



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119173518 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 20

(21) 申请号 202380039816.2

(22) 申请日 2023.05.11

(30) 优先权数据

22173211.8 2022.05.13 EP

22175324.7 2022.05.25 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.11.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/062529 2023.05.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/217923 EN 2023.11.16

(71) 申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 G·耶施克 B·马尔托利奥

Y·A·纳吉尔

C·U·奥布斯特-桑德尔 A·里奇

S·斯坦纳

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 邵红

(51) Int.Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

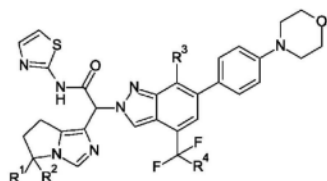
权利要求书2页 说明书23页

(54) 发明名称

新的吡唑衍生物

(57) 摘要

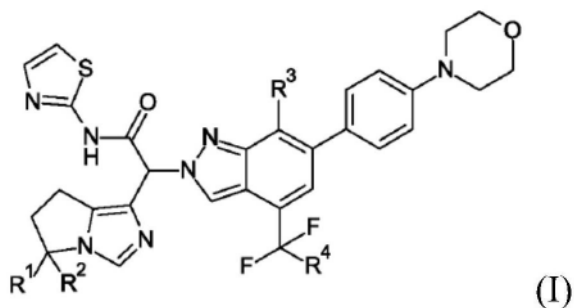
本发明提供了具有通式(I)的新颖化合物



(I) 或其药用盐, 其

中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如本文所定义。式(I)化合物可用作药物。

1. 一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐



其中

R^1 和 R^2 独立地选自烷基,或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成环烷基;

R^3 为烷基或卤代烷基;并且

R^4 为氢或卤素。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 为甲基,或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成环丙基。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成环丙基。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 为甲基。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中 R^3 为甲基。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中 R^4 为氢或氟。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中 R^4 为氢。

8. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中 R^4 为氟。

9. 选自如下的根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐:

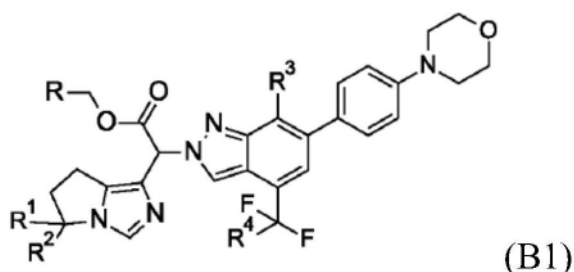
2-[4-(二氟甲基)-7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)吡啶-2-基]-2-螺[6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-5,1'-环丙烷]-1-基-N-噻唑-2-基-乙酰胺;

2-[7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-螺[6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-5,1'-环丙烷]-1-基-N-噻唑-2-基-乙酰胺;和

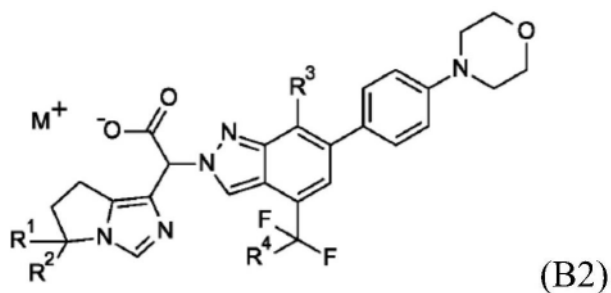
2-(5,5-二甲基-6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-N-噻唑-2-基-乙酰胺。

10. 一种用于制备根据权利要求1至9中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤中的至少一个:

(a) 使式 (B1) 化合物

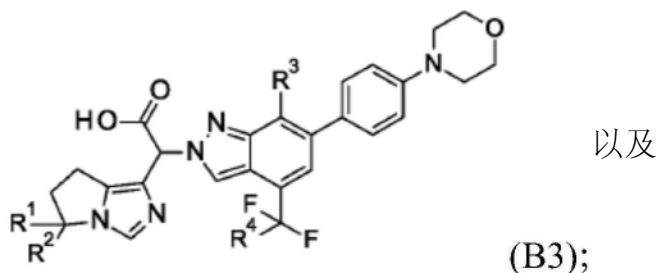


在合适的溶剂中并在碱存在下反应,以得到式 (B2) 化合物



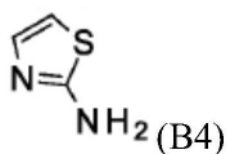
其中 M^+ 为 Na^+ 、 Li^+ 或质子化的碱；

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



以及

(c) 使式 (B3) 化合物与式 (B4) 化合物



在合适的偶联剂和碱存在下反应；

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如权利要求1至9中任一项中所定义；并且

其中R为H或烷基。

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

12. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,其用作治疗活性物质。

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

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

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

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

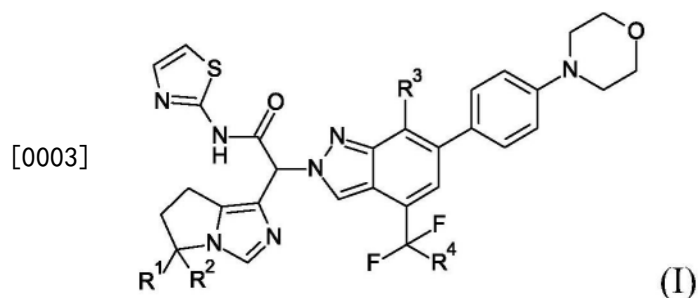
17. 一种用于治疗或预防癌症、特别是非小细胞肺癌的方法,所述方法包括向有此需要的患者施用有效量的如权利要求1至9中任一项中所定义的化合物。

18. 如说明书所述的本发明。

新的吡唑衍生物

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

[0002] 本发明特别涉及一种式(I)新颖化合物,



[0004] 其中

[0005] R^1 和 R^2 独立地选自烷基,或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成环烷基;

[0007] R^3 为烷基或卤代烷基;并且

[0008] R^4 为氢或卤素;

[0009] 或其药用盐。

[0010] HER家族受体酪氨酸激酶是细胞生长、分化和存活的中介因子。该受体家族包括四个不同成员,即,表皮生长因子受体(EGFR、ErbB1或HER1)、HER2(ErbB2)、HER3(ErbB3)和HER4(ErbB4)。配体结合后,该受体形成同二聚体和异二聚体,随后内源性酪氨酸激酶活性的激活导致受体自身磷酸化和下游信号传导分子的激活(Yarden, Y., Sliwkowski, M. X. Untangling the ErbB signalling network. Nature Review Mol Cell Biol. 2001年2月;2(2):127-37)。EGFR通过过表达或突变去调节已经牵涉许多类型的人类癌症,包括结肠癌、胰腺癌、神经胶质瘤、头颈癌和肺癌,尤其是非小细胞肺癌(NSCLC),并且多年来已经开发了若干EGFR靶向剂(Ciardiello, F.和Tortora, G. (2008). EGFR antagonists in cancer treatment. The New England journal of medicine 358,1160-1174)。厄洛替尼(Tarceva®),一种可逆性EGFR酪氨酸激酶抑制剂,在许多国家被批准用于复发性NSCLC的治疗。

[0011] 在其肿瘤具有体细胞激酶结构域突变的NSCLC患者子集中观察到了令人印象深刻的EGFR酪氨酸激酶抑制剂的单剂活性,但野生型EGFR患者的临床有益效果大为降低(Paez等人(2004). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science (纽约, NY 304,1497-1500)。EGFR最常见的体细胞突变是外显子19缺失,其中8746-750是最普遍的突变,以及外显子21氨基酸取代,其中L858R是最常见的突变(Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer. 2007年3月;7(3):169-81)。

[0012] 常常由于受体ATP位点内的二次T790M突变而频繁出现治疗抗性。开发的一些突变体选择性不可逆抑制剂针对T790M突变体具有高活性,但其功效可因C797S的获得性突变而

受损,该突变是与它们形成关键共价键的半胱氨酸残基(Thress,K.S.等人,Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M.Nat.Med.21,560-562 (2015))。Wang还将C797S突变报导为对T790M-靶向EGFR抑制剂的抗性的主要机制(Wang等人EGFR C797S mutation mediates resistance to third-generation inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer,J Hematol Oncol.2016;9:59)。Yang描述了引起对奥希替尼的抗性的其他突变,例如,L718Q(Yang等人,Investigating Novel Resistance Mechanisms to Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Osimertinib in Non-Small Cell Lung Cancer Patients,Clinical Cancer Research,DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-2310)。Lu等人(Targeting EGFR^{L858R/T790M} and EGFR^{L858R/T790M/C797S} resistance mutations in NSCLC:Current developments in medicinal chemistry,Med Res Rev 2018;1-32)关于NSCLC治疗中靶向EGFR^{L858R/T790M}和EGFR^{L858R/T790M/C797S}抗性突变的综述文章中的报告。

