



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110545806 A

(43)申请公布日 2019.12.06

(21)申请号 201880024040.6

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

(22)申请日 2018.02.15

公司 11021

(30)优先权数据

62/459,355 2017.02.15 US

代理人 吴胜周

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2019.10.09

A61K 31/27(2006.01)

A61K 31/4184(2006.01)

C07D 235/14(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/018356 2018.02.15

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/152317 EN 2018.08.23

(71)申请人 卡维昂公司

地址 美国弗吉尼亚州

(72)发明人 托马斯·E·理查森

米歇尔·希金 蒂莫西·麦克唐纳

权利要求书9页 说明书61页

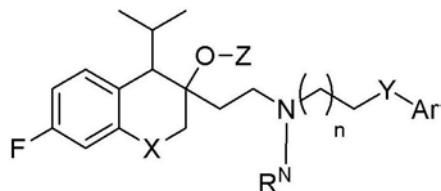
(54)发明名称

钙通道抑制剂

(57)摘要

本公开内容描述了米贝拉地尔(mibepradi1)的氨基甲酸酯类似物,以及它们的组合物和使用方法。所述化合物阻断电压门控钙通道的一种或多种亚型的活性并且可用于治疗疾病,包括例如癌症。

1. 一种式I的化合物：



I

或其药用盐，其中：

X是O或CH₂；

Y是CR¹R²、NR³、C(=O)、C(=O)NH或NH(C=O)；

Z是C(=O)OR^{Z1}或C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}；

n是0、1、2或3；

R^N是H或任选取代的C₁₋₄烷基；

R¹是H或任选取代的C₁₋₄烷基；

R²是H或任选取代的C₁₋₄烷基；或

R¹和R²组合形成C₂₋₄亚烷基，所述C₂₋₄亚烷基与R¹和R²所连接的碳原子一起形成3-6元任选取代的环烷基环；

R³是H或任选取代的C₁₋₄烷基；

R^{Z1}是任选取代的C₁₋₄烷基；

R^{Z2}是H或任选取代的C₁₋₄烷基；

R^{Z3}是H或任选取代的C₁₋₄烷基；或

R^{Z2}和R^{Z3}与它们所连接的氮原子组合形成任选取代的4-6元杂环烷基环；并且

Ar是任选取代的C₆₋₁₀芳基或5-10元任选取代的杂芳基；

其中各个取代的C₁₋₄烷基被1、2、3、4或5个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、OH、CN、NO₂、氨基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、氧代、任选取代的C₃₋₁₀环烷基、任选取代的C₆₋₁₀芳基、任选取代的4-10元杂环烷基和任选取代的5-10元杂芳基；

各个取代的环烷基和杂环烷基被1、2、3、4或5个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、OH、CN、NO₂、氨基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基和氧代；并且

各个取代的芳基和杂芳基被1、2、3、4或5个取代基取代，所述取代基各自独立地选自卤代、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、OH、CN、NO₂、氨基、C₁₋₄烷基氨基和二(C₁₋₄烷基)氨基。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐，其中X是O。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐，其中X是CH₂。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药用盐，其中Y是CR¹R²。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药用盐，其中R^N是未取代的C₁₋₄烷基。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药用盐，其中R^N是甲基或乙基。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药用盐，其中R¹是H或未取代的C₁₋₄烷

基。

8. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R¹是H或甲基。
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R²是H或未取代的C₁₋₄烷基。
10. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R²是H或甲基。
11. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R¹和R²各自是H。
12. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R¹和R²各自是未取代的C₁₋₄烷基。
13. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R¹和R²各自是甲基。
14. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R¹和R²组合形成C₂₋₄亚烷基,所述C₂₋₄亚烷基与R¹和R²所连接的碳原子一起形成3-6元任选取代的环烷基环。
15. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R¹和R²组合形成亚乙基,所述亚乙基与R¹和R²所连接的碳原子一起形成未取代的环丙基环。
16. 根据权利要求1至15中任一项所述的化合物或其药用盐,其中n是1。
17. 根据权利要求1至3和5至16中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R³是H或未取代的C₁₋₄烷基。
18. 根据权利要求1至3和5至16中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R³是H。
19. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物或其药用盐,其中Z是C(=O)OR^{Z1}。
20. 根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R^{Z1}是未取代的C₁₋₄烷基。
21. 根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R^{Z1}是甲基。
22. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物或其药用盐,其中Z是C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}。
23. 根据权利要求1至18和22中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R^{Z2}是H或未取代的C₁₋₄烷基。
24. 根据权利要求1至18和22中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R^{Z2}是H或甲基。
25. 根据权利要求1至18和22至24中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R^{Z3}是任选取代的C₁₋₄烷基。
26. 根据权利要求1至18和22至24中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R^{Z3}是任选地被1、2或3个基团取代的C₁₋₄烷基,所述基团独立地选自氨基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、C₁₋₄烷氧基和4-6元杂环烷基。
27. 根据权利要求1至18和22至24中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R^{Z3}是甲基、N,N-二甲基氨基乙基、N,N-二乙基氨基乙基、甲氧基乙基或吡咯烷基乙基。
28. 根据权利要求1至18和22至24中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R^{Z3}是甲基、2-(N,N-二甲基氨基)乙基、2-(N,N-二乙基氨基)乙基、2-甲氧基乙基或2-(吡咯烷-1-基)乙基。
29. 根据权利要求1至18和22中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R^{Z2}和R^{Z3}与它们所连接的氮原子组合形成任选取代的4-6元杂环烷基环。
30. 根据权利要求1至18和22中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R^{Z2}和R^{Z3}与它们所连接的氮原子组合形成未取代的4-6元杂环烷基环。

31. 根据权利要求1至18和22中任一项所述的化合物或其药用盐,其中R^{Z2}和R^{Z3}与它们所连接的氮原子组合形成吗啉基环。

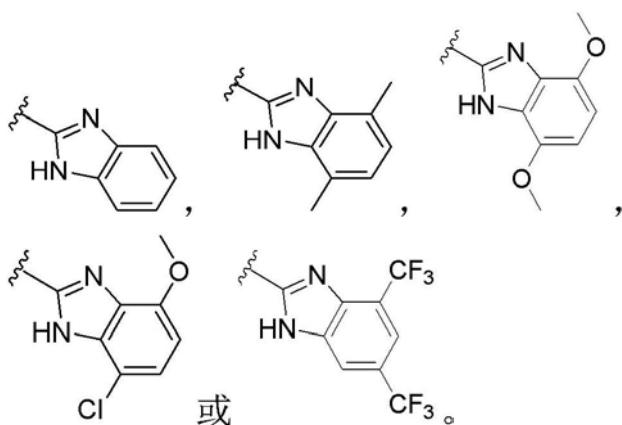
32. 根据权利要求1至31中任一项所述的化合物或其药用盐,其中Ar是任选取代的苯基、任选取代的萘基或5-10元任选取代的杂芳基。

33. 根据权利要求1至31中任一项所述的化合物或其药用盐,其中Ar是5-10元任选取代的杂芳基。

34. 根据权利要求1至31中任一项所述的化合物或其药用盐,其中Ar是任选地被1、2、3或4个基团取代的5-10元杂芳基,所述基团独立地选自卤代、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

35. 根据权利要求1至31中任一项所述的化合物或其药用盐,其中Ar是任选地被1、2、3或4个基团取代的5-10元杂芳基,所述基团独立地选自氯、甲基、甲氧基和三氟甲基。

36. 根据权利要求1至31中任一项所述的化合物或其药用盐,其中Ar是:



37. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐,其中:

X是O或CH₂;

Y是CR¹R²;

Z是C(=O)OR^{Z1}或C(=O)NR^{Z2}R^{Z3};

R^N是未取代的C₁₋₄烷基;

R¹是H或未取代的C₁₋₄烷基;

R²是H或未取代的C₁₋₄烷基;或

R¹和R²组合形成C₂₋₄亚烷基,所述C₂₋₄亚烷基与R¹和R²所连接的碳原子一起形成3-6元任选取代的环烷基环;

n是0、1、2或3;

R^{Z1}是未取代的C₁₋₄烷基;

R^{Z2}是H或未取代的C₁₋₄烷基;

R^{Z3}是任选取代的C₁₋₄烷基;或

R^{Z2}和R^{Z3}与它们所连接的氮原子组合形成任选取代的4-6元杂环烷基环;并且

Ar是任选取代的苯基、任选取代的萘基或5-10元任选取代的杂芳基。

38. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐,其中:

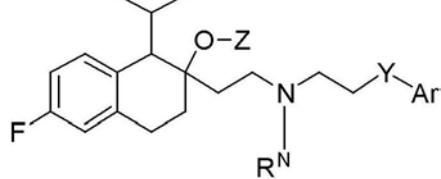
X是O或CH₂;

Y是CR¹R²;

Z是C(=O)OR^{Z1}或C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}；
 R^N是未取代的C₁₋₄烷基；
 R¹是H或未取代的C₁₋₄烷基；
 R²是H或未取代的C₁₋₄烷基；或
 R¹和R²组合形成C₂₋₄亚烷基，所述C₂₋₄亚烷基与R¹和R²所连接的碳原子一起形成3-6元任选取代的环烷基环；
 n是1；
 R^{Z1}是未取代的C₁₋₄烷基；
 R^{Z2}是H或未取代的C₁₋₄烷基；
 R^{Z3}是任选地被1、2或3个基团取代的C₁₋₄烷基，所述基团独立地选自氨基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、C₁₋₄烷氧基和4-6元杂环烷基，R^{Z2}和R^{Z3}与它们所连接的氮原子组合形成任选取代的4-6元杂环烷基环；并且
 Ar是5-10元任选取代的杂芳基。

39. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐，其中：
 X是O或CH₂；
 Y是CR¹R²；
 Z是C(=O)OR^{Z1}或C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}；
 R^N是未取代的C₁₋₄烷基；
 R¹是H或甲基；
 R²是H或甲基；或
 R¹和R²组合形成亚乙基，所述亚乙基与R¹和R²所连接的碳原子一起形成环丙基环；
 n是1；
 R^{Z1}是未取代的C₁₋₄烷基；
 R^{Z2}是H或未取代的C₁₋₄烷基；
 R^{Z3}是任选地被1、2或3个基团取代的C₁₋₄烷基，所述基团独立地选自氨基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、C₁₋₄烷氧基和4-6元杂环烷基，R^{Z2}和R^{Z3}与它们所连接的氮原子组合形成任选取代的4-6元杂环烷基环；并且
 Ar是任选地被1、2、3或4个基团取代的5-10元杂芳基，所述基团独立地选自卤代、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

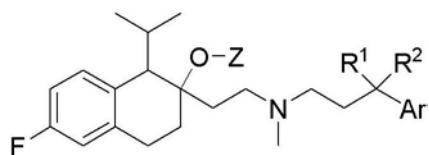
40. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述式I的化合物为式II的化合物：



II

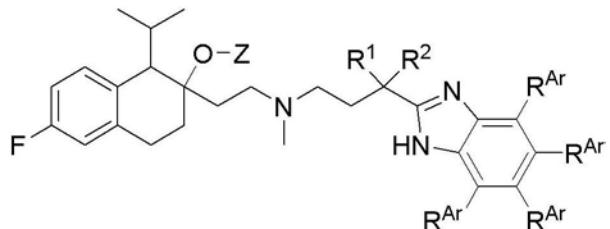
或其药用盐。

41. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述式I的化合物为式III的化合物：

**III**

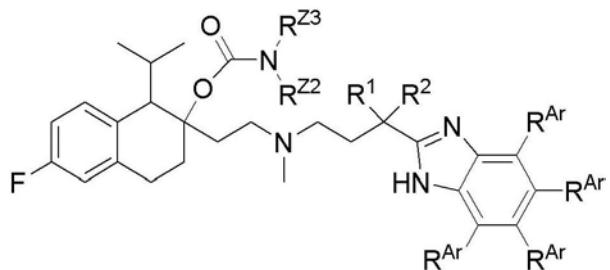
或其药用盐。

42. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述式I的化合物为式IV的化合物:

**IV**

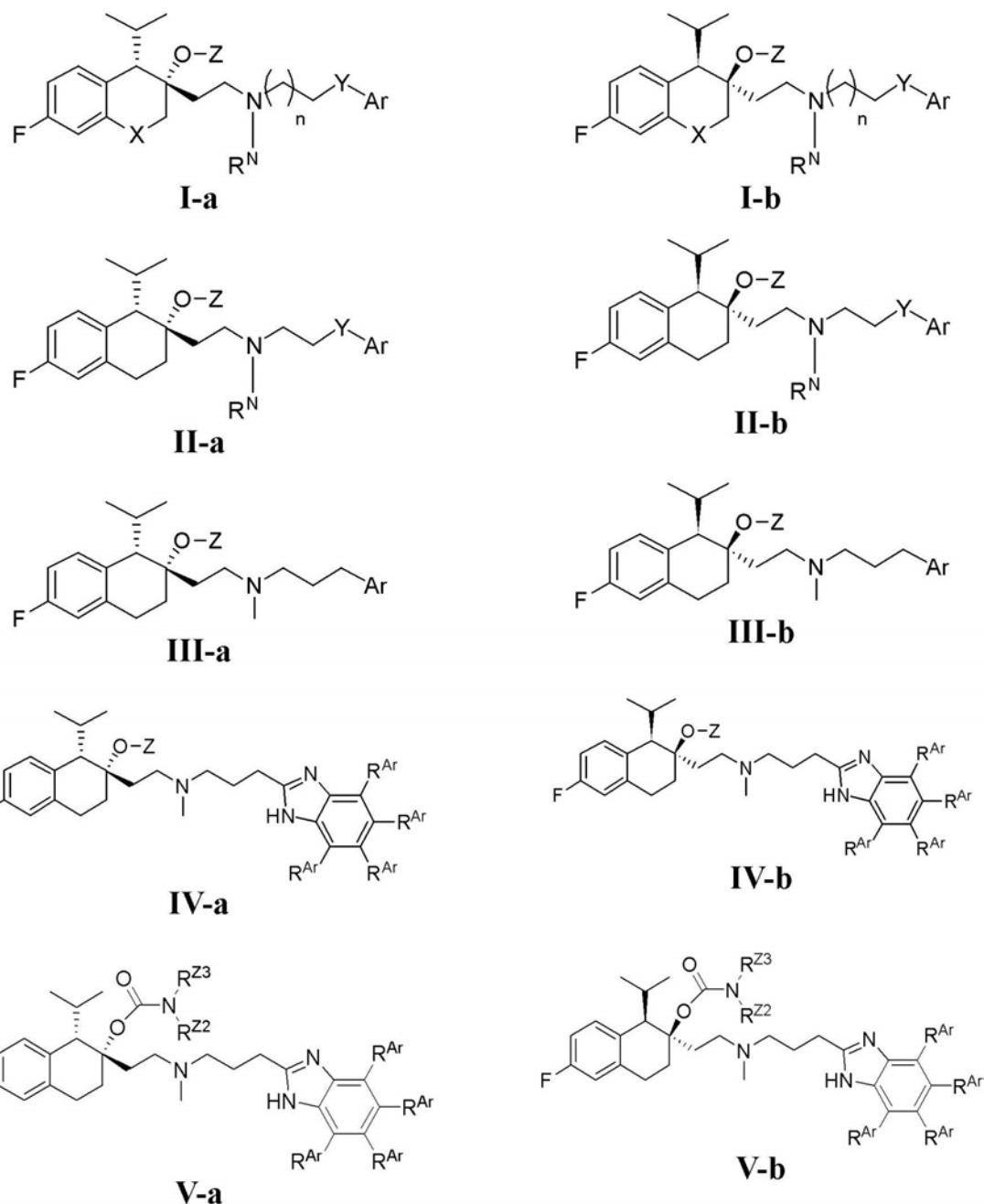
或其药用盐,其中各个R^{Ar}独立地选自H、卤代、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

43. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述式I的化合物为式V的化合物:

**V**

或其药用盐,其中各个R^{Ar}独立地选自H、卤代、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

44. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述式I的化合物为式I-a、I-b、II-a、II-b、III-a、III-b、IV-a、IV-b、V-a或V-b的化合物:



或其药用盐,其中各个R^{Ar}独立地选自H、卤代、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

45.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自:

甲基氨基甲酸2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;

甲基碳酸2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;

甲基氨基甲酸2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯

(2-(二甲基氨基)乙基)氨基甲酸2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;

甲基氨基甲酸2-((3-(4,7-二甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙

基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

(2-甲氧基乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

二甲基氨基甲酸2-(2-((3-(7-氯-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

吗啉-4-甲酸2-(2-((3-(4,6-双(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

吗啉-4-甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

甲基氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

(2-(二甲基氨基)乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

(2-甲氧基乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

(2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

(2-(二乙基氨基)乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

吗啉-4-甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

二甲基氨基甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

吗啉-4-甲酸2-(2-((4-((2-氨基-3,6-二甲基苯基)氨基)-4-氧代丁基)(乙基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

吗啉-4-甲酸2-(2-((2-(1-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)环丙基)乙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

甲基氨基甲酸3-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-基酯；和

甲基氨基甲酸3-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-基酯；

或其药用盐。

46. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物选自：

(1S,2S)-甲基氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

(1S,2S)-甲基碳酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

(1S,2S)-甲基氨基甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

(1S,2S)- (2- (二甲基氨基) 乙基) 氨基甲酸2- (2- ((3- (4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 丙基) (甲基) 氨基) 乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;

(1S,2S)-甲基氨基甲酸2- (2- ((3- (4,7-二甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 丙基) (甲基) 氨基) 乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;

(1S,2S)- (2-甲氧基乙基) 氨基甲酸2- (2- ((3- (4,7-二甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 丙基) (甲基) 氨基) 乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;

(1S,2S)-二甲基氨基甲酸2- (2- ((3- (7-氯-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 丙基) (甲基) 氨基) 乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;

(1S,2S)-吗啉-4-甲酸2- (2- ((3- (4,6-双 (三氟甲基) -1H-苯并[d]咪唑-2-基) 丙基) (甲基) 氨基) 乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;

(1S,2S)-吗啉-4-甲酸2- (2- ((3- (1H-苯并[d]咪唑-2-基) -3-甲基丁基) (甲基) 氨基) 乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;

(1S,2S)-甲基氨基甲酸2- (2- ((3- (1H-苯并[d]咪唑-2-基) -3-甲基丁基) (甲基) 氨基) 乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;

(1S,2S)- (2- (二甲基氨基) 乙基) 氨基甲酸2- (2- ((3- (1H-苯并[d]咪唑-2-基) -3-甲基丁基) (甲基) 氨基) 乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;

(1S,2S)- (2-甲氧基乙基) 氨基甲酸2- (2- ((3- (1H-苯并[d]咪唑-2-基) -3-甲基丁基) (甲基) 氨基) 乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;

(1S,2S)- (2- (吡咯烷-1-基) 乙基) 氨基甲酸2- (2- ((3- (1H-苯并[d]咪唑-2-基) -3-甲基丁基) (甲基) 氨基) 乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;

(1S,2S)- (2- (二乙基氨基) 乙基) 氨基甲酸2- (2- ((3- (1H-苯并[d]咪唑-2-基) -3-甲基丁基) (甲基) 氨基) 乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;

(1S,2S)-吗啉-4-甲酸2- (2- ((3- (4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 丙基) (甲基) 氨基) 乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;

(1S,2S)-二甲基氨基甲酸2- (2- ((3- (4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 丙基) (甲基) 氨基) 乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;

(1R,2R)-吗啉-4-甲酸2- (2- ((3- (4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 丙基) (甲基) 氨基) 乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;

(1S,2S)-吗啉-4-甲酸2- (2- ((4- ((2-氨基-3,6-二甲基苯基) 氨基) -4-氧代丁基) (乙基) 氨基) 乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;

(1S,2S)-吗啉-4-甲酸2- (2- ((2- (1H-苯并[d]咪唑-2-基) 环丙基) 乙基) (甲基) 氨基) 乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;

(3S,4S)-甲基氨基甲酸3- (2- ((3- (1H-苯并[d]咪唑-2-基) 丙基) (甲基) 氨基) 乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-基酯;

(3R,4S)-甲基氨基甲酸3- (2- ((3- (1H-苯并[d]咪唑-2-基) 丙基) (甲基) 氨基) 乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-基酯;

(3S,4S)-甲基氨基甲酸3- (2- ((3- (4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 丙基) (甲基) 氨基) 乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-基酯; 和

(3R,4S)-甲基氨基甲酸3- (2- ((3- (4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 丙基) (甲基)

氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-基酯；
或其药用盐。

47. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至46中任一项所述的化合物或其药用盐,以及药用载体。

48. 一种治疗疾病的方法,所述疾病与受试者的电压门控钙通道的一种或多种亚型的活性相关,或者其中抑制电压门控钙通道的一种或多种亚型的活性是有益的,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至46中任一项所述的化合物或其药用盐。

49. 一种治疗疾病的方法,所述疾病与T型钙通道的一种或多种亚型的活性相关或者其中抑制T型钙通道的一种或多种亚型的活性是有益的,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至46中任一项所述的化合物或其药用盐。

50. 根据权利要求49所述的方法,其中所述疾病与所述受试者的T型电压门控钙通道的Cav3.2亚型的活性相关,或者其中抑制T型电压门控钙通道的Cav3.2亚型的活性是有益的。

51. 一种治疗受试者的细胞增殖性病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至46中任一项所述的化合物或其药用盐。

52. 根据权利要求51所述的方法,其中所述癌症选自由以下各项组成的组:脑癌、乳腺癌、结肠癌、胶质瘤、成胶质细胞瘤、黑素瘤、卵巢癌和胰腺癌。

53. 根据权利要求51所述的方法,其中所述癌症是胶质瘤或成胶质细胞瘤。

钙通道抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年2月15日提交的美国临时申请序列号62/459,355的权益,将其整个公开内容通过引用结合于此。

技术领域

[0003] 本申请涉及药学上可用的化合物。本公开内容提供了新型化合物以及它们的组合物和使用方法。本发明的化合物阻断电压门控(voltage-gated)钙通道的一种或多种亚型的活性,并且因此可用于治疗与电压门控钙通道的异常活性相关的疾病,例如癌症。

背景技术

[0004] T型钙通道是低电压激活的钙通道,其在膜去极化期间开放并且在动作电位或去极化信号之后介导钙流入到细胞中。已知T型钙通道存在于心肌和平滑肌内,并且还存在于中枢神经系统内的许多神经元细胞中。T型钙通道(瞬时开放钙通道)不同于L型钙通道(长效钙通道),这是由于其被更大负性膜电位激活的能力、其小的单通道电导以及其对靶向L型钙通道的传统钙通道拮抗药物的非响应性。

[0005] T型钙通道在小膜去极化之后开放。T型钙通道主要在神经元和心肌细胞功能的背景下进行研究,并且已涉及高兴奋性病症(hyperexcitability disorders),如癫痫(epilepsy)和心脏功能障碍(cardiac dysfunction)。电压门控钙通道通常不在不可兴奋细胞中表达,但是有证据表明T型钙通道在不可兴奋谱系的癌细胞中表达。

[0006] T型钙通道通过小膜去极化激活和失活,并且展现出缓慢的失活速率。因此,这些通道可以在低膜电位下携带去极化电流并且介导细胞“窗口”电流,所述细胞“窗口”电流发生在低膜电位或静息膜电位下的激活和稳态失活之间的电压重叠内。T型钙通道可以在非刺激或静息膜电位下维持窗口电流,从而允许由未失活的一部分通道携带的持续的向内钙电流。窗口电流的调控允许T型钙通道在非刺激或静息细胞条件下在电激发细胞(如神经元)和不可兴奋组织两者中调节细胞内钙水平。

[0007] 电压门控钙通道由几个亚基组成。 α_1 亚基是形成通道的跨膜孔的主要亚基。 α_1 亚基也决定了钙通道的类型。仅存在于一些类型的钙通道中的 β 、 $\alpha_2\delta$ 和 γ 亚基是在通道中起次要作用的辅助亚基。 α_1 亚基由四个结构域(I-IV)构成,其中各个结构域含有6个跨膜区段(S1-S6),并且各个结构域的S5和S6区段之间的疏水环形成通道的孔。T型钙通道的亚型由特定的 α_1 亚基定义,如表1中所示。

[0008] 表1.T型钙通道亚型

[0009]

| 名称 | α_1 亚基 | 基因 |
|--------|---------------|---------|
| Cav3.1 | α_1G | CACNA1G |
| Cav3.2 | α_1H | CACNA1H |
| Cav3.3 | α_1I | CACNA1I |

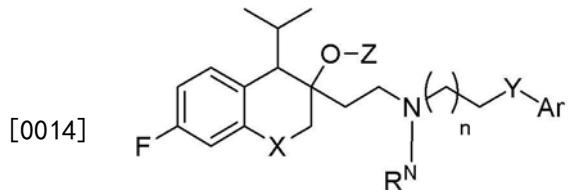
[0010] T型钙通道涉及与多种疾病和病症相关的病理学,所述疾病和病症包括癫痫、特发

性震颤 (essential tremor)、疼痛、神经性疼痛 (neuropathic pain)、精神分裂症 (schizophrenia)、帕金森病 (Parkinson's disease)、抑郁、焦虑、睡眠障碍 (sleep disorders)、睡眠失调 (sleep disturbances)、精神病 (psychosis)、精神分裂症患者 (schizophreniac)、心律失常 (cardiac arrhythmia)、高血压、疼痛、癌症、糖尿病、不孕 (infertility) 和性功能障碍 (sexual dysfunction)。J. Neuroscience, 1994, 14, 5485; Drugs Future, 2005, 30 (6), 573-580; EMBO J., 2005, 24, 315-324; Drug Discovery Today, 2006, 11 (5-6), 245-253。

[0011] 抑制T型钙通道的化合物以及这样的化合物的用途描述于Giordanetto等人,“T-type calcium channels inhibitors:a patent review(T型钙通道抑制剂:专利综述),”Expert Opin.Ther.Pat.,2011,21,85-101、W02004035000、W09304047、W02006098969、W02009009015、W02007002361、W02007002884、W02007120729、W02009054982、W02009054983、W02009054984、US20090270413、W02008110008、W02009146539、W02009146540、US8,133,998、W02010083264、W02006023881、W02006023883、W02005007124、W02005009392、US2005245535、W02007073497、W0200707852、W02008033447、W02008033456、W02008033460、W02008033464、W02008033465、W02008050200、W02008117148、W02009056934、EP1568695、W02008007835、KR754325、US7319098、US20100004286、EP1757590、KR2009044924、US2010094006、W02009035307、US20090325979、KR75758317、W02008018655、US20080293786和US20100056545,它们各自以其整体通过引用结合于此。

[0012] 概述

[0013] 本公开内容尤其提供了式I的化合物：



I

[0015] 或其药用盐；其中变量如下所定义。

[0016] 本公开内容还提供了组合物，所述组合物包含式I的化合物或其药用盐，以及至少一种药用载体。

[0017] 本公开内容还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药用盐。

[0018] 一个或多个实施方案的细节在以下描述中说明。其他特征、目的和优点根据说明书和权利要求书将是明显的。

[0019] 详述

[0020] 应当理解,为了清楚起见在单独实施方案的上下文中描述的本文所述的某些特征也可以在单个实施方案中组合提供。相反地,在单个实施方案的情况中本文所描述的本发明的各种特征也可以分开提供或者以任何合适的子组合提供。

[0021] I. 定义

[0022] 除非另有定义,考虑到本公开内容提供的上下文,本文使用的所有技术和科学术

语具有与本公开内容所属的技术领域的普通技术人员通常理解的相同含义。

[0023] 除非另有明确指明,对于术语“例如”和“如”及其语法等同物,应当理解伴随短语“并且不限于”。

[0024] 除非上下文另有明确指明,否则单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“所述(the)”包括复数指代。

[0025] 术语“约”意指“大约”(例如,加上或减去指示值的大约10%)。

[0026] 术语“n元”(其中n是整数)通常描述了在某部分中的成环原子的数量,其中成环原子的数量为n。例如,哌啶基是6元杂环烷基环的一个实例,吡唑基是5元杂芳基环的一个实例,吡啶基是6元杂芳基环的一个实例,并且1,2,3,4-四氢-萘是10元环烷基的一个实例。当该术语用来提及碳环(例如芳基或环烷基)时,所有环原子都是碳原子。当该术语用来提及杂环(例如杂芳基或杂环烷基)时,环原子中的一个或多个(例如1、2、3或4个)是杂原子(例如,氮、氧或硫)并且其余的(例如n-1、n-2、n-3或n-4个)是碳原子。

[0027] 在本说明书的多个地方,描述了二价连接取代基。具体地意图各个二价连接取代基包括连接取代基的前向和后向形式两者。例如,-NR(CR' R")_n-包括-NR(CR' R")_n-和-(CR' R")_nNR-两者。在结构明确需要连接基团的情况下,则对于该基团列出的马库什变量被理解为连接基团。

[0028] 短语“任选取代的”意指未取代的或取代的。取代基是独立地选择的,并且取代基可以处于任何化学上可及的位置。术语“取代的”意指氢原子被移除并且被取代基替代。单个二价取代基(例如氧代)可以替代两个氢原子。应当理解,给定原子处的取代受价数限制。示例性取代基包括但不限于卤代、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、OH、CN、NO₂、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、氧代、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基。在一些实施方案中,形成取代基的C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、4-10元杂环烷基和5-10元杂芳基可以是任选取代的,例如任选地被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤代、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、OH、CN、NO₂、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基和氧代。

