



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111741954 B

(45) 授权公告日 2024. 04. 02

(21) 申请号 201980014281.7
 (22) 申请日 2019.02.20
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 111741954 A
 (43) 申请公布日 2020.10.02
 (30) 优先权数据
 18157881.6 2018.02.21 EP
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2020.08.19
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/EP2019/054208 2019.02.20
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02019/162323 EN 2019.08.29
 (73) 专利权人 勃林格殷格翰国际有限公司
 地址 德国殷格翰
 (72) 发明人 D·博斯 G·达曼
 H·恩格尔哈特 M·佩特罗齐
 D·沙恩
 (74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
 专利代理人 封新琴
 (51) Int. Cl.
 C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)
 C07D 407/14 (2006.01)
 C07D 409/14 (2006.01)
 C07D 491/04 (2006.01)
 A61K 31/4439 (2006.01)
 A61K 31/444 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 104379575 A, 2015.02.25
 CN 104520291 A, 2015.04.15

Gerald Lelais等. Discovery of EGF816, a Novel, Potent, and WT Sparing Covalent Inhibitor of Oncogenic (L858R, ex19del) and Resistant (T790M) EGFR Mutants for the Treatment of EGFR Mutant Non-Small-Cell Lung Cancers.《J. Med. Chem.》.2016,6671-6689.

Emanuela Gancia等. Discovery of LRRK2 inhibitors by using an ensemble of virtual screening methods.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2017,2520-2527.

审查员 张旋

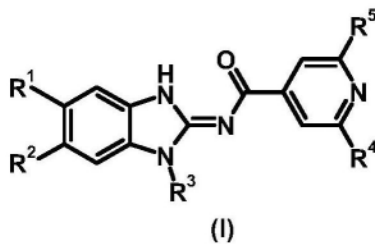
权利要求书5页 说明书144页

(54) 发明名称

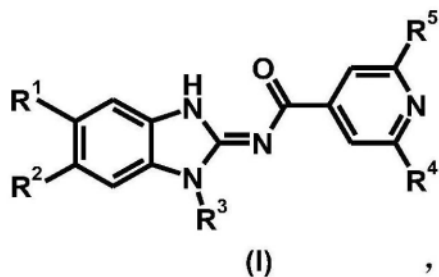
用作EGFR抑制剂的新型苯并咪唑化合物及衍生物

(57) 摘要

本发明涵盖式(I)的化合物,其中基团R¹至R⁵具有权利要求书和说明书中给定的含义,它们用作突变EGFR抑制剂的用途,包含此类化合物的药物组合物及其用作药物/医学用途的用途,尤其是作为用于治疗的和/或预防肿瘤疾病的药剂。



1. 式 (I) 的化合物



其中

R^1 为 $-(CH_2)_n-A$;

n 为 0 或 1;

A 为 3-11 元杂环基, 其任选地被 1 个或多个、相同或不同的取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)₂ 以及二价取代基 = 0;

或

R^1 选自 C_{1-6} 烷基、卤素和氢;

R^2 为 $-(CH_2)_m-B$;

m 为 0 或 1;

B 为 3-11 元杂环基, 其任选地被 1 个或多个、相同或不同的取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)₂ 以及二价取代基 = 0;

或

R^2 选自卤素和氢;

R^3 选自 C_{3-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 4-7 元杂环基, 其中所述 C_{3-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 4-7 元杂环基均任选地被 1 个或多个 -OH 取代;

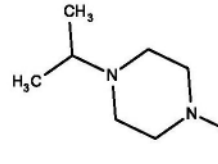
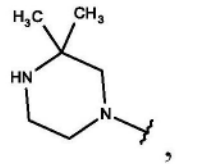
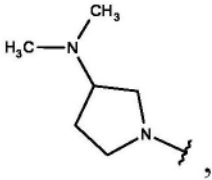
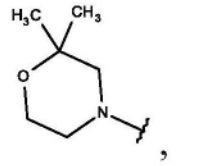
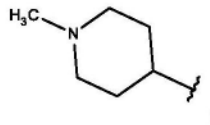
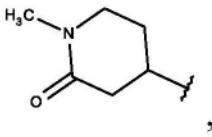
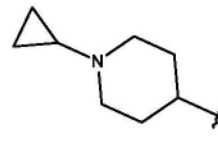
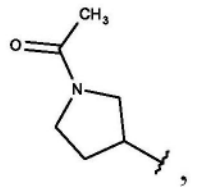
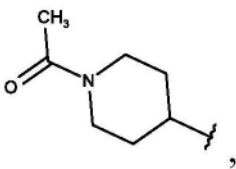
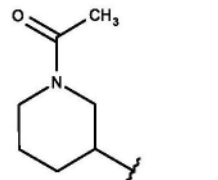
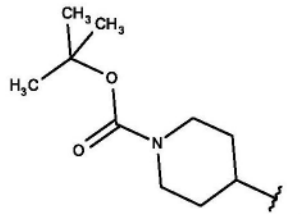
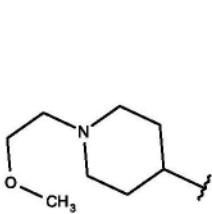
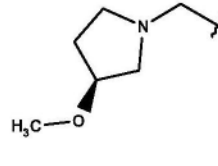
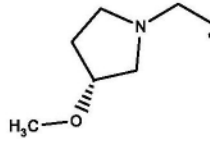
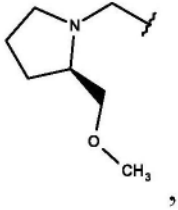
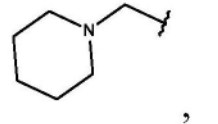
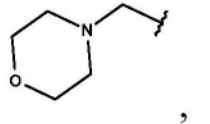
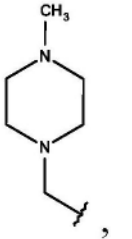
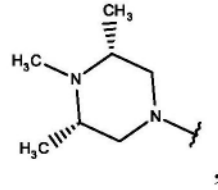
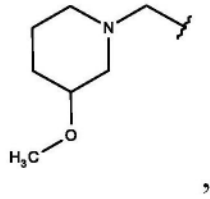
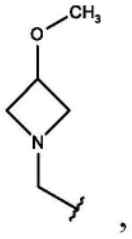
R^4 选自苯基、5-6 元杂芳基和 9 元杂芳基, 其中所述苯基、5-6 元杂芳基和 9 元杂芳基均任选地被 1 个或多个、相同或不同的取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基、卤素、羟基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 $-C(O)NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)N(C_{1-6}$ 烷基)₂ 和 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ $N-C_{1-6}$ 烷基;

R^5 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、卤素、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基) 和 $-N(C_{1-4}$ 烷基)₂;

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中

R^1 选自



14. 根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗 and/或预防疾病和/或病况的药物中的用途,所述疾病和/或病况中突变EGFR的抑制具有治疗益处。

15. 根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗 and/或预防癌症的药物中的用途。

16. 根据权利要求15所述的用途,其中所述癌症选自肺癌、脑癌、结直肠癌、膀胱癌、尿路上皮癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、头颈癌、胰腺癌、胃癌和间皮瘤组成的组。

17. 根据权利要求14和15中任一项所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐在至少一种其它药理学活性物质的之前或之后给药,或与至少一种其它药理学活性物质一起给药。

18. 根据权利要求14和15中任一项所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐与治疗有效量的至少一种其它药理学活性物质组合给药。

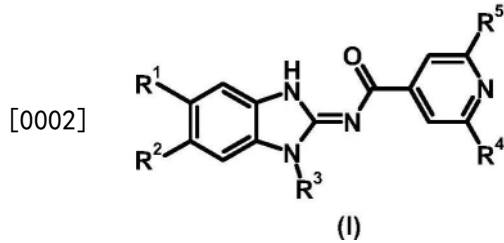
19. 药物组合物,其包含根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

20. 药物制剂,其包含根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种其它药理学活性物质。

用作EGFR抑制剂的新型苯并咪唑化合物及衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及式(I)的新型取代的苯并咪唑及衍生物



[0003] 其中基团 R^1 至 R^5 具有权利要求书和说明书中给定的含义,它们用作突变EGFR抑制剂的用途,包含此类化合物的药物组合物及其用作药物/医学用途的用途,尤其是作为用于治疗 and/或预防肿瘤疾病的药剂。

背景技术

[0004] 表皮生长因子受体(EGFR)是转导有丝分裂信号的受体酪氨酸激酶。在腺癌组织学中,约12%至47%的非小细胞肺癌(NSCLC)肿瘤中发现EGFR基因突变(Midha, 2015)。在NSCLC肿瘤中发现的两个最常见的EGFR改变是EGFR基因第19外显子(del19)和L858R的短读框内缺失,L858R是第21外显子的单一错义突变(Konduri, 2016)。这两种突变引起与配体无关的EGFR活化,并统称为EGFR M+。EGFR中的Del19和L858R突变使NSCLC肿瘤对EGFR酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的治疗敏感。临床经验表明,在第一、第二和第三代EGFR TKI埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、阿法替尼(afatinib)和奥希替尼(osimertinib)的第一线治疗中,EGFR M+ NSCLC患者的客观缓解率约为60-85%(Mitsudomi, 2010; Park, 2016; Soria, 2017; Zhou, 2011)。这些响应表明,EGFR M+ NSCLC细胞和肿瘤依赖于瘤原性的EGFR活性来维持生存和增殖,确立了del19或L858R突变的EGFR作为治疗NSCLC的有效药物靶点和预测性生物标志物。FDA批准第一代EGFR TKI埃罗替尼和吉非替尼以及第二代TKI阿法替尼用于EGFR M+ NSCLC患者的第一线治疗。

[0005] 尽管患者的肿瘤响应伴随着明显的肿瘤缩小,但响应通常并不持久,大多数患者在使用第一代和第二代EGFR TKI治疗后的10至12个月内复发(Mitsudomi, 2010; Park, 2016; Soria, 2017; Zhou, 2011)。最主要的分子机制的潜在进展是在第一代和第二代EGFR抑制剂治疗的患者中,有50%至70%的患者获得了EGFR的第二级突变,即T790M(Blakely, 2012; Kobayashi, 2005)。这种突变减弱了第一代和第二代TKI在细胞测定中的抑制活性(参见表13中的数据)。

[0006] 已开发出突变选择性和共价的第三代EGFR TKI,例如奥希替尼,其可有效抑制具有和不具有第二级T790M抗性突变的EGFR第一级突变del19和L858R(Cross, 2014; Wang, 2016)。最近证实的第三代EGFR TKI奥希替尼在EGFR M+T790M阳性NSCLC的二线治疗中的功效在临床上证明肿瘤细胞的存活和增殖取决于突变的EGFR等位基因(Jänne, 2015; Mok, 2016)。先前接受早期EGFR TKI治疗的EGFR M+T790M阳性患者中,约有70%对第二线的奥希替尼治疗有响应。但是,疾病进展会在平均持续10个月后发生(Mok, 2016)。已在小部分患者

中研究了对第三代EGFR TKI获得性耐药的潜在机制,且该机制已开始出现(Ou,2017)。最近的数据表明,一种主要的耐药机制是在约20-40%的奥希替尼TKI复发的二线患者中获得了第三级EGFR突变(Ortiz-Cuaran,2016;Ou,2017;Song,2016;Thress,2015;Yu,2015)。第三代TKI(例如奥希替尼)通过残基C797与EGFR共价连接(Cross,2014;Wang,2016)。在细胞模型中,C797S突变消除了所测试的第三代TKI的活性(Thress,2015)(参见表13中的数据)。在二线患者中,突变C797S优先与EGFR del19基因型结合发现,并且与T790M突变(顺式构型)位于相同的等位基因上(占82%的C797S+患者)(Piotrowska,2017)。至关重要的是,在奥希替尼进展的二线患者中出现的EGFR del19/L858R T790M C797S顺式突变激酶变体(Ortiz-Cuaran,2016;Ou,2017;Song,2016;Thress,2015;Yu,2015)不再被第一、第二或第三代EGFR TKI抑制(Thress,2015)(参见表13中的数据)。基于在奥希替尼的进展检测到C797S突变的事实(Ortiz-Cuaran,2016;Ou,2017;Song,2016;Thress,2015;Yu,2015),EGFR del19/L858R T790M C797S患者中的肿瘤细胞存活和增殖可能依赖于此突变等位基因,并且可以通过靶向此等位基因来抑制。最近,在奥希替尼进展的EGFR M+ NSCLC二线患者中,描述了比C797S更低的其它EGFR耐药突变:L718Q、L792F/H/Y和C797G/N(Bersanelli,2016;Chen,2017;Ou,2017)。

[0007] 第三代EGFR TKI奥希替尼最近也显示出了对以前未经治疗的EGFR M+ NSCLC患者的疗效(Soria,2017)。平均病程19个月后,发生疾病进展。虽然尚未对一线奥希替尼治疗后的EGFR抗性突变谱进行广泛研究,但首个可用数据还表明,消除了奥希替尼活性的突变C797S的出现(Ramalingam,2017)。

[0008] 没有已批准的EGFR TKI可抑制EGFR del19/L858R T790M C797S变体(在患者接受二线奥希替尼治疗进展的等位基因)这一事实突显了对下一代EGFR TKI(“第四代EGFR TKI”)的医疗需求。无论是否存在两个常见的抗药性突变T790M和C797S,尤其是EGFR del19 T790M C797S,第四代EGFR TKI都应有效抑制EGFR del19或L858R。通过该化合物对另外的抗性突变的活性,例如对潜在的奥希替尼抗性突变C797X(X=S,G,N)和L792F/H/Y的活性,将增强这种第四代EGFR TKI的实用性。该分子对还没有T790M和/或C797S突变的EGFR del19或L858R变体的广泛活性将确保该新化合物作为单药治疗可以有效地应对患者肿瘤中预期的等位基因复杂性。为促进有效剂量给药并降低EGFR介导的靶点毒性,第四代EGFR TKI不应抑制野生型EGFR。整个人类激酶组内的高选择性将降低化合物的脱靶毒性。第四代EGFR TKI的另一个理想特性是有效渗透到大脑中的能力(血脑屏障渗透),以便能够治疗脑转移和脑膜疾病。最后,与现有的EGFR TKI相比,第四代EGFR TKI的耐药性降低,以增加患者的响应持续时间。

[0009] 第四代EGFR TKI的上述特性将允许治疗在使用第三代TKI(例如奥希替尼)(例如基因型EGFR del19/L858R T790M C797S)的二线治疗后发生进展的患者,这些患者目前没有针对性治疗方案。此外,这些特性还可能使第四代EGFR TKI在较早的治疗线患者中(例如在具有EGFR C797S突变的第一线奥希替尼治疗中进展的患者以及第一线患者)提供更长的响应持续时间。第四代EGFR TKI对诸如T790M、C797X(X=S,G,N)和L792X(X=F,H,Y)等抗性突变的活性可能会延迟通过在NSCLC肿瘤中的EGFR靶内突变产生抗性。上面概述的特征将第四代EGFR TKI定义为能够有效靶向携带EGFR del19/L858R T790M C797X/L792X变体的NSCLC肿瘤患者的第一个EGFR TKI。此外,第四代EGFR TKI将是第一个C797X活性化合物,该

化合物也抑制T790M阳性等位基因,具有EGFR野生型保留活性并有效渗透至大脑中。

[0010] 在先前描述的EGFR抑制剂化合物中尚未实现上述特征。在过去的几年中,选择性靶向突变的EGFR引起了越来越多的关注。直到今日,针对上述特征,已经进行了数种努力来鉴定和优化针对EGFR突变体的催化位点或EGFR蛋白的变构位点的抑制剂,但仅获得有限的成功。

[0011] 最近,已经发表了许多可以克服EGFR抗性突变的EGFR抑制剂,所述EGFR抗性突变包括T790M突变、C797S突变及其组合(Zhang, 2017; Park, 2017; Chen, 2017; Bryan 2016; Juchum, 2017; Günther, 2017; WO 2017/004383)。大多数已公开的分子是基于喹唑啉的第二代EGFR抑制剂的非共价变体(Patel, 2017; Park, 2017; Chen, 2017)。然而,这些公开的分子要么是对EGFR野生型(wt)选择性低的弱抑制剂(Patel, 2017; Chen, 2017),要么被设计为仅与del119/T790M/C797S突变体特异性结合,而对其它EGFR变体组合和突变无活性(Park, 2017)。其它已发表的化合物类别仅在L858R激活背景下显示针对T790M和T790M/C797S抗性突变的活性(Bryan 2016; Juchum, 2017; Günther, 2017)。然而,由于这些突变和突变组合仅在一小部分患者群体中观察到,并且由于转移性肿瘤中的等位基因复杂性可能很高,因此它们极不可能满足能够发展为有效的EGFR抑制剂的必要标准。

[0012] 以下现有技术文献公开了非共价化合物,作为对带有EGFR的T790M具有活性的突变选择性EGFR抑制剂:WO 2014/210354;WO 2014/081718;Heald, 2015;Hanan, 2014; Lelais, 2016; Chan, 2016。

[0013] 尽管据称上述文献中的化合物对两种最常见的EGFR激活/抗性突变组合del119/T790M和L858R/T790M具有活性,但它们中的大多数对较普遍的del119/T790M突变仅表现出弱活性,但它们也对仅带有第一级激活突变del119和L858R的EGFR没有亲和力。由于患者中EGFR突变的异质性,这种相对于单激活突变的活性对双突变EGFR的选择性抑制是非常不利的,并且可能导致功效有限。另外,大多数化合物对EGFR wt仅显示出很小的选择性,已知EGFR wt是导致EGFR靶标治疗常见不良反应(腹泻,皮疹)的主要因素,其导致靶标特异性毒性。这种特定的细胞毒性成分是不希望的,因为它可能导致治疗患者的不良事件。

[0014] 以下现有技术文献公开了基于氨基苯并咪唑的化合物作为EGFR选择性抑制剂,其对致癌驱动子突变L858R和del119均具有活性,并且对T790M抗性突变及其组合具有活性:WO 2013/184757;WO 2013/184766,WO 2015/143148,WO 2015/143161,WO 2016/185333; Lelais, 2016; Jia, 2016。

[0015] 以下现有技术文献公开了基于氨基苯并咪唑的其它化合物:WO 2003/030902、WO 2003/041708、WO 2004/014369、WO 2004/014905、WO 2005/079791、WO 2007/133983、WO 2012/018668、WO 2014/036016、WO 2016/176473、WO 2017/049068、WO 2017/049069。

[0016] 根据本发明所述的化合物(I)与这些现有技术文献中公开的化合物具有相同的该碱性氨基苯并咪唑骨架。然而,先前公开的氨基苯并咪唑被设计为在分子中带有反应性(弹头(warhead))基团的共价EGFR抑制剂。这些抑制剂的活性主要由与EGFR蛋白的C797残基的共价结合驱动,因此取决于反应性基团。这导致对C797S抗性突变的高度敏感性(Engel, 2016)。然而,没有衍生自这些现有技术的氨基苯并咪唑的反应性(弹头)基团的相应化合物仅显示出对EGFR突变体的弱残留活性(参见表13中的数据)。这使它们作为非共价EGFR抑制剂无效,并限制了它们作为广泛的EGFR突变体抑制剂的用途。因此,在这种背景下,本领域

技术人员不会将先前已知的氨基苯并咪唑骨架视为鉴定具有如上文所定义的第四代EGFR抑制剂的特征的EGFR抑制剂的有前景的起点。

[0017] 前述公开的化合物均未显示出有效且临床相关的EGFR抗性突变靶向抑制剂的所需特性。

[0018] 总之,根据本发明所述的化合物(I)对具有或没有T790M和/或C797S突变的EGFR del119或EGFR L858R变体表现出广泛的活性,这确保了该化合物作为单药治疗可以有效地应对患者肿瘤中预期的等位基因复杂性。为了促进有效剂量给药并降低EGFR介导的靶上毒性,根据本发明所述的化合物对于野生型EGFR具有降低的抑制潜力。化合物(I)在整个人类激酶组内中显示出高选择性,这可能会降低化合物的脱靶毒性。根据本发明所述的化合物(I)的另一个特性是潜在地渗透到大脑中的能力(血脑屏障渗透),以便用于治疗脑转移和柔脑膜疾病。除了抑制作用和效力外,本文公开的化合物还显示出良好的溶解性和精细调节的DMPK特性。

[0019] 参考文献

[0020] Bersanelli,B.et al.(2016).L718Q Mutation as New Mechanism of Acquired Resistance to AZD9291 in EGFR-Mutated NSCLC.Journal of Thoracic Oncology 11, e121-e123.

[0021] Blakely,C.M.et al.(2012).Resiliency of lung cancers to EGFR inhibitor treatment unveiled,offering opportunities to divide and conquer EGFR inhibitor resistance.Cancer Discov.2,872-875.

[0022] Bryan,M.C.et al.;Pyridones as Highly Selective,Noncovalent Inhibitors of T790M Double Mutants of EGFR.ACS Med.Chem.Lett.2016,7,100-104.

[0023] Bryan,M.C.et al.;Preparation of azaindazole compounds as inhibitors of T790M containing EGFR mutants.WO 2014/210354

[0024] Chan,B.K.et al.(2016).Discovery of a Noncovalent,Mutant-Selective Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor.J.Med.Chem.2016,59,9080-9093.

[0025] Chen,K.et al.(2017).Novel Mutations on EGFR Leu792 Potentially Correlate to Acquired Resistance to Osimertinib in Advanced NSCLC.Journal of Thoracic Oncology 12,e65-e68.

[0026] Chen,L.et al.;Novel 4-arylaminoquinazoline derivatives with(E)-propen-1-yl moiety as potent EGFR inhibitors with enhanced antiproliferative activities against tumor cells.Eu.J.Med.Chem.2017,138,689-697.

[0027] Cross,D.A.E.et al.(2014).AZD9291,an Irreversible EGFR TKI,Overcomes T790M-Mediated Resistance to EGFR Inhibitors in Lung Cancer.Cancer Discovery.2014 Sep;4(9):1046-61.doi:10.1158/2159-8290.CD-14-0337.

[0028] Engel,J.et al.;Insight into the Inhibition of Drug-Resistant Mutants of the Receptor Tyrosine Kinase EGFR.Angew.Chem.Int.Ed.2016,55,10909-10912.

[0029] Günther,M.et al.;Trisubstituted Pyridinylimidazoles as Potent Inhibitors of the Clinically Resistant L858R/T790M/C797S EGFR Mutant: Targeting of Both Hydrophobic Regions and the Phosphate Binding

Site.J.Med.Chem.2017,60,5613-5637.

[0030] Hanan,E.J.et al.;Discovery of Selective and Noncovalent Diaminopyrimidine-Based Inhibitors of Epidermal Growth Factor Receptor Containing the T790M Resistance Mutation.J.Med.Chem.2014,57,10176-10191.

[0031] Heald,R.et al. (2015).Noncovalent Mutant Selective Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors:A Lead Optimization Case Study.J.Med.Chem.58,8877-8895.

[0032] Jänne,P.A et al. (2015).AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer.N.Engl.J.Med.372,1689-1699.

[0033] Jia,Y.et al.;EGF816 Exerts Anticancer Effects in Non-Small Cell Lung Cancer by Irreversibly and Selectively Targeting Primary and Acquired Activating Mutations in the EGF Receptor.Cancer Research 2016,76,1591-1602.

[0034] Juchum,M.et al.;Trisubstituted Imidazoles with a Rigidized Hinge Binding Motif Act As Single Digit nM Inhibitors of Clinically Relevant EGFR L858R/T790M and L858R/T790M/C797S Mutants:An Example of Target Hopping.J.Med.Chem.2017,60,4636-4656.

[0035] Kobayashi,S.et al. (2005).EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib.N.Engl.J.Med.352,786-792.

[0036] Konduri,K.et al. (2016).EGFR Fusions as Novel Therapeutic Targets in Lung Cancer.Cancer Discovery.2016 Jun;6(6):601-11.doi:10.1158/2159-8290.CD-16-0075.

[0037] Le,N.;Methods for treating epidermal growth factor receptor(EGFR) mutant cancers.WO 2016/185333.

[0038] Lelais,G.et al.;Discovery of (R,E)-N-(7-Chloro-1-(1-[4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamide (EGF816), a Novel, Potent, and WT Sparing Covalent Inhibitor of Oncogenic(L858R, ex19del)and Resistant (T790M)EGFR Mutants for the Treatment of EGFR Mutant Non-Small-Cell Lung Cancers.J.Med.Chem.2016,59,6671-6689.

[0039] Lelais,G.et al.;Preparation of fused imidazole compounds and compositions for modulating EGFR activity.WO 2013/184757.

[0040] Midha,A.et al. (2015).EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology:a systematic review and global map by ethnicity(mutMapII).Am J Cancer Res.2015;5(9):2892-2911.

[0041] Mitsudomi,T.et al. (2010).Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor(WJTOG3405):an open label,randomised phase 3 trial.Lancet Oncol.11,121-128.

[0042] Mok,T.S.et al. (2016).Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer.N.Engl.J.Med.367,629-640.

- [0043] Ortiz-Cuaran,S.et al. (2016).Heterogeneous Mechanisms of Primary and Acquired Resistance to Third-Generation EGFR Inhibitors.Clin.Cancer Res.22, 4837-4847.
- [0044] Ou,Q.et al. (2017).Investigating novel resistance mechanisms to third generation EGFR TKI osimertinib in non-small cell lung cancer patients using next generation sequencing.2017 ASCO Annual Meeting;Abstract No:2572;J Clin Oncol 35,2017(suppl;abstr 2572)
- [0045] Park,H.et al.;Discovery of EGF Receptor Inhibitors That Are Selective for the d746-750/T790M/C797S Mutant through Structure-Based de Novo Design.Angew.Chem.Int.Ed.2017,56,7634-7638.
- [0046] Park,K.et al. (2016).Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer(LUX-Lung 7):a phase 2B,open-label,randomised controlled trial.Lancet Oncol.17,577-589.
- [0047] Patel,H.M.et al.;Design and synthesis of quinazolinones as EGFR inhibitors to overcome EGFR resistance obstacle.Biorg.Med.Chem.2017,25,2713-2723.
- [0048] Piotrowska,Z.et al. (2017).Characterizing the genomic landscape of EGFR C797S in lung cancer using ctDNA next-generation sequencing.Presented at IASLC 18th World Conference on Lung Cancer.
- [0049] Ramalingam,S.S.et al. (2017).Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.Journal of Clinical Oncology,2017 Aug 25;JCO2017747576.doi:10.1200/JCO.2017.74.7576. [Epub ahead of print]
- [0050] Song,H.N.et al. (2016).Acquired C797S Mutation upon Treatment with a T790M-Specific Third-Generation EGFR Inhibitor(HM61713) in Non-Small Cell Lung Cancer.J.Thorac.Oncol.11:e45-47.
- [0051] Soria,J.C.et al. (2017).Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.N.Engl.J.Med.2017 Nov 18.doi:10.1056/NEJMoal713137.
- [0052] Thress,K.S.et al. (2015).Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M.Nat.Med.21,560-562.
- [0053] Wang,S.et al. (2016).Third-generation inhibitors targeting EGFR T790M mutation in advanced non-small cell lung cancer.J Hematol Oncol.2016 Apr 12; 9:34.
- [0054] Yu,H.A.et al. (2015).Acquired Resistance of EGFR-Mutant Lung Cancer to a T790M-Specific EGFR Inhibitor:Emergence of a Third Mutation(C797S) in the EGFR Tyrosine Kinase Domain.JAMA Oncol.1,982-984.
- [0055] Zhang,Y.et al.;Quinazoline-1-deoxynojirimycin hybrids as high active

dual inhibitors of EGFR and α -glucosidase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017, 27, 4309-4313.

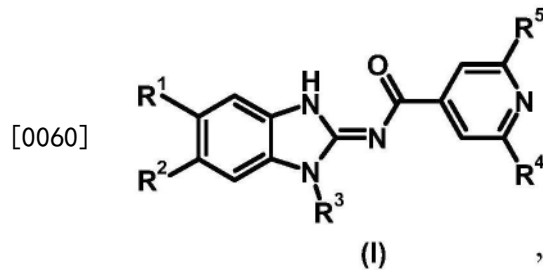
[0056] Zhou, C. et al. (2011). Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 12, 735-742.

具体实施方式

[0057] 化合物

[0058] 现已令人惊讶地发现, 其中基团 R^1 至 R^5 具有下文给出的含义的式(I)的化合物, 作为参与控制细胞增殖的突变EGFR的抑制剂。因此, 根据本发明所述的化合物可以例如用于治疗以过度或异常细胞增殖为特征的疾病。

[0059] 因此, 本发明涉及式(I)的化合物



[0061] 其中[A0]

[0062] R^1 为 $-(CH_2)_n-A$;

[0063] n为0或1;

[0064] A为3-11元杂环基, 其任选地被1个或多个、相同或不同的取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 以及二价取代基=0;

[0065] 或

[0066] R^1 为 $-NR^A R^A$;

[0067] R^A 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、被4-6元杂环基取代的 C_{1-4} 烷基、 $(C_{1-4}烷基)_2$ 氨基- C_{1-4} 烷基和 $(C_{1-4}烷基)_2$ 氨基- C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基;

[0068] 或

[0069] R^1 为 C_{1-6} 烷基, 其任选地被取代基取代, 所述取代基选自 $(C_{1-4}烷基)_2$ 氨基、 $-C(O)NH-C_{1-4}烷基$ 、具有5-6元杂环基的 $-C(O)-$ 杂环基、 $-OH$ 、 $-CN$ 和 $-C(O)O-C_{1-4}烷基$;

[0070] 或

[0071] R^1 选自卤素和氢;

[0072] [B0]

[0073] R^2 为 $-(CH_2)_m-B$;

[0074] m为0或1;

[0075] B为3-11元杂环基, 其任选地被1个或多个、相同或不同的取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 $-C(O)O-C_{1-4}烷基$ 、 $-C(O)-C_{1-4}烷基$ 、 C_{3-6} 环烷基

基、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂以及二价取代基=O;

[0076] 或

[0077] R²为-NR^BR^B;

[0078] R^B各自独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、被4-6元杂环基取代的C₁₋₄烷基、(C₁₋₄烷基)₂氨基-C₁₋₄烷基和(C₁₋₄烷基)₂氨基-C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基;

[0079] 或

[0080] R²为C₁₋₆烷基,其任选地被取代基取代,所述取代基选自(C₁₋₄烷基)₂氨基、-C(O)NH-C₁₋₄烷基、具有5-6元杂环基的-C(O)-杂环基、-OH、-CN和-C(O)O-C₁₋₄烷基;

[0081] 或

[0082] R²选自卤素和氢;

[0083] [C0]

[0084] R³选自C₃₋₆烷基、C₃₋₆环烷基和4-7元杂环基,其中所述C₃₋₆烷基、C₃₋₆环烷基和4-7元杂环基均任选地被1个或多个-OH取代;

[0085] [D0]

[0086] R⁴选自苯基、5-6元杂芳基和9-元杂芳基,其中所述苯基、5-6元杂芳基和9-元杂芳基均任选地被1个或多个、相同或不同的取代基取代,所述取代基选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基、-O-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆卤烷基、卤素、羟基、-NH-C₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NH-C₁₋₆烷基、-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂和(C₁₋₆烷基)₂N-C₁₋₆烷基;

[0087] [E0]

[0088] R⁵选自氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、卤素、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)和-N(C₁₋₄烷基)₂;

[0089] 或其盐。

[0090] 在一个方面[A1]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R¹为-(CH₂)_n-A;

[0091] n为0或1;

[0092] A为4-6元杂环基,其任选地被1个或多个、相同或不同的取代基取代,所述取代基选自C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、-C(O)O-C₁₋₄烷基、-C(O)-C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂以及二价取代基=O。

[0093] 在另一方面[A2]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R¹为-(CH₂)_n-A;

[0094] n为0或1;

[0095] A选自哌啶基、哌嗪基、噁烷基、吗啉基、吡咯烷基、氧杂环戊基和氮杂环丁基,其中所述哌啶基、哌嗪基、噁烷基、吗啉基、吡咯烷基、氧杂环戊基和氮杂环丁基均任选地被1个或多个、相同或不同的取代基取代,所述取代基选自C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、-C(O)O-C₁₋₄烷基、-C(O)-C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂以及二价取代基=O。

[0096] 在另一方面[A3]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R¹为-(CH₂)_n-A;

[0097] n为0或1;

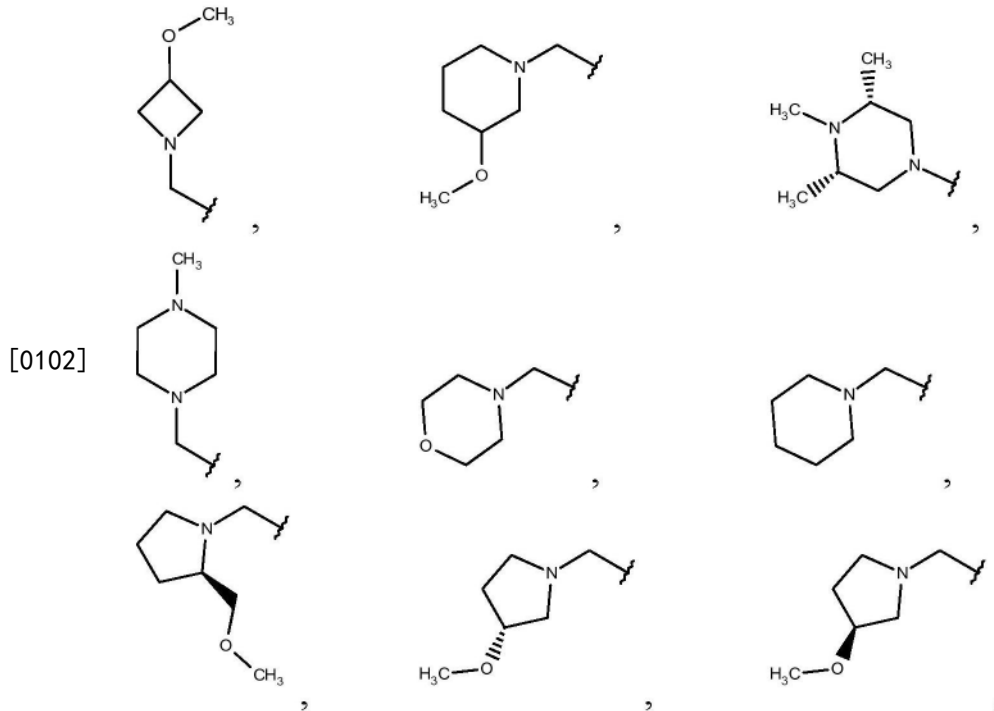
[0098] A选自哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、噁烷-2-基、噁烷-3-基、噁烷-4-基、吗啉-4-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、氧杂环戊-3-基和氮杂环丁-1-基,其中所述哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、噁烷-2-基、噁烷-3-基、噁烷-4-基、吗啉-

4-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、氧杂环戊-3-基和氮杂环丁-1-基均任选地被1个或多个、相同或不同的取代基取代,所述取代基选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、-C(O)- C_{1-4} 烷基、-C(O)- C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)₂以及二价取代基=O。

[0099] 在进一步的方面[A4]、[A5]、[A6]和[A7],本发明涉及具有结构方面[A0]、[A1]、[A2]或[A3]的式(I)的化合物或其盐,其中n为0。

[0100] 在进一步的方面[A8]、[A9]、[A10]和[A11],本发明涉及具有结构方面[A0]、[A1]、[A2]或[A3]的式(I)的化合物或其盐,其中n为1。

[0101] 在另一方面[A12]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R¹选自



选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、-C(O)O- C_{1-4} 烷基、-C(O)- C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)₂以及二价取代基=O。

[0112] 在另一方面[B2]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中 R^2 为-(CH₂)_m-B;

[0113] m为0或1;

[0114] B选自哌啶基、哌嗪基、噁烷基、吗啉基、吡咯烷基、氧杂环戊基和氮杂环丁基,其中所述哌啶基、哌嗪基、噁烷基、吗啉基、吡咯烷基、氧杂环戊基和氮杂环丁基均任选地被1个或多个、相同或不同的取代基取代,所述取代基选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、-C(O)O- C_{1-4} 烷基、-C(O)- C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)₂以及二价取代基=O。

[0115] 在另一方面[B3]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中 R^2 为-(CH₂)_m-B;

[0116] m为0或1;

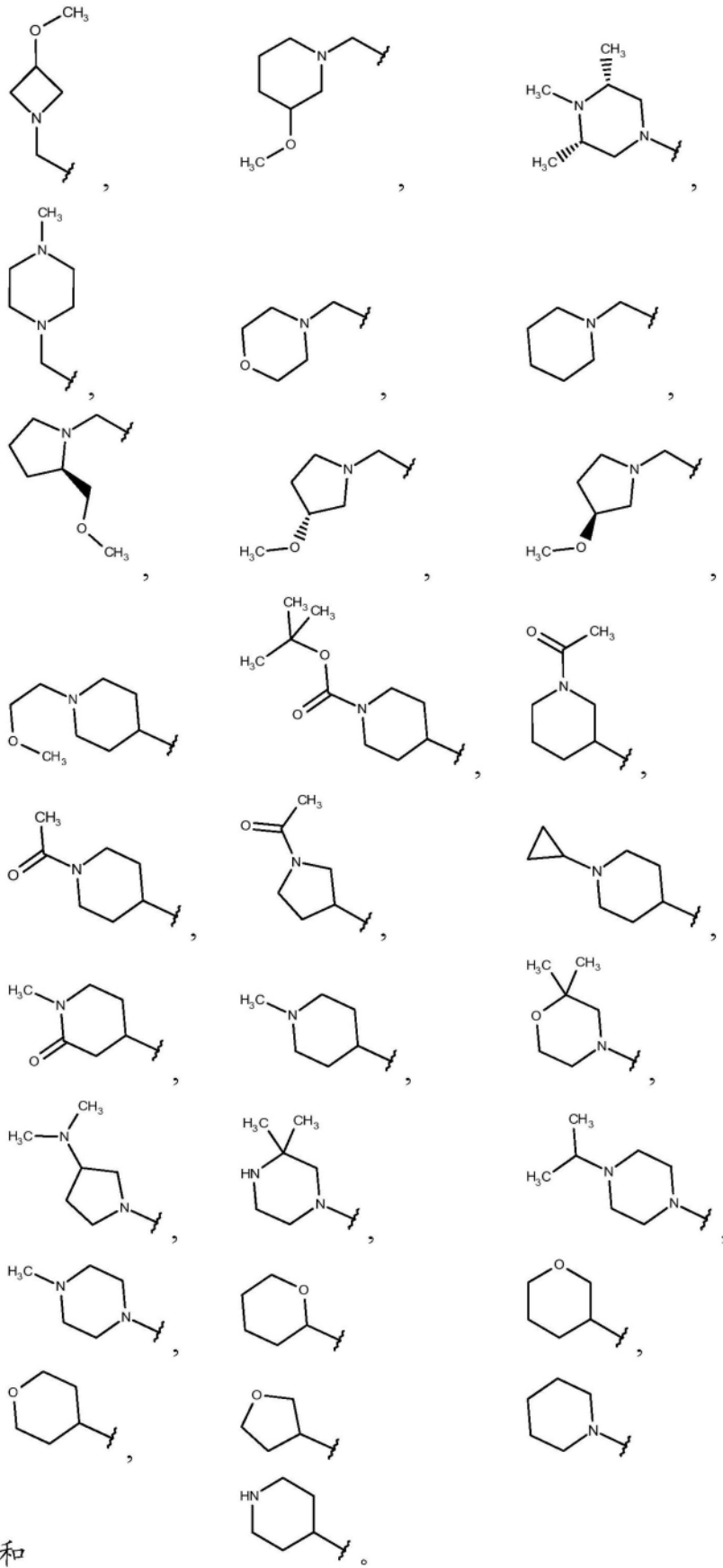
[0117] B选自哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、噁烷-2-基、噁烷-3-基、噁烷-4-基、吗啉-4-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、氧杂环戊-3-基和氮杂环丁-1-基,其中所述哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、噁烷-2-基、噁烷-3-基、噁烷-4-基、吗啉-4-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、氧杂环戊-3-基和氮杂环丁-1-基均任选地被1个或多个、相同或不同的取代基取代,所述取代基选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、-C(O)O- C_{1-4} 烷基、-C(O)- C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)₂以及二价取代基=O。

