(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112585140 B
(45)授权公告日 2023.07.04

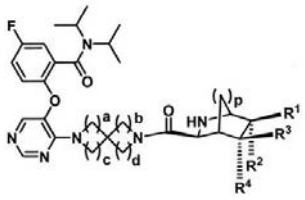
(21)申请号 201980056344.5
(22)申请日 2019.08.26
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112585140 A
(43)申请公布日 2021.03.30
(30)优先权数据
2018-158315 2018.08.27 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.02.26
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2019/033234 2019.08.26
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/045334 JA 2020.03.05
(73)专利权人 住友制药株式会社
地址 日本大阪府大阪市中央区道修町二丁目6番8号
(72)发明人 上冈正兒 坂仁志 岛田尚明 广濑亘 荒川晶彦 山崎一人 日良健次郎
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 高旭轶 梅黎
(51)Int.Cl.
C07D 471/10(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 45/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)
C07D 487/10(2006.01)
(56)对比文件
WO 2017112768 A1,2017.06.29
WO 2017214367 A1,2017.12.14
WO 2018050686 A1,2018.03.22
审查员 曾雪怡
权利要求书6页 说明书85页 附图3页

(54)发明名称

光学活性氮杂双环衍生物

(57)摘要

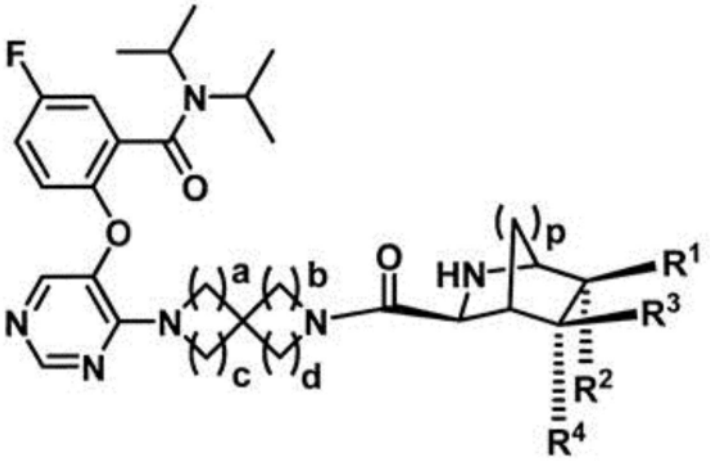
本发明涉及式(1a)的化合物或其药学上可接受的盐,其中p是1或2,R^1-R^4是氢原子等和a-d是1或2,其通过抑制与作为引发MLL白血病的代表性融合伴侣基因的AF4、AF9等融合的MLL融合蛋白与menin之间的结合而具有抗肿瘤作用。



(1a)

CN 112585140 B

1.式(1a)的化合物：



(1a)

或其药学上可接受的盐,其中

p是1或2;

R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地是氢原子、卤素原子、-OR^7或-M-Q;或者R^1和R^2和/或R^3和R^4可以组合以各自独立地形成=O或=$CR^{12A}R^{13A}$;

如果存在多个M,则M各自独立地是C_{1-6}亚烷基、C_{2-6}亚烯基、C_{2-6}亚炔基或C_{3-10}亚环烷基;

如果存在多个Q,则Q各自独立地是氢原子或C_{3-10}环烷基;

如果存在多个R^7,则R^7各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基;

R^{12A}和R^{13A}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基;

和

a、b、c和d各自独立地是1或2。

2.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^7是氢原子。

3.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中

M是C_{1-3}亚烷基。

4.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^{12A}和R^{13A}是氢原子。

5.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中

a和c是1;和

b和d都是1或2。

6.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中

M是亚甲基。

7.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中

Q是环丙基。

8.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^1和R^2是氢原子;和

R^3和R^4各自独立地是氢原子或氟原子;

条件是R^3和R^4不都是氢原子。

9.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^1和R^2各自独立地是氢原子或-M-Q;和

R^3和R^4各自独立地是氢原子或氟原子;

条件是R^1和R^2不都是氢原子。

10.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^1是氢原子;

R^2是-M-Q;

R^3是氢原子;和

R^4是氢原子或氟原子。

11.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^1是-M-Q;

R^2是氢原子;

R^3是氢原子或氟原子;和

R^4是氢原子。

12.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地是氢原子;或者R^1和R^2和/或R^3和R^4可以组合在一起以形成=CH_2;

条件是R^1、R^2、R^3和R^4不都是氢原子。

13.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^1和R^2组合在一起以形成=CH_2;和

R^3和R^4是氢原子。

14.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中

R^1和R^2是氢原子;和

R^3和R^4组合在一起以形成=CH_2。

15.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中

a、b、c和d是1。

16.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中

a和c是1;和

b和d是2。

17.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中

p是1。

18.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中

p是2。

19.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其选自:

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺,

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺,

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺,

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-6-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-6-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4S,5S)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

2-[(4-{6-[(1R,3S,4R)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4S)-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

2-[(4-{7-[(1S,3S,4S,5S,6S)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

2-[(4-{6-[(1R,3S,4S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

2-[(4-{7-[(1R,3S,4S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

2-[(4-{7-[(1S,3S,4S,5R,6R)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺;和

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-($^{2}H_{2}$)亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺。

20.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其选自：

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺;和

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺。

21.权利要求1的化合物或其盐酸盐、L(+)-酒石酸盐或琥珀酸盐，其选自：

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-

二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺;和

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺。

22.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其选自：

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

2-[(4-{6-[(1R,3S,4S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

2-[(4-{7-[(1R,3S,4S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺;和

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-($^{2}H_{2}$)亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺。

23.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其选自：

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺，

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺;和

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-($^{2}H_{2}$)亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺。

24.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物是以下化合物：

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺。

25.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物是以下化合物：2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺。

26.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物是以下化合物：

2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺。

27.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物是以下化合物：

2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺。

28.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是以下化合物:

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺。

29.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是以下化合物:

5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺。

30.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是以下化合物:

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺。

31.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是以下化合物:

5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-($^{2}H_{2}$)亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺。

32.药物,其包含权利要求1至31中任一项的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

33.权利要求1至31中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备抑制menin和MLL融合蛋白之间的结合的抗肿瘤药物中的用途。

34.权利要求33的用途,其中所述肿瘤是急性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤、骨髓瘤、脑肿瘤、头颈癌、食道癌、甲状腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、胆囊和胆管癌、肝癌、肝细胞癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、肛门癌、绒毛膜上皮瘤、子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、尿路上皮癌、肾癌、肾细胞癌、前列腺癌、睾丸肿瘤、睾丸生殖细胞肿瘤、卵巢生殖细胞肿瘤、维尔姆斯肿瘤、恶性黑色素瘤、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤因氏肉瘤、软骨肉瘤、软组织肉瘤或皮肤癌。

35.权利要求33的用途,其中所述肿瘤是急性白血病、慢性髓细胞性白血病、恶性淋巴瘤、骨髓瘤、脑肿瘤、前列腺癌、乳腺癌、成神经细胞瘤、尤因氏肉瘤或肝癌。

36.权利要求33的用途,其中所述肿瘤是MLL急性白血病、MLL部分串联重复急性白血病、NPM突变急性白血病、MOZ急性白血病、NUP98急性白血病、CALM急性白血病、慢性髓细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤或前列腺癌。

37.权利要求33的用途,其中所述肿瘤是MLL急性白血病、MLL部分串联重复急性白血病、NPM突变急性白血病、MOZ急性白血病、NUP98急性白血病、CALM急性白血病、慢性髓细胞性白血病、B细胞淋巴瘤或多发性骨髓瘤。

38.权利要求33的用途,其中所述肿瘤是MLL急性白血病或NPM突变急性白血病。

39.权利要求33的用途,其中所述肿瘤伴随着HOXa基因簇或MEIS基因簇的高表达。

40.权利要求33的用途,其中所述肿瘤伴随着p53功能获得性突变。

41.权利要求33的用途,其中所述肿瘤涉及Menin-MLL。

42.抗肿瘤药物,其包含权利要求1至31中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

43.药物组合物,其包含权利要求1至31中任一项的化合物或其药学上可接受的盐与至

少一种不同的药剂或其药学上可接受的盐的组合，其中所述不同的药剂是选自抗肿瘤烷化剂、抗肿瘤抗代谢物、抗肿瘤抗生素、植物来源的抗肿瘤药物、抗肿瘤铂配位化合物、抗肿瘤喜树碱衍生物、抗肿瘤酪氨酸激酶抑制剂、抗肿瘤丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、抗肿瘤磷脂激酶抑制剂、抗肿瘤单克隆抗体、干扰素、生物反应调节剂、激素制剂、血管生成抑制剂、免疫检查点抑制剂、表观遗传学相关分子抑制剂、蛋白质翻译后修饰抑制剂、蛋白酶体抑制剂和其它抗肿瘤药物的至少一种药剂。

44.药物组合物，其包含用于治疗肿瘤的权利要求1至31中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其与至少一种不同的药剂或其药学上可接受的盐组合使用，其中所述不同的药剂是选自抗肿瘤烷化剂、抗肿瘤抗代谢物、抗肿瘤抗生素、植物来源的抗肿瘤药物、抗肿瘤铂配位化合物、抗肿瘤喜树碱衍生物、抗肿瘤酪氨酸激酶抑制剂、抗肿瘤丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、抗肿瘤磷脂激酶抑制剂、抗肿瘤单克隆抗体、干扰素、生物反应调节剂、激素制剂、血管生成抑制剂、免疫检查点抑制剂、表观遗传学相关分子抑制剂、蛋白质翻译后修饰抑制剂、蛋白酶体抑制剂和其它抗肿瘤药物的至少一种药剂。

光学活性氮杂双环衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及可用作药物的光学活性氮杂双环衍生物,或其药学上可接受的盐,以及包含其的药物组合物,或用于治疗或预防与menin和MLL之间的结合相关的病况的包含该组合物的药物。

背景技术

[0002] MLL白血病是占急性髓细胞性白血病(AML)和急性淋巴性白血病(ALL)的大约6至7%的一种疾病,并且每年在美国有大约1100人被新诊断为患有MLL白血病。据报道,引发MLL白血病的主要融合伴侣基因可能是AML中的AF9、ELL、ENL、AF10和AF6,以及ALL中的AF4、ENL和AF9(非专利文献1)。

[0003] 据推测,与融合伴侣基因融合的MLL融合蛋白可以引发未分化的造血细胞不受限制的增殖,导致白血病(非专利文献2)。据报道,MLL融合蛋白首先与menin结合形成复合物。因此,期望可以通过抑制MLL融合蛋白与menin之间的首先结合来预防由MLL融合蛋白引发的癌变(非专利文献3)。

[0004] 据报道,MLL充当前列腺癌中雄激素信号的激活辅因子。因此,期望靶向抑制menin和MLL融合蛋白之间的结合的小分子抑制剂可用作治疗所述癌症的药物(非专利文献4)。

[0005] 据报道,menin充当乳腺癌中雌激素信号的激活辅因子。因此,期望靶向抑制menin和MLL融合蛋白之间的结合的小分子抑制剂可用作所述癌症的药物(非专利文献5)。

[0006] 据报道,在尤因氏肉瘤、肝癌和p53功能获得性突变癌中,menin或MLL对于肿瘤进展是重要的,并期望靶向抑制menin和MLL融合蛋白之间的结合的小分子抑制剂可用作所述癌症的药物(非专利文献6)。

[0007] 专利文献1至3公开了靶向抑制menin和MLL融合蛋白之间的结合的小分子抑制剂。但是,在这些文献中并未公开或建议下式(1)的本发明化合物,其是光学活性氮杂双环衍生物。

现有技术

[0008] (专利参考文献)

[0009] [专利文献1] WO 2017/112768

[0010] [专利文献2] WO 2017/214367

[0011] [专利文献3] WO 2018/050686

[0012] (非专利参考文献)

[0013] [非专利文献1] Look A. T, Science, 278 (5340): 1059-1064 (1997)

[0014] [非专利文献2] Yokoyama A等人, Cell 123 (2): 207-18 (2005)

[0015] [非专利文献3] Yokoyama A等人, Cancer Cell. 14(1): 34-46 (2008)

[0016] [非专利文献4] Malik, R.等人, Nature Medicine. 21(4):344-352 (2015)

[0017] [非专利文献5] Imacho, H等人, Breast Cancer Res Treat. 122(2):395-407

(2010)

[0018] [非专利文献6] Svoboda, L. K.等人, Oncotargrt. 8(1):458-471 (2017)。

发明内容

[0019] (技术问题)

[0020] 本发明的目的可以是提供一种化合物,该化合物通过抑制与作为引发MLL白血病的代表性融合伴侣基因的AF4或AF9融合的MLL(混合谱系白血病)融合蛋白与menin之间的结合而具有抗肿瘤作用。更优选地,本发明的目的可以是提供一种化合物,其通过抑制menin和MLL融合蛋白之间的结合而具有抗肿瘤作用并且期望通过使该化合物可以抑制细胞增殖的浓度与该化合物可以抑制hERG电流的浓度之间存在差距而具有高安全性。换言之,本发明的目的是提供具有高治疗效果的抗肿瘤药物。

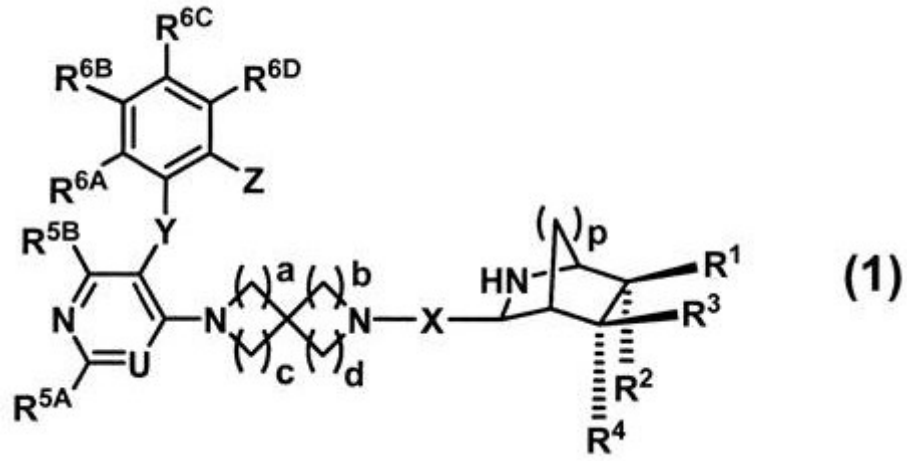
[0021] (问题的解决方案)

[0022] 为了实现上述目的,本发明人已进行了广泛的研究,并随后发现了下式(1)的化合物或其药学上可接受的盐(在下文中,其可以被称为"本发明化合物")通过对menin和MLL融合蛋白之间的结合的强效抑制作用而具有优异的抗肿瘤作用。

[0023] 因此,如下描述本发明:

[0024] (项目1)

[0025] 式(1)的化合物:

[0026] 

(1)

[0027] 或其药学上可接受的盐,其中

[0028] p是1或2;

[0029] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地是氢原子、卤素原子、氰基、硝基、羧基、磺酸、$-OR^7$、$-SR^7$、$-COR^8$、$-CO_2R^8$、$-CONR^9R^{10}$、$-SO_2R^8$、$-SO_2NR^9R^{10}$、$-OCOR^8$、$-OCO_2R^8$、$-OCONR^9R^{10}$、$-NR^9R^{10}$、$-NR^{11}COR^8$、$-NR^{11}CO_2R^8$、$-NR^{11}CONR^9R^{10}$、$-NR^{11}SO_2R^8$、$-NR^{11}SO_2NR^9R^{10}$或-M-Q;或者R^1和R^2和/或R^3和R^4可以组合在一起以各自独立地形成=O、$=CR^{12A}R^{13A}$、$=N-NR^{12B}R^{13B}$或$=N-OR^{12B}$;

[0030] 如果存在多个M,则M各自独立地是任选取代的C_{1-6}亚烷基、任选取代的C_{2-6}亚烯基、任选取代的C_{2-6}亚炔基、任选取代的C_{3-10}亚环烷基、任选取代的3-至10-元饱和杂环基、任选取代的C_{6-10}亚芳基或任选取代的5-至12-元亚杂芳基;

[0031] 如果存在多个Q,则Q各自独立地是氢原子、任选取代的C_{3-10}环烷基、任选取代的3-至10-元饱和杂环基、任选取代的C_{6-10}芳基或任选取代的5-至12-元杂芳基;

[0032] 如果存在多个R^7，则R^7各自独立地是氢原子、任选取代的C_{1-6}烷基、任选取代的C_{2-6}烯基、任选取代的C_{2-6}炔基、任选取代的C_{3-10}环烷基、任选取代的3-至10-元饱和杂环基、任选取代的C_{6-10}芳基或任选取代的5-至12-元杂芳基；

[0033] 如果存在多个R^8，则R^8各自独立地是C_{1-6}烷基；

[0034] R^9、R^{10}和R^{11}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基，并且如果存在多个R^9、R^{10}或R^{11}，则R^9、R^{10}或R^{11}各自可相同或不同，或者当R^9和R^{10}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们各自连接的氮原子组合以形成3-至8-元含氮饱和杂环；

[0035] R^{12A}和R^{13A}各自独立地是氢原子、卤素原子、氰基、硝基、羧基、磺酸、$-COR^{14}$、$-CO_2R^{14}$、$-CONR^{15}R^{16}$、$-SO_2R^{14}$、$-SO_2NR^{15}R^{16}$、任选取代的C_{1-6}烷基、任选取代的C_{2-6}烯基、任选取代的C_{2-6}炔基、任选取代的C_{3-10}环烷基、任选取代的3-至10-元饱和杂环基、任选取代的C_{6-10}芳基或任选取代的5-至12-元杂芳基，并且如果存在多个R^{12A}或R^{13A}，则R^{12A}或R^{13A}各自可相同或不同，或者当R^{12A}和R^{13A}都是任选取代的C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的碳原子组合以形成3-至8-元饱和碳环；

[0036] R^{12B}和R^{13B}各自独立地是氢原子、任选取代的C_{1-6}烷基、任选取代的C_{2-6}烯基、任选取代的C_{2-6}炔基、任选取代的C_{3-10}环烷基、任选取代的3-至10-元饱和杂环基、任选取代的C_{6-10}芳基或任选取代的5-至12-元杂芳基，并且如果存在多个R^{12B}或R^{13B}，则R^{12B}或R^{13B}各自可相同或不同，或者当R^{12B}和R^{13B}都是任选取代的C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的氮原子组合以形成3-至8-元含氮饱和杂环；

[0037] 如果存在多个R^{14}，则R^{14}各自独立地是C_{1-6}烷基；

[0038] R^{15}和R^{16}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基，并且如果存在多个R^{15}或R^{16}，则R^{15}或R^{16}各自可相同或不同，或者当R^{15}和R^{16}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们各自连接的氮原子组合以形成3-至8-元含氮饱和杂环；

[0039] X是-C(O)-或C_{1-6}亚烷基；

[0040] a、b、c和d各自独立地是1或2；

[0041] R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}和R^{6D}各自独立地是氢原子、卤素原子、氰基、硝基、羧基、磺酸、$-OR^{17}$、$-SR^{17}$、$-COR^{18}$、$-CO_2R^{18}$、$-CONR^{19}R^{20}$、$-SO_2R^{18}$、$-SO_2NR^{19}R^{20}$、$-OCOR^{18}$、$-OCO_2R^{18}$、$-OCONR^{19}R^{20}$、$-NR^{19}R^{20}$、$-NR^{21}COR^{18}$、$-NR^{21}CO_2R^{18}$、$-NR^{21}CONR^{19}R^{20}$、$-NR^{21}SO_2R^{18}$、$-NR^{21}SO_2NR^{19}R^{20}$、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_{2-6}$烯基或任选取代的$C_{2-6}$炔基；

[0042] R^{17}、R^{19}、R^{20}和R^{21}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基，并且如果存在多个R^{17}、R^{19}、R^{20}或R^{21}，则R^{17}、R^{19}、R^{20}或R^{21}各自可相同或不同，或者当R^{19}和R^{20}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们各自连接的氮原子组合以形成3-至8-元含氮饱和杂环；

[0043] 如果存在多个R^{18}，则R^{18}各自独立地是C_{1-6}烷基；

[0044] U是CR^{22}或氮原子；

[0045] R^{22}是氢原子、卤素原子、C_{1-3}烷基(其可以被1至5个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、$-OR^{23}$和$-NR^{23}R^{24}$)、$-CO_2R^{25}$、$-CONR^{26}R^{27}$或氰基；

[0046] R^{23}和R^{24}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基，并且如果存在多个R^{23}或R^{24}，则R^{23}或R^{24}各自可相同或不同，或者当R^{23}和R^{24}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的氮原子组合以形成3-至8-元含氮饱和杂环；

[0047] R^{25}是C_{1-6}烷基；

[0048] R^{26}和R^{27}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基，或者当R^{26}和R^{27}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的氮原子组合以形成3-至8-元含氮饱和杂环；

[0049] Y是-O-、-S-、-$CR^{28}R^{29}$-或-NR^{28}-；

[0050] R^{28}和R^{29}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基；

[0051] Z是氢原子、卤素原子、氰基、硝基、羧基、磺酸、-OR^{30}、-SR^{30}、-COR^{31}、-CO_2R^{31}、-$CONR^{32}R^{33}$、-SO_2R^{31}、-$SO_2NR^{32}R^{33}$、-$OCOR^{31}$、-OCO_2R^{31}、-$OCONR^{32}R^{33}$、-$NR^{32}R^{33}$、-$NR^{34}COR^{31}$、-$NR^{34}CO_2R^{31}$、-$NR^{34}CONR^{32}R^{33}$、-$NR^{34}SO_2R^{31}$、-$NR^{34}SO_2NR^{32}R^{33}$、任选取代的C_{1-6}烷基、任选取代的C_{2-6}烯基、任选取代的C_{2-6}炔基、任选取代的C_{3-10}环烷基、任选取代的3-至10-元饱和杂环基、任选取代的C_{6-10}芳基或任选取代的5-至12-元杂芳基；

[0052] R^{30}、R^{32}、R^{33}和R^{34}各自独立地是氢原子、C_{1-6}烷基(其可以被1至5个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子和羟基)或C_{3-10}环烷基，或者当R^{32}和R^{33}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的氮原子组合以形成3-至8-元含氮饱和杂环；和

[0053] R^{31}是任选被1至5个相同或不同的取代基取代的C_{1-6}烷基，所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子和羟基。

[0054] (项目2)

[0055] 项目1的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0056] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地是氢原子、卤素原子、-OR^7或-M-Q；或者R^1和R^2和/或R^3和R^4可以组合在一起以各自独立地形成=O或=$CR^{12A}R^{13A}$；和

[0057] R^{12A}和R^{13A}各自独立地是氢原子、卤素原子、氰基、任选取代的C_{1-6}烷基、任选取代的C_{2-6}烯基、任选取代的C_{2-6}炔基、任选取代的C_{3-10}环烷基、任选取代的3-至10-元饱和杂环基、任选取代的C_{6-10}芳基或任选取代的5-至12-元杂芳基，并且如果存在多个R^{12A}或R^{13A}，则R^{12A}或R^{13A}各自可相同或不同，或者当R^{12A}和R^{13A}都是任选取代的C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的碳原子组合以形成3-至8-元饱和碳环。

[0058] (项目3)

[0059] 项目1或2的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0060] M、Q、Z、R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^7、R^{12A}、R^{12B}、R^{13A}和R^{13B}中的任选取代的C_{1-6}亚烷基、任选取代的C_{2-6}亚烯基、任选取代的C_{2-6}亚炔基、任选取代的C_{3-10}亚环烷基、任选取代的3-至10-元饱和杂环基、任选取代的C_{6-10}亚芳基、任选取代的5-至12-元亚杂芳基、任选取代的C_{1-6}烷基、任选取代的C_{2-6}烯基、任选取代的C_{2-6}炔基、任选取代的C_{3-10}环烷基、任选取代的C_{6-10}芳基和任选取代的5-至12-元杂芳基可以独立地被1至5个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自：

[0061] (1) 卤素原子，

[0062] (2) 羟基，

[0063] (3) C_{6-10}芳基，

[0064] (4) 5-至12-元杂芳基，

[0065] (5) C_{1-6}烷基，

[0066] (6) C_{2-6}烯基，

[0067] (7) C_{2-6}炔基，

[0068] (8) C_{1-6}烷氧基，

[0069] (9) C_{3-10}环烷基，

[0070] (10) 3-至10-元饱和杂环基，

[0071] (11) 羧基，

[0072] (12) $-COR^{35A}$，

[0073] (13) $-CO_2R^{35A}$，

[0074] (14) $-CONR^{36A}R^{37A}$，

[0075] (15) $-NR^{36A}R^{37A}$，

[0076] (16) $-NR^{36A}COR^{35A}$，

[0077] (17) $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$，

[0078] (18) $-SO_2R^{35A}$，

[0079] (19) $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$，

[0080] (20) 磺酸，

[0081] (21) 磷酸，

[0082] (22) 氰基,和

[0083] (23) 硝基

[0084] 其中所述(3) C_{6-10}芳基、(4) 5-至12-元杂芳基、(5) C_{1-6}烷基、(6) C_{2-6}烯基、(7) C_{2-6}炔基、(8) C_{1-6}烷氧基、(9) C_{3-10}环烷基和(10) 3-至10-元饱和杂环基可以独立地被1至5个相同或不同的取代基取代,所述取代基选自：

[0085] (a) 卤素原子，

[0086] (b) 羟基，

[0087] (c) C_{6-10}芳基，

[0088] (d) 5-至10-元杂芳基，

[0089] (e) C_{1-6}烷基，

[0090] (f) C_{2-6}烯基，

[0091] (g) C_{2-6}炔基，

[0092] (h) C_{1-6}烷氧基，

[0093] (i) C_{3-10}环烷基，

[0094] (j) 3-至10-元饱和杂环基，

[0095] (k) 羧基，

[0096] (l) $-COR^{35B}$，

[0097] (m) $-CO_2R^{35B}$，

[0098] (n) $-CONR^{36B}R^{37B}$，

[0099] (o) $-NR^{36B}R^{37B}$，

[0100] (p) $-NR^{36B}COR^{35B}$，

[0101] (q) $-NR^{36B}SO_2R^{35B}$，

[0102] (r) $-SO_2R^{35B}$，

[0103] (s) $-SO_2NR^{36B}R^{37B}$，

[0104] (t) 磺酸，

[0105] (u) 磷酸，

[0106] (v) 氰基,和

[0107] (w) 硝基;

[0108] 如果存在多个R^{35A},则R^{35A}各自独立地是C_{1-6}烷基;

[0109] R^{36A}和R^{37A}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基,并且如果存在多个R^{36A}或R^{37A},则R^{36A}或R^{37A}各自可相同或不同,或者当R^{36A}和R^{37A}都是C_{1-6}烷基时,它们可以与它们连接的氮原子组合以形成3-至8-元含氮饱和杂环;

[0110] 如果存在多个R^{35B},则R^{35B}各自独立地是C_{1-6}烷基;和

[0111] R^{36B}和R^{37B}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基,并且如果存在多个R^{36B}或R^{37B},则R^{36B}或R^{37B}各自可相同或不同,或者当R^{36B}和R^{37B}都是C_{1-6}烷基时,它们可以与它们连接的氮原子组合以形成3-至8-元含氮饱和杂环。

[0112] (项目4)

[0113] 项目1至3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0114] M、Q、Z、R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^{7}、R^{12A}、R^{12B}、R^{13A}和R^{13B}中的任选取代的C_{1-6}亚烷基、任选取代的C_{2-6}亚烯基、任选取代的C_{2-6}亚炔基、任选取代的C_{3-10}亚环烷基、任选取代的3-至10-元饱和杂环基、任选取代的C_{6-10}亚芳基、任选取代的5-至12-元亚杂芳基、任选取代的C_{1-6}烷基、任选取代的C_{2-6}烯基、任选取代的C_{2-6}炔基、任选取代的C_{3-10}环烷基、任选取代的C_{6-10}芳基和任选取代的5-至12-元杂芳基可以独立地被1至5个相同或不同的取代基取代,所述取代基选自:

[0115] (1) 卤素原子,

[0116] (2) 羟基,

[0117] (3) 苯基,

[0118] (4) 5-至6-元杂芳基,

[0119] (5) 任选被1至3个羟基取代的C_{1-6}烷基,

[0120] (6) C_{2-6}炔基,

[0121] (7) C_{1-6}烷氧基,

[0122] (8) C_{3-7}环烷基,

[0123] (9) 3-至7-元饱和杂环基,

[0124] (10) $-COR^{35A}$,

[0125] (11) $-CO_2R^{35A}$,

[0126] (12) $-CONR^{36A}R^{37A}$,

[0127] (13) $-NR^{36A}R^{37A}$,

[0128] (14) $-NR^{36A}COR^{35A}$,

[0129] (15) $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$,

[0130] (16) $-SO_2R^{35A}$,

[0131] (17) $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$,

[0132] (18) 氰基,和

[0133] (19) 硝基;

[0134] 如果存在多个R^{35A},则R^{35A}各自独立地是C_{1-6}烷基;和

[0135] R^{36A}和R^{37A}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基,并且如果存在多个R^{36A}或R^{37A},则R^{36A}或

R^{37A}各自可相同或不同，或者当R^{36A}和R^{37A}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的氮原子组合以形成3-至6-元含氮饱和杂环。

[0136] (项目5)

[0137] 项目1至4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0138] X是-C(O)-；和

[0139] Y是-O-。

[0140] (项目6)

[0141] 项目1至5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0142] R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}和R^{6D}是氢原子；和

[0143] R^{6C}是氟原子。

[0144] (项目7)

[0145] 项目1至6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0146] U是CR^{22}或氮原子；和

[0147] R^{22}是$-CF_3$或氰基。

[0148] (项目8)

[0149] 项目1至7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0150] U是氮原子。

[0151] (项目9)

[0152] 项目1至8中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

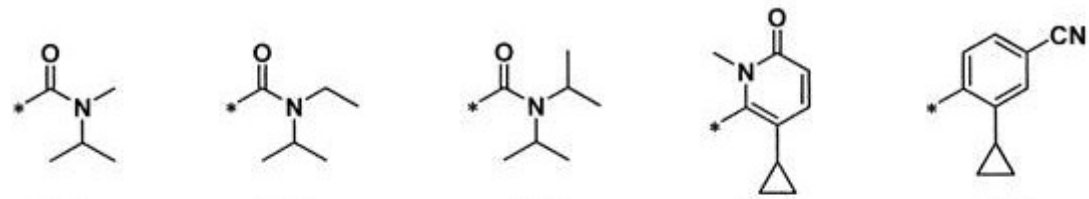
[0153] Z是$-CONR^{32}R^{33}$、3-至6-元饱和杂环基(其可被1至3个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自C_{1-3}烷基和C_{3-6}环烷基)、苯基(其可被1至3个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氰基、C_{1-3}烷基和C_{3-6}环烷基，其中所述烷基或所述环烷基可被1至3个羟基取代)或任选被1至3个C_{1-3}烷基取代的5-至6-元杂芳基；和

[0154] R^{32}和R^{33}各自独立地是氢原子或C_{1-3}烷基，或者当R^{32}和R^{33}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的氮原子组合以形成3-至6-元含氮饱和杂环。

[0155] (项目10)

[0156] 项目1至9中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0157] Z是下式(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)或(Z-9)：



(Z-1) (Z-2) (Z-3) (Z-4) (Z-5)

[0158]



(Z-6) (Z-7) (Z-8) (Z-9)

[0159] 其中*是与芳族环的连接位点。

[0160] (项目11)

[0161] 项目10的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0162] Z是(Z-3)。

[0163] (项目12)

[0164] 项目1至11中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0165] 如果存在多个M,则M各自独立地是C_{1-6}亚烷基(其可以被1至5个相同或不同的取代基取代,所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、羟基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基)、C_{2-6}亚烯基、C_{2-6}亚炔基、C_{3-10}亚环烷基、3-至10-元饱和杂环基、C_{6-10}亚芳基或5-至12-元亚杂芳基,其中所述亚烯基、所述亚炔基、所述亚环烷基、所述饱和杂环基、所述亚芳基和所述亚杂芳基可以各自独立地被1至5个相同或不同的取代基取代,所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、羟基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基;

[0166] 如果存在多个Q,则Q各自独立地是氢原子、C_{3-10}环烷基、3-至10-元饱和杂环基、C_{6-10}芳基或5-至12-元杂芳基,其中所述环烷基、所述饱和杂环基、所述芳基和所述杂芳基可以各自独立地被1至5个相同或不同的取代基取代,所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、羟基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基;

[0167] 如果存在多个R^7,则R^7各自独立地是氢原子、C_{1-6}烷基(其可以被1至5个相同或不同的取代基取代,所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、羟基、苯基、5-至6-元杂芳基、C_{2-4}炔基、C_{3-7}环烷基、3-至7-元饱和杂环基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、3-至10-元饱和杂环基、C_{6-10}芳基或5-至12-元杂芳基,其中所述烯基、所述炔基、所述环烷基、所述饱和杂环基、所述芳基和所述杂芳基可以各自独立地被1至5个相同或不同的取代基取代,所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、羟基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基;

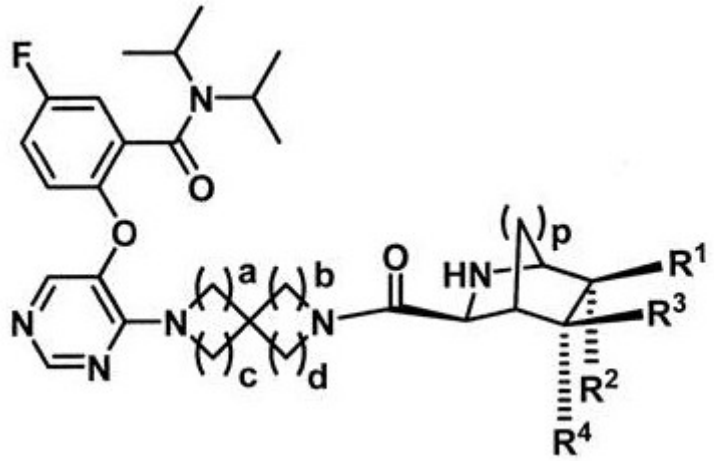
[0168] R^{12A}和R^{13A}各自独立地是氢原子、卤素原子、氰基、C_{1-6}烷基(其可以被1至5个相同或不同的取代基取代,所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、羟基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、3-至10-元饱和杂环基、C_{6-10}芳基或5-至12-元杂芳基,其中所述烯基、所述炔基、所述环烷基、所述饱和杂环基、所述芳基和所述杂芳基可以各自独立地被1至5个相同或不同的取代基取代,所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、羟基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基,并且如果存在多个R^{12A}或R^{13A},则R^{12A}或R^{13A}各自可相同或不同,或者当R^{12A}和R^{13A}都是C_{1-6}烷基时,它们可以与它们连接的碳原子组合以形成3-至8-元饱和碳环;