[0013] 由于大多数可用的EGFR酪氨酸激酶抑制剂靶向激酶的ATP位点,因此需要例如通过靶向抗药性EGFR突变体而起不同作用的新治疗剂。

[0014] 近期研究表明,有目的地靶向变构位点可导致突变体选择性抑制剂(Jia等人Overcoming EGFR (T790M) and EGFR (C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors,June 2016,Nature 534,129-132)

[0015] 因此确实对生成特异性地抑制含有T790M/L858R、T790M/L858R/C797S、L858R和/或L858R/C797S的EGFR突变体的选择性分子存在未满足的需求,该选择性分子可用于癌症特别是含有T790M和C797S的EGFR突变体的治疗性和/或预防性治疗。

[0016] 如本文所述的式(I)化合物确实对含有T790M/L858R、T790M/L858R/C797S、L858R和/或L858R/C797S的EGFR突变体,尤其是含有T790M和C797S的EGFR突变体具有改善的EGFR效力和选择性以及改善的物理化学性质。

[0017] 在本说明书中,术语“烷基”在单独或组合下指具有1至8个碳原子的直链或支链烷基基团、特别是具有1至6个碳原子的直链或支链烷基基团并且更特别是具有1至4个碳原子的直链或支链烷基基团。直链和支链C1-C8烷基基团的示例为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、异构戊基、异构己基、异构庚基和异构辛基,特别地为甲基、乙基、丙基、丁基和戊基。烷基的具体示例是甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。甲基和乙基是式(I)化合物中“烷基”的具体示例。

[0018] 术语“环烷基”在单独或组合下指包含3至8个碳原子并且特别地包含3至6个碳原子的一个或多个环的环状环系统。“环烷基”的实例是环丙基、环丁基、环戊基和环己基、环庚基、环辛基、双环[1.1.1]戊烷基、双环[1.1.1]己基和双环[1.1.1]庚基。“环烷基”的一个特定实例是双环[1.1.1]戊烷基。

[0019] 术语“卤素”或“卤代”在单独或组合下表示氟、氯、溴或碘并且特别地为氟或氯。特定的“卤素”或“卤代”为氟。术语“卤代”与另一基团组合表示所述基团经至少一个卤素取代,特别是经一至五个卤素、特别是一至四个卤素即一个、两个、三个或四个卤素取代。

[0020] 术语“卤代烷基”在单独或组合下指经至少一个卤素取代、尤其经一个至五个卤素、特别地一个至三个卤素取代的烷基基团。“卤代烷基”的特别的实例为氟甲基、二氟甲基和三氟甲基。

[0021] 术语“药用盐”是指保留游离碱或游离酸的生物效果和特性的那些式(I)化合物的盐,这些盐在生物学或其他方面不是不合需要的。这些盐用无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等(特别是盐酸)和有机酸诸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲基磺酸、乙基磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、N-乙酰基半胱氨酸等形成。此外,这些盐可通过将无机碱或有机碱加入游离酸中来制备。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下各项的盐:伯胺、仲胺和叔胺、取代胺(包括天然存在的取代胺)、环胺和碱性离子交换树脂(诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、赖氨酸、精氨酸、N-乙基哌啶、哌啶、聚亚胺树脂等)。式(I)化合物的特别的药用盐为盐酸盐、甲磺酸盐和柠檬酸盐。

[0022] 如果式(I)的起始材料或化合物中的一者含有在一个或多个反应步骤的反应条件下不稳定或有反应性的一个或多个官能团,则可在应用本领域公知方法的关键步骤之前引入适当的保护基团(如例如在T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,1999,Wiley,纽约的“Protective Groups in Organic Chemistry”中所述)。此类保护基团可以在合成的后期使用文献中描述的标准方法除去。保护基团的实例是叔丁氧基羰基(Boc)、9-芴基甲基氨基甲酸酯(Fmoc)、2-三甲基甲硅烷基乙基氨基甲酸酯(Teoc)、苄氧基羰基(Cbz)和对甲氧基苄氧羰基(Moz)。

[0023] 式(I)化合物可以含有若干不对称中心,并且可以以光学纯对映体、对映体的混合物(例如外消旋体)、光学纯非对映体、非对映体的混合物、非对映外消旋体或非对映外消旋体的混合物存在。

[0024] 术语“不对称碳原子”意指具有四个不同取代基的碳原子。根据Cahn-Ingold-Prelog规范,不对称碳原子可以是“R”或“S”构型。

[0025] 因此,本发明涉及:

[0026] 根据本发明所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 为甲基,或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成环丙基;

[0027] 根据本发明所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成环丙基;

[0028] 根据本发明所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 为甲基;

[0029] 根据本发明所述的化合物,其中 R^3 为烷基;

[0030] 根据本发明所述的化合物,其中 R^3 为甲基或氟甲基;

[0031] 根据本发明所述的化合物,其中 R^3 为甲基;

[0032] 根据本发明所述的化合物,其中 R^4 为氢或氟;

[0033] 根据本发明所述的化合物,其中 R^4 为氢;并且

[0034] 根据本发明所述的化合物,其中 R^4 为氟。

[0035] 本发明进一步涉及一种化合物,其选自

[0036] 2-[4-(二氟甲基)-7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)吡啶-2-基]-2-螺[6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-5,1'-环丙烷]-1-基-N-噻唑-2-基-乙酰胺;

[0037] 2-[7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-螺[6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-5,1'-环丙烷]-1-基-N-噻唑-2-基-乙酰胺;和2-(5,5-二甲基-6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-N-噻唑-

2-基-乙酰胺;

[0038] 或其药用盐。

[0039] 本发明进一步涉及一种化合物,其选自

[0040] 2-[7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)吡唑-2-基]-2-螺[6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-5,1'-环丙烷]-1-基-N-噻唑-2-基-乙酰胺;和2-(5,5-二甲基-6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)吡唑-2-基]-N-噻唑-2-基-乙酰胺;

[0041] 或其药用盐。

[0042] 本发明进一步涉及

[0043] 2-[4-(二氟甲基)-7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)吡唑-2-基]-2-螺[6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-5,1'-环丙烷]-1-基-N-噻唑-2-基-乙酰胺;

[0044] 或其药用盐。

[0045] 制造如本文所述的式(I)化合物的方法也是本发明的目的。

[0046] 本发明的式(I)化合物的制备可以按照顺序或汇集成路线进行。在具体实例的描述中显示了本发明的化合物的示例性合成。进行所得产物的反应和纯化所需的技能是本领域技术人员已知的。除非有相反说明,否则在以下对过程的描述中使用的取代基和标记具有本文之前给出的意义。反应顺序不限于在具体实例中显示的顺序,但是,取决于起始物质及其相应的反应性,可自由改变反应步骤的顺序。起始物质可商购获得,或者可以通过类似于下面给出的方法的方法、通过在说明书中或在实施方案中引用的参考文献中描述的方法或通过本领域已知的方法制备。

[0047] 本发明还涉及根据本发明的方法制造的根据本发明的化合物。

[0048] 本发明的另一实施例提供一种含有本发明化合物和治疗惰性载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物或药物,以及使用本发明化合物来制备此类组合物和药物的方法。在一个实例中,式(I)化合物可通过在环境温度在适当的pH和期望的纯度下与生理学上可接受的载体(即在所用剂量和浓度下对接受者无毒的载体)混合而配制为盖伦(galenical)施用形式。配制物的pH主要取决于化合物的具体用途和浓度,但优选地在约3至约8的范围内。在一个实例中,将式(I)化合物在pH 5的乙酸盐缓冲液中配制。在另一实施例中,式(I)化合物是无菌的。化合物可以例如作为固体或无定形组合物、作为冻干配制物或作为水溶液储存。

[0049] 以与良好医学实践一致的方式配制、计量和施用组合物。在这种情况下需要考虑的因素包括所治疗的特定疾患、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾患的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用的时间安排,以及执业医师已知的其他因素。

[0050] 本发明的化合物可以通过任何适合的方式施用,包括口服、局部(包括颊和舌下)、直肠、阴道、经皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内和硬膜外和鼻内,以及(如果需要用于局部治疗)病灶内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。

[0051] 本发明化合物可以任何方便的施用形式施用,例如,片剂、粉剂、胶囊剂、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。此类组合物可以包含药物制剂中常规的组分,例如,稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂和其他活性剂。

[0052] 通过混合本发明的化合物和载体或赋形剂来制备通常的配制物。适合的载体和赋形剂为本领域技术人员熟知的,并且在例如Ansel, Howard C. 等人, Ansel's

Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R. 等人 Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000; 以及 Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005 中有详细描述。配制物还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、加香剂、调味剂、稀释剂和其他已知的添加剂, 以提供美观的药物 (例如, 本发明的化合物或其药物组合物) 展示或有助于药物产品 (例如, 药物) 的制备。

[0053] 因此, 本发明还特别涉及:

[0054] 式 (I) 化合物或其药用盐, 其用作治疗活性物质;

[0055] 一种药物组合物, 其包含式 (I) 化合物或其药用盐, 以及治疗惰性载体;

[0056] 一种式 (I) 化合物或其药用盐, 其用于治疗或预防癌症;

[0057] 一种式 (I) 化合物或其药用盐, 其用于治疗或预防非小细胞肺癌;

