



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112574191 A

(43) 申请公布日 2021.03.30

(21) 申请号 202011038933.1

A61K 45/06 (2006.01)

(22) 申请日 2020.09.28

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

(66) 本国优先权数据

201910936735.8 2019.09.29 CN

(71) 申请人 南京圣和药业股份有限公司

地址 210038 江苏省南京市南京经济技术开发区惠中路9号

(72) 发明人 王勇 赵立文 王亚洲 杨圣伟

于澍嘉 孙天文 陈宏雁 王海

姜春环

(51) Int.Cl.

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/5355 (2006.01)

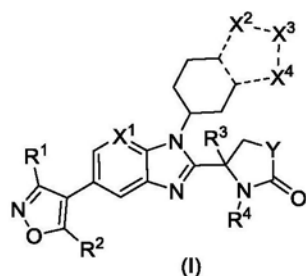
权利要求书7页 说明书38页

(54) 发明名称

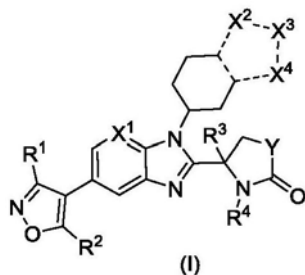
异噁唑杂环类化合物及其应用

(57) 摘要

本发明属于医药化学领域,涉及异噁唑杂环类化合物及其应用,具体地,本发明提供式(I)所示的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药,它们的制备方法以及含有这些化合物的药物组合物和这些化合物或组合物用于治疗与p300/CBP相关的疾病的用途。



1. 一种通式 (I) 所示的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药，



其中，

R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单烷基氨基、烷基酰基氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、双烷基氨基和环烷基；

R^4 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环基，所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环基可被一个或多个选自卤素、羟基、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单烷基氨基、烷基酰基氨基、烷基酰基、烷基磺酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、双烷基氨基、烯基、炔基、环烷基和氧代基团的基团取代；

Y选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ；

X^1 选自CH和N；

X^2 、 X^3 、 X^4 分别独立地选自C (R^5)、N (R^6)、S和O，其中 R^5 选自氢、卤素、羟基、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单烷基氨基、烷基酰基氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、烷基氨基酰基烷基、双烷基氨基、环烷基和杂环基， R^6 不存在或选自氢、卤素、羟基、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单烷基氨基、烷基酰基氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、烷基氨基酰基烷基、双烷基氨基、环烷基和杂环基；和

虚线“ --- ”为单键“ --- ”或双键“ = ”，当虚线“ --- ”为双键“ = ”时，该双键“ = ”相邻的两个虚线“ --- ”均为单键“ --- ”。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药，

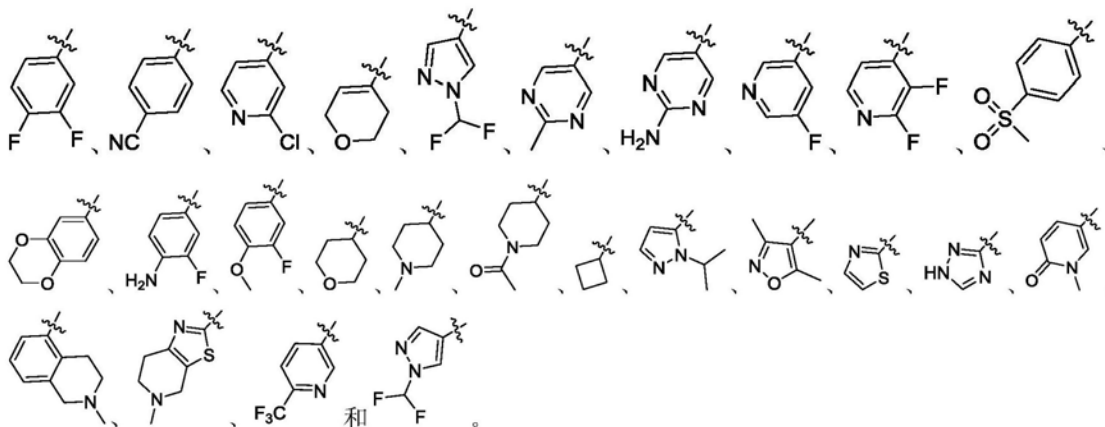
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-6} 烷基氨基酰基、双 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{3-12} 环烷基。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药，其中 R^4 选自 C_{6-12} 芳基、5-12元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基和3-12元杂环基，所述 C_{6-12} 芳基、5-12元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基和3-12元杂环基可被一个或多个选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基酰基、 C_{1-6} 烷基氨基酰基、双 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基和氧代基团的基团取代；

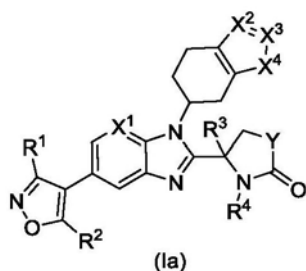
4. 根据权利要求1-3之任一项所述的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药，其中 R^5 选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、

基、卤代C₁₋₆烷氧基、羟基C₁₋₆烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基酰基氨基、C₁₋₆烷基酰基、氨基酰基、C₁₋₆烷基氨基酰基、C₁₋₆烷基氨基酰基烷基、双C₁₋₆烷基氨基、C₃₋₁₂环烷基和3-12元杂环基，R⁶不存在或选自氢、卤素、羟基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、羟基C₁₋₆烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基酰基氨基、C₁₋₆烷基酰基、氨基酰基、C₁₋₆烷基氨基酰基、C₁₋₆烷基氨基酰基烷基、双C₁₋₆烷基氨基、C₃₋₁₂环烷基和3-12元杂环基。

5. 根据权利要求1-4之任一项所述的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药, 其中R⁴选自

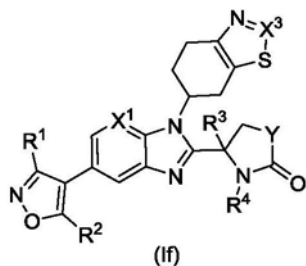


6. 根据权利要求1-5之任一项所述的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药,其中通式(I)具有以下通式(Ia)的结构,



其中,R¹、R²、R³、R⁴、X¹、X²、X³、X⁴和Y具有权利要求1-5中所述的定义。

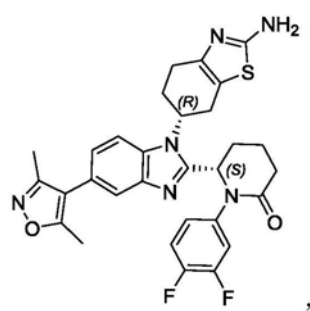
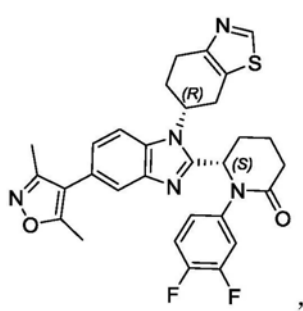
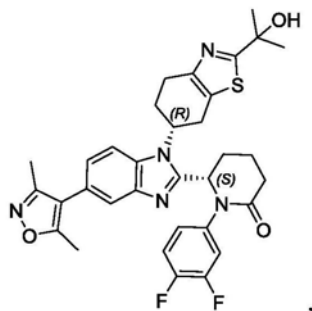
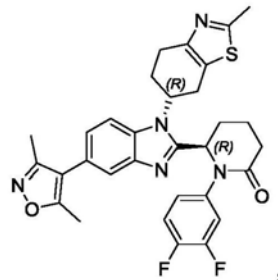
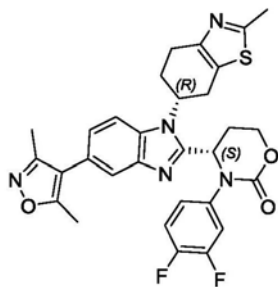
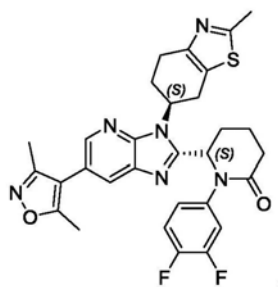
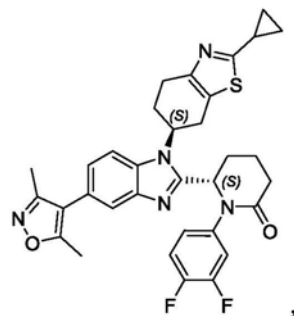
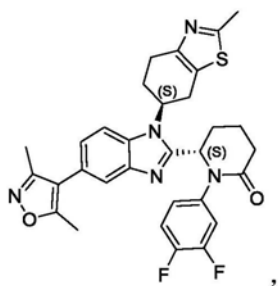
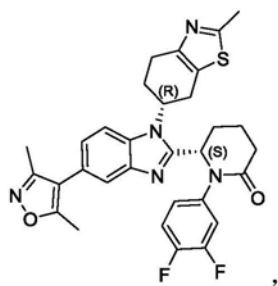
7. 根据权利要求6所述的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药,其中通式(I)具有以下通式(I_f)的结构,

