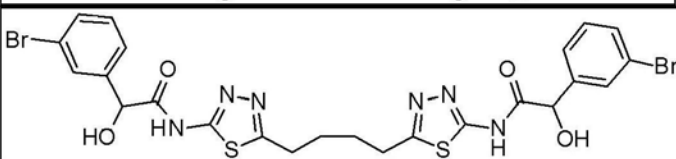
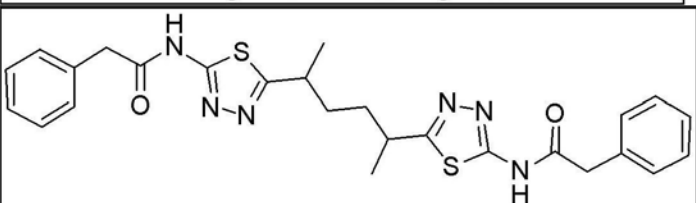
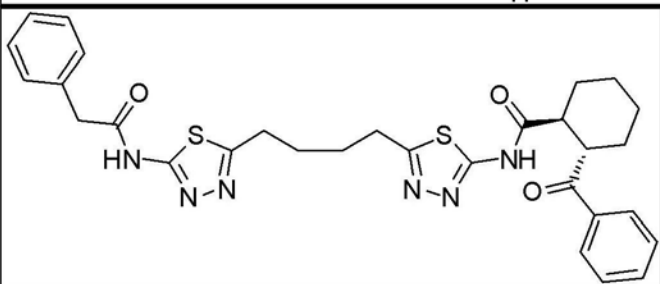
[0807]

271				0.10	0.63
272				>20	
273				0.14	0.07
274				0.75	0.68
275			0.15	2.2	0.34
276				1.5	56
277				>20	

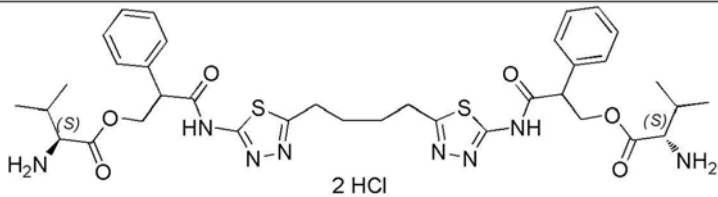
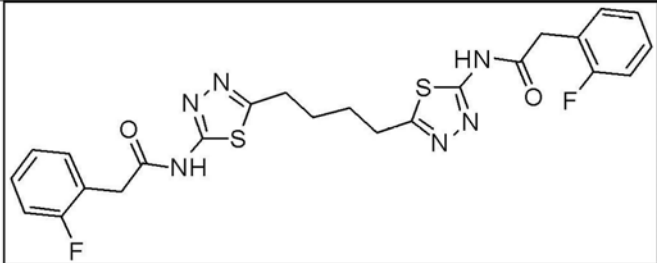
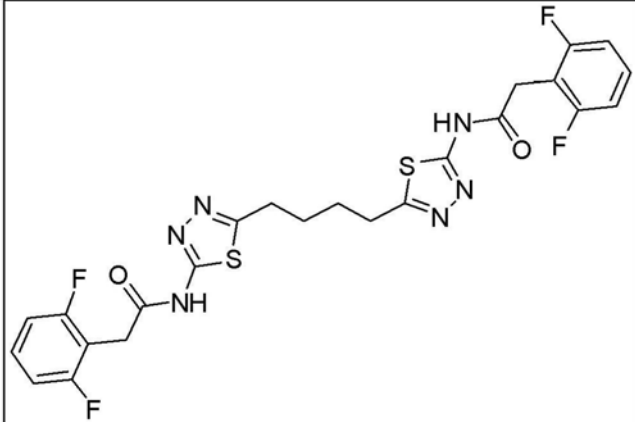
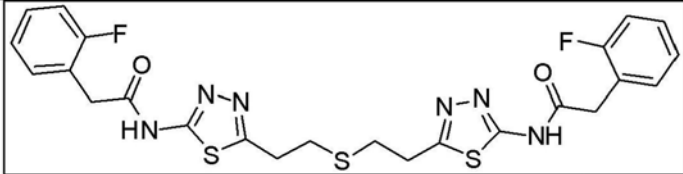
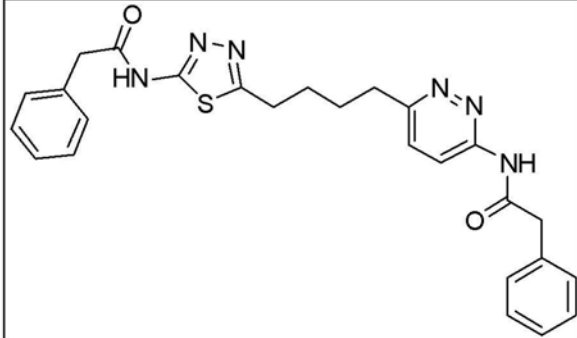
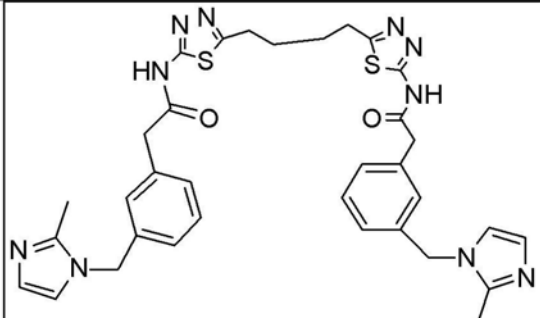
[0808]

278				0.38	0.16
279				0.68	7.0
280				0.29	0.23
281				0.74	0.66
282				0.082	0.37
283				0.66	0.74

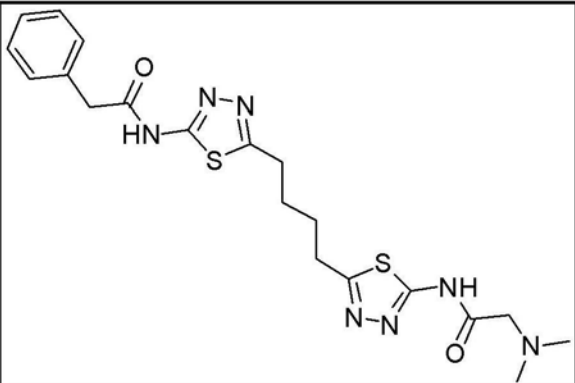
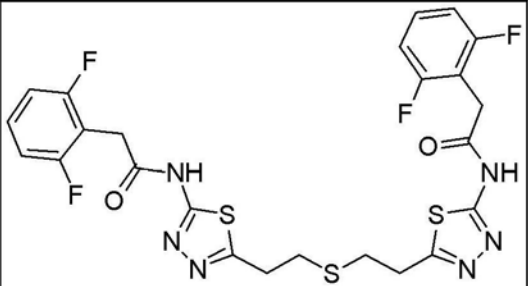
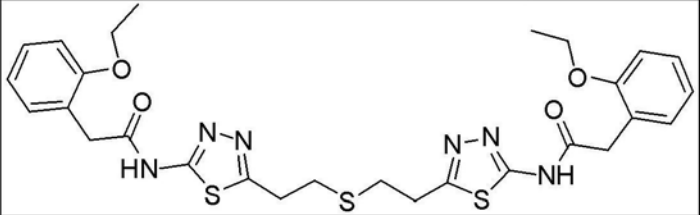
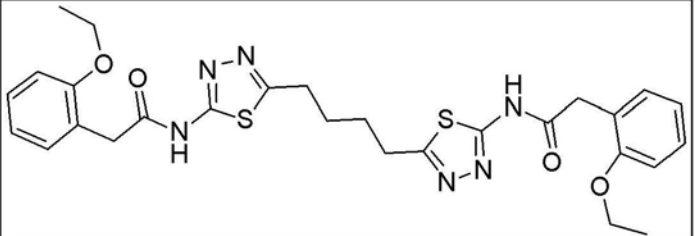
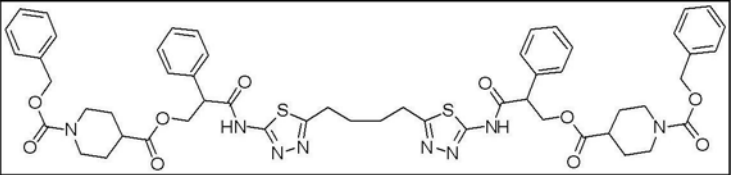
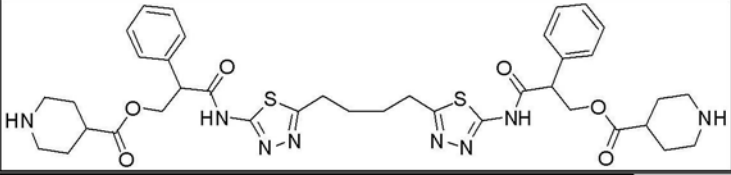
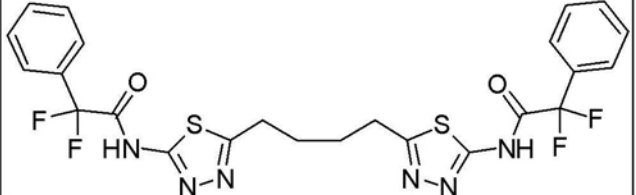
[0809]

284		0.05	>20	
285			0.19	0.14
286			0.54	6.4
287			0.57	1.3
288		0.04	0.67	0.028
289			32	
290			0.80	0.79

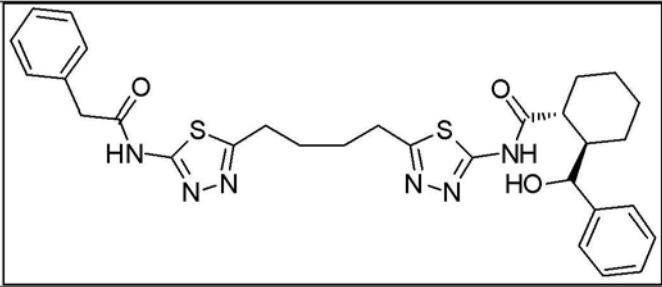
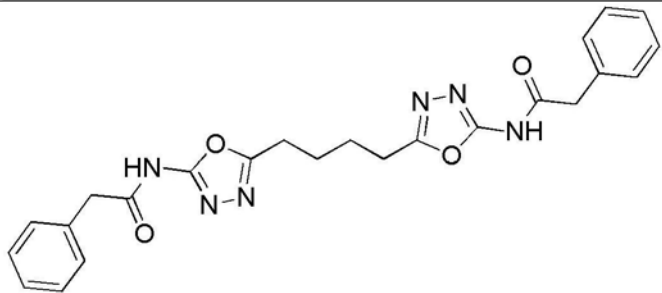
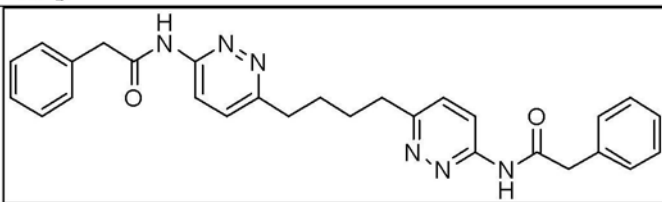
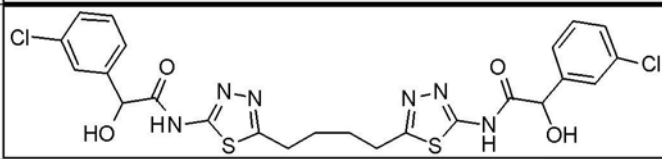
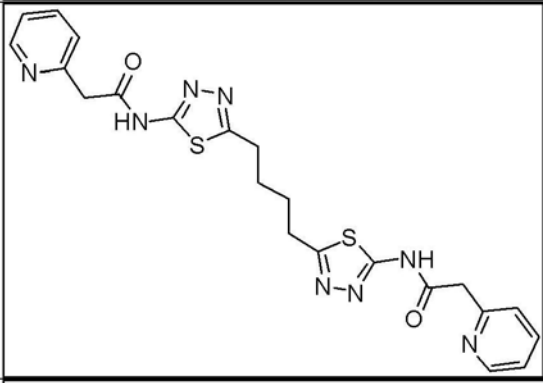
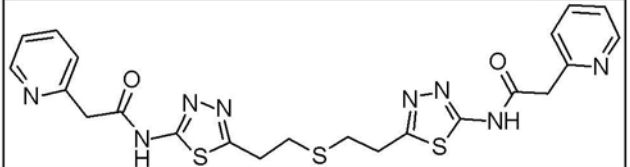
[0810]

291	 2 HCl		1.5	1.8
292			0.12	0.012
293			0.24	0.04
294			0.20	1.1
295		0.01	0.057	0.039
296			0.10	0.17

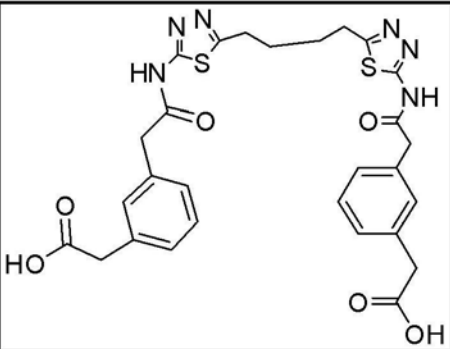
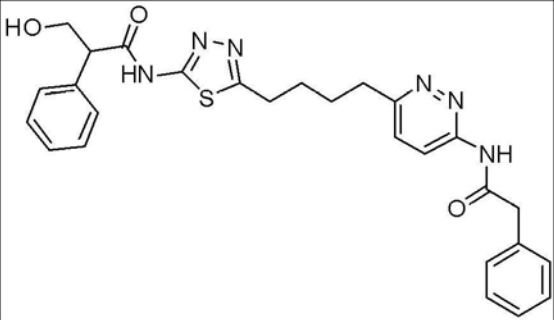
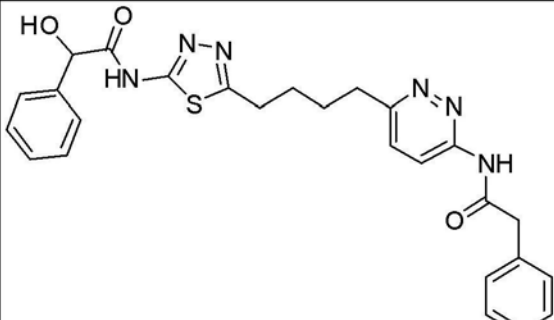
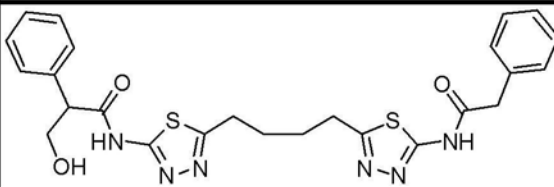
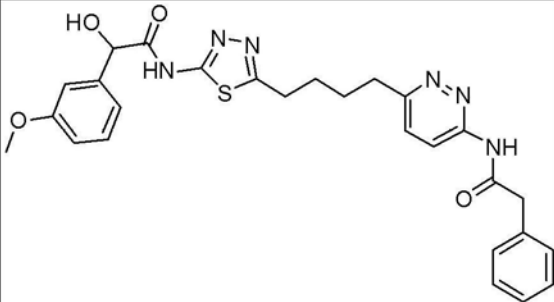
[0811]

297				6.4	
298				0.73	5.1
299				0.33	
300				0.16	0.16
301				>20	0.23
302				7.0	0.87
303				>20	

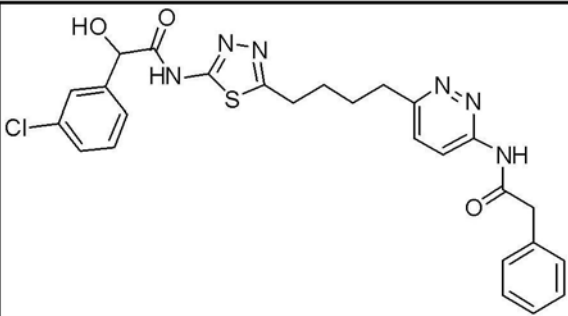
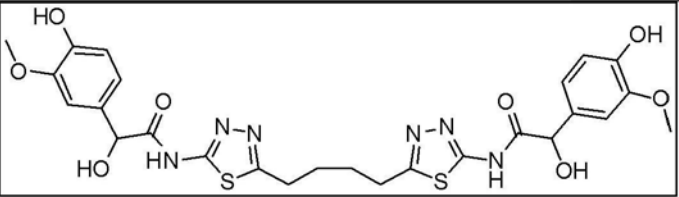
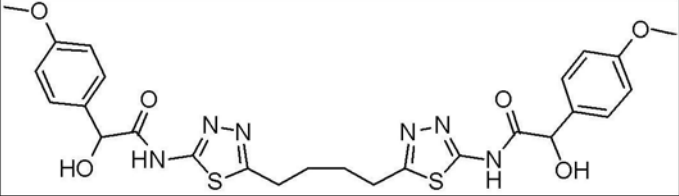
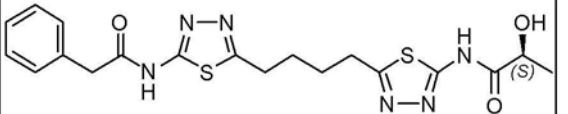
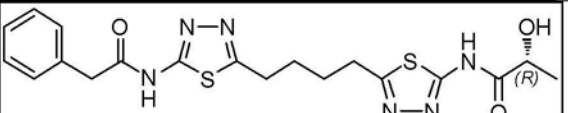
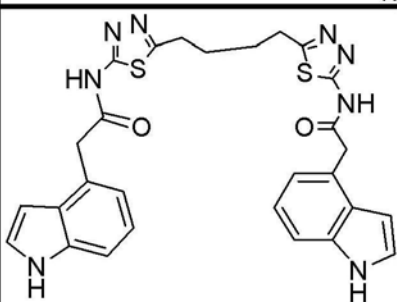
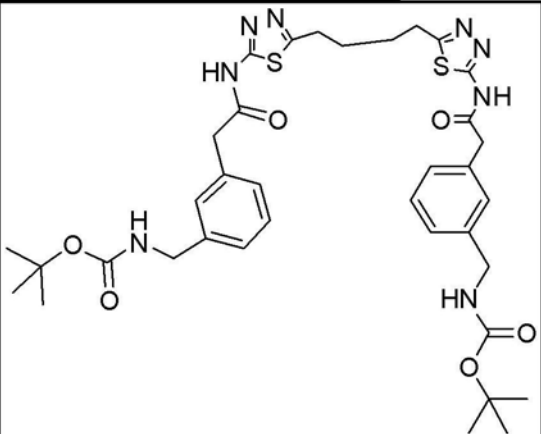
[0812]

304				1.2	4.9
305				>20	102
1038				0.080	1.5
306		0.031		0.52	0.066
307				6.4	9.3
308				0.60	1.2

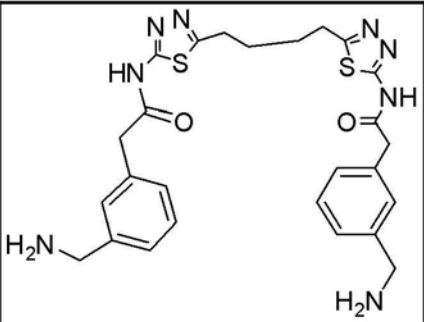
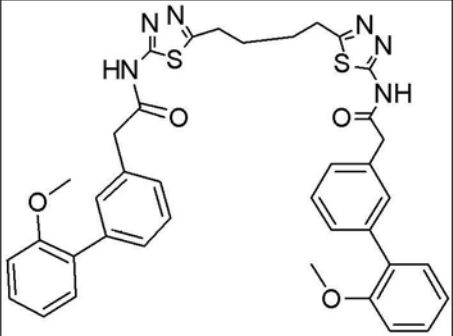
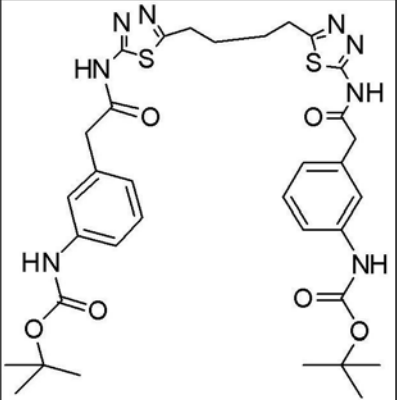
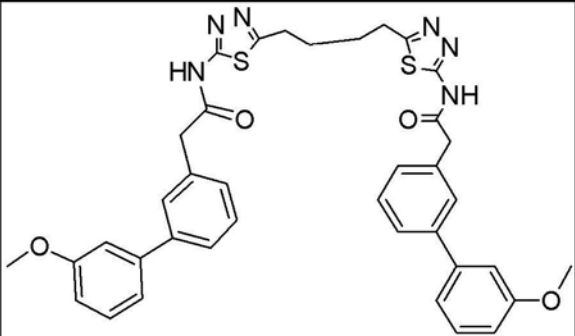
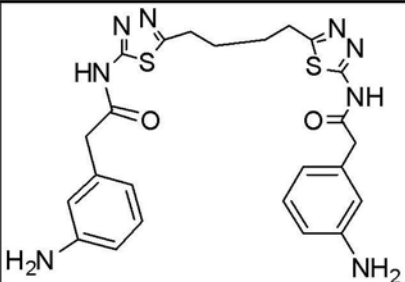
[0814]

313				0.27	94
314				0.14	0.048
315			0.017	0.12	0.035
316				0.19	0.075
317			0.007	0.18	0.010

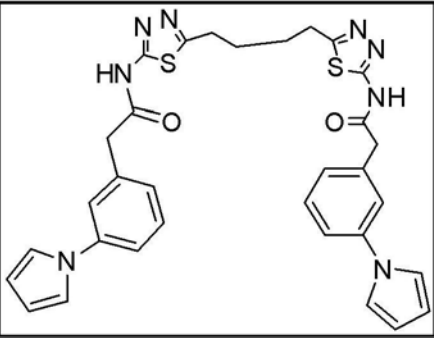
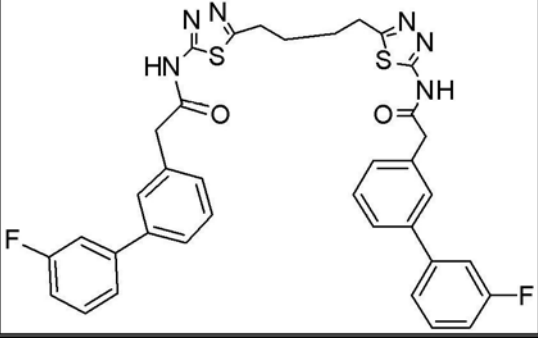
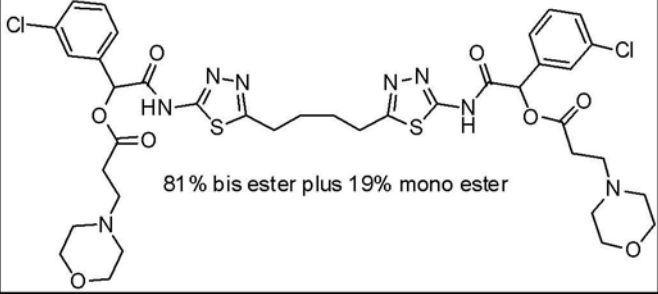
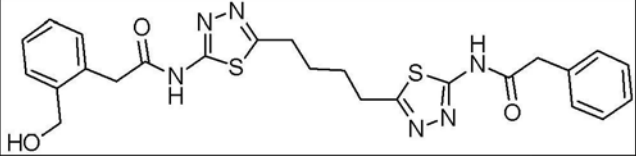
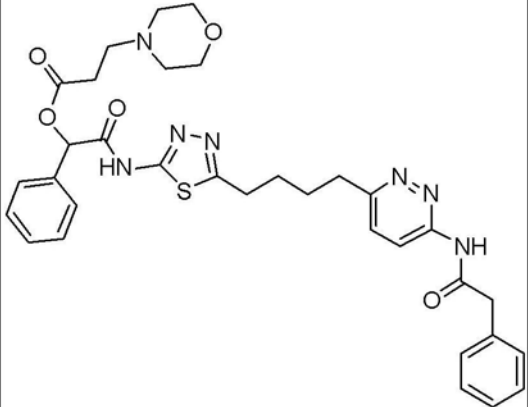
[0815]

318		0.006	0.18	0.017
319			0.64	10
320			0.40	0.19
321			2.5	2.6
322			2.8	3.0
323			0.056	0.20
324		0.011	4.6	0.10

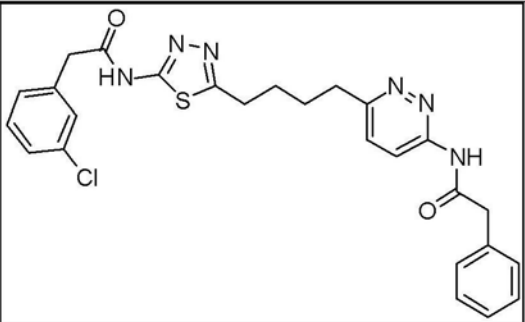
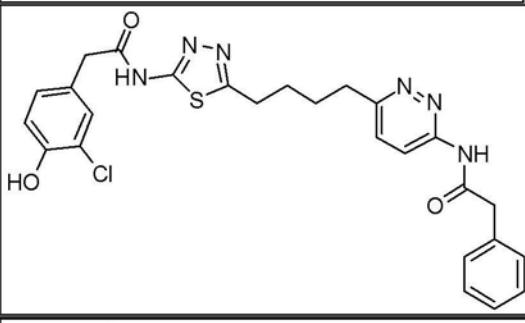
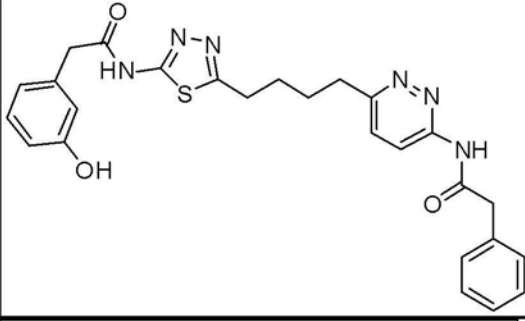
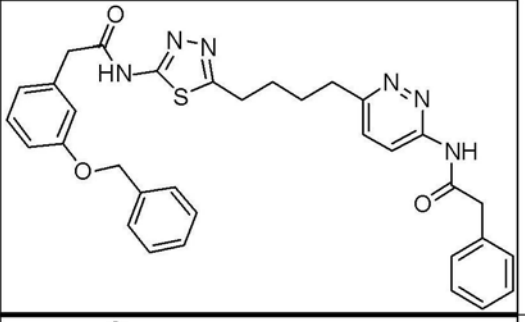
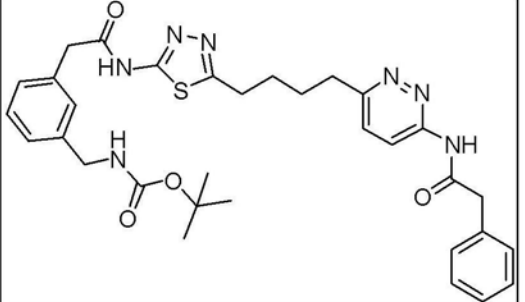
[0816]

