



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 119212985 A

(43) 申请公布日 2024.12.27

(21) 申请号 202380038832.X

(22) 申请日 2023.03.24

(30) 优先权数据

63/323,221 2022.03.24 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.11.06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/064908 2023.03.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/183905 EN 2023.09.28

(71) 申请人 生物医学谷探索股份有限公司

地址 美国

(72) 发明人 G·德克雷森佐 M·特里斯克

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 陈樱樱

(51) Int.Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书20页 说明书65页

(54) 发明名称

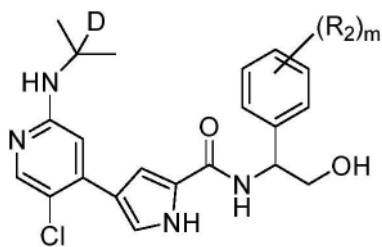
ERK的吡咯抑制剂的氘代类似物、其合成及其中间体

(57) 摘要

本公开内容尤其提供了优立替尼的氘代类似物及其药学上可接受的盐,它们是ERK蛋白激酶的有效抑制剂并且具有令人惊讶地改善的药代动力学和代谢物形成性能。本公开内容还尤其提供了其制造和使用方法。还提供了含有这样的氘代类似物的化合物和药物组合物的试剂盒。

氢和氘或 C_{1-4} 脂族； R_2 独立地是-R、卤素、-卤代烷基、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R或N(R)₂，其中每个R独立地是氢或 C_{1-4} 脂族；且m是0、1或2。

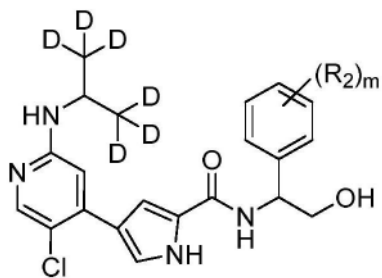
4. 式3A的化合物：



3A

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中： R_2 独立地是-R、卤素、-卤代烷基、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R或N(R)₂，其中每个R独立地是氢或 C_{1-4} 脂族；且m是0、1或2。

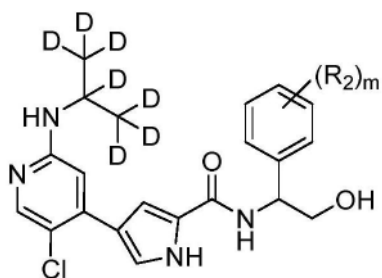
5. 式3B的化合物：



3B

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中： R_2 独立地是-R、卤素、-卤代烷基、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R或N(R)₂，其中每个R独立地是氢或 C_{1-4} 脂族；且m是0、1或2。

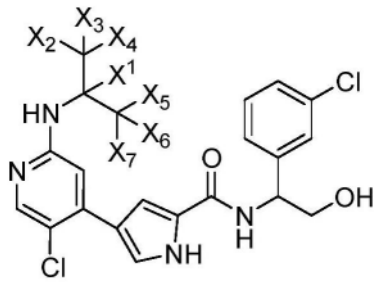
6. 式3C的化合物：



3C

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中： R_2 独立地是-R、卤素、-卤代烷基、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R或N(R)₂，其中每个R独立地是氢或 C_{1-4} 脂族；且m是0、1或2。

7. 式4的化合物：



4

或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中:

每个 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 和 X_7 独立地选自氢和氘或 C_{1-4} 脂族。

8. 权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:

4-(5-氯-2-((丙烷-2-基-d7)氨基)吡啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基)-1H-吡咯-2-甲酰胺,

4-(5-氯-2-((丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)氨基)吡啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基)-1H-吡咯-2-甲酰胺,

4-(5-氯-2-((丙烷-2-基-1,1,1,2,3-d5)氨基)吡啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基)-1H-吡咯-2-甲酰胺,

4-(5-氯-2-((丙烷-2-基-1,1,1,2-d4)氨基)吡啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基)-1H-吡咯-2-甲酰胺,

4-(5-氯-2-((丙烷-2-基-1,1,2-d3)氨基)吡啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基)-1H-吡咯-2-甲酰胺,

4-(5-氯-2-((丙烷-2-基-1,2-d2)氨基)吡啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基)-1H-吡咯-2-甲酰胺,

4-(5-氯-2-((丙烷-2-基-2-d1)氨基)吡啶-4-基)-N-(1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基)-1H-吡咯-2-甲酰胺,

及其药学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

9. 权利要求1-8中的任一项所述的化合物,所述化合物是对映异构纯的1S-或1R-优立替尼类似物。

10. 权利要求1-8中的任一项所述的化合物,其中任何未指定为氘的原子以其天然同位素丰度存在。

11. 权利要求1-8中的任一项所述的化合物,其中所述具有氘的位置中的每个具有至少1%的氘富集。

12. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1-8中的任一项所述的化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物。

13. 治疗疾病、障碍或病症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1-8中的任一项所述的化合物或权利要求12所述的药物组合物的步骤,其中所述疾病、障碍或病症包含癌症、自身免疫障碍、神经变性障碍和神经学障碍、精神分裂症、骨相关障碍、肝病和心脏障碍中的一种或多种。

14. 权利要求13所述的方法,其中在施用治疗有效量的所述化合物或药物组合物以后,

与相应的非同位素富集的化合物相比,每剂量单位的所述化合物被至少一种多态表达的细胞色素P₄₅₀异形体的代谢降低。

15. 权利要求14所述的方法,其中所述细胞色素P₄₅₀异形体选自CYP3A4、CYP3A5、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP2C19、CYP1A2、CYP2B6和CYP2E1。

16. 权利要求12所述的方法,其中与非同位素富集的化合物相比,所述化合物每剂量单位对至少一种细胞色素P₄₅₀的抑制降低。

17. 权利要求16所述的方法,其中所述细胞色素P₄₅₀选自CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3ASP1、CYPa5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46和CYP51。

18. 用于用作药物的权利要求1所述的化合物或权利要求12所述的药物组合物。

19. 用于制备药物的权利要求1所述的化合物或权利要求12所述的药物组合物,所述药物用于预防或治疗通过ERK蛋白激酶的抑制而改善的障碍。

20. 权利要求1至8所述的化合物或权利要求12所述的药物组合物,其中每个具有氘的位置均具有至少1%的氘掺入。

21. 权利要求1至3所述的化合物或权利要求12所述的药物组合物,其中X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆和X₇中的至少一个是氘。

22. 权利要求1至3所述的化合物或权利要求12所述的药物组合物,其中X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆和X₇中的至少2个是氘。

23. 权利要求1至3所述的化合物或权利要求12所述的药物组合物,其中X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆和X₇中的至少3个是氘。

24. 权利要求1至3所述的化合物或权利要求12所述的药物组合物,其中X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆和X₇中的至少4个是氘。

25. 权利要求1至3所述的化合物或权利要求12所述的药物组合物,其中X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆和X₇中的至少5个是氘。

26. 权利要求1至3所述的化合物或权利要求12所述的药物组合物,其中X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆和X₇中的至少6个是氘。

27. 权利要求1至3所述的化合物或权利要求12所述的药物组合物,其中X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆和X₇中的每个是氘。

28. 权利要求1至3所述的化合物或权利要求12所述的药物组合物,其中X₂、X₃、X₄、X₅、X₆和X₇中的每个是氘,且X¹是氢。

29. 权利要求1至3所述的化合物或权利要求12所述的药物组合物,其中X₂、X₃、X₄、X₅、X₆和X₇中的每个是氢,且X¹是氘。

30. 抑制细胞中的ERK1/2的方法,所述方法包括使所述细胞与权利要求1至8所述的化合物或权利要求12所述的药物组合物接触的步骤。

31. 权利要求1至8所述的化合物或权利要求12所述的药物组合物,其中与相应的非同位素富集的化合物相比,所述化合物或药物组合物有效地降低至少一种多态表达的细胞色

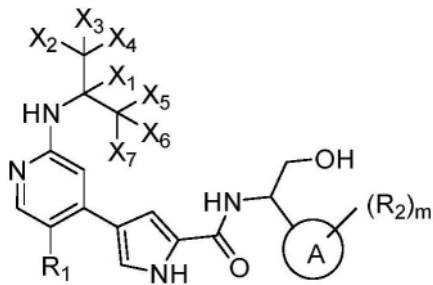
素P₄₅₀异形体对所述化合物或药物组合物的代谢。

32. 权利要求31所述的化合物或药物组合物,其中所述细胞色素P₄₅₀异形体选自CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3ASP1、CYPa5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46和CYP51。

33. 权利要求32所述的化合物或药物组合物,其中所述细胞色素P₄₅₀异形体选自CYP3A4、CYP3A5、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP2C19、CYP1A2、CYP2B6和CYP2E1。

34. 权利要求1至8所述的化合物或权利要求12所述的药物组合物,当将其施用给有此需要的受试者时,其导致与所述化合物或药物组合物的相应非氘代形式相比,所述化合物或药物组合物的代谢降低,所述降低至少是与非同位素富集的化合物相比大于约5%、大于约10%、大于约20%、大于约30%、大于约35%、大于约40%、大于约45%、大于约50%、大于约55%或大于约60%。

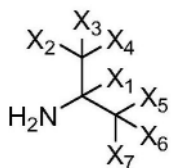
35. 合成根据式1的氘代化合物的方法:



式 1;

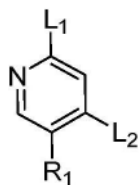
所述方法包括以下步骤:

(i) 使式5的化合物:



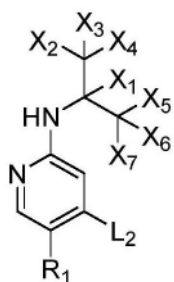
式 5;

与式6的化合物反应:



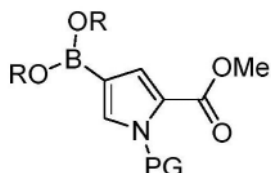
式 6;

以产生式7的化合物:



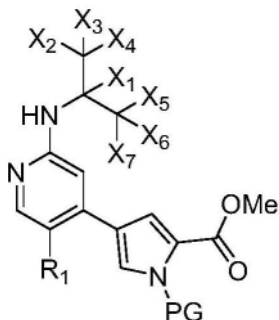
式 7;

(ii) 使式7的化合物与式8的化合物反应:



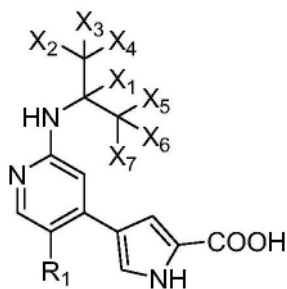
式 8;

以产生式9的化合物:



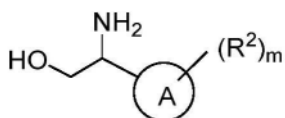
式 9;

(iii) 使式9的化合物与LiOH反应以产生式10的化合物:



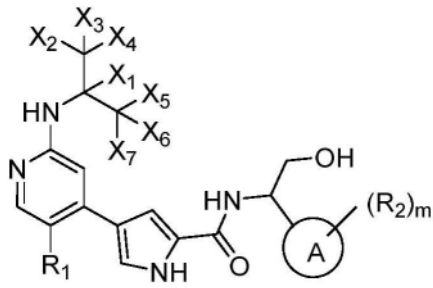
式 10;

(iv) 使式10的化合物与式11的化合物反应:



式 11;

以产生式1的化合物:



式 1,

其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 和 X_7 中的每个独立地选自氢、氟和 C_{1-4} 脂族,且其中:

R_1 是氢、 C_{1-3} 脂族、氟或氯;

A是任选地被取代的选自以下的基团:苯基,具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的或部分不饱和的杂环;

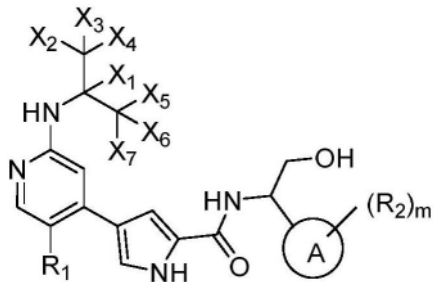
R_2 独立地是-R、卤素、-卤代烷基、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R或N(R)₂;其中每个R独立地是氢或 C_{1-4} 脂族;

m是0、1或2,

PG是保护基团;且

L_1 和 L_2 是独立地选择的离去基团。

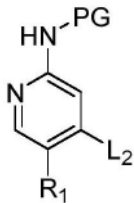
36. 合成根据式1的氟代化合物的方法:



式 1;

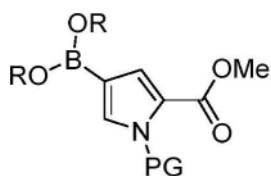
所述方法包括以下步骤:

(i) 使式12的化合物:



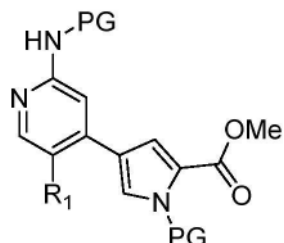
式 12;

与式8的化合物反应:



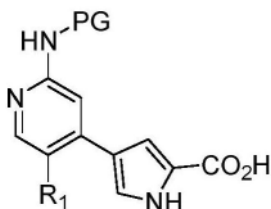
式 8;

以产生式13的化合物:



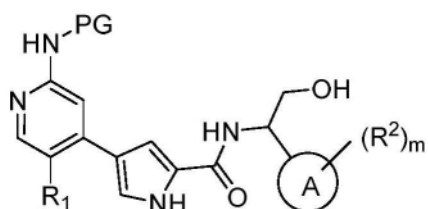
式 13;

(ii) 使式13的化合物与LiOH反应以产生式14的化合物:



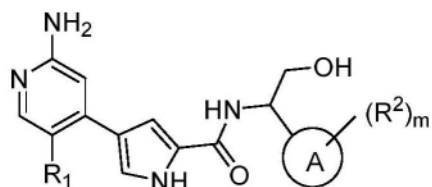
式 14;

(iii) 使式14的化合物与 $\text{HO-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-A(R}^2\text{)}_m$ 反应以产生式15的化合物:



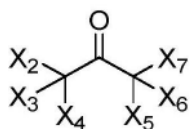
式 15;

(iv) 将式15的化合物去保护以产生式16的化合物:



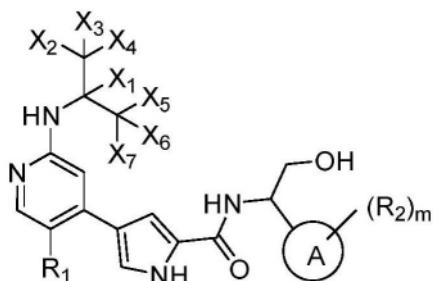
式 16;

(v) 使式16的化合物与式17的化合物反应:



式 17;

以产生式1的化合物:



式 1;

其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 和 X_7 中的每个独立地选自氢、氘和 C_{1-4} 脂族,且其中:

R_1 是氢、 C_{1-3} 脂族、氟或氯;

A是任选地被取代的选自以下的基团:苯基,具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的或部分不饱和的杂环;

