



(10) 授权公告号 CN 113874350 B

(45) 授权公告日 2024.08.06

(21) 申请号 202080027716.4

(22) 申请日 2020.04.16

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113874350 A

(43) 申请公布日 2021.12.31

(30) 优先权数据
62/836019 2019.04.18 US
62/946191 2019.12.10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.10.09

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/028579 2020.04.16

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/214853 EN 2020.10.22

(73) 专利权人 尼坎治疗公司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 傅继平 娄焱 何一刚

(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 张宇腾 彭昶

(51) Int.Cl.
C07C 255/54 (2006.01)
C07D 213/65 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 105530923 A, 2016.04.27
WO 2018031680 A1, 2018.02.15

审查员 蒋薇薇

权利要求书6页 说明书86页 附图1页

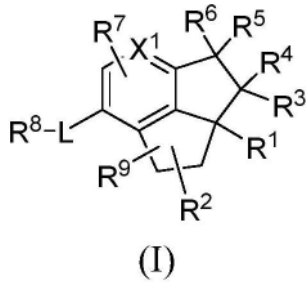
(54) 发明名称

作为缺氧可诱导因子-2(α)抑制剂的四氢-1H-环戊二烯并[CD]茛苳衍生物

(57) 摘要

本披露提供了某些四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛苳化合物,其是缺氧可诱导因子2 α (HIF-2 α)抑制剂并且因此可用于治疗可通过抑制HIF-2 α 来治疗的疾病。还提供了含有此类化合物的药物组合物以及用于制备此类化合物的方法。

1. 一种具有式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

X^1 是 CH;

R^1 是羟基或氨基;

R^2 是氢、氘或 C_1-C_6 烷基;

R^3 和 R^4 独立地是氢、氘或卤代;

R^5 是氢、氘、卤代或羟基;

R^6 是氢、氘或卤代; 或者

R^5 和 R^6 与其所附接的碳一起形成 $>C=O$ 或 C_2-C_6 烷基二烯基;

R^7 是氢或氘;

L 是 O;

R^8 是苯基或 5 元或 6 元杂芳基, 其中苯基或 5 元或 6 元杂芳基经 R^a 、 R^b 和 R^c 取代, 该 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自氢、卤代和氰基;

R^9 是氢、 C_1-C_6 烷基、羟基或卤代; 或者

当 R^9 和 R^2 附接至相同碳原子时, 它们可组合形成氧代、 C_2-C_6 烷基二烯基或 3 至 6 元环亚烷基,

条件是式 (I) 的化合物不是 3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-1,2a-二羟基-1-甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈。

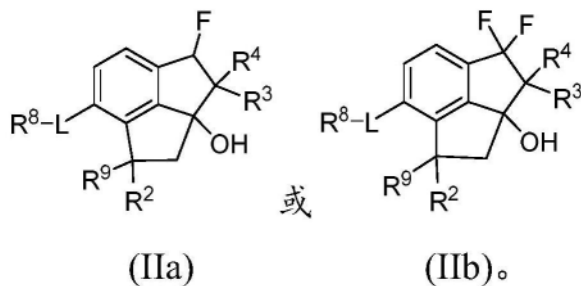
2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R^3 和 R^4 独立地是卤代; 或

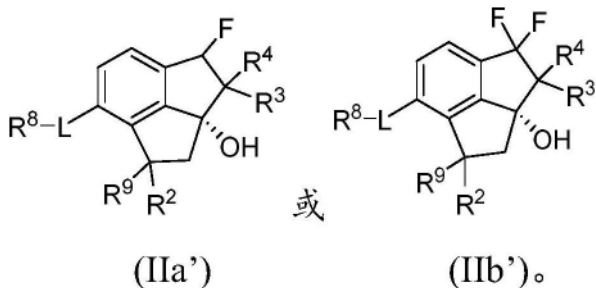
R^3 是卤代并且 R^4 是氢。

3. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 是羟基。

4. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其具有式 (IIa) 或 (IIb) 的结构:



5. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其具有式 (IIa') 或 (IIb') 的结构:



6. 如权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³是氟并且R⁴是氢。

7. 如权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³和R⁴是氟。

8. 如权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁸是经R^a、R^b和R^c取代的苯基,该R^a、R^b和R^c独立地选自氢、卤代和氰基。

9. 如权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁸是3-氯-5-氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氰基-5-氟苯基、3-氯-5-氰基苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氰基苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2,6-二氟苯基、3,4,5-三氟苯基、3,4-二氟苯基或3-氰基-4-氟苯基。

10. 如权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁸是经R^a、R^b和R^c取代的5元或6元杂芳基,该R^a、R^b和R^c独立地选自氢、卤代和氰基。

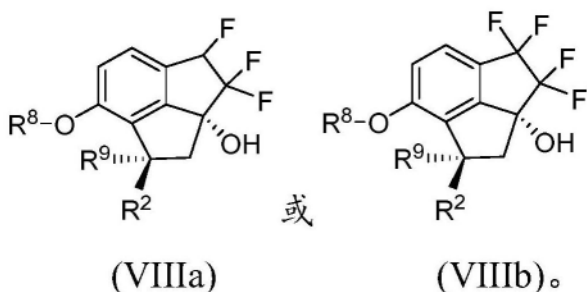
11. 如权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁸是经R^a、R^b和R^c取代的5元或6元杂芳基,其中R^a和R^b独立地选自氢、卤代和氰基,并且R^c选自氢和卤代。

12. 如权利要求1至11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²是氢,并且R⁹是氢、甲基、乙基、卤代或羟基。

13. 如权利要求1至11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²和R⁹附接至相同碳原子并且与其所附接的碳原子一起形成>C=O并且附接至环碳原子,该环碳原子与附接至R¹的环碳是间位。

14. 如权利要求1至11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²和R⁹附接至相同碳原子并且与其所附接的碳原子一起形成烷基二烯基并且附接至环碳原子,该环碳原子与附接至R¹的环碳是间位。

15. 如权利要求5的化合物或其药学上可接受的盐,其具有式(VIIIa)或(VIIIb)的结构:



16. 如权利要求15所述的化合物或其药学上可接受的盐,其具有式(VIIIb)的结构,其中R²是氢并且R⁹是氢、氟或甲基。

17. 如权利要求1所述的化合物,该化合物选自:

3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-亚甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-

7-基)氧基)苯甲腈;

3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈;

3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-1,2a-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈;

3-氟-5-((1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈;

3-氟-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈;

3-氟-5-(((1R,2aS)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈;

3-氟-5-(((1R,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈;

1,3,3,4,4-五氟-7-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-1,2,3,4-四氢-2aH-环戊二烯并[cd]茛-2a-醇;

3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢螺[环戊二烯并[cd]-茛-1,1'-环丙烷]-7-基)氧基)苯甲腈;

3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈;

3-氟-5-((1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-1-甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈;

3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈;

3-((2a-氨基-1,3,3,4,4-五氟-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)-5-氟苯甲腈;

(R)-3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-亚甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈;

(S)-3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-亚甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈;

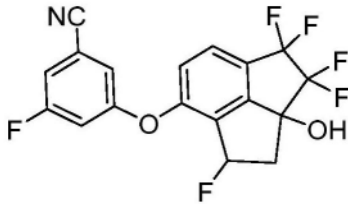
(R)-3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈;和

3-氟-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-四氟-1,2a-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈;或者

其药学上可接受的盐。

18. 如权利要求1所述的化合物,该化合物选自:

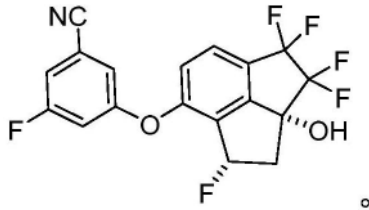
根据以下结构的3-氟-5-((1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈:



以及

其药学上可接受的盐。

19. 根据以下结构的化合物3-氟-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)-苯甲腈:



20. 一种如权利要求19所述的化合物的晶型A多晶型物,其具有包含在角位置15.8和18.6处的峰的X-射线粉末衍射图,其中这些角位置可以变化 $\pm 0.2^\circ 2\theta$,这是通过X-射线粉末衍射法,使用1.5418 Å的X-射线波长所测量的。

21. 如权利要求20所述的晶型A多晶型物,其中该A型多晶型物X-射线粉末衍射图包含在角位置15.8、18.6和20.1处的峰,其中这些角位置可以变化 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

22. 如权利要求20所述的晶型A多晶型物,其中该A型多晶型物X-射线粉末衍射图包含在角位置12.9、15.8、18.6和20.1处的峰,其中这些角位置可以变化 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

23. 如权利要求20所述的晶型A多晶型物,其中该A型多晶型物X-射线粉末衍射图包含在角位置11.4、12.9、15.8、18.6和20.1处的峰,其中这些角位置可以变化 $\pm 0.2^\circ \theta$ 。

24. 一种如权利要求20所述的化合物的晶型A多晶型物,其具有包含基本上如图1中所示的角位置处的峰的X-射线粉末衍射图。

25. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求19所述的化合物,或包含如权利要求20至24中任一项所述的晶型A多晶型物;以及药学上可接受的赋形剂。

26. 如权利要求1至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或如权利要求19所述的化合物,或如权利要求20至24中任一项所述的晶型A多晶型物在制备用于治疗患者的癌症、发炎性疾病、肝病、铁超负荷或肺病的药物中的用途。

27. 如权利要求26所述的用途,其中该疾病是癌症,并且如权利要求1至18所述的化合物或其药学上可接受的盐,或如权利要求19所述的化合物,或如权利要求20至24中任一项所述的晶型A多晶型物可以任选地与至少一种其他抗癌剂组合使用。

28. 如权利要求27所述的用途,其中该癌症选自肾癌、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、副神经节瘤、嗜铬细胞瘤、胰腺神经内分泌瘤、肝癌、结肠直肠癌、生长抑素瘤、成血管细胞瘤、胃肠道间质瘤、垂体瘤、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、红细胞增多症、视网膜癌、希佩尔-林道疾病、星形细胞瘤、肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、乳腺癌、宫颈癌、头颈癌、卵巢癌、前列腺癌、食管鳞状细胞癌和子宫肌瘤。

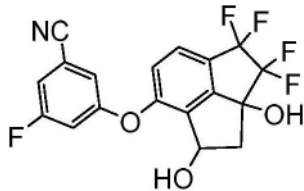
29. 如权利要求26所述的用途,其中该疾病是选自肾癌、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、副神经节瘤、嗜铬细胞瘤、胰腺神经内分泌瘤、肝癌、结肠直肠癌、生长抑素瘤、成血管细胞瘤、胃肠道间质瘤、垂体瘤、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、红细胞增多症、视网膜癌、希佩尔-林道疾病、星形细胞瘤、肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、乳腺癌、宫颈癌、头颈癌、卵巢癌、前列腺癌、食管鳞状细胞癌和子宫肌瘤的癌症。

30. 如权利要求28所述的用途,其中所述癌症是透明细胞肾细胞癌或肝细胞癌。

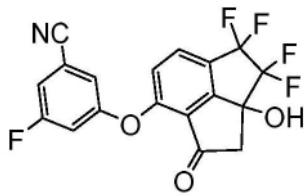
31. 如权利要求29所述的用途,其中所述癌症是透明细胞肾细胞癌或肝细胞癌。

32. 如权利要求27、28或30中任一项所述的用途,其中所述至少一种其他抗癌剂选自舒尼替尼、索拉非尼、瑞戈非尼、乐伐替尼、凡德他尼、卡博替尼、阿西替尼、阿柏西普、贝伐单抗、帕唑帕尼、雷帕霉素(西罗莫司)、坦罗莫司、依维莫司、XL388、XL765、AZD2013、PF04691502、PKI-587、BEZ235、GDC0349 (atezolizumab)、MED14736 (德瓦鲁单抗)、玻玛西尼、帕博西尼及瑞博西尼。

33. 制备具有下式的化合物的方法:



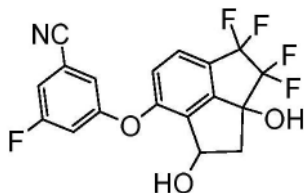
其包括用适合的还原剂处理具有下式的化合物:



34. 制备具有下式的化合物的方法:



其包括用适合的氟化剂处理具有下式的化合物:



35. 一种由组合物制备3-氟-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈的晶型A多晶型物的方法,该方法包括:

a) 使3-氟-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈与选自由以下组成的组的一或多种溶剂接触:正戊醇、庚烷、甲醇(MeOH)、异丙醇(IPA)、甲基叔丁基醚(MTBE)、乙酸乙酯(EtOAc)、乙酸异丙酯(IPAc)、甲

苯、丙酮、乙腈 (ACN)、1,4-二噁烷及乙醇 (EtOH)；在选自约室温至约60°C的温度下；

b) 将混合物冷却至约室温；以及

c) 从该混合物过滤3-氟-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈的晶型A多晶型物；

其中该晶型A多晶型物具有包含在角位置15.8和18.6处的峰的X-射线粉末衍射图，其中这些角位置可以变化 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ，这是通过X-射线粉末衍射法，使用1.5418 Å的X-射线波长所测量的。

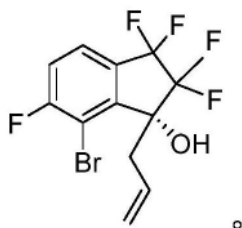
36. 权利要求17的化合物，其选自：

(R)-3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-亚甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈；

(R)-3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈；和

3-氟-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-四氟-1,2a-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈。

37. 化合物，其为：



作为缺氧可诱导因子-2(α)抑制剂的四氢-1H-环戊二烯并 [CD]茛苳衍生物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是要求2019年4月18日提交的美国临时申请号62/836,019和2019年12月10日提交的美国临时申请号62/946,191的权益的国际申请,将其内容通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0003] 本披露提供了某些四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛苳化合物,其是缺氧可诱导因子2 α (HIF-2 α)抑制剂并且因此可用于治疗可通过抑制HIF-2 α 来治疗的疾病。还提供了含有此类化合物的药物组合物以及用于制备此类化合物的方法。

背景技术

[0004] 缺氧是生理学及病理学过程两者的重要调节因子,这些过程包括各种类型的癌症、肝病(如非酒精性脂肪性肝炎(NASH))、发炎性疾病(如发炎性肠病(IBD))、肺病(如肺动脉高压(PAH))及铁负荷障碍。

[0005] 众所周知,缺氧会驱动癌症进展并且与患者预后不良、对化疗及放射治疗的抗性相关。随着过去数十年于阐明使细胞能适应慢性缺氧的分子机制中的进展,对开发可以有效阻断肿瘤中的缺氧响应途径的药物存在强烈的关注。在已经被开发作为治疗癌症的治疗靶标且涉及缺氧响应的信号传导模块中,HIF- α 蛋白质继续吸引关注,因为它们提供广泛抑制肿瘤及肿瘤微环境二者内的下游缺氧效应的可能性。因此,直接靶向HIF- α 蛋白质提供在多条战线攻击肿瘤的令人兴奋的机会(参见Keith等人,Nature Rev.Cancer[癌症自然评论]12:9-22,2012)。

[0006] 缺氧可诱导因子(HIF-1 α 及HIF-2 α)是缺氧途径中的关键转录因子,因此用作治疗性干预的有吸引力的靶标。HIF- α 蛋白质的半衰期由细胞内的氧化状态紧密调节。在常氧条件下,HIF特异性脯氨酰基-羟化酶(PHD)将HIF蛋白质上的特定脯氨酸残基羟化,这些蛋白质然后通过肿瘤抑制因子von Hippel-Lindau(VHL)识别。VHL的结合进一步募集靶向HIF- α 蛋白质的E3泛素-连接酶复合物用于蛋白酶体介导的降解。在缺氧条件下,当PHD受抑制(因为其需要氧来起作用)时,HIF- α 蛋白质累积并且进入细胞核以积极驱动基因表达。此外,导致VHL功能丧失的VHL基因的遗传突变会导致组成型活性的HIF- α 蛋白质,与氧含量无关。在活化后,这些转录因子刺激基因的表达,这些基因共同调节无氧代谢、血管生成、细胞增殖、细胞生存、细胞外基质重塑、pH体内稳态、氨基酸及核苷酸代谢及基因组不稳定性。

[0007] HIF-1 α 及HIF-2 α 二者与HIF-1 β (还称为ARNT:芳烃受体核转位子)二聚,并且该二聚体随后结合至靶基因上的缺氧应答元件(HRE)。HIF-1 β 的表达独立于VHL状态的氧含量,因此,复合物的转录活性主要由HIF- α 蛋白质的可利用性控制。HIF-1 α 及HIF-2 α 在其组织分布、对缺氧的敏感性、活化时程及靶基因特异性中不同(Hu等人,Mol.Cell Biol.[分子和细胞生物学]23:9361-9374,2003及Keith等人,Nature Rev.Cancer[癌症自然评论]12:9-22,

2012)。然而HIF-1 α mRNA是普遍表达,HIF-2 α mRNA的表达主要见于肾纤维母细胞、肝细胞及肠腔上皮细胞中。除了HIF-2 α 外,在正常组织中未检测到任一HIF- α ,该HIF-2 α 在巨噬细胞中表达(参见Talks等人,Am. J. Pathol. [美国病理学杂志]157:411-421,2000)。响应于缺氧,HIF-1 α 展示短暂急性转录响应。相比之下,HIF-2 α 呈现更延长的转录效应。此外,HIF-2 α 在适度缺氧条件(如末端毛细血管中遇到的那些)下具有比HIF-1 α 更大的转录活性(参见Holmquist-Menge/bier等人,Cancer Cell [癌症细胞]10:413-423,2006)。虽然一些缺氧调节基因通过HIF-1 α 及HIF-2 α 二者调节,但是某些基因仅对特异性HIF- α 蛋白质反应。例如,乳酸脱氢酶A(LDHA)、磷酸甘油酸酯激酶(PGK)及丙酮酸脱氢酶激酶1(PDK1)大多数由HIF-1 α 控制,而Oct-4及红细胞生成素(EPO)专门由HIF-2 α 调节。

[0008] 一般而言,HIF- α 蛋白质对基因转录的相对贡献是细胞类型特异性及疾病特异性。事实上,有报道支持HIF- α 蛋白质在肿瘤发生中起着相矛盾的作用。一个实例是HIF- α 对MYC的调节,该MYC为重要转录因子并且在人类癌症中频繁过表达。已显示,HIF-2 α 活化增加MYC转录活性,而HIF-1 α 抑制MYC活性。因此,在MYC驱动的肿瘤中,HIF-2 α 抑制会减少增殖,而HIF-1 α 抑制会增加生长(参见Gordan等人,Cancer Cell [癌症细胞]11:335-347,2007及Koshiji等人,EMBO J. [欧洲分子生物学学会杂志]23:1949-1956,2004)。因此,需要识别特异性抑制HIF-2 α 活性的小分子。此外,证实HIF-2 α 是具有VHL缺乏的透明细胞肾细胞癌(ccRCC)及若干其他假缺氧肿瘤的重要驱动者,这些假缺氧肿瘤包括但不限于胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、生长抑素瘤、平滑肌瘤/平滑肌肉瘤、红细胞增多症及视网膜异常等。因此,相比于泛HIF- α 抑制剂,HIF-2 α 抑制剂将提供具有有限毒性的治疗效益。

[0009] 除了于调节肿瘤细胞(例如ccRCC)中的生长促进基因中的直接作用外,HIF-2 α 还介导缺氧对肿瘤微环境的免疫抑制效应。已经在髓系细胞中检测到HIF-2 α 的表达,并且已经在各种人类癌症中容易检测到HIF-2 α 蛋白质的累积(参见Talks KL等人,Am J Pathol. [美国病理学杂志]2000;157(2):411-421)。HIF-2 α 在肿瘤相关巨噬细胞(TAM)中的过表达与高级别人类肿瘤相关并且与不良预后相关。机构上,HIF-2 α 促进巨噬细胞极化成免疫抑制M2表型并且增强肿瘤相关联巨噬细胞的迁移及侵袭(参见Imtiyaz HZ等人,J Clin Invest. [临床研究杂志]2010;120(8):2699-2714)。此外,HIF-2 α 可以通过调节关键信号传导调节因子(如腺苷A2B/A2A受体和精氨酸酶)的表达,间接促进其他免疫抑制途径(例如,腺苷和精氨酸酶等)。这些数据表明,HIF-2 α 可以是作为单药剂或与其他治疗剂(例如免疫疗法)组合用于治疗更宽范围的炎性障碍及癌症的潜在治疗靶标。

[0010] 由于HIF- α 蛋白在调节对氧含量变化的生理响应方面的作用,除癌症之外,它们还与许多与低氧相关的病理过程有因果关系。炎性肠病(IBD)是肠的慢性复发炎性疾病。正常地,肠维持细胞氧张力的动态及快速波动,其中上皮绒毛的尖端是缺氧及上皮绒毛的基部更好氧合。失调上皮氧张力在肠发炎及IBD的消退中起作用(参见Shah Y.M.,Molecular and Cellular Pediatrics [分子和细胞儿科学],2016年12月;3(1):1)。尽管HIF-1 α 及HIF-2 α 可结合至相同的典型HRE,但是多种研究已证实HIF-1 α 及HIF-2 α 调节基因的不同子集,导致IBD的症状中的相反效果。肠上皮细胞中的HIF-1 α 被广泛公认为是IBD中的主要保护因子(参见Karhausen J等人,J Clin Invest. [临床研究杂志]2004;114(8):1098-1106;Furuta GT等人,J Exp Med. [实验医学杂志]2001;193(9):1027-1034)。然而,HIF-2 α 活化通过多种机制有助于IBD,这些机制包括直接调节多种促发炎性细胞激素,如肿

瘤坏死因子- α 以驱动发炎,以及通过增加紧密性连结蛋白质闭塞的周转来间接破坏肠屏障完整性(参见Xue X等人,Gastroenterology.[肠胃病学]2013;145(4):831-841;Glover LE等人,Proc Natl Acad Sci U S A.[美国国家科学院院刊]2013;110(49):19820-19825)。因此,在IBD中,HIF-2 α 抑制剂有希望抑制HIF-2 α 的慢性活化以恢复促发炎症响应并增加肠屏障完整性。

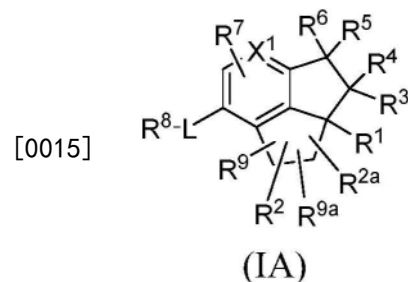
[0011] 随着肥胖及代谢综合征的日益流行,NASH正在变成常见慢性肝病,而可用的治疗选择有限。最近研究已证实肠HIF-2 α 信号传导与体重指数及肝毒性之间的正相关,进一步的动物模型研究支持这种关系的因果关系(参见Xie C等人,Nat Med.[自然医学]2017年11月;23(11):1298-1308.)。因此,靶向肠HIF-2 α 代表了NASH的新颖治疗策略。

[0012] PAH是一种危及生命的疾病,预后极差。进展性肺血管重塑(特征在于同轴肺动脉壁增厚及闭塞内膜病变)是患有PAH的患者的肺血管阻力(PVR)和肺动脉压力(PAP)升高的主要原因之一(参见Aggarwal S等人,Compr Physiol.[综合生理学]2013年7月;3(3):1011-34)。最近,发现HIF-2 α 有助于缺氧肺血管重塑的过程,降低血管床的可塑性,并最终使PAH虚弱(参见Andrew S.等人,Proc Natl Acad Sci U S A.2016年8月2日;113(31):8801-8806,Tang H等人,Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.[美国国家科学院院刊]2018年2月1日;314(2):L256-L275)。这些研究已经提供肺内皮HIF-2 α 在调节肺血管对缺氧的响应中的作用的新见解,并且提供了通过靶向HIF-2 α 的急需介入治疗策略。

[0013] 铁是氧递送所需的必需营养素,并且用作许多关键酶促及氧化还原反应中的辅因子。HIF-2 α 调节有助于铁吸收的关键基因的表达,当铁吸收被破坏时,其导致铁负荷障碍。例如,利用肠上皮中缺少HIF-2 α 的小鼠的精致研究显示,HIF-2 α 敲除导致十二指肠中Dmt1、Dcytb及FPNmRNA(铁运输及吸收中的所有重要基因)的水平显著减少。更重要地,这些效应不由HIF-1 α 补偿(参见Mastrogiannaki M等人,J Clin Invest.[临床研究杂志]2009;119(5):1159-1166)。因此,靶向HIF-2 α 的小分子具有改善患有铁障碍的患者的铁稳态的潜能。因此,需要识别抑制HIF-2 α 活性的小分子。本披露满足此需求及相关需求。

发明内容

[0014] 在第一方面,提供了具有式(IA)的化合物:



[0016] 其中:

[0017] X^1 是CH或N;

[0018] R^1 是羟基、卤代、氨基、-OP(O)(OH)₂、-OCH₂OP(O)(OH)₂、-OCOR¹⁰、-OCOR¹¹、-OCONR¹²R¹³、-OCHR¹⁴OCOR¹⁵或-OCHR¹⁴OCOR^{15a},其中R¹⁰、R¹¹、以及R¹⁵和R^{15a}独立地是烷基或经氨基、羧基或羟基取代的烷基,R¹²和R¹³独立地是氢,烷基或经氨基、羧基或羟基取代的烷基,或R¹²和R¹³与其所附接的氮原子一起形成任选地经取代的杂环基,并且每个R¹⁴是氢、烷

基或卤代烷基；

[0019] R^2 是氢、氘、烷基、卤代、卤代烷基、烯基或炔基；

[0020] R^{2a} 是氢、卤代或氘；

[0021] R^3 和 R^4 独立地是氢、氘、烷基、环烷基、卤代、卤代烷基、羟基烷基或烷氧基烷基；或者

[0022] R^3 和 R^4 与其所附接的碳一起形成 $>C=O$ 、3至6元环亚烷基、或4至6元任选地经取代的杂亚环基；

[0023] R^5 是氢、氘、烷基、卤代、卤代烷基、羟基或烷氧基；

[0024] R^6 是氢、氘、烷基、环烷基或卤代；或者

[0025] R^5 和 R^6 与其所附接的碳一起形成 $>C=O$ 、烷基二烯基、3至6元环亚烷基、或4至6元任选地经取代的杂亚环基；条件是 R^5 与 R^6 以及 R^3 与 R^4 与其所附接的碳一起不同时形成 $>C=O$ 、环亚烷基或任选地经取代的4至6元杂亚环基；

[0026] R^7 是氢、氘、烷基、烷氧基、氰基、卤代、卤代烷基或卤代烷氧基；

[0027] L是键、S、 SO 、 SO_2 、O、CO或 NR^{16} ，其中 R^{16} 是氢或烷基；

[0028] R^8 是烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烯基、二环环烷基、氧代环烯基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、螺环烷基、螺杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基，其中芳基或杂芳基（各自本身或作为芳烷基或杂芳烷基的部分）、或杂环基（各自本身或作为杂环基烷基的部分）经 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^g 和 R^h 取代，其中 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自氢、氘、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤代、氰基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烯基、炔基、烷叉基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、以及任选地经取代的杂环基，并且 R^g 和 R^h 独立地选自氢、氘和卤代；并且

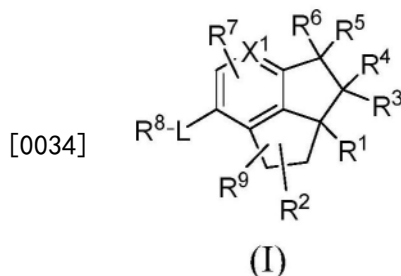
[0029] R^9 是氢、烷基、环烷基、羟基、烷氧基、氰基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基亚砷、烷基磺酰基或杂芳基，其中该杂芳基任选地经独立地选自氢、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤代及氰基的 R^d 、 R^e 和 R^f 取代；或者

[0030] 当 R^9 和 R^2 附接至相同碳原子时，它们可组合形成氧代、烷基二烯基、3至6元环亚烷基、或4至6元杂亚环基；

[0031] R^{9a} 是氢、卤代或氘；

[0032] 其药学上可接受的盐。

[0033] 在第一方面的第一实施例中，提供了具有式(I)的化合物：



[0035] 其中：

[0036] X^1 是CH或N；

[0037] R^1 是羟基、卤代、氨基、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OCH_2OP(O)(OH)_2$ 、 $-OCOR^{10}$ 、 $-OCOOR^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{13}$ 、 $-OCHR^{14}OCOR^{15}$ 或 $-OCHR^{14}OCOOR^{15a}$ ，其中 R^{10} 、 R^{11} 、以及 R^{15} 和 R^{15a} 独立地是烷基或经

氨基、羧基或羟基取代的烷基, R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢, 烷基或经氨基、羧基或羟基取代的烷基, 或 R^{12} 和 R^{13} 与其所附接的氮原子一起形成任选地经取代的杂环基, 并且每个 R^{14} 是氢、烷基或卤代烷基;

[0038] R^2 是氢、氘、烷基、卤代、卤代烷基、烯基或炔基;

[0039] R^3 和 R^4 独立地是氢、氘、烷基、环烷基、卤代、卤代烷基、羟基烷基或烷氧基烷基; 或者

[0040] R^3 和 R^4 与其所附接的碳一起形成 $>C=O$ 、3至6元环亚烷基、或4至6元任选地经取代的杂亚环基;

[0041] R^5 是氢、氘、烷基、卤代、卤代烷基、羟基或烷氧基;

[0042] R^6 是氢、氘、烷基、环烷基或卤代; 或者

[0043] R^5 和 R^6 与其所附接的碳一起形成3至6元环亚烷基或4至6元任选地经取代的杂亚环基; 条件是 R^5 和 R^6 以及 R^3 和 R^4 与其所附接的碳一起不同时形成环亚烷基或任选地经取代的4至6元杂亚环基;

[0044] R^7 是氢、氘、烷基、烷氧基、氰基、卤代、卤代烷基或卤代烷氧基;

[0045] L是键、S、SO、SO₂、O、CO或NR¹⁶, 其中 R^{16} 是氢或烷基;

[0046] R^8 是烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烯基、二环环烷基、氧代环烯基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、螺环烷基、螺杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基, 其中芳基或杂芳基(各自本身或作为芳烷基或杂芳烷基的部分)、或杂环基(本身或作为杂环基烷基的部分)经独立地选自以下的 R^a 、 R^b 和 R^c 取代: 氢、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤代、氰基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烯基、炔基、烷叉基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、以及任选地经取代的杂环基; 并且

[0047] R^9 是氢、烷基、环烷基、羟基、烷氧基、氰基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基亚砷、烷基磺酰基或杂芳基, 其中该杂芳基任选地经独立地选自氢、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤代及氰基的 R^d 、 R^e 和 R^f 取代; 或者

[0048] 当 R^9 和 R^2 附接至相同碳原子时, 它们可组合形成氧代、烷基二烯基、3至6元环亚烷基、或4至6元杂亚环基;

[0049] 其药学上可接受的盐。

[0050] 在第二方面, 提供了3-氟-5-(((1S, 2aR)-1, 3, 3, 4, 4-五氟-2a-羟基-2, 2a, 3, 4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈(化合物5)的晶型, 指定为A型多晶型物, 具有包含在角位置15.8及18.6处的峰的X-射线粉末衍射图, 其中这些角位置可变化 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 如由X-射线粉末衍射使用(CuK α) 1.5418 Å的X-射线波长所测量的。在第二方面的第一实施例中, 该A型多晶型物展示包含在角位置15.8、18.6及20.1处的峰的X-射线粉末衍射图, 其中这些角位置可变化 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。在第二方面的第二实施例中, 该A型多晶型物展示包含在角位置12.9、15.8、18.6及20.1处的峰的X-射线粉末衍射图, 其中这些角位置可变化 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。在第二方面的第三实施例中, 该A型多晶型物展示包含在角位置11.4、12.9、15.8、18.6及20.1处的峰的X-射线粉末衍射图, 其中这些角位置可变化 $\pm 0.2^\circ \theta$ 。在第二方面的第四实施例中, 该A型多晶型物展示包含在角位置10.0、11.4、12.9、15.8、18.6及20.1处的峰的X-射线粉末衍射图, 其中这些角位置可变化 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。在第二方面的第五实施例中, 该A型多晶型物展示包含下表A中所示的角位置处的峰的X-射线粉末衍射图, 其中这些角位置可变

化 $\pm 0.2^\circ\theta$ 。在第二方面的第六实施例中,该A型多晶型物展示包含下表A中所示的角位置处的至少一个峰(在一些实施例中,至少两个峰、至少三个峰、至少四个峰或至少五个峰)的X-射线粉末衍射图,其中这些角位置可变化 $\pm 0.2^\circ\theta$ 。

角度 ($2-\theta^\circ$)	d 值 (\AA)	强度%
9.218	9.58568	6.9
10.052	8.79243	19.5
11.411	7.74819	21.6

角度 ($2-\theta^\circ$)	d 值 (\AA)	强度%
12.879	6.86835	21.6
13.651	6.48143	15.2
13.978	6.33061	3.5
15.395	5.7509	3.8
15.846	5.58834	100
16.562	5.3484	9.8
17.395	5.09397	6.7
17.979	4.92982	10.2
18.584	4.77076	25.3
19.594	4.52691	15.3
20.136	4.40626	24.3
20.685	4.29058	4
21.007	4.2255	3.9
21.408	4.14731	13.2
21.715	4.08942	18.5
22.057	4.02673	10.6
22.565	3.93724	5.3
23.769	3.74035	3
24.102	3.68944	4.5
25.044	3.5528	14.7
25.994	3.4251	13.9
26.713	3.33449	3.4
27.163	3.28031	6.4
27.56	3.23386	4.4
27.837	3.20233	3.8
28.188	3.16328	7.3
29.034	3.07303	6.2
29.6	3.01548	9.3
30.072	2.96922	4.4
30.633	2.91612	3
31.017	2.88094	2.9
31.666	2.82336	3.5
31.892	2.80383	4
32.352	2.76497	5.1
33.619	2.66365	5.4
34.196	2.62001	3.3
34.642	2.58727	4.3
35.39	2.53433	3.2
35.845	2.50315	3.3

[0053] 在第二方面的第六实施例中,该A型多晶型物展示基本上如图1中所示的X-射线粉

未衍射图。基本上关于第六实施例所用是 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。在第二方面的第七实施例及其实施例第一至第六实施例中,其中所表示的峰具有 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ 的误差边缘。

[0054] 在第三方面中,本披露涉及治疗通过抑制患者(优选地需要这种治疗的患者)的HIF-2 α 可治疗的疾病的方法,该方法包括向该患者(优选地需要这种治疗的患者)施用治疗有效量的(i)具有式(IA)或(I)的化合物(或本文所述的其实施例中的任一项)或其药学上可接受的盐;或(ii)如以上第二方面或其实施例中的任一项中所定义的化合物5的晶型A多晶型物。

[0055] 在第三方面的一个实施例中,该疾病是癌症,如肾癌、胶质母细胞瘤(参见PNAS[美国国家科学院院刊]2017,114,E6137-E6146)、肾细胞癌、神经母细胞瘤、嗜铬细胞瘤及副神经节瘤(参见European Journal of Cancer[欧洲癌症杂志]2017,86,1-4)、生长抑素瘤、成血管细胞瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、垂体瘤、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、红细胞增多症或视网膜膜肿瘤。在另一实施例中,可受益于Hif-2 α 抑制的非癌症疾病包括VHL(希佩尔-林道)疾病(参见Oncotarget[肿瘤靶标],2015,6,23036-23037)、PAH(肺动脉高压)(参见Mol.Cell.Biol.[分子和细胞生物学]2016,36,1584-1594)、反流性食管炎(参见Current Opinion in Pharmacology[药理学当前观点]2017,37:93-99)、肝脂肪变性(参见Nature Medicine[自然医学]2017,23,1298-1308)、NASH、发炎性疾病(如发炎性肠病(参见Nature Reviews gastroenterology&Hepatology[自然评论,胃肠病学和肝病]2017,14,596))、自体免疫疾病(如移植物抗宿主疾病(参见Blood[血液],2015,126,1865))或铁超负荷。