325		0.17	0.66	0.030
326			>20	N/D
327			>20	0.15
328			>20	N/D
329			0.17	0.45

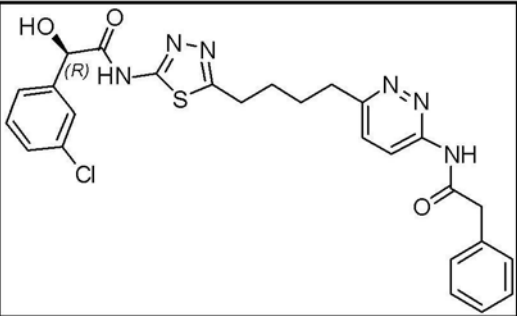
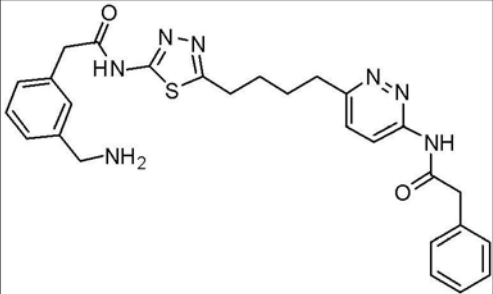
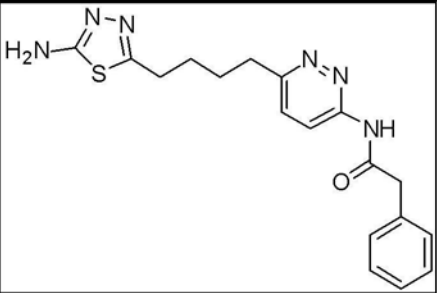
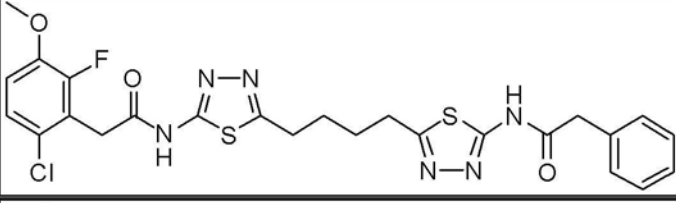
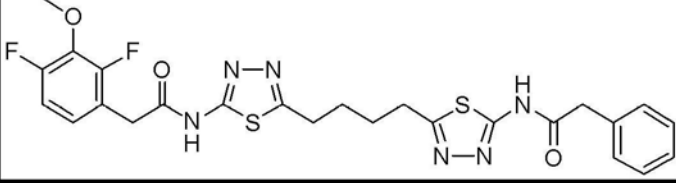
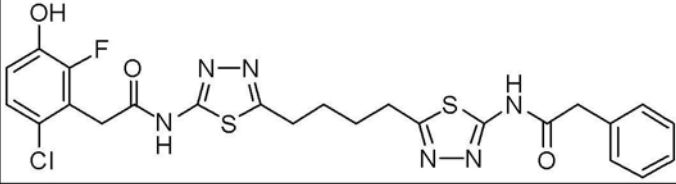
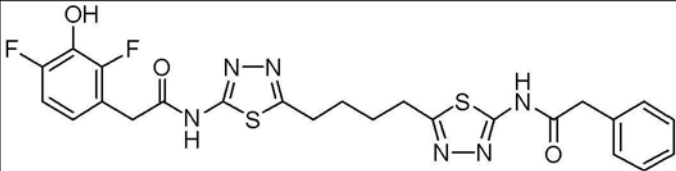
[0817]

330				>20	N/D
331				>20	N/D
332	 81% bis ester plus 19% mono ester			3.3	0.087
333				0.10	1.6
334				0.64	0.030

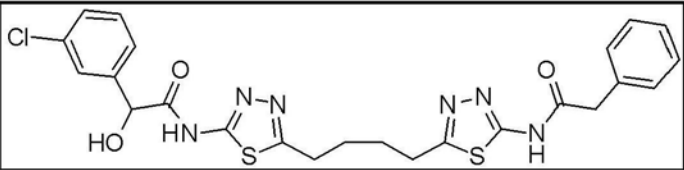
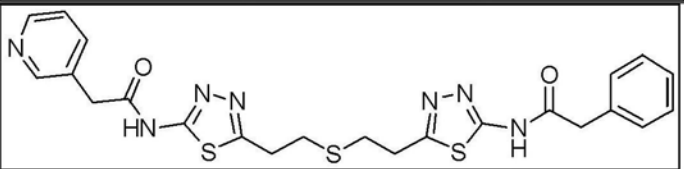
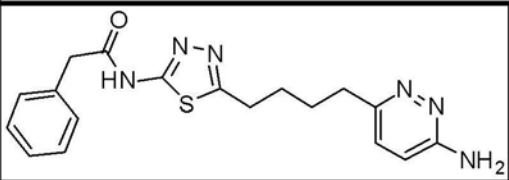
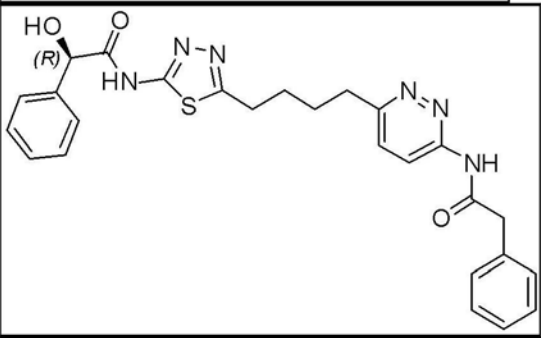
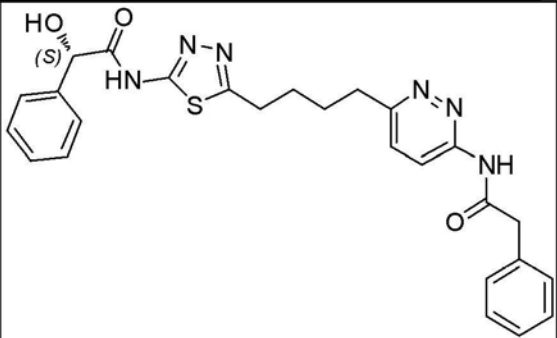
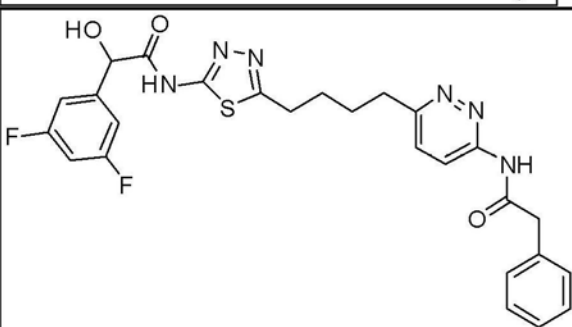
[0818]

335				0.062	0.050
336				0.068	0.052
337				0.073	0.021
338				0.15	0.043
339		0.005		0.16	0.009

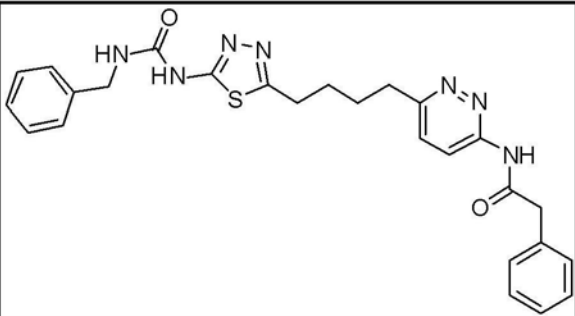
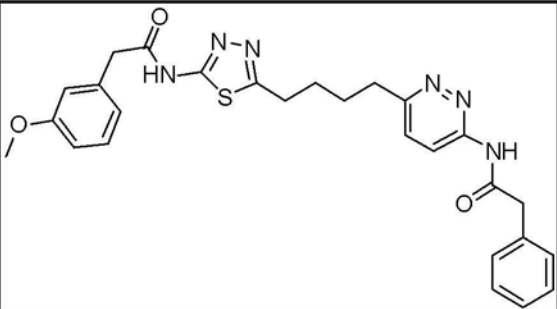
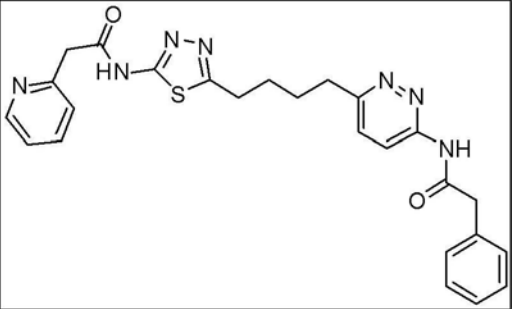
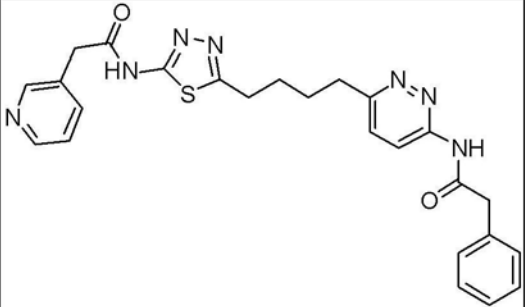
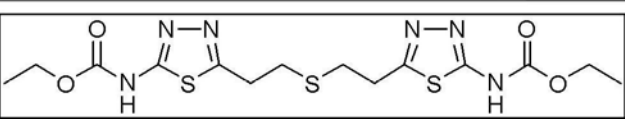
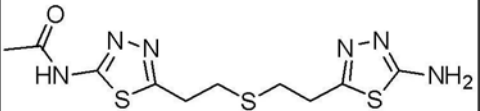
[0819]

340				0.096	0.038
341			0.013	0.13	0.039
342				1.4	2.7
343				0.16	0.25
344					0.088
345				0.16	0.24
346				0.12	0.087

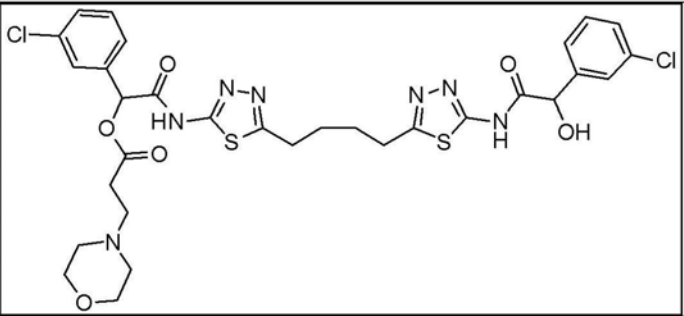
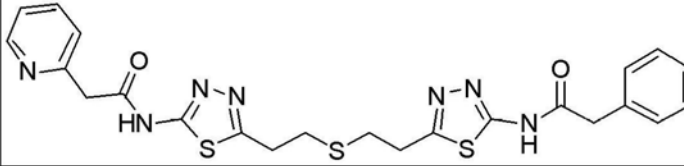
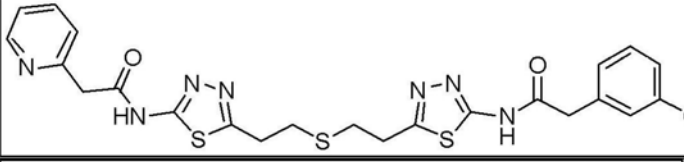
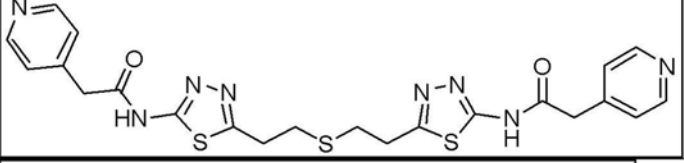
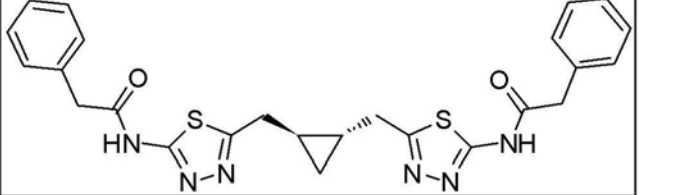
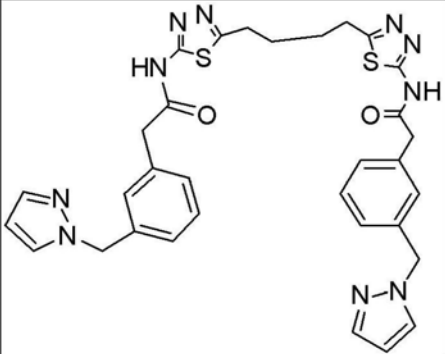
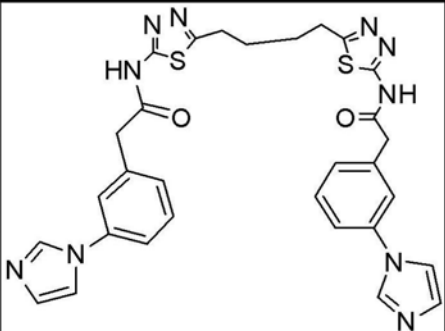
[0820]

527		0.024	0.13	0.098
347			0.22	0.71
348			1.0	1.7
349			0.12	0.12
350			0.079	0.029
351			0.11	0.049

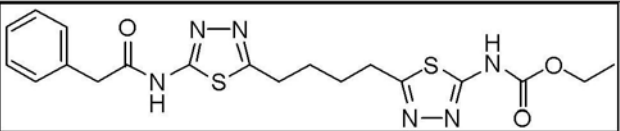
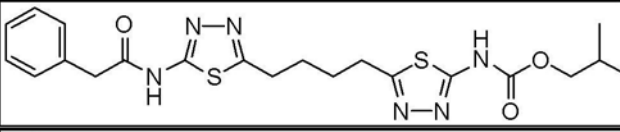
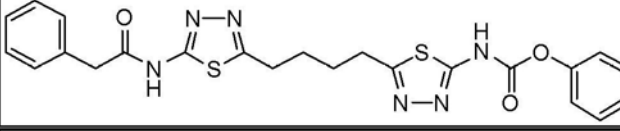
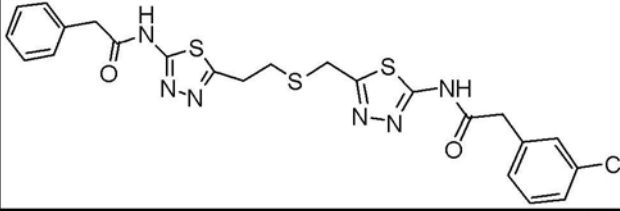
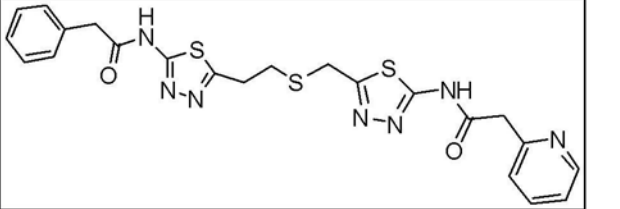
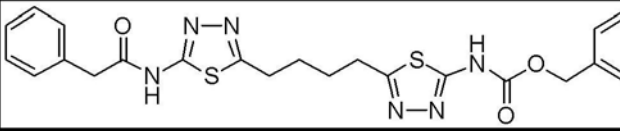
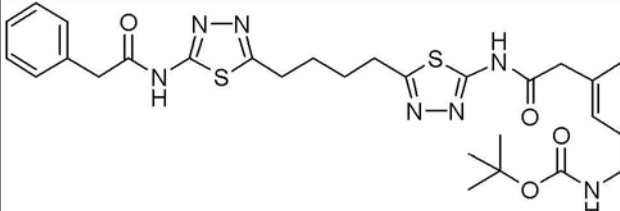
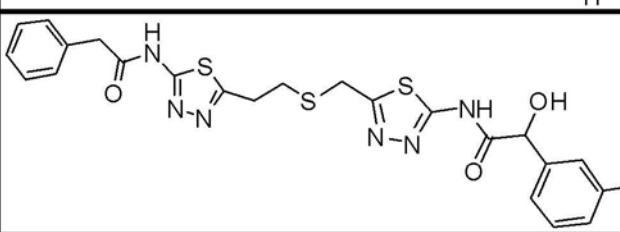
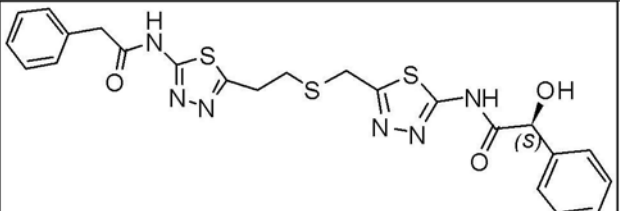
[0821]

352				0.069	0.13
353				0.049	0.021
354				0.10	0.047
355				0.10	0.039
356				>20	N/D
357				>20	N/D

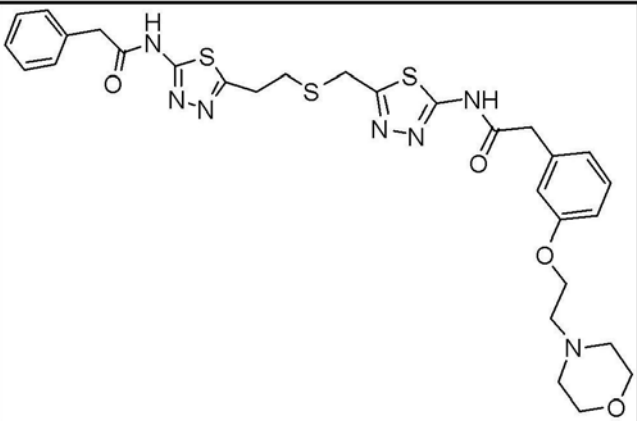
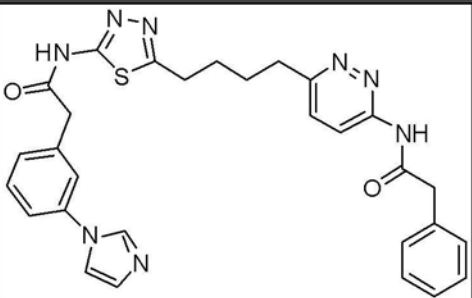
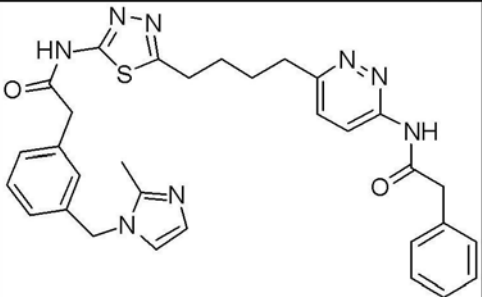
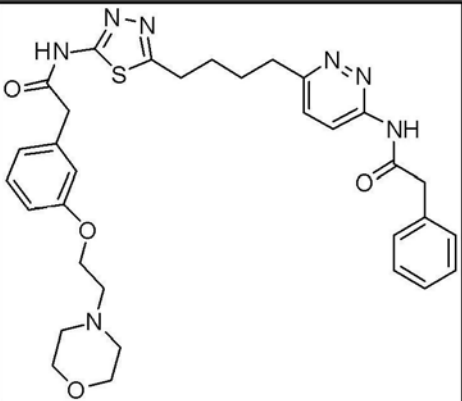
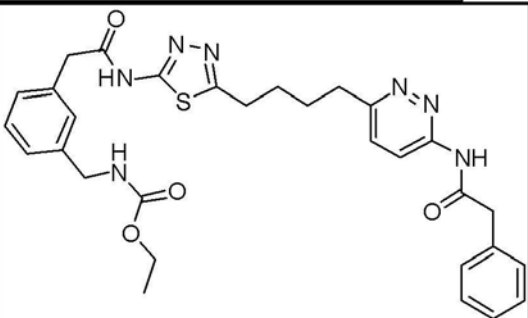
[0822]

358				1.4	0.11
359				0.38	0.91
360				0.28	0.67
361				1.8	>20
1035				>20	N/D
362				0.35	0.054
363				0.065	>20

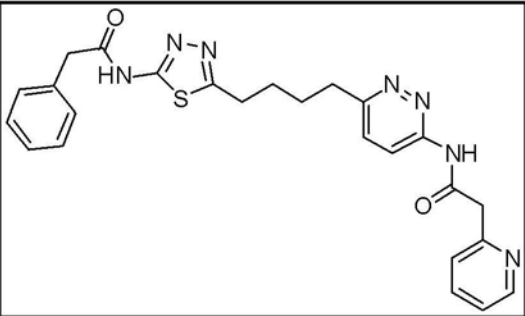
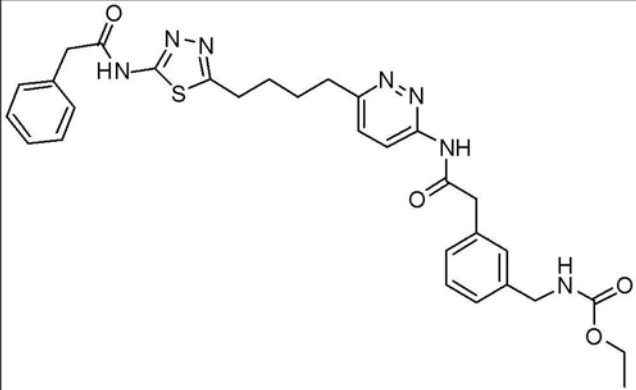
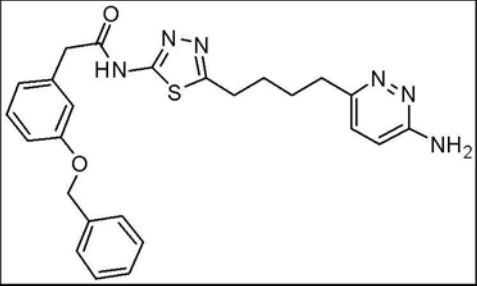
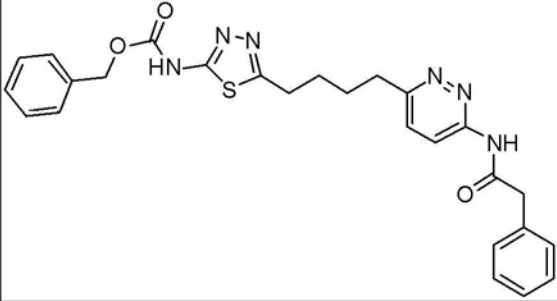
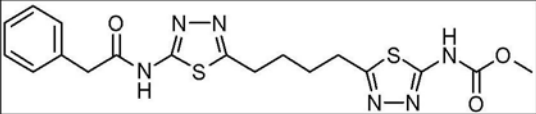
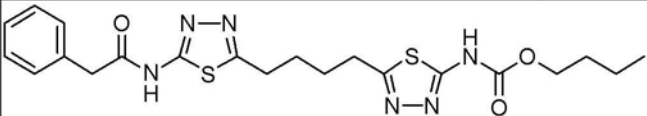
[0824]

369				0.81	1.9
370				0.28	0.70
371				0.43	5.2
372				0.16	0.15
373				0.17	0.28
374				0.26	0.47
375		0.005		0.38	0.041
376				0.35	0.091
377				0.28	0.10

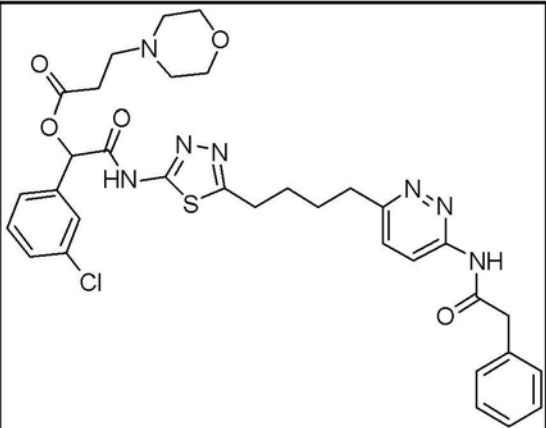
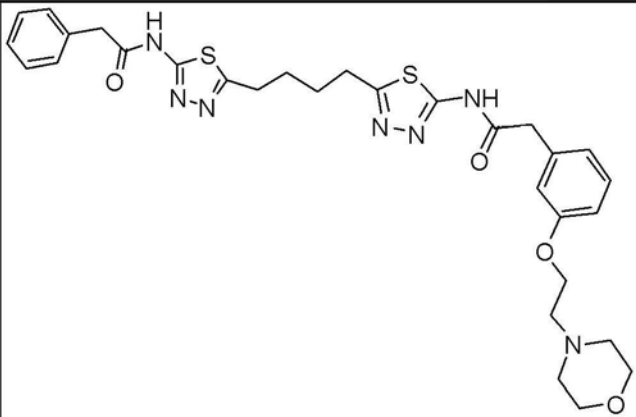
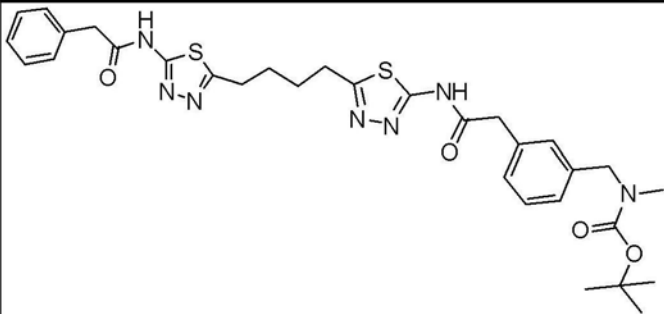
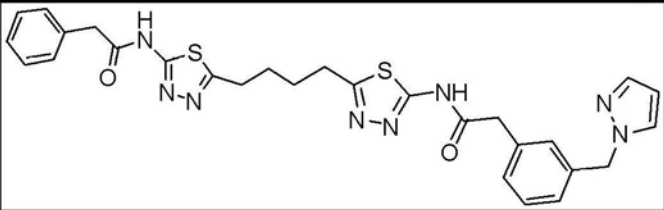
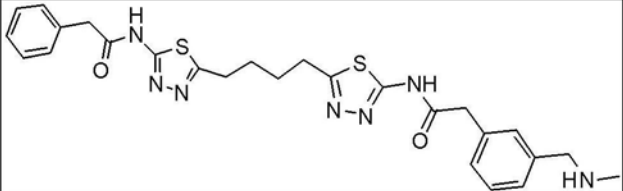
[0825]

