



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118946569 A

(43) 申请公布日 2024.11.12

(21) 申请号 202380029671.8

(22) 申请日 2023.02.03

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2022/075427 2022.02.08 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2023/074329 2023.02.03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/151513 EN 2023.08.17

(71) 申请人 康威(广州)生物科技有限公司

地址 510663 广东省广州市黄埔区科丰路
31号G2栋421

(72) 发明人 余宁辉 楼荣良

(74) 专利代理机构 深圳众鼎专利商标代理事务
所(普通合伙) 44325

专利代理师 姚章国

(51) Int.Cl.

C07D 491/22 (2006.01)

C07D 239/52 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

权利要求书12页 说明书68页

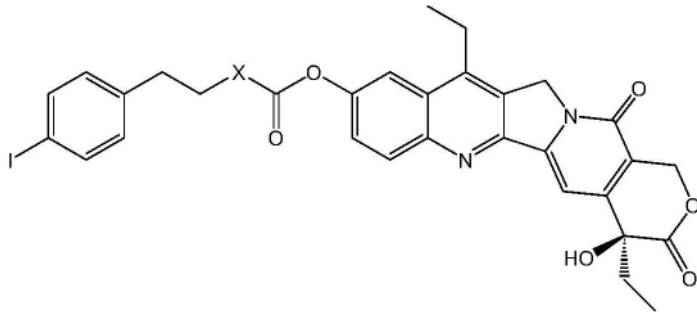
(54) 发明名称

化疗药物和组织结合小分子的缀合物、其组
合物和方法

(57) 摘要

本发明公开了一种组织结合小分子和治疗
剂的新型缀合物及其药物组合物,以及它们在治
疗某些疾病或障碍(如癌症)中的应用和方法。

1. 一种化合物,其特征在于,具有结构式(I):



(I)

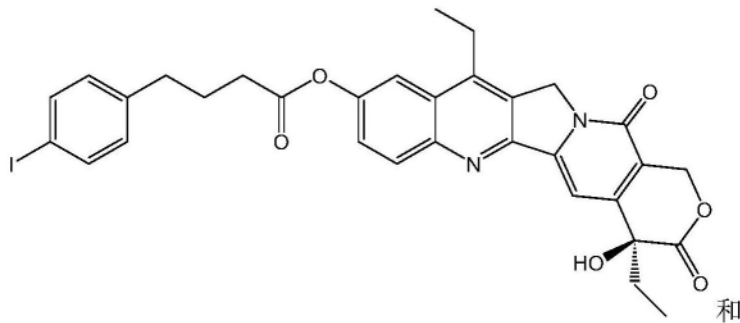
其中,

X是CHR或NR,

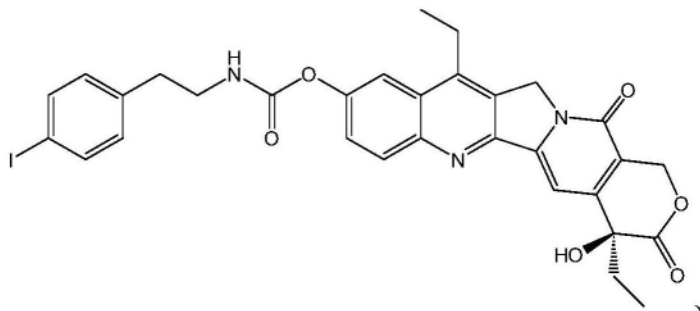
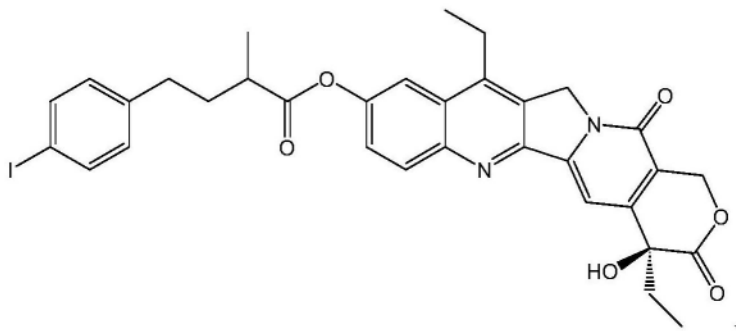
R是H或烷基,

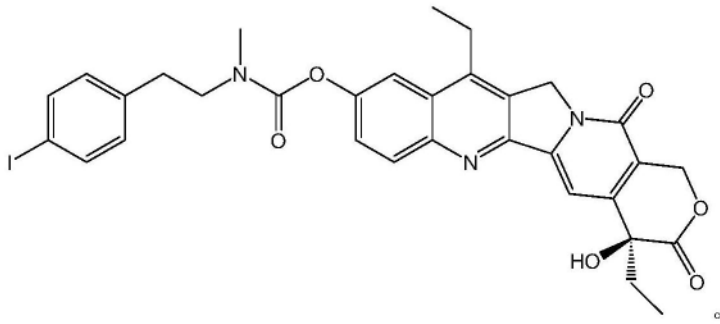
或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,选自:

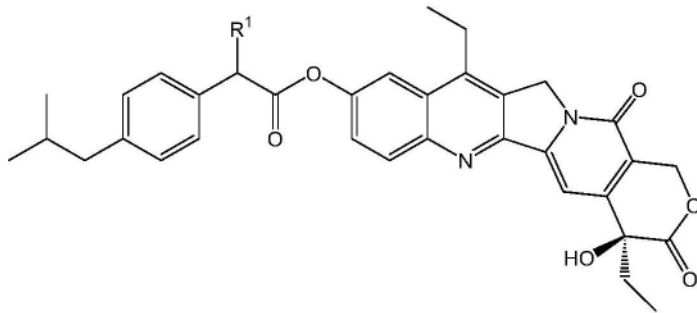


和





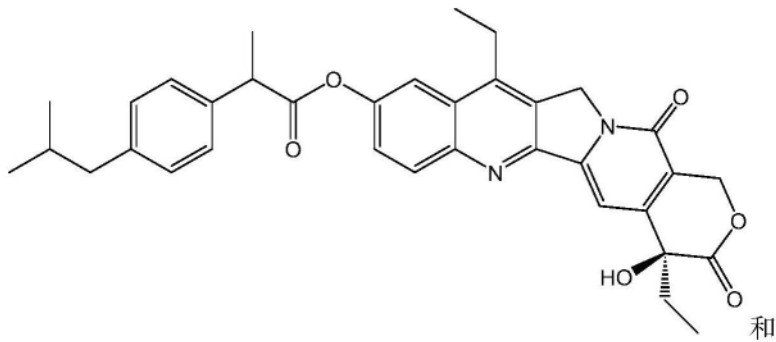
3. 一种化合物,其特征在于,具有结构式(II):



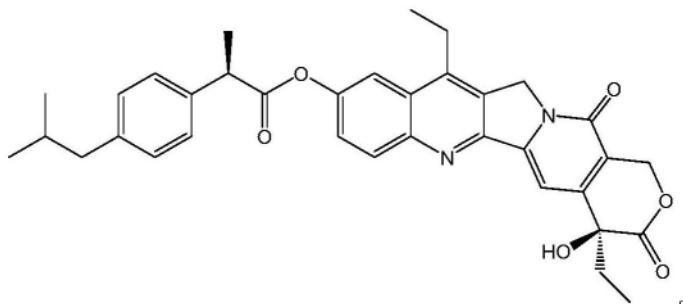
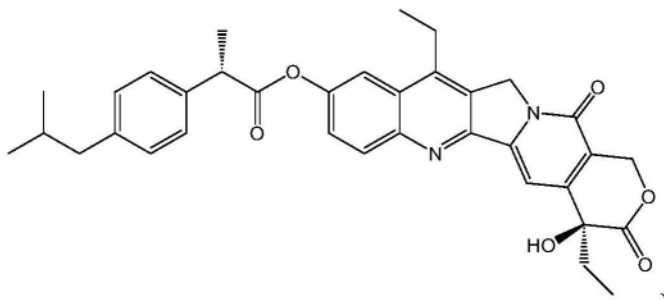
(II)

或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

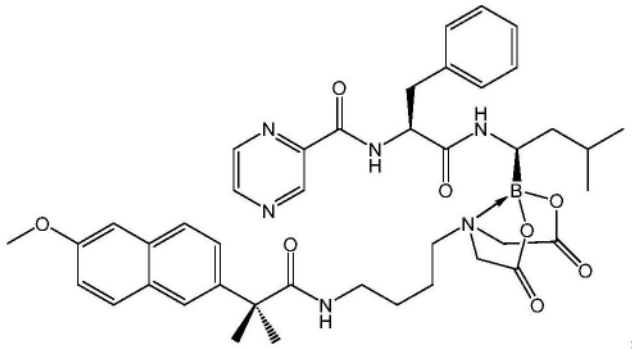
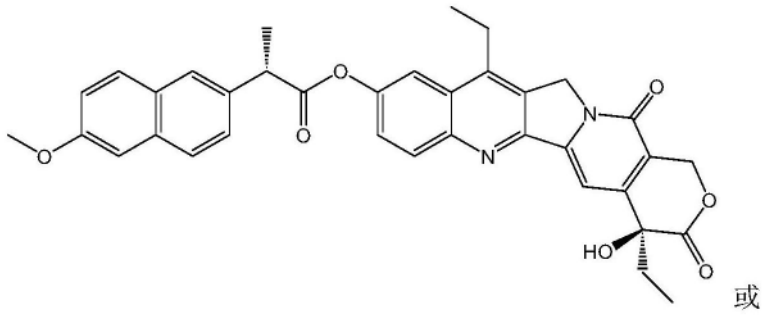
4. 根据权利要求3所述的化合物,其特征在于,选自:



和

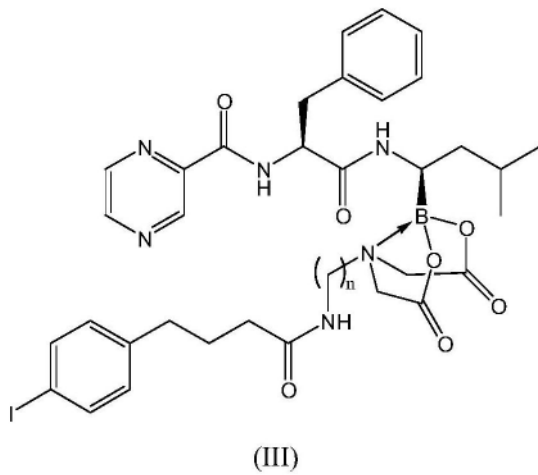


5. 一种化合物,其特征在于,具有以下结构式:



或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

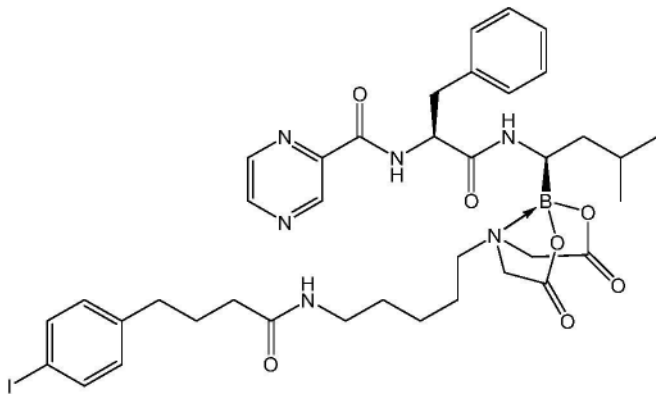
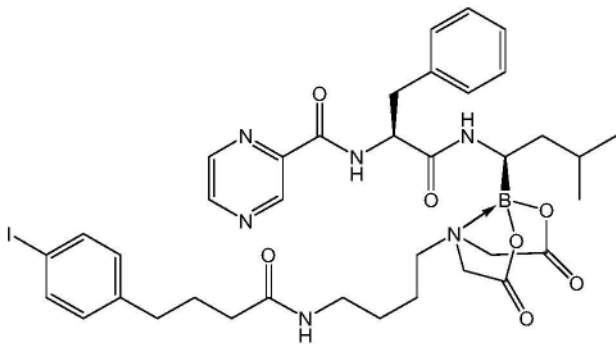
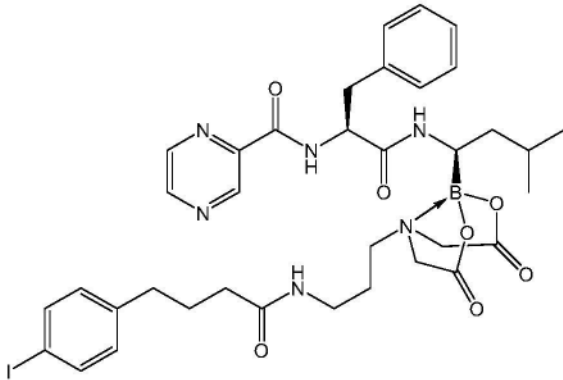
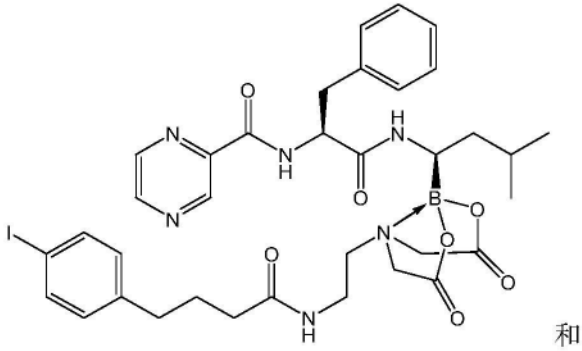
6. 一种化合物,其特征在于,具有结构式(III):



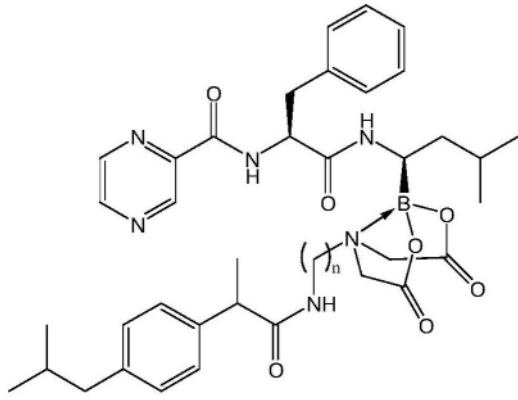
其中n是选自2-8的整数,

或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

7. 根据权利要求6所述的化合物,其特征在于,选自:



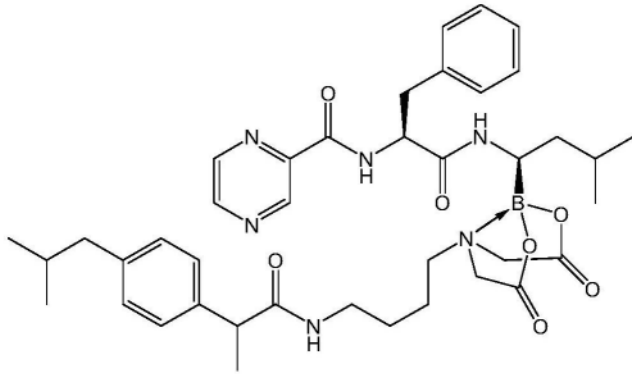
8. 一种化合物,其特征在于,具有结构式(IV):



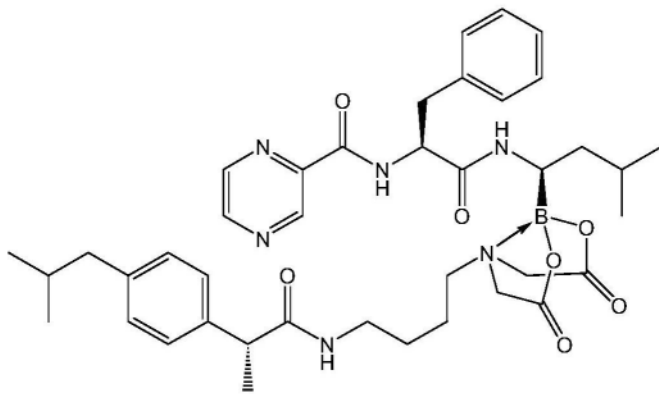
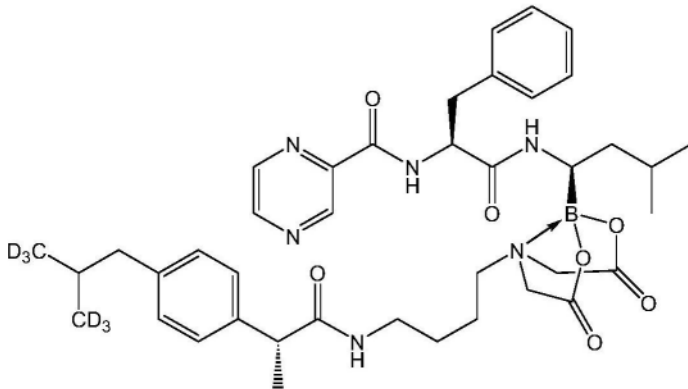
(IV)

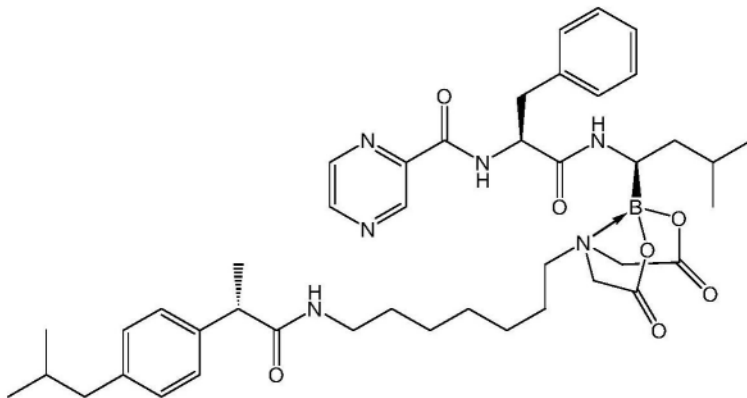
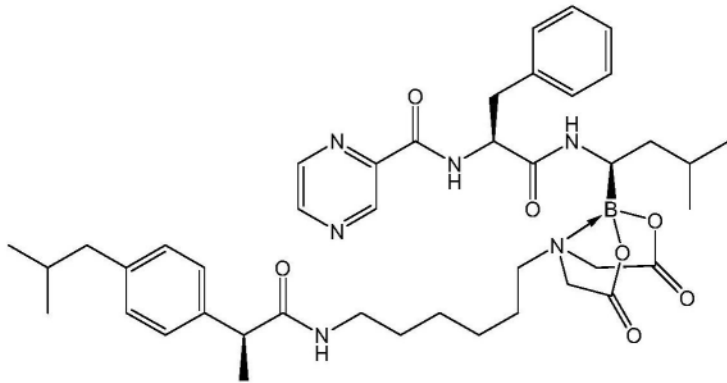
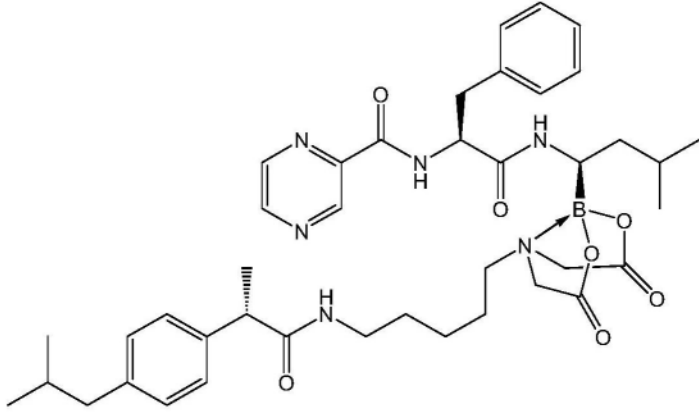
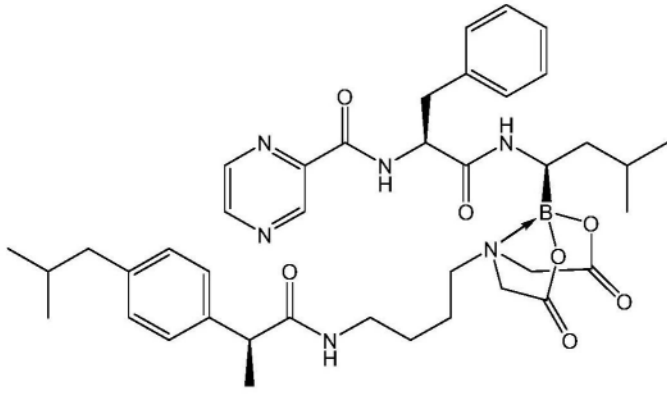
其中n是选自2-10的整数，
或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

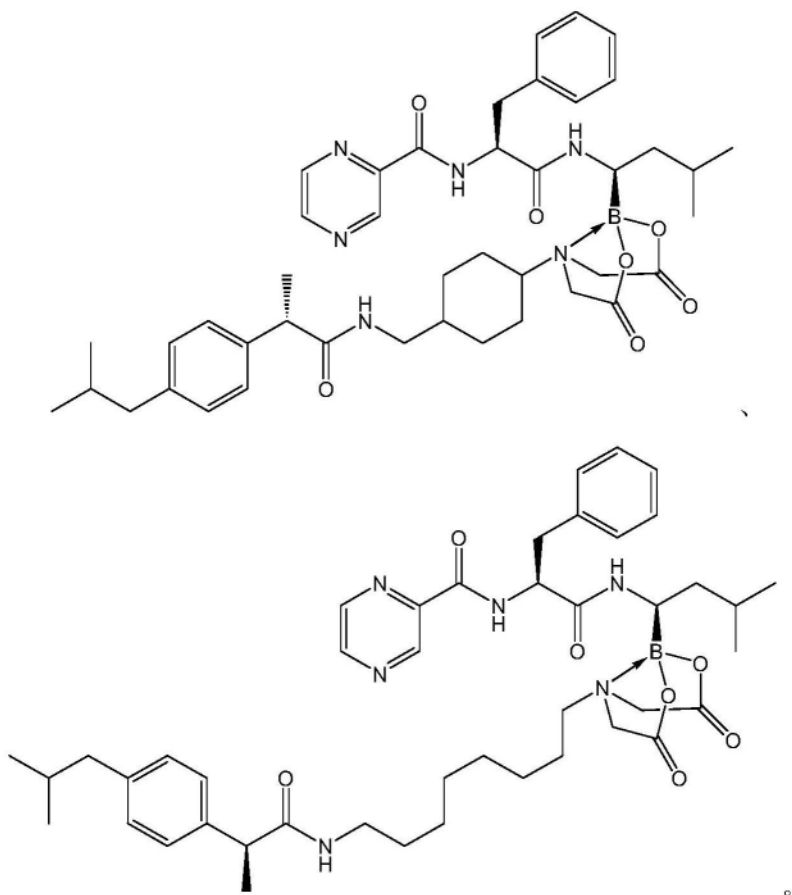
9. 根据权利要求8所述的化合物,其特征在于,选自:



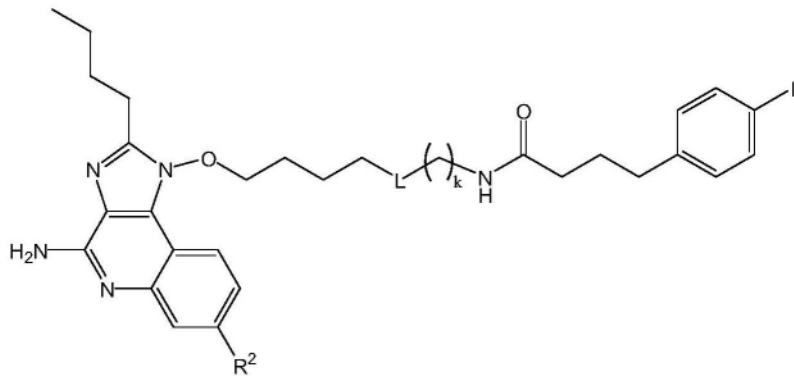
和





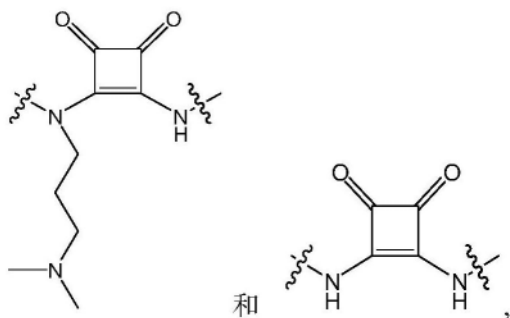


10. 一种化合物,其特征在于,具有结构式(V):



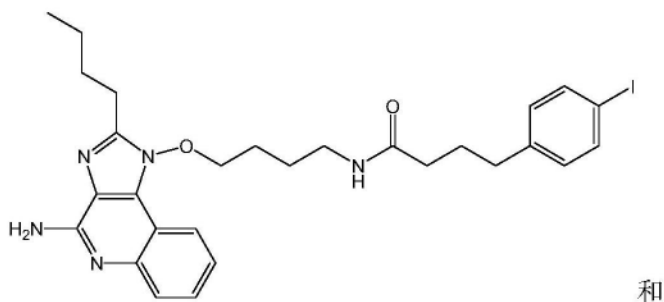
(V)

其中,
 R^2 是H或 $\text{P}(=\text{O})\text{R}_2$,R是烷基,
 L是单键或选自以下基团:

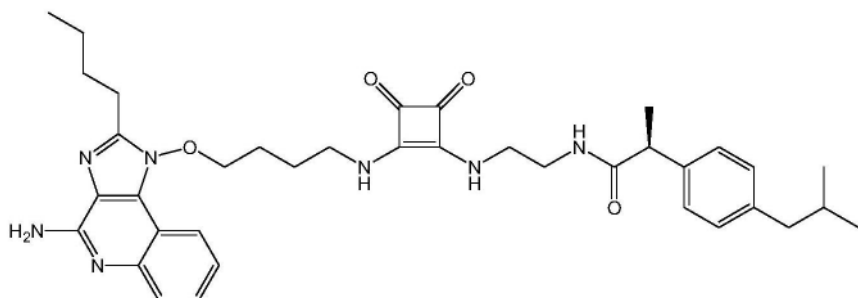
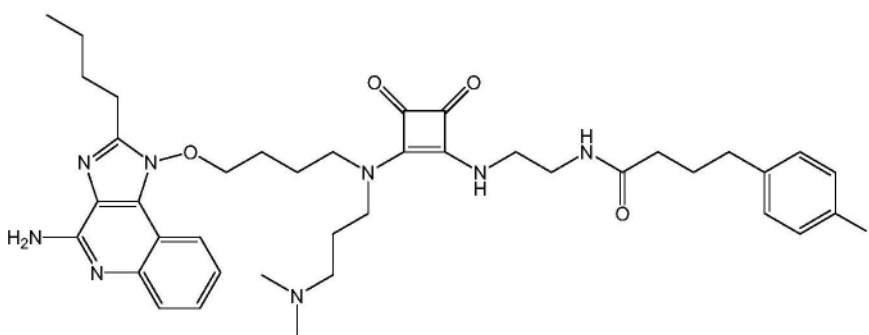
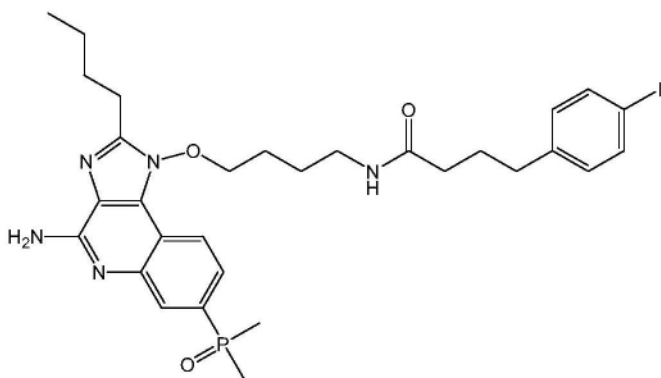


k是选自0-4的整数，
或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

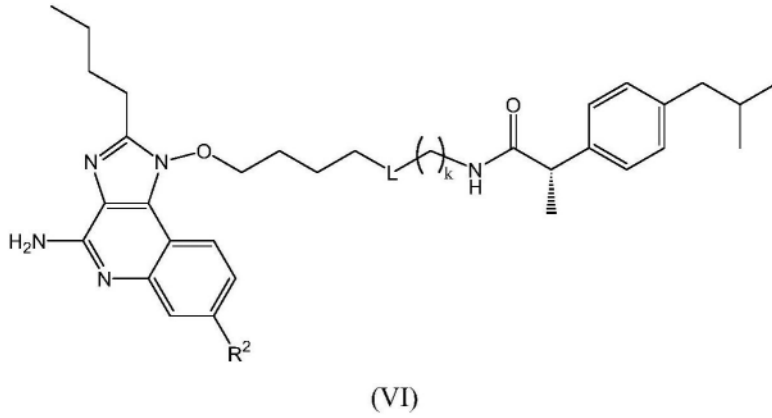
11. 根据权利要求10所述的化合物, 其特征在于, 选自:



和



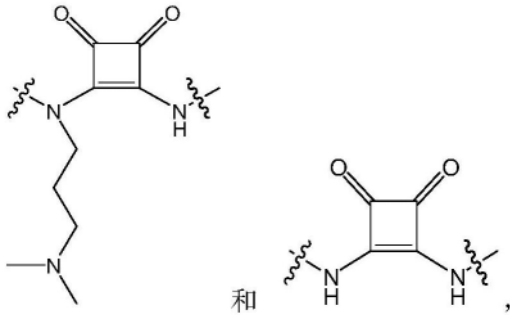
12. 一种化合物,其特征在於,具有结构式(VI):



其中,

R^2 是H或 $P(=O)R_2$,R是烷基,

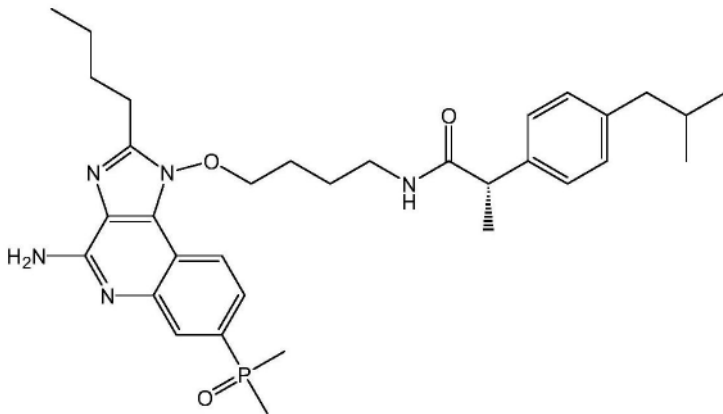
L是单键或选自以下基团:



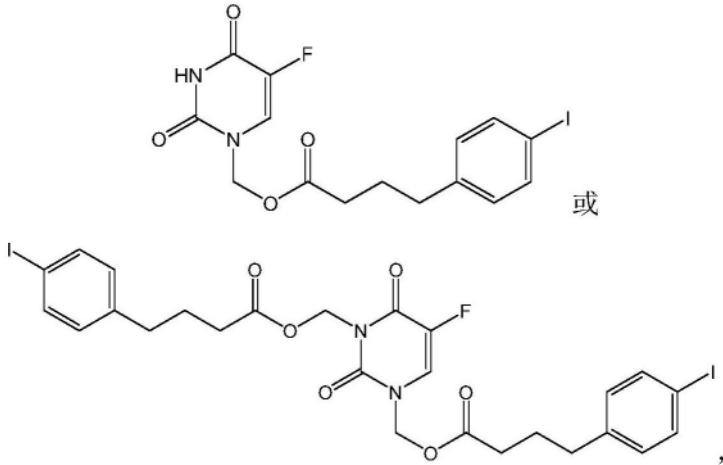
k是选自0-4的整数,

或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

13. 根据权利要求12所述的化合物,其特征在於,具有以下结构:

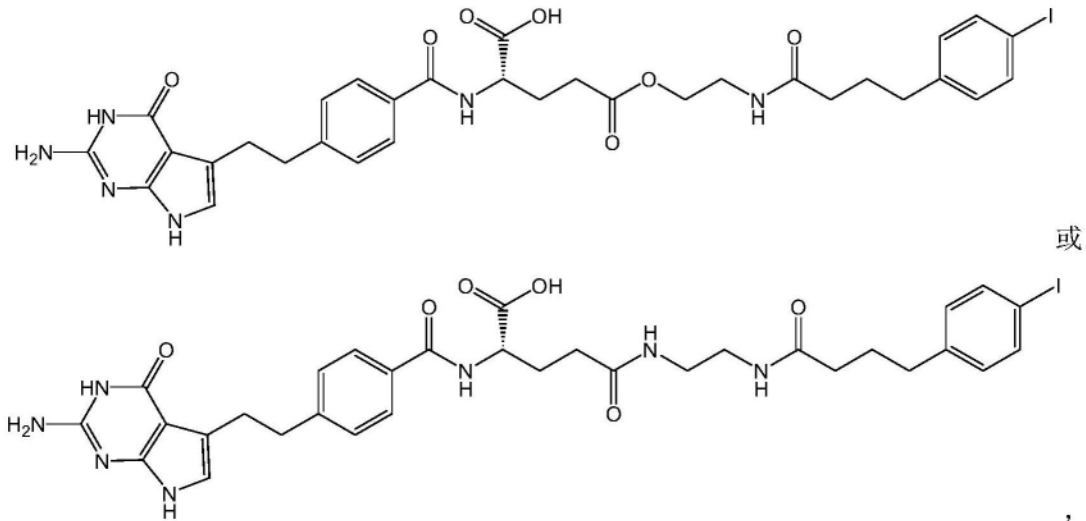


14. 一种化合物,其特征在於,具有以下结构式:



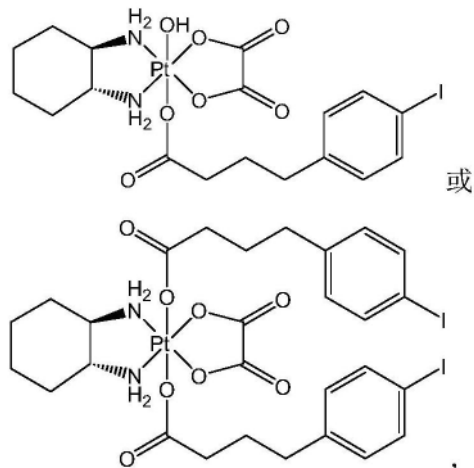
或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

15. 一种化合物,其特征在于,具有以下结构式:



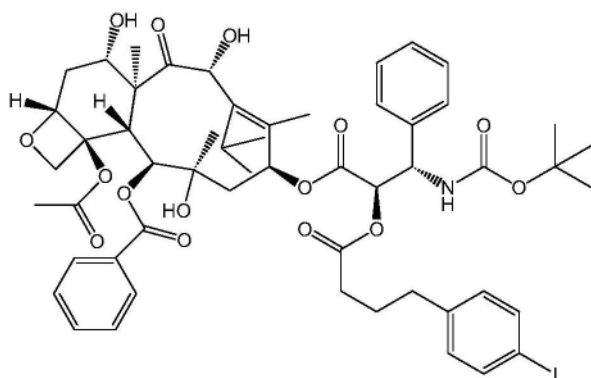
或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

16. 一种化合物,其特征在于,具有以下结构式:



或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

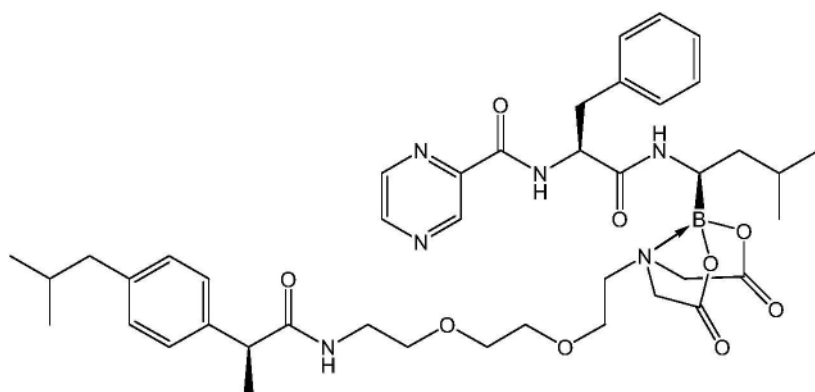
17. 一种化合物,其特征在于,具有以下结构式:



(VII)

或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

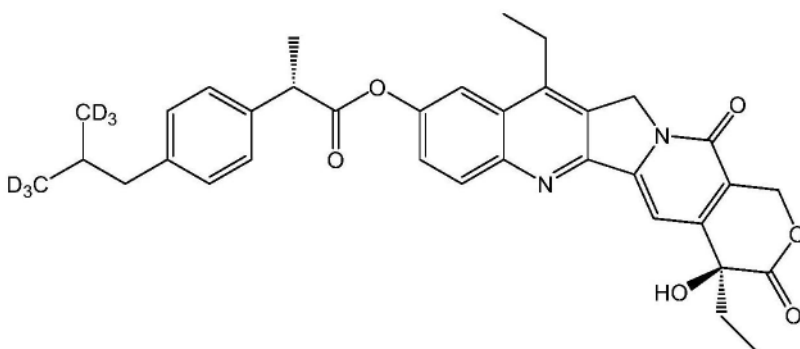
18. 一种化合物,其特征在于,具有以下结构式:



(VIII)

或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

19. 一种化合物,其特征在于,具有以下结构式:



(IX)

或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

20. 一种药物组合物,其特征在于,包括权利要求1-19中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂或载体、稀释剂。

21. 根据权利要求20所述的药物组合物,其特征在于,有效治疗或减轻癌症或相关疾病、障碍。

22. 一种单位剂型,其特征在于,包括权利要求20或21所述的药物组合物。

23. 一种治疗或减轻疾病或障碍的方法,其特征在于,包括为有需要的受试者施用一种

药物组合物,所述药物组合物包括权利要求1-19中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂或载体、稀释剂。

24.根据权利要求23所述的方法,其特征在于,所述疾病或障碍为癌症或其相关疾病或障碍。

25.一种应用,其特征在于,使用权利要求1-19中任一项所述的化合物治疗或减轻疾病或障碍。

26.一种制备治疗或减轻疾病或障碍的药物的应用,其特征在于,使用权利要求1-19中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂或载体、稀释剂。

27.根据权利要求25或26所述的应用,其特征在于,所述疾病或障碍为癌症或其相关疾病或障碍。

化疗药物和组织结合小分子的缀合物、其组合物和方法

技术领域

[0001] 本发明总体上涉及一种新型化合物及其治疗应用。更具体地,本发明提供了一种组织结合小分子和治疗剂(例如,抗癌剂)的缀合物及其药物组合物,以及它们在治疗某些疾病或障碍(如,癌症)中的用途和方法。

背景技术

[0002] 免疫疗法通过激活或抑制患者的免疫系统来治疗疾病。它在过去十年里引起了研究人员和临床医生的极大兴趣,尤其是因为它有望治疗多种癌症。(Syn, et al. 2017 The Lancet Oncol. 18 (12) :e731-e741; Conforti L 2012 Clin. Immunol. 142 (2) :105-106; Nishino, et al. 2017 Nat. Rev. Clin. Oncol. 14 (11) :655-668.) 为了改善治疗效果,免疫治疗需要与小分子药物结合,如化疗药物、激酶抑制剂、吡咯胺-2,3-双加氧酶1 (IDO-1) 和腺苷受体抑制剂 (A2a) 抑制剂、趋化因子受体拮抗剂、toll样受体 (TLRs) 和干扰素基因刺激因子 (STING) 调节剂 (Huck, et al. 2018 Angew Chem. Int. Ed. 57, 4412-4428.)。

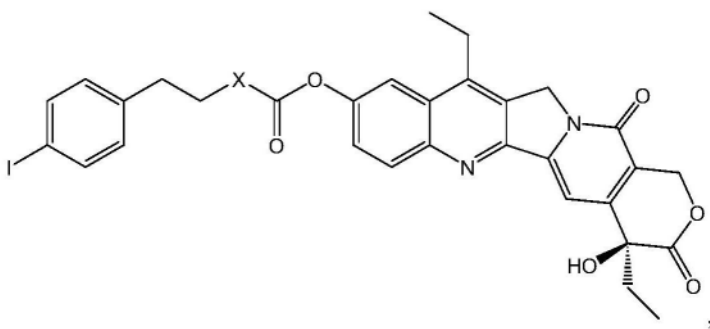
[0003] 小分子化疗药物仍然是常规癌症治疗的重要组成部分,并且可以与手术、放疗和免疫疗法结合以改善临床效果。传统化疗面临的挑战是在保留疗效的同时减少或消除全身暴露引起的副作用和损害。此外,某些药物需要通过静脉注射或输注数小时来频繁给药。可能导致患者的依从性和相关医院费用增加。

[0004] 因此,需要新的癌症疗法,特别是安全、有效的疗法。

发明内容

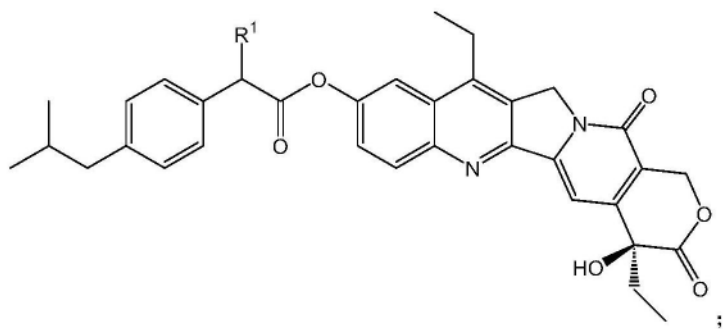
[0005] 本发明部分基于意想不到的发现:新型小分子化合物、其合成方法、药物组合物及其用于治疗或减轻各种疾病或障碍的方法

[0006] 一方面,本发明总体上涉及一种下式代表的化合物:

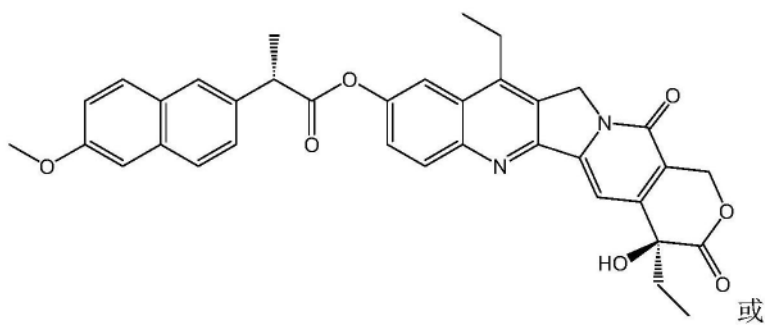


(I)

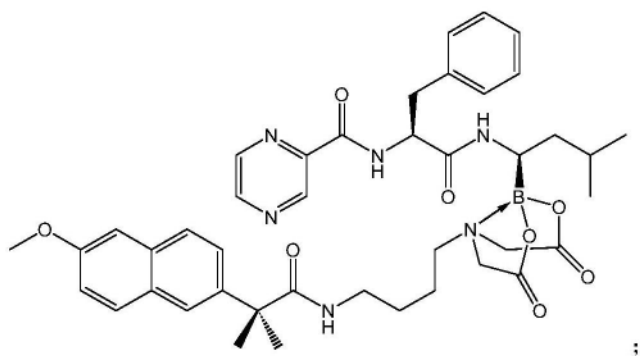
其中X是CHR或NR,R是H或烷基;



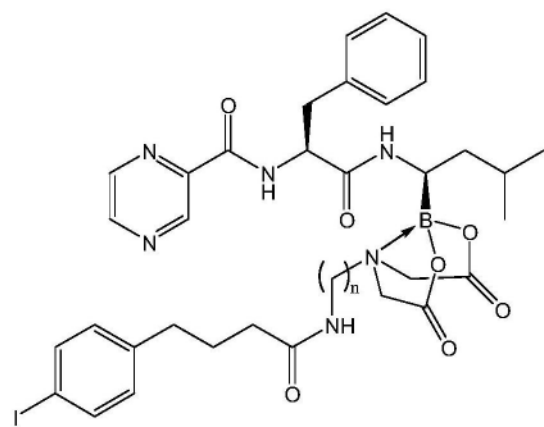
(II)



或



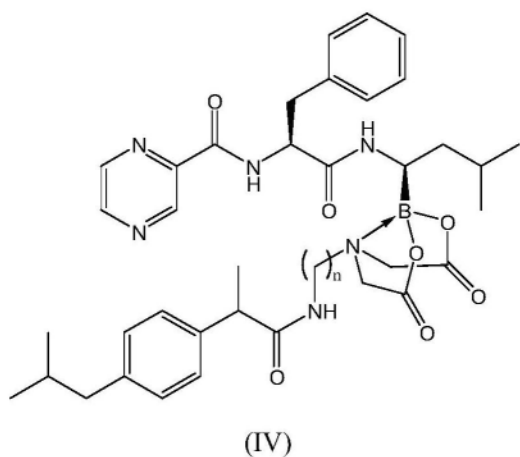
;



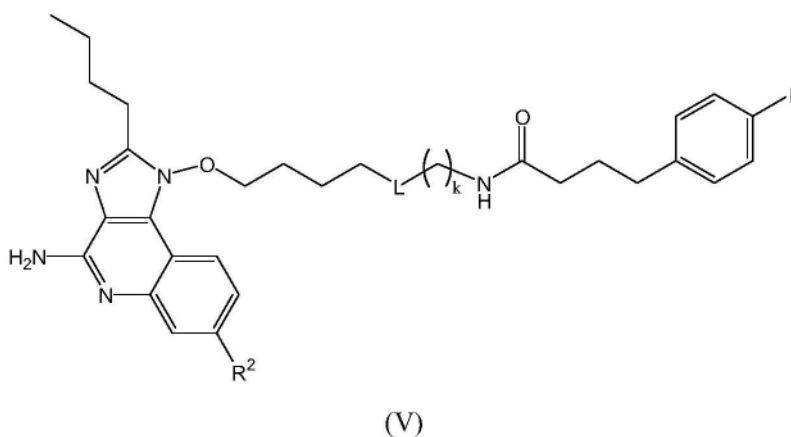
,

(III)

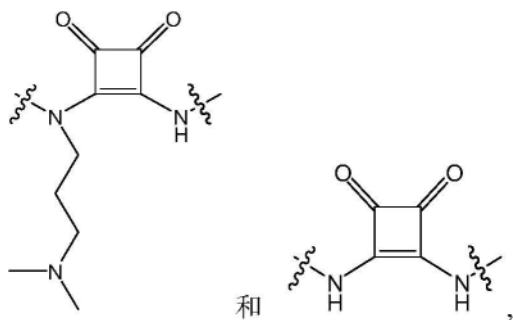
其中n是选自2-8的整数(即2、3、4、5、6、7或8),



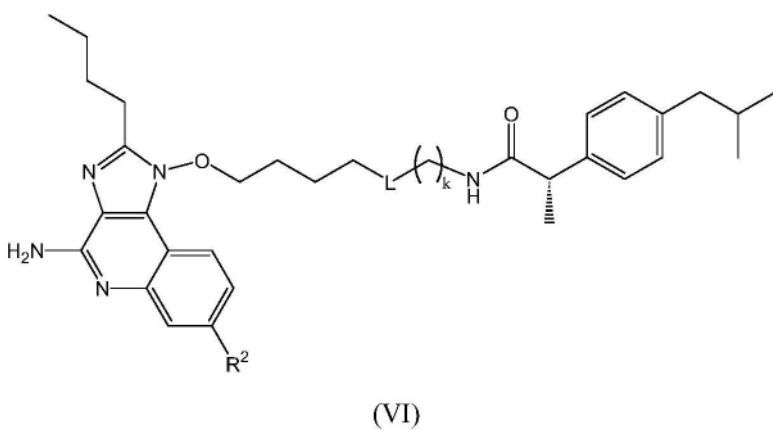
其中n是选自2-10的整数(例如2、3、4、5、6、7、8、9或10),



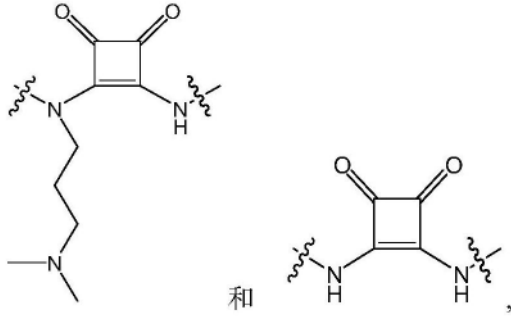
其中R²是H或P(=O)(R³)₂, R³是烷基, L是单键或选自以下基团:



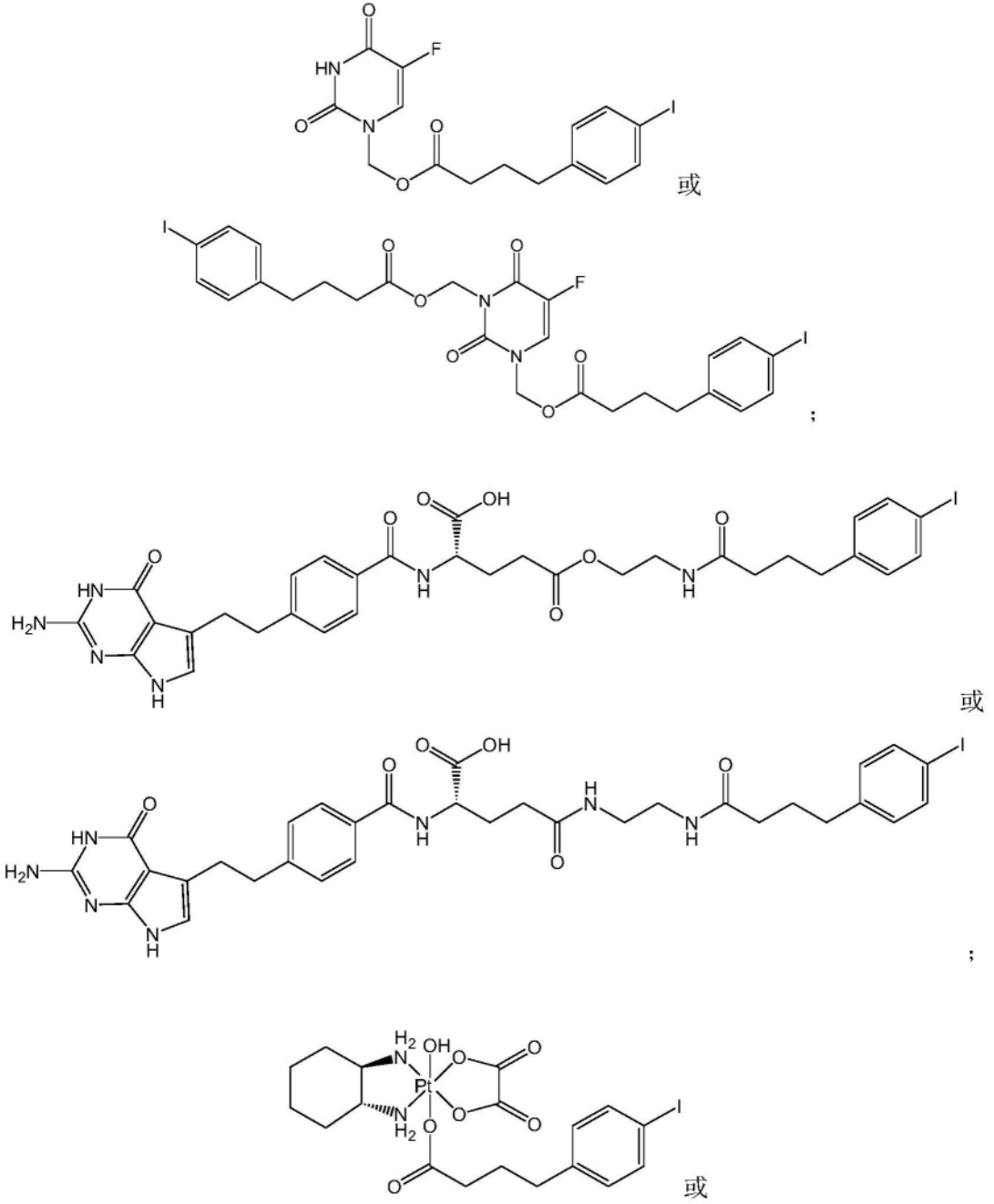
k是选自0-4的整数(例如,0、1、2、3或4);

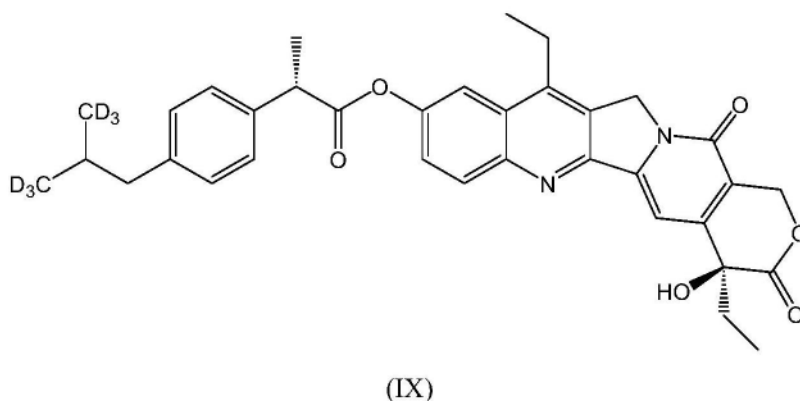
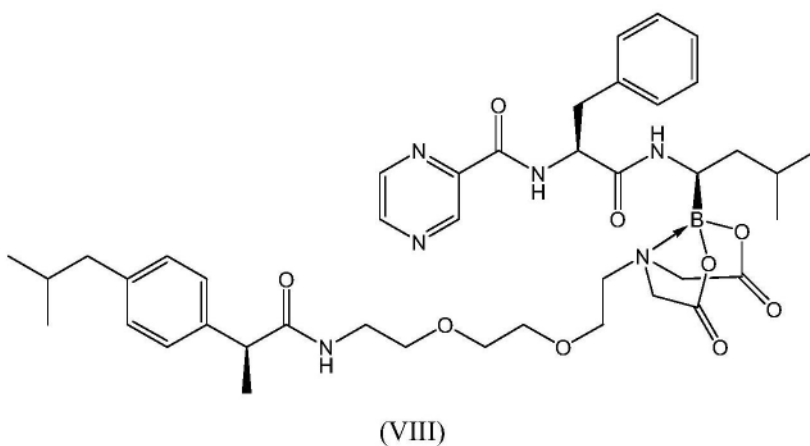
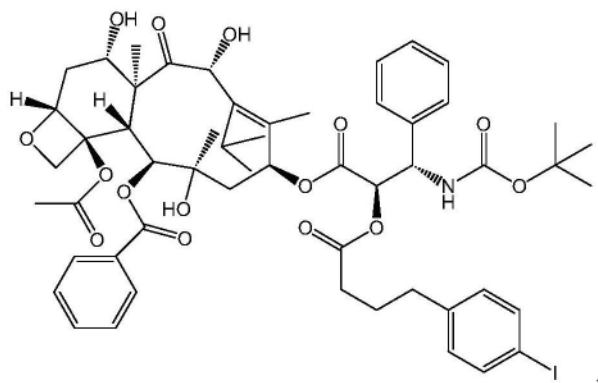
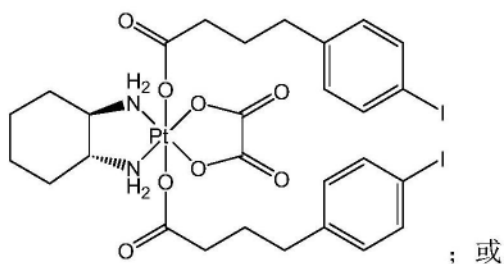


其中R²是H或(=O) (R³)₂, R³是烷基, L是单键或选自以下的基团:



k是选自0-4的整数(例如,0、1、2、3或4);





或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

[0007] 另一方面,本发明总体上涉及一种药物组合物,其包括本申请公开的一种化合物和药学上可接受的赋形剂或载体、稀释剂。

[0008] 另一方面,本发明总体上涉及一种单位剂型,其包括一种药物组合物,该药物组合物包括本申请公开的一种化合物。

[0009] 另一方面,本发明总体上涉及一种治疗或减轻疾病或障碍的方法,其包括为有需要的受试者施用一种药物组合物,该药物组合物包括本申请公开的一种化合物和药学上可接受的赋形剂或载体、稀释剂。

[0010] 另一方面,本发明总体上涉及一种应用,包括使用本申请公开的一种化合物治疗或减轻疾病或障碍。

[0011] 另一方面,本发明总体上涉及一种制备治疗或减轻疾病或障碍的药物的应用,包括使用本申请公开的一种化合物和药学上可接受的赋形剂或载体、稀释剂。

定义

[0012] 除非另有定义,本文所使用的技术和科学术语与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同。有机化学的一般原理,以及具体的官能部分和反应性,在《有机化学》(Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999)和《March's Advanced Organic Chemistry》5th Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001)中有描述,其全部内容通过引用结合在本申请中。

[0013] 本发明的某些化合物可以以特定的几何或立体异构形式存在。本发明考虑到的化合物包括:顺式和反式异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(d)-异构体、(l)-异构体、其外消旋混合物以及其他混合物,这些落入本发明的范围。另外的不对称碳原子可以存在于取代基中,例如烷基。所有这些异构体及其混合物都包括在本发明中。

[0014] 含有多种异构体比例的异构混合物可根据本发明使用。例如,只有两种异构体结合的情况下,本发明所讨论的混合物包含的异构体比例为50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或100:0。本领域普通技术人员可以理解,对于更复杂的异构体混合物,可考虑类似的比例。

[0015] 例如,如果需要本发明化合物的特定对映体,可以通过不对称合成或通过用手性助剂衍生物来制备,分离所得的非对映体混合物,裂解助剂基团得到纯的所需对映体。或者,当分子含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,用适宜的光学活性酸或碱形成非对映体盐,接着通过本领域熟知的分步结晶或色谱法分离所形成的非对映体,然后回收纯对映体。

[0016] 本发明所述的化合物的溶剂化物和晶型物也在本文的考虑之内。本发明所述的化合物的溶剂化物包括,例如,水合物。

[0017] 本文的用语“抑制”是指生物活性可测定的降低度。因此,在本文中“抑制”或“抑制作用”可以为正常活性水平的百分比。

[0018] 如本文所用,术语活性剂的“有效量”是指足以引发所需生物反应的量。如本领域普通技术人员所理解的,本发明化合物的有效量可以根据所需的生物终点、化合物的药代动力学、所治疗的疾病、给药方式和患者等因素而改变。

[0019] 如本文所用,某种疾病或障碍的“疗法”或“治疗”是指在疾病或障碍发生之前或之后减轻、延缓或改善该病症的方法。治疗可以是针对疾病和/或潜在病变的一种或多种效果或症状。治疗可以是减轻,且可以是,但不限于,疾病或疾病症状的完全消退。与同等的未治疗对照组相比,经各种标准技术测量,这种减轻或预防程度至少为5%、10%、20%、40%、50%、60%、80%、90%、95%或100%。

[0020] 本文所用的公开化合物的“药学上可接受的形式”包括但不限于公开化合物的药

学上可接受的盐、水合物、酯、溶剂化物、同质多形体、异构体、前药和同位素标记的衍生物。在一个实施例中，“药学上可接受的形式”包括但不限于所公开化合物的药学上可接受的盐、酯、前药和同位素标记的衍生物。在一些实施例中，“药学上可接受的形式”包括但不限于所公开化合物的药学上可接受的异构体、立体异构体、前药和同位素标记的衍生物。

[0021] 在一些实施例中，药学上可接受的形式是药学上可接受的盐。如本文所用，术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内，适合与受试者的组织接触而没有产生过度毒性、刺激、过敏反应等的盐，与合理的效益/风险比相称。药学上可接受的盐是本领域公知的。例如，Berge等人，在《药物科学》(1977) 66:1-19中详细描述了药学上可接受的盐。本文提供的化合物的药学上可接受的盐包括那些衍生自适当的无机和有机酸和碱的盐。医药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为，由无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和过氯酸或有机酸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的氨基盐，或通过使用本领域的其它方法，如离子交换形成的氨基盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐，油酸盐，草酸盐，棕榈酸盐、双羧萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸酯、磷酸盐、苦味酸盐、三甲基乙酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。在一些实施例中，可衍生出盐的有机酸包括，例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、乳酸、三氟乙酸、马来酸、丙二酸、丁二酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙烷磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0022] 盐可以在分离和纯化所公开的化合物的过程中原位制备，或者单独制备，例如通过母体化合物的游离碱或游离酸分别与合适的碱或酸反应。衍生自适当碱的药学上可接受的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}alkyl)^4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等。其它药学上可接受的盐包括，无毒铵、季铵和伯胺阳离子，其由抗衡离子如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成。可衍生出盐的有机碱包括，例如伯胺、仲胺和叔胺，取代胺，包括天然存在的取代胺、环胺、碱性离子交换树脂等，例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在一些实施例中，药学上可接受的碱加成盐可以选自铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0023] 在一些实施例中，药学上可接受的形式是“溶剂化物”（例如水合物）。如本文所用，术语“溶剂化物”是指进一步包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的溶剂的化合物。溶剂化物可以是公开的化合物或其药学上可接受的盐。当溶剂是水时，溶剂化物是“水合物”。药学上可接受的溶剂化物和水合物是复合物，其可包括，例如约1至100、1至10、1至2、3或4的溶剂或水分子。应当理解，本文使用的术语“化合物”包括化合物和化合物的溶剂化物，以及它们的混合物。

[0024] 在一些实施例中，药学上可接受的形式是前药。如本文所用，术语“前药”（或“前体药物”）是指在体内转化产生本申请公开的化合物或该化合物的药学上可接受的形式化合物。前药在施用给受试者时是无活性的，但可在体内通过水解（例如血液中的水解）转化

为活性化合物。在某些情况下,前药比母体化合物具有更好的物理和/或输送性能。给药于受试者时,前药可增加所述化合物的生物药效率(例如,通过口服给药增强血液的吸收),相对于母体化合物,其提高了到目的生物间室(例如脑或淋巴系统)的输送效率。相对于母体化合物,示例性前药包括具有较强水溶性或跨肠膜主动转运的所公开化合物的衍生物。

[0025] 前药化合物在哺乳动物有机体中通常具有溶解性、组织相容性或延迟释放的优点(参见Bundgard,H.,*Design of Prodrugs* (1985), pp.7-9,21-24 (Elsevier, Amsterdam)。关于前药,《前药--新型给药系统》(Higuchi,T et al,A.C.S.Symposium Series,Vol.14)和《药物设计中的生物可逆转载体》(Edward B.Roche,美国医药协会和培格曼出版社,1987年)均提供了讨论,两者均被充分引用并入本文。前体药物的示例性优点,包括但不限于其物理性质,例如与母体化合物相比,其在生理pH下肠胃外给药的水溶性增强,或其可以增强消化道的吸收,或其可以增强药物长期储存的稳定性。

[0026] 本领域公知的前药包括酸衍生物,例如通过母体酸与合适的醇反应制备的酯,通过母体酸化合物与胺反应制备的酰胺,反应形成酰化碱衍生物的碱性基团等。当然,其它前药衍生物可以与本申请公开的其它特征结合以提高生物药效率。因此,本领域技术人员将理解,某些本申请公开的具有游离氨基、羟基或羧基的化合物可以转化为前药。前药包括具有氨基酸残基的化合物,或具有两个或多个(例如,两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链的化合物,所述氨基酸残基通过肽键共价连接到本申请公开的化合物的游离氨基、羟基或羧基基团。氨基酸残基包括通常由三个字母符号表示的20种天然氨基酸,还包括4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、锁链赖氨酸、异锁链赖氨酸、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸。前药还包括具有与本申请公开的任何上述取代基共价键合的碳酸酯、氨基甲酸酯、酰胺或烷基酯部分的化合物。

[0027] 如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂或载体、稀释剂”是指药学上可接受的材料、组合物或载体,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料,其涉及将所述药剂从一个器官或身体的一部分运送或运输到另一个器官或身体的一部分。每种载体必须是“可接受的”,即与制剂的其他成分相容,并且对患者无害。可用作药学上可接受的载体的材料的例子包括:糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;粉状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;乙二醇,如丙二醇;多元醇,如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;以及药物制剂中使用的其他无毒相容性物质。润湿剂、乳化剂和润滑剂,例如月桂基硫酸钠、硬脂酸镁和聚环氧乙烷-聚环氧丙烷共聚物,以及着色剂、脱模剂、涂层剂、甜味剂、调味剂和加香剂、防腐剂和抗氧化剂也可存在于组合物中。

[0028] 如本文所用,用语“分离的”或“纯化的”是指大体上或基本上不含通常以其天然状态存在的成分的材料。纯度和均匀性通常使用分析化学技术来测定,如聚丙烯酰胺凝胶电泳法或高效液相色谱法。

[0029] 如本文所用,用语“受试者”是指任何动物(如,哺乳动物),包括但不限于人、非人灵长类动物、啮齿类动物等,它们是特定治疗的接受者。通常,术语“受试者”和“患者”在本文中可互换地用于表示人类受试者。

[0030] 如本文所用,“低剂量”是指为治疗任何人类疾病或障碍,其比给定给药途径配制的特定化合物的最低标准推荐剂量低至少5% (如,至少10%、20%、50%、80%、90%或甚至95%)。例如,配制为吸入方式给药的药剂的“低剂量”,不同于配制为口服给药的同种药剂的“低剂量”。

[0031] 如本文所用,“高剂量”是指为治疗任何人类疾病或障碍而使用的特定化合物,比最高标准推荐剂量高至少5% (例如,至少10%、20%、50%、100%、200%或甚至300%)。

[0032] 同位素标记的化合物也在本公开的范围。如本文所用,“同位素标记的化合物”或“同位素衍生物”是指目前公开的化合物,包括其药用盐和前药,每种如本文所述,其中一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子取代。可以结合到目前公开的化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如分别是 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。

[0033] 通过同位素标记目前公开的化合物,该化合物可用于药物和/或基质组织分布分析。特别优选氘化(^3H)和碳-14(^{14}C)标记的化合物,因其易于制备和检测。此外,用较重的同位素如氘(^2H)替代可带来某些治疗优势,这些优势源于更高的代谢稳定性,例如增加体内半衰期或降低剂量要求,因此在某些情况下可以是优选的。目前公开的同位素标记的化合物,包括其药用盐、酯和前药,可以通过本领域已知的任何方法制备。用 ^{13}C 替代通常充足的 ^{12}C 也可以带来有益效果。(参见,WO 2007/005643、WO 2007/005644、WO 2007/016361和WO 2007/016431)。

[0034] 例如,可将氘(^2H)与本申请公开的化合物结合,以便通过一级动力学同位素效应来控制化合物的氧化代谢。一级动力学同位素效应是由同位素核交换引起的化学反应速率的变化,所述变化又是此同位素交换后共价键形成所需基态能量的变化引起的。较重同位素的交换通常引起化学键的基态能量降低,从而导致速率限制性键断裂减少。如果键断裂发生在沿多产物反应的坐标的鞍点区或其附近,那么产物分布比率可显著改变。解释一下,如果氘被键合到碳原子的非可替换位置上,那么通常出现 $k_M/k_D=2-7$ 的速率差。如果该速率差被成功地应用于本申请公开的易于氧化的化合物,则该化合物在体内的性质可被显著地改变,从而改善药物动力学特性。

[0035] 发现和研发治疗剂时,本领域技术人员可以优化药物代谢动力学参数,同时保持所需的活体外性质。可以合理地认为,许多药物动力学特性差的化合物易于发生氧化代谢。现有的体外肝微粒体检验提供了关于此类氧化代谢过程的珍贵信息,从而可通过抗氧化代谢合理的设计具有改善稳定性的氘代的本申请公开的化合物。从而本申请公开的化合物的药物动力学特性得到显著改善,这种改善可用体内半衰期($t/2$)的延长、最大治疗效果的浓度(C_{max})、剂量响应曲线下的面积(AUC)、以及F来定量地表示,也可用降低的清除率、剂量和材料成本来表示。

[0036] 以下旨在说明上述内容:具有多个氧化代谢的潜在攻击位点的化合物,例如苯甲基氢原子和与氮原子键合的氢原子,在所述类似物中各种组合的氢原子被氘原子取代,因此所述氢原子中的一部分、大多数或全部被氘原子取代。确定半衰期有利于准确地确定抗氧化代谢能力的提高程度。这样,由于这种类型的氘-氢交换,确定母化合物的半衰期可延长至100%。

[0037] 本申请公开的化合物中的氘-氢交换也可用于实现起始化合物的代谢物谱的有利

修饰,以减少或消除不合需求的毒性代谢物。例如,如果毒性代谢物通过氧化性碳-氢(C-H)键断裂出现,则可合理地认为,氘代化合物将极大减少或消除不合需求的代谢物的产生,即使特定氧化不是速率决定步骤。更多现有技术中关于氘-氢交换的信息可参见,例如 Hanzlik et al., J.Org.Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J.Org.Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, and Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993。

[0038] 本发明的化合物在其制备之后,优选分离、纯化,以获得重量含量等于或大于95% (“基本上是纯的”)的组合物,然后如本文所述进行使用或配制。在一些实施例中,本发明的化合物纯度大于99%。

[0039] 本发明所设想的取代基和变量的组合仅指那些能导致形成稳定化合物的组合。本文中的“稳定的”是指具有可制造的稳定性的化合物,该稳定性能使化合物的完整性维持足够的时间以用于本文详述的目的(例如,治疗性或者预防性的给药至受试者)。

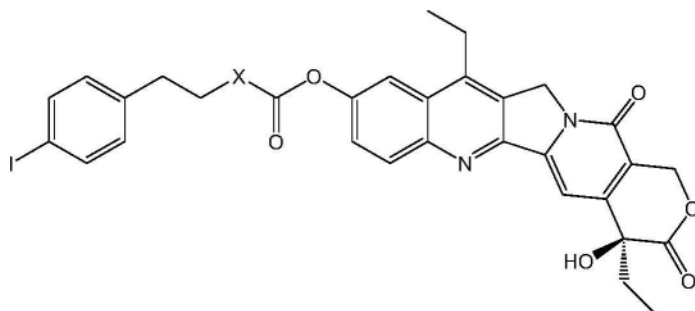
[0040] 本文关于变量的定义中,对列举的化学基团的详述包括该变量作为单个基团或者所列举的基团的组合的定义。本文对变量的实施例的详述包括该实施例作为单个实施例或者与任何其他实施例或部分的组合。

具体实施方式

[0041] 本发明提供了一种新型小分子化合物、其合成方法、药物组合物及其用于治疗或减轻各种疾病或障碍的方法。

[0042] 本发明的主要特征在于所公开的化合物是癌症靶向和缓释治疗剂,提供靶向持续递送。本发明的缀合物由一种组织蛋白结合物、可裂解连接物和小分子药物组成。局部注射该缀合物后,作为“分子胶”的组织蛋白结合剂与实体瘤中的组织蛋白结合,从而将该缀合物保留在实体瘤中,而不会泄漏进入体循环。然后,通过可裂解连接物的断裂,小分子药物从该缀合物中缓慢释放。由于药物在实体瘤内缓慢但持续释放,肿瘤消灭效果得到增强,同时能减少不良反应,因为释放到全身循环的药物控制到最小量。给药方案可以根据缀合物的半衰期而定。

[0043] 一方面,本发明总体上涉及一种化合物,具有结构式(I):



(I)

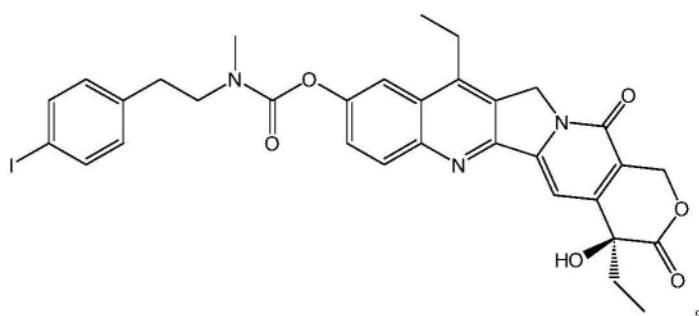
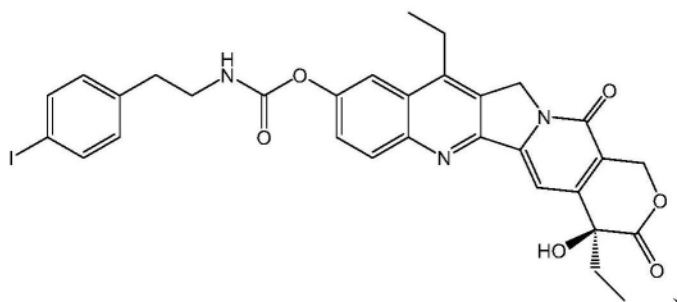
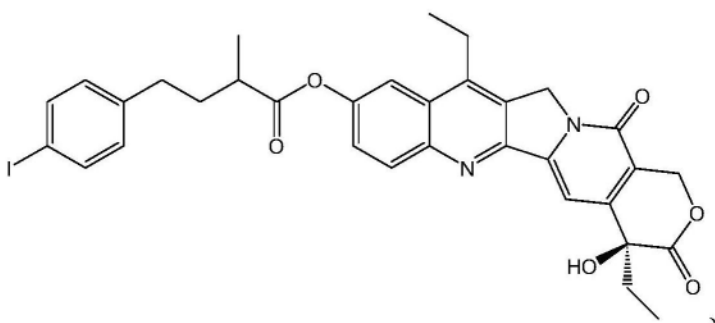
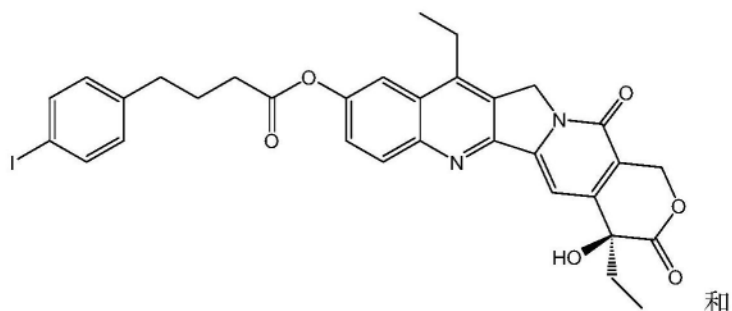
其中,