[0029] 术语“C_{n-m}”表示包括端点的范围,其中n和m是整数并且表示化学基团中存在的碳原子的数量。实例包括C₁₋₂、C₁₋₄等。每当该术语用于意图描述该组中包括的各个成员时,C_n至C_m就如同各个成员都已明确被阐述一样。例如,术语C₁₋₆意图描述成员C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆中的每一个。

[0030] 术语“C_{n-m}烷基”是指可以是直链的或支链的具有n至m个碳的饱和烃基。术语“烷基”是指饱和烃基,其可以是直链的或支链的,并且可以包括C_{n-m}烷基。烷基部分的实例包括但不限于如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基等的化学基团。在一些实施方案中,烷基含有1至4个碳原子、1至3个碳原子或1至2个碳原子。

[0031] 术语“C_{n-m}烷氧基”是指式-0-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳。术语“烷氧基”是指-0-烷基,并且可以包括C_{n-m}烷氧基。示例性烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基(例如正丁氧基和叔丁氧基)等。在一些实施方案中,烷基具有1至4个碳原子、1至3个碳原子或1至2个碳原子。

[0032] 术语“氨基”是指式-NH₂的基团。

[0033] 术语“C_{n-m}烷基氨基”是指式-NH(烷基)的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一

些实施方案中,烷基具有1至4个碳原子、1至3个碳原子或1至2个碳原子。烷基氨基的实例包括但不限于N-甲基氨基、N-乙基氨基、N-丙基氨基(例如N-(正丙基)氨基和N-异丙基氨基)、N-丁基氨基(例如N-(正丁基)氨基和N-(叔丁基)氨基)等。

[0034] 术语“二(C_{n-m} -烷基)氨基”是指式-N(烷基)₂的基团,其中两个烷基各自独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,各个烷基独立地具有1至4个碳原子、1至3个碳原子或1至2个碳原子。示例性二烷基氨基包括但不限于二甲基氨基、乙基甲基氨基、二乙基氨基、甲基丙基氨基、乙基丙基氨基、二丙基氨基、二丁基氨基、丁基丙基氨基等。

[0035] 单独或与其他术语组合使用的术语“芳基”是指芳族烃基,其可以是单环的或多环的(例如具有2、3或4个稠和的环)。术语“ C_{n-m} 芳基”是指具有n至m个环碳原子的芳基。芳基包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基、茚满基、茚基等。在一些实施方案中,芳基具有6至约20个碳原子、6至约15个碳原子或6至约10个碳原子。在一些实施方案中,芳基是任选取代的苯基。在一些实施方案中,芳基是未取代的苯基。在一些实施方案中,芳基是任选取代的萘基。在一些实施方案中,芳基是未取代的萘基。

[0036] “卤代”或“卤素”是指F、Cl、Br或I。在一些实施方案中,卤代为F或Cl。在一些实施方案中,卤代为Cl。

[0037] 术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基,并且可以包括“ C_{n-m} 卤代烷基”。术语“ C_{n-m} 卤代烷基”是指具有1个卤素原子至2s+1个卤素原子的烷基,所述卤素原子可以是相同或不同的,其中“s”是烷基中碳原子的数量,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,卤代烷基是仅氟代的。在一些实施方案中,烷基具有1至4个碳原子、1至3个碳原子或1至2个碳原子。卤素原子的数量可以是例如1、2或3。在一些实施方案中,卤代烷基是三氟甲基(-CF₃)。

[0038] “环烷基”是指非芳族环状烃,包括环化的烷基和/或烯基。环烷基可以包括单环或多环(例如具有2、3或4个稠和的环)基团和螺环。环烷基可以具有3、4、5或6个成环碳(例如C₃₋₆环烷基)。在一些实施方案中,环烷基是C₃₋₆单环环烷基。示例性环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0039] “杂芳基”是指具有至少一个选自硫、氧和氮的杂原子环成员的单环或多环芳族杂环。在一些实施方案中,杂芳基环具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基是具有1、2、3、4、5、6、7、8或9个碳原子环成员和1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员的5-10元单环或二环杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是具有4、5、6、7、8或9个碳原子环成员和1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员的8-10元二环稠合杂芳基。示例性5元环杂芳基是噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基和1,3,4-噁二唑基。示例性六元环杂芳基是吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基和哒嗪基。示例性九元环杂芳基是1H-苯并[d]咪唑、1H-苯并[d][1,2,3]三唑、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪等。

[0040] “杂环烷基”是指具有一个或多个选自O、N或S的成环杂原子的非芳族单环或多环杂环。杂环烷基中包括单环4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基。杂环烷基还可以包括螺环。示例性杂环烷基包括吡咯烷-2-酮、1,3-异噁唑烷-2-酮、吡喃基、四氢吡喃(tetrahydropuran)、

氧杂环丁基(oxetanyl)、氮杂环丁基(azetidinyl)、吗啉基(morpholino)、硫代吗啉基(thiomorpholino)、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、吡咯烷基、异恶唑烷基、异噻唑烷基、吡唑烷基、恶唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、氮杂环庚基(azepanyl)、苯并氮杂环庚三烯(benzazapene)等。杂环烷基的成环碳原子和杂原子可以任选地被氧化或硫代(sulfido)取代(例如C(0)、S(0)、C(S)或S(0)2等)。杂环烷基可以通过成环碳原子或成环杂原子(例如成环氮原子)连接。在一些实施方案中,杂环烷基是具有1、2、3、4或5个碳原子环成员和1或2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的单环4-6元杂环烷基。

[0041] 在某些位置,这些定义或实施方案是指特定环(例如吡咯烷环等)。除非另有说明,否则这些环可以连接至任何环成员,条件是不超过原子的价数。例如,吡咯烷基环可以连接在环的任意位置,而吡咯烷-1-基环连接在1位。

[0042] 本文所描述的化合物可以是不对称的(例如具有一个或多个立体中心)。除非另有说明,否则所有立体异构体(如对映异构体和非对映异构体)都是预期的。含有不对称取代的碳原子的本发明化合物可以以光学活性形式或外消旋形式分离。本领域中已知关于如何从光学上无活性起始材料来制备光学活性形式的方法,如通过拆分外消旋混合物或通过立体选择性合成。本文所描述的化合物中还可以存在烯烃、C=N双键等的许多几何异构体,并且所有这样的稳定异构体都涵盖在本发明中。描述了本发明化合物的顺式和反式几何异构体,并且可以作为异构体的混合物或单独的异构体形式分离。在一些实施方案中,化合物具有(R)-构型。在一些实施方案中,化合物具有(S)-构型。在一些实施方案中,化合物具有(R,R)-构型。在一些实施方案中,化合物具有(R,S)-构型。在一些实施方案中,化合物具有(S,S)-构型。在一些实施方案中,化合物具有(S,R)-构型。

[0043] 化合物的外消旋混合物的拆分可以通过本领域已知的多种方法中的任一种进行。一种示例性方法包括使用手性拆分酸进行分级重结晶,所述手性拆分酸是光学活性的成盐有机酸。用于分级重结晶方法的合适拆分剂是,例如,光学活性酸,如D和L形式的酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或各种光学活性樟脑磺酸(如 β -樟脑磺酸)。适合于分级结晶方法的其他拆分剂包括立体异构纯形式的 α -甲基苄胺(例如S和R形式或非对映异构纯形式)、2-苯甘氨醇、降麻黄碱(norephedrine)、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙胺、1,2-二氨基环己烷等。

[0044] 还可以通过在装填有光学活性拆分剂(例如二硝基苯甲酰基苯甘氨酸)的柱上洗脱来进行外消旋混合物的拆分。合适的洗脱溶剂组成可以由本领域技术人员确定。

[0045] 本文提供的化合物还包括互变异构形式。互变异构形式由单键与相邻双键交换连同伴随质子迁移一起而产生。互变异构形式包括质子转移互变异构体,其为具有相同经验式和总电荷的异构质子化状态。示例性质子转移互变异构体包括酮-烯醇对、酰胺-亚氨酸对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对,以及其中质子可以占据杂环体系的两个以上位置的环状形式,例如1H-和3H-咪唑,1H-、2H-和4H-1,2,4-三唑,1H-和2H-异吲哚,以及1H-和2H-吡唑。互变异构形式可以处于平衡状态或通过适当的取代而在空间上锁定为一种形式。

[0046] 所有化合物及其药用盐可以与其他物质如水和溶剂一起存在(例如,水合物和溶剂化物),或者可以是分离的。

[0047] 在一些实施方案中,化合物的制备可以包括添加酸或碱以影响例如所需反应的催化或盐形式(如酸加成盐)的形成。

[0048] 示例性酸可以是无机酸或有机酸,并且包括但不限于强酸和弱酸。示例性酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、对甲苯磺酸、4-硝基苯甲酸、甲磺酸、苯磺酸、三氟乙酸、硝酸、乙酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、酒石酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸和癸酸。

[0049] 示例性碱包括但不限于氢氧化物、烷氧化物、金属氨基化物(metal amide)、金属氢化物、金属二烷基氨基化物和芳基胺,其中:氢氧化物包括氢氧化锂、氢氧化钠和氢氧化钾;烷氧化物包括甲基、乙基和叔丁基氧化物的锂、钠和钾盐;金属氨基化物包括氨基钠、氨基钾和氨基锂;金属氢化物包括氢化钠、氢化钾和氢化锂;并且金属二烷基氨基化物包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、三甲基甲硅烷基和环己基取代的氨基化物的锂、钠和钾盐。

[0050] 在一些实施方案中,本文提供的化合物或其盐是基本上分离的。“基本上分离的”意指该化合物至少部分地或基本上与形成或检测到它的环境分离。部分分离可以包括,例如,富含本文提供的化合物的组合物。基本上分离可以包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%或至少约99重量%的本文提供的化合物或其盐。分离化合物及其盐的方法在本领域是常规的。

[0051] 除非上下文另有说明,否则术语“化合物”包括所示结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。除非另有说明,否则本文中由名称或结构鉴别为一种特定互变异构形式的化合物意图包括其他互变异构形式。

[0052] 本文使用的短语“药用”是指这样的那些化合物、材料、组合物和/或剂型:在合理的医学判断范围内,其适合用于接触人类和动物的组织,且没有过度的毒性、刺激、变应性应答或其它问题或并发症,与合理的收益/风险比相称。

[0053] 本申请还包括本文所描述化合物的药用盐。本发明还包括本文所描述化合物的药用盐。术语“药用盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过将现有酸或碱部分转化为其盐形式而进行改性。药用盐的实例包括,但不限于,碱性残基(如胺)的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基(如羧酸)的碱盐或有机盐;等。本发明的药用盐包括例如由无毒的无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐。本发明的药用盐可以通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,这样的盐可以通过在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的适当碱或酸反应来制备;通常,非水性介质如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇)或乙腈是优选的。合适的盐的清单可见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985,第1418页和Journal of Pharmaceutical Science,66,2(1977),将其各自以其整体通过引用结合于此。

[0054] 表述“环境温度”(缩写“rt”)和“室温”通常是指这样的温度(例如反应温度),其约为进行反应的房间的温度,例如约20°C至约30°C的温度,典型地约25°C的温度。

[0055] “细胞增殖性病症(细胞增殖障碍,cellular proliferative disorder)”意指其中身体以非典型地加速的速率产生细胞的病症。

[0056] 术语“接触”意指使至少两个部分在一起,无论是在体外系统中还是在体内系统中。

[0057] 可互换使用的术语“个体”或“患者”是指(例如作为治疗的受试者)任何动物,包括

哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物,并且最优人选。

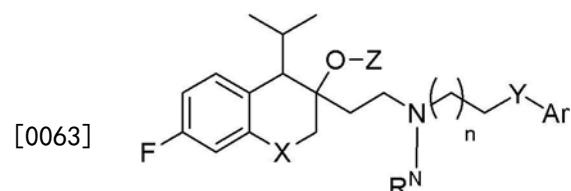
[0058] 短语“治疗有效量”是指引发研究者、兽医、医师或其他临床医生所寻求的在组织、系统、动物、个体或人中的生物反应或医学反应的活性化合物或药物制剂的量。

[0059] 术语“治疗”或“处理”是指以下各项中的一种或多种:(1)抑制疾病;例如,抑制正经历疾病、病况或病症或者正呈现疾病、病况或病症的病理或症状的个体中的疾病、病况或病症(即,阻止病理和/或症状的进一步发展);和(2)缓解疾病;例如,缓解正经历疾病、病况或病症或者正呈现疾病、病况或病症的病理或症状的个体中的疾病、病况或病症(即,使病理和/或症状逆转)(即,使病理和/或症状逆转),如降低疾病的严重程度。在一个实施方案中,治疗或处理包括预防或降低发展疾病的风险;例如,预防或降低在可能易患疾病、病况或病症但是尚未经历疾病或呈现疾病的病理或症状的个体中发展疾病、病况或病症的风险。

[0060] 本文中可以使用以下缩写:AcOH(乙酸);aq.(含水的);br(宽);d(双峰);dd(双二重峰);DCM(二氯甲烷);DIAD(N,N' -二异丙基叠氮基二甲酸酯);DIC(N,N' -二异丙基碳二亚胺);DIPEA(N,N -二异丙基乙胺);DMAP(4-二甲基氨基吡啶);DMF(N,N -二甲基甲酰胺);eq.(当量);Et(乙基);EtOAc(乙酸乙酯);g(克);h(小时);HATU(N,N,N',N' -四甲基-0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸盐);HCl(盐酸);HPLC(高效液相色谱);Hz(赫兹);J(耦合常数);LCMS(液相色谱-质谱);m(多重峰);M(摩尔);MS(质谱);Me(甲基);MeCN(乙腈);MeOH(甲醇);mg(毫克);min.(分钟);mL(毫升);mmol(毫摩尔);N(标准);NaHCO₃(碳酸氢钠);NaOH(氢氧化钠);Na₂SO₄(硫酸钠);NH₄Cl(氯化铵);nm(纳米);nM(纳摩尔);NMR(核磁共振光谱);PPTS(对甲苯磺酸吡啶鎓);RP-HPLC(反相高效液相色谱);rt(室温);s(单重峰);t(三重峰或叔);tert(叔);tt(三重三重峰);/-Bu(叔丁基);THF(四氢呋喃); μ g(微克); μ L(微升); μ M(微摩尔);wt%(重量百分比)。

[0061] II. 化合物

[0062] 本申请尤其提供了式I的化合物:



I

[0064] 或其药用盐,其中:

[0065] X是O或CH₂;

[0066] Y是CR¹R²、NR³、C(=O)、C(=O)NH或NH(C=O);

[0067] Z是C(=O)OR^{Z1}或C(=O)NR^{Z2}R^{Z3};

[0068] n是0、1、2或3;

[0069] R^N是H或任选取代的C₁₋₄烷基;

[0070] R¹是H或任选取代的C₁₋₄烷基;

[0071] R²是H或任选取代的C₁₋₄烷基;或

- [0072] R^1 和 R^2 组合形成C₂₋₄亚烷基,所述C₂₋₄亚烷基与 R^1 和 R^2 (它们)所连接的碳原子一起形成3-6元任选取代的环烷基环;
- [0073] R^3 是H或任选取代的C₁₋₄烷基;
- [0074] R^{Z1} 是任选取代的C₁₋₄烷基;
- [0075] R^{Z2} 是H或任选取代的C₁₋₄烷基;
- [0076] R^{Z3} 是H或任选取代的C₁₋₄烷基;或
- [0077] R^{Z2} 和 R^{Z3} 与它们所连接的氮原子组合形成任选取代的4-6元杂环烷基环;并且
- [0078] Ar是任选取代的C₆₋₁₀芳基或5-10元任选取代的杂芳基。
- [0079] 在一些实施方案中,各个取代的C₁₋₄烷基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤代、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、OH、CN、NO₂、氨基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、氧代、任选取代的C₃₋₁₀环烷基、任选取代的C₆₋₁₀芳基、任选取代的4-10元杂环烷基和任选取代的5-10元杂芳基;
- [0080] 各个取代的环烷基和杂环烷基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤代、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、OH、CN、NO₂、氨基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基和氧代;并且
- [0081] 各个取代的芳基和杂芳基被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤代、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、OH、CN、NO₂、氨基、C₁₋₄烷基氨基和二(C₁₋₄烷基)氨基。
- [0082] 在一些实施方案中,X是O。
- [0083] 在一些实施方案中,X是CH₂。
- [0084] 在一些实施方案中,Y是CR¹R²。
- [0085] 在一些实施方案中,Y是NR³、C(=O)、C(=O)NH或NH(C=O)。
- [0086] 在一些实施方案中,R³是H或未取代的C₁₋₄烷基,例如甲基或乙基。
- [0087] 在一些实施方案中,R³是H。
- [0088] 在一些实施方案中,R^N是H或未取代的C₁₋₄烷基。
- [0089] 在一些实施方案中,R^N是未取代的C₁₋₄烷基。
- [0090] 在一些实施方案中,R^N是甲基或乙基。
- [0091] 在一些实施方案中,R¹是H或未取代的C₁₋₄烷基,例如甲基或乙基。
- [0092] 在一些实施方案中,R¹是H或甲基。
- [0093] 在一些实施方案中,R²是H或未取代的C₁₋₄烷基,例如甲基或乙基。
- [0094] 在一些实施方案中,R²是H或甲基。
- [0095] 在一些实施方案中,R¹是H或任选取代的C₁₋₄烷基,例如甲基或乙基,并且R²是H或任选取代的C₁₋₄烷基,例如甲基或乙基。
- [0096] 在一些实施方案中,R¹和R²各自是H。
- [0097] 在一些实施方案中,R¹和R²各自是未取代的C₁₋₄烷基,例如甲基或乙基。
- [0098] 在一些实施方案中,R¹和R²各自是甲基。
- [0099] 在一些实施方案中,R¹和R²组合形成C₂₋₄亚烷基(例如-CH₂)₂₋₄-基团),所述C₂₋₄亚烷基与R¹和R²所连接的碳原子一起形成3-6元任选取代的环烷基环。
- [0100] 在一些实施方案中,R¹和R²组合形成C₂₋₄亚烷基,所述C₂₋₄亚烷基与R¹和R²所连接的

碳原子一起形成3-6元未取代的环烷基环,如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中,环烷基环可以是未取代的。在一些实施方案中,环烷基环可以是取代的。

[0101] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 组合形成亚乙基, 其与 R^1 和 R^2 所连接的碳原子一起形成未取代的环丙基环。

[0102] 在一些实施方案中, n 是 0。

[0103] 在一些实施方案中, n 是 1。

[0104] 在一些实施方案中, n 是 2。

[0105] 在一些实施方案中, n 是 3。

[0106] 在一些实施方案中, Z 是 $C(=O)OR^{Z1}$ 。

[0107] 在一些实施方案中, R^{Z1} 是未取代的 C_{1-4} 烷基, 例如甲基或乙基。

[0108] 在一些实施方案中, R^{Z1} 是甲基。

[0109] 在一些实施方案中, Z 是 $C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}$ 。

[0110] 在一些实施方案中, R^{Z2} 是 H 或未取代的 C_{1-4} 烷基, 例如甲基或乙基。

[0111] 在一些实施方案中, R^{Z2} 是 H 或甲基。

[0112] 在一些实施方案中, R^{Z3} 是任选取代的 C_{1-4} 烷基, 例如甲基或乙基。

[0113] 在一些实施方案中, R^{Z3} 是任选地被 1、2 或 3 个基团取代的 C_{1-4} 烷基, 所述基团独立地选自氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷氧基和 4-6 元杂环烷基。

[0114] 在一些实施方案中, R^{Z3} 是甲基、 N,N -二甲基氨基乙基、 N,N -二乙基氨基乙基、甲氧基乙基或吡咯烷基乙基。

[0115] 在一些实施方案中, R^{Z3} 是甲基、2-(N,N -二甲基氨基)乙基、2-(N,N -二乙基氨基)乙基、2-甲氧基乙基或 2-(吡咯烷-1-基)乙基。

[0116] 在一些实施方案中, R^{Z2} 是 H 或任选取代的 C_{1-4} 烷基, 并且 R^{Z3} 是 H 或任选取代的 C_{1-4} 烷基。

[0117] 在一些实施方案中, R^{Z2} 是 H 或未取代的 C_{1-4} 烷基, 例如甲基或乙基, 并且 R^{Z3} 是任选取代的 C_{1-4} 烷基, 例如甲基或乙基。

[0118] 在一些实施方案中, R^{Z2} 和 R^{Z3} 与它们所连接的氮原子组合形成任选取代的 4-6 元杂环烷基环。

[0119] 在一些实施方案中, R^{Z2} 和 R^{Z3} 与它们所连接的氮原子组合形成未取代的 4-6 元杂环烷基环。

[0120] 在一些实施方案中, R^{Z2} 和 R^{Z3} 与它们所连接的氮原子组合形成吗啉基环。

[0121] 在一些实施方案中, Ar 是任选取代的苯基、任选取代的萘基或 5-10 元任选取代的杂芳基。

[0122] 在一些实施方案中, Ar 是芳基(例如苯基)、萘基或 5-10 元杂芳基, 其各自任选地被 1、2、3 或 4 个独立选择的 R^{Ar} 基团取代, 其中各个 R^{Ar} 独立地选自由以下各项组成的组: 卤代、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

[0123] 在一些实施方案中, Ar 是未取代的苯基、未取代的萘基或 5-10 元任选取代的杂芳基。

[0124] 在一些实施方案中, Ar 是 5-10 元任选取代的杂芳基。

[0125] 在一些实施方案中, Ar 是 8-10 元任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, 该 8-10 元

任选取代的杂芳基是8-10元稠合二环杂芳基。

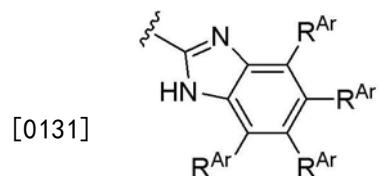
[0126] 在一些实施方案中,Ar是任选地被1、2、3或4个基团取代的5-10元杂芳基,所述基团独立地选自卤代、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

[0127] 在一些实施方案中,Ar是任选地被1、2、3或4个基团取代的8-10元杂芳基,所述基团独立地选自卤代、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

[0128] 在一些实施方案中,Ar是任选地被1、2、3或4个基团取代的5-10元杂芳基,所述基团独立地选自氯、甲基、甲氧基和三氟甲基。

[0129] 在一些实施方案中,Ar是任选地被1、2、3或4个基团取代的8-10元杂芳基,所述基团独立地选自氯、甲基、甲氧基和三氟甲基。

[0130] 在一些实施方案中,Ar是式Ar-1的基团:

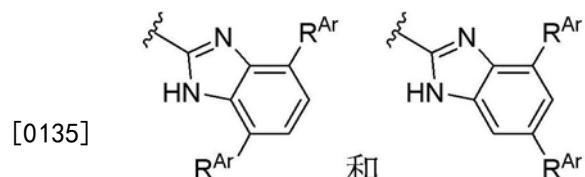


Ar-1

[0132] 其中各个R^{Ar}独立地选自由以下各项组成的组:h、卤代、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

[0133] 在一些实施方案中,各个R^{Ar}独立地选自由以下各项组成的组:h、氯、甲基、甲氧基和三氟甲基。

[0134] 在一些实施方案中,Ar是选自式Ar-2和Ar-3的基团:



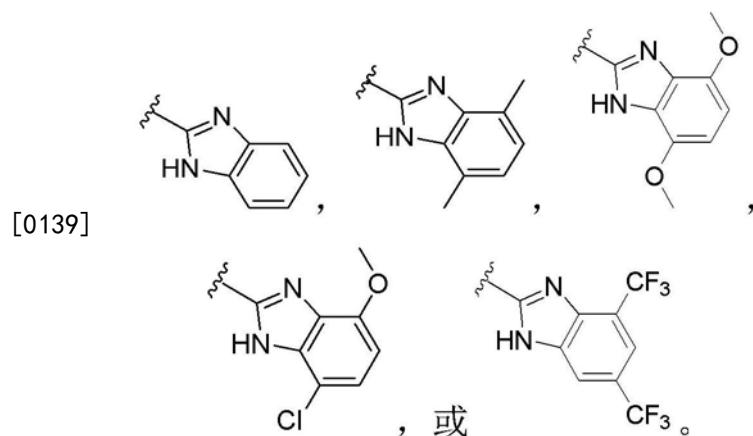
Ar-2

Ar-3

[0136] 其中各个R^{Ar}独立地选自由以下各项组成的组:卤代、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

[0137] 在一些实施方案中,各个R^{Ar}独立地选自由以下各项组成的组:氯、甲基、甲氧基和三氟甲基。

[0138] 在一些实施方案中,Ar是:



[0140] 在一些实施方案中：

[0141] X是0或CH₂；

[0142] Y是CR¹R²；

[0143] Z是C(=O)OR^{Z1}或C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}；

[0144] R^N是未取代的C₁₋₄烷基；

[0145] R¹是H或未取代的C₁₋₄烷基；

[0146] R²是H或未取代的C₁₋₄烷基；或

[0147] R¹和R²组合形成C₂₋₄亚烷基，所述C₂₋₄亚烷基与R¹和R²所连接的碳原子一起形成3-6元任选取代的环烷基环；

[0148] n是0、1、2或3；

[0149] R^{Z1}是未取代的C₁₋₄烷基；

[0150] R^{Z2}是H或未取代的C₁₋₄烷基；

[0151] R^{Z3}是任选取代的C₁₋₄烷基；或

[0152] R^{Z2}和R^{Z3}与它们所连接的氮原子组合形成任选取代的4-6元杂环烷基环；并且

[0153] Ar是任选取代的苯基、任选取代的萘基或5-10元任选取代的杂芳基。

[0154] 在一些实施方案中：

[0155] X是0或CH₂；

[0156] Y是CR¹R²；

[0157] Z是C(=O)OR^{Z1}或C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}；

[0158] R^N是未取代的C₁₋₄烷基，例如甲基或乙基；

[0159] R¹是H或未取代的C₁₋₄烷基，例如甲基或乙基；

[0160] R²是H或未取代的C₁₋₄烷基，例如甲基或乙基；或

[0161] R¹和R²组合形成C₂₋₄亚烷基，所述C₂₋₄亚烷基与R¹和R²所连接的碳原子一起形成3-6元任选取代的环烷基环；

[0162] n是1；

[0163] R^{Z1}是未取代的C₁₋₄烷基，例如甲基或乙基；

[0164] R^{Z2}是H或未取代的C₁₋₄烷基，例如甲基或乙基；

[0165] R^{Z3}是任选地被1、2或3个基团取代的C₁₋₄烷基，所述基团独立地选自氨基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、C₁₋₄烷氧基和4-6元杂环烷基，R^{Z2}和R^{Z3}与它们所连接的氮原子组合

形成任选取代的4-6元杂环烷基环；并且

[0166] Ar是5-10元任选取代的杂芳基。

[0167] 在一些实施方案中：

[0168] X是0或CH₂；

[0169] Y是CR¹R²；

[0170] Z是C(=O)OR^{Z1}或C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}；

[0171] R^N是未取代的C₁₋₄烷基，例如甲基或乙基；

[0172] R¹是H或甲基；

[0173] R²是H或甲基；或

[0174] R¹和R²组合形成亚乙基，其与R¹和R²所连接的碳原子一起形成环丙基环；

[0175] n是1；

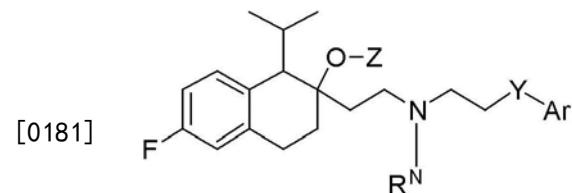
[0176] R^{Z1}是未取代的C₁₋₄烷基，例如甲基或乙基；

[0177] R^{Z2}是H或未取代的C₁₋₄烷基，例如甲基或乙基；

[0178] R^{Z3}是任选地被1、2或3个基团取代的C₁₋₄烷基，所述基团独立地选自氨基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、C₁₋₄烷氧基和4-6元杂环烷基，R^{Z2}和R^{Z3}与它们所连接的氮原子组合形成任选取代的4-6元杂环烷基环；并且

[0179] Ar是任选地被1、2、3或4个基团取代的5-10元杂芳基，所述基团独立地选自卤代、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