378				0.22	0.090
379				0.097	0.038
380				0.12	0.019
381				0.16	0.018
382		0.003	0.099	0.007	

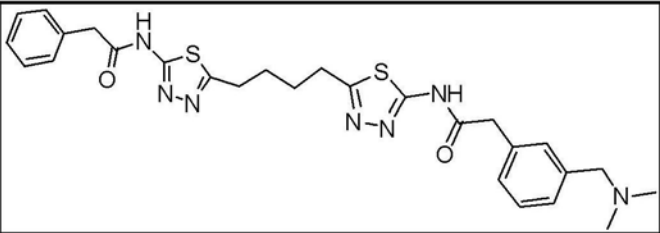
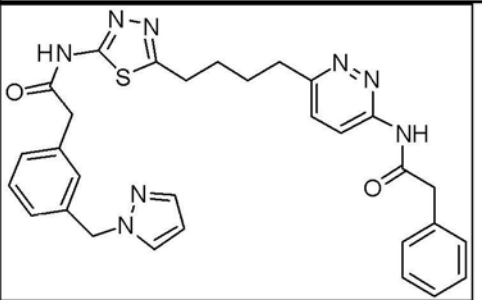
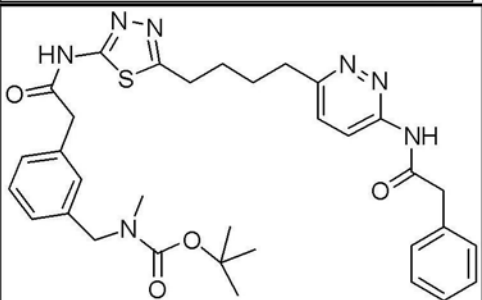
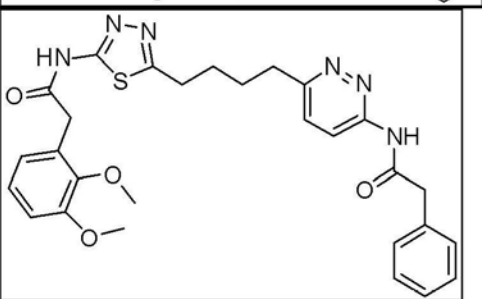
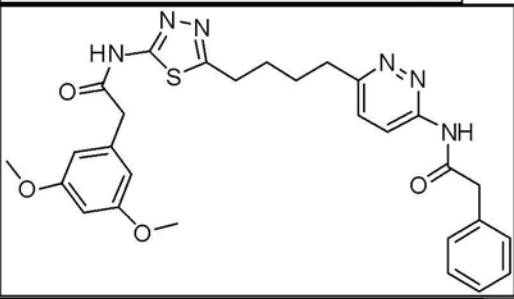
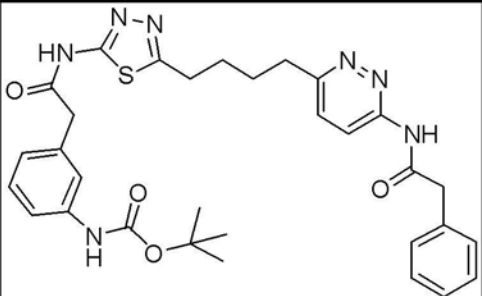
[0826]

383				0.086	0.022
384			0.003	0.081	0.005
385				0.26	0.72
386				0.085	0.15
387				1.2	2.3
388				0.21	0.75

[0827]

389			0.084		0.032
390			0.042		0.16
391			0.007		0.027
392			0.014		0.072
393			0.10		0.90

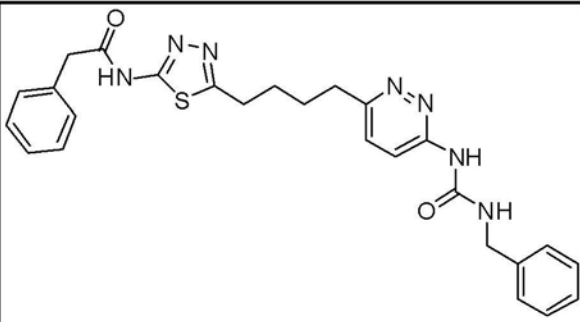
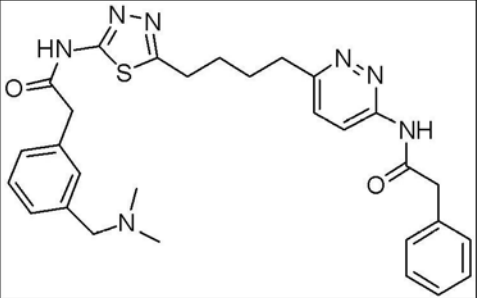
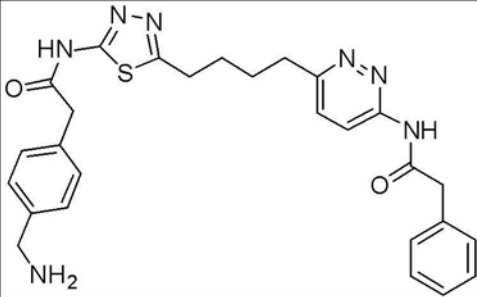
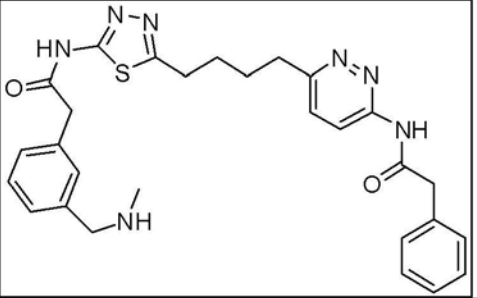
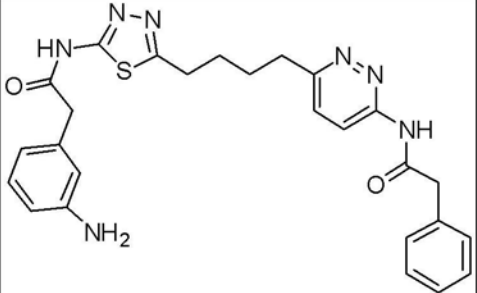
[0828]

394		0.088	1.2
395		0.004	0.015
396		0.004	0.005
397		0.008	0.041
398		0.004	0.023
399		0.005	0.026

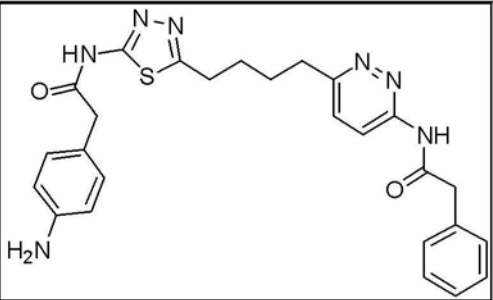
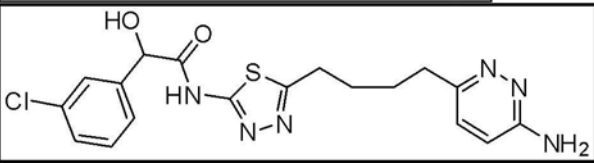
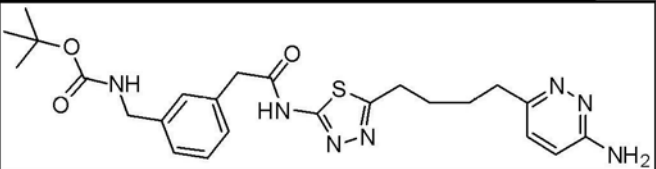
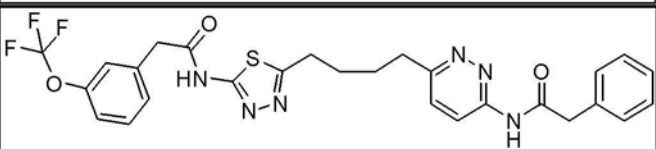
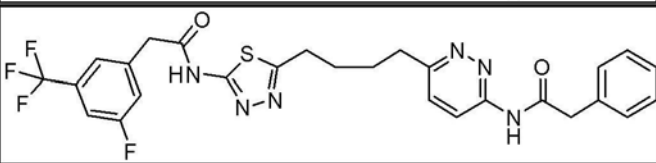
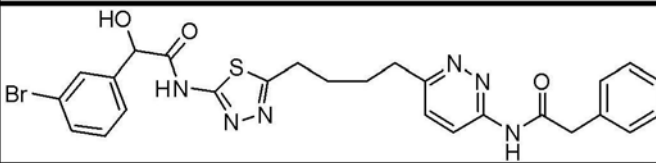
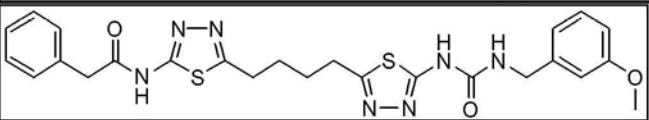
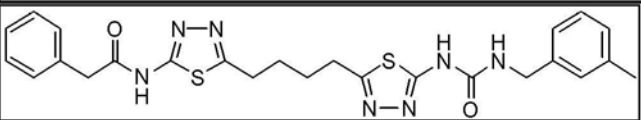
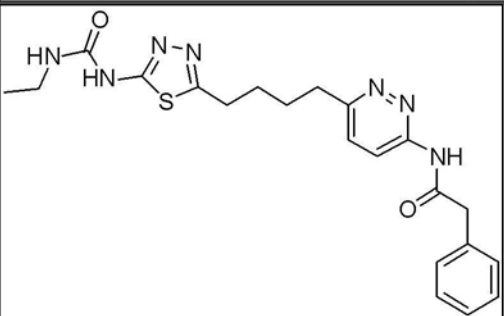
[0829]

400			0.015		0.053
401			0.005		0.011
402			1.1		0.054
403			0.018		0.12
404			0.060		0.022

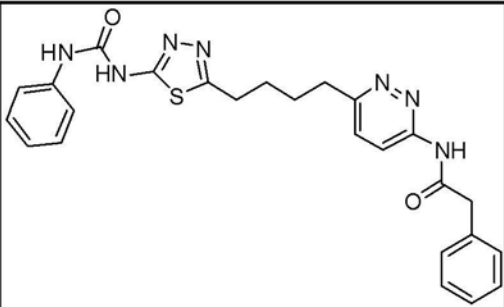
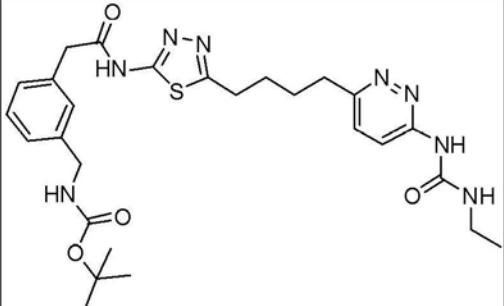
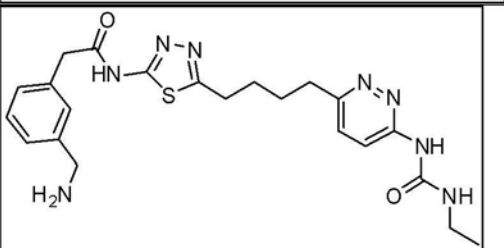
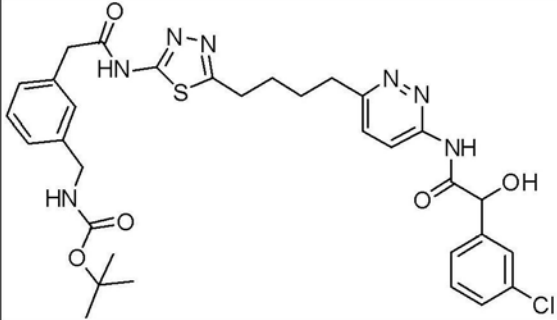
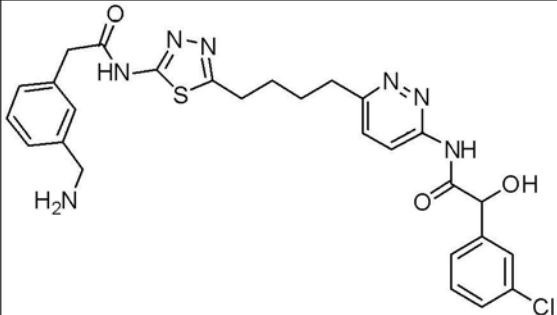
[0830]

405			0.081		0.67
406			0.016		0.27
407			0.012		0.044
408			0.018		0.19
409			0.008		0.037

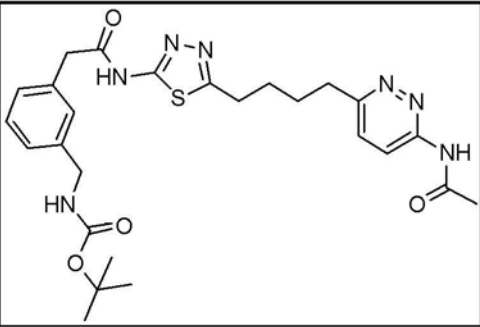
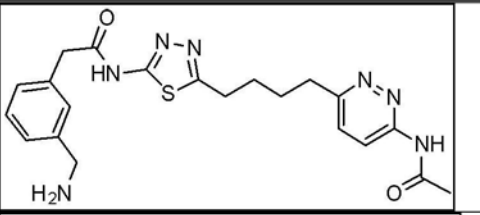
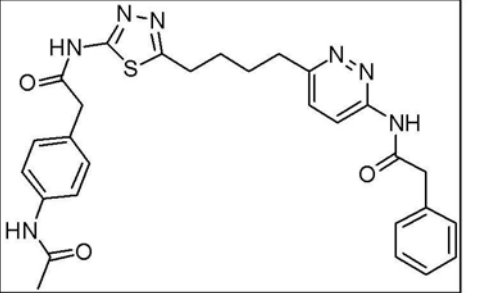
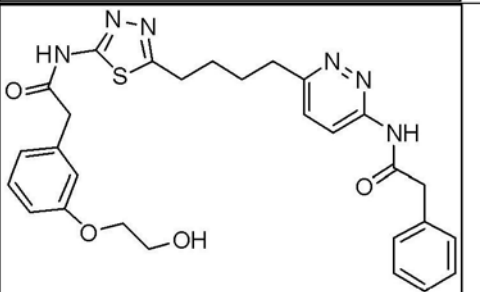
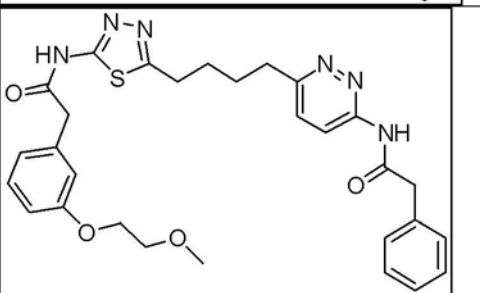
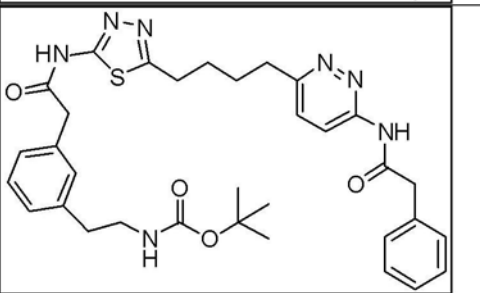
[0831]

410			0.009		0.057
411			0.22		0.74
412			0.028		0.11
413			0.007		0.045
414			0.010		0.058
415			0.006		0.018
416			0.055		0.35
417			0.056		0.32
418			0.14		0.32

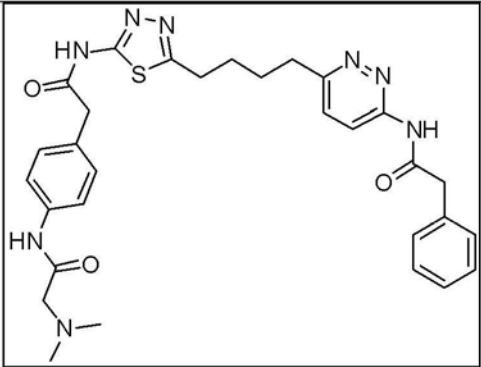
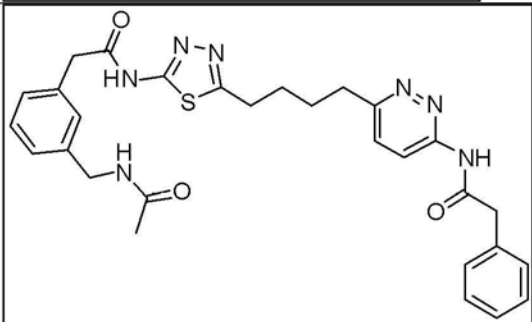
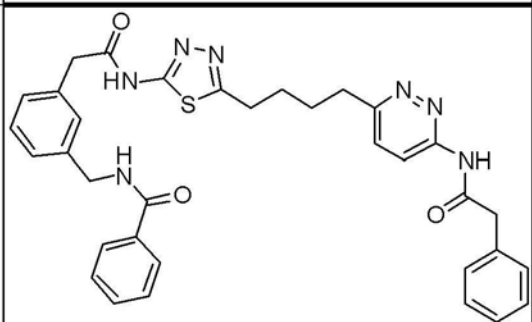
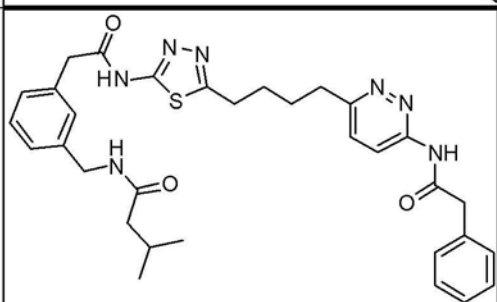
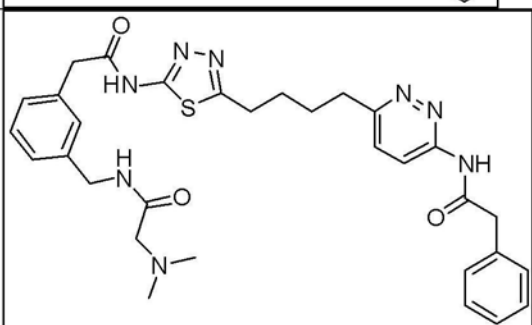
[0832]

419			0.024		0.064
420			0.013		0.070
421			0.29		0.16
422			0.007		0.006
423			0.022		0.042

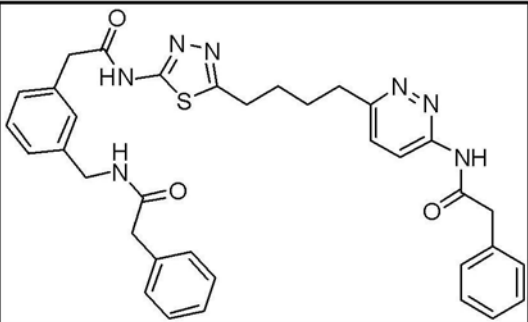
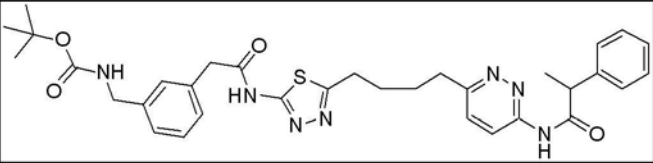
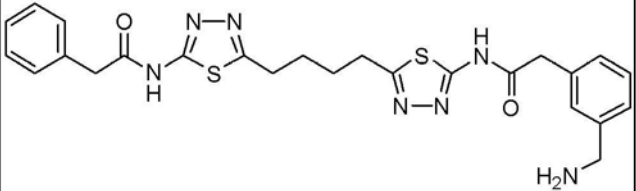
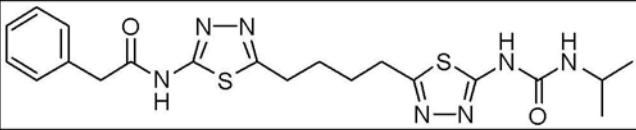
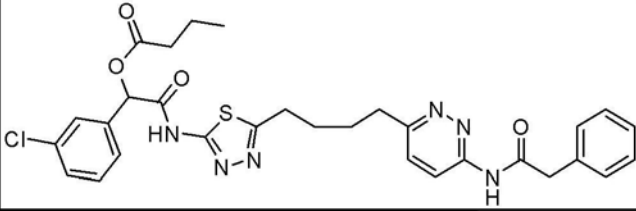
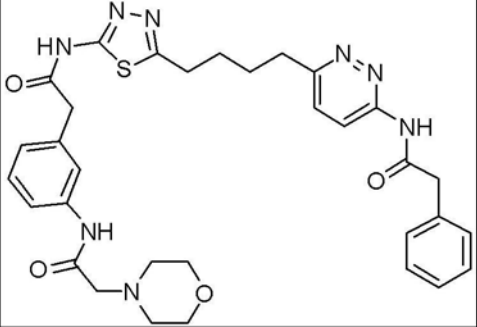
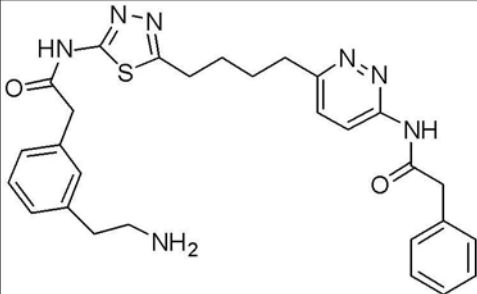
[0833]

424		0.006	0.008
425		0.086	0.015
426		0.011	0.033
427		0.007	0.027
428		0.007	0.019
429		0.004	0.007

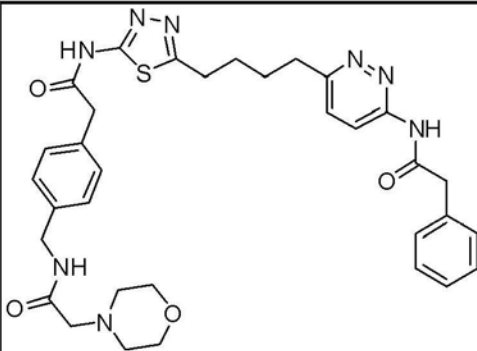
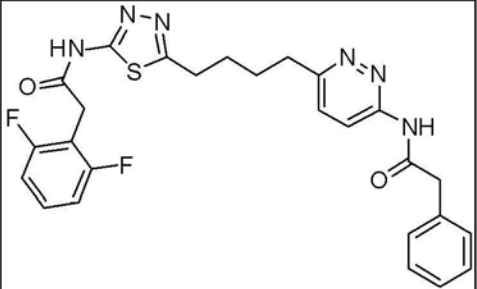
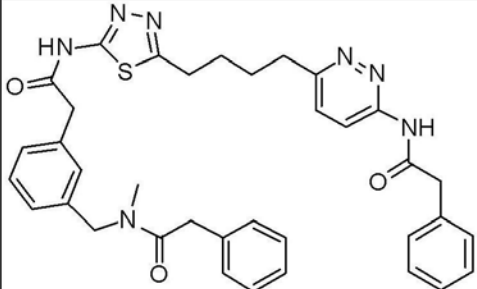
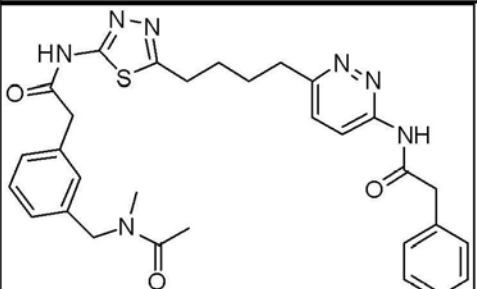
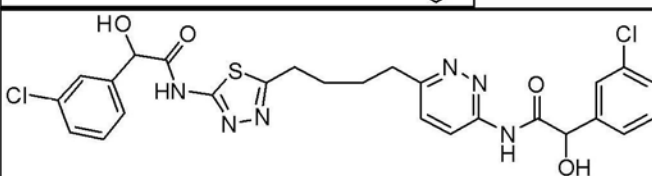
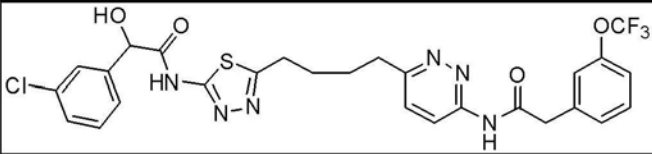
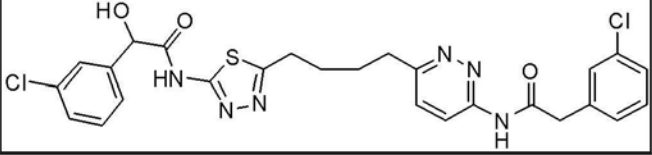
[0834]

430		0.009	0.027
431		0.007	0.026
432		0.002	0.004
433		0.002	0.007
434		0.005	0.017

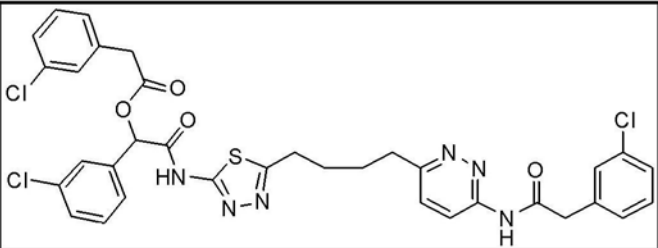
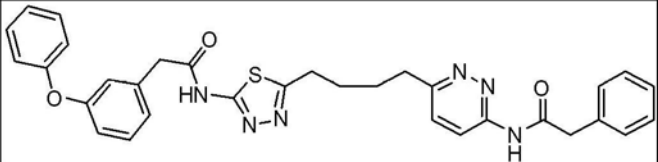
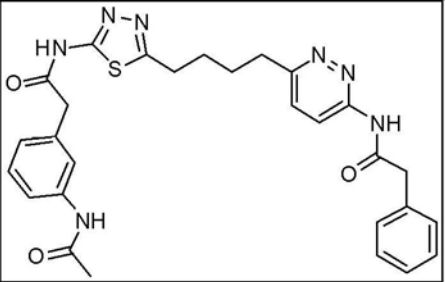
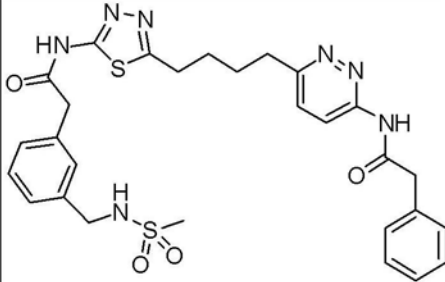
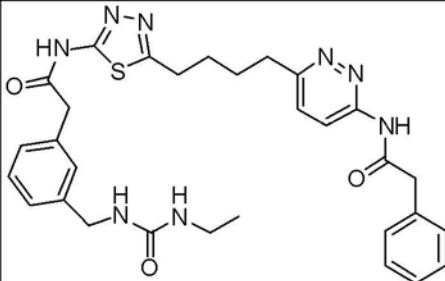
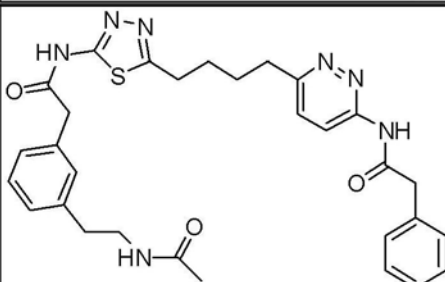
[0835]