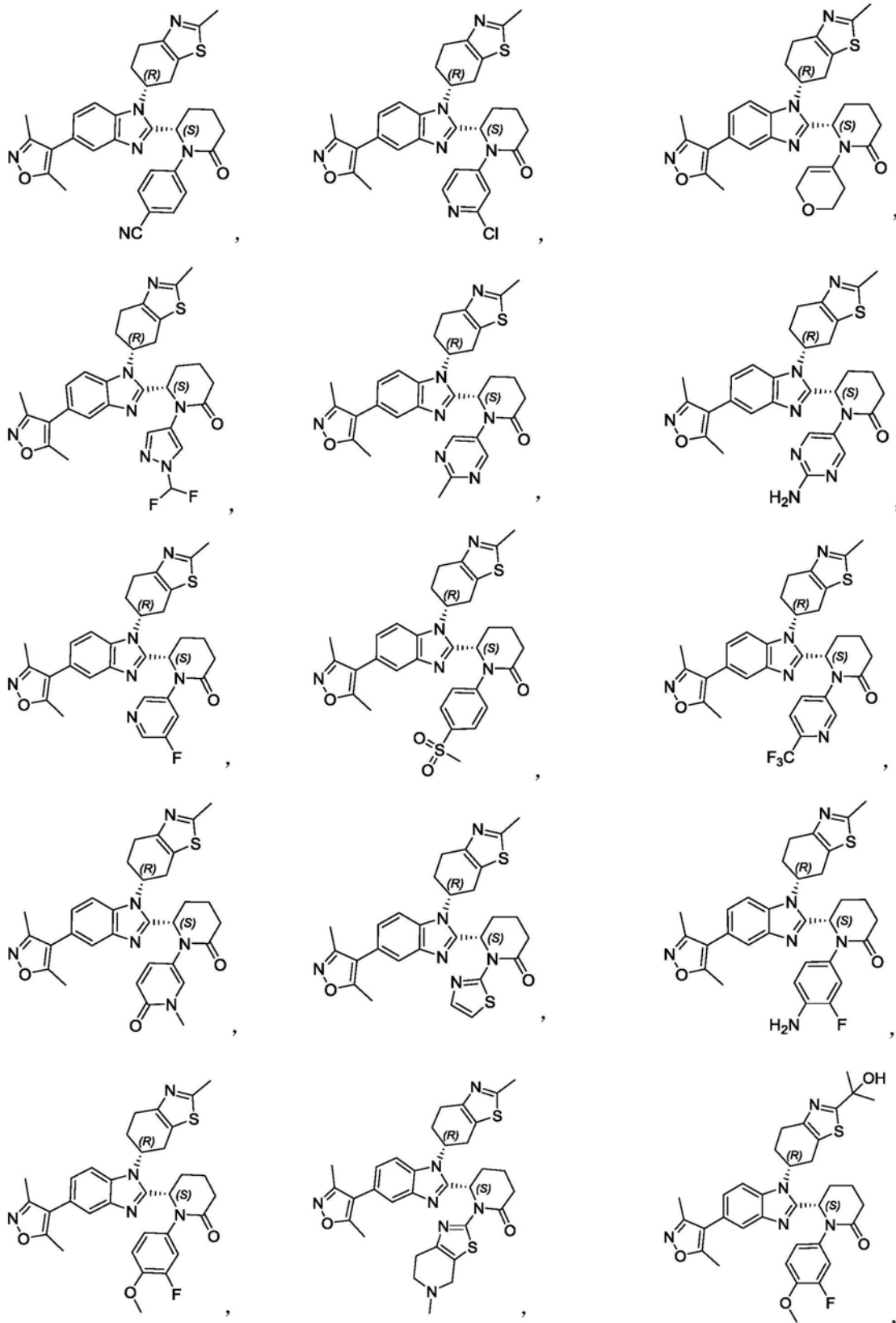


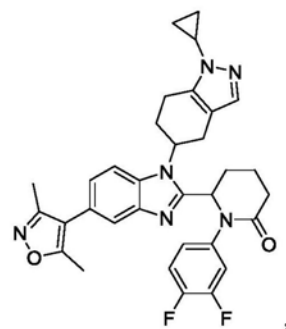
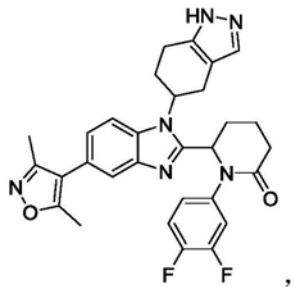
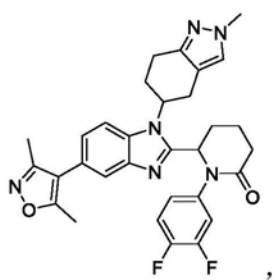
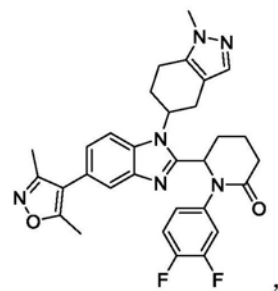
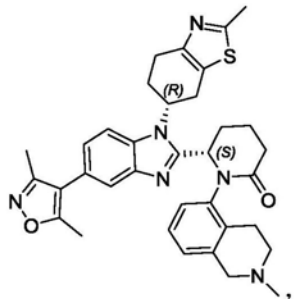
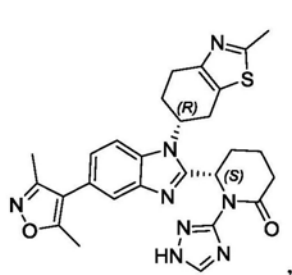
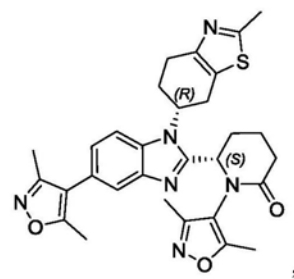
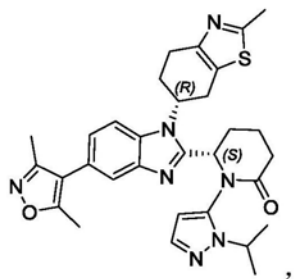
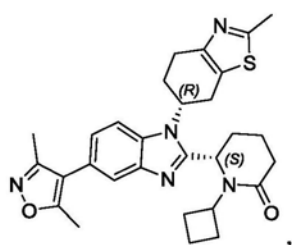
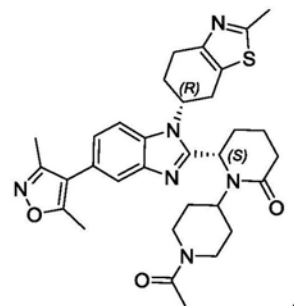
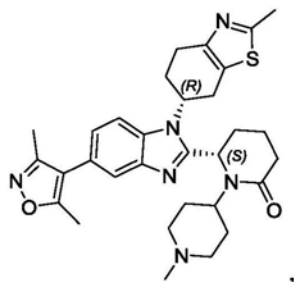
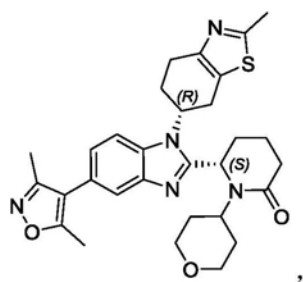
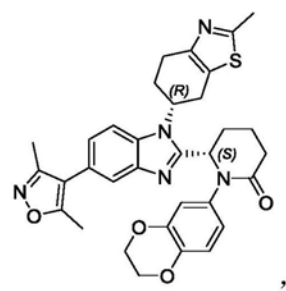
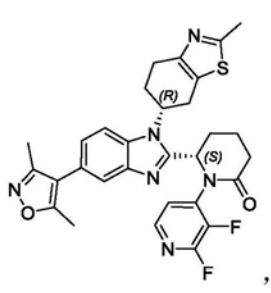
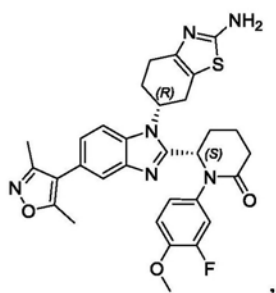
其中, X^3 为 $C(R^5)$, 其中 R^5 选自氢、卤素、羟基、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单烷基氨基、烷基酰基氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、烷基氨基酰基烷基、双烷基氨基、环烷基和杂环基, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 和 Y 具有权利要求 1-5 中所述的定义。

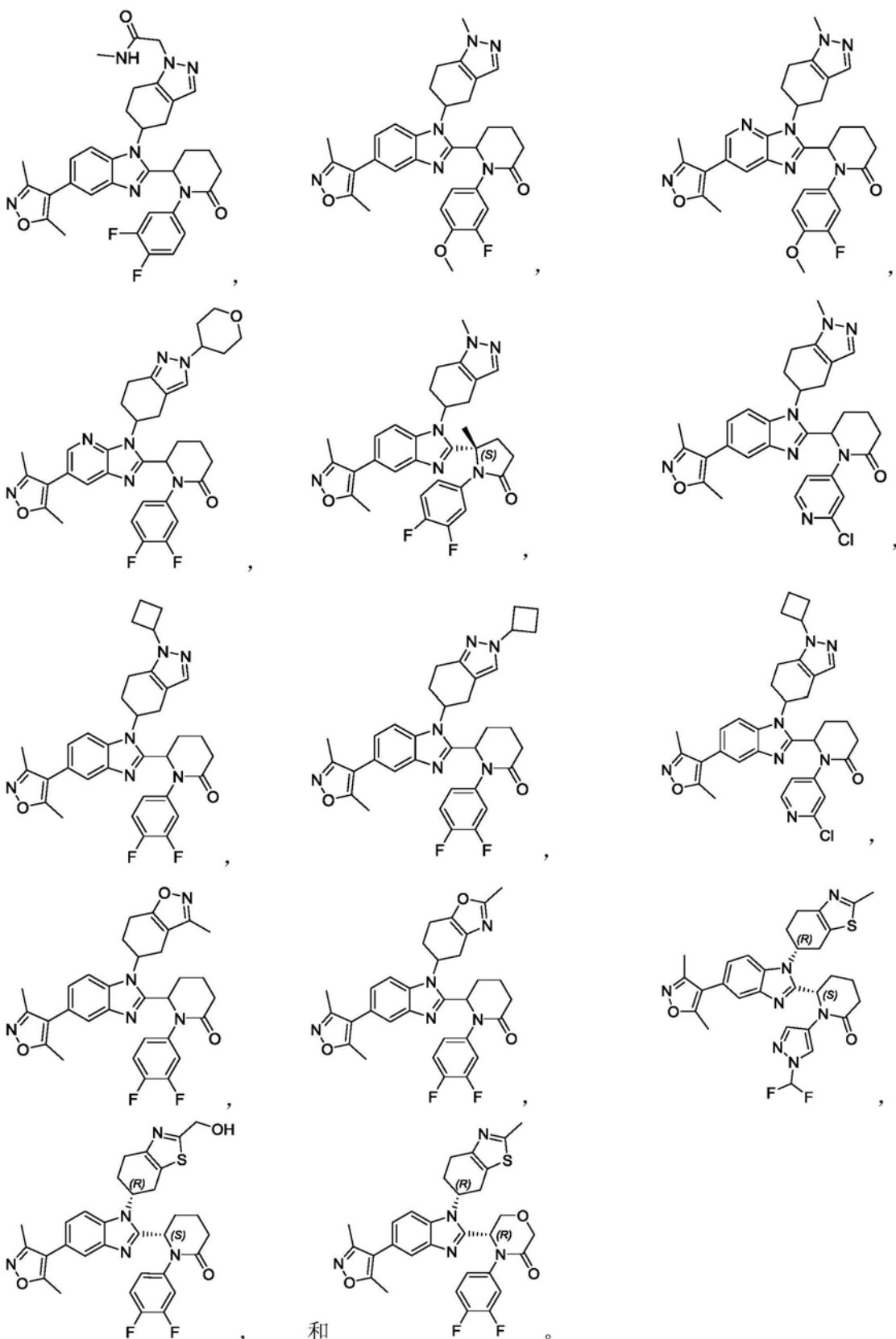
8. 根据权利要求1所述的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前

药,其中所述化合物为选自以下的化合物:









9. 一种药物组合物,其包含权利要求1至8之任一项所述的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药和可药用载体。

10. 权利要求1-8之任一项所述的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药或权利要求9所述的药物组合物在制备用于治疗与p300/CBP相关的疾病的药物中

的应用。

异噁唑杂环类化合物及其应用

技术领域

[0001] 本发明属于医药化学领域,具体涉及异噁唑杂环类化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药,它们的制备方法以及含有这些化合物的药物组合物和这些化合物或组合物用于治疗与p300/CBP相关的疾病的用途。

背景技术

[0002] 组蛋白的乙酰化和去乙酰化是一种可逆的翻译后修饰(post-translational modification,PTM),在真核细胞的基因表达调控中起着重要作用,是表观遗传学的重点研究内容。p300 (EP300、KAT3B)最初被定义为一种腺病毒E1A蛋白的结合蛋白,它是一种拥有多个结构域的大蛋白,可以与多种蛋白结合,包括DNA结合转录因子。CBP (CREB binding protein,KAT3A)是p300的细胞内同源蛋白,p300和CBP的序列几乎一致,功能相似,因此文献中通常标为p300/CBP。p300/CBP属于赖氨酸乙酰转移酶,可以催化组蛋白赖氨酸侧链和其他蛋白亚基的乙酰化。作为大蛋白,p300/CBP可以通过桥接DNA结合转录因子与RNA多聚酶或者通过帮助募集转录初始前复合物(PIC)来激活转录(Goodman R H和Smolik S, Genes&Dev,2000,14,1553-1577)。重要的是,p300/CBP催化的组蛋白和其他蛋白的乙酰化是基因活化的关键。研究报道称,p300在多种不同的肿瘤中高度表达和激活,成为潜在的治疗靶点。另外,p300/CBP是许多致癌转录因子(例如:STAT3、NF- κ B、HIF-1 α)的关键共激活因子,由这些转录因子调控的基因与细胞因子或低氧诱导的癌细胞的生存和持续增殖有关。而STAT3和NF- κ B也是p300/CBP介导的乙酰化底物,p300/CBP可以通过乙酰化细胞内蛋白而影响细胞新陈代谢、自噬和运动。

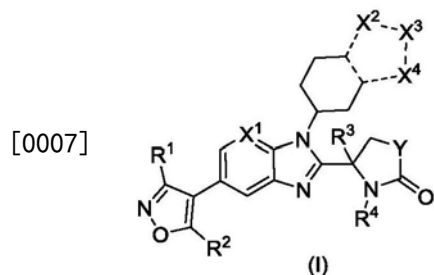
[0003] 前列腺癌(PCA)是男性生殖系统最常见的恶性肿瘤。前列腺癌早期一线治疗是通过雄激素去势治疗(ADT),经过ADT治疗患者中80-90%产生较好响应,其PFS达到12-33个月。然而,经过短期复原之后,绝大多数患者都会复发,转变成雄激素非依赖性的转移性去势抵抗型前列腺癌(CRPC),其OS只有2-3年。近年来关于CRPC的一个重要发现就是,癌细胞内雄激素及参与雄激素生物合成的酶的表达水平显著升高。这说明ADT治疗并未使前列腺癌细胞摆脱对雄激素的依赖,相反,癌细胞在睾丸来源的血清睾酮大幅度降低的环境下开始进行积极地“自救”,即内源性雄激素的生成。雄激素受体(AR)拮抗剂或称抗雄激素药物,是通过抑制AR,阻断雄激素发挥相应生物活性,达到治疗效果。体外实验证实,AR拮抗剂能抑制前列腺细胞增殖,并促进其凋亡。早期前列腺癌患者在应用AR拮抗剂进行治疗后,前列腺特异抗原水平降低,整体表现为前列腺体积减小、症状有不同程度的减轻、患者生存时间延长等。CRPC对现有AR疗法耐药性主要是由AR信号的恢复、AR旁路激活和非依赖AR的信号通路导致的,耐药性伴随着多种分子特征,主要的分子特征有AR激活突变和AR活性剪接变体(Watson P A,Arora V K,Sawyers C L.Nature Reviews Cancer,2015,15,701-711)。

[0004] p300/CBP是AR转录的共激活因子,在雄激素依赖的AR转录中起重要作用。已证实AR共调节因子参与前列腺癌的发生和发展,并在雄激素非依赖性前列腺癌细胞的增殖中扮演着重要角色。它们的表达失衡,可导致AR转录活性的改变,促进晚期前列腺癌的进展。

[0005] 对于靶向p300/CBP的药物研究已进行了多年,已经有了一定的研究基础。不过仍然需要开发更优异的p300/CBP抑制剂,尤其是选择性p300/CBP抑制剂,以便获得活性更优且安全性更高的药物,从而用于治疗与p300/CBP相关的疾病。

发明内容

[0006] 本发明的一个目的是提供通式 (I) 所示的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药,



[0008] 其中,

[0009] R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单烷基氨基、烷基酰基氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、双烷基氨基和环烷基;

[0010] R^4 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环基,所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环基可被一个或多个选自卤素、羟基、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单烷基氨基、烷基酰基氨基、烷基酰基、烷基磺酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、双烷基氨基、烯基、炔基、环烷基和氧代基团的基团取代;

[0011] Y选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 和 $-CH_2CH_2O-$;

[0012] X^1 选自CH和N;

[0013] X^2 、 X^3 、 X^4 分别独立地选自C(R^5)、N(R^6)、S和O,其中 R^5 选自氢、卤素、羟基、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单烷基氨基、烷基酰基氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、烷基氨基酰基烷基、双烷基氨基、环烷基和杂环基, R^6 不存在或选自氢、卤素、羟基、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单烷基氨基、烷基酰基氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、烷基氨基酰基烷基、双烷基氨基、环烷基和杂环基;和

[0014] 虚线“ --- ”为单键“ --- ”或双键“ = ”,当虚线“ --- ”为双键“ = ”时,该双键“ = ”相邻的两个虚线“ --- ”均为单键“ --- ”。

[0015] 本发明的另一个目的是提供制备本发明的通式 (I) 的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药的方法。

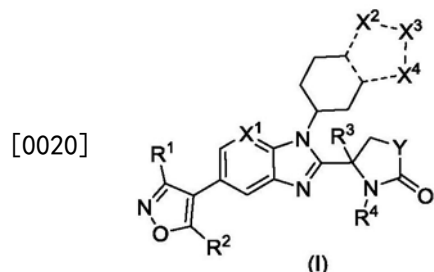
[0016] 本发明的再一个目的是提供包含本发明的通式 (I) 的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药和可药用载体的组合物,以及包含本发明的通式 (I) 的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药和另一种或多种药物的组合物。

[0017] 本发明的还一个目的是提供本发明的通式 (I) 的化合物或其异构体、药学上可接

受的盐、溶剂化物、结晶或前药治疗与p300/CBP相关的疾病的方法,以及本发明的通式(I)的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药在制备用于治疗与p300/CBP相关的疾病的药物中的应用。

[0018] 针对上述发明目的,本发明提供以下技术方案:

[0019] 第一方面,本发明提供通式(I)所示的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药,



[0021] 其中,

[0022] R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单烷基氨基、烷基酰基氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、双烷基氨基和环烷基;

[0023] R^4 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环基,所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环基可被一个或多个选自卤素、羟基、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单烷基氨基、烷基酰基氨基、烷基酰基、烷基磺酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、双烷基氨基、烯基、炔基、环烷基和氧代基团的基团取代;

[0024] Y选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 和 $-CH_2CH_2O-$;

[0025] X^1 选自CH和N;

