



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104945382 B

(45)授权公告日 2020.02.07

(21)申请号 201510294492.4

(22)申请日 2010.10.05

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104945382 A

(43)申请公布日 2015.09.30

(30)优先权数据
61/251603 2009.10.14 US
61/252468 2009.10.16 US

(62)分案原申请数据
201080056354.8 2010.10.05

(73)专利权人 默沙东公司
地址 美国新泽西州

(72)发明人 S.L.博根 Y.马 Y.王 B.R.莱赫
L.G.奈尔 M.施祖卡 M.E.沃斯
M.基罗瓦-斯诺弗 W.潘 Y.田
B.A.库尔卡尼 C.R.吉博 Y.刘
G.斯卡平 D.林根 R.J.多尔

T.J.古兹 D.J.希克林 A.诺梅尔
C.塞德尔杜根 G.W.小希普斯
M.麦科斯

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 刘健 万雪松

(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
C07D 409/14(2006.01)
A61K 31/445(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)

(56)对比文件
US 2008004287 A1,2008.01.03,
CN 101415674 A,2009.04.22,
US 6403584 B1,2002.06.11,

审查员 康蕾

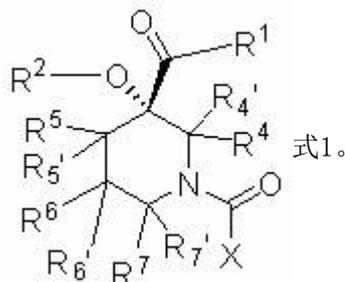
权利要求书3页 说明书170页

(54)发明名称

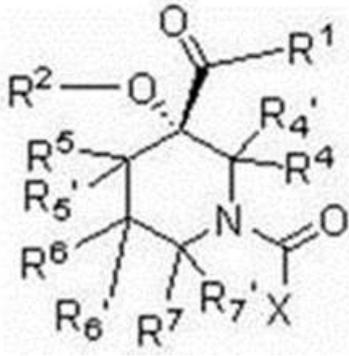
提高p53活性的取代的哌啶和其用途

(57)摘要

本发明提供了本文所描述的式1的化合物或其可药用盐、溶剂化物或酯。该化合物用作HDM2蛋白的抑制剂。还公开了包含上述化合物的药物组合物和使用其治疗癌症的方法。



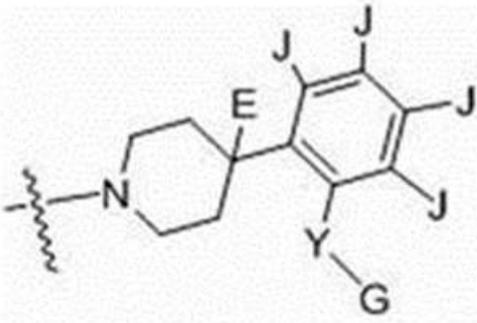
1. 式1的化合物:



式1

或其可药用盐, 其中:

R¹是:



, 其中:

E是OH;

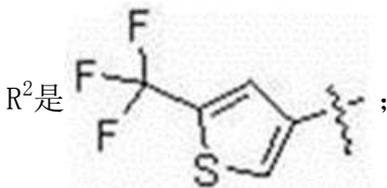
或 (i) R¹中的每个J是H, 或 (ii) R¹中的一个J是卤素, 余下的三个J是H;

Y是CR⁸R⁸;

G是-(CR⁸R⁸)_n-(C₃-C₈)环烷基-C(O)NR⁸R⁹, 其中所述(C₃-C₈)环烷基是未取代的(C₃-C₈)环烷基或被烷基取代的(C₃-C₈)环烷基, 或者G是-(CR⁸R⁸)_n-P(O)OR⁸OR⁸; 其中: 每个R⁸和R⁸独立地选自H, D和(C₁-C₆)烷基; 或其中R⁸和R⁸和与每个相连接的碳一起形成(C₃-C₈)环烷基;

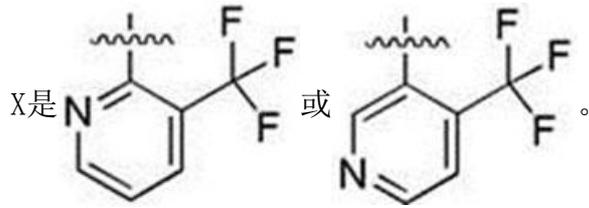
每个R⁹独立地是SO₂(C₁-C₆)烷基;

每个n独立地是0-10;



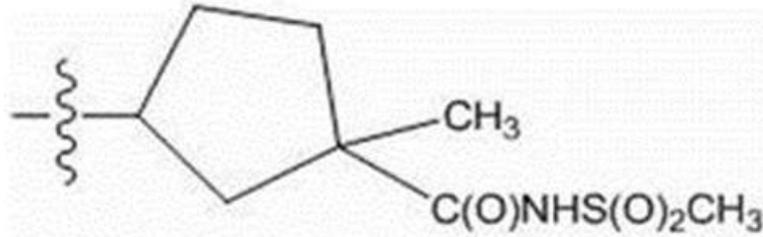
R⁴和R⁴'独立地选自氢和(C₁-C₆)烷基;

R⁵、R⁵'、R⁶、R⁶'、R⁷和R⁷'都是氢; 和



2. 权利要求1的化合物,其中所述 $-(CR^8R^9)_n-$ (C₃-C₈) 环烷基-C(O)NR⁸R⁹是-环戊基-C(O)

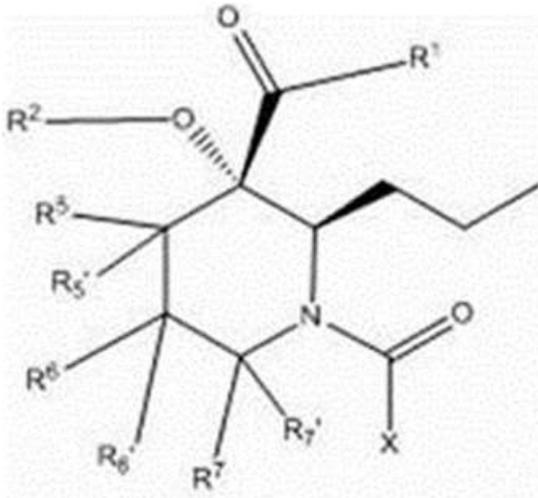
NH-S(O)₂-CH₃ 或



; 和所述-

$(CR^8R^9)_n-P(O)OR^8OR^9$ 是 $-(CH_2)_3P(O)(OH)(OH)$ 或 $-(CH_2)_3P(O)(OCH_3)(OCH_3)$ 。

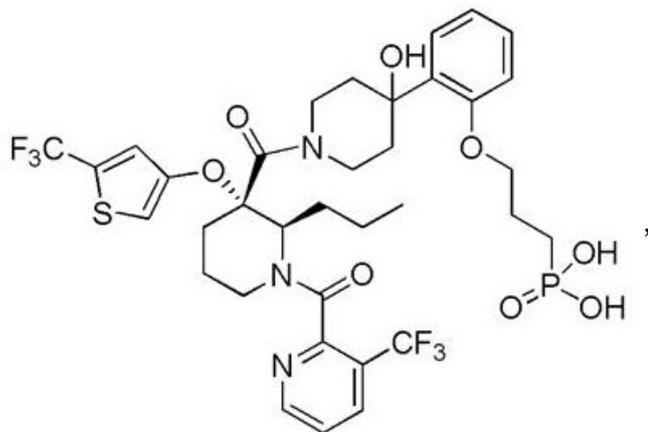
3. 权利要求1的化合物,其中R⁴是氢,R^{4'}是1-丙基,于是式1由式1A代表:



式1A

其中R¹、R²、R⁵、R^{5'}、R⁶、R^{6'}、R⁷、R^{7'}和X如在式1中所定义。

4. 选自下列的化合物:



提高p53活性的取代的哌啶和其用途

[0001] 本申请是申请号为“201080056354.8”，发明名称为“提高p53活性的取代的哌啶和其用途”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本发明的领域

[0003] 本发明涉及用作人双微体2 (“HDM2”) 蛋白抑制剂、调控剂或调节剂的新的化合物，含有该化合物的药物组合物，和使用该化合物和组合物来治疗疾病的治疗方法，例如，癌症、涉及异常细胞增殖的疾病和由不适当的p53水平所引起的疾病。本发明具体公开了作为HDM2蛋白的抑制剂的取代的哌啶。

[0004] 本发明的背景

[0005] 肿瘤抑制蛋白p53通过调节负责DNA修复、细胞周期和生长抑制和细胞凋亡的基因的不同阵列的表达而在保持细胞中的基因组的完整性方面起着核心作用[May等人, Oncogene18 (53) (1999) p. 7621-7636; Oren, Cell Death Differ. 10(4) (2003) p. 431-442, Hall and Peters, Adv. Cancer Res., 68: (1996) p. 67-108; Hainaut等人, Nucleic Acid Res., 25: (1997) p.151-157; Sherr, Cancer Res., 60: (2000) p. 3689-95]。在对致癌应激反应信号的响应过程中，细胞引发p53转录因子来激活涉及于调节细胞周期的基因，由此引发细胞凋亡或细胞周期停滞。细胞凋亡促进损伤的细胞从有机体中除去，而细胞周期停滞能够使损伤的细胞修复遗传损伤[综述:Ko等人, Genes & Devel. 10: (1996) p.1054-1072; Levine, Cell88: (1997) p. 323-331]。p53的保护功能的丧失使损伤的细胞有向癌症状态发展的倾向。在小鼠中，p53失活能够始终导致非常高的肿瘤比例[Donehower等人, Nature, 356: (1992) p. 215-221]。

[0006] p53转录因子促进许多细胞周期调节基因的表达，包括其固有的负调节物-编码小鼠双微体2 (MDM2) 蛋白的基因[Chene, Nature Reviews Cancer 3: (2003) p. 102-109; Momand, Gene242 (1-2): (2000) p. 15-29; Zheleva等人 Mini. Rev. Med. Chem. 3 (3): (2003) p. 257-270]。MDM2蛋白 (指定的人HDM2) 以自动调节方式起到向下调节p53活性的作用[Wu等人, Genes Dev., 7: (1993) p. 1126-1132; Bairak等人, EMBO J, 12: (1993) p. 461-468]。在没有致癌应激反应信号的情况下，即，在正常细胞条件下，MDM2蛋白用来保持低水平的p53活性[Wu等人, Genes Dev., 7: (1993) p.1126-1132; Barak等人, EMBO J, 12: (1993) p. 461-468]。然而，在对细胞DNA损伤做出反应的过程中或在细胞应激反应下，p53活性提高，通过诱导细胞周期和生长抑制或细胞凋亡，有助于防止永久性损伤的细胞克隆的扩散。

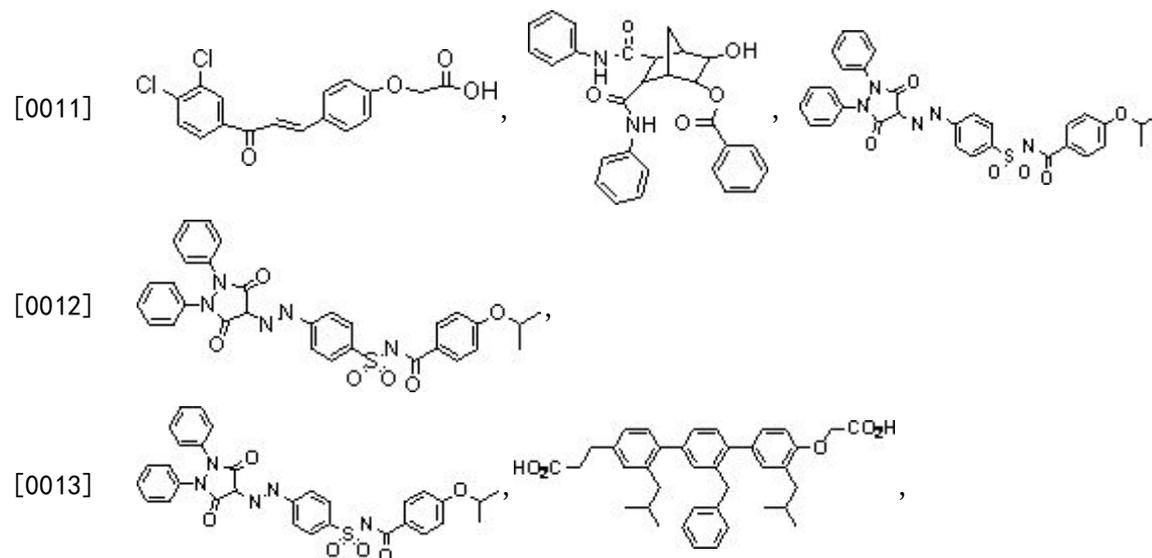
[0007] p53功能的调节依赖于这种p53-MDM2自动调节系统的两个组成部分之间的合适的平衡。实际上，这种平衡似乎对细胞存活是不可缺少的。MDM2起向下调节p53活性的作用的途径存在至少三种途径。首先，MDM2可以与p53的N端转录激活域结合，以阻断p53-响应性基因的表达[Kussie等人, Science, 274: (1996) p. 948-953; Oliner等人, Nature, 362: (1993) p. 857-860; Momand等人, Cell, 69: (1992) p. 1237-1245]。其次，MDM2将p53从核中往返运送至胞质中，促进p53的解脞降解[Roth等人, EMBO J, 17: (1998) p. 554-564; Freedman等人, Mol Cell Biol, 18: (1998) p. 7288-7293; Tao and Levine, Proc.

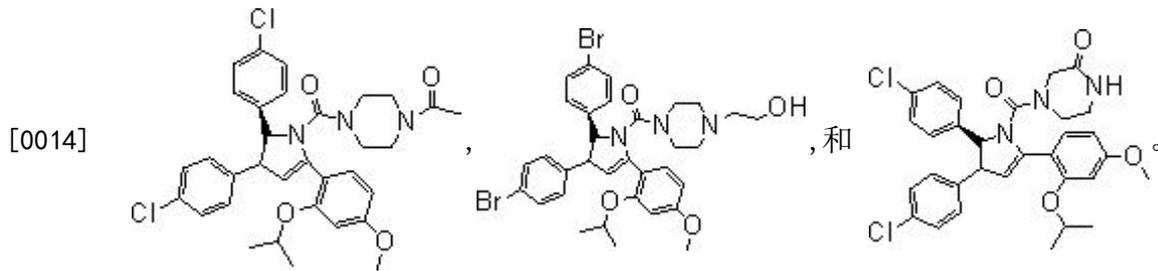
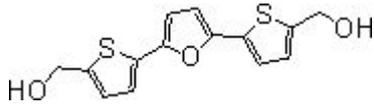
Natl. Acad. Sci. 96: (1999) p. 3077-3080]。最后,MDM2具有内在的E3连接酶活性,使泛素与p53共轭,在泛素依赖性26S蛋白体途径内降解[Honda等人,FEBS Lett, 420: (1997) p. 25-27; Yasuda, Oncogene19: (2000) p. 1473-1476]。由此,MDM2通过在核中结合p53,妨碍p53转录因子促进其靶基因表达的能力。p53-MDM2自动调节系统减弱可以对细胞体内平衡具有临界效应。一致地,据报道,在MDM2的超表达和肿瘤形成之间存在相关性[Chene, Nature3: (2003) p. 102-109]。在许多类型的人肿瘤中,发现野生型p53的功能性失活。通过抗MDM2治疗,可以恢复p53在肿瘤细胞中的功能,导致肿瘤增殖缓慢,并且促进细胞凋亡。因此,并不意外的是,目前正在进行实质性努力,以便鉴定能够阻碍MDM2与p53相互作用的新抗癌剂[Chene, Nature3: (2003) p. 102-109]。已经证明,抗体、肽和反义寡核苷酸可以破坏p53-MDM2相互作用,它们从MDM2的负控制中释放p53,导致能够使生长抑制和/或细胞凋亡的正常信号起作用的p53途径活化,这可以提供治疗癌症及以异常细胞增殖为特征的其它疾病的潜在治疗途径。[参见,例如,Blaydes等人,Oncogene14: (1997) p. 1859-1868; Bottger等人,Oncogene13(10): (1996) p. 2141-2147]。

[0008] U.S. 公开2005/0037383 A1描述了改性的可溶性HDM2蛋白、编码这种HDM2蛋白的核苷酸、适合于X射线结晶分析的这种蛋白的晶体、该蛋白和晶体在鉴定、选择或设计可以用作抗癌剂的化合物的用途和与改性的HDM2结合的一些化合物本身。(Schering-Plough Corp.)。

[0009] 已经描述了据说可以拮抗p53-MDM2相互作用的小分子。WO 00/15657 (Zeneca Limited) 描述了哌嗪(pipazine)-4-苯基衍生物,其作为MDM2和p53之间相互作用的抑制剂。Grasberger等人(J. Med. Chem., 48(2005) p. 909-912) (Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development L.L. C.) 描述了作为激活细胞中p53的HDM2拮抗剂的苯并二氮杂草二酮的发现和其共结晶结构。Galatin等人(J. Med. Chem. 47(2004) p. 4163-4165) 描述了在MDM2-过表达细胞中p53-MDM2相互作用的非肽类磺酰胺抑制剂和p53依赖性转录的活化剂。

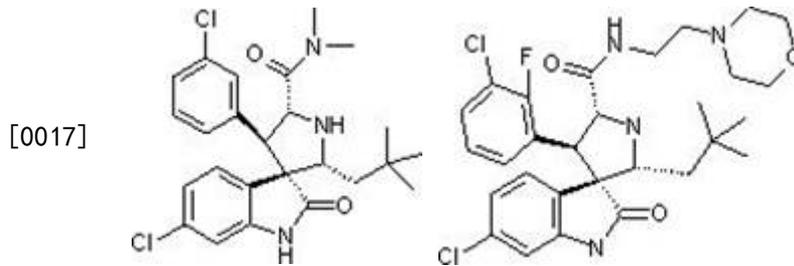
[0010] Vassilev(J. Med. Chem. (Perspective) Vol. 48 No. 14, (2005) p. 1-8) (Hoffmann-LaRoche Inc.) 描述了在肿瘤学中应用的一些小分子p53活化剂,包括下式:



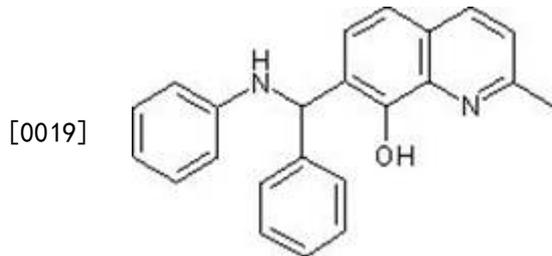


[0015] 上列头4个化合物还描述在Totouhi等人 (Current Topics in Medicinal Chemistry Vol. 3, No. 2 (2005) p. 159-166, at 161) (Hoffmann La Roche Inc.) 中。上列后三个化合物还描述在Vassilev等人 (Science Vol. 303 (2004): p. 844-848) (Hoffmann La Roche Inc.) 中, 并且在Kojima等人 (Blood, Vol. 108 No. 9 (2005年11月) p. 3150-3159) 中研究了它们对白血病活性的关系。

[0016] Ding等人 (J. Am. Chem. Soc. Vol. 127 (2005): 10130-10131) 和 (J. Med. Chem. Vol. 49 (2006): 3432-3435) 描述了一些作为MDM2-p53抑制剂的螺-羟吡啶化合物,



[0018] Lu等人 (J. Med. Chem. Vol. 49 (2006): 3759-3762) 描述了作为MDM2-p53相互作用的小分子抑制剂7-[苯胺基(苯基)甲基]-2-甲基-8-羟基喹啉。



[0020] Chène (Molecular Cancer Research Vol. 2: (January 2006) p. 20-28) 描述了通过靶向蛋白-蛋白界面来抑制p53-MDM2相互作用。U.S. 公开2004/0259867 A1和2004/0259884 A1描述了顺式-咪唑 (Hoffmann La Roche Inc.), WO 2005/110996A1和WO 03/051359描述了顺式-咪唑啉 (Hoffmann La Roche Inc.), 它们作为抑制MDM2与p53类肽的相互作用的化合物, 可以导致抗增殖效果。WO 2004/080460 A1描述了取代的哌啶化合物, 其作为用于治疗癌症的MDM2-p53抑制剂 (Hoffmann La Roche Inc.)。EP 0947494 A1描述了苯氧基乙酸衍生物和苯氧基甲基四唑, 其充当MDM2的拮抗剂, 并妨碍MDM2和p53之间的蛋白-蛋白相互作用, 产生抗肿瘤性能 (Hoffmann La Roche Inc.)。Duncan等人 J. Am. Chem. Soc. 123 (4): (2001) p. 554-560 描述了p-53-MDM2拮抗剂 (chlorofusin), 从 *Fusarium* Sp., Stoll等人 (Biochemistry 40 (2) (2001) p. 336-344) 描述了查耳酮衍生物, 其拮抗人癌蛋

白MDM2和p53之间的相互作用。

[0021] 为了治疗或预防癌症、与细胞增殖相关的其它疾病状态、与HDM2相关的疾病或由不适当的p53活性所引起的疾病,还需要HDM2或MDM2蛋白的有效抑制剂。本申请公开了具有抑制或拮抗HDM2-p53和MDM2-p53相互作用和/或在细胞中激活p53蛋白的效能的化合物。

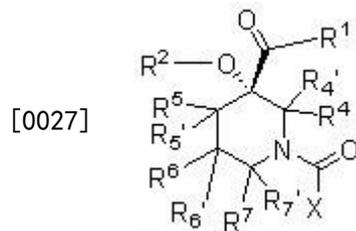
[0022] 在本发明的许多实施方案中,本发明提供了具有HDM2或MDM2拮抗剂活性的新化合物、制备这种化合物的方法、包含一或多种这种化合物的药物组合物、制备含有一或多种这种化合物的药物制剂的方法、通过给予这种化合物或药物组合物来治疗或预防与HDM2、MDM2、p53或p53肽相关的一或多种疾病的方法。

[0023] WO 2008/005268 (美国专利公开US 2008/0004287 A1的等同内容)公开了作为HDM2抑制剂的取代的哌啶化合物。

[0024] 本发明概述

[0025] 在本发明的许多实施方案中,本发明提供了新种类的取代的哌啶化合物、含有一或多种所述化合物的药物组合物和使用所述化合物来治疗或预防与HDM2蛋白相关的疾病的方法。

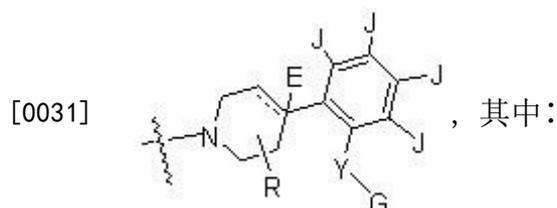
[0026] 相应地,在一方面,本发明提供了式1的化合物



[0028] 式1

[0029] 或其可药用盐,其中:

[0030] R¹是:



[0032] E存在或不存在,当存在时,其选自H,卤素,OH,CN,-O(C₁-C₆)烷基,-(C₁-C₆)烷基,-C(O)OH,-C(O)NR⁸R^{8'},-(C₁-C₆)烷基-C(O)OH,-(C₁-C₆)烷基-OH,-(C₁-C₆)烷基-C(O)NR⁸R^{8'},-(C₂-C₆)烯基,-(C₂-C₆)炔基,杂环基和杂芳基;

[0033] 每个J独立地选自H和卤素;

[0034] G、Y和R可以存在或不存在,其中:当Y不存在时,G不存在;当Y存在时,它选自O,S,NR⁸,SO₂和CR⁸R^{8'};

[0035] 当R存在时,其是一个或多个独立地选自下列的部分:-(C₁-C₆)烷基和-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH;

[0036] 当G存在时,其选自:-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)NR⁸R^{8'},-(CR⁸R^{8'})_n-(C₃-C₈)环烷基-C(O)NR⁸R^{8'},-(CR⁸R^{8'})_n-(C₃-C₈)环烷基-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-O-(CR⁸R^{8'})_n-(C₃-C₈)环烷基-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-O-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-S-(CR⁸R^{8'})_n-

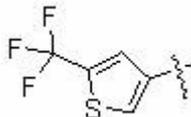
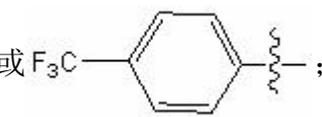
C(O)OH, C(O)OH, $-(CR^8R^8)_n-NH-(CR^8R^8)_n-C(O)OH$, $-(CR^8R^8)_n-O-(CR^8R^8)_n-CH_3$, $-(CR^8R^8)_n-S-(CR^8R^8)_n-CH_3$, $-(CR^8R^8)_n-NH-(CR^8R^8)_n-CH_3$, $-(CR^8R^8)_n-CH_3$, $-(CR^8R^8)_n$ -杂芳基, $-(CR^8R^8)_n-P(O)OR^8R^8$, $-(CR^8R^8)_n-P(O)O_2$ 和 $-(CR^8R^8)_n-OH$;其中:

[0037] 每个 R^8 和 R^8 独立地选自H,D和(C₁-C₆)烷基;或其中 R^8 和 R^8 与各相连接的碳一起形成(C₃-C₈)环烷基;

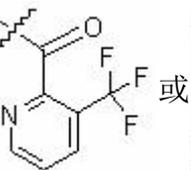
[0038] 每个 R^9 独立地是SO₂(C₁-C₆)烷基或SO₂(C₃-C₈)环烷基;

[0039] 每个n独立地是0-10;条件是,当n是0时,Y的任何氧、氮或硫原子不直接与G的任何氧、氮、硫或磷原子连接;

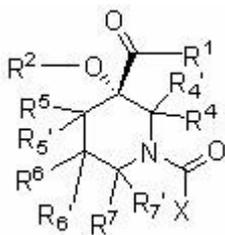
[0040]  表示单或双键,条件是,当E存在时,  代表单键;

[0041] R²是  或  ;

[0042] R⁴、R^{4'}、R⁵、R^{5'}、R⁶、R^{6'}、R⁷和R^{7'}独立地选自氢和(C₁-C₆)烷基;和

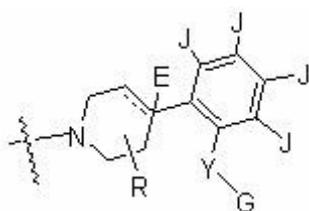
[0043] X是  或  。

[0044] 在另一个方面,本发明提供了下面式2所代表的化合物:

[0045] 

[0046] 式2

[0047] 其中,彼此独立地选择R¹、R²、R⁴、R^{4'}、R⁵、R^{5'}、R⁶、R^{6'}、R⁷、R^{7'}和X,其中R¹是:

[0048] 

[0049] 其中E选自H,卤素,OH,CN, $-O-(C_1-C_6)$ 烷基,(C₁-C₆)烷基, $-C(O)OH$, $-C(O)NR^8R^8$, $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(O)OH$, $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-C(O)NR^8R^8$, $-(C_2-C_6)$ 烯基, $-(C_2-C_6)$ 炔基和杂环基,

[0050] J独立地选自H和卤素,

[0051] G、Y和R可以存在或可以不存在,

[0052] 其中,当Y不存在时,G不存在,

[0053] 当Y存在时,它选自O,S,NR⁸,SO₂和CR⁸R⁸,

[0054] 进一步的,其中,当R存在时,其是一个或多个独立地选自下列的部分:卤素, $-CN$, $-OH$, $-SH$, (C_1-C_6) 烷氧基, $-(C_2-C_6)$ 链烯氧基, $-(C_1-C_6)$ 烷基, $-(C_2-C_6)$ 烯基,卤代烷氧基, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S$ -烷基, $-S$ -烯基, $-S$ -卤代烷基,(C₂-

C₆ 炔基, 卤代烷基, 卤代烯基, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n$ -杂芳基, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 环烷基- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 环烷基- $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{O}-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{S}-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{NH}-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{O}-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{CH}_3$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{S}-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{CH}_3$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{NH}-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{CH}_3$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{CH}_3$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n$ -杂芳基, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{P}(\text{O})\text{OR}^8\text{OR}^8$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{P}(\text{O})\text{O}_2$ 和 $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{OH}$,

[0055] G选自: $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n$ -杂芳基, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 环烷基- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ 环烷基- $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{O}-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{S}-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{NH}-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{O}-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{CH}_3$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{S}-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{CH}_3$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{NH}-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{CH}_3$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{CH}_3$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n$ -杂芳基, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{P}(\text{O})\text{OR}^8\text{OR}^8$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{P}(\text{O})\text{O}_2$, $-(\text{CR}^8\text{R}^8)_n-\text{OH}$,

[0056] 其中每个R⁸和R^{8'}独立地选自H和(C₁-C₆)烷基,

[0057] 或进一步的,其中R⁸和R^{8'}可以和与其每个相连接的碳一起环化,形成(C₃-C₈)螺环烷基,

[0058] R⁹是SO₂(C₁-C₆)烷基或SO₂(C₃-C₈)环烷基,

[0059] n是0-10,

[0060] 条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是O与O、S、N或SO₂连接,

[0061] 进一步条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是N与O、S或N连接,和

[0062] 更进一步条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是S与O、N或SO₂连接,

[0063] 进一步的,其中,式2中的任何螺环烷基或环烷基可以是未取代的,或被一个或多个(C₁-C₆)烷基取代,

[0064] 更进一步的,其中,式2中的任何烷基、环烷基、杂环烷基或螺环烷基上被取代的任何氢原子可以被氘原子替代,

[0065] 其中,所述 ==== 表示任意的双键,条件是,当E存在时, ===== 表示单键,



[0067] R⁴或R^{4'},其可以相同或不同,独立地选自氢,烷基,烯基,炔基,杂烷基,杂烯基,羟烷基, -烷基CO₂R¹², 烷基OCOR¹², -烷基NR¹⁰COR¹², 羟基烯基, 烷氧基烷基, 烷氧基烯基, 氨基烷基, 氨基烯基, 烷基NR¹⁰R¹¹, 烯基NR¹⁰R¹¹, 环烷基烷基, 环烷基烯基, 环烯基烷基, 环烯基烯基, 环烷基炔基, 环烯基炔基, 杂环基烷基, 杂环基烯基, 杂环烯基烷基, 杂环烯基烯基, 芳烷基, 芳基烯基, 杂芳基烷基和杂芳基烯基, 其中每个所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、羟烷基、 -烷基CO₂R¹²、烷基OCOR¹²、 -烷基NR¹⁰COR⁹、羟烷基、羟基烯基、烷氧基烷基、烷氧基烯基、氨基烷基、氨基烯基、烷基NR¹⁰R¹¹、烯基NR¹⁰R¹¹、环烷基烷基、环烷基烯基、环烯基烷基、环烯基烯基、环烷基炔基、环烯基炔基、杂环基烷基、杂环基烯基、杂环烯基烷基、杂环烯基烯基、芳烷基、芳基烯基、杂芳基烷基和杂芳基烯基可以是未取代的,或被一个或多个可以相同或不同的独立地选自下列的部分取代:三卤代烷基,二卤代烷基,单卤代烷基,三卤代烯基,二卤代烯基,单卤代烯基,卤素,CN,羟基,硫羟基,胺,烷氧基,链烯氧基,芳氧基,环烯基氧基,环

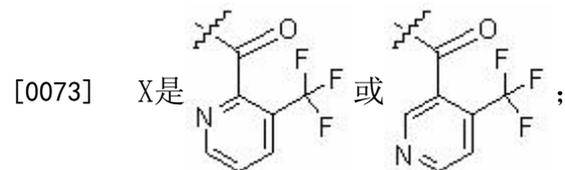
烷基氧基,杂芳氧基,杂环烯基氧基,杂环基氧基,烷基,烯基,三氟烷氧基,二氟烷氧基,单氟烷氧基,杂烷基,杂烯基,羧基, $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{COOR}^{12}$, $-\text{OCOR}^{12}$, $-\text{NR}^{10}\text{COR}^{12}$,环烷基,杂环基, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{S}$ -烷基, $-\text{S}$ -烯基, $-\text{S}$ -环烷基, $-\text{S}$ -环烯基, $-\text{S}$ -芳基, $-\text{S}$ -杂环基, $-\text{S}$ -杂环烯基, $-\text{S}$ -杂芳基, $-\text{S}$ -三氟烷基, $-\text{S}$ -二氟烷基, $-\text{S}$ -单氟烷基,环烯基,杂环烯基,芳基,杂芳基和炔基;
[0068] 或

[0069] 其中 R^4 和 R^4 或 R^5 和 R^5 或 R^6 和 R^6 或 R^7 和 R^7 和与每个连接的碳一起独立地形成螺环基团,其中所述螺环基团可以是未取代的,或被一个或多个可以相同或不同的、独立地选自下列的部分取代:三卤代烷基,二卤代烷基,单卤代烷基,三卤代烯基,二卤代烯基,单卤代烯基,卤素,CN,羟基,硫羟基,胺,烷氧基,烷基,烯基,三氟烷氧基,二氟烷氧基,单氟烷氧基,杂烷基,杂烯基,羧基, $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{COOR}^{12}$, $-\text{OCOR}^{12}$, $-\text{NR}^{10}\text{COR}^{12}$,环烷基,杂环基, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,烷硫基,三氟烷基硫基,二氟烷基硫基,单氟烷基硫基,环烯基,杂环烯基,芳基,杂芳基和炔基;

[0070] 可以相同或不同的 R^5 、 R^5 、 R^7 或 R^7 独立地选自:氢,烷基,烯基,炔基,烷氧基, $-\text{S}$ -烷基,杂烷基,羟烷基,烷氧基烷基,氨基烷基,烷基 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,三卤代烷基,二卤代烷基,单卤代烷基,芳基,杂芳基,环烷基,环烯基,杂环基,杂环烯基,芳烷基,杂芳基烷基,环烷基烷基,环烯基烷基,杂环基烷基,或杂环烯基烷基,其中每个所述芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环基、杂环烯基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、环烯基烷基、杂环基烷基、杂环烯基烷基可以是未取代的,或被一个或多个可以相同或不同的、独立地选自下列的部分取代:烷基,烯基,羟基, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$,卤素,三氟烷基,二氟烷基和单氟烷基;

[0071] 可以相同或不同的 R^6 或 R^6 独立地选自:氢,烷基,烯基,烷氧基,三卤代烷基,二卤代烷基和单卤代烷基;

[0072] R^6 和 R^7 、或 R^5 和 R^6 、或 R^5 和 R^7 与各自连接的碳一起可以独立地环化,与母体环一起形成稠合的环烷基,环烯基,杂环基或杂环烯基;



[0074] 可以相同或不同的 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自:氢,烷基,烯基,炔基,环烷基,环烯基,芳基,杂环基,杂环烯基,杂芳基,环烷基烷基,环烯基烷基,芳烷基,杂环基烷基,杂环烯基烷基,杂芳基烷基,烷氧基烷基,链烯氧基烷基,炔氧基烷基,环烷氧基烷基,环烯氧基烷基,芳氧基烷基,杂环烷氧基烷基,杂环烯基氧基烷基,杂芳基氧基烷基,环烷基烷氧基烷基,环烯基烷氧基烷基,芳基烷氧基烷基,杂环基烷氧基烷基,杂环烯基烷氧基烷基,杂芳基烷氧基烷基, $-\text{烷基-S-烷基}$, $-\text{烷基-S-烯基}$, $-\text{烷基-S-炔基}$, $-\text{烷基-S-环烷基}$, $-\text{烷基-S-环烯基}$, $-\text{烷基-S-芳基}$, $-\text{烷基-S-杂环基}$, $-\text{烷基-S-杂环烯基}$, $-\text{烷基-S-杂芳基}$, $-\text{烷基-S-环烷基烷基}$, $-\text{烷基-S-环烯基烷基}$, $-\text{烷基-S-芳烷基}$, $-\text{烷基-S-杂环基烷基}$, $-\text{烷基-S-杂环烯基烷基}$, $-\text{烷基-S-杂芳基烷基}$,羟烷基,羟基烯基, $-\text{烷基-SH}$, $-\text{烯基-SH}$, $-\text{烷基NH}_2$, $-\text{烯基NH}_2$, $-\text{COR}^{12}$, $-\text{CO}_2$ 烷基, $-\text{CO}_2$ 烯基, $-\text{烷基N(烷氧基)}_2$, $-\text{烷基NH烷氧基}$, $-\text{CONHSO}_2$ 烷基, $-\text{CONHSO}_2$ 烯基, $-\text{CON烷基SO}_2$ 烷基, $-\text{CONH烷基}$, $-\text{CONH烯基}$, $-\text{烷基CO}_2$ 烷基, $-\text{烷基CONH烷基}$, $-\text{烷基CONH}_2$, $-\text{烷基CON(烷基)}_2$, $-\text{烷基CON(烯基)}_2$, $-\text{烷基CO}_2\text{H}$, $-\text{烷基N(烷基)}_2$, $-\text{烷基NH烷基}$, $-\text{烷基-NH}_2$, $-\text{烯基-N(烷$

基)₂, -烷基-N(烯基)₂, -烷基-N烷基(烯基), -烯基-NH₂,

[0075] 其中每个所述环烷基、环烯基、芳基、杂环基、杂环烯基、杂芳基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳烷基、杂环基烷基、杂环烯基烷基、杂芳基烷基、环烷氧基烷基、环烯氧基烷基、芳氧基烷基、杂环烷氧基烷基、杂环烯氧基烷基、杂芳基氧基烷基、环烷基烷氧基烷基、环烯基烷氧基烷基、芳基烷氧基烷基、杂环基烷氧基烷基、杂环烯基烷氧基烷基、杂芳基烷氧基烷基可以是未取代的,或被一个或多个可以相同或不同的部分取代,每个部分独立地选自下列:烷基,烯基,炔基,-CN,羟基,-SH,-NH₂, -N(烷基)₂, -N(烯基)₂, -N(烷氧基烷基)₂, 三氟烷基, 二氟烷基, 单氟烷基, 烷氧基,-S-烷基, 卤素, 羟烷基, 羟基烯基, -烷基SH, -COR¹², -SO₂R¹², 杂烷基, 烷氧基烷氧基,-S-烷基-S-烷基,-烷基NH₂, -烷基-N(烷基)₂和-烷基NH烷基,

[0076] 进一步的,其中,在式2的任何-NR¹⁰R¹¹中,所述R¹⁰和R¹¹可以任选与所述-NR¹⁰R¹¹的N连接,形成环状环;

[0077] R¹²选自:氢,羟基,-NH₂, -N(烷基)₂, -N(烯基)₂, -NH烷基, -NH烯基, -NH-烷基-O-烷基, -NH-烯基-O-烷基, -烷基-S-烷基, -烷基-O-烷基, -烯基-O-烯基, -烷基-O-烯基, -烯基-S-烷基, -烯基-S-烯基, 三氟烷基, 二氟烷基, 单氟烷基, 烷氧基,-S-烷基, -烷基-S-烷基, 烷氧基烷基, 烷基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烯基, 芳基, 杂环基, 杂环烯基, 杂芳基, 环烷基烷基, 环烯基烷基, 芳烷基, 杂环基烷基, 杂环烯基烷基, 杂芳基烷基, 杂烷基, 杂烯基, -烷基N(烷基)₂, -烷基NH烷基, -烷基-NH₂, -烯基-N(烷基)₂, -烷基-N(烯基)₂, -烷基-N烷基(烯基), -烯基-NH₂, 羟烷基, 羟基烯基, -烷基-SH, -烯基-SH, -烷基CO₂H, -烷基CO₂烷基, -烷基CONH烷基, -烷基CONH₂, -烷基CON(烷基)₂, -烷基CON(烯基)₂, 其中每个所述环烷基、环烯基、芳基、杂环基、杂环烯基、杂芳基、环烷基烷基、环烯基烷基、芳烷基、杂环基烷基、杂环烯基烷基、杂芳基烷基、杂烷基、杂烯基可以是未取代的,或被一个或多个可以相同或不同的、独立地选自下列的部分取代:烷基,杂烷基,杂烯基,烯基,炔基,烷氧基烷氧基,-S-烷基-S-烷基,羟烷基,-烷基SH,羟基烯基,-烷基-NH₂, -烷基-N(烷基)₂和-烷基NH烷基。

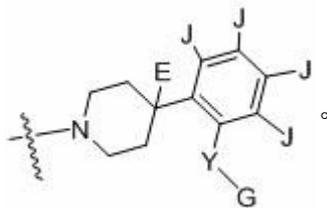
[0078] 在HDM2抑制活性的试验(荧光偏振试验)[Zhang等人, J. Analytical Biochemistry 331:138-146 (2004)]中,本发明的化合物显示出小于0.5μM的FP IC₅₀值。本发明化合物的细胞色素P450 3A4酶抑制研究也表明这些化合物具有超过1μM的IC₅₀ CYP3A4(预先和共同培养)。单独的本发明化合物或其与本申请随后公开的一或多种其它合适药剂的组合药物可以用作HDM2或MDM2抑制剂,并且可有效用于治疗 and 预防增殖疾病,例如癌症。

[0079] 这种治疗或预防可以用本发明化合物以及含有该化合物的药物组合物或制剂来进行。

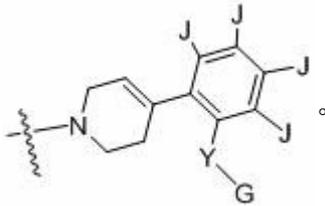
[0080] 本发明的详细说明

[0081] 在一个实施方案中,本发明提供了上述式1所说明的化合物或其可药用盐、溶剂化物、酯或前体药物,其中各种部分如上所述。

[0082] 在另一个实施方案中,在式1中,R不存在,E存在,即,R¹在式1中是



[0083] 在另一个实施方案中,在式1中,R和E都不存在,即,R¹在式1中是



[0084] 在另一个实施方案中,在式1中,每个n独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0085] 在另一个实施方案中,在式1中,E存在,并且选自H,卤素,OH,CN,-O(C₁-C₆)烷基,(C₁-C₆)烷基,-C(O)OH,-C(O)NR⁸R^{8'},-(C₁-C₆)烷基-C(O)OH,-(C₁-C₆)烷基-OH,-(C₁-C₆)-C(O)NR⁸R^{8'}和杂芳基。

[0086] 在另一个实施方案中,在式1中,E存在,并且选自H,卤素,OH,CN,-O(C₁-C₆)烷基,(C₁-C₆)烷基,-C(O)OH,-C(O)NR⁸R^{8'},-(C₁-C₆)烷基-C(O)OH,-(C₁-C₆)烷基-OH,-(C₁-C₆)-C(O)NR⁸R^{8'}和杂芳基;其中-(C₁-C₆)烷基-OH是羟甲基;所述-(C₁-C₆)烷基-C(O)NR⁸R^{8'}是-C(O)NH₂;所述-(C₁-C₆)烷基-C(O)OH是-(CH₂)₄C(O)OH;所述卤素是-F;所述-O(C₁-C₆)烷基是甲氧基;所述-(C₁-C₆)烷基是甲基;所述杂芳基是四唑基。

[0087] 在另一个实施方案中,在式1中,每个J独立地是H或氟。

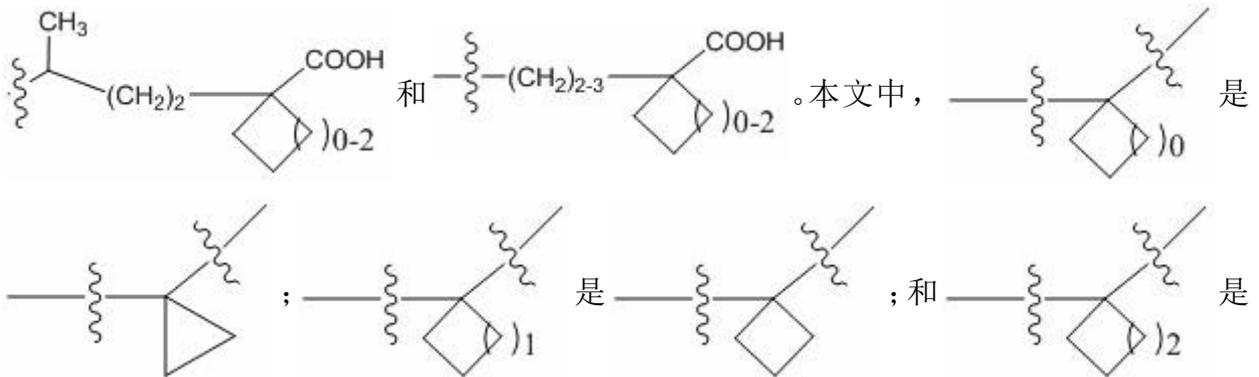
[0088] 在另一个实施方案中,在式1中,Y存在,并且选自O,S,SO₂和CR⁸R^{8'}。

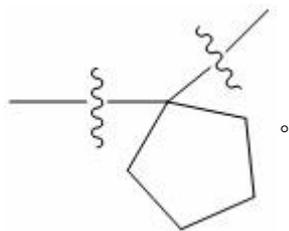
[0089] 在另一个实施方案中,在式1中,Y是CR⁸R^{8'},其中R⁸和R^{8'}两个都是H,即,Y是CH₂。

[0090] 在另一个实施方案中,在式1中,G存在,并且选自:-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)NR⁸R^{8'},-(CR⁸R^{8'})_n-(C₃-C₈)环烷基-C(O)NR⁸R^{8'},-(CR⁸R^{8'})_n-(C₃-C₈)环烷基-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-O-(CR⁸R^{8'})_n-(C₃-C₈)环烷基-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-O-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-NH-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-O-(CR⁸R^{8'})_n-CH₃,-(CR⁸R^{8'})_n-CH₃,-(CR⁸R^{8'})_n-杂芳基,-(CR⁸R^{8'})_n-P(O)OR⁸OR^{8'}和-(CR⁸R^{8'})_n-OH。

[0091] 在另一个实施方案中,在式1中,G存在,并且是-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,其中n是1-6,在一个实施方案中,n是1、2、3、4、5或6。

[0092] 在另一个实施方案中,在式1中,G存在,并且是-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,其选自:-(CH₂)₁₋₅C(O)OH,-CH(CH₃)-(CH₂)₂₋₃-C(O)OH,-(CH₂)₁₋₃C(CH₃)₂C(O)OH,-(CH₂)₃CH(CH(CH₃)₂)-C(O)OH-(CD₂)₃C(O)OH,-(CH₂)₁₋₂-CH(CH₃)-(CH₂)₁₋₂-C(O)OH, CH(CH₃)-(CH₂)₂₋₃-C(O)OH,

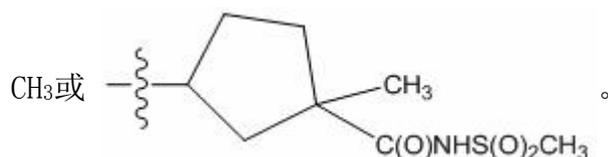




[0093] 在另一个实施方案中,在式1中,G存在,并且是 $-(CR^{8R^{8'}})_n-C(O)NR^{8R^9}$,其中n是1-6,在一个实施方案中,n是1、2、3、4、5或6。

[0094] 在另一个实施方案中,在式1中,G存在,并且是 $-(CR^{8R^{8'}})_n-C(O)NR^{8R^9}$,其是 $-(CH_2)_{1-4}-C(O)NH-S(O)_2CH_3$ 或 $-(CH_2)_{3-4}-C(O)NH-S(O)_2$ -环丙基。

[0095] 在另一个实施方案中,在式1中,G存在,并且是 $-(CR^{8R^{8'}})_n-(C_3-C_8)$ 环烷基-C(O)NR^{8R⁹},其中所述(C₃-C₈)环烷基是未取代的(C₃-C₈)环烷基或被烷基取代的(C₃-C₈)环烷基。在另一个实施方案中,所述 $-(CR^{8R^{8'}})_n-(C_3-C_8)$ 环烷基-C(O)NR^{8R⁹}是-环戊基-C(O)NH-S(O)₂-



[0096] 在另一个实施方案中,在式1中,G存在,并且是 $-(CR^{8R^{8'}})_n-(C_3-C_8)$ 环烷基- $(CR^{8R^{8'}})_n-C(O)OH$,其中每个n独立地是0或1。在另一个实施方案中,所述 $-(CR^{8R^{8'}})_n-(C_3-C_8)$ 环烷基- $(CR^{8R^{8'}})_n-C(O)OH$ 选自-CH₂-环戊基-C(O)OH,-环丁基-C(O)OH,-环戊基-C(O)OH,-环己基-C(O)OH和-环戊基-CH₂-C(O)OH。

[0097] 在另一个实施方案中,在式1中,G存在,并且是 $-(CR^{8R^{8'}})_n-O-(CR^{8R^{8'}})_n-(C_3-C_8)$ 环烷基- $(CR^{8R^{8'}})_n-C(O)OH$,其中每个n是0。在另一个实施方案中,所述 $-(CR^{8R^{8'}})_n-O-(CR^{8R^{8'}})_n-(C_3-C_8)$ 环烷基- $(CR^{8R^{8'}})_n-C(O)OH$ 是-O-环戊基-C(O)OH或-O-环丁基-C(O)OH。

[0098] 在另一个实施方案中,在式1中,G存在,并且是 $-(CR^{8R^{8'}})_n-O-(CR^{8R^{8'}})_n-C(O)OH$,其中第一个n是0或1,第二个n是3。在另一个实施方案中,所述 $-(CR^{8R^{8'}})_n-O-(CR^{8R^{8'}})_n-C(O)OH$ 选自-CH₂-O-(CH₂)₃-C(O)OH,-O-(CH₂)₂-C(CH₃)₂-C(O)OH和-O-(CH₂)₃-C(O)OH。

[0099] 在另一个实施方案中,在式1中,G存在,并且是 $-(CR^{8R^{8'}})_n-NH-(CR^{8R^{8'}})_n-C(O)OH$,其中第一个n是0,第二个n是3。在另一个实施方案中,所述 $-(CR^{8R^{8'}})_n-NH-(CR^{8R^{8'}})_n-C(O)OH$ 是-NH(CH₂)₃-C(O)OH。

[0100] 在另一个实施方案中,在式1中,G存在,并且是 $-(CR^{8R^{8'}})_n-O-(CR^{8R^{8'}})_n-CH_3$,其中第一个n是0或1,第二个n是0。在另一个实施方案中,所述 $-(CR^{8R^{8'}})_n-O-(CR^{8R^{8'}})_n-CH_3$ 是-(CH₂)₂-O-CH₃。

[0101] 在另一个实施方案中,在式1中,G存在,并且是 $-(CR^{8R^{8'}})_n-CH_3$,其中n是0。在另一个实施方案中,所述 $-(CR^{8R^{8'}})_n-CH_3$ 是-CH₃。

[0102] 在另一个实施方案中,在式1中,G存在,并且是 $-(CR^{8R^{8'}})_n$ -杂芳基,其中所述n是2。在另一个实施方案中,所述杂芳基是未取代的或被烷基取代的吡唑基。在另一个实施方案中,所述 $-(CR^{8R^{8'}})_n$ -杂芳基是-(CH₂)₂-(烷基取代的吡唑基)。

[0103] 在另一个实施方案中,在式1中,G存在,并且是 $-(CR^{8R^{8'}})_n-P(O)OR^{8R^{8'}}$,其中所述n是3。在另一个实施方案中,所述 $-(CR^{8R^{8'}})_n-P(O)OR^{8R^{8'}}$ 是-(CH₂)₃P(O)(OH)(OH)或-(CH₂)₃P

(O) (OCH₃) (OCH₃)。

[0104] 在另一个实施方案中,在式1中,G存在,并且是-(CR⁸R^{8'})_n-OH,其中n是2。在另一个实施方案中,所述-(CR⁸R^{8'})_n-OH是-(CH₂)₂-OH。

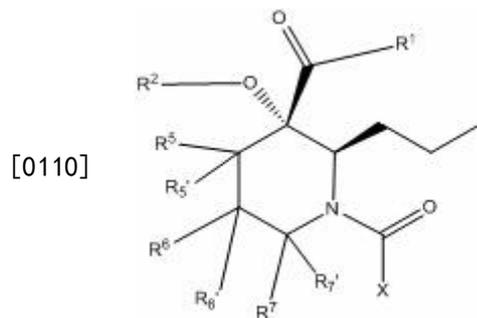
[0105] 在另一个实施方案中,在式1中,Y是O,G选自:-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)NR⁸R⁹,-(CR⁸R^{8'})_n-(C₃-C₈)环烷基-C(O)NR⁸R⁹,-(CR⁸R^{8'})_n-(C₃-C₈)环烷基-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-O-(CR⁸R^{8'})_n-CH₃,-(CR⁸R^{8'})_n-CH₃,-(CR⁸R^{8'})_n-杂芳基和-(CR⁸R^{8'})_n-P(O)OR⁸OR^{8'}。

[0106] 在另一个实施方案中,在式1中,Y是S,G是-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH或-(CR⁸R^{8'})_n-(C₃-C₈)环烷基-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH。

[0107] 在另一个实施方案中,在式1中,Y是SO₂,G是-(CR⁸R^{8'})_n-NH-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH。

[0108] 在另一个实施方案中,在式1中,Y是CR⁸R^{8'},G选自:-(CR⁸R^{8'})_n-O-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-O-(CR⁸R^{8'})_n-(C₃-C₈)环烷基-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-OH,-(CR⁸R^{8'})_n-杂芳基和-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)NR⁸R⁹。

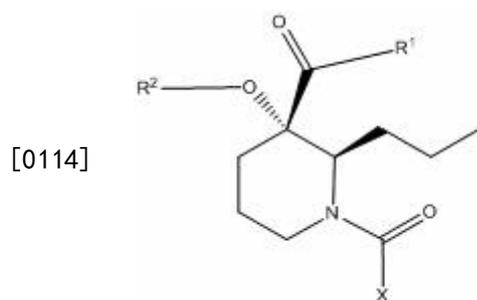
[0109] 在另一个实施方案中,在式1中,R⁴是氢,R^{4'}是1-丙基,因此,式1由式1A代表:



[0111] 式1A

[0112] 其中式1列出了R¹、R²、R⁵、R^{5'}、R⁶、R^{6'}、R⁷、R^{7'}和X的定义。

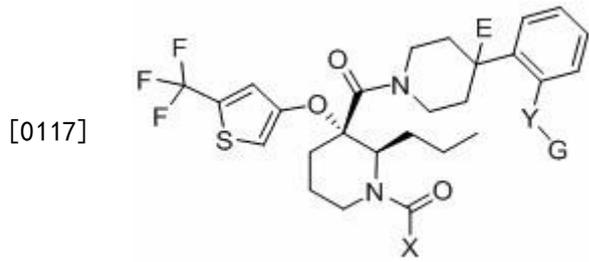
[0113] 在另一个实施方案中,在式1A中,R⁵、R^{5'}、R⁶、R^{6'}、R⁷和R^{7'}全部是氢,即,式1或1A由式1B代表:



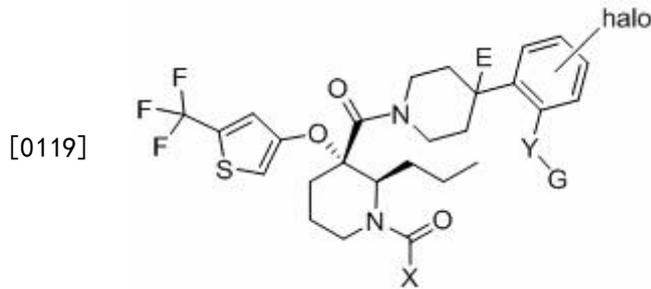
[0115] 式1B



;并且(i)R¹中的每个J是H,或(ii)R¹中的一个J是卤素,其余的三个J是H,即,式1、1A或1B由下面列出的式1C或1D代表:



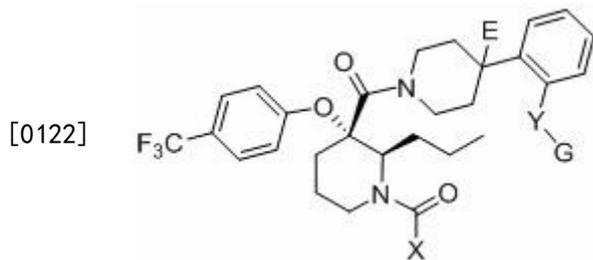
[0118] 式1C



[0120] 式1D

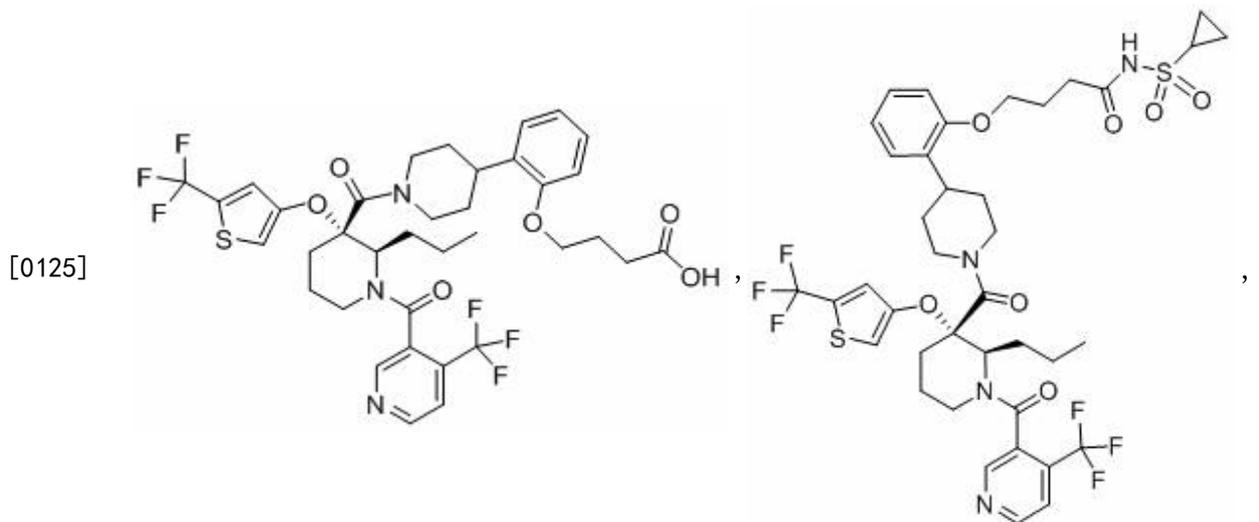


; R¹中的每个J是H;即,式1、1A或1B由下面列出的式1E代表:

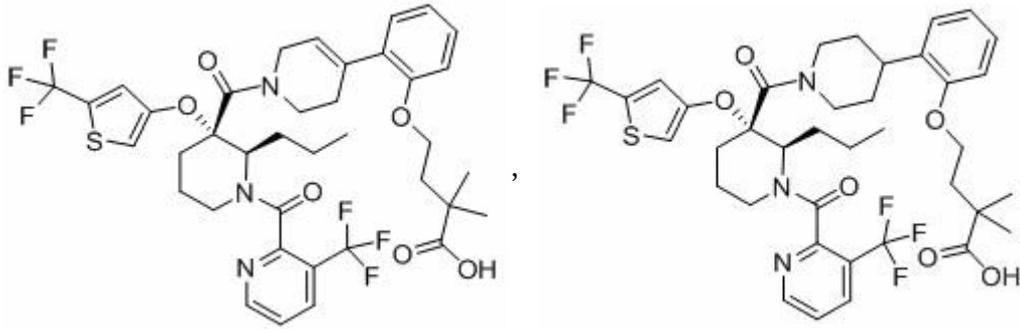


[0123] 式1E

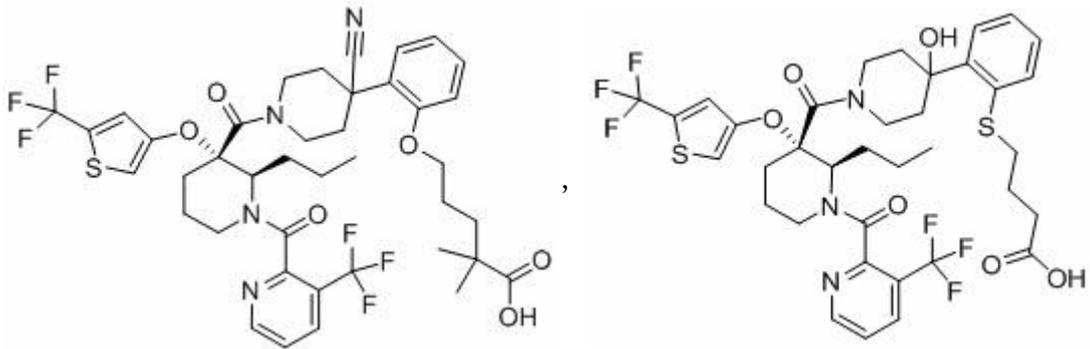
[0124] 式1化合物的非限制性例子包括:



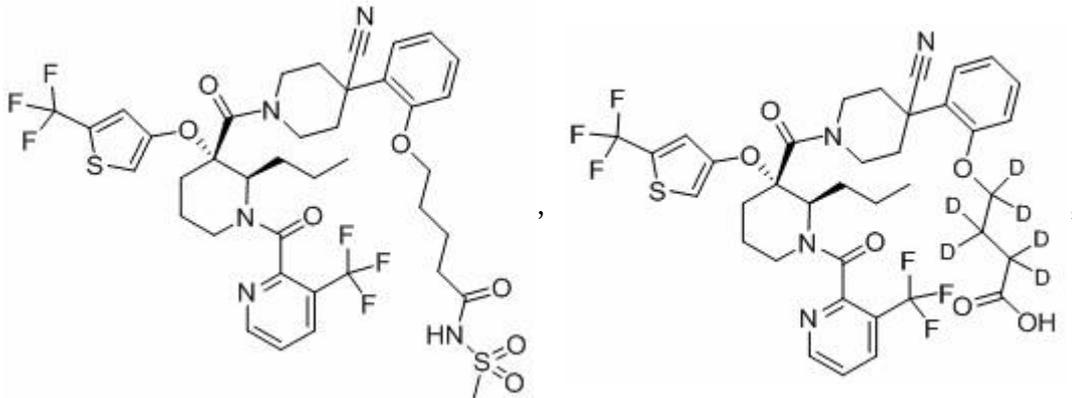
[0130]



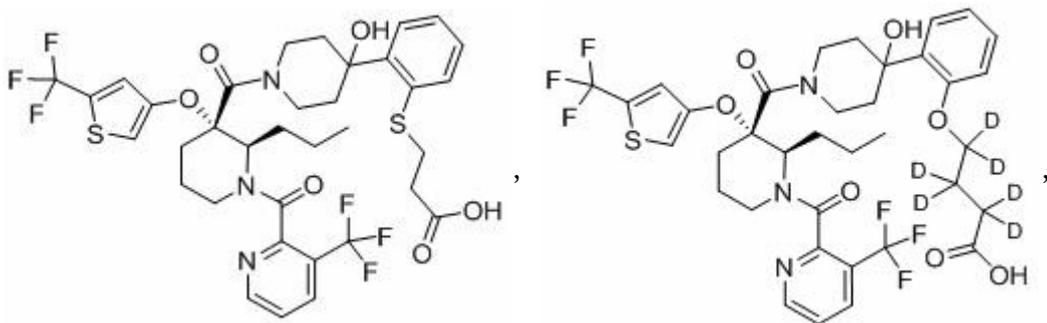
[0131]



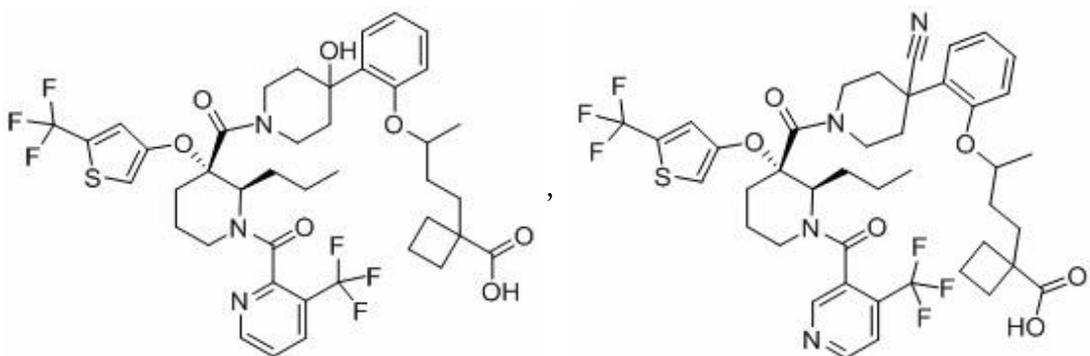
[0132]



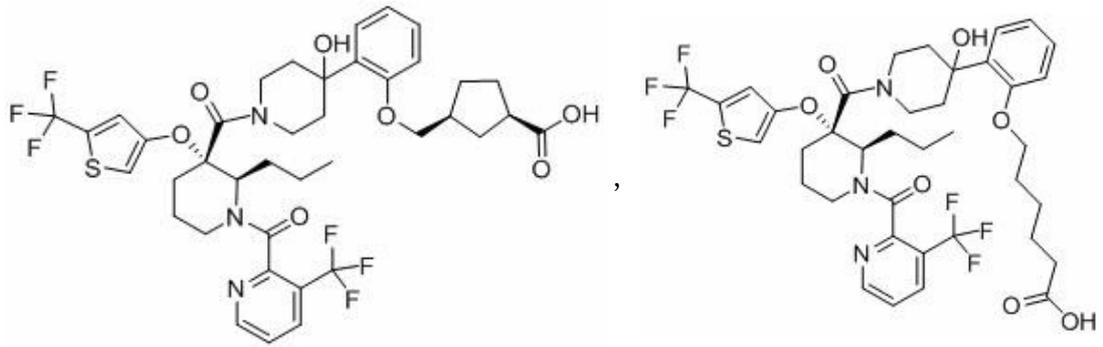
[0133]



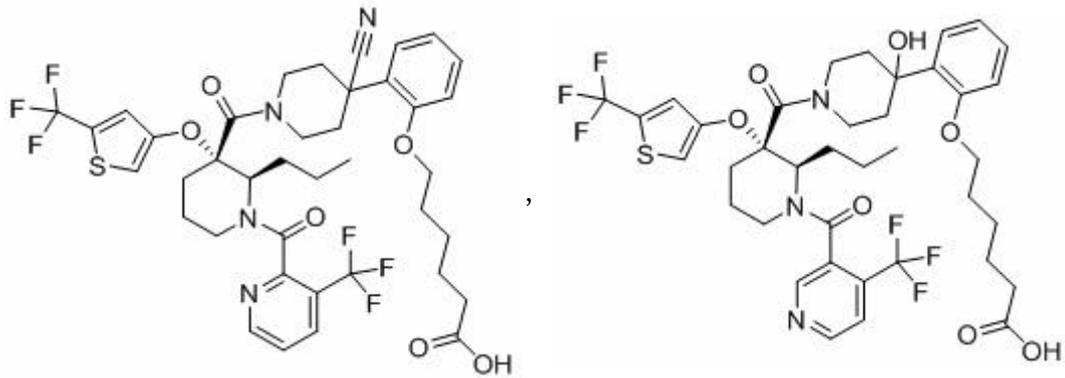
[0134]



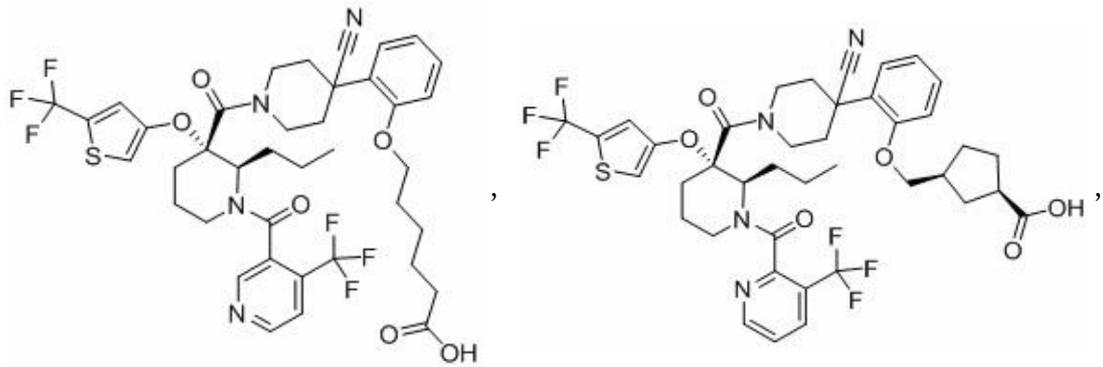
[0135]



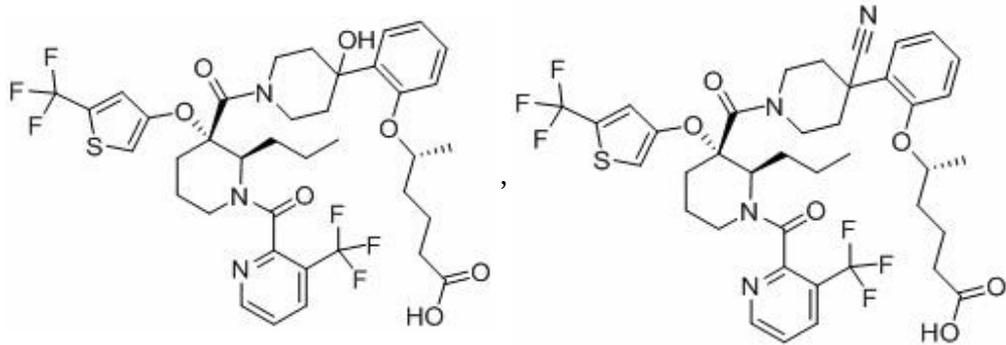
[0136]



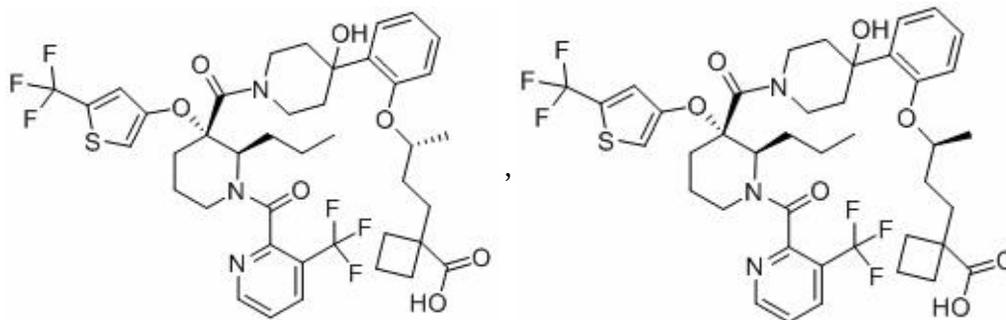
[0137]



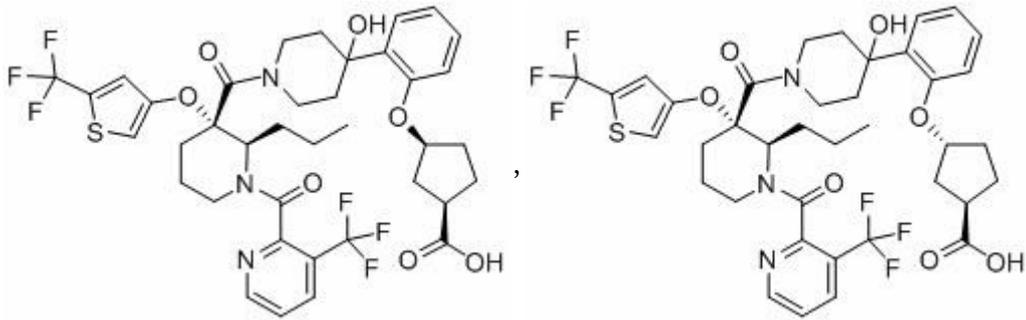
[0138]



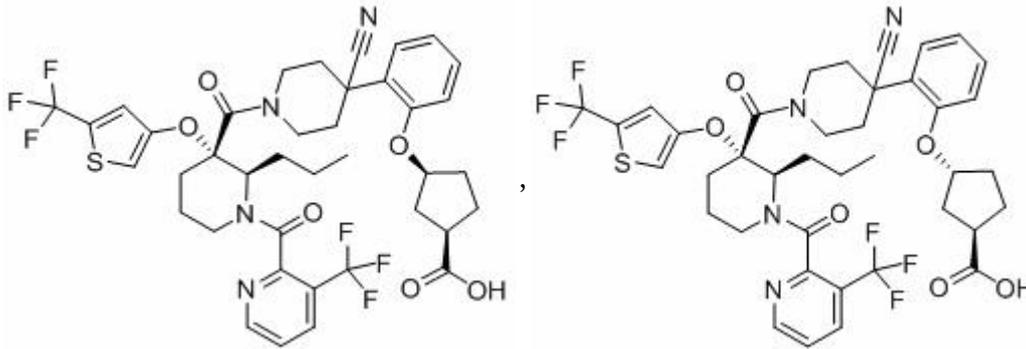
[0139]



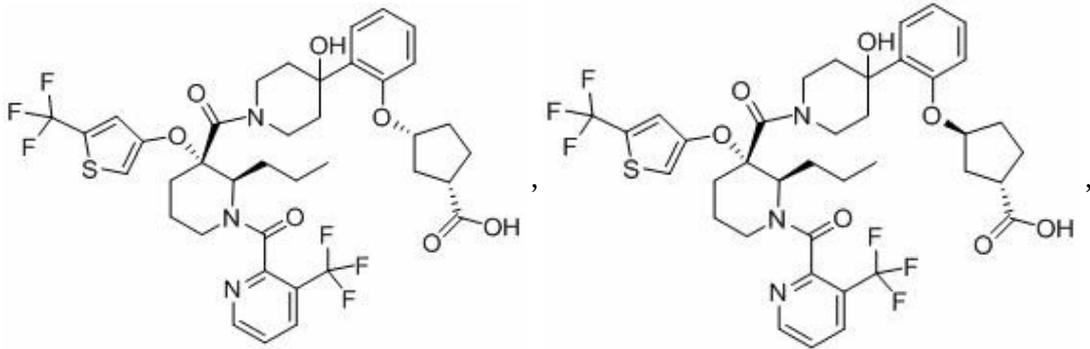
[0140]



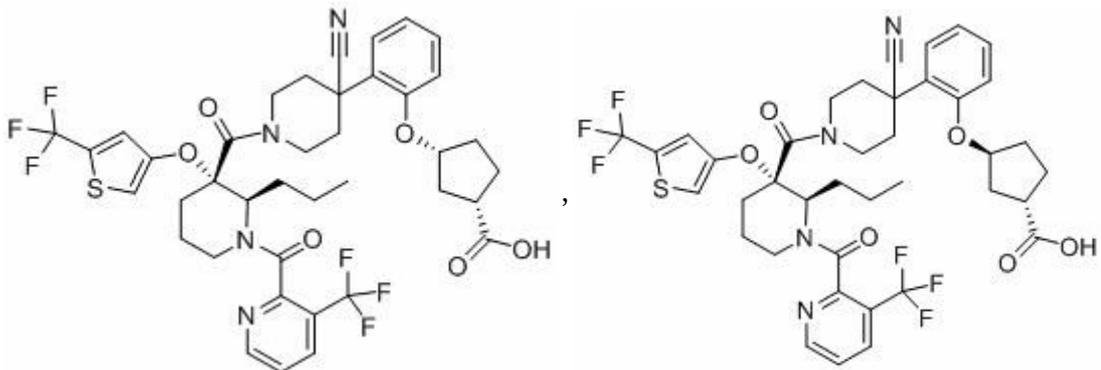
[0141]



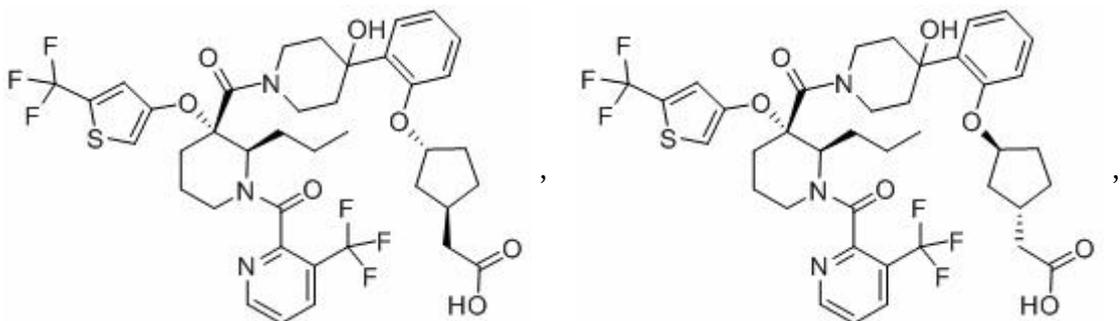
[0142]



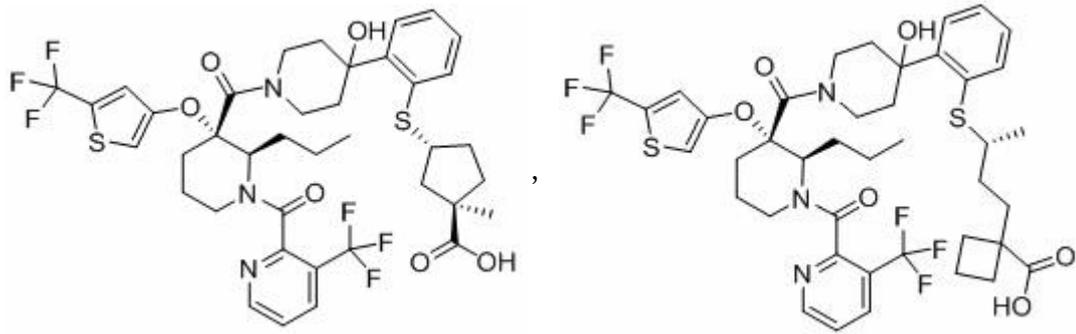
[0143]