[0056] 在第四方面中,本披露关于药物组合物,其包含(i)具有式(IA)或(I)的化合物(或本文所述的其实施例中的任一项)或其药学上可接受的盐;或(ii)如以上第二方面或其实施例中的任一项中所定义的化合物5的A型多晶型物;以及药学上可接受的赋形剂。本披露关于利用如以上第二方面或其实施例中的任一项中所定义的化合物5的晶型A多晶型物;以及药学上可接受的赋形剂。

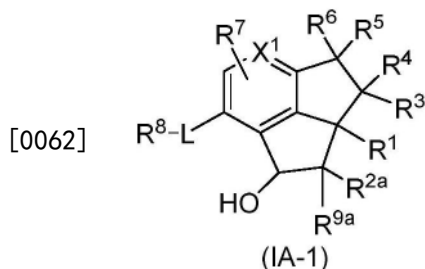
[0057] 在第五方面中,本披露关于(i)具有式(IA)或(I)的化合物(或本文所述的其任何实施例)或其药学上可接受的盐或(ii)如以上第二方面或其实施例中的任一项中所定义的化合物5的A型多晶型物,其用作药物。在一个实施例中,具有式(I)的化合物(以及本文所述的其任何实施例)或其药学上可接受的盐或如以上第二方面或其实施例中的任一项中所定义的化合物5的A型多晶型物可用于治疗以上第三方面中所披露的疾病中的一种或多种。

[0058] 在第六方面中,提供了(i)具有式(IA)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐(以及本文中所披露的其任何实施例);或(ii)如以上第二方面或其实施例中的任一项中所定义的化合物5的A型多晶型物在制造用于治疗患者的疾病的药物中的用途,其中HIF2 α 的活性有助于该疾病的病理学和/或症状。在一个实施例中,该疾病是以上第三方面中所披露的疾病中的一种或多种。

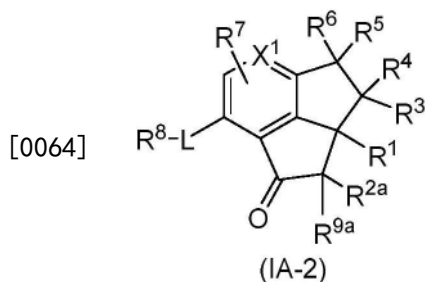
[0059] 在第七方面中,提供了一种抑制HIF2 α 的方法,该方法包括使HIF2 α 与(i)具有式(IA)或(I)的化合物(或本文所述的其实施例中的任一项)或其药学上可接受的盐;或(ii)如以上第二方面或其实施例中的任一项中所定义的化合物5的A型多晶型物接触;或使HIF2 α 与药物组合物接触,该药物组合物包含(i)具有式(IA)或(I)的化合物(或本文所述的其实施例中的任一项)或其药学上可接受的盐;或(ii)如以上第二方面或其实施例中的任一项中所定义的化合物5的A型多晶型物,以及药学上可接受的赋形剂。

[0060] 在涉及治疗癌症的上述方面中的任一项中,进一步的实施例包括施用(i)具有式(IA)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐(或本文中所披露的其任何实施例)或(ii)如以上第二方面或其实施例中的任一项中所定义的化合物5的A型多晶型物,与至少一种另外抗癌剂,如EGFR抑制剂吉非替尼(gefitinib)、埃罗替尼(erlotinib)、阿法替尼(afatinib)、埃克替尼(icotinib)、来那替尼(neratinib)、罗西替尼(rociletinib)、西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、扎鲁单抗(zalutumumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)或马妥珠单抗(matuzumab)组合。在另一实施例中,具有式(IA)或(I)的化合物(以及本文所述的其任何实施例)或其药学上可接受的盐,或如以上第二方面或其实施例中的任一项中所定义的化合物5的A型多晶型物与HER2/neu抑制剂(包括拉帕替尼(lapatinib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)及帕妥珠单抗(pertuzumab))组合施用。在另一实施例中,具有式(IA)或(I)的化合物(以及本文所述的其任何实施例)或其药学上可接受的盐,或如以上第二方面或其实施例中的任一项中所定义的化合物5的A型多晶型物与PI3k/mTOR抑制剂(包括艾代拉里斯(idelalisib)、布帕里斯(buparlisib)、BYL719及LY3023414)组合施用。在另一实施例中,具有式(IA)或(I)的化合物(以及本文所述的其任何实施例)或其药学上可接受的盐,或如以上第二方面或其实施例中的任一项中所定义的化合物5的A型多晶型物与VEGF抑制剂(如贝伐单抗(bevacizumab))、和/或多酪氨酸激酶抑制剂(如索拉替尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、帕唑帕尼(pazopanib)及卡博替尼(cabozantinib))组合施用。在另一实施例中,具有式(IA)或(I)的化合物(以及本文所述的其任何实施例)或其药学上可接受的盐,或如以上第二方面或其实施例中的任一项中所定义的化合物5的A型多晶型物与如以下的免疫治疗剂组合施用:PD-1及PD-L1抑制剂、CTLA4抑制剂、IDO抑制剂、TDO抑制剂、A2A促效剂、A2B促效剂、STING促效剂、RIG-1促效剂、Tyro/Ax1/Mer抑制剂、麸胺酰胺酶抑制剂、精氨酸酶抑制剂、CD73抑制剂、CD39抑制剂、TGF- β 抑制剂、IL-2、干扰素、PI3K- γ 抑制剂、CSF-1R抑制剂、GITR促效剂、OX40促效剂、TIM-3拮抗剂、LAG-3拮抗剂、CAR-T疗法及治疗疫苗。当使用组合疗法时,可同时地或依次地施用这些药剂。

[0061] 在第八方面中,提供了一种制备具有式(IA)的化合物(其中R⁹是羟基,并且X¹是氢, R¹、R³至R⁸、L、R^{2a}和R^{9a}是如以上第一方面中所定义,即式(IA-1))的方法:



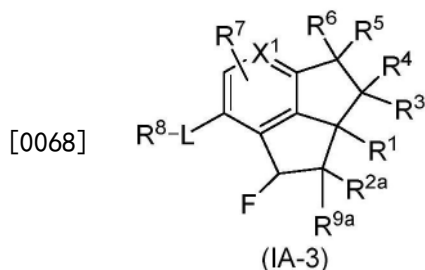
[0063] 其包括将具有式(IA)的化合物(其中R²和R⁹与其所附接的碳原子一起形成>C=O, 并且X¹、R¹、R³至R⁸、L、R^{2a}和R^{9a}是如以上第一方面中所定义,即式(IA-2)):



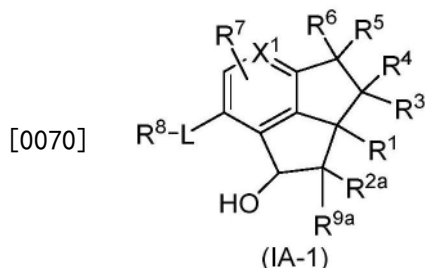
[0065] 用适合的还原剂处理。

[0066] 在第八方面的第一实施例中,在式 (IA-1) 及 (IA-2) 化合物的每个中, X^1 是 CH, R^1 是羟基, R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是氟, 并且 R^7 、 R^{2a} 和 R^{9a} 是氢, L 是 O, 并且 R^8 是 3-氰基-5-氟苯基。

[0067] 在第九方面中,提供了一种制备具有式 (IA) 的化合物 (其中 R^2 是氢, R^9 是氟, 并且 X^1 、 R^1 、 R^3 至 R^8 、L、 R^{2a} 和 R^{9a} 是如以上第一方面中所定义, 即式 (IA-3)) 的方法:



[0069] 其包括将具有式 (I) 的化合物 (其中 R^2 是氢, 且 R^9 是羟基, 并且 X^1 、 R^1 、 R^3 至 R^8 、L、 R^{2a} 和 R^{9a} 是如以上第一方面中所定义, 即式 (IA-1)):



[0071] 用适合的氟化剂处理。

[0072] 在第九方面的第一实施例中,在式 (IA-3) 及 (IA-1) 化合物的每个中, X^1 是 CH, R^1 是羟基, R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是氟, 并且 R^7 、 R^{2a} 和 R^{9a} 是氢, L 是 O, 并且 R^8 是 3-氰基-5-氟苯基。

[0073] 在第十方面中,提供了一种由组合物制备 3-氟-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈的晶型 A 多晶型物的方法,该方法包括:

[0074] a) 使 3-氟-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈与选自由以下组成的组的一或多种溶剂接触: 正戊醇、庚烷、甲醇 (MeOH)、异丙醇 (IPA)、甲基叔丁基醚 (MTBE)、乙酸乙酯 (EtOAc)、乙酸异丙酯 (IPAc)、甲苯、丙酮、乙腈 (ACN)、1,4-二噁烷及乙醇 (EtOH); 优选地选自正戊醇和庚烷; 在选自约室温至约 60°C 的温度下, 优选地在约 50°C 下;

[0075] b) 将混合物冷却至约室温; 以及

[0076] c) 从该混合物过滤 3-氟-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四

氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基) 氧基) 苯甲腈的晶型A多晶型物。

附图说明

[0077] 图1描绘了根据实例25中所述的方法从戊醇和己烷中结晶的3-氟-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基) 氧基) 苯甲腈(化合物5)的A型多晶型物的代表性XRPD衍射图。

具体实施方式

[0078] 定义:

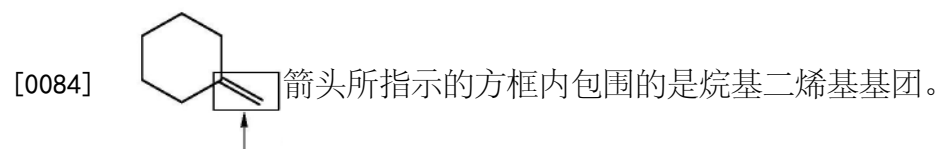
[0079] 除非另外说明,在本说明书和权利要求书中使用的以下术语是出于本申请的目的定义的并且具有以下含义:

[0080] “烷基”意指1至6个碳原子的直链饱和单价烃基或3至6个碳原子的支链饱和单价烃基,例如,甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基、戊基等。本领域技术人员应知晓术语“烷基”可包含“亚烷基”基团。

[0081] 除非另有说明,否则“亚烷基”意指1至6个碳原子的直链饱和二价烃基或3至6个碳原子的支链饱和二价烃基,例如,亚甲基、亚乙基、亚丙基、1-甲基亚丙基、2-甲基亚丙基、亚丁基、亚戊基等。

[0082] “烯基”意指含有双键的2至6个碳原子的直链单价烃基或3至6个碳原子的支链单价烃基,例如,丙烯基、丁烯基等。

[0083] “烷基二烯基”是经由末端二价碳附接的如上所定义的烯基。例如,在以下的化合物中:



[0085] “卤代烷基二烯基”是被一个或两个卤代取代的烷基二烯基,每个基团如本文所定义。

[0086] “炔基”意指含有三键的2至6个碳原子的直链单价烃基或3至6个碳原子的支链单价烃基,例如,丙炔基、丁炔基等。

[0087] “烷硫基”意指-SR基(其中R是如上所定义的烷基),例如甲硫基、乙硫基等。

[0088] “烷基磺酰基”意指-SO₂R基(其中R是如上所定义的烷基),例如甲基磺酰基、乙基磺酰基等。

[0089] “烷基亚砷”意指-SOR基(其中R是如上所定义的烷基),例如甲基亚砷、乙基亚砷等。

[0090] “氨基”意指-NH₂。

[0091] “烷基氨基”意指-NHR基(其中R是如上所定义的烷基),例如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、或2-丙基氨基等。

[0092] “氨基烷基”意指经-NR'R”取代的1至6个碳原子的直链单价烃基或3至6个碳的支链单价烃基,其中R'和R”独立地是氢、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或烷基羰基,各自如本文所定义,例如,氨基甲基、氨基乙基、甲氨基甲基等。

[0093] “烷氧基”意指-OR基团,其中R是如上所定义的烷基,例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或2-丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基等。

[0094] “烷氧基烷基”意指经至少一个烷氧基(如上所定义的一或两个烷氧基)取代的1至6个碳原子的直链单价烃基或3至6个碳的支链单价烃基,例如,2-甲氧基乙基、1-、2-或3-甲氧基丙基、2-乙氧基乙基等。

[0095] “烷氧羰基”意指-C(O)OR基团(其中R是如上所定义的烷基),例如,甲氧羰基、乙氧羰基等。

[0096] “烷基羰基”意指-C(O)R基团(其中R是如本文所定义的烷基),例如,甲基羰基、乙基羰基等。

[0097] “芳基”意指6至10个环原子的单价单环或二环芳族烃基,例如,苯基或萘基。

[0098] “芳烷基”意指-(亚烷基)-R基团(其中R是如上所定义的芳基),例如,苄基、苯乙基等。

[0099] “二环环烷基”意指6至10个碳原子的稠合二环饱和单价烃基,并且任选地经独立地选自烷基、卤代、烷氧基、羟基和氰基的一或两个取代基取代。实例包括但不限于十氢化萘、八氢-1H-茛等。

[0100] “环烷基”意指任选地经独立地选自烷基、烷基二烯基、卤代、烷氧基、羟基、氰基、卤代烷基二烯基和氰基烷基的一或两个取代基取代的3至10个碳原子的单环饱和单价烃基。实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-氰基环丙-1-基、1-氰基甲基环丙-1-基、3-氟环己基等。环烷基可以包括如本文所定义环亚烷基。

[0101] “环烷基烷基”意指-(亚烷基)-R基团(其中R是如上所定义环烷基),例如,环丙基甲基、环己基甲基等。

[0102] 除非另有说明,否则“环亚烷基”意指如上所定义的二价环烷基。

[0103] “环烯基”意指含有一或两个双键的任选地经独立地选自烷基、卤代、烷氧基、羟基、氰基和氰基烷基的一或两个取代基取代的3至10个碳原子的单环单价烃基。实例包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基或环己烯基等。

[0104] “氧代环烯基”意指含有一或两个双键的3至10个碳原子的单环单价烃基,并且任选地经独立地选自烷基、卤代、烷氧基、羟基、氰基和氰基烷基的一或两个取代基取代。实例包括但不限于3-氧代环己-1-烯基等。

[0105] “氰基烷基”意指经氰基取代的1至6个碳原子的直链单价烃基或3至6个碳的支链单价烃基,例如氰基甲基、氰基乙基等。

[0106] “羧基”意指-COOH。

[0107] “二烷基氨基”意指-NRR'基团,其中R和R'是如上所定义的烷基,例如,二甲氨基、甲基乙氨基等。

[0108] “经二取代的氨基”意指-NRR'基团,其中R和R'独立地是烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或烷基羰基(各自如本文所定义),例如,二甲氨基、乙基甲氨基、双羟基乙氨基、二甲氧基乙氨基、二乙氨基乙氨基等。

[0109] “卤代”意指氟、氯、溴或碘,优选地氟或氯。

[0110] “卤代烷基”意指如上所定义的烷基,其经一或多个卤素原子(例如一至五个卤素原子,如氟或氯)取代,包括经不同卤素取代的那些,例如,-CH₂Cl、-CF₃、-CHF₂、-CH₂CF₃、-

CF₂CF₃、-CF(CH₃)₂等。当烷基仅经氟取代时,在本申请中可将其称为氟烷基。

[0111] “卤代烷氧基”意指-OR基团,其中R是如上所定义的卤代烷基,例如,-OCF₃、-OCHF₂等。当R是卤代烷基(其中该烷基仅被氟取代)时,在本申请中其可被称作氟烷氧基。

[0112] “羟基烷基”意指经一或两个羟基取代的1至6个碳原子的直链单价烃基或3至6个碳的支链单价烃基,条件是如果存在两个羟基,则它们两个不在同一碳原子上。代表性实例包括但不限于羟基甲基、2-羟基-乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-甲基丙基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-羟基乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基和2-(羟基甲基)-3-羟基丙基,优选地2-羟基乙基、2,3-二羟基丙基和1-(羟基甲基)-2-羟基乙基。

[0113] 除非另有说明,否则“杂环基”意指4至8个环原子的饱和或不饱和单价单环基团,其中一或两个环原子为选自N、O或S(O)_n(其中n为0至2的整数)的杂原子,剩余的环原子是C。此外,该杂环基环中的一或两个环碳原子可以任选地经-CO-基团置换。更特别地,术语杂环基包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代哌啶基、吗啉基、哌嗪基、四氢-吡喃基、硫代吗啉基等。当该杂环基环是不饱和时,其可以含有一或两个环双键,条件是环不是芳族。当该杂环基基团含有至少一个氮原子时,其在本文中也称为杂环氨基并且其是杂环基基团的子集。

[0114] “杂环基烷基”或“杂环烷基”意指-(亚烷基)-R基团,其中R是如上所定义的杂环基环,例如,四氢呋喃基甲基、哌嗪基甲基、吗啉基乙基等。

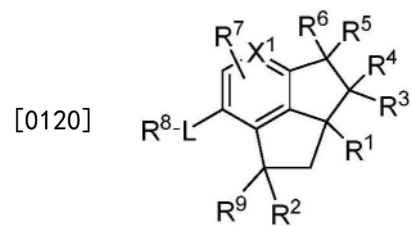
[0115] 除非另有说明,否则“杂亚环基”意指如上所定义的二价杂环基。当杂亚环基含有4、5或6个环原子时,本文中可将其称为4至6元杂亚环基。

[0116] 除非另有说明,否则“杂芳基”意指5至10个环原子的单价单环或二环芳族基团,其中一或多个(在一个实施例中,一、二或三个)环原子是选自N、O或S的杂原子,剩余的环原子是碳。代表性实例包括但不限于吡咯基、噁吩基、噁唑基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、异吡啶基、噁唑基、异噁唑基、苯并噁唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、四唑基等。如本文所定义,术语“杂芳基”和“芳基”是相互排斥的。当杂芳基环含有5或6个环原子时,本文中还将其称为5元或6元杂芳基。

[0117] “杂亚芳基”意指如上所定义的二价杂芳基。

[0118] “杂芳烷基”意指-(亚烷基)-R基团,其中R是如上所定义的杂芳基,例如,吡啶基甲基等。当杂芳烷基中的杂芳基环含有5或6个环原子时,本文中还将其称为5元或6元杂芳烷基。

[0119] 短语“R²和R⁹附接至环碳原子,该环碳原子位于附接至R¹的环碳的间位”意指R²和R⁹的位置如下所示:



[0121] 如本文单独或组合使用的,术语“氧代”是指= (O)。

[0122] 当需要时,本文中任何定义可与任何其他定义组合使用以描述组合结构基团。按

照惯例,任何这样定义的后继元素是附接至亲本部分的元素。例如,复合基团烷氧基烷基意指烷氧基基团通过烷基基团附接至亲本分子。

[0123] 本披露还包括具有式 (IA) 或 (I) 的化合物的受保护的衍生物。例如,当具有式 (IA) 或 (I) 的化合物含有基团(如羟基、羧基、硫醇或含有一个或多个氮原子的任何基团)时,这些基团可以被适合的保护基团保护。适合的保护基团的综合列表可以发现于 T.W.Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis* [有机合成中的保护基团], 第5版, John Wiley&Sons, Inc [约翰·威利父子出版公司]. (2014) 中,将该文献的披露内容通过援引以其整体并入本文。本披露的化合物的受保护的衍生物可以通过本领域熟知的方法制备。

[0124] 本披露还包括具有式 (IA) 或 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐的多晶型形式。多晶型物是化合物的不同结晶形式,这些结晶形式在该化合物的分子中在晶格中的排列方面不同。因此,单个化合物可产生各种多晶型形式。化合物的多晶型物通常具有不同的熔点、溶解度、密度和光学特性。化合物的多晶型形式可通过许多技术(诸如X-射线衍射法、IR 或拉曼光谱)来区分。

[0125] “XRPD”意指X-射线粉末衍射,在固体组分的存在下测量X-射线的衍射的分析技术。结晶且具有原子的规则重复阵列的材料产生独特粉末图案。

[0126] 如本文中所示,“反溶剂”意指较少溶解的具有式 (IA) 或 (I) 的化合物的溶剂。

[0127] 术语“前药”是指在体内变得更具活性的化合物。某些具有式 (IA) 或 (I) 的化合物还可以作为前药存在,如在 *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* [在药物和前药代谢中的水解: 化学、生物化学、以及酶学] (Testa, Bernard 和 Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, 苏黎世, 瑞士 2003) 中所描述。具有式 (IA) 或 (I) 的化合物的前药是在生理条件下容易进行化学变化以提供活性化合物的化合物的结构修饰形式。因为在一些情况下前药比化合物或母体药物更容易施用,所以它们经常是有用的。例如,它们可以通过口服施用而具有可生物利用性,然而母体药物却不行。本领域已知多种前药衍生物,例如依赖前药的水解切割或氧化激活的那些。前药的实例(但不限于)是作为酯(该“前药”)施用的化合物,但是然后代谢水解为羧酸,活性实体。其他实例包括具有式 (IA) 或 (I) 的化合物的肽基衍生物。

[0128] 化合物的“药学上可接受的盐”意指药学上可接受的并且具有母体化合物的所希望的药理学活性的盐。此类盐包括:

[0129] 与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的酸加成盐;或与有机酸如甲酸、乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、葡萄庚酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等形成的酸加成盐;或者

[0130] 当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子(例如碱金属离子、碱土离子或铝离子)替代而形成的盐;或与有机碱(如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等)配位形成的盐。应理解,药学上可接受的盐是无毒的。关于适合的药学上可接受的盐的另外的信息可以发现于 *Remington's Pharmaceutical Sciences* [雷明顿药物科学], 第17

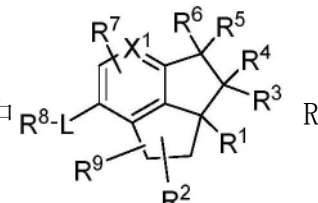
版, Mack Publishing Company [马克出版公司], 伊斯顿, 宾夕法尼亚州, 1985 中, 将其通过援引以其整体并入本文。

[0131] 具有式 (IA) 或 (I) 的化合物可以具有不对称中心。包含不对称取代的原子的具有式 (IA) 或 (I) 的化合物能以光学活性形式或外消旋形式被分离。化合物的单独的立体异构体可以通过从含有手性中心的可商购的起始材料合成制备, 或通过制备对映异构体产物的混合物随后分离 (例如转化成非对映体的混合物随后分离或重结晶、色谱技术、在手性色谱柱上直接分离对映异构体、或本领域已知的任何其他适当的方法) 来制备。除非确切地指出特定的立体化学形式或异构体形式, 所有的手性形式、非对映异构体形式、消旋形式都在本发明的范围之内。本领域的普通技术人员也应理解, 当化合物表示为 (R) 立体异构体时, 它可以含有对应的 (S) 立体异构体作为杂质, 并且反之亦然。

[0132] 某些具有式 (IA) 或 (I) 的化合物能以互变异构体和/或几何异构体存在。所有可能的互变异构体以及顺式和反式异构体 (作为单独的形式及其混合物) 都在本披露的范围之内。此外, 如本文使用的, 虽然仅列出了几个实例, 但是术语烷基包括所述烷基基团的所有可能的异构体形式。此外, 当这些环基团 (例如芳基、杂芳基、杂环基) 被取代时, 虽然仅列出了几个实例, 但是它们包括所有可能的异构体。此外, 具有式 (IA) 和 (I) 的化合物的所有水合物都在本披露的范围之内。

[0133] 具有式 (IA) 或 (I) 的化合物还可以在构成此类化合物之一或多个原子上包含非天然量的同位素。非天然量的同位素可经定义为从自然中发现的量至所讨论的原子的 100% 的量, 仅在一或多种同位素富集原子的存在方面不同。可掺入具有式 (IA) 或 (I) 的化合物 (以及本文披露的其任何实施例, 包括特定的化合物) 中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素, 分别为例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。同位素标记的化合物 (例如, 用 ^3H 和 ^{14}C 标记的化合物) 可用于化合物或基质组织分布测定中。氘化的 (即 ^3H) 和碳-14 (即 ^{14}C) 同位素因其容易制备和可检测性而是有用的。此外, 经较重同位素, 如氘 (即, ^2H) 取代可提供由更高代谢稳定性产生的某些治疗优点 (例如, 增加的活体内半衰期或降低的剂量要求)。在一些实施例中, 在本文披露的化合物中, 包括在下表 1 中, 一个或多个氢原子被 ^2H 或 ^3H 替代, 或者一个或多个碳原子被 ^{13}C -或 ^{14}C -富集的碳替代。正电子发射同位素 (例如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{15}F) 可用于正电子发射断层扫描 (PET) 研究, 以检查基质受体的占有率。通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂, 通常可以通过以下程序来制备同位素标记的化合物, 这些程序类似于本文方案或实例中披露的那些。

[0134] 本文提供的某些结构被绘制为具有一个或多个浮动的取代基。除非另外提供或另外从上下文清楚可见, 否则在化学上可行且化合价规则允许的情况下, 一个或多个取代基

可以存在于其所附接的环的任何原子上。例如, 在结构中  R⁷ 取代基可

置换三环的苯并部分上的任何氢, 当 X¹ 是 CH 时, 包括 CH 的氢。

[0135] “任选地取代的芳基”是指任选地被一个、两个、或三个取代基取代的芳基, 这些取

代基独立地选自烷基、羟基、环烷基、羧基、烷氧基羰基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、和氰基。

[0136] “任选地取代的杂芳基”是指任选地被一个、两个、或三个取代基取代的如上所定义的杂芳基,这些取代基独立地选自烷基、烷硫基、烷基磺酰基、羟基、环烷基、羧基、烷氧基羰基、羟基、烷氧基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、和氰基。

[0137] 除非另有说明,否则“任选地取代的杂环基”是指任选地被一个、两个、或三个取代基取代的如上所定义的杂环基,这些取代基独立地选自烷基、烷硫基、烷基磺酰基、羟基、环烷基、羧基、烷氧基羰基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、和氰基。

[0138] “任选地取代的杂亚环基”是二价任选地取代的如上所定义的杂环基。

[0139] “药学上可接受的载剂或赋形剂”意指在制备药物组合物中有用的载剂或赋形剂,其通常是安全、无毒的并且不是生物学上或其他方面不希望的,并且包括对于兽用连同人类药用是可接受的载剂或赋形剂。如在本说明书和权利要求书中使用的“药学上可接受的载剂/赋形剂”包括一种和超过一种此类赋形剂两者。

[0140] “螺环烷基”是指具有6个至10个环碳原子的饱和二环,其中这些环仅通过一个原子连接,该连接原子也称为螺原子,最通常为季碳(“螺碳”)。螺环烷基环任选地被一个或两个取代基取代,这些取代基独立地选自烷基、卤代、烷氧基、羟基、和氰基。代表性实例包括但不限于螺[3.3]庚烷、螺[3.4]辛烷、螺[3.5]壬烷、螺[4.4]壬烷(1:2:1:1)等。

[0141] “螺杂环基”是指具有6个至10个环原子的饱和二环,其中一个、两个或三个环原子是选自N、O或S(O)_n(其中n是从0至2的整数)的杂原子,其余的环原子是C,并且这些环仅通过一个原子连接,该连接原子也称为螺原子,最通常为季碳(“螺碳”)。螺杂环基环任选地被一个、两个、或三个取代基取代,这些取代基独立地选自烷基、烷硫基、烷基磺酰基、羟基、环烷基、羧基、烷氧基羰基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、和氰基。代表性实例包括但不限于2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷、2-氮杂螺[3.4]辛烷、2-氮杂螺[3.5]壬烷、2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷等。

[0142] 如本文使用的,术语“约”旨在限定它所修饰的数值,表示这个值为在误差界限之内的变量。当没有列举出特定的误差范围(例如,数据图或表中给出的平均值的标准偏差)时,术语“约”应理解为表示涵盖±10%,优选为±5%的范围,包括所列举的值和范围。

[0143] 在式(I)中R⁹的定义中,短语“杂芳基,其中该杂芳基任选地被独立地选自氢、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤代、和氰基的R^d、R^e、和R^f取代”(以及用于定义式(I)中其他基团的类似短语)旨在涵盖未被取代的杂芳基和被R^d、R^e、和R^f中任一个取代的杂芳基。

[0144] 如本文使用的,术语“疾病”旨在为一般同义的,并且可以与术语“障碍”、“综合征”和“病症”(在医学病症时)互换使用,其中所有这些都反映了人类或动物体的或者损害了其正常功能的部分之一的异常情况,典型表现为区别的体征和症状,并且使人或动物有减少的寿命期限或生活质量。

[0145] 术语“组合疗法”意指施用两种或更多种治疗剂以治疗本披露中所述的疾病或障碍。这种施用涵盖以基本上同时的方式共同施用这些治疗剂,如以具有固定比率的活性成分的单个胶囊施用或以每种活性成分的多个分开的胶囊施用。此外,这种施用还涵盖以依

次的方式使用每种类型的治疗剂。在任何一种情况下,治疗方案将在治疗本文所述的病症或障碍方面提供药物组合的有益作用。

[0146] 术语“患者”通常与术语“受试者”同义,并且包括所有哺乳动物,包括人。患者的实例包括人、牲畜(例如牛、山羊、绵羊、猪和兔)和宠物(例如狗、猫、兔和马)。优选地,患者是人。

[0147] “治疗(treating或treatment)”疾病包括:

[0148] (1) 预防该疾病,即使疾病的临床症状在可能暴露于或易患该疾病,但尚未经历或显示该疾病的症状的哺乳动物中不发展;

[0149] (2) 抑制该疾病,即,阻滞或减少该疾病或其临床症状的发展;或者

[0150] (3) 缓解该疾病,即,使该疾病或其临床症状消退。

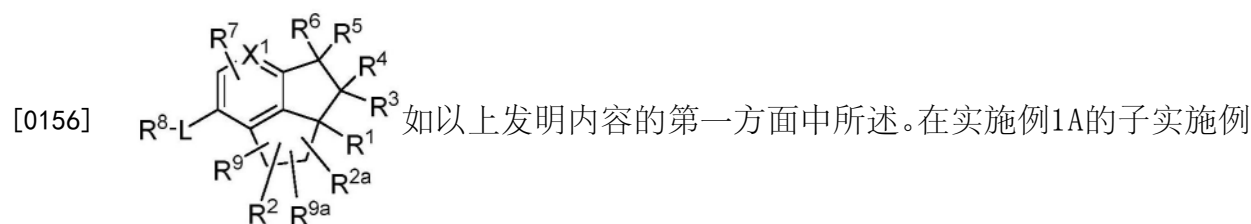
[0151] “治疗有效量”是指当向患者施用以用于治疗疾病时,足以影响该疾病的此类治疗的本披露化合物或其药学上可接受的盐的量。“治疗有效量”将根据化合物、疾病和它的严重性以及所要治疗的哺乳动物的年龄、体重等变化。

[0152] 与HIF-2 α 相关的术语“抑制”和“降低”或这些术语的任何变体包括任何可测量的减少或完全抑制以达到所需的结果。例如,减少可以是与正常活性相比,HIF-2 α 活性降低约、至多约或至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多,或其中可衍生的任何范围。

[0153] 实施例:

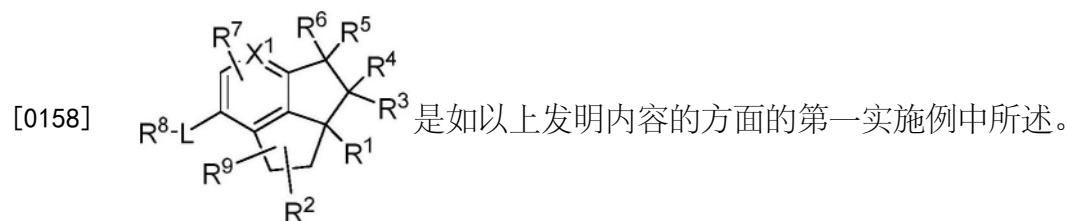
[0154] 在以下另外的实施例1-30中,本披露包括:

[0155] 1A. 在实施例1A中,具有式(IA)的化合物:



中, R^{2a} 和 R^{9a} 独立地是氢或氘。

[0157] 1. 在实施例1中,具有式(I)的化合物:



[0159] 在实施例1A或1的第一子实施例或实施例1A内的子实施例中,该具有式(IA)或(I)的化合物或其药用盐是其中 R^1 是羟基。

[0160] 在实施例1A或1的第二子实施例或实施例1A内的子实施例中,该具有式(IA)或(I)的化合物或其药用盐是其中 R^1 是氨基或卤代,优选地 R^1 是氨基。

[0161] 在实施例1A或1的第三子实施例或实施例1A内的子实施例中,该具有式(IA)或(I)的化合物或其药用盐是其中 R^1 是 $-OCOR^{10}$ 、 $-OCOOR^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{13}$ 、 $-OCHR^{14}OCOR^{15}$ 或 $-OCHR^{14}OCOOR^{15a}$,其中 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{15} 和 R^{15a} 是如发明内容中所定义。

[0162] 在实施例1A或1的第四子实施例或实施例1A内的子实施例中,该具有式(IA)或(I)的化合物或其药用盐是其中 R^1 是 $-OP(O)(OH)_2$ 或 $-OCH_2OP(O)(OH)_2$ 。

[0163] 在实施例1A或1的第五子实施例或实施例1A内的子实施例,以及其中含有的子实施例(即,以上第一、第二、第三及第四子实施例)中,该具有式(IA)或(I)的化合物或其药用盐是其中 R^6 是卤代,优选地 R^6 是氟的那些。

[0164] 在实施例1A或1的第六子实施例或实施例1A内的子实施例,以及其中含有的子实施例(即,第一、第二、第三及第四子实施例)中,该具有式(IA)或(I)的化合物或其药用盐是其中 R^6 是烷基,优选地 R^6 是甲基的那些。

[0165] 在实施例1A或1的第七子实施例或实施例1A内的子实施例,以及其中含有的子实施例(即,第一、第二、第三及第四子实施例)中,该具有式(IA)或(I)的化合物或其药用盐是其中 R^6 是氢或氘的那些。

[0166] 在实施例1A或1的第八子实施例或实施例1A内的子实施例,以及其中含有的子实施例(即,第一、第二、第三及第四子实施例)中,该具有式(IA)或(I)的化合物或其药用盐是其中 R^6 是环烷基,优选地 R^6 是环丙基、环丁基、环戊基或环己基的那些。

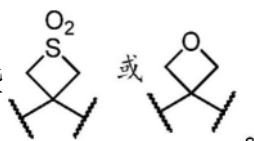
[0167] 在实施例1A或1的第九子实施例或实施例1A内的子实施例,以及其中含有的子实施例(即,以上第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七及第八子实施例)中,该具有式(IA)或(I)的化合物或其药用盐是其中 R^5 是卤代或卤代烷基,优选地 R^5 是二氟甲基或三氟甲基的那些。

[0168] 在实施例1A或1的第十子实施例或实施例1A内的子实施例,以及其中含有的子实施例(即,以上第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七及第八子实施例)中,该具有式(IA)或(I)的化合物或其药用盐是其中 R^5 是烷基,优选地 R^5 是甲基或乙基的那些。

[0169] 在实施例1A或1的第十一子实施例或实施例1A内的子实施例,以及其中含有的子实施例(即,第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七及第八子实施例)中,该具有式(IA)或(I)的化合物或其药用盐是其中 R^5 是氢或烷氧基的那些。

[0170] 在实施例1A或1的第十二子实施例或实施例1A内的子实施例,以及其中含有的子实施例(即,第一、第二、第三及第四子实施例)中,该具有式(IA)或(I)的化合物或其药用盐是其中 R^5 和 R^6 与其所附接的碳一起形成3至6元环亚烷基,优选地 R^5 和 R^6 与其所附接的碳一起形成环亚丙基、环亚丁基或环亚戊基(各自任选地经一或两个氟取代)的那些。

[0171] 在实施例1A或1的第十三子实施例或实施例1A内的子实施例,以及其中含有的子实施例(即,第一、第二、第三及第四子实施例)中,该具有式(IA)或(I)的化合物或其药用盐是其中 R^5 和 R^6 与其所附接的碳一起形成4至6元任选地经取代的杂亚环基,优选地 R^5 和 R^6 与