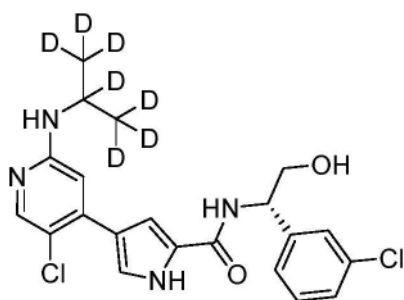
R_2 独立地是-R、卤素、-卤代烷基、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R或N(R)₂;其中每个R独立地选自氢或 C_{1-4} 脂族;

m是0、1或2,

PG是保护基团;且

L_2 是离去基团。

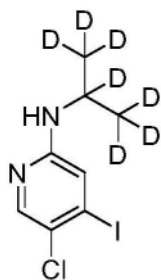
37.合成式18的氘代优立替尼或其药学上可接受的盐的方法:



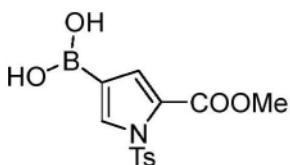
式 18;

所述方法包括以下步骤:

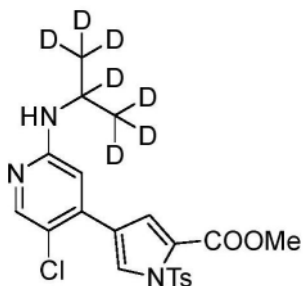
(i) 使式7A的化合物:

**式 7A;**

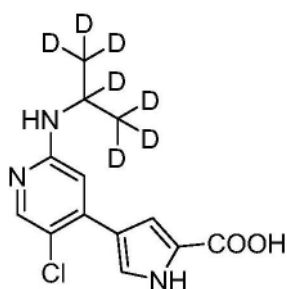
与式8A的化合物反应:

**式 8A;**

以提供式9A的化合物:

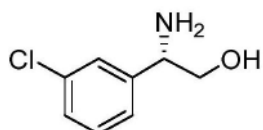
**式 9A;**

(ii) 使式9A的化合物与LiOH反应以产生式10A的化合物:

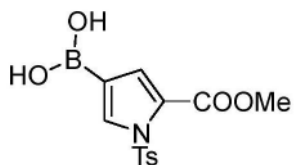
**式 10A;**

和

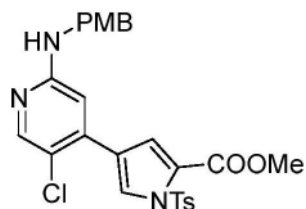
(iii) 使式10A的化合物与式8B的化合物反应:

**式 111888;**

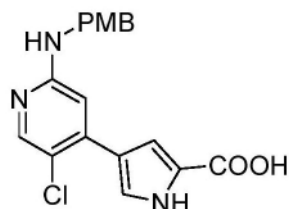
以产生式18的化合物:

**式 8A;**

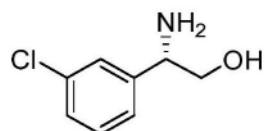
以产生式13A的化合物:

**式 13A;**

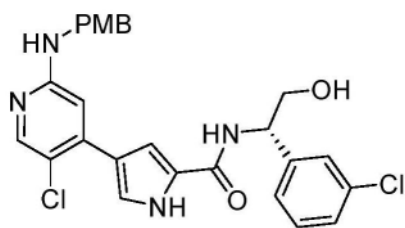
(ii) 使式13A的化合物与LiOH反应以产生式14A的化合物:

**式 14A;**

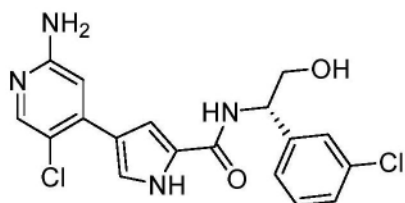
(iii) 使式14A的化合物与式8B的化合物反应:

**式 8B;**

以产生式15A的化合物:

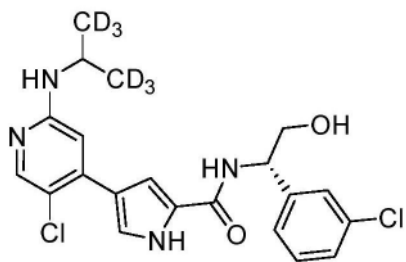
**式 15A;**

(iv) 使式15A的化合物与TFA反应以产生式16A的化合物:

**式 16A;**

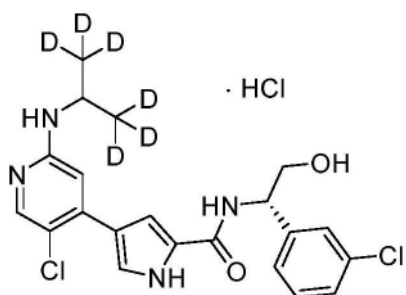
和

(v) 使式16A的化合物与 $\text{D}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}-\text{CD}_3$ 反应以产生式19的化合物:



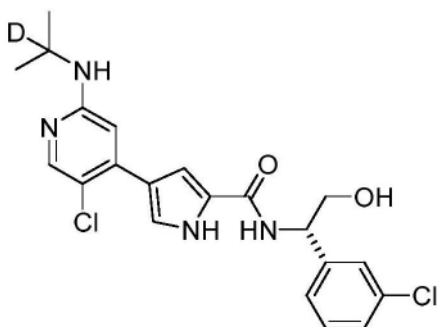
式 19.

40. 权利要求39所述的方法,所述方法进一步包括使式19与HCl反应以产生式19A的化合物的步骤



19A.

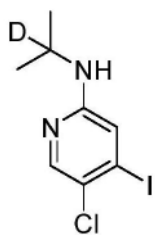
41. 合成式21的氘代优立替尼或其药学上可接受的盐的方法:



式 21;

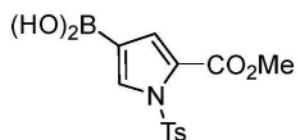
所述方法包括以下步骤:

(i) 使式7B的化合物:



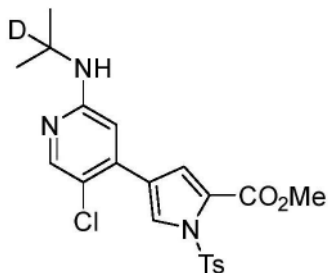
式 7B;

与式8A的化合物反应:



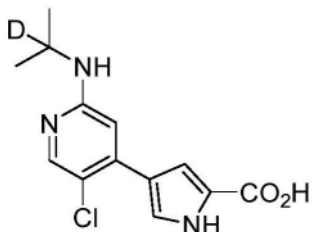
式 8A;

以产生式9B的化合物:



式 9B;

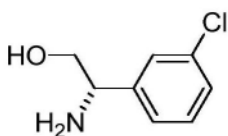
(ii) 使式9B的化合物与LiOH反应以产生式10B的化合物:



式 10B;

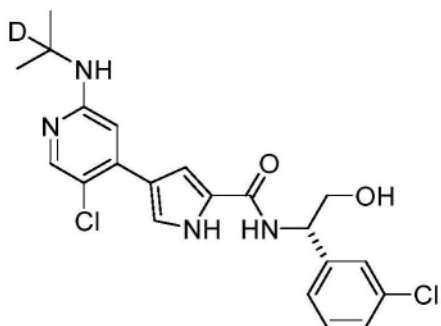
和

(iii) 使式10B的化合物与式8B的化合物反应:



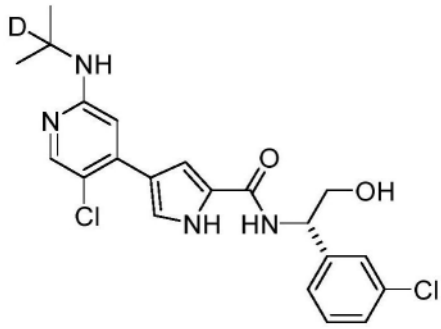
式 8B;

以产生式21的化合物:



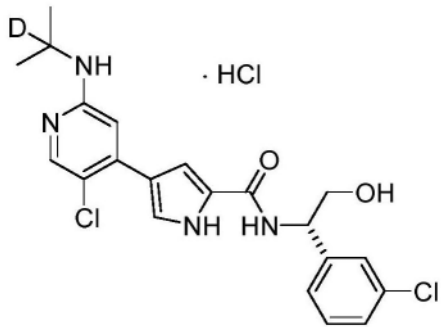
式 21。

42. 合成式21A的氘代优立替尼的方法,所述方法包括使式21的化合物:



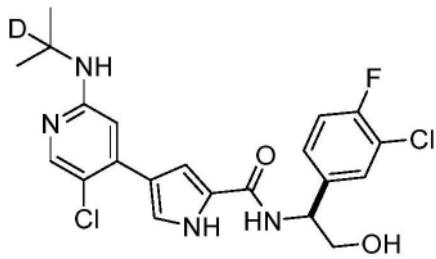
式 21

与HCl反应以产生式21A的化合物的步骤:

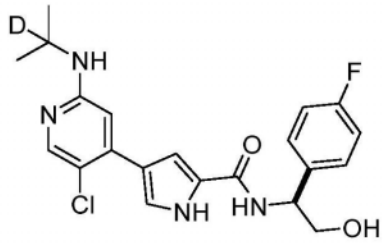


式 21A.

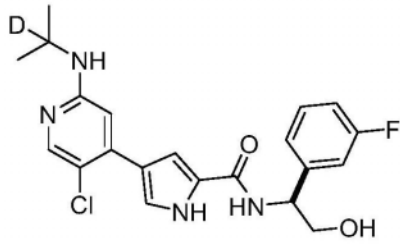
43. 选自以下的化合物:



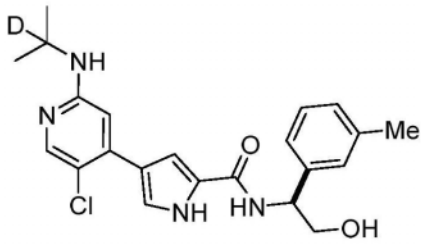
式 3A-1



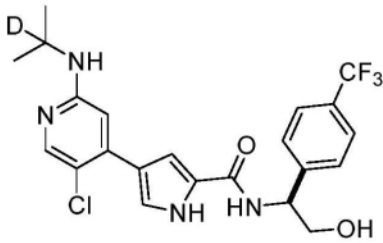
式 3A-2



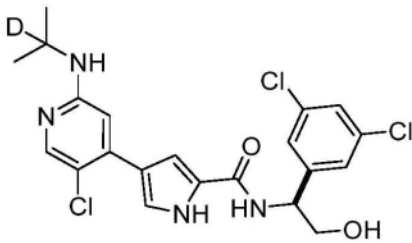
式 3A-3



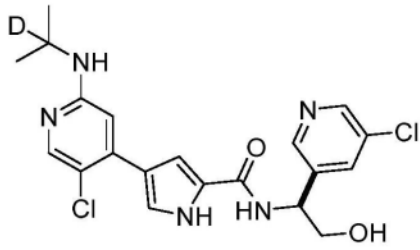
式 3A-4



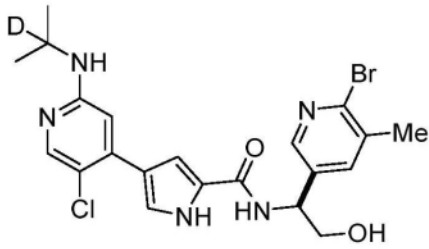
式 3A-5



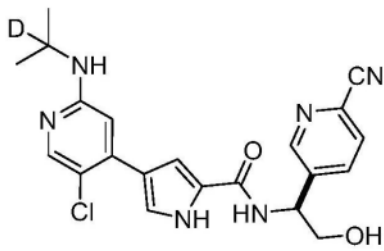
式 3A-6



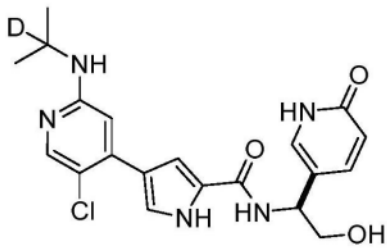
式 3A-7



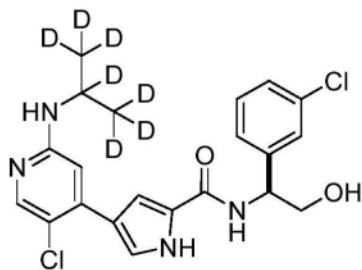
式 3A-8



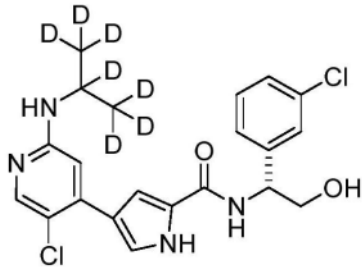
式 3A-9



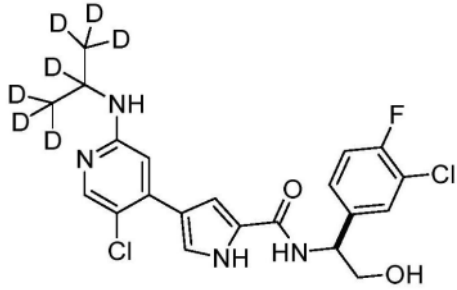
式 3A-10



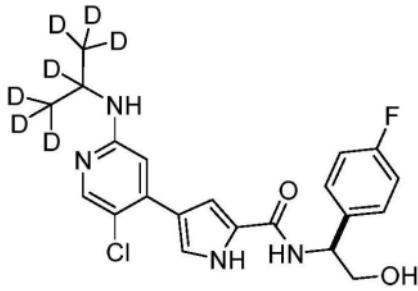
式 3C-1



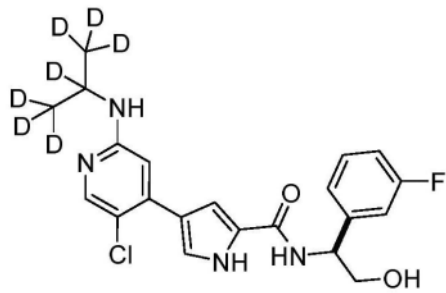
式 3C-2



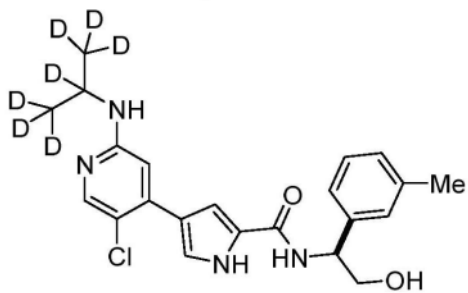
式 3C-3



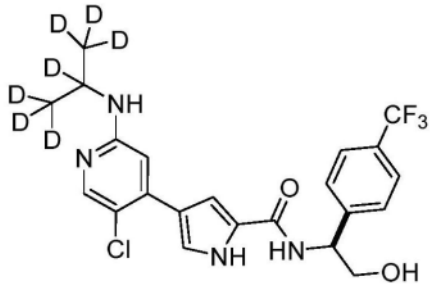
式 3C-4



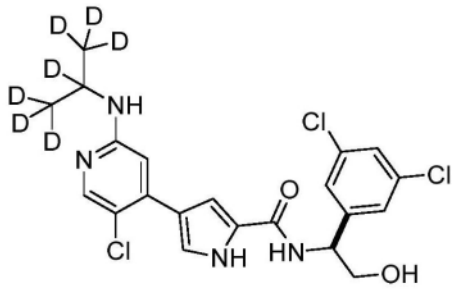
式 3C-5



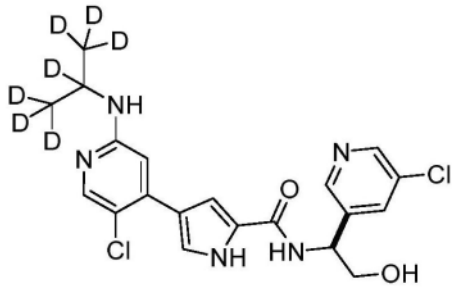
式 3C-6



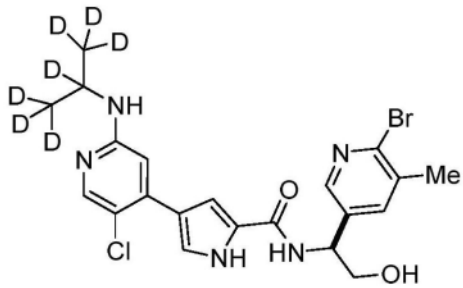
式 3C-7



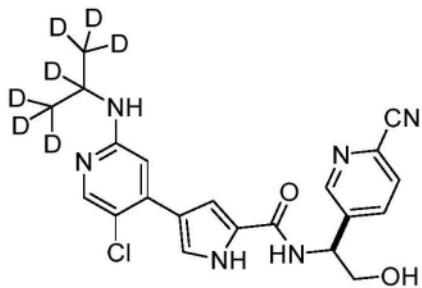
式 3C-8



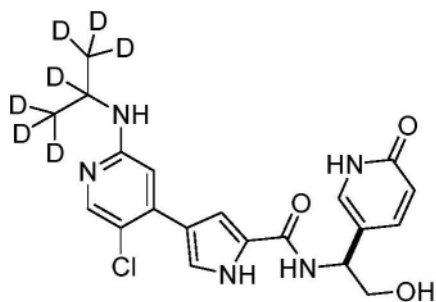
式 3C-9



式 3C-10



式 3C-11

**式 3C-12**

及其药学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

44. 用于治疗或改善受试者中的疾病的影响的试剂盒, 所述试剂盒包含与其使用说明书一起包装的根据权利要求1-8的化合物或根据权利要求12的药物组合物。

45. 根据权利要求44所述的试剂盒, 其中与相应的非同位素富集的化合物相比, 所述化合物或药物组合物有效地降低至少一种多态表达的细胞色素P₄₅₀ 异形体对所述化合物或药物组合物的代谢。

ERK的吡咯抑制剂的氘代类似物、其合成及其中间体

[0001] 对相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求2022年3月24日提交的美国临时专利申请系列号63/323,221的权益,该申请通过引用整体并入本文。

[0003] 背景

[0004] 药物的吸收、分布、代谢和排泄 (ADME) 性能是至关重要的特征,其可以意味着安全/有效的药物与临床和商业失败之间的差异。药物制剂技术(和药物缀合物或前药)的最新进展在有限的情况下已经提供了一些改善ADME性能的能力,但潜在的ADME问题仍然是药物在临床试验中失败的主要原因。目前批准的药物和药物候选物的一个常见ADME问题是快速代谢。一种在其它方面在体外和临床前试验中非常有效的药物候选物可以被太快地代谢并从体内清除,从而产生很小的药理学作用或没有药理学作用。克服快速代谢的策略包括以非常高的水平给药或非常频繁地给药,但是两种策略都有明显的缺点,包括增加药物的副作用、增加向有毒代谢物的暴露、以及由于频率而降低患者给药顺应性。

[0005] 在某些情况下,代谢抑制剂已经被用于改善特定药物的特征(参见Kempf, D. 等人. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41 (3), 第654页 (1997); Wang, L. 等人. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 56 (6Pt.1), 第659页 (1994)。但是,这种策略并未得到广泛应用,因为它可以导致严重的不希望的副作用和不希望的药物-药物相互作用。药物结构的优化经常涉及结构修饰的迭代过程以改善生物活性和/或代谢性能。但是,更好的代谢特征经常以牺牲生物效能和效力为代价,因为需要对所需的药效团结构进行显著的修饰以停止或减缓生物降解过程。

[0006] 一种在不实质上改变生物效能和效力的情况下改善药物的代谢特征的可能策略是用氘替换一个或多个氢原子以减缓细胞色素P₄₅₀介导的代谢。细胞色素P₄₅₀酶是一类能够催化大多数药物的氧化和还原生物转化的酶,并且是药物药代动力学和患者对治疗的应答的变异性的主要来源。氘是氢的在其原子核中含有一个额外中子的同位素,并且是安全的、稳定的和非放射性的。由于氘的质量相对于氢有所增加,因此碳和氘之间的键比氢和碳之间的键需要更大的能量才能断裂,这可以降低代谢反应速率。具体而言,碳-氘键达到键断裂的过渡态所需的活化能比碳-氢键大,并且因此反应速率更慢。降低的代谢反应速率可以对分子的ADME性能产生有利影响,从而提供改善的效力、安全性和耐受性。氘的其它物理特征与氢基本相同,并且预计不会对具有氘替换的分子产生生物学相关影响。

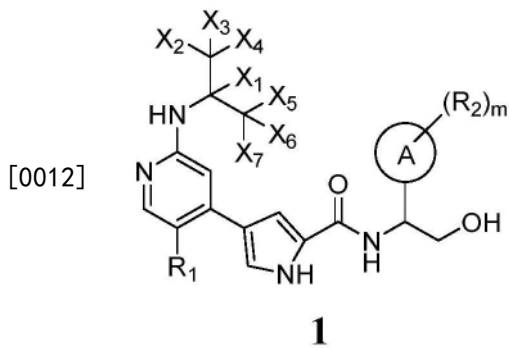
[0007] 已经试验了少数采用氘替换来改善代谢的药物(参见Blake, M. 等人. *J. Pharm. Sci.*, 64, 第367页 (1975); Foster, A. *Adv. Drug Res.*, 14, 第1页 (1985); Kushner, D. 等人. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 第79页 (1999); Fisher M. 等人. *Curt. Opin. Drug Discov. Devel.*, 9, 第101页 (2006))。但是,氘替换氢对代谢速率的影响已经被证明是不可预测的,并且已经导致可变的的结果。在某些情况下,氘代化合物具有降低的体内代谢清除率,而对于其它情况,代谢清除率没有变化,并且又有其它情况出乎意料地显示代谢清除率的增加。ADME的这种不可预测性对于氘替换作为降低代谢速率的战略药物设计修饰来说是一个重大挑战(参见Foster和Fisher, 出处同上)。

[0008] 即使已知代谢的位点和位置,氘替换也不会对代谢速率产生可预测的影响。只有通过制备特定的氘替换的药物(候选物)并对其进行试验,才可以确定代谢速率变化的程度。参见Fukuto, J.等人. *J. Med. Chem.*, 34 (9), 第2871页(1991)。许多(如果不是大多数的话)药物候选物具有多个可能进行代谢的位点,并且每种药物分子的代谢位点特征都是独特的。因此,氘替换需要对每种药物候选物的代谢效果进行新的研究。参见Harbeson, L.和Tung. *R. Medchem News*, 2, 第8页(2014)和其中的参考文献。存在几种药物候选物的例子,其中氘对氢的置换已经导致增强的代谢速率和/或代谢转换,或即使在代谢减慢之后分子的代谢特征也没有体内变化。Harbeson等人揭示,在预测的代谢不稳定位置处对帕罗西汀的选择性氘代实际上产生了在体内表现出代谢增加的类似物(Scott L. Harbeson和Roger D. Tung, *Deuterium in Drug Discovery and Development*, 46 annual report in medicinal chemistry, 403-417(2011))。此外, Miwa报告称,代谢不稳定位点的氘代可能导致替代代谢途径的增强(或转换),从而产生不确定的后果(Miwa. G., Lu, A., *Kinetic Isotope Effects and Metabolic Switching in Cytochrome P450-Catalyzed Reactions*, 7 *Bioassays*, 215-19(1987))。例如,芬特明已经被氘代以降低其代谢速率,但是氘对N,N-二甲基氢的替换并没有产生可观察到的变化(Allan B. Foster, “Deuterium Isotope Effects in the Metabolism of Drugs and Xenobiotics: Implications for Drug Design”, *Advances in Drug Research*, (14), 1-40(1985))。类似地,曲马多的代谢活性位点的氘代不会导致作用持续时间的增加(Shao等人, “Derivatives of Tramadol for Increased Duration of Effect”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (16), 691-94(2006))。

[0009] 优立替尼(ulixertinib, BVD-523)最初由Martinez-Botella等人在美国专利号7,354,939(其通过引用整体并入)中公开,并且已经被证实例如是ERK1/2的强效抑制剂,从而使它成为用于治疗癌症和其它疾病的有前途的治疗剂。但是,当在体内施用,优立替尼可以被代谢以导致至少六种代谢物的形成,其中一些可能是不希望的,并且容易被清除(参见, Bin Yu等人, “Pharmacokinetics and metabolism of ulixertinib in rat by liquid chromatography combined with electrospray ionization tandem mass spectrometry”, *Separation Science*, 第43卷, 第7期, 第1275-1283页(2020))。因此,需要优立替尼的类似物来减少或减缓代谢物的形成,并减少全身清除(systemic clearance)和全身前清除(pre-systemic clearance)。本公开内容旨在满足这些和其它需要。

[0010] 本公开内容的概要

[0011] 根据某些方面,本公开内容提供了作为优立替尼衍生物的新颖化合物、及其药学上可接受的盐,其可有效作为ERK蛋白激酶的抑制剂。在某些实施方案中,这些化合物具有通式1:

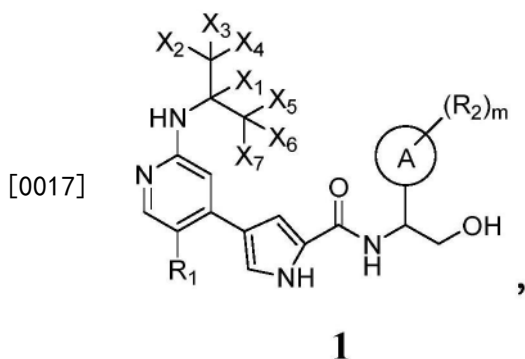


[0013] 包括其药学上可接受的盐、溶剂化物和前药,其中每个 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 和 X_7 独立地选自氢和氘或 C_{1-4} 脂族,且其中环A、 R_1 、 R_2 和 m 中的每个如本文公开的所定义。

[0014] 在某些方面,本公开内容也提供了包含本文公开的化合物的组合物以及这样的化合物在用于治疗或减轻多种障碍(包括增殖性障碍诸如癌症)的严重程度的方法中的用途。

[0015] 在某些实施方案中,在本文公开的化合物中用氘对氢原子的选择性替换会提供在保留母体化合物的物理化学性能和药理学特性的同时如下对其代谢命运产生积极影响的独特益处:减少或减缓不希望的代谢物的形成,降低化合物的全身清除率,从而增加其半衰期,并降低全身前代谢,从而提高未代谢的化合物的生物利用度,这在原则上可以提高化合物的安全性、效力和/或耐受性。此外,在某些实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,在本文公开的化合物中的氘置换也降低了至少一种细胞色素P450代谢酶的抑制和/或诱导,这从而降低了药物-药物相互作用的风险。

[0016] 根据某些方面,本公开内容提供了式1的化合物:



[0018] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 和 X_7 中的每个独立地选自氢、氘和 C_{1-4} 脂族,且其中: R_1 是氢、 C_{1-3} 脂族、氟或氯;环A是任选地被取代的选自以下的基团:苯基,具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的或部分不饱和的杂环; R_2 独立地是-R、卤素、-卤代烷基、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R或N(R)₂,其中每个R独立地是氢或 C_{1-4} 脂族;且 m 是0、1或2。

[0019] 根据某些实施方案,本公开内容提供了下式的化合物:

[0039] 根据某些方面,本公开内容提供了一种治疗疾病、障碍或病症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物的步骤,其中所述疾病、障碍或病症包含癌症、自身免疫障碍、神经变性障碍和神经学障碍、精神分裂症、骨相关障碍、肝病和心脏障碍中的一种或多种。在某些实施方案中,在施用治疗有效量的所述化合物以后,与相应的非同位素富集的化合物相比,每剂量单位的化合物被至少一种多态表达的细胞色素P₄₅₀异形体(cytochrome P₄₅₀ isoform)代谢的速率降低。在某些实施方案中,所述细胞色素P₄₅₀异形体选自CYP3A4、CYP3A5、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP2C19、CYP1A2、CYP2B6和CYP2E1。在某些实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,所述化合物每剂量单位对至少一种细胞色素P₄₅₀的抑制降低。在某些实施方案中,所述细胞色素P₄₅₀选自CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3ASP1、CYPa5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46和CYP51。

[0040] 根据某些方面,本公开内容提供了用于用作药物的本文公开的化合物或药物组合物。在某些实施方案中,所述药物用于预防或治疗通过ERK蛋白激酶的抑制得到改善的障碍。

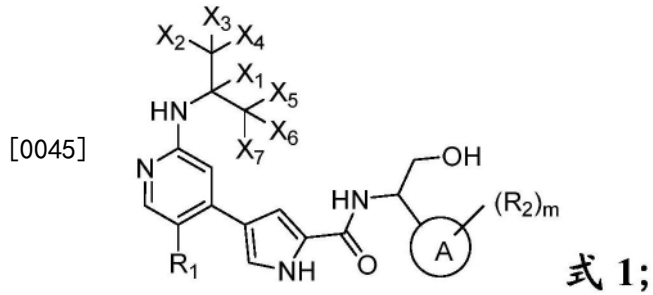
[0041] 根据某些方面,本文公开的具有氘的化合物或药物组合物具有至少1%的氘掺入。在某些实施方案中,X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆和X₇中的至少一个是氘。在某些实施方案中,X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆和X₇中的至少两个是氘。在某些实施方案中,X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆和X₇中的至少三个是氘。在某些实施方案中,X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆和X₇中的至少四个是氘。在某些实施方案中,X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆和X₇中的至少五个是氘。在某些实施方案中,X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆和X₇中的至少六个是氘。在某些实施方案中,X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆和X₇中的每个是氘,且X₁是氢。在某些实施方案中,X₂、X₃、X₄、X₅、X₆和X₇中的每个是氘,且X₁是氘。

[0042] 根据某些方面,本公开内容提供了一种抑制细胞中的ERK1/2的方法,所述方法包括使所述细胞与本文公开的化合物或药物组合物接触的步骤。

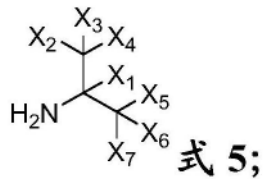
[0043] 在某些实施方案中,与相应的非同位素富集的化合物相比,所述化合物或药物组合物有效地降低了至少一种多态表达的细胞色素P₄₅₀异形体对所述化合物的代谢。在某些实施方案中,所述细胞色素P₄₅₀异形体选自CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3ASP1、CYPa5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46和CYP51。在某些实施方案中,所述细胞色素P₄₅₀异形体选自CYP3A4、CYP3A5、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP2C19、CYP1A2、CYP2B6和CYP2E1。在某些实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,所述代谢的降低是大于约5%、大于约10%、大于约20%、大于约30%、大于约35%、大于约40%、大于约45%、大于约50%或大于约55%。在某些实施方案中,与相应的非同位素富集的化合物相比,所述化合物或药物组合物使人细胞中至少一种