[0058] 一种式 (I) 化合物或其药用盐, 其用于治疗或预防癌症、特别是非小细胞肺癌;

[0059] 一种式 (I) 化合物或其药用盐的用途, 其用于治疗或预防癌症、特别是非小细胞肺癌;

[0060] 一种式 (I) 化合物或其药用盐的用途, 其用于制备用于治疗或预防癌症、特别是非小细胞肺癌的药物; 以及

[0061] 一种用于治疗或预防癌症、特别是非小细胞肺癌的方法, 该方法包括向有此需要的患者施用有效量的式 (I) 化合物或其药用盐。

[0062] 本发明的某一实施例涉及一种药物组合物, 其包含如本文所述的式 (I) 化合物或其药用盐和药用佐剂物质。

[0063] 本发明的某一实施例涉及如本文所述的式 (I) 化合物或其药用盐, 用于治疗或预防癌症、特别是非小细胞肺癌, 其特征在于至少一种 EGFR 突变选自 T790M/L858R、T790M/L858R/C797S、L858R 和 L858R/C797S。

[0064] 本发明的某一实施例涉及一种用于治疗或预防癌症、特别是非小细胞肺癌的方法, 其中选自 T790M/L858R、T790M/L858R/C797S、L858R 和 L858R/C797S 的至少一个 EGFR 突变存在于癌症中, 该方法包括向有此需要的患者施用有效量的本文所述的式 (I) 化合物或其药用盐。

[0065] 此外, 本发明包括式 (I) 化合物的以其相应氘代形式下的全部取代基 (只要适用)。

[0066] 此外, 本发明包括式 (I) 化合物的全部光学异构体 (只要适用), 即, 非对映异构体、非对映体混合物、外消旋混合物、它们的全部相应对映体和/或互变异构体以及其溶剂化物。

[0067] 式 (I) 化合物可能含有一个或多个不对称中心, 并可因此作为外消旋体、外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构混合物和个体非对映异构体出现。取决于分子上各种取代基的性质, 可以存在另外的不对称中心。每个此类不对称中心将独立地产生两种光学异构体, 并且意图是呈混合物形式和作为纯化合物或部分纯化的化合物的所有可能的光学异构体和非对映异构体都包括在本发明内。本发明意为涵盖全部此类异构体形式的这些化合物。这些非对映异构体的独立合成或其色谱分离可通过如本领域已知的对本文所公开的方

法做适宜改变而实现。可通过对晶体产物或晶体中间体的x射线晶体学测定其绝对立体化学,若必要,可使用含有已知绝对构型的不对称中心的试剂对这些产物或中间体进行衍生化。若需要,可将化合物的外消旋混合物分离,使得个体对映异构体被分离出来。分离可以通过本领域熟知的方法进行,诸如将化合物的外消旋混合物偶联至对映体纯的化合物以形成非对映体混合物,接着通过标准方法诸如分级结晶或色谱法分离单独的非对映体。

[0068] 在其中提供光学纯对映异构体的实施例中,光学纯对映异构体意指该化合物含有按重量计>90%的所希望的异构体,特别是按重量计>95%的所希望的异构体,或更特别是按重量计>99%的所希望的异构体,所述重量百分比基于该化合物的异构体的总重量。可通过手性选择性合成或通过分离对映异构体来制备手性纯化合物或手性富集化合物。可以对终产物,或者可替代地对合适的中间体进行对映体的分离。

[0069] 此外,本发明的实施例是本文所述的式(I)化合物,其根据本文所述的方法中的任一者来制造。

[0070] 式(I)化合物或其药用盐可用作药物(例如,以药物制剂的形式)。药物制剂可内部给药,诸如经口(例如,以片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液、乳剂或混悬剂的形式)、经鼻(例如,以鼻喷雾剂的形式)、经直肠(例如,以栓剂的形式)或经眼部局部(例如,以溶液、软膏、凝胶剂或水溶性聚合物插入物的形式)给药。但是,也可通过肠胃外诸如肌肉、静脉内或眼内(例如,以无菌注射液的形式)给药。

[0071] 式(I)化合物或其药用盐可与药学上惰性的无机或有机助剂一起加工,以用于生产片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬明胶胶囊、注射液或局部制剂。例如,可使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等作为片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的此类助剂。

[0072] 用于软明胶胶囊的合适的助剂例如植物油、蜡、脂肪、半固体物质和液体多元醇等。

[0073] 用于制备溶液和糖浆的合适的助剂例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

[0074] 用于注射液的合适的助剂例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

[0075] 用于栓剂的合适的助剂例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。

[0076] 用于局部眼用制剂的合适的助剂例如环糊精、甘露醇或本领域已知的许多其他载体和赋形剂。

[0077] 此外,药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、增粘物质、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、香料、用于改变渗透压的盐、缓冲剂掩模剂或抗氧化剂。药物制剂还可以含有其他有治疗价值的物质。

[0078] 剂量可以在宽范围内变化,将适合每种特定情况下的各种要求。一般而言,在口服施用的情况下,每kg体重约0.1mg至20mg、优选地每kg体重约0.5mg至4mg(例如每人约300mg)的日剂量应当是合适的,其优选地分为1至3个单独的剂量(可由例如相同的量组成)。在局部施用的情况下,配制物可包含按重量计0.001%至15%的药物,并且所需剂量可以为0.1mg至25mg,每天或每周单次施用、或每天多次施用(2至4次),或每周多次施用。但是,显而易见的是,当显示为适用时,可超过本文中给出的上限或下限。

[0079] 药物组合物

[0080] 式(I)化合物或其药用盐可用作治疗活性物质,例如,以药物制剂的形式。药物制剂可例如以片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液、乳剂或混悬剂的形式口服施

用。然而,施用也可例如以栓剂的形式通过直肠进行,或例如以注射溶液的形式通过胃肠外进行。

[0081] 式(I)化合物或其药用盐可与药学上惰性的无机或有机载体一起加工,以用于生产药物制剂。例如,乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等可作为此类载体用于片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊。用于软明胶胶囊的合适的载体为,例如,植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。然而,依据活性物质的特性,在软明胶胶囊的情况中经常不需要载体。用于生产溶液和糖浆剂的合适的载体为,例如,水、多元醇、甘油、植物油等。用于栓剂的合适的载体为,例如,天然或硬化油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇等。

[0082] 此外,药物制剂可包含药用佐剂物质,诸如防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、调味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。药物制剂还可以含有其他有治疗价值的物质。

[0083] 本发明也提供包含式(I)化合物或其药用盐以及治疗惰性载体的药物及其生产方法,该方法包括使式(I)化合物和/或其药用盐以及(若需要)一种或多种其他有治疗价值的物质与一种或多种治疗上惰性的载体一起形成盖伦制剂施用形式。

[0084] 剂量在宽范围内可变,但将不得不根据每种特定情况的个体需求调节。在口服施用的情况下,用于成年人的剂量可从每天约0.01mg至约1000mg的通式(I)化合物或相应量的其药用盐改变。日剂量可作为单一剂量施用或以多个分割剂量施用,此外,当发现有指示可超过上限时,也可超过上限。

[0085] 以下实例例证而不限制本发明,而仅作为本发明的代表。药物制剂方便地含有约1mg-500mg,特别是1mg-100mg的式(I)化合物。根据本发明的组合物的实例是:

[0086] 实例A

[0087] 以下组合物的片剂按常规方式进行生产:

	成分	mg/片			
		5	25	100	500
[0088]	(1) 式(I) 化合物	5	25	100	500
	(2) 无水乳糖 DTG	125	105	30	150
	(3) Sta-Rx 1500	6	6	6	60
[0089]	(4) 微晶纤维素	30	30	30	450
	(5) 硬脂酸镁	1	1	1	1
	总计	167	167	167	831

[0090] 表1:可能的片剂组成

[0091] 制备程序

[0092] 1.将成分1、2、3和4混合并与纯化水一起造粒。

- [0093] 2. 在50℃干燥颗粒。
 [0094] 3. 令颗粒通过合适的研磨设备。
 [0095] 4. 加入成分5, 混合三分钟; 在合适的压机上压制。

[0096] 实例B-1

[0097] 生产以下组合物的胶囊:

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

[0099] 表2: 可能的胶囊成分组成

[0100] 制备程序

[0101] 1. 将成分1、2和3在合适的混合器中混合30分钟。

[0102] 2. 加入成分4和5, 并混合3分钟。

[0103] 3. 填充到合适的胶囊中。

[0104] 首先在混合器中将式 (I) 化合物、乳糖和玉米淀粉混合, 然后在粉碎机中混合。使混合物返回混合器; 向其中加入滑石粉, 并且混合充分。利用机器将混合物装填到合适的胶囊中, 例如硬明胶胶囊。

[0105] 实例B-2

[0106] 制造具有以下组成的软明胶胶囊:

[0107]

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

[0108] 表3:可能的软明胶胶囊成分组成

[0109]