[0118] 在进一步的方面[B4]、[B5]、[B6]和[B7],本发明涉及具有结构方面[B0]、[B1]、[B2]或[B3]的式(I)的化合物或其盐,其中m为0。

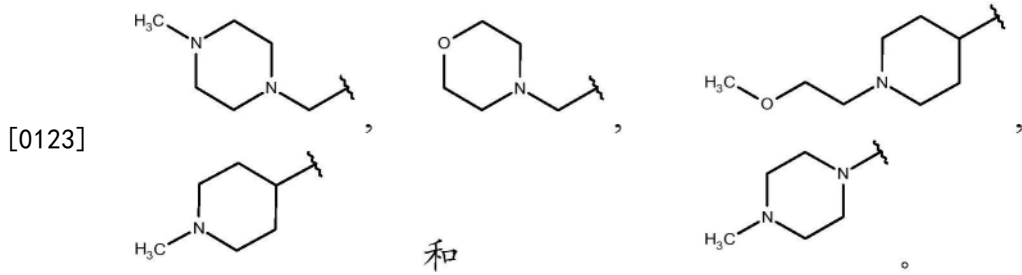
[0119] 在进一步的方面[B8]、[B9]、[B10]和[B11],本发明涉及具有结构方面[B0]、[B1]、[B2]或[B3]的式(I)的化合物或其盐,其中m为1。

[0120] 在另一方面[B12]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中 R^2 选自

[0121]



[0122] 在另一方面[B13]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R²选自



[0124] 在另一方面[B14]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R²为C₁₋₄烷基。

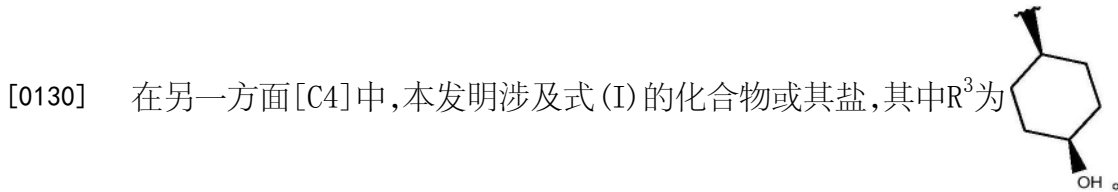
[0125] 在另一方面[B15]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R²为氢。

[0126] 在另一方面[B16]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R²为卤素。

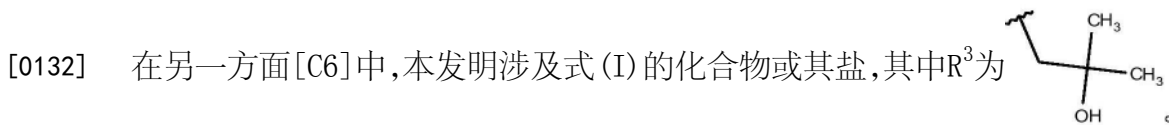
[0127] 在另一方面[C1]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R³为C₃₋₆环烷基。

[0128] 在另一方面[C2]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R³为环己基。

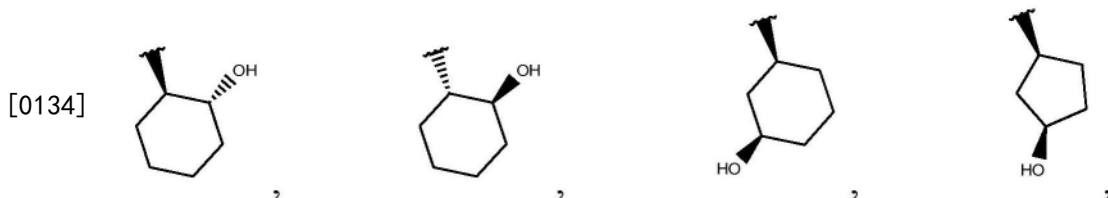
[0129] 在另一方面[C3]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R³为C₃₋₆环烷基,其被-OH取代;

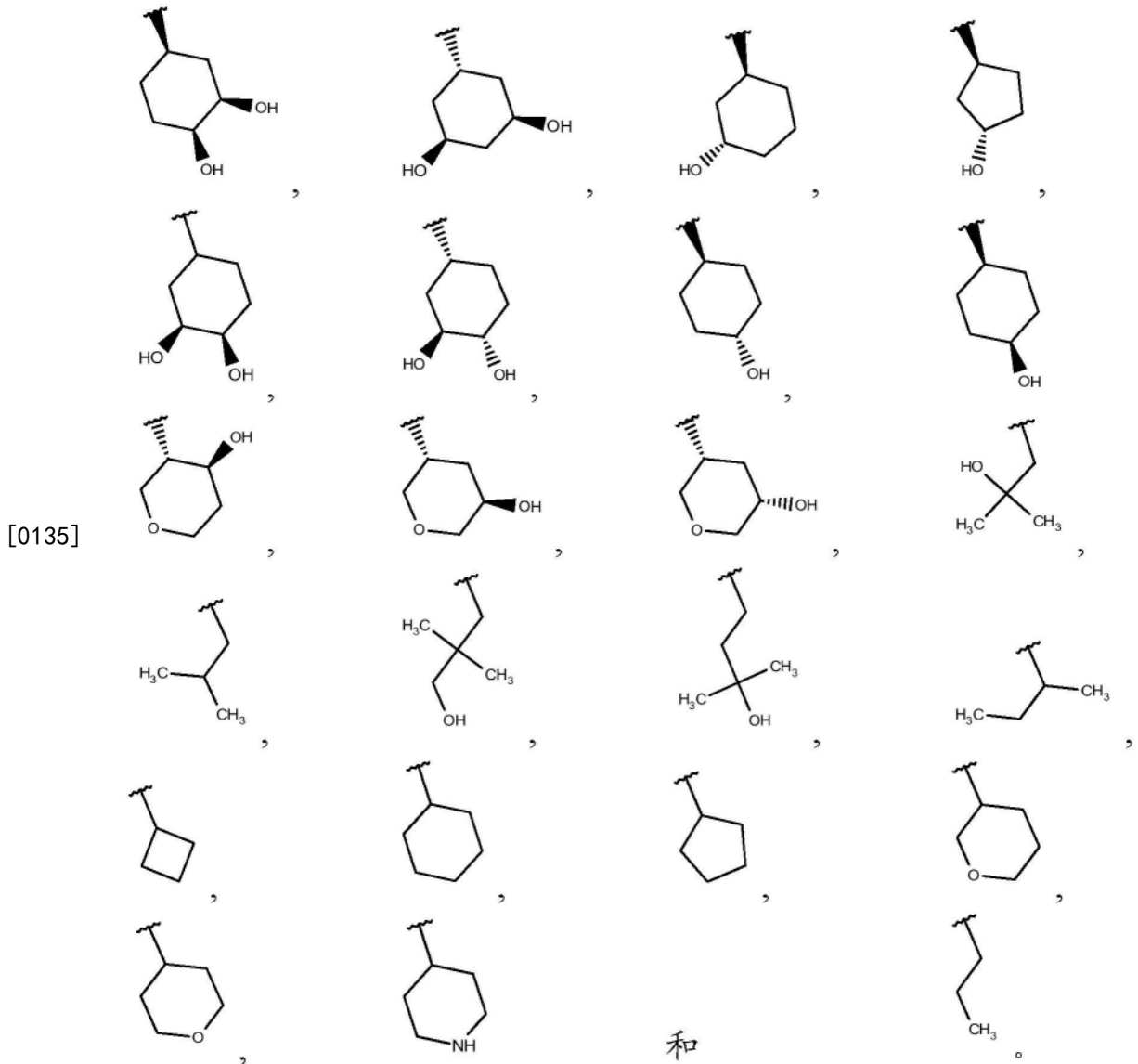


[0131] 在另一方面[C5]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R³为C₃₋₆烷基,其被-OH取代。



[0133] 在另一方面[C7]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R³选自



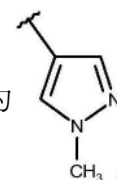


[0136] 在另一方面[D1]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中 R^4 选自苯基、吡啶基和吡啶基,其中所述苯基、吡啶基和吡啶基均任选地被1个或多个、相同或不同的取代基取代,所述取代基选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基、卤素、羟基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-C(O)NH-C_{1-6}烷基$ 、 $-C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 和 $(C_{1-6}烷基)_2N-C_{1-6}烷基$ 。

[0137] 在另一方面[D2]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中 R^4 选自苯基、1H-吡啶-4-基和吡啶-3-基,其中所述苯基、1H-吡啶-4-基和吡啶-3-基均任选地被1个或多个、相同或不同的取代基取代,所述取代基选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基、卤素、羟基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-C(O)NH-C_{1-6}烷基$ 、 $-C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 和 $(C_{1-6}烷基)_2N-C_{1-6}烷基$ 。

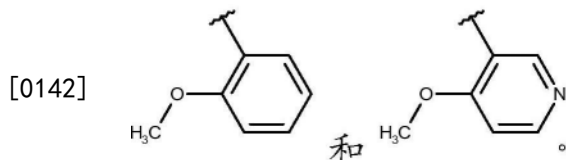
[0138] 在另一方面[D3]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中 R^4 为被1个或2个 C_{1-6} 烷基取代的1H-吡啶-4-基。

[0139] 在另一方面[D4]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R⁴为



[0140] 在另一方面[D5]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R⁴选自苯基和吡啶-3-基,其均被-O-C₁₋₆烷基取代。

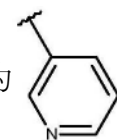
[0141] 在另一方面[D6]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R⁴选自



[0143] 在另一方面[D7]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R⁴选自5-6元杂芳基和9-元杂芳基。

[0144] 在另一方面[D8]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R⁴为吡啶基。

[0145] 在另一方面[D9]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R⁴为



[0146] 在另一方面[E1]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R⁵选自氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤烷基、C₂₋₄炔基、卤素、-CN、-NH₂和-NH(C₁₋₄烷基)。

[0147] 在另一方面[E2]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R⁵为氢。

[0148] 在另一方面[E3]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R⁵为-CN。

[0149] 在另一方面[E4]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R⁵为C₁₋₄烷基。

[0150] 在另一方面[E5]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R⁵为甲基。

[0151] 在另一方面[E6]中,本发明涉及式(I)的化合物或其盐,其中R⁵为卤素。

[0152] 上述所有结构方面[A1]至[A16]、[B1]至[B16]、[C1]至[C7]、[D1]至[D9]和[E1]至[E6]都分别为相应方面[A0]、[B0]、[C0]、[D0]和[E0]的优选实施方案。与根据本发明所述的化合物(I)的不同分子部分有关的结构方面[A0]至[A16]、[B0]至[B16]、[C0]至[C7]、[D0]至[D9]和[E0]至[E6]可根据需要与[A][B][C][D][E]结合以获得优选的化合物(I)。每种组合[A][B][C][D][E]表示并定义了根据本发明所述的化合物(I)的各个实施方案或类属子集。

[0153] 具有结构(I)的本发明的优选实施方案为实施例化合物I-1至I-238及其任何子集。

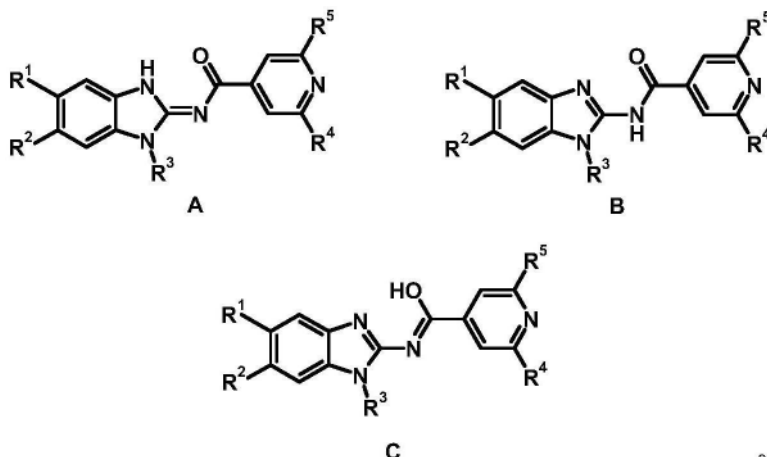
[0154] 在本文中也具体公开的一般定义的所有合成中间体及其盐也是本发明的一部分。

[0155] 在本文中一般定义或具体公开的所有单独的合成反应步骤以及包括这些单独的合成反应步骤的反应顺序也是本发明的一部分。

[0156] 本发明进一步涉及式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)的水合物、溶剂合物、多晶型、代谢物、衍生物、异构体和前药。

[0157] 本发明进一步涉及式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)的互变异构体。

[0158] 特别地,式(I)的化合物可以下列互变异构体形式A、B和C中的任何一种形式存在,它们均应属于本发明的一部分,并全部由式(I)涵盖:



[0159]

[0160] 本发明进一步涉及式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)的水合物。

[0161] 本发明进一步涉及式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)的溶剂合物。

[0162] 例如,带有酯基团的式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)为潜在的前体药物,所述酯在生理条件下裂解且也是本发明的一部分。

[0163] 本发明进一步涉及式(I)的化合物的药学上可接受的盐(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)。

[0164] 本发明进一步涉及式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)与无机或有机酸或碱的药学上可接受的盐。

[0165] 医药用途-治疗方法

[0166] 本发明涉及式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集),其在治疗和/或预防与突变EGFR相关或由其调节的疾病和/或病况中有益,特别是其中突变EGFR的抑制具有治疗益处的疾病和/或病况,包括但不限于治疗和/或预防癌症。

[0167] 在一个方面,本发明涉及式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)或其药学上可接受的盐,其用作药物。

[0168] 在另一个方面中,本发明涉及式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)或其药学上可接受的盐,其用于人或动物体的治疗方法中。

[0169] 在另一个方面中,本发明涉及式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)或其药学上可接受的盐,其用于疾病和/或病况的治疗和/或预防,其中突变EGFR的抑制具有治疗益处,包括但不限于治疗和/或预防癌症。

[0170] 在另一个方面中,本发明涉及式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)或其药学上可接受的盐,其用于治疗人和/或预防癌症。

[0171] 在另一个方面中,本发明涉及式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)或其药学上可接受的盐,其用于治疗人和/或预防人或动物体的癌症的方法中。

[0172] 在另一个方面中,本发明涉及式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案

案及类属子集)或其药学上可接受的盐,其用于治疗 and/或预防癌症。

[0173] 在另一个方面中,本发明涉及式 (I) 的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)或其药学上可接受的盐,其用于治疗 and/或预防人或动物体的癌症的方法中。

[0174] 在另一个方面中,本发明涉及式 (I) 的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)-或其药学上可接受的盐-如本文所定义,用于其中所述化合物在至少一种其它药理学活性物质的之前或之后给药,或与至少一种其它药理学活性物质一起给药。

[0175] 在另一个方面中,本发明涉及式 (I) 的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)-或其药学上可接受的盐-如本文所定义,用于其中所述化合物与至少一种其它药理学活性物质组合给药。

[0176] 在另一个方面中,本发明涉及式 (I) 的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)或其药学上可接受的盐,其用于治疗中或用于如本文所定义的治疗方法中。

[0177] 在另一个方面中,本发明涉及式 (I) 的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)或其药学上可接受的盐的用途,其用于制备药物组合物,所述药物组合物用于治疗 and/或预防癌症。

[0178] 在另一个方面中,本发明涉及式 (I) 的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)-或其药学上可接受的盐的用途-如本文所定义,其中所述化合物在至少一种其它药理学活性物质的之前或之后给药,或与至少一种其它药理学活性物质一起给药。

[0179] 在另一个方面中,本发明涉及式 (I) 的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)或其药学上可接受的盐的用途,其用于如本文所定义的治疗中。

[0180] 在另一个方面中,本发明涉及用于治疗 and/或预防疾病 and/或病况的方法,其中突变EGFR的抑制具有治疗益处,所述方法包括向人类给药治疗有效量的式 (I) 的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)或其药学上可接受的盐。

[0181] 在另一个方面中,本发明涉及用于治疗 and/或预防癌症的方法,所述方法包括向人类给药治疗有效量的式 (I) 的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)或其药学上可接受的盐。

[0182] 在另一个方面中,本发明涉及如本文所定义的方法,其中式 (I) 的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)或其药学上可接受的盐在至少一种其它药理学活性物质的之前或之后给药,或与至少一种其它药理学活性物质一起给药。

[0183] 在另一个方面中,本发明涉及如本文所定义的方法,其中式 (I) 的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)或其药学上可接受的盐与治疗有效量的至少一种其它药理学活性物质组合给药。

[0184] 在另一个方面中,本发明涉及用于如本文所定义的治疗的方法。

[0185] 在另一个方面中,本发明涉及试剂盒,其包含

[0186] • 第一药物组合物或剂型,其包含式 (I) 的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)以及任选的一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或媒剂,和

[0187] • 至少一种第二药物组合物或剂型,其包含另一种药理活性物质以及任选的一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或媒剂。

[0188] 在另一个方面中,本发明涉及药物组合物,其包含至少一种(优选一种)式 (I) 的化

合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)-或其药学上可接受的盐-以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0189] 在另一个方面中,本发明涉及药物制剂,其包含式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)或其药学上可接受的盐,以及至少一种(优选一种)其它药理学活性物质。

[0190] 在一个方面用式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)治疗/预防的或在如本文所定义的医药用途、用途、治疗和/或预防方法中的疾病/病况/癌症选自肺癌、脑癌、结肠直肠癌、膀胱癌、尿路上皮癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、头颈癌、胰腺癌、胃癌和间皮瘤、包括所列所有癌症的转移(尤其是脑转移)。

[0191] 在另一方面用式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)治疗/预防的或在如本文所定义的医药用途、用途、治疗和/或预防方法中的疾病/病况/癌症为肺癌。优选地,待治疗的肺癌为非小细胞肺癌(NSCLC),其包括例如局部晚期或转移性NSCLC、NSCLC腺癌、具有鳞状组织学的NSCLC和具有非鳞状组织学的NSCLC。最优选地,待治疗的肺癌是NSCLC腺癌。

[0192] 在另一方面用式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)治疗/预防的或在如本文所定义的医药用途、用途、治疗和/或预防方法中的疾病/病况/癌症为携带EGFR基因型的疾病/病况/癌症、优选癌症(包括本文所公开的所有实施方案),所述EGFR基因型选自根据表A的基因型1至16(del19=外显子19缺失,具体地,例如delE746_A750(最常见)、delE746_S752insV、delL747_A750insP、delL747_P753insS和delS752_I759):表A

[0193]

#	EGFR 基因型
1	EGFR del19
2	EGFR del19 T790M
3	EGFR del19 C797S

	4	EGFR del19 C797X (优选 C797G 或 C797N)
	5	EGFR del19 T790M C797S
	6	EGFR del19 T790M C797X (优选 C797G 或 C797N)
	7	EGFR del19 L792X (优选 L792F、L792H 或 L792Y)
	8	EGFR del19 T790M L792X (优选 L792F、L792H 或 L792Y)
	9	EGFR L858R
[0194]	10	EGFR L858R T790M
	11	EGFR L858R C797S
	12	EGFR L858R C797X (优选 C797G 或 C797N)
	13	EGFR L858R T790M C797S
	14	EGFR L858R T790M C797X (优选 C797G 或 C797N)
	15	EGFR L858R L792X (优选 L792F、L792H 或 L792Y)
	16	EGFR L858R T790M L792X (优选 L792F、L792H 或 L792Y)

[0195] 因此,在一个方面中,待治疗的癌症(包括本文所公开的所有实施方案)为携带EGFR del19基因型的癌症。优选地,待治疗且罹患携带EGFR del19基因型的癌症的癌症患者被给药式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)作为第一线治疗,即患者初次接受关于EGFR TKI的治疗。

[0196] 在另一方面中,待治疗的癌症(包括本文所公开的所有实施方案)为携带EGFR del19 T790M基因型的癌症。优选地,待治疗且罹患携带EGFR del19 T790M基因型的癌症的癌症患者被给药式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)作为第二线治疗,即在用第一代或第二代EGFR TKI的第一线治疗(即,用吉非替尼、埃罗替尼、阿法替尼或达克替尼(dacomitinib)的治疗)后发生进展的患者。

[0197] 在另一方面中,待治疗的癌症(包括本文所公开的所有实施方案)为携带EGFR del19 C797S基因型的癌症。优选地,待治疗且罹患携带EGFR del19 C797S基因型的癌症的癌症患者被给药式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)作为第二线治疗,即患者在使用第三代EGFR TKI的第一线疗法(即用奥希替尼、奥莫替尼、纳扎替尼或AC0010的治疗)后发生进展。

[0198] 在另一方面中,待治疗的癌症(包括本文所公开的所有实施方案)为携带EGFR del19 C797X(优选C797G或C797N)基因型的癌症。优选地,待治疗且罹患携带EGFR del19 C797X(优选C797G或C797N)基因型的癌症的癌症患者被给药式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)作为第二线治疗,即患者在使用第三代EGFR TKI的第一线疗法(即用奥希替尼、奥莫替尼、纳扎替尼或AC0010的治疗)后发生进展。

[0199] 在另一方面中,待治疗的癌症(包括本文所公开的所有实施方案)为携带EGFR del19 T790M C797S基因型的癌症。优选地,待治疗且罹患携带EGFR del19 T790M C797S基因型的癌症的癌症患者被给药式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)作为第三线治疗,即患者在获得T790M后对使用第一或第二代EGFR TKI的第一线疗法(即,用吉非替尼、埃罗替尼、阿法替尼或达克替尼的治疗)有进展,且患者在获得C797S后在使用第三代EGFR TKI的第二线疗法(即用奥希替尼、奥莫替尼、纳扎替尼或AC0010的治疗)后发生进展。

[0200] 在另一方面中,待治疗的癌症(包括本文所公开的所有实施方案)为携带EGFR del19 T790M C797X(优选C797G或C797N)基因型的癌症。优选地,待治疗且罹患携带EGFR del19 T790M C797X(优选C797G或C797N)基因型的癌症的癌症患者被给药式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)作为第三线治疗,即患者在获得T790M后对使用第一或第二代EGFR TKI的第一线疗法(即,用吉非替尼、埃罗替尼、阿法替尼或达克替尼的治疗)有进展,且患者在获得C797X(优选C797G或C797N)后在使用第三代EGFR TKI的第二线疗法(即用奥希替尼、奥莫替尼、纳扎替尼或AC0010的治疗)后发生进展。

[0201] 在另一方面中,待治疗的癌症(包括本文所公开的所有实施方案)为携带EGFR del19L792X(优选L792F、L792H或L792Y)基因型的癌症。优选地,待治疗且罹患携带EGFR del19L792X(优选L792F、L792H或L792Y)基因型的癌症的癌症患者被给药式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)作为第二线治疗,即患者在使用第三代EGFR TKI的第一线疗法(即用奥希替尼、奥莫替尼、纳扎替尼或AC0010的治疗)后发生进展。

[0202] 在另一方面中,待治疗的癌症(包括本文所公开的所有实施方案)为携带EGFR del19 T790M L792X(优选L792F、L792H或L792Y)基因型的癌症。优选地,待治疗且罹患携带EGFR del19 T790M L792X(优选L792F、L792H或L792Y)基因型的癌症的癌症患者被给药式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)作为第三线治疗,即患者在获得T790M后对使用第一或第二代EGFR TKI的第一线疗法(即,用吉非替尼、埃罗替尼、阿法替尼或达克替尼的治疗)有进展,以及在获得L792X(优选L792F、L792H或L792Y)后在使用第三代EGFR TKI的第二线疗法(即用奥希替尼、奥莫替尼、纳扎替尼或AC0010的治疗)后发生进展的患者。

[0203] 在另一方面中,待治疗的癌症(包括本文所公开的所有实施方案)为携带EGFR L858R基因型的癌症。优选地,待治疗且罹患携带EGFR L858R基因型的癌症的癌症患者被给药式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)作为第一线治疗,即即患者初次接受关于EGFR TKI的治疗。

[0204] 在另一方面中,待治疗的癌症(包括本文所公开的所有实施方案)为携带EGFR L858R T790M基因型的癌症。优选地,待治疗并罹患携带EGFR L858R T790M基因型的癌症的癌症患者被给药式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)作为第二线治疗,即在用第一代或第二代EGFR TKI的第一线治疗(即,用吉非替尼、埃罗替尼、阿法替尼或达克替尼的治疗)后发生进展的患者。

[0205] 在另一方面中,待治疗的癌症(包括本文所公开的所有实施方案)为携带EGFR L858R C797S基因型的癌症。优选地,待治疗并罹患携带EGFR L858R C797S基因型的癌症的癌症患者被给药式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)作为第

二线治疗,即患者在使用第三代EGFR TKI的第一线疗法(即用奥希替尼、奥莫替尼、纳扎替尼或AC0010的治疗)后发生进展。

[0206] 在另一方面中,待治疗的癌症(包括本文所公开的所有实施方案)为携带EGFR L858R C797X(优选C797G或C797N)基因型的癌症。优选地,待治疗并罹患携带EGFR L858R C797X(优选C797G或C797N)基因型的癌症的癌症患者被给药式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)作为第二线治疗,即患者在使用第三代EGFR TKI的第一线疗法(即用奥希替尼、奥莫替尼、纳扎替尼或AC0010的治疗)后发生进展。

[0207] 在另一方面中,待治疗的癌症(包括本文所公开的所有实施方案)为携带EGFR L858R T790M C797S基因型的癌症。优选地,待治疗并罹患携带EGFR L858R T790M C797S基因型的癌症的癌症患者被给药式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)作为第三线治疗,即患者在获得T790M后对使用第一或第二代EGFR TKI的第一线疗法(即,用吉非替尼、埃罗替尼、阿法替尼或达克替尼的治疗)有进展,且患者在获得C797S后对使用第三代EGFR TKI的第二线疗法(即用奥希替尼、奥莫替尼、纳扎替尼或AC0010的治疗)进展。

[0208] 在另一方面中,待治疗的癌症(包括本文所公开的所有实施方案)为携带EGFR L858R T790M C797X(优选C797G或C797N)基因型的癌症。优选地,待治疗并罹患携带EGFR L858R T790M C797X(优选C797G或C797N)基因型的癌症的癌症患者被给药式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)作为第三线治疗,即患者在获得T790M后对使用第一或第二代EGFR TKI的第一线疗法(即,用吉非替尼、埃罗替尼、阿法替尼或达克替尼的治疗)有进展,且患者在获得C797X(优选C797G或C797N)后对使用第三代EGFR TKI的第二线疗法(即用奥希替尼、奥莫替尼、纳扎替尼或AC0010的治疗)进展。

[0209] 在另一方面中,待治疗的癌症(包括本文所公开的所有实施方案)为携带EGFR L858R L792X(优选L792F、L792H或L792Y)基因型的癌症。优选地,待治疗并罹患携带EGFR L858R L792X(优选L792F、L792H或L792Y)基因型的癌症的癌症患者被给药式(I)的化合物作为第二线治疗,即患者在使用第三代EGFR TKI的第一线疗法(即用奥希替尼、奥莫替尼、纳扎替尼或AC0010的治疗)后发生进展。

[0210] 在另一方面中,待治疗的癌症(包括本文所公开的所有实施方案)为携带EGFR L858R T790M L792X(优选L792F、L792H或L792Y)基因型的癌症。优选地,待治疗并罹患携带EGFR L858R T790M L792X(优选L792F、L792H或L792Y)基因型的癌症的癌症患者被给药式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)作为第三线治疗,即患者在获得T790M后对使用第一或第二代EGFR TKI的第一线疗法(即,用吉非替尼、埃罗替尼、阿法替尼或达克替尼的治疗)有进展,以及在获得L792X(优选L792F、L792H或L792Y)后在使用第三代EGFR TKI的第二线疗法(即用奥希替尼、奥莫替尼、纳扎替尼或AC0010的治疗)后发生进展的患者。

[0211] 在另一方面,与式(I)的化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)一起/组合使用或在如本文所定义的医药用途、用途、治疗和/或预防方法中使用的药理活性物质可选自以下任何一种或多种(优选在所有这些实施方案中仅使用一种另外的药理活性物质):

[0212] 1. EGFR的抑制剂和/或其变体的抑制剂

- [0213] a. EGFR TKI, 例如阿法替尼、埃罗替尼、吉非替尼、拉帕替尼、达克替尼、奥希替尼、奥莫替尼、纳扎替尼、AC0010;
- [0214] b. EGFR抗体, 例如西妥昔单抗、帕尼单抗、耐昔妥珠单抗;
- [0215] 2. MEK的抑制剂和/或其变体的抑制剂
- [0216] a. 例如曲美替尼 (trametinib)、考比替尼 (cobimetinib)、比美替尼 (binimetinib)、司美替尼 (selumetinib)、瑞法替尼 (refametinib);
- [0217] 3. c-MET的抑制剂和/或其变体的抑制剂
- [0218] a. 例如沃利替尼 (savolitinib)、卡博替尼 (cabozantinib)、Foretinib;
- [0219] b. MET抗体, 例如艾米贝妥珠单抗 (emibetuzumab);
- [0220] 4. 有丝分裂激酶抑制剂
- [0221] a. 例如CDK4/6抑制剂
- [0222] i. 例如帕博西尼 (palbociclib)、瑞博西尼 (ribociclib)、阿贝西利 (abemaciclib);
- [0223] 5. 免疫治疗剂
- [0224] a. 例如免疫检查点抑制剂
- [0225] i. 例如抗-CTLA4 mAb、抗-PD1 mAb、抗-PD-L1 mAb、抗-PD-L2 mAb、抗-LAG3 mAb、抗-TIM3 mAb;
- [0226] ii. 优选抗-PD1 mAb;
- [0227] iii. 例如伊匹单抗、纳武单抗、帕博利珠单抗 (pembrolizumab)、阿特殊单抗 (atezolizumab)、阿维鲁单抗 (avelumab)、德瓦鲁单抗 (durvalumab)、吡地利单抗 (pidilizumab)、PDR-001 (BAP049-克隆-E, 公开于并用于WO 2017/019896中);
- [0228] b. 例如免疫调节剂
- [0229] i. 例如CD73抑制剂或CD73抑制性抗体
- [0230] 6. 抗血管生成剂
- [0231] a. 例如贝伐单抗、尼达尼布;
- [0232] 7. 凋亡诱导剂
- [0233] a. 例如Bcl-2抑制剂
- [0234] i. 例如维奈托克 (venetoclax)、奥巴克拉 (obatoclax)、Navitoclax;
- [0235] b. 例如Mcl-1抑制剂
- [0236] i. 例如AZD-5991、AMG-176、S-64315;
- [0237] 8. mTOR抑制剂
- [0238] a. 例如雷帕霉素、坦罗莫司、依维莫司、地磷莫司;
- [0239] 9. 组蛋白脱乙酰酶抑制剂
- [0240] 10. IL6抑制剂
- [0241] 11. JAK抑制剂
- [0242] 可以与根据本发明所述的化合物(I) (包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集) 组合使用的其它药理活性物质为, 例如现有技术或标准护理化合物, 例如像细胞增殖抑制剂、抗血管生成物质、类固醇或免疫调节剂/检查点抑制剂等。
- [0243] 可以与根据本发明所述的化合物(I) (包括本文公开的所有单独的实施方案及类

属子集)组合给药的药理活性物质的其它实例包括但不限于激素、激素类似物和抗激素(例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、氟维司群、醋酸甲地孕酮、氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、氨鲁米特、醋酸环丙孕酮、非那雄胺、醋酸布舍瑞林、氟氢可的松、氟甲睾酮、甲羟孕酮、奥曲肽)、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、利阿唑、伏罗唑、依西美坦、阿他美坦)、LHRH激动剂和拮抗剂(例如醋酸戈舍瑞林、亮丙瑞林(luprolide))、生长因子和/或其相应受体(例如像血小板衍生生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、人表皮生长因子(HER,例如HER2、HER3、HER4)和肝细胞生长因子(HGF)的生长因子和/或它们的相应受体)的抑制剂,抑制剂是例如(抗)生长因子抗体、(抗)生长因子受体抗体和酪氨酸激酶抑制剂,例如像西妥昔单抗、吉非替尼、阿法替尼、尼达尼布、伊马替尼、拉帕替尼、博舒替尼、贝伐珠单抗和曲妥珠单抗);抗代谢物(例如叶酸拮抗物,诸如甲氨蝶呤、雷替曲塞、嘧啶类似物(诸如5-氟尿嘧啶(5-FU))、核糖核苷和脱氧核糖核苷类似物、卡培他滨和吉西他滨、嘌呤和腺苷类似物(诸如巯嘌呤、硫鸟嘌呤、克拉屈滨和喷司他丁)、阿糖胞苷(ara C)、氟达拉滨);抗肿瘤抗生素(例如蒽环霉素,诸如多柔比星、阿霉素(聚乙二醇化脂质体多柔比星盐酸盐、myocet(非聚乙二醇化脂质体多柔比星)、道诺霉素、表柔比星和伊达比星、丝裂霉素C、博来霉素、放线菌素、普卡霉素、链脲菌素);铂衍生物(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂);烷基化剂(例如雌二醇氮芥、氮芥(meclorothamine)、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、达卡巴嗪、环磷酰胺、异环磷酰胺、替莫唑胺、亚硝基脲(例如像卡莫司汀和环己亚硝脲)、噻替派);抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱(例如像长春碱、长春地辛、长春瑞滨和长春新碱);和紫杉烷(诸如紫杉醇、多西紫杉醇));血管生成抑制剂(例如他喹莫德),管蛋白抑制剂;DNA合成抑制剂、PARP抑制剂、拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素(例如像依托泊苷和凡毕复)、替尼泊苷、安吡啶、拓扑替康、伊立替康、米托蒽醌)、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如PDK 1抑制剂、Raf抑制剂、A-Raf抑制剂、B-Raf抑制剂、C-Raf抑制剂、mTOR抑制剂、mTORC1/2抑制剂、PI3K抑制剂、PI3K α 抑制剂、双重mTOR/PI3K抑制剂、STK 33抑制剂、AKT抑制剂、PLK 1抑制剂、CDK的抑制剂、极光激酶抑制剂)、酪氨酸激酶抑制剂(例如PTK2/FAK抑制剂)、蛋白质间相互作用抑制剂(例如IAP激活剂、Mc1-1、MDM2/MDMX)、MEK抑制剂、ERK抑制剂、FLT3抑制剂、BRD4抑制剂、IGF-1R抑制剂、TRAILR2激动剂、Bcl-xL抑制剂、Bcl-2抑制剂、Bcl-2/Bcl-xL抑制剂、ErbB受体抑制剂、BCR-ABL抑制剂、ABL抑制剂、Src抑制剂、雷帕霉素类似物(例如依维莫司、替西罗莫司、地磷莫司、西罗莫司)、雄激素合成抑制剂、雄激素受体抑制剂、DNMT抑制剂、HDAC抑制剂、ANG1/2抑制剂、CYP17抑制剂、放射性药物、蛋白酶体抑制剂、免疫治疗剂诸如免疫检查点抑制剂(例如CTLA4、PD1、PD-L1、PD-L2、LAG3和TIM3结合分子/免疫球蛋白(例如像易普利姆玛、纳武单抗、派姆单抗))、ADCC(抗体依赖性细胞介导的细胞毒性)增强剂(例如抗CD33抗体、抗CD37抗体、抗CD20抗体)、t细胞衔接器(例如双特异性T细胞衔接器(BiTEs[®]),像例如CD3 x BCMA、CD3 x CD33、CD3 x CD19、PSMA x CD3))、肿瘤疫苗和各种化学治疗剂(诸如氨磷汀、阿那格雷、氯膦酸盐(clodronat)、非尔司亭、干扰素、干扰素 α 、甲酰四氢叶酸、丙卡巴肼、左旋咪唑、美司钠、米托坦、帕米膦酸盐(pamidronate)和卜菲尔钠)。

[0244] 本文公开或定义的任何疾病/病况/癌症、医学用途、用途,治疗和/或预防的方法(包括分子/遗传特征/基因型)可用本文公开或定义的任何式(I)化合物(包括本文公开的所有单独的实施方案及类属子集)进行治疗/进行。

[0245] 制剂

[0246] 用于给予本发明化合物(I)的适合制剂将对于本领域普通技术人员而言是显而易见的,并且包括例如片剂、丸剂、胶囊、栓剂、锭剂、糖锭剂、溶液-特别是注射(皮下、静脉内、肌内)和输注(注射剂)用溶液-酞剂、糖浆、扁囊剂、乳液、吸入剂或可分散粉剂。一种或多种药物活性化合物的含量的范围应该是作为整体的组合物的0.1至90wt.-%、优选0.5至50wt.-%,即,其量足以实现以下指定的剂量范围。如有必要,指定的剂量可每天给药若干次。

