



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104603124 B

(45)授权公告日 2018.04.17

(21)申请号 201380041869.4

(22)申请日 2013.08.08

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104603124 A

(43)申请公布日 2015.05.06

(30)优先权数据

61/681,684 2012.08.10 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.02.06

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/054096 2013.08.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/025976 EN 2014.02.13

(73)专利权人 勃林格殷格翰国际有限公司

地址 德国殷格翰

(72)发明人 J·M·本茨恩 A·K·贝里

T·博萨纳克 M·J·伯克

D·T·蒂萨尔沃 J·C·霍兰

梁爽 毛灿 毛望 沈悦

F·索利曼扎德 R·M·津德尔

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 张平元

(51)Int.Cl.

C07D 401/14(2006.01)

C07D 405/14(2006.01)

C07D 413/14(2006.01)

C07D 231/38(2006.01)

C07D 401/04(2006.01)

C07D 401/06(2006.01)

C07D 403/02(2006.01)

C07D 403/06(2006.01)

C07D 417/02(2006.01)

C07D 417/04(2006.01)

C07D 417/06(2006.01)

C07D 277/56(2006.01)

C07D 403/04(2006.01)

A61P 19/00(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 101610676 A,2009.12.23,

CN 101460466 A,2009.06.17,

审查员 郝小燕

权利要求书18页 说明书98页

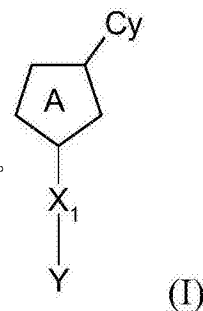
(54)发明名称

用作布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂的杂芳族化合物

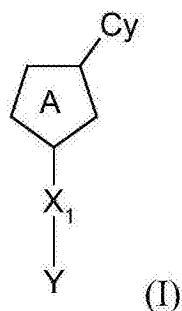
(57)摘要

本发明涵盖式(I)化合物,其中基团A、Cy、X₁和Y在本文中定义,其适于治疗选自以下的疾病:类风湿性关节炎,系统性红斑狼疮,硬皮病,哮喘,过敏性鼻炎,过敏性湿疹,B细胞淋巴瘤,多发性硬化,幼年型类风湿性关节炎,幼年型特发性关节炎,炎性肠病,移植物抗宿主病,牛皮癣关节

炎,强直性脊柱炎和葡萄膜炎。

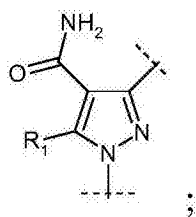


1. 式 (I) 化合物



其中

A环为:



R₁为N(R₃)₂或氢;

Cy为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基或吡唑基,其各自被R₂取代且任选被F、Cl、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基取代;

R₂选自:

L-Ar和C₁₋₃烷氧基,其中各Ar和C₁₋₃烷氧基任选被F、Cl、卤代C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基、R₃-S(O)₂-、-CN、-C(O)-NH(R₃)或C₁₋₃烷氧基取代;

L是选自以下的连接基:化学键、O、>C(O)、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-、-NH-CH₂-、-CH₂-NH-、-C(O)-NH-CH₂-、-NH-C(O)-NH-和-N(R₃)-S(O)_m-;

Ar为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噁唑基、吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、C₃₋₆环烷基或C₃₋₆杂环烷基;

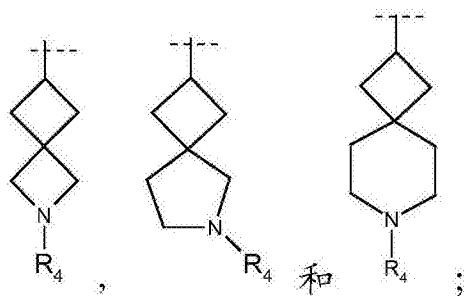
X₁是化学键;

各m独立为0-2;

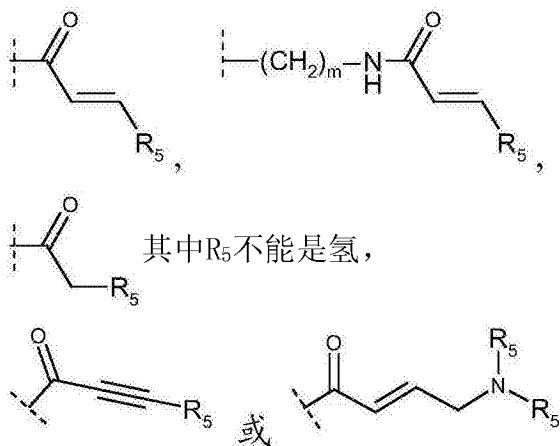
各R₃独立选自氢或C₁₋₄烷基;

Y选自:

螺环,其选自



R₄为



各 R_4 任选被卤代；

各 R_5 独立选自氢、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基 C_{1-3} 烷氧基、 $-CH_2-$ 杂环和杂环，各杂环任选被F、Cl、OH和 $CH_3-S(O)_2$ 取代，且各杂环选自吡咯烷基、哌啶基、吗啉基和1,4-氧氮杂环庚烷，

上述对于Cy、 R_1-R_5 、 X_1 和Y定义的各基团在可能时可被部分或完全卤代；
或其药学上可接受的盐。

2. 权利要求1的化合物，且其中

Cy为苯基或吡啶基，其各自被 R_2 取代且任选被F、Cl或 C_{1-2} 烷氧基取代；

R_2 选自：

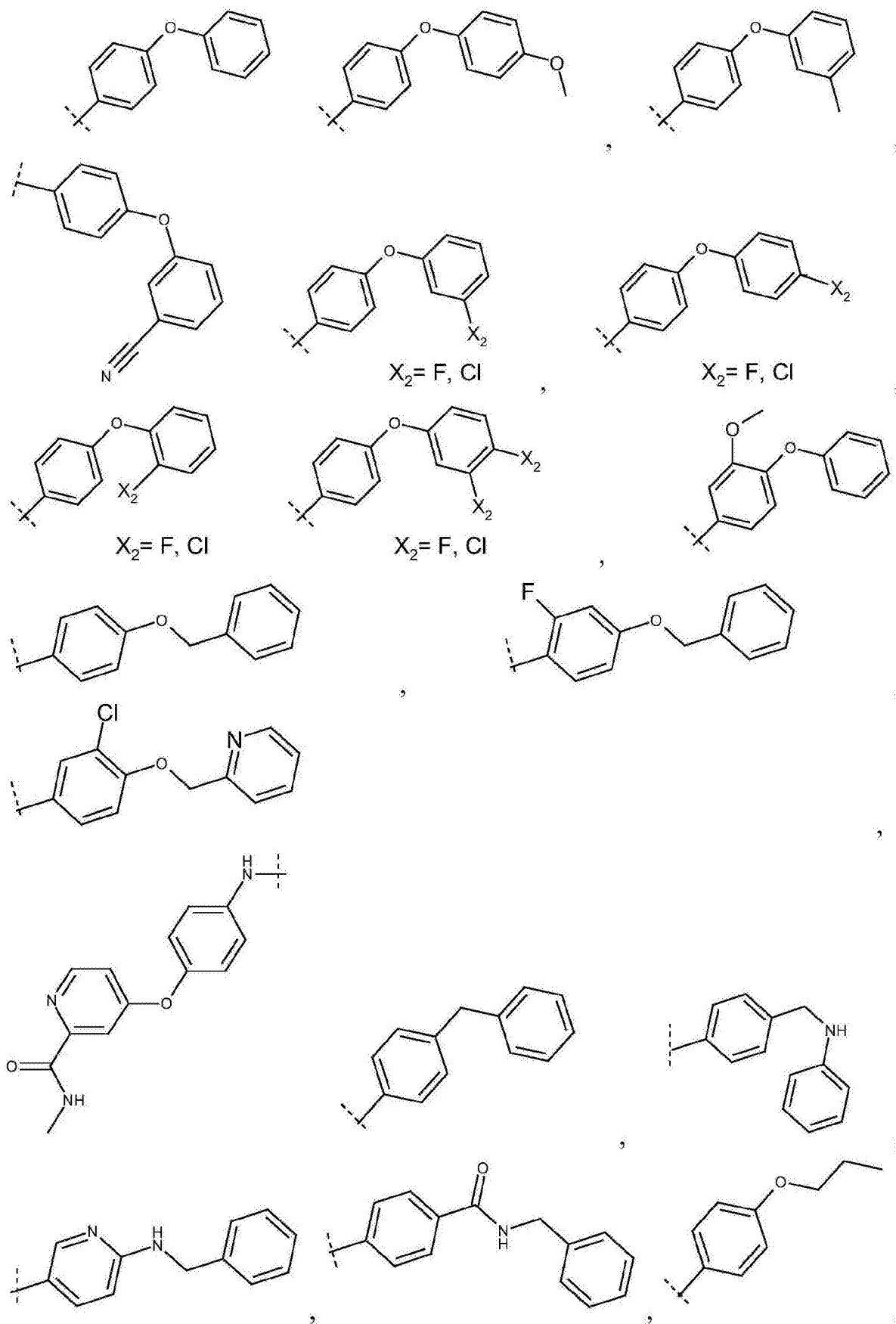
$L-Ar$ 和 C_{1-3} 烷氧基，其中各Ar和 C_{1-3} 烷氧基任选被F、Cl、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 $CH_3-S(O)_2-$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-NH(CH_3)$ 或 C_{1-2} 烷氧基取代；

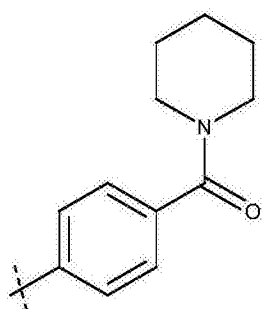
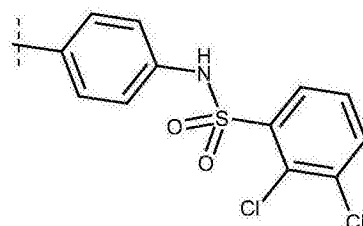
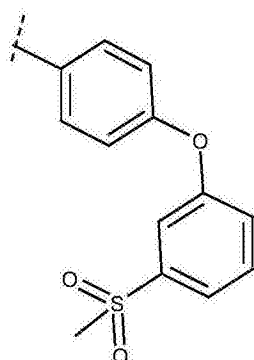
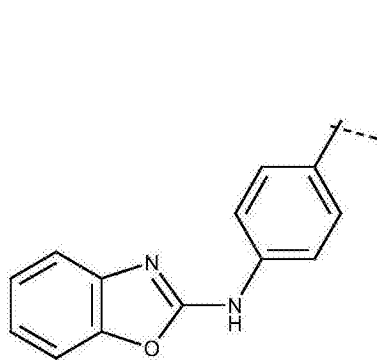
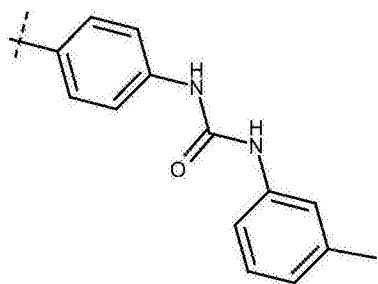
L是选自以下的连接基：化学键、O、 $>C(O)$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-C(O)-NH-CH_2-$ 、 $-NH-C(O)-NH-$ 和 $-N(H)-S(O)_2-$ ；

Ar为苯基、吡啶基、苯并噁唑基或哌啶基
或其药学上可接受的盐。

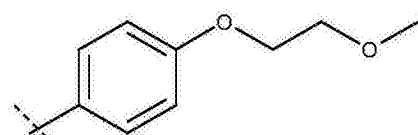
3. 权利要求1的化合物，且其中

Cy为



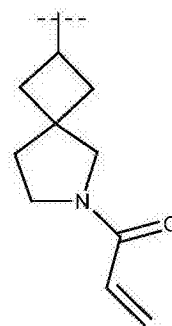
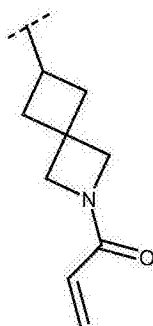
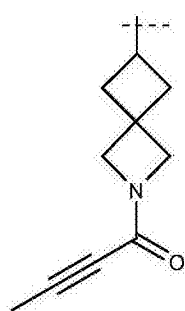


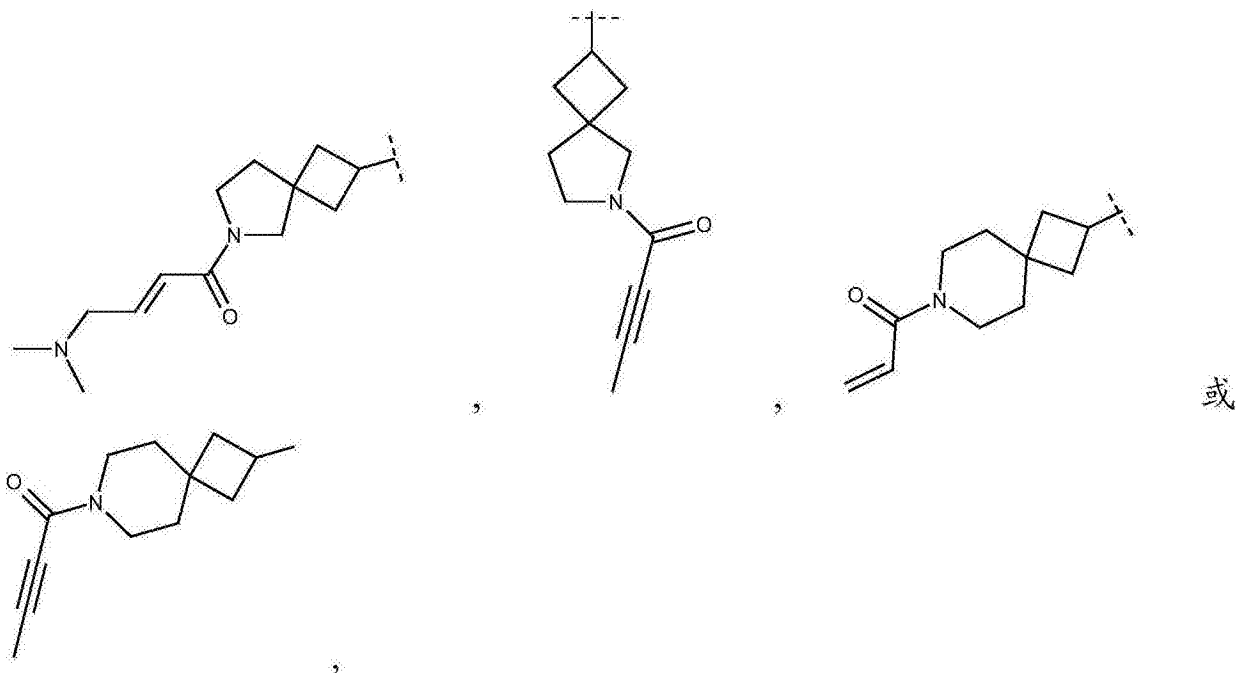
或



或其药学上可接受的盐。

4. 权利要求3的化合物,且其中

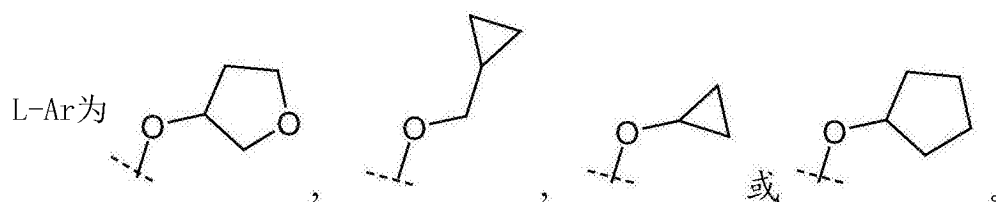
 $X_1-Y=$ 



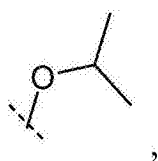
或其药学上可接受的盐。

5. 权利要求1的化合物, 且其中
Ar为C₃₋₅环烷基或四氢呋喃基;
n=1。

6. 权利要求5的化合物, 且其中

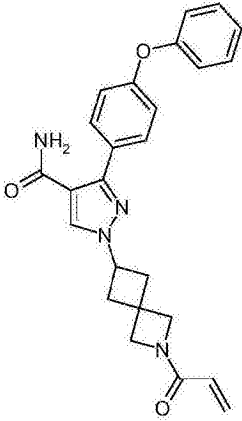
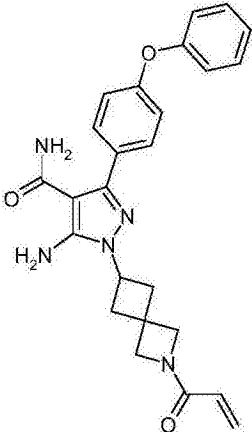
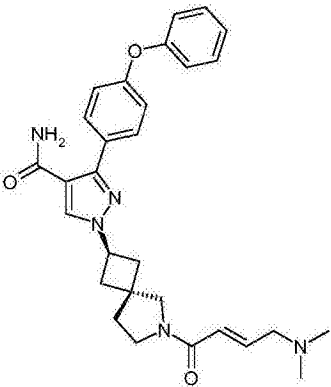
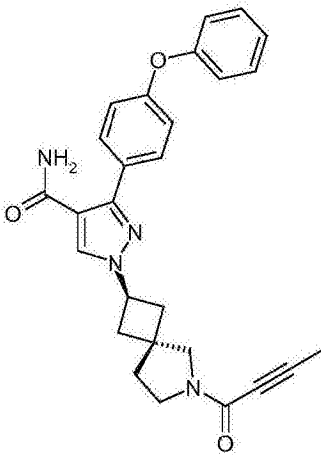
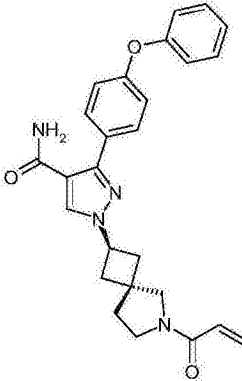


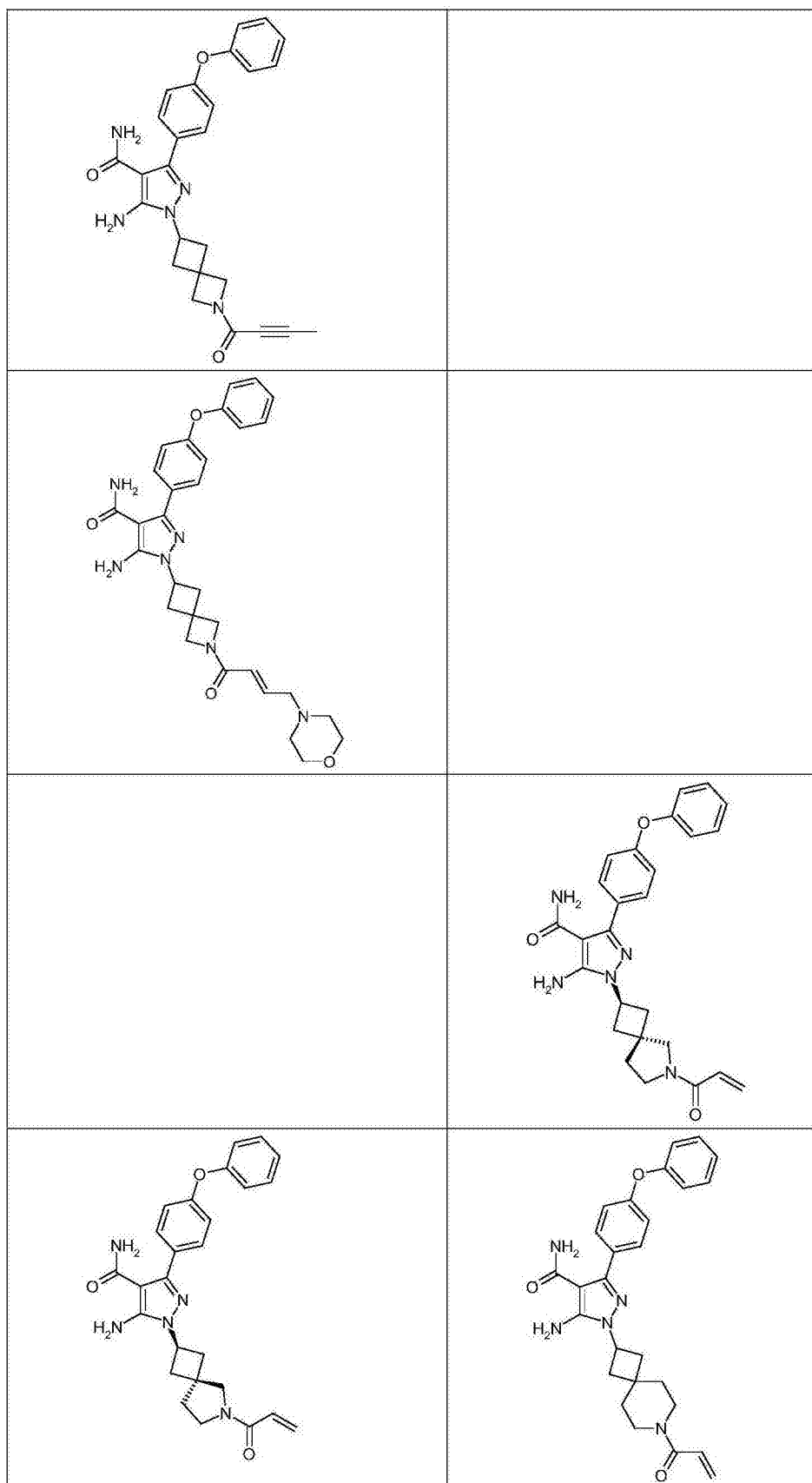
7. 权利要求1的化合物, 且其中
R₂为:

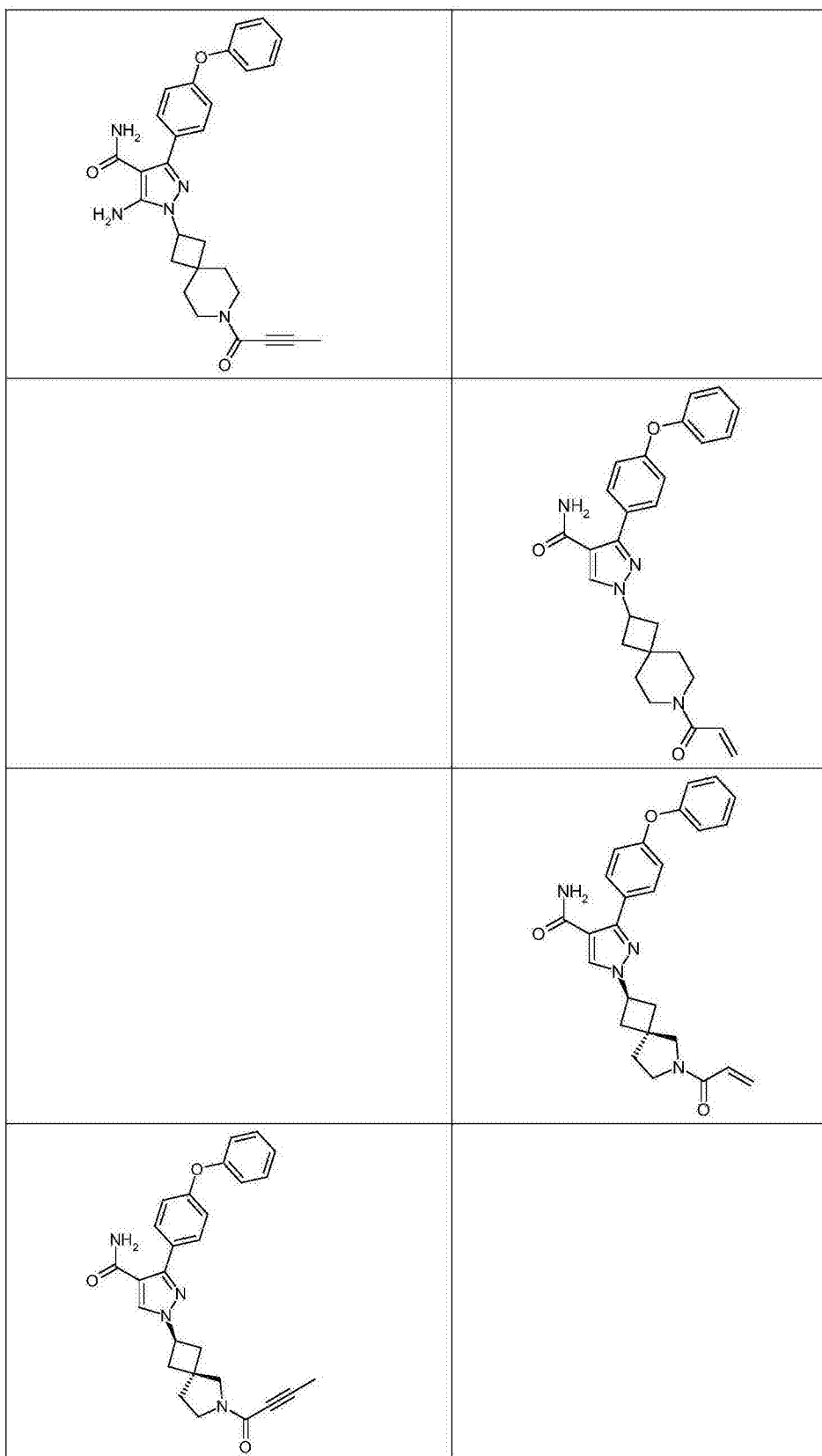


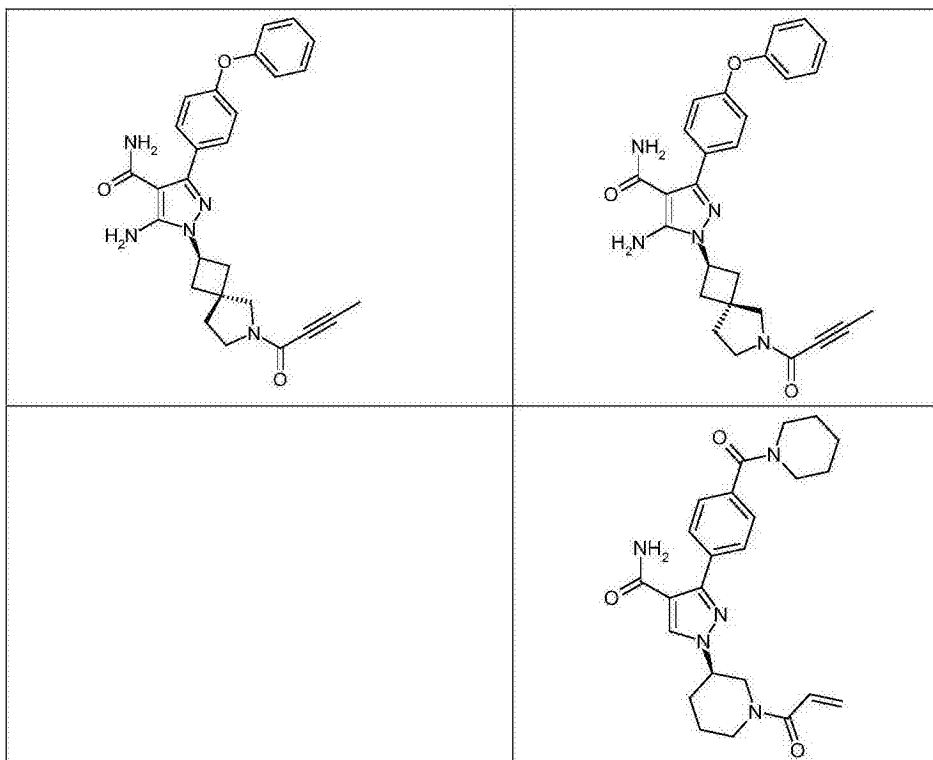
-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH₃、-OCF₃或-OCH₂CF₃。

8. 选自以下的化合物:

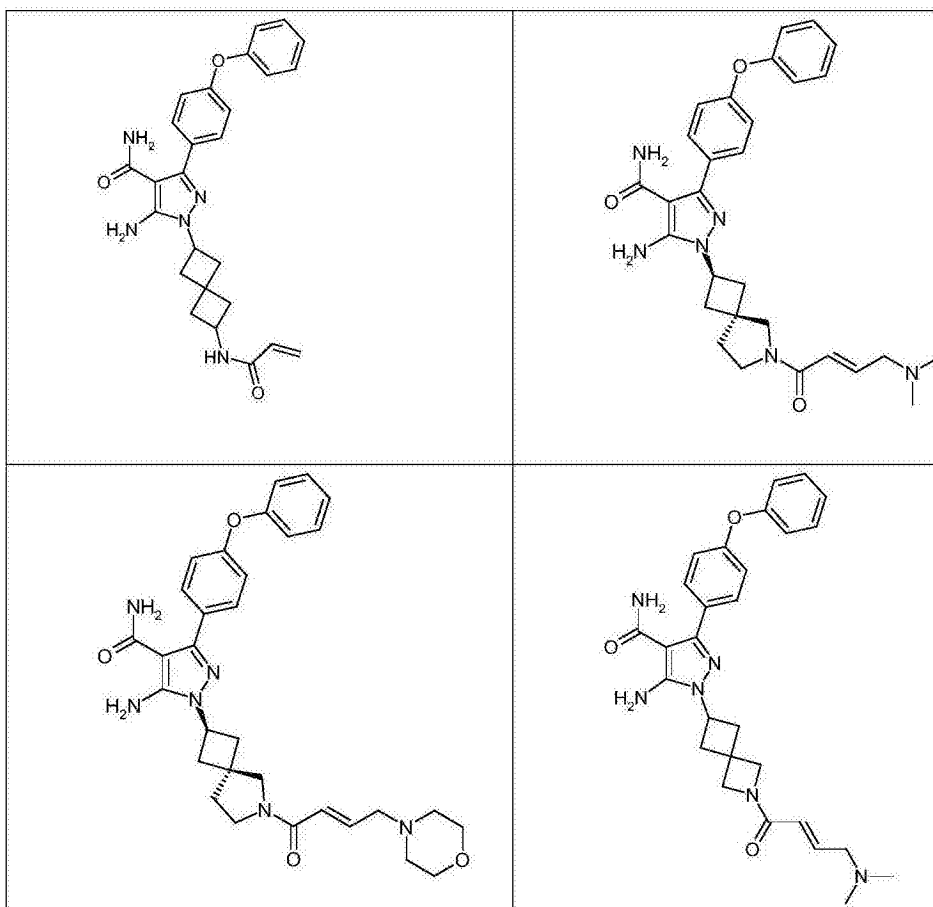


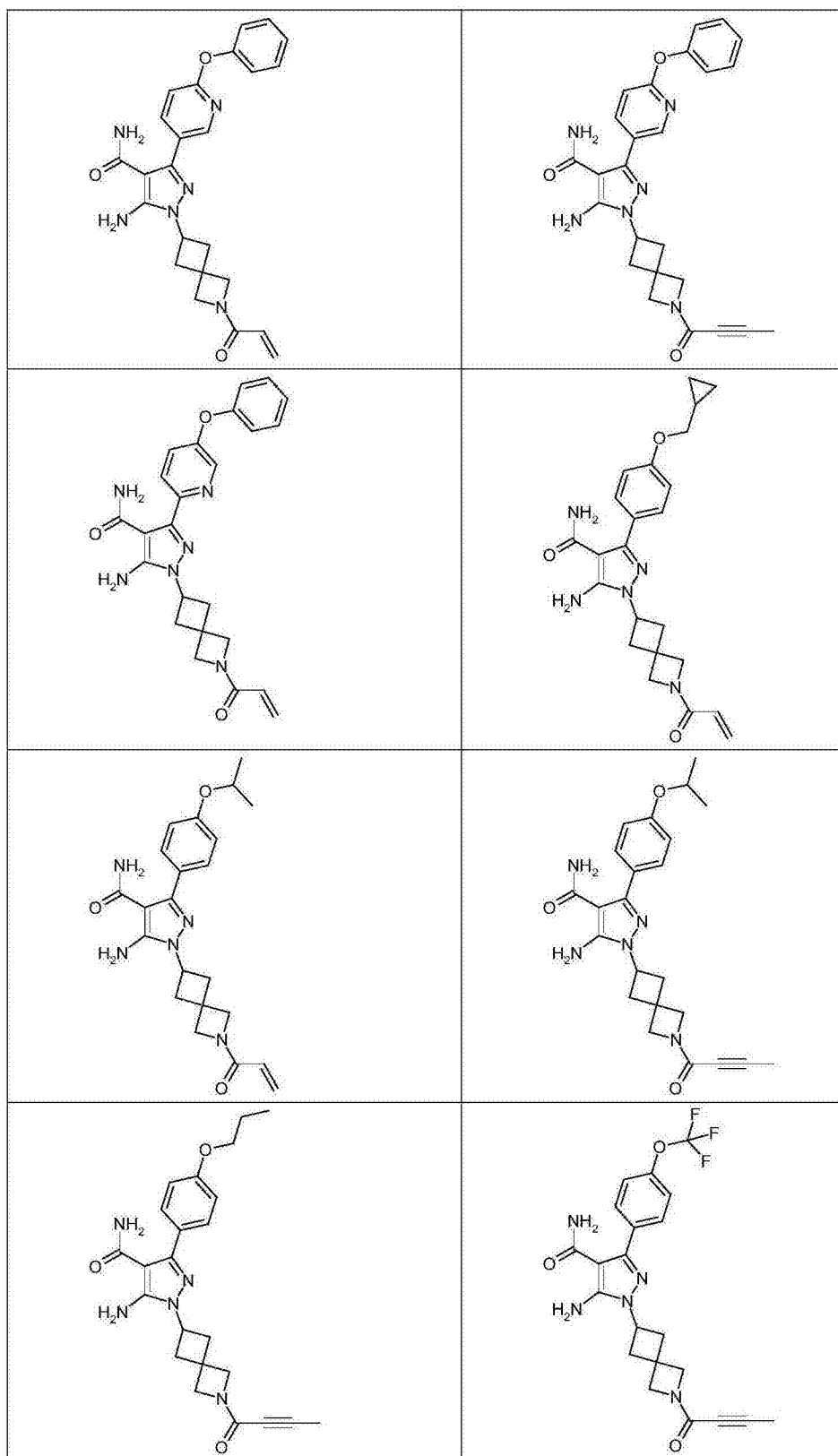


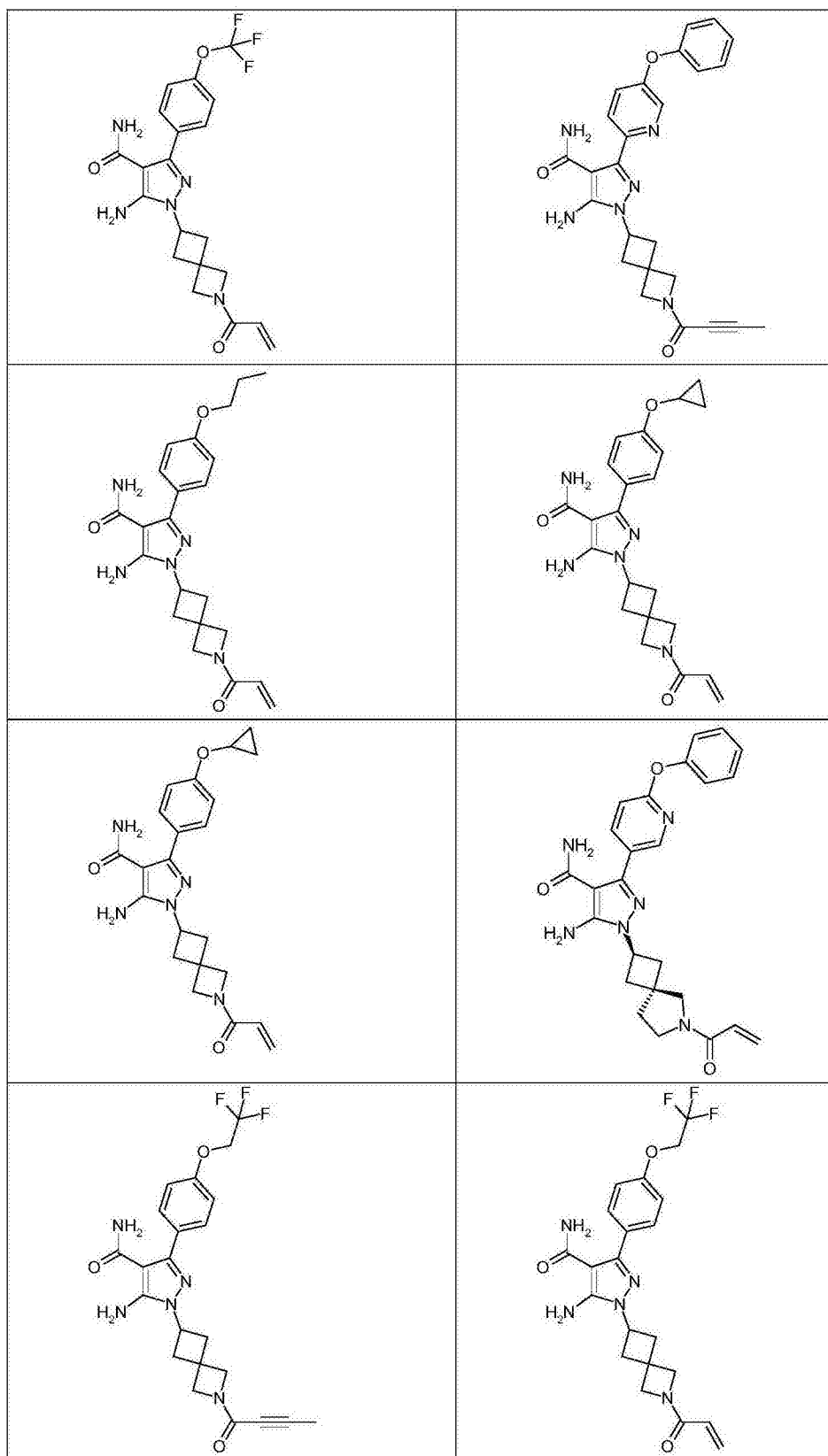


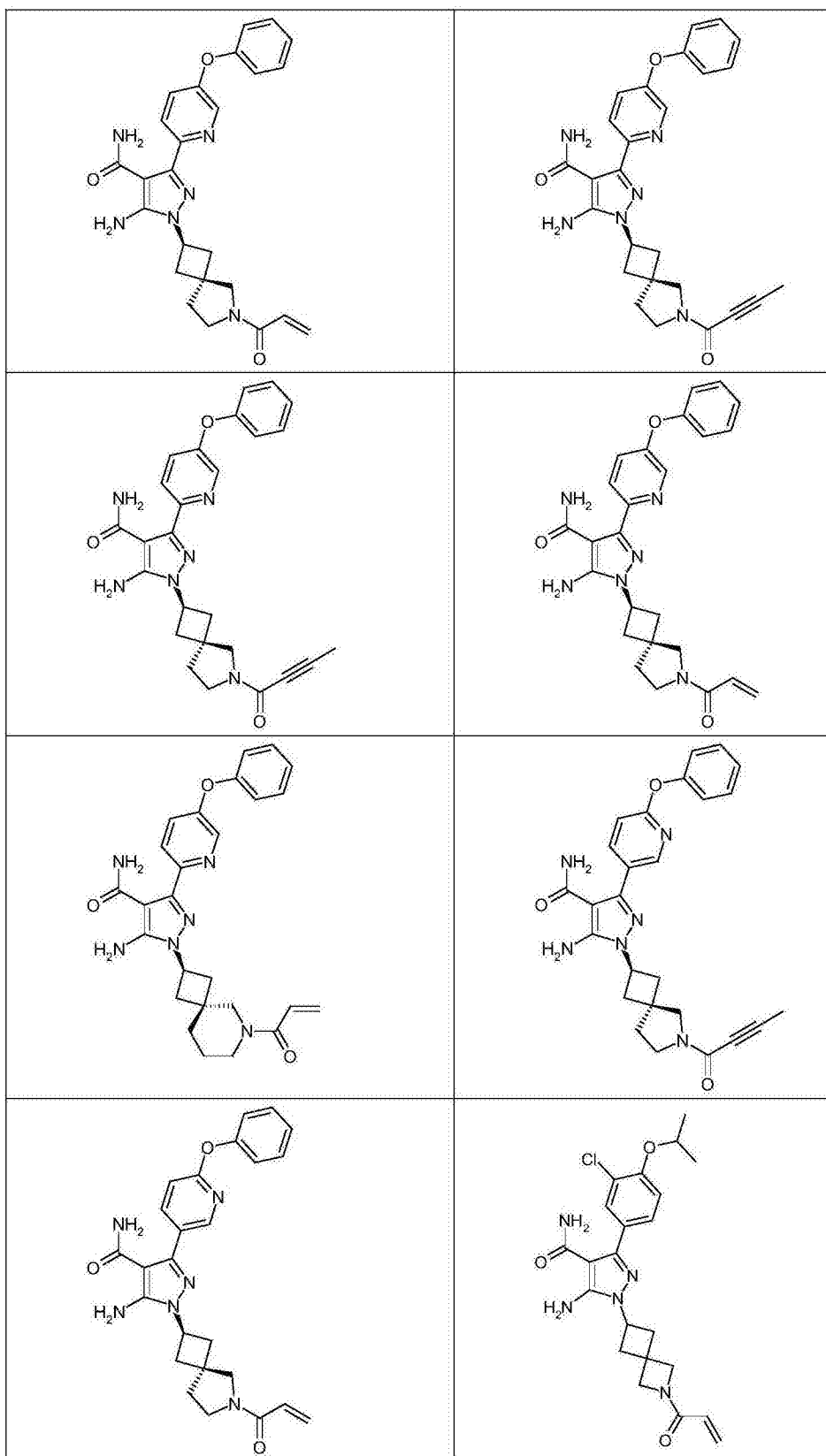
或其药学上可接受的盐。

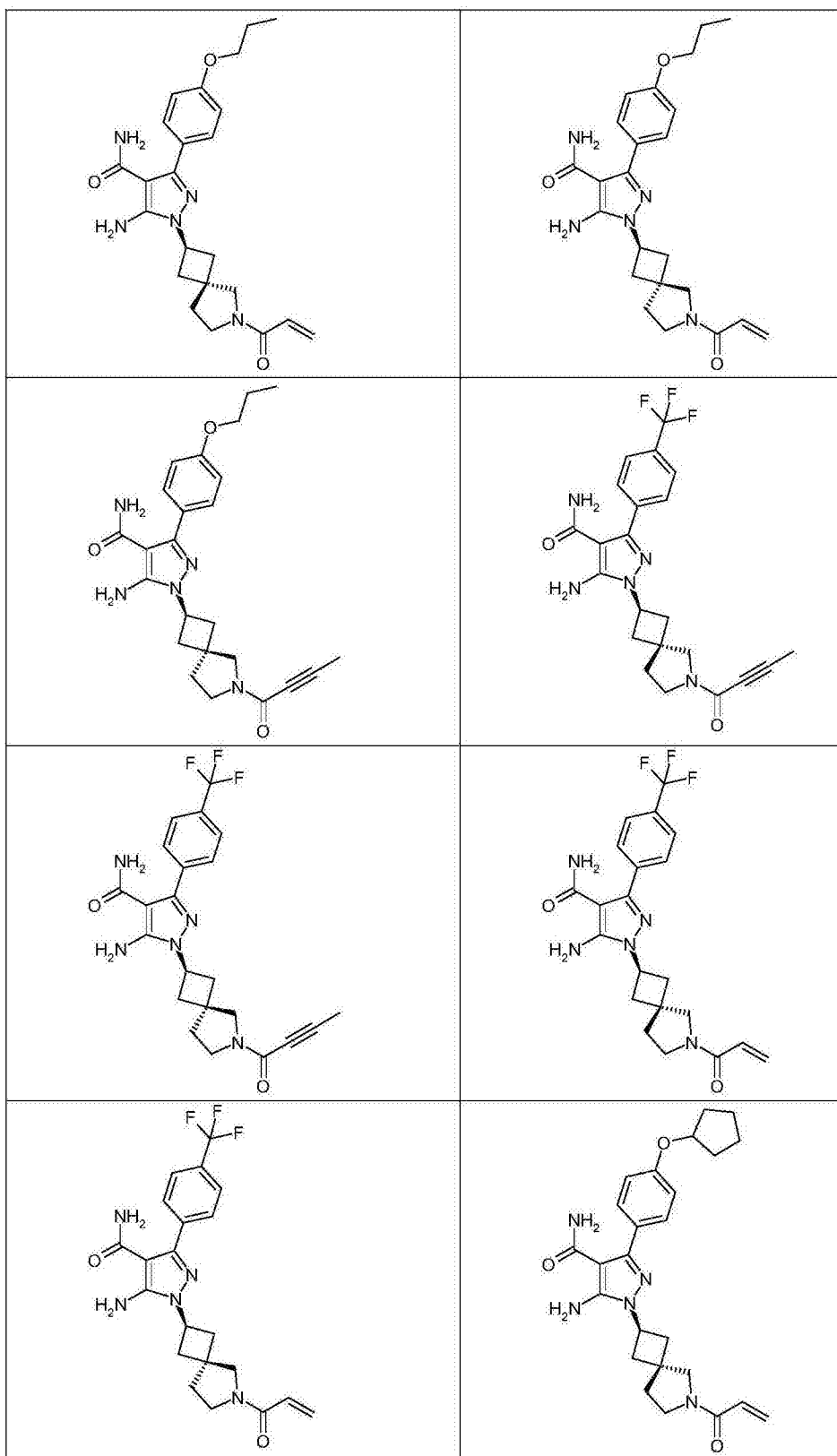
9. 选自以下的化合物：

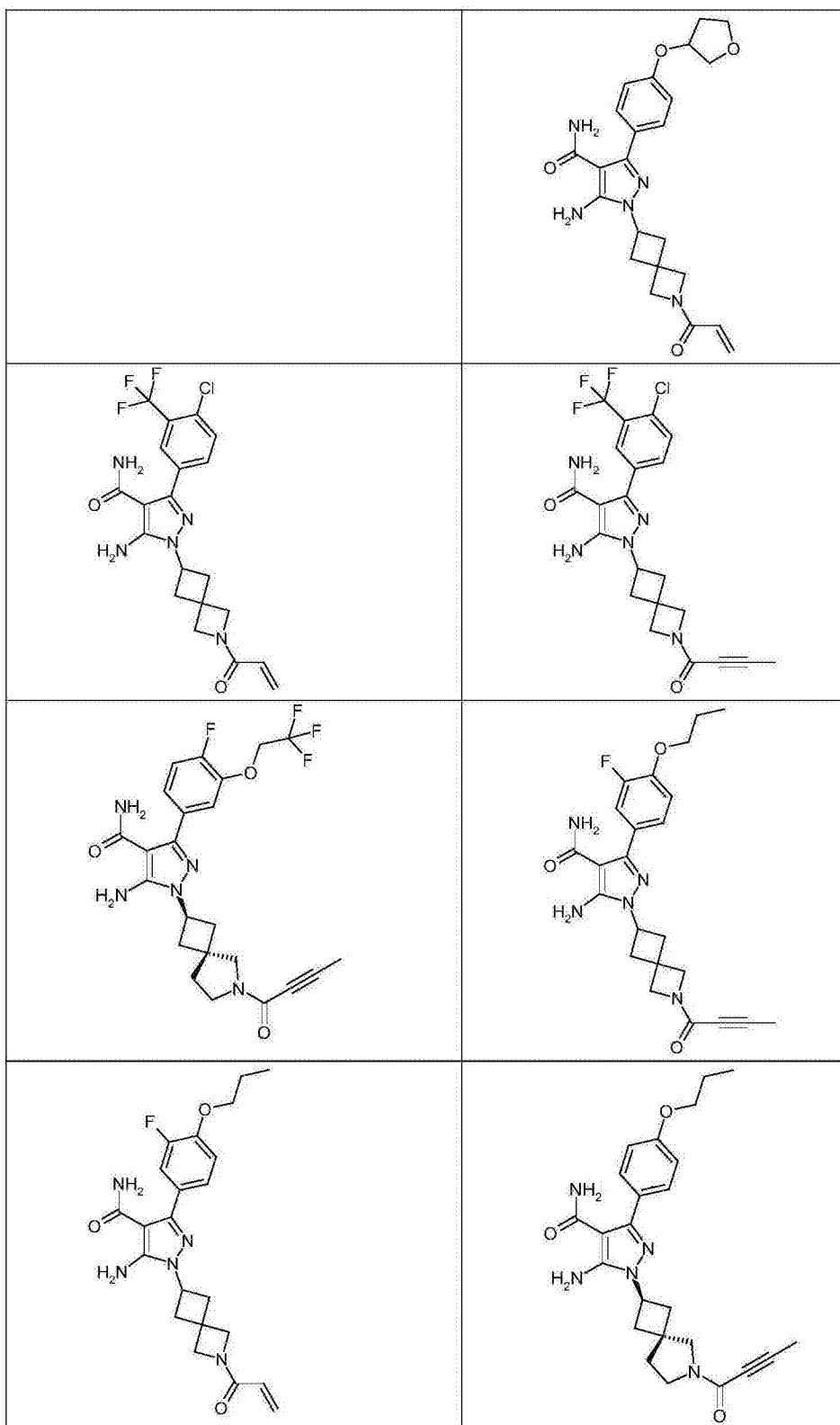


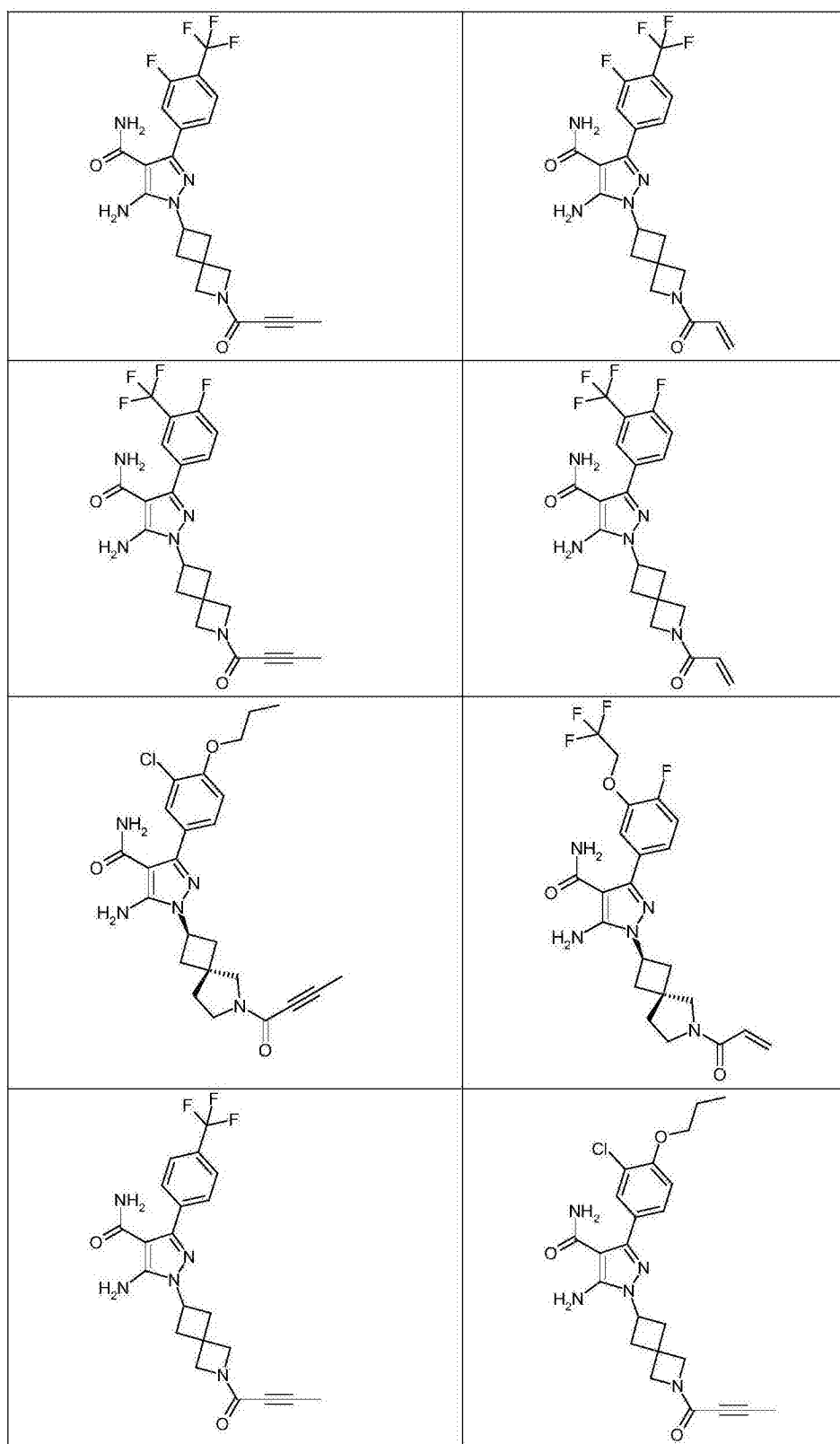


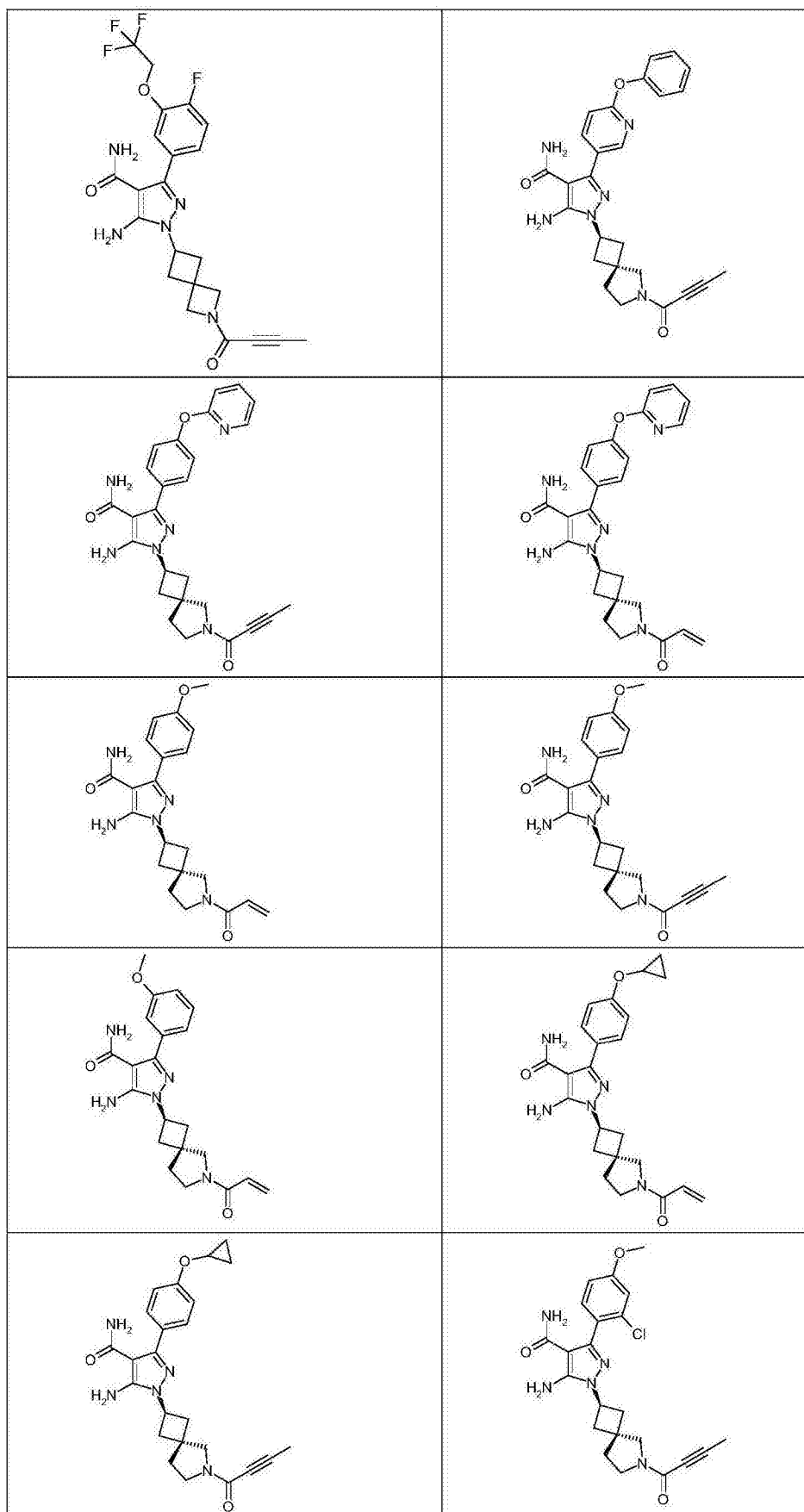


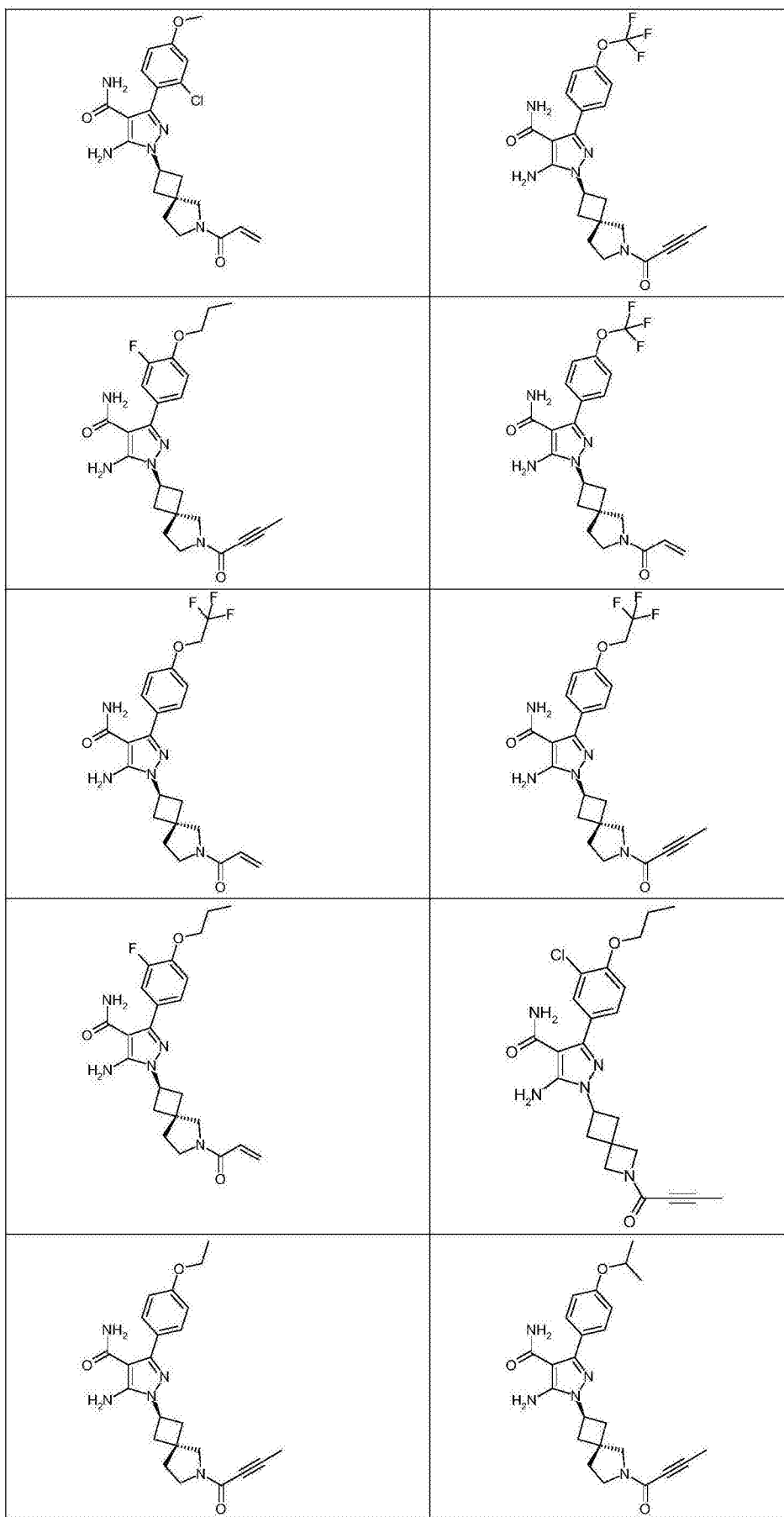












或其药学上可接受的盐。

10. 药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐。

11. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗疾病的药物中的用途,所述疾病选自类风湿性关节炎,系统性红斑狼疮,硬皮病,哮喘,过敏性鼻炎,过敏性湿疹,B细胞淋巴瘤,多发性硬化,幼年型特发性关节炎,炎性肠病,移植物抗宿主病,牛皮癣关节炎,强直性脊柱炎和葡萄膜炎。

12. 权利要求11的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗疾病的药物中的用途,其中所述类风湿性关节炎为幼年型类风湿性关节炎。

用作布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂的杂芳族化合物

[0001] 申请数据

[0002] 本申请要求享有序列号为61/681,684的美国临时申请(提交于2012年8月10日)的权益。

[0003] 发明背景

[0004] 1.技术领域

[0005] 本发明涉及新的抑制BTK的化合物及其作为药物的用途。

[0006] 2.背景信息

[0007] 人类酶系的蛋白质激酶家族成员在多种不同信号转导过程中起到重要的调节作用,这是由于其通过加入磷酸基来对特定蛋白质进行翻译后修饰(Hunter,Cell,198750,823-829)。布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase,BTK)是酪氨酸激酶的Tec家族成员,且在B细胞发育、活化和抗体产生当中起关键作用。

[0008] BTK对于B细胞生物学的贡献,可通过人类中与X相关的丙种球蛋白缺乏症(XLA)的免疫缺陷来举例说明(综述于Lindvall,Immunol Rev 2005,203,200-215),其表现为基于BCR结合造成的钙信号传导减少,由于祖B细胞和前B细胞阶段的阻断而造成缺少外周成熟B细胞,以及具有比正常健康个体低水平的循环抗体。最近在例如类风湿性关节炎(RA)和多发性硬化(MS)等疾病通过B细胞消耗抗CD20分子的临床实验中,实验结果支持了一种假设,即B细胞为控制自身免疫疾病提供了一个重要的介入节点(Townsend等人,2010)。在此情况下,通过抑制BTK而使B细胞的活化和增殖减弱,可能带来类似的治疗益处,且与BTK缺乏小鼠(Jansson,1993,Clin Exp Immunol 94,459-xxx)以及自身免疫性脑炎实验模型(Svensson等人,2002和Mangla等人2004)对于胶原诱导的关节炎所表现出来的抗性相一致。类似地,中和性抗体对于B细胞刺激因子BlyS所观察到的临床效果支持了B细胞在系统性红斑狼疮(SLE)的病理生理学中发挥的作用(La Cava 2010)。基于BTK对于抗体产生的必要性,所述抗体包括抗DNA抗体、鼠类模型中的SLE抗体(Steinberg等人,1982;Golding等人,1983;Scribner等人,1987;Seldin等人,1987;Satterthwaite等人,1998;Takeshita等人,1998;Whyburn等人,2003),BTK抑制剂可为SLE患者提供治疗益处。

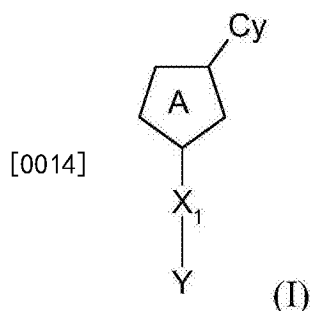
[0009] 在髓细胞中,BTK信号传导对于以下是必需的:炎性细胞因子例如TNF自受刺激的单核细胞中应激性释放(Horwood,J Exp Med,2003,1603-xxx),肌动蛋白细胞支架的最优化的构建以及分离的破骨细胞中的陷窝性骨再吸收(Danks,2011,J Bone和Mineral Research,26,182-192)。骨髓中产生的缺乏BTK的肥大细胞表现出活化诱导的受损的脱粒和细胞因子释放(参考)。基于BTK在自身免疫性和过敏性病症的病理学所涵盖的多种细胞类型的信号转导过程中的作用,抑制BTK活性可在例如RA、MS、SLE、哮喘和过敏性病症的疾病中提供临床益处。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明包含新的一类杂芳族化合物,其制备方法和使用方法。这些化合物对BTK呈现出良好的抑制作用,因此可用于治疗自身免疫性和过敏性病症。

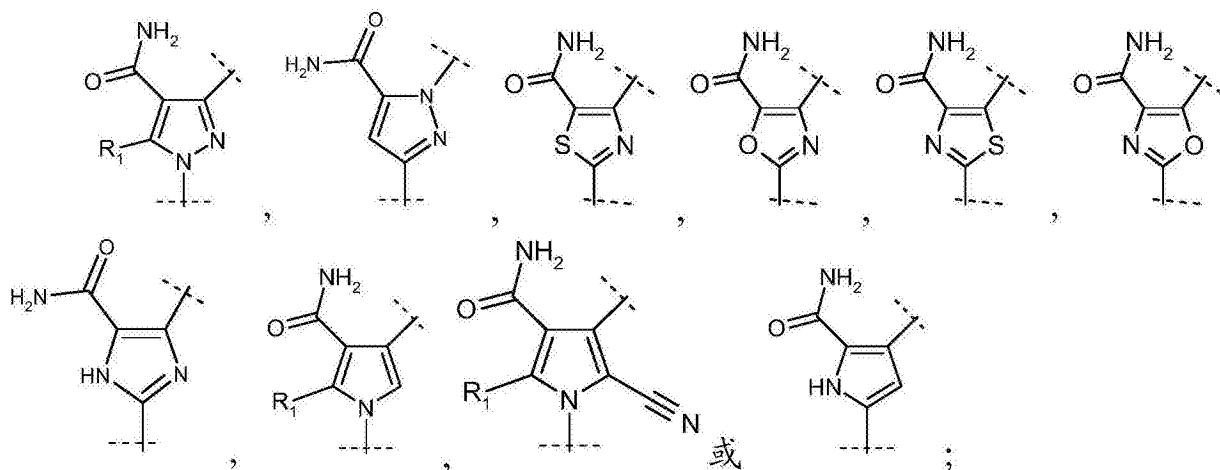
[0012] 发明详述

[0013] 在第一类实施方案中,提供了一种式(I)化合物



[0015] A环为:

[0016]



[0017] R_1 为N(R₃)₂或氢;

[0018] Cy为芳基或杂芳基,其各自被R₂取代且任选被卤素,卤代C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基取代;

[0019] R₂选自:

[0020] L-Ar、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基,其中各Ar、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基任选被卤素,卤代C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基、R₃-S(O)_m、-CN、-C(O)-N(R₃)₂或C₁₋₄烷氧基取代;

[0021] L是选自以下的连接基:化学键、O、>C(O)、-(CH₂)_n、-O-(CH₂)_n、-N(R₃)-、-N(R₃)-(CH₂)_n、-(CH₂)_n-N(R₃)-、-C(O)-N(R₃)-、-C(O)-N(R₃)-(CH₂)_n、-N(R₃)-C(O)-N(R₃)-、-N(R₃)-C(O)-、-S(O)_m-N(R₃)-和-N(R₃)-S(O)_m-,其中所述各L中-CH₂-的1-2个氢可被C₁₋₃烷基替代,所述C₁₋₃烷基可任选环化形成C₃₋₆环烷基环;

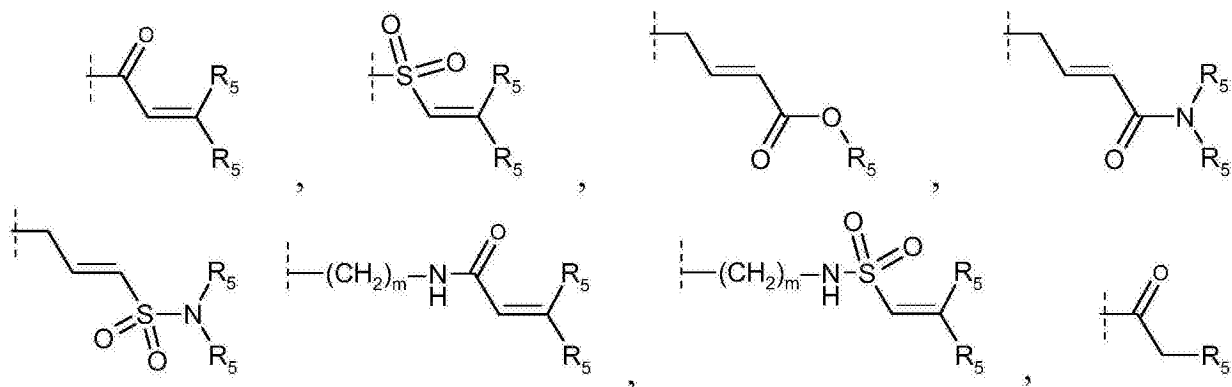
[0022] Ar为碳环,杂环基或杂芳基;

[0023] X₁是选自以下的连接基:化学键、-(CH₂)_n;

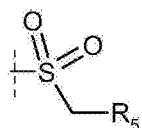
[0024] Y选自任选含有0-1个环氮原子的C₇-C₁₀螺环、单环或双环含氮杂环、碳环、芳基,其各自被一个R₄取代;

[0025] R₄为

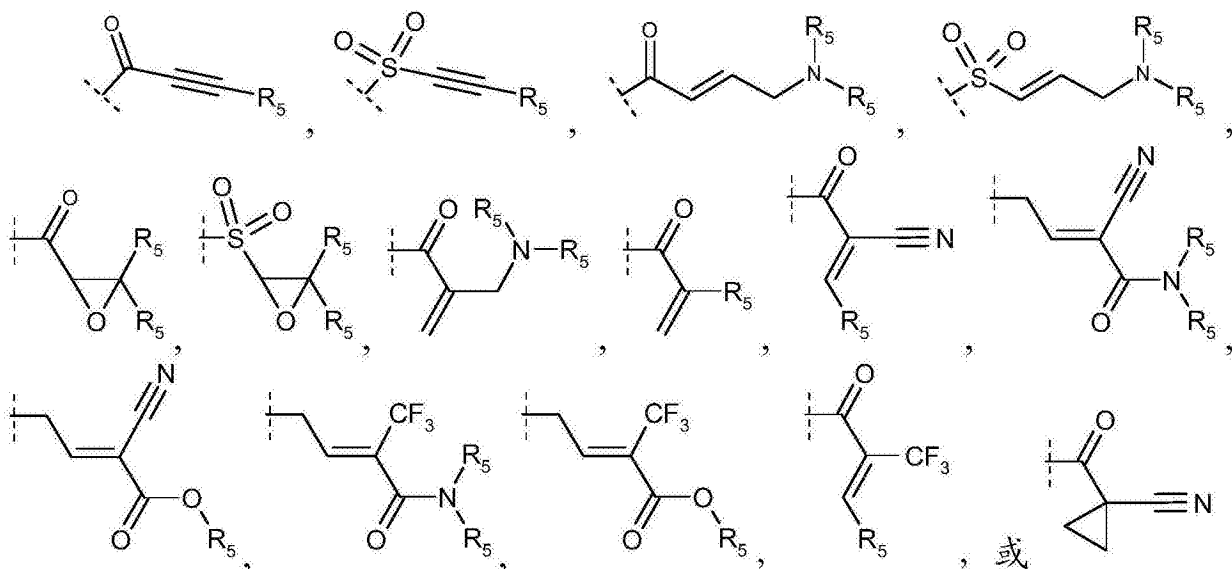
[0026]



[0027]

其中R₅不能是氢,

[0028]



[0029] 各n独立为1-4;

[0030] 各m独立为0-2;

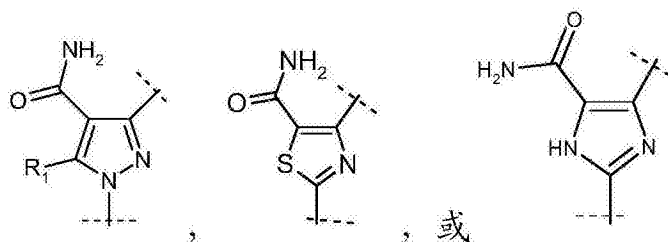
[0031] 各R₃独立选自氢或C₁₋₄烷基;[0032] 各R₅独立选自氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基C₁₋₄烷氧基、[0033] -(CH₂)_n-杂环和杂环,各杂环任选被卤素、OH和R₃-S(O)_m-取代;[0034] 上述对于Cy、R₁-R₅、X₁和Y定义的各基团,在可能时可被部分或完全卤代;

[0035] 或其药学上可接受的盐。

[0036] 在另一个实施方案中,提供了一种根据前述实施方案的式(I)化合物,且其中

[0037] A环为:

[0038]



[0039] 或其药学上可接受的盐。

[0040] 在另一个实施方案中,提供了一种根据前述任一实施方案的式(I)化合物,且其中

[0041] Cy为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基,其各自被R₂取代且任选被F、Cl或C₁₋₄烷氧基取代;[0042] R₂选自:[0043] L-Ar和C₁₋₃烷氧基,其中各Ar和C₁₋₃烷氧基任选被F、Cl、C₁₋₄烷基、R₃-S(O)₂-、-CN、-C(O)-NH(R₃)和C₁₋₃烷氧基取代;[0044] L是选自以下的连接基:化学键、O、>C(O)、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-、-NH-CH₂-、-CH₂-NH-、-C(O)-NH-CH₂-、-NH-C(O)-NH-和-N(R₃)-S(O)_m-;

[0045] Ar为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噁唑基、吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、哌啶基、哌嗪基或吡咯烷基

[0046] 或其药学上可接受的盐。

[0047] 在另一个实施方案中,提供了一种根据前述任一实施方案的式(I)化合物,且其中

[0048] Cy为苯基或吡啶基,其各自被R₂取代且任选被F、Cl或C₁₋₂烷氧基取代;[0049] R₂选自:[0050] L-Ar和C₁₋₃烷氧基,其中各Ar和C₁₋₃烷氧基任选被F、Cl、C₁₋₄烷基、CH₃-S(O)₂-、-CN、-C(O)-NH(R₃)和C₁₋₂烷氧基取代;[0051] L是选自以下的连接基:化学键、O、>C(O)、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-、-NH-CH₂-、-CH₂-NH-、-C(O)-NH-CH₂-、-NH-C(O)-NH-和-N(R₃)-S(O)_m-;

[0052] Ar为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噁唑基、吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻唑基或哌啶基

[0053] 或其药学上可接受的盐。

[0054] 在另一个实施方案中,提供了一种根据前述任一实施方案的式(I)化合物,且其中

[0055] Cy为苯基或吡啶基,其各自被R₂取代且任选被F、Cl或C₁₋₂烷氧基取代;[0056] R₂选自:[0057] L-Ar和C₁₋₃烷氧基,其中各Ar和C₁₋₃烷氧基任选被F、Cl、C₁₋₄烷基、CH₃-S(O)₂-、-CN、-C(O)-NH(CH₃)和C₁₋₂烷氧基取代;[0058] L是选自以下的连接基:化学键、O、>C(O)、-CH₂-、-O-CH₂-、-NH-、-NH-CH₂-、-CH₂-NH-、-C(O)-NH-CH₂-、-NH-C(O)-NH-和-N(H)-S(O)₂-;

[0059] Ar为苯基、吡啶基、苯并噁唑基或哌啶基

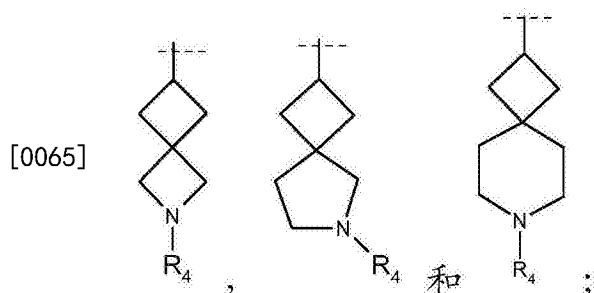
[0060] 或其药学上可接受的盐。

[0061] 在另一个实施方案中,提供了一种根据前述任一实施方案的式(I)化合物,且其中

[0062] X₁是选自以下的连接基:化学键和-(CH₂)_n-;

[0063] Y选自:

[0064] 螺环,其选自

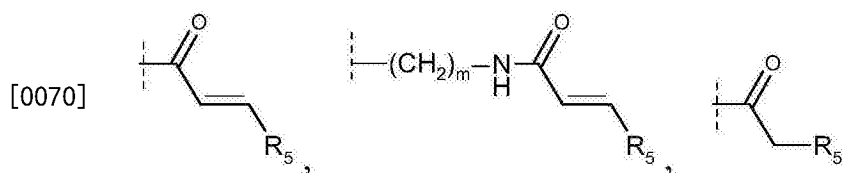


[0066] 杂环,其选自哌啶基和吡咯烷基;

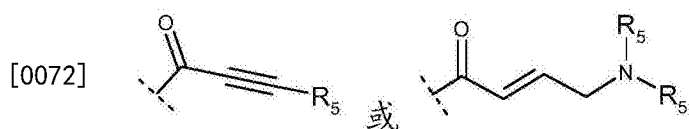
[0067] 苯基;

[0068] 各杂环或苯基被一个R₄取代;

[0069] R₄为



[0071] 其中R₅不能是氢,



[0073] 各R₄任选被卤代;

[0074] 各R₅独立选自氢、C₁₋₃烷基、卤代C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基C₁₋₃烷氧基、-CH₂-杂环和杂环,各杂环任选被F、Cl、OH和CH₃-S(O)₂-取代,且各杂环选自吡咯烷基、哌啶基、吗啉基和1,4-氧氮杂环庚烷,

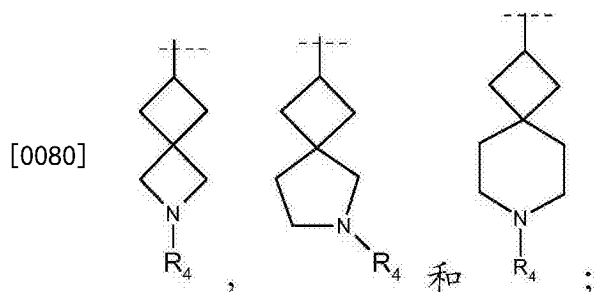
[0075] 或其药学上可接受的盐。

[0076] 在另一个实施方案中,提供了一种根据前述任一实施方案的式(I)化合物,且其中

[0077] X₁是选自以下的连接基:化学键和-(CH₂)_n-;

[0078] Y选自:

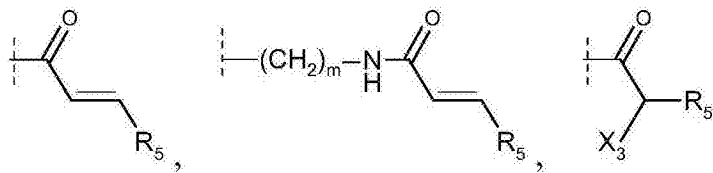
[0079] 螺环,其选自



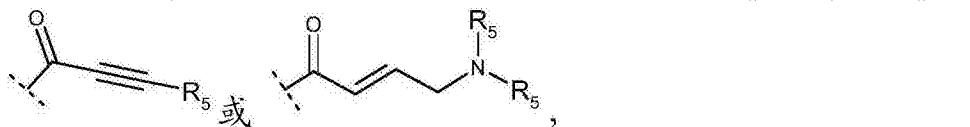
[0081] 杂环,其选自哌啶基和吡咯烷基;

[0082] 苯基;

[0083] 各杂环或苯基被一个R₄取代;

[0084] R_4 为

[0085]