多态表达的细胞色素P₄₅₀异形体对所述化合物的代谢有效地降低大于约10%、大于约20%、大于约30%、大于约35%、大于约40%、大于约50%、大于约55%或大于约60%。

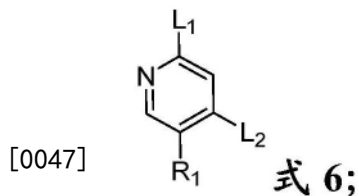
[0044] 根据某些方面,本公开内容提供了一种合成根据式I的氘代化合物的方法:



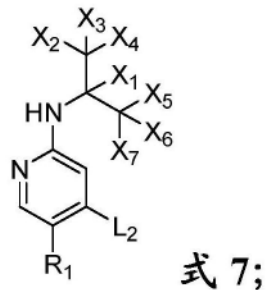
[0046] 所述方法包括以下步骤: (i) 使式5的化合物:



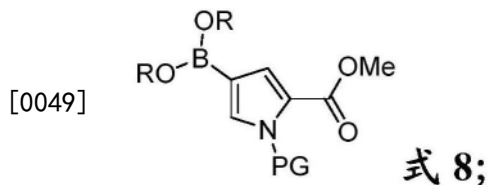
与式 6 的化合物反应:



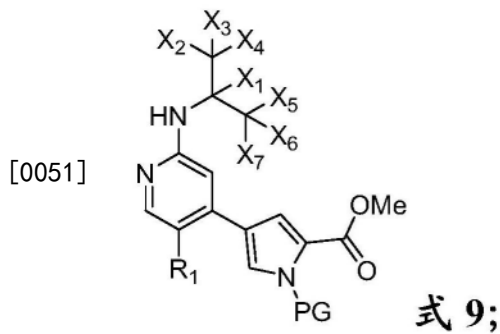
以产生式 7 的化合物:



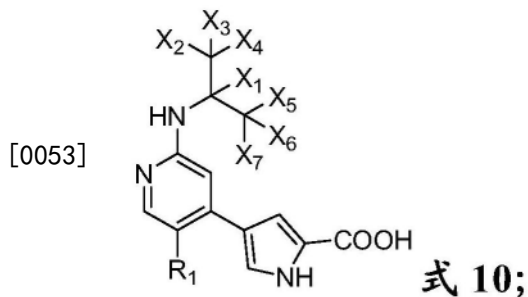
[0048] (ii) 使式7的化合物与式8的化合物反应:



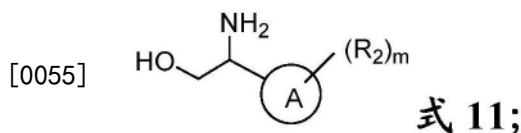
[0050] 以产生式9的化合物:



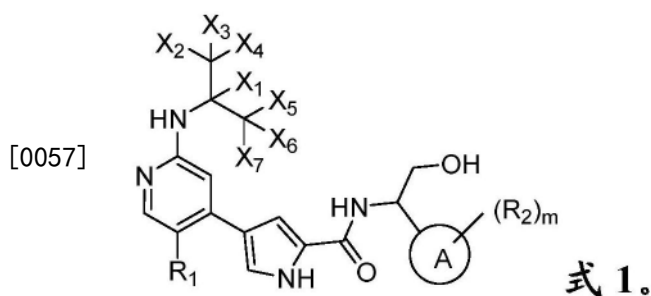
[0052] (iii) 使式9的化合物与LiOH反应以产生式10的化合物:



[0054] (iv) 使式10的化合物与式11的化合物反应:



[0056] 以产生式1的化合物:

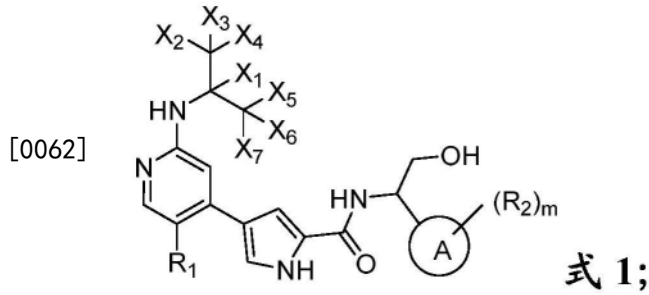


[0058] 其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 和 X_7 中的每个独立地选自氢、氘和 C_{1-4} 脂族,且其中:

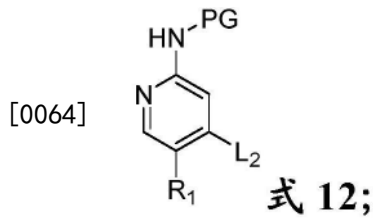
[0059] R_1 是氢、 C_{1-3} 脂族、氟或氯;A是任选地被取代的选自以下的基团:苯基,具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的或部分不饱和的杂环; R^2 独立地是-R、卤素、-卤代烷基、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R或N(R)₂;其中每个R独立地是氢或 C_{1-4} 脂族。

[0060] m是0、1或2,PG是保护基团;且 L_1 和 L_2 是独立地选择的离去基团。

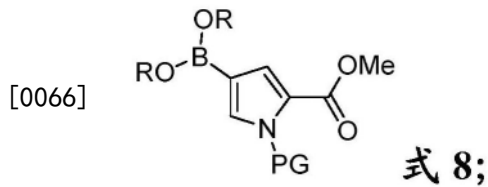
[0061] 根据某些方面,本公开内容提供了一种合成根据式1的氘代化合物的方法:



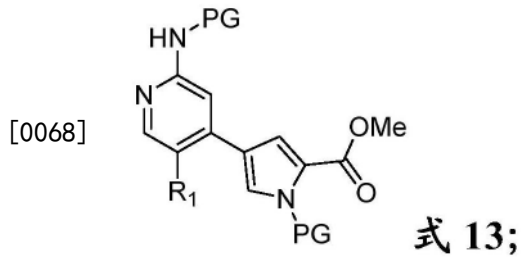
[0063] 所述方法包括以下步骤: (i) 使式12的化合物:



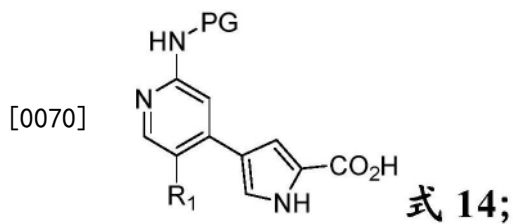
[0065] 与式8的化合物反应:

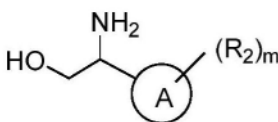


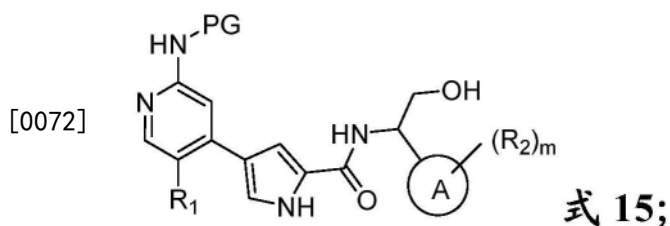
[0067] 以产生式13的化合物:



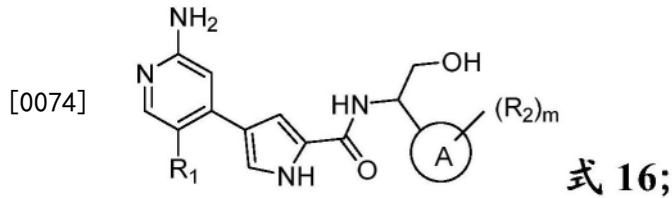
[0069] (ii) 使式13的化合物与LiOH反应以产生式14的化合物:



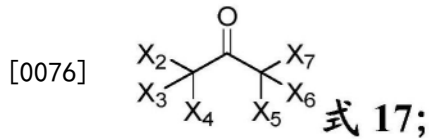
[0071] (iii) 使式14的化合物与  反应以产生式15的化合物: (式 11)



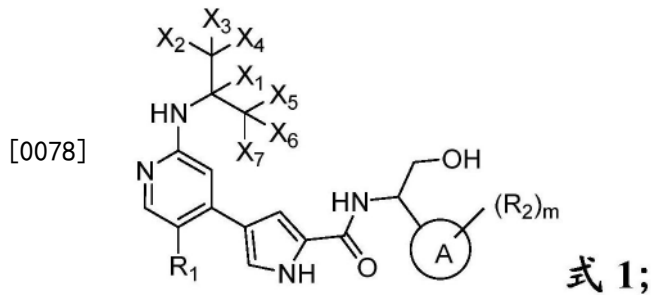
[0073] (iv) 将式15的化合物去保护以产生式16的化合物:



[0075] (v) 使式16的化合物与式17的化合物反应:



[0077] 以产生式1的化合物:

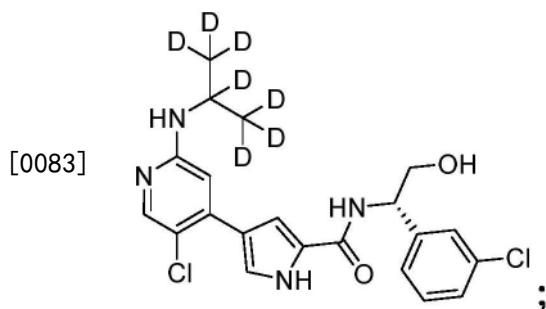


[0079] 其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 和 X_7 中的每个独立地选自氢、氘和 C_{1-4} 脂族,且其中:

[0080] R_1 是氢、 C_{1-3} 脂族、氟或氯;A是任选地被取代的选自以下的基团:苯基,具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的或部分不饱和的杂环; R_2 独立地是-R、卤素、-卤代烷基、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R或N(R)₂;其中每个R独立地是氢或 C_{1-4} 脂族,m是0、1或2,PG是保护基团;且L₂是离去基团。

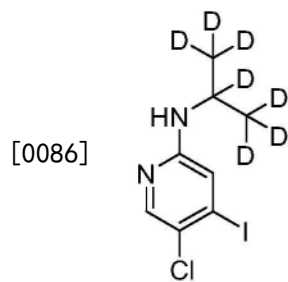
[0081] 根据某些实施方案,以上一般方法可以用于制备本文公开的式18、19或21中的任一个。

[0082] 根据某些方面,本公开内容提供了一种合成式18的氘代优立替尼或其药学上可接受的盐的方法:

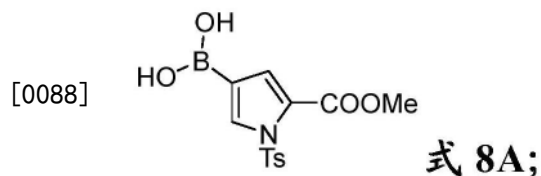


[0084] 所述方法包括以下步骤:

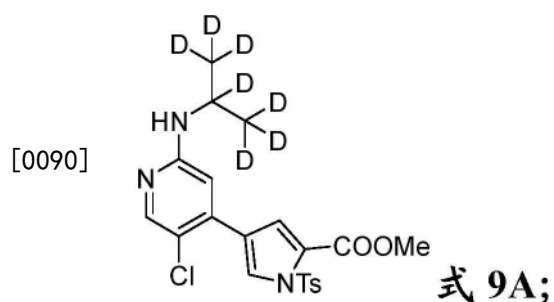
[0085] (i) 使式7A的化合物:



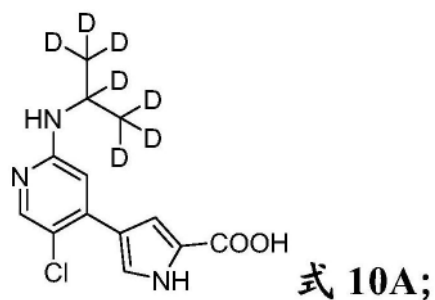
[0087] 与式8A的化合物反应:



[0089] 以提供式9A的化合物:

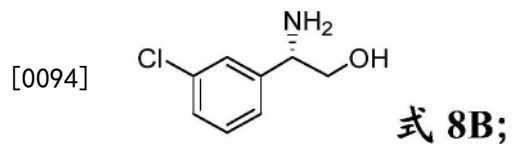


[0091] (ii) 使式9A的化合物与LiOH反应以产生式10A的化合物:

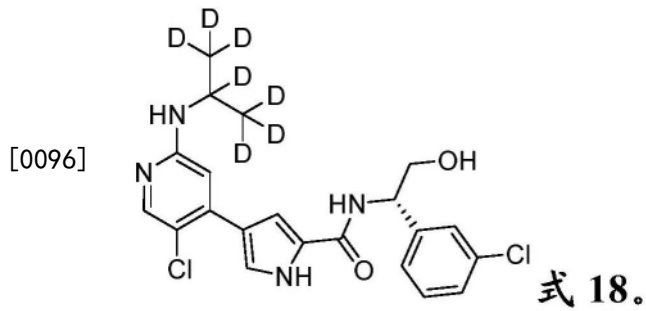


[0092] 和

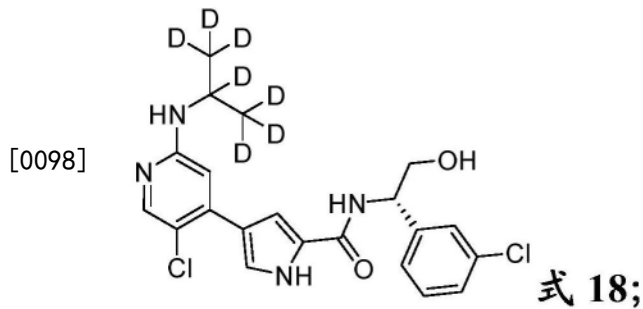
[0093] (iii) 使式10A的化合物与式8B的化合物反应:



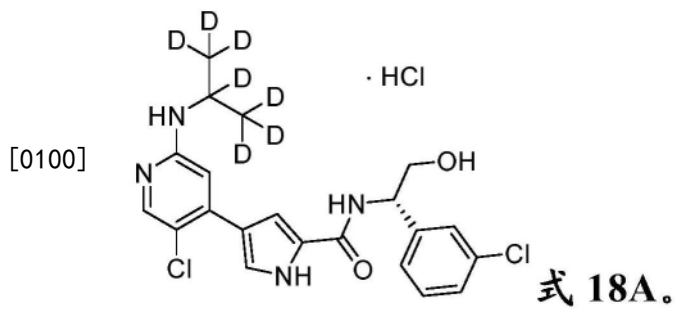
[0095] 以产生式18的化合物:



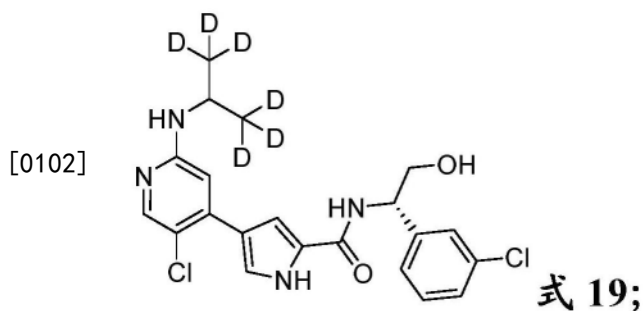
[0097] 根据某些方面,本公开内容提供了一种合成氘代优立替尼类似物的HCl盐形式的方法,所述方法包括使式18的化合物:



[0099] 与HCl反应以产生式18A的化合物的步骤:

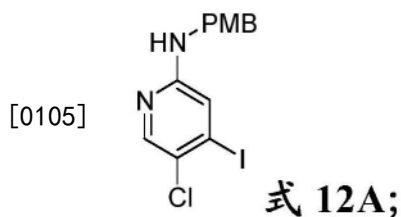


[0101] 根据某些方面,本公开内容提供了一种合成式19的氘代优立替尼或其药学上可接受的盐的方法:

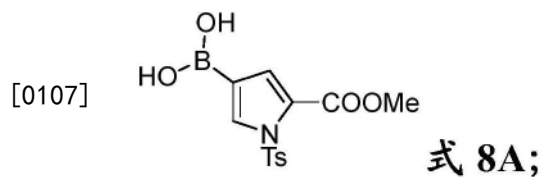


[0103] 所述方法包括以下步骤:

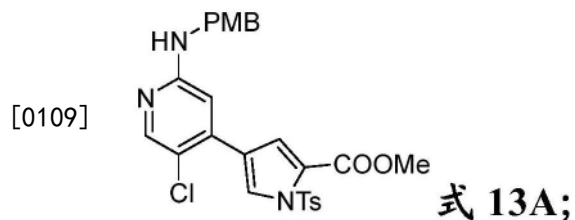
[0104] (i) 使式12A的化合物:



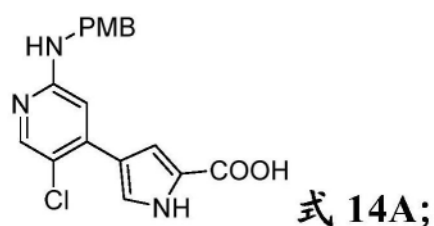
[0106] 与式8A的化合物反应:



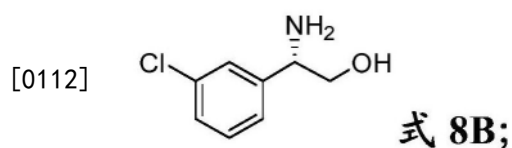
[0108] 以产生式13A的化合物:



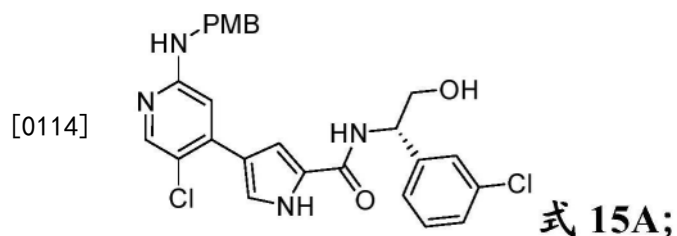
[0110] (ii) 使式13A的化合物与LiOH反应以产生式14A的化合物:



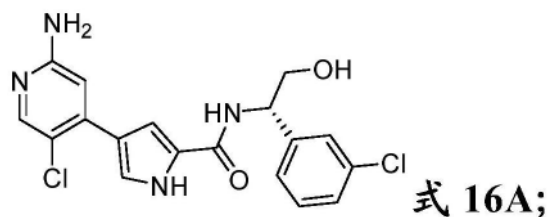
[0111] (iii) 使式14A的化合物与式8B的化合物反应:



[0113] 以产生式15A的化合物:



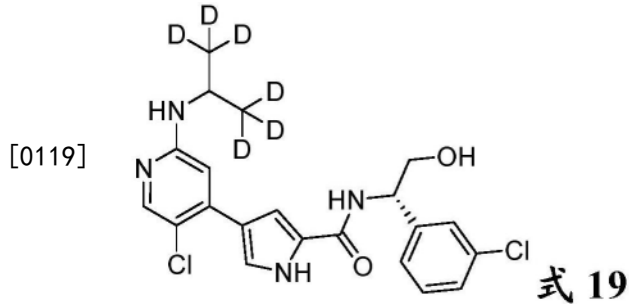
[0115] (iv) 使式15A的化合物与TFA反应以产生式16A的化合物:



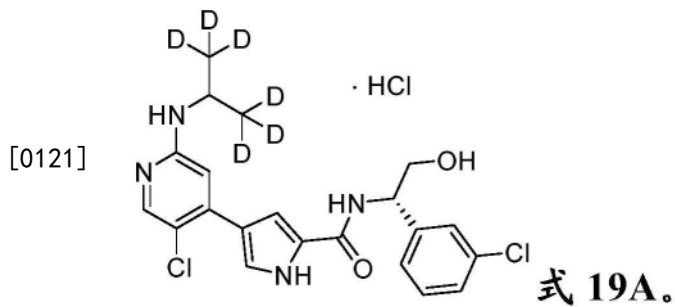
[0116] 和(v) 使式16A的化合物与 $\text{D}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}-\text{CD}_3$ (式 20) 反应以产生式19的化合物:



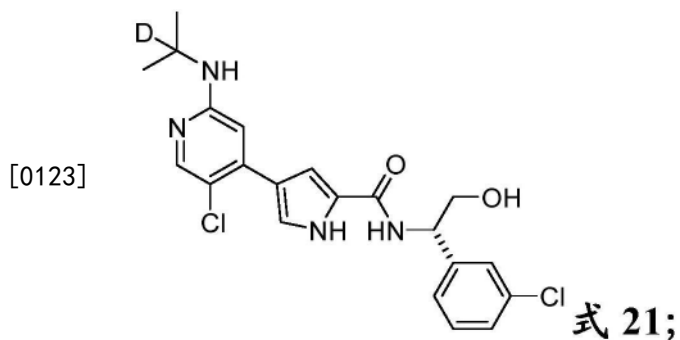
[0118] 根据某些方面,本公开内容提供了一种合成氘代优立替尼类似物的HCl盐形式的方法,所述方法包括使式19的化合物:



[0120] 与HCl反应以产生式19A的化合物的步骤:



[0122] 根据某些方面,本公开内容提供了一种合成式21的氘代优立替尼或其药学上可接受的盐的方法:



[0124] 所述方法包括以下步骤:

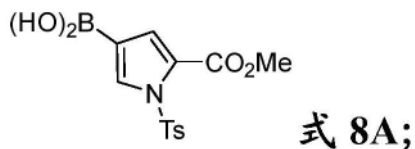
[0125] (i) 使式7B的化合物:

[0126]



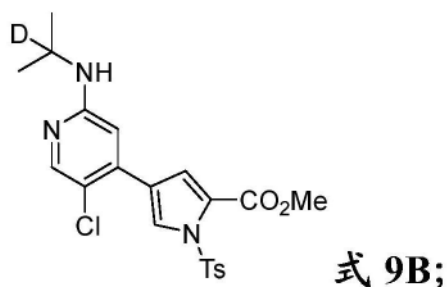
[0127] 与式8A的化合物反应:

[0128]



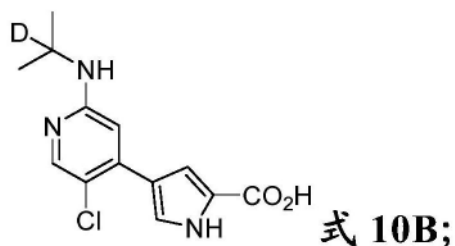
[0129] 以产生式9B的化合物:

[0130]



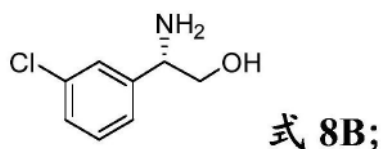
[0131] (ii) 使式9B的化合物与LiOH反应以产生式10B的化合物:

[0132]



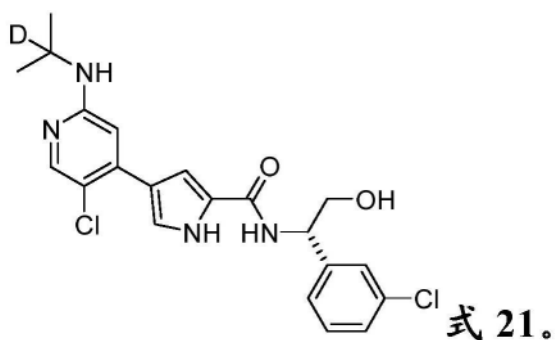
[0133] 和(iii) 使式10B的化合物与式8B的化合物反应:

[0134]



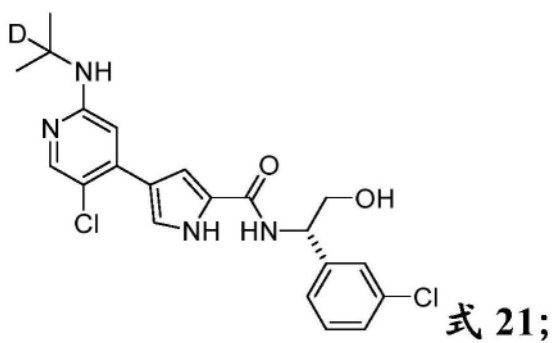
[0135] 以产生式21的化合物:

[0136]



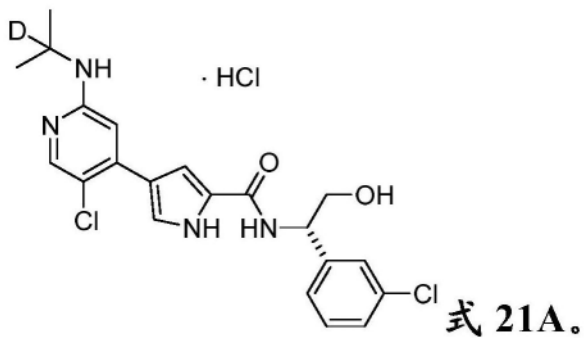
[0137] 根据某些方面,本公开内容提供了一种合成氘代优立替尼类似物的方法,所述方法包括使式21的化合物:

[0138]

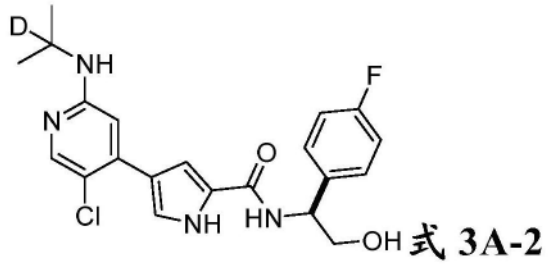
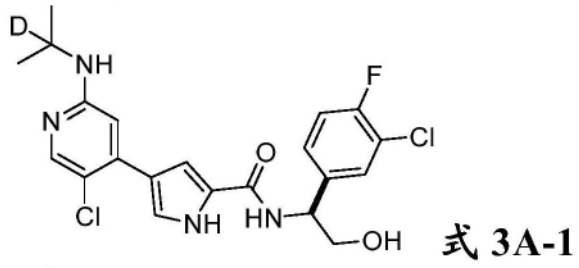


[0139] 与HCl反应以产生式21A的化合物的步骤:

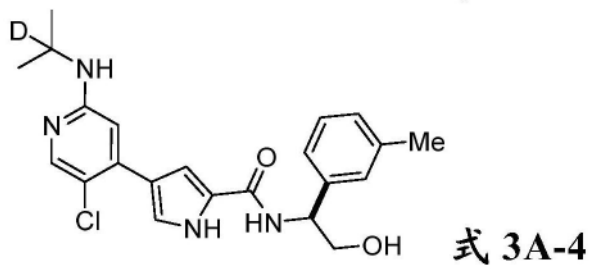
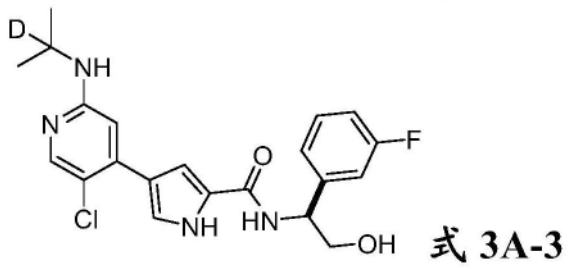
[0140]

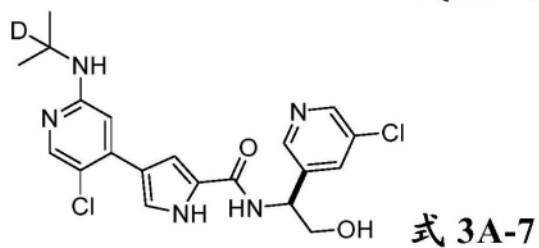
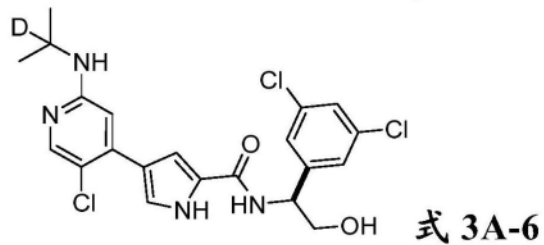
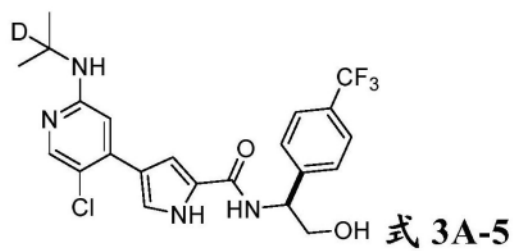


[0141] 根据某些方面,本公开内容提供了选自以下的化合物:

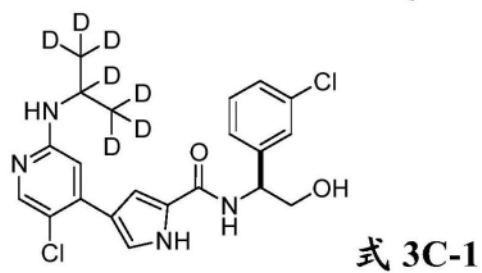
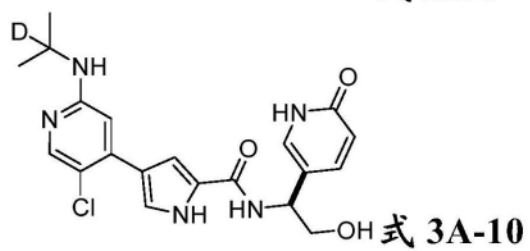
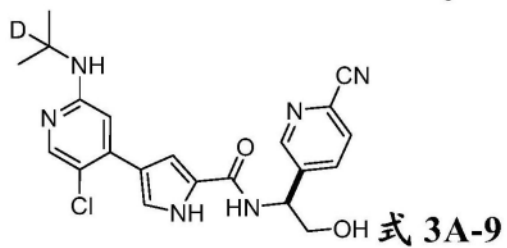
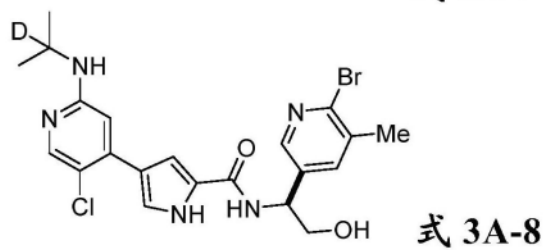