[0169] 如果存在多个R^{35A},则R^{35A}各自独立地是C_{1-6}烷基;和

[0170] R^{36A}和R^{37A}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基,并且如果存在多个R^{36A}或R^{37A},则R^{36A}或R^{37A}各自可相同或不同,或者当R^{36A}和R^{37A}都是C_{1-6}烷基时,它们可以与它们连接的相同氮原子组合以形成3-至8-元含氮饱和杂环。

[0171] (项目13)

[0172] 项目1的化合物,其具有式(Ia):

[0173] 

(1a)

[0174] 或其药学上可接受的盐,其中

[0175] p是1或2;

[0176] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地是氢原子、卤素原子、-OR^7或-M-Q;或者R^1和R^2和/或R^3和R^4可以组合以各自独立地形成=O或=$CR^{12A}R^{13A}$;

[0177] 如果存在多个M,则M各自独立地是C_{1-6}亚烷基(其可以被1至5个相同或不同的取代基取代,所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、羟基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基)、C_{2-6}亚烯基、C_{2-6}亚炔基、C_{3-10}亚环烷基、3-至10-元饱和杂环基、C_{6-10}亚芳基或5-至12-元亚杂芳基,其中所述亚烯基、所述亚炔基、所述亚环烷基、所述饱和杂环基、所述亚芳基和所述亚杂芳基可以各自独立地被1至5个相同或不同的取代基取代,所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、羟基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基;

[0178] 如果存在多个Q,则Q各自独立地是氢原子、C_{3-10}环烷基、3-至10-元饱和杂环基、C_{6-10}芳基或5-至12-元杂芳基,其中所述环烷基、所述饱和杂环基、所述芳基和所述杂芳基

可以各自独立地被1至5个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、羟基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基；

[0179] 如果存在多个R^7，则R^7各自独立地是氢原子、C_{1-6}烷基(其可以被1至5个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、羟基、苯基、5-至6-元杂芳基、C_{2-4}炔基、C_{3-7}环烷基、3-至7-元饱和杂环基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、3-至10-元饱和杂环基、C_{6-10}芳基或5-至12-元杂芳基，其中所述烯基、所述炔基、所述环烷基、所述饱和杂环基、所述芳基和所述杂芳基可以各自独立地被1至5个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、羟基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基；

[0180] R^{12A}和R^{13A}各自独立地是氢原子、卤素原子、C_{1-6}烷基(其可以被1至5个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、羟基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、3-至10-元饱和杂环基、C_{6-10}芳基或5-至12-元杂芳基，其中所述烯基、所述炔基、所述环烷基、所述饱和杂环基、所述芳基和所述杂芳基可以各自独立地被1至5个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、羟基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基，并且如果存在多个R^{12A}或R^{13A}，则R^{12A}或R^{13A}各自可相同或不同，或者当R^{12A}和R^{13A}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的碳原子组合以形成3-至8-元饱和碳环；

[0181] 如果存在多个R^{35A}，则R^{35A}各自独立地是C_{1-6}烷基；

[0182] R^{36A}和R^{37A}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基，并且如果存在多个R^{36A}或R^{37A}，则R^{36A}或R^{37A}各自可相同或不同，或者当R^{36A}和R^{37A}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的氮原子组合以形成3-至6-元含氮饱和杂环；和

[0183] a、b、c和d各自独立地是1或2。

[0184] (项目14)

[0185] 项目1至13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0186] 如果存在多个M，则M各自独立地是C_{1-6}亚烷基，其可以被1至5个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、羟基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基；

[0187] 如果存在多个R^{35A}，则R^{35A}各自独立地是C_{1-6}烷基；和

[0188] R^{36A}和R^{37A}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基，并且如果存在多个R^{36A}或R^{37A}，则R^{36A}或R^{37A}各自可相同或不同，或者当R^{36A}和R^{37A}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的氮原子组成以形成3-至6-元含氮饱和杂环。

[0189] [项目15]

[0190] 项目1至14中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0191] 如果存在多个Q，则Q各自独立地是C_{3-10}环烷基、3-至10-元饱和杂环基、C_{6-10}芳基或5-至12-元杂芳基，其中所述环烷基、所述饱和杂环基、所述芳基和所述杂芳基可以各自独立地被1至5个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、羟基、

C_{1-3}烷基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基；

[0192] 如果存在多个R^{35A}，则R^{35A}各自独立地是C_{1-6}烷基；和

[0193] R^{36A}和R^{37A}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基，并且如果存在多个R^{36A}或R^{37A}，则R^{36A}或R^{37A}各自可相同或不同，或者当R^{36A}和R^{37A}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的氮原子组合以形成3-至6-元含氮饱和杂环。

[0194] (项目16)

[0195] 项目1至15中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0196] 如果存在多个R^7，则R^7各自独立地是氢原子、C_{1-6}烷基(其可以被1至5个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、苯基、C_{3-7}环烷基和3-至7-元饱和杂环基)、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、3-至10-元饱和杂环基(其中所述环烷基和所述饱和杂环基可以各自独立地被1至5个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子和C_{1-3}烷基)、C_{6-10}芳基或5-至12-元杂芳基(其中所述芳基和所述杂芳基可以各自独立地被1至5个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子和C_{1-3}烷基)。

[0197] (项目17)

[0198] 项目1至16中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0199] 如果存在多个R^7，则R^7各自独立地是氢原子、C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基，其中所述烷基或所述烯基可以被一个苯基取代。

[0200] (项目18)

[0201] 项目1至17中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0202] R^{12A}和R^{13A}各自独立地是氢原子、C_{1-6}烷基(其可以被1至5个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、羟基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基)、C_{3-10}环烷基、3-至10-元饱和杂环基、C_{6-10}芳基或5-至12-元杂芳基，其中所述环烷基、所述饱和杂环基、所述芳基和所述杂芳基可以各自独立地被1至5个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、羟基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基，并且如果存在多个R^{12A}或R^{13A}，则R^{12A}或R^{13A}各自可相同或不同，或者当R^{12A}和R^{13A}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们各自连接的碳原子组合以形成3-至8-元饱和碳环；

[0203] 如果存在多个R^{35A}，则R^{35A}各自独立地是C_{1-6}烷基；和

[0204] R^{36A}和R^{37A}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基，并且如果存在多个R^{36A}或R^{37A}，则R^{36A}或R^{37A}各自可相同或不同，或者当R^{36A}和R^{37A}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的氮原子组合以形成3-至6-元含氮饱和杂环。

[0205] (项目19)

[0206] 项目1至18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0207] p是1或2；

[0208] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地是氢原子、卤素原子、-OR^7或-M-Q；或者R^1和R^2和/或R^3和R^4可以组合在一起以各自独立地形成=O或=$CR^{12A}R^{13A}$；

[0209] 如果存在多个M，则M各自独立地是C_{1-6}亚烷基，其可被1至3个相同或不同的取代基

取代，所述取代基选自氟原子、羟基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基；

[0210] 如果存在多个Q，则Q各自独立地是C_{3-10}环烷基、3-至10-元饱和杂环基、C_{6-10}芳基或5-至12-元杂芳基，其中所述环烷基、所述饱和杂环基、所述芳基和所述杂芳基可以各自独立地被1至3个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、羟基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基；

[0211] 如果存在多个R^7，则R^7各自独立地是氢原子、C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基，其中所述烷基和所述烯基可以被一个苯基取代；

[0212] R^{12A}和R^{13A}各自独立地是氢原子、C_{1-6}烷基(其可被1至3个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、羟基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{35A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基)、C_{3-10}环烷基、3-至10-元饱和杂环基、C_{6-10}芳基或5-至12-元杂芳基，其中所述环烷基、所述饱和杂环基、所述芳基和所述杂芳基可以各自独立地被1至3个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、羟基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$CONR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}R^{37A}$、-$NR^{36A}COR^{37A}$、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-SO_2R^{35A}、-$SO_2NR^{37A}R^{37A}$和氰基，并且如果存在多个R^{12A}或R^{13A}，则R^{12A}或R^{13A}各自可相同或不同，或者当R^{12A}和R^{13A}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的碳原子组合以形成3-至8-元饱和碳环；

[0213] 如果存在多个R^{35A}，则R^{35A}各自独立地是C_{1-6}烷基；

[0214] R^{36A}和R^{37A}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基，并且如果存在多个R^{36A}或R^{37A}，则R^{36A}或R^{37A}各自可相同或不同，或者当R^{36A}和R^{37A}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的氮原子组合以形成3-至6-元含氮饱和杂环；和

[0215] a、b、c和d各自独立地是1或2。

[0216] (项目20)

[0217] 项目1至19中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0218] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地是氢原子、氟原子或-M-Q；或者R^1和R^2和/或R^3和R^4可以组合在一起以各自独立地形成=O或=$CR^{12A}R^{13A}$。

[0219] (项目21)

[0220] 项目1至20中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0221] 如果存在多个M，则M各自独立地是C_{1-3}亚烷基，其可被1至3个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、-$NR^{36A}R^{37A}$和氰基；和

[0222] R^{36A}和R^{37A}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基，并且如果存在多个R^{36A}或R^{37A}，则R^{36A}或R^{37A}各自可相同或不同，或者当R^{36A}和R^{37A}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的氮原子组合以形成3-至6-元含氮饱和杂环。

[0223] (项目22)

[0224] 项目1至21中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0225] 如果存在多个M，则M各自独立地是C_{1-3}亚烷基。

[0226] (项目23)

[0227] 项目1至22中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0228] 如果存在多个Q，则Q各自独立地是C_{3-6}环烷基、3-至6-元饱和杂环基、苯基或5-至6-元杂芳基，其中所述环烷基、所述饱和杂环基、所述苯基和所述杂芳基可以各自独立地被1至3个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、氯原子、溴原子、C_{1-3}烷基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、$-CONR^{36A}R^{37A}$、$-NR^{36A}R^{37A}$、$-NR^{36A}COR^{35A}$、$-NR^{36A}SO_2R^{35A}$、$-SO_2R^{35A}$、$-SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基；

[0229] 如果存在多个R^{35A}，则R^{35A}各自独立地是C_{1-6}烷基；和

[0230] R^{36A}和R^{37A}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基，并且如果存在多个R^{36A}或R^{37A}，则R^{36A}或R^{37A}各自可相同或不同，或者当R^{36A}和R^{37A}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的氮原子组合以形成3-至6-元含氮饱和杂环。

[0231] (项目24)

[0232] 项目1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0233] 如果存在多个Q，则Q各自独立地是C_{3-6}环烷基、3-至6-元饱和杂环基、苯基或5-至6-元杂芳基，其中所述环烷基、所述饱和杂环基、所述苯基和所述杂芳基可以各自独立地被1至3个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、C_{1-3}烷基、$-NR^{36A}SO_2R^{35A}$、$-SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基；

[0234] 如果存在多个R^{35A}，则R^{35A}各自独立地是C_{1-6}烷基；和

[0235] R^{36A}和R^{37A}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基，并且如果存在多个R^{36A}或R^{37A}，则R^{36A}或R^{37A}各自可相同或不同，或者当R^{36A}和R^{37A}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的氮原子组合以形成3-至6-元含氮饱和杂环。

[0236] (项目25)

[0237] 项目1至24中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0238] 如果存在多个Q，则Q各自独立地是C_{3-6}环烷基，其可被1至3个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、C_{1-3}烷基、$-NR^{36A}SO_2R^{35A}$、$-SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基。

[0239] (项目26)

[0240] 项目1至25中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0241] R^{12A}和R^{13A}各自独立地是氢原子、C_{1-6}烷基(其可被1至3个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、$-NR^{36A}SO_2R^{35A}$、$-SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基)、C_{3-10}环烷基(其可被1至3个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、C_{1-3}烷基、$-NR^{36A}SO_2R^{35A}$、$-SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基)，并且如果存在多个R^{12A}或R^{13A}，则R^{12A}或R^{13A}各自可相同或不同，或者当R^{12A}和R^{13A}都是C_{1-3}烷基时，它们可以与它们连接的碳原子组合以形成3-至6-元饱和碳环；

[0242] 如果存在多个R^{35A}，则R^{35A}各自独立地是C_{1-6}烷基；和

[0243] R^{36A}和R^{37A}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基，并且如果存在多个R^{36A}或R^{37A}，则R^{36A}或R^{37A}各自可相同或不同，或者当R^{36A}和R^{37A}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的氮原子组合以形成3-至6-元含氮饱和杂环。

[0244] (项目27)

[0245] 项目1至26中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0246] R^{12A}和R^{13A}各自独立地是氢原子或C_{3-6}环烷基，其可被1至3个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、C_{1-3}烷基、$-NR^{36A}SO_2R^{35A}$、$-SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基，并且如果存在多个R^{12A}和R^{13A}，则R^{12A}和R^{13A}各自可相同或不同；

[0247] 如果存在多个R^{35A}，则R^{35A}各自独立地是C_{1-6}烷基；和

[0248] R^{36A}和R^{37A}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基，并且如果存在多个R^{36A}或R^{37A}，则R^{36A}或R^{37A}各自可相同或不同，或者当R^{36A}和R^{37A}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的氮原子组合以形成3-至6-元含氮饱和杂环。

[0249] (项目28)

[0250] 项目1至27中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0251] a和c是1；和

[0252] b和d都是1或2。

[0253] (项目29)

[0254] 项目1至28中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0255] p是1或2；

[0256] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地是氢原子、氟原子或-M-Q；或者R^1和R^2和/或R^3和R^4可以组合在一起以各自独立地形成=O或$=CR^{12A}R^{13A}$；

[0257] 如果存在多个M，则M各自独立地是C_{1-3}亚烷基；

[0258] 如果存在多个Q，则Q各自独立地是C_{3-6}环烷基，其可被1至3个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、C_{1-3}烷基、$-NR^{36A}SO_2R^{35A}$、$-SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基；

[0259] R^{12A}和R^{13A}各自独立地是氢原子、C_{3-6}环烷基，其可被1至3个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子、C_{1-3}烷基、$-NR^{36A}SO_2R^{35A}$、$-SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基，并且如果存在多个R^{12A}或R^{13A}，则R^{12A}或R^{13A}各自可相同或不同，

[0260] 如果存在多个R^{35A}，则R^{35A}各自独立地是C_{1-6}烷基；

[0261] R^{36A}和R^{37A}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基，并且如果存在多个R^{36A}或R^{37A}，则R^{36A}或R^{37A}各自可相同或不同，或者当R^{36A}和R^{37A}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的氮原子组合以形成3-至6-元含氮饱和杂环；

[0262] a和c是1；和

[0263] b和d都是1或2。

[0264] (项目30)

[0265] 项目1至29中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0266] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地是氢原子、氟原子或-M-Q；或者R^1和R^2和/或R^3和R^4可以组合在一起以各自独立地形成$=CR^{12A}R^{13A}$。

[0267] (项目31)

[0268] 项目1至30中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0269] M是亚甲基。

[0270] (项目32)

[0271] 项目1至31中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0272] 如果存在多个Q，则Q各自独立地是C_{3-6}环烷基，其可被1至3个相同或不同的取代基取代，所述取代基选自氟原子和C_{1-3}烷基。

[0273] (项目33)

[0274] 项目1至32中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0275] 如果存在多个Q，则Q各自独立地是C_{3-6}环烷基。

[0276] (项目34)

[0277] 项目1至33中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0278] R^{12A}和R^{13A}各自独立地是氢原子或C_{3-6}环烷基。

[0279] (项目35)

[0280] 项目1至34中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0281] R^{12A}和R^{13A}是氢原子。

[0282] (项目36)

[0283] 项目1至35中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0284] p是1或2;

[0285] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地是氢原子、氟原子或-M-Q;或者R^1和R^2和/或R^3和R^4可以组合在一起以形成$=CH_2$;

[0286] 如果存在多个M,则M各自独立地是亚甲基;

[0287] 如果存在多个Q,则Q各自独立地是C_{3-6}环烷基;

[0288] a和c是1;和

[0289] b和d都是1或2。

[0290] (项目37)

[0291] 项目1至36中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0292] R^1和R^2是氢原子;和

[0293] R^3和R^4各自独立地是氢原子或氟原子;

[0294] 条件是R^3和R^4不都是氢原子。

[0295] (项目38)

[0296] 项目1至36中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0297] R^1和R^2各自独立地是氢原子或-M-Q;和

[0298] R^3和R^4各自独立地是氢原子或氟原子;

[0299] 条件是R^1和R^2不都是氢原子。

[0300] (项目39)

[0301] 项目1至36中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0302] R^1是氢原子;

[0303] R^2是-M-Q;

[0304] R^3是氢原子;和

[0305] R^4是氢原子或氟原子。

[0306] (项目40)

[0307] 项目1至36中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0308] R^1是-M-Q;

[0309] R^2是氢原子;

[0310] R^3是氢原子或氟原子;和

[0311] R^4是氢原子。

[0312] (项目41)

[0313] 项目1至36中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0314] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地是氢原子;或者R^1和R^2和/或R^3和R^4可以组合在一起以形成$=CH_2$;

[0315] 条件是R^1、R^2、R^3和R^4不都是氢原子。

[0316] (项目42)

[0317] 项目1至36中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0318] R^1和R^2组合在一起以形成$=CH_2$;和

[0319] R^3和R^4是氢原子。

[0320] (项目43)

[0321] 项目1至36中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0322] R^1和R^2是氢原子;和

[0323] R^3和R^4组合在一起以形成$=CH_2$。

[0324] (项目44)

[0325] 项目1至43中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0326] a、b、c和d是1。

[0327] (项目45)

[0328] 项目1至43中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0329] a和c是1;和

[0330] b和d是2。

[0331] (项目46)

[0332] 项目1至45中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0333] p是1。

[0334] (项目47)

[0335] 项目1至45中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0336] p是2。

[0337] (项目48)

[0338] 项目1的化合物或其药学上可接受的盐,其选自:

[0339] 2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例1),

[0340] 2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例3),

[0341] 2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例4),

[0342] 2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例5),

[0343] 5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-

二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例6)，

[0344] 5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例7)，

[0345] 5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-6-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例8)，

[0346] 5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-6-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例9)，

[0347] 5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4S,5S)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例10)，

[0348] 2-[(4-{6-[(1R,3S,4R)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例11)，

[0349] 5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4S)-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例12)，

[0350] 2-[(4-{7-[(1S,3S,4S,5S,6S)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺(实施例14)，

[0351] 2-[(4-{6-[(1R,3S,4S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例15)，

[0352] 2-[(4-{7-[(1R,3S,4S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例16)，

[0353] 5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例18)，

[0354] 2-[(4-{7-[(1S,3S,4S,5R,6R)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺(实施例19)，和

[0355] 5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-($^{2}H_{2}$)亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例20)。

[0356] (项目49)

[0357] 项目1的化合物或其药学上可接受的盐，其选自：

[0358] 2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例1)，

[0359] 2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例3)，

[0360] 2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例4)，和

[0361] 2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-

2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例5)。

[0362] (项目50)

[0363] 项目1的化合物或其盐酸盐、L(+)-酒石酸盐或琥珀酸盐,其选自:

[0364] 2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例1),

[0365] 2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例3),

[0366] 2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例4),和

[0367] 2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例5)。

[0368] (项目51)

[0369] 项目1的化合物或其药学上可接受的盐,其选自:

[0370] 5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例6),

[0371] 5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例7),

[0372] 2-[(4-{6-[(1R,3S,4S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例15),

[0373] 2-[(4-{7-[(1R,3S,4S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例16),

[0374] 5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例18),和

[0375] 5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-($^2H_2$)亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例20)。

[0376] (项目52)

[0377] 项目1的化合物或其盐酸盐、L(+)-酒石酸盐或琥珀酸盐,其选自:

[0378] 5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例6),

[0379] 5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例7),

[0380] 5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例18),和

[0381] 5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-($^2H_2$)亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-

2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例20)。

[0382] (项目53)

[0383] 2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例1),或其盐酸盐、L(+)-酒石酸盐或琥珀酸盐。

[0384] (项目54)

[0385] 2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6S)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例3),或其盐酸盐、L(+)-酒石酸盐或琥珀酸盐。

[0386] (项目55)

[0387] 2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例4),或其盐酸盐、L(+)-酒石酸盐或琥珀酸盐。

[0388] (项目56)

[0389] 2-[(4-{6-[(1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例5),或其盐酸盐、L(+)-酒石酸盐或琥珀酸盐。

[0390] (项目57)

[0391] 5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例6),或其盐酸盐、L(+)-酒石酸盐或琥珀酸盐。

[0392] (项目58)

[0393] 5-氟-2-[(4-{6-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例7),或其盐酸盐、L(+)-酒石酸盐或琥珀酸盐。

[0394] (项目59)

[0395] 5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例18),或其盐酸盐、L(+)-酒石酸盐或琥珀酸盐。

[0396] (项目60)

[0397] 5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-($^2H_2$)亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (实施例20),或其盐酸盐、L(+)-酒石酸盐或琥珀酸盐。

[0398] (项目61)

[0399] 药物,其包含项目1至60中任一项的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0400] (项目62)

[0401] 抗肿瘤药物,其包含项目1至60中任一项的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0402] (项目63)

[0403] 项目62的抗肿瘤药物，其中所述肿瘤是急性白血病(包括MLL急性白血病、MLL部分串联重复急性白血病、NPM突变急性白血病、MOZ急性白血病、NUP98急性白血病和CALM急性白血病)、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤(包括B细胞淋巴瘤)、骨髓瘤(包括多发性骨髓瘤)、脑肿瘤、头颈癌、食道癌、甲状腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、胆囊和胆管癌、肝癌、肝细胞癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、肛门癌、绒毛膜上皮瘤、子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、尿路上皮癌、肾癌、肾细胞癌、前列腺癌、睾丸肿瘤、睾丸生殖细胞肿瘤、卵巢生殖细胞肿瘤、维尔姆斯肿瘤、恶性黑色素瘤、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤因氏肉瘤、软骨肉瘤、软组织肉瘤或皮肤癌。

[0404] (项目64)

[0405] 项目62或63的抗肿瘤药物，其中所述肿瘤是急性白血病(包括MLL急性白血病、MLL部分串联重复急性白血病、NPM突变急性白血病、MOZ急性白血病、NUP98急性白血病和CALM急性白血病)、慢性髓细胞性白血病、恶性淋巴瘤(包括B细胞淋巴瘤)、骨髓瘤(包括多发性骨髓瘤)、脑肿瘤、前列腺癌、乳腺癌、成神经细胞瘤、尤因氏肉瘤或肝癌。

[0406] (项目65)

[0407] 项目62至64中任一项的抗肿瘤药物，其中所述肿瘤是MLL急性白血病、MLL部分串联重复急性白血病、NPM突变急性白血病、MOZ急性白血病、NUP98急性白血病、CALM急性白血病、慢性髓细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤或前列腺癌。

[0408] (项目66)

[0409] 项目62至65中任一项的抗肿瘤药物，其中所述肿瘤是MLL急性白血病、MLL部分串联重复急性白血病、NPM突变急性白血病、MOZ急性白血病、NUP98急性白血病、CALM急性白血病、慢性髓细胞性白血病、B细胞淋巴瘤或多发性骨髓瘤。

[0410] (项目67)

[0411] 项目62至66中任一项的抗肿瘤药物，其中所述肿瘤是MLL急性白血病或NPM突变急性白血病。

[0412] (项目68)

[0413] 项目62至67中任一项的抗肿瘤药物，其中所述肿瘤伴随着HOXa基因簇或MEIS基因簇的高表达。

[0414] (项目69)

[0415] 项目62至68中任一项的抗肿瘤药物，其中所述肿瘤伴随着p53功能获得性突变。

[0416] (项目70)

[0417] 治疗肿瘤的方法，其包括向有此需要的患者施用项目1至60中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0418] [项目71]

[0419] 项目70的方法，其中所述肿瘤涉及Menin-MLL。

[0420] (项目72)

[0421] 项目1至60中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备抗肿瘤药物中的用途。

[0422] (项目73)

[0423] 用于治疗肿瘤的项目1至60中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0424] (项目74)

[0425] 药物组合物,其包含项目1至60中任一项的化合物或其药学上可接受的盐与至少一种不同的药剂或其药学上可接受的盐的组合,其中所述不同的药剂是选自抗肿瘤烷化剂、抗肿瘤抗代谢物、抗肿瘤抗生素、植物来源的抗肿瘤药物、抗肿瘤铂配位化合物、抗肿瘤喜树碱衍生物、抗肿瘤酪氨酸激酶抑制剂、抗肿瘤丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、抗肿瘤磷脂激酶抑制剂、抗肿瘤单克隆抗体、干扰素、生物反应调节剂、激素制剂、血管生成抑制剂、免疫检查点抑制剂、表观遗传学相关分子抑制剂、蛋白质翻译后修饰抑制剂、蛋白酶体抑制剂和其它抗肿瘤药物的至少一种药剂。

[0426] (项目75)

[0427] 用于治疗肿瘤的项目1至60中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其与至少一种不同的药剂或其药学上可接受的盐组合使用,其中所述不同的药剂是选自抗肿瘤烷化剂、抗肿瘤抗代谢物、抗肿瘤抗生素、植物来源的抗肿瘤药物、抗肿瘤铂配位化合物、抗肿瘤喜树碱衍生物、抗肿瘤酪氨酸激酶抑制剂、抗肿瘤丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、抗肿瘤磷脂激酶抑制剂、抗肿瘤单克隆抗体、干扰素、生物反应调节剂、激素制剂、血管生成抑制剂、免疫检查点抑制剂、表观遗传学相关分子抑制剂、蛋白质翻译后修饰抑制剂、蛋白酶体抑制剂和其它抗肿瘤药物的至少一种药剂。

[0428] (发明效果)

[0429] 本发明提供了menin与MLL融合蛋白之间的结合的抑制剂,其包含光学活性氮杂双环衍生物或其药学上可接受的盐。本发明的化合物可用作涉及menin与MLL之间的结合的疾病的药物,并适用于特别是患有MLL急性白血病、NPM突变急性白血病、前列腺癌、乳腺癌、尤因氏肉瘤、肝癌、p53功能获得性突变癌等的患者。

[0430] 附图简述

[0431] 图1显示实施例21的化合物的晶型I的粉末X射线衍射图。横轴显示衍射角2θ (°),并且纵轴显示计数(与图2至图5相同)。

[0432] 图2显示实施例22的化合物的晶型II的粉末X射线衍射图。

[0433] 图3显示实施例23的化合物的晶型III的粉末X射线衍射图。

[0434] 图4显示实施例24的化合物的晶型IV的粉末X射线衍射图。

[0435] 图5显示实施例25的化合物的晶型V的粉末X射线衍射图。

[0436] 实施方案的描述

[0437] 在下文中,如下解释本文所用的术语。

[0438] “卤素原子”包括例如氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。其优选为氟原子。

[0439] “C_{1-6}烷基”是指具有1至6个碳原子的烷基,并且“C_6烷基”是指具有6个碳原子的烷基。这同样适用于其它碳数的情况。

[0440] “C_{1-6}烷基”是指具有1至6个碳原子的直链或支链饱和烃基团。C_{1-6}烷基优选包括“C_{1-4}烷基”、更优选“C_{1-3}烷基”。“C_{1-3}烷基”包括例如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基等。除了所述“C_{1-3}烷基”中列出的实例之外,“C_{1-4}烷基”还包括例如丁基、1,1-二甲基乙基、1-甲基丙基、2-甲基丙基等。除了所述“C_{1-4}烷基”中列出的实例之外,“C_{1-6}烷基”还包括例如戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲

基戊基、1-甲基戊基、己基等。

[0441] “C_{2-6}烯基”是指具有2至6个碳原子和1至3个双键的直链或支链不饱和烃基团。“C_{2-6}烯基”优选包括“C_{2-4}烯基”。“C_{2-4}烯基”包括例如乙烯基、丙烯基、甲基丙烯基、丁烯基等。除了所述“C_{2-4}烯基”中列出的实例之外，“C_{2-6}烯基”还包括例如戊烯基、己烯基等。

[0442] “C_{2-6}炔基”是指具有2至6个碳原子和三键的直链或支链不饱和烃基团。“C_{2-6}炔基”优选包括“C_{2-4}炔基”。“C_{2-4}炔基”包括例如丙炔基、甲基丙炔基、丁炔基等。除了所述“C_{2-4}炔基”中列出的实例之外，“C_{2-6}炔基”还包括例如甲基丁炔基、戊炔基、己炔基等。

[0443] “C_{1-6}烷氧基”是指“C_{1-6}烷基氧基”并且“C_{1-6}烷基”部分如所述“C_{1-6}烷基”中所定义。“C_{1-6}烷氧基”优选包括“C_{1-4}烷氧基”，更优选“C_{1-3}烷氧基”。“C_{1-3}烷氧基”包括例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、1-甲基乙氧基等。除了所述“C_{1-3}烷基”中列出的实例之外，“C_{1-4}烷氧基”还包括例如丁氧基、1,1-二甲基乙氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基等。除了所述“C_{1-4}烷基”中列出的实例之外，“C_{1-6}烷氧基”还包括例如戊氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、4-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、1-甲基戊氧基、己氧基等。

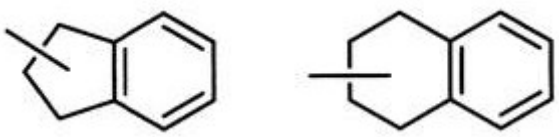
[0444] “C_{1-6}亚烷基”是指具有1至6个碳原子的二价直链或支链饱和烃基团。“C_{1-6}亚烷基”优选包括“C_{1-4}亚烷基”，更优选“C_{1-3}亚烷基”。“ C_{1-3}亚烷基”包括例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、三亚甲基等。除了所述“C_{1-3}亚烷基”中列出的实例之外，“C_{1-4}亚烷基”还包括例如亚丁基、1,1-二甲基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基、1-甲基三亚甲基、2-甲基三亚甲基等。除了所述“C_{1-4}亚烷基”中列出的实例之外，“C_{1-6}亚烷基”还包括例如亚戊基、1,1-二甲基三亚甲基、1,2-二甲基三亚甲基、1-甲基亚丁基、2-甲基亚丁基、1-甲基亚戊基、2-甲基亚戊基、3-甲基亚戊基、亚己基等。

[0445] “C_{2-6}亚烯基”是指具有2至6个碳原子和1至3个双键的二价直链或支链不饱和烃基团。“C_{2-6}亚烯基”优选包括“C_{2-4}亚烯基”。“C_{2-4}亚烯基”包括例如亚乙烯基、亚丙烯基、甲基亚丙烯基、亚丁烯基等。除了所述“C_{2-4}烯基”中列出的实例之外，“C_{2-6}亚烯基”还包括例如亚戊烯基、亚己烯基等。

[0446] “C_{2-6}亚炔基”是指具有2至6个碳原子和1至3个三键的二价直链或支链不饱和烃基团。“C_{2-6}亚炔基”优选包括“C_{2-4}亚炔基”。“C_{2-4}亚炔基”包括例如亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基等。除了所述“C_{2-4}亚炔基”中列出的实例之外，“C_{2-6}亚炔基”还包括例如甲基亚丁炔基、亚戊炔基、亚己炔基等。

[0447] “C_{3-10}环烷基”是指具有3至10个碳原子的环状饱和烃基团，其可以具有部分不饱和键或桥连结构。“C_{3-10}环烷基”优选包括“C_{3-7}环烷基”。“C_{3-7}环烷基”包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。除了所述“C_{3-7}环烷基”中列出的实例之外，“C_{3-10}环烷基”还包括例如环辛基、环壬基、环癸基、金刚烷基等。

[0448] “C_{3-10}环烷基”还涵盖双环化合物，即与芳族烃环稠合的C_{3-10}环烷基。稠环化合物包括例如以下结构：

[0449]  。

[0450] “C_{3-10}亚环烷基”是指具有3至10个碳原子的二价环状饱和烃基团，其可以具有部

分不饱和键或桥连结构。“C_{3-10}亚环烷基”优选包括“C_{3-7}亚环烷基”。“C_{3-7}亚环烷基”包括例如亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环己基、亚环庚基等。除了所述“C_{3-7}亚环烷基”中列出的实例之外，“C_{3-10}亚环烷基”还包括例如亚环辛基、亚环壬基、亚环癸基、亚金刚烷基等。

[0451] “3-至8-元饱和碳环”是指具有3至8个碳原子的环状饱和烃基团。“3-至8-元饱和碳环”优选包括“4-至6-元饱和碳环”。“4-至6-元饱和碳环”包括例如环丁烷环、环戊烷环、环己烷环等。除了所述“4-至6-元饱和碳环”中列出的实例之外，“3-至8-元饱和碳环”还包括例如环丙烷环、环庚烷环、环辛烷环等。

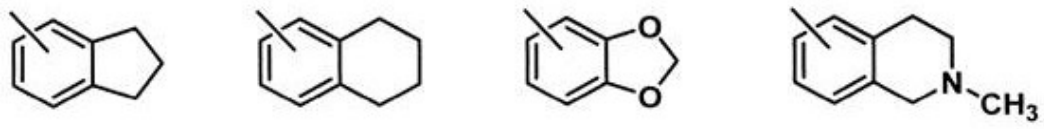
[0452] “3-至10-元饱和杂环基”是指由1至2个独立地选自氮原子、氧原子和硫原子的原子和2至9个碳原子组成的一价或二价饱和杂环，其可以具有部分不饱和键和桥连结构。构成环的原子可以包括氧化的原子，例如-C(O)-、-S(O)-和-SO_2-。“3-至10-元饱和杂环基”优选为“4-至7-元单环饱和杂环基”、更优选“5-或6-元单环饱和杂环基”。“5-或6-元单环饱和杂环基”包括例如四氢呋喃基、吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧代硫代吗啉基、环己亚胺基、噁唑烷基、噻唑烷基、氧代咪唑烷基、二氧代咪唑烷基、氧代噁唑烷基、二氧代噁唑烷基、二氧代噻唑烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、亚四氢呋喃基、亚吡咯烷基、亚咪唑烷基、亚哌啶基、亚吗啉基、亚硫代吗啉基、亚二氧代硫代吗啉基、亚环己亚胺基、亚噁唑烷基、亚噻唑烷基、亚氧代咪唑烷基、亚二氧代咪唑烷基、亚氧代噁唑烷基、亚二氧代噁唑烷基、亚二氧代噻唑烷基、亚四氢呋喃基、亚四氢吡喃基等。除了所述“5-或6-元单环饱和杂环基”中列出的实例之外，“4-至7-元单环饱和杂环基”还包括例如氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、亚氧杂环丁烷基、亚氮杂环丁烷基等。除了所述“4-至7-元单环饱和杂环基”中列出的实例之外，“3-至10-元饱和杂环基”还包括例如氧杂环丙烷基、氮杂环丙烷基、亚氧杂环丙烷基、亚氮杂环丙烷基等。