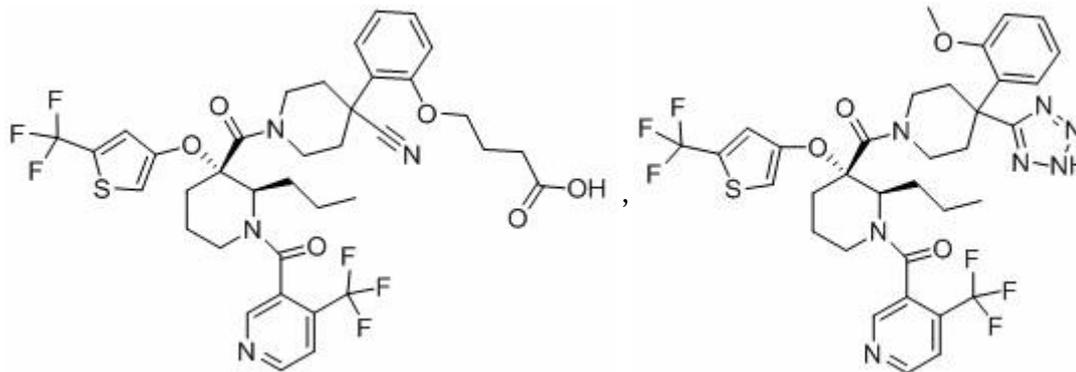
[0144]



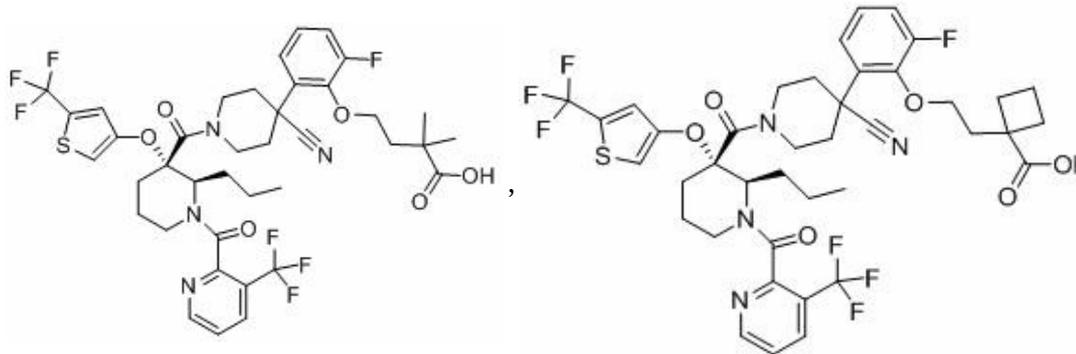
[0148]



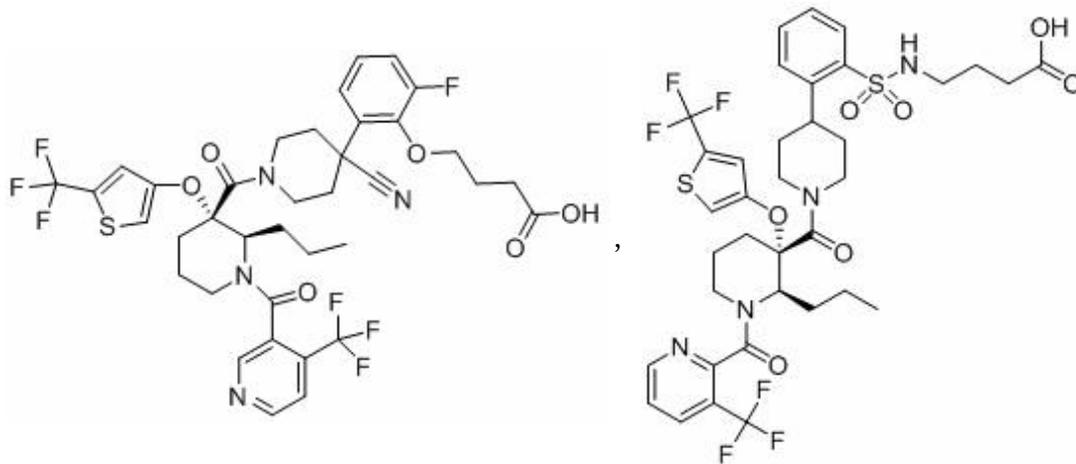
[0149]



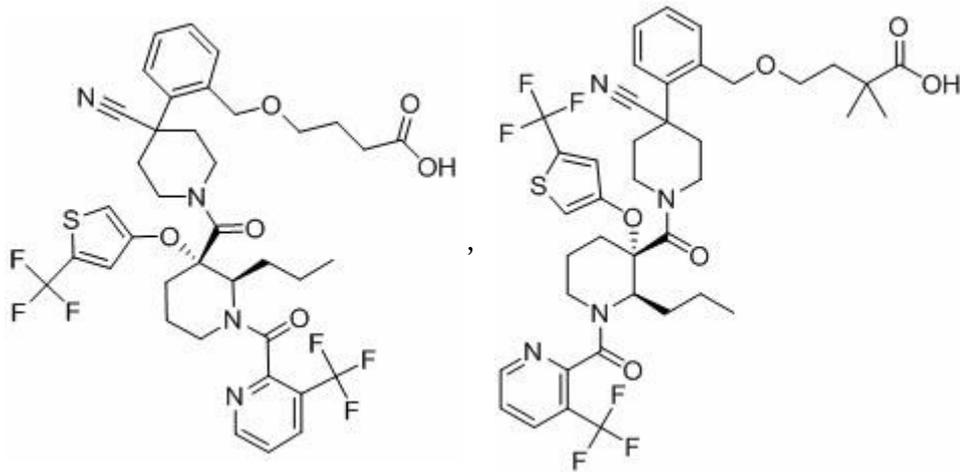
[0150]



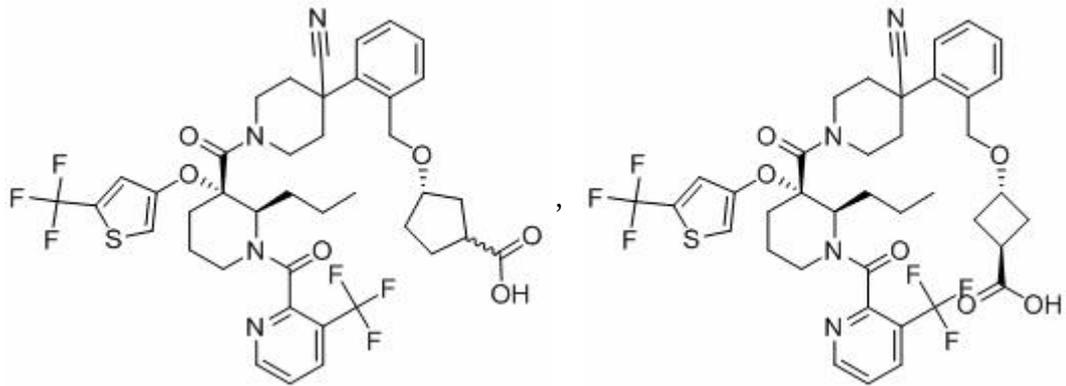
[0151]



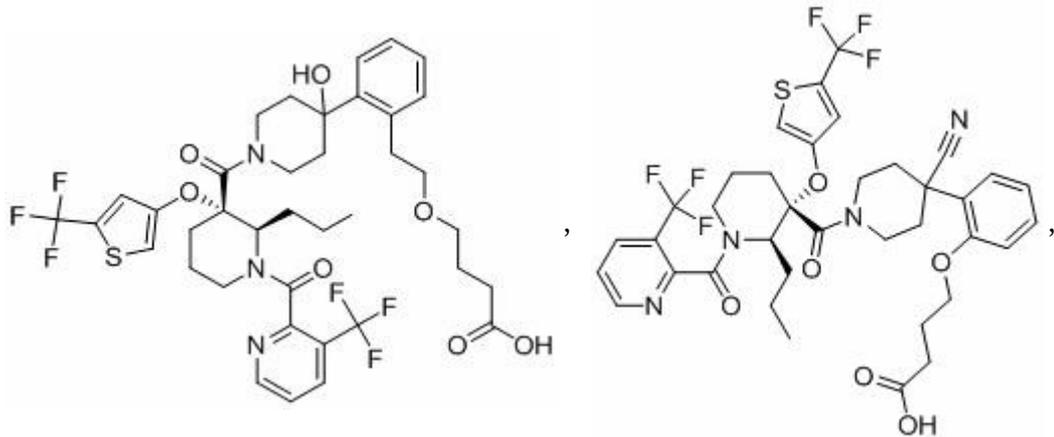
[0152]



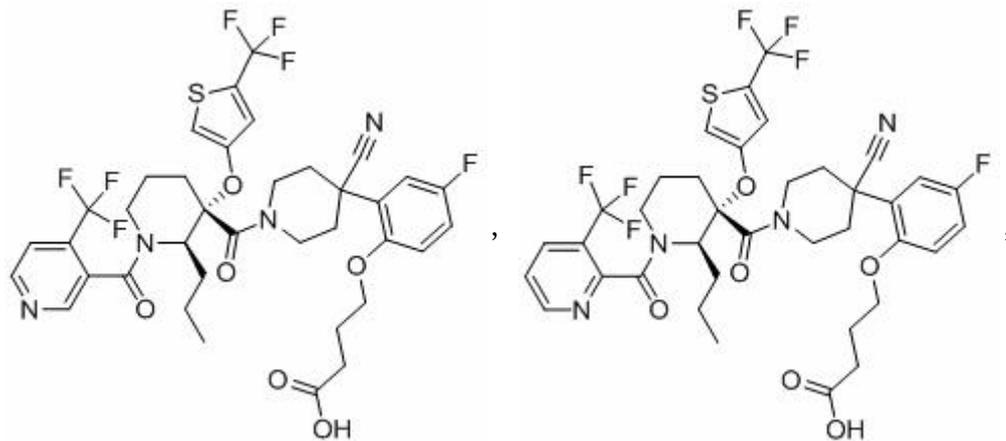
[0153]



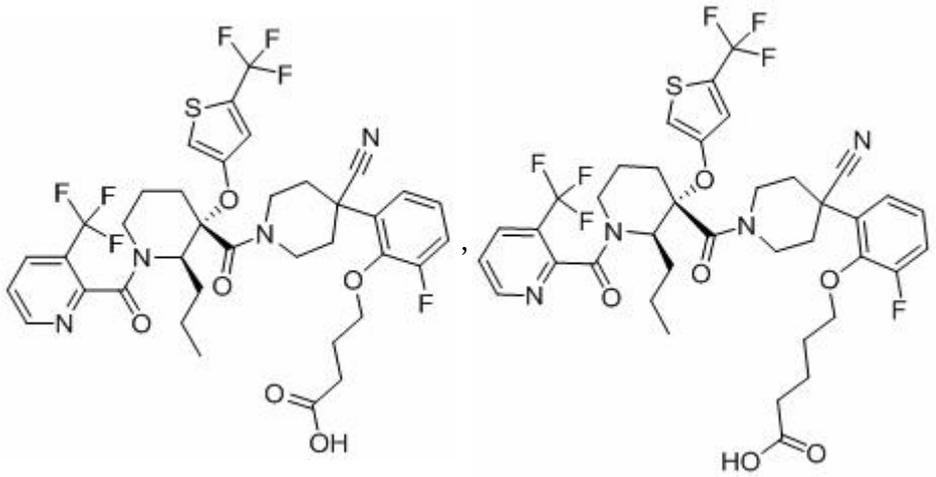
[0154]



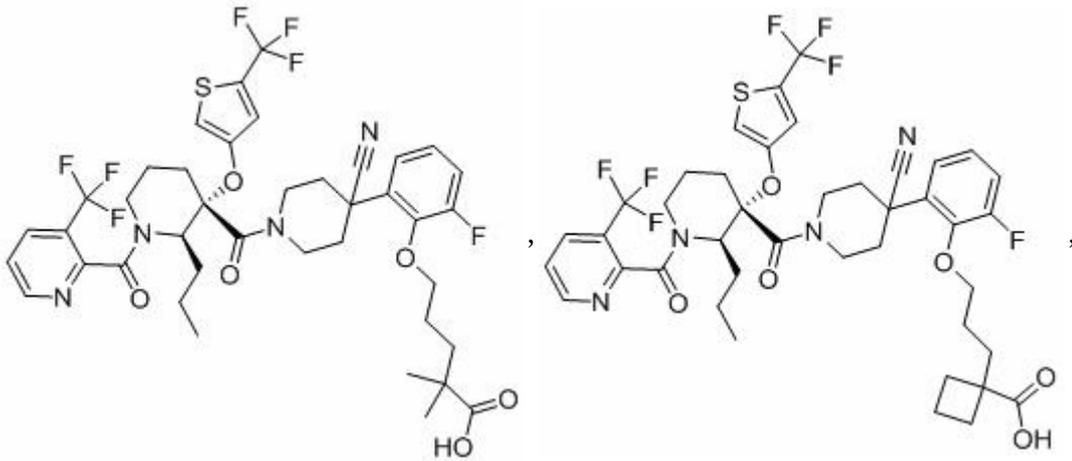
[0155]



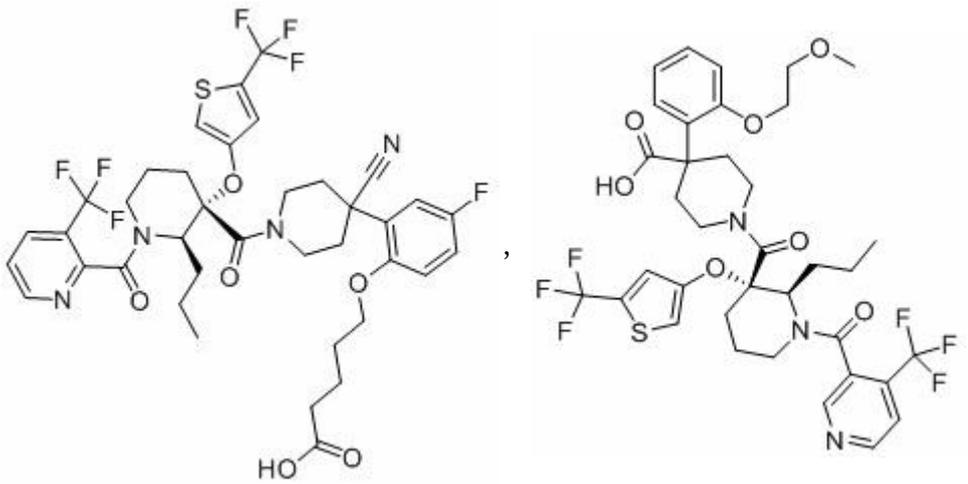
[0156]



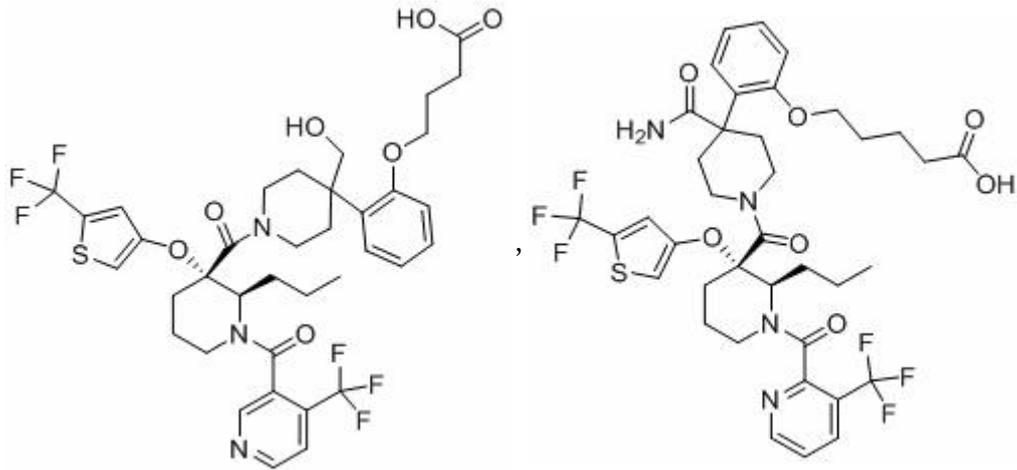
[0157]



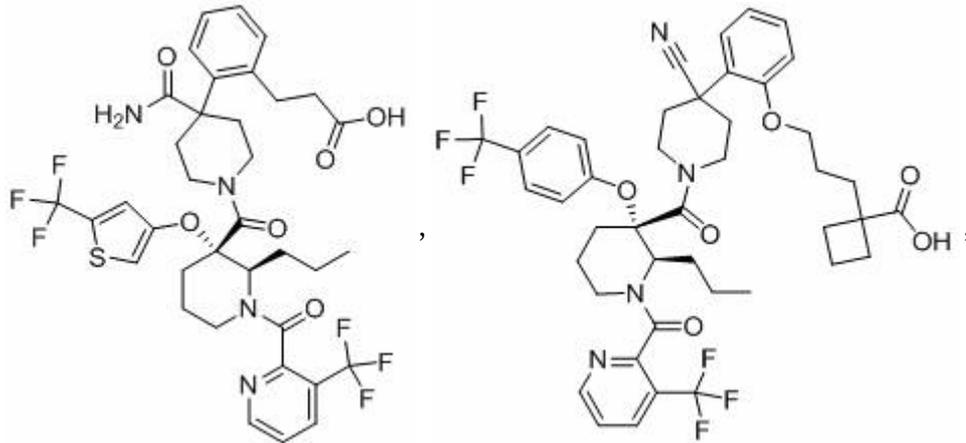
[0158]



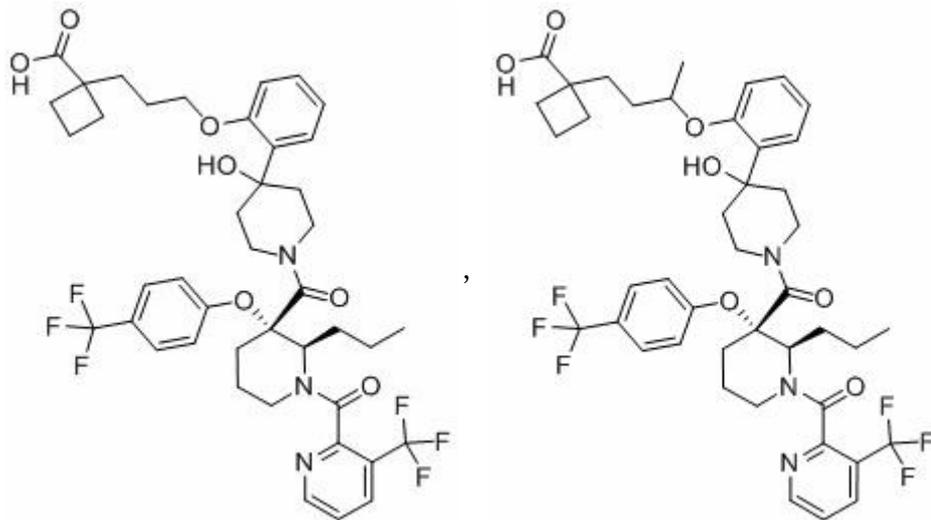
[0159]

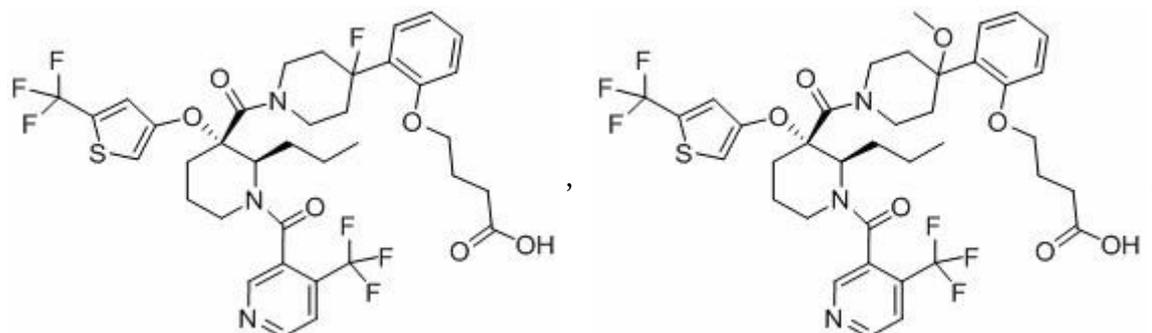
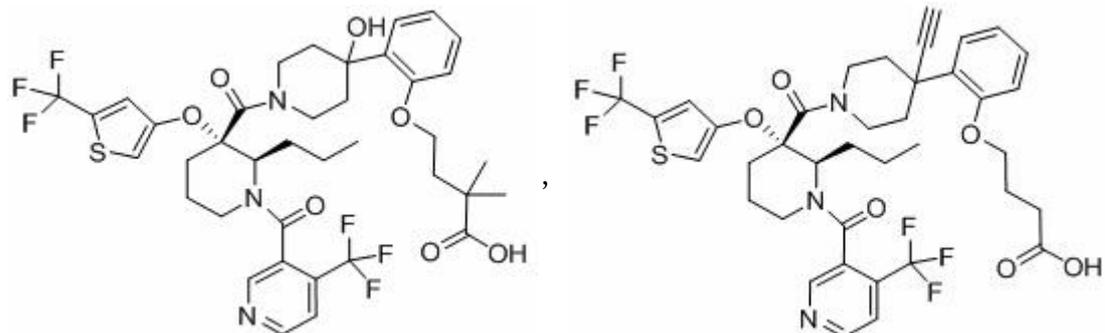
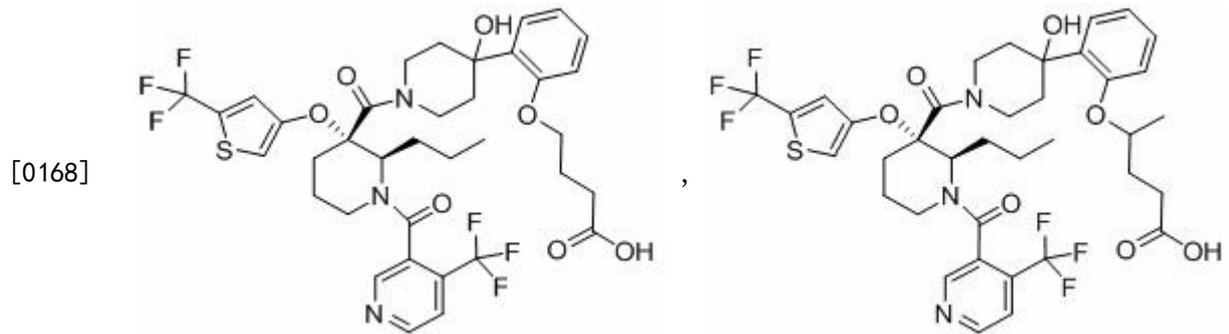
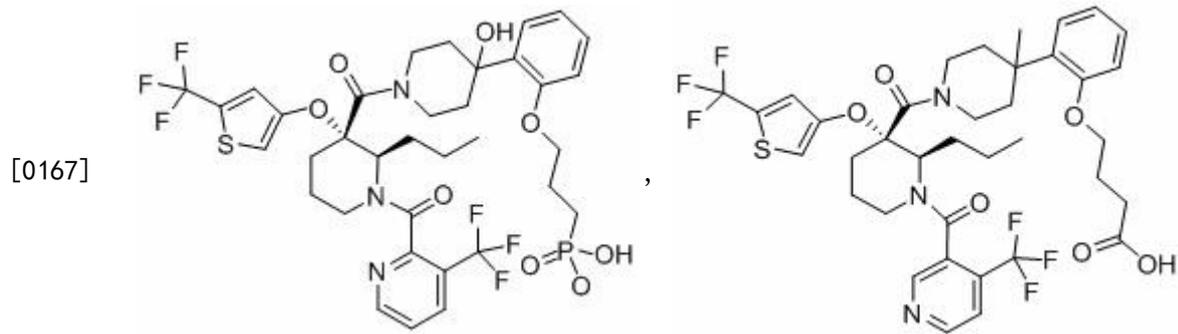
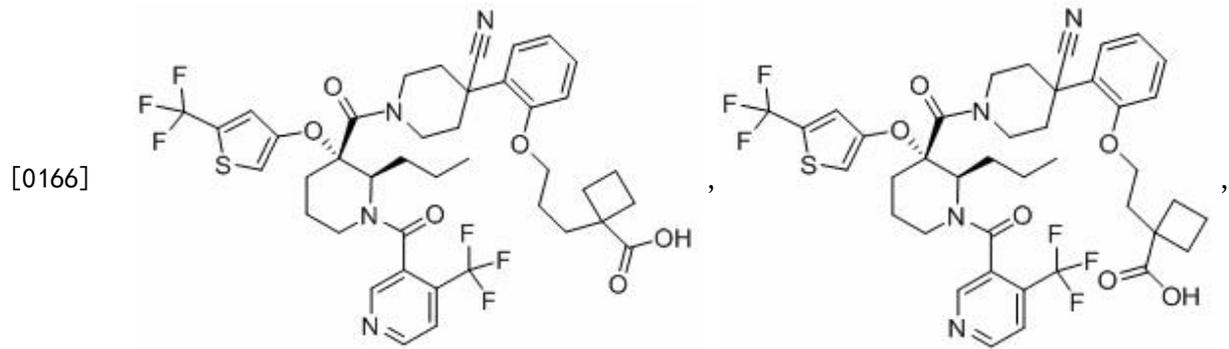


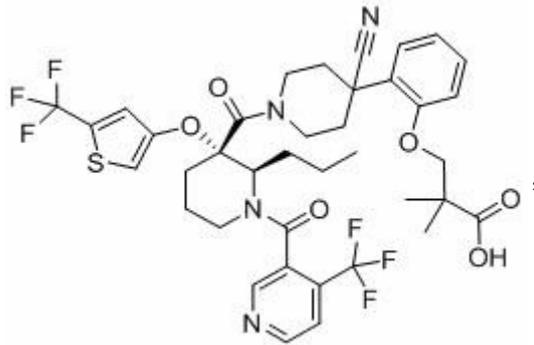
[0160]



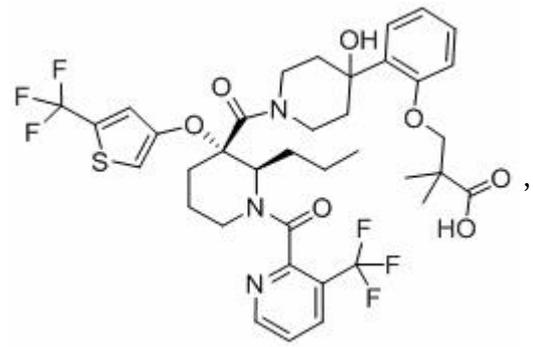
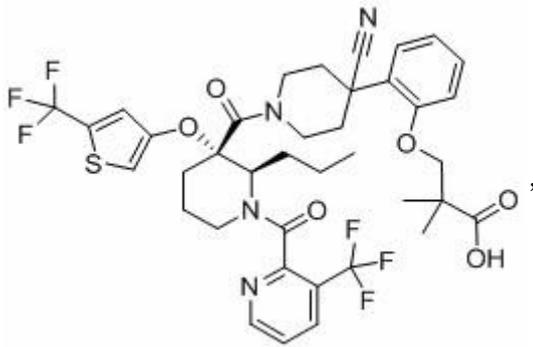
[0161]



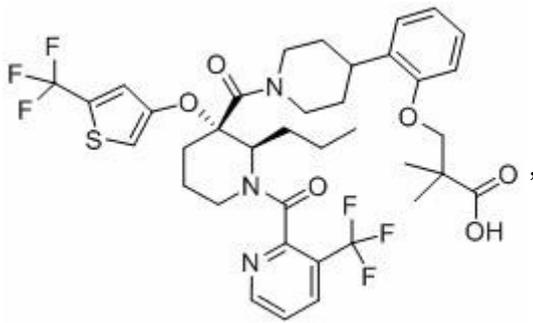




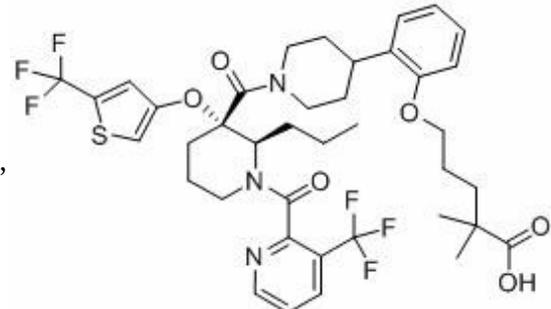
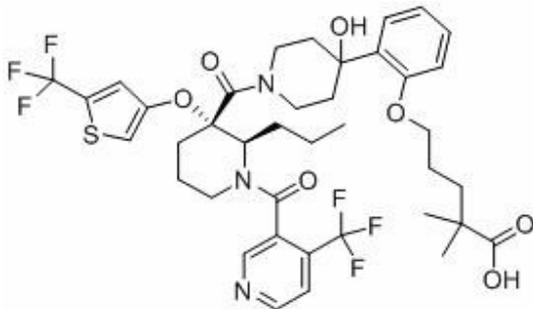
[0169]



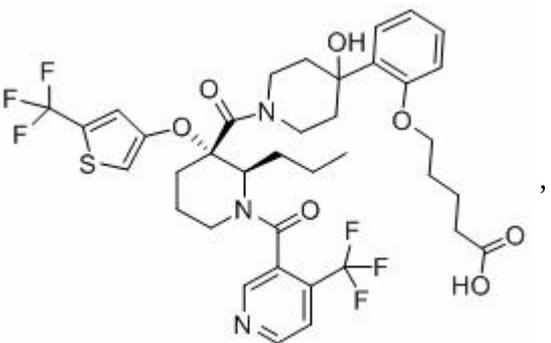
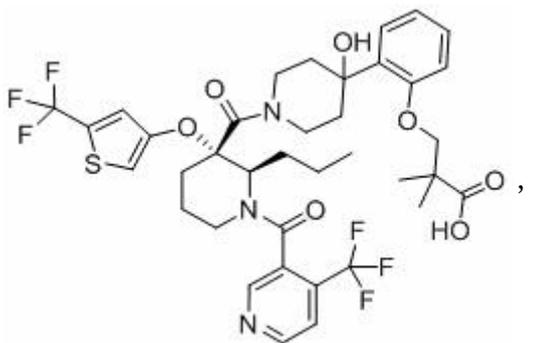
[0170]



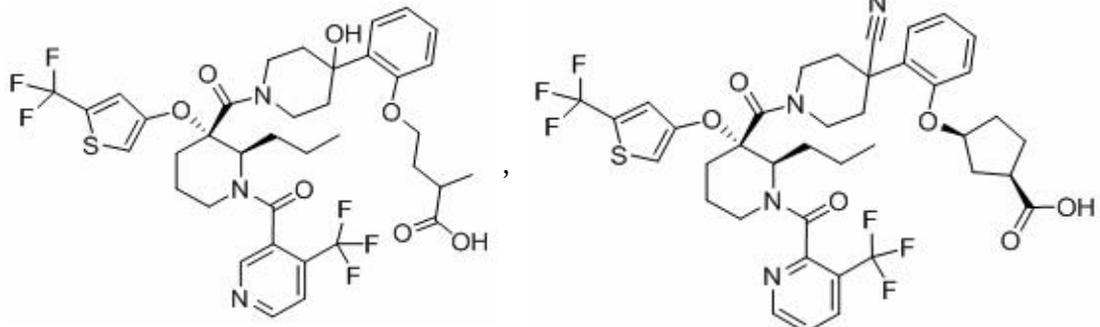
[0171]



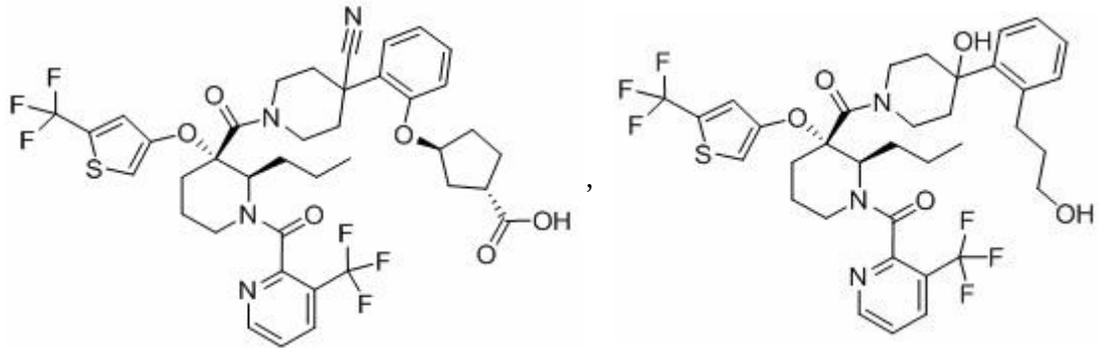
[0172]



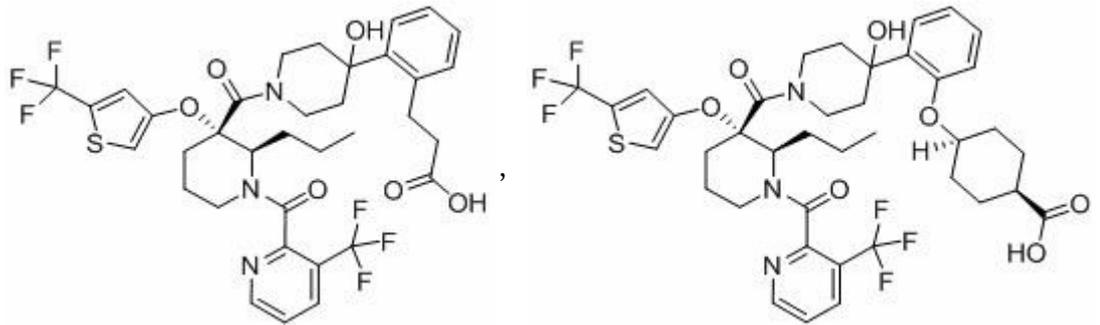
[0173]



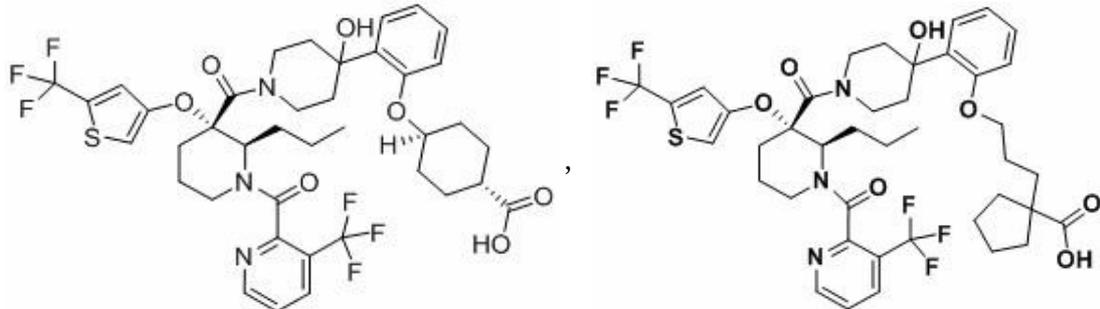
[0174]



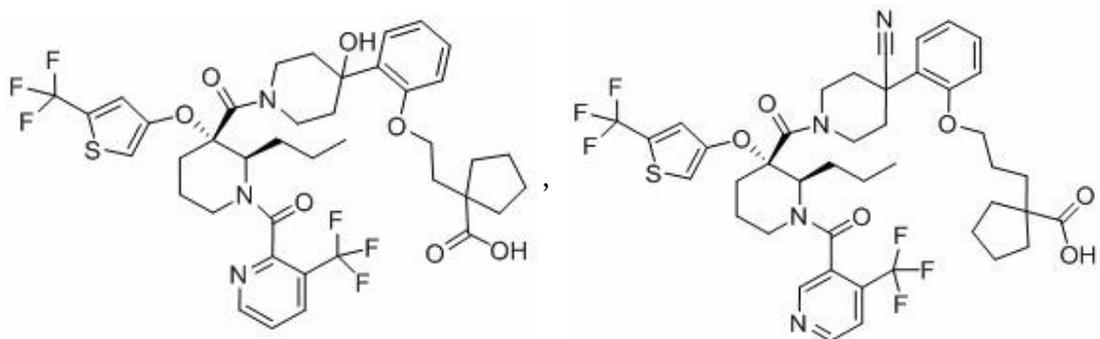
[0175]



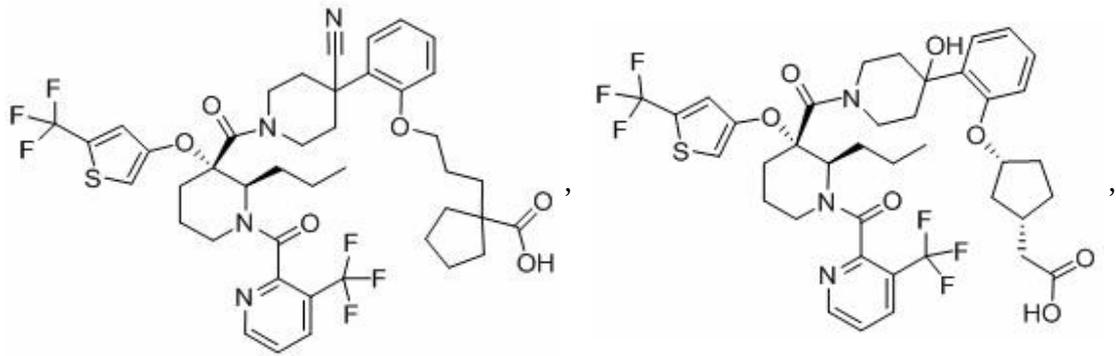
[0176]



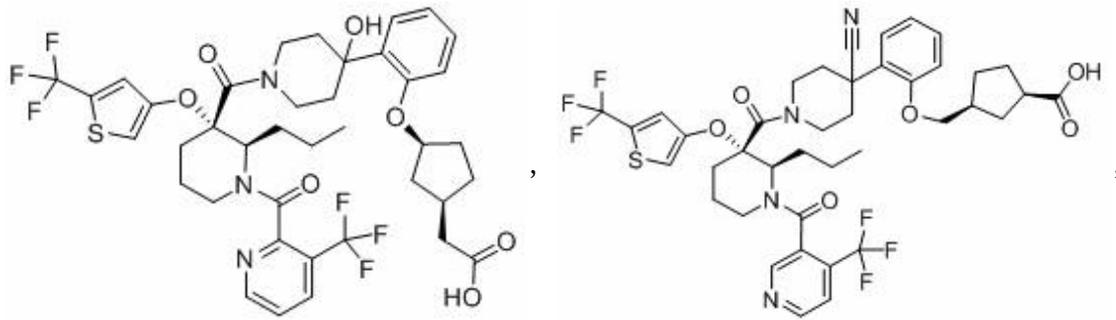
[0177]



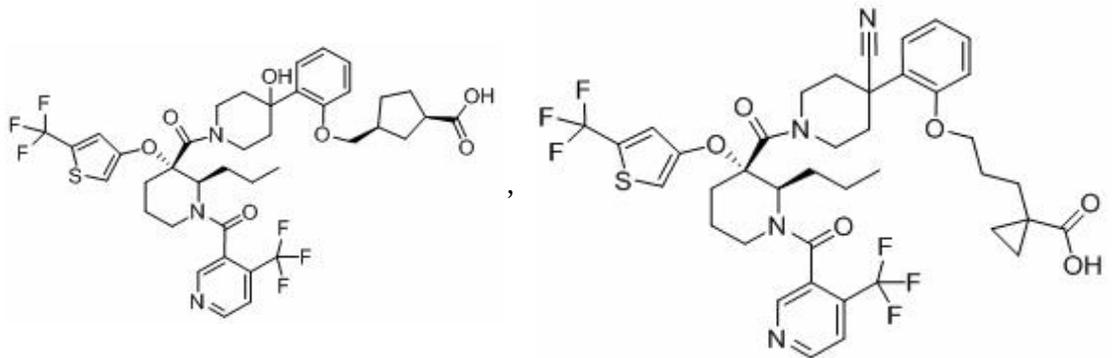
[0178]



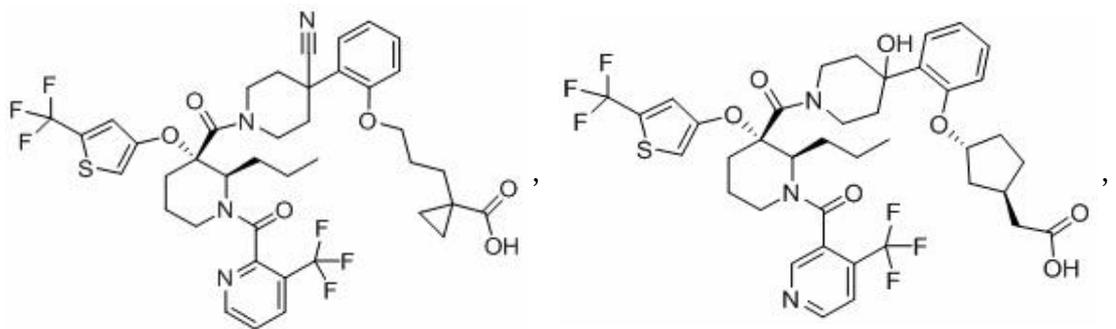
[0179]



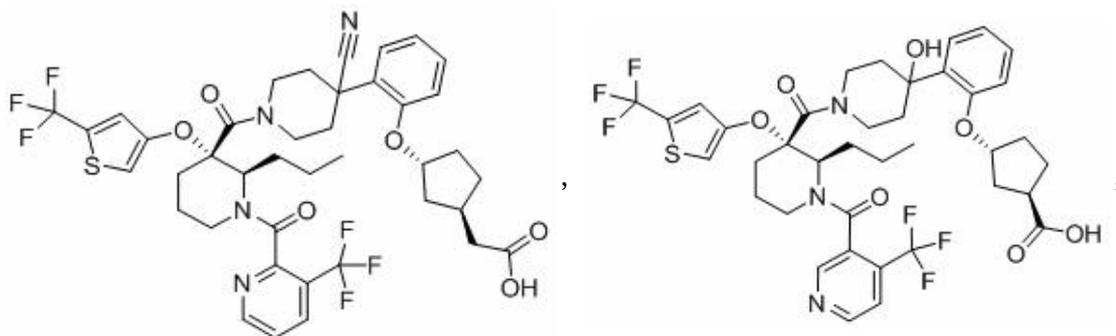
[0180]



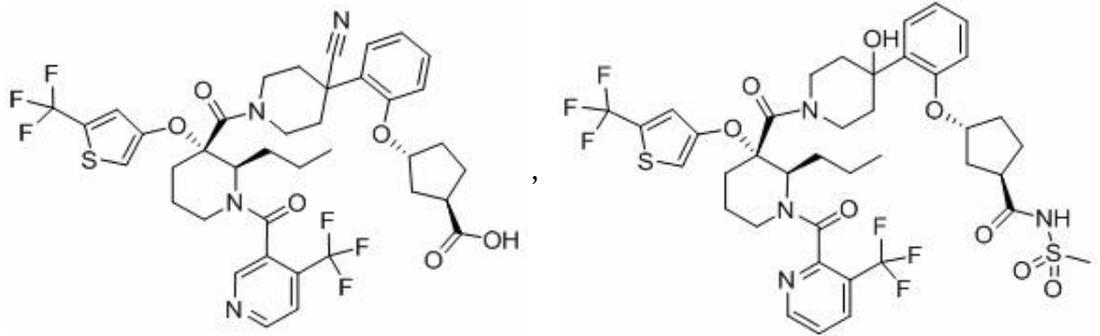
[0181]



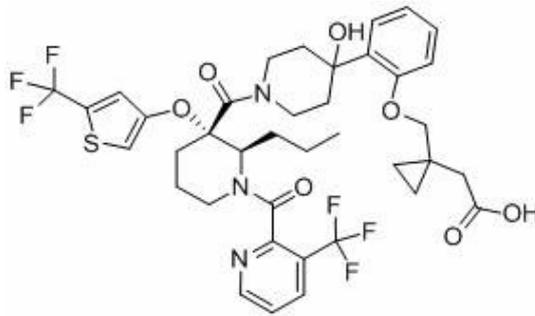
[0182]



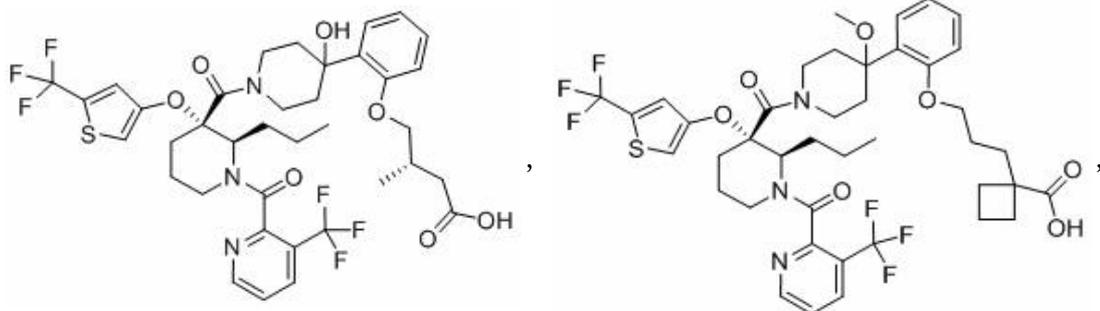
[0183]



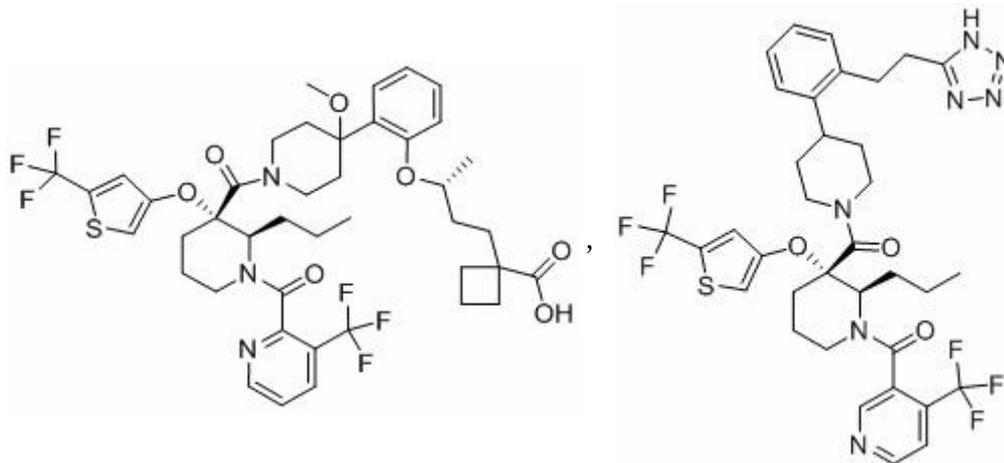
[0184]



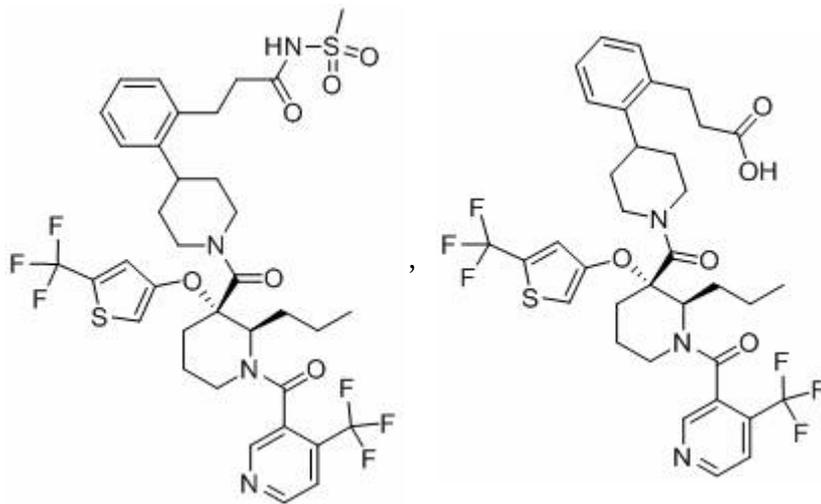
[0185]



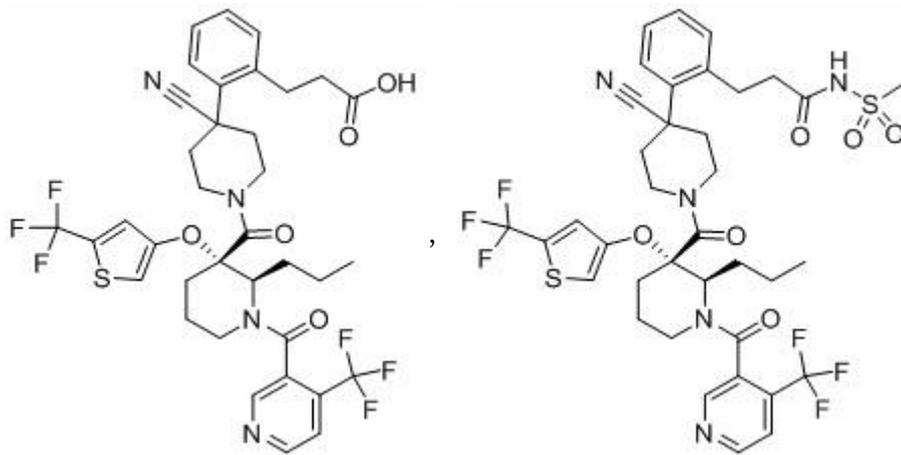
[0186]



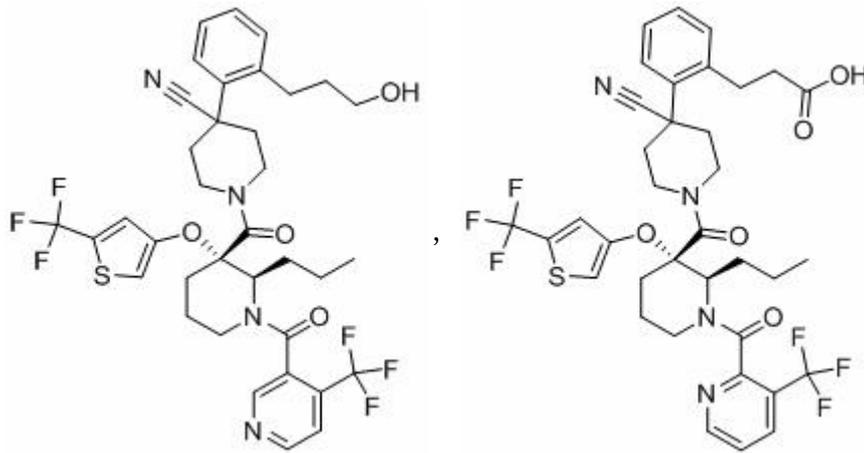
[0187]

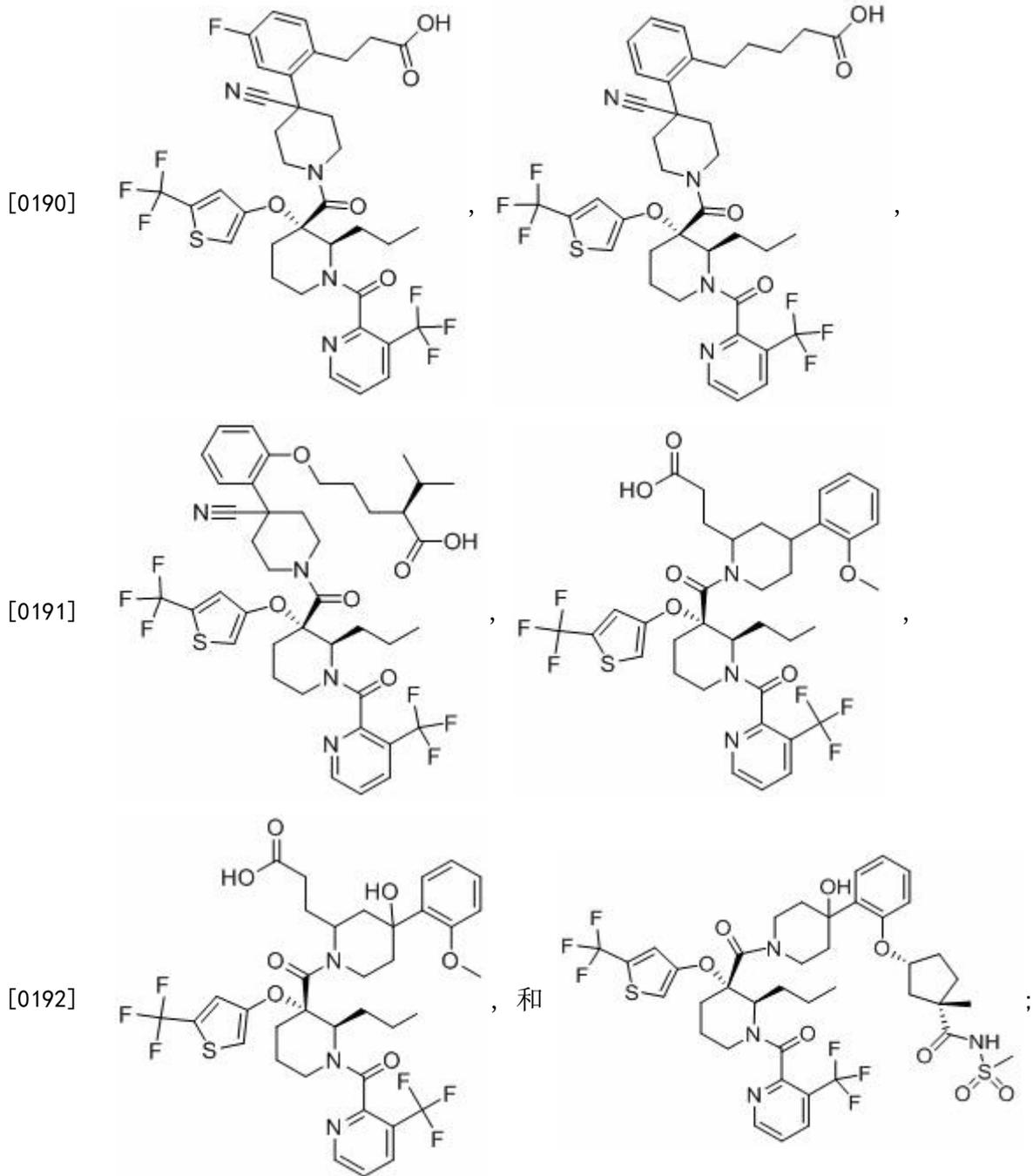


[0188]



[0189]





[0193] 或其可药用盐。

[0194] 在另一个实施方案中,本发明提供了上述式2所说明的化合物或其可药用盐、溶剂化物、酯或前体药物,其中各种部分如上所述。

[0195] 在另一个实施方案中,式2的化合物,其中 R^4 或 R^4' ,其可以相同或不同,独立地选自氢和烷基。

[0196] 在另一个实施方案中,式2的化合物,其中 R^5 、 R^5' 、 R^6 、 R^6' 、 R^7 和 R^7' 各自独立地是H。

[0197] 在另一个实施方案中,式2的化合物,其中J可以存在或可以不存在,当J存在时,它是卤素。

[0198] 在另一个实施方案中,式2的化合物,G选自: $-(CR^8R^8)_n-C(O)OH$, $-(CR^8R^8)_n$ -杂芳基, $-(CR^8R^8)_n-C(O)NR^8R^9$, $-(CR^8R^8)_n-(C_3-C_8)$ 环烷基- $C(O)NR^8R^9$, $-(CR^8R^8)_n-(C_3-C_8)$ 环烷基-

$(CR^8R^8)_n-C(O)OH, -(CR^8R^8)_n-O-(CR^8R^8)_n-C(O)OH, -(CR^8R^8)_n-S-(CR^8R^8)_n-C(O)OH, C(O)OH, -(CR^8R^8)_n-NH-(CR^8R^8)_n-C(O)OH, -(CR^8R^8)_n-O-(CR^8R^8)_n-CH_3, -(CR^8R^8)_n-S-(CR^8R^8)_n-CH_3, -(CR^8R^8)_n-NH-(CR^8R^8)_n-CH_3, -(CR^8R^8)_n-CH_3, -(CR^8R^8)_n-$ 杂芳基, $-(CR^8R^8)_n-P(O)OR^8, -(CR^8R^8)_n-P(O)O_2, -(CR^8R^8)_n-OH,$

[0199] 其中每个 R^8 和 R^8 独立地选自H和(C₁-C₆)烷基,

[0200] 或进一步的,其中 R^8 和 R^8 可以和与其每个相连接的碳一起环化,形成(C₃-C₈)螺环烷基,

[0201] R^9 是SO₂(C₁-C₆)烷基或SO₂(C₃-C₈)环烷基,

[0202] n是0-10,

[0203] 条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是O与O、S、N或SO₂连接,

[0204] 进一步条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是N与O、S或N连接,和

[0205] 更进一步条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是S与O、N或SO₂连接,

[0206] 进一步的,其中,式2中的任何螺环烷基或环烷基可以是未取代的,或被一个或多个(C₁-C₆)烷基取代,

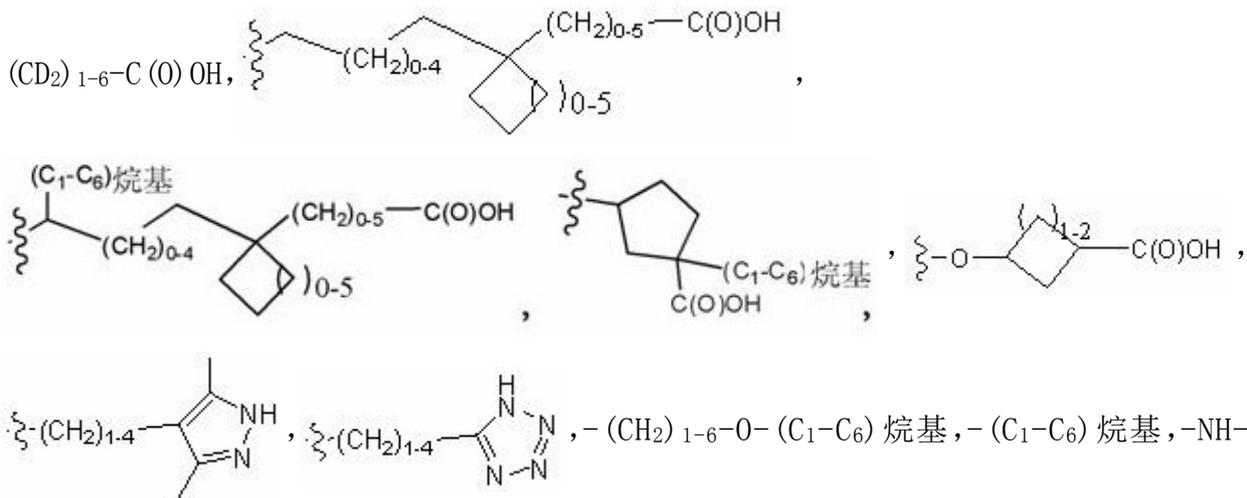
[0207] 更进一步的,其中,式2中的任何烷基、环烷基、杂环烷基或螺环烷基上被取代的任何氢原子可以被氘原子替代。

[0208] 在另一个实施方案中,式2的化合物,其中 R^8 和 R^8 独立地是H或(C₁-C₆)烷基。

[0209] 在另一个实施方案中,式2的化合物,其中 R^9 是SO₂(C₁-C₆)烷基或SO₂(C₃-C₈)环烷基。

[0210] 在另一个实施方案中,式2的化合物,其中G选自:

[0211] $-(CH_2)_{1-6}-C(O)OH, -(CH_2)_{0-4}CH((C_1-C_6)烷基)-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH, -(CH_2)_{1-5}-CH((C_1-C_6)烷基)-C(O)OH, -(CH_2)_{0-5}-(C_3-C_8)环烷基-C(O)OH, -(CH_2)_{0-5}-(C_3-C_8)环烷基-(CH_2)_{1-6}-C(O)OH, -(CH_2)_{1-6}-C(O)-NH-SO_2-(C_3-C_8)环烷基, -(CH_2)_{1-6}-C(O)-N-SO_2-(C_1-C_6)烷基, -$



$(CH_2)_{1-3}-C(O)OH, -O-(C_3-C_8)环烷基-C(O)OH, -(CH_2)_{1-6}-O-(CH_2)_{1-4}-C(O)OH, -(CH_2)_{1-5}-O((C_1-C_6)烷基)_2, -(CH_2)_{1-6}-OH, (C_3-C_8)环烷基-C(O)-N(SO_2)(C_1-C_6)烷基和-(C_3-C_8)环烷基$

[0212] 条件是,G不与Y连接,于是O与O、S、N或SO₂连接,

[0213] 进一步条件是,G不与Y连接,于是N与O、S或N连接,和

[0214] 更进一步条件是,G不与Y连接,于是S与O、N或SO₂连接。

[0215] 在另一个实施方案中,式2的化合物,其中J是F。

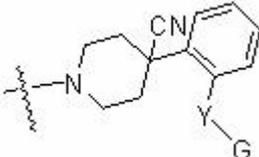
[0216] 在另一个实施方案中,式2的化合物,其中R选自:卤素,-CN,-OH,-SH,(C₁-C₆)烷氧基,-(C₂-C₆)链烯氧基,-(C₁-C₆)烷基,-(C₂-C₆)烯基,卤代烷氧基,-C(O)NR¹⁰R¹¹,-C(O)OR¹⁰,-OC(O)R¹⁰,-NR¹⁰C(O)R¹¹,-NR¹⁰R¹¹,-S-烷基,-S-烯基,-S-卤代烷基,(C₂-C₆)炔基,卤代烷基,卤代烯基-,G选自:-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-杂芳基,-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)NR⁸R⁹,-(CR⁸R^{8'})_n-(C₃-C₈)环烷基-C(O)NR⁸R⁹,-(CR⁸R^{8'})_n-(C₃-C₈)环烷基-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-O-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-S-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-NH-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-O-(CR⁸R^{8'})_n-CH₃,-(CR⁸R^{8'})_n-S-(CR⁸R^{8'})_n-CH₃,-(CR⁸R^{8'})_n-NH-(CR⁸R^{8'})_n-CH₃,-(CR⁸R^{8'})_n-CH₃,-(CR⁸R^{8'})_n-杂芳基,-(CR⁸R^{8'})_n-P(O)OR⁸OR^{8'},-(CR⁸R^{8'})_n-P(O)O₂,-(CR⁸R^{8'})_n-OH,

[0217] 其中每个R⁸和R^{8'}独立地选自H和(C₁-C₆)烷基;或进一步的,其中R⁸和R^{8'}和与其每个相连接的碳一起环化,形成(C₃-C₈)螺环烷基,

[0218] R⁹是SO₂(C₁-C₆)烷基或SO₂(C₃-C₈)环烷基,

[0219] n是0-10,

[0220] 进一步的,其中,式2中的任何螺环烷基或环烷基可以是未取代的,或被一个或多个(C₁-C₆)烷基取代。

[0221] 在另一个实施方案中,在式2中,R¹是  , 其中Y选自:O,S,NR⁸,

SO₂和CH₂,G选自:-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-杂芳基,-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)NR⁸R⁹,-(CR⁸R^{8'})_n-(C₃-C₈)环烷基-C(O)NR⁸R⁹,-(CR⁸R^{8'})_n-(C₃-C₈)环烷基-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-O-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-S-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-NH-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-O-(CR⁸R^{8'})_n-CH₃,-(CR⁸R^{8'})_n-S-(CR⁸R^{8'})_n-CH₃,-(CR⁸R^{8'})_n-NH-(CR⁸R^{8'})_n-CH₃,-(CR⁸R^{8'})_n-CH₃,-(CR⁸R^{8'})_n-杂芳基,-(CR⁸R^{8'})_n-P(O)OR⁸OR^{8'},-(CR⁸R^{8'})_n-P(O)O₂,-(CR⁸R^{8'})_n-OH,

[0222] 其中每个R⁸和R^{8'}独立地选自H和(C₁-C₆)烷基,

[0223] 或进一步的,其中R⁸和R^{8'}和与其每个相连接的碳一起环化,形成(C₃-C₈)螺环烷基,

[0224] R⁹是SO₂(C₁-C₆)烷基或SO₂(C₃-C₈)环烷基,

[0225] n是0-10,

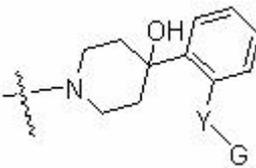
[0226] 条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是O与O、S、N或SO₂连接,

[0227] 进一步条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是N与O、S或N连接,和

[0228] 更进一步条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是S与O、N或SO₂连接,

[0229] 进一步的,其中,式2中的任何螺环烷基或环烷基可以是未取代的,或被一个或多个(C₁-C₆)烷基取代,

[0230] 更进一步的,其中,式2中的任何烷基、环烷基、杂环烷基或螺环烷基上被取代的任何氢原子可以被氘原子替代。

[0231] 在另一个实施方案中,在式2中, R^1 是  , 其中Y选自O,S,NR⁸,

SO₂和CH₂,G选自: $-(CR^8R^8)_{n-}C(O)OH$, $-(CR^8R^8)_{n-}$ 杂芳基, $-(CR^8R^8)_{n-}C(O)NR^8R^9$, $-(CR^8R^8)_{n-}$ (C₃-C₈)环烷基-C(O)NR⁸R⁹, $-(CR^8R^8)_{n-}$ (C₃-C₈)环烷基-C(O)OH, $-(CR^8R^8)_{n-}O-(CR^8R^8)_{n-}C(O)OH$, $-(CR^8R^8)_{n-}S-(CR^8R^8)_{n-}C(O)OH$, C(O)OH, $-(CR^8R^8)_{n-}NH-(CR^8R^8)_{n-}C(O)OH$, $-(CR^8R^8)_{n-}O-(CR^8R^8)_{n-}CH_3$, $-(CR^8R^8)_{n-}S-(CR^8R^8)_{n-}CH_3$, $-(CR^8R^8)_{n-}NH-(CR^8R^8)_{n-}CH_3$, $-(CR^8R^8)_{n-}CH_3$, $-(CR^8R^8)_{n-}$ 杂芳基, $-(CR^8R^8)_{n-}P(O)OR^8OR^8$, $-(CR^8R^8)_{n-}P(O)O_2$, $-(CR^8R^8)_{n-}OH$,

[0232] 其中每个R⁸和R⁸独立地选自H和(C₁-C₆)烷基,

[0233] 或进一步的,其中R⁸和R⁸和与其每个相连接的碳一起环化,形成(C₃-C₈)螺环烷基,

[0234] R⁹是SO₂(C₁-C₆)烷基或SO₂(C₃-C₈)环烷基,

[0235] n是0-10,

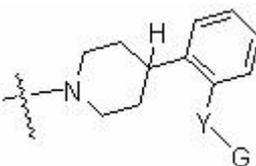
[0236] 条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是O与O、S、N或SO₂连接,

[0237] 进一步条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是N与O、S或N连接,和

[0238] 更进一步条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是S与O、N或SO₂连接,

[0239] 进一步的,其中,式2中的任何螺环烷基或环烷基可以是未取代的,或被一个或多个(C₁-C₆)烷基取代,

[0240] 更进一步的,其中,式2中的任何烷基、环烷基、杂环基烷基或螺环烷基上被取代的任何氢原子可以被氘原子替代。

[0241] 在另一个实施方案中,在式2中, R^1 是  , 其中Y选自O,S,NR⁸,

SO₂和CH₂,G选自: $-(CR^8R^8)_{n-}C(O)OH$, $-(CR^8R^8)_{n-}$ 杂芳基, $-(CR^8R^8)_{n-}C(O)NR^8R^9$, $-(CR^8R^8)_{n-}$ (C₃-C₈)环烷基-C(O)NR⁸R⁹, $-(CR^8R^8)_{n-}$ (C₃-C₈)环烷基-C(O)OH, $-(CR^8R^8)_{n-}O-(CR^8R^8)_{n-}C(O)OH$, $-(CR^8R^8)_{n-}S-(CR^8R^8)_{n-}C(O)OH$, C(O)OH, $-(CR^8R^8)_{n-}NH-(CR^8R^8)_{n-}C(O)OH$, $-(CR^8R^8)_{n-}O-(CR^8R^8)_{n-}CH_3$, $-(CR^8R^8)_{n-}S-(CR^8R^8)_{n-}CH_3$, $-(CR^8R^8)_{n-}NH-(CR^8R^8)_{n-}CH_3$, $-(CR^8R^8)_{n-}CH_3$, $-(CR^8R^8)_{n-}$ 杂芳基, $-(CR^8R^8)_{n-}P(O)OR^8OR^8$, $-(CR^8R^8)_{n-}P(O)O_2$, $-(CR^8R^8)_{n-}OH$,

[0242] 其中每个R⁸和R⁸独立地选自H和(C₁-C₆)烷基,

[0243] 或进一步的,其中R⁸和R⁸和与其每个相连接的碳一起环化,形成(C₃-C₈)螺环烷基,

[0244] R⁹是SO₂(C₁-C₆)烷基或SO₂(C₃-C₈)环烷基,

[0245] n是0-10,

[0246] 条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是O与O、S、N或SO₂连接,

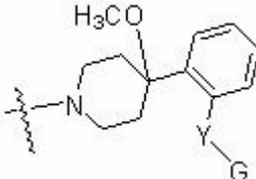
[0247] 进一步条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是N与O、S或N连接,和

[0248] 更进一步条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是S与O、N或SO₂连接,

[0249] 进一步的,其中,式2中的任何螺环烷基或环烷基可以是未取代的,或被一个或多个

个(C₁-C₆)烷基取代,

[0250] 更进一步的,其中,式2中的任何烷基、环烷基、杂环烷基或螺环烷基上被取代的任何氢原子可以被氘原子替代。

[0251] 在另一个实施方案中,在式2中,R¹是 , 其中Y选自O,S,NR⁸,

SO₂和CH₂,G选自: $-(CR^8R^8)_n-C(O)OH$, $-(CR^8R^8)_n$ -杂芳基, $-(CR^8R^8)_n-C(O)NR^8R^9$, $-(CR^8R^8)_n$ -(C₃-C₈)环烷基-C(O)NR⁸R⁹, $-(CR^8R^8)_n$ -(C₃-C₈)环烷基-C(O)OH, $-(CR^8R^8)_n$ -O-(CR⁸R⁸)_n-C(O)OH, $-(CR^8R^8)_n$ -S-(CR⁸R⁸)_n-C(O)OH, C(O)OH, $-(CR^8R^8)_n$ -NH-(CR⁸R⁸)_n-C(O)OH, $-(CR^8R^8)_n$ -O-(CR⁸R⁸)_n-CH₃, $-(CR^8R^8)_n$ -S-(CR⁸R⁸)_n-CH₃, $-(CR^8R^8)_n$ -NH-(CR⁸R⁸)_n-CH₃, $-(CR^8R^8)_n$ -CH₃, $-(CR^8R^8)_n$ -杂芳基, $-(CR^8R^8)_n$ -P(O)OR⁸OR⁸, $-(CR^8R^8)_n$ -P(O)O₂, $-(CR^8R^8)_n$ -OH,

[0252] 其中每个R⁸和R⁸独立地选自H和(C₁-C₆)烷基,

[0253] 或进一步的,其中R⁸和R⁸和与其每个相连接的碳一起环化,形成(C₃-C₈)螺环烷基,

[0254] R⁹是SO₂(C₁-C₆)烷基或SO₂(C₃-C₈)环烷基,

[0255] n是0-10,

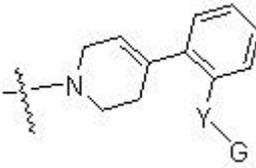
[0256] 条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是O与O、S、N或SO₂连接,

[0257] 进一步条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是N与O、S或N连接,和

[0258] 更进一步条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是S与O、N或SO₂连接,

[0259] 进一步的,其中,式2中的任何螺环烷基或环烷基可以是未取代的,或被一个或多个(C₁-C₆)烷基取代,

[0260] 更进一步的,其中,式2中的任何烷基、环烷基、杂环烷基或螺环烷基上被取代的任何氢原子可以被氘原子替代。

[0261] 在另一个实施方案中,在式2中,R¹是 , 其中Y选自O,S,NR⁸,

SO₂和CH₂,G选自: $-(CR^8R^8)_n-C(O)OH$, $-(CR^8R^8)_n$ -杂芳基, $-(CR^8R^8)_n-C(O)NR^8R^9$, $-(CR^8R^8)_n$ -(C₃-C₈)环烷基-C(O)NR⁸R⁹, $-(CR^8R^8)_n$ -(C₃-C₈)环烷基-C(O)OH, $-(CR^8R^8)_n$ -O-(CR⁸R⁸)_n-C(O)OH, $-(CR^8R^8)_n$ -S-(CR⁸R⁸)_n-C(O)OH, C(O)OH, $-(CR^8R^8)_n$ -NH-(CR⁸R⁸)_n-C(O)OH, $-(CR^8R^8)_n$ -O-(CR⁸R⁸)_n-CH₃, $-(CR^8R^8)_n$ -S-(CR⁸R⁸)_n-CH₃, $-(CR^8R^8)_n$ -NH-(CR⁸R⁸)_n-CH₃, $-(CR^8R^8)_n$ -CH₃, $-(CR^8R^8)_n$ -杂芳基, $-(CR^8R^8)_n$ -P(O)OR⁸OR⁸, $-(CR^8R^8)_n$ -P(O)O₂, $-(CR^8R^8)_n$ -OH,

[0262] 其中每个R⁸和R⁸独立地选自H和(C₁-C₆)烷基,

[0263] 或进一步的,其中R⁸和R⁸和与其每个相连接的碳一起环化,形成(C₃-C₈)螺环烷基,

[0264] R⁹是SO₂(C₁-C₆)烷基或SO₂(C₃-C₈)环烷基,

[0265] n是0-10,

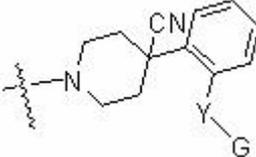
[0266] 条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是O与O、S、N或SO₂连接,

[0267] 进一步条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是N与O、S或N连接,和

[0268] 更进一步条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是S与O、N或SO₂连接,

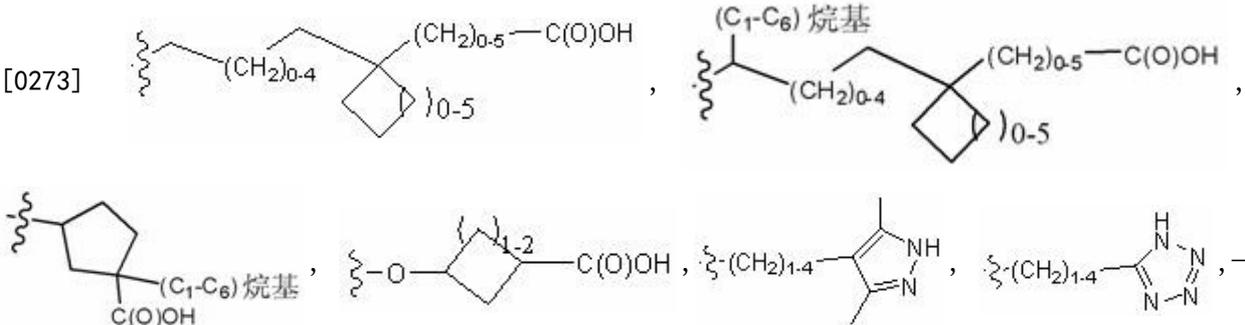
[0269] 进一步的,其中,式2中的任何螺环烷基或环烷基可以是未取代的,或被一个或多个(C₁-C₆)烷基取代,

[0270] 更进一步的,其中,式2中的任何烷基、环烷基、杂环烷基或螺环烷基上被取代的任何氢原子可以被氘原子替代。

[0271] 在另一个实施方案中,在式2中,R¹是  , 其中Y选自O,S,NR⁸,

SO₂和CH₂,G选自:

[0272] - (CH₂)₁₋₆-C(O)OH, - (CH₂)₀₋₄CH((C₁-C₆)烷基)-(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, - (CH₂)₁₋₅-CH((C₁-C₆)烷基)-C(O)OH, - (CH₂)₀₋₅-(C₃-C₈)环烷基-C(O)OH, - (CH₂)₀₋₅-(C₃-C₈)环烷基-(CH₂)₁₋₆-C(O)OH, - (CH₂)₁₋₆-C(O)-NH-SO₂-(C₃-C₈)环烷基, - (CH₂)₁₋₆-C(O)-N-SO₂-(C₁-C₆)烷基, - (CD₂)₁₋₆-C(O)OH,

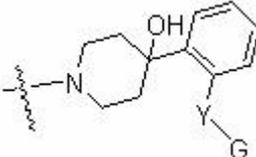
[0273] 

(CH₂)₁₋₆-O-(C₁-C₆)烷基, -(C₁-C₆)烷基, -NH-(CH₂)₁₋₃-C(O)OH, -O-(C₃-C₈)环烷基-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₆-O-(CH₂)₁₋₄-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-(O)O((C₁-C₆)烷基)₂, -(CH₂)₁₋₆-OH, (C₃-C₈) (环烷基)-C(O)-N(SO₂)(C₁-C₆)烷基和-(C₃-C₈)环烷基