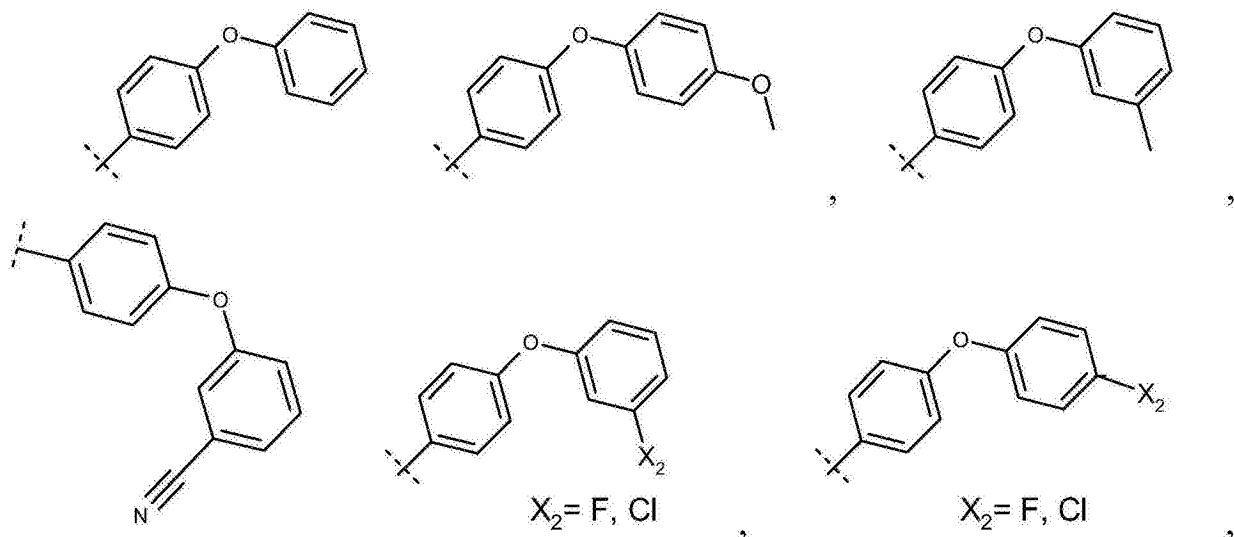
[0086] 各 R_5 独立选自氢、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 C_{1-3} 烷基 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CH}_2$ -杂环和杂环,各杂环任选被F、Cl、OH和 $\text{CH}_3\text{---S(O)}_2$ -取代,且各杂环选自吡咯烷基、哌啶基和1,4-氧氮杂环庚烷,

[0087] 或其药学上可接受的盐。

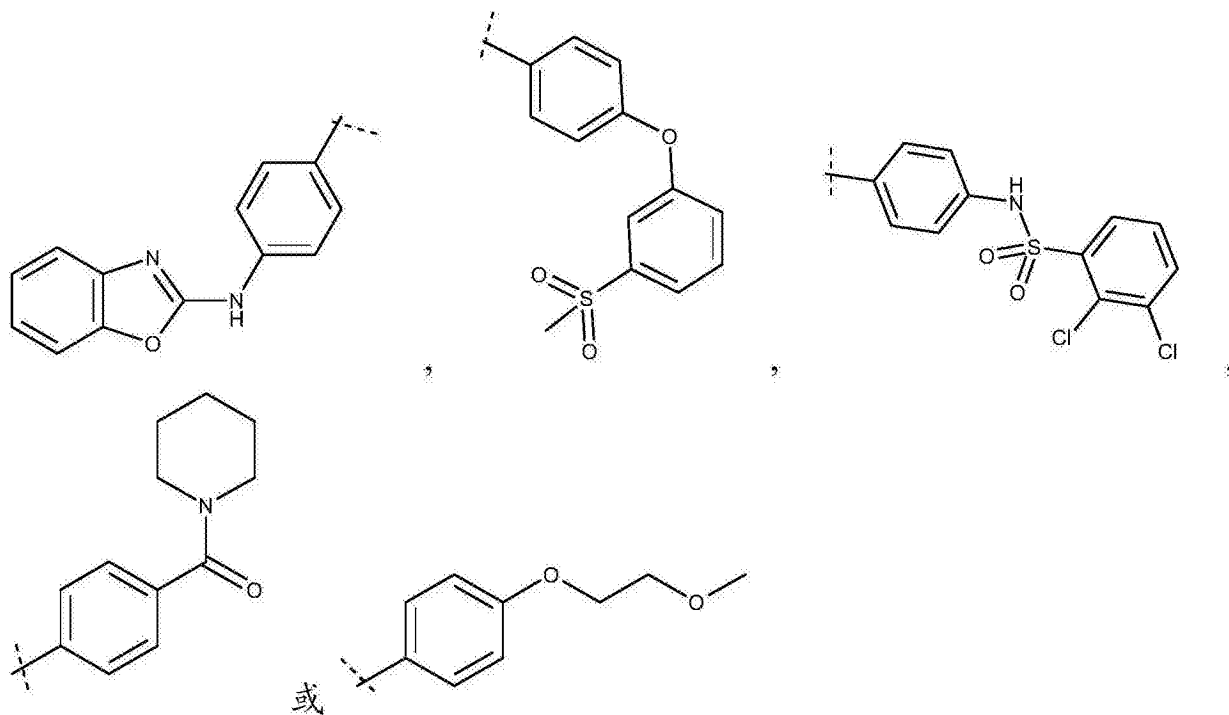
[0088] 在另一个实施方案中,提供了一种根据前述任一实施方案的式(I)化合物,且其中

[0089] Cy为

[0090]



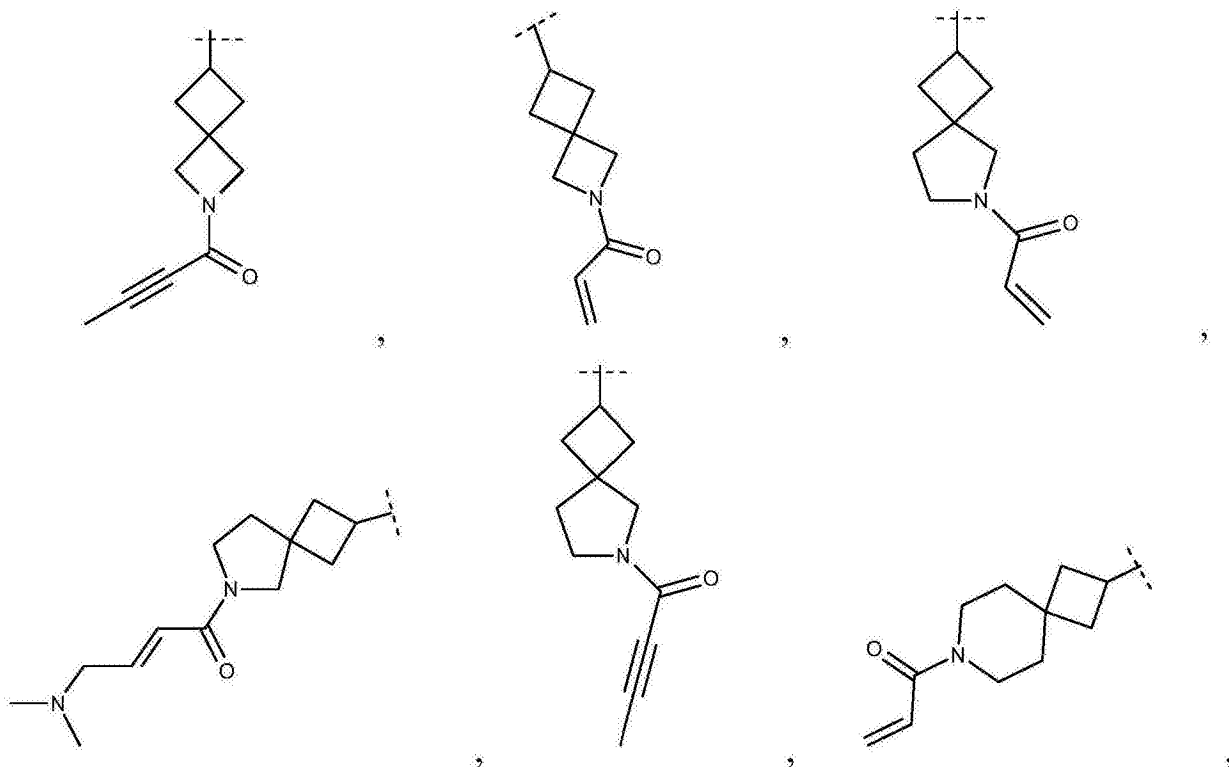
[0092]



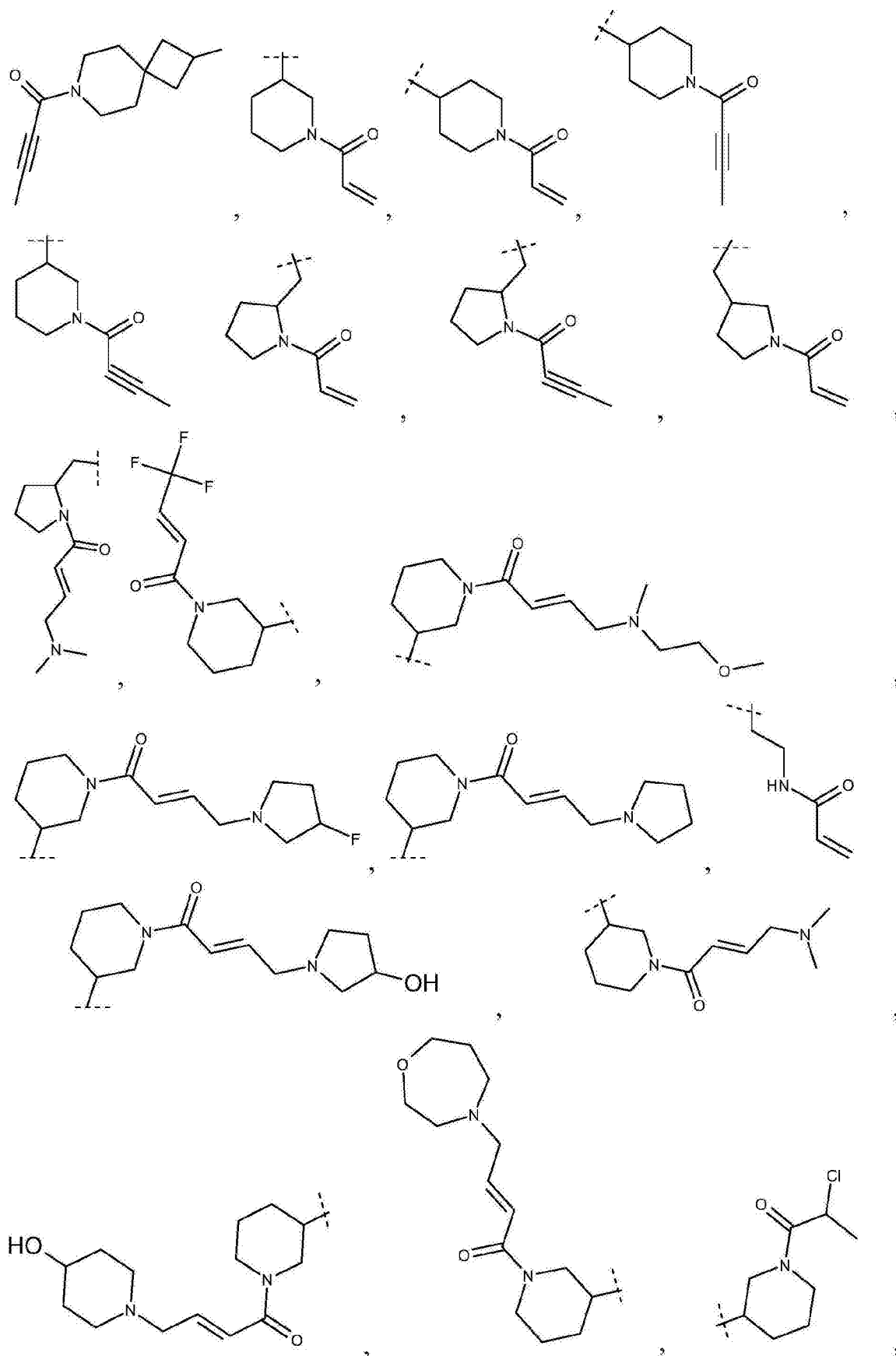
[0093] 或其药学上可接受的盐。

[0094] 在另一个实施方案中,提供了一种根据前述任一实施方案的式(I)化合物,且其中

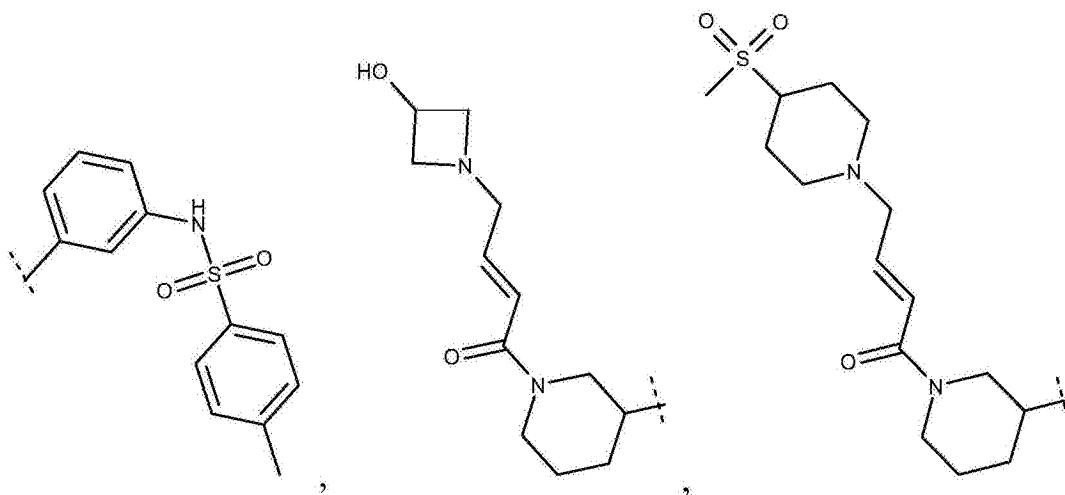
[0095]

 $\text{X}_1\text{-Y} =$ 

[0096]



[0097]

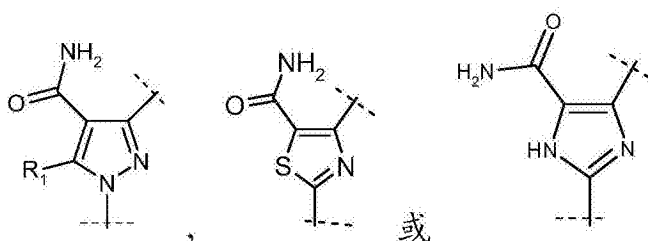


[0098] 或其药学上可接受的盐。

[0099] 在另一个实施方案中,提供了一种根据前述任一实施方案的式(I)化合物,且其中

[0100] A环为:

[0101]

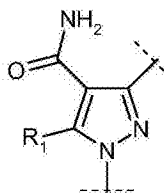


[0102] 或其药学上可接受的盐。

[0103] 在另一个实施方案中,提供了一种根据前述任一实施方案的式(I)化合物,且其中

[0104] A环为:

[0105]

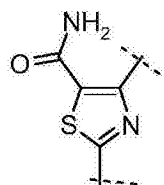


[0106] 或其药学上可接受的盐。

[0107] 在另一个实施方案中,提供了一种根据前述任一实施方案的式(I)化合物,且其中

[0108] A环为:

[0109]

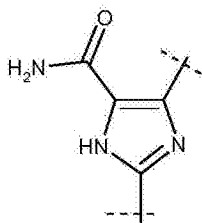


[0110] 或其药学上可接受的盐。

[0111] 在另一个实施方案中,提供了一种根据前述任一实施方案的式(I)化合物,且其中

[0112] A环为:

[0113]



[0114] 或其药学上可接受的盐。

[0115] 在另一个实施方案中,提供了一种根据前述任一实施方案的式(I)化合物,且其中

[0116] R_2 为L-Ar;[0117] L是选自以下的连接基:化学键、O,和 $-O-(CH_2)_n-$;[0118] n 为1-3;

[0119] Ar为碳环或杂环;

[0120] 或其药学上可接受的盐。

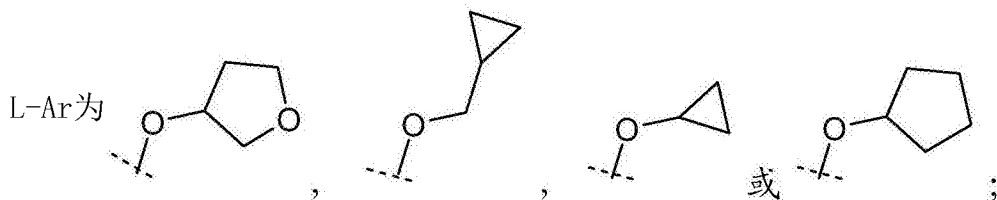
[0121] 在另一个实施方案中,提供了一种根据前述任一实施方案的式(I)化合物,且其中

[0122] Ar为 C_{3-5} 环烷基或四氢呋喃基;[0123] $n=1$;

[0124] 或其药学上可接受的盐。

[0125] 在另一个实施方案中,提供了一种根据前述任一实施方案的式(I)化合物,且其中

[0126]

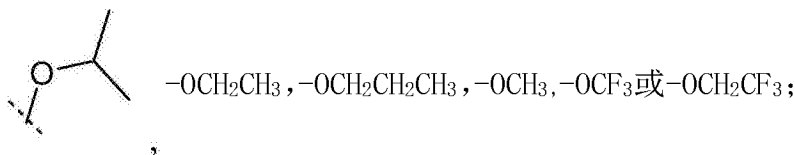


[0127] 或其药学上可接受的盐。

[0128] 在另一个实施方案中,提供了一种根据前述任一实施方案的式(I)化合物,且其中

[0129] R_2 为:

[0130]

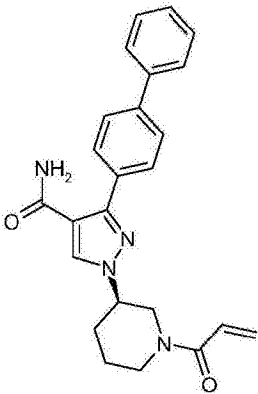
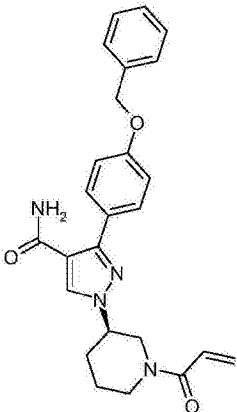
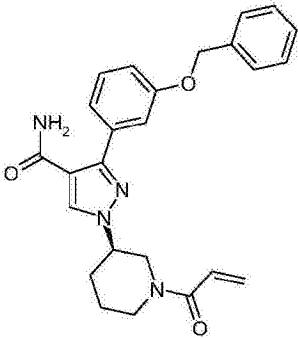


[0131] 或其药学上可接受的盐。

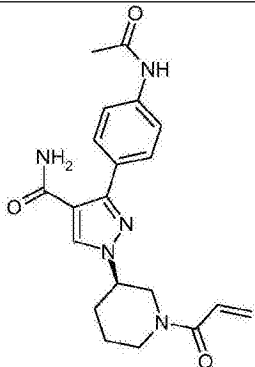
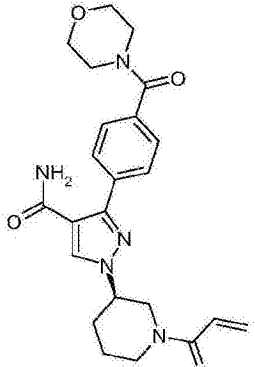
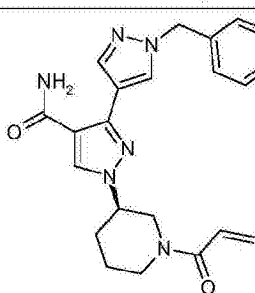
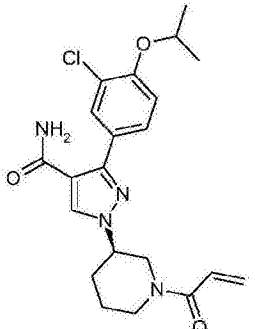
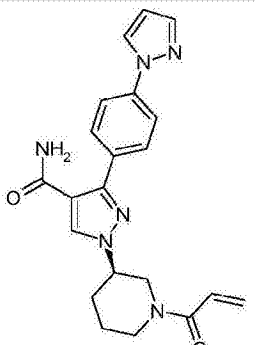
[0132] 在另一个实施方案中,本发明提供并制备了表I中的化合物,其可基于一般反应流程、实施例和本领域已知的方法来制备。

[0133] 化合物和生物活性的表格

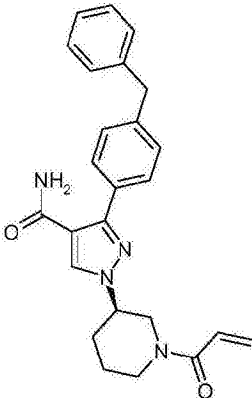
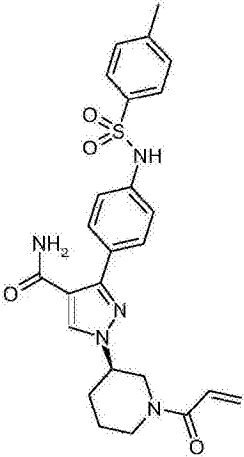
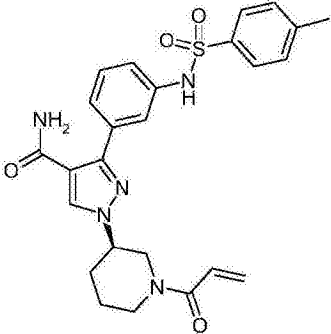
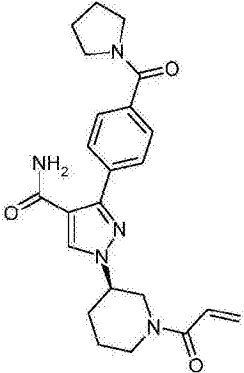
[0134]

实施例	结构	BTK IC50 (nM)	HPLC 方法	RT (min)	m/z [M+H] ⁺
1		2600	A	4.13	401.2
2		33	A	4.08	431.3
3		810	A	4.06	431.3

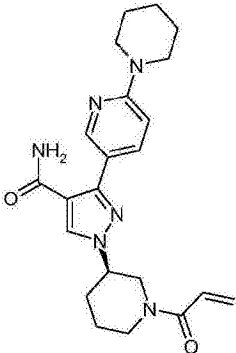
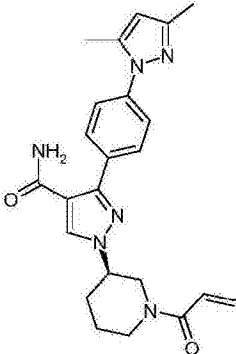
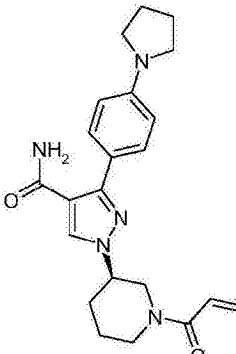
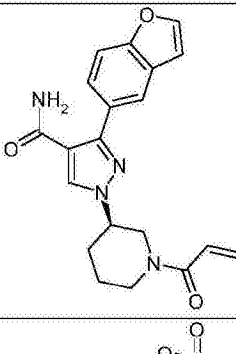
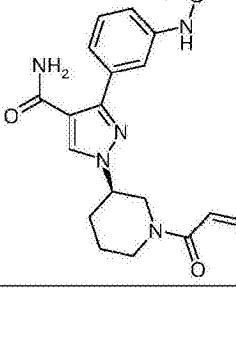
[0135]

4		-	A	2.56	382.4
5		-	A	2.59	438.4
6		-	A	2.75	405.4
7		-	A	2.83	417.3
8		-	A	2.61	391.2

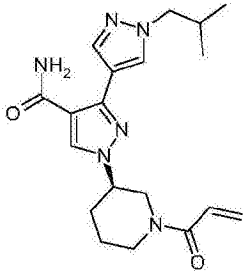
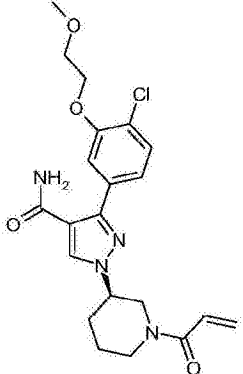
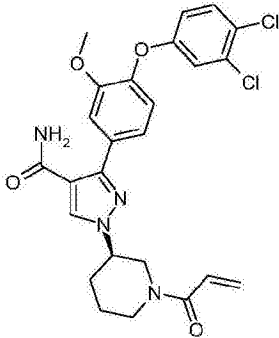
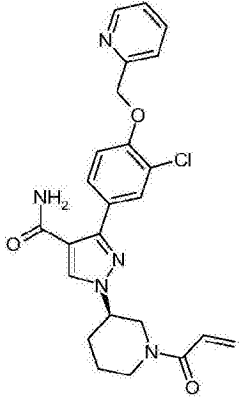
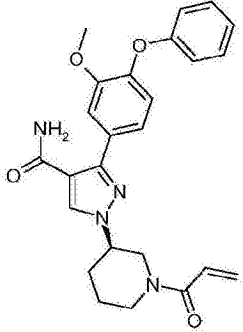
[0136]

9		14	A	4.11	415.3
10		-	A	4.14	494.3
11		5500	A	2.80	494.2
12		-	A	2.67	422.3

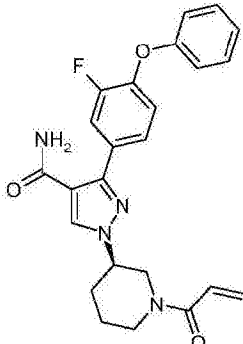
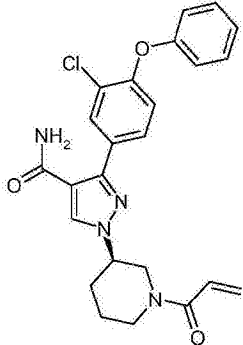
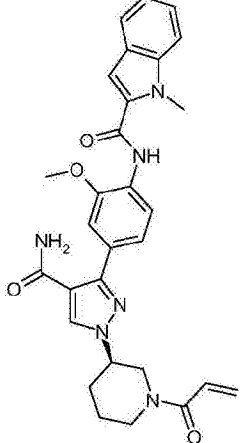
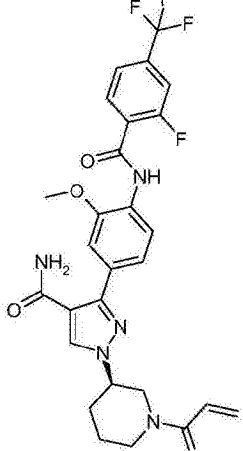
[0137]

13		-	A	2.56	409.3
14		7800	A	2.81	419.4
15		-	A	2.89	394.4
16		580	A	2.77	365.3
17		4800	A	2.60	418.4

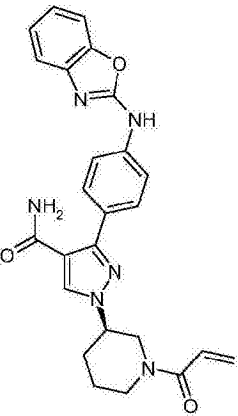
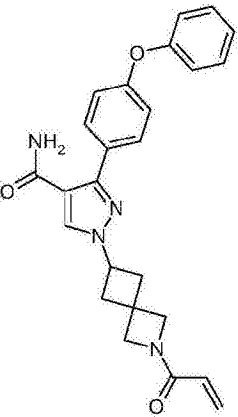
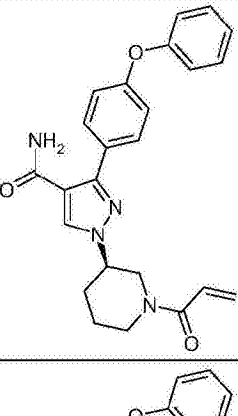
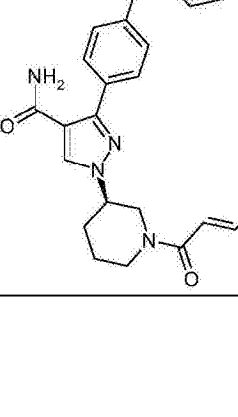
[0138]

18		-	A	2.72	371.4
19		-	A	2.84	433.3
20		30	A	3.03	515.2
21		98	A	2.85	466.3
22		7.6	A	2.91	447.3

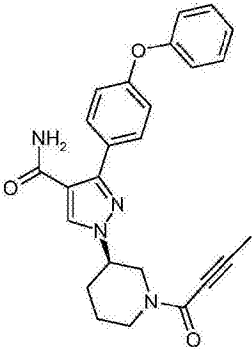
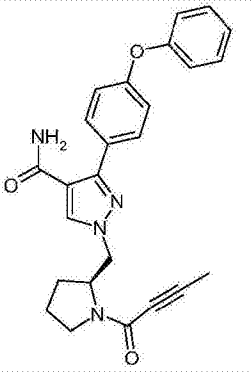
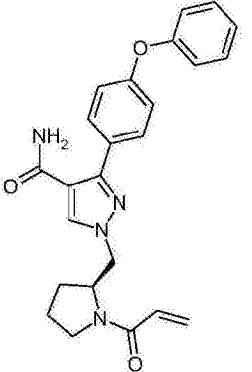
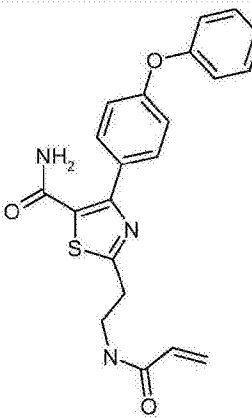
[0139]

23		10	A	2.97	435.3
24		9.4	A	3.02	451.3
25		5.1	A	3.03	527.3
26		22	A	3.03	560.3

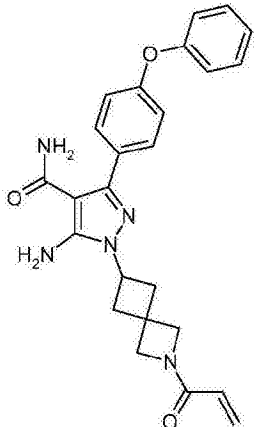
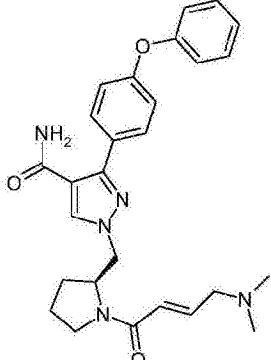
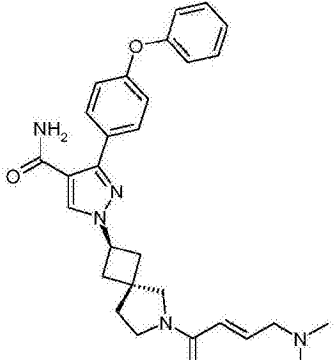
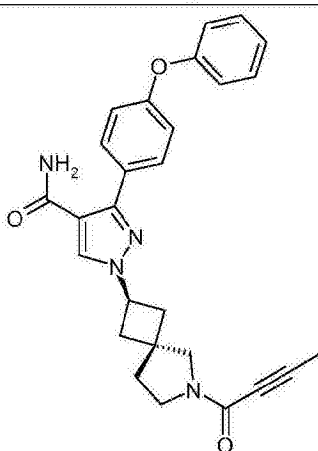
[0140]

27		300	A	2.84	457.3
28		3.5	A	2.85	429.3
29		3.2	A	2.83	417.3
30		57	A	2.54	474.35

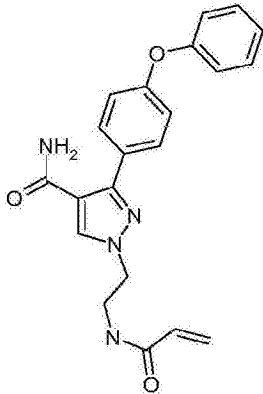
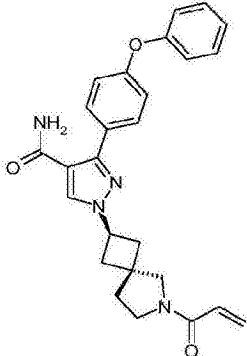
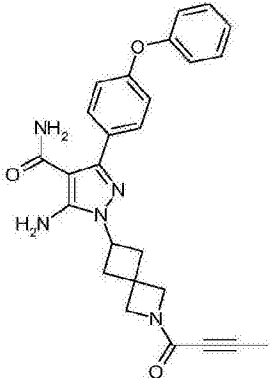
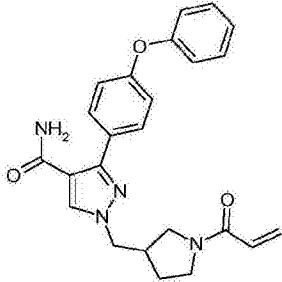
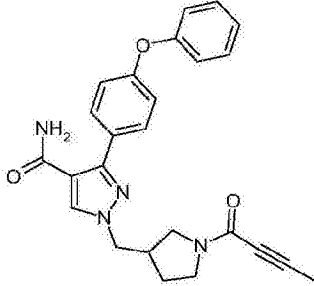
[0141]

31		80	A	2.86	429.35
32		150	A	2.81	429.35
33		9.7	A	2.83	417.35
34		21	A	2.78	394.35

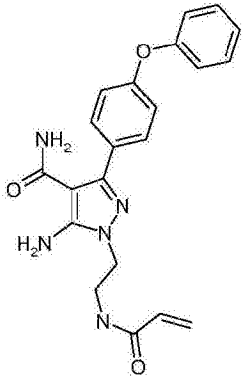
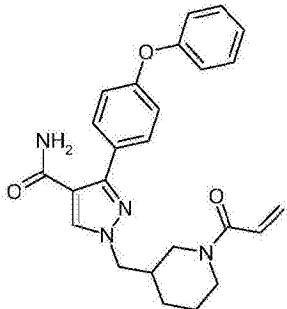
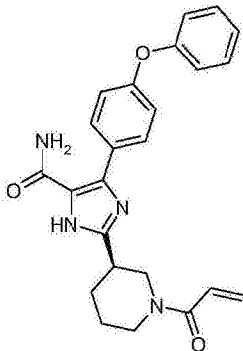
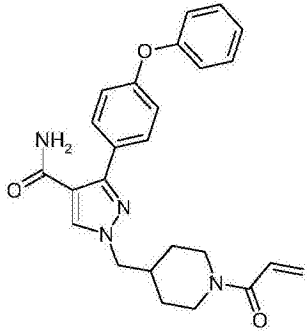
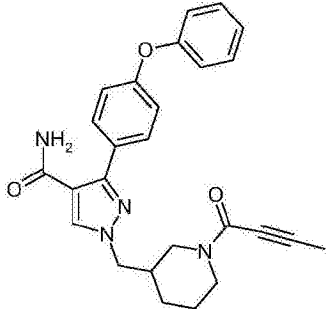
[0142]

35		0.77	A	2.96	444.3
36		230	A	2.67	474.3
37		38	A	2.51	500.3
38		13	A	2.84	455.3

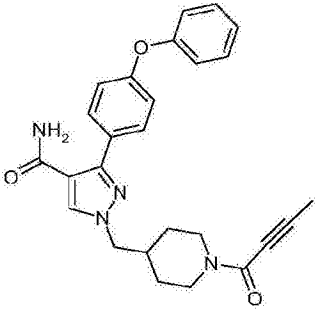
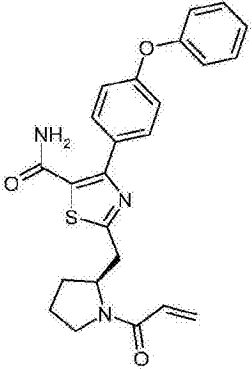
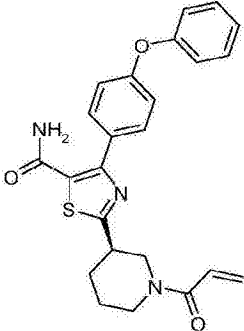
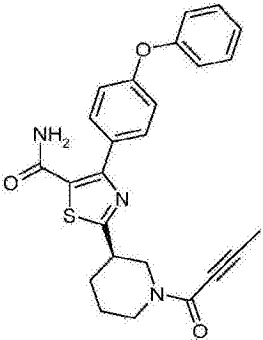
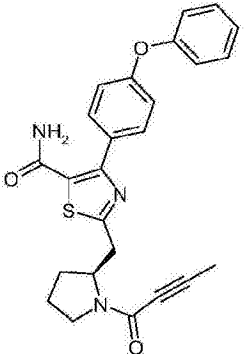
[0143]

39		290	A	2.65	377.2
40		4.9	A	2.89	443.2
41		0.73	A	2.99	456.3
42		64	A	2.92	417.4
43		51	A	2.93	429.4

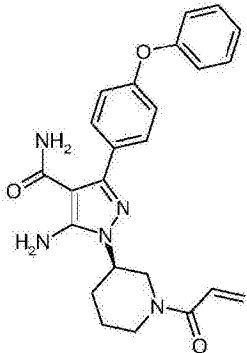
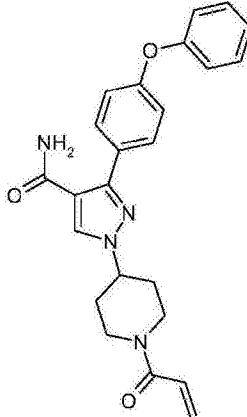
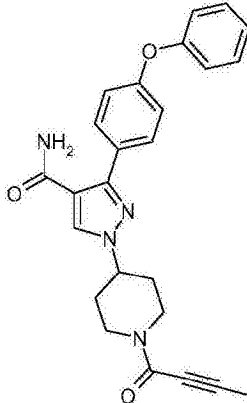
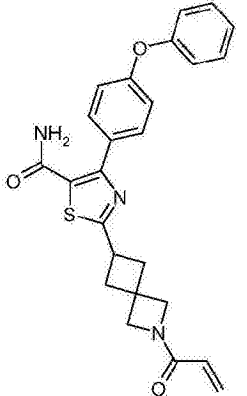
[0144]

44		1	A	2.68	392.4
45		10	A	2.83	431.4
46		1.2	A	2.85	417.4
47		10	A	2.84	431.4
48		90	A	2.97	443.4

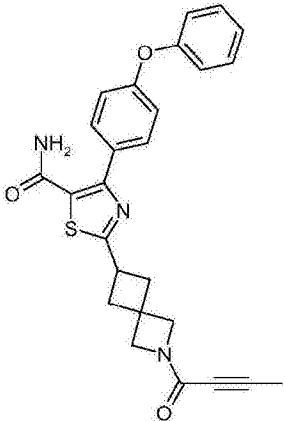
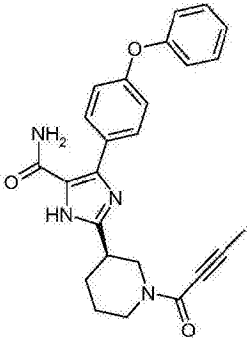
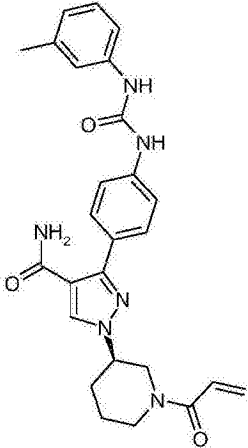
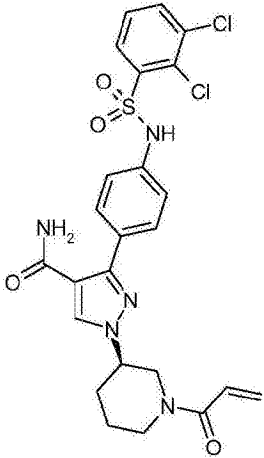
[0145]