X是CHR或NR,

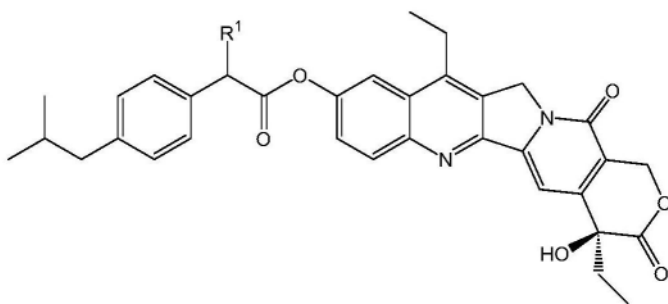
R是H或烷基,

或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

[0044] 在一些实施例中,式(I)化合物选自:



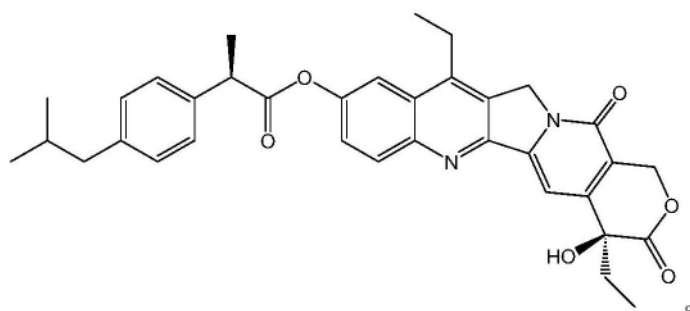
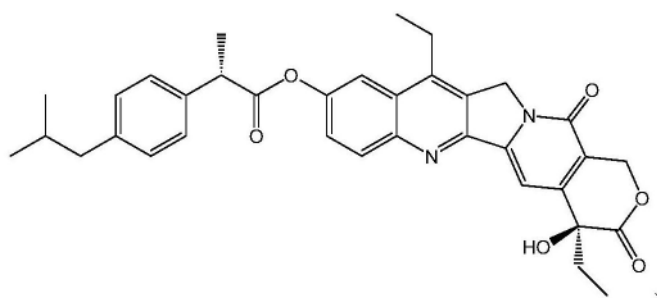
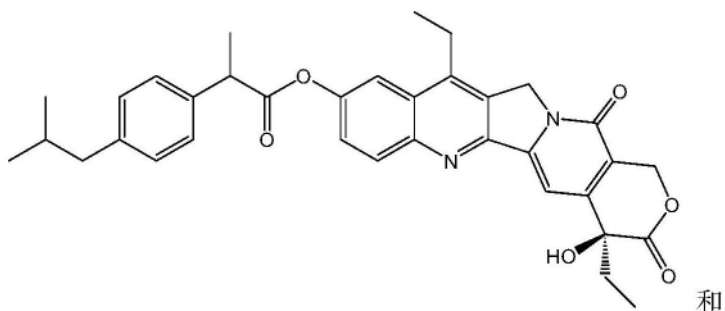
[0045] 另一方面,本发明总体上涉及一种化合物,具有结构式(II):



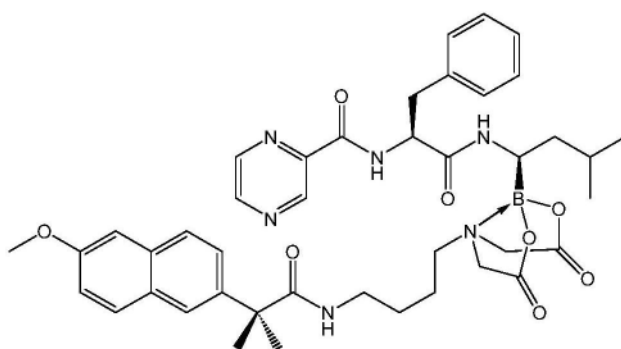
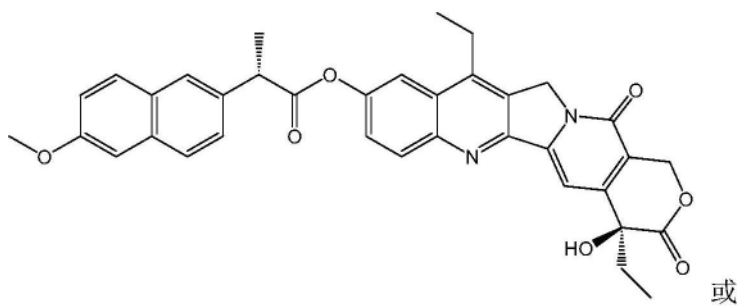
(II)

或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

[0046] 在一些实施例中,式(II)所示的化合物选自:

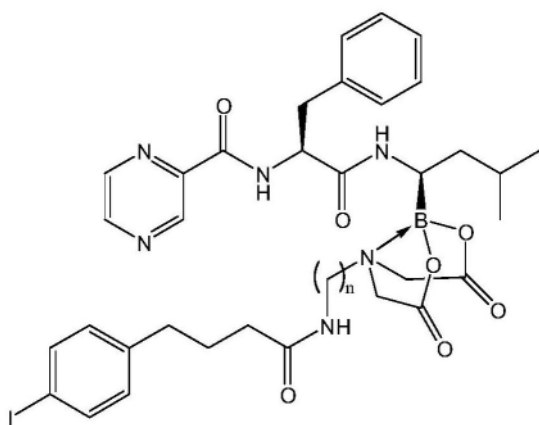


[0047] 另一方面,本发明总体上涉及一种化合物,具有以下结构式:



或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

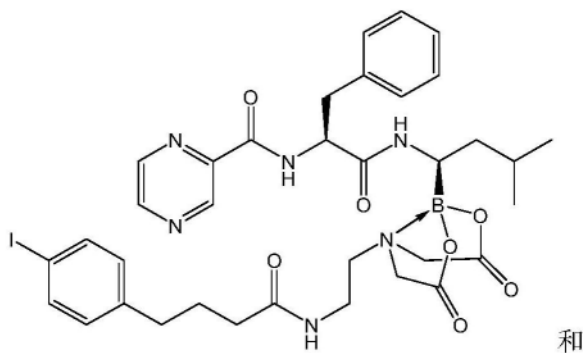
[0048] 另一方面,本发明总体上涉及一种化合物,具有结构式(III):



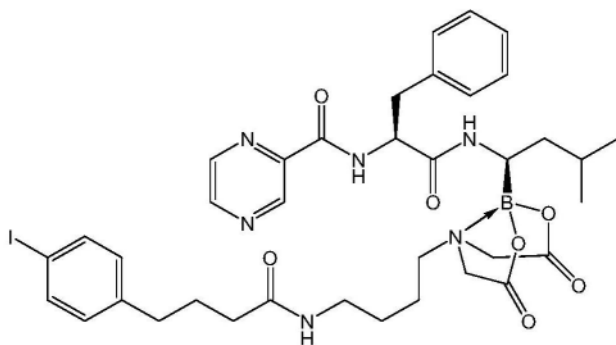
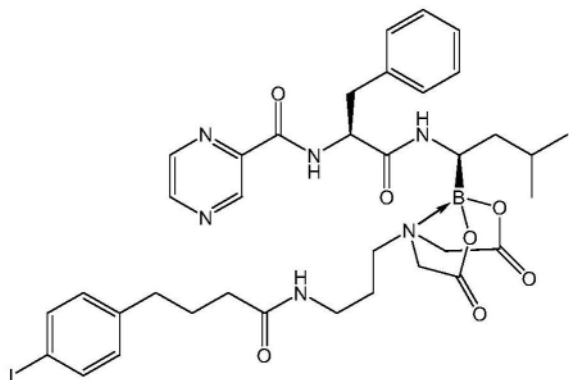
(III)

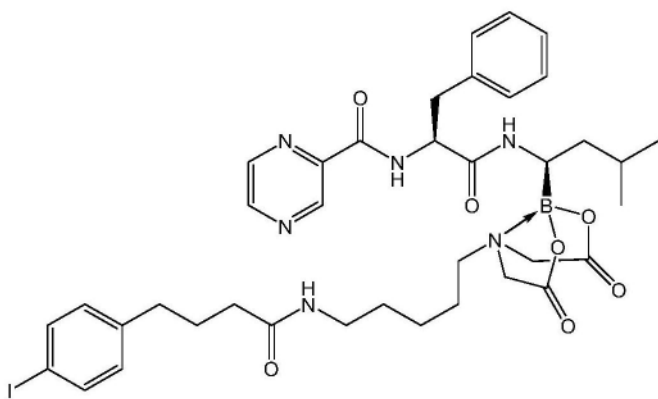
其中n是选自2-8的整数(即2、3、4、5、6、7或8),
或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

[0049] 在一些实施例中,式(III)所示的化合物选自:

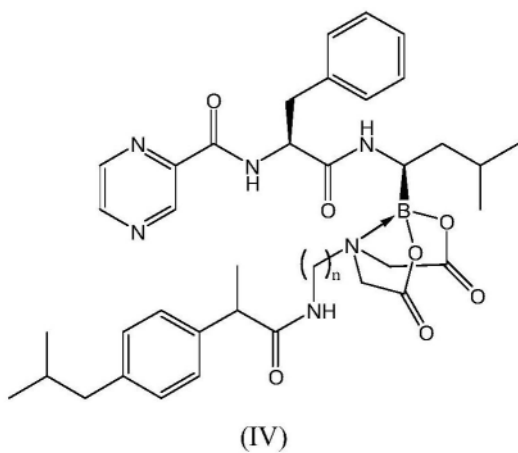


和



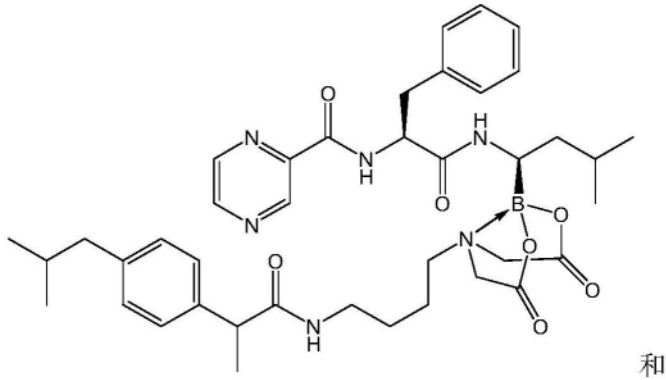


[0050] 另一方面,本发明总体上涉及一种化合物,具有结构式(IV):

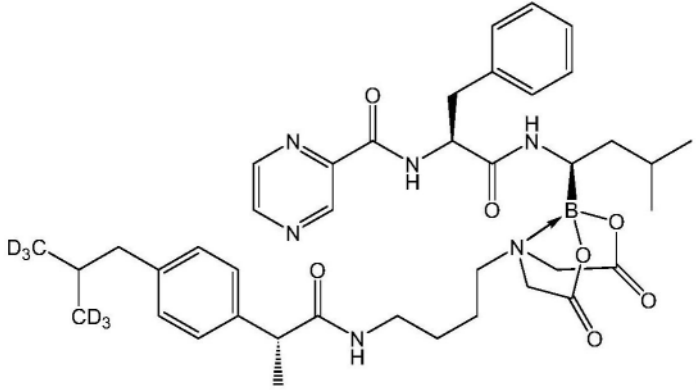


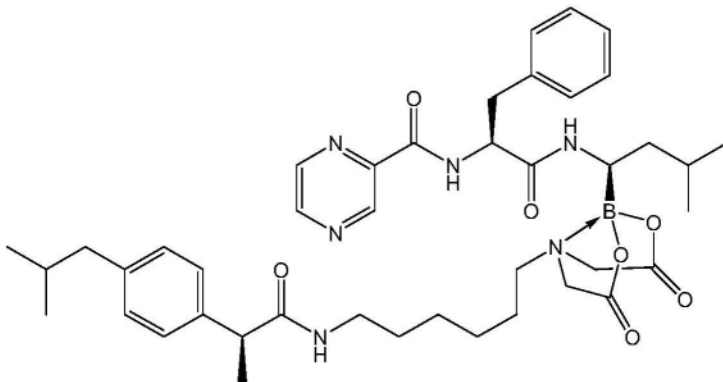
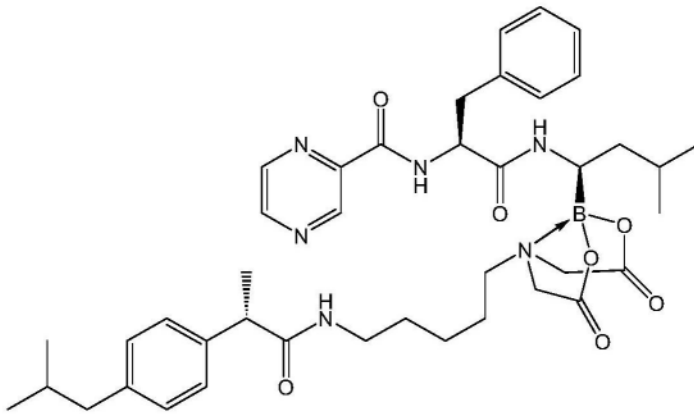
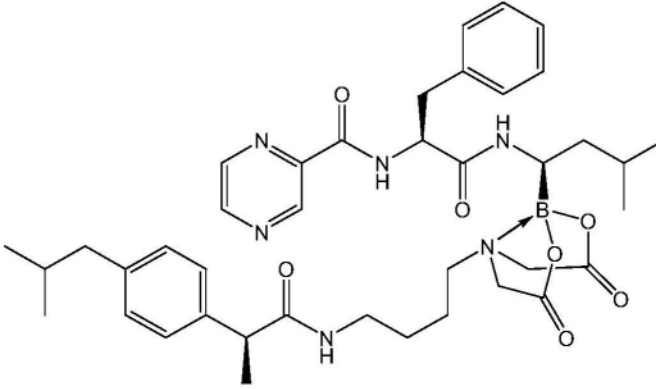
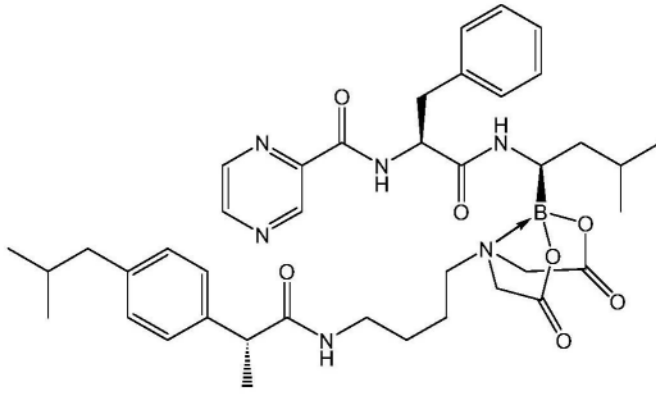
其中n是选自2-10的整数(例如2、3、4、5、6、7、8、9或10),或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

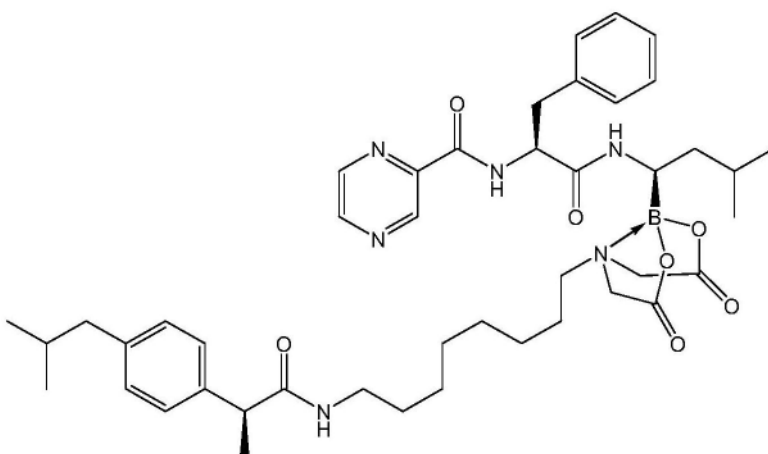
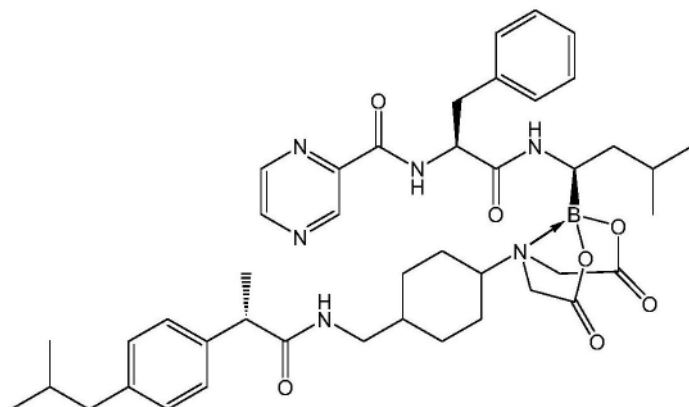
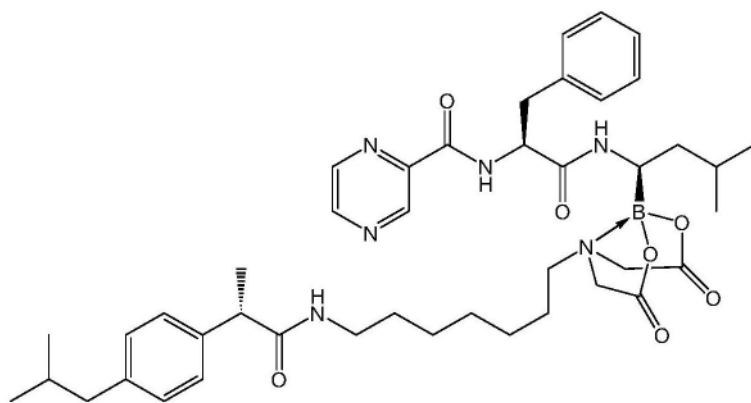
[0051] 在一些实施例中,式(IV)所示的化合物选自:



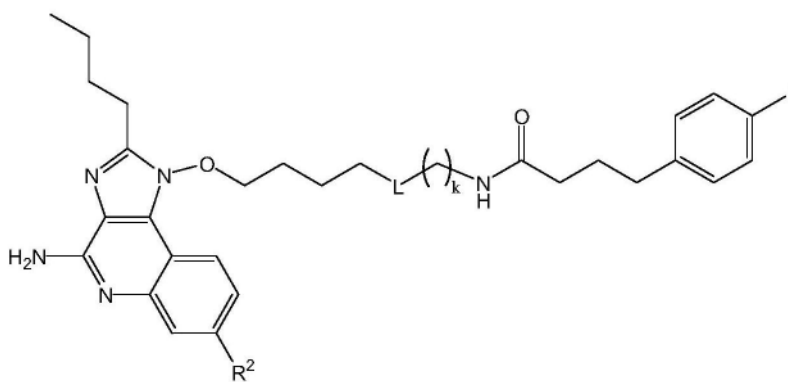
和





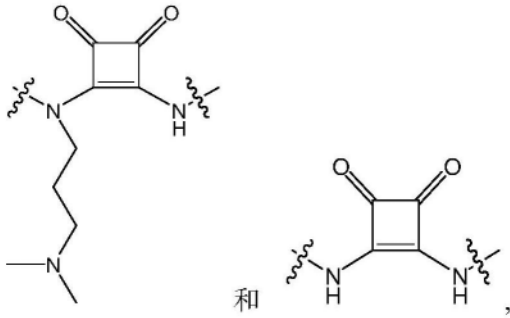


[0052] 另一方面,本发明总体上涉及一种化合物,具有结构式(V):



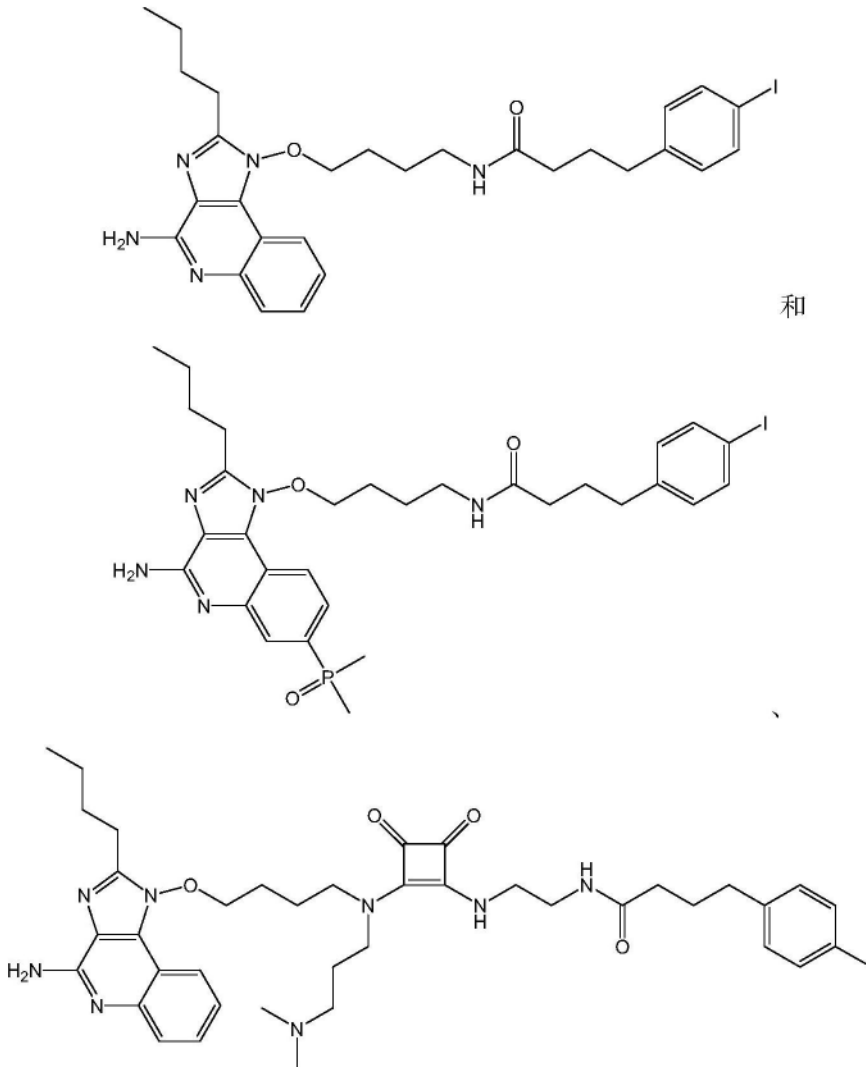
(V)

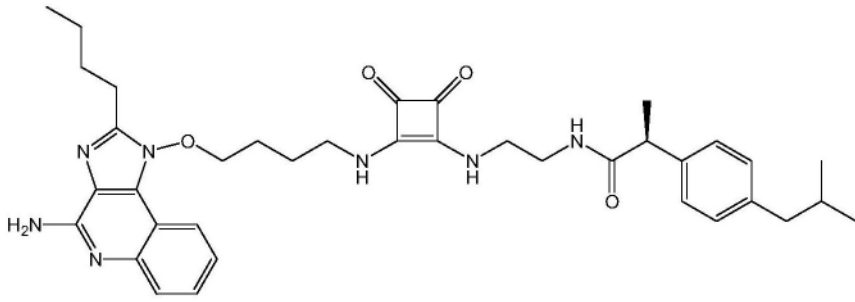
其中，
其中 R^2 是H或(=O) $(R^3)_2$ ， R^3 是烷基，
L是单键或选自以下基团：



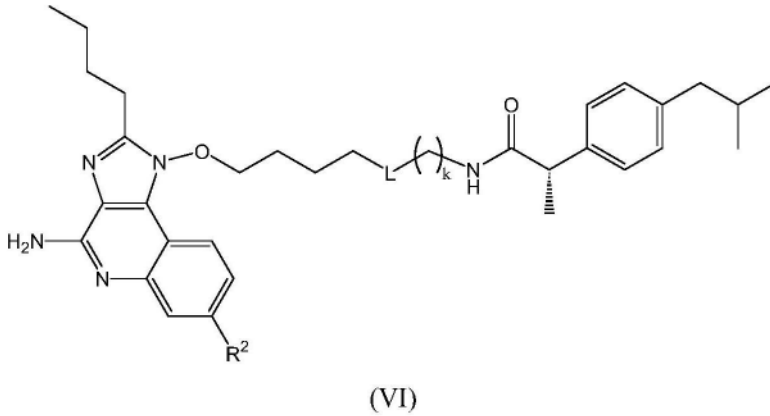
k是选自0-4的整数(例如0、1、2、3或4)，或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

[0053] 在一些实施例中，式(V)所示的化合物选自：





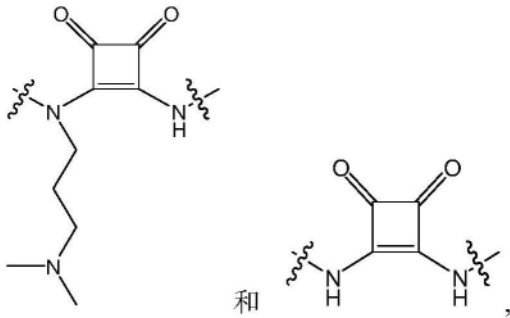
[0054] 另一方面,本发明总体上涉及一种化合物,具有结构式(VI):



其中,

其中 R^2 是H或(=O), R^3 是烷基,

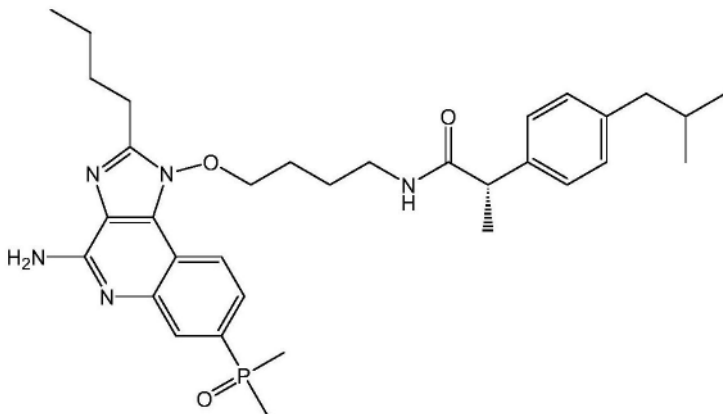
L是单键或选自以下基团:



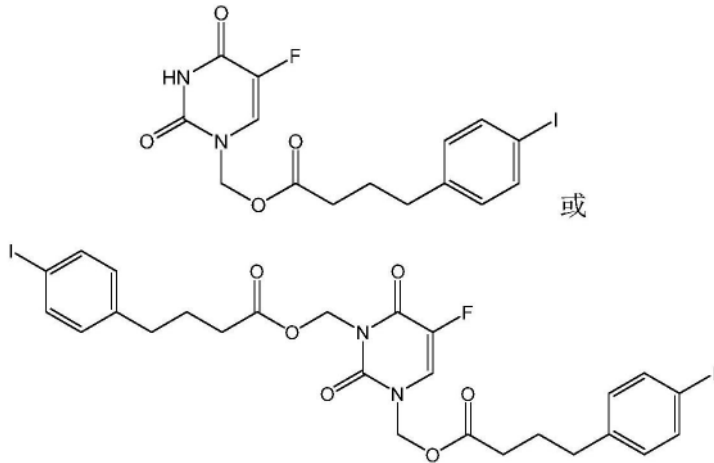
k是选自0-4的整数(例如0、1、2、3或4),

或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

[0055] 在一些实施例中,式(VI)所示的化合物具有以下结构:

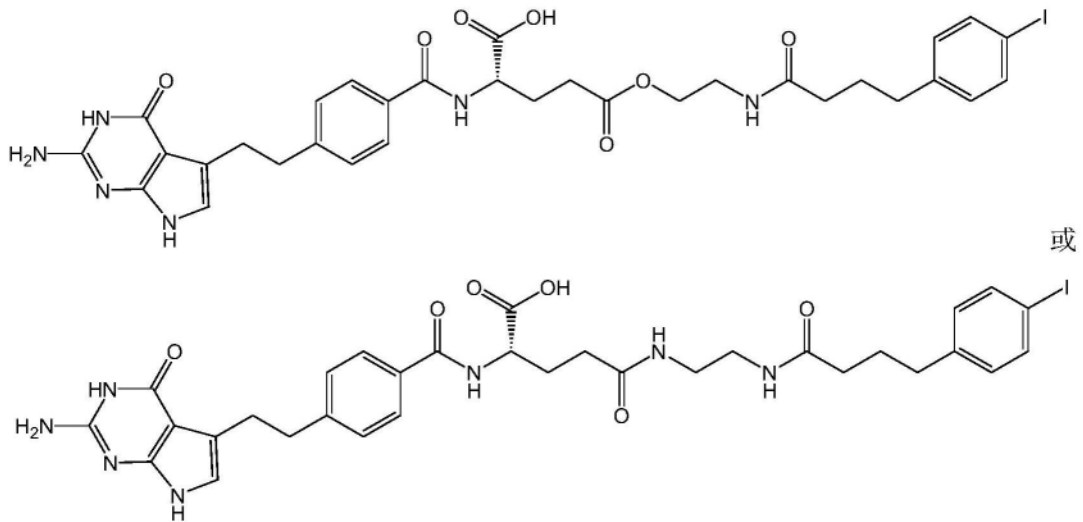


[0056] 另一方面,本发明总体上涉及一种化合物,具有以下结构式:



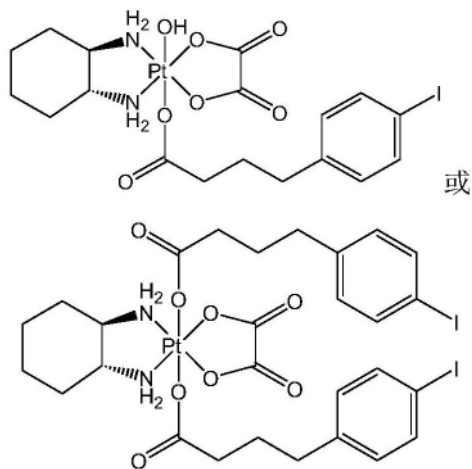
或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

[0057] 另一方面,本发明总体上涉及一种化合物,具有以下结构式:



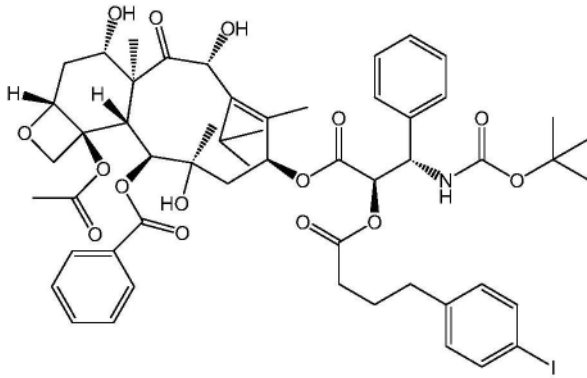
或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

[0058] 另一方面,本发明总体上涉及一种化合物,具有以下结构式:



或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

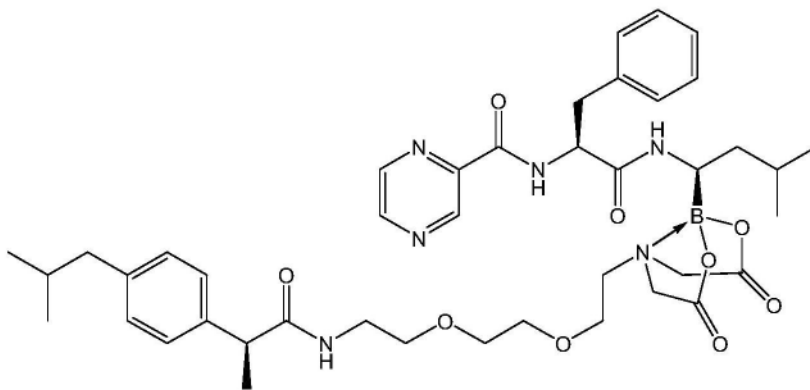
[0059] 另一方面,本发明总体上涉及一种化合物,具有以下结构式:



(VII)

或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

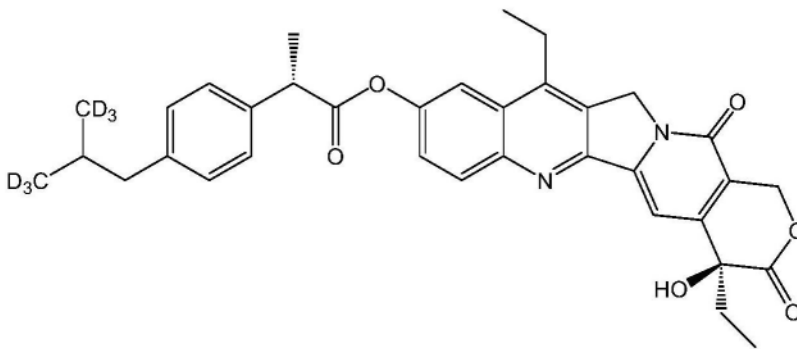
[0060] 另一方面,本发明总体上涉及一种化合物,具有以下结构式:



(VIII)

或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

[0061] 另一方面,本发明总体上涉及一种化合物,具有以下结构式:



(IX)

或其药学上可接受的形式或同位素衍生物。

[0062] 另一方面,本发明总体上涉及一种药物组合物,其包括本申请公开的一种化合物和药学上可接受的赋形剂或载体、稀释剂。

[0063] 在一些实施例中,本发明的药物组合物可有效治疗或减轻癌症或相关疾病、障碍。

[0064] 另一方面,本发明总体上涉及一种单位剂型,其包括一种药物组合物,该药物组合物包括本申请公开的一种化合物。

[0065] 另一方面,本发明总体上涉及一种治疗或减轻疾病或障碍的方法,其包括为有需

要的受试者施用一种药物组合物,该药物组合物包括本申请公开的一种化合物和药学上可接受的赋形剂或载体、稀释剂。

[0066] 在一些实施例中,所示疾病或障碍指的是癌症或其相关疾病或障碍。

[0067] 另一方面,本发明总体上涉及一种应用,包括使用本申请公开的一种化合物治疗或减轻疾病或障碍。

[0068] 另一方面,本发明总体上涉及一种制备治疗或减轻疾病或障碍的药物的应用,包括使用本申请公开的一种化合物和药学上可接受的赋形剂或载体、稀释剂。

[0069] 本发明的组合物可通过口服、胃肠外、吸入气雾剂、局部外用、直肠、鼻腔、口腔、阴道或植入型药盒给药。本文的用语“胃肠外”给药包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。优选地,该组合物通过口服、腹膜内或静脉内给药。本发明组合物的无菌注射形式包括水性或油性悬浮液。根据本领域已知的技术,使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制这些悬浮液。无菌注射制剂也可以为在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可接受的载体和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发油通常用作溶剂或悬浮介质。

[0070] 基于此,任何温和的不挥发油都包括合成的单甘油酯或双甘油酯。脂肪酸,如油酸及其甘油酯衍生物,可用于制备注射剂。也可以用天然药物可接受的油,如橄榄油或蓖麻油,尤其是它们的聚氧乙烯化形式。这些油溶液或悬浮液还含有长链醇稀释剂或分散剂,例如羧甲基纤维素或类似的分散剂。它们通常用于制备药学上可接受的剂型,包括乳剂和悬浮液。其他常用的表面活性剂也可用于配制。例如吐温、司盘和其它乳化剂或生物药效增强剂,它们通常用于制备药学上可接受的固体、液体或其它剂型。

[0071] 本发明的药学上可接受的组合物可以任何口服可接受的剂型口服给药。示例性口服剂型有胶囊、片剂、水悬浮液或溶液。就口服片剂而言,常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还含有润滑剂,如硬脂酸镁。对于胶囊形式的口服给药,有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。采用水悬浮液进行口服时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂混合。可选地,如果需要,也可以加入甜味剂、调味剂或着色剂。

[0072] 或者,本发明的药学上可接受的组合物以栓剂形式直肠给药。这些可以通过将药剂与合适的非刺激性赋形剂混合来制备,该赋形剂在室温下为固体,但在直肠温度下为液体,从而可在直肠中融化以释放药物。这些材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0073] 本发明的药学上可接受的组合物也可局部给药的,特别是当治疗目标包括局部外敷容易到达的区域或器官时,包括眼睛、皮肤或下肠道的疾病。适合这些区域或器官的局部外用可容易制备。