[0453] “3-至10-元饱和杂环基”还涵盖了双环化合物，即与6-元芳族烃环或6-元芳族杂环稠合的“3-至10-元饱和杂环基”。稠环中的6-元芳族烃环包括苯环等。稠环中的6-元芳族杂环包括吡啶、嘧啶、哒嗪等。双环“3-至10-元饱和杂环基”包括二氢吲哚基、二氢异吲哚基、二氢嘌呤基、二氢噻唑并嘧啶基、二氢苯并二氧杂环己烷基、异吲哚基、吲唑基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、四氢萘啶基、亚二氢吲哚基、亚二氢异吲哚基、亚二氢嘌呤基、亚二氢噻唑并嘧啶基、亚二氢苯并二氧杂环己烷基、亚异吲哚基、亚吲唑基、亚四氢喹啉基、亚四氢异喹啉基、亚四氢萘啶基等。

[0454] “3-至8-元含氮饱和杂环”是指由氮原子和2至7个碳原子组成的饱和杂环。“3-至8-元含氮饱和杂环”优选包括“4-至6-元含氮饱和杂环”。“4-至6-元含氮饱和杂环”包括例如氮杂环丁烷环、吡咯烷环、哌啶环等。除了所述“4-至6-元含氮饱和杂环”中列出的实例之外，“3-至8-元含氮饱和杂环”还包括例如氮杂环丙烷环、氮杂环庚烷环、氮杂环辛烷等。

[0455] “C_{6-10}芳基”是指具有6至10个碳原子的芳族烃环。“C_{6-10}芳基”包括例如苯基、1-萘基、2-萘基等。其优选包括苯基。

[0456] “C_{6-10}芳基”还涵盖双环化合物，即与C_{4-6}环烷基或5-或6-元饱和杂环稠合的C_{6-10}芳基。双环“C_{6-10}芳基”包括例如以下基团：

[0457] 

。

[0458] “C_{6-10}亚芳基”是指具有6至10个碳原子的二价芳族烃基团。“C_{6-10}亚芳基”包括例如亚苯基、1-亚萘基、2-亚萘基等。其优选包括亚苯基。

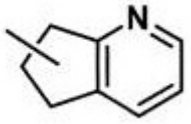
[0459] “芳族烃环”是指所述“C_{6-10}芳基”和所述“C_{6-10}亚芳基”的环状部分。

[0460] “5-至12-元杂芳基”是指具有1至4个独立地选自氮原子、氧原子和硫原子的原子的单环5-至7-元芳族杂环基或双环8-至12-元芳族杂环基。其优选为“5-至7-元单环杂芳基”。其更优选为吡啶基、嘧啶基、喹啉基或异喹啉基。其甚至更优选为吡啶基。“5-至7-元单环杂芳基”包括例如吡啶基、哒嗪基、异噻唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、嘧啶基、噻二唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、吡嗪基、三嗪基、三唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基等。除了所述“5-至7-元单环杂芳基”中列出的实例之外，“5-至12-元杂芳基”还包括吲哚基、吲唑基、色烯基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基等。

[0461] “5-至12-元亚杂芳基”是指具有1至4个独立地选自氮原子、氧原子和硫原子的原子的二价单环5-至7-元芳族杂环基或二价双环8-至12-元芳族杂环基。其优选为“5-至7-元单环亚杂芳基”。其更优选为亚吡啶基、亚嘧啶基、亚喹啉基或亚异喹啉基。其甚至更优选为亚吡啶基。“5-至7-元单环亚杂芳基”包括例如亚吡啶基、亚哒嗪基、亚异噻唑基、亚吡咯基、亚呋喃基、亚噻吩基、亚噻唑基、亚咪唑基、亚嘧啶基、亚噻二唑基、亚吡唑基、亚噁唑基、亚异噁唑基、亚吡嗪基、亚三嗪基、亚三唑基、亚噁二唑基、亚三唑基、亚四唑基等。除了所述“5-至7-元单环亚杂芳基”中列出的实例之外，“5-至12-元亚杂芳基”还包括亚吲哚基、亚吲唑基、亚色烯基、亚喹啉基、亚异喹啉基、亚苯并呋喃基、亚苯并噻吩基、亚苯并噁唑基、亚苯并噻唑基、亚苯并异噁唑基、亚苯并异噻唑基、亚苯并三唑基、亚苯并咪唑基等。

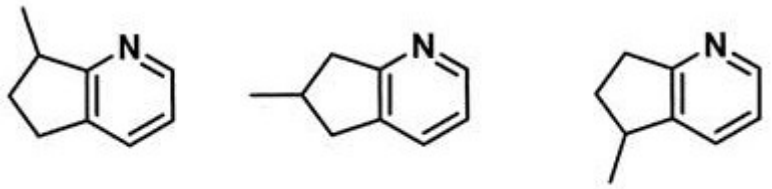
[0462] “芳族杂环基”是指所述“5-至12-元杂芳基”和所述“5-至12-元亚杂芳基”的环状部分。

[0463] 在本说明书中，下式(W)所示的跨环基团的键是指该键连接在“基团”的可取代位置上。例如，在下式(W)的情况下：

[0464] 

(W)，

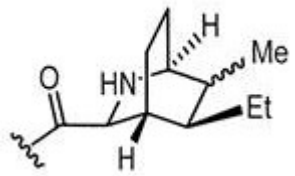
[0465] 它代表下式(W-1)、(W-2)或(W-3)：

[0466] 

。

(W-1) (W-2) (W-3)

[0467] 在本说明书中，式(I)的化合物或实施例化合物中的取代基的立体化学例如可以如下所示：

[0468] 

。

[0469] 在上述结构中，楔形线显示的键表示在页面前面的取代基；虚线显示的键表示在页面后面的取代基；并且波浪线显示的键表示取代基以一定比例存在于页面的前面和后面，并且从环外延伸的键以直线显示时，其表示该键存在于页面的前面或后面。

[0470] “癌症”和“肿瘤”可互换使用，并且二者均是指恶性赘生物，其涵盖癌症、肉瘤和血液系统恶性肿瘤。“癌症”和“肿瘤”包括例如急性白血病(包括MLL急性白血病、MLL部分串联重复急性白血病、NPM突变急性白血病、MOZ急性白血病、NUP98急性白血病和CALM急性白血病)、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤(包括B细胞淋巴瘤)、骨髓瘤(包括多发性骨髓瘤)、脑肿瘤、头颈癌、食道癌、甲状腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、胆囊和胆管癌、肝癌、肝细胞癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、肛门癌、绒毛膜上皮瘤、子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌、尿路上皮癌、肾癌、肾细胞癌、前列腺癌、睾丸肿瘤、睾丸生殖细胞肿瘤、卵巢生殖细胞肿瘤、维尔姆斯肿瘤、恶性黑色素瘤、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤因氏肉瘤、软骨肉瘤、软组织肉瘤、皮肤癌等。上述肿瘤可能伴随着增加的特定基因的表达或突变。伴随着增加的基因表达的肿瘤包括例如伴随着HOXa基因簇的高表达的肿瘤、伴随着MEIS基因簇的高表达的肿瘤等。伴随着基因突变的肿瘤包括伴随着p53功能获得性突变的肿瘤等。

[0471] 在本发明式(1)的化合物中，优选的p、X、Y、Z、M、Q、a、b、c、d、U、R^1、R^2、R^3、R^4、R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12A}、R^{12B}、R^{13A}、R^{13B}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{28}、R^{29}、R^{30}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35A}、R^{35B}、R^{36A}、R^{36B}、R^{37A}和R^{37B}如下，但是，本发明的技术范围不限于以下列出的化合物的范围。

[0472] 在一个实施方案中，p包括1。在另一个实施方案中，p包括2。

[0473] X优选是-C(O)-。

[0474] Y优选是-O-。

[0475] Z优选包括(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)和(Z-9)。其更优选是(Z-3)。

[0476] M优选包括任选被1至3个相同或不同的取代基取代的C_{1-3}亚烷基，所述取代基选自氟原子、C_{2-4}炔基、C_{1-3}烷氧基、$-NR^{36A}R^{37A}$和氰基。其更优选包括C_{1-3}亚烷基。其甚至更优选包括亚甲基。

[0477] Q优选包括任选被1至3个相同或不同的取代基取代的C_{3-6}环烷基，所述取代基选自氟原子、C_{1-3}烷基、$-NR^{36A}SO_2R^{35A}$、$-SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基；任选被1至3个相同或不同的取代基取代的3-至6-元饱和杂环基，所述取代基选自氟原子、C_{1-3}烷基、$-NR^{36A}SO_2R^{35A}$、$-SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基；任选被1至3个相同或不同的取代基取代的苯基，所述取代基选自氟原子、C_{1-3}烷基、$-NR^{36A}SO_2R^{35A}$、$-SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基；和任选被1至3个相同或不同的取代基取代的5-至6-元杂芳基，所述取代基选自氟原子、C_{1-3}烷基、$-NR^{36A}SO_2R^{35A}$、$-SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基。其更优选包括任选被1至3个相同或不同的取代基取代的C_{3-6}环烷基，所述取代基选自氟原子、C_{1-3}烷基、$-NR^{36A}SO_2R^{35A}$、$-SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基。其甚至更优选包括任选被1至3个相同或不同的取代基取

代的C_{3-6}环烷基，所述取代基选自氟原子和C_{1-3}烷基。尤其优选C_{3-6}环烷基。

[0478] 符号a和c优选包括1。

[0479] 在一个实施方案中，b和d都包括1。在另一个实施方案中，b和d都包括2。

[0480] U优选是氮原子。

[0481] R^1优选包括氢原子或-M-Q。

[0482] R^2优选包括氢原子或-M-Q。

[0483] R^3优选包括氢原子或氟原子。

[0484] R^4优选包括氢原子或氟原子。

[0485] 在另一个实施方案中，R^1和R^2组合在一起以形成$=CR^{12A}R^{13A}$。其更优选是$=CH_2$。

[0486] 在另一个实施方案中，R^3和R^4组合在一起以形成$=CR^{12A}R^{13A}$。其更优选是$=CH_2$。

[0487] 在R^1、R^2、R^3和R^4的另一个实施方案中，R^1是氢原子，R^2是-M-Q，R^3是氢原子，并且R^4是氢原子或氟原子。

[0488] 在R^1、R^2、R^3和R^4的另一个实施方案中，R^1是-M-Q，R^2是氢原子，R^3是氢原子或氟原子，并且R^4是氢原子。

[0489] 在R^1、R^2、R^3和R^4的另一个实施方案中，R^1和R^2都是氢原子，并且R^3和R^4组合在一起以形成$=CH_2$。

[0490] 在R^1、R^2、R^3和R^4的另一个实施方案中，R^3和R^4都是氢原子，并且R^1和R^2组合在一起以形成$=CH_2$。

[0491] 在R^1、R^2、R^3和R^4的另一个实施方案中，R^1和R^2都是氢原子，R^3是氢原子，并且R^4是氟原子。

[0492] 在R^1、R^2、R^3和R^4的另一个实施方案中，R^1和R^2都是氢原子，R^3是氟原子，并且R^4是氢原子。

[0493] R^{5A}和R^{5B}优选是氢原子。

[0494] R^{6A}、R^{6B}和R^{6D}优选是氢原子。

[0495] R^{6C}优选是氟原子。

[0496] R^7优选包括氢原子、C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基，其中所述烷基或所述烯基可以被一个苯基取代。

[0497] R^8、R^{14}、R^{18}、R^{25}、R^{31}、R^{35A}和R^{35B}优选是C_{1-3}烷基。

[0498] R^9、R^{10}、R^{11}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{23}、R^{24}、R^{26}、R^{27}、R^{28}、R^{29}、R^{30}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{36A}、R^{36B}、R^{37A}和R^{37B}优选包括氢原子或C_{1-3}烷基。

[0499] R^{12A}和R^{13A}优选包括任选被1至3个相同或不同的取代基取代的C_{3-6}环烷基，所述取代基选自氢原子或氟原子、C_{1-3}烷基、$-NR^{36A}SO_2R^{35A}$、$-SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基。其更优选是氢原子。

[0500] R^{12B}和R^{13B}优选包括C_{1-3}烷基。

[0501] R^{22}优选是$-CF_3$或氰基。

[0502] 在一个实施方案中，本发明的式(1)的化合物包括以下(A)。

[0503] (A)

[0504] 一种化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0505] 式(1)是式(1a)；

[0506] p是1或2；

[0507] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地是氢原子、氟原子或-M-Q;或者R^1和R^2和/或R^3和R^4可以组合在一起以各自独立地形成=O或=$CR^{12A}R^{13A}$;

[0508] 如果存在多个M,则M各自独立地是C_{1-3}亚烷基;

[0509] 如果存在多个Q,则Q各自独立地是可被1至3个相同或不同的取代基取代的C_{3-6}环烷基,所述取代基选自氟原子、C_{1-3}烷基、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基;

[0510] R^{12A}和R^{13A}各自独立地是氢原子或可被1至3个相同或不同的取代基取代的C_{3-6}环烷基,所述取代基选自氟原子、C_{1-3}烷基、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基;

[0511] 如果存在多个R^{35A},则R^{35A}各自独立地是C_{1-6}烷基;

[0512] R^{36A}和R^{37A}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基,并且如果存在多个R^{36A}或R^{37A},则R^{36A}或R^{37A}各自可相同或不同,或者当R^{36A}和R^{37A}都是C_{1-6}烷基时,它们可以与它们各自连接的氮原子组合以形成3-至6-元含氮饱和杂环;

[0513] a和c是1;和

[0514] b和d都是1或2。

[0515] 本发明的式(1)的化合物的一个实施方案包括以下(B):

[0516] (B)

[0517] 一种化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0518] p是1或2;

[0519] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地是氢原子、氟原子或-M-Q;或者R^1和R^2和/或R^3和R^4可以组合在一起以各自独立地形成=O或者=$CR^{12A}R^{13A}$;

[0520] 如果存在多个M,则M各自独立地是C_{1-3}亚烷基;

[0521] 如果存在多个Q,则Q各自独立地是可被1至3个相同或不同的取代基取代的C_{3-6}环烷基,所述取代基选自氟原子、C_{1-3}烷基、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基;

[0522] R^{12A}和R^{13A}各自独立地是氢原子或可被1至3个相同或不同的取代基取代的C_{3-6}环烷基,所述取代基选自氟原子、C_{1-3}烷基、-$NR^{36A}SO_2R^{35A}$、-$SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基;

[0523] 如果存在多个R^{35A},则R^{35A}各自独立地是C_{1-6}烷基;

[0524] R^{36A}和R^{37A}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基,并且如果存在多个R^{36A}或R^{37A},则R^{36A}或R^{37A}各自可相同或不同,或者当R^{36A}和R^{37A}都是C_{1-6}烷基时,它们可以与它们各自连接的氮原子组合以形成3-至6-元含氮饱和杂环;

[0525] X是-C(O)-;

[0526] a和c是1;

[0527] b和d都是1或2;

[0528] R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}和R^{6D}是氢原子;

[0529] R^{6C}是氟原子;

[0530] U是氮原子;

[0531] Y是-O-;和

[0532] Z是(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)或(Z-9)。

[0533] 本发明的式(1)的化合物的一个实施方案包括以下(C):

[0534] (C)

[0535] 一种化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0536] p是1或2；

[0537] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地是氢原子、氟原子或-M-Q；或者R^1和R^2和/或R^3和R^4可以组合在一起以各自独立地形成=O或$=CR^{12A}R^{13A}$；

[0538] 如果存在多个M，则M各自独立地是C_{1-3}亚烷基；

[0539] 如果存在多个Q，则Q各自独立地是可被1至3个相同或不同的取代基取代的C_{3-6}环烷基，所述取代基选自氟原子、C_{1-3}烷基、$-NR^{36A}SO_2R^{35A}$、$-SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基；

[0540] R^{12A}和R^{13A}各自独立地是氢原子或可被1至3个相同或不同的取代基取代的C_{3-6}环烷基，所述取代基选自氟原子、C_{1-3}烷基、$-NR^{36A}SO_2R^{35A}$、$-SO_2NR^{36A}R^{37A}$和氰基；

[0541] 如果存在多个R^{35A}，则R^{35A}各自独立地是C_{1-6}烷基；

[0542] R^{36A}和R^{37A}各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基，并且如果存在多个R^{36A}或R^{37A}，则R^{36A}或R^{37A}各自可相同或不同，或者当R^{36A}和R^{37A}都是C_{1-6}烷基时，它们可以与它们连接的氮原子组合以形成3-至6-元含氮饱和杂环；

[0543] X是-C(O)-；

[0544] a和c是1；

[0545] b和d都是1或2；

[0546] R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}和R^{6D}是氢原子；

[0547] R^{6C}是氟原子；

[0548] U是CR^{22}；

[0549] R^{22}是$-CF_3$或氰基；

[0550] Y是-O-；和

[0551] Z是(Z-3)。

[0552] 本发明的式(1)的化合物的一个实施方案包括以下(D)：

[0553] (D)

[0554] 一种化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0555] 式(1)是式(1a)；

[0556] p是1或2；

[0557] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地是氢原子、氟原子或-M-Q；或者R^1和R^2和/或R^3和R^4可以组合在一起以形成$=CH_2$；

[0558] 如果存在多个M，则M各自独立地是亚甲基；

[0559] 如果存在多个Q，则Q各自独立地是C_{3-6}环烷基；

[0560] a和c是1；和

[0561] b和d都是1或2。

[0562] 本发明的式(1)的化合物的一个实施方案包括以下(E)：

[0563] (E)

[0564] 一种化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0565] p是1或2；

[0566] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地是氢原子、氟原子或-M-Q；或者R^1和R^2和/或R^3和R^4可以组合在一起以形成$=CH_2$；

[0567] 如果存在多个M，则M各自独立地是亚甲基；

[0568] 如果存在多个Q,则Q各自独立地是C_{3-6}环烷基;

[0569] X是-C(O)-;

[0570] a和c是1;

[0571] b和d都是1或2;

[0572] R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}和R^{6D}是氢原子;

[0573] R^{6C}是氟原子;

[0574] U是氮原子;

[0575] Y是-O-;和

[0576] Z是(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)或(Z-9)。

[0577] 本发明的式(1)的化合物的一个实施方案包括以下(F):

[0578] (F)

[0579] 一种化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0580] p是1或2;

[0581] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地是氢原子、氟原子或-M-Q;或者R^1和R^2和/或R^3和R^4可以组合在一起以形成=CH_2;

[0582] 如果存在多个M,则M各自独立地是亚甲基;

[0583] 如果存在多个Q,则Q各自独立地是C_{3-6}环烷基;

[0584] X是-C(O)-;

[0585] a和c是1;

[0586] b和d都是1或2;

[0587] R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}和R^{6D}是氢原子;

[0588] R^{6C}是氟原子;

[0589] U是CR^{22};

[0590] R^{22}是-CF_3或氰基;

[0591] Y是-O-;和

[0592] Z是(Z-3)。

[0593] 本发明的式(1)的化合物的一个实施方案包括以下(G):

[0594] (G)

[0595] 一种化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0596] 式(1)是式(1a);

[0597] p是1或2;

[0598] R^1和R^2是氢原子;

[0599] R^3和R^4各自独立地是氢原子或氟原子;

[0600] a和c是1;和

[0601] b和d都是1或2;

[0602] 条件是R^3和R^4不都是氢原子。

[0603] 本发明的式(1)的化合物的一个实施方案包括以下(H):

[0604] (H)

[0605] 一种化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0606] p是1或2；

[0607] R^1和R^2是氢原子；

[0608] R^3和R^4各自独立地是氢原子或氟原子；

[0609] X是-C(O)-；

[0610] a和c是1；

[0611] b和d都是1或2；

[0612] R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}和R^{6D}是氢原子；

[0613] R^{6C}是氟原子；

[0614] U是氮原子；

[0615] Y是-O-；和

[0616] Z是(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)或(Z-9)；

[0617] 条件是R^3和R^4不都是氢原子。

[0618] 本发明的式(1)的化合物的一个实施方案包括以下(I)：

[0619] (I)

[0620] 一种化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0621] p是1或2；

[0622] R^1和R^2是氢原子；

[0623] R^3和R^4各自独立地是氢原子或氟原子；

[0624] X是-C(O)-；

[0625] a和c是1；

[0626] b和d都是1或2；

[0627] R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}和R^{6D}是氢原子；

[0628] R^{6C}是氟原子；

[0629] U是CR^{22}；

[0630] R^{22}是$-CF_3$或氰基；

[0631] Y是-O-；和

[0632] Z是(Z-3)，

[0633] 条件是R^3和R^4不都是氢原子。

[0634] 本发明的式(1)的化合物的一个实施方案包括以下(J)：

[0635] (J)

[0636] 一种化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0637] 式(1)是式(1a)；

[0638] p是1或2；

[0639] R^1和R^2各自独立地是氢原子或-M-Q；

[0640] R^3和R^4各自独立地是氢原子或氟原子；

[0641] 如果存在多个M，则M各自独立地是亚甲基；

[0642] 如果存在多个Q，则Q各自独立地是C_{3-6}环烷基；

[0643] a和c是1；和

[0644] b和d都是1或2；

[0645] 条件是R^1和R^2不都是氢原子。

[0646] 本发明的式(1)的化合物的一个实施方案包括以下(K)：

[0647] (K)

[0648] 一种化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0649] p是1或2；

[0650] R^1和R^2各自独立地是氢原子或-M-Q；

[0651] R^3和R^4各自独立地是氢原子或氟原子；

[0652] 如果存在多个M,则M各自独立地是亚甲基；

[0653] 如果存在多个Q,则Q各自独立地是C_{3-6}环烷基；

[0654] X是-C(O)-；

[0655] a和c是1；

[0656] b和d都是1或2；

[0657] R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}和R^{6D}是氢原子；

[0658] R^{6C}是氟原子；

[0659] U是氮原子；

[0660] Y是-O-;和

[0661] Z是(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)或(Z-9)，

[0662] 条件是R^1和R^2不都是氢原子。

[0663] 本发明的式(1)的化合物的一个实施方案包括以下(L)：

[0664] (L)

[0665] 一种化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0666] p是1或2；

[0667] R^1和R^2各自独立地是氢原子或-M-Q；

[0668] R^3和R^4各自独立地是氢原子或氟原子；

[0669] 如果存在多个M,则M各自独立地是亚甲基；

[0670] 如果存在多个Q,则Q各自独立地是C_{3-6}环烷基，

[0671] X是-C(O)-；

[0672] a和c是1；

[0673] b和c都是1或2；

[0674] R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}和R^{6D}是氢原子；

[0675] R^{6C}是氟原子；

[0676] U是CR^{22}；

[0677] R^{22}是-CF_3或氰基；

[0678] Y是-O-;和

[0679] Z是(Z-3)；

[0680] 条件是R^1和R^2不都是氢原子。

[0681] 本发明的式(1)的化合物的一个实施方案包括以下(M)：

[0682] (M)

[0683] 一种化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0684] 式(1)是式(1a)；

[0685] p是1或2；

[0686] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地是氢原子；或者R^1和R^2和/或R^3和R^4可以组合在一起以形成$=CH_2$；

[0687] a和c是1；和

[0688] b和d都是1或2；

[0689] 条件是R^1、R^2、R^3和R^4不都是氢原子。

[0690] 本发明的式(1)的化合物的一个实施方案包括以下(N)：

[0691] (N)

[0692] 一种化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0693] p是1或2；

[0694] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地是氢原子；或者R^1和R^2和/或R^3和R^4可以组合在一起以形成$=CH_2$；

[0695] X是-C(O)-；

[0696] a和c是1；

[0697] b和d都是1或2；

[0698] R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}和R^{6D}是氢原子；

[0699] R^{6C}是氟原子；

[0700] U是氮原子；

[0701] Y是-O-；和

[0702] Z是(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)或(Z-9)；

[0703] 条件是R^1、R^2、R^3和R^4不都是氢原子。

[0704] 本发明的式(1)的化合物的一个实施方案包括以下(O)：

[0705] (O)

[0706] 一种化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0707] p是1或2；

[0708] R^1、R^2、R^3和R^4各自独立地是氢原子；或者R^1和R^2和/或R^3和R^4可以组合在一起以形成$=CH_2$；

[0709] X是-C(O)-；

[0710] a和c是1；

[0711] b和d都是1或2；

[0712] R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}和R^{6D}是氢原子；

[0713] R^{6C}是氟原子；

[0714] U是CR^{22}；

[0715] R^{22}是$-CF_3$或氰基；

[0716] Y是-O-；和

[0717] Z是(Z-3)，

[0718] 条件是R^1、R^2、R^3和R^4不都是氢原子。

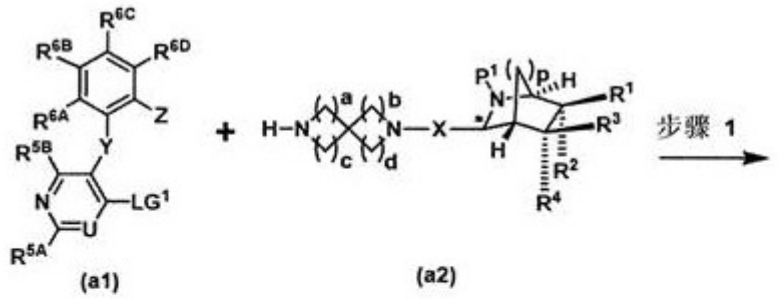
[0719] 在下文中，与实施例一起例示制备本发明的式(1)的化合物的方法，但是制备本发

明的化合物的方法不应限于该实例。下列方法中使用的化合物可以以其盐形式存在，除非它们影响反应。

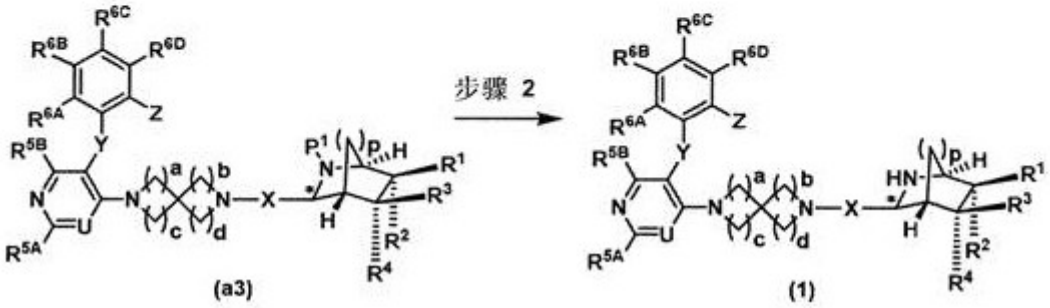
[0720] 本发明的化合物可以由已知化合物作为起始材料，例如通过以下方法A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N和O或与之类似的方法，或任选结合本领域技术人员公知的合成方法来制备。

[0721] 制备方法A

[0722] 本发明的式(1)的化合物可以例如通过以下方法来制备：



[0723]



[0724] 其中a、b、c、d、p、R^1、R^2、R^3、R^4、R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、U、X、Y和Z如项目1中所定义；LG^1是离去基团；且P^1是氨基保护基团，其中LG^1包括例如卤素原子、甲磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基、苯氧基、三氟苯氧基、四氟苯氧基、五氟苯氧基、硝基苯氧基等；P^1包括例如*T. W. Greene和P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999)*中描述的氨基保护基团等；并且带有*的碳的立体化学在反应期间不会反转。

[0725] (步骤1)

[0726] 化合物(a3)可以通过使以下方法中获得的化合物(a1)与以下程序中获得的化合物(a2)在存在或不存在适当的碱的情况下在适当的溶剂中反应来制备。

[0727] 本文所用的化合物(a1)可以通过以下制备方法B(作为化合物(a1))，通过以下制备方法D(化合物(D1))或通过以下制备方法E(化合物(E1))获得。本文所用的化合物(a2)可以通过以下制备方法F(作为化合物(F1))或通过以下制备方法G(化合物(G1))获得。

[0728] 本文所用的碱包括例如有机碱，如三乙胺、二异丙基乙胺、三丁胺、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、甲基吡啶和N-甲基吗啉(NMM)，和无机碱，如碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠和氢氧化钾。碱优选包括三乙胺、二异丙基乙胺、碳酸钾、氢氧化钠等。

[0729] 本文所用的溶剂包括例如醇溶剂，如甲醇、乙醇、2-丙醇(异丙醇)和叔丁醇；醚溶剂，如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、甲基环戊基醚和1,4-二氧杂环己烷；芳族烃溶剂，如苯、

甲苯、氯苯、茴香醚和二甲苯;酯溶剂,如乙酸乙酯和乙酸甲酯;非质子溶剂,如乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮和二甲基亚砜;及其混合物,但不应具体限于此,除非其在本发明方法中的反应条件下发生反应。溶剂优选包括2-丙醇、四氢呋喃、甲苯、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺等。

[0730] 反应温度通常为-80℃至回流温度,优选25℃至90℃。

[0731] 反应时间通常为30分钟至48小时,优选6至12小时。

[0732] 或者,化合物(a1)可以在适当的溶剂中在适当的金属催化剂的存在下与化合物(a2)偶联。反应条件包括例如乌尔曼型条件(例如,在非质子溶剂如DMF中,伴随着金属催化剂如乙酸铜(II),在回流下加热)、布赫瓦尔德型条件(例如,在反应条件下为惰性的溶剂如甲苯中,伴随着碱金属碳酸盐如碳酸铯;BINAP;钯催化剂如$Pd_2(dba)_3$和$Pd(OAc)_2$;和配体如dppf和Xantphos,在回流下加热)。

[0733] 本文所用的溶剂包括例如醇溶剂,如甲醇、乙醇、2-丙醇(异丙醇)和叔丁醇;醚溶剂,如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、甲基环戊基醚和1,4-二氧杂环己烷;芳族烃溶剂,如苯、甲苯、氯苯、茴香醚和二甲苯;酯溶剂,如乙酸乙酯和乙酸甲酯;非质子溶剂,如乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮和二甲基亚砜;水;及其混合物,但不应具体限于此,除非其在本发明方法中的反应条件下发生反应。溶剂优选包括四氢呋喃、甲苯、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺等。

[0734] 反应温度通常为-80℃至回流温度,优选25℃至90℃。

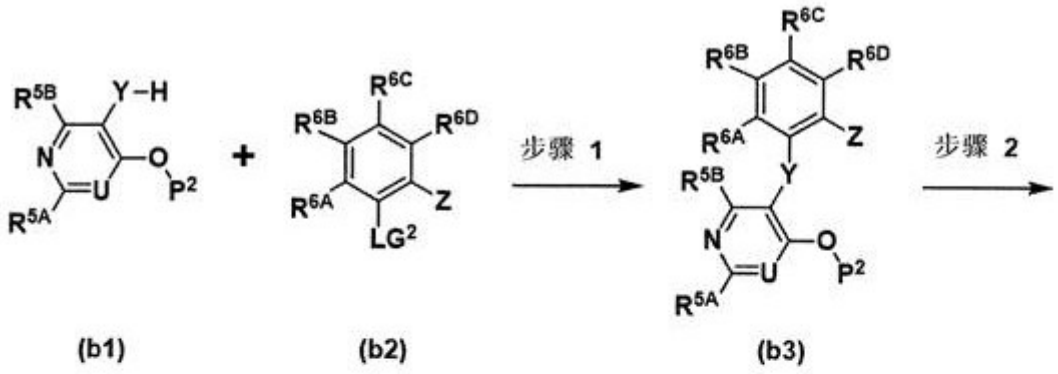
[0735] 反应时间通常为30分钟至48小时,优选6至12小时。

[0736] (步骤2)

[0737] 化合物(1)可以通过从化合物(a3)中除去保护基团P^1来制备。本步骤可以例如根据*T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999)*中描述的已知方法或类似方法来进行。

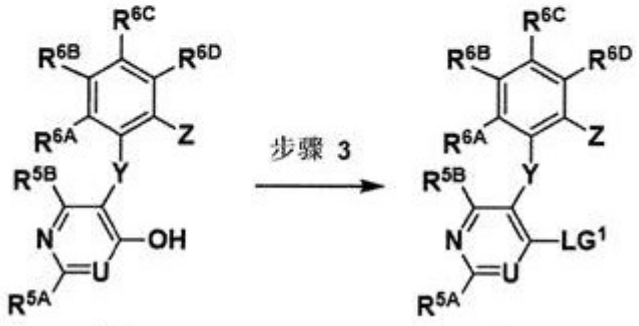
[0738] 制备方法B

[0739] 式(a1)的化合物可以例如通过以下方法来制备:



(b1) (b2) (b3)

[0740]



(b4) (a1)

[0741] 其中R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、U、Y和Z如项目1中所定义，LG^1如制备方法A所定义，LG^2是离去基团，且P^2是羟基保护基团，其中LG^2包括例如卤素原子、甲磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基、苯氧基、三氟苯氧基、四氟苯氧基、五氟苯氧基、硝基苯氧基等；且P^2包括例如*T. W. Greene和P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999)*中描述的羟基保护基团等。

[0742] 化合物(b1)和化合物(b2)是可商购的。

[0743] (步骤1)

[0744] 化合物(b3)可根据制备方法A步骤1的方法或类似方法由化合物(b1)和化合物(b2)制备。

[0745] (步骤2)

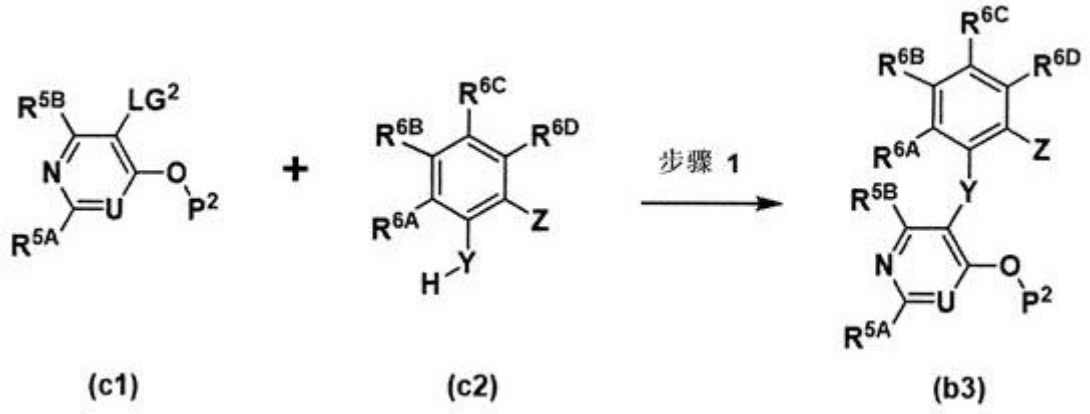
[0746] 化合物(b4)可以通过从化合物(b3)中除去保护基团P^2来制备。本步骤可以例如根据*T. W. Greene和P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999)*中描述的已知方法或类似方法来进行。