435		0.002		0.006
436		0.006		0.010
437		0.070		0.072
438		0.74		0.88
439		0.25		0.056
440		0.008		0.031
441		0.011		0.18

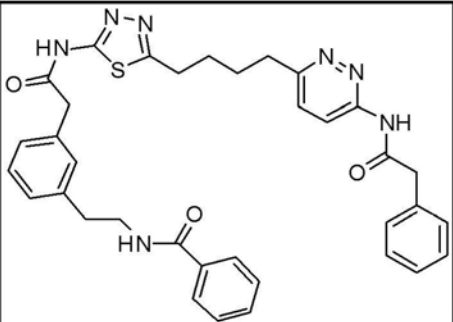
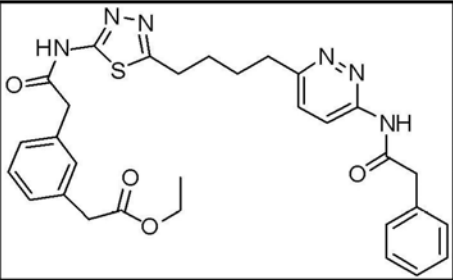
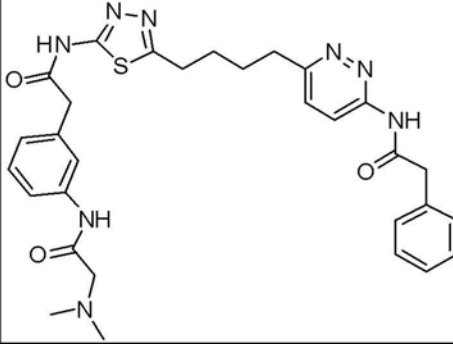
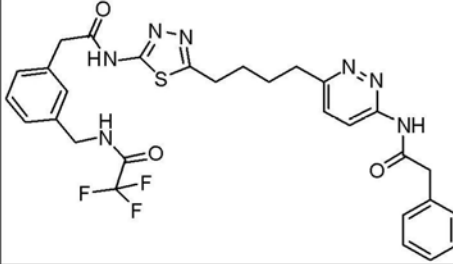
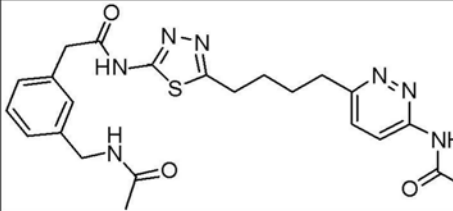
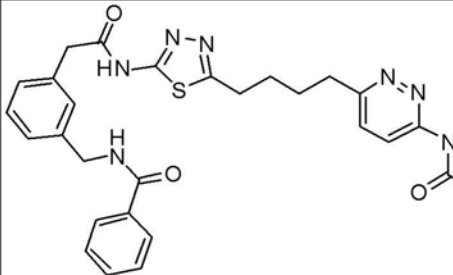
[0836]

442			0.007		0.025
443			0.011		0.10
444			0.003		0.008
445			0.004		0.022
446			0.011		0.15
447			0.005		0.016
448			0.005		0.051

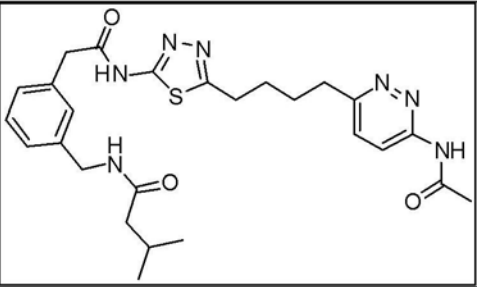
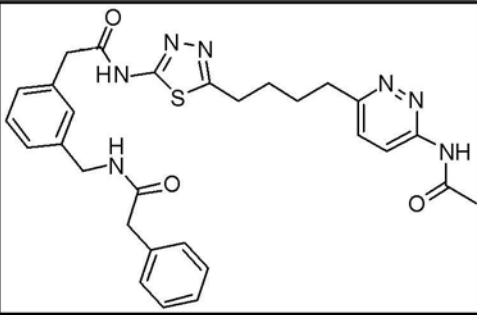
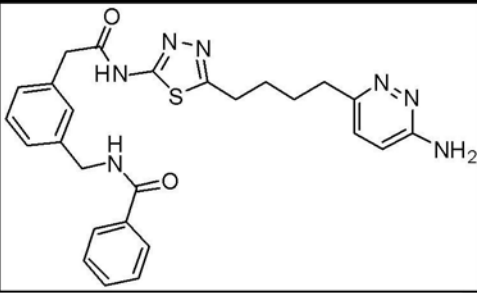
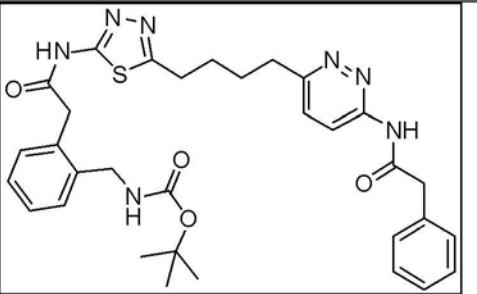
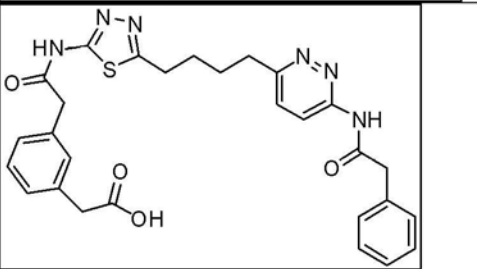
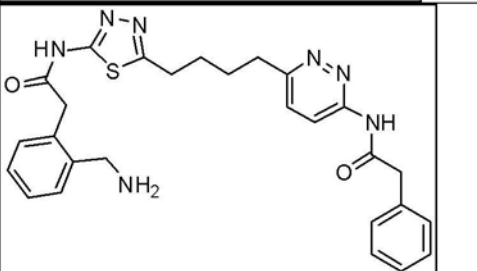
[0837]

449		0.11	0.12
450		0.006	0.042
451		0.003	0.056
452		0.004	0.049
453		0.003	0.015
454		0.006	0.13

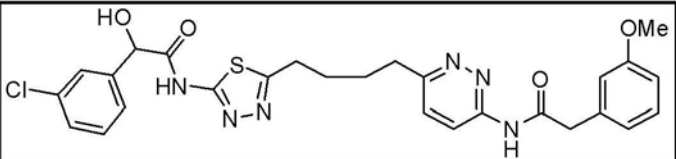
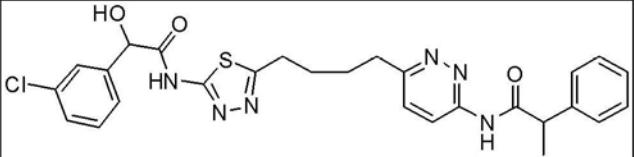
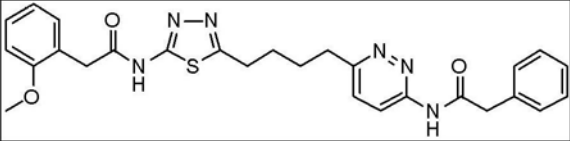
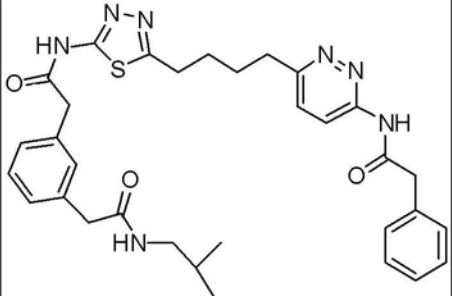
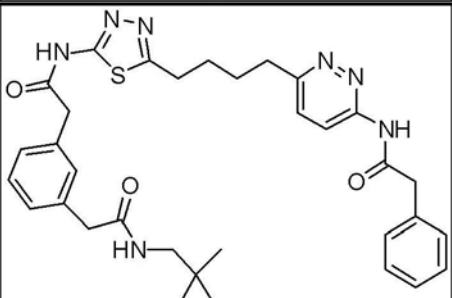
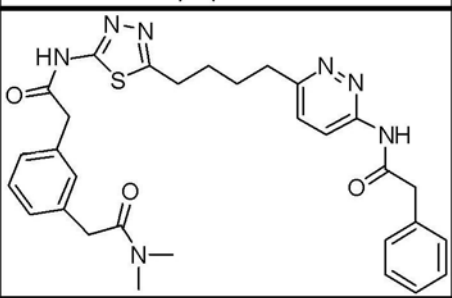
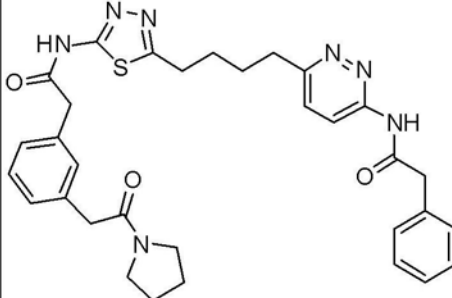
[0838]

455			0.003		0.012
456			0.003		0.024
457			0.009		0.11
458			0.003		0.013
459			0.048		0.57
460			0.005		0.031

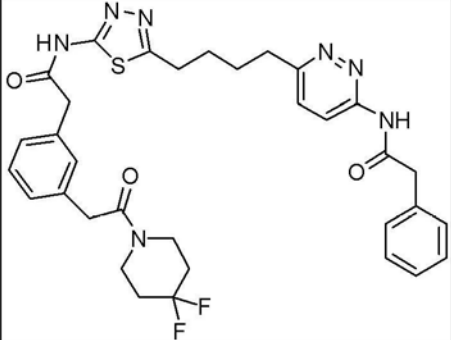
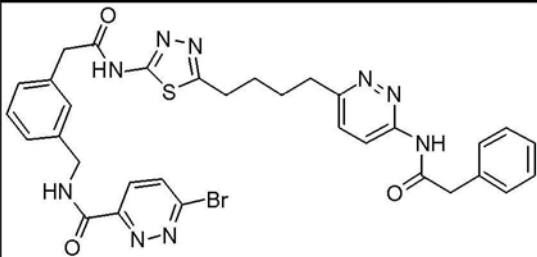
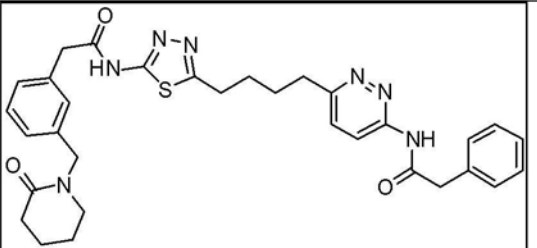
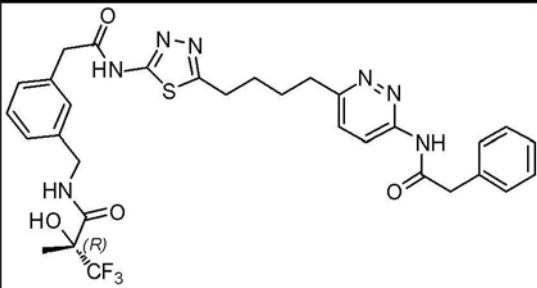
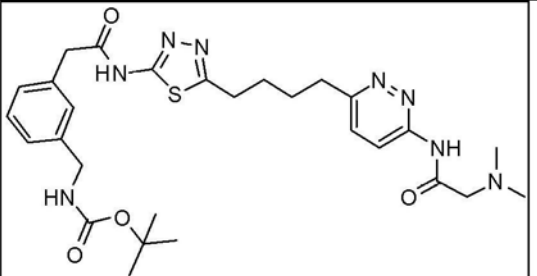
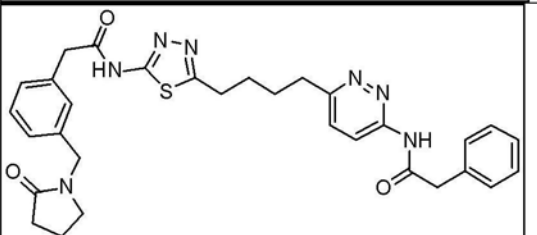
[0839]

461			0.011		0.062
462			0.006		0.053
463			0.052		0.96
464			0.005		0.059
465			0.006		0.92
466			0.051		1.3

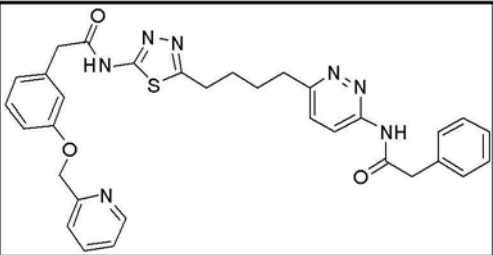
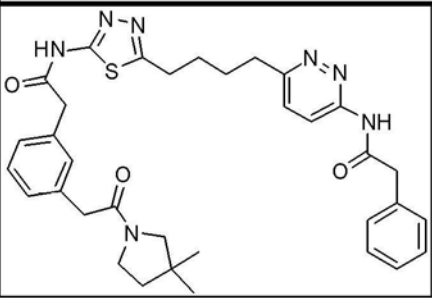
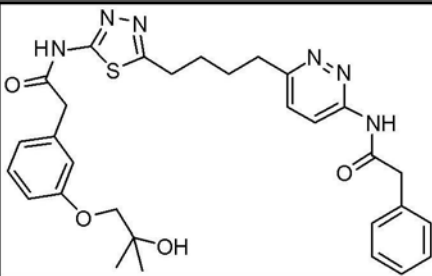
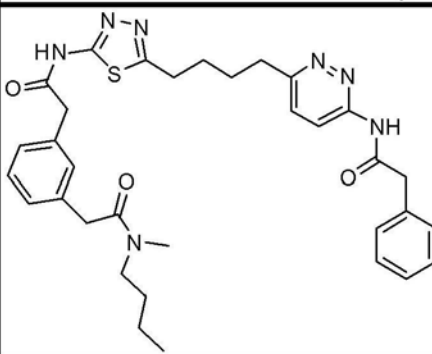
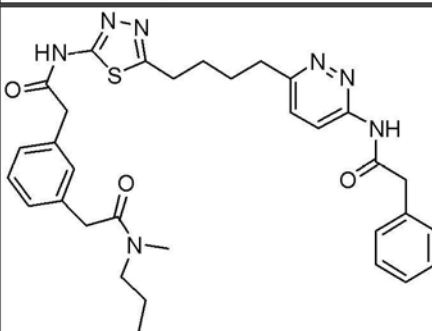
[0840]

467		0.005		0.047
468		0.016		0.27
469		0.007		0.049
470		0.003		0.009
471		0.003		0.006
472		0.006		0.024
473		0.002		0.006

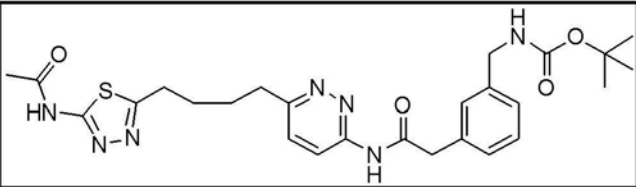
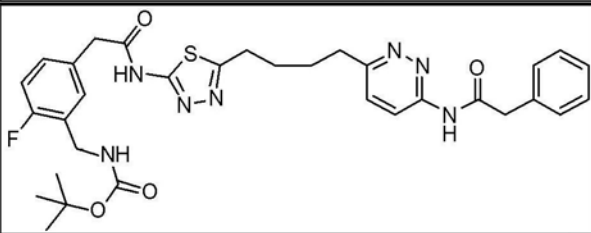
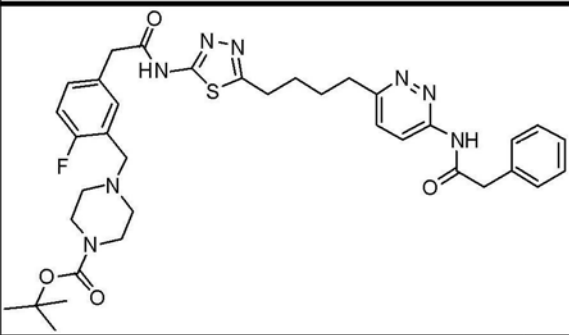
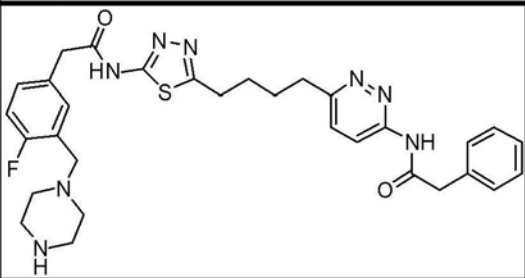
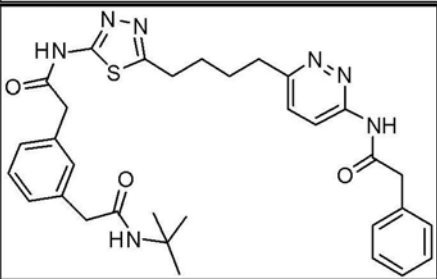
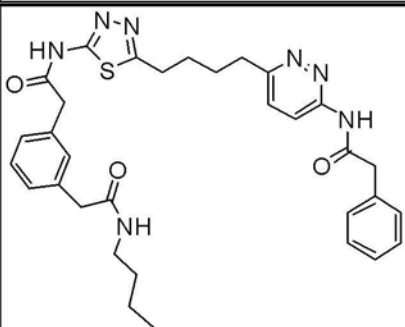
[0841]

474		0.003	0.004
475		0.002	0.003
476		0.004	0.012
477		0.005	0.015
478		0.018	0.046
479		0.005	0.030

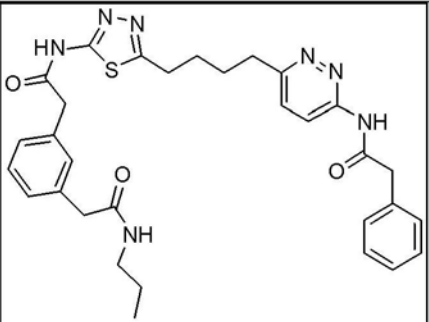
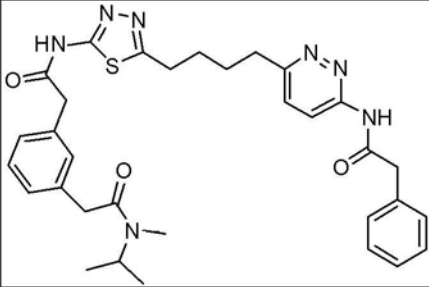
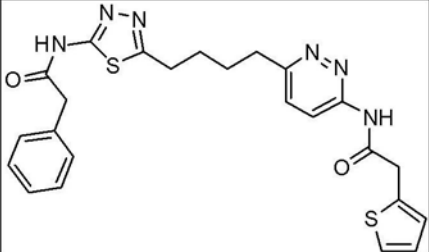
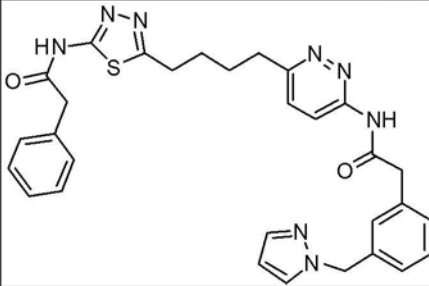
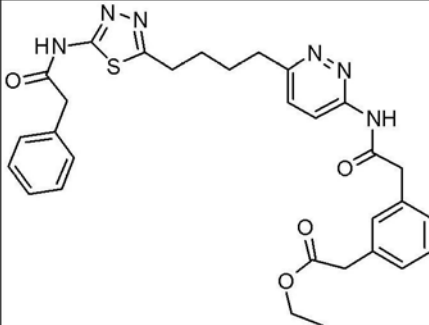
[0842]

480			>20	6.3
481			0.004	0.012
482			0.007	0.038
483			0.004	0.009
484			0.003	0.011

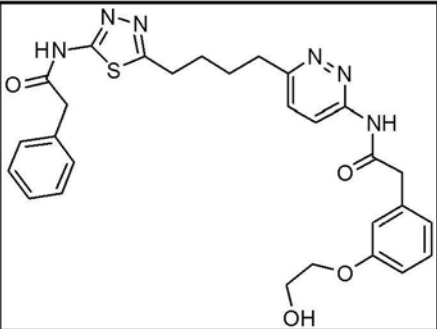
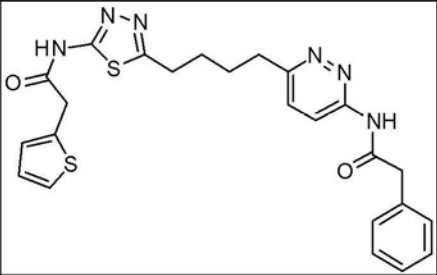
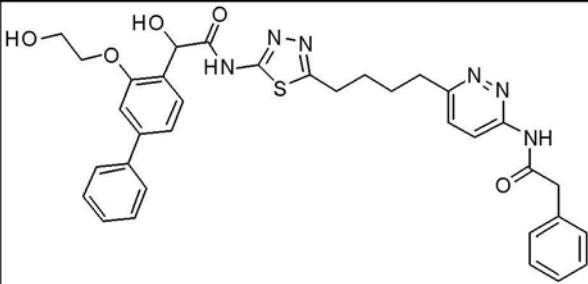
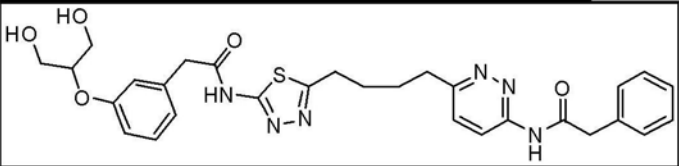
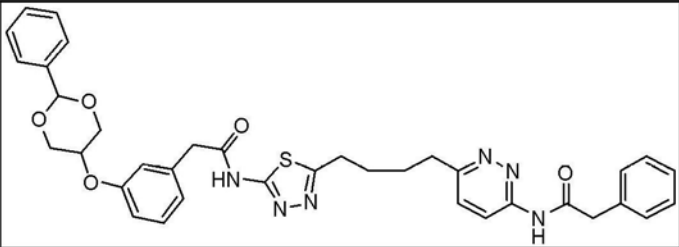
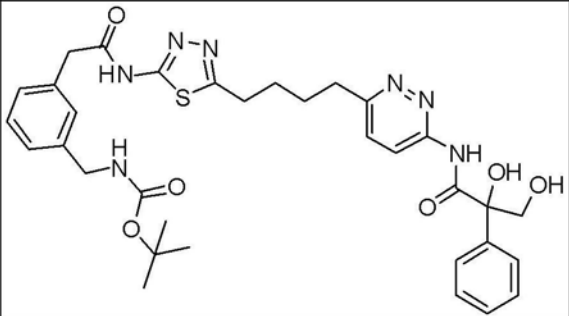
[0844]

491		0.008	0.023
492		0.006	0.014
493		0.019	0.057
494		0.019	0.58
495		0.005	0.014
496		0.003	0.017

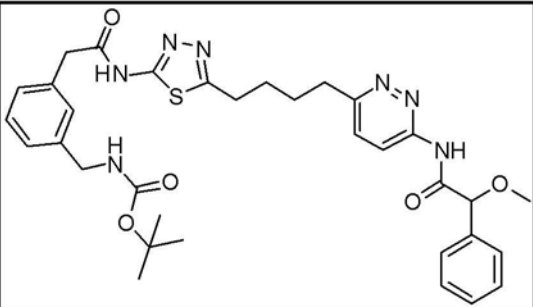
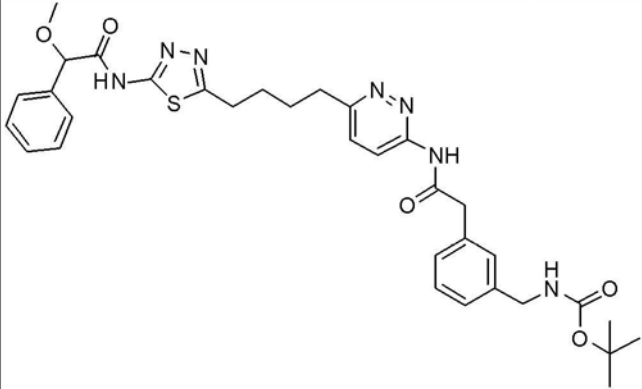
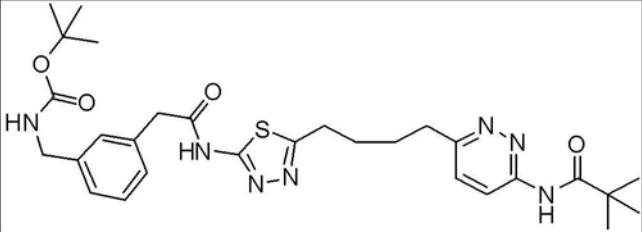
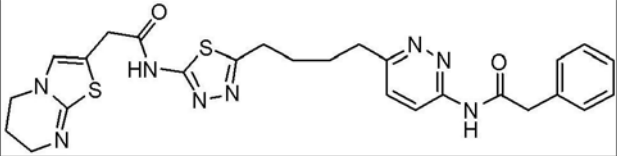
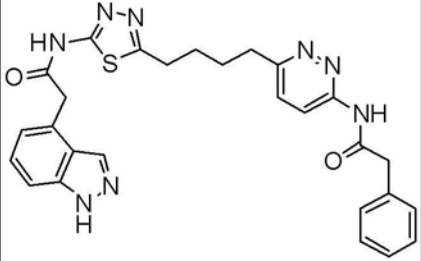
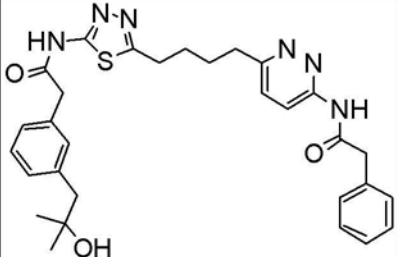
[0845]