[0274] 条件是,G不与Y连接,于是O与O、S、N或SO₂连接,

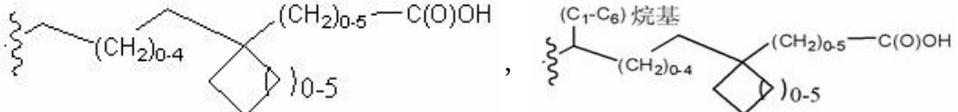
[0275] 进一步条件是,G不与Y连接,于是N与O、S或N连接,和

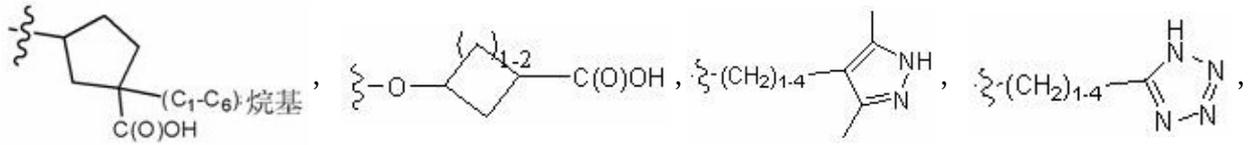
[0276] 更进一步条件是,G不与Y连接,于是S与O、N或SO₂连接。

[0277] 在另一个实施方案中,在式2中,R¹是  , 其中Y选自O,S,NR⁸,

SO₂和CH₂,G选自:

[0278] - (CH₂)₁₋₆-C(O)OH, - (CH₂)₀₋₄CH((C₁-C₆)烷基)-(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, - (CH₂)₁₋₅-CH((C₁-C₆)烷基)-C(O)OH, - (CH₂)₀₋₅-(C₃-C₈)环烷基-C(O)OH, - (CH₂)₀₋₅-(C₃-C₈)环烷基-(CH₂)₁₋₆-C(O)OH, - (CH₂)₁₋₆-C(O)-NH-SO₂-(C₃-C₈)环烷基, - (CH₂)₁₋₆-C(O)-N-SO₂-(C₁-C₆)烷基, - (CD₂)₁₋₆-C(O)OH,



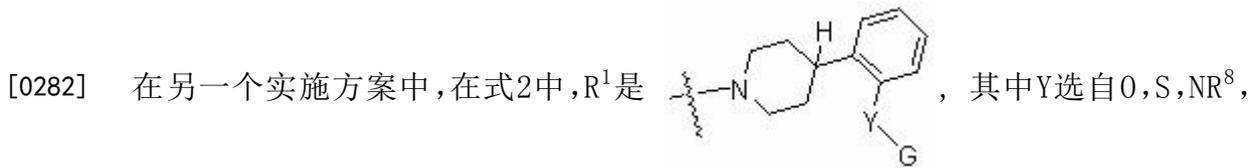


-(CH₂)₁₋₆-O-(C₁-C₆) 烷基, -(C₁-C₆) 烷基, -NH-(CH₂)₁₋₃-C(O)OH, -O-(C₃-C₈) 环烷基-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₆-O-(CH₂)₁₋₄-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-(O)O((C₁-C₆) 烷基)₂, -(CH₂)₁₋₆-OH, (C₃-C₈) (环烷基)-C(O)-N(SO₂) (C₁-C₆) 烷基和-(C₃-C₈) 环烷基

[0279] 条件是, G不与Y连接, 于是O与O、S、N或SO₂连接,

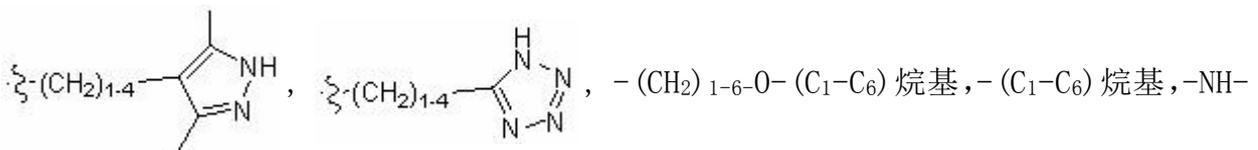
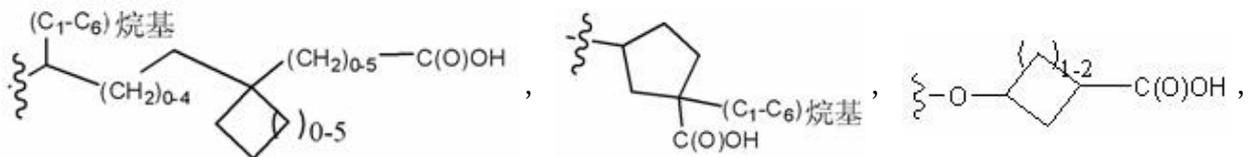
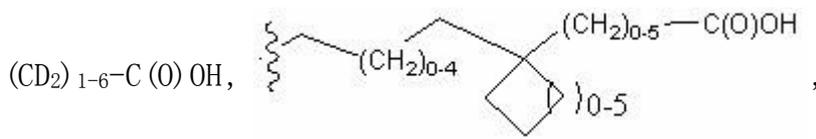
[0280] 进一步条件是, G不与Y连接, 于是N与O、S或N连接, 和

[0281] 更进一步条件是, G不与Y连接, 于是S与O、N或SO₂连接。



SO₂和CH₂, G选自:

[0283] -(CH₂)₁₋₆-C(O)OH, -(CH₂)₀₋₄CH((C₁-C₆) 烷基)-(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-CH((C₁-C₆) 烷基)-C(O)OH, -(CH₂)₀₋₅-(C₃-C₈) 环烷基-C(O)OH, -(CH₂)₀₋₅-(C₃-C₈) 环烷基-(CH₂)₁₋₆-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₆-C(O)-NH-SO₂-(C₃-C₈) 环烷基, -(CH₂)₁₋₆-C(O)-N-SO₂-(C₁-C₆) 烷基, -

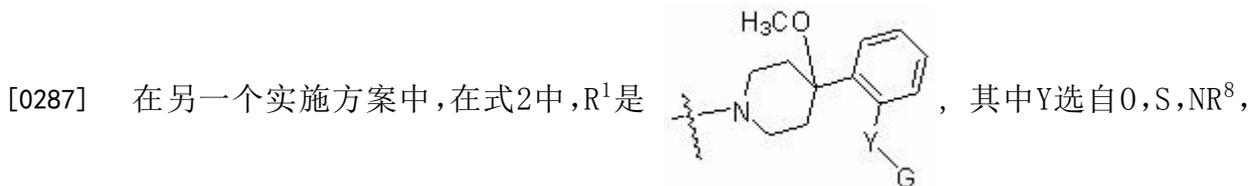


-(CH₂)₁₋₃-C(O)OH, -O-(C₃-C₈) 环烷基-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₆-O-(CH₂)₁₋₄-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-(O)O((C₁-C₆) 烷基)₂, -(CH₂)₁₋₆-OH, (C₃-C₈) (环烷基)-C(O)-N(SO₂) (C₁-C₆) 烷基和-(C₃-C₈) 环烷基

[0284] 条件是, G不与Y连接, 于是O与O、S、N或SO₂连接,

[0285] 进一步条件是, G不与Y连接, 于是N与O、S或N连接, 和

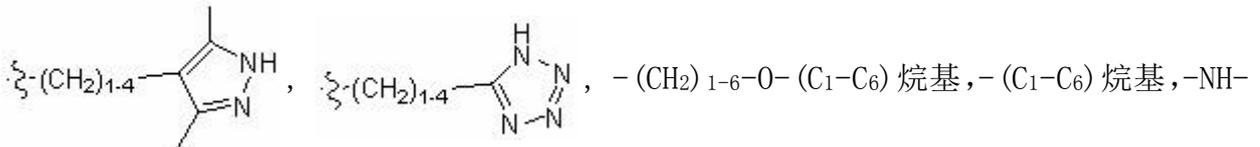
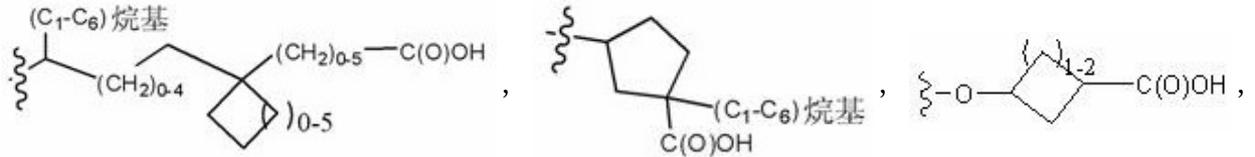
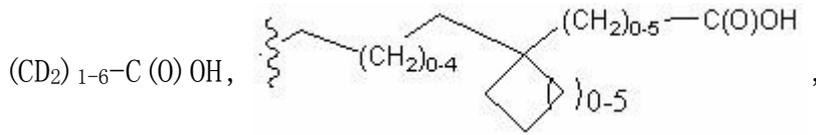
[0286] 更进一步条件是, G不与Y连接, 于是S与O、N或SO₂连接。



SO₂和CH₂, G选自:

[0288] -(CH₂)₁₋₆-C(O)OH, -(CH₂)₀₋₄CH((C₁-C₆) 烷基)-(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-CH((C₁-

C₆) 烷基)-(C(O)OH), -(CH₂)₀₋₅-(C₃₋₈) 环烷基-C(O)OH, -(CH₂)₀₋₅-(C₃₋₈) 环烷基-(CH₂)₁₋₆-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₆-C(O)-NH-SO₂-(C₃₋₈) 环烷基, -(CH₂)₁₋₆-C(O)-N-SO₂-(C₁₋₆) 烷基, -



(CH₂)₁₋₃-C(O)OH, -O-(C₃₋₈) 环烷基-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₆-O-(CH₂)₁₋₄-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-(O)O((C₁₋₆) 烷基)₂, -(CH₂)₁₋₆-OH, (C₃₋₈) (环烷基)-C(O)-N(SO₂)(C₁₋₆) 烷基和-(C₃₋₈) 环烷基

[0289] 条件是, G不与Y连接, 于是O与O、S、N或SO₂连接,

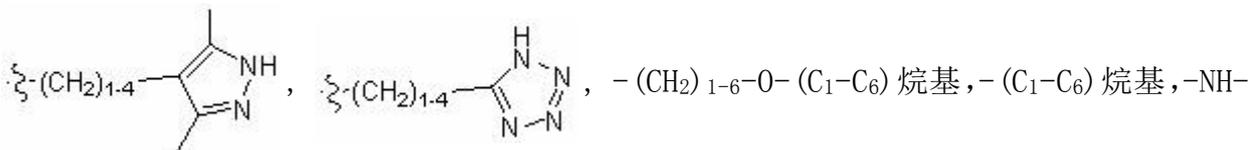
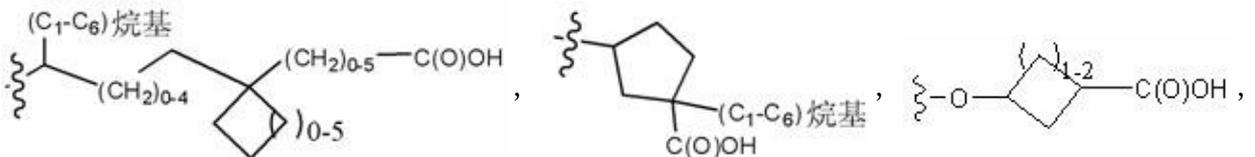
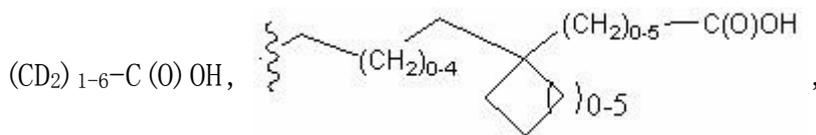
[0290] 进一步条件是, G不与Y连接, 于是N与O、S或N连接, 和

[0291] 更进一步条件是, G不与Y连接, 于是S与O、N或SO₂连接。



SO₂和CH₂, G选自:

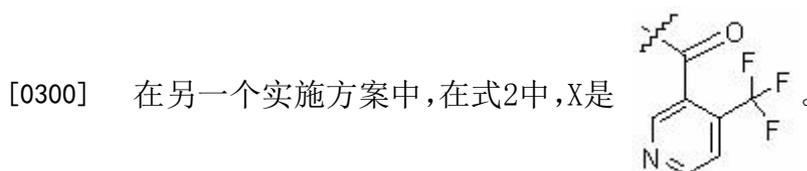
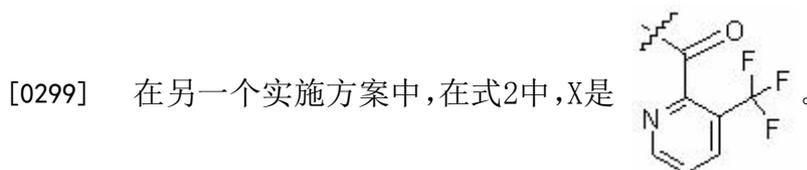
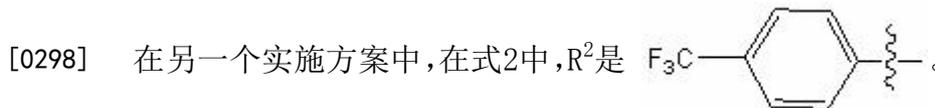
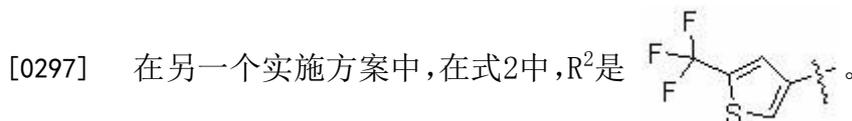
[0293] -(CH₂)₁₋₆-C(O)OH, -(CH₂)₀₋₄CH((C₁₋₆) 烷基)-(CH₂)₁₋₅-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-CH((C₁₋₆) 烷基)-C(O)OH, -(CH₂)₀₋₅-(C₃₋₈) 环烷基-C(O)OH, -(CH₂)₀₋₅-(C₃₋₈) 环烷基-(CH₂)₁₋₆-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₆-C(O)-NH-SO₂-(C₃₋₈) 环烷基, -(CH₂)₁₋₆-C(O)-N-SO₂-(C₁₋₆) 烷基, -



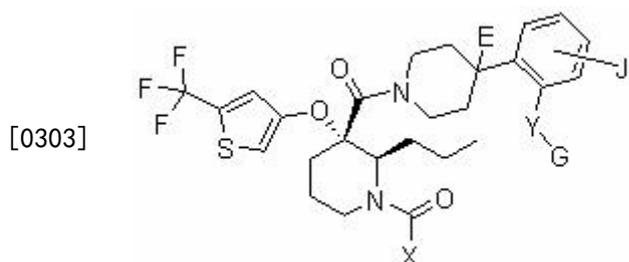
(CH₂)₁₋₃-C(O)OH, -O-(C₃₋₈) 环烷基-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₆-O-(CH₂)₁₋₄-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-(O)O((C₁₋₆) 烷基)₂, -(CH₂)₁₋₆-OH, (C₃₋₈) (环烷基)-C(O)-N(SO₂)(C₁₋₆) 烷基和-(C₃₋₈) 环烷基

[0294] 条件是, G不与Y连接, 于是O与O、S、N或SO₂连接,

- [0295] 进一步条件是,G不与Y连接,于是N与O、S或N连接,和
 [0296] 更进一步条件是,G不与Y连接,于是S与O、N或SO₂连接。



- [0301] 在另一个实施方案中,在式2中,Y是O,S,NR⁸,SO₂或CR⁸R^{8'}。
 [0302] 在另一个实施方案中,化合物由下面的式2A代表:



[0304] 式2A

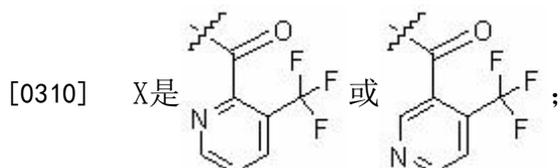
[0305] 其中对E、Y、G和X彼此进行独立地选择,其中:

[0306] E选自H,卤素,OH,CN,-O-(C₁-C₆)烷基,(C₁-C₆)烷基,-C(O)OH,-C(O)NR⁸R^{8'},-(C₁-C₆)-C(O)OH,-(C₁-C₆)-C(O)NR⁸R^{8'},-(C₂-C₆)烯基,-(C₂-C₆)炔基或杂环基;

[0307] J、G和Y可以存在或可以不存在,

[0308] 其中,当Y不存在时,G不存在,

[0309] 当Y存在时,它选自O,S,NR⁸,SO₂和CR⁸R^{8'},进一步的,其中,当J存在时,它是一个或多个独立地选自卤代基的部分;



[0311] G选自:-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-杂芳基,-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)NR⁸R^{8'},-(CR⁸R^{8'})_n-(C₃-C₈)环烷基-C(O)NR⁸R^{8'},-(CR⁸R^{8'})_n-(C₃-C₈)环烷基-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-O-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-S-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-(CR⁸R^{8'})_n-NH-(CR⁸R^{8'})_n-C(O)OH,-

$(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-O-}(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-CH}_3$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-S-}(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-CH}_3$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-NH-}(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-CH}_3$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-CH}_3$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-杂芳基}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-P(O)OR}^8\text{OR}^{8'}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-P(O)O}_2$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-OH}$,

[0312] 其中每个 R^8 和 $\text{R}^{8'}$ 独立地选自H和(C₁-C₆)烷基;或进一步的,其中 R^8 和 $\text{R}^{8'}$ 和与其每个相连接的碳一起环化,形成(C₃-C₈)螺环烷基,

[0313] R^9 是 SO_2 (C₁-C₆)烷基或 SO_2 (C₃-C₈)环烷基,

[0314] n是0-10,

[0315] 条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是O与O、S、N或 SO_2 连接,

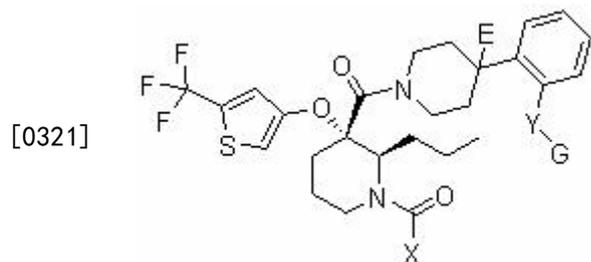
[0316] 进一步条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是N与O、S或N连接,和

[0317] 更进一步条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是S与O、N或 SO_2 连接,

[0318] 进一步的,其中,式2A中的任何螺环烷基或环烷基可以是未取代的,或被一个或多个(C₁-C₆)烷基取代,

[0319] 更进一步的,其中,式2A中的任何烷基、环烷基、杂环烷基或螺环烷基上被取代的任何氢原子可以被氘原子替代。

[0320] 在另一个实施方案中,化合物由下面的式2B代表:



[0322] 式2B

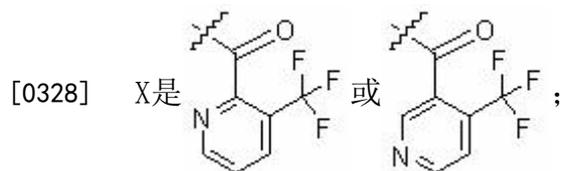
[0323] 其中对E、Y、G和X彼此进行独立地选择,其中:

[0324] E选自H,OH,CN,-O-(C₁-C₆)烷基,-C(O)OH,-C(O)NR⁸R^{8'},-(C₁-C₆)-C(O)OH和-(C₁-C₆)-C(O)NR⁸R^{8'};

[0325] G和Y可以存在或可以不存在,

[0326] 其中,当Y不存在时,G不存在,

[0327] 当Y存在时,它选自O,S, SO_2 ,NR⁸和 $\text{CR}^8\text{R}^{8'}$;

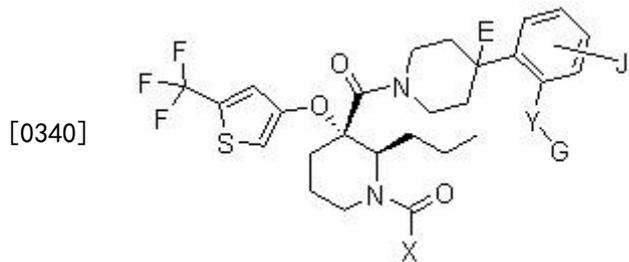


[0329] G选自: $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-C(O)OH}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-杂芳基}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-C(O)NR}^8\text{R}^{8'}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-(C}_3\text{-C}_8\text{)环烷基-C(O)NR}^8\text{R}^{8'}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-(C}_3\text{-C}_8\text{)环烷基-C(O)OH}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-O-}(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-C(O)OH}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-S-}(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-C(O)OH}$, C(O)OH , $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-NH-}(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-C(O)OH}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-O-}(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-CH}_3$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-S-}(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-CH}_3$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-NH-}(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-CH}_3$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-CH}_3$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-杂芳基}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-P(O)OR}^8\text{OR}^{8'}$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-P(O)O}_2$, $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})_n\text{-OH}$,

[0330] 其中每个 R^8 和 $\text{R}^{8'}$ 独立地选自H和(C₁-C₆)烷基,

- [0331] 或进一步的,其中 R^8 和 R^8 和与其每个相连接的碳一起环化,形成(C₃-C₈)螺环烷基,
 [0332] R^9 是SO₂(C₁-C₆)烷基或SO₂(C₃-C₈)环烷基,
 [0333] n是0-10,
 [0334] 条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是O与O、S、N或SO₂连接,
 [0335] 进一步条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是N与O、S或N连接,和
 [0336] 更进一步条件是,当n是0时,G不与Y连接,于是S与O、N或SO₂连接,
 [0337] 进一步的,其中,式2中的任何螺环烷基或环烷基可以是未取代的,或被一个或多个(C₁-C₆)烷基取代,
 [0338] 更进一步的,其中,式2中的任何烷基、环烷基、杂环烷基或螺环烷基上被取代的任何氢原子可以被氘原子替代。

[0339] 在另一个实施方案中,化合物由下面的式2C代表:



[0341] 式2C

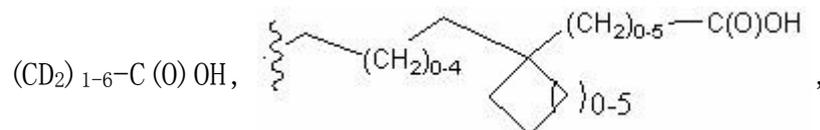
[0342] 其中对E、Y、G和X彼此进行独立地选择,其中:

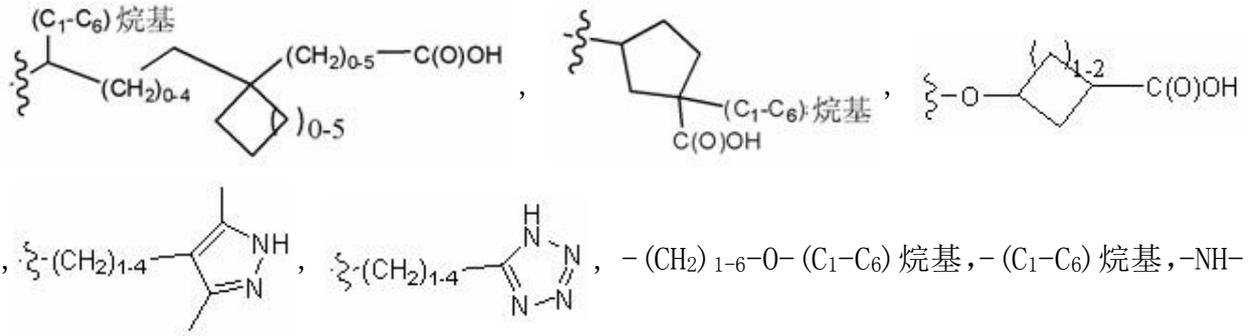
- [0343] E选自H,卤素,OH,CN,-O-(C₁-C₆)烷基,(C₁-C₆)烷基,-C(O)OH,-C(O)NR⁸R⁸,-(C₁-C₆)-C(O)OH,-(C₁-C₆)-C(O)NR⁸R⁸,-(C₂-C₆)烯基,-(C₂-C₆)炔基或杂环基;
 [0344] J、G和Y可以存在或可以不存在,
 [0345] 其中,当Y不存在时,G不存在,
 [0346] 当Y存在时,它选自O,S,NR⁸,SO₂和CR⁸R⁸,进一步的,其中,当J存在时,它是一个或多个独立地选自卤代基的部分;



[0348] G选自:

- [0349] -(CH₂)₁₋₆-C(O)OH,-(CH₂)₀₋₄CH((C₁-C₆)烷基)-(CH₂)₁₋₅-C(O)OH,-(CH₂)₁₋₅-CH((C₁-C₆)烷基)-C(O)OH,-(CH₂)₀₋₅-(C₃-C₈)环烷基-C(O)OH,-(CH₂)₀₋₅-(C₃-C₈)环烷基-(CH₂)₁₋₆-C(O)OH,-(CH₂)₁₋₆-C(O)-NH-SO₂-(C₃-C₈)环烷基,-(CH₂)₁₋₆-C(O)-N-SO₂-(C₁-C₆)烷基,-





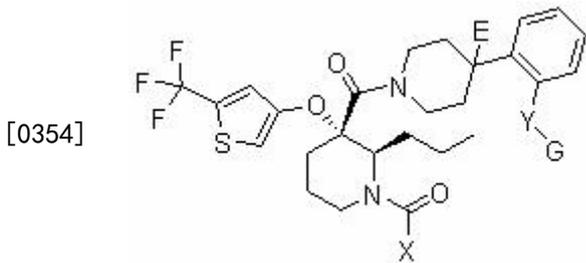
(CH₂)₁₋₃-C(O)OH, -O-(C₃-C₈)环烷基-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₆-O-(CH₂)₁₋₄-C(O)OH, -(CH₂)₁₋₅-O((C₁-C₆)烷基)₂, -(CH₂)₁₋₆-OH, (C₃-C₈) (环烷基)-C(O)-N(SO₂) (C₁-C₆)烷基和-(C₃-C₈)环烷基

[0350] 条件是,G不与Y连接,于是O与O、S、N或SO₂连接,

[0351] 进一步条件是,G不与Y连接,于是N与O、S或N连接,和

[0352] 更进一步条件是,G不与Y连接,于是S与O、N或SO₂连接。

[0353] 在另一个实施方案中,化合物由下面的式2D代表:



[0355] 式2D

[0356] 其中对E、Y、G和X彼此进行独立地选择,其中:

[0357] E选自H,OH,CN,-O-(C₁-C₆)烷基,-C(O)OH,-C(O)NR⁸R^{8'},-(C₁-C₆)-C(O)OH和-(C₁-C₆)-C(O)NR⁸R^{8'};

[0358] G和Y可以存在或可以不存在,

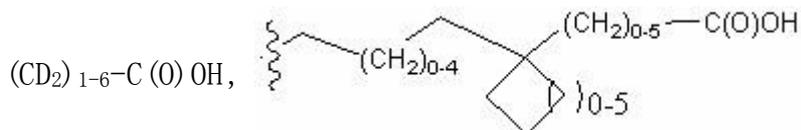
[0359] 其中,当Y不存在时,G不存在,

[0360] 当Y存在时,它选自O,S,SO₂,NR⁸和CR⁸R^{8'};

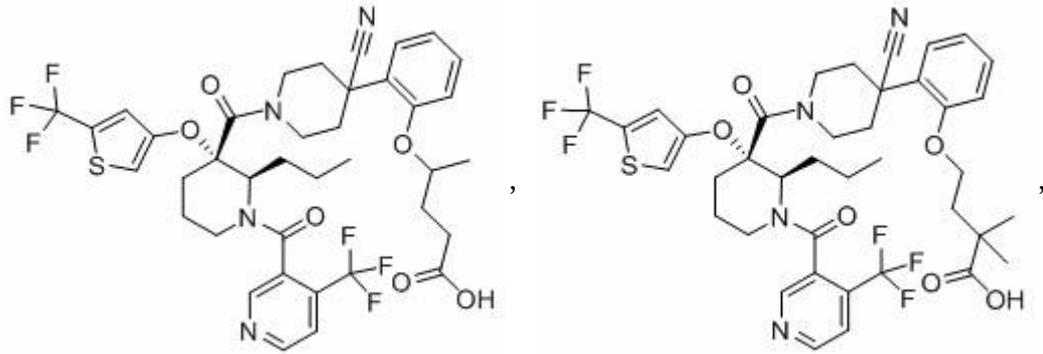


[0362] G选自:

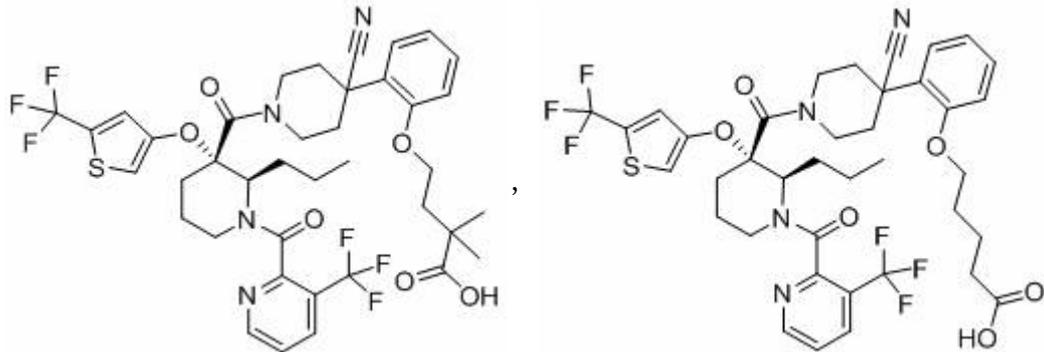
[0363] -(CH₂)₁₋₆-C(O)OH,-(CH₂)₀₋₄CH((C₁-C₆)烷基)-(CH₂)₁₋₅-C(O)OH,-(CH₂)₁₋₅-CH((C₁-C₆)烷基)-C(O)OH,-(CH₂)₀₋₅-(C₃-C₈)环烷基-C(O)OH,-(CH₂)₀₋₅-(C₃-C₈)环烷基-(CH₂)₁₋₆-C(O)OH,-(CH₂)₁₋₆-C(O)-NH-SO₂-(C₃-C₈)环烷基,-(CH₂)₁₋₆-C(O)-N-SO₂-(C₁-C₆)烷基,-



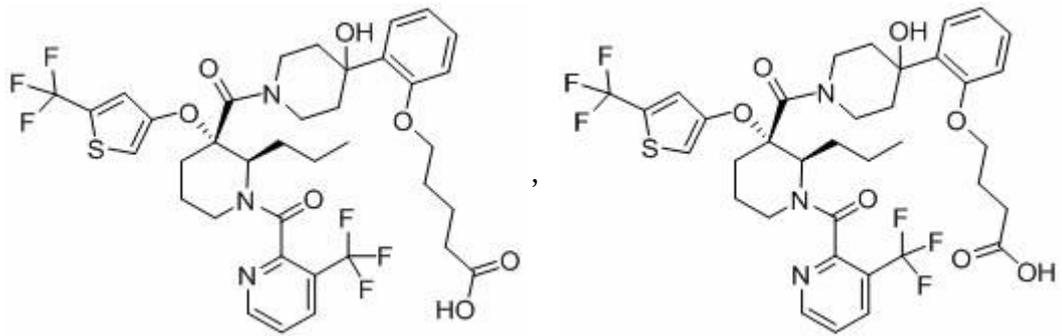
[0369]



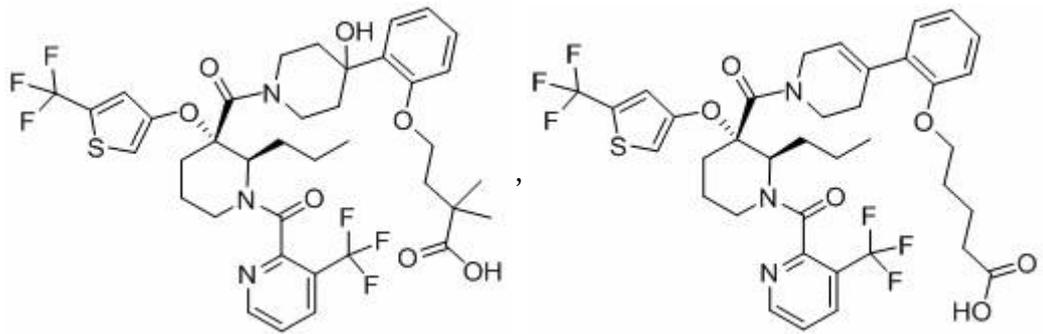
[0370]



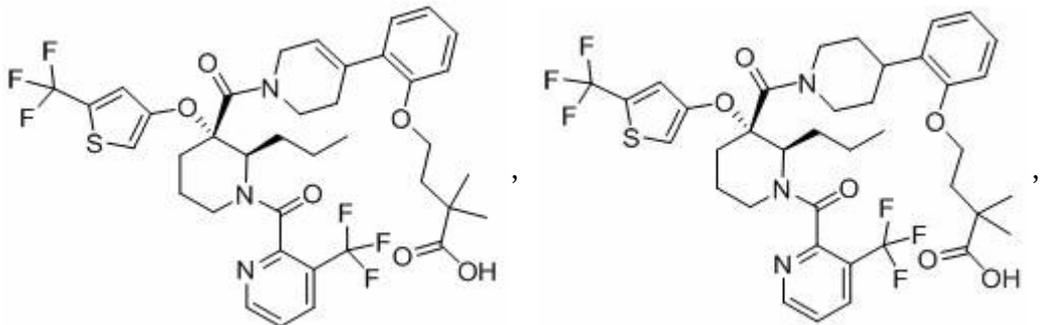
[0371]



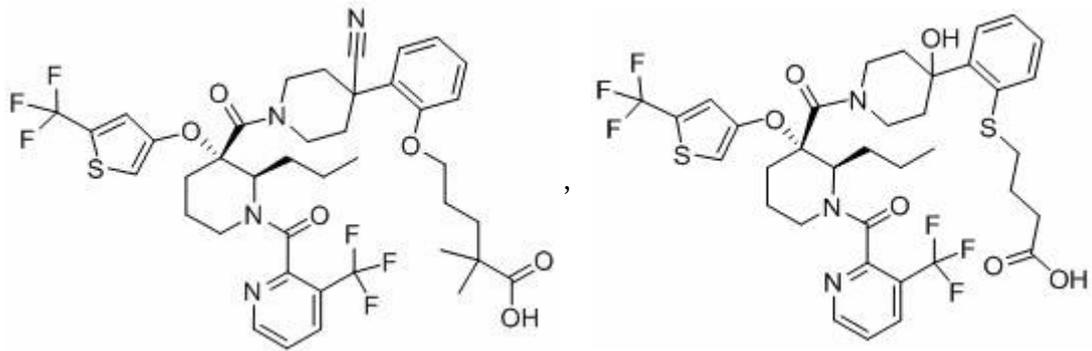
[0372]



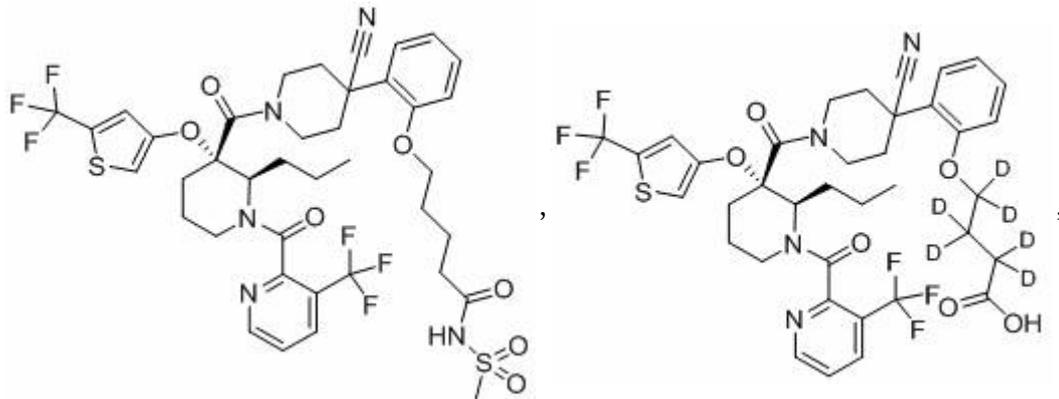
[0373]



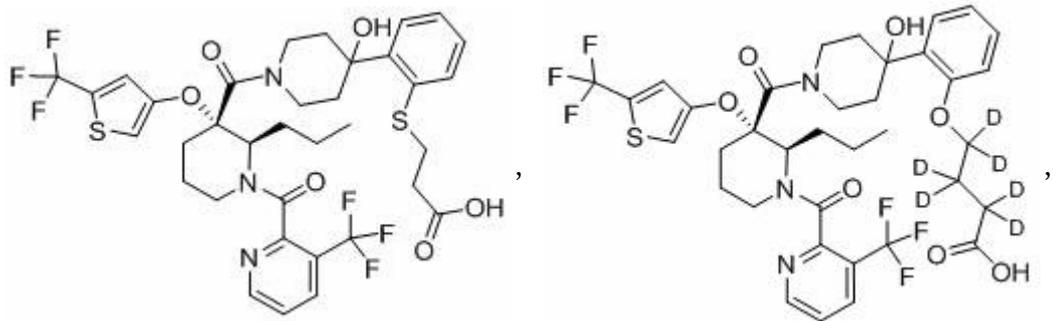
[0374]



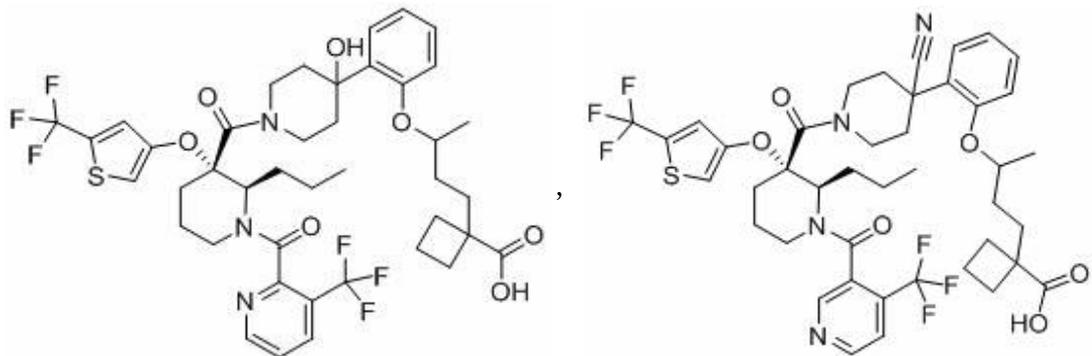
[0375]



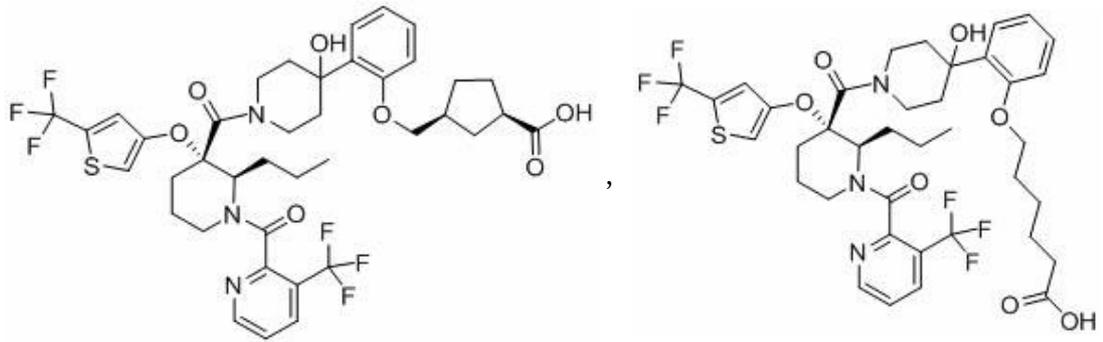
[0376]



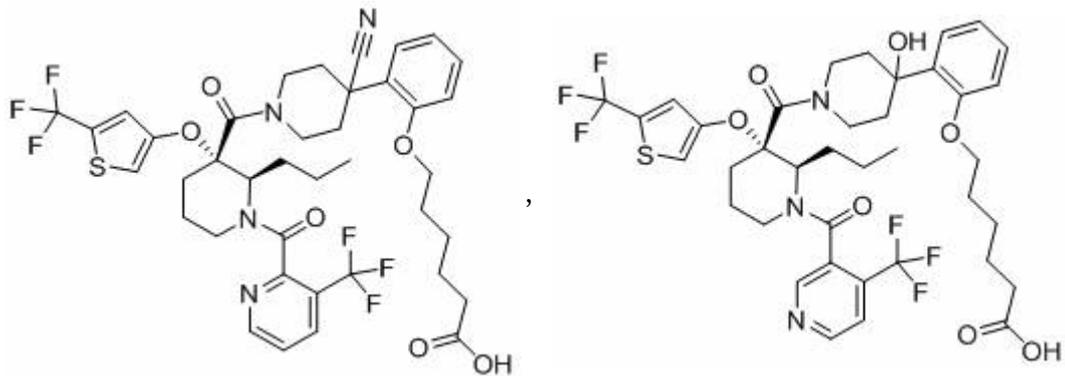
[0377]



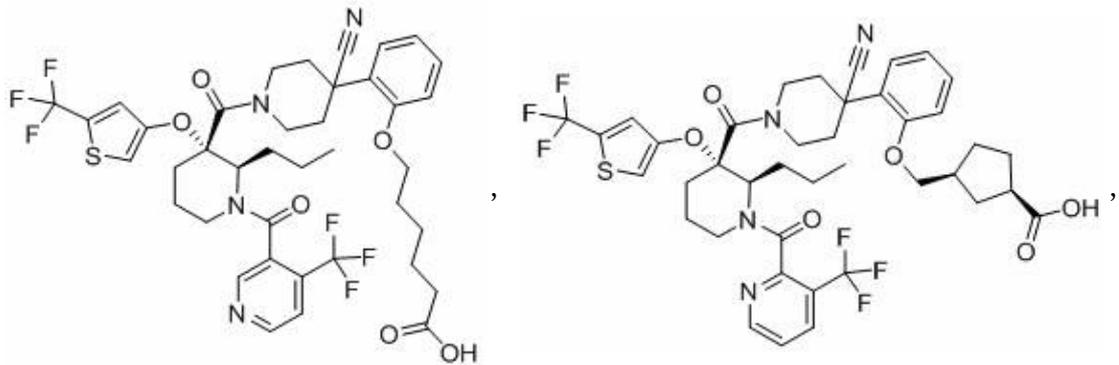
[0378]



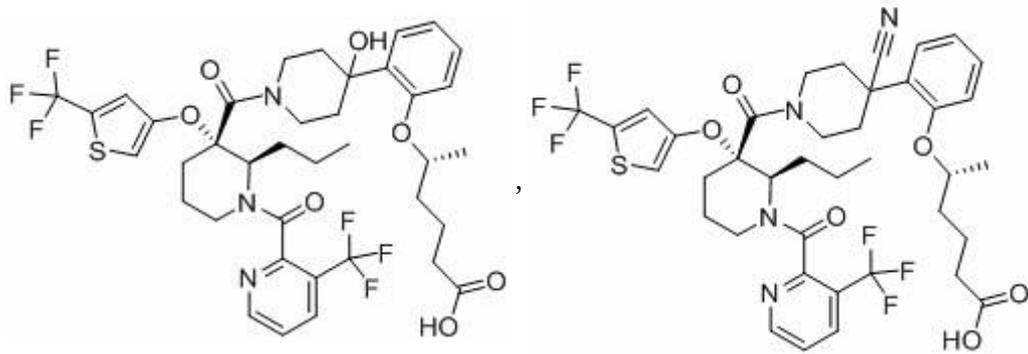
[0379]



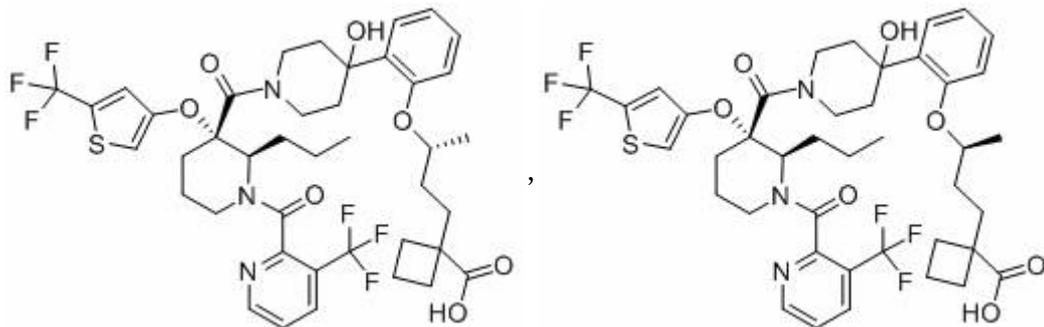
[0380]



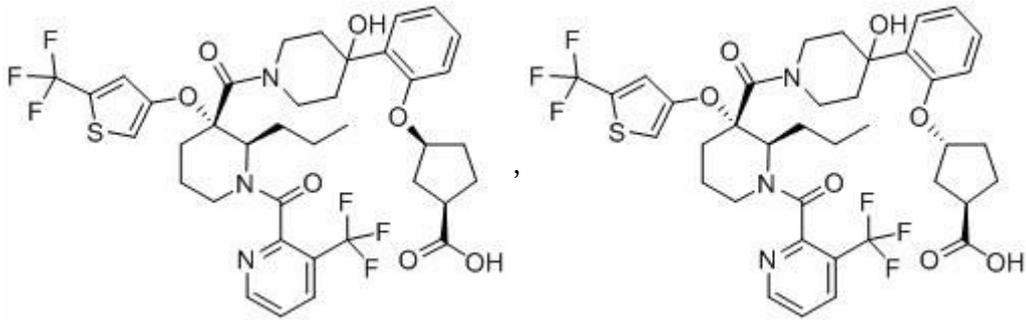
[0381]



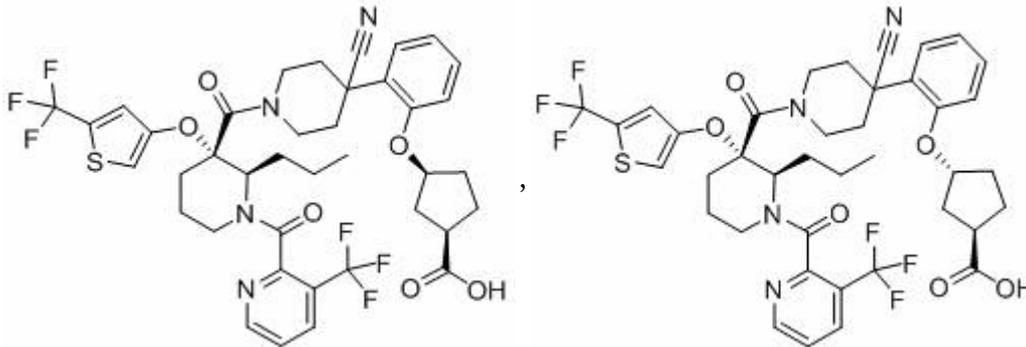
[0382]



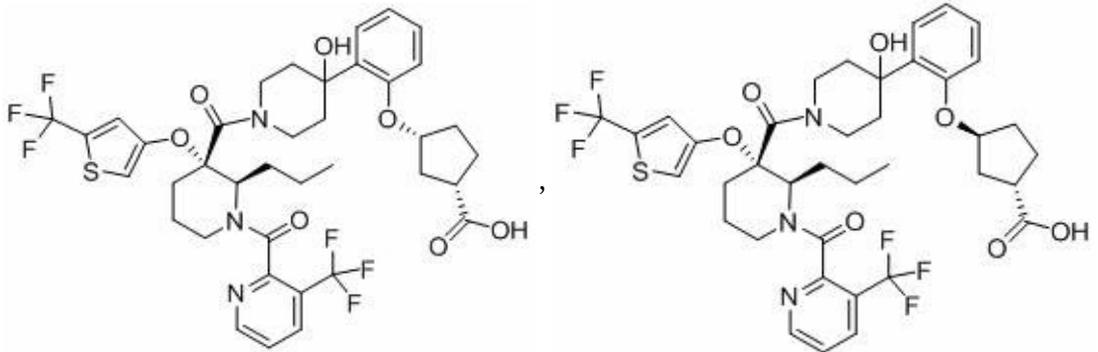
[0383]



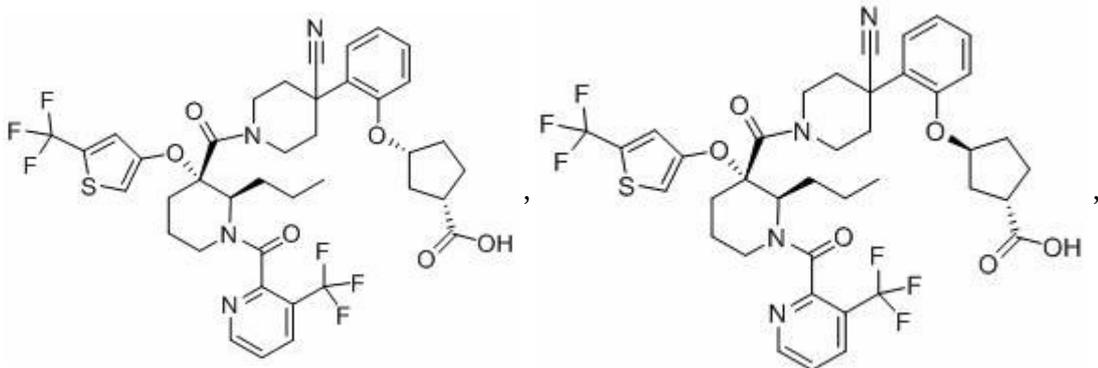
[0384]



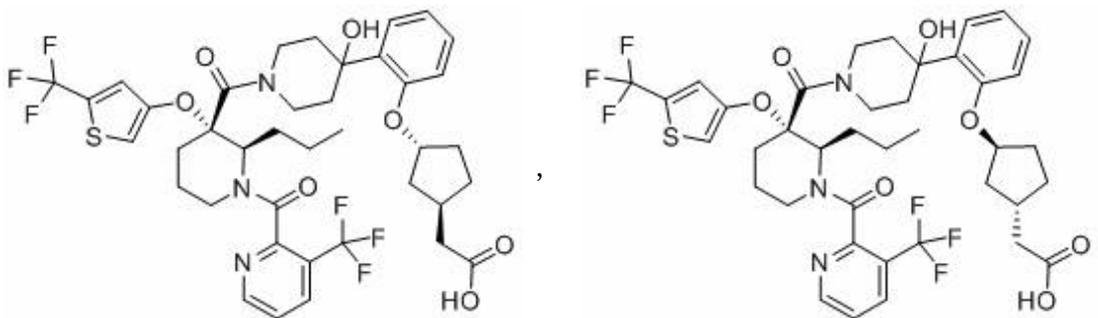
[0385]

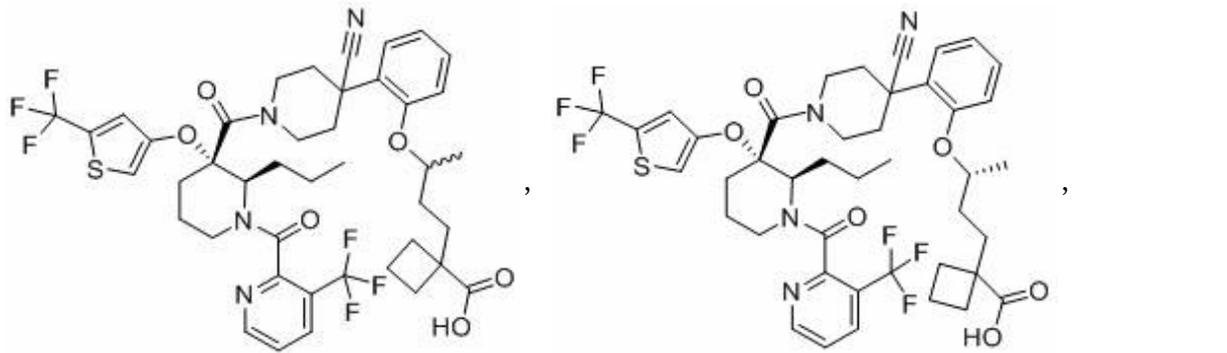


[0386]

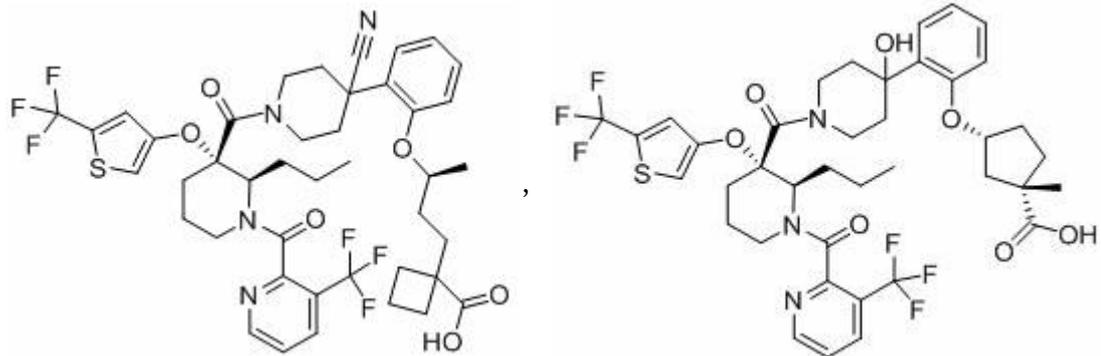


[0387]

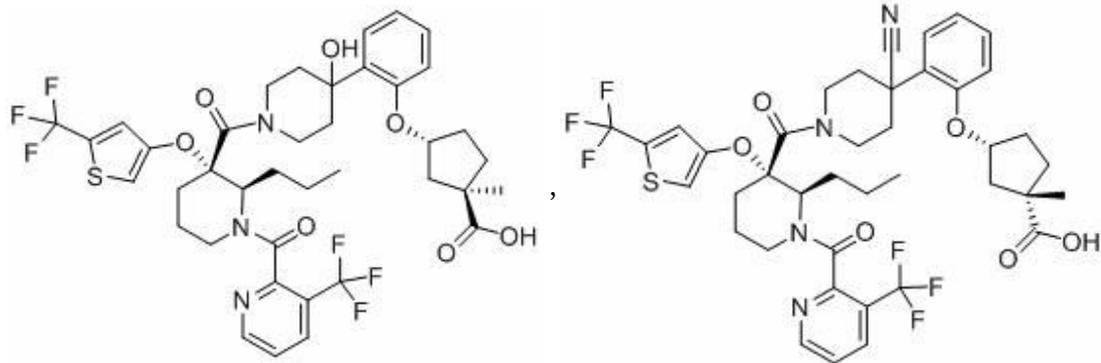




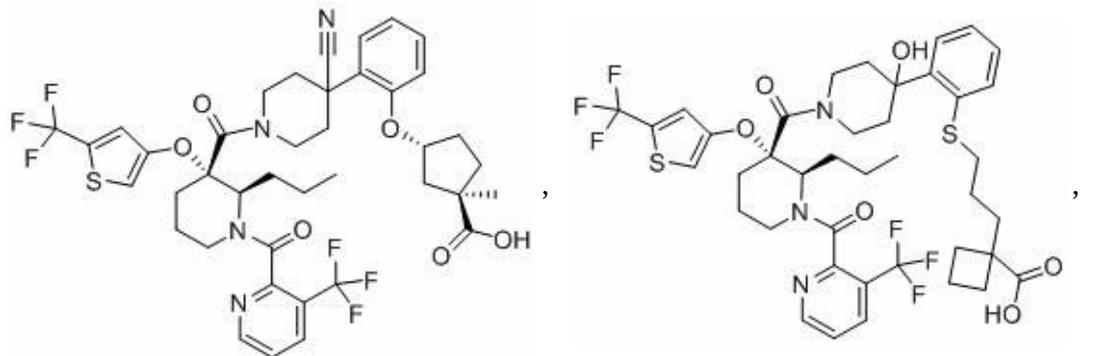
[0388]



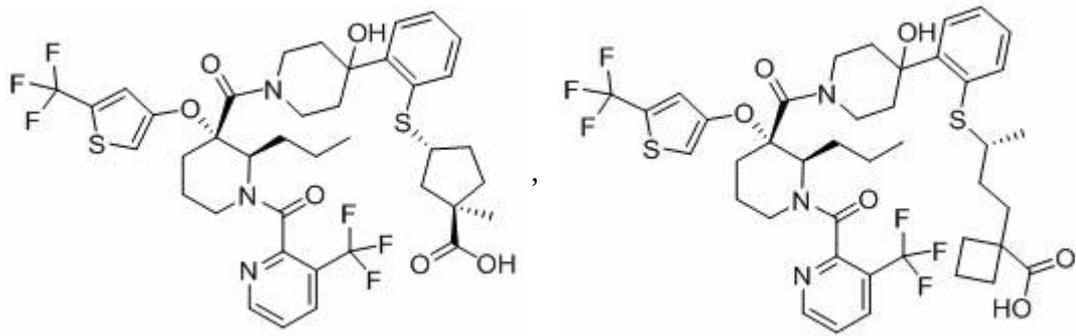
[0389]



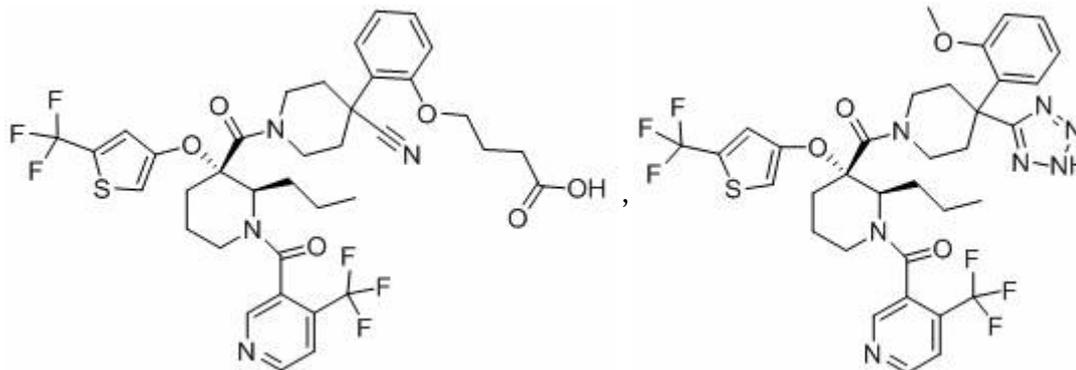
[0390]



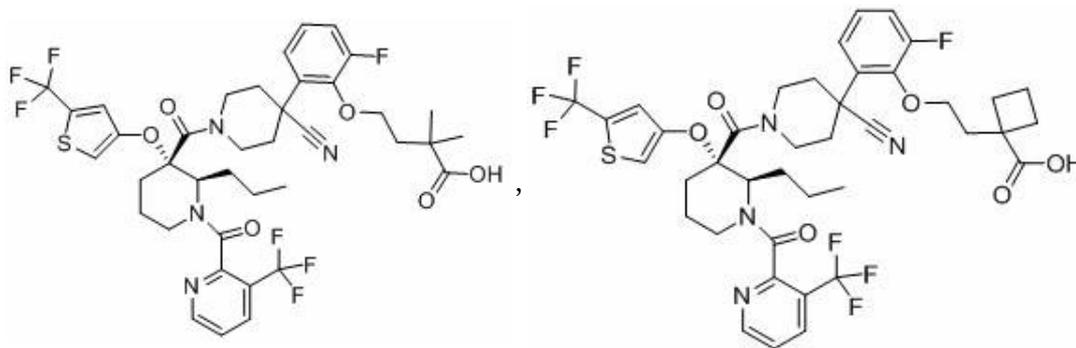
[0391]



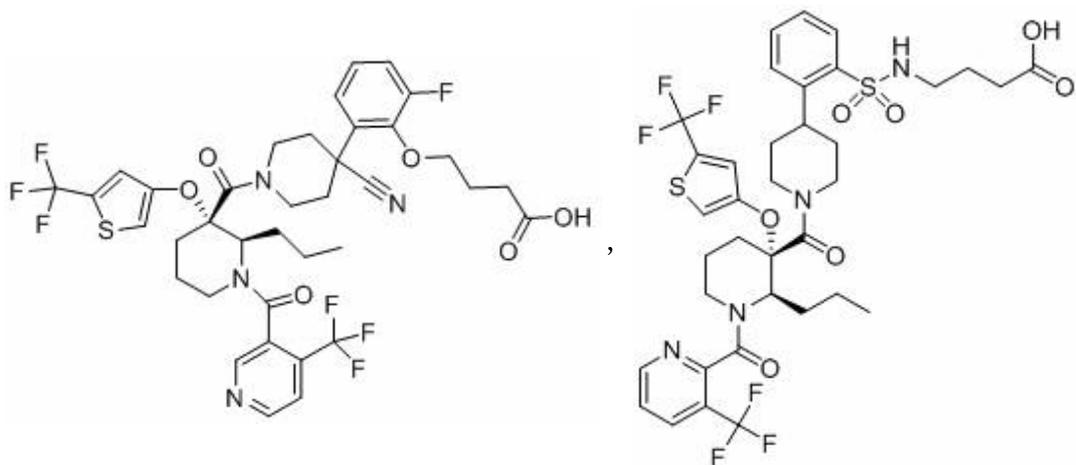
[0392]



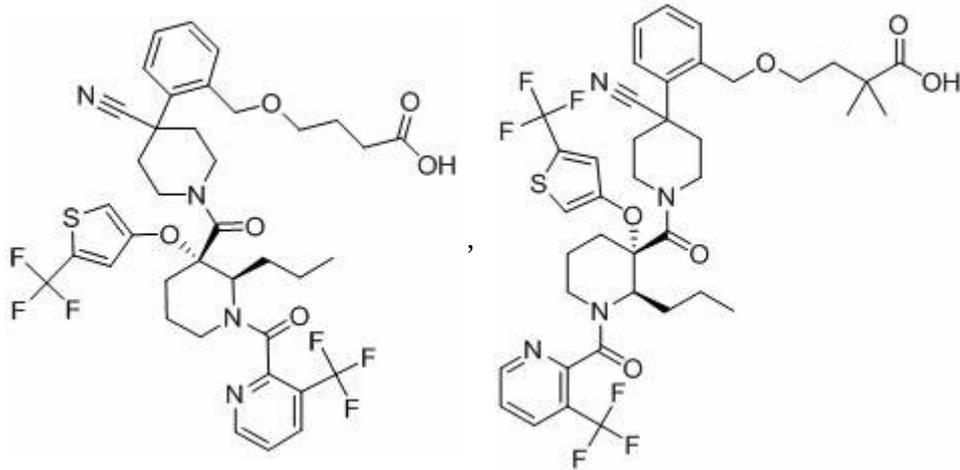
[0393]



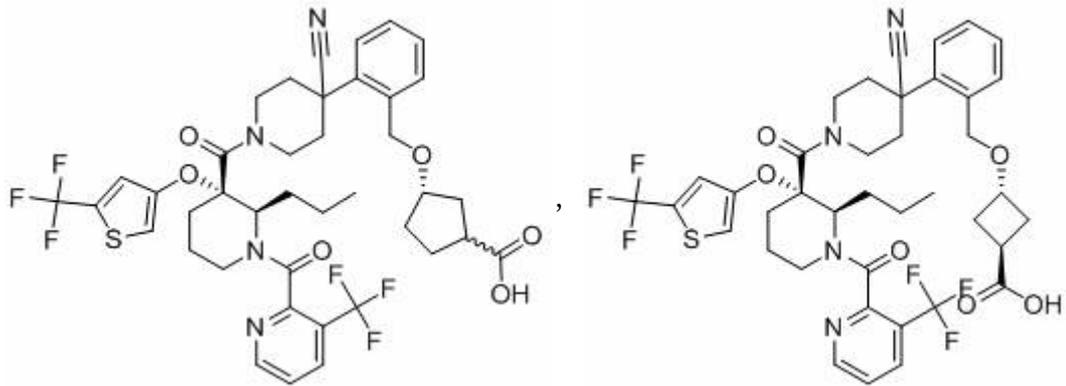
[0394]



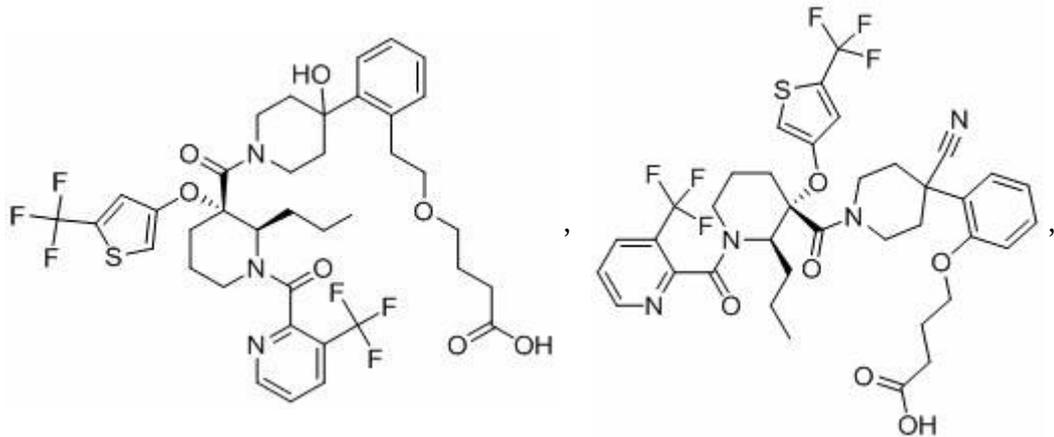
[0395]



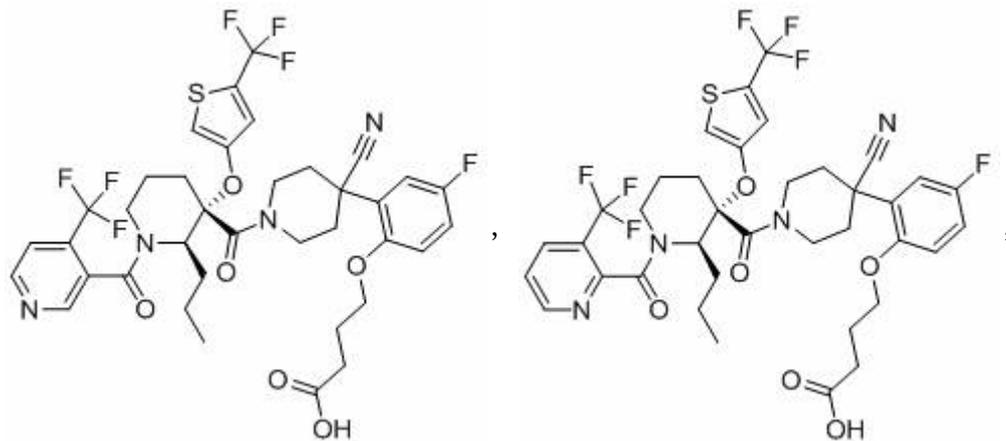
[0396]



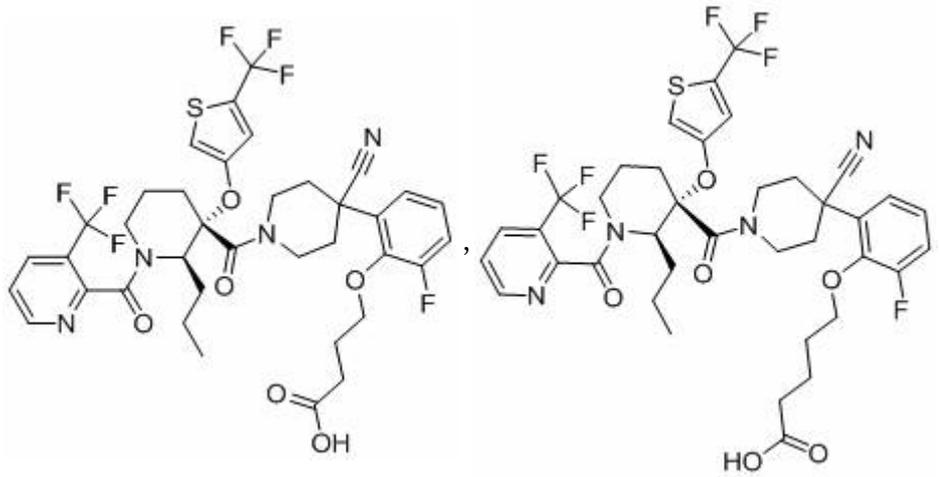
[0397]



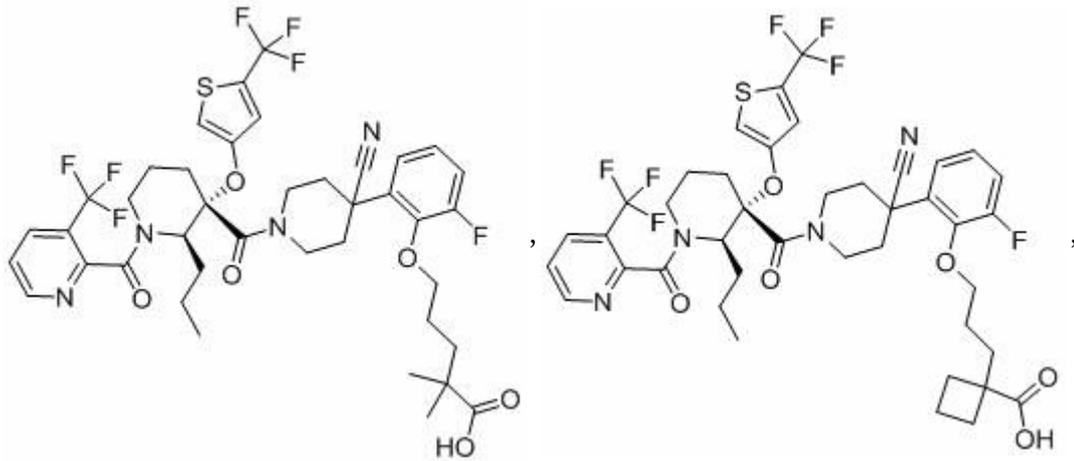
[0398]



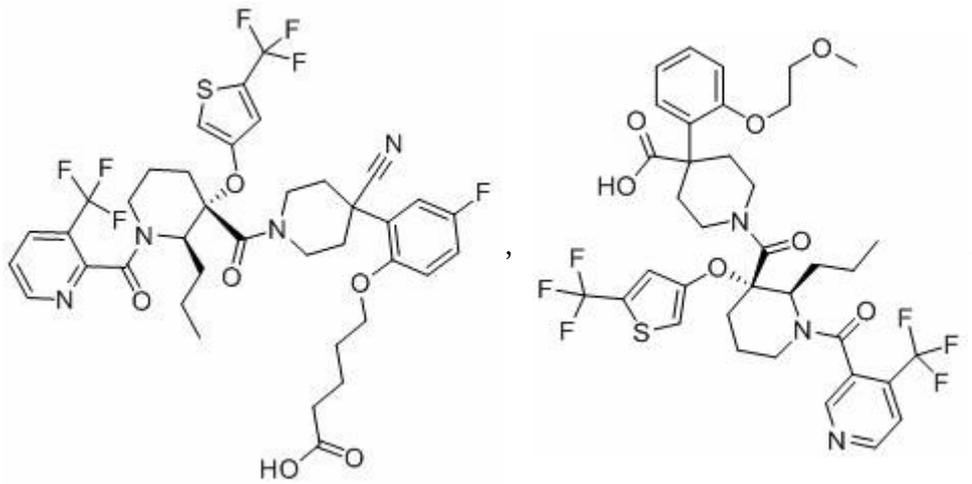
[0399]



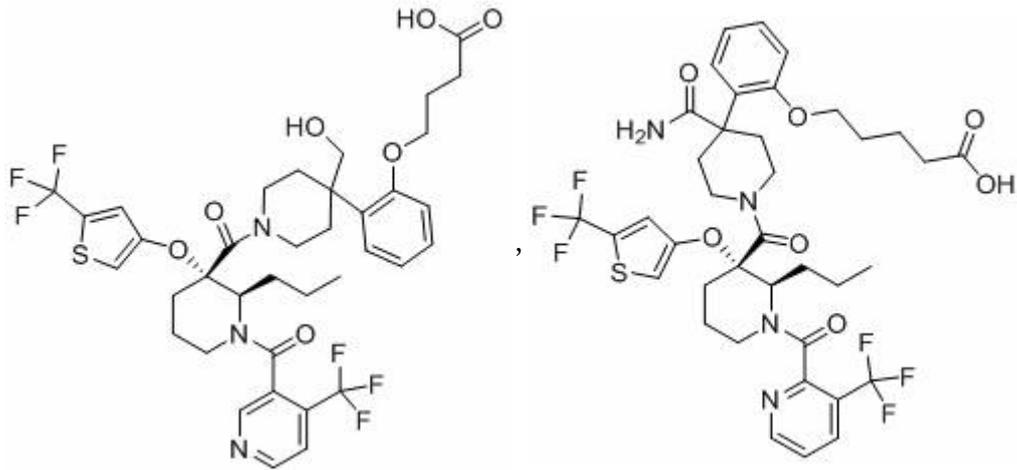
[0400]



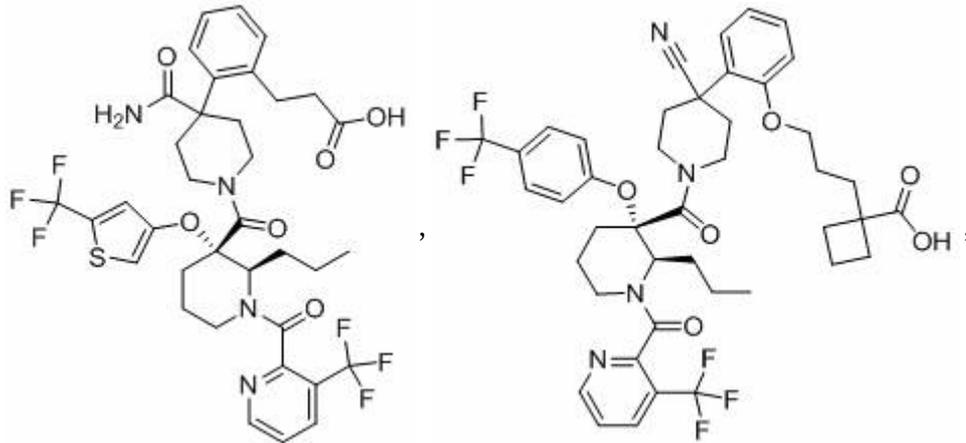
[0401]



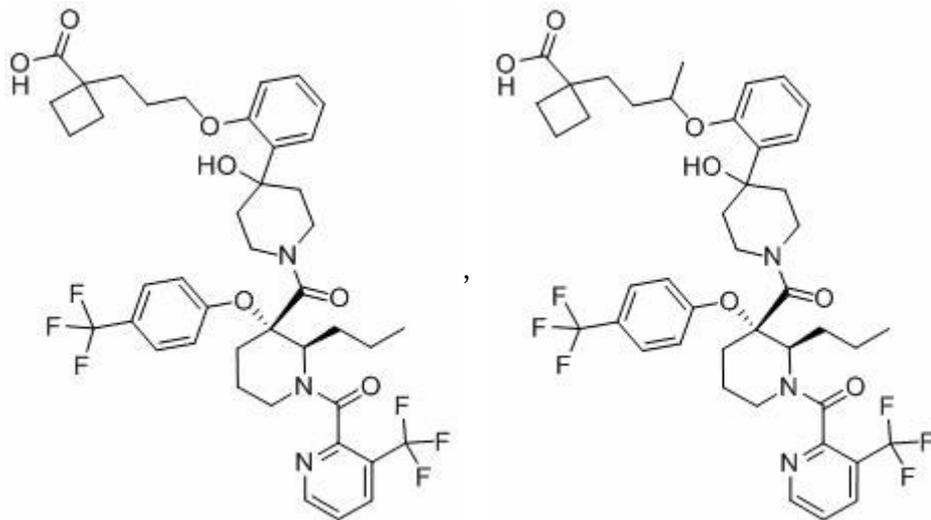
[0402]