[0747] (步骤3)

[0748] 化合物(a1)可以根据*J. Med. Chem., 53(16): 6129-6152 (2010)*、*J. Med. Chem., 59(17): 7936-7949 (2016)*、*J. Org. Chem., 76(10): 4149-4153 (2011)*、*European Journal of Medicinal Chemistry, 44(10): 4179-4191 (2009)*中描述的已知方法或类似方法由化合物(b4)制备。

[0749] 制备方法C

[0750] 式(b3)的化合物可以例如通过以下方法制备：

[0751] 

[0752] 其中R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、U、Y和Z如项目1所定义；且LG^2和P^2如制备方法B所定义。

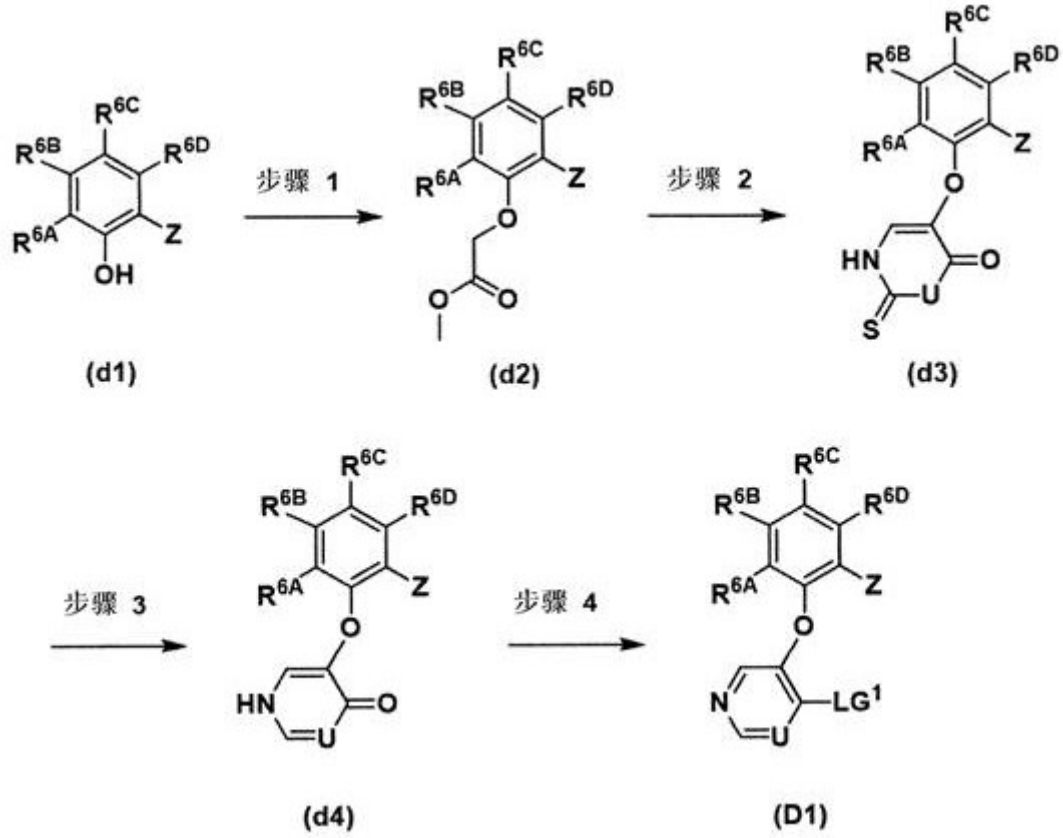
[0753] 化合物(c1)是可商购的，并且化合物(c2)可以根据WO 2017/214367中描述的已知方法或类似方法来制备，或者可以作为市售产品获得。

[0754] (步骤1)

[0755] 化合物(b3)可根据制备方法A的步骤1中描述的方法或类似方法由化合物(c1)和化合物(c2)制备。

[0756] 制备方法D

[0757] 在式(a1)的化合物中，式(D1)的化合物可以例如通过以下方法制备：

[0758] 

[0759] 其中R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、U和Z如项目1所定义；且LG^1如制备方法A所定义。

[0760] 化合物(d1)可以通过WO 2017/214367中描述的已知方法或类似方法来制备，或者

可以作为市售产品获得。

[0761] (步骤1)

[0762] 化合物(d2)可以通过*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 22(24): 7456-7460 (2012)*、*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 12(8): 1185-1187 (2002)*、*Bioorganic & Medicinal Chemistry, 23(1): 132-140 (2015)*、*Bioorganic & Medicinal Chemistry, 19(1): 211-220 (2011)*中描述的已知方法或类似方法制备。

[0763] (步骤2)

[0764] 化合物(d3)可以通过*European Journal of Medicinal Chemistry, 23(1): 53-62 (1988)*、*Tetrahedron, 62(23): 5469-5473 (2006)*、WO 2008/092049、WO 2015/175707中描述的已知方法或类似方法由化合物(d2)制备。

[0765] (步骤3)

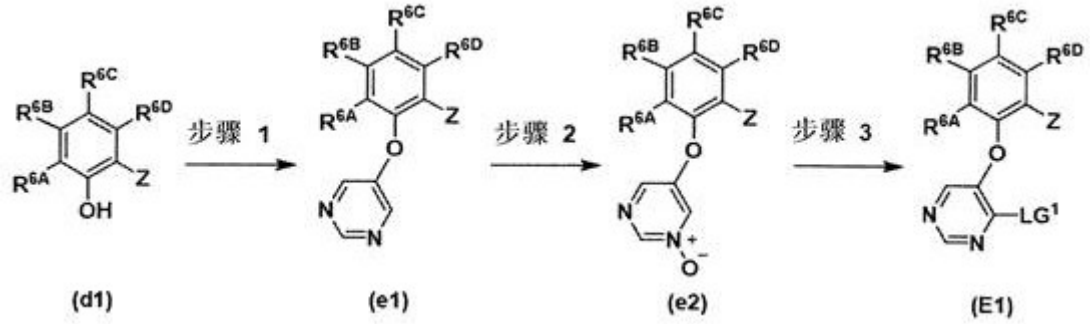
[0766] 化合物(d4)可以通过*J. Med. Chem., 23(9): 1026-1031 (1980)*、WO 2003/087067、WO 2000/061562中描述的已知方法或类似方法由化合物(d3)制备。

[0767] (步骤4)

[0768] 化合物(D1)可以通过*European Journal of Medicinal Chemistry, 44(10): 4179-4191 (2009)*、*J. Org. Chem., 76(10): 4149-4153 (2011)*、*J. Med. Chem., 53(16): 6129-6152 (2010)*、*J. Med. Chem., 59(17): 7936-7949 (2016)*中描述的已知方法或类似方法由化合物(d4)制备。

[0769] 制备方法E

[0770] 在式(a1)的化合物中,式(E1)的化合物可以例如通过以下方法制备:

[0771] 

[0772] 其中R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}和Z如项目1所定义;且LG^1如制备方法A所定义。

[0773] 化合物(d1)可以通过WO 2017/214367中描述的已知方法或类似方法来制备,或者可以作为市售产品获得。

[0774] (步骤1)

[0775] 化合物(e1)可以根据制备方法C的步骤1中描述的方法或类似方法由化合物(d1)制备。

[0776] (步骤2)

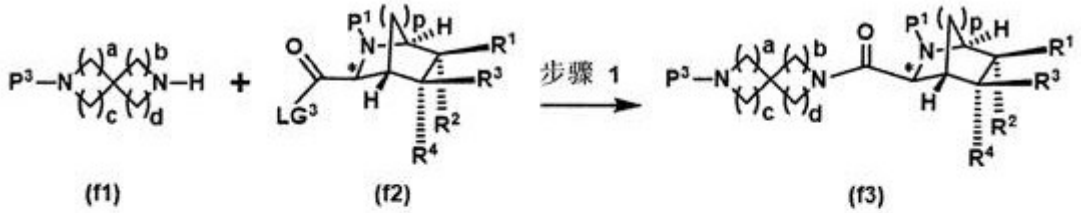
[0777] 化合物(e2)可以通过*J. Org. Chem., 82(17): 8933-8942 (2017)*、*Tetrahedron, 68(29): 5845-5851 (2012)*、*J. Am. Chem. Soc., 139(16): 5998-6007 (2017)*、*Angewandte Chemie, International Edition, 45(46): 7781-7786 (2006)*中描述的已知方法或类似方法由化合物(e1)制备。

[0778] (步骤3)

[0779] 化合物(E1)可以通过WO 2017/214367、WO 2009/137733中描述的已知方法或类似方法由化合物(e2)制备。

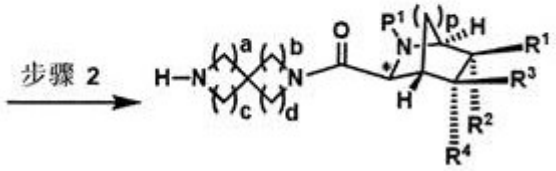
[0780] 制备方法F

[0781] 在式(a2)的化合物中,式(F1)的化合物可以例如通过以下方法制备:



(f1) (f2) (f3)

[0782]



(F1)

[0783] 其中a、b、c、d、p、R^1、R^2、R^3和R^4如项目1所定义;P^1如制备方法A所定义;LG^3是离去基团;且P^3是氨基保护基团,其中LG^3包括例如卤素原子、羟基等;P^3包括例如*T. W. Greene和P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999)*中描述的氨基保护基团等;并且带有*的碳的立体化学在反应期间不会反转。

[0784] 化合物(f1)是可商购的。

[0785] 化合物(f2)可以通过JP-A-2007-510619、J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1599-1601 (1988)、Tetrahedron Letters, 43: 5957-5960 (2002)、Tetrahedron Asymmetry, 2: 1263-1282 (1991)、Tetrahedron Asymmetry, 27: 1062-1068 (2016)、Comprehensive Organic Transformation 第二版 (Larock R. C., John Wiley & Sons, Inc., (1989))中描述的已知方法或类似方法制备,或者可以作为市售产品获得。

[0786] (步骤1)

[0787] 化合物(f3)可以通过使化合物(f1)与化合物(f2)如羧酸化合物或酰氯化合物在存在适当的缩合剂和/或适当的碱的情况下在适当的溶剂中反应来制备。

[0788] 本文所用的碱包括胺,如三乙胺、二异丙基乙胺和吡啶;以及碱金属的碳酸盐,如碳酸钾、碳酸钠和碳酸氢钠。

[0789] 本文所用的缩合剂任选选自有机合成化学中常用的缩合剂,且优选包括1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐、1-羟基苯并三唑等。

[0790] 本文所用的溶剂包括例如醚溶剂,如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、甲基环戊基醚和1,4-二氧杂环己烷;芳族烃溶剂,如苯、甲苯、氯苯、茴香醚和二甲苯;酯溶剂,如乙酸乙酯和乙酸甲酯;非质子溶剂,如乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮和二甲基亚砜;卤代烃溶剂,如二氯甲烷(亚甲基氯)、氯仿和1,2-二氯乙烷;及其混合物,但不应具体限于此,除非其在本步骤的反应条件下发生反应。溶剂优选包括四氢呋喃、甲苯、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷等。

[0791] 反应时间通常为5分钟至72小时,优选30分钟至24小时。

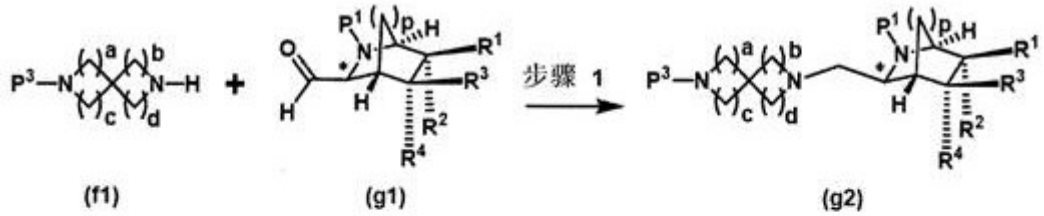
[0792] 反应温度通常为-78℃至200℃，优选-78℃至80℃。

[0793] (步骤2)

[0794] 化合物(F1)可以通过从化合物(f3)中除去保护基团P^3来制备。本步骤可以例如根据*T. W. Greene和P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999)*中描述的已知方法或类似方法来进行。

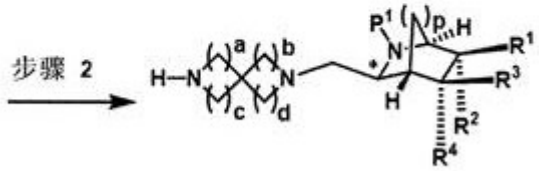
[0795] 制备方法G

[0796] 在式(a2)的化合物中，式(G1)的化合物可以例如通过以下方法制备：



(f1) (g1) (g2)

[0797]



(G1)

[0798] 其中a、b、c、d、p、R^1、R^2、R^3和R^4如项目1所定义；P^1如制备方法A所定义；P^3如制备方法F所定义；并且带有*的碳的立体化学在反应期间不会反转。

[0799] 化合物(f1)是可商购的。

[0800] 化合物(g1)可以通过JP-A-2007-510619、J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1599-1601 (1988)、Tetrahedron Letters, 43: 5957-5960 (2002)、Tetrahedron Asymmetry, 2: 1263-1282 (1991)、Tetrahedron Asymmetry, 27: 1062-1068 (2016)、*R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformation 第二版", John Wiley & Sons, Inc., (1989)*中描述的已知方法或类似方法获得，或者可以作为市售产品获得。

[0801] (步骤1)

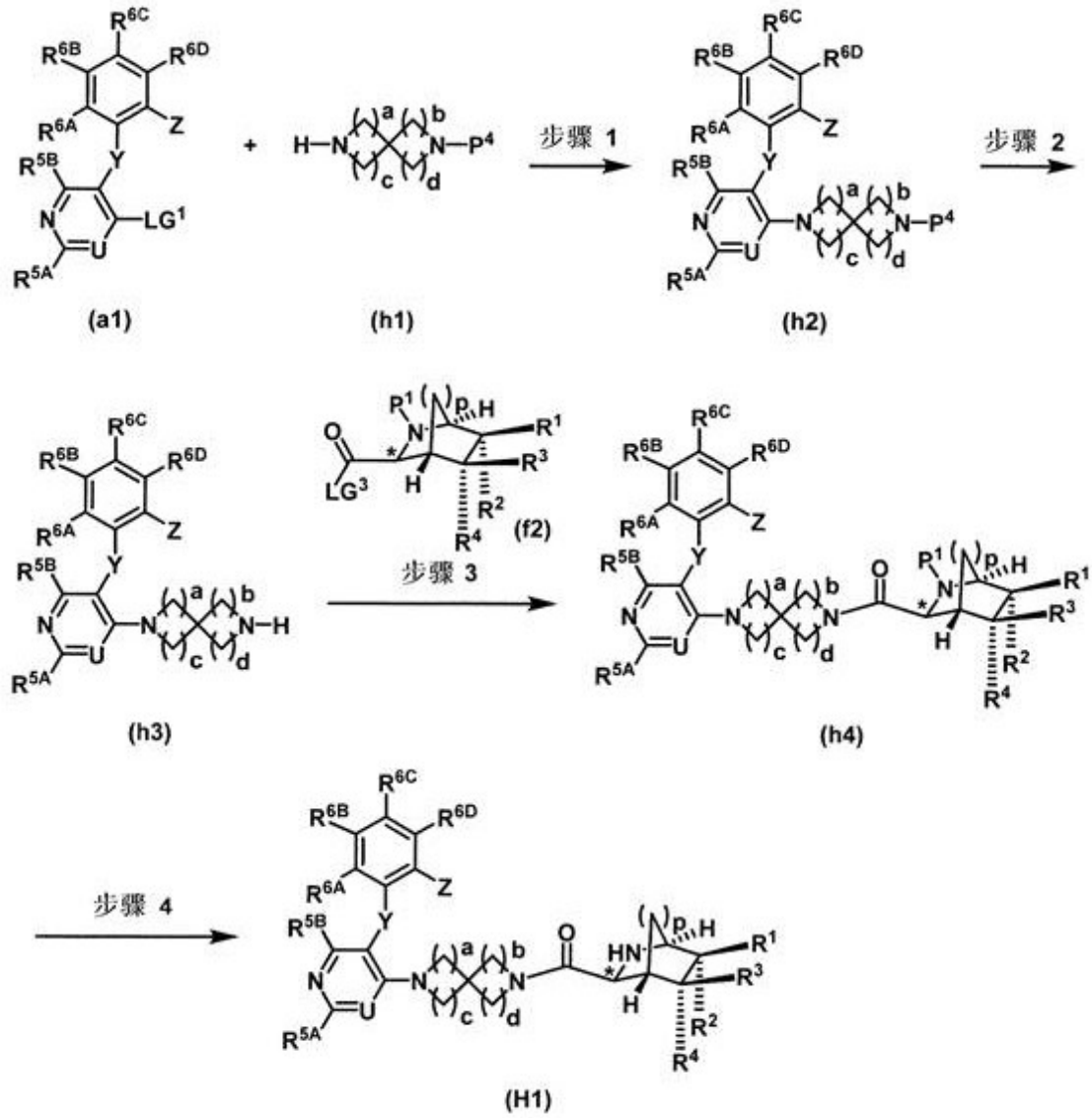
[0802] 化合物(g2)可以通过J. Am. Chem. Soc., 93(12): 2897-2904 (1971)、J. Org. Chem., 37(10): 1673-1674 (1972)、J. Org. Chem., 61(11): 3849-3862 (1996)、Tetrahedron, 60: 7899-7906 (2004)中描述的已知方法或类似方法由化合物(f1)和化合物(g1)制备。

[0803] (步骤2)

[0804] 化合物(G1)可以通过从化合物(g2)中除去保护基团P^3来制备。本步骤可以例如通过*T. W. Greene和P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999)*中描述的已知方法或类似方法进行。

[0805] 制备方法H

[0806] 式(H1)的化合物可以例如通过以下方法制备：

[0807] 

[0808] 其中a、b、c、d、p、R^1、R^2、R^3、R^4、R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、U、Y和Z如项目1所定义;LG^1如制备方法A所定义;LG^3如制备方法F所定义;P^1如制备方法A所定义;和 P^4是氨基保护基团,其中P^4包括例如*T. W. Greene和P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999)*中描述的氨基保护基团等;并且带有*的碳的立体化学在反应期间不会反转。

[0809] 化合物(h1)是可商购的。

[0810] (步骤1)

[0811] 化合物(h2)可以通过制备方法A的步骤1中描述的方法或类似方法由化合物(a1)和化合物(h1)制备。

[0812] (步骤2)

[0813] 化合物(h3)可以通过从化合物(h2)中除去保护基团P^4来制备。本步骤可以例如通过*T. W. Greene和P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999)*中描述的已知方法或类似方法进行。

[0814] (步骤3)

[0815] 化合物(h4)可以通过制备方法F的步骤1中描述的方法或类似方法由化合物(h3)

和化合物(f2)制备。

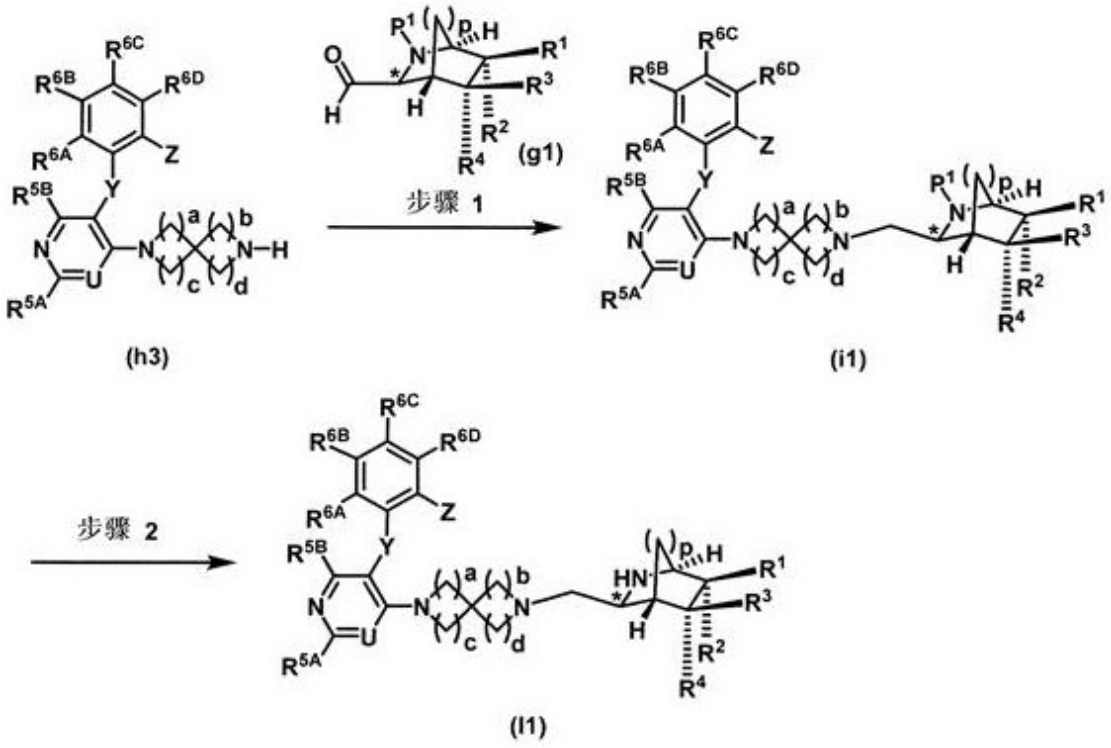
[0816] (步骤4)

[0817] 化合物(H1)可以通过从化合物(h4)中除去P^1来制备。本步骤可以例如通过*T. W. Greene和P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999)*中描述的已知方法或类似方法进行。

[0818] 制备方法I

[0819] 本发明的式(I1)的化合物可以例如通过以下方法制备：

[0820]



(h3) (g1) (i1) (I1)

[0821] 其中a、b、c、d、p、R^1、R^2、R^3、R^4、R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、U、Y和Z如项目1所定义；P^1如制备方法A所定义；并且带有*的碳的立体化学在反应期间不会反转。

[0822] (步骤1)

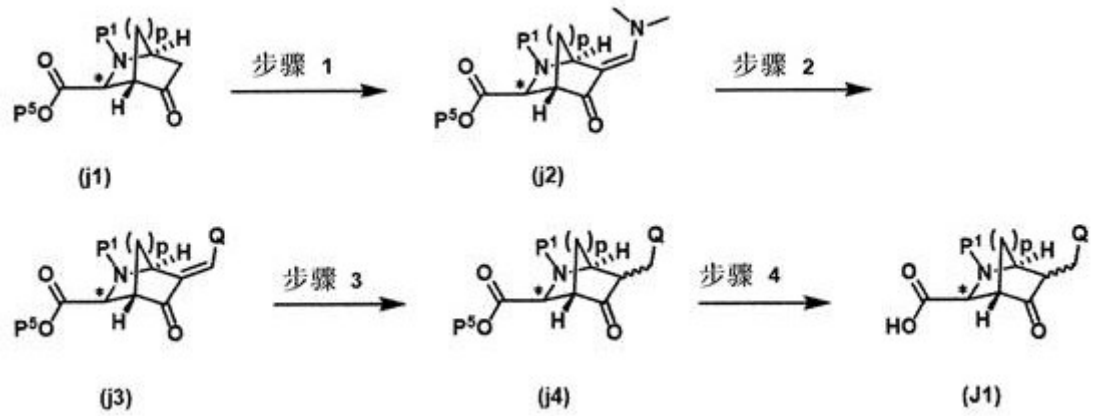
[0823] 化合物(i1)可以通过制备方法G的步骤1中描述的已知方法或类似方法由化合物(h3)和化合物(g1)制备。

[0824] (步骤2)

[0825] 化合物(I1)可以通过从化合物(i1)中除去保护基团P^1来制备。本步骤可以例如通过*T. W. Greene和P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999)*中描述的已知方法或类似方法进行。

[0826] 制备方法J

[0827] 在式(f2)的化合物中，式(J1)的化合物可以例如通过以下方法制备：

[0828] 

[0829] 其中p和Q如项目1所定义;P^1如制备方法A所定义;P^5是羧酸的保护基团,其中P^5包括例如*T. W. Greene和P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999)*中描述的羧酸-保护基团等;并且带有*的碳的立体化学在反应期间不会反转。

[0830] 化合物(j1)可以通过JP-A-2007-510619、J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1599-1601 (1988)、Tetrahedron Letters, 43: 5957-5960 (2002)、Tetrahedron Asymmetry, 2: 1263-1282 (1991)、Tetrahedron Asymmetry, 27: 1062-1068 (2016)、*R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformation 第二版", John Wiley & Sons, Inc., (1989)*中描述的已知方法或类似方法制备,或者可以作为市售产品获得。

[0831] (步骤1)

[0832] 化合物(j2)可以通过Tetrahedron Letters, 27: 2567-2570 (1986)、Synthesis, 12: 1930-1935 (2011)、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 23: 4493-4500 (2013)、European Journal of Organic Chemistry, 10: 2485-2490 (1999)中描述的已知方法或类似方法由化合物(j1)制备。

[0833] (步骤2)

[0834] 化合物(j3)可以通过Synthetic Communications, 28: 1743-1753 (1998)、Chemistry Letters, 6: 875-878 (1983)、Journal of Organic Chemistry, 28: 6-16 (1963)中描述的已知方法或类似方法由化合物(j2)制备。

[0835] (步骤3)

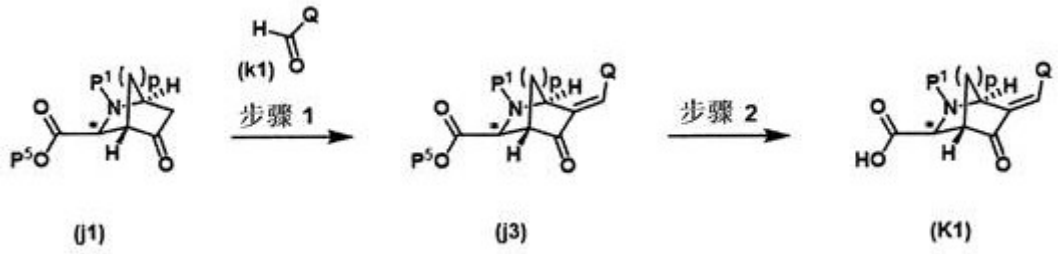
[0836] 化合物(j4)可以通过Tetrahedron Letters, 23: 477-480 (1982)、Synlett, 443-444 (1995)、Synlett, 96-98 (1999)、Tetrahedron, 56: 2779-2788 (2000)中描述的已知方法或类似方法由化合物(j3)制备。

[0837] (步骤4)

[0838] 化合物(J1)可以通过从化合物(j4)中除去保护基团P^5来制备。本步骤可以例如通过*T. W. Greene和P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999)*中描述的已知方法或类似方法进行。

[0839] 制备方法K

[0840] 在式(f2)的化合物中,式(K1)的化合物可以例如通过以下方法制备:

[0841] 

[0842] 其中p和Q如项目1所定义;P^1如制备方法A所定义;P^5如制备方法J所定义;并且带有*的碳的立体化学在反应期间不会反转。

[0843] 化合物(k1)是可商购的。

[0844] (步骤1)

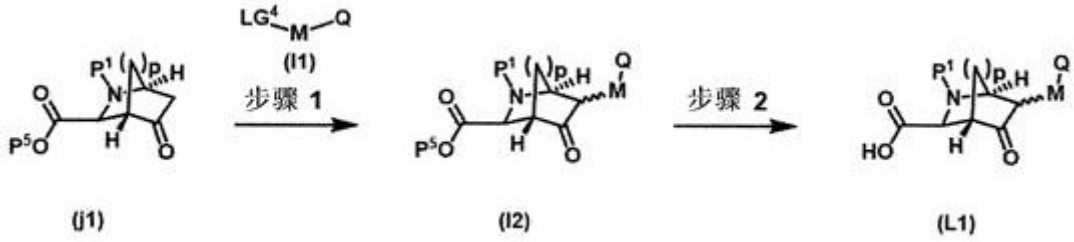
[0845] 化合物(j3)可以通过Journal of the American Chemical Society, 126: 14206-14216 (2004)、Synthetic Communications, 20: 839-847 (1990)、Synthesis, 23: 3821-3826 (2011)、Advanced Synthesis & Catalysis, 352: 153-162 (2010)中描述的已知方法或类似方法由化合物(j1)和化合物(k1)制备。

[0846] (步骤2)

[0847] 化合物(K1)可以通过从化合物(j3)中除去保护基团P^5来制备。本步骤可以例如通过*T. W. Greene和P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999)*中描述的已知方法或类似方法进行。

[0848] 制备方法L

[0849] 在式(f2)的化合物中,式(L1)的化合物可以例如通过以下方法制备:

[0850] 

[0851] 其中p、M和Q如项目1所定义;LG^4是离去基团;P^1如制备方法A所定义;P^5如制备方法J所定义,其中LG^4包括例如卤素原子、甲磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基、苯氧基、三氟苯氧基、四氟苯氧基、五氟苯氧基、硝基苯氧基等;并且带有*的碳的立体化学在反应期间不会反转。

[0852] 化合物(l1)是可商购的。

[0853] (步骤1)

[0854] 化合物(l2)可以通过Journal of the American Chemical Society, 132: 1236-1237 (2010)、Journal of Medicinal Chemistry, 49: 4409-4424 (2006)、Advanced Synthesis & Catalysis, 357: 2803-2808 (2015)、Tetrahedron Letters, 47 (19): 3233-3237 (2006)、Angewandte Chemie, International Edition, 44(34): 5516-5519 (2005)中描述的已知方法或类似方法由化合物(j1)和化合物(l1)制备。

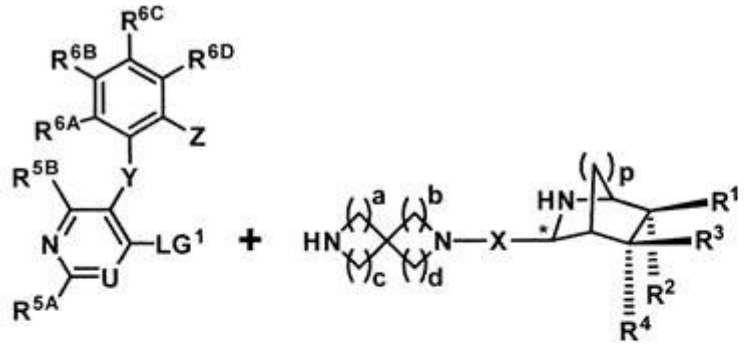
[0855] (步骤2)

[0856] 化合物(L1)可以通过从化合物(l2)中除去保护基团P^5来制备。本步骤可以例如通

过*T. W. Greene和P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999)*中描述的已知方法或类似方法进行。

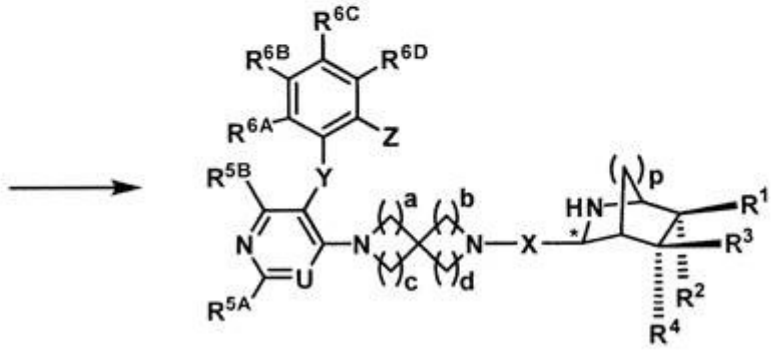
[0857] 制备方法M

[0858] 本发明的式(1)的化合物可以例如通过以下方法制备：



(a1) (m1)

[0859]



(1)

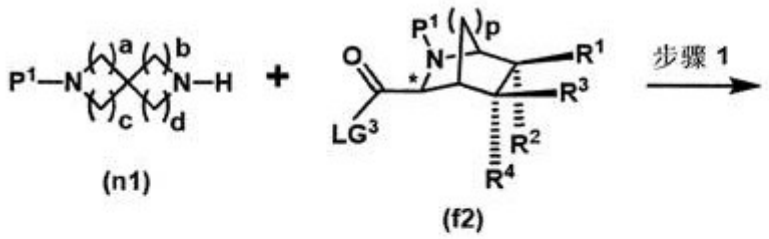
[0860] 其中a、b、c、d、p、R^1、R^2、R^3、R^4、R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、U、X、Y和Z如项目1所定义；LG^1如制备方法A所定义；并且带有*的碳的立体化学在反应期间不会反转。

[0861] 化合物(1)可以通过制备方法A的步骤1中描述的已知方法或类似方法由化合物(a1)和通过以下制备方法制备的化合物(m1)制备。

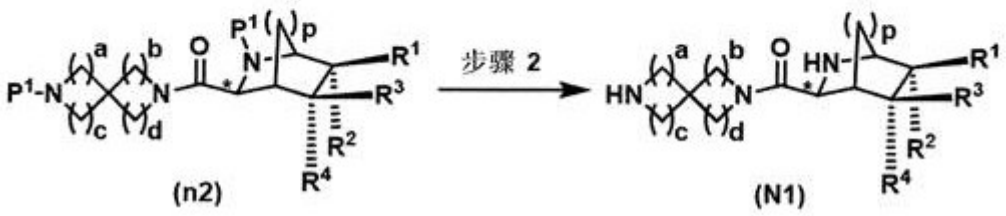
[0862] 本文所用的化合物(m1)可以通过以下制备方法N (作为化合物(N1))或通过以下制备方法O (化合物(O1))获得。

[0863] 制备方法N

[0864] 在式(m1)的化合物中，式(N1)的化合物可以例如通过以下方法制备：



[0865]



[0866] 其中a、b、c、d、p、R^1、R^2、R^3和R^4如项目1所定义;LG^3如制备方法F所定义;P^1如制备方法A所定义;并且带有*的碳的立体化学在反应期间不会反转。