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

[0110] 表4:可能的软明胶胶囊组成

[0111] 制备程序

[0112] 将式 (I) 化合物溶解在其他成分的温热熔体中,并将混合物填充到适宜尺寸的软明胶胶囊中。根据一般程序处理填充的软明胶胶囊。

[0113] 实例C

[0114] 制造具有以下组成的栓剂:

[0115]

成分	mg/栓
式 (I) 化合物	15
栓基质	1285
总计	1300

[0116] 表5:可能的栓剂组成

[0117] 制备程序

[0118] 在玻璃或钢容器中将栓基质熔融,混合充分并冷却至45℃。此时,向其中加入式(I)化合物的细粉末并搅拌,直到该化合物完全分散为止。将混合物倒入合适尺寸的栓模具内,静置冷却;然后从模具中移除栓剂并独立包装在蜡纸或金属箔中。

[0119] 实例D

[0120] 生产以下组合物的注射液:

[0121]	成分	mg/注射液。
	式(I)化合物	3
	聚乙二醇 400	150
	乙酸	适量, 将 pH 调节至 5.0
	注射用水	加至 1.0 ml

[0122] 表6:可能的注射溶液组成

[0123] 制备程序

[0124] 将式(I)化合物溶解在聚乙二醇400和注射用水(部分)的混合物中。通过乙酸将pH调节至5.0。通过加入余量的水将体积调节至1.0ml。过滤溶液,使用适宜的超量填充到小瓶中并灭菌。

[0125] 实例E

[0126] 制造具有以下组成的袋剂:

[0127]	成分	mg/袋
	式(I)化合物	50
	乳糖, 细粉末	1015
	微晶纤维素 (AVICEL PH 102)	1400
	羧甲基纤维素钠	14
	聚乙基吡咯烷酮 K 30	10
	硬脂酸镁	10
	调味添加剂	1
	总计	2500

[0129] 表7:可能的袋剂组成

[0130] 制备程序

[0131] 将式(I)化合物与乳糖、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠混合,并与聚乙烯基吡咯烷酮在水中的混合物一起制粒。将颗粒与硬脂酸镁和调味添加剂混合并填充到袋内。

[0132] 实例

[0133] 缩写

[0134] AcOH=乙酸;ATP=三磷酸腺苷;BOC=叔丁氧基羰基;BPR=背压调节器;CAS=化学文摘社;CDI=1,1'-羰基二咪唑;DCM=二氯甲烷;DIPEA=二异丙基乙胺;DME=二甲氧基乙烷;DMF=二甲基甲酰胺;DMSO=二甲基亚砜;dppf=1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁;EtOAc=乙酸乙酯;EtOH=乙醇;HATU=六氟磷酸盐氮杂苯并三唑四甲基脲;LDA=二异丙基氨基锂;MeOH=甲醇;MS=质谱法;NMR=核磁共振;rt=室温;THF=四氢呋喃。

[0135] 提供下列实例以例证本发明。它们不应被认为是对本发明范围的限制,而仅仅是作为代表。

[0136] 中间体的合成

[0137] 经取代的吡啶(II)是已知的,或者可以类似于已知方法或使用下述方法制备。

[0138] 6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡啶

[0139] 步骤1:1-溴-3-氟-2-甲基-5-(三氟甲基)苯

[0140] 将1-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯(12.7g)溶解在四氢呋喃(60ml)中并冷却至-75℃。逐滴添加在THF(27.4ml)中的LDA,2.1mol/l。在-75℃搅拌30min后,逐滴添加碘甲烷(8.16g)。使该混合物升温至室温过夜。添加半饱和氯化铵溶液和乙酸乙酯后,分层,再次用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤,合并,经硫酸钠干燥,并浓缩。将残留的棕色液体(15.42g)在~10毫巴和60-80℃的烘箱温度下逐球蒸馏,以得到标题化合物,其为无色液体(11.91g),含有8mol%的乙苯。

[0141] 步骤2:4-溴-2-氟-3-甲基-6-(三氟甲基)苯甲醛

[0142] 类似于4-溴-3,6-二氯-2-氟苯甲醛的合成,首先用四氢呋喃中的LDA在-75℃处理1-溴-3-氟-2-甲基-5-(三氟甲基)苯,接着用N,N-二甲基甲酰胺处理。类似于4-溴-3,6-二氯-2-氟苯甲醛的合成进行后处理,得到粗制标题化合物,其为棕色液体。

[0143] 步骤3:6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡啶

[0144] 类似于6-溴-4-氯-7-甲氧基-2H-吡啶的合成,用过量的水合肼加热4-溴-2-氟-3-甲基-6-(三氟甲基)苯甲醛的溶液,以得到标题化合物,其为浅黄色固体。MS:m/e=278.9([M+H]⁺,Br)

[0145] 通用方法A:吡啶的烷基化

[0146] 将吡啶(II,1当量)、2-溴乙酸乙酯(2当量)和N,N-二甲基乙酰胺(少量以产生溶液)的混合物加热至100℃,直至反应完成(通常为5-48h)。冷却至室温后,加入冰,并且通过过滤收集沉淀的固体,并用水洗涤。期望区域异构体的纯化可以通过色谱法完成,或者在某些情况下通过从溶剂诸如EtOH、乙腈或二氯甲烷中重结晶来完成。

[0147] 使用通用方法A,制备以下中间体(III):

	中间体 (III)	吡唑 (II)	烷基化剂	MS m/e
[0148]	2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)乙酸乙酯	6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑	2-溴乙酸乙酯	365.0 ([M+H] ⁺ , Br)
	2-(6-溴-7-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)-2H-吡唑-2-基)乙酸乙酯	6-溴-7-(二氟甲基)-4-(三氟甲基)-2H-吡唑	2-溴乙酸乙酯	403.2 ([M+H] ⁺ , Br)

[0149] 硼酸衍生物是已知的或可以类似于已知方法或使用下述方法制备。

[0150] [4-[(3S,4S)-1-乙基-3-氟-4-哌啶基]苯基]硼酸或[4-[(3R,4R)-1-乙基-3-氟-4-哌啶基]苯基]硼酸步骤1: (3S,4S)-4-(4-溴苯基)-3-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯和(3R,4R)-4-(4-溴苯基)-3-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0151] 4-(4-溴苯基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(CAS273727-44-9, 30g, 79.8mmol, Eq:1.0, 纯度90%)的THF(275mL)溶液冷却至0℃。在0℃逐滴添加硼烷四氢呋喃复合物(1.0M THF溶液, CAS14044-65-6, 87.8mL, 87.8mmol, Eq:1.1)。添加完成后, 除去冰浴, 并将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物冷却至0℃。逐滴添加NaOH(5M在水中, 40mL, 200mmol, Eq:2.51)并将反应混合物在0℃搅拌30min。添加过氧化氢(35wt.%水溶液, 19.4g, 17.5mL, 200mmol, Eq:2.5)并将反应混合物在50℃搅拌2.5h。将反应混合物冷却至室温并通过添加2M Na₂S₂O₃水溶液猝灭过量的过氧化物。将混合物用乙酸乙酯和水稀释。用乙酸乙酯反萃取水层两次。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将粗产物在二异丙醚中悬浮并过滤。固体用二异丙醚洗涤并在真空中干燥, 以得到标题化合物, 其为白色固体(26.74g, 产率92%)。m/z 258.1[M-BOC+H]⁺, ESI pos。

[0152] 步骤2: (3S,4S)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯和(3R,4R)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0153] 将(3S,4S)-4-(4-溴苯基)-3-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯和(3R,4R)-4-(4-溴苯基)-3-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(37.2g, 99.2mmol, Eq:1)的溶液在二氯甲烷(500mL)中冷却至-78℃。在-78℃逐滴添加Deoxofluor®(50% THF溶液, CAS202289-38-1, 79g, 65.8mL, 179mmol, Eq:1.8)。允许反应混合物缓慢温热至室温并在室温下搅拌16h。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液猝灭。将混合物搅拌30min(pH 7)。将有机层分离。将水层用DCM反萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将粗料吸附在Isolute HM-N上并通过快速色谱法(硅胶, 330g, 庚烷中0%至40%的EtOAc)纯化, 以得到标题化合物, 其为浅黄色油状物(31.7g, 产率85%)。m/z 304.1[M-tBu+H]⁺, ESI pos。

[0154] 步骤3: (3S,4S)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯或(3R,4R)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0155] (3S,4S)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯和(3R,4R)-4-(4-溴苯基)-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(31.8g, 88.8mmol, Eq:1.0)的手性分离通过SFC(柱: IG, 12nm, 5μm, 250x 30mm, 洗脱液: 等度5%异丙醇-BPR, 120bar至80g/min), 以得到无色油状标题化合物