[0247] 适合的片剂可以例如通过将本发明的一种或多种活性物质与已知的赋形剂混合来获得,所述赋形剂例如惰性稀释剂、载体、崩解剂、佐剂、表面活性剂、粘合剂和/或润滑剂。片剂还可包含若干个层。

[0248] 包衣片剂可以相应地通过将片剂类似地生产的核心用通常用于片剂包衣的物质包衣来制备,所述物质例如可力酮(collidone)或虫胶、阿拉伯树胶、滑石、二氧化钛或糖。为了实现延迟释放或防止不相容性,核心也可以由许多层组成。类似地,片剂包衣可以由许多层组成以实现延迟释放,可能使用上述用于片剂的赋形剂。

[0249] 含有根据本发明的活性物质或其组合的糖浆或酞剂可另外含有甜味剂,诸如糖精、环己氨基磺酸盐、甘油或糖,和增味剂,例如调味剂,诸如香兰素或橙提取物。它们还可含有悬浮助剂或增稠剂诸如羧甲基纤维素钠,润湿剂例如像脂肪醇与环氧乙烷的缩合产物,或防腐剂诸如对羟基苯甲酸酯。

[0250] 注射和输注用溶液以常规方式制备,例如采取添加等渗剂,防腐剂诸如对羟基苯甲酸酯,或稳定剂诸如乙二胺四乙酸的碱金属盐,任选地使用乳化剂和/或分散剂(而若水用作例如稀释剂,则可以任选地使用有机溶剂作为溶剂化剂或溶解助剂),并且将其转移至注射小瓶或安瓿或输注瓶中。

[0251] 含有一种或多种活性物质或活性物质组合的胶囊可以例如通过将活性物质与惰性载体诸如乳糖或山梨糖醇混合并且将它们包装到明胶胶囊中来制备。

[0252] 适合的栓剂可以例如通过与为此目的而提供的载体混合来制造,所述载体诸如中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物。

[0253] 可以使用的赋形剂包括,例如,水,药学上可接受的有机溶剂,诸如石蜡(例如,石油级分)、植物油(例如,花生或芝麻油)、单官能或多官能醇(例如,乙醇或甘油),载体例如像天然矿物粉末(例如,高岭土、粘土、滑石、白垩)、合成矿物粉末(例如,高度分散的硅酸和硅酸盐),糖类(例如,蔗糖、乳糖和葡萄糖),乳化剂(例如,木质素、废亚硫酸盐液体、甲基纤维素、淀粉和聚乙烯吡咯烷酮)和润滑剂(例如,硬脂酸镁、滑石、硬脂酸和十二烷基硫酸钠)。

[0254] 制剂通过常规方法、优选通过口服或透皮途径、最优选通过口服途径给予。对于口服给予,除了上述载体外,片剂当然可以含有添加剂,诸如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸二钙,连同诸如淀粉、优选马铃薯淀粉、明胶等各种添加剂。此外,可以同时使用诸如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石的润滑剂用于压片过程。在水性悬浮液的情况下,除了上述赋形剂之外,活性物质还可以与各种增味剂或着色剂组合。

[0255] 对于肠胃外使用,可以使用具有适合的液体载体的活性物质的溶液。

[0256] 每天适用的式(I)化合物的剂量范围通常为1mg至2000mg、优选1至1000mg。

[0257] 用于静脉内使用的剂量为在不同输注速率的情况下1mg至1000mg、优选在不同输注速率的情况下在5mg与500mg之间。

[0258] 然而,有时可能需要偏离指定的量,取决于体重、年龄、给予途径、疾病的严重程度、对药物的个体反应、其配制品的性质以及给予药物的时间或间隔(每天一剂或多剂连续或间歇治疗)。因此,在某些情况下,使用小于上面给出的最小剂量可能足以,而在其它情况下,可能必须超过上限。当大量给予时,可能建议将它们分成在一天中分散的许多较小剂量。

[0259] 以下配制品实施例说明了本发明而不限制其范围:

[0260] 药物配制品实施例

A) 片剂		每片
	根据式 (I) 的活性物质	100 mg
	乳糖	140 mg
[0261]	玉米淀粉	240 mg
	聚乙烯吡咯烷酮	15 mg
	硬脂酸镁	5 mg
		=====
[0262]		500 mg

[0263] 将精细研磨的活性物质、乳糖、和玉米淀粉中的一些混合在一起。将混合物筛分,然后用聚乙烯吡咯烷酮在水中的溶液润湿,捏合,湿法制粒并且干燥。将颗粒、剩余的玉米淀粉和硬脂酸镁筛分并且混合在一起。将混合物压缩以生产具有适合形状和尺寸的片剂。

B) 片剂		每片
	根据式 (I) 的活性物质	80 mg
	乳糖	55 mg
	玉米淀粉	190 mg
	微晶纤维素	35 mg
[0264]	聚乙烯吡咯烷酮	15 mg
	羧甲基淀粉钠	23 mg
	硬脂酸镁	2 mg
		=====
		400 mg

[0265] 将精细研磨的活性物质、玉米淀粉中的一些、乳糖、微晶纤维素和聚乙烯吡咯烷酮混合在一起,将混合物筛分并且与剩余的玉米淀粉和水一起加工以形成颗粒,将其干燥并且筛分。添加并且混入羧甲基淀粉钠和硬脂酸镁,并且将混合物压缩以形成具有适合尺寸的片剂。

	C) 片剂	每片
	根据式 (I) 的活性物质	25 mg
	乳糖	50 mg
[0266]	微晶纤维素	24 mg
	硬脂酸镁	1 mg
		====
		100 mg

[0267] 将活性物质、乳糖和纤维素混合在一起。将混合物筛分,然后用水润湿,捏合,湿法制粒并且干燥或干法制粒,或者直接与硬脂酸镁最终共混并且压缩成具有适合形状和尺寸的片剂。当湿法制粒时,添加另外的乳糖或纤维素和硬脂酸镁,并且将混合物压缩成具有适合形状和尺寸的片剂。

D) 安瓿溶液

	根据式 (I) 的活性物质	50 mg
[0268]	氯化钠	50 mg
	注射用水	5 mL

[0269] 将活性物质在其自身的pH或任选pH 5.5至6.5下溶解于水中,并且添加氯化钠使其等渗。将获得的溶液过滤除去热原,并且将滤液在无菌条件下转移到安瓿中,然后将其灭菌并且通过熔融密封。安瓿含有5mg、25mg和50mg活性物质。

[0270] 定义

[0271] 本文中未具体定义的术语应当给出本领域技术人员根据公开文本和上下文对其给出的含义。然而,如在说明书中所用,除非有相反的规定,否则以下术语具有指示的含义并且遵守以下惯例:

[0272] 其中x和y各自代表整数 ($x < y$) 的前缀 C_{x-y} 的使用指示,以直接关联指定和提及的链或环结构或者链和环结构的组合作为整体可以由最大y且最小x个碳原子组成。

[0273] 含有一个或多个杂原子的基团(例如,杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基)中的成员的数量指示涉及所有环成员或所有环和碳链成员的总和的原子总数。

[0274] 由碳链和碳环结构的组合组成的基团(例如,环烷基烷基、芳基烷基)中的碳原子的数量的指示涉及所有碳环和碳链成员的碳原子的总数。显然,环结构具有至少三个成员。

[0275] 通常,对于包含两个或更多个子基团的基团(例如,杂芳基烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、芳基烷基),最后命名的子基团是基团附接点,例如,芳基- C_{1-6} 烷基取代基意指芳基与 C_{1-6} 烷基结合的基团,后者与核心或与所述取代基所附接的基团结合。

[0276] 在如HO、 H_2N 、(O)S、(O) $_2$ S、NC(氰基)、HOOC、 F_3C 等的基团中,技术人员可以从基团本身的自由化合价中看出与分子的一个或多个基团附接点。

[0277] 烷基表示单价饱和烃链,其可以直链(非支链)和支链形式二者存在。若烷基是经取代的,则取代可以在所有携带氢的碳原子上通过在每种情况下单取代或多取代而彼此独立地发生。

[0278] 术语“C₁₋₅烷基”包括例如H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-C(CH₃)₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-、H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-和H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-。

[0279] 烷基的进一步的例子是甲基(Me; -CH₃)、乙基(Et; -CH₂CH₃)、1-丙基(正丙基;n-Pr; -CH₂CH₂CH₃)、2-丙基(i-Pr; 异丙基; -CH(CH₃)₂)、1-丁基(正丁基;n-Bu; -CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-甲基-1-丙基(异丁基;i-Bu; -CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(仲丁基; sec-Bu; -CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(叔丁基;t-Bu; -C(CH₃)₃)、1-戊基(正戊基; -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、3-甲基-1-丁基(异戊基; -CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、2,2-二甲基-1-丙基(新戊基; -CH₂C(CH₃)₃)、2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-己基(正己基; -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)、2,3-二甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH(CH₃)CH₃)、2,2-二甲基-1-丁基(-CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3,3-二甲基-1-丁基(-CH₂CH₂C(CH₃)₃)、2-甲基-1-戊基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-甲基-1-戊基(-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-庚基(正庚基)、2-甲基-1-己基、3-甲基-1-己基、2,2-二甲基-1-戊基、2,3-二甲基-1-戊基、2,4-二甲基-1-戊基、3,3-二甲基-1-戊基、2,2,3-三甲基-1-丁基、3-乙基-1-戊基、1-辛基(正辛基)、1-壬基(正壬基)、1-癸基(正癸基)等。

[0280] 在没有任何进一步定义的情况下,术语丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等意指具有相应数量的碳原子的饱和烃基,其中包括所有异构形式。

[0281] 若烷基是另一个(组合的)基团例如像C_{x-y}烷基氨基或C_{x-y}烷基氧基的一部分,则以上针对烷基的定义也适用。

[0282] 术语亚烷基也可以衍生自烷基。亚烷基是二价的,与烷基不同,并且需要两个结合配偶体。在形式上,第二价通过从烷基上除去氢原子产生。相应的基团是例如-CH₃和-CH₂-、-CH₂CH₃和-CH₂CH₂-或>CHCH₃等。

[0283] 术语“C₁₋₄亚烷基”包括例如-(CH₂)-、-(CH₂-CH₂)-、-(CH(CH₃))-、-(CH₂-CH₂-CH₂)-、-(C(CH₃)₂)-、-(CH(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₃)-CH₂)-、-(CH₂-CH(CH₃))-、-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-、-(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-、-(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-、-(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-、-(CH₂-C(CH₃)₂)-、-(C(CH₃)₂-CH₂)-、-(CH(CH₃)-CH(CH₃))-、-(CH₂-CH(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-、-(CH(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₃))₂-和-C(CH₃)(CH₂CH₃)-。

[0284] 亚烷基的其它例子是亚甲基、亚乙基、亚丙基、1-甲基亚乙基、亚丁基、1-甲基亚丙基、1,1-二甲基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基、亚戊基、1,1-二甲基亚丙基、2,2-二甲基亚丙基、1,2-二甲基亚丙基、1,3-二甲基亚丙基、亚己基等。

[0285] 在没有任何进一步定义的情况下,通用术语亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基等意指具有相应数量的碳原子的所有可想到的异构形式,即,亚丙基包括1-甲基亚乙基,并且亚丁基包括1-甲基亚丙基、2-甲基亚丙基、1,1-二甲基亚乙基和1,2-二甲基亚乙基。

[0286] 若亚烷基是另一个(组合的)基团的一部分例如像在HO-C_{x-y}亚烷基氨基或H₂N-C_{x-y}

亚烷基氧基中,则以上针对亚烷基的定义也适用。

[0287] 与烷基不同,烯基由至少两个碳原子组成,其中至少两个相邻的碳原子通过C-C双键连接在一起,并且碳原子只能是一个C-C双键的一部分。若在具有至少两个碳原子的如上文所定义的烷基中,相邻碳原子上的两个氢原子在形式上被除去并且自由价饱和和形成第二键,则形成相应的烯基。

[0288] 烯基的例子是乙烯基(vinyl)(乙烯基(ethenyl))、丙-1-烯基、烯丙基(丙-2-烯基)、异丙烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、2-甲基-丙-2-烯基、2-甲基-丙-1-烯基、1-甲基-丙-2-烯基、1-甲基-丙-1-烯基、1-亚甲基丙基、戊-1-烯基、戊-2-烯基、戊-3-烯基、戊-4-烯基、3-甲基-丁-3-烯基、3-甲基-丁-2-烯基、3-甲基-丁-1-烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基、己-5-烯基、2,3-二甲基-丁-3-烯基、2,3-二甲基-丁-2-烯基、2-亚甲基-3-甲基丁基、2,3-二甲基-丁-1-烯基、己-1,3-二烯基、己-1,4-二烯基、戊-1,4-二烯基、戊-1,3-二烯基、丁-1,3-二烯基、2,3-二甲基丁-1,3-二烯等。

[0289] 在没有任何进一步定义的情况下,通用术语丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、庚二烯基、辛二烯基、壬二烯基、癸二烯基等意指具有相应数量的碳原子的所有可想到的异构形式,即,丙烯基包括丙-1-烯基和丙-2-烯基,丁烯基包括丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、1-甲基-丙-1-烯基、1-甲基-丙-2-烯基等。

[0290] 关于一个或多个双键,烯基可任选地以顺式或反式或者E或Z取向存在。

[0291] 当烯基是另一个(组合的)基团的一部分例如像在 C_{x-y} 烯基氨基或 C_{x-y} 烯基氧基中时,则以上针对烯基的定义也适用。

[0292] 与亚烷基不同,亚烯基由至少两个碳原子组成,其中至少两个相邻的碳原子通过C-C双键连接在一起,并且碳原子只能是一个C-C双键的一部分。若在具有至少两个碳原子的如上文所定义的亚烷基中,相邻碳原子上的两个氢原子在形式上被除去并且自由价饱和和形成第二键,则形成相应的亚烯基。

[0293] 亚烯基的例子是亚乙烯基、亚丙烯基、1-甲基亚乙烯基、亚丁烯基、1-甲基亚丙烯基、1,1-二甲基亚乙烯基、1,2-二甲基亚乙烯基、亚戊烯基、1,1-二甲基亚丙烯基、2,2-二甲基亚丙烯基、1,2-二甲基亚丙烯基、1,3-二甲基亚丙烯基、亚己烯基等。

[0294] 在没有任何进一步定义的情况下,通用术语亚丙烯基、亚丁烯基、亚戊烯基、亚己烯基等意指具有相应数量的碳原子的所有可想到的异构形式,即,亚丙烯基包括1-甲基亚乙烯基,并且亚丁烯基包括1-甲基亚丙烯基、2-甲基亚丙烯基、1,1-二甲基亚乙烯基和1,2-二甲基亚乙烯基。

[0295] 关于一个或多个双键,亚烯基可任选地以顺式或反式或者E或Z取向存在。

[0296] 当亚烯基是另一个(组合的)基团的一部分如例如在 $HO-C_{x-y}$ 亚烯基氨基或 H_2N-C_{x-y} 亚烯基氧基中时,以上针对亚烯基的定义也适用。

[0297] 与烷基不同,炔基由至少两个碳原子组成,其中至少两个相邻的碳原子通过C-C三键连接在一起。若在具有至少两个碳原子的如上文所定义的烷基中,在每种情况下相邻碳原子上的两个氢原子在形式上被除去并且自由价饱和和形成另外两个键,则形成相应的炔基。

[0298] 炔基的例子是乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、1-甲基-丙-2-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、3-甲基-丁-1-炔基、己-

1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基等。

[0299] 在没有任何进一步定义的情况下,通用术语丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等意指具有相应数量的碳原子的所有可想到的异构形式,即,丙炔基包括丙-1-炔基和丙-2-炔基,丁炔基包括丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、1-甲基-丙-1-炔基、1-甲基-丙-2-炔基等。

[0300] 若烃链携带至少一个双键和至少一个三键,则根据定义它属于炔基子基团。

[0301] 若炔基是另一个(组合的)基团的一部分如例如在 C_{x-y} 炔基氨基或 C_{x-y} 炔基氧基中,以上针对炔基的定义也适用。

[0302] 与亚烷基不同,亚炔基由至少两个碳原子组成,其中至少两个相邻的碳原子通过C-C三键连接在一起。若在具有至少两个碳原子的如上文所定义的亚烷基中,在每种情况下相邻碳原子上的两个氢原子在形式上被除去并且自由价饱和形成另外两个键,则形成相应的亚炔基。

[0303] 亚炔基的例子是亚乙炔基、亚丙炔基、1-甲基亚乙炔基、亚丁炔基、1-甲基亚丙炔基、1,1-二甲基亚乙炔基、1,2-二甲基亚乙炔基、亚戊炔基、1,1-二甲基亚丙炔基、2,2-二甲基亚丙炔基、1,2-二甲基亚丙炔基、1,3-二甲基亚丙炔基、亚己炔基等。

[0304] 在没有任何进一步定义的情况下,通用术语亚丙炔基、亚丁炔基、亚戊炔基、亚己炔基等意指具有相应数量的碳原子的所有可想到的异构形式,即,亚丙炔基包括1-甲基亚乙炔基,并且亚丁炔基包括1-甲基亚丙炔基、2-甲基亚丙炔基、1,1-二甲基亚乙炔基和1,2-二甲基亚乙炔基。

[0305] 若亚炔基是另一个(组合的)基团的一部分如例如在 $HO-C_{x-y}$ 亚炔基氨基或 H_2N-C_{x-y} 亚炔基氧基中,则以上针对亚炔基的定义也适用。

[0306] 杂原子意指氧、氮和硫原子。

[0307] 卤代烷基(卤代烯基、卤代炔基)通过将烃链的一个或多个氢原子彼此独立地用卤素原子替代而衍生自先前定义的烷基(烯基、炔基),所述卤素原子可以相同或不同。若要进一步取代卤代烷基(卤代烯基、卤代炔基),则取代可以在所有携带氢的碳原子上在每种情况下以单取代或多取代的形式彼此独立地发生。

[0308] 卤代烷基(卤代烯基、卤代炔基)的例子是 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CHFCH_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CHFCH_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF=CF_2$ 、 $-CCl=CH_2$ 、 $-CBr=CH_2$ 、 $-C\equiv C-CF_3$ 、 $-CHFCH_2CH_3$ 、 $-CHFCH_2CF_3$ 等。

[0309] 从先前定义的卤代烷基(卤代烯基、卤代炔基)中,也衍生术语卤代亚烷基(卤代亚烯基、卤代亚炔基)。与卤代烷基(卤代烯基、卤代炔基)不同,卤代亚烷基(卤代亚烯基、卤代亚炔基)是二价的并且需要两个结合配偶体。在形式上,第二价通过从卤代烷基(卤代烯基、卤代炔基)上除去氢原子来形成。

[0310] 相应的基团是例如 $-CH_2F$ 和 $-CHF-$ 、 $-CHFCH_2F$ 和 $-CHFCHF-$ 或 $>CFCH_2F$ 等。

[0311] 若相应的含卤素基团是另一个(组合的)基团的一部分,则以上定义也适用。

[0312] 卤素涉及氟、氯、溴和/或碘原子。

[0313] 环烷基由子基团单环烃环、双环烃环和螺-烃环构成。体系是饱和的。在双环烃环中,两个环连接在一起,使得它们具有至少两个共用的碳原子。在螺-烃环中,一个碳原子(螺原子)共同属于两个环。

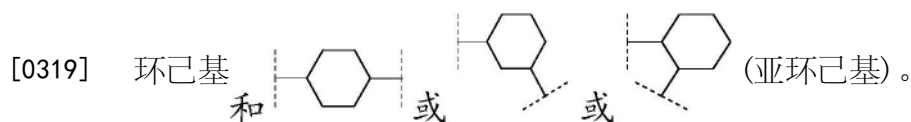
[0314] 若要取代环烷基,则取代可以在所有携带氢的碳原子上在每种情况下以单取代或多取代的形式彼此独立地发生。环烷基本身可以作为取代基经由环系的每个合适位置连接到分子。

[0315] 环烷基的例子是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、双环[2.2.0]己基、双环[3.2.0]庚基、双环[3.2.1]辛基、双环[2.2.2]辛基、双环[4.3.0]壬基(八氢茛基)、双环[4.4.0]癸基(十氢萘基)、双环[2.2.1]庚基(降冰片基)、双环[4.1.0]庚基(降萘烷基(norcaranyl))、双环[3.1.1]庚基(蒎烷基)、螺[2.5]辛基、螺[3.3]庚基等。

[0316] 若环烷基是另一个(组合的)基团的一部分如例如在 C_{x-y} 环烷基氨基、 C_{x-y} 环烷基氧基或 C_{x-y} 环烷基烷基中,则以上针对环烷基的定义也适用。

[0317] 若环烷基的自由价饱和,则获得脂环族基团。

[0318] 因此,术语亚环烷基可以衍生自先前定义环烷基。与环烷基不同,亚环烷基是二价的并且需要两个结合配偶体。在形式上,第二价通过从环烷基上除去氢原子获得。相应的基团是例如:



[0320] 若亚环烷基是另一个(组合的)基团的一部分如例如在 $HO-C_{x-y}$ 亚环烷基氨基或 H_2N-C_{x-y} 亚环烷基氧基中,则以上针对亚环烷基的定义也适用。

[0321] 环烯基也由子基团单环烯环、双环烯环和螺-烯环构成。然而,体系是不饱和的,即,存在至少一个C-C双键但没有芳香族体系。若在如上文定义环烷基中,相邻环碳原子上的两个氢原子在形式上被除去并且自由价饱和形成第二键,则获得相应的环烯基。

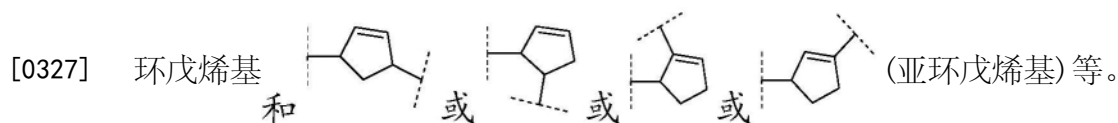
[0322] 若要取代环烯基,则取代可以在所有携带氢的碳原子上在每种情况下以单取代或多取代的形式彼此独立地发生。环烯基本身可以作为取代基经由环系的每个合适位置连接到分子。

[0323] 环烯基的例子是环丙-1-烯基、环丙-2-烯基、环丁-1-烯基、环丁-2-烯基、环戊-1-烯基、环戊-2-烯基、环戊-3-烯基、环己-1-烯基、环己-2-烯基、环己-3-烯基、环庚-1-烯基、环庚-2-烯基、环庚-3-烯基、环庚-4-烯基、环丁-1,3-二烯基、环戊-1,4-二烯基、环戊-1,3-二烯基、环戊-2,4-二烯基、环己-1,3-二烯基、环己-1,5-二烯基、环己-2,4-二烯基、环己-1,4-二烯基、环己-2,5-二烯基、双环[2.2.1]庚-2,5-二烯基(降冰片-2,5-二烯基)、双环[2.2.1]庚-2-烯基(降冰片烯基)、螺[4,5]癸-2-烯基等。

[0324] 当环烯基是另一个(组合的)基团的一部分如例如在 C_{x-y} 环烯基氨基、 C_{x-y} 环烯基氧基或 C_{x-y} 环烯基烷基中时,则以上针对环烯基的定义也适用。

[0325] 若环烯基的自由价饱和,则获得不饱和的脂环族基团。

[0326] 因此,术语亚环烯基可以衍生自先前定义环烯基。与环烯基不同,亚环烯基是二价的并且需要两个结合配偶体。在形式上,第二价通过从环烯基上除去氢原子获得。相应的基团是例如:



[0328] 若亚环烯基是另一个(组合的)基团的一部分如例如在HO-C_{x-y}-亚环烯基氨基或H₂N-C_{x-y}-亚环烯基氧基中,则以上针对亚环烯基的定义也适用。

[0329] 芳基表示具有至少一个芳香族碳环的单环、双环或三环碳环。优选地,它表示具有六个碳原子的单环基团(苯基)或具有九个或十个碳原子的双环基团(两个六元环或具有五元环的一个六元环),其中第二个环也可以是芳香族的但或者也可以是部分饱和的。

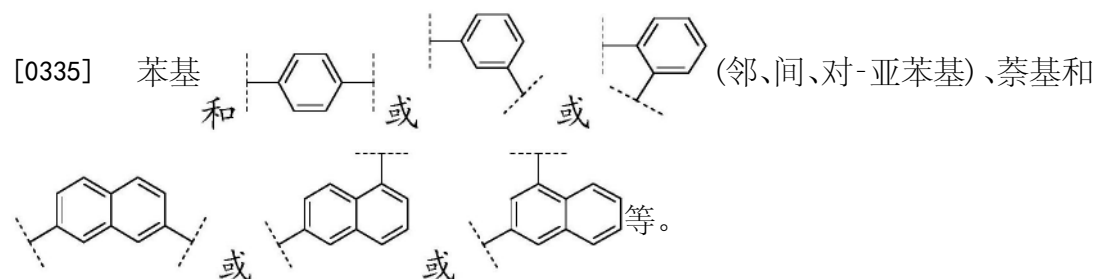
[0330] 若要取代芳基,则取代可以在所有携带氢的碳原子上在每种情况下以单取代或多取代的形式彼此独立地发生。芳基本身可以作为取代基经由环系的每个合适位置连接到分子。

[0331] 芳基的例子是苯基、萘基、茛满基(2,3-二氢茛基)、茛基、蒽基、菲基、四氢萘基(1,2,3,4-四氢萘基、萘满基)、二氢萘基(1,2-二氢萘基)、茛基等。最优选的是苯基。

[0332] 若芳基是另一个(组合的)基团的一部分如例如在芳基氨基、芳基氧基或芳基烷基中,则芳基的以上定义也适用。

[0333] 若芳基的自由价饱和,则获得芳香族基团。

[0334] 术语亚芳基也可以衍生自先前定义的芳基。与芳基不同,亚芳基是二价的并且需要两个结合配偶体。在形式上,第二价通过从芳基上除去氢原子形成。相应的基团是例如:



[0336] 若亚芳基是另一个(组合的)基团的一部分如例如在HO-亚芳基氨基或H₂N-亚芳基氧基中,则以上针对亚芳基的定义也适用。

[0337] 杂环基表示环系,所述环系通过将烃环中的一个或多个基团-CH₂-彼此独立地用基团-O-、-S-或-NH-替代或者通过将一个或多个基团=CH-用基团=N-替代而衍生自先前定义的环境基、环烯基和芳基,其中可存在总共不多于五个杂原子,两个氧原子之间和两个硫原子之间或氧与硫原子之间必须存在至少一个碳原子,并且环作为整体必须具有化学稳定性。杂原子可任选地存在于所有可能的氧化阶段(硫→亚砷-SO-、砷-SO₂-;氮→N-氧化物)。在杂环基中,不存在杂芳族环,即,无杂原子是芳族体系的一部分。

[0338] 从环烷基、环烯基和芳基衍生的直接结果是杂环基由子基团单环杂环、双环杂环、三环杂环和螺杂环构成,它可以饱和或不饱和的形式存在。

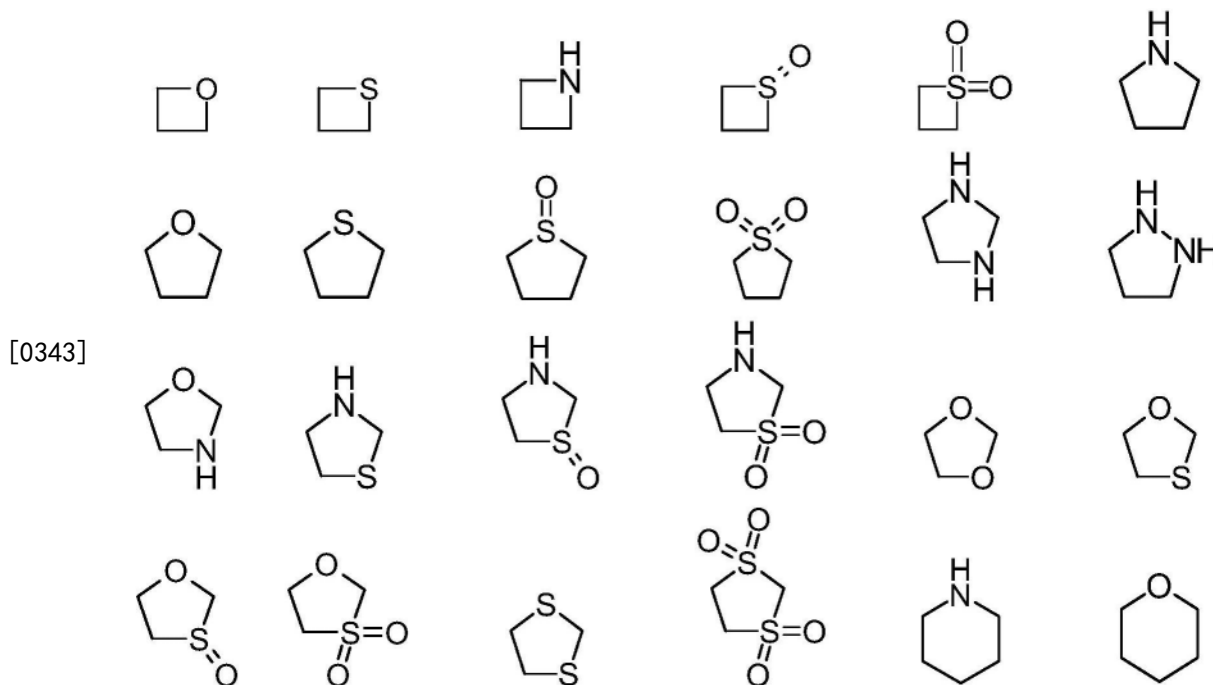
[0339] 不饱和的意指所讨论的环系中存在至少一个双键,但不形成杂芳香族体系。在双环杂环中,两个环连接在一起,使得它们具有至少两个共用的(杂)原子。在螺-杂环中,一个碳原子(螺原子)共同属于两个环。

[0340] 若取代杂环基,则取代可以在所有携带氢的碳原子和/或氮原子上在每种情况下以单取代或多取代的形式彼此独立地发生。杂环基本身可以作为取代基经由环系的每个合适位置连接到分子。杂环基上的取代基不记入杂环基成员的数目。

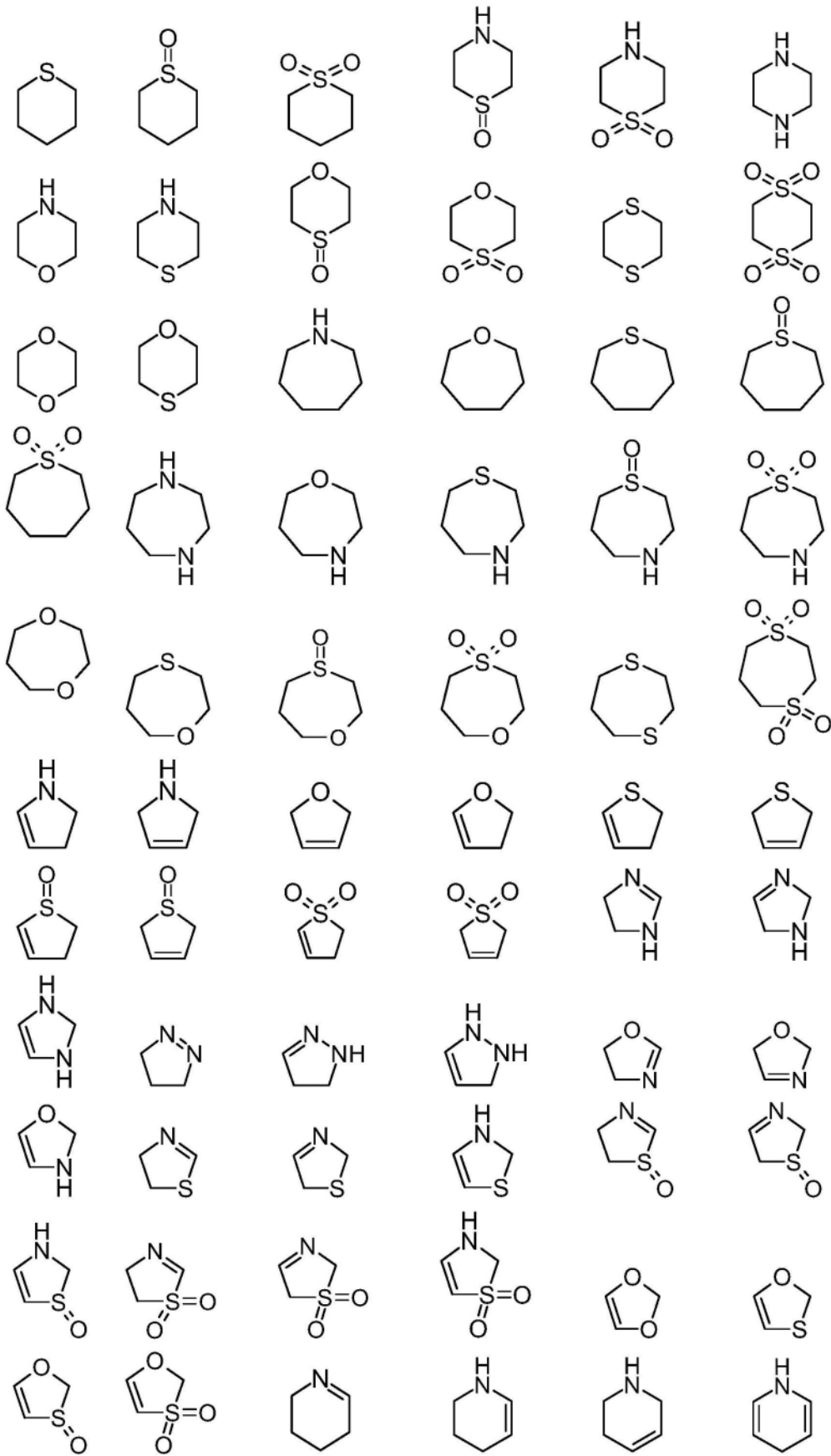
[0341] 杂环基的例子是四氢呋喃基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、噻唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌啶基、哌嗪基、环氧乙烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、1,4-二噁

烷基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、吗啉基、硫代吗啉基、高吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基、高硫代吗啉基、硫代吗啉基-S-氧化物、硫代吗啉基-S,S-二氧化物、1,3-二氧戊环基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、[1,4]-氧氮杂环庚烷基、四氢噻吩基、高硫代吗啉基-S,S-二氧化物、噁唑烷酮基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢咪喃基、二氢吡喃基、四氢噻吩基-S-氧化物、四氢噻吩基-S,S-二氧化物、高硫代吗啉基-S-氧化物、2,3-二氢氮杂环丁二烯、2H-吡咯基、4H-吡喃基、1,4-二氢吡啶基、8-氮杂-双环[3.2.1]辛基、8-氮杂-双环[5.1.0]辛基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚基、8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚基、1-氮杂-双环[2.2.2]辛基、3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛基、3,9-二氮杂-双环[4.2.1]壬基、2,6-二氮杂-双环[3.2.2]壬基、1,4-二氧杂-螺[4.5]癸基、1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸基、2,6-二氮杂-螺[3.3]庚基、2,7-二氮杂-螺[4.4]壬基、2,6-二氮杂-螺[3.4]辛基、3,9-二氮杂-螺[5.5]十一烷基、2,8-二氮杂-螺[4,5]癸基等。

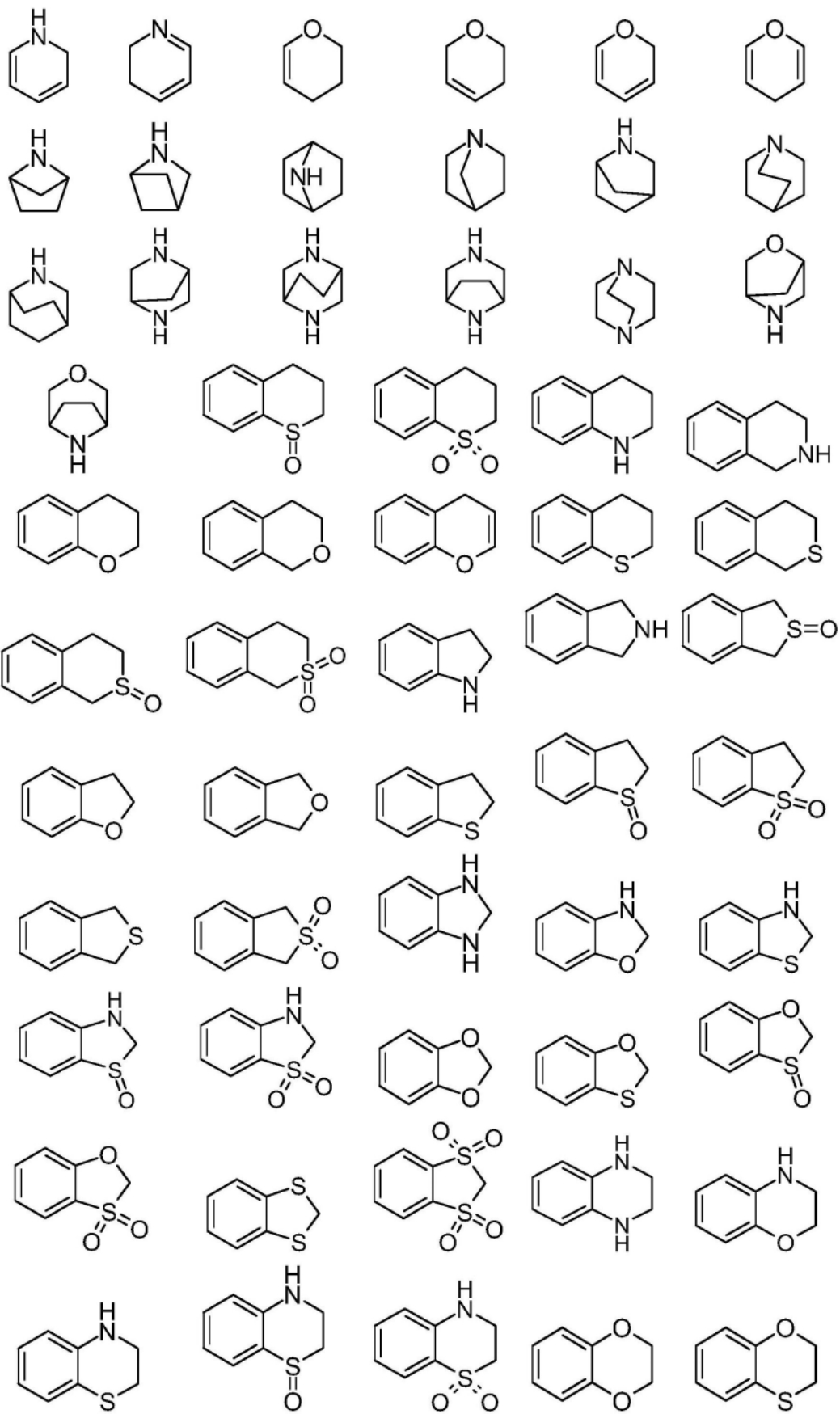
[0342] 其它例子是以下展示的结构,其可以经由每个携带氢的原子(氢交换)衔接:



[0344]

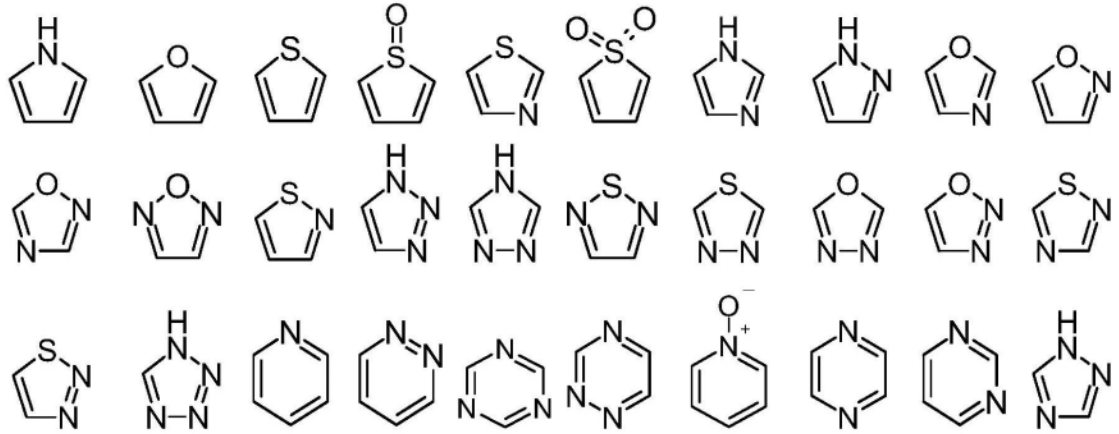


[0345]

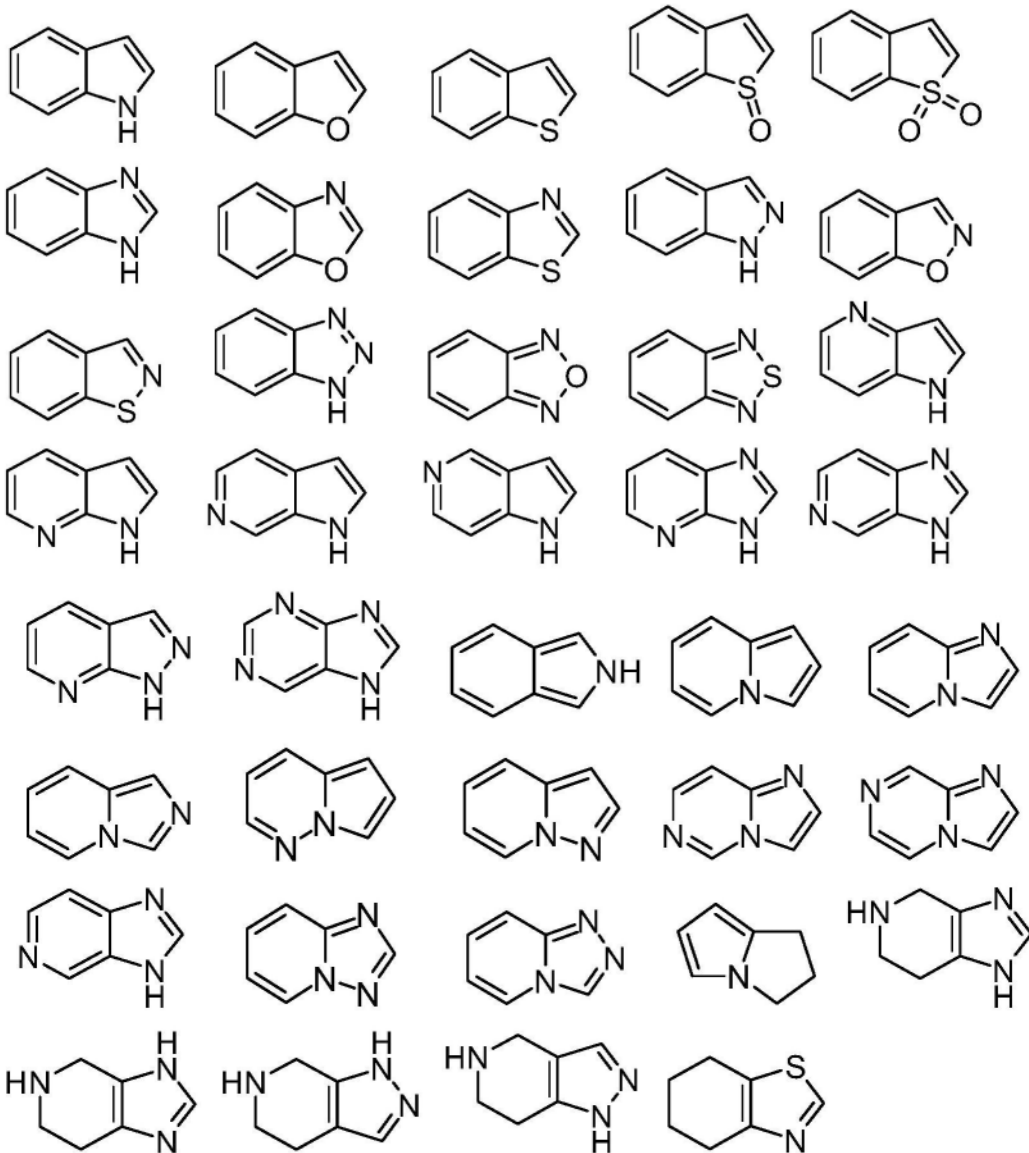


物、异噻啉基-N-氧化物、噻啉基-N-氧化物、噻喔啉基-N-氧化物、酞嗪基-N-氧化物、吡嗪基-N-氧化物、吡唑基-N-氧化物、苯并噻唑基-N-氧化物、苯并咪唑基-N-氧化物等。

[0357] 其它例子是以下展示的结构,其可以经由每个携带氢的原子(氢交换)衔接:



[0358]

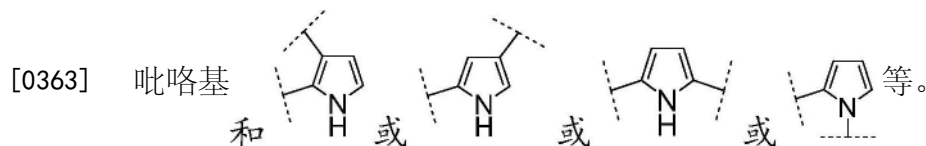


[0359] 优选地,杂芳基是5-6元单环的或9-10元双环的,各自具有1至4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子。

[0360] 若杂芳基是另一个(组合的)基团的一部分如例如在杂芳基氨基、杂芳基氧基或杂芳基烷基中,则杂芳基的以上定义也适用。

[0361] 若杂芳基的自由价饱和,则获得杂芳香族基团。

[0362] 术语亚杂芳基也衍生自先前定义的杂芳基。与杂芳基不同,亚杂芳基是二价的并且需要两个结合配偶体。在形式上,第二价通过从杂芳基上除去氢原子获得。相应的基团是例如:



[0364] 若亚杂芳基是另一个(组合的)基团的一部分如例如在HO-亚杂芳基氨基或H₂N-亚杂芳基氧基中,则亚杂芳基的以上定义也适用。

[0365] 取代的意指直接与所考虑的原子键合的氢原子被另一个原子或另一原子团(取代基)替代。取决于起始条件(氢原子数),单取代或多取代可以在一个原子上发生。只有若取代基和有待被取代原子的允许化合价相互对应并且取代产生稳定的化合物(即,不例如通过重排、环化或消除而自发转化的化合物),才可以用特定取代基取代。

[0366] 诸如=S、=NR、=NOR、=NNRR、=NN(R)C(O)NRR、=N₂等二价取代基可以仅是在碳原子上的取代基,而二价取代基=O和=N还可以是在硫上的取代基。通常,取代可以通过仅在环系上的二价取代基进行并且需要替代两个邻位氢原子,即,取代之之前与饱和的相同碳原子结合的氢原子。因此,通过二价取代基的取代仅可能在环系的基团-CH₂-或硫原子(仅为=O基团或=NR基团,可能为1个或2个=O基团,或例如1个=O基团和1个=NR基团,每个基团取代一个自由电子对)上进行。

[0367] 立体化学/溶剂化物/水合物:除非明确指出,否则在整个说明书和所附权利要求书中,给定的化学式或名称应涵盖互变异构体和所有立体、光学和几何异构体(例如对映体、非对映体、E/Z异构体等)及其外消旋体以及单独对映体的不同比例混合物、非对映体的混合物、或任何前述形式的混合物(在此类异构体和对映体存在的情况下)、以及盐(包括其药学上可接受的盐)和其溶剂化物(例如像水合物,包括游离化合物的溶剂化物和其水合物或者化合物的盐的溶剂化物和其水合物)。

[0368] 通常,基本上纯的立体异构体可以根据本领域技术人员已知的合成原理,例如通过分离相应的混合物、通过使用立体化学纯的起始原料和/或通过立体选择性合成来获得。本领域已知如何制备光学活性形式,例如通过拆分外消旋形式或通过合成,例如从光学活性起始材料开始和/或通过使用手性试剂。

[0369] 本发明的对映体纯的化合物或中间体可以通过不对称合成制备,例如通过制备和随后分离适当的非对映体化合物或中间体,其可以通过已知方法(例如,通过色谱分离或结晶)和/或通过使用诸如手性原料、手性催化剂或手性助剂的手性试剂来分离。

[0370] 此外,本领域技术人员已知如何从相应的外消旋混合物制备对映体纯的化合物,例如通过在手性固定相上色谱分离相应的外消旋混合物或通过使用适当的拆分剂拆分外消旋混合物,例如借助用光学活性的酸或碱进行外消旋化合物的非对映体盐形成、随后拆分所述盐并且从所述盐中释放所希望的化合物或通过用光学活性的手性助剂衍生相应的外消旋化合物、随后进行非对映体分离并且除去手性辅助基团,或者通过对外消旋体的

动力学拆分(例如,通过酶促拆分);通过在合适的条件下从对映形态晶体的聚集物对映选择性结晶或通过光学活性手性助剂的存在下从合适的溶剂中(分级)结晶。

[0371] 盐类:短语“药学上可接受的”在本文中用于是指合理的医学判断范围内适用于与人类和动物组织接触而没有过多的毒性、刺激、过敏反应、或其它问题或并发症并且与合理的效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0372] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸盐或碱盐而被修饰。药学上可接受的盐的例子包括但不限于碱性残基(诸如胺)的矿物盐或有机酸盐;酸性残基(诸如羧酸)的碱盐或有机盐;等。

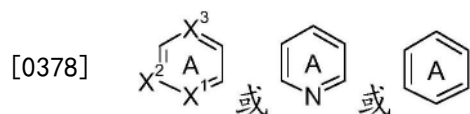
[0373] 例如,此类盐包括来自苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、龙胆酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、4-甲基-苯磺酸、磷酸、水杨酸、琥珀酸、硫酸和酒石酸的盐。

[0374] 可以用来自氨、L-精氨酸、钙、2,2'-亚氨基双乙醇、L-赖氨酸、镁、N-甲基-D-葡萄糖胺、钾、钠和三(羟甲基)-氨基甲烷的阳离子形成其它药学上可接受的盐。

[0375] 本发明的药学上可接受的盐可以通过常规化学方法从含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,此类盐可以通过使这些化合物的游离酸或碱形式与足量的适当的碱或酸在水中或在有机稀释剂如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈或其混合物中反应来制备。

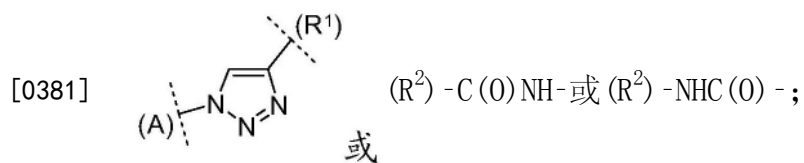
[0376] 除上述那些之外的其它酸的盐(其例如可用于纯化或分离本发明的化合物(例如三氟乙酸盐))也构成本发明的一部分。

[0377] 在例如像以下的图示中



[0379] 字母A具有环指定功能,以便更容易例如指示所讨论的环与其它环的附接。

[0380] 对于二价基团,其中至关重要确定它们与哪些相邻基团结合以及以哪种化合价结合,相应的结合配偶体在必要时出于澄清的目的用括号指示,如在以下图示中:



[0382] 基团或取代基通常从具有相应基团名称(例如, R^a 、 R^b 等)的许多替代基团/取代基中选择。若重复使用这种基团以在分子的不同部分中定义根据本发明所述的化合物,则指出各种使用被认为是完全彼此独立的。

[0383] 出于本发明的目的,治疗有效量意指能够消除病患的症状或者预防或缓解这些症状,或者延长受治疗的患者的存活的物质的量。

[0384] 缩写列表

[0385]

Ac	乙酰基
AcCN	乙腈
aq.	水性的、水溶液
ATP	三磷酸腺苷
Bn	苄基
Boc	叔丁基氧基羰基
Bu	丁基
c	浓度
d	天
dba	二亚苄基丙酮
TLC	薄层色谱法
Davephos	2-二甲基氨基-2'-二环己基氨基膦基联苯
DBA	二亚苄基丙酮
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙基胺
DEAD	偶氮二羧酸二乙基酯
DIPEA	N-乙基-N,N-二异丙基胺(Hünig碱)
DMAP	4-N,N-二甲基氨基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
DPPA	二苯基磷酰基叠氮化物
dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
EDTA	乙二胺四乙酸
EGTA	乙二醇四乙酸
eq	当量
ESI	电子喷雾电离
Et	乙基
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇

[0386]

h	小时
HATU	六氟磷酸O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基-脲鎓
HPLC	高效液相色谱法
IBX	2-碘氧基苯甲酸
i	异
conc.	浓的
LC	液相色谱法
LiHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂
sln.	溶液
Me	甲基
MeOH	甲醇
min	分钟
MPLC	中压液相色谱法
MS	质谱法
MTBE	甲基叔丁基醚
NBS	N-溴-琥珀酰亚胺
NIS	N-碘-琥珀酰亚胺
NMM	N-甲基吗啉
NMP	N-甲基吡咯烷酮
NP	正相
n.a.	不可用
PBS	磷酸盐缓冲盐水
Ph	苯基
Pr	丙基
Py	吡啶
rac	外消旋的
red.	还原
Rf(R _f)	保留因子
RP	反相
rt	环境温度

[0387]

SFC	超临界流体色谱
S _N	亲核取代
TBAF	四丁基氟化铵
TBDMS	叔丁基二甲基甲硅烷基
TBME	叔丁基甲基醚
TBTU	四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基-脲鎓
tBu	叔丁基
TEA	三乙胺
temp.	温度
tert	叔
Tf	三氟甲磺酸盐
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TMS	三甲基甲硅烷基
t _{保留}	保留时间(HPLC)
TRIS	三(羟基甲基)-氨基甲烷
TsOH	对甲苯磺酸
UV	紫外线

[0388] 从以下详述的实施例中,本发明的特征和优点将变得显而易见,所述实施例通过举例说明本发明的基本原理而不限制其范围:

[0389] 根据本发明所述的化合物的制备

[0390] 通用

[0391] 除非另有说明,否则所有反应均在商业上可获得的装置中使用通常在化学实验室中使用的方法进行。对空气和/或湿气敏感的起始材料储存在保护气体下,并且相应的反应和使用其的操作在保护气体(氮气或氩气)下进行。

[0392] 根据CAS规则使用Autonom (Beilstein) 软件命名根据本发明所述的化合物。若化合物可以用结构式和其命名法二者表示,那么在冲突的情况下,结构式优先的。

[0393] 微波反应在由Biotage制造的引发剂/反应器中或在由CEM制造的探测器中或在由Anton Paar制造的Synthos 3000或Monowave 3000中在密封容器(优选2、5或20mL)中优选在搅拌下进行。

[0394] 色谱法

[0395] 薄层色谱法在由Merck制造的玻璃(具有荧光指示剂F-254)上的现成硅胶60的TLC板上进行。

[0396] 采用由Waters(名称:Sunfire C18 OBD,10 μ m,30x 100mm部件号186003971;X-

Bridge C18 OBD, 10 μ m, 30x 100mm 部件号 186003930) 制造的柱对根据本发明的示例性化合物进行制备型高压色谱法 (HPLC)。化合物使用不同的 H₂O/ACN 梯度洗脱, 其中添加 0.2% HCOOH 至水中 (酸性条件)。对于在碱性条件下进行色谱分析, 应按照以下配方将水处理为碱性: 将 5mL 碳酸氢铵溶液 (158g 至 1L H₂O) 和 2mL 32% 的氨 (水溶液) 用 H₂O 加至 1L。

[0397] 根据本发明所述的中间体和实施例化合物的超临界流体色谱法 (SFC) 在具有以下色谱柱的 JASCO SFC 系统上进行: Chiralcel OJ (250x 20mm, 5 μ m), Chiralpak AD (250x 20mm, 5 μ m), Chiralpak AS (250x 20mm, 5 μ m), Chiralpak IC (250x 20mm, 5 μ m), Chiralpak IA (250x 20mm, 5 μ m), Chiralcel OJ (250x 20mm, 5 μ m), Chiralcel OD (250x 20mm, 5 μ m), Phenomenex Lux C2 (250x 20mm, 5 μ m)。

[0398] 用 Waters 和 Phenomenex 制造的柱进行中间体化合物的分析 HPLC (反应监测)。在每种情况下, 分析设备还配有质量检测器。

[0399] HPLC-质谱法/UV-光谱法

[0400] 用于表征根据本发明的实施例化合物的保留时间/MS-ESI⁺ 使用 Agilent 制造的 HPLC-MS 装置 (采用质量检测器的高效液相色谱法) 生产。在注射峰处洗脱的化合物给出保留时间 $t_{\text{保留}} = 0.00$ 。

[0401] HPLC-方法 (制备型)

[0402] 制备型 HPLC1

HPLC:	333 和 334 泵
柱:	Waters X-Bridge C18 OBD, 10 μ m, 30 x 100 mm, 部件号 186003930
[0403] 溶剂:	A: 10 mM H ₂ O 中的 NH ₄ HCO ₃ ; B: 乙腈 (HPLC 级别)
检测:	UV/Vis-155
流速:	50 mL/min

梯度:	0.00–1.50 min:	1.5 % B
	1.50–7.50 min:	变化
	7.50–9.00 min:	100 % B

制备型 HPLC2

HPLC:	333 和 334 泵	
柱:	Waters Sunfire C18 OBD, 10 μ m, 30 x 100 mm, 部件号 186003971	
溶剂:	A: H ₂ O + 0.2 % HCOOH; B: 乙腈(HPLC 级别) + 0.2 % HCOOH	
检测:	UV/Vis-155	
流速:	50 mL/min	
梯度:	0.00–1.50 min:	1.5 % B
	1.50–7.50 min:	变化的
	7.50–9.00 min:	100 % B ₂

HPLC-方法(分析型)[0404] **LCMSBAS**

HPLC:	Agilent 1100 系列	
MS:	Agilent LC/MSD SL	
柱:	Phenomenex Mercury Gemini C18, 3 μ m, 2 x 20 mm, 部件号 00M-4439-B0-CE	
溶剂:	A: 5 mM H ₂ O 中的 NH ₄ HCO ₃ /20 mM NH ₃ ; B: 乙腈(HPLC 级别)	
检测:	MS: 正和负模式	
质量范围:	120–900 m/z	
流速:	1.00 mL/min	
柱温:	40°C	
梯度:	0.00–2.50 min:	5 % → 95 % B
	2.50–2.80 min:	95 % B
	2.81–3.10 min:	95 % → 5 % B

LCMS3, 碱性_1

HPLC:	Agilent 1100 系列
MS:	Agilent LC/MSD (API-ES +/- 3000 V , Quadrupol, G6140)
柱:	Waters, Xbridge C18, 2.5 μm , 2.1 x 20 mm 柱
溶剂:	A: 20 mM H_2O 中的 $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{NH}_3$, pH 9; B: 乙腈(HPLC 级别)
检测:	MS: 正和负模式
质量范围:	120–900 m/z
流速:	1.00 mL/min
柱温:	60°C
梯度:	0.00–1.50 min: 10 % \rightarrow 95 % B 1.50–2.00 min: 95 % B 2.00–2.10 min: 95 % \rightarrow 10 % B

Z011_S03

[0405]	HPLC:	Agilent 1100/1200 系列
	MS:	Agilent LC/MSD SL
	柱:	Waters XBridge C18_3.0 x 30 mm_2.5 μm
	溶剂:	A: 0.1% H_2O 中的 NH_3 ; B: 乙腈(HPLC 级别)
	检测:	MS: 正和负模式
	质量范围:	100–1200 m/z
	柱温:	60°C
	梯度:	0.00–0.20 min:3 % B, 流速: 2.2 mL/min 0.20–1.20 min:100 % B, 流速: 2.2 mL/min 1.20–1.25min:100%B, 流速: 2.2 mL/min \rightarrow 3.0 mL/min 1.25–1.40 min:100 % B, 流速: 3.0 mL/min

Z018_S04

HPLC:	Agilent 1100/1200 系列
MS:	Agilent LC/MSD SL
柱:	Waters Sunfire C18_3.0 x 30 mm_2.5 μm
溶剂:	A: 0.1% H_2O 中的 TFA; B: 乙腈(HPLC 级别)

检测: MS: 正和负模式
 质量范围: 100–1200 m/z
 柱温: 60°C
 梯度: 0.00–0.20 min: 3 % B, 流速: 2.2 mL/min
 0.20–1.20 min: 3 % B → 100 % B, 流速: 2.2 mL/min
 1.20–1.25min: 100%B, 流速: 2.2 mL/min→3.0 mL/min
 1.25–1.40 min:100 % B, 流速: 3.0 mL/min

004_CA10

HPLC: Agilent 1100/1200 系列
 MS: Agilent LC/MSD SL
 柱: Waters XBridge C18_3.0 x 30 mm_2.5 μm
 溶剂: A: 0.1 % H₂O 中的 NH₃;
 B: 乙腈(HPLC 级别)
 检测: MS: 正和负模式
 质量范围: 100–1200 m/z
 [0406] 流速: 1.50 mL/min
 柱温: 60°C
 梯度: 0.00 - 1.30 min: 5 % B → 100% B
 1.30 - 1.50 min: 100 % B
 1.50 - 1.6 min: 100 % B → 5 % B

003_CA11

HPLC: Waters Acquity, QDa 检测器
 MS: Agilent LC/MSD SL
 柱: Waters Sunfire C18_3.0 x 30 mm_2.5 μm
 溶剂: A: 0.1% H₂O 中的 TFA;
 B: 0.08 % H₂O 中的 TFA
 检测: MS: 正和负模式
 质量范围: 100–1200 m/z
 流速: 1.50 mL/min
 柱温: 60°C
 梯度: 0.00 - 1.30 min: 5 % B → 100% B

1.30 - 1.50 min: 100 % B
 1.50 - 1.6 min: 100 % B → 5 % B

MSB

HPLC: SQD (Waters, Eschborn)
 MS: ZQ (Waters, Eschborn)
 柱: Waters BEH C18, 1.7 μm, 2.1 x 50 mm
 溶剂: A: 0.1 % H₂O 中的 NH₄HCO₂, pH 4.5;
 B: 乙腈(HPLC 级别)
 检测: MS: 正和负模式
 质量范围: 50–1200 m/z
 流速: 0.50 mL/min
 柱温: 45°C
 梯度: 0.00–1.00 min: 10 % B
 1.00–4.00 min: 10 % B → 90 % B
 4.00–5.10 min: 90 % B → 10 % B
 5.10–6.00 min: 10 % B

[0407]

VAB

HPLC: Agilent 1100/1200 系列
 MS: Agilent LC/MSD SL
 柱: Waters X-Bridge BEH C18, 2.5 μm, 2.1 x
 30 mm XP
 溶剂: A: 5 mM NH₄HCO₃/19 mM NH₃, 在 H₂O 中;
 B: 乙腈(HPLC 级别)
 检测: MS: 正和负模式
 质量范围: 100–1200 m/z
 流速: 1.40 mL/min
 柱温: 45°C
 梯度: 0.00–1.00 min: 5 % B → 100 % B
 1.00–1.37 min: 100 % B
 1.37–1.40 min: 100 % → 5 % B

VAS

HPLC:	Agilent 1100/1200 系列
MS:	Agilent LC/MSD SL
柱:	YMC TriART C18 2.0 x 30mm, 3 μ m
溶剂:	A: H ₂ O + 0.2 % 甲酸; B: 乙腈(HPLC 级别)
检测:	MS: 正和负模式
质量范围:	105–1200 m/z
流速:	1.40 mL/min
柱温:	35°C
梯度:	0.0 min: 5 % B 0.0–1.00 min: 5 % B → 100 % B 1.00–1.37 min: 100 % B 1.37–1.40 min: 100 % B → 5 % B

MONI

	UPLC-MS:	Waters Acquity UPLC-集成有 Waters ZQ MS
	柱:	YMC TRIART (33 x 2.1 mm), 3 μ m
[0408]	溶剂:	A: 10 mM H ₂ O 中的 NH ₄ OAc; B: 乙腈(HPLC 级别)
	检测:	MS: 正和负模式
	质量范围:	100–800 m/z, 锥电压 25 V
	流速:	1.0 mL/min
	柱温:	50°C
	梯度:	0.0–0.75 min: 2 % B 0.75–1.00 min: 2 % B → 10 % B 1.00–2.00 min: 10 % B → 98 % B 2.00–2.50 min: 98 % B 2.50–2.90 min: 98 % B → 2 % B 2.90–3.00 min: 2 % B

YMC

	UPLC-MS:	Waters Acquity UPLC-集成有 Waters ZQ MS
	柱:	YMC TRIART (33 x 2.1 mm), 3 μ m
	溶剂:	A: 10 mM H ₂ O 中的 NH ₄ OAc;

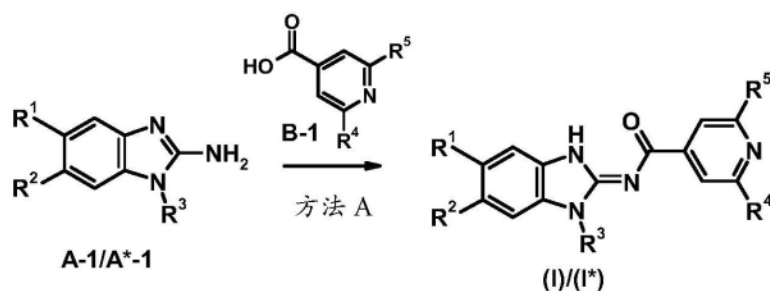
	B: 乙腈(HPLC级别)
检测:	MS: 正和负模式
质量范围:	100–800 m/z, 锥电压30 V
流速:	1.0 mL/min
柱温:	50 °C
[0409] 梯度:	0.0–0.75 min: 2 % B
	0.75–1.00 min: 2 % B → 10 % B
	1.00–2.00 min: 10 % B → 98 % B
	2.00–2.50 min: 98 % B
	2.50–2.90 min: 98 % B → 2 % B

[0410] 根据本发明所述的化合物通过下文所述的合成方法制备,其中通式的取代基具有上文给出的含义。这些方法旨在说明本发明而不是限制其主题和对于这些实施例所要求保护的化合物的范围。在没有描述起始化合物的制备的情况下,它们是商业上可获得的或者可以与本文所述的已知现有技术化合物或方法类似地制备,即合成这些化合物是有机化学家的技能。文献中描述的物质可以根据公开的合成方法制备。

[0411] 通用反应方案和合成路线概述

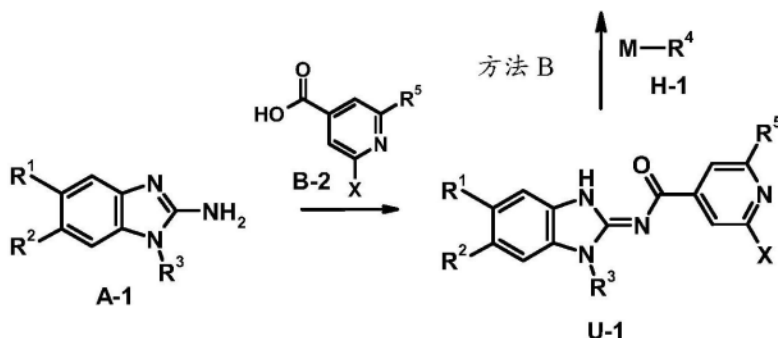
[0412] 可使用酰胺偶联反应合成本发明的化合物(I),所述酰胺偶联反应从氨基苯并咪唑A-1和吡啶羧酸B-1(方案1,方法A)或氨基苯并咪唑A-1和吡啶羧酸B-2开始,然后进行所得U-1与偶联剂H-1的 S_{UZUKI} 反应(参见,例如,J.Org.Chem.,2007,72,4067-4072;Org.Lett.,2011,13,252-255;J.Org.Chem.,2004,69,7779-7782),或U-1与胺H-1的 $B_{UCHWALD}-H_{ARTWIG}$ 胺化(参见,例如,J.Am.Chem.Soc.,2008,130,13552-13554;J.Am.Chem.Soc.,2010,132,15914-15917)(方案1,方法B)。对于如本文所述的根据本发明所述的化合物(I)和及其中间体,可包括其它衍生化步骤,例如在位置 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和/或 R^5 上,例如,酸衍生物的酯裂解、氨基甲酸酯裂解、还原胺化、双键氢化、酰胺偶联、烷基化或还原成相应的胺或醇(在方案1中未示出)。

[0413] 方案1:



M= 氢、硼酸或硼酸衍生物, 例如环硼酸酯, 还有 BF_3M^+

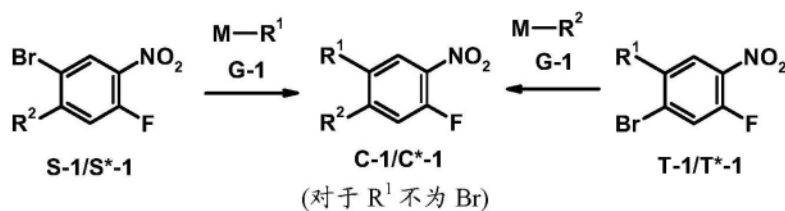
[0414]



X= 离去基团(例如卤素、三氟甲烷磺酸酯、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯), 优选 Cl、Br、I

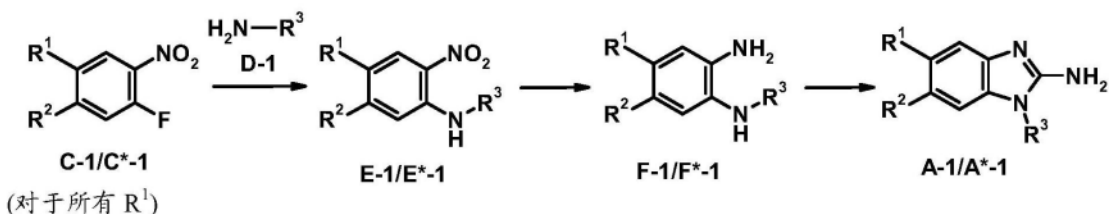
[0415] 氨基苯并咪唑A-1/A*-1可以从氟硝基苯C-1/C*-1或开始或从C-1/C*-1前体氟硝基苯S-1/S*-1或T-1/T*-1开始合成(方案2)。在后一种方法中,C-1/C*-1通过T-1/T*-1或S-1/S*-1与偶联剂G-1的 S_{UZUKI} 反应合成(参见,例如,J.Org.Chem.,2007,72,4067-4072;Org.Lett.,2011,13,252-255;J.Org.Chem.,2004,69,7779-7782)或通过T-1/T*-1或S-1/S*-1与胺G-1的 $\text{B}_{\text{UCHWALD}}\text{-H}_{\text{ARTWIG}}$ 胺化(参见,例如,J.Am.Chem.Soc.,2008,130,13552-13554;J.Am.Chem.Soc.,2010,132,15914-15917)。然后,所得的C-1/C*-1(或可从其它来源获得)可以经历一个反应序列,该序列包括用胺D-1进行的亲核芳族取代、所得硝基苯胺E-1/E*-1的还原和溴化氰介导的联苯胺F-1/F*-1的环化反应(例如WO 2005/079791;WO 2005/070420;WO 2004/014905),得到氨基苯并咪唑A-1/A*-1。

[0416] 方案2:



M= 氢、硼酸或硼酸衍生物, 例如环硼酸酯, 还有 BF_3M^+

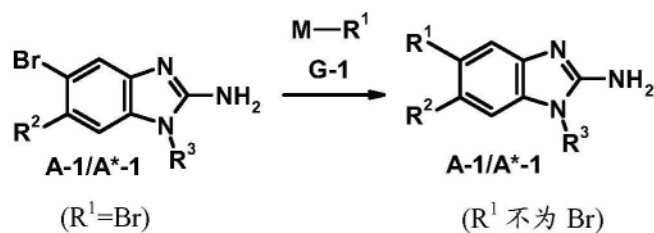
[0417]



[0418] $\text{R}^1=\text{Br}$ 和/或 $\text{R}^2=\text{Br}$ 的所得的A-1/A*-1可通过SUZUKI与偶联剂G-1的反应在这些位置进一步衍生化(参见,例如,J.Org.Chem.,2007,72,4067-4072;Org.Lett.,2011,13,252-255;J.Org.Chem.,2004,69,7779-7782)或通过 $\text{B}_{\text{UCHWALD}}\text{-H}_{\text{ARTWIG}}$ 与胺G-1胺化(参见,例如,J.Am.Chem.Soc.,2008,130,13552-13554;J.Am.Chem.Soc.,2010,132,15914-15917)(方案3)。可包括其它衍生化步骤,例如,在位置 R^1 、 R^2 和/或 R^3 上,例如包括氨基甲酸酯裂解、双键

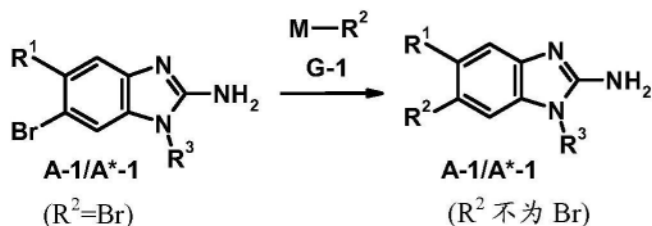
氢化、酰胺偶联或酸衍生物还原为相应的胺或醇,从而获得进一步的中间体A-1/A*-1(方案3中未显示)。

[0419] 方案3:



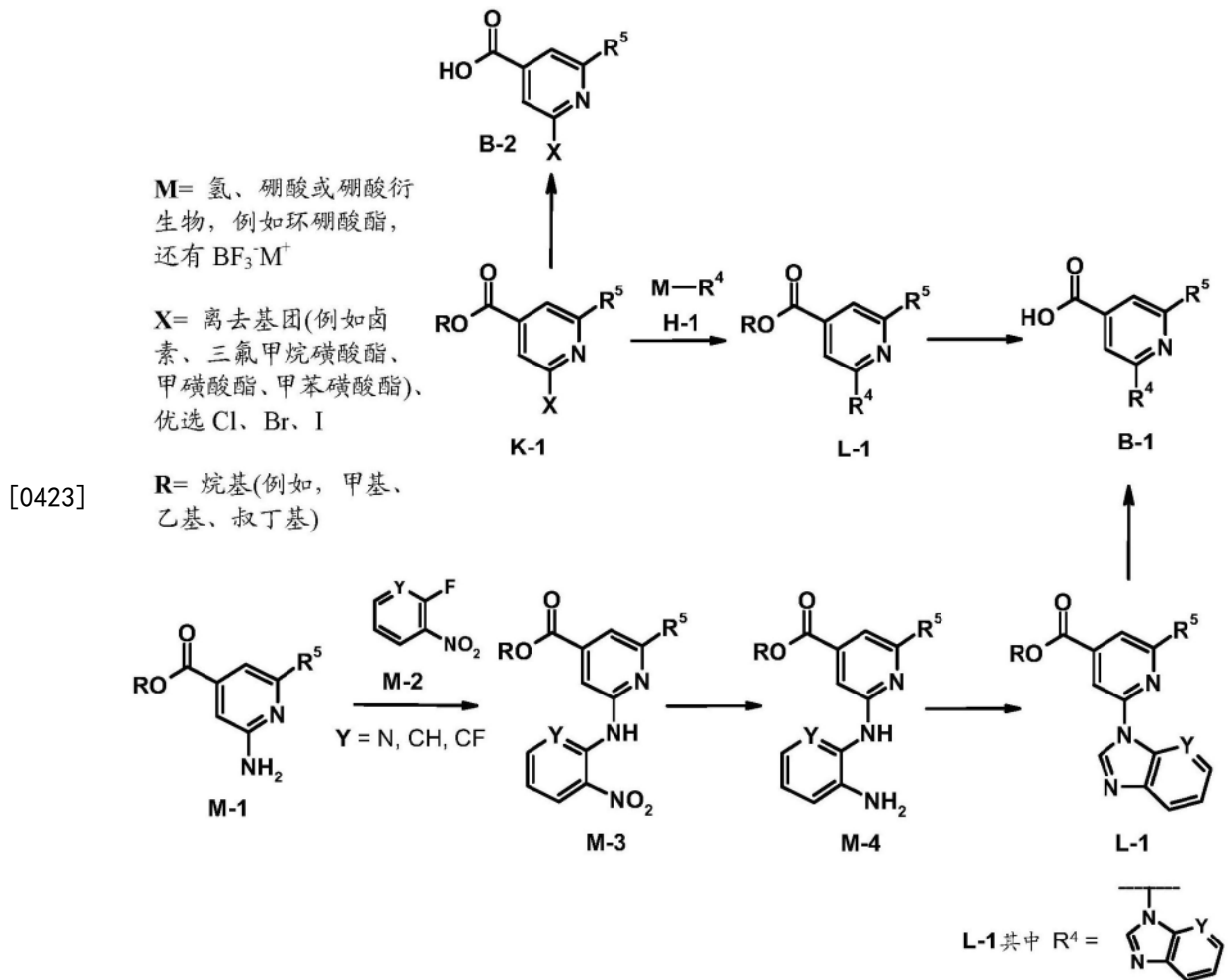
M= 氢、硼酸或硼酸衍生物,例如环硼酸酯,还有 BF₃⁻M⁺

[0420]