49		180	A	2.96	443.4
50		3	A	2.98	434.3
51		1.7	A	3.00	434.3
52		18	A	3.02	446.3
53		14	A	3.00	446.3

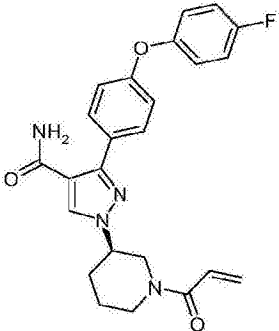
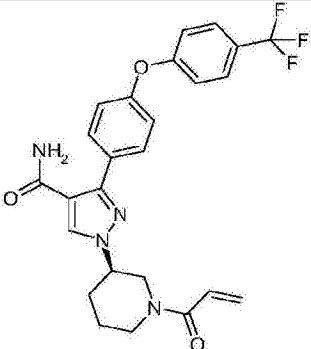
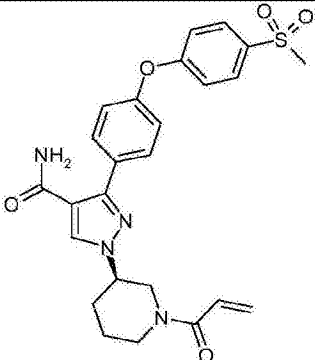
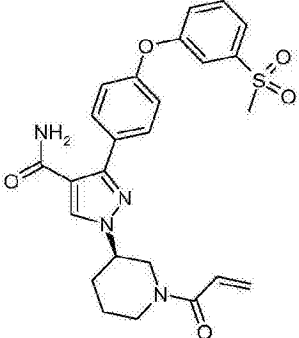
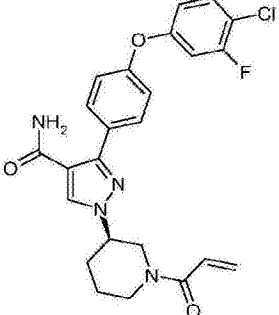
[0146]

54		0.73	A	3.00	432.4
55		6.6	A	2.93	417.4
56		15	A	2.95	429.4
57		3.2	A	2.99	446.3

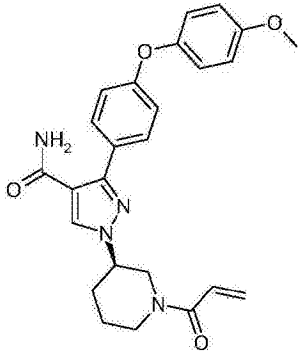
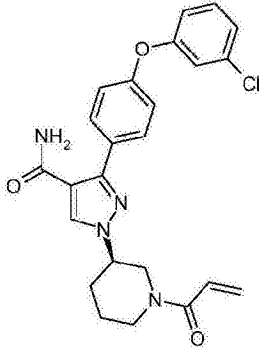
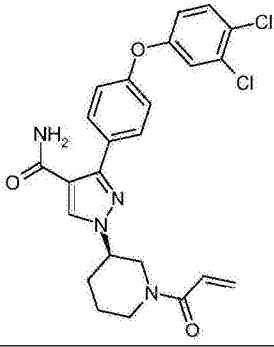
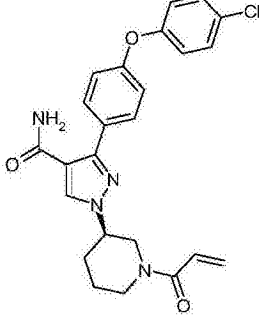
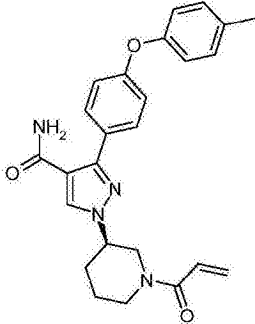
[0147]

58		1.1	A	3.01	458.3
59		8.9	A	2.75	429.4
60		41	A	2.82	473.4
61		780	A	2.86	548.1

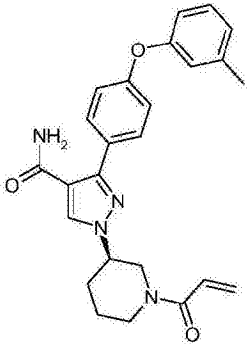
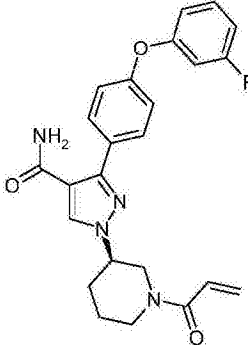
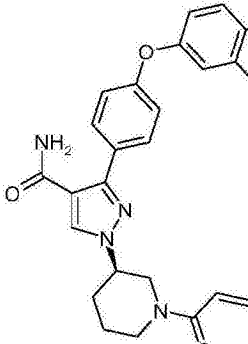
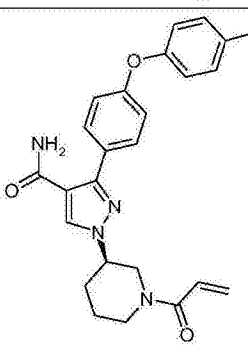
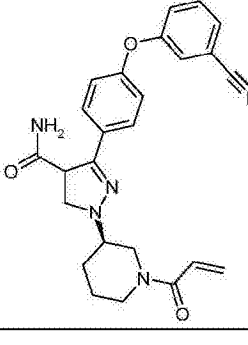
[0148]

62		93	A	2.97	435.3
63		660	A	3.08	485.3
64		6500	A	2.79	495.1
65		330	B	0.65	495.1
66		43	A	3.10	469.2

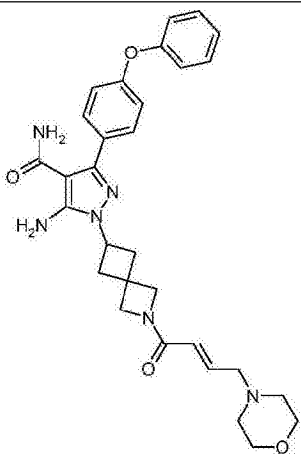
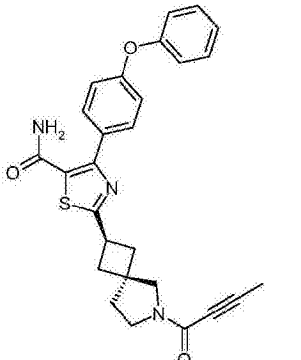
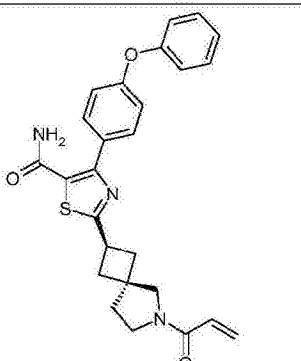
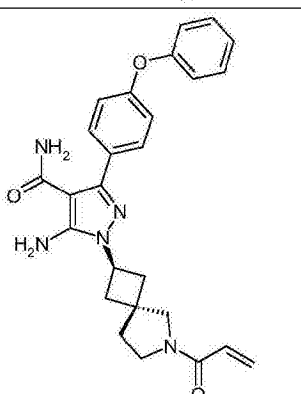
[0149]

67		38	A	2.95	447.3
68		41	A	3.08	451.4
69		43	A	3.20	485.3
70		45	A	3.07	451.3
71		14	A	3.04	431.4

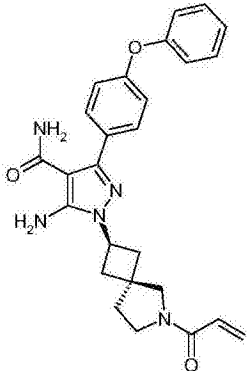
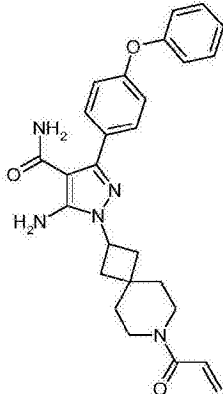
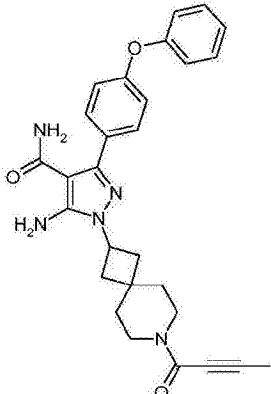
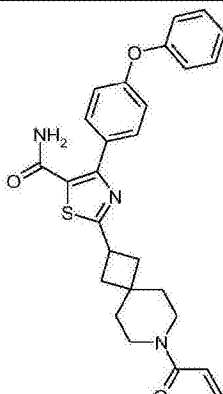
[0150]

72		4	A	3.04	431.4
73		9.3	A	3.00	435.3
74		-	A	2.89	453.3
75		6600	A	2.91	442.3
76		61	A	2.92	442.4

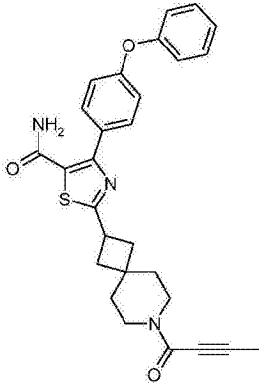
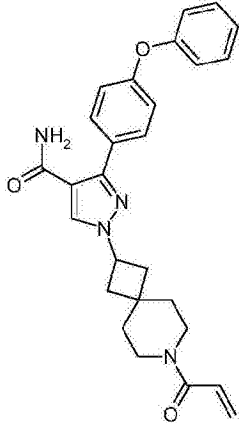
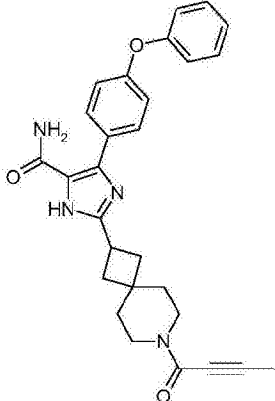
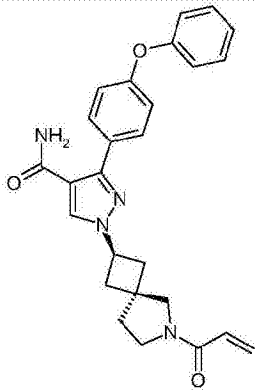
[0151]

77		1.9	A	2.72	543.3
78		2.1	A	2.95	472.2
79		6.4	A	3.05	460.2
80		0.93	A	3.04	458.4

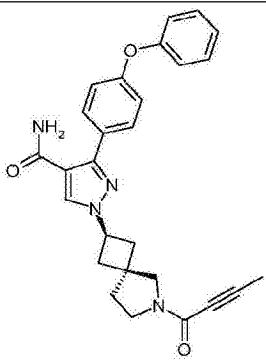
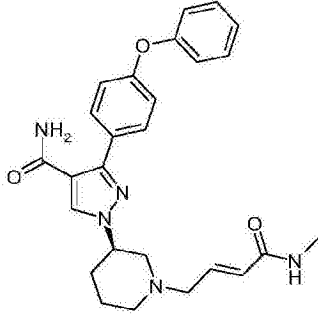
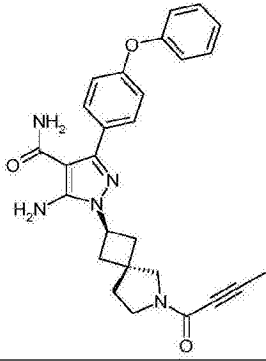
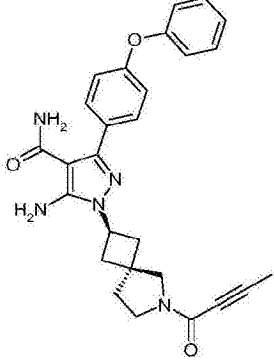
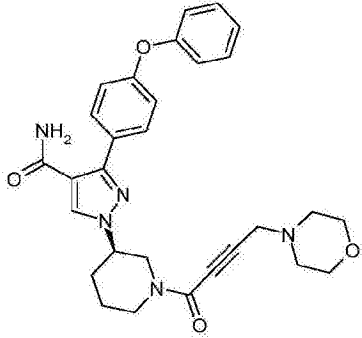
[0152]

81		0.79	A	2.91	458.3
82		2	A	2.95	472.2
83		2.1	A	2.99	484.3
84		52	A	3.10	474.2

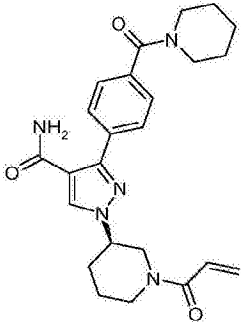
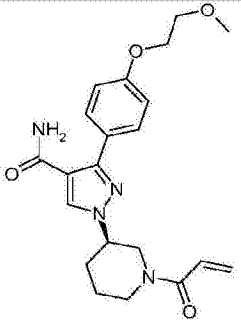
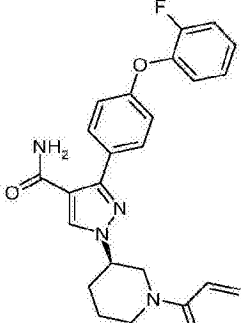
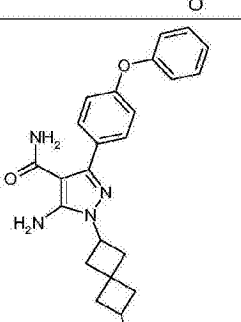
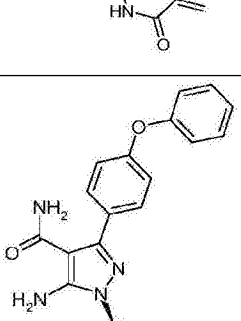
[0153]

85		300	A	3.11	486.2
86		95	A	3.03	457.4
87		4.3	A	2.87	469.3
88		21	A	2.96	443.4

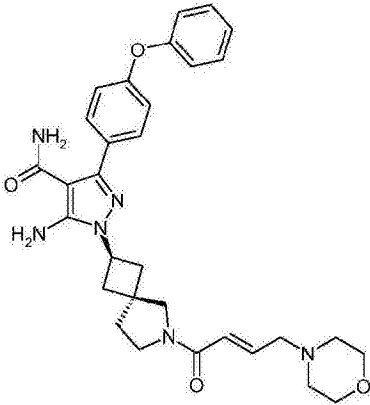
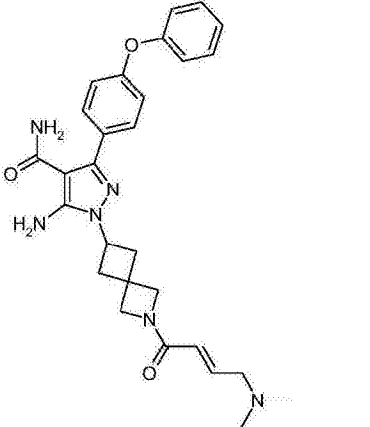
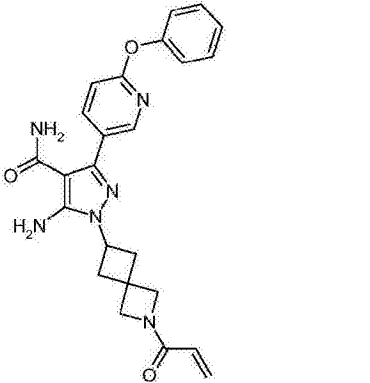
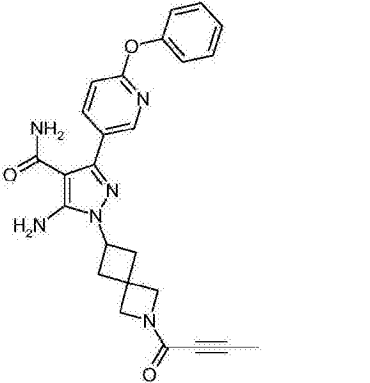
[0154]

89		34	A	2.98	455.3
90		90	B	0.55	460.1
91		0.79	A	2.94	470.3
92		0.89	A	2.88	470.3
93		33	A	2.80	514.3

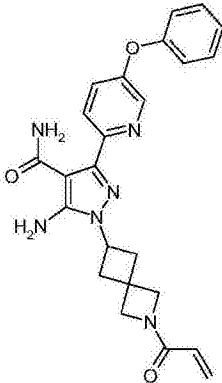
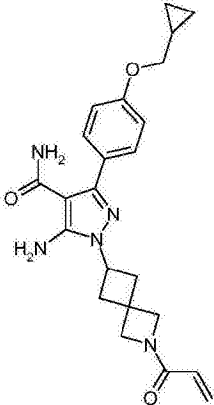
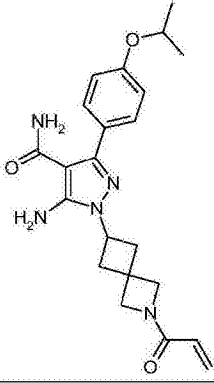
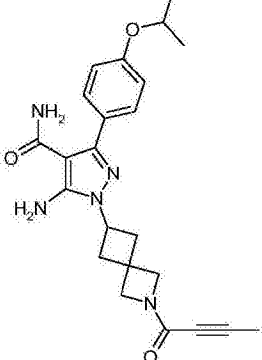
[0155]

94		8200	A	2.75	436.3
95		1600	A	2.71	399.3
96		4.8	A	2.95	435.3
97		0.8	A	2.93	458.3
98		0.7	A	2.69	515.4

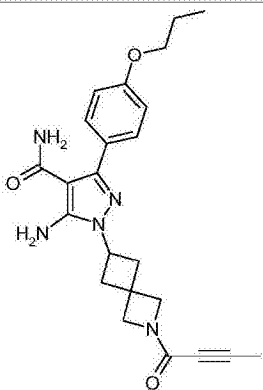
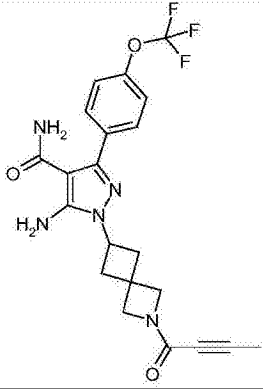
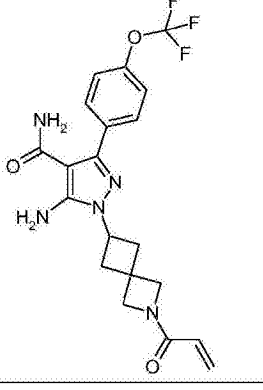
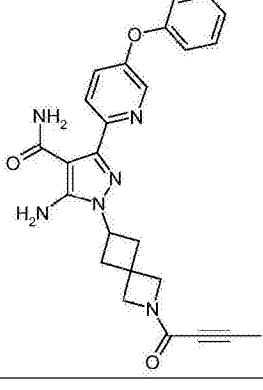
[0156]

99		3.2	A	2.76	557.3
100		0.8	A	2.63	501.3
101		9.2	A	2.71	445.4
102		2.7	A	2.83	457.3

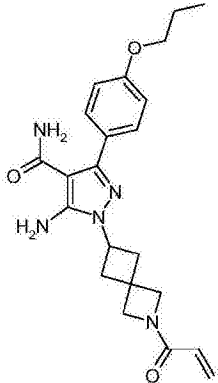
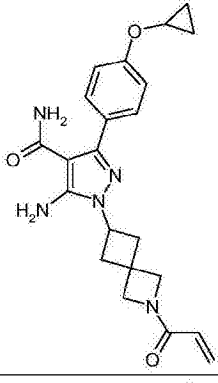
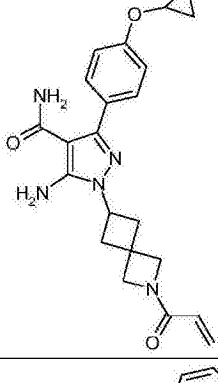
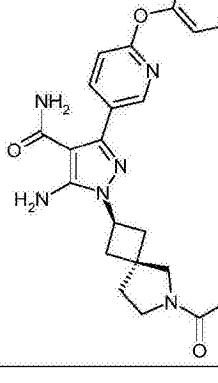
[0157]

103		2.8	A	3.13	445.2
104		19	A	2.79	422.4
105		13	A	2.77	410.3
106		13	A	2.81	422.4

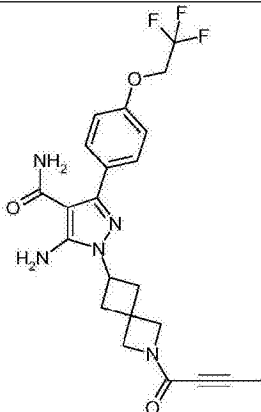
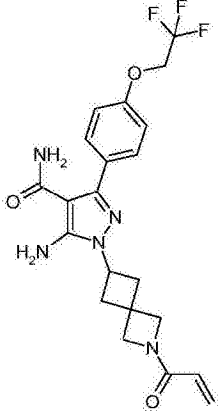
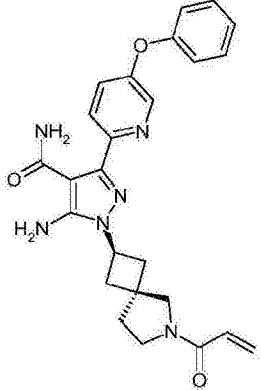
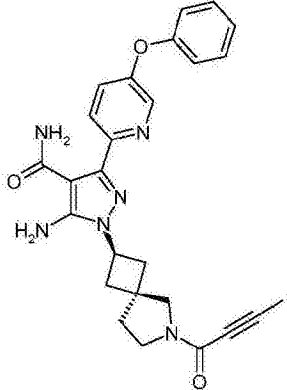
[0158]

107		3.3	A	2.81	422.4
108		14	A	2.75	448.3
109		24	A	2.86	436.3
110		0.87	A	3.09	457.3

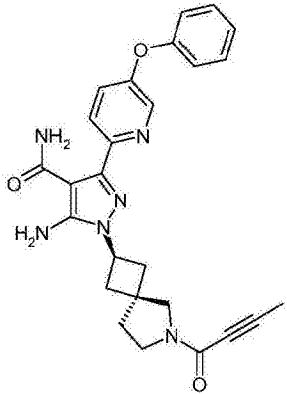
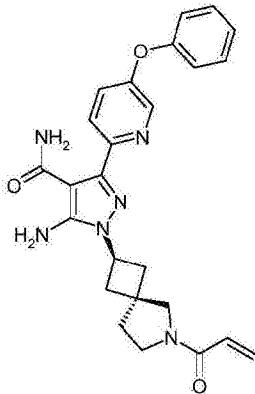
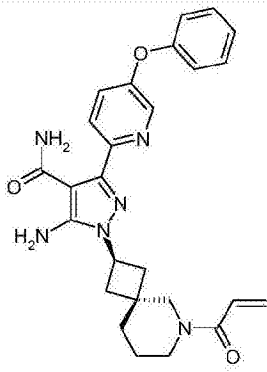
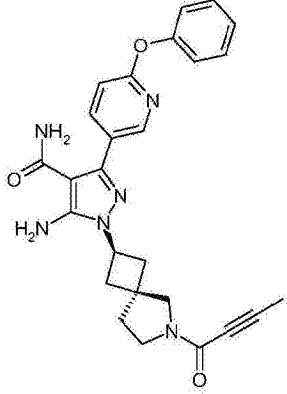
[0159]

111		16	A	2.77	410.4
112		6.7	A	2.82	408.4
113		4.3	A	2.85	420.4
114		3.4	A	2.87	459.3

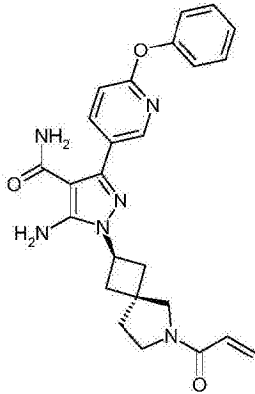
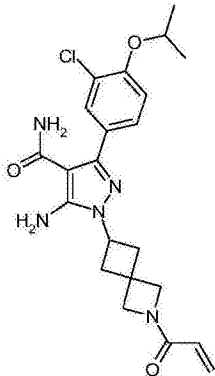
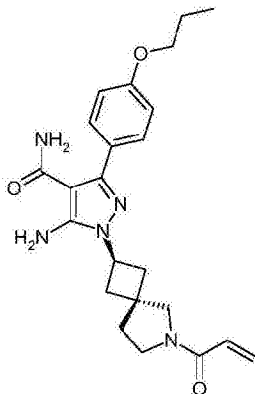
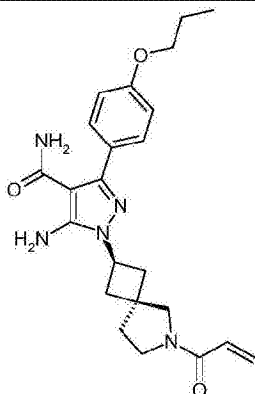
[0160]

115		3.5	A	2.82	462.3
116		12	A	2.78	450.3
117		1.1	A	3.52	459.2
118		0.5	A	3.49	471.2

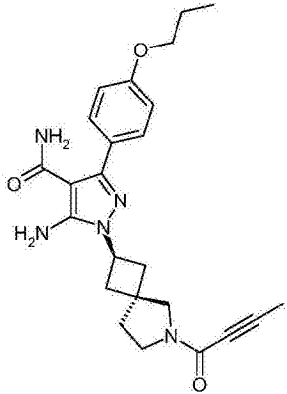
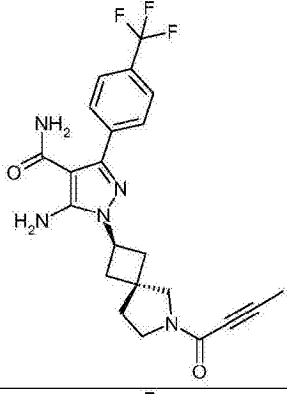
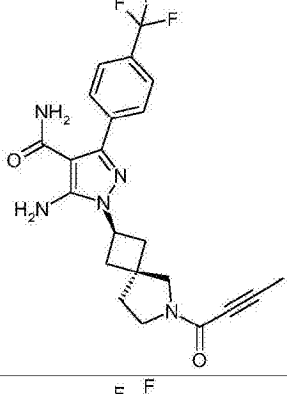
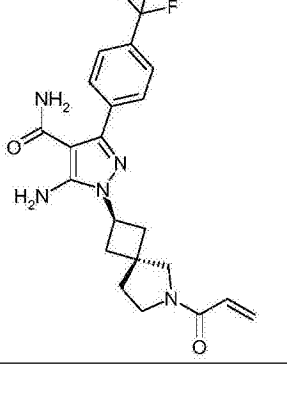
[0161]

119		11	A	3.25	471.3
120		3.5	A	3.29	459.2
121		0.2	A	3.13	472.2
122		17	A	2.91	471.3

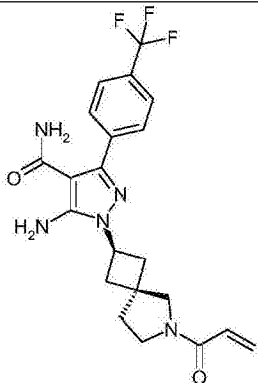
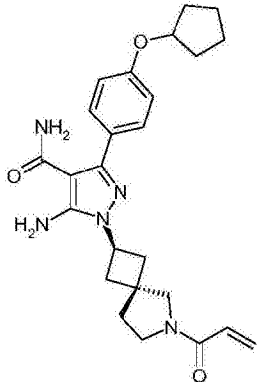
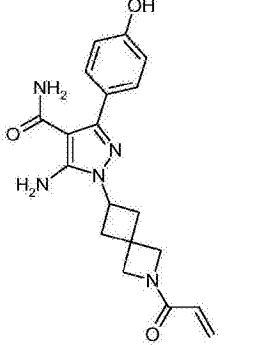
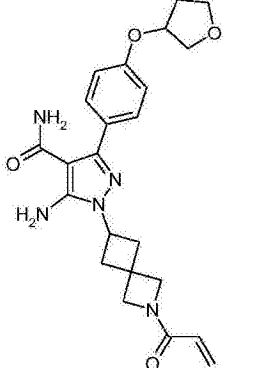
[0162]

123		9.1	A	2.88	459.3
124		10	B	1.73	444.1
125		7.5	B	0.85	424.0
126		28	A	2.98	424.3

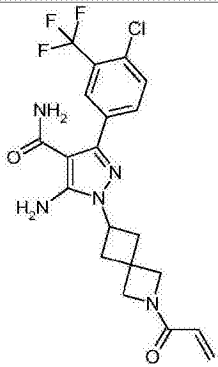
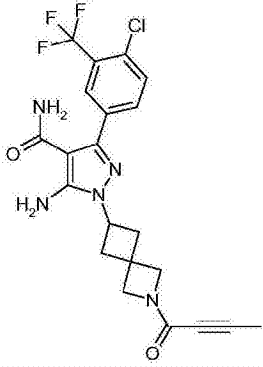
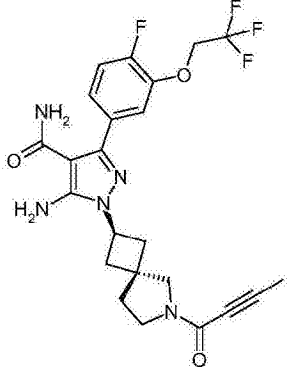
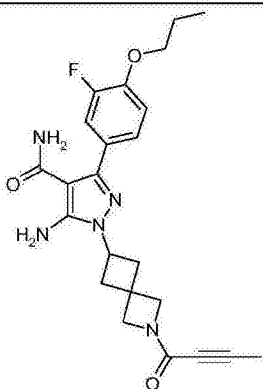
[0163]

127		15	B	0.86	436
128		0.9	A	3.02	446.4
129		29	B	0.85	446.1
130		6.4	A	3	434.4

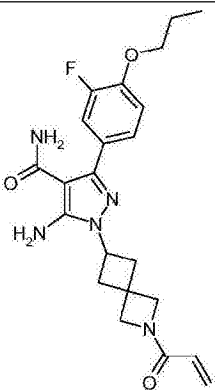
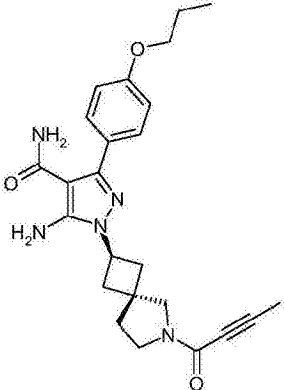
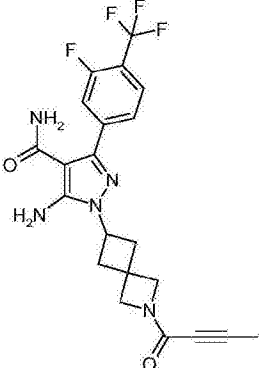
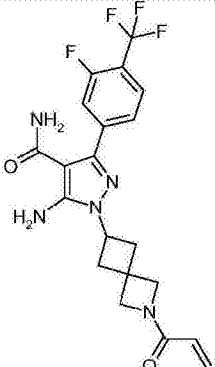
[0164]

131		28	B	0.80	433.9
132		1.9	B	1.02	451.5
133		8.4	A	2.64	368.3
134		120	B	0.59	438.3

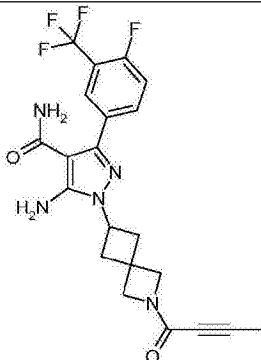
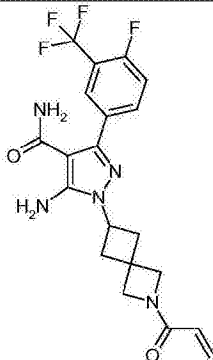
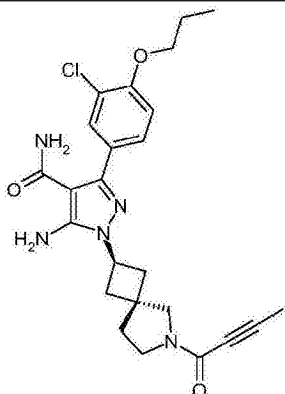
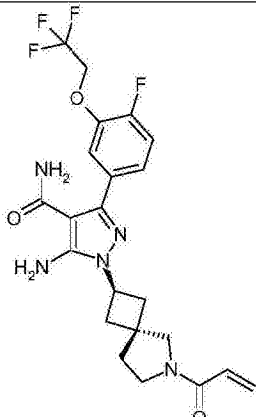
[0165]

135		26	A	2.83	454.3
136		14	B	0.91	466
137		1.6	B	0.89	494.1
138		2.2	B	0.86	440.1

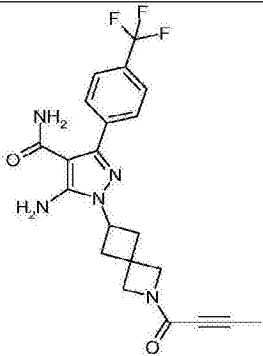
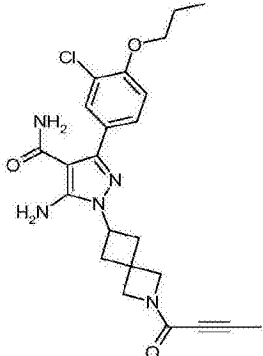
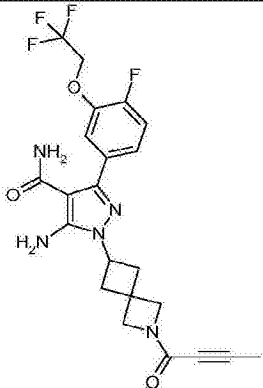
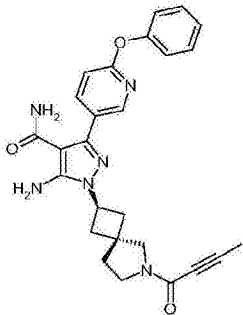
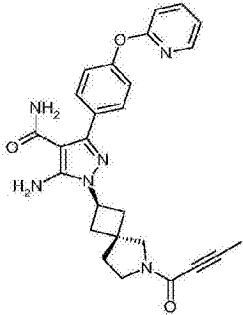
[0166]

139		16	B	0.56	428.1
140		0.9	B	0.90	436.2
141		14	B	0.87	450.0
142		29	B	0.82	438.0

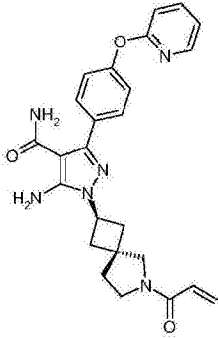
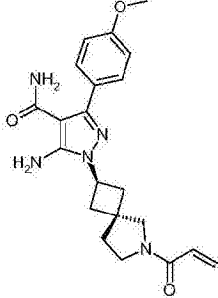
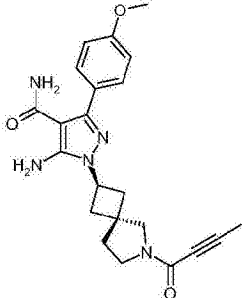
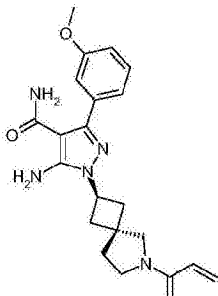
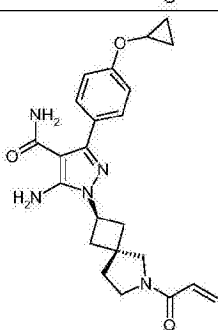
[0167]

143		37	B	0.85	450.0
144		72	B	0.80	438.1
145		3.5	A	3.17	458.4
146		22	A	2.95	482.4

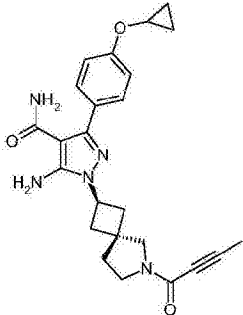
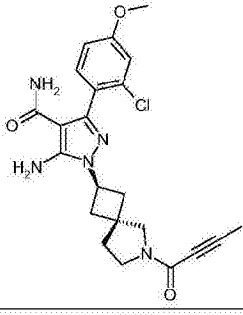
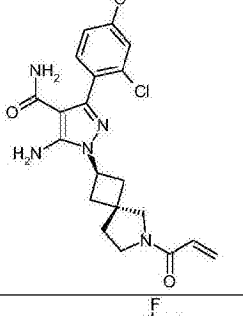
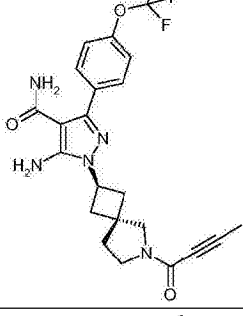
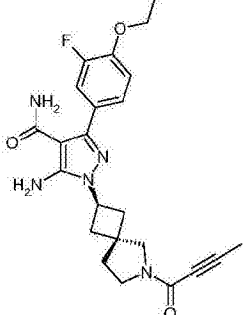
[0168]

147		9.2	B	0.84	432.0
148		3.0	A	3.03	456.3
149		100	B	0.78	480.4
150		0.8	B	0.83	471.2
151		0.7	B	0.78	471.3

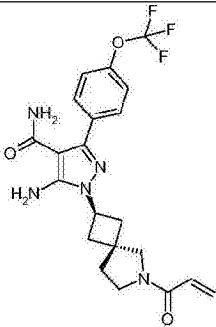
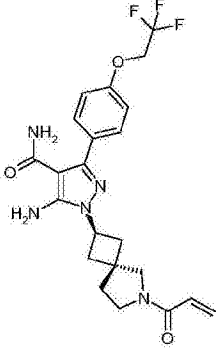
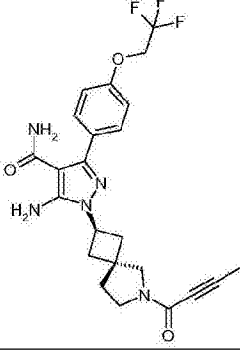
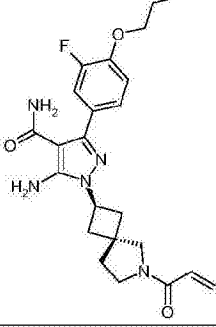
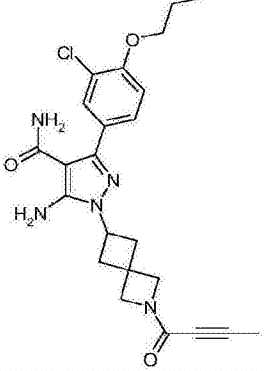
[0169]

152		1.5	B	0.73	459.3
153		2.3	B	0.68	396.1
154		0.6	B	0.71	408.3
155		7.3	B	0.69	396.2
156		16	B	0.70	420.4 [M-H] ⁺

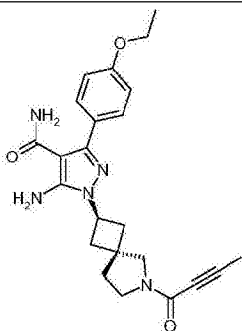
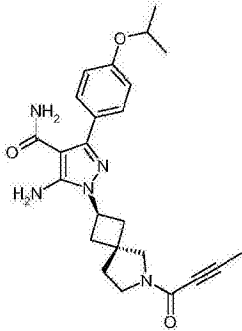
[0170]

157		2.0	B	0.86	434.6
158		6.3	B	0.80	442.1
159		20	B	0.75	430.2
160		1.4	B	0.87	462.1
161		1.1	B	0.87	454.462 .8

[0171]

162		9.2	B	0.91	450.2
163		4.8	B	0.86	464.5
164		0.5	B	0.90	476.2
165		15	B	0.89	440.2 [M-H] ⁺ 443.2
166		6.6	B	1.06	420.3

[0172]

167		0.9	B	0.75	422.2
168		1.2	B	0.84	436.3

[0173] 或其药学上可接受的盐。

[0174] 本发明还涉及式 (I) 化合物的代谢产物和前药。

[0175] 本发明还涉及式 (I) 化合物与无机或有机的酸或碱形成的药学上可接受的盐。

[0176] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,其用作药物。

[0177] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗患者的方法中。

[0178] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗自身免疫疾病和过敏性病症。

[0179] 在另一个实施方案中,本发明涉及式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗自身免疫疾病和过敏性病症的药物组合物中的用途。

[0180] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗自身免疫疾病和过敏性病症的方法,其包括向患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或其一种药学上可接受的盐。

[0181] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种药物制剂,其含有一种或多种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐作为活性物质,任选与常规赋形剂和/或载体组合。

[0182] 定义

[0183] 本文未特别定义的术语具有技术人员根据总体公开内容及整个上下文显而易知的含义。

[0184] 除非另有说明,否则如本文所用,以下定义适用:

[0185] 使用字首C_{x-y}(其中x及y各表示自然数(x<y))表示在直接关联的术语中具体说明和提及的链或环结构或链与环结构作为整体的组合可由最多y个及最少x个碳原子组成。

[0186] 烷基表示单价饱和烃链,其可以直链(无分支)及支链形式存在。若烷基经取代,则取代可在各种情况下以单取代或多取代彼此独立地发生在所有携氢碳原子上。

[0187] 例如,术语“C₁₋₅烷基”包括例如H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-C(CH₃)₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-、H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-及H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-。

