



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116507328 A

(43) 申请公布日 2023. 07. 28

(21) 申请号 202180076039.X

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

(22) 申请日 2021.11.29

专利代理师 邵红

(30) 优先权数据

20210865.0 2020.12.01 EP

(51) Int.Cl.

A61K 31/427 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.05.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/083272 2021.11.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/117475 EN 2022.06.09

(71) 申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 C·多伦特 A·古尔吉勒尔

D·S·休温斯 G·耶施克

U·奥布斯特·桑德尔 A·里奇

权利要求书4页 说明书32页

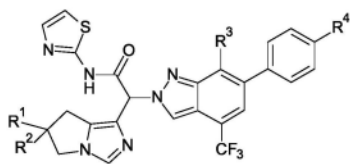
(54) 发明名称

新的吡唑衍生物

(57) 摘要

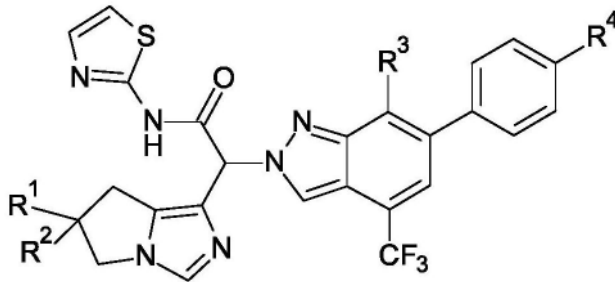
本发明提供了具有通式(I)的新颖化合物或其药用盐,其中R¹、R²、R³和R⁴如本文所定义。式

(I) 化合物可用作药物。



(I)

1. 一种式(I)化合物,



(I)

其中

R¹和R²独立地选自卤素和氢;

R³为烷基或卤代烷基;并且

R⁴为杂环烷基、二烷基氨基烷基、(烷基) (卤代) 杂环烷基、羟基烷基杂环烷基烷氧基、烷基杂环烷基、羟基烷基杂环烷基烷基环烷基或烷氧基烷基杂环烷基;

或其药用盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中R¹和R²独立地选自氟和氢。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中R¹和R²中的一者为氟,且另一者为氢。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R³为烷基或二氟烷基。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中R³为甲基或二氟甲基。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中R⁴为吗啉基、二烷基氨基烷基、(烷基) (卤代) 哌啶基、羟基烷基哌啶基烷氧基、烷基哌啶基、羟基烷基哌啶基烷基(双环[1.1.1]戊烷基)或烷氧基烷基哌啶基。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中R⁴为吗啉基、二甲基氨基乙基、二甲基氨基甲基、(乙基) (氟) 哌啶基、羟基甲基哌啶基乙氧基、乙基哌啶基、羟基甲基哌啶基甲基(双环[1.1.1]戊烷基)或甲氧基乙基哌啶基。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其选自

2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

外消旋-2-(6-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

2-(6-(4-((3S,4S)-1-乙基-3-氟哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-

N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

2-(6-(4-((3R,4R)-1-乙基-3-氟哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-

N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

2-[6-[4-[(二甲基氨基)甲基]苯基]-7-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-(1,3-噻唑-2-基)乙酰胺;

2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(3-((4-(羟基甲基)哌啶-1-基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;以及

2-(7-(二氟甲基)-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

或其药用盐。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其选自

2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

外消旋-2-(6-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

2-[6-[4-[(二甲基氨基)甲基]苯基]-7-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-(1,3-噻唑-2-基)乙酰胺;

2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(3-((4-(羟基甲基)哌啶-1-基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

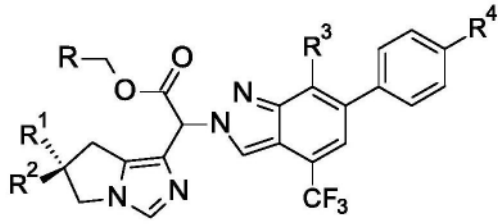
2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;以及

2-(7-(二氟甲基)-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

或其药用盐。

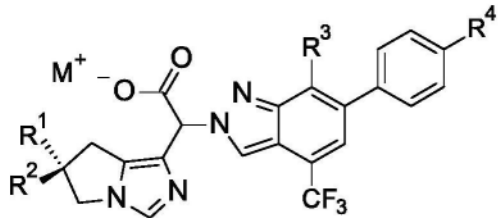
10. 一种用于制备根据权利要求1至9中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

(a) 使式(B1)化合物



(B1)

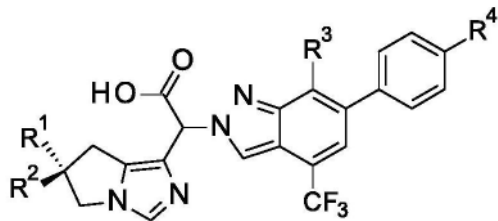
在合适的溶剂中并在碱存在下反应,以得到式(B2)化合物,



(B2)

其中M⁺为Na⁺、Li⁺或质子化的碱;

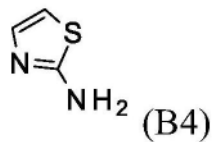
(b)使所述式(B2)化合物在合适的溶剂中并在酸存在下反应以产生式(B3)化合物



以及

(B3);

(c)使式(B3)化合物与式(B4)化合物



(B4)

在偶联剂和碱存在下反应;

其中R¹、R²、R³和R⁴如权利要求1至9中任一项中所定义;并且

其中R为H或烷基。

11. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,其根据权利要求10所述的方法进行制造。

12. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,其用作治疗活性物质。

13. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至9中任一项所述的化合物以及治疗惰性载体。

14. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,其用于治疗或预防癌症,特别是非小细胞肺癌。

15. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物用于治疗或预防癌症,特别是非小细胞肺癌的用途。

16. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防癌症,特别是非小细胞肺癌。

17. 一种用于治疗或预防癌症,特别是非小细胞肺癌的方法,所述方法包括向有此需要

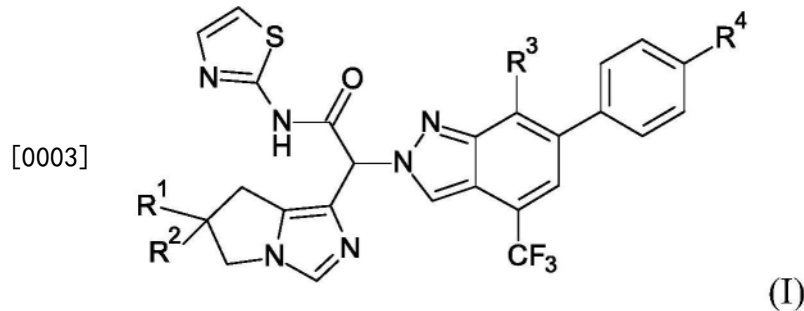
的患者施用有效量的如权利要求1至9中任一项中所定义的化合物。

18. 如前所述的本发明。

新的吡唑啉衍生物

[0001] 本发明涉及作为含有T790M/L858R、T790M/L858R/C797S、L858R和/或L858R/C797S的EGFR突变体的选择性变构抑制剂的化合物,该化合物的生产,含有该化合物的药物组合及该化合物作为治疗活性物质的用途。

[0002] 本发明特别涉及一种式(I)新颖化合物,



[0004] 其中

[0005] R^1 和 R^2 独立地选自卤素和氢;

[0006] R^3 为烷基或卤代烷基;并且

[0007] R^4 为杂环烷基、二烷基氨基烷基、(烷基)(卤代)杂环烷基、羟基烷基杂环烷基烷氧基、烷基杂环烷基、羟基烷基杂环烷基烷基环烷基或烷氧基烷基杂环烷基;

[0008] 或其药用盐。

[0009] HER家族受体酪氨酸激酶是细胞生长、分化和存活的中介因子。该受体家族包括四个不同成员,即,表皮生长因子受体(EGFR、ErbB1或HER1)、HER2(ErbB2)、HER3(ErbB3)和HER4(ErbB4)。配体结合后,该受体形成同二聚体和异二聚体,随后内源性酪氨酸激酶活性的激活导致受体自身磷酸化和下游信号传导分子的激活(Yarden, Y., Sliwkowski, M. X. Untangling the ErbB signalling network. Nature Review Mol Cell Biol. 2001Feb; 2(2):127-37)。已经证明,过表达或突变所致的EGFR失调牵涉到多种类型的人类癌症包括结直肠癌、胰腺癌、胶质瘤、头颈癌和肺癌特别是非小细胞肺癌(NSCLC)中,并且多年来已经研发了多种EGFR靶向剂(Ciardiello, F., and Tortora, G. (2008). EGFR antagonists in cancer treatment. The New England journal of medicine 358, 1160-1174)。厄洛替尼(Tarceva®),一种可逆性EGFR酪氨酸激酶抑制剂,在许多国家被批准用于复发性NSCLC的治疗。

[0010] 在其肿瘤具有体细胞激酶结构域突变的NSCLC患者子集中观察到了令人印象深刻的EGFR酪氨酸激酶抑制剂的单剂活性,但野生型EGFR患者的临床有益效果大为降低(Paez等人(2004). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science (New York, NY) 304, 1497-1500)。最常见的EGFR体细胞突变是外显子19缺失(其中 $\delta 746-750$ 是最普遍的突变)和外显子21氨基酸替换(其中L858R是最频繁的突变)(Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer. 2007Mar; 7(3):169-81)。

[0011] 治疗抗性频繁出现,经常是由于该受体的ATP位点内的T790M二次突变。所研发的

一些突变体选择性不可逆抑制剂具有抵抗T790M突变体的高活性,但其功效可能被C797S的获得性突变损害,即其与之形成关键共价键的半胱氨酸残基的获得性突变(Thress, K.S. 等人 Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat. Med.* 21, 560-562 (2015)). Wang 还将 C797S 突变报导为对 T790M-靶向 EGFR 抑制剂的抗性的主要机制 (Wang 等人 EGFR C797S mutation mediates resistance to third-generation inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer, *J Hematol Oncol.* 2016; 9:59). Yang 描述了引起对奥希替尼的抗性的其他突变,例如, L718Q (Yang 等人, Investigating Novel Resistance Mechanisms to Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Osimertinib in Non-Small Cell Lung Cancer Patients, *Clinical Cancer Research*, DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-2310). Lu 等人 (Targeting EGFR^{L858R/T790M} and EGFR^{L858R/T790M/C797S} resistance mutations in NSCLC: Current developments in medicinal chemistry, *Med Res Rev* 2018; 1-32) 关于 NSCLC 治疗中靶向 EGFR^{L858R/T790M} 和 EGFR^{L858R/T790M/C797S} 抗性突变的综述文章中的报告。

[0012] 由于大多数可用的 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂靶向该激酶的 ATP-位点为靶标,对于以不同方式,例如,通过靶向耐药性 EGFR 突变体而发挥作用的新治疗剂存在序曲。

[0013] 近期研究表明,有目的地靶向变构位点可导致突变体选择性抑制剂 (Jia 等人 Overcoming EGFR (T790M) and EGFR (C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors, June 2016, *Nature* 534, 129-132)

[0014] 因此确实对生成特异性地抑制含有 T790M/L858R、T790M/L858R/C797S、L858R 和/或 L858R/C797S 的 EGFR 突变体的选择性分子存在未满足的需求,该选择性分子可用于癌症特别是含有 T790M 和 C797S 的 EGFR 突变体的治疗性和/或预防性治疗。

[0015] 如本文所述的式 (I) 化合物确实对含有 T790M/L858R、T790M/L858R/C797S、L858R 和/或 L858R/C797S 的 EGFR 突变体,尤其是含有 T790M 和 C797S 的 EGFR 突变体具有改善的 EGFR 效力和选择性以及改善的物理化学性质。