497		0.004	0.032
498		0.003	0.017
499		0.010	0.19
500		0.004	0.029
501		0.004	0.069

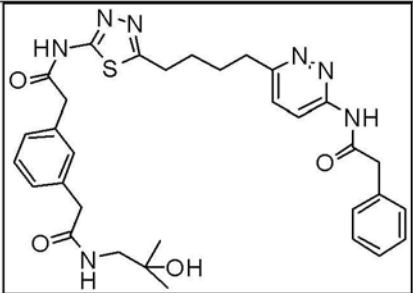
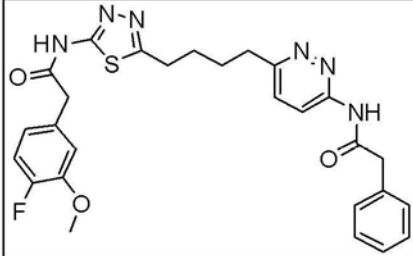
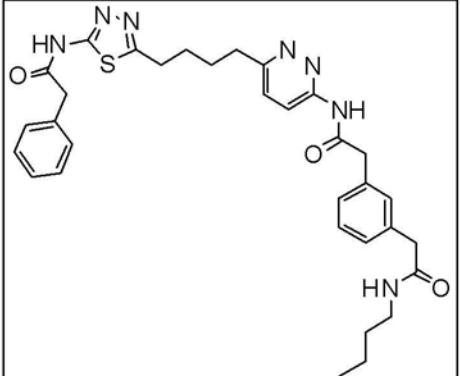
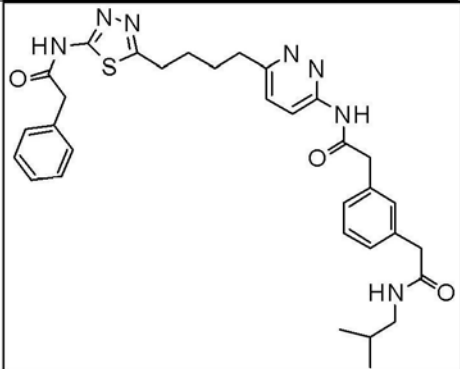
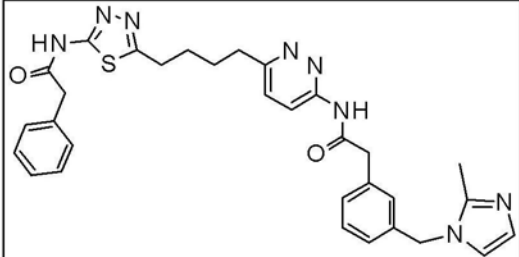
[0846]

502		0.007	0.075
503		0.008	0.15
504		0.007	0.12
505		0.008	0.24
506		0.010	0.17
507		0.013	0.041

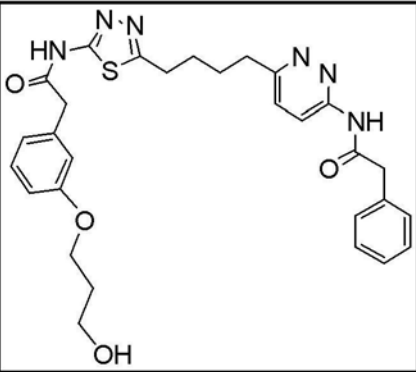
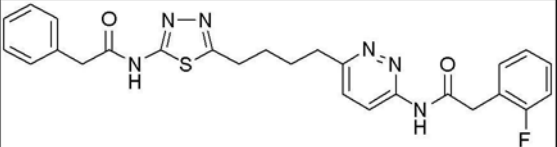
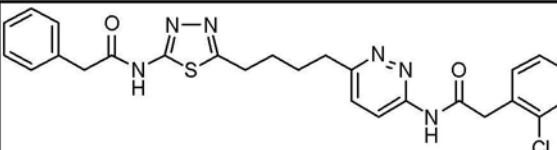
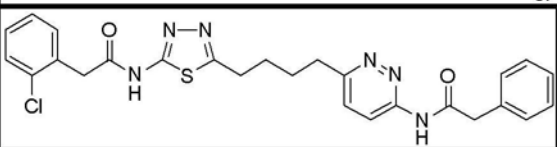
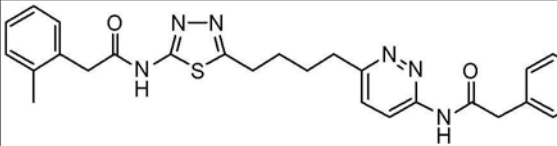
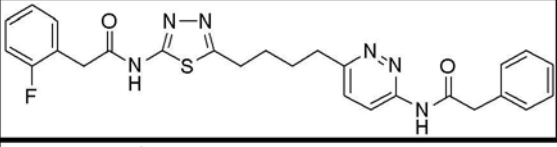
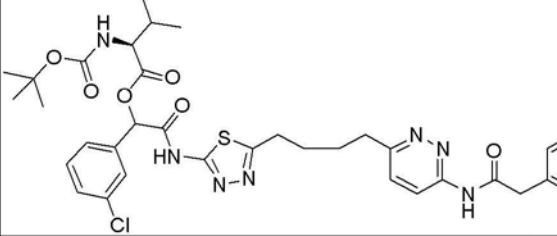
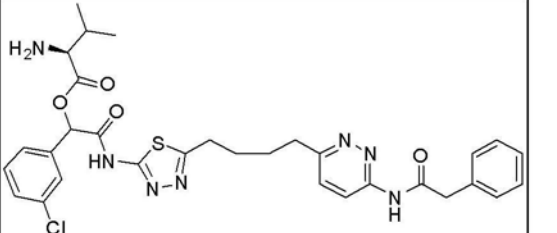
[0847]

508		0.011	0.020
509		0.010	0.009
510		0.022	0.094
511		0.58	1.1
512		0.005	0.046
513		0.007	0.022

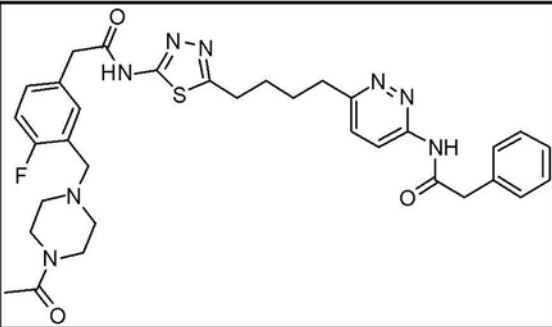
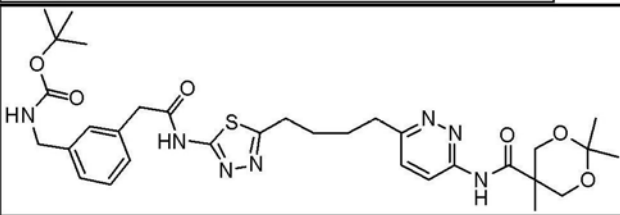
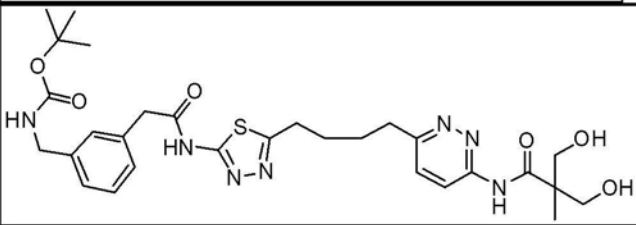
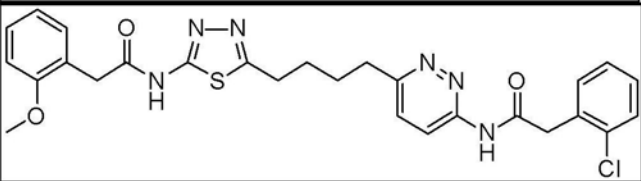
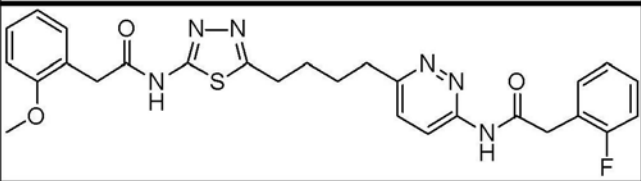
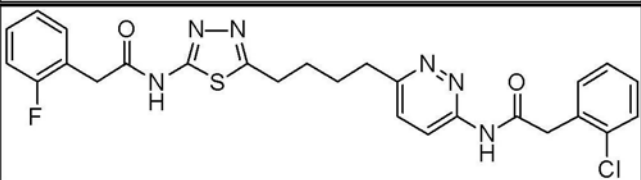
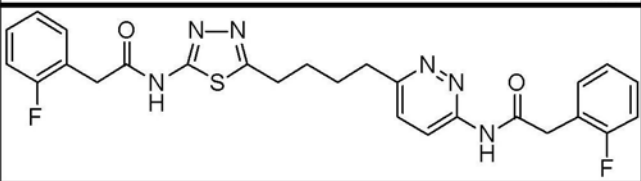
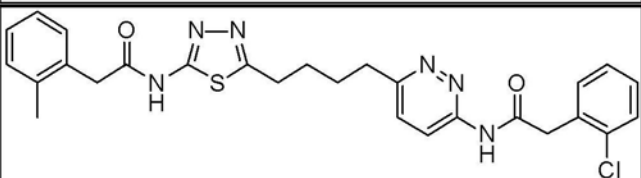
[0848]

514			0.009		0.063
515			0.007		0.059
516			0.003		0.028
517			0.003		0.046
518			0.004		0.063

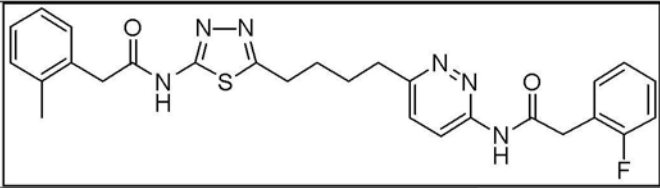
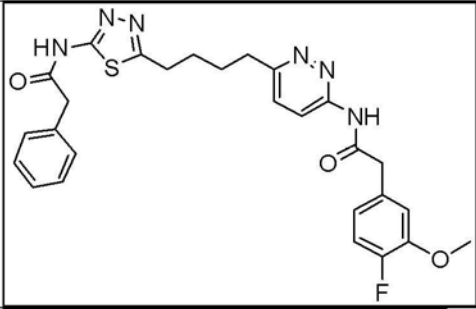
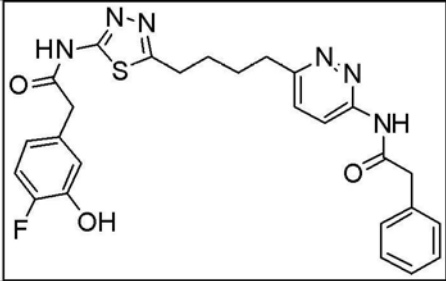
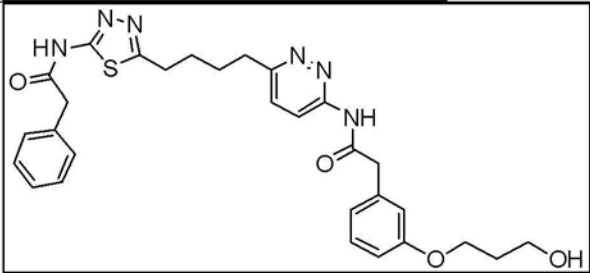
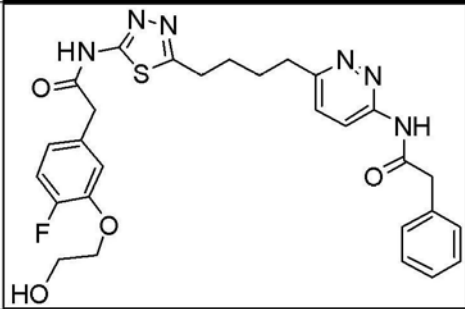
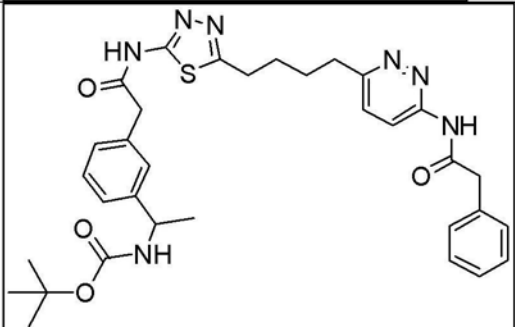
[0849]

519			0.009	0.059
520			0.007	0.056
521			0.006	0.052
522			0.023	0.060
523			0.021	0.055
524				
525				
526				

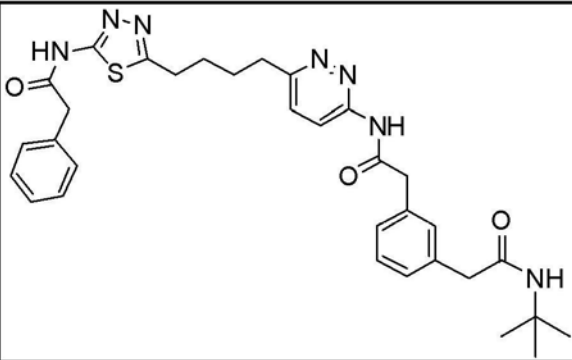
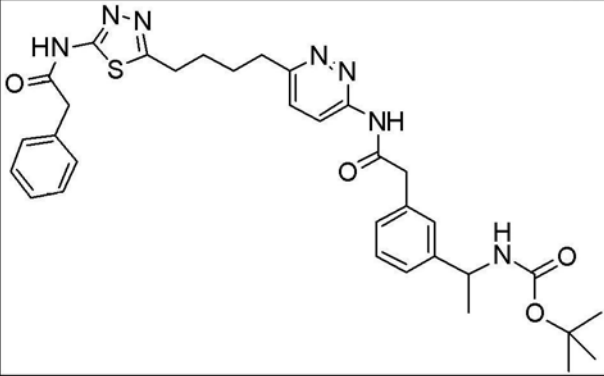
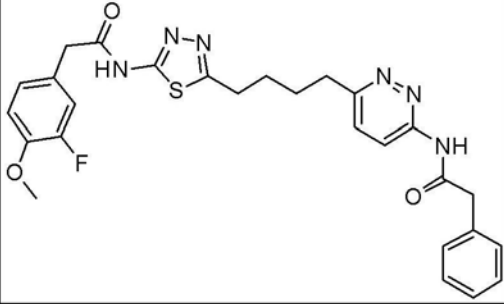
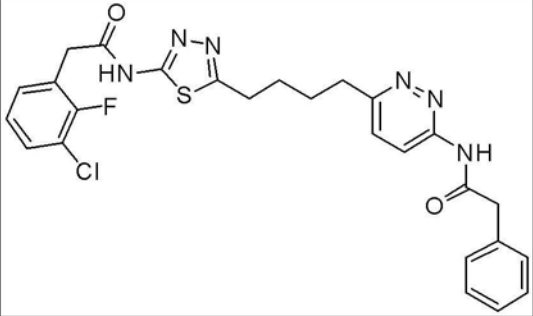
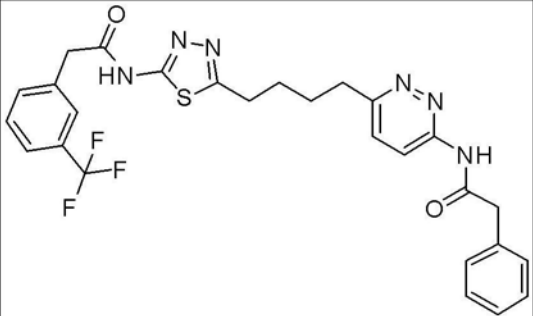
[0850]

528			0.007		0.044
529			0.032		0.16
530			0.055		0.28
531			0.006		0.042
532			0.006		0.059
533			0.007		0.041
534			0.008		0.044
535			0.007		0.090

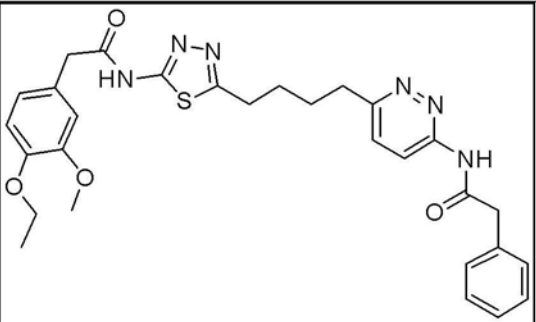
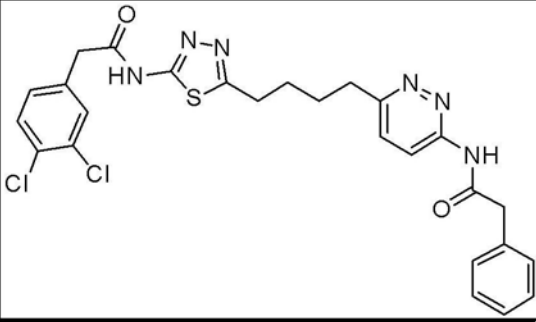
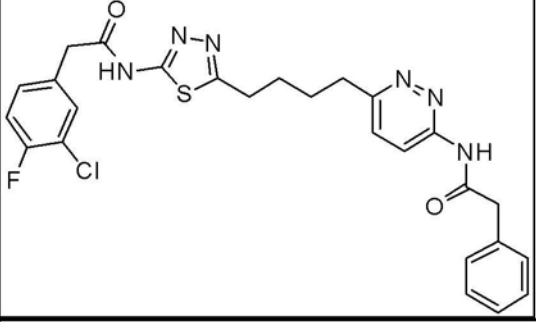
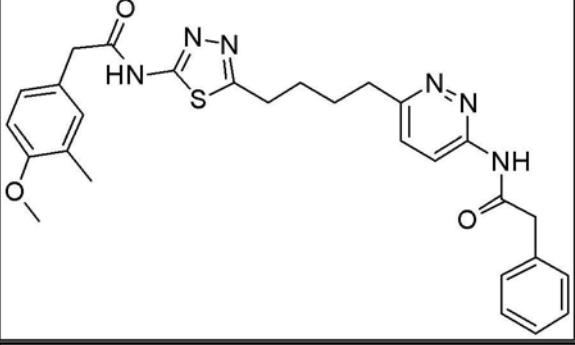
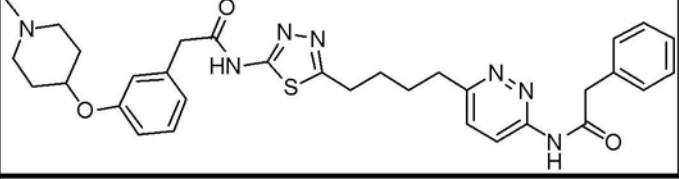
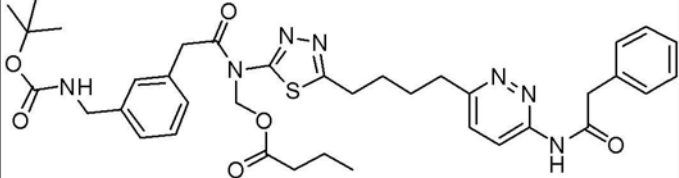
[0851]

536		0.006		0.071
537		0.007		0.076
538		0.004		0.030
539		0.009		0.045
540		0.007		0.050
541		0.004		0.006

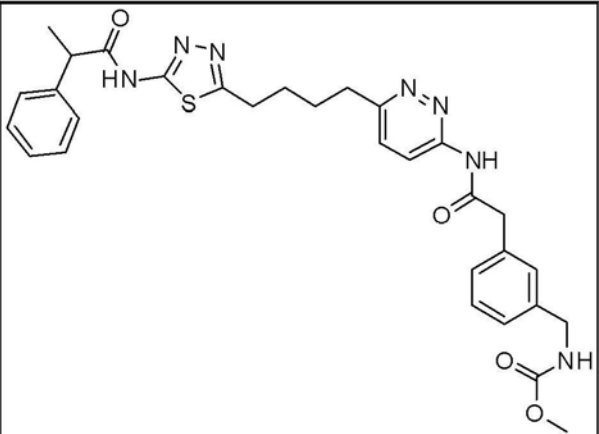
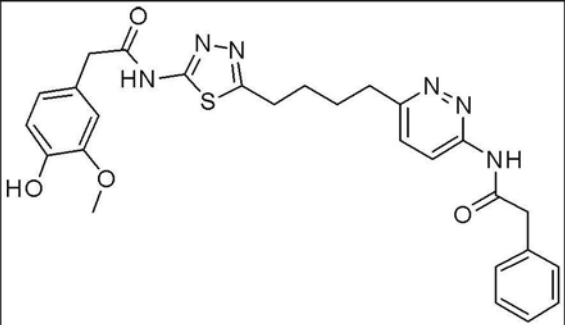
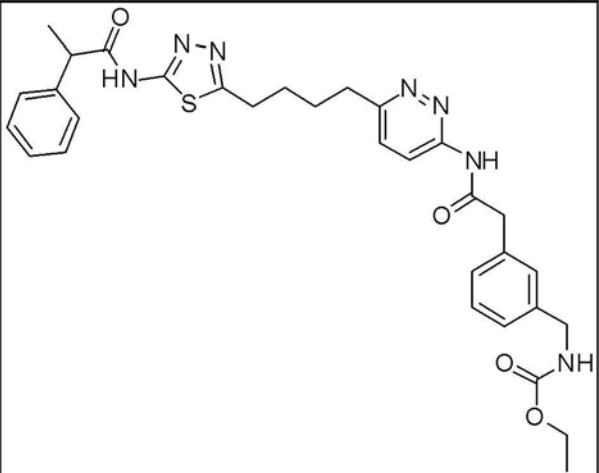
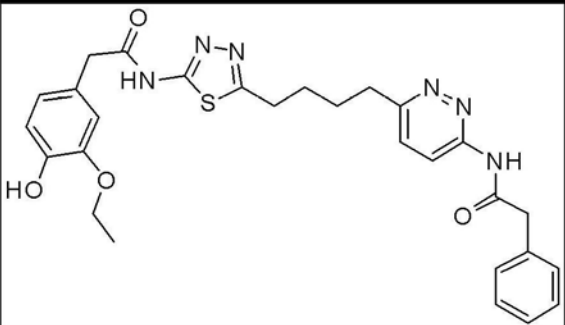
[0852]

542			0.004		0.043
543			0.004		0.005
544			0.006		0.044
545			0.006		0.046
546			0.005		0.027

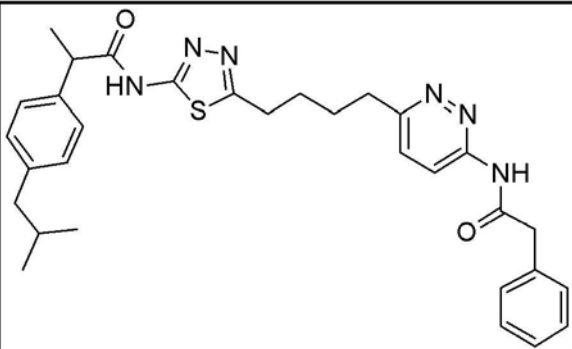
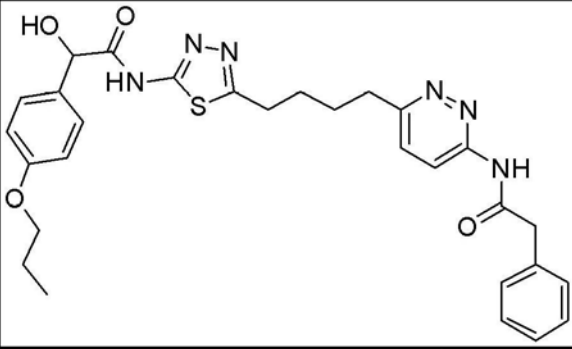
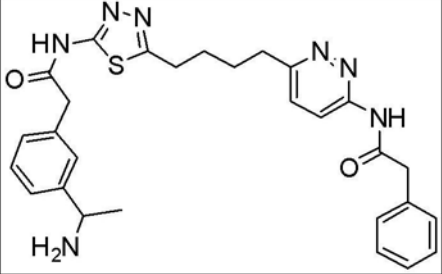
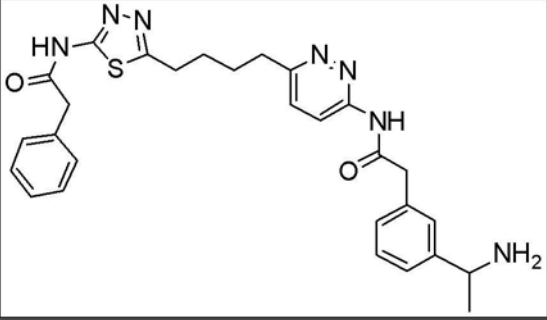
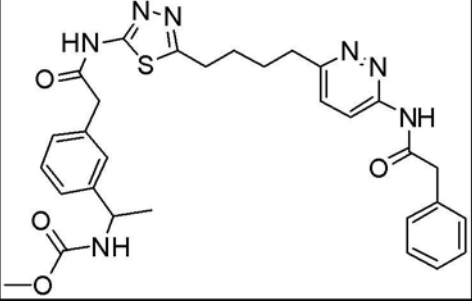
[0853]

547			0.006		0.031
548			0.010		0.085
549			0.006		0.045
550			0.005		0.036
551			0.010		0.127
552			>20		0.005