(13.27g, 产率40%)。m/z 304.0[M-tBu+H]⁺, ESI pos。未确定绝对立体化学。

[0156] 步骤4: (3S, 4S) -4- (4-溴苯基) -3-氟-哌啶盐酸盐或 (3R, 4R) -4- (4-溴苯基) -3-氟-哌啶盐酸盐

[0157] 向 (3S, 4S) -4- (4-溴苯基) -3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯或 (3R, 4R) -4- (4-溴苯基) -3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (10.5g, 29.3mmol, Eq:1.0) 在DCM(100mL) 中的溶液中添加HCl (4M 在1,4-二噁烷中, 73.3mL, 293mmol, Eq:10)。将反应混合物在rt搅拌3h。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物吸收在40mL Et₂O中并将混合物搅拌10min。通过烧结玻璃过滤反应混合物并用Et₂O洗涤。将白色固体在真空中干燥, 以得到标题化合物 (9.5g, 纯度90%, 产率99%)。m/z 260.0[M+H]⁺, ESI pos。

[0158] 步骤5: (3S, 4S) -4- (4-溴苯基) -1-乙基-3-氟-哌啶或 (3R, 4R) -4- (4-溴苯基) -1-乙基-3-氟-哌啶

[0159] 向 (3S, 4S) -4- (4-溴苯基) -3-氟-哌啶盐酸盐或 (3R, 4R) -4- (4-溴苯基) -3-氟-哌啶盐酸盐 (9.50g, 32.2mmol, Eq:1.0) 的THF (148mL) 悬浮液中添加NEt₃ (6.53g, 8.99mL, 64.5mmol, Eq:2.0)。在室温下逐滴添加硫酸二乙酯 (CAS 64-67-5, 5.97g, 5.07mL, 38.7mmol, Eq:1.2)。将反应混合物在35℃搅拌30min并且在55℃搅拌3h。然后将该反应混合物倒入EtOAc中并用Na₂CO₃/水和盐水进行洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥, 并且真空浓缩。将粗料通过快速色谱法 (硅胶, 40g, DCM中1%的MeOH) 纯化, 以得到标题化合物, 其为黄色油状物 (7.20g, 产率74%)。m/z 287.9[M+H]⁺, ESI pos。

[0160] 步骤6: [4-[(3S, 4S) -1-乙基-3-氟-4-哌啶基] 苯基] 硼酸或 [4-[(3R, 4R) -1-乙基-3-氟-4-哌啶基] 苯基] 硼酸

[0161] 将 (3S, 4S) -4- (4-溴苯基) -1-乙基-3-氟-哌啶或 (3R, 4R) -4- (4-溴苯基) -1-乙基-3-氟-哌啶 (1.000g, 3.49mmol, Eq:1.0) 的THF (8.0mL) 溶液冷却至-76℃。逐滴添加正丁基锂 (1.6M在己烷中, 2.4mL, 3.84mmol, Eq:1.1) 并将反应混合物在-76℃搅拌2h。在-76℃添加硼酸三乙酯 (618mg, 0.72mL, 4.23mmol, Eq:1.21) 并将反应混合物在-76℃搅拌15min。然后, 移除干冰浴并将反应混合物在室温下搅拌 (1.5h)。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (10mL) 猝灭并在室温下搅拌15min。将混合物用EtOAc萃取。将水层用EtOAc反萃取。将有机层用水和盐水洗涤。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将粗料通过快速色谱法 (硅胶, 24g, DCM中0%至10%的MeOH) 纯化, 以得到标题化合物, 其为灰白色固体 (744mg, 纯度90%, 产率76%)。m/z 252.2[M+H]⁺, ESI pos。

[0162] (1- (2- (4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯氧基) 乙基) 哌啶-4-基) 甲醇

[0163] 向 [1- [2- (4-溴苯氧基) 乙基] -4-哌啶基] 甲醇 (CAS1226008-23-6, 1.3g, 4.14mmol, Eq:1.0)、双 (频哪醇基) 二硼 (1.16g, 4.55mmol, Eq:1.1)、乙酸钾 (1.22g, 12.4mmol, Eq:3.0) 在1,4-二噁烷 (15mL) 中的混合物中添加Pd (dppf) Cl₂ • CH₂Cl₂ (303mg, 414μmol, Eq:0.1)。将反应混合物用氩气吹扫并在90℃下搅拌3h。将反应混合物在真空中浓缩并通过快速色谱法 (硅胶, 50g, DCM中0%至20%的MeOH) 纯化以得到标题化合物, 其为深棕色油状物 (1.45g, 纯度80%, 产率77%)。m/z 362.2[M+H]⁺, ESI pos。

[0164] (1- ((3- (4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) 双环[1.1.1]戊烷-1-基) 甲基) 哌啶-4-基) 甲醇

[0165] 在火焰干燥的烧瓶中, (1-((3-(4-溴苯基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基)哌啶-4-基)甲醇(295mg), 如实例50步骤3所述, 在惰性气氛下溶解在1,4-二恶烷(6.58ml)中并添加双(频哪醇基)二硼(235mg)和醋酸钾(248mg)。将混合物在超声处理下脱气, 然后添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(ii)二氯甲烷络合物(75.6mg)。将烧瓶放置在带有回流冷凝器的90℃预热加热块上。将反应搅拌40min。将反应混合物转移到150mL圆底烧瓶中并添加隔离物。除去溶剂并将残余物装载用于胺改性凝胶(0-10%DCM:MeOH, 40g)上的快速柱色谱法。合并所有含有产物的级分并浓缩以得到标题化合物(286mg), 其为棕色固体。MS:m/e=398.3([M+H]⁺)

[0166] 1-(2-甲氧基乙基)-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]哌啶

[0167] 步骤1: 4-(4-溴苯基)-1-(2-甲氧基乙基)哌啶

[0168] 向4-(4-溴苯基)吡啶(7g, 29.1mmol, Eq:1.0, CAS 80980-89-8)添加DIPEA(7.53g, 10.2ml, 58.3mmol, Eq:2.0)和1-溴-2-甲氧基乙烷(4.86g, 3.29ml, 35mmol, Eq:1.2)。将反应混合物在室温下搅拌3h,并在50℃搅拌16h。将反应混合物倒入H₂O中并用AcOEt(2x)萃取。将有机层合并,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将粗料通过快速色谱法(硅胶,80g,DCM中0%至10%的MeOH)纯化,以得到标题化合物,其为黄色半固体(5.08g,产率58%)。m/z 300.1[M+H]⁺,ESI pos。

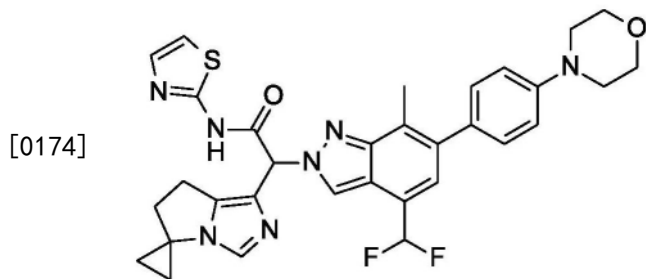
[0169] 步骤2: 1-(2-甲氧基乙基)-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-
基)

[0170] 苯基]哌啶

[0171] 向4-(4-溴苯基)-1-(2-甲氧基乙基)哌啶(5g, 16.8mmol, Eq:1.0)在1,4-二噁烷(100ml)中的溶液中添加双(频哪醇基)二硼(5.53g, 21.8mmol, Eq:1.3)、KOAc(4.94g, 50.3mmol, Eq:3.0)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(859mg, 1.17mmol, Eq:0.07)。将反应混合物用氩气吹扫并在90℃搅拌3h。将粗料通过快速色谱法(硅胶, 40g, EtOAc中0%至10%的MeOH)纯化, 以得到标题化合物, 其为棕色液体(1.98g, 产率24%, 纯度70%)。m/z 346.2[M+H]⁺, ESI pos。

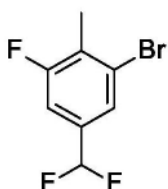
[0172] 实例1

[0173] 2-[4-(二氟甲基)-7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)呋唑-2-基]-2-螺[6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-5,1'-环丙烷]-1-基-N-噁唑-2-基-乙酰胺



[0175] 步骤1:1-溴-5-(二氟甲基)-3-氟-2-甲基-苯

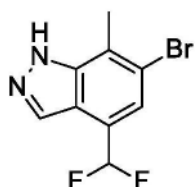
[0176]



[0177] 向3-溴-5-氟-4-甲基苯甲醛 (CAS#1370411-47-4, 20.5g, 89.7mmol, 1.0当量) 在二氯甲烷 (98mL) 中的冷却溶液按份添加三氟化吗啉硫 (CAS#51010-74-3, 24.8g, 17.3mL, 135mmol, 1.5当量)。将反应混合物在0-5℃搅拌20分钟, 然后在室温下搅拌16小时。在冰冷却下小心地添加饱和NaHCO₃水溶液 (300mL)。将反应混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物倒入二氯甲烷中并用水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。将粗料通过快速色谱法 (硅胶, 120g, 100% 戊烷) 纯化, 以得到标题化合物 (18.6g, 产率87%), 其为无色油状物。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 7.50 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.1Hz, 1H), 6.57 (t, J = 56.0Hz, 1H), 2.50-2.22 (m, 3H)