[0016] 在本说明书中,术语“烷基”在单独或组合下指具有 1 至 8 个碳原子的直链或支链烷基、特别是具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基并且更特别是具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基。直链和支链 C1-C8 烷基基团的示例为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、异构戊基、异构己基、异构庚基和异构辛基,特别地为甲基、乙基、丙基、丁基和戊基。烷基的具体示例是甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。甲基和乙基是式 (I) 化合物中“烷基”的具体示例。

[0017] 术语“环烷基”在单独或组合下指包含 3 至 8 个碳原子并且特别地包含 3 至 6 个碳原子的一个或多个环的环状环系统。“环烷基”的实例是环丙基、环丁基、环戊基和环己基、环庚基、环辛基、双环 [1.1.1] 戊烷基、双环 [1.1.1] 己基和双环 [1.1.1] 庚基。“环烷基”的一个特定实例是双环 [1.1.1] 戊烷基。

[0018] 术语“烷氧基”在单独或组合下指式“烷基-0-”的基团,其中术语“烷基”具有先前给出的含义,诸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。“烷氧基”的具体示例是甲氧基和乙氧基。

[0019] 术语“氧基”在单独或组合下指 -O- 基团。

[0020] 术语“卤素”或“卤代”在单独或组合下表示氟、氯、溴或碘并且特别地为氟或氯。特定的“卤素”或“卤代”为氟。术语“卤代”与另一种基团组合,指经至少一个卤素取代、尤其经一个至五个卤素、特别地一个至四个卤素(即一个、两个、三个或四个卤素)取代的所述基团。

[0021] 术语“卤代烷基”在单独或组合下指经至少一个卤素取代、尤其经一个至五个卤素、特别地一个至三个卤素取代的烷基。“卤代烷基”的一个特定实例是二氟甲基。

[0022] 术语“羟基”(hydroxyl/hydroxy)在单独或组合下指-OH基团。

[0023] 术语“羰基”在单独或组合下指-C(O)-基团。

[0024] 术语“氨基”在单独或组合下指伯氨基(-NH₂)、仲氨基(-NH-)或叔氨基(-N-)。

[0025] 术语“烷基氨基”为连接至-NH-基团的烷基基团。术语“二烷基氨基”表示连接至-N-原子的两个烷基基团。“二烷基氨基”的一个特定实例是二甲基氨基。

[0026] 术语“杂环烷基”表示4至9个环原子的单价饱和或部分不饱和的单环或双环体系,其包含1、2或3个选自N、O和S的杂原子,剩余的环原子是碳。双环意指由两个具有一个或两个共同环原子的环组成。“杂环烷基”的实例为氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢咪喃基、四氢噻吩基、吡唑烷基、咪唑烷基、恶唑烷基、异恶唑烷基、噻唑烷基、哌啶基、哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环庚基、吗啉基、二氮杂环庚基、高氮杂环庚基、哌嗪基。“杂环烷基”的特定实例为吗啉基、哌啶基。

[0027] 术语“哌啶基”和“哌啶基”可互换并且在单独或组合下表示包含5个碳环原子和一个氮环原子的饱和单环。

[0028] 术语“药用盐”是指保留游离碱或游离酸的生物效果和特性的那些式(I)化合物的盐,这些盐在生物学或其他方面不是不合需要的。这些盐用无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等(特别是盐酸)和有机酸诸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲基磺酸、乙基磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、N-乙酰基半胱氨酸等形成。此外,这些盐可通过将无机碱或有机碱加入游离酸中来制备。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下各项的盐:伯胺、仲胺和叔胺、取代胺(包括天然存在的取代胺)、环胺和碱性离子交换树脂(诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、赖氨酸、精氨酸、N-乙基哌啶、哌啶、聚亚胺树脂等)。式(I)化合物的特别的药用盐为盐酸盐、甲磺酸盐和柠檬酸盐。

[0029] 如果式(I)的起始材料或化合物之一含有一个或多个在一个或多个反应步骤的反应条件下不稳定或有反应性的官能团,则可在应用本领域公知方法的关键步骤之前引入适当的保护基团(如例舅在T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,1999,Wiley,New York的“Protective Groups in Organic Chemistry”中所述)。可以使用文献中描述的标准方法,在合成的晚期移除这类保护基。保护基的实例是叔丁氧羰基(Boc)、9-芴基甲基氨基甲酸酯(Fmoc)、2-三甲基甲硅烷基乙基氨基甲酸酯(Teoc)、苄氧基羰基(Cbz)和对甲氧基苄氧羰基(Moz)。

[0030] 式(I)化合物可以含有若干不对称中心,并且可以以光学纯对映体、对映体的混合物(例如外消旋体)、光学纯非对映体、非对映体的混合物、非对映外消旋体或非对映外消旋体的混合物存在。

[0031] 术语“不对称碳原子”意指具有四个不同取代基的碳原子。根据Cahn-Ingold-Prelog规范,不对称碳原子可以是“R”或“S”构型。

[0032] 因此,本发明涉及:

[0033] 根据本发明所述的化合物,其中R¹和R²独立地选自氟和氢;

[0034] 根据本发明所述的化合物,其中R¹和R²中的一者为卤素,且另一者为氢;

[0035] 根据本发明所述的化合物,其中R¹和R²中的一者为氟,且另一者为氢。

[0036] 根据本发明所述的化合物,其中R¹和R²两者同时都为氢;

[0037] 根据本发明所述的化合物,其中R³为甲基或氟甲基;

[0038] 根据本发明所述的化合物,其中R³为甲基或二氟甲基;

[0039] 根据本发明所述的化合物,其中R³为烷基;

[0040] 根据本发明所述的化合物,其中R³为甲基;

[0041] 根据本发明所述的化合物,其中R³为氟甲基;

[0042] 根据本发明所述的化合物,其中R³为二氟甲基;

[0043] 根据本发明所述的化合物,其中R⁴为吗啉基、二烷基氨基烷基、(烷基)(卤代)哌啶基、羟基烷基哌啶基烷氧基、烷基哌啶基、羟基烷基哌啶基烷基(双环[1.1.1]戊烷基)或烷氧基烷基哌啶基;

[0044] 根据本发明所述的化合物,其中R⁴为吗啉基、二甲基氨基乙基、二甲基氨基甲基、(乙基)(氟)哌啶基、羟基甲基哌啶基乙氧基、乙基哌啶基、羟基甲基哌啶基甲基(双环[1.1.1]戊烷基)或甲氧基乙基哌啶基;

[0045] 根据本发明所述的化合物,其中R⁴为二烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、羟基烷基哌啶基烷氧基或羟基烷基哌啶基烷基(双环[1.1.1]戊烷基);以及

[0046] 根据本发明的化合物,其中R⁴为二甲基氨基乙基、二甲基氨基甲基、羟基甲基哌啶基乙氧基或羟基甲基哌啶基甲基(双环[1.1.1]戊烷基)。

[0047] 本发明进一步涉及一种化合物,其选自

[0048] 2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

[0049] 外消旋-2-(6-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

[0050] 2-(6-(4-((3S,4S)-1-乙基-3-氟哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

[0051] 2-(6-(4-((3R,4R)-1-乙基-3-氟哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

[0052] 2-[6-[4-[(二甲基氨基)甲基]苯基]-7-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-(1,3-噻唑-2-基)乙酰胺;

[0053] 2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

[0054] 2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

[0055] 2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

[0056] 2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(3-((4-(羟基甲基)哌啶-1-基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

[0057] 2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

[0058] 2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;以及

[0059] 2-(7-(二氟甲基)-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

[0060] 或其药用盐;

[0061] 根据本发明所述的化合物,其选自

[0062] 2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

[0063] 外消旋-2-(6-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

[0064] 2-[6-[4-[(二甲基氨基)甲基]苯基]-7-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-(1,3-噻唑-2-基)乙酰胺;

[0065] 2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

[0066] 2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

[0067] 2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(3-((4-(羟基甲基)哌啶-1-基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

[0068] 2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;以及

[0069] 2-(7-(二氟甲基)-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺;

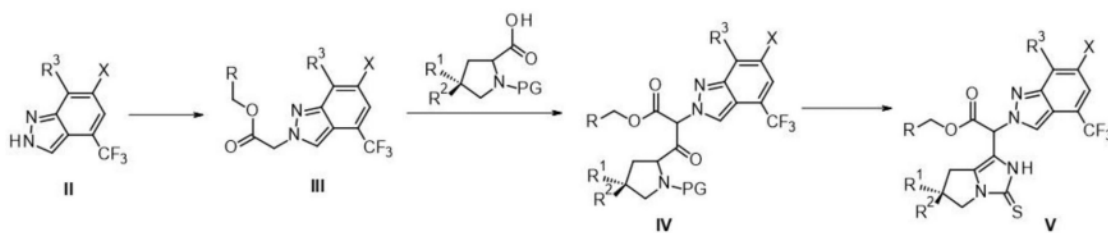
[0070] 或其药用盐。

[0071] 制造如本文所述的式(I)化合物的方法也是本发明的目的。

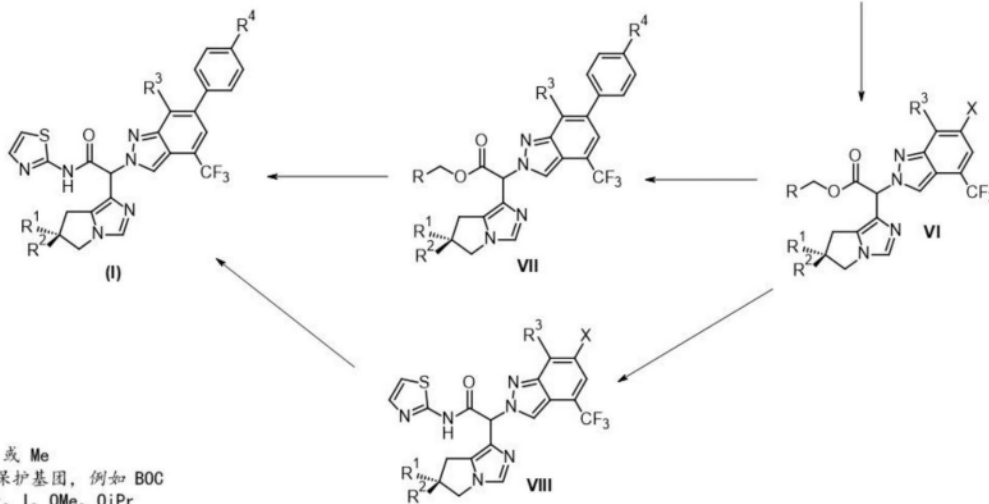
[0072] 本发明的式(I)化合物的制备可以按照顺序或汇集成路线进行。以下方案1和具体实例的描述中显示了本发明化合物的合成。进行所得产物的反应和纯化所需的技能是本领域技术人员已知的。除非有相反说明,否则在以下对过程的描述中使用的取代基和标记具有本文之前给出的意义。反应顺序不限于方案1中显示的顺序,但是,取决于起始物质及其各自的反应性,可自由改变反应步骤的顺序。起始物质可商购获得,或者可以通过类似于下面给出的方法、通过在说明书中或在实施例中引用的参考文献中描述的方法或通过本领域

域已知的方法制备。

[0073] 方案1



[0074]