[0867] 化合物(n1)是可商购的。

[0868] (步骤1)

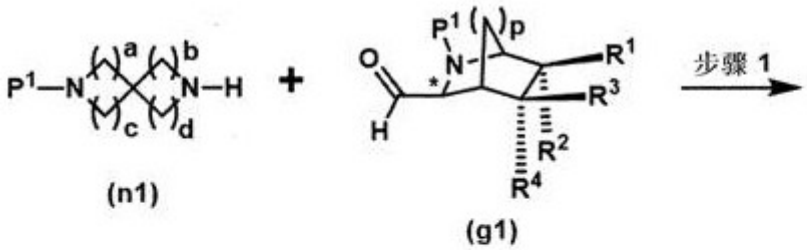
[0869] 化合物(n2)可以通过制备方法F的步骤1中描述的方法或类似方法由化合物(n1)和化合物(f2)制备。

[0870] (步骤2)

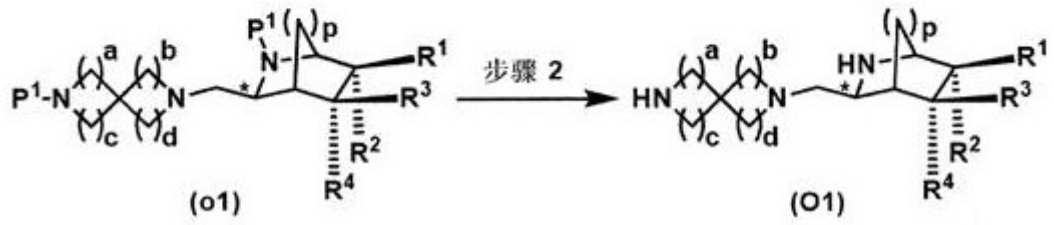
[0871] 化合物(N1)可以通过从化合物(n2)中除去保护基团P^1来制备。本步骤可以例如通过*T. W. Greene和P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999)*中描述的已知方法或类似方法进行。

[0872] 制备方法O

[0873] 在式(m1)的化合物中,式(O1)的化合物可以例如通过以下方法制备:



[0874]



[0875] 其中a、b、c、d、p、R^1、R^2、R^3和R^4如项目1所定义;P^1如制备方法A所定义;并且带有*的碳的立体化学在反应期间不会反转。

[0876] (步骤1)

[0877] 化合物(o1)可以通过制备方法G的步骤1中描述的已知方法或类似方法由化合物(n1)和化合物(g1)制备

[0878] (步骤2)

[0879] 化合物(O1)可以通过从化合物(o1)中除去保护基团P^1来制备。本步骤可以例如通过*T. W. Greene和P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999)*中描述的已知方法或类似方法进行。

[0880] 在上述制备方法中,未描述其制备方法的起始材料或中间体可以作为市售产品获得,或者可以通过本领域技术人员公知的方法由市售产品制备。

[0881] 在上述各反应中,即使未明确说明使用保护基团,也可以按需使用保护基团。例如,当在反应位点以外的任何一个或多个官能团在反应条件下转化为不期望的形式,或者在没有保护基团的情况下不能正确地进行上述方法时,可以按需使用保护基团来保护反应位点以外的基团,并可以在反应完成后或在进行一系列反应后脱保护,以获得期望化合物。

[0882] 作为此类保护基团,例如可以使用*T. W. Greene和P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., (1999)*中描述的基团等。氨基保护基团的实例包括例如苄氧基羰基、叔丁氧基羰基、乙酰基、苄基等。羟基保护基团的实例包括例如三烷基甲硅烷基如三甲基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基、乙酰基、苄基等。

[0883] 保护基团的引入和消除可以通过合成有机化学中常用的方法(例如,参见上述"Protective Groups in Organic Synthesis")或类似的方法来进行。

[0884] 在本说明书中,可以以本文中常用的根据IUPAC-IUB(生化命名委员会)的缩写形式来描述保护基团、缩合剂等。应当理解的是,本说明书中使用的化合物的名称不一定遵循IUPAC命名法。

[0885] 上述制备方法中描述的中间体或期望化合物可以通过任选地将其官能团转化为其它基团(例如由氨基、羟基、羰基、卤素原子等转化,同时按需对其它官能团进行保护或脱保护)转变为落在本发明内的其它化合物。官能团的转化可以通过常用的一般方法来进行(参见,例如*R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", John Wiley & Sons Inc. (1999)*)。

[0886] 可以通过有机合成化学中常用的纯化方法(例如中和、过滤、萃取、洗涤、干燥、富集、重结晶、各种色谱法等)分离和纯化上述中间体和期望化合物。此外,中间体可以在不经进一步纯化的情况下用于下一反应。

[0887] "药学上可接受的盐"包括酸加成盐和碱加成盐。例如,酸加成盐包括无机酸盐,如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐和磷酸盐;或有机酸盐,如柠檬酸盐、草酸盐、邻苯二甲酸盐、富马酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、苹果酸盐、乙酸盐、甲酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、三氟乙酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和樟脑磺酸盐。碱加成盐包括无机碱盐,如钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、钡盐和铝盐;和有机碱盐,如三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基砒啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇[三(羟甲基)甲基胺]、叔丁胺、环己胺、二环己胺和N,N-二苄基乙胺。"药学上可接受的盐"还包括碱性或酸性氨基酸的氨基酸盐,如精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、天冬氨酸盐和谷氨酸盐。

[0888] 起始材料和中间体的合适的盐,以及药物物质的可接受的盐是常规的无毒盐。合

适的盐包括例如酸加成盐，如有机酸盐(包括乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲酸盐和对甲苯磺酸盐)和无机酸盐(包括盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐和磷酸盐)；与氨基酸的盐(包括精氨酸、天冬氨酸盐和谷氨酸盐)；碱金属盐(包括钠盐和钾盐)；碱土金属盐(包括钙盐和镁盐)；铵盐；有机碱盐(包括三甲胺盐、三乙胺盐、吡啶盐、吡啶甲酸盐、二环己基胺盐和N,N'-二苄基乙二胺盐)；和本领域技术人员可以任意选择的其它盐。

[0889] 在本发明中，“氢原子”包括^{1}H和^{2}H (D)，并且式(1)的化合物涵盖了其中式(1)的化合物中的任意一个或多个^{1}H被^{2}H(D)替代的氘代化合物。

[0890] 本发明涵盖了式(1)的化合物或其药学上可接受的盐。本发明的化合物可以以水合物和/或各种溶剂的溶剂合物(包括乙醇合物)形式存在，并且这些水合物和/或溶剂合物包括在本发明的化合物中。

[0891] 本发明的化合物涵盖了基于光学活性中心的光学异构体、基于由分子内旋转受阻碍而引起的轴向或平面手性的阻转异构体，以及可以以立体异构体、互变异构体和几何异构体的形式存在的所有其它异构体，以及各种状态的结晶形式，及其混合物。

[0892] 特别地，当使用光学活性起始材料或中间体时，可以以外消旋体或光学活性物质的形式获得各光学异构体和阻转异构体。如果需要的话，相应的起始材料、中间体或最终产物的外消旋体也可以通过已知的分离方法(如采用光学活性柱的方法和分级结晶方法)在上述制备方法中的适当步骤处物理或化学地拆分成光学对映异构体。这些拆分对映异构体的方法包括非对映异构体方法，其中例如使外消旋体与光学活性拆分剂反应以合成2种非对映异构体，通过分级结晶或类似的方法经由不同的物理性质将其拆分。

[0893] 如果本发明的化合物应当以其药学上可接受的盐形式获得，当式(1)的化合物以药学上可接受的盐形式获得时，可以不经进一步反应将其纯化，并且当其以游离形式获得时，可以将其溶解或悬浮在适当的有机溶剂中，并可以通过常用方法在其中加入酸或碱以形成盐。

[0894] 在本发明中，“组合使用的药剂”是可以与本发明的化合物组合使用或可以与本发明的化合物组合在药物组合物中的抗肿瘤药物。“组合药物”包括例如抗肿瘤烷化剂、抗肿瘤抗代谢物、抗肿瘤抗生素、植物来源的抗肿瘤药物、抗肿瘤铂配位化合物、抗肿瘤喜树碱衍生物、抗肿瘤酪氨酸激酶抑制剂、抗肿瘤丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、抗肿瘤磷脂激酶抑制剂、抗肿瘤单克隆抗体、干扰素、生物反应调节剂、激素制剂、免疫检查点抑制剂、表观遗传学相关分子抑制剂、蛋白质翻译后修饰抑制剂和其它抗肿瘤药物。“组合药物”的实例包括例如氮胞苷、伏立诺他、地西他滨、罗米地辛、伊达比星、柔红霉素、阿霉素、依诺他滨、阿糖胞苷、米托蒽醌、硫鸟嘌呤、依托泊苷、异环磷酰胺、环磷酰胺、达卡巴嗪、替莫唑胺、尼莫司汀、白消安、丙卡巴肼、美法仑、雷莫司汀、全反式维甲酸、他米巴罗汀、顺铂、卡铂、奥沙利铂、依立替康、博来霉素、丝裂霉素C、氨甲蝶呤、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、他莫昔芬、噻替派、替加氟、氟尿嘧啶、依维莫司、替西罗莫司、吉非替尼、厄洛替尼、伊马替尼、克唑替尼、奥希替尼、阿法替尼、达沙替尼、博舒替尼、凡德他尼、舒尼替尼、阿昔替尼、帕唑帕尼、乐伐替尼、拉帕替尼、尼罗替尼、依鲁替尼、赛立替尼、阿来替尼、托法替尼、巴瑞克替尼、鲁索替尼、奥拉帕尼、索拉非尼、维罗非尼、达拉非尼、曲美替尼、帕博西尼、硼替佐米、卡非佐米、利妥昔单抗、西妥昔单抗、曲妥珠单抗、贝伐单抗、帕尼单抗、纳武单抗、阿妥珠单抗、莫加替珠

单抗、阿仑单抗、奥法木单抗、伊匹单抗、雷莫芦单抗、本妥昔单抗(brentuximab vedotin)、吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、伊珠单抗奥佐米星(inotuzumab ozogamicin)等。

[0895] 本发明化合物的施用途径可以是经口、肠胃外、直肠内或经眼施用,且每日剂量取决于化合物的类型、施用方法、患者的病况或年龄等。例如,在经口施用的情况下,通常可以以一份至几份施用每千克人类或哺乳动物体重大约0.01至1000 mg、更优选大约0.1至500 mg。在肠胃外施用如静脉内注射的情况下,通常可以施用例如每千克人类或哺乳动物体重大约0.01 mg至300 mg、更优选大约1 mg至100 mg。

[0896] 本发明的化合物可以直接经口或肠胃外施用,或作为合适的药物制剂施用。剂型包括例如片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、液剂、混悬剂、注射剂、贴剂、泥罨剂等,但不限于此。药物制剂通过常用方法使用药学上可接受的添加剂来制备。

[0897] 根据目的,可以使用赋形剂、崩解剂、粘合剂、流化剂、润滑剂、包衣剂、增溶剂、增溶辅助剂、增稠剂、分散剂、稳定剂、甜味剂、香料等作为添加剂。本文所用的添加剂包括例如乳糖、甘露醇、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、玉米淀粉、部分预胶化淀粉、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、聚乙二醇、丙二醇、氧化钛、滑石等。

实施例

[0898] 通过参照参考实施例、实施例和测试在下文中更详细地解释了本发明;但是,本发明的技术范围不应限于此。

[0899] 在本说明书中,可以使用下面显示的缩写。

[0900] THF:四氢呋喃

[0901] TFA:三氟乙酸

[0902] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0903] DMSO:二甲基亚砜

[0904] MeCN:乙腈

[0905] Me: 甲基

[0906] Et: 乙基

[0907] Ph: 苯基

[0908] Bn: 苄基

[0909] Boc: 叔丁氧基羰基

[0910] n-: 正-

[0911] tert-: 叔-

[0912] p-: 对-

[0913] BINAP:2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘

[0914] $Pd_2(dba)_3$:三(二亚苄基丙酮)二钯(0)

[0915] Ac:乙酰基

[0916] dppf:1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁

[0917] Xantphos:4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨

[0918] Dess-Martin试剂: Dess-Martin过碘烷 (1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯并碘氧杂环戊烯-3-(1H)-酮)

[0919] Petasis试剂: 双(环戊二烯基)二甲基钛

[0920] Bredereck试剂: 叔丁氧基双(二甲基氨基)甲烷

[0921] HATU: 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐

[0922] WSCI•HCl: 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐

[0923] HOBt: 1-羟基苯并三唑。

[0924] 使用来自JEOL Ltd.的JNM-ECS400型核磁共振仪(400 MHz)获得用于鉴定化合物的NMR(核磁共振)数据。

[0925] NMR中使用的符号定义如下:s:单峰,d:二重峰,dd:双二重峰,t:三重峰,td:三二重峰,q:四重峰,m:多重峰,br:宽峰,brs:宽单峰,brm:宽多重峰,以及J:耦合常数。

[0926] 用于鉴定化合物的LC/MS(液相色谱法-质谱法)的分析条件如下所示。在观察到的质谱法值中,单一同位素质量(仅由主要同位素组成的准确质量)以$[M+H]^+$、$[M-H]^-$或$[M+2H]^{2+}$等显示,并且保留时间显示为 Rt(分钟)。

[0927] LC/MS的分析条件:

[0928] 分析条件A

[0929] 检测仪器: ACQUITY™ SQ检测器 (Waters Corporation)

[0930] HPLC: ACQUITY™ UPLC系统

[0931] 柱: Waters ACQUITY™ UPLC BEH C18 (1.7 μm, 2.1 mm x 30 mm)

[0932] 溶剂: A: 0.06 % 甲酸/H_2O, B: 0.06 % 甲酸/MeCN

[0933] 梯度条件: 0.0至1.3分钟,B 2%至B 96 %的线性梯度

[0934] 流速: 0.8 mL/min

[0935] UV: 220 nm和254 nm

[0936] 柱温: 40℃。

[0937] 分析条件B

[0938] 检测仪器: LCMS-2020 (Shimadzu Corporation)

[0939] HPLC: Nexera X2

[0940] 柱: Phenomenex Kinetex™ 1.7 μm C18 (50 mm x 2.1 mm)

[0941] 溶剂: A: 0.05 % TFA/H_2O, B: MeCN

[0942] 梯度条件: 0.0至1.7分钟,B 10%至B 99 %的线性梯度

[0943] 流速: 0.5 mL/min

[0944] UV: 220 nm和254 nm

[0945] 柱温: 40℃。

[0946] 实施例中的粉末X射线衍射测量在以下条件下进行。所获得的衍射图(XRD光谱)如图1至图5所示。

[0947] 可以基于图1至图5的衍射图中显示的每个晶体的独特衍射峰来识别结晶形式。

[0948] 从图1至图5的衍射图识别出的主要衍射峰和独特衍射峰分别如下所示。在以下实施例中描述的衍射角2θ (°)处的衍射峰值包括一些测量误差,这取决于检测仪器或测量条

件等。具体地，测量误差可以在±0.2内，优选在±0.1内。

[0949] 粉末X射线衍射的测量方法：

[0950] 检测仪器：Spectris粉末X射线衍射系统Empyrian

[0951] X射线管：CuKα（波长：1.54埃）

[0952] 管电压：45 kV

[0953] 管电流：40 mA

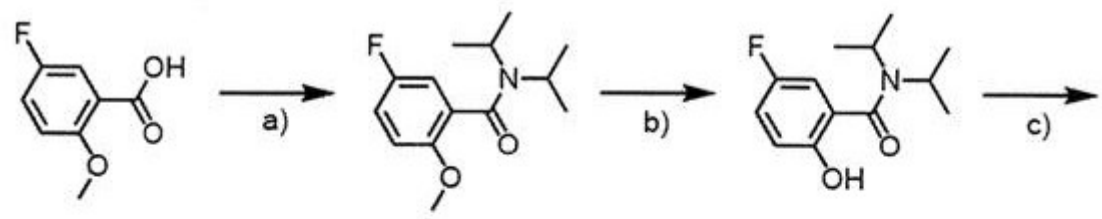
[0954] 测量范围：4°至40°（2θ）

[0955] 步距：0.013°

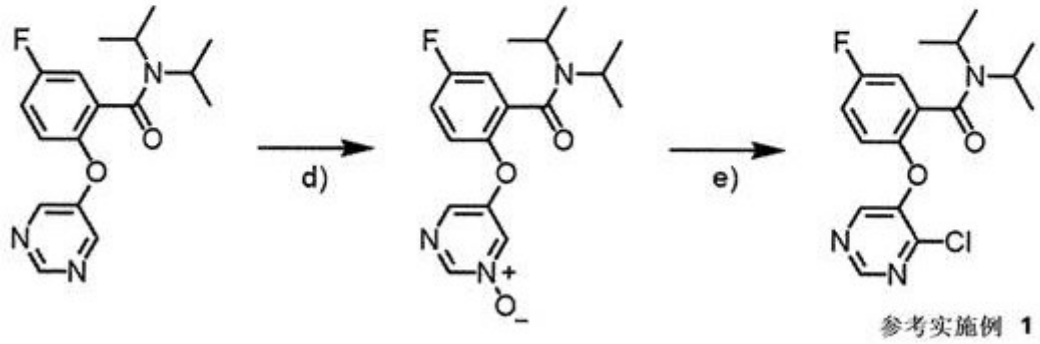
[0956] 积分时间：100 sec/步。

[0957] 参考实施例1：

[0958] 2-[(4-氯嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺



[0959]



参考实施例 1

[0960] a) 5-氟-2-甲氧基-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺的制备

[0961] 将5-氟-2-甲氧基苯甲酸（100 g)溶解于二氯甲烷（1.0 L)中，并在0℃下向其中加入二异丙胺（251 mL)和HATU（235 g)。将混合物在室温搅拌一天。反应混合物用5 mol/L盐酸水溶液淬灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取两次。所得有机层用盐水洗涤，经硫酸镁干燥，并过滤，并在减压下除去溶剂，以得到标题化合物的粗产物(200 g)。

[0962] LC-MS；$[M+H]^+$ 254.0/Rt（分钟）0.96（分析条件A)。

[0963] b) 5-氟-2-羟基-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺的制备

[0964] 将5-氟-2-甲氧基-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺（70.0 g)溶于二氯甲烷（400 mL)中，并在0℃下向其中加入三溴化硼(39.2 mL)。将混合物在0℃下搅拌一天。混合物用8 mol/L氨水淬灭。所得溶液用氯仿萃取两次。所得有机层用盐水洗涤，经硫酸镁干燥，并过滤，并在减压下除去溶剂，以得到标题化合物(56.0 g)。

[0965] LC-MS；$[M+H]^+$ 240.0/Rt（分钟）0.85（分析条件A)。

[0966] c) 5-氟-N,N-二(丙-2-基)-2-[(嘧啶-5-基)氧基]苯甲酰胺的制备

[0967] 将5-氟-2-羟基-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺（118.0 g)悬浮于DMF（250 mL)中，

并在室温下向其中加入5-溴嘧啶(35.9 g)和碳酸铯(73.5 g)。将混合物在回流加热下搅拌一天。冷却后,将反应混合物在减压下浓缩,并通过加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭残余物。所得溶液用乙酸乙酯萃取两次。所得有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,并过滤,并在减压下除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到标题化合物(20.0 g)。

[0968] LC-MS; $[M+H]^+$ 317.7/Rt (分钟) 0.86 (分析条件A)。

[0969] d) 5-氟-2-[(1-氧代-1λ^5-嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺的制备

[0970] 将5-氟-N,N-二(丙-2-基)-2-[(嘧啶-5-基)氧基]苯甲酰胺 (72.1 g)溶于二氯甲烷 (900 mL)中,并在0℃下向其中加入间氯过氧苯甲酸(112 g)。将混合物在0℃下搅拌2天。用三丁基膦(56.7 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应。冷却后,在减压下除去二氯甲烷,并用乙酸乙酯萃取所得溶液两次。所得有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,并过滤,并在减压下除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法(氯仿/甲醇)纯化,以得到标题化合物(42.3 g)。

[0971] LC-MS; $[M+H]^+$ 334.0/Rt (分钟) 0.76 (分析条件A)。

[0972] e) 2-[(4-氯嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (参考实施例1)的制备

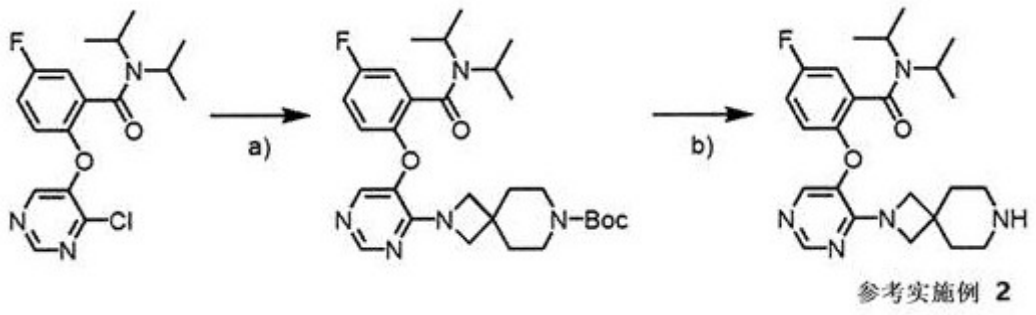
[0973] 将5-氟-2-[(1-氧代-1λ^5-嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (36.0 g)溶于氯仿 (300 mL)中,并在0℃下向其中加入N,N-二异丙基乙胺 (37.6 mL)和磷酰氯(40 mL)。将混合物在0℃下搅拌6小时。冷却后,将反应混合物在减压下浓缩,并通过加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取两次。所得有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,并过滤,并在减压下除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到标题化合物(27.8 g)。

[0974] ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8.77 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.53-7.30 (3H, m), 3.68-3.61 (1H, m), 3.54-3.48 (1H, m), 1.37 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.19 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.08 (6H, d, J = 6.7 Hz).

[0975] LC-MS; $[M+H]^+$ 351.9/Rt (分钟) 1.00 (分析条件A)。

[0976] 参考实施例2:

[0977] 2-{[4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-5-基]氧基}-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺

[0978] 

参考实施例 2

[0979] a) 2-(5-{2-[二(丙-2-基)氨基甲酰基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯的制备

[0980] 将2-[(4-氯嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (27.0 g)溶于2-

丙醇 (500 mL)中,并在0℃下向其中加入N,N-二异丙基乙胺 (40.1 mL)和2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯盐酸盐 (30.3 g)。将混合物在室温搅拌6小时。将反应混合物在减压下浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到标题化合物(33.0 g)。

[0981] LC-MS; $[M+H]^+$ 542.1/Rt (分钟) 1.23 (分析条件A)。

[0982] b) 2-{[4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-5-基]氧基}-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (参考实施例2)的制备

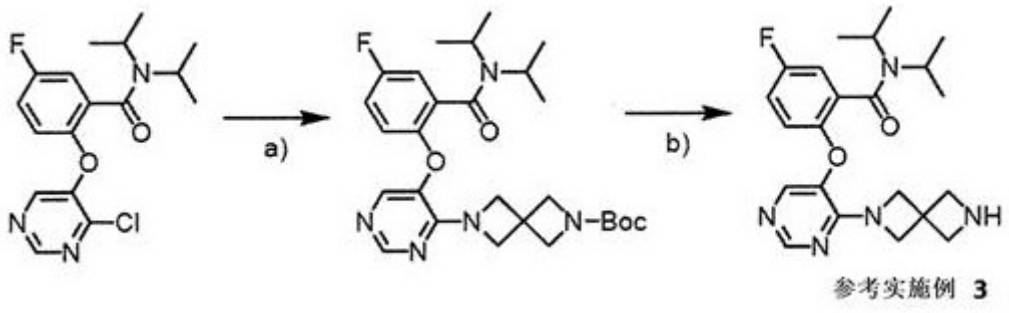
[0983] 将2-(5-{2-[二(丙-2-基)氨基甲酰基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯 (44.0 g)溶于二氯甲烷 (500 mL)中,并在0℃下向其中加入TFA (65 mL)。将混合物在室温搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,并将残余物通过胺-硅胶柱色谱法(氯仿/甲醇)纯化,以得到标题化合物(35.0 g)。

[0984] ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8.26 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.24-7.19 (2H, m), 7.03-7.00 (1H, m), 3.87-3.78 (4H, m), 3.71-3.67 (1H, m), 3.54-3.51 (1H, m), 2.58-2.55 (4H, m), 1.59-1.56 (4H, m), 1.44 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.35 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.09 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.00 (3H, d, J = 6.7 Hz).

[0985] LC-MS; $[M+H]^+$ 442.3/Rt (分钟) 1.33 (分析条件B)。

[0986] 参考实施例3:

[0987] 2-{[4-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)嘧啶-5-基]氧基}-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺

[0988] 

参考实施例 3

[0989] a) 6-(5-{2-[二(丙-2-基)氨基甲酰基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[0990] 根据与参考实施例2的步骤a)类似的程序通过使用2-[(4-氯嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (1.0 g)和2,6-二氮杂螺[3,3]庚烷-2-甲酸叔丁酯半草酸盐 (1.0 g)制备标题化合物 (1.4 g)。

[0991] LC-MS; $[M+H]^+$ 514.1/Rt (分钟) 0.96 (分析条件A)。

[0992] b) 2-{[4-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)嘧啶-5-基]氧基}-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (参考实施例3)的制备

[0993] 根据与参考实施例2的步骤b)类似的程序通过使用6-(5-{2-[二(丙-2-基)氨基甲酰基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (1.4 g)制备标题化合物(1.0 g)。

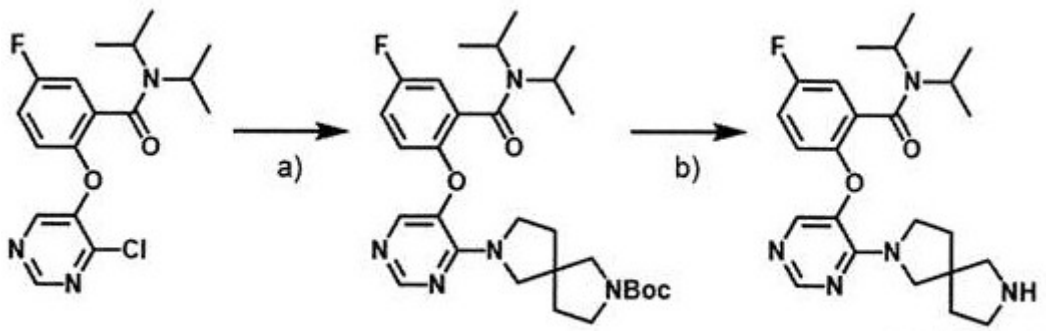
[0994] ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8.26 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.23-7.17 (2H, m), 6.99-6.96 (1H, m), 4.25-4.23 (2H, m), 4.15-4.12 (2H, m), 3.69-3.66 (1H, m),

3.52-3.50 (5H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.07 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.7 Hz).

[0995] LC-MS; $[M+2H]^{2+}$ 207.5/Rt (分钟) 0.64 (分析条件A)。

[0996] 参考实施例4:

[0997] 2-{[4-(2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)嘧啶-5-基]氧基}-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺

[0998] 

参考实施例 4

[0999] a) 7-(5-{2-[二(丙-2-基)氨基甲酰基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[1000] 将2-[(4-氯嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (150 mg)溶于2-丙醇 (10 mL)中,并在0℃下向其中加入三乙胺 (0.2 mL)和2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯 (193 mg)。将混合物在室温搅拌6小时。在减压下浓缩反应混合物,并将残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到标题化合物(169 mg)。

[1001] LC-MS; $[M+H]^{+}$ 542.1/Rt (分钟) 1.22 (分析条件A)。

[1002] b) 2-{[4-(2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)嘧啶-5-基]氧基}-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (参考实施例4)的制备

[1003] 将7-(5-{2-[二(丙-2-基)氨基甲酰基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-甲酸叔丁酯 (169 mg)溶于二氯甲烷 (10 mL)中,并在0℃下向其中加入TFA (2.0 mL)。将混合物在室温搅拌12小时。在减压下浓缩反应混合物,并将残余物通过胺-硅胶柱色谱法(氯仿/甲醇)纯化,以得到标题化合物(122 mg)。

[1004] LC-MS; $[M+H]^{+}$ 442.3/Rt (分钟) 1.12 (分析条件A)。

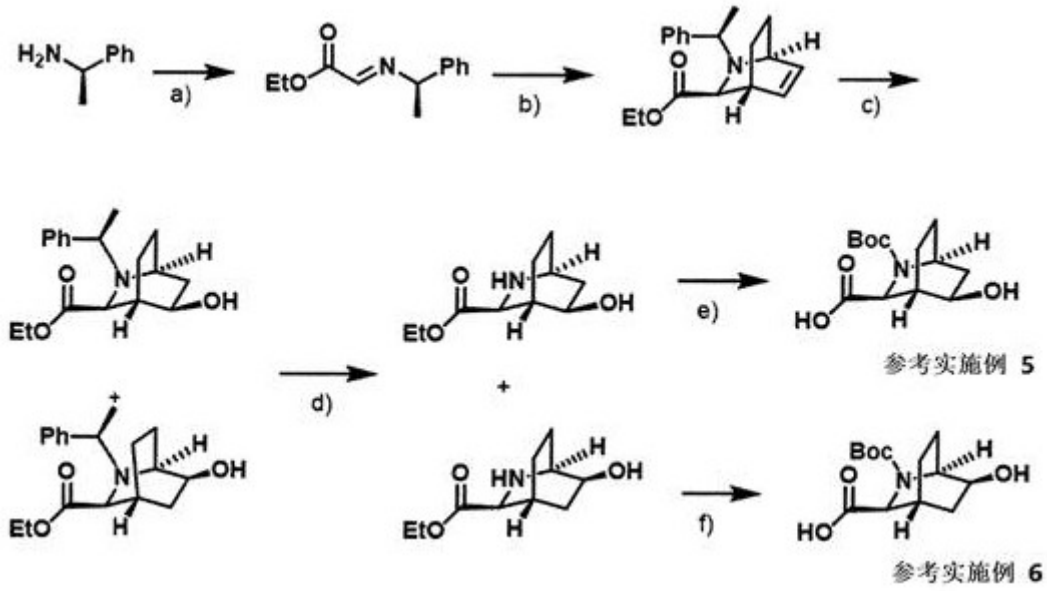
[1005] 参考实施例5:

[1006] (1S,3S,4S,5R)-2-(叔丁氧基羰基)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸

[1007] 参考实施例6:

[1008] (1S,3S,4R,6S)-2-(叔丁氧基羰基)-6-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸

[1009]



[1010] a) (2E)-{[(1R)-1-苯基乙基]亚氨基}乙酸乙酯的制备

[1011] 向(R)-1-苯基乙胺 (63 mL)中加入氧代乙酸乙酯 (100 mL),并将混合物在室温搅拌1小时,并在减压下浓缩,以得到标题化合物的粗产物。将所得化合物用于下一反应而不经纯化。

[1012] b) (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-苯基乙基]-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-烯-3-甲酸乙酯的制备

[1013] 向以上步骤a)中获得的粗制(2E)-{[(1R)-1-苯基乙基]亚氨基}乙酸乙酯在二氯甲烷 (475 mL)中的溶液中加入分子筛4A (粉末, 10 g),并将反应混合物冷却至-70℃。将三氟乙酸(32 mL)和三氟化硼-乙醚络合物(53 mL)逐滴加入到反应混合物中,并将混合物搅拌15分钟,并向其中逐滴加入1,3-环己二烯(42 mL)。将反应混合物温热至室温,并搅拌过夜。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。向有机层中加入硫酸钠,并将混合物干燥并过滤。在减压下除去溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到标题化合物(59.4g)。

[1014] LC-MS; $[M+H]^+$ 286.2/Rt (分钟) 0.53 (分析条件A)。

[1015] c) (1S,3S,4S,5R)-5-羟基-2-[(1R)-1-苯基乙基]-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸乙酯和(1S,3S,4R,6S)-6-羟基-2-[(1R)-1-苯基乙基]-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸乙酯的混合物的制备

[1016] 在0至5℃下向(1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-苯基乙基]-2-氮杂双环[2.2.2]辛-5-烯-3-甲酸乙酯 (85.5 g)在THF (500 mL)中的溶液中逐滴加入1.0 mol/L 硼烷-THF络合物(300 mL),并将混合物在室温搅拌过夜。在冰冷却下,向反应混合物中加入3 mol/L氢氧化钠水溶液(62 mL)和30%过氧化氢水溶液(62 mL),并将混合物搅拌30分钟。向其中加入硫代硫酸钠水溶液,并将混合物搅拌1小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯/氯仿,并用分液漏斗分离混合物。有机层用盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥并过滤,并在减压下除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到标题化合物的粗产物(51.7 g),为位置异构体的混合物。

[1017] LC-MS; $[M+H]^+$ 304.2/Rt (分钟) 0.53 (分析条件A)。

[1018] d) (1S,3S,4S,5R)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸乙酯和(1S,3S,4R,6S)-6-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸乙酯的制备

[1019] 向上述步骤c)中获得的混合产物(51.7 g)在乙醇(500 mL)中的溶液中加入10%氢氧化钯(10.2 g),并将混合物在室温下于加压氢气气氛(0.3至0.4 MPa)下搅拌6小时。过滤反应混合物,并在减压下浓缩滤液。残留物通过硅胶柱色谱法(氯仿/甲醇)纯化,以得到标题化合物(1S,3S,4S,5R)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸乙酯 (19.0 g)和(1S,3S,4R,6S)-6-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸乙酯 (5.05 g)。

[1020] (1S,3S,4S,5R)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸乙酯

[1021] LC-MS; $[M+H]^+$ 200.2/Rt (分钟) 0.27 (分析条件A)

[1022] (1S,3S,4R,6S)-6-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸乙酯

[1023] LC-MS; $[M+H]^+$ 200.1/Rt (分钟) 0.36 (分析条件A)。

[1024] e) (1S,3S,4S,5R)-2-(叔丁氧基羰基)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸(参考实施例5)的制备

[1025] 向(1S,3S,4S,5R)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸乙酯 (10.48 g)在1,4-二氧杂环己烷 (153 mL)中的溶液中加入1 mol/L氢氧化钠水溶液(238 mL),并将混合物在室温搅拌1小时,冷却至0℃。向其中加入二碳酸二叔丁酯(11.48 g)。搅拌1小时后,向其中加入1 mol/L盐酸以酸化反应混合物。向其中加入盐水,并用10%乙醇/氯仿的混合溶剂萃取混合物。有机层经硫酸钠干燥。过滤后,在减压下除去溶剂。用二异丙基醚洗涤残余物,并将混合物滤出并干燥,以得到标题化合物(8.40 g)。