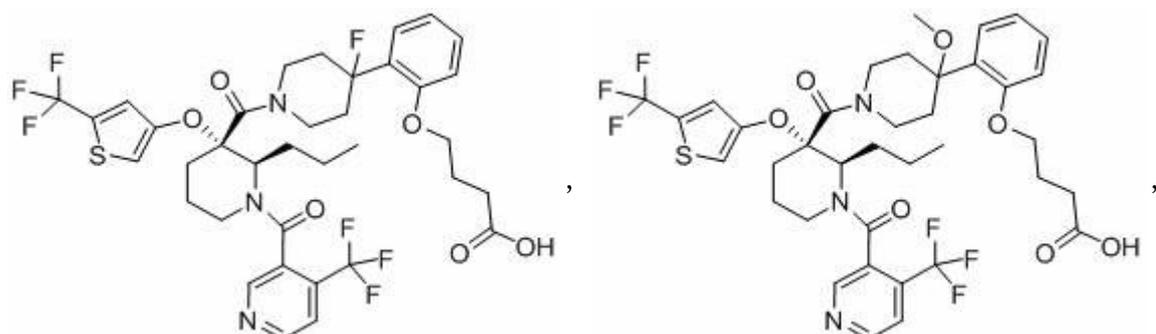
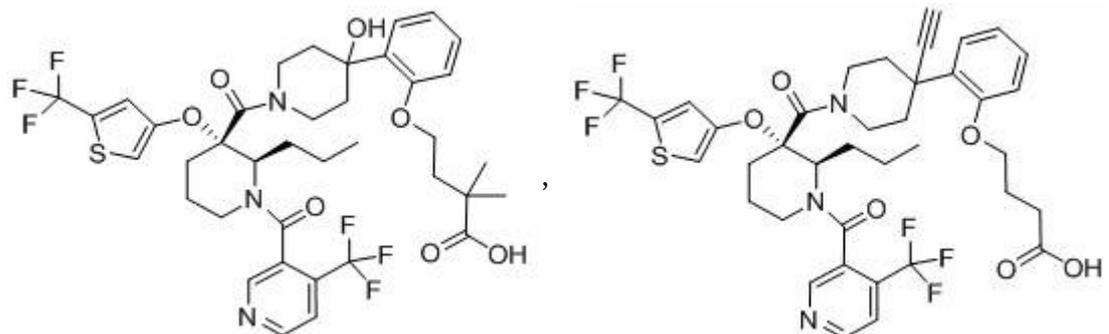
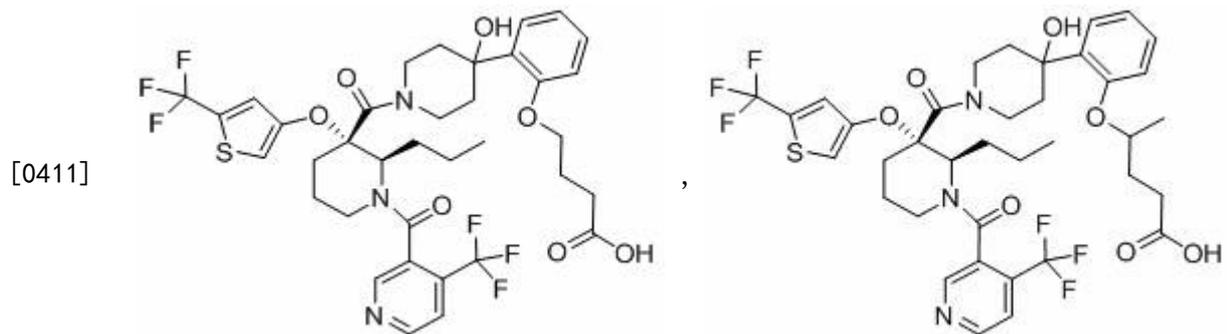
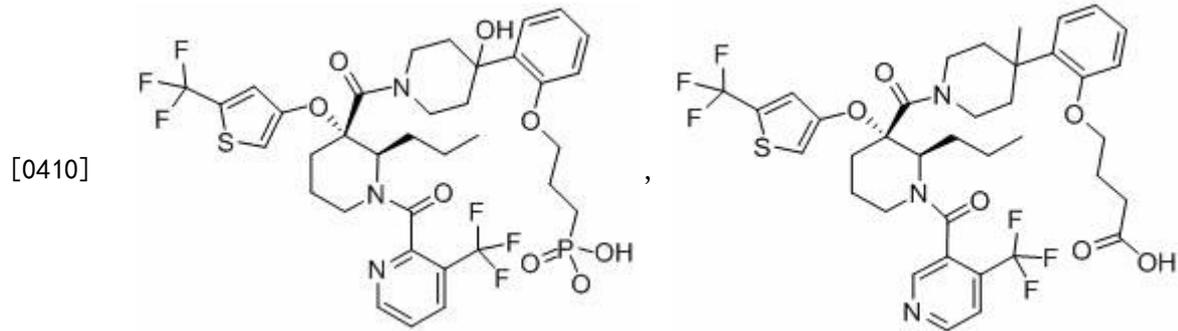
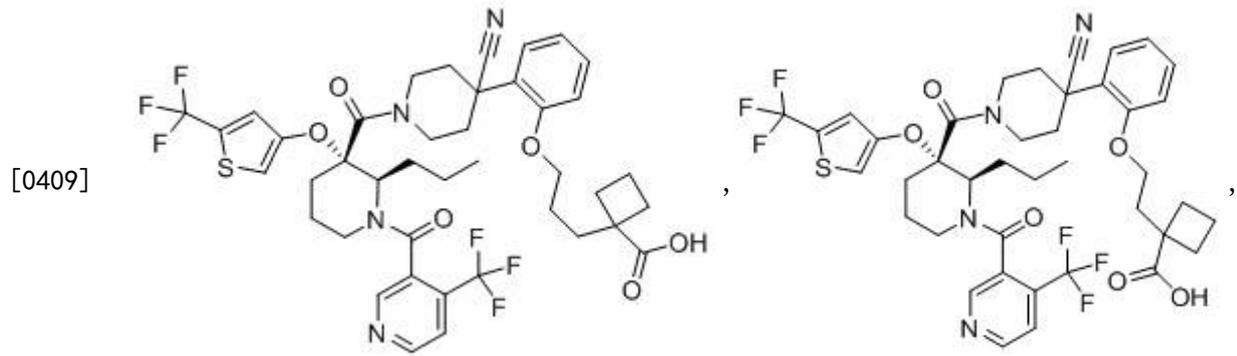


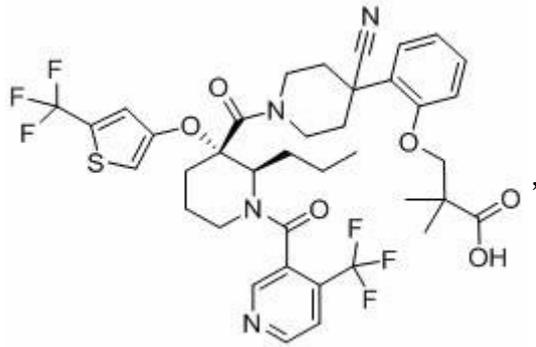
[0403]



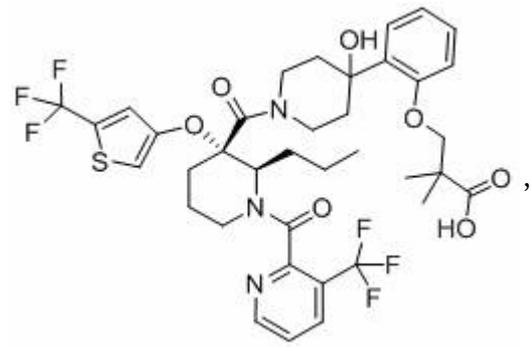
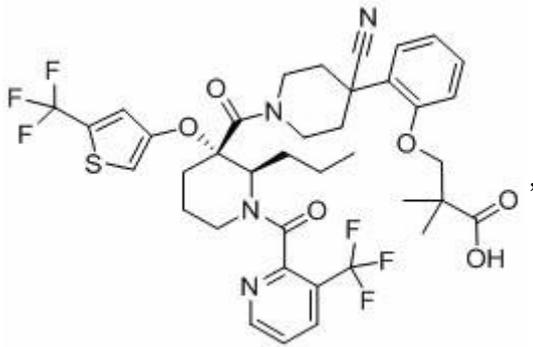
[0404]



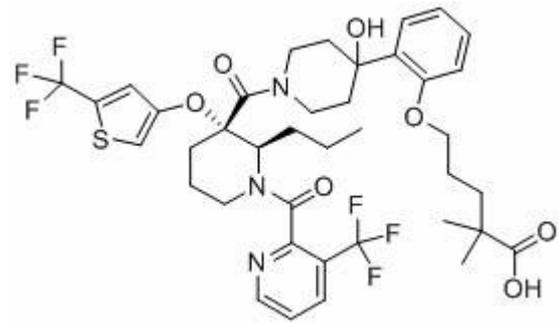
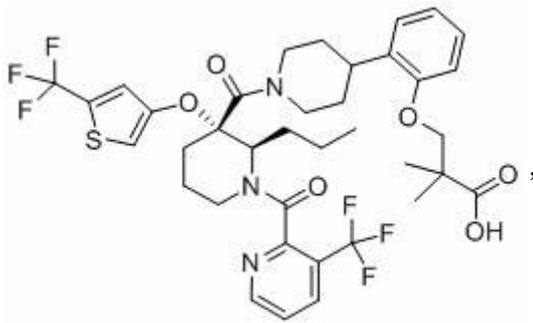




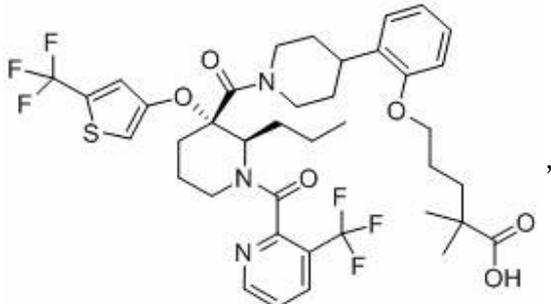
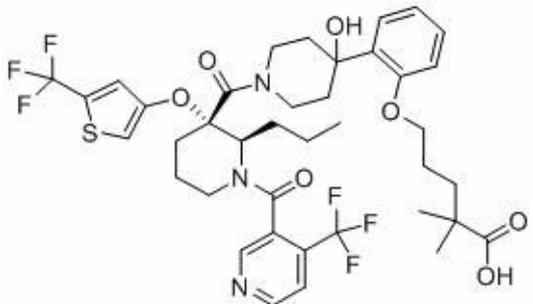
[0412]



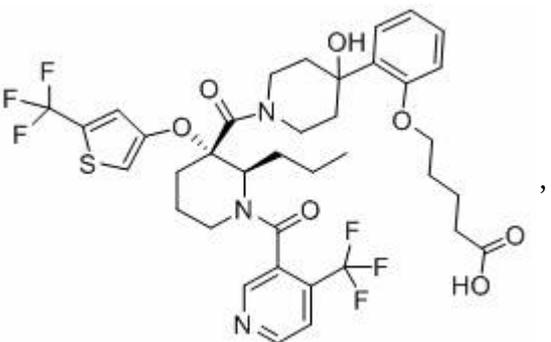
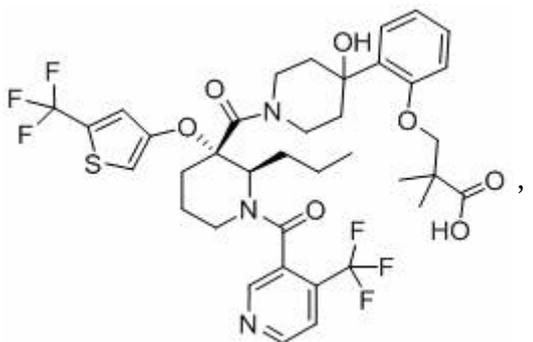
[0413]



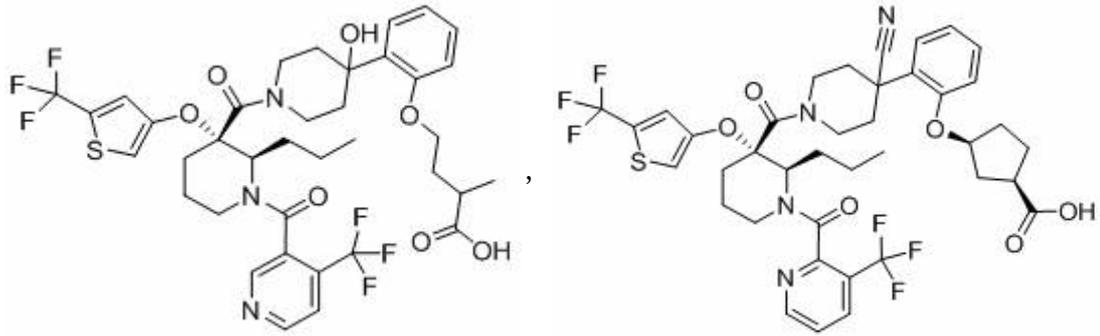
[0414]



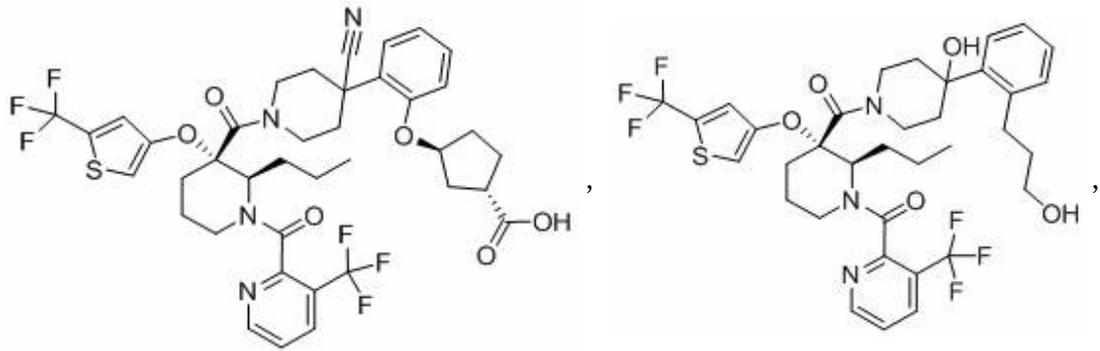
[0415]



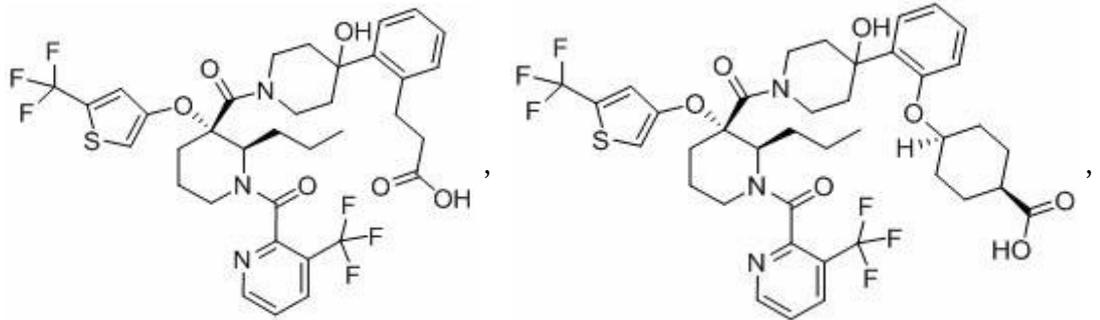
[0416]



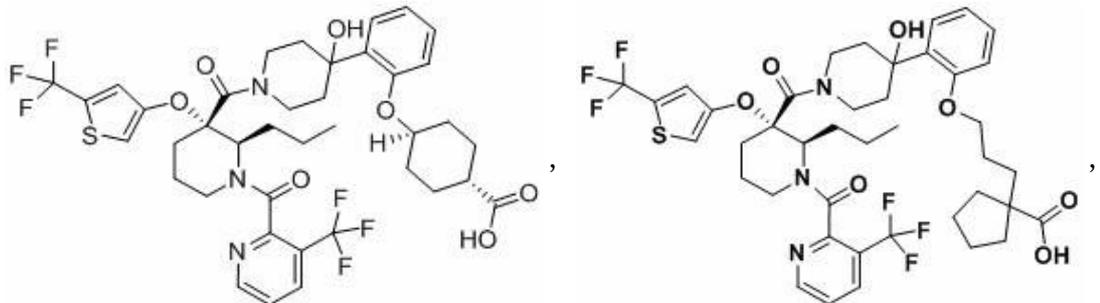
[0417]



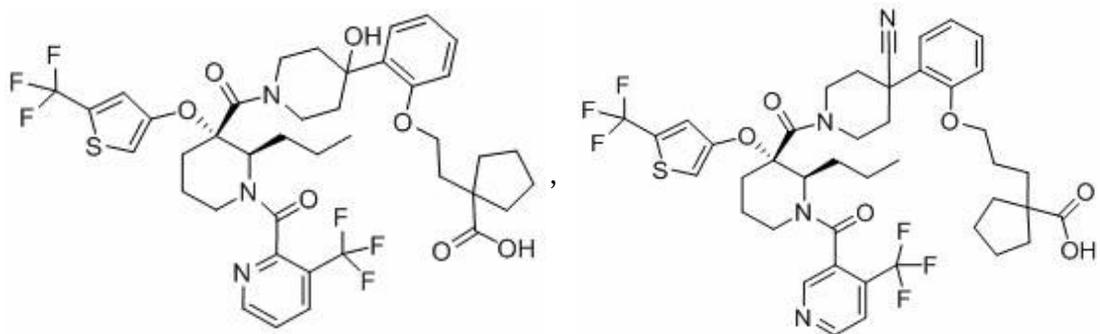
[0418]



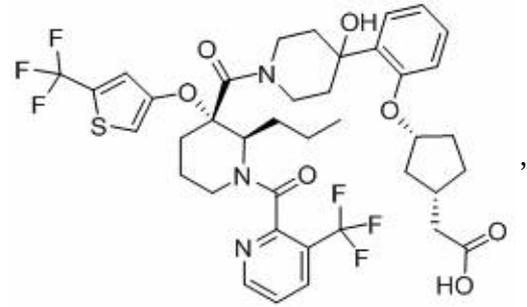
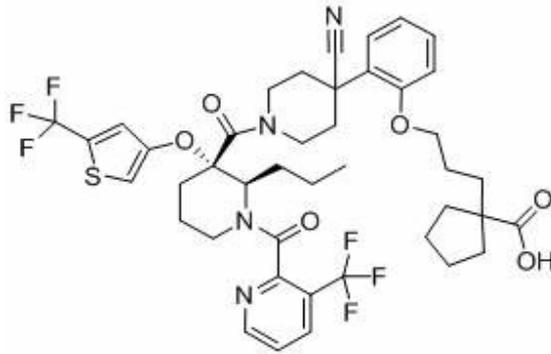
[0419]



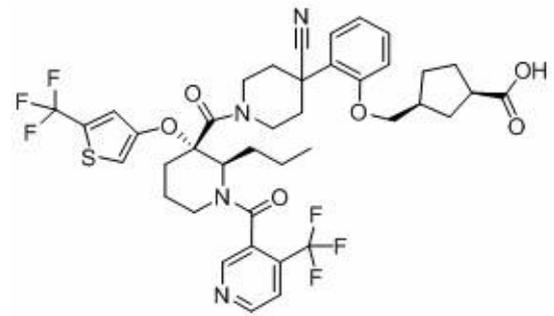
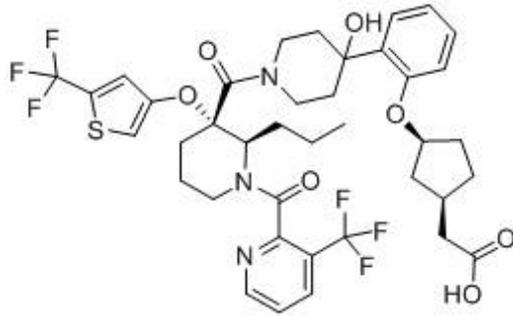
[0420]



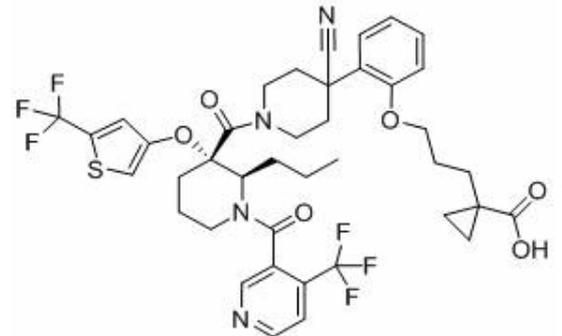
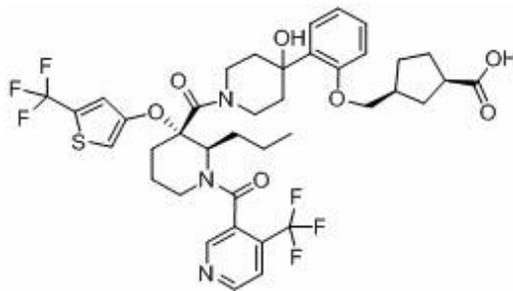
[0421]



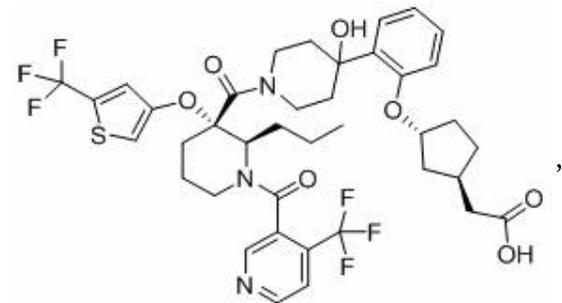
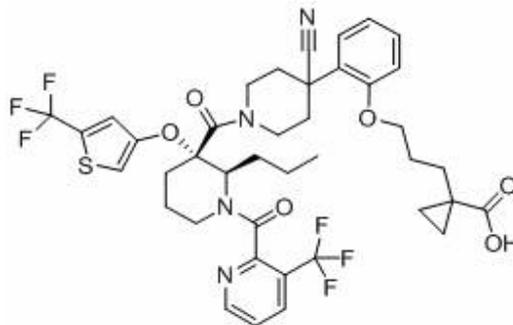
[0422]



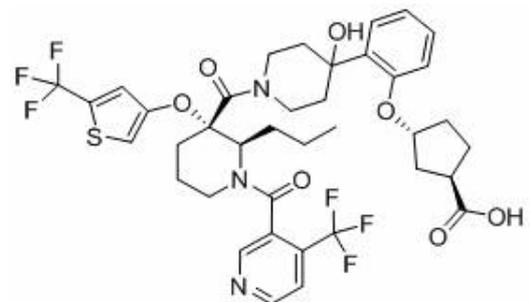
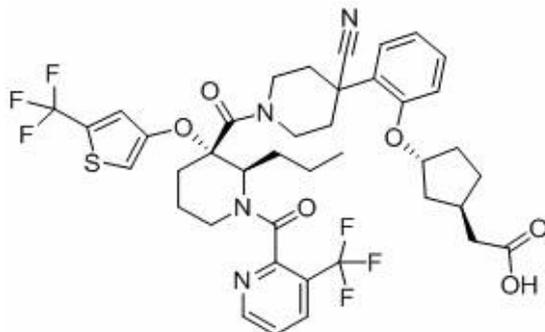
[0423]



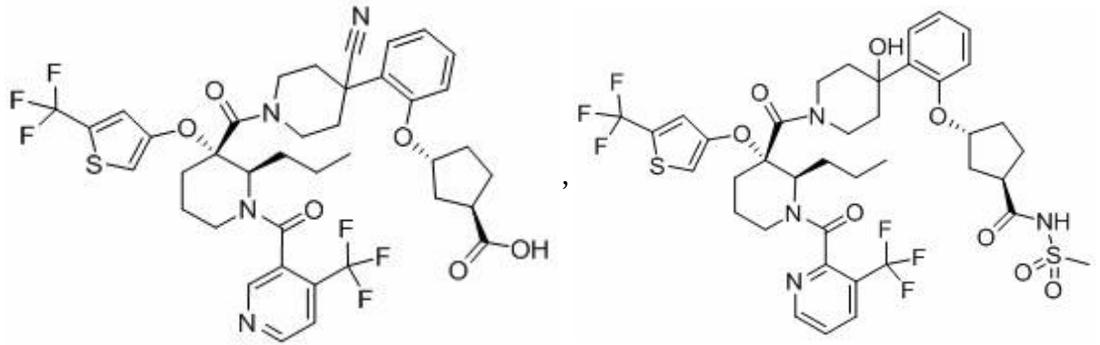
[0424]



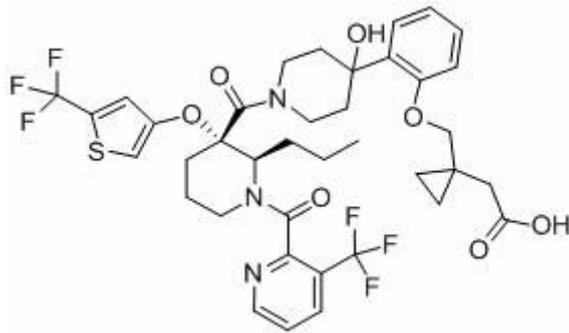
[0425]



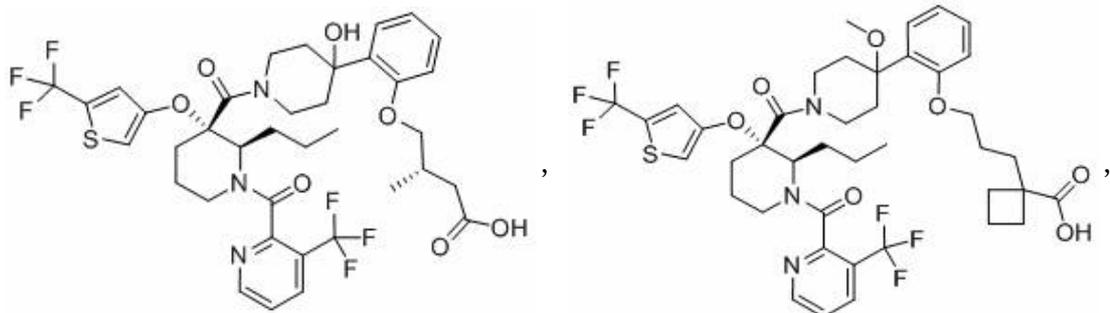
[0426]



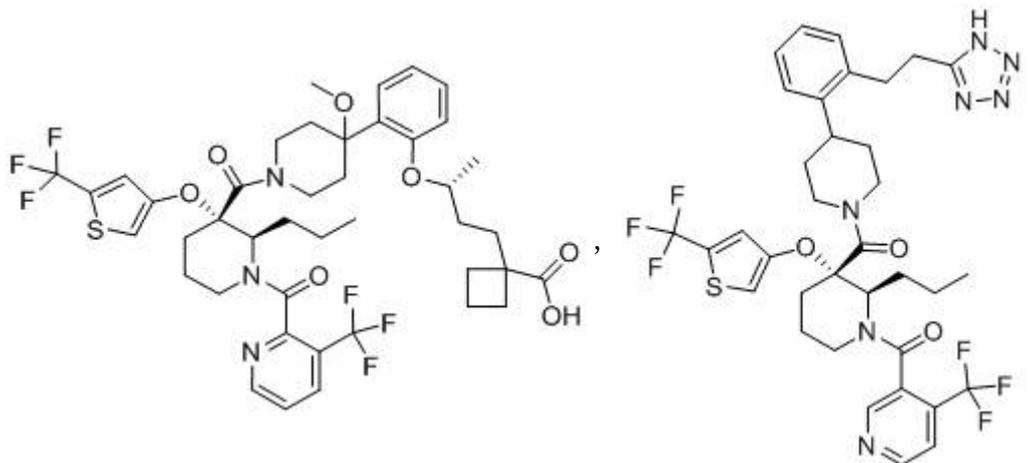
[0427]

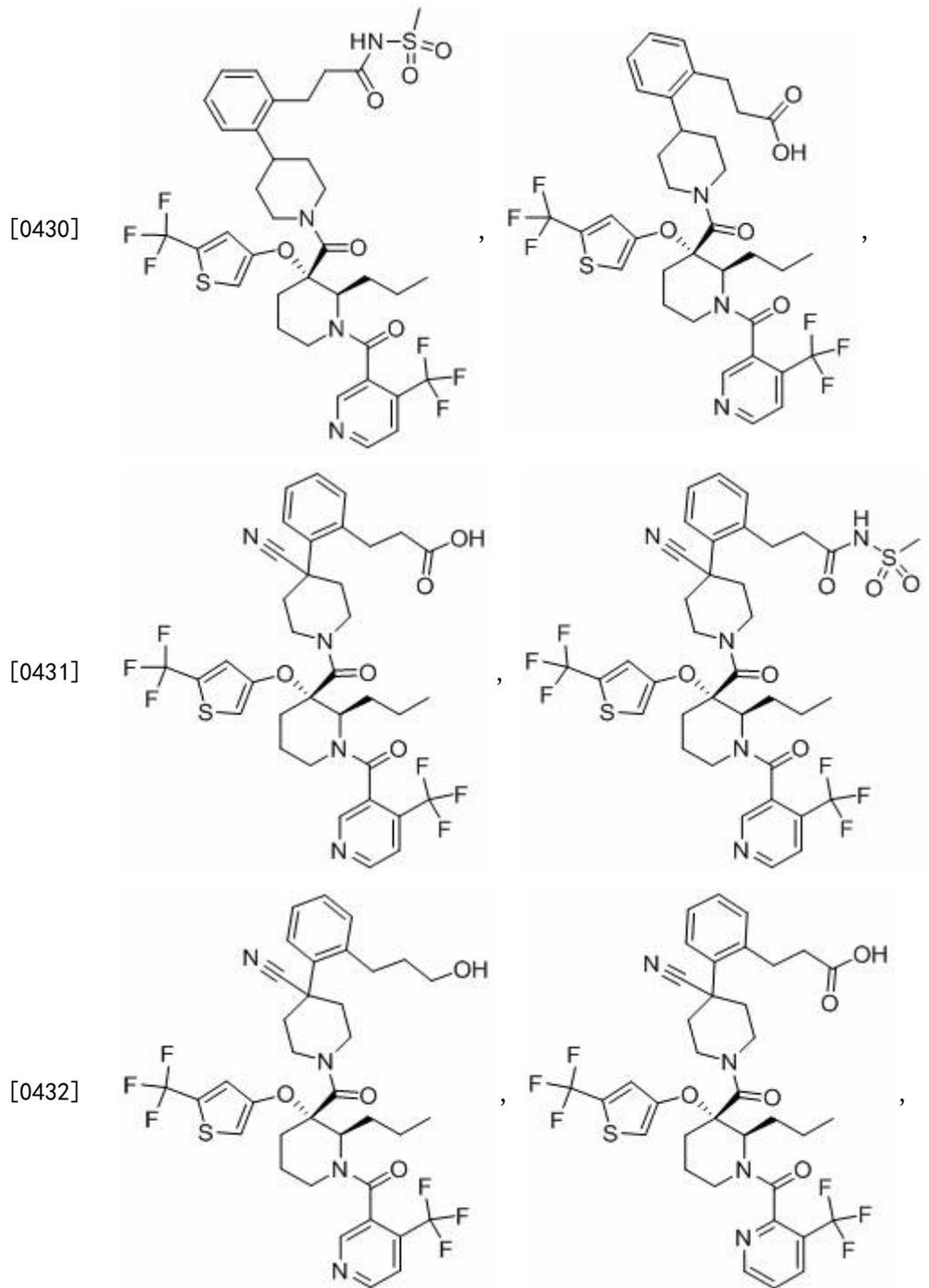


[0428]



[0429]





取代基取代,每个取代基独立地选自卤素、烷基、芳基、环烷基、氰基、烷氧基和-S(烷基)。合适的烯基的非限制性例子包括乙烯基,丙烯基,正丁烯基,3-甲基丁-2-烯基,正戊烯基,辛烯基和癸烯基。

[0441] “亚烷基”是指从上面所定义的烷基上除去氢原子所获得的双官能的基团。亚烷基的非限制性例子包括亚甲基,亚乙基和亚丙基。

[0442] “炔基”是指含有至少一个碳-碳三键的脂肪烃基团,其可以是直链或支链的,并且在链中包含大约2至大约15个碳原子。优选的炔基在链中具有大约2至大约12个碳原子;且更优选,在链中具有大约2至大约4个碳原子。支链是指一个或多个低级烷基例如甲基、乙基或丙基与直链炔基链相连接。“低级炔基”是指链中包含大约2至大约6个碳原子的基团,其可以是直链或支链基团。合适的炔基的非限制性例子包括乙炔基,丙炔基,2-丁炔基和3-甲基丁炔基。“炔基”可以是未取代的,或任选被一个或多个可以相同或不同的取代基取代,每个取代基独立地选自烷基、芳基和环烷基。

[0443] “芳基”是指包含大约6至大约14个碳原子的芳香单环或多环环系,优选大约6至大约10个碳原子。芳基可以任选被一个或多个“环系取代基”取代,取代基可以相同或不同,并且如本文所定义。合适的芳基的非限制性例子包括苯基和萘基。

[0444] “杂芳基”是指包含大约5至大约14个环原子(优选大约5至大约10个环原子)的芳香单环或多环环系,其中一个或多个环原子是非碳的元素,例如氮、氧或硫(单独或组合)。优选的杂芳基含有大约5至大约6个环原子。“杂芳基”可以任选被一个或多个“环系取代基”取代,取代基可以相同或不同,并且如本文所定义。在杂芳基根名之前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别是指至少一个氮、氧或硫原子作为环原子存在。杂芳基的氮原子可以任选被氧化为相应的N-氧化物。“杂芳基”还可以包括与上述芳基稠合的上述杂芳基。合适的杂芳基的非限制性例子包括:吡啶基,吡嗪基,呋喃基,噻吩基,嘧啶基,吡啶酮(包括n-取代的吡啶酮),异噁唑基,异噻唑基,噁唑基,噻唑基,吡唑基,呋喃基,吡咯基,吡啶基,三唑基,1,2,4-噻二唑基,吡嗪基,哒嗪基,喹啉基,酞嗪基,羟吡啶基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,咪唑并[2,1-b]噻唑基,苯并呋喃基,吡啶基,氮杂吡啶基,苯并咪唑基,苯并噻吩基,喹啉基,咪唑基,噻吩并吡啶基,噻唑基,噻吩并嘧啶基,吡咯并吡啶基,咪唑并吡啶基,异喹啉基,苯并氮杂吡啶基,1,2,4-三嗪基,苯并噻唑基,呋唑基等等。术语“杂芳基”还是指部分饱和的杂芳基部分,例如,四氢异喹啉基,四氢喹啉基等等。

[0445] “芳烷基”或“芳基烷基”是指芳基-烷基-,其中芳基和烷基如先前所描述。优选的芳烷基包含低级烷基。合适的芳烷基的非限制性例子包括苄基、2-苯乙基和萘基甲基。通过烷基与母体部分键合。

[0446] “烷芳基”是指烷基-芳基-,其中烷基和芳基如先前所描述。优选的烷芳基包含低级烷基。合适的烷芳基的非限制性例子是甲苯基。通过芳基与母体部分键合。

[0447] “环烷基”是指包含大约3至大约10个碳原子的非芳香单环或多环环系,优选大约5至大约10个碳原子。优选的环烷基环含有大约5至大约7个环原子。环烷基可以任选被一个或多个“环系取代基”取代,取代基可以相同或不同,并且如上所述。合适的单环环烷基的非限制性例子包括环丙基,环戊基,环己基,环庚基等等。合适的多环环烷基的非限制性例子包括1-萘烷基,降冰片基,金刚烷基等等。

[0448] “环烷基烷基”是指通过烷基部分(上面所定义)与母体核连接的上述环烷基部分。

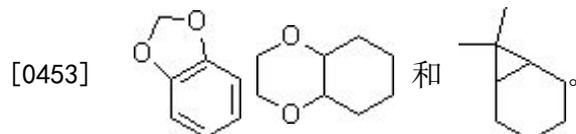
合适的环烷基烷基的非限制性例子包括环己基甲基, 金刚烷基甲基等等。

[0449] “环烯基”是指包含大约3至大约10个碳原子的非芳香单环或多环系, 优选大约5至大约10个碳原子, 其含有至少一个碳-碳双键。优选的环烯基环含有大约5至大约7个环原子。环烯基可以任选被一个或多个“环系取代基”取代, 取代基可以相同或不同, 并且如上所述。合适的单环环烯基的非限制性例子包括环戊烯基, 环己烯基, 环庚-1, 3-二烯基, 等等。合适的多环环烯基的非限制性例子是降冰片烯基。

[0450] “环烯基烷基”是指通过烷基部分(上面所定义)与母核连接的上述环烷基部分。合适的环烯基烷基的非限制性例子包括环戊烯基甲基, 环己烯基甲基等等。

[0451] “卤素”是指氟、氯、溴或碘。优选氟、氯和溴。

[0452] “环系取代基”是指连接芳香或非芳香环系统的取代基, 例如, 其取代环系上的可取代氢。环系取代基可以相同或不同, 每个独立地选自: 烷基, 烯基, 炔基, 芳基, 杂芳基, 芳烷基, 烷基芳基, 杂芳基烷基, 杂芳基烯基, 杂芳基炔基, 烷基杂芳基, 羟基, 羟烷基, 烷氧基, 芳氧基, 芳烷氧基, 烷氧基烷氧基, 酰基, 芳酰基, 卤素, 硝基, 氰基, 羧基, 烷氧羰基, 芳氧羰基, 芳烷氧基羰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 杂芳基磺酰基, 烷硫基, 芳硫基, 杂芳硫基, 芳烷硫基, 杂芳基烷基硫基, 环烷基, 杂环基, $-C(=N-CN)-NH_2$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NH$ (烷基), Y_1Y_2N- , Y_1Y_2N- 烷基-, $Y_1Y_2NC(O)-$, $Y_1Y_2NSO_2-$ 和 $-SO_2NY_1Y_2$, 其中 Y_1 和 Y_2 可以相同或不同, 并且独立地选自氢, 烷基, 芳基, 环烷基和芳烷基。“环系取代基”也可以是指单一部分, 这种部分同时取代环系上的两个相邻碳原子上的两个可取代氢(每个碳上一个H)。这种部分的例子是亚甲二氧基, 亚乙基二氧基, $-C(CH_3)_2-$ 等等, 其形成例如下列部分:

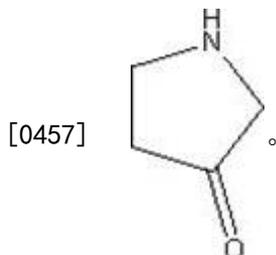


[0454] “杂芳基烷基”是指通过烷基部分(上面所定义)与母核连接的上述杂芳基部分。合适的杂芳基的非限制性例子包括2-吡啶基甲基, 喹啉基甲基等等。

[0455] “杂烷基”是含有碳和至少一个杂原子的饱和或不饱和链(不饱和链也可以互换地称为杂烯基), 其中没有两个杂原子是相邻的。杂烷基链在链中含有2至15个成员原子(碳和杂原子), 优选2至10个, 更优选2至5个。例如, 烷氧基(即, $-O-$ 烷基或 $-O-$ 杂烷基)原子团包括在杂烷基范围内。杂烷基链可以是直链或支链。优选的支链杂烷基具有一或两个支链, 优选一个支链。优选的杂烷基是饱和杂烷基。不饱和杂烷基具有一个或多个碳-碳双键和/或一个或多个碳-碳三键。优选的不饱和杂烷基具有一或两个双键或一个三键, 更优选一个双键。杂烷基链可以是未取代的, 或被1至4个取代基取代。优选的取代的杂烷基是单、二或三取代的杂烷基。杂烷基可以被下列取代: 低级烷基, 卤代烷基, 卤素, 羟基, 芳氧基, 杂芳氧基, 酰氧基, 羧基, 单环芳基, 杂芳基, 环烷基, 杂环基烷基, 螺环, 氨基, 酰基氨基, 酰胺基, 酮基, 硫酮基, 氰基, 或其任何组合。

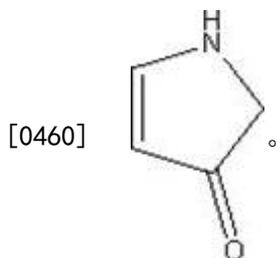
[0456] “杂环基”是指含有大约3至大约10个环原子的非芳族饱和单环或多环系统, 优选大约5至大约10个环原子, 其中环系统中一个或多个原子是非碳元素, 例如氮、氧或硫(单独或组合)。环系中不存在相邻的氧和/或硫原子。优选的杂环基含有大约5至大约6个环原子。在杂环基根名之前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别是指至少一个氮、氧或硫原子作为环原子存在。杂环基环中的任何 $-NH$ 可以以保护形式存在, 例如, 以 $-N(Boc)$ 、 $-N(Cbz)$ 、 $-N(Tos)$ 基团

等等形式；还认为这种保护也是本发明的一部分。杂环基可以任选被一个或多个“环系取代基”取代，取代基可以相同或不同，并且如本文所定义。杂环基的氮或硫原子可以任选被氧化为相应的N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。合适的单环杂环基环的非限制性例子包括哌啶基，吡咯烷基，哌嗪基，吗啉基，硫吗啉基，噻唑烷基，1,4-二噁烷基，四氢呋喃基，四氢噻吩基，内酰胺，内酯，等等。合适的双环杂环基环的非限制性例子包括十氢-异喹啉，十氢-[2,6]萘啶，等等。“杂环基”也可以是指单一部分（例如，羰基），这种部分同时取代环系上的相同碳原子上的两个可取代氢。这种部分的例子是吡咯烷酮：



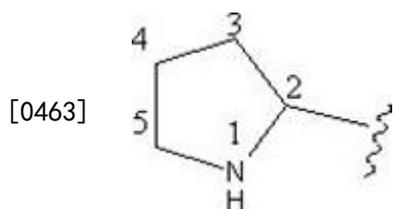
[0458] “杂环基烷基”是指通过烷基部分（上面所定义）与母核连接的上述杂环基部分。合适的杂环基烷基的非限制性例子包括哌啶基甲基，哌嗪基甲基等等。

[0459] “杂环烯基”是指含有大约3至大约15个环原子的非芳族单环或多环系统，优选大约5至大约14个环原子，其中环系统中一个或多个原子是非碳元素，例如氮、氧或硫原子（单独或组合），并且其含有至少一个碳-碳双键或碳-氮双键。环系中不存在相邻的氧和/或硫原子。优选的杂环烯基环含有大约5至大约13个环原子。在杂环烯基根名之前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别是指至少一个氮、氧或硫原子作为环原子存在。杂环烯基可以任选被一个或多个“环系取代基”取代，其中“环系取代基”如上所述。杂环烯基的氮或硫原子可以任选被氧化为相应的N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。合适的杂环烯基的非限制性例子包括：1,2,3,4-四氢吡啶基，1,2-二氢吡啶基，1,4-二氢吡啶基，1,2,3,6-四氢吡啶基，1,4,5,6-四氢嘧啶基，2-吡咯啉基，3-吡咯啉基，2-咪唑啉基，2-吡唑啉基，二氢咪唑基，二氢噁唑基，二氢噁二唑基，二氢噻唑基，3,4-二氢-2H-吡喃基，二氢呋喃基，氟二氢呋喃基，1,2,3,4-四氢-异喹啉基，7-氧杂二环[2.2.1]庚烯基，二氢噻吩基，二氢硫代吡喃基，等等。“杂环烯基”也可以是指单一部分（例如，羰基），这种部分同时取代环系上的相同碳原子上的两个可取代氢。这种部分的例子是吡咯啉酮：



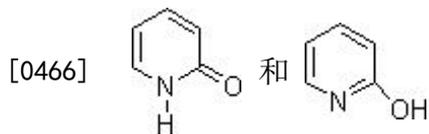
[0461] “杂环烯基烷基”是指通过烷基部分（上面所定义）与母体核连接的上述杂环烯基部分。

[0462] 应注意，在含有杂原子的本发明环系中，与N、O或S邻接的碳原子上没有羟基，并且，与另一个杂原子邻接的碳上没有N或S基团。由此，例如，在下面的环中：



[0464] -OH不与标明2和5的碳直接连接。

[0465] 也应注意,互变异构形式,例如,下面的部分:



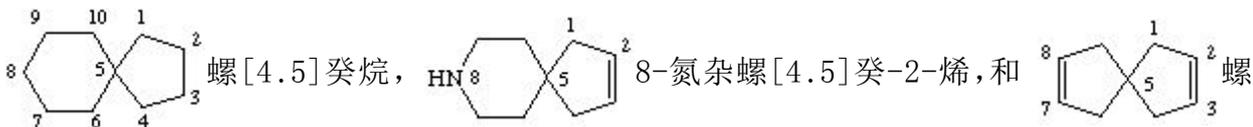
[0467] 在本发明的某些实施方案中被认为是同等的。

[0468] “炔基烷基”是指炔基-烷基-,其中炔基和烷基如先前所描述。优选的炔基烷基包括低级炔基和低级烷基。通过烷基与母体部分键合。合适的炔基烷基的非限制性例子包括炔丙基甲基。

[0469] “杂芳基烷基”是指杂芳基-烷基-,其中杂芳基和烷基如先前所描述。优选的杂芳基烷基包含低级烷基。合适的芳烷基的非限制性例子包括吡啶基甲基和喹啉-3-基甲基。通过烷基与母体部分键合。

[0470] “羟烷基”是指HO-烷基-,其中烷基如先前所定义。优选的羟烷基包含低级烷基。合适的羟烷基的非限制性例子包括羟甲基和2-羟乙基。

[0471] “螺环系”具有两个或多个通过共同原子连接的环。优选的螺环系包括螺杂芳基,螺杂环烯基,螺杂环基,螺环烷基,螺环烯基和螺芳基。螺环系可以任选被一个或多个“环系取代基”取代,其中“环系取代基”如上所述。合适的螺环系的非限制性例子包括:



[4.4]壬-2,7-二烯。

[0472] “酰基”是指H-C(O)-、烷基-C(O)-或环烷基-C(O)-基团,其中各个基团如先前所描述。通过羰基与母体部分键合。优选的酰基包含低级烷基。合适的酰基的非限制性例子包括甲酰基,乙酰基和丙酰基。

[0473] “芳酰基”是指芳基-C(O)-基团,其中芳基如先前所描述。通过羰基与母体部分键合。合适的基团的非限制性例子包括苯甲酰基和1-萘酰基。

[0474] “烷氧基”是指烷基-O-基团,其中烷基如先前所描述。合适的烷氧基的非限制性例子包括甲氧基,乙氧基,正丙氧基,异丙氧基和正丁氧基。通过醚氧与母体部分键合。与另一个烷氧基直接连接的烷氧基是“烷氧基烷氧基”。

[0475] “芳氧基”是指芳基-O-基团,其中芳基如先前所描述。合适的芳氧基的非限制性例子包括苯氧基和萘氧基。通过醚氧与母体部分键合。

[0476] “芳烷氧基”是指芳烷基-O-基团,其中芳烷基如先前所描述。合适的芳烷氧基的非限制性例子包括苄氧基和1-或2-萘甲氧基。通过醚氧与母体部分键合。

[0477] “烷硫基”或“硫代烷氧基”是指烷基-S-基团,其中烷基如先前所描述。合适的烷硫基的非限制性例子包括甲硫基和乙硫基。通过硫与母体部分键合。

[0478] “芳硫基”是指芳基-S-基团,其中芳基如先前所描述。合适的芳硫基的非限制性例子包括苯硫基和萘硫基。通过硫与母体部分键合。

[0479] “芳烷基硫基”是指芳烷基-S-基团,其中芳烷基如先前所描述。合适的芳烷基硫基的非限制性例子是苯甲硫基。通过硫与母体部分键合。

[0480] “烷氧羰基”是指烷基-O-CO-基团。合适的烷氧羰基的非限制性例子包括甲氧羰基和乙氧羰基。通过羰基与母体部分键合。

[0481] “芳氧羰基”是指芳基-O-C(O)-基团。合适的芳氧羰基的非限制性例子包括苯氧羰基和萘氧羰基。通过羰基与母体部分键合。

[0482] “芳烷氧基羰基”是指芳烷基-O-C(O)-基团。合适的芳烷氧基羰基的非限制性例子是苄氧羰基。通过羰基与母体部分键合。

[0483] “烷基磺酰基”是指烷基-S(O₂)-基团。优选的基团是其中烷基是低级烷基的那些基团。通过磺酰基与母体部分键合。

[0484] “芳基磺酰基”是指芳基-S(O₂)-基团。通过磺酰基与母体部分键合。

[0485] 术语“取代”是指:指定原子上的一個或多个氢被选自指定的基团取代,条件是,在现有情况下,不超过指定原子的正常化合价,而且该取代产生稳定化合物。取代基和/或变量可以组合,只要这种组合可以产生稳定化合物即可。“稳定化合物”或“稳定结构”指充分稳固的化合物,能够保持住从反应混合物中分离至有效纯度,并且可以配制为有效的治疗剂。

[0486] 术语“任选取代的”是指被具体基团、原子团或部分任选取代。

[0487] 用于化合物的术语“纯化”、“纯化形式”或“分离和纯化形式”是指从合成过程(例如,从反应混合物中)或其天然源或组合物中分离之后的所述化合物的物理状态。由此,用于化合物的术语“纯化”、“纯化形式”或“分离和纯化形式”是指:用本文所描述或技术人员熟知的纯化方法(例如,色谱,重结晶等等)获得之后的所述化合物的物理状态,具有利用本文所描述或技术人员熟知的标准分析技术来表征的足够纯度。

[0488] 也应注意,在本文的文本、反应路线、实施例和表中,认为具有不饱和原子价的任何碳以及杂原子具有足够的氢原子数目来满足原子价。

[0489] 当化合物中的官能团称为“保护”的官能团时,这是指该基团是修饰形式,从而当该化合物进行反应时,在该保护位点消除不希望有的副反应。本领域普通技术人员以及参考标准教科书可以辨别合适的保护基,例如,T. W. Greene等人,*Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York。

[0490] 当任何变量(例如,芳基,杂环,R²等等)在任何组成部分或式1或2中出现一次以上时,其在每次出现时的定义与其在其它出现时的定义无关。

[0491] 本文使用的术语“组合物”包括含有具体数量的具体组分的产品,以及直接或间接地得自于具体数量的具体组分的组合的任何产品。

[0492] 本发明化合物的前体药物和溶剂化物也包括在本文中。前体药物的讨论提供于下列中:T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series,和*Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press。术语“前体药物”是指能够体内转化得到式1或2化合物或该化合物的可药用盐、水合物或溶

剂化物的化合物(例如,药物前体物)。该转化可以通过各种机理(例如,代谢或化学过程)发生,例如,在血液中水解。前体药物用途的讨论提供于下列中:T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series,和Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987。

[0493] 例如,如果式1或2的化合物或该化合物的可药用盐、水合物或溶剂化物含有甲酸官能团,则前体药物可以包括由下列基团取代酸基的氢原子所形成的酯:例如,(C₁-C₈)烷基,(C₂-C₁₂)烷酰氧基甲基,具有4至9个碳原子的1-(烷酰氧基)乙基,具有5至10个碳原子的1-甲基-1-(烷酰氧基)-乙基,具有3至6个碳原子的烷氧羰基氧基甲基,具有4至7个碳原子的1-(烷氧羰基氧基)乙基,具有5至8个碳原子的1-甲基-1-(烷氧羰基氧基)乙基,具有3至9个碳原子的N-(烷氧羰基)氨基甲基,具有4至10个碳原子的1-(N-(烷氧羰基)氨基)乙基,3-酞基,4-丁烯内酯基,γ-丁内酯-4-基,二-N,N-(C₁-C₂)烷基氨基(C₂-C₃)烷基(例如β-二甲基氨基乙基),氨基酰基-(C₁-C₂)烷基,N,N-二(C₁-C₂)烷基氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基和哌啶子基-、吡咯烷基-或吗啉基(C₂-C₃)烷基,等等。

[0494] 类似地,如果式1或2的化合物含有醇官能团,则前体药物可以通过用下列基团取代醇基的氢原子来形成:例如,(C₁-C₆)烷酰氧基甲基,1-((C₁-C₆)烷酰氧基)乙基,1-甲基-1-((C₁-C₆)烷酰氧基)乙基,(C₁-C₆)烷氧羰基氧基甲基,N-(C₁-C₆)烷氧羰基氨基甲基,琥珀酰基,(C₁-C₆)烷酰基,α-氨基(C₁-C₄)烷基,芳基酰基和α-氨酰基-α-氨酰基,其中每个α-氨酰基独立地选自天然存在的L-氨基酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂或糖基(该原子团通过除去碳水化合物半缩醛式的羟基而产生),等等。

[0495] 如果式1或2的化合物包括有胺官能团,则前体药物可以通过用下列基团取代氨基中的氢原子来形成:例如,R-羰基,RO-羰基,NRR'-羰基,其中R和R'各自独立地是(C₁-C₁₀)烷基,(C₃-C₇)环烷基,苄基,或R-羰基是天然α-氨酰基或天然α-氨酰基,-C(OH)C(O)OY¹,其中Y¹是H,(C₁-C₆)烷基或苄基,-C(OY²)Y³其中Y²是(C₁-C₄)烷基,Y³是(C₁-C₆)烷基,羧基(C₁-C₆)烷基,氨基(C₁-C₄)烷基或单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基烷基,-C(Y⁴)Y⁵,其中Y⁴是H或甲基,Y⁵是单-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基氨基吗啉基,哌啶-1-基或吡咯烷-1-基,等等。

[0496] 一个或多个本发明化合物可以未溶剂化以及可与可药用溶剂(例如水,乙醇,等等)形成溶剂化形式存在,并且本发明包括溶剂化和未溶剂化形式二者。“溶剂化物”是指本发明化合物与一个或多个溶剂分子的物理结合。这种物理结合涉及不同程度的离子和共价键,包括氢键合。在某些情况中,溶剂化物能够分离,例如,当一个或多个溶剂分子结合进结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”包括溶液相和可分离的溶剂化物二者。合适的溶剂化物的非限制性例子包括乙醇化物,甲醇化物,等等。“水合物”是其中溶剂分子是水的溶剂化物。

[0497] 可以任选将本发明的一个或多个化合物转变为溶剂化物。溶剂化物的制备通常是已知的。由此,例如,M. Cairns等人(*J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3). 601-611(2004))描述了在乙酸乙酯中以及由水来制备抗真菌药氟康唑的溶剂化物。E. C. van Tonder等人(*AAPS PharmSciTech.*, 5(1), article 12(2004))和A. L. Bingham等人(*Chem. Commun.*, 603-604(2001))描述了溶剂化物、半溶剂化物、水合物等等类似制备。典型的非限制性方法涉及:在高于环境温度下,将本发明的化合物溶解在目标数量的目标溶剂(有机溶剂或水或其混合物)中,以足以形成晶体的速度冷却该溶液,然后通过标准方法分离。分析技术例如,

例如I.R.光谱,显示溶剂(或水)在溶剂化物(或水合物)形式的晶体中存在。

[0498] “有效量”或“治疗有效量”是指描述有效抑制上述疾病并由此产生目标治疗、改善、抑制或预防效果的本发明化合物或组合物的数量。

[0499] 式1或2的化合物可以形成盐,其也在本发明范围内。关于式1或2的化合物,应理解为本文包括其盐,除非另有陈述。本文使用的术语“盐”表示与无机和/或有机酸形成的酸式盐,以及与无机和/或有机碱形成的碱式盐。另外,当式1或2的化合物含有碱性部分(例如但不局限于吡啶或咪唑)和酸性部分(例如但不局限于甲酸)二者时,可以形成两性离子(“内盐”),并且包括在本文使用的术语“盐”的范围内。虽然也使用其它盐,但优选可药用(即无毒的,生理学可接受的)盐。通过式1或2化合物在介质(例如,盐在其中能够沉淀的介质)或水介质(而后冷冻干燥)中与适量的酸或碱(例如等当量)反应,可以形成式1或2化合物的盐。

[0500] 示范性的酸加成盐包括:醋酸盐,抗坏血酸盐,苯甲酸盐,苯磺酸盐,硫酸氢盐,硼酸盐,丁酸盐,柠檬酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,富马酸盐,盐酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐,乳酸盐,马来酸盐,甲磺酸盐,萘磺酸盐,硝酸盐,草酸盐,磷酸盐,丙酸盐,水杨酸盐,琥珀酸盐,硫酸盐,酒石酸盐,硫氰酸盐,甲苯磺酸盐,等等。另外,通常认为适合于由碱性药物化合物形成药学有用的盐的酸在下列进行了讨论:例如,P. Stahl等人,Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge等人,*Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66 (1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson等人,*The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; and in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C., 在它们的网址上)。本文引入这些公开内容作为参考。

[0501] 示范性的碱式盐包括铵盐,碱金属盐例如钠、锂和钾盐,碱土金属盐例如钙和镁盐,与有机碱(例如,有机胺)例如二环己基胺、叔丁胺成的盐,和与氨基酸例如精氨酸、赖氨酸成的盐,等等。含有碱性氮的基团可以被下列试剂季铵化:例如,低级卤化烃(例如甲基、乙基和丁基氯、溴和碘),硫酸二烷基酯(例如,硫酸二甲、二乙和二丁酯),长链卤化物(例如癸基、月桂基和硬脂基(stearyl)氯、溴和碘),芳烷基卤化物(例如苄基和苯乙基溴),及其它试剂。

[0502] 预期所有这种酸式盐和碱式盐是在本发明范围内的可药用盐,并且为了本发明的目的,认为所有的酸和碱式盐相当于相应化合物的游离态。

[0503] 本发明化合物的可药用酯包括下列:(1)通过羟基的酯化获得的甲酸酯,其中酯基的甲酸部分的非羰基部分选自直链或支链烷基(例如,乙酰基,正丙基,叔丁基或正丁基),烷氧基烷基(例如,甲氧基甲基),芳烷基(例如,苄基),芳氧烷基(例如,苯氧基甲基),芳基(例如,任选被例如卤素、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基或氨基取代的苯基);(2)磺酸酯,例如烷基-或芳烷基磺酰基酯(例如,甲磺酰基);(3)氨基酸酯(例如,L-缬氨酰或L-异亮氨酰);(4)膦酸酯,和(5)单、二或三磷酸酯。磷酸酯可以进一步被下列酯化:例如,用C₁₋₂₀醇或其反应性的衍生物,或用2,3-二(C₆₋₂₄)酰基丙三醇酯化。

[0504] 式1或2的化合物和其盐、溶剂化物、酯和前体药物可以以互变异构形式存在(例如,酰胺或亚氨醚形式)。本文包括所有这种互变异构形式作为本发明的一部分。

[0505] 式1或2的化合物可以含有非对称的或手性中心,并因此存在各种立体异构形式。式1或2化合物的所有立体异构形式及其混合物,包括外消旋混合物,形成本发明的一部分。另外,本发明包括所有的几何和位置异构体。例如,如果式1或2的化合物结合双键或稠环,则顺式-和反式-形式及其混合物包括在本发明范围内。

[0506] 基于物理化学差异,利用本领域技术人员熟知的方法,例如,色谱和/或分级结晶,可以将非对映体混合物分离为它们的单一非对映体。可以如下分离对映体:通过与合适的旋光性化合物(例如,手性助剂,例如手性醇或Mosher's酰基氯)反应,将对映体混合物转变为非对映体混合物,分离非对映体,并将单一的非对映体转变(例如,水解)为相应的纯对映体。此外,一些式1或2的化合物可以是阻转异构体(例如,取代的联芳),并认为其是本发明的一部分。利用手性HPLC柱也可以分离对映体。

[0507] 还可能的是,式1或2的化合物可以存在各种互变异构形式,所有这种形式包括在本发明范围内。同样,例如,本化合物的所有的酮-烯醇和亚胺-烯胺形式包括在本发明范围内。

[0508] 本化合物(包括本化合物的盐、溶剂化物、酯和前体药物以及前体药物的盐、溶剂化物和酯)的所有立体异构体(例如,几何异构体,旋光异构体,等等),例如,由于各个取代基上的不对称碳而可以存在的那些,包括对映体形式(其甚至可以在没有不对称碳的情况下存在)、旋转异构形式、阻转异构体和非对映形式,如同位置异构体(例如,4-吡啶基和3-吡啶基)一样,包括在本发明范围内。(例如,如果式1或2的化合物结合双键或稠环,则顺式-和反式-形式及其混合物包括在本发明范围内。同样,例如,化合物的所有的酮-烯醇和亚胺-烯胺形式包括在本发明范围内)。本发明化合物的单一立体异构体可以例如基本上不含其它异构体,或例如可以是外消旋体的混合物或与所有其它或其它选择的立体异构体的混合物。本发明的手性中心可以具有IUPAC 1974 Recommendations所定义的S或R构型。使用的术语“盐”、“溶剂化物”、“酯”、“前体药物”等等可以平等地适用于本发明化合物的对映体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、位置异构体、外消旋体或前体药物的盐、溶剂化物、酯和前体药物。

[0509] 本发明还包括同位素标记的本发明化合物,其与本文列举的那些化合物相同,但是,一个或多个原子被具有不同于自然界中通常发现的原子量或质量数的原子量或质量数的原子取代。可以结合进本发明化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如,分别是 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 和 ^{36}Cl 。

[0510] 某些同位素标记的式1或2化合物(例如,用 ^3H 和 ^{14}C 标记的那些)可有效用于化合物和/或底物组织分布试验。尤其优选氘化(即, ^3H)和碳14(即, ^{14}C)同位素,这是由于它们容易制备和检测。进一步的,用重同位素例如氘(即, ^2H)进行替代,因为代谢稳定性更好,可以得到某些治疗有利结果(例如,提高体内半衰期或降低剂量要求),由此可以在一些情况下优选。

[0511] 在描述本发明的化合物过程中,术语“氘化”是指氘与氢在分子的氘化区域中的比例显著地超过天然存在的氘与氢的比例。Wikipedia (<http://en.wikipedia.org/wiki/Deuterium>) 揭示了在地球的海洋中具有的天然丰度为每6500个氢原子大约一个氘原子(~ 154 PPM)。由此,在地球的海洋中,在所有天然存在的氢中,氘占大约0.015%(以重量为基础,0.030%)。然而,其它资料来源提出了高得多的丰度,例如, $6 \cdot 10^{-4}$ (每10,000个原子

中具有6个,或0.06%(以原子为基础)。

[0512] 分子的氘化和氘化药物的制备是已知的。参见,例如,M. Tanabe等人,“The Pharmacologic Effect of Deuterium Substitution on 5-n-Butyl-5-ethyl Barbituric Acid’, *Life Sciences* (1969) Vol. 8, part I, pp. 1123-1128; N. J. Haskins, “The Application of Stable Isotopes in Biomedical Research”, *Biomedical Mass Spectrometry* (1981), Vol. 9(7), pp. 2690277;和Concert Pharma关于其氘化抗生素C-20081的临床前结果的公告(<http://www.concertpharma.com/ConcertAnnouncesPreclinicalResultsICAAC.htm>),和<http://www.concertpharma.com/news/ConcertBeginsCTP347PhaseI.htm> 关于其含氘血清素调节剂CTP-347的一期临床试验。

[0513] 同位素标记的式1或2的化合物通常可以如下制备:按照与下文反应路线和/或实施例所公开方法类似的方法,用合适的同位素标记的试剂替代非同位素标记的试剂。例如,在代表性的实施例63和64中具体地举例说明了氘化。

[0514] 式1或2化合物和式1或2化合物的盐、溶剂化物、酯和前体药物的多晶形式包括在本发明中。

[0515] HDM2、Hdm2、hDM2和hdm2都是人双微体2蛋白的等效表述。同样,MDM2、Mdm2、mDM2和mdm2都是小鼠双微体2蛋白的等效表述。

[0516] 式1或2的化合物可以是人或小鼠双微体2蛋白质与p53蛋白的相互作用的抑制剂或拮抗剂,并且它可以是细胞中的p53蛋白的活化剂。此外,式1或2化合物的药理学性能可用于治疗或预防癌症、治疗或预防与异常细胞增殖相关的其它疾病状态、治疗或预防由细胞中不适当的p53水平所引起的疾病。

[0517] 本领域技术人员可以认识到,术语“癌症”是身体的细胞变得异常并且不受控制地分裂的疾病的名称。

[0518] 可以用本发明的化合物、组合物和方法治疗的癌症包括但不限于:心脏: 肉瘤(血管肉瘤,纤维肉瘤,横纹肌肉瘤,脂肉瘤),粘液瘤,横纹肌瘤,纤维瘤,脂肪瘤和畸胎瘤;肺: 支气管癌(鳞状细胞、未分化型小细胞、未分化型大细胞、腺癌),肺泡(细支气管)癌,支气管腺瘤,肉瘤,淋巴瘤,软骨瘤的错构瘤,间皮瘤;胃肠: 食道癌(鳞状细胞癌,腺癌,平滑肌肉瘤,淋巴瘤),胃(癌,淋巴瘤,平滑肌肉瘤),胰腺癌(导管腺癌,胰岛瘤,胰升血糖素瘤,胃泌素瘤,类癌瘤,舒血管肠肽瘤),小肠癌(腺癌,淋巴瘤,类癌瘤,Karposi’s肉瘤,平滑肌瘤,血管瘤,脂肪瘤,纤维神经瘤,纤维瘤),大肠癌(腺癌,管状腺瘤,绒毛状腺瘤,错构瘤,平滑肌瘤),结肠直肠癌;泌尿生殖道: 肾癌(腺癌,胚胎性癌肉瘤[肾胚细胞瘤],淋巴瘤,白血病),膀胱和尿道癌(鳞状细胞癌,转移细胞癌,腺癌),前列腺癌(腺癌,肉瘤),睾丸癌(精原细胞瘤,畸胎瘤,胚胎性癌,畸胎癌,绒膜癌,肉瘤,间质细胞癌,纤维瘤,纤维腺瘤,腺瘤样瘤,脂肪瘤);肝: 肝癌(肝细胞癌),胆管细胞癌,肝胚细胞瘤,血管肉瘤,肝细胞的腺瘤,血管瘤;骨: 骨原发性肉瘤(骨肉瘤),纤维肉瘤,恶性的纤维组织细胞瘤,软骨肉瘤,尤因氏肉瘤,恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤),多发性骨髓瘤,恶性的巨细胞瘤脊索瘤,骨软骨癌(骨软骨性外生骨疣),良性软骨瘤,成软骨细胞瘤,软骨黏液样纤维瘤,骨样骨瘤和巨细胞瘤;神经系统: 头骨癌(骨瘤,血管瘤,肉芽瘤,黄瘤,畸形性骨炎),脑膜癌(脑膜瘤,脑膜肉瘤,神经胶质瘤病),脑癌(星形细胞瘤,成髓细胞瘤,胶质瘤,室管膜瘤,胚组织瘤[松果体瘤]),恶性胶质瘤多态,寡枝神经胶质细胞瘤,神经鞘瘤,成视网膜细胞瘤,先天性的肿瘤),脊髓纤维神经瘤,

脑膜瘤,胶质瘤,肉瘤);妇科:子宫(子宫内膜癌),宫颈(宫颈癌,肿瘤前子宫颈非典型增生),卵巢(卵巢癌[浆液性囊腺癌,粘液性囊腺癌,无类别的癌],粒膜细胞肿瘤,卵巢塞莱二氏细胞瘤,无性细胞瘤,卵巢恶性畸胎瘤),外阴(鳞状细胞癌,上皮内癌,腺癌,纤维肉瘤,黑素瘤),阴道(明细胞癌,鳞状细胞癌,葡萄样肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤),输卵管(癌),乳房癌;血液:血液(骨髓性白血病[急性和慢性],急性淋巴母细胞性白血病,慢性淋巴细胞性白血病,骨髓及外骨髓增殖的疾病,多发性骨髓瘤,骨髓增生异常综合征),淋巴肉芽肿病,非霍奇金氏淋巴瘤[恶性淋巴瘤];皮肤:恶性黑色素瘤,基底细胞癌,鳞状细胞癌,Karposi's 肉瘤,发育不良的痣,脂肪瘤,血管肿,皮肤纤维瘤,瘢痕瘤,牛皮癣;和肾上腺:神经母细胞瘤。由此,本文提供的术语“癌性细胞”包括患有任何一种上面确定病症的细胞。

[0519] 在一个实施方案中,可以用本发明的化合物、组合物和方法治疗的癌症包括但不限于:肺癌,胰腺癌,结肠癌,结肠直肠癌,骨髓性白血病,急性髓性白血病,慢性粒性白血病,慢性骨髓单核细胞性白血病,甲状腺癌,骨髓增生异常综合征,膀胱癌,表皮癌,黑素瘤,乳腺癌,前列腺癌,头和颈癌,卵巢癌,脑癌症,间质源的癌症,肉瘤,畸胎瘤(tetracarcinomas),神经母细胞瘤(nuroblastomas),肾癌,肝癌,非霍奇金氏淋巴瘤,多发性骨髓瘤和间变性甲状腺癌。

[0520] 在另一个实施方案中,可以用本发明的化合物、组合物和方法治疗的癌症包括但不限于:乳房癌,前列腺癌,结肠癌,结肠直肠癌,肺癌,脑癌,睾丸癌,胃癌,胰脏癌,皮肤癌,小肠癌,大肠癌,喉癌,头和颈癌,口腔癌,骨癌,肝癌,膀胱癌,肾癌,甲状腺癌和血癌。

[0521] 在另一个实施方案中,可以用本发明的化合物、组合物和方法治疗的癌症包括乳房癌,前列腺癌,结肠癌,卵巢癌,子宫内膜癌和甲状腺癌。

[0522] 在另一个实施方案中,可以用本发明的化合物、组合物和方法治疗的癌症包括乳房癌和前列腺癌。

[0523] 本发明的化合物也用于制备治疗癌症的药物。

[0524] 本发明化合物也与治疗、化学治疗和抗癌剂组合使用。本公开的化合物与治疗、化学疗法和抗癌剂组合的药物在本发明范围之内。这种药剂的例子可以在下面中得到:*Cancer Principles and Practice of Oncology* by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers。本领域普通技术人员,基于药物的具体特性和所涉及的癌症,能够认识到使用药剂的何种组合药物。这种药剂包括下列:雌激素受体调节剂,雄激素受体调节剂,类视黄醇受体调节剂,细胞毒素/细胞生长抑制剂,抗增殖药剂,异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂,HMG-CoA还原酶抑制剂及其它血管生成抑制剂,HIV蛋白酶抑制剂,逆转录酶抑制剂,细胞增殖和存活信号的抑制剂,双膦酸盐类,芳香酶抑制剂,sRNA疗法, γ -分泌酶抑制剂,妨碍受体酪氨酸激酶(RTK)的药剂和妨碍细胞周期检测点的药剂。当与放射治疗共同给予时,本发明化合物尤其有用。

[0525] “雌激素受体调节剂”是指妨碍或抑制雌激素与受体结合的化合物(不考虑机理)。雌激素受体调节剂的例子包括但不限于:三苯氧胺,雷诺昔酚,艾多昔芬,LY353381,LY117081,枸橼酸托瑞米芬,氟维司群,4-[7-(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基-4-甲基-2-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-2H-1-苯并吡喃-3-基]-苯基-2,2-二甲基丙酸酯,4,4'-二羟基二苯酮-2,4-二硝基苯基-胺和SH646。

[0526] “雄激素受体调节剂”是指妨碍或抑制雄激素与受体结合的化合物(不考虑机理)。雄激素受体调节剂的例子包括非那雄胺及其它5 α -还原酶抑制剂,尼鲁米特,氟他胺,比卡鲁胺,利阿唑和乙酸阿比特龙。

[0527] “类视黄醇受体调节剂”是指妨碍或抑制类视黄醇与受体结合的化合物(不考虑机理)。这种类视黄醇受体调节剂的例子包括贝沙罗汀(bexarotene),维甲酸,13-顺式-视黄酸,9-顺式-视黄酸,a-二氟甲基鸟氨酸,ILX23-7553,反式-N-(4'-羟基苯基)维甲胺和N-4-羧基苯基维甲胺。

[0528] “细胞毒素/细胞生长抑制剂”指的是可导致细胞死亡或抑制细胞增殖(主要通过直接干扰细胞功能或抑制或妨碍细胞减数分裂(myosis))的化合物,包括烷基化剂,肿瘤坏死因子,嵌入剂,低氧可激活的化合物,微管抑制剂/微管-稳定剂,有丝分裂驱动蛋白的抑制剂,组蛋白脱乙酰基酶抑制剂,涉及有丝分裂进程的激酶的抑制剂,涉及生长因子和细胞素信号转导途径的激酶的抑制剂,代谢拮抗剂,生物反应调节剂,激素/抗激素治疗剂,造血生长因子,单克隆抗体靶向治疗剂,拓扑异构酶抑制剂,蛋白体抑制剂,泛素连接酶抑制剂和极光激酶抑制剂。

[0529] 细胞毒素/细胞生长抑制剂的例子包括但不限于:铂配位化合物,sertenef,恶液质素,异环磷酰胺,他索纳明(tasonermin),氯尼达明,卡铂,六甲蜜胺,松龙苯芥,二溴卫矛醇,雷莫司汀(Ranimustine),福莫司汀,奈达铂,奥沙利铂,替莫唑胺,庚铂(Heptaplatin),雌莫司汀,对甲苯磺酸英丙舒凡(Improsulfan),氯乙环磷酰胺,嘧啶亚硝脒,二溴螺氯铵,嘌啉替派(Pumitepa),乐铂,沙铂(satraplatin),甲基丝裂霉素(profiromycin),顺铂,伊洛福芬(Irofulven),右异环磷酰胺,顺式-胺二氯(2-甲基-吡啶)铂,苜基鸟嘌呤,葡磷酰胺,GPX100,(反式,反式,反式)-二- μ -(己烷-1,6-二胺)- μ -[二胺-铂(II)]二[二胺(氯)铂(II)]四氯化物,二氮丙啶精胺(diarizidinylspermine),三氧化二砷,1-(11-十二烷基氨基-10-羟基十一烷基)-3,7-二甲基黄嘌呤,佐柔比星,伊达比星,柔红霉素,比生群,米托蒽醌,吡柔比星,吡萘非特(Pinafide),戊柔比星(valrubicin),氨柔比星,抗癌酮(antineoplaston),3'-脱氨基-3'-吗啉基-13-脱氧-10-羟基洋红霉素,葱环霉素(annamycin),加柔比星(galarubicin),依利奈法德,MEN10755,4-脱甲氧基-3-脱氨基-3-氮丙啶基-4-甲基磺酰基-柔红霉素(参见WO 00/50032)。

[0530] 低氧可激活的化合物的例子是替拉扎明。

[0531] 蛋白体抑制剂的例子包括但不限于:乳胞素(Lactacystin)和MLN-341(万珂(Velcade))。

[0532] 微管抑制剂/微管稳定剂的例子通常包括紫杉烷(taxane)。具体化合物包括太平洋紫杉醇(Taxol[®]),硫酸去乙酰长春酰胺,3',4'-双脱氢-4'-脱氧-8'-去甲长春碱,多烯紫杉醇(Docetaxol)(Taxotere[®]),利索新,多拉司他汀(dolastatin),米伏布林羟乙基磺酸盐,auristatin,西马多丁,RPR109881,BMS184476,长春氟宁,自念珠藻环肽,2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺酰胺,脱水长春碱(Anhydrovinblastine),N,N-二甲基-L-缬氨酰-L-缬氨酰-N-甲基-L-缬氨酰-L-脯氨酰-L-脯氨酸-叔丁基酰胺,TDX258,埃坡霉素(参见例如,美国专利6,284,781和6,288,237)和BMS188797。在一个实施方案中,埃坡霉素不包括在微管抑制剂/微管稳定剂中。

[0533] 拓扑异构酶抑制剂的一些例子是托泊替康,hycaptamine,依立替康,鲁比替康,6-

乙氧基丙酰基-3',4'-O-外亚苄基-散酒菌素,9-甲氧基-N,N-二甲基-5-硝基吡啶并[3,4,5-k1]吡啶-2-(6H)丙胺,1-氨基-9-乙基-5-氟-2,3-二氢-9-羟基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':b,7]-中氮茛并[1,2b]喹啉-10,13(9H,15H)二酮,勒托替康,7-[2-(N-异丙胺基)乙基]-(20S)喜树碱,BNP1350,BNPI1100,BN80915,BN80942,依托泊苷磷酸酯,表鬼臼毒噻吩糖苷,索布佐生,2'-二甲基氨基-2'-脱氧-依托泊苷,GL331,N-[2-(二甲基氨基)乙基]-9-羟基-5,6-二甲基-6H-吡啶并[4,3-b]咪唑-1-甲酰胺,asulacrine,(5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基氨基]乙基]-5-[4-羟基-3,5-二甲氧基苯基]-5,5a,6,8,8a,9-六氢咪喃并(3',4':6,7)萘并(2,3-d)-1,3-二氧杂环戊烯-6-酮,2,3-(亚甲基二氧基)-5-甲基-7-羟基-8-甲氧基苯并[c]-菲啶鎓,6,9-二[(2-氨基乙基)氨基]苯并[g]异喹啉-5,10-二酮,5-(3-氨基丙基氨基)-7,10-二羟基-2-(2-羟乙基氨基)-6H-吡啶并[4,5,1-de]吡啶-6-酮,N-[1-[2(二乙基氨基)乙胺基]-7-甲氧基-9-氧代-9H-硫杂蒽-4-基甲基]甲酰胺,N-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-4-甲酰胺,6-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-3-羟基-7H-茛并[2,1-c]喹啉-7-酮和地美司钠。

[0534] 有丝分裂驱动蛋白的抑制剂的例子(尤其是人有丝分裂驱动蛋白KSP)描述在下列公开中:W003/039460, W003/050064, W003/050122, W003/049527, W003/049679, W003/049678, W004/039774, W003/079973, W003/099211, W003/105855, W003/106417, W004/037171, W004/058148, W004/058700, W004/126699, W005/018638, W005/019206, W005/019205, W005/018547, W005/017190, US2005/0176776。在一个实施方案中,有丝分裂驱动蛋白的抑制剂包括但不限于:KSP的抑制剂,MKLP1的抑制剂,CENP-E的抑制剂,MCAK的抑制剂和Rab6-KIFL的抑制剂。

[0535] “组蛋白脱乙酰基酶抑制剂”的例子包括但不限于:SAHA,TSA,oxamflatin,PXD101,MG98和scriptaid。进一步提及的其它组蛋白脱乙酰基酶抑制剂可以在下面文件中得到:Miller, T.A.等人*J. Med. Chem.* 46(24):5097-5116(2003)。

[0536] “涉及有丝分裂进程的激酶的抑制剂”包括但不限于:极光激酶的抑制剂,Polo类激酶(PLK;尤其是PLK-1的抑制剂)的抑制剂,bub-1的抑制剂和bub-R1的抑制剂。“极光激酶抑制剂”的一个例子是VX-680。