[0188] 烷基的其他实例为甲基(Me;-CH₃)、乙基(Et;-CH₂CH₃)、1-丙基(正丙基;n-Pr;-CH₂CH₂CH₃)、2-丙基(i-Pr;异丙基;-CH(CH₃)₂)、1-丁基(正丁基;n-Bu;-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-甲基-1-丙基(异丁基;i-Bu;-CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(仲丁基;sec-Bu;-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(叔丁基;t-Bu;-C(CH₃)₃)、1-戊基(正戊基;-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、3-甲基-1-丁基(异戊基;-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、2,2-二甲基-1-丙基(新戊基;-CH₂C(CH₃)₃)、2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-己基(正己基;-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)、2,3-二甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH(CH₃)CH₃)、2,2-二甲基-1-丁基(-CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3,3-二甲基-1-丁基(-CH₂CH₂C(CH₃)₃)、2-甲基-1-戊基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-甲基-1-戊基(-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-庚基(正庚基)、2-甲基-1-己基、3-甲基-1-己基、2,2-二甲基-1-戊基、2,3-二甲基-1-戊基、2,4-二甲基-1-戊基、3,3-二甲基-1-戊基、2,2,3-三甲基-1-丁基、3-乙基-1-戊基、1-辛基(正辛基)、1-壬基(正壬基)、1-癸基(正癸基)等。

[0189] 无任何其他限定的术语丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等是指具有相应数目碳原子的饱和烃基,其中所有异构体形式均包括在内。

[0190] 若烷基为另一(组合)基团(例如C_{x-y}烷基氨基或C_{x-y}烷氧基)的一部分,则以上针对烷基的定义也适用。

[0191] 不同于烷基,烯基由至少两个碳原子组成,其中至少两个相邻碳原子通过C-C双键连接在一起且一个碳原子仅可为一个C-C双键的部分。若在如上文中所定义的具有至少两个碳原子的烷基中,相邻碳原子上的两个氢原子在形式上移除且游离价数饱和而形成第二键,则形成相应烯基。

[0192] 烯基可任选相对于双键以顺式或反式或者E或Z取向存在。

[0193] 不同于烷基,炔基由至少两个碳原子组成,其中至少两个相邻碳原子利用C-C三键连接在一起。若在如上文中所定义的具有至少两个碳原子的烷基中,相邻碳原子上的两个氢原子在各种情况下在形式上移除且游离价数饱和而形成另外两个键,则形成相应炔基。

[0194] 卤代烷基(卤代烯基、卤代炔基)是通过烃链的一个或多个氢原子彼此独立地经可相同或不同的卤素原子置换而由以上所定义的烷基(烯基、炔基)衍生得来的。若卤代烷基(卤代烯基、卤代炔基)要进一步经取代,则取代可在各种情况下以单取代或多取代的形式彼此独立地发生在所有携氢碳原子上。

[0195] 卤代烷基(卤代烯基、卤代炔基)的实例为-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CF₂CF₃、-CHFCH₃、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CHFCH₃、-CF₂CF₂CF₃、-CF₂CH₂CH₃、-CF=CF₂、-CCl=CH₂、-CBr=CH₂、-C≡C-CF₃、-CHFCH₂CH₃、-CHFCH₂CF₃等。

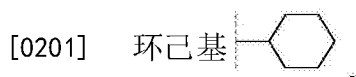
[0196] 卤素是指氟、氯、溴和/或碘原子。

[0197] 环烷基由亚群单环烃环、双环烃环及螺烃环组成。系统为饱和的。在双环烃环中，两个环连接在一起以使其共有至少两个碳原子。

[0198] 若环烷基欲经取代，则取代可在各种情况下以单取代或多取代的形式彼此独立地发生在所有携氢碳原子上。环烷基自身可作为取代基经由环系统的各个适当位置连接至分子上。

[0199] 环烷基的实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基。

[0200] 相应基团为一个实例：



[0202] 螺环是一个螺烃环，其中的一个碳原子(螺原子)同时属于两个环。

[0203] 芳基表示具有至少一个芳族碳环的单环、二环或三环碳环。其优选表示具有六个碳原子的单环基团(苯基)或具有九或十个碳原子的双环基团(两个六元环，或一个六元环与一个五元环)，其中第二环也可芳族的，或者(然而)也可饱和的或部分饱和的。

[0204] 若芳基欲经取代，则取代可在各种情况下以单取代或多取代的形式彼此独立地发生在所有携氢碳原子上。芳基自身可作为取代基经由环系统的各个适当位置连接至分子上。

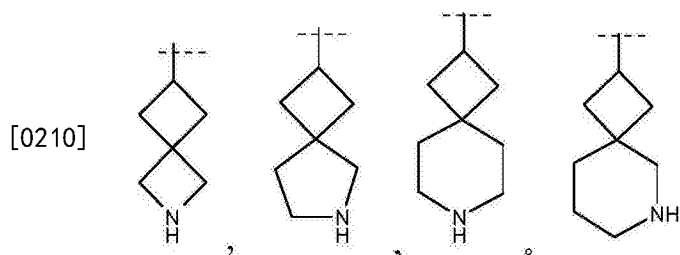
[0205] 芳基的实例为苯基、萘基。

[0206] 若芳基为另一(组合)基团(例如芳基氨基、芳氧基或芳基烷基)的一部分，则以上针对芳基的定义也适用。

[0207] 杂环基表示通过烃环中的一个或多个基团-CH₂-彼此独立地经基团-O-、-S-或-NH-置换而衍生自以上所定义的环境基或螺环的环系统，其中可存在总共不超过五个杂原子，在两个氧原子之间及在两个硫原子之间或在一个氧与一个硫原子之间可存在至少一个碳原子且环整体必须具有化学稳定性。杂原子可任选以所有可能的氧化阶段存在(硫→亚砷-SO-、砷-SO₂-；氮→N-氧化物)。

[0208] 若杂环基经取代，则取代可在各种情况下以单取代或多取代的形式彼此独立地发生在所有携氢碳和/或氮原子上。杂环基自身可作为取代基经由环系统的各个适当位置连接至分子上。

[0209] 杂环基的实例为四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基，或以下的杂环螺环：



[0211] 杂芳基表示单环杂芳环或具有至少一个杂芳环的多环，与相应芳基或环烷基(环烯基)相比，其含有一个或多个彼此独立选自氮、硫及氧的相同或不同杂原子代替一个或多个碳原子，其中所得基团必须具有化学稳定性。杂芳基存在的必要条件为杂原子及杂芳族

系统。

[0212] 若杂芳基欲经取代,则取代可在各种情况下以单取代或多取代的形式彼此独立地发生在所有携氢碳和/或氮原子上。杂芳基自身可作为取代基经由环系统的各个适当位置(碳及氮)连接至分子上。

[0213] 杂芳基的实例为吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噁唑基、吡咯基、异吡咯基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噻唑基等。

[0214] 杂原子可任选以所有可能的氧化阶段存在(硫→亚砷-SO-, 砷-SO₂-; 氮→N-氧化物)。

[0215] 碳环包括含有三至十二个碳原子的烃环。这些碳环可为芳香环或非芳香系统。非芳香系统可为单不饱和或多不饱和。优选的碳环包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、苯基、茚满基、茚基、苯并环丁基、二氢萘基、四氢萘基、萘基、十氢萘基、苯并环庚基和苯并环庚烯基。

[0216] 除非另有说明,本部分前述内容所定义的所有环状和非环状系统均应理解为在可能时任选部分或完全被卤代。

[0217] 立体化学/溶剂合物/水合物:除非特别指出,否则在说明书及随附权利要求中,所指定化学式或名称应包涵其互变异构体及所有立体、光学及几何异构体(例如对映异构体、非对映异构体、E/Z异构体等)及其外消旋体,以及不同比例的各对映异构体的混合物、非对映异构体混合物,或这些异构体及对映异构体存在的任一上述形式的混合物,以及盐(包括其药学上可接受的盐)。本发明的化合物及盐可与药学上可接受的溶剂(如水、乙醇及其类似物)一起以非溶剂化以及溶剂化形式存在。一般而言,对于本发明的目的,溶剂化形式(如水合物)视为等效于非溶剂化形式。

[0218] 盐:本文中使用的短语“药学上可接受”指在正确的医学判断的范畴内适用于与人类及动物的组织接触而无过多毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症且与合理益处/风险比相称的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0219] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过形成其酸式或碱式盐而经修饰。药学上可接受的盐的实例包括(但不限于)碱性残基(如胺)的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基(如羧酸)的碱金属盐或有机盐;及其类似物。

[0220] 举例而言,这些盐包括乙酸盐、抗坏血酸盐、苯磺酸盐(benzenesulphonate)、苯甲酸盐、苯磺酸盐(besylate)、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物/氢溴酸盐、乙二胺四乙酸钙/乙二胺四乙酸盐、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物/盐酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、乙烷二磺酸盐、丙酸酯月桂硫酸酯(estolates)、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、羟乙酸盐、延胡索酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明盐(hydrabamine)、羟基马来酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、异硫化羟酸盐(isothonates)、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲烷磺酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、苯乙酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、多聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、磺酰胺盐、硫酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、8-氯萘碱盐(teoclolate)、甲苯磺酸盐、三乙基碘、铵盐、苄星盐(benzathine)、氯普鲁卡因盐(chloroprocaine)、胆碱盐、二乙醇胺盐、乙二胺盐、葡甲胺和普鲁卡因盐(procaine)。

[0221] 其他药学上可接受的盐可用金属(如铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌及其类似金属)阳离

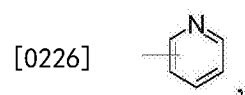
子形成(也参见Pharmaceuticalsalts,Birge,S.M.等人,J.Pharm.Sci.,(1977),66,1-19)。

[0222] 本发明的药学上可接受的盐可通过传统化学方法自含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。一般而言,这样的盐可由这些化合物的游离酸或碱形式与足量的适当碱或酸在水或有机稀释剂(如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈或其混合物)中反应来制备。

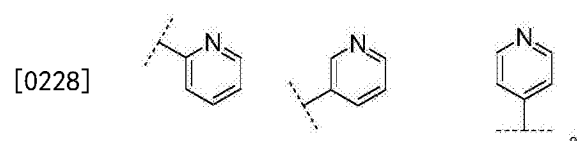
[0223] 除上述外的其他酸的盐,例如用于纯化或分离本发明化合物的盐(例如三氟乙酸盐),也组成本发明的一部分。

[0224] 一些缩写表示法及其对应结构列举如下:

[0225] 在如以下的表示法中



[0227] 实线是指环系统可经由碳原子1、2或3连接至分子上,且因此相当于以下表示法



[0229] 用于本发明的目的的治疗有效量是指能够消除疾病症状或预防或减轻这些症状或延长所治疗患者的存活期的物质的量。

[0230] 缩写表

[0231]

Ac	乙酰基
ACN	乙腈
aq	含水, 水性
ATP	三磷酸腺苷
Bn	苄基
Bu	丁基
Boc	叔丁基氧基羰基
cat	催化剂
conc	浓
d	天
TLC	薄层色谱法
DIEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙基胺
DMAP	4- <i>N,N</i> -二甲基氨基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
ESI	电喷雾离子化法
Et	乙基
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小时
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N,N</i> -四甲基-脲鎓六氟磷酸盐
Hep	庚烷
HPLC	高效液相色谱法
<i>i</i>	异
LC	液相色谱法
LiHMDS	双(三甲基硅烷基)氨基锂
sln.	溶液
mCPBA	3-氯过氧苯甲酸

[0232]

Me	甲基
MeOH	甲醇
min	分钟
MPLC	中压液相色谱法
MS	质谱法
NBS	<i>N</i> -溴-琥珀酰亚胺
NIS	<i>N</i> -碘-琥珀酰亚胺
NMM	<i>N</i> -甲基吗啉
NMP	<i>N</i> -甲基吡咯烷酮
NP	正相
n.a.	未获得
PBS	磷酸盐缓冲盐水
Ph	苯基
Pr	丙基
Pyr	吡啶
rac	外消旋
R _f (R _f)	保留因子
RP	反相
RT	保留时间(HPLC)
rt	常温、室温
TBAF	四丁基氟化铵
TBDMS	叔丁基二甲基硅烷基
TBME	叔丁基甲基醚
TBTU	O-(苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基-脒鎓四氟硼酸盐
tBu	叔丁基
TEA	三乙胺
temp.	温度
<i>tert</i>	叔
Tf	三氟甲磺酸盐/酯
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TMS	三甲基硅烷基
TRIS	三(羟甲基)-氨基甲烷
Ts	对甲苯磺酰基
TsOH	对甲苯磺酸
UV	紫外

[0233] 本发明的特征及优势通过以下详细实施例将变得明显,这些实施例是举例说明本发明的基本原理而非限制本发明范围:

[0234] 本发明的化合物的制备

[0235] 一般合成方法

[0236] 最优的反应条件和反应时间可随着具体反应物的使用而变化。除非另有指出,溶剂、温度、压力及其他反应条件可容易地由本领域普通技术人员来选择。具体操作在合成实施例部分给出。中间体和产物可通过硅胶色谱、重结晶和/或反相HPLC (RHPLC) 来纯化。单独的对映异构体可通过使用手性HPLC来拆分外消旋产物而获得。RHPLC纯化方法均使用0-100%的乙腈水溶液,其含有0.1%甲酸或0.1%TFA,且使用下列管柱:

[0237] a) Waters Sunfire OBD C18 5 μ m 30x150mm管柱

[0238] b) Waters XBridge OBD C18 5 μ m 30x150mm管柱

[0239] c) Waters ODB C8 5 μ m 19x150mm管柱

[0240] d) Waters Atlantis ODB C18 5 μ m 19x50mm管柱

[0241] e) Waters Atlantis T30BD 5 μ m 30x100mm管柱

[0242] f) Phenomenex Gemini Axia C18 5 μ m 30x100mm管柱

[0243] HPLC方法:

[0244] 分析型LC/MS分析方法A:

[0245] 管柱:Thermo Scientific,Aquasil C18,50x 2.1mm,5 μ m管柱

[0246] 梯度:

[0247]

时间 (min)	0.1%甲酸水溶液	0.1%甲酸乙腈溶液	流速 (ml/min)
0	90	10	0.5
0.5	90	10	0.5
1.5	1	99	0.5
2.5	1	99	0.5
3.3	90	10	0.5
4.0	90	10	0.5

[0248] 分析型LC/MS分析方法B:

[0249] 管柱:Waters BEH 2.1x50mm C18 1.7 μ m管柱

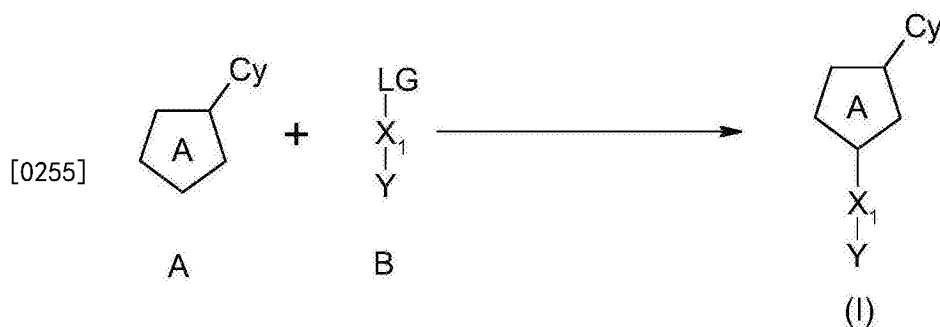
[0250] 梯度:

时间 (min)	95%水/5%ACN (0.05%TFA)	ACN (0.05%TFA)	流速 (ml/min)
[0251] 0	90	10	0.8
1.19	0	100	0.8
1.7	0	100	0.8

[0252] 本发明化合物通过下文描述的合成方法制备,所述方法中通式的取代基具有前文给出的含义。这些方法意在描述本发明,而非将本发明的主题和要求保护的化合物范围限定在这些实施例中。若未描述起始化合物的制备,则该起始化合物为市售可得,或可通过类似于已知化合物或者本文描述的方法而制备。本文中描述的物质通过已公开的合成方法制备。

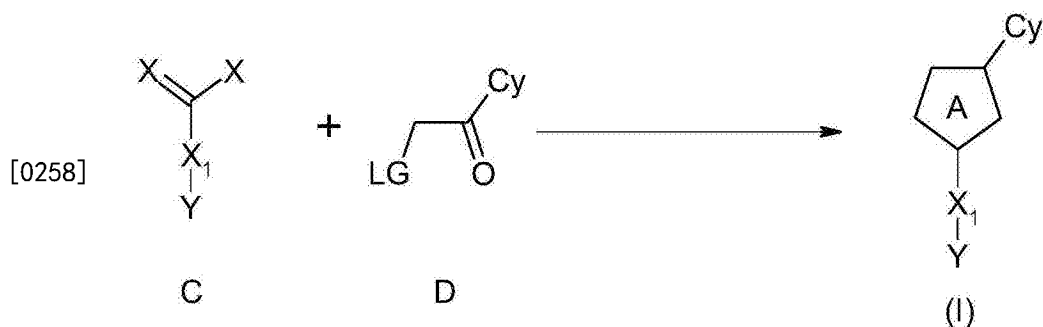
[0253] 式I化合物可按下面的流程Ia和Ib所示制备。

[0254] 流程1a:



[0256] 在流程1a中,杂环A用适当的碱处理,并与含有离去基团(LG)B的X₁-Y基团反应,得到通式(I)化合物。

[0257] 流程1b:

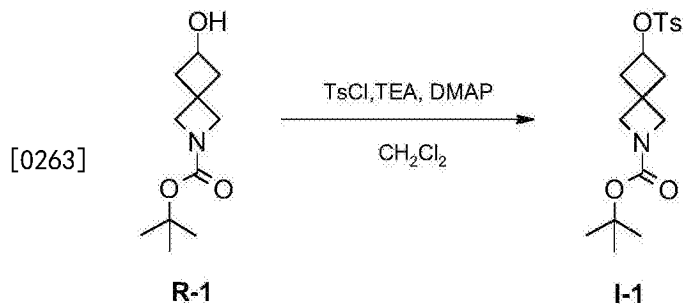


[0259] 在流程1b中,将C(其中X=O,N,S,或NH₂)与D缩合,得到通式(I)化合物。

[0260] 合成实施例

[0261] 方法1

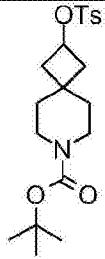
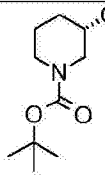
[0262] 合成中间体I-1



[0264] 用TEA (6.5mL, 47mmol) 和DMAP (0.57g, 4.7mmol) 处理R-1 (5.0g, 23mmol) 在CH₂Cl₂中的溶液。将该混合物搅拌24h,然后真空浓缩。将该残余物溶解于EtOAc中,并用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。收集有机层并真空除去挥发性物质。粗残余物用Et₂O研磨和过滤并收集固体,得到I-1 (5.6g, 65%), m/z 367.9[M⁺]。

[0265] 以类似方式制备下列中间体:

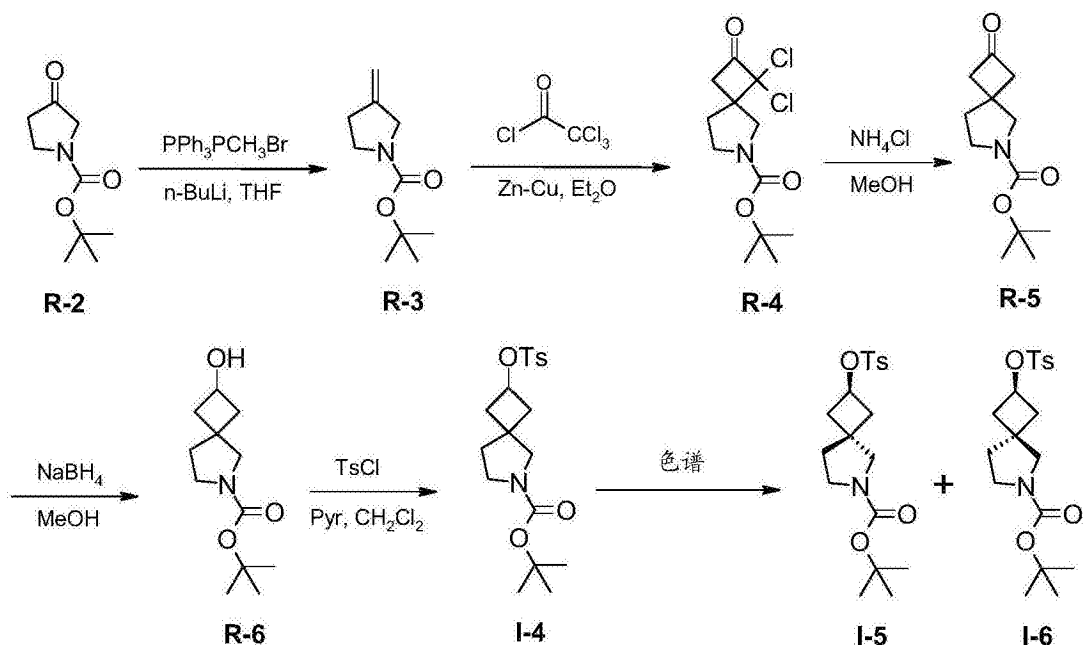
[0266]

结构	中间体	m/z
	I-2	396.3 [M+H]
	I-3	356.0 [M+H]

[0267] 方法2

[0268] 合成中间体I-4和分离非对映异构体I-5和I-6。

[0269]



[0270] 在-78℃氮气下向PPh₃CH₃Br (578g, 1.62mol) 在THF (3.5L) 中的溶液中加入n-BuLi (正丁基锂) 的溶液 (600mL, 1.5mol)。在0℃将该混合物搅拌1h, 然后在0℃将R-2 (200g, 1.08mol) 在THF (2.0L) 中的溶液加入该反应混合物。使该混合物加温至常温, 搅拌1h, 然后倾倒入H₂O中并用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过快速色谱纯化 (SiO₂, 庚烷至25%EtOAc庚烷溶液), 得到化合物化合物R-3 (70g, 36%)。

[0271] 在10℃氮气下向R-3 (20g, 109mmol) 在Et₂O (150mL) 中的溶液中加入Zn-Cu (56.2g, 436mmol)。加入三氯乙酰氯 (39.7g, 218mmol) 在DME (150mL) 中的溶液。使该混合物加温至常温并搅拌2天。该混合物用NaHCO₃水溶液处理并用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过快速色谱纯化 (SiO₂, 庚烷至25%EtOAc庚烷溶液), 得到化合物R-4 (11g, 34%)。

[0272] 向R-4 (35.5g, 1.21mmol) 在饱和NH₄Cl (64.7g, 1.21mmol) 在MeOH (400mL) 中的溶液中加入Zn (79.1g, 1.21mmol)。将该混合物在常温搅拌8h。该混合物用H₂O处理并用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过快速色谱纯化 (SiO₂, 庚烷至25%EtOAc庚烷溶液), 得到R-5 (19g, 69%)。

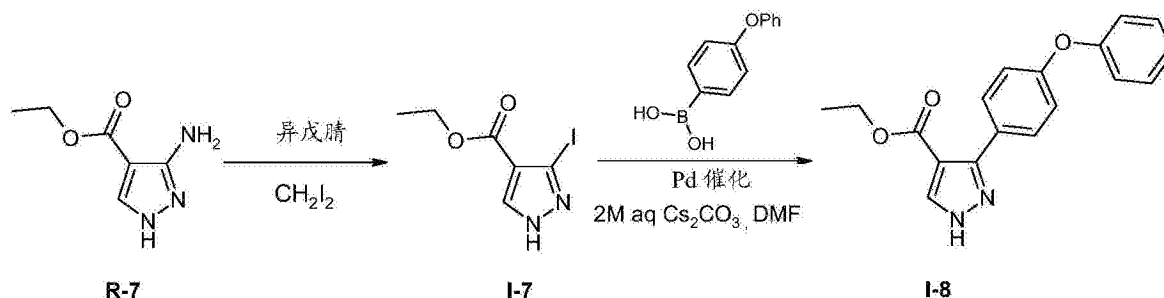
[0273] 在0℃向R-5 (19g, 84.3mmol) 在THF (200mL) 中的混合物中加入NaBH₄ (12.8g, 337.2mmol), 然后在常温搅拌6h。该混合物用MeOH和H₂O处理, 然后用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过快速色谱纯化 (SiO₂, 庚烷至50%EtOAc庚烷溶液), 获得R-6 (12g, 63%)。

[0274] 在0℃向R-6 (22g, 96.8mmol) 和吡啶 (23.2g, 290.4mmol) 在CH₂Cl₂ (300mL) 中的混合物中加入TsCl (27.7g, 145.2mmol), 然后在常温搅拌过夜。该混合物用H₂O处理并用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过快速色谱纯化 (SiO₂, 庚烷至40% EtOAc庚烷溶液), 得到化合物I-4 (26.6g, 72%), m/z 382.2 [M+H]。I-4通过快速色谱分离 (SiO₂, 庚烷至40% EtOAc庚烷溶液), 得到非对映异构体I-5 (m/z 382.2 [M+H]) 和I-6 (m/z 382.2 [M+H])。

[0275] 方法3

[0276] 合成中间体I-8

[0277]

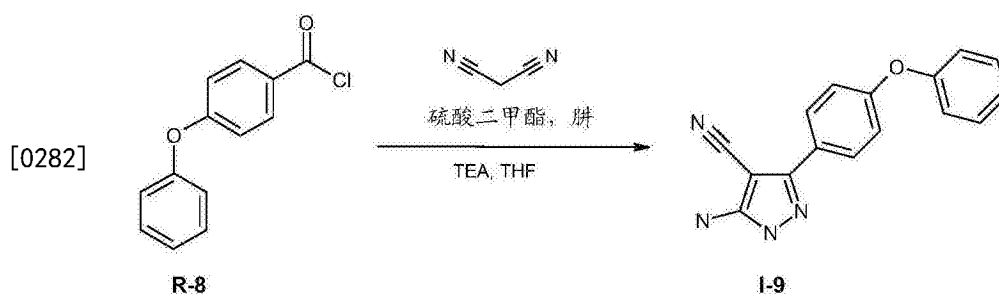


[0278] 向R-7 (15.0g, 97mmol) 在CH₂I₂ (350mL) 中的溶液中加入异戊腈 (58.7g, 580mmol)。在常温搅拌该溶液15min, 然后在70℃加热2h。将该混合物冷却至常温, 然后分配于EtOAc和硫酸氢钠水溶液之间。收集有机层, 经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将粗品通过快速色谱纯化 (SiO₂, 庚烷至50%EtOAc庚烷溶液), 得到化合物I-7 (13.1g, 51%), m/z 266.8 [M+H]。

[0279] 在120℃加热1-7 (2.0g, 7.5mmol)、4-苯氧基苯基硼酸 (2.0g, 9.3mmol) 和双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II) (1.5g, 2.1mmol) 在DMF (20mL) 和2M Cs₂CO₃水溶液 (10mL) 中的溶液2h。将该混合物冷却至常温, 然后分配于EtOAc和NH₄Cl水溶液之间。收集有机层, 经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将粗品通过快速色谱纯化(SiO₂, 10-30% EtOAc庚烷溶液), 得到化合物I-8 (1.6g, 69%)。m/z 309.1 [M+H]。

[0280] 方法4

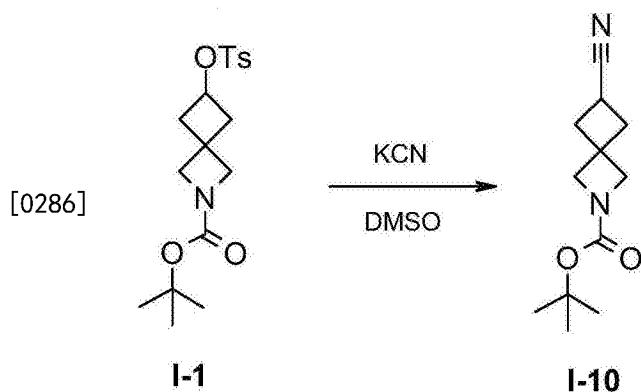
[0281] 合成中间体I-9



[0283] 在0℃氮气气流下向丙二腈(7.55g,114mmol)在THF(200mL)中的溶液中加入氢化钠(矿油中的60%分散体,4.57g,114mmol)。10min后将R-8(27g,115mmol)加入并移除冰浴。将该混合物在常温搅拌1.5h,加入硫酸二甲酯,然后回流加热2h。将该混合物冷却至常温,然后加入三乙胺和肼。将该混合物回流加热2h,然后真空浓缩,用水稀释,并用10%MeOH/EtOAc溶液萃取。收集有机层,经MgSO₄干燥,过滤和浓缩。将粗品通过快速色谱纯化(SiO₂,0-100%EtOAc庚烷溶液),得到I-9(5.7g,18%)。m/z 277.5[M+H]。

[0284] 方法5

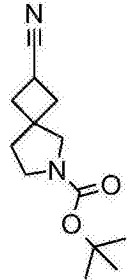
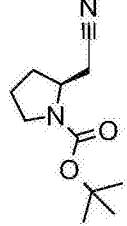
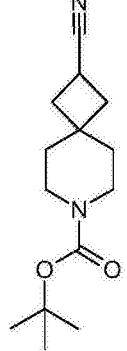
[0285] 合成中间体I-10



[0287] 向I-1(200mg,0.54mmol)在DMSO(2.5mL)中的溶液中加入KCN(71mg,1.1mmol)。在100℃将该混合物加热18h,然后冷却至常温并分配于EtOAc和水之间。收集有机层,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到I-10(定量,120mg)。m/z 223.1[M+H]。

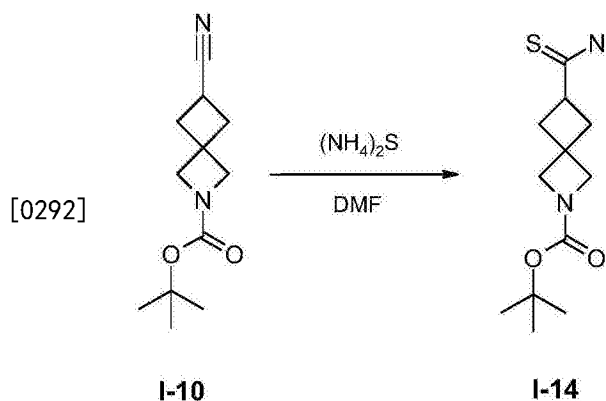
[0288] 以类似方式制备下列中间体:

[0289]

结构	中间体	<i>m/z</i>
	I-11	181.0 [M-tBu]
	I-12	211.1 [M+H]
	I-13	195.4 [M-tBu]

[0290] 方法6

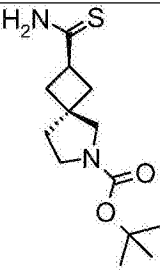
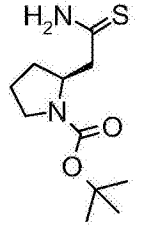
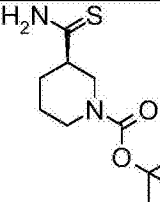
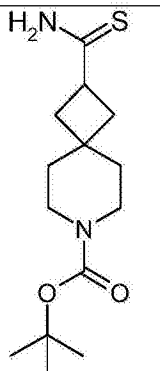
[0291] 合成中间体I-14



[0293] 向I-10 (250mg, 1.1mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中加入20% (w/w) (NH₄)₂S水溶液 (2mL, 5.9mmol)。将该混合物在常温搅拌17h, 然后用水稀释。过滤和收集所得白色固体, 得到化合物I-14 (160mg, 55%)。m/z 257.0 [M+H]。

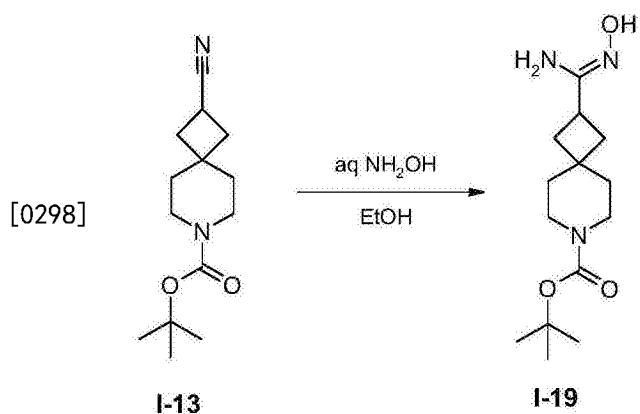
[0294] 以类似方式制备下列中间体:

[0295]

结构	中间体	<i>m/z</i>
	I-15	271.1 [M+H]
	I-16	189.0 [M-tBu]
	I-17	245.0 [M+H]
	I-18	285.1 [M+H]

[0296] 方法7

[0297] 合成中间体I-19

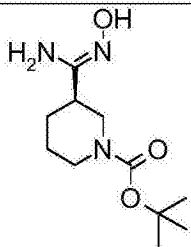


[0299] 用50% (w/w) 羟胺水溶液 (1.1mL, 16.9mmol) 处理I-13 (422mg, 1.69mmol) 在EtOH

(8.4mL) 中的溶液。在70℃加热该溶液2h,然后真空除去挥发性物质,得到I-19 (478mg,定量), m/z 284.1 [M+H]。

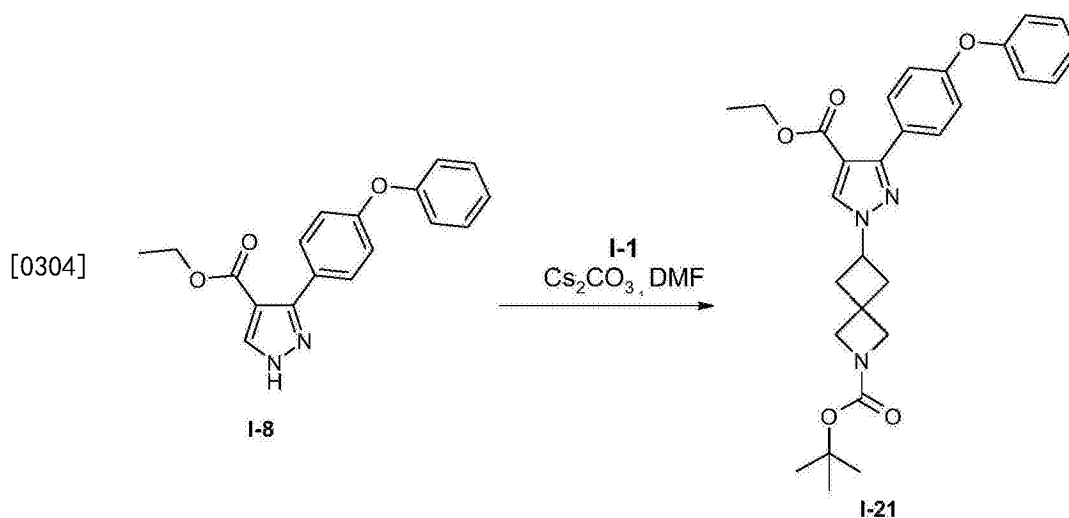
[0300] 以类似方式制备下列中间体:

[0301]

结构	中间体	m/z
	I-20	244.1 [M+H]

[0302] 方法8

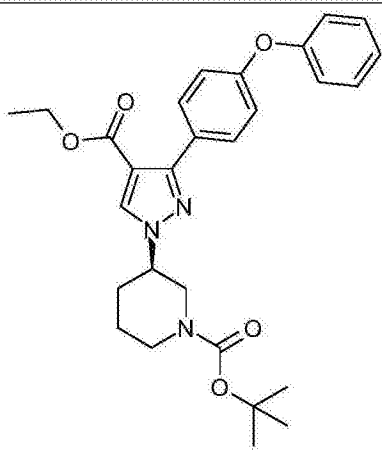
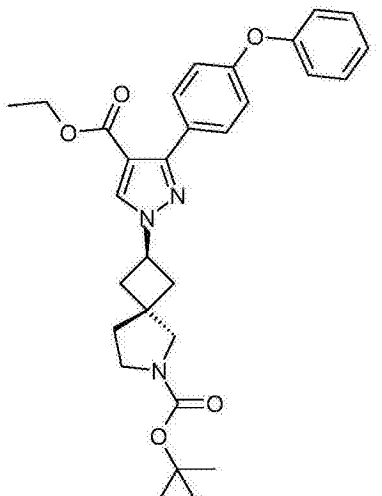
[0303] 合成中间体I-21



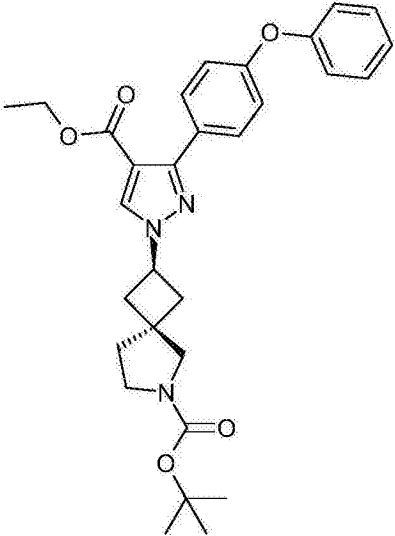
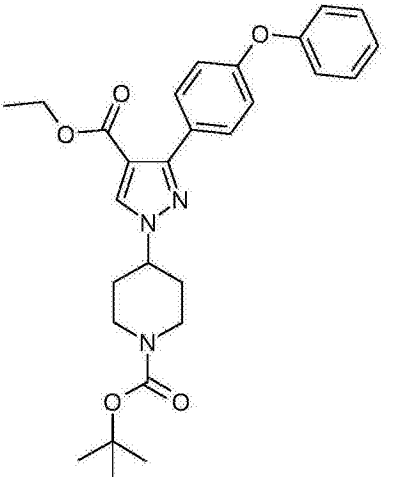
[0305] 向I-8 (200mg, 0.65mmol) 和Cs₂CO₃ (423mg, 1.30mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液中加入I-1 (262mg, 0.71mmol)。在60℃将该混合物加热18h,然后真空浓缩。将该残余物通过快速色谱纯化 (SiO₂, 庚烷至50%EtOAc庚烷溶液), 得到化合物I-21 (217mg, 66%), m/z 504.2 [M+H]。

[0306] 以类似方式制备下列中间体:

[0307]

结构	中间体	<i>m/z</i>
	I-22	492.2 [M+H]
	I-23	518.2 [M+H]

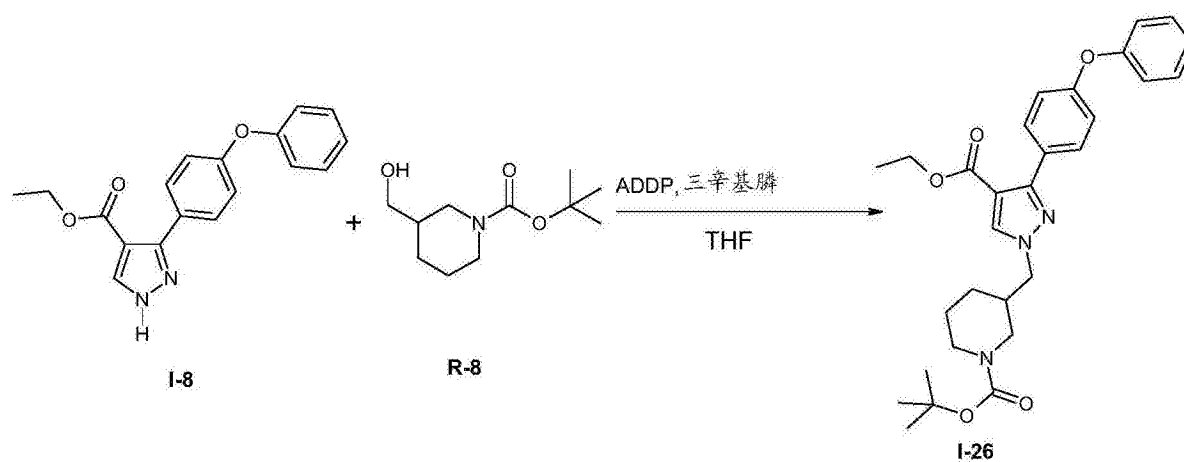
[0308]