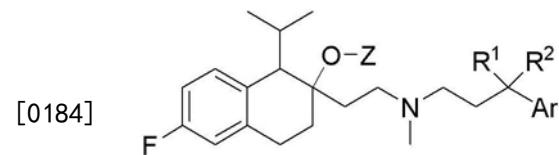
[0180] 在一些实施方案中，式I的化合物为式II的化合物：



II

[0182] 或其药用盐，其中变量Y、Z、R^N和Ar根据本文中对于式I的化合物所提供的定义进行定义。

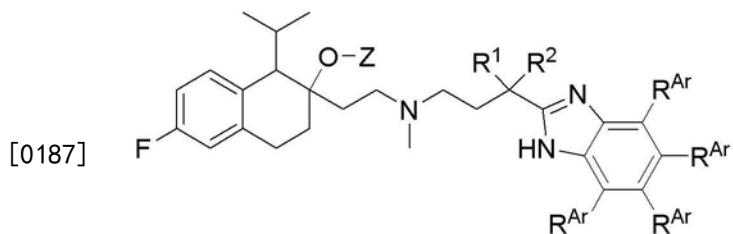
[0183] 在一些实施方案中，式I的化合物为式III的化合物：



III

[0185] 或其药用盐，其中变量Z、R¹、R²和Ar根据本文中对于式I的化合物所提供的定义进行定义。

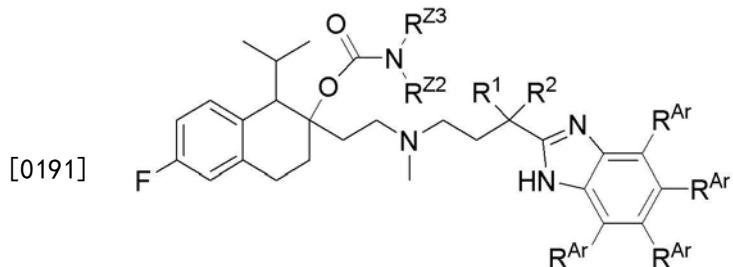
[0186] 在一些实施方案中，式I的化合物为式IV的化合物：

**IV**

[0188] 或其药用盐,其中变量Z、R¹和R²根据本文中对于式I的化合物所提供的定义进行定义;并且

[0189] 各个R^{Ar}独立地选自H、卤代、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

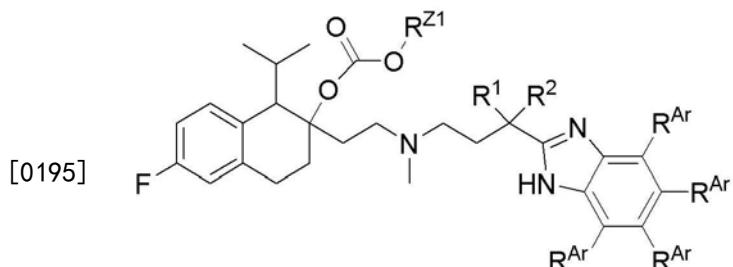
[0190] 在一些实施方案中,式I的化合物为式V的化合物:

**V**

[0192] 或其药用盐,其中变量R^{Z2}、R^{Z3}、R¹和R²根据本文中对于式I的化合物所提供的定义进行定义;并且

[0193] 各个R^{Ar}独立地选自H、卤代、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

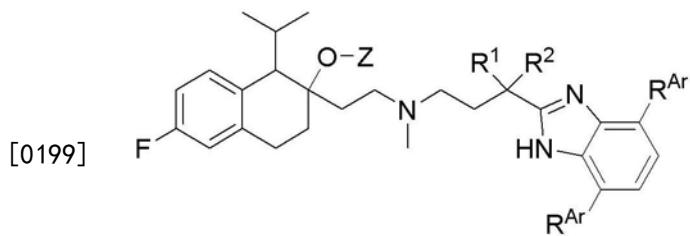
[0194] 在一些实施方案中,式I的化合物为式VI的化合物:

**VI**

[0196] 或其药用盐,其中变量R^{Z1}、R¹和R²根据本文中对于式I的化合物所提供的定义进行定义;并且

[0197] 各个R^{Ar}独立地选自H、卤代、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

[0198] 在一些实施方案中,式I的化合物为式VII的化合物:

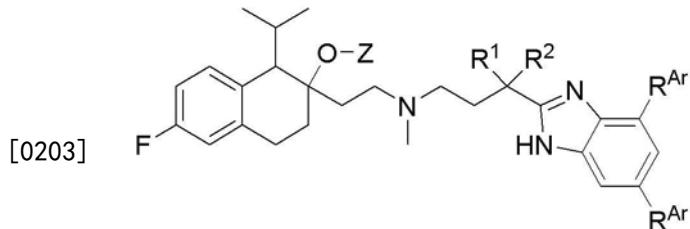


VII

[0200] 或其药用盐,其中变量Z、R¹和R²根据本文中对于式I的化合物所提供的定义进行定义;并且

[0201] 各个R^{Ar}独立地选自卤代、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

[0202] 在一些实施方案中,式I的化合物为式VIII的化合物:

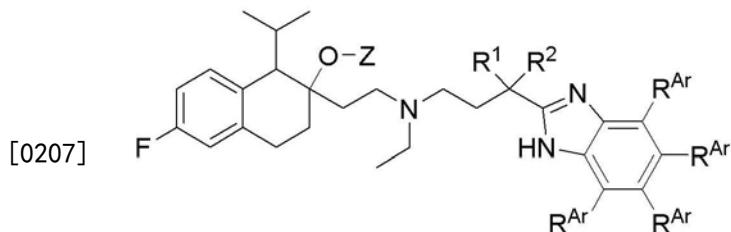


VIII

[0204] 或其药用盐,其中变量Z、R¹和R²根据本文中对于式I的化合物所提供的定义进行定义。

[0205] 各个R^{Ar}独立地选自卤代、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

[0206] 在一些实施方案中,式I的化合物为式IX的化合物:

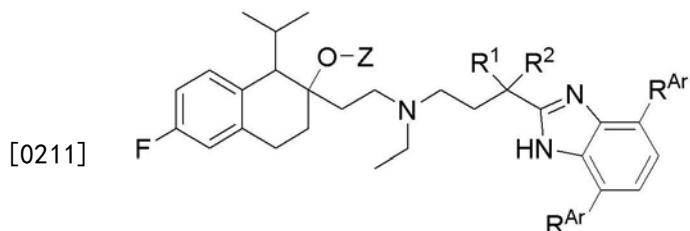


IX

[0208] 或其药用盐,其中变量Z、R¹和R²根据本文中对于式I的化合物所提供的定义进行定义;并且

[0209] 各个R^{Ar}独立地选自卤代、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

[0210] 在一些实施方案中,式I的化合物为式X的化合物:



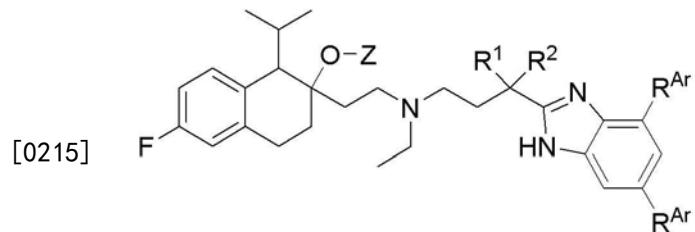
X

[0212] 或其药用盐,其中变量Z、R¹和R²根据本文中对于式I的化合物所提供的定义进行定

义;并且

[0213] 各个R^{Ar}独立地选自卤代、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

[0214] 在一些实施方案中,式I的化合物为式XI的化合物:

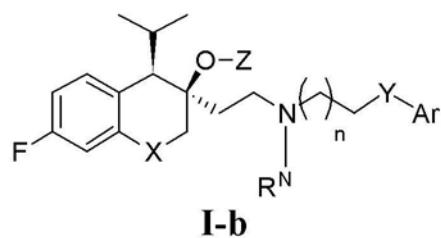
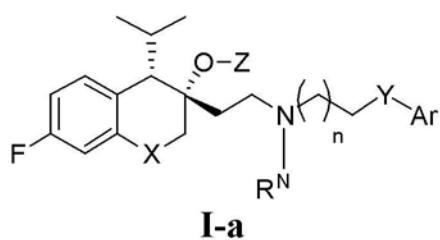


XI

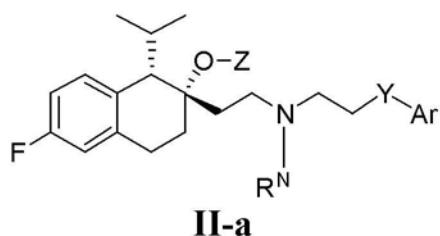
[0216] 或其药用盐,其中变量Z、R¹和R²根据本文中对于式I的化合物所提供的定义进行定义;并且

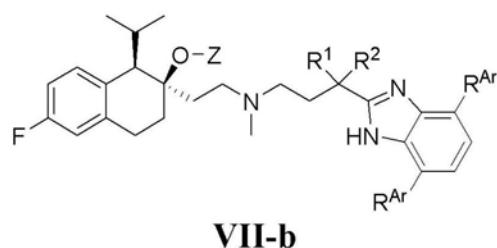
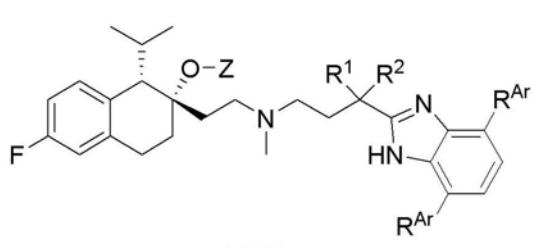
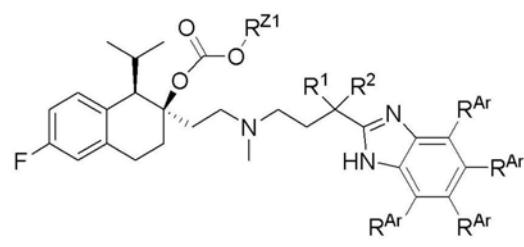
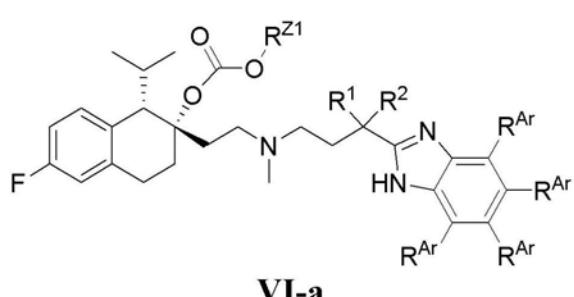
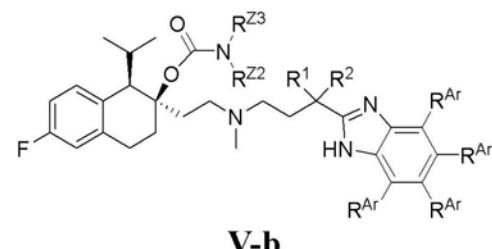
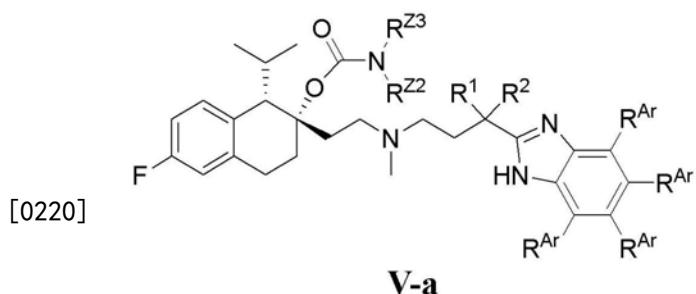
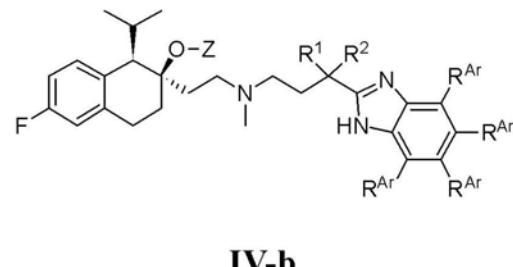
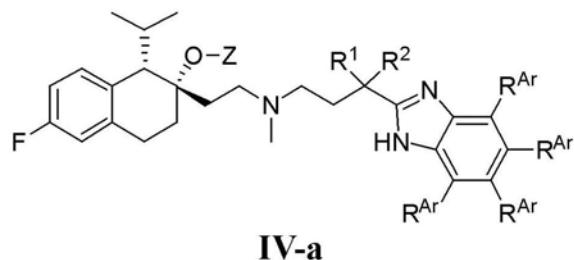
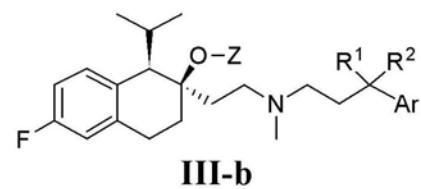
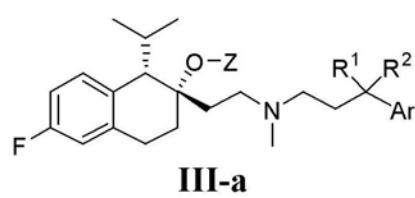
[0217] 各个R^{Ar}独立地选自卤代、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄烷氧基。

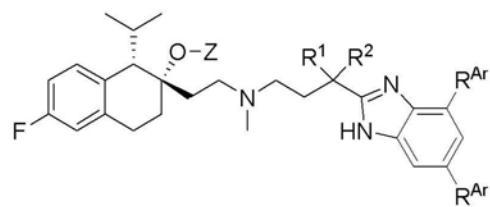
[0218] 在一些实施方案中,式I的化合物为式I-a、I-b、I-c、II-a、II-b、II-c、III-a、III-b、III-c、IV-a、IV-b、IV-c、V-a、V-b、V-c、VI-a、VI-b、VI-c、VII-a、VII-b、VII-c、VIII-a、VIII-b、VIII-c、IX-a、IX-b、IX-c、X-a、X-b、X-c、XI-a、XI-b或XI-c的化合物:



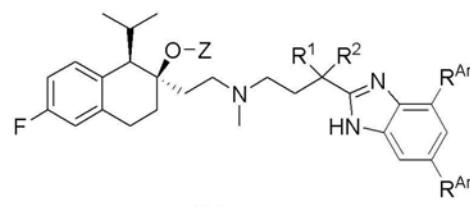
[0219]



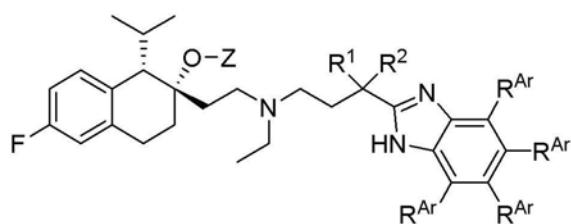




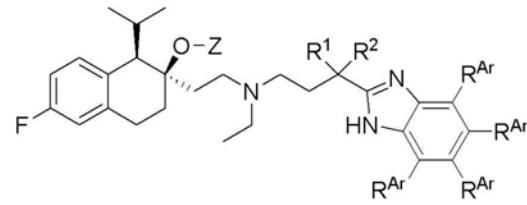
VIII-a



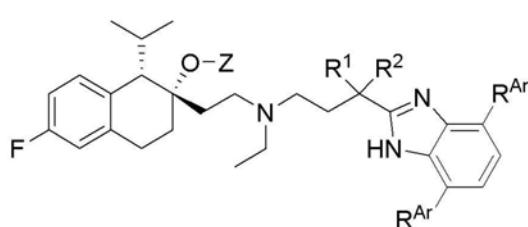
VIII-b



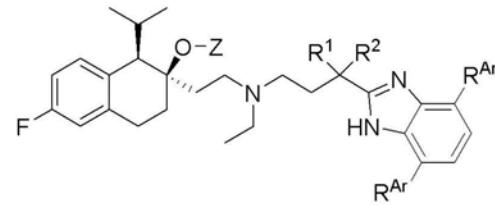
IX-a



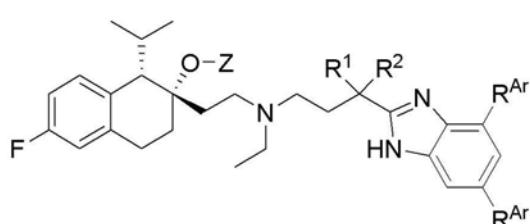
IX-b



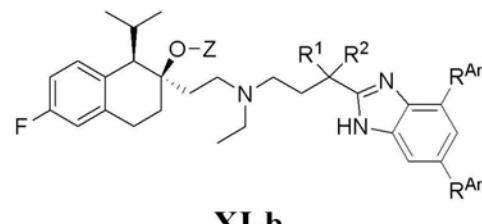
X-a



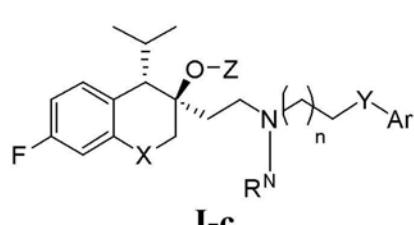
X-b



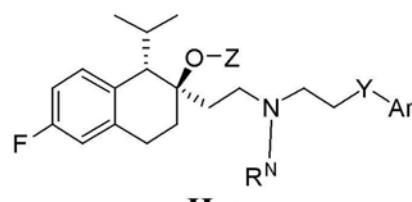
XI-a



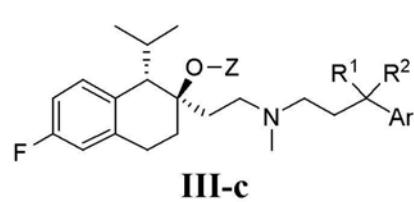
XI-b



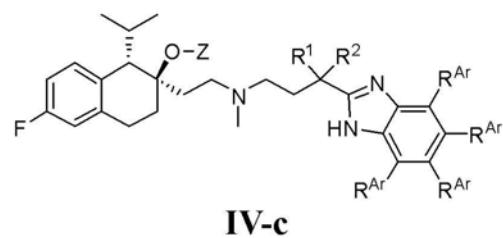
I-c



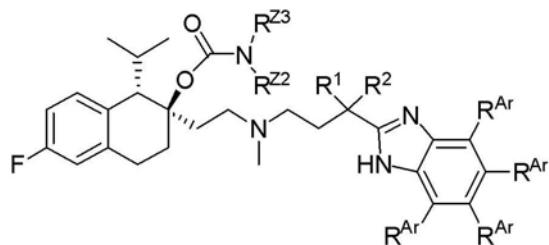
II-c



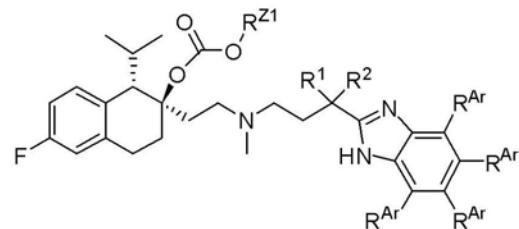
III-c



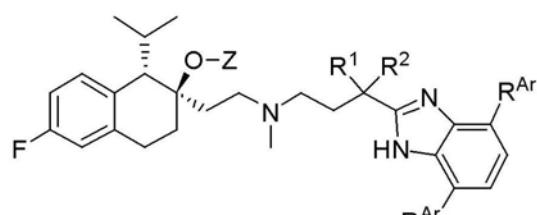
IV-c



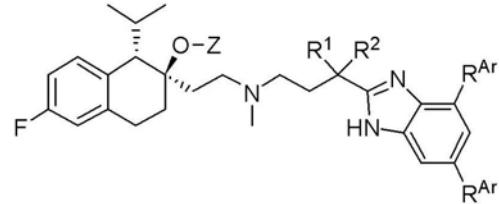
V-c



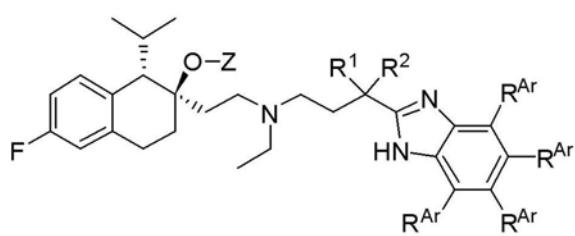
VI-c



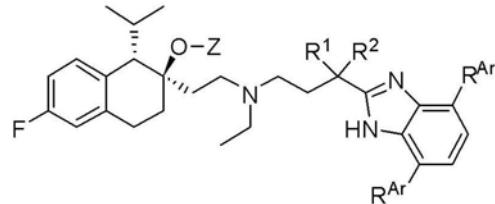
VII-c



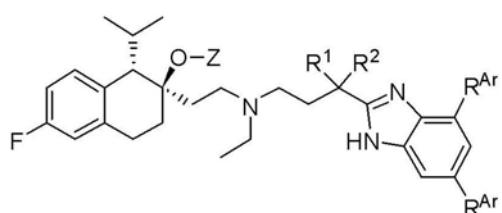
VIII-c



IX-c



X-c



XI-c

[0223] 或其药用盐，其中变量X、Y、Z、R^N、n、R¹、R²、Ar和R^{Ar}根据本文中对于式I的化合物所提供的定义进行定义。

[0224] 在一些实施方案中,式I的化合物或其药用盐选自:

[0225] 甲基氨基甲酸2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

[0226] 甲基碳酸2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

[0227] 甲基氨基甲酸2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯

[0228] (2-(二甲基氨基)乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

[0229] 甲基氨基甲酸2-((3-(4,7-二甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯；

- [0230] (2-甲氧基乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0231] 二甲基氨基甲酸2-(2-((3-(7-氯-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0232] 吡咯-4-甲酸2-(2-((3-(4,6-双(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0233] 吡咯-4-甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0234] 甲基氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0235] (2-(二甲基氨基)乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0236] (2-甲氧基乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0237] (2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0238] (2-(二乙基氨基)乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0239] 吡咯-4-甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0240] 二甲基氨基甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0241] 吡咯-4-甲酸2-(2-((4-((2-氨基-3,6-二甲基苯基)氨基)-4-氧代丁基)(乙基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0242] 吡咯-4-甲酸2-(2-((2-(1-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)环丙基)乙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0243] 甲基氨基甲酸3-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-基酯;和
- [0244] 甲基氨基甲酸3-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-基酯;
- [0245] 或其药用盐。
- [0246] 在一些实施方案中,式I的化合物或其药用盐选自:
- [0247] (1S,2S)-甲基氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0248] (1S,2S)-甲基碳酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0249] (1S,2S)-甲基氨基甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0250] (1S,2S)-(2-(二甲基氨基)乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪

- 唑-2-基)丙基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0251] (1S,2S)-甲基氨基甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0252] (1S,2S)-(2-甲氧基乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0253] (1S,2S)-二甲基氨基甲酸2-(2-((3-(7-氯-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0254] (1S,2S)-吗啉-4-甲酸2-(2-((3-(4,6-双(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0255] (1S,2S)-吗啉-4-甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0256] (1S,2S)-甲基氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0257] (1S,2S)-(2-(二甲基氨基)乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0258] (1S,2S)-(2-甲氧基乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0259] (1S,2S)-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0260] (1S,2S)-(2-(二乙基氨基)乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0261] (1S,2S)-吗啉-4-甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0262] (1S,2S)-二甲基氨基甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0263] (1R,2R)-吗啉-4-甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0264] (1S,2S)-吗啉-4-甲酸2-(2-((4-((2-氨基-3,6-二甲基苯基)氨基)-4-氧代丁基)(乙基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0265] (1S,2S)-吗啉-4-甲酸2-(2-((2-(1-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)环丙基)乙基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0266] (3S,4S)-甲基氨基甲酸3-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-基酯;
- [0267] (3R,4S)-甲基氨基甲酸3-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-基酯;
- [0268] (3S,4S)-甲基氨基甲酸3-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-基酯;和
- [0269] (3R,4S)-甲基氨基甲酸3-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-基酯;

[0270] 或其药用盐。

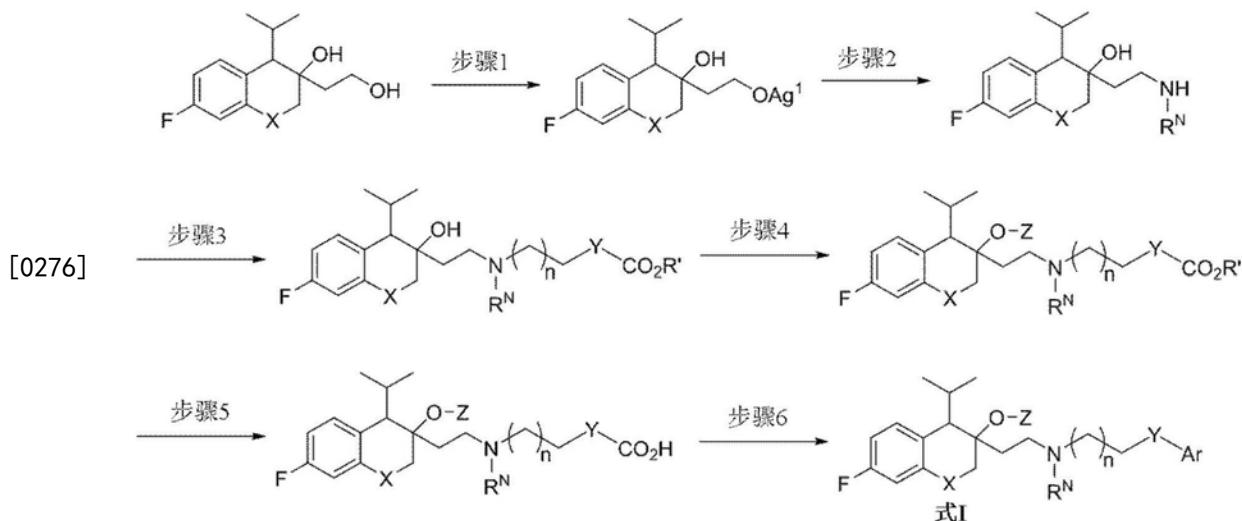
[0271] 关于本领域中可能公开的其他化合物,本发明化合物展现出出乎意料的性质,如关于作用和/或代谢的持续时间,如增加的代谢稳定性,增强的口服生物利用度或吸收,和/或减少的药物-药物相互作用。本发明化合物可以表现出降低的副作用倾向(例如,关于心血管副作用,如与抑制hERG钾通道相关的那些副作用)。

[0272] III. 合成

[0273] 本文提供的化合物(包括其盐)可以利用已知的有机合成技术来制备,并且可以根据多种可能的合成途径中的任一种进行合成。

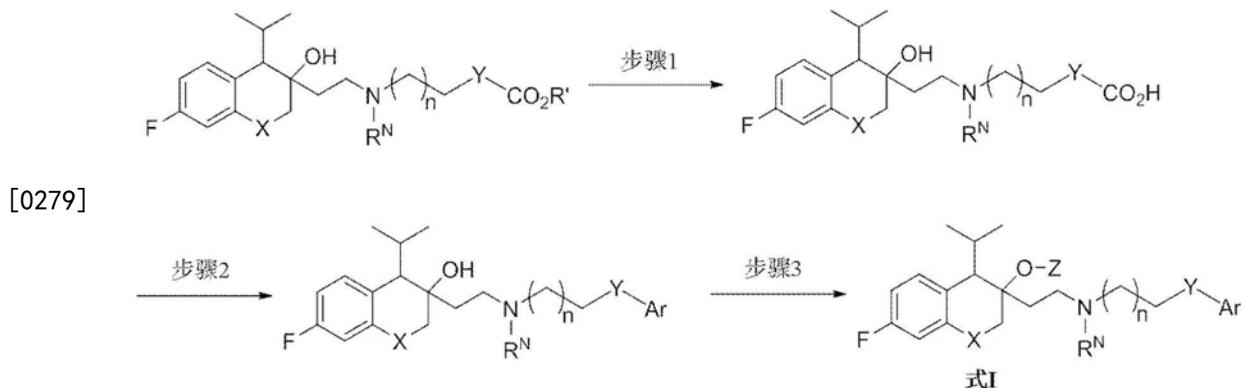
[0274] 例如,可以按照方案1所示的程序来制备本文提供的化合物(例如式I-XI中任一个的化合物)或其药用盐,其中 Ag^1 是羟基活化基团(例如甲苯磺酰基、甲磺酰基等), R' 是烷基(例如 C_{1-4} 烷基,如甲基或叔丁基),并且变量 X 、 Y 、 Z 、 R^{N} 、 Ar 和 n 根据本文中对于式I的化合物所提供的定义进行定义。

[0275] 方案1.



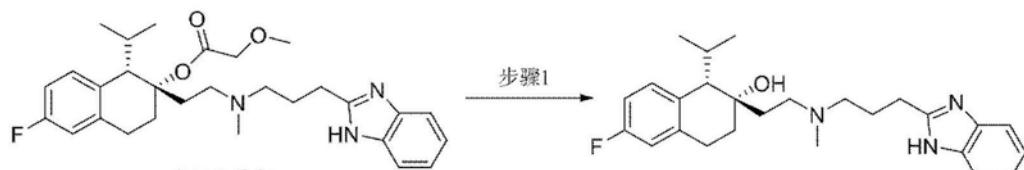
[0277] 例如,还可以按照方案2所示的程序来制备本文提供的化合物或其药用盐, R' 是烷基(例如 C_{1-4} 烷基,如甲基或叔丁基),并且变量 X 、 Y 、 Z 、 R^{N} 、 Ar 和 n 根据本文中对于式I的化合物所提供的定义进行定义。

[0278] 方案2.

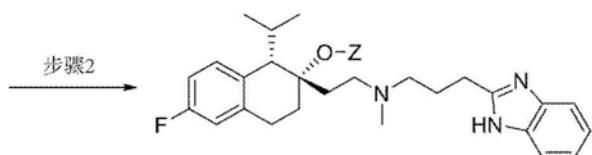


[0280] 如以下方案3所示,本文提供的化合物或其药用盐还可以由商购可得的起始材料米贝拉地尔(mibefradil)制备。

[0281] 方案3.