其所附接的碳一起形成的那些 。

[0172] 在实施例1A或1的第十四子实施例或实施例1A内的子实施例,以及其中含有的子实施例(即,第一至第十一子实施例)中,该具有式(IA)或(I)的化合物或其药用盐是其中 R^3 和 R^4 独立地是卤代的那些。

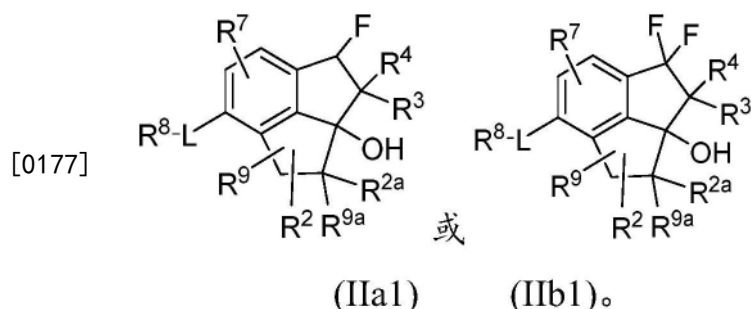
[0173] 在实施例1A或1的第十五子实施例或实施例1A内的子实施例,以及其中含有的子实施例(即,第一至第十一子实施例)中,该具有式(IA)或(I)的化合物或其药用盐是其中 R^3

是卤代且 R^4 是氢的那些。

[0174] 在实施例1A或1的第十六子实施例或实施例1A内的子实施例,以及其中含有的子实施例(即,第一至第十五子实施例)中,该具有式(IA)或(I)的化合物或其药用盐是其中 X^1 是CH或 CR^7 的那些。

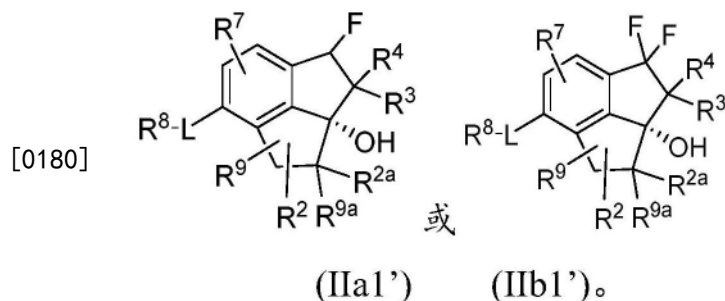
[0175] 在实施例1A或1的第十七子实施例或实施例1A内的子实施例,以及其中含有的子实施例(即,第一至第十五子实施例)中,该具有式(IA)或(I)的化合物或其药用盐是其中 X^1 是N的那些。

[0176] 2A. 在实施例2A中,如实施例1A的化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIa1)或(IIb1)的结构:



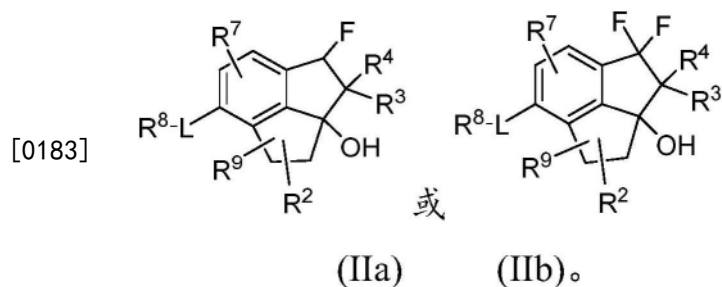
[0178] 在实施例2A的第一子实施例中,如实施例1A内的子实施例的化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIa1)的结构。在实施例2A的第二子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIb1)的结构。

[0179] 2Aa. 在实施例2Aa中,如实施例1A或实施例1A内的子实施例的化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIa1')或(IIb1')的结构



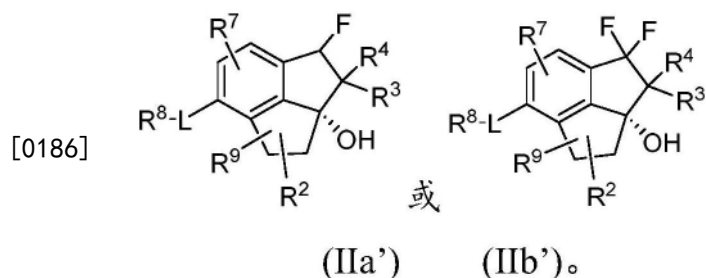
[0181] 在实施例2Aa的第一子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIa1')的结构。在实施例2Aa的第二子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIb1')的结构。

[0182] 2. 在实施例2中,如实施例1的化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIa)或(IIb)的结构:



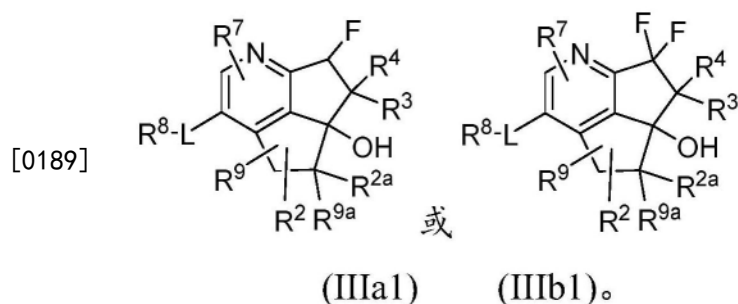
[0184] 在实施例2的第一子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIa)的结构。在实施例2的第二子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIb)的结构。

[0185] 2a. 在实施例2a中,如实施例1的化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIa')或(IIb')的结构:



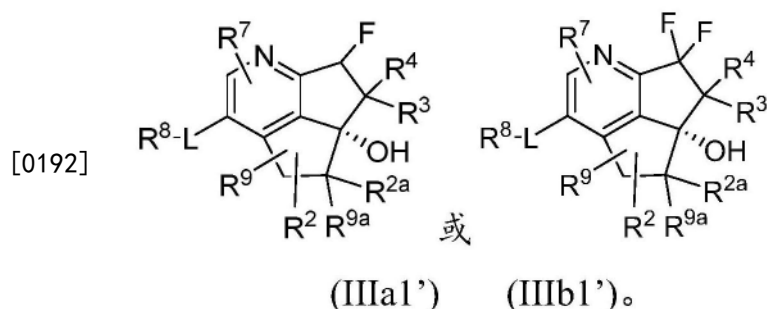
[0187] 在实施例2a的第一子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIa')的结构。在实施例2a的第二子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIb')的结构。

[0188] 3A. 在实施例3A中,如实施例1A或实施例1A内的子实施例的化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIIa1)或(IIIb1)的结构:



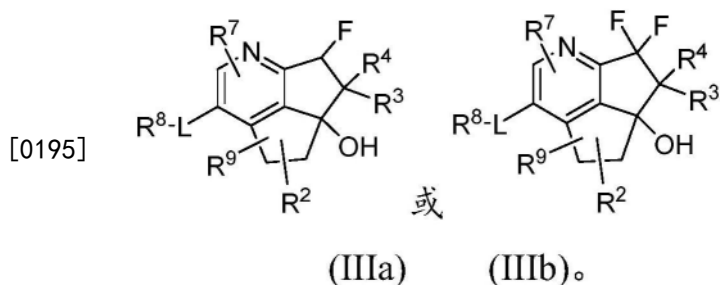
[0190] 在实施例3A的第一子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIIa1)的结构。在实施例3A的第二子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIIb1)的结构。

[0191] 3Aa. 在实施例3Aa中,如实施例1A的化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIIa1')或(IIIb1')的结构:



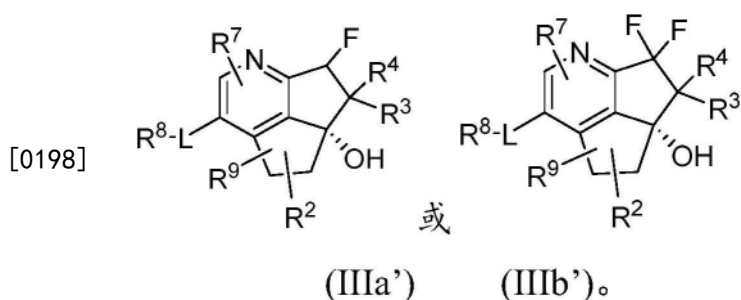
[0193] 在实施例3Aa的第一子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIIa1')的结构。在实施例3Aa的第二子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIIb1')的结构。

[0194] 3. 在实施例3中,如实施例1的化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIIa)或(IIIb)的结构:



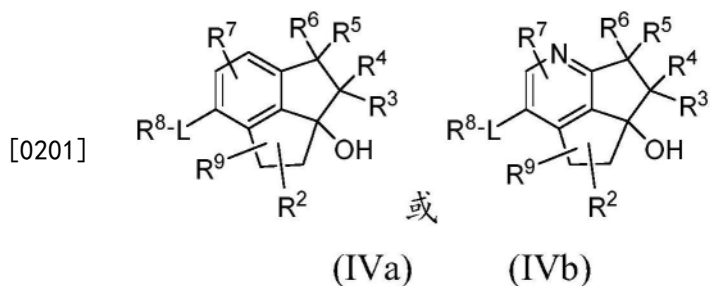
[0196] 在实施例3的第一子实施例中,其中该化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIIa)的结构。在实施例3的第二子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIIb)的结构。

[0197] 3a.在实施例3a中,如实施例1的化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIIa')或(IIIb')的结构:



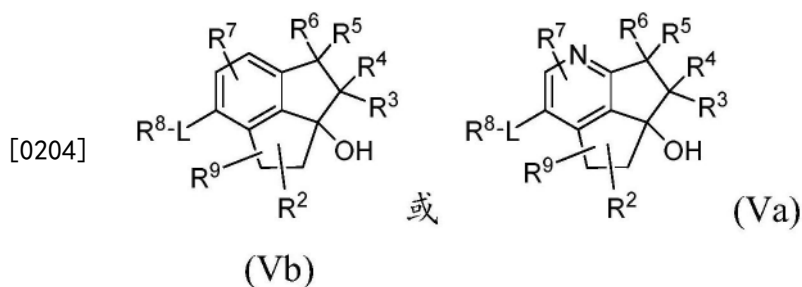
[0199] 在实施例3a的第一子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIIa')的结构。在实施例3a的第二子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(IIIb')的结构。

[0200] 4.在实施例4中,如实施例1的化合物或其药学上可接受的盐具有式(IVa)或(IVb)的结构:

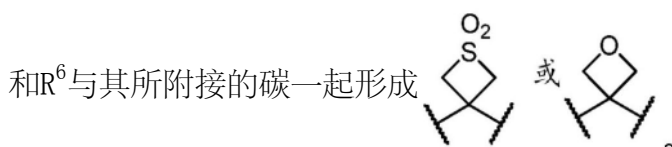


[0202] 其中R⁵和R⁶与其所附接的碳一起形成3至6元环亚烷基,优选地任选地经一或两个氟取代的环亚丙基、环亚丁基或环亚戊基。在实施例4的第一子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(IVa)的结构。在实施例4的第二子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(IVb)的结构。

[0203] 5.在实施例5中,如实施例1的化合物或其药学上可接受的盐具有式(Va)或(Vb)的结构:

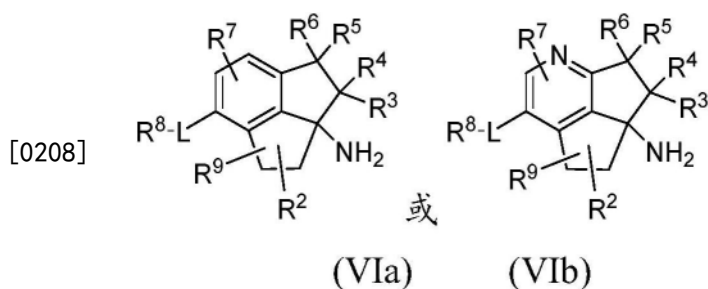


[0205] 其中R⁵和R⁶与其所附接的碳一起形成4至6元任选地经取代的杂亚环基,优选地R⁵



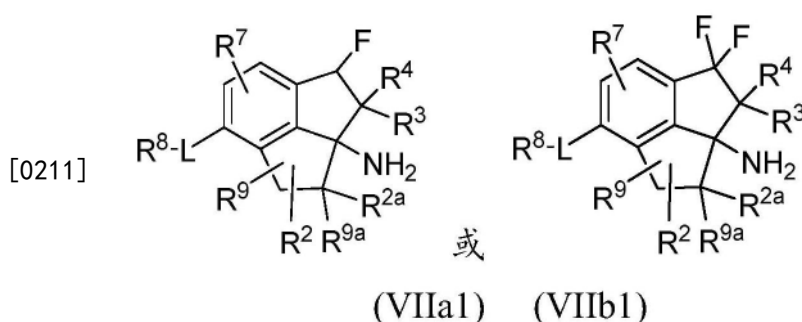
[0206] 在实施例5的第一子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(Va)的结构。在实施例5的第二子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(Vb)的结构。

[0207] 6.在实施例6中,如实施例1的化合物或其药学上可接受的盐具有式(VIa)或(VIb)的结构:



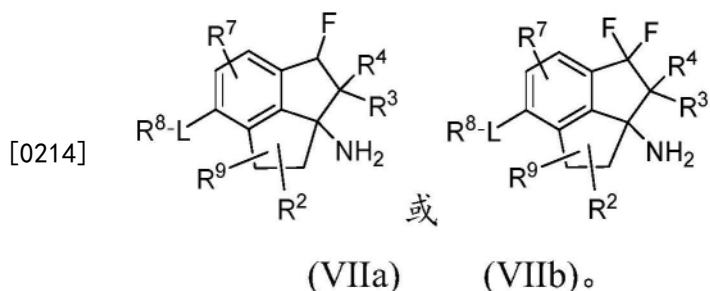
[0209] 其中R⁵和R⁶与其所附接的碳一起形成3至6元环亚烷基,优选地任选地经一或两个氟取代的环亚丙基、环亚丁基或环亚戊基。在实施例6的第一子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(VIa)的结构。在实施例6的第二子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(VIb)的结构。

[0210] 7A.在实施例7A中,如实施例1A的化合物或其药学上可接受的盐具有式(VIIa1)或(VIIb1)的结构:



[0212] 在实施例7A的第一子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(VIIa1)的结构。在实施例7A的第二子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具有式(VIIb1)的结构。

[0213] 7.在实施例7中,如实施例1的化合物或其药学上可接受的盐具有式(VIIa)或(VIIb)的结构:



[0215] 在实施例7的第一子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具式(VIIa)的结构。在实施例7的第二子实施例中,该化合物或其药学上可接受的盐具式(VIIb)的结构。

[0216] 8. 在实施例8中,如实施例1A至7以及其中含有的子实施例(例如,实施例1A内的子实施例,实施例1A和/或1的第一至第十七子实施例及实施例2A至7的子实施例)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^3 和 R^4 中的一个是卤代,优选地氟者。在第一子实施例中, R^3 是氟并且 R^4 是氢。

[0217] 9. 在实施例9中,如实施例1A至7以及其中含有的子实施例(例如,实施例1A内的子实施例,实施例1A和/或1的第一至第十七子实施例及实施例2A至7的子实施例)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^3 和 R^4 是卤代,优选地 R^3 和 R^4 是氟。

[0218] 10. 在实施例10中,如实施例1A至9以及其中含有的子实施例(例如,实施例1A内的子实施例,实施例1A和/或1的第一至第十七子实施例及实施例2A至9的子实施例)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中L是O、S、SO、SO₂或NH。在实施例10的第一子实施例中,L是O。在实施例10的第二子实施例中,L是S。在实施例10的第三子实施例中,L是NH。在实施例10的第四子实施例中,L是SO或SO₂。

[0219] 11. 在实施例11中,如实施例1A至10以及其中含有的子实施例(例如,实施例1A内的子实施例,实施例1A和/或1的第一至第十七子实施例及实施例2A至10的子实施例)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^8 是环烷基、环烯基、二环环烷基、氧代环烯基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、螺环烷基、螺杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基,其中芳基或杂芳基(各自本身或作为芳烷基或杂芳烷基的部分)、或杂环基(本身或作为杂环基烷基的部分)经 R^a 、 R^b 和 R^c 取代,该 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自氢、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤代、氰基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烯基、炔基、烷叉基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、以及任选地经取代的杂环基。

[0220] 12A. 在实施例12A中,如实施例1A、2A、2Aa、3A、3Aa、7A及8至10以及其中含有的子实施例中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^8 是经 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^g 和 R^h 取代的苯基,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自氢、氘、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤代、氰基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、以及任选地经取代的杂环基,并且 R^g 和 R^h 独立地选自氢、氘和卤代。在实施例12A的第一子实施例中, R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自氢、氘、烷基、烷氧基、羟基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基和氰基。在实施例12A的第二子实施例中, R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自氢、氘、甲基、甲氧基、羟基、氯、氟、氰基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,并且 R^g 和 R^h 独立地是氢或氘。在实施例12A的第三子实施例中, R^8 是3-氯-5-氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氟-5-甲氧基苯基、3-氰基-5-氟苯基、3-氯-5-氰基苯基、3-氰基-5-甲基苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氟-

5-甲基苯基、3-氰基苯基、3-三氟甲基苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-2-甲基苯基、3,5-二氯苯基、3,5-二甲基苯基、2-氯-6-甲基苯基、2,6-二氟苯基、3,4,5-三氟苯基、3,4-二氟苯基、4-氟-3-甲基苯基、3-氰基-4-氟苯基、3-氰基-5-二氟甲基苯基、或3-氰基-5-氟-2,4,6-三氟苯基。在实施例12A的第四子实施例中, R^{10} 是3-氰基-5-氟苯基或3-氰基-5-氟-2,4,6-三氟代苯基。

[0221] 12. 在实施例12中, 如实施例2、2a、3、3a至6以及7至10以及其中含有的子实施例(例如, 实施例1的第一至第十七子实施例及实施例2、2a、3、3a至6以及7至10的子实施例)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^8 是经 R^a 、 R^b 和 R^c 取代的苯基, 该 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自氢、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤代、氰基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、以及任选地经取代的杂环基。在实施例12的第一子实施例中, R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自氢、烷基、烷氧基、羟基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基和氰基。在实施例12的第二子实施例中, R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自氢、甲基、甲氧基、羟基、氯、氟、氰基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。在实施例12的第三子实施例中, R^8 是3-氯-5-氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氟-5-甲氧基苯基、3-氰基-5-氟苯基、3-氯-5-氰基苯基、3-氰基-5-甲基苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氟-5-甲基苯基、3-氰基苯基、3-三氟甲基苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-2-甲基苯基、3,5-二氯苯基、3,5-二甲基苯基、2-氯-6-甲基苯基、2,6-二氟苯基、3,4,5-三氟苯基、3,4-二氟苯基、4-氟-3-甲基苯基、3-氰基-4-氟苯基或3-氰基-5-二氟甲基苯基。在实施例12的第四子实施例中, R^{10} 是3-氰基-5-氟苯基。

[0222] 13. 在实施例13中, 如实施例1A至10以及其中含有的子实施例(例如, 实施例1A内的子实施例, 实施例1A和/或1的第一至第十七子实施例及实施例2A至10的子实施例)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^8 是环烷基或环烷基烷基, 各自任选地经独立地选自烷基、卤代、烷氧基、氰基、烷基二烯基、卤代烷基二烯基和羟基的一或两个取代基取代。在实施例13的第一子实施例中, R^8 是环丙基甲基、环丙基乙基、环丁基甲基、环丁基乙基、环戊基甲基、环戊基乙基或环己基甲基, 各自任选地经独立地选自烷基、卤代、烷氧基、氰基和羟基的一或两个取代基取代。在实施例13的第二子实施例中, R^6 是环丙基甲基、环丙基乙基、环丁基甲基、环丁基乙基、环戊基甲基、环戊基乙基或环己基甲基, 各自经独立地选自氢、甲基、甲氧基、氰基和氟的一或两个取代基取代, 优选地 R^8 是环丙基甲基、1-氰基环丙基甲基、环丁基甲基、2-氟环丙基甲基或1-氰基环丁基甲基。在实施例13的第三子实施例中, R^8 是环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 各自任选地经独立地选自烷基、卤代、烷氧基、氰基和羟基的一或两个取代基取代。在实施例13的第四子实施例中, R^8 是环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 各自任选地经独立地选自甲基、氰基、甲氧基和氟的一或两个取代基取代, 优选地, R^8 是环丁基、3-氟环丁基、3,3-二氟环丁基、3-氰基环丁基、3-氟环己基或3-氰基-3-甲基环丁基。

[0223] 14. 在实施例14中, 如实施例1A至10以及其中含有的子实施例(例如, 实施例1A内的子实施例, 实施例1A和/或1的第一至第十七子实施例及实施例2A至10的子实施例)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^8 是经 R^a 、 R^b 和 R^c 取代的杂芳基, 该 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自氢、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤代、氰基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、以及任选地经取代的杂环基。

在实施例14的第一子实施例中, R^8 是5元或6元杂芳基, 例如, 吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、咪唑基或吡嗪基, 各自经 R^a 、 R^b 和 R^c 取代, 其中 R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、烷氧基、羟基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基和氰基, 并且 R^c 选自氢、烷基、卤代、卤代烷基和卤代烷氧基。在实施例14的第二子实施例中, R^8 是吡啶-3-基、吡啶-2-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-2-基、噻吩-2-基、呋喃-2-基、噻唑-5-基、噁唑-5-基、咪唑-5-基、呋喃-3-基、噻吩-3-基、噻唑-4-基、吡啶-4-基、噁唑-2-基、咪唑-2-基、吡啶-2-基、吡嗪-2-基或噻唑-2-基, 各自经 R^a 、 R^b 和 R^c 取代, 其中 R^a 和 R^b 独立地选自氢、甲基、甲氧基、羟基、氯、氟、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基, 并且 R^c 选自氢、甲基、氰基、氯、氟、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。在实施例14的第三子实施例中, R^8 是5-氰基吡啶-3-基、5-氯吡啶-3-基或5-氟吡啶-3-基。

[0224] 15. 在实施例15中, 如实施例1A至10以及其中含有的子实施例(例如, 实施例1A内的子实施例, 实施例1A和/或1的第一至第十七子实施例及实施例2A至10的子实施例)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^8 是经 R^a 、 R^b 和 R^c 取代的二环芳基者, 其中 R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、烷氧基、羟基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基和氰基, 并且 R^c 选自氢、烷基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基和氨基烷基。

[0225] 16. 在实施例16中, 如实施例1A至10以及其中含有的子实施例(例如, 实施例1A内的子实施例, 实施例1A和/或1的第一至第十七子实施例及实施例2A至10的子实施例)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^8 是杂环基, 其中杂环基经 R^a 、 R^b 和 R^c 取代, 其中 R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、烷氧基、羟基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基和氰基, 并且 R^c 是氢、烷基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基或氨基烷基。在实施例18的第一子实施例中, R^8 是四氢呋喃基、四氢吡喃基或氧杂环丁烷基, 各独立地经 R^a 和 R^b 取代, 其中 R^a 和 R^b 独立地选自氢、甲基和氟。

[0226] 17. 在实施例17中, 如实施例1A至10以及其中含有的子实施例(例如, 实施例1A内的子实施例, 实施例1A和/或1的第一至第十七子实施例及实施例2A至10的子实施例)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^8 是螺杂环基。在一个实施例中, 该螺杂环基环含有至少一个氮原子。在第二实施例中, 该螺杂环基环含有至少一个氧原子。

[0227] 18. 在实施例18中, 如实施例1A至17以及其中含有的子实施例(例如, 实施例1A内的子实施例, 实施例1A和/或1的第一至第十七子实施例及实施例2A至17的子实施例)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^7 是氢、甲基、乙基、甲氧基、氟、三氟甲基或三氟甲氧基。在第一子实施例中, R^7 是氢。

[0228] 19. 在实施例19中, 如实施例1A至18以及其中含有的子实施例(例如, 实施例1A内的子实施例, 实施例1A和/或1的第一至第十七子实施例及实施例2A至18的子实施例)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^2 是氢、氟、甲基或乙基。在第一子实施例中, R^2 是氢。在第二子实施例中, R^2 是甲基。在第三子实施例中, R^2 是氟。

[0229] 20. 在实施例20中, 如实施例1A至19以及其中含有的子实施例(例如, 实施例1A内的子实施例, 实施例1A和/或1的第一至第十七子实施例及实施例2A至19的子实施例)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^9 是氢、烷基、卤代、羟基或烷氧基。在实施例20的第一子实施例中, R^9 是氢、甲基、甲氧基或氟。

[0230] 21. 在实施例21中, 如实施例1A至20以及其中含有的子实施例(例如, 实施例1A内

的子实施例, 实施例1A和/或1的第一至第十七子实施例及实施例2A至20的子实施例) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^2 和 R^9 附接至相同碳原子。在实施例21的第一子实施例中, R^2 和 R^9 附接至与附接至 R^1 的环碳是间位的环碳原子。

[0231] 22A. 在实施例22A中, 如实施例1A、2A、2Aa、3A、3Aa、7A、8至10、12A及13至18以及其中含有的子实施例中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^2 和 R^9 附接至环碳原子, 该环碳原子与附接至 R^1 的环碳是间位并且其中 R^2 是氢或氘并且 R^9 是氢、甲基或氟。

[0232] 22B. 在实施例22B中, 如实施例22A以及其中含有的子实施例的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^2 是氢或氘且 R^9 是氟。

[0233] 22C. 在实施例22C中, 如实施例22A及22B以及其中含有的子实施例的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^{2a} 和 R^{9a} 独立地是氢、氘或氟, 优选地氢或氟, 更优选地氢。

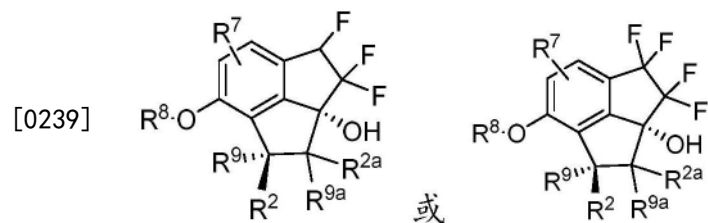
[0234] 22. 在实施例22中, 如实施例1A至18及22C以及其中含有的子实施例中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^2 和 R^9 附接至相同碳原子上并且与其所附接的碳原子一起形成 $>C=O$ 。在实施例22的第一子实施例中, R^2 和 R^9 附接至与附接至 R^1 的环碳是间位的环碳原子。

[0235] 23. 在实施例23中, 如实施例1A至18和22C以及其中含有的子实施例中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^2 和 R^9 附接至相同碳原子并且与其所附接的碳原子一起形成3至6元环亚烷基。在实施例23的第一子实施例中, R^2 和 R^9 附接至相同碳原子并且与其所附接的碳原子一起形成环亚丙基。在实施例23的第一子实施例中, R^2 和 R^9 附接至与附接至 R^1 的环碳是间位的环碳原子。

[0236] 24. 在实施例24中, 如实施例1A至18和22C以及其中含有的子实施例中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^2 和 R^9 附接至相同碳原子并且与其所附接的碳原子一起形成4至6元杂亚环基。在实施例23的第一子实施例中, R^2 和 R^9 附接至相同碳原子上并且与其所附接的碳原子一起形成氧杂环丁烷-4-基。在实施例24的第一子实施例中, R^2 和 R^9 附接至与附接至 R^1 的环碳是间位的环碳原子。

[0237] 25. 在实施例25中, 如实施例1A至18以及其中含有的子实施例中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^2 和 R^9 附接至相同碳原子并且与其所附接的碳原子一起形成烷基二烯基, 优选地乙烯基二烯基。在实施例22的第一子实施例中, R^2 和 R^9 附接至与附接至 R^1 的环碳是间位的环碳原子。

[0238] 26. 在实施例26中, 如实施例1A、2A、2Aa、12A、13至20以及其中含有的子实施例中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是具有式(VIIIa1)或(VIIIb1)的化合物:



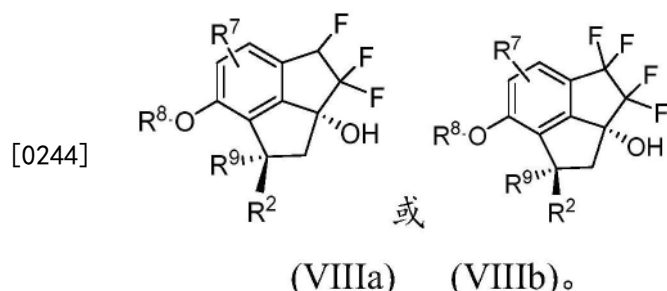
[0240] (VIIIa1) (VIIIb1)。

[0241] 在一个实施例中, 该化合物具有式(VIIIb1)。

[0242] 27. 在实施例27中, 如实施例26以及其中含有的子实施例的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^2 是氢或氘并且 R^9 是氢、氟或甲基, 优选地氟, 并且 R^{2a} 和 R^{9a} 独立地是氢、氘

或氟。在实施例26的第一子实施例中, R^{2a} 和 R^{9a} 独立地是氢或氟。在实施例26的第二子实施例中, R^{2a} 和 R^{9a} 独立地是氢或氟。

[0243] 28. 在实施例28中, 如实施例1、2、2a及12至20以及其中含有的子实施例中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是具有式(VIIIa)或(VIIIb)的化合物:



[0245] 在一个实施例中, 该化合物具有式(VIIIb)。

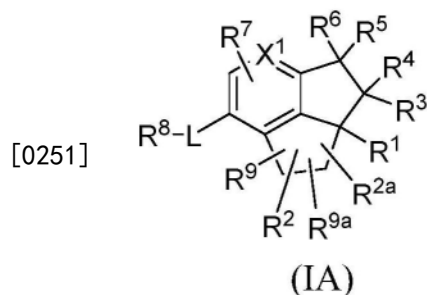
[0246] 29. 在实施例29中, 如实施例28以及其中含有的子实施例的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^2 是氢并且 R^9 是氢、氟或甲基。

[0247] 30. 在实施例30中, 如实施例26至29以及其中含有的子实施例中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^7 是氢并且 R^8 是3-氰基-5-氟苯基或3-氰基-5-氟-2,4,6-三氟代苯基。

[0248] 应了解, 以上阐述的实施例及子实施例包括其中所列的实施例及子实施例的所有组合。例如, 在实施例20的第七子实施例中所列的 R^9 可独立地与实施例1A至30和/或其中含有的子实施例中的一种或多种组合。

[0249] 在另外实施例40至99中, 本披露包含:

[0250] 40. 一种具有式(IA)的化合物:



[0252] 其中:

[0253] X^1 是CH或N;

[0254] R^1 是羟基、卤代、氨基、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OCH_2OP(O)(OH)_2$ 、 $-OCOR^{10}$ 、 $-OCOR^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{13}$ 、 $-OCHR^{14}OCOR^{15}$ 或 $-OCHR^{14}OCOR^{15a}$, 其中 R^{10} 、 R^{11} 、以及 R^{15} 和 R^{15a} 独立地是烷基或经氨基、羧基或羟基取代的烷基, R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢, 烷基或经氨基、羧基或羟基取代的烷基, 或 R^{12} 和 R^{13} 与其所附接的氮原子一起形成任选地经取代的杂环基, 并且每个 R^{14} 是氢、烷基或卤代烷基;

[0255] R^2 是氢、氟、烷基、卤代、卤代烷基、烯基或炔基;

[0256] R^{2a} 是氢或氟;

[0257] R^3 和 R^4 独立地是氢、氟、烷基、环烷基、卤代、卤代烷基、羟基烷基或烷氧基烷基; 或者

[0258] R^3 和 R^4 与其所附接的碳一起形成 $>C=O$ 、3至6元环亚烷基、或4至6元任选地经取代的杂亚环基；

[0259] R^5 是氢、氘、烷基、卤代、卤代烷基、羟基或烷氧基；

[0260] R^6 是氢、氘、烷基、环烷基或卤代；或者

[0261] R^5 和 R^6 与其所附接的碳一起形成 $>C=O$ 、烷基二烯基、3至6元环亚烷基、或4至6元任选地经取代的杂亚环基；条件是 R^5 与 R^6 以及 R^3 与 R^4 与其所附接的碳一起不同时形成 $>C=O$ 、环亚烷基或任选地经取代的4至6元杂亚环基；

[0262] R^7 是氢、氘、烷基、烷氧基、氰基、卤代、卤代烷基或卤代烷氧基；

[0263] L是键、S、SO、SO₂、O、CO或NR¹⁶，其中R¹⁶是氢或烷基；

[0264] R^8 是烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烯基、二环环烷基、氧代环烯基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、螺环烷基、螺杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基，其中芳基或杂芳基(各自本身或作为芳烷基或杂芳烷基的部分)、或杂环基(本身或作为杂环基烷基的部分)经 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 和/或 R^h 取代，其中 R^a 、 R^b 和 R^c 独立地选自氢、氘、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤代、氰基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烯基、炔基、烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、以及任选地经取代的杂环基，并且 R^e 和 R^h 独立地选自氢、氘和卤代；以及

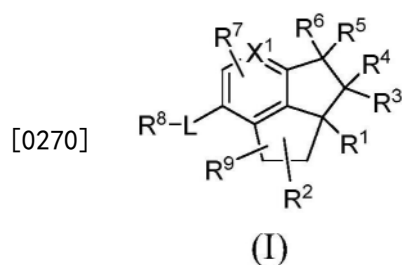
[0265] R^9 是氢、烷基、环烷基、羟基、烷氧基、氰基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基亚砷、烷基磺酰基或杂芳基，其中该杂芳基任选地经独立地选自氢、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤代及氰基的 R^d 、 R^e 和 R^f 取代；或者

[0266] 当 R^9 和 R^2 附接至相同碳原子时，它们可组合形成氧代、烷基二烯基、3至6元环亚烷基、或4至6元杂亚环基；

[0267] R^{9a} 是氢或氘；

[0268] 其药学上可接受的盐。

[0269] 41. 一种具有式(I)的化合物：



[0271] 其中：

[0272] X^1 是CH或N；

[0273] R^1 是羟基、卤代、氨基、-OP(O)(OH)₂、-OCH₂OP(O)(OH)₂、-OCOR¹⁰、-OCOR¹¹、-OCOR¹²R¹³、-OCHR¹⁴OCOR¹⁵或-OCHR¹⁴OCOR^{15a}，其中 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{15} 和 R^{15a} 独立地是烷基或经氨基、羧基或羟基取代的烷基， R^{12} 和 R^{13} 独立地是氢、烷基或经氨基、羧基或羟基取代的烷基，或 R^{12} 和 R^{13} 与其所附接的氮原子一起形成任选地经取代的杂环基，并且每个 R^{14} 是氢、烷基或卤代烷基；

[0274] R^2 是氢、氘、烷基、卤代烷基、炔基或烯基；

[0275] R^3 和 R^4 独立地是氢、氘、烷基、环烷基、卤代、卤代烷基、羟基烷基或烷氧基烷基；或

者

[0276] R^3 和 R^4 与其所附接的碳一起形成 $>C=O$ 、3至6元环亚烷基、或4至6元任选地经取代的杂亚环基；

[0277] R^5 是氢、氘、烷基、卤代、卤代烷基、羟基或烷氧基；

[0278] R^6 是氢、氘、烷基、环烷基或卤代；或者

[0279] R^5 和 R^6 与其所附接的碳一起形成3至6元环亚烷基或4至6元任选地经取代的杂亚环基；条件是 R^5 和 R^6 以及 R^3 和 R^4 与其所附接的碳一起不同时形成环亚烷基或任选地经取代的4至6元杂亚环基；

[0280] R^7 是氢、氘、烷基、烷氧基、氰基、卤代、卤代烷基或卤代烷氧基；

[0281] L是键、S、SO、SO₂、O、CO或NR¹⁶，其中R¹⁶是氢或烷基；

[0282] R^8 是烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烯基、二环环烷基、氧代环烯基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、螺环烷基、螺杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基，其中芳基或杂芳基(各自本身或作为芳烷基或杂芳烷基的部分)、或杂环基(本身或作为杂环基烷基的部分)经 R^a 、 R^b 和/或 R^c 取代，该 R^a 、 R^b 和/或 R^c 独立地选自氢、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤代、氰基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烯基、炔基、烷叉基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、以及任选地经取代的杂环基；并且