[0074] 下肠道的局部外用可以在直肠栓剂制剂(见上文)或合适的灌肠制剂中实现。也可使用局部皮肤药贴。

[0075] 对于局部外用,所提供的药学上可接受的组合物被配制在合适的软膏中,该软膏含有悬浮或溶解在一种或多种载体中的活性成分。局部施用化合物的示例性载体为矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者,所提供的药学上可接受的组合物可配制成合适的乳或霜,其含有悬浮或溶解在一种或多种药学上可接受的载体中的活性成分。合适的载体包括但不限于矿物油、山梨醇酐单硬脂酸酯、聚山梨酯

60、鲸蜡基酯蜡、鲸蜡醇、2-辛基十二烷醇、苯MeOH和水。

[0076] 可选地,本发明药学上可接受的组合物可通过鼻用气化喷雾剂或吸入给药。这种组合物由药物制剂领域公知的技术制备,并以盐水溶液的形式制备,使用了苯MeOH或其他合适的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其他常规增溶剂或分散剂。

[0077] 最优选地,本发明的药学上可接受的组合物被配制为口服给药。这种制剂可以在有或没有食物的情况下给药。在一些实施例中,本发明的药学上可接受的组合物在没有食物的情况下给药。在一些实施例中,本发明的药学上可接受的组合物与食物一起给药。

[0078] 本发明可选地与载体材料结合以生成单一剂型组合物的化合物的量将根据所治疗的宿主、具体的给药方式而变化。优选地,所提供的组合物应被配制成以0.01-100 (mg/kg)/日的化合物剂量为接受这些组合物的患者施用。

[0079] 还应当理解,任何特定患者的特定剂量和治疗方案取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性;患者年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食;给药时间、排泄率、药物组合、治疗医生的诊断以及所治疗的具体疾病的严重程度。本发明化合物在组合物中的量也取决于组合物中的具体化合物。

实施例

[0080] 如以下实施例所述,在一些示例性实施例中,根据以下步骤制备化合物。应当理解,尽管这里描述了本发明的某些化合物的总体合成方法,但是下列方法和本领域普通技术人员已知的其他方法也可以应用于所有化合物和这些化合物中的任何亚类和种类,如本申请所述。

[0081] 以下实施例中使用的化合物编号对应于上文列出的化合物编号。

[0082] ^1H 谱是用Varian Mercury 400光谱仪,在400MHz操作下记录的。 ^{13}C NMR是在100MHz操作下记录的。质子化学位移参照内部CDC13 (7.26ppm) 中的剩余质子共振。碳化学位移参照内部CDC13 (77.20ppm) 中的氘化溶剂信号。

[0083] 在岛津LC-MS2020上使用Agilent C18柱(Eclipse XDB-C18,5 μm ,2.1x 50mm)以1mL/min的流速记录LC-MS光谱。流动相A:0.1%的甲酸水溶液;流动相B:0.1%甲酸乙腈溶液。采用了常规的梯度法。

时间 (min)	A	B
0	95	5
3	0	100
4	0	100
4.05	95	5

[0084] 在Agilent 1200HPLC上进行HPLC分析,采用Zorbax Eclipse XDB C18柱(2.1x 150mm),流速为1mL/min。流动相A:0.1%的TFA水溶液;流动相B:0.1%的TFA乙腈溶液。采用了常规方法,具有以下梯度。

时间 (min)	流动相A	流动相B
0	95	5
15	0	100
16	0	100

16.5	95	5
16.5		停止

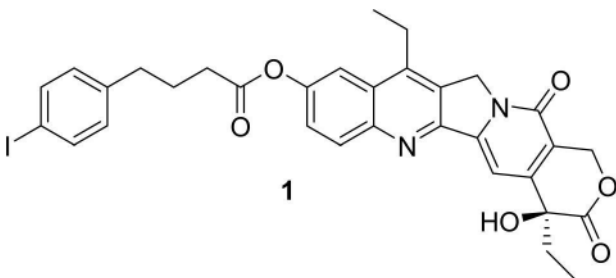
[0085] 在Varian ProStar上,使用Hamilton C18 PRP-1柱(15×250mm)进行prep-HPLC,流速为20mL/min。

流动相A:0.1%的TFA水溶液;流动相B:0.1%的TFA乙腈溶液。采用了常规的梯度法。

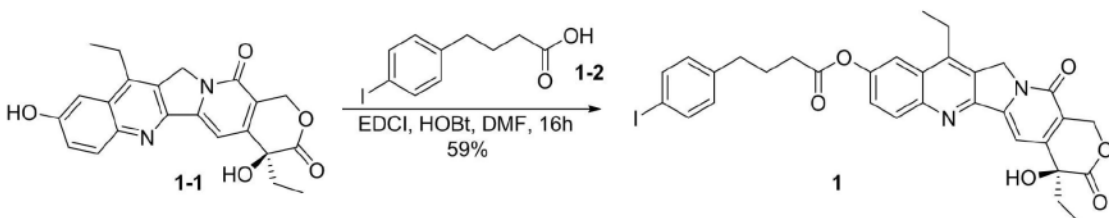
时间 (min)	流动相A	流动相B
0	90	10
30	30	70
35	10	100
40	90	10
45		停止

实施例1

(R)-4,11-二乙基-4-甲基-3,14-二氧化-3,4,12,14-四氢-1H-吡喃并[3',4':6,7]中氮茛并[1,2-b]喹啉-9-基4-(4-碘代苯基)丁酸甲酯(1)



合成方案1

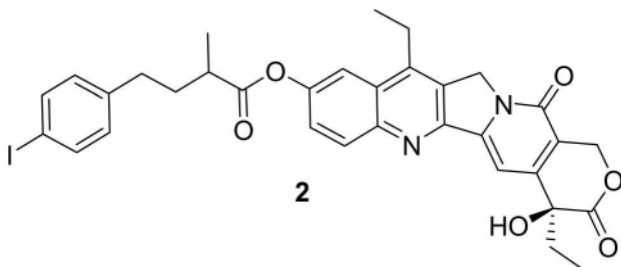


[0086] 第1步:向化合物1-2(600mg,2.06mmol)在DMF(10mL)中的溶液加入EDCI(800mg,4.18mmol)和HOBt(190mg,1.40mmol)。搅拌5分钟后,加入化合物1-1(SN-38,500mg,1.27mmol),在室温下搅拌该混合物16小时。反应完成后,加入水(100mL)并在室温下搅拌该混合物30分钟。完全形成白色沉淀。过滤所得混合物,用水洗涤,得到灰白色固体。然后将粗产物用乙腈研磨1小时并过滤。再用乙腈洗涤所得滤饼并干燥,得到化合物1(505mg,产率:59%),为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.19(d,J=9.1Hz,1H),8.04-7.94(m,1H),7.66(td,J=10.1,9.2,4.6Hz,3H),7.32(s,1H),7.10(d,J=7.8Hz,2H),6.53(s,1H),5.44(s,2H),5.32(s,2H),3.17(q,J=7.6Hz,2H),2.76-2.62(m,4H),1.98(p,J=7.4Hz,2H),1.87(hept,J=7.0Hz,2H),1.28(t,J=7.5Hz,3H),0.88(t,J=7.3Hz,3H)。LCMS:m/z计算C₃₂H₂₉IN₂O₆:664.50;得到:665.2[M+H]⁺。

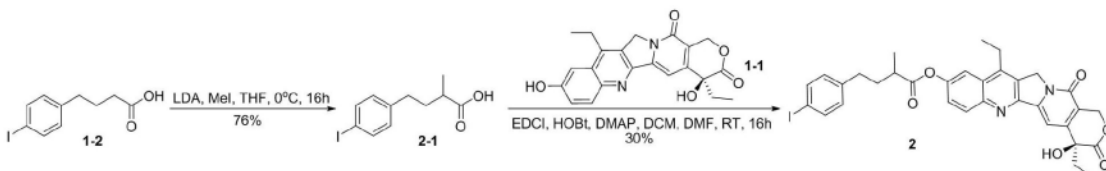
实施例2

(R)-4,11-二乙基-4-甲基-3,14-二氧化-3,4,12,14-四氢-1H-吡喃并[3',4':6,

7]中氮茛并[1,2-b]喹啉-9-基-2-甲基-4-(4-碘代苯基)丁酸甲酯(2)



合成方案2

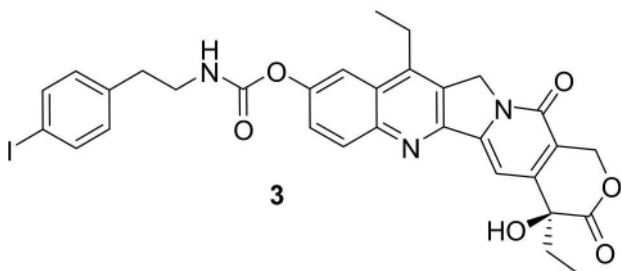


[0087] 第1步:在0℃、氮气环境中,将LDA (2M, 2.5mL, 5mmol) 滴加到化合物1-2 (500mg, 1.72mmol) 在无水的THF (10mL) 中的搅拌溶液。加入后,在0℃下搅拌该混合物30分钟。滴加MeI (538mg, 3.79mmol) 并在室温下搅拌该反应物16小时。反应完成后,用饱和NH₄Cl (30mL) 溶液猝灭该混合物,并用EtOAc (30mL x 3) 萃取。用盐水洗涤有机层,经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化(用30%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物2-1 (400mg, 产率:76%)。

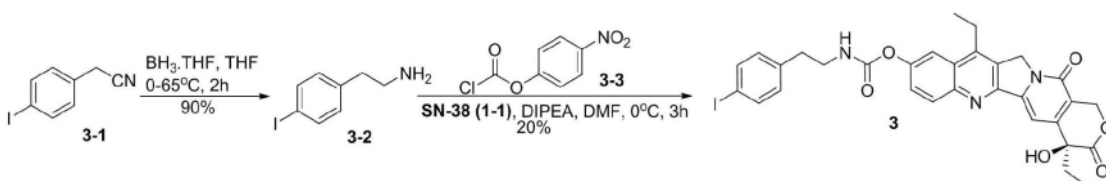
[0088] 第2步:室温下,将化合物2-1 (390mg, 1.24mmol) 和化合物1-1 (194mg, 0.496mmol)、HOBt (335mg, 2.48mmol)、DMAP (30mg, 0.248mmol)、EDCI (950mg, 4.97mmol) 在DMF (5mL) 和DCM (5mL) 中的混合物搅拌16小时。反应完成后,将混合物在EtOAc (100mL) 和水 (100mL) 中分配。用盐水洗涤有机层,经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化(用5%MeOH的DCM溶液洗脱),得到化合物2 (265mg, 产率:30%)。

实施例3

(S)-4,11-二乙基-4-羟基-3,14-二氧代-3,4,12,14-四氢-1H-吡喃并[3',4':6,7]中氮茛并[1,2-b]喹啉-9-基(4-碘苯乙基)氨基甲酸酯(3)



合成方案3



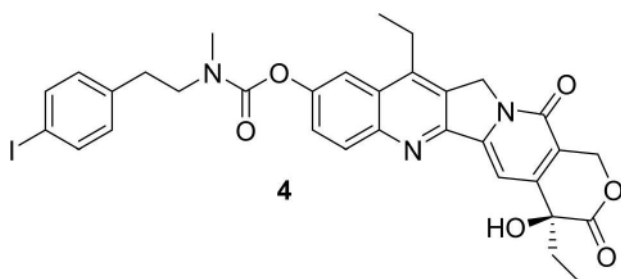
[0089] 第1步:在0℃、氮气环境中,向化合物3-1 (1.0g, 4.11mmol) 在无水的THF (10mL) 中的溶液滴加硼烷-四氢吡喃络合物 (1M, 在THF, 18.5mL) 的溶液。在65℃下搅拌将反应混合物2

小时。反应完成后,将该混合物冷却至0℃并加入6N HCl (2mL) 进行淬灭。然后用1N NaOH溶液碱化所得混合物,并用DCM (50mL x 2) 萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩,得到无色油状的化合物3-2 (1.0g,产率:90%),其无需进一步纯化直接用于下一步。

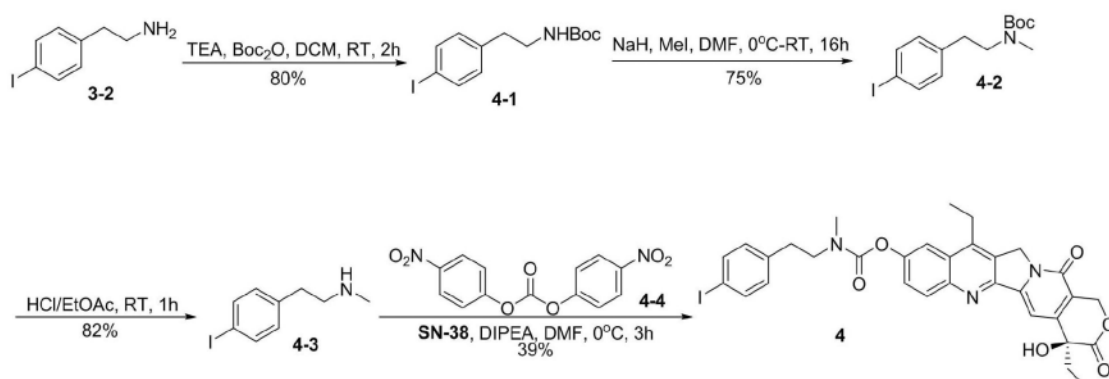
[0090] 第2步:将化合物3-3 (345mg, 1.71mmol) 溶解在DCM (5mL) 中,并冷却至0℃。向其中缓慢加入化合物3-2 (210mg, 0.85mmol) 和TEA (257mg, 2.55mmol) 在DMSO (2mL) 中的溶液。在0℃搅拌该混合物1小时。加入SN-38 (1-1, 330mg, 0.84mmol) 和TEA (100mg, 0.99mmol)。然后在室温下搅拌该混合物3小时。反应完成后,将混合物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 中分配。用盐水洗涤有机层,经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化(用5% MeOH的DCM溶液洗脱),得到化合物3 (120mg,产率:20%)。

实施例4

(S)-4,11-二乙基-4-羟基-3,14-二氧化-3,4,12,14-四氢-1H-吡喃并[3',4':6,7]中氮茚并[1,2-b]喹啉-9-基(4-碘苯乙基)(甲基)氨基甲酸酯(4)



合成方案4



[0091] 第1步:在室温下,将化合物3-2 (1.0g, 4.04mmol) 和Boc₂O (1.7g, 7.79mmol)、TEA (830mg, 8.20mmol) 在DCM (10mL) 中的混合物搅拌2小时。反应完成后,浓缩该混合物。残留物通过硅胶柱纯化(用10% EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物4-1 (1.1g,产率:80%),为白色固体。LCMS:m/z计算C₁₃H₁₈INO₂:347.20;得到:348.21 [M+H]⁺。

[0092] 第2步:在0℃下,将NaH(矿物油中的60%, 450mg, 11.25mmol) 分几份加入到无水DMF (5mL) 中的化合物4-1 (1.3g, 3.74mmol) 溶液中。搅拌1小时后,向混合物中一次性加入MeI (1.6g, 11.27mmol)。然后在室温下搅拌该混合物16小时。反应完成后,混合物通过加入冰水淬灭,并在EtOAc (100mL) 和水 (50mL) 中分配。用盐水洗涤有机层,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化(用5% EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物4-2 (1.02g,产率:75%),为白色固体。LCMS:m/z计算C₁₄H₂₀INO₂:361.22;得到:306.04 [M-^tBu+H]⁺。

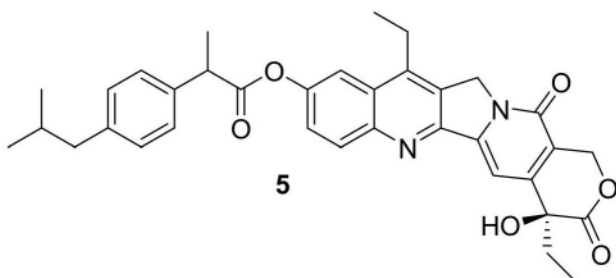
[0093] 第3步:在室温下,将化合物4-2 (1.02g, 2.82mmol) 在EtOAc (5mL) 中的混合物和HCl

在EtOAc (4N, 5mL) 中的溶液搅拌1小时。反应完成后, 完全形成白色沉淀。过滤白色沉淀并用EtOAc洗涤, 得到化合物4-3 (610mg, 产率: 82%), 其无需进一步纯化直接用于下一步。

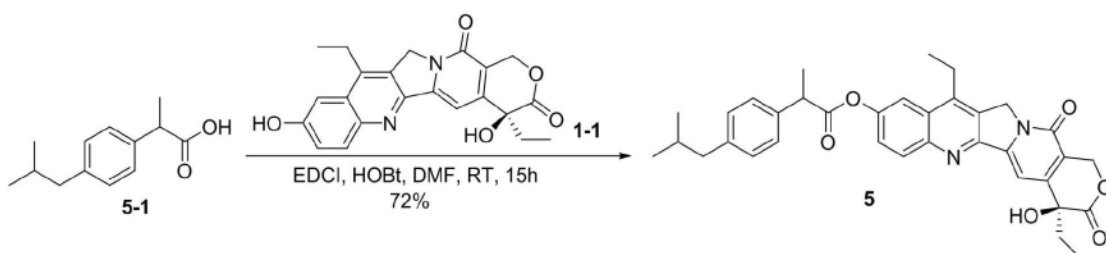
[0094] 第4步: 在0℃下, 将SN-38 (1-1, 250mg, 0.637mmol) 和DIPEA (170mg, 1.31mmol)、化合物4-4 (215mg, 0.706mmol) 在无水DMF (5mL) 中的悬浮液在氮气环境中搅拌1小时。然后用化合物4-3 (227mg, 0.763mmol) 和DIPEA (200mg, 1.55mmol) 的溶液处理该混合物。再搅拌2小时后, 所得混合物用EtOAc (50mL) 稀释, 经水洗涤。用盐水洗涤有机层, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化 (用2% MeOH的DCM溶液洗脱), 得到4 (170mg, 产率: 39%), 为浅黄色固体。¹H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 8.37-8.16 (m, 1H), 7.84 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.69 (dd, J=5.6, 3.0Hz, 3H), 7.61-7.48 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.16-6.97 (m, 2H), 5.79 (dd, J=16.3, 2.8Hz, 1H), 5.49-5.26 (m, 3H), 3.91 (s, 1H), 3.80 (t, J=7.1Hz, 1H), 3.66 (t, J=7.8Hz, 1H), 3.53 (d, J=2.8Hz, 1H), 3.19 (d, J=7.4Hz, 1H), 3.16 (d, J=2.8Hz, 1H), 3.09 (d, J=2.8Hz, 1H), 3.01-2.91 (m, 2H), 1.93 (ddd, J=15.0, 7.4, 4.0Hz, 2H), 1.48-1.38 (m, 3H), 1.13-1.02 (m, 3H)。LCMS: m/z 计算C₃₂H₃₀IN₃O₆: 679.51; 得到: 680.31 [M+H]⁺。

实施例5

(S)-4,11-二乙基-4-羟基-3,14-二氧代-3,4,12,14-四氢-1H-吡喃并[3',4':6,7]中氮茛并[1,2-b]喹啉-9-基2-(4-异丁基苯基)丙酸酯 (5)



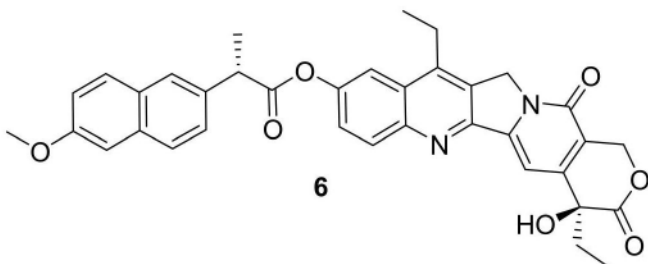
合成方案5



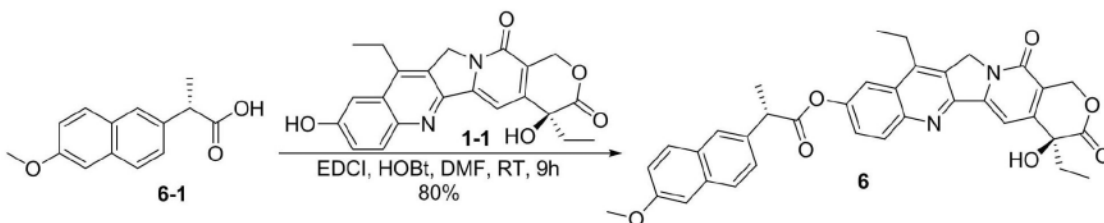
[0095] 第1步: 在室温下, 将化合物5-1 (236.6mg, 1.15mmol) 和EDCI (438.1mg, 2.29mmol)、HOBt (103.2mg, 0.76mmol) 在DMF (3mL) 中的混合物搅拌5分钟。加入化合物1-1 (300mg, 0.76mmol), 在室温下搅拌该混合物15小时。将混合物在EtOAc (30mL) 和水 (30mL) 中分配。用盐水洗涤有机层, 经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化 (用2% MeOH的DCM溶液洗脱), 得到化合物5 (324mg, 产率: 72%), 为白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.50 (dd, J=9.2, 2.5Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.15 (q, J=7.1Hz, 1H), 3.15 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.46 (d, J=7.2Hz, 2H), 1.92-1.81 (m, 3H), 1.57 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.27 (t, J=7.6Hz, 3H), 0.88 (dd, J=7.1, 2.3Hz, 9H)。LCMS: m/z 计算C₃₅H₃₆N₂O₆: 580.68; 得到: 581.47 [M+H]⁺。

实施例6

(S)-4,11-二乙基-4-羟基-3,14-二氧代-3,4,12,14-四氢-1H-吡喃并[3',4':6,7]中氮茛并[1,2-b]喹啉-9-基(S)-2-(6-甲氧基萆-2-基)丙酸酯(6)



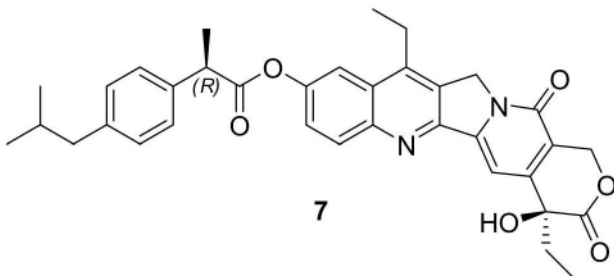
合成方案6



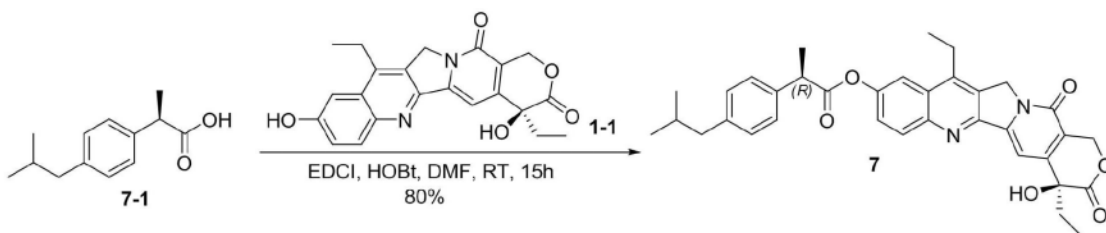
[0096] 第1步:在室温下,将化合物6-1(176.0mg,0.76mmol)和SN-38(1-1)(150mg,0.38mmol)、HOBt(51.6mg,0.38mmol)、EDCI(219.0mg,1.15mmol)在DMF(3mL)中的混合物搅拌9小时。反应完成后,用EtOAc稀释反应混合物,并用水洗涤。用盐水洗涤有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。粗产物通过柱纯化(用2%MeOH的二氯甲烷溶液洗脱),得到6(185mg,产率:80%),为白色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.16(d, $J=9.1\text{Hz}$,1H),7.91(dd, $J=4.4$,2.1Hz,2H),7.87(d, $J=8.7\text{Hz}$,2H),7.58(dd, $J=8.5$,1.8Hz,1H),7.52(dd, $J=9.1$,2.5Hz,1H),7.34(d, $J=2.6\text{Hz}$,1H),7.30(s,1H),7.19(dd, $J=9.0$,2.5Hz,1H),6.53(s,1H),5.43(s,2H),5.30(s,2H),4.32(q, $J=7.1\text{Hz}$,1H),3.87(s,3H),3.14(q, $J=7.5\text{Hz}$,2H),1.85(dq, $J=14.2$,7.1Hz,2H),1.66(d, $J=7.1\text{Hz}$,3H),1.25(t, $J=7.6\text{Hz}$,3H),0.87(t, $J=7.3\text{Hz}$,3H)。LCMS: m/z 计算 $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$:604.66;得到:605.36。 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。TLC(DCM:MeOH/40:1): R_f (化合物6-1)=0.5; R_f (化合物1-1)=0.3; R_f (6)=0.37。

实施例7

(S)-4,11-二乙基-4-羟基-3,14-二氧代-3,4,12,14-四氢-1H-吡喃并[3',4':6,7]中氮茛并[1,2-b]喹啉-9-基(R)-2-(4-异丁基苯基)丙酸酯(7)



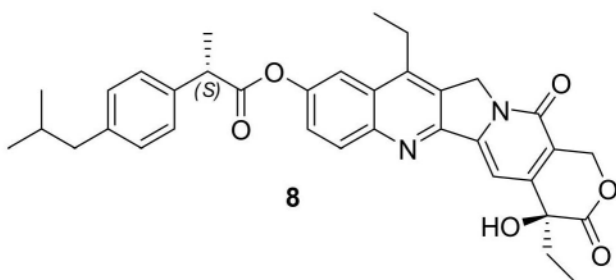
合成方案7



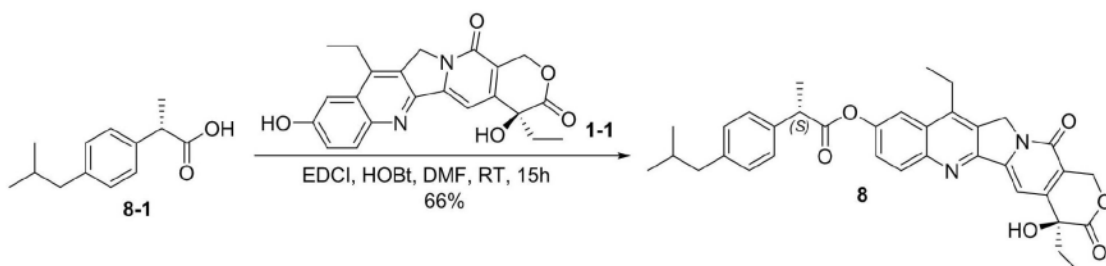
[0097] 第1步:在室温下,将化合物7-1 (107mg, 0.51mmol)、EDCI (198.2mg, 1.04mmol) 和 HOBT (46.7mg, 0.35mmol) 在DMF (3mL) 中的混合物搅拌5分钟。加入化合物1-1 (135.7mg, 0.35mmol), 在室温下搅拌该混合物15小时, 将该反应混合物在EtOAc (20mL) 和水 (20mL) 中分配。用盐水洗涤有机层, 经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化(用2% MeOH的DCM溶液洗脱), 得到化合物7 (161mg, 产率:80%), 为白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.22-8.11 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.38 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.32 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.8Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.16 (q, J=7.2Hz, 1H), 3.16 (p, J=6.6, 6.1Hz, 2H), 2.47 (d, J=7.2Hz, 2H), 1.93-1.80 (m, 3H), 1.57 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.27 (t, J=7.6Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.3Hz, 9H)。LCMS:m/z计算 C₃₅H₃₆N₂O₆:580.68; 得到:581.47 [M+H]⁺。

实施例8

(S)-4,11-二乙基-4-羟基-3,14-二氧代-3,4,12,14-四氢-1H-吡喃并[3',4':6,7]中氮茛并[1,2-b]喹啉-9-基(S)-2-(4-异丁基苯基)丙酸酯(8)



合成方案8

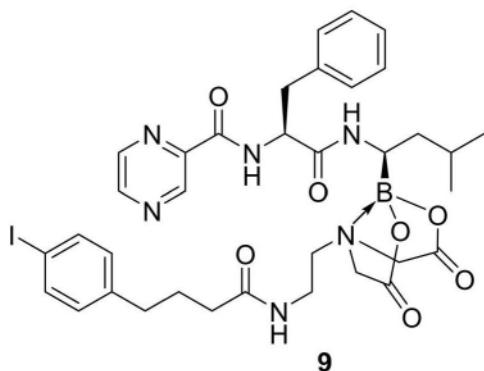


[0098] 第1步:在室温下,将化合物8-1 (157.7mg, 0.76mmol)、EDCI (292.0mg, 1.53mmol) 和 HOBT (68.8mg, 0.51mmol) 在DMF (2mL) 中的混合物搅拌5分钟。加入化合物1-1 (200mg, 0.51mmol), 在室温下搅拌该混合物15小时。将该反应混合物在EtOAc (30mL) 和水 (30mL) 中分配。用盐水洗涤有机层, 经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化(用2% MeOH的DCM溶液洗脱), 得到化合物8 (197mg, 产率:66%), 为白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.17 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.89 (t, J=2.3Hz, 1H), 7.50 (dd, J=9.1, 2.5Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.31 (s, 2H),

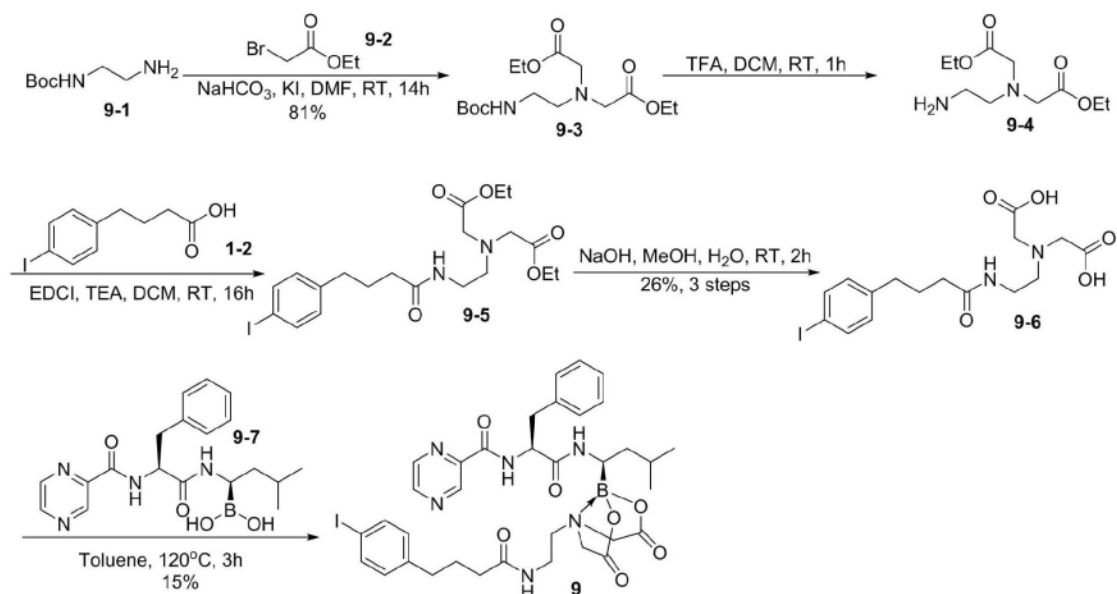
4.15 (q, J=7.1Hz, 1H), 3.15 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.46 (d, J=7.1Hz, 2H), 1.92-1.80 (m, 3H), 1.57 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.26 (t, J=7.6Hz, 3H), 0.87 (dd, J=7.0, 2.8Hz, 9H). LCMS: m/z 计算 $C_{35}H_{36}N_2O_6$: 580.68; 得到: 581.47 [M+H]⁺.