[0282]



[0283] 本文所描述的化合物的制备可以涉及各种化学基团的保护和脱保护。本领域技术人员可以容易地确定对保护和脱保护的需要以及适当保护基的选择。保护基的化学性质可以在例如Protecting Group Chemistry, 第1版, Oxford University Press, 2000; March's Advanced Organic chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第5版, Wiley-Interscience Publication, 2001; 和Petursson等人,"Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," J.Chem.Educ., 1997, 74 (11), 1297中找到。

[0284] 用于制备如本文所描述的化合物的反应可以在合适的溶剂中进行,所述溶剂可以由有机合成领域的技术人员容易地选择。合适的溶剂可以在进行反应的温度下(例如,范围可以从溶剂的冻结温度到溶剂的沸腾温度的温度)与起始材料(反应物)、中间体或产物基本上不反应的。给定的反应可以在一种溶剂或一种以上溶剂的混合物中进行。取决于特定反应步骤,技术人员可以选择用于特定反应步骤的合适的溶剂。

[0285] 可以按照本领域已知的任何合适方法来监测反应。例如,通过光谱手段如核磁共振光谱(例如¹H或¹³C)、红外光谱、分光光度法(例如UV-可见光)、质谱,或者通过色谱方法如高效液相色谱(HPLC)、液相色谱-质谱(LCMS)或薄层层析(TLC),可以监测产物形成。本领域技术人员可以通过多种方法纯化化合物,包括高效液相色谱(HPLC) ("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Blom等人, J.Combi.Chem. 2004, 6 (6) 874-883) 和正相硅胶层析(Still等人, J.Org.Chem., 1978, 43 (14), 2923-25)。

[0286] 本领域技术人员应当理解,本文所描述的方法不是可以合成本文提供的化合物的排他性方法,并且可以使用合成有机反应的广泛集合以潜在地用于合成本文提供的化合物。本领域技术人员知晓如何选择和实施适当的合成途径。起始材料、中间体和产物的合适的合成方法可以参考文献来确定,包括诸如以下的参考来源:Advances in Heterocyclic Chemistry, Vols.1-107 (Elsevier, 1963-2012); Journal of Heterocyclic Chemistry Vols.1-49 (Journal of Heterocyclic Chemistry, 1964-2012); Carreira等人(编辑) Science of Synthesis, Vols.1-48 (2001-2010) 和知识更新KU2010/1-4;2011/1-4;2012/1-2 (Thieme, 2001-2012); Katritzky等人(编辑) Comprehensive Organic Functional Group Transformations, (Pergamon Press, 1996); Katritzky等人(编辑); Comprehensive Organic Functional Group Transformations II (Elsevier, 第2版, 2004); Katritzky等人(编辑), Comprehensive Heterocyclic Chemistry (Pergamon Press, 1984); Katritzky

等人,Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, (Pergamon Press, 1996); Smith等人, March's Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms, and Structure, 第6版 (Wiley, 2007); Trost等人(编辑), Comprehensive Organic Synthesis (Pergamon Press, 1991)。

[0287] IV. 使用方法

[0288] A. 钙通道的抑制

[0289] 本申请还提供了阻断电压门控钙通道的一种或多种亚型的方法。在一些实施方案中,所述方法是体外方法。在一些实施方案中,所述方法是体内方法。

[0290] 在一些实施方案中,所述方法包括阻断细胞样品或组织样品中的电压门控钙通道的一种或多种亚型,所述方法包括使细胞样品或组织样品与本文提供的化合物(例如式I-XI中任一个的化合物)或其药用盐接触。

[0291] 在一些实施方案中,所述方法包括阻断细胞样品或组织样品中的T型电压门控钙通道的一种或多种亚型。

[0292] 在一些实施方案中,所述亚型是Cav3.1、Cav3.2、Cav3.3或其任意组合。

[0293] 在一些实施方案中,所述方法包括阻断细胞样品或组织样品中的T型电压门控钙通道的Cav3.2亚型。

[0294] 本申请还提供了阻断受试者中的电压门控钙通道的一种或多种亚型的方法。术语“受试者”是指任何动物,包括哺乳动物。示例性受试者包括但不限于小鼠、大鼠、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马、灵长类动物和人。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物(例如式I-XI中任一个的化合物)或其药用盐。

[0295] 在一些实施方案中,所述方法包括阻断受试者中的T型电压门控钙通道的一种或多种亚型。

[0296] 在一些实施方案中,所述亚型是Cav3.1、Cav3.2、Cav3.3或其任意组合。

[0297] 在一些实施方案中,所述方法包括阻断受试者中的T型电压门控钙通道的Cav3.2亚型。

[0298] 本申请还提供了治疗受试者中的与电压门控钙通道的一种或多种亚型的异常活性相关的疾病的方法。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物(例如式I-XI中任一个的化合物)或其药用盐。

[0299] 在一些实施方案中,所述疾病与受试者中的T型电压门控钙通道的一种或多种亚型的异常活性相关。

[0300] 在一些实施方案中,疾病与受试者中的Cav3.1、Cav3.2、Cav3.3或其任意组合的异常活性相关。

[0301] 在一些实施方案中,所述疾病与受试者中的T型电压门控钙通道的Cav3.2亚型的异常活性相关。

[0302] B. 癌症

[0303] 本文提供了治疗患者中的细胞增殖性病症的方法。所述方法包括向患者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药用盐,或其实施方案的任一个。

[0304] 细胞增殖性病症可以包括癌症。癌症的非限制性实例包括膀胱癌、脑癌、乳腺癌、

结肠直肠癌、宫颈癌、胃肠癌、泌尿生殖系统癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌和睾丸癌。

[0305] 更特别地,可以通过本文所描述的化合物、组合物和方法治疗的癌症包括但不限于以下各项:

[0306] 1) 神经系统癌症,包括例如颅骨癌症,例如骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤和变形性骨炎;脑膜癌症,例如脑膜瘤、脑膜肉瘤和胶质瘤病;脑癌症,例如星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、胶质瘤(神经胶质瘤, glioma)、成胶质细胞瘤、多形性成胶质细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、成视网膜细胞瘤和先天性肿瘤;以及脊髓癌症,例如神经纤维瘤、脑膜瘤、胶质瘤和肉瘤。

[0307] 2) 乳腺癌,包括例如ER⁺乳腺癌、ER⁻乳腺癌、her2⁻乳腺癌、her2⁺乳腺癌、间质瘤如纤维腺瘤、叶状肿瘤和肉瘤以及上皮肿瘤如大导管乳头状瘤;乳腺癌瘤包括原位(非侵袭性的)癌和侵袭性的(浸润性的)癌,所述原位(非侵袭性的)癌包括原位导管癌(包括佩吉特病(Paget's disease))和原位小叶癌,所述侵袭性的(浸润性的)癌包括但不限于浸润性导管癌、浸润性小叶癌、髓样癌、胶样(粘液)癌、小管癌和侵袭性乳头状癌;以及混杂的恶性肿瘤。乳腺癌的其他实例可以包括luminal A、luminal B、基底A、基底B和三重性乳腺癌,其为雌激素受体阴性(ER⁻)、孕酮受体阴性和her2阴性(her2⁻)。在一些实施方案中,乳腺癌可以具有高风险的癌型(Oncotype)评分。

[0308] 3) 心脏癌症,包括例如肉瘤,例如血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤和脂肪肉瘤;粘液瘤;横纹肌瘤;纤维瘤;脂肪瘤和畸胎瘤。

[0309] 4) 肺癌,包括例如支气管癌,例如鳞状细胞、未分化小细胞、未分化大细胞和腺癌;肺泡和细支气管癌;支气管腺瘤;肉瘤;淋巴瘤;软骨错构瘤(chondromatous hamartoma);和间皮瘤。

[0310] 5) 胃肠癌,包括例如食管癌症,例如鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤和淋巴瘤;胃癌,例如癌、淋巴瘤和平滑肌肉瘤;胰腺癌症,例如导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤(carcinoid tumors)和血管活性肠肽瘤(vipoma);小肠癌症,例如腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤和纤维瘤;大肠癌症,例如腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤(hamartoma)和平滑肌瘤。

[0311] 6) 泌尿生殖道癌症,包括例如肾癌,例如腺癌、韦尔姆斯瘤(Wilm's tumor)(肾母细胞瘤)、淋巴瘤和白血病;膀胱和尿道癌症,例如鳞状细胞癌、移行细胞癌和腺癌;前列腺癌症,例如腺癌和肉瘤;睾丸癌症,例如精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤(adenomatoid tumors)和脂肪瘤。

[0312] 7) 肝癌,包括例如肝细胞癌,例如肝细胞癌;胆管上皮癌;肝胚细胞癌;血管肉瘤;肝细胞腺瘤;和血管瘤。

[0313] 8) 骨癌,包括例如成骨性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因肉瘤(Ewing's sarcoma)、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨瘤(osteochondroma)(骨软骨性外生骨疣)、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨粘液纤维瘤(chondromyxofibroma)、骨样骨瘤和巨细胞瘤。

[0314] 9) 妇科癌症,包括例如子宫癌症,例如子宫内膜癌;宫颈癌症,例如宫颈癌和肿瘤前宫颈发育不良(pre tumor cervical dysplasia);卵巢癌症,例如卵巢癌,包括浆液囊腺

癌、粘液囊腺癌、未分类癌、粒膜鞘细胞肿瘤 (granulosa thecal cell tumors)、塞托利莱迪希细胞肿瘤 (Sertoli Leydig cell tumors)、无性细胞瘤和恶性畸胎瘤；外阴癌症，例如鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤和黑素瘤；阴道癌症，例如透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄样肉瘤和胚胎性横纹肌肉瘤；以及输卵管癌症，例如癌。

[0315] 10) 血液学癌症，包括例如血液癌症，例如急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤和骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome)、霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma) (恶性淋巴瘤) 和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (Waldenström's macroglobulinemia)。

[0316] 11) 皮肤癌，包括例如恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、发育不良痣 (moles dysplastic nevi)、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕疙瘩 (keloids) 和银屑病。

[0317] 12) 肾上腺癌，包括例如成神经细胞瘤。

[0318] 13) 胰腺癌，包括例如外分泌胰腺癌，如腺癌 (M8140/3)、腺鳞状癌、印戒细胞癌、肝样癌、胶样癌、未分化癌和具有破骨细胞样巨细胞的未分化癌；和外分泌胰腺肿瘤。

[0319] 癌症可以是实体瘤，其可以是转移性的或者可以不是转移性的。癌症也可以作为弥漫性组织发生，如在白血病中。因此，本文提供的术语“肿瘤细胞”包括罹患如上鉴别的病症中任一种的细胞。

[0320] 本文所述的化合物还可以用于治疗非癌症细胞增殖性病症，如新生儿中的血管瘤病、继发性进行性多发性硬化、慢性进行性骨髓退行性疾病、神经纤维瘤病、神经节瘤病、瘢痕疙瘩形成、骨的佩吉特病、乳腺的纤维囊性病、子宫肌瘤、佩罗尼病 (Peyronie's disease)、迪皮特朗病 (Dupuytren's disease)、再狭窄 (restenoisis) 和肝硬化。

[0321] 在一些实施方案中，癌症选自由以下各项组成的组：脑癌、乳腺癌、结肠癌、胶质瘤、成胶质细胞瘤、黑素瘤、卵巢癌和胰腺癌。

[0322] 在一些实施方案中，癌症是胶质瘤或成胶质细胞瘤。

[0323] 本发明还提供了本文所述的化合物 (例如式 I-XI 中任一个的化合物) 或其药用盐，其用于本文所述的方法中的任一种。

[0324] 本发明还提供了本文所述的化合物 (例如式 I-XI 中任一个的化合物) 或其药用盐用于制备药物的用途，所述药物用于本文所述的方法中的任一种。

[0325] C. 其他疾病

[0326] 除癌症以外，T型钙通道还涉及广泛的生物功能。这表明这些受体在人或其他物种的各种疾病过程中具有潜在的作用。本发明的化合物可用于治疗、预防、缓解、控制与钙通道有关的各种神经和精神病症或降低其风险，包括以下病况或疾病中的一种或多种：运动病症 (运动障碍, movement disorder)，包括运动不能和运动不能-强直综合征 (包括帕金森病 (Parkinson's disease)，药物诱发性帕金森综合征，脑炎后帕金森综合征，进行性核上性麻痹，多系统萎缩，皮质基底节变性，帕金森综合征-ALS痴呆复合征和基底神经节钙化)，慢性疲劳综合征，疲劳，包括帕金森疲劳，多发性硬化疲劳，由睡眠障碍或昼夜节律紊乱引起的疲劳，药物诱发性帕金森综合征 (如精神安定剂诱发性帕金森综合征，抗精神病药恶性综合征，精神安定剂诱发性急性张力失常，精神安定剂诱发性急性静坐不能，精神安定剂诱

发性迟发性运动障碍 (dyskinesia) 和药物诱发性体位震颤), 抽动秽语综合征 (Gilles de la Tourette's syndrome), 癫痫发作病症 (seizure disorder), 癫痫 (epilepsy) 和运动障碍 [包括震颤 (如静止性震颤, 特发性震颤, 姿势性震颤和意向震颤), 舞蹈病 (如西登哈姆舞蹈病 (Sydenham's chorea), 亨廷顿舞蹈病 (Huntington's disease)), 良性遗传性舞蹈病, 神经棘红细胞症 (neuroacanthocytosis), 症状性舞蹈病, 药物诱发性舞蹈病和偏身颤搐 (hemiballism)), 肌阵挛 (包括全身性肌阵挛和局灶性肌阵挛), 抽搐 (包括简单抽搐, 复杂抽搐和症状性抽搐), 不宁腿综合征和张力失常 (包括全身性张力失常, 如特发性张力失常 (idiopathic dystonia), 药物诱发性张力失常, 症状性张力失常和阵发性张力失常, 以及局灶性张力失常, 如睑痉挛, 口下颌张力失常, 痉挛性发音障碍, 痉挛性斜颈, 轴性张力失常, 张力失常性书写痉挛 (dystonic writer's cramp) 和偏瘫性张力失常); 天使人综合征 (Angelman's Syndrome), 帕-魏二氏综合征 (Prader-Willi Syndrome), 心脏病, 心律异常和心律失常, 心肌梗塞, 充血性心力衰竭, 冠心病, 猝死, 中风, 性功能和生殖功能障碍, 如生育能力受损, 不孕, 脑内发生异常振荡活动的疾病或病症, 包括抑郁, 偏头痛, 神经性疼痛, 帕金森病, 精神病和精神分裂症, 以及其中存在活动异常耦合的疾病或病症 (特别是通过丘脑); 增强认知功能; 增强记忆; 提高记忆保持力; 提高训练表现; 增加免疫反应; 提高免疫功能; 热潮红; 盗汗; 延长寿命; 精神分裂症; 由神经系统强加的兴奋/松弛节律控制的肌肉相关病症, 如心律和心血管系统的其他病症; 与细胞增殖相关的病况, 如血管舒张或血管收缩和血压; 心律失常; 高血压; 充血性心力衰竭; 生殖/泌尿系统的病况; 性功能障碍和生育障碍; 肾功能充足; 对麻醉剂的响应性; 睡眠障碍, 睡眠失调, 包括增强睡眠质量, 改善睡眠质量, 提高睡眠效率, 加强睡眠维持; 增加由受试者睡眠时间除以受试者试图睡觉的时间而计算的值; 改善睡眠启动; 减少睡眠潜伏期或开始 (入睡所需的时间); 降低入睡困难; 增加睡眠连续性; 减少睡眠期间的觉醒次数; 减少睡眠期间的间歇性唤醒; 减少夜间觉醒; 减少最初睡眠开始后醒来所花费的时间; 增加睡眠总量; 减少睡眠片段化; 改变REM睡眠发作的时间、频率或持续时间; 改变慢波 (即第3或第4阶段) 睡眠发作的时间、频率或持续时间; 增加第2阶段睡眠的量和百分比; 促进慢波睡眠; 增强睡眠期间的EEG-δ活动; 在睡眠周期的早期增加δ睡眠的量, 在睡眠周期的晚期增加REM睡眠; 减少夜间觉醒, 特别是晨间早醒; 增加日间警觉性; 减少日间嗜睡; 治疗或减少日间过度嗜睡; 增加对睡眠强度的满意度; 增加睡眠维持; 特发性失眠; 睡眠问题; 失眠, 睡眠过度, 特发性睡眠过度, 重复性睡眠过度, 内源性睡眠过度, 发作性睡眠, 睡眠中断, 睡眠呼吸暂停, 阻塞性睡眠呼吸暂停, 不眠, 夜间肌阵挛, REM睡眠中断, 时差综合症, 轮班工人睡眠障碍, 睡眠异常, 夜惊, 与抑郁相关的失眠, 情绪性/情绪障碍, 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease) 或认知障碍, 以及睡眠行走和遗尿, 和伴随衰老的睡眠障碍; 阿尔茨海默日落综合症 (Alzheimer's sundowning); 与昼夜节律相关的病况以及与跨时区旅行和轮流换班工作时间表相关的精神和身体病症, 由引起作为副作用的REM睡眠减少的药物所导致的病况; 纤维肌痛; 表现为非恢复性睡眠和肌肉疼痛或睡眠呼吸暂停 (与睡眠期间的呼吸紊乱相关) 的综合征; 睡眠质量下降所导致的病况; 情绪障碍, 如抑郁或更特别是抑郁症, 例如单发性或复发性重度抑郁症和情绪恶劣障碍, 或双相型情感障碍, 例如双相I型情感障碍, 双相II型情感障碍和循环性情感障碍, 一般医学病所导致的情绪障碍和物质诱发性情绪障碍; 焦虑症, 包括急性应激障碍, 广场恐怖症, 广泛性焦虑症, 强迫症, 惊恐发作, 恐慌症, 创伤后应激障碍, 分离焦虑症, 社交恐怖症, 特定恐惧症,

物质诱发性焦虑症和一般医学病况所导致的焦虑症;急性神经和精神病症,如心脏搭桥手术和移植后的脑缺陷,中风,缺血性中风,脑缺血,脊髓创伤,头部创伤,围产期缺氧,心脏骤停,低血糖性神经元损伤;亨廷顿舞蹈病;肌萎缩性侧索硬化;多发性硬化;眼损伤;视网膜病;认知障碍;特发性和药物诱发性帕金森病;肌痉挛和与肌痉挛状态相关的病症,包括震颤,癫痫,抽搐;认知障碍,包括痴呆(与阿尔茨海默病,缺血,创伤,血管问题或中风,艾滋病,帕金森病,亨廷顿病,皮克病(Pick's disease),克-雅二氏病(Creutzfeldt-Jacob disease),围产期缺氧,其他一般医学病况或物质滥用相关);谵妄,遗忘症或年龄相关性认知减退;精神分裂症或精神病,包括精神分裂症(偏执型,错乱型,紧张型或未分化型),精神分裂症样障碍,情感分裂性障碍,妄想症,短时精神障碍,共有型精神障碍,一般医学病况所导致的精神障碍和物质诱发性精神障碍;物质相关性病症和成瘾行为(包括物质诱发性谵妄,持续性痴呆,持续性遗忘症,精神障碍或焦虑症;对包括酒精,苯丙胺,大麻,可卡因,致幻剂,吸入剂,尼古丁,阿片样物质,苯环利定,镇静剂,催眠药或抗焦虑药的物质的耐受、依赖或戒断);注意力缺陷/多动障碍(ADHD);品行障碍;偏头痛(包括偏头痛性头痛);尿失禁;膀胱过度活动症(OAB);急迫性尿失禁(UUI);下尿路症状(LUTS);物质耐受性,物质戒断(包括如阿片剂,尼古丁,烟制品,酒精,苯并二氮草类,可卡因,镇静剂,催眠药等的物质);精神病;精神分裂症;焦虑(包括广泛性焦虑症,恐慌症和强迫症);情绪障碍(包括抑郁,躁狂,双相型情感障碍);三叉神经痛;听力损失;耳鸣;神经元损伤,包括眼损伤;视网膜病;眼的黄斑变性;呕吐;脑水肿;疼痛,包括急性疼痛,慢性疼痛,剧烈疼痛,顽固性疼痛,炎性痛,慢性炎性痛,糖尿病性神经病变,慢性神经性疼痛,创伤后疼痛,骨关节疼痛(骨关节炎),重复性运动疼痛,牙痛,癌性疼痛,肌筋膜疼痛(肌肉损伤,纤维肌痛),围手术期疼痛(普外科,妇科),慢性疼痛,神经性疼痛,创伤后疼痛,三叉神经痛,偏头痛和偏头痛性头痛。因此,在一些实施方案中,本文所述的化合物或其任何实施方案或实施例可以用于通过向需要这样的治疗的个体施用治疗有效量的药物来治疗、控制、缓解上述疾病中的任一种或降低其风险的方法。

[0327] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或其任何实施方案或实施例可以用于治疗、控制、缓解癫痫(包括失神性癫痫)或降低其风险的方法;治疗或控制帕金森病;治疗特发性震颤;治疗或控制疼痛,包括神经性疼痛;增强睡眠质量;加强睡眠维护;增加REM睡眠;增加慢波睡眠;减少睡眠模式的片段化;治疗失眠;增强认知;提高记忆保持力;治疗或控制抑郁;治疗或控制精神病;或在有需要的哺乳动物患者中治疗、控制、缓解精神分裂症或降低其风险,其包括向患者施用治疗有效量的本发明化合物。本发明化合物还可用于预防、治疗、控制、缓解本文所述的疾病、病症和病况或者降低其风险的方法。所述方法通过向需要这样的治疗的个体施用治疗有效量的化合物来进行。

[0328] D. 显像方法

[0329] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或其任何实施例或实施方案可以用于例如按照WO 2011/109262中描述的方法来增强显像剂对如癌症或癌前疾病或细胞增殖性病症的疾病进行显像的功效。所述方法可以用于使各种疾病或病症显像,包括不稳定性心绞痛、高血压、癫痫、神经性疼痛、癫痫小发作(petit mal seizure)、失神发作(absence seizure)、年龄相关性黄斑变性、癌症和癌前病况。在其他实施方案中,所述方法可以用于使肿瘤和癌前肿瘤显像。

[0330] 尽管不受其限制,但是用于使疾病或病况显像的方法,首先以有效量施用T型钙通道抑制剂(其可以是本文所述的任何化合物或其任何实施方案或实施例)以在G1期和S期(G1/S)之间的细胞周期检查点停止真核细胞的增殖。细胞周期的不同长度主要取决于G1期所花费的时间。S期、G2期和M期的长度相对不变。因此,细胞群中的任何特定细胞将在细胞进入细胞周期的S期之前在G1中停留一段时间。为了阻止细胞周期继续超过细胞周期检查点,可以施用T型钙通道抑制剂。施用细胞周期抑制剂导致细胞群中的异步增殖癌细胞在其行进通过细胞周期时积聚于G1/S处,因为它们行进到S期的能力被细胞周期抑制剂阻止。为了使细胞通过细胞周期检查点从G1期移动到S期,细胞需要大量细胞外钙的流入以触发行进所必需的生化级联反应。从细胞外培养基中移除钙阻断了各个细胞的细胞周期转变。因此,只要其面对细胞外钙,各个细胞就保持在G1期,但是在不存在钙的情况下达到G1/S时变得锁定在适当位置,从而使G1/S处的细胞同步。钙流入细胞对于增殖和转变通过细胞周期是必需的。

[0331] 施用T型钙通道抑制剂增加了在G1/S处的细胞的百分比。为了利用在G1/S处的细胞的增加,可以在显像前一个时间期间向显像受试者施用T型钙通道抑制剂。该时间期可以为约1天至约10天(例如,约5天至约7天,包括端点)。在施用T型钙通道抑制剂之后,可以存在不施用T型钙通道抑制剂的时间期(例如,约30分钟至约72小时的时间期)。该时间期可以使在G1/S积聚的细胞进入细胞周期的S期(例如,约5%至约25%可以积聚在G1/S)。S期中的细胞数量的增加使得随后施用的显像标记的剂量更加有效,因为在各个剂量中大比例的细胞将摄取显像标记。

[0332] 在施用T型钙通道抑制剂之后,施用被靶向以在细胞周期的S期摄取的显像标记。在第一次施用细胞周期抑制剂和显像标记之间的时间期允许细胞积聚在细胞周期的G1/S。该方法增加了处于S期的细胞的百分比,从而增加了那些细胞对显像标记的摄取,从而提高了显像的灵敏度。

[0333] 可能的显像标记的一些实例包括¹¹C甲硫氨酸、2-脱氧-2-(¹⁸F)氟-D-葡萄糖、氟化的2-脱氧-2-氟-D-葡萄糖和氟代脱氧胸昔如[¹⁸F]-3'-氟-3'-脱氧-L-胸昔)。

[0334] 在向哺乳动物施用显像标记后,接着对哺乳动物进行显像。可以以任何合适的剂量(例如约100mBq至约600mBq)施用显像标记。可以使用任何合适的显像设备对哺乳动物进行显像,例如能够采集磁共振图像(MRI)、正电子发射断层图(PET扫描)或计算机断层图(CT扫描)的设备。由合适的显像设备收集的图像将比在没有进行细胞周期抑制剂预处理的哺乳动物所拍摄的图像更为灵敏。施用细胞周期抑制剂后进行的扫描将更加灵敏,因为与未施用细胞周期抑制剂的细胞的现象标记摄取相比,患病细胞将具有更高的显像标记摄取。

[0335] V. 联合疗法

[0336] 本发明的化合物可以与一种或多种其他药物组合用于治疗、预防、控制、缓解本发明的化合物或其他药物可以具有效用的疾病或病况或者降低其风险,其中药物组合在一起比单独的任一药物更安全或更有效。这样的一种或多种其他药物可以与本发明的化合物一起同时或相继地通过其通常使用的途径和量来施用。当本发明的化合物与一种或多种其他药物同时使用时,设想了含有这样的其他药物和本发明的化合物的单位剂型的药物组合物。然而,联合疗法也可以包括其中本发明的化合物和一种或多种其他药物以不同的重叠时间表施用的疗法。还考虑了当与一种或多种其他活性成分组合使用时,本发明的化合物

和其他活性成分可以比各自单独使用时更低的剂量使用。因此，本发明的药物组合物包括除本发明的化合物以外还含有一种或多种其他活性成分的那些。上述组合不仅包括本发明的化合物与一种其他活性化合物的组合，而且还包括与两种以上其他活性化合物的组合。

[0337] 同样，本发明的化合物可以与用于预防、治疗、控制、缓解本发明的化合物可用的疾病或病况或降低其风险的其他药物组合使用。这样的其他药物可以与本发明的化合物同时或相继地通过其通常使用的途径和量来施用。当本发明的化合物与一种或多种其他药物同时使用时，设想了除本发明的化合物以外还含有这样的其他药物的药物组合物。因此，本发明的药物组合物包括除本发明的化合物以外还含有一种或多种其他活性成分的那些。

[0338] 本发明的化合物的化合物与第二活性成分的重量比可以变化，并且将取决于每种成分的有效剂量。通常，将使用每种的有效剂量。因此，例如，当本发明的化合物与另一种药剂组合时，本发明的化合物与另一种药剂的重量比通常在约1000:1至约1:1000(包括约200:1至约1:200)的范围内。本发明的化合物和其他活性成分的组合通常也将在上述范围内，但是在每种情况下，应该使用每种活性成分的有效剂量。在这样的组合中，本发明的化合物和其他活性剂可以单独或联合施用。另外，一种成分的施用可以在施用其他一种或多种药剂之前、同时或之后。

[0339] 一种或多种另外的治疗剂如例如类固醇、免疫抑制剂、化学治疗剂、放射疗法和麻醉剂(例如用于与外科手术组合使用)可以与本文提供的化合物和盐组合使用。

[0340] 示例性类固醇包括但不限于皮质类固醇，如可的松(cortisone)、地塞米松(dexamethasone)、氢化可的松(hydrocortisone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、泼尼松龙(prednisolone)和泼尼松(prednisone)。

[0341] 示例性免疫抑制剂包括但不限于硫唑嘌呤(azathioprine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、环孢菌素(cyclosporine)、达克珠单抗(daclizumab)、英夫利昔单抗(infliximab)、甲氨蝶呤(methotrexate)和他克莫司(tacrolimus)。

[0342] 示例性化学治疗剂包括但不限于替莫唑胺(temozolomide)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)、博来霉素(bleomycin)、卡铂(carboplatin)、顺铂(cisplatin)、达卡巴嗪(dacarbazine)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、依托泊苷(etoposide)、羟基脲(hydroxyurea)、异环磷酰胺(ifosfamide)、伊立替康(irinotecan)、托泊替康(topotecan)、甲氨蝶呤、米托蒽醌(mitoxantrone)、奥沙利铂(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)、长春花碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春瑞滨(vinorelbine)、长春地辛(vindesine)和丝裂霉素C(mitomycin C)。

[0343] 示例性麻醉剂包括但不限于局部麻醉剂(例如，利多卡因(lidocaine)、普鲁卡因(procain)、罗哌卡因(ropivacaine))和全身麻醉剂(例如，地氟醚(desflurane)、恩氟烷(enflurane)、氟烷(halothane)、异氟烷(isoflurane)、甲氧氟烷(methoxyflurane)、氧化亚氮(nitrous oxide)、七氟烷(sevoflurane)、异戊巴比妥(methohexitol)、美索比妥(methohexitol)、硫戊巴比妥(thiamylal)、硫喷妥钠(thiopental)、地西洋(diazepam)、劳拉西泮(lorazepam)、咪达唑仑(midazolam)、依托咪酯(etomidate)、氯胺酮(ketamine)、丙