[0283] R^9 是氢、烷基、环烷基、羟基、烷氧基、氰基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、烷基亚砷、或烷基磺酰基、或杂芳基，其中该杂芳基任选地经 R^d 、 R^e 和 R^f 取代，该 R^d 、 R^e 和 R^f 独立地选自氢、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤代及氰基；或者

[0284] 当 R^9 和 R^2 附接至相同碳原子时，它们可组合形成氧代、烷基二烯基、3至6元环亚烷基、或4至6元杂亚环基；

[0285] 其药学上可接受的盐。

[0286] 42. 如实施例40或41的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^3 和 R^4 独立地是卤代。

[0287] 43. 如实施例40或41的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^3 是卤代并且 R^4 是氢。

[0288] 44. 如实施例40、41、42或43的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^1 是羟基。

[0289] 45. 如实施例40、41、42或43的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^1 是氨基。

[0290] 46. 如实施例40至45中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^6 是卤代。

[0291] 47. 如实施例40至45中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^6 是烷基，优选地 R^6 是甲基。

[0292] 48. 如实施例40至45中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^6 是氢。

[0293] 49. 如实施例40至45中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^6 是环烷基，优选地环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0294] 50. 如实施例40至49中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^5 是卤代，优选地氟。

[0295] 51. 如实施例40至49中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^5 是卤代烷基，优选地 R^5 是二氟甲基或三氟甲基。

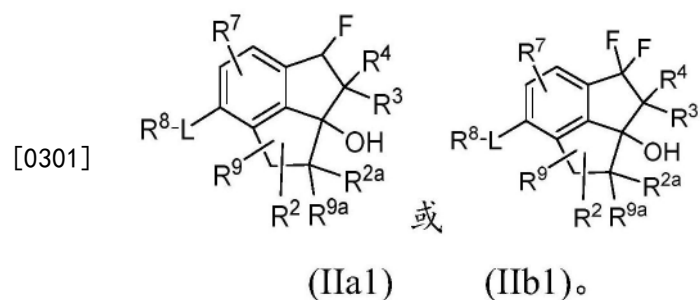
[0296] 52. 如实施例40至49中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^5 是烷基，优选地 R^5 是甲基或乙基。

[0297] 53. 如实施例40至49中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁵是氢或烷氧基。

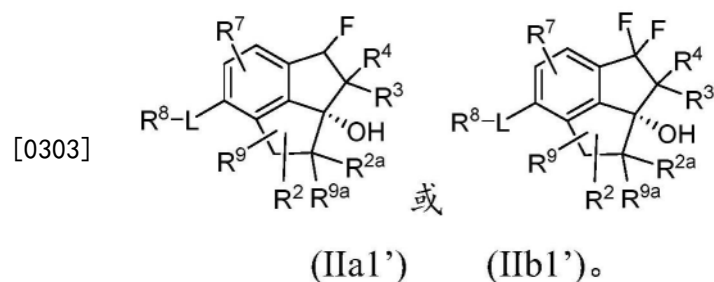
[0298] 54. 如实施例40至45中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁵和R⁶与其所附接的碳一起形成3至6元环亚烷基,优选地任性地经一或两个氟取代的环亚丙基、环亚丁基或环亚戊基。

[0299] 55. 如实施例40至54中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中X¹是CR⁷。

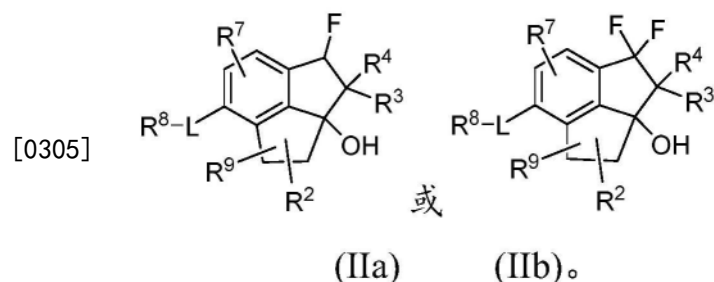
[0300] 56. 如实施例40的化合物或其药学上可接受的盐,其具有式 (IIa1) 或 (IIb1) 的结构:



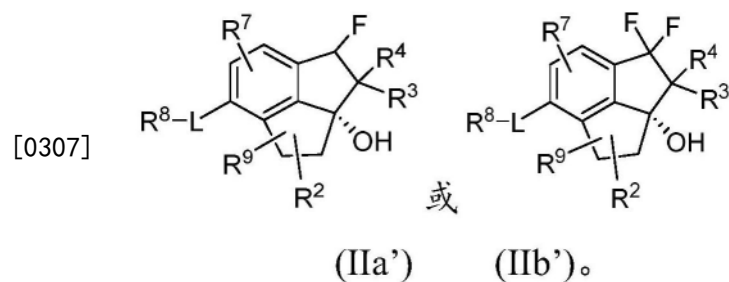
[0302] 57. 如实施例40的化合物或其药学上可接受的盐,其具有式 (IIa1') 或 (IIb1') 的结构:



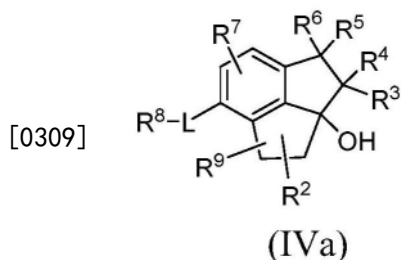
[0304] 58. 如实施例41的化合物或其药学上可接受的盐,其具有式 (IIa) 或 (IIb) 的结构:



[0306] 59. 如实施例41的化合物或其药学上可接受的盐,其具有式 (IIa') 或 (IIb') 的结构:

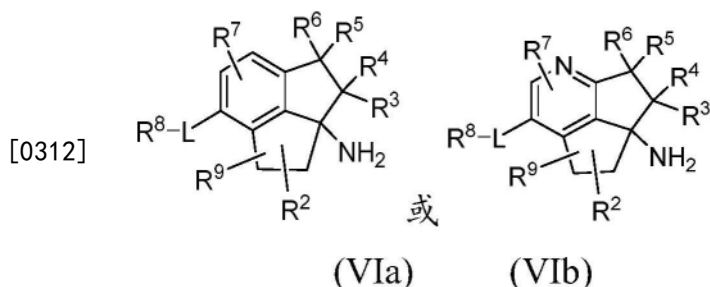


[0308] 60. 如实施例41的化合物或其药学上可接受的盐, 其具有式 (IVa) 的结构:



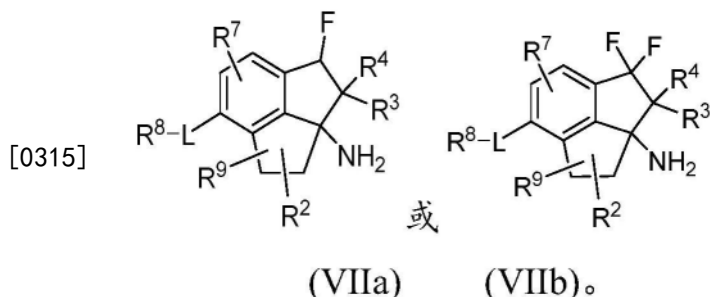
[0310] 其中R⁵和R⁶与其所附接的碳一起形成3至6元环亚烷基, 优选地任选地经一或两个氟取代的环亚丙基、环亚丁基或环亚戊基。

[0311] 61. 如实施例41的化合物或其药学上可接受的盐, 其具有式 (VIa) 或 (VIb) 的结构:



[0313] 其中R⁵和R⁶与其所附接的碳一起形成3至6元环亚烷基, 优选地任选地经一或两个氟取代的环亚丙基、环亚丁基或环亚戊基。

[0314] 62. 如实施例41的化合物或其药学上可接受的盐, 其具有式 (VIIa) 或 (VIIb) 的结构:



[0316] 63. 如实施例40至62中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R³是氟。

[0317] 64. 如实施例40至42及44至62中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R³和R⁴是氟。

[0318] 65. 如实施例40至64中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中L是O、S、SO、SO₂或NH。

[0319] 66. 如实施例65的化合物或其药学上可接受的盐, 其中L是O。

[0320] 67. 如实施例40至66中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R⁸是环烷基、环烯基、二环环烷基、氧代环烯基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、螺环烷基、螺杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳烷基, 其中芳基或杂芳基(各自本身或作为芳烷基或杂芳烷基的部分)、或杂环基(本身或作为杂环基烷基的部分)经R^a、R^b和R^c取代, 该R^a、R^b和R^c独立地选自氢、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤代、氰基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烯基、炔基、烷叉基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、以及任选地经取代

的杂环基。

[0321] 68. 如实施例40、42至57及63至66以及其中含有的子实施例中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中R⁸是经R^a、R^b、R^c、R^e和R^h取代的苯基,其中R^a、R^b和R^c独立地选自氢、氘、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤代、氰基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、以及任选地经取代的杂环基,并且R^e和R^h独立地选自氢和卤代。

[0322] 68A. 如实施例40、42至57及63至66以及其中含有的子实施例中任一项的化合物或其药学上可接受的盐是其中R⁸是3-氯-5-氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氟-5-甲氧基苯基、3-氰基-5-氟苯基、3-氯-5-氰基苯基、3-氰基-5-甲基苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氟-5-甲基苯基、3-氰基苯基、3-三氟甲基苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-2-甲基苯基、3,5-二氯苯基、3,5-二甲基苯基、2-氯-6-甲基苯基、2,6-二氟苯基、3,4,5-三氟苯基、3,4-二氟苯基、4-氟-3-甲基苯基、3-氰基-4-氟苯基、3-氰基-5-二氟甲基苯基或3-氰基-5-氟-2,4,6-三氟代苯基。在实施例68A的第一子实施例中,R¹⁰是3-氰基-5-氟苯基或3-氰基-5-氟-2,4,6-三氟代苯基。

[0323] 69. 如实施例41至55以及58至66中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁸是经R^a、R^b和R^c取代的苯基,该R^a、R^b和R^c独立地选自氢、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤代、氰基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基以及任选地经取代的杂环基。

[0324] 70. 如实施例41至55及58至66中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁸是3-氯-5-氟苯基、3,5-二氟苯基、3-氟-5-甲氧基苯基、3-氰基-5-氟苯基、3-氯-5-氰基苯基、3-氰基-5-甲基苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氟-5-甲基苯基、3-氰基苯基、3-三氟甲基苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-2-甲基苯基、3,5-二氯苯基、3,5-二甲基苯基、2-氯-6-甲基苯基、2,6-二氟苯基、3,4,5-三氟苯基、3,4-二氟苯基、4-氟-3-甲基苯基、3-氰基-4-氟苯基或3-氰基-5-二氟甲基苯基。在实施例26的第四子实施例中,R¹⁰是3-氰基-5-氟苯基。

[0325] 71. 如实施例40至66以及其中含有的任何子实施例中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁸是环烷基或环烷基烷基,各自任选地经独立地选自烷基、卤代、烷氧基、氰基和羟基的一或两个取代基取代。

[0326] 72. 如实施例40至66以及其中含有的任何子实施例中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁸是经R^a、R^b和R^c取代的杂芳基,该R^a、R^b和R^c独立地选自氢、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤代、氰基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、任选地经取代的芳基、任选地经取代的杂芳基、以及任选地经取代的杂环基。

[0327] 73. 如实施例40至66中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁸是5元或6元杂芳基(例如,吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、咪唑基或吡嗪基),各自经R^a、R^b和R^c取代,其中R^a和R^b独立地选自氢、烷基、烷氧基、羟基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基和氰基,并且R^c选自氢、烷基、卤代、卤代烷基和卤代烷氧基。

[0328] 74. 如实施例40至66中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁸是吡啶-3-基、吡啶-2-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、嘧啶-5-基、嘧啶-2-基、噻吩-2-基、呋喃-2-基、噻唑-5-基、噁唑-5-基、咪唑-5-基、呋喃-3-基、噻吩-3-基、噻唑-4-基、吡啶-4-基、噁唑-2-基、咪唑-2-基、吡啶-2-基、吡嗪-2-基或噻唑-2-基,并且经R^a、R^b和R^c取代,其中R^a和R^b独立

地选自氢、甲基、甲氧基、羟基、氯、氟、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,并且R^c选自氢、甲基、氰基、氯、氟、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[0329] 75. 如实施例74的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁸是5-氰基吡啶-3-基、5-氯吡啶-3-基或5-氟吡啶-3-基。

[0330] 76. 如实施例40至75中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷是氢、甲基、乙基、甲氧基、氟、三氟甲基或三氟甲氧基,优选地R⁷是氢。

[0331] 77. 如实施例40至76中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²是氢、氟、甲基或乙基。

[0332] 78. 如实施例40至77中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁹是氢、烷基、卤代、羟基或烷氧基。

[0333] 79. 如实施例40至77中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁹是氢、甲基、甲氧基或氟。

[0334] 80. 如实施例40至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²和R⁹附接至相同碳原子。

[0335] 81. 如实施例80的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²和R⁹附接至与附接至R¹的环碳是间位的环碳原子。

[0336] 82. 如实施例40至76中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²和R⁹附接至相同碳原子上并且与其所附接的碳原子一起形成>C=O。

[0337] 83. 如实施例40至76中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²和R⁹附接至相同碳原子上并且与其所附接的碳原子一起形成3至6元环亚烷基。

[0338] 84. 如实施例83的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²和R⁹与其所附接的碳原子一起形成环亚丙基。

[0339] 85. 如实施例40至76中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²和R⁹附接至相同碳原子上并且与其所附接的碳原子一起形成4至6元杂亚环基。

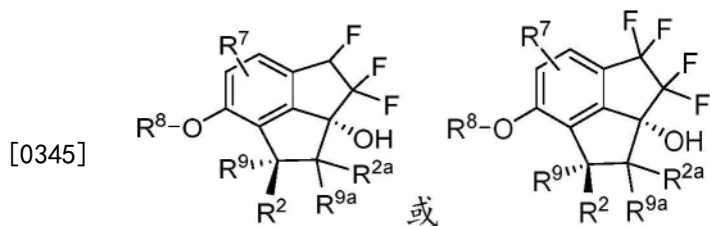
[0340] 85a. 如实施例40至76中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²和R⁹附接至相同碳原子上并且与其所附接的碳原子一起形成烷基二烯基,优选地乙烯基二烯基。

[0341] 86. 如实施例82至85a中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²和R⁹附接至与附接至R¹的环碳是间位的环碳原子。

[0342] 87. 如实施例40、42至57、63至68A及71至76中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²和R⁹附接至与附接至R¹的环碳是间位的环碳原子上并且其中R²是氢或氘且R⁹是氢、甲基或氟。

[0343] 88. 如实施例87以及其中含有的子实施例的化合物或其药学上可接受的盐是其中R²是氢或氘且R⁹是氟。

[0344] 89. 如实施例40、65至68A及71至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其具有式(VIIIa1)或(VIIIb1)的结构:

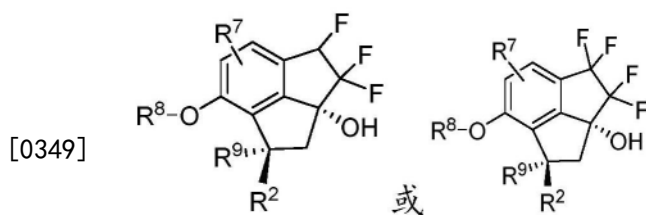


(VIIIa1) (VIIIb1);

[0346] 优选地式(VIIIb1)的结构。

[0347] 90. 如实施例89的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{2a} 和 R^{9a} 独立地是氢或氘, 优选地 R^{2a} 和 R^{9a} 是氢。

[0348] 91. 如实施例41、65至67及69至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其具有式(VIIIa)或(VIIIb)的结构:



(VIIIa) (VIIIb),

[0350] 优选地具有式(VIIIb)的结构。

[0351] 92. 如实施例91的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 是氢且 R^9 是氢、氟或甲基。

[0352] 93. 一种药物组合物, 其包含如实施例40至92中任一项的化合物或其药学上可接受的盐; 以及药学上可接受的赋形剂。

[0353] 94. 一种抑制HIF2 α 的方法, 该方法包括使HIF2 α 与如实施例40至92中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或与如实施例93的药物组合物接触。

[0354] 95. 一种治疗患者的通过HIF2 α 介导的疾病的方法, 该方法包括向经认定有需要的患者施用治疗有效量的药物组合物, 该药物组合物包含如实施例40至92中任一项的化合物、或其药学上可接受的盐; 以及药学上可接受的赋形剂。

[0355] 96. 一种治疗患者的癌症的方法, 该方法包括向经认定有需要的患者施用治疗有效量的药物组合物, 该药物组合物包含如实施例40至92中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的赋形剂。

[0356] 97. 如实施例96的方法, 其中如实施例40至92的化合物或其药学上可接受的盐可以任选地与至少一种其他抗癌剂组合施用。

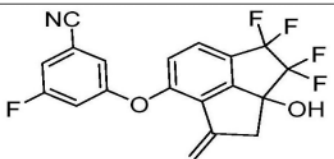
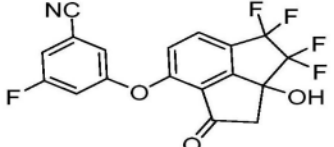
[0357] 98. 如实施例96或97的方法, 其中该癌症是肾癌或胶质母细胞瘤。

[0358] 99. 如实施例95的方法, 其中该疾病是NASH、肺动脉高压或发炎性肠病。

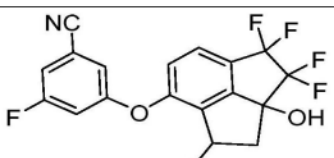
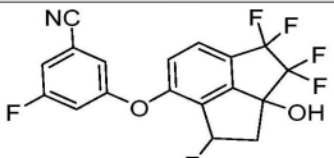
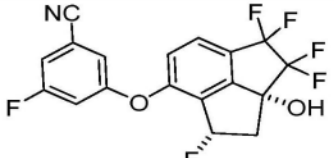
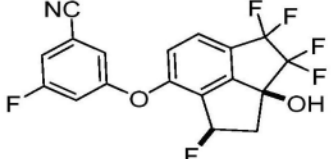
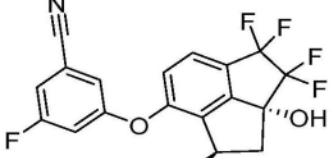
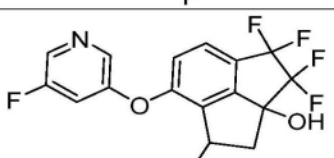
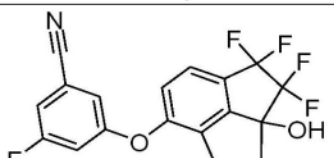
[0359] 所制备的本披露代表性化合物披露于以下化合物表I中:

[0360] 表I

[0361]

化合物编号	结构	名称
1		3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-亚甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈
2		3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈

[0362]

化合物编号	结构	名称
3		3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-1,2a-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈
4		3-氟-5-((1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈
5		3-氟-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈
6		3-氟-5-(((1R,2aS)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈
7		3-氟-5-(((1R,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈
8		1,3,3,4,4-五氟-7-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-1,2,3,4-四氢-2aH-环戊二烯并[cd]茛-2a-醇
9		3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢螺[环戊二烯并[cd]茛-1,1'-环丙烷]-7-基)氧基)苯甲腈

化合物编号	结构	名称
10		3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茚-7-基)氧基)苯甲腈
11		3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-1,2a-二羟基-1-甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茚-7-基)氧基)苯甲腈
12		3-氟-5-((1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-1-甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茚-7-基)氧基)苯甲腈
13		3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茚-7-基)氧基)苯甲腈
14		3-((2a-氨基-1,3,3,4,4-五氟-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茚-7-基)氧基)-5-氟苯甲腈
15		3-氟-5-((1,1,2a,3,3,4,4-七氟-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茚-7-基)氧基)苯甲腈
16		3-((3,3-二氟-2a-羟基-1-亚甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茚-5-基)氧基)-5-氟苯甲腈

[0363]

[0364]

化合物编号	结构	名称
17		3-((3,3-二氟-2a-羟基-1-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茚-5-基)氧基)-5-氟苯甲腈
18		3-((3,3-二氟-1,2a-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茚-5-基)氧基)-5-氟苯甲腈
19		3-氟-5-((1,3,3-三氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茚-5-基)氧基)苯甲腈
20		3-氟-5-((1,2,2,3,3,4,4-七氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茚-7-基)氧基)苯甲腈
21		3-氟-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茚-7-基-1,2,2-d3)氧基)苯甲腈
22		3-氟-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茚-7-基-1-d)氧基)苯甲腈-2,4,6-d3
23a		(R)-3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-亚甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茚-7-基)氧基)苯甲腈

化合物编号	结构	名称
23b		(S)-3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-亚甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茚-7-基)氧基)苯甲腈
24a		3-氟-5-(((2S,2aS)-1,2,3,3,4,4-六氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茚-7-基)氧基)苯甲腈
24b		3-氟-5-(((2R,2aS)-1,2,3,3,4,4-六氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茚-7-基)氧基)苯甲腈

[0365]

[0366] 可以制备的另外代表性具有式(I)的化合物示于下表II中:

化合物编号	结构	化合物编号	结构
II-1		II-11	
II-4		II-12	
II-5		II-13	

[0367]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
II-6		II-14	
II-7		II-15	
II-8		II-16	
II-10			

[0368]

[0369] 通用合成方案

[0370] 本披露的化合物可以通过在以下示出反应方案中描绘的方法制得。

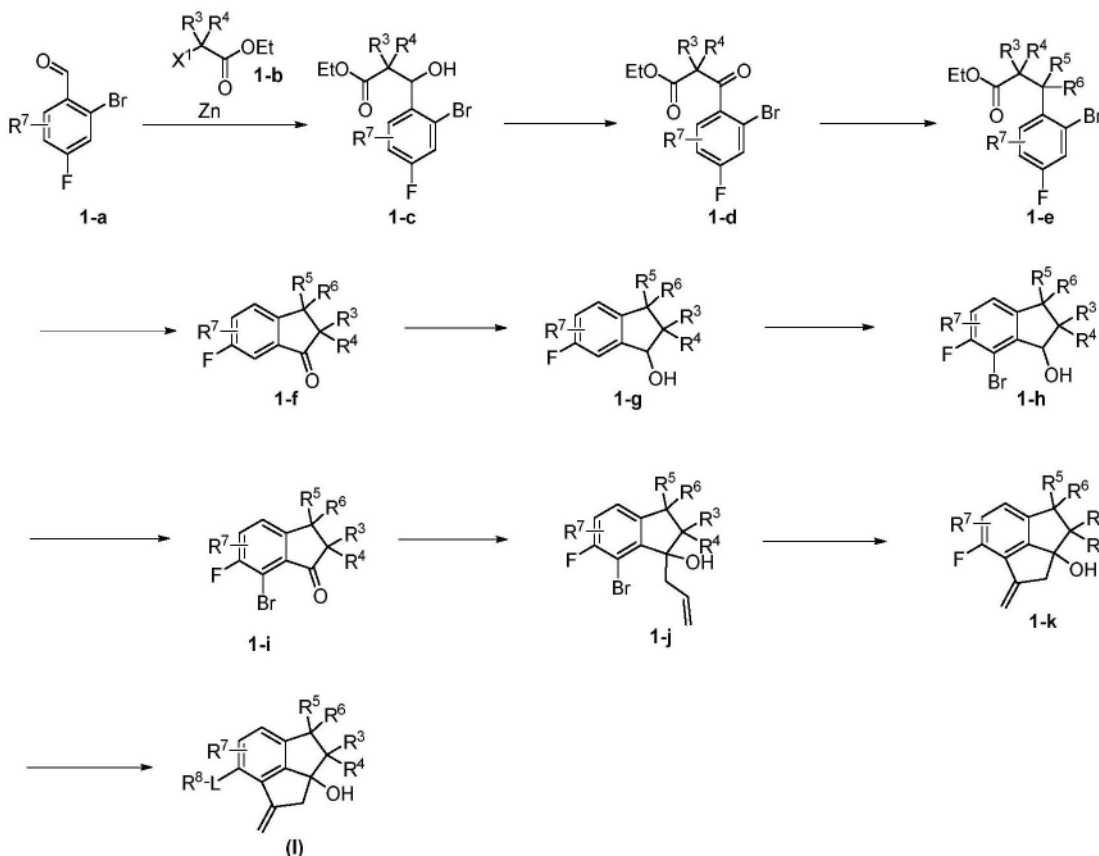
[0371] 用于制备这些化合物的起始材料和试剂可从商业供应商(如奥德里奇化学公司(Aldrich Chemical Co.) (密尔沃基,威斯康星州),巴亨公司(Bachem) (托伦斯,加利福尼亚州),或西格玛公司(Sigma) (圣路易斯,密苏里州) 获得或通过本领域技术人员已知的方法遵循以下参考文献列出的程序制备,这些文献例如:Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis[费塞尔和费塞尔氏有机合成试剂],1-17卷(约翰·威利父子出版公司,1991);Rodd's Chemistry of Carbon Compounds[罗德氏碳化合物化学],1-5卷及增补(爱思唯尔科学出版社(Elsevier Science Publishers),1989);Organic Reactions[有机反应],第1-40卷(约翰·威利父子出版公司,1991);March's Advanced Organic Chemistry[马驰氏高等有机化学](约翰·威利父子出版公司,第4版)以及Larock's Comprehensive Organic Transformations[拉洛克氏综合有机转化](VCH出版公司(VCH Publishers Inc.),1989)。这些方案仅仅是说明通过它可以合成本披露的化合物的一些方法,且可以对这些方案做出不同修改并且本领域普通技术人员阅读本披露时将得到启示。如果希望的话,这些起始材料和中间体以及反应的最终产物可以使用常规技术(包括但不

局限于过滤、蒸馏、结晶、色谱等) 进行分离与纯化。此类材料可以使用常规手段, 包括物理常数以及光谱数据进行表征。

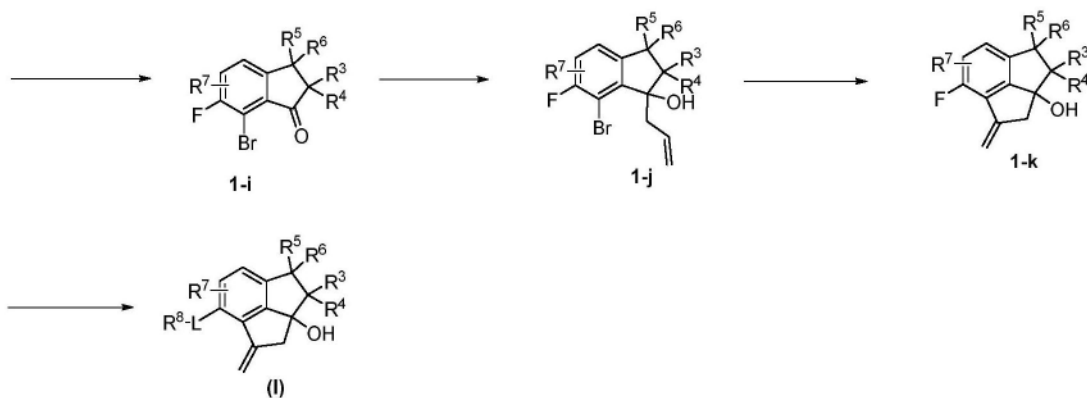
[0372] 除非指出与此相反, 否则本文所述的反应在大气压下, 在从约-78°C至约150°C, 例如从约0°C至约125°C的温度范围下, 并且进一步例如在约室温(或环境温度), 例如约20°C下发生。

[0373] 可以如以下方案1中所说明和描述的那样制备具有式(I)的化合物, 其中 X^1 是CH, R^1 是羟基, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、和 R^8 如发明内容(或其任何实施例)所定义, 并且 R^9 与 R^2 组合形成烷基二烯基。

[0374] 方案1



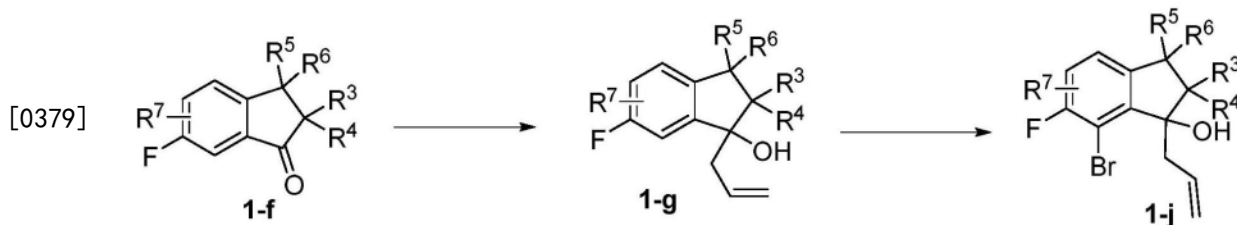
[0375]



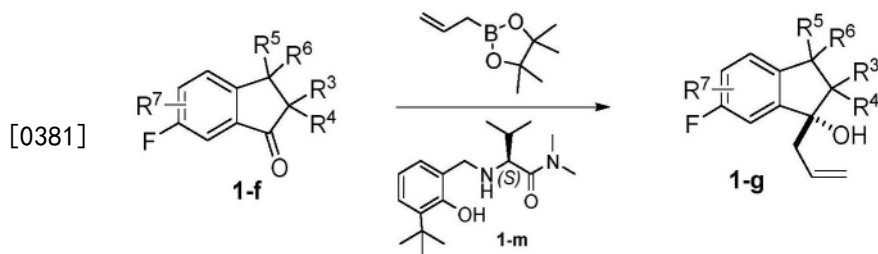
[0376] 具有式1-a的醛(其中 R^7 是如在发明内容中所述的或其前体基团)与具有式1-b的化合物(其中 X^1 是卤化物, 并且 R^3 是如所定义的, 例如独立地是氢、氘、烷基、卤代、卤代烷基、羟基烷基、或烷氧基烷基)之间的由锌金属介导的瑞弗尔马斯基反应(Reformastky reaction)提供了具有式1-c的化合物。具有式1-a和1-b的化合物是可商购的或它们可以通过本领域熟知的方法制备。例如, 2-溴-4-氟苯甲醛、乙基2-溴-2,2-二氟乙酸酯、乙基2-溴-2-甲基丙酸酯、乙基2-溴丙酸酯、乙基2-溴乙酸酯是可商购的。可以在氧化条件(如2-碘酰基苯甲酸(IBX)或TPAP、NMO)下将1-c中的羟基基团氧化以给出具有式1-d的酮。通过本领域熟知的方法, 可以将具有式1-d的化合物中的酮基团官能化以提供具有式1-e的化合物, 其中 R^5 和 R^6 如发明内容中所述。例如, 可以在本领域熟知的条件下, 通过用氟化剂(如DAST或 SF_4)处理, 从1-d中合成具有式1-e的化合物, 其中 R^5 和 R^6 是氟。1-e的环化可以通过将其用烷基锂试剂(如n-BuLi)处理来实现以给出酮1-f。可以用还原剂(如 $NaBH_4$)将1-f中的羰基基团还原以提供醇1-g。

[0377] 可以通过1-g的锂化,随后用 CBr_4 处理锂中间体,将具有式1-g的化合物转化为具有式1-h的化合物。用氧化剂(如IBX)氧化1-h提供了具有式1-i的酮。将烯丙基金属试剂(如烯丙基溴化镁)添加至具有式1-i的化合物中,提供了具有式1-j的化合物。

[0378] 可替代地,可通过将烯丙基金属试剂(如烯丙基溴化镁)添加至具有式1-f的化合物中,由1-f制备具有式1-j的化合物,如下所示:



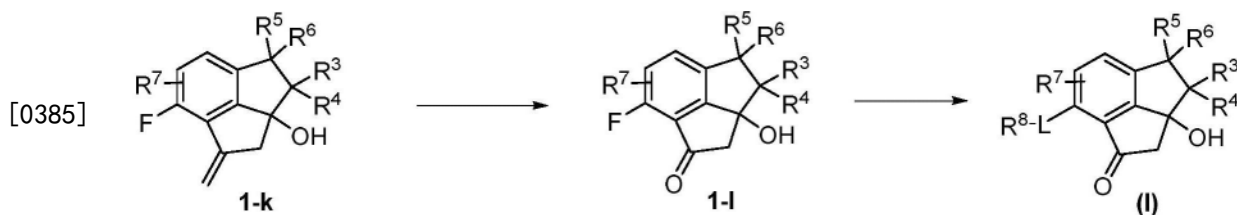
[0380] 用碱(如LDA)锂化1-g,随后用溴化试剂(如 CBr_4 或1,2-二溴四氟乙烷)处理锂中间体,提供了具有式1-j的化合物。如果需要,可以在配体(如1-m)和有机溶剂(如MeOH、甲苯)中合适的碱(如tBuONa)的存在下,通过向具有式1-f的化合物中添加2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂硼烷来实现具有式1-g的化合物的对映选择性合成,如下所示:



[0382] 可以在Pd催化剂与合适的配体(如 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 、 CH_2Cl_2 或 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)的存在下,对具有式1-j的化合物进行环化以提供具有式1-k的化合物。可以通过本领域熟知的方法,通过用具有式 $\text{R}^8\text{-LH}$ 的化合物(其中L是N、O、或S,并且 R^8 如发明内容中所定义)处理化合物1-k,将具有式1-k的化合物中的氟基团转化为具有式 -L-R^8 的基团(其中L和 R^8 如发明内容中所述)。具有式 $\text{R}^8\text{-LH}$ 的化合物是可商购的或它们可以通过本领域熟知的方法制备。例如,3-氟-5-羟基苯甲腈、3,5-二氟苯酚、3-氯-5-氟苯酚、3-氯-5-羟基-苯甲腈、5-氟吡啶-3-醇、5-氯吡啶-3-醇、5-羟基烟腈、3-氟-5-巯基苯甲腈、3-氨基-5-氟苯甲腈、3,3-二氟环丁-1-醇、3-氨基-5-氟苯甲腈、3-氟-5-巯基苯甲腈、3-氯-5-巯基苯甲腈、3-氨基-5-氯苯甲腈是可商购的。

[0383] 具有式(I)的化合物(其中 R^1 是羟基, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 是如发明内容(或其任何实施例)中所定义,并且 R^9 和 R^2 组合以形成氧代)可如以下方案2中说明和所述进行制备。

[0384] 方案2



[0386] 可以在本领域熟知的条件下,通过用氧化切割试剂(如 NaIO_4 和 RuCl_3 水合物)处理具有式1-k的化合物,将其转化为具有式1-l的化合物。可以通过用具有式 $\text{R}^8\text{-LH}$ 的化合物处

理化合物1-1,将具有式1-1的化合物中的氟基团转化为具有式-L-R⁸的基团(其中L和R⁸如发明内容中所述)。

[0387] 可以通过本领域熟知的方法,将具有式(I)的化合物转化为其他具有式(I)的化合物。例如,可以如以下方法(i)和(ii)中所说明和描述的那样,通过进一步官能化羰基基团从具有式(I)的化合物(其中R⁹与R²组合形成氧代)中合成具有式(I)的化合物(其中R¹是羟基,R²是氢,并且R⁹是羟基或氟)。

[0388] 方法(i)



[0390] 可以在本领域熟知的条件下,通过用还原剂(如硼氢化钠)处理具有式(I)的化合物(其中R¹是羟基,R⁹与R²组合形成氧代),将其转化为具有式(I)的化合物(其中R¹是羟基,R⁹是羟基)。

[0391] 方法(ii)



[0393] 可以在本领域熟知的条件下,通过用氟化试剂(如DAST)处理具有式(I)的化合物(其中R¹是羟基,R⁹是羟基),将其转化为具有式(I)的化合物(其中R¹是羟基,R⁹是氟)。

[0394] 效用

[0395] 本文中所披露的化合物可用于治疗HIF-2 α 介导的疾病,这些疾病包括但不限于各种类型的癌症、肝病(如非酒精性脂肪性肝炎(NASH))、发炎性疾病(如发炎性肠病(IBD))、肺病(如肺动脉高压(PAH))及铁负荷障碍。