[0026] X^2 、 X^3 、 X^4 分别独立地选自C(R^5)、N(R^6)、S和O,其中 R^5 选自氢、卤素、羟基、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单烷基氨基、烷基酰基氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、烷基氨基酰基烷基、双烷基氨基、环烷基和杂环基, R^6 不存在或选自氢、卤素、羟基、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单烷基氨基、烷基酰基氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、烷基氨基酰基烷基、双烷基氨基、环烷基和杂环基;和

[0027] 虚线“ --- ”为单键“ --- ”或双键“ = ”,当虚线“ --- ”为双键“ = ”时,该双键“ = ”相邻的两个虚线“ --- ”均为单键“ --- ”。

[0028] 在一些优选的实施方案中,本发明的化合物为通式(I)的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药,其中:

[0029] R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-6} 烷基氨基酰基、双 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{3-12} 环烷基;

[0030] 进一步优选地, R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地选自氢、卤素、羟基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、羟基 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-3} 烷基氨基酰基、双 C_{1-3} 烷基氨基和 C_{3-8}

环烷基；

[0031] 更进一步优选地， R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地选自氢、卤素、羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、卤代 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、羟基 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-3} 烷基氨基酰基、双 C_{1-3} 烷基氨基和 C_{3-8} 环烷基。

[0032] 在一些优选的实施方案中，本发明的化合物为通式(I)的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药，其中：

[0033] R^4 选自 C_{6-12} 芳基、5-12元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基和3-12元杂环基，所述 C_{6-12} 芳基、5-12元杂芳基、 C_{3-12} 环烷基和3-12元杂环基可被一个或多个选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基酰基、 C_{1-6} 烷基氨基酰基、双 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基和氧代基团的基团取代；

[0034] 进一步优选地， R^4 选自 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和3-10元杂环基，所述 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、 C_{3-10} 环烷基和3-10元杂环基可被一个或多个选自卤素、羟基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、羟基 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基、 C_{1-3} 烷基磺酰基、氨基酰基、 C_{1-3} 烷基氨基酰基、双 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基和氧代基团的基团取代；

[0035] 更进一步优选地， R^4 选自 C_{6-8} 芳基、5-6元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元氮杂环基、3-6元氧杂环基、3-6元硫杂环基和苯并杂环基，所述 C_{6-8} 芳基、5-6元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元氮杂环基、3-6元氧杂环基、3-6元硫杂环基和苯并杂环基可被一个或多个选自卤素、羟基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、羟基 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基、 C_{1-3} 烷基磺酰基、氨基酰基、 C_{1-3} 烷基氨基酰基、双 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基和氧代基团的基团取代；

[0036] 再进一步优选地， R^4 选自苯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、四氢吡咯基、二氢吡咯基、吡咯基、哌啶基、四氢吡啶基、二氢吡啶基、吡啶基、环氧丙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、呋喃基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、吡喃基、环硫乙烷基、硫化环丁烷基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、噻吩基、硫化环戊烷基、吡唑烷基、二氢吡唑基、吡唑基、咪唑烷基、二氢咪唑基、咪唑基、噁唑烷基、二氢噁唑基、噁唑基、噻唑烷基、二氢噻唑基、噻唑基、异噻唑烷基、二氢异噻唑基、异噻唑基、异噻唑烷基、二氢异噻唑基、异噻唑基、六氢嘧啶基、四氢嘧啶基、二氢嘧啶基、嘧啶基、六氢哒嗪基、四氢哒嗪基、二氢哒嗪基、哒嗪基、哌嗪基、四氢吡嗪基、二氢吡嗪基、吡嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧六环基、二硫六环基、牛磺胺基、双环[2.2.1]庚烷基、氮杂螺[2.3]己烷基、氧代双环[3.1.0]己烷基、二氢苯并氧杂环己烯基、三氮唑基、喹啉基、异喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、二氢异喹啉基和四氢异喹啉基，所述基团可被一个或多个选自卤素、羟基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、羟基 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基、 C_{1-3} 烷基磺酰基、氨基酰基、 C_{1-3} 烷基氨基酰基、双 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、 C_{6-8} 芳基、5-8元杂芳基和氧代基团的基团取代。

[0037] 在一些优选的实施方案中,本发明的化合物为通式(I)的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药,其中:

[0038] R^5 选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-6} 烷基氨基酰基、 C_{1-6} 烷基氨基酰基烷基、双 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-12} 环烷基和3-12元杂环基;

[0039] 进一步优选地, R^5 选自氢、卤素、羟基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、羟基 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-3} 烷基氨基酰基、 C_{1-3} 烷基氨基酰基烷基、双 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{3-8} 环烷基和3-8元杂环基;

[0040] 更进一步优选地, R^5 选自氢、卤素、羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、卤代 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、羟基 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-3} 烷基氨基酰基、 C_{1-3} 烷基氨基酰基烷基、双 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{3-8} 环烷基和3-8元杂环基。

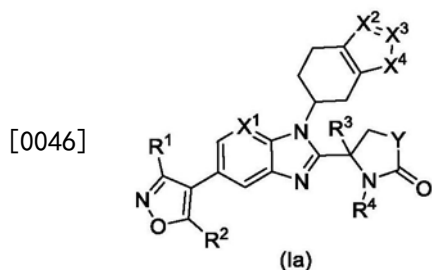
[0041] 在一些优选的实施方案中,本发明的化合物为通式(I)的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药,其中:

[0042] R^6 不存在或选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-6} 烷基氨基酰基、 C_{1-6} 烷基氨基酰基烷基、双 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-12} 环烷基和3-12元杂环基;

[0043] 进一步优选地, R^6 不存在或选自氢、卤素、羟基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、羟基 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-3} 烷基氨基酰基、 C_{1-3} 烷基氨基酰基烷基、双 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{3-8} 环烷基和3-8元杂环基;

[0044] 更进一步优选地, R^6 不存在或选自氢、卤素、羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、卤代 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、羟基 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-3} 烷基氨基酰基、 C_{1-3} 烷基氨基酰基烷基、双 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{3-8} 环烷基和3-8元杂环基。

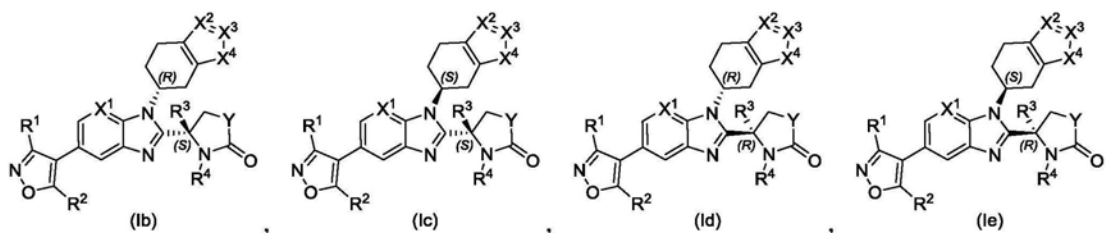
[0045] 在一些实施方案中,本发明提供通式(Ia)的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药,



[0047] 其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和Y具有以上通式(I)所述的定义。

[0048] 在一些实施方案中,本发明提供通式(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药,

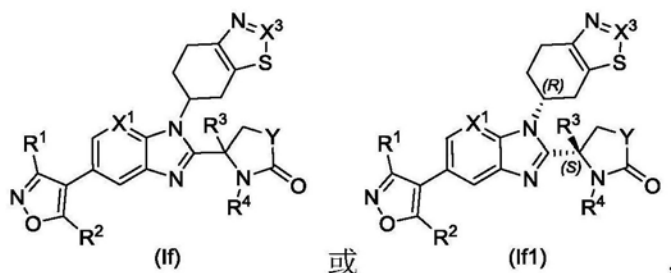
[0049]



[0050] 其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和Y具有以上通式(I)所述的定义。

[0051] 在一些实施方案中,本发明提供通式(I_f)或(I_{f1})的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药,

[0052]

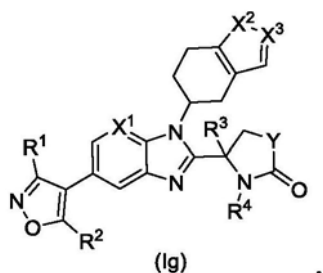


[0053] 其中, X^3 为C(R^5), 其中 R^5 选自氢、卤素、羟基、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单烷基氨基、烷基酰基氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、烷基氨基酰基烷基、双烷基氨基、环烷基和杂环基, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 和Y具有以上通式(I)所述的定义。

[0054] 在一些优选的实施方案中,本发明的化合物为通式(I_f)或(I_{f1})的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药,其中 R^5 选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-6} 烷基氨基酰基、 C_{1-6} 烷基氨基酰基烷基、双 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-12} 环烷基和3-12元杂环基;进一步优选地, R^5 选自氢、卤素、羟基、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、羟基 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-3} 烷基氨基酰基、 C_{1-3} 烷基氨基酰基烷基、双 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{3-8} 环烷基和3-8元杂环基;更进一步优选地, R^5 选自氢、卤素、羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、卤代 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、羟基 C_{1-3} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基氨基、 C_{1-3} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-3} 烷基氨基酰基、 C_{1-3} 烷基氨基酰基烷基、双 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{3-8} 环烷基和3-8元杂环基。

[0055] 在一些实施方案中,本发明提供通式(I_g)的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药,

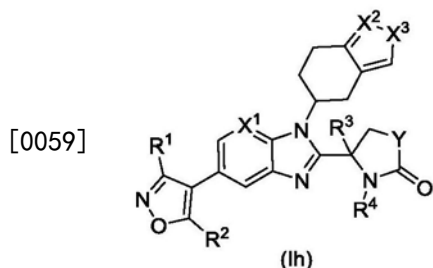
[0056]



[0057] 其中 X^2 选自C(R^5)₂、N(R^6)、S和O, X^3 为N(R^6), 其中各 R^5 独立地选自卤素、羟基、烷基、

卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单烷基氨基、烷基酰基氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、烷基氨基酰基烷基、双烷基氨基、环烷基和杂环基, R^6 不存在或选自氢、卤素、羟基、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单烷基氨基、烷基酰基氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、烷基氨基酰基烷基、双烷基氨基、环烷基和杂环基; 进一步, 各 R^5 独立地选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-6} 烷基氨基酰基、 C_{1-6} 烷基氨基酰基烷基、双 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-12} 环烷基和 3-12 元杂环基, R^6 不存在或选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-6} 烷基氨基酰基、 C_{1-6} 烷基氨基酰基烷基、双 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-12} 环烷基和 3-12 元杂环基; R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 和 Y 具有以上通式 (I) 所述的定义。

[0058] 在一些实施方案中, 本发明提供通式 (Ih) 的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药,

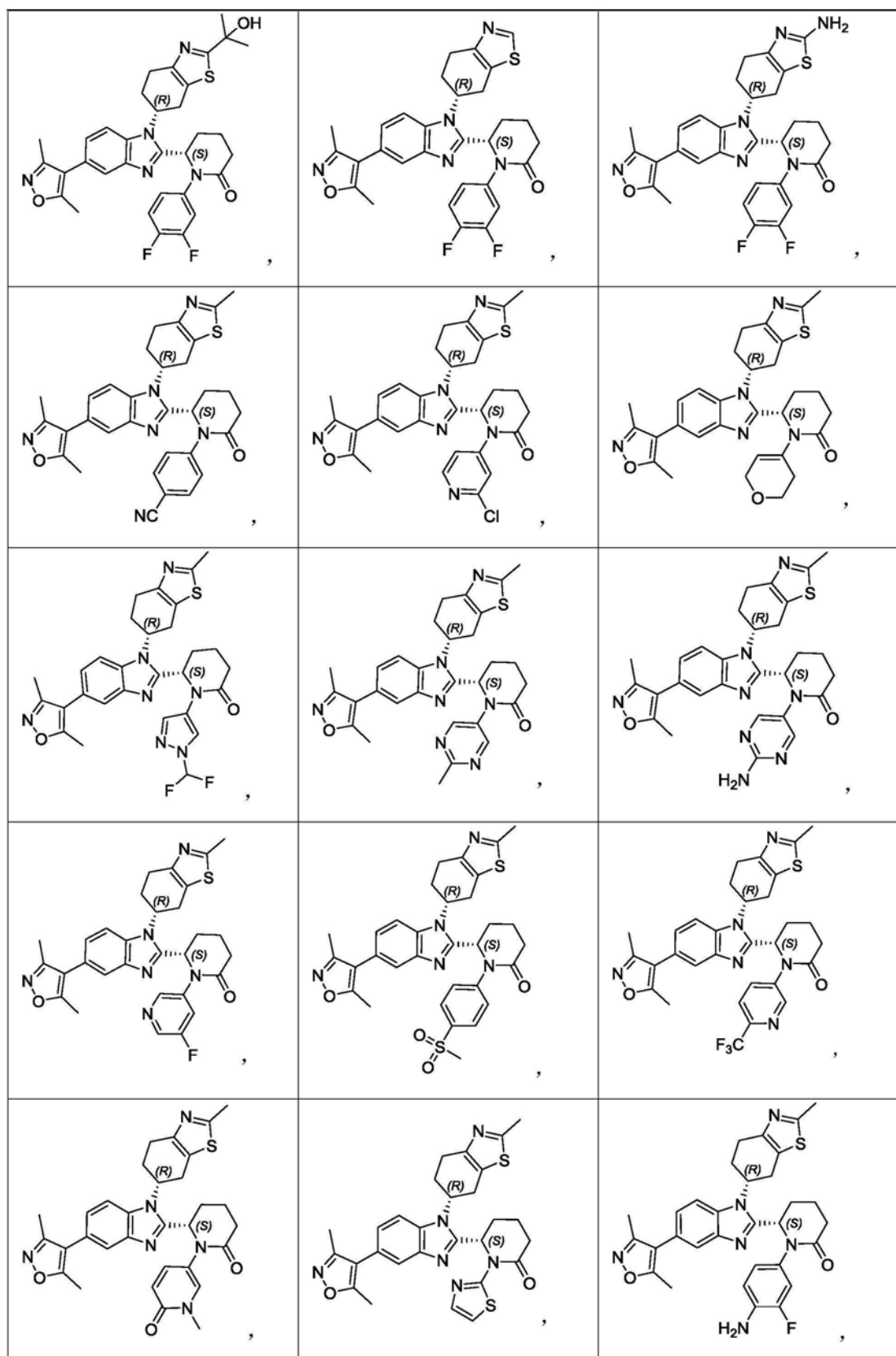


[0060] 其中 X^2 选自 $N(R^6)$, X^3 为 $C(R^5)_2$ 、 $N(R^6)$ 、 S 和 O , 其中各 R^5 独立地选自卤素、羟基、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单烷基氨基、烷基酰基氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、烷基氨基酰基烷基、双烷基氨基、环烷基和杂环基, R^6 不存在或选自氢、卤素、羟基、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单烷基氨基、烷基酰基氨基、烷基酰基、氨基酰基、烷基氨基酰基、烷基氨基酰基烷基、双烷基氨基、环烷基和杂环基; 进一步, 各 R^5 独立地选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-6} 烷基氨基酰基、 C_{1-6} 烷基氨基酰基烷基、双 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-12} 环烷基和 3-12 元杂环基, R^6 不存在或选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羧基、氰基、氨基、单 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基氨基、 C_{1-6} 烷基酰基、氨基酰基、 C_{1-6} 烷基氨基酰基、 C_{1-6} 烷基氨基酰基烷基、双 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-12} 环烷基和 3-12 元杂环基; R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 和 Y 具有以上通式 (I) 所述的定义。