实施例9

N-((S)-1-(((R)-1-(6-(2-(4-(4-碘苯基)丁酰胺基)乙基)-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧氮杂硼烷-2-基)-3-甲基丁基)氨基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)吡嗪-2-甲酰胺 (9)



合成方案9



[0099] 第1步:向化合物9-1 (1.0g, 6.24mmol) 在DMF (25mL) 中的溶液加入溴乙酸乙酯 (9-2, 9.9g, 59.2mmol), KI (1.04g, 6.26mmol) 和NaHCO₃ (5.0g, 59.5mmol)。在室温下搅拌该混合物14小时。反应完成后,所得混合物用EtOAc (200mL) 稀释,用水 (200mL x 2) 和盐水 (200mL) 洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。残留物通过硅胶色谱法纯化(用20%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物9-3 (1.7g, 产率:81%), 为无色油状物。

[0100] 第2步:在室温下,将化合物9-3 (500mg, 1.50mmol) 和TFA (1mL) 在DCM (4mL) 中的混合物搅拌1小时。反应完成后,将所得混合物浓缩,得到化合物9-4 (600mg), 为无色油状物,其无需进一步纯化直接用于下一步。

[0101] 第3步:将化合物9-4 (600mg, 来自第2步的粗产物) 溶解在DCM (5mL) 中,并通过加入

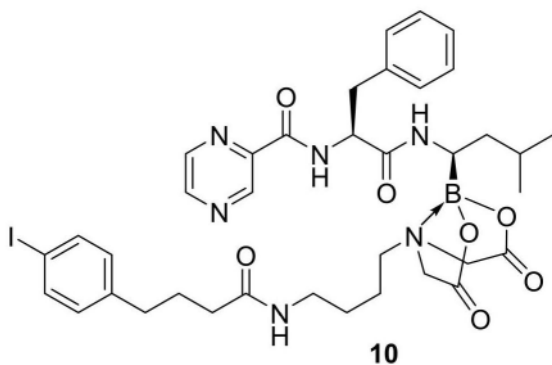
Et₃N调节pH=8。然后将该溶液加入到化合物1-2(360mg, 1.24mmol)和EDCI(431mg, 2.25mL)在DCM(10mL)中的搅拌混合物中。搅拌16小时后,所得混合物经DCM(50mL)稀释,用水(50mL)和1M HCl(50mLx 2)洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩,得到无色油状化合物9-5(600mg),其无需进一步纯化直接用于下一步。

[0102] 第4步:用NaOH水溶液(1M, 3.67mL, 3.67mmol)处理化合物9-5(600mg, 来自第3步的粗产物)在MeOH(10mL)中的混合物,并在室温下搅拌2小时。反应完成后,浓缩该混合物以除去有机溶剂。用EtOAc(50mL x 3)洗涤水溶液,经1M HCl酸化至pH=2,形成白色沉淀。过滤沉淀并用水洗涤,得到化合物9-6(180mg, 经过3步后产率:26%),为白色固体。LCMS:m/z计算C₁₆H₂₁IN₂O₅:448.26;得到:449.03[M+H]⁺

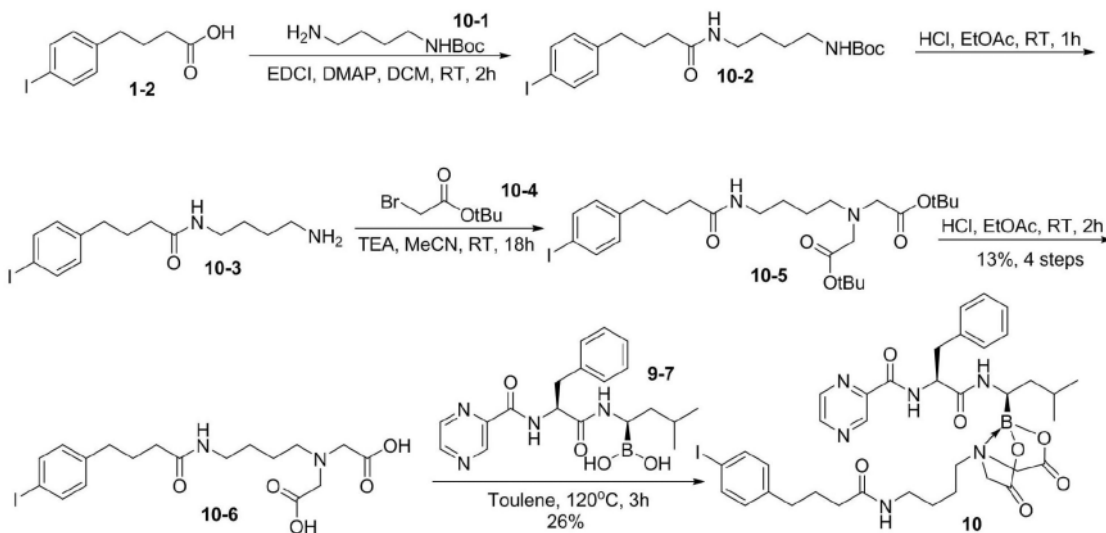
[0103] 第5步:在120℃下,将化合物9-6(180mg, 0.40mmol)和化合物9-7(155mg, 0.40mmol)在甲苯(18mL)中的混合物搅拌3小时。反应完成后,浓缩该混合物。残余物用MTBE洗涤并过滤,得到固体。将粗产物重新溶解在乙腈中,并通过pre-TLC(SiO₂, DCM/乙腈=2/1)纯化,得到化合物9(50.1mg, 产率:15%),为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.09(s, 1H), 8.90(d, J=2.5Hz, 1H), 8.83(d, J=8.6Hz, 1H), 8.75(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.62(d, J=7.8Hz, 2H), 7.42(d, J=9.7Hz, 1H), 7.28(q, J=8.1, 7.4Hz, 4H), 7.20(d, J=7.0Hz, 1H), 7.02(d, J=7.9Hz, 2H), 4.74(q, J=8.2Hz, 1H), 4.33(d, J=17.2Hz, 1H), 4.24-4.11(m, 2H), 3.79(d, J=16.8Hz, 1H), 3.62-3.53(m, 1H), 3.22(s, 1H), 3.17(s, 1H), 3.06(d, J=8.5Hz, 2H), 2.51(s, 1H), 2.17-2.09(m, 2H), 1.80(t, J=7.7Hz, 2H), 1.59(s, 1H), 1.42(t, J=12.9Hz, 1H), 1.25(d, J=14.1Hz, 4H), 0.86(dd, J=13.0, 6.5Hz, 6H)。LCMS:m/z计算C₃₅H₄₂BN₆O₇:796.47;得到:797.6[M+H]⁺

实施例10

N-((S)-1-(((R)-1-(6-(4-(4-(4-碘苯基)丁酰胺基)丁基)-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧氮杂硼烷-2-基)-3-甲基丁基)氨基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)吡嗪-2-甲酰胺
(10)



合成方案10



[0104] 第1步:在室温下,将化合物1-2(400mg,1.38mmol)、化合物10-1(312mg,1.66mmol)、DMAP(17mg,0.14mmol)和EDCI(397mg,2.07mmol)在DCM(20mL)中的溶液搅拌2小时。反应完成后,用DCM(100mL)稀释该混合物,并用1N HCl和盐水洗涤。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩,得到化合物10-2(500mg),无需进一步纯化直接用于下一步。

[0105] 第2步:将化合物10-2(500mg,来自第1步的粗产物)溶于EtOAc(5mL)中的4N HCl,并将溶液搅拌1小时。反应完成后,浓缩该混合物,得到化合物10-3(450mg),其无需进一步纯化直接用于下一步。

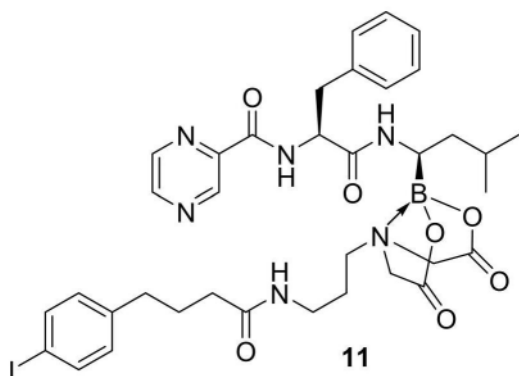
[0106] 第3步:在室温下,将化合物10-3(450mg,来自第2步的粗产物)、化合物10-4(600 μL ,4.14mmol)和三乙胺(1.0mL,6.90mmol)在乙腈(10mL)中的混合物搅拌18小时。反应完成后,用DCM(100mL)稀释反应混合物,经水和盐水洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩,得到化合物10-5(300mg),其无需进一步纯化直接用于下一步。

[0107] 第4步:将化合物10-5(300mg,来自第3步的粗产物)溶于EtOAc(5mL)中的4N HCl,搅拌2小时。反应完成后,浓缩该混合物。粗产物通过prep-HPLC(制备型液相色谱)(C18柱,用乙腈和 H_2O 洗脱,TFA条件)纯化,得到化合物10-6(110mg,经过4步后的产率:13.4%),为浅黄色油。

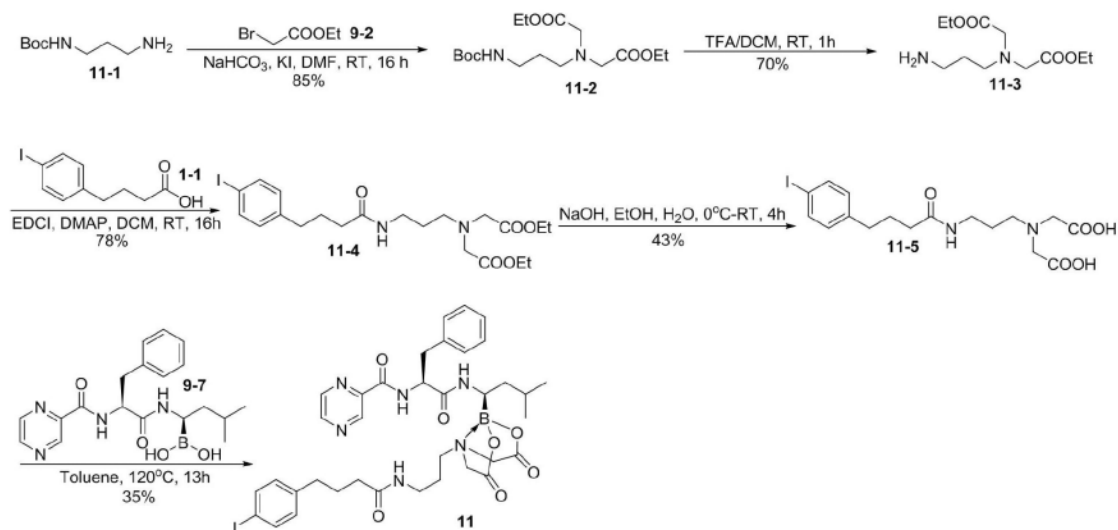
[0108] 第5步:在120°C下,将化合物10-6(112mg,0.235mmol)和化合物9-7(90mg,0.234mmol)在甲苯(5mL)中的混合物搅拌3小时。反应完成后,浓缩该混合物。残余物经MTBE洗涤并过滤,得到固体。将粗产物重新溶解在乙腈中,并通过pre-TLC(制备型薄层色谱)(SiO_2 ,DCM/乙腈=3/1)纯化,得到化合物10(51mg,产率:26%),为白色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.07(s,1H),8.89(d, $J=8.3\text{Hz}$,1H),8.86(d, $J=2.3\text{Hz}$,1H),8.73(s,1H),7.88-7.79(m,1H),7.59(dd, $J=8.2,1.9\text{Hz}$,2H),7.34(d, $J=9.6\text{Hz}$,1H),7.30-7.20(m,4H),7.19-7.12(m,1H),7.03-6.95(m,2H),4.67(q, $J=7.7\text{Hz}$,1H),4.17(d, $J=17.3\text{Hz}$,1H),4.05(d, $J=17.4\text{Hz}$,1H),3.95(d, $J=16.6\text{Hz}$,1H),3.63-3.45(m,2H),3.07(d, $J=7.3\text{Hz}$,6H),2.09-2.03(m,2H),1.77(p, $J=7.4\text{Hz}$,2H),1.56(s,3H),1.41(t, $J=12.6\text{Hz}$,3H),1.21(d, $J=17.2\text{Hz}$,2H),0.85(d, $J=6.6\text{Hz}$,3H),0.80(d, $J=6.3\text{Hz}$,3H)。LCMS: m/z 计算 $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{BN}_6\text{O}_7$:824.52;得到:825.9.[M+H] $^+$

实施例11

N-((S)-1-(((R)-1-(6-(3-(4-(4-碘代苯基)丁酰胺基)丙基)-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧氮杂硼烷-2-基)-3-甲基丁基)氨基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(11)



合成方案11



[0109] 第1步:在室温下,将化合物11-1(1.0g,6.79mmol)、NaHCO₃(4.8g,57.07mmol)、KI(950mg,5.72mmol)和化合物9-2(9.5g,56.89mmol)在DMF(20mL)中的混合物搅拌16小时。反应完成后,将混合物在EtOAc(100mL)和水(100mL)中分配。用盐水(100mL)洗涤有机层,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化(用15%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物11-2(1.7g,产率:85%),为无色油状物。TLC(DCM:MeOH/10:1):R_f(化合物11-1)=0.2; TLC(石油醚:EtOAc/2:1):R_f(化合物11-2)=0.45。

[0110] 第2步:在室温下,将化合物11-2(700mg,2.02mmol)和TFA(4mL)在DCM(4mL)中的溶液搅拌1小时。反应完成后,将混合物浓缩,得到化合物11-3(680mg,产率:70%),为无色油状,其无需进一步纯化直接用于下一步。TLC(石油醚:EtOAc/2:1):R_f(化合物11-2)=0.45; TLC(DCM:MeOH/5:1):R_f(化合物11-3)=0.15。

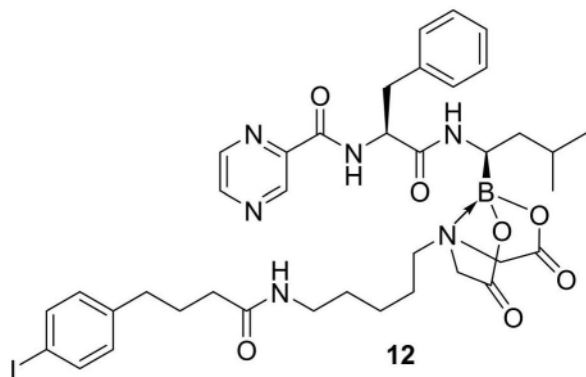
[0111] 第3步:在室温下,将粗化合物11-3(680mg,1.43mmol)、化合物1-1(527mg,1.82mmol)、EDCI(580mg,3.04mmol)和DMAP(25mg,0.205mmol)在DCM(10mL)中的混合物搅拌16小时。反应完成后,将混合物在EtOAc(50mL)和水(20mL)中分配。用1N HCl(50mL x 2)、饱和Na₂CO₃溶液和盐水(50mL)洗涤有机层,用无水Na₂CO₃干燥并浓缩,得到无色油状的化合物11-4(580mg,产率:78%),其无需进一步纯化直接用于下一步。LCMS:m/z计算C₂₁H₃₁IN₂O₅:518.39;得到:519.09[M+H]⁺。

[0112] 第4步:在室温下,将化合物11-4(580mg,1.12mmol)和NaOH(290mg,7.25mmol)在乙醇(10mL)和H₂O(5mL)中的混合物搅拌4小时。反应完成后,浓缩该混合物以除去有机溶剂。将剩余的水溶液调节至pH=2,并通过反相快速色谱法(C18柱,用乙腈和水洗脱,TFA条件)纯化,得到化合物11-5(220mg,产率:43%),为白色固体。LCMS:m/z计算C₁₇H₂₃IN₂O₅:462.28;得到:463.51[M+H]⁺。

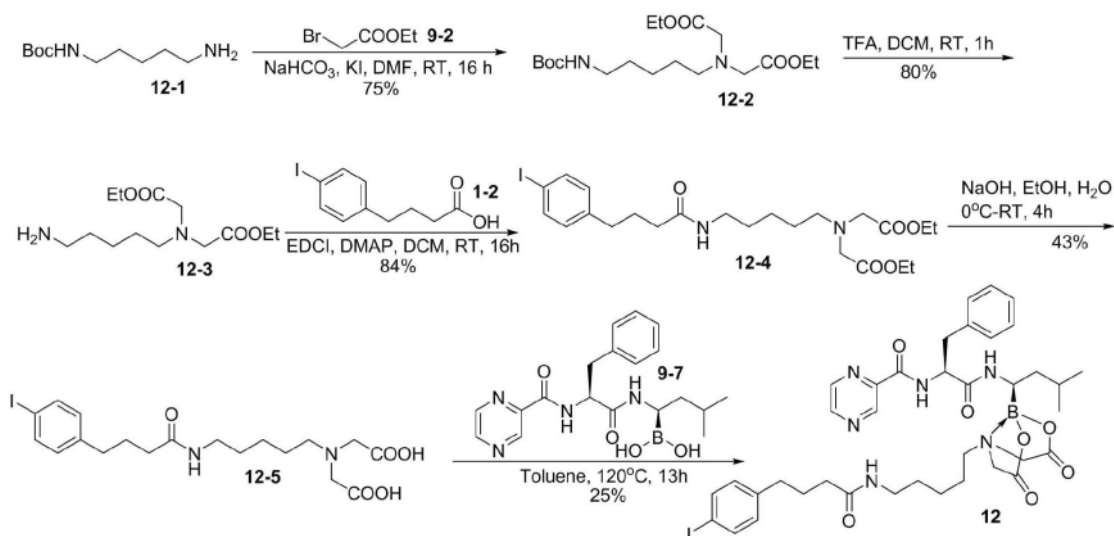
[0113] 第5步:在120℃下,将化合物11-5(120mg,0.259mmol)和化合物9-7(83mg,0.216mmol)在甲苯(5mL)中的混合物搅拌13小时。反应完成后,浓缩该混合物。残余物通过pre-TLC(DCM:乙腈=3:1)纯化,得到11(63mg,产率:35%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.07(s,1H),8.92-8.83(m,2H),8.77-8.70(m,1H),7.74(s,1H),7.63-7.54(m,2H),7.38(d,J=9.8Hz,1H),7.27(dd,J=13.3,7.8Hz,4H),7.19-7.14(m,1H),6.98(d,J=7.7Hz,2H),4.67(d,J=8.4Hz,1H),4.17-4.05(m,2H),3.98(d,J=16.6Hz,1H),3.53(d,J=22.0Hz,2H),3.07(d,J=11.9Hz,6H),2.08(d,J=6.9Hz,2H),1.80-1.70(m,3H),1.57(s,2H),1.42(t,J=13.1Hz,2H),1.21(d,J=18.3Hz,2H),0.82(dd,J=22.8,6.3Hz,6H)。LCMS:m/z计算C₃₆H₄₄BN₆O₇:810.50;得到:811.63[M+H]⁺。

实施例12

N-((S)-1-(((R)-1-(6-(5-(4-(4-碘代苯基)丁酰胺基)戊基)-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧氮杂硼烷-2-基)-3-甲基丁基)氨基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(12)



合成方案12



[0114] 第1步:在室温下,将化合物12-1(500mg,2.47mmol)、NaHCO₃(2.1g,24.9mmol)、KI

(410mg, 2.47mmol) 和化合物9-2 (4.1g, 24.5mmol) 在DMF (10mL) 中的混合物搅拌16小时。反应完成后, 将混合物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 中分配。用盐水 (50mL) 洗涤有机层, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化(用15%EtOAc的石油醚溶液洗脱), 得到化合物12-2 (700mg, 产率: 75%), 为无色油状物。TLC (DCM:MeOH/10:1):R_f (化合物12-1) = 0.2; TLC (石油醚:EtOAc/2:1):R_f (化合物12-2) = 0.55。

[0115] 第2步: 在室温下, 将化合物12-2 (700mg, 1.87mmol) 和TFA (4mL) 在DCM (4mL) 中的溶液搅拌1小时。反应完成后, 将混合物浓缩, 得到化合物12-3 (760mg, 产率: 80%), 为无色油状, 其无需进一步纯化直接用于下一步。TLC (石油醚:EtOAc/2:1):R_f (化合物12-2) = 0.55; TLC (DCM:MeOH/5:1):R_f (化合物12-3) = 0.18。

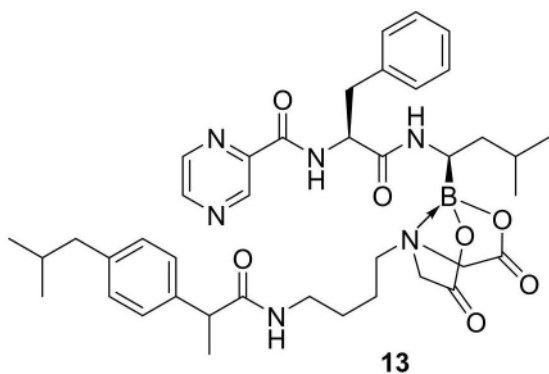
[0116] 第3步: 在室温下, 将粗化合物12-3 (660mg, 1.51mmol)、化合物1-2 (488mg, 1.68mmol)、EDCI (540mg, 2.82mmol) 和DMAP (23mg, 0.189mmol) 在DCM (10mL) 中的混合物搅拌16小时。反应完成后, 将混合物在EtOAc (50mL) 和水 (20mL) 中分配。用1N HCl (50mL x 2)、饱和Na₂CO₃溶液和盐水 (50mL) 洗涤有机层, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到无色油状化合物12-4 (700mg, 产率: 84%), 其无需进一步纯化直接用于下一步。TLC (石油醚:EtOAc/2:1):R_f (化合物12-3) = 0.5; R_f (化合物12-4) = 0.2。

[0117] 第4步: 在室温下, 将化合物12-4 (700mg, 1.28mmol) 和NaOH (270mg, 6.75mmol) 在乙醇 (10mL) 和H₂O (5mL) 中的混合物搅拌4小时。反应完成后, 浓缩该混合物以除去有机溶剂。将剩余的水溶液调节至pH=2, 并通过反相快速色谱法 (C18柱, 用乙腈和水洗脱, TFA条件) 直接纯化, 得到化合物12-5 (270mg, 产率: 43%), 为白色固体。LCMS:m/z计算C₁₉H₂₇IN₂O₅: 490.34; 得到: 491.30[M+H]⁺。

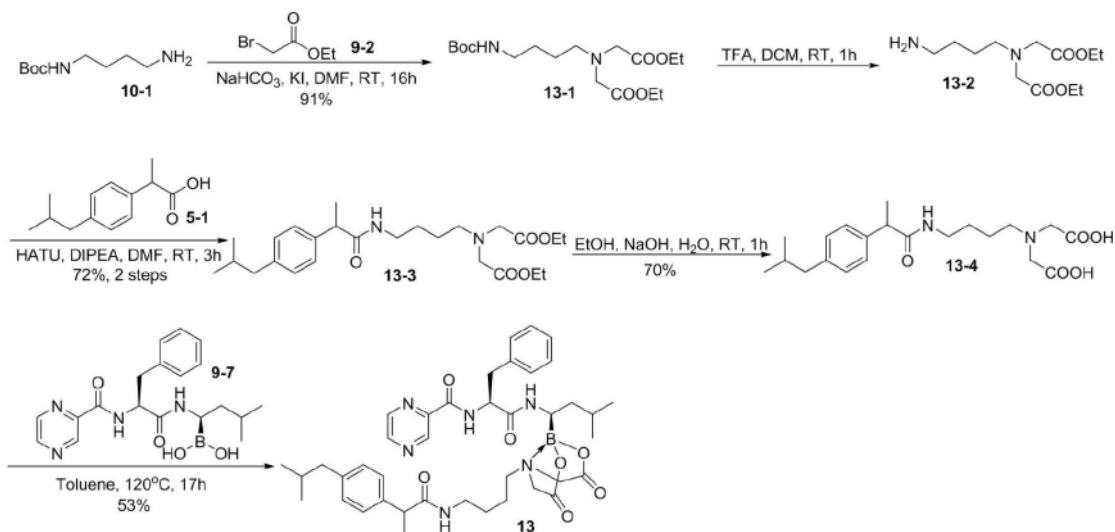
[0118] 第5步: 在120℃下, 将化合物12-5 (153mg, 0.312mmol) 和化合物9-7 (100mg, 0.260mmol) 在甲苯 (5mL) 中的混合物搅拌13小时。反应完成后, 浓缩该混合物。残余物通过pre-TLC (DCM:乙腈=3:1) 纯化, 得到12 (67mg, 产率: 25%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.05 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.94-8.82 (m, 2H), 8.71 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (dd, J=8.1, 2.8Hz, 2H), 7.35 (d, J=10.1Hz, 2H), 7.30-7.21 (m, 4H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.96 (dd, J=8.4, 2.8Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.15 (dd, J=17.5, 3.0Hz, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.93 (dd, J=16.8, 3.0Hz, 1H), 3.05 (d, J=8.4Hz, 6H), 2.03 (d, J=8.1Hz, 2H), 1.75 (d, J=8.0Hz, 2H), 1.54 (s, 4H), 1.41 (d, J=9.9Hz, 3H), 1.15 (s, 4H), 0.83 (dd, J=6.6, 3.1Hz, 3H), 0.79 (dd, J=6.6, 3.1Hz, 3H)。LCMS:m/z计算C₃₈H₄₈BiN₆O₇: 838.55; 得到: 839.50 [M+H]⁺。

实施例13

N-((2S)-1-(((1R)-1-(6-(4-(2-(4-异丁基苯基)丙酰胺基)丁基)-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧氮杂硼烷-2-基)-3-甲基丁基)氨基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)吡嗪-2-甲酰胺 (13)



合成方案13



[0119] 第1步:在室温下,将化合物10-1(2g,10.62mmol)、化合物9-2(17.7g,106.23mmol)、 NaHCO_3 (8.92g,106.23mmol)和KI(1.76g,10.62mmol)在DMF(20mL)中的混合物搅拌16小时。反应混合物经EtOAc(100mL)稀释,用水(100mL)洗涤。用盐水洗涤有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化(用30%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物13-1(3.5g,产率:91%),为黄色油状物。

[0120] 第2步:在室温下,向化合物13-1(2g,5.55mmol)在DCM(16mL)中的溶液加入TFA(4mL),并将混合物搅拌1小时。反应完成后,浓缩该混合物,得到粗化合物13-2(3g),其直接用于下一步。

[0121] 第3步:在室温下,将化合物5-1(1.14g,5.53mmol)、HATU(3.15g,8.29mmol)和DIPEA(1.37mL,8.29mmol)在DMF(2mL)中的混合物搅拌10分钟。加入化合物13-2(3g,来自第2步的粗产物)并将混合物搅拌3小时。反应完成后,混合物经EtOAc(50mL)稀释,并用水(50mL)洗涤。用盐水洗涤有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。粗产物通过反相快速色谱法(C18柱,用乙腈和 H_2O 洗脱,HC1条件)纯化,得到化合物13-3(1.8g,2步后的产率:72%)。LCMS: m/z 计算 $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$:448.29;得到:473.32[M+H]⁺。

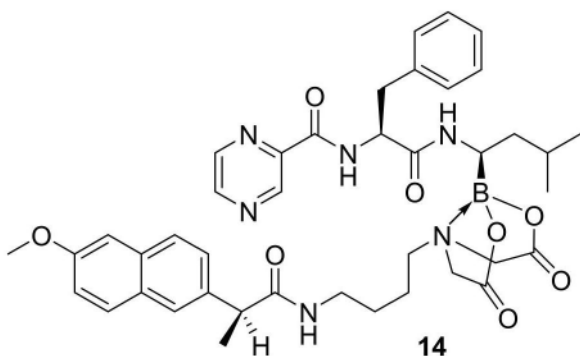
[0122] 第4步:向化合物13-3(1.8g,4.01mmol)在乙醇(8mL)和 H_2O (4mL)中的混合物中加入LiOH(336.7mg,20.06mmol)。在室温下搅拌该混合物1小时。反应完成后,用1N HCl将混合物调节至pH=3并浓缩。粗产物通过反相快速色谱(C18柱,用乙腈和 H_2O 洗脱,HC1条件)纯化,得到化合物13-4(1.1g,产率:70%)。LCMS: m/z 计算 $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$:392.50;得到:393.33[M+

H]⁺.

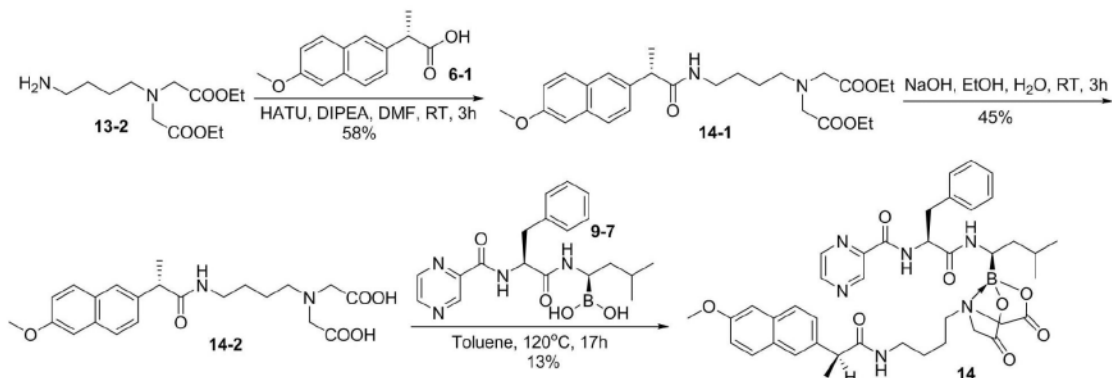
[0123] 第5步:在120℃下,将化合物13-4(1g,0.36mmol)和化合物9-7(115mg,0.30mmol)在甲苯(15mL)中的混合物搅拌17小时。反应完成后,浓缩该混合物。粗产物通过硅胶柱纯化(用30%乙腈的DCM溶液洗脱),得到化合物13(1g,产率:53%),为浅黄色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.09(dd,J=3.8,1.5Hz,1H),8.92-8.85(m,2H),8.73(ddd,J=5.1,2.5,1.5Hz,1H),7.97(td,J=5.8,2.1Hz,1H),7.35(dd,J=9.9,6.0Hz,1H),7.31-7.15(m,7H),7.06(d,J=7.9Hz,2H),4.73-4.63(m,1H),4.12(dd,J=17.4,3.6Hz,1H),4.03(dd,J=17.3,1.7Hz,1H),3.98-3.89(m,1H),3.56(qd,J=8.1,7.0,3.5Hz,2H),3.48(dd,J=16.7,8.7Hz,1H),3.15-2.97(m,6H),2.38(d,J=7.2Hz,2H),1.78(dp,J=13.5,6.7Hz,1H),1.62-1.50(m,2H),1.50-1.40(m,2H),1.40-1.33(m,2H),1.32(dd,J=7.0,1.4Hz,3H),1.21(ddt,J=13.7,10.2,4.5Hz,1H),0.92-0.74(m,12H)。LCMS:m/z计算C₄₀H₅₃BN₆O₇:740.41;得到:742.01[M+H]⁺。

实施例14

N-((S)-1-(((R)-1-(6-(4-((S)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰胺基)丁基)-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧氮杂硼烷-2-基)-3-甲基丁基)氨基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(14)



合成方案14



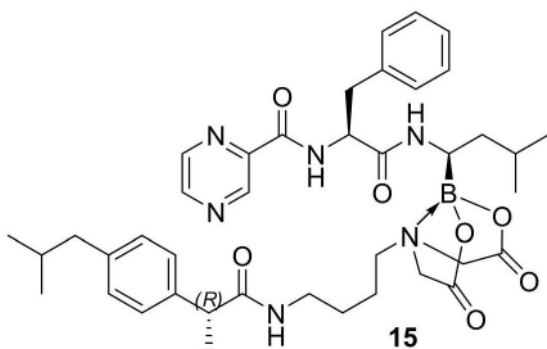
[0124] 第1步:在室温下,将化合物6-1(254mg,1.11mmol)、DIPEA(445mg,3.45mmol)、化合物13-2(415mg,粗产物,约70%纯度,1.12mmol)和HATU(787mg,2.07mmol)在DMF(3mL)中的混合物搅拌3小时。反应完成后,将混合物在EtOAc(50mL)和水(50mL)中分配。用盐水洗涤有机层,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。粗产物通过反相快速色谱法纯化(C18柱,用乙腈和水洗脱,HCl条件)。将所需组分冻干,得到化合物14-1(380mg,产率:58%)。LCMS:m/z计算C₂₆H₃₆N₂O₆:472.3;得到:473.32[M+H]⁺。

[0125] 第2步:在室温下,将化合物14-1(380mg,0.80mmol)和NaOH(160mg,4.01mmol)在乙醇(5mL)和H₂O(5mL)中的混合物搅拌3小时。反应完成后,用1N HCl将混合物调节至pH=7。将所得混合物浓缩并通过反相快速色谱法纯化(C18柱,用乙腈和水洗脱,HCl条件)。将所需组分冻干,得到化合物14-2(150mg,产率:45%)。LCMS:m/z计算C₂₆H₃₆N₂O₆:416.19;得到:417.13.[M+H]⁺

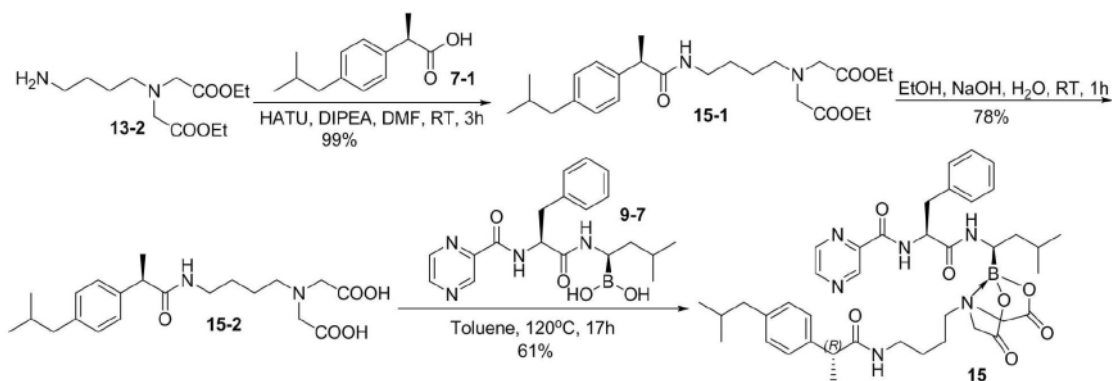
[0126] 第3步:在120℃下,将化合物14-2(150mg,0.36mmol)和化合物9-7(115mg,0.30mmol)在甲苯(3mL)中的混合物搅拌17小时。反应完成后,浓缩该混合物以除去有机溶剂。粗产物通过pre-HPLC(C18柱,用乙腈和H₂O洗脱,中性条件)纯化,得到化合物14(30mg,产率:13%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.05(d,J=4.0Hz,1H),8.86(d,J=13.7Hz,2H),8.68(s,1H),8.05(d,J=6.4Hz,1H),7.72(dt,J=13.6,6.0Hz,3H),7.47-7.40(m,1H),7.34(d,J=9.1Hz,1H),7.28-7.19(m,5H),7.18-7.08(m,2H),4.66(s,1H),4.09(d,J=17.7Hz,1H),3.98(d,J=17.5Hz,1H),3.88(d,J=14.9Hz,1H),3.83(d,J=4.3Hz,3H),3.71(s,2H),3.06(s,6H),1.53(s,2H),1.39(q,J=13.4,9.6Hz,6H),1.28-1.12(m,4H),0.83(t,J=5.2Hz,3H),0.79(t,J=5.5Hz,3H)。LCMS:m/z计算C₄₁H₄₉BN₆O₈:764.37;得到:765.43.[M+H]⁺。

实施例15

N-((S)-1-(((R)-1-(6-(4-((R)-2-(4-异丁基苯基)丙酰胺基)丁基)-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧氮杂硼烷-2-基)-3-甲基丁基)氨基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(15)



合成方案15



[0127] 第1步:在室温下,将化合物7-1(143mg,0.69mmol)、HATU(396mg,1.04mmol)和DIPEA(224mg,1.73mmol)在DMF(2mL)中的混合物搅拌10分钟,加入化合物13-2(300mg,粗产物,约70%纯度,0.81mmol)。在室温下搅拌3小时后,混合物经EtOAc(20mL)稀释,用水(20mL)洗涤。用盐水洗涤有机层,经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。粗产物通过反相快速色谱

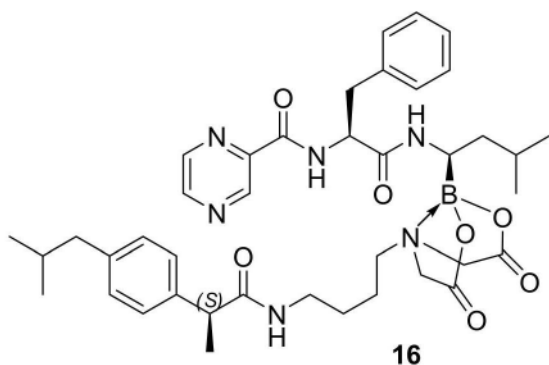
法(C18柱,用乙腈和H₂O洗脱,HC1条件)纯化,得到化合物15-1(307mg,产率:99%)。LCMS:m/z计算C₂₅H₄₀N₂O₅:448.60;得到:449.62[M+H]⁺。

[0128] 第2步:向化合物15-1(337mg,0.75mmol)在乙醇(2mL)和H₂O(2mL)中的混合物中加入LiOH·H₂O(157.6mg,3.76mmol)。然后在室温下搅拌该混合物1小时。反应完成后,用1N HCl将混合物调节至pH=7并浓缩。粗产物通过反相快速色谱法(C18柱,用乙腈和H₂O洗脱,HC1条件)纯化,得到化合物15-2(231mg,产率:78%)。LCMS:m/z计算C₂₅H₄₀N₂O₅:392.23;得到:393.33[M+H]⁺。

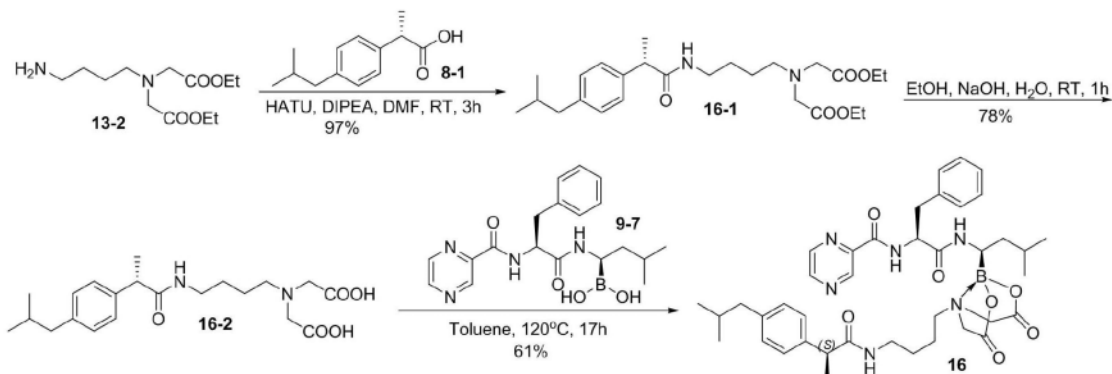
[0129] 第3步:在120°C下,将化合物15-2(100mg,0.25mmol)和化合物9-7(81.6mg,0.21mmol)在甲苯(5mL)中的混合物搅拌17小时。反应完成后,浓缩该混合物。粗产物通过pre-TLC(SiO₂,乙腈/DCM=1/3)纯化,得到化合物15(97mg,产率:61%),为白色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.09(d,J=1.5Hz,1H),8.92-8.86(m,2H),8.74(dd,J=2.5,1.5Hz,1H),7.97(t,J=5.8Hz,1H),7.34(d,J=9.8Hz,1H),7.31-7.27(m,2H),7.27-7.23(m,2H),7.22-7.19(m,2H),7.19-7.15(m,1H),7.08-7.03(m,2H),4.68(q,J=7.7Hz,1H),4.11(d,J=17.4Hz,1H),4.03(d,J=17.3Hz,1H),3.92(d,J=16.7Hz,1H),3.56(qd,J=6.9,3.1Hz,2H),3.49(d,J=16.8Hz,1H),3.13-2.98(m,6H),2.38(d,J=7.1Hz,2H),1.78(hept,J=6.8Hz,1H),1.57(ddt,J=13.7,6.7,3.6Hz,2H),1.49-1.34(m,4H),1.32(d,J=7.1Hz,3H),1.20(ddd,J=17.2,10.2,5.0Hz,1H),0.83(dt,J=13.6,6.9Hz,12H)。LCMS:m/z计算C₄₀H₅₃BN₆O₇:740.41;得到:741.94[M+H]⁺。