[0075] 在方案1中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如本文所定义。

[0076] 可根据方案1或如实例中描述的方案制备式(I)化合物。起始材料是可商业获得的或可以根据已知方法制备。

[0077] 在存在或优选不存在碱(诸如三乙胺或碳酸铯)的情况下,在溶剂(诸如二甲基乙酰胺或乙腈)中,在环境温度或升高的温度下,具有式II的吡唑可以用烷基化剂(诸如溴乙酸乙酯或溴乙酸甲酯)烷基化以得到具有式III的吡唑。该化合物可以用碱(诸如LDA或LHMDS)去质子化,并用通过用例如CDI处理而预活化的脯氨酸衍生物处理以得到式IV化合物。该反应可以在 -78° 至室温的温度下在溶剂(诸如THF)中进行。化合物IV的保护基团可以通过例如用酸(诸如二噁烷中的HCl或TFA)处理而裂解。随后在室温或稍微升高的温度下用硫氰酸钾在溶剂(诸如EtOH)中处理得到式V化合物。通过在溶剂(诸如乙酸)中用过氧化氢处理或通过用雷尼镍处理或通过本领域已知的其他方法可以实现向咪唑VI的转化。引入苯基- R^4 得到化合物VII可以使用熟知的方法(诸如Suzuki-反应)以及其它熟知的用于官能团转换的合成方法来进行。通过在溶剂(诸如EtOH、THF和水)中用碱(诸如LiOH或NaOH)皂化,然后用偶联剂(诸如HATU)与氨基噻唑或其衍生物进行酰胺偶联,可以实现转化为化合物式(I)化合物。或者,可以使用氨基噻唑和试剂(诸如三甲基铝或异丙基氯化镁)实现直接的酯-酰胺转化。

[0078] 可通过本领域技术人员已知的标准方法获得相应的与酸形成的药用盐,例如,将式(I)化合物溶解在合适的溶剂(诸如例如二氧六环或四氢呋喃)中并添加适量的相应的酸。经常可通过过滤或通过色谱分离产物。用碱将式(I)化合物转化为药用盐可以通过用这种碱处理这种化合物来进行。形成此类盐的一种可能的方法是例如通过将 $1/n$ 当量的碱式盐(诸如 $M(OH)_n$,其中 M =金属或铵阳离子, n =氢氧根阴离子的数目)添加到该化合物在合

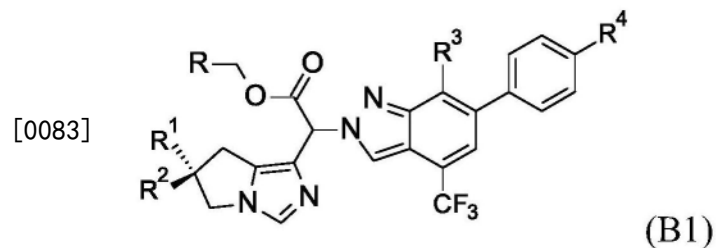
适溶剂(例如乙醇、乙醇-水混合物、四氢呋喃-水混合物)中的溶液中,并通过蒸发或冻干去除溶剂。特定的药用盐为盐酸盐、甲酸盐和三氟乙酸盐。

[0079] 在实例中没有描述其制备的范围内,式(I)化合物以及全部中间体产物可以根据类似方法或根据本文所述方法制备。

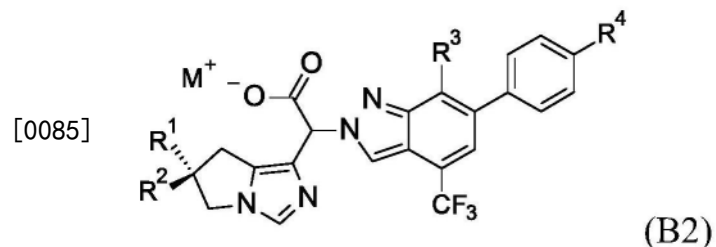
[0080] 应当理解,本发明中的通式(I)化合物可以在官能团处衍生化以提供能够在体内转化到母体化合物的衍生物。

[0081] 因此,本发明还涉及用于制备根据本发明的化合物的方法,该方法包括以下步骤:

[0082] (a) 使式(B1)化合物



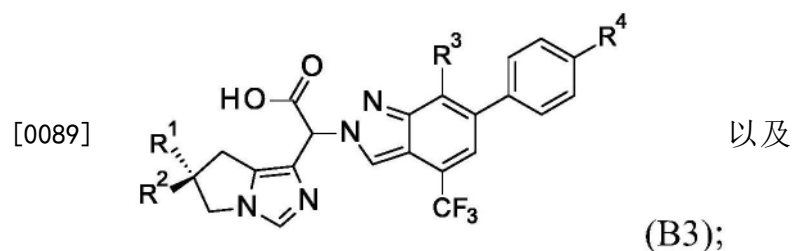
[0084] 在合适的溶剂中并在碱存在下反应,以得到式(B2)化合物,



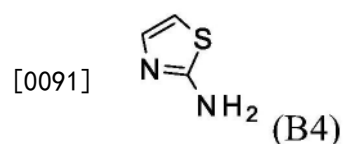
[0086] 其中M⁺为Na⁺、Li⁺或质子化的碱;

[0087] (b) 使式(B2)化合物在合适的溶剂中并在酸存在下反应以产生式(B3)

[0088] 化合物



[0090] (c) 使式(B3)化合物与式(B4)化合物



[0092] 在偶联剂和碱存在下反应;

[0093] 其中R¹、R²、R³和R⁴如上所定义,并且其中R为H或烷基。

[0094] 方便地,R为H或甲基。

[0095] 在步骤(a)的反应中,碱可以为例如LiOH或NaOH。方便地,碱为LiOH。

[0096] 在步骤(a)的反应中,碱的浓度可以在约0.1M和约5M之间,特别是在约0.2M和约4M之间,更特别是在约0.5M和约2M之间。方便地,碱的浓度约为1M。

[0097] 在步骤(a)的反应中,溶剂可以例如EtOH、THF、MeOH、水或其混合物。方便地,溶剂为THF、水或其混合物。

[0098] 用于步骤(a)的反应的便利条件可以在约0°C-90°C之间,特别是在约5°C-80°C之间,更特别是在约10°C-50°C之间。

[0099] 步骤(b)反应可以方便地在溶剂中进行。溶剂可以例如EtOH、MeOH、THF、水或其混合物。

[0100] 在步骤(b)中,酸可以例如盐酸。

[0101] 用于步骤(b)的便利条件可以在约0°C至约90°C之间,特别是在约5°C至约80°C之间,更特别是在约10°C至约50°C之间。

[0102] 步骤(c)的反应可以方便地在溶剂中进行。溶剂可以例如DMSO或DMF。方便地,溶剂为DMF。

[0103] 步骤(c)的反应可以方便地在偶联剂存在下进行。偶联剂可以例如HATU。

[0104] 步骤(c)的反应可以方便地在碱存在下进行。碱可以例如二乙胺、三甲胺或Hunig碱。方便地,该碱可以为Hunig碱。

[0105] 本发明还涉及根据本发明的方法制备的根据本发明的化合物。

[0106] 本发明的另一实施例提供含有本发明化合物和治疗惰性载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物或药物,以及使用本发明化合物制备此类组合物和药物的方法。在一个实例中,式(I)化合物可通过在环境温度在适当的pH和期望的纯度下与生理学上可接受的载体(即在所用剂量和浓度下对接受者无毒的载体)混合而配制为盖伦(galenical)施用形式。制剂的pH主要取决于化合物的具体用途和浓度,但是优选在约3至约8的范围内。在一个实例中,将式(I)化合物在pH 5的乙酸盐缓冲液中配制。在另一实施例中,式(I)化合物是无菌的。化合物可以例如作为固体或无定形组合物、作为冻干制剂或作为水溶液储存。

[0107] 以与良好医学实践一致的方式配制、计量和施用组合物。在这种情况下需要考虑的因素包括所治疗的特定疾患、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾患的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用的时间安排,以及执业医师已知的其他因素。

[0108] 本发明的化合物可以通过任何适合的方式施用,包括口服、局部(包括颊和舌下)、直肠、阴道、经皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内和硬膜外和鼻内,以及(如果需要用于局部治疗)病灶内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。

[0109] 本发明化合物可以任何方便的施用形式施用,例如,片剂、粉剂、胶囊剂、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。此类组合物可以包含药物制剂中常规的组分,例如,稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂和其他活性剂。

[0110] 通过混合本发明的化合物和载体或赋形剂来制备通常的制剂。适合的载体和赋形剂是本领域技术人员熟知的,并且在例如Ansel,Howard C.等人,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams和Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.等人Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2000;以及Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005中有详细描述。制剂还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、加香剂、调味

剂、稀释剂和其他已知的添加剂,以提供美观的药品(例如,本发明的化合物或其药物组合物)展示或有助于药物产品(例如,药物)的制备。

[0111] 因此,本发明还特别涉及:

[0112] 一种式(I)化合物或其药用盐,其用作治疗活性物质;

[0113] 一种药物组合物,其包含式(I)化合物或其药用盐以及治疗惰性载体;

[0114] 一种式(I)化合物或其药用盐,其用于治疗或预防癌症;

[0115] 一种式(I)化合物或其药用盐,其用于治疗或预防非小细胞肺癌;

[0116] 一种式(I)化合物或其药用盐,其用于治疗或预防癌症,特别是非小细胞肺癌;

[0117] 一种式(I)化合物或其药用盐的用途,其用于治疗或预防癌症,特别是非小细胞肺癌;

[0118] 一种式(I)化合物或其药用盐的用途,其用于制备用于治疗或预防癌症,特别是非小细胞肺癌的药物;以及

[0119] 一种用于治疗或预防癌症,特别是非小细胞肺癌的方法,该方法包括向有此需要的患者施用有效量的式(I)化合物或其药用盐。

[0120] 本发明的某一实施例涉及一种药物组合物,其包含如本文所述的式(I)化合物或其药用盐和药用佐剂物质。

[0121] 本发明的某一实施例涉及如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,用于治疗或预防癌症,特别是非小细胞肺癌,其特征至少在于至少一种EGFR突变选自T790M/L858R、T790M/L858R/C797S、L858R和L858R/C797S。

[0122] 本发明的某一实施例涉及一种用于治疗或预防癌症,特别是非小细胞肺癌的方法,其中选自T790M/L858R、T790M/L858R/C797S、L858R和L858R/C797S的至少一个EGFR突变存在于癌症中,该方法包括向有此需要的患者施用有效量的本文所述的式(I)化合物或其药用盐。

[0123] 此外,本发明包括式(I)化合物的以其相应氘代形式下的全部取代基(只要适用)。

[0124] 此外,本发明包括式(I)化合物的全部光学异构体(只要适用),即,非对映异构体、非对映异构混合物、外消旋混合物、它们的全部相应对映异构体和/或互变异构体以及其溶剂化物。

[0125] 式(I)化合物可能含有一个或多个不对称中心,并可因此作为外消旋体、外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构混合物和个体非对映异构体出现。可存在另外的不对称中心,取决于分子上各种取代基的特性。每个此类不对称中心将独立地产生两个光学异构体,并且本发明旨在将混合物中或作为纯或部分纯化的化合物的全部可能的光学异构体和非对映异构体包括在本发明中。本发明意为涵盖全部此类异构体形式的这些化合物。这些非对映异构体的独立合成或其色谱分离可通过如本领域已知的对本文所公开的方法做适宜改变而实现。可通过对晶体产物或晶体中间体的x射线晶体学测定其绝对立体化学,若必要,可使用含有已知绝对构型的不对称中心的试剂对这些产物或中间体进行衍生化。若需要,可将化合物的外消旋混合物分离,使得个体对映异构体被分离出来。该分离可通过本领域周知的方法实施,诸如将化合物的外消旋混合物与对映异构纯化合物偶联以形成非对映异构混合物,之后通过标准方法诸如分级结晶法或色谱法进行个体非对映异构体的分离。

[0126] 在一些提供光学纯对映异构体的实施方案中,光学纯对映异构体意为该化合物含

有按重量计>90%的所希望的异构体,特别是按重量计>95%的所希望的异构体,或更特别是按重量计>99%的所希望的异构体,所述重量百分比基于该化合物的异构体的总重量。可通过手性选择性合成或通过对手性异构体分离来制备手性纯化合物或手性富集化合物。对手性异构体分离可对最终产物实施或者可对合适的中间体实施。