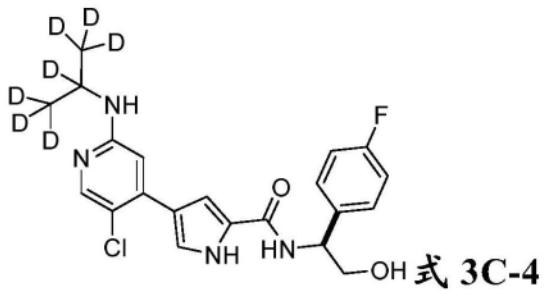
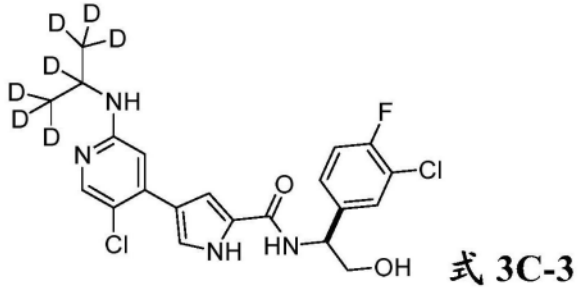
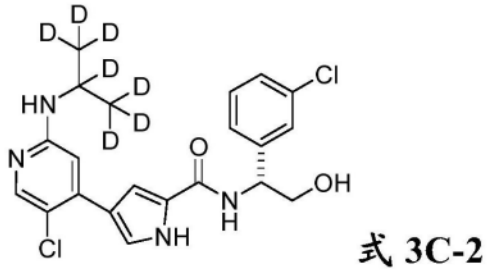
[0142]



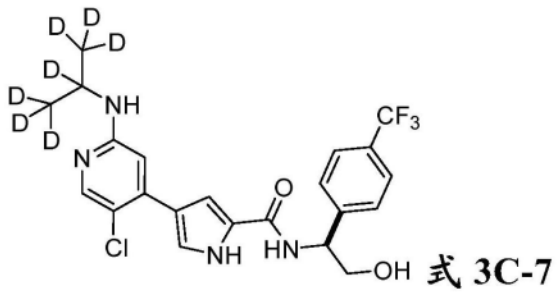
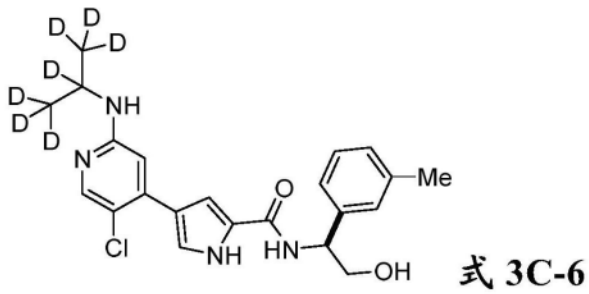
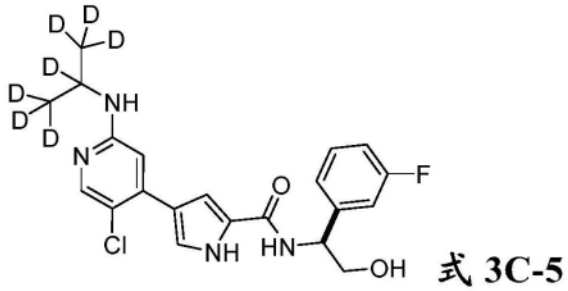


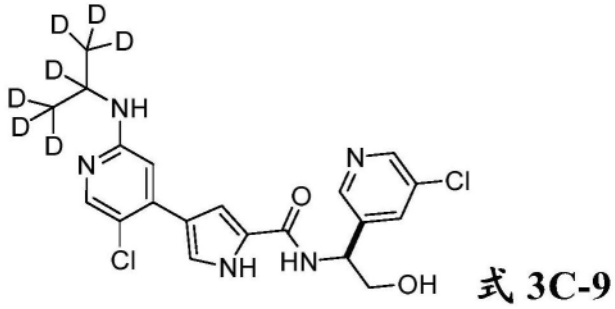
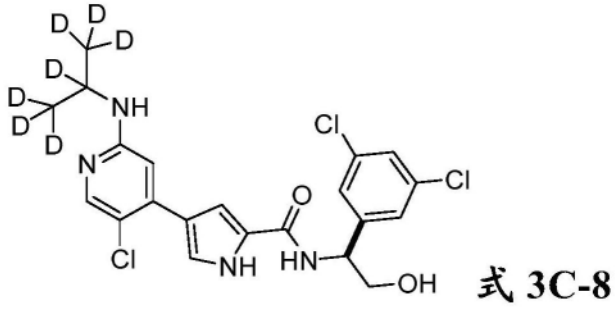
[0143]



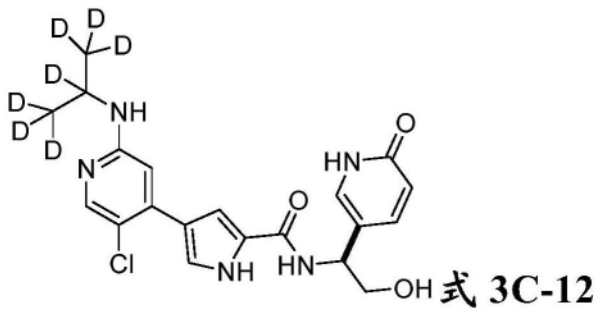
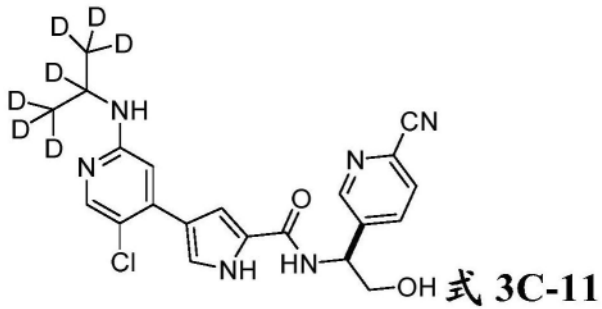
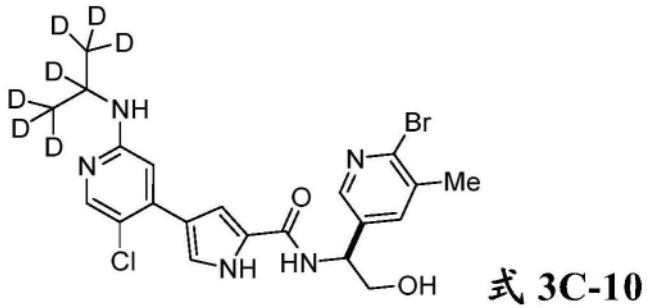


[0144]



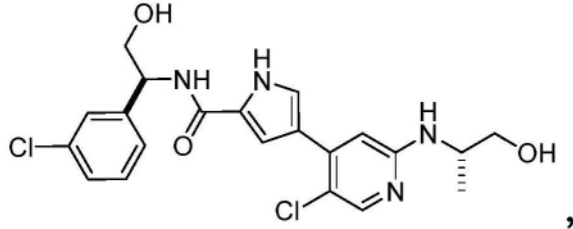
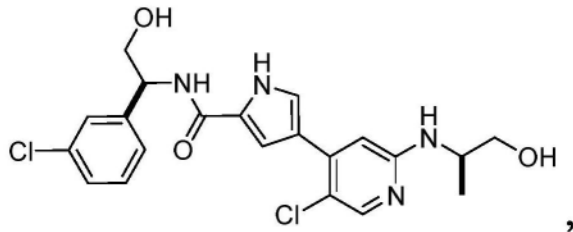


[0145]

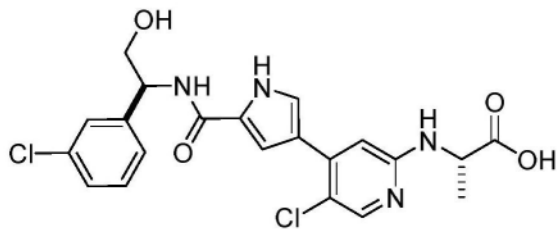
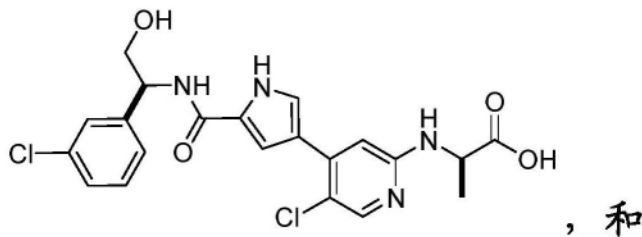


[0146] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0147] 根据某些方面,本公开内容提供了选自以下的化合物:



[0148]

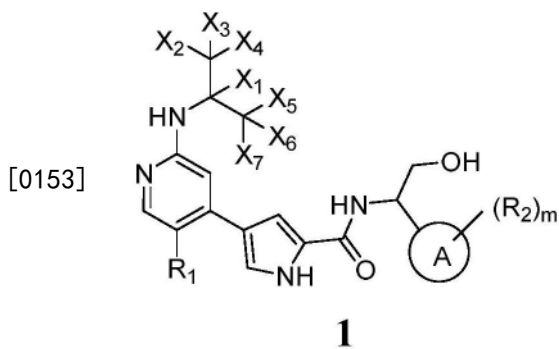


[0149] 在某些方面,本公开内容提供了用于治疗或改善受试者中的疾病影响的试剂盒,所述试剂盒包含与其使用说明书一起包装的如本文所公开的化合物或药物组合物。在某些实施方案中,与相应的非同位素富集的化合物相比,所述试剂盒中的化合物或药物组合物有效地降低至少一种多态表达的细胞色素P₄₅₀ 异形体对所述化合物或药物组合物的代谢。

[0150] 详细描述

[0151] 根据某些方面,本公开内容提供了式I的优立替尼的氘代类似物、其溶剂化物、前药和药学上可接受的盐,以及其制备和使用方法,及其药物组合物。

[0152] 在某些实施方案中,本文公开的优立替尼的氘代类似物是由式1中的一般结构代表的化合物:



[0154] 包括其药学上可接受的盐、溶剂化物和前药,其中每个X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆和X₇独立地选自氢和氘或C₁₋₄脂族,且其中环A、R₁、R₂和m中的每个如本文中定义。在某些实施方案中:

[0155] R_1 是氢、 C_{1-3} 脂族、氟或氯；

[0156] 环A是任选地被取代的选自以下的基团：苯基，具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环，或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的或部分不饱和的杂环；

[0157] R_2 独立地是-R、卤素、-卤代烷基、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R或N(R)₂；且

[0158] m是0、1或2。

[0159] 根据某些实施方案，化合物包括在上面一般描述的那些，并且通过本文公开的类别、亚类和种类进一步说明。

[0160] 定义

[0161] 除非另外指出，否则下述定义应适用。如本文中使用的，根据元素周期表(Periodic Table of the Elements),CAS版,Handbook of Chemistry and Physics,第75版来鉴定化学元素。另外，有机化学的一般原理描述在“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999,和“March’s Advanced Organic Chemistry”,第5版,编辑:Smith,M.B.和March,J.,John Wiley&Sons,New York:2001,其整个内容特此通过引用并入。

[0162] 本文中使用的术语“前药”表示母体药物分子的衍生物，其需要在体内转化才能释放活性药物，并且其具有与母体药物分子相比改善的物理和/或递送性能。设计前药来增强与母体药物分子相关的基于药学和/或药代动力学的性能。前药的优点在于其物理性能，诸如与母体药物相比在生理pH下增强的水溶性以便胃肠外施用，或者其增强从消化道的吸收，或者其可以增强药物的稳定性以便长期储存。对于含有羧基或羟基官能团的药物使用酯作为前药类型是本领域已知的，例如描述在由Academic Press(1992)出版的Richard Silverman所著的“The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Interaction”中。

[0163] 本文中使用的“溶剂化物”表示由溶质(例如，式1的化合物或其盐或前药)和溶剂形成的可变化学计量的复合物。用于本公开内容的目的的这样的溶剂不可以干扰溶质的生物活性。合适的溶剂的例子包括水、甲醇、乙醇和乙酸。通常，所用的溶剂是药学上可接受的溶剂。合适的药学上可接受的溶剂的例子包括水、乙醇和乙酸。通常，所用的溶剂是水。

[0164] 如本文描述的，本文公开的化合物可以任选地被一个或多个取代基取代，诸如上面一般性说明的，或如本文公开的特定类别、亚类和种类所示例的。应当理解，短语“任选地被取代的”与短语“被取代的或未被取代的”互换使用。一般而言，术语“被取代的”，无论前面是否带有术语“任选地”，表示用特定取代基的残基替换给定结构中的氢残基。除非另外指出，否则任选地被取代的基团可以在该基团的每个可取代的位置处具有取代基，并且当任何给定结构中的超过一个位置可以被超过一个选自指定集合的取代基取代时，在每个位置的所述取代基可以是相同的或不同的。

[0165] 本公开内容所考虑的取代基的组合优选地是导致形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。本文中使用的术语“稳定的”表示，当处于允许其生产、检测以及优选地其回收、纯化和用于本文公开的一个或多个目的的条件时，不会实质上改变的化合物。在某些实施方案中，稳定的化合物或化学上可行的化合物是，在不存在水分或其它化学反应性条件的情况下，当在40°C或更低的温度保存至少一周时，不会实质上改变的化合物。

[0166] 本文中使用的术语“脂族”或“脂族基团”是指完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元的直链的(即,无支链的)或支链的、被取代的或未被取代的烃链,或完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元、但不是芳族(在本文中也称作“碳环”、“环脂族”或“环烷基”)、具有与分子的其余部分的单个连接点的单环烃。在某些实施方案中,脂族基团含有1-6个脂族碳原子,并且在又其它实施方案中,脂族基团含有1-4个脂族碳原子。在某些实施方案中,“环脂族”(或“碳环”或“环烷基”)表示这样的单环 C_3-C_6 烃:其是完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元,但其不是芳族,其具有与分子的其余部分的单个连接点。合适的脂族基团包括、但不限于直链的或支链的、被取代的或未被取代的烷基、烯基、炔基基团及其杂化物诸如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0167] 本文中使用的术语“不饱和的”是指一个部分具有一个或多个不饱和单元。

[0168] 术语“卤代烷基”、“卤代烯基”和“卤代烷氧基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基、烯基或烷氧基,视情况而定。术语“卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0169] 单独地或作为更大部分的一部分(如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中)使用的术语“芳基”表示具有共五至十四个环成员的单环、二环和三环环系统,其中所述系统中的至少一个环是芳族,并且其中所述系统中的每个环含有3-7个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。