[0421] 吡啶羧酸B-1和B-2可以由酯前体K-1合成(方案4)。进行K-1和H-1的亲核芳族取代反应(参见,例如,Helvetica Chimica Acta 2013,96,2160-2172;Organic Preparations and Procedures Int.2004,36,76-81)或S_UZUKI反应(参见,例如,J.Org.Chem.2007,72,4067-4072;Org.Lett.2011,13,252-255;J.Org.Chem.2004,69,7779-7782)或K-1和H-1的BUCHWALD-HARTWIG胺化(参见,例如,J.Am.Chem.Soc.,2008,130,13552-13554;J.Am.Chem.Soc.,2010,132,15914-15917)可以合成中间体L-1。B-1和B-2可以通过皂化分别从K-1和L-1获得。或者,B-1可以通过从氨基吡啶羧酸酯M-1开始的序列合成。从M-1和氟硝基苯M-2的亲核芳族取代反应开始(参见,例如Helvetica Chimica Acta 2013,96,2160-2172;Organic Preparations and Procedures Int.2004,36,76-81),可合成中间体M-3。M-3中的硝基基团的还原产生中间体M-4。然后通过M-4的环缩合反应获得化合物L-1(参见,例如,J.Am.Chem.Soc.,1951,73,5672-5675;J.Org.Chem.,2002,67,1708-1711)。然后通过碱性或酸性条件下将酯L-1皂化来合成B-1。

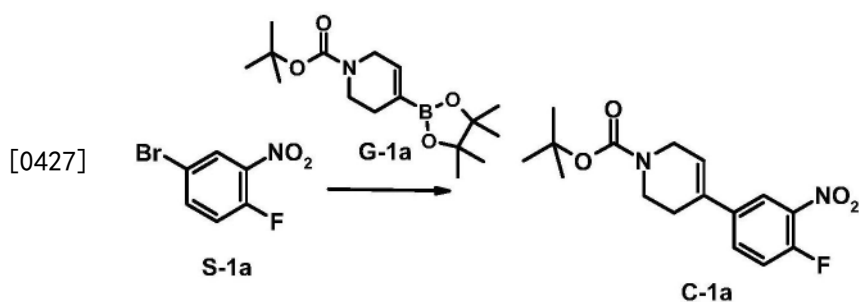
[0422] 方案4:



[0424] 标有星号(*)的化合物/中间体，例如E*-1、F*-1、A*-1、L*-1和(I*)表示代表的化合物/中间体，其中一个或多个取代基 R^1 至 R^5 (尤其是 R^1 和 R^2)的定义不同于根据权利要求和说明书的本发明的化合物(I)的这些取代基的定义。这些化合物/中间体沿着反应顺序存在，并在一个或多个 R^1 至 R^5 中衍生化，最终获得本发明的化合物(I)。

[0425] 合成中间体C-1

[0426] 合成C-1a的实验程序



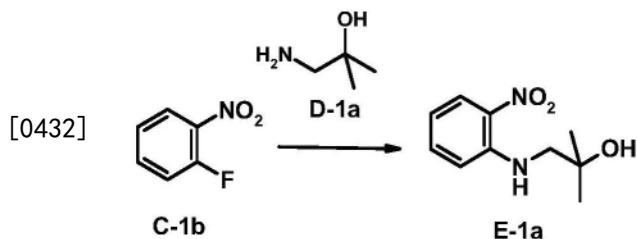
[0428] 向搅拌的S-1a (300mg; 1.4mmol) 的1,4-二噁烷(12.0mL)溶液中添加碳酸钠(0.43g; 3.1mmol; 3.0当量)和水(2.0mL)。将混合物通过将氮气通入混合物中来脱气。然后添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁钡(II)二氯化物二氯甲烷配合物(0.11g; 0.14mmol; 0.1当量)。将反应混合物在90°C加热16小时。将反应物料过滤，蒸发溶剂。将粗产物通过正相色谱使用乙酸乙酯提纯，得到所需产物C-1a(产率: 91%-400mg, 1.2mmol; HPLC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+$)

=323, $t_{\text{保留}}=1.9\text{min}$, 方法YMC)。

[0429] 进一步的中间体C-1可以与从不同的构建模块S-1和G-1开始的类似的形式获得。

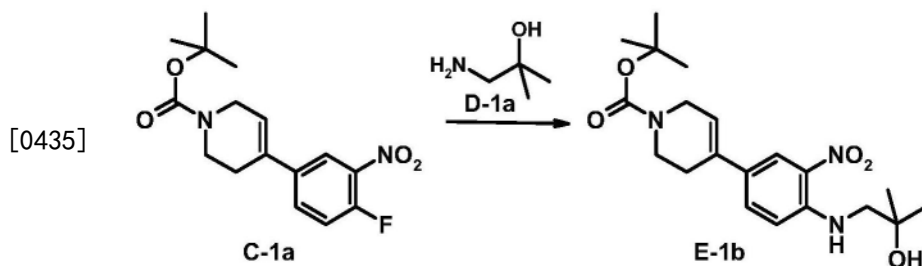
[0430] 合成中间体E-1和E*-1

[0431] 合成E1-a的实验程序中间体



[0433] 向起始材料C-1b (13.5g, 95.5mmol) 和 K_2CO_3 (19.8g, 143.2mmol, 1.5当量) 的DMF (250mL) 悬浮液中一次性添加胺D-1a (10.21g, 114.5mmol, 1.2当量), 并在20℃搅拌16小时。减压蒸发溶剂并将残余物溶于100mL水。将混合物用乙酸乙酯 (3x 50mL) 萃取, 且合并的有机层经 MgSO_4 干燥并过滤。减压蒸发有机溶剂并将粗产物使用正相色谱提纯 (己烷/EtOAc 70:30), 得到纯的产物E-1a (产率: 95% - 19.1g, 90.5mmol; HPLC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 211$, $t_{\text{保留}} = 0.9\text{min}$, 方法LCMSBAS)。

[0434] 合成E-1b的实验程序

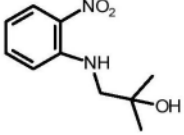
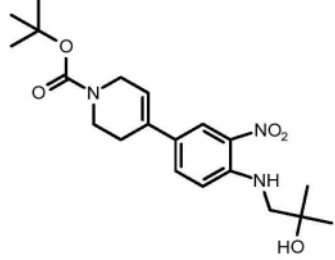
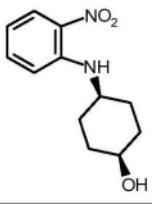
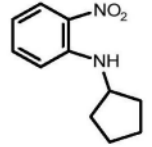


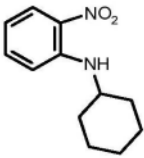
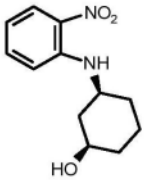
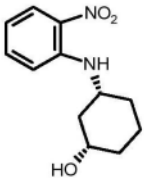
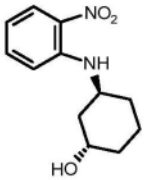
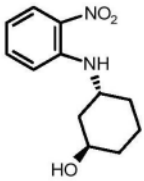
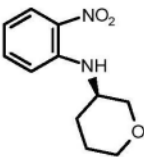
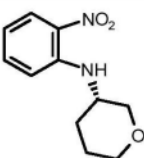
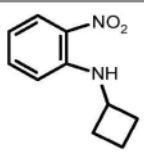
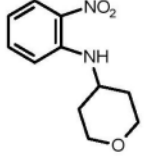
[0436] 在20℃, 向搅拌的C-1a (0.40g; 1.24mmol) 的THF (10mL) 溶液中添加DIPEA (1.0mL; 6.2mmol; 5.0当量) 和D-1a (0.14mL; 1.49mmol; 1.2当量)。将反应混合物在60℃搅拌18小时。将反应混合物用水 (10mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3x 10mL) 萃取。合并的有机层经 MgSO_4 干燥并过滤。减压蒸发有机溶剂并将粗产物使用正相色谱提纯 (己烷/EtOAc 70:30), 得到纯的产物E-1b (产率: 82% - 0.40g, 1.0mmol; HPLC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 392$, $t_{\text{保留}} = 1.9\text{min}$, 方法MONI)。

[0437] 以下中间体E-1和E*-1 (表1) 可以与从不同的构建模块C-1、C*-1和D-1开始的类似的形式获得。

[0438] 表1:

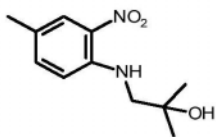
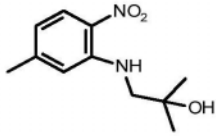
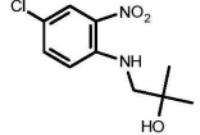
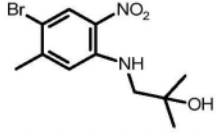
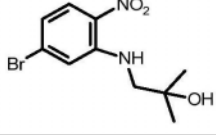
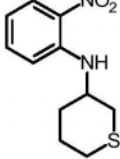
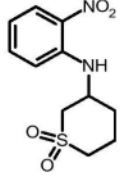
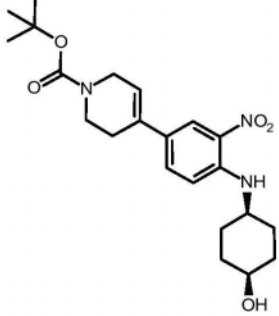
[0439]

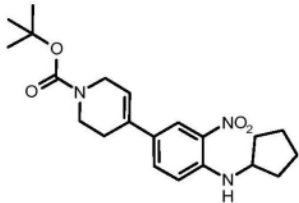
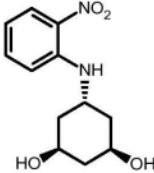
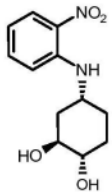
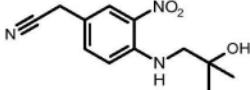
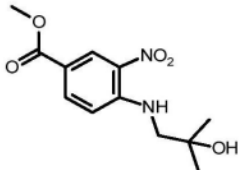
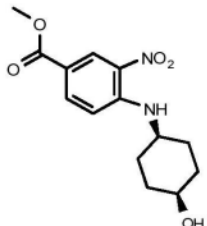
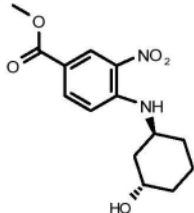
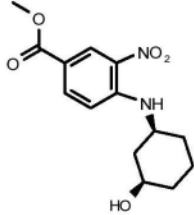
编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS方 法
E-1a		(M+H) ⁺ = 211; t _{保留} = 0.9	LCMSBAS
E-1b		(M+H) ⁺ = 392; t _{保留} = 1.9	MONI
E-1c		(M+H) ⁺ = 237; t _{保留} = 0.9	VAB
E-1d		(M+H) ⁺ = 207; t _{保留} = 0.9	VAB

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS方 法
E-1e		(M+H) ⁺ = 221; t _{保留} = 1.23	VAB
E-1f		(M+H) ⁺ = 237; t _{保留} = 0.9	VAB
E-1g		(M+H) ⁺ = 237; t _{保留} = 0.9	VAB
E-1h		(M+H) ⁺ = 237; t _{保留} = 0.9	VAB
[0440] E-1i		(M+H) ⁺ = 237; t _{保留} = 0.9	VAB
E-1j		(M+H) ⁺ = 193; t _{保留} = 1.5	MONI
E-1k		(M+H) ⁺ = 193; t _{保留} = 1.5	MONI
E-1l		(M+H) ⁺ = 193; t _{保留} = 4.1	MONI
E-1m		(M+H) ⁺ = 223; t _{保留} = 1.8	MONI

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS方法
E-1n		(M+H) ⁺ = 225; t _{保留} = 1.1	LCMSBAS
E-1o		(M+H) ⁺ = 225; t _{保留} = 1.1	LCMSBAS
E-1p		(M+H) ⁺ = 195; t _{保留} = 3.7	MONI
E-1q		(M+H) ⁺ = 223; t _{保留} = 0.8	VAB
E-1r		(M+H) ⁺ = 237; t _{保留} = 3.2	MONI
E-1s		(M+H) ⁺ = 223; t _{保留} = 0.8	VAB
E-1t		(M+H) ⁺ = 237; t _{保留} = 1.6	MONI
E-1u		(M+H) ⁺ = 283; t _{保留} = 1.0	LCMSBAS
E-1v		(M+H) ⁺ = 290; t _{保留} = 1.2	LCMSBAS

[0441]

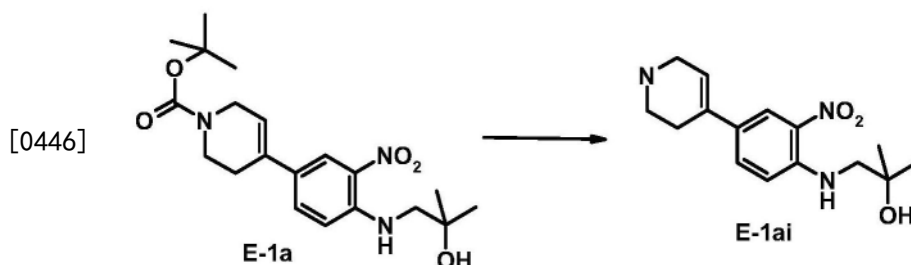
编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS方 法
E-1w			可商购
E-1x			可商购
E-1y		(M+H) ⁺ = 245; t _{保留} = 1.8	MONI
E-1z		(M+H) ⁺ = 304; t _{保留} = 1.9	YMC
[0442] E-1aa			可商购
E-1ab		(M+H) ⁺ = 239; t _{保留} = 2.2	YMC
E-1ac		(M+H) ⁺ = 271; t _{保留} = 1.7	YMC
E-1ad		(M+H) ⁺ = 291; t _{保留} = 3.6	MONI

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS方法
E-1ae		(M+H) ⁺ = 388; t _{保留} = 2.1	YMC
E-1af		(M+H) ⁺ = 253; t _{保留} = 2.6	MONI
E-1ag		(M+H) ⁺ = 253; t _{保留} = 0.7	VAB
E-1ah		(M+H) ⁺ = 250; t _{保留} = 2.0	YMC
E*-1a		(M+H) ⁺ = 269; t _{保留} = 1.0	LCMSBAS
E*-1b		(M+H) ⁺ = 295; t _{保留} = 3.3	MONI
E*-1c		(M+H) ⁺ = 295; t _{保留} = 3.2	MONI
E*-1d		(M+H) ⁺ = 295; t _{保留} = 1.4	LCMSBAS

[0443]

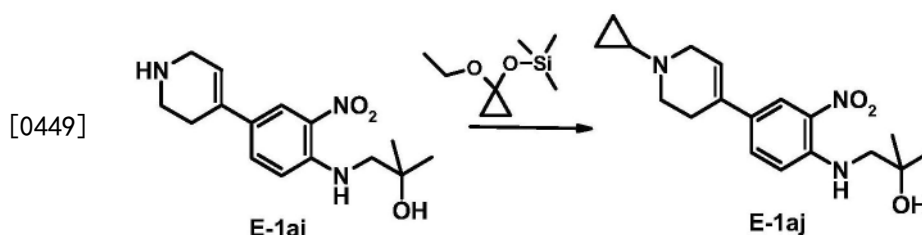
编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS方法
E*-1e		(M+H) ⁺ = 269; t _{保留} = 1.0	LCMSBAS
[0444] E*-1f		(M+H) ⁺ = 279; t _{保留} = 2.7	MONI
E*-1g		(M+H) ⁺ = 293; t _{保留} = 2.2	YMC

[0445] 合成E-1ai的实验程序



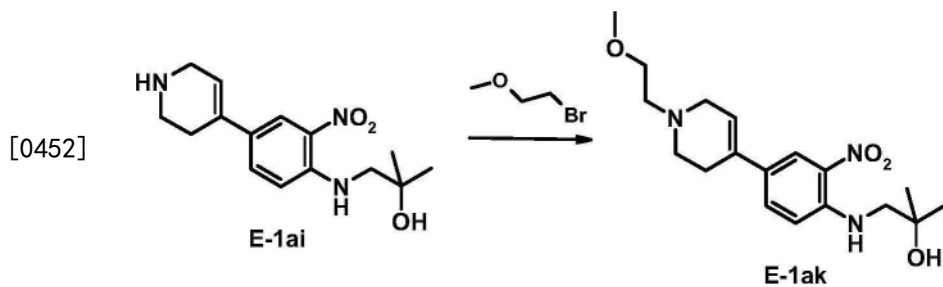
[0447] 在20℃,向搅拌的E-1a (0.40g;1.0mmol)的甲醇溶液中添加1,4-二噁烷中的HCl (4.0M;20.0mL;80当量)。将反应混合物在20℃搅拌3小时,然后蒸发溶剂。将粗产物溶于NaHCO₃饱和溶液并用乙酸乙酯(3x30mL)萃取,合并的有机层经MgSO₄干燥并过滤。减压蒸发溶剂,得到纯的产物E-1ai (产率:86%-0.25g,0.86mmol;HPLC-MS:(M+H)⁺=292,t_{保留}=1.4min,方法MONI)。

[0448] 合成E-1aj的实验程序



[0450] 向搅拌的E-1ai (0.20g;0.69mmol)的甲醇(10.0mL)溶液中添加(1-乙氧基-环丙氧基)-三甲基硅烷(0.24g,1.37mmol,2.0当量)、AcOH(0.59mL;10.30mmol;1.5当量)、分子筛(1g)和NaCNBH₃(0.13g;2.06mmol;3.0当量)。将反应混合物在80℃搅拌18小时,然后通过添加K₂CO₃水溶液淬灭反应。将混合物用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。合并的有机层经MgSO₄干燥并过滤。减压蒸发有机溶剂并将粗产物使用正相色谱提纯(己烷/EtOAc 80:20),得到纯的产物E-1aj(产率:44%-0.10g,0.23mmol;HPLC-MS:(M+H)⁺=332,t_{保留}=1.8min,方法MONI)。

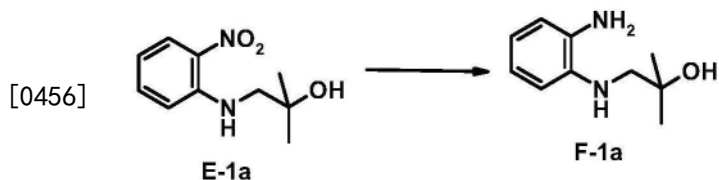
[0451] 合成E-1ak的实验程序



[0453] 在20℃,向搅拌的E-1ai (0.30g;1.03mmol)的THF (10mL)溶液中添加DIPEA (0.83mL;5.15mmol;5.0当量)然后添加1-溴-2-甲氧基-乙烷(0.11mL;1.24mmol;1.2当量)。在20℃,将反应混合物搅拌48小时,然后将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3x 30mL)萃取。合并的有机层经MgSO₄干燥并过滤。减压蒸发有机溶剂并将粗产物使用正相色谱提纯(己烷/EtOAc 80:20),得到纯的产物E-ak(产率:42%-0.15g,0.43mmol;HPLC-MS:(M+H)⁺=350,t_{保留}=1.5min,方法MONI)。

[0454] 合成中间体F-1和F*-1

[0455] 合成F-1a的实验程序



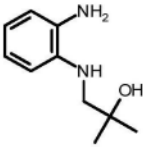
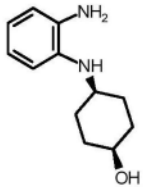
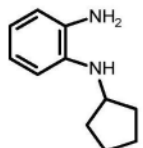
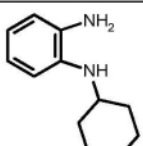
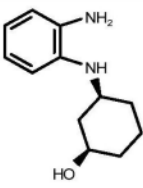
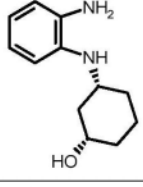
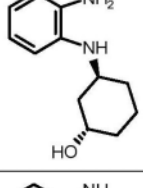
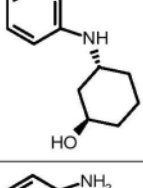
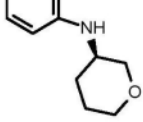
[0457] 将起始材料E-1a (19.3g,92.1mmol)溶于MeOH/DCM混合物(1:1,300mL)中,且在添加Pd/C(2.5g,3mol%)后,将反应混合物在20℃、在5bar氢压中搅拌16小时。完全转化后,反应混合物通过Celite[®]过滤,并减压蒸发溶剂。将中间体F-1a用于进一步合成,无需任何提纯(产率:99%-16.3g,90.5mmol;HPLC-MS:(M+H)⁺=181,t_{保留}=1.5min,方法MONI)。

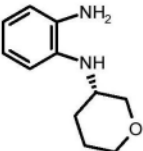
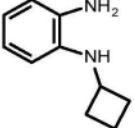
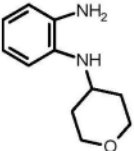
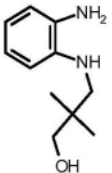
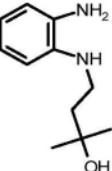
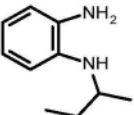
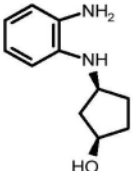
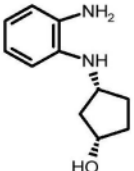
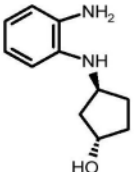
[0458] 以下中间体F-1和F*-1(表2)可以与从不同的硝基前体E-1和E*-1开始的类似的形式获得。

[0459] 表2:

[0460]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS方 法
----	----	--	---------------

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS方 法
F-1a		(M+H) ⁺ = 181; t _{保留} = 1.5	MONI
F-1b		(M+H) ⁺ = 207; t _{保留} = 0.7	VAB
F-1c		(M+H) ⁺ = 177; t _{保留} = 1.9	MONI
F-1d		可商购	
[0461] F-1e		(M+H) ⁺ = 207; t _{保留} = 0.7	VAB
F-1f		(M+H) ⁺ = 207; t _{保留} = 0.7	VAB
F-1g		(M+H) ⁺ = 207; t _{保留} = 0.6	VAB
F-1h		(M+H) ⁺ = 207; t _{保留} = 0.6	VAB
F-1i		(M+H) ⁺ = 193; t _{保留} = 1.5	MONI

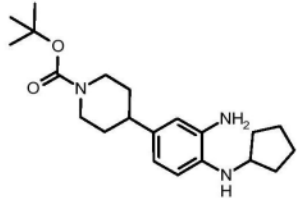
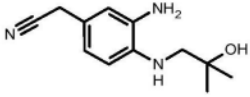
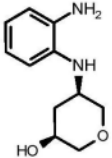
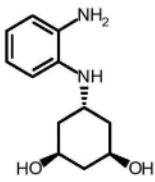
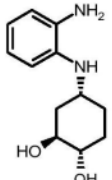
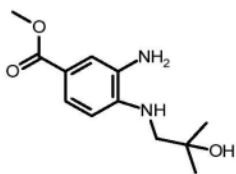
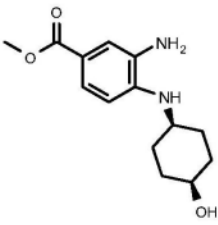
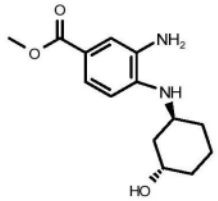
编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS方法
F-1j		(M+H) ⁺ = 193; t _{保留} = 1.5	MONI
F-1k		(M+H) ⁺ = 163; t _{保留} = 1.7	MONI
F-1l		(M+H) ⁺ = 193; t _{保留} = 1.5	MONI
F-1m		(M+H) ⁺ = 195; t _{保留} = 0.8	LCMSBAS
F-1n		(M+H) ⁺ = 195; t _{保留} = 0.8	LCMSBAS
F-1o		(M+H) ⁺ = 165; t _{保留} = 3.3	MONI
F-1p		(M+H) ⁺ = 193; t _{保留} = 0.7	VAB
F-1q		(M+H) ⁺ = 193; t _{保留} = 0.7	VAB
F-1r		(M+H) ⁺ = 193; t _{保留} = 0.6	VAB

[0462]

[0463]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS方法
F-1s		(M+H) ⁺ = 207; t _{保留} = 1.5	YMC
F-1t		(M+H) ⁺ = 253; t _{保留} = 0.8	LCMSBAS
F-1u		(M+H) ⁺ = 259/261; t _{保留} = 1.6	MONI
F-1v		(M+H) ⁺ = 195; t _{保留} = 3.1	MONI
F-1w		(M+H) ⁺ = 195; t _{保留} = 1.5	MONI
F-1x		(M+H) ⁺ = 292; t _{保留} = 1.4	MONI
F-1y		(M+H) ⁺ = 304; t _{保留} = 1.5	MONI
F-1z		(M+H) ⁺ = 322; t _{保留} = 1.4	MONI
F-1aa		(M+H) ⁺ = 209; t _{保留} = 3.0	MONI

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS方法
F-1ab		(M+H) ⁺ = 223; t _{保留} = 1.7	MONI
F-1ac		(M+H) ⁺ = 215; t _{保留} = 1.6	MONI
F-1ad		(M+H) ⁺ = 273/275; t _{保留} = 1.6	MONI
F-1ae		(M+H) ⁺ = 259/261; t _{保留} = 1.6	MONI
[0464] F-1af		(M+H) ⁺ = 209; t _{保留} = 1.4	YMC
F-1ag		(M+H) ⁺ = 241; t _{保留} = 1.5	YMC
F-1ah		(M+H) ⁺ = 390; t _{保留} = 1.8	YMC
F-1ai		(M+H) ⁺ = 364; t _{保留} = 0.9	VAB

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS方法
F-1aj		(M+H) ⁺ = 360; t _{保留} = 2.0	YMC
F-1ak		(M+H) ⁺ = 220; t _{保留} = 1.8	YMC
F-1al		(M+H) ⁺ = 209; t _{保留} = 1.4	YMC
F-1am		(M+H) ⁺ = 223; t _{保留} = 2.0	MONI
F-1an		(M+H) ⁺ = 223; t _{保留} = 0.6	VAB
F*-1a		(M+H) ⁺ = 239; t _{保留} = 0.3	MONI
F*-1b		(M+H) ⁺ = 265; t _{保留} = 1.5	YMC
F*-1c		(M+H) ⁺ = 265; t _{保留} = 1.5	YMC

[0465]

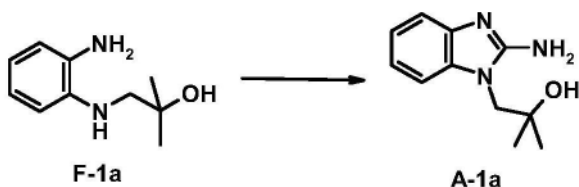
编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS方 法
F*-1d		(M+H) ⁺ = 265; t _{保留} = 1.5	YMC
F*-1e		(M+H) ⁺ = 279; t _{保留} = 2.8	MONI
F*-1f		(M+H) ⁺ = 263; t _{保留} = 1.3	YMC
F*-1g		(M+H) ⁺ = 239; t _{保留} = 1.5	YMC
F*-1h		(M+H) ⁺ = 223; t _{保留} = 0.8	LCMSBAS

[0466]

[0467] 合成中间体A-1和A*-1

[0468] 用于合成中间体A-1的程序

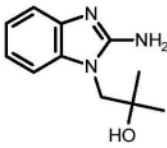
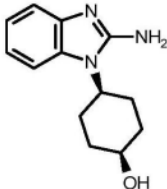
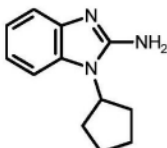
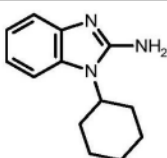
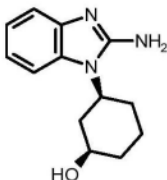
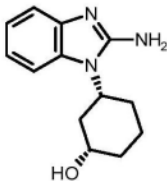
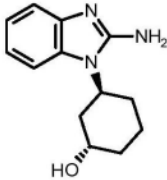
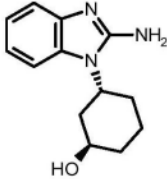
[0469]



[0470] 在装有加液漏斗和热电偶的三颈圆底烧瓶中,将起始材料F-1a (16.3g, 90.5mmol) 溶于EtOH和DCM(1:1, 300mL)的混合物中。向该反应混合物中通过加液漏斗缓慢添加溴化氰的DCM溶液(3M, 30.8mL, 1.0当量)。将反应温度保持在低于20℃,并将反应搅拌16小时。完全转化后,将反应用DCM稀释,并用2M NaOH溶液萃取。有机相经MgSO₄干燥,过滤并减压蒸发溶剂。将粗产物使用正相色谱提纯(DCM/MeOH, 95:5),得到纯的产物A-1a(产率:80%-14.8g, 72.4mmol; HPLC-MS: (M+H)⁺ = 206, t_{保留} = 0.7min, 方法LCMSBAS)。

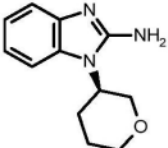
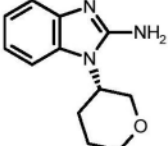
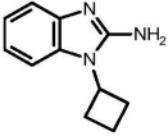
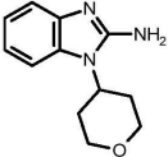
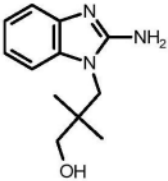
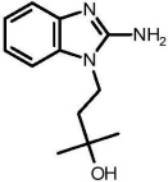
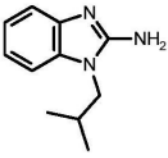
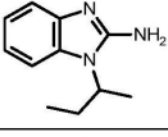
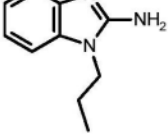
[0471] 以下中间体A-1和A*-1(表3)可以与从不同苯胺F-1和F*-1开始的类似的形式获得。

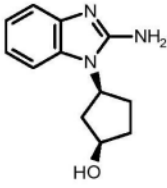
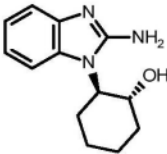
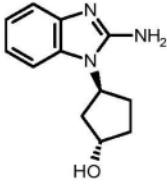
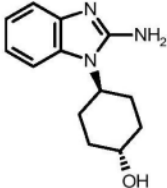
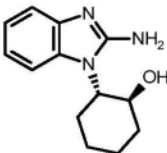
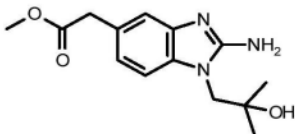
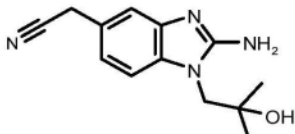
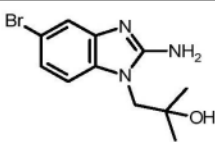
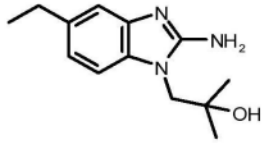
[0472] 表3:

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS方法
A-1a		(M+H) ⁺ = 206; t _{保留} = 0.7	LCMSBAS
A-1b		(M+H) ⁺ = 232; t _{保留} = 0.8	LCMSBAS
A-1c		可商购	
A-1d		可商购	
A-1e		(M+H) ⁺ = 232; t _{保留} = 0.8	LCMSBAS
A-1f		(M+H) ⁺ = 232; t _{保留} = 0.8	LCMSBAS
A-1g		(M+H) ⁺ = 232; t _{保留} = 0.7	VAB
A-1h		(M+H) ⁺ = 232; t _{保留} = 0.7	VAB

[0473]

[0474]

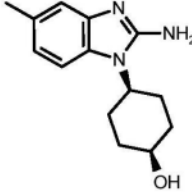
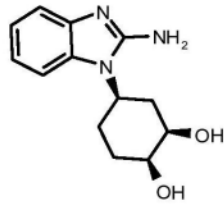
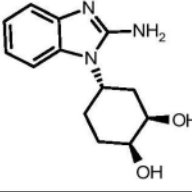
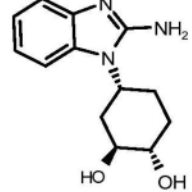
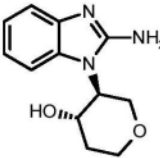
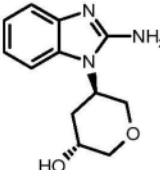
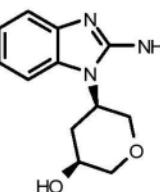
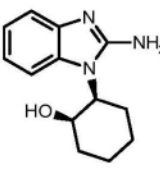
编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS方法
A-1i		(M+H) ⁺ = 218; t _{保留} = 1.4	MONI
A-1j		(M+H) ⁺ = 218; t _{保留} = 1.4	MONI
A-1k		(M+H) ⁺ = 188 t _{保留} = 1.5	MONI
A-1l		(M+H) ⁺ = 218; t _{保留} = 1.4	MONI
A-1m		(M+H) ⁺ = 220; t _{保留} = 0.8	LCMSBAS
A-1n		(M+H) ⁺ = 220; t _{保留} = 0.8	LCMSBAS
A-1o		(M+H) ⁺ = 190; t _{保留} = 2.9	MONI
A-1p		(M+H) ⁺ = 190; t _{保留} = 2.9	MONI
A-1q			可商购

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS方法
A-1r		(M+H) ⁺ = 218; t _{保留} = 0.6	VAB
A-1s		(M+H) ⁺ = 231; t _{保留} = 2.8	MONI
A-1t		(M+H) ⁺ = 218; t _{保留} = 0.6	VAB
A-1u		(M+H) ⁺ = 232; t _{保留} = 1.5	MONI
A-1v		(M+H) ⁺ = 232; t _{保留} = 1.5	MONI
A-1w		(M+H) ⁺ = 278; t _{保留} = 0.8	LCMSBAS
A-1x		(M+H) ⁺ = 245; t _{保留} = 1.4	YMC
A-1y		(M+H) ⁺ = 284/286; t _{保留} = 1.6	MONI
A-1z		(M+H) ⁺ = 234; t _{保留} = 2.7	MONI

[0475]

[0476]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS方法
A-1aa		(M+H) ⁺ = 248; t _{保留} = 2.6	MONI
A-1ab		(M+H) ⁺ = 240; t _{保留} = 2.6	YMC
A-1ac		(M+H) ⁺ = 220; t _{保留} = 2.6	MONI
A-1ad		(M+H) ⁺ = 220; t _{保留} = 3.7	MONI
A-1ae		(M+H) ⁺ = 317; t _{保留} = 1.4	MONI
A-1af		(M+H) ⁺ = 329; t _{保留} = 1.5	MONI
A-1ag		(M+H) ⁺ = 347; t _{保留} = 1.4	MONI
A-1ah		(M+H) ⁺ = 284/286; t _{保留} = 1.6	MONI
A-1ai		(M+H) ⁺ = 298/300; t _{保留} = 1.6	MONI

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS方法
A-1aj		(M+H) ⁺ = 246; t _{保留} = 0.7	VAB
A-1ak		(M+H) ⁺ = 248; t _{保留} = 0.4	LCMSBAS
A-1al		(M+H) ⁺ = 248; t _{保留} = 0.6	LCMSBAS
A-1am		(M+H) ⁺ = 248; t _{保留} = 0.6	LCMSBAS
A-1an		(M+H) ⁺ = 233; t _{保留} = 1.3	YMC
A-1ao		(M+H) ⁺ = 234; t _{保留} = 1.3	YMC
A-1ap		(M+H) ⁺ = 234; t _{保留} = 1.3	YMC
A-1aq		(M+H) ⁺ = 232; t _{保留} = 1.5	YMC

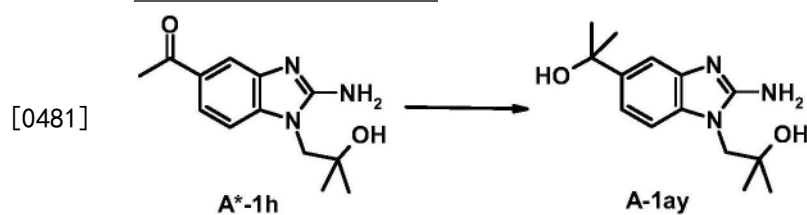
[0477]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS方法
A-1ar		(M+H) ⁺ = 224; t _{保留} = 1.5	YMC
A-1as		(M+H) ⁺ = 224; t _{保留} = 1.5	YMC
A-1at		(M+H) ⁺ = 234; t _{保留} = 1.4	YMC
A-1au		(M+H) ⁺ = 415; t _{保留} = 1.6	YMC
A-1av		(M+H) ⁺ = 385; t _{保留} = 1.8	YMC
A-1aw		(M+H) ⁺ = 389; t _{保留} = 0.9	VAB
A-1ax		(M+H) ⁺ = 248; t _{保留} = 2.1	MONI
A*-1a		(M+H) ⁺ = 264; t _{保留} = 0.8	LCMSBAS

[0478]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS方法
A*-1b		(M+H) ⁺ = 290; t _{保留} = 1.4	YMC
A*-1c		(M+H) ⁺ = 290; t _{保留} = 1.4	YMC
A*-1d		(M+H) ⁺ = 290; t _{保留} = 1.4	YMC
A*-1e		(M+H) ⁺ = 304; t _{保留} = 2.6	MONI
A*-1f		(M+H) ⁺ = 290; t _{保留} = 1.8	YMC
A*-1g		(M+H) ⁺ = 364; t _{保留} = 1.5	YMC
A*-1h		(M+H) ⁺ = 248; t _{保留} = 1.0	LCMSBAS