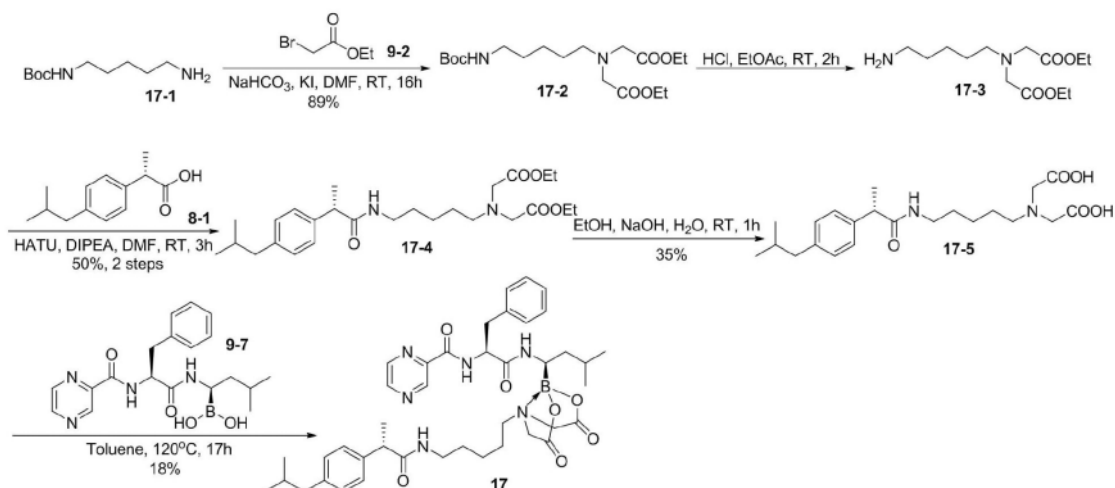
实施例16

N-((S)-1-(((R)-1-(6-(4-((S)-2-(4-异丁基苯基)丙酰胺基)丁基)-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧氮杂硼烷-2-基)-3-甲基丁基)氨基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(16)



合成方案16





[0133] 第1步:向化合物17-1 (1.0g, 4.94mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中加入NaHCO₃ (4.15g, 49.39mmol)、KI (820mg, 4.93mmol) 和化合物9-2 (4.13g, 24.73mmol)。在室温下搅拌该混合物16小时。反应完成后,将混合物在EtOAc (100mL) 和水 (100mL) 中分配。用盐水洗涤有机层,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。残留物通过硅胶柱纯化(用30%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物17-2 (1.66g, 产率:89%)。

[0134] 第2步:在室温下,将化合物17-2 (1g, 2.67mmol) 在4N HCl (EtOAc溶液, 10mL) 和MeOH (0.5mL) 中的混合物搅拌2小时。反应完成后,浓缩该混合物,得到化合物17-3 (1g, 粗产物),其无需进一步纯化直接用于下一步。

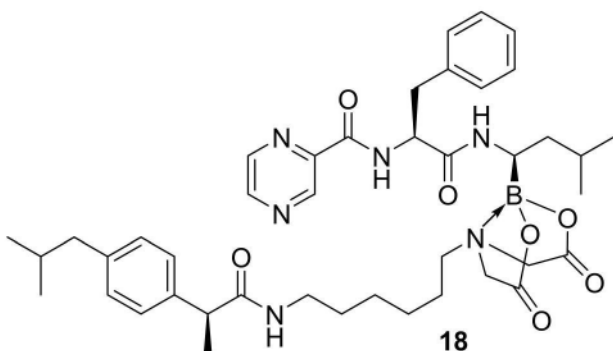
[0135] 第3步:在室温下,将化合物17-3 (200mg, 0.673mmol)、化合物8-1 (660mg, 3.20mmol)、DIPEA (862mg, 6.68mmol) 和HATU (1.52g, 3.99mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液搅拌3小时。反应完成后,将混合物用EtOAc (50mL) 稀释,并用水 (50mLx 2) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化(用30%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物17-4 (623mg, 2步后的产率:50%)。LCMS:m/z 计算C₂₆H₄₂N₂O₅: 462.63; 得到: 463.95 [M+H]⁺。

[0136] 第4步:在0℃下,向化合物17-4 (620mg, 1.34mmol) 在EtOH (6mL) 和H₂O (3mL) 中的溶液中加入NaOH (214mg, 5.36mmol), 并在室温下搅拌该反应物1小时。将混合物浓缩,并在0℃下用1NHCl调节至pH=2。含水混合物通过反相快速色谱法纯化(C18柱, 用55%乙腈水溶液洗脱, HCl条件)。将所需组分冻干,得到化合物17-5 (209mg, 产率:35%), 为白色固体。LCMS:m/z 计算C₂₂H₃₄N₂O₅: 406.52; 得到: 407.83 [M+H]⁺。

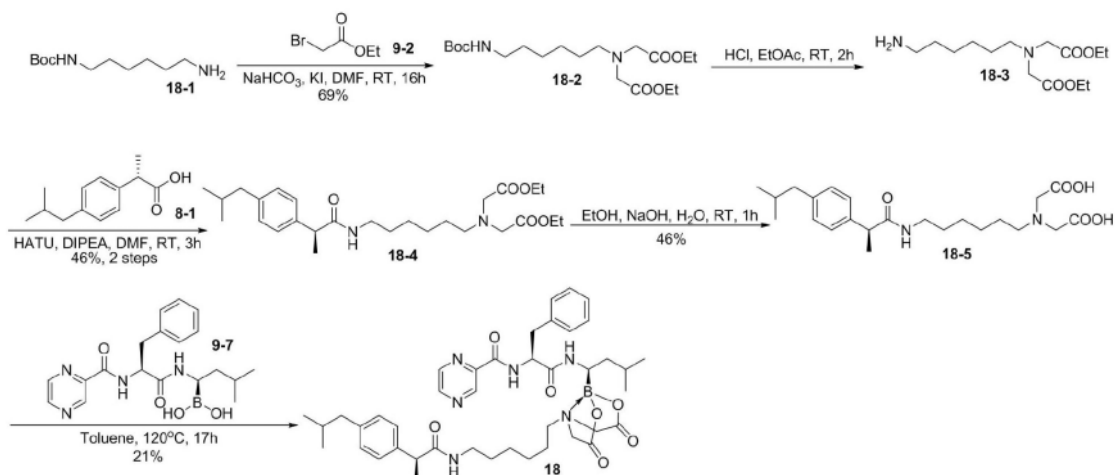
[0137] 第5步:在120℃下,将化合物17-5 (172mg, 0.388mmol) 和化合物9-7 (149mg, 0.388mmol) 在甲苯 (3mL) 中的混合物搅拌17小时。反应完成后,浓缩该混合物。粗产物通过pre-TLC (乙腈:二氯甲烷=1:3) 纯化,得到17 (55mg, 产率:18%), 为白色固体。LCMS:m/z 计算C₄₁H₅₅BN₆O₇: 754.74; 得到: 755.93 [M+H]⁺。

实施例18

N-((S)-1-(((R)-1-(6-(6-((S)-2-(4-异丁基苯基)丙酰胺基)己基)-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧氮杂硼烷-2-基)-3-甲基丁基)氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)吡嗪-2-甲酰胺 (18)



合成方案18



[0138] 第1步:向化合物18-1 (1.0g, 4.62mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中加入 NaHCO_3 (3.88g, 46.18mmol)、KI (767mg, 4.59mmol) 和化合物9-2 (3.86g, 23.11mmol)。在室温下搅拌该混合物16小时。反应完成后,将混合物在EtOAc (100mL) 和水 (100mL) 中分配。用盐水洗涤有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残留物通过硅胶柱纯化(用30% EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物18-2 (1.24g, 产率:69%)。

[0139] 第2步:在室温下,将化合物18-2 (700mg, 1.80mmol) 在4N HCl (EtOAc溶液, 7mL) 和MeOH (0.5mL) 中的混合物搅拌2小时。反应完成后,浓缩该混合物,得到化合物18-3 (622mg, 粗产物),其无需进一步纯化直接用于下一步。

[0140] 第3步:在室温下,将化合物18-3 (622mg, 粗产物)、化合物8-1 (371mg, 1.79mmol)、DIPEA (581mg, 4.50mmol) 和HATU (1.03g, 2.70mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液搅拌3小时。反应完成后,将混合物经EtOAc (50mL) 稀释,并用水 (50mL x 2) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化(用30% EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物18-4 (403mg, 2步后的产率:46%)。LCMS: m/z 计算 $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5$: 476.66; 得到: 478.01 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

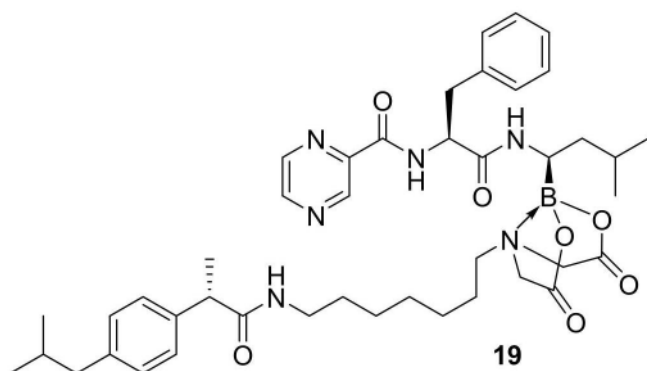
[0141] 第4步:在0°C下,向化合物18-4 (403mg, 0.845mmol) 在乙醇 (4mL) 和 H_2O (2mL) 中的溶液中加入NaOH (135mg, 3.37mmol),并在室温下搅拌该反应物1小时。将混合物浓缩,并在0°C下用1NHCl调节至pH=2。含水混合物通过反相快速色谱法纯化(C18柱,用50%乙腈水溶液洗脱,HCl条件)。将所需组分冻干,得到化合物18-5 (181mg, 产率:46%),为白色固体。LCMS: m/z 计算 $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$: 420.55; 得到: 421.76 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0142] 第5步:在120°C下,将化合物18-5 (178mg, 0.389mmol) 和化合物9-7 (149mg, 0.388mmol) 在甲苯 (3mL) 中的混合物搅拌16小时。反应完成后,浓缩该混合物。粗产物通过

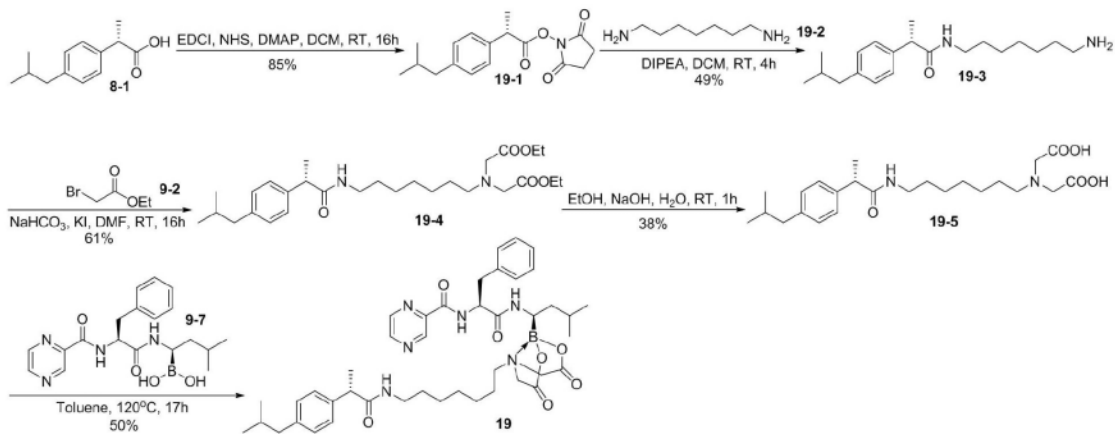
pre-TLC (乙腈:二氯甲烷=1:3) 纯化,得到化合物18 (65mg,产率:21%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.07 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.86 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.72 (dd, J=2.5, 1.5Hz, 1H), 7.87 (t, J=5.5Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 4H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.05 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.67 (td, J=8.4, 6.4Hz, 1H), 4.16 (d, J=17.4Hz, 1H), 4.04 (d, J=17.4Hz, 1H), 3.94 (d, J=16.7Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.46 (d, J=16.7Hz, 1H), 3.09-2.95 (m, 6H), 2.38 (d, J=7.1Hz, 2H), 1.77 (dt, J=13.5, 6.7Hz, 1H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 3H), 1.29 (d, J=7.1Hz, 4H), 1.26-1.15 (m, 5H), 0.83 (td, J=8.3, 6.4Hz, 12H). LCMS: m/z 计算C₄₂H₅₇BN₆O₇: 768.76; 得到: 769.93 [M+H]⁺.

实施例19

N-((S)-1-(((R)-1-(6-(7-((S)-2-(4-异丁基苯基)丙酰胺基)庚基)-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧氮杂硼烷-2-基)-3-甲基丁基)氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)吡嗪-2-甲酰胺 (19)



合成方案19



[0143] 第1步:在室温下,将化合物8-1 (1g, 4.84mmol)、NHS (7.27mmol)、DMAP (60mg, 0.491mmol) 和EDCI (1.86g, 9.73mmol) 在DCM (10mL) 中的混合物搅拌16小时。反应完成后,将混合物用DCM (50mL) 稀释,并用1N HCl (50mL) 和水 (50mL) 洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩,得到化合物19-1 (1.26g, 产率:85%),为白色固体。

[0144] 第2步:向化合物19-2 (996mg, 7.66mmol) 和DIPEA (987mg, 7.65mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中加入化合物19-1 (1.16g, 3.82mmol) 在DCM (6mL) 中的溶液,持续1小时。在室温下搅拌该反应物4小时后,浓缩该混合物。粗产物通过反相快速色谱法纯化 (C18柱, 用80% MeOH 水溶液洗脱, HCl 条件)。浓缩所需组分,得到化合物19-3 (盐酸盐, 667mg, 产率:49%),为无

色油状物。LCMS:计算 $C_{20}H_{34}N_2O$:318.51;得到:319.88[M+H]⁺。

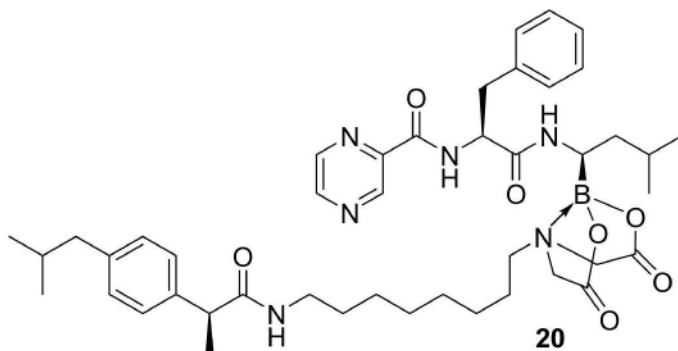
[0145] 第3步:向化合物19-3(665mg,2.08mmol)在DMF(8mL)中的溶液中加入 $NaHCO_3$ (1.75g,20.83mmol)、KI(346mg,2.08mmol)和化合物9-2(1.74g,10.41mmol)。在室温下搅拌该混合物16小时。反应完成后,将混合物在EtOAc(50mL)和水(50mL)中分配。用盐水洗涤有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残留物通过硅胶柱纯化(用50%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物19-4(629mg,产率:61%)。LCMS:m/z计算 $C_{28}H_{46}N_2O_5$:490.69;得到:491.94[M+H]⁺。

[0146] 第4步:在0℃下,向化合物19-4(627mg,1.27mmol)在EtOH(6mL)和 H_2O (3mL)中的溶液中加入NaOH(204mg,5.1mmol),并在室温下搅拌该反应物1小时。将混合物浓缩,并在0℃下用1N HCl调节至pH=2。含水混合物通过反相快速色谱法纯化(C18柱,用55%乙腈水溶液洗脱,HCl条件)。将所需组分冻干,得到化合物19-5(229mg,产率:38%),为白色固体。LCMS:计算 $C_{24}H_{38}N_2O_5$:434.58;得到:435.75[M+H]⁺。

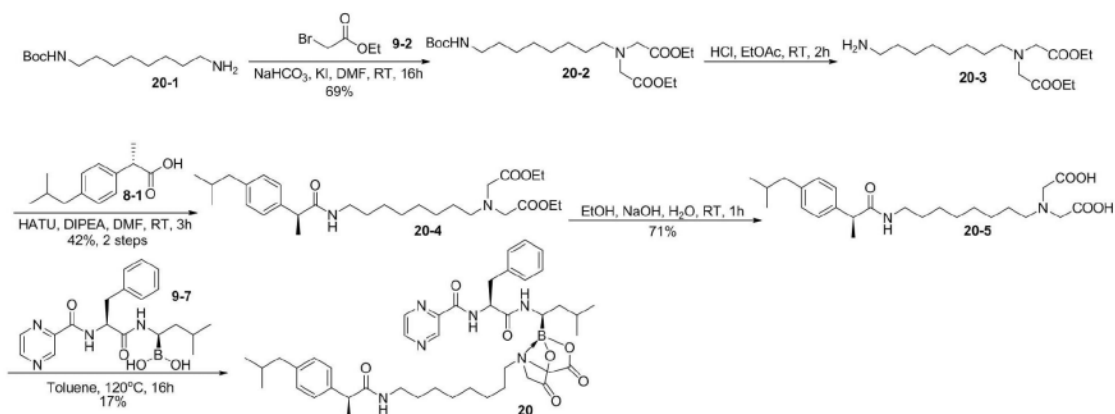
[0147] 第5步:在120℃下,将化合物19-5(195mg,0.414mmol)和化合物9-7(159mg,0.414mmol)在甲苯(5mL)中的混合物搅拌17小时。反应完成后,浓缩该混合物。粗产物通过pre-TLC(乙腈:二氯甲烷=1:3)纯化,得到化合物19(170mg,产率:52%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.07(d,J=1.5Hz,1H),8.90(d,J=8.4Hz,1H),8.86(d,J=2.5Hz,1H),8.72(q,J=1.8Hz,1H),7.86(t,J=5.6Hz,1H),7.35-7.25(m,4H),7.24-7.20(m,2H),7.17(d,J=10.7Hz,2H),7.05(dd,J=8.2,2.0Hz,2H),4.68(td,J=8.3,5.6Hz,1H),4.17(d,J=17.4Hz,1H),4.04(d,J=17.4Hz,1H),3.95(d,J=16.6Hz,1H),3.60-3.50(m,2H),3.47(d,J=17.0Hz,1H),3.10-2.97(m,6H),2.37(dd,J=7.2,2.5Hz,2H),1.78(ddd,J=13.2,6.6,2.2Hz,1H),1.56(dp,J=10.3,3.4Hz,2H),1.42-1.33(m,3H),1.31-1.11(m,11H),0.86-0.80(m,12H)。LCMS:m/z计算 $C_{43}H_{59}BN_6O_7$:782.79;得到:783.86[M+H]⁺。

实施例20

N-((S)-1-(((R)-1-(6-(8-((S)-2-(4-异丁基苯基)丙酰胺基)辛基)-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧氮杂硼烷-2-基)-3-甲基丁基)氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)吡嗪-2-甲酰胺(20)



合成方案20



[0148] 第1步:向化合物20-1 (1.0g, 4.09mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中加入 NaHCO_3 (3.44g, 40.94mmol)、KI (679mg, 4.09mmol) 和化合物9-2 (3.42g, 20.47mmol)。在室温下搅拌该混合物16小时。反应完成后,将混合物在EtOAc (100mL) 和水 (100mL) 中分配。用盐水洗涤有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残留物通过硅胶柱纯化(用30%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物20-2 (1.25g, 产率:69%)。

[0149] 第2步:在室温下,将化合物20-2 (700mg, 1.68mmol) 在4N HCl (EtOAc溶液, 7mL) 和MeOH (0.5mL) 中的混合物搅拌2小时。反应完成后,浓缩该混合物,得到化合物20-3 (637mg, 粗产物),其无需进一步纯化直接用于下一步。

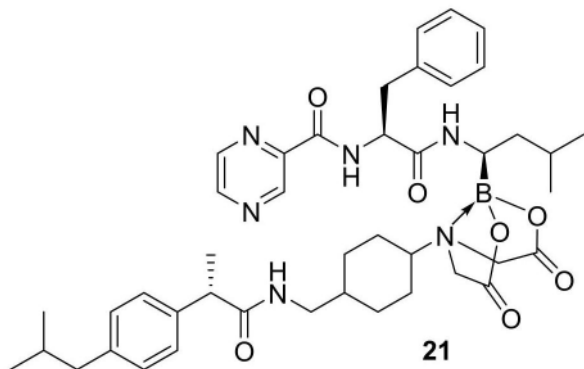
[0150] 第3步:在室温下,将化合物20-3 (637mg, 来自第2步的粗产物)、化合物8-1 (346mg, 1.67mmol)、DIPEA (542mg, 4.20mmol) 和HATU (958mg, 2.52mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液搅拌16小时。反应完成后,混合物经EtOAc (50mL) 稀释,并用水 (50mL x 2) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化(用30%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物20-4 (362mg, 2步后产率:42%)。LCMS:m/z 计算 $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_5$:504.71;得到:506.07[M+H]⁺。

[0151] 第4步:在0°C下,向化合物20-4 (360mg, 0.713mmol) 在EtOH (4mL) 和 H_2O (2mL) 中的溶液中加入NaOH (114mg, 2.85mmol),并在室温下搅拌该反应物1小时。将混合物浓缩,并在0°C下用1NHCl调节至pH=2。含水混合物通过反相快速色谱法纯化(C18柱,用50%乙腈水溶液洗脱,HCl条件)。将所需组分冻干,得到化合物20-5 (247mg, 产率:71%),为白色固体。LCMS:m/z 计算 $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$:448.60;得到:449.95[M+H]⁺。

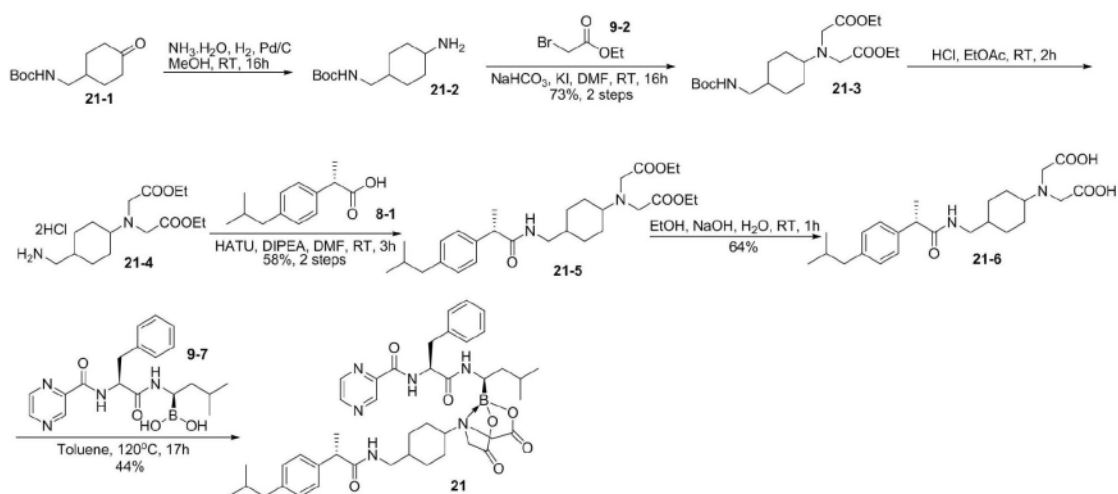
[0152] 第5步:在120°C下,将化合物20-5 (178mg, 0.367mmol) 和化合物9-7 (141mg, 0.366mmol) 在甲苯 (3mL) 中的混合物搅拌16小时。反应完成后,浓缩该混合物。粗产物通过pre-TLC (乙腈:二氯甲烷=1:3) 纯化,得到化合物20 (50mg, 产率:17%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.90 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.86 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.73 (t, J=1.9Hz, 1H), 7.85 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 3H), 7.05 (d, J=7.8Hz, 2H), 4.68 (td, J=8.7, 5.8Hz, 1H), 4.17 (d, J=17.4Hz, 1H), 4.04 (d, J=17.4Hz, 1H), 3.95 (d, J=16.6Hz, 1H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.48 (d, J=16.6Hz, 1H), 3.08-2.97 (m, 6H), 2.38 (d, J=7.1Hz, 2H), 1.78 (dt, J=13.5, 6.7Hz, 1H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.37 (dd, J=21.4, 4.9Hz, 3H), 1.28 (d, J=7.1Hz, 4H), 1.26-1.17 (m, 9H), 0.83 (q, J=8.5, 7.5Hz, 12H)。LCMS:m/z 计算 $\text{C}_{44}\text{H}_{61}\text{N}_6\text{O}_7$:796.82;得到:797.99[M+H]⁺。

实施例21

N-((S)-1-(((R)-1-(6-(4-((S)-2-(4-异丁基苯基)丙酰胺基)甲基)环己基)-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧氮杂硼烷-2-基)-3-甲基丁基)氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)吡嗪-2-甲酰胺 (21)



合成方案21



[0153] 第1步:室温下,将化合物21-1 (700mg, 3.07mmol)、10w%Pd/C (350mg) 和氢氧化铵 (28%, 9.5mL) 在MeOH (10mL) 中的混合物用氢气吹扫3次,并在氢气环境中搅拌16小时。将混合物浓缩,得到无色油状的化合物21-2 (746mg, 粗产物),其无需进一步纯化直接用于下一步。

[0154] 第2步:向化合物21-2 (380mg, 1.66mmol) 的DMF (5mL) 溶液中加入NaHCO₃ (1.39g, 16.54mmol), KI (275mg, 1.65mmol) 和化合物9-2 (1.38g, 8.26mmol)。在室温下搅拌该混合物16小时。反应完成后,将混合物在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 中分配。用盐水洗涤有机层,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。残留物通过硅胶柱纯化(用20%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物21-3 (490mg, 2步后的产率:73%)。

[0155] 第3步:在室温下,将化合物21-3 (480mg, 1.19mmol) 在4N HCl (EtOAc溶液, 5mL) 中的混合物搅拌2小时。反应完成后,浓缩该混合物,得到化合物21-4 (450mg, 粗产物),其无需进一步纯化即用于下一步。

[0156] 第4步:在室温下,将化合物21-4 (450mg)、化合物8-1 (297mg, 1.43mmol)、DIPEA (390mg, 3.02mmol) 和HATU (684mg, 1.79mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液搅拌16小时。反应完成后,将混合物用EtOAc (50mL) 稀释,并用水 (50mL x 2) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化(用30%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化

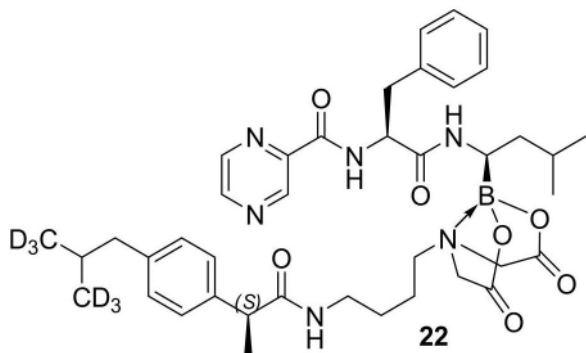
合物21-5 (339mg, 产率: 58%)。¹H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 7.17 (d, J=7.1Hz, 2H), 7.11 (d, J=7.6Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.14 (q, J=7.1Hz, 4H), 3.52 (s, 4H), 3.49 (d, J=7.9Hz, 1H), 2.99 (q, J=6.0Hz, 2H), 2.57 (t, J=11.6Hz, 1H), 2.45 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.83 (d, J=8.2Hz, 3H), 1.76 (s, 1H), 1.60 (d, J=12.7Hz, 2H), 1.50 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.1Hz, 8H), 1.11 (q, J=12.0Hz, 2H), 0.91-0.87 (m, 6H)。LCMS: m/z 计算 $C_{28}H_{44}N_2O_5$: 488.67; 得到: 489.75 [M+H]⁺。

[0157] 第5步: 在0℃下, 向化合物21-5 (337mg, 0.689mmol) 在乙醇 (3mL) 和H₂O (1.5mL) 中的溶液中加入NaOH (110mg, 2.75mmol)。在室温下搅拌该反应物1小时。将混合物浓缩并用1N HCl在0℃下调节至pH=2。含水混合物通过反相快速色谱法纯化 (C18柱, 用55%乙腈水溶液洗脱, HCl条件)。将所需组分冻干, 得到化合物21-6 (207mg, 产率: 64%), 为白色固体。

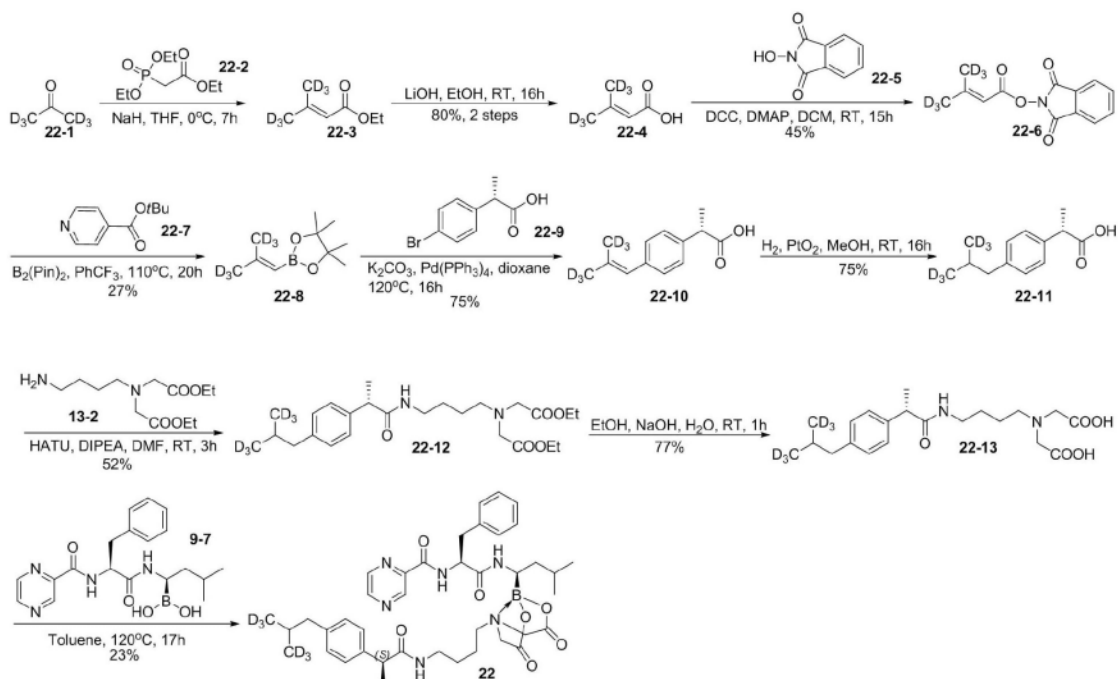
[0158] 第6步: 在120℃下, 将化合物21-6 (155mg, 0.33mmol) 和化合物9-7 (127mg, 0.33mmol) 在甲苯 (3mL) 中的混合物搅拌16小时。反应完成后, 浓缩该混合物。粗产物通过 pre-TLC 纯化 (乙腈: 二氯甲烷=1:3), 得到化合物21 (115mg, 产率: 44%), 为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.89-8.85 (m, 2H), 8.73 (dd, J=2.5, 1.5Hz, 1H), 7.92 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.46 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.25 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.31 (d, J=17.9Hz, 1H), 3.84 (dd, J=17.0, 6.7Hz, 2H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.25 (d, J=16.4Hz, 2H), 3.07 (d, J=7.6Hz, 2H), 2.86 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.39 (d, J=7.1Hz, 2H), 1.77 (dt, J=13.7, 6.8Hz, 1H), 1.74-1.62 (m, 3H), 1.61-1.36 (m, 6H), 1.31 (d, J=7.1Hz, 4H), 1.16 (ddd, J=13.7, 10.4, 2.9Hz, 1H), 1.09-0.97 (m, 1H), 0.86 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6Hz, 6H), 0.78 (d, J=6.4Hz, 3H)。LCMS: m/z 计算 $C_{43}H_{57}BN_6O_7$: 780.77; 得到: 782.00 [M+H]⁺。

实施例22

N-((S)-1-(((R)-3-甲基-1-(6-(4-((S)-2-(4-(2-(甲基-d₃)丙基-3,3,3-d₃)苯基)丙酰胺基)丁基)-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧氮杂硼烷-2-基)丁基)氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)吡嗪-2-甲酰胺 (22)



合成方案22



[0159] 第1步:在0°C下、氮气环境中,将NaH(矿物油中的60%,9.35g,233mmol)在10分钟内分批加入到化合物22-2(63g,281mmol)在无水THF(250mL)中的溶液中。0°C下搅拌1小时后,在15分钟内向其中缓慢加入氘代丙酮22-1(10g,156mmol)。然后将反应升温至室温,再搅拌6小时。该混合物经饱和 NH_4Cl 溶液(300mL)淬灭,用异丙醚(300mL x 2)萃取。用无水 Na_2SO_4 干燥有机层,过滤并浓缩,得到化合物22-3(22g,粗产物),无需进一步纯化直接用于下一步。

[0160] 第2步:在0°C下,将2N LiOH(270mL,540mmol)加入到化合物22-3(22g,来自第1步的粗产物)在EtOH(150mL)中的混合物中。在室温下搅拌该反应物16小时。将所得混合物冷却至0°C,并用6N HCl水溶液调节至pH=2。该混合物经异丙醚(200mL x 2)萃取。用无水 Na_2SO_4 干燥有机层,过滤并浓缩,得到化合物22-4(13.4g,2步后产率80%),其无需进一步纯化直接用于下一步。

[0161] 第3步:在0°C下,向化合物22-4(3g,28.2mmol)、化合物22-5(6.92g,42.4mmol)和DMAP(170mg,1.39mmol)在DCM(50mL)中的溶液中加入DCC(8.75g,42.4mmol)。在室温下搅拌该反应物15小时。将混合物浓缩,通过硅胶柱纯化(用20%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物22-6(3.2g,产率:45%),为白色固体。

[0162] 第4步:将化合物22-6(2.3g,9.15mmol)、化合物22-7(330mg,1.84mmol)和 $B_2(\text{Pin})_2$ (4.65g,18.3mmol)在无水 PhCF_3 (23mL)中的混合物用氮气吹扫3次,并在110°C下搅拌20小时。将混合物浓缩,通过硅胶柱纯化(用3%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物22-8(470mg,产率:27¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 4.98(s,1H),1.19(s,12H)。

[0163] 第5步:在氮气下,将化合物22-8(550mg,2.92mmol)、化合物22-9(736mg,3.21mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (168mg,0.145mmol)和 K_2CO_3 (1.2g,8.68mmol)在二氧六环(6mL)中的混合物在120°C下搅拌16小时。反应完成后,过滤混合物并浓缩。粗产物通过反相快速色谱法纯化(C18柱,用50%乙腈水溶液洗脱,TFA条件)。将所需组分冻干,得到化合物22-10(460mg,产率:75%),为无色浆液。

[0164] 第6步:将化合物22-10(460mg, 2.18mmol)和PtO₂(50mg, 0.22mmol)在MeOH(5mL)中的混合物在氢气环境中搅拌16小时。反应完成后,将混合物用硅藻土过滤并浓缩,得到化合物22-11(350mg, 产率:75%),为无色浆液。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.18(d, J=7.8Hz, 2H), 7.08(d, J=7.8Hz, 2H), 3.60(q, J=7.1Hz, 1H), 2.40(d, J=7.2Hz, 2H), 1.76(t, J=7.2Hz, 1H), 1.32(d, J=7.1Hz, 3H)。

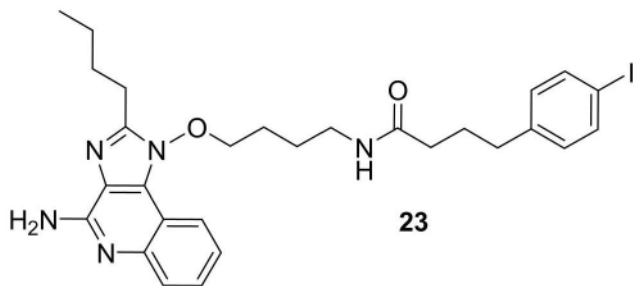
[0165] 第7步:室温下,将化合物13-2(200mg, 0.673mmol)、化合物22-11(95mg, 0.447mmol)、DIPEA(260mg, 2.01mmol)和HATU(300mg, 0.789mmol)在DMF(3mL)中的溶液搅拌16小时。反应完成后,将混合物用EtOAc(30mL)稀释,并用水(30mL x 2)和盐水(30mL)洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化(用20%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物22-12(106mg, 产率:52%)。LCMS:m/z计算C₂₅H₃₄D₆N₂O₅:454.64;得到:455.99[M+H]⁺。

[0166] 第8步:在0℃下,向化合物22-12(100mg, 0.220mmol)在EtOH(2mL)中的溶液中加入2N NaOH(0.44mL, 0.88mmol),并在室温下搅拌反应1小时。将混合物浓缩,并在0℃下用1N HCl调节至pH=2。含水混合物通过反相快速色谱法纯化(C18柱,用35%乙腈水溶液洗脱, HCl条件)。将所需组分冻干,得到化合物22-13(68mg, 产率:75%),为白色固体。