泊酚(propofol)、阿芬太尼(alfentanil)、芬太尼(fentanyl)、瑞芬太尼(remifentanil)、丁丙诺啡(buprenorphine)、布托啡诺(butorphanol)、氢吗啡酮(hydromorphone)、左啡诺(levorphanol)、哌替啶(meperidine)、美沙酮(methadone)、吗啡(morphine)、纳布啡(nalbuphine)、羟吗啡酮(oxymorphone)、喷他佐辛(pentazocine))。

[0344] 例如,以下药剂中的一种或多种可以与本文提供的化合物组合使用,并且作为非限制性清单提供:烷基化剂、细胞生长抑制剂、顺铂、多柔比星、他克唑(taxol)、依托泊苷、伊立替康、托泊替康、紫杉醇、多西他赛、埃博霉素(epothilones)、他莫昔芬(tamoxifen)、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、替莫唑胺、环磷酰胺、替吡法尼(tipifarnib)、吉非替尼(gefitinib)、盐酸埃罗替尼(erlotinib hydrochloride)、EGFR的抗体、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)、吉西他滨(gemcitabine)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、氮芥(chlormethine)、异环磷酰胺、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、曲他胺(triethylenemelamine)、三乙烯硫代磷胺(triethylenethiophosphoramide)、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、链脲菌素(streptozocin)、达卡巴嗪(dacarbazine)、氟尿苷(floxuridine)、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤(6-thioguanine)、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、奥沙利铂、亚叶酸(folinic acid)、喷司他丁(pentostatin)、长春花碱、长春新碱、长春地辛、博来霉素、更生霉素(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、表柔比星、伊达比星(idarubicin)、光神霉素(mithramycin)、脱氧柯福霉素(deoxycosformycin)、丝裂霉素C、L-天冬酰胺酶(L-asparaginase)、替尼泊苷(teniposide)、17 α -炔雌醇(17 α -ethynodiol)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、睾酮(testosterone)、泼尼松、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、睾内酯(testolactone)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、甲泼尼龙、甲睾酮(methyltestosterone)、泼尼松龙、曲安奈德(triamcinolone)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、羟孕酮(hydroxyprogesterone)、氨鲁米特(aminoglutethimide)、雌莫司汀(estramustine)、乙酸甲羟孕酮(medroxyprogesteroneacetate)、亮丙瑞林(leuprolide)、氟他胺(flutamide)、托瑞米芬(toremifene)、戈舍瑞林(goserelin)、卡铂、羟基脲、安吖啶(amsacrine)、丙卡巴肼(procarbazine)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌、左旋咪唑(levamisole)、长春瑞滨、阿那曲唑(anastrazole)、来曲唑(letrozole)、卡培他滨(capecitabine)、雷洛昔芬(reloxafine)、六甲三聚氰胺(hexamethylmelamine)、贝伐单抗(bevacizumab)、百克沙(bexxar)、万珂(velcade)、泽瓦林(zevalin)、三氧二砷(trisenox)、希罗达(xeloda)、卟吩姆钠(porfimer)、爱必妥(erbitux)、噻替派(thiotepa)、六甲蜜胺(altretamine)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、氟维司群(fulvestrant)、依西美坦(exemestane)、利妥昔单抗(rituximab)、阿仑单抗(alemtuzumab)、氯法拉滨(clofarabine)、克拉屈滨(cladribine)、阿非迪霉素(aphidicolin)、舒尼替尼(sunitinib)、达沙替尼(dasatinib)、替扎他滨(tezacitabine)、三氧化二砷(triaphine)、didox、trimidox、amidox、苯达莫司汀(bendamustine)、奥法木单抗(ofatumumab)和艾代拉里斯(idelalisib)。

[0345] 本文所描述的化合物还可以与例如通过化学疗法、放射或手术治疗癌症的其他方法组合使用。化合物可以与一种或多种抗癌药物组合施用,如化疗药物阿巴瑞克

(abarelix)、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑单抗、阿利维A酸(alitretinoin)、别嘌呤醇(allopurinol)、六甲蜜胺、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化二砷(arsenic trioxide)、天冬酰胺酶、阿扎胞苷(azacitidine)、贝伐单抗、贝沙罗汀(bexarotene)、博来霉素、硼替佐米(bortezomib)、硼替佐米(bortezomib)、静脉内白消安、口服白消安、卡鲁睾酮(calusterone)、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、西妥昔单抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥)、顺铂、克拉屈滨、氯法拉滨、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、达肝素钠(dalteparin sodium)、达沙替尼(dasatinib)、柔红霉素、地西他滨(decitabine)、地尼白介素(denileukin)、地尼白介素-毒素连接物(denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他赛、多柔比星、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、依库珠单抗(eculizumab)、表柔比星、埃罗替尼(erlotinib)、雌莫司汀(estramustine)、磷酸依托泊苷(etoposide phosphate)、依托泊苷、依西美坦(exemestane)、枸橼酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷、氟达拉滨(fludarabine)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、氟维司群(fulvestrant)、吉非替尼、吉西他滨、吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸组氨瑞林(histrelin acetate)、替伊莫单抗泰泽坦(ibritumomab tiuxetan)、伊达比星、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼、干扰素 α 2a(interferon alfa 2a)、伊立替康、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、来那度胺(lenalidomide)、来曲唑(letrozole)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀、双氯乙基甲胺(meclorethamine)、乙酸甲地孕酮、美法仑、巯基嘌呤(mercaptopurine)、甲氨蝶呤、甲氧沙林(methoxsalen)、丝裂霉素C、米托坦(mitotane)、米托蒽醌、苯丙酸诺龙(nandrolone phenpropionate)、奈拉滨(nelarabine)、诺非单抗(nofetumomab)、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸盐(pamidronate)、帕尼单抗(panitumumab)、培门冬酶(pegaspargase)、培非司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、喷司他丁、哌泊溴烷、普卡霉素(plicamycin)、丙卡巴肼(procarbazine)、奎纳克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔单抗、鲁索替尼(ruxolitinib)、索拉非尼(sorafenib)、链佐星(streptozocin)、舒尼替尼、马来酸舒尼替尼(sunitinib maleate)、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷、睾内酯(testolactone)、沙利度胺(thalidomide)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、托泊替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗、维A酸(tretinoin)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、戊柔比星(valrubicin)、长春花碱、长春新碱、长春瑞滨、伏林司他(vorinostat)和唑来膦酸盐(zoledronate)。

[0346] 在一些实施方案中,另外的治疗剂与本文提供的化合物或盐同时施用。在一些实施方案中,在施用本文提供的化合物或盐之后施用另外的治疗剂。在一些实施方案中,在施用本文提供的化合物或盐之前施用另外的治疗剂。在一些实施方案中,本文提供的化合物或盐在外科手术期间施用。在一些实施方案中,本文提供的化合物或盐在外科手术期间与另外的治疗剂组合施用。

[0347] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或其任何实施例或实施方案可以用于例如按照W02010/141842中描述的方法来增强化学治疗剂或放射在细胞增殖性病症(如癌症,如上述任何类型的细胞增殖性病症或癌症)的治疗中对杀伤增殖细胞的功效。

[0348] 虽然不受任何理论限制,据信施用T型钙通道抑制剂可以导致细胞群中的异步进展或增殖癌细胞在其行进通过细胞周期时积聚在G1/S检查点处,因为它们行进到S期的能力被细胞周期抑制剂阻止。为了使细胞通过细胞周期检查点从G1期移动到S期,细胞需要大量细胞外钙的流入以触发行进所必需的生化级联反应。从细胞外培养基中移除钙阻断了各个细胞的细胞周期转变。这种阻断可以通过施用T型钙通道抑制剂来完成。因此,只要其将在细胞外钙的存在下,各个细胞就保持在G1期,但是在不存在钙的情况下达到G1/S时变得锁定在适当位置,从而使在G1/S处的细胞同步。

[0349] 施用细胞周期抑制剂增加了在G1/S处的细胞的百分比。在该施用之后,可以施用至少一种化学治疗剂的剂量、放射的剂量或两者的剂量,所述剂量靶向杀伤细胞周期的S期中的细胞。至少一种化学治疗剂的剂量可以在发射剂量之前、之后或期间施用。放射的剂量可以在至少一种化学治疗剂的剂量之前、之后或期间施用。该方法增加了处于S期或M期的细胞的百分比,从而提高了至少一种化学治疗剂的剂量、放射的剂量或两者的剂量的有效性,并且随后降低了杀伤预定量的真核细胞所需的毒性负荷。化学治疗剂可以是上述任何癌症化学治疗剂或其组合。

[0350] 本文所述的化合物可以与抗癫痫发作剂组合使用,所述抗癫痫发作剂如卡马西平(carbamazepine)、氯硝西泮(clonazepam)、双丙戊酸钠(divalproex)、乙琥胺(ethosuximide)、非氨酯(felbamate)、磷苯妥英(fosphenyloin)、加巴喷丁(gabapentin)、拉莫三嗪(lamotrigine)、左乙拉西坦(levetiracetam)、劳拉西泮、咪达唑仑、奥卡西平(oxcarbazepine)、苯巴比妥(phenobarbital)、苯妥英(phenyloin)、扑米酮(primidone)、噻加宾(tiagabine)、托吡酯(topiramate)、丙戊酸酯(valproate)、氨己烯酸(vigabatrin)或唑尼沙胺(zonisamide)。在另一个实施方案中,本发明化合物可以与醋奋乃静(acetophenazine)、阿仑替莫(alentemol)、苯海索(benzhexyl)、溴隐亭(bromocriptine)、比哌立登(biperiden)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氯普噻吨(chlorprothixene)、氯氮平(clozapine)、地西泮、非诺多泮(fenoldopam)、氟奋乃静(fluphenazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、左旋多巴(levodopa)、左旋多巴与苄丝肼(levodopa with benserazide)、左旋多巴与卡比多巴(levodopa with carbidopa)、麦角乙脲(lisuride)、洛沙平(loxapine)、美索达嗪(mesoridazine)、molindolone、那高利特(naxagolide)、奥氮平(olanzapine)、培高利特(ergolide)、奋乃静(perphenazine)、匹莫齐特(pimozide)、普拉克索(pramipexole)、利培酮(risperidone)、舒必利(sulpiride)、丁苯那嗪(tetrabenazine)、三己芬迪(trihexyphenidyl)、硫利达嗪(thioridazine)、氨砜噻吨(thiothixene)、三氟拉嗪(trifluoperazine)或丙戊酸(valproic acid)组合使用。

[0351] 在另一个实施方案中,本发明的化合物可以与左旋多巴(levodopa)(与或不与选择性脑外脱羧酶抑制剂如卡比多巴(carbidopa)或苄丝肼(benserazide)一起)、抗胆碱能药如比哌立登(biperiden)(任选地作为其盐酸盐或乳酸盐)和三己芬迪(trihexyphenidyl)(苯海索(benzhexyl)盐酸盐、COMT抑制剂如恩他卡朋(entacapone)、MOA-B抑制剂、抗氧化剂、A2a腺苷受体拮抗剂、胆碱能激动剂、羟色胺(serotonin)受体拮抗剂和多巴胺受体激动剂如阿仑替莫(alentemol)、溴隐亭(bromocriptine)、非诺多泮(fenoldopam)、麦角乙脲(lisuride)、那高利特(naxagolide)、培高利特(ergolide)和普拉克索(pramipexole)组合使用。应当理解,多巴胺激动剂可以是药用盐的形式,例如氢溴

酸阿仑替莫(alentemol hydrobromide)、甲磺酸溴隐亭(bromocriptine mesylate)、甲磺酸非诺多泮(fenoldopam mesylate)、盐酸那高利特(naxagolide hydrochloride)和甲磺酸培高利特(ergolide mesylate)。麦角乙脲和普拉克索通过以非盐形式使用。

[0352] 在另一个实施方案中,本发明的化合物可以与选自吩噻嗪(phentiazine)、噻吨(thioxanthene)、杂环二苯并氮杂草(heterocyclic dibenzazepine,)、丁酰苯(butyrophenone)、二苯丁基哌啶(diphenylbutylpiperidine)和吲哚酮类别的精神安定剂的化合物组合使用。吩噻嗪的合适的实例包括氯丙嗪(chlorpromazine)、美索达嗪(mesoridazine)、硫利达嗪(thioridazine)、醋奋乃静(acetophenazine)、氟奋乃静(fluphenazine)、奋乃静(perphenazine)和三氟拉嗪(trifluoperazine)。噻吨的合适的实例包括氯普噻吨(chlorprothixene)和氨砜噻吨(thiothixene)。二苯并氮杂草的实例是氯氮平(clozapine)。丁酰苯的实例是氟哌啶醇(haloperidol)。二苯丁基哌啶的实例是匹莫齐特(pimozide)。吲哚酮的实例是莫林多利酮(molindolone)。其他精神安定剂包括洛沙平(loxapine)、舒必利(sulpiride)和利培酮(risperidone)。应当理解,当与本发明化合物组合使用时,精神安定剂可以是药用盐的形式,例如盐酸氯丙嗪(chlorpromazine hydrochloride)、苯磺酸美索达嗪(mesoridazine besylate)、盐酸硫利达嗪(thioridazine hydrochloride)、马来酸醋奋乃静(acetophenazine maleate)、盐酸氟奋乃静(fluphenazine hydrochloride)、庚酸氟奋乃静(fluorphenazine enathate)、癸酸氟奋乃静(fluphenazine decanoate)、盐酸三氟拉嗪(trifluoperazine hydrochloride)、盐酸氨砜噻吨(thiothixene hydrochloride)、癸酸氟哌啶醇(haloperidol decanoate)、丁二酸洛沙平(loxapine succinate)和盐酸吗茚酮(molindone hydrochloride)。奋乃静、氯普噻吨、氯氮平、氟哌啶醇、匹莫齐特和利培酮通常以非盐形式使用。

[0353] 在另一个实施方案中,本发明的化合物可以与阿片制剂激动剂、脂氧合酶抑制剂(如5-脂氧合酶抑制剂)、环氧合酶抑制剂(如环氧合酶-2抑制剂)、白介素抑制剂(如白介素-1抑制剂)、NMDA拮抗剂、一氧化氮抑制剂或一氧化氮合成抑制剂、非甾体抗炎剂或细胞因子抑制性抗炎剂组合使用,例如与诸如对乙酰氨基酚(acetaminophen)、阿司匹林(aspirin)、可待因(codiene)、芬太尼(fentanyl)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、酮咯酸(ketorolac)、吗啡(morphine)、萘普生(naproxen)、非那西丁(phacetin)、吡罗昔康(piroxican)、甾体镇痛剂、舒芬太尼(sufentanyl)、舒林酸(sunlindac)、替尼达普(tenidap)等的化合物组合使用。类似地,主题化合物可以与以下一起施用:止疼药;增效剂,如咖啡因、H2-拮抗剂、二甲硅油(simethicone)、氢氧化铝或氢氧化镁;减充血剂(decongestant),如苯肾上腺素(phenylephrine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、伪麻黄碱(pseudophedrine)、羟甲唑啉(oxymetazoline)、去甲肾上腺素(ephinephrine)、萘甲唑林(naphazoline)、赛洛唑啉(xylometazoline)、环己丙甲胺(propylhexedrine)或左旋-脱氧-麻黄碱(levo-desoxy-ephedrine);止咳剂,如可待因(codeine)、氢可酮(hydrocodone)、卡拉美芬(caramiphen)、喷托维林(carbetapentane)或右美沙芬(dextromethorphan);利尿剂;以及镇静性或非镇静性抗组胺剂。在另一个实施方案中,本发明化合物可以与L型钙通道拮抗剂如氨氯地平(amlodipine)组合使用。在另一个实施方案中,本发明化合物可以与NK-1受体拮抗剂、β-3激动剂、5-α还原酶抑制剂(如非那雄胺(finasteride)或度他雄胺(dutasteride))、M3毒蕈碱受体拮抗剂(如达非那新

(darifenacin)、非索罗定(fesoterodine)、奥昔布宁(oxybutynin)、索利那新(solifenacin)、托特罗定(tolterodine)或曲西匹(trospium)或度洛西汀(duloxetine)组合使用。

[0354] 在另一个实施方案中,本发明的化合物可以与本领域中已知可用于增强睡眠质量以及预防和治疗睡眠障碍和睡眠失调的化合物组合施用,包括例如镇静剂、催眠药、抗焦虑药(anxiolytics)、抗精神病药、抗焦虑剂(antianxiety agent)、抗组胺剂、苯并二氮草类、巴比妥类、环吡咯酮类、GABA激动剂、5HT-2拮抗剂(包括5HT-2A拮抗剂和5HT-2A/2C拮抗剂)、组胺拮抗剂(包括组胺H3拮抗剂)、组胺H3反向激动剂、咪唑并吡啶类、弱安定剂(minor tranquilizers)、褪黑素(melatonin)激动剂和拮抗剂)、褪黑素能剂(melatonergic agent)、其他食欲素(orexin)拮抗剂、食欲素激动剂、前动力蛋白(prokineticin)激动剂和拮抗剂、吡唑并嘧啶类、其他T型钙通道拮抗剂、三唑并吡啶类等,如:阿地唑仑(adinazolam)、阿洛巴比妥(allobarbital)、阿洛米酮(alonimid)、阿普唑仑(alprazolam)、阿米替林(amitriptyline)、异戊巴比妥(amobarbital)、阿莫沙平(amoxapine)、阿莫达非尼(armodafinil)、APD-125、苯他西泮(bentazepam)、苯佐他明(benzoctamine)、溴替唑仑(brotizolam)、安非他酮(bupropion)、丁螺环酮(busprione)、仲丁巴比妥(butabarbital)、布他比妥(butalbital)、卡普瑞林(capromorelin)、卡普脲(capuride)、卡波氯醛(carbocloral)、氯醛甜菜碱(chloral betaine)、水合氯醛(chloral hydrate)、氯氮草(chlordiazepoxide)、氯米帕明(clomipramine)、氯硝西泮(clonazepam)、氯哌喹酮(cloperidone)、氯草酸酯(clorazepate)、氯乙双酯(clorethate)、氯氮平、氯硝西泮(conazepam)、环丙西泮(cyprazepam)、地昔帕明(desipramine)、环庚吡奎醇(dexclamol)、地西泮(diazepam)、氯醛比林(dichloralphenazone)、双丙戊酸钠、苯海拉明(diphenhydramine)、多塞平(doxepin)、EMD-281014、依利色林(eplivanserin)、艾司唑仑(estazolam)、右旋佐匹克隆(eszopiclone)、乙氯维诺(ethchlorlynol)、依托咪酯(etomidate)、非诺班(fenobam)、氟硝西泮(flunitrazepam)、氟西泮(flurazepam)、氟伏沙明(fluvoxamine)、氟西汀(fluoxetine)、膦西泮(fosazepam)、加波沙朵(gaboxadol)、格鲁米特(glutethimide)、哈拉西泮(halazepam)、羟嗪(hydroxyzine)、伊布莫仑(ibutamoren)、丙咪嗪(imipramine)、茚地普隆(indiplon)、锂(lithium)、劳拉西泮(lorazepam)、氯甲西泮(lormetazepam)、LY-156735、马普替林(maprotiline)、MDL-100907、甲氯喹酮(mecloqualone)、褪黑素(melatonin)、甲苯比妥(mephobarbital)、甲丙氨酯(meprobamate)、甲喹酮(methaqualone)、甲乙哌酮(methyprylon)、咪达氯(midaflur)、咪达唑仑、莫达非尼(modafinil)、萘法唑酮(nefazodone)、NGD-2-73、尼索氨酯(nisobamate)、硝西泮(nitrazepam)、去甲替林(nortriptyline)、奥沙西泮(oxazepam)、三聚乙醛(paraldehyde)、帕罗西汀(paroxetine)、戊巴比妥(pentobarbital)、哌拉平(perlapine)、奋乃静、苯乙肼(phenerazine)、苯巴比妥、普拉西泮(prazepam)、异丙嗪(promethazine)、丙泊酚(propofol)、普罗替林(protriptyline)、夸西泮(quazepam)、雷美替胺(ramelteon)、瑞氯西泮(reclazepam)、咯来米特(roletamide)、司可巴比妥(secobarbital)、舍曲林.sertraline)、舒普罗酮(suproclone)、TAK-375、替马西泮.temazepam)、硫利达嗪(thioridazine)、噻加宾(tiagabine)、曲卡唑酯(tracazolate)、反苯环丙胺

(tranylcyprromaine)、曲唑酮(trazodone)、三唑仑(triazolam)、曲匹泮(trepipam)、三甲氧苯酯酰胺(tricetamide)、三氯福司(triclofos)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、曲美托嗪(trimetozine)、曲米帕明(trimipramine)、乌达西泮(uldazepam)、文拉法辛(venlafaxine)、扎来普隆(zaleplon)、唑拉西泮(zolazepam)、佐匹克隆(zopiclone)、唑吡坦(zolpidem)及其盐和其组合等,或者本发明的化合物可以与使用物理方法如光疗法或电刺激结合施用。

[0355] 在另一个实施方案中,本发明的化合物可以与抗抑郁剂或抗焦虑剂组合使用,包括去甲肾上腺素再摄取抑制剂(包括叔胺三环类(tertiary amine tricyclics)和仲胺三环类(secondary amine tricyclics))、选择性羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、单胺氧化酶可逆抑制剂(RIMA)、羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、促肾上腺皮质素释放因子(CRF)拮抗剂、 α -肾上腺素受体拮抗剂、神经激肽-1受体拮抗剂、非典型抗抑郁剂、苯并二氮草类、5-HT_{1A}激动剂或拮抗剂(特别是5-HT_{1A}部分激动剂)和促肾上腺皮质素释放因子(CRF)拮抗剂。具体的药剂包括:阿米替林、氯米帕明、多塞平、丙咪嗪和曲米帕明;阿莫沙平、地昔帕明、马普替林、去甲替林和普罗替林;氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林;异卡波肼(isocarboxazid)、苯乙肼(phenelzine)、反苯环丙胺(tranylcyprromine)和司来吉兰(selegiline);吗氯贝胺(moclobemide);文拉法辛(venlafaxine);阿瑞匹坦(aprepitant);安非他酮、锂、萘法唑酮、曲唑酮和维洛沙秦(viloxazine);阿普唑仑、氯氮草、氯硝西泮、氯氮草盐(chlorazepate)、地西泮、哈拉西泮、劳拉西泮、奥沙西泮和普拉西泮;丁螺环酮(buspirone)、氟辛克生(flesinoxan)、吉哌隆(gepirone)和伊沙匹隆(ipsapirone)及其药用盐。

[0356] 在另一个实施方案中,本发明的化合物可以与抗阿尔茨海默药;β-分泌酶抑制剂;γ-分泌酶抑制剂;生长激素促分泌酶;重组生长激素;HMG-CoA还原酶抑制剂;NSAID(包括布洛芬);维生素E;抗淀粉样抗体;CB-1受体拮抗剂或CB-1受体反向激动剂;抗体(如多西环素(doxycycline)和利福平(rifampin));N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂(如美金刚(memantine));胆碱酯酶抑制剂(如加兰他敏(galantamine)、利斯的明(rivastigmine)、多奈哌齐(donepezil)和他克林(tacrine));生长激素促分泌酶(如伊布莫伦(ibutamoren)、甲磺酸伊布莫伦(ibutamoren mesylate)和卡普瑞林);组胺H₃受体拮抗剂;AMPA激动剂;PDE IV抑制剂;GABA_A受体反向激动剂;或神经元烟碱激动剂组合使用。

[0357] VI. 制剂、剂型和施用

[0358] 当用作药物时,本文提供的化合物和盐可以以药物组合物的形式施用。这些组合物可以如本文或其他地方所描述的来制备,并且可以通过各种途径施用,这取决于需要局部治疗还是全身治疗以及取决于待治疗的部位。施用可以是局部的(包括经皮、表皮、经眼和至粘膜,包括鼻内、阴道和直肠递送)、肺部(例如通过吸入或吹入粉剂或气雾剂,包括通过雾化器;气管内或鼻内)、口服或肠胃外。肠胃外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌内或注射或输注;或颅内,(例如鞘内或脑室内施用)。肠胃外施用可以是单次大剂量的形式,或者可以是例如通过连续灌注泵。在一些实施方案中,本文提供的化合物、盐和药物组合物适合于肠胃外施用。在一些实施方案中,本文提供的化合物、盐和药物组合物适合于静脉内施用。

[0359] 用于局部施用的药物组合物和制剂可以包括透皮贴剂、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴

剂、栓剂、气雾剂、液体和粉剂。常规药物载体、水溶液、粉末或油性基质、增稠剂等可能是必需的或期望的。

[0360] 还提供了药物组合物,所述组合物含有作为活性成分的本文提供的化合物或其药用盐与一种或多种药用载体(例如赋形剂)的组合。在制备本文提供的组合物时,通常将活性成分与赋形剂混合,用赋形剂稀释或以例如胶囊、囊、纸或其他容器的形式封装在这样的载体中。当赋形剂用作稀释剂时,它可以是固体、半固体或液体材料,其充当活性成分的媒介物、载体或介质。因此,组合物可以是片剂、丸剂、粉剂、锭剂、囊剂、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆、气雾剂(作为固体或在液体介质中)、软膏、软明胶胶囊和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射液和无菌包装粉末。

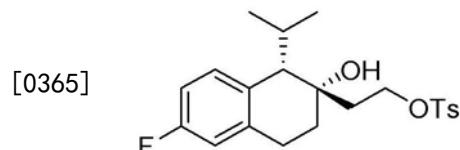
[0361] 合适的赋形剂的一些实例包括但不限于乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂可以另外地包括,但不限于,润滑剂,如滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂;调味剂或其组合。

[0362] 活性化合物可以在宽剂量范围内有效,并且通常以药物有效量施用。但是,应当理解,实际施用的化合物的量将由医师根据相关情况确定,包括待治疗的病况、所选择的施用途径、施用的实际化合物、个体受试者的年龄、体重和反应、受试者症状的严重程度等。

实施例

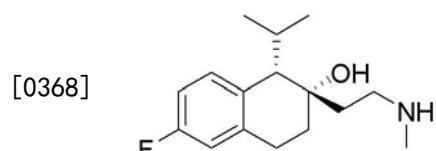
[0363] 以下实施例出于举例说明性目的而提供,并且不意图限制本发明。

[0364] 中间体1. 4-甲基苯磺酸2-((1S,2S)-6-氟-2-羟基-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酯



[0366] 在室温,向(1S,2S)-6-氟-2-(2-羟乙基)-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇(160g,627.45mmol,1.0当量)在DCM(1600mL)中的溶液中加入三乙胺(132.5mL,941.17mmol,1.5当量)、DMAP(7.66g,62.74mmol)和甲苯磺酰氯(155.5g,815.68mmol,1.3当量)。将反应混合物在室温搅拌12小时。将反应混合物放入饱和NaHCO₃溶液(5000mL)中,用DCM(1500mL X 2)萃取。将合并的有机物用Na₂SO₄干燥并且浓缩,得到中间体1,为透明半固体,其在过夜放置后固化。(180g,70%)。MS:424.4m/z (M+NH₄)⁺。

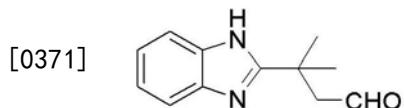
[0367] 中间体2. (1S,2S)-6-氟-1-异丙基-2-(2-(甲基氨基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-醇



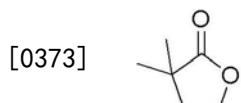
[0369] 将中间体1(180g,443.34mmol)和甲胺2M在MeOH(900mL)中的混合物在高压釜下在40℃搅拌12小时。将反应混合物放入冰冷水(4000mL)中以得到固体沉淀。将沉淀过滤,用水

洗涤,并且在真空下干燥,获得中间体2(115g,97%)。MS:266.3m/z (M+H)⁺。

[0370] 中间体3. 3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁醛

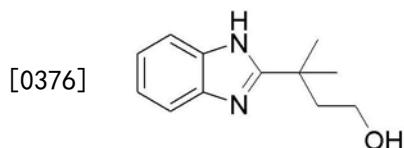


[0372] 步骤1. 3,3-二甲基二氢呋喃-2(3H)-酮



[0374] 在0℃,向二氢呋喃-2(3H)-酮(2.0g,0.023mol,1.0当量)在无水THF中的溶液中逐份加入氢化钠(3.34g,0.069mol,3.0当量)并且回流30分钟。在1小时内,在回流下向该反应混合物中缓慢加入MeI(11.5g,0.081mol,3.5当量)。在2小时后,将反应混合物用Et₂O稀释并且用1N HCl酸化,并且搅拌过夜。将有机层分离,在减压下浓缩。在不进行任何纯化的情况下将该粗制物(350mg)用于下一步骤。

[0375] 步骤2. 3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁-1-醇

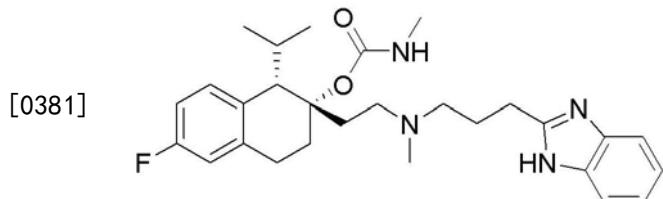


[0377] 在室温,将来自步骤1的粗制混合物(5.0g,0.046mol,1.0当量)和邻苯二胺(10.5g,0.92mol,2当量)放入烧瓶中并且加入25mL 5.5M HCl,然后在90℃搅拌12小时。将反应混合物用丙酮稀释并且用饱和NaHCO₃中和,用Na₂SO₄干燥。将有机层在减压下浓缩并且通过在230-400目硅胶上的快速柱纯化,得到3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁-1-醇(1.5g,17%),为灰色固体。MS:205.0m/z (M+H)⁺。