	I-24	518.2 [M+H]
	I-25	NA

[0309] 方法9

[0310] 合成中间体I-26

[0311]

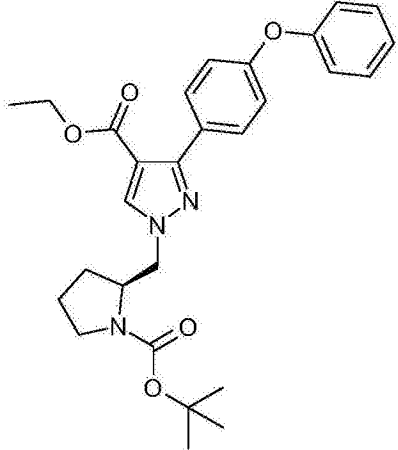
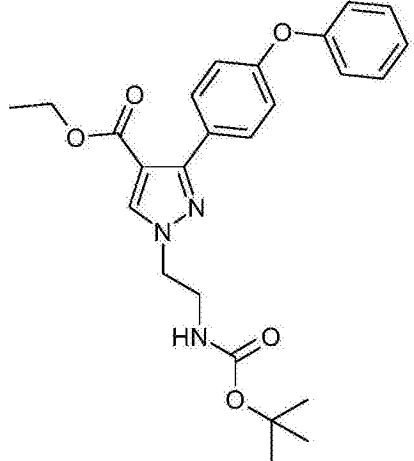


[0312] 向I-6 (800mg, 2.6mmol) 在THF (40mL) 中的溶液中加入R-8 (650mg, 3.0mmol), 三正辛基膦 (3.0g, 8.0mmol) 和ADDP (1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶) (2.1g, 8.2mmol)。将该混合物

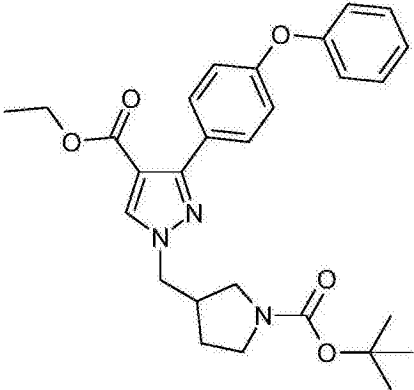
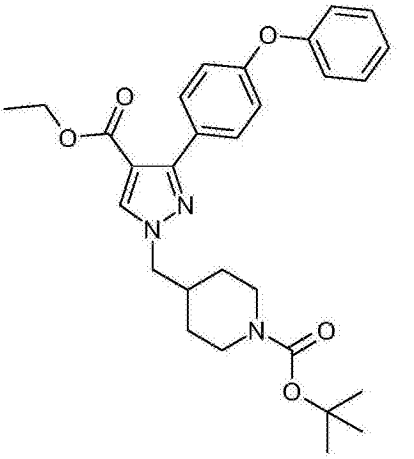
搅拌48h,然后真空浓缩。将该残余物分配于饱和NH₄Cl水溶液和EtOAc之间。有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将粗品通过快速色谱纯化(SiO₂,庚烷至30%EtOAc庚烷溶液),得到化合物I-24(1.1g,84%),*m/z* 506.1 [M+H]。

[0313] 以类似方式制备下列中间体:

[0314]

结构	中间体	<i>m/z</i>
	I-25	NA
	I-26	NA

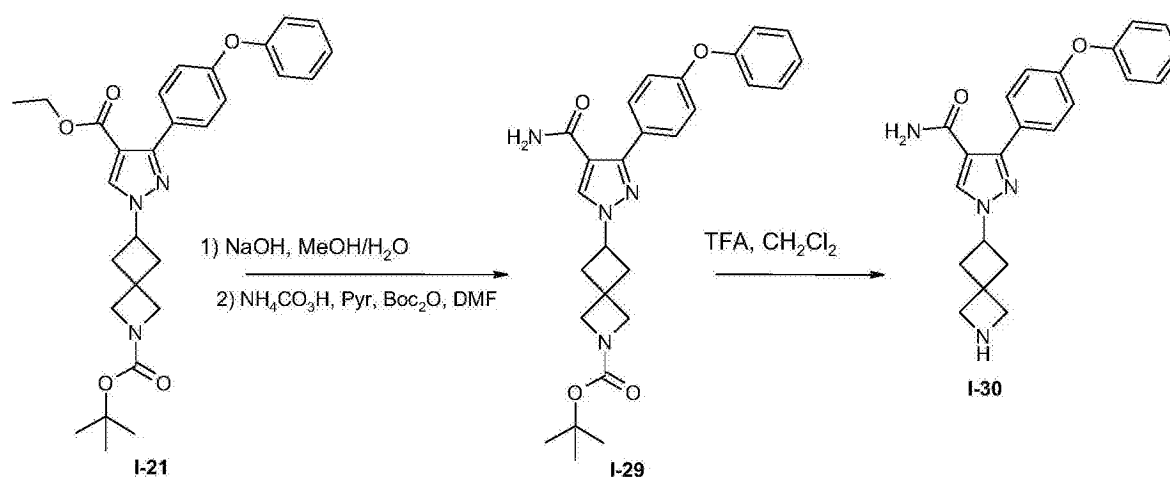
[0315]

	I-27	417.9 [M+H]
	I-28	NA

[0316] 方法10

[0317] 合成中间体I-30

[0318]



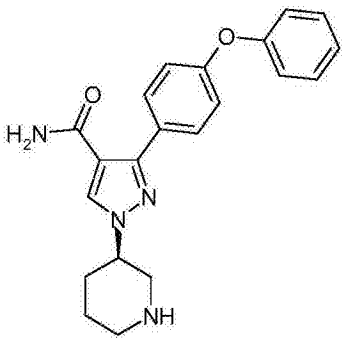
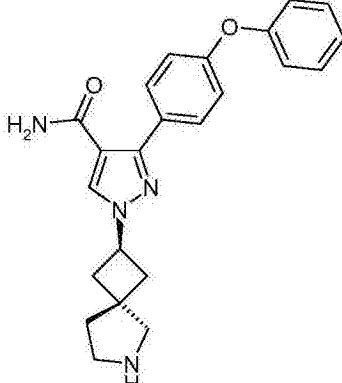
[0319] 用LiOH(120mg, 5.0mmol)处理I-21(260mg, 0.52mmol)在1:1二噁烷/水(8mL)中的溶液。将该混合物回流加热2h,然后真空除去挥发性物质。用2M HCl水溶液将该残余物酸化至pH=4,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将该残余物溶解于DMF(4mL)并用吡啶(80uL, 1.0mmol)和Boc酸酐(80mg, 1.0mmol)处理。搅拌该溶液10min,然后加入碳酸氢铵(95mg, 1.2mmol)。将该混合物搅拌16h,然后真空除去挥发性物质。将该残余物

分配于EtOAc和饱和NH₄Cl水溶液之间。有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将该残余物通过快速色谱纯化(SiO₂,20-80%EtOAc庚烷溶液,然后20%MeOH/CH₂Cl₂溶液),得到化合物I-29(180mg,75%),*m/z* 475.0[M+H]。

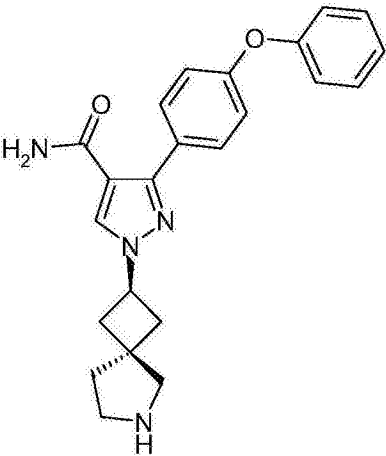
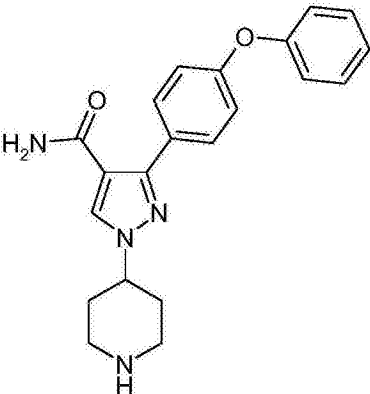
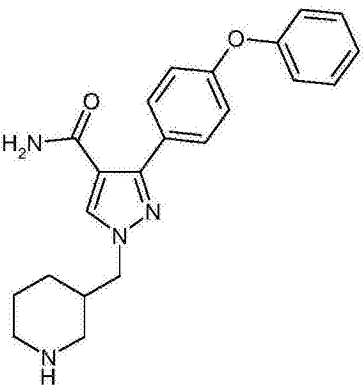
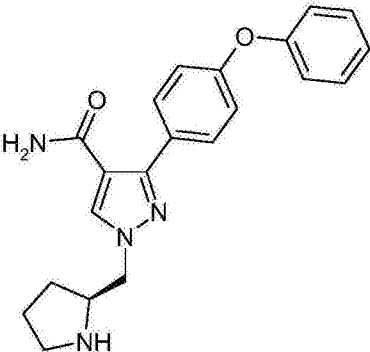
[0320] 向I-29(180mg,0.38mmol)在CH₂Cl₂(3mL)中的搅拌溶液中加入TFA(2mL)。将该溶液在常温搅拌3h,然后真空除去挥发性物质。将该残余物分配于饱和NaHCO₃水溶液和EtOAc之间。收集有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到I-30(130mg,92%),*m/z* 375.0[M+H]。

[0321] 以类似方式制备下列中间体:

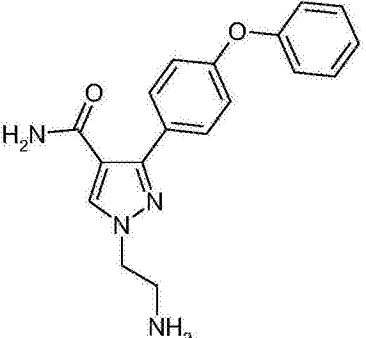
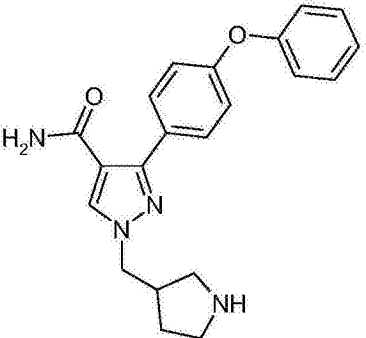
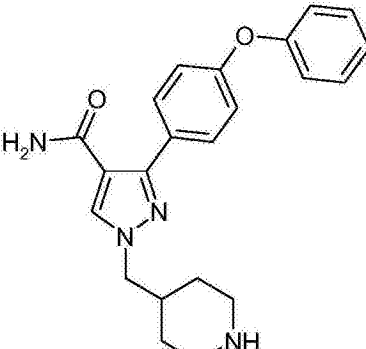
[0322]

结构	中间体	<i>m/z</i>
	I-31	
	I-32	

[0323]

	I-33	
	I-34	
	I-35	
	I-36	

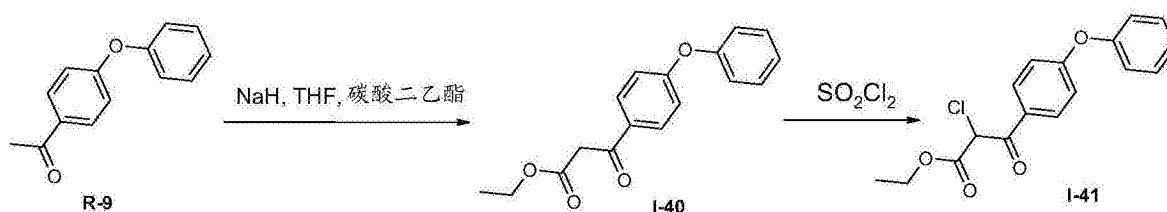
[0324]

	I-37	
	I-38	
	I-39	NA

[0325] 方法11

[0326] 合成中间体I-41

[0327]



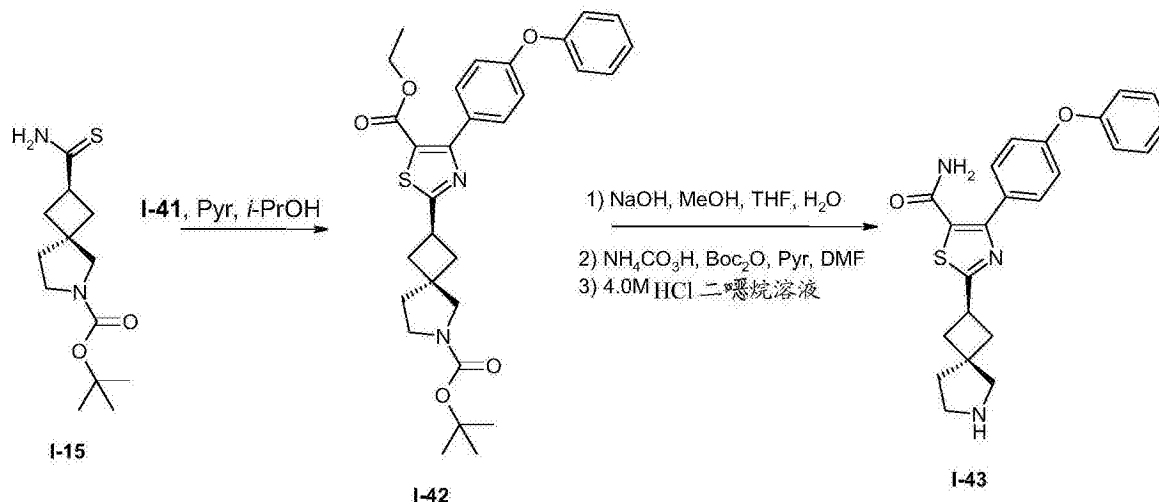
[0328] 向R-9 (5.00g, 23.6mmol) 在THF (50mL) 中的溶液中加入氢化钠在矿油中的60%分散体 (1.41g, 35.1mmol)。在常温将该混合物搅拌5min, 然后加入碳酸二乙酯 (5.7mL, 47.4mmol)。将该反应在常温搅拌30min, 然后回流加热2h。将该混合物冷却至常温, 然后分配于饱和NH₄Cl水溶液和EtOAc之间。收集有机层并真空浓缩, 得到残余物, 将其通过快速色谱纯化 (SiO₂, 庚烷至70% EtOAc 庚烷溶液), 得到化合物I-40 (6.2g, 93%), m/z 285.1 [M+H]。

[0329] 向I-40 (5.2g, 18.3mmol) 在CH₂Cl₂ (46mL) 中的冷却的 (0℃) 溶液中加入SO₂Cl₂ (1.5mL, 18.3mmol)。使该混合物加温至常温并搅拌30min, 然后用水处理, 用CH₂Cl₂萃取, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到I-41 (定量), m/z 318.9 [M+H]。

[0330] 方法12

[0331] 合成中间体I-43

[0332]

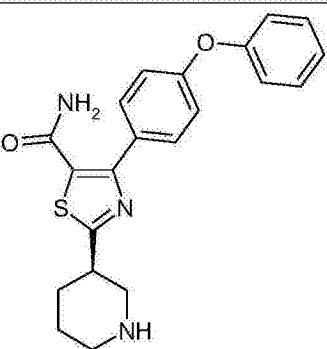
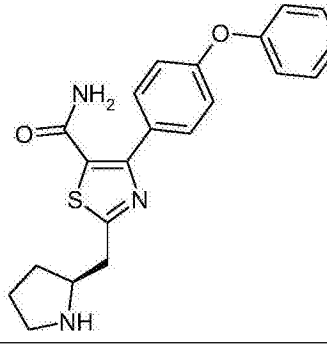
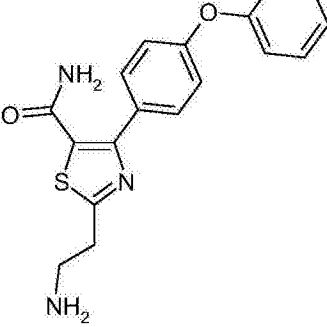


[0333] 用吡啶 (0.36mL, 4.44mmol) 处理I-15 (400mg, 1.48mmol) 和I-41 (943mg, 2.96mmol) 在i-PrOH (异丙醇) (15mL) 中的溶液。在60℃将该混合物加热3天, 然后真空除去挥发性物质。将该残余物通过快速色谱纯化 (SiO₂, 庚烷至40% EtOAc 庚烷溶液), 得到化合物I-42 (240mg, 30%), m/z 535.2 [M+H]。

[0334] 在60℃加热I-42 (240mg, 0.45mmol) 在MeOH (3mL)、THF (1mL) 和5M NaOH水溶液 (0.5mL) 中的溶液3h。将该混合物冷却至常温, 然后用6M HCl水溶液酸化至pH=1。将该混合物用CH₂Cl₂萃取, 通过相分离器® (phase separator®) 过滤, 然后真空除去挥发性物质。将该残余物溶解于DMF (2mL), 并用吡啶 (324mg, 4.1mmol)、Boc酸酐 (327mg, 0.45mmol) 接着用碳酸氢铵 (215mg, 2.72mmol) 处理。将该混合物搅拌3h, 然后真空除去挥发性物质, 得到残余物, 将其通过快速色谱纯化 (SiO₂, CH₂Cl₂至5% MeOH/CH₂Cl₂溶液)。将纯化的物质溶解于CH₂Cl₂ (5mL) 并用4.0M HCl二噁烷溶液 (1.1mL) 处理。将该混合物搅拌1h, 然后真空除去挥发性物质, 得到残余物, 将其通过快速色谱纯化 (SiO₂, CH₂Cl₂至含2.5% TEA的20% MeOH/CH₂Cl₂溶液), 得到化合物I-43 (134mg, 73%), m/z 405.9 [M+H]。

[0335] 以类似方式制备下列中间体:

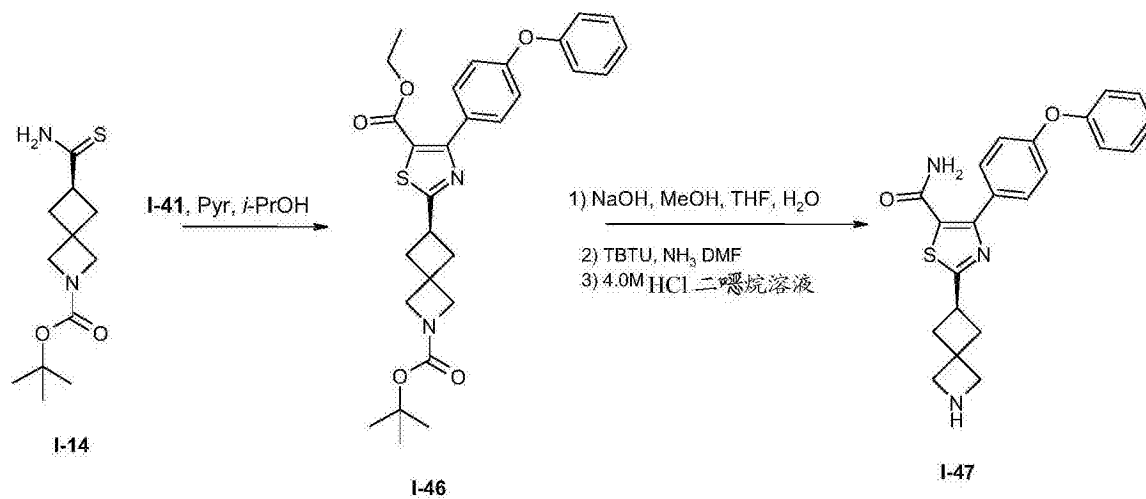
[0336]

结构	中间体	<i>m/z</i>
	I-44	380.8 [M+H]
	I-45	380.4 [M+H]
	I-46	NA

[0337] 方法13

[0338] 合成中间体I-46

[0339]



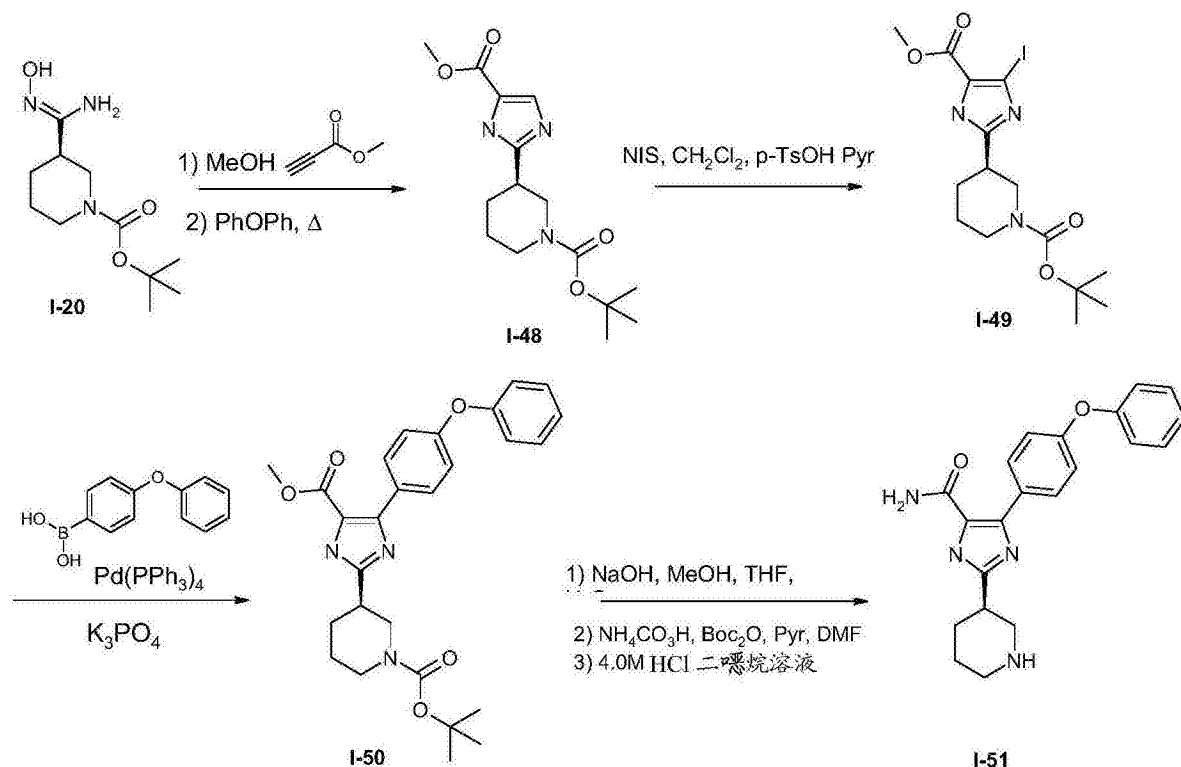
[0340] 向I-14 (160mg, 0.62mmol) 和I-41 (298mg, 0.94mmol) 在i-PrOH (6.2mL) 中的溶液中加入吡啶 (0.15mL, 1.9mmol)。在70℃加热该溶液24h, 然后真空除去挥发性物质。将粗品通过快速色谱纯化 (SiO₂, 庚烷至40% EtOAc 庚烷溶液), 得到化合物I-46 (144mg, 44%), m/z 521.2 [M+H]。

[0341] 在65℃加热I-46 (144mg, 0.28mmol) 在MeOH (2mL) 和3M NaOH水溶液 (2mL) 中的溶液3h, 然后冷却至常温。将固体过滤, 收集, 并干燥, 然后溶解于DMF (2mL) 中, 并用TBTU (71mg, 0.22mmol) 处理。将该混合物搅拌15min, 然后用7M MeOH氨水溶液 (7mL) 处理。将该混合物搅拌20min, 然后真空除去挥发性物质。将该残余物分配于水和EtOAc之间, 并将有机相收集和浓缩。将粗品通过快速色谱纯化 (庚烷至EtOAc)。将所得化合物溶解于CH₂Cl₂ (2mL) 中, 并用TFA (1mL) 处理。将该反应混合物搅拌2h, 然后真空除去挥发性物质。将粗品分配于CH₂Cl₂和10% (w/w) Na₂CO₃水溶液和CH₂Cl₂之间。收集有机层并通过相分离器®过滤, 在除去挥发性物质之后得到I-47 (58mg, 53%), m/z 392.1 [M+H]。

[0342] 方法14

[0343] 合成中间体I-51

[0344]



[0345] 在65℃加热I-20 (500mg, 2.1mmol) 和丙酸甲酯 (methyl propiolate) (0.35mL, 4.1mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液4h。将该混合物真空浓缩, 然后溶解于二苯醚 (2mL) 中, 并在200℃加热1h。将该混合物冷却至常温, 然后通过快速色谱纯化 (SiO₂, 庚烷至EtOAc), 得到化合物I-48 (317mg, 50%), m/z 310.2 [M+H]。

[0346] 向I-48 (317mg, 1.0mmol) 和p-TsOH Pyr (461mg, 2.1mmol) 在CH₂Cl₂ (5mL) 中的溶液中加入NIS (461mg, 2.1mmol)。在暗处将该混合物常温搅拌24h。该混合物用饱和Na₂SO₃水溶液处理, 然后通过相分离器过滤。收集有机层并真空浓缩, 得到残余物, 将其通过快速色谱

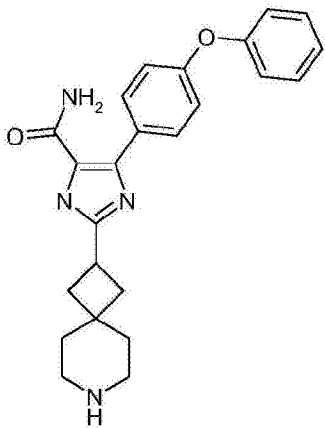
纯化(SiO₂,庚烷至80%EtOAc庚烷溶液),得到I-49(339mg,76%),*m/z* 436.0[M+H]。

[0347] 在100℃将I-49(339mg,0.78mmol)、4-苯氧基苯基硼酸(333mg,1.56mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(90mg,0.078mmol)和K₃PO₄(827mg,3.89mmol)在二噁烷(4mL)中的混合物微波加热45min。将该混合物冷却并真空浓缩,得到残余物,将其通过快速色谱纯化(SiO₂,庚烷至80%EtOAc庚烷溶液),得到I-50(302mg,81%),*m/z* 478.2[M+H]。

[0348] 在常温加热I-50(372mg,0.78mmol)在MeOH(1.5mL)、THF(1mL),和3M NaOH水溶液(3mL)中的溶液20h,然后用浓HCl水溶液酸化至pH=5。真空除去挥发性物质,用CH₂Cl₂和MTBE的混合物研磨残余物。将固体过滤,收集,并干燥。将固体溶解于DMF(2mL)并用吡啶(0.1mL,1.2mmol),Boc酸酐(69mg,0.87mmol),然后是碳酸氢铵(96mg,1.2mmol)处理。将该混合物搅拌16h,然后分配于水和CH₂Cl₂之间。将该混合物通过相分离器®过滤并将有机相真空浓缩,得到残余物,将其通过快速色谱纯化(SiO₂,CH₂Cl₂至5%MeOH/CH₂Cl₂溶液)。将纯化的物质溶解于CH₂Cl₂(2mL)并用4.0M HCl二噁烷溶液(4mL)处理。将该混合物搅拌2h,然后真空除去挥发性物质,得到残余物,将其通过MTBE:EtOAc研磨从而纯化,得到化合物I-51(75mg,22%),*m/z* 393.1[M+H]。

[0349] 以类似方式制备下列中间体:

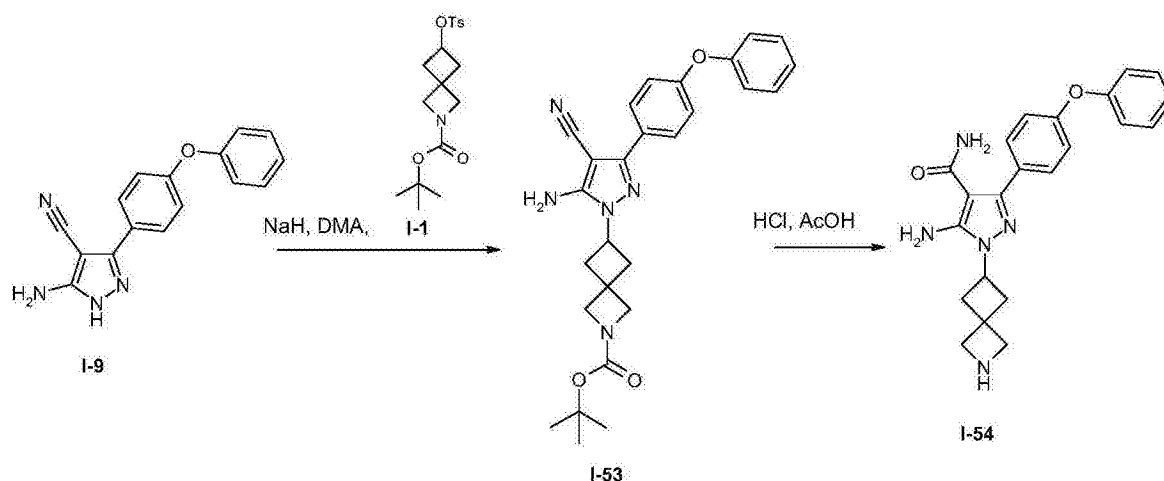
[0350]

结构	中间体	<i>m/z</i>
	I-52	403.2 [M+H]

[0351] 方法15

[0352] 合成中间体I-54

[0353]



[0354] 向I-9 (1.50g, 5.4mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液中加入氢化钠(矿油中的60%分散体, 0.26g, 6.5mmol)。将该混合物搅拌5min, 然后加入I-1 (2.39g, 6.5mmol)。在70℃将该混合物加热18h, 然后冷却至常温。将该混合物分配于EtOAc和水之间, 然后将有机相收集, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将该残余物通过快速色谱纯化(SiO₂, 庚烷至70%EtOAc庚烷溶液), 得到I-53 (1.2g, 47%), m/z 472.2 [M+H]。

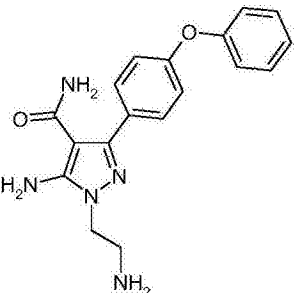
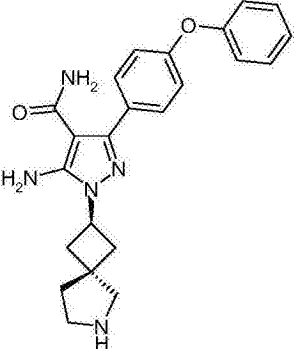
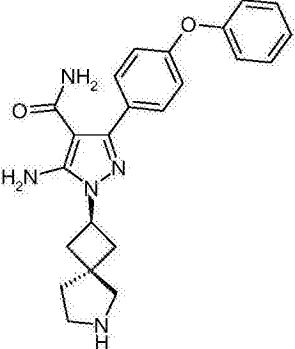
[0355] 在90℃加热I-53 (1.00g, 2.2mmol) 在AcOH (5mL) 和浓HCl水溶液 (1mL) 中的溶液10h。将该混合物冷却至常温, 然后倾倒入冰。通过加入氢氧化铵将该混合物碱化至pH 9-10, 然后用EtOAc萃取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将该残余物通过RHPLC纯化, 得到I-54 (0.39g, 48%), m/z 390.1 [M+H]。

[0356] 以类似方式制备下列中间体:

[0357]

结构	中间体	m/z
	I-54	378.1 [M+H]
	I-55	418.2 [M+H]

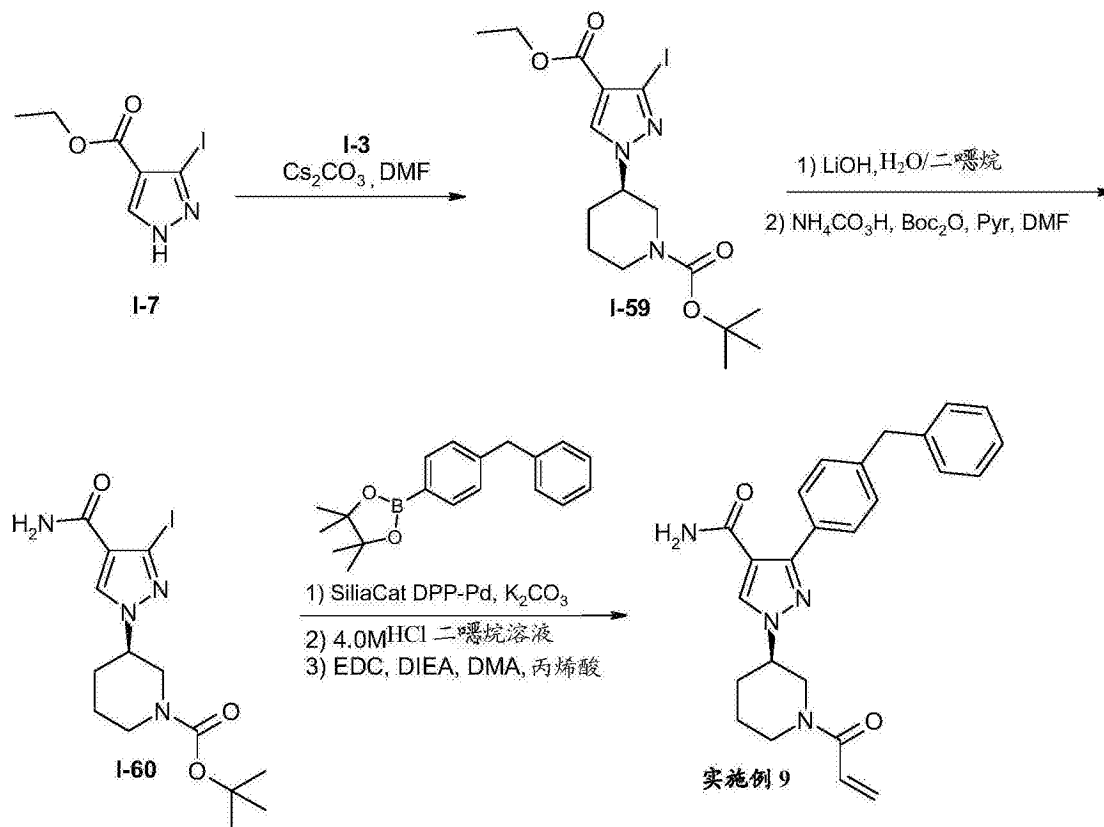
[0358]

	I-56	
	I-57	404.1 [M+H]
	I-58	404.1 [M+H]

[0359] 方法16

[0360] 合成实施例9

[0361]



[0362] 向I-7 (2.00g, 7.5mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (4.9g, 15mmol) 和I-3 (4.0g, 11mmol)。在60℃将该反应混合物加热24h, 然后冷却至常温。将该混合物分配于EtOAc和水之间。收集有机层, 用水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。将粗品通过快速色谱纯化(SiO_2 , 庚烷至30%EtOAc庚烷溶液), 得到I-59 (2.10g, 62%), m/z 445.0 $[\text{M}+\text{H}]$ 。

[0363] 向I-59 (7.00g, 15.6mmol) 在1:1二噁烷:水 (50mL) 中的溶液中加入 LiOH (3.00g, 125mmol)。将该反应混合物回流加热2h, 然后真空除去挥发性物质。用2N HCl水溶液将该残余物酸化至 $\text{pH}=4$, 然后用EtOAc稀释, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。将该残余物溶解于DMF (30mL), 并用Boc酸酐 (2.22g, 28mmol)、然后是碳酸氢铵 (2.21g, 28mmol) 和吡啶 (2.2mL, 28mmol) 处理。将该混合物搅拌16h, 然后真空除去挥发性物质。将该残余物分配于EtOAc和饱和 NH_4Cl 水溶液之间, 然后将有机相收集, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。将粗品通过快速色谱纯化(SiO_2 , 20–80%EtOAc庚烷溶液, 然后20%MeOH/ CH_2Cl_2 溶液), 得到I-60 (3.8g, 61%), m/z 421.0 $[\text{M}+\text{H}]$ 。

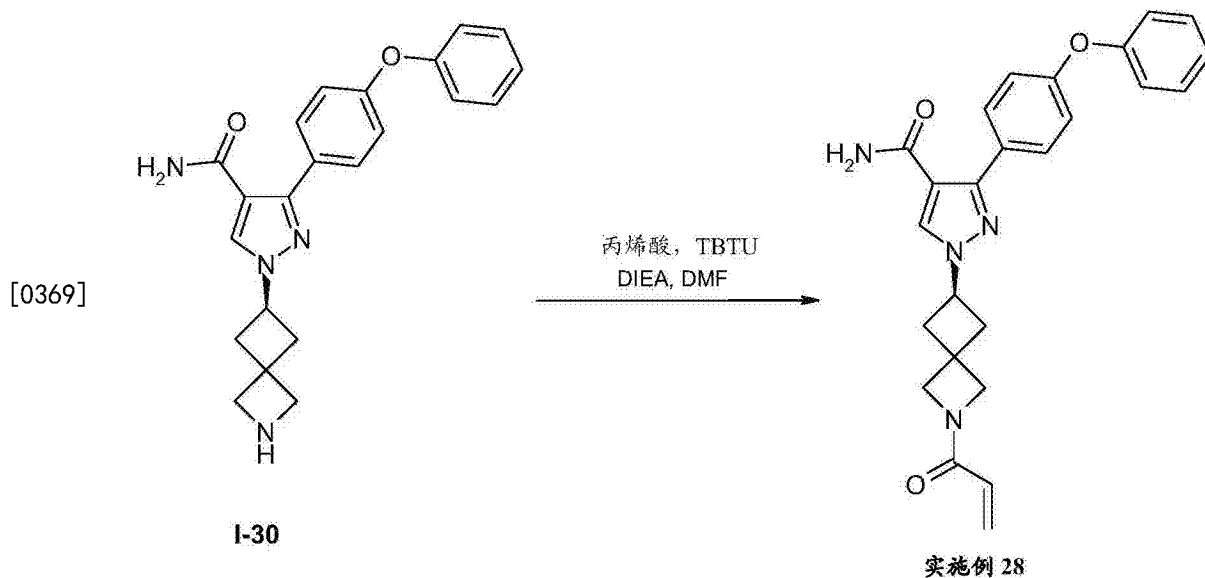
[0364] 向4-苄基苯基硼酸频哪醇酯 (47mg, 0.16mmol) 在DME (1mL) 中的溶液中加入I-19 (45mg, 0.11mmol) 在DME (1mL) 中的溶液。向该溶液中加入1M K_2CO_3 水溶液 (1mL) 和SilicaCat DPP-Pd (50mg, 0.01mmol)。在100℃将该混合物加热16h, 然后真空浓缩。将粗品通过RHPLC纯化, 得到残余物, 将其溶解于DCE并用4.0M HCl二噁烷溶液 (0.5mL) 处理。将该混合物搅拌16h, 然后真空除去挥发性物质。向该残余物中加入丙烯酸 (7.7mg, 0.11mmol)、EDC (23mg, 0.12mmol) 和DIEA (35 μL , 0.20mmol) 在DMA (0.8mL) 中的溶液。将该反应混合物搅拌4h, 然后真空除去挥发物, 得到残余物, 将其通过RHPLC纯化, 得到实施例9 (12mg, 26%)。

[0365] 以类似方式制备下列化合物:

[0366] 实施例1-8,10-27,94-96

[0367] 方法17

[0368] 合成实施例28



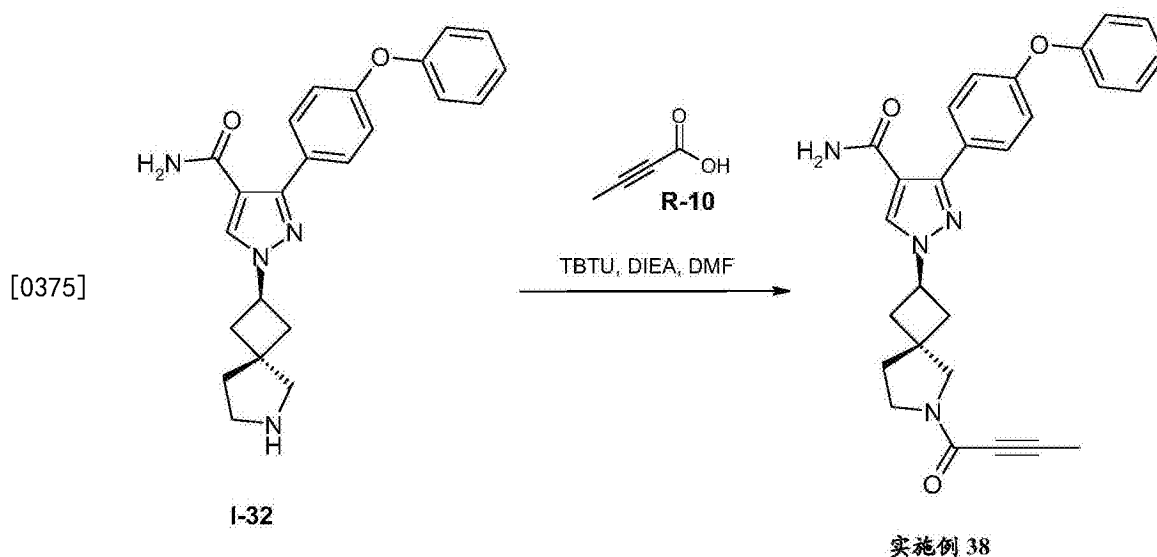
[0370] 向I-30 (75mg, 0.20mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中加入DIEA (0.3mL)、TBTU (96mg, 0.30mmol) 和丙烯酸 (22mg, 0.30mmol)。将该混合物在常温搅拌12h,然后用水处理。将该混合物用EtOAc萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将粗品通过快速色谱纯化(30-90% EtOAc庚烷溶液),得到实施例28 (36mg, 42%)。

[0371] 以类似方式制备下列化合物:

[0372] 实施例29,33,39,42,45,47,55,88

[0373] 方法18

[0374] 合成实施例38



[0376] 向I-32 (70mg, 0.18mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液中加入DIEA (1mL)、TBTU (116mg, 0.36mmol) 和R-10 (17mg, 0.20mmol)。在常温将该混合物搅拌12h,然后用水处理。将该混合物用EtOAc萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将粗品通过RHPLC纯化,得到实施例38

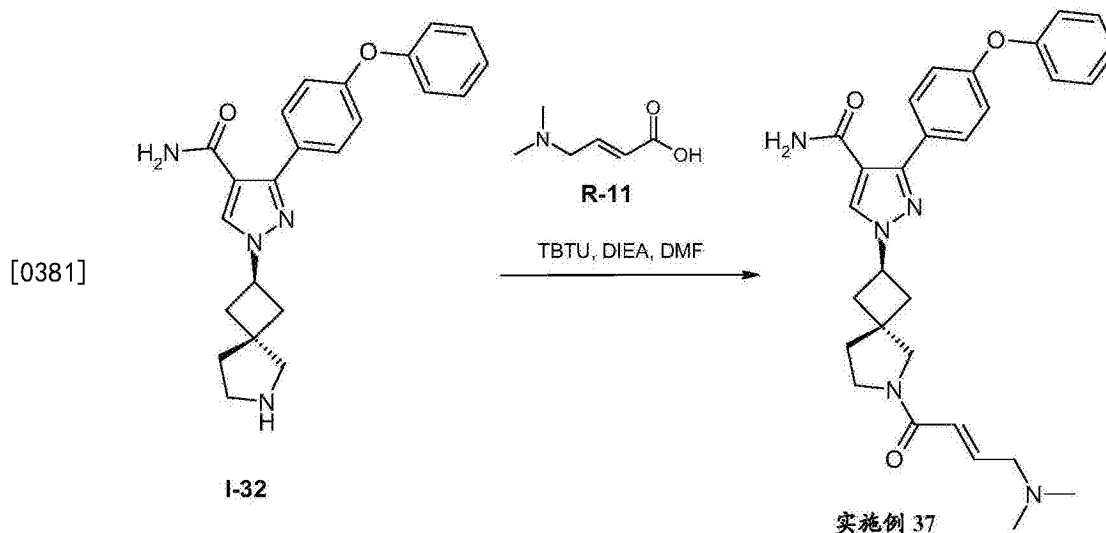
(38mg, 46%)。

[0377] 以类似方式制备下列化合物：

[0378] 实施例31, 32, 43, 48, 49, 56

[0379] 方法19

[0380] 合成实施例37



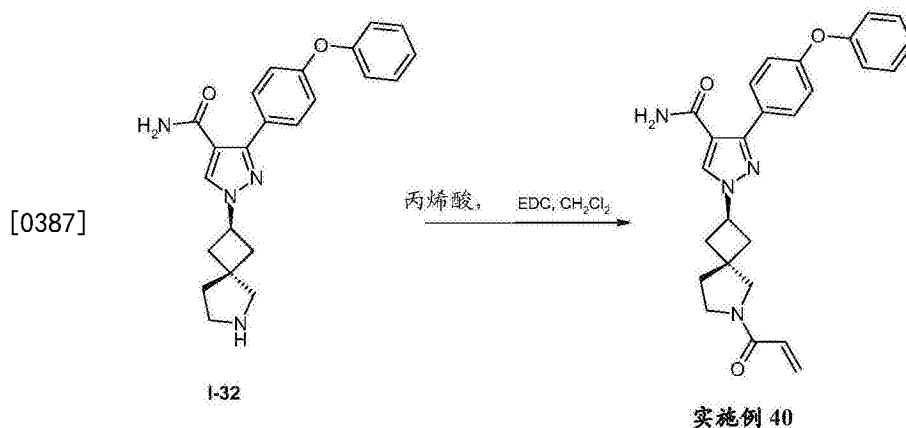
[0382] 向I-32 (25mg, 0.064mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中加入DIEA (0.4mL), TBTU (32mg, 0.080mmol) 和R-11 (10mg, 0.080mmol)。在常温将该混合物搅拌12h, 然后用水处理。将该混合物用EtOAc萃取, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将粗品通过快速色谱纯化 (SiO₂, 30-70% EtOAc/庚烷溶液), 得到实施例37 (5mg, 16%)。

[0383] 以类似方式制备下列化合物：

[0384] 实施例30, 36

[0385] 方法20

[0386] 合成实施例40



[0388] 向I-32 (100mg, 0.26mmol) 在CH₂Cl₂ (2mL) 中的溶液中加入EDC (60mg, 0.31mmol), 然后加入丙烯酸 (22mg, 0.31mmol)。将该混合物在常温搅拌1h, 然后直接通过快速色谱纯化 (SiO₂, CH₂Cl₂至5% MeOH/CH₂Cl₂溶液), 得到实施例40 (15mg, 13%)。

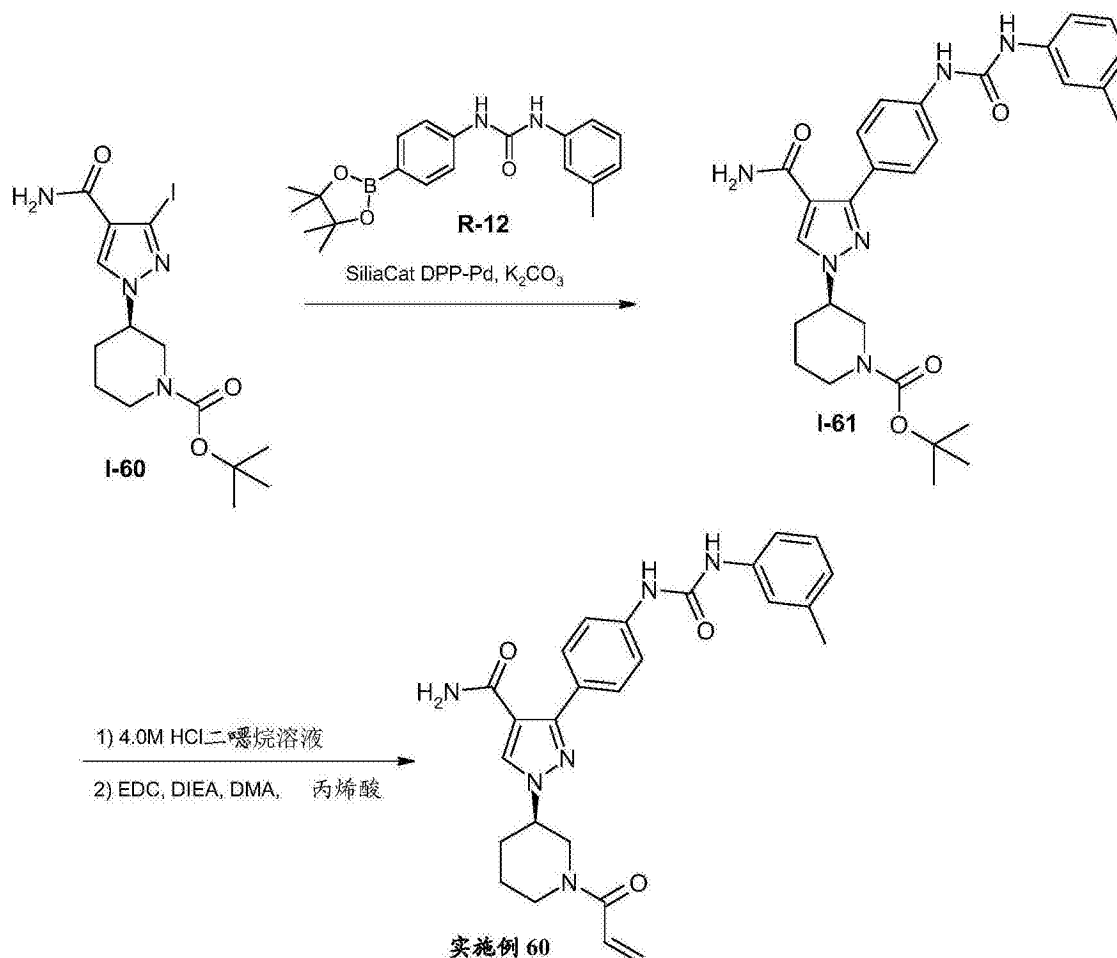
[0389] 以类似方式制备下列化合物：

[0390] 实施例86, 89 (使用R-10代替丙烯酸)

[0391] 方法21

[0392] 合成实施例60

[0393]



[0394] 向I-60 (43mg, 0.10mmol) 在DME (2mL) 中的溶液中加入R-12 (65mg, 0.18mmol)、SiliaCat DPP-Pd (50mg, 0.01mmol) 和碳酸钾 (500mg)。在140℃将该混合物微波加热2h, 然后真空浓缩。将粗品通过快速色谱纯化 (SiO₂, 0-4% MeOH/CH₂Cl₂溶液), 得到化合物I-61 (38mg, 72%), m/z 519.2 [M+H]。

[0395] 将I-61 (38mg, 0.073mmol) 溶解于CH₂Cl₂ (2mL), 并用4.0M HCl 二丙酮溶液 (3mL) 处理。在常温将该混合物搅拌2h, 然后真空除去挥发性物质。将该残余物溶解于CH₂Cl₂ (2mL), 并用丙烯酸 (5mg, 0.073mmol) 和EDC (14mg, 0.073mmol) 处理。在常温将该混合物搅拌1h, 然后分配于水和CH₂Cl₂之间。将该混合物通过相分离器®过滤并将有机相收集并真空浓缩。将粗品通过快速色谱纯化 (SiO₂, CH₂Cl₂至8% MeOH/CH₂Cl₂溶液), 得到实施例60 (13mg, 57%)。

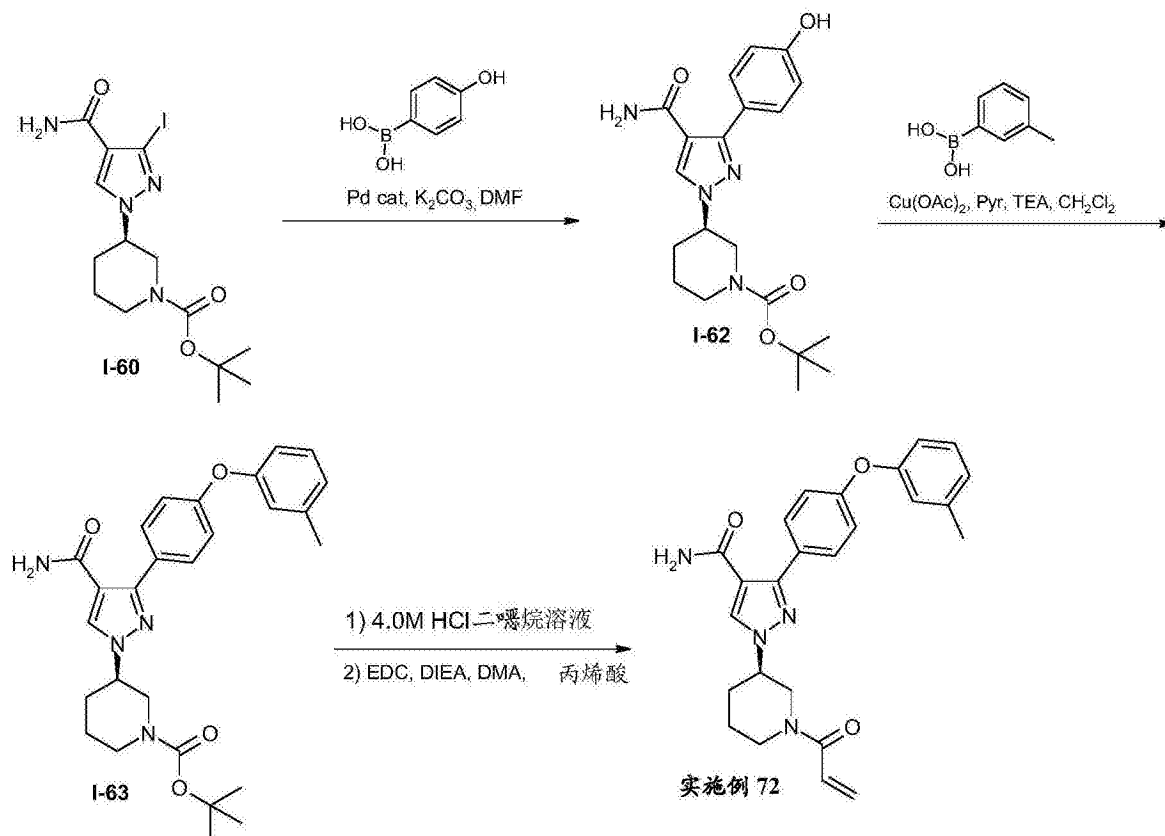
[0396] 以类似方式制备下列化合物:

[0397] 实施例61

[0398] 方法22

[0399] 合成实施例72

[0400]



[0401] 向烧瓶中装入I-60 (4.0g, 9.5mmol)、4-羟基苯基硼酸 (1.9g, 14mmol)、双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II) (0.67g, 0.95mmol)、碳酸钾 (2.5g, 18mmol), 并用DMF (40mL) 和水 (10mL) 处理。在140℃将该混合物微波加热90min。将该混合物冷却至常温, 然后用饱和 NH_4Cl 水溶液处理, 用EtOAc萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。将粗品通过快速色谱纯化 (SiO_2 , 20–50% EtOAc 庚烷溶液), 得到I-62 (2.0g, 54%), m/z [M+H]。

[0402] 向I-62 (90mg, 0.23mmol) 在 CH_2Cl_2 (7mL) 中的溶液中加入3-甲基苯基硼酸 (95mg, 0.70mmol), Cu(OAc)_2 (300mg), 吡啶 (1mL), TEA (1mL) 和分子筛 ($4\text{\AA}$)。将该混合物在常温敞口搅拌12h。将该混合物经硅胶垫过滤, 并从滤液中真空除去挥发物。将粗品通过RHPLC纯化, 得到I-63 (61mg, 55%), m/z 477.1 [M+H]。

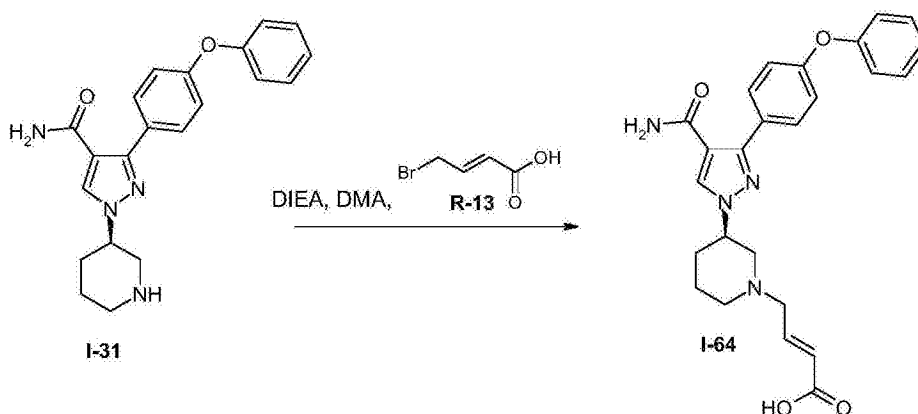
[0403] 向I-63 (55mg, 0.115mmol) 在 CH_2Cl_2 (3mL) 中的溶液中加入TFA (1mL)。将该混合物在常温搅拌2h, 然后用饱和 Na_2CO_3 水溶液处理。分层, 从有机相中真空除去挥发物, 得到残余物。将该残余物溶解于DMF (4mL) 并用丙烯酸 (0.6mL) 和EDC (38mg, 0.25mmol) 处理。将该混合物在常温搅拌12h, 然后直接通过RHPLC纯化, 得到实施例72 (17mg, 34%)。

[0404] 以类似方式制备下列化合物:

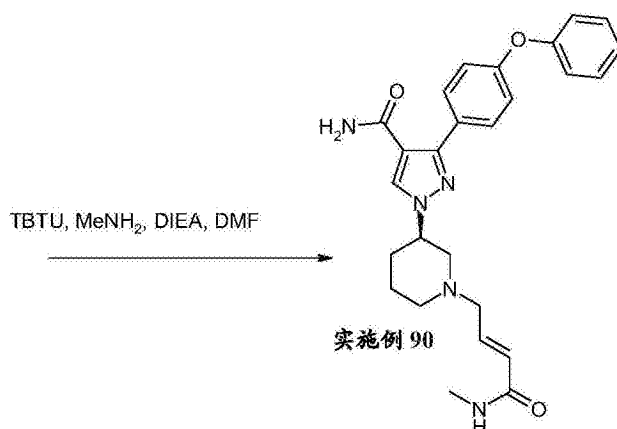
[0405] 实施例62–71, 73–76

[0406] 方法23

[0407] 合成实施例90



[0408]



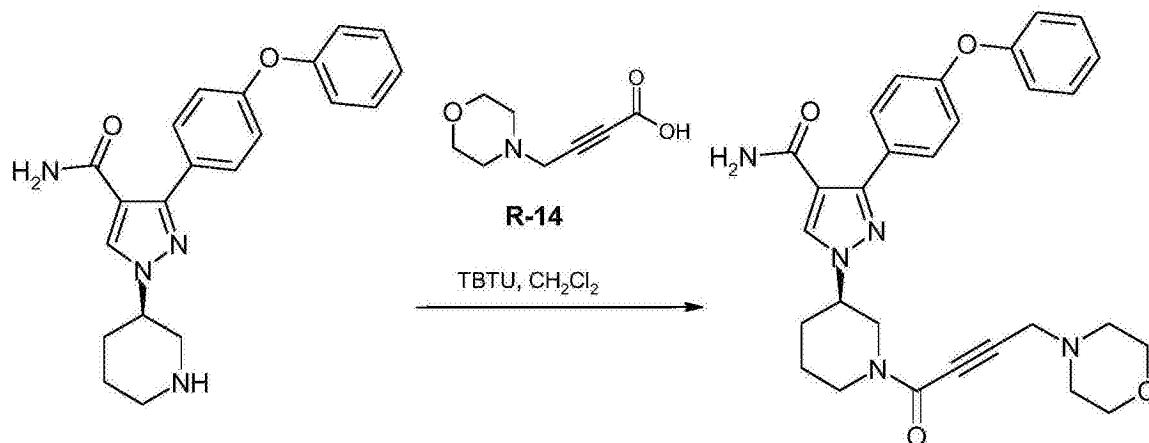
[0409] 向I-31 (0.20g, 0.55mmol) 在DMA (3mL) 中的溶液中加入DIEA (0.15mL, 0.86mmol) 和R-13 (0.12g, 0.71mmol)。在50℃将该混合物加热18h, 然后冷却至常温。将该混合物分配于水和EtOAc之间。收集有机层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将粗品通过RHPLC纯化, 得到I-64 (0.15g, 62%), m/z 447.1 [M+H]。

[0410] 向I-64 (70mg, 0.16mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中加入TBTU (60mg, 0.19mmol) 和DIEA (0.06mL, 0.19mmol)。将该混合物搅拌5min, 然后用2.0M甲胺THF溶液 (0.24mL, 0.47mmol) 处理。将该混合物在常温搅拌16h, 然后用饱和氯化铵水溶液处理。将该混合物用EtOAc萃取, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将粗品通过RHPLC纯化, 得到实施例90 (7mg, 10%)。

[0411] 方法24

[0412] 合成实施例93

[0413]

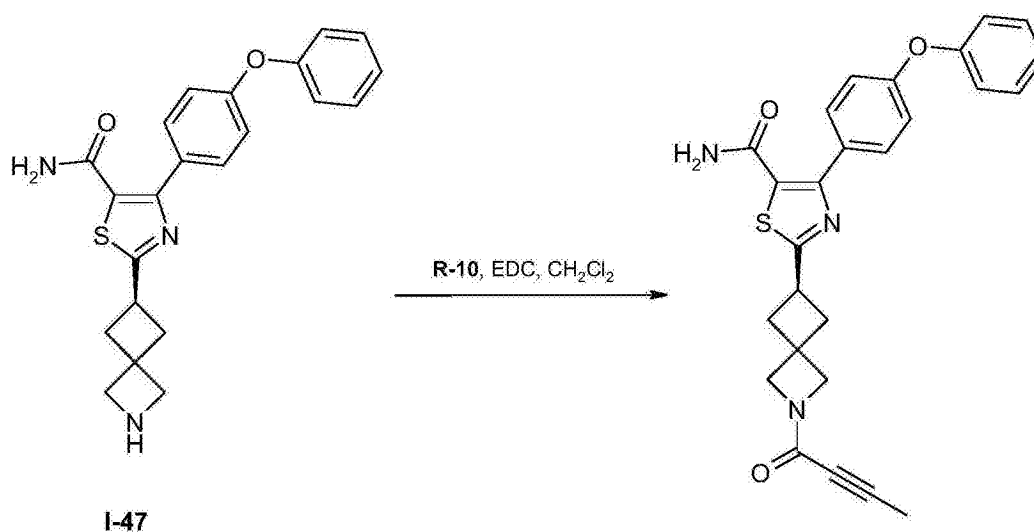


[0414] 向I-31 (100mg, 0.28mmol) 在CH₂Cl₂ (5mL) 中的溶液中加入TBTU (91mg, 0.28mmol) 和R-14 (根据J. Med. Chem. 2001, 44, 2719-2734制备, 70mg, 0.41mmol)。将该混合物在常温搅拌过夜, 然后过滤并通过快速色谱纯化 (SiO₂, CH₂Cl₂至含1%的氢氧化铵的10% MeOH), 得到实施例93 (58mg, 41%)。

[0415] 方法25

[0416] 合成实施例58

[0417]



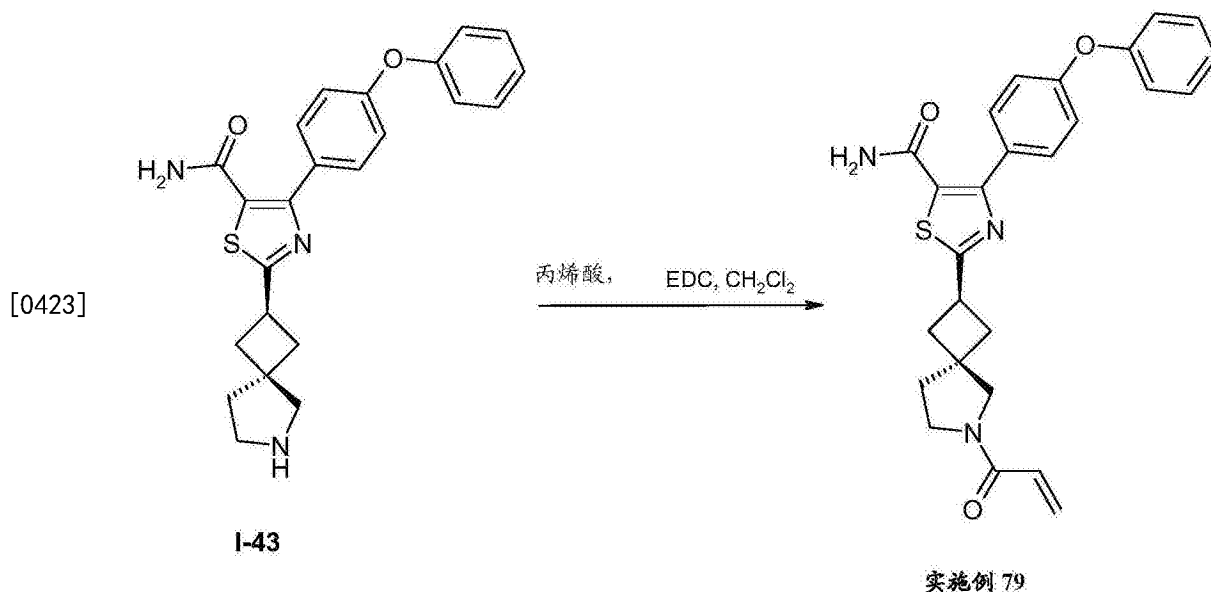
[0418] 向I-47 (29mg, 0.074mmol) 在CH₂Cl₂ (2mL) 中的溶液中加入EDC (92mg, 0.38mmol) 和R-10 (20mg, 0.24mmol)。将该混合物在常温搅拌1h, 然后分配于水和CH₂Cl₂之间。将该混合物通过相分离器®过滤并将有机相收集并真空浓缩。将粗品通过快速色谱纯化 (SiO₂, 20-100% EtOAc庚烷溶液), 得到实施例58 (23mg, 68%)。

[0419] 以类似方式制备下列中间体:

[0420] 实施例78, 85, 52, 53

[0421] 方法26

[0422] 合成实施例79



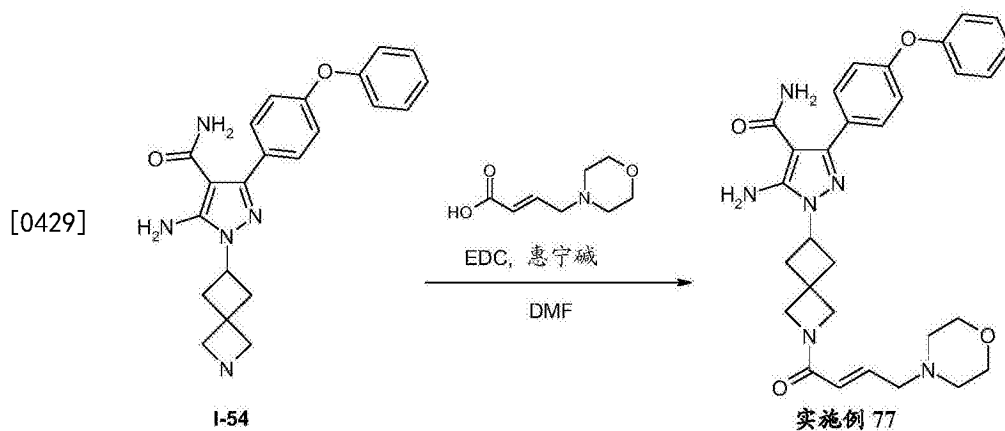
[0424] 向I-43 (65mg, 0.16mmol) 在CH₂Cl₂ (2mL) 中的溶液中加入EDC (37mg, 0.19mmol), 然后加入丙烯酸 (14mg, 0.19mmol)。将该混合物在常温搅拌1h, 然后直接通过快速色谱纯化 (SiO₂, CH₂Cl₂至5% MeOH/CH₂Cl₂溶液), 得到实施例79 (14mg, 19%)。

[0425] 以类似方式制备下列化合物:

[0426] 实施例34, 50, 51, 57, 84

[0427] 方法27

[0428] 合成实施例77



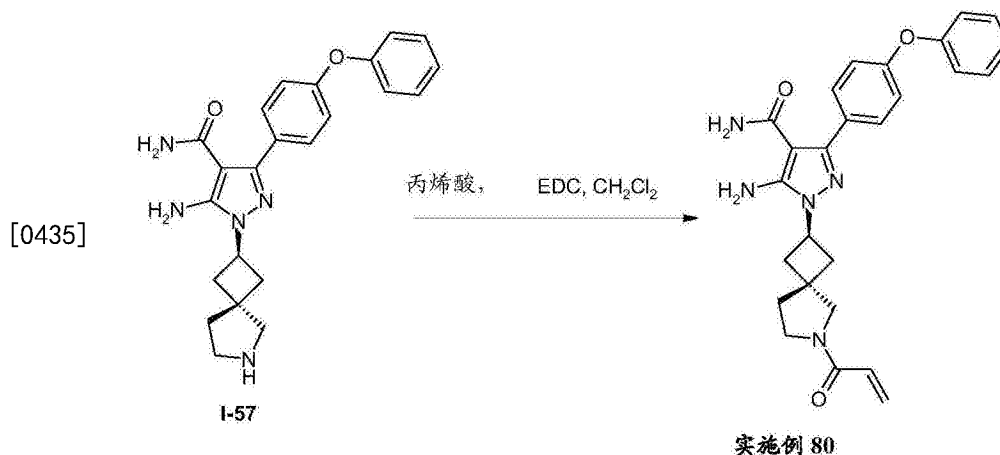
[0430] 将吗啉 (35mg, 0.4mmol)、(E)-4-溴-丁-2-烯酸 (79mg, 0.48mmol) 和惠宁碱 (Hunig's base) (0.21mL, 1.2mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液搅拌18h。向该混合物中加入EDC (71mg, 0.37mmol)。将该混合物搅拌5min, 然后用I-54 (120mg, 0.31mmol) 处理并搅拌18h。加入饱和氯化铵水溶液 (4mL) 并用EtOAc萃取混合物, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 然后经制备型TLC纯化 (SiO₂, 30% MeOH/EtOAc溶液), 得到实施例77 (64mg, 38%)。

[0431] 以类似方式制备下列中间体:

[0432] 实施例98-100

[0433] 方法28

[0434] 合成实施例80



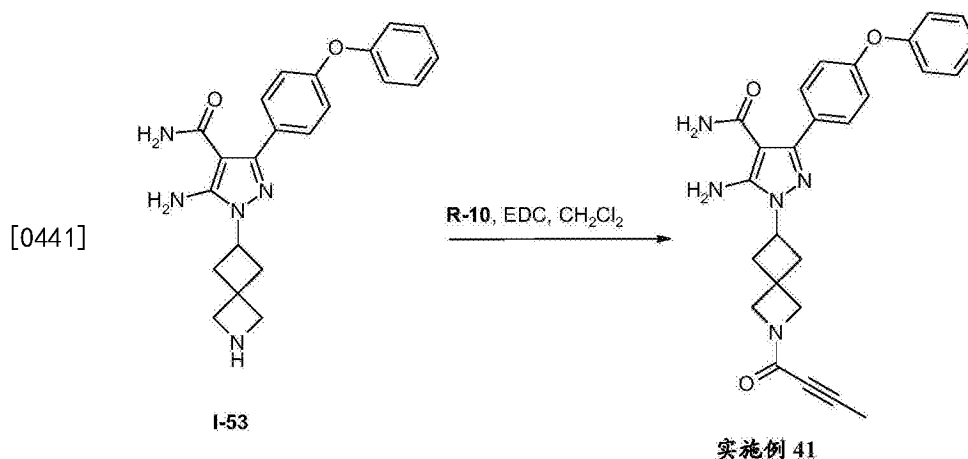
[0436] 用DIEA (150mg, 1.1mmol)、EDC (130mg, 0.67mmol)、然后是丙烯酸 (0.05mL, 0.67mmol) 处理I-57 (200mg, 0.51mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液。搅拌该溶液16h, 然后用饱和氯化铵水溶液处理。将该混合物用EtOAc萃取, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将粗品通过快速色谱纯化 (SiO₂, EtOAc至10% MeOH/EtOAc溶液), 得到实施例80 (52mg, 23%)。

[0437] 以类似方式制备下列化合物:

[0438] 实施例35, 44, 54, 81, 82

[0439] 方法29

[0440] 合成实施例41



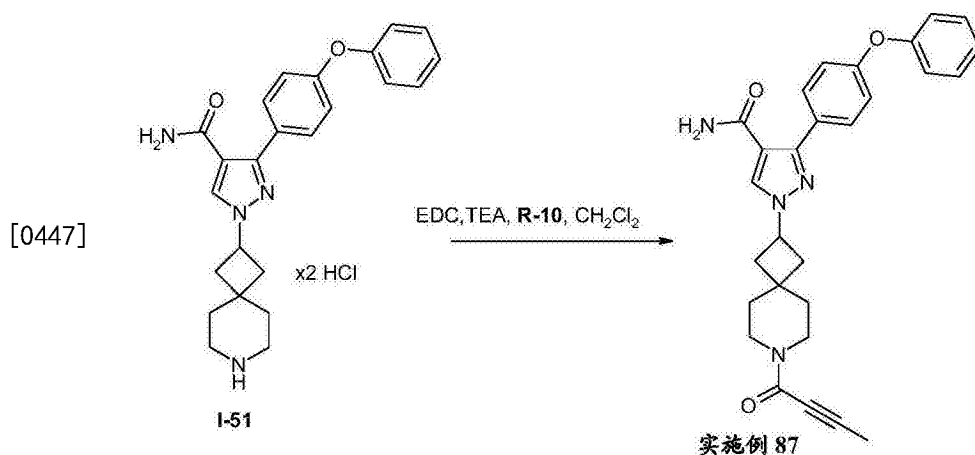
[0442] 向I-53 (100mg, 0.26mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中加入EDC (54mg, 0.28mmol) 和R-10 (23mg, 0.28mmol)。将该混合物在常温搅拌16h, 然后分配于饱和氯化铵水溶液和EtOAc之间。收集有机层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗品通过快速色谱纯化 (SiO₂, EtOAc至10% MeOH/EtOAc溶液), 得到实施例41 (24mg, 21%)。

[0443] 以类似方式制备下列化合物:

[0444] 实施例83, 91, 92

[0445] 方法30

[0446] 合成实施例87



[0448] 向I-51的二盐酸盐(55mg, 0.12mmol)在 CH_2Cl_2 (1.7mL)中的溶液中加入TEA (29mg, 0.29mmol)、EDC (34mg, 0.17mmol) 和R-10 (15mg, 0.17mmol)。将该混合物在常温搅拌2h, 然后分配于水和 CH_2Cl_2 之间, 然后通过相分离器®过滤。收集有机层并真空浓缩, 得到残余物, 将其通过快速色谱纯化(SiO_2 , CH_2Cl_2 至45% MeOH/ CH_2Cl_2 溶液), 得到实施例87 (25mg, 46%)。

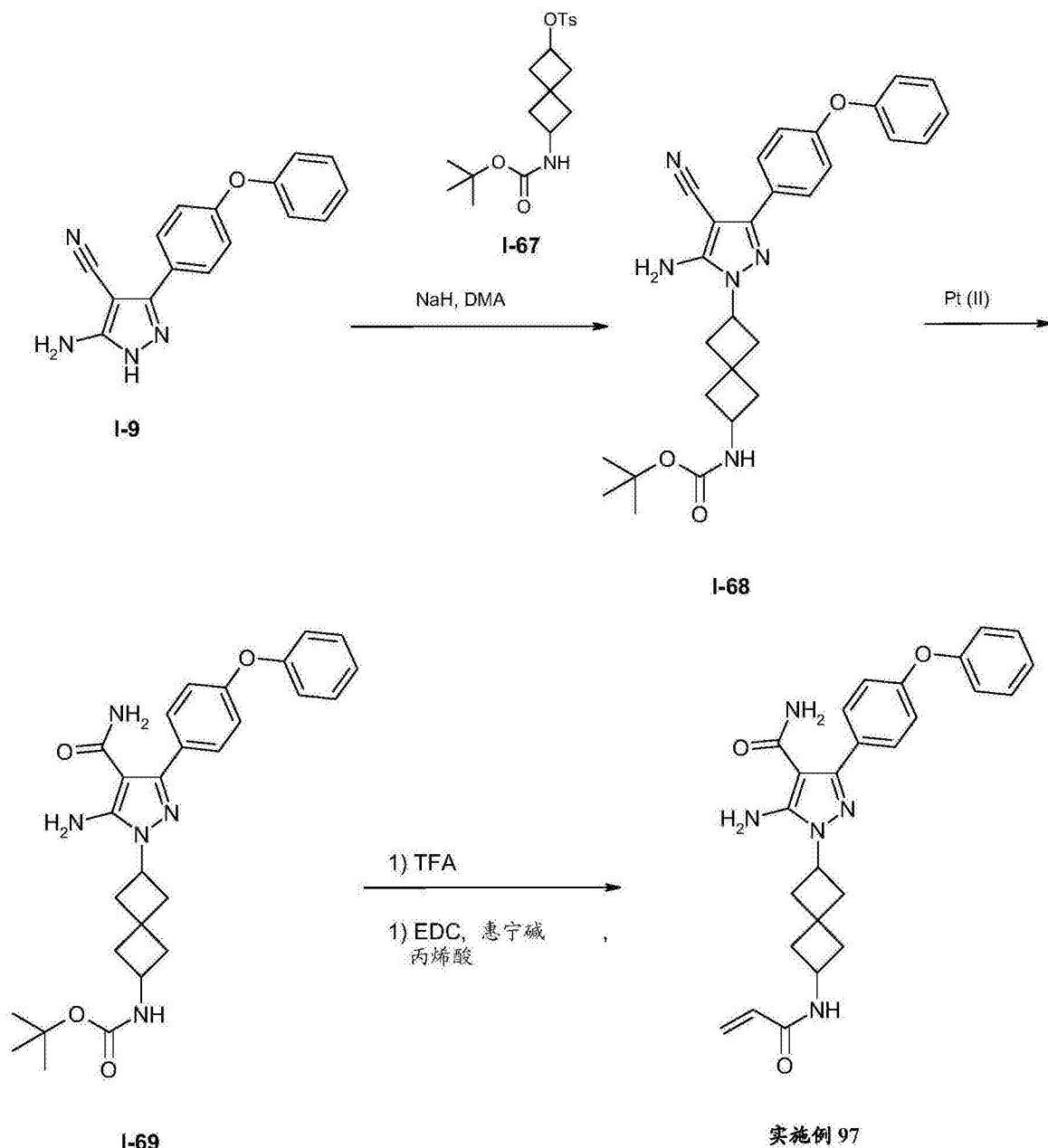
[0449] 以类似方式制备下列化合物:

[0450] 实施例59, 46 (使用丙烯酸代替R-10)

[0451] 方法31

[0452] 合成实施例97

[0453]



[0454] 向NaH(矿油中的60%分散体, 160mg, 4.0mmol)在DMF(5mL)中的混悬液中加入I-9 (0.93g, 3.35mmol)。搅拌5min之后, 加入I-67 (1.28g, 3.35mmol)在DMF(5mL)中的溶液。在70℃将该混合物加热过夜, 然后冷却至常温并分配于EtOAc和水之间。收集有机层并用水和盐水洗涤, 干燥, 并真空浓缩。将粗品通过快速色谱纯化(SiO₂, 0-70%EtOAc庚烷溶液), 得到I-68 (0.59g, 37%), m/z 486.7 [M+H]。

[0455] 用EtOH(1mL)和水(0.5mL)稀释I-68 (0.59g, 1.22mmol), 并加入(二甲基膦酸)铂(II)氢化络合物(Hydrido(dimethylphosphinous acid kP)platinum(II)或Hydrogen bis(dimethylphosphinito-kP)platinum(II)) (0.07g, 0.163mmol)。在80℃将该混合物加热过夜, 然后真空浓缩。将该残余物溶解于CH₂Cl₂, 然后过滤和浓缩, 得到I-69 (0.28g, 45%), m/z 504.7 [M+H]。