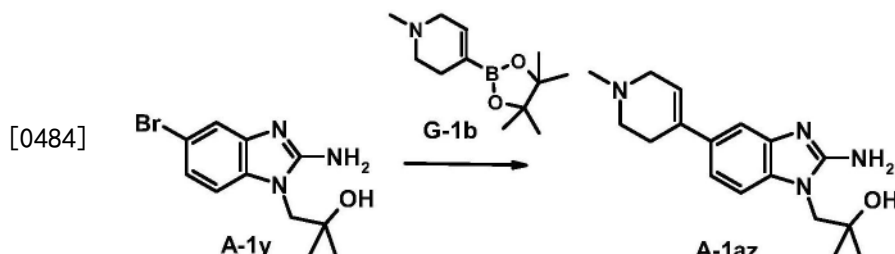
[0480] 合成A-1ay的实验程序



[0482] 在0℃,向充分搅拌的A*-1h(3.6g,14.6mmol)的无水THF(100mL)溶液中添加

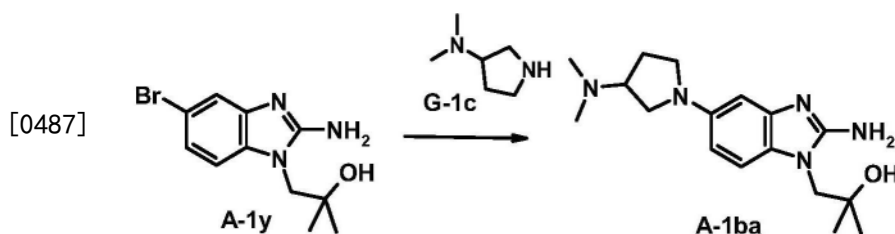
MeMgCl (38.8mL, 38.8mmol, 2.7当量) 溶液。将所得反应混合物随后搅拌4小时。向反应混合物中添加NH₄Cl溶液 (20mL), 并将混合物用EtOAc (3x250mL) 萃取。将合并的有机相依次用水 (2x500mL) 和盐水 (500mL) 洗涤。将有机萃取物干燥 (Na₂SO₄), 过滤并将滤液减压浓缩, 得到粗产物, 将其用乙酸乙酯、通过正相色谱分离, 得到所需产物A-1ay (产率: 34% - 1.3g, 4.9mmol; HPLC-MS: (M+H)⁺ = 264, t_{保留} = 1.8min, 方法YMC)。

[0483] 合成A-1az的实验程序



[0485] 在20℃、在Ar气氛中, 向充分搅拌的A-1y (10.0g, 35.0mmol)、G-1b (8.6g, 39.1mmol, 1.1当量) 和Cs₂CO₃ (28.7g, 88.3mmol, 2.5当量) 在脱气的1,4-二噁烷 (120mL) 和水 (12mL) 溶剂混合物中的溶液中分批添加含二氯甲烷 (2.9g, 4.2mol, 12mol%) 的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)配合物。将所得反应混合物随后在100℃搅拌18小时。将反应混合物冷却至20℃, 用水 (250mL) 稀释并用EtOAc (3x250mL) 萃取。将合并的有机相依次用水 (2x500mL) 和盐水 (500mL) 洗涤。将有机萃取物干燥 (Na₂SO₄), 过滤并将滤液减压浓缩, 得到粗产物, 将其与己烷/DCM (3:1) 的溶剂混合物一起研磨并干燥, 得到所需的产物A-1az, 可直接用于下一步 (产率: 66% - 6.9g, 23.1mmol; HPLC-MS: (M+H)⁺ = 301, t_{保留} = 1.3min, 方法MONI)。

[0486] 合成A-1ba的实验程序



[0488] 在20℃、在Ar气氛中, 向充分搅拌的A-1y (850mg, 3.0mmol)、G-1c (3.5g, 30.0mmol, 10当量) 和KO^tBu (1.35g, 12mmol, 4.0当量) 的脱气的叔戊醇 (20mL) 溶液中添加2-(二-叔丁基膦基)联苯基 (90mg, 0.3mmol, 10mol%) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (137mg, 0.15mmol, 5mol%)。将所得反应混合物随后在100℃搅拌5小时。将反应混合物冷却至20℃, 过滤并将粗产物A-1ba使用反相色谱提纯 (方法: 制备型HPLC1) (产率: 51% - 487mg, 1.53mmol; HPLC-MS: (M+H)⁺ = 318, t_{保留} = 0.82min, 方法Z011_S03)。

[0489] 以下中间体A-1和A*-1 (表4) 可以与从先前所得的不同前体A-1和A*-1开始类似的方式获得。

[0490] 表4:

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
A-1az		(M+H) ⁺ = 301; t _{保留} = 1.3	MONI
A-1ba		(M+H) ⁺ = 318; t _{保留} = 0.8	Z011_S03
A-1bb		(M+H) ⁺ = 288; t _{保留} = 0.9	Z011-S03
A-1bc		(M+H) ⁺ = 288; t _{保留} = 0.8	Z011-S03
A-1bd		(M+H) ⁺ = 274; t _{保留} = 0.8	Z011-S03
A-1be		(M+H) ⁺ = 304; t _{保留} = 0.8	Z011_S03

[0491]

[0492]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
A-1bf		(M+H) ⁺ = 319; t _{保留} = 0.8	Z011_S03
A-1bg		(M+H) ⁺ = 346; t _{保留} = 1.0	Z011_S03
A-1bh		(M+H) ⁺ = 303; t _{保留} = 1.0	Z011_S03
A-1bi		(M+H) ⁺ = 307; t _{保留} = 0.8	Z011_S03
A-1bj		(M+H) ⁺ = 263; t _{保留} = 0.8	Z011_S03
A-1bk		(M+H) ⁺ = 318; t _{保留} = 0.8	Z011_S03

[0493]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
A-1bl		(M+H) ⁺ = 332; t _{保留} = 0.8	Z011_S03
A-1bm		(M+H) ⁺ = 359; t _{保留} = 0.8	Z011_S03
A-1bn		(M+H) ⁺ = 319; t _{保留} = 0.9	Z011_S03
A-1bo		(M+H) ⁺ = 332; t _{保留} = 0.9	Z011_S03
A-1bp		(M+H) ⁺ = 289; t _{保留} = 0.9	Z011_S03
A-1bq		(M+H) ⁺ = 293; t _{保留} = 0.8	Z011_S03

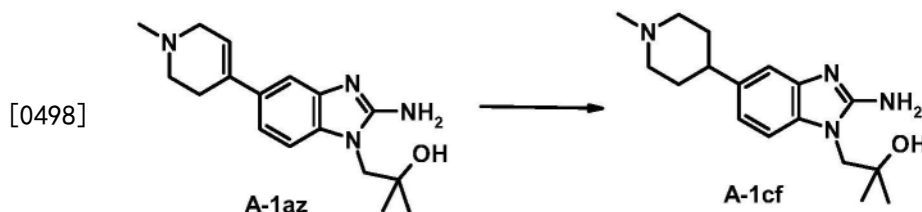
编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
A-1br		(M+H) ⁺ = 249; t _{保留} = 0.8	Z011_S03
A-1bs		(M+H) ⁺ = 235; t _{保留} = 0.7	Z011_S03
A-1bt		(M+H) ⁺ = 288; t _{保留} = 1.1	LCMSBAS
A-1bu		(M+H) ⁺ = 399; t _{保留} = 1.0	VAB
A-1bv		(M+H) ⁺ = 327; t _{保留} = 1.4	YMC
A-1bw		(M+H) ⁺ = 314; t _{保留} = 0.4	LCMSBAS
A-1bx		(M+H) ⁺ = 373; t _{保留} = 1.2	LCMSBAS

[0494]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
A-1by		(M+H) ⁺ = 387; t _{保留} = 1.6	YMC
A-1bz		(M+H) ⁺ = 336; t _{保留} = 0.8	Z011_S03
A-1ca		(M+H) ⁺ = 318; t _{保留} = 0.8	Z011_S03
[0495] A-1cb		(M+H) ⁺ = 292; t _{保留} = 0.8	Z011_S03
A-1cd		(M+H) ⁺ = 293; t _{保留} = 0.8	Z011_S03
A-1ce		(M+H) ⁺ = 305; t _{保留} = 0.8	Z011_S03
A*-1i		(M+H) ⁺ = 304; t _{保留} = 1.0	LCMSBAS

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
[0496] A*-1j		(M+H) ⁺ = 376; t _{保留} = 1.5	LCMSBAS
A*-1k		(M+H) ⁺ = 290; t _{保留} = 0.9	LCMSBAS

[0497] 合成A-1cf的实验程序



[0499] 起始材料A-1az (5.0g, 16.6mmol) 溶于甲醇 (150.0mL) 并将反应物料用氩气脱气。添加氢氧化钡 (2.3g, 6.7mmol; 40mol%) 并将反应物料置于含50psi H₂的Parr-振荡器中24小时, 完全转化后, 反应混合物经Celite®过滤并减压浓缩。将粗产物使用正相色谱提纯 (DCM/MeOH/Et₃N, 95:5:0.2), 得到纯的产物A-1cf (产率: 80%-4.0g, 13.2mmol; HPLC-MS: (M+H)⁺ = 303, t_{保留} = 0.9min, 方法Z011-S03)。

[0500] 以下中间体A-1和A*-1 (表5) 可以与从先前所得的不同前体A-1和A*-1开始类似的方式获得。

[0501] 表5:

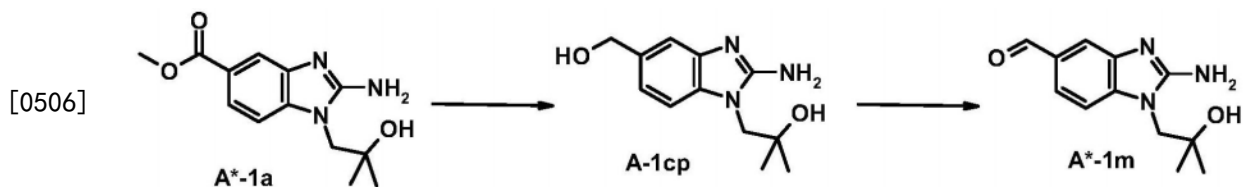
编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
[0502] A-1cf		(M+H) ⁺ = 303; t _{保留} = 0.9	Z011-S03

[0503]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
A-1cg		(M+H) ⁺ = 290; t _{保留} = 0.8	Z011-S03
A-1ch		(M+H) ⁺ = 290; t _{保留} = 0.8	Z011-S03
A-1ci		(M+H) ⁺ = 276; t _{保留} = 0.8	Z011-S03
A-1cj		(M+H) ⁺ = 329; t _{保留} = 1.3	YMC
A-1ck		(M+H) ⁺ = 306; t _{保留} = 0.4	LCMSBAS
A-1cl		(M+H) ⁺ = 292; t _{保留} = 0.6	LCMSBAS
A-1cm		(M+H) ⁺ = 389; t _{保留} = 0.9	LCMSBAS
A-1cn		(M+H) ⁺ = 375; t _{保留} = 0.9	LCMSBAS

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
[0504] A-1co		(M+H) ⁺ = 290; t _{保留} = 0.5	LCMSBAS
A*-1l		(M+H) ⁺ = 378; t _{保留} = 0.4	LCMSBAS

[0505] 合成A-1cp和A*-1m的实验程序



[0507] 将A*-1a (1.00g, 3.8mmol, 1.0当量) 溶于无水THF (30.0mL) 中, 并冷却至0℃。然后添加LiAlH₄ (1M于Et₂O中, 5.7mL, 5.7mmol, 1.5当量)。将反应在20℃搅拌过夜, 并在完全转化后, 添加异丙醇 (30mL) 以淬灭反应。添加Celite®并减压蒸发溶剂。将粗产物使用正相色谱提纯 (DCM/MeOH, 95:5), 得到纯的产物A-1cp (产率: 72% - 0.64g, 2.7mmol; HPLC-MS: (M+H)⁺ = 236, t_{保留} = 0.29min, 方法LCMSBAS)。

[0508] 将所得的A-1cp (600mg, 2.5mmol, 1.0当量) 溶于乙腈 (80mL) 和DCM (16mL), 然后添加活化的MnO₂ (985mg, 10.2mmol, 4.0当量)。将反应在20℃搅拌过夜。然后再次添加活化的MnO₂ (493mg, 5.1mmol, 2.0当量), 并将反应搅拌另外的4小时。完全转化后, 反应混合物经Celite®过滤并减压蒸发溶剂。将粗产物使用正相色谱提纯 (DCM/MeOH, 95:5), 得到纯的产物A*-1m (产率: 87% - 0.52g, 2.2mmol; HPLC-MS: (M+H)⁺ = 234, t_{保留} = 0.74min, 方法LCMSBAS)。

[0509] 以下中间体A-1和A*-1 (表6) 可以与从先前所得的不同前体A*-1开始类似的方式获得。

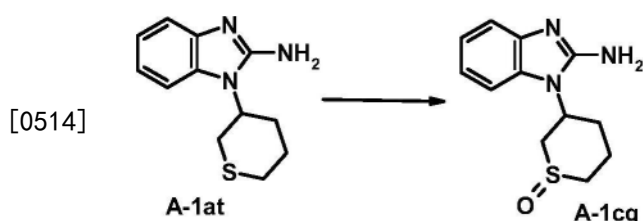
[0510] 表6:

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
A-1cp		(M+H) ⁺ = 236; t _{保留} = 0.29	LCMSBAS
A*-1 m		(M+H) ⁺ = 234; t _{保留} = 0.7	LCMSBAS
A*-1n		(M+H) ⁺ = 260; t _{保留} = 1.9	MONI
A*-1o		(M+H) ⁺ = 260; t _{保留} = 2.2	MONI
A*-1p		(M+H) ⁺ = 260; t _{保留} = 2.2	MONI
A*-1q		(M+H) ⁺ = 234; t _{保留} = 0.6	LCMSBAS

[0511]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
[0512] A*-1r		(M+H) ⁺ = 260; t _{保留} = 1.9	MONI
A*-1s		(M+H) ⁺ = 244; t _{保留} = 1.6	YMC

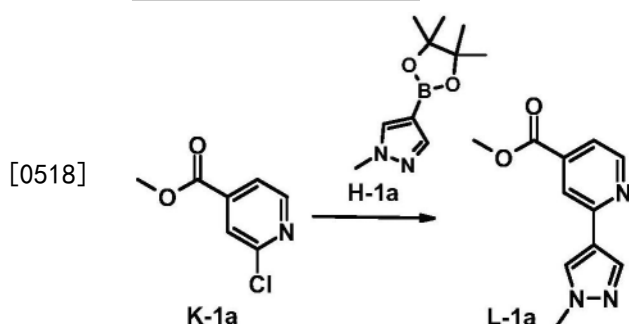
[0513] 合成A-1cq的实验程序中间体



[0515] 将A-1at (900mg, 3.86mmol) 溶于DCM (40mL), 并将混合物冷却至0℃。添加m-CPBA (666mg, 3.86mmol, 1.0当量) 并将反应在0℃搅拌4小时。将反应用Na₂S₂O₃饱和水溶液淬灭, 并用NaHCO₃饱和水溶液碱化。将混合物用DCM萃取, 合并的有机相经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发溶剂。将残余物通过正相色谱提纯 (洗脱液: DCM/MeOH, 95:5), 得到A-1cq (产率: 70% - 670mg, 2.69mmol; HPLC-MS: (M+H)⁺ = 250, t_{保留} = 1.17min, 方法: YMC)。

[0516] 合成中间体L-1和L*-1

[0517] 合成L-1a的实验程序

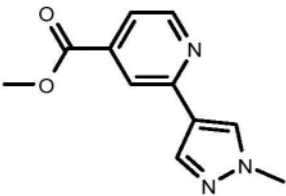
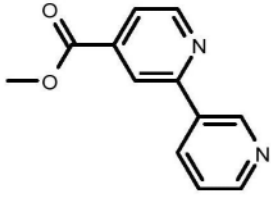
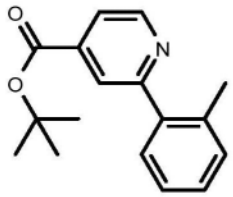
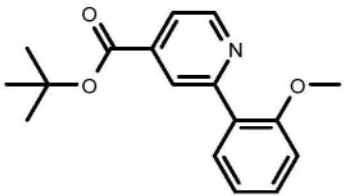
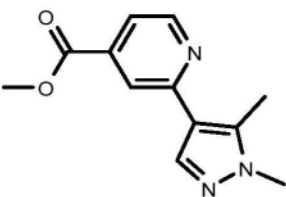
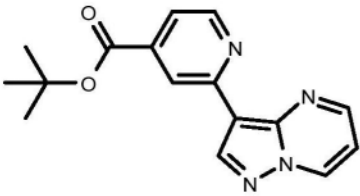


[0519] 向搅拌中的K-1a (60mg, 3.43mmol), H-1a (840mg, 3.96mmol, 1.15当量) 和Cs₂CO₃ (3.3g, 10.1mmol, 2.9当量) 在DME/水混合物 (3:1, 16mL) 的悬浮液中添加含[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)配合物的二氯甲烷 (150mg, 0.2mmol, 5mol%)。在微波辐射下, 在90℃将反应混合物搅拌30分钟。完全转化后, 减压蒸发溶剂, 并溶于水。将混合物用DCM萃取, 合并的有机相经MgSO₄干燥, 过滤并减压蒸发溶剂。将粗产物使用正相色谱提纯

(DCM/MeOH/NH₃, 100:10:1), 得到纯的产物L-1a (产率: 61% - 455mg, 2.1mmol; HPLC-MS: (M+H)⁺ = 218, t_{保留} = 0.72min, 方法VAB)。

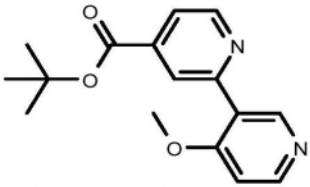
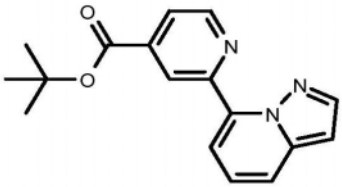
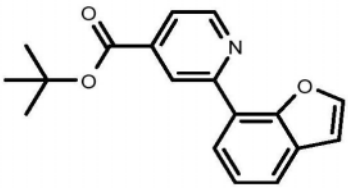
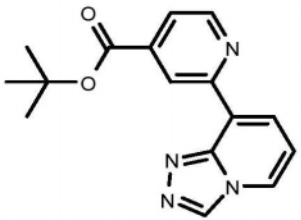
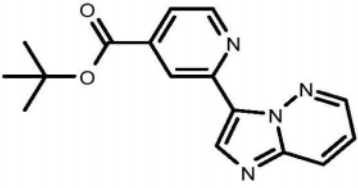
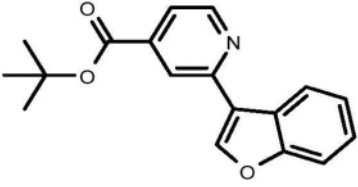
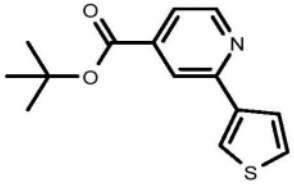
[0520] 以下中间体L-1和L*-1 (表7) 可以与从前体K-1和K*-1开始类似的方式获得。

[0521] 表7:

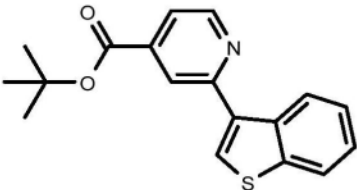
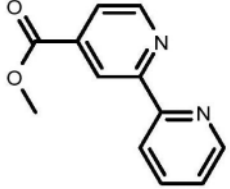
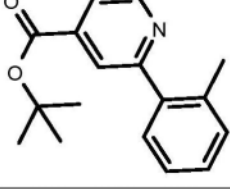
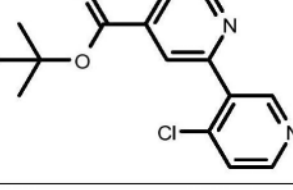
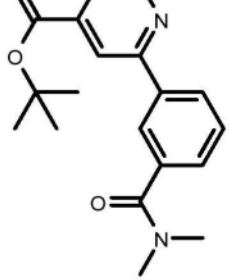
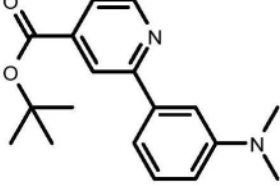
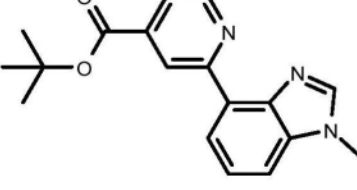
编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
L-1a		(M+H) ⁺ = 218; t _{保留} = 0.7	VAB
L-1b		(M+H) ⁺ = 215; t _{保留} = 2.7	MONI
L-1c		(M+H) ⁺ = 220; t _{保留} = 1.1	VAS
L-1d		(M+H) ⁺ = 286; t _{保留} = 1.1	VAB
L-1e		(M+H) ⁺ = 232; t _{保留} = 0.8	VAB
L-1f		(M+H) ⁺ = 297; t _{保留} = 1.1	VAB

[0522]

[0523]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
L-1g		(M+H) ⁺ = 287; t _{保留} = 0.9	VAB
L-1h		(M+H) ⁺ = 296; t _{保留} = 1.1	VAB
L-1i		(M+H) ⁺ = 296; t _{保留} = 1.3	VAB
L-1j		(M+H) ⁺ = 297; t _{保留} = 1.1	LCMSBAS
L-1k		(M+H) ⁺ = 262; t _{保留} = 1.3	VAB
L-1l		(M+H) ⁺ = 297; t _{保留} = 0.9	VAB
L-1m		(M+H) ⁺ = 296; t _{保留} = 1.2	VAB
L-1n		(M+H) ⁺ = 272; t _{保留} = 1.2	VAB

[0524]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
L-1o		(M+H) ⁺ = 312; t _{保留} = 1.1	VAB
L-1p		(M+H) ⁺ = 257; t _{保留} = 1.0	VAB
L-1q		(M+H) ⁺ = 270; t _{保留} = 1.1	VAB
L-1r		(M+H) ⁺ = 291/293; t _{保留} = 1.0	VAB
L-1s		(M+H) ⁺ = 327; t _{保留} = 0.9	VAB
L-1t		(M+H) ⁺ = 299; t _{保留} = 1.1	VAS
L-1u		(M+H) ⁺ = 310; t _{保留} = 0.7	VAS

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
L-1v		(M+H) ⁺ = 310; t _{保留} = 1.4	LCMSBAS
L-1w		(M+H) ⁺ = 313; t _{保留} = 0.9	VAB
L-1x		(M+H) ⁺ = 287; t _{保留} = 1.1	VAS
L-1y		(M+H) ⁺ = 286; t _{保留} = 1.1	VAB
L-1z		(M+H) ⁺ = 272; t _{保留} = 0.9	VAB
L-1aa		(M+H) ⁺ = 232; t _{保留} = 0.7	VAB
L-1ab		(M+H) ⁺ = 236; t _{保留} = 0.8	VAB

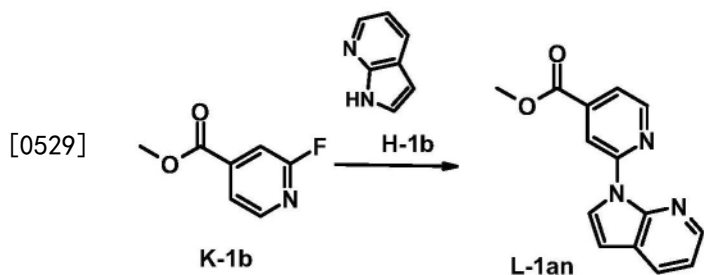
[0525]

[0526]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
L-1ac		(M+H) ⁺ = 271; t _{保留} = 0.9	VAB
L-1ad		(M+H) ⁺ = 294; t _{保留} = 1.0	VAB
L-1ae		(M+H) ⁺ = 241; t _{保留} = 0.2	VAB
L-1af		(M+H) ⁺ = 340; t _{保留} = 0.6	VAB
L-1ag		(M+H) ⁺ = 312; t _{保留} = 0.8	VAS
L-1ah		(M+H) ⁺ = 231; t _{保留} = 0.3	VAS

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
L-1ai		(M+H) ⁺ = 241; t _{保留} = 0.6	VAS
L-1aj		(M+H) ⁺ = 275; t _{保留} = 1.0	VAB
L-1ak		(M+H) ⁺ = 296; t _{保留} = 1.1	VAB
[0527] L-1al		(M+H) ⁺ = 313; t _{保留} = 1.1	VAB
L-1am		(M+H) ⁺ = 292; t _{保留} = 0.9	VAB
L*-1a		(M+H) ⁺ = 342; t _{保留} = 1.1	VAB

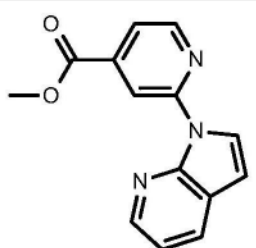
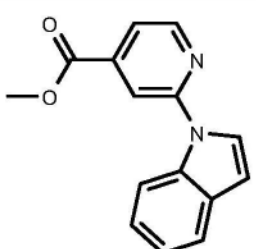
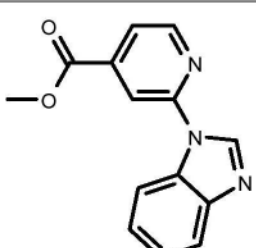
[0528] 合成L-1an的实验程序



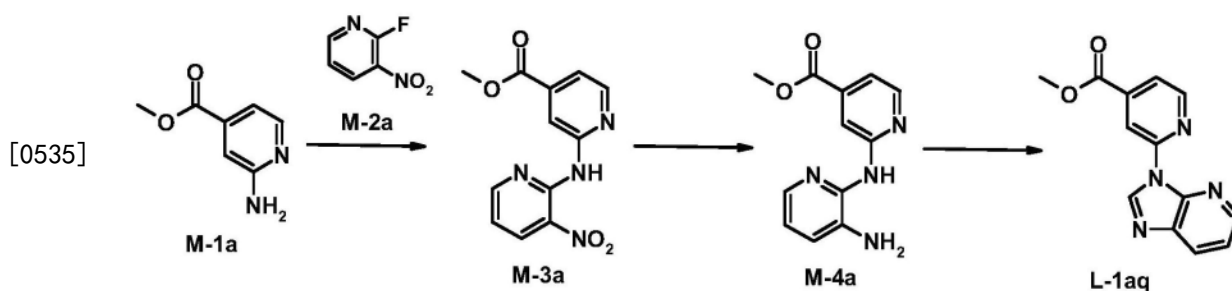
[0530] 向搅拌中的H-1b (100mg, 0.83mmol) 和 Cs_2CO_3 (405mg, 1.24mmol, 1.5当量) 的NMP (1.0mL) 悬浮液中添加K-1b (263mg, 1.66mmol, 2.0当量)。将反应混合物在100℃搅拌18小时。完全转化后, 将反应混合物溶于水。将混合物用DCM萃取, 合并的有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤并减压蒸发溶剂。将粗产物使用反相色谱提纯, 得到纯的产物L-1an (产率: 25% - 52mg, 0.21mmol; HPLC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 254$, $t_{\text{保留}} = 1.00\text{min}$, 方法VAS)。

[0531] 以下中间体L-1 (表8) 可以与从不同前体K-1开始类似的方式获得。

[0532] 表8:

#	结构	MS $(\text{M}+\text{H})^+$; $t_{\text{保留}}$ HPLC [min]	HPLC-MS 方法
L-1an		$(\text{M}+\text{H})^+ = 254$; $t_{\text{保留}} = 1.0$	VAS
[0533] L-1ao		$(\text{M}+\text{H})^+ = 253$; $t_{\text{保留}} = 1.0$	VAB
L-1ap		$(\text{M}+\text{H})^+ = 254$; $t_{\text{保留}} = 0.8$	VAB

[0534] 合成L-1aq的实验程序



[0536] 将M-2a (200mg, 1.41mmol) 和M-1a (257mg, 1.69mmol, 1.2当量) 溶于THF (3mL)。然后反应混合物冷却至-20℃并添加叔丁醇钾 (331mg, 2.96mmol, 2.1当量)。将混合物在-20℃搅拌1小时。蒸发溶剂并将残余物通过反相色谱提纯(方法:碱性制备型HPLC1), 得到M-3a (产率: 17% - 65mg, 0.24mmol; HPLC-MS: (M+H)⁺ = 275, t_{保留} = 0.95min, 方法: VAB)。

[0537] 在BÜCHI反应器中, 将所得的M-3a (65mg, 0.24mmol) 溶于MeOH (50mL), 并添加R_{ANEY}-镍。然后5bar压力的氢气。将混合物在20℃搅拌3小时。将反应混合物过滤, 蒸发溶剂, 并将产物M-4a用于下一步骤无需进一步提纯(产率: 100% - 58mg, 0.24mmol; HPLC-MS: (M+H)⁺ = 245, t_{保留} = 0.65min, 方法: VAB)。

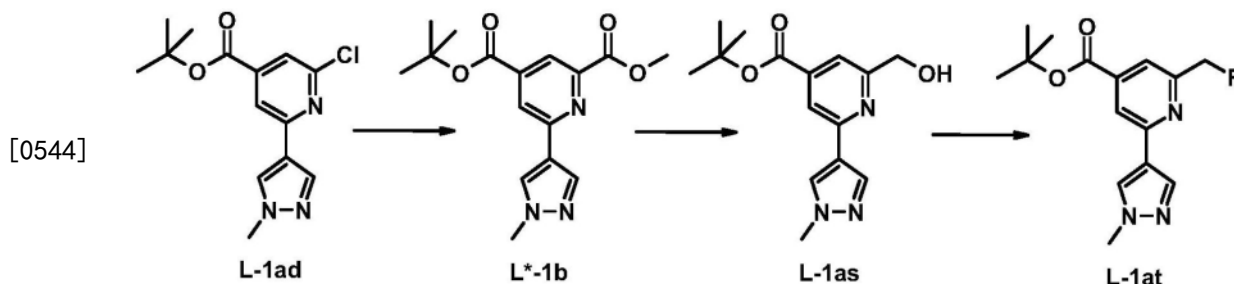
[0538] 将M-4a (58mg, 0.24mmol) 溶于THF (1.0mL), 添加对甲苯磺酸 (25mg, 0.14mmol, 0.58当量) 和原甲酸三甲基酯 (155mg, 1.44mmol, 6.1当量)。将混合物在75℃搅拌24小时。蒸发溶剂并将残余物通过反相色谱提纯(方法:碱性制备型HPLC1), 得到L-1aq (产率: 30% - 18mg, 0.07mmol; HPLC-MS: (M+H)⁺ = 255, t_{保留} = 0.78min, 方法: VAB)。

[0539] 以下中间体L-1 (表9) 可以与从前体M-1和M-2开始类似的方式获得。

[0540] 表9:

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
[0541] L-1aq		(M+H) ⁺ = 255; t _{保留} = 0.8	VAB
[0542] L-1ar		(M+H) ⁺ = 272; t _{保留} = 0.9	VAB

[0543] 合成L-1as和L-1at的实验程序



[0545] 在高压反应器中,将L-1ad (550mg, 1.87mmol)、DIPEA (1.0mL, 5.76mmol, 3.1当量)和含二氯甲烷 (20mg, 0.02mmol, 0.01当量)的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钪(II)配合物溶于MeOH (50mL)。然后应用5bar压力的一氧化碳,并将反应在70℃搅拌16小时。蒸发溶剂并将残余物通过反相色谱提纯(方法:制备型HPLC1),得到L*-1b(产率:98%-580mg, 1.83mmol);

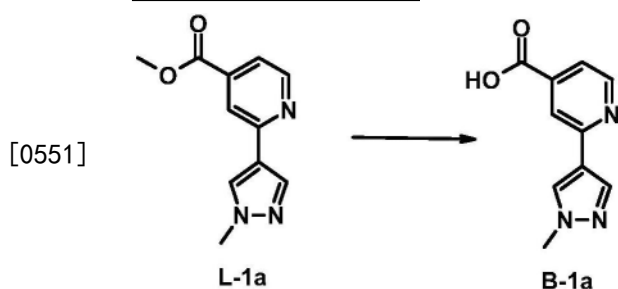
[0546] HPLC-MS: $(M+H)^+ = 378$, $t_{\text{保留}} = 0.91\text{min}$, 方法:VAB)。

[0547] 将所得的L*-1b (200mg, 0.60mmol)溶于EtOH (5mL)和DCM (5mL)。然后添加 NaBH_4 (100mg, 2.62mmol, 4.37当量)并将反应在20℃搅拌20小时。将反应用aq. HCl淬灭,用 NaHCO_3 饱和水溶液中中和。水相用DCM萃取,合并的有机相经 MgSO_4 干燥,过滤,蒸发溶剂并将残余物通过正相色谱提纯(洗脱液:DCM/MeOH/ NH_3 ; 100:10:1),得到L-1as(产率:87%-150mg, 0.52mmol; HPLC-MS: $(M+H)^+ = 290$, $t_{\text{保留}} = 0.82\text{min}$, 方法:VAB)。

[0548] 将所得的L-1as (45mg, 0.16mmol)溶于DCM (5mL)。然后添加二乙基氨基硫三氟化物 ($40\mu\text{L}$, 0.29mmol, 1.86当量),并将反应在20℃搅拌1小时。蒸发溶剂并将残余物通过反相色谱提纯(方法:制备型HPLC1),得到L-1at(产率:44%-20mg, 0.07mmol; HPLC-MS: $(M+H)^+ = 292$, $t_{\text{保留}} = 1.21\text{min}$, 方法:LCMSBAS)。

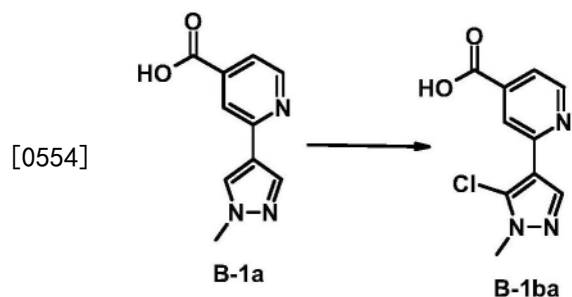
[0549] 合成中间体B-1和B-2

[0550] 合成B-1a的实验程序



[0552] 将L-1a (4.4g, 20.4mmol)溶于水 (50.0mL),并添加LiOH (732mg, 1.47当量)。将反应混合物在20℃搅拌4小时。完全转化后,将pH调节至pH 3-4。滤去所得沉淀,用水洗涤,干燥并减压蒸发溶剂,得到纯的产物B-1a(产率:75%-3.1g, 15.2mmol; HPLC-MS: $(M+H)^+ = 204$, $t_{\text{保留}} = 0.0\text{min}$, 方法LCMSBAS)。

[0553] 合成B-1ba的实验程序

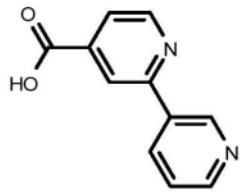
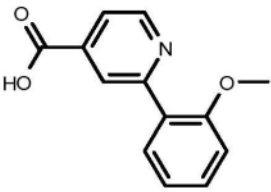
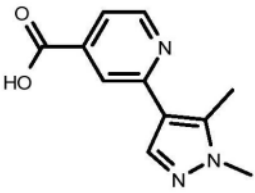
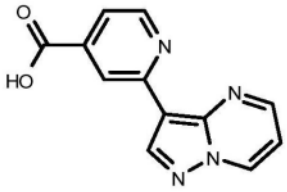
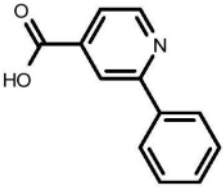
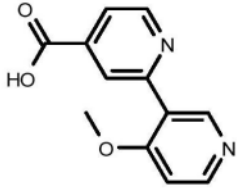
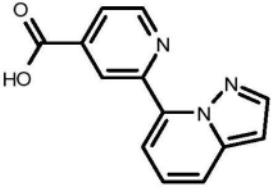
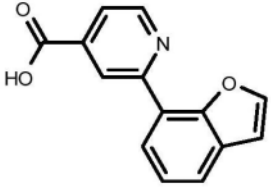


[0555] 将B-1a (200mg, 0.98mmol) 溶于ACN (5mL) 并添加NCS (402mg, 2.95mmol, 3当量)。将反应在70℃搅拌2小时。蒸发溶剂并将残余物通过反相色谱提纯(方法:制备型HPLC1), 得到B-1ba (产率:25%-59mg, 0.25mmol; HPLC-MS: (M+H)⁺=238, t_{保留}=0.10min, 方法:LCMSBAS)。

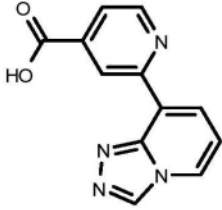
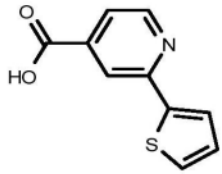
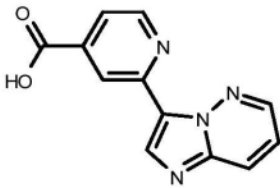
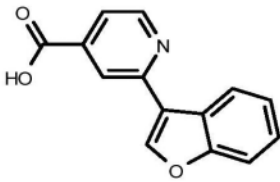
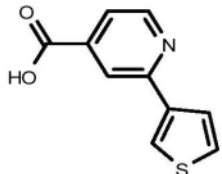
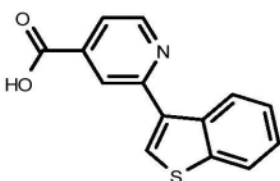
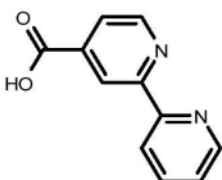
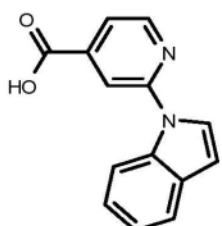
[0556] 以下中间体B-1和B-2(表10)可类似于B-1a(还对于叔丁基酯酸裂解)和B-1ba合成。

[0557] 表10:

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
[0558] B-1a		(M+H) ⁺ = 204; t _{保留} = 0.3	VAB

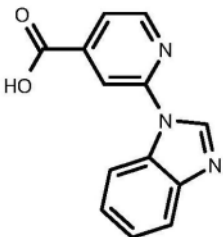
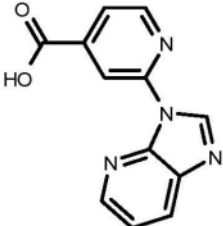
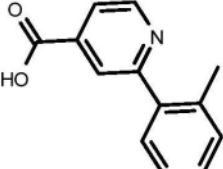
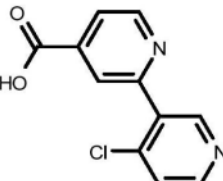
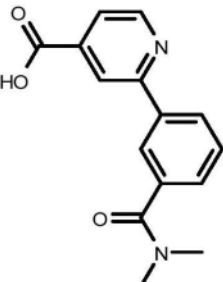
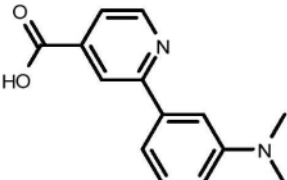
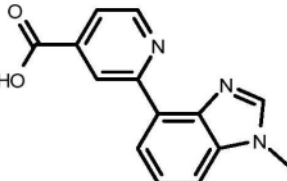
编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
B-1b		(M+H) ⁺ = 201; t _{保留} = 1.1	MONI
B-1c		(M+H) ⁺ = 230; t _{保留} = 0.6	VAS
B-1d		(M+H) ⁺ = 218; t _{保留} = 0.4	VAS
B-1e		(M+H) ⁺ = 241; t _{保留} = 0.4	VAS
B-1f		(M+H) ⁺ = 200; t _{保留} = 0.5	VAB
B-1g		(M+H) ⁺ = 231; t _{保留} = 0.2	VAS
B-1h		(M+H) ⁺ = 240; t _{保留} = 0.5	VAB
B-1i		(M+H) ⁺ = 240; t _{保留} = 0.6	VAB