[0127] 此外,本发明的实施例是本文所述的式(I)化合物,其根据本文所述的方法中的任一者来制造。

[0128] 式(I)化合物或其药用盐可用作药物(例如,以药物制剂的形式)。药物制剂可内部给药,诸如经口(例如,以片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液、乳剂或混悬剂的形式)、经鼻(例如,以鼻喷雾剂的形式)、经直肠(例如,以栓剂的形式)或经眼部局部(例如,以溶液、软膏、凝胶剂或水溶性聚合物插入物的形式)给药。但是,也可通过肠胃外诸如肌肉、静脉内或眼内(例如,以无菌注射液的形式)给药。

[0129] 式(I)化合物或其药用盐可与药学上惰性的无机或有机助剂一起加工,以用于生产片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬明胶胶囊、注射液或局部制剂。例如,可使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等作为片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的此类助剂。

[0130] 用于软明胶胶囊的合适的助剂例如植物油、蜡、脂肪、半固体物质和液体多元醇等。

[0131] 用于制备溶液和糖浆的合适的助剂例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

[0132] 用于注射液的合适的助剂例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

[0133] 用于栓剂的合适的助剂例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。

[0134] 用于局部眼用制剂的合适的助剂例如环糊精、甘露醇或本领域已知的许多其他载体和赋形剂。

[0135] 此外,药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、增粘物质、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、香料、用于改变渗透压的盐、缓冲剂掩模剂或抗氧化剂。药物制剂还可以含有其他有治疗价值的物质。

[0136] 剂量可以在宽范围内变化,将适合每种特定情况下的各种要求。一般而言,口服给药的日剂量为每kg体重约0.1mg至20mg、优选为每kg体重约0.5mg至4mg(例如每人约300mg)应当是合适的,其优选地分为1-3个单独的剂量(可由例如相同的量组成)。在局部给药的情况下,该制剂可包含按重量计0.001%至15%的药物,并且所需剂量可介于0.1mg至25mg之间,其每天或每周给药一次、或每天给药多次(2至4次)或每周给药多次。但是,显而易见的是,当显示为适用时,可超过本文中给出的上限或下限。

[0137] 药物组合物

[0138] 式(I)化合物或其药用盐可用作治疗活性物质,例如,以药物制剂的形式。药物制剂可例如以片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液、乳剂或混悬剂的形式口服施用。然而,施用也可例如以栓剂的形式通过直肠进行,或例如以注射溶液的形式通过肠胃外进行。

[0139] 式(I)化合物或其药用盐可与药学上惰性的无机或有机载体一起加工,以用于生产药物制剂。例如,乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等可作为此类载体用于片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊。用于软明胶胶囊的合适的载体为,例如,植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。然而,依据活性物质的特性,在软明胶胶囊的情况中经常

不需要载体。用于生产溶液和糖浆剂的合适的载体为，例如，水、多元醇、甘油、植物油等。用于栓剂的合适的载体为，例如，天然或硬化油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇等。

[0140] 此外，药物制剂可以含有药用佐剂物质，诸如防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、调味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。药物制剂还可以含有其他有治疗价值的物质。

[0141] 本发明也提供包含式 (I) 化合物或其药用盐以及治疗惰性载体的药物及其生产方法，该方法包括使式 (I) 化合物和/或其药用盐以及(若需要)一种或多种其他有治疗价值的物质与一种或多种治疗上惰性的载体一起形成盖伦制剂施用形式。

[0142] 剂量在宽范围内可变，但将不得不根据每种特定情况的个体需求调节。在口服施用的情况下，用于成年人的剂量可从每天约0.01mg至约1000mg的通式 (I) 化合物或相应量的其药用盐改变。日剂量可作为单一剂量施用或以多个分割剂量施用，此外，当发现有指示可超过上限时，也可超过上限。

[0143] 以下实例例证而不限制本发明，而仅作为本发明的代表。药物制剂方便地含有约1mg-500mg，特别是1mg-100mg的式 (I) 化合物。根据本发明的组合物的实例是：

[0144] 实例A

[0145] 以下组合物的片剂按常规方式进行生产：

[0146]

成分	mg/片			
	5	25	100	500
(1) 式 (I) 化合物	5	25	100	500
(2) 无水乳糖 DTG	125	105	30	150
(3) Sta-Rx 1500	6	6	6	60
(4) 微晶纤维素	30	30	30	450
(5) 硬脂酸镁	1	1	1	1
总计	167	167	167	831

[0147] 表1:可能的片剂组成

[0148] 生产程序

[0149] 1. 将成分1、2、3和4混合并与纯化水一起造粒。

[0150] 2. 在50°C干燥颗粒。

[0151] 3. 令颗粒通过合适的研磨设备。

[0152] 4. 加入成分5,混合三分钟;在合适的压机上压制。

[0153] 实例B-1

[0154] 生产以下组合物的胶囊：

成分	mg/胶囊			
	5	25	100	500
(1) 式 (I) 化合物	5	25	100	500
(2) 含水乳糖	159	123	148	-
(3) 玉米淀粉	25	35	40	70
(4) 谈话	10	15	10	25
(5) 硬脂酸镁	1	2	2	5
总计	200	200	300	600

[0155] 表2:可能的胶囊成分组成

[0156] 生产程序

[0157] 1.将成分1、2和3在合适的混合器中混合30分钟。

[0158] 2.加入成分4和5,并混合3分钟。

[0159] 3.填充到合适的胶囊中。

[0160] 首先在混合器中将式 (I) 化合物、乳糖和玉米淀粉混合,然后在粉碎机中混合。使混合物返回混合器;向其中加入滑石粉,并且混合充分。利用机器将混合物装填到合适的胶囊中,例如硬明胶胶囊。

[0161] 实例B-2

[0162] 制造具有以下组成的软明胶胶囊:

成分	mg/胶囊
式 (I) 化合物	5
黄蜡	8
氢化大豆油	8
部分氢化的植物油	34
大豆油	110
总计	165

[0163] 表3:可能的软明胶胶囊成分组成

成分	mg/胶囊
----	-------

明胶	75
甘油85%	32
Karion 83	8(干物质)
二氧化钛	0.4
氧化铁黄	1.1
总计	116.5

[0168] 表4:可能的软明胶胶囊组成

[0169] 生产程序

[0170] 将式(I)化合物溶解在其他成分的温热熔体中,并将混合物填充到适宜尺寸的软明胶胶囊中。根据一般程序处理填充的软明胶胶囊。

[0171] 实例C

[0172] 制造具有以下组成的栓剂:

[0173]	成分	mg/栓
	式(I)化合物	15
	栓基质	1285
	总计	1300

[0174] 表5:可能的栓剂组成

[0175] 生产程序

[0176] 在玻璃或钢容器中将栓基质熔融,混合充分并冷却至45℃。此时,向其中加入式(I)化合物的细粉末并搅拌,直到该化合物完全分散为止。将混合物倒入合适尺寸的栓模具内,静置冷却;然后从模具中移除栓剂并独立包装在蜡纸或金属箔中。

[0177] 实例D

[0178] 生产以下组合物的注射液:

[0179]	成分	mg/注射液
	式(I)化合物	3
	聚乙二醇400	150
	乙酸	适量,将pH调节至5.0
	注射用水	加至1.0ml

[0180] 表6:可能的注射溶液组成

[0181] 生产程序

[0182] 将式(I)化合物溶解在聚乙二醇400和注射用水(部分)的混合物中。通过乙酸将pH调节至5.0。通过加入余量的水将体积调节至1.0ml。过滤溶液,使用适宜的超量填充到小瓶中并灭菌。

[0183] 实例E

[0184] 制造具有以下组成的袋剂:

[0185]	成分	mg/袋
	式(I)化合物	50
	乳糖,细粉末	1015

微晶纤维素 (AVICEL PH 102)	1400
羧甲基纤维素钠	14
聚乙烯基吡咯烷酮K 30	10
硬脂酸镁	10
调味添加剂	1
总计	2500

[0186] 表7:可能的袋剂组成

[0187] 生产程序

[0188] 将式(I)化合物与乳糖、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠混合,并与聚乙烯基吡咯烷酮在水中的混合物一起制粒。将颗粒与硬脂酸镁和调味添加剂混合并填充到袋内。

[0189] 实例

[0190] 缩写

[0191] AcOH=乙酸;ATP=三磷酸腺苷;BOC=叔丁氧基羰基;BPR=背压调节器;CAS=化学文摘社;CDI=1,1'-羰基二咪唑;DCM=二氯甲烷;DIPEA=二异丙基乙胺;DME=二甲氧基乙烷;DMF=二甲基甲酰胺;DMSO=二甲基亚砷;dppf=1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁;EtOAc=乙酸乙酯;EtOH=乙醇;HATU=六氟磷酸盐氮杂苯并三唑四甲基脒;LDA=二异丙基氨基锂;MeOH=甲醇;MS=质谱法;NMR=核磁共振;rt=室温;THF=四氢呋喃。

[0192] 提供下列实例以例证本发明。它们不应被认为是对本发明范围的限制,而仅仅是作为代表。

[0193] 中间体的合成

[0194] 经取代的吡啶(II)是已知的,或者可以类似于已知方法或使用下述方法制备。

[0195] 6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡啶

[0196] 步骤1:1-溴-3-氟-2-甲基-5-(三氟甲基)苯

[0197] 将1-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯(12.7g)溶解在四氢呋喃(60ml)中并冷却至-75°C。逐滴添加在THF(27.4ml)中的LDA,2.1mol/l。在-75°C搅拌30min后,逐滴添加碘甲烷(8.16g)。使该混合物升温至室温过夜。添加半饱和氯化铵溶液和乙酸乙酯后,分层,再次用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤,合并,经硫酸钠干燥,并浓缩。将残留的棕色液体(15.42g)在~10毫巴和60-80°C的烘箱温度下逐球蒸馏,以得到标题化合物,其为无色液体(11.91g),含有8mol%的乙苯。

[0198] 步骤2:4-溴-2-氟-3-甲基-6-(三氟甲基)苯甲醛

[0199] 类似于4-溴-3,6-二氯-2-氟苯甲醛的合成,首先用四氢呋喃中的LDA在-75°C处理1-溴-3-氟-2-甲基-5-(三氟甲基)苯,接着用N,N-二甲基甲酰胺处理。类似于4-溴-3,6-二氯-2-氟苯甲醛的合成进行后处理,得到粗制标题化合物,其为棕色液体。

[0200] 步骤3:6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡啶

[0201] 类似于6-溴-4-氯-7-甲氧基-2H-吡啶的合成,用过量的水合肼加热4-溴-2-氟-3-甲基-6-(三氟甲基)苯甲醛的溶液,以得到标题化合物,其为浅黄色固体。MS:m/e=278.9 ([M+H]⁺,Br)

[0202] 6-溴-7-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)-2H-吡啶

[0203] 步骤1:2-溴-6-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛

[0204] 在-78℃,向冷却的1-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯(20g)的THF(247ml)溶液中逐滴添加LDA 2mol/l的THF(45.3ml)溶液,在-78℃搅拌40min后,添加甲酸乙酯(6.1g),使反应混合物升温至0℃并搅拌2.5小时。添加水,并将反应混合物用EtOAc萃取两次。将有机层合并,并经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗品通过硅胶色谱法(硅胶,330g,庚烷中0%至20%的EtOAc)纯化以得到2-溴-6-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛(18.2g),其为黄色油状物。

[0205] ¹H NMR (CHLOROFORM-d, 300MHz) δ10.36 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.42 (td, 1H, J=0.7, 9.9Hz), 1.2-1.4 (m, 1H)