[1026] ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 12.55 (1H, br s), 4.86 (1H, br s), 3.96-3.81 (3H, m), 2.09-1.69 (4H, m), 1.59-1.49 (1H, m), 1.36 (3H, s), 1.31 (6H, s), 1.29-1.17 (2H, m)。

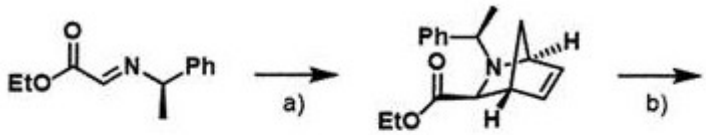
[1027] f) (1S,3S,4R,6S)-2-(叔丁氧基羰基)-6-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸(参考实施例6)的制备

[1028] 根据与步骤e)类似的程序通过使用(1S,3S,4R,6S)-6-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸乙酯 (5.05 g)制备标题化合物(1.60 g)。

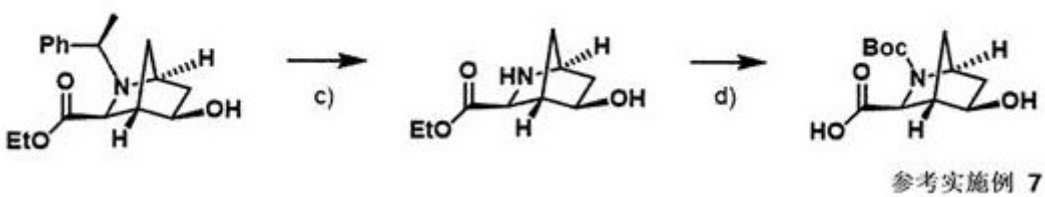
[1029] ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 4.09-4.05 (3H, m), 2.28-2.20 (1H, m), 2.18-2.05 (2H, m), 1.91-1.80 (1H, m), 1.63-1.50 (3H, m), 1.45 (3H, s), 1.40 (6H, s)。

[1030] 参考实施例7:

[1031] (1S,3S,4S,5R)-2-(叔丁氧基羰基)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸



[1032]



参考实施例 7

[1033] a) (1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-苯基乙基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-甲酸乙酯

的制备

[1034] 根据与参考实施例5的步骤b)类似的方法通过使用(2E)-{[(1R)-1-苯基乙基]亚氨基}乙酸乙酯 (12.0 g)和环戊二烯 (4.92 mL)制备标题化合物(10.8 g)。

[1035] LC-MS; $[M+H]^+$ 272.2/Rt (分钟) 0.54 (分析条件A)。

[1036] b) (1S,3S,4S,5R)-5-羟基-2-[(1R)-1-苯基乙基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸乙酯的制备

[1037] 根据与参考实施例5的步骤c)类似的方法通过使用(1S,3S,4R)-2-[(1R)-1-苯基乙基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-烯-3-甲酸乙酯 (10.8 g)制备标题化合物(7.49 g)。

[1038] LC-MS; $[M+H]^+$ 290.2/ Rt (分钟) 0.46 (分析条件A)。

[1039] c) (1S,3S,4S,5R)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸乙酯的制备

[1040] 通过与参考实施例5的步骤d)类似的方法通过使用(1S,3S,4S,5R)-5-羟基-2-[(1R)-1-苯基乙基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸乙酯 (7.49 g)获得标题化合物(2.89 g)。

[1041] LC-MS; $[M+H]^+$ 186.1/Rt (分钟) 0.27 (分析条件A)。

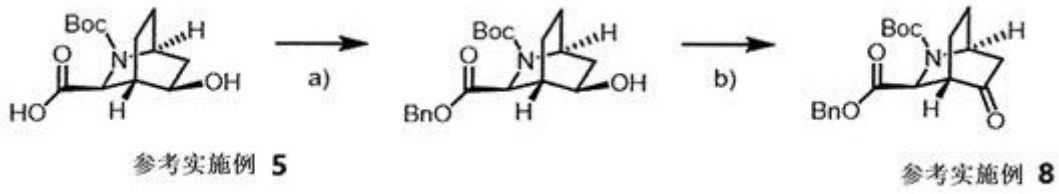
[1042] d) (1S,3S,4S,5R)-2-(叔丁氧基羰基)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸(参考实施例7)的制备

[1043] 根据与参考实施例5的步骤e)类似的方法通过使用(1S,3S,4S,5R)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸乙酯 (2.88 g)制备标题化合物(980 mg)。

[1044] ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 4.99 (1H, br s), 4.11-3.95 (1H, m), 3.95-3.82 (1H, m), 3.48-3.40 (1H, m), 2.41-2.31 (1H, m), 1.90-1.75 (1H, m), 1.69-1.49 (2H, m), 1.45-1.19 (10H, m)。

[1045] 参考实施例8:

[1046] (1S,3S,4S)-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯

[1047] 

参考实施例 5 参考实施例 8

[1048] a) (1S,3S,4S,5R)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯的制备

[1049] 在室温下向(1S,3S,4S,5R)-2-(叔丁氧基羰基)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸 (28.0 g)和碳酸钾 (28.5 g)在乙腈 (300 mL)中的溶液中加入苄基溴,并将混合物搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,并将水加入到残余物中。混合物用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸钠干燥并过滤,并在减压下除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到标题化合物(33.1 g)。

[1050] LC-MS; $[M+H]^+$ 362.3/Rt (分钟) 0.95 (分析条件A)。

[1051] b) (1S,3S,4S)-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯(参考实施例8)的制备

[1052] 在室温下向(1S,3S,4S,5R)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯

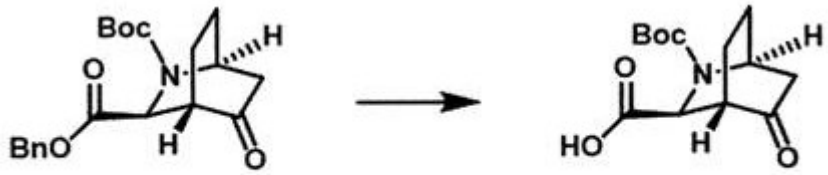
2-叔丁酯 (33.0 g)在二氯甲烷 (400 mL)中的溶液中加入Dess-Martin试剂 (46.5 g)，并将混合物在室温搅拌过夜。向反应混合物中加入硫代硫酸钠水溶液和碳酸氢钠水溶液，并用氯仿萃取混合物。有机层经硫酸钠干燥并过滤，并在减压下除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法(已烷/乙酸乙酯)纯化，以得到标题化合物的粗产物(33.8 g)。

[1053] LC-MS; $[M+H]^+$ 360.2/Rt (分钟) 1.02 (分析条件A)。

[1054] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.38-7.28 (5H, m), 5.33-5.05 (2H, m), 4.66-4.42 (2H, m), 2.80-2.69 (1H, m), 2.59-2.45 (1H, m), 2.36-2.16 (2H, m), 1.82-1.62 (3H, m), 1.45 (2.5H, s), 1.31 (6.5H, s)。

[1055] 参考实施例9:

[1056] (1S,3S,4S)-2-(叔丁氧基羰基)-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸

[1057] 

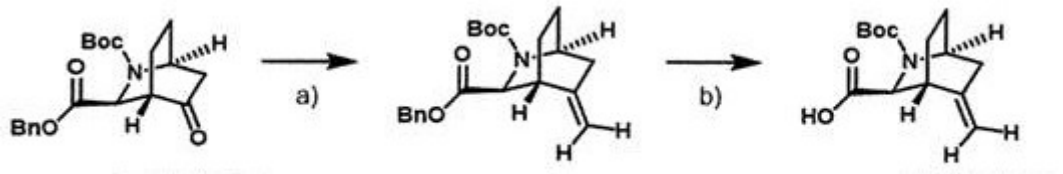
参考实施例 8 参考实施例 9

[1058] 向(1S,3S,4S)-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (1.0 g)在甲醇 (30 mL)中的溶液中加入5 mol/L氢氧化钠水溶液 (2.7 mL)，并将该混合物在50℃加热下搅拌5小时。将反应混合物冷却至室温后，用1 mol/L盐酸将其中和，并用氯仿萃取。有机层经硫酸钠干燥并过滤，并在减压下除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法(氯仿/甲醇)纯化，以得到标题化合物(0.42 g)。

[1059] LC-MS; $[M+H]^+$ 270.0/Rt (分钟) 0.59 (分析条件A)。

[1060] 参考实施例10:

[1061] (1S,3S,4R)-2-(叔丁氧基羰基)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸

[1062] 

参考实施例 8 参考实施例 10

[1063] a) (1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯的制备

[1064] 在室温下向(1S,3S,4S)-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (3.0 g)在THF (30 mL)中的溶液中加入Petasis试剂 (5% THF/甲苯溶液, 35 g)，并将混合物在95℃下搅拌5小时。使温度回到室温，并加入Petasis试剂(5% THF/甲苯溶液，10 g)。将混合物在130℃回流下加热。冷却后，向其中加入乙醚，滤出沉淀的橙色固体，并浓缩洗脱液。残余物通过硅胶柱色谱法(已烷/乙酸乙酯)纯化，以得到标题化合物(1.9 g)。

[1065] LC-MS; $[M+H]^+$ 358.0/Rt (分钟) 1.21 (分析条件A)。

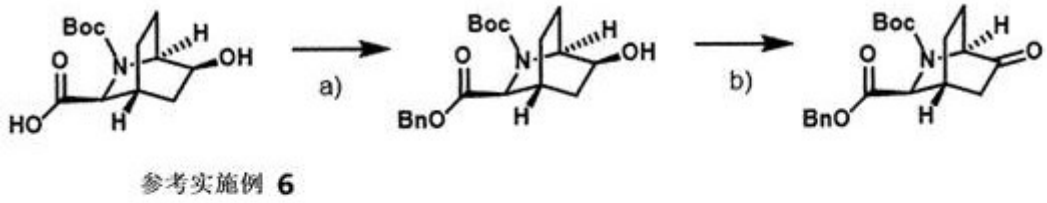
[1066] b) (1S,3S,4R)-2-(叔丁氧基羰基)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸(参考实施例10)的制备

[1067] 根据与参考实施例9类似的方法通过使用(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (1.9 g)制备标题化合物(0.99 g)。

[1068] LC-MS; $[M+H]^+$ 268.0/Rt (分钟) 0.83 (分析条件A)。

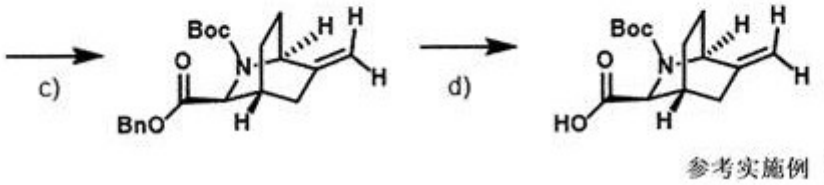
[1069] 参考实施例11:

[1070] (1S,3S,4R)-2-(叔丁氧基羰基)-6-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸



参考实施例 6

[1071]



参考实施例 11

[1072] a) (1S,3S,4R,6S)-6-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯的制备

[1073] 根据与参考实施例8的步骤a)类似的方法通过使用(1S,3S,4R,6S)-2-(叔丁氧基羰基)-6-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸 (80.0 g)制备标题化合物(65.5 g)。

[1074] LC-MS; $[M+H]^+$ 362.1/Rt (分钟) 0.95 (分析条件A)。

[1075] b) (1S,3S,4R)-6-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯的制备

[1076] 根据与参考实施例8的步骤b)类似的方法通过使用(1S,3S,4R,6S)-6-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (10.0 g)制备标题化合物(6.0 g)。

[1077] LC-MS; $[M+H]^+$ 360.1/Rt (分钟) 1.02 (分析条件A)。

[1078] c) (1S,3S,4R)-6-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯的制备

[1079] 根据与参考实施例10的步骤a)类似的方法通过使用(1S,3S,4R)-6-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (4.0 g)制备标题化合物(2.12 g)。

[1080] LC-MS; $[M+H]^+$ 358.0/Rt (分钟) 1.29 (分析条件A)。

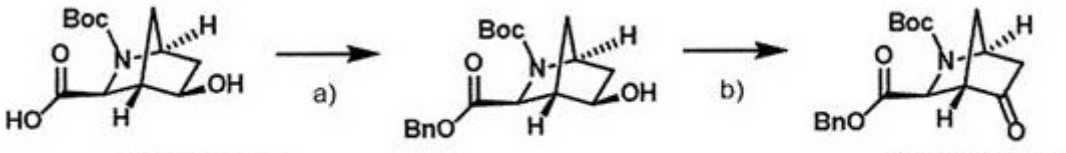
[1081] d) (1S,3S,4R)-2-(叔丁氧基羰基)-6-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸(参考实施例11)的制备

[1082] 根据与参考实施例9类似的方法通过使用(1S,3S,4R)-6-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (2.1 g)制备标题化合物(1.4 g)。

[1083] LC-MS; $[M+H]^+$ 268.0/Rt (分钟) 0.82 (分析条件A)。

[1084] 参考实施例12:

[1085] (1S,3S,4S)-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯

[1086] 

参考实施例 7 参考实施例 12

[1087] a) (1S,3S,4S,5R)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯的制备

[1088] 根据与参考实施例8的步骤a)类似的方法通过使用(1S,3S,4S,5R)-2-(叔丁氧基羰基)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸 (1.5 g)制备标题化合物(1.73 g)。

[1089] LC-MS; $[M+H]^+$ 348.2/Rt (分钟) 0.92 (分析条件A)。

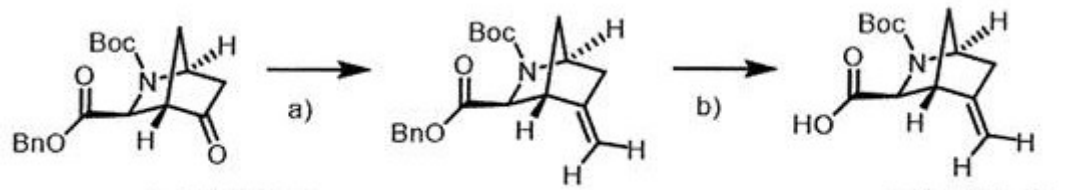
[1090] b) (1S,3S,4S)-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯(参考实施例12)的制备

[1091] 根据与参考实施例8的步骤b)类似的方法通过使用(1S,3S,4S,5R)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (1.73 g)获得标题化合物(1.40 g)。

[1092] LC-MS; $[M+H]^+$ 346.2/Rt (分钟) 1.01 (分析条件A)。

[1093] 参考实施例13:

[1094] (1S,3S,4R)-2-(叔丁氧基羰基)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸

[1095] 

参考实施例 12 参考实施例 13

[1096] a) (1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯的制备

[1097] 根据与参考实施例10的步骤a)类似的方法通过使用(1S,3S,4S)-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (1.40 g)制备标题化合物(1.10 g)。

[1098] LC-MS; $[M+H]^+$ 344.2/Rt (分钟) 1.18 (分析条件A)。

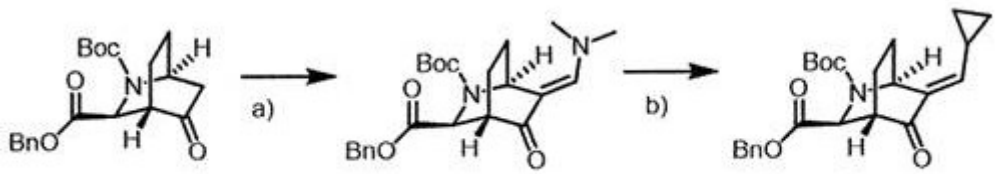
[1099] b) (1S,3S,4R)-2-(叔丁氧基羰基)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-甲酸(参考实施例13)的制备

[1100] 根据与参考实施例9类似的方法通过使用(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (1.10 g)制备标题化合物(0.69 g)。

[1101] LC-MS; $[M+H]^+$ 254.3/Rt (分钟) 0.82 (分析条件A)。

[1102] 参考实施例14:

[1103] (1S,3S,4S,6E)-6-(环丙基亚甲基)-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯

[1104] 

参考实施例 8 参考实施例 14

[1105] a) (1S,3S,4S,6E)-6-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯的制备

[1106] 向(1S,3S,4S)-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯(33.8 g)在N,N-二甲基甲酰胺 (180 mL)中的溶液中加入Bredereck试剂 (32.8 g),并将混合物在100℃加热下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到标题化合物的粗产物 (39.0 g)。

[1107] LC-MS; $[M+H]^+$ 415.4/Rt (分钟) 0.95 (分析条件A)。

[1108] b) (1S,3S,4S,6E)-6-(环丙基亚甲基)-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (参考实施例14)的制备

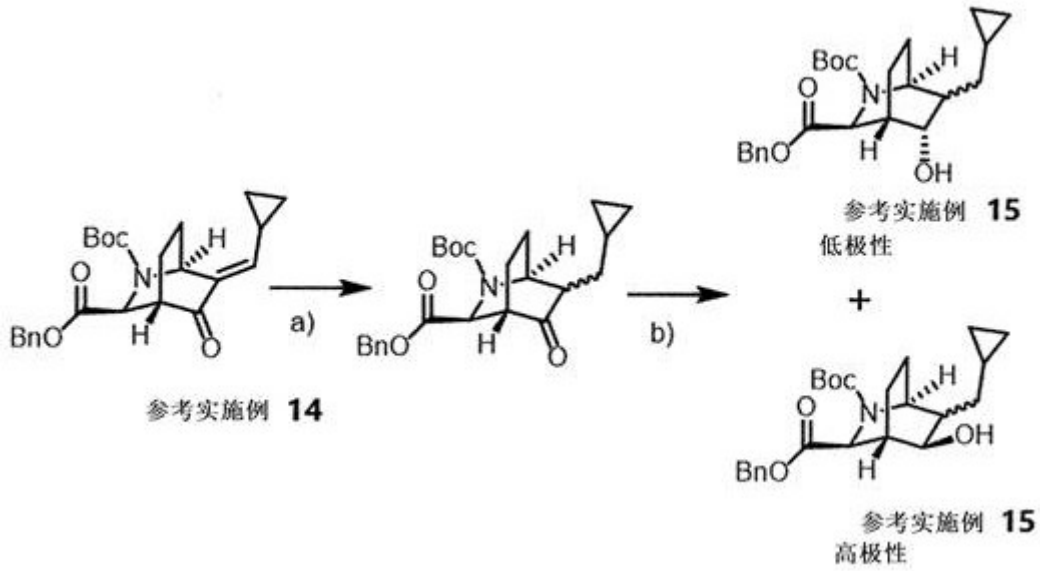
[1109] 将(1S,3S,4S,6E)-6-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (39.0 g)在四氢呋喃 (300 mL)中的溶液冷却至0℃,并向其中逐滴加入环丙基溴化镁 (0.5 mol/L 四氢呋喃水溶液, 245 mL)。将混合物在室温搅拌6小时。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。有机层经硫酸钠干燥并过滤,并在减压下除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到标题化合物(32.3 g)。

[1110] LC-MS; $[M+H]^+$ 412.4/Rt (分钟) 1.16 (分析条件A)。

[1111] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.39-7.27 (5H, m), 5.91 (1H, t, J = 11.0 Hz), 5.38-5.04 (3H, m), 4.50-4.36 (1H, m), 2.90-2.76 (1H, m), 2.37-2.22 (1H, m), 1.82-1.59 (4H, m), 1.44 (3H, s), 1.31 (6H, s), 1.09-0.95 (2H, m), 0.73-0.58 (2H, m)。

[1112] 参考实施例15:

[1113] (1S,3S,4S)-6-(环丙基甲基)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯

[1114] 

[1115] a) (1S,3S,4S)-6-(环丙基甲基)-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯的制备

[1116] 向(1S,3S,4S,6E)-6-(环丙基亚甲基)-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (32.3 g)在四氢呋喃 (300 mL)中的溶液中加入氢化铜(I)三苯基膦六聚体(38.5 g),并将混合物在室温下搅拌12小时。通过硅藻土过滤反应混合物,并在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到标题化合物(23.2 g),为立体异构体的混合物。

[1117] LC-MS; $[M+H]^+$ 414.1/Rt (分钟) 1.22 (分析条件A)。

[1118] b) (1S,3S,4S)-6-(环丙基甲基)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (参考实施例15)的制备

[1119] 将(1S,3S,4S)-6-(环丙基甲基)-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (23.2 g)在甲醇 (200 mL)中的溶液冷却至0℃,向其中加入硼氢化钠(2.12 g),并将混合物搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物,并将残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到标题化合物,为低极性的立体异构体混合物(9.3 g)和高极性的立体异构体混合物(10.2 g)。

[1120] 低极性的立体异构体混合物:(1S,3S,4S,5S)-6-(环丙基甲基)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯

[1121] LC-MS; $[M+H]^+$ 416.1/Rt (分钟) 1.13 (分析条件A)

[1122] 高极性的立体异构体混合物:(1S,3S,4S,5R)-6-(环丙基甲基)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯

[1123] LC-MS; $[M+H]^+$ 416.1/Rt (分钟) 1.01 (分析条件A)。

[1124] 参考实施例16:

[1125] (1S,3S,4S,5R,6R)-2-(叔丁氧基羰基)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸

[1126] 参考实施例17:

[1127] (1S,3S,4S,5R,6S)-2-(叔丁氧基羰基)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环

[2.2.2]辛烷-3-甲酸

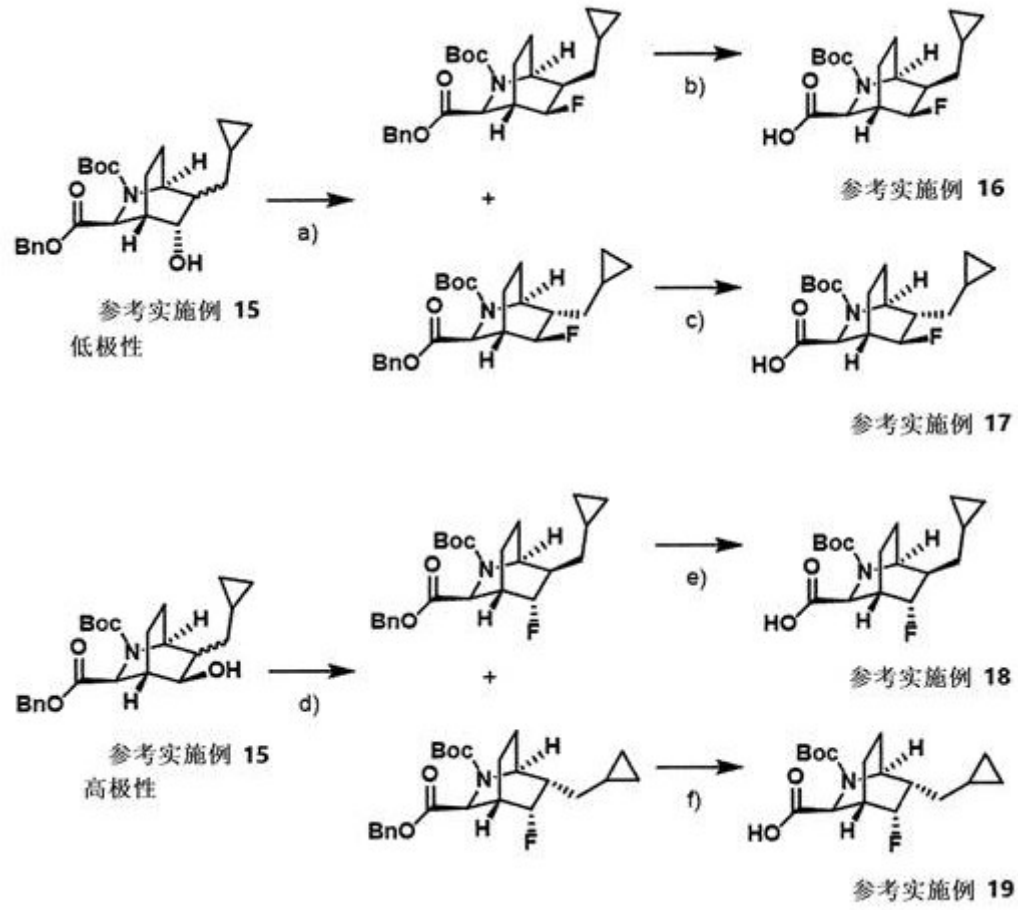
[1128] 参考实施例18:

[1129] (1S,3S,4S,5S,6R)-2-(叔丁氧基羰基)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸

[1130] 参考实施例19:

[1131] (1S,3S,4S,5S,6S)-2-(叔丁氧基羰基)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸

[1132]



[1133] a) (1S,3S,4S,5R,6R)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯和(1S,3S,4S,5R,6S)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯的制备

[1134] 将(1S,3S,4S,5S)-6-(环丙基甲基)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (9.3 g)(参考实施例15中的高极性的立体异构体混合物)在二氯甲烷(80 mL)中的溶液冷却至0℃,并向其中加入二乙基氨基三氟化硫(5.91 mL)。将混合物在室温搅拌过夜。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,并用氯仿萃取混合物。有机层经硫酸钠干燥并过滤,并在减压下除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到(1S,3S,4S,5R,6R)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (3.6 g)和(1S,3S,4S,5R,6S)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (3.7 g)。

[1135] (1S,3S,4S,5R,6R)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸

3-苄酯2-叔丁酯

[1136] LC-MS; $[M+H]^+$ 418.4/Rt (分钟) 1.29 (分析条件A)

[1137] (1S,3S,4S,5R,6S)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯

[1138] LC-MS; $[M+H]^+$ 418.4/Rt (分钟) 1.35 (分析条件A)。

[1139] b) (1S,3S,4S,5R,6R)-2-(叔丁氧基羰基)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸 (参考实施例16)的制备

[1140] 向(1S,3S,4S,5R,6R)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (3.6 g)和甲酸铵 (5.4 g)在四氢呋喃 (50 mL)中的溶液中加入氢氧化钯/炭(1.2 g),并将混合物回流加热3小时。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤,并将滤液在减压下浓缩,以得到标题化合物(2.8 g)。

[1141] LC-MS; $[M-H]^-$ 326.4/Rt (分钟) 0.95 (分析条件A)。

[1142] c) (1S,3S,4S,5R,6S)-2-(叔丁氧基羰基)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸 (参考实施例17)的制备

[1143] 根据与参考实施例16的步骤b)类似的方法通过使用(1S,3S,4S,5R,6S)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (108 mg)制备标题化合物的粗产物(108 mg)。

[1144] LC-MS; $[M-H]^-$ 326.4/Rt (分钟) 0.95 (分析条件A)。

[1145] d) (1S,3S,4S,5S,6R)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯和(1S,3S,4S,5S,6S)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯的制备

[1146] 根据与参考实施例16的步骤a)类似的方法通过使用(1S,3S,4S,5R)-6-(环丙基甲基)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (363 mg)(参考实施例15中的高极性的立体异构体混合物)制备(1S,3S,4S,5S,6R)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (86 mg)和(1S,3S,4S,5S,6S)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (152 mg)。

[1147] (1S,3S,4S,5S,6R)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯

[1148] LC-MS; $[M+H]^+$ 418.4/Rt (分钟) 1.27 (分析条件A)

[1149] (1S,3S,4S,5S,6S)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯

[1150] LC-MS; $[M+H]^+$ 418.4/Rt (分钟) 1.29 (分析条件A)。

[1151] e) (1S,3S,4S,5S,6R)-2-(叔丁氧基羰基)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸 (参考实施例18)的制备

[1152] 根据与参考实施例16的步骤b)类似的方法通过使用(1S,3S,4S,5S,6R)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (82 mg)制备标题化合物的粗产物 (73 mg)。

[1153] LC-MS; $[M-H]^-$ 326.4/Rt (分钟) 0.94 (分析条件A)。

[1154] f) (1S,3S,4S,5S,6S)-2-(叔丁氧基羰基)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环

[2.2.2]辛烷-3-甲酸 (参考实施例19)的制备

[1155] 根据与参考实施例16的步骤b)类似的方法通过使用(1S,3S,4S,5S,6S)-6-(环丙基甲基)-5-氟-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (147 mg)制备标题化合物的粗产物 (140 mg)。

[1156] LC-MS; $[M-H]^-$ 326.3/Rt (分钟) 0.95 (分析条件A)。

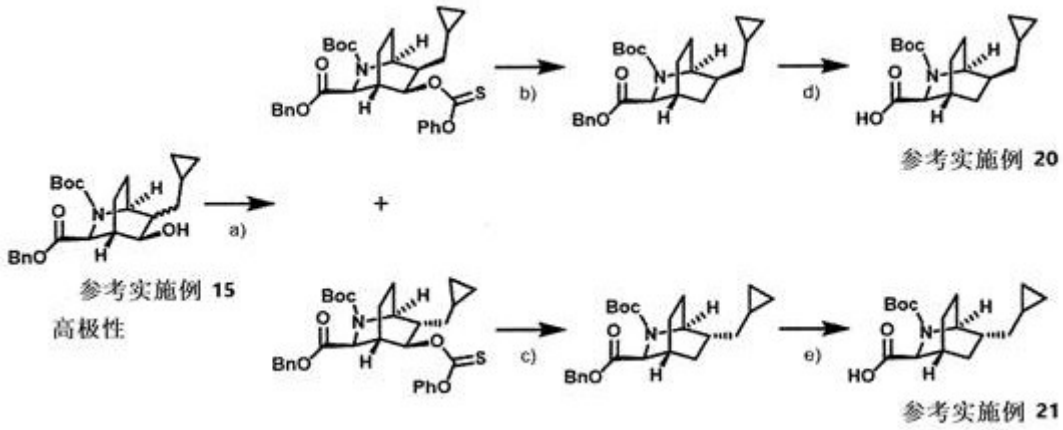
[1157] 参考实施例20:

[1158] (1S,3S,4R,6S)-2-(叔丁氧基羰基)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸

[1159] 参考实施例21:

[1160] (1S,3S,4R,6R)-2-(叔丁氧基羰基)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸

[1161]



[1162] a) (1S,3S,4S,5R,6R)-6-(环丙基甲基)-5-[(苯氧基硫代羰基)氧基]-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯和(1S,3S,4S,5R,6S)-6-(环丙基甲基)-5-[(苯氧基硫代羰基)氧基]-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯的制备

[1163] 将(1S,3S,4S,5R)-6-(环丙基甲基)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (7.3 g)(参考实施例15中的高极性的立体异构体混合物)在乙腈 (50 mL)中的溶液冷却至0℃,并向其中加入4-(二甲基氨基)吡啶 (8.6 g)和硫代氯甲酸苯酯(4.74 mL)。将混合物在50℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温,向其中加入盐水,并用乙酸乙酯萃取混合物。有机层经硫酸镁干燥并过滤,并在减压下除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到(1S,3S,4S,5R,6R)-6-(环丙基甲基)-5-[(苯氧基硫代羰基)氧基]-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯的粗产物 (1.80 g)和(1S,3S,4S,5R,6S)-6-(环丙基甲基)-5-[(苯氧基硫代羰基)氧基]-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯的粗产物 (7.90 g)。

[1164] (1S,3S,4S,5R,6R)-6-(环丙基甲基)-5-[(苯氧基硫代羰基)氧基]-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯

[1165] LC-MS; $[M+H]^+$ 552.2/Rt (分钟) 1.42 (分析条件A)

[1166] (1S,3S,4S,5R,6S)-6-(环丙基甲基)-5-[(苯氧基硫代羰基)氧基]-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯

[1167] LC-MS; $[M+H]^+$ 552.2/Rt (分钟) 1.45 (分析条件A)。

[1168] b) (1S,3S,4R,6S)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯的制备

[1169] 将(1S,3S,4S,5R,6R)-6-(环丙基甲基)-5-[(苯氧基硫代羰基)氧基]-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (1.80 g)在甲苯 (50 mL)中的溶液冷却至0℃,并向其中加入三(三甲基甲硅烷基)甲硅烷 (5.03 mL)和2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈) (0.11 g)。将混合物在50℃加热下搅拌5小时。将反应混合物冷却至室温,向其中加入盐水,并用乙酸乙酯萃取混合物。有机层经硫酸镁干燥并过滤,并在减压下除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到标题化合物(0.80 g)。

[1170] LC-MS; $[M+H]^+$ 400.2/Rt (分钟) 1.38 (分析条件A)。

[1171] c) (1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯的制备

[1172] 根据与参考实施例20的步骤b)类似的方法通过使用(1S,3S,4S,5R,6S)-6-(环丙基甲基)-5-[(苯氧基硫代羰基)氧基]-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (7.90 g)制备标题化合物(5.50 g)。

[1173] LC-MS; $[M+H]^+$ 400.2/Rt (分钟) 1.40 (分析条件A)。

[1174] d) (1S,3S,4R,6S)-2-(叔丁氧基羰基)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸 (参考实施例20)的制备

[1175] 根据与参考实施例16的步骤b)类似的方法通过使用(1S,3S,4R,6S)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (5.50 g)制备标题化合物(3.90 g)。

[1176] LC-MS; $[M+H]^+$ 310.2/Rt (分钟) 1.02 (分析条件A)。

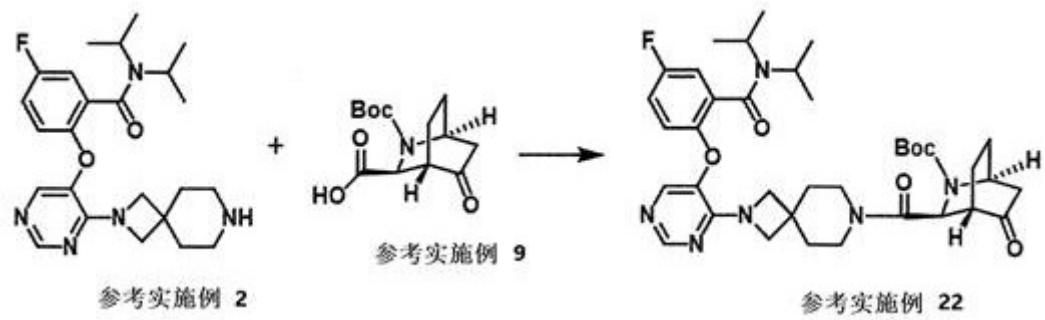
[1177] e) (1S,3S,4R,6R)-2-(叔丁氧基羰基)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸 (参考实施例21)的制备

[1178] 根据与参考实施例16的步骤b)类似的方法通过使用(1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (1.20 g)制备标题化合物(980 mg)。

[1179] LC-MS; $[M+H]^+$ 310.2/Rt (分钟) 1.04 (分析条件A)。

[1180] 参考实施例22:

[1181] (1S,3S,4S)-3-[2-(5-{2-[二(丙-2-基)氨基甲酰基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基]-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯

[1182] 

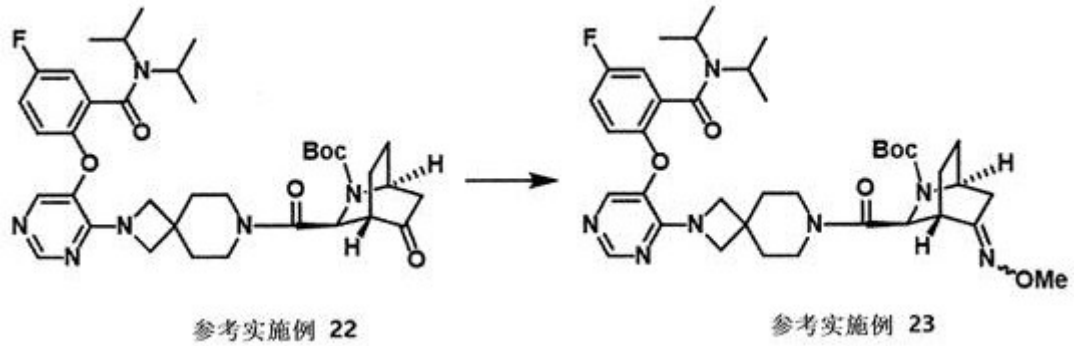
[1183] 向参考实施例2中获得的2-{[4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)嘧啶-5-基]氧基}-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (164 mg)在氯仿 (2 mL)中的溶液中加入参考实施例9中

获得的(1S,3S,4S)-2-(叔丁氧基羰基)-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸 (100 mg)、WSCI·HCl (85 mg)、HOBt (68 mg)和N,N-二异丙基乙胺 (0.13 mL),并将混合物在室温搅拌2小时。向反应混合物中加入水,并用氯仿萃取混合物。所得有机层经硫酸钠干燥并过滤,并在减压下除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到标题化合物(245 mg)。

[1184] LC-MS; $[M+H]^+$ 693.2/Rt (分钟) 0.97 (分析条件A)。

[1185] 参考实施例23:

[1186] (1S,3S,4S)-3-[2-(5-{2-[二(丙-2-基)氨基甲酰基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基]-5-(甲氧基亚氨基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯

[1187] 

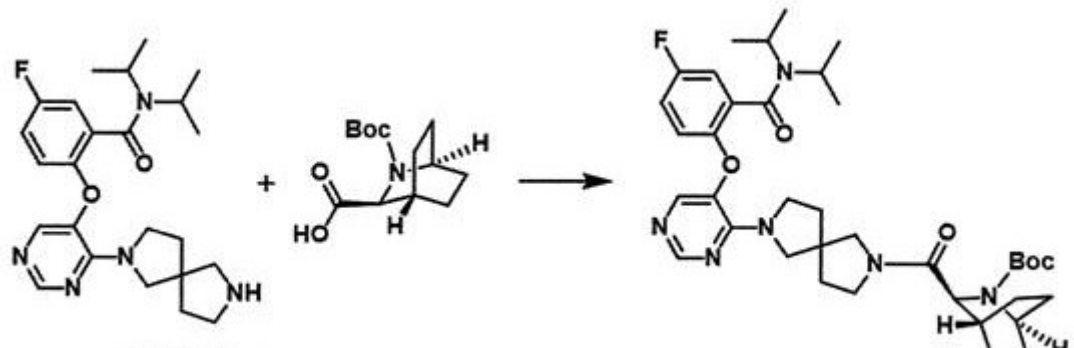
参考实施例 22 参考实施例 23

[1188] 向参考实施例22中获得的(1S,3S,4S)-3-[2-(5-{2-[二(丙-2-基)氨基甲酰基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基]-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯 (100 mg)在乙醇 (1 mL)和水 (2 mL)中的溶液中加入O-甲基羟胺盐酸盐 (24 mg)和乙酸钠 (35 mg),并将混合物在75℃下搅拌3小时。向反应混合物中加入水,并用乙酸乙酯萃取混合物。所得有机层经硫酸钠干燥并过滤,并在减压下除去溶剂以得到标题化合物(89 mg)。

[1189] LC-MS; $[M+H]^+$ 722.6/Rt (分钟) 0.98 (分析条件A)。

[1190] 参考实施例24:

[1191] (1R,3S,4R)-3-[7-(5-{2-[二(丙-2-基)氨基甲酰基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-羰基]-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯

[1192] 

参考实施例 4 参考实施例 24

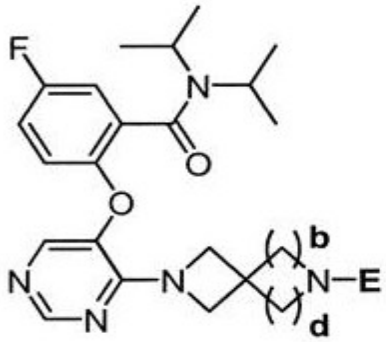
[1193] 根据与参考实施例22类似的方法通过使用参考实施例4中获得的2-{[4-(2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)嘧啶-5-基]氧基}-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (122 mg)和可

商购的(1S,3S,4R)-2-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸 (85 mg)制备标题化合物(100 mg)。

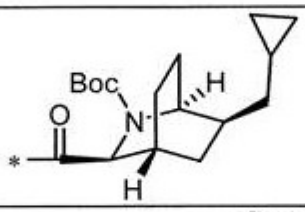
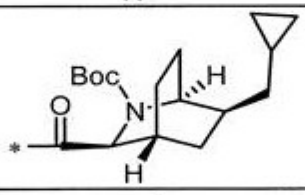
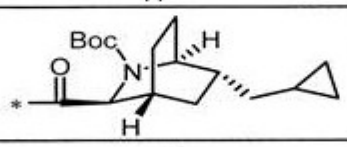
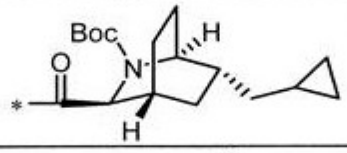
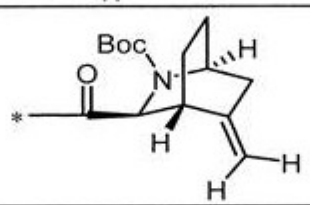
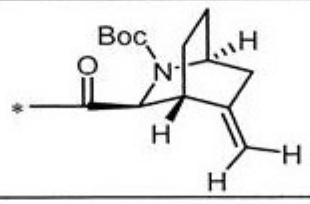
[1194] LC-MS; $[M+H]^+$ 679.0/Rt (分钟) 1.89 (分析条件B)。

[1195] 参考实施例25至40

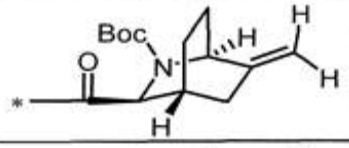
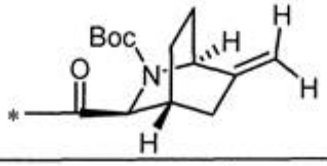
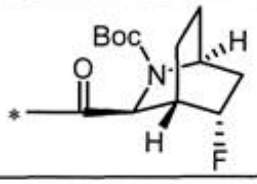
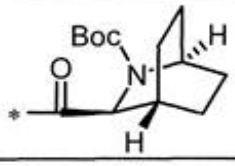
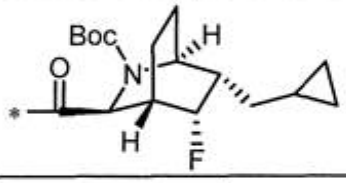
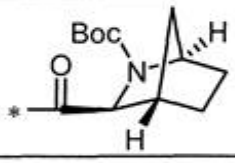
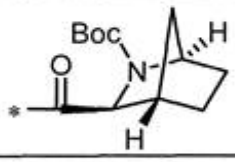
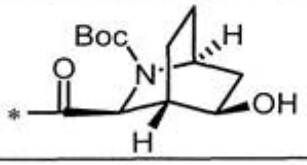
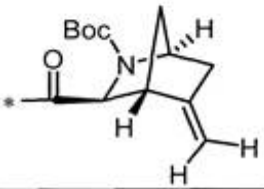
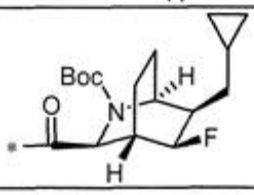
[1196] 根据与参考实施例22类似的方法通过使用每种相应的起始化合物制备以下参考实施例25至40。



[1197]

参考实施例	b	d	E	LC-MS; $[M+H]^+$/Rt(min) (分析条件)
25	2	2		733.4/2.07 (分析条件B)
26	1	1		705.3/1.11 (分析条件A)
27	2	2		733.2/1.19 (分析条件A)
28	1	1		705.2/1.11 (分析条件A)
29	2	2		691.2/1.18 (分析条件A)
30	1	1		663.2/1.03 (分析条件A)

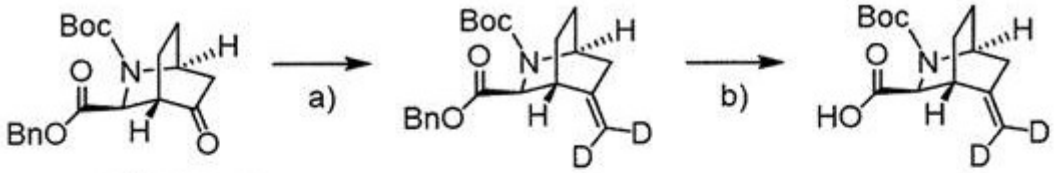
[1198]

31	2	2		691.3/1.02 (分析条件A)
32	1	1		663.3/1.04 (分析条件A)
33	1	1		669.4/1.09 (分析条件A)
34	1	1		651.3/1.00 (分析条件A)
35	2	2		751.3/1.45 (分析条件A)
36	1	1		637.2/1.15 (分析条件A)
37	2	2		665.3/1.15 (分析条件A)
38	2	2		695.3/0.92 (分析条件A)
39	2	2		677.2/1.63 (分析条件B)
40	2	2		751.4/2.06 (分析条件B)

[1199] 参考实施例41:

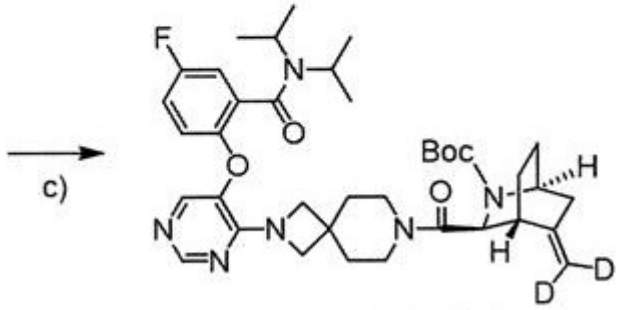
[1200] (1S,3S,4R)-3-[2-(5-{2-[二(丙-2-基)氨基甲酰基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-

2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基]-5-($^2H_2$)亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯



参考实施例 12

[1201]



参考实施例 41

[1202] a) (1S,3S,4R)-5-($^2H_2$)亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯的制备

[1203] 向($^2H_3$)甲基(三苯基)碘化鏻 (2.83 g)在THF (14 mL)中的悬浮液中逐滴加入正丁基锂(1.57 mol/L已烷溶液,3.54 mL),并将混合物在0℃下搅拌1.5小时。将该反应再次冷却至-78℃,并分批加入(1S,3S,4S)-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯 (1.0 g)。将混合物搅拌5小时。使反应回到室温,通过加入饱和氯化铵水溶液淬灭,并用乙酸乙酯萃取混合物。所得有机层用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤。在减压下除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法(已烷/乙酸乙酯)纯化,以得到标题化合物(0.46 g)。

[1204] LC-MS; $[M+H]^+$ 360.4/Rt (分钟) 1.22 (分析条件A)。

[1205] b) (1S,3S,4R)-2-(叔丁氧基羰基)-5-($^2H_2$)亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸的制备

[1206] 向(1S,3S,4R)-5-($^2H_2$)亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2,3-二甲酸3-苄酯2-叔丁酯在甲醇 (10 mL)中的溶液中加入氢氧化钠水溶液 (5 mol/L, 1.8 mL)和水 (2 mL),并将混合物在50℃下搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温,并在减压下除去甲醇。所得溶液用氯仿萃取。水层用1 mol/L盐酸酸化,并用氯仿萃取。有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤。在减压下除去溶剂,以得到标题化合物(0.31 g)。将所得化合物用于下一反应而不经纯化。

[1207] LC-MS; $[M+H]^+$ 270.2/Rt (分钟) 0.89 (分析条件A) ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 12.60 (1H, br s), 4.17-3.95. (总计2H, m), 2.74-2.60 (总计1H, m), 2.60-2.43 (总计1H, m), 2.34-2.23 (总计1H, m), 1.94-1.54 (总计3H, m), 1.54-1.41 (总计1H, m), 1.41-1.19 (总计9H, m)。

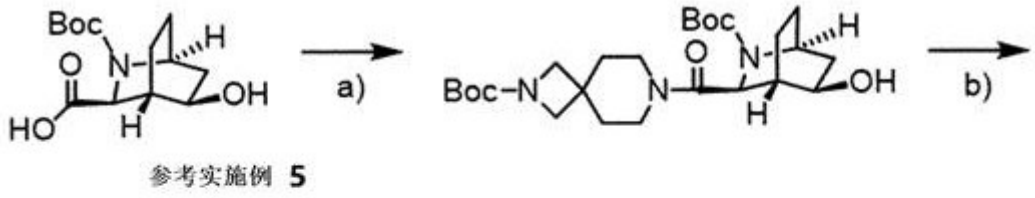
[1208] c) (1S,3S,4R)-3-[2-(5-{2-[二(丙-2-基)氨基甲酰基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基]-5-($^2H_2$)亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯 (参考实施例41)的制备

[1209] 根据与参考实施例22类似的方法通过使用(1S,3S,4R)-2-(叔丁氧基羰基)-5-($^2H_2$)亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-甲酸 (36 mg)获得标题化合物(80 mg)。

[1210] LC-MS; $[M+H]^+$ 693.6/Rt (分钟) 0.99 (分析条件A)。

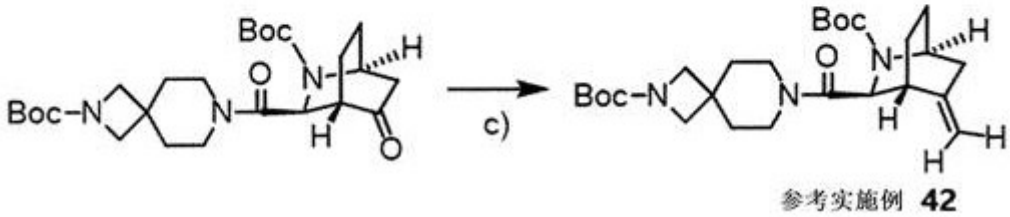
[1211] 参考实施例42:

[1212] 7-[(1S,3S,4R)-2-(叔丁氧基羰基)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯



参考实施例 5

[1213]



参考实施例 42

[1214] a) 7-[(1S,3S,4S,5R)-2-(叔丁氧基羰基)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[1215] 在室温下向参考实施例5中获得的化合物(20.0 g)在二氯甲烷 (200 mL)中的溶液中加入2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯 (18.4 g)、WSCI·HCl (18.4 g)、HOBt (13.0 g)和N,N-二异丙基乙胺 (16.7 mL),并将混合物在室温搅拌过夜。向反应混合物中加入氯仿,并依次用饱和氯化铵水溶液、水和盐水洗涤混合物。混合物经无水硫酸钠干燥,并过滤。在减压下从滤液中除去溶剂,并将所得残余物用二异丙基醚/己烷(1/1)结晶,以得到标题化合物(33.9 g)。

[1216] LC-MS; $[M+H]^+$ 480.1/Rt (混合物) 0.83 (分析条件A)

[1217] ^1H-NMR (DMSO-D_6) δ: 4.48和4.39 (总计1H, 各自m), 4.27-4.302 (总计2H, m), 3.73-3.25 (总计9H, m), 2.41和2.32 (总计1H, 各自m), 2.15 (1H, br m), 1.98-1.51 (总计10H, m), 1.46-1.42 (总计13H, m), 1.39-1.36 (5H, m)。

[1218] b) 7-[(1S,3S,4S)-2-(叔丁氧基羰基)-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[1219] 在-78℃在氮气气氛下,向草酰氯(8.94 mL)在二氯甲烷(300 mL)中的溶液中逐滴加入二甲基亚砜(11.1 mL),并将混合物在-78℃搅拌30分钟。在-65℃或更低温度下向其中逐滴加入7-[(1S,3S,4S,5R)-2-(叔丁氧基羰基)-5-羟基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯 (25.0 g)在二氯甲烷 (100 mL)中的溶液,并在-78℃下搅拌混合物另外1小时。在-78℃下向其中逐滴加入三乙胺(36.3 mL),并使混合物回到室温,并搅拌另外30分钟。反应混合物用氯仿稀释,并依次用饱和氯化铵水溶液、水和盐水洗涤。所得有机层经无水钠干燥,并过滤。在减压下从滤液中除去溶剂,并将残余物用已烷结晶,以得到标题化合物(22.5 g)。

[1220] LC-MS; $[M+H]^+$ 478.1/Rt (分钟) 0.90 (分析条件A)

[1221] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.79和4.73 (总计1H, 各自m), 4.70和4.55 (总计1H, 各自m), 3.74-3.25 (总计8H, m), 2.67-2.29 (总计4H, m), 2.01-1.50 (总计7H, m), 1.50-1.41 (总计12H, m), 1.39 (6H, s)。

[1222] c) 7-[(1S,3S,4R)-2-(叔丁氧基羰基)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯 (参考实施例42)的制备

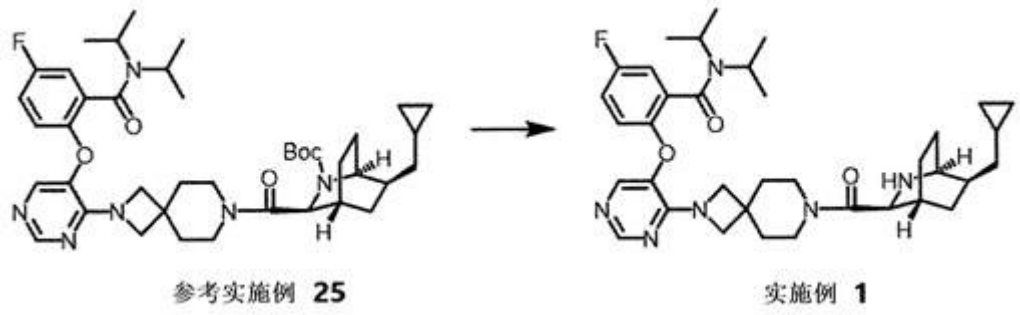
[1223] 在冰冷却下,向甲基(三苯基)溴化鏻 (25.2 g)在THF (300 mL)中的悬浮液中加入叔丁醇钾(7.9 g),并将混合物搅拌1小时。向反应混合物中加入7-[(1S,3S,4S)-2-(叔丁氧基羰基)-5-氧代-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯 (22.5 g),并将混合物在室温下搅拌2小时。向其中进一步加入甲基(三苯基)溴化鏻(8.4 g)和叔丁醇钾(2.6 g),并将混合物在室温下搅拌另外1小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用水和盐水洗涤。所得有机层经无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下从滤液中除去溶剂,并将残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到标题化合物(24.2 g)。

[1224] LC-MS; $[M+H]^+$ 476.1/Rt (分钟) 1.09 (分析条件A)

[1225] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.94 (1H, br s), 4.78 (1H, m), 4.57和4.50 (总计1H, 各自m), 4.38和4.23 (总计1H, 各自br s), 3.77-3.26 (总计8H, m), 2.67-2.49 (总计1H, m), 2.47和2.41 (总计1H, 各自m), 2.38-2.27 (总计1H, m), 2.26-2.13 (总计1H, m), 1.98-1.47 (总计7H, m), 1.47-1.39 (总计12H, m), 1.37 (6H, s)。

[1226] 实施例1:

[1227] 2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6S)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺

[1228] 

[1229] 在室温下向参考实施例25中获得的(1S,3S,4R,6S)-6-(环丙基甲基)-3-[2-(5-{2-[二(丙-2-基)氨基甲酰基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基]-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯 (62 mg)在二氯甲烷 (1 mL)中的溶液中加入TFA (1 mL),并将混合物在室温搅拌1小时。在减压下除去溶剂,并将残余物通过胺-硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/甲醇)纯化,以得到标题化合物(28 mg)。

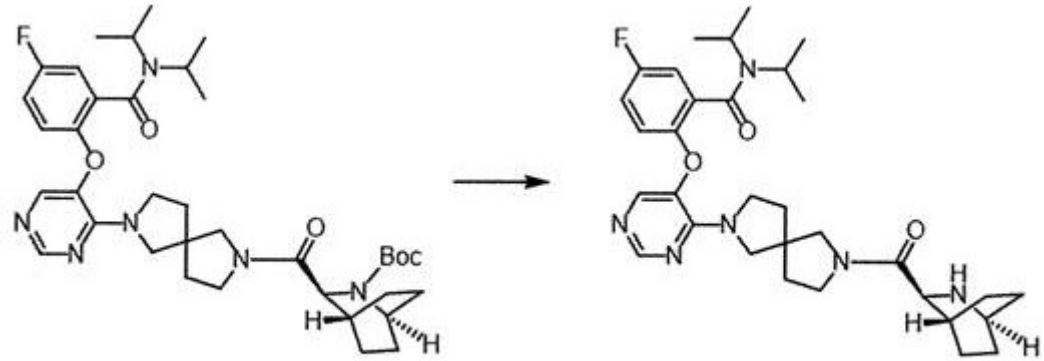
[1230] LC-MS; $[M+H]^+$ 633.4/Rt (分钟) 1.64 (分析条件B)

[1231] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.39 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.02-6.95 (2H, m), 6.74 (1H, m), 4.03 (2H, m), 3.96-3.86 (3H, m), 3.79 (1H, m), 3.67-3.46 (3H, m), 3.30 (2H, brs), 2.85 (1H, brs), 2.16 (1H, m), 2.03 (1H, m), 1.80-1.59 (6H, m), 1.53 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.48 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.39-1.23 (4H, m), 1.16-1.08 (7H, m), 0.88 (1H, m), 0.68 (1H, m), 0.45-0.37 (2H,

m), 0.08-0.03 (2H, m)。

[1232] 实施例2:

[1233] 2-[(4-{7-[(1R,3S,4R)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺

[1234] 

参考实施例 24 实施例 2

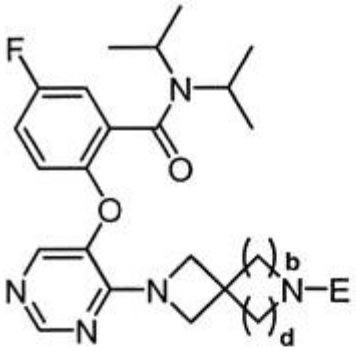
[1235] 根据与实施例1类似的方法通过使用参考实施例24中获得的(1R,3S,4R)-3-[7-(5-{2-[二(丙-2-基)氨基甲酰基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-羰基]-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯 (100 mg)制备标题化合物(89 mg)。

[1236] LC-MS; $[M+H]^+$ 579.0/Rt (分钟) 1.50 (分析条件B)

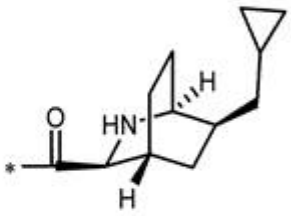
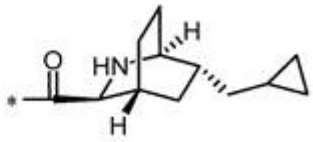
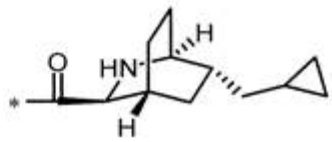
[1237] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.34-8.30 (1H, m), 7.85-7.79 (1H, m), 7.22-7.18 (2H, m), 6.89-6.80 (2H, m), 3.72-3.23 (11H, m), 2.87-2.69 (1H, m), 1.87-1.54 (8H, m), 1.44-1.43 (4H, m), 1.35-1.24 (6H, m), 1.08-1.02 (8H, m), 0.88-0.85 (1H, m)。

[1238] 实施例3至19:

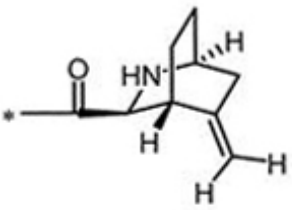
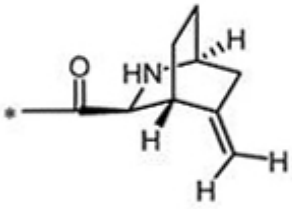
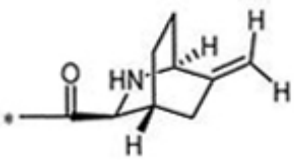
[1239] 根据与实施例1类似的方法通过使用每种相应的起始化合物制备实施例3至19的以下化合物。



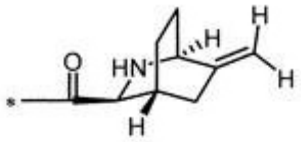
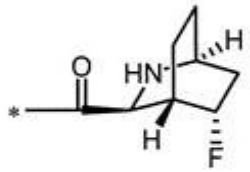
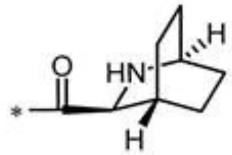
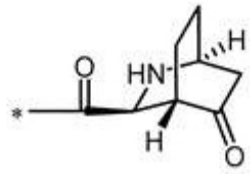
[1240]

实施例	b	d	E	LC-MS; $[M+H]^+$ or $[M+2H]^{2+}$/Rt (min) (分析条件) ^{1}H-NMR: 化学位移
3	1	1		605.3/1.60 (分析条件B) ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8.28 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.23-7.19 (2H, m), 7.03-6.99 (1H, m), 4.36-4.24 (5H, m), 4.04-4.01 (2H, m), 3.67-3.50 (3H, m), 3.31 (4H, brs), 2.62 (1H, brs), 1.93-1.90 (2H, m), 1.67 (1H, brs), 1.44-1.23 (4H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.67-0.61 (1H, m), 0.38-0.36 (2H, m), 0.01-0.00 (2H, m).
4	2	2		633.4/1.62 (分析条件B) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.39 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.80 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.01-6.96 (2H, m), 6.74 (1H, m), 4.03 (2H, m), 3.93-3.88 (2H, m), 3.82-3.75 (2H, m), 3.67-3.45 (3H, m), 3.30 (2H, brs), 2.88 (1H, brs), 1.95-1.83 (2H, m), 1.78-1.26 (16H, m), 1.14-1.08 (6H, m), 0.90-0.85 (2H, m), 0.70 (1H, m), 0.43-0.37 (2H, m), 0.08-0.03 (2H, m).
5	1	1		605.4/1.60 (分析条件B) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.00-6.96 (2H, m), 6.69 (1H, m), 4.47-4.06 (8H, m), 3.77 (1H, m), 3.51-3.45 (2H,

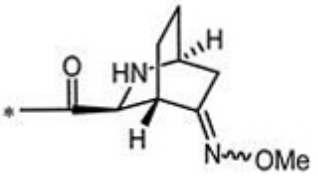
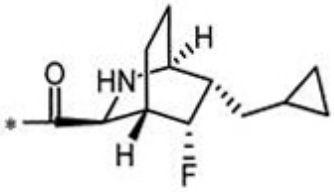
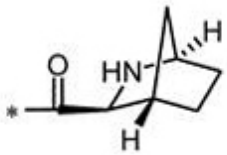
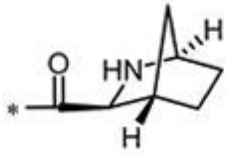
[1241]

				m), 2.80 (1H, m), 1.96-1.26 (16H, m), 1.14-1.08 (6H, m), 0.89-0.85 (2H, m), 0.68 (1H, m), 0.43-0.37 (2H, m), 0.04 (2H, m).
6	2	2		591.2/0.73 (分析条件A) ^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.25 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.22-7.17 (2H, m), 7.01 (1H, m), 4.89 (1H, s), 4.69 (1H, s), 3.93 (2H, brs) 3.85 (1H, brs), 3.83 (2H, brs), 3.66 (1H, m), 3.57-3.46 (2H, m), 3.37 (1H, m), 3.26 (2H, brs), 2.97 (1H, d, J = 3.0 Hz), 2.43 (1H, brm), 2.33 (1H, brm), 2.27 (1H, brs), 2.22 (1H, dd, J = 2.1, 16.8 Hz), 1.70 (2H, brm), 1.63 (3H, brm), 1.57-1.49 (1H, m), 1.41-1.37 (5H, m), 1.31 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.97 (3H, d, J = 6.7 Hz).
7	1	1		282.6/0.87 (分析条件A) ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.24-7.20 (2H, m), 7.05-7.02 (1H, m), 4.89 (1H, s), 4.69 (1H, s), 4.37-4.26 (5H, m), 4.10-4.05 (2H, m), 3.70-3.66 (1H, m), 3.55-3.51 (2H, m), 3.32 (4H, brs), 2.96 (1H, s), 2.42-2.22 (2H, m), 1.68-1.61 (2H, m), 1.44 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.40-1.25 (2H, m), 1.34 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.09 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.88-0.84 (1H, m).
8	2	2		591.2/0.73 (分析条件A) ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8.26 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.26-7.17 (2H, m), 7.07-6.99 (1H, m), 4.80 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.04-3.90 (2H, m), 3.90-3.81 (2H, m), 3.79 (1H, s), 3.72-3.60 (1H, m), 3.55-3.27 (5H, m), 3.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 2.55-2.42 (3H, m), 2.36-2.24 (1H, m), 1.87 (1H, s), 1.81-1.55 (5H, m), 1.53-1.37 (5H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.07 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz).

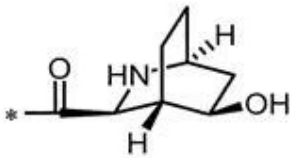
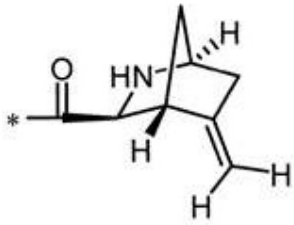
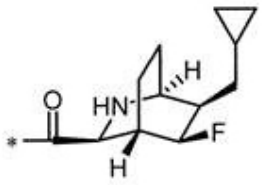
[1242]

9	1	1		563.6/1.51 (分析条件B) ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8.29 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.24-7.19 (2H, m), 7.04-7.00 (1H, m), 4.77 (1H, s), 4.62 (1H, s), 4.43-4.23 (5H, m), 4.06-4.02 (2H, m), 3.70-3.49 (3H, m), 3.32 (4H, brs), 3.13 (1H, s), 2.38-2.28 (2H, m), 1.96 (1H, s), 1.80-1.72 (1H, m), 1.54-1.34 (3H, m), 1.44 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.34 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.09 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 1.00 (3H, d, J = 6.7 Hz).
10	1	1		285.2/0.70 (分析条件A) ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8.27 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.23-7.19 (2H, m), 7.04-7.00 (1H, m), 5.00-4.96 (0.5H, m), 4.85-4.80 (0.5H, m), 4.34-4.24 (5H, m), 4.09-4.03 (2H, m), 3.75 (1H, s), 3.69-3.50 (2H, m), 3.31 (2H, brs), 2.88 (1H, s), 2.06-1.98 (2H, m), 1.77-1.64 (1H, m), 1.52-1.24 (4H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.03 (1H, d, J = 6.1 Hz), 0.99 (3H, d, J = 4.9 Hz).
11	1	1		276.7/ 0.66 (分析条件A) ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8.28 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.24-7.20 (2H, m), 7.04-7.00 (1H, m), 4.39-4.23 (6H, m), 4.08-4.02 (2H, m), 3.70-3.66 (1H, m), 3.54-3.51 (2H, m), 3.41-3.32 (2H, m), 2.74 (1H, s), 1.70-1.33 (9H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.11-1.08 (1H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.7 Hz)
12	2	2		297.1/0.46 (分析条件A) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.33 (1H, s), 7.75 (1H, s), 6.95-6.90 (2H, m), 6.72-6.65 (1H, m), 4.40-4.26 (1H, m), 4.11-3.53 (7H, m), 3.50-3.37 (2H, m), 3.29-

[1243]

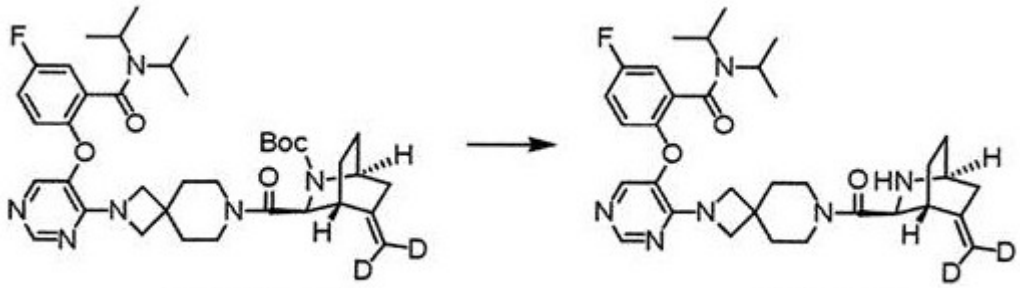
				3.12 (2H, m), 3.05-2.84 (1H, m), 2.50-2.21 (3H, m), 2.11-1.97 (1H, m), 1.90-1.54 (7H, m), 1.47 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.42 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.16-0.99 (6H, m).
13	2	2		622.4/0.53 (分析条件A) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.37 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.02-6.92 (2H, m), 6.76-6.68 (1H, m), 4.21 (1H, s), 4.13-3.65 (9H, m), 3.56-3.41 (3H, m), 3.39-3.22 (2H, m), 2.93-2.82 (1H, m), 2.58-2.41 (2H, m), 2.02-1.89 (1H, m), 1.89-1.59 (7H, m), 1.59-1.40 (7H, m), 1.20-1.04 (6H, m).
14	2	2		651.5/0.57 (分析条件A) ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8.31 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.31-7.23 (2H, m), 7.12-7.05 (1H, m), 5.09-4.89 (1H, m), 4.11-3.85 (5H, m), 3.77-3.65 (1H, m), 3.61-3.44 (3H, m), 3.41-3.23 (3H, m), 2.92 (1H, s), 2.10-1.95 (2H, m), 1.86-1.26 (15H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.82-0.71 (1H, m), 0.51-0.36 (2H, m), 0.18-0.01 (2H, m).
15	1	1		537.4/1.48 (分析条件B) ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8.28 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.23-7.19 (2H, m), 7.03-7.00 (1H, m), 4.39-4.22 (5H, m), 4.01-3.98 (2H, m), 3.69-3.51 (2H, m), 3.35-3.31 (4H, m), 3.06 (1H, s), 2.42 (1H, s), 1.47-0.99 (8H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.7 Hz)
16	2	2		565.7/1.58 (分析条件B) ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8.28 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.26-7.21 (2H, m), 7.05-7.02 (1H, m), 3.98-3.38 (12H, m), 2.53 (1H, s), 1.78-1.58 (8H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.35-1.33 (2H, s), 1.34 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz)

[1244]

17	2	2		595.2/1.47 (分析条件B) ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$)δ: 8.28 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.25-7.22 (2H, m), 7.06-7.04 (1H, m), 4.67 (s, 1H), 4.01-3.86 (5H, m), 3.74 (1H, s), 3.73-3.62 (1H, m), 3.32-3.30 (4H, m), 2.78 (1H, s), 2.10-2.04 (1H, m), 1.80-1.48 (6H, m), 1.44-1.40 (1H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.34 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.26-1.18 (2H, s), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz)
18	2	2		577.0/1.56 (分析条件B) ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$)δ: 8.28 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.25-7.21 (2H, m), 7.05-7.04 (1H, m), 5.01 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.87-3.85 (2H, m), 3.71-3.64 (1H, m), 3.55-3.48 (3H, m), 3.39-3.31 (5H, m), 2.86 (1H, s), 2.14-1.98 (2H, m), 1.77-1.65 (4H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.35-1.32 (3H, m), 1.34 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.86-0.85 (1H, m).
19	2	2		651.4/1.67 (分析条件B) ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$)δ: 8.27 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.25-7.21 (2H, m), 7.07-7.03 (1H, m), 4.55 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.03-3.85 (5H, m), 3.70-3.65 (1H, m), 3.53-3.49 (1H, m), 3.26-3.24 (2H, m), 2.81 (1H, s), 2.04-1.94 (2H, m), 1.71-1.65 (2H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.42-1.32 (2H, m), 1.34 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.19-1.17 (1H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.86-0.85 (1H, m), 0.44-0.42 (2H, m), 0.08-0.04 (2H, m).