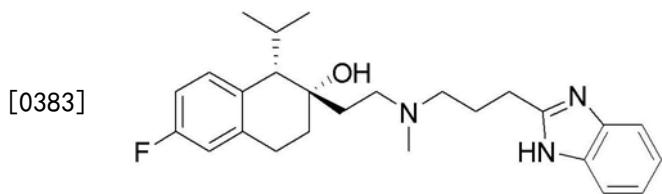
[0378] 步骤3. 3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁醛

[0379] 在0℃,向3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁-1-醇(1g,0.005mol,1当量)在DCM(20mL)中的溶液中加入戴斯马丁氧化剂(Dess Martin Periodinone)(3.1g,0.007mmol,1.5当量)。将反应温热至室温并且在室温搅拌3小时。然后将反应物质用饱和NaHCO₃溶液猝灭并且用DCM(100mL×2)萃取。收集合并的有机物,用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,并且蒸发至干。将剩余物通过在使用DCM/MeOH的硅胶上的快速柱层析纯化,得到中间体3(0.84g,84.84%),为灰色固体。MS:203.2m/z (M+H)⁺。

[0380] 实施例1. (1S,2S)-甲基氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯



[0382] 步骤1. (1S,2S)-2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇

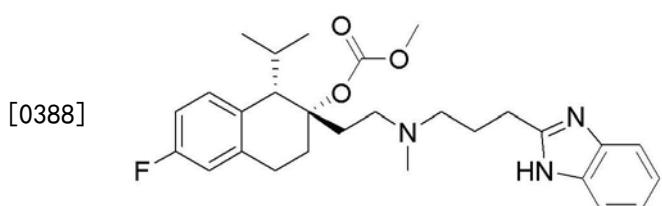


[0384] 将米贝拉地尔 (2g, 4.04mmol, 1.0当量)、EtOH (20mL 10体积) 和1N NaOH 20mL (10体积) 的混合物放入密封管中。将反应混合物在60℃搅拌3.4小时。将反应混合物冷却至室温，并且在减压下浓缩。将剩余物放入水 (20mL) 中并且用DCM萃取。将有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩。将粗制化合物在COMBIFLASH®柱上纯化 (使用在DCM中的2.6-3% MeOH作为洗脱液) , 得到 (1S,2S)-2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇 (1.2g, 60%)。MS: 424.2m/z (M+H)⁺。

[0385] 步骤2. (1S,2S)-甲基氨基甲酸2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯

[0386] 在0℃, 向 (1S,2S)-2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇 (0.250g, 0.59mmol, 1当量) 在DCM (2.5mL) 中的溶液中依次加入DIPEA (0.2mL, 0.70mmol, 1.2当量) 和氯甲酸4-硝基苯酯 (0.180g, 0.88mmol, 1.5当量)。使溶液到室温并且搅拌3小时。然后将反应混合物冷却至0℃并且加入甲胺 (33%, 在MeOH中) (0.11mL, 0.88mmol, 1.5当量) , 并且将混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物用水 (20mL) 稀释并且用DCM萃取。将有机层用Na₂SO₄干燥, 然后浓缩。将粗制化合物通过在硅胶 (100-200目) 上的柱层析纯化 (使用在DCM中的2.4-2.8% MeOH作为洗脱液) , 得到实施例1 (0.060g, 22%)。MS: 481.5m/z (M+H)⁺; ¹H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ: 12.12 (s, 1H) , 7.48 (bs, 1H) , 7.38 (bs, 1H) , 7.10 (d, J=4.0Hz, 2H) , 7.03 (dd, J=5.6, 8.8Hz, 1H) , 6.97 (d, J=4.4Hz, 1H) , 6.92-6.88 (m, 2H) , 3.39 (s, 1H) , 2.90 (dd, J=7.2, 18.4Hz, 1H) , 2.74 (t, J=8.0Hz, 3H) , 2.53 (s, 3H) , 2.33-2.25 (m, 3H) , 2.14-2.04 (m, 3H) , 2.02 (s, 3H) , 1.91-1.79 (m, 3H) , 1.58-1.51 (m, 1H) , 1.01 (d, J=6.8Hz, 3H) , 0.33 (d, J=6.8Hz, 3H)。

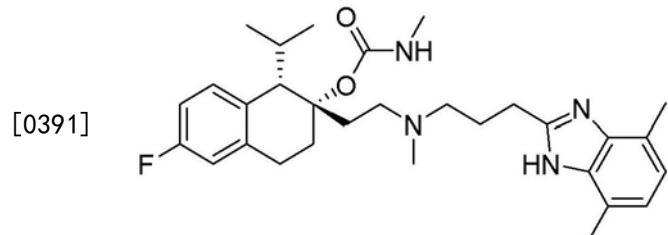
[0387] 实施例2. (1S,2S)-甲基碳酸2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯



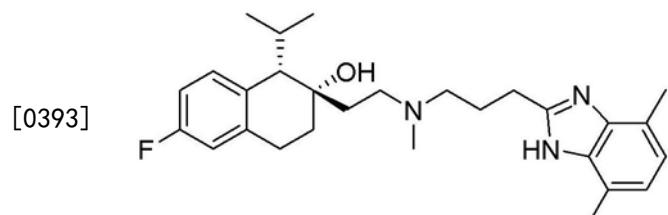
[0389] 在0℃, 向 (1S,2S)-2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇 (实施例1, 步骤1, 0.250g, 0.59mmol, 1当量) 在甲苯中的溶液中加入K₂CO₃ (0.131g, 0.949mmol, 2当量) , 随后加入氯甲酸甲酯 (0.084g, 0.885mmol, 1.5当量)。将反应混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物用水 (15mL) 稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 然后浓缩。将粗制化合物通过在硅胶 (100-200目) 上的柱层析纯化 (使用在DCM中的3-3.8% MeOH作为洗脱液) , 得到实施例2 (0.060g, 21%)。MS: 482.5m/z (M+H)⁺; ¹H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ: 7.46 (dd, J=3.2, 6.0Hz, 2H) , 7.21 (dd, J=3.2, 6.0Hz, 2H) , 7.04 (dd, J=5.6, 8.4Hz, 1H) , 6.85 (td, J=8.4, 2.4Hz, 1H) , 6.78

(dd, $J=2.4, 9.6\text{Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.01–2.70 (m, 8H), 2.41 (s, 3H), 2.36–2.28 (m, 1H), 2.15–1.88 (m, 6H), 1.08 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.44 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0390] 实施例3. (1S,2S)-甲基氨基甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯



[0392] 步骤1. (1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇



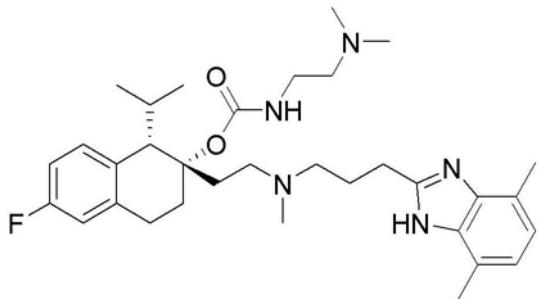
[0394] 将中间体1 (0.5g, 1.23mmol, 1.0当量) 和3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-甲基丙-1-胺 (0.320g 1.476mmol, 1.2当量) 在三乙胺 (25mL) 中的溶液在80°C搅拌24小时。将反应混合物用水 (20mL) 猥灭并且在DCM (20mL×3) 中萃取。收集合并的有机物, 用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并且蒸发至干。将粗制化合物在COMBIFLASH®柱上纯化 (使用在DCM中的3-4%MeOH作为洗脱液), 得到 (1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇 (0.300g, 54%)。MS: 452.5m/z (M+H)⁺。

[0395] 步骤2. (1S,2S)-甲基氨基甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯

[0396] 在0°C, 向 (1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇 (0.2g, 0.44mmol, 1当量) 在DCM (2mL) 中的溶液中依次加入DIPEA (0.1mL, 0.88mmol, 2.0当量) 和氯甲酸4-硝基苯酯 (0.133g, 0.66mmol, 1.5当量)。使溶液到室温并且搅拌3小时。然后将反应混合物冷却至0°C并且加入甲胺 (33%, 在MeOH中) (2mL), 并且将反应混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物用水 (20mL) 稀释并且用DCM萃取。将有机层用Na₂SO₄干燥, 并且蒸发至干。将粗制化合物在COMBIFLASH®柱上纯化 (使用在DCM中的2.6-3%MeOH作为洗脱液), 得到实施例3 (0.060g, 54%)。MS: 509.5m/z (M+H)⁺; ¹H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ: 6.99 (dd, $J=5.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.81–6.73 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 2.88 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.80–2.71 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.61–2.55 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.44–2.38 (m, 2H), 2.30–2.15 (m, 5H), 2.07–1.93 (m, 4H), 1.09 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.42 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0397] 实施例4. (1S,2S)-(2-(二甲基氨基)乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯

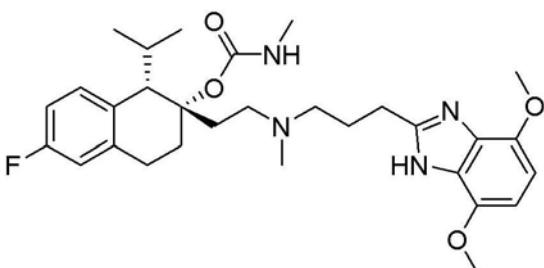
[0398]



[0399] 在0℃,向(1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇(实施例3,步骤1,0.100g,0.222mmol,1当量)在DCM(1mL)中的溶液中依次加入DIPEA(0.2mL,1.108mmol,5当量)和氯甲酸4-硝基苯酯(0.111g,0.554mmol,2.5当量)。使溶液到室温并且搅拌3小时。然后将反应混合物冷却至0℃并且加入N,N-二甲基乙胺(0.024g 0.333mmol,1.5当量),并且将反应混合物在室温搅拌3小时。然后将反应混合物用水(20mL)稀释并且用DCM萃取。收集合并的有机物并且用Na₂SO₄干燥。将粗制化合物通过在硅胶(230-400目)上的柱层析纯化(使用在DCM中的20%MeOH作为洗脱液),得到实施例4(0.012g,10%)。MS: 566.76m/z (M+H)⁺; ¹H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ: 7.00 (dd, J=5.6, 8.0Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.82 (td, J=2.8, 8.8Hz, 1H), 6.76 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.94-2.53 (m, 6H), 2.49 (s, 6H), 2.46-2.29 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.07-1.96 (m, 4H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.01 (t, J=6.8Hz, 3H), 0.41 (d, J=7.2Hz, 3H)。

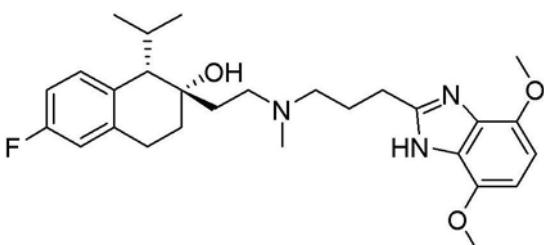
[0400] 实施例5。(1S,2S)-甲基氨基甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯

[0401]



[0402] 步骤1。(1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-二甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇

[0403]



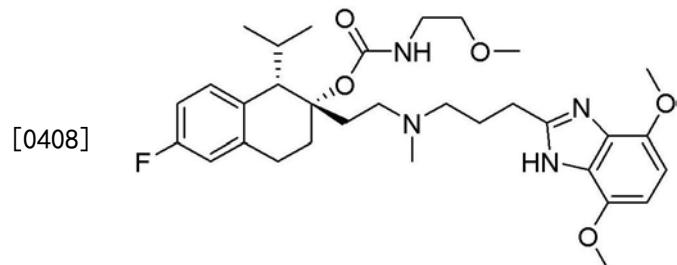
[0404] 使用类似于实施例3的程序来制备标题化合物。在0℃,向中间体1(0.6g,1.41mmol,1.0当量)在三乙胺(5mL)中的溶液中加入化合物3-(4,7-二甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-甲基丙-1-胺(0.4g,1.69mmol,1.2当量)。将反应混合物在50℃搅拌12小时。将溶剂蒸发并且将所得剩余物用EtOAc和水稀释。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,然后在减压下蒸发溶剂。将所得剩余物通过快速柱层析纯化,得到标题醇(0.6g,84.05%),为

无色液体。MS: 484.5 m/z (M+H)⁺。

[0405] 步骤2. (1S,2S)-甲基氨基甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯

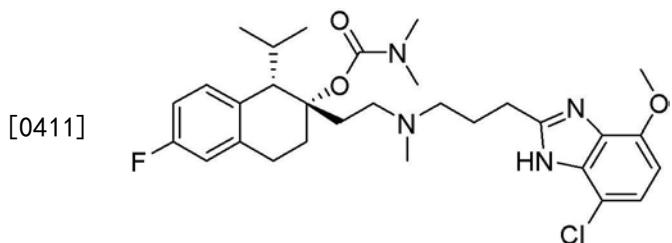
[0406] 将来自步骤1的醇 (0.3g, 0.62mmol, 1.0当量) 溶于无水DCM (5mL) 中, 并且在0℃加入氯甲酸4-硝基苯酯 (0.12g, 1.24mmol, 2.0当量), 随后加入DIPEA (0.5mL, 2.5当量), 并且将所得混合物搅拌2小时。接下来, 在0℃, 将在MeOH中的甲胺 (2mL, 2.0当量) 加入反应混合物中。将反应混合物温热至室温并且搅拌1小时。将反应混合物用水猝灭并且用乙酸乙酯 (60mL×2) 萃取。收集合并的有机物, 用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并且蒸发至干。将粗制剩余物通过制备型HPLC纯化, 得到纯的实施例5 (0.052g, 15%), 为白色固体。MS: 541.5m/z (M+H)⁺ ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.03–7.00 (m, 1H), 7.84–6.74 (m, 2H), 6.61 (s, 2H), 3.92 (d, J=6.0Hz, 6H), 3.39 (s, 1H), 2.96–2.71 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.66–2.60 (m, 1H), 2.59–2.46 (m, 3H), 2.43–2.40 (m, 1H), 2.31–2.19 (m, 4H), 2.17–2.07 (m, 2H), 2.05–1.91 (m, 1H), 1.77–1.74 (m, 1H), 0.91 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.42 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0407] 实施例6. (1S,2S)-(2-甲氧基乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯

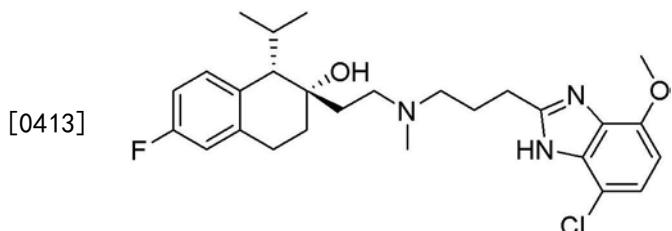


[0409] 将(1S,2S)-2-(2-((3-(4,7-二甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇(实施例5,步骤1,0.3g,0.62mmol,1.0当量)溶于无水DCM(2.5mL)中,并且在0℃加入氯甲酸4-硝基苯酯(0.27g,1.24mmol,2.0当量),随后加入DIPEA(0.22mL,2.0当量),并且搅拌2小时。接下来,在0℃,将在DCM中的甲氧基乙胺(2mL,2.0当量)加入反应混合物中。将反应混合物温热至室温并且搅拌1小时。将反应混合物用水猝灭并且用乙酸乙酯萃取。收集合并的有机物,用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,并且蒸发至干。将粗制剩余物通过制备型HPLC纯化,得到纯的实施例6(0.07g,20.87%),其为白色固体。MS:585.6m/z (M+H)⁺ ¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ 7.00 (dd, J=6.0,8.4Hz,1H), 6.84-6.75 (m,2H), 6.61 (s,2H), 3.90 (s,6H), 3.42-3.38 (m,3H), 3.34-3.32 (m,3H), 3.25-3.20 (m,2H), 2.95-2.86 (m,1H), 2.86-2.82 (m,2H), 2.79-2.73 (m,1H), 2.60-2.54 (m,1H), 2.49-2.40 (m,3H), 2.26-2.18 (m,4H), 2.07-2.02 (m,2H), 1.98-1.90 (m,2H), 1.74-1.67 (m,1H), 1.09 (d, J=7.2Hz,3H), 0.42 (d, J=6.8Hz,3H)。

[0410] 实施例7. (1S,2S)-二甲基氨基甲酸2-((3-(7-氯-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯



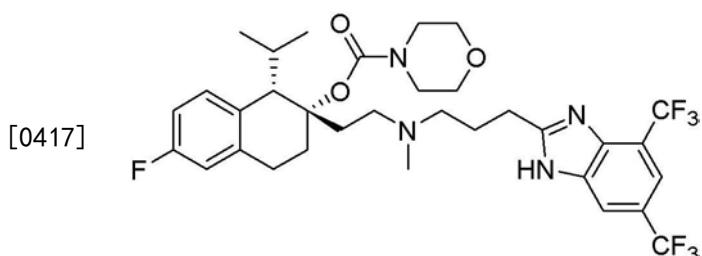
[0412] 步骤1. (1S,2S)-2-((3-(7-氯-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇



[0414] 使用类似于实施例3的程序来制备标题化合物。将中间体1 (0.5g, 1.23mmol, 1.0当量) 和3-(7-氯-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-甲基丙-1-胺 (0.374g 1.48mmol, 1.2当量) 在三乙胺 (2.5mL) 和MeCN (2.5mL) 中的溶液在60℃搅拌12小时。将反应混合物用水 (25mL) 猥灭并且在DCM (25mL×3) 中萃取。收集合并的有机物, 用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并且蒸发至干。将粗制化合物在COMBIFLASH®柱上纯化 (通过使用在DCM中的4-5% MeOH作为洗脱液), 得到醇 (0.25g 42%)。MS: 488.4m/z (M+H)⁺

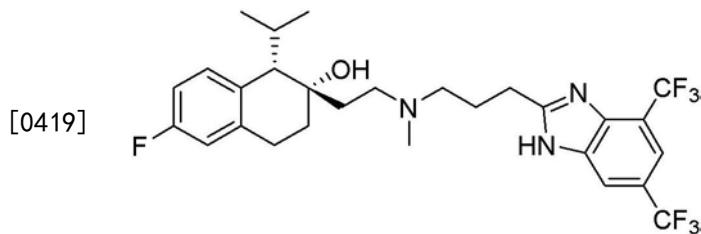
步骤2. (1S2S)-二甲基氨基甲酸2-((3-(7-氯-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯
在0℃, 向来自步骤1的醇产物 (0.250g, 0.513mmol, 1当量) 在DCM中的溶液中依次加入DIPEA (0.3mL, 2.56mmol, 5当量) 和氯甲酸4-硝基苯酯 (0.330g, 1.79mmol, 3.5当量)。使溶液到室温并且搅拌3小时。然后将反应混合物冷却至0℃并且加入在MeOH中的N,N-二甲胺 (2.5mL, 10体积), 并且将反应混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物用水 (20mL) 稀释并且用DCM (3x 20mL) 萃取, 用Na₂SO₄干燥, 并且浓缩。将粗制化合物通过在硅胶 (100-200目) 上的柱层析纯化 (使用在DCM中的3-4% MeOH作为洗脱液), 得到实施例7 (0.050g, 18%)。MS: 559.7m/z (M+H)⁺; ¹H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ: 7.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.01 (dd, J=5.6, 8.4Hz, 1H), 6.84-6.76 (m, 2H), 6.72 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.40 (s, 1H), 2.98-2.86 (m, 10H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.45-2.23 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.18-1.76 (m, 6H), 1.08 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.42 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0416] 实施例8. (1S,2S)-吗啉-4-甲酸2-((3-(4,6-双(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯



[0418] 步骤1. (1S,2S)-2-((3-(4,6-双(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲

基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇

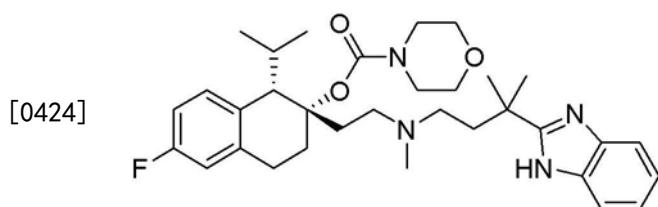


[0420] 使用类似于实施例3的程序来制备标题化合物。将中间体1 (0.2g, 0.492mmol, 1.0当量) 和3-(4,6-双(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-甲基丙-1-胺 (0.147g 0.563mmol, 1.2当量) 在三乙胺 (1mL) 和MeCN (2mL) 中的溶液在60℃搅拌12小时。将反应混合物用水 (20mL) 猥灭并且在DCM (20mL×3) 中萃取。收集合并的有机物, 用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并且蒸发至干。将粗制化合物在COMBIFLASH®柱上纯化 (使用在DCM中的4-5% MeOH作为洗脱液), 得到标题醇 (0.1g 36%)。MS: 560.3m/z (M+H)⁺。

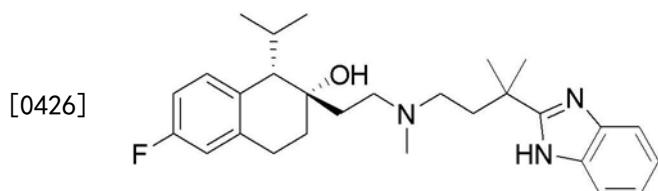
[0421] 步骤2. (1S,2S)-吗啉-4-甲酸2-(2-((3-(4,6-双(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯

[0422] 在0℃, 向来自步骤1的醇产物 (0.075g, 0.134mmol, 1当量) 在DCM中的溶液中依次加入DIPEA (0.1mL, 0.67mmol, 5当量) 和氯甲酸4-硝基苯酯 (0.067g, 0.335mmol, 2.5当量)。使溶液到室温并且搅拌3小时。然后将反应混合物冷却至0℃并且加入吗啉 (0.06mL, 0.067mmol, 5当量), 并且在室温搅拌3小时。将反应混合物用水 (15mL) 稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 然后浓缩。将粗制化合物通过制备型TLC纯化 (使用在DCM中的10% MeOH作为流动相), 得到实施例8 (0.025g, 25%)。MS: 673.4m/z (M+H)⁺; 1H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ: 8.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.00 (dd, J=6.0, 7.6Hz, 1H), 6.84-6.79 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.47-3.40 (m, 4H), 3.03 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.96 (bs, 1H), 2.88-2.76 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (bs, 1H), 2.12-2.05 (m, 5H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.43 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0423] 实施例9. (1S,2S)-吗啉-4-甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯



[0425] 步骤1. (1S,2S)-2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇



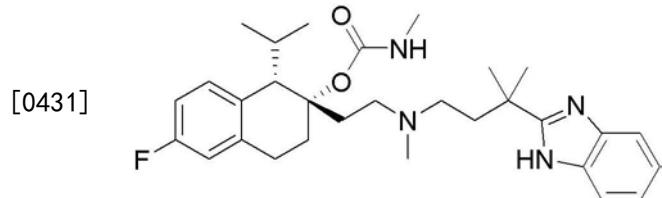
[0427] 使用类似于实施例3的程序来制备标题化合物。在0℃, 向中间体2 (0.365g, 1.8mmol, 1.2当量) 和中间体3 (0.4g, 1.51mmol, 1.0当量) 在DCM中的溶液中逐份加入三乙酰

氧基硼氢化钠(STAB, 1.01g, 4.53mmol, 3.0当量), 并且将反应混合物搅拌2小时。将反应用水猝灭并且用DCM稀释。将水层用DCM萃取, 用Na₂SO₄干燥, 并且在真空中浓缩。将所得剩余物通过在使用的DCM/MeOH的硅胶上的柱层析纯化。将反应混合物温热至室温并且搅拌2小时。将反应用DCM稀释并且加入水(40mL)。将有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并且蒸发至干。将粗制材料通过柱层析纯化(使用DCM/MeOH作为洗脱液)以产生所需的醇(0.42g, 47%), 为白色固体。MS: 452.4m/z (M+H)⁺。

[0428] 步骤2. (1S,2S)-吗啉-4-甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯

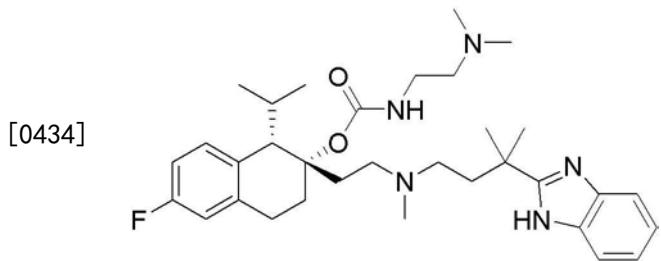
[0429] 在0℃, 向来自步骤1的醇产物(0.28g, 0.620mmol, 1当量)在DCM中的溶液中加入DIPEA(0.4mL, 2.172mmol, 3.5当量)和氯甲酸4-硝基苯酯(0.310g, 1.55mmol, 2.5当量)。将所得溶液在室温搅拌3小时, 然后在0℃加入吗啉(0.002mL, 2.172mmol, 3.5当量), 并且将混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物用水稀释并且用DCM萃取。然后将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩。将粗制化合物通过CombiFlash层析纯化(使用在DCM中的7-8%MeOH作为洗脱液), 得到纯的实施例9(10mg, 3%)。MS: 565.86m/z (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD): δ 7.68 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 3H), 6.98 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.84-6.78 (m, 2H), 3.95-3.84 (m, 4H), 3.68-3.57 (m, 4H), 3.21 (bs, 2H), 3.10-2.70 (m, 5H), 2.54 (m, 6H), 2.39-1.92 (m, 4H), 1.73-1.47 (m, 11H), 1.30 (s, 6H), 1.15-1.06 (m, 3H), 0.45-0.40 (m, 3H)。

[0430] 实施例10. (1S,2S)-甲基氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯



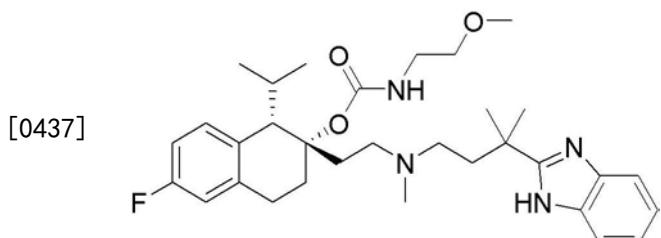
[0432] 在0℃, 向(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇(实施例9, 步骤1, 0.3g, 0.665mmol, 1当量)在DCM中的溶液中依次加入DIPEA(0.4mL, 2.328mmol, 3.5当量)和氯甲酸4-硝基苯酯(0.334g, 1.662mmol, 2.5当量)。使溶液到室温并且搅拌3小时。然后将反应混合物冷却至0℃并且加入在MeOH中的甲胺(10体积)。使反应混合物到室温并且搅拌6小时。将反应混合物用水(30mL)稀释并且用DCM(30mL x 2)萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩。将粗制化合物通过CombiFlash层析纯化(使用在DCM中的7-8%MeOH作为洗脱液), 得到实施例10。MS: 509.8m/z (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD): δ 7.48 (dd, J=3.2, 6.0Hz, 2H), 7.22 (dd, J=3.2, 6.0Hz, 2H), 6.99 (dd, J=6.0, 8.0Hz, 1H), 6.82 (td, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 6.74 (d, J=9.6Hz, 1H), 2.93-2.70 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.59 (bs, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.35-1.77 (m, 7H), 1.47 (s, 6H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.41 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0433] 实施例11. (1S,2S)-(2-(二甲基氨基)乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯



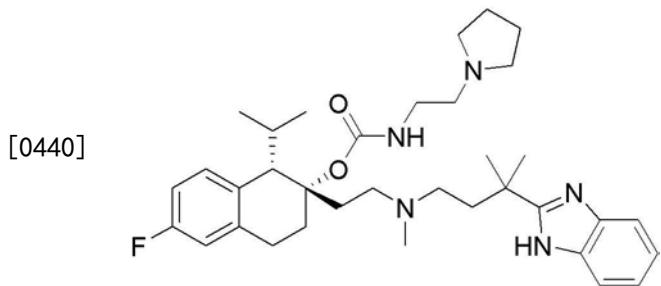
[0435] 在0°C,向(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇(实施例9,步骤1,0.120g,0.266mmol,1当量)在DCM(1.2mL)中的溶液中依次加入DIPEA(0.1mL,0.532mmol,2当量)和氯甲酸4-硝基苯酯(0.160g,0.798mmol,3当量)。使溶液到室温并且搅拌3小时。然后将反应混合物冷却至0°C并且加入N¹,N¹-二甲基乙-1,2-二胺(0.93g,1.064mmol,4当量),并且在室温搅拌9小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并且用DCM萃取。将有机层用Na₂SO₄干燥,浓缩,并且将粗制化合物通过COMBIFLASH®纯化(使用在DCM中的3-3.4%MeOH作为洗脱液),得到实施例11(0.050g,34%)。MS:566.3m/z(M+H)⁺;¹H NMR(CD₃OD):δ 7.52(dd,J=3.2,5.6Hz,2H),7.22(dd,J=3.2,6.0Hz,2H),6.98(dd,J=6.0,8.4Hz,1H),6.83-6.76(m,2H),3.36(s,1H),2.93-2.48(m,3H),2.41(t,J=6.8Hz,3H),2.23-1.89(m,16H),1.70-1.62(m,1H),1.46(s,6H),1.09(d,J=7.2Hz,3H),0.41(d,J=6.8Hz,3H)。