[0206] 步骤2:1-溴-2-(二氟甲基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯

[0207] 在冰浴冷却下,向冷却的2-溴-6-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛(18.2g)在二氯甲烷(260ml)中的溶液中缓慢添加N,N-二乙基-1,1,1-三氟-1H-磺胺(CAS 38078-09-0,11.4g)。使反应混合物缓慢达到室温并搅拌2小时。通过添加饱和NaHCO₃水溶液小心地猝灭反应。将混合物用盐水洗涤,并用二氯甲烷萃取。将有机层在真空中浓缩,并且粗产物通过硅胶色谱法(硅胶,330g,庚烷中0%至20%的EtOAc)纯化以得到1-溴-2-(二氟甲基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯(9.69g),其为无色油状物。

[0208] MS:292.1 [M+H]⁺, Br同位素

[0209] 步骤3:4-溴-3-(二氟甲基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲醛类似于2-溴-6-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛的合成,首先用四氢呋喃中的LDA在-75℃处理1-溴-2-(二氟甲基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯,随后用甲酸乙酯处理。类似于2-溴-6-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛的合成进行后处理并通过柱色谱法纯化(SiO₂,120g,庚烷中0%至20%的EtOAc),得到浅黄色固体状的粗制标题化合物。

[0210] 步骤4:6-溴-7-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)-2H-吡啶向4-溴-3-(二氟甲基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲醛(5.0g)在二噁烷(31.8ml)中的溶液中添加水合肼(1.32g)。将混合物在70℃搅拌30min。添加N,N-二异丙基乙基胺(17g)并将反应混合物搅拌过夜。蒸发反应混合物,用水稀释残余物并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗制6-溴-7-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)-2H-吡啶(4.66g),其为浅黄色固体。MS:m/e=315.0 ([M+H]⁺)

[0211] 通用方法A:吡啶的烷基化

[0212] 将吡啶(II,1当量)、2-溴乙酸乙酯(2当量)和N,N-二甲基乙酰胺(少量以产生溶液)的混合物加热至100℃,直至反应完成(通常为5-48小时)。冷却至室温后,加入冰,并且通过过滤收集沉淀的固体,并用水洗涤。期望区域异构体的纯化可以通过色谱法完成,或者在某些情况下通过从溶剂诸如EtOH、乙腈或二氯甲烷中重结晶来完成。

[0213] 使用通用方法A,制备以下中间体(III):

	中间体 (III)	吡唑 (II)	烷基化剂	MS m/e
[0214]	2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)乙酸乙酯	6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑	2-溴乙酸乙酯	365.0 ([M+H] ⁺ , Br)
	2-(6-溴-7-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)乙酸乙酯	6-溴-7-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)-2H-吡唑	2-溴乙酸乙酯	403.2 ([M+H] ⁺ , Br)

[0215] 硼酸衍生物是已知的或可以类似于已知方法或使用下述方法制备。

[0216] [4-[(3S,4S)-1-乙基-3-氟-4-哌啶基]苯基]硼酸或[4-[(3R,4R)-1-乙基-3-氟-4-哌啶基]苯基]硼酸

[0217] 步骤1: (3S,4S)-4-(4-溴苯基)-3-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯和(3R,4R)-4-(4-溴苯基)-3-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0218] 4-(4-溴苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (CAS 273727-44-9, 30g, 79.8mmol, Eq:1.0, 纯度90%) 的THF (275mL) 溶液冷却至0℃。在0℃逐滴添加硼烷四氢吡喃复合物 (1.0M THF溶液, CAS 14044-65-6, 87.8mL, 87.8mmol, Eq:1.1)。添加完成后, 除去冰浴, 并将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物冷却至0℃。逐滴添加NaOH (5M在水中, 40mL, 200mmol, Eq:2.51) 并将反应混合物在0℃搅拌30min。添加过氧化氢 (35wt.%水溶液, 19.4g, 17.5mL, 200mmol, Eq:2.5) 并将反应混合物在50℃搅拌2.5h。将反应混合物冷却至室温并通过添加2M Na₂S₂O₃水溶液猝灭过量的过氧化物。将混合物用乙酸乙酯和水稀释。用乙酸乙酯反萃取水层两次。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将粗产物在二异丙醚中悬浮并过滤。固体用二异丙醚洗涤并在真空中干燥, 以得到标题化合物, 其为白色固体 (26.74g, 产率92%)。m/z 258.1 [M-BOC+H]⁺, ESI pos。

[0219] 步骤2: (3S,4S)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯和(3R,4R)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯将(3S,4S)-4-(4-溴苯基)-3-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯和(3R,4R)-4-(4-溴苯基)-3-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (37.2g, 99.2mmol, Eq:1) 的溶液在二氯甲烷 (500mL) 中冷却至-78℃。在-78℃逐滴添加 **Deoxofluor®** (50% THF溶液, CAS 202289-38-1, 79g, 65.8mL, 179mmol, Eq:1.8)。允许反应混合物缓慢温热至室温并在室温下搅拌16h。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液猝灭。将混合物搅拌30min (pH 7)。将有机层分离。将水层用DCM反萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将粗料吸附在Isolute HM-N上并通过快速色谱法 (硅胶, 330g, 庚烷中0%至40%的EtOAc) 纯化, 以得到标题化合物, 其为浅黄色油状物 (31.7g, 产率85%)。m/z 304.1 [M-tBu+H]⁺, ESI pos。

[0220] 步骤3: (3S,4S)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯或(3R,4R)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3S,4S)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯和(3R,4R)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (31.8g, 88.8mmol, Eq:1.0) 的手性分离通过SFC (柱: IG, 12nm, 5μm, 250x 30mm, 洗脱液: 等度5%异丙醇-BPR, 120bar至80g/min), 以得到

无色油状标题化合物(13.27g,产率40%)。m/z304.0[M-tBu+H]⁺,ESI pos。未确定绝对立体化学。

[0221] 步骤4: (3S,4S)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶盐酸盐或(3R,4R)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶盐酸盐

[0222] 向(3S,4S)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯和(3R,4R)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(10.5g,29.3mmol,Eq:1.0)在DCM(100mL)中的溶液中添加HCl(4M在1,4-二噁烷中,73.3mL,293mmol,Eq:10)。将反应混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物吸收在40mL Et₂O中并将混合物搅拌10min。通过烧结玻璃过滤反应混合物并用Et₂O洗涤。将白色固体在真空中干燥,以得到标题化合物(9.5g,纯度90%,产率99%)。m/z 260.0[M+H]⁺,ESI pos。

[0223] 步骤5: (3S,4S)-4-(4-溴苯基)-1-乙基-3-氟-哌啶或(3R,4R)-4-(4-溴苯基)-1-乙基-3-氟-哌啶向(3S,4S)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶盐酸盐或(3R,4R)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶盐酸盐(9.50g,32.2mmol,Eq:1.0)的THF(148mL)悬浮液中添加NEt₃(6.53g,8.99mL,64.5mmol,Eq:2.0)。在室温下逐滴添加硫酸二乙酯(CAS 64-67-5,5.97g,5.07mL,38.7mmol,Eq:1.2)。将反应混合物在35℃搅拌30min并且在55℃搅拌3h。然后将该反应混合物倒入EtOAc中并用Na₂CO₃/水和盐水进行洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥,并且真空浓缩。将粗料通过快速色谱法(硅胶,40g,DCM中1%的MeOH)纯化,以得到标题化合物,其为黄色油状物(7.20g,产率74%)。m/z 287.9[M+H]⁺,ESI pos。

[0224] 步骤6: [4-[(3S,4S)-1-乙基-3-氟-4-哌啶基]苯基]硼酸或[4-[(3R,4R)-1-乙基-3-氟-4-哌啶基]苯基]硼酸

[0225] 将(3S,4S)-4-(4-溴苯基)-1-乙基-3-氟-哌啶或(3R,4R)-4-(4-溴苯基)-1-乙基-3-氟-哌啶(1.000g,3.49mmol,Eq:1.0)的THF(8.0mL)溶液冷却至-76℃。逐滴添加正丁基锂(1.6M在己烷中,2.4mL,3.84mmol,Eq:1.1)并将反应混合物在-76℃搅拌2h。在-76℃添加硼酸三乙酯(618mg,0.72mL,4.23mmol,Eq:1.21)并将反应混合物在-76℃搅拌15min。然后,移除干冰浴并将反应混合物在室温下搅拌(1.5h)。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(10mL)猝灭并在室温下搅拌15min。将混合物用EtOAc萃取。将水层用EtOAc反萃取。将有机层用水和盐水洗涤。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将粗料通过快速色谱法(硅胶,24g,DCM中0%至10%的MeOH)纯化,以得到标题化合物,其为灰白色固体(744mg,纯度90%,产率76%)。m/z 252.2[M+H]⁺,ESI pos。

[0226] (1-(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)乙基)哌啶-4-基)甲醇

[0227] 向[1-[2-(4-溴苯氧基)乙基]-4-哌啶基]甲醇(CAS 1226008-23-6,1.3g,4.14mmol,Eq:1.0)、双(频哪醇基)二硼(1.16g,4.55mmol,Eq:1.1)、醋酸钾(1.22g,12.4mmol,Eq:3.0)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(303mg,414μmol,Eq:0.1)。将反应混合物用氩气吹扫并在90℃下搅拌3h。将反应混合物在真空中浓缩并通过快速色谱法(硅胶,50g,DCM中0%至20%的MeOH)纯化以得到标题化合物,其为深棕色油状物(1.45g,纯度80%,产率77%)。m/z 362.2[M+H]⁺,ESI pos。

[0228] (1-((3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基)哌啶-4-基)甲醇

[0229] 在火焰干燥的烧瓶中, (1-((3-(4-溴苯基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基)哌啶-4-基)甲醇(295mg), 如实例50步骤3所述, 在惰性气氛下溶解在1,4-二噁烷(6.58ml)中并添加双(频哪醇基)二硼(235mg)和醋酸钾(248mg)。将混合物在超声处理下脱气, 然后添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钨(ii)二氯甲烷络合物(75.6mg)。将烧瓶放置在带有回流冷凝器的90℃预热加热块上。将反应搅拌40min。将反应混合物转移到150mL圆底烧瓶中并添加隔离物。除去溶剂并将残余物装载用于胺改性凝胶(0-10% DCM:MeOH, 40g)上的快速柱色谱法。合并所有含有产物的级分并浓缩以得到标题化合物(286mg), 其为棕色固体。MS: $m/e=398.3([M+H]^+)$

[0230] 1-(2-甲氧基乙基)-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]哌啶

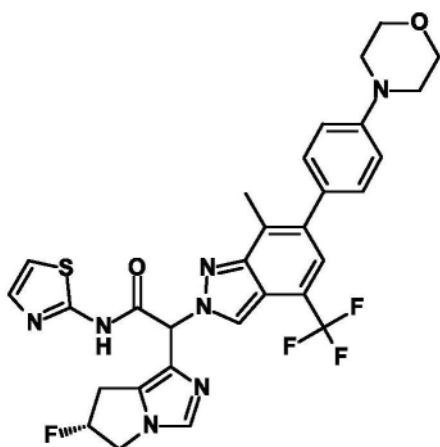
[0231] 步骤1: 4-(4-溴苯基)-1-(2-甲氧基乙基)哌啶向4-(4-溴苯基)哌啶(7g, 29.1mmol, Eq:1.0, CAS 80980-89-8)添加DIPEA(7.53g, 10.2ml, 58.3mmol, Eq:2.0)和1-溴-2-甲氧基乙烷(4.86g, 3.29ml, 35mmol, Eq:1.2)。将反应混合物在室温下搅拌3h, 并在50℃搅拌16h。将反应混合物倒入H₂O中并用AcOEt(2x)萃取。将有机层合并, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将粗物质通过快速色谱法(硅胶, 80g, DCM中0%至10%的MeOH)纯化, 以得到标题化合物, 其为黄色半固体(5.08g, 产率58%)。m/z 300.1[M+H]⁺, ESI pos。