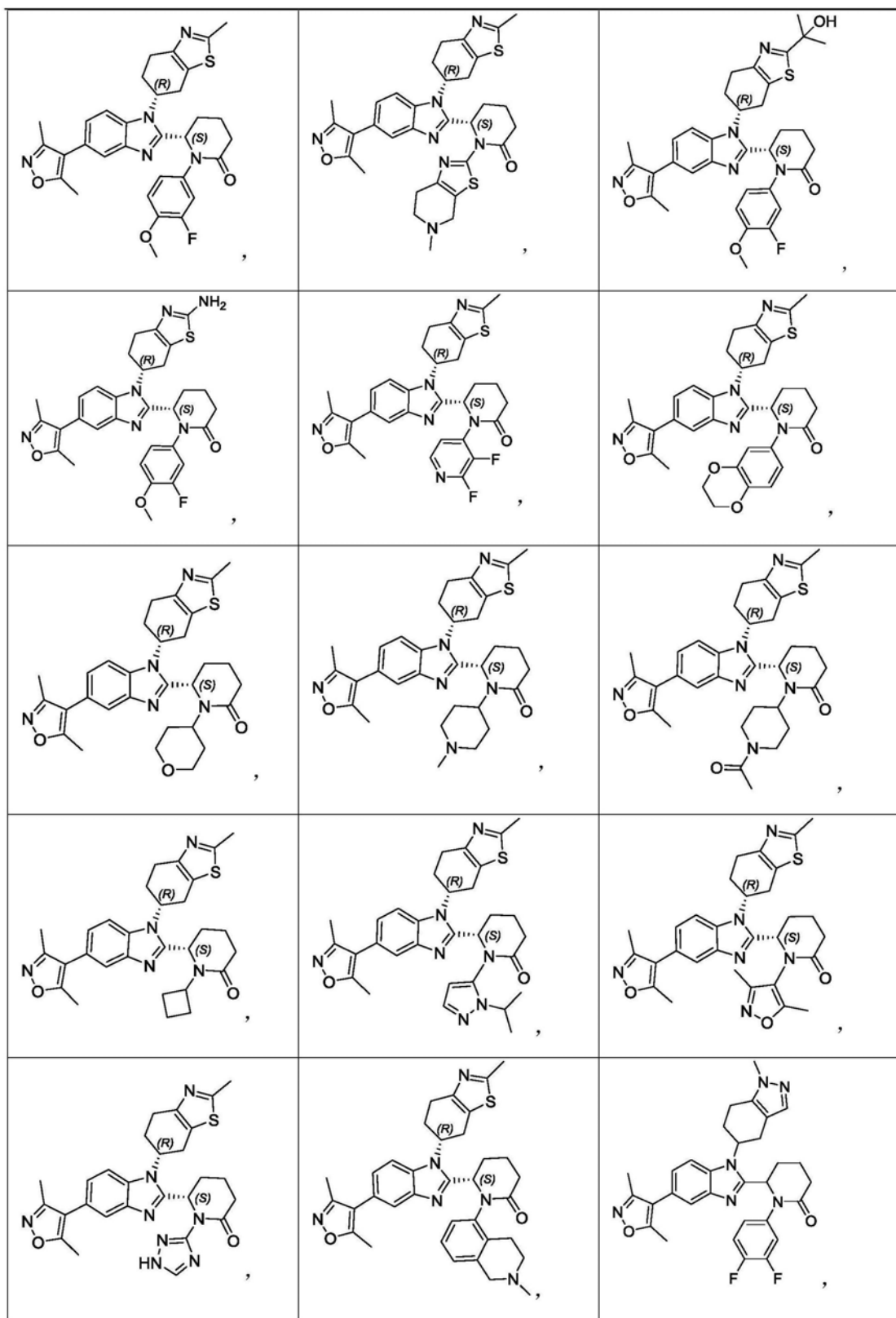
[0061] 在一些优选的实施方案中, 本发明的化合物为通式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (Ic)、式 (Id)、式 (Ie)、式 (If)、式 (If1)、式 (Ig) 或式 (Ih) 的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药, 其中:

[0062] R^4 选自

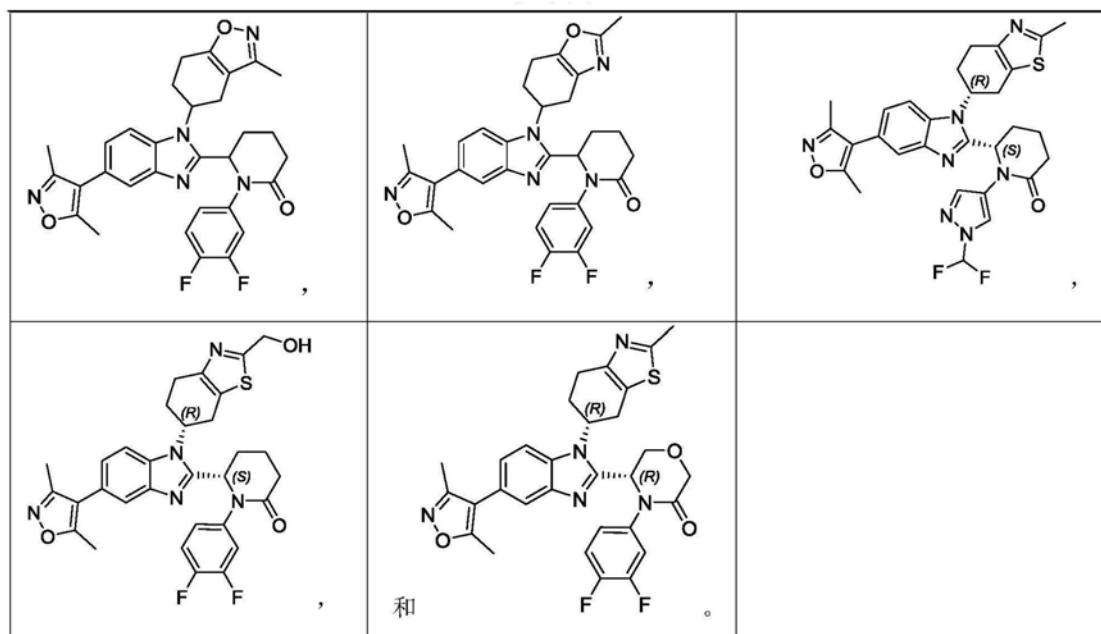
[0065]



[0066]

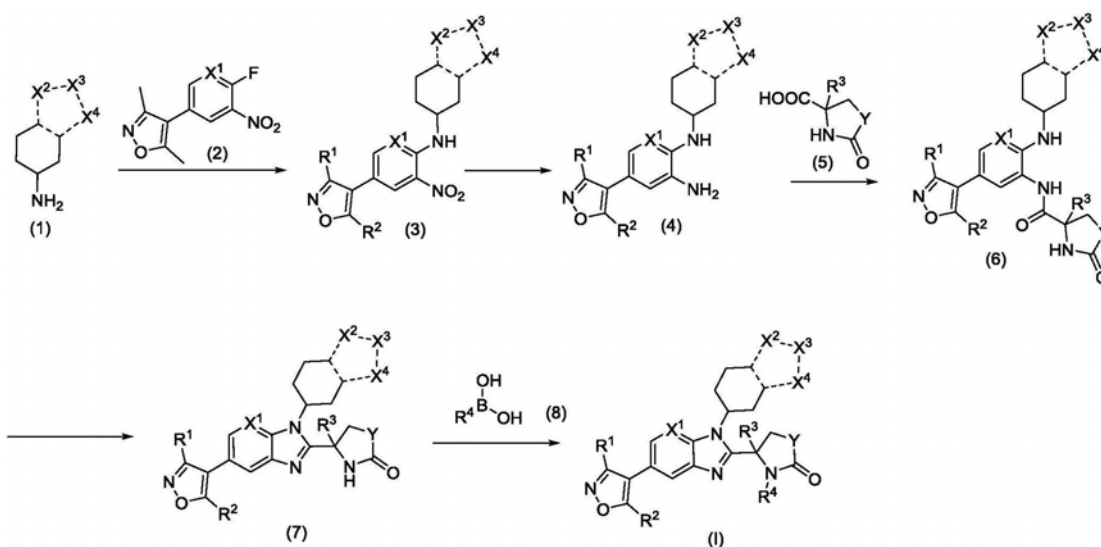


[0068]



[0069] 另一方面,本发明提供本发明的通式 (I) 的化合物的制备方法,包括如下步骤:

[0070]



[0071] 1) 式 (1) 的化合物和式 (2) 的化合物反应生成式 (3) 的化合物;

[0072] 2) 式 (3) 的化合物经还原反应制得式 (4) 的化合物;

[0073] 3) 式 (4) 的化合物和式 (5) 的化合物反应制得式 (6) 的化合物;

[0074] 4) 式 (6) 的化合物在酸性条件下经反应制得式 (7) 的化合物;

[0075] 5) 式 (7) 的化合物和式 (8) 的化合物反应制得式 (I) 的化合物;

[0076] 其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y 和虚线“ $\cdots$ ”具有通式 (I) 所述的定义, 式 (1) 的化合物、式 (2) 的化合物、式 (5) 的化合物、式 (8) 的化合物为市售化合物或可采用本领域技术人员惯用的其它技术手段进行合成。

[0077] 本发明提供本发明的通式 (Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) 和 (If1) 的化合物的制备方法, 其中所述的制备方法类似于通式 (I) 的制备方法, 不同的是将通式 (I) 的原料或中间体替换为制备通式 (Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If1) 的化合物所需的对映异构体。

[0078] 第三方面, 本发明提供药物组合物, 其包含本发明的化合物或其异构体、药学上可

接受的盐、溶剂化物、结晶或前药。

[0079] 在一些实施方案中,本发明提供本发明的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药及包含本发明的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药的药物组合物,所述化合物或药物组合物用于治疗与p300/CBP相关的疾病。本发明化合物一般与之组合用于治疗前列腺癌的治疗剂类别包括雄激素受体拮抗剂,例如恩杂鲁胺,和CYP17A1的抑制剂(17 α -羟化酶/C17,20裂合酶),例如阿比特龙;细胞毒性化疗剂,例如多西他赛;用于治疗肺癌的治疗剂类别包括细胞毒素化疗剂,例如顺铂、卡铂、多西他赛;用于治疗膀胱癌的治疗剂类别包括细胞毒素化疗剂,例如吉西他滨、顺铂或免疫疗法,例如卡介苗(BCG)。本发明化合物能与之组合的其它类别试剂包括免疫检查点抑制剂,例如pembrolizumab,nivolumab,阿特珠单抗,伊匹木单抗;PARP(聚ADP核糖聚合酶)抑制剂比如奥拉帕尼;和CDK4/6(细胞周期蛋白-依赖性激酶4和6)抑制剂。

[0080] 在一些实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含本发明的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药和可药用载体。

[0081] 可以将本发明的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药与可药用载体、稀释剂或赋形剂混合制备成药物制剂,以适合于经口或胃肠外给药。给药方法包括,但不限于皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内和经口途径。所述制剂可以通过任何途径施用,例如通过输注或推注,通过经上皮或皮肤粘膜(例如口腔粘膜或直肠等)吸收的途径施用。给药可以是全身的或局部的。经口施用制剂的实例包括固体或液体剂型,具体而言,包括片剂、丸剂、粒剂、粉剂、胶囊剂、糖浆、乳剂、混悬剂等。所述制剂可通过本领域已知的方法制备,且包含药物制剂领域常规使用的载体、稀释剂或赋形剂。

[0082] 第四方面,本发明提供本发明式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(If1)、式(Ig)或式(Ih)所示的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药,或包含其的药物组合物用于治疗与p300/CBP相关的疾病的方法以及在制备治疗与p300/CBP相关的疾病的药物中的用途。

[0083] 在一些优选的实施方案中,本发明提供本发明式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、式(If)、式(If1)、式(Ig)或式(Ih)所示的化合物或其异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、结晶或前药,或包含其的药物组合物用于治疗与p300/CBP相关的疾病的方法以及在制备治疗与p300/CBP相关的疾病的药物中的用途,其中所述的P300/CBP相关的疾病包括但不限于:增殖性疾病、血液疾病或表达雄激素受体(AR)的其它临床病症,或用于其中存在CBP和/或p300功能活化的癌症。在一些实施方案中,本发明所述的P300/CBP相关的疾病为癌症。

[0084] 在一些实施方案中,本发明所述的P300/CBP相关的疾病包括但不限于:前列腺癌、乳腺癌、膀胱癌、肺癌、淋巴瘤和白血病。

[0085] 在一些实施方案中,本发明所述的前列腺癌为去势抵抗型前列腺癌(CRPC)。

[0086] 术语定义

[0087] 除非有相反陈述,在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

[0088] 本发明化合物中的“氢”、“碳”、“氧”包括其所有同位素。同位素应理解为包括具有相同原子数但具有不同质量数的那些原子。举例来说,氢的同位素包括氕、氘和氚,碳的同位素包括¹²C、¹³C和¹⁴C,氧的同位素包括¹⁶O和¹⁸O等。