[0436] 实施例12. (1S,2S)-(2-甲氧基乙基)氨基甲酸2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯



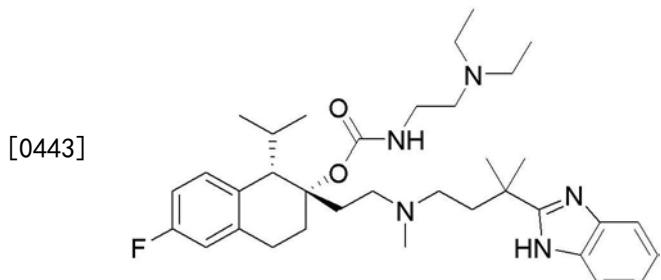
[0438] 在0℃,向(1S,2S)-2-(2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇(实施例9,步骤1,0.4g,0.88mmol,1.0当量)在DCM中的溶液中加入DIPEA(0.5mL 3.10mmol 3.5当量)和氯甲酸4-硝基苯酯(0.445g 2.21mmol,2.5当量)。将溶液搅拌3小时,然后在0℃加入2-甲氧基乙胺,并且将混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并且用DCM(3X 20mL)萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩。将粗制化合物通过CombiFlash层析纯化(使用在DCM中的2.6-3%MeOH作为洗脱液),得到实施例12(50mg,10%)。MS:553.4m/z (M+H)⁺; ¹H NMR (CD₃OD) : δ 7.48 (dd, J=3.2, 6.0Hz, 2H), 7.22 (dd, J=3.2, 6.0Hz, 2H), 6.98 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.82 (d, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 6.74 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.42-3.23 (m, 7H), 2.6-3.0 (m, 6H), 2.44 (bs, 3H), 2.4-2.0 (m, 6H), 1.49-1.46 (m, 9H), 1.08 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.42 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0439] 实施例13. (1S,2S)-2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯



[0441] 在0℃,向(1S,2S)-2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇(实施例9,步骤1,0.080g,0.177mmol,1当量)在DCM中的溶液中依次加入DIPEA(0.2mL,0.88mmol,5当量)和氯甲酸4-硝基苯酯(2.0g,0.443mmol,2.5当量)。使溶液到室温并且搅拌2小时。然后将反应混合物冷却至0℃并且加入2-(吡咯烷-1-基)乙-1-胺(0.040g,0.443mmol,2.5当量),并且将混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物用水(15mL)稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥,然后浓缩。将粗制化合物通过制备型TLC纯化(使用在DCM中的10%MeOH作为流动相),得到实施例13(0.020g,19%)。MS:592.4m/z (M+H)⁺; ¹H NMR: (400MHz,CD₃OD) δ: 7.50 (dd, J=3.2, 6.0Hz, 2H), 7.22 (dd, J=3.2, 6.0Hz, 2H), 6.99 (dd, J=6.0, 8.4Hz, 1H), 6.84-6.75 (m, 2H), 3.25 (t, J=6.8Hz, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.77-66 (m, 6H), 2.45-2.43 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.20-1.92 (m, 4H), 1.83 (bs, 4H), 1.47 (d, J=2.8Hz, 6H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.42 (d, J=6.8Hz, 3H)。

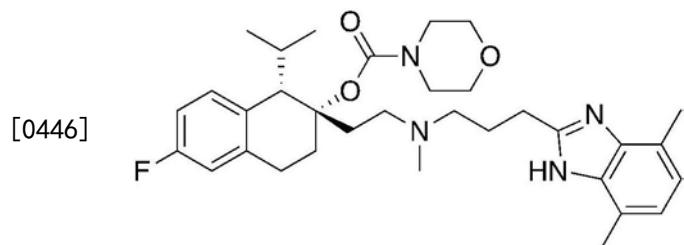
[0442] 实施例14。(1S,2S)-(2-(二乙基氨基)乙基)氨基甲酸2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯



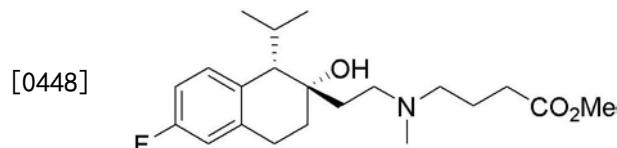
[0444] 在0℃,向(1S,2S)-2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基丁基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇(实施例9,步骤1,0.060g,0.133mmol,1当量)在DCM中的溶液中依次加入DIPEA(0.1mL,0.66mmol,5当量)和氯甲酸4-硝基苯酯(2.0g,0.332mmol,2.5当量)。使溶液到室温并且搅拌2小时。然后将反应混合物冷却至0℃并且加入N1,N1-二乙基乙烷-1,2-二胺(0.040g,0.332mmol,2.5当量),并且在室温搅拌2小时。将反应混合物用水(15mL)稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥,然后浓缩。将粗制化合物通过制备型TLC纯化(使用在DCM中的10%MeOH作为流动相),得到实施例14(0.025g,32%)。MS:594.4m/z (M+H)⁺; ¹H NMR: (400MHz,CD₃OD) δ: 7.49 (dd, J=3.2, 5.6Hz, 2H), 7.22 (dd, J=3.2, 5.6Hz, 2H), 6.99 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.82-6.75 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.23-3.20 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.74-67 (m, 7H), 2.46 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 6H), 1.47 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.09 (bs, 9H), 0.42 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0445] 实施例15。(1S,2S)-吗啉-4-甲酸2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)

丙基) (甲基) 氨基) 乙基) -6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯

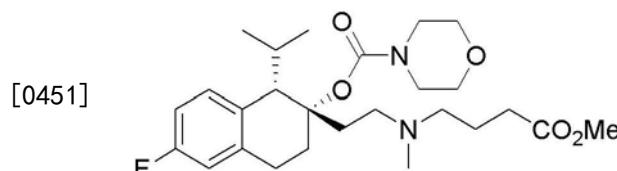


[0447] 步骤1. 4-((2-((1S,2S)-6-氟-2-羟基-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基) (甲基)氨基)丁酸甲酯



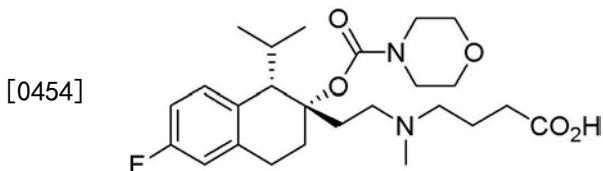
[0449] 向 (1S,2S)-6-氟-1-异丙基-2-(2-(甲基氨基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-醇 (11.5g, 43.39mmol, 1当量) 在 MeCN (230mL) 和三乙胺 (26.3mL, 216.98mmol, 5当量) 的混合物中的溶液中加入甲基-4-丁酸酯 (9.20g, 52.07mmol, 1.2当量) 和 KI (3.6g, 21.69mmol 0.5当量)。将反应混合物在 60°C 搅拌 12 小时。然后将反应混合物用水 (500mL) 稀释并且用 DCM 萃取。然后将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥并且浓缩。将粗制化合物通过在硅胶 (230-400 目) 上的柱层析纯化 (使用在 DCM 中的 2.1-2.5% MeOH 作为洗脱液) , 得到 4-((2-((1S,2S)-6-氟-2-羟基-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基) (甲基)氨基) 丁酸甲酯 (12.0g, 75%)。MS: 366.2m/z (M+H)⁺

[0450] 步骤2. (1S,2S)-吗啉-4-甲酸6-氟-1-异丙基-2-(2-((4-甲氧基-4-氧代丁基) (甲基)氨基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯



[0452] 在 0°C , 向 4-((2-((1S,2S)-6-氟-2-羟基-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基) (甲基)氨基) 丁酸甲酯 (11.5g, 31.50mmol, 1当量) 在 DCM (115mL) 中的溶液中依次加入 DIPEA (26.91mL, 157.53mmol, 5当量) 和 氯甲酸4-硝基苯酯 (15.83g, 78.76mmol, 2.5当量)。使溶液到室温并且搅拌 3 小时。然后将反应混合物冷却至 0°C 并且加入 吗啉 (27.52mL, 315.06mmol, 10当量) , 并且在室温搅拌 3 小时。将反应混合物用水 (150mL) 稀释并且用 DCM (2x 150mL) 萃取。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥并且浓缩。将粗制化合物在 COMBIFLASH® 柱上纯化 (使用在 DCM 中的 2.6-3% MeOH 作为洗脱液) , 得到 (1S,2S)-吗啉-4-甲酸6-氟-1-异丙基-2-(2-((4-甲氧基-4-氧代丁基) (甲基)氨基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯 (11.0g, 70%)。MS: 479.4m/z (M+H)⁺

[0453] 步骤3. 4-((2-((1S,2S)-6-氟-1-异丙基-2-((吗啉-4-羧基) 氧基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基) (甲基)氨基) 丁酸



[0455] 向 (1S,2S)-吗啉-4-甲酸6-氟-1-异丙基-2-((4-甲氧基-4-氧代丁基)(甲基氨基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯(11.0g,23.01mmol,1当量)在THF(55.0mL)和H₂O(55.0mL)中的溶液中加入LiOH(1.65g,69.03mmol,3当量),并且将反应混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物用饱和柠檬酸溶液稀释至酸性pH,然后用在DCM中的10%MeOH萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩,获得4-((2-((1S,2S)-6-氟-1-异丙基-2-((吗啉-4-羧基)氧基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)(甲基氨基)丁酸(95g,89%)。MS:465.7m/z(M+H)⁺。

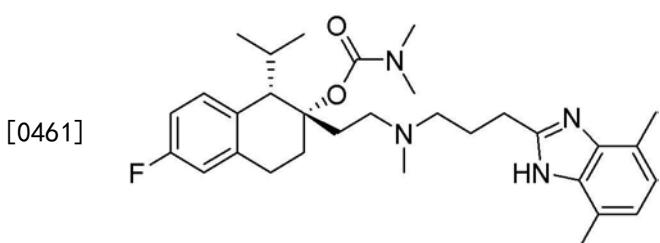
[0456] 步骤4. (1S,2S)-吗啉-4-甲酸2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氯萘-2-基酯

[0457] 在0℃,向4-((2-((1S,2S)-6-氟-1-异丙基-2-((吗啉-4-羰基)氨基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)(甲基)氨基)丁酸(9.5g,20.47mmol,1当量)在DMF(95.0mL)中的冷却溶液中加入HATU(9.33g,24.56mmol,1.2当量),并且在N₂气氛下在0℃搅拌30分钟。加入3,6-二甲基1,2-苯二胺(1,2-Benzendiamine,3,6-dimethyl)(3.89g,28.66mmol,1.4当量)和DIPEA(8.7mL,51.18mmol,2.5当量),并且使反应混合物到室温并且搅拌12小时。将反应混合物用水(1L)稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用冷水(1000mL x 2)洗涤,用Na₂SO₄干燥并且浓缩,获得粗制酰胺(90g,75%)。MS: 583.4m/z (M+H)⁺。

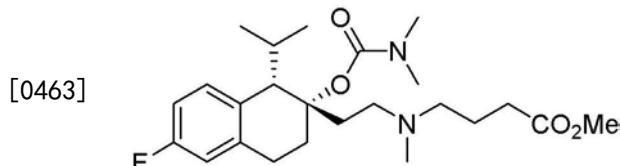
[0458] 向上述粗制酰胺(9.0g, 15.46mmol, 1当量)和PPTS(0.778g, 3.1mmol, 0.2当量)在甲苯(270mL)中的混合物在迪安-斯塔克(Dean-Stark)装置上在回流下加热4小时。将反应混合物在减压下浓缩, 将剩余物用饱和NaHCO₃(250mL)稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩。将剩余物通过柱层析纯化(使用在DCM中的2.9–3.2% MeOH作为洗脱液), 获得实施例156.2g, 71%。MS: 565.4m/z (M+H)⁺。

[0459] 在0℃,向实施例15(6.0g,10.61mmol,1当量)在DCM(60.0mL)中的混合物中加入(2.54mL,12.74mmol,1.2当量)、在二噁烷中的5摩尔HCl,并且将混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到剩余物,将该剩余物用二乙醚研磨,得到实施例15-HCl盐(6.0g),为无色粉末。MS:565.4m/z (M+H)⁺; ¹H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ: 7.24 (s, 2H), 7.03 (dd, J=6.4, 8.4Hz, 1H), 6.88–6.85 (m, 2H), 3.67–3.38 (m, 9H), 3.28–2.93 (m, 7H), 2.86 (s, 3H), 2.61–2.55 (m, 7H), 2.36–2.34 (m, 2H), 2.15–1.97 (m, 4H), 1.10 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.44 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0460] 实施例16. (1S,2S)-二甲基氨基甲酸2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯

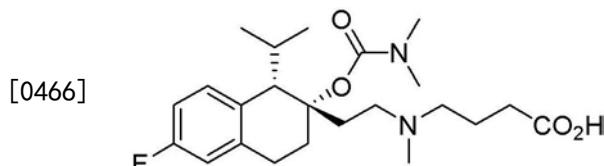


[0462] 步骤1. 4-((2-((1S,2S)-2-((二甲基氨基甲酰基)氧基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)(甲基)氨基)丁酸甲酯



[0464] 在0℃,向4-((2-((1S,2S)-6-氟-2-羟基-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)(甲基)氨基)丁酸甲酯(实施例15,步骤1,0.3g,0.828mmol,1当量)在DCM(3mL)中的溶液中依次加入DIPEA(0.7mL,4.14mmol,5当量)和氯甲酸4-硝基苯酯(0.416g,2.07mmol,2.5当量)。使溶液到室温并且搅拌3小时。然后将反应混合物冷却至0℃并且加入在MeOH(3mL)中的二甲胺,并且将混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并且用DCM萃取。将有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩。将粗制化合物通过CombiFlash层析纯化(使用在DCM中的4-5%MeOH作为洗脱液),得到4-((2-((1S,2S)-2-((二甲基氨基甲酰基)氧基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)(甲基)氨基)丁酸甲酯(0.190g,53%)。MS:437.7m/z (M+H)⁺

[0465] 步骤2. 4-((2-((1S,2S)-2-((二甲基氨基甲酰基)氧基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)(甲基)氨基)丁酸



[0467] 向4-((2-((1S,2S)-2-((二甲基氨基甲酰基)氧基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)(甲基)氨基)丁酸甲酯(0.180g,0.412mmol,1当量)在THF(1mL)和H₂O(1mL)中的溶液中加入LiOH(0.052g,1.23mmol,3当量),并且将混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物用饱和柠檬酸溶液稀释至酸性pH,并且用在DCM中的10%MeOH萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩,获得4-((2-((1S,2S)-2-((二甲基氨基甲酰基)氧基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)(甲基)氨基)丁酸(0.140g,80%)。MS:421.6m/z (M-H)⁻。

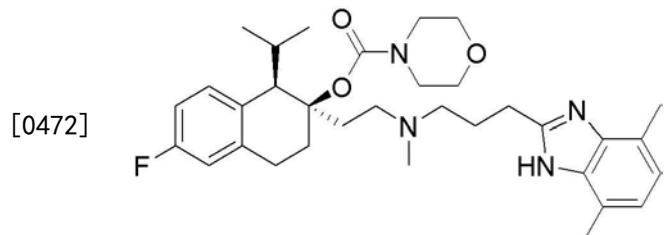
[0468] 步骤3. (1S,2S)-二甲基氨基甲酸2-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯

[0469] 在0℃,向4-((2-((1S,2S)-2-((二甲基氨基甲酰基)氧基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)(甲基)氨基)丁酸(0.130g,0.307mmol,1当量)在DMF(1.5mL)中的冷却溶液中加入HATU(0.140g,0.368mmol,1.2当量),并且将混合物在N₂气氛下在0℃搅拌30分钟。加入3,6-二甲基1,2-苯二胺(0.062g,0.460mmol,1.5当量)和DIPEA(0.2mL,1.07mmol,3.5当量),并且使反应混合物到室温并且搅拌12小时。将反应混合物用水(15mL)稀释并且用DCM萃取。然后将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩,获得粗制酰胺(0.070g,42%)。MS:541.4m/z (M+H)⁺。

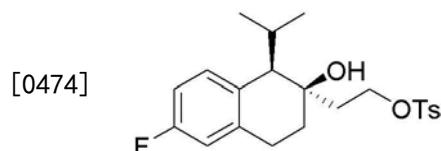
[0470] 向上述粗制酰胺(0.070,0.129mmol,1当量)和对甲苯磺酸(PTSA,0.016g,0.064mmol,0.5当量)在甲苯(30mL)中的混合物在迪安-斯塔克装置上在回流下加热4小时。然后将反应混合物在减压下浓缩。将剩余物用饱和NaHCO₃(15mL)稀释并且用DCM萃取。将合

并的有机层用 Na_2SO_4 干燥并且在减压下浓缩。将剩余物通过CombiFlash层析纯化(使用在DCM中的4-6%MeOH作为洗脱液),获得实施例16(0.015mg,22%)。MS:523.2m/z (M+H)⁺; ¹H NMR: (400MHz,CD₃OD) δ : 7.00 (dd, J =6.0, 8.4Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.81-6.73 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 2.95-2.59 (m, 11H), 2.49-2.46 (m, 8H), 2.30-1.96 (m, 9H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.08 (d, J =6.8Hz, 3H), 0.42 (d, J =6.8Hz, 3H)。

[0471] 实施例17. (1R,2R)-吗啉-4-甲酸2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯

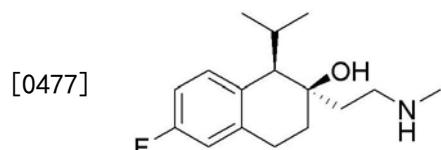


[0473] 步骤1. 4-甲基苯磺酸2-((1R,2R)-6-氟-2-羟基-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酯



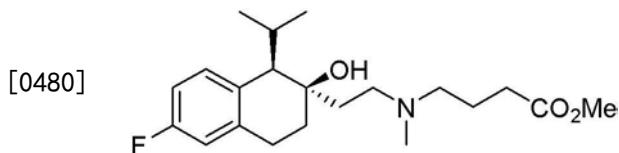
[0475] 向(1R,2R)-6-氟-2-(2-羟乙基)-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇(2g,7.93mmol,1.0当量)在DCM(20mL)中的溶液中加入甲苯磺酰氯(2.0g,11.11mmol,1.4当量)和三乙胺(1.6mL,11.11mmol,1.4当量)。将反应混合物在室温搅拌24小时。将反应混合物加入水(50mL)中,用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机物用 Na_2SO_4 干燥并且浓缩。将粗制化合物通过在硅胶(230-400目)上的柱层析纯化(使用50%乙酸乙酯/己烷作为洗脱液),得到4-甲基苯磺酸2-((1R,2R)-6-氟-2-羟基-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酯,其为透明半固体(1.4g,44%)。

[0476] 步骤2. (1R,2R)-6-氟-1-异丙基-2-(2-(甲基氨基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-醇



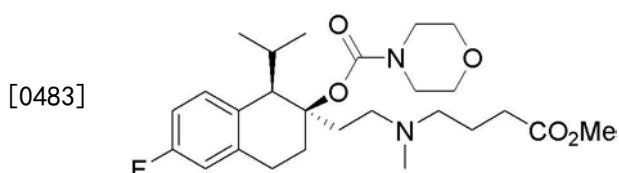
[0478] 将4-甲基苯磺酸2-((1R,2R)-6-氟-2-羟基-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙酯(1g,2.46mmol)和在MeOH(10mL)中的甲胺2M的混合物在密封管中在40℃搅拌12小时。然后将反应混合物加入冰冷水(50mL)中,并且将固体沉淀过滤,用水洗涤,并且在减小的真空压力下干燥,获得(1R,2R)-6-氟-1-异丙基-2-(2-(甲基氨基)乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-醇(630mg,97%)。MS:266.5m/z (M+H)⁺。

[0479] 步骤3. 4-((2-((1R,2R)-6-氟-2-羟基-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)(甲基)氨基)丁酸甲酯



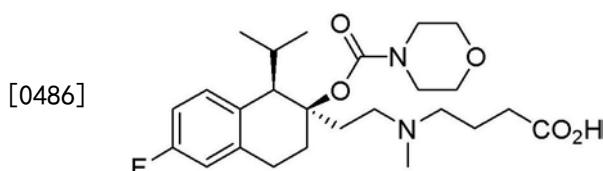
[0481] 向 (1R,2R)-6-氟-1-异丙基-2- (2- (甲基氨基) 乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-醇 (1g, 3.77mmol, 1当量) 在MeCN (3mL) 和三乙胺 (4mL, 18.06mmol, 5当量) 的混合物的溶液中加入4-溴丁酸甲酯 (0.615g, 4.52mmol, 1.2当量) 和KI (0.313g, 1.88mmol 0.5当量)。将反应混合物在60°C搅拌12小时。将反应混合物用水 (50mL) 稀释并且用DCM萃取。然后将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩。将粗制化合物通过在硅胶 (230-400目) 上的柱层析纯化 (使用在DCM中的2.2-2.6%MeOH作为洗脱液) , 得到4- ((1R,2R)-6-氟-2-羟基-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙基) (甲基) 氨基) 丁酸甲酯 (0.800g, 56%)。MS: 366.4

[0482] 步骤4. (1R,2R)-吗啉-4-甲酸6-氟-1-异丙基-2- (2- ((4-甲氧基-4-氧代丁基) (甲基) 氨基) 乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯



[0484] 在0°C, 向4- ((1R,2R)-6-氟-2-羟基-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙基) (甲基) 氨基) 丁酸甲酯 (0.450g, 1.23mmol, 1当量) 在DCM中的溶液中依次加入DIPEA (0.1mL, 6.16mmol, 5当量) 和氯甲酸4-硝基苯酯 (0.619g, 3.08mmol, 2.5当量)。使溶液到室温并且搅拌3小时。然后将反应混合物冷却至0°C并且加入吗啉 (1.1mL, 12.32mmol, 10当量) , 并且在室温搅拌3小时。将反应混合物用水 (20mL) 稀释并且用DCM萃取。将有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩。将粗制化合物通过COMBIFLASH®层析纯化 (使用在DCM中的2.6-3%MeOH作为洗脱液) , 得到 (1R,2R)-吗啉-4-甲酸6-氟-1-异丙基-2- (2- ((4-甲氧基-4-氧代丁基) (甲基) 氨基) 乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯 (0.451g, 70%)。MS: 479.4

[0485] 步骤5. 4- ((1R,2R)-6-氟-1-异丙基-2- ((吗啉-4-羰基) 氧基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙基) (甲基) 氨基) 丁酸



[0487] 向 (1R,2R)-吗啉-4-甲酸6-氟-1-异丙基-2- ((4-甲氧基-4-氧代丁基) (甲基) 氨基) 乙基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯 (0.415g, 0.86mmol, 1当量) 在THF (3mL) 和H₂O (3mL) 中的溶液中加入LiOH (0.159g, 2.60mmol, 3当量) , 并且在室温搅拌2小时。将反应混合物用饱和柠檬酸溶液稀释至酸性pH, 然后用在DCM中的10%MeOH萃取。将合并的有机物用Na₂SO₄干燥并且浓缩, 获得4- ((1R,2R)-6-氟-1-异丙基-2- ((吗啉-4-羰基) 氧基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基) 乙基) (甲基) 氨基) 丁酸 (0.360g, 89%)。MS: 465.2m/z (M+H)⁺。

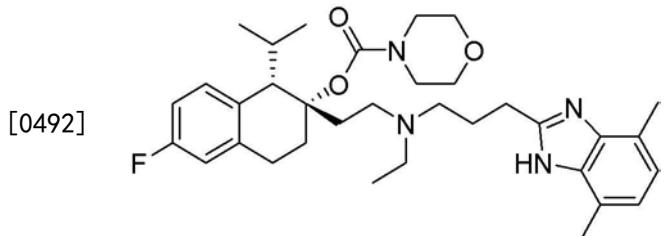
[0488] 步骤6. (1R,2R)-吗啉-4-甲酸2- (2- ((3- (4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 丙基) (甲基) 氨基) 乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯

[0489] 在0°C, 向4- ((1R,2R)-6-氟-1-异丙基-2- ((吗啉-4-羰基) 氧基)-1,2,3,4-四

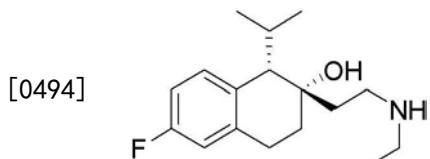
氢萘-2-基)乙基) (甲基)氨基)丁酸(0.360g, 0.77mmol, 1当量)在DMF(3.6mL)中的冷却溶液中加入HATU(0.442g, 0.92mmol, 1.2当量), 并且在N₂气氛下在0℃搅拌30分钟。加入3,6-二甲基1,2-苯二胺(0.147g, 1.08mmol, 1.4当量)和DIPEA(0.4mL, 1.93mmol, 2.5当量), 并且使反应混合物到室温并且搅拌12小时。将反应混合物用水(25mL)稀释并且用DCM萃取。然后将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩以获得粗制酰胺(0.330g, 73%)。MS: 583.4m/z (M+H)⁺。

[0490] 向上述粗制酰胺(0.330g, 0.56mmol, 1当量)和对甲苯磺酸吡啶鎓(PPTS, 0.071g, 0.28mmol, 0.5当量)在甲苯(16mL)中的混合物在迪安-斯塔克装置中在回流下加热4小时。将反应混合物在减压下浓缩, 将剩余物用饱和NaHCO₃(25mL)稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩。将剩余物在CombiFlash柱上纯化(使用在DCM中的2.9-3.2%MeOH作为洗脱液), 获得实施例17(0.100g, 32%)。MS: 565.4m/z (M+H)⁺; ¹H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ: 7.29 (s, 2H), 7.03 (bs, 1H), 6.91-6.85 (m, 2H), 3.67-2.78 (m, 16H), 2.61 (s, 6H), 2.37 (bs, 2H), 2.16-1.99 (m, 4H), 1.10 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.44 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0491] 实施例18. (1S,2S)-吗啉-4-甲酸2-(2-((4-((2-氨基-3,6-二甲基苯基)氨基)-4-氧化代丁基) (乙基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯

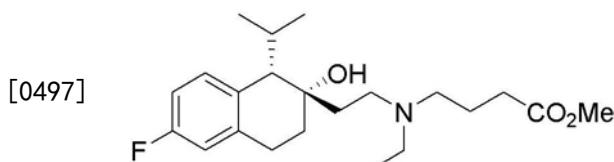


[0493] 步骤1. (1S,2S)-2-(2-(乙基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇



[0495] 将中间体1(1g, 2.46mmol)和乙胺(2M)在MeOH(10mL)中的混合物在密封管中在40℃搅拌12小时。将反应混合物加入冰冷水(50mL)中, 并且将固体沉淀过滤, 用水洗涤, 并且在真空下干燥, 获得(1S,2S)-2-(2-(乙基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇(618mg, 90%)。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.01 (dd, J=6.4, 9.2Hz, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 2.85 (dd, J=6.4, 18.0Hz, 1H), 2.71-2.62 (m, 3H), 2.5-2.33 (m, 4H) 1.89-1.74 (m, 2H), 1.62 (dd, J=8.0, 13.6Hz, 1H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.04 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.97 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.34 (d, J=7.2Hz, 3H)。

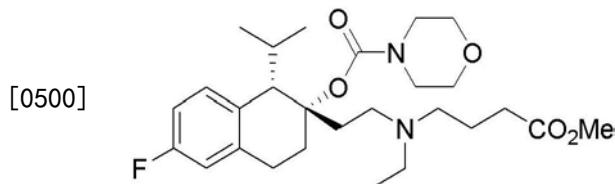
[0496] 步骤2. 4-(乙基(2-((1S,2S)-6-氟-2-羟基-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)氨基)丁酸甲酯



[0498] 向(1S,2S)-2-(2-(乙基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇(1.4g, 5.01mmol, 1当量)在MeCN(3mL)和三乙胺(4mL, 25.08mmol, 5当量)的混合物中的溶液

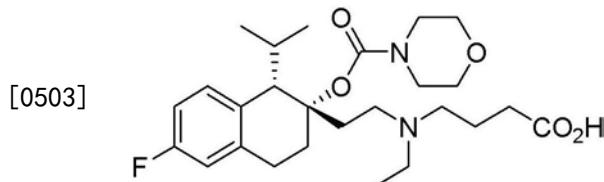
中加入4-溴甲基丁酸酯(1.09g, 6.02mmol, 1.2当量)和KI(0.416g, 2.50mmol, 0.5当量)。将反应混合物在60℃搅拌12小时。然后将反应混合物用水(50mL)稀释并且用DCM萃取。然后将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩。将粗制化合物通过在硅胶(230-400目)上的柱层析纯化(使用在DCM中的2.2-2.6%MeOH作为洗脱液),得到4-(乙基(2-((1S,2S)-6-氟-2-羟基-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)氨基)丁酸甲酯(1.2g, 63%)。MS: 380.2m/z (M+H)⁺

[0499] 步骤3. (1S,2S)-吗啉-4-甲酸2-(2-(乙基(4-甲氧基-4-氧化丁基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基1,2,3,4-四氢萘-2-基酯