[0232] 步骤2: 1-(2-甲氧基乙基)-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]哌啶向4-(4-溴苯基)-1-(2-甲氧基乙基)哌啶(5g, 16.8mmol, Eq:1.0)在1,4-二噁烷(100ml)中的溶液中添加双(频哪醇基)二硼(5.53g, 21.8mmol, Eq:1.3)、KOAc(4.94g, 50.3mmol, Eq:3.0)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(859mg, 1.17mmol, Eq:0.07)。将反应混合物用氩气吹扫并在90℃搅拌3h。将粗料通过快速色谱法(硅胶, 40g, EtOAc中0%至10%的MeOH)纯化, 以得到标题化合物, 其为棕色液体(1.98g, 产率24%, 纯度70%)。m/z 346.2[M+H]⁺, ESI pos。

[0233] 实例1

[0234] 2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺

[0235]



[0236] 步骤1: (2S,4R)-2-(2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯将(2S,4R)-1-(叔丁氧羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸(3.76g)的四氢呋喃(28.8ml)溶液在冰浴中冷却。加入羰基二咪唑(2.62g)。除去冷却浴

并将混合物搅拌3小时以得到溶液A。将2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)乙酸乙酯(3.8g)的四氢呋喃(28.8ml)溶液冷却至-75℃。在5min内逐滴添加LDA, 2mol/l在THF(8.07ml)中。将混合物在-75℃搅拌40min。在5min内逐滴添加溶液A。允许混合物在冷却浴温热至室温过夜。在添加NH₄Cl饱和水溶液后,将混合物用EtOAc萃取两次。将有机层用水洗涤,合并,用硫酸钠干燥并浓缩至干,得到粗制标题化合物(7.69g),该化合物无需进一步纯化即可用于下一步。MS:m/e=578.4([M-H]⁻)

[0237] 步骤2:2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-2-((R)-6-氟-3-硫代-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯

[0238] 将(2S,4R)-2-(2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(7.69g)的HCl, 4M在二噁烷(23.2ml)中的溶液在室温下搅拌1h。将混合物浓缩至干。将残余物溶解在乙醇(67.3ml)中,加入硫氰酸钾(1.71g)和HCl(1M在EtOH(26.5ml)中)并搅拌过夜。添加水,并将混合物用EtOAc萃取。将有机层用水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩并干燥,得到粗制标题化合物(5.32g),该化合物无需进一步纯化即可用于下一步。MS:m/e=519.3([M-H]⁻)

[0239] 步骤3:2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯将2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-2-((R)-6-氟-3-硫代-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯(5.32g)在AcOH(20ml)和水(2ml)中的溶液冷却至10℃。逐滴添加过氧化氢,35%(6.64g)。将反应混合物在室温下搅拌2.5h。通过添加饱和亚硫酸钠溶液破坏过量的过氧化氢。在加入一些水(刚好足以溶解所有盐)和EtOAc后,通过小心加入固体碳酸钠将混合物调至pH 9。将混合物用EtOAc萃取。将有机层用水洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩。将产物通过色谱法(SiO₂, EtOAc)纯化以得到标题化合物(1.14g),其为棕色固体。MS:m/e=489.3([M+H]⁺)

[0240] 步骤4:2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)乙酸乙酯将2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯(130mg)、4-(吗啉代苯基)有机硼酸(68.8mg)和碳酸铯(260mg)与甲苯(3.71ml)和N,N-二甲基乙酰胺(2.23ml)混合,通过在超声波处理下向混合物鼓入氩气来脱气。添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)(19.4mg),并且将混合物在密封管中在115℃搅拌40min。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,用水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。粗制材料通过快速色谱(SiO₂, EtOAc)纯化以得到浅棕色固体状的标题化合物(111.7mg)。MS:m/e=570.4([M-H]⁻)

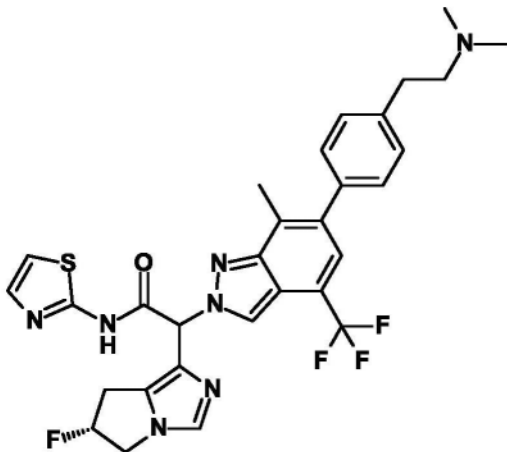
[0241] 步骤5:2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(7-氟-6-(4-氟-4-吗啉代苯基)-2H-吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺向2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)乙酸乙酯(111mg)的THF(1.93ml)溶液添加LiOH 1M(233μl)和水(643μl)。将混合物在室温搅拌1h。添加HCl, 1M在水(233μl)和水(10ml)中。不加热蒸发THF。通过过滤收集沉淀的固体,用水洗涤并干燥以得到粗制2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)乙酸(84.6mg),其为灰白色固体。将酸溶于DMF(2.75ml)中。添加噻唑-2-胺(20.3mg)、HATU(76.9mg)和Hunig碱(60.4mg)后,将混合物在室温下搅拌1h并允许过夜。添加水,并将混合物用EtOAc萃取。将有机层合

并、干燥、过滤并浓缩。粗制材料通过快速色谱(SiO_2 , AcOEt中0%至40% MeOH)纯化以得到浅棕色固体状的标题化合物(86mg)。MS:m/e=626.3([M+H]⁺)

[0242] 实例2

[0243] 外消旋-2-(6-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺

[0244]



[0245] 步骤1:外消旋-2-(6-(4-(2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)乙基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯

[0246] 类似于实例1,步骤4,使外消旋-2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯(实例1,步骤3)与在甲苯中的(4-(2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)乙基)苯基)有机硼酸在[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(II)和碳酸铯存在下反应,以得到标题化合物,其为淡棕色固体。MS:m/e=644.4([M+H]⁺)

[0247] 步骤2:外消旋-(4-(2-(1-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-氧代-2-(噻唑-2-基氨基)乙基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-6-基)苯乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0248] 类似于实例1,步骤5,首先用LiOH处理外消旋-2-(6-(4-(2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)乙基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯并使所得的酸与噻唑-2-胺在HATU和Hunig碱存在下反应,以得到标题化合物,其为淡棕色油状物。MS:m/e=698.7([M+H]⁺)

[0249] 步骤3:外消旋-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(7-甲基-6-(4-(2-(甲基氨基)乙基)苯基)-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺盐酸盐向外消旋-(4-(2-(1-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-氧代-2-(噻唑-2-基氨基)乙基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-6-基)苯乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(60.7mg)在二氯甲烷(2ml)和甲醇(1ml)中的溶液中添加HCl,4M在二噁烷(1.09ml)中。将混合物在室温搅拌3h。将混合物浓缩,一旦悬浮在二氯甲烷中,并且浓缩并干燥,以得到淡棕色油状物的粗制标题化合物(87.2mg)。MS:m/e=596.3([M-H]⁻)

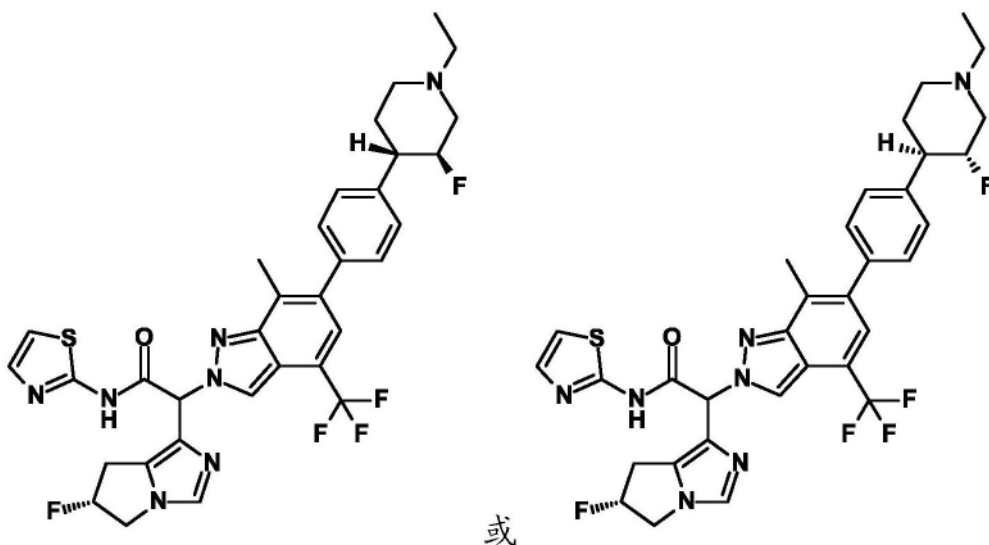
[0250] 步骤4:外消旋-2-(6-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙

酰胺外消旋-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(7-甲基-6-(4-(2-(甲基氨基)乙基)苯基)-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺盐酸盐(87.2mg)和37%甲醛水溶液(24.8mg)在氩气下与乙醇(2ml)合并。搅拌10min后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(175mg)。将反应混合物在室温下搅拌18h。将反应混合物倒入NaHCO₃饱和水溶液中并用EtOAc萃取。将有机层合并并用饱和NaCl洗涤。有机层经MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗料通过快速色谱法(NH₂-SiO₂,二氯甲烷中0%至5%的MeOH)纯化以得到标题化合物(28.8mg),其为灰白色固体。MS:m/e=610.5([M-H]⁻)

[0251] 实例3

[0252] 2-(6-(4-((3S,4S)-1-乙基-3-氟哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺或2-(6-(4-((3R,4R)-1-乙基-3-氟哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)

[0253]



[0254] 步骤1:2-(6-(4-((3S,4S)-1-乙基-3-氟哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯或2-(6-(4-((3R,4R)-1-乙基-3-氟哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯

[0255] 类似于实例1,步骤4,使外消旋-2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯(实例1,步骤3)与甲苯中的[4-[(3S,4S)-1-乙基-3-氟-4-哌啶基]苯基]有机硼酸或[4-[(3R,4R)-1-乙基-3-氟-4-哌啶基]苯基]有机硼酸在[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钪(II)和碳酸铯存在下反应,以得到标题化合物,其为淡棕色固体。MS:m/e=614.5([M-H]⁻)

[0256] 步骤2:2-(6-(4-((3S,4S)-1-乙基-3-氟哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺或2-(6-(4-((3R,4R)-1-乙基-3-氟哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺

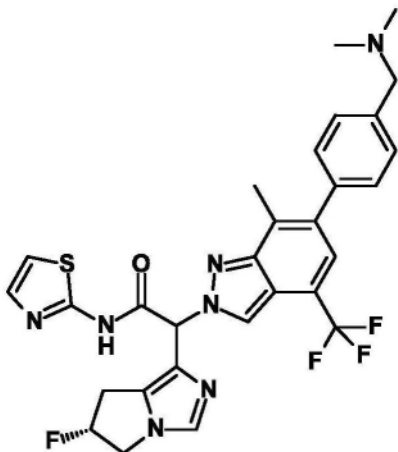
[0257] 类似于实例1,步骤5,首先用LiOH处理2-(6-(4-((3S,4S)-1-乙基-3-氟哌啶-4-

基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯或2-(6-(4-((3R,4R)-1-乙基-3-氟哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯并使所得的盐与噻唑-2-胺在HATU和Hunig碱存在下反应,以得到标题化合物,其为灰白色固体。MS:m/e=668.5([M-H]⁻)

[0258] 实例4

[0259] 2-[6-[4-[(二甲基氨基)甲基]苯基]-7-甲基-4-(三氟甲基)吡唑-2-基]-2-[外消旋-(6R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]-N-(1,3-噻唑-2-基)乙酰胺