[0178] 步骤2: 6-溴-4-(二氟甲基)-7-甲基-1H-吡啶

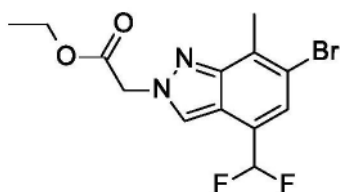
[0179]



[0180] 将1-溴-5-(二氟甲基)-3-氟-2-甲基-苯 (实例1, 步骤1) (26.4g, 110mmol, 1.0当量) 在四氢呋喃 (240mL) 中的溶液冷却至-75℃。滴加二异丙基氨基锂溶液 (2M, 在四氢呋喃/庚烷/乙苯中, 66.3mL, 133mmol, 1.2当量), 保持温度低于-70℃。将反应混合物在-75℃搅拌30分钟。在低于-70℃添加甲酸乙酯 (16.4g, 17.7mL, 220mmol, 2.0当量)。将反应混合物在-75℃搅拌30分钟。在低于-55℃添加乙酸 (16.6g, 15.8mL, 277mmol, 2.5当量)。允许反应混合物温热至室温, 倒入乙酸乙酯中并用经稀释的HCl水溶液、水和盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩, 以得到假定的4-溴-6-(二氟甲基)-2-氟-3-甲基-苯甲醛, 其为黄色油状物 (29.5g), 其无需进一步纯化即可使用。将假定的粗制4-溴-6-(二氟甲基)-2-氟-3-甲基-苯甲醛 (29.5g) 溶解在二甲氧基乙烷 (150mL) 中。添加0-甲基羟胺盐酸盐 (10.2g, 122mmol, 1.1当量) 和碳酸钾 (30.6g, 221mmol, 2.0当量)。将反应混合物在45℃搅拌2.5小时, 然后通过烧结玻璃过滤并用二甲氧基乙烷 (2x) 洗涤。将滤液在真空中浓缩。将脎醚中间体溶解在二甲基亚砜 (150mL) 中。添加水合肼 (83g, 80.5mL, 1.66mol, 15当量)。将反应混合物在110℃搅拌3小时。将反应混合物倒入乙酸乙酯/四氢呋喃5:1的混合物中。将有机层用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗料通过快速色谱法 (硅胶, 2x 120g, 梯度0%至30% 乙酸乙酯的庚烷溶液) 纯化, 以得到标题化合物 (13.5g, 产率45%), 其为白色固体。LCMS: m/z 260.9/262.8 [M+H]⁺, ESI pos, Br同位素。

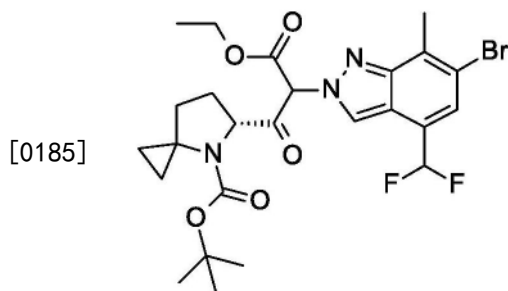
[0181] 步骤3: 2-[6-溴-4-(二氟甲基)-7-甲基-吡啶-2-基]乙酸乙酯

[0182]

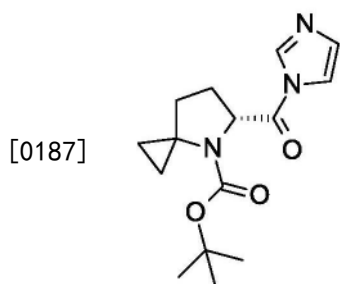


[0183] 向6-溴-4-(二氟甲基)-7-甲基-1H-吡唑(实例1,步骤2)(19g,72.8mmol,1.0当量)在N,N-二甲基甲酰胺(75mL)中的溶液添加2-溴乙酸乙酯(CAS#105-36-2,18.2g,12.2mL,109mmol,1.5当量)。将反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物倒入乙酸乙酯中,并且用水和盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将粗料通过快速色谱法(硅胶,2x 120g,梯度0%至20%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化,以得到标题化合物(21.2g,产率80%),其为黄色固体。LCMS:m/z346.9/348.8[M+H]⁺,ESI pos,Br同位素。

[0184] 步骤4: (5R)-5-[2-[6-溴-4-(二氟甲基)-7-甲基-吡唑-2-基]-3-乙氧基-3-氧代-丙酰基]-4-氮杂螺[2.4]庚烷-4-甲酸叔丁酯



[0186] (5R)-5-(咪唑-1-羰基)-4-氮杂螺[2.4]庚烷-4-甲酸叔丁酯的制备



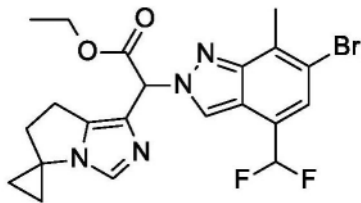
[0188] 向(5R)-4-叔丁氧基羰基-4-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸(CAS#2007916-06-3,1.02g,4.21mmol,1.0当量)在二氯甲烷(17mL)中的溶液分三份加入1,1'-羰基二咪唑(818mg,5.04mmol,1.2当量),并将反应混合物在室温下搅拌2.5小时。将反应混合物倒入饱和NaHCO₃溶液,并用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,以得到(5R)-5-(咪唑-1-羰基)-4-氮杂螺[2.4]庚烷-4-甲酸叔丁酯(1.30g,产率95%,纯度90%),其为灰白色固体,其直接用于下一步骤。

[0189] 将2-[6-溴-4-(二氟甲基)-7-甲基-吡唑-2-基]乙酸乙酯(实例1,步骤3)(1.2g,3.46mmol,1.0当量)在四氢呋喃(16mL)中的溶液冷却至-50℃。添加NaHMDS(1M,在四氢呋喃中)(4mL,4mmol,1.16当量)并将反应混合物在-50℃搅拌45分钟。在-50℃,滴加上述(5R)-5-(咪唑-1-羰基)-4-氮杂螺[2.4]庚烷-4-甲酸叔丁酯(1.29g,3.98mmol,1.15当量)在四氢呋喃(16mL)中的溶液。将反应混合物在-50℃搅拌30分钟。然后,除去冷却浴,并允许反应混合物温热至室温。将反应混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物冷却并用饱和NH₄Cl水溶液猝灭,用水稀释并用乙酸乙酯萃取。用乙酸乙酯反萃取水层。将有机层用饱和NaHCO₃水溶液、然后用盐水洗涤。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,以得到标题化合物(2.37g,产率96%,纯度80%),其为浅棕色泡沫状物,其可不经进一步纯化而直接使用。LCMS:m/z 570.3/572.3[M+H]⁺,ESI pos,Br同位素。

[0190] 步骤5: 2-[6-溴-4-(二氟甲基)-7-甲基-吡唑-2-基]-2-螺[6,7-二氢吡咯并[1,2-

c]咪唑-5,1'-环丙烷]-1-基-乙酸乙酯

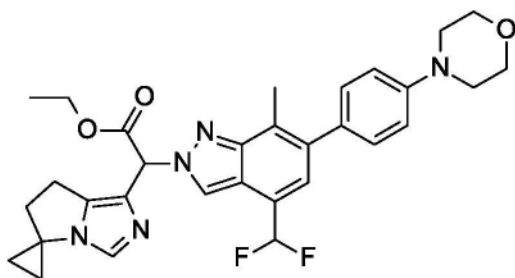
[0191]



[0192] (5R)-5-[2-[6-溴-4-(二氟甲基)-7-甲基-咪唑-2-基]-3-乙氧基-3-氧代-丙酰基]-4-氮杂螺[2.4]庚烷-4-甲酸叔丁酯(实例1,步骤4)(2.36g,3.31mmol,1.0当量,纯度80%) 和HCl(4M,在1,4-二恶烷中,4.2mL,16.8mmol,5.07当量)的混合物。将反应混合物在室温搅拌1小时。添加HCl(4M,在1,4-二恶烷中,1mL,4.0mmol,1.21当量),并将反应混合物在室温下搅拌30分钟。添加HCl(4M,在1,4-二恶烷中,1mL,4.0mmol,1.21当量),并将反应混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物用乙醇(7.6mL)和水(2.0mL)稀释。添加硫氰酸钾(419mg,4.31mmol,1.3当量),并将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物冷却,并缓慢添加吡啶(3.91g,4mL,49.46mmol,14.9当量)。将反应混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物倒入1N KHSO₄+水中,并用乙酸乙酯萃取三次。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将粗料溶解在乙酸(7.6mL)中并冷却至0℃。在0℃,滴加过氧化氢(35wt.%水溶液,0.580mL,6.62mmol,2.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。用1M Na₂S₂O₃水溶液破坏过量的过氧化氢。将混合物小心地用固体Na₂CO₃碱化,并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用盐水洗涤,合并,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将粗料吸附在ISOLUTE HM-N上,并通过快速色谱法(硅胶,24g,梯度0%至100%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化。将含有产物的所有级分合并并真空浓缩,以得到标题化合物(882mg,产率53%),其为浅黄色固体。LCMS:m/z 479.3/481.3[M+H]⁺,ESI pos,Br同位素。