[0089] 本发明的“异构体”是指原子组成及连接方式相同,而其三维空间排列不同的分子,包括但不限于非对映体,对映异构体,顺反异构体,和它们的混合物,如外消旋混合物。很多有机化合物都以光学活性形式存在,即它们有能力旋转平面偏振光的平面。在描述光学活性化合物时,前缀D、L或R、S用来表示分子手性中心的绝对构型。前缀D、L或(+)、(-)用来命名化合物平面偏振光旋转的符号,(-)或L是指化合物是左旋的,前缀(+)或D是指化合物是右旋的。这些立体异构体的化学结构是相同的,但其立体结构不一样。特定的立体异构体可以是对映体,异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。50:50的对映体混合物被称为外消旋混合物或外消旋体,这可能导致化学反应过程中没有立体选择性或立体定向性。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指等摩尔的两个对映异构体的混合物,缺乏光学活性。

[0090] 依据起始物料和方法的选择,本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物,例如外消旋体和非对应异构体混合物(这取决于不对称碳原子的数量)的形式存在。光学活性的(R)-或(S)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。

[0091] 所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体,对映异构体,非对映异构体,例如,通过色谱法和/或分步结晶法。

[0092] 本发明的“卤素”是指氟、氯、溴、碘。本发明的“卤代”是指被氟、氯、溴或碘取代。

[0093] 本发明的“烷基”指直链或支链的饱和脂肪烃基团,优选含1至6个碳原子的直链或支链基团,进一步优选含有1至3个碳原子的直链或支链基团,非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基等。烷基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上。

[0094] 本发明的“羰基”、“酰基”均指 $-C(=O)-$ 。

[0095] 本发明的“磺酰基”是指 $-S(=O)_2-$ 。

[0096] 本发明的“磺酰胺基”是指 $-S(=O)_2NH-$ 。

[0097] 本发明的“卤代烷基”是指至少被一个卤素取代的烷基。

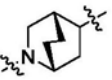
[0098] 本发明的“羟基烷基”是指至少被一个羟基取代的烷基。

[0099] 本发明的“烷氧基”是指 $-O-$ 烷基。烷氧基的非限制性实例包括:甲氧基、乙氧基、丙氧基、正丙氧基、异丙氧基、异丁氧基、仲丁氧基等。烷氧基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上。

[0100] 本发明的“环烷基”是指环状的饱和烃基。合适的环烷基可以为取代或未取代的具有3-12个碳原子的单环、二环或三环饱和烃基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

[0101] 本发明的“杂环基”是指具有1至4个环杂原子(其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷以及硅)的3-至12-元非芳香族环系统的基团(“3-12元杂环基”)。在包含一个或多个氮原子的杂环基基团中,连接点可以是碳或氮原子,只要化合价许可。杂环基基团或者是单环的(“单环杂环基”)或者是融合的、桥联的或螺的环系统(例如二环系统(又称“二环杂环基”))并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的,其中,所述二环杂环基包括但不限于苯并氮杂环基、苯并氧杂环基、苯并硫杂环基、苯并二氮杂环基、苯并二氧杂环基、苯并

二硫杂环基、苯并氧氮杂环基、苯并硫氮杂环基。合适的杂环基包括但不限于哌啶基、氮杂环丁烷基、氮杂环丙烷基、四氢吡咯基、哌嗪基、二氢喹唑啉基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、四

氢呋喃基、四氢吡喃基、、二氢苯并氧杂环己烯基、二氢喹啉基、四氢喹啉

基、二氢异喹啉基和四氢异喹啉基等。杂环基的每个实例可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上。

[0102] 本发明的“芳基”是指可以包含单环或稠合多环的芳香体系,优选包含单环或稠合双环的芳香体系,其含有6个至12个碳原子,优选含有约6至约10个碳原子。合适的芳基包括但不限于苯基、萘基、蒽基、茚基、茚满基。芳基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上。

[0103] 本发明的“杂芳基”是指至少有一个碳原子被杂原子替代的芳基,优选由5-12个原子构成(5-12元杂芳基),进一步优选由5-10个原子组成(5-10元杂芳基),所述的杂原子为O、S、N。所述杂芳基包括但不限于咪唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、异吡啶基、苯并吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、喹喔啉基、苯并噁嗪基、苯并噻嗪基、咪唑并吡啶基、嘧啶并吡啶基、嘧啶并咪唑基等。杂芳基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上。

[0104] 本发明的“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐,这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性,且具有应有的生物活性。

[0105] 本发明的“溶剂化物”在常规意义上是指溶质(如活性化合物、活性化合物的盐)和溶剂(如水)组合形成的复合物。溶剂是指本领域的技术人员所知的或容易确定的溶剂。如果是水,则溶剂化物通常被称作水合物,例如半水合物、一水合物、二水合物、三水合物或其替代量等。

[0106] 具有化学式(I)的化合物的体内作用可以部分地由在给予具有化学式(I)的化合物之后在人体或动物体内形成的一种或多种代谢物来发挥。如上所述,具有化学式(I)的化合物的体内作用也可以经由前体化合物(“前药”)代谢来发挥。本发明的“前药”是指在生物体中的生理条件下,由于与酶、胃酸等反应而转化成本发明化合物的化合物,即通过酶的氧化、还原、水解等转化成本发明化合物的化合物和/或通过胃酸等的水解反应等转化成本发明化合物的化合物等。

[0107] 本发明的“结晶”是指其内部结构是在三维上规律地重复构成原子(或其集团)而形成的固体,有别于不具有这种规律的内部结构的无定形固体。

[0108] 本发明的“药物组合物”是指包含任何一种本发明所述的化合物,包括对应的异构体、前药、溶剂化物、药学上可接受的盐或其化学的保护形式,和一种或多种可药用载体和/或另一种或多种药物的混合物。药用组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。所述组合物通常用于制备治疗和/或预防由一种或多种激酶介导的疾病的药物。

[0109] 本发明的“可药用载体”是指对有机体不引起明显刺激性和不干扰所给予化合物的生物活性和性质的载体,包含所有的溶剂、稀释剂或其它赋形剂、分散剂、表面活性剂等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。除非任何常规载体介质与本发明化

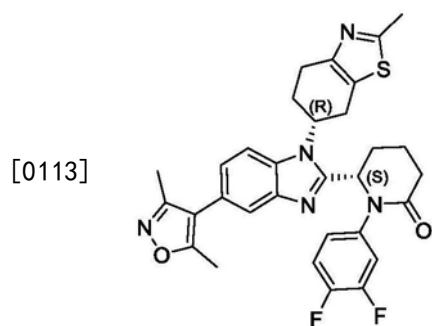
合物不相容。可以作为药学上可接受的载体的一些实例包括,但不限于糖类,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、以及纤维素和乙酸纤维素;麦芽、明胶等。

[0110] 本发明的“赋形剂”指加入到药用组合物中以进一步促进给予化合物的惰性物质。赋形剂可以包括碳酸钙、磷酸钙、多种糖类和多种类型的淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油、聚乙二醇。

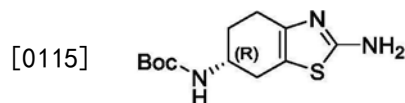
具体实施方式

[0111] 下面结合实施例对本发明作进一步详细阐述,但本发明不限于这些实施例。以下实施例中使用的材料如无特殊说明均为商购获得。

[0112] 实施例1 (S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

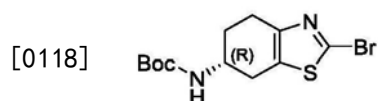


[0114] 步骤1 (R)-(2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



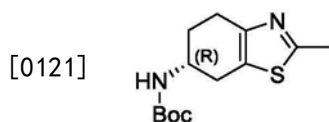
[0116] 将(R)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2,6-二胺(3.00g,17.7mmol)加入到100mL四氢呋喃(THF)中,冰浴0℃下缓慢滴加二碳酸二叔丁酯(4.07g,18.6mmol),滴毕升至室温反应2小时后反应完毕,将反应液浓缩,加入100mL乙酸乙酯,饱和碳酸氢钠洗涤(30mL×2),饱和氯化钠洗涤(30mL×1),无水硫酸钠干燥,浓缩得标题化合物。ESI-MS m/z :270.1[M+H]⁺

[0117] 步骤2 (R)-(2-溴-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



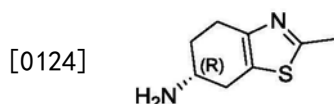
[0119] 将(R)-(2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸叔丁酯(4.70g,17.4mmol)加入到70mL乙腈溶解。冰浴0℃下加入溴化铜(4.40g,19.6mmol)后搅拌10分钟,将叔丁基亚硝酸酯(2.02g,19.6mmol)用30mL乙腈溶液稀释后缓慢滴加至反应液中,滴毕继续0℃反应40分钟后反应完毕。加入15mL 4N HCl淬灭反应,加入80mL水,用乙酸乙酯(80mL×3)萃取,水洗涤(30mL×1),饱和氯化钠(30mL×1)洗涤,无水硫酸钠干燥。浓缩后硅胶柱层析得标题化合物。ESI-MS m/z :333.2[M+H]⁺

[0120] 步骤3 (R)-(2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



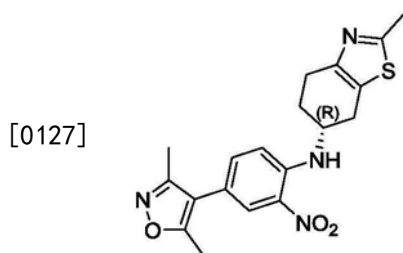
[0122] 将醋酸钯 (138mg, 0.62mmol) 和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (358mg, 0.62mmol) 置于 100mL 三颈瓶中, 氩气置换 4 次。加入 5mL 二氧六环搅拌活化 10 分钟。然后依次加入 (R)-(2-溴-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基) 氨基甲酸叔丁酯 (2.05g, 6.18mmol)、甲基硼酸 (1.85g, 30.8mmol)、磷酸钾三水合物 (4.25g, 18.5mmol) 和 6mL 水。升温至 120℃ 反应 3 小时后反应完毕, 加入 50mL 水, 乙酸乙酯萃取 (40mL × 3)、水洗 (30mL × 2)、饱和氯化钠洗 (20mL × 1), 无水硫酸钠干燥。浓缩后硅胶柱层析得标题化合物。ESI-MS m/z : 269.1 $[M+H]^+$

[0123] 步骤 4 (R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺的制备



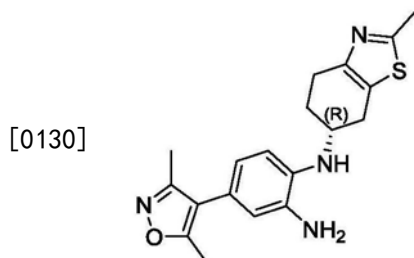
[0125] 将 (R)-(2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.25g, 4.67mmol) 溶于 25mL 二氯甲烷中, 缓慢滴入三氟乙酸 (4.00mL, 53.9mmol), 室温反应 2 小时后反应完毕。浓缩后得标题化合物。ESI-MS m/z : 169.1 $[M+H]^+$

[0126] 步骤 5 (R)-N-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-硝基苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺的制备



[0128] 将 (R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺 (403mg, 2.40mmol)、碳酸铯 (2.60g, 8.00mmol) 加入到 15mL N,N-二甲基甲酰胺中, 随后加入最后加入 4-(4-氟-3-硝基苯基)-3,5-二甲基异噁唑 (473mg, 2.00mmol)。加热至 70℃ 反应 4 小时后反应完毕。加入 30mL 水, 用乙酸乙酯 (30mL × 3) 萃取, 饱和氯化钠洗涤 (20mL × 1), 无水硫酸钠干燥, 浓缩后得标题化合物。ESI-MS m/z : 385.1 $[M+H]^+$

[0129] 步骤 6 (R)-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N¹-(2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基) 苯-1,2-二胺的制备

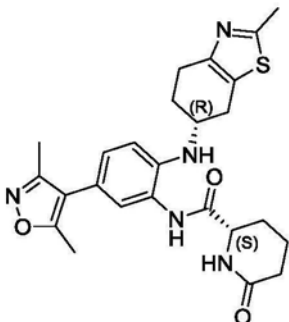


[0131] 将 (R)-N-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-硝基苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺 (942mg, 2.45mmol) 加入到 30mL 甲醇中, 加入 5% 钯炭 (500mg), 通入氢气后室温反应 5 小时反应完毕。减压抽滤, 滤液浓缩后硅胶柱层析得标题化合物。ESI-MS m/z :

355.2 [M+H]⁺

[0132] 步骤7 (S)-N-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基)苯基)-6-哌啶酮-2-甲酰胺的制备

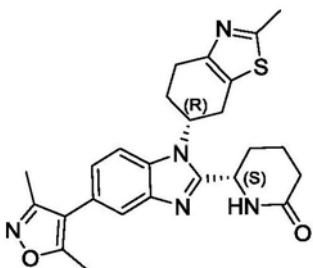
[0133]



[0134] 将(R)-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N¹-(2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)苯-1,2-二胺(481mg, 1.36mmol)、(S)-6-哌啶酮-2-羧酸(234mg, 1.63mmol)和2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(620mg, 1.63mmol)加入到30mL N-甲基吡咯烷酮中,室温搅拌5分钟后加入N,N-二异丙基乙胺(528mg, 4.08mmol)。室温反应4小时后反应完毕。加入20mL水,用乙酸乙酯(30mL×4)萃取,无水硫酸钠干燥,硅胶柱层析得标题化合物。ESI-MS m/z: 480.1 [M+H]⁺

[0135] 步骤8 (S)-6-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮的制备

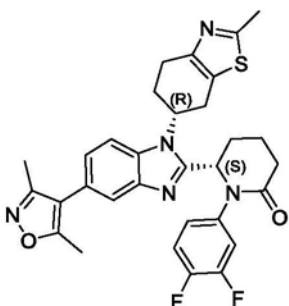
[0136]



[0137] 将(S)-N-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基)苯基)-6-哌啶酮-2-甲酰胺(334mg, 0.697mmol)、无水醋酸钠(271mg, 3.30mmol)加入到5mL醋酸中,升温至80℃搅拌24小时后反应完毕。反应液浓缩后,用饱和碳酸氢钠调节pH至6-7,乙酸乙酯(20mL×2)萃取,饱和氯化钠洗(20mL×1),无水硫酸钠干燥。浓缩后硅胶柱层析得标题化合物。ESI-MS m/z: 462.1 [M+H]⁺

[0138] 步骤9 (S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮的制备

[0139]

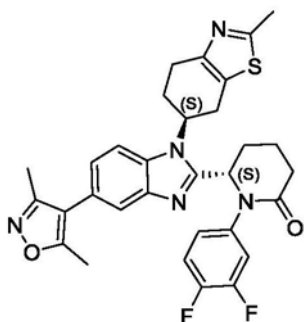


[0140] 将(S)-6-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]

噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮(120mg, 0.26mmol)加入到10mL乙腈中,加入1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(88.0mg, 0.57mmol)搅拌10分钟后,加入氯化二羟基-双四甲基亚乙基二胺铜(49.0mg, 0.11mmol)继续搅拌10分钟,再加入3,4-二氟苯硼酸(42.0mg, 0.26mmol)室温敞口反应24小时。反应液浓缩后硅胶柱层析得标题化合物。ESI-MS m/z : 574.1 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 7.48 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.14-7.02 (m, 3H), 6.98-6.90 (m, 1H), 5.28-5.27 (m, 1H), 4.60-4.48 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.73-2.55 (m, 5H), 2.50-2.35 (m, 4H), 2.35-2.25 (m, 5H), 1.85-1.80 (m, 2H).