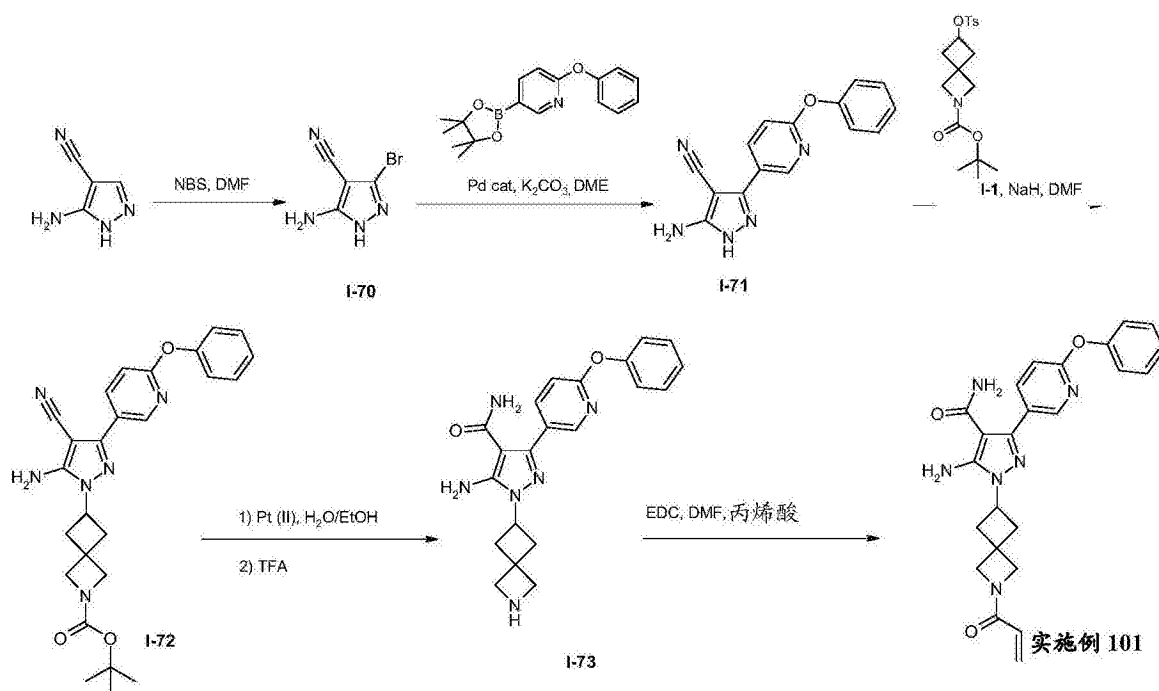
[0456] 将I-69 (50mg, 0.1mmol)溶解于CH₂Cl₂ (0.8mL)和TFA (0.08mL)中。将该混合物搅拌

3h,然后分配于CH₂Cl₂和饱和NaHCO₃水溶液之间。将有机相合并和浓缩,得到化合物残余物,将其用丙烯酸(10μL,0.13mmol)、EDC(3.5mg,0.18mmol)和惠宁碱(70μL,0.38mmol)在DMF(1.0mL)的预搅拌(15min)的溶液处理。将该混合物搅拌过夜,然后用饱和氯化铵水溶液稀释并用EtOAc萃取。将有机相合并,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将粗品通过快速色谱纯化(SiO₂),得到实施例97(5mg,88%)。

[0457] 方法32

[0458] 合成实施例101

[0459]



[0460] 向3-氨基-4-氰基吡啶(100g,0.9mol)在DMF(1L)中的溶液中加入NBS(197.5g,1.1mol)并在常温将混合物搅拌10h。将该混合物真空浓缩,然后溶解于EtOAc中,并用盐水洗涤(8x)。收集有机层并真空浓缩,得到I-70(50g,29%), m/z 187.0[M⁺]。

[0461] 在小瓶中装入I-70(1.0g,5.35mmol),2-苯氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶(2.07g,6.95mmol),四(三苯基膦)钯(0)(0.62g,0.535mmol),并溶解于碳酸钾水溶液(10mL,2.0M)和DME(6mL)。在130℃将该混合物微波加热3h。将该混合物过滤,然后用水稀释,用EtOAc萃取,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将该残余物通过快速色谱纯化(SiO₂,0-100%EtOAc庚烷溶液),得到化合物I-71(1.18g,80%), m/z 278.0[M+H]。

[0462] 将氢化钠(矿油中的60%分散体,100mg,2.5mmol)加入I-71(530mg,1.9mmol)在DMF(7.5mL)中的溶液中。将该混合物搅拌5min,然后用I-1(840mg,2.3mmol)处理并在70℃加热18h。将该溶液冷却至常温,然后分配于EtOAc和水之间。将有机相收集,干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物,将其通过快速色谱纯化(SiO₂,0-100%EtOAc庚烷溶液),得到化合物I-72(310mg,35%), m/z 473.2[M+H]。

[0463] 用EtOH(5mL)和水(0.5mL)稀释I-72(0.31g,0.66mmol),并加入(二甲基膦酸)铂(II)氢化络合物(Hydrido(dimethylphosphinous acid kP)platinum(II)或Hydrogen bis

(dimethylphosphinito-kP)]platinum(II)) (28mg, 0.066mmol)。在80℃将该混合物加热过夜,然后真空浓缩。将该残余物溶解于CH₂Cl₂,然后过滤和浓缩,得到残余物,将其溶解于TFA (5mL)并在常温搅拌3h,然后真空浓缩。将该残余物溶解于MeOH,并通过Agilent Stratospheres PL-HC03MP SPE柱筒,并真空浓缩,得到I-73 (0.25g, 98%), m/z 391.2 [M+H]。

[0464] 用丙烯酸 (21μL, 0.13mmol) 和EDC (65mg, 0.34mmol) 在DMF (2.0mL) 中的预搅拌 (15min) 的溶液处理I-73 (110mg, 0.28mmol)。将该混合物搅拌过夜,然后用饱和氯化铵水溶液稀释并用EtOAc萃取。将有机相合并,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将粗品通过快速色谱纯化 (SiO₂, 10% MeOH/EtOAc溶液), 得到实施例101 (32mg, 26%)。

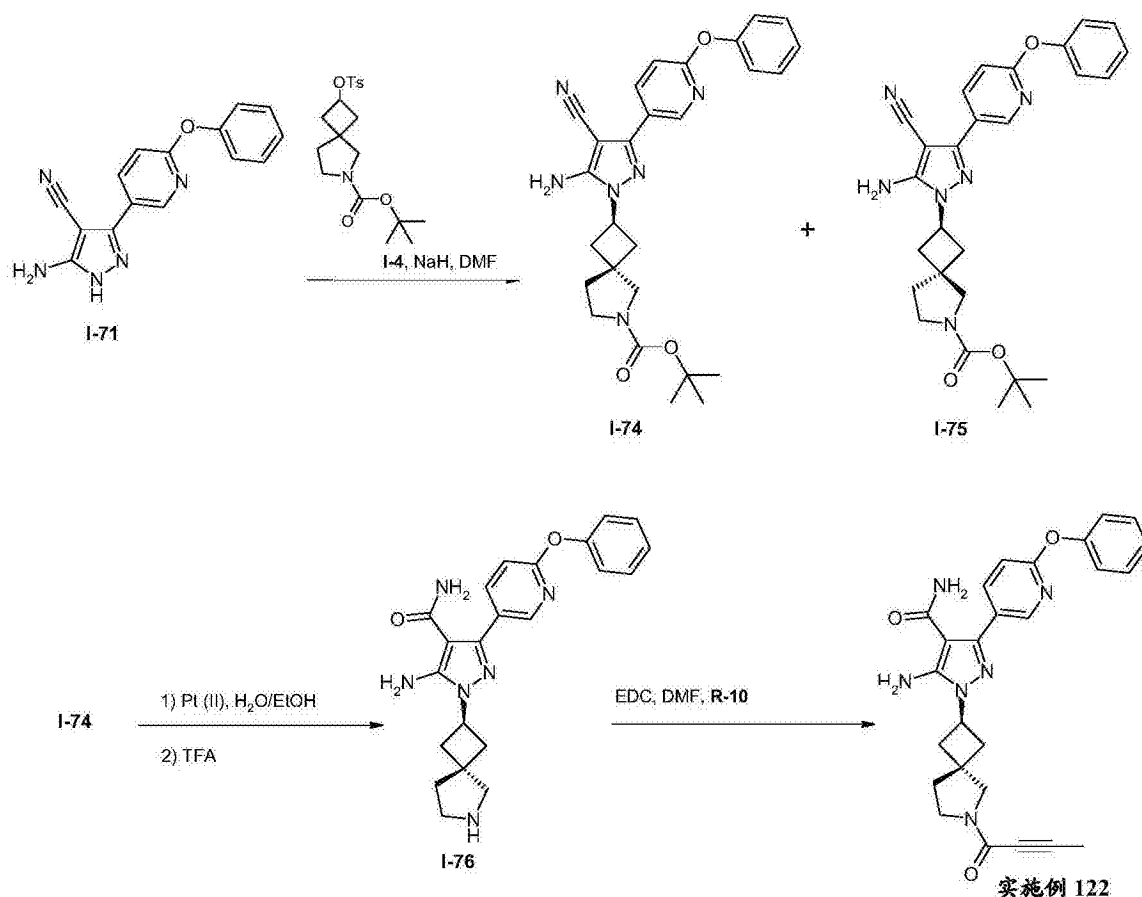
[0465] 以类似方式制备下列中间体:

[0466] 实施例102-103, 110

[0467] 方法33

[0468] 合成实施例122

[0469]



[0470] 向I-71 (1.1g, 3.97mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液中加入NaH(矿油中的60%分散体, 190mg, 4.76mmol)。将该混合物搅拌5min,然后用I-4 (1.82g, 4.76mmol) 处理并在70℃加热18h。将该混合物冷却,然后分配于EtOAc和水之间。将有机相收集,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到化合物残余物,将其通过快速色谱纯化 (SiO₂, 0-80% EtOAc庚烷溶液), 得到化合物I-74 (520mg, 27%), m/z 487.3 [M+H] 和I-75 (500mg, 26%), m/z 487.3 [M+H]。

[0471] 用EtOH (5mL) 和水 (0.5mL) 稀释I-74 (250mg, 0.514mmol), 并加入(二甲基膦酸) 铂

(II) 氢化络合物 (Hydrido (dimethylphosphinous acid kP) platinum(II) 或 Hydrogen bis (dimethylphosphinito-kP)]platinum(II)) (22mg, 0.051mmol)。在80℃将该混合物加热过夜, 然后真空浓缩。将该残余物溶解于CH₂Cl₂, 然后过滤和浓缩, 得到残余物, 将其溶解于TFA (5mL) 并在常温搅拌3h, 然后真空浓缩。将该残余物溶解于MeOH, 并通过Agilent Stratospheres PL-HC03MP SPE柱筒, 并真空浓缩, 得到I-76 (0.206g, 98%), m/z 405.3 [M+H]。

[0472] 用R-10 (69mg, 0.82mmol) 和EDC (144mg, 0.75mmol) 在DMF (2.0mL) 中的预搅拌 (15min) 的溶液处理I-76 (254mg, 0.63mmol)。将该混合物搅拌过夜, 然后用饱和氯化铵水溶液稀释并用EtOAc萃取。将有机相合并, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将粗品通过快速色谱纯化 (SiO₂, 10% MeOH/EtOAc溶液), 得到实施例122 (48mg, 16%)。

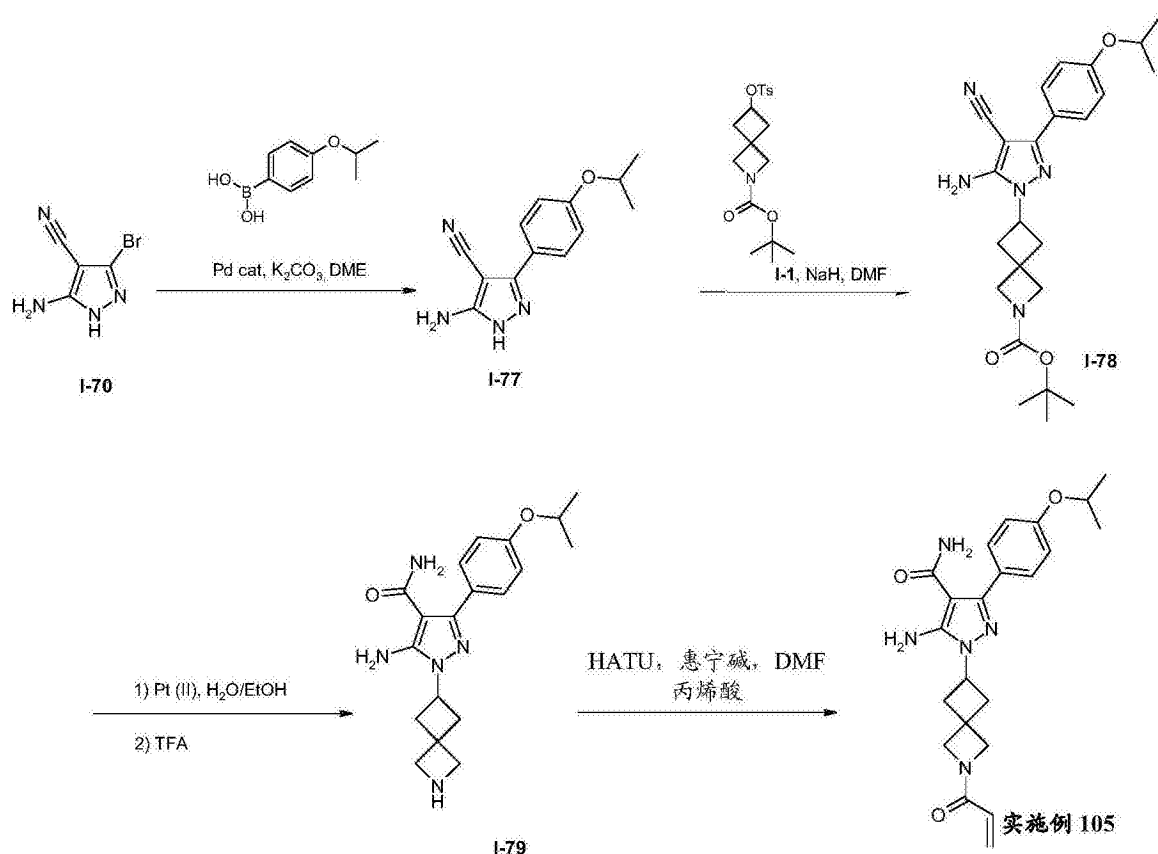
[0473] 以类似方式制备下列中间体:

[0474] 实施例114, 117-120, 123, 150-152

[0475] 方法34

[0476] 合成实施例104

[0477]



[0478] 在小瓶中装入I-70 (0.50g, 2.67mmol), 4-异丙氧基硼酸 (0.58g, 3.21mmol), 四(三苯基膦) 钯 (0) (0.43g, 0.37mmol), 并溶解于碳酸钾水溶液 (4mL, 2.0M) 和DME (3mL) 中。在130℃将该混合物微波加热3h。将该混合物过滤, 然后用水稀释, 用EtOAc萃取, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。将该残余物通过快速色谱纯化 (SiO₂, 0-80% EtOAc庚烷溶液), 得到化合物I-77 (0.473g, 73%), m/z 243.5 [M+H]。

[0479] 将氢化钠 (矿油中的60%分散体, 55mg, 1.37mmol) 加入至I-77 (300mg, 1.24mmol)

在DMF (5mL) 中的溶液中。将该混合物搅拌5min, 然后用I-1 (550mg, 1.47mmol) 处理, 并在70℃加热18h。将该溶液冷却至常温, 然后分配于EtOAc和水之间。将有机相收集, 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到残余物, 将其通过快速色谱纯化 (SiO_2 , 0-100% EtOAc 庚烷溶液), 得到化合物I-78 (200mg, 37%), m/z 438.6 [M+H]。

[0480] 用EtOH (4mL) 和水 (2mL) 稀释I-78 (190mg, 0.43mmol), 并加入(二甲基膦酸) 铂(II) 氢化络合物 (Hydrido(dimethylphosphinous acid kP) platinum(II) 或Hydrogen bis(dimethylphosphinito-kP) platinum(II)) (11mg, 0.026mmol)。在80℃将该混合物加热过夜, 然后真空浓缩。将该残余物溶解于 CH_2Cl_2 , 然后过滤和浓缩, 得到残余物, 将其溶解于 CH_2Cl_2 (5mL) 和TFA (1mL), 并在常温搅拌过夜, 然后真空浓缩。将该残余物溶解于MeOH, 通过Agilent Stratospheres PL-HC03MP SPE柱筒, 并真空浓缩, 得到I-79 (110mg, 71%)。

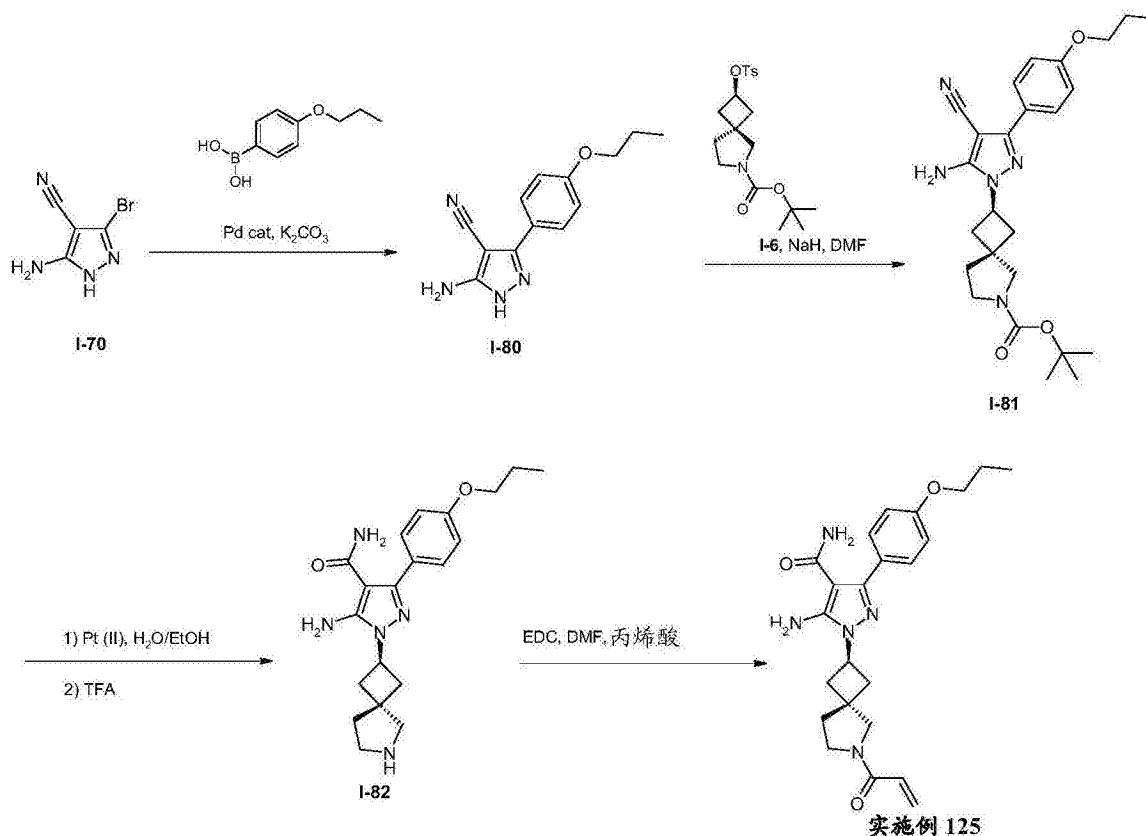
[0481] 用HATU (88mg, 0.17mmol) 和惠宁碱 (60 μL , 0.34mmol) 在DMF (2.0mL) 中的溶液处理I-79 (40mg, 0.11mmol) 和丙烯酸 (10mg, 0.14mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液。将该混合物搅拌过夜, 然后真空浓缩。将粗品通过RHPLC纯化, 得到实施例105 (25mg, 54%)。

[0482] 以类似方式制备下列中间体:

[0483] 实施例104, 106-109, 111-113, 115-116, 124, 133, 134-136, 138-139, 141-144, 147-149, 166

[0484] 方法35

[0485]



[0486] 在小瓶中装入I-70 (0.45g, 2.41mmol), 4-正丙氧基硼酸 (0.48g, 2.65mmol), 四(三苯基膦) 钯 (0.28g, 0.24mmol), 并溶解于碳酸钾水溶液 (4.8mL, 2.0M) 和二噁烷 (2mL) 中。在130℃将该混合物加热过夜。将该混合物过滤, 然后用水稀释, 用EtOAc萃取, 经硫酸钠

干燥,过滤并真空浓缩。将该残余物通过快速色谱纯化(SiO_2 , 0–6% MeOH/ CH_2Cl_2 溶液),得到化合物I-80 (0.400g, 69%), m/z 242.4[M⁺]。

[0487] 将氢化钠(矿油中的60%分散体, 33mg, 0.82mmol)加入至I-80 (200mg, 0.74mmol)在DMF (5mL)中的溶液中。将该混合物搅拌5min,然后用I-6 (318mg, 0.82mmol)处理并在70℃加热18h。将该混合物真空浓缩并通过快速色谱纯化(SiO_2 , 35% EtOAc庚烷溶液),得到化合物I-81 (130mg, 39%), m/z 452.9[M+H]。

[0488] 用EtOH (1.5mL)和水 (0.5mL)稀释I-81 (130mg, 0.29mmol),并加入(二甲基膦酸)铂(II)氢化络合物(Hydrido(dimethylphosphinous acid kP)platinum(II)或Hydrogen bis(dimethylphosphinito-kP)]platinum(II)) (13mg, 0.029mmol)。在80℃将该混合物加热过夜,然后真空浓缩。将该残余物溶解于EtOAc,然后过滤和浓缩,得到残余物,将其溶解于 CH_2Cl_2 (1mL)和TFA (1mL),在常温搅拌1h,然后真空浓缩。将该残余物溶解于MeOH,通过Agilent Stratospheres PL-HC03MP SPE柱筒,并真空浓缩,得到I-82 (80mg, 84%)。

[0489] 用丙烯酸 (30mg, 0.42mmol)和EDC (81mg, 0.42mmol)在DMF (2.0mL)中的预搅拌(15min)的溶液处理I-82 (130mg, 0.35mmol)。将该混合物搅拌过夜,然后用饱和氯化铵水溶液稀释并用EtOAc萃取。将有机相合并,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。将粗品通过RHPLC纯化,得到实施例125 (30mg, 20%)。

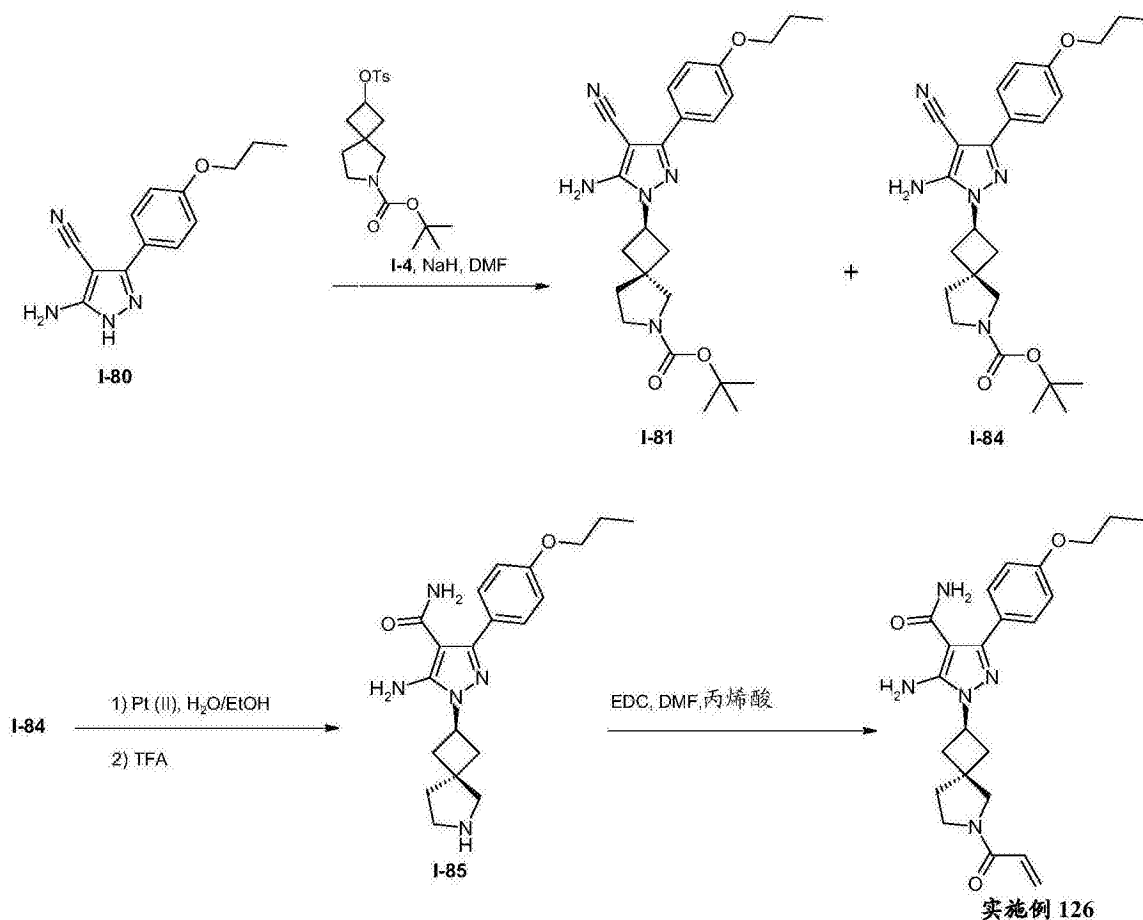
[0490] 以类似方式制备下列中间体:

[0491] 实施例130, 132, 145–146, 153, 155–156, 159, 162–163, 165

[0492] 方法36

[0493] 合成实施例126

[0494]



[0495] 将氢化钠(矿油中的60%分散体, 80mg, 2.02mmol) 加入至I-80 (445mg, 1.84mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液中。将该混合物搅拌5min, 然后用I-4 (770mg, 2.02mmol) 处理并在70℃加热18h。将该混合物用饱和氯化铵水溶液稀释, 用EtOAc萃取, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将该残余物通过快速色谱纯化(SiO₂, 0-6% MeOH/CH₂Cl₂溶液), 得到化合物I-81 (200mg, 24%) 和I-84 (300mg, 36%), m/z 452.5 [M+H]。

[0496] 用EtOH (1.5mL) 和水 (0.5mL) 稀释I-84 (300mg, 0.66mmol), 并加入(二甲基膦酸) 铂(II) 氢化络合物(Hydrido(dimethylphosphinous acid kP)platinum(II) 或Hydrogen bis(dimethylphosphinito-kP)platinum(II)) (28mg, 0.066mmol)。在80℃将该混合物加热72h, 然后真空浓缩。将该残余物溶解于EtOAc, 然后过滤和浓缩, 得到残余物, 将其溶解于CH₂Cl₂ (1mL) 和TFA (1mL), 并在常温搅拌1h, 然后真空浓缩。将该残余物溶解于MeOH, 通过Agilent Stratospheres PL-HC03MP SPE柱筒, 并真空浓缩, 得到I-85 (270mg)。

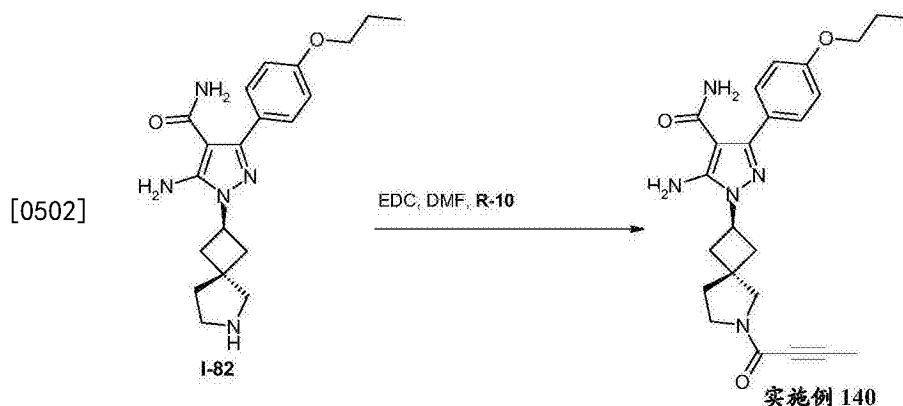
[0497] 用丙烯酸 (19mg, 0.26mmol) 和EDC (50mg, 0.26mmol) 在DMF (2.0mL) 中的预搅拌 (15min) 的溶液处理I-85 (80mg, 0.22mmol)。将该混合物搅拌过夜, 然后用饱和氯化铵水溶液稀释并用EtOAc萃取。将有机相合并, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将粗品通过RHPLC纯化, 得到实施例126 (7mg, 8%)。

[0498] 以类似方式制备下列中间体:

[0499] 实施例131

[0500] 方法37

[0501] 合成实施例140



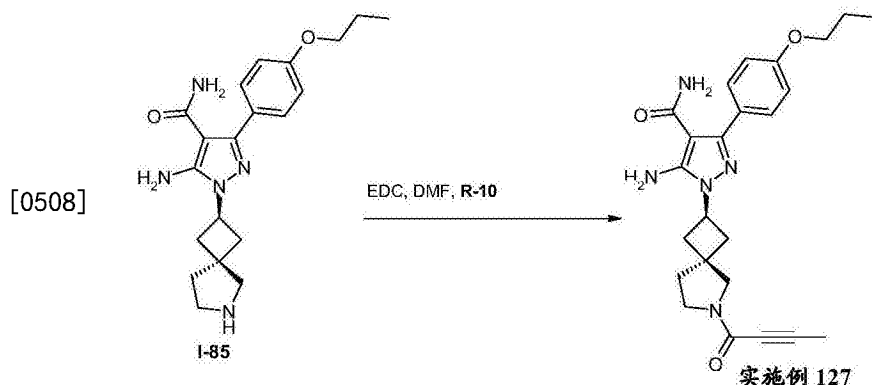
[0503] 用R-10 (24mg, 0.28mmol) 和EDC (50mg, 0.26mmol) 在DMF (2.0mL) 中的预搅拌 (15min) 的溶液处理I-82 (80mg, 0.22mmol)。将该混合物搅拌过夜, 然后用饱和氯化铵水溶液稀释并用EtOAc萃取。将有机相合并, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将粗品通过RHPLC纯化, 得到实施例140 (14mg, 15%)。

[0504] 以类似方式制备下列中间体:

[0505] 实施例128, 137, 154, 157-158, 160-161, 164, 167-168

[0506] 方法38

[0507] 合成实施例127



[0509] 用R-10 (21mg, 0.25mmol) 和EDC (44mg, 0.23mmol) 在DMF (2.0mL) 中的预搅拌 (15min) 的溶液处理I-85 (70mg, 0.19mmol)。将该混合物搅拌过夜, 然后用饱和氯化铵水溶液稀释并用EtOAc萃取。将有机相合并, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将粗品通过RHPLC纯化, 得到实施例127 (13mg, 16%)。

[0510] 以类似方式制备下列中间体:

[0511] 实施例129。

[0512] 生物学性质描述

[0513] BTK测定法

[0514] 进行HTRF测定法 (Cisbio KinEASE-TK目录号62TK0PEC), 以定量测定待测化合物抑制BTK介导的底物磷酸化的能力。该测定法在384孔板中集中测定, 其中在28℃将6nM全长人类His标记的BTK (Life Technologies目录号PV3587) 和不同浓度的待测化合物预培养15分钟。然后, 加入1uM的TK底物-生物素和30uM ATP, 然后在28℃再培养30分钟。通过加入

62.5nM抗生物素蛋白链菌素-XL665和以1:100稀释于HTRF检测缓冲液(Cisbio目录号62SDBRDF)中的TK-抗体穴状化合物来测定磷酸化,并在室温培养60分钟。在Envision板读数器上对板进行读数,并在620nm(穴状化合物)和665nm(XL665)测定荧光。计算比例(665/620),并转化为与对照孔和空白孔相关的POC。

[0515] 测定缓冲液:

[0516] 50mM HEPES(Invitrogen#15630),0.01%Brij-35(Sigma#B4184),10mM MgCl₂(Sigma M1028),1mM EGTA(Ambion AM9262)和100uM原钒酸钠(Sigma S6508),1mM DTT(Sigma D5545)和10nM补充酶缓冲液(Cisbio目录号61SEBALB)。

[0517] 相比于其他激酶例如EGFR,治疗自身免疫病症的优选化合物对于BTK表现出了选择性抑制。本文所述的化合物显示了一定范围的相比于EGFR的选择性,如在细胞测定法中所测定(通过原代CD19⁺细胞中的CD69表达测定BTK活性;通过A431细胞中的EGFR磷酸化测定EGFR活性)。见表II。

[0518] 表II

[0519]

实施例	B细胞CD69IC ₅₀ (nM)	A431p-EGFR IC ₅₀ (nM)
54	1.2	6.6
46	2.0	120
161	2.1	400
164	1.5	420
41	1	430
81	0.9	790
160	4.5	1200
78	2.5	1800
165	10	3700
107	8.2	4200
28	9	4700
163	15	5200
112	41	5800
113	24	6300

[0520]

115	7.8	6400
40	20	>10000
106	30	>10000
158	58	>10000

[0521] 通过CD69表达测定B细胞活化的抑制

[0522] 自健康的冷冻外周血液单核细胞(A11Cells,Emeryville,CA)纯化原代CD19⁺细胞,并通过磁性分离(Stemcell Technologies,Vancouver,CA)对其进行阴性选择,>97%纯度。收集细胞并在含10%FBS的RPMI培养基中以2x10⁵/孔的浓度接种于96孔平底板中,在37℃静置1小时。在37℃、5%CO₂,一式两份地用抑制剂或载体对照(最终浓度为1%DMSO)处理

细胞1小时。然后在37℃、5%CO₂用12.5ug/ml山羊F(ab')₂抗人类IgD (SouthernBiotech, Birmingham, AL) 刺激细胞18-24小时。收集细胞并对APC-CD19克隆HIB19和PE-CD69克隆FN50进行染色(抗体购自BD Bioscience, San Jose, CA)。使用BD LSRII或BD FACsCanto流式细胞计数仪,通过流式细胞计数法分析B细胞。门控(gate)多种细胞,且并用FlowJo软件测定CD69百分比。

[0523] 在用表皮生长因子刺激的A431人类上皮细胞中抑制EGFR自磷酸化

[0524] 将A431细胞(ATCC编号CRL-1555FZ)解冻,并在含10%FBS的DMEM中以15,000细胞/孔接种于经组织培养液处理的384孔板中。在37℃、5%CO₂培养24小时后,用待测化合物(1%DMSO的最终浓度)处理细胞,并在37℃、5%CO₂培养16小时。以60ng/mL的最终浓度加入EGF (Millipore, 01-107),并培养10分钟。移除培养基,将细胞溶解,并测定磷酸化EGFR (phospho EGFR) (Meso Scale Diagnostics, N31CB-1)。

[0525] 治疗用途

[0526] 基于本发明的式(I)的化合物的生物特性,该式(I)化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物及所有上述形式的盐均适用于治疗自身免疫性和过敏性病症,因其对BTK显示了良好的抑制效果。

[0527] 此类疾病例如包括:类风湿性关节炎,系统性红斑狼疮,硬皮病,哮喘,过敏性鼻炎,过敏性湿疹,B细胞淋巴瘤,多发性硬化,幼年型类风湿性关节炎,幼年型特发性关节炎,炎性肠病,移植物抗宿主病,牛皮癣关节炎,强直性脊柱炎和葡萄膜炎。

[0528] 式(I)化合物可单独使用或与本发明的其他活性物质组合使用,任选也与其他药理学活性物质组合使用。

[0529] 适合的制剂包括(例如)片剂、胶囊、栓剂、溶液(尤其用于注射(皮下、静脉内、肌肉内)及输注的溶液)、酞剂、乳剂或分散性粉剂。药学活性化合物的含量应在组合物整体的0.1重量%至90重量%、优选0.5重量%至50重量%范围内,即足以达到以下规定剂量范围的量。必要时,可每天给予规定剂量若干次。

[0530] 适合的片剂可通过(例如)将活性物质与以下已知赋形剂混合来获得:例如惰性稀释剂(如碳酸钙、磷酸钙或乳糖)、崩解剂(如玉米淀粉或海藻酸)、粘合剂(如淀粉或明胶)、润滑剂(如硬脂酸镁或滑石粉)和/或延迟释放剂(如羧甲基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素或聚乙酸乙烯酯)。片剂也可包含若干层。

[0531] 包衣片剂可相应地通过用常用于片剂包衣的物质(例如可力酮或虫胶、阿拉伯胶(gum arabic)、滑石粉、二氧化钛或糖)包被与片剂类似制造的核心来制备。为达到延迟释放或防止不相容性,核心可能也由若干层组成。类似地,片剂包衣可由若干层组成以达到延迟释放,可使用以上针对片剂提及的赋形剂。

[0532] 含有本发明的活性物质或其组合的糖浆剂或酞剂可另外含有甜味剂(如糖精、赛克拉克美(cyclamate)、甘油或糖)及香味增强剂(例如调味剂,如香草精或橙提取物)。其也可含有悬浮液佐剂或增稠剂(如羧甲基纤维素钠)、润湿剂(如脂肪醇与环氧乙烷的缩合产物)或防腐剂(如对羟基苯甲酸酯)。

[0533] 用于注射及输注的溶液以常见方式制备,例如添加等张剂、防腐剂(如对羟基苯甲酸酯)或稳定剂(如乙二胺四乙酸的碱金属盐)、任选使用乳化剂和/或分散剂,然而若使用水作为稀释剂,则(例如)可任选使用有机溶剂作为溶剂化剂或溶解助剂且转移至注射小瓶

或安瓿或输液瓶中。

[0534] 含有一或多种活性物质或活性物质组合的胶囊可通过(例如)将活性物质与惰性载体(如乳糖或山梨糖醇)混合且将其装填至明胶胶囊中来制备。

[0535] 适合的栓剂可通过(例如)与为此目的提供的载体(如中性脂或聚乙二醇或其衍生物)混合来制得。

[0536] 可使用的赋形剂包括(例如)水、药学上可接受的有机溶剂(如石蜡(例如石油馏份)、植物油(例如花生或芝麻油)、单官能团醇或多官能团醇(例如乙醇或甘油))、载体(如天然矿物粉末(例如高岭土、粘土、滑石粉、白垩)、合成矿物粉末(例如高度分散的硅酸及硅酸盐)、糖(例如蔗糖、乳糖及葡萄糖))、乳化剂(例如木脂素、亚硫酸盐废液、甲基纤维素、淀粉及聚乙烯吡咯烷酮)及润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石、硬脂酸及月桂基硫酸钠)。

[0537] 制剂通过常用方法、优选利用口服或经皮途径、最优选通过口服途径给药。对于口服而言,片剂当然可含有除上述载体以外的添加剂(如柠檬酸钠、碳酸钙及磷酸二钙)以及各种添加剂,如淀粉(优选为马铃薯淀粉)、明胶及其类似物。此外,润滑剂(如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠及滑石粉)可同时用于制片过程。在水性悬浮液的情况下,活性物质可与除以上提及的赋形剂以外的各种香味增强剂或着色剂组合。

[0538] 对于肠胃外用途,可使用活性物质与适当液体载体的溶液。

[0539] 静脉内使用剂量为1毫克/小时至1000毫克/小时,优选为5毫克/小时至500毫克/小时。

[0540] 然而,取决于体重、给药途径、个体对药物的反应、其制剂性质及药物给予的时间或间隔时间而定,有时可能需要不依照规定量给药。因此,在一些情况下,用量低于以上指定的最小剂量可为足够的,而在其他情况下则可能必须超过上限。当大量给药时,将其分成全天若干较小剂量可能较为合理。

[0541] 本申请所引用的所有专利和非专利文献或文档,均整体引入本文中并作参考。