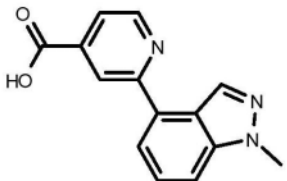
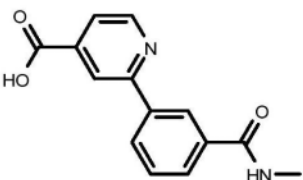
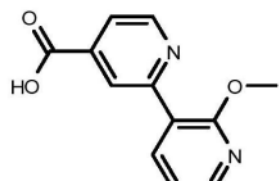
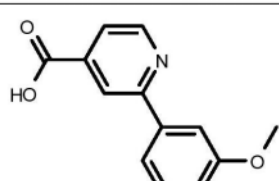

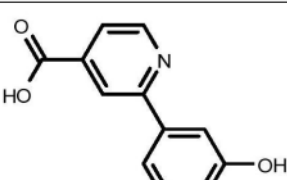
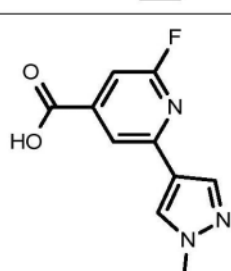
[0559]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
B-1j		(M+H) ⁺ = 241; t _{保留} = 0.0	LCMBAS1
B-1k		(M+H) ⁺ = 206; t _{保留} = 0.6	VAB
B-1l		(M+H) ⁺ = 241; t _{保留} = 0.7	VAS
B-1m		(M+H) ⁺ = 240; t _{保留} = 0.9	VAS
B-1n		(M+H) ⁺ = 206; t _{保留} = 0.6	VAB
B-1o		(M+H) ⁺ = 256 ; t _{保留} = 0.9	VAS
B-1p		(M+H) ⁺ = 201 ; t _{保留} = 0.4	VAB
B-1q		(M+H) ⁺ = 239 ; t _{保留} = 1.0	VAS

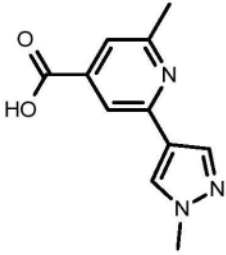
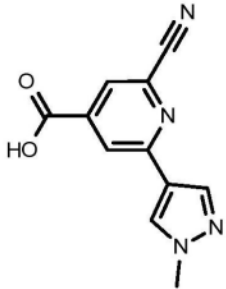
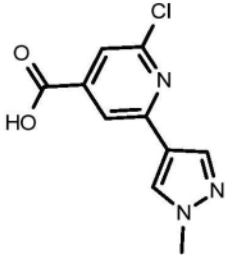
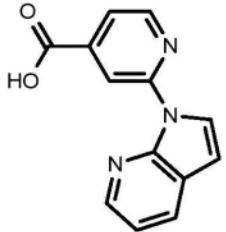
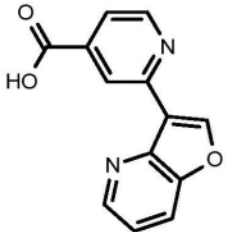
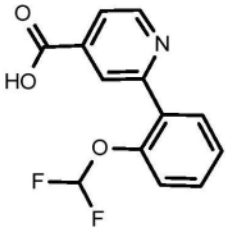
[0560]

[0561]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
B-1r		(M+H) ⁺ = 240 ; t _{保留} = 0.7	VAS
B-1s		(M+H) ⁺ = 241 ; t _{保留} = 0.7	VAS
B-1t		(M+H) ⁺ = 214 ; t _{保留} = 0.7	VAS
B-1u		(M+H) ⁺ = 235/237 ; t _{保留} = 0.2	VAB
B-1v		(M+H) ⁺ = 271; t _{保留} = 0.6	VAS
B-1w		(M+H) ⁺ = 243; t _{保留} = 0.6	VAS
B-1x		(M+H) ⁺ = 254; t _{保留} = 0.5	VAS

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
B-1y		(M+H) ⁺ = 254; t _{保留} = 0.2	LCMSBAS
B-1z		(M+H) ⁺ = 257; t _{保留} = 0.5	VAS
B-1aa		(M+H) ⁺ = 231; t _{保留} = 0.6	VAS
[0562] B-1ab		(M+H) ⁺ = 230; t _{保留} = 0.8	VAS
B-1ac		(M+H) ⁺ = 258; t _{保留} = 0.8	VAS
B-1ad		(M+H) ⁺ = 216; t _{保留} = 0.5	VAS
B-1ae		(M+H) ⁺ = 236; t _{保留} = 0.8	VAB

[0563]

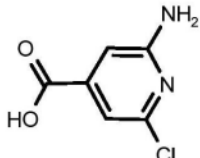
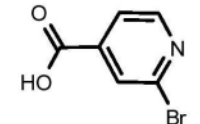
编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
B-1af		(M+H) ⁺ = 218; t _{保留} = 0.1	VAB
B-1ag		(M+H) ⁺ = 229; t _{保留} = 0.5	VAB
B-1ah		(M+H) ⁺ = 238/240; t _{保留} = 0.4	VAB
B-1ai		(M+H) ⁺ = 240; t _{保留} = 0.8	VAS
B-1aj		(M+H) ⁺ = XXX; t _{保留} = X.X	LCMSBAS
B-1ak		(M+H) ⁺ = 284; t _{保留} = 0.6	VAB

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
B-1al		(M+H) ⁺ = 256; t _{保留} = 0.7	VAB
B-1am		(M+H) ⁺ = 231; t _{保留} = 0.6	VAS
B-1an		(M+H) ⁺ = 231; t _{保留} = 0.3	VAS
B-1ao		(M+H) ⁺ = 241; t _{保留} = 0.6	VAS
B-1ap		(M+H) ⁺ = 275; t _{保留} = 1.0	VAS
B-1aq		(M+H) ⁺ = 240; t _{保留} = 0.9	VAS
B-1ar		(M+H) ⁺ = 257; t _{保留} = 0.24	VAS

[0564]

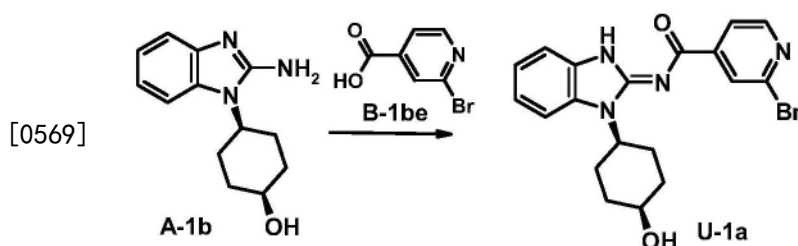
[0565]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
B-1as		(M+H) ⁺ = 231; t _{保留} = 0.3	VAS
B-1at		(M+H) ⁺ = 228; t _{保留} = 0.1	LCMSBAS
B-1au		(M+H) ⁺ = 284; t _{保留} = 0.6	VAB
B-1av		(M+H) ⁺ = 272; t _{保留} = 0.3	VAB
B-1aw		(M+H) ⁺ = 238; t _{保留} = 0.1	LCMSBAS
B-1ax		可商购	
B-2a		可商购	

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
[0566] B-2b			可商购
B-2c			可商购

[0567] 合成中间体U-1

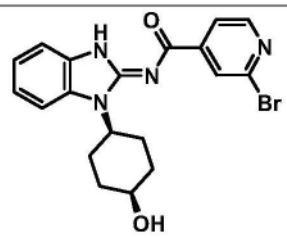
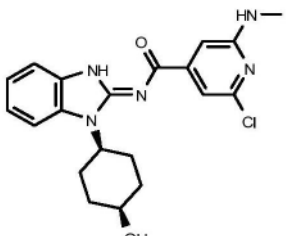
[0568] 合成U-1a的实验程序



[0570] 将B-1be (720.5mg; 3.6mmol) 溶于DCM (50.0mL)。添加DIPEA (1.6mL, 9.7mmol) 和HATU (1357.6mg, 3.6mmol)。将反应混合物在20℃搅拌5分钟, 然后添加A-1b (750mg, 3.2mmol) 并继续搅拌18小时的持续时间。将反应混合物蒸发至干, 将剩余残余物溶于DMSO, 过滤并通过反相色谱提纯 (方法: 制备型HPLC1), 得到U-1a (产率: 61% - 415mg, 1.99mmol; HPLC-MS: (M+H)⁺ = 416, t_{保留} = 0.9min, 方法: VAB)。

[0571] 以下中间体U-1 (表11) 可类似于U-1a合成。

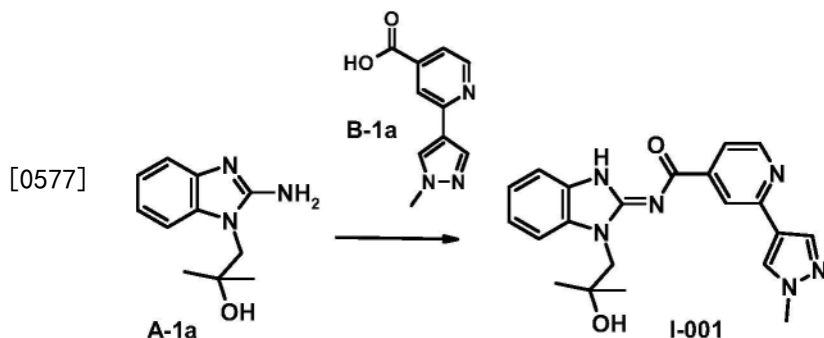
[0572] 表11:

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
[0573] U-1a		(M+H) ⁺ = 416; t _{保留} = 0.9	VAB
U-1b		(M+H) ⁺ = 400; t _{保留} = 0.9	VAB

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
[0574] U-1c		(M+H) ⁺ = 432; t _{保留} = 1.0	LCMSBAS
U-1d		(M+H) ⁺ = 389; t _{保留} = 0.9	VAB

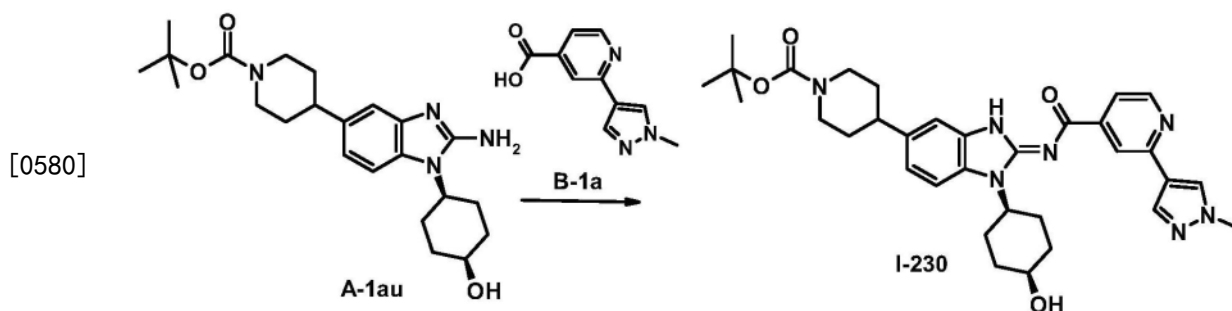
[0575] 制备根据本发明所述的化合物(I)

[0576] 合成I-001的实验程序(合成方法A)



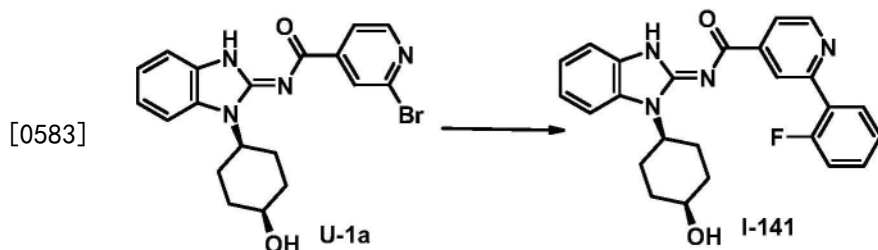
[0578] 在20℃,将A-1a(20mg,0.09mmol)、HATU(45mg,0.12mmol,1.2当量)和DIPEA(100μL,0.59mmol,6.3当量)溶于DCM(2.0mL)。15分钟后添加酸B-1a并将反应在20℃搅拌1小时。完全转化后,蒸发溶剂并将残余物通过反相色谱提纯(方法:制备型HPLC1),得到纯的I-001(产率:55%-20mg,0.05mmol;HPLC-MS:(M+H)⁺=391,t_{保留}=0.82min,方法VAB)。

[0579] 合成I-230的实验程序(合成方法A)



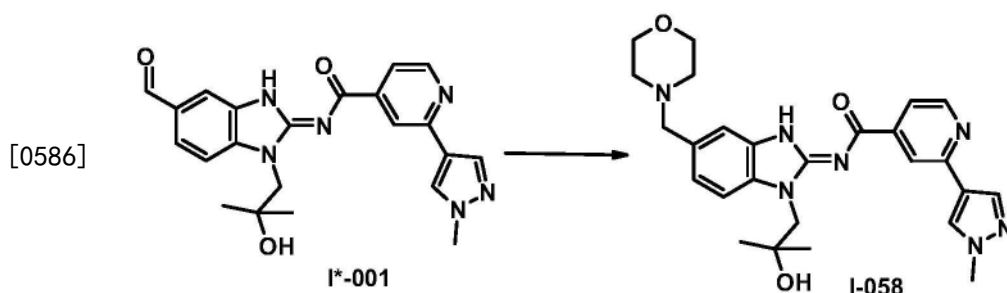
[0581] 将A-1au(200mg,0.48mmol)和B-1a(108mg,0.53mmol,1.1当量)溶于1,4-二噁烷(1.0mL)。添加DIPEA(165μL,0.96mmol,2.0当量)和HATU(220mg,0.58mmol,1.2当量)。将反应混合物在20℃搅拌16小时。将反应混合物蒸发至干,将剩余残余物溶于DMSO,过滤并通过反相色谱提纯(方法:制备型HPLC1),得到I-230(产率:47%-136mg,0.23mmol;HPLC-MS:(M+H)⁺=600,t_{保留}=0.99min,方法:LCMSBAS)。

[0582] 合成I-141的实验程序(合成方法B)



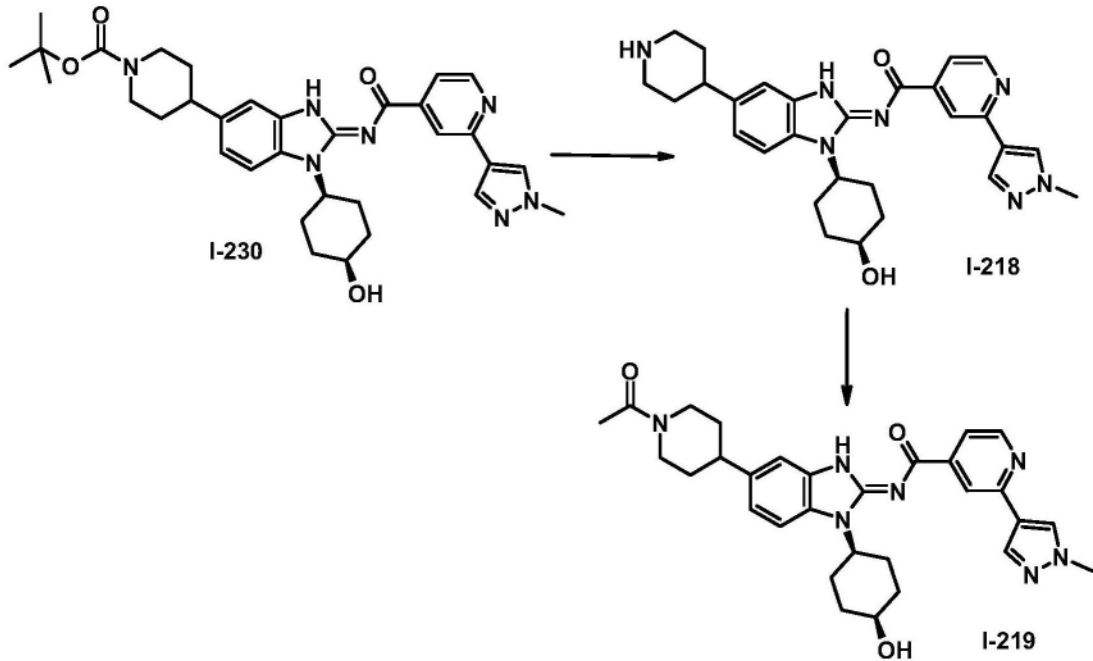
[0584] 将U-1a (30mg, 0.07mmol)、2-氟苯基硼酸 (13mg, 0.09mmol, 1.3当量), Cs_2CO_3 (80mg, 0.24mmol, 3.4当量) 和 LiBF_4 (8mg, 0.9mmol, 1.2当量) 溶于/悬浮于DME/水混合物 (3:1, 3mL) 中并添加含二氯甲烷 (5mg, 0.01mmol, 0.1当量) 的 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁] 二氯化钨 (II) 配合物。将反应在 130°C 搅拌1小时, 蒸发溶剂并将残余物通过反相色谱提纯 (方法: 制备型HPLC1), 得到 I-141 (产率: 32% - 10mg, 0.02mmol; HPLC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 431$, $t_{\text{保留}} = 1.28\text{min}$, 方法: LCMSBAS)。

[0585] 合成I-058(用中间体A*-1在方法A之后获得的化合物的衍生化(C))的实验程序



[0587] 将I*-001 (100mg, 0.24mmol) 溶于无水THF (10mL), 在 20°C 添加吗啉 (31mg, 0.36mmol, 1.5当量)、乙酸 (139 μL , 10当量) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 并将反应搅拌16小时。完全转化后, 将反应用甲醇淬灭, 蒸发溶剂并将残余物通过反相色谱提纯 (方法: 制备型HPLC1), 得到纯的I-058 (产率: 38% - 45mg, 0.09mmol); HPLC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 490$, $t_{\text{保留}} = 1.02\text{min}$, 方法: LCMSBAS)

[0588] 合成I-218和I-219(先前获得的化合物(I)的衍生化(C))的实验程序

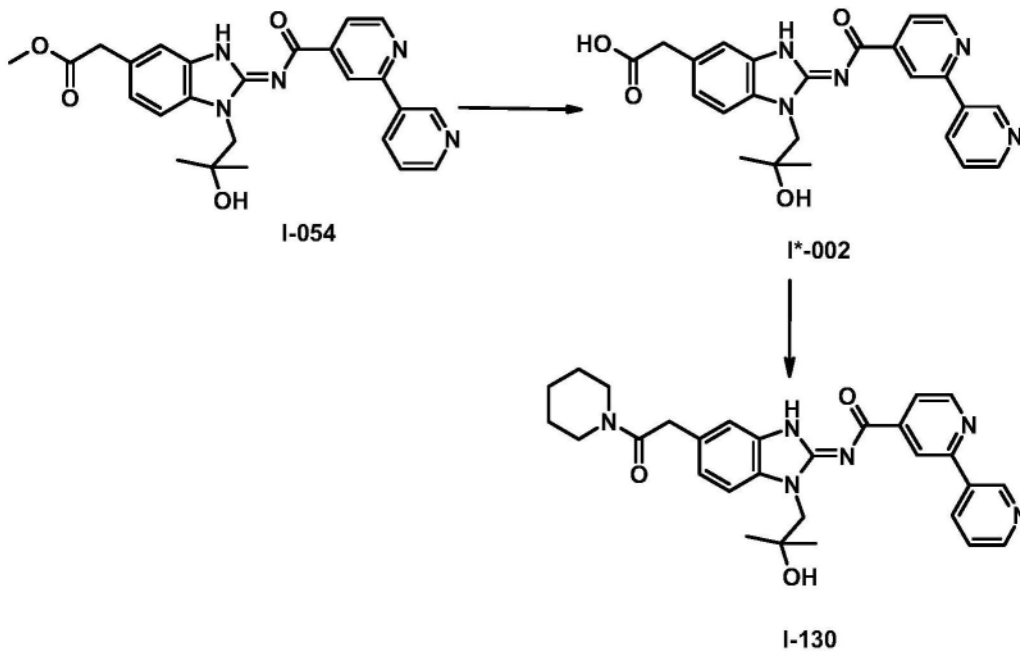


[0589]

[0590] 将I-230 (136mg, 0.23mmol) 溶于MeOH (2mL), 并添加二噁烷中的HCl (1mL, 4.0M, 4mmol, 17.6当量)。将反应在20℃搅拌16小时。将反应混合物用NaHCO₃饱和水溶液中和并将混合物用EtOAc萃取。蒸发溶剂并将残余物用水处理。滤去形成的沉淀, 再次溶于ACN/水 (1:1) 并蒸发溶剂, 得到I-218 (产率: 57% - 65mg, 0.13mmol); HPLC-MS: (M+H)⁺ = 500, t_{保留} = 1.08min, 方法: LCMSBAS)。

[0591] 将所得的I-218 (50mg, 0.10mmol) 溶于DCM (2mL)、DIPEA (67μL, 0.40mmol, 4.0当量), 并添加乙酰氯 (9μL, 0.13mmol, 1.3当量)。将反应在20℃搅拌30分钟。蒸发溶剂并将残余物通过反相色谱提纯 (方法: 制备型HPLC1), 得到I-219 (产率: 72% - 39mg, 0.07mmol; HPLC-MS: (M+H)⁺ = 542, t_{保留} = 1.04min, 方法: LCMSBAS)。

[0592] 合成I*-002和I-130 (先前获得的化合物(I)的衍生化(C))的实验程序



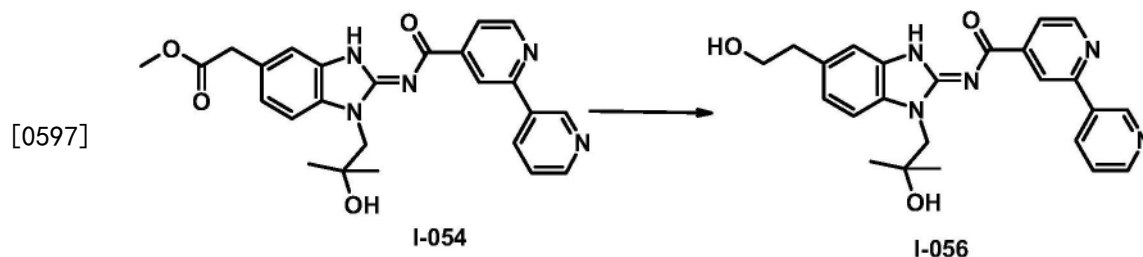
[0593]

[0594] 将I-054 (400mg, 0.87mmol) 溶于二噁烷 (1mL) 和水 (1mL), 并添加LiOH (208mg,

8.71mmol, 10当量)。将反应在20℃搅拌16小时。蒸发有机溶剂并将水溶液用HCl (pH=3) 酸化。滤去沉淀的产物并干燥, 得到I*-002 (产率: 75% - 290mg, 0.65mmol); HPLC-MS: (M+H)⁺ = 546, t_{保留} = 0.73min, 方法: LCMSBAS)。

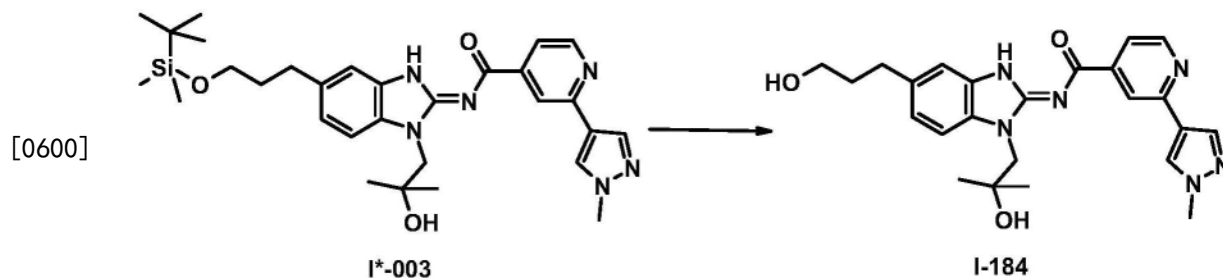
[0595] 将所得的I*-002 (70mg, 0.16mmol) 溶于DCM (2mL)、HATU (94mg, 0.24mmol, 1.5当量)、DIPEA (61mg, 0.47mmol, 3.0当量), 并添加哌啶 (16mg, 0.19mmol, 1.2当量)。将反应在20℃搅拌16小时。蒸发溶剂并将残余物通过反相色谱提纯 (方法: 制备型HPLC1), 得到I-130 (产率: 63% - 51mg, 0.10mmol; HPLC-MS: (M+H)⁺ = 513, t_{保留} = 1.06min, 方法: LCMSBAS)。

[0596] 合成I-056 (先前获得的化合物(I)的衍生化(C)) 的实验程序



[0598] 将I-054 (840mg, 1.83mmol) 溶于THF (5mL), 并添加LiAlH₄溶液 (2.74mL, 2.74mmol, 1.5当量)。将反应在20℃搅拌16小时, 然后添加iPrOH (5mL)。蒸发有机溶剂并将残余物通过正相色谱提纯 (洗脱液: DCM/MeOH; 100:10), 得到I-056 (产率: 22% - 170mg, 0.39mmol); HPLC-MS: (M+H)⁺ = 432, t_{保留} = 0.93min, 方法: LCMSBAS)。

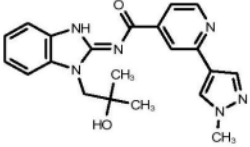
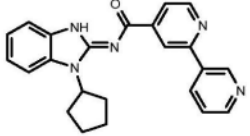
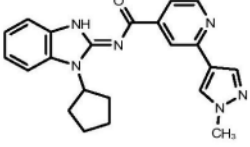
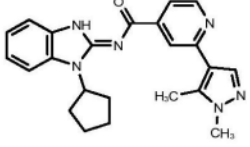
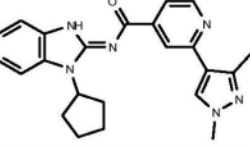
[0599] 合成I-184 (用中间体A*-1在方法A之后获得的化合物的衍生化(C)) 的实验程序



[0601] 将I*-003 (60mg, 0.11mmol) 溶于THF (1mL), 并添加TBAF (106mg, 0.12mmol, 1.1当量)。将反应在20℃搅拌16小时, 然后添加iPrOH (5mL)。蒸发溶剂并将残余物通过反相色谱提纯 (方法: 制备型HPLC1), 得到I-184 (产率: 25% - 12mg, 0.03mmol); HPLC-MS: (M+H)⁺ = 449, t_{保留} = 1.0min, 方法: LCMSBAS)。

[0602] 表12:

[0603]

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-001		A	43	(M+H) ⁺ = 391, t _{保留} = 1.0	LCMSBAS
I-002		A	9	(M+H) ⁺ = 384, t _{保留} = 1.3	LCMSBAS
I-003		A	29	(M+H) ⁺ = 387, t _{保留} = 1.01	LCMSBAS
I-004		A	13	(M+H) ⁺ = 401, t _{保留} = 1.3	LCMSBAS
I-005		B	11	(M+H) ⁺ = 401, t _{保留} = 1.29	LCMSBAS

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-015		A	9	(M+H) ⁺ = 401, t _{保留} = 1.3	LCMSBAS
I-016		B	58	(M+H) ⁺ = 402, t _{保留} = 1.04	LCMSBAS
I-017		A	7	(M+H) ⁺ = 405, t _{保留} = 1.05	LCMSBAS
I-018		A	1	(M+H) ⁺ = 418, t _{保留} = 1	LCMSBAS
I-019		A	37	(M+H) ⁺ = 373, t _{保留} = 1.19	LCMSBAS
I-020		A	41	(M+H) ⁺ = 375, t _{保留} = 1.21	LCMSBAS
I-021		A	4	(M+H) ⁺ = 488, t _{保留} = 1.03	LCMSBAS
I-022		A	71	(M+H) ⁺ = 489, t _{保留} = 0.97	LCMSBAS
I-023		B	7	(M+H) ⁺ = 427, t _{保留} = 1.16	LCMSBAS
I-024		A	2	(M+H) ⁺ = 502, t _{保留} = 1.1	LCMSBAS

[0605]

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-025		A	28	(M+H) ⁺ = 503, t _{保留} = 1.01	LCMSBAS
I-026		A	7	(M+H) ⁺ = 530, t _{保留} = 1.02	LCMSBAS
I-027		A	55	(M+H) ⁺ = 422, t _{保留} = 1.07	LCMSBAS
I-028		A	1	(M+H) ⁺ = 515, t _{保留} = 1.04	LCMSBAS
I-029		C	58	(M+H) ⁺ = 448, t _{保留} = 0.98	LCMSBAS
I-030		A	6	(M+2H) ⁺ = 272, t _{保留} = 1.23	LCMSBAS
I-031		A	1	(M+H) ⁺ = 453, t _{保留} = 1	LCMSBAS
I-032		A	1	(M+H) ⁺ = 525, t _{保留} = 1.08	LCMSBAS
I-033		A	9	(M+H) ⁺ = 405, t _{保留} = 1.1	LCMSBAS

[0606]

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-034		A	21	(M+H) ⁺ = 405, t _{保留} = 1.1	LCMSBAS
I-035		A	79	(M+H) ⁺ = 502, t _{保留} = 0.96	LCMSBAS
I-036		A	3	(M+H) ⁺ = 417, t _{保留} = 1	LCMSBAS
I-037		A	15	(M+H) ⁺ = 405, t _{保留} = 1.0	LCMSBAS
I-038		A	27	(M+H) ⁺ = 405, t _{保留} = 1.1	LCMSBAS
I-039		A	9	(M+H) ⁺ = 427, t _{保留} = 1.15	LCMSBAS
I-040		A	3	(M+H) ⁺ = 428, t _{保留} = 1.09	LCMSBAS
I-041		A	1	(M+H) ⁺ = 428, t _{保留} = 1.01	LCMSBAS
I-042		A	3	(M+H) ⁺ = 514, t _{保留} = 1.21	LCMSBAS

[0607]

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-043		A	6	(M+H) ⁺ = 403, t _{保留} = 1.07	LCMSBAS
I-044		A	2	(M+H) ⁺ = 415, t _{保留} = 1.36	LCMSBAS
I-045		A	2	(M+H) ⁺ = 546, t _{保留} = 1.11	LCMSBAS
I-046		A	2	(M+H) ⁺ = 529, t _{保留} = 1.11	LCMSBAS
I-047		A	3	(M+H) ⁺ = 532, t _{保留} = 1.06	LCMSBAS
I-048		A	1	(M+H) ⁺ = 417, t _{保留} = 1.08	LCMSBAS
I-049		A	7	(M+H) ⁺ = 403, t _{保留} = 1.03	LCMSBAS
I-050		A	24	(M+H) ⁺ = 393, t _{保留} = 1.2	LCMSBAS
I-051		A	27	(M+H) ⁺ = 393, t _{保留} = 1.21	LCMSBAS
I-052		A	6	(M+H) ⁺ = 472, t _{保留} = 1.11	LCMSBAS

[0608]

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-053		A	2	(M+H) ⁺ = 475, t _{保留} = 1.07	LCMSBAS
I-054		A	7	(M+H) ⁺ = 460, t _{保留} = 1.04	LCMSBAS
I-055		A	10	(M+H) ⁺ = 463, t _{保留} = 0.99	LCMSBAS
I-056		A	5	(M+H) ⁺ = 432, t _{保留} = 0.93	LCMSBAS
[0609] I-057		C	27	(M+H) ⁺ = 488, t _{保留} = 1.19	LCMSBAS
I-058		C	93	(M+H) ⁺ = 490, t _{保留} = 1.03	LCMSBAS
I-059		C	3	(M+H) ⁺ = 514, t _{保留} = 1.37	LCMSBAS
I-060		C	1	(M+H) ⁺ = 516, t _{保留} = 1.21	LCMSBAS
I-061		A	7	(M+H) ⁺ = 419, t _{保留} = 1.19	LCMSBAS
I-062		A	9	(M+H) ⁺ = 433, t _{保留} = 1.25	LCMSBAS

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-063		A	74	(M+H) ⁺ = 449, t _{保留} = 1.01	LCMSBAS
I-064		A	9	(M+H) ⁺ = 387, t _{保留} = 1.23	LCMSBAS
I-065		A	30	(M+H) ⁺ = 475, t _{保留} =	MSB
I-066		A	23	(M+H) ⁺ = 422, t _{保留} = 0.58	003_CA11
I-067		A	16	(M+H) ⁺ = 418, t _{保留} = 0.51	003_CA11
I-68		A	14	(M+H) ⁺ = 504, t _{保留} = 0.91	Z011_S03
I-69		A	26	(M+H) ⁺ = 531, t _{保留} = 1.06	Z011_S03
I-70		A	94	(M+H) ⁺ = 488, t _{保留} = 1.13	Z011_S03
I-71		A	86	(M+H) ⁺ = 492, t _{保留} = 0.95	Z011_S03

[0610]

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-72		A	71	(M+H) ⁺ = 593, t _{保留} = 0.73	Z018_S04
I-73		A	81	(M+H) ⁺ = 517, t _{保留} = 0.91	Z011_S03
I-74		A	71	(M+H) ⁺ = 544, t _{保留} =	MSB
I-75		A	54	(M+H) ⁺ = 504, t _{保留} = 0.86	Z018_S04
I-76		A	17	(M+H) ⁺ = 428, t _{保留} = 0.99	Z011_S03
I-77		A	76	(M+H) ⁺ = 471, t _{保留} = 0.82	003_CA11
I-78		A	5	(M+H) ⁺ = 475, t _{保留} = 0.67	003_CA11
I-79		A	42	(M+H) ⁺ = 431, t _{保留} = 0.71	003_CA11

[0611]

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-80		A	89	(M+H) ⁺ = 503, t _{保留} = 0.4	003_CA11
I-81		A	9	(M+H) ⁺ = 490, t _{保留} = 0.45	003_CA11
I-82		A	14	(M+H) ⁺ = 477, t _{保留} = 0.37	003_CA11
I-83		A	14	(M+H) ⁺ = 503, t _{保留} = 0.39	003_CA11
I-84		A	21	(M+H) ⁺ = 416, t _{保留} = 0.79	003_CA11
I-85		A	3	(M+H) ⁺ = 475, t _{保留} = 0.91	Z011_S03
I-86		A	5	(M+H) ⁺ = 461, t _{保留} = 0.87	Z011_S03
I-87		A	81	(M+H) ⁺ = 521, t _{保留} = 0.34	Z011_S03
I-88		A	11	(M+H) ⁺ = 441, t _{保留} = 1.23	LCMSBAS

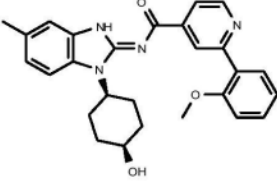
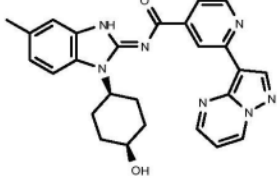
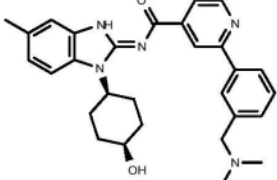
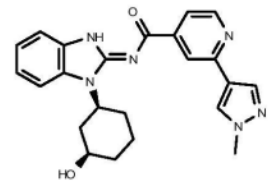
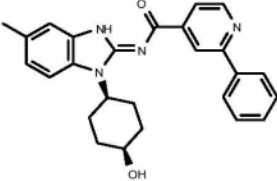
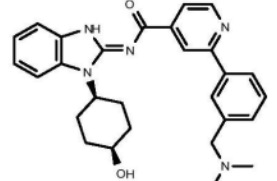
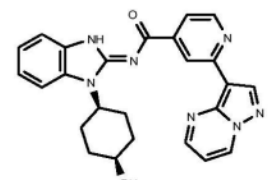
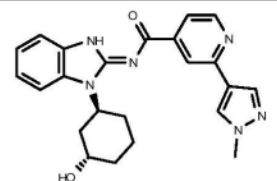
[0612]

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-89		A	8	(M+H) ⁺ = 453, t _{保留} = 1.21	LCMSBAS
I-90		A	12	(M+H) ⁺ = 427, t _{保留} = 1.22	LCMSBAS
I-91		A	16	(M+H) ⁺ = 428, t _{保留} = 1.03	LCMSBAS
I-92		A	20	(M+H) ⁺ = 418, t _{保留} = 1.19	LCMSBAS
I-93		A	57	(M+H) ⁺ = 410, t _{保留} = 1.29	LCMSBAS
I-94		A	99	(M+H) ⁺ = 430, t _{保留} = 1.33	LCMSBAS
I-95		A	74	(M+H) ⁺ = 441, t _{保留} = 1.15	LCMSBAS
I-96		A	39	(M+H) ⁺ = 469, t _{保留} = 1.35	LCMSBAS
I-97		A	14	(M+H) ⁺ = 443, t _{保留} = 1.31	LCMSBAS
I-98		A	6	(M+H) ⁺ = 427, t _{保留} = 1.32	LCMSBAS

[0613]

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-99		A	42	(M+H) ⁺ = 417, t _{保留} = 1.29	LCMSBAS
I-100		A	76	(M+H) ⁺ = 444, t _{保留} = 1.1	LCMSBAS
I-101		A	1	(M+H) ⁺ = 428, t _{保留} = 1.09	LCMSBAS
I-102		A	2	(M+H) ⁺ = 444, t _{保留} = 1.26	LCMSBAS
I-103		A	43	(M+H) ⁺ = 458, t _{保留} = 1.14	LCMSBAS
I-104		A	12	(M+H) ⁺ = 403, t _{保留} = 1.13	LCMSBAS
I-105		A	2	(M+H) ⁺ = 417, t _{保留} = 1.24	LCMSBAS
I-106		A	97	(M+H) ⁺ = 388, t _{保留} = 1.16	LCMSBAS
I-107		A	4	(M+H) ⁺ = 413, t _{保留} = 1.29	LCMSBAS
I-108		A	3	(M+H) ⁺ = 443, t _{保留} = 1.27	LCMSBAS