[0537] “抗增殖药剂”包括反义RNA和DNA寡核苷酸,例如G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231和INX3001,和代谢拮抗剂,例如依诺他滨,卡莫氟,替加氟,喷司他丁,去氧氟尿苷,三甲曲沙,氟达拉滨,卡培他滨,加洛他滨,阿糖胞苷十八烷基磷酸钠,fosteabine sodium hydrate,雷替曲塞(raltitrexed),paltitrexid,乙嘧替氟,噻唑咪啉,地西他滨,诺拉曲特(nolatrexed),培美曲唑(Pemetrexed),奈拉滨(nelzarabine),2'-脱氧-2'-亚甲基胞嘧啶核苷,2'-氟亚甲基-2'-脱氧胞苷,N-[5-(2,3-二氢-苯并咪喃基)磺酰基]-N'-(3,4-二氯苯基)脲,N6-[4-脱氧-4-[N2-[2(E),4(E)-十四碳二烯酰]甘氨酸氨基]-L-甘油基-B-L-甘露-庚吡喃糖基]腺嘌呤,aplidine,海鞘素,曲沙他滨(troxacitabine),4-[2-氨基-4-氧代-4,6,7,8-四氢-3H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪-6-基-(S)-乙基]-2,5-噻吩酰基-L-谷氨酸,氨基蝶呤,5-氟尿嘧啶,阿拉诺新,11-乙酰基-8-(氨基甲酰基氧基甲基)-4-甲酰基-6-甲氧基-14-氧杂-1,11-二氮杂四环(7.4.1.0.0)-十四碳-2,4,6-三烯-9-基乙酸酯,苦马豆素,洛美曲索,右雷佐生,蛋氨酸(Methioninase),2'-氧基-2'-脱氧-N4-棕榈酰基1-B-D-阿拉伯咪喃糖基胞嘧啶,3-氨基吡啶-2-甲醛缩氨基硫脲和曲妥珠单抗。

[0538] 单克隆抗体靶向治疗剂的例子包括具有与癌细胞特异性或靶细胞特异性单克隆抗体连接的细胞毒素药剂或放射性同位素的那些治疗剂。实例包括百克沙 (Bexxar)。

[0539] “HMG-CoA还原酶抑制剂”是指3-羟基-3-甲基戊二酰-CoA还原酶的抑制剂。可于是用的HMG-CoA还原酶抑制剂的例子包括但不限于:洛伐他汀 (MEVACOR®; 参见美国专利4,231,938、4,294,926和4,319,039),西伐他汀 (ZOCOR®; 参见美国专利4,444,784、4,820,850和4,916,239),普伐他汀 (PRAVACHOL®; 参见美国专利4,346,227、4,537,859、4,410,629、5,030,447和5,180,589),氟伐他汀 (LESCOL®; 参见美国专利5,354,772、4,911,165、4,929,437、5,189,164、5,118,853、5,290,946和5,356,896),阿托伐他汀 (LIPITOR®; 参见美国专利5,273,995、4,681,893、5,489,691和5,342,952)和西立伐他汀 (亦称雷伐它汀 (rivastatin) 和BAYCHOL®; 参见美国专利5,177,080)。可以在本发明方法中使用的这些和其它HMG-CoA还原酶抑制剂的结构式描述在M. Yalpani “Cholesterol Lowering Drugs” (*Chemistry & Industry*, pp. 85-89 (1996年2月5日) 的87页和美国专利4,782,084和4,885,314中。本文使用的术语HMG-CoA还原酶抑制剂包括所有的可药用内酯和开环酸形式 (即,内酯环打开,形成游离酸) 以及具有HMG-CoA还原酶抑制活性的化合物的盐和酯形式,因此,这种盐、酯、开环酸和内酯形式的用途包括在本发明范围内。

[0540] “异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂”是指任何一种异戊二烯基-蛋白转移酶或其任何组合的化合物,包括法呢基蛋白转移酶 (FPTase),牻牛儿基牻牛儿基 (geranylgeranyl)-蛋白转移酶I型 (GGPTase-I) 和牻牛儿基牻牛儿基 (geranylgeranyl)-蛋白转移酶II型 (GGPTase-II,也称为Rab GGPTase)。

[0541] 异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂的例子可以在下面出版物和专利中得到:WO 96/30343,WO 97/18813,WO 97/21701,WO 97/23478,WO 97/38665,WO 98/28980,WO 98/29119,WO 95/32987,美国专利5,420,245,美国专利5,523,430,美国专利5,532,359,美国专利5,510,510,美国专利5,589,485,美国专利5,602,098,欧洲专利公开0 618 221,欧洲专利公开0 675 112,欧洲专利公开0 604 181,欧洲专利公开0 696 593,WO 94/19357,WO 95/08542,WO 95/11917,WO 95/12612,WO 95/12572,WO 95/10514,美国专利5,661,152,WO 95/10515,WO 95/10516,WO 95/24612,WO 95/34535,WO 95/25086,WO 96/05529,WO 96/06138,WO 96/06193,WO 96/16443,WO 96/21701,WO 96/21456,WO 96/22278,WO 96/24611,WO 96/24612,WO 96/05168,WO 96/05169,WO 96/00736,美国专利5,571,792,WO 96/17861,WO 96/33159,WO 96/34850,WO 96/34851,WO 96/30017,WO 96/30018,WO 96/30362,WO 96/30363,WO 96/31111,WO 96/31477,WO 96/31478,WO 96/31501,WO 97/00252,WO 97/03047,WO 97/03050,WO 97/04785,WO 97/02920,WO 97/17070,WO 97/23478,WO 97/26246,WO 97/30053,WO 97/44350,WO 98/02436和美国专利5,532,359。对于异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂对血管生成的作用的例子,参见*European J. of Cancer*, Vol. 35, No. 9, pp.1394-1401 (1999)。

[0542] “血管生成抑制剂”是指抑制新血管形成的化合物 (不考虑机理)。血管生成抑制剂的例子包括但不限于:酪氨酸激酶抑制剂,例如,酪氨酸激酶受体Flt-1 (VEGFR1) 和Flk-1/KDR (VEGFR2) 的抑制剂,表皮衍生的、纤维母细胞衍生的或血小板衍生的生长因子的抑制剂,MMP (基质金属蛋白酶) 抑制剂,整联蛋白阻断剂,干扰素- α ,白介素-12,戊聚糖多硫酸酯,环加氧酶抑制剂,包括非甾体抗炎剂 (NSAID),例如阿司匹林和布洛芬,以及选择性的环

氧化酶-2抑制剂,例如西乐葆和罗非考昔(*PNAS*, Vol. 89, p. 7384(1992); *JNCI*, Vol. 69, p. 475(1982); *Arch. Ophthalmol.*, Vol. 108, p.573(1990); *Anat. Rec.*, Vol. 238, p. 68(1994); *FEBS Letters*, Vol. 372, p. 83(1995); *Clin. Orthop.* Vol. 313, p. 76(1995); *J. Mol. Endocrinol.*, Vol. 16, p.107(1996); *Jpn. J. Pharmacol.*, Vol. 75, p. 105(1997); *Cancer Res.*, Vol. 57, p. 1625(1997); *Cell*, Vol. 93, p. 705(1998); *Intl. J. Mol. Med.*, Vol. 2, p. 715(1998); *J. Biol. Chem.*, Vol. 274, p. 9116(1999)),甾体抗炎剂(例如皮质类甾醇,盐皮质激素,地塞米松,脱氢可的松,氢化泼尼松,甲泼尼龙,倍他米松),羧基酰氨基三唑(carboxyamidotriazole),康普瑞汀A-4,角鲨胺(squalamine),6-0-氯乙酰基-羰基)-烟霉菌醇(fumagillol),反应停,血管抑素,肌钙蛋白-1,血管紧张素II拮抗剂(参见Fernandez等人,*J. Lab. Clin. Med.* 105:141-145(1985))和VEGF的抗体(参见,*Nature Biotechnology*, Vol. 17, pp.963-968(October 1999);Kim等人*Nature*, 362, 841-844(1993); WO 00/44777;和WO 00/61186)。

[0543] 调节或抑制血管生成并且也可以与本发明化合物组合使用的其它治疗剂包括:调节或抑制凝血和纤溶系统的药剂(参见:*Clin. Chem. La. Med.* 38:679-692(2000)的综述)。调节或抑制凝血和纤溶途径的这种药剂的例子包括但不局限于:肝素(参见*Thromb. Haemost.* 80:10-23(1998)),低分子量肝素和羧肽酶U抑制剂(亦称活性凝血酶激活的纤溶抑制剂[TAFIa]的抑制剂)(参见*Thrombosis Res.* 101:329-354(2001))。TAFIa抑制剂描述在U.S. Ser. Nos. 60/310,927(2001年8月8日申请)和60/349,925(2002年1月18日申请)中。

[0544] “妨碍细胞周期检测点的药剂”指的是抑制能够传导细胞周期检测点信号的蛋白激酶的化合物,由此使癌细胞对DNA损伤剂敏感。这种药剂包括:ATR、ATM、CHK11和CHK12激酶的抑制剂,cdk和cdc激酶抑制剂,具体例子是7-羟基星形孢菌素,夫拉平度(flavopiridol),CYC202(Cyclacel)和BMS-387032。

[0545] “妨碍受体酪氨酸激酶(RTK)的药剂”指的是抑制RTK并因此抑制瘤形成和肿瘤发展所涉及的机理的化合物。这种药剂包括c-Kit、Eph、PDGF、Flt3和c-Met的抑制剂。进一步的药剂包括Bume-Jensen和Hunter(*Nature*, 411:355-365,2001)描述的RTK的抑制剂。

[0546] “细胞增殖和存活信号途径的抑制剂”指的是抑制细胞表面受体的信号转导级联下游的化合物。这种药剂包括:丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂(包括但不局限于:Akt的抑制剂,描述在下列中的抑制剂:WO 02/083064,WO 02/083139,WO 02/083140,US 2004-0116432,WO 02/083138,US 2004-0102360,WO 03/086404,WO 03/086279,WO 03/086394,WO 03/084473,WO 03/086403,WO 2004/041162,WO 2004/096131,WO 2004/096129,WO 2004/096135,WO 2004/096130,WO 2005/100356,WO 2005/100344,US 2005/029941,US 2005/44294,US 2005/43361,60/734188,60/652737,60/670469),Raf激酶的抑制剂(例如PLX-4032),MEK的抑制剂(例如ARRY-162,RO-4987655和GSK-1120212),mTOR的抑制剂(例如AZD-8055,BEZ-235和依维莫司)和PI3K的抑制剂(例如GDC-0941,BKM-120)。

[0547] 如上所述,与NSAID的组合药物涉及NSAID的用途,其是有效的COX-2抑制剂。对本说明书的目的来说,如果NSAID抑制COX-2的IC₅₀值为1 μ M或更小(用细胞或微粒体试验测定),则NSAID是有效的。

[0548] 本发明也包括与NSAID (其是选择性的COX-2抑制剂) 的组合药物。对本说明书来目的说, 作为选择性的COX-2的抑制剂的NSAID的定义为: 特异性抑制COX-2至少为COX-1的100倍, 这是通过COX-2的IC₅₀值与COX-1的IC₅₀值的比例测定 (用细胞或微粒体试验评价)。这种化合物包括但不局限于公开在下列中的那些化合物: 美国专利5,474,995, 美国专利5,861,419, 美国专利6,001,843, 美国专利6,020,343, 美国专利5,409,944, 美国专利5,436,265, 美国专利5,536,752, 美国专利5,550,142, 美国专利5,604,260, 美国专利5,698,584, 美国专利5,710,140, WO 94/15932, 美国专利5,344,991, 美国专利5,134,142, 美国专利5,380,738, 美国专利5,393,790, 美国专利5,466,823, 美国专利5,633,272和美国专利5,932,598, 所有这些都以引证的方式结合到本文中。

[0549] 尤其用于本发明治疗方法的COX-2的抑制剂是: 3-苯基-4-(4-(甲基磺酰基) 苯基)-2-(5H)-咪喃酮; 和5-氯-3-(4-甲基磺酰基) 苯基-2-(2-甲基-5-吡啶基) 吡啶; 或其可药用盐。

[0550] 已经描述为COX-2的特异性抑制剂并因此在本发明中使用的化合物包括但不局限于下列: 帕瑞考营, BEXTRA® 和CELEBREX® 或其可药用盐。

[0551] 血管生成抑制剂的其它例子包括但不局限于: 血管内皮抑素, ukrain, 豹蛙酶 (ranpirnase), IM862, 5-甲氧基-4-[2-甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基) 氧杂环丙基]-1-氧杂螺[2,5]辛-6-基(氯乙酰基) 氨基甲酸酯, 乙酰地那林 (acetyldinanaline), 5-氨基-1-[3,5-二氯-4-(4-氯苯甲酰基) 苯基] 甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺, CM101, 角鲨胺 (squalamine), 康普瑞汀, RPI4610, NX31838, 硫酸甘露戊糖磷酸酯, 7,7-(羰基-二[亚氨基-N-甲基-4,2-吡咯并羰基亚氨基[N-甲基-4,2-吡咯]-羰基亚氨基]-二-(1,3-萘二磺酸酯) 和3-[(2,4-二甲基吡咯-5-基) 亚甲基]-2-吡啶酮 (SU5416)。

[0552] 上面使用的“整联蛋白阻断剂”是指选择性拮抗、抑制或阻碍生理性配体与 $\alpha v \beta 3$ 整联蛋白结合的化合物、选择性拮抗、抑制或阻碍生理性配体与 $\alpha v \beta 5$ 整联蛋白结合的化合物、拮抗、抑制或阻碍生理性配体与 $\alpha v \beta 3$ 整联蛋白和 $\alpha v \beta 5$ 整联蛋白二者结合的化合物和拮抗、抑制或阻碍在毛细血管内皮细胞上表达的特定整联蛋白的活性的化合物。术语也是指 $\alpha v \beta 6$ 、 $\alpha v \beta 8$ 、 $\alpha 1 \beta 1$ 、 $\alpha 2 \beta 1$ 、 $\alpha 5 \beta 1$ 、 $\alpha 6 \beta 1$ 和 $\alpha 6 \beta 4$ 整联蛋白的拮抗剂。该术语也是指 $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ 、 $\alpha v \beta 6$ 、 $\alpha v \beta 8$ 、 $\alpha 1 \beta 1$ 、 $\alpha 2 \beta 1$ 、 $\alpha 5 \beta 1$ 、 $\alpha 6 \beta 1$ 和 $\alpha 6 \beta 4$ 整联蛋白的任何组合的拮抗剂。

[0553] 酪氨酸激酶抑制剂的一些具体例子包括: N-(三氟甲基苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酰胺, 3-[(2,4-二甲基吡咯-5-基) 亚甲基] 二氢吡啶-2-酮, 17-(烯丙基氨基)-17-脱甲氧基格尔德霉素, 4-(3-氯-4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-[3-(4-吗啉基) 丙氧基] 喹啉, N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)-4-喹啉胺, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-六氢-10-(羟甲基)-10-羟基-9-甲基-9,12-环氧-1H-二吡啶并[1,2,3-fg:3',2',1'-k1]吡咯并[3,4-i][1,6]苯并二氮芳辛-1-酮, SH268, 染料木素, STI571, CEP2563, 4-(3-氯苯基氨基)-5,6-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉甲烷磺酸酯, 4-(3-溴-4-羟基苯基) 氨基-6,7-二甲氧基喹啉, 4-(4'-羟基苯基) 氨基-6,7-二甲氧基喹啉, SU6668, STI571A, N-4-氯苯基-4-(4-吡啶基甲基)-1-酞嗪胺和EMD121974。

[0554] 与不同于抗癌化合物的化合物的组合药物也包括在本发明方法中。例如, 本发明主张的化合物与PPAR- γ (即, PPAR-gamma) 激动剂和PPAR- δ (即, PPAR-delta) 激动剂的组合药物可有效用于治疗某些髓系白血病。PPAR- γ 和PPAR- δ 是核过氧化物酶体增殖因子激活

的受体 γ 和 δ 。PPAR- γ 在内皮细胞上的表达和其与血管生成的关系已经在文献中进行了报道(参见 *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31:909-913; *J. Biol. Chem.* 1999;274:9116-9121; *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* 2000; 41:2309-2317)。近年来,已经证明 PPAR- γ 激动剂可体外抑制对 VEGF 的生成血管响应;曲格列酮和罗格列酮马来酸盐可在小鼠中抑制视网膜新血管化的发展。(*Arch. Ophthalmol.* 2001; 119:709-717)。PPAR- γ 激动剂和 PPAR- γ/α (激动剂的例子包括但不限于:噻唑烷二酮(例如 DRF2725, CS-011, 曲格列酮, 罗格列酮和吡格列酮), 非诺贝特, 吉非贝齐 (gemfibrozil), 氯贝特, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, 2-[(5,7-二丙基-3-三氟甲基-1,2-苯并异噻唑-6-基) 氧基]-2-甲基丙酸(公开在 USSN 09/782,856 中) 和 2(R)-7-(3-(2-氯-4-(4-氟苯氧基) 苯氧基) 丙氧基)-2-乙基色满-2-甲酸(公开在 USSN 60/235,708 和 60/244,697 中)。

[0555] 本发明的另一个实施方案是本公开的化合物在与治疗癌症的基因治疗的组合药物中的用途。对于治疗癌症的遗传策略的综述,参见 Hall 等人 (*Am. J. Hum. Genet.* 61:785-789, 1997) 和 Kufe 等人 (*Cancer Medicine*, 5th Ed, pp 876-889, BC Decker, Hamilton 2000)。基因治疗可用于递送任何肿瘤抑制基因。这种基因的例子包括但不限于:p53,其可以通过重组病毒介导的基因转移来递送(例如,参见美国专利 6,069,134), uPA/uPAR 拮抗剂 (“Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice”, *Gene Therapy*, 1998年8月;5(8):1105-13) 和干扰素 γ (*J. Immunol.* 2000;164:217-222)。

[0556] 本发明的化合物也可以与固有多药抗性 (MDR) 的抑制剂组合给予,尤其是与高水平表达转运体蛋白相关的 MDR。这种 MDR 抑制剂包括:p-糖蛋白 (P-gp) 的抑制剂,例如 LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853 和 PSC833 (伐司朴达 (valspodar))。

[0557] 本发明的化合物可以与治疗恶心或呕吐(包括急性、迟发性、后期和期待性呕吐)的抗呕吐药剂结合使用,这种恶心或呕吐由单独使用本发明的化合物或与放射治疗结合使用所引起。为了预防或治疗呕吐,本发明的化合物可以与其它抗呕吐药剂结合使用,特别是神经激肽-1受体拮抗剂,5HT₃受体拮抗剂,例如昂丹司琼、格拉司琼、托烷司琼和扎托司琼 (zatisetron), GABAB受体激动剂,例如巴氯芬,皮质类甾醇,例如地卡特隆(地塞米松),丙酮缩去炎松, Aristocort, 氟尼缩松 (Nasalide), 布地奈德 (Preferid), 苯曲安奈德 (Benecorten) 或例如公开在美国专利 2,789,118、2,990,401、3,048,581、3,126,375、3,929,768、3,996,359、3,928,326 和 3,749,712 中的其它药剂,抗多巴胺类药物 (Antidopaminergic), 例如吩噻嗪(例如康帕嗪,氟奋乃静,疏利达嗪和甲砒达嗪), 灭吐灵或屈大麻酚。在另一个实施方案中,公开了与选自神经激肽-1受体拮抗剂、5HT₃受体拮抗剂和皮质类甾醇的抗呕吐药剂的联合疗法,用于治疗或预防给予本发明化合物所导致的呕吐。

[0558] 例如,与本发明化合物结合使用的神经激肽-1受体拮抗剂充分地描述在下列中:美国专利 5,162,339, 5,232,929, 5,242,930, 5,373,003, 5,387,595, 5,459,270, 5,494,926, 5,496,833, 5,637,699, 5,719,147; 欧洲专利公开 EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517

589,0 520 555,0 522 808,0 528 495,0 532 456,0 533 280,0 536 817,0 545 478,0 558 156,0 577 394,0 585 913,0 590 152,0 599 538,0 610 793,0 634 402,0 686 629,0 693 489,0 694 535,0 699 655,0 699 674,0 707 006,0 708 101,0 709 375,0 709 376,0 714 891,0 723 959,0 733 632和0 776 893;PCT国际专利公开WO 90/05525, 90/05729,91/09844,91/18899,92/01688,92/06079,92/12151,92/15585,92/17449,92/20661,92/20676,92/21677,92/22569,93/00330,93/00331,93/01159,93/01165,93/01169,93/01170,93/06099,93/09116,93/10073,93/14084,93/14113,93/18023,93/19064,93/21155,93/21181,93/23380,93/24465,94/00440,94/01402,94/02461,94/02595,94/03429,94/03445,94/04494,94/04496,94/05625,94/07843,94/08997,94/10165,94/10167,94/10168,94/10170,94/11368,94/13639,94/13663,94/14767,94/15903,94/19320,94/19323,94/20500,94/26735,94/26740,94/29309,95/02595,95/04040,95/04042,95/06645,95/07886,95/07908,95/08549,95/11880,95/14017,95/15311,95/16679,95/17382,95/18124,95/18129,95/19344,95/20575,95/21819,95/22525,95/23798,95/26338,95/28418,95/30674,95/30687,95/33744,96/05181,96/05193,96/05203,96/06094,96/07649,96/10562,96/16939,96/18643,96/20197,96/21661,96/29304,96/29317,96/29326,96/29328,96/31214,96/32385,96/37489,97/01553,97/01554,97/03066,97/08144,97/14671,97/17362,97/18206,97/19084,97/19942和97/21702;和英国专利公开2 266 529,2 268 931,2 269 170,2 269 590,2 271 774,2 292 144,2 293 168,2 293 169和2 302 689。这种化合物的制备充分地描述在上述专利和出版物中,本文以引证的方式将其结合。

[0559] 在一个实施方案中,与本发明的化合物结合使用的神经激肽-1受体拮抗剂选自:描述在美国专利5,719,147中的2-(R)-(1-(R)-(3,5-二(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)-4-(3-(5-氧代-1H,4H-1,2,4-三唑并)甲基)吗啉,或其可药用盐。

[0560] 本发明的化合物也可以与治疗贫血所使用的药剂一起给予。这种贫血治疗剂是,例如,持续促红细胞生成素受体活化剂(例如阿法依伯汀)。

[0561] 本发明的化合物也可以与治疗中性白细胞减少所使用的药剂一起给予。这种中性白细胞减少治疗剂是,例如,调节嗜中性白细胞的产生与功能的造血生长因子,例如人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。G-CSF的例子包括非格司亭。

[0562] 本发明的化合物也可以与免疫增强药物(例如左旋四咪唑、异丙肌苷和日达仙(Zadaxin))一起给予。

[0563] 本发明的化合物与P450抑制剂的组合药物也可有效用于治疗或预防癌症,P450抑制剂包括:生物异源物质,奎尼丁,酪胺,酮康唑,睾酮,奎宁,甲基睾固酮(methyrapone),咖啡因,苯乙肼,多柔比星,三乙酰夹竹桃霉素,环苯扎林,红霉素,可卡因,呋拉茶碱(furafyline),西咪替丁,右美沙芬,利托那韦,茚地那韦,安普那韦,地尔硫草,特非那定,维拉帕米,皮质醇,伊曲康唑,米贝拉地尔,奈法唑酮和奈非那韦。

[0564] 本发明的化合物与Pgp和/或BCRP抑制剂的组合药物也可有效用于治疗或预防癌症,Pgp和/或BCRP抑制剂包括:环孢菌素A,PSC833,GF120918,cremophorEL,fumitremorgin C,Ko132,Ko134,易瑞沙(Iressa),甲磺酸伊马替尼,EKI-785,C11033,新生霉素,己烯雌酚,三苯氧胺,resperpine,VX-710,tryprostatin A,类黄酮,利托那韦,沙奎那维,奈非那韦,

奥美拉唑,奎尼丁,维拉帕米,特非那定,酮康唑,硝苯地平(nifedipine),FK506,胺碘酮, XR9576,茚地那韦,安普那韦,皮质醇,睾酮,LY335979,OC144-093,红霉素,长春花新碱,地高辛和他林洛尔(talinolol)。

[0565] 本发明的化合物与二膦酸盐(包括双膦酸盐(bisphosphonates)、二膦酸盐(diphosphonates)、双膦酸(bisphosphonic acids)和二膦酸(diphosphonic acids)的组合药物也可有效用于治疗或预防癌症,包括骨癌。双膦酸盐的例子包括但不限于:依替膦酸盐(Didronel),帕米膦酸盐(Aredia),阿仑膦酸盐(Fosamax),利塞膦酸盐(Actonel),唑来膦酸盐(Zometa),依班膦酸盐(Boniva),因卡膦酸盐或英卡膦酸盐,氯膦酸盐,EB-1053,米诺膦酸盐,奈立膦酸盐,吡利膦酸盐和替鲁膦酸盐,包括其任何和所有的可药用盐、衍生物、水合物和混合物。

[0566] 本发明的化合物与芳香酶抑制剂的组合药物也可有效用于治疗或预防乳腺癌。芳香酶抑制剂的例子包括但不限于:阿那曲唑,来曲唑和依西美坦。

[0567] 本发明的化合物与siRNA疗法的组合也可有效用于治疗或预防癌症。

[0568] 本发明的化合物也可以与 γ -分泌酶抑制剂和/或NOTCH信号的抑制剂组合给予。这种抑制剂包括描述在下列中的化合物:WO 01/90084,WO 02/30912,WO 01/70677,WO 03/013506,WO 02/36555,WO 03/093252,WO 03/093264,WO 03/093251,WO 03/093253,WO 2004/039800,WO 2004/039370,WO 2005/030731,WO 2005/014553,USSN 10/957,251,WO 2004/089911,WO 02/081435,WO 02/081433,WO 03/018543,WO 2004/031137,WO 2004/031139,WO 2004/031138,WO 2004/101538,WO 2004/101539和WO 02/47671(包括LY-450139)。

[0569] 在下面出版物中公开的Akt的抑制剂:WO 02/083064,WO 02/083139,WO 02/083140,US 2004-0116432,WO 02/083138,US 2004-0102360,WO 03/086404,WO 03/086279,WO 03/086394,WO 03/084473,WO 03/086403,WO 2004/041162,WO 2004/096131,WO 2004/096129,WO 2004/096135,WO 2004/096130,WO 2005/100356,WO 2005/100344,US 2005/029941,US 2005/44294,US 2005/43361,60/734188,60/652737,60/670469,并且包括本发明的化合物,也可与具有保持心血管体内平衡目标的钾盐、镁盐、 β -阻断剂(例如阿替洛尔)和内皮素-a(ETa)拮抗剂组合使用。

[0570] 在下面出版物中公开的Akt的抑制剂:WO 02/083064,WO 02/083139,WO 02/083140,US 2004-0116432,WO 02/083138,US 2004-0102360,WO 03/086404,WO 03/086279,WO 03/086394,WO 03/084473,WO 03/086403,WO 2004/041162,WO 2004/096131,WO 2004/096129,WO 2004/096135,WO 2004/096130,WO 2005/100356,WO 2005/100344,US 2005/029941,US 2005/44294,US 2005/43361,60/734188,60/652737,60/670469,并且包括本发明的化合物,也可与具有保持葡萄糖体内平衡目标的胰岛素、胰岛素促泌剂、PPAR- γ 激动剂、二甲双胍、抑生长素受体激动剂(例如奥曲肽)、DPP4抑制剂、磺酰脲和 α -葡萄糖苷酶抑制剂组合使用。

[0571] 本发明的化合物与PARP抑制剂(奥拉帕尼(olaparib)、MK-4827和veliparib)的组合药物也可有效用于治疗或预防癌症。

[0572] 本发明的化合物与下列化学治疗剂的组合药物也可有效用于治疗癌症:阿倍瑞克(abarelix)(Plenaxis depot[®]);阿地白介素(Prokine[®]);阿地白介素(Proleukin[®]);阿

仑单抗(Alemtuzumabb)(Campath®);阿利维甲酸(alitretinoin)(Panretin®);别嘌醇(Zyloprim®);六甲蜜胺(Hexalen®);氨磷汀(Ethyol®);阿那曲唑(Arimidex®);三氧化二砷(Trisenox®);门冬酰胺酶(Elspar®);阿扎胞苷(Vidaza®);盐酸苯达莫司汀(Treanda®);安维汀(bevacuzimab)(Avastin®);贝沙罗汀(bexarotene)胶囊剂(Targretin®);贝沙罗汀(bexarotene)凝胶(Targretin®);博来霉素(Blenoxane®);硼替佐米(bortezomib)(Velcade®);布雷菲德菌素A;静脉注射白消安(Busulfex®);口服白消安(Myleran®);卡普睾酮(Methosarb®);卡培他滨(Xeloda®);卡铂(Paraplatin®);卡莫司汀(BCNU®, BiCNU®);卡莫司汀(Gliadel®);含有Polifeprosan 20植入物的卡莫司汀(Gliadel Wafer®);西乐葆(Celebrex®);西妥昔单抗(Erbitux®);苯丁酸氮芥(Leukeran®);顺铂(Platinol®);克拉屈滨(Leustatin®, 2-CdA®);氯法拉滨(clofarabine)(Clolar®);环磷酰胺(Cytosan®, Neosar®);环磷酰胺(Cytosan Injection®);环磷酰胺(Cytosan Tablet®);阿糖胞苷(Cytosar-U®);阿糖胞苷脂质体(Dep Cyt®);达卡巴嗪(DTIC-Dome®);放线菌素,放线菌素D(Cosmegen®);达肝素钠注射液(Fragmin®);阿法达贝泊汀(Darbepoetin alfa)(Aranesp®);达沙替尼(Sprycel®);柔红霉素脂质体(Danuoxome®);柔红霉素,柔毛霉素(Daunorubicin®);柔红霉素,柔毛霉素(Cerubidine®);地盖瑞利(degarelix)(Firmagon®);白介素融合毒素(Denileukin diftitox)(Ontak®);右雷佐生(Zinecard®);盐酸右雷佐生(Totect®);膜海鞘素B;17-DMAG;多西他赛(Taxotere®);多柔比星(Adriamycin PFS®);多柔比星(Adriamycin®, Rubex®);多柔比星(Adriamycin PFS Injection®);多柔比星脂质体(Doxil®);丙酸屈他雄酮(Dromostanolone®);丙酸屈他雄酮(Masterone Injection®);依库珠单抗(eculizumab)注射液(Soliris®);埃利奥溶液(Elliott's B Solution®);艾曲波帕(eltrombopag)(Promacta®);表柔比星(Ellence®);阿法依伯汀(epogen®);埃洛替尼(Tarceva®);雌莫司汀(Emcyt®);乙炔雌二醇;磷酸依托泊苷(Etopophos®);依托泊苷, VP-16(Vepesid®);依维莫司片剂(Afinitor®);依西美坦(Aromasin®);ferumoxytol(Feraheme Injection®);非格司亭(Neupogen®);氮尿苷(动脉注射)(FUDR®);氟达拉滨(Fludara®);氟尿嘧啶,5-FU(Adrucil®);氟维司群(Faslodex®);吉非替尼(Iressa®);格尔德霉素;吉西他滨(Gemzar®);吉妥珠单抗奥唑米星(gemtuzumab ozogamicin)(Mylotarg®);醋酸性瑞林(Zoladex Implant®);醋酸性瑞林(Zoladex®);乙酸组氨瑞林(histrelin acetate)(Histrelin implant®);羟基脲(Hydrea®);替伊莫单抗(Ibritumomab Tiuxetan)(Zevalin®);伊达比星(Idamycin®);异环磷酰胺(IFEX®);甲磺酸伊马替尼(Gleevec®);干扰素alpha 2a(Roferon A®);干扰素alpha-2b(Intron A®);硫酸碘苄胍I 123注射液(AdreView®);依立替康(Camptosar®);伊沙匹隆(ixabepilone)(Ixempra®);拉帕替尼(lapatinib)片剂(Tykerb®);来那度胺(lenalidomide)(Revlimid®);来曲唑(Femara®);亚叶酸(Wellcovorin®, Leucovorin®);乙酸亮丙瑞林(Eligard®);左旋四咪唑(Ergamisol®);环己亚硝脲,CCNU(CeeBU®);氮芥(Mustargen®);醋酸甲地孕酮(Megace®);米尔法兰,L-PAM(Alkeran®);巯基嘌呤,6-MP(Purinethol®);巯乙磺酸钠(Mesnex®);巯乙磺酸钠(Mesnex tabs®);氨甲喋呤(Methotrexate®);补骨脂素(Uvadex®);8-甲氧基补骨脂素;丝裂霉素C(Mutamycin®);米托坦(Lysodren®);米托蒽醌(Novantrone®);米托蒽醌;苯丙酸诺龙(nandrolone phenpropionate)(Durabolin-50

®);奈拉滨(nelarabine)(Arranon®);尼洛替尼(nilotinib)(Tasigna®);诺非单抗(Nofetumomab)(Verluma®);ofatumumab(Arzerra®);oprelvekin(Neumega®);奥沙利铂(Eloxatin®);太平洋紫杉醇(Paxene®);太平洋紫杉醇(Taxol®);太平洋紫杉醇蛋白-结合颗粒(Abraxane®);帕利夫明(palifermin)(Kepivance®);帕米膦酸盐(Aredia®);帕尼单抗(panitumumab)(Vectibix®);帕唑帕尼(pazopanib)片剂(Votrient™);培加酶(pegademase)(Adagen(Pegademase Bovine)®);培加帕酶(Oncaspar®);Pegfilgrastim(Neulasta®);培美曲唑(Pemetrexed)二钠(Alimta®);喷司他丁(Nipent®);双溴丙基嘧啶(Vercyte®);普乐沙福(plerixafor)(Mozobil®);普卡霉素,光神霉素(Mithracin®);吡吩姆钠(Photofrin®);普拉曲沙(pralatrexate)注射液(Folotyn®);普鲁苳胍(Matulane®);奎吡因(Atabrine®);雷帕霉素;拉布立酶(Rasburicase)(Elitek®);盐酸雷诺昔酚(Evista®);美罗华(Rituxan®);romidepsin(Istodax®);罗米司亭(romiplostim)(Nplate®);沙格司亭(Leukine®);沙格司亭(Prokine®);索拉非尼(sorafenib)(Nexavar®);链脲霉素(Zanosar®);舒尼替尼(Sunitinib)马来酸盐(Sutent®);滑石粉(Sclerosol®);三苯氧胺(Nolvadex®);替莫唑胺(Temodar®);西罗莫司(temsirolimus)(Torisel®);表鬼臼毒噻吩糖苷,VM-26(Vumon®);睾内酯(Teslac®);硫鸟嘌呤,6-TG(Thioguanine®);硫代嘌呤;硫替派(Thioplex®);托泊替康(Hycamtin®);枸橼酸托瑞米芬(Fareston®);托西莫单抗(Tositumomab)(Bexxar®);托西莫单抗(Tositumomab)/I-131托西莫单抗(tositumomab)(Bexxar®);反式-视黄酸;曲妥珠单抗(Herceptin®);维甲酸,ATRA(Vesanoid®);曲他胺;尿嘧啶氮芥(Uracil Mustard Capsules®);戊柔比星(valrubicin)(Valstar®);长春碱(Velban®);长春花新碱(Oncovin®);长春瑞宾(Navelbine®);伏立诺他(vorinostat)(Zolinza®);渥曼青霉素;和唑来膦酸盐(Zometa®)。

[0573] 安全和有效给予大部分这种化学治疗剂的方法对本领域技术人员来说是已知的。另外,它们的给予方法描述在标准文献中。例如,许多化学治疗剂的给予方法描述在下列中:“Physicians’ Desk Reference”(PDR),例如,1996版(Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA), the Physician’s Desk Reference, 56th Edition, 2002(Medical Economics company, Inc. Montvale, NJ 07645-1742出版),和 Physician’s Desk Reference, 57th Edition, 2003(Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742出版);其中公开的内容以引证的方式结合到本文中。

[0574] 式1或2的化合物可以用于治疗各种癌症,包括但不限于:癌,包括但不限于:膀胱癌,乳房癌,结肠癌,直肠癌,子宫内膜癌,肾癌,肝癌,肺癌,头和颈癌,食道癌,胆囊癌,宫颈癌,胰腺癌,前列腺(prostate)癌,喉癌,卵巢癌,胃癌,子宫癌,肉瘤和甲状腺癌;

[0575] 淋巴系的造血肿瘤,包括白血病,急性淋巴细胞性白血病,慢性淋巴细胞性白血病,急性淋巴母细胞性白血病,B细胞淋巴瘤,T细胞淋巴瘤,霍杰金氏淋巴瘤,非霍杰金氏淋巴瘤,毛细胞淋巴瘤,套细胞淋巴瘤,骨髓瘤和Burkett’s淋巴瘤;

[0576] 髓系的造血肿瘤,包括急性和慢性粒性白血病,骨髓增生异常综合征和早幼粒细胞性白血病;

[0577] 间质源的肿瘤,包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤;

[0578] 中枢和周围神经系统的肿瘤,包括星形细胞瘤,神经母细胞瘤,胶质瘤和神经鞘

瘤;和

[0579] 其它肿瘤,包括黑素瘤,皮肤(非黑素瘤)癌,间皮瘤(细胞),精原细胞瘤,畸胎瘤,骨肉瘤,着色性干皮病,角化棘皮瘤,甲状腺滤泡性癌症和卡波济氏肉瘤。

[0580] 由于p53在调节细胞凋亡(细胞死亡)方面的关键作用,式1或2的化合物可以充当引起细胞死亡的药剂,可以用于治疗以细胞异常增殖为特征的任何疾病过程,例如,各种起源和组织类型的癌症、炎症、免疫病症。

[0581] 由于HDM2和p53在调节细胞增殖方面的关键作用,式1或2的化合物可以充当可逆性的细胞生长抑制剂,可以用于治疗以异常细胞增殖为特征的任何疾病过程,抑制剂可以充当可逆性的细胞生长抑制剂,可以用于治疗以异常细胞增殖为特征的任何疾病过程,例如,良性前列腺增生,家族性腺瘤息肉病,神经纤维瘤病,动脉粥样硬化,肺纤维化,关节炎,牛皮癣,肾小球肾炎,血管成形术之后的再狭窄,或血管手术,肥厚性瘢痕形成,炎症性肠病,移植排斥,内毒素性休克和真菌感染。

[0582] 式1或2的化合物也可有效用于化学预防癌症。化学预防定义为:通过阻断引发诱变状况或通过阻断已经遭受损伤的恶性前细胞的发展,抑制侵入性癌症的发展,或抑制肿瘤复发。

[0583] 式1或2的化合物也可有效用于抑制肿瘤血管生成和转移病变。

[0584] 本发明的另一个方面是治疗患有与HDM2相关的疾病或病症的哺乳动物(例如,人)的方法,该方法给予哺乳动物治疗有效量的至少一种式1或2的化合物或所述化合物的可药用盐、溶剂化物、酯或前体药物。

[0585] 优选的剂量是大约0.001至500 mg/kg体重/天的式1或2的化合物。特别优选的剂量是大约0.01至25 mg/kg体重/天的式1或2的化合物或所述化合物的可药用盐、溶剂化物、酯或前体药物。

[0586] 本发明的化合物也可以与一或多种抗癌症治疗法(例如放射治疗)和/或不同于式1或2化合物的一或多种抗癌症药剂组合使用(一起给予或顺序给予)。作为抗癌剂,本发明的化合物可以以相同剂量单位形式存在,或以分别的剂量单位形式存在。

[0587] 本发明的另一个方面是治疗与HDM2相关的一或多种疾病的方法,该方法包括:给予需要这种治疗的哺乳动物一定数量的第一个化合物,其是本发明的化合物,或其可药用盐、溶剂化物、酯或前体药物;和一定数量的至少一种第二个化合物,第二个化合物是不同于本发明化合物的抗癌症药剂,其中第一个化合物和第二个化合物的数量产生治疗效果。

[0588] 合适抗癌症药剂的非限制性例子包括:细胞生长抑制剂,细胞毒素药剂,抗癌和肿瘤疾病的靶向治疗剂(小分子,生物制剂,siRNA和microRNA),

[0589] 1) 抗代谢物(例如氨甲喋呤(methopterin),5-氟尿嘧啶,吉西他滨,氟达拉滨,卡培他滨);

[0590] 2) 烷基化剂,例如替莫唑胺,环磷酰胺,

[0591] 3) DNA互相作用和DNA损伤剂,例如顺铂,奥沙利铂,多柔比星,

[0592] 4) 电离辐照,例如放射治疗,

[0593] 5) 拓扑异构酶II抑制剂,例如依托泊苷,多柔比星,

[0594] 6) 拓扑异构酶I抑制剂,例如依立替康,托泊替康,

[0595] 7) 微管蛋白相互作用药剂,例如太平洋紫杉醇,多西他赛,紫杉醇(Abraxane),埃

坡霉素,

[0596] 8) 纺锤体驱动蛋白抑制剂,

[0597] 9) 纺锤体检测点抑制剂,

[0598] 10) 多(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂,例如奥拉帕尼(olaparib)、MK-4827和veliparib

[0599] 11) 基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂

[0600] 12) 蛋白酶抑制剂,例如组织蛋白酶D和组织蛋白酶K抑制剂

[0601] 13) 蛋白酶体或遍在蛋白化抑制剂,例如硼替佐米(Bortezomib),

[0602] 14) 突变体p53恢复其野生型p53活性的活化剂

[0603] 15) 腺病毒-p53

[0604] 16) Bcl-2抑制剂,例如ABT-263

[0605] 17) 热休克蛋白(HSP)调节剂,例如格尔德霉素和17-AAG

[0606] 18) 组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂,例如伏立诺他(vorinostat)(SAHA),

[0607] 19) 性激素调节药剂,

[0608] a. 抗雌激素,例如三苯氧胺,氟维司群,

[0609] b. 选择性的雌激素受体调节剂(SERM),例如雷诺昔酚,

[0610] c. 抗雄激素,例如比卡鲁胺,氟他胺

[0611] d. LHRH激动剂,例如亮丙瑞林,

[0612] e. 5 α -还原酶抑制剂,例如非那雄胺,

[0613] f. 细胞色素P450 C17裂解酶(CYP450c17,也称为17 α -羟化酶/17,20裂解酶)抑制剂,例如乙酸阿比特龙,VN/124-1,TAK-700

[0614] g. 芳香酶抑制剂,例如来曲唑,阿那曲唑,依西美坦,

[0615] 20) EGFR激酶抑制剂,例如吉非替尼,埃洛替尼,拉帕替尼

[0616] 21) 双重erbB1和erbB2抑制剂,例如拉帕替尼(lapatinib)

[0617] 22) 多靶向激酶(丝氨酸/苏氨酸和/或酪氨酸激酶)抑制剂,

[0618] a. ABL激酶抑制剂,伊马替尼和尼洛替尼(nilotinib),达沙替尼

[0619] b. VEGFR-1、VEGFR-2、PDGFR、KDR、FLT、c-Kit、Tie2、Raf、MEK和ERK抑制剂,例如舒尼替尼(Sunitinib),索拉非尼(sorafenib),凡德他尼(Vandetanib),帕唑帕尼(pazopanib),PLX-4032,阿西替尼(Axitinib),PTK787,GSK-1120212

[0620] c. Polo样激酶抑制剂,

[0621] d. 极光激酶抑制剂,

[0622] e. JAK抑制剂

[0623] f. c-MET激酶抑制剂

[0624] g. 依赖细胞周期蛋白的激酶抑制剂,例如CDK1和CDK2抑制剂SCH 727965

[0625] h. PI3K和mTOR抑制剂,例如,GDC-0941,BEZ-235,BKM-120和AZD-8055

[0626] i. 雷帕霉素和它的类似物,例如西罗莫司(Temsirolimus),依维莫司和deforolimus

[0627] 23) 及其它抗癌症(亦称抗肿瘤)药剂,包括但不限于:ara-C,多柔比星,环磷酰胺,卡铂,尿嘧啶氮芥,氮芥(Clormethine),异环磷酰胺(Ifosfamide),米尔法兰,苯丁酸氮

芥,双溴丙基哌嗪,曲他胺,三亚乙基硫代磷酰胺(triethylene thiophosphoramine),白消安,卡莫司汀,环己亚硝脒,链脲霉素,达卡巴嗪,氮尿苷,阿糖胞苷,6-巯基嘌呤,6-硫代鸟嘌呤,磷酸氟达拉滨,喷司他丁(Pentostatine),长春碱,长春花新碱,去乙酰长春酰胺,长春瑞宾,温诺平,博来霉素,放线菌素,柔红霉素,多柔比星,表柔比星,表鬼白毒噻吩糖苷,阿糖胞苷,培美曲唑(Pemetrexed),伊达比星,光神霉素,脱氧柯福霉素,丝裂霉素-C,L-门冬酰胺酶,表鬼白毒噻吩糖苷17 α -炔雌醇,己烯雌酚,睾酮,脱氢可的松,氟甲睾酮,屈他雄酮丙酸盐,睾内酯,醋酸甲地孕酮,甲基强的松龙,甲基睾甾酮,氢化泼尼松,氟羟脱氢皮醇,氯烯雌醚,羟孕酮,氨鲁米特,雌莫司汀,氟他胺安宫黄体酮,枸橼酸托瑞米芬,戈舍瑞林,卡铂,羟基脲,安吡啶,普鲁卡胺,米托坦,米托蒽醌,左旋四咪唑,drolloxafine,六甲三聚氰胺,百克沙(Bexxar),泽娃灵(Zevalin),萃克森(Trisenox),吡吩姆(Profimer),硫替派,六甲蜜胺,Doxil,Ontak,Depocyt,Aranesp,Neupogen,Neulasta,Kepivance。

[0628] 24) 法呢基蛋白转移酶抑制剂,例如,SARASAR™(4-[2-[4-[(11R)-3,10-二溴-8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚烷并[1,2-b]吡啶-11-基]-1-哌啶基]-2-氧代乙基]-哌啶甲酰胺,替吡法尼(tipifarnib)

[0629] 25) 干扰素,例如Intron A,Peg-Intron,

[0630] 26) 抗erbB1抗体,例如西妥昔单抗,帕尼单抗(panitumumab),

[0631] 27) 抗erbB2抗体,例如曲妥珠单抗,

[0632] 28) 抗CD52抗体,例如阿仑单抗(Alemtuzumab),

[0633] 29) 抗CD20抗体,例如美罗华

[0634] 30) 抗CD33抗体,例如吉妥珠单抗奥唑米星(Gemtuzumab ozogamicin)

[0635] 31) 抗VEGF抗体,例如阿瓦斯汀(Avastin),

[0636] 32) TRIAL配体,例如来沙木单抗(Lexatumumab),mapatumumab和AMG-655

[0637] 33) 抗CTLA-4抗体,例如易普利姆玛(ipilimumab)

[0638] 34) 针对下列的抗体:CTA1,CEA,CD5,CD19,CD22,CD30,CD44,CD44V6,CD55,CD56,EpCAM,FAP,MHCII,HGF,IL-6,MUC1,PSMA,TAL6,TAG-72,TRAILR,VEGFR,IGF-2,FGF,

[0639] 35) 抗IGF-1R抗体,例如dalotuzumab(MK-0646)和robatumumab(SCH 717454)

[0640] 如果配制为固定剂量,这种组合药物产品使用本发明的化合物(在本文所描述的剂量范围之内)和其它药学活性剂或治疗剂(在其剂量范围之内)。当组合药物制剂不合适时,式1或2的化合物也可以与已知的抗癌剂或细胞毒素药剂顺序给予。本发明不限制于给药顺序;式1或2的化合物可以与已知的抗癌剂或细胞毒素药剂同时给予、在其之前给予或在其之后给予。这种技术在本领域技术人员以及主治医师的技能范围之内。

[0641] 相应地,在一个方面,本发明包括组合药物,其含有一定数量的至少一种式1或2的化合物或其可药用盐、溶剂化物、酯或前体药物和一定数量的一或多种上列抗癌症治疗和抗癌症药剂,其中化合物/治疗的数量产生目标治疗效果。

[0642] 本发明的另一个方面是保护哺乳动物的正常健康细胞免于细胞毒素引起的副作用的方法,该方法包括:在给予不同于本发明化合物的抗癌剂(例如,太平洋紫杉醇)之前,给予癌症患者(尤其是携带突变的p53的患者)至少一种本发明的化合物或其可药用盐、溶剂化物、酯或前体药物。

[0643] 在需要的患者中抑制一或多种HDM2蛋白的方法,该方法包括:给予该患者治疗有

效量的至少一种权利要求1的化合物或其可药用盐、溶剂化物、酯或前体药物。

[0644] 本发明的另一个方面是治疗患者的与一或多种HDM2蛋白相关的疾病或减缓其发展的方法,该方法包括:给予需要其的患者治疗有效量的至少一种本发明的化合物或其可药用盐、溶剂化物、酯或前体药物。

[0645] 本发明的另一个方面是治疗患者的与不适当的p53水平相关的疾病或减缓其发展的方法,该方法包括:给予需要其的患者治疗有效量的至少一种本发明的化合物或其可药用盐、溶剂化物、酯或前体药物。

[0646] 本发明的又一个方面是治疗与HDM2相关的一或多种疾病的方法,该方法包括:给予需要这种治疗的哺乳动物一定数量的第一个化合物,其是本发明的化合物,或其可药用盐、溶剂化物、酯或前体药物;和一定数量的至少一种第二个化合物,第二个化合物是抗癌剂,其中第一个化合物和第二个化合物的数量产生治疗效果。

[0647] 本发明的另一个方面是治疗与不适当的p53水平相关的一或多种疾病的方法,该方法包括:给予需要这种治疗的哺乳动物一定数量的第一个化合物,其是本发明的化合物,或其可药用盐、溶剂化物、酯或前体药物;和一定数量的至少一种第二个化合物,第二个化合物是抗癌剂,其中第一个化合物和第二个化合物的数量产生治疗效果。

[0648] 本发明的另一个方面是治疗与HDM2蛋白相关的疾病或减缓其发展的方法,该方法包括:给予需要其的患者治疗有效量的药物组合物,该药物组合物含有至少一种可药用载体和至少一种按照本发明的化合物或其可药用盐、溶剂化物、酯或前体药物相结合。

[0649] 本发明的另一个方面是治疗患者的与不适当的p53水平相关的疾病或减缓其发展的方法,该方法包括:给予需要其的患者治疗有效量的药物组合物,该药物组合物含有至少一种可药用载体和至少一种按照本发明的化合物或其可药用盐、溶剂化物、酯或前体药物相结合。

[0650] 术语“药物组合物”还包括由一种以上(例如,两种)药学活性剂(例如,本发明的化合物和选自本文所描述的其它药剂的列表中的其它药剂)以及任何药学非活性的赋形剂组成的总成分(bulk composition)和单一剂量单位。总成分和每个单一剂量单位可以含有固定数量的前述“一种以上药学活性剂”。总成分还没有形成单一剂量单位的物质。说明性的剂量单位是口服剂量单位,例如片剂、丸剂等等。类似地,本文描述的治疗患者的方法(通过给予本发明的药物组合物)还包括给予前述总成分和单一剂量单位。

[0651] 本发明的另一个实施方案公开了制备上面公开的取代的化合物的方法。可以利用本领域众所周知的一些方法来制备该化合物。在一种方法中,起始原料1-苄基-3-(4-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-3-甲酸转变为它的二甲酸酯的二异丙基乙基铵盐。将该酯与1-(2-甲氧基-苯基)-哌啶结合,形成4-(2-甲氧基-苯基)-哌啶-基]-[3-(4-三氟甲基苯氧基)-哌啶-3-基]-甲酮的HCL盐,将其与4-三氟甲基-烟酸结合,形成目标化合物。可以制备本发明的其它取代的化合物。

[0652] 在反应的各个阶段,可以利用标准技术,例如过滤、溶剂蒸发等等,将化合物分离。也可以利用标准技术,例如重结晶、蒸馏、升华、色谱、转化为合适衍生物(可以将其重结晶,并转化为原料化合物),等等,将产物、中间体等等进行纯化。这种技术对本领域技术人员来说是众所周知的。

[0653] 用标准分析技术(例如,元素分析,NMR,质谱和IR光谱),可以分析本发明化合物的

化学组成和纯度以及进行表征。

[0654] 在另一个实施方案中,本发明提供了含有上述本发明的取代的化合物(作为活性组分)的药物组合物。该药物组合物通常另外包含可药用载体稀释剂、赋形剂或载体(本文统称为载体材料)。因为这种药物组合物的HDM2或MDM2拮抗活性,所以,它们在治疗癌症、异常细胞增殖等等疾病方面具有应用性。

[0655] 在又一个实施方案中,本发明公开了制备含有本发明化合物作为活性组分的药物组合物的方法。在本发明的药物组合物和方法中,典型地在活性组分与合适的载体材料的混合物中给予活性组分,其中根据目标给药形式来合适地选择载体材料,即口服片剂,胶囊剂(固体填充的、半固体填充的或液体填充的胶囊剂),构成用的粉剂,口服凝胶剂,酞剂,可分散的颗粒剂,糖浆剂,混悬剂等等,并且载体材料符合常规药物实践。例如,对于口服给药的片剂或胶囊剂,可于是活性药物组分与任何口服无毒的可药用惰性载体混合,例如乳糖,淀粉,蔗糖,纤维素,硬脂酸镁,磷酸氢钙,硫酸钙,滑石粉,甘露糖醇,乙醇(液态)等等。此外,当要求或需要时,合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂也可以结合进混合物中。粉剂和片剂可以包含大约5至大约95%的本发明的组合物。合适的粘合剂包括淀粉,明胶,天然糖,玉米甜味剂,天然和合成的树胶例如阿拉伯胶,海藻酸钠,羧甲基纤维素,聚乙二醇和石蜡。在这些剂型中的润滑剂包括硼酸,苯甲酸钠,乙酸钠,氯化钠等等。崩解剂包括淀粉,甲基纤维素,瓜尔豆胶等等。如果合适的话,也可以包括甜味剂和调味剂和防腐剂。

[0656] 下面更详细地讨论上面提到的一些术语,即崩解剂,稀释剂,润滑剂,粘合剂等等。

[0657] 另外,可以将本发明的组合物配制为持续释放形式,从而提供速率控制释放的任何一或多种组分或活性组分,使治疗效果达到最佳,即,抗细胞增殖活性达到最佳,等等。持续释放的合适剂型包括层状片,其含有一些不同崩解速率的层,或控制释放聚合物基质,其用活性组分浸渍,并且加工形成含有这种被浸透或包封的多孔聚合物基质的片剂形式或胶囊剂形式。

[0658] 液态制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂。例如,对于肠胃外注射液,可以包括水或水-丙二醇溶液,或者对于口服溶液剂、混悬剂和乳剂,可以加入甜味剂和抚慰剂。液态制剂还可以包括鼻内给予的溶液剂。

[0659] 适合于吸入的气雾剂可以包括溶液剂和粉末形式的固体,其可以与可药用载体(例如惰性压缩气体,例如氮气)联用。

[0660] 为了制备栓剂,首先将低熔点石蜡(例如,脂肪酸甘油酯的混合物例如可可脂)熔融,并通过搅拌或类似的混合方法,将活性组分均匀地分散在其中。然后将熔融的均匀混合物倒入合适大小的模型中,并冷却至凝固。

[0661] 还包括的是固体形式制剂,在使用之前不久,可以将其转变为液态制剂,用于口服或肠胃外给药。这种液体形式包括溶液剂、混悬剂和乳剂。

[0662] 还可以透皮递送本发明的化合物。透皮组合物可以采取乳膏剂、洗剂、气雾剂和/或乳剂的形式,并且可以包括在本领域用于该目的的常规基质或储器类型的透皮贴片中。

[0663] 优选,口服给予该化合物。

[0664] 优选,药物制剂是单位剂型。在这种形式中,将制剂再分成合适大小的单位剂量,其含有合适数量的活性组分,例如,可获得目标目的的有效量。

[0665] 在制剂的单位剂量中,根据具体应用,本发明活性组合物的数量通常可以不同或

进行调节,从大约1.0毫克至大约1,000毫克,优选大约1.0至大约500毫克,典型地是大约1至大约250毫克。使用的实际剂量可以根据患者的年龄、性别、体重和所治疗病症的严重程度来改变。这种技术对本领域技术人员来说是众所周知的。

[0666] 使用的实际剂量可以根据患者的要求和所治疗病症的严重程度来改变。确定具体情况的合适给药方案在本领域技术人员能力范围之内。为方便起见,根据需要,可以将总的日剂量分开,并在一天期间内分为几份给予。

[0667] 通常,含有活性组分的人用口服剂型可以每天给予1或2次。可以根据临床医师的判断来调节给药的数量和频率。对于口服给药,通常建议的日给药方案可以在每天大约1.0毫克至大约1,000毫克的范围(单一或分开剂量)。

[0668] 本发明的另一个方面是试剂盒,其包含治疗有效量的至少一种式1或2的化合物或所述化合物的可药用盐、溶剂化物、酯或前体药物和可药用载体、赋形剂或稀释剂。

[0669] 本发明的又一个方面是试剂盒,其包含适量的至少一种式1或2的化合物或所述化合物的可药用盐、溶剂化物、酯或前体药物和适量的至少一种上列的抗癌治疗和/或抗癌剂,其中两种或多种组分的数量产生目标治疗效果。

[0670] 胶囊剂是指特殊的容器或外壳,其由甲基纤维素、聚乙烯醇或变性明胶或淀粉制成,用于容纳或贮存包含活性组分的组合物。硬壳胶囊典型地由相对高的凝胶强度的骨和猪皮明胶制成。胶囊本身可以含有少量的染料、避光剂、增塑剂和防腐剂。

[0671] 片剂是指含有活性组分与合适稀释剂的压制或模制固体剂型。片剂可以如下制备:将通过湿式制粒法、干式制粒法或通过挤压获得的混合物或颗粒进行压制。

[0672] 口服凝胶剂指的是分散或溶解在亲水性半固体基质中的活性组分。

[0673] 成分的粉剂指的是含有活性组分和合适稀释剂(其可以悬浮在水或汁液中)的粉剂混合物。

[0674] 稀释剂是指通常构成组合物或剂型的主要部分的物质。合适的稀释剂包括:糖,例如乳糖,蔗糖,甘露糖醇和山梨糖醇;源于小麦、玉米、稻谷和马铃薯的淀粉;和纤维素,例如微晶纤维素。稀释剂在组合物中的数量可以在全部组合物的大约10至大约90%重量的范围,优选大约25至大约75%,更优选大约30至大约60%重量,更加优选大约12至大约60%。

[0675] 崩解剂是指加入到组合物中帮助它分裂(崩解)并释放药物的材料。合适的崩解剂包括淀粉;“冷水可溶性”变性淀粉,例如羧甲基淀粉钠;天然和合成的树胶,例如角豆荚果,卡拉牙胶,瓜尔胶,黄芪胶和琼脂;纤维素衍生物,例如甲基纤维素和羧甲基纤维素钠;微晶纤维素和交联微晶纤维素,例如交联羧甲基纤维素钠;海藻酸盐,例如海藻酸和海藻酸钠;粘土,例如膨润土;和泡腾混合物。崩解剂在组合物中的数量可以在组合物的大约2至大约15%重量的范围,更优选大约4至大约10%重量。

[0676] 粘合剂是指将粉末结合或“粘合”在一起并使它们通过形成颗粒而粘附的物质,由此在制剂中充当“粘附剂”。粘合剂可增加稀释剂或填充剂提供的粘结强度。合适的粘合剂包括糖,例如蔗糖;源于小麦、玉米稻谷和马铃薯的淀粉;天然树胶,例如阿拉伯胶,明胶和黄芪胶;海藻的衍生物,例如海藻酸,海藻酸钠和海藻酸钙铵;纤维素材料,例如甲基纤维素和羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素;聚乙烯吡咯烷酮;和无机物,例如硅酸镁铝。粘合剂在组合物中的数量可以在组合物的大约2至大约20%重量的范围,更优选大约3至大约10%重量,甚至更加优选大约3至大约6%重量。

[0677] 润滑剂是指加入到剂型中能够使已经压制之后的片剂、颗粒剂等等通过降低摩擦或磨耗而从模型或模具中脱模的物质。合适的润滑剂包括金属硬脂酸盐,例如硬脂酸镁,硬脂酸钙或硬脂酸钾;硬脂酸;高熔点的石蜡;和水溶性的润滑剂,例如氯化钠,苯甲酸钠,乙酸钠,油酸钠,聚乙二醇和d,1-亮氨酸。润滑剂通常在压制之前的最后步骤中加入,这是由于它们必须存在于颗粒剂的表面上和在颗粒剂与压片机的部件中间。润滑剂在组合物中的数量可以在组合物的大约0.2至大约5%重量的范围,优选大约0.5至大约2%,更优选大约0.3至大约1.5%重量。

[0678] 助流剂:其是防止颗粒结块并提高颗粒流动特性的物质,可于是流速平稳和均匀。合适的助流剂包括二氧化硅和滑石粉。助流剂在组合物中的数量可以在全部组合物的大约0.1%至大约5%重量的范围,优选大约0.5至大约2%重量。

[0679] 着色剂:其是给组合物或剂型提供颜色的赋形剂。这种赋形剂可以包括食物等级的染料和吸附到合适吸收剂例如粘土或氧化铝上的食物等级的染料。着色剂的数量可以从组合物的大约0.1至大约5%重量,优选大约0.1至大约1%变化。

[0680] 生物利用率是指:与标准或对照物相比较,活性药物组分或治疗部分从所给予的剂型中被系统循环吸收的比例和程度。

[0681] 制备片剂的常规方法是已知的。这种方法包括干法,例如,直接压制和将通过挤压所产生的颗粒进行压制,或湿法或其它特殊方法。制备其它给药形式的常规方法也是众所周知的,例如,制备胶囊剂、栓剂等等的常规方法。

[0682] 通过下列制备和实施例来举例说明本文所公开的发明,但不应该将其理解为对本公开范围的限制。其它技术途径和类似结构对本领域技术人员是显而易见的。

[0683] 下面的缩写具有下列含义,除非另外定义:

[0684] ACN:乙腈

[0685] AcOH:乙酸

[0686] DAST:(二乙基氨基)三氟化硫

[0687] DCC:二环己基碳二亚胺

[0688] DCU:二环己基脲

[0689] DCM:二氯甲烷

[0690] DI:去离子水

[0691] DIAD:偶氮二甲酸二异丙基酯

[0692] DIEA:二异丙基乙胺

[0693] DMAP:4-二甲基氨基吡啶

[0694] DME:二甲氧基乙烷

[0695] DMF:二甲基甲酰胺

[0696] DMFDMA:N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛

[0697] DMSO:二甲亚砜

[0698] DTT:二硫苏糖醇

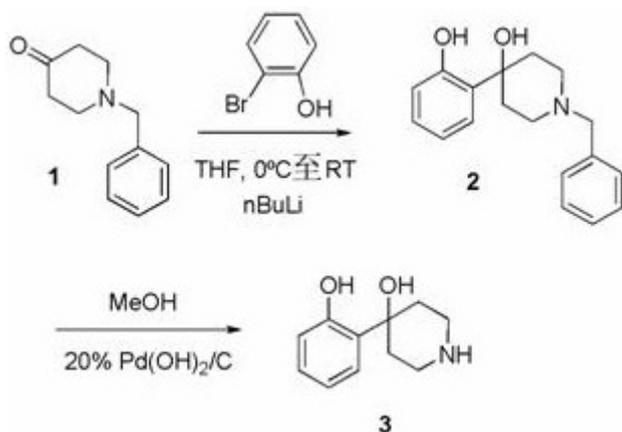
[0699] EDCI:1-(3-二甲基氨基-丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐

[0700] EtOAc:乙酸乙酯

[0701] EtOH:乙醇

- [0702] HATU: N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸盐
- [0703] Hex: 己烷
- [0704] HOBt: 1-羟基苯并三唑
- [0705] HPLC: 高压液相色谱
- [0706] LCMS: 液相色谱质谱
- [0707] LDA: 二异丙基胺基锂
- [0708] mCPBA: 间氯过苯甲酸
- [0709] MeOH: 甲醇
- [0710] MTT: (3-[4,5-二甲基-噻唑-2-基]-2,5-二苯基四唑溴化物, 噻唑蓝)
- [0711] NMR: 核磁共振
- [0712] PFP: 五氟苯酚
- [0713] PMB: 对甲氧基苯甲基
- [0714] Pyr: 吡啶
- [0715] Rb: 圆底烧瓶
- [0716] Rbt: 圆底烧瓶
- [0717] RT: 室温
- [0718] SEMCl: 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯
- [0719] TBTU: O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐
- [0720] TEA: 三乙胺
- [0721] Tr: 三苯基甲烷
- [0722] Trt: 三苯基甲烷
- [0723] TrCl: 三苯基一氯甲烷
- [0724] TFA: 三氟乙酸
- [0725] THF: 四氢呋喃
- [0726] TLC: 薄层色谱
- [0727] TMS: 三甲基甲硅烷基
- [0728] 制备取代的哌啶(在表1所包括的HDM2抑制剂的合成中使用)的代表性方法
- [0729] 代表性的实施例1: 4-(2-羟基苯基)哌啶-4-醇3的制备

[0730]

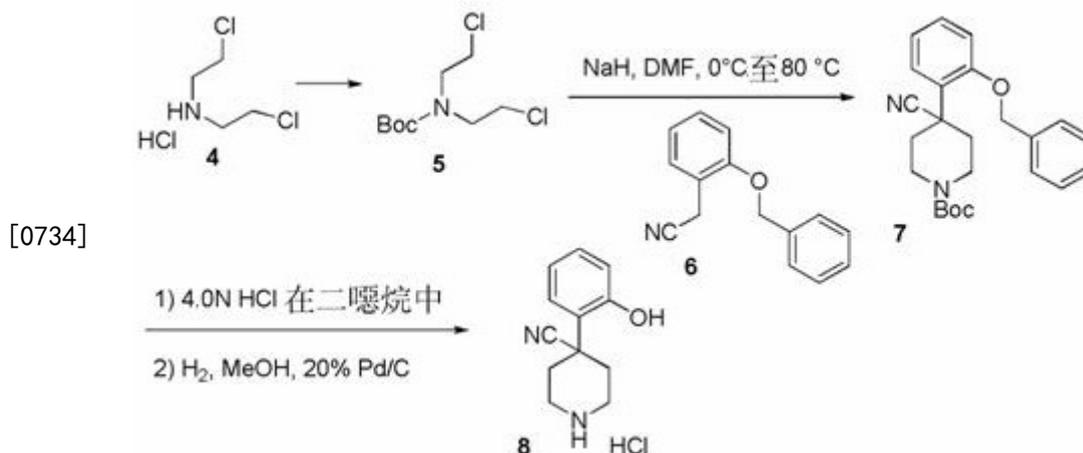


- [0731] 步骤1: 在室温下,将n-BuLi (1.6M, 20 mL, 32 mmol, 在己烷中) 加入到Et₂O (30 mL) 中。在室温下,逐滴加入2-溴苯酚 (1.8 mL, 16 mmol)。在加入期间,观察到回流。将大号

冷凝器装到烧瓶上,恢复加入。加入之后,搅拌45 min(分钟)。在室温下,快速加入n-苄基哌啶酮(3 mL,16 mmol)。1.5小时之后,加入NH₄Cl,并用EtOAc提取反应。将有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到粘性油,静置时其结晶。加入己烷,滤出结晶物质。将沸腾的己烷加入到初滴晶体2中。将浆液搅拌,滤出结晶物质,并在氮气氛围中干燥。干燥之后,获得2.32g晶体产物,LCMS纯度>99.5%。

[0732] 步骤2: 向在25mL MeOH中的2(2.04g,5.46mmol)中加入20% Pd(OH)₂/C(1g,50%w/w)。将该混合物在室温下、在H₂氛围中搅拌过夜。通过硅藻土垫过滤反应物,将滤液浓缩至干,得到1.03g(100%产率)固体产物3。

[0733] 代表性的实施例2: 4-(2-羟基苯基)哌啶-4-腈盐酸盐8的制备

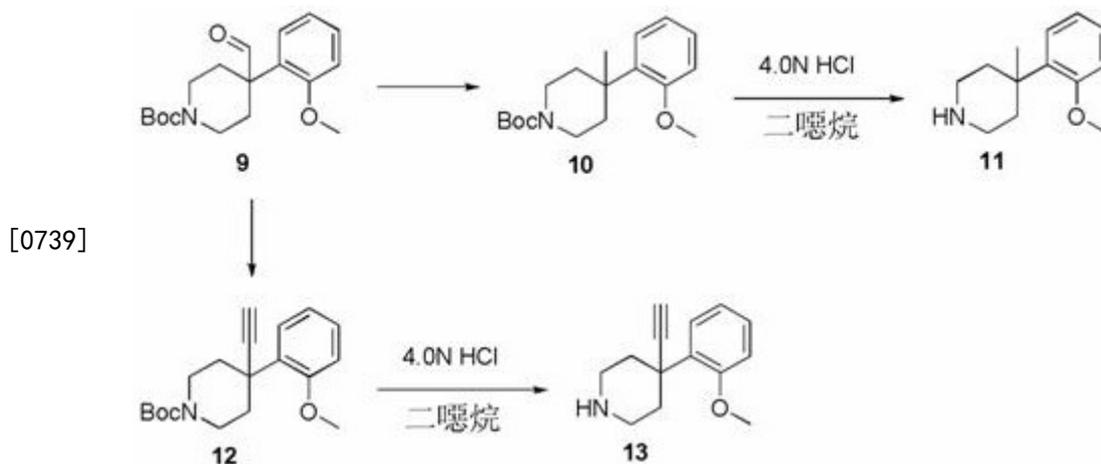


[0735] 步骤1: 向溶于乙腈/水(800/80ml)的胺4(80g,45 mmol,1当量)中加入氢氧化钠(2当量,291 mmol,36g),搅拌该溶液,逐滴加入溶于乙腈(200mL)中的Boc酸酐(1.02当量,46 mmol,101g),并在室温下搅拌18小时。除去挥发物,达到300mL,滤出固体残余物。用二氯甲烷洗涤固体,蒸发溶剂,提供102g中间体5。

[0736] 步骤2: 将腈6(15g,1当量)溶于DMF(100 mL)中,并冷却至0°C。加入NaH(60%,在矿物油中,2.1当量),并将该反应加热至23°C,搅拌10 min。加入二氯化物5(1当量),并将该反应加热至80°C,搅拌过夜。将该反应冷却至23°C,用饱和NH₄Cl水溶液(20 mL)淬灭。将该混合物用EtOAc(3x100mL)提取。用盐水(1x50ml)洗涤有机层,用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩至干。用硅胶色谱纯化残余物(10%至80%乙酸乙酯/己烷),提供21.4 g中间体7(74%产率)。

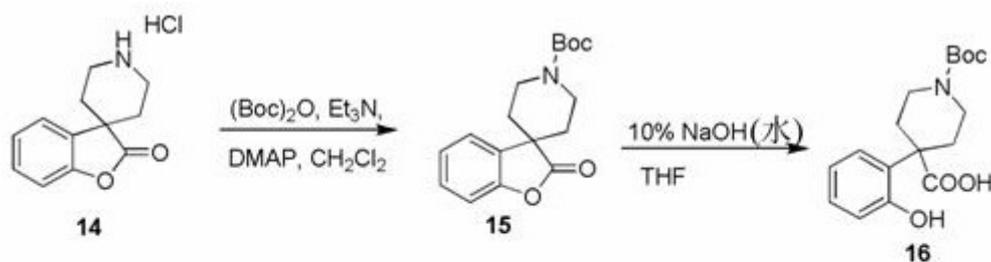
[0737] 步骤3: 将中间体7(15.6gm,1当量)溶于MeOH(150 mL)中。将该溶液用氮气脱气几次。加入Pd/C(20%,3 mg),并鼓入H₂几分钟。将该反应在H₂球囊条件下、在23°C下搅拌4小时。通过硅藻土垫过滤反应物,将滤液浓缩至干,得到11.8g(98%产率)产物,向其中加入4M HCl/二噁烷(120 mL)。在23°C下将浆液搅拌1.5小时。浓缩该溶液,得到盐酸盐8(9g,96%产率,2步)。

[0738] 代表性的实施例3: 4-(2-甲氧基苯基)-4-甲基哌啶11和4-乙炔基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶13的制备

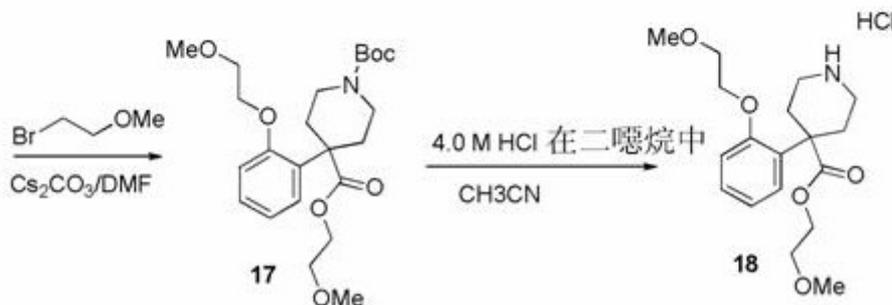


[0740] 按照公开的方法 (*J. Org. Chem.*, 2001, 4, 1434)、由相应的醛9制备中间体10。按照与实施例2步骤3所描述方法相同的方法, 获得哌啶11。使用Ohira's磷酸酯, 由相同的醛9制备中间体12。按照与实施例2步骤3所描述方法相同的方法, 获得哌啶13。

[0741] 代表性的实施例4: 4-(2-(2-甲氧基乙氧基)苯基)哌啶-4-甲酸2-甲氧基乙基酯盐酸盐18的制备



[0742]



[0743] 步骤1: 在室温下, 向14 (3.3 mmol, 0.8 g) 的二氯甲烷和三乙胺 (8.25mmol, 1.15ml) 搅拌悬浮液中加入二碳酸二叔丁基酯 (4.0 mmol, 0.87 g), 而后加入DMAP (0.33mmol, 40 mg)。在室温下搅拌该反应混合物6小时, 然后用EtOAc (200ml) 稀释, 用水 (2x40ml)、盐水 (40ml) 洗涤, 然后干燥 (Na_2SO_4)。真空除去溶剂。获得粗品15 (0.97 g) 无色油, 其不用进一步纯化就在下一步中使用。

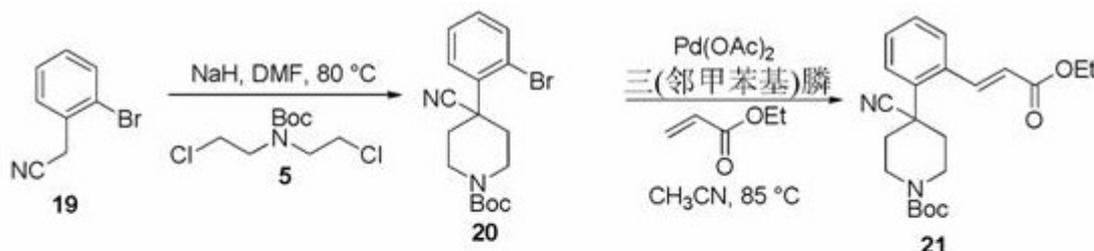
[0744] 步骤2: 向15 (0.33 mmol, 100 mg) 的THF (1ml) 搅拌溶液中加入10% NaOH (2ml), 并将该溶液在室温下搅拌过夜。将该反应混合物用0.5N HCl中和至~pH4, 然后用EtOAc (2x25ml) 提取。将合并的有机层干燥, 浓缩。获得粗品16 (110 mg) 白色固体, 其不用进一步纯化就在下一步中使用。

[0745] 步骤3: 在室温下, 向16 (0.44 mmol, 0.140 g) 的DMF (5mL) 搅拌溶液中加入碳酸铯

(4.4 mmol, 1.43 g), 而后加入2-溴乙基甲基醚(4.4 mmol, 0.42 mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。真空除去溶剂。将残余物溶于EtOAc (50ml) 中, 用水 (2x10ml)、盐水 (10ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄)。真空除去溶剂。用Biotage纯化粗品 (EtOAc/己烷: 0~25%), 得到纯的17。

[0746] 步骤4: 在室温下, 向17的乙腈溶液中加入4.0M盐酸/1,4-二噁烷。10 min之后, 通过冷冻干燥除去溶剂和挥发物, 得到18浅黄色油。

[0747] 代表性的实施例5: 3-(2-(4-氰基哌啶-4-基) 苯基) 丙酸乙酯盐酸盐22的制备



[0748]



[0749] 步骤1: 将腈19 (1.0 g, 5.10 mmol) 溶于DMF (20 mL) 中, 并冷却至0°C。加入NaH (60%, 在矿物油中, 449 mg, 11.22mmol), 并将该反应加热至23°C, 搅拌10 min。加入二氯化物 (5, 1.3 g, 5.36 mmol), 并将该反应在80°C下加热过夜。将该反应冷却至23°C, 用饱和NH₄Cl水溶液 (5 mL) 淬灭。用EtOAc (3x) 提取混合物。将有机层用盐水 (1x) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩。将粗品残余物用EtOAc/己烷重结晶, 获得纯的4-(2-溴苯基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁基酯类白色固体 (20, 1.1 g, 59%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70-7.68 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 4.31-4.27 (m, 2H), 3.29 (bt, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 1.98 (td, 2H), 1.48 (s, 9H)。