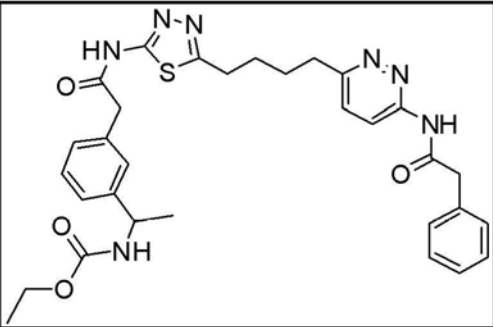
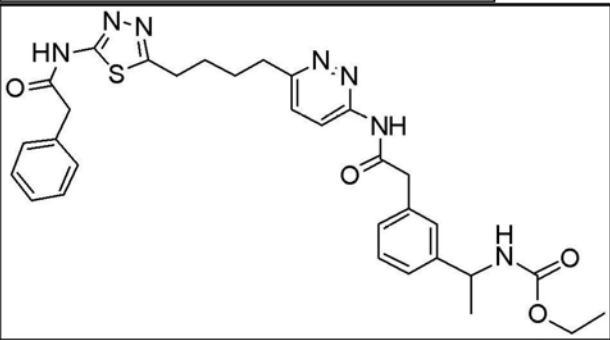
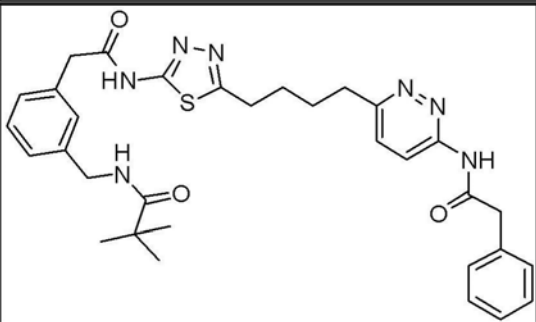
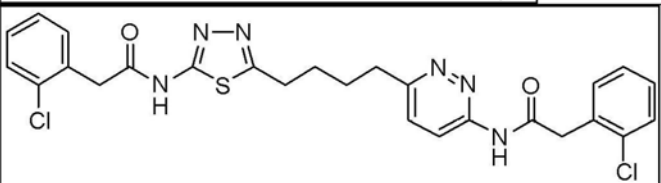
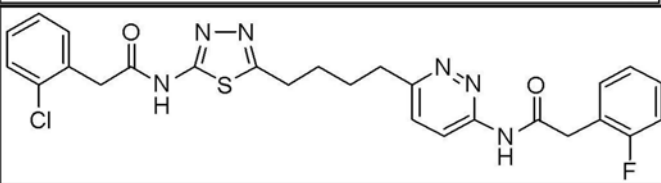
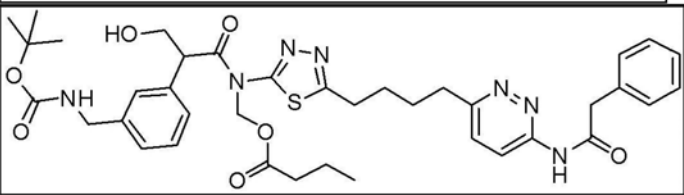
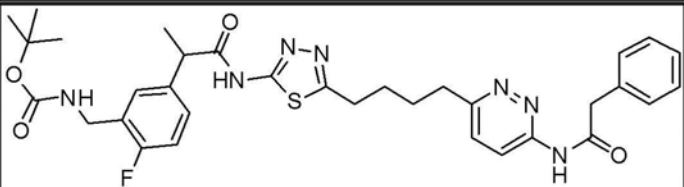
[0854]

553			0.005		0.019
554			0.008		0.172
555			0.004		0.010
556			0.005		0.12

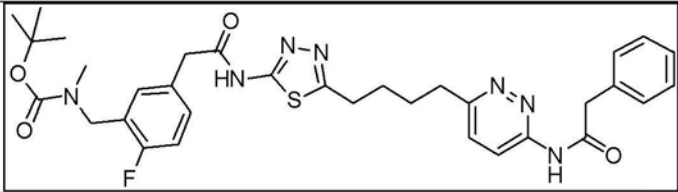
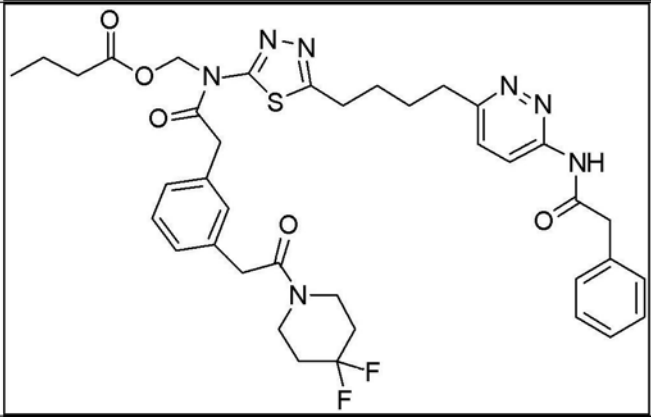
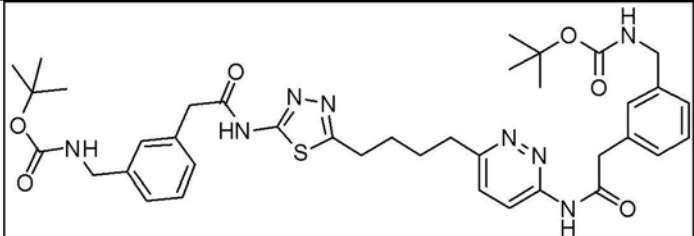
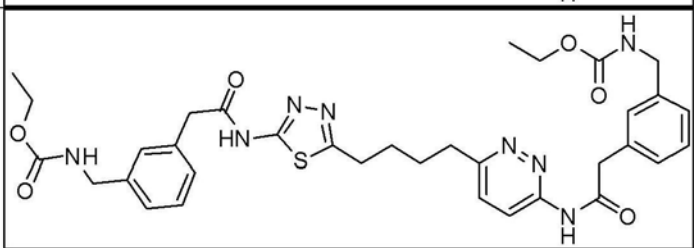
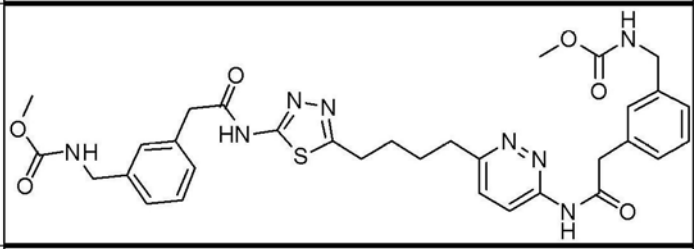
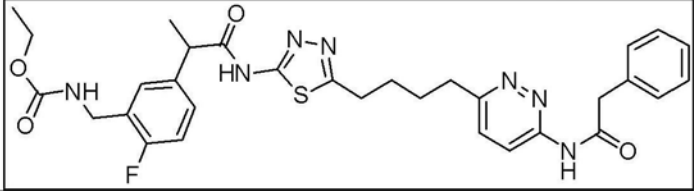
[0855]

557			0.025		0.12
558			0.006		0.028
559			0.012		0.066
560			0.010		0.037
561			0.004		0.004

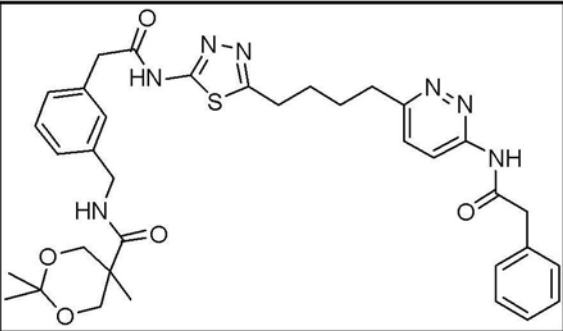
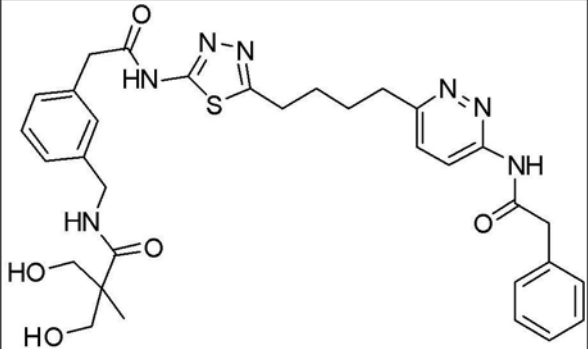
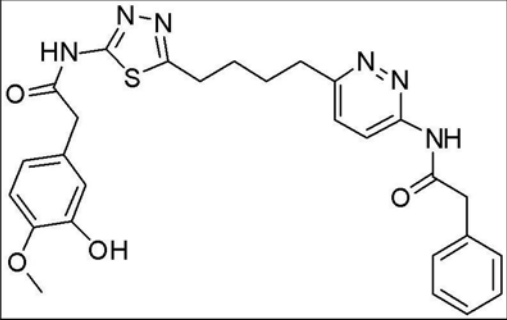
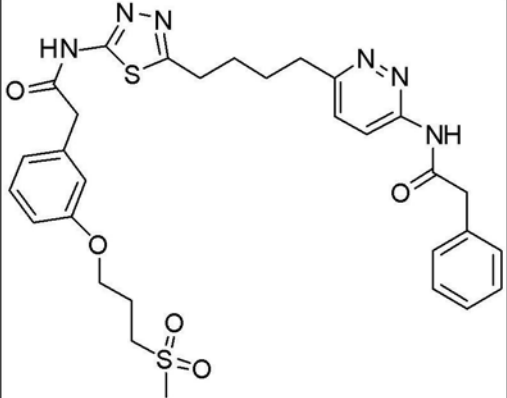
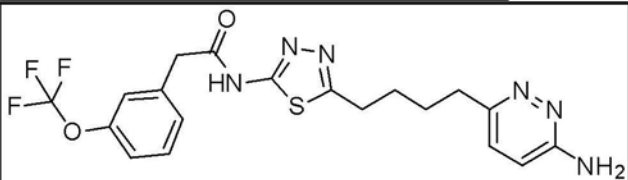
[0856]

562		0.003	0.002
563		0.003	0.003
564		0.004	0.002
565		0.005	0.013
566		0.006	0.015
567		0.43	0.021
568		0.009	0.028

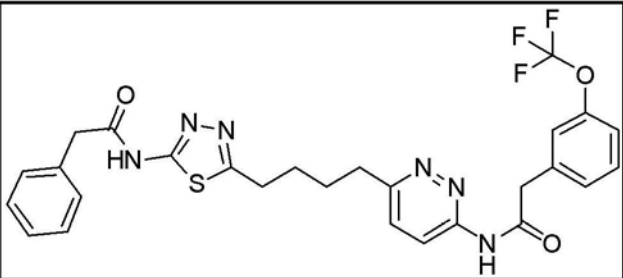
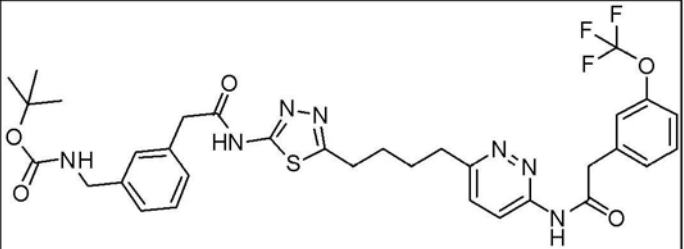
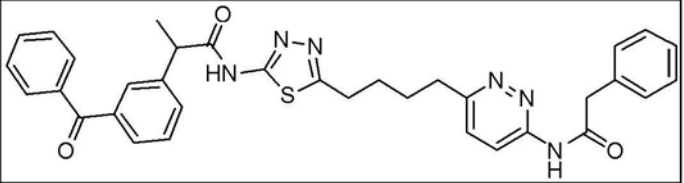
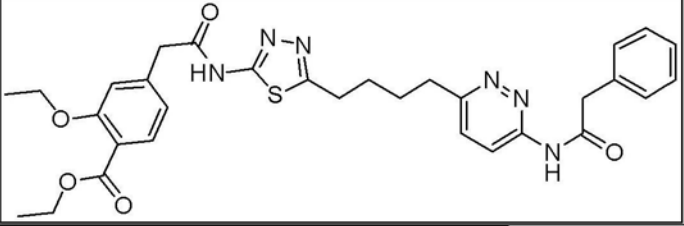
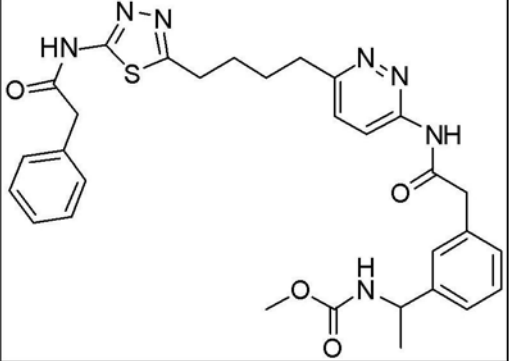
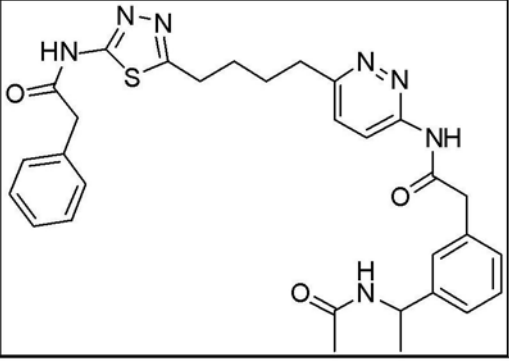
[0857]

569		0.006	0.011
570		0.43	0.009
571		0.011	0.010
572		0.003	0.004
573		0.004	0.015
574		0.006	0.028

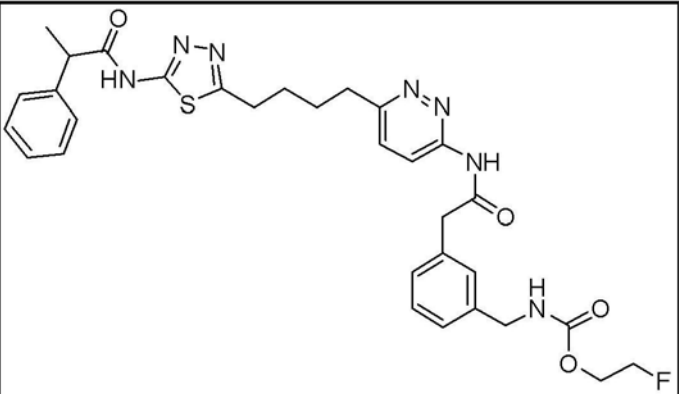
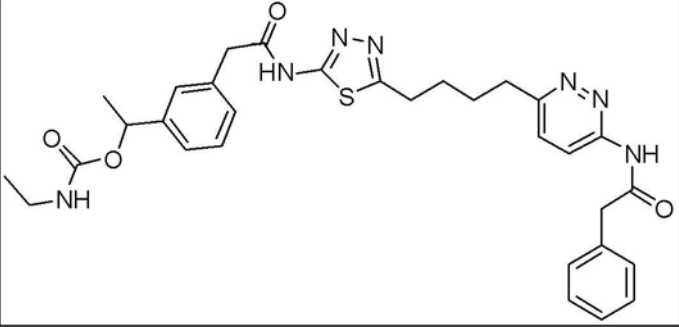
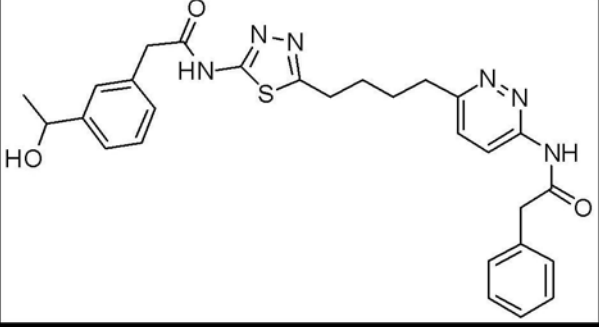
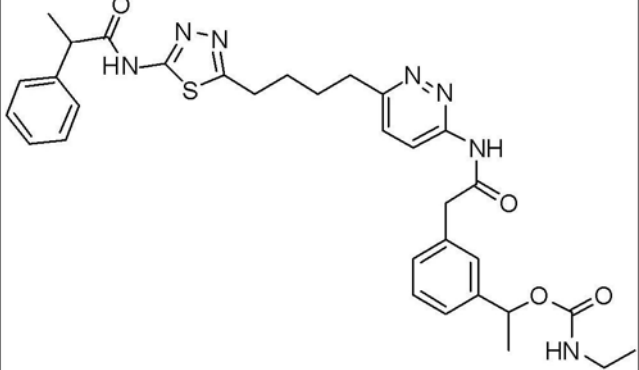
[0859]

580		0.005	0.013
581		0.011	0.24
582		0.005	0.046
583		0.005	0.042
584		0.22	1.4

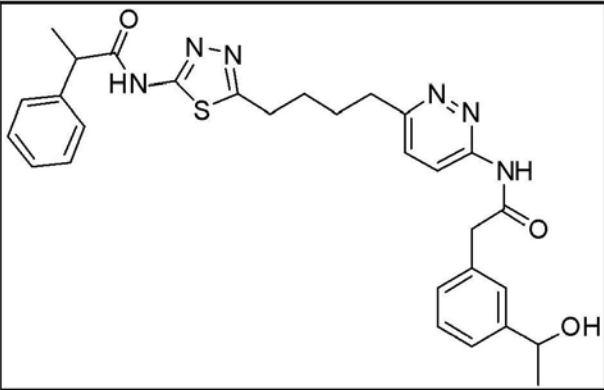
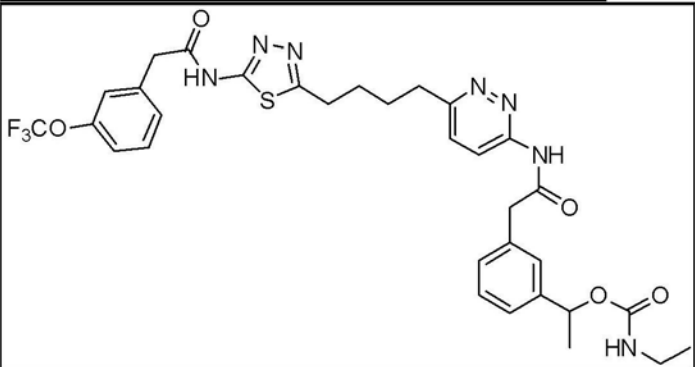
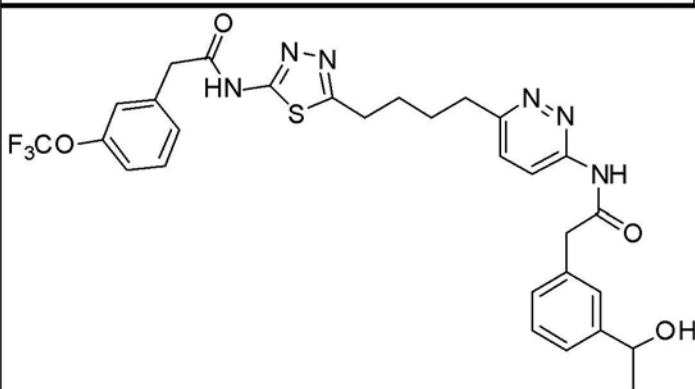
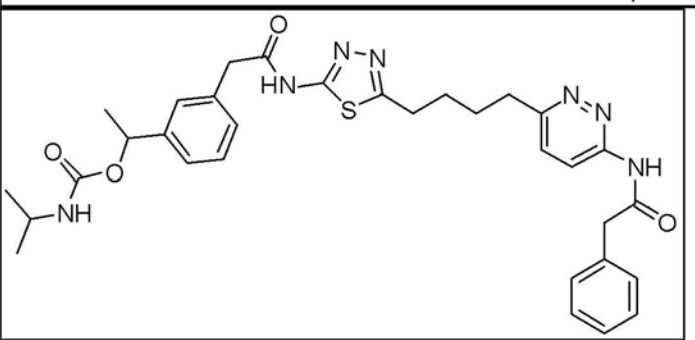
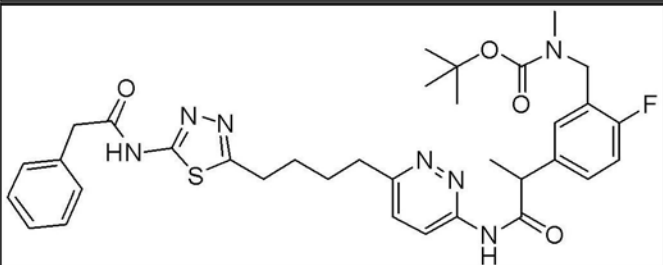
[0860]

585		0.006		0.070
586		0.013		0.031
587		0.007		0.057
588		0.008		0.27
589		0.004		0.025
590		0.007		0.087

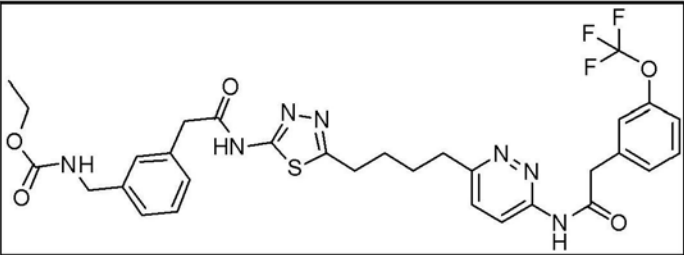
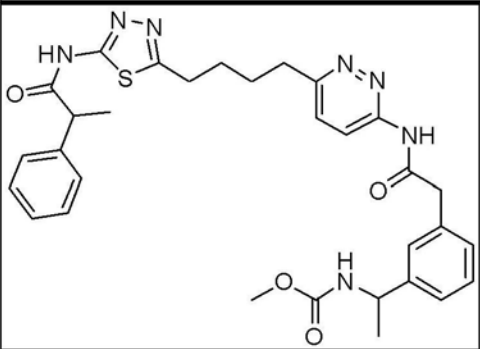
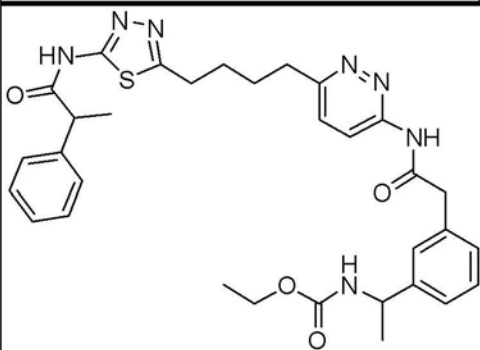
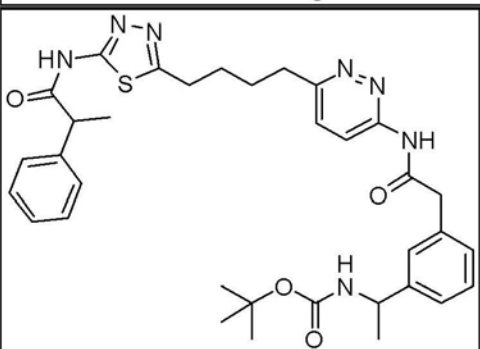
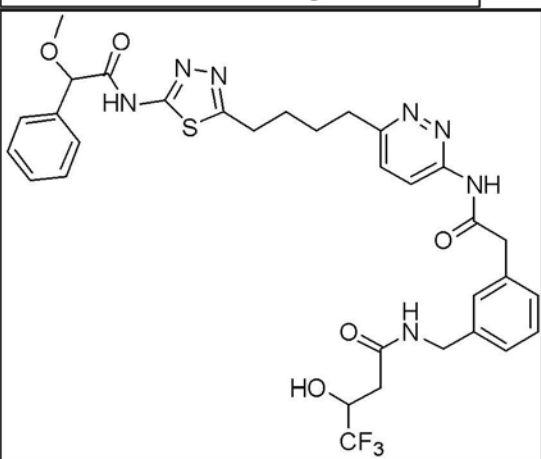
[0861]

591		0.004	0.033
592		0.004	0.011
593		0.005	0.033
594		0.007	0.050

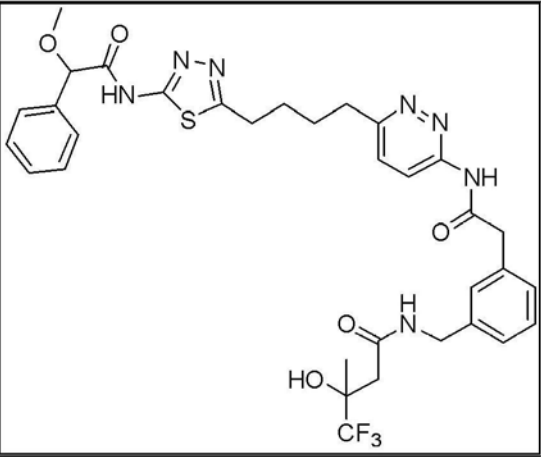
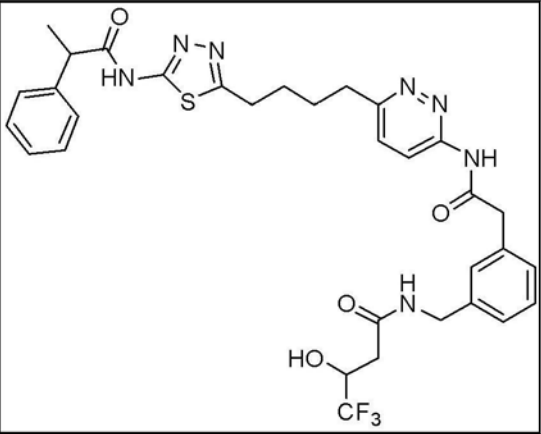
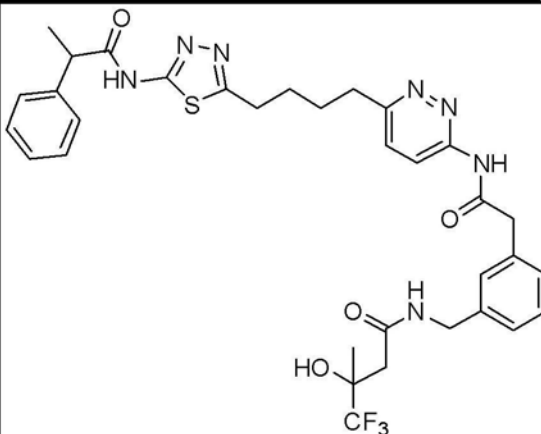
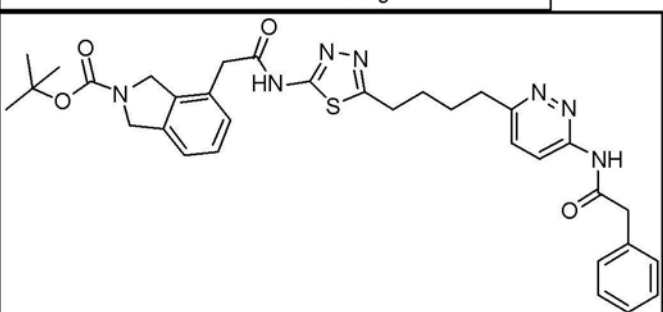
[0862]