[0614]

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-109		A	4	(M+H) ⁺ = 457, t _{保留} = 1.33	LCMSBAS
I-110		A	1	(M+H) ⁺ = 468, t _{保留} = 1.2	LCMSBAS
I-111		A	4	(M+H) ⁺ = 484, t _{保留} = 1.49	LCMSBAS
I-112		A	13	(M+H) ⁺ = 417, t _{保留} = 1.07	LCMSBAS
I-113		A	5	(M+H) ⁺ = 427, t _{保留} = 1.35	LCMSBAS
I-114		A	2	(M+H) ⁺ = 470, t _{保留} = 1.33	LCMSBAS
I-115		A	1	(M+H) ⁺ = 454, t _{保留} = 1.09	LCMSBAS
I-116		A	1	(M+H) ⁺ = 417, t _{保留} = 1.1	LCMSBAS

[0615]

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-117		A	12	(M+H) ⁺ = 464, t _{保留} = 1.61	LCMSBAS
I-118		A	3	(M+H) ⁺ = 443, t _{保留} = 1.23	LCMSBAS
I-119		A	3	(M+H) ⁺ = 442, t _{保留} = 1.26	LCMSBAS
I-120		A	3	(M+H) ⁺ = 526, t _{保留} = 1.15	LCMSBAS
I-121		A	2	(M+H) ⁺ = 568, t _{保留} = 1.19	LCMSBAS
I-122		A	2	(M+H) ⁺ = 429, t _{保留} = 1.32	LCMSBAS
I-123		A	2	(M+H) ⁺ = 429, t _{保留} = 1.32	LCMSBAS
I-124		A	2	(M+H) ⁺ = 540, t _{保留} = 1.27	LCMSBAS

[0616]

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-125		A	11	(M+H) ⁺ = 452, t _{保留} = 1.42	LCMSBAS
I-126		A	6	(M+H) ⁺ = 417, t _{保留} = 1.07	LCMSBAS
I-127		A	2	(M+H) ⁺ = 443, t _{保留} = 1.23	LCMSBAS
I-128		A	7	(M+H) ⁺ = 417, t _{保留} = 1.07	LCMSBAS
[0617] I-129		A	5	(M+H) ⁺ = 443, t _{保留} = 1.23	LCMSBAS
I-130		C	5	(M+H) ⁺ = 513, t _{保留} = 1.06	LCMSBAS
I-131		C	92	(M+H) ⁺ = 459, t _{保留} = 0.88	LCMSBAS
I-132		A	7	(M+H) ⁺ = 443, t _{保留} = 1.31	LCMSBAS
I-133		A	1	(M+H) ⁺ = 435, t _{保留} = 1.19	LCMSBAS

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-134		A	1	(M+H) ⁺ = 431, t _{保留} = 1.15	LCMSBAS
I-135		C	2	(M+H) ⁺ = 534, t _{保留} = 1.14	LCMSBAS
I-136		A	2	(M+H) ⁺ = 442, t _{保留} = 1.20	LCMSBAS
I-137		A	2	(M+H) ⁺ = 417, t _{保留} = 1.11	LCMSBAS
I-138		A	2	(M+H) ⁺ = 417, t _{保留} = 1.11	LCMSBAS
I-139		A	2	(M+H) ⁺ = 443, t _{保留} = 1.27	LCMSBAS
I-140		C	2	(M+H) ⁺ = 542, t _{保留} = 1.19	LCMSBAS

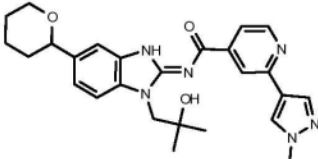
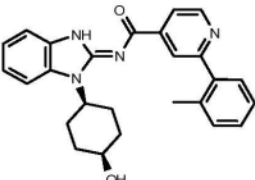
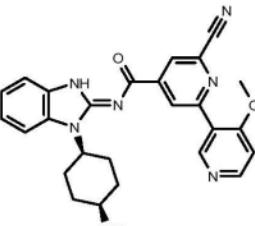
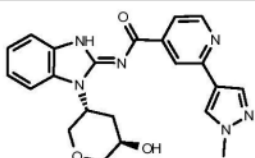
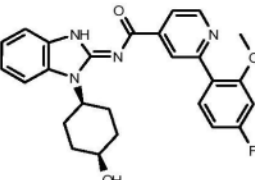
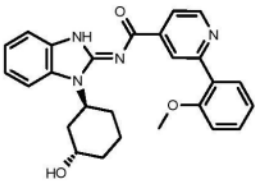
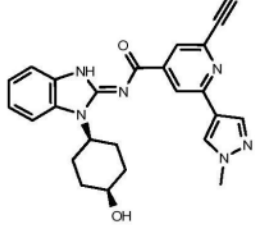
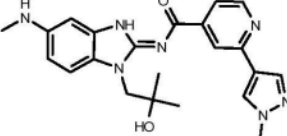
[0618]

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-141		B	2	(M+H) ⁺ = 431, t _{保留} = 1.28	LCMSBAS
I-142		C	3	(M+H) ⁺ = 542, t _{保留} = 1.19	LCMSBAS
I-143		A	3	(M+H) ⁺ = 431, t _{保留} = 1.13	LCMSBAS
I-144		A	3	(M+H) ⁺ = 459, t _{保留} = 1.11	LCMSBAS
I-145		C	3	(M+H) ⁺ = 541, t _{保留} = 1.16	LCMSBAS
I-146		A	5	(M+H) ⁺ = 451, t _{保留} = 1.23	LCMSBAS
I-147		A	4	(M+H) ⁺ = 444, t _{保留} = 1.10	LCMSBAS
I-148		C	4	(M+H) ⁺ = 542, t _{保留} = 1.20	LCMSBAS

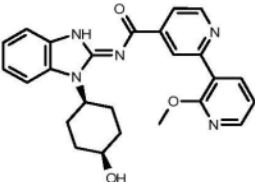
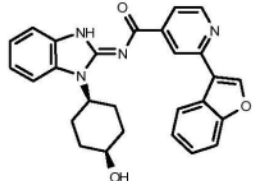
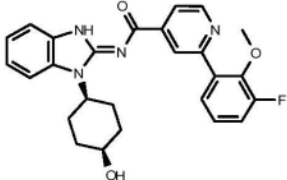
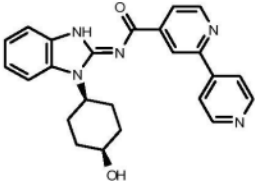
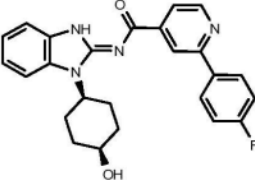
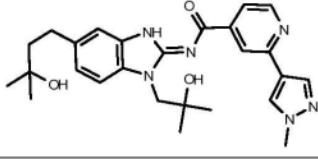
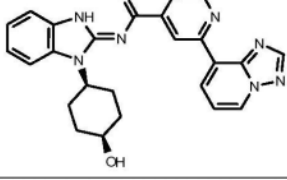
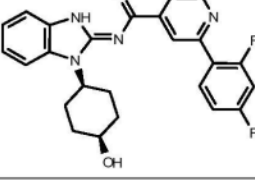
[0619]

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-149		A	4	(M+H) ⁺ = 459, t _{保留} = 1.12	LCMSBAS
I-150		A	4	(M+H) ⁺ = 453, t _{保留} = 1.34	LCMSBAS
I-151		C	4	(M+H) ⁺ = 556, t _{保留} = 1.24	LCMSBAS
[0620] I-152		C	4	(M+H) ⁺ = 570, t _{保留} = 1.32	LCMSBAS
I-153		C	4	(M+H) ⁺ = 570, t _{保留} = 1.29	LCMSBAS
I-154		A	9	(M+H) ⁺ = 417, t _{保留} = 1.13	LCMSBAS
I-155		A	5	(M+H) ⁺ = 445, t _{保留} = 1.15	LCMSBAS
I-156		A	5	(M+H) ⁺ = 454, t _{保留} = 1.15	LCMSBAS

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-157		B	5	(M+H) ⁺ = 461, t _{保留} = 1.29	LCMSBAS
I-158		C	6	(M+H) ⁺ = 528, t _{保留} = 1.17	LCMSBAS
I-159		C	6	(M+H) ⁺ = 556, t _{保留} = 1.24	LCMSBAS
[0621] I-160		B	6	(M+H) ⁺ = 447, t _{保留} = 1.29	LCMSBAS
I-161		B	6	(M+H) ⁺ = 427, t _{保留} = 1.35	LCMSBAS
I-162		B	6	(M+H) ⁺ = 457, t _{保留} = 1.31	LCMSBAS
I-163		A	7	(M+H) ⁺ = 479, t _{保留} = 1.29	LCMSBAS
I-164		A	7	(M+H) ⁺ = 418, t _{保留} = 1.10	LCMSBAS

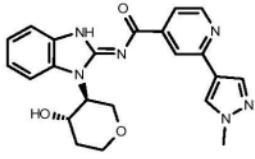
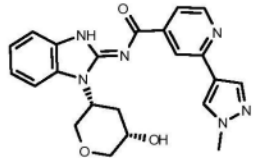
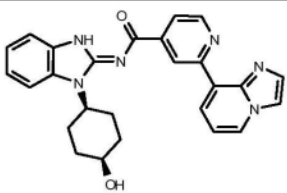
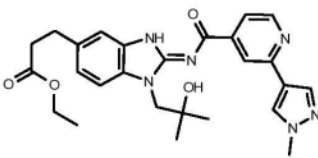
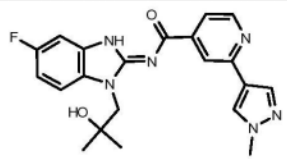
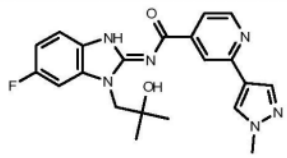
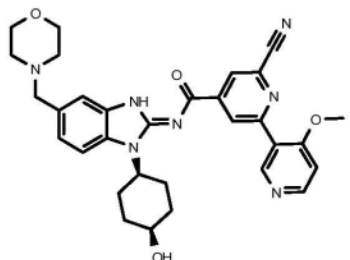
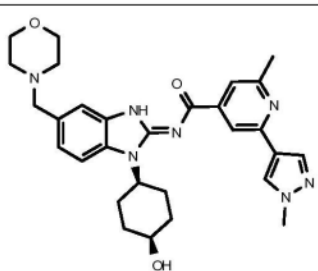
编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-165		A	7	(M+H) ⁺ = 475, t _{保留} = 1.19	LCMSBAS
I-166		A	7	(M+H) ⁺ = 427, t _{保留} = 1.29	LCMSBAS
I-167		A	7	(M+H) ⁺ = 469, t _{保留} = 0.9	LCMSBAS
[0622] I-168		A	10	(M+H) ⁺ = 419, t _{保留} = 1.00	LCMSBAS
I-169		B	11	(M+H) ⁺ = 461, t _{保留} = 1.28	LCMSBAS
I-170		A	8	(M+H) ⁺ = 443, t _{保留} = 1.27	LCMSBAS
I-171		A	8	(M+H) ⁺ = 441, t _{保留} = 1.17	LCMSBAS
I-172		C	9	(M+H) ⁺ = 420, t _{保留} = 1.01	LCMSBAS

[0623]

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-173		A	9	(M+H) ⁺ = 444, t _{保留} = 1.19	LCMSBAS
I-174		A	9	(M+H) ⁺ = 453, t _{保留} = 1.39	LCMSBAS
I-175		B	10	(M+H) ⁺ = 461, t _{保留} = 1.29	LCMSBAS
I-176		A	11	(M+H) ⁺ = 414, t _{保留} = 1.21	LCMSBAS
I-177		B	12	(M+H) ⁺ = 431, t _{保留} = 1.33	LCMSBAS
I-178		A	12	(M+H) ⁺ = 477, t _{保留} = 1.09	LCMSBAS
I-179		A	12	(M+H) ⁺ = 454, t _{保留} = 1.11	LCMSBAS
I-180		B	12	(M+H) ⁺ = 449, t _{保留} = 1.32	LCMSBAS

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-181		C	12	(M+H) ⁺ = 542, t _{保留} = 1.23	LCMSBAS
I-182		A	15	(M+H) ⁺ = 467, t _{保留} = 1.14	LCMSBAS
I-183		A	16	(M+H) ⁺ = 432, t _{保留} = 1.17	LCMSBAS
I-184		A	19	(M+H) ⁺ = 449, t _{保留} = 1.00	LCMSBAS
I-185		B	23	(M+H) ⁺ = 431, t _{保留} = 1.34	LCMSBAS
I-186		A	23	(M+H) ⁺ = 443, t _{保留} = 1.38	LCMSBAS
I-187		A	24	(M+H) ⁺ = 497, t _{保留} = 1.37	LCMSBAS
I-188		A	30	(M+H) ⁺ = 427, t _{保留} = 1.37	LCMSBAS
I-189		A	31	(M+H) ⁺ = 452, t _{保留} = 1.32	LCMSBAS

[0624]

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-190		A	33	(M+H) ⁺ = 419, t _{保留} = 0.97	LCMSBAS
I-191		A	44	(M+H) ⁺ = 419, t _{保留} = 0.98	LCMSBAS
I-192		A	48	(M+H) ⁺ = 543, t _{保留} = 1.12	LCMSBAS
I-193		A	68	(M+H) ⁺ = 491, t _{保留} = 1.17	LCMSBAS
I-194		A	74	(M+H) ⁺ = 409, t _{保留} = 1.07	LCMSBAS
I-195		A	85	(M+H) ⁺ = 409, t _{保留} = 1.09	LCMSBAS
I-196		A	5	(M+H) ⁺ = 568, t _{保留} = 1.15	LCMSBAS
I-197		A	7	(M+H) ⁺ = 530, t _{保留} = 1.09	LCMSBAS

[0625]

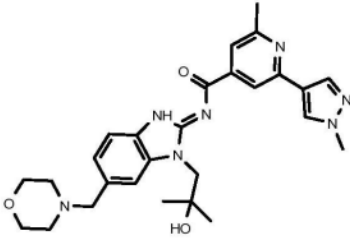
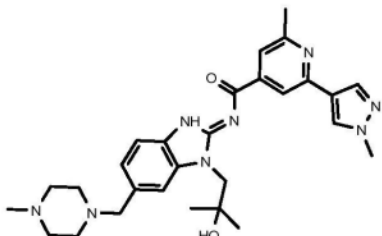
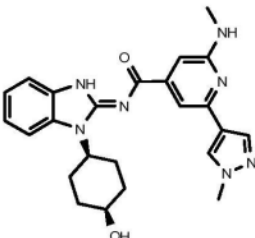
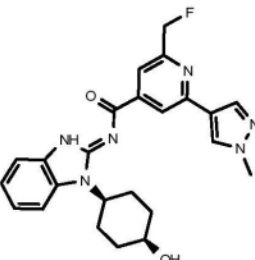
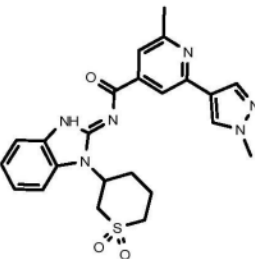
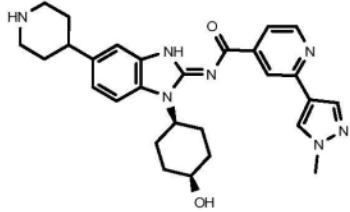
编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-198		A	18	(M+H) ⁺ = 459, t _{保留} = 1.11	LCMSBAS
I-199		A	15	(M+H) ⁺ = 430, t _{保留} = 1.01	LCMSBAS
I-200		B	4	(M+H) ⁺ = 495, t _{保留} = 1.14	LCMSBAS
I-201		B	2	(M+H) ⁺ = 453, t _{保留} = 1.20	LCMSBAS
I-202		A	5	(M+H) ⁺ = 567, t _{保留} = 1.16	LCMSBAS
I-203		A	2	(M+H) ⁺ = 451, t _{保留} = 1.15	LCMSBAS
I-204		A	6	(M+H) ⁺ = 431, t _{保留} = 1.15	LCMSBAS
I-205		A	8	(M+H) ⁺ = 556, t _{保留} = 1.09	LCMSBAS

[0626]

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-206		A	37	(M+H) ⁺ = 447, t _{保留} = 0.95	LCMSBAS
I-207		A	26	(M+H) ⁺ = 433, t _{保留} = 0.89	LCMSBAS
I-208		A	44	(M+H) ⁺ = 543, t _{保留} = 1.05	LCMSBAS
I-209		A	14	(M+H) ⁺ = 530, t _{保留} = 1.06	LCMSBAS
I-210		A	9	(M+H) ⁺ = 442, t _{保留} = 1.12	LCMSBAS
I-211		B	1	(M+H) ⁺ = 432, t _{保留} = 1.03	LCMSBAS
I-212		A	22	(M+H) ⁺ = 451, t _{保留} = 0.28	LCMSBAS

[0627]

[0628]

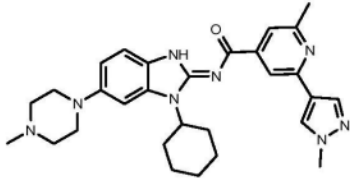
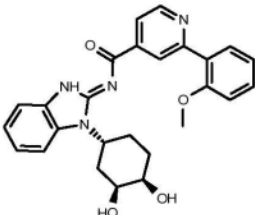
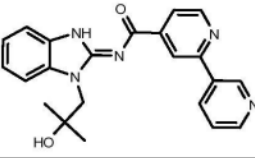
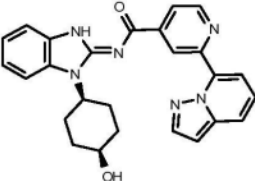
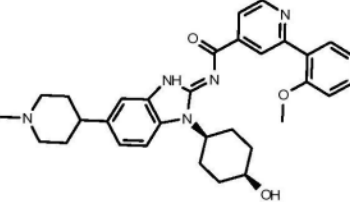
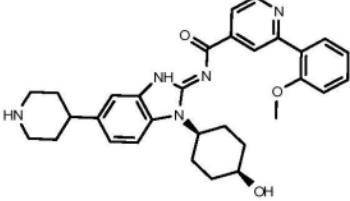
编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-213		C	45	(M+H) ⁺ = 504, t _{保留} = 0.22	LCMSBAS
I-214		C	38	(M+H) ⁺ = 517, t _{保留} = 0.26	LCMSBAS
I-215		B	14	(M+H) ⁺ = 446, t _{保留} = 1.04	LCMSBAS
I-216		A	17	(M+H) ⁺ = 449, t _{保留} = 1.09	LCMSBAS
I-217		A	75	(M+H) ⁺ = 465, t _{保留} = 1.06	LCMSBAS
I-218		C	18	(M+H) ⁺ = 500, t _{保留} = 1.08	LCMS3, 碱 性_1

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-219		C	2	(M+H) ⁺ = 542, t _{保留} = 1.04	LCMS3, 碱性_1
I-220		A	59	(M+H) ⁺ = 435, t _{保留} = 0.95	LCMS3, 碱性_1
I-221		C	5	(M+H) ⁺ = 514, t _{保留} = 1.35	LCMS3, 碱性_1
I-222		C	5	(M+H) ⁺ = 543, t _{保留} = 1.05	LCMS3, 碱性_1
I-223		C	4	(M+H) ⁺ = 530, t _{保留} = 1.09	LCMS3, 碱性_1
I-224		C	3	(M+H) ⁺ = 527, t _{保留} = 1.30	LCMS3, 碱性_1
I-225		A	2	(M+H) ⁺ = 528, t _{保留} = 1.20	LCMS3, 碱性_1

[0629]

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-226		A	7	(M+H) ⁺ = 403, t _{保留} = 1.10	LCMS3, 碱性_1
I-227		A	2	(M+H) ⁺ = 529, t _{保留} = 1.08	LCMS3, 碱性_1
I-228		C	2	(M+H) ⁺ = 512, t _{保留} = 1.53	LCMS3, 碱性_1
I-229		C	23	(M+H) ⁺ = 556, t _{保留} = 1.50	LCMS3, 碱性_1
I-230		A		(M+H) ⁺ = 600, t _{保留} = 1.0	VAB
I-231		A	63	(M+H) ⁺ = 448, t _{保留} = 0.7	Z018_S04
I-232		A	1	(M+H) ⁺ = 517, t _{保留} = 1.4	LCMS3, 碱性_1

[0630]

编号	结构	方法	IC ₅₀ [nM]	MS (M+H) ⁺ t _{保留} HPLC [min]	HPLC-MS 方法
I-233		A	2	(M+H) ⁺ = 513, t _{保留} = 1.3	LCMS3, 碱性_1
I-234		A	4	(M+H) ⁺ = 459, t _{保留} = 1.1	LCMSBAS
I-235		A	35	(M+H) ⁺ = 388, t _{保留} = 1.0	LCMSBAS
I-236		A	8	(M+H) ⁺ = 453, t _{保留} = 1.2	LCMSBAS
I-237		C	2	(M+H) ⁺ = 540, t _{保留} = 1.3	LCMSBAS
I-238		C	3	(M+H) ⁺ = 526, t _{保留} = 1.2	LCMSBAS

[0631]

[0632] 以下实施例描述了根据本发明所述的化合物的生物活性,但并非将本发明限于这些实施例:

[0633] 生物化学EGFR抑制测定

[0634] 最初,在生化测定中测量本发明化合物的抑制作用,所述生化测定在存在不同浓度的ATP (5 μ M和100 μ M最终测定浓度)的情况下测量poly-GT底物上的EGFR酶形式的磷酸化活性。

[0635] 以下EGFR酶形式是可在给定浓度下用于这些测定的代表性实例:

[0636] EGFR wt (Life technologies; PV4190); 最终测定浓度1.5nM

[0637] EGFR (d746-750 T790M C797S) (SignalChem; E10-12UG); 最终测定浓度15nM

[0638] EGFR(经突变的) 695-1022, T790M, C797S, L858R(内部制备); 最终测定浓度3nM

[0639] 使用带有Labcyte Echo 55x的Access Labcyte工作站, 将溶解在DMSO中的测试化合物分配到测定板(Proxiplate 384PLUS, 白色, PerkinElmer; 6008289)上。对于选定的100 μ M最高测定浓度, 从10mM DMSO化合物储备溶液中转移150nL化合物溶液。将每种化合物一系列的11种五倍稀释液转移到测定板上, 一式两份测试化合物稀释液。添加DMSO作为回填, 总体积为150nL。该测定在全自动机器人系统上运行。

[0640] 将5 μ L的EGFR酶形式的测定缓冲液(50mM HEPES pH 7.3, 10mM MgCl₂, 1mM EGTA, 0.01% Tween 20, 2mM DTT)分配到1-23列中, 然后将5 μ L ATP和ULight-poly-GT底物(PerkinElmer; TRF0100-M)混合物添加至所有孔中(ULight-poly-GT底物的最终测定浓度为200nM)。每种不同的EGFR酶形式的检测方法都可以在低ATP(最终测定浓度5 μ M)和高ATP水平(最终测定浓度100 μ M)使用。在室温温育90分钟后, 添加5 μ L EDTA(最终测定浓度50mM)和LANCE Eu-抗-P-Tyr(PT66)抗体(PerkinElmer, AD0069)(最终测定浓度6nM)混合物以终止反应, 并开始抗体的结合。在室温再温育60分钟后, 使用PerkinElmer的TR-FRET LANCE Ultra光谱在PerkinElmer Envision HTS Multilabel读板器中测量信号(使用的波长: 激发320nm, 发射1665nm, 发射2615nm)。每块板包含16孔阴性对照(稀释的DMSO代替测试化合物; w EGFR酶形式; 第23列)和16孔阳性对照(稀释的DMSO代替测试化合物; w/o EGFR酶形式; 第24列)。阴性和阳性对照值用于标准化, 并使用4参数对数模型计算和分析IC₅₀值。

[0641] 这些生物化学EGFR酶形式的化合物剂量-响应测定通过标记的poly-GT底物的磷酸化来定量激酶活性。测定的结果提供为IC₅₀值。给定化合物报告的IC₅₀值越低, 则该化合物抑制EGFR酶在poly-GT底物上的激酶活性越强。

[0642] 表13包含在上述相应的生物化学测定中生成的化合物的代表性IC₅₀数据:

[0643] 表13:

[0644]

	Del_TM_CS (5 μ M ATP) [nM]	Del_TM_CS (100 μ M ATP) [nM]	LR_TM_CS (5 μ M ATP) [nM]	LR_TM_CS (100 μ M ATP) [nM]	wt (5 μ M ATP) [nM]	wt (100 μ M ATP) [nM]
I-001		71,7	11,4	524,0	3290,1	> 100000
I-002		4,6		67,4		2513,7
I-003		9,9		61,7		4077,0
I-004		4,7		38,5		1953,0
I-005		14,2		104,6		236,3
I-007		7,2		94,6		> 100000
I-008		5,0	1,5	39,6	184,8	> 4000
I-009		49,0		184,0		12352,3
I-010		2,9		17,4		5108,5
I-011		2,5		27,7		7063,0
I-012		10,5	1,9	64,6	403,2	> 100000
I-013		18,4		76,5		3767,3
I-014		48,8		146,0		> 100000
I-015		2,0	0,8	10,5	125,4	113,9
I-017		14,2	3,9	110,8	1878,2	9961,3

[0645]

	Del_TM_CS (5 μ M ATP) [nM]	Del_TM_CS (100 μ M ATP) [nM]	LR_TM_CS (5 μ M ATP) [nM]	LR_TM_CS (100 μ M ATP) [nM]	wt (5 μ M ATP) [nM]	wt (100 μ M ATP) [nM]
I-018				11,9		10005,0
I-019		26,3		101,7		4374,7
I-020		38,6		127,7		3166,5
I-021		4,9		27,7		876,1
I-022		61,8		168,9		5624,1
I-023		7,7		78,2		> 100000
I-024		2,1		19,0		2044,0
I-025		27,9		112,7		7887,1
I-026		4,4		34,5		1147,1
I-028		2,4		4,2		591,2
I-029		72,4		189,8		14832,0
I-030		3,4		25,5		1964,9
I-031		1,2		3,0		216,7
I-032		0,6		3,0		365,5
I-033		8,6		91,6		9506,8
I-034		22,8		195,6		3953,7
I-035		5,6		79,3		6668,0
I-036		4,0	1,6	40,1	406,9	1248,2
I-037		14,2		170,8		> 100000
I-038		15,8		233,6		40835,5
I-039		36,0		507,5		> 100000
I-042				24,3		14604,3
I-048			0,4	5,7	32,3	1312,0
I-052		6,6		189,1		> 100000
I-053		8,7		94,1		5735,4
I-054		4,1		104,2		79668,9
I-055		7,3		86,9		26289,1
I-056				117,7		> 100000
I-060			0,7		65,6	
I-064			13,1	267,1	>4000	> 100000

	Del_TM_CS (5 μ M ATP) [nM]	Del_TM_CS (100 μ M ATP) [nM]	LR_TM_CS (5 μ M ATP) [nM]	LR_TM_CS (100 μ M ATP) [nM]	wt (5 μ M ATP) [nM]	wt (100 μ M ATP) [nM]
I-76				216,7		> 100000
I-78				95,2		21071,8
I-91			61,1		14709,1	
I-101				11,3		7533,3
I-102			1,0	13,7	213,0	6064,6
I-105			0,7	10,3		1802,6
I-107			1,8	45,7	336,5	> 100000
I-108			0,6	10,3	19,3	1012,5
I-109			0,5	8,8	12,5	549,4
I-110				3,7		4419,1
I-111				10,3		7038,1
I-112			3,1		777,0	
I-113				34,8		> 100000
I-114				18,6		6654,1
I-115				5,8		2419,9
I-116			0,7		103,6	
I-118			0,7		34,5	
I-119			0,9		31,5	
I-126			3,1		304,9	
I-128			4,0		1128,5	
I-130				177,7		> 100000
I-135			0,8		225,4	
I-136	0,2		0,8	31,6	163,6	> 100000
I-137			0,8		107,6	
I-138			0,8		256,5	
I-141			2,0		311,7	
I-143	0,4		1,9	103,9	2183,5	> 100000
I-144			6,9		110,1	
I-145			1,7		397,3	
I-146			2,8		1535,0	

[0646]

[0647]

	Del_TM_CS (5 μ M ATP) [nM]	Del_TM_CS (100 μ M ATP) [nM]	LR_TM_CS (5 μ M ATP) [nM]	LR_TM_CS (100 μ M ATP) [nM]	wt (5 μ M ATP) [nM]	wt (100 μ M ATP) [nM]
l-148			3,3		77,8	
l-149			8,5		148,1	
l-156			13,3		3147,2	
l-157			4,6		70,4	
l-158			1,5		56,3	
l-161			2,4		204,8	
l-162			14,2		1178,9	
l-163			10,4		110,0	
l-167			4,6		994,9	
l-168			5,0		1272,6	
l-169			2,8		81,6	
l-171			8,8		2970,5	
l-175			13,6		557,4	
l-176			4,0		292,7	
l-179			33,8		3595,2	
l-180			4,8		302,0	
l-181			1,7		31,0	
l-183			20,2		958,3	
l-184			7,8		1515,2	
l-185			35,6		3242,4	
l-189			1,4		37,4	
l-191			7,4		1659,7	
l-196			3,0		1401,0	
l-197			2,7		5013,1	
l-198			7,7		77,1	
l-199			6,8		1522,3	
l-200			2,3		439,3	
l-201			1,2		230,6	
l-202			0,9		173,0	
l-203			1,0		178,8	

[0648]

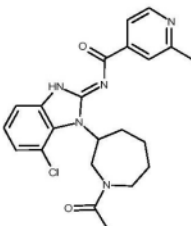
	Del_TM_CS (5 μ M ATP) [nM]	Del_TM_CS (100 μ M ATP) [nM]	LR_TM_CS (5 μ M ATP) [nM]	LR_TM_CS (100 μ M ATP) [nM]	wt (5 μ M ATP) [nM]	wt (100 μ M ATP) [nM]
l-204			26,2		9287,1	
l-205			3,6		1483,1	
l-206			17,7		12886,5	
l-207			3,0		539,4	
l-208			5,4		7474,9	
l-209			8,1		5799,0	
l-210			4,3		664,1	
l-211			0,3		249,2	
l-212			2,5		318,1	
l-213			54,1		> 100000	
l-214			10,1		9658,4	
l-215			4,9		8380,0	
l-216			8,1		2674,0	
l-217			33,0		> 100000	
l-219	0,1		0,4		25,8	
l-220	2,0		32,7		2856,8	
l-221	0,4		2,0		2049,9	
l-222	0,2		0,6		318,0	
l-223	0,5		1,8		2024,0	
l-224	0,2		0,5		267,4	
l-225	0,2		0,4		162,5	
l-235		57,2	10,7	440,2	8852,6	> 100000

[0649] Ba/F3细胞模型生成和增殖测定

[0650] 从DSMZ(ACC300, Lot17) 订购Ba/F3细胞,并在RPMI-1640(ATCC 30-2001)+10%FCS+10ng/ml IL-3中于37°C、5%CO₂气氛中生长。含有EGFR突变体的质粒获自GeneScript。为了产生EGFR依赖性Ba/F3模型,用含有携带EGFR同工型的载体的逆转录病毒转导Ba/F3细胞。Platinum-E细胞(Cell Biolabs)用于逆转录病毒包装。将逆转录病毒添加至Ba/F3细胞中。为了确保感染,添加4 μ g/mL的聚凝胺,并将细胞旋转感染。通过使用细胞分析仪测量GFP阳性细胞来确认感染效率。进一步培养感染效率为10%至20%的细胞,并开始选择1 μ g/mL的嘌呤霉素。作为对照,,亲代Ba/F3细胞用于显示选择状态。当亲代Ba/F3细胞培养物死亡时,则选择被认为是成功的。为了评估EGFR突变的转化潜力,生长培养基不再补充IL-3。携带空载体的Ba/F3细胞用作对照。使用已知对EGF配体具有依赖性的野生型EGFR,对Ba/F3细胞进行了从IL-3到EGF的转换。在进行实验前约十天,嘌呤霉素被排除在外。为了进行增殖测定(表13中的数据),将Ba/F3细胞以5x 10³细胞/100 μ L的浓度接种到96孔板中的生长培

培养基中。通过使用HP D3000数字分液器添加化合物。所有处理均一式三份进行。将处理后的细胞在37℃、5%CO₂中温育72小时。进行CellTiter-Glo[®]发光细胞活力测定(Promega),并使用多标记读板器VICTOR X4测量化学发光。将原始数据导入Boehringer Ingelheim专有软件MegaLab(基于PRISM GraphPad Inc.程序的曲线拟合)并用其进行分析。

[0651] 表14:由指明的EGFR等位基因驱动并用指明的化合物处理的Ba/F3细胞系的生存力IC₅₀值(显示了两次独立的生物学实验的平均数据,重复了三个技术步骤),以nM计。

细胞模型 药物	IC ₅₀ EGFR-非依赖	IC ₅₀ EGFR wt +	IC ₅₀ EGFR del19 [nM]
	性+ IL-3 [nM]	EGFR [nM]	
埃罗替尼	> 5000	38.9	2.0
吉非替尼	> 5000	37.0	1.8
阿法替尼	1055.7	0.60	0.02
达克替尼	977.9	0.64	0.01
奥希替尼	960.3	26.7	0.5
纳扎替尼	> 5000	95.1	1.1
[0652] 纳扎替尼 w/o 弹头	5026.1	1625.0	3435.7
			
I-109	8645.3	728.3	9.1
I-048	7938.6	540.0	10.9
I-015	6524.66	2223.4	45.8
细胞模型 药物	IC ₅₀ EGFR-非依赖	IC ₅₀ EGFR wt +	IC ₅₀ EGFR del19 [nM]
	性+ IL-3 [nM]	EGFR [nM]	
[0653] I-137	9059.0	2059.2	16.6

[0654]

细胞模型 药物	IC ₅₀ EGFR del19	IC ₅₀ EGFR del19	IC ₅₀ EGFR del19
	T790M [nM]	C797S [nM]	T790M C797S [nM]
埃罗替尼	1039.8	3.0	3562.5
吉非替尼	852.7	2.6	2091.2
阿法替尼	31.2	1.9	807.3
达克替尼	56.3	1.6	1170.3
奥希替尼	1.6	628.4	729.6
纳扎替尼	4.1	744.8	455.2
纳扎替尼 w/o 弹头	2523.9	3518.7	2229.8
I-109	52.9	7.0	23.5
I-048	32.9	9.1	12.0
I-015	169.4	21.1	47.0
I-137	72.0	8.7	20.7

[0655]

细胞模型 药物	IC ₅₀ EGFR L858R	IC ₅₀ EGFR L858R	IC ₅₀ EGFR L858R
	[nM]	T790M [nM]	C797S [nM]
埃罗替尼	4.6	> 5000	11.1
吉非替尼	5.8	3399.6	11.5
阿法替尼	0.02	34.8	7.2
达克替尼	0.03	61.4	6.9
奥希替尼	1.1	1.9	768.7
纳扎替尼	5.1	7.3	1985.2
纳扎替尼 w/o 弹头	2706.3	2935.4	3615.9
I-109	38.3	177.3	51.5
I-048	39.2	79.4	52.1
I-015	274.3	407.9	290.0

[0656]

细胞模型 药物	IC ₅₀ EGFR L858R	IC ₅₀ EGFR L858R	IC ₅₀ EGFR L858R
	[nM]	T790M [nM]	C797S [nM]
I-137	91.6	177.6	100.3

药物	细胞模型	IC ₅₀ EGFR L858R
		T790M C797S [nM]
埃罗替尼		> 5000
吉非替尼		> 5000
阿法替尼		1145.4
达克替尼		1602.4
[0657] 奥希替尼		1082.3
纳扎替尼		758.8
纳扎替尼 w/o 弹头		3545.5
I-109		145.9
I-048		48.2
I-015		284.1
I-137		137.1

[0658] pEGFR测定

[0659] 该测定法定量了Tyr1068处EGFR的磷酸化,并用于测定化合物对Ba/F3细胞中转基因EGFR del19 T790M C797S蛋白的抑制作用。将鼠Ba/F3细胞在RPMI-1640(ATCC 30-2001)+10%FCS+10ng/mL IL-3中于37℃、在5%CO₂气氛中生长,并用编码EGFR del19 T790M C797S的逆转录病毒载体转导。使用嘌呤霉素选择转导的细胞。选择后,撤回IL-3并培养IL-3非依赖性的细胞。使用AlphaScreen Surefire pEGF受体(Tyr1068)测定(PerkinElmer, TGRERS)确定p-EGFR Tyr1068。为了进行测定,将Ba/F3 EGFR del19 T790M C797S细胞接种在含10%FCS的DMEM培养基中。使用Echo平台,将60nL化合物稀释液添加至Greiner TC 384板的每个孔中。随后,以60μL添加60,000个细胞/孔。将细胞与化合物在37℃温育4小时。离心并除去培养基上清液后,从TGR/Perkin Elmer试剂盒中加入20μL的1.6倍裂解缓冲液和蛋白酶抑制剂。将混合物在室温震荡(700rpm)温育20分钟。离心后,将4μL裂解物转移至Proxiplates。向每个孔中加入5μL的受体混合物(在反应缓冲液1和反应缓冲液2(TGRERS分析试剂盒,PerkinElmer)中以1:25稀释的活化缓冲液和1:50的蛋白A受体微珠6760137)。将板震荡1分钟(1400rpm),并在黑暗中于室温温育2小时。将3μL供体混合物(用稀释缓冲液(TGRERS测定试剂盒,PerkinElmer)以1:50稀释的供体混合物(AlphaScreen链霉亲和素包被的供体微珠(6760002,PerkinElmer)稀释)添加至每个孔中,将板震荡1分钟(1400rpm)并在室温、在黑暗中温育2小时。随后使用Envision读板器平台分析板,结果的计算方法如下:计算测试化合物值与阴性对照(DMSO)值的比率。IC₅₀值是使用4参数逻辑模型在MEGASTAR IC₅₀应用程序中根据这些值计算得出的。

[0660] 这种细胞磷-EGFR(pEGFR)化合物的剂量-响应分析可定量表达EGFR变体del19 T790M C797S的Ba/F3细胞中Tyr1068处EGFR的磷酸化。测定的结果以IC₅₀值的形式提供(见

表12)。对于给定的化合物,报道的pEGFR IC_{50} 值越低,则该化合物抑制Ba/F3细胞中的EGFR del19 T790M C797S靶蛋白的作用越强。