[0501] 在0℃,向4-(乙基(2-((1S,2S)-6-氟-2-羟基-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)氨基)丁酸甲酯(0.5g, 1.31mmol, 1当量)在DCM中的溶液中依次加入DIPEA(0.5mL, 4.61mmol, 3.5当量)和氯甲酸4-硝基苯酯(2.0g, 3.29mmol, 2.5当量)。使溶液到室温并且搅拌3小时。然后将反应混合物冷却至0℃并且加入吗啉(0.1mL, 13.1mmol, 10当量),并且将混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并且用DCM萃取。然后将有机层浓缩并且用Na₂SO₄干燥。将粗制化合物通过CombiFlash层析纯化(使用在DCM中的2.6-3%MeOH作为洗脱液),得到(1S,2S)-吗啉-4-甲酸2-(2-(乙基(4-甲氧基-4-氧化丁基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯(0.35g, 54%)。MS: 493.4m/z (M+H)⁺

[0502] 步骤4. 4-(乙基(2-((1S,2S)-6-氟-1-异丙基-2-((吗啉-4-羧基)氧基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)氨基)丁酸



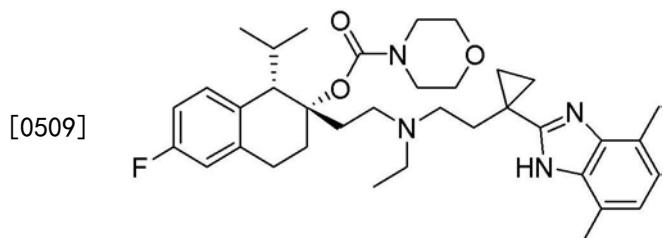
[0504] 向(1S,2S)-吗啉-4-甲酸2-(2-(乙基(4-甲氧基-4-氧化丁基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯(0.59g, 1.19mmol, 1当量)在THF(3mL)和H₂O(3mL)中的溶液中加入LiOH(0.151g, 3.59mmol, 3当量),并且在室温搅拌2小时。将反应混合物用饱和柠檬酸溶液稀释至酸性pH,然后用在DCM中的10%MeOH萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩,获得4-(乙基(2-((1S,2S)-6-氟-1-异丙基-2-((吗啉-4-羧基)氧基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)氨基)丁酸(0.57g, 99%)。MS: 479.4m/z (M+H)⁺。

[0505] 步骤5. (1S,2S)-吗啉-4-甲酸2-(2-((4-((2-氨基-3,6-二甲基苯基)氨基)-4-氧化丁基)乙基)氨基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯

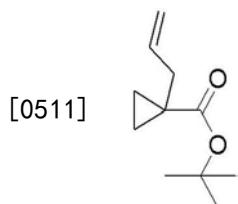
[0506] 在0℃,向4-(乙基(2-((1S,2S)-6-氟-1-异丙基-2-((吗啉-4-羧基)氧基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)氨基)丁酸(0.570g, 1.19mmol, 1当量)在DMF(5.7mL)中的冷却溶液中加入HATU(0.543g, 1.43mmol, 1.2当量),并且在N₂气氛下在0℃搅拌30分钟。加入3,6-二甲基1,2-苯二胺(0.243g, 1.78mmol, 1.5当量)和DIPEA(0.7mL, 4.17mmol, 3.5当量),并且使反应混合物到室温,并且搅拌12小时。将反应混合物用水(25mL)稀释并且用DCM萃取。然后将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩,获得粗制酰胺(0.57g, 80%)。MS: 598.07m/z (M+H)⁺。

[0507] 向上述粗制酰胺 (0.570, 0.95mmol, 1当量) 和PTSA (0.024g, 0.095mmol, 0.1当量) 在甲苯 (30mL) 中的混合物在迪安-斯塔克装置上在回流下加热4小时。然后将反应混合物在减压下浓缩。将剩余物用饱和NaHCO₃ (25mL) 稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄ 干燥并且在减压下浓缩。将剩余物通过CombiFlash层析纯化 (使用在DCM中的2.9-3.2% MeOH作为洗脱液) , 获得化合物实施例18 (65mg, 12%) 。MS: 579.5m/z (M+H)⁺; ¹H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ: 6.98 (dd, J=5.6, 8.4Hz, 1H) , 6.90 (s, 2H) , 6.80 (td, J=2.8, 8.4Hz, 1H) , 6.71 (d, J=9.6Hz, 1H) , 3.6-3.4 (m, 8H) , 2.94-2.87 (m, 3H) , 2.76-2.63 (m, 2H) , 2.55-2.50 (m, 10H) , 2.28-1.95 (m, 6H) , 1.74-1.67 (m, 1H) , 1.08 (d, J=6.8Hz, 3H) , 1.01 (t, J=6.8Hz, 3H) , 0.41 (d, J=6.8Hz, 3H) 。

[0508] 实施例19. (1S,2S)-吗啉-4-甲酸2-((2-(1-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)环丙基)乙基) (甲基)氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯

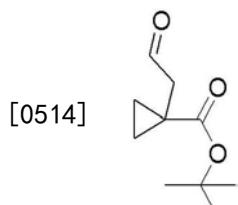


[0510] 步骤1. 1-烯丙基环丙烷-1-甲酸叔丁酯



[0512] 向DIPEA (4.1mL, 29.57mmol, 2.1当量) 在THF (25mL) 中的冷却溶液 (-40°C) 中逐滴加入n-BuLi (2.5M, 在己烷中, 11.2mL, 28.36mmol, 2当量) , 然后将混合物搅拌0.5小时, 然后冷却至-78°C。接下来, 加入环丙烷甲酸叔丁酯 (2g, 14.08mmol, 1当量) 在THF (5mL) 中的溶液, 并且将反应混合物在-78°C搅拌4小时。加入3-溴-1-丙烯 (1-porpene, 3-bromo-) (3.6mL 42.25mmol, 3当量) , 并且将反应混合物在-78°C搅拌2小时。然后将反应用NH₄Cl (30mL) 猥灭并且用DCM萃取。将有机层用Na₂SO₄ 干燥并且浓缩, 得到1-烯丙基环丙烷-1-甲酸叔丁酯 (1.5g, 58%) 。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 5.92-5.81 (m, 1H) , 5.07-5.00 (m, 2H) , 2.28 (d, J=6.8Hz, 2H) , 1.45 (s, 9H) , 1.15 (dd, J=4.0, 3.2Hz, 2H) , 0.67 (dd, 4.0, 2.8Hz, 2H) 。

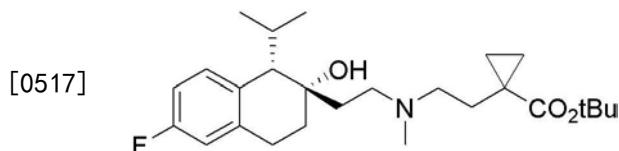
[0513] 步骤2. 1-(2-氧代乙基)环丙烷-1-甲酸叔丁酯



[0515] 在-78°C, 向1-烯丙基环丙烷-1-甲酸叔丁酯 (1g, 5.49mmol, 1当量) 在DCM (12mL) 中的溶液中加入O₃气体直到出现蓝色并且保持稳定。接下来, 向反应混合物中加入N₂气体直到蓝色消失并且溶液变为无色, 然后加入二甲基硫醚 (DMS, 1.14g, 5.49mmol, 3.68当量) 和三

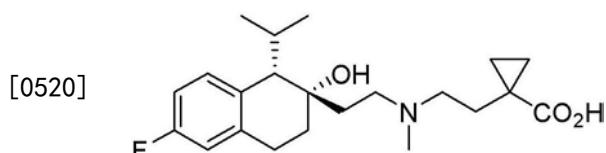
乙胺(1.8mL, 5.36mmol, 10当量), 并且将混合物在室温搅拌1小时。然后将反应混合物用水(20mL)稀释并且用DCM萃取。将有机层用Na₂SO₄干燥。将合并的有机层浓缩至一半体积, 并且在不进行任何进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0516] 步骤3. 1-(2-((1S,2S)-6-氟-2-羟基-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)(甲基)氨基乙基)环丙烷-1-甲酸叔丁酯



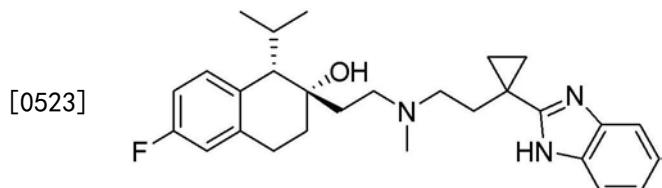
[0518] 向中间体2(0.700g, 2.73mmol, 1当量)在MeOH和催化性AcOH的溶液中加入来自步骤2的1-(2-氧代乙基)环丙烷-1-甲酸叔丁酯在DCM中的溶液, 并且在室温搅拌1小时。然后, 在0℃, 在30分钟内逐份加入NaBH₃CN(0.508g, 8.20mmol, 3.0当量), 并且将所得混合物再搅拌2小时。将反应用饱和NaHCO₃(30mL)猝灭并且用DCM萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩。将粗制化合物通过在硅胶(60-120目)上的柱层析纯化(使用在DCM中的2.4-2.8% MeOH作为洗脱液), 得到1-(2-((1S,2S)-6-氟-2-羟基-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)(甲基)氨基乙基)环丙烷-1-甲酸叔丁酯(0.650g, 56%)。MS: 434.4m/z (M+H)⁺。

[0519] 步骤4. 1-(2-((1S,2S)-6-氟-2-羟基-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)(甲基)氨基乙基)环丙烷-1-甲酸



[0521] 将1-(2-((1S,2S)-6-氟-2-羟基-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)(甲基)氨基乙基)环丙烷-1-甲酸叔丁酯(0.630g, 1.50mmol, 1当量)在二噁烷中的4M HCl(7mL)中的溶液在室温搅拌2小时。将反应混合物用饱和NaHCO₃稀释并且用DCM洗涤, 并且将水层用柠檬酸酸化至pH 6, 并且用在DCM中的10% MeOH萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩, 获得1-(2-((1S,2S)-6-氟-2-羟基-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)(甲基)氨基乙基)环丙烷-1-甲酸(0.450g, 72%)。MS: 378.2m/z (M+H)⁺。

[0522] 步骤5. (1S,2S)-2-(2-((2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)环丙基)乙基)(甲基)氨基乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇



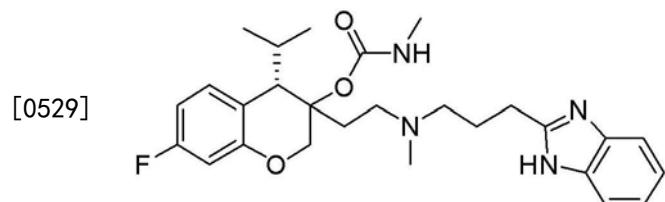
[0524] 在室温, 向1-(2-((1S,2S)-6-氟-2-羟基-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙基)(甲基)氨基乙基)环丙烷-1-甲酸(0.450g, 1.19mmol, 1当量)在DMF(3mL)和吡啶(3mL)中的溶液中加入羰二咪唑(CDI, 290.05g, 1.79mmol, 1.2当量), 并且将混合物在45℃搅拌2小时。然后将反应混合物冷却至室温并且加入邻苯二胺(0.130g, 1.19mmol, 1当量), 并且将反应混合物搅拌12小时。将反应混合物用水(25mL)稀释并且用DCM萃取。然后将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩, 获得粗制酰胺(0.350g, 66%)。MS: 468.3m/z (M+H)⁺。

[0525] 将上述粗制酰胺 (0.350g, 7.79mmol, 1当量) 和PPTS (0.094g, 3.74mmol, 0.5当量) 在甲苯 (17.5mL) 中的溶液在迪安斯塔克上回流4小时。将反应混合物在减压下浓缩, 将剩余物用饱和NaHCO₃ (25mL) 稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩。将剩余物通过combi-flash纯化(使用在DCM中的2.9-3.2%MeOH作为洗脱液), 获得 (1S, 2S)-2-((2-(1-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)环丙基)乙基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇 (0.250g, 74%)。MS: 450.2m/z (M+H)⁺。

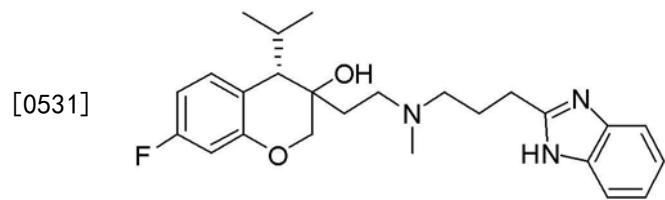
[0526] 步骤6. (1S,2S)-吗啉-4-甲酸2-((2-(1-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)环丙基)乙基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯

[0527] 在0℃, 向 (1S,2S)-2-((2-(1-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)环丙基)乙基)(甲基氨基)乙基)-6-氟-1-异丙基-1,2,3,4-四氢萘-2-醇 (0.250g, 0.556mmol, 1当量) 在DCM中的溶液中依次加入DIPEA (0.4mL, 1.94mmol, 3.5当量) 和氯甲酸4-硝基苯酯 (0.279g, 1.39mmol, 2.5当量)。使溶液到室温并且搅拌3小时。然后将反应混合物冷却至0℃并且加入吗啉 (0.5mL, 5.36mmol, 10当量), 并且将混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物用水 (20mL) 稀释并且用DCM萃取。将有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩。将粗制化合物通过COMBIFLASH®层析纯化(使用在DCM中的2.6-3%MeOH作为洗脱液), 得到实施例19 (0.015g, 05%)。MS: 563.4m/z (M+H)⁺; ¹H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ: 7.41 (bs, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.01 (dd, J=6.0, 8.4Hz, 1H), 6.83 (td, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.75 (dd, J=2.0, 9.6Hz, 1H), 3.59 (bs, 4H), 3.43-3.47 (m, 4H), 2.95 (dd, J=6.4, 18.0Hz, 1H), 2.82-2.32 (m, 7H), 2.25 (s, 3H), 2.11-2.03 (m, 4H), 1.95 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.39-1.21 (m, 4H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.94-0.90 (m, 2H), 0.43 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0528] 实施例20A和20B. (4S)-甲基氨基甲酸3-((3-s(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-基酯(两种非对映异构体)



[0530] 步骤1. (4S)-3-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-醇(非对映异构体的混合物)



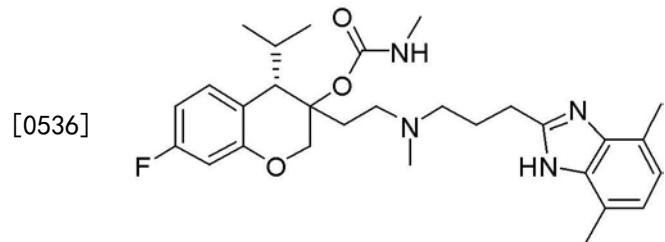
[0532] 将4-甲基苯磺酸2-((4S)-7-氟-3-羟基-4-异丙基色满-3-基)乙酯 (0.150g, 0.367mmol, 1.0当量) 和3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-甲基丙-1-胺 (0.069g, 0.367mmol, 1当量) 在三乙胺 (1mL) 中的溶液在60℃搅拌24小时。将反应混合物用水 (20mL) 猥灭并且在DCM中萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并且浓缩。将粗制化合物通过在硅胶 (230-400目) 上的柱层析纯化(使用在DCM中的3-4%MeOH作为洗脱液), 得到 (4S)-3-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-醇, 其为非

对映异构体的混合物 (0.050g,)。MS: 426.55m/z (M+H)⁺。两种非对映异构体可以被命名为 (3S,4S)-3-((2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-醇和 (3R,4S)-3-((2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-醇。

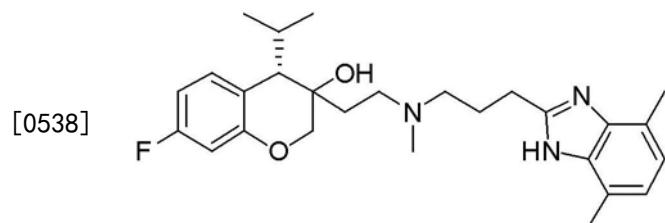
[0533] 步骤2. (4S)-甲基氨基甲酸3-((2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-基酯(丙种非对映异构体)

[0534] 在0℃,向来自步骤1的 (4S)-3-((2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-醇 (0.050g, 0.117mmol, 1当量) 在DCM (1.5mL) 中的溶液中依次加入DIPEA (0.08mL, 0.587mmol, 5当量) 和氯甲酸4-硝基苯酯 (0.071g, 0.352mmol, 3当量)。使溶液到室温并且搅拌3小时。然后将反应混合物冷却至0℃并且加入在MeOH (1.1mL) 中的33% MeNH₂, 并且将混合物在室温搅拌3小时。然后将反应混合物用水 (20mL) 稀释并且用DCM萃取。将有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩。将粗产物通过制备型TLC纯化(使用在DCM中的10% MeOH作为流动相), 获得实施例20A和20B, 其为单个的非对映异构体 (0.015g, 26%)。MS: 483.6m/z (M+H)⁺; 1H-NMR (CD₃OD) : δ 7.49 (dd, J=3.2, 6.0Hz, 2H), 7.20 (dd, J=3.2, 6.0Hz, 2H), 7.03 (dd, J=6.4, 8.4Hz, 1H), 6.61 (td, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.50 (dd, J=2.4, 10.4Hz, 1H), 4.26 (dd, J=2.0, 11.2Hz, 1H), 4.03 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.89 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.70-2.43 (m, 7H), 2.30-1.84 (m, 8H), 1.12 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.56 (d, J=6.8Hz, 3H)。该非对映异构体可以被命名为 (3S,4S)-甲基氨基甲酸3-((2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-基酯和 (3R,4S)-甲基氨基甲酸3-((2-((3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-基酯。

[0535] 实施例21A和21B. (4S)-甲基氨基甲酸3-((2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-基酯(两种非对映异构体)



[0537] 步骤1. (4S)-3-((2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-醇(非对映异构体的混合物)



[0539] 使用类似于实施例20的程序来制备标题化合物。将4-甲基苯磺酸2-((4S)-7-氟-3-羟基-4-异丙基色满-3-基)乙酯 (0.170g, 0.416mmol, 1.0当量) 和3,6-二甲基-2-苯胺 (0.145g, 0.416mmol, 1当量) 在三乙胺 (1mL) 中的溶液在60℃搅拌24小时。将反应混合物用水 (20mL) 稀释并且在DCM中萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并且浓缩。将粗制化合物通过在硅胶 (230-400目) 上的柱层析纯化(使用3-4% DCM/MeOH作为洗脱液), 得

到(4S)-3-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-醇,其为非对映异构体的混合物(0.060g,32%)。MS:454.65m/z (M+H)⁺。该非对映异构体可以被命名为(3S,4S)-3-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-醇和(3R,4S)-3-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-醇。

[0540] 步骤2.(4S)-甲基氨基甲酸3-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-基酯(丙种非对映异构体)

[0541] 在0℃,向来自步骤1的(4S)-3-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-醇(0.060g,0.132mmol,1当量)在DCM(1.2mL)中的溶液中依次加入DIPEA(0.1mL,0.662mmol,5当量)和氯甲酸4-硝基苯酯(0.075g,0.375mmol,3当量)。使溶液到室温并且搅拌3小时。然后将反应混合物冷却至0℃并且加入在MeOH(1mL)中的33%MeNH₂,并且将混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并且用DCM萃取。将有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩。将粗物质通过制备型TLC纯化(使用在DCM中的10%MeOH作为流动相),获得实施例21A和21B,其为单个的非对映异构体(0.010g,13%)。MS:511.4m/z (M+H)⁺;1H-NMR (CD₃OD):δ 7.00 (dd,J=6.8,8.4Hz,1H),6.90 (s,2H),6.60 (td,J=11.2,2.4Hz,1H),6.40 (dd,J=2.4,10.0Hz,1H),4.22 (dd,J=2.0,11.2Hz,1H),4.03 (d,J=11.2Hz,1H),3.30 (s,1H),2.99 (t,J=11.2Hz,2H),2.87-2.30 (m,16H),2.14-1.93 (m,4H),1.11 (d,J=6.8Hz,3H),0.55 (d,J=7.2Hz,3H)。该非对映异构体可以被命名为(3S,4S)-甲基氨基甲酸3-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-基酯和(3R,4S)-甲基氨基甲酸3-(2-((3-(4,7-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙基)(甲基)氨基)乙基)-7-氟-4-异丙基色满-3-基酯。

[0542] 实施例A.通过CCK-8试剂的细胞增殖测定

[0543] 在含有5%CO₂的潮湿气氛中,将人胶质瘤细胞系U251维持在补充有在56℃灭活的10%胎牛血清(Gibco,Cat#10082-147)、100U/mL青霉素和100μg/mL链霉素(Gibco,Cat#15140-122)(在37℃)和1%MEM非必需氨基酸(Sigma,Cat#M7145)的DMEM(Gibco,Cat#10569-10)中。将细胞在200μL体积/孔的情况下以2.5x 10³个细胞/孔接种在96孔板(BD falcon,Cat#353072)中并且保存在37℃/5%CO₂培养箱中进行0/N温育。事先基于生长曲线来优化接种密度。在第二天,一式三份地将铺板细胞与每种测试化合物以八个不同浓度(100、50、25、12.5、6.25、3.125、1.5和0.78)温育。对于各个板中的测定,DMSO用作媒介物对照并且培养基用作空白对照。将DMSO的百分比在整个板上保持均匀(<1%)。将经化合物处理的细胞在37℃/5%CO₂培养箱中温育72小时。在温育期后,在所有孔中加入10μL/孔CCK-8试剂(Dojindo,Cat#CK04),并且将板在37℃/5%CO₂培养箱中保存3小时。在CCK-8温育后,使用分光光度计(BMG,Omega Polar Star)在450nm测量吸光度。相对于媒介物对照计算每个浓度下的生存能力%值,并且使用graph pad prism软件计算EC₅₀值并且示于表A中。

[0544] 表A.

| 实施例 | U251 (EC₅₀/μM) | 实施例 | U251 (EC₅₀/μM) |
|-----------|----------------------------------|------------|----------------------------------|
| 1 | 6 | 12 | 12 |
| 2 | 10 | 13 | 4.6 |
| 3 | 6 | 14 | 3.8 |
| 4 | 2.5 | 15 | 4.8 |
| 5 | 10 | 16 | 6 |
| 6 | 15 | 17 | 4.3 |
| 7 | 7.7 | 18 | 28 |
| 8 | 6.8 | 19 | 23 |
| 9 | 68 | 20A | 54 |
| | | 20B | 12 |
| 10 | 9.5 | 21A | 7 |
| | | 21B | 9 |
| 11 | 2.5 | 米贝拉地尔 | 12 |

实施例B. 使用人肝微粒体的细胞色素P450-3A4

[0546] CYP3A4抑制测定使用人肝微粒体进行,该人肝微粒体购自Invitrogen并且设计为在生理条件下筛选潜在的细胞色素P450抑制剂。首先制备以下试剂/混合物: (i) 测定缓冲液:0.1M磷酸盐缓冲液pH-7.4 (ii) 辅助因子:在测定缓冲液中制备15mM储备溶液。测定中的最终浓度-1.5mM (iii) 底物-制备50mM DMSO储备溶液用于睾酮。由此,在MeCN中制备10mM子储备溶液。此外,在测定缓冲液中制备700μM工作储备溶液。测定中的最终浓度-70μM (iv) 酶:20mg/mL储备溶液由制造商提供。测定中的最终浓度为0.5mg/mL。在实验开始时,在测定缓冲液中制备各个浓度的化合物(7个不同浓度)或阳性对照(单一浓度的酮康唑(Ketoconazole))。对于100μL的最终反应体系,加入2.5μL的HLM(20mg/ml)、50μL的每个浓度的测试化合物/参考化合物。随后,加入10μL底物(睾酮-700μM)和10μL辅助因子(NADPH; 15mM)。通过加入测定缓冲液将体积增加到100μL。将DMSO浓度在所有反应上保持均匀(0.5%)。然后,将反应在37℃温育45分钟。在温育期结束后,通过加入200μL的含有内标(地塞米松)的冷冻MeCN来终止反应。然后将样品离心并且使用LCMS/MS分析上清液。相对于内标进行数据归一化,并且相对于DMSO对照计算%抑制。使用Graph Pad Prism软件计算IC₅₀值并且示于表B中。

实施例C. 使用人肝微粒体的细胞色素P450-2D6

[0548] CYP2D6抑制测定使用人肝微粒体进行,该人肝微粒体购自Invitrogen并且设计为在生理条件下筛选潜在的细胞色素P450抑制剂。首先制备以下试剂/混合物: (i) 测定缓冲液:0.1M磷酸盐缓冲液pH-7.4 (ii) 辅助因子:在测定缓冲液中制备15mM储备溶液。测定中的最终浓度-1.5mM (iii) 底物-制备50mM DMSO储备溶液用于丁呋洛尔(bufuralol)。由此,在MeCN中制备10mM子储备溶液。此外,在测定缓冲液中制备50μM工作储备溶液。测定中的最终

浓度-5 μ M (iv) 酶: 20mg/mL 储备溶液由制造商提供。测定中的最终浓度为0.25mg/mL。在实验开始时, 在测定缓冲液中制备各个浓度的化合物(7个不同浓度)或阳性对照(单一浓度的奎尼丁(Quinidine))。对于100 μ L的最终反应体系, 加入1.25 μ L的HLM(20mg/ml)、50 μ L的测试化合物/参考化合物的2X储备溶液(从每个浓度)。随后, 加入10 μ L底物(丁呋洛尔-50 μ M)和10 μ L辅助因子(NADPH; 15mM)。通过加入测定缓冲液将体积增加到100 μ L。然后, 将反应在37°C温育10分钟。在温育期结束后, 通过加入200 μ L的含有内标(普萘洛尔(Propranolol))的冷冻MeOH来终止反应。然后将样品离心并且使用LCMS/MS分析上清液。相对于内标进行数据归一化, 并且相对于DMSO对照计算%抑制。使用Graph Pad Prism软件计算IC₅₀值并且示于表B中。

[0549] 表B.

| 实施例 | CYP3A4 | CYP2D6 | 实施例 | CYP3A4 | CYP2D6 |
|-----------|--------|--------|----------------|--------|--------|
| 1 | 19 | 0.5 | 13 | nt | nt |
| 2 | 16 | 3 | 14 | nt | nt |
| 3 | 25 | 5 | 15 | 27 | 18 |
| 4 | 20 | 24 | 16 | 19 | 7 |
| 5 | 6 | 19 | 17 | nt | nt |
| 6 | 13 | 2 | 18 | nt | nt |
| 7 | nt | nt | 19 | nt | nt |
| 8 | nt | nt | 20A/20B | nt | nt |
| 9 | 26 | nt | 21A/21B | 15 | 3 |
| 10 | 9 | nt | 米贝拉地 尔 | 0.72 | 0.72 |
| 11 | >30 | 12 | | | |
| 12 | 7.9 | nt | | | |

[0551] nt=没有测试

[0552] 实施例D.Ca_{v3}膜片钳记录

[0553] 在表达T型通道(由Ca_{v3.1}、Ca_{v3.2}或Ca_{v3.3}通道编码)的HEK293细胞上进行全细胞电压钳记录。所有实验均在室温进行。使用MultiClamp 700B放大器来记录全细胞电流, 并且使用pCLAMP10.4软件(Molecular Devices, LLC, Sunnyvale CA, USA)进行离线分析。为了记录HEK293细胞中的钙电流, 外部溶液由115胆碱-CL、20TEA-C1、2CaCl₂、10葡萄糖和10HEPES(pH 7.3-7.4, 用TEA-OH调节)构成(以mM计)。在-100mV的保持电位下记录钙电流, 然后去极化至-30mV达100ms以激活HEK细胞中表达的Ca_{v3.1}、Ca_{v3.2}或Ca_{v3.3}。10秒的脉冲间隔使得通道从失活状态恢复, 并且获得稳定的电流记录。在全细胞构型后, 尖端电阻分批为3-4M Ω , 并且串联电阻小于10M Ω 。通常经由快速溶液交换系统使用8个细小塑料管施加测试化合物,

所述塑料管平行地粘贴在固定器中并且紧靠记录的细胞定位。将电流响应相对于对照进行归一化,计算百分比抑制,并且使用XLFIT (IDBS, Surrey, UK) 或Prism (GraphPad Software, LA Jolla, CA, US) 生成S形剂量响应曲线以使用以下等式计算IC50值和Hill斜率: $Y = \text{底} + (\text{顶}-\text{底}) / 1 + 10^{((\text{LogEC50}-X) - \text{Hill斜率})}$ 。表C中提供了对于T型Cav3通道抑制的代表性结果。IC50值以微摩尔单位给出。

[0554] 表C.

| 实施例 | IC50 (uM) | | |
|-------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Ca _{v3.1} | Ca _{v3.2} | Ca _{v3.3} |
| 米贝拉地尔 | 0.341 | 0.727 | 0.198 |
| 15 | 0.139 | 0.335 | 0.212 |

[0555] [0556] 其他实施方案

[0557] 根据以上描述,除本文中描述的那些之外,本发明的各种修改对本领域技术人员将是明显的。应当理解,虽然已经结合其详述描述了本发明,但是以上描述意图举例说明而不是限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求的范围限定。其他方面、优点和修饰在所附权利要求的范围内。

[0558] 本文中引用的各个参考文献(包括但不限于本申请中引用的所有专利、专利申请和出版物)均通过引用以其整体结合于此。