[0193] 步骤6:2-[4-(二氟甲基)-7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)咪唑-2-基]-2-螺[6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-5,1'-环丙烷]-1-基-乙酸乙酯

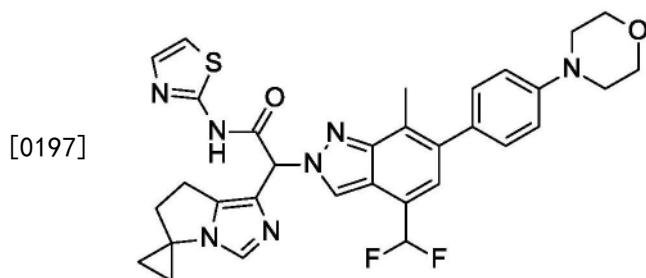
[0194]



[0195] 将2-[6-溴-4-(二氟甲基)-7-甲基-咪唑-2-基]-2-螺[6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-5,1'-环丙烷]-1-基-乙酸乙酯(实例1,步骤5)(350mg,0.69mmol,1.00当量)、(4-吗啉代苯基)硼酸(CAS#186498-02-2,187mg,0.90mmol,1.30当量)、碳酸铯(679mg,2.08mmol,3.00当量)和与在1,4-二噁烷(6.0mL)中的二氯甲烷(82mg,0.10mmol,0.14当量)络合的[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)的混合物用氩气冲洗并在100℃搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,然后用乙酸乙酯和水萃取。用乙酸乙酯反萃取水层。将有机层用水和盐水洗涤。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将粗料吸附在ISOLUTE HM-N上,并通过快速色谱法(硅胶,24g,梯度0%至90%乙酸乙酯的庚烷溶液)纯化。将含有产物的所有级分合并并浓缩以得到标题化合物(352mg,产率81%,纯度90%),其为灰白色泡沫状物。

LCMS: m/z 562.5 $[M+H]^+$, ESI pos.

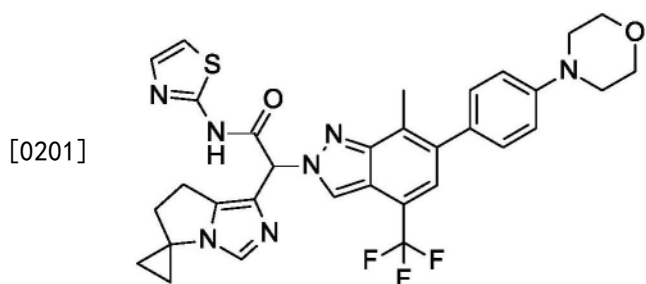
[0196] 步骤7: 2-[4-(二氟甲基)-7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)吡啶-2-基]-2-螺[6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-5,1'-环丙烷]-1-基-N-噻唑-2-基-乙酰胺



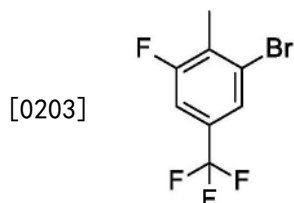
[0198] 向2-[4-(二氟甲基)-7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)吡啶-2-基]-2-螺[6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-5,1'-环丙烷]-1-基-乙酸乙酯(实例1,步骤6)(346mg, 0.55mmol, 1.0当量)在乙醇(1.8mL)和四氢呋喃(1.8mL)中的溶液添加氢氧化锂(1M水溶液, 0.64mL, 0.64mmol, 1.15当量)。将反应混合物在室温搅拌1.5小时。将反应混合物蒸发并与甲苯共蒸发两次。将残余物悬浮于N,N-二甲基甲酰胺(1.8mL)和N,N-二异丙基乙胺(0.30mL, 1.72mmol, 3.1当量)中,添加噻唑-2-胺(72mg, 0.72mmol, 1.3当量)和HATU(274mg, 0.72mmol, 1.3当量)。将反应混合物在室温下搅拌45分钟。将反应混合物用乙酸乙酯和水萃取。用乙酸乙酯反萃取水层。将有机层用水洗涤三次并用盐水洗涤一次。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。将粗产物吸附在ISOLUTE HM-N上并通过快速色谱法(硅胶, 25g, 梯度0%至5%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化。将含有产物的所有级分合并并真空浓缩。将残余物吸附在ISOLUTE HM-N上并通过快速色谱法(Si-胺, 12g, 梯度0%至10%甲醇的乙酸乙酯溶液)再纯化。将含有产物的所有级分合并并浓缩以得到标题化合物(183mg, 产率53%),其为灰白色泡沫状物。LCMS: m/z 616.4 $[M+H]^+$, ESI pos.

[0199] 实例2

[0200] 2-[7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-螺[6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-5,1'-环丙烷]-1-基-N-噻唑-2-基-乙酰胺



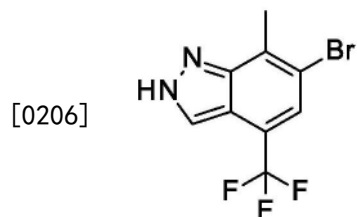
[0202] 步骤1: 1-溴-3-氟-2-甲基-5-(三氟甲基)苯



[0204] 将1-溴-3-氟-5-(三氟甲基)苯(12.7g, 52.2mmol, 1.0当量)溶解在四氢呋喃(60ml)中并冷却至-75℃。滴加LDA(2.1M, 在四氢呋喃中, 27.4ml, 57.5mmol, 1.1当量)。在-

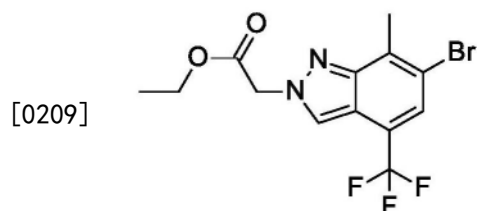
75℃搅拌30分钟后,滴加碘甲烷(8.16g,3.6ml,57.4mmol,1.1当量)。使该混合物升温至室温过夜。添加半饱和氯化铵溶液和乙酸乙酯后,分层,再次用乙酸乙酯萃取。将有机层用水洗涤,合并,经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残留的棕色液体(15.42g)在约10mbar和60-80℃的烘箱温度下逐球蒸馏,以得到标题化合物,其为无色液体(11.9g,产率89%)。

[0205] 步骤2:6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡啶



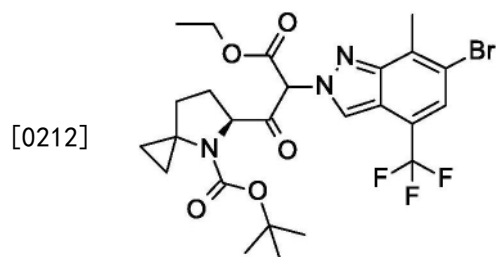
[0207] 获得标题化合物,其为浅黄色固体,LCMS:m/z 278.9[M+H]⁺,ESI pos,使用类似于实例1,步骤2中所述的化学方法,从1-溴-3-氟-2-甲基-5-(三氟甲基)苯(实例2,步骤1)起始。

[0208] 步骤3:2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)乙酸乙酯



[0210] 获得标题化合物,其为浅黄色固体,LCMS:m/z 365.1/367.1[M+H]⁺,ESI pos,Br同位素,使用类似于实例1,步骤3中所述的化学方法,从6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡啶(实例2,步骤2)起始。

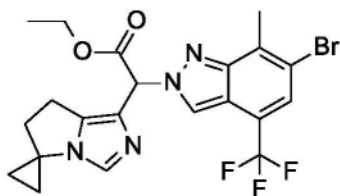
[0211] 步骤4:(5S)-5-[2-[6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-3-乙氧基-3-氧代-丙酰基]-4-氮杂螺[2.4]庚烷-4-甲酸叔丁酯



[0213] 类似于实例1,步骤4,用羰基二咪唑处理(5S)-4-叔丁氧基羰基-4-氮杂螺[2.4]庚烷-5-甲酸,以得到溶液A。用LDA对2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)乙酸乙酯(实例2,步骤3)进行去质子化并在-78℃用溶液A处理。在室温搅拌16小时并类似于实例1,步骤4进行再加工后,获得粗制标题化合物,其为浅棕色泡沫状物,其无需进一步纯化即可用于下一步骤。LCMS:m/z 590.3[M+H]⁺,ESI pos。

[0214] 步骤5:2-[6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-螺[6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-5,1'-环丙烷]-1-基-乙酸乙酯

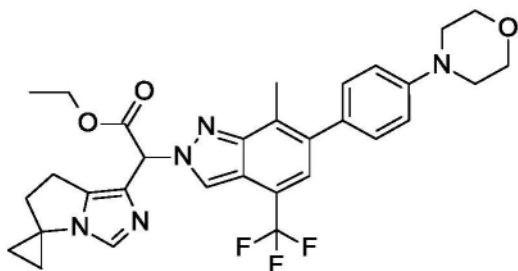
[0215]