[0260]



[0261] 步骤1:2-(6-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯

[0262] 类似于实例1,步骤4,使外消旋-2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯(实例1,步骤3)与在甲苯中的(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)有机硼酸在[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)和碳酸铯存在下反应,以得到标题化合物,其为灰白色固体。MS:m/e=616.7([M+H]⁺)

[0263] 步骤2:4-(2-(1-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-氧代-2-(噻唑-2-基氨基)乙基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-6-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯

[0264] 类似于实例1,步骤5,首先用LiOH处理2-(6-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯并使所得的酸与噻唑-2-胺在HATU和Hunig碱存在下反应,以得到标题化合物,其为淡棕色固体。MS:m/e=670.4([M+H]⁺)

[0265] 步骤3:2-(6-(4-(氨基磷酸)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺

[0266] 类似于实例2,步骤3,用二噁烷中的HCl处理4-(2-(1-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-氧代-2-(噻唑-2-基氨基)乙基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-6-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯在二氯甲烷和甲醇中的混合物的溶液,以得到标题化合物,其为浅黄色固体。MS:m/e=568.3([M-H]⁻)

[0267] 步骤4:外消旋-2-(6-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙

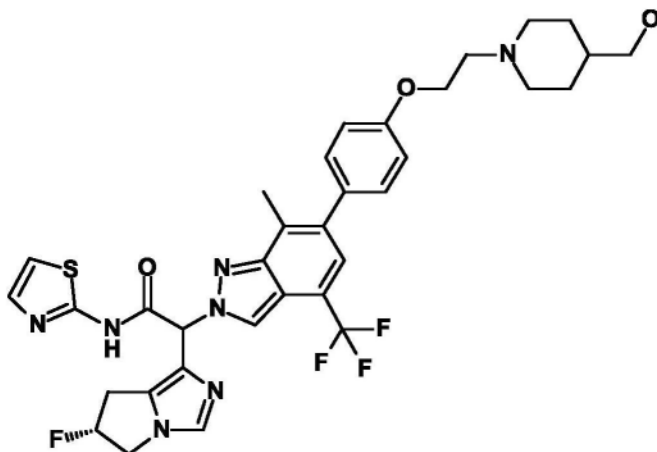
酰胺

[0268] 类似于实例2,步骤4,使2-(6-(4-(氨基磷酸)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺与甲醛在三乙酰氧基硼氢化钠存在下反应,以得到标题化合物,其为灰白色固体。MS:m/e=596.5([M-H]⁻)

[0269] 实例5

[0270] 2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙

[0271]



[0272] 步骤1:2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)乙酸乙酯

[0273] 类似于实例1,步骤4,使外消旋-2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯(实例1,步骤3)与在THF和水的混合物中的(1-(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)乙基)哌啶-4-基)甲醇在[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)和碳酸铯存在下反应,以得到标题化合物,其为棕色固体。MS:m/e=644.4([M+H]⁺)

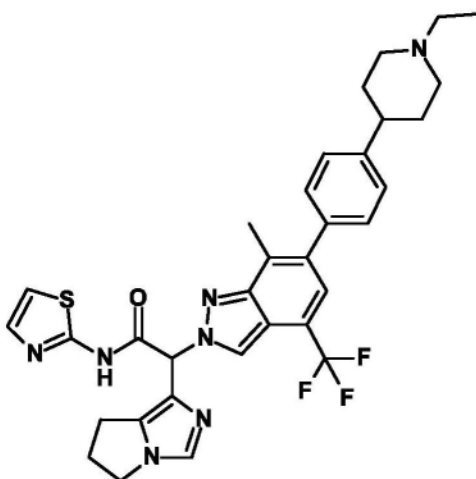
[0274] 步骤2:2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺

[0275] 类似于实例1,步骤5,首先用LiOH处理2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)乙酸乙酯并使所得的酸与噻唑-2-胺在HATU和Hunig碱存在下反应,以得到标题化合物,其为棕色固体。MS:m/e=698.3([M+H]⁺)

[0276] 实例6

[0277] 2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺

[0278]



[0279] 步骤1: (2R)-2-(2-(2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-咪唑-2-基)-3-乙氧基-3-氧代丙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0280] (叔丁氧羰基)-L-脯氨酸(2.38g)在氩气下溶解在THF(15ml)中并冷却至0℃。添加CDI(1.79g)。使温度升至室温并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯稀释,并且用水、碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。将有机层合并,经硫酸钠干燥,浓缩并干燥。将2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-咪唑-2-基)乙酸乙酯(2.6g)溶解于THF(15ml)并冷却至-76℃。在-76℃逐滴添加LDA(2M,4.45ml)。并将反应混合物在-76℃搅拌40min。然后在-75℃,逐滴添加上述制备的活化的酰胺的THF(15ml)溶液。将混合物在-75℃搅拌30min,使其缓慢温热至室温并在室温下搅拌5h。将反应混合物用饱和NH₄Cl-溶液淬灭然后用EtOAc萃取。将水层用EtOAc反萃取。有机层用盐水洗涤。将有机层合并,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以得到粗制标题化合物(6.0g,纯度约68%),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。MS:m/e=564.1([M+H]⁺)

[0281] 步骤2: 2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-咪唑-2-基)-2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯

[0282] 类似于实例1,步骤2和3,使用二噁烷中的HCl使(2R)-2-(2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-咪唑-2-基)-3-乙氧基-3-氧代丙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯脱保护随后与硫氰酸钾反应随后与过氧化氢在AcOH中反应,以得到标题化合物,其为浅黄色固体。MS:m/e=471.2([M+H]⁺)

[0283] 步骤3: 2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-咪唑-2-基)乙酸乙酯

[0284] 类似于实例1,步骤4,使2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-咪唑-2-基)-2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯与在THF和水的混合物中的1-乙基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌啶在[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(II)和碳酸铯存在下反应,以得到标题化合物,其为淡棕色固体。MS:m/e=580.5([M+H]⁺)

[0285] 步骤4: 2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-咪唑-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺

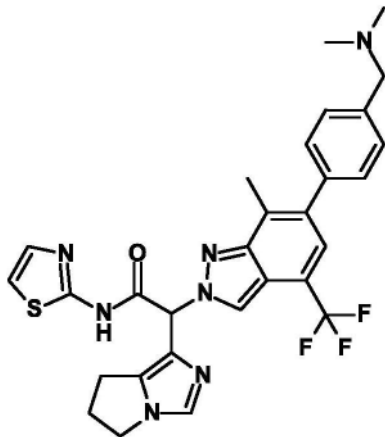
[0286] 类似于实例1,步骤5,首先用LiOH处理2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-咪唑-2-基)乙酸乙酯

并使所得的酸与噻唑-2-胺在HATU和Hunig碱存在下反应,以得到标题化合物,其为浅红色固体。MS:m/e=634.5([M+H]⁺)

[0287] 实例7

[0288] 2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺

[0289]



[0290] 步骤1:2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)乙酸乙酯

[0291] 类似于实例1,步骤4,使2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯(实例6,步骤2)与在THF和水的混合物中的N,N-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲胺(CAS:878197-87-6)在[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)和碳酸铯存在下反应,以得到标题化合物,其为淡棕色固体。MS:m/e=526.4([M+H]⁺)

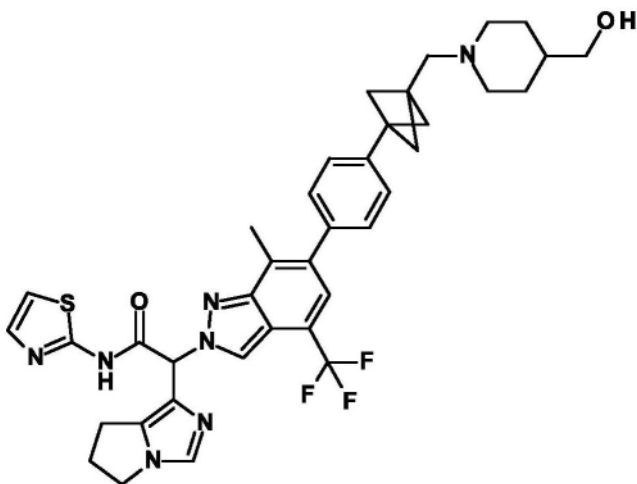
[0292] 步骤2:2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺

[0293] 类似于实例1,步骤5,首先用LiOH处理2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)乙酸乙酯并使所得的酸与噻唑-2-胺在HATU和Hunig碱存在下反应,以得到标题化合物,其为无色胶状物。MS:m/e=578.4([M-H]⁻)

[0294] 实例8

[0295] 2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(3-((4-(羟基甲基)哌啶-1-基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺

[0296]



[0297] 步骤1:2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(3-((4-(羟基甲基)哌啶-1-基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-咪唑-2-基)乙酸乙酯

[0298] 类似于实例1,步骤4,使2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-咪唑-2-基)-2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯(实例6,步骤2)与在THF和水的混合物中的(1-((3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基)哌啶-4-基)甲醇在[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(II)和碳酸铯存在下反应,以得到标题化合物,其为棕色固体。MS:m/e=662.5([M+H]⁺)

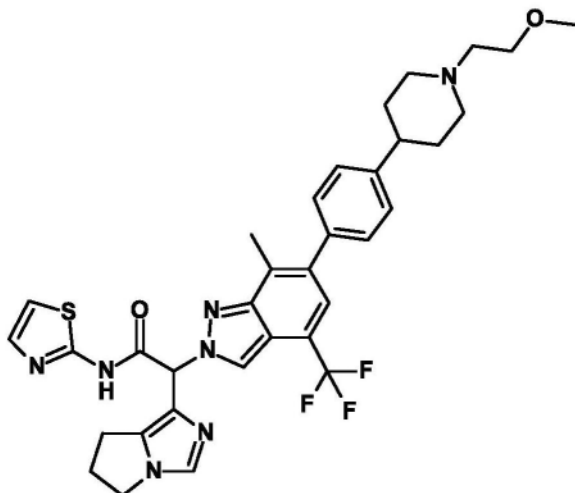
[0299] 步骤2:2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(3-((4-(羟基甲基)哌啶-1-基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-咪唑-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺

[0300] 类似于实例1,步骤5,首先用LiOH处理2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(3-((4-(羟基甲基)哌啶-1-基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-咪唑-2-基)乙酸乙酯并使所得的酸与噻唑-2-胺在HATU和Hunig碱存在下反应,以得到标题化合物,其为浅棕色固体。MS:m/e=716.5([M+H]⁺)

[0301] 实例9

[0302] 2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-咪唑-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺

[0303]



[0304] 步骤1:2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)乙酸乙酯

[0305] 类似于实例1,步骤4,使2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯(实例6,步骤2)与在THF和水的混合物中的1-(2-甲氧基乙基)-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]哌啶在[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)和碳酸铯存在下反应,以得到标题化合物,其为棕色固体。MS:m/e=610.3([M+H]⁺)

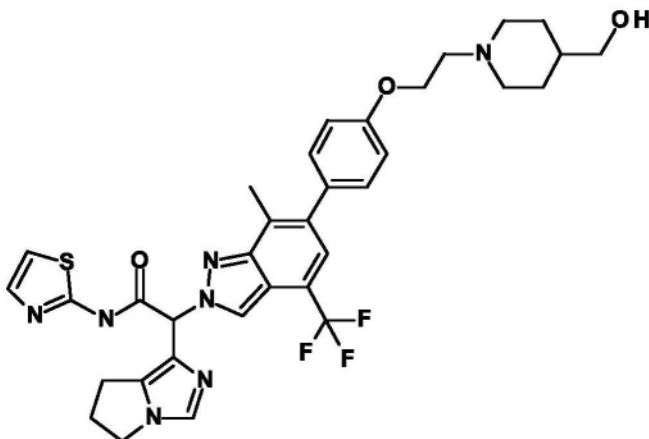
[0306] 步骤2:2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺

[0307] 类似于实例1,步骤5,首先用LiOH处理2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)乙酸乙酯并使所得的酸与噻唑-2-胺在HATU和Hunig碱存在下反应,以得到标题化合物,其为棕色固体。MS:m/e=664.4([M+H]⁺)

[0308] 实例10

[0309] 2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺

[0310]



[0311] 步骤1:2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)乙酸乙酯

[0312] 类似于实例1,步骤4,使2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯(实例6,步骤2)与在THF和水的混合物中的(1-(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)乙基)哌啶-4-基)甲醇在[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)和碳酸铯存在下反应,以得到标题化合物,其为棕色固体。MS:m/e=626.3([M+H]⁺)

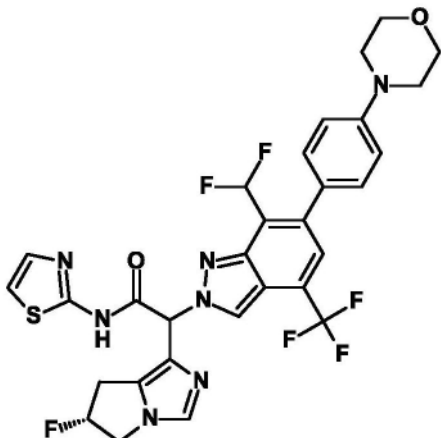
[0313] 步骤2:2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺

[0314] 类似于实例1,步5,首先用LiOH处理2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-(6-(4-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)乙酸乙酯并使所得的酸与噻唑-2-胺在HATU和Hunig碱存在下反应,以得到标题化合物,其为棕色固体。MS:m/e=680.3([M+H]⁺)

[0315] 实例11

[0316] 2-(7-(二氟甲基)-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺

[0317]



[0318] 步骤1: (2S,4R)-2-(2-(6-溴-7-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0319] 类似于实例1,步骤1,将(2S,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氟吡咯烷-2-甲酸用羰基二咪唑处理得到溶液A。将2-(6-溴-7-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)乙酸乙酯用LDA去质子化,并用-78°C的溶液A处理。在室温下搅拌过夜并类似于实例1,步骤1进行后处理后,获得粗制标题化合物,该化合物无需进一步纯化即可用于下一步。MS:m/e=618.3([M+H]⁺),Br同位素。

[0320] 步骤2: 2-(6-溴-7-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-3-硫代-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯

[0321] 类似于实例1,步骤2,将(2S,4R)-2-(2-(6-溴-7-氯-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯使用HCl在二噁烷中进行去保护,然后与硫氰酸钾反应,得到粗制标题化合物,该化合物无需进一步纯化即可用于下一步。MS:m/e=557.2([M+H]⁺),Br。

[0322] 步骤3: 2-(6-溴-7-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯

[0323] 类似于实例1,步骤3,将2-(6-溴-7-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-3-硫代-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯在AcOH中用过氧化氢处理,以得到标题化合物,其为浅棕色固体。MS:m/e=457.1([M+H]⁺),Br。

[0324] 步骤4: 2-(4-氯-7-氟-6-(4-吗啉代苯基)-2H-吡唑-2-基)-2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯

[0325] 类似于实例1,步骤4,用在二噁烷中的(4-吗啉代苯基)有机硼酸在碳酸铯和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)存在下处理2-(6-溴-7-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯,以得到标题化合物,其为灰白色固体。MS:m/e=608.4([M+H]⁺)

[0326] 步骤5: 2-(7-(二氟甲基)-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)-2-((R)-6-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺

[0327] 类似于实例1,步骤5,首先用LiOH处理2-(4-氯-7-氟-6-(4-吗啉代苯基)-2H-吡唑-2-基)-2-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯并使所得的酸与噻唑-2-胺在HATU和Hunig碱存在下反应,以得到标题化合物,其为棕色固体。MS:m/e=662.4([M+H]⁺)

[0328] 实例12

[0329] HTRF Phospho EGFR LRCS测定(细胞的)

[0330] 细胞系和培养基

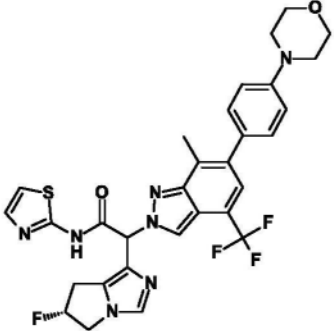
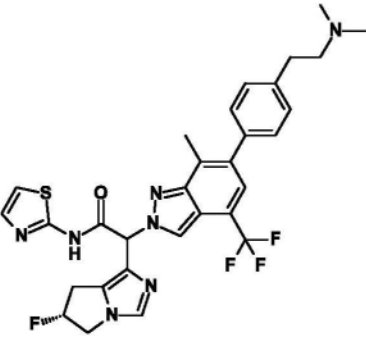
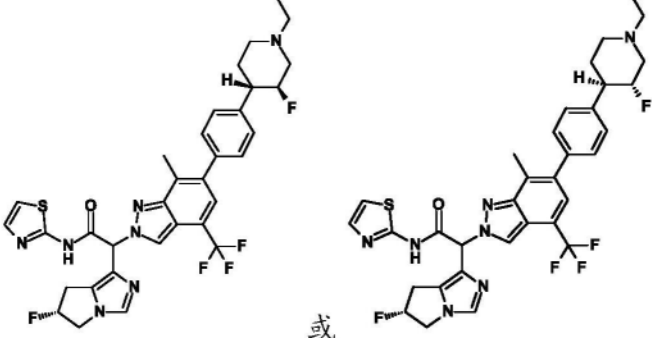
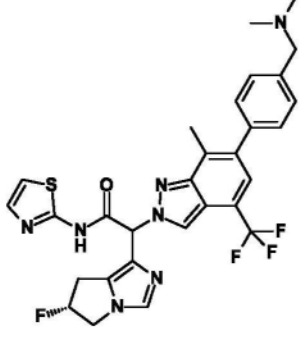
[0331] 从Crownbio (San Diego, CA, USA) 获得BaF3-LRCS细胞系。将细胞在37°C、5% CO₂下维持在补充有10%胎牛血清(FBS)(Gibco)的RPMI ATCC(Gibco 31870)+2mM谷氨酰胺+0.5μg/ml嘌呤霉素中。

[0332] 规程

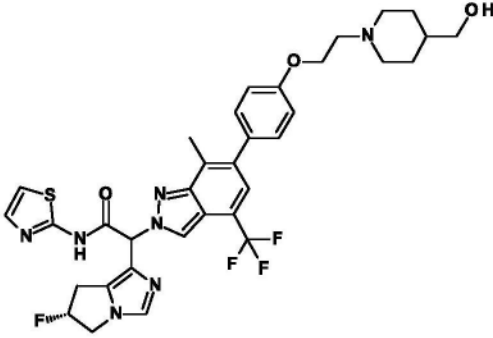
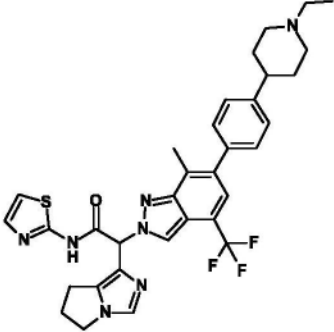
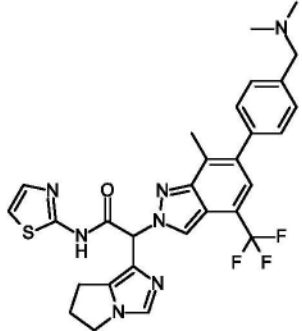
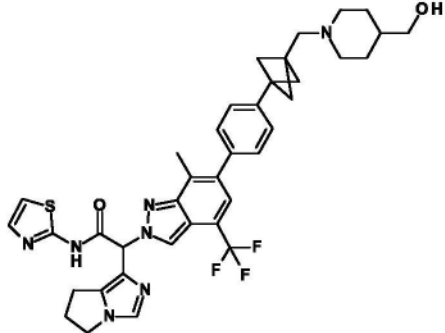
[0333] 如上所述,向Greiner Bio-One, Nr.784-08微量滴定板预填充12.5nl的待试验化合物(剂量应答)的DMSO溶液或仅DMSO,然后将细胞以20000细胞/孔和12.5μl生长培养基/孔转移到该微量滴定板。以300x g将板旋转30秒后,将细胞在37°C、5% CO₂、95%湿度下孵育4小时。向该化合物混合液中加入4μl/孔的补充裂解缓冲液(Cis-bio, Phospho-EGFR HTRF试剂盒, 64EG1PEH)进行细胞裂解,之后在振荡(400rpm)下在室温孵育30分钟。然后将板冷冻并在-80°C下存储过夜。次日,将板解冻后,添加4μl的在检测缓冲液中制备的抗-Phospho-EGFR抗体和抗-Phospho-EGFR-d2抗体混合物溶液。然后将带盖的板在室温下赋予4小时,之后使用Envision读板器(Perkin Elmer)读取616和665nm的荧光发射。使用665比616个信号乘以10000的归一化比率,以与上述类似的方式分析数据。

[0334] 结果如表1所示。

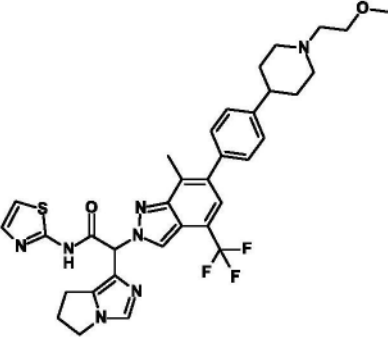
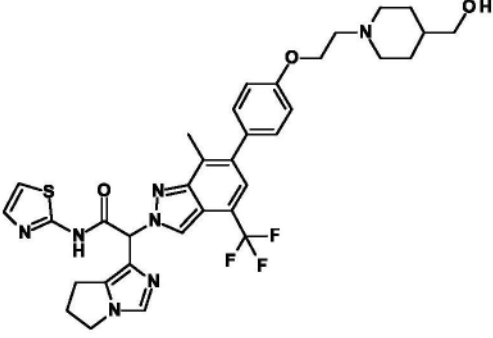
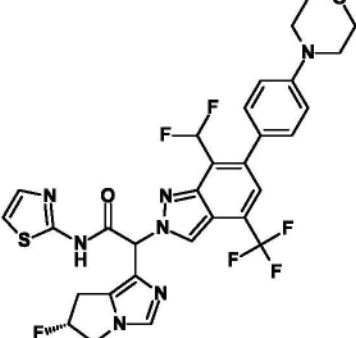
[0335] 表8:BaF3细胞HTRF Phospho EGFR LRCS测定数据

实例	结构	IC ₅₀ (BaF3 LRCS)
1		0.005
2		0.003
3		0.010
4		0.005

[0336]

实例	结构	IC ₅₀ (BaF3 LRCS)
5		0.004
6		0.018
7		0.007
8		0.007

[0337]

实例	结构	IC ₅₀ (BaF3 LRCS)
9	 <p>Chemical structure of compound 9: A central benzimidazole ring system is substituted with a thiazole ring, a pyrrolidine ring, and a trifluoromethyl group. It is further substituted with a 4-(2-methoxyethyl)piperidin-1-yl group.</p>	0.012
10	 <p>Chemical structure of compound 10: A central benzimidazole ring system is substituted with a thiazole ring, a pyrrolidine ring, and a trifluoromethyl group. It is further substituted with a 4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl group.</p>	0.004
11	 <p>Chemical structure of compound 11: A central benzimidazole ring system is substituted with a thiazole ring, a pyrrolidine ring, and a trifluoromethyl group. It is further substituted with a 4-(2-fluorophenyl)morpholin-1-yl group.</p>	0.007

[0338]