[0141] 实施例2 (S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-1-((S)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

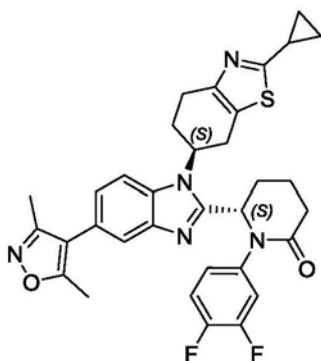
[0142]



[0143] 制备方法同实施例1的制备方法,不同的是将起始原料(R)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2,6-二胺替换为(S)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2,6-二胺,制得标题化合物。ESI-MS m/z : 574.1 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.20-6.91 (m, 4H), 5.28-5.27 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 3.52-3.39 (m, 1H), 3.12-2.75 (m, 4H), 2.72-2.59 (m, 4H), 2.49-2.35 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.26-1.90 (m, 4H), 1.70-1.65 (m, 1H).

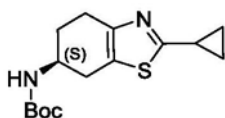
[0144] 实施例3 (S)-6-(1-((S)-2-环丙基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮

[0145]



[0146] 步骤1 (S)-(2-环丙基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑-6-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0147]

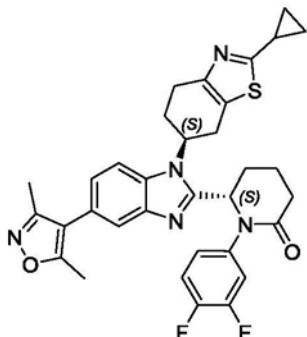


[0148] 将醋酸钯(136mg, 0.60mmol)和4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(349mg, 0.60mmol)置于100mL三颈瓶中,氩气置换4次。加入5mL二氧六环搅拌活化10分钟。然后依次加入(S)-(2-溴-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸叔丁酯(2.00g, 6.03mmol)、环

丙基硼酸 (2.60g, 30.1mmol)、磷酸钾三水合物 (4.81g, 18.1mmol) 和 6mL 水。升温至 120℃ 反应 3 小时后反应完毕, 加入 50mL 水, 乙酸乙酯萃取 (40mL × 3)、水洗 (30mL × 2)、饱和氯化钠洗 (20mL × 1), 无水硫酸钠干燥。浓缩后硅胶柱层析得标题化合物。MS (ESI) m/z 295.1 $[M+H]^+$

[0149] 步骤2 (S)-6-(1-((S)-2-环丙基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮的制备

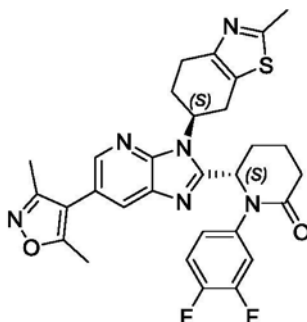
[0150]



[0151] 制备方法同实施例1的制备方法,不同的是将中间体(R)-(2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸叔丁酯替换为(S)-(2-环丙基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸叔丁酯,制得标题化合物。ESI-MS m/z : 600.2 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.20-6.87 (m, 4H), 5.28-5.24 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.12-3.10 (m, 1H), 3.01-2.75 (m, 3H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 5H), 2.34-2.10 (m, 7H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.15 (s, 2H), 1.02 (s, 2H).

[0152] 实施例4 (S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((S)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)哌啶-2-酮

[0153]



[0154] 步骤1 (S)-N-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺的制备

[0155]

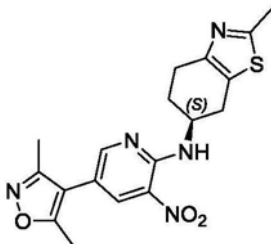


[0156] 将 (S)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺 (893mg, 3.76mmol)、碳酸铯 (4.90g, 15.0mmol) 加入到 15mL N,N-二甲基甲酰胺中, 随后加入最后加入 4-(4-氟-3-硝基苯基)-3,5-二甲基异噁唑 (758mg, 4.51mmol)。加热至 70℃ 反应 4 小时后反应完毕。加入 30mL 水, 用乙酸乙酯 (30mL × 3) 萃取, 饱和氯化钠洗涤 (20mL × 1), 无水硫酸钠干燥, 浓缩后得标

题化合物。ESI-MS m/z : 369.2 $[M+H]^+$

[0157] 步骤2 (S)-N-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺的制备

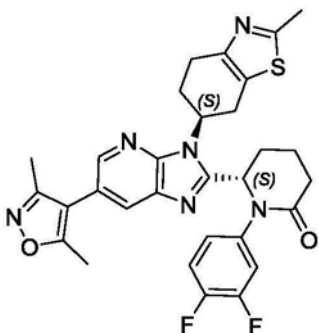
[0158]



[0159] 将 (S)-N-(5-溴-3-硝基吡啶-2-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺 (1.35g, 3.67mmol)、3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊环-2-基)异噁唑 (983mg, 4.41mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (269mg, 0.367mmol) 加入到 35mL 二氧六环中, 随后加入 3.5mL 饱和的碳酸氢钠溶液。氩气置换 3 次, 升温至 85℃ 反应 12 小时后反应完毕。硅胶柱层析浓缩后得标题化合物。ESI-MS m/z : 386.1 $[M+H]^+$

[0160] 步骤3 (S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((S)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)哌啶-2-酮的制备

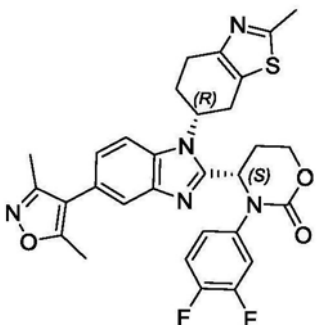
[0161]



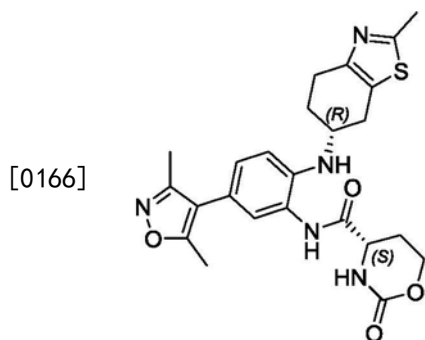
[0162] 制备方法同实施例1的制备方法, 不同的是将中间体 (R)-N-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-硝基苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺替换为 (S)-N-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-硝基吡啶-2-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺, 制得标题化合物。ESI-MS m/z : 575.2 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.18-7.03 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.34-5.28 (m, 1H), 4.64-4.49 (m, 1H), 4.03-3.88 (m, 1H), 3.34-3.29 (m, 1H), 3.10-2.80 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.45-2.42 (m, 4H), 2.35-2.22 (s, 4H), 2.22-1.90 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H).

[0163] 实施例5 (S)-3-(3,4-二氟苯基)-4-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮

[0164]

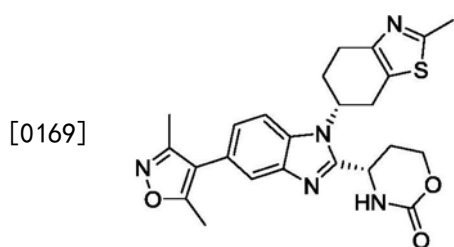


[0165] 步骤1 (S)-N-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基)苯基)-2-氧代-1,3-氧氮杂己环-4-甲酰胺的制备



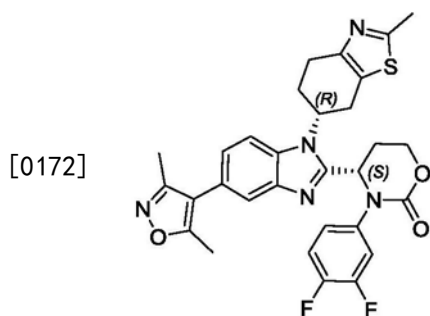
[0167] 将(R)-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N¹-(2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)苯-1,2-二胺(400mg,1.13mmol)、(S)-2-氧代-1,3-氧氮杂己环-4-甲酸(247mg,1.70mmol)和(S)-2-氧代-1,3-氧氮杂己环-4-甲酸(646mg,1.70mmol)加入到10mL N-甲基吡咯烷酮中,室温搅拌5分钟后加入N,N-二异丙基乙胺(440mg,3.40mmol)。室温反应4小时后反应完毕。加入20mL水,用乙酸乙酯(30mL×4)萃取,无水硫酸钠干燥,硅胶柱层析得标题化合物。ESI-MS m/z :482.1[M+H]⁺

[0168] 步骤2 (S)-4-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮的制备



[0170] 将(S)-N-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并噻唑-6-基)氨基)苯基)-2-氧代-1,3-氧氮杂己环-4-甲酰胺(413mg,0.86mmol)、无水醋酸钠(352mg,4.30mmol)加入到5mL醋酸中,升温至80℃搅拌24小时后反应完毕。反应液浓缩后,用饱和碳酸氢钠调节pH至6-7,乙酸乙酯(20mL×2)萃取,饱和氯化钠洗(20mL×1),无水硫酸钠干燥。浓缩后硅胶柱层析得标题化合物。ESI-MS m/z :464.1[M+H]⁺

[0171] 步骤3 (S)-3-(3,4-二氟苯基)-4-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮的制备

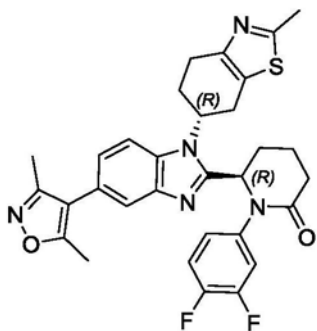


[0173] 将(S)-4-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮(335mg,0.724mmol)加入到

10mL乙腈中,加入1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(243mg,1.60mmol)搅拌10分钟后,加入氯化二羟基-双四甲基亚乙基二胺铜(135mg,0.29mmol)继续搅拌10分钟,再加入3,4-二氟苯硼酸(138mg,0.87mmol)室温敞口反应24小时。反应液浓缩后硅胶柱层析得标题化合物。ESI-MS m/z :576.1 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.18-6.98 (m, 4H), 5.31-5.29 (m, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.58-4.41 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 1H), 3.07-2.90 (m, 2H), 2.81-2.59 (m, 7H), 2.45 (s, 3H), 2.34-2.31 (m, 4H)。

[0174] 实施例6 (R)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

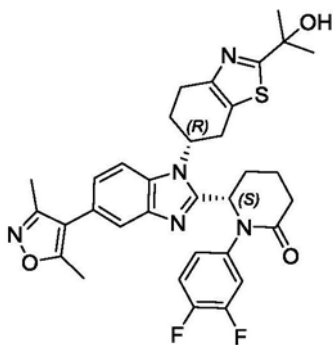
[0175]



[0176] 制备方法同实施例1的制备方法制得标题化合物。ESI-MS m/z :574.1 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 7.48 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.15-6.97 (m, 4H), 5.29-5.23 (m, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 1H), 3.00-2.78 (m, 3H), 2.72-2.61 (m, 4H), 2.48-2.38 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 2.28-2.10 (m, 3H), 1.95-1.85 (m, 1H)。

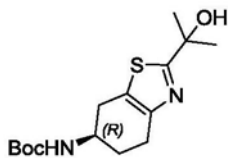
[0177] 实施例7 (S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-((R)-2-(2-羟基丙基-2-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

[0178]



[0179] 步骤1 (R)-(2-(2-羟基丙基-2-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0180]

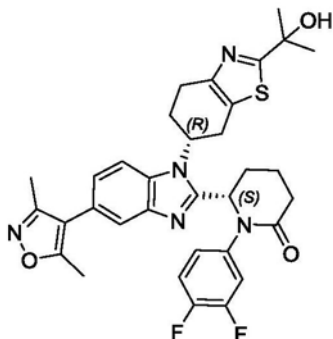


[0181] 取100mL茄形瓶,氩气置换4次。-78℃下加入10mL无水THF,然后加入19.3mL正丁基锂(2.5mol/L正己烷溶液)。搅拌5分钟后缓慢加入(R)-(2-溴-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸叔丁酯(4.00g,12.0mmol)的20mL无水四氢呋喃溶液,搅拌15分钟,最后加入丙酮(2.10g,36.1mmol),-78℃搅拌3小时后反应完毕,加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,乙酸

乙酯 (30mL×3) 萃取, 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析得标题化合物。ESI-MS m/z : 313.2 $[M+H]^+$

[0182] 步骤2 (S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-((R)-2-(2-羟基丙基-2-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮的制备

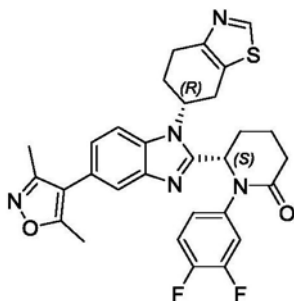
[0183]



[0184] 制备方法同实施例1的制备方法, 不同的是将中间体 (R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基) 氨基甲酸叔丁酯替换为 (R)-2-(2-(2-羟基丙基-2-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基) 氨基甲酸叔丁酯, 制得标题化合物。ESI-MS m/z : 618.2 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.15-7.02 (m, 3H), 6.94-6.92 (m, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.62-4.49 (m, 1H), 3.65-3.45 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.91-2.75 (m, 3H), 2.75-2.61 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39-2.26 (m, 6H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.68 (s, 6H).