[0216] 类似于实例1,步骤5,使用二噁烷中的HCl将(5S)-5-[2-[6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-3-乙氧基-3-氧代-丙酰基]-4-氮杂螺[2.4]庚烷-4-甲酸叔丁酯(实例2,步骤4)去保护,接着与硫氰酸钾和过氧化氢在乙酸中反应,以得到标题化合物,其为白色泡沫状物。LCMS:m/z 499.2[M+H]⁺,ESI pos。

[0217] 步骤6:2-[7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-螺[6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-5,1'-环丙烷]-1-基-乙酸乙酯

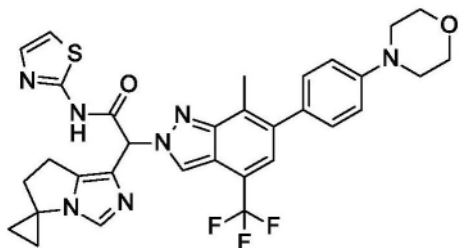
[0218]



[0219] 获得标题化合物,其为浅棕色泡沫状物,LCMS:m/z 580.4[M+H]⁺,ESI pos,使用类似于实例1,步骤6中所述的化学方法,从2-[6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-螺[6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-5,1'-环丙烷]-1-基-乙酸乙酯(实例2,步骤5)和(4-吗啉代苯基)硼酸起始。

[0220] 步骤7:2-[7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-螺[6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-5,1'-环丙烷]-1-基-N-噻唑-2-基-乙酰胺

[0221]

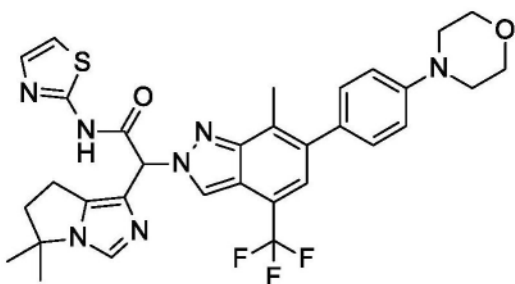


[0222] 获得标题化合物,其为浅红色固体,LCMS:m/z 634.4[M+H]⁺,ESI pos,使用类似于实例1,步骤7中所述的化学方法,从2-[7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-螺[6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-5,1'-环丙烷]-1-基-乙酸乙酯(实例2,步骤6)和噻唑-2-胺起始。

[0223] 实例3

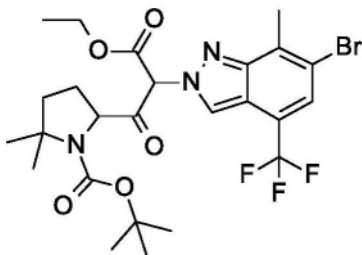
[0224] 2-(5,5-二甲基-6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-N-(噻唑-2-基)乙酰胺

[0225]



[0226] 步骤1: 5-[2-[6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-3-乙氧基-3-氧代-丙酰基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

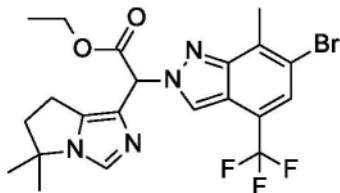
[0227]



[0228] 类似于实例1,步骤4,用羰基二咪唑处理1-叔丁氧基羰基-5,5-二甲基-脯氨酸,以得到溶液A。用LDA将2-(6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-基)乙酸乙酯(实例2,步骤3)进行去质子化并在-78℃用溶液A处理。在室温下搅拌16小时并类似于实例1,步骤4进行再加工后,获得粗制标题化合物,其为浅棕色泡沫状物,其无需进一步纯化即可用于下一步骤。LCMS:m/z 590.3[M+H]⁺,ESI pos。

[0229] 步骤2: 2-[6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-(5,5-二甲基-6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯

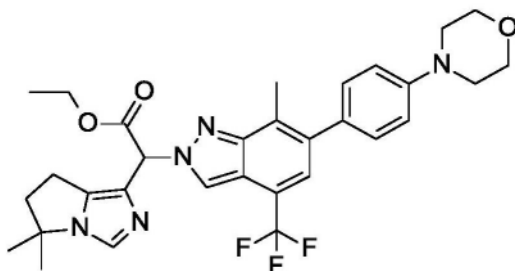
[0230]



[0231] 类似于实例1,步骤5,使用二噁烷中的HCl将5-[2-[6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-3-乙氧基-3-氧代-丙酰基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(实例3,步骤1)去保护,接着与硫氰酸钾和过氧化氢在乙酸中反应,以得到标题化合物,其为浅黄色泡沫状物。LCMS:m/z 501.2[M+H]⁺,ESI pos。

[0232] 步骤3: 2-(5,5-二甲基-6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙酸乙酯

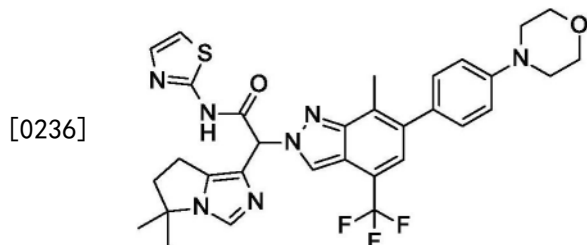
[0233]



[0234] 获得标题化合物,其为浅棕色泡沫状物,LCMS:m/z 582.5[M+H]⁺,ESI pos,使用类

似于实例1,步骤6中所述的化学方法,从2-[6-溴-7-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2-(5,5-二甲基-6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯(实例3,步骤2)和(4-吗啉代苯基)硼酸起始。

[0235] 步骤4:2-(5,5-二甲基-6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-N-噻唑-2-基-乙酰胺



[0237] 获得标题化合物,其为白色固体,LCMS: m/z 636.4[M+H]⁺,ESI pos,使用类似于实例1,步骤7中所述的化学方法,从2-(5,5-二甲基-6,7-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-2-[7-甲基-6-(4-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙酸乙酯(实例3,步骤3)和噻唑-2-胺起始。

[0238] 实例4

[0239] HTRF磷酸EGFR LRCS测定(细胞)

[0240] 细胞系和培养基

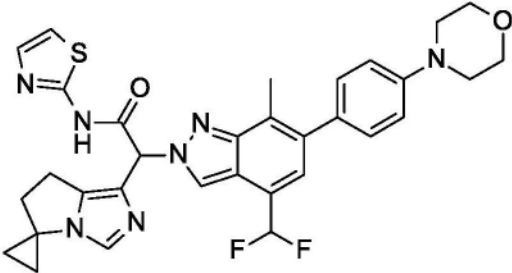
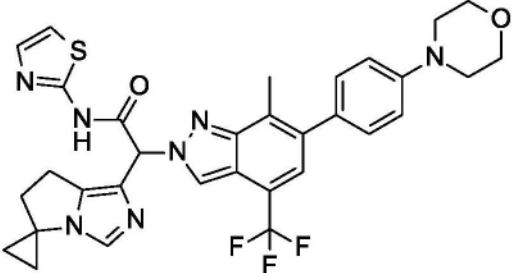
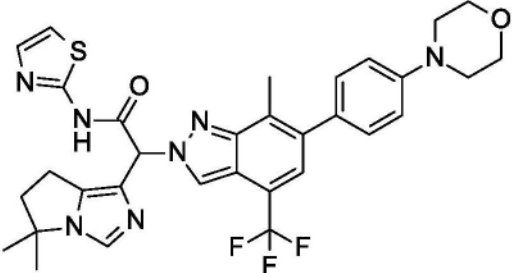
[0241] BaF3-LRCS细胞系获自Crownbio(San Diego,CA,USA)。将细胞在37℃、5% CO₂下维持在补充有10%胎牛血清(FBS)(Gibco)的RPMI ATCC(Gibco 31870)+2mM谷氨酰胺+0.5μg/ml嘌呤霉素中。

[0242] 规程

[0243] 如上所述,向Greiner Bio-One,Nr.784-08微量滴定板预填充12.5nl的待试验化合物(剂量应答)的DMSO溶液或仅DMSO,然后将细胞以20000细胞/孔和12.5μl生长培养基/孔转移到该微量滴定板。以300x g将板旋转30秒后,将细胞在37℃、5% CO₂、95%湿度下孵育4小时。向该化合物混合液中加入4μl/孔的补充裂解缓冲液(Cis-bio,Phospho-EGFR HTRF试剂盒,64EG1PEH)进行细胞裂解,之后在振荡(400rpm)下在室温孵育30分钟。然后将板冷冻并在-80℃下存储过夜。次日,将板解冻后,添加4μl的在检测缓冲液中制备的抗-Phospho-EGFR抗体和抗-Phospho-EGFR-d2抗体混合物溶液。然后将带盖的板在室温下赋予4小时,之后使用Envision读板器(Perkin Elmer)读取616和665nm的荧光发射。使用665比616个信号乘以10000的归一化比率,以与上述类似的方式分析数据。

[0244] 结果如表8所示。

[0245] 表8:BaF3细胞HTRF Phospho EGFR LRCS测定数据

实例	结构	IC ₅₀ (BaF3 LRCS)
1		20nM
2		45nM
3		45nM

[0246]