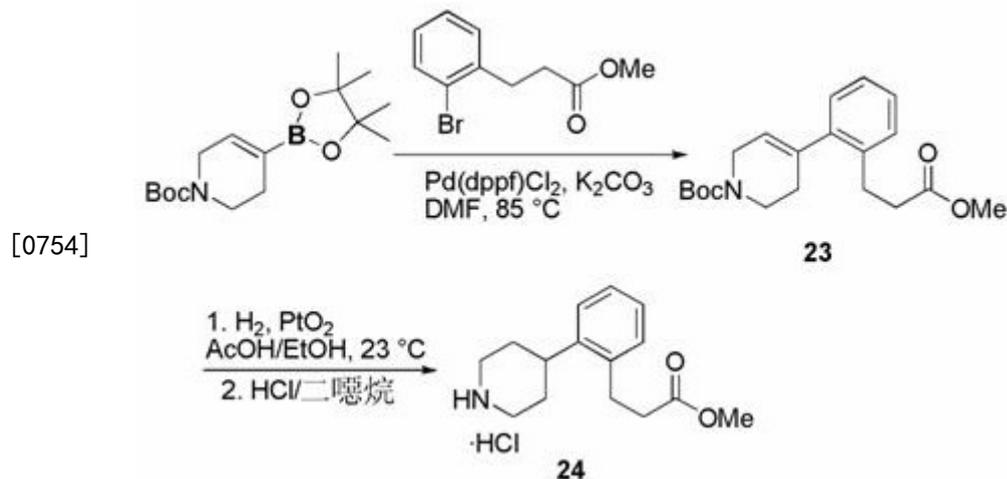
[0750] 步骤2: 将4-(2-溴苯基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (20, 100 mg, 0.28 mmol) 和 Pd(OAc)₂ (7.0 mg, 0.030 mmol) 加入到管瓶中, 而后加入三(邻甲苯基)膦 (14 mg, 0.047 mmol)。将反应管用Ar吹扫 (3x)。加入无水CH₃CN (1.4 mL) 和Et₃N (103 μl, 0.74 mmol), 而后加入丙烯酸乙酯 (36 μl, 0.33 mmol)。将该反应混合物在85°C下加热过夜。浓缩该反应。将Et₂O (2mL) 加入到该混合物中, 然后通过硅藻土过滤。用硅胶色谱纯化粗品残余物 (梯度, 10%至20% EtOAc/己烷), 得到 (E)-4-氰基-4-(2-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯基) 苯基) 哌啶-1-甲酸叔丁基酯浅黄色油 (21, 102 mg, 96%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.41 (td, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.29 (q, 1H), 3.29 (bt, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H), 1.90 (dt, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.35 (t, 3H)。

[0751] 步骤3: 将 (E)-4-氰基-4-(2-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯基) 苯基) 哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (21, 278 mg, 0.72 mmol) 溶于MeOH (7 mL) 中。将该溶液用Ar脱气2 min。加入Pd/C (10%, 30 mg), 并鼓入H₂几分钟。将该反应混合物在23°C、在H₂球囊条件下搅拌过夜。通过硅藻土过滤该溶液, 浓缩, 得到4-氰基-4-(2-(3-乙氧基-3-氧代丙基) 苯基) 哌啶-1-甲酸叔丁基酯。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.30 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 4.28 (bd,

2H), 4.17 (q, 2H), 3.29-3.25 (m, 4H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.34-2.30 (m, 2H), 1.91 (td, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.26 (t, 3H)。LC/MS RT(保留时间)(5 min方法)=2.19 min(分钟)。质量观测值:287.22 (M-Boc+H)。

[0752] 步骤4: 在23℃, 将4M HCl/二噁烷(905μl, 3.62 mmol) 加入到纯的4-氰基-4-(2-(3-乙氧基-3-氧代丙基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯中, 并搅拌2小时。将该溶液浓缩, 得到3-(2-(4-氰基哌啶-4-基)苯基)丙酸乙酯盐酸盐(22, 230 mg, 99%产率, 2步)。

[0753] 代表性的实施例6: 3-(2-(哌啶-4-基)苯基)丙酸乙酯盐酸盐24的合成

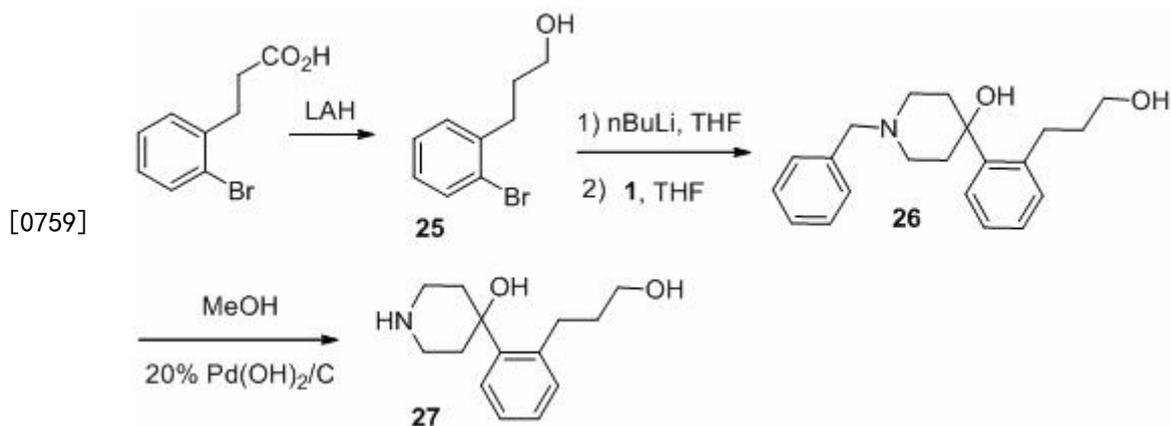


[0755] 步骤1: 将3-(2-溴苯基)丙酸甲酯(715 mg, 2.94 mmol)和3,6-二氢-2H-吡啶-1-N-Boc-4-硼酸频哪醇酯(1.0 g, 3.23 mmol)加入到烧瓶中, 而后加入Pd(dppf)Cl₂(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯(II), 151 mg, 0.21 mmol)和K₂CO₃(1.22 g, 8.82 mmol)。将反应烧瓶用Ar吹扫(3x)。加入无水DMF(22 mL), 并将该溶液脱气10 min。将该反应混合物加热至85℃, 过夜。通过硅藻土过滤该混合物, 并浓缩。用硅胶色谱纯化粗品残余物(梯度, 10%至30% EtOAc/己烷), 得到4-(2-(3-甲氧基-3-氧代丙基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯(23)浅黄色油(970 mg, 96%产率)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.21-7.16 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 1H), 5.57-5.55 (m, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。LC/MS RT(5 min方法)=2.10 min。质量观测值: 246.19 (M-Boc+H)。

[0756] 步骤2: 将23(310 mg, 0.90 mmol)溶于EtOH/AcOH(4 mL/4 mL)中。将该溶液用Ar用脱气2 min。将PtO₂(61 mg, 0.27 mmol)加入到该混合物中, 并鼓入H₂ 2 min。将该反应在H₂球囊条件下搅拌过夜。通过硅藻土过滤该反应混合物, 浓缩, 得到4-(2-(3-甲氧基-3-氧代丙基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯。LC/MS RT(5 min方法)=2.47 min。质量观测值: 248.21 (M-Boc+H)。

[0757] 在23℃, 将4M HCl/二噁烷(2.2 mL, 8.97 mmol)加入到纯的4-(2-(3-甲氧基-3-氧代丙基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯中, 并搅拌过夜。浓缩该反应混合物, 得到3-(2-(哌啶-4-基)苯基)丙酸甲酯盐酸盐(24, 250 mg, 98%产率)。LC/MS RT(5 min方法)=1.14 min。质量观测值: 248.16 (M+H)。

[0758] 代表性的实施例7: 4-(2-(3-羟基丙基)苯基)哌啶-4-醇27的制备



[0760] 步骤1: 在0℃, 向在THF中的3-(2-溴-苯基)丙酸(2.0g, 8.73mmol)中加入LAH(8.73ml, 8.73mmol, 1eq)。将该混合物在0℃下搅拌1小时。通过加入Na₂SO₄·10H₂O来淬灭反应, 并搅拌15 min。用EtOAc稀释该反应混合物, 并用1N HCl和盐水洗涤。过滤, 浓缩至干, 得到1.16g粗品产物醇25(62%产率)。

[0761] 步骤2: 在-78℃, 向在8mL THF中的25(0.46g, 2.14mmol)中慢慢地加入nBuLi(2.9ml, 4.28mmol, 2.0 eq)。将该混合物在-78℃下搅拌30 min, 而后加入1-苯甲基-4-哌啶酮1(405mg, 2.14mmol, 1eq)(在3mL THF中)。在-78℃搅拌该混合物, 并在1小时内升温至-10℃, 然后在室温下搅拌2小时。用MS指示反应混合物, 用水淬灭反应。用EtOAc稀释反应, 用水和盐水洗涤。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩。用硅胶色谱纯化残余物(10%至60%乙酸乙酯/己烷), 提供0.154g产物26(22%产率)。

[0762] 步骤3: 在室温下, 向在2mL MeOH中的26(90mg, 0.28mmol)中加入20% Pd(OH)/C(72mg, 80%w/w)。将该反应在H₂球囊条件下搅拌过夜。通过硅藻土过滤该反应混合物, 浓缩, 得到57mg产物27(85%产率)。

[0763] 代表性的实施例8: 3-(2-(哌啶-4-基)苯基)丙腈盐酸盐28的合成



[0765] 步骤1: 将代表性实施例6的步骤3获得的4-(2-(3-甲氧基-3-氧代丙基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(300 mg, 0.86 mmol)溶于EtOH/水(6.0 mL/5滴)中。加入KOH(121 mg, 2.16 mmol), 并将该反应在70℃下加热3小时。将该反应混合物冷却, 然后浓缩。将残余物溶于水, 并用1M HCl酸化至~pH4。用EtOAc(3 x 15 mL)提取该溶液, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩。

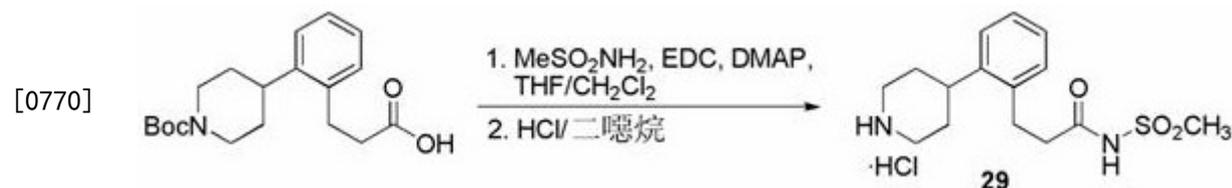
[0766] 步骤2: 将粗品酸(100 mg, 0.30 mmol)溶于CH₂Cl₂(3.0 mL)中, 然后加入DMF(2滴)。逐滴加入草酰氯(34μL, 0.36 mmol), 并将该反应在23℃、在Ar氛围中搅拌1小时。将NH₄OH(28%)加入到该反应混合物中, 并搅拌15 min。将该混合物用EtOAc(2 x 15 mL)提取。用水(1 x 20 mL)和盐水(1 x 20 mL)洗涤有机层。用Na₂SO₄干燥该溶液, 浓缩。

[0767] 步骤3: 在Ar氛围中, 将粗品酰胺(96 mg, 0.29 mmol)溶于吡啶(700μL)中。将该混合物冷却至0℃, 并逐滴加入POCl₃(28 μL, 0.30 mmol)。将该混合物加热至23℃, 并进一步搅拌3小时。将该反应混合物用2M HCl(~1 mL)淬灭, 并用EtOAc(2 x 15 mL)提取。用饱和

CuSO₄ (2 x 15 mL) 和盐水 (1 x 15 mL) 洗涤有机层。用Na₂SO₄干燥该溶液, 浓缩。

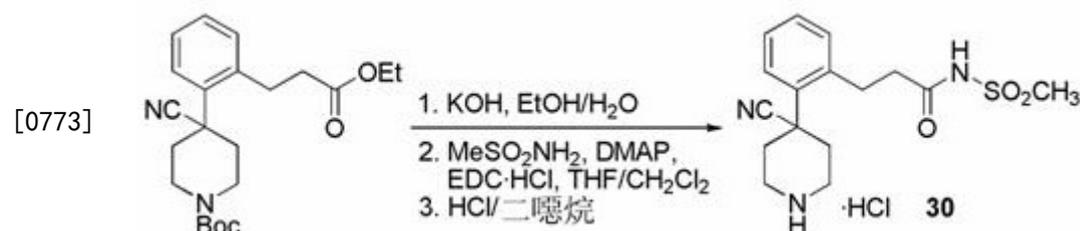
[0768] 步骤4: 在23℃, 在Ar氛围中, 向粗品Boc-哌啶脲中加入4M HCl/二噁烷 (725 μL, 2.90 mmol), 并搅拌1小时。浓缩该反应混合物, 获得3-(2-(哌啶-4-基) 苯基) 丙腈盐酸盐 28。LC/MS RT (5 min方法)=0.92 min。质量观测值: 215.15 (M+H)。

[0769] 代表性的实施例9: N-(甲基磺酰基)-3-(2-(哌啶-4-基) 苯基) 丙酰胺盐酸盐 29 的合成



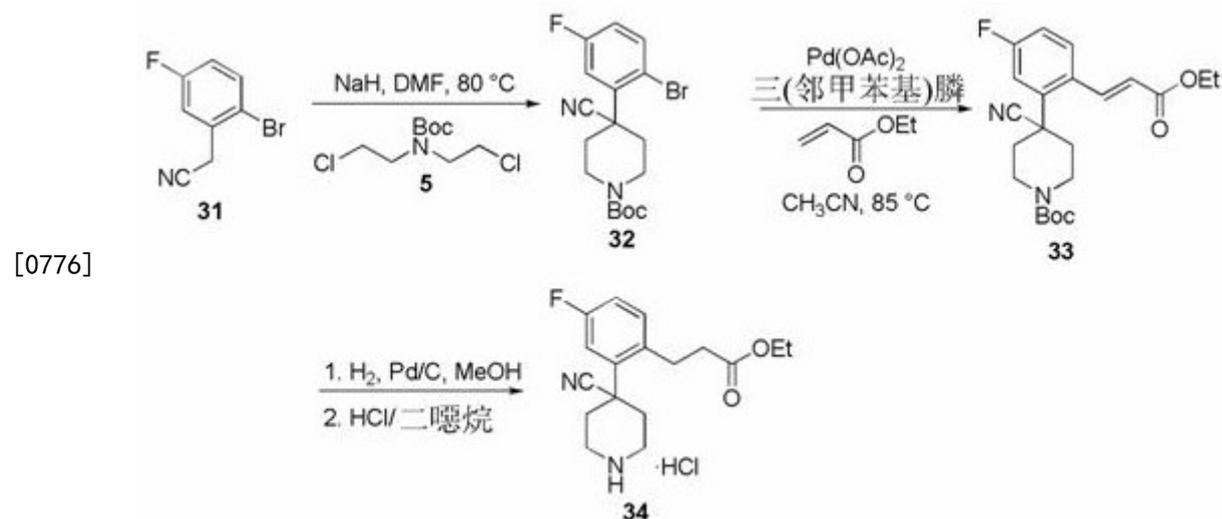
[0771] 将代表性实施例8的步骤1获得的酸3-(2-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基) 苯基) 丙酸 (40 mg, 0.12 mmol) 和甲烷磺酰胺 (17 mg, 0.18 mmol) 溶于THF/CH₂Cl₂ (0.5 mL/1.0 mL) 中。加入DMAP (22 mg, 0.18 mmol) 和EDC·HCl (35 mg, 0.18 mmol), 并将该反应在23℃搅拌过夜。将水加入到该反应混合物中, 并用EtOAc (2 x 10 mL) 提取。用Na₂SO₄干燥有机层, 浓缩。

[0772] 代表性的实施例10: 3-(2-(4-氰基哌啶-4-基) 苯基) -N-(甲基磺酰基) 丙酰胺盐酸盐 30 的合成



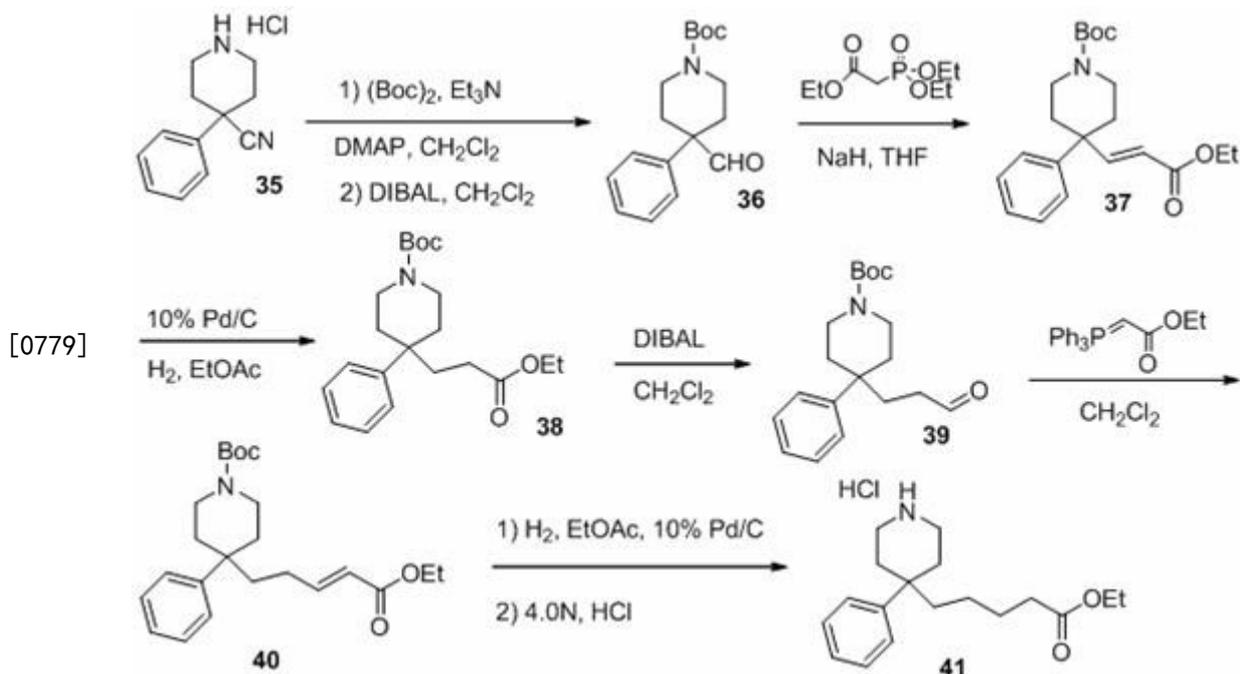
[0774] 按照与上述方法类似的方法, 水解从代表性实施例5的步骤3获得的酯: 4-氰基-4-(2-(3-乙氧基-3-氧代丙基) 苯基) 哌啶-1-甲酸叔丁基酯, 得到甲酸: 4-氰基-4-(2-(3-乙氧基-3-氧代丙基) 苯基) 哌啶-1-甲酸叔丁基酯。形成酰基磺酰胺, 而后Boc-脱保护, 而后合成胺 29, 得到3-(2-(4-氰基哌啶-4-基) 苯基) -N-(甲基磺酰基) 丙酰胺盐酸盐 30。

[0775] 代表性的实施例11: 3-(2-(4-氰基哌啶-4-基)-4-氟苯基) 丙酸乙酯盐酸盐 34 的合成



[0777] 制备3-(2-(4-氰基哌啶-4-基)-4-氟苯基)丙酸乙酯盐酸盐34的方法(LC/MS RT(5 min方法)=1.19 min,Mass观测值:305.16(M+H))与制备3-(2-(4-氰基哌啶-4-基)苯基)丙酸乙酯盐酸盐22所使用的方法(代表性的实施例5)相同,在步骤1中用腈31替代腈19。

[0778] 代表性的实施例12: 5-(4-苯基哌啶-4-基)戊酸乙酯盐酸盐41的制备



[0780] 步骤1: 在室温下,向35(4.5 mmol,1.0 g)的二氯甲烷和三乙胺(11mmol,1.6ml)搅拌悬浮液中加入二碳酸二叔丁基酯(5.4 mmol,1.2 g),而后加入 DMAP (0.45mmol,55 mg)。在室温下搅拌反应混合物过夜,然后用 EtOAc (50ml)稀释,用水(2x10ml)、盐水(10ml)洗涤,然后干燥(MgSO_4)。真空除去溶剂。获得粗品(1.3 g)淡褐色油。在 0°C ,向该粗品(4.5 mmol,1.2 g)的二氯甲烷溶液中加入二异丁基氢化铝(DIBAL , 1.0M,在 DCM 中,5.0 mL,5.0mmol)。在室温下搅拌该反应混合物2小时。然后加入罗谢尔盐溶液,并将该混合物强力搅拌1小时,然后用 EtOAc 稀释。分离有机相,并将水相用 EtOAc 提取。用盐水洗涤合并的有机层,干燥(MgSO_4),浓缩。获得粗品36淡黄色油(~1.2g),其不用进一步纯化就在下一步中使用。

[0781] 步骤2: 将氢化钠(60%,在矿物油中,200mg,5mmol)用己烷洗涤两次,然后加入 THF ,冷却至 0°C 。加入Triethylphosphoro acetate(三乙基磷酰乙酸酯,1ml,5.4 mmol),并将该混合物搅拌30 min,然后加入36的 THF 溶液,加热至室温,在室温下搅拌过夜。用饱和 NH_4Cl 淬灭该反应,并用 EtOAc 提取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO_4),浓缩,在Biotage上纯化(EtOAc /己烷:10~25%),得到37无色油(0.6g)。

[0782] 步骤3: 在室温下,向37(1.67 mmol,0.6 g)的 EtOAc 搅拌溶液中加入催化数量的10%钯/碳,并将该反应混合物用氢气吹扫。在室温下搅拌4小时之后,通过硅藻土过滤该混合物,真空浓缩,得到38(0.5 g)橙色油,其不用进一步纯化就在下一步中使用。

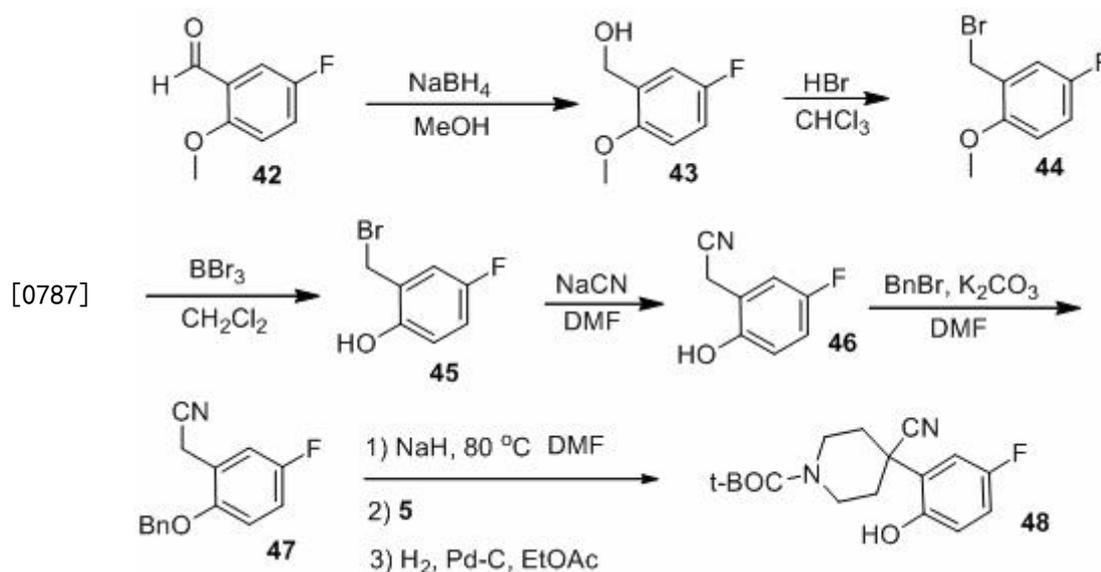
[0783] 步骤4: 在 0°C ,向38的二氯甲烷溶液中加入二异丁基铝。在 -78°C 下搅拌该反应混合物1小时。然后加入罗谢尔盐溶液,并将该混合物强力搅拌30 min,然后用 EtOAc 提取。分离有机相,并将水相用 EtOAc 提取,干燥(MgSO_4),浓缩。粗品39不用进一步纯化就可以用于

下一步。

[0784] 步骤5: 在室温下,向39的DCM搅拌溶液中加入(乙氧羰基亚甲基)三苯基膦,并将该反应混合物回流搅拌过夜。真空除去溶剂。在Biotage上纯化粗品(EtOAc/己烷:10~25%),得到40无色油。

[0785] 步骤6: 向40的EtOAc搅拌溶液中加入催化数量的10%钯/碳,并将该反应混合物用氢气吹扫。在室温下搅拌过夜之后,通过硅藻土过滤该混合物,真空浓缩,得到无色油,向其中加入4.0M盐酸/1,4-二噁烷。1小时之后,通过冷冻干燥除去溶剂和挥发物,得到41浅黄色油。

[0786] 代表性的实施例13: 氟化氰基苯基哌啶(5-氟区域异构体) 4-氰基-4-(5-氟-2-羟基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯48的合成路线



[0788] 步骤1: 在室温下,向在MeOH(68 mL)中的42(1 eq,17.1 mmol,2.6 g)中加入NaBH₄(1.2 eq,20.5 mmol,775 mg),并将该反应混合物搅拌18小时,然后真空浓缩。用乙酸乙酯稀释粗品残余物,用1N HCl水溶液、然后盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到43(2.8 g)浅黄色油

[0789] 步骤2: 在室温下,向43(1 eq,17.9 mmol,2.8 g)(在CHCl₃(18 mL)中)中加入HBr(22 mL),并将该反应混合物搅拌2小时,然后用二氯甲烷稀释,用水、然后盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到44(3.3 g)类白色固体。

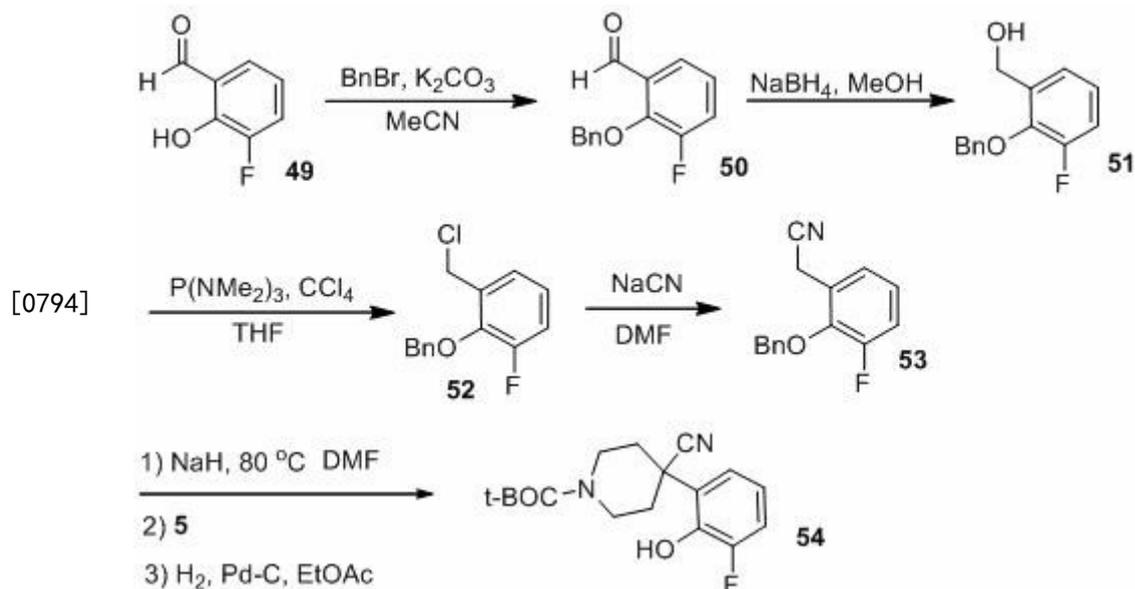
[0790] 步骤3: 在-78℃,用5 min向44(1 eq,8.67 mmol,1.9 g)(在CH₂Cl₂(58 mL)中)中逐滴加入BBr₃溶液(1.5 eq,13 mmol,13 mL),在-78℃搅拌3小时,然后加热至室温,搅拌18小时。用水(10 mL)淬灭该反应,用二氯甲烷提取,然后用乙酸乙酯提取,将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到45(~2 g)褐色油状固体。

[0791] 步骤4: 在室温下,向45(1 eq,8.5 mmol,1.75 g)(在DMF(43 mL)中)中加入NaCN(1.1 eq,9.30 mmol,460 mg),并在室温下搅拌3天。将该反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯提取,用水(3X)、然后盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到46(1.47 g)棕色油

[0792] 步骤5: 在氩气氛围中,在室温下,在搅拌下,向NaH(2.2 eq,2.05 mmol,82 mg)加入46(1 eq,0.93 mmol,225 mg)和胺5(1.0 eq,0.93 mmol,225 mg)的DMF(9 mL)溶液,并在室温下搅拌0.5小时,然后在80℃下加热5小时。将该反应冷却至室温,用水(~10 mL)淬灭,

用乙酸乙酯提取,用水(3X)、然后盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩。用快速硅胶色谱纯化(10%→20%→50% EtOAc/己烷),得到4-(2-(苄氧基)-5-氟苯基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁基酯(236 mg)粘性的棕色油。向4-(2-(苄氧基)-5-氟苯基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁基酯(1 eq,0.9 mmol,370 mg)(在乙酸乙酯(9 mL)中)中加入Pd-C(100 mg),用H₂吹扫该反应容器,并在室温下、在H₂氛围(球囊)中搅拌3小时。通过硅藻土过滤该反应混合物,真空浓缩,得到48(250 mg)橙色泡沫体。

[0793] 代表性的实施例14: 氟化氰基苯基哌啶(3-氟区域异构体) 4-氰基-4-(5-氟-2-羟基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯54的合成路线



[0795] 步骤1: 在室温下,向49(1 eq,21 mmol,3 g)(在MeCN(107 mL)中)中加入BnBr(1.1 eq,24 mmol,2.8 mL),而后加入K₂CO₃(1.5 eq,32 mmol,4.4 g),并将该反应混合物在室温下搅拌18小时,通过硅藻土过滤,并真空除去溶剂。将粗品残余物溶于醚中,用水洗涤,然后用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到50浅黄色油(5 g)。

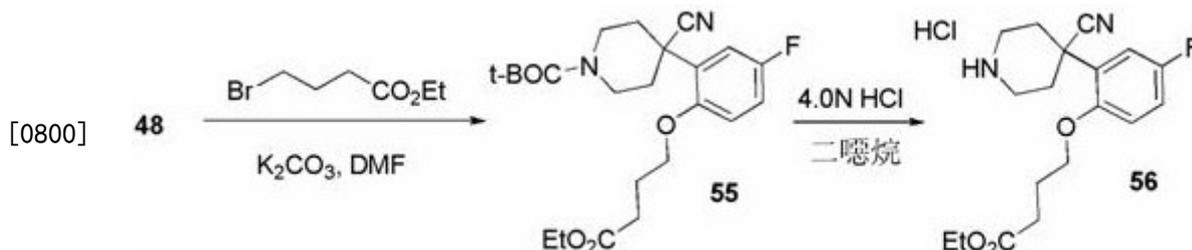
[0796] 步骤2: 在0℃,向50(1 eq,22 mmol,5 g)(在MeOH(109 mL)中)中加入NaBH₄(1.2 eq,26 mmol,0.99 g),并将该反应混合物加热至室温,搅拌18小时,然后真空浓缩。用乙酸乙酯稀释粗品残余物,用1N HCl水溶液洗涤,然后用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到51(4.1 g)无色油。

[0797] 步骤3: 在0℃,在氩气氛围中,向51(1 eq,4.15 mmol,963 mg)和CCl₄(1.1 eq,4.56 mmol,441 μl)(在THF(28 mL)中)中逐滴加入P(NMe₂)₃(1.1 eq,4.56 mmol,829 μl),并用2小时将该反应混合物加热至室温,额外搅拌2小时。用TLC观察到51耗尽之后,真空除去溶剂,将粗品残余物52溶于DMF(15 mL)中,加入NaCN(1.1 eq,4.56 mmol,224 mg),并将该反应混合物在室温下搅拌18小时。将该混合物用乙酸乙酯稀释,用水(3X)、然后盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到53(733 mg)暗红色油

[0798] 步骤4: 在氩气氛围中,在室温下,在搅拌下,向NaH(2.2 eq,2.74 mmol,109 mg)中加入53(1 eq,1.24 mmol,300 mg)和5(1.1 eq,1.24 mmol,300 mg)的DMF(10 mL)溶液,并在室温下搅拌0.5小时,然后在80℃下加热5小时。将该反应冷却至室温,用水(~10 mL)淬灭,用乙酸乙酯提取,用水(3X)、然后盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩。用快速硅胶色

谱纯化(10%→20%→40% EtOAc/己烷),得到4-(2-(苄氧基)-3-氟苯基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁基酯(189 mg) 橙色油。向4-(2-(苄氧基)-3-氟苯基)-4-氰基哌啶-1-甲酸叔丁基酯(1 eq, 5 mmol, 1.86 g) (在乙酸乙酯(45 mL)中)中加入Pd-C(300 mg),用H₂吹扫该反应器,在室温下、在H₂氛围(球囊)中搅拌3小时。通过硅藻土过滤该反应混合物,真空浓缩,得到54(1.45 g)无色油。

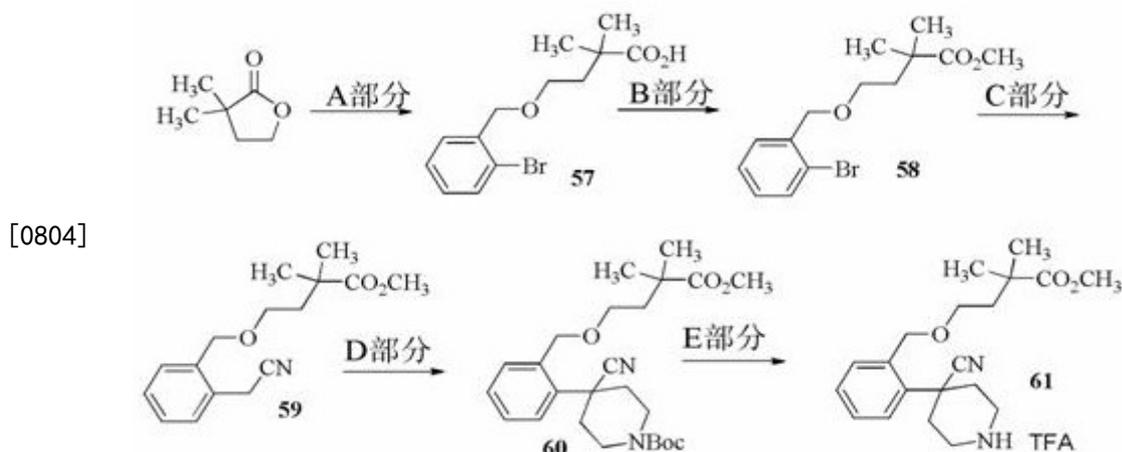
[0799] 代表性的实施例15: 4-(2-(4-氰基哌啶-4-基)-4-氟苯氧基)丁酸乙酯56的制备



[0801] 步骤1: 在室温下,向48(1 eq, 0.78 mmol, 250 mg)和4-溴丁酸乙酯(1.1 eq, 0.86 mmol, 167 mg)的DMF搅拌溶液中加入K₂CO₃(2.5 eq, 2.34 mmol, 324 mg),并搅拌该反应混合物18小时。将该混合物用水稀释,用乙酸乙酯提取,用水(3X)、然后盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到55(151 mg) 橙色油。

[0802] 步骤2: 在室温下,将55(1 eq, 0.348 mmol, 151 mg)的溶液在HCl/二噁烷(1 mL)中搅拌2小时,然后真空浓缩至干。将粗品残余物溶于二氯甲烷中,用碳酸氢钠(水溶液)、然后盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到56(80 mg) 暗棕色油。

[0803] 代表性的实施例16: 4-(2-(4-氰基哌啶-4-基)苄氧基)-2,2-二甲基丁酸甲酯2,2,2-三氟乙酸盐61的制备



[0805] A部分: 在氮气氛围中,将一份粉末氢氧化钾(3.99 g, 60.5 mmol)加入到3,3-二甲基二氢咪喃-2(3H)-酮(2.76 g, 24.2 mmol)和2-溴苄基溴(13.3 g, 53.2 mmol) (在无水甲苯(100 mL)中)中。将该反应混合物加热至回流,保持3小时,冷却至室温,转入分液漏斗中,用1N氢氧化钠水溶液(2×50 mL)提取。将合并的水层用醚(50 mL,弃置)洗涤,然后用2N盐酸将pH值调节至~1,用醚(3×60 mL)提取。将合并的有机层用盐水(50 mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并减压除去溶剂。将化合物57(2.10 g, 29%产率)分离为浅棕色油: ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.51(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.45(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.33-7.26(m, 1H), 7.12(td, J=7.7, 1.4 Hz, 1H), 4.53(s, 2H), 3.64(t, J=6.6 Hz, 2H), 3.49(s,

1H), 1.97 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.25 (s, 6H)。

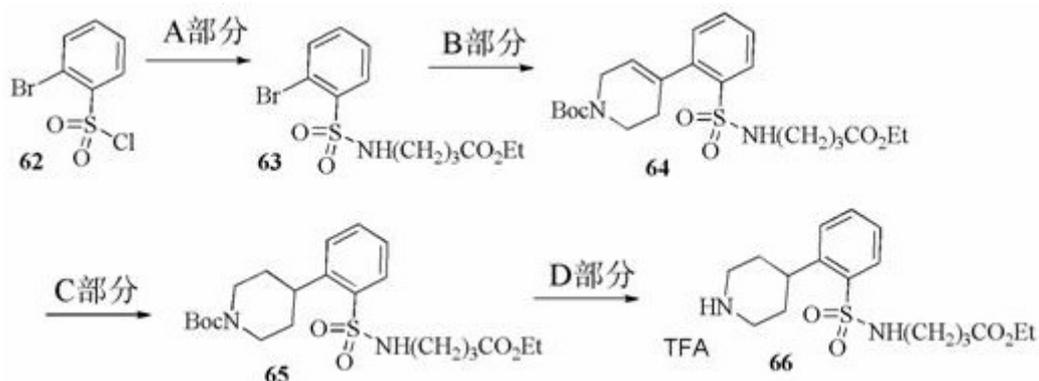
[0806] B部分: 将亚硫酸氯 (0.83 g, 6.97 mmol) 逐滴加入到57 (2.10 g, 6.97 mmol) (在甲醇 (75 mL) 中) 中, 并在室温下搅拌15小时。蒸发除去溶剂, 将残余物吸收在醚 (100mL) 中, 然后用水 (25 mL)、饱和NaHCO₃ (25 mL) 和盐水 (25 mL) 洗涤。用MgSO₄干燥有机层, 过滤, 蒸干。将残余物用硅胶色谱纯化 (乙酸乙酯/己烷), 提供58 (1.23 g, 56%产率) 清澈油: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.51 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.12 (td, $J=7.7, 1.4$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.63–3.56 (m, 5H), 1.94 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.23 (s, 6H)。

[0807] C部分: 在厚壁试管 (带有螺纹盖) 中, 将一份氟化锌 (159 mg, 1.53 mmol) 加入到58 (646 mg, 2.05 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (75 mg, 0.082 mmol)、三-叔丁基膦四氟硼酸盐 (48 mg, 0.164 mmol)、碳酸钾 (23 mg, 0.164 mmol) 和三甲基甲硅烷基乙腈 (348 mg, 3.07 mmol) (在无水的DMF (2 mL) 中) 中。将该管密封, 并将该反应混合物在90°C下加热14小时。将该反应混合物用醚 (50 mL) 稀释, 然后用水 (2×10 mL) 和盐水 (10 mL) 洗涤。用MgSO₄干燥有机层, 过滤, 蒸干。将残余物用硅胶色谱纯化 (乙酸乙酯/己烷), 提供59 (300 mg, 53%产率) 浅棕色油: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.46–7.27 (m, 4H), 4.84 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.49 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.88 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.19 (s, 6H)。

[0808] D部分: 在0°C, 将二(2-氯乙基)氨基甲酸叔丁基酯 (572 mg, 2.36 mmol) 和59 (650 mg, 2.36 mmol) (在DMF (8 mL) 中) 逐滴加入到氢化钠 (60%, 在矿物油中, 208 mg, 5.19 mmol) (悬浮在DMF (20 mL) 中) 中。在0°C保持30 min之后, 除去冰浴, 并将该反应混合物升温至室温, 保持1.5小时。将该反应加热至75°C, 保持3小时, 并冷却回到室温。通过加入饱和氯化铵 (50 mL) 来淬灭该反应, 并用醚 (3×50 mL) 提取。将合并的有机提取物用水 (3×20 mL) 和盐水 (40 mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 蒸干。将残余物用硅胶色谱纯化 (乙酸乙酯/己烷), 提供60 (683 mg, 65%产率) 浅黄色油: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.57–7.52 (m, 1H), 7.39–7.37 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.39–4.16 (m, 2H), 3.64–3.52 (m, 5H), 3.36–3.18 (m, 2H), 2.35–2.26 (m, 2H), 1.99–1.85 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.22 (s, 6H)。

[0809] E部分: 将三氟乙酸 (2 mL) 加入到60 (222 mg, 0.50 mmol) (在二氯甲烷 (2 mL) 中) 中。在室温下搅拌该反应3小时, 然后浓缩, 得到4-(2-(4-氰基哌啶-4-基) 苄氧基)-2,2-二甲基丁酸甲酯2,2,2-三氟乙酸盐61。

[0810] 代表性的实施例17: 4-(2-(哌啶-4-基) 苯基磺酰氨基) 丁酸乙酯2,2,2-三氟乙酸盐66的制备



[0811]

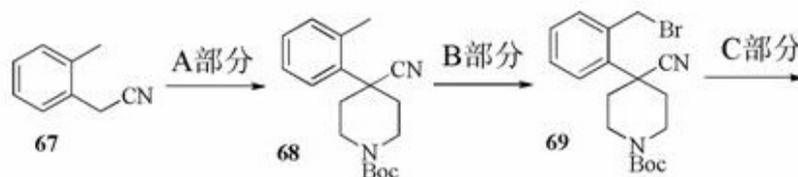
[0812] A部分：将2-溴苯磺酰氯(62, 1.39 g, 5.43 mmol)、4-氨基丁酸乙酯·HCl(1.27 g, 7.60 mmol)和三乙胺(1.54 g, 15.2 mmol)在二氯甲烷(27.1 mL)中的混合物、在室温下搅拌21小时。将该混合物用EtOAc(300 mL)稀释,用饱和NH₄Cl水溶液(3×100 mL)、盐水(100 mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,减压浓缩,提供磺酰胺63(1.67 g, 88%)黄色固体,其不用进一步纯化就在下一步中使用：¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 8.13(dd, *J*=7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.74(d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.52-7.37(m, 2H), 5.30(s, 1H), 4.11(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.96(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.36(t, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.81(五重峰(五重峰), *J*=7.1 Hz, 2H), 1.30-1.19(t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

[0813] B部分：将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯(264 mg, 0.854 mmol)、化合物63(272 mg, 0.776 mmol)、Pd(PPh₃)₄(44.8 mg, 38.8 μmol)、2M Na₂CO₃水溶液(1.17 mL)和DME(5.17 mL)的混合物放入密封的微波管瓶中,并在80℃下加热3天。将该混合物用EtOAc(250 mL)稀释,用饱和NH₄Cl水溶液(3×100 mL)、盐水(100 mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,减压浓缩。用CombiFlash(40 g, 己烷/EtOAc)纯化残余物,提供纯的产物64(325 mg, 93%)黄色油：¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.97(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.52, (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.41(t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.20(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.62(s, 1H), 5.30(s, 1H), 4.62(d, *J*=5.9 Hz, 1H), 4.20-4.02(m, 2H), 3.66(t, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.91(q, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.52-2.41(m, 2H), 2.36(t, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.79(五重峰, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.63-1.46(m, 10H), 1.30-1.19(m, 3H)。

[0814] C部分：将化合物64(320 mg, 0.708 mmol)的乙醇(200 mL)溶液用氮气脱气,加入10% Pd/C(75.3 mg),然后在45 psi下氢化过夜。通过硅藻土过滤除去Pd/C,用甲醇洗涤。减压浓缩滤液,提供化合物65(277 mg, 86%)黄色油,其不用进一步纯化就在下一步中使用：¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.93(dd, *J*=7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.58-7.49(m, 1H), 7.47-7.40(m, 1H), 7.36-7.27(m, 1H), 4.85(t, *J*=6.2 Hz, 1H), 4.40-4.05(m, 4H), 3.80-3.53(m, 1H), 3.06(q, *J*=6.7 Hz, 2H), 2.86(t, *J*=12.8 Hz, 2H), 2.37(t, *J*=6.7 Hz, 2H), 1.90-1.76(m, 4H), 1.75-1.40(m, 11H), 1.24(t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

[0815] D部分：将三氟乙酸加入到65(在二氯甲烷(2 mL)中)中。在室温下搅拌该反应3小时,然后浓缩,得到4-(2-(哌啶-4-基)苯基磺酰氨基)丁酸酯2,2,2-三氟乙酸盐66。

[0816] 代表性的实施例18：乙基(1R,3R)-甲基3-(2-(4-氰基哌啶-4-基)苄氧基)环丁烷甲酸酯2,2,2-三氟乙酸盐71的制备



[0817]



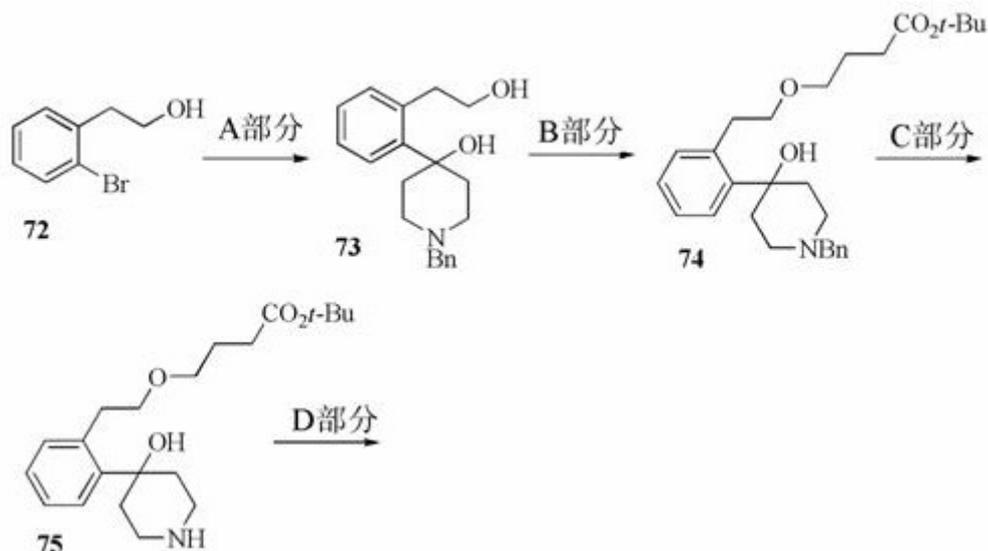
[0818] A部分：在氮气氛围中，用3小时分几份将氢化钠(60%，在矿物油中，8.51 g, 212 mmol)加入到67(10.0g, 76.2 mmol)和二(2-氯乙基)氨基甲酸叔丁基酯(20.3 g, 83.8 mmol) (在DMF(150 mL))中。加入完成之后，在室温下搅拌该反应1小时，然后在70℃搅拌2小时。将该反应冷却至室温，并将体积真空减少到~60 mL。在强烈搅拌下，加入饱和氯化铵(100 mL)。倾析水层，并将油状固体残余物吸收在二氯甲烷中。重复该反应，合并，在硅胶上色谱纯化(二氯甲烷/乙酸乙酯)，提供68(15.0 g, 33%产率)浅棕色固体：¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.27-7.22(m, 4H), 4.42-4.18(m, 2H), 3.37-3.20(m, 2H), 2.65(s, 3H), 2.36-2.28(m, 2H), 1.90(td, *J*=9.8, 3.1 Hz, 2H), 1.48(s, 9H)。

[0819] B部分：在厚壁螺帽试管中，在0℃，将溴(0.72 g, 4.49 mmol)加入到68(300 mg, 1.00 mmol) (在水/氯苯(4:1, 5 mL)的混合物中)中。准备六个相同的密封管，并用钨丝灯照射1小时。将灯关闭，继续搅拌20 min。将粗品反应混合物合并，并在乙酸乙酯(100 mL)和饱和硫代硫酸钠(50 mL)之间分配。将乙酸乙酯溶液用MgSO₄干燥，过滤，蒸发，用硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷)，提供化合物69(0.84 g, 37%产率)浅棕色油，其被68污染(~15%)：¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.61-7.56(m, 1H), 7.42-7.33(m, 3H), 4.91(s, 2H), 4.48-4.17(m, 2H), 3.29(t, *J*=12.9 Hz, 2H), 2.45-2.33(m, 2H), 2.03-1.86(m, 2H), 1.48(s, 9H)。

[0820] C部分：将叔丁醇钾(1M, 在THF中, 0.4 mL, 0.4 mmol)逐滴加入到反式-3-羟基环丁烷甲酸甲酯(52 mg, 0.399 mmol)和69(150 mg, 0.395 mmol) (在无水THF(3.6 mL)中)中。2.5小时后，将该反应混合物冷却至0-5℃，用0.5M盐酸淬灭至~pH2。将该反应混合物在水/乙酸乙酯(1:1, 20 mL)之间分配，并用乙酸乙酯(2×10 mL)进一步提取。将合并的有机层用盐水(10 mL)洗涤，用MgSO₄干燥，过滤，蒸干。将残余物用硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷)，提供70(36 mg, 21%产率)清澈油：¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.58-7.53(m, 1H), 7.41-7.27(m, 3H), 4.76(s, 2H), 4.39-4.14(m, 2H), 4.07(quint, *J*=7.3 Hz, 1H), 3.69(s, 3H), 3.27(t, *J*=12.8 Hz, 2H), 2.75-2.51(m, 3H), 2.40-2.23(m, 4H), 2.02-1.86(m, 2H), 1.48(s, 9H)。

[0821] D部分：将三氟乙酸加入到70(在二氯甲烷(2 mL)中)中。将该反应在室温下搅拌3小时，然后浓缩，得到(1R, 3R)-3-(2-(4-氰基哌啶-4-基)苯氧基)环丁烷甲酸甲酯2,2,2-三氟乙酸盐71。

[0822] 代表性的实施例19：乙基4-(2-(4-羟基哌啶-4-基)苯乙氧基)丁酸叔丁基酯75的制备



[0823]

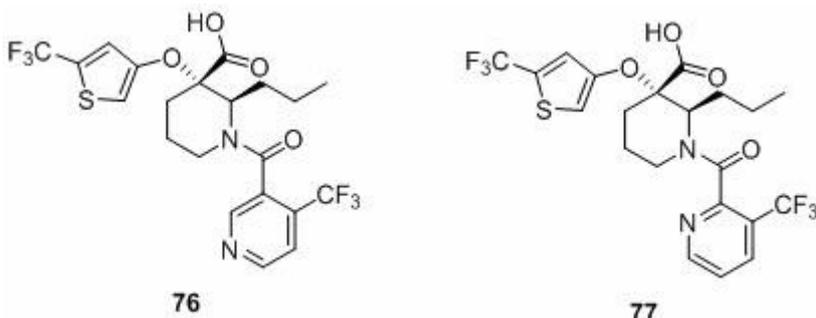
[0824] A部分：在 -78°C ，将正丁基锂（1.6 M，在己烷中，65.2 mL，104 mmol）逐滴加入到72（10 g，49.7 mmol）（在醚/THF的混合物（1:1，150 mL）中）。加入完成之后，在 -78°C 下继续搅拌3小时。将1-苄基-4-哌啶酮（10.2 g，53.6 mmol）（在醚/THF的混合物（1:1，50 mL）中）逐滴加入到该反应混合物中，加入完成之后，用4小时将该反应升温至室温。用冰冷水（200 mL）淬灭该反应，然后用醚（ 3×150 mL）提取。将合并的提取物用盐水（100 mL）洗涤，并用 Na_2SO_4 干燥，过滤。将溶剂的体积真空减少80%，此时，白色固体沉淀。将剩余的混合物在冰水浴中冷却，并将白色固体过滤，得到73（7.00 g，46%产率）结晶固体： ^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 ）7.40–7.15（m，9H），3.91（t， $J=6.0$ Hz，2H），3.57（s，2H），3.29（t， $J=6.0$ Hz，2H），2.81–2.74（m，2H），2.57–2.50（m，2H），2.17（t， $J=12.8$ ，4.3 Hz，2H），1.93–1.87（m，2H），1.74（br，2H）。

[0825] B部分：将18-冠-6（896 mg，3.39 mmol）加入到73（480 mg，1.54 mmol）（在无水THF（25 mL）中）中，并将得到的混合物冷却至 0°C 。用1.5小时将该反应升温至室温，然后继续额外搅拌20小时。将该反应混合物冷却至 0°C ，用饱和氯化铵（10 mL）淬灭。用乙酸乙酯（ 3×20 mL）提取，并将合并的提取物用盐水（20 mL）洗涤，用 MgSO_4 干燥，过滤，蒸干。将残余物用硅胶色谱纯化（甲醇/二氯甲烷），提供74（50 mg，7%产率）清澈油： ^1H NMR（300 MHz， CDCl_3 ）7.40–7.24（m，6H），7.20–7.14（m，3H），3.88（br，1H），3.68（t， $J=5.9$ Hz，2H），3.41–3.30（m，4H），2.84–2.71（m，2H），2.57（t， $J=10.8$ Hz，2H），2.23–2.06（m，4H），1.84（dd， $J=13.7$ ，2.3 Hz，2H），1.74（quint（五重峰）， $J=7.0$ Hz，2H），1.67–1.52（m，2H），1.40（s，9H）。

[0826] C部分：将氢氧化钡（25 mg）和74（66 mg，0.145 mmol）的甲醇（4 mL）溶液在氢气球条件下氢化6小时。用氮气吹扫该反应混合物，并过滤除去催化剂。真空除去溶剂，提供75（55 mg，定量）清澈油： ^1H NMR（300 MHz， $\text{MeOD}-d_3$ ）7.45–7.34（m，1H），7.27–7.20（m，1H），7.20–7.11（m，2H），3.67（t， $J=6.9$ Hz，2H），3.45（t， $J=6.2$ Hz，2H），3.35–3.18（m，4H），3.05–2.87（m，2H），2.23（t， $J=2.5$ Hz，2H），2.17–2.01（m，2H），2.00–1.88（m，2H），1.78（五重峰（quint）， $J=6.8$ Hz，2H），1.43（s，9H）。

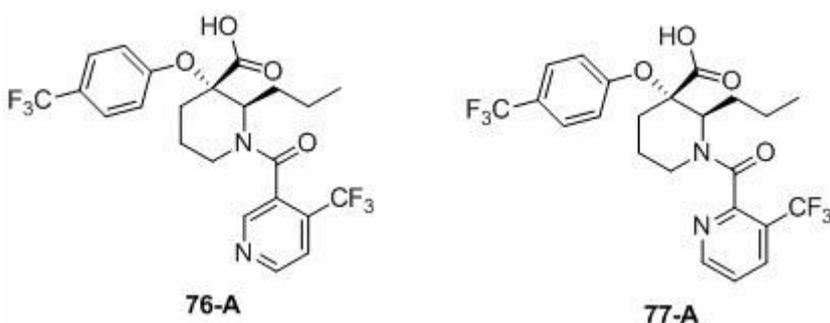
[0827] 酰胺形成、侧链修饰和酯形成或水解的代表性方法

[0828]



[0829] 在先前的出版物 (US 2008/0004287 A1) 中已经描述了 (2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰(nicotinoyl))-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-甲酸76的制备方法。按照类似于76的方式,用商业购买的CF₃-吡啶甲酸替代CF₃-烟酸,制备(2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基(picolinoyl))-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-甲酸77。

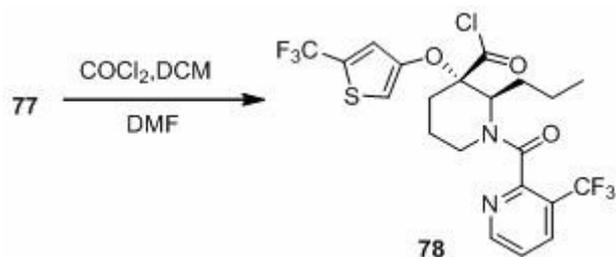
[0830]



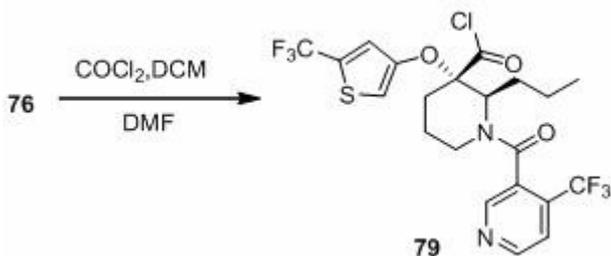
[0831] 先前的出版物 (US 2008/0004287 A1) 已经描述了 (2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-3-甲酸76-A的制备方法。按照类似于76-A的方式,用商购的CF₃-吡啶甲酸替代CF₃-烟酸,制备(2R,3S)-2-丙基-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)哌啶-3-甲酸77-A。

[0832] 一般方法1:

[0833] 代表性的实施例20: (2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羧基氯78和(2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羧基氯79的合成



[0834]

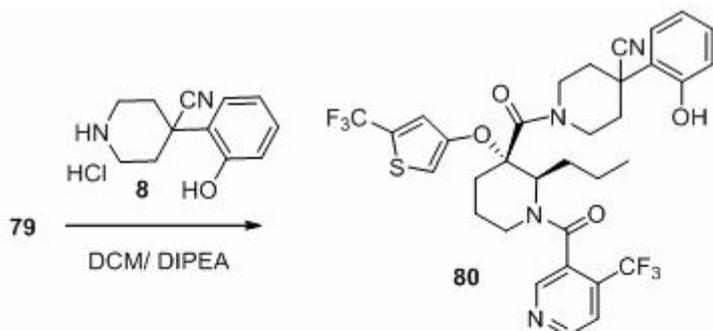


[0835] 向酸77 (1.71 mmol, 0.9g) 的DCM (10 mL) 0°C溶液中加入草酰氯 (2当量, 3.5 mmol, 0.3 mL), 而后加入DMF (2滴)。将反应在0°C下搅拌30 min, 然后浓缩至干, 在高真空下储存。得到的 (2R, 3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基氯78不用进一步纯化就可使用。

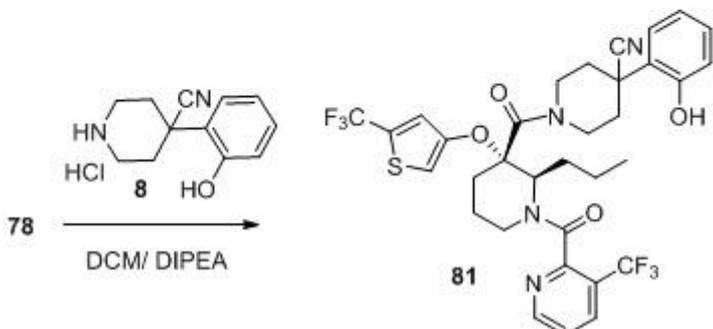
[0836] 用类似的方式制备 (2R, 3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基氯79, 使用酸76作为起始原料, 代替酸77。

[0837] 一般方法2:

[0838] 代表性的实施例21: 4-(2-羟基苯基)-1-((2R, 3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-腈80和4-(2-羟基苯基)-1-((2R, 3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-腈81的合成



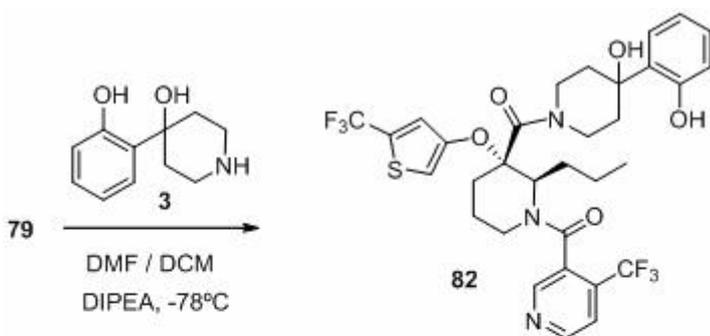
[0839]



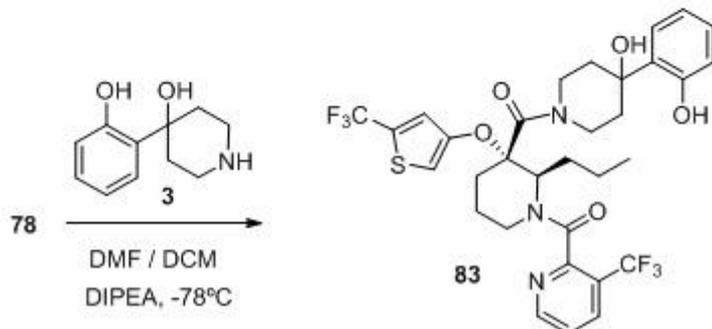
[0840] 在氮气氛围中, 向苯酚8 (1.36gm, 5.69mmol, 1.5当量) (在DCM (100 mL) 中) 中加入DIPEA (10当量, 7ml), 而后加入酰氯79 (2gm, 1当量, 4.54mmol)。在室温下搅拌反应18小时, 用乙酸乙酯稀释, 然后用饱和氯化铵、碳酸氢钠和盐水洗涤。用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩至干。用硅胶色谱纯化残余物 (10%至80%乙酸乙酯/己烷), 提供2.49 g中间体80。用类似的方式制备中间体81, 使用酰氯78作为起始原料, 代替酰氯79。

[0841] 一般方法3:

[0842] 代表性的实施例22: (4-羟基-4-(2-羟基苯基)哌啶-1-基)((2R, 3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-基)甲酮82和(4-羟基-4-(2-羟基苯基)哌啶-1-基)((2R, 3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-基)甲酮83的合成

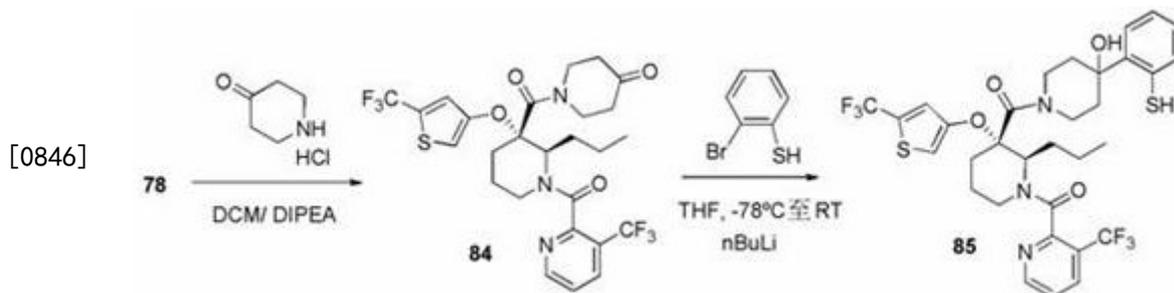


[0843]



[0844] 向-50°C内温的哌啶3 (1.5当量, 22.5 mmol, 4.4g) 的DMF (100 mL) 和DIPEA (5当量, 12.4 mL) 溶液中逐滴加入酰氯78 (15 mmol) 的DMF溶液 (100 mL)。除去冷却浴, 并将反应加热至23°C过夜。用EtOAc稀释该反应混合物, 用1.0N HCl洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩。用硅胶色谱纯化残余物 (10%至60%乙酸乙酯/己烷), 提供7.6 g (74%产率) 中间体83白色泡沫体。用类似的方式制备中间体82, 使用酰氯79作为起始原料, 代替酰氯78。

[0845] 代表性的实施例23: (4-羟基-4-(2-巯基苯基)哌啶-1-基) ((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-基) 甲酮85的合成

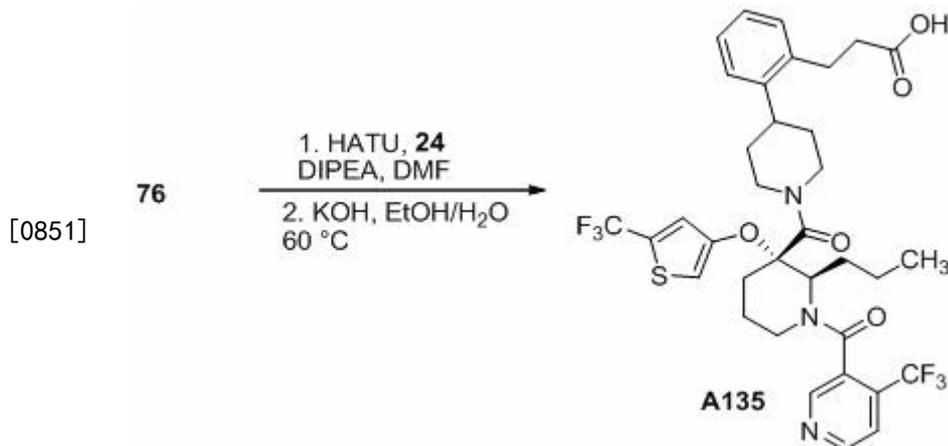


[0847] 步骤1: 将酰氯78 (2 mmol) 在DCM (10 mL) 中稀释, 并加入DIPEA (1 mL), 而后加入哌啶-4-酮盐酸盐 (3 mmol, 400 mg)。15'之后, MSMS分析显示所有的起始原料已经耗尽。用EtOAc稀释该反应, 并用1.0N HCl和盐水洗涤。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩。用C18柱纯化残余物, 使用60-95% CH₃CN/水, 经过10分钟。将产物冷冻干燥, 得到63%的1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-酮84。

[0848] 步骤2: 向-78°C的溴硫苯酚 (0.6 g, 3 mmol) 的THF (5 mL) 溶液中加入n-BuLi (6 mmol, 2.4ml)。30 min之后, 在-78°C, 将反应物加入到84 (2 mmol, 在THF中) 中。加入之后, 将反应加热至室温。1小时之后, 加入NH₄Cl, 并用EtOAc提取反应。将有机层用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩。将残余物用硅胶色谱 (40g) 纯化 (20-100% EtOAc/己烷), 提供390 mg 85 (产率30%)。

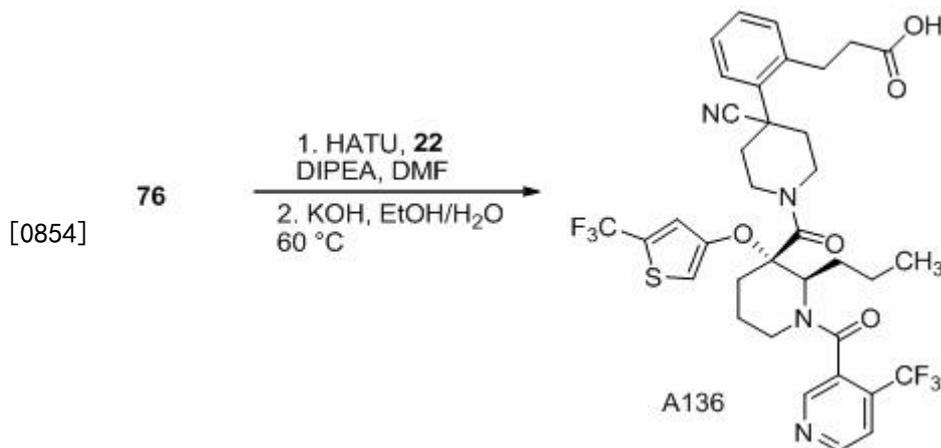
[0849] 一般方法4:

[0850] 代表性的实施例24: 3-(2-(1-((2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯基)丙酸A135的合成



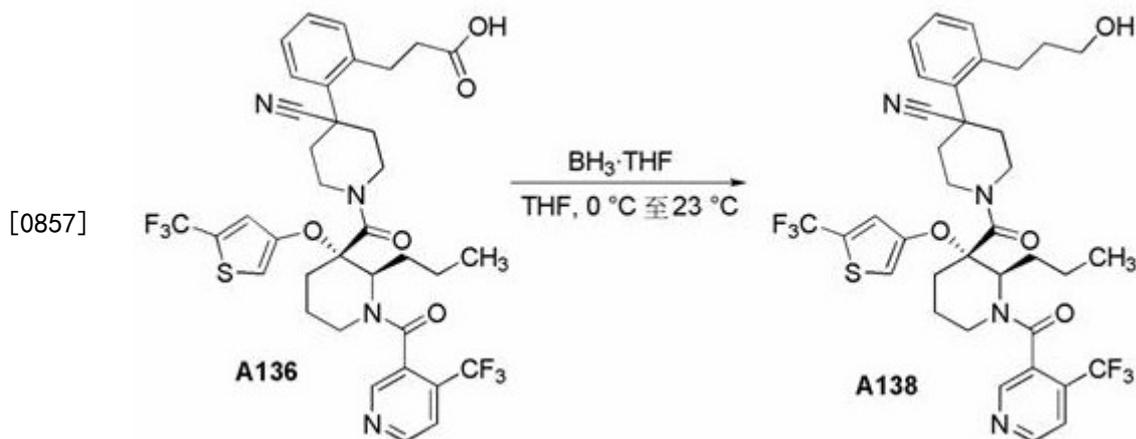
[0852] 将76 (80 mg, 0.16 mmol) 和3-(2-(哌啶-4-基)苯基)丙酸酯盐酸盐24 (66 mg, 0.20 mmol) 溶于DMF (1 mL) 中。加入HATU (119 mg, 0.31 mmol) 和DIPEA (280 μ l, 1.57 mmol)。将该反应在23 °C 下搅拌过夜。浓缩该反应混合物。将粗品残余物溶于EtOH (1 mL) 中。加入KOH (26 mg, 0.47 mmol) 和水 (5滴), 并将该反应在65 °C 下加热2小时。将该反应浓缩, 并将残余物溶于水 (3 mL) 中, 用1M HCl水溶液酸化至pH~4。用反相制备HPLC纯化粗品残余物, 得到3-(2-(1-((2R,3S)-2-丙基-1-(4-三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯基)丙酸A135。LC/MS RT (10 min方法)=6.31 min。质量观测值: 726.23 (M+H)。

[0853] 代表性的实施例25: 3-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯基)丙酸A136的合成



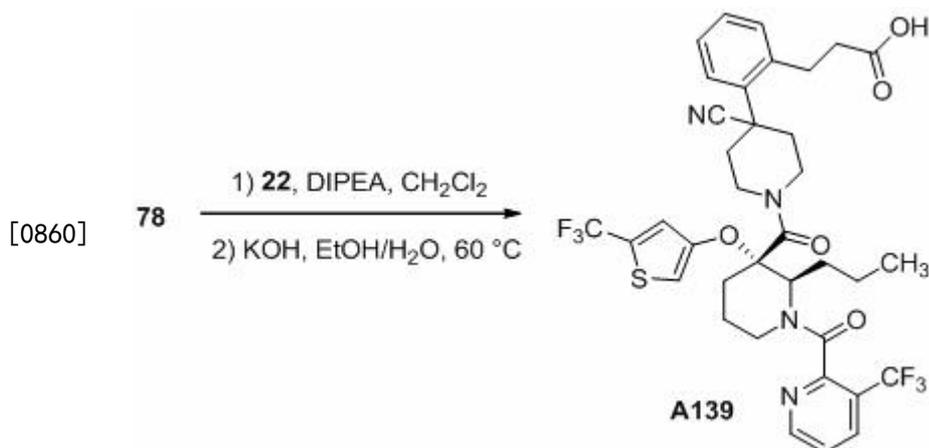
[0855] 按照一般方法4, 76和3-(2-(4-氰基哌啶-4-基)苯基)丙酸酯盐酸盐22进行酰胺偶合, 而后进行水解。反相制备HPLC纯化, 得到3-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯基)丙酸A136。LC/MS RT (10 min方法)=4.55 min。质量观测值: 751.23 (M+H)。

[0856] 代表性的实施例26: 4-(2-(3-羟基丙基)苯基)-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-腈A138的合成



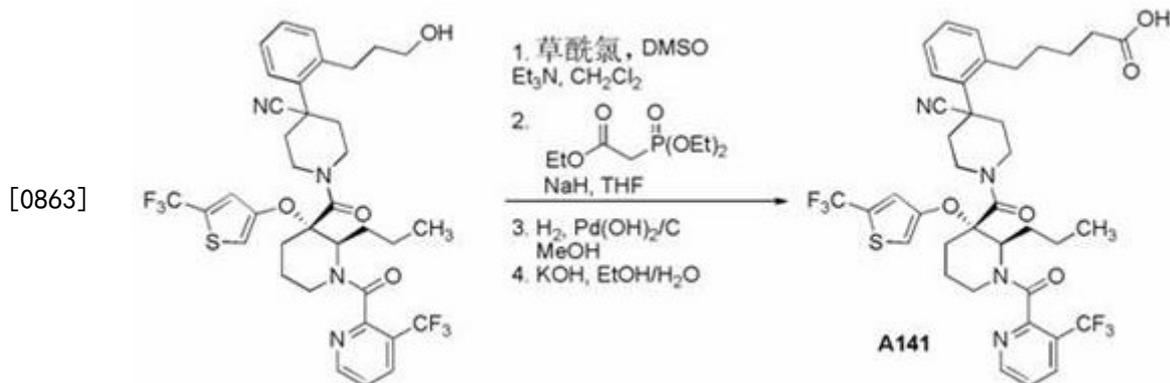
[0858] 将酸A136 3-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯基)丙酸(10 mg, 13.3 μmol)溶于THF(0.5 mL)中。将该混合物冷却至0 $^\circ\text{C}$,并在Ar氛围中,逐滴加入 $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (30 μL , 27.9 μmol)。将该反应加热至23 $^\circ\text{C}$,并搅拌过夜。用1M NaOH淬灭该反应混合物,浓缩。用反相制备HPLC纯化粗品残余物,得到4-(2-(3-羟基丙基)苯基)-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-腈A138。LC/MS RT(10 min方法)=6.04 min。质量观测值:737.25(M+H)。

[0859] 代表性的实施例27: 3-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯基)丙酸A139的合成



[0861] 酰胺键形成,而后进行一般方法2。然后按照一般方法4,酯水解为甲酸。用反相制备HPLC纯化粗品,得到3-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯基)丙酸A139。LC/MS RT(10 min方法)=4.54 min。质量观测值:751.23(M+H)。

[0862] 代表性的实施例28: 5-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯基)戊酸A141的合成

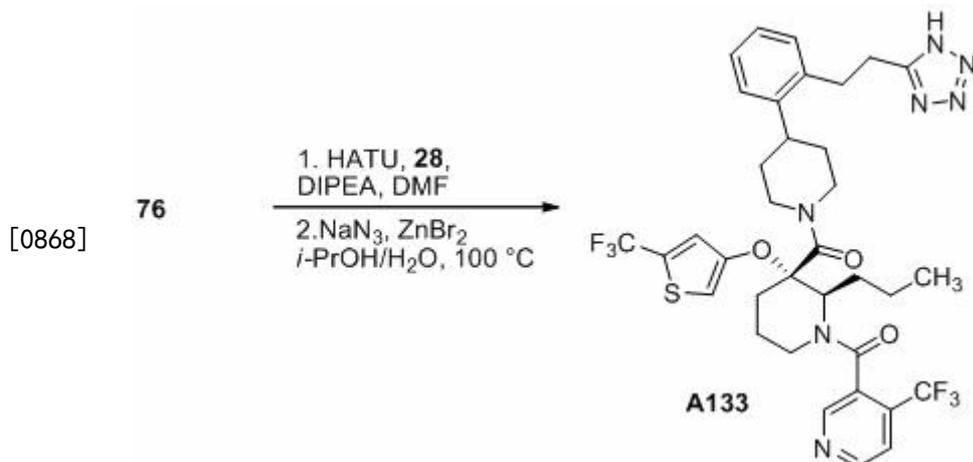


[0864] 步骤1: 将DMSO (69 μ l, 0.98 mmol) 和CH₂Cl₂ (2.0 mL) 的混合物冷却至-78 $^{\circ}$ C。将草酰氯 (46 μ l, 0.49 mmol) 加入到该混合物中, 并在-78 $^{\circ}$ C搅拌10 min。加入醇A139 4-(2-(3-羟基丙基)苯基)-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-腈 (180 mg, 0.24 mmol) (按照由3-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯基)丙酸制备羟基丙基)苯基)-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-腈所使用方法类似的方法获得)的CH₂Cl₂ (1.0 mL) 溶液, 并在相同温度下搅拌1小时。在-78 $^{\circ}$ C, 慢慢地加入Et₃N (204 μ l, 1.46 mmol), 并加热至23 $^{\circ}$ C。在23 $^{\circ}$ C下将该反应进一步搅拌3小时。将该混合物用CH₂Cl₂ (10 mL) 稀释, 用饱和NaHCO₃水溶液 (1 x 15 mL) 和盐水 (1 x 15 mL) 洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层, 浓缩, 得到醛。