[0185] 实施例8 (S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-((R)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

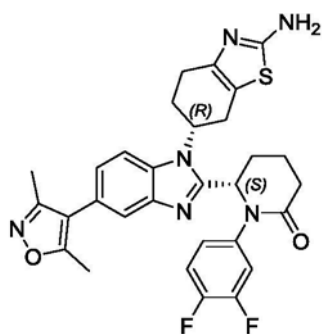
[0186]



[0187] 制备方法同实施例1的制备方法制得标题化合物。不同的是将原料 (R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺替换成 (R)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺, 制得标题化合物。ESI-MS m/z : 560.2 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 3H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.31-5.25 (m, 1H), 4.65-4.50 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.24-3.05 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.75-2.50 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 6H), 1.94-1.93 (m, 1H).

[0188] 实施例9 (S)-6-(1-((R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮

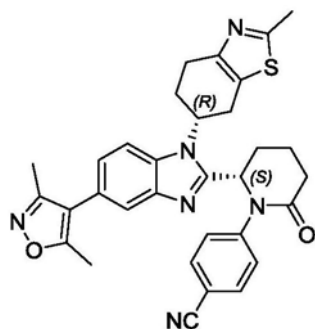
[0189]



[0190] 制备方法同实施例1的制备方法制得标题化合物。不同的是将原料(R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺替换成(R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-胺,制得标题化合物。ESI-MS m/z : 575.1 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 7.49 (d, $J=7.49$ Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 6.94-6.90 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.88-2.63 (m, 7H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 6H), 2.00-1.85 (m, 1H).

[0191] 实施例10 (S)-1-(4-氰基苯基)-6-(5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

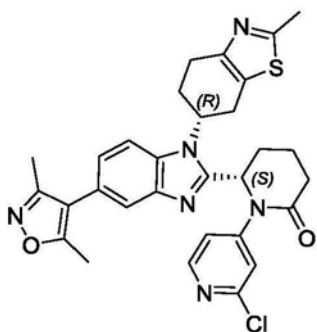
[0192]



[0193] 将(S)-6-(5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮(120mg, 0.26mmol)加入到10mL乙腈中,加入1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(88.0mg, 0.57mmol)搅拌10分钟后,加入氯化二羟基-双四甲基亚乙基二胺铜(49.0mg, 0.11mmol)继续搅拌10分钟,再加入4-氰基苯硼酸(38.0mg, 0.26mmol)室温敞口反应24小时。反应液浓缩后硅胶柱层析得标题化合物。ESI-MS m/z : 563.2 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.38-5.33 (m, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 1H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.98-2.78 (m, 3H), 2.74-2.66 (m, 5H), 2.45-2.40 (m, 4H), 2.30-2.22 (m, 4H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H).

[0194] 实施例11 (S)-1-(2-氯吡啶-4-基)-6-(5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

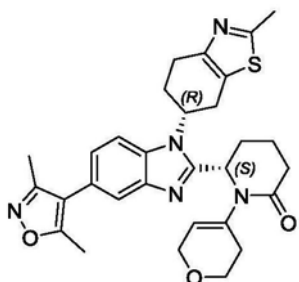
[0195]



[0196] 制备方法同实施例10的制备方法制得标题化合物,不同之处在于将4-氰基苯硼酸替换为2-氯-4-吡啶硼酸,制得标题化合物。ESI-MS m/z : 573.2 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 5.45-5.39 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 1H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 3.05-2.79 (m, 4H), 2.74-2.64 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 4H), 2.30-2.15 (m, 5H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H).

[0197] 实施例12 (S)-1-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

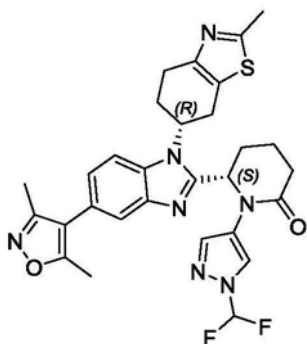
[0198]



[0199] 制备方法同实施例10的制备方法制得标题化合物,不同之处在于将4-氰基苯硼酸替换为3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸,制得标题化合物。ESI-MS m/z : 544.2 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.57-5.52 (m, 1H), 5.17-5.12 (m, 1H), 4.82-4.73 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.82-3.62 (m, 3H), 3.20-2.80 (m, 5H), 2.70 (s, 3H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 4H), 2.35-2.15 (m, 7H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H).

[0200] 实施例13 (S)-1-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-6-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

[0201]

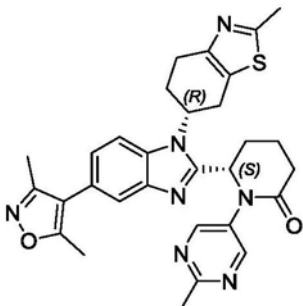


[0202] 制备方法同实施例10的制备方法制得标题化合物,不同之处在于将4-氰基苯硼酸替换为1-二氟甲基吡唑-4-硼酸,制得标题化合物。ESI-MS m/z : 578.2 $[M+H]^+$. ^1H -NMR

(400MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.13–7.03 (m, 2H), 5.42–5.38 (m, 1H), 4.76–4.66 (m, 1H), 3.68–3.55 (m, 1H), 3.17–3.14 (m, 1H), 2.98–2.81 (m, 4H), 2.75–2.65 (m, 4H), 2.48–2.40 (m, 4H), 2.29 (m, 3H), 2.20–2.00 (m, 3H), 1.95–1.85 (m, 1H).

[0203] 实施例14 (S)-6-(5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)哌啶-2-酮

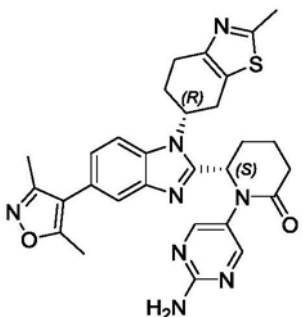
[0204]



[0205] 制备方法同实施例10的制备方法制得标题化合物,不同之处在于将4-氰基苯硼酸替换为2-甲基嘧啶-5-硼酸,制得标题化合物。ESI-MS m/z : 554.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.30–5.25 (m, 1H), 4.45–4.55 (m, 1H), 3.65–3.50 (m, 1H), 3.10–2.95 (m, 2H), 2.93–2.80 (m, 2H), 2.76–2.58 (m, 8H), 2.50–2.40 (m, 4H), 2.32–2.22 (m, 5H), 2.00–1.90 (m, 1H), 1.75–1.70 (m, 1H).

[0206] 实施例15 (S)-6-(5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(2-氨基嘧啶-5-基)哌啶-2-酮

[0207]



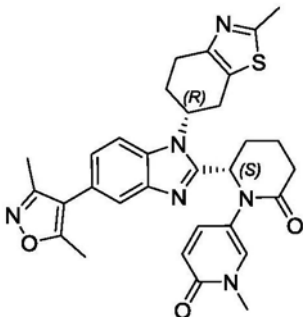
[0208] 制备方法同实施例10的制备方法制得标题化合物,不同之处在于将4-氰基苯硼酸替换为2-氨基嘧啶-5-硼酸,制得标题化合物。ESI-MS m/z : 555.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.22–5.15 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.60–4.47 (m, 1H), 3.62–3.50 (m, 1H), 3.12–2.80 (m, 5H), 2.73–2.64 (m, 5H), 2.47–2.36 (m, 4H), 2.32–2.22 (m, 5H), 1.97–1.89 (m, 1H).

[0209] 实施例16 (S)-6-(5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(5-氟吡啶-3-基)哌啶-2-酮

7.41 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 5.39-5.32 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 5H), 2.75-2.65 (m, 5H), 2.50-2.40 (m, 4H), 2.30-2.20 (m, 5H), 2.00-1.92 (m, 1H).

[0218] 实施例19 (S)-6-(5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(1-甲基吡啶-2(1H)-酮-5-基)-哌啶-2-酮

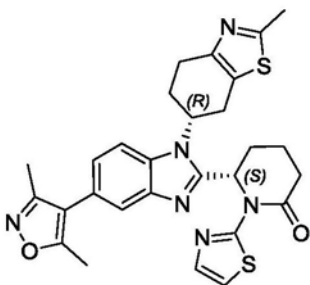
[0219]



[0220] 制备方法同实施例10的制备方法制得标题化合物,不同之处在于将4-氰基苯硼酸替换为1-甲基-2(1H)-酮-5-吡啶硼酸,制得标题化合物。ESI-MS m/z : 569.2 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.14 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.20-5.14 (m, 1H), 4.63-4.56 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.04-2.80 (m, 3H), 2.76-2.56 (m, 5H), 2.48-2.36 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.24-2.12 (m, 3H), 1.92-1.87 (m, 1H).

[0221] 实施例20 (S)-6-(5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(噻唑-2-基)-哌啶-2-酮

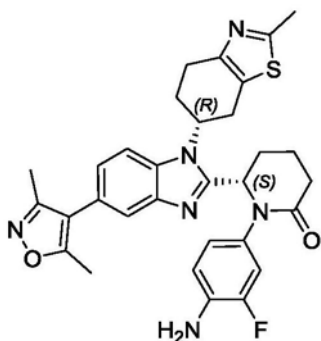
[0222]



[0223] 制备方法同实施例10的制备方法制得标题化合物,不同之处在于将4-氰基苯硼酸替换为2-溴噻唑,制得标题化合物。ESI-MS m/z : 545.2 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.15 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.84 (m, 1H).

[0224] 实施例21 (S)-6-(5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(4-氨基-3-氟苯基)-哌啶-2-酮

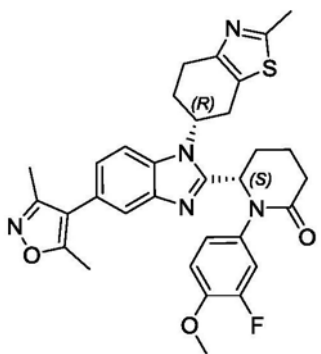
[0225]



[0226] 制备方法同实施例10的制备方法制得标题化合物,不同之处在于将4-氰基苯硼酸替换为4-氨基-3-氟苯硼酸,制得标题化合物。ESI-MS m/z : 571.2 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 6.70-6.61 (m, 2H), 5.25-5.20 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 6H), 2.45-2.25 (m, 9H), 1.98-1.90 (m, 1H).

[0227] 实施例22 (S)-6-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(4-甲氧基-3-氟苯基)-哌啶-2-酮

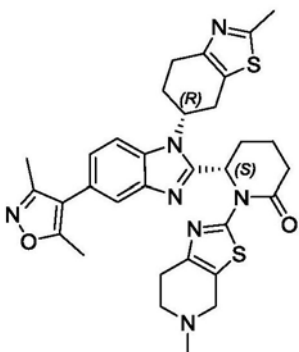
[0228]



[0229] 制备方法同实施例10的制备方法制得标题化合物,不同之处在于将4-氰基苯硼酸替换为4-甲氧基-3-氟苯硼酸,制得标题化合物。ESI-MS m/z : 586.2 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.10 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.95-6.80 (m, 3H), 5.28-5.22 (m, 1H), 4.58-4.48 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60-3.45 (m, 1H), 3.15-2.70 (m, 4H), 2.73-2.55 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H).

[0230] 实施例23 (S)-6-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-((R)-2-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶-2-基)-哌啶-2-酮

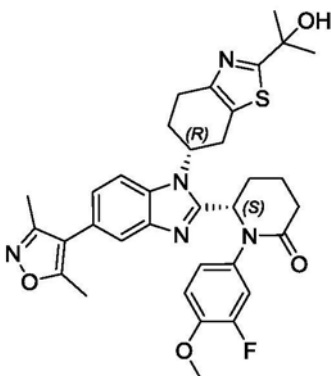
[0231]



[0232] 制备方法同实施例19的制备方法制得标题化合物,不同之处在于将2-溴噻唑替换为2-溴-5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑[5,4-c]吡啶,制得标题化合物。ESI-MS m/z :614.2 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.27-2.97 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.71 (s, 5H), 2.53 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.83 (m, 2H)。

[0233] 实施例24 (S)-1-(4-甲氧基-3-氟苯基)-6-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(R)-2-(2-羟基丙基-2-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

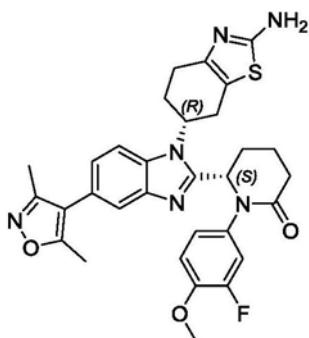
[0234]



[0235] 制备方法同实施例7的制备方法制得标题化合物,不同之处在于将3,4-二氟苯硼酸替换为4-甲氧基-3-氟苯硼酸,制得标题化合物。ESI-MS m/z :630.2 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.96-6.81 (m, 3H), 5.29-5.22 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60-3.45 (m, 1H), 3.15-2.93 (m, 2H), 2.90-2.72 (m, 3H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.20 (m, 6H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.59 (s, 6H)。

[0236] 实施例25 (S)-1-(4-甲氧基-3-氟苯基)-6-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(R)-2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

[0237]



[0238] 制备方法同实施例9的制备方法制得标题化合物,不同之处在于将3,4-二氟苯硼酸替换为4-甲氧基-3-氟苯硼酸,制得标题化合物。ESI-MS m/z : 587.2 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 7.50–7.46 (m, 1H), 7.12–7.06 (m, 1H), 6.98–6.79 (m, 3H), 5.29–5.24 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.55–4.46 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.49–3.30 (m, 1H), 2.90–2.73 (m, 3H), 2.70–2.55 (m, 3H), 2.50–2.20 (m, 10H), 2.05–2.00 (m, 1H).