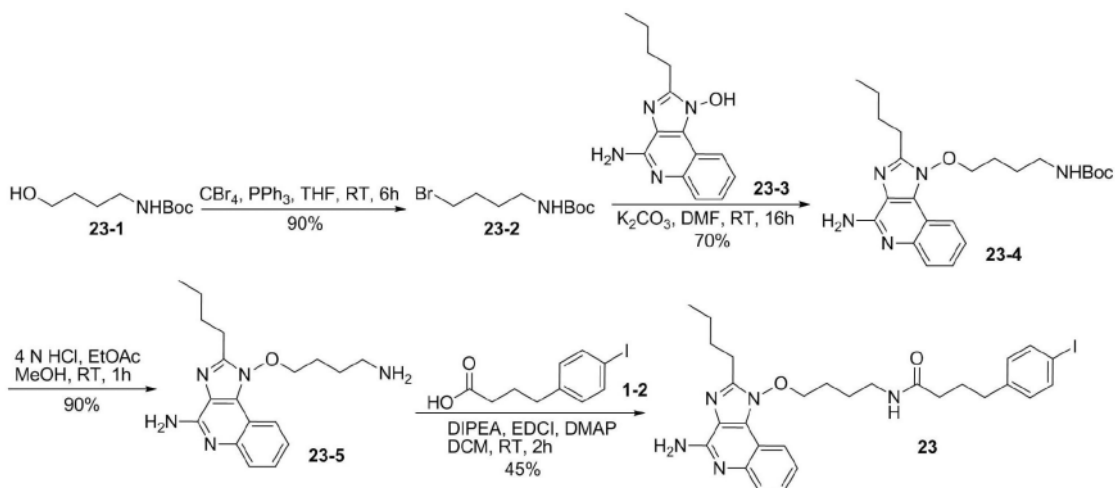
[0167] 第9步:在120℃下,将化合物22-13(60mg, 0.151mmol)和化合物9-7(60mg, 0.156mmol)在甲苯(3mL)中的混合物搅拌16小时。反应完成后,浓缩该混合物。粗产物通过pre-TLC纯化(乙腈:二氯甲烷=1:3),得到化合物22(26mg, 产率:23%),为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.12(s, 1H), 8.90(s, 2H), 8.76(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.38(d, J=9.7Hz, 1H), 7.27(ddt, J=24.5, 17.1, 7.2Hz, 7H), 7.09(d, J=7.7Hz, 2H), 4.72(d, J=7.9Hz, 1H), 4.10(q, J=17.3Hz, 2H), 3.95(d, J=16.6Hz, 1H), 3.58(d, J=8.2Hz, 2H), 3.50(d, J=17.1Hz, 1H), 3.17-3.01(m, 6H), 2.41(d, J=7.0Hz, 2H), 1.78(d, J=8.4Hz, 1H), 1.66-1.54(m, 2H), 1.43(d, J=12.5Hz, 4H), 1.35(d, J=6.8Hz, 3H), 1.20(s, 1H), 0.87(dd, J=16.0, 6.7Hz, 6H)。LCMS:m/z计算C₄₀H₄₇D₆BN₆O₇:746.75;得到:747.5[M+H]⁺。

实施例23

N-(4-((4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)氧基)丁基)-4-(4-碘代苯基)丁酰胺(23)



合成方案23



[0168] 第1步:向化合物23-1 (10.0g, 52.8mmol) 在无水THF (200mL) 中的冰冷溶液中加入 PPh_3 (20.8g, 79.3mmol), 然后加入 CBr_4 (26.3g, 79.3mmol) 在THF (100mL) 中的溶液。将反应物温热至室温并搅拌2小时。将混合物过滤并浓缩。残留物通过硅胶柱纯化(用20%EtOAc的石油醚溶液洗脱), 得到化合物23-2 (12g, 90%), 为无色油状物。

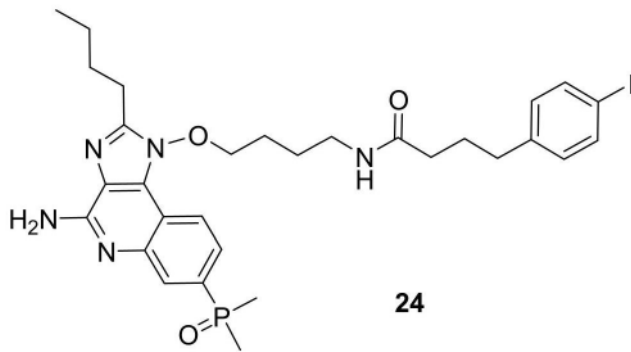
[0169] 第2步:在室温下, 将化合物23-3 (500mg, 1.95mmol)、 K_2CO_3 (540mg, 3.90mmol) 和化合物23-2 (590mg, 2.34mmol) 在DMF (5mL) 中的混合物搅拌16小时。将所得混合物过滤, 用EtOAc (50mL) 洗涤所得滤饼。有机相经冷水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化(用5%MeOH的二氯甲烷溶液洗脱), 得到化合物23-4 (585mg, 产率:70%), 为浅黄色固体。

[0170] 第3步:将4N HCl (EtOAc溶液, 2.5mL) 加入到化合物23-4 (585mg, 1.36mmol) 在EtOAc (2mL) 和MeOH (0.5mL) 中的溶液中。在室温下搅拌该反应物1小时后, 浓缩混合物, 得到化合物23-5 (450mg, 产率:90%), 为白色固体。

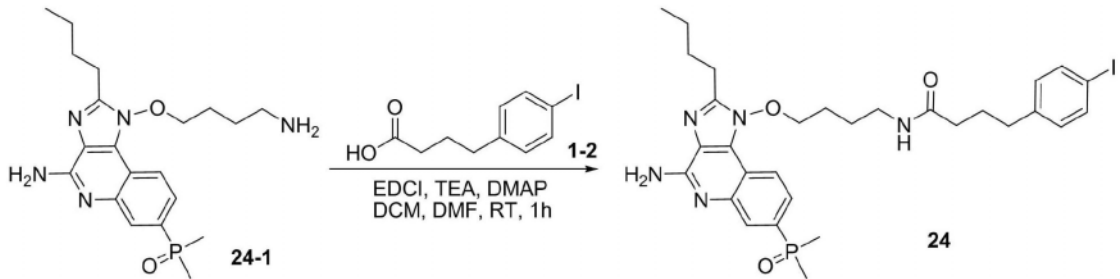
[0171] 第4步:在室温下, 将化合物23-5 (80mg, 0.275mmol)、DIPEA (56mg, 0.434mmol)、DMAP (3mg, 0.024mmol)、EDCI (65mg, 0.340mmol) 和化合物1-2 (80mg, 0.220mmol) 在DCM (5mL) 中的混合物搅拌1小时。反应完成后, 浓缩该混合物。粗产物通过pre-HPLC纯化(用60%乙腈水溶液, HCl条件洗脱), 得到化合物23 (60mg, 产率:45%), 为白色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.19 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.00 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 4.41 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.15 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.00 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.52 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 2.07 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.92 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.82 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.77 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.42 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 0.93 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。LCMS: m/z 计算 $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_2$:599.52; 得到:600.82 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例24

N-(4-((4-氨基-2-丁基-7-(二甲基磷酰基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)氧基)丁基)-4-(4-碘苯基)丁酰胺 (24)



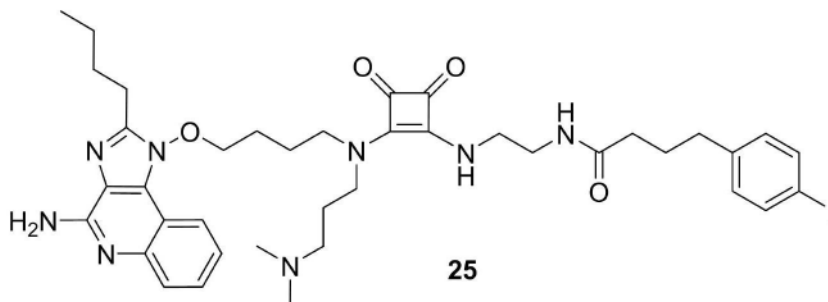
合成方案24



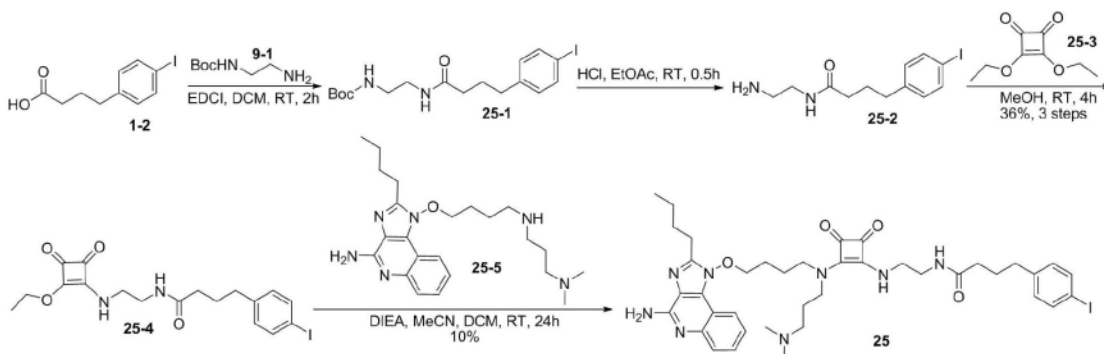
[0172] 第1步:在室温下,将化合物24-1(19mg,0.048mmol)、化合物1-2(28mg,0.0965mmol)、EDCI(36mg,0.188mmol)、DMAP(1mg,0.008mmol)和TEA(10mg,0.099)在DCM(0.5mL)和DMF(0.5mL)中的混合物搅拌1小时。反应完成后,将所得混合物过滤并通过pre-HPLC纯化(用70%乙腈水溶液洗脱;HCl条件)。将组分冻干,得到化合物24(11.2mg,产率:35.8%),为黄色油状物。LCMS:m/z计算 $C_{30}H_{39}IN_5O_3P$:675.55;得到:676.2[M+H]⁺。

实施例25

N-(2-((2-((4-((4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)氧基)丁基)(3-(二甲基氨基)丙基)氨基)-3,4-二氧化代环丁基-1-烯-1-基)氨基)乙基)-4-(4-碘代苯基)丁酰胺(25)



合成方案25



[0173] 第1步:向化合物1-2 (400mg, 1.37mmol) 的DCM (8mL) 溶液中加入EDCI (395mg, 2.06mmol) 和化合物9-1 (243mg, 1.51mmol)。在室温下搅拌2小时后, TLC显示化合物1-2被消耗。用EtOAc稀释该反应混合物, 用1N HCl和饱和碳酸钠、盐水洗涤。用无水 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并减压浓缩, 得到无色油状化合物25-1 (330mg), 直接用于下一步。TLC (石油醚: EtOAc/1:1) : R_f (化合物9-1) = 0.55; R_f (化合物25-1) = 0.37。

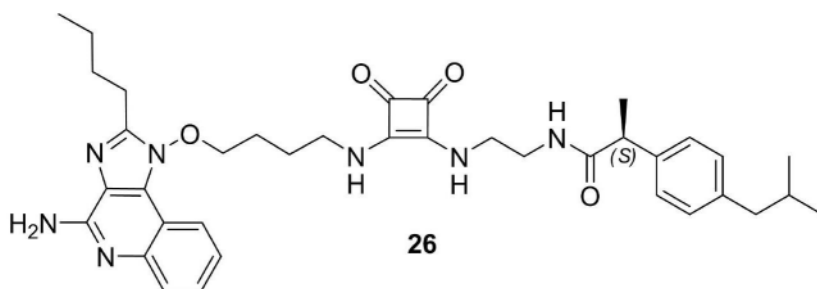
[0174] 第2步:在室温下, 将粗化合物25-1 (330mg) 在HCl/EtOAc (4M, 10mL) 中的混合物搅拌30分钟。反应完成后, 浓缩该混合物。将残余物重新溶解在EtOAc中, 用饱和 Na_2CO_3 溶液洗涤。用无水 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并减压浓缩, 得到无色油状化合物25-2 (225mg), 直接用于下一步。TLC (石油醚: EtOAc/1:1) R_f (化合物25-1) = 0.37; TLC (DCM: MeOH/10:1) : R_f (化合物25-2) = 0.46。

[0175] 第3步:在0℃下, 向化合物25-3 (154mg, 0.905mmol) 的MeOH (5mL) 溶液中滴加化合物25-2 (225mg, 粗产物) 的MeOH (2mL) 溶液。在室温下搅拌4小时后, TLC显示化合物25-2被消耗, 并且形成了具有较低极性的新斑点。真空蒸发该反应混合物, 通过硅胶柱纯化 (用5% MeOH的DCM溶液洗脱), 得到化合物25-4 (230mg, 经过3步后的产率: 36%), 为白色固体。TLC (DCM: MeOH/10:1) : R_f (化合物25-2) = 0.46, R_f (化合物25-4) = 0.58。

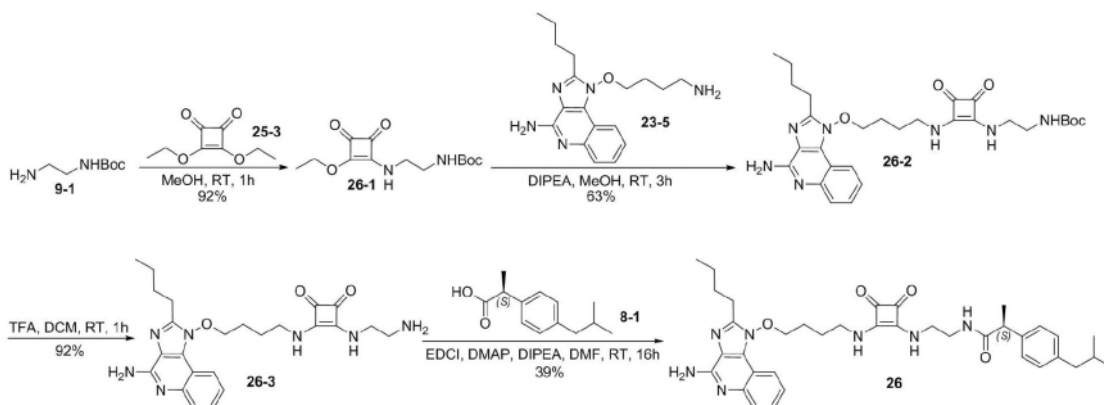
[0176] 第4步:在室温下, 将化合物25-4 (67mg, 0.145mmol)、化合物25-5 (40mg, 0.970mmol) 和DIPEA (40mg, 0.396mmol) 在乙腈 (2mL) 和DCM (2mL) 中的混合物搅拌24小时。LC-MS显示化合物25-5被消耗, 且通过LCMS检测到一个具有所需m/z的新峰。将该反应混合物浓缩, 重新溶解在乙腈和水中, 并通过HPLC纯化 (C18柱, 用乙腈/ H_2O 洗脱, HCl条件)。将所需组分冻干, 得到化合物25 (8mg, 产率: 10%), 为白色粉末。 ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.12 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.36 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.86 (d, J=7.9Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.75 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.35 (d, J=2.4Hz, 2H), 2.99 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.47 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.39 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.16 (d, J=7.7Hz, 2H), 1.98 (d, J=9.8Hz, 2H), 1.85 (dq, J=23.9, 7.5Hz, 8H), 1.49 (d, J=7.6Hz, 2H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.4Hz, 3H)。LCMS: m/z 计算 $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{N}_8\text{O}_4$: 822.79; 得到: 823.4 [M+H] $^+$ 。

实施例26

(S)-N-(2-((2-((4-((4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)氧基)丁基)氨基)-3,4-二氧代环丁基-1-烯-1-基)氨基)乙基)-2-(4-异丁基苯基)丙酰胺 (26)



合成方案26



[0177] 第1步:向化合物25-3(1.06g,6.23mmol)的无水MeOH(10mL)溶液中滴加化合物9-1(1g,6.24mmol)的无水MeOH(10mL)溶液。在室温下搅拌该混合物1小时。反应完成后,混合物经EtOAc(50mL)稀释,用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。粗产物通过色谱柱纯化(用40%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物26-1(1.63g,产率:97%),为无色油状物。

[0178] 第2步:向化合物23-5(339mg,1.03mmol)和DIPEA(333mg,2.58mmol)的无水MeOH(4mL)溶液中滴加化合物26-1(440mg,1.55mmol)的无水MeOH(3mL)溶液。在室温下搅拌该混合物3小时。反应完成后,浓缩该混合物。粗产物通过反相快速色谱法纯化(C18柱,用60%乙腈水溶液洗脱,TFA条件)。将所需组分冻干,得到化合物26-2(TFA盐,445mg,产率:63%),为黄色固体。

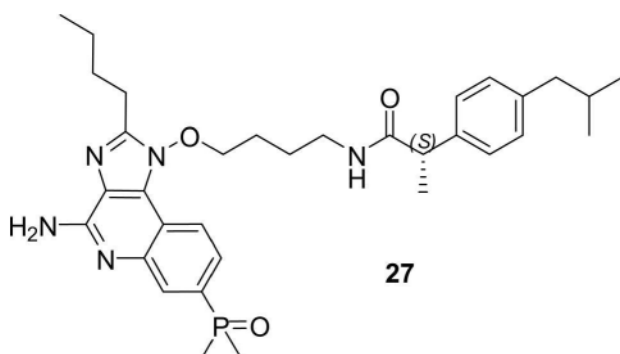
[0179] 第3步:在室温下,将化合物26-2(445mg,0.65mmol)在20%TFA的DCM(3mL)溶液中的混合物搅拌1小时。反应完成后,浓缩该混合物以除去有机溶剂,得到化合物26-3(420mg,产率:92%),为浅黄色浆液。

[0180] 第4步:在室温下,将化合物26-3(100mg,0.148mmol)、化合物8-1(46mg,0.222mmol)、DMAP(2mg,0.016mmol)、DIPEA(57mg,0.442mmol)和EDCI(42mg,0.220mmol)在DMF(2mL)中的混合物搅拌16小时。反应完成后,过滤该混合物并通过pre-HPLC纯化(用50%乙腈水溶液洗脱,HCl条件)。将所需组分冻干,得到化合物26(40mg,产率:39%),为白色固体。 ^1H NMR(600MHz,DMSO- d_6) δ 8.20(dd, $J=8.1,1.4\text{Hz}$,1H),7.85-7.81(m,1H),7.74(ddd, $J=8.4,7.2,1.3\text{Hz}$,1H),7.62(t, $J=7.7\text{Hz}$,1H),7.17(d, $J=7.5\text{Hz}$,2H),7.01(d, $J=7.2\text{Hz}$,2H),4.44(t, $J=6.5\text{Hz}$,2H),3.57-3.43(m,5H),3.28(d, $J=7.0\text{Hz}$,1H),3.12(dd, $J=13.3,6.5\text{Hz}$,1H),3.00(t, $J=7.6\text{Hz}$,2H),2.39-2.31(m,2H),2.01(s,2H),1.82(td, $J=14.1,13.2,6.6\text{Hz}$,4H),1.76(d, $J=4.4\text{Hz}$,1H),1.43(q, $J=7.4\text{Hz}$,2H),1.29(d, $J=7.0\text{Hz}$,3H),0.93(t, $J=7.4\text{Hz}$,3H),0.81(d, $J=6.6\text{Hz}$,6H)。LCMS: m/z 计算 $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{N}_7\text{O}_4$:653.83;得到:

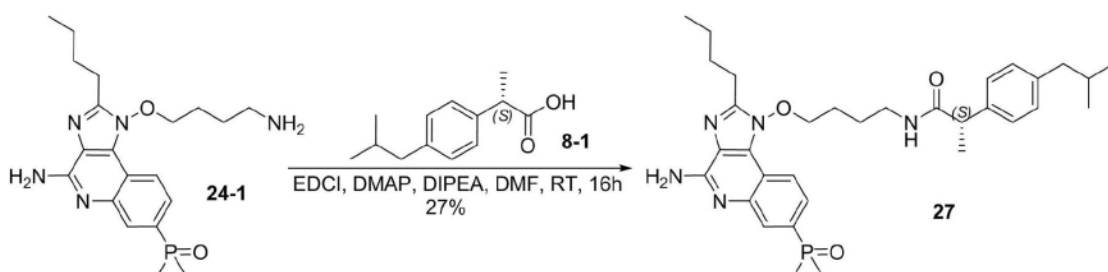
654.88[M+H]⁺.

实施例27

(S)-N-(4-((4-氨基-2-丁基-7-(二甲基磷酰基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)氧基)丁基)-2-(4-异丁基苯基)丙酰胺 (27)



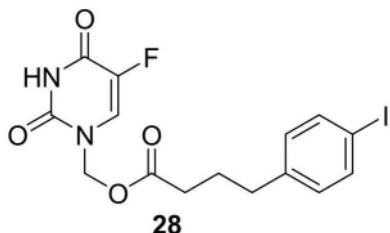
合成方案27



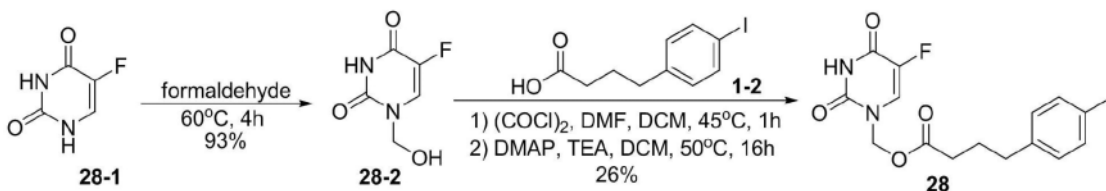
[0181] 第1步:在室温下,将化合物24-1(60mg,0.148mmol)、化合物8-1(46mg,0.223mmol)、DMAP(2mg,0.016mmol)、DIPEA(57mg,0.442mmol)和EDCI(45mg,0.235mmol)在DMF(2mL)中的混合物搅拌16小时。反应完成后,过滤该混合物并通过pre-HPLC纯化(用45%乙腈水溶液洗脱,HC1条件)。将所需组分冻干,得到化合物27(24mg,产率:27%),为白色固体。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ8.29-8.24(m,2H),8.09(t,J=5.7Hz,1H),7.95(ddd,J=10.0,8.3,1.3Hz,1H),7.23(d,J=8.1Hz,2H),7.05(d,J=8.1Hz,2H),4.39(t,J=6.6Hz,2H),3.60(s,1H),3.16(q,J=6.6Hz,2H),3.04-3.00(m,2H),2.37(d,J=7.1Hz,2H),1.91-1.82(m,4H),1.77(d,J=13.5Hz,7H),1.68-1.63(m,2H),1.49-1.41(m,2H),1.32(d,J=7.1Hz,3H),0.96(t,J=7.4Hz,3H),0.82(s,6H)。LCMS:m/z计算C₃₃H₄₆N₅O₃P:591.74;得到:592.93[M+H]⁺。

实施例28

(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)甲基4-(4-碘苯基)丁酸甲酯 (28)



合成方案28

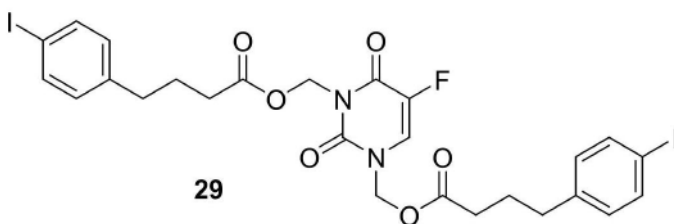


[0182] 第1步:将化合物28-1(1.3g, 10.0mmol)溶解在37%甲醛溶液(1.8g, 22.2mmol)中,将该混合物在60℃下搅拌回流4小时。浓缩该混合物,得到化合物28-2(1.5g, 产率:93%),为无色油状物,其不经纯化直接用于下一步。

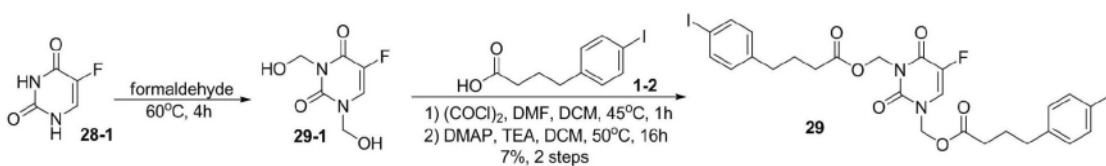
[0183] 第2步:将草酰氯(0.50mL, 5.82mmol)和催化量的DMF加入到化合物1-2(200mg, 0.69mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中。在45℃下搅拌所得混合物1小时。将混合物与二氯甲烷在减压下共沸3次,得到粗氯化物中间体。将氯化物重新溶解在无水二氯甲烷(5mL)中,并在室温下加入到化合物28-2(220mg, 1.38mmol)、DMAP(8mg, 0.07mmol)和TEA(100μL, 0.69mmol)在无水二氯甲烷(10mL)中的溶液中。将所得混合物在50℃下搅拌回流10小时。浓缩该混合物后,将残余物通过硅胶柱纯化(用50%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物28(72mg, 产率:26%),为白色固体状。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.00(s, 1H), 8.14(d, J=6.4Hz, 1H), 7.68-7.56(m, 2H), 7.01(d, J=7.8Hz, 2H), 5.56(s, 2H), 2.54(d, J=7.6Hz, 2H), 2.33(t, J=7.3Hz, 2H), 1.78(t, J=7.5Hz, 2H)。

实施例29

(5-氟-2,4-二氧嘧啶-1,3(2H,4H)-二基)双(亚甲基)双(4-(4-碘代苯基)丁酸甲酯)(29)



合成方案29



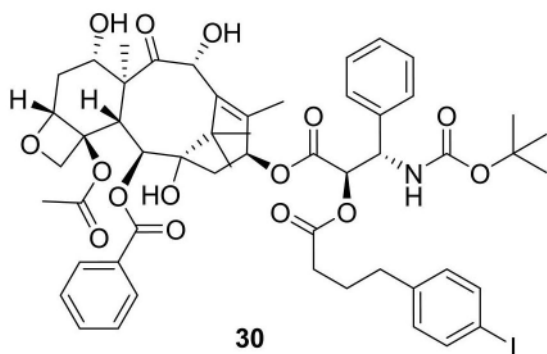
[0184] 第1步:在60℃下,将化合物28-1(1.0g, 7.69mmol)在37%甲醛溶液(2mL)中的悬浮液搅拌4小时。浓缩该反应混合物,得到无色油状的化合物29-1(1.5g),其不经纯化直接用于下一步。

[0185] 第2步:在室温下,向化合物1-2(500mg, 1.73mmol)的DCM(5mL)溶液中加入草酰氯(2.18g, 17.21mmol)和催化量的DMF。在45℃下,将所得混合物搅拌1小时。化合物1-2消耗后,浓缩该混合物。将残余物重新溶解在DCM(10mL)中,在室温下向该溶液中加入化合物29-1(250mg, 1.32mmol)、DMAP(16mg, 0.131mmol)和TEA(650mg, 6.44mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌16小时。反应完成后,浓缩该混合物。残余物通过硅胶柱纯化(用2%EtOAc的石油醚溶液洗脱)并通过反相快速色谱(C18柱,用乙腈和水洗脱, TFA条件)进一步纯化,得到化合物29(70mg, 经过2步后的产率:7%),为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.29(dq, J=

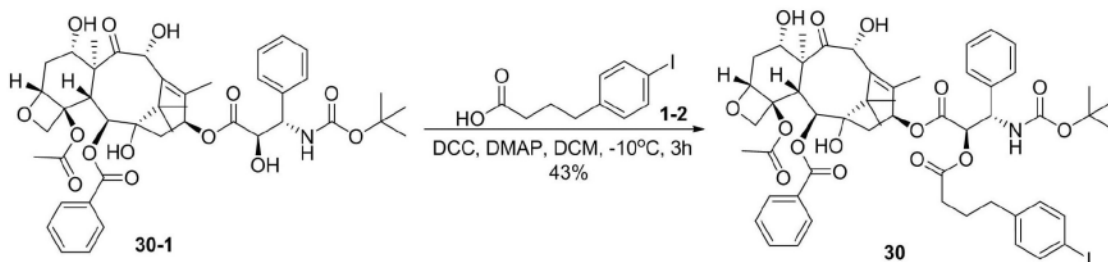
6.3, 3.8, 3.1Hz, 1H), 7.61 (ddq, J=6.4, 4.1, 2.4Hz, 4H), 6.99 (dt, J=8.1, 3.4Hz, 4H), 5.82-5.75 (m, 2H), 5.67-5.58 (m, 2H), 2.52 (d, J=5.9Hz, 4H), 2.35-2.23 (m, 4H), 1.76 (dq, J=12.2, 7.2Hz, 4H). LCMS: m/z 计算 $C_{26}H_{25}FI_2N_2O_6$: 734.30; 得到: 757.33. $[M+Na]^+$.

实施例30

(2aR, 4S, 4aS, 6R, 9S, 11S, 12S, 12aR, 12bS) -12b-乙酰氧基-9-(((2R, 3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((4-(4-碘苯基)丁酰基)氧基)-3-苯丙酸酰氯)氧基)-4, 6, 11-三羟基-4a, 8, 13, 13-四甲基-5-氧代-2a, 3, 4, 4a, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b-十二氢-1H-7, 11-甲基环癸[3, 4]苯并[1, 2-b]氧杂-12-基苯甲酸酯 (30)



合成方案30

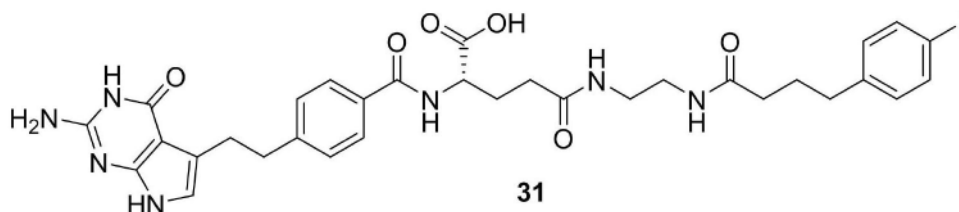


[0186] 第1步: 在 $-10^{\circ}C$ 下, 将DCC (77mg, 0.37mmol) 和DMAP (45mg, 0.37mmol) 加入到化合物30-1 (200mg, 0.25mmol) 和4-(对碘苯基)丁酸1-2 (79mg, 0.27mmol) 的二氯甲烷 (16mL) 溶液中。在 $-10^{\circ}C$ 下搅拌3小时后, 过滤该混合物, 经EtOAc (50mL) 稀释, 用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残留物通过硅胶柱纯化 (用40% EtOAc的石油醚溶液洗脱) 得到化合物30 (115mg, 产率: 43%) 为白色固体。 1H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 8.16 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.68-7.60 (m, 3H), 7.55 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.43 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.37-7.31 (m, 3H), 6.90 (d, J=7.8Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.74 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.45-5.34 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 5.01 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.37 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.31 (q, J=8.3Hz, 1H), 4.24 (d, J=6.4Hz, 2H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.99 (d, J=7.0Hz, 1H), 2.64 (dt, J=15.4, 8.1Hz, 1H), 2.54 (t, J=7.6Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (dp, J=23.3, 8.3Hz, 4H), 2.22 (s, 1H), 2.09 (d, J=1.7Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.90 (q, J=8.4, 7.7Hz, 4H), 1.80 (s, 3H), 1.69 (s, 1H), 1.63 (d, J=1.7Hz, 3H), 1.54 (d, J=7.5Hz, 1H), 1.38 (s, 11H), 1.32 (d, J=1.9Hz, 1H), 1.30 (d, J=1.7Hz, 2H), 1.28 (s, 4H), 1.17 (s, 4H). LCMS: m/z 计算 $C_{53}H_{62}INO_{15}$: 1079.98; 得到: 1102.7 $[M+Na]^+$.

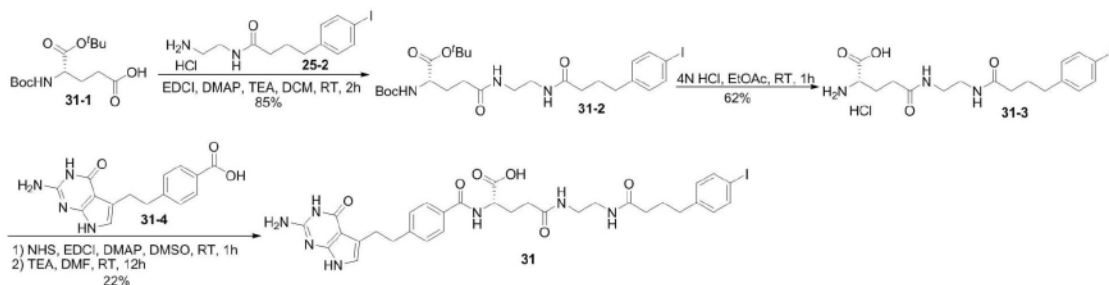
实施例31

N^2 -(4-(2-(2-氨基-4-氧代-4, 7-二氢-3H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-5-基)乙基)苯甲

酰基)-N⁵-(2-(4-(4-碘苯基)丁酰胺基)乙基)-L-谷氨酰胺(31)



合成方案31



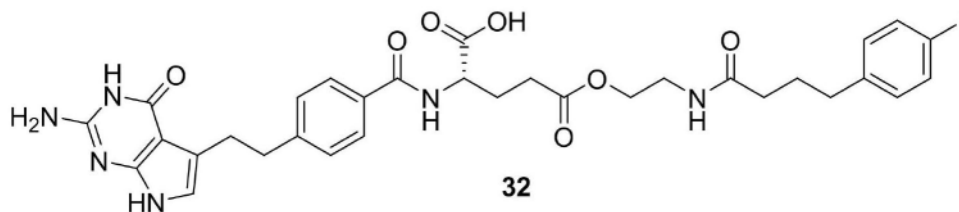
[0187] 第1步:在0℃下,将EDCI(362mg,1.89mmol)、三乙胺(0.74mL,5.16mmol)和DMAP(20mg,0.17mmol)加入到化合物31-1(520mg,1.41mmol)和化合物25-2(574mg,1.89mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中。在室温下搅拌该反应物2小时,混合物经二氯甲烷(100mL)稀释,用1N HCl(100mL)和盐水(100mL)洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩,得到化合物31-2(740mg,产率:85%),其不经进一步纯化用于下一步。

[0188] 第2步:在室温下,将化合物31-2(400mg,0.65mmol)在4N HCl(EtOAc溶液,5mL)中的混合物搅拌1小时,形成白色沉淀并过滤。将该固体真空干燥,得到化合物31-3(盐酸盐,200mg,产率:62%)。

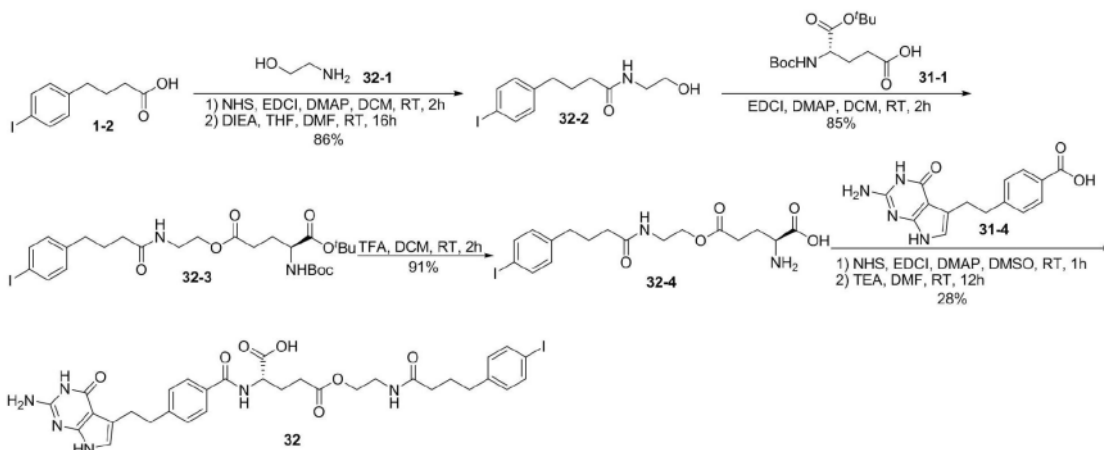
[0189] 第3步:在室温下,将化合物31-4(200mg,0.67mmol)、DMAP(8mg,0.07mmol)、NHS(115mg,1.00mmol)和EDCI(128mg,0.67mmol)在无水DMSO(3mL)中的溶液搅拌1小时。加入化合物31-3(200mg,0.40mmol)和Et₃N(483μL,3.35mmol)。在室温下搅拌12小时后,混合物通过prep-HPLC纯化(用60%乙腈水溶液,HCl条件洗脱)得到化合物31(67mg,产率:22%),为浅粉色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.71(s,1H),8.60(d,J=7.7Hz,1H),7.89(s,1H),7.79(d,J=7.7Hz,3H),7.61(d,J=7.9Hz,2H),7.29(d,J=7.9Hz,2H),7.00(d,J=8.0Hz,2H),6.34(s,1H),6.27(s,1H),4.32(d,J=10.2Hz,1H),3.12-2.80(m,12H),2.11(dt,J=69.0,7.7Hz,7H),1.79-1.67(m,2H)。LCMS:m/z计算C₃₂H₃₆IN₇O₆:741.59;得到:742.4.[M+H]⁺。

实施例32

(S)-2-(4-(2-(2-氨基-4-氧代-4,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺基)-5-(2-(4-(4-碘苯基)丁酰胺基)乙氧基)-5-氧代戊酸(32)