[0396] HIF-2 α 在许多人类癌症的发生和进展中起着重要作用。许多广泛的研究已经证明了HIF-2 α 活性的增加在驱动透明细胞肾细胞癌(ccRCC)中的关键作用(参见Shen和Kaelin的综述,Seminars in Cancer Biology[癌症生物学研讨会]23:18-25,2013)。异常的HIF-2 α 活性主要是由于肿瘤抑制因子VHL的功能丧失所致。众所周知,百分之八十以上的ccRCC通过缺失、突变或受干扰的翻译后修饰而具有缺陷型VHL。缺陷型VHL导致组成型活性的HIF- α 蛋白质,不管氧含量如何。在小鼠模型中采用功能获得型和功能丧失型方法的各种研究已经证明,HIF-2 α 是VHL的关键致癌底物(参见Kondo等人Cancer Cell[癌细胞]1:237-246,2002;Kondo等人PLoS Biology[公共科学图书馆·生物学]1:439-444,2002;Maranchi等人Cancer Cell[癌细胞]1:247-255,2002;Zimmer等人Mol.Cancer Res[分子癌症研究]2:89-95,2004)。例如,在VHL无效的肿瘤中敲低HIF-2 α 抑制了肿瘤形成;而VHL的重新引入和HIF-2 α 的过表达克服了VHL的肿瘤抑制作用。此外,HIF-2 α 中的单核苷酸多态性与对PHD介导的

降解的抗性相关,与患RCC的风险增加有关。除了作为ccRCC中典型的肿瘤起始事件之外,VHL-HIF-2 α 轴还通过其下游的CXCR4和CYTIP牵涉到ccRCC肿瘤转移(参见Vanharanta等人Nature Medicine[自然医学]19:50-59,2013;Peter Staller等人,Nature[自然].2003年9月18日;425(6955):307-11)。总之,这些研究有力地支持了HIF-2 α 靶向药剂用于治疗ccRCC的潜在治疗效用。

[0397] 缺陷型VHL不仅使患者易患肾癌(终生风险为70%),而且易患成血管细胞瘤、嗜铬细胞瘤、内淋巴囊肿瘤和胰腺神经内分泌瘤。来源于缺陷型VHL的肿瘤通常由组成型活性的下游HIF- α 蛋白驱动,其中大多数依赖于HIF-2 α 活性(参见Maher等人Eur. J. Hum. Genet [欧洲人类遗传学期刊].19:617-623,2011)。遗传和表观遗传机制均可以导致VHL的功能丧失。在许多癌症中已发现了VHL表达的表观遗传失活以及由此的HIF- α 蛋白的组成型激活,这些癌症包括RCC、多发性骨髓瘤、视网膜母细胞瘤、NSCLC、胰腺内分泌瘤、鳞状细胞癌、急性髓性白血病、骨髓增生异常综合征、和食管鳞状细胞癌(参见Nguyen等人的综述Arch. Pharm. Res [药物研究文献]36:252-263,2013)。通过VHL的功能丧失和HIF-2 α 的激活突变两者,HIF-2 α 也与视网膜癌、肾上腺癌和胰腺癌有关。最近,已经在红细胞增多症及具有红细胞增多的副神经节瘤中识别功能增益型HIF-2 α 突变(参见Zhuang等人,NEJM[新英格兰医学杂志]367:922-930,2012;Percy等人,NEJM[新英格兰医学杂志]358:162-168,2008;及Percy等人,Am. J. Hematol. [美国血液学杂志]87:439-442,2012)。应注意,已证实许多已知HIF-2 α 靶基因产品(例如,VEGF、PDGF及细胞周期蛋白D1)在源自肾、肝、结肠、肺及脑的癌症中起着关键作用。因此,HIF-2 α 靶向疗法针对当通过异常HIF-2 α 路径活化下游的这些信号传导事件驱动时的以上癌症可是有益。除了VHL的功能丧失及HIF-2 α 的活化突变外,HIF- α 蛋白质还在快速生长肿瘤的肿瘤内环境中频繁上调,这是由于从大肿瘤中的差的血管化所导致的缺氧条件。经活化的HIF- α 路径进而通过转录上调各种必需因子进一步促进肿瘤细胞生存及增殖。

[0398] 大量研究已证实,HIF-2 α 过表达与各种癌症(包括星形细胞瘤、乳腺癌、宫颈癌、结肠直肠癌、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、头颈癌、肝癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、神经母细胞瘤、卵巢癌及前列腺癌)的不良预后之间的相关性,从而支持HIF-2 α 作为治疗这些癌症的治疗靶标的追逐(参见Keith等人的综述,Nature Rev. Cancer [癌症自然评论]12:9-22,2012)。HIF-2 α 已被证明可通过调节参与增殖、铁利用和炎症的基因来促进APC突变型结直肠癌的生长(参见Xue等人Cancer Res [癌症研究]72:2285-2293,2012;以及Xue和Shah, Carcinogenesis [致癌作用]32:163-169,2013)。在肝细胞癌(HCC)中,在临床前模型中敲低HIF-2 α 导致通过下调VEGF和细胞周期蛋白D1抑制体外细胞增殖和体内肿瘤生长(参见He等人Cancer Sci [癌症科学]103:528-534,2012)。在NSCLC中,约50%的患者展示HIF-2 α 蛋白质的过表达,其与更高VEGF表达以及更重要地减少的总生存强烈相关。有趣的是,尽管HIF-1 α 表达也经常增加,但其与肺癌患者的总体存活率降低并不相关(参见Giatromanolaki等人Br. J. Cancer [英国癌症杂志]85:881-890,2001)。与仅具有突变型KRAS表达的小鼠相比,对用不可降解的HIF-2 α 和突变型KRAS肿瘤两者工程化的小鼠进行的广泛研究表明,肿瘤负荷增加且存活率下降(参见Kim,等人J. Clin. Invest [临床研究杂志].119:2160-2170,2009)。这些研究表明,HIF-2 α 促进肺癌的肿瘤生长和进展,并且也与临床预后呈负相关。

[0399] 在小鼠模型中,除了肺癌外,HIF-2 α s活性已经与慢性阻塞性肺病(COPD)的进展相

关(参见Karooor等人,Cancer Prev.Res.[临床癌症研究]5:1061-1071,2012)。HIF-2 α 活性也被证明在中枢神经系统的癌症中很重要(参见Holmquist-Mengelbier,等人Cancer Cell[癌细胞]10:413-423,2006和Li,等人Cancer Cell[癌细胞]15:501-513,2009)。HIF-2 α 减弱会减少神经母细胞瘤的临床前动物模型的肿瘤生长,相反,增加的HIF-2 α 含量与晚期疾病、不良预后及更高VEGF含量相关,其可能有助于差的临床结果。类似地,较高的HIF-2 α 表达与神经胶质瘤的存活率低相关。实验上,抑制神经胶质瘤干细胞中的HIF-2 α 减少了体外细胞增殖和存活以及体内肿瘤发生。虽然HIF-1 α 在神经祖细胞和脑肿瘤干细胞中均有表达,但HIF-2 α 仅在后者中发现。此外,神经胶质瘤患者的生存与HIF-2 α 水平相关,但是与HIF-1 α 水平无关。

[0400] 下游HIF-2 α 效应子中的一个细胞周期蛋白D(用于活化CDK4及CDK6的必需搭档)。因此,施用HIF-2 α 抑制剂与CDK4/6抑制剂,包括玻玛西尼(abemaciclib)(Verzenio[®])、帕博西尼(palbociclib)(Ibrance[®])及瑞博西尼(ribociclib)(Kisqali[®])应导致细胞周期蛋白D的下调,从而增加CDK4/6抑制剂的抗增殖效应。最近研究(Nicholson等人Sci Signal.[科学信号]2019年10月1日;12(601))表明,CDK4/6抑制的抗增殖效应是与HIF-2 α 依赖性VHL-/-ccRCC细胞中的HIF-2 α 抑制协同。

[0401] 放射疗法单独或与其他疗法组合频繁用于约50%的癌症患者。然而,长期以来,肿瘤内的缺氧微环境与对放射疗法的抗性相关联。Bhatt及合作者发现减少的HIF-2 α 水平导致增加的对肾细胞癌细胞是的电离辐射的敏感性(参见Bhatt等人,BJU Int.[英国国际泌尿学杂志]102:358-363,2008)。此外,来自Bertout等人的机理研究已证实,HIF-2 α 抑制通过增加的p53依赖性细胞凋亡增强放射的有效性(参见Bertout等人,PNAS[美国国家科学院院刊]106:14391-14396,2009)。因此,HIF-2 α 靶向疗法可提高各种癌症对放射疗法的响应。

[0402] 生长抑素瘤是罕见的产生生长抑素的神经内分泌瘤,但往往是恶性的。已经发现,HIF-2 α 突变导致HIF-2 α 的脯氨酰基羟基化结构域(PHD)的破坏,从而消除了PHD的修饰,并随后减少了由VHL介导的HIF-2 α 降解(参见Yang,等人Blood[血液].121:2563-2566,2013)。然后,稳定的HIF-2 α 可以易位到细胞核,从而驱动低氧相关基因的表达增加,导致生长抑素瘤。因此,HIF-2 α 抑制剂将提供一种治疗生长抑素瘤的替代方法。

[0403] 红细胞增多症(Polycythaemia)是血液障碍,其特征在于升高的血球容积(血液中的红细胞的体积百分比),还称作红细胞增多。HIF-2 α 的功能增益突变是与常染色体显性红细胞增多相关联(参见Percy等人,N.Engl.J.Med.[新英格兰医学杂志]358:162-8,2008及Wilson等人,Case Rep Hematol.[血液学病例报告]6373706,2016)。此外,还已发现HIF-2 α 的PHD的突变(其负责信号传导HIF-2 α 用于泛素化以及通过VHL的降解)会驱动红细胞增多症。因此,抑制HIF-2 α n(其通过功能增益HIF-2 α 突变或通过PHD、VHL的功能丧失突变,通过HIF-2 α 抑制剂稳定化)应该能抑制HIF-2 α 下游基因(如EPO)并且从而降低红细胞增多症的血球容积。

[0404] 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(PPGL)是罕见的神经内分泌瘤,通常在易感基因突变的背景下发展,包括VHL或PHD2的功能丧失或HIF-2 α 的激活突变,所有这些都导致HIF-2 α 蛋白,随后是下游基因的高度表达以促进致癌进展(参见Dahia,Nat Rev Cancer[癌症自然评论].14:108-19,2014)。此外,已在患有遗传性嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(PPGL)的患者中描述了编码琥珀酸脱氢酶(SDH)亚基和SDH复合物组装因子2蛋白(SDHAF2)的基因的种系杂合

突变。这些突变可导致琥珀酸盐的积累,进而导致脯氨酰基-羟化酶的抑制,这对于介导VHL复合物对HIF蛋白的泛素化/降解至关重要。垂体腺瘤经常被发现与PPGL共存。因此,抑制HIF-2 α 应该可以用于治疗PPGL和垂体瘤两者。琥珀酸脱氢酶亚基突变也与胃肠道间质瘤(GIST)相关,因此支持探索HIF-2 α 抑制剂用于治疗GIST(参见Janeway,等人Proc. Natl Acad. Sci. USA[美国国家科学院院刊]108:314-318,2011)。

[0405] 延胡索酸水合酶(FH)的功能丧失型突变使患者易患皮肤和子宫平滑肌瘤病的常染色体显性综合征。已经表明,HIF蛋白的激活通过激活低氧途径而促进FH相关的肿瘤发展。(参见O'Flaherty等人,Hum Mol Genet.[人类分子遗传学]19:3844-3851,2010及Wei等人,JMed Genet.[医学遗传学杂志]43:18-27,2006)。此外,在平滑肌肉瘤(一种平滑肌起源的罕见赘生物)中发现了HIF-2 α 的高表达(参见Mayer,等人Cancer Res[癌症研究].68:4719,2008)。因此,HIF-2 α 的抑制可能有益于治疗平滑肌瘤和平滑肌肉瘤两者。

[0406] 视网膜毛细血管成血管细胞瘤可能是VHL疾病的眼部表现,它是由肿瘤抑制因子VHL的丧失引起的。已在视网膜成血管细胞瘤患者中检测到VHL丧失后HIF-2 α 的上调,并且这种上调表明促进视网膜成血管细胞瘤的侵袭性病程,从而导致对多种抗VEGF和放射疗法的抗性(参见Wang,等人Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol[格拉芙临床与实验眼科学文献].252:1319-1327,2014)。此外,未经控制的血管生长为许多人类失明障碍(包括糖尿病性视网膜病、年龄相关的黄斑变性、青光眼及早熟的视网膜病)的中心病理组分。在这些疾病中观察到的神经元细胞死亡及视觉丧失经常由异常、渗漏的血管(病理性新血管形成的结果)造成(参见Krock等人,Genes Cancer[基因与癌症].2:1117-1133,2011)。鉴于HIF在新血管形成中的因果作用,HIF-2 α 的抑制剂可具有治疗各种失明疾病的潜在效用。事实上,利用亚等位基因Hif-2 α 等位基因的全身减少HIF-2 α 表达会造成视网膜新血管形成的显著减少并伴随EPO表达的缺陷(参见Morita等人,EMBO J.[欧洲分子生物学学会杂志]22:1134-46,2003)。

[0407] 除了在促进肿瘤细胞(例如ccRCC)的发生、进展和转移方面的直接作用之外,HIF-2 α 还通过增强肿瘤微环境中低氧的免疫抑制作用而间接促进肿瘤发生。已经在髓系细胞中检测到HIF-2 α 的表达(参见Talks KL等人,Am J Pathol.[美国病理学杂志].2000;157(2):411-421)。例如,显示HIF-2 α 利于巨噬细胞极化成免疫抑制M2表型并且增强肿瘤相关巨噬细胞的迁移及侵袭(参见Imtiyaz HZ等人,J Clin Invest.[临床研究杂志]2010;120(8):2699-2714)。因此,肿瘤相关巨噬细胞(TAM)中HIF-2 α 的水平增加与高级别人类肿瘤有关,并与不良预后相关。此外,HIF-2 α 可以通过调节关键信号传导调节因子(如腺苷A2B/A2A受体和精氨酸酶)的表达,间接促进其他免疫抑制途径(例如,腺苷和精氨酸酶等)。这些数据支持HIF-2 α 是用于治疗更广泛的炎症性障碍和癌症的潜在治疗靶标,无论是作为单一药剂还是与其他治疗药物(例如,免疫疗法)组合。

[0408] 由于HIF-2 α 蛋白质在调节对氧含量的波动的生理响应中的关键作用,它们还与除了癌症外的许多缺氧相关病理过程相关。一种这种疾病是PAH,是一种使虚弱并且威胁生命的疾病,预后极差。最近研究证实HIF-2 α 有助于缺氧肺血管重塑的过程、降低血管床的可塑性、以及最终使PAH虚弱(参见Andrew S.等人,Proc Natl Acad Sci U S A.[美国国家科学院院刊]2016年8月2日;113(31):8801-8806,Tang H等人,Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.[美国生理学杂志-肺细胞与分子生理学]2018年2月1日;314(2):L256-L275)。这

些研究提供肺内皮HIF-2 α 在调节对缺氧的肺血管响应中的作用的新的见解,并且提供通过靶向HIF-2 α 的许多所需新的治疗策略。缺氧相关的病理过程的另一实例是IBD,是慢性复发性炎性肠病。发现当失调上皮氧张力发生及跨肠的上皮绒毛增强时,肠发炎及随后IBD发生(参见Shah Y.M.,Molecular and Cellular Pediatrics[分子和细胞儿科学],2016年12月;3(1):1)。HIF-2 α 活化有助于IBD,同时认为肠上皮细胞中的HIF-1 α 是IBD的主要保护因子(参见Karhausen J等人,J Clin Invest.[临床研究杂志]2004;114(8):1098-1106;Furuta GT等人,J Exp Med.[实验医学杂志]2001;193(9):1027-1034)。机理上,HIF-2 α 活化不仅导致促发炎症性细胞激素的上调,其直接促进IBD,而且导致肠屏障完整性的丧失,因此间接有助于IBD的表达。(参见Xue X等人,Gastroenterology.[胃肠病学]2013;145(4):831-841;Glover LE等人,Proc Natl Acad Sci U S A.[美国国家科学院院刊]2013;110(49):19820-19825)。因此,HIF-2 α 抑制剂预示恢复促发炎条件及增加肠屏障完整性,因此减轻IBD的症状。

[0409] HIF-2 α 抑制剂还代表NASH的新颖治疗方法,针对NASH可用的治疗选项有限。最近研究显示,HIF-2 α 的肠特异性破坏导致由高脂肪饮食诱导的肝脂肪变性及肥胖症显著减少。机理上,肠HIF-2 α 积极调节编码神经氨酸苷酶3的基因,因此调节神经酰胺代谢,其有助于NASH的发展(参见Xie C等人,Nat Med.[自然医学]2017年11月;23(11):1298-1308.)。因此,HIF-2 α 抑制剂应该对代谢病症(如NASH)具有预防及治疗效应。

[0410] 已经识别在HIF-2 α 水平与铁体内稳态之间的若干联(参见Peyssonaux C等人,Cell Cycle.[细胞周期]2008;7(1):28-32)。多个研究已证实,HIF-2 α 在铁负荷障碍中的重要作用。HIF-2 α (非HIF-1 α)已出现作为肠铁状态的重要“局部”调节因子,通过其调节在铁运输和吸收中必需的各种基因(参见Mastrogiannaki M等人,J Clin Invest.[临床研究杂志]2009;119(5):1159-1166)。因此,靶向HIF-2 α 的小分子抑制剂有希望改善患有铁障碍的患者的铁稳态。

[0411] 因此,本发明提供了一种治疗或减轻疾病、病症或障碍的严重性的方法,其中HIF-2 α 的活化或过度活化牵涉疾病状态。在另一方面中,本披露提供了一种利用本文中所披露的化合物或其药学上可接受的盐治疗个体的肾细胞癌的方法。

[0412] HIF-2 α 抑制剂还具有对广泛非癌症适应症(包括但不限于NASH、IBD、PAH及铁超负荷)的治疗潜力。

[0413] 测试

[0414] 可使用以下生物学实例1中所述的活体外测定测试本披露化合物的HIF2 α 抑制活性。

[0415] 药物组合物

[0416] 一般而言,本披露的化合物将以治疗有效量通过针对用于相似效用的药剂的可接受的施用模式中的任一项进行施用。本披露化合物的治疗有效量范围可从约0.01至约500mg/kg患者体重/天,其可以单一剂量或多个剂量施用。适合的剂量水平可以从约0.1至约250mg/kg/天;约0.5至约100mg/kg/天。适合的剂量水平可以从约0.01至约250mg/kg/天、约0.05至约100mg/kg/天、或约0.1至约50mg/kg/天。在此范围内,剂量可是约0.05至约0.5、约0.5至约5或约5至约50mg/kg/天。对于口服施用,组合物能以含有约1.0至约1000毫克的活性成分,特别是约1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、

750、800、900和1000毫克的活性成分的片剂的形式提供了。本披露化合物(即,活性成分)的实际量将取决于许多因素,如待治疗的疾病的严重性、患者的年龄及相对健康、正在利用的化合物的效力、施用的途径及形式及其他因素。

[0417] 一般而言,本披露的化合物将呈药物组合物通过下列途径中的任一项施用:口服、全身(例如,经皮、鼻内或通过栓剂)、或肠胃外(例如,肌内、静脉内或皮下)施用。优选的施用方式是使用方便的日剂量方案口服,其可以根据患病程度进行调整。组合物可以采取片剂、丸剂、胶囊、半固体、粉末、缓释配制品、溶液、混悬液、酞剂、气溶胶或任何其他适当的组合物的形式。

[0418] 配制品的选择取决于多种因素,如药物施用方式(例如,对于口服施用,优选呈片剂、丸剂或胶囊形式的配制品,包括肠溶包衣的或缓释的片剂、丸剂或胶囊)和药物物质的生物利用度。

[0419] 这些组合物通常由本披露的化合物与至少一种药学上可接受的赋形剂的组合构成。可接受的赋形剂是无毒的,有助于给药,并且不会不利地影响本披露化合物的治疗益处。此类赋形剂可以是任何固体、液体、半固体或在气溶胶组合物的情况下是本领域的普通技术人员通常可用的气体赋形剂。

[0420] 固体药物赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、氯化钠、脱脂乳粉等。液体和半固体赋形剂可以选自甘油、丙二醇、水、乙醇以及各种油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,例如,花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。优选的液体载剂(特别是对于可注射溶液)包括水、盐水、水性右旋糖和甘油。

[0421] 化合物可配制为用于通过注射(例如,通过推注或连续输注)进行肠胃外施用。注射用配制品可以以单位剂型提供,例如,在添加有防腐剂的安瓿中或在多剂量容器中。组合物可以采取例如处于油性或水性媒介物中的混悬液、溶液或乳液的形式,并且可以含有配制剂(如混悬剂、稳定剂和/或分散剂)。配制品可存在于单位剂量或多剂量容器(例如,密封的安瓿和小瓶)中,并且可以以粉末形式储存或在冷冻干燥(冻干)条件下储存,只需要在使用前即时添加无菌液体载剂(例如,盐水或无菌的无热原水)。临时的注射溶液和混悬液可由前述种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0422] 用于肠胃外施用的配制品包括活性化合物的水性和非水性(油性)无菌注射溶液,其可包含抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂和使配制品与预期接受体的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌混悬液,其可以包括混悬剂和增稠剂。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油(如芝麻油)、或合成的脂肪酸酯(如油酸乙酯或甘油三酯)、或脂质体。水性注射混悬液可包含增加混悬液的粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨醇、或葡聚糖。任选地,混悬液还可含有合适的稳定剂或增加化合物的溶解度的药剂,以允许制备高度浓缩的溶液。

[0423] 除了前述配制品之外,化合物还可配制成贮库(depot)制剂。此类长效型配制品可通过植入(例如,皮下或肌内)或通过肌内注射进行施用。因此,例如,化合物可以用合适的聚合或疏水性材料配制(例如配制成可接受的油中的乳液)或用离子交换树脂配制,或配制成难溶性衍生物,例如配制成难溶性盐。

[0424] 对于口腔含化或舌下施用,组合物可以采取以常规方式配制的片剂、锭剂、糖果锭剂、或凝胶的形式。此类组合物可以包含调味基质(如蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)中的活性

成分。

[0425] 化合物还可被配制成直肠组合物(如栓剂或保留灌肠剂),例如包含常规的栓剂基质(如可可脂、聚乙二醇、或其他甘油酯)。

[0426] 本文中所披露的某些化合物可经局部施用,即通过非全身施用。这包括将本文披露的化合物外部施用于表皮或口腔以及将此类化合物滴入耳、眼以及鼻中,使得该化合物不显著进入血流。相比之下,全身施用是指口服、静脉内、腹膜内及肌肉内施用。

[0427] 适用于局部施用的配制品包括适用于通过皮肤渗透至发炎部位的液体或半液体制剂,如凝胶、擦剂、洗液、乳霜、软膏或膏剂及适用于向眼睛、耳朵或鼻施用的滴剂。用于局部施用的活性成分可包含例如配制品的0.001%至10%w/w(以重量计)。在某些实施例中,活性成分可包含多达10%w/w。在其他实施例中,其可包含少于5%w/w。在某些实施例中,活性成分可包含2%w/w至5%w/w。在其他实施例中,其可以包含配制品的0.1%至1%w/w。

[0428] 对于通过吸入的施用,化合物可以从吹入器、喷雾器加压包或递送气溶胶喷雾的其他方便方法方便地递送。加压包可以包含适合的推进剂,如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他适合的气体。在增压式气溶胶的情况下,剂量单位可通过提供阀以递送计量的量来确定。或者,针对通过吸入或吹入的施用,根据本披露的化合物可采用干粉末组合物的形式,例如化合物与适合的粉末基(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。粉末组合物可以呈单位剂型,例如以胶囊、药筒、明胶或泡罩包装存在,从该单位剂型粉末可借助于吸入器或吹入器施用。其他适合的药物赋形剂及其配制品述于通过E.W.Martin编辑的Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学](Mack Publishing Company[马克出版公司],第20版,2000)中。

[0429] 配制品中的化合物的水平可于由本领域技术人员采用的全范围内变化。通常,配制品将含有(基于重量百分比(wt.%))基于总配制品的约0.01至99.99wt.%的本披露的化合物,其余的是一或多种适合的药物赋形剂。例如,化合物是在约1至80wt.%的水平下存在。

[0430] 组合和组合疗法

[0431] 本披露的化合物可以与一或多种其他药物组合用于治疗疾病或病状,对于这些疾病或病状本披露的化合物或其他药物可具有效用。此类一种或多种其他药物可以通过一种途径以及其常用的量与本披露的化合物同时地或依次地施用。当本披露的化合物与一种或多种其他药物同时使用时,含有此类其他药物和本披露化合物的单位剂型的药物组合物是优选的。然而,组合疗法还可以包括其中本披露化合物和一种或多种其他药物以不同的重叠时间表给药的疗法。还预期,当与一种或多种其他活性成分组合使用时,本披露的化合物和其他活性成分能以比各自单独使用时更低的剂量使用。

[0432] 因此,本披露的药物组合物还包括除了本披露的化合物之外还含有一种或多种其他药物的那些。

[0433] 以上组合不仅包括本披露的化合物与一种其他药物的组合,还包括与两种或更多种其他活性药物的组合。同样地,本披露的化合物可以与用于预防、治疗、控制、改善疾病或病症(对其而言本披露的化合物是有用的)或降低其风险的其他药物组合使用。此类其他药物可以通过一种途径以及其常用的量与本披露的化合物同时地或依次地施用。当本披露的化合物与一或多种其他药物同时使用时,可使用含有除本披露化合物外的这些其他药物的

药物组合物。因此,本披露的药物组合物还包括除本披露化合物外还含有一或多种其他活性成分的那些。本披露的化合物与第二活性成分的重量比可以变化,并将取决于每种成分的有效剂量。通常,将使用各自的有效剂量。

[0434] 在有需要的受试者患有癌症或有患上癌症的风险的情况下,可以用本披露的化合物与一种或多种其他抗癌剂的任何组合来治疗受试者。在一些实施例中,抗癌剂中的一种或多种是促凋亡剂。抗癌剂的实例包括但不限于下列中的任一个: 棉子酚、根纳三思、多酚 E、氯融蛋白、全反式维甲酸 (all trans-retinoic acid, ATRA)、苔藓抑素、肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体 (TRAIL)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式维甲酸、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼 (Gleevec™)、格尔德霉素、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素 (17-AAG)、夫拉平度、LY294002、硼替佐米、曲妥珠单抗、BAY 11-7082、PKC412、或 PD184352、Taxol™ (也称为“紫杉醇”, 其是熟知的通过增强和稳定微管形成而起作用的抗癌药)、以及 Taxol™ 的类似物 (如 Taxotere™)。具有基本紫杉烷骨架作为共同结构特征的化合物由于稳定的微管已经显示出具有使细胞停留在 G2-M 期的能力, 并且可以与本文描述的化合物组合用于治疗癌症。

[0435] 适合的抗癌剂还包括激酶相关的细胞增殖障碍的抑制剂。这些激酶包括但不限于 Aurora-A、BTK、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK6、CDK5、CDK7、CDK8、CDK9、肝配蛋白受体激酶、CHK1、CHK2、SRC、Yes、Fyn、Lck、Fer、Fes、Syk、Itk、Bmx、GSK3、JNK、MEK、PAK1、PAK2、PAK3、PAK4、PDK1、PKA、PKC、RAF、Rsk 和 SGK。特别地, CDK4/6 的抑制剂 (包括阿贝西尼 (Verzenio)、帕博西尼 (Ibrance) 和瑞博西尼 (Kisqali)) 具有与如下协同作用的潜力: HIF-2 α 抑制剂并逆转对 HIF-2 α 抑制的抗性; 丝裂原激活的蛋白激酶信号传导, 例如, U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素 (wortmannin)、或 LY294002; Syk 抑制剂; 抗体 (例如, 利妥昔单抗); MET 抑制剂 (如福瑞替尼 (foretinib)、卡博替尼 (carbozantinib)、或克唑替尼 (crizotinib)); VEGFR 抑制剂 (如舒尼替尼 (sunitinib)、索拉非尼 (sorafenib)、瑞戈非尼 (regorafenib)、乐伐替尼 (lenvatinib)、凡德他尼 (vandetanib)、卡博替尼、阿西替尼 (axitinib)); EGFR 抑制剂 (如阿法替尼 (afatinib)、布立尼布 (brivanib)、卡扎替尼 (carbozantinib)、埃罗替尼 (erlotinib)、吉非替尼 (gefitinib)、来那替尼 (neratinib)、拉帕替尼 (lapatinib)); PI3K 抑制剂 (如 XL147、XL765、BKM120 (布帕昔布 (buparlisib))、GDC-0941、BYL719、IPI145、BAY80-6946、BEX235 (达托昔布 (dactolisib))、CAL101 (艾代拉里斯 (idelalisib))、GSK2636771、TG100-115); MTOR 抑制剂 (如雷帕霉素 (rapamycin) (西罗莫司 (sirolimus))、坦罗莫司 (temsirolimus)、依维莫司 (everolimus)、XL388、XL765、AZD2013、PF04691502、PKI-587、BEZ235、GDC0349); MEK 抑制剂 (如 AZD6244、曲美替尼 (trametinib)、PD184352、皮马替尼 (pimasertinib)、GDC-0973、AZD8330); CSF1R 抑制剂 (PLX3397、LY3022855 等) 和 CSF1R 抗体 (IMC-054、RG7155 等); TGF β 受体激酶抑制剂 (如 LY2157299); BTK 抑制剂 (如依鲁替尼)。

[0436] 其他抗癌剂包括蛋白酶体抑制剂 (如卡非佐米 (carfilzomib)、MLN9708、德兰佐米 (delanzomib)、或硼替佐米); BET 抑制剂 (如 INCB054329、OTX015、CPI-0610); LSD1 抑制剂 (如 GSK2979552、INCB059872); HDAC 抑制剂 (如帕比司他 (panobinostat)、伏立诺他 (vorinostat)); DNA 甲基转移酶抑制剂 (如氮杂胞苷、地西他滨) 和其他表观遗传调节剂;

SHP-2抑制剂(如TN0155);Bcl2抑制剂ABT-199和其他Bcl-2家族蛋白抑制剂;HIF-2 α 抑制剂(如PT2977和PT2385); β 连环蛋白途径抑制剂、notch途径抑制剂和hedgehog途径抑制剂。VEGF的抗体或其他治疗性蛋白包括贝伐单抗和阿柏西普。

[0437] 可以与本发明的化合物组合使用的其他抗癌剂/药物包括但不限于,肝X受体(LXR)调节剂(包括LXR激动剂和LXR β -选择性激动剂);芳烃受体(AhR)抑制剂。

[0438] 可以与本披露的化合物组合使用的其他抗癌剂包括阿霉素(Adriamycin)、更生霉素(Dactinomycin)、博来霉素(Bleomycin)、长春碱(Vinblastine)、顺铂(cisplatin)、阿西维辛(acivicin);阿柔比星;盐酸阿考达唑;阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素;醋酸阿美葱醌;氨鲁米特;安吡啶;阿那曲唑;安曲霉素;天冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;苯佐替派;比卡鲁胺;盐酸比生群;二甲磺酸双奈法德;比折来新;硫酸博来霉素;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素;卡普唑酮;卡醋胺;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;盐酸卡柔比星;卡折来新;西地芬戈;苯丁酸氮芥;西罗霉素;克拉屈滨;甲磺酸克立那托(crisnatol mesylate);环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;盐酸柔红霉素;地西他滨;右奥马铂;地扎瓜宁;甲磺酸地扎瓜宁;地吡啶;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;达佐霉素;依达曲沙;盐酸依氟鸟氨酸;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;盐酸表柔比星;厄布洛唑;盐酸伊索比星;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;氯苯乙嘧啶;盐酸法屈唑;法扎拉滨;芬维A胺;氟尿苷;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨;磷嗪酮;福司曲星钠;吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新;白介素II(包括重组白介素II、或Ril2)、干扰素 α -2a;干扰素 α -2b;干扰素 α -n1;干扰素 α -n3;干扰素 β -1a;干扰素 γ -1b;异丙铂;盐酸伊立替康;醋酸兰瑞肽;来曲唑;醋酸亮丙瑞林;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索葱醌;马索罗酚;美坦辛;盐酸氮芥;醋酸甲地孕酮;醋酸美仑孕酮;美法仑;美诺立尔;巯基嘌呤;甲氨嘌呤;甲氨蝶呤钠;氯苯氨啶;美妥替派;米丁度胺;米托克星;丝裂红素;米托洁林;米托马星;丝裂霉素;米托司培;米托坦;盐酸米托葱醌;麦考酚酸;诺考达唑;诺拉霉素;奥马铂;奥昔舒仑;培门冬酶;培利霉素;戊氮芥;硫酸培洛霉素;培磷酰胺;哌泊溴烷;哌泊舒凡;盐酸吡罗葱醌;普卡霉素;普洛美坦;吡吩姆钠;甲基丝裂霉素;泼尼莫司汀;盐酸丙卡巴肼;嘌呤霉素;盐酸嘌呤霉素;吡唑呋林;利波腺苷;罗谷亚胺;沙芬戈;盐酸沙芬戈;司莫司汀;辛曲秦;司泊素非钠(sparfosate sodium);司帕霉素;盐酸锗螺胺;螺莫司汀;螺铂;链黑霉素;链脲菌素;磺氯苯脲;他利霉素;替可加兰钠;喃氟啶(tegafur);盐酸替洛葱醌;替莫泊芬;替尼泊苷(teniposide);替罗昔隆;鞣内酯;硫咪嘌呤;硫鸟嘌呤;噻替派;噻唑呋林;替拉扎明;柠檬酸托瑞米芬;醋酸曲托龙;磷酸曲西立滨;三甲曲沙;葡萄糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;乌拉莫司汀;乌瑞替派;伐普肽;维替泊芬;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸长春罗辛;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;盐酸佐柔比星。

[0439] 可以与本披露的化合物组合使用的其他抗癌剂包括:20-表-1,25二羟基维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基富烯(acylfulvene);腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;阿米多克斯(amidox);氨磷汀;氨基乙酰丙酸;氨柔比星;安吡啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯(antarelix);抗背部化形态发生蛋白-1;抗雄激素,前列腺癌;抗雌激素;