[1245] 实施例20:

[1246] 5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-(^{2}H$_2$)亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺

[1247] 

参考实施例 41 实施例 20

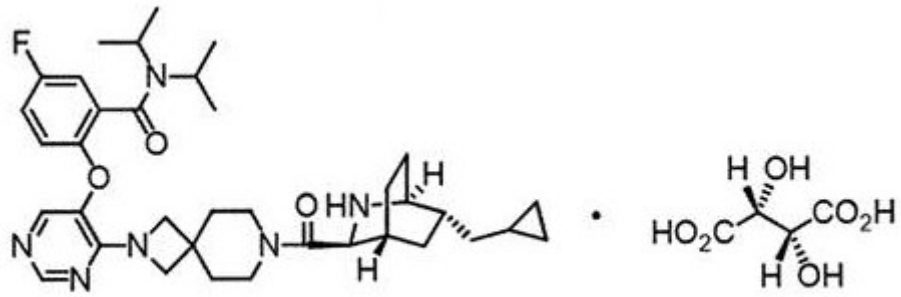
[1248] 根据与实施例1类似的方法通过使用参考实施例41中获得的(1S,3S,4R)-3-[2-(5-{2-[二(丙-2-基)氨基甲酰基]-4-氟苯氧基}嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基]-5-($^{2}H_{2}$)亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-甲酸叔丁酯 (80 mg)制备标题化合物(23 mg)。

[1249] LC-MS; $[M+H]^{+}$ 593.6/Rt (分钟) 0.70 (分析条件A)

[1250] ^{1}H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.27 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 4.1 Hz), 7.26-7.16 (2H, m), 7.03 (1H, m), 4.05-3.90 (总计3H, brs), 3.87 (2H, m), 3.67 (1H, m), 3.57-3.45 (2H, m), 3.45-3.19 (总计3H, m), 3.07 (1H, s), 2.52 (1H, brs), 2.33 (1H, brs), 2.27 (1H, dd, J = 2.5, 17.1 Hz), 1.79-1.60 (总计5H, brm), 1.55 (1H, m), 1.48-1.37 (5H, m), 1.33 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.07 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.4 Hz)。

[1251] 实施例21:

[1252] 2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 单-L(+)-酒石酸盐

[1253] 

实施例 21

[1254] 向实施例4的化合物(0.50 g)在乙酸乙酯/乙醇 (10/1, 11 mL)中的溶液中加入L(+)-酒石酸 (0.11 g),并将混合物在室温搅拌3天。将沉淀的固体过滤,用乙酸乙酯洗涤,并在减压下干燥,以得到标题化合物(0.54 g),为晶体(晶型I)。

[1255] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_{6}) δ: 8.27 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.26-7.18 (2H, m), 7.04 (1H, m), 4.27 (1H, br s), 3.96 (2H, br s), 3.91-3.80 (总计4H, m), 3.67 (1H, m), 3.57-3.43 (3H, m), 3.38 (2H, br s), 3.29 (1H, br s), 1.94 (1H, br s), 1.91-1.78 (3H, m), 1.70 (4H, br m), 1.62-1.20 (总计12H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.1 Hz), 0.97 (3H, d, J = 6.1 Hz), 0.68 (1H, m), 0.40 (2H, m),

0.07 (2H, m).

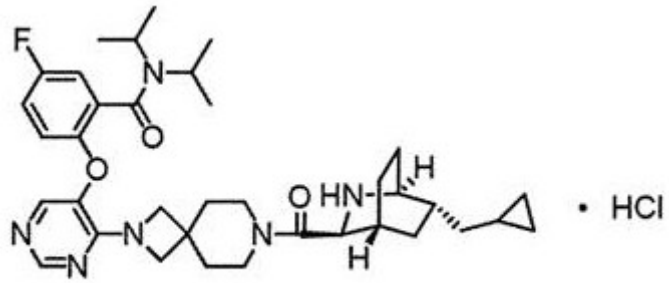
[1256] (晶型I) 粉末X射线衍射图如图1所示。

[1257] 主要衍射峰: 2θ (°) = 5.3, 8.0, 11.2, 13.0, 13.5, 15.9, 16.4, 17.5, 17.9, 18.2, 20.0

[1258] 独特衍射峰: 2θ (°) = 5.3, 11.2, 13.0, 15.9, 17.9, 18.2。

[1259] 实施例22:

[1260] 2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 单盐酸盐

[1261] 

实施例 22

[1262] 向实施例4的化合物(50 mg)在乙酸乙酯(1 mL)中的溶液中加入4 mol/L盐酸/乙酸乙酯(19 μL),并将混合物在室温下搅拌4小时。将沉淀的固体过滤,用乙酸乙酯洗涤,并在减压下干燥,以得到标题化合物(30 mg),为晶体(晶型II)。

[1263] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.27 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.26-7.19 (2H, m), 7.04 (1H, m), 4.36 (1H, br s), 4.07-3.92 (2H, br s), 3.92-3.81 (2H, m), 3.67 (1H, m), 3.61-3.46 (3H, m), 3.45-3.36 (3H, m), 2.00 (1H, br s), 1.96-1.80 (3H, m), 1.79 -1.21 (总计16H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.97 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.68 (1H, m), 0.41 (2H, m), 0.09 (2H, m).

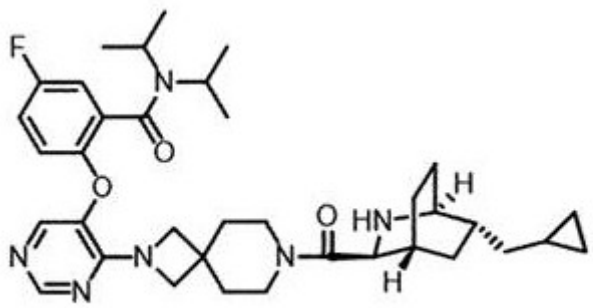
[1264] (晶型II) 粉末X射线衍射图如图2所示。

[1265] 主要衍射峰: 2θ (°) = 5.3, 9.9, 10.6, 11.9, 13.1, 13.6, 15.9, 16.3, 17.9, 18.9, 21.2

[1266] 独特衍射峰: 2θ (°) = 5.3, 9.9, 10.6, 15.9, 16.3, 17.9。

[1267] 实施例23:

[1268] 2-[(4-{7-[(1S,3S,4R,6R)-6-(环丙基甲基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 二盐酸盐

[1269] 

实施例 23

[1270] 向实施例4的化合物(0.50 g)在乙酸乙酯/乙醇(10/1, 11 mL)中的溶液中加入4 mol/L盐酸/乙酸乙酯(0.38 mL),并将混合物在室温搅拌3天。将沉淀的固体过滤,用乙酸乙酯洗涤,并在减压下干燥以得到实施例4的化合物的二盐酸盐(0.49 g),为晶体(晶型III)。

[1271] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.22 (1H, br s), 8.53 (1H, s), 8.03 (1H, br d, J = 12.8 Hz), 7.85 (1H, br s), 7.36-7.25 (3H, m), 4.40 (1H, br s), 4.34-3.97 (总计4H, br m), 3.67 (1H, m), 3.59-3.47 (3H, m), 3.46-3.37 (3H, m), 2.01 (1H, br s), 1.96-1.82 (3H, m), 1.75 (4H, br s), 1.66-1.27 (总计12H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.93 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.67 (1H, m), 0.40 (2H, m), 0.10 (2H, m)。

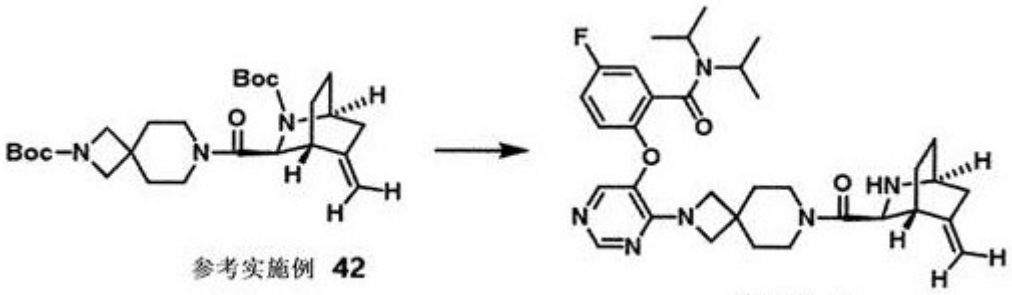
[1272] (晶型III) 粉末X射线衍射图如图3所示。

[1273] 主要衍射峰: 2θ (°) = 4.3, 7.0, 9.9, 10.6, 11.8, 15.2, 15.5, 15.9, 16.5, 16.8, 17.9

[1274] 独特衍射峰: 2θ (°) = 4.3, 7.0, 10.6, 15.9, 16.5, 16.8。

[1275] 实施例6:

[1276] 5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺

[1277] 

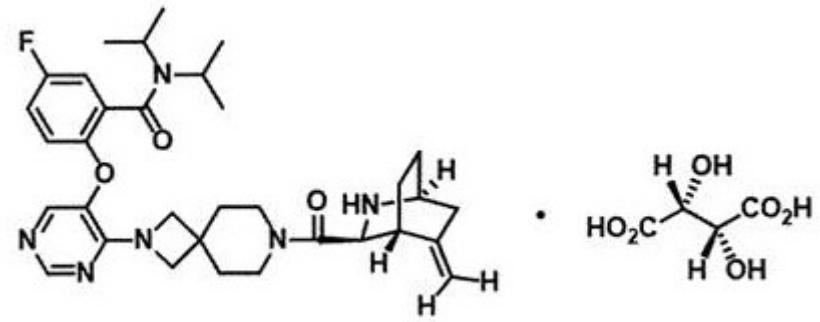
参考实施例 42 实施例 6

[1278] 实施例6也可以通过以下程序制备。在室温下向参考实施例42中获得的7-[(1S,3S,4R)-2-(叔丁氧基羰基)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯 (7.0 g)在氯仿 (11 mL)中的溶液中逐滴加入TFA (11 mL),并将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,用乙腈(70 mL)稀释,并在冰冷却下向其中逐滴加入5 mol/L的氢氧化钠水溶液(28 mL)。向其中加入参考实施例1中获得的2-[(4-氯嘧啶-5-基)氧基]-5-氟-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 (4.9 g),并将混合物在室温搅拌5小时。向反应中加入水(200 mL),并将沉淀的固体过滤,并用水洗涤。将固体在减压下

干燥,以得到标题化合物(7.3 g)。

[1279] 实施例24:

[1280] 5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 单-L(+)-酒石酸盐

[1281] 

实施例 24

[1282] 向实施例6的化合物(2.0 g)在THF (5 mL)中的溶液中加入L(+)-酒石酸 (0.48 g),并在60℃下搅拌混合物1小时。冷却后,将沉淀的固体过滤,用乙酸乙酯洗涤,并在减压下干燥以得到标题化合物(2.0 g),为晶体(晶型IV)。

[1283] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.28 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.26-7.17 (2H, m), 7.02 (1H, m), 5.08 (1H, s), 4.85 (1H, s), 4.32 (1H, s), 4.06-3.83 (总计6H, m), 3.68 (1H, m), 3.63-3.39 (总计4H, m), 3.32 (2H, br s), 2.66 (1H, m), 2.54 (1H, br s), 2.39 (1H, m), 1.91-1.64 (总计5H, m), 1.60-1.47 (3H, m), 1.42 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.9 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.4 Hz)。

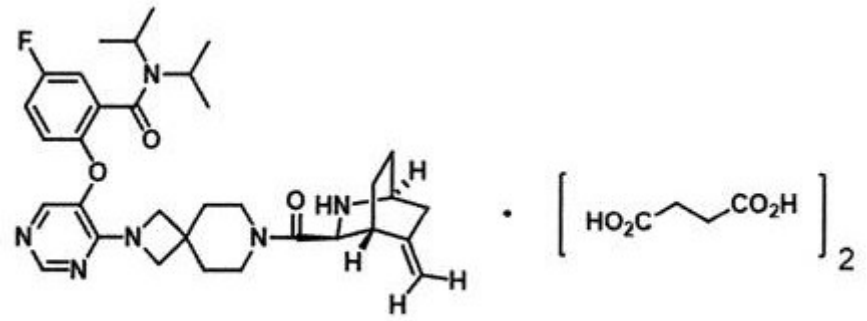
[1284] (晶型IV) 粉末X射线衍射图如图4所示。

[1285] 主要衍射峰: 2θ (°) = 5.1, 6.3, 9.0, 10.5, 12.3, 12.6, 13.3, 15.3, 17.1, 17.2, 18.0

[1286] 独特衍射峰: 2θ (°) = 5.1, 6.3, 9.0, 15.3, 17.2, 18.0。

[1287] 实施例25:

[1288] 5-氟-2-[(4-{7-[(1S,3S,4R)-5-亚甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羰基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基}嘧啶-5-基)氧基]-N,N-二(丙-2-基)苯甲酰胺 二琥珀酸盐

[1289] 

实施例 25

[1290] 向实施例6的化合物(2.0 g)在乙酸乙酯(8 mL)中的溶液中加入琥珀酸(0.78 g),

并将混合物在60℃下搅拌1小时。冷却后，将沉淀的固体过滤，用乙酸乙酯洗涤，并在减压下干燥以得到标题化合物(1.9 g)，为晶体(晶型V)。

[1291] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.27 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.25-7.18 (2H, m), 7.06 (1H, m), 5.03 (1H, s), 4.81 (1H, s), 4.81 (1H, s), 3.96 (2H, br s), 3.87 (2H, br d, J = 9.1 Hz), 3.68 (1H, m), 3.60-3.37 (总计3H, m), 3.31 (3H, br s), 2.59 (1H, br d, J = 17.4 Hz), 2.47 (1H, br s), 2.40-2.27 (总计9H, m), 1.85-1.62 (总计5H, m), 1.57-1.45 (总计3H, m), 1.42 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.9 Hz)。

[1292] (晶型V) 粉末X射线衍射图如图5所示。

[1293] 主要衍射峰: 2θ (°) = 4.9, 8.1, 8.6, 9.8, 13.9, 14.5, 17.2, 17.8, 18.4, 19.0, 20.5

[1294] 独特衍射峰: 2θ (°) = 8.1, 8.6, 9.8, 14.5, 17.2, 17.8, 18.4。

[1295] 测试

[1296] 测试1:评价抑制Menin-MLL结合的测试

[1297] 用测定缓冲液(25 mmol/L HEPES,150 mmol/L NaCl,1 mmol/L二硫苏糖醇,0.5% (w/v) Tween 80,0.3% (w/v) BSA,0.3% (w/v)脱脂乳)稀释其中在N-末端插入6 x His标签和HA标签并在C-末端插入myc标签的$Menin_{1-615}$(下文中称为$His\text{-}Menin_{1-615}$)以将最终浓度调节至30 nmol/L。还用测定缓冲液稀释测试化合物以将测试化合物的各浓度调节到0.005至5μmol/L。将制备的$His\text{-}Menin_{1-615}$和测试化合物分别以2 μL/孔和6 μL/孔加入到遮光384孔低容量板(Corning, #4514)中，并用遮光罩(Corning, #3935)覆盖板，并在室温下孵育3小时。在孵育后，将其中在C-末端插入FLAG标签的MLL_{1-172}(MLL_{1-172}-FLAG)单独用测定缓冲液稀释以将最终浓度调节至50 nmol/L。将制备的MLL_{1-172}-FLAG以2 μL/孔加入到上述板中，并用遮光罩覆盖板，并在室温下孵育1小时。

[1298] 然后，用抗体稀释缓冲液(50 mmol/L Tris,150 mmol/L NaCl,800 mmol/L KF,pH 7.4)稀释抗-6HIS-d2抗体(cisbio,61HISDLA)和抗-FLAGM2-K抗体(cisbio,61FG2KLA)以将最终浓度调节至1.4 μg/mL，以制备抗体混合物。将制备的抗体混合物以10 μL/孔加入到上述板中，并用罩覆盖板，并在4℃下孵育17至24小时。在孵育后，用RUBYstar(BMG LABTECH)检测信号。由下式计算各测试化合物浓度下的结合抑制率(%)，并获得IC_{50}值，其对应于结合抑制率为50%时的测试化合物浓度。

[1299] 结合抑制率(%)= {1-(A-C)/(B-C)}×100

[1300] A:在存在测试化合物的情况下的信号

[1301] B:阴性对照(在不存在测试化合物的情况下)的信号

[1302] C:阳性对照(在存在显示出100%抑制比率的浓度下的已知化合物的情况下)的信号。

[1303] 测试1中的评价结果显示在下表中。

[1304]

实施例	HTRF IC_{50} (nM)	实施例	HTRF IC_{50} (nM)
1	5.3	11	7.0
2	-	12	-
3	<3.0	13	-
4	7.1	14	-
5	4.1	15	-
6	<3.0	16	-
7	<3.0	17	-
8	7.9	18	-
9	6.2	19	-
10	<3.0	20	-

[1305] 如上表所示,实施例1、3、4、5、6、7、8、9、10和11的化合物显示出强效的Menin-MLL结合抑制活性。其中,实施例3、6、7和10的化合物显示出特别强效的Menin-MLL结合抑制活性。

[1306] 测试2:评价抑制细胞增殖的测试

[1307] RS4;11细胞获自美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection,ATCC)。细胞在含有10%的胎牛血清和1%的青霉素/链霉素的RPMI 1640培养基中在5% CO_2的存在下在37℃下进行培养。MOLM-13细胞单独获自DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH)。细胞在含有20%的胎牛血清和1%的青霉素/链霉素的RPMI 1640培养基中在5% CO_2的存在下在37℃下进行培养。

[1308] 将细胞以2000个细胞/孔铺板到96孔板中,向其中加入各测试化合物以将DMSO的最终浓度调节至0.1%的DMSO,并将细胞培养7天。在培养后,用PrestoBlue™细胞活力试剂(Invitrogen, A13261)计算细胞活力。由存活率曲线计算IC_{50}值,其对应于细胞增殖抑制率为50%时的测试化合物浓度。

[1309] 测试2中的评价结果显示在下表中。

[1310]

实施例	IC_{50} (μM)		实施例	IC_{50} (μM)	
	RS4; 11	MOLM-13		RS4; 11	MOLM-13
1	<0.01	0.02	11	0.02	0.03
2	0.87	0.81	12	0.25	0.25
3	0.03	0.01	13	2.40	>3.00
4	0.04	0.07	14	0.02	0.04
5	0.02	0.03	15	0.02	0.02
6	0.02	0.03	16	0.03	0.04
7	0.01	0.03	17	>3.00	1.60
8	0.09	0.11	18	0.02	0.04
9	0.08	0.08	19	<0.01	<0.01
10	0.02	0.03	20	-	<0.03

[1311] 如上表所示,实施例1、3、4、5、6、7、8、9、10、11、14、15、16、18、19和20的化合物显示

出强效的细胞增殖抑制活性。

[1312] 测试3:用测试化合物抑制mRNA转录的测试

[1313] MV4;11细胞获自美国典型培养物保藏中心(ATCC)。细胞在含有10%的胎牛血清和1%的青霉素/链霉素的RPMI 1640培养基中在5% CO_2的存在下在37℃下进行培养。向MV4;11细胞中加入各测试化合物,以将最终浓度调节至1 μmol/L,并且将细胞在5% CO_2的存在下在37℃下培养20至24小时。在孵育后,用RNeasy™ Mini Kit(QIAGEN, 74106)从细胞中提取总RNA,并用Superscript™ VILO™ cDNA Synthesis Kit(Invitrogen, #11754250)合成cDNA。通过使用TaqMan™ Gene Expression Master Mix(Applied Biosystems, 4369016)和TaqMan™探针(Applied Biosystems),用7900HT(Applied Biosystems)由获得的cDNA量化mRNA的表达水平。用GAPDH的mRNA的表达水平来拟合每种获得的基因(MEIS1和HOXA9)的表达水平。

[1314] 测试3中的评价结果显示在下表中。

[1315]

实施例	mRNA, 1μM (%对照)	
	MEIS1	HOXA9
1	11.8	40.2
2	-	-
3	11.9	39.6
4	18.0	43.7
5	15.5	42.6
6	15.1	39.3
7	12.7	37.9
8	17.1	40.1
9	17.0	41.2
10	13.3	37.4

[1316]

11	13.1	36.5
12	-	-
13	-	-
14	-	-
15	-	-
16	-	-
17	-	-
18	-	-
19	-	-
20	-	-

[1317] 实施例1、3、4、5、6、7、8、9、10和11的化合物显示出由Menin和MLL融合蛋白的结合抑制导致的mRNA转录抑制活性。实施例5的化合物尤其显示出优异的细胞增殖抑制活性。

[1318] 测试4: hERG抑制的测试

[1319] 向稳定表达hERG(人类Ether-a-go-go相关基因)的培养的CHO细胞株中加入各测试化合物,以将最终浓度调节至DMSO的0.0135%至0.5%。用QPatch HT (Sophion Inc.)测量

hERG电流，并计算各测试化合物抑制50% hERG电流时的浓度(IC_{50}值；μM)。

[1320] 根据测试实施例4测试实施例的化合物。并且，通过将测试实施例4中获得的抑制50% hERG电流的化合物浓度除以测试实施例2中获得的抑制50% RS4；11细胞增殖的化合物浓度来计算hERG/RS4；11。结果显示在下表中。

[1321]

实施例	hERG 抑制 IC_{50} (μM)	hERG/RS4；11	实施例	hERG 抑制 IC_{50} (μM)	hERG/RS4；11
1	4.0	>400	11	>10	>500
2	11.8	13.6	12	>100	>400
3	6.2	620	13	-	-
4	5.8	145	14	11.7	557
5	7.9	395	15	>100	>6250
6	51.9	2595	16	>100	>3571
7	>100	>10000	17	>100	-
8	12.3	137	18	46.1	>2095
9	>10	>125	19	6.9	>690
10	>10	>500	20	74.8	-

[1322] 如上表所示，在实施例1、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、15、16、18和19的化合物中，在抑制50% RS4；11细胞增殖的浓度与抑制50% hERG电流的浓度之间存在超过100倍的差距。尤其是已证实在实施例6、7、15、16和18的化合物中在抑制50% RS4；11细胞增殖的浓度与抑制50% hERG电流的浓度之间存在超过1000倍的优异差距。

[1323] 工业实用性

[1324] 本发明的化合物可以抑制MLL融合蛋白与menin的结合以提供抗肿瘤作用。

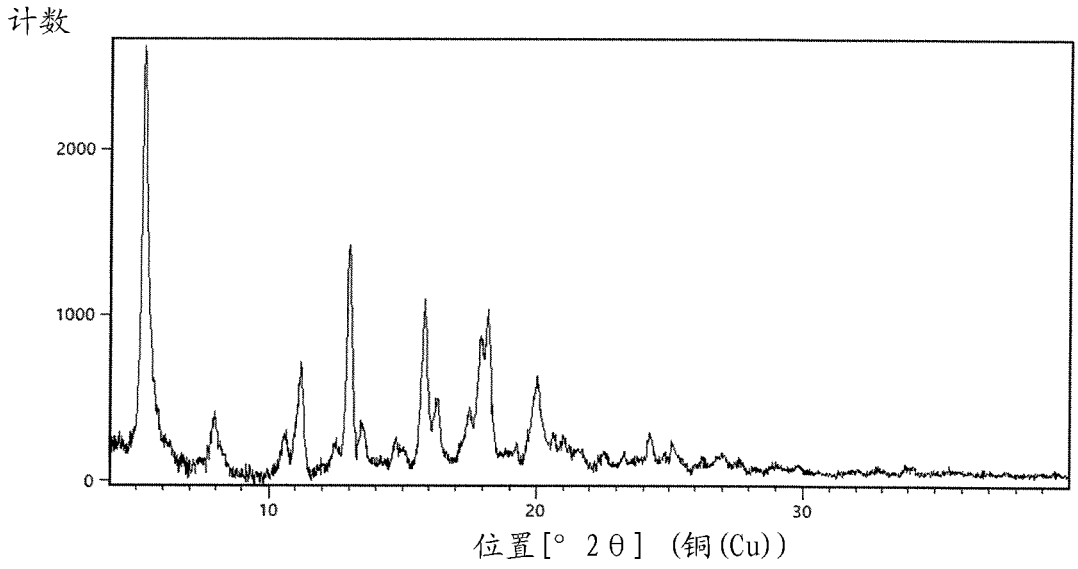


图 1

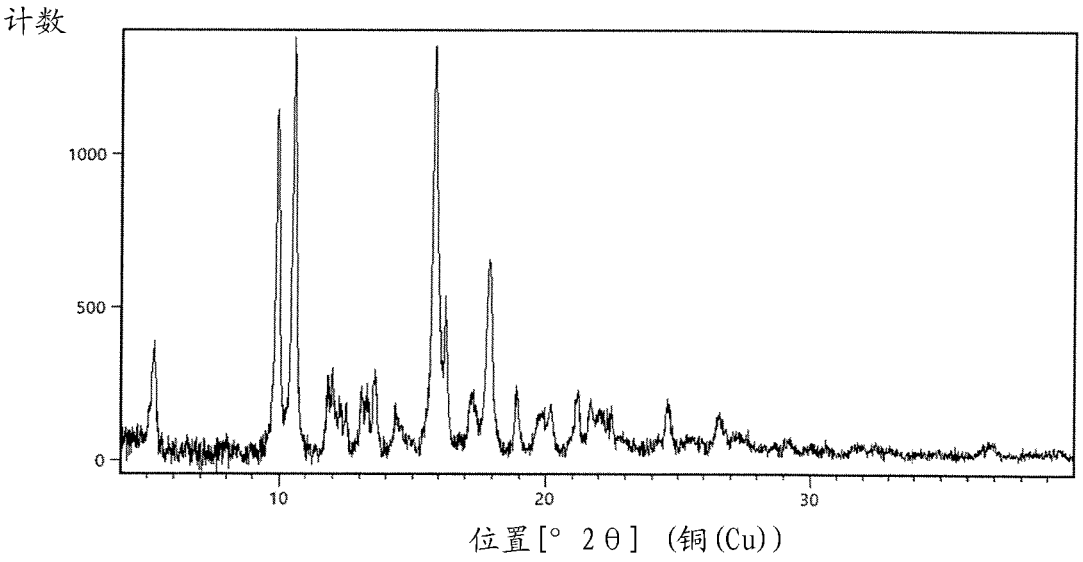


图 2

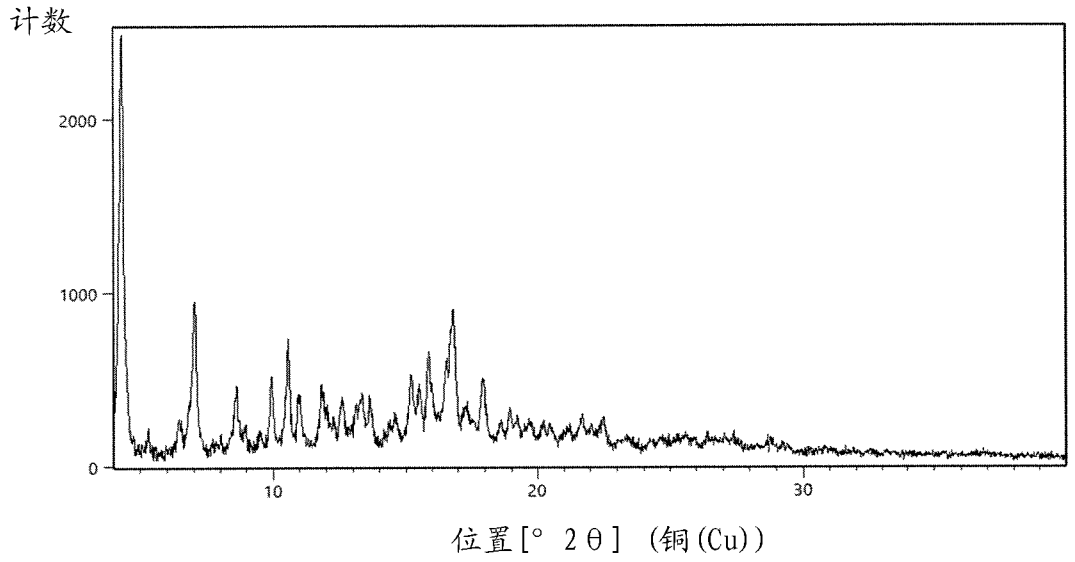


图 3

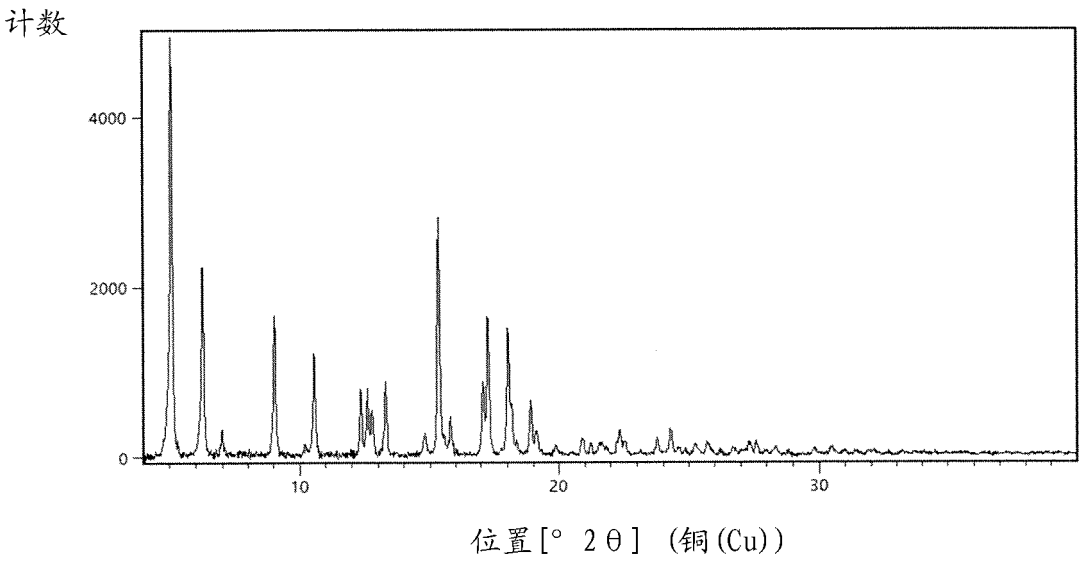


图 4

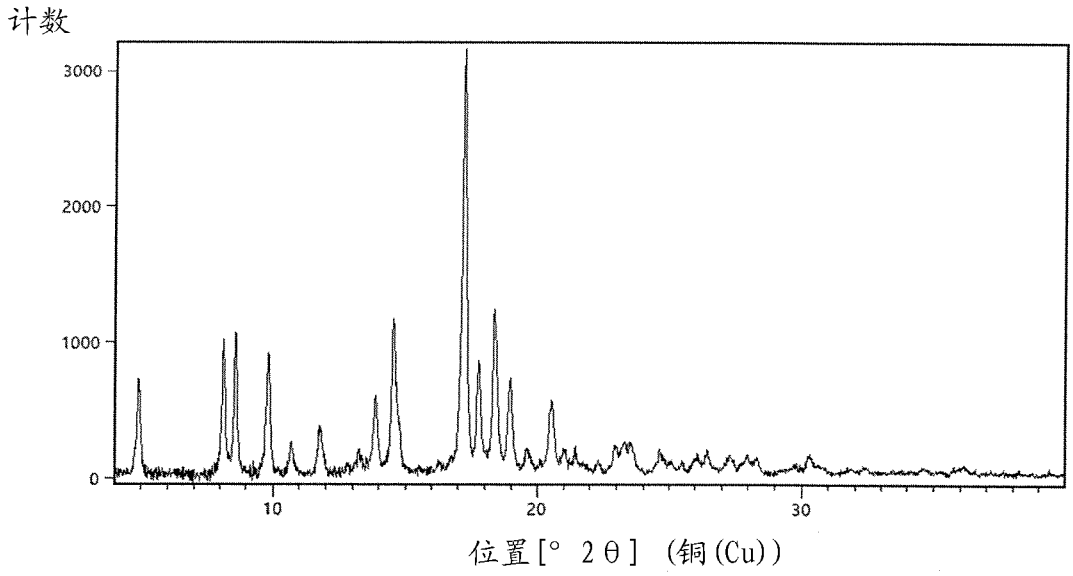


图 5