[0865] 步骤2: 将NaH (60%, 在矿物油中, 10 mg, 0.26 mmol) 用己烷 (2x) 洗涤, 并在Ar氛围中保持。加入THF (2.0 mL), 并将该混合物冷却至0 $^{\circ}$ C。加入膦酰基醋酸三乙基酯 (56 μ l, 0.28 mmol), 并在0 $^{\circ}$ C下进一步搅拌30 min。在0 $^{\circ}$ C, 加入粗品醛 (172 mg, 0.23 mmol) 的THF (1.0 mL) 溶液。将该反应加热至23 $^{\circ}$ C, 并搅拌过夜。用饱和NH₄Cl水溶液 (2 mL) 淬灭该反应, 并将该溶液用EtOAc (3 x 15 mL) 提取。用盐水 (1 x 15 mL) 洗涤有机层, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩。用硅胶色谱纯化粗品残余物 (梯度, 20%至50% EtOAc/己烷), 得到烯酮浅黄色油。LC/MS RT (5 min方法)=2.78 min。质量观测值: 805.28 (M+H)。

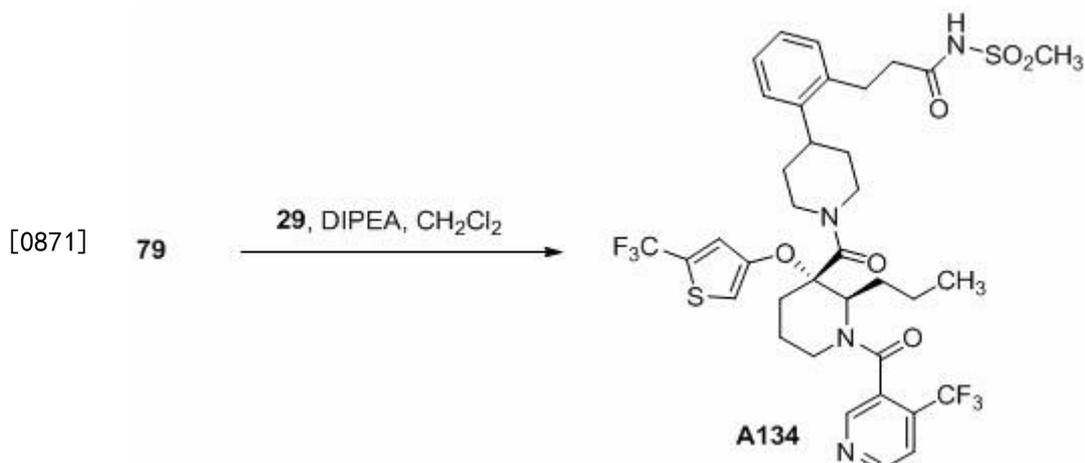
[0866] 步骤3: 按照与上面类似的方法, 氢化, 而后酯水解为甲酸。反相制备HPLC纯化, 得到5-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯基)戊酸A141。LC/MS RT (10 min方法)=4.51 min。质量观测值: 779.26 (M+H)。

[0867] 代表性的实施例29: (4-(2-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)苯基)哌啶-1-基)((2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-基)甲酮 A133的合成



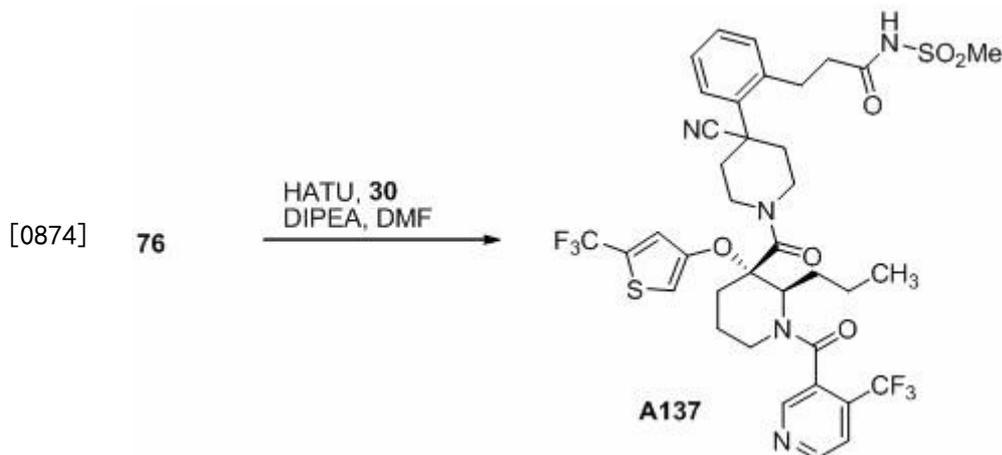
[0869] 按照一般方法4,将胺28(26 mg,0.10 mmol)溶于DMF(0.5 mL)中,并与酸76反应。将获得的腈(10 mg,14.2 μ mol)溶于*i*-PrOH/H₂O(50 μ L/150 μ L)中。加入NaN₃(1.0 mg,15.6 μ mol)和ZnBr₂(3.0 mg,14.2 μ mol)。将该反应在100 $^{\circ}$ C加热过夜。用1M HCl(5滴)淬灭该反应,然后浓缩。用制备HPLC纯化粗品残余物,得到(4-(2-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)苯基)哌啶-1-基)((2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-基)甲酮。LC/MS RT(10 min方法)=5.97 min。质量观测值:750.26(M+H)A133。

[0870] 代表性的实施例30: N-(甲基磺酰基)-3-(2-(1-((2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯基)丙酰胺A134的合成



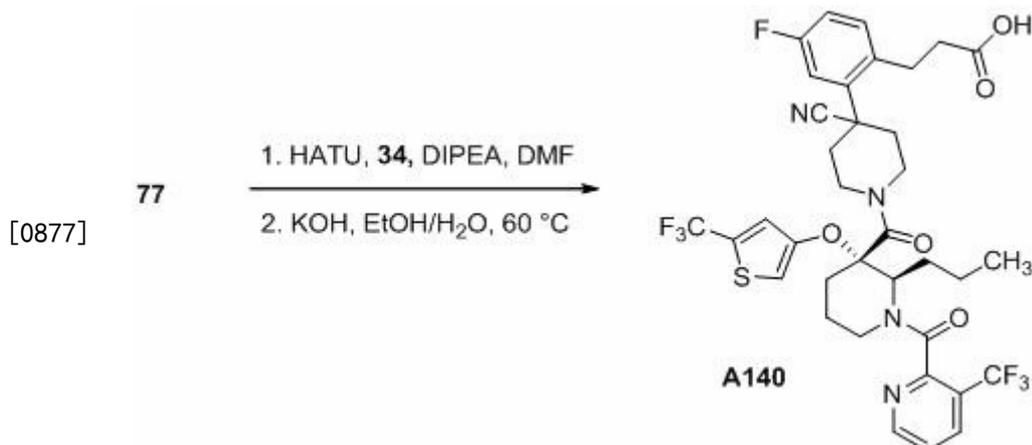
[0872] 如一般方法2所述,使用中间体79,使用N-(甲基磺酰基)-3-(2-(哌啶-4-基)苯基)丙酰胺盐酸盐29(13 mg,42.5 μ mol)。将该反应在23 $^{\circ}$ C下搅拌过夜。浓缩该反应混合物,用反相制备HPLC纯化,得到N-(甲基磺酰基)-3-(2-(1-((2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯基)丙酰胺A134。LC/MS RT(10 min方法)=4.56 min。质量观测值:803.23(M+H)。

[0873] 代表性的实施例31: 3-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(4(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯基)-N-(甲基磺酰基)丙酰胺A137的合成



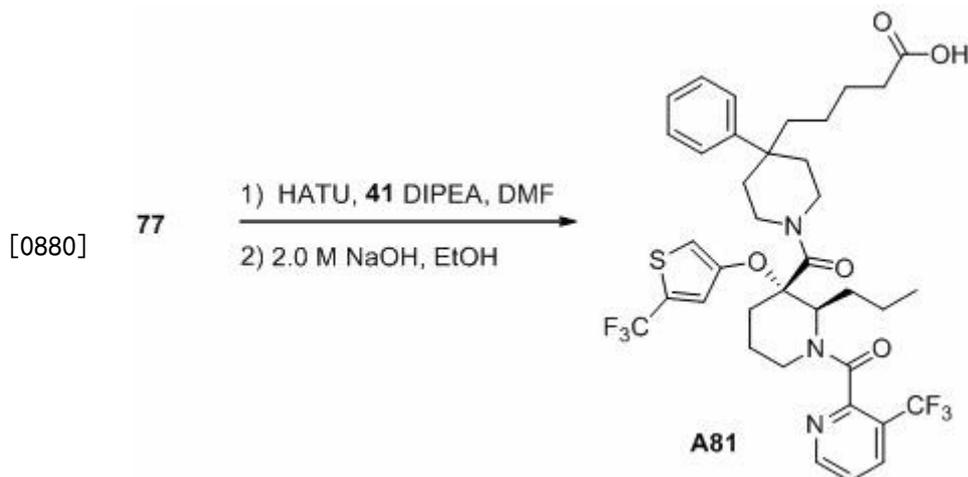
[0875] 将76和3-(2-(4-氰基哌啶-4-基)苯基)-N-(甲基磺酰基)丙酰胺盐酸盐30进行酰胺偶合,然后进行一般方法4.反相制备HPLC纯化,得到3-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯基)-N-(甲基磺酰基)丙酰胺A137。LC/MS RT(10 min方法)=5.89 min。质量观测值:828.22(M+H)。

[0876] 代表性的实施例32:3-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)-4-氟苯基)丙酸A140的合成



[0878] 按照一般方法4,在步骤1中用77替代76,将77和3-(2-(4-氰基哌啶-4-基)-4-氟苯基)丙酸酯盐酸盐34进行酰胺偶合,而后水解.反相制备HPLC纯化,得到3-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)-4-氟苯基)丙酸A140。LC/MS RT(10 min方法)=4.34 min。质量观测值:769.22(M+H)。

[0879] 代表性的实施例33:5-(4-苯基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)戊酸A81的合成

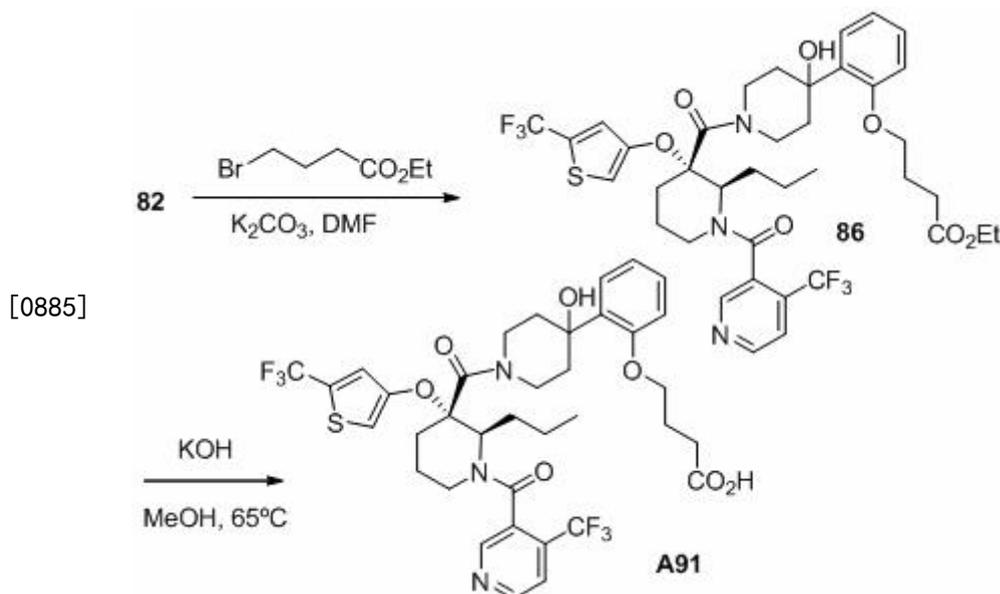


[0881] 步骤1: 按照一般方法4, 在步骤1中用酸77替代酸76, 使77和9 (0.2 mmol, 70 mg) 进行酰胺偶合。在Biotage上纯化粗品 (EtOAc/己烷: 25~50%), 得到5-(4-苯基-1-((2R, 3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)戊酸乙酯白色固体。

[0882] 步骤2: 向5-(4-苯基-1-((2R, 3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)戊酸乙酯(在乙醇中)中加入2.0M NaOH水溶液, 并将该混合物在70℃下搅拌1小时。然后真空除去溶剂。将残余物再溶解在水中, 用6N HCl酸化至~pH4, 然后用EtOAc (2x30ml) 提取, 干燥 (MgSO₄), 浓缩, 在Gilson上纯化, 用4.0M HCl/二噁烷 (2~3滴) 处理, 冷冻干燥, 得到5-(4-苯基-1-((2R, 3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)戊酸A81白色固体。

[0883] 一般方法5:

[0884] 代表性的实施例34: 4-(2-(4-羟基-1-((2R, 3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)丁酸A91的合成

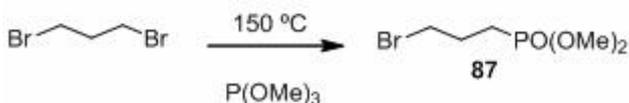
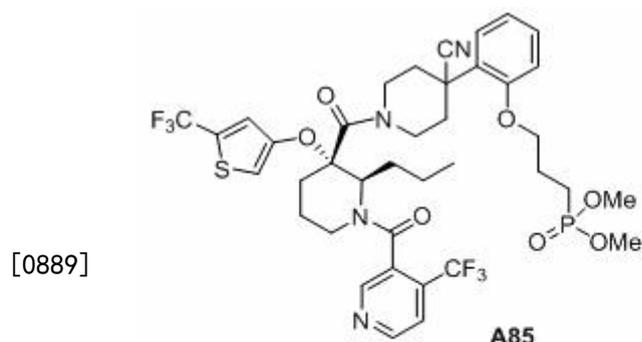


[0886] 步骤1: 向中间体82 (按照上述一般方法3制备, 300mg, 0.44mmol) (在5mL DMF中)

中加入 K_2CO_3 (608mg, 4.4mmol, 10eq), 而后加入4-溴丁酸乙酯 (94 μ l, 0.66mmol, 1.5eq)。将该混合物在60℃下搅拌18小时, 然后用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩。用 SiO_2 柱纯化, 使用梯度10~40% EtOAc/己烷, 得到0.246g 4-(2-(4-羟基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)丁酸乙酯86。

[0887] 步骤2: 向在MeOH中的86 (40mg, 0.05mmol, 1eq) 中加入KOH (3.5N, 5当量)。将反应调到65℃, 保持1小时, 然后冷却至23℃。用EtOAc稀释该反应, 并用饱和 NH_4Cl 和盐水洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩。HPLC纯化, C18, CH_3CN/H_2O , 70%至100% CH_3CN , 提供37 mg (100%产率) 产物A91。

[0888] 代表性的实施例35: 3-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)丙基磷酸二甲酯A85的合成



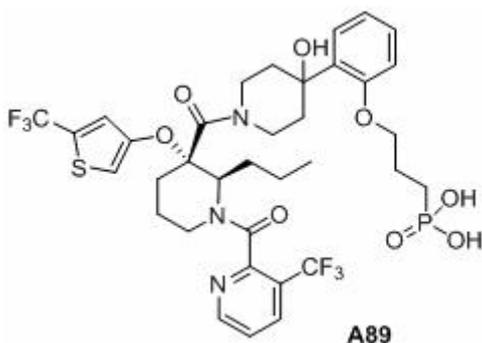
[0890] 步骤1: 向磷酸三甲酯 (2.38ml, 20.1mmol) 中加入二溴丙烷 (10.2ml, 5当量, 0.105mol)。将反应混合物调到150℃, 保持30 min。蒸发掉挥发物, 蒸馏除去过量二溴化物。分离出4.5g 3-溴丙基磷酸二甲酯87 (98%产率)。

[0891] 步骤2: 将NaH (2当量) 加入到中间体80 (按照一般方法2制备, 60mg, 0.086 mmol) 的DMF (2 mL) 溶液中。将该反应在氮气气氛中搅拌10分钟。向其中加入87 (3当量)。将反应调到60℃, 并搅拌过夜。除去挥发物, 用反相HPLC纯化残余物 (10%至100%乙腈/水 (0.1% TFA)), 经过40 min。流速10mL/min, 使用C18, 10微米 (19x250mm) 柱。将样品冷冻干燥, 得到42 mg产物A85。

[0892] 一般方法6:

[0893] 代表性的实施例36: 3-(2-(4-羟基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)丙基磷酸A89的合成

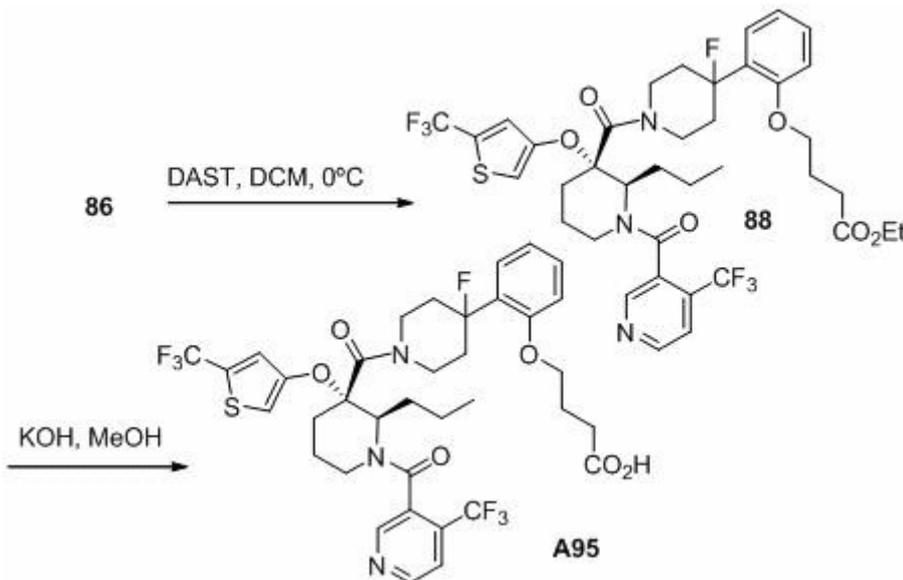
[0894]



[0895] 向溶于DMF (5mL) 中的中间体83 (按照上述一般方法3制备, 120mg, 1当量) 中加入溴磷酸酯87 (1.5当量) 和碳酸钾 (10当量)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应, 用水和盐水洗涤。除去挥发物, 用反相HPLC纯化残余物 (10%至100%乙腈/水 (0.1% TFA)), 经过40 min. 流速10mL/min, 使用C18, 10微米 (19x250mm) 柱。将样品冷冻干燥, 得到66 mg产物A89。

[0896] 代表性的实施例37: 4-(2-(4-氟-1-((2R, 3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)丁酸A95的合成

[0897]



[0898] 步骤1: 在0°C, 向在DCM中的4-(2-(4-羟基-1-((2R, 3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)丁酸乙酯86 (40mg, 0.05mmol, 1eq) 中加入DAST (7.4μL, 0.06mmol, 1.2eq)。将该反应在室温下搅拌过夜。用EtOAc稀释该反应混合物, 并用饱和NH₄Cl水溶液和盐水洗涤。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩。HPLC纯化, C18, CH₃CN/水, 60%至90% CH₃CN, 提供38 mg (99%产率) 酯, 4-(2-(4-氟-1-((2R, 3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)丁酸乙酯88。

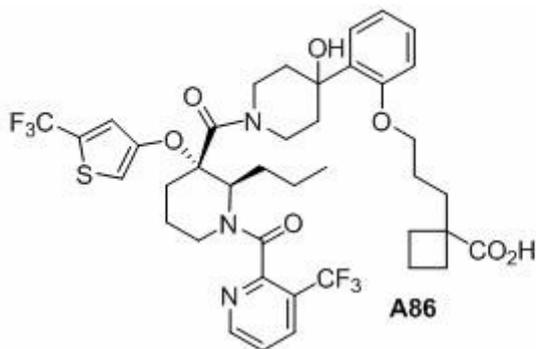
[0899] 步骤2: 向在1.0mL MeOH中的酯88 (38mg, 0.047mmol) 中加入KOH水溶液 (0.2mL, 0.71mmol, 15当量)。在45°C下搅拌该反应15小时。将反应浓缩至较少体积, 加入3mL EtOAc。加入水 (5 mL), 并将该混合物用1N HCl水溶液酸化至pH=3.5。分离EtOAc层, 用盐水洗涤。用MgSO₄干燥有机层, 过滤, 浓缩至干, 得到36mg产物A95 (100%产率)。

[0900] 代表性的实施例38: 4-(2-(4-羟基-1-((2R, 3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶

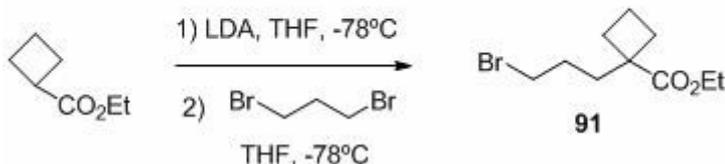
(68ml, 0.102mol)。将该混合物在0~5℃下搅拌30 min。将该混合物冷却至-78℃之后,逐滴加入异丁酸乙酯(13.7ml, 0.102mol, 1eq),并在-78℃下持续搅拌1小时。在-78℃逐滴加入1,3-二溴丙烷(1.01当量, 10.5 mL),并在-78℃下持续搅拌1小时。然后用2小时将反应升温至23℃。将反应混合物加入到NH₄Cl水溶液中,并用EtOAc提取。用1N HCl和盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到23g粗品。用硅胶色谱纯化残余物(5%至30% EtOAc/己烷),提供17.4 g (73%产率) 5-溴-2,2-二甲基戊酸乙酯90。

[0907] 步骤2: 如一般方法5所述使90进行反应,得到A102。

[0908] 代表性的实施例40: 1-(3-(2-(4-羟基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)丙基)环丁烷甲酸A86的合成



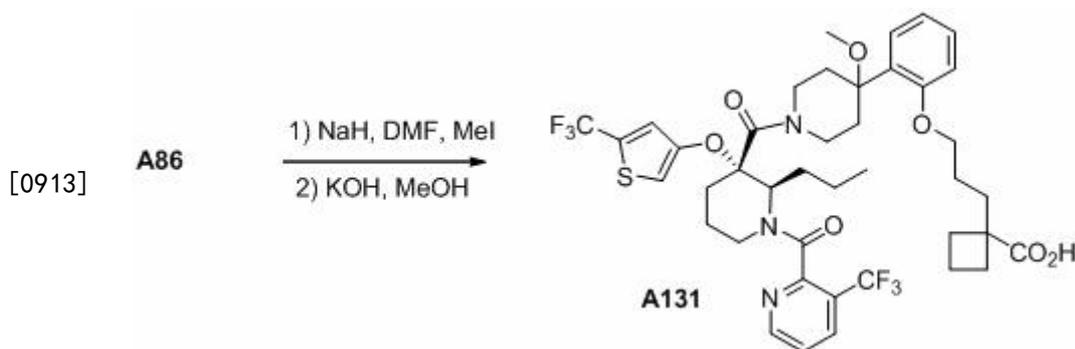
[0909]



[0910] 步骤1: 使用代表性的实施例A102所描述的方法,在步骤1中用环丁烷甲酸乙酯替代异丁酸乙酯,制备1-(3-溴丙基)环丁烷甲酸乙酯91。

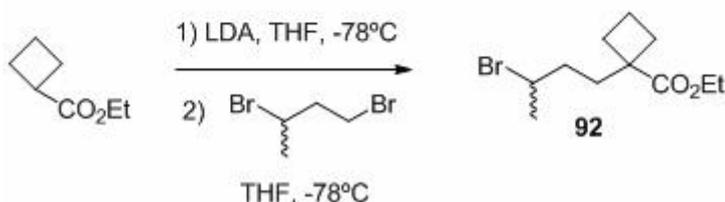
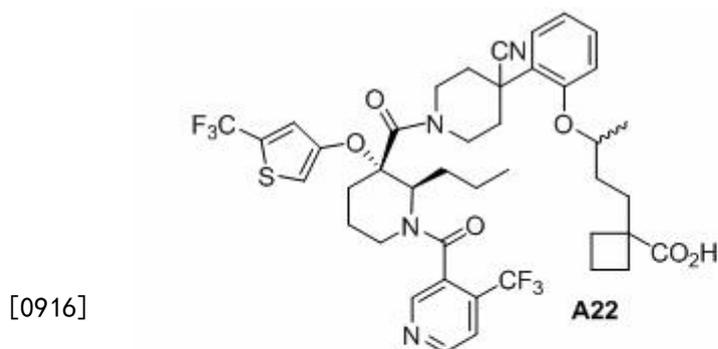
[0911] 步骤2: 如一般方法6所述,使91与中间体83反应,得到1-(3-(2-(4-羟基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)丙基)环丁烷甲酸乙酯。如一般方法5步骤2所述,1-(3-(2-(4-羟基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)丙基)环丁烷甲酸乙酯进行水解,得到A86。

[0912] 代表性的实施例41: 1-(3-(2-(4-甲氧基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)丙基)环丁烷甲酸A131的合成



[0914] 在0℃,向代表性实施例40制备的A86(0.15g,0.18mmol)(在THF中)中加入NaH(35mg,1.5mmol,8eq)。5分钟之后,慢慢地加入MeI(45uL,0.72mmol,4eq)。搅拌该反应2小时,而后用饱和NH₄Cl水溶液淬灭,并用EtOAc提取。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到1-(3-(2-(4-甲氧基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)丙基)环丁烷甲酸。如一般方法5的步骤2所述,1-(3-(2-(4-甲氧基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)丙基)环丁烷甲酸进行水解,HPLC纯化(C18,CH₃CN/H₂O,60%至90%CH₃CN)之后,得到39.6mg(26%产率)产物A131。

[0915] 代表性的实施例42: 1-(3-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)丁基)环丁烷甲酸A22的合成

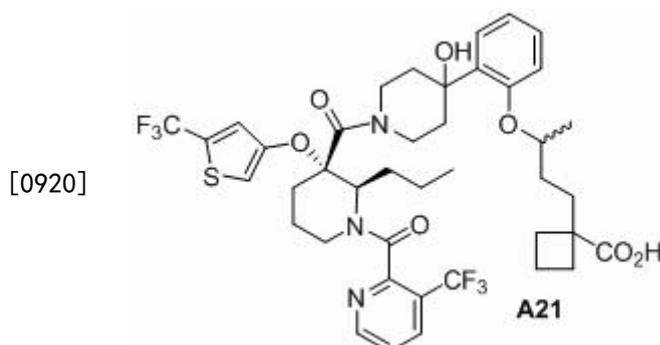


[0917] 步骤1: 向DIPA(14.3ml,102mmol)的THF(100mL)0℃溶液中加入n-BuLi(2.5M,102mmol)。将该反应物搅拌30-45min,然后冷却至-78℃。慢慢地加入环丁烷甲酸乙酯(102mmol,1当量),并使烯醇化物形成~30min。在-78℃,将上面的烯醇化物是倒入1,3-二溴丁烷(2当量,200mmol)中,并在-78℃下搅拌反应物1小时,然后加热至室温。3小时之后,加入NH₄Cl,并用EtOAc提取反应,用盐水洗涤。将有机层用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到25g粗品。用硅胶色谱纯化残余物(0%至10%EtOAc/己烷),提供11g(42%产率)外消旋的1-

(3-溴丁基) 环丁烷甲酸乙酯92。

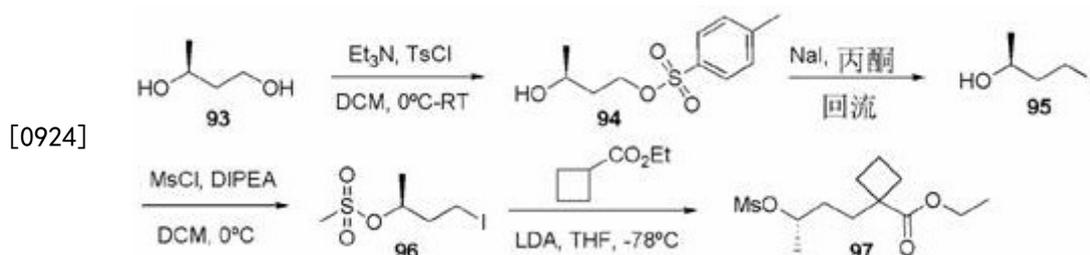
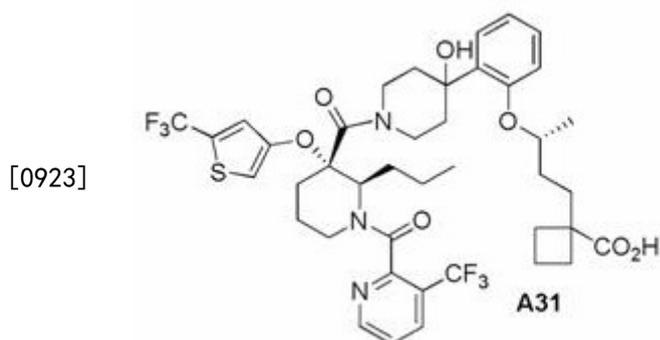
[0918] 步骤2: 如一般方法5所描述, 在步骤1中用中间体80替代中间体82, 使用1-(3-溴丁基) 环丁烷甲酸乙酯92。按照一般方法5步骤2的条件, 所获得的1-(3-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基) 烟酰)-3-(5-(三氟甲基) 噻吩-3-基氧基) 哌啶-3-羰基) 哌啶-4-基) 苯氧基) 丁基) 环丁烷甲酸乙酯进行水解, 得到A22的2个非对映体的混合物。

[0919] 代表性的实施例43: 1-(3-(2-(4-羟基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基) 吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基) 噻吩-3-基氧基) 哌啶-3-羰基) 哌啶-4-基) 苯氧基) 丁基) 环丁烷甲酸A21的合成



[0921] 按照与代表性实施例42的化合物A22类似的方式, 从一般方法3的中间体83开始, 合成化合物A21。

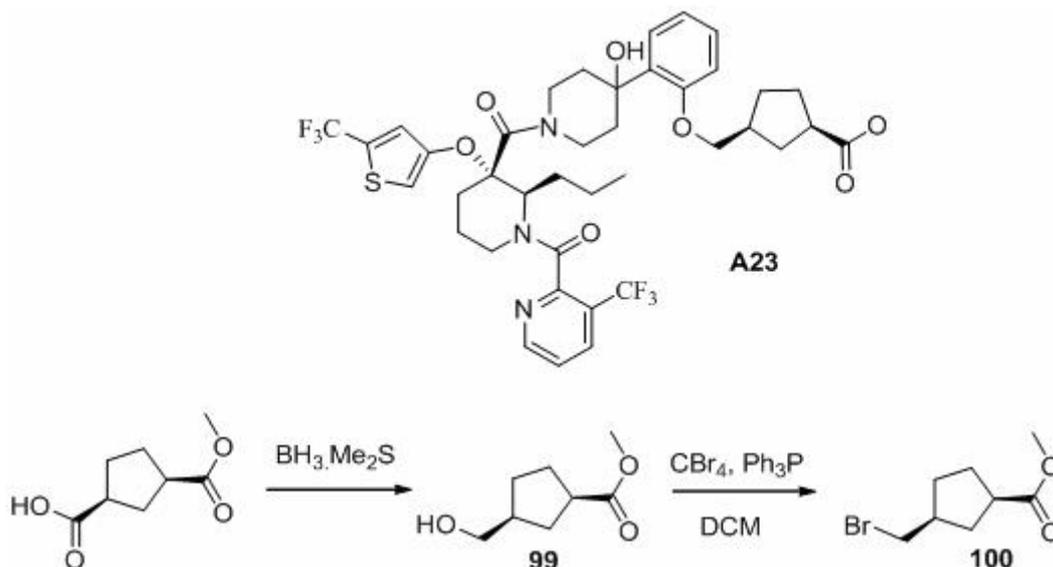
[0922] 代表性的实施例44: 1-((R)-3-(2-(4-羟基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基) 吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基) 噻吩-3-基氧基) 哌啶-3-羰基) 哌啶-4-基) 苯氧基) 丁基) 环丁烷甲酸A31的合成



[0925] 步骤1: 向含有Et₃N(14 mL, 1.3当量)的(S)-(+)-1,3-丁醇(7g, 77.6 mmol)的0°C DCM(100 mL)溶液中逐滴加入TsCl(甲苯磺酰氯, 1.05当量, 15g)的DCM溶液(60 mL)。将反应加热至室温, 并搅拌过夜。

[0926] 18小时之后, 用1.0N HCl(X2)洗涤DCM层, 然后用NaHCO₃、盐水洗涤。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩, 得到15 g粗品油。用硅胶色谱纯化残余物(10%至40% EtOAc/己烷),

[0942]



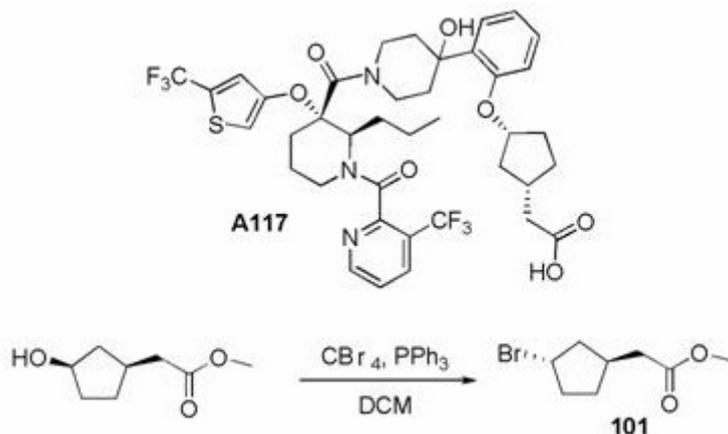
[0943] 步骤1: 在氮气氛围中,将(1S,3R)-3-(甲氧羰基)环戊烷甲酸(15.9 g,92.3mmol,1当量)溶于无水THF(250ml)中,并冷却至-78℃。向其中加入硼烷二甲硫醚复合物(2M溶液,在THF中,1.66当量,147.7mmol,74ml),并持续搅拌一个小时,使温度升至0℃,并在室温下再搅拌三个小时。将该混合物冷却至-20℃,缓慢加入1M KH₂PO₄,将反应淬灭。使反应升温至室温,进一步搅拌20 min,并用醚提取。将有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩至干。用硅胶色谱纯化残余物(10%至80% EtOAc/己烷),提供13g(1R,3S)-3-(羟甲基)环戊烷甲酸甲酯99。

[0944] 步骤2: 向99(6.6gm,50mmol,1当量)的60ml DCM 0℃溶液中加入三苯基膦(60mmol,1.2当量,15.72gm),而后加入四溴化碳(60mmol,1.2当量,19.86 g)。将该反应混合物搅拌过夜,使温度升至室温。将反应浓缩至干,并将残余物用醚/DCM(1:1,20ml)稀释,通过硅藻土垫过滤。将滤液浓缩至干,并将残余物用硅胶色谱纯化(5%至20% EtOAc/己烷),提供3.5g(1R,3S)-3-(溴甲基)环戊烷甲酸甲酯100。

[0945] 步骤3: 如一般方法5所述使100进行反应,得到A23。

[0946] 代表性的实施例49: 2-((1S,3R)-3-(2-(4-羟基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)环戊基)乙酸A117的合成

[0947]

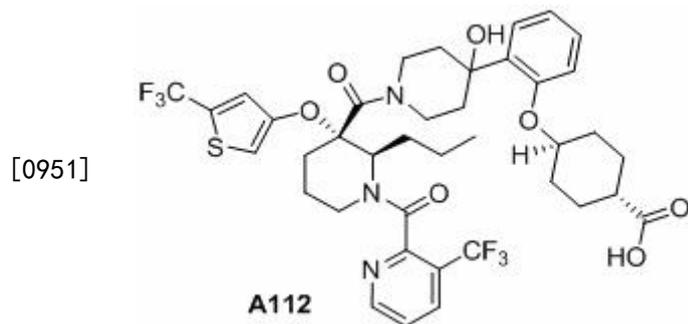


[0948] 步骤1: 在0℃,向在10ml DCM中的(1S,3R)-(3-羟基-环戊基)乙酸甲基酯(2.0g,

12.6mmol) 中加入PPh₃ (3.49g, 13.3mmol, 1.05eq), 而后慢慢地加入CBr₄ (4.41g, 13.3mmol, 1.05eq)。将混合物在室温下搅拌过夜。通过薄层硅胶过滤该反应混合物, 并将滤液浓缩。用硅胶色谱纯化残余物 (15% EtOAc/己烷), 提供1.96g 2-((1R,3S)-3-溴环戊基) 乙酸甲酯 101。

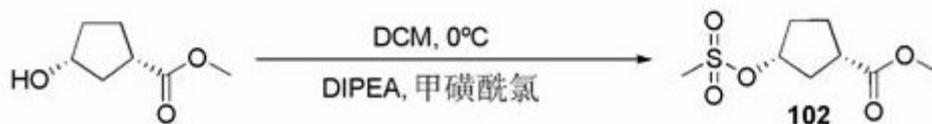
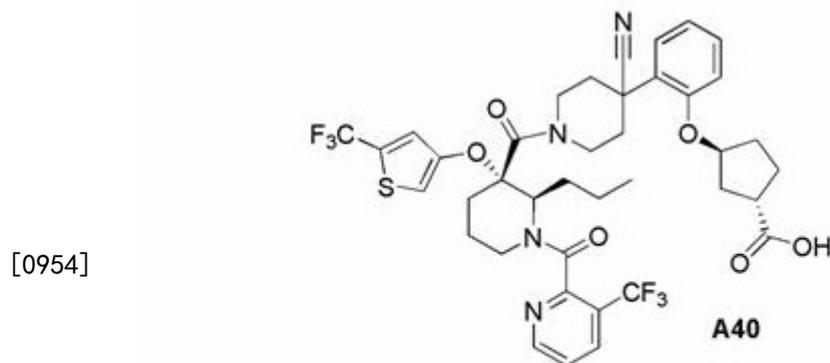
[0949] 步骤2: 如一般方法5所述使101进行反应, 得到A117。

[0950] 代表性的实施例50: (1S,4r)-4-(2-(4-羟基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)环己烷甲酸A112的合成



[0952] 按照代表性实施例49所描述的方法制备化合物A112, 在步骤1中用反式-4-羟基-环己烷甲酸乙酯替代(1S,3R)-3-羟基-环戊基) 乙酸甲酯。

[0953] 代表性的实施例51: (1S,3S)-3-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)环戊烷甲酸A40的合成



[0955] 步骤1: 向(1S,3R)-3-羟基环戊烷甲酸甲基酯 (10 mmol, 1.45g) 的DCM (10 mL) 0°C 溶液中加入DIPEA (15 mmol), 而后加入CH₃SO₂Cl (1.2当量, 12 mmol, 0.93 mL) 和催化量的DMAP。3小时之后, 用NH₄Cl洗涤反应, 然后用HCl (0.5N)、盐水洗涤。用MgSO₄干燥有机层, 过滤, 浓缩, 提供102浅黄色油, 其可以在步骤2中按照原状使用。

[0956] 步骤2: 使102按照一般方法6进行反应, 用中间体81替代中间体83。如一般方法5步骤2所述进行水解, 得到A40。

[0957] 代表性的实施例52: (1R,3R)-3-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲

温溶液中加入咪唑 (2.5当量, 60 mmol, 4g), 而后加入TBDMSCl (1.2当量, 4.3g)。24小时之后, 用EtOAc稀释反应, 用HCl (1.0N) 洗涤两次, 然后用NaHCO₃和盐水洗涤。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩。用硅胶色谱纯化残余物 (5% EtOAc/己烷), 提供6g 103 (100%产率)。

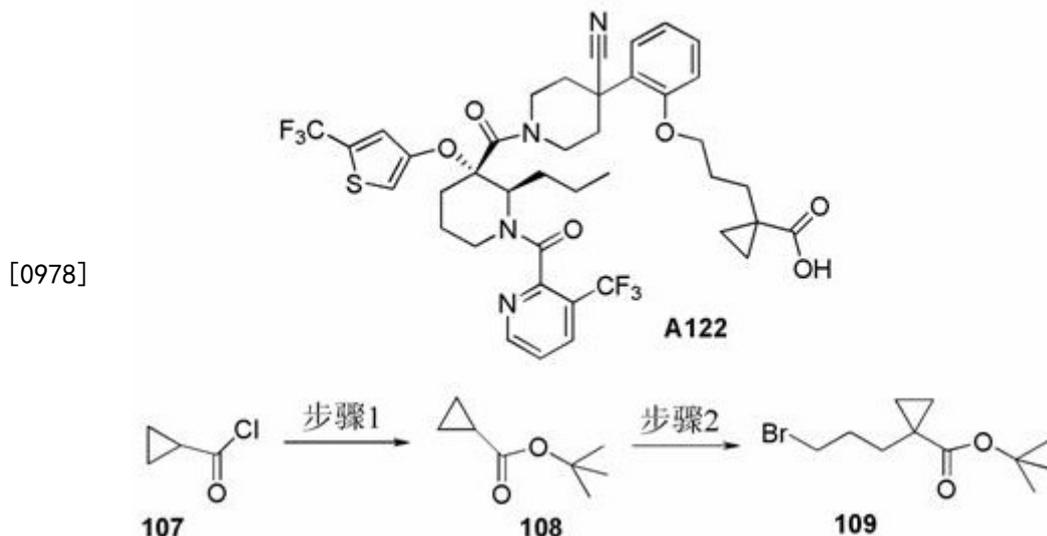
[0973] 步骤2: 向酯 (3.23g, 12.5 mmol) 的-78°C溶液中加入15 mmol新制备LDA (23 mL)。30分钟之后, 逐滴加入MeI (5当量)。加入之后, 搅拌反应1小时, 并加热至室温。用EtOAc稀释反应, 用NH₄Cl和盐水洗涤。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩, 得到油。用硅胶色谱纯化残余物 (0%至5% EtOAc/己烷), 提供2.67 g (71%产率) 反式-104和顺式-104不可分离的2个非对映体的混合物 (3.4 (反式-104) / 1 (顺式-104) 比例)。

[0974] 步骤3: 向该非对映体的混合物反式-104和顺式-104 (10 mmol, 2.65 g) 的THF (30 mL) 0°C溶液中加入TBAF (四丁基氟化铵, 1.2当量, 12 mmol, 12 mL)。1小时之后, 将反应加热至室温, 并搅拌过夜。18小时之后, 用EtOAc稀释反应, 用水、HCl (1.0N) 和盐水洗涤。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩。用硅胶色谱纯化残余物 (0%至5% EtOAc/己烷), 提供1.3g (83%) 反式-105和顺式-105不可分离的2个非对映体的混合物。

[0975] 步骤4: 按照代表性实施例51所描述的方法制备化合物反式-106和顺式-106, 在步骤1中, 用反式-105和顺式-105替代 (1S, 3R) -3-羟基环戊烷甲酸甲酯。化合物反式-106和顺式-106以~3.4/1比例的2个非对映体的混合物形式用于步骤5。

[0976] 步骤5: 使混合物反式-106和顺式-106如一般方法5所述进行反应, 得到A46和A47的2个非对映体的混合物, 可以用反相HPLC将它们分离, 使用C18 sunfire制备10微米 (18x250) 柱, 70%-100% CH₃CN/水, 30 min, 流速15 mL.min。第一个吡啶甲酰 (pic) (次要) 是A47, 第二个吡啶甲酰 (pic) (主要) 是A46。

[0977] 代表性的实施例57: 1-(3-(2-(4-氰基-1-((2R, 3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)丙基)环丙烷甲酸A122的合成

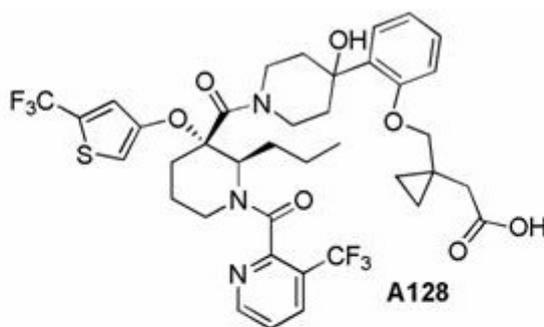


[0979] 步骤1: 在0°C, 向叔丁醇 (1.16g, 15.6mmol) 的THF溶液中加入n-BuLi (10.4ml, 15.6mmol)。15min之后, 慢慢地加入环丙烷羰基氯107 (1.5ml, 16.4mmol, 1.05eq)。将该混合物在室温下搅拌24小时。通过加入NH₄Cl水溶液来淬灭反应。用EtOAc稀释该混合物, 并用盐水洗涤。用MgSO₄干燥有机层。过滤, 浓缩, 得到1.91g (86%产率) 粗品107。

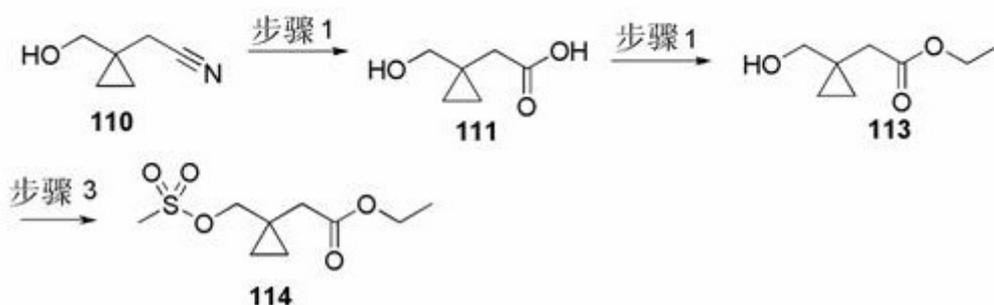
[0980] 步骤2: 在0℃, 向二异丙胺(2.06ml, 14.7mmol)的20ml THF溶液中加入n-BuLi(9.4ml, 14.07mmol)。将该混合物在0~5℃下搅拌30 min。然后在-78℃慢慢地加入107(1.91g, 13.4mmol)的5mL THF溶液, 而后加入1,3-二溴丙烷(2.7ml, 26.8mmol, 2eq)。将该混合物在-78℃下搅拌, 并加热至室温, 经过4小时。将该反应混合物加入到NH₄Cl水溶液中, 并用醚提取。用盐水洗涤有机层。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物(10% EtOAc/己烷), 提供1.08g 109。

[0981] 步骤4: 使109按照一般方法6进行反应, 用中间体81替代中间体83, 得到1-(3-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)丙基)环丙烷甲酸叔丁基酯。向在DCM中的该中间体(12mg, 0.014mmol)中加入TFA。在室温下搅拌该混合物2小时。用EtOAc稀释该反应混合物, 并用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。用MgSO₄干燥有机层。过滤, 浓缩。用反相HPLC纯化残余物(60-90-40%乙腈/水, 含有0.1% TFA, 35 min, 流速15ml/min, 使用sunfire制备C18柱, 10微米(19x250mm))。将残余物冷冻干燥, 提供7mg产物A122(产率61%)。

[0982] 代表性的实施例58: 2-(1-((2-(4-羟基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)甲基)环丙基)乙酸A128的合成



[0983]



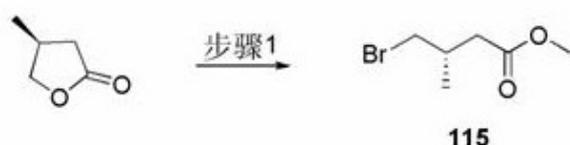
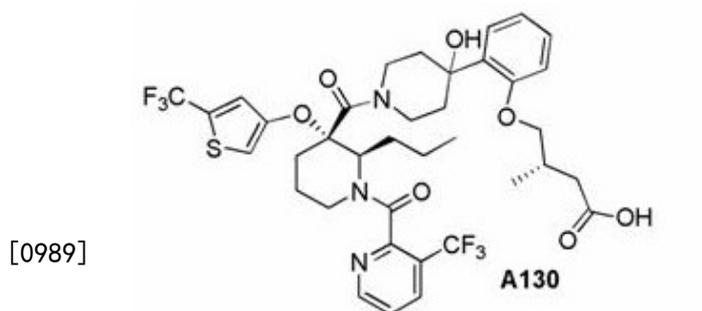
[0984] 步骤1: 向在EtOH中的1-(羟甲基)环丙烷乙腈110(5.0g, 44.9mmol)中加入KOH水溶液(56ml, 56mmol, 10eq)。将该混合物在回流下加热过夜。将该反应混合物冷却至室温, 并浓缩, 除去溶剂。将剩余的水溶液冷却至0℃, 用浓HCl水溶液逐滴酸化至pH~1。然后用EtOAc提取。将合并的有机层用MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩至干, 得到5.35g产物111(92%产率)。

[0985] 步骤2: 向在EtOH中的2-(1-(羟甲基)环丙基)乙酸111(5.35g, 41.1mmol)中加入浓硫酸(1.3 mL)。将该混合物在回流下加热2小时。将35mL饱和NaHCO₃水溶液加入到该冷却的混合物中, 并将该混合物用CH₂Cl₂提取。用Na₂SO₄干燥有机层, 过滤, 浓缩至干, 得到6.17g产物113(产率95%)。

[0986] 步骤3: 在0℃, 向在5mL DCM中的2-(1-(羟甲基)环丙基)乙酸乙酯113(1.0g, 6.3mmol)中加入DIPEA(1.8ml, 10.7mmol, 1.7eq), 而后慢慢地加入MsCl(甲磺酰氯, 0.73ml, 9.48mmol, 1.5eq)。将该混合物在0℃下搅拌1小时。TLC表示反应完成。用EtOAc稀释该反应混合物, 并用1N HCl和盐水洗涤。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩至干, 得到1.33g 114(89%产率)。

[0987] 步骤4: 使2-(1-((甲磺酰氧基)甲基)环丙基)乙酸乙酯114如一般方法5所述进行反应, 得到A128。

[0988] 代表性的实施例59: (S)-4-(2-(4-羟基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)-3-甲基丁酸A130的合成



[0990] 步骤1: 在0℃, 向在10mL无水DCM中的(S)-β-甲基-γ-丁内酯(1g, 9.99mmol)中慢慢地加入BBr₃(10.5 mL, 10.5mmol, 1.05eq)。将该混合物在室温下搅拌过夜, 然后在0℃通过加入MeOH(2 mL)进行淬灭。加入之后, 在室温下搅拌该混合物20 min, 然后用饱和水溶液稀释。分离有机层, 并用Na₂S₂O₄水溶液洗涤, 然后用盐水洗涤。将有机层用MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩至干, 得到1.0g粗品115(51%产率)。

[0991] 步骤2: 使(S)-4-溴-3-甲基丁酸甲酯115如一般方法5所述进行反应, 得到A130。

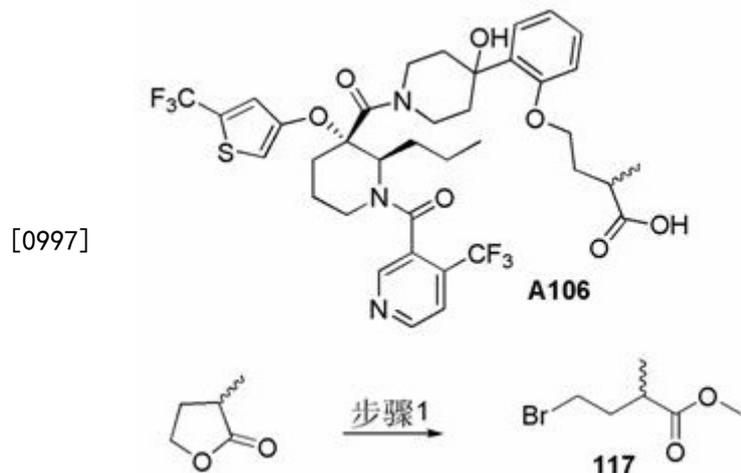
[0992] 代表性的实施例60: 4-(2-(4-羟基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)戊酸A92的合成



[0994] 步骤1: 按照代表性实施例59的步骤1制备中间体116, 但用 γ -戊内酯替代(S)- β -甲基- γ -丁内酯。

[0995] 步骤2: 按照一般方法5, 使中间体82与4-溴戊酸甲酯116进行反应, 得到A92。

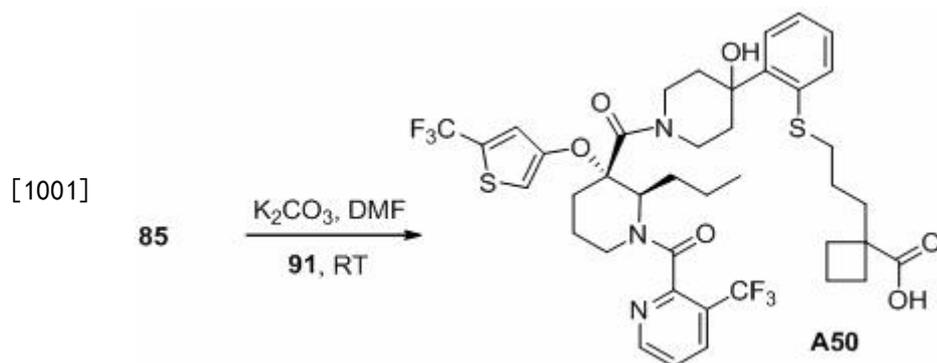
[0996] 代表性的实施例61: 4-(2-(4-羟基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(4-(三氟甲基)烟酰)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)戊酸A106的合成



[0998] 步骤1: 按照代表性实施例59的步骤1制备中间体117, 但用 α -甲基- γ -丁内酯替代(S)- β -甲基- γ -丁内酯。

[0999] 步骤2: 按照一般方法5, 使中间体82与4-溴-2-甲基丁酸甲酯117进行反应, 得到A106。

[1000] 代表性的实施例62: 1-(3-(2-(4-羟基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯硫基)丙基)环丁烷甲酸A50的合成



[1002] 按照代表性实施例40所描述的方法制备化合物A50, 在步骤2中, 用代表性实施例23的中间体85替代中间体83。

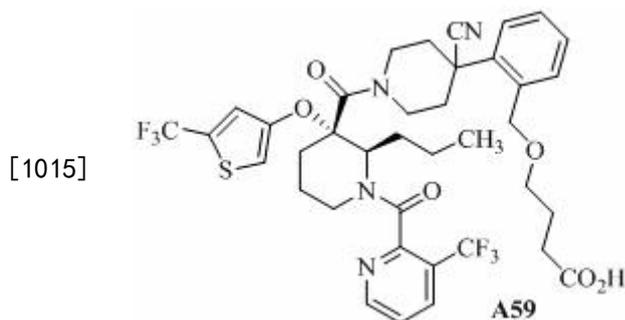
[1003] 代表性的实施例63: 4-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯氧基)-2,2,3,3,4,4-六氟代丁酸A18的合成



[1012] 步骤1: 将中间体TFA盐4-(2-(4-氰基哌啶-4-基)苄氧基)-2,2-二甲基丁酸甲酯2,2,2-三氟乙酸盐61 (170 mg, 0.50 mmol)、77 (255 mg, 0.50 mmol) 和HATU (228 mg, 0.60 mmol) 吸收在DMF (5 mL) 中, 而后加入N-甲基吗啉(NMM, 505 mg, 5.0 mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释。将有机相用饱和NH₄Cl (30 mL)、饱和NaHCO₃ (30 mL)、盐水 (50 mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥。将该反应混合物过滤, 蒸干, 然后用硅胶色谱纯化(乙酸乙酯/己烷), 得到4-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苄氧基)-2,2-二甲基丁酸甲酯 (312 mg, 77%产率) 白色固体: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.80-8.81 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.05-8.07 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.22-7.52 (m, 5H), 7.06-7.08 (m, 1H), 6.52-6.55 (m, 1H), 4.52-5.16 (m, 6H), 3.49-3.67 (m, 3H), 3.10-3.24 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 0.85-2.38 (m, 17H)。

[1013] 步骤2: 将2N氢氧化钠水溶液 (5.5 mL) 加入到4-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苄氧基)-2,2-二甲基丁酸甲酯 (312 mg, 0.37 mmol) (在THF/甲醇(1:3, 12 mL) 中) 中。在室温下搅拌该反应8小时, 然后浓缩。将残余物用乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 并用1N盐酸将pH值调节至1。将有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 蒸干。用C18半制备HPLC纯化残余物, 用水/乙腈冷冻干燥之后, 获得A60 (300 mg, 99%产率) 白色粉末: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.81-8.82 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.06-8.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.24-7.50 (m, 5H), 6.84-6.87 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.53-6.56 (m, 1H), 4.65-5.57 (m, 5H), 3.48-3.75 (m, 6H), 3.08-3.20 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 0.93-2.47 (m, 17H)。

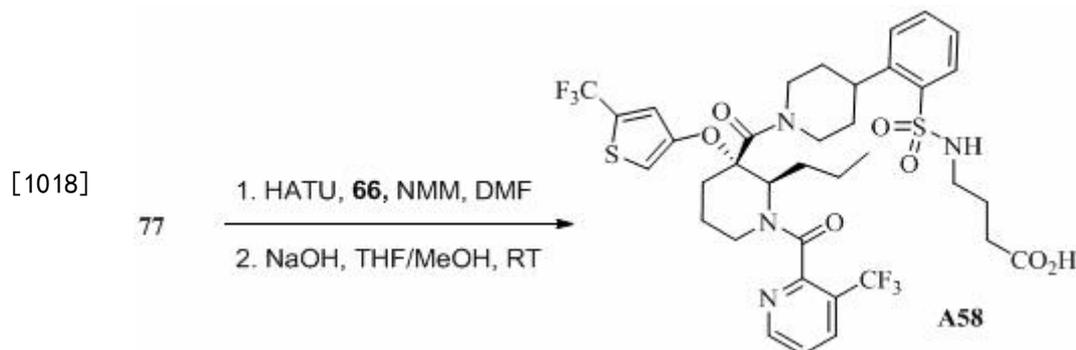
[1014] 代表性的实施例66: 4-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苄氧基)丁酸A59的合成



[1016] 按照类似于化合物A60的方式合成化合物A59, 从作为起始原料的二氢呋喃-2(3H)-酮开始, 代替3,3-二甲基二氢呋喃-2(3H)-酮, 用水/乙腈冷冻干燥之后, 分离出白色

固体。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.75 (br, s, 1H), 8.79 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.57-7.00 (m, 6H), 6.53 (s, 1H), 5.55-5.25 (m, 1H), 5.20-4.89 (m, 3H), 4.52-4.38 (m, 1H), 3.72-2.70 (m, 6H), 2.58-0.78 (m, 19H)。

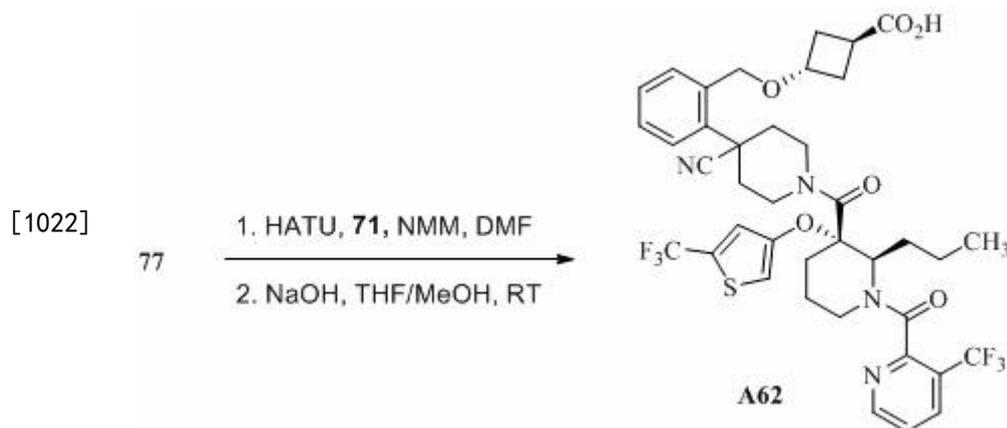
[1017] 代表性的实施例67: 4-(2-(1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯基磺酰氨基)丁酸A58的合成



[1019] 步骤1: 按照与代表性实施例65步骤1的方法类似的方法,66与77偶合,提供4-(2-(1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯基磺酰氨基)丁酸乙酯:¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.81 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.98-7.84 (m, 1H), 7.60-7.18 (m, 4H), 6.92 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.73-6.49 (m, 1H), 5.60-5.40 (m, 1H), 5.23-5.01 (m, 2H), 4.90 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.87-3.60 (m, 1H), 3.51-1.02 (m, 28H)。

[1020] 步骤2: 按照与代表性实施例65步骤2的方法类似的方法,将4-(2-(1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯基磺酰氨基)丁酸乙酯皂化,用水/乙腈冷冻干燥之后,提供A58白色固体:¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.80 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.98-7.84 (m, 1H), 7.60-7.30 (m, 4H), 6.99 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.72-6.50 (m, 1H), 5.61-5.30 (m, 4H), 3.90-3.67 (m, 1H), 3.43-0.70 (m, 25H)。

[1021] 代表性的实施例68: (1R,3R)-3-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苄氧基)环丁烷甲酸A62的合成

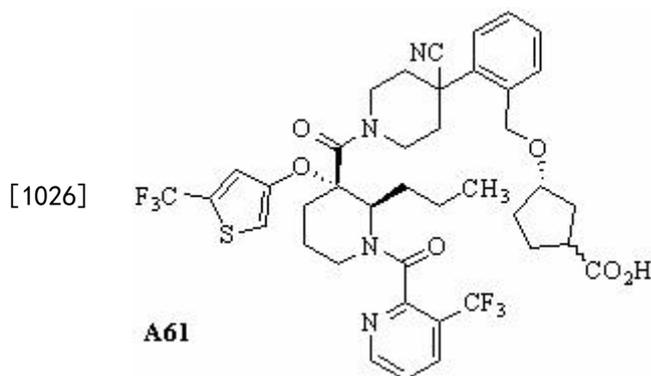


[1023] 步骤1: 按照与代表性实施例65步骤1的方法类似的方法,71与77偶合,提供(1S,3R)-3-(2-(4-氰基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苄氧基)环丁烷甲酸A62的合成

噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苄氧基)环丁烷甲酸甲酯(41 mg, 59%产率)白色固体: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.82 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 0.3H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.43-7.27 (m, 2H), 6.87 (d, $J=7.8$ Hz, 0.7H), 6.56-6.51 (m, 1H), 5.58-5.48 (m, 0.7H), 5.42-5.34 (m, 0.3H), 5.26-5.10 (m, 1H), 4.98-4.87 (m, 1H), 4.83 (dd, $J=11.9, 7.4$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.06 (quint (五重峰), $J=7.3$ Hz, 1H), 3.73-3.64 (m, 3H), 3.38-3.02 (m, 3H), 2.73-1.20 (19H), 1.04 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.95 (d, $J=7.4$ Hz, 1H)。

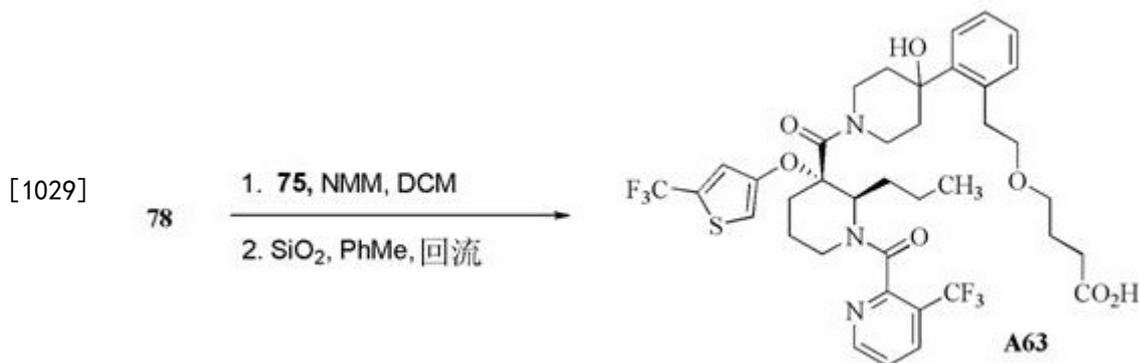
[1024] 步骤2: 按照与代表性实施例65步骤2的方法类似的方法, 将(1S, 3R)-3-(2-(4-氰基-1-((2R, 3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苄氧基)环丁烷甲酸甲酯皂化, 用水/乙腈冷冻干燥之后, 提供A62 (36 mg, 90%产率)白色固体: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.81 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 1.3H), 7.44-7.18 (3H), 7.07-7.02 (m, 0.7H), 6.59-6.50 (m, 1H), 5.57-5.46 (m, 0.7H), 5.40-5.31 (m, 0.3H), 5.22-4.91 (m, 3H), 4.49 (d, $J=8.7$ Hz, 0.3H), 4.33 (d, $J=8.1$ Hz, 0.7H), 4.23-4.12 (m, 1H), 3.69 (t, $J=9.3$ Hz, 0.7H), 3.52 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.33-3.04 (m, 3H), 2.95-2.05 (m, 10H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.72-1.44 (m, 3H), 1.43-1.28 (m, 3H), 1.08-0.83 (m, 3H)。

[1025] 代表性的实施例69: (S)-3-(2-(4-氰基-1-((2R, 3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苄氧基)环戊烷甲酸A61的合成



[1027] 按照与制备代表性实施例68类似的顺序, 用代表性实施例18的中间体69和(S)-3-羟基环戊烷甲酸甲酯制备化合物A61, 并在用水/乙腈冷冻干燥之后, 分离出其白色粉末: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.86-8.76 (m, 1H), 8.13-8.04 (m, 1H), 7.59-6.85 (m, 5H), 6.60-6.51 (m, 1H), 5.58-5.33 (m, 1H), 5.25-4.38 (m, 7H), 4.26-4.12 (m, 1H), 3.80-3.43 (m, 1H), 3.32-1.15 (m, 20H), 1.18-0.81 (m, 3H)。

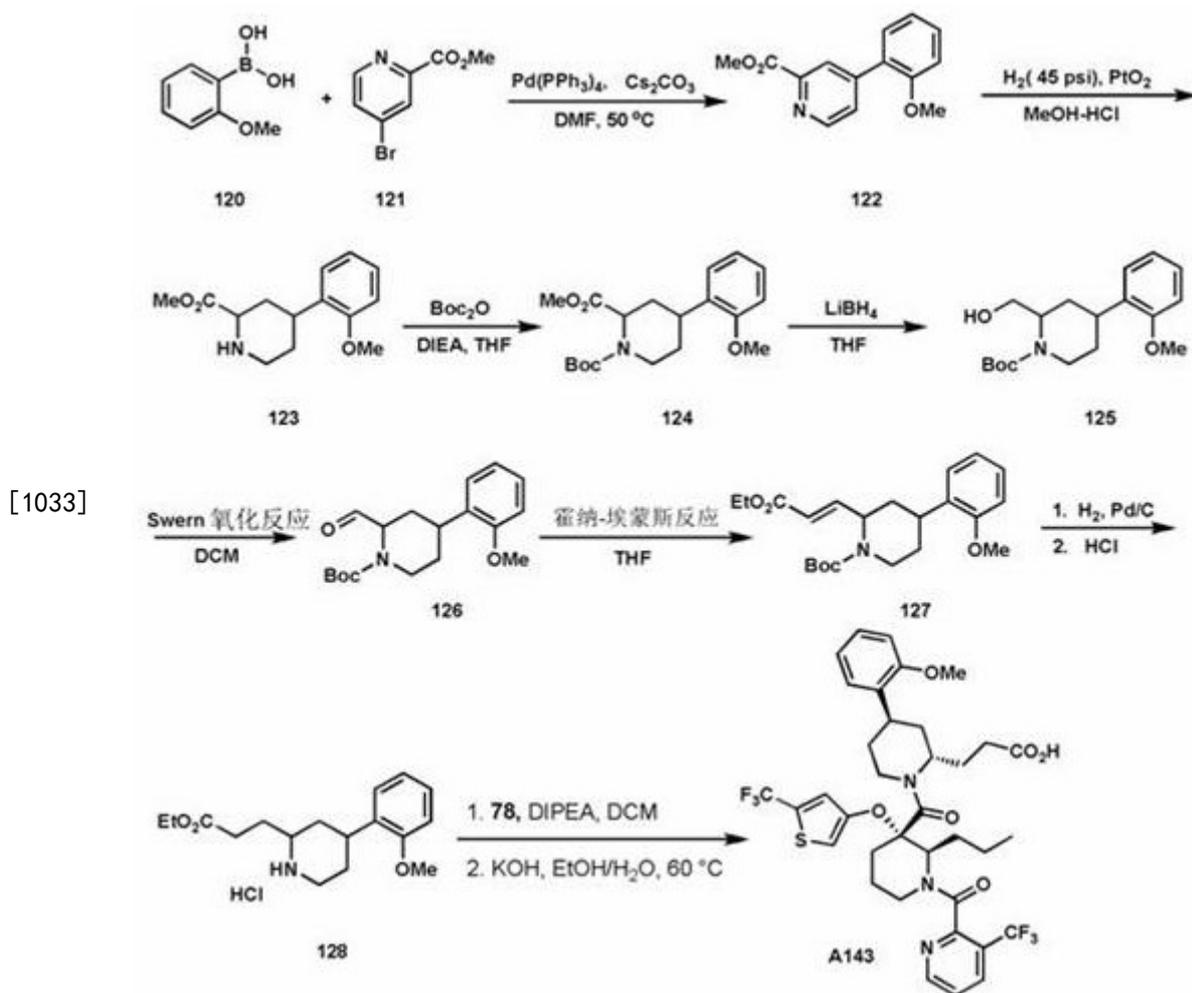
[1028] 代表性的实施例70: 4-(2-(4-羟基-1-((2R, 3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苄氧基)丁酸A63的合成



[1030] 步骤1: 按照与一般方法2类似的方法, 胺75与78偶合, 提供4-(2-(4-羟基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯乙氧基)丁酸叔丁基酯(54 mg, 60%产率)白色固体: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.81 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=7.8, 5.0$ Hz, 1H), 7.42-7.27 (m, 0.6H), 7.25-7.04 (m, 2.8H), 6.77 (d, $J=7.8$ Hz, 0.6H), 6.64 (d, $J=1.8$ Hz, 0.6H), 6.54 (d, $J=1.8$ Hz, 0.4H), 5.57 (d, $J=10.8$ Hz, 0.6H), 5.45 (d, $J=10.8$ Hz, 0.4H), 4.87 (t, $J=13.4$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.59-4.53 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 3H), 3.43-3.01 (m, 6H), 2.59-1.20 (m, 27H), 1.02 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[1031] 步骤2: 将硅胶(230-400目, 88 mg)加入到4-(2-(4-羟基-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-4-基)苯乙氧基)丁酸叔丁基酯(15 mg, 0.018 mmol) (在甲苯(0.5 mL)中)中, 并在强烈搅拌下加热至回流, 保持6小时。加入额外的硅胶(44 mg)和甲苯(0.5 mL), 并继续回流18小时。将该反应混合物冷却至室温, 并通过硅藻土过滤除去硅胶, 用二氯甲烷/甲醇(1:1, 10 mL)和甲醇(10 mL)洗涤。减压除去溶剂, 并将残余物用硅胶色谱纯化(甲醇/二氯甲烷), 用水/乙腈冷冻干燥之后, 提供A63(9.8 mg, 70%产率)白色固体: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.81 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=8.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.23-7.05 (m, 3H), 6.71 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=1.8$ Hz, 0.7H), 6.54 (d, $J=1.8$ Hz, 0.3H), 5.57-5.40 (m, 1H), 4.93-4.73 (m, 1H), 4.70-4.45 (m, 2H), 3.95-3.01 (m, 9H), 2.81 (dt, $J=14.1, 3.67$ Hz, 1H), 2.59-1.24 (m, 18H), 1.08-0.96 (m, 3H)。

[1032] 代表性的实施例71: 3-(4-(2-甲氧基苯基)哌啶-2-基)丙酸乙酯盐酸盐(A143)的合成



[1034] 步骤1: 将2-甲氧基苯基硼酸120 (600 mg, 4 mmol)、 Cs_2CO_3 (2.6 g, 8 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (200 mg, 0.2 mmol) 和4-溴吡啶甲酸甲酯121 (864 mg, 4 mmol) 在DMF (4 mL) 中的反应混合物脱气, 并在氩气氛围中加热到50℃, 保持5小时。通过硅藻土过滤该混合物, 并浓缩。用硅胶色谱纯化粗品残余物 (梯度, 10%至50% EtOAc/己烷), 得到4-(2-甲氧基苯基)吡啶甲酸甲酯122。LC/MS RT (5 min方法)=1.703 min。质量观测值: 244.1 (M+H)。

[1035] 步骤2: 向4-(2-甲氧基苯基)吡啶甲酸甲酯122 (240 mg, 1 mmol) 的MeOH (10 mL) 和1M HCl/醚 (2 mL) 溶液中加入 PtO_2 (10 mg)。将该反应混合物在 H_2 氛围 (60 psi) 中搅拌过夜。通过硅藻土过滤该混合物, 浓缩, 得到粗品4-(2-甲氧基苯基)哌啶-2-甲酸甲酯123。LC/MS RT (5 min方法)=1.114 min。质量观测值: 250.2 (M+H)。

[1036] 步骤3: 向4-(2-甲氧基苯基)哌啶-2-甲酸甲酯123 (1.1 g, 4.1 mmol) 的THF (10 mL) 溶液中加入 Boc_2O (900 mg, 4.1 mmol) 和 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.4 mL, 8.2 mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。除去溶剂之后, 用硅胶色谱纯化粗品残余物 (梯度, 10%至50% EtOAc/己烷), 得到1-叔丁基2-甲基4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1,2-二甲酸酯124的非对映体的混合物。LC/MS RT (5 min方法)=2.271 min。质量观测值: 250.1 (M-Boc+H)。

[1037] 步骤4: 在0℃, 向1-叔丁基2-甲基4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1,2-二甲酸酯124 (640 mg, 1.83 mmol) 的THF (10 mL) 和MeOH (0.5 mL) 溶液中加入 LiBH_4 (60 mg, 2.74 mmol)。将该反应溶液在室温下搅拌过夜, 用水淬灭该反应, 并将该混合物用乙酸乙酯提取。除去溶剂之后, 获得粗品2-(羟甲基)-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯125, 其不用进一步纯

化。LC/MS RT(5 min方法)=2.027 min。质量观测值：222.2(M-Boc+H)。

[1038] 步骤5：在-78℃，向草酰氯(0.24 mL, 2.75 mmol)的DCM(4 mL)溶液中加入DMSO(0.43 mL, 6.04 mmol)。将该反应溶液在相同温度下搅拌30 min，然后加入2-(羟甲基)-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯125(580 mg, 1.8 mmol)的DCM(2 mL)溶液。将该反应混合物在-78℃下搅拌30 min，而后加入Et₃N(1.1 mL, 7.32 mmol)。使该反应混合物升温至室温过夜。用水淬灭该反应，并将该混合物用乙酸乙酯提取。除去溶剂之后，获得粗品2-甲酰基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯126，其不用进一步纯化。LC/MS RT(5 min方法)=2.406 min。质量观测值：264.1(M-Buthyl(丁基) + H)。

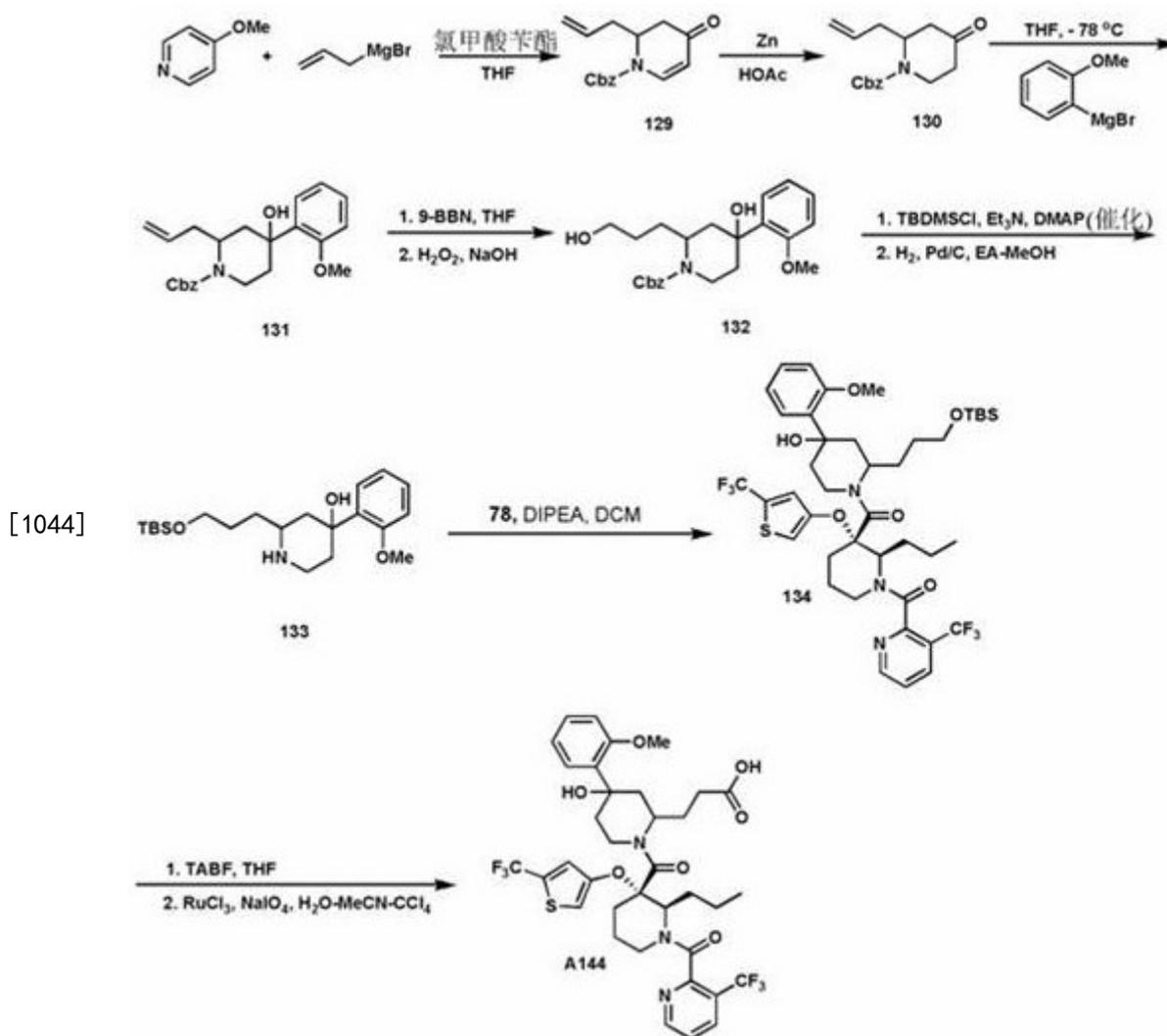
[1039] 步骤6：在0℃，向60% NaH(100 mg, 2.5 mmol)的THF(3 mL)悬浮液中加入磷酰基乙酸三乙酯(0.5 mL, 2.5 mmol)。在0℃下搅拌30 min之后，加入2-甲酰基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯126(540 mg, 1.69 mmol)的THF(2 mL)溶液。使该反应混合物升温至室温，保持3小时。用水淬灭该反应，并将该混合物用乙酸乙酯提取。除去溶剂之后，用硅胶色谱纯化粗品残余物(梯度：10%至25% EtOAc/己烷)，得到2-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯基)-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯127的非对映体的混合物。LC/MS RT(5 min方法)=2.655 min。质量观测值：290.2(M-Boc+H)。