[0170] 除非另有说明,否则本文描述的结构也意图包括所述结构的所有异构(例如,对映异构的、非对映异构的和几何的(或构象的))形式;例如,每个不对称中心的R和S构型、(Z)和(E)双键异构体以及(Z)和(E)构象异构体。因此,本发明的化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何(或构象)混合物是在本公开内容的范围内。除非另外说明,否则所述化合物的所有互变异构形式是在本公开内容的范围内。另外,除非另外说明,否则本文描绘的结构也旨在包括差别仅在于一个或多个同位素富集的原子的存在的化合物。例如,除了氢被氘或氚替换或者碳被富含 ^{13}C 或 ^{14}C 的碳替换以外具有本发明结构的化合物是在本公开内容的范围内。

[0171] 应当认识到,在合成的化合物中会发生天然同位素丰度的一些变化,这取决于在合成中所用的化学材料的来源。因此,本文公开的化合物的制品将固有地含有少量氘代同位素体。术语“同位素体”表示仅在其同位素组成上不同于本文公开的特定化合物的物种。尽管存在这种变化,但天然丰富的稳定氢和碳同位素的浓度与本公开内容的化合物的稳定同位素取代的程度相比较小且不重要。参见,例如,Wada,E等人,Seikagaku,1994,66:15; Gannes,L Z等人,Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol,1998,119:725。

[0172] 在本文公开的化合物中,任何未明确指定为特定同位素的原子意在代表该原子的任何稳定同位素。除非另外说明,否则当一个位置被具体指定为“H”或“氢”时,该位置被理解为具有在其天然丰度同位素组成的氢。此外,除非另外说明,否则当一个位置被具体指定为“D”或“氘”时,该位置被理解为具有的氘丰度是天然氘丰度0.015%的至少66倍(即,至少1%的氘掺入)。

[0173] 本文中使用的术语“同位素富集因子”是指特定同位素的同位素丰度与天然丰度之间的比率。在某些实施方案中,本文公开的化合物具有对于每个指定氘原子而言至少66(在每个指定氘原子处1%掺入)、至少1666(25%氘掺入)、至少3333(50%氘掺入)、至少4000(60%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%

氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入)、至少6466.7(97%氘掺入)、至少6533(98%氘掺入)、至少6600(99%氘掺入)或至少6633.3(99.5%氘掺入)的同位素富集因子。

[0174] 当表示本文公开的化合物时,术语“化合物”表示除了分子的组分原子之间可能存在同位素变体以外具有相同化学结构的分子的集合。因而,本领域技术人员将显而易见,由含有指示的氘原子的特定化学结构代表的化合物还将含有更小量的在该结构中一个或多个指定的氘位置处具有氢原子的同位素体。本文公开的化合物中这样的同位素体的相对量将取决于许多因素,包括用于制造所述化合物的氘代试剂的同位素纯度和在用于制备所述化合物的各个合成步骤中氘的掺入效率。但是,如上所述,这样的同位素体的相对量总计将小于所述化合物的49.9%。在其它实施方案中,这样的同位素体的相对量总计将是所述化合物的小于47.5%、小于40%、小于32.5%、小于25%、小于17.5%、小于10%、小于5%、小于3%、小于1%或小于0.5/0。

[0175] 本文公开的化合物(包括式1的化合物)可以含有不对称的碳原子,例如,由于氘置换或其它原因。因此,本文公开的化合物可以作为各对映异构体或对映异构体的混合物存在。因此,本文公开的化合物可以作为外消旋混合物或scalemic混合物存在,或作为单独的相应立体异构体存在,所述立体异构体基本上不含有其它可能的立体异构体。本文中使用的术语“基本上不含有其它立体异构体”或“基本上纯的对映异构体”是指存在小于25%的其它立体异构体、小于10%的其它立体异构体、小于5%的其它立体异构体和小于2%的其它立体异构体或小于“X”%的其它立体异构体(其中X是0至100之间的数字,包括端值)。得到或合成给定化合物的各对映异构体的方法是本领域已知的,并且可以在切实可行的情况下应用于最终的化合物或起始材料或中间体。

[0176] 术语“外消旋体”或“外消旋混合物”表示等份对映异构体的混合物。术语“手性中心”表示四个不同基团与其连接的碳原子。本文中使用的术语“对映异构富集”表示一种对映异构体的量相对于另一种的增加。

[0177] 应当理解,具有手性中心的本发明的化合物可以以光学活性形式和外消旋形式存在并被分离。有些化合物可以表现出多态性。应当理解,本发明涵盖本发明的化合物的任何外消旋的、光学活性的、非对映异构的、多晶型的或立体异构的形式或其混合物,其具有本文描述的有用性能,本领域众所周知如何制备光学活性的形式(例如,通过重结晶技术来拆分外消旋形式,通过从光学活性的起始材料合成,通过手性合成,或通过使用手性固定相进行色谱分离)。

[0178] 获得富集的或纯的对映异构体的方法至少包括以下:

[0179] i) 晶体的物理分离--一种用于手工分离各对映异构体的宏观晶体的技术。如果存在单独对映异构体的晶体,即所述物质是聚集物,并且所述晶体是肉眼可见的,可以使用该技术;

[0180] ii) 同时结晶--一种用于使各对映异构体从外消旋体的溶液中分别结晶的技术,仅当外消旋体在固态为聚集物时才可行;

[0181] iii) 酶促拆分--一种借助于对映异构体与酶的不同反应速率将外消旋体部分或完全分离的技术;

[0182] iv) 酶促不对称合成--一种合成技术,其中至少一个合成步骤使用酶反应来获得

期望的对映异构体的对映异构纯的或富集的合成前体；

[0183] v) 化学不对称合成--一种合成技术,其中在产物中产生不对称(即,手性)的条件下,从非手性前体合成期望的对映异构体,所述条件可以使用本文更详细公开的手性催化剂或手性助剂实现；

[0184] vi) 非对映异构体分离--一种技术,其中使外消旋化合物与对映异构纯的试剂(手性助剂)反应,所述试剂将各对映异构体转化成非对映异构体。然后将得到的非对映异构体借助于它们的现在更明显的结构差异通过色谱法或结晶进行分离,随后除去手性助剂以获得期望的对映异构体；

[0185] vii) 一阶和二阶不对称转化--一种技术,其使非对映异构体相对于外消旋体平衡以使在溶液中非对映异构体比期望的对映异构体占优势,或者其中非对映异构体相对于期望的对映异构体的优先结晶会扰乱该平衡,使得最终基本上所有物质都从期望的对映异构体转化为结晶性的非对映异构体。然后从非对映异构体释放期望的对映异构体；

[0186] viii) 动力学拆分--该技术表示利用对映异构体与手性、非外消旋的试剂或催化剂在动力学条件下不同的反应速度来部分地或完全地拆分外消旋体(或进一步拆分部分地拆分的化合物)；

[0187] ix) 从非外消旋前体对映特异性合成--一种合成技术,其中从非手性起始材料获得期望的对映异构体,并且其中在合成过程中没有破坏或仅微小地破坏立体化学完整性；

[0188] x) 手性液相色谱法--一种技术,其中利用对映异构体与固定相的不同相互作用在液体流动相中分离外消旋体的对映异构体。固定相可以由手性材料制成,或者流动相可以含有另外的手性材料以引起不同的相互作用；

[0189] xi) 手性气相色谱法--一种技术,其中是将外消旋体挥发,并且利用对映异构体在气态流动相中与含有固定的非外消旋的手性吸附相的柱的不同相互作用来分离所述对映异构体；

[0190] xii) 用手性溶剂萃取--一种技术,其中是利用一种对映异构体优先溶解进特定手性溶剂中来分离对映异构体；

[0191] xiii) 跨手性膜运输--一种技术,其中将外消旋体放置成与薄膜屏障接触。所述屏障通常隔开两种可混溶的流体,一种流体含有外消旋体,并且驱动力(诸如浓度或压力差)造成跨所述膜屏障的优先运输。由于所述膜的非外消旋手性性质(其仅允许外消旋体中的一种对映异构体穿过)而发生分离。

[0192] 通过本领域技术人员已知的常规技术也可以分离立体异构体,包括碱或其盐的分步结晶或色谱技术诸如LC或快速色谱法。使用本领域众所周知的技术和程序,诸如J. Jacques, 等人, *antimers, Racemates, and Resolutions*”, John Wiley and Sons, Inc., 1981所描述的技术和程序,将(+)对映异构体与(-)对映异构体分离。例如,利用合适的有机溶剂(诸如乙醇/乙腈)和Chiralpak AD填充(20微米)的手性色谱法,也可以用于实现对映异构体的分离。

[0193] “D”和“d”都表示氘。

[0194] 术语“任选地被氘取代”是指,所提及的部分中的一个或多个氢原子可以被相应数目的氘原子替代。

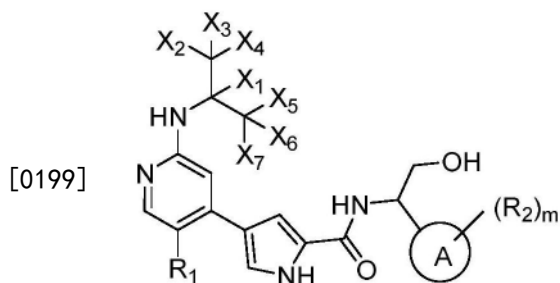
[0195] 本公开内容提供了上述式1的化合物的前药。一般而言,这样的前药将是式1的化

合物的功能衍生物,其在体内容易地转化为所需的式1的化合物。用于选择和制备合适的前药衍生物的常规程序描述于,例如,Design of Prodrugs,H.Bundgaard编.Elsevier,1985。这样的前药包括、但不限于醇和酸的酯前药以及醇的磷酸酯前药。可以配制前药以实现改善化学稳定性、改善患者接受度和顺应性、改善生物利用度、延长作用持续时间、改善器官选择性、改善制剂(包括增加水溶性)和/或减少副作用(包括毒性)的目标。

[0196] 术语“对映异构纯的”或“纯的对映异构体”表示所述化合物包含超过75重量%、超过80重量%、超过85重量%、超过90重量%、超过91重量%、超过92重量%、超过93重量%、超过94重量%、超过95重量%、超过96重量%、超过97重量%、超过98重量%、超过98.5重量%、超过99重量%、超过99.2重量%、超过99.5重量%、超过99.6重量%、超过99.7重量%、超过99.8重量%或超过99.9重量%的对映异构体。在某些实施方案中,所述重量是基于本文公开的氘代化合物的总重量。

[0197] 治疗性化合物

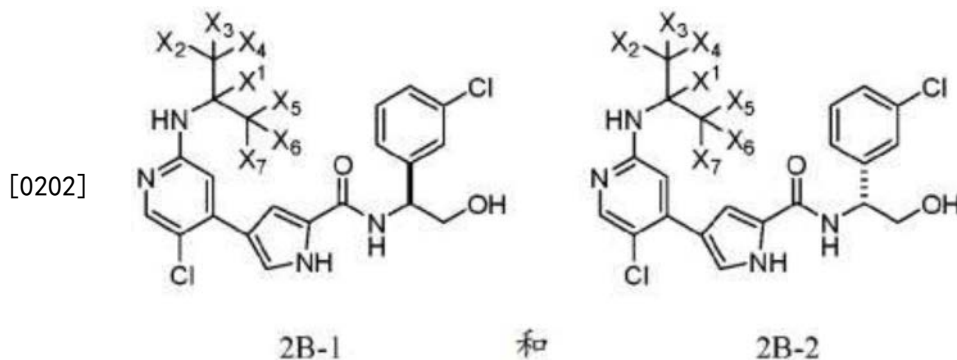
[0198] 在某些实施方案中,本公开内容提供了根据式1的氘代吡啶基吡咯酰胺类似物:



1

[0200] 其中环A、取代基的数目和类型、以及在环上的取代型式是可变的。

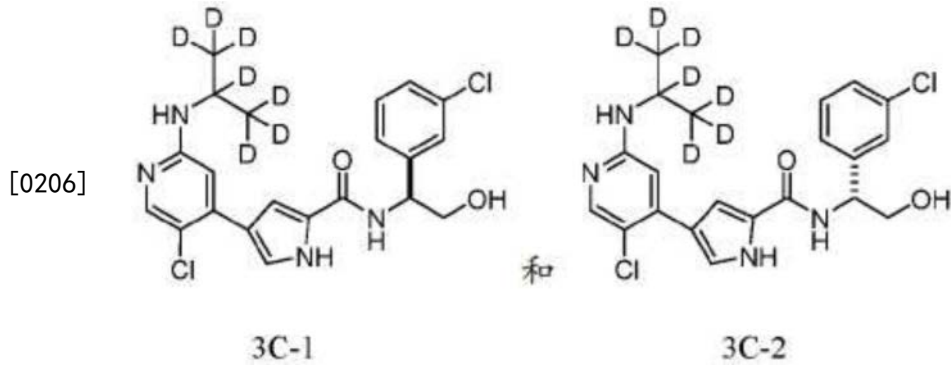
[0201] 在一个方面,本公开内容提供了式2B-1和2B-2的化合物:



[0203] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物和前药,其中:

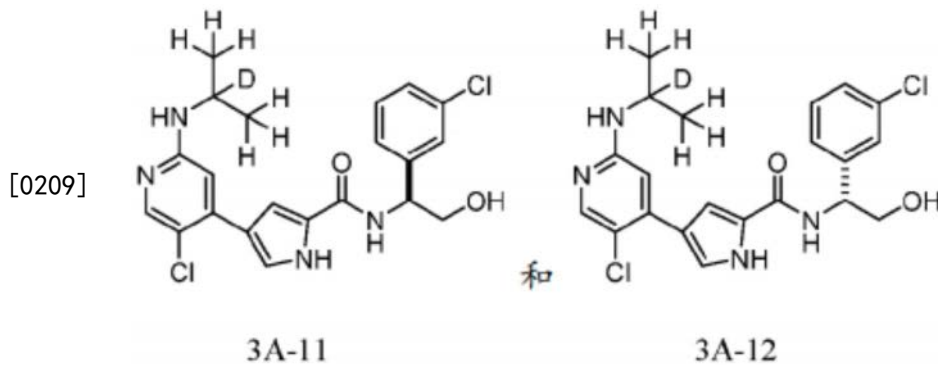
[0204] X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 和 X_7 中的每个独立地选自氢和氘。

[0205] 在某些实施方案中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 和 X_7 是氘,使得优立替尼的氘代类似物是具有式3C-1和3C-2的结构化合物:



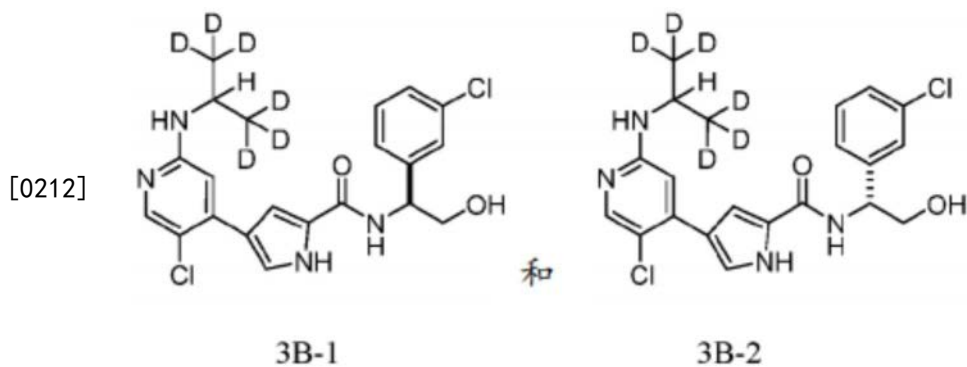
[0207] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物和前药。