595			0.007		0.059
596			0.015		0.33
597			0.005		0.017
598			0.005		0.004
599			0.010		0.039

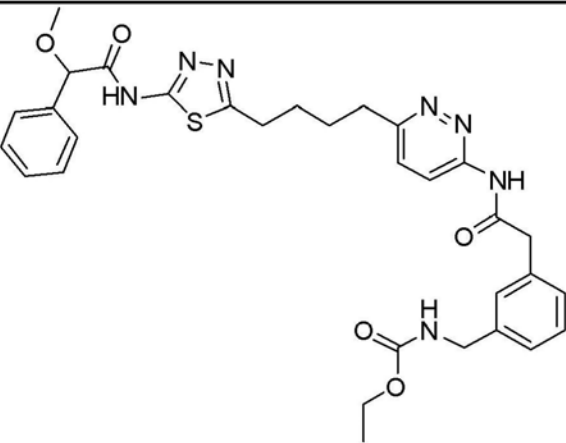
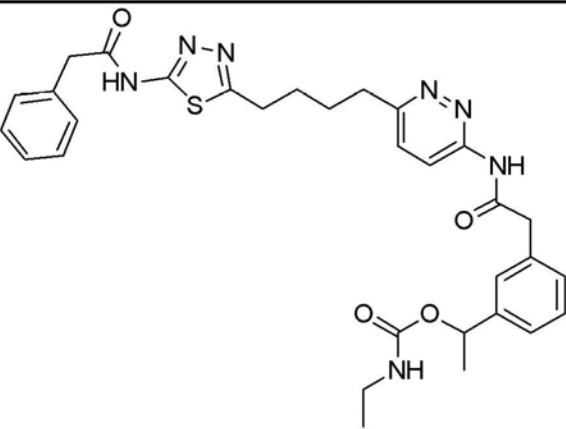
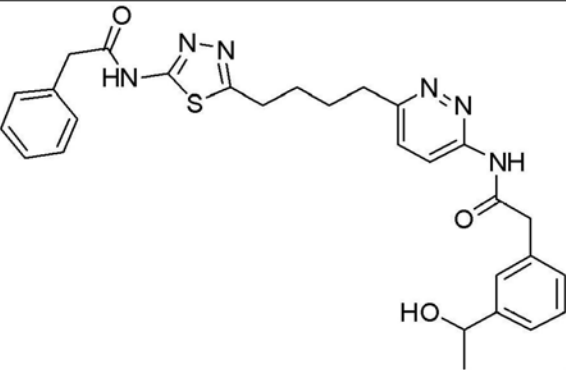
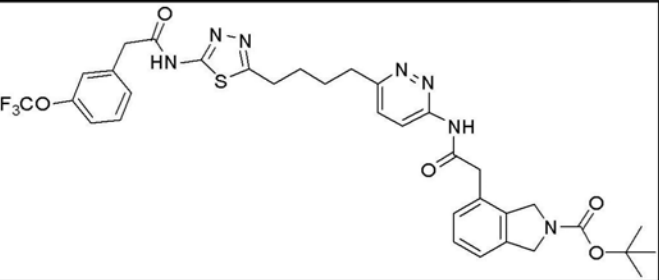
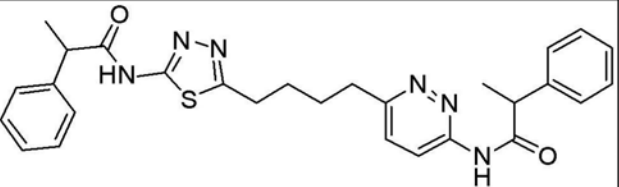
[0863]

600		0.005	0.008
601		0.006	0.036
602		0.006	0.036
603		0.009	0.023
604		0.015	0.042

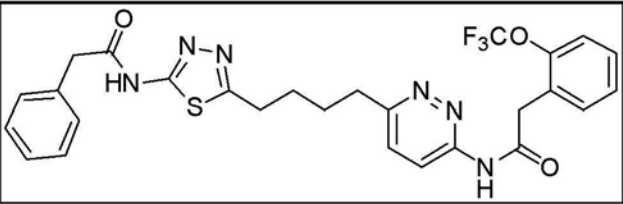
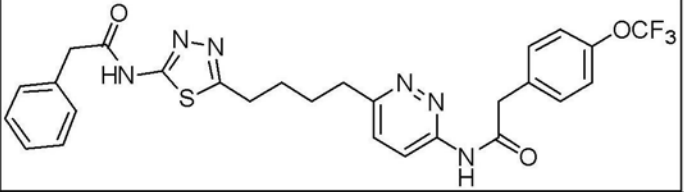
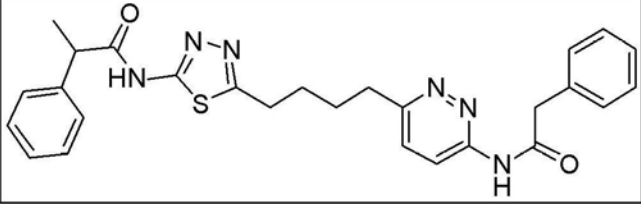
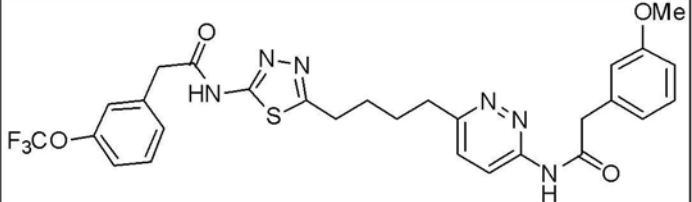
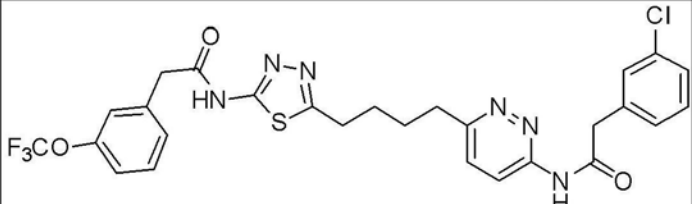
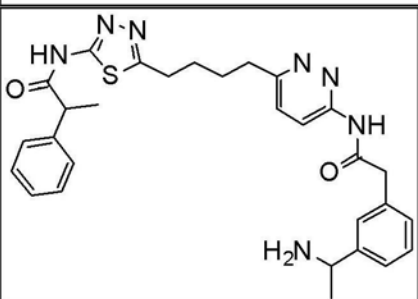
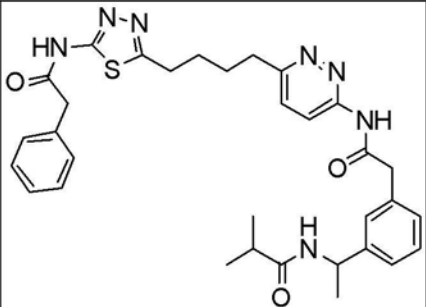
[0864]

605			0.013		0.018
606			0.007		0.045
607			0.007		0.047
608			0.007		0.037

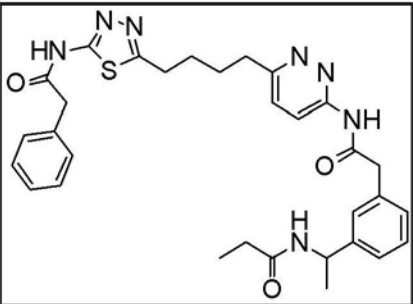
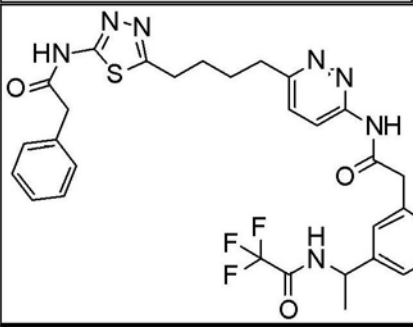
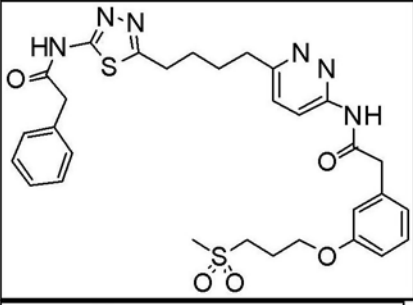
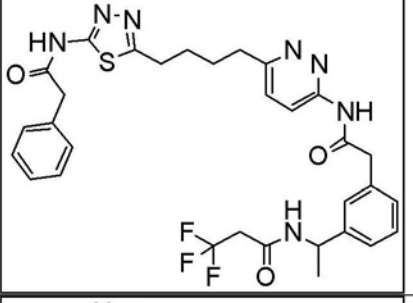
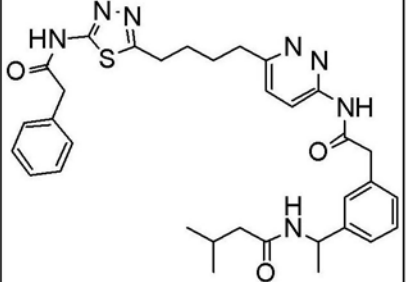
[0865]

609			0.009		0.014
610			0.005		0.011
611			0.006		0.040
612			0.065		0.10
613			0.019		0.45

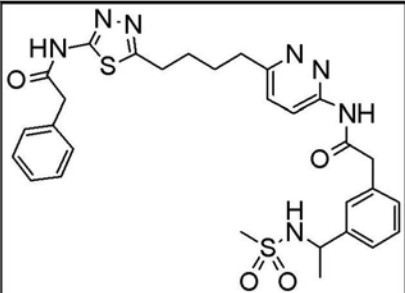
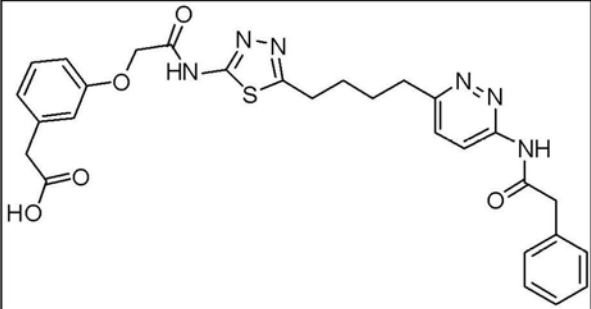
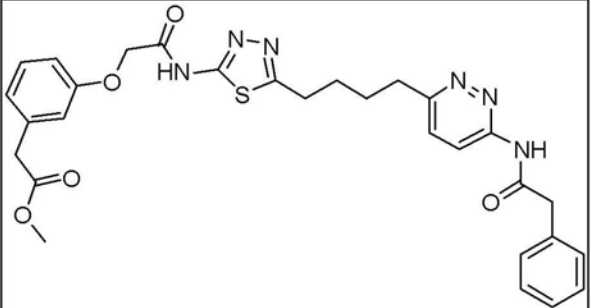
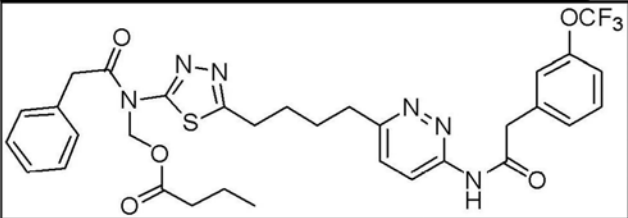
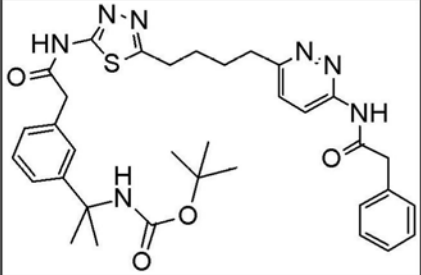
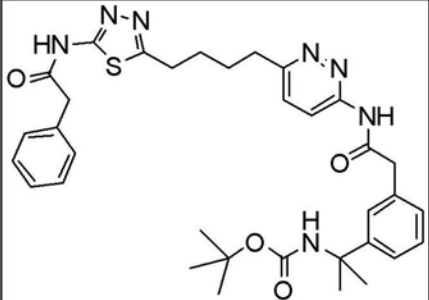
[0866]

614		0.008	0.082
615		0.009	0.12
616		0.008	0.13
617		0.005	0.040
618		0.008	0.035
619		0.013	0.15
620		0.005	0.011

[0867]

621		0.005	0.020
622		0.004	0.010
623		0.003	0.026
624		0.004	0.009
625		0.004	0.006

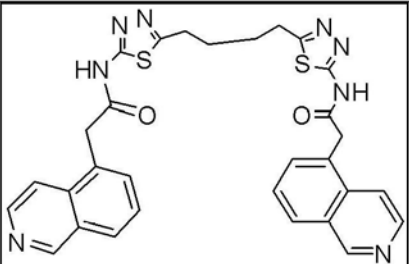
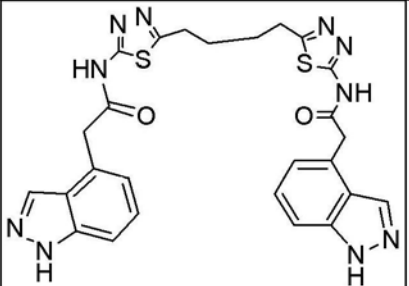
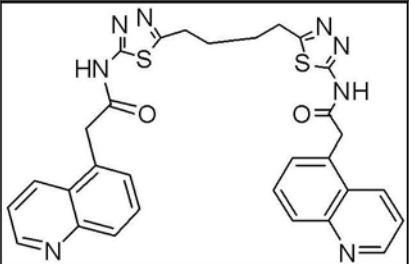
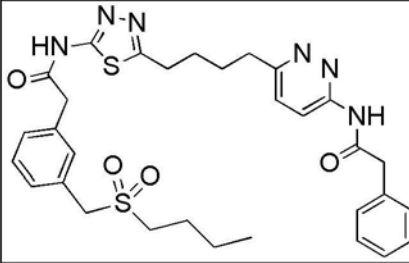
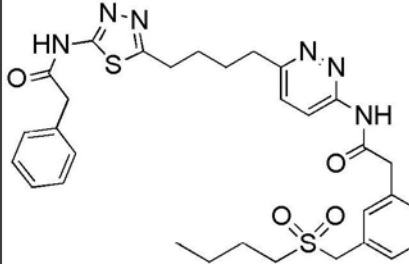
[0868]

626			0.004		0.017
627			0.028		0.85
628			0.027		0.17
629			>20		0.065
630			0.004		0.009
631			0.005		0.006

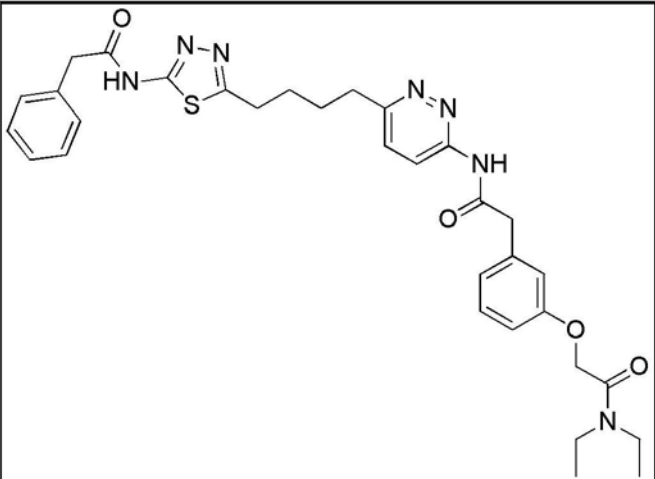
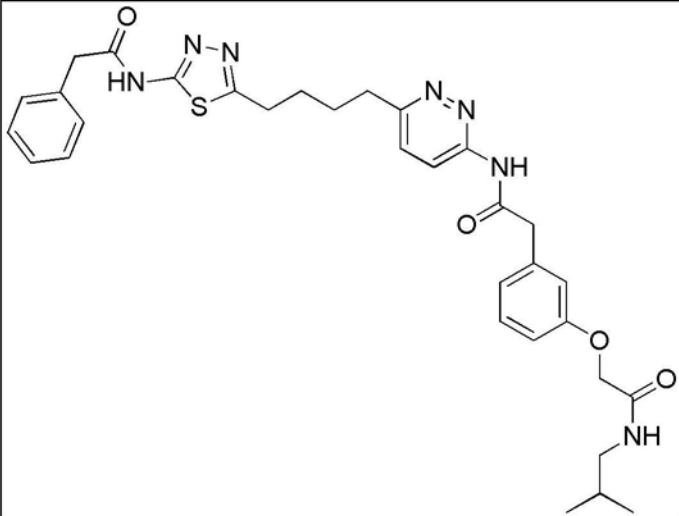
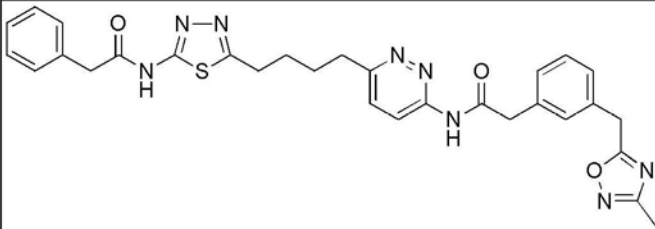
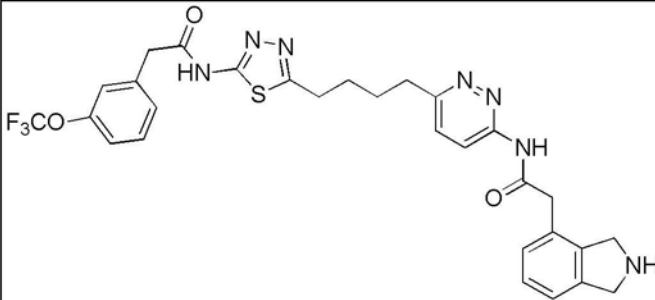
[0869]

632		0.010	0.20
633		0.007	0.13
634		0.006	0.048
635		0.005	0.030
636		0.008	0.059
637		>20	>50
638		0.48	5.7

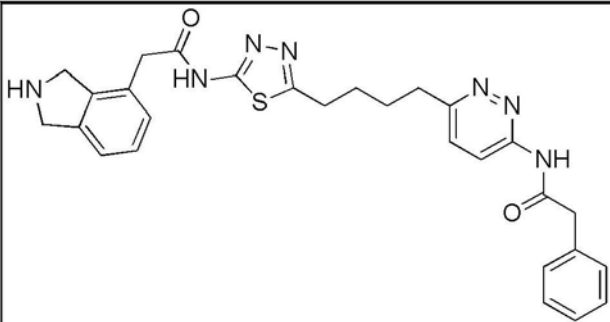
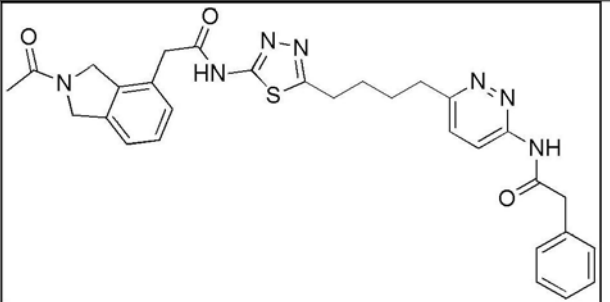
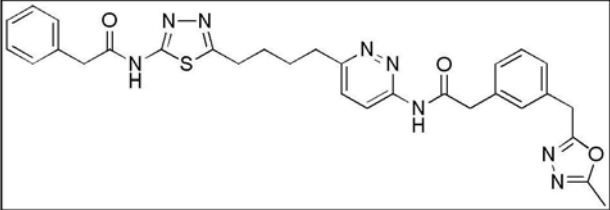
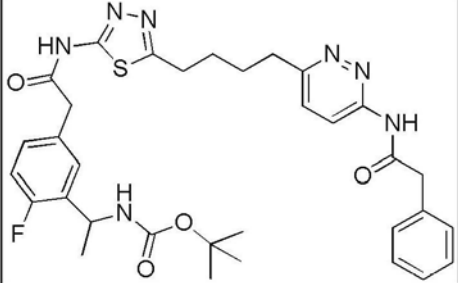
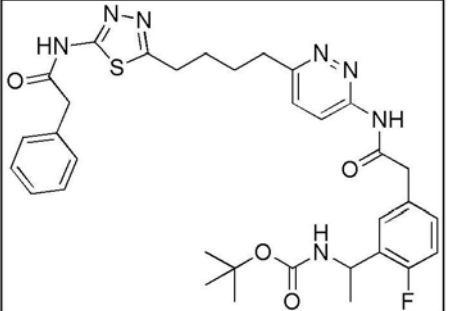
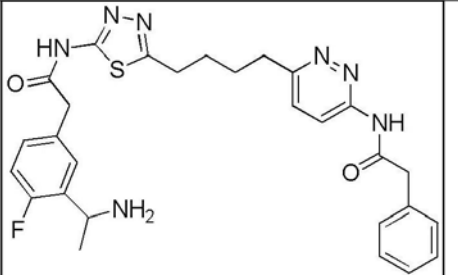
[0870]

639				0.17	23
640				0.12	0.070
641				0.14	0.50
644		0.003			0.013
645		0.002			0.015

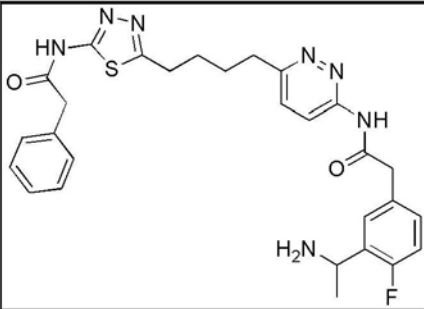
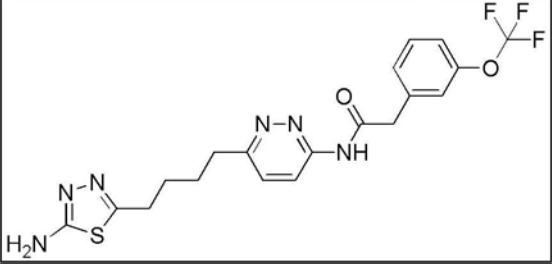
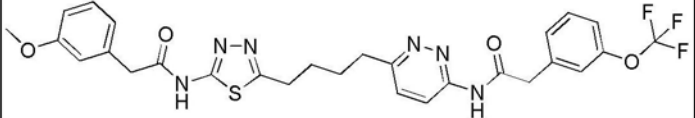
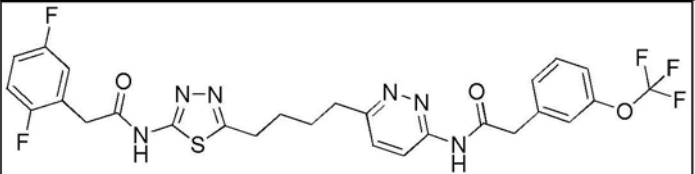
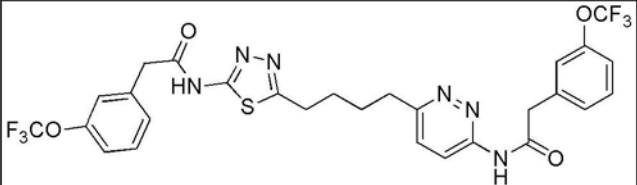
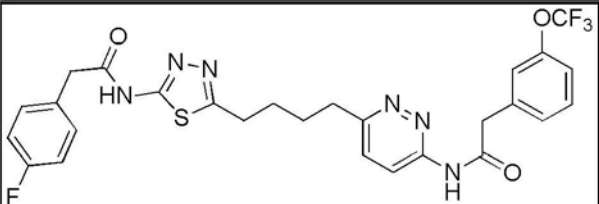
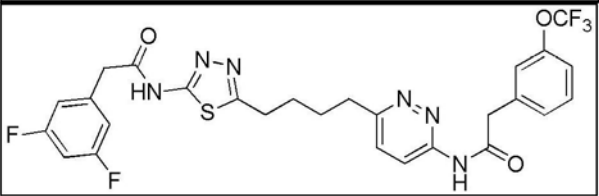
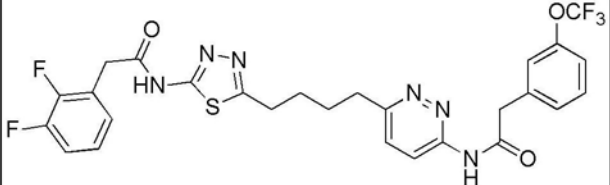
[0871]

646		0.007	0.037
647		0.004	0.018
648		0.004	0.011
649		0.004	0.034

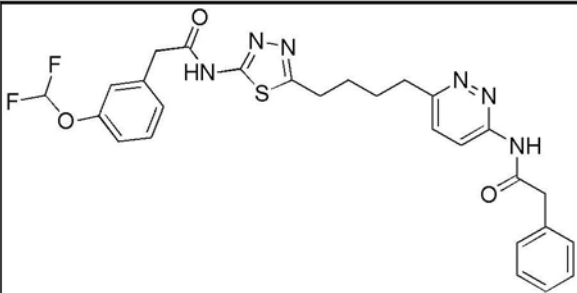
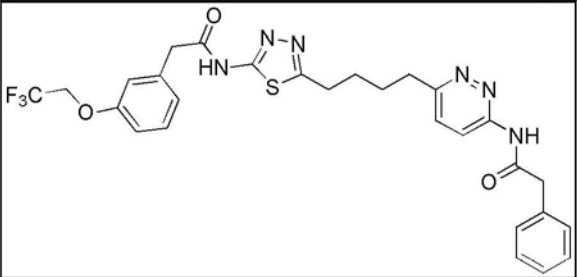
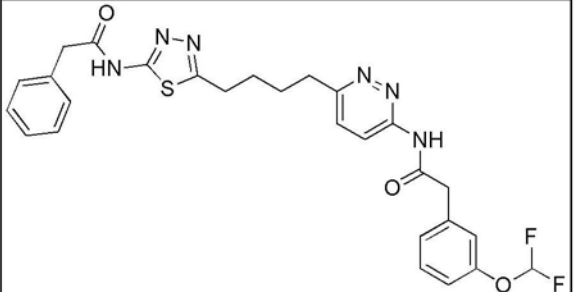
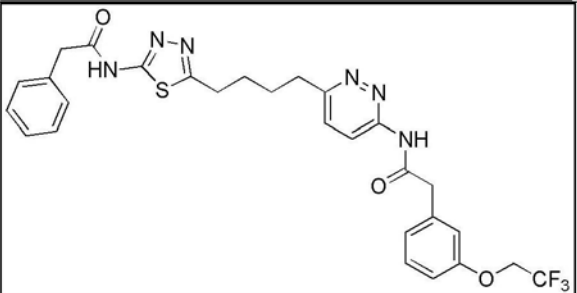
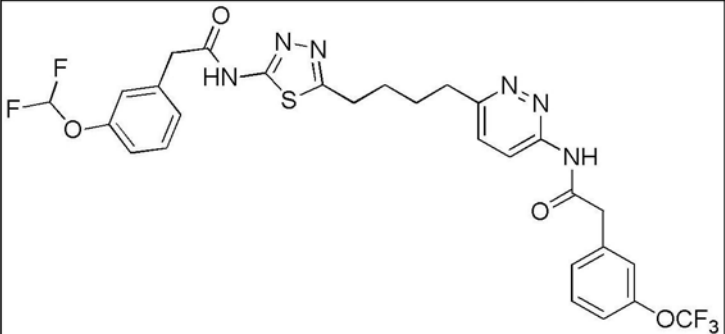
[0872]