抗瘤酮;反义寡核苷酸;甘氨酸阿非迪霉素;细胞凋亡基因调节剂;细胞凋亡调节剂;脱嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;阿苏莱克林(asulacrine);阿他美坦;阿莫司汀;阿耐司汀(axinastatin)1;阿耐司汀2;阿耐司汀3;阿扎司琼;阿扎毒素;重氮酪氨酸;巴卡亭III衍生物;巴拉诺(balanol);巴马司他;BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢卟吩;苯甲酰星状孢菌素(benzoylstauosporine); β 内酰胺衍生物; β -阿立辛(beta-alethine);亚阿克拉霉素B;桦木酸;Bfgf抑制剂;比卡鲁胺;比生群;双吡丙啶基精胺;双奈法德;双崔特(Bistratene)A;比折来新;布瑞弗莱特(breflate);溴匹立明;布度钛;丁胱亚磺酰亚胺;卡泊三醇;卡弗他丁C;喜树碱衍生物;金丝雀痘IL-2;卡培他滨(capecitabine);甲酰胺-氨基-三唑;羧基酰氨基三唑;卡思特(CaRest)M3;CARN 700;软骨衍生的抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗树精胺;天蚕素B;西曲瑞克;绿素类(chlorins);氯喹啉磺酰胺;西卡前列腺素;顺卟啉;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;柯林斯霉菌素(collismycin)A;柯林斯霉菌素B;康普瑞汀A4;康普瑞汀类似物;康那格林(conagenin);康伯西汀(crambescidin)816;克立那托;念珠藻环肽8;念珠藻环肽A衍生物;库拉素A;环戊萘醌;赛克普拉特(cycloplata);赛普米新(cypemycin);阿糖胞苷十八烷基磷酸酯;溶细胞因子;磷酸己烷雌酚;达昔单抗;地西他滨;脱氢膜海鞘素B;地洛瑞林;地塞米松;右异环磷酰胺;右雷佐生;右维拉帕米;地吡酮;膜海鞘素B;迪多克斯(didox);二乙基去甲精胺;二氢-5-氮杂胞苷;9-二氧杂霉菌素;联苯螺莫司汀;二十二醇;多拉司琼;脱氧氟尿苷;屈洛昔芬;屈大麻酚;多卡米新SA;依布硒;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依氟鸟氨酸;榄香烯;乙嘧替氟;表柔比星;依立雄胺;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊苷;依西美坦;法倔唑;法扎拉滨;芬维A胺;非格司亭;非那雄胺;夫拉平度;氟卓斯汀;弗拉斯特伦(flasterone);氟达拉滨;盐酸氟柔红霉素(fluorodaunorubicin hydrochloride);福酚美克;福美斯坦;福司曲星;福莫司汀;钆替沙林;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;海普撒凡(hepsulfam);调蛋白;六甲撑二乙酰胺;金丝桃素;伊班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;咪唑并吡啶酮;咪喹莫特;免疫刺激剂肽;胰岛素样生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白细胞介素;碘苄胍;碘多柔比星;甘薯苦醇(ipomeanol),4-;伊罗普拉(iroplact);伊索拉定;异本伽唑(isobengazole);异高软海绵素(isohomohalicondrin)B;伊他司琼;jasplakinolide;海蛞蝓提取物(kahalalide)F;三乙酸片螺素N(lamellarin-N triacetate);兰瑞肽;来那米新(leinamycin);来格司亭;硫酸香菇多糖;莱普妥斯新(leptolstatin);来曲唑;白血病抑制因子;白细胞 α 干扰素;亮丙瑞林+雌激素+孕酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利罗唑;线性多胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;利沙克里那米得(lissoclinamide)7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲素;氯尼达明;洛索萘醌;洛伐他汀;洛索立宾;勒托替康;替沙林钨;利索茶碱;裂解肽;美坦新;制甘糖酶素(mannostatin)A;马立马司他;马索罗酚;乳腺丝抑蛋白;基质溶解因子抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;美巴龙;美替瑞林;甲硫氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF抑制剂;米非司酮;米替福新;米立司亭;错配的双链RNA;米托胍脲;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托萘胺;迈托毒素成纤维细胞生长因子-皂角素;米托萘醌;莫法罗汀;莫拉司亭;单克隆抗体,人绒毛膜促性腺激素;莫哌达醇;多重抗药性基因抑制剂;基于多肿瘤抑制因子1的疗法;芥末抗癌剂;印度洋海绵(mycaperoxide)B;分枝杆菌细胞壁提取物;米利亚普隆(myriaporone);N-乙酰基地那林;N-取代的苯甲酰胺;那法瑞林;那瑞替喷;

纳洛酮+喷他佐辛;纳帕因(napavin);纳福特平(naphterpin);那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;中性内肽酶;尼鲁米特;尼萨霉素(nisamycin);一氧化氮调节剂;氮氧化物抗氧化剂;尼图林(nitruillyn);06-苄基鸟嘌呤;奥曲肽;奥琪森酮(okicenone);寡核苷酸;奥那司酮;昂丹司琼;奥罗新(oracin);口服细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆;奥沙利铂;奥克萨霉素(oxaunomycin);帕劳霉素(palauamine);棕榈酰根霉菌素(palmitoylrhizoxin);帕米膦酸;人参炔三醇;帕诺米芬;副球菌素;帕折普汀;培门冬酶;培得星;木聚硫钠;喷司他丁;泮托唑(pentrozole);全氟溴烷;培磷酰胺;紫苏醇;苯连氮霉素;苯乙酸酯;磷酸酯酶抑制剂;沙培林;盐酸毛果芸香碱;吡柔比星;吡曲克辛;普拉斯汀(placetin)A;普拉斯汀B;纤溶酶原激活物抑制剂;铂复合物;铂化合物;铂-三胺复合物;吡吩姆钠;甲基丝裂霉素;强的松;丙基双-吡啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;基于蛋白A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;微藻;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;羟基茜草素;吡啶啉吡啶;吡哆醛化血红蛋白聚氧乙烯结合物;raf拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras法呢基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲基化瑞替普汀;依替膦酸铼Re 186;根霉素;核酶;R.sub.11维甲酰胺;罗谷亚胺;罗希吐碱;罗莫肽;罗喹美克;鲁滨吉隆(rubiginone) B1;如波希尔(ruboxyl);沙芬戈;辛妥平(saintopin);SarCNU;肌肉叶绿醇A;沙格司亭;Sdi1模拟物;司莫司汀;衰老衍生的1;正义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节因子;单链抗原结合蛋白;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;苯乙酸钠;索沃绕(solverol);生长介素结合蛋白;索纳明;膦门冬酸;穗霉素D;螺莫司汀;斯耐潘定;海绵素1;角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;斯蒂匹酰胺(stipiamide);基质分解素抑制剂;萨菲诺辛(sulfinosine);强效血管活性肠肽拮抗剂;苏拉蒂斯塔(suradista);苏拉明;苦马豆素;合成的糖胺聚糖;他莫司汀;他莫昔芬甲碘化物;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;喃氟啶;替鲁里姆(tellurapyrylium);端粒酶抑制剂;替莫泊芬;替莫唑胺;替尼泊昔;四氯十氧化物;四唑胺(tetrazomine);白蓬达亭(thaliblastine);噻可拉林;血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新;胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;促甲状腺激素;乙基初吡啶锡(tin ethyl etiopurpurin);替拉扎明;二茂基二氯化钛;妥普森汀(topsentin);托瑞米芬;全能干细胞因子;翻译抑制剂;维甲酸;三乙酰尿苷;曲西立滨;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗雄脲;酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂;UBC抑制剂;乌苯美司;泌尿生殖窦来源的生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽;维瑞尔林(variolin)B;载体系统,红细胞基因疗法;维拉雷琐;藜芦胺;维尔丁斯(verdins);维替泊芬;长春瑞滨;维撒丁(vinxaltine);维他星(vitaxin);伏氯唑;扎诺特隆;折尼铂;亚苄维C(zilasorb);和净司他丁斯酯。

[0440] 可以与本披露的化合物组合使用的还其他抗癌剂包括烷化剂、抗代谢物、天然产物、或激素,例如,氮芥(例如,二氯甲基二乙胺(mechloroethamine)、环磷酰胺、苯丁酸氮芥等)、烷基磺酸盐(例如,白消安)、亚硝基脲(例如,卡莫司汀、洛莫司汀等)、或三氮烯(钨烯咪胺(decarbazine)等)。抗代谢物的实例包括但不限于叶酸类似物(例如,甲氨蝶呤)、或嘧啶类似物(例如,阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如,巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0441] 可以与本披露的化合物组合使用的天然产物的实例包括但不限于长春花生物碱(例如,长春新碱)、表鬼臼毒素(例如,依托泊苷)、抗生素(例如,柔红霉素、多柔比星、博来霉素)、酶(例如,L-天冬酰胺酶)、或生物应答调节剂(biological response modifier)(例如,干扰素 α)。

[0442] 可以与本披露的化合物组合使用的烷化剂的实例包括但不限于氮芥(例如,二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑等)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如,六甲基三聚氰胺、噻替派)、烷基磺酸盐(例如,白消安)、亚硝基脲(例如,卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链脲菌素等)、或三氮烯(钨烯咪胺等)。抗代谢物的实例包括但不限于叶酸类似物(例如,甲氨蝶呤)、或嘧啶类似物(例如,氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如,巯基嘌呤,硫鸟嘌呤,喷司他丁)。

[0443] 可与本披露的化合物组合使用的激素及拮抗剂的实例包括但不限于肾上腺皮质类固醇(例如,强的松)、孕酮(例如,己酸羟基孕酮、乙酸甲地孕酮、乙酸甲羟孕酮)、雌激素(例如,乙烯雌酚、乙炔雌二醇)、抗雌激素(例如,他莫西芬)、雄激素(例如,丙酸睾酮、氟甲睾酮(fluxymesterone))、抗雄激素(例如,氟他胺(flutamide))、促性腺激素释放激素类似物(例如,亮丙瑞林)。可以用于本文描述的方法和组合物中的用于治疗或预防癌症的其他药剂包括铂配位复合物(例如,顺铂、卡铂)、蒽二酮(例如,米托蒽醌)、经取代的脲(例如,羟基脲)、甲基胍衍生物(例如,丙卡巴胍)、肾上腺皮质抑制药(例如,米托坦、氨基米特)。

[0444] 可以与本披露的化合物组合使用的其他抗癌剂包括:由于稳定化的微管通过使细胞停留在G2-M期而起作用的抗癌剂包括厄布洛唑(也称为R-55104)、尾海兔素10(也称为DLS-10和NSC-376128)、羟乙磺酸米伏布林(Mivobulin isethionate)(也称为CI-980)、长春新碱、NSC-639829、圆皮海绵内酯(Discodermolide)(也称为NVP-XX-A-296)、ABT-751(雅培公司(Abbott),也称为E-7010)、阿托海汀(Altorhyrtin)(如阿托海汀A和阿托海汀C)、海绵毒素(Spongistatin)(如海绵毒素1、海绵毒素2、海绵毒素3、海绵毒素4、海绵毒素5、海绵毒素6、海绵毒素7、海绵毒素8、和海绵毒素9)、盐酸西马多丁(也称为LU-103793和NSC-D-669356)、埃博霉素(如埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C(也称为脱氧埃博霉素A或dEpoA)、埃博霉素D(也称为KOS-862、dEpoB、和脱氧埃博霉素B)、埃博霉素E、埃博霉素F、埃博霉素B N-氧化物、埃博霉素AN-氧化物、16-氮杂-埃博霉素B、21-氨基埃博霉素B(也称为BMS-310705)、21-羟基埃博霉素D(也称为脱氧埃博霉素F和dEpoF)、26-氟埃博霉素)、澳瑞他汀PE(也称为NSC-654663)、索利多亭(Soblidotin)(也称为TZT-1027)、LS-4559-P(法玛西亚公司(Pharmacia),也称为LS-4577)、LS-4578(法玛西亚公司,也称为LS-477-P)、LS-4477(法玛西亚公司)、LS-4559(法玛西亚公司)、RPR-112378(安内特公司(Aventis))、硫酸长春新碱、DZ-3358(第一实业公司(Daiichi))、FR-182877(藤泽公司(Fujisawa),也称为WS-9885B)、GS-164(武田制药公司(Takeda))、GS-198(武田制药公司)、KAR-2(匈牙利科学院(Hungarian Academy of Sciences))、BSF-223651(BASF公司,也称为ILX-651和LU-223651)、SAH-49960(礼来制药公司(Lilly)/诺华公司(Novartis))、SDZ-268970(礼来制药公司/诺华公司)、AM-97(阿曼达公司(Armad)/协和发酵工业株式会社(Kyowa Hakko))、AM-132(阿曼达公司)、AM-138(阿曼达公司/协和发酵工业株式会社)、IDN-5005(印第纳公司(Indena))、念珠藻素52(也称为LY-355703)、AC-7739(味之素公司(Ajinomoto),也称为AVE-8063A和CS-39.HCl)、AC-7700(味之素公司,也称为AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl、和RPR-258062A)、维提酰胺(Vitilevuamide)、微管蛋白抑制剂(Tubulysin)A、加纳单索(Canadensol)、矢车菊黄素(Centaureidin)(也称为NSC-106969)、T-138067(杜拉瑞克公司(Tularik),也称为T-67、TL-138067和TI-138067)、COBRA-1(帕克休斯研究院(ParkerHughes Institute),也称为DDE-261和WHI-261)、H10(堪萨斯州立大学(Kansas

State University))、H16(堪萨斯州立大学)、Oncocidin A1(也称为BT0-956和DIME)、DDE-313(帕克休斯研究院)、Fijianolide B. 莱利霉素(Laulimalide)、SPA-2(帕克休斯研究院)、SPA-1(帕克休斯研究院,也称为SPIKET-P)、3-IAABU(细胞骨架公司(Cytoskeleton)/西奈山医学院(Mt.Sinai School of Medicine),也称为MF-569)、乐咳平(Narcosine)(也称为NSC-5366)、那卡平(Nascapine)、D-24851(爱斯达制药公司(Asta Medica))、A-105972(雅培公司)、哈密特林(Hemiasterlin)、3-BAABU(细胞骨架公司/西奈山医学院,也称为MF-191)、TMPN(亚利桑那州立大学(Arizona State University))、乙酰丙酮双钒(Vanadocene acetylacetonate)、T-138026(杜拉瑞克公司(Tularik))、莫那撒尔(Monsatrol)、Inanocine(也称为NSC-698666)、3-1AABE(细胞骨架公司/西奈山医学院)、A-204197(雅培公司)、T-607(杜拉瑞克公司,也称为T-900607)、RPR-115781(安内特公司)、艾榴塞洛素(Elleutherobin)(如去甲基艾榴塞洛素(Desmethylelleutherobin)、去乙酰艾榴塞洛素(Desaetylleutherobin)、异艾榴塞洛素A(Isoelleutherobin A)、和Z-艾榴塞洛素(Z-Elleutherobin))、卡利贝昔(Caribaeoside)、卡利贝林(Caribaeolin)、软海绵素B(Halichondrin B)、D-64131(爱斯达制药公司)、D-68144(爱斯达制药公司)、含氯环肽A(Diazonamide A)、A-293620(雅培公司)、NPI-2350(莱茵思公司(Nereus))、箭根薯酮内酯A(Taccalonolide A)、TUB-245(安内特公司)、A-259754(雅培公司)、地佐他汀(Diozostatin)、(-)-Phenylahistin(也称为NSCL-96F037)、D-68838(爱斯达制药公司)、D-68836(爱斯达制药公司)、肌基质蛋白B(Myoseverin B)、D-43411(Zentaris公司,也称为D-81862)、A-289099(雅培公司)、A-318315(雅培公司)、HTI-286(也称为SPA-110,三氟乙酸盐)(惠氏公司(Wyeth))、D-82317(Zentaris公司)、D-82318(Zentaris公司)、SC-12983(NCI)、力司弗拉司达汀(Resverastatin)磷酸钠、BPR-0Y-007(国家卫生研究院(National Health Research Institutes))、和SSR-250411(赛诺菲公司(Sanofi))。

[0445] 一或多种另外免疫检查点抑制剂可与如本文所述的化合物组合使用用于治疗HIF-2 α 相关的疾病、障碍或病症。示例性免疫检查点抑制剂包括针对免疫检查点分子(如CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD39、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM、精氨酸酶、CD137(也称为4-1BB)、ICOS、A2AR、A2BR、SHP-2、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、CD96、TIGIT、PD-1、PD-L1和PD-L2)的抑制剂(打击(smack)分子或生物制品)。在一些实施例中,免疫检查点分子是刺激性检查点分子,该刺激性检查点分子选自CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR、CD137和STING。在一些实施例中,免疫检查点分子是抑制性检查点分子,该抑制性检查点分子选自B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、TDO、精氨酸酶、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、CD96、TIGIT和VISTA。在一些实施例中,本文提供的化合物可以与一种或多种药剂组合使用,这些药剂选自KIR抑制剂、TIGIT抑制剂、LAIR1抑制剂、CD160抑制剂、2B4抑制剂和TGFR β 抑制剂。

[0446] 在一些实施例中,免疫检查点分子的抑制剂是PD-1的抑制剂,例如,抗PD-1单克隆抗体。在一些实施例中,抗PD-1单克隆抗体是纳武单抗、派姆单抗(也称为MK-3475)、佩蒂单抗(pidilizumab)、SHR-1210、PDR001、或AMP-224。在一些实施例中,抗PD-1单克隆抗体是纳武单抗、或派姆单抗或PDR001。在一些实施例中,抗PD1抗体是派姆单抗。

[0447] 在一些实施例中,免疫检查点分子的抑制剂是PD-L1的抑制剂,例如,抗PD-L1单克隆抗体。在一些实施例中,抗PD-L1单克隆抗体是BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A(也称为

RG7446)、或MSB0010718C。在一些实施例中,抗PD-L1单克隆抗体是MPDL3280A(阿特殊单抗)或MEDI4736(德瓦鲁单抗)。

[0448] 在一些实施例中,免疫检查点分子的抑制剂是CTLA-4的抑制剂,例如,抗CTLA-4抗体。在一些实施例中,抗CTLA-4抗体是伊匹单抗或曲美木单抗。在一些实施例中,免疫检查点分子的抑制剂是LAG3的抑制剂,例如,抗LAG3抗体。在一些实施例中,抗LAG3抗体是BMS-986016或LAG525。在一些实施例中,免疫检查点分子的抑制剂是GITR的抑制剂,例如,抗GITR抗体。在一些实施例中,抗GITR抗体是TRX518、或MK-4166、INCAGN01876或MK-1248。在一些实施例中,免疫检查点分子的抑制剂是OX40的抑制剂,例如,抗OX40抗体或OX40L融合蛋白。在一些实施例中,抗OX40抗体是MEDI0562或INCAGN01949、GSK2831781、GSK-3174998、MOXR-0916、PF-04518600或LAG525。在一些实施例中,OX40L融合蛋白是MEDI6383。

[0449] 本发明的化合物还可用于增加或增强免疫响应,包括增加对抗原的免疫响应;改善免疫接种,包括增加疫苗功效;以及增加炎症。在一些实施例中,本发明的化合物可被用于增强对疫苗的免疫响应,这些疫苗包括但不限于李斯特菌属(*Listeria*)疫苗、溶瘤细胞病毒疫苗及癌症疫苗,如GVAX®(粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)基因转染的肿瘤细胞疫苗)。抗癌疫苗包括树突细胞、合成肽、DNA疫苗以及重组病毒。其他免疫调节剂还包括阻断免疫细胞迁移的那些,如趋化因子受体(包括CCR2和CCR4)的拮抗剂、Sting激动剂及Toll受体激动剂。

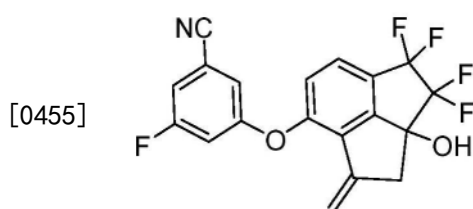
[0450] 其他抗癌剂还包括增强免疫系统(如佐剂或授受性T细胞转移)的那些。本申请的化合物在与CAR(嵌合抗原受体)T细胞治疗组合作为T细胞活化的补强剂中可有效。

[0451] 实例

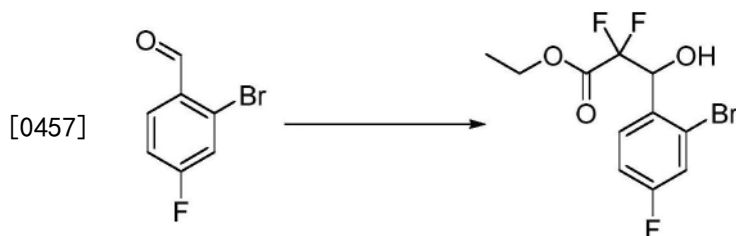
[0452] 给出具有式(IA)/(I)的化合物的以下制备,以使本领域技术人员能够更清楚地理解 and 实践本披露。不应该认为它们限制本披露的范围,而仅仅是作为其说明和代表。

[0453] 实例1

[0454] 3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-亚甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茚-7-基)氧基)苯甲腈的合成



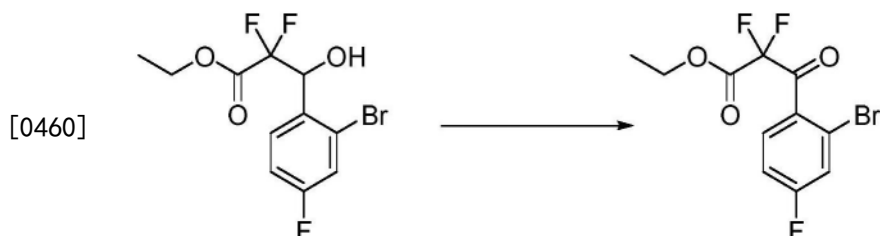
[0456] 步骤1:乙基3-(2-溴-4-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酸酯



[0458] 在室温下,在氮气氛下,向锌(6.97g,106.56mmol,1.03当量)、1,2-二溴乙烷(388.71mg,2.069mmol,0.02当量)和氯三甲基硅烷(1.12g,10.31mmol,0.10当量)在THF(200mL)中的搅拌混合物中逐滴添加乙基2-溴-2,2-二氟乙酸酯(21.0g,103.45mmol,1.0当

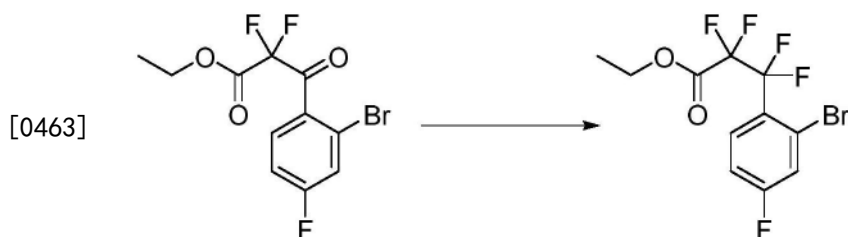
量)和2-溴-4-氟苯甲醛(21.0g,103.45mmol,1.0当量)在THF(100mL)中的溶液。在75℃下,在氮气氛下,将所得混合物搅拌16h。将反应冷却并用冰/水淬灭。将有机溶剂在真空下除去,并且将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(5:1)洗脱,以得到呈黄色油状物的标题化合物(18g,53.2%)。

[0459] 步骤2:乙基3-(2-溴-4-氟苯基)-2,2-二氟-3-氧代丙酸酯



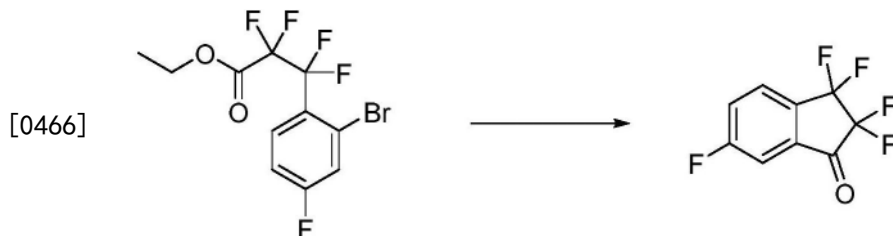
[0461] 在室温下,向乙基3-(2-溴-4-氟苯基)-2,2-二氟-3-羟基丙酸酯(16g,48.9mmol,1.0当量)在CH₃CN(200mL)中的搅拌溶液中添加2-碘酰基苯甲酸(27.4g,97.83mmol,2.0当量),并且在80℃下,将所得混合物搅拌3h。然后将反应溶液冷却至室温,过滤,并且将滤饼用EtOAc洗涤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(10:1)洗脱,以得到呈黄色油状物的标题化合物(10.3g,64.8%)。

[0462] 步骤3:乙基3-(2-溴-4-氟苯基)-2,2,3,3-四氟丙酸酯



[0464] 在室温下,向乙基3-(2-溴-4-氟苯基)-2,2-二氟-3-氧代丙酸酯(6.1g,18.8mmol,1.0当量)在CHCl₃(6mL)中的搅拌溶液中逐滴添加DAST(30.25g,187.6mmol,10.0当量),并且在70℃下,在氮气氛下,将所得混合物搅拌16h。允许反应溶液冷却至室温,并且用冰/水淬灭。将混合物用DCM萃取。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(10:1)洗脱,以得到呈黄色油状物的标题化合物(2.4g,36.8%)。

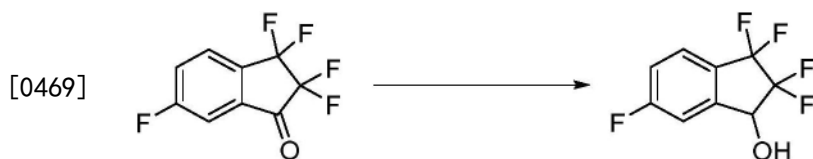
[0465] 步骤4:2,2,3,3,6-五氟-2,3-二氢-1H-茚-1-酮



[0467] 在-78℃下,在氮气氛下,向乙基3-(2-溴-4-氟苯基)-2,2,3,3-四氟丙酸酯(4.20g,12.10mmol,1.0当量)在THF(50mL)中的搅拌溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M,7.26mL,18.15mmol,1.5当量),并且在-70℃与-80℃之间,在氮气氛下,将所得混合物搅拌2h。将反应用饱和NH₄Cl(水溶液)淬灭,并用EtOAc萃取。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(20:1)洗脱,以得到标题化合物(2.25g,

83.7%)。

[0468] 步骤5:2,2,3,3,6-五氟-2,3-二氢-1H-茛-1-醇



[0470] 在0℃下,向2,2,3,3,6-五氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(300mg,1.35mmol,1.0当量)和三乙胺(273.35mg,2.70mmol,2.0当量)在DCM(3mL)中的搅拌溶液中逐滴添加甲酸(186.49mg,4.05mmol,3.0当量),随后添加RuCl₃(对伞花烃)[(S,S)-Ts-DPEN](8.59mg,0.014mmol,0.01当量)。将所得混合物在室温下在氮气氛下搅拌3h,然后用水洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(5:1)洗脱,以得到标题化合物(300mg,99.1%)。

[0471] 步骤6:7-溴-2,2,3,3,6-五氟-2,3-二氢-1H-茛-1-醇



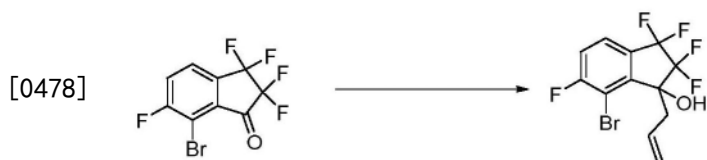
[0473] 在-78℃下,在氮气氛下,向2,2,3,3,6-五氟-2,3-二氢-1H-茛-1-醇(2500mg,11.154mmol,1.00当量)在四氢呋喃(60mL)中的搅拌溶液中逐滴添加LDA(2.0M,16.73mL,33.463mmol,3.00当量)。将所得混合物经30min升温至-30℃,并在-30℃下再搅拌30min。在-78℃下,向上述混合物中逐滴添加四溴化碳(3699.05mg,11.154mmol,1.00当量)在THF中的溶液。允许所得混合物经30min升温至-30℃,并在-30℃下再搅拌30min。将反应在-30℃下用饱和NH₄Cl(水溶液)淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取,并且将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(10:1)洗脱,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(2600mg,76.9%)。MS(ES,m/z): [M-H]⁻=300.9,302.9。

[0474] 步骤7:7-溴-2,2,3,3,6-五氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮



[0476] 在室温下,向7-溴-2,2,3,3,6-五氟-2,3-二氢-1H-茛-1-醇(2.63g,8.679mmol,1.00当量)在CH₃CN(45mL)中的搅拌混合物中添加IBX(4.86g,17.356mmol,2.00当量)。在80℃下,将所得混合物搅拌3h,然后冷却并过滤。将滤饼用EtOAc洗涤。将合并的滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(10:1)洗脱,以得到呈灰白色固体的标题化合物(1.8g,68.9%)。

[0477] 步骤8:1-烯丙基-7-溴-2,2,3,3,6-五氟-2,3-二氢-1H-茛-1-醇



[0479] 在-78℃下,在氮气氛下,向7-溴-2,2,3,3,6-五氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(100mg, 0.332mmol, 1.00当量)在THF(3mL)中的搅拌溶液中逐滴添加烯丙基溴化镁(1.0M, 0.50mL, 0.50mmol, 1.50当量)。在-78℃下,在氮气氛下,将所得混合物搅拌1h。将反应用饱和NH₄Cl(水溶液)淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取,并且将有机层经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(5:1)洗脱,以得到呈黄色油状物的标题化合物(90mg, 79.0%)。MS(ES, m/z): [M-H]⁻ = 340.9, 342.9。

[0480] 步骤9: 3,3,4,4,7-五氟-1-亚甲基-1,2,3,4-四氢-2aH-环戊二烯并[cd]茛-2a-醇



[0482] 在室温下,向1-烯丙基-7-溴-2,2,3,3,6-五氟-2,3-二氢-1H-茛-1-醇(1050mg, 3.060mmol, 1.00当量)在DMF(25mL)中的搅拌混合物中添加AcONa(753.17mg, 9.181mmol, 3.00当量)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(249.93mg, 0.306mmol, 0.10当量)。在100℃下,在氮气氛下,将所得混合物搅拌3h。将所得混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(5:1)洗脱,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(370mg, 46.1%)。

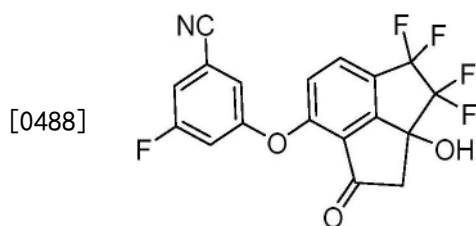
[0483] 步骤10: 3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-亚甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈



[0485] 在室温下,向3,3,4,4,7-五氟-1-亚甲基-1,2,3,4-四氢-2aH-环戊二烯并[cd]茛-2a-醇(40mg, 0.15mmol, 1.00当量)和3-氟-5-羟基苯甲腈(20.92mg, 0.153mmol, 1.00当量)在DMF(1mL)中的搅拌混合物中添加Cs₂CO₃(49.71mg, 0.15mmol, 1.00当量)。在100℃下,将所得混合物搅拌24h。将所得混合物过滤,并且将滤液通过制备型HPLC纯化以得到(16.77mg, 29.0%)。MS(ES, m/z): [M-H]⁻ = 378.1。

[0486] 实例2

[0487] 3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈的合成



[0489] 步骤1: 3,3,4,4,7-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-1-酮



[0491] 在室温下,向3,3,4,4,7-五氟-1-亚甲基-1,2,3,4-四氢-2aH-环戊二烯并[cd]茛-2a-醇(320mg,1.22mmol,1.00当量)在混合溶剂(DCM/CH₃CN/H₂O=3mL/3mL/4.50mL)中的搅拌混合物中添加NaIO₄(1044.25mg,4.882mmol,4.00当量)和RuCl₃·H₂O(13.76mg,0.061mmol,0.05当量)。在室温下,将所得混合物搅拌6h。将所得混合物用水稀释并用DCM萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(3:1)洗脱,以得到呈白色固体的标题化合物(250mg,77.5%)。MS(ES,m/z):[M-H]⁻=263.0。

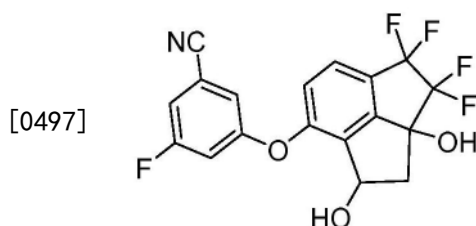
[0492] 步骤2: 3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈



[0494] 在室温下,向3,3,4,4,7-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-1-酮(200mg,0.757mmol,1.00当量)和3-氟-5-羟基苯甲腈(103.81mg,0.757mmol,1.0当量)在DMF(3mL)中的搅拌混合物中添加Cs₂CO₃(246.69mg,0.76mmol,1.0当量)。在室温下,将所得混合物搅拌16h。将所得混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(3:1)洗脱,以得到呈白色半固体的标题化合物(200mg,69.3%)。MS(ES,m/z):[M-H]⁻=380.0。

[0495] 实例3

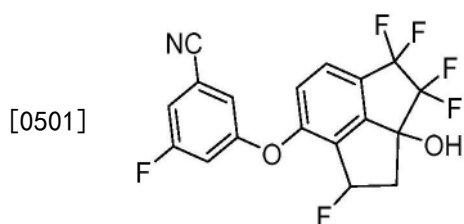
[0496] 3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-1,2a-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈的合成



[0498] 在室温下,向3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈(40mg,0.105mmol,1.00当量)在MeOH(1mL)中的溶液中添加NaBH₄(7.94mg,0.210mmol,2.0当量)。在室温下,将所得混合物搅拌3h。在室温下,将反应用HCl水溶液(2.0M)淬灭至pH=7。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,用PE/EtOAc(3:1)洗脱,以得到呈无色油状物的标题化合物(40mg,99.5%)。MS(ES,m/z):[M-H]⁻=382.0。

[0499] 实例4

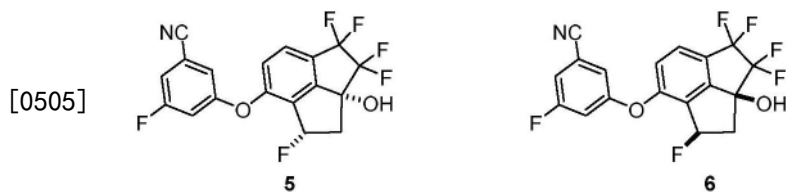
[0500] 3-氟-5-((1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈[4]的合成



[0502] 在-50℃下,向3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-1,2a-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈(20mg,0.05mmol,1.00当量)在DCM(0.5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加DAST(6.73mg,0.04mmol,0.80当量)。在-50℃--40℃下,将所得混合物搅拌30min。将反应混合物用NaHCO₃(水溶液)淬灭并用DCM萃取。将有机层经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(4.3mg,21.3%)。MS(ES,m/z):[M-H]⁻=384.1。

[0503] 实例5

[0504] 3-氟-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈(5)和3-氟-5-(((1R,2aS)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈(6)的合成



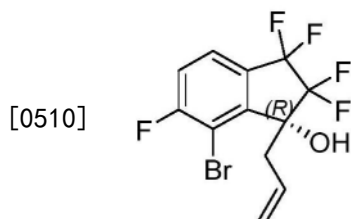
[0506] 步骤1: (R)-1-烯丙基-2,2,3,3,6-五氟-2,3-二氢-1H-茛-1-醇



[0508] 向t-BuONa(21.6mg,0.225mmol,0.10当量)在甲苯(3.0mL)中的搅拌溶液中添加(S)-2-((3-(叔丁基)-2-羟基苄基)氨基)-N,N,3-三甲基丁酰胺(275.8mg,0.90mmol,0.40当量)在甲苯(0.5mL)中的溶液,然后添加MeOH(90.2mg,2.8mmol,1.25当量)在甲苯(0.5mL)中的溶液,随后添加2,2,3,3,6-五氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(0.50g,2.25mmol,1.00当量)在甲苯(0.5mL)中的溶液。在室温下搅拌15min后,缓慢添加4,4,5,5-四甲基-2-(丙-2-烯-

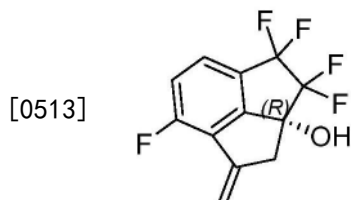
1-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(416.1mg,2.48mmol,1.10当量)在甲苯(0.5mL)中的溶液。将所得混合物在60℃下搅拌6.5h,冷却并用乙酸乙酯稀释。分离后,将有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/PE(0-40%)洗脱,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(0.52g,87.4%)。MS(ES,m/z):[M-1]⁻=263.0。

[0509] 步骤2:(1R)-7-溴-2,2,3,3,6-五氟-1-(丙-2-烯-1-基)茛-1-醇



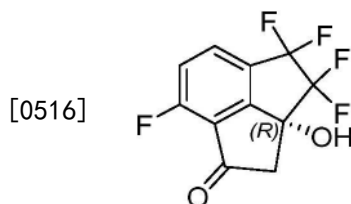
[0511] 在-40℃下,在氮气氛下,向(R)-1-烯丙基-2,2,3,3,6-五氟-2,3-二氢-1H-茛-1-醇(5.0g,18.93mmol,1.00当量)在四氢呋喃(60mL)中的搅拌溶液中逐滴添加2.0M LDA(28.4mL,56.8mmol,3.0当量)。在-40℃下搅拌1h后,在-40℃下逐滴添加四溴化碳(7.53g,22.71mmol,1.20当量)在THF中的溶液。将所得混合物在-40℃下再搅拌10min,然后在-40℃下用1.0M HCl(水溶液)(100mL)淬灭。将所得混合物用MTBE萃取。将有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-30%)洗脱,以得到呈浅黄色油状物的粗产物。将该粗产物通过反相C18硅胶柱(流动相,ACN在水中,梯度:在12min内50%至95%)进一步纯化,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(3.5g,53.9%)。MS(ES,m/z):[M-1]⁻=340.9。