[1040] 步骤7：向2-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯基)-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯127(540 mg, 1.4 mmol)的MeOH(5 mL)和EtOAc(5 mL)溶液中，加入10% Pd/C(50 mg)。将该反应混合物在H₂氛围中搅拌过夜。LC/MS显示氢化完成，LC/MS RT(5 min方法)=2.514 min。Mass观测值：292.3(M-Boc + H)。

[1041] 通过硅藻土过滤之后，除去溶剂，用4N HCl/二噁烷(3 mL)处理残余物。在室温下搅拌该反应混合物1小时。除去溶剂之后，获得粗品3-(4-(2-甲氧基苯基)哌啶-2-基)丙酸乙酯盐酸盐128，其不用进一步纯化。LC/MS RT(5 min方法)=1.239 min。质量观测值：292.3(M + H)。

[1042] 步骤8：按照一般方法2，由中间体78形成酰胺键。按照一般方法4，酯水解为羧酸。用反相制备HPLC纯化粗品，得到3-(4-(2-甲氧基苯基)哌啶-2-基)丙酸乙酯盐酸盐(A143)。LC/MS RT(7 min方法)=4.21 min。质量观测值：756.2(M+H)。

[1043] 代表性的实施例72：3-(4-羟基-4-(2-甲氧基苯基)-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-2-基)丙酸(A144)的合成



[1045] 步骤1:

[1046] 在-23℃,向4-甲氧基吡啶(5.45 g,50 mmol)的THF(50 mL)溶液中加入1.0N烯丙基-MgBr(50 mL,50 mmol)/醚,形成黄色悬浮液。然后逐滴加入95% Cbz-Cl(氯甲酸苄酯,7.4 mL,50 mmol)。将该黄色混合物在-23℃下搅拌30分钟,然后倒入10% HCl(100 mL)中。用乙酸乙酯提取该反应混合物。除去溶剂之后,用硅胶色谱纯化粗品(梯度,10%至25% EtOAc/己烷),得到2-烯丙基-4-氧代-3,4-二氢吡啶-1(2H)-甲酸苄基酯129。LC/MS RT(2.25 min方法)=1.090 min。质量观测值:272.1(M + H)。

[1047] 步骤2:

[1048] 向2-烯丙基-4-氧代-3,4-二氢吡啶-1(2H)-甲酸苄基酯129(160 mg,0.6 mmol)的HOAc(2 mL)溶液中加入Zn粉(113 mg,1.8 mmol)。将该反应混合物加热至50℃,保持16小时。除去溶剂之后,加入乙酸乙酯和水。用乙酸乙酯提取该反应混合物。除去溶剂之后,用硅胶色谱纯化粗品(梯度,10%至25% EtOAc/己烷),得到2-烯丙基-4-氧代哌啶-1-甲酸苄基酯130。LC/MS RT(2.25 min方法)=1.080 min。质量观测值:274.0(M + H)。

[1049] 步骤3:

[1050] 在-78℃,向2-烯丙基-4-氧代哌啶-1-甲酸苄基酯130(895 mg,3.3 mmol)的THF(5 mL)溶液中逐滴加入1.0N的2-甲氧基苯基格氏试剂(在醚(3.6 mL,3.6 mmol)中)。在-78℃

下将该反应混合物搅拌2小时,而后用水淬灭。用乙酸乙酯提取该反应混合物。除去溶剂之后,用硅胶色谱纯化粗品(梯度,10%至25% EtOAc/己烷),得到2-烯丙基-4-羟基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯131。LC/MS RT(2.25 min方法)=1.330 min。质量观测值:404.1(M + Na)。

[1051] 步骤4:

[1052] 向2-烯丙基-4-羟基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯131(220 mg,0.58 mmol)的THF(2 mL)溶液中加入0.5 M的9-BBN(9-硼双环[3.3.1]壬烷)/THF(3.5 mL)。将该反应溶液在室温下搅拌16小时,然后加入10% NaOH(3 mL)和H₂O₂(3 mL)。搅拌30分钟之后,用乙酸乙酯提取该反应混合物。除去溶剂之后,用硅胶色谱纯化粗品(梯度,30%至75% EtOAc/己烷),得到4-羟基-2-(3-羟基丙基)-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯132。LC/MS RT(2.25 min方法)=1.228 min。质量观测值:400.2(M + H)。

[1053] 步骤5:

[1054] 在0℃,向4-羟基-2-(3-羟基丙基)-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯132(200 mg,0.5 mmol)的DCM(2 mL)溶液中加入催化数量的DMAP和Et₃N(80μl,0.57 mmol),而后加入TBDMSCl(叔丁基二甲基氯硅烷,80 mg,0.53 mmol)。加入之后,使该反应溶液升温至室温,保持16小时,然后用水淬灭。用乙酸乙酯提取该反应混合物。除去溶剂之后,用硅胶色谱纯化粗品(梯度,10%至25% EtOAc/己烷),得到甲硅烷基醚:2-(3-(叔丁基二甲基硅基氧基)丙基)-4-羟基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酸苄基酯。LC/MS RT(2.25 min方法)=1.653 min。质量观测值:514.1(M + H)。

[1055] 向上述产物的乙酸乙酯(10 mL)溶液中加入10% Pd/C(10 mg)。将该反应混合物在H₂氛围中搅拌2小时。过滤掉Pd/C并除去溶剂之后,获得粗品2-(3-(叔丁基二甲基硅基氧基)丙基)-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-4-醇133,其不用进一步纯化。LC/MS RT(2.25 min方法)=0.960 min。质量观测值:380.4(M + H)。

[1056] 步骤6:

[1057] 向酰氯78(160 mg,0.32 mmol)的DCM(1 mL)溶液中加入2-(3-(叔丁基二甲基硅基氧基)丙基)-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-4-醇133(120 mg,0.32 mmol)和iPr₂NEt(0.17 mL,1.0 mmol)的DCM(1 mL)溶液。将该暗黄色反应溶液在室温下搅拌16小时。除去溶剂之后,用硅胶色谱纯化残余物(梯度,30%至50% EtOAc/己烷),得到(2-(3-(叔丁基二甲基硅基氧基)丙基)-4-羟基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基)((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-基)甲酮134。LC/MS RT(2.25 min方法)=1.883 min。质量观测值:872.2(M + H)。

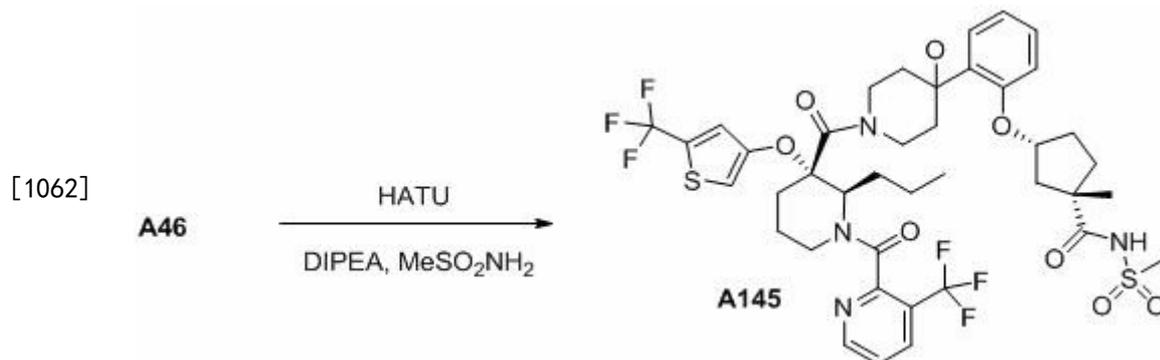
[1058] 步骤7:

[1059] 向(2-(3-(叔丁基二甲基硅基氧基)丙基)-4-羟基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基)((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-基)甲酮134(140 mg,0.16 mmol)的THF(1 mL)溶液中加入1.0M的TBAF(四-正丁基-氟化铵)/THF(0.2 mL,0.19 mmol)。将该黄色反应溶液在室温下搅拌2小时。除去溶剂之后,用硅胶色谱纯化残余物(梯度:30%至50% EtOAc/己烷),得到去甲硅烷基产物(4-羟基-2-(3-羟基丙基)-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基)((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-基)甲酮。LC/MS RT(7 min方法)=4.352 min。质

量观测值:758.2 (M + H)。

[1060] 向上述醇(25 mg, 0.03 mmol)的MeCN(0.5 mL)、CCl₄(0.5 mL)和水(0.75 mL)溶液中加入RuCl₃(1.4 mg, 0.007 mmol)和NaIO₄(14 mg, 0.07 mmol)。将该两层反应混合物在室温下搅拌16小时。用乙酸乙酯提取该反应混合物。用反相HPLC纯化残余物,得到3-(4-羟基-4-(2-甲氧基苯基)-1-((2R,3S)-2-丙基-1-(3-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-3-(5-(三氟甲基)噻吩-3-基氧基)哌啶-3-羰基)哌啶-2-基)丙酸A144。LC/MS RT(7 min方法)=4.286 min。质量观测值:772.1 (M + H)。

[1061] 代表性的实施例73:(A145)的合成



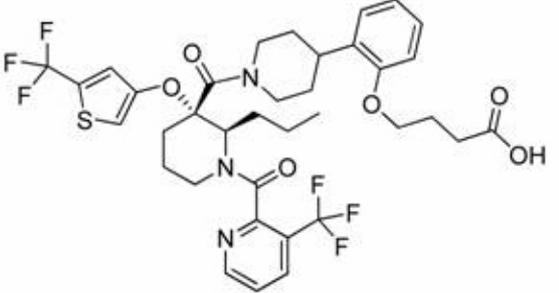
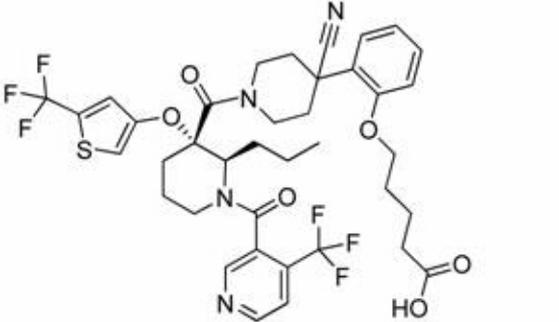
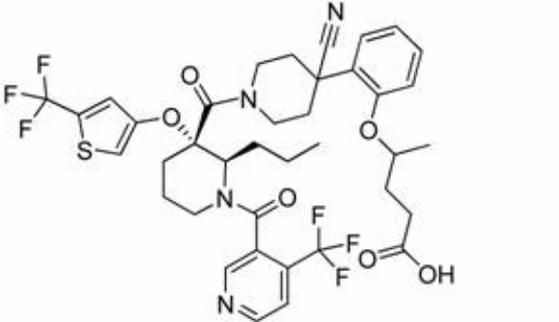
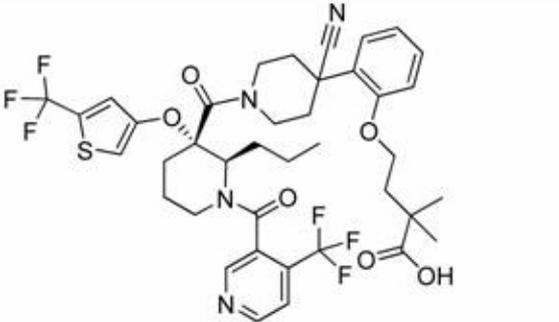
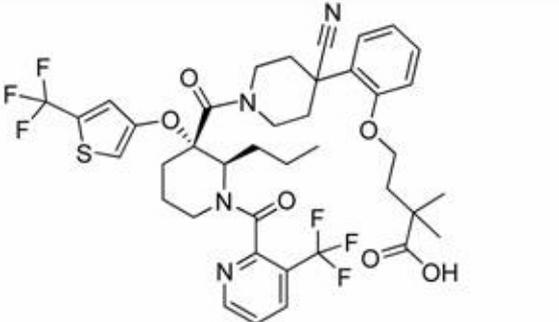
[1063] 按照代表性实施例55所描述的方法制备化合物A145,但用中间体A46替代中间体A34。LC/MS RT(4 min方法)=2.44 min。质量观测值:889.1 (M + H)。

[1064] 上述化合物以及利用与上面制备实施例所给出方法基本上相同的方法制备的其它化合物示于下面表1中。

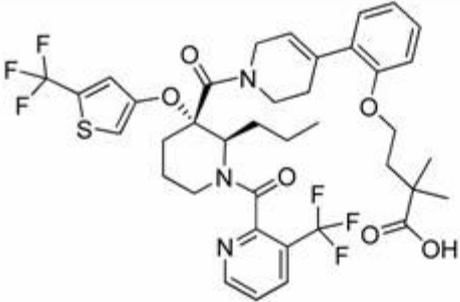
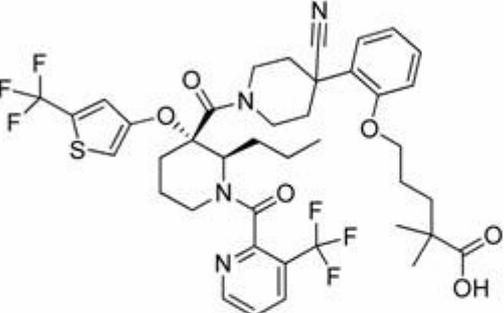
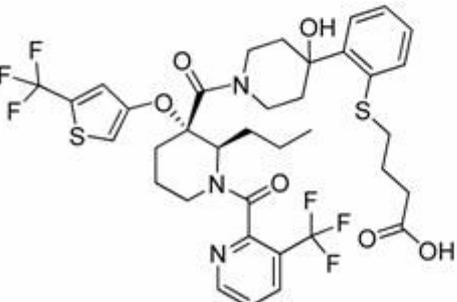
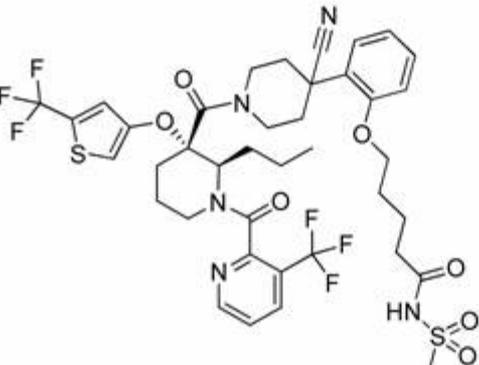
化合物编号	分子结构	观测的 M+H 或 M+Na ⁺	HPLC 保留时间(min)
A1		756.4	5.05
A2		859.5	5.19

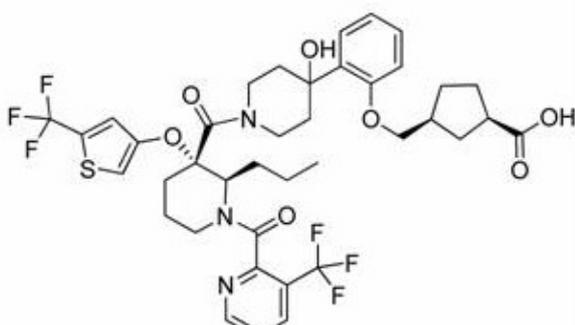
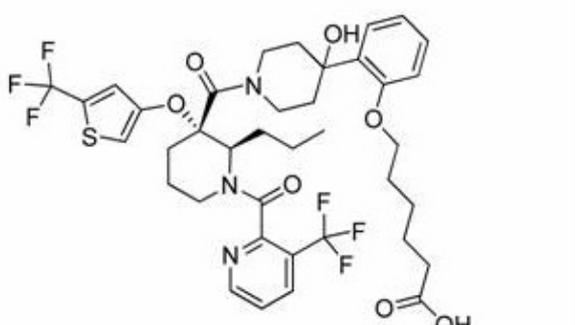
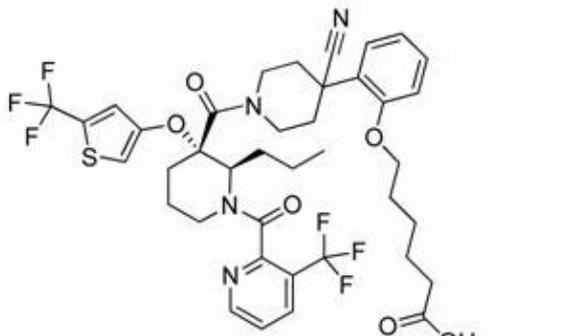
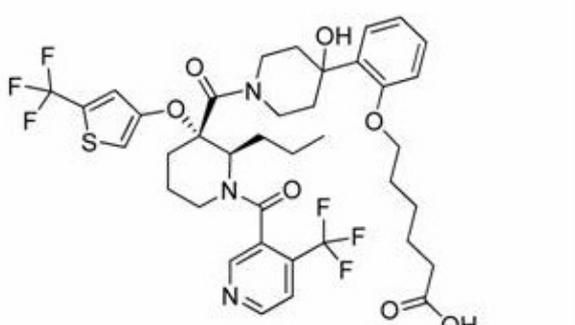
[1065]

[1066]

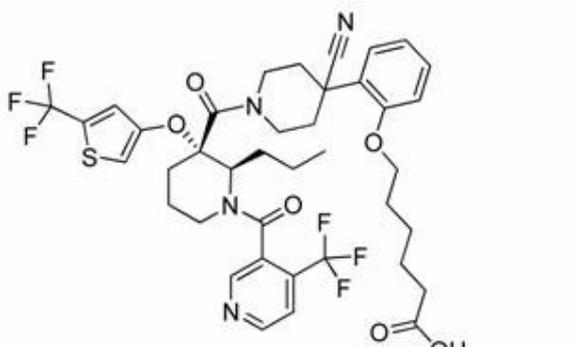
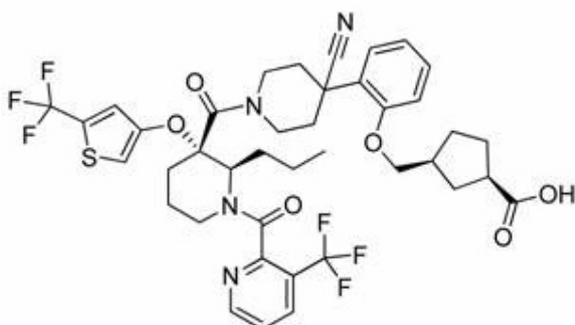
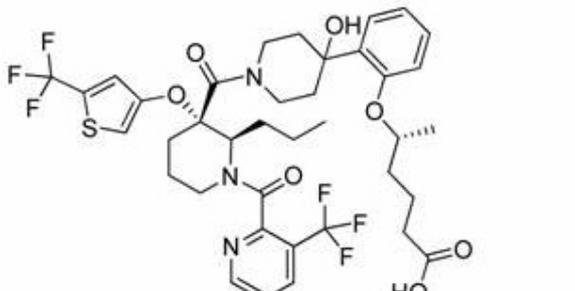
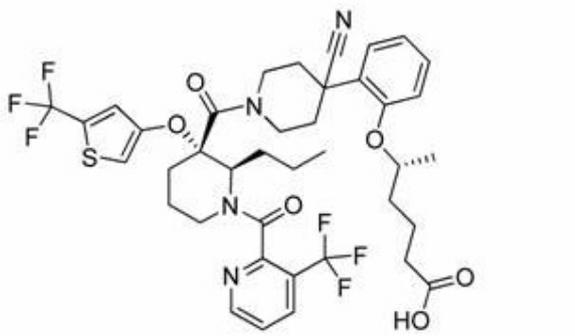
A3		756.7	15.58
A4		795.2	2.35
A5		795.2	2.34
A6		810.2	2.39
A7		809.2	2.43

[1068]

A13		804(Na)	2.48
A14		800(Na)	2.49
A15		845(Na)	2.59
A16		810(Na)	2.37
A17		872	2.44

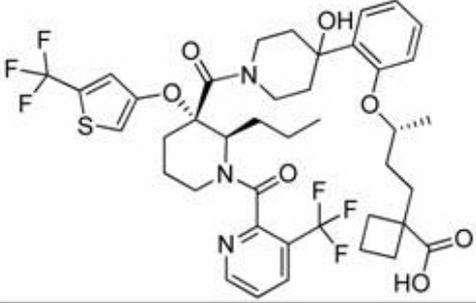
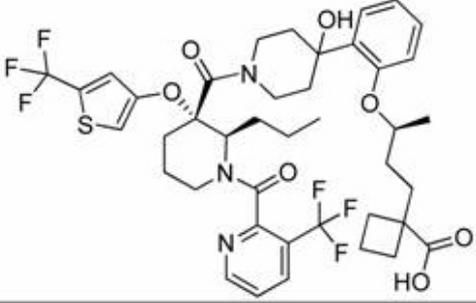
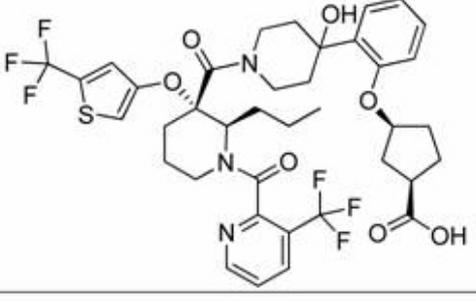
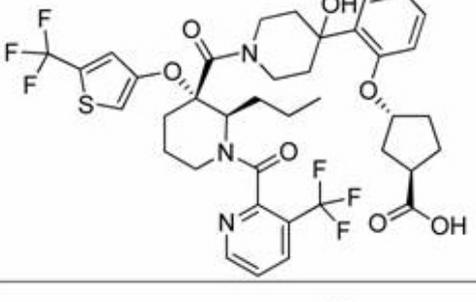
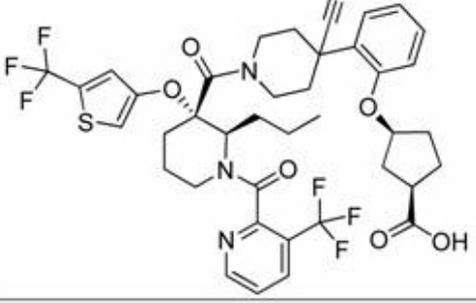
A23		834(Na)	1.22
A24		822(Na)	1.21
A25		831(Na)	1.24
A26		822(Na)	1.19

[1070]

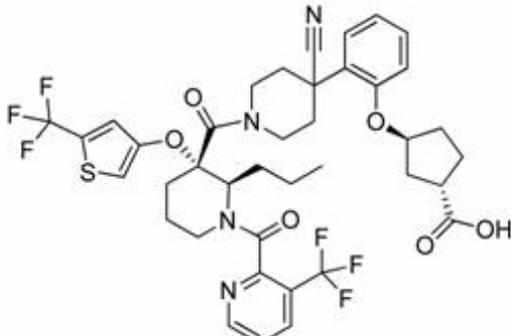
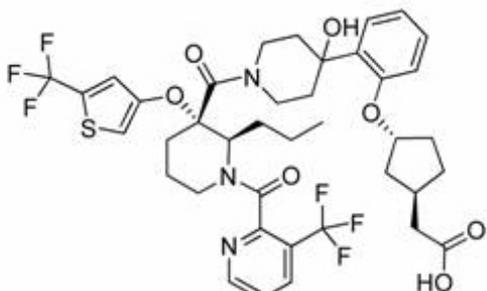
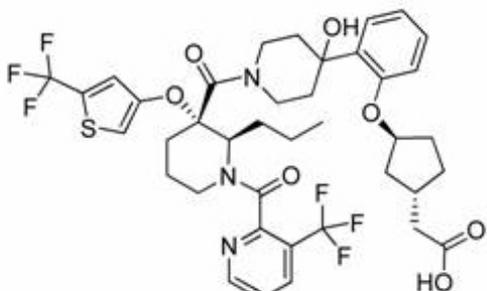
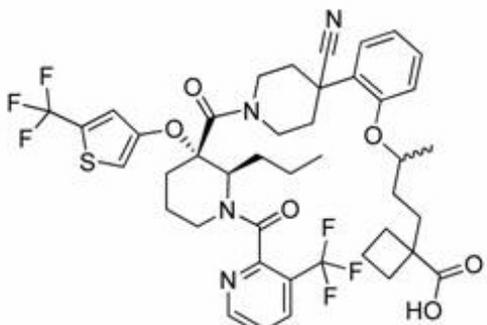
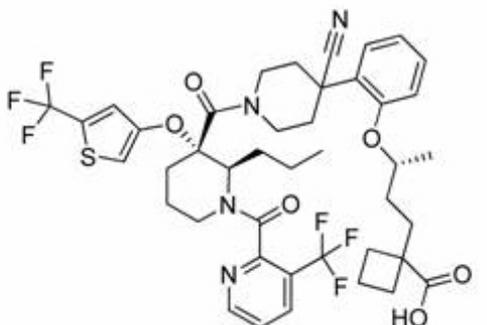
A27		809	1.21
A28		843(Na)	1.24
A29		822(Na)	5.02
A30		809	5.06

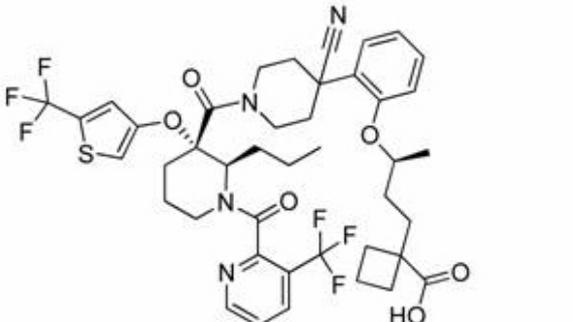
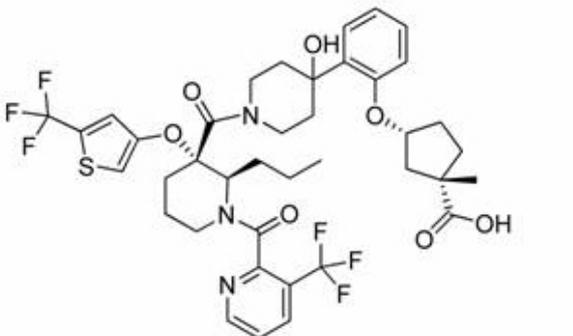
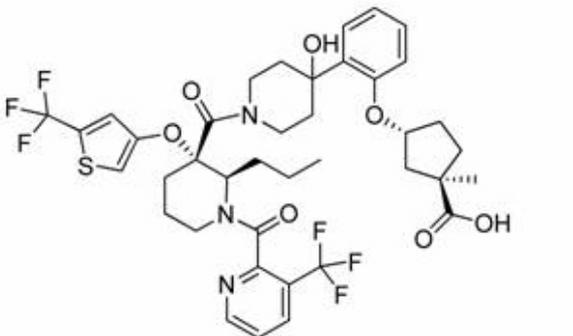
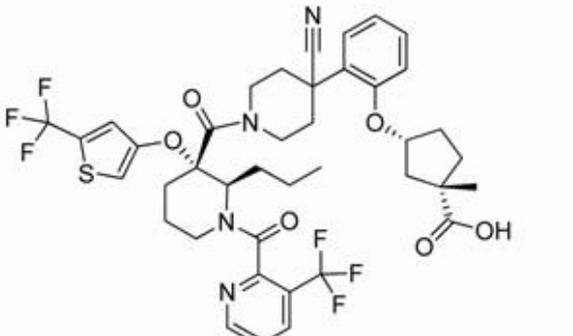
[1071]

[1072]

A31		862(Na)	5.34
A32		862(Na)	5.37
A33		821(Na)	5
A34		821(Na)	4.89
A35		807	5.1

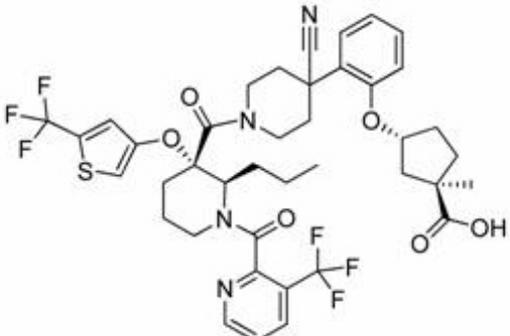
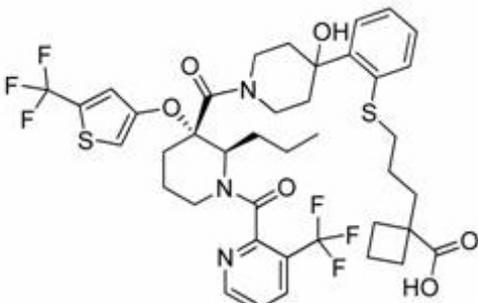
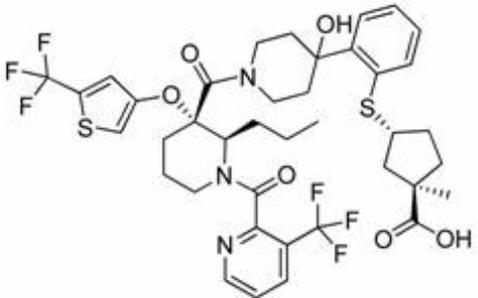
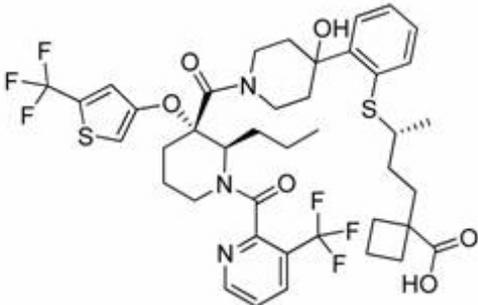
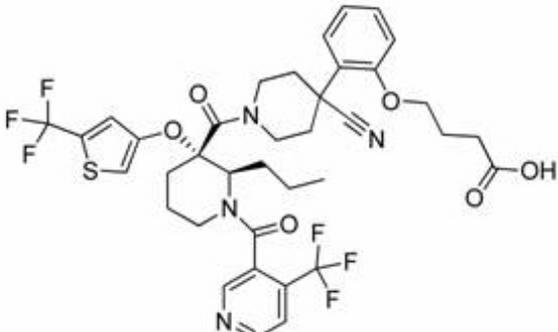
[1074]

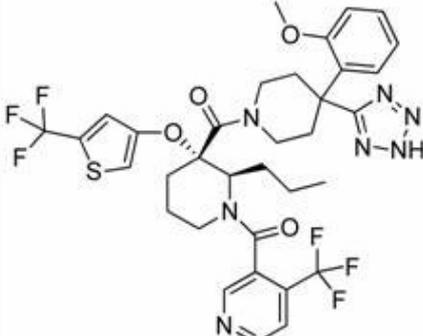
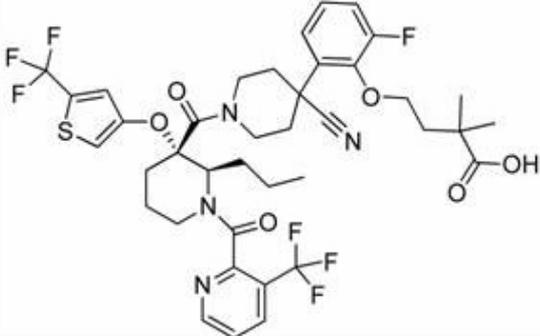
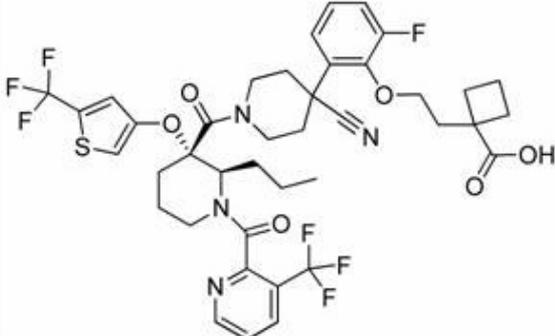
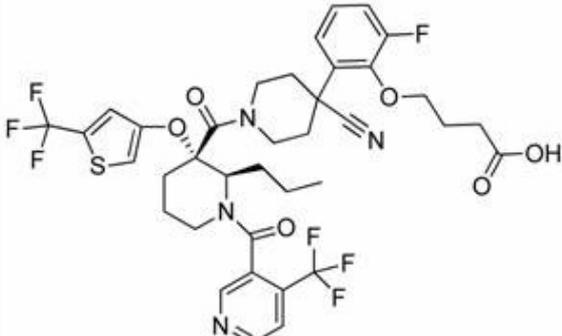
A40		807	5.01
A41		834(Na)	4.97
A42		834(Na)	2.33
A43		871(Na)	5.37 and 5.40
A44		871(Na)	5.37

A45		871(Na)	5.4
A46		834(Na)	4.54
A47		834(Na)	4.43
A48		821	2.45

[1075]

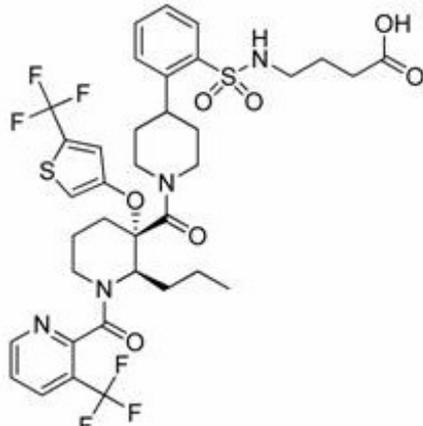
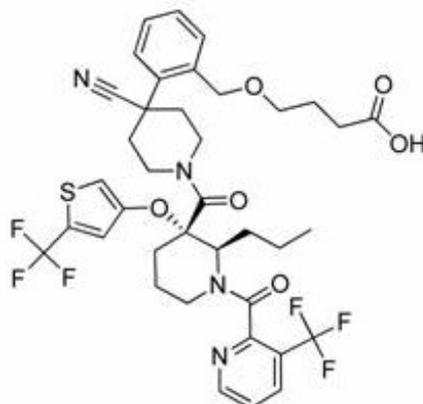
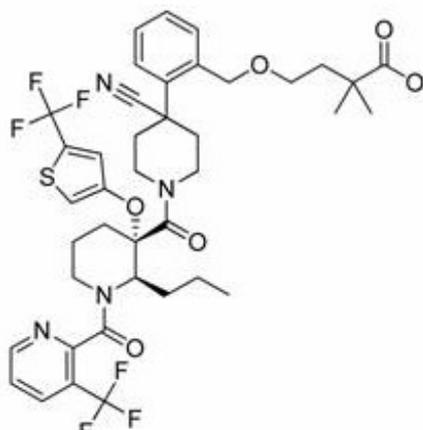
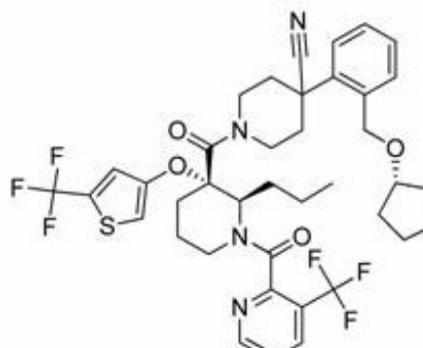
[1076]

A49		821	2.51
A50		864(Na)	2.47
A51		850(Na)	2.43
A52		878(Na)	5.27
A53		781.24	5.81

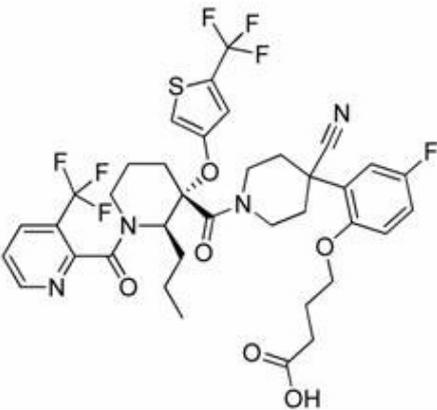
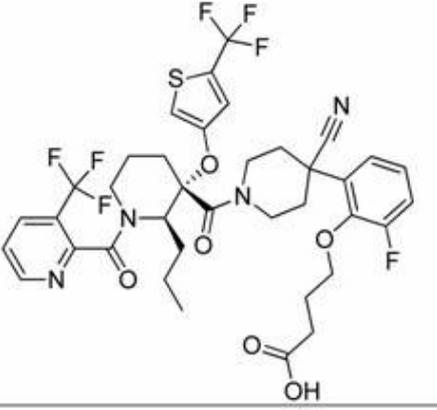
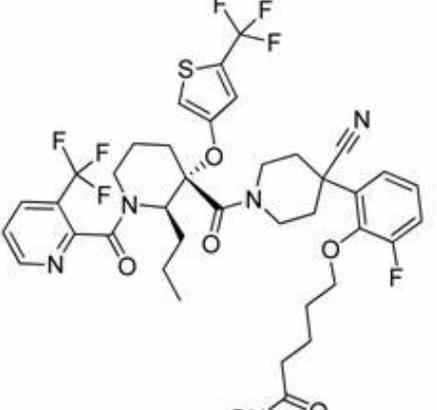
A54		752.24	5.50
A55		827.20	4.71
A56		839.00	6.61
A57		799.00	5.94

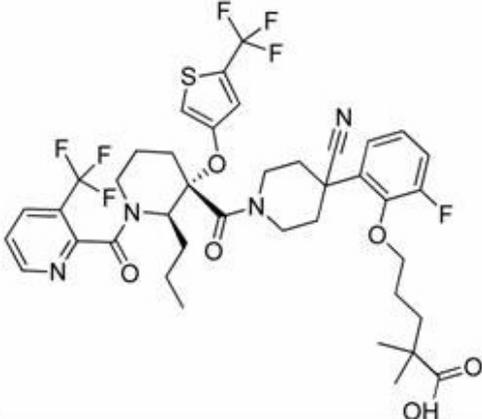
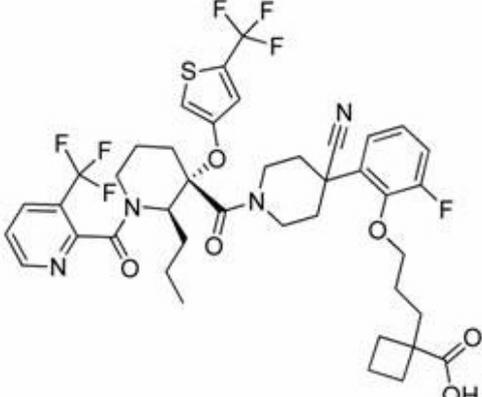
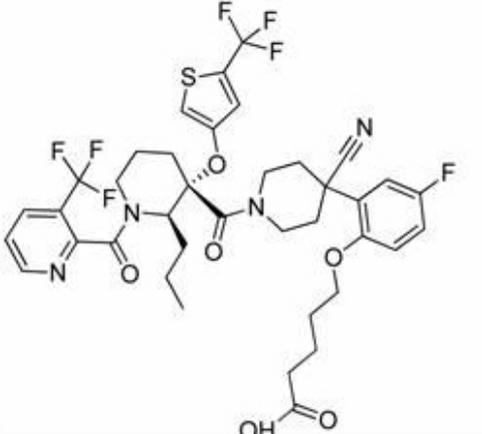
[1077]

[1078]

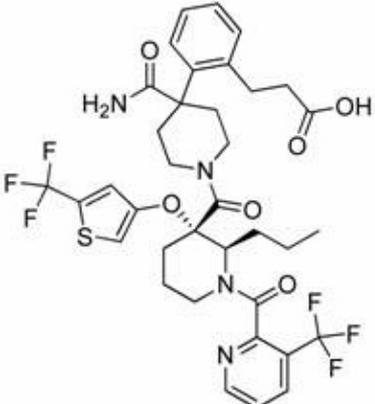
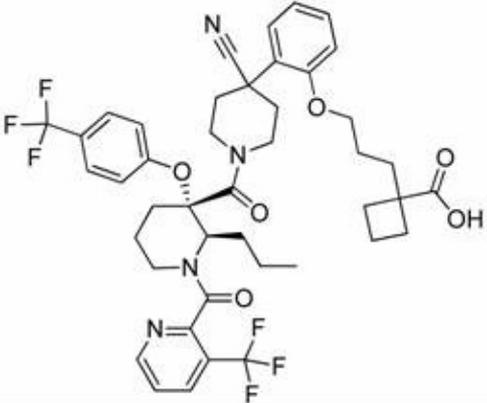
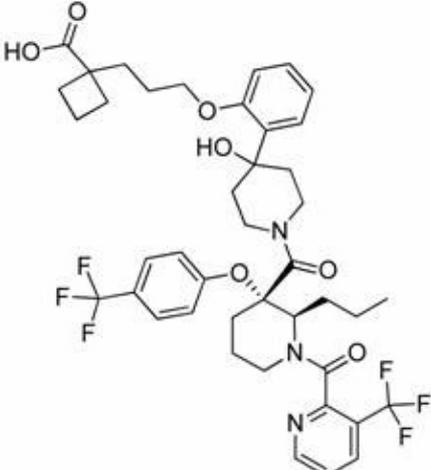
<p>A58</p>		<p>ESI, m/z [M-H]⁻ = 817</p>	<p>7.5</p>
<p>A59</p>		<p>ESI, m/z [M+H]⁺ = 795</p>	<p>9.72</p>
<p>A60</p>		<p>ESI, m/z [M+H]⁺ = 823</p>	<p>9.44</p>
<p>A61</p>		<p>ESI, m/z [M+H]⁺ = 821</p>	<p>9.68</p>

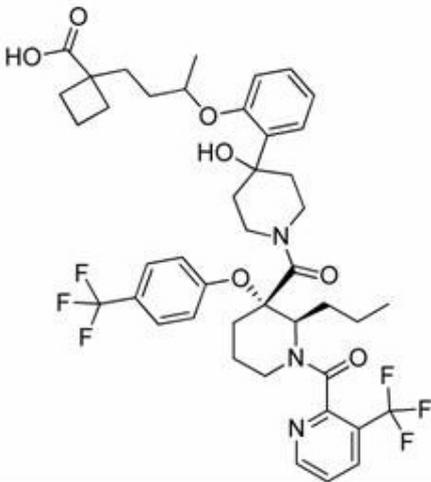
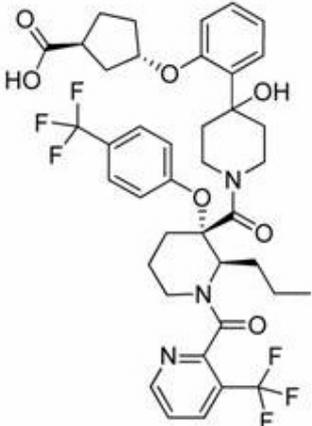
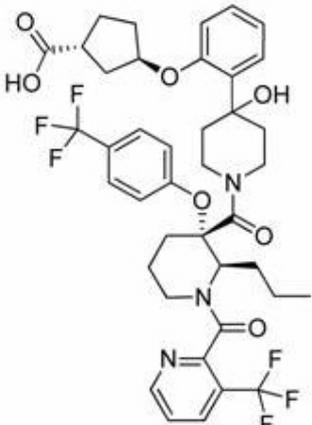
[1080]

A66		799.2	4.66
A67		799.37	5.91
A68		813.40	5.80

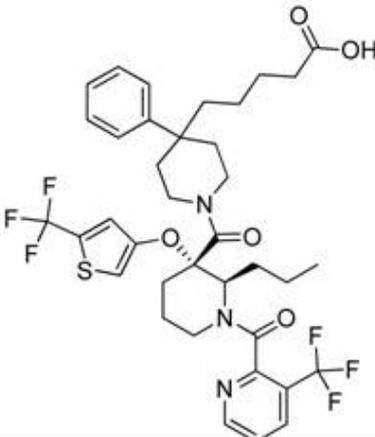
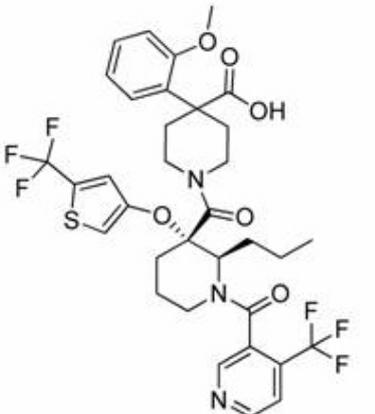
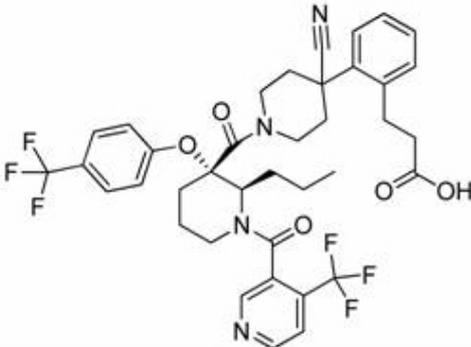
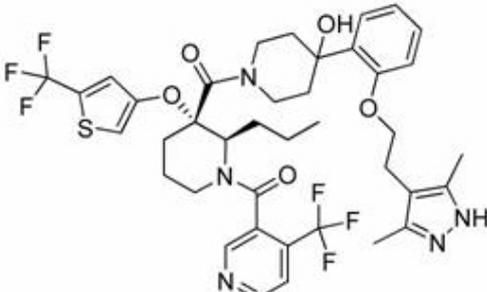
	 <p>Chemical structure A69: A complex molecule featuring a pyridine ring substituted with a trifluoromethyl group and a carbonyl group. This is linked to a piperidine ring, which is further substituted with a trifluoromethyl group, a cyano group, and a 2-fluorophenyl group. A propyl chain is attached to the piperidine ring, which is also linked to a thiazole ring substituted with a trifluoromethyl group. A tert-butyl carboxylic acid group is attached to the propyl chain.</p>	841.20	6.70
[1081]	 <p>Chemical structure A70: Similar to A69, but the tert-butyl carboxylic acid group is replaced by a cyclobutane ring substituted with a carboxylic acid group.</p>	853.20	6.74
	 <p>Chemical structure A71: Similar to A69, but the tert-butyl carboxylic acid group is replaced by a pentyl carboxylic acid group.</p>	813.20	4.46

[1083]

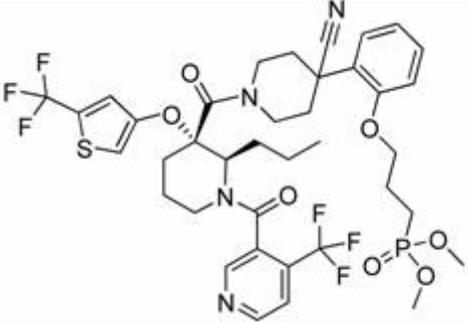
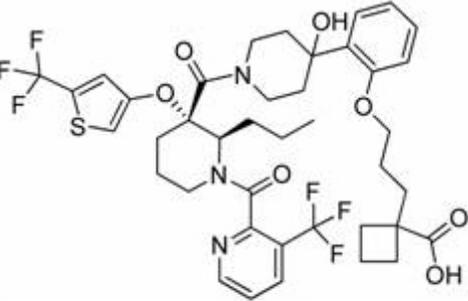
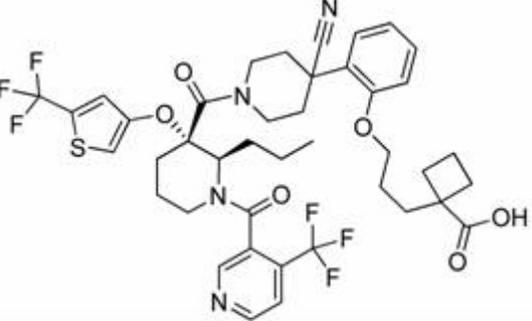
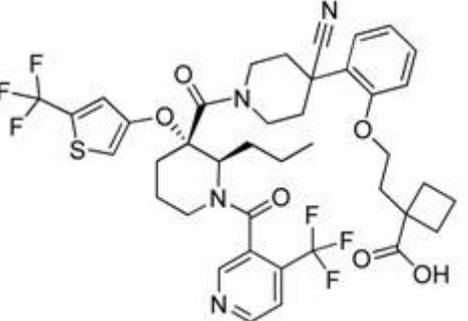
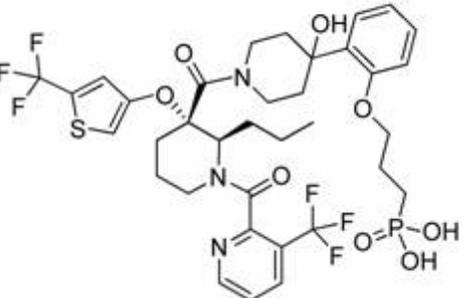
A75	 <p>Chemical structure of compound A75, featuring a piperazine ring system substituted with a trifluoromethyl group, a thiophene ring, and a carboxylic acid group.</p>	769.24	5.46
A76	 <p>Chemical structure of compound A76, featuring a piperazine ring system substituted with a trifluoromethyl group, a nitrile group, and a cyclobutane ring.</p>	829.33	6.60
A77	 <p>Chemical structure of compound A77, featuring a piperazine ring system substituted with a trifluoromethyl group, a hydroxyl group, and a cyclobutane ring.</p>	820.33	6.41

A78		834.34	4.65
[1084] A79		792.30	4.27
A80		792.30	4.26

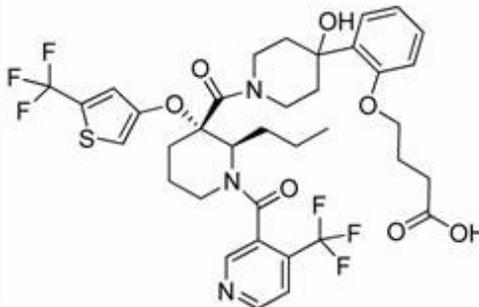
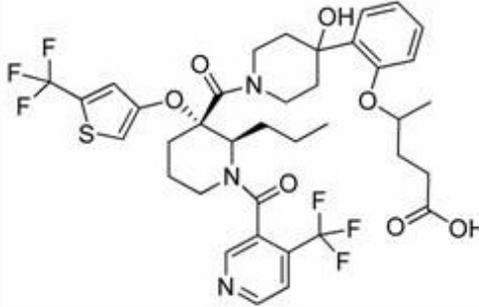
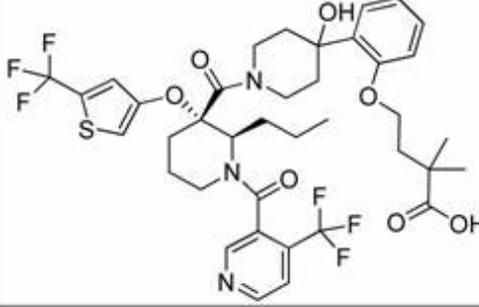
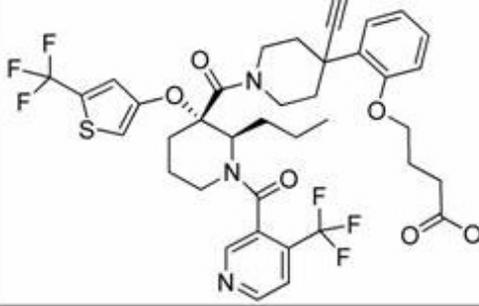
[1085]

<p>A81</p>		754.27	6.12
<p>A82</p>		728.20	6.11
<p>A83</p>		745.30	5.46
<p>A84</p>		808.4(M+H)	5.02

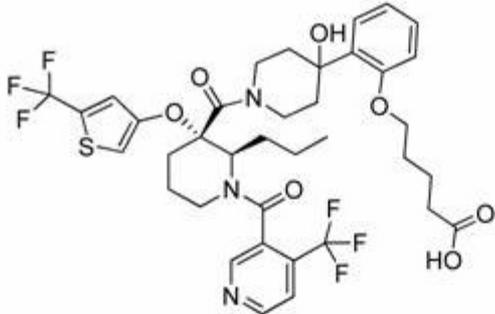
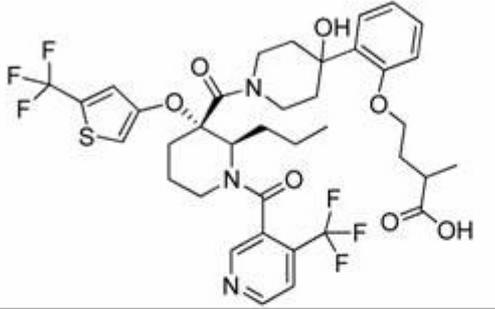
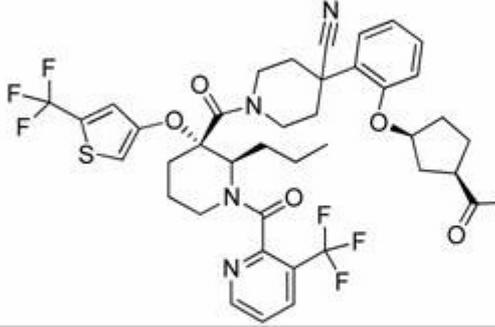
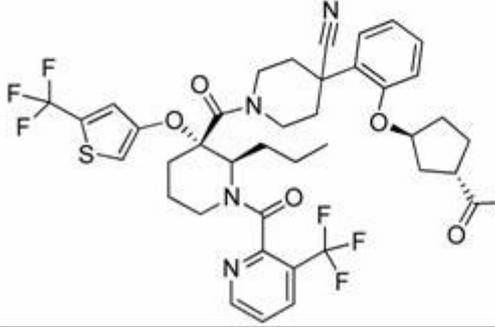
[1086]

A85		845.5(M+H)	6.24
A86		826.4(M+H)	6.41
A87		835.5(M+H)	6.58
A88		821.5(M+H)	6.42
A89		830.0(M+N a)	1.27

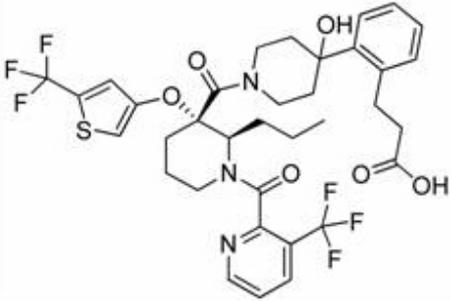
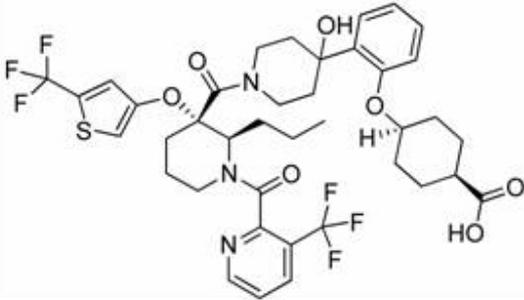
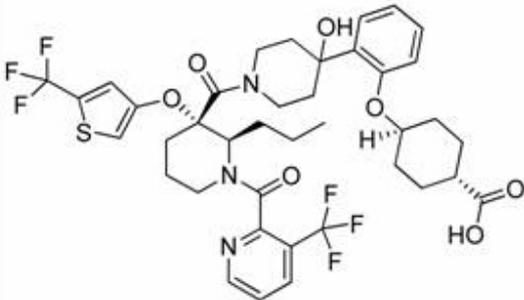
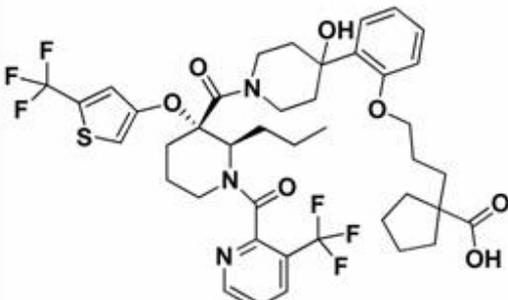
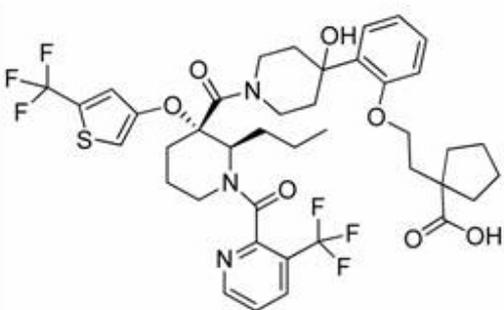
[1087]

A90		770.4	5.32
A91		772	2.34
A92		786.2	2.38
A93		754.4	4.87
A94		800.4	4.6

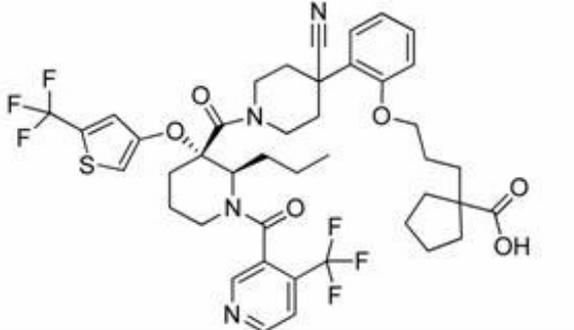
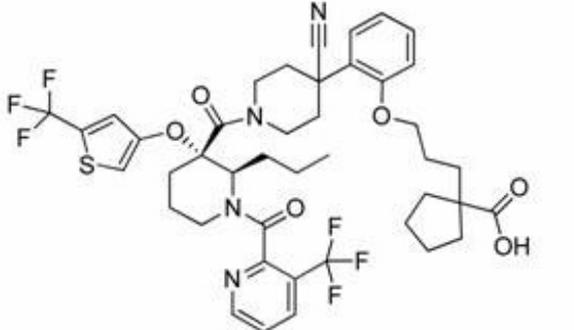
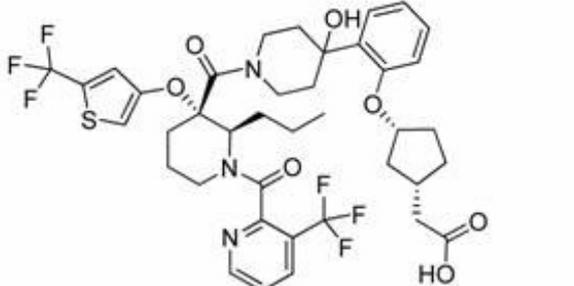
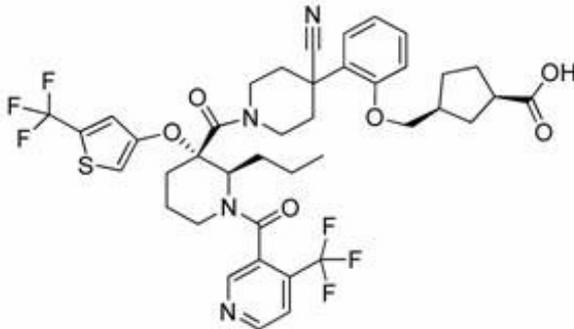
[1090]

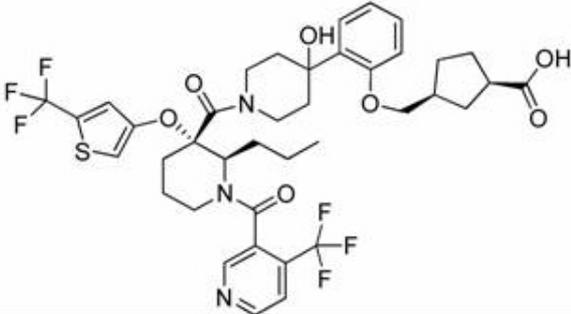
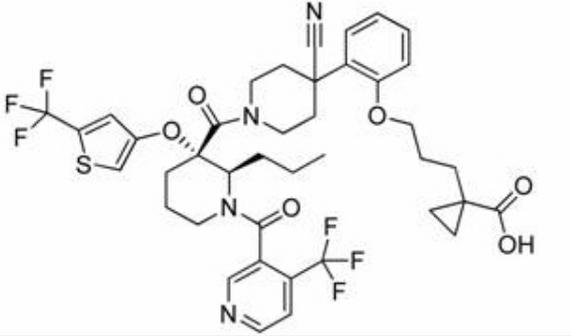
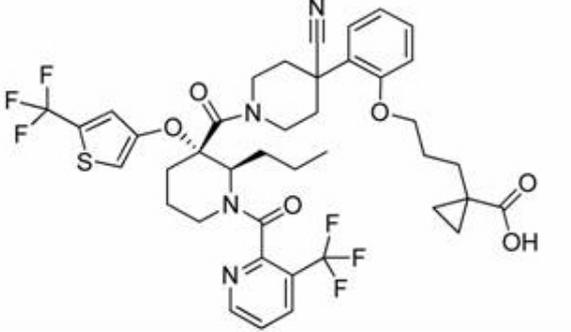
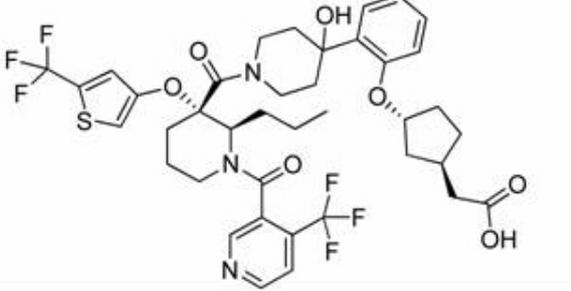
A105		807.8 (Na)	2.39
A106		808.0 (Na)	2.4
A107		807.4	10.34
A108		807.4	11.06
A109		750.2 (Na)	2.59

[1091]

A110		764.1 (Na)	2.35
A111		834.2 (Na)	2.44
A112		834.2 (Na)	2.49
A113		862.0 (Na)	2.51
A114		848.1 (Na)	2.46

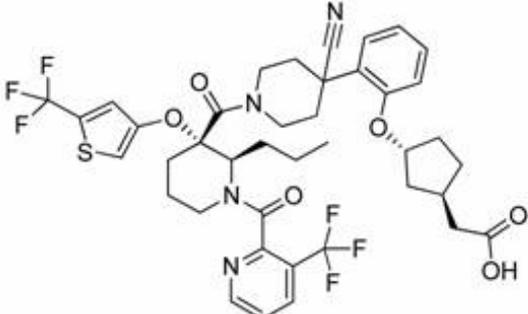
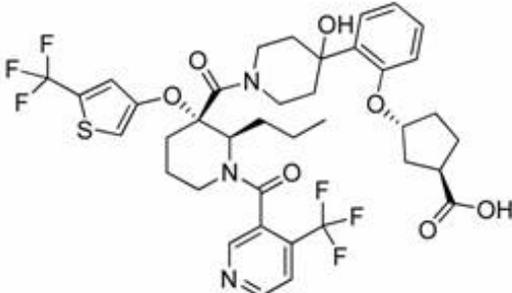
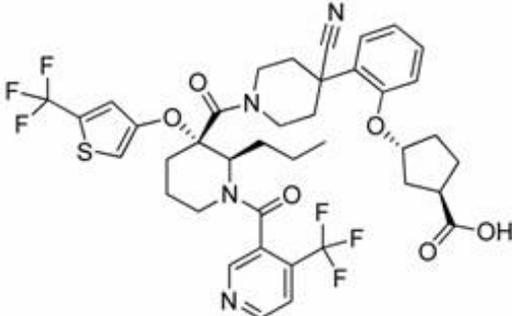
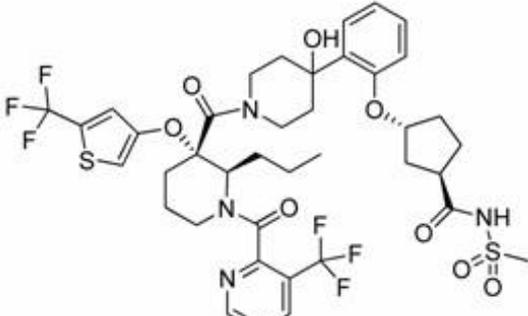
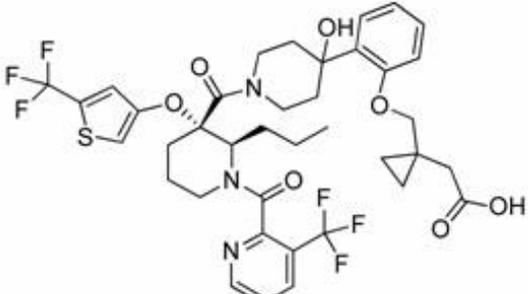
[1092]

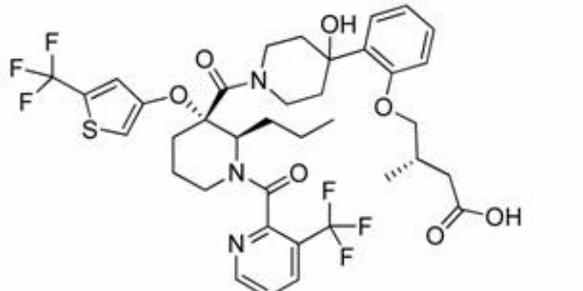
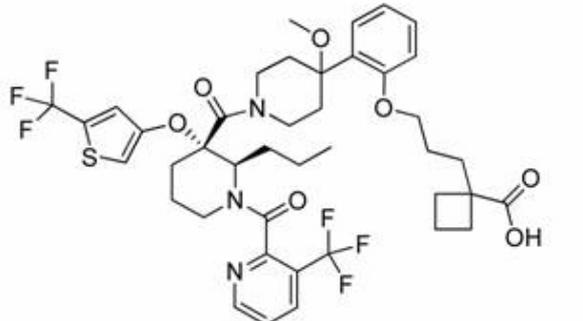
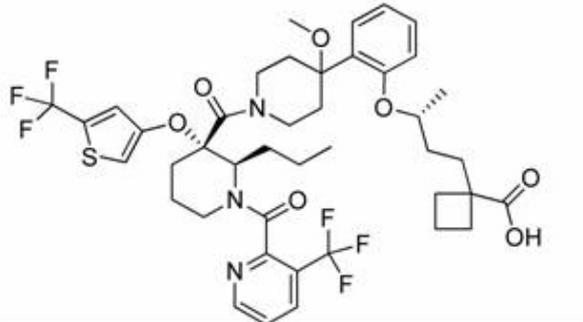
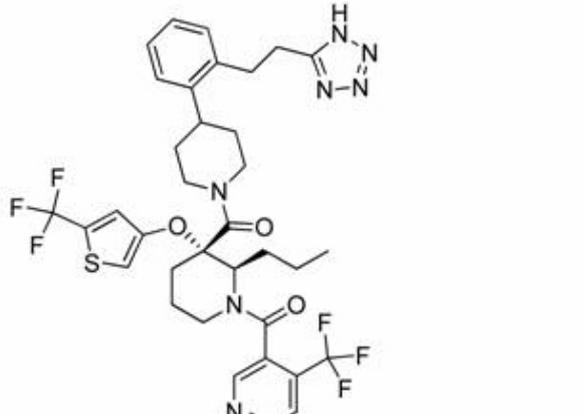
A115		849.2	2.49
A116		871.2 (Na)	1.28
A117		835.2 (Na)	4.98
A118		835.2 (Na)	4.98
A119		821.2	1.19

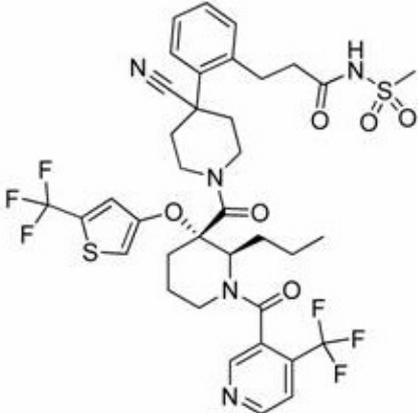
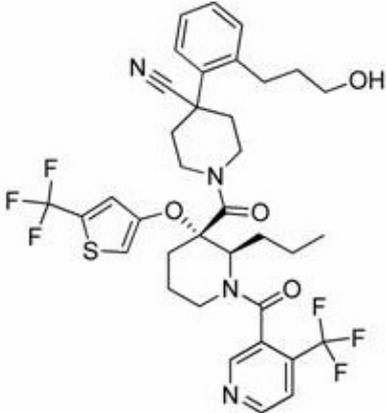
A120		834.2 (Na)	1.17
A121		843.2 (Na)	1.2
A122		821.5	11.13
A123		834.2 (Na)	1.18

[1093]

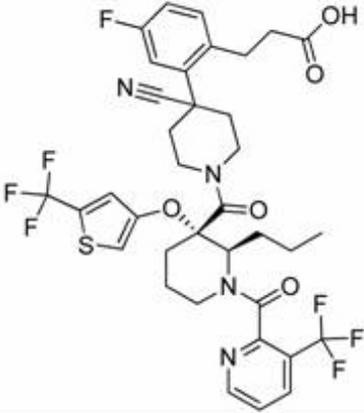
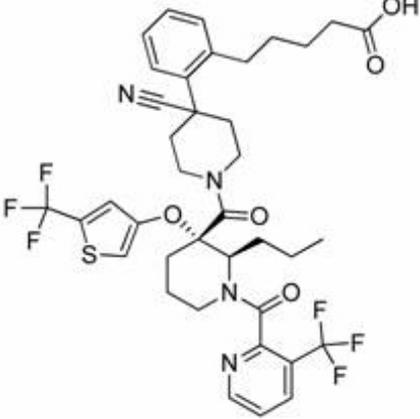
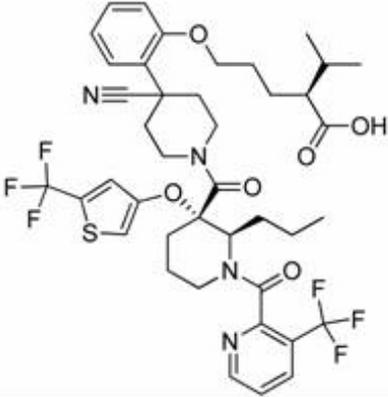
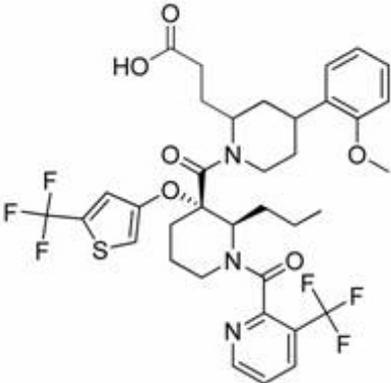
[1094]

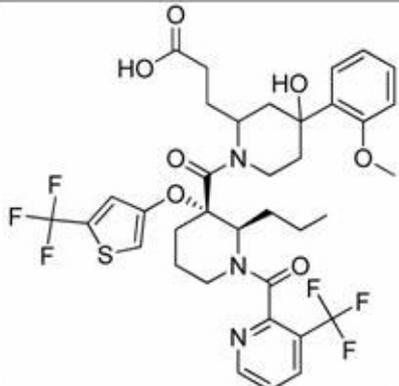
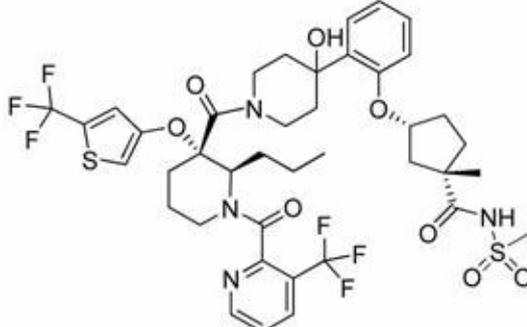
A124		821.2	1.22
A125		798.2	2.34
A126		807.2	2.37
A127		875.2	2.23
A128		821.1 (Na)	2.39

A130		806.2 (Na)	2.4
A131		862.2 (Na)	2.62
[1095] A132		876.1 (Na)	2.62
A133		750.26	5.97

A137	 <p>Chemical structure of compound A137. It features a central piperidine ring substituted with a 2-cyano-3-phenylpropyl group, a 2-(trifluoromethyl)thiophen-5-yloxy group, and a 2-(2-(trifluoromethyl)pyridin-5-yl)ethyl group. The piperidine nitrogen is also substituted with an ethyl group and a carbonyl group linked to another piperidine ring. This second piperidine ring is substituted with a 2-(trifluoromethyl)thiophen-5-yloxy group and a carbonyl group linked to a 2-cyano-3-phenylpropyl group.</p>	828.22	5.89
[1097] A138	 <p>Chemical structure of compound A138. It features a central piperidine ring substituted with a 2-cyano-3-phenylpropyl group, a 2-(trifluoromethyl)thiophen-5-yloxy group, and a 2-(2-(trifluoromethyl)pyridin-5-yl)ethyl group. The piperidine nitrogen is also substituted with an ethyl group and a carbonyl group linked to another piperidine ring. This second piperidine ring is substituted with a 2-(trifluoromethyl)thiophen-5-yloxy group and a carbonyl group linked to a 2-hydroxypropyl group.</p>	737.25	6.04
A139	 <p>Chemical structure of compound A139. It features a central piperidine ring substituted with a 2-cyano-3-phenylpropyl group, a 2-(trifluoromethyl)thiophen-5-yloxy group, and a 2-(2-(trifluoromethyl)pyridin-5-yl)ethyl group. The piperidine nitrogen is also substituted with an ethyl group and a carbonyl group linked to another piperidine ring. This second piperidine ring is substituted with a 2-(trifluoromethyl)thiophen-5-yloxy group and a carbonyl group linked to a 2-carboxypropyl group.</p>	751.23	4.54

[1098]

A140		769.22	4.34
A141		779.26	4.51
A142		837.10	6.74
A143		756.2	4.21

[1099]	 <p>Chemical structure of compound A144, featuring a piperazine ring system with a 2,4,6-trifluorophenyl group, a 2-methoxyphenyl group, and a 2-(trifluoromethyl)thiophen-5-yl group.</p>	772.1	4.28
	 <p>Chemical structure of compound A145, featuring a piperazine ring system with a 2,4,6-trifluorophenyl group, a 2-methoxyphenyl group, a cyclopentane ring, and a sulfonamide group.</p>	881	2.44

[1100] 可以容易地评价本发明化合物,利用已知的方法测定对HDM2蛋白的活性,例如,测定能够获得50%最大活性(FP IC₅₀)的抑制浓度和抑制剂结合的离解常数(FP K_i)的荧光偏振筛选试验。[Zhang等人J. Analytical Biochemistry 331: 138-146 (2004)]。

[1101] 另外,使用细胞活力试验,可以检验化合物对HDM2蛋白的活性,该试验基于定量存在的ATP,测定用本发明化合物处理一定时间(例如72小时)后的培养物中的活细胞数目(细胞活力 IC₅₀)。[CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay from Promega]。

[1102] 与W02008/005268(相当于美国专利公开US 2008/0004287)公开的化合物相比,本发明的化合物具有意想不到地优良效能。它们显示出小于0.5μM的FP IC₅₀值。在一个实施方案中,本发明的化合物显示出小于0.1μM的FP IC₅₀值。表1中一些化合物的代表性的FP IC₅₀值示于表2中:

[1103] 表2

化合物编号	FP (IC ₅₀ μM)	化合物编号	FP (IC ₅₀ μM)
A2	0.009	A89	0.011
A4	0.014	A109	0.018
A54	0.019	A133	0.011
A83	0.013	A145	0.008

[1104] 为了评价抑制细胞色素P450s(CYPs)的潜力和因此产生的可能的药物相互作用,在37℃下,用一些浓度(0.2、2和20μM)的本发明化合物、1 mM还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)和各种CYPs的基质培养人肝微粒体13分钟。保持基质浓度接近各个CYP反应的K_m值。对于CYP3A4,它们是100μM睾酮(6β-羟化酶反应)。培养之后,使用标准曲线,用LC/MS/MS测定由各个基质形成的代谢产物的浓度。由浓度对抑制百分数的图来测定能够抑制50%初始酶活性的浓度(IC₅₀值)。

[1105] 本发明化合物的细胞色素P450 3A4酶抑制研究也具有提高的CYP3A4特性。它们具

有的IC₅₀ CYP3A4 (预先和共同培养) 或大于1 μ M,其意想不到地优于WO 2008/005268 (美国专利公开US 2008/0004287) 公开的化合物。

[1106] 由这些试验结果,对技术人员显而易见的是:本发明的化合物在治疗癌症、与异常的细胞增殖有关的疾病和由不适当的p53功能所引起的疾病方面具有应用性。

[1107] 尽管结合上面列出的具体实施方案描述了本发明,但许多备选方案、修饰及变化对本领域技术人员是显而易见的。所有这种备选方案、修饰和变体落在本发明的精神和范围之内。

[1108] 本文提及的一切参考文献(无论是公开的专利申请、授予/发表的专利或非专利科技出版物),本文以引证的方式将其结合用于所有目的。