合成方案32



[0190] 第1步:向酸1-2 (500mg, 1.72mmol) 和NHS (295mg, 2.56mmol) 在DCM (10mL) 中的混合物中加入EDCI (658mg, 3.44mmol) 和DMAP (21mg, 0.172mmol), 在室温下搅拌该混合物2小时。该反应混合物经DCM (50mL) 稀释, 用1N HCl (50mL) 洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩, 得到白色固体的粗产物NHS活化酯。向化合物32-1 (126mg, 2.06mmol) 和DIEA (340μL, 2.06mmol) 的DMF (5mL) 溶液中滴加NHS活化酯的THF (5mL) 溶液。在室温下搅拌该反应混合物16小时。所得反应混合物经EtOAc (50mL) 稀释, 用1N HCl (50mL) 和盐水洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物32-2 (495mg, 产率:86%), 为白色固体, 其无需进一步纯化直接用于下一步。

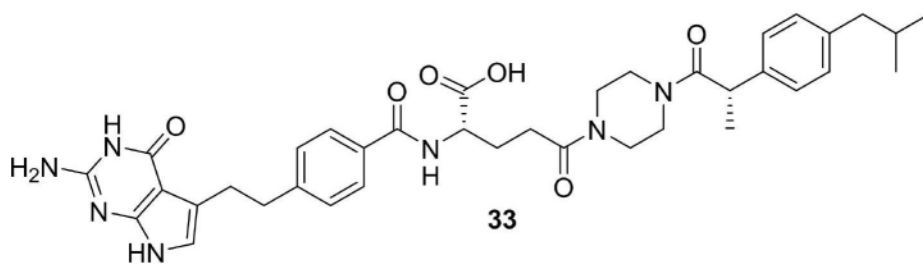
[0191] 第2步:在0℃下, 将EDCI (218mg, 1.14mmol) 加入到DMAP (7mg, 0.06mmol)、化合物32-2 (190mg, 0.57mmol) 和化合物31-1 (260mg, 0.86mmol) 的DCM (10mL) 溶液中。在室温下搅拌2小时后, 混合物经DCM (100mL) 稀释, 用1N HCl (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩, 得到化合物32-3 (845mg, 产率:85%), 其无需进一步纯化直接用于下一步。

[0192] 第3步:将化合物32-3 (400mg, 0.65mmol) 溶解在DCM (3mL) 和TFA (3mL) 中, 在室温下搅拌该反应混合物2小时。浓缩该混合物, 得到化合物32-4 (240mg, 产率:91%), 为浅黄色油状物。

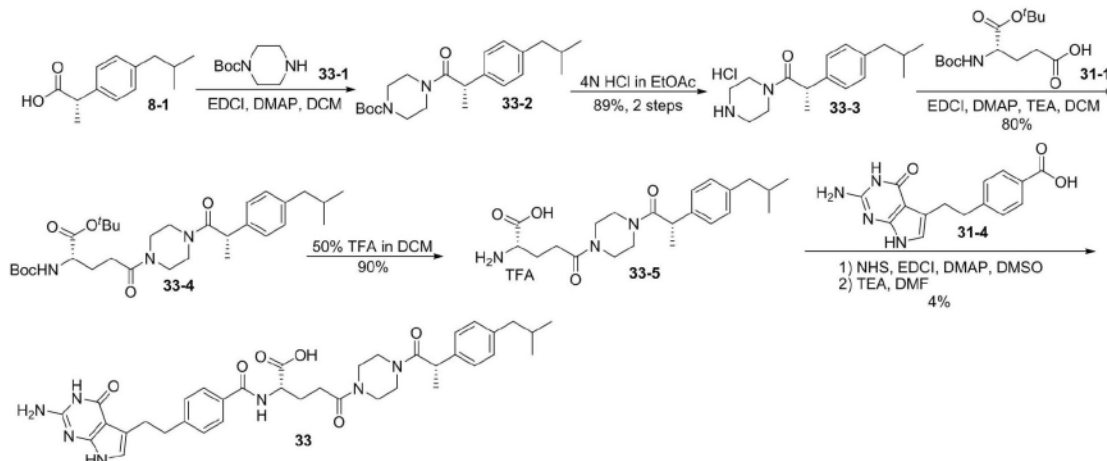
[0193] 第4步:在室温下, 将化合物31-4 (200mg, 0.67mmol)、DMAP (8mg, 0.07mmol)、NHS (115mg, 1.00mmol) 和EDCI (128mg, 0.67mmol) 在无水DMSO (3mL) 中的混合物搅拌1小时。向该混合物中加入化合物32-4 (120mg, 0.26mmol) 和Et₃N (0.483mL, 3.35mmol)。在室温下搅拌该混合物12小时, 并通过prep-HPLC纯化 (用60%乙腈水溶液, HCl条件洗脱), 得到化合物32 (55mg, 产率:28%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.60 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.01-7.90 (m, 1H), 7.79 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.31 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.01 (d, J=7.8Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.45 (dd, J=9.3, 5.5Hz, 1H), 4.03 (q, J=5.7Hz, 2H), 3.28 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.00 (t, J=7.7Hz, 2H), 2.88 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.46 (dd, J=19.7, 7.7Hz, 4H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.07 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.77 (q, J=7.4Hz, 2H)。LCMS: m/z 计算C₃₂H₃₅N₆O₇:742.57; 得到:743.3。[M+H]⁺。

实施例33

(S)-2-(4-(2-(2-氨基-4-氧代-4,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰胺基)-5-(4-((S)-2-(4-异丁基苯基)丙酰基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酸 (33)



合成方案33



[0194] 第1步:将EDCI (3.7g, 19.37mmol) 加入到酸8-1 (2.00g, 9.69mmol)、胺33-1 (2.70g, 14.49mmol) 和DMAP (118mg, 0.967mmol) 在DCM (20mL) 的混合物中,在室温下搅拌该混合物4小时。该反应混合物经DCM (50mL) 稀释,用1N HCl (50mL x 2) 和盐水 (50mL x 2) 洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩,得到化合物33-2 (3.62g, 粗产物),为白色固体,其无需进一步纯化直接用于下一步。LCMS:m/z计算C₂₂H₃₄N₂O₃:374.53;得到:397.47. [M+Na]⁺。

[0195] 第2步:向化合物33-2 (3.62g, 粗产物) 的EtOAc (30mL) 溶液中加入4N HCl的EtOAc (30mL) 溶液。在室温下搅拌该混合物1小时。混合物经EtOAc (30mL) 稀释并过滤。用EtOAc洗涤沉淀并干燥,得到化合物33-3 (2.7g, 经过2步后的产率:89%),为白色固体。LCMS:m/z计算C₁₇H₂₆N₂O:274.41;得到:275.90. [M+H]⁺。

[0196] 第3步:在0℃下,将EDCI (3.12g, 16.33mmol) 加入到DMAP (200mg, 1.64mmol)、TEA (1.75g, 17.32mmol)、化合物33-3 (2.70g, 8.68mmol) 和化合物31-1 (2.48g, 8.17mmol) 的DCM (40mL) 溶液中。在室温下搅拌2小时后,混合物经DCM (100mL) 稀释,用1N HCl (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化(用50%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物33-4 (3.66g, 产率:80%),为白色固体。LCMS:m/z计算C₃₁H₄₉N₃O₆:559.75;得到:582.98. [M+Na]⁺。

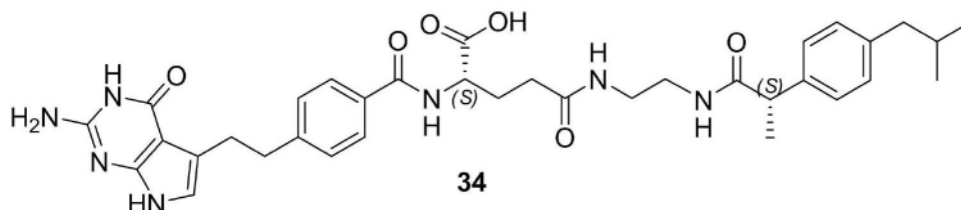
[0197] 第4步:将化合物33-4 (2.88g, 5.00mmol) 溶于DCM (10mL) 和TFA (10mL) 中,在室温下搅拌反应2小时。浓缩该混合物,得到化合物33-5 (2.6g, 产率:90%),为浅黄色油状物。LCMS:m/z计算C₂₂H₃₃N₃O₄:403.52;得到:404.95. [M+H]⁺。

[0198] 第5步:在室温下,将化合物31-4 (300mg, 1.00mmol)、DMAP (12mg, 0.098mmol)、NHS (174mg, 1.51mmol) 和EDCI (383mg, 2.00mmol) 在无水DMSO (3mL) 中的混合物搅拌2小时。在NHS活化酯完全形成后,加入化合物33-5 (560mg, 1.08mmol) 和Et₃N (508mg, 5.02mmol)。在30℃下,将混合物搅拌12小时,并通过prep-HPLC纯化(用60%乙腈水溶液洗脱,TFA条件),得

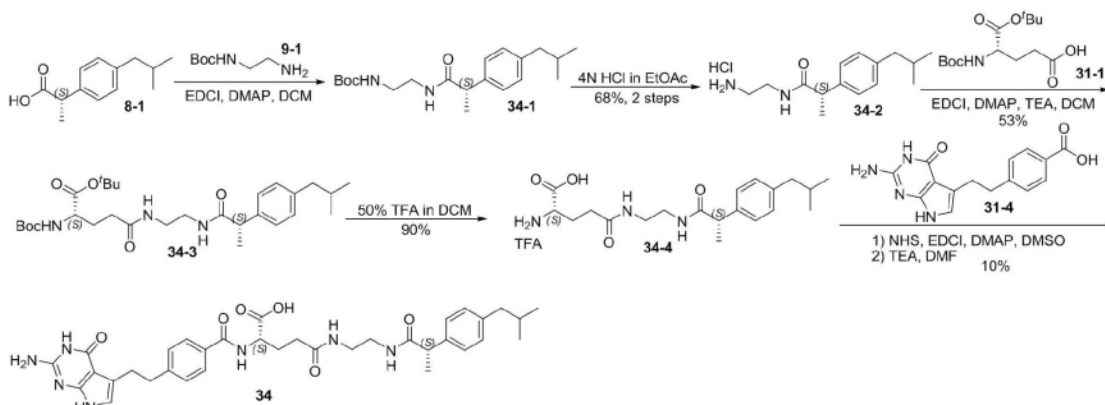
到化合物33(43mg,产率:4%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆ andD₂O) δ7.75(dd,J=8.0,3.9Hz,2H),7.28(d,J=8.1Hz,2H),7.13(d,J=6.6Hz,2H),7.08(d,J=7.6Hz,2H),6.37(s,1H),4.34(s,1H),4.05(q,J=6.7Hz,1H),3.58-3.48(m,4H),3.48-3.34(m,4H),2.97(dd,J=9.3,6.2Hz,2H),2.86(dd,J=9.6,5.9Hz,2H),2.38(d,J=6.5Hz,4H),1.99(dt,J=40.0,6.8Hz,2H),1.84-1.71(m,1H),1.26(d,J=6.6Hz,3H),0.81(t,J=6.1Hz,6H).LCMS:m/z计算C₃₇H₄₅N₇O₆:683.81;得到:684.65.[M+H]⁺.

实施例34

N2-(4-(2-(2-氨基-4-氧代-4,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰基)-N5-(2-((S)-2-(4-异丁基苯基)丙酰胺基)乙基)-L-谷氨酰胺(34)



合成方案34



[0199] 第1步:将EDCI(3.71g,19.42mmol)加入到酸8-1(2.00g,9.69mmol)、胺9-1(2.33g,14.54mmol)和DMAP(238mg,1.95mmol)在DCM(20mL)的混合物中,在室温下搅拌该混合物4小时。该反应混合物经DCM(50mL)稀释,用1N HCl(50mL x 2)和盐水(50mL x 2)洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩,得到化合物34-1(3.2g,粗产物),为白色固体,无需进一步纯化直接用于下一步。LCMS:m/z计算C₂₀H₃₂N₂O₃:348.49;得到:397.47.[M+Na]⁺.

[0200] 第2步:向化合物34-1(3.2g,粗产物)的EtOAc(30mL)溶液中加入4N HCl的EtOAc(30mL)溶液,在室温下搅拌该混合物1小时,完全形成白色沉淀。混合物经EtOAc(30mL)稀释并过滤。用EtOAc洗涤沉淀并干燥,得到化合物34-2(1.9g,经过2步后的产率:68%),为白色固体。LCMS:m/z计算C₁₅H₂₄N₂O:248.37;得到:249.90.[M+H]⁺.

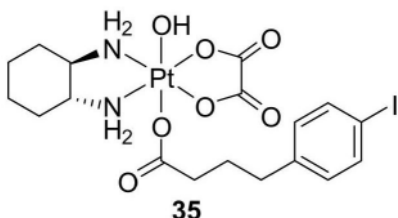
[0201] 第3步:在0℃下,将EDCI(1.28g,6.70mmol)加入到DMAP(82mg,0.672mmol)、TEA(680mg,6.73mmol)、化合物34-2(1.0g,3.51mmol)和化合物31-1(1.01g,3.32mmol)在DCM(20mL)中的溶液中。在室温下搅拌该反应物2小时,混合物经DCM(50mL)稀释,用1N HCl(50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。粗产物通过硅胶柱纯化(用50%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物34-3(953mg,产率:53%),为白色固体。LCMS:m/z计算C₂₉H₄₇N₃O₆:533.71;得到:556.98.[M+Na]⁺.

[0202] 第4步:将化合物34-3(700mg, 1.31mmol)溶于DCM(7mL)和TFA(7mL)中,在室温下搅拌反应2小时。浓缩该混合物,得到化合物34-4(700mg, 产率:90%),为浅黄色油状物。LCMS: m/z 计算 $C_{20}H_{31}N_3O_4$:377.49;得到:378.88. $[M+H]^+$.

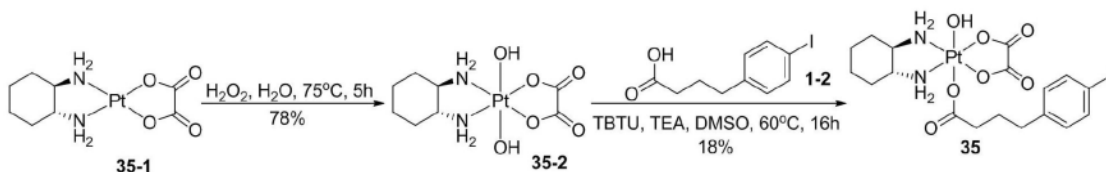
[0203] 第5步:在室温下,将化合物31-4(135mg, 0.452mmol)、DMAP(5mg, 0.0409mmol)、NHS(78mg, 0.678mmol)和EDCI(172mg, 0.900mmol)在无水的DMSO(3mL)的混合物搅拌2小时。在NHS活化酯完全形成后,加入化合物34-4(310mg, 0.630mmol)和 Et_3N (230mg, 2.27mmol)。在30°C下,将混合物搅拌12小时,并通过prep-HPLC纯化(用60%乙腈水溶液洗脱, TFA条件),得到化合物34(26mg, 产率:6%),为白色固体。 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$ and D_2O) δ 7.81(dd, $J=18.1, 7.9$ Hz, 2H), 7.30(dd, $J=11.5, 7.9$ Hz, 2H), 7.19-7.15(m, 2H), 7.06-7.02(m, 2H), 6.36(s, 1H), 4.33(dd, $J=10.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.14-3.00(m, 4H), 2.99-2.94(m, 2H), 2.86(dd, $J=9.3, 5.8$ Hz, 2H), 2.37(d, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.18(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.14-1.86(m, 2H), 1.82-1.70(m, 1H), 1.28(d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.84-0.79(m, 6H). LCMS: m/z 计算 $C_{35}H_{43}N_7O_6$:657.77;得到:658.86. $[M+H]^+$.

实施例35

反-[Pt(DACH)(ox)(OH)(IPBA)](35, IPBA=4-(4-碘代苯基)正丁酸)(35)



合成方案35

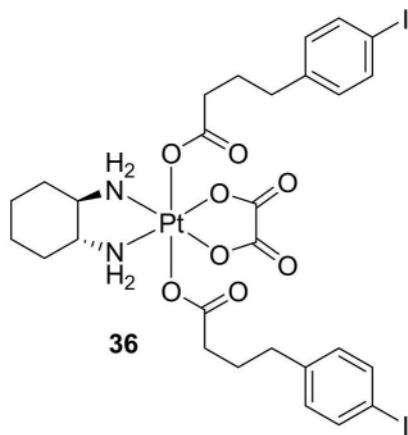


[0204] 第1步:将过氧化氢(30%, 15mL)滴加到奥沙利铂35-1(200mg, 0.50mmol)在水(5mL)中的悬浮液中。添加后,将反应混合物加热至75°C并搅拌5小时。形成透明溶液,并冷却至室温。将所得溶液浓缩。用EtOH和MTBE洗涤残余物,得到化合物35-2(170mg, 产率:78%),为黄色固体。

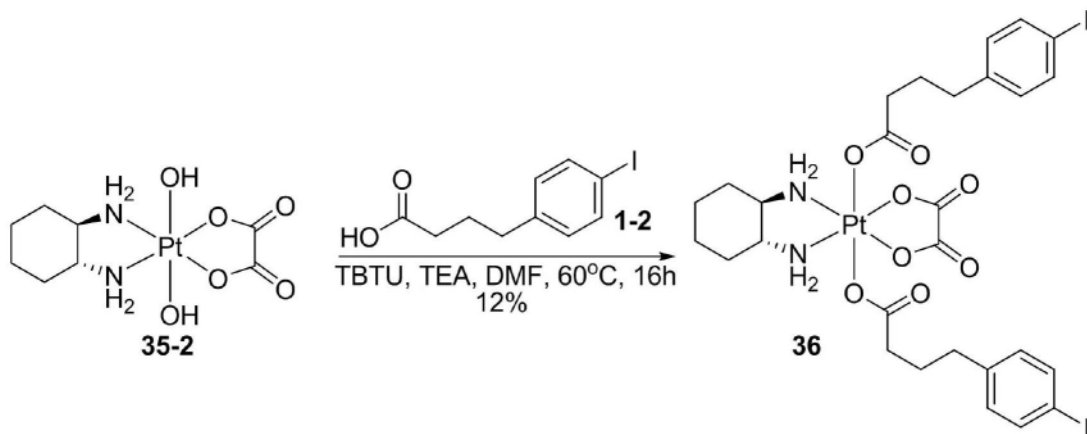
[0205] 第2步:向酸1-2(114mg, 0.39mmol)和TBTU(127mg, 0.39mmol)在无水的DMSO(5mL)的溶液中加入TEA(55 μ L, 0.39mmol)。在室温下剧烈搅拌该混合物15分钟。加入化合物35-2(170mg, 0.39mmol),并将反应混合物在60°C下搅拌16小时。过滤所得反应混合物以除去未反应的固体。通过反相快速色谱法纯化(C18柱,用50%乙腈水溶液洗脱,中性条件)得到的澄清溶液。将所需组分冻干过夜,得到化合物35(50.8mg, 产率:18%),为白色固体。 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.59(d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.97(d, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.44(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.15(d, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.06(t, $J=17.4$ Hz, 2H), 1.68(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.56-0.99(m, 8H).

实施例36

反-[Pt(DACH)(ox)(IPBA)2](36, IPBA=4-(4-碘苯基)正丁酸)(36)



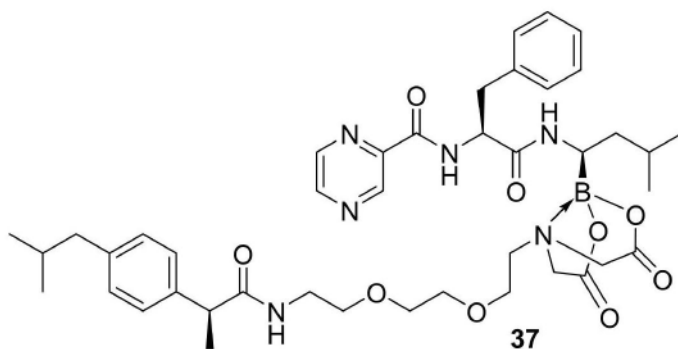
合成方案36



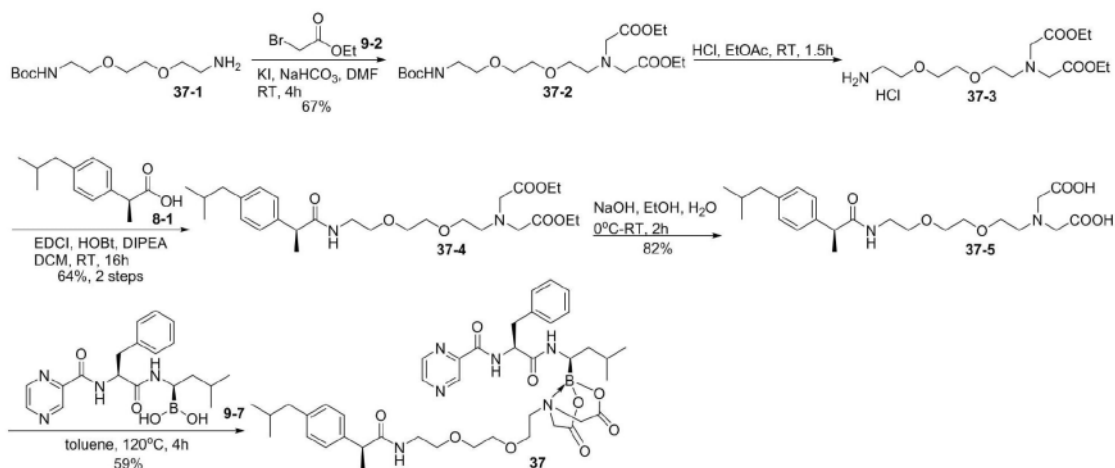
[0206] 第1步:室温下,将化合物1-2 (587mg, 2.03mmol)、TBTU (650mg, 2.02mmol) 和TEA (205mg, 2.02mmol) 在DMF (5mL) 中的混合物在氮气下搅拌15分钟。向该混合物中一次性加入化合物35-2 (218mg, 0.506mmol)。将所得反应物在60°C下搅拌16小时,过滤该混合物以除去未反应的固体。澄清溶液通过反相快速色谱(C18柱,乙腈和水,中性条件)直接纯化,得到化合物36 (60mg, 产率:12%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (dd, J=8.0, 3.8Hz, 4H), 6.97 (dd, J=8.2, 3.8Hz, 4H), 2.47 (s, 4H), 2.23 (q, J=6.6Hz, 4H), 2.10 (d, J=12.9Hz, 2H), 1.77-1.62 (m, 4H), 1.53-1.03 (m, 8H)。LCMS:m/z 计算C₂₈H₃₄I₂N₂O₈Pt:975.48;得到:976.57[M+H]⁺。

实施例37

N-((S)-1-(((R)-1-(6-(2-(2-(2-((S)-2-(4-异丁基苯基)丙酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)-4,8-二氧化-1,3,6,2-二氧化氮杂硼烷-2-基)-3-甲基丁基)氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)吡嗪-2-甲酰胺 (37)



合成方案37



[0207] 第1步:向化合物37-1 (1.0g, 4.02mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中加入 NaHCO_3 (3.38g, 40.23mmol)、KI (669mg, 4.03mmol) 和化合物9-2 (3.36g, 20.11mmol)。在室温下搅拌该混合物4小时。反应完成后,将混合物在EtOAc (100mL) 和水 (100mL) 中分配。用盐水洗涤有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残留物通过硅胶柱纯化(用50%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到化合物37-2 (1.14g, 产率:67%)。LCMS:计算 $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8$:420.50;得到:443.85[M+Na]⁺。

[0208] 第2步:在室温下,将化合物37-2 (1.14g, 2.71mmol) 在4N HCl (EtOAc溶液, 10mL) 中的混合物搅拌1.5小时。反应完成后,浓缩该混合物,得到化合物37-3 (1.36g, 粗产物), 其无需进一步纯化直接用于下一步。

[0209] 第3步:在室温下,将化合物37-3 (1.36g, 粗产物)、化合物8-1 (670mg, 3.24mmol)、DIPEA (525mg, 4.06mmol)、HOBt (360mg, 2.66mmol) 和EDCI (520mg, 2.71mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液搅拌16小时。反应完成后,将混合物用DCM (100mL) 稀释,用水 (100mL x2) 洗涤。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并浓缩。粗产物通过反相快速色谱法纯化(C18柱,用65%乙腈水溶液洗脱,HCl条件)。将所需组分冻干,得到化合物37-4 (948mg, TFA盐, 2步后的产率:64%), 为白色固体。LCMS:m/z计算 $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7$:508.66;得到:531.73[M+Na]⁺。

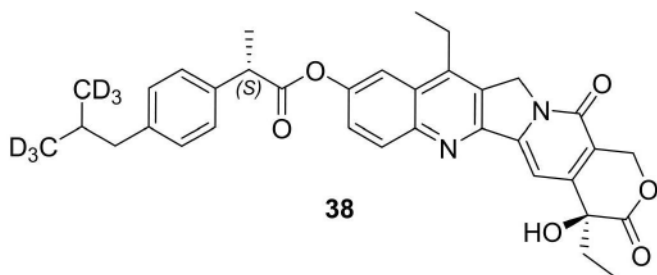
[0210] 第4步:在0°C下,向化合物37-4 (945mg, 1.73mmol) 在EtOH (9.5mL) 和 H_2O (3mL) 中的溶液中加入NaOH (297mg, 7.45mmol)。在室温下搅拌该反应物2小时。将混合物浓缩并用1N HCl在0°C下调节至pH=2。含水混合物通过反相快速色谱法纯化(C18柱,用45%乙腈水溶液洗脱,HCl条件)。将所需组分冻干,得到化合物37-5 (694mg, 产率:82%), 为白色固体。LCMS:m/z计算 $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7$:452.55;得到:453.52[M+H]⁺。

[0211] 第5步:在120°C下,将化合物37-5 (100mg, 0.204mmol) 和化合物9-7 (85mg,

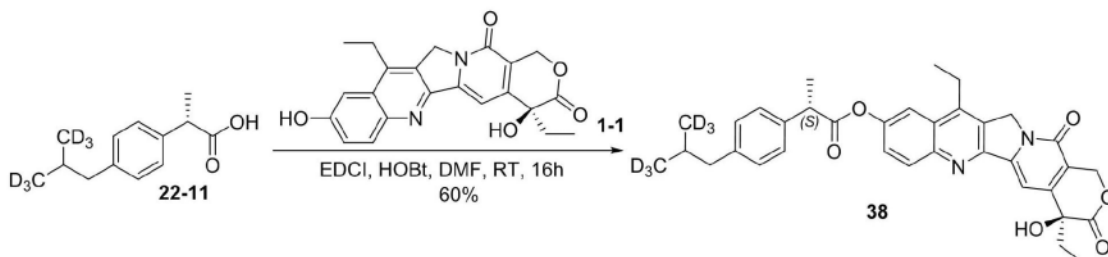
0.22mmol) 在甲苯 (3mL) 中的混合物搅拌4小时。反应完成后,浓缩该混合物。粗产物通过 pre-TLC (乙腈:二氯甲烷=1:3) 纯化,得到化合物37 (97mg, 产率:59%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.92 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.37 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.29-7.12 (m, 7H), 7.03 (d, J=6.9Hz, 2H), 4.66 (d, J=6.2Hz, 1H), 4.28 (d, J=17.6Hz, 1H), 4.02 (dd, J=32.9, 17.2Hz, 2H), 3.68 (t, J=18.8Hz, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.39-3.25 (m, 4H), 3.16 (s, 2H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.37 (s, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.41 (t, J=12.4Hz, 1H), 1.27 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.23-1.16 (m, 1H), 0.82 (d, J=6.5Hz, 12H). LCMS:m/z 计算C₄₂H₅₇N₆O₉:800.76; 得到:801.76 [M+H]⁺.

实施例38

(S)-4,11-二乙基-4-羟基-3,14-二氧代-3,4,12,14-四氢-1H-吡喃并[3',4':6,7]中氮茛并[1,2-b]喹啉-9-基(S)-2-(4-(2-(甲基-d3)丙基-3,3,3-d3)苯基)丙酸酯(38)



合成方案38



[0212] 第1步:在室温下,将化合物22-11 (30.0mg, 0.141mmol)、EDCI (80.0mg, 0.419mmol) 和HOBT (20.0mg, 0.148mmol) 在无水的DMF (2mL) 中的混合物搅拌5分钟。加入化合物1-1 (85mg, 0.216mmol), 在室温下搅拌该混合物16小时。反应混合物在EtOAc (30mL) 和水 (20mL) 中分配。用盐水洗涤有机层,经无水Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。粗产物通过pre-TLC (5%MeOH的DCM溶液) 纯化,得到化合物38 (50mg, 产率:60%), 为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.51 (dd, J=9.1, 2.5Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, J=7.8Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.15 (q, J=7.1Hz, 1H), 3.16 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.45 (d, J=7.2Hz, 2H), 1.85 (ddt, J=28.9, 14.6, 7.2Hz, 3H), 1.57 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.27 (t, J=7.6Hz, 3H), 0.88 (t, J=7.3Hz, 3H). LCMS:m/z 计算C₃₅H₃₀D₆N₂O₆:586.72; 得到:588.13 [M+H]⁺.

实施例39三种肿瘤细胞株的细胞IC50

[0213] 在三个试验中测定细胞抑制:U87MG和A549、MC38。得到细胞,在补充有10%胎牛血清和100U/mL青霉素G钠的合适培养基中培养,并放置于细胞培养箱中 (37°C, 5%CO₂)。测试前,培养皿中的细胞经磷酸盐缓冲液冲洗,用胰蛋白酶分离。用培养基稀释并调节细胞数,将细胞悬液加入96孔细胞板中。细胞在培养箱中放置过夜。

在T0对照板中,向细胞中加入100 μ L CellTiter-Glo试剂,在室温下平衡10分钟,用Envision读取化学发光值。

[0214] 在测试板中,化合物经相应的溶剂溶解并梯度稀释。将稀释的化合物溶液加入到带有细胞的96孔板中。孵育72h后,向细胞中加入100 μ L CellTiter-Glo试剂,在室温下平衡10分钟,用Envision读取化学发光值。使用GraphPad Prism软件包(Prism 6for Windows,6.0版本,GraphPad Software Inc.,San Diego,CA)计算IC₅₀值。三种细胞分析的IC₅₀如表1所示。

表1. IC₅₀

化合物	U87MG (IC ₅₀ , nM)	A549 (IC ₅₀ , nM)	MC38 (IC ₅₀ , nM)
8	13.37693	207.81632	22.74152
16	7.266483	10.68657	15.94872
9-7 (Valcade)	6.890381	9.36019	16.29071
1-1 (SN-38)	13.58112	99.519661	21.24506
5-1	NA	NA	NA
8-1	#相交	#相交	>10000
16-2	#相交	#相交	#相交

A: <1 μ M; B: 1-10 μ M. C: >10 μ M

实施例4. 在PBS (pH 7.4) 中的化学稳定性

[0215] 根据以下步骤进行化学稳定性分析。

1. 测试化合物加标溶液: 1mM测试化合物加标溶液A: 向90 μ L DMSO中加入10 μ L的10mM测试化合物储备溶液。

2. 在指定的不同时间点向试管中加入396 μ L缓冲液。将样品在37 $^{\circ}$ C下预热10分钟。

3. 向含有396 μ L缓冲液的指定为0分钟(或15、45、90、120分钟)的孔中加入4 μ L加标溶液A, 然后开始倒计时。

4. 在每个时间点, 向试管中加入1200 μ L含有IS的ACN。

5. 样品以10,000rpm离心5分钟, 然后准备100 μ L上清液用于LC-MS/MS分析。

表2. 稳定性

化合物#	稳定性(PBS, pH 7.4) T1/2(min)
16	∞
8	∞
4	215
30	806
31	∞
1	1182
2	1387
3	51
28	504

实施例41药代动力学

[0216] 采用雄性CD-1小鼠(上海吉辉实验动物护理有限公司,6-8周龄)测定药代动力学参数。将动物放置于12小时的光/暗循环下。研究过程中,动物可以自由获取食物和水。

[0217] 对于静脉注射,将化合物配制成5mL/kg剂量体积的溶液(在5%DMSO+10%Solutol HS15+85%(20%HP- β -CD水溶液中)),并通过尾静脉给药。对于皮下注射,将化合物配制成10mL/kg剂量体积的溶液(在5%DMSO+10%Solutol HS15+85%(20%HP- β -CD水溶液中))或50 μ L/小鼠剂量体积的溶液(在0.5%MC+1%Pluronic F68水溶液中),并通过皮下注射给药。

[0218] 在以下时间点从动物中取出半连续血样(约110 μ L):静脉注射(IV)组在0.083、0.25、0.5、1、2、4、8和24小时;皮下注射(SC)组在0.5、2、4、8、24、48和96小时。取样后,样品在冰上保存不超过15分钟,然后在15分钟内进行离心(2000g,5分钟,4 $^{\circ}$ C)。血浆在干冰中速冻,然后转移到-70 $^{\circ}$ C的冰柜中长期储存,直到进行LC-MS/MS分析。

[0219] 在0.5、2、4、8、24、48和96小时对SC组进行组织收集。将动物麻醉并放血后,收集组织样品(包括肌肉和皮肤)并称量,然后在液氮中快速冷冻,并进一步在-70 $^{\circ}$ C下长期储存,直到进行LC-MS/MS分析。组织样品在冷冻条件下匀浆。

[0220] 使用Phoenix WinNonlin 8.2软件经LC-MS/MS数据生成PK参数。

表3. 药代动力学数据

配料化合物	剂量 (mg/kg)	测试化合物	T1/2 (h)	AUClast (hr*ng/mL)	AUClast (hr*ng/mL)	组织/血浆比率
1	3	1 活性药物 1-1	10.3	24402	142	171.8450704
8	5	8	44.1	11834033	NA	#VALUE!
8	5	8 活性药物 1-1	>96	255830	201	1272.78607
28	10	28	11.3	37582	NA	#VALUE!
28	10	活性药物 28-1	>48	4094	NA	#VALUE!
30	10	活性药物 30-1	25.4	144212	5274	27.34395146
31	10	活性药物 31-4	34.2	979	203	4.822660099
33	10	活性药物 33-1	NA	9139	504	18.13293651
16	1	16	93.2	60283	165	365.3515152
16	1	活性药物 9-7	>96	5776	13.5	427.8518519
10	1	活性药物 9-7	22.4	5919	10.2	580.2941176
13	1	活性药物 9-7	22	11243	284	39.58802817

[0221] 申请人已结合附图在优选实施例中描述了本申请公开的内容,其中相同的数字表示相同或相似的元件。本说明书对“一个实施例”、“实施例”或类似语言的引用表示结合该实施例描述的特定特征、结构或特性被包括在本发明的至少一个实施例中。因此,贯穿本说明书的用语“在一个实施例中”、“在实施例中”和类似用语的出现可以但不一定都指同一个实施例。

[0222] 在一个或多个实施例中,申请人所公开的特征、结构或特性可以以任何合适的方式组合。本文的描述中,列举了许多具体细节以提供对本发明实施例的全面理解。然而,相关领域的技术人员将认识到,申请人的组合物和/或方法可以在缺少一个或多个具体细节的情况下,或用其他方法、成分、材料等来实施。在其他情况下,公知的结构、材料或操作没有被详细示出或描述,以避免模糊本公开的诸方面。

[0223] 在本说明书和所附权利要求中,单数形式“一个”、“该”和“所述”包括复数引用,除非上下文另有明确说明。

[0224] 除非另有定义,本申请使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的的含义。虽然与本文所述的方法和材料相似或等同的任何方法和材料也可用于实践或测试,但这里仅描述了优选的方法和材料。除了所公开的特定顺序之外,本文所述的方法可以逻辑上可能的任何顺序来操作。

通过引用并入

[0225] 本申请参考和引用了其他文献材料,例如专利、专利申请、专利出版物、期刊、书籍、论文、网络内容,并通过引用将上述材料的全部内容并入本申请。任何材料或其某部分,即通过引用并入本文的,但与本文明确阐述的现有定义、陈述或其他公开材料相冲突的,仅在该并入的材料和本公开材料之间不发生冲突的情况下并入。在发生冲突的情况下,从有利于本申请的角度来解决冲突,将该有利于本申请的公开作为优选实施方式。

等同物

[0226] 上述代表性实施例旨在帮助解释本发明,并非限制本发明的范围,也不应将其解释为限制本发明的范围。实际上,除了在申请示出的和描述的之外,本申请的全部内容,包括申请中包含的例子和对科学和专利文献的引用,使得本发明的各种修改及其多种进一步的实施例对于本领域的技术人员来说是显而易见的。这些实施例包含重要的附加信息、范例和指导,这些信息、范例和指导可适用于本发明的各种实施例及其等同物的实践。