[0512] 步骤3:(R)-3,3,4,4,7-五氟-1-亚甲基-1,2,3,4-四氢-2aH-环戊二烯并[cd]茛-2a-醇



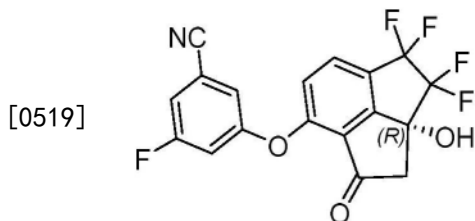
[0514] 在室温下,在氮气氛下,向(R)-1-烯丙基-7-溴-2,2,3,3,6-五氟-2,3-二氢-1H-茛-1-醇(3.50g,10.20mmol,1.00当量)在DMF(5.0mL)中的搅拌混合物中添加AcONa(2.51g,30.60mmol,3.00当量)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(0.83g,1.02mmol,0.10当量)。将所得混合物在100℃下在氮气氛下搅拌3h,冷却并用水稀释,然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-40%)洗脱,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(2.0g,74.8%)。MS(ES,m/z):[M-1]⁻=260.9。

[0515] 步骤4:(R)-3,3,4,4,7-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-1-酮



[0517] 在室温下,向(R)-3,3,4,4,7-五氟-1-亚甲基-1,2,3,4-四氢-2aH-环戊二烯并[cd]茛-2a-醇(2.00g,7.63mmol,1.00当量)在混合溶剂(DCM/MeCN/H₂O=1/1/1.5,70.0mL)中的搅拌混合物中添加RuCl₃·H₂O(86.0mg,0.38mmol,0.05当量)。在室温下,向所得混合物中分批添加NaIO₄(6.53g,30.53mmol,4.0当量)。在室温下搅拌1h后,将反应混合物用水稀释,然后用DCM萃取。将有机层用饱和Na₂S₂O₃(水溶液)、水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液浓缩以得到呈浅黄色固体的粗标题化合物(1.85g,91.8%),其未经进一步纯化即用于下一步骤。MS(ES,m/z):[M-1]⁻=262.9。

[0518] 步骤5:(R)-3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈

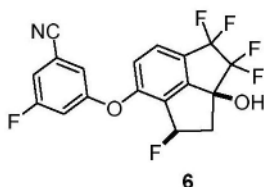


[0520] 在室温下,向(R)-3,3,4,4,7-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-1-酮(1.85g,7.0mmol,1.00当量)和3-氟-5-羟基苯甲腈(0.86g,6.30mmol,0.90当量)在DMF(20.0mL)中的搅拌溶液中添加Cs₂CO₃(2.28g,7.00mmol,1.00当量)。在室温下搅拌16h后,将反应混合物在0℃下用水淬灭,然后用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-40%)洗脱,以得到呈白色固体的标题化合物(1.95g,73.0%)。MS(ES,m/z):[M-1]⁻=380.1。步骤6:3-氟-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-四氟-1,2a-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈



[0522] 在室温下,向(R)-3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈(1.95g,5.12mmol,1.00当量)在MeOH(20.0mL)中的搅拌溶液中分批添加NaBH₄(0.29g,7.67mmol,1.50当量)。在室温下搅拌3小时后,将反应混合物在0℃下用2.0M HCl(水溶液)淬灭,用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-40%)洗脱,以得到呈白色固体的标题化合物(1.80g,91.8%)。MS(ES,m/z):[M-1]⁻=382.0。

[0523] 步骤7:3-氟-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈



[0525] 在 -50°C 下,向3-氟-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-四氟-1,2a-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈(384.8mg,1.04mmol,1.00当量)在DCM(5.0mL)中的搅拌溶液中逐滴添加DAST(185.05mg,1.148mmol,1.10当量)。将所得混合物在 -50°C 下搅拌30min,然后用 NaHCO_3 (水溶液)淬灭,并用DCM萃取。将有机层用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将滤液浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-40%)洗脱,以得到粗产物(约80% ee),将其通过制备型手性HPLC纯化,以得到呈白色固体的产物5和6。

[0526] 5:MS(ES,m/z): $[\text{M}-1]^- = 384.1$ 。 t_{R} :1.36min;

[0527] 6:MS(ES,m/z): $[\text{M}-1]^- = 384.1$ 。 t_{R} :1.54min。

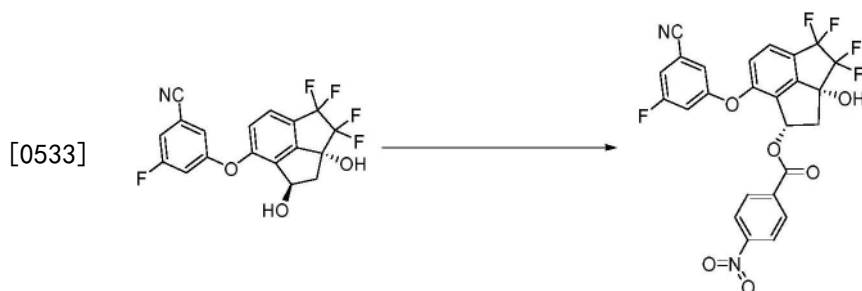
[0528] 仪器:Shimadzu LC-20AD;柱:CHIRALPAK IA-3,50*4.6mm,3 μm ;流动相A:正己烷(0.1%TFA);流动相B:乙醇;流速:1.0mL/min;相B的浓度:20.0%。

[0529] 实例7

[0530] 3-氟-5-(((1R,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈的合成

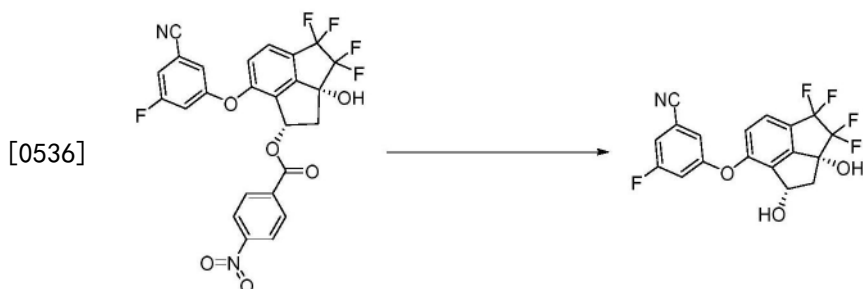


[0532] 步骤1:(1S,2aR)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3,3,4,4-四氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-1-基4-硝基苯甲酸酯



[0534] 在 0°C 下,在氮气气氛下,向3-氟-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-四氟-1,2a-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈(150mg,0.39mmol,1.00当量)、4-硝基苯甲酸(131mg,0.78mmol,2.00当量)和 PPh_3 (205mg,0.78mmol,2.00当量)在THF(4.0mL)中的搅拌溶液中逐滴添加DEAD(136mg,0.78mmol,2.00当量)。将所得混合物在室温下在氮气气氛下搅拌2h,然后用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(5/1)洗脱,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(160mg,76.8%)。MS(ES,m/z): $[\text{M}-\text{H}]^- = 531.0$ 。

[0535] 步骤2:3-氟-5-(((1S,2aR)-3,3,4,4-四氟-1,2a-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈



[0537] 在室温下,向(1S,2aR)-7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3,3,4,4-四氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-1-基-4-硝基苯甲酸酯(130mg,0.24mmol,1.00当量)、H₂O(0.4mL)和THF(2.0mL)的搅拌混合物中添加LiOH·H₂O(15mg,0.36mmol,1.50当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后在减压下浓缩。将残余物溶解于水中,并将混合物用1.0M HCl(水溶液)酸化至pH=5。将所得混合物用EtOAc萃取,并将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩以得到呈灰白色固体的标题化合物(80mg,85.5%)。MS(ES,m/z):[M-H]⁻=382.0。

[0538] 步骤3:3-氟-5-(((1R,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈



[0540] 在-50℃下,向3-氟-5-(((1S,2aR)-3,3,4,4-四氟-1,2a-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈(50mg,0.13mmol,1.00当量)在DCM(2.0mL)中的搅拌溶液中逐滴添加DAST(21mg,0.13mmol,1.00当量)在DCM(0.5mL)中的溶液。将所得混合物在-40℃--50℃下搅拌30min,然后用NaHCO₃(水溶液)淬灭。将混合物用DCM萃取,并将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,并将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(2.2mg,4.4%)。MS(ES,m/z):[M-H]⁻=384.1。

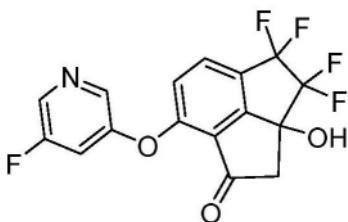
[0541] 实例8

[0542] 1,3,3,4,4-五氟-7-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-1,2,3,4-四氢-2aH-环戊二烯并[cd]茛-2a-醇的合成



[0544] 步骤1:3,3,4,4-四氟-7-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-1-酮

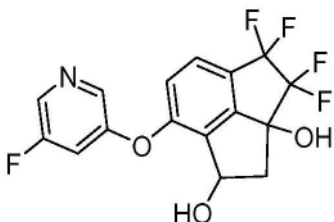
[0545]



[0546] 在室温下,在氮气氛下,向3,3,4,4,7-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-1-酮(95mg,0.36mmol,1.00当量)和5-氟吡啶-3-醇(41mg,0.36mmol,1.00当量)在DMF(2.00mL)中的搅拌混合物中添加 Cs_2CO_3 (128.90mg,0.40mmol,1.10当量)。在室温下搅拌4h后,将反应混合物在0℃下用水淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC(PE/EtOAc=3/1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(85mg,66%)。MS(ES,m/z): $[\text{M}+1]^+=358.1$ 。

[0547] 步骤2:3,3,4,4-四氟-7-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-1,2,3,4-四氢-2aH-环戊二烯并-[cd]茛-1,2a-二醇

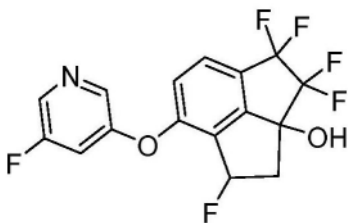
[0548]



[0549] 在室温下,向3,3,4,4-四氟-7-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-1-酮(85mg,0.24mmol,1.00当量)在MeOH(1.50mL)中的搅拌溶液中添加 NaBH_4 (18mg,0.48mmol,2.00当量)。在室温下搅拌1h后,将反应混合物在0℃下用饱和 NH_4Cl (水溶液)淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤并经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-60%)洗脱,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(80mg,93.7%)。MS(ES,m/z): $[\text{M}+1]^+=360.1$ 。

[0550] 步骤3:1,3,3,4,4-五氟-7-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-1,2,3,4-四氢-2aH-环戊二烯并[cd]茛-2a-醇

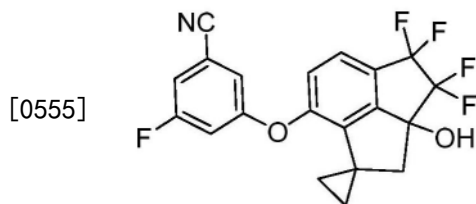
[0551]



[0552] 在-50℃下,在氮气氛下,向3,3,4,4-四氟-7-((5-氟吡啶-3-基)氧基)-1,2,3,4-四氢-2aH-环戊二烯并[cd]茛-1,2a-二醇(30mg,0.08mmol,1.00当量)在THF(1.00mL)中的搅拌溶液中添加DAST(20mg,0.12mmol,1.50当量)。在-50℃--30℃下搅拌2h后,将反应混合物在0℃下用饱和 NaHCO_3 (水溶液)淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤并经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(3mg,10%)。MS(ES,m/z): $[\text{M}+1]^+=362.1$ 。

[0553] 实例9

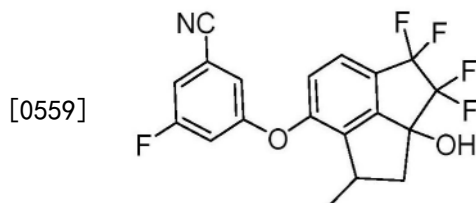
[0554] 3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢螺[环戊二烯并[cd]茛-1,1'-环丙烷]-7-基)氧基)苯甲腈的合成



[0556] 在0℃下,在氮气氛下,向二乙基锌(0.53mL,0.53mmol,1.0M在己烷中)在DCM(3mL)中的搅拌混合物中逐滴添加TFA(60mg,0.526mmol,4.00当量)。在0℃下,将所得混合物搅拌10min。在0℃下,向上述混合物中逐滴添加CH₂I₂(141mg,0.53mmol,4.0当量)。将所得混合物在0℃下再搅拌10min,随后添加3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-亚甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈(50mg,0.132mmol,1.00当量)。将反应混合物在0℃下搅拌10min,然后在室温下再搅拌1h。将反应混合物用水淬灭并用CH₂Cl₂萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,并且将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(5.6mg,10.8%)。MS(ES,m/z):[M-H]⁻=392.1。

[0557] 实例10

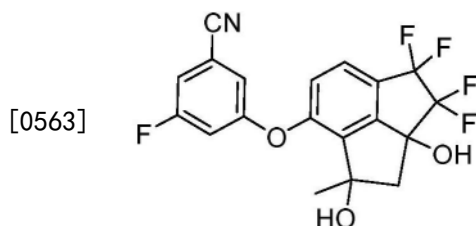
[0558] 3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈的合成



[0560] 在室温下,向3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-亚甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈(30mg,0.08mmol,1.00当量)和苯基硫醚(1.47mg,0.008mmol,0.10当量)在乙酸乙酯(3mL)和CH₃OH(3mL)中的搅拌混合物中添加10%Pd/C(20mg)。将所得混合物在室温下在氢气氛下搅拌48h,然后过滤。将滤液在减压下浓缩,并且将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(9mg,30%)。MS(ES,m/z):[M-H]⁻=380.1。

[0561] 实例11

[0562] 3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-1,2a-二羟基-1-甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈的合成

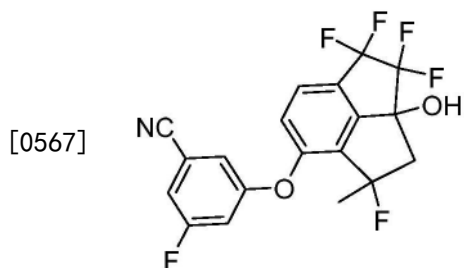


[0564] 在-78℃下,在氮气氛下,向3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-氧代-2,2a,3,4-

四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈(20mg,0.05mmol,1.00当量)在THF(0.60mL)中的搅拌溶液中逐滴添加溴(甲基)镁(1.0M,0.16mL,0.16mmol,3.05当量)。将所得混合物在-78℃下在氮气氛下搅拌1h,然后在-78℃下用饱和NH₄Cl(水溶液)(2mL)淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(10mg,48.0%)。MS(ES,m/z):[M-H]⁻=396.2。

[0565] 实例12

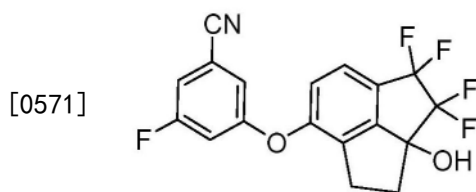
[0566] 3-氟-5-((1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-1-甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈的合成



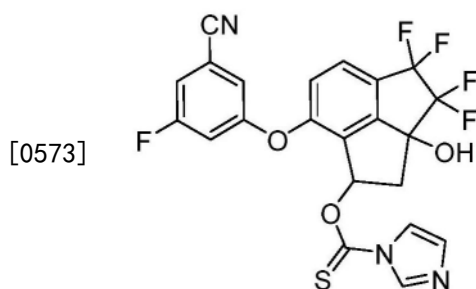
[0568] 在-50℃下,在氮气氛下,向3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-1,2a-二羟基-1-甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈(30mg,0.07mmol,1.00当量)在DCM(1.5mL)中的搅拌混合物中逐滴添加DAST(12mg,0.07mmol,1.00当量)。将所得混合物在-50℃--40℃下在氮气氛下搅拌1.5h,然后在0℃下用饱和NaHCO₃(水溶液)淬灭。将所得混合物用DCM萃取,并且将合并的有机层用水洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,并且将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(4.3mg,14.3%)。MS(ES,m/z):[M-H]⁻=398.1。

[0569] 实例13

[0570] 3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈的合成



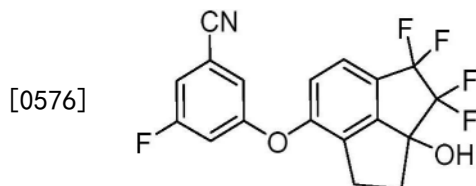
[0572] 步骤1:0-(7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3,3,4,4-四氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-1-基)1H-咪唑-1-硫代甲酸酯



[0574] 在室温下,在氮气氛下,向3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-1,2a-二羟基-2,2a,3,4-四

氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈(100mg,0.26mmol,1.00当量)和DMAP(6mg,0.05mmol,0.20当量)在DCE(2.0mL)中的搅拌溶液中添加二(1H-咪唑-1-基)甲烷硫酮(56mg,0.31mmol,1.20当量)。在室温下,将所得混合物搅拌3h。将反应混合物浓缩,并且将残余物通过制备型TLC(PE/EtOAc 2:1)纯化以得到标题化合物(80mg,62%)。MS(ES,m/z): $[M+H]^+=494.1$ 。

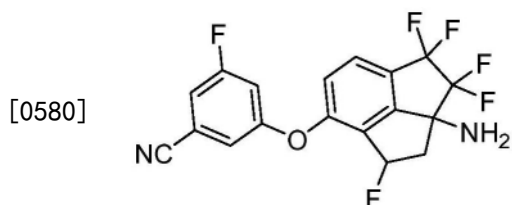
[0575] 步骤2:3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈



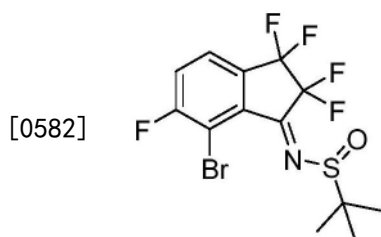
[0577] 在室温下,在氮气氛下,向0-(7-(3-氰基-5-氟苯氧基)-3,3,4,4-四氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-1-基)1H-咪唑-1-硫代甲酸酯(65mg,0.13mmol,1.00当量)和 Bu_3SnH (115mg,0.40mmol,3.00当量)在甲苯(2.0mL)中的搅拌溶液中添加AIBN(65mg,0.40mmol,3.00当量)。将所得混合物在50℃下搅拌16h,冷却并用水稀释,并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过制备型TLC(PE/EtOAc=2/1)和制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(12mg,25%)。MS(ES,m/z): $[M-H]^- = 366.2$ 。

[0578] 实例14

[0579] 3-((2a-氨基-1,3,3,4,4-五氟-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)-5-氟苯甲腈的合成



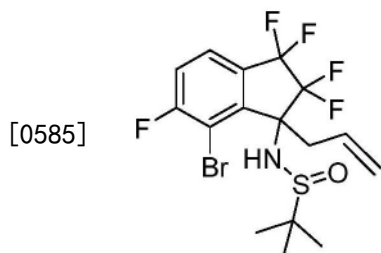
[0581] 步骤1:N-(7-溴-2,2,3,3,6-五氟-2,3-二氢-1H-茛-1-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[0583] 在室温下,向7-溴-2,2,3,3,6-五氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(1.00g,3.32mmol,1.00当量)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.81g,6.64mmol,2.00当量)在THF(20.0mL)中的搅拌混合物中添加 $Ti(OEt)_4$ (3.03g,13.29mmol,4.00当量)。在75℃下搅拌4h后,将反应混合物冷却并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-60%)洗脱,以得到呈棕色油状物的标题化合物(900mg,67.0%)。MS(ES,m/z): $[M+1]^+=404.0$ 。

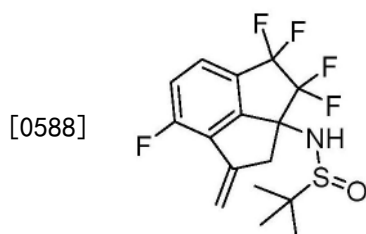
[0584] 步骤2:N-(1-烯丙基-7-溴-2,2,3,3,6-五氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基丙

烷-2-亚磺酰胺



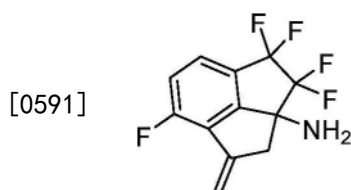
[0586] 在0℃下,向N-(7-溴-2,2,3,3,6-五氟-2,3-二氢-1H-茛-1-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(900mg,2.23mmol,1.00当量)在THF(15.0mL)中的搅拌溶液中添加烯丙基溴化镁(2.0M,1.34mL,2.70mmol,1.20当量)。在0℃下搅拌1.5h后,将反应混合物在0℃下用饱和NH₄Cl(水溶液)淬灭,然后用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-50%)洗脱,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(750mg,75.5%)。MS(ES,m/z):[M+1]⁺=446.1。

[0587] 步骤3:2-甲基-N-(3,3,4,4,7-五氟-1-亚甲基-1,2,3,4-四氢-2aH-环戊二烯并[cd]-茛-2a-基)丙烷-2-亚磺酰胺



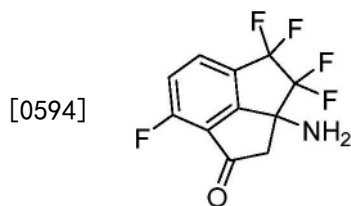
[0589] 在室温下,在氮气氛下,向N-(1-烯丙基-7-溴-2,2,3,3,6-五氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(750mg,1.68mmol,1.00当量)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(137mg,0.17mmol,0.10当量)在DMF(15.0mL)中的搅拌混合物中添加NaOAc(414mg,5.05mmol,3.00当量)。在100℃下搅拌1.5h后,将反应混合物冷却至室温,用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(10%-40%)洗脱,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(450mg,73.3%)。MS(ES,m/z):[M+1]⁺=366.1。

[0590] 步骤4:3,3,4,4,7-五氟-1-亚甲基-1,2,3,4-四氢-2aH-环戊二烯并[cd]茛-2a-胺



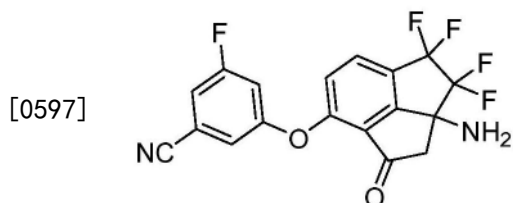
[0592] 在室温下,向2-甲基-N-(3,3,4,4,7-五氟-1-亚甲基-1,2,3,4-四氢-2aH-环戊二烯并[cd]茛-2a-基)丙烷-2-亚磺酰胺(150mg,0.41mmol,1.00当量)在1,4-二噁烷(1.0mL)中的搅拌溶液中添加HCl在1,4-二噁烷(4.0M,1.00mL,4.0mmol,9.74当量)中的溶液。在室温下搅拌5h后,将反应混合物在室温下用NaHCO₃(水溶液)淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-60%)洗脱,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(85mg,79.3%)。MS(ES,m/z):[M+1]⁺=262.1。

[0593] 步骤5: 2a-氨基-3,3,4,4,7-五氟-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-1-酮



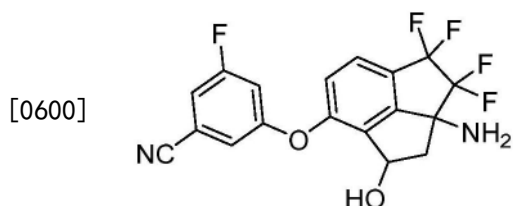
[0595] 在室温下,向3,3,4,4,7-五氟-1-亚甲基-1,2,3,4-四氢-2aH-环戊二烯并[cd]茛-2a-胺(85mg,0.325mmol,1.00当量)和 NaIO_4 (278mg,1.30mmol,4.00当量)在 CH_3CN (0.50mL)和DCM(0.50mL)中的搅拌混合物中添加水(0.75mL)和 $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7.34mg,0.03mmol,0.10当量)。在室温下搅拌1h后,将所得混合物用DCM稀释。将有机层用盐水洗涤,并经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,并且将残余物通过制备型TLC(PE/EtOAc=3/1)纯化,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(45mg,52.5%)。MS(ES,m/z): $[\text{M}-1]^- = 261.9$ 。

[0596] 步骤6: 3-((2a-氨基-3,3,4,4-四氟-1-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)-5-氟苯甲腈



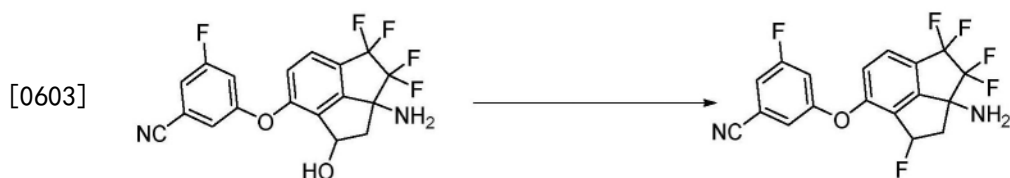
[0598] 在室温下,向2a-氨基-3,3,4,4,7-五氟-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-1-酮(40mg,0.15mmol,1.00当量)和3-氟-5-羟基苯甲腈(21mg,0.15mmol,1.00当量)在DMF(1.00mL)中的搅拌混合物中添加 Cs_2CO_3 (50mg,0.15mmol,1.00当量)。在室温下搅拌1.5h后,将反应用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC(PE/EtOAc=3/1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(35mg,60.3%)。MS(ES,m/z): $[\text{M}+1]^+ = 381.1$ 。

[0599] 步骤7: 3-((2a-氨基-3,3,4,4-四氟-1-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)-5-氟苯甲腈



[0601] 在室温下,向3-((2a-氨基-3,3,4,4-四氟-1-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)-5-氟苯甲腈(35mg,0.09mmol,1.00当量)在MeOH(0.50mL)中的搅拌溶液中添加 NaBH_4 (5mg,0.13mmol,1.4当量)。在室温下搅拌0.5h后,将反应混合物在 0°C 下用饱和 NH_4Cl (水溶液)淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-60%)洗脱,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(30mg,85.3%)。MS(ES,m/z): $[\text{M}+1]^+ = 383.1$ 。

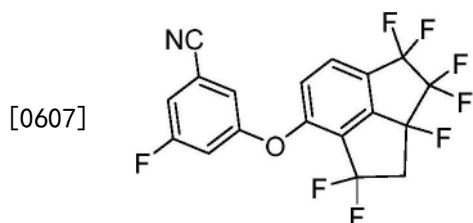
[0602] 步骤8: 3-((2a-氨基-1,3,3,4,4-五氟-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)-5-氟苯甲腈



[0604] 在室温下,向3-((2a-氨基-3,3,4,4-四氟-1-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)-5-氟苯甲腈(25mg,0.07mmol,1.00当量)在DCM(1.0mL)中的搅拌溶液中添加DAST(16mg,0.10mmol,1.5当量)。在室温下搅拌2h后,将反应混合物在0℃下用饱和NaHCO₃(水溶液)淬灭并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(6mg,24%)。MS(ES,m/z):[M+1]⁺=385.1。

[0605] 实例15

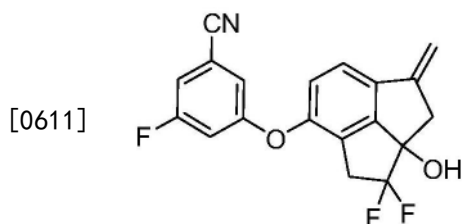
[0606] 3-氟-5-((1,1,2a,3,3,4,4-七氟-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈的合成



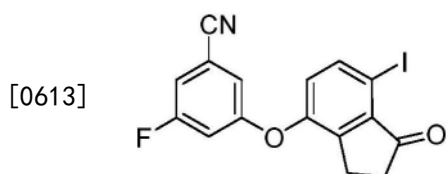
[0608] 在室温下,向3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈(30mg,0.08mmol,1.00当量)在DCM(1.0mL)中的搅拌混合物中添加4-叔丁基-2,6-二甲基苯基三氟化硫(59mg,0.24mmol,3.00当量)和氟化氢吡啶(0.05mL,65%-70%)。将所得混合物在室温下在氮气氛下搅拌24h,然后用水稀释并用DCM萃取。将合并的有机层用水洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(9.9mg,31.1%)。MS(ES,m/z):[M-H]⁻=404.1。

[0609] 实例16

[0610] 3-((3,3-二氟-2a-羟基-1-亚甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)-5-氟苯甲腈的合成



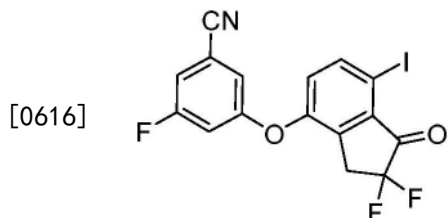
[0612] 步骤1:3-氟-5-((7-碘-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氧基)苯甲腈



[0614] 向2L圆底烧瓶中添加3-氟-5-((1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氧基)苯甲腈(28g,104.77mmol,1.00当量)、F-TEDA-BF₄(33g,93.15mmol,0.89当量)和CH₃CN(840mL)。在

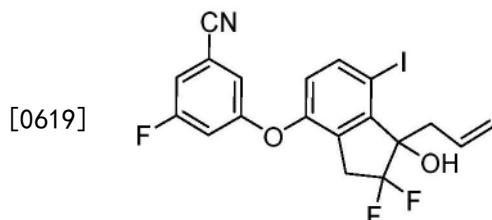
60℃下,向该搅拌溶液中逐滴添加I₂ (24g, 94.56mmol, 0.90当量) 在CH₃CN (560mL) 中的溶液。在60℃下,将所得混合物搅拌3h。将混合物冷却至室温,然后在真空下浓缩。向残余物中添加乙酸乙酯 (250mL), 并且将所得混合物在80℃下搅拌1h。将混合物冷却至室温,并且将沉淀的固体通过过滤收集并用Et₂O洗涤,以得到呈灰白色固体的标题化合物 (16.8g, 40.8%)。MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 394.0。

[0615] 步骤2: 3-((2,2-二氟-7-碘-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈



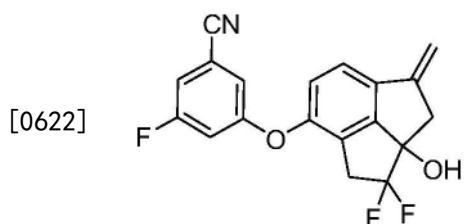
[0617] 在室温下,向3-氟-5-((7-碘-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氧基)-苯甲腈 (3.600g, 9.15mmol, 1.00当量) 和丁-1-胺 (6.7g, 91.57mmol, 10.00当量) 在甲苯 (90mL) 中的搅拌混合物中逐滴添加TFA (209mg, 1.83mmol, 0.20当量)。将所得混合物在100℃下在氮气氛下搅拌16h,然后在真空下浓缩。将残余物溶于CH₃CN (90mL) 中,随后在室温下添加Na₂SO₄ (5.2g, 36.62mmol, 4.00当量) 和F-TEDA-BF₄ (6.5g, 18.31mmol, 2.00当量)。将所得混合物在80℃下搅拌2h,用水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,并经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc (10:1) 洗脱,以得到呈黄色固体的标题化合物 (1.60g, 40.7%)。

[0618] 步骤3: 3-((1-烯丙基-2,2-二氟-1-羟基-7-碘-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈



[0620] 在室温下,向3-((2,2-二氟-7-碘-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈 (449mg, 1.05mmol, 1.00当量) 和烯丙基溴 (253.15mg, 2.093mmol, 2.00当量) 在THF (10mL) 中的搅拌混合物中添加吡啶 (165.52mg, 2.09mmol, 2.00当量) 和(1S,2R)-2-氨基-1,2-二苯基乙醇 (446.30mg, 2.09mmol, 2.00当量)。然后将铟粉末 (240.26mg, 2.09mmol, 2.00当量) 添加至溶液中,并且将所得混合物在室温下在氮气氛下搅拌8h。将所得混合物过滤,并且将滤饼用EtOAc洗涤。将滤液浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc (9:1) 洗脱,以得到呈黄色油状物的标题化合物 (430mg, 87.2%)。MS (ES, m/z): [M-H]⁻ = 470.0。

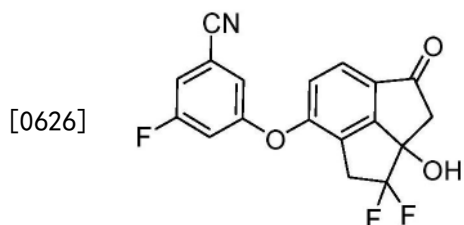
[0621] 步骤4: 3-((3,3-二氟-2a-羟基-1-亚甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)-5-氟苯甲腈



[0623] 在室温下,在氮气氛下,向3-((1-烯丙基-2,2-二氟-1-羟基-7-碘-2,3-二氢-1H-茛-4-基)氧基)-5-氟苯甲腈(430mg,0.91mmol,1.00当量)和NaOAc(225mg,2.74mmol,3.00当量)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(75mg,0.09mmol,0.10当量)。将所得混合物在100℃下在氮气氛下搅拌3h,然后过滤。将滤饼用EtOAc洗涤,并且将滤液用H₂O洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(5:1)洗脱,以得到呈黄色油状物的标题化合物(223mg,71.2%)。

[0624] 实例17

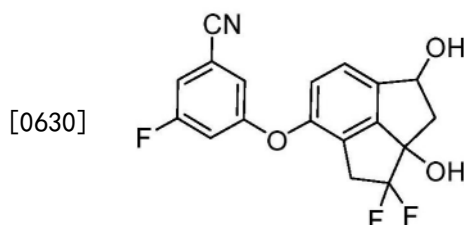
[0625] 3-((3,3-二氟-2a-羟基-1-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)-5-氟苯甲腈的合成



[0627] 在室温下,向25mL 2颈圆底烧瓶中添加3-((3,3-二氟-2a-羟基-1-亚甲基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)-5-氟苯甲腈(210mg,0.61mmol,1.00当量)、DCM(2.0mL)、MeCN(2.0mL)和H₂O(3.0mL)。然后将RuCl₃·H₂O(7mg,0.03mmol,0.05当量)添加至溶液中。在室温下,经2min向上述混合物中分批添加NaIO₄(523mg,2.45mmol,4.00当量),并且将所得混合物在室温下搅拌3h。将所得混合物用DCM萃取,并且将合并的有机层用Na₂S₂O₃(水溶液)、H₂O和盐水洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(5:1)洗脱,以得到呈黄色油状物的标题化合物(107mg,50.7%)。MS(ES,m/z):[2M-H]⁻=689.1。

[0628] 实例18

[0629] 3-((3,3-二氟-1,2a-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)-5-氟苯甲腈的合成

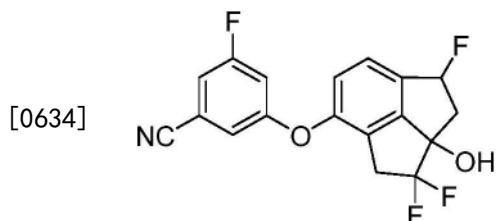


[0631] 在室温下,向8mL密封管中添加3-((3,3-二氟-2a-羟基-1-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)-5-氟苯甲腈(100mg,0.29mmol,1.00当量)和MeOH(2.00mL)。在0℃下,向上述混合物中分批添加NaBH₄(22mg,0.58mmol,2.0当量),并且将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应在0℃下用水淬灭,并用HCl水溶液(1.0M)中和至pH=7。

将所得混合物用DCM萃取,并且将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将滤液浓缩并通过制备型TLC(PE/EtOAc=5/1)纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(78mg,77.6%)。

[0632] 实例19

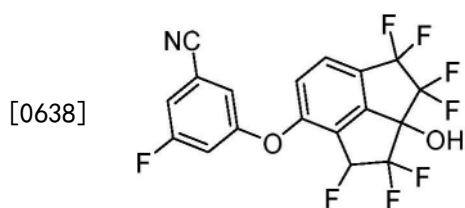
[0633] 3-氟-5-((1,3,3-三氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈的合成



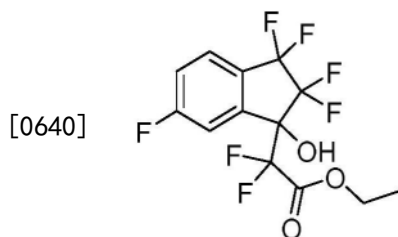
[0635] 在 -50°C 下,在氮气氛下,向3-((3,3-二氟-1,2a-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)-5-氟苯甲腈(20mg,0.06mmol,1.00当量)在THF(0.50mL)中的搅拌溶液中逐滴添加DAST(9.35mg,0.06mmol,1.00当量)在DCM(0.2mL)中的溶液。将所得混合物在 -50°C 下在氮气氛下搅拌1h,然后在 -40°C 下用水淬灭。将混合物用饱和 NaHCO_3 (水溶液)中和至 $\text{pH}=7$,然后用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将滤液浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的标题化合物(5.7mg,28.3%)。MS(ES,m/z): $[\text{2M-H}]^- = 697.2$ 。

[0636] 实例20

[0637] 3-氟-5-((1,1,2,2,3,3,4-七氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈的合成



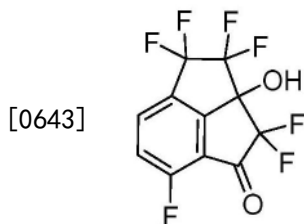
[0639] 步骤1:乙基2,2-二氟-2-(2,2,3,3,6-五氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)乙酸酯



[0641] 在 60°C 下,在 N_2 气氛下,将2,2,3,3,6-五氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(10.0g,45.02mmol,1.00当量)、In(7.7g,67.06mmol,1.5当量)和乙基2-溴-2,2-二氟乙酸酯(13.7g,67.5mmol,1.50当量)在THF(150mL)中的混合物搅拌16h。将反应在室温下用 HCl 水溶液(2.0M,50mL)淬灭,并且将所得混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(5/1)洗脱,以得到呈浅黄色油状物的标题化合物(8.0g,51.3%)。MS(ES,m/z): $[\text{M-1}]^- = 345.0$

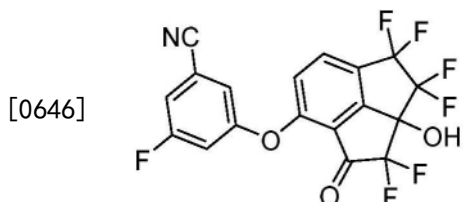
[0642] 步骤2:1,1,2,2,3,3,5-七氟-2a-羟基-1,2,2a,3-四氢-4H-环戊二烯并[cd]茛-4-

酮



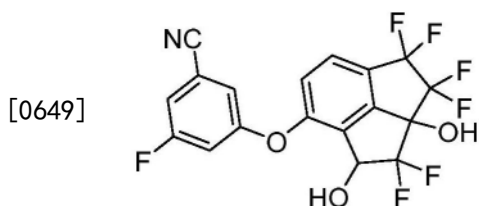
[0644] 在 -78°C 下,在 N_2 气氛下,向乙基2,2-二氟-2-(2,2,3,3,6-五氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)乙酸酯(500mg,1.44mmol,1.00当量)在THF(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加LDA(2.2mL,4.40mmol,2.0M,3.06当量)。将所得混合物在 -78°C 下搅拌1h,然后在 -78°C 下用饱和 NH_4Cl 水溶液(10mL)淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯萃取,并且将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将滤液浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(3/1)洗脱,以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈浅黄色油状物的标题产物(34mg,7.8%)。MS(ES,m/z): $[\text{M}-1]^- = 298.9$

[0645] 步骤3:3-氟-5-((1,1,2,2,3,3-六氟-2a-羟基-4-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈



[0647] 在 -10°C 下,在 N_2 气氛下,将1,1,2,2,3,3,5-七氟-2a-羟基-1,2,2a,3-四氢-4H-环戊二烯并-[cd]茛-4-酮(100mg,0.33mmol,1.00当量)、 Cs_2CO_3 (217mg,0.67mmol,2.00当量)和3-氟-5-羟基苯甲腈(50mg,0.36mmol,1.10当量)在DMF(2mL)中的混合物搅拌1h。将粗反应混合物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。MS(ES,m/z): $[\text{M}-1]^- = 416.0$ 。

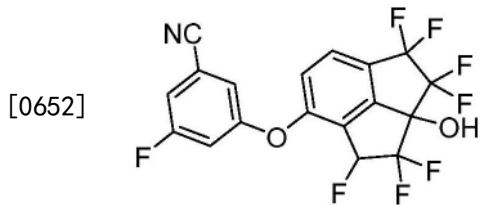
[0648] 步骤4:3-氟-5-((1,1,2,2,3,3-六氟-2a,4-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈



[0650] 在 -10°C 下,在 N_2 气氛下,向粗3-氟-5-((1,1,2,2,3,3-六氟-2a-羟基-4-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈(0.33mmol,1.00当量)在MeOH(2mL)中的搅拌溶液中分批添加 NaBH_4 (25mg,0.66mmol,2.00当量)。将所得混合物在 -10°C 下搅拌1h,然后用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤并经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(3/1)洗脱,以得到用于两个步骤的呈浅黄色油状物的标题化合物(90mg,63.6%)。MS(ES,m/z): $[\text{M}-1]^- = 418.0$ 。

[0651] 步骤5:3-氟-5-((1,1,2,2,3,3,4-七氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并

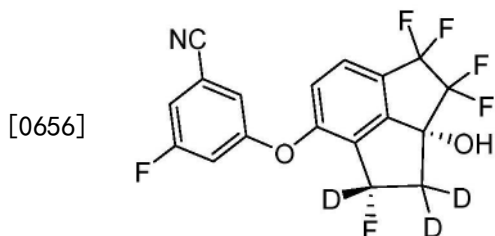
[cd]茛-5-基) 氧基) 苯甲腈



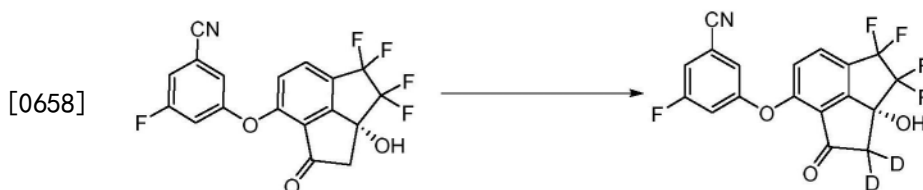
[0653] 在 -20°C 下,在 N_2 气氛下,向3-氟-5-((1,1,2,2,3,3-六氟-2a,4-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈(50mg,0.12mmol,1.00当量)在DCM(1.0mL)中的搅拌溶液中逐滴添加DAST(38mg,0.24mmol,2.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h,用饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭。将所得混合物用DCM萃取,并且将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,并且将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(14mg,27.5%)。MS(ES,m/z): $[\text{M}-1]^- = 420.0$ 。

[0654] 实例21

[0655] 3-氟-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基-1,2,2-d3)氧基)苯甲腈的合成

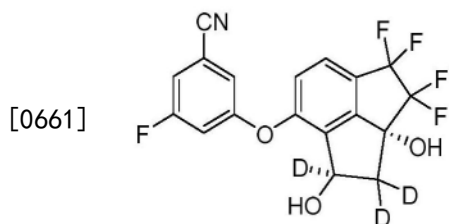


[0657] 步骤1:(R)-3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基-2,2-d2)氧基)苯甲腈



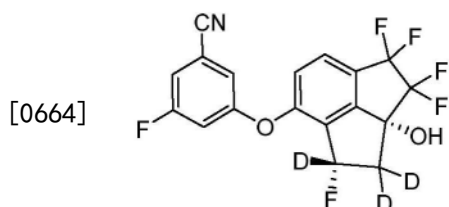
[0659] 在室温下,向(R)-3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈(3.0g,7.87mmol,1.00当量)在THF(60mL)中的搅拌混合物中逐滴添加 NaOD (645mg,15.737mmol,2.00当量)在 D_2O (24mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌4h,然后用 D_2O 稀释并用MTBE萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,并且将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(3:1)洗脱,以得到呈白色固体的标题化合物(2.3g,76.3%)。MS(ES,m/z): $[\text{M}-\text{H}]^- = 382.1$ 。

[0660] 步骤2:3-氟-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-四氟-1,2a-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基-1,2,2-d3)氧基)苯甲腈



[0662] 在5℃下,向(R)-3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基-2,2-d2)氧基)苯甲腈(1.5g,3.883mmol,1.00当量)在CD₃OD(15mL)中的搅拌混合物中添加NaBD₄(329mg,7.827mmol,2.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h,然后在室温下用D₂O淬灭。将所得混合物用MTBE萃取,并且将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,并且将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(3:1)洗脱,以得到呈浅黄色固体的标题化合物(1.5g,99.2%)。MS(ES,m/z):[M-H]⁻=385.1。

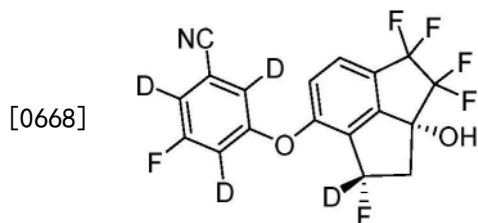
[0663] 步骤3:3-氟-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基-1,2,2-d3)氧基)苯甲腈



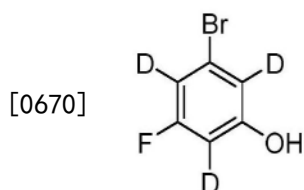
[0665] 在室温下,在氮气氛下,向3-氟-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-四氟-1,2a-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基-1,2,2-d3)氧基)苯甲腈(1.5g,3.88mmol,1.00当量)在THF(21mL)中的搅拌混合物中逐滴添加在THF(2mL)中的DBU(1.18g,7.77mmol,2.00当量)和吡啶-2-磺酰氟(814mg,5.05mmol,1.30当量)。将所得混合物在室温下在氮气氛下搅拌16h,然后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法用PE/EA(4:1)纯化。将所得产物通过手性制备型HPLC进一步纯化,以得到呈白色固体的光学纯的标题化合物(740mg,49.1%)。MS(ES,m/z):[M-H]⁻=387.1。

[0666] 实例22

[0667] 3-氟-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基-1-d)氧基)苯甲腈-2,4,6-d₃的合成

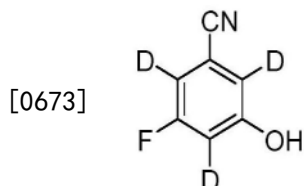


[0669] 步骤1:3-溴-5-氟苯-2,4,6-d₃-醇

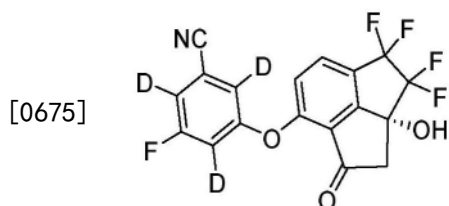


[0671] 在室温下在D₂O下,向40mL密封管中添加3-溴-5-氟苯酚(5.00g,26.18mmol,1.00当量)和60%D₂SO₄(13.09g,78.53mmol,3.00当量)。将所得混合物在75°C下搅拌18h,然后缓慢倒入冰中。将所得混合物用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用水、盐水洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩以给出产物。在D₂O下,将产物添加进60%D₂SO₄中,并且再将上述程序重复4次,以给出呈黄色油状物的标题化合物(4.20g,82.7%产率)。MS(ES,m/z):[M-H]⁻=191.9。

[0672] 步骤2:3-氟-5-羟基苯甲腈-2,4,6-d₃

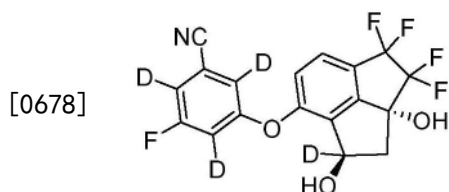


[0674] 在室温下,在氮气氛下,向3-溴-5-氟苯-2,4,6-d₃-醇(100mg,0.515mmol,1.00当量)和Zn(CN)₂(121mg,1.03mmol,2.0当量)在DMF(2.0mL)中的搅拌溶液中添加Pd(PPh₃)₄(60mg,0.05mmol,0.10当量)。将所得混合物在100°C下在氮气氛下搅拌3h,然后在室温下水淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用水、盐水洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1:1)洗脱,以得到呈白色固体的标题化合物(37mg,51.2%)。MS(ES,m/z):[M-H]⁻=139.0。步骤3:(R)-3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈-2,4,6-d₃



[0676] 在室温下,向(R)-3,3,4,4,7-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-1-酮(179mg,0.68mmol,1.00当量)和3-氟-5-羟基苯甲腈-2,4,6-d₃(95mg,0.68mmol,1.00当量)在DMF(3.5mL)中的搅拌混合物中添加Cs₂CO₃(221mg,0.68mmol,1.00当量)。在室温下搅拌16h后,将反应混合物在0°C下用水淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用水、盐水洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EtOAc/PE(0-40%)洗脱,以得到呈白色固体的标题化合物(170mg,65.3%)。MS(ES,m/z):[M-H]⁻=383.0。

[0677] 步骤4:3-氟-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-四氟-1,2a-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基-1-d)氧基)苯甲腈-2,4,6-d₃

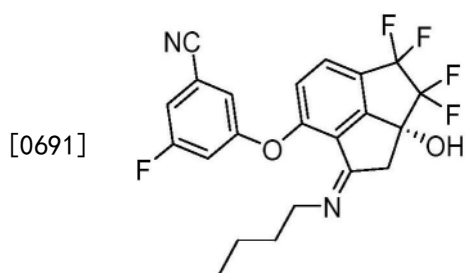


[0679] 在室温下,向(R)-3-氟-5-((3,3,4,4-四氟-2a-羟基-1-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-

并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈[24a]和3-氟-5-(((2aS,3R)-1,2,3,3,4,4-六氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈[24b]的合成

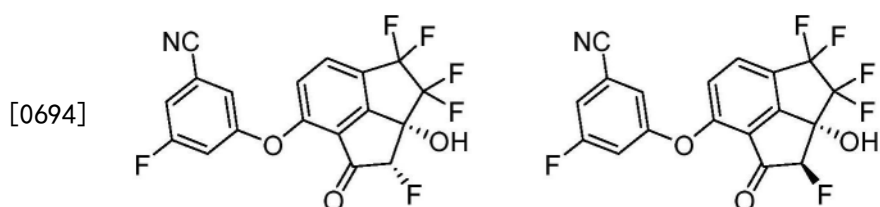


[0690] 步骤1: (R)-3-((4-(丁基亚氨基)-1,1,2,2-四氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)-5-氟苯甲腈



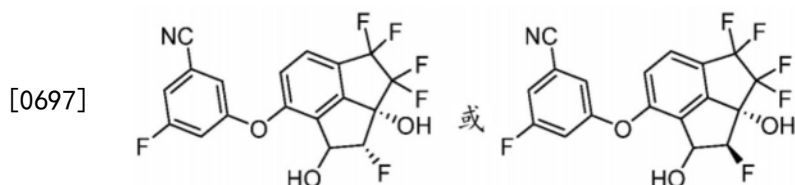
[0692] 在100℃下,在N₂气氛下,将(R)-3-氟-5-(((1,1,2,2-四氟-2a-羟基-4-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈(700mg,1.84mmol,1.0当量,约80% ee)、TFA(42mg,0.37mmol,0.2当量)和丁胺(1343mg,18.36mmol,10.0当量)在甲苯(15mL)中的溶液搅拌16h。将所得混合物在真空下浓缩,以得到呈浅棕色油状物的标题化合物(1.0g,粗品),将其直接用于下一步骤。MS(ES,m/z):[M+1]⁺=437.2。

[0693] 步骤2:3-氟-5-(((2aS,3S)-1,1,2,2,3-五氟-2a-羟基-4-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈和3-氟-5-(((2aS,3R)-1,1,2,2,3-五氟-2a-羟基-4-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈



[0695] 在60℃下,在N₂气氛下,将(R)-3-((4-(丁基亚氨基)-1,1,2,2-四氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)-5-氟苯甲腈(1.0g粗品,1.84mmol,1.0当量)、硫酸钠(651mg,4.58mmol,2.5当量)和Selectfluor(1.05g,2.96mmol,1.6当量)在MeCN(15mL)中的混合物搅拌4h。将粗产物通过制备型HPLC纯化以得到150mg的一种异构体和300mg的另一种异构体。MS(ES,m/z):[M-1]⁻=397.9。

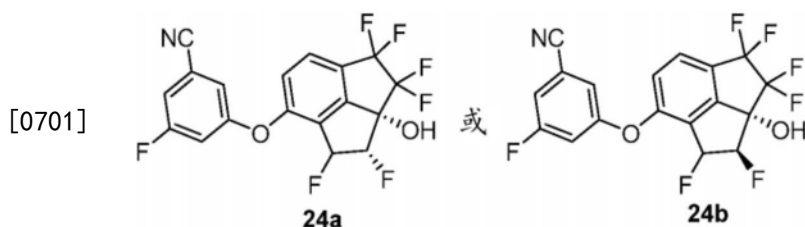
[0696] 步骤3:3-氟-5-(((2aS,3S)-1,1,2,2,3-五氟-2a,4-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈和3-氟-5-(((2aS,3R)-1,1,2,2,3-五氟-2a,4-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈



[0698] 将3-氟-5-(((2aS,3S)-1,1,2,2,3-五氟-2a-羟基-4-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈或3-氟-5-(((2aS,3R)-1,1,2,2,3-五氟-2a-羟基-4-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈分别如下转化成3-氟-5-(((2aS,3S)-1,1,2,2,3-五氟-2a,4-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈或3-氟-5-(((2aS,3R)-1,1,2,2,3-五氟-2a,4-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈。

[0699] 在0℃下,在N₂气氛下,向3-氟-5-(((2aS,3S)-1,1,2,2,3-五氟-2a-羟基-4-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈或3-氟-5-(((2aS,3S)-1,1,2,2,3-五氟-2a-羟基-4-氧代-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈(1.0当量)在MeOH中的搅拌溶液中分批添加NaBH₄(2.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h,用饱和NH₄Cl水溶液淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩,分别得到呈浅黄色油状物的3-氟-5-(((2aS,3S)-1,1,2,2,3-五氟-2a,4-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈或3-氟-5-(((2aS,3R)-1,1,2,2,3-五氟-2a,4-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈。MS(ES,m/z):[2M-1]⁻=801.2。

[0700] 步骤4:3-氟-5-(((2aS,3S)-1,2,3,3,4,4-六氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈或3-氟-5-(((2aS,3R)-1,2,3,3,4,4-六氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈

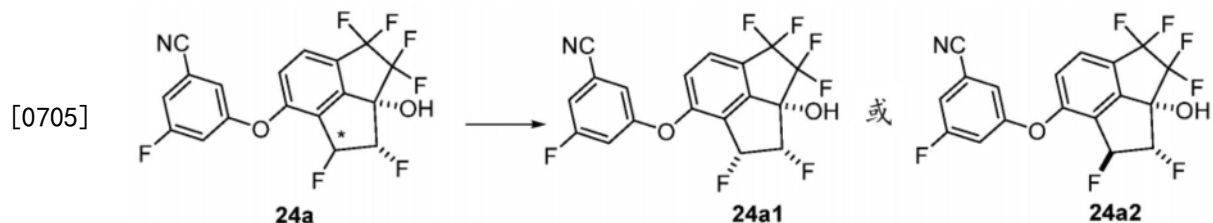


[0702] 如下将3-氟-5-(((2aS,3S)-1,1,2,2,3-五氟-2a,4-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈或3-氟-5-(((2aS,3R)-1,1,2,2,3-五氟-2a,4-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈分别转化成3-氟-5-(((2aS,3S)-1,2,3,3,4,4-六氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈或3-氟-5-(((2aS,3R)-1,2,3,3,4,4-六氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-7-基)氧基)苯甲腈:

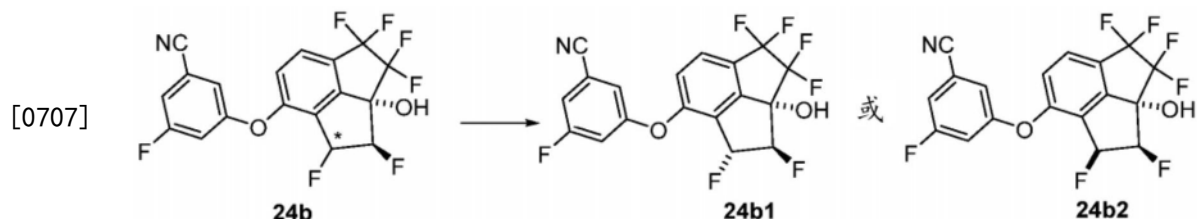
[0703] 在-40℃下,在N₂气氛下,向3-氟-5-(((2aS,3S)-1,1,2,2,3-五氟-2a,4-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈或3-氟-5-(((2aS,3R)-1,1,2,2,3-五氟-2a,4-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1H-环戊二烯并[cd]茛-5-基)氧基)苯甲腈(1.0当量)在DCM中的搅拌溶液中逐滴添加DAST(1.5当量)。将所得混合物在-40℃下搅拌2小时,用饱和NH₄Cl水溶液淬灭。将所得混合物用DCM萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,分别得到呈浅黄色固体的3-氟-

5-(((2a*S*,3*S*)-1,2,3,3,4,4-六氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1*H*-环戊二烯并[*cd*]茛-7-基)氧基)苯甲腈或3-氟-5-(((2a*S*,3*R*)-1,2,3,3,4,4-六氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1*H*-环戊二烯并[*cd*]茛-7-基)氧基)苯甲腈。MS(ES,*m/z*):[*M*-1]⁻=402.0。

[0704] 因为尚未确定化合物24a和24b的*C处的立体化学,所以化合物24a是化合物24a1或24a2。

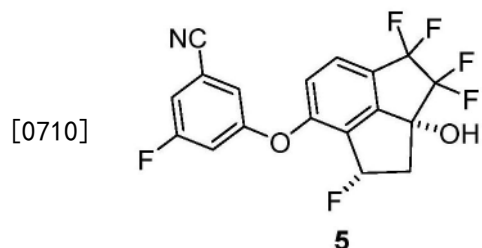


[0706] 类似地,化合物24b是化合物24b1或24b2。



[0708] 实例25

[0709] 3-氟-5-(((1*S*,2a*R*)-1,3,3,4,4-五氟-2a-羟基-2,2a,3,4-四氢-1*H*-环戊二烯并[*cd*]茛-7-基)氧基)苯甲腈(化合物5)的合成及多晶型物表征



[0711] 在室温下,向3000mL 3颈圆底烧瓶中添加在THF(3.5L)中的3-氟-5-(((1*R*,2a*R*)-3,3,4,4-四氟-1,2a-二羟基-2,2a,3,4-四氢-1*H*-环戊二烯并[*cd*]茛-7-基)氧基)苯甲腈(350g,0.762mol,1.0当量)和DBU(232.1g,1.53mol,2.0当量)。在10℃至15℃下,向此溶液中逐滴添加吡啶-2-磺酰氟(159.7g,0.991mmol,1.3当量)在THF(700mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌12小时,然后用水及EtOAc稀释。将悬浮液通过硅胶过滤并分离各相。将水层用EtOAc萃取并将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1至7/1)纯化,以给出呈灰白色固体的粗产物(400g)。将该粗产物通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK AS(250mm*50mm,10um))分离,以给出250g粗产物。向该粗产物中添加庚烷(1.0L)并将混合物在40℃下搅拌2小时。将混合物过滤,以给出纯的标题产物(230g)。

[0712] SFC条件:柱:Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D.,3μm流动相:相A,CO₂;相B,EtOH(0.05%DEA)梯度洗脱:在A中的B,从5%至40%;流速:3mL/min

[0713] 柱温:35℃;背压:100巴;t_R:0.904min。

[0714] 多晶型物表征:

[0715] 在50℃下,将化合物5 (15.5mg)添加至0.4mL正戊醇/庚烷(9:1)的混合物中。在将混合物搅拌3天后,通过过滤收集固体以给出晶型A。利用X-射线衍射仪(Bruker D8 advance),使用来自在40kV及40mA下操作的发生器的Cu K α (1.5418 Å)的入射光获得XRPD图。系统配备有LynxEye检测器。将化合物⁵的样品从3至40°2 θ ,以0.02°2 θ 的步长扫描。使用DIFFRAC加Evaluation Package Release 2010分析数据。晶型A的XRPD光谱示于图1中。下表A中提供了XRPD光谱的峰列表,以度为单位报告的衍射角(2- θ)。

[0716] 表A. 获自正戊醇/庚烷的结晶化合物的峰列表

角度 (2- θ °)	d 值 (Å)	强度%
9.218	9.58568	6.9
10.052	8.79243	19.5
11.411	7.74819	21.6
12.879	6.86835	21.6
13.651	6.48143	15.2
[0717] 13.978	6.33061	3.5
15.395	5.7509	3.8
15.846	5.58834	100
16.562	5.3484	9.8
17.395	5.09397	6.7
17.979	4.92982	10.2
18.584	4.77076	25.3

角度 (2- θ °)	d 值 (Å)	强度%
19.594	4.52691	15.3
20.136	4.40626	24.3
20.685	4.29058	4
21.007	4.2255	3.9
21.408	4.14731	13.2
21.715	4.08942	18.5
22.057	4.02673	10.6
22.565	3.93724	5.3
23.769	3.74035	3
24.102	3.68944	4.5
25.044	3.5528	14.7
25.994	3.4251	13.9
26.713	3.33449	3.4
27.163	3.28031	6.4
[0718] 27.56	3.23386	4.4
27.837	3.20233	3.8
28.188	3.16328	7.3
29.034	3.07303	6.2
29.6	3.01548	9.3
30.072	2.96922	4.4
30.633	2.91612	3
31.017	2.88094	2.9
31.666	2.82336	3.5
31.892	2.80383	4
32.352	2.76497	5.1
33.619	2.66365	5.4
34.196	2.62001	3.3
34.642	2.58727	4.3
35.39	2.53433	3.2
35.845	2.50315	3.3

[0719] 化合物5在下列条件下的结晶还得到A型。

[0720] 方法A

[0721] 将化合物5 (15mg/ml) 溶解于MeOH、IPA、MTBE、EtOAc、IPAc或甲苯中,并允许将溶液在室温下蒸发以给出呈结晶固体的化合物5。XRPD分析显示该结晶固体为A型。

[0722] 方法B

[0723] 在50℃下,将化合物5 (约10mg) 添加至0.5mL反溶剂中并然后添加溶剂以溶解固体,如下表B中所示。将混合物过滤并将溶液缓慢冷却至室温并在室温下搅拌一天。将晶体过滤并进行XRPD分析。

[0724] 表B.

[0725]	反溶剂	溶剂	晶型
	水	EtOH	A型
	水	IPA	A型
	庚烷	EtOH	A型
	庚烷	IPA	A型
	庚烷	甲苯	A型

[0726] 方法C

[0727] 将化合物5溶解于溶剂中,并在室温、50°C或冰浴下在搅拌下添加反溶剂,如下表C中所示。将结晶固体过滤并通过XRPD表征。

[0728] 表C.

量 (mg)	溶剂	反溶剂	晶型
21.18	庚烷-EtOAc (3:2), 0.4 mL	庚烷, 1 mL	A型
11.20	甲苯, 0.2 mL	庚烷, 0.3 mL	A型
10.45	丙酮, 0.05 mL	水, 0.25 mL	A型
10.29	ACN, 0.05 mL	水, 0.8 mL	A型
[0729] 10.35	1,4-二噁烷, 0.1 mL	水, 0.3 mL	A型
10.52	EtOH, 0.05 mL	水, 0.1 mL	A型
10.37	IPA, 0.15 mL	水, 0.3 mL	A型
10.21	MeOH, 0.05 mL	水, 0.1 mL	A型
10.06	EtOH, 0.05	庚烷, 1 mL	A型

[0730] 方法D

[0731] 将化合物5 (约10mg) 溶解于溶剂中,然后将所得溶液添加至0.5mL反溶剂中。将混合物保持在室温下搅拌一天并通过XRPD分析结晶固体。结果示于下表D中。

[0732] 表D.

量 (mg)	溶剂	反溶剂	晶型
10.03	甲苯, 0.15 mL	庚烷, 0.5 mL	I型
9.88	丙酮, 0.05 mL	水, 0.5 mL	I型
[0733] 9.91	1,4-二噁烷, 0.05 mL	水, 0.5 mL	I型
9.92	ACN, 0.05 mL	水, 0.5 mL	I型
9.97	EtOH, 0.05 mL	水, 0.5 mL	I型
10.34	IPA, 0.15 mL	水, 0.5 mL	I型

[0734] 生物学实例

[0735] 实例1

[0736] VEGF ELISA测定

[0737] 通过测定786-0细胞中的VEGF表达来测量所披露的化合物抑制HIF-2 α 的能力。将约7500个786-0细胞接种到含有200 μ l生长培养基的96孔白色透明底板(07-200-566, 飞世尔科技公司(Fisher Scientific))的每个孔中。四小时后,通过Tecan D300e数字分配器将化合物分配到孔中,起始浓度为10 μ M并且将1/2对数稀释至1nM作为最终浓度。每个浓度的处理一式两份进行。约20小时后,除去培养基并添加新鲜培养基,随后如上所述处理化合物。24小时后,收集细胞培养基以按照制造商的说明使用ELISA试剂盒(R&D系统公司(R&D systems),目录号DVE00)测定VEGF浓度。

[0738] 通过GraphPad Prism使用剂量-应答-抑制(四参数)方程式计算EC₅₀。然后对含有细胞的板进行CellTiter-Glo发光细胞存活力测定(普洛麦格公司(Promega)),以确定上述处理后这些化合物对细胞数量的影响。

如化合物表 1中的化合 物编号	EC ₅₀ (μ M)
1	0.013
4	0.010
5	0.006
7	2.10
8	0.32
9	0.17
10	0.41
11	> 5
12	0.10
13	0.33
14	0.63
15	> 5
19	4.1
21	0.006
23a	0.007

[0740] 配制品实例

[0741] 以下是含有本披露的化合物的代表性药物配制品。

[0742] 片剂配制品

[0743] 将以下成分紧密混合并且压制成单槽片剂。

成分	量/片剂 (mg)
本披露的化合物	400
[0744] 玉米淀粉	50
交联羧甲基纤维素钠	25
乳糖	120
硬脂酸镁	5

[0745] 胶囊配制品

[0746] 将以下成分紧密混合并装入硬壳的明胶胶囊中。

成分	量/胶囊 (mg)
[0747] 本披露的化合物	200
喷雾干燥的乳糖	148
硬脂酸镁	2

[0748] 可注射配制品

[0749] 在2%HPMC中的本披露的化合物(例如,具有式I的化合物)、在DI水中的1%Tween 80, 适量至至少20mg/mL。

[0750] 吸入组合物

[0751] 为了制备用于吸入递送的药物组合物,将20mg本文披露的化合物与50mg无水柠檬酸和100mL 0.9%氯化钠溶液混合。将混合物并入适用于吸入施用的吸入递送装置(如喷雾器)中。

[0752] 局部凝胶组合物

[0753] 为了制备药用局部凝胶组合物,将100mg本文披露的化合物与1.75g羟丙基纤维素、10mL丙二醇、10mL异丙基豆蔻酸酯以及100mL纯化的醇USP混合。然后将所得凝胶混合物并入适用于局部施用的容器(如管)中。

[0754] 眼用溶液组合物

[0755] 为了制备药用眼用溶液组合物,将100mg本文披露的化合物与在100mL净化水中的0.9g NaCl混合并且用0.2微米过滤器过滤。然后将所得等渗溶液并入适用于眼科施用的眼科递送装置(如眼药水容器)中。

[0756] 鼻腔喷雾溶液

[0757] 为了制备药用鼻腔喷雾溶液,将10g本文披露的化合物与30mL的0.05M磷酸盐缓冲溶液(pH 4.4)混合。将溶液置于鼻腔给药器中,该给药器设计为递送100u1喷雾用于每次给药。

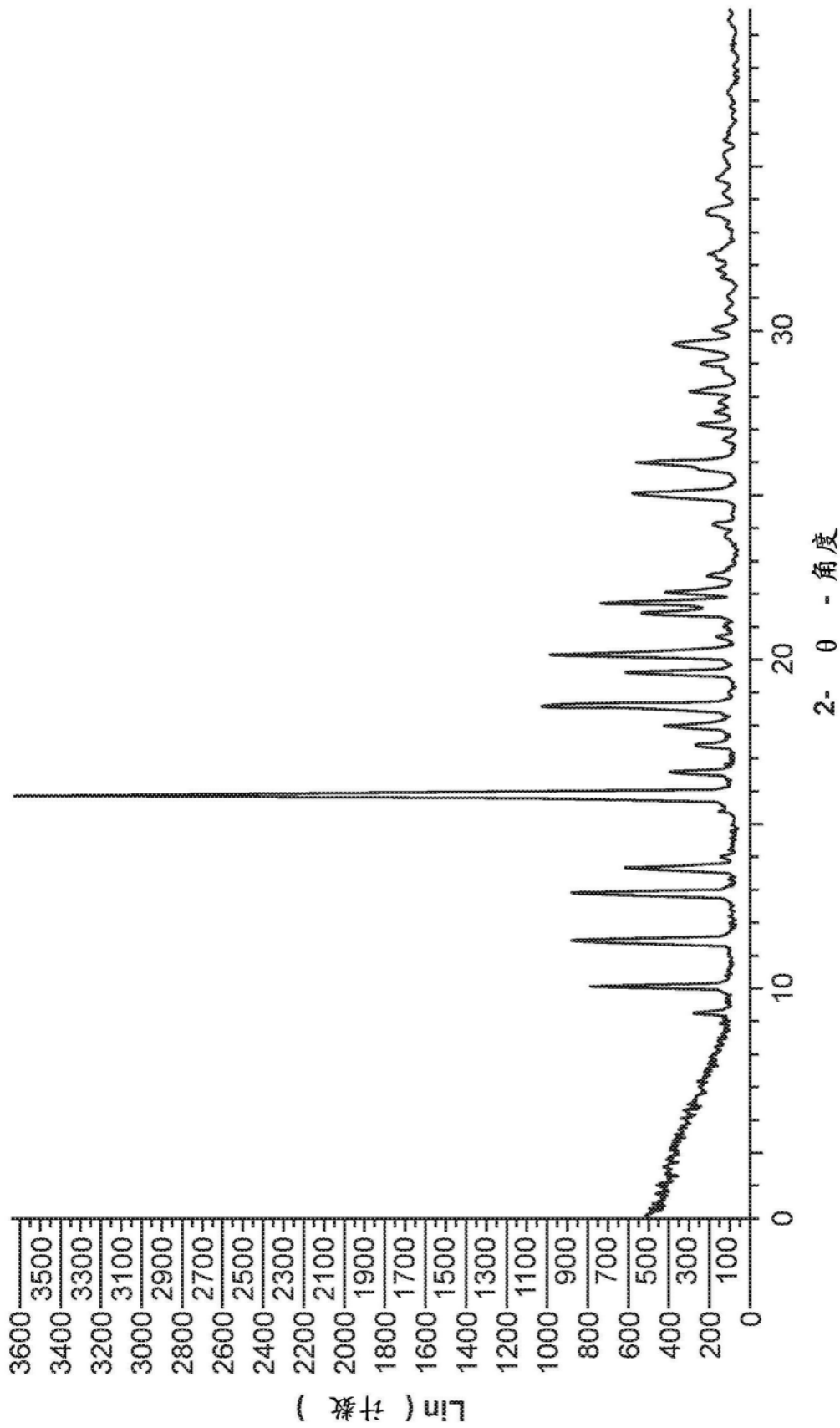


图1