[0208] 在某些实施方案中,式2B-1和2B-2的化合物具有 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 和 X_7 作为氢,使得优立替尼的氘代类似物是具有式3A-11和3A-12的结构化合物:

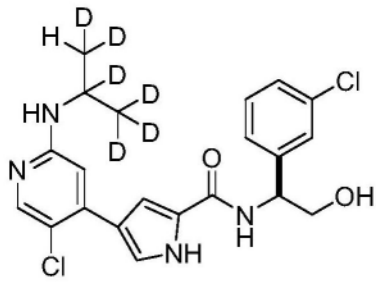


[0210] 在某些实施方案中,式2B-1和2B-2的化合物具有 X_1 作为氢,且 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 和 X_7 是氘,使得优立替尼的氘代类似物是具有

[0211] 式3B-1和3B-2的结构化合物:

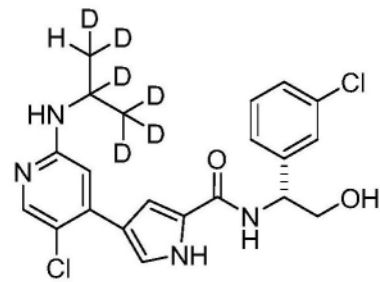


[0213] 在又其它实施方案中,提供了具有以下结构之一的根据式2B-1和2B-2的化合物:

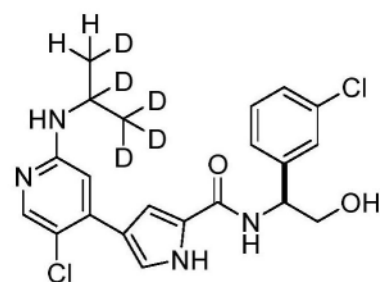


式 4A-1

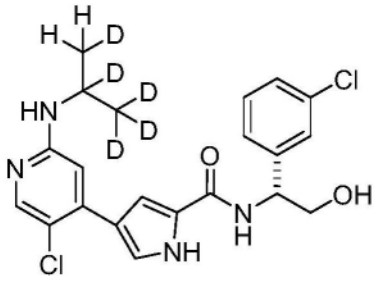
[0214]



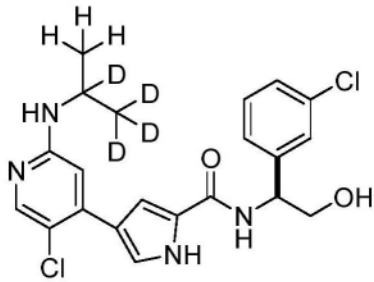
式 4A-2



式 4B-1

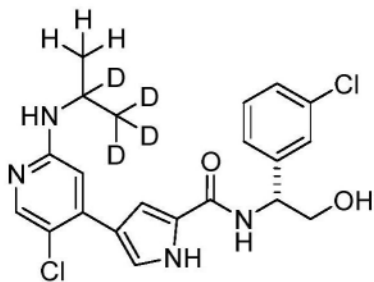


式 4B-2

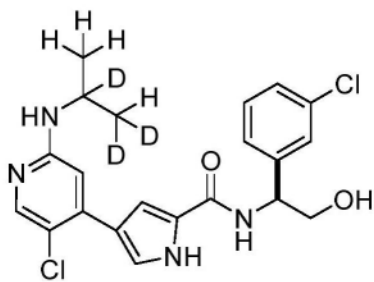


式 4C-1

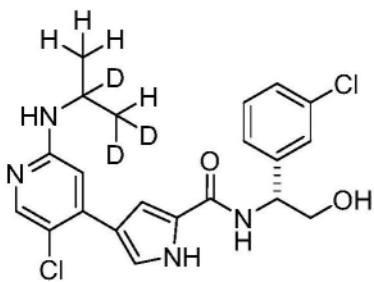
[0215]



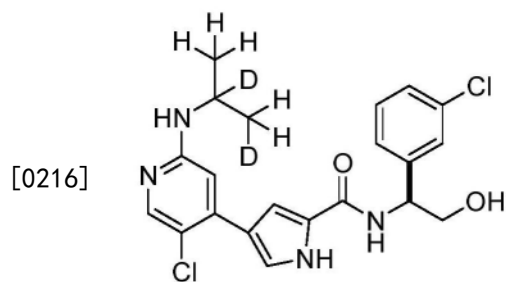
式 4C-2



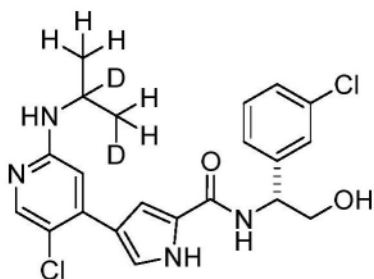
式 4D-1



式 4D-2

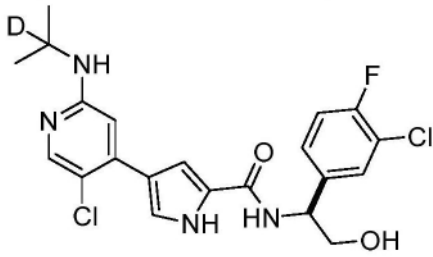


式 4E-1

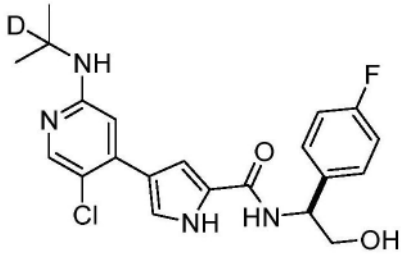


式 4E-2

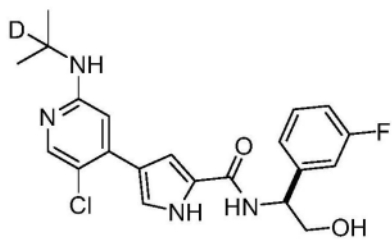
[0217] 式1的化合物的其它非限制性的示例性实施方案包括：



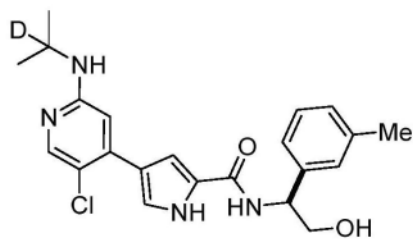
[0218] 式 3A-1



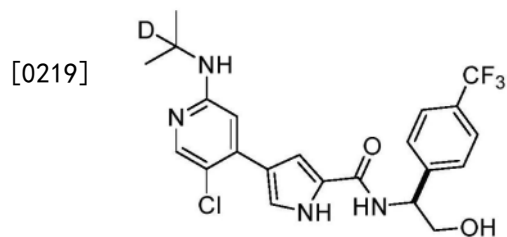
式 3A-2



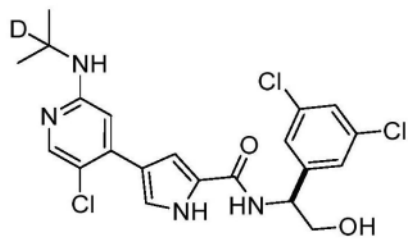
式 3A-3



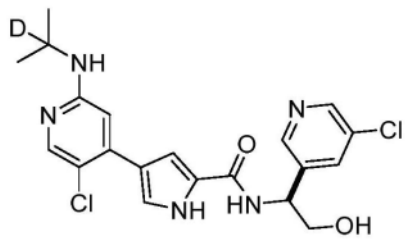
式 3A-4



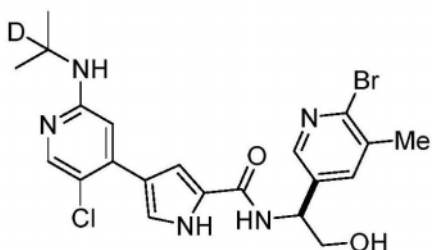
式 3A-5



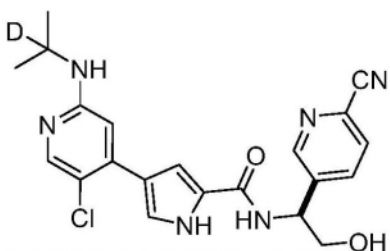
式 3A-6



式 3A-7

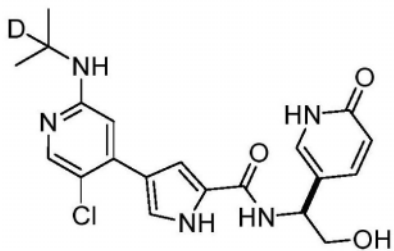


式 3A-8

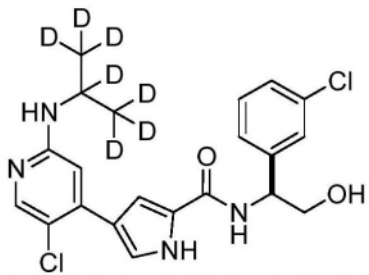


式 3A-9

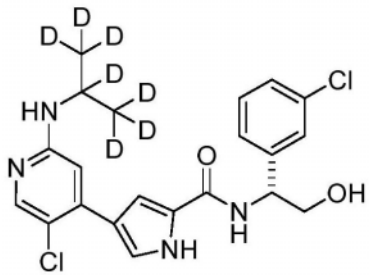
[0220]



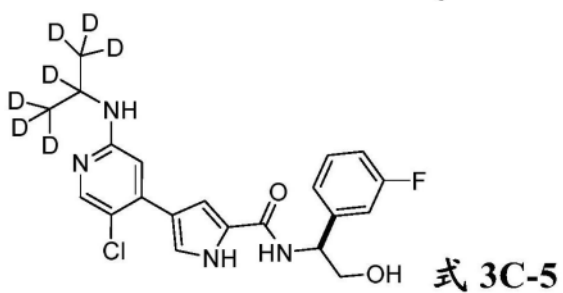
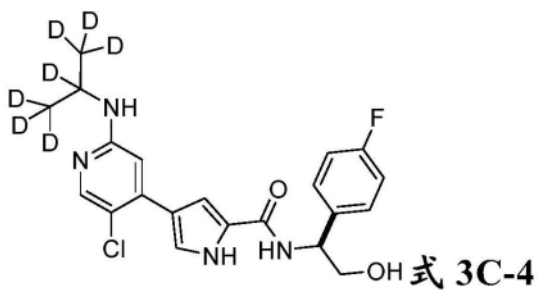
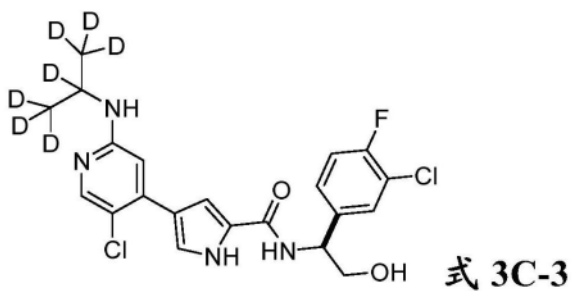
式 3A-10



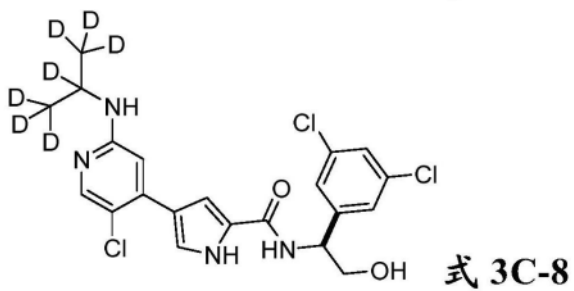
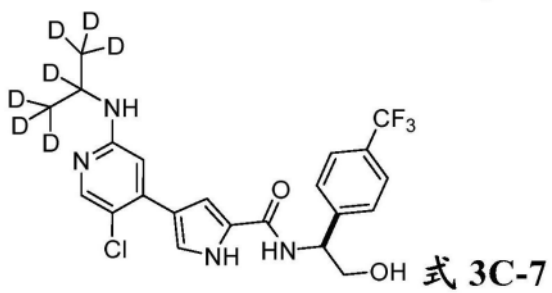
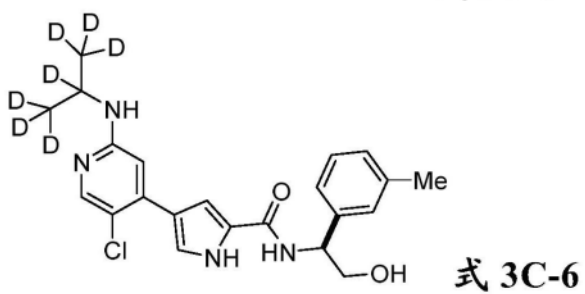
式 3C-1

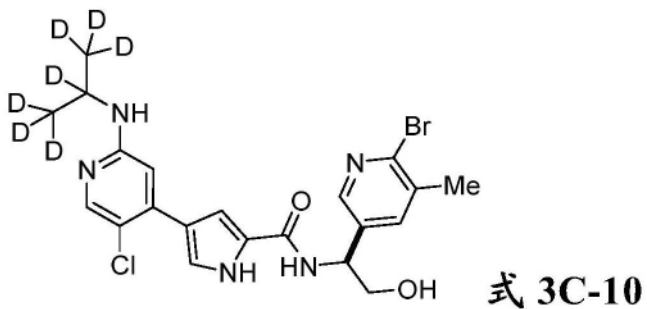
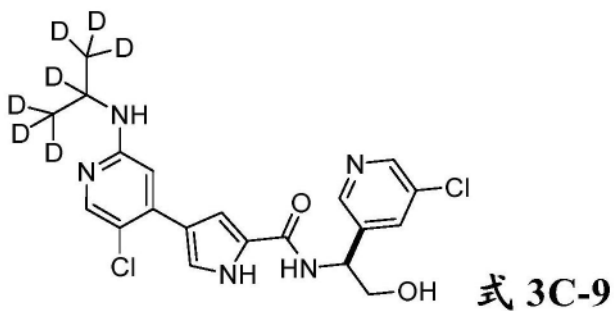


式 3C-2

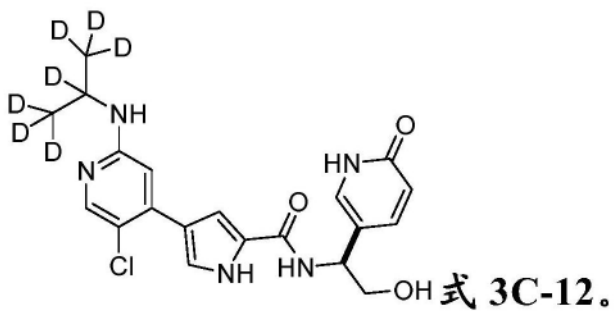