650			0.013		0.14
651			0.006		0.037
652			0.004		0.039
653			0.005		0.010
654			0.005		0.007
655			0.019		0.35

[0873]

656		0.018	0.40
657		0.24	1.5
658		0.005	0.040
659		0.010	0.058
660		0.025	0.037
661		0.007	0.12
662		0.007	0.055
663		0.007	0.089

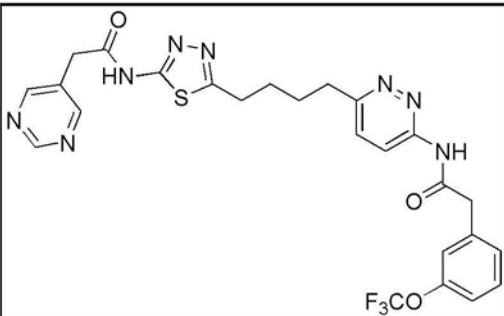
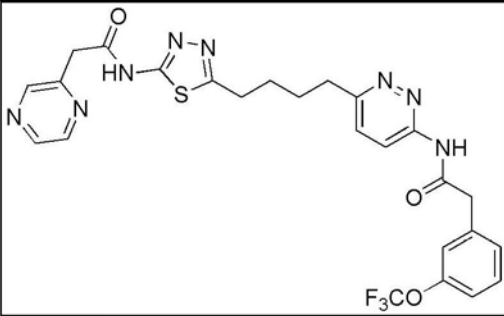
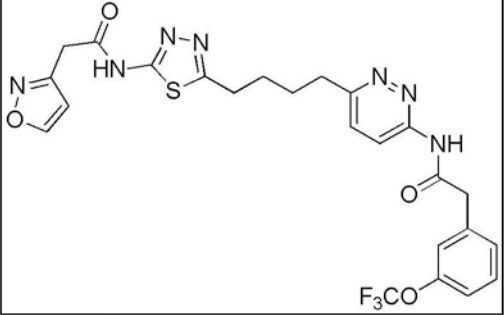
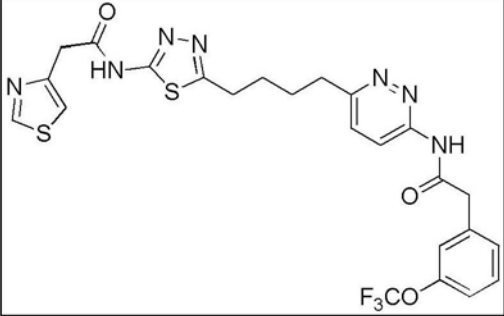
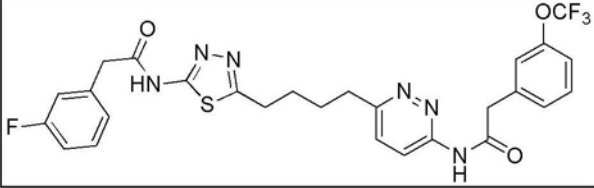
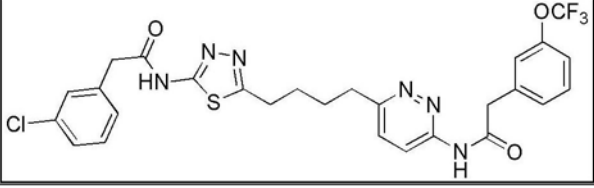
[0874]

664		0.005	0.060
665		0.005	0.10
666		0.004	0.058
667		0.004	0.11
668		0.009	0.026

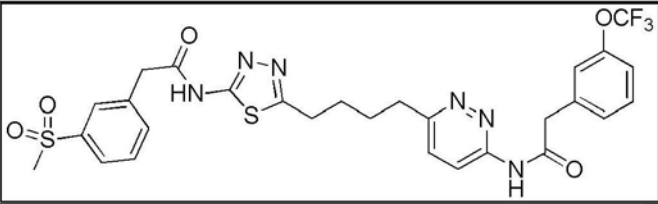
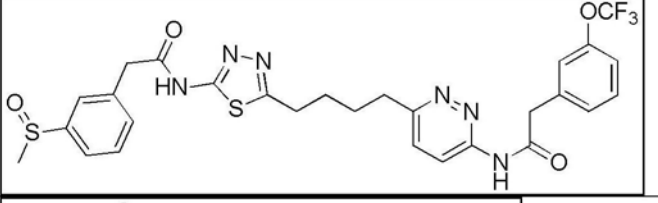
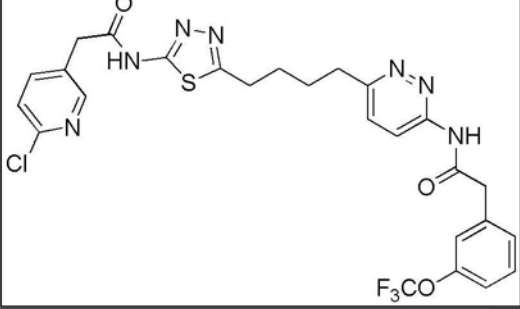
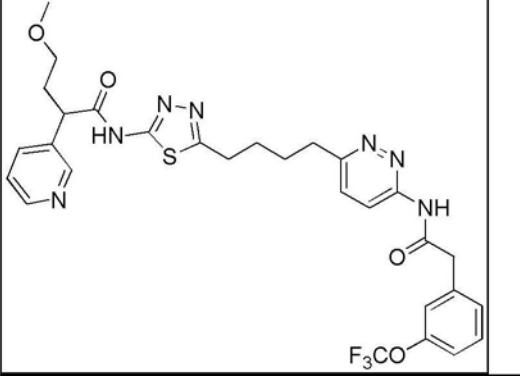
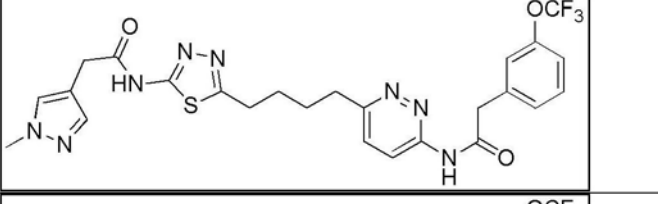
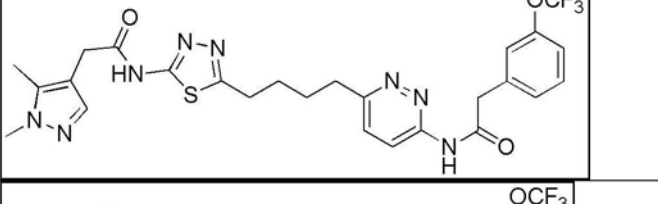
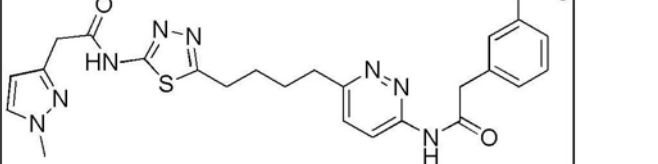
[0875]

669		0.021	0.026
670		0.005	0.030
671		0.004	0.035
672		0.010	0.045
673		0.006	0.033
674		0.008	0.024

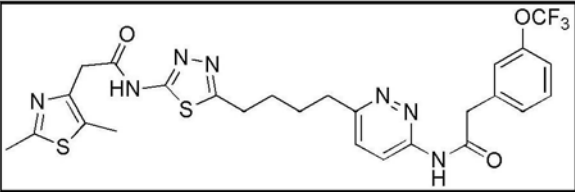
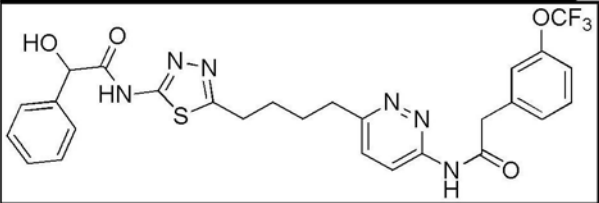
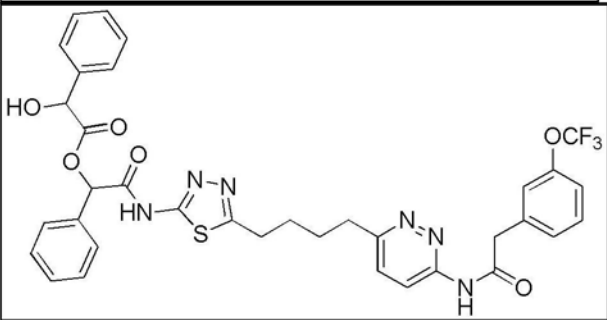
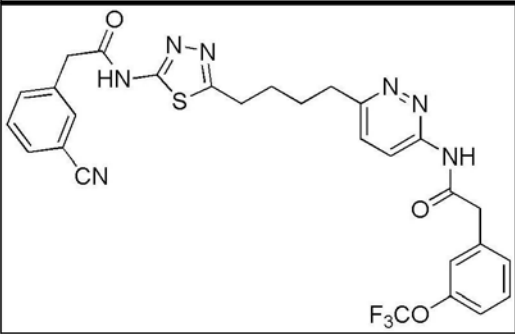
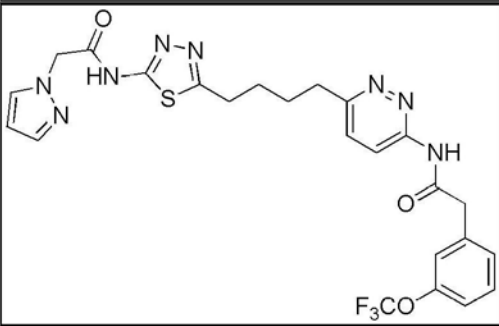
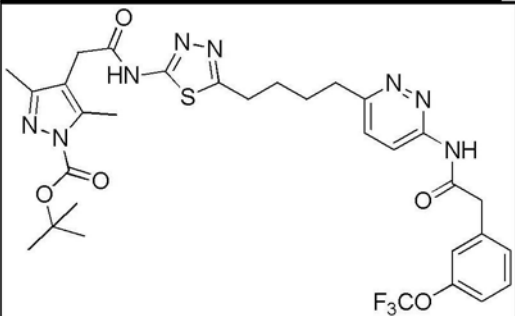
[0876]

675					0.040
676					0.030
677					0.056
678					0.026
679					0.036
680					0.033

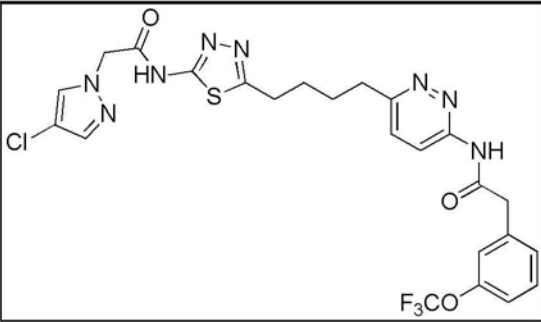
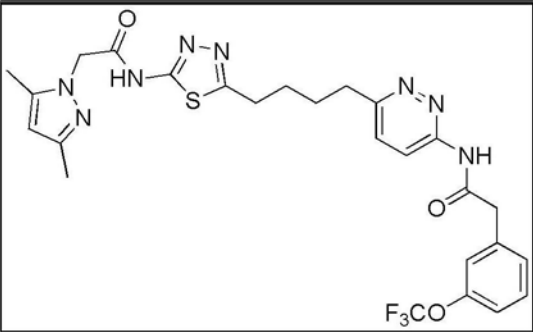
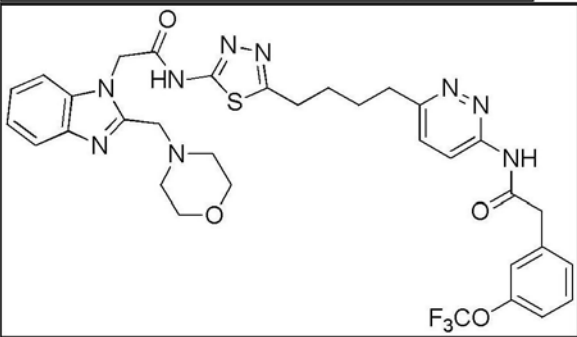
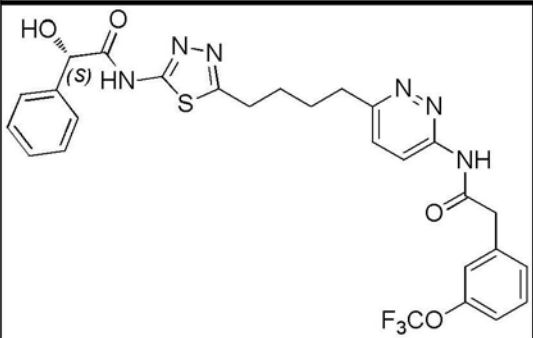
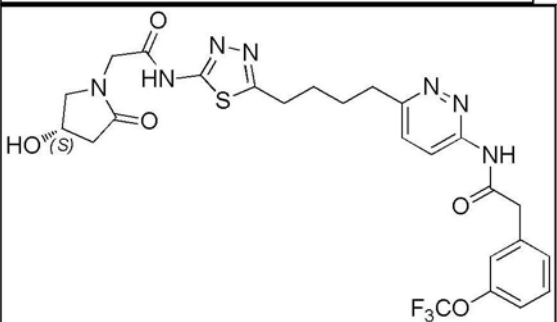
[0877]

681					0.019
682					0.017
683					0.024
684					0.042
685					0.022
686					0.010
687					0.011

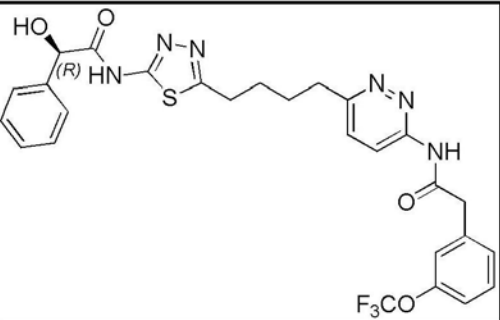
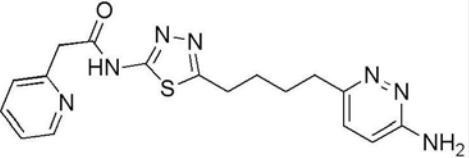
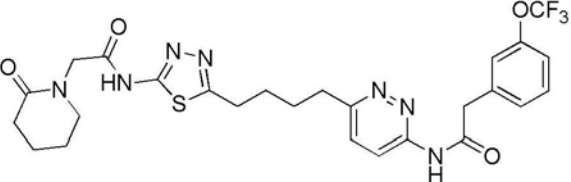
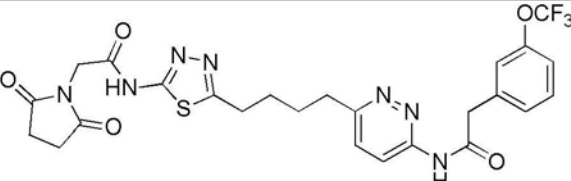
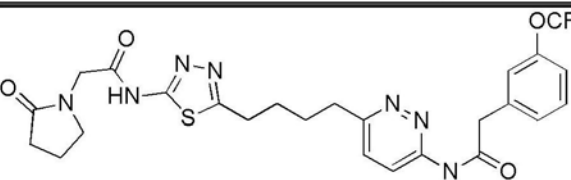
[0878]

688					0.012
689					0.013
690					0.017
692					0.020
693					0.070
694					0.029

[0880]

700					0.17
701					0.11
702					0.31
703					0.012
704					0.88

[0881]

705					0.032
706					14
707					0.085
708					2.8
709					0.14

[0882] 实施例3:异种移植功效研究

[0883] 如下测定某些化合物在异种移植模型中的体内功效。

[0884] 向大约6周龄的雌性scid/bg小鼠的右侧皮下植入在100uL无菌PBS体积中的 5×10^6 个HCT116细胞/小鼠。当肿瘤达到50-100mm³的体积时,将小鼠随机分组(n=10),接受溶媒或接受试验化合物,每日常腹膜内注射递送两次。每周使用游标卡尺测量肿瘤3次并使用以下公式计算肿瘤体积:体积=(长度x宽度²/2),其中长度和宽度是肿瘤的最长的正交垂直侧。持续每日给药两次直至对照肿瘤达到2000mm³的尺寸。使用具有邦费罗尼后检验(Bonferroni post-test)的两因素ANOVA,进行统计学比较。

[0885] 图1显示腹膜内给予化合物188至小鼠导致在这种HCT116结肠癌 异种移植模型中的肿瘤尺寸减少。

[0886] 实施例4:Caco-2渗透性测定

[0887] Caco-2细胞通常用于细胞培养插入式过滤器上的汇合单层。当在这种形式和在特定条件下培养时,细胞成为分化的和极化的,以致它们的表型在形态学和功能上类似于小肠内层的肠细胞。细胞单层对小分子的通过提供物理和生物化学屏障,并广泛用于整个制药业作为人小肠粘膜的体外模型,以预测口服给予的药物的吸收(Hidalgo等,

Gastroenterology, 1989; Artursson, J. Pharm. Sci., 1990)。已完全建立穿过Caco-2单层的体外表观渗透性 (P_{app}) 和体内吸收之间的相关性 (Artursson等, Biochem. Biophys. Res. Comm., 1991)。

[0888] 本测定法用于确定本发明的化合物通过Caco-2细胞单层的双向渗透性。Caco-2细胞在汇合单层中生长, 其中顶侧 (A) 和基侧 (B) (basolateral (B) sides) 二者的培养基为 pH7.4。在200 μ M荧光黄 (Lucifer Yellow) 的存在下, 给予1 μ M的化合物, 按一式两份在顶侧 (apical side) (A \rightarrow B) 或基侧 (B \rightarrow A) 进行评价。经120分钟暴露后, 自A和B侧取样, 并使用带有最小四点校准曲线 (minimum four-point calibration curve) 的通用LC-MS/MS方法, 确定化合物浓度 (报告为%回收率)。

[0889] 将化合物的吸收潜力分类为低 ($P_{app} < 1 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$) 或者高 ($P_{app} > 1 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$)。流出率计算为 ($P_{app} \text{ B} \rightarrow \text{A}$) / ($P_{app} \text{ A} \rightarrow \text{B}$), 当 $P_{app} \text{ (B} \rightarrow \text{A)}$ 大于或等于 $1 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$, 流出率在大于或等于3时是显著的。对于某些本发明化合物的结果示于表4中。

[0890] 表4: Caco-2渗透性结果

[0891]

化合物	方向	回收率 (%)	P_{app} (avg.)	流出率	渗透性分类	显著流出
533	A \rightarrow B	41	4.94	7.6	高	是
	B \rightarrow A	52	37.5			
585	A \rightarrow B	42	7.52	3.1	高	是
	B \rightarrow A	53	23.4			
616	A \rightarrow B	65	8.23	6.0	高	是

[0892]

	B→A	76	49.5			
295	A→B	89	8.17	7.3	高	是
	B→A	96	59.8			
318	A→B	73	2.45	18	高	是
	B→A	82	44.5			
339	A→B	73	2.39	17	高	是
	B→A	80	41.6			
354	A→B	117	1.38	33	高	是
	B→A	101	45.0			
436	A→B	44	3.75	6.6	高	是
	B→A	57	24.7			
660	A→B	56	0.61	3.9	低	是
	B→A	68	2.37			
670	A→B	70	9.64	6.2	高	是
	B→A	72	59.6			
679	A→B	34	7.59	2.6	高	否
	B→A	42	19.6			
447	A→B	71	7.76	3.5	高	是
	B→A	56	27.2			
703	A→B	51	6.26	6.6	高	是
	B→A	66	41.0			
705	A→B	60	8.52	6.0	高	是
	B→A	67	51.0			

[0893] 实施例5:溶解性

[0894] 将约1mg份的试验制品与120μL溶剂在96x2mL聚丙烯板的孔中合并。于室温下(约20C),将板剧烈涡流混合18hr并经目测检查各个孔的未溶解固体;向不含可见固体的孔装填额外的固体试验制品并于室温下涡旋混合另外6hr,此后所有的孔均显示可见固体。然后通过0.45μm GHP滤板过滤所有孔的内容物,得到澄清的滤液。将各5μL的滤液稀释到100μL DMF中并涡旋混合以得到HPLC样本。通过将称量份数的固体试验制品在测量体积的DMF中稀释,制备各个试验制品的一式两份的定量标准品。通过HPLC,使用在表5中概述的方法,分析2μL的各个HPLC样品和定量标准。通过针对合适的定量标准品的峰面积比率,计算溶解的试验制品浓度。溶解性结果在表6中呈现。

[0895] 表5:HPLC方法的概述

[0896]

仪器	带有二极管阵列UV/Vis检测器的Shimadzu Prominence UFLC	
柱	VWR Sonoma C8(2), 3.5 μ m, 2.1 x 50 mm	
柱温	40° C	
移动相A	0.1% (v/v)甲酸在水中	
移动相B	0.1% (v/v)甲酸在乙腈中	
流速	0.4 mL/min	
梯度	时间(min)	%移动相B
	0	20
	8	100
	8.5	100
	8.6	20
	9.6	END

[0897] 表6:测量的溶解性

[0898]

溶剂	溶解性(mg/mL)			
	1	295	402	585
水	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002
0.9% NaCl	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002
0.1 M HCl	< 0.002	0.003	< 0.004	< 0.002
50 mM Cit pH 2.3	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002
50 mM Cit pH 3.3	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002
50 mM Cit pH 4.4	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002
50 mM Cit pH 5.4	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002
PBS	< 0.002	< 0.002	< 0.004	< 0.002
0.1 M NaOH	14.420	0.268	< 0.004	0.192
10% PS80 / 50 mM cit	0.050	0.027	0.153	0.261
10% CrEL / 50	0.076	0.055	0.157	0.228

[0899]

mM cit				
20% SBECD / 50 mM cit	0.046	0.090	0.019	0.125
20% HPBCD / 50 mM cit	0.042	0.167	0.056	0.327
Labrasol	0.258	0.918	31.032	5.004
丙二醇单辛酸酯 (Capryol) PGMC	0.042	1.540	11.210	1.780
丙二醇单辛酸酯 (Capryol) 90	0.081	0.215	13.676	1.744
芥花油(canola oil)	< 0.002	< 0.002	0.529	0.072
PEG400	0.451	1.644	30.179	3.944
PG	0.048	0.234	1.365	1.422
EtOH	0.040	0.083	2.958	1.991
溶剂	溶解性(mg/mL)			
	670	447	703	
水	0.007	< 0.004	< 0.004	
0.9% NaCl	< 0.002	0.005	< 0.004	
0.1 M HCl	0.005	< 0.004	< 0.004	
50 mM Cit pH 2.3	0.066	< 0.004	< 0.004	
50 mM Cit pH 3.3	0.003	< 0.004	< 0.004	
50 mM Cit pH 4.4	< 0.002	< 0.004	< 0.004	
50 mM Cit pH 5.4	< 0.002	< 0.004	< 0.004	
PBS	< 0.002	< 0.004	< 0.004	
0.1 M NaOH	0.227	0.192	0.656	
10% PS80 / 50 mM cit	1.204	0.851	0.378	
10% CrEL / 50 mM cit	0.458	0.732	0.309	
20% SBECD / 50 mM cit	5.256	2.718	0.476	
20% HPBCD / 50 mM cit	9.685	2.177	0.651	
Labrasol	5.042	77.164	20.727	
丙二醇单辛酸酯	1.519	7.916	3.683	

[0900]	PGMC				
	丙二醇单辛酸酯				
	90	1.974	11.114	7.409	
	芥花油	0.012	0.071	0.014	
	PEG400	9.901	57.334	22.419	
	PG	2.569	8.265	4.698	
	EtOH	0.964	3.921	2.645	

- [0901] 通过引用结合
- [0902] 本文提及的所有的出版物和专利通过引用以其全文结合到本文中,如同各个出版物和专利特别地和单独地指明通过引用结合到本文中一样。在有冲突的情况下,以本申请,包括本文的任何定义为准。
- [0903] 等同物
- [0904] 虽然已经讨论了本发明的特定实施方案,上述说明书仅仅举例说明而不是限制性的。本发明的许多变化在本领域技术人员审阅本说明书和所附权利要求书后,将变得显而易见。本发明的全部范围应通过参考权利要求书,连同它们的等同物的全部范围,以及说明书,连同此类变化来确定。

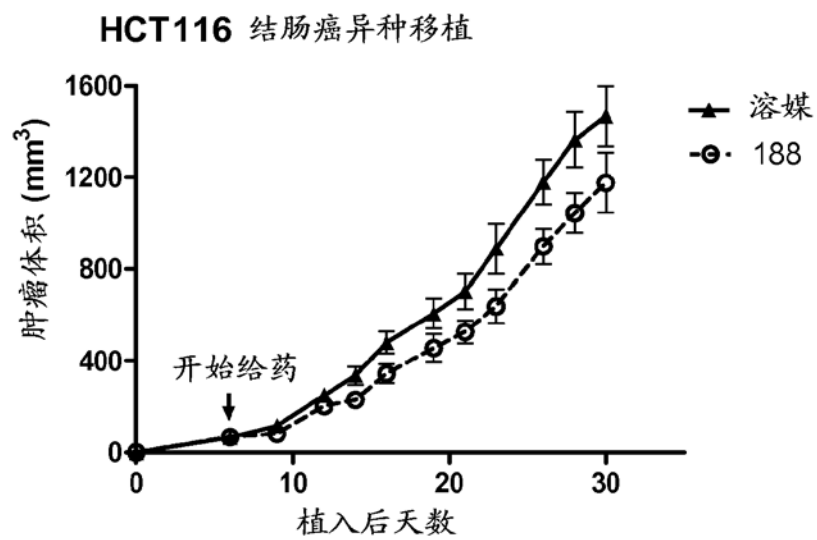


图 1