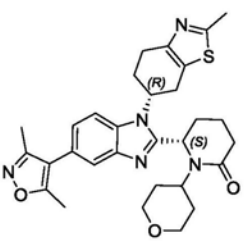
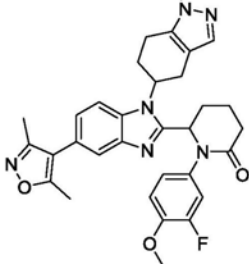
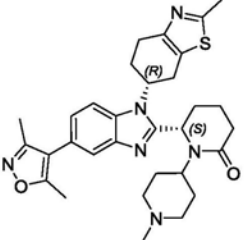
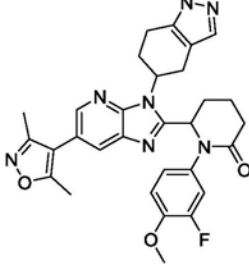
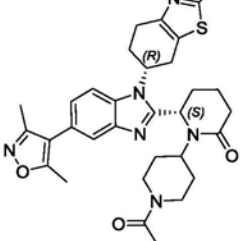
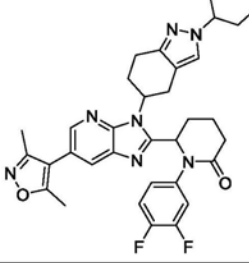
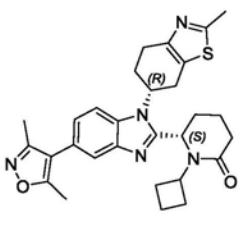
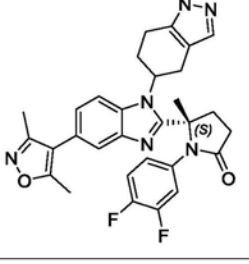
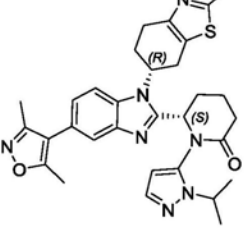
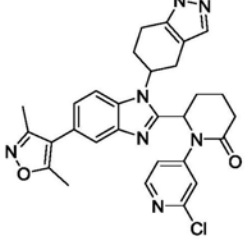
[0239] 按照本发明实施例1的合成方法,利用不同市售原料合成实施例26–53的化合物,这些化合物的表征参数如表1所示:

[0240] 表1

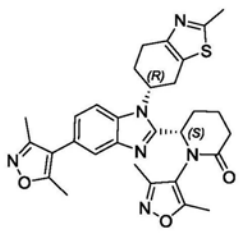
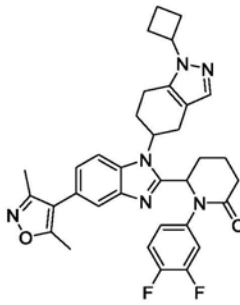
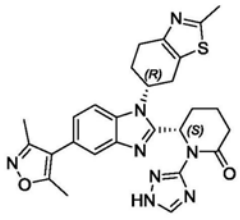
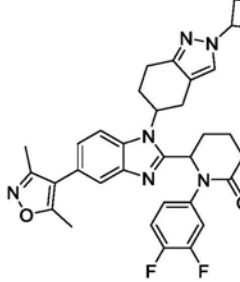
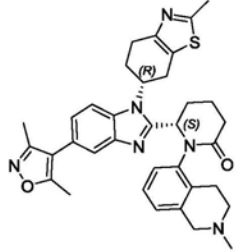
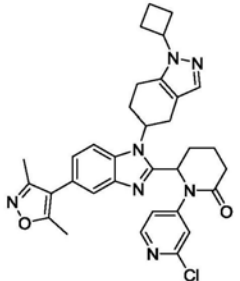
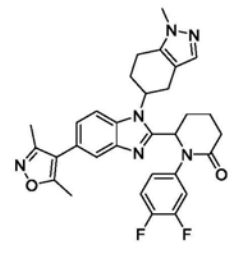
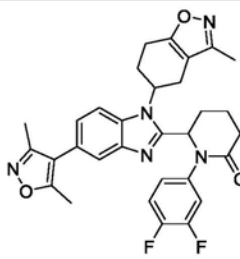
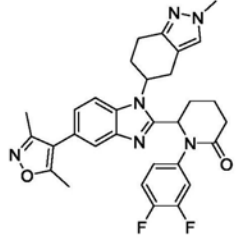
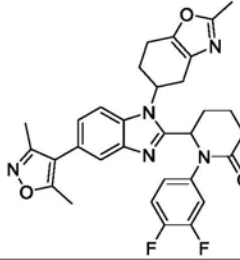
[0241]

实施例	化合物结构	ESI-MS m/z $[M+H]^+$	实施例	化合物结构	ESI-MS m/z $[M+H]^+$
26		575.2	40		583.3
27		596.2	41		614.3

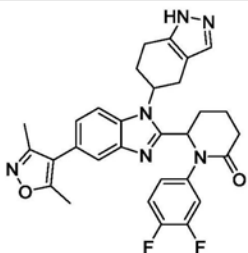
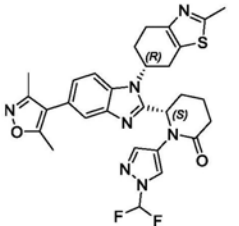
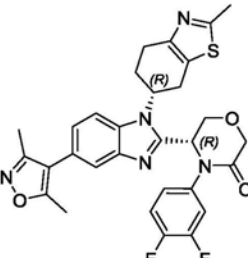
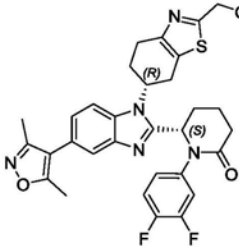
[0242]

28		546.2	42		569.3
29		559.3	43		570.3
30		587.3	44		628.3
31		516.2	45		557.2
32		570.3	46		556.2

[0243]

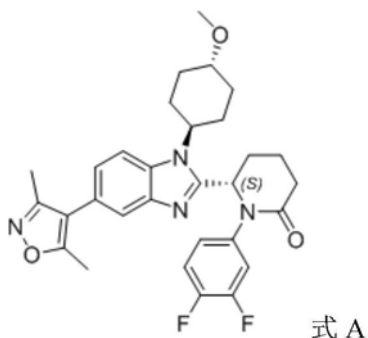
33		557.2	47		597.3
34		529.2	48		597.3
35		607.3	49		596.2
36		557.2	50		558.2
37		557.2	51		558.2

[0244]

38		543.2	52		578.2
39		576.2	53		590.2

[0245] 比较例1

[0246]



[0247] 参照专利申请W02018/073586中关于实施例152描述的方法制备以上式A的比较例1的化合物,并通过氢谱和质谱鉴定。

[0248] 实验例1化合物体外细胞活性评价

[0249] 1. 实验材料

[0250] 受试化合物:以上实施例制备的本发明的化合物和对照化合物,每个化合物终浓度以100 μ M为起始最高浓度,按1:4梯度依次稀释至8个浓度梯度:0.006 μ M、0.024 μ M、0.098 μ M、0.391 μ M、

[0251] 1.563 μ M、6.25 μ M、25 μ M、100 μ M。

[0252] 人前列腺癌细胞22Rv1细胞购自于江苏凯基生物技术股份有限公司。

[0253] 试剂:RMPI 1640培养基(11875-093)购自于Gibco;无酚红1640培养基(11835-030)购自于Gibco;胎牛血清(FBS)(10091-148)购自于Gibco;木炭剥离胎牛血清(FCS)(10082-139)购自于Gibco;CKK-8增殖抑制检测试剂盒(KGA317-2)购自于江苏凯基生物技术股份有限公司。

[0254] 仪器:CKX41倒置显微镜购自于Olympus;多功能读板机(SpectraMax M3)购自于Molecular Devices;细胞培养箱(3111)购自于Thermo。

[0255] 2. 实验方法

[0256] 2.1细胞培养:

[0257] 细胞复苏:从液氮罐中取出22Rv1细胞冻存管置于37 $^{\circ}$ C水浴锅中,轻轻摇动使其尽

快解冻。解冻后取出冻存管,用酒精棉球消毒后旋开盖子,吸出细胞液注入离心管,并加入1mL含血清的完全培养基,混匀后置于离心机中,1000rpm,离心5min。之后弃上清液,加入完全培养基反复吹打至细胞完全吹散、重悬。以适宜浓度接种于培养皿中。置于37℃,5%CO₂的培养箱中培养,24小时后细胞更换新鲜培养基。

[0258] 细胞传代:细胞生长至约80-90%融合,吸弃原有培养液,加入1mL胰蛋白酶消化液,消化1-2min,镜下观察细胞伪足回缩变圆但细胞还未成片脱落,此时吸弃用1mL完全培养基终止消化,轻轻吹打并收集细胞悬液,1000rpm,离心5min。去除上清,用完全培养基重悬细胞,按所需密度接种于培养皿中,置于37度,5%CO₂的培养箱中培养。

[0259] 2.2实验步骤:

[0260] 2.2.1细胞铺板

[0261] 22Rv1细胞传代后以8000个/孔的密度,以含10%木炭剥离胎牛血清的无酚红1640作为无类固醇培养基(无酚红1640培养基+10%FCS+1%青链霉素+1mM丙酮酸钠),接种于96孔培养板内。96孔板最外面一圈孔以200μL PBS填充,以防边缘培养基蒸发较快导致内部板孔的培养条件差异过大,放入5%CO₂培养箱内37℃培养24h。

[0262] 2.2.2加入化合物

[0263] 24h后,在原有培养基(100μL)基础上,加入100μL不同浓度(2×)药物的无类固醇培养基(无酚红1640培养基+10%FCS+1%青链霉素+1mM丙酮酸钠)。化合物终浓度以100μM为起始最高浓度,按1:4梯度依次稀释至8个浓度梯度:0.006μM、0.024μM、0.098μM、0.391μM、1.563μM、6.25μM、25μM、100μM,每个浓度组设置复孔,继续放入培养箱培养72h。

[0264] 2.2.3检测

[0265] 化合物处理72h后吸弃孔内培养基,尽量吸干,加入100μL已加入CCK-8的完全培养基(CCK-8:培养基=1:10),继续放入培养箱培养,待CCK-8显色至橙色,并且出现肉眼可分辨的一定梯度,将96孔板从培养箱中取出,置于室温中平衡5-10分钟。打开酶标仪软件,检测450nm处的吸光度(OD值)。根据酶标仪导出的读数(OD 450nm)按 $\text{Inhibition}(\%) = 100 - (\text{OD}_{\text{实验孔}} - \text{OD}_{\text{空白孔}}) / (\text{OD}_{\text{溶剂对照孔}} - \text{OD}_{\text{空白孔}}) * 100$ 计算每个孔相对于溶剂对照孔的抑制率。根据不同药物浓度及其所对应的抑制率,使用GraphPad 6.0软件进行IC₅₀曲线绘制,分析数据,得出最终IC₅₀值。

[0266] 3.实验结果

[0267] 实验结果见表2。

[0268] 表2

[0269]

受试化合物	IC ₅₀ (μM)
实施例1	0.023
实施例2	0.248
实施例3	1.427
实施例4	0.629
实施例5	0.107
实施例6	4.574
实施例7	0.102
实施例8	0.061

实施例9	0.061
实施例10	1.280
实施例11	0.174
实施例12	0.448
实施例13	1.375
实施例14	1.542
实施例15	12.070
实施例16	0.672
实施例17	9.770
实施例18	1.712
实施例19	97.640
实施例20	0.828
实施例21	0.774
实施例22	0.058
实施例23	—
实施例24	0.442
实施例25	—
比较例1	0.101

[0270] “—”表示未测

[0271] 从以上实验可以看出,本发明的化合物对前列腺癌细胞表现出了良好的抑制活性,非常有希望成为前列腺癌治疗剂。

[0272] 实验例2药代动力学评价

[0273] 1.实验材料

[0274] 动物:雄性BALB/c小鼠,SPF级,购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司;18-20g,许可证号:SCXK(沪)2018-0006;实验前给予2~3天适应期。

[0275] 仪器:API 4500型三重四级杆液质联用仪、Analyst QS A01.01色谱工作站均购自美国AB SCIEX公司;

[0276] 2.实验方法

[0277] 2.1供试药物配制

[0278] 称取供试化合物2mg,溶于10%乙醇+10%PG+10%solutol+70%生理盐水中,涡旋2min,超声3min,配制浓度为0.5mg/mL的供试品溶液。

[0279] 2.2样品采集

[0280] 口服给予BALB/c小鼠供试化合物10mg/kg,给药体积为0.2mL/10g,给药后于5min,15min,30min,1h,2h,6h,10h,24h自眼眶静脉丛采血于肝素化EP管(0.6mL)中,暂置于碎冰上。

[0281] 2.3样品处理和分析

[0282] 8000rpm离心5min,转移上层血浆15μL至96孔板中。在15μL血浆中加入150μL甲醇:乙腈(v/v=1:1)(含20ng/mL甲苯磺丁脲),振荡3min,4500rpm,离心5min,取100μL上清至2mL深孔板。加入100μL稀释剂(纯水),振荡3min,4500rpm离心5min。转移上清180μL至进样

板中,用LC-MS/MS分析上清样品中化合物的含量,并使用WinNonlin软件计算各项药代动力学参数。

[0283] 3.实验结果

[0284] 受试化合物的药代动力学参数见表3。

[0285] 表3

参数 受试化合物	$T_{1/2}$ (h)	Cmax (ng/ml)	AUC(0-t) (h*ng/mL)	AUC(0-∞) (h*ng/mL)	MRT(0-t) (h)	MRT(0-∞) (h)
实施例 1	6.4	2533.3	19559.4	21013.4	5.7	7.6
实施例 2	7.2	1326.7	6210.4	6531.3	3.9	5.4
实施例 5	7.6	1310.0	7702.5	8296.1	4.7	6.9
实施例 7	2.3	3216.7	16428.2	17343.9	3.1	3.6
实施例 8	1.9	2506.7	12125.1	12498.8	2.9	3.2
实施例 9	1.8	208.0	688.1	718.9	2.2	2.6
实施例 11	3.5	1816.7	9269.1	9328.4	3.9	4.1
实施例 22	2.8	1990.0	12657.8	12811.2	4.2	4.3
比较例 1	3.2	1843.3	6332.0	6382.8	2.2	2.5

[0288] “-”表示未测

[0289] 实验结果表明,本发明的化合物具有良好的口服吸收暴露量。

[0290] 尽管以上已经对本发明作了详细描述,但是本领域技术人员理解,在不偏离本发明的精神和范围的前提下可以对本发明进行各种修改和改变。本发明的权利范围并不限于上文所作的详细描述,而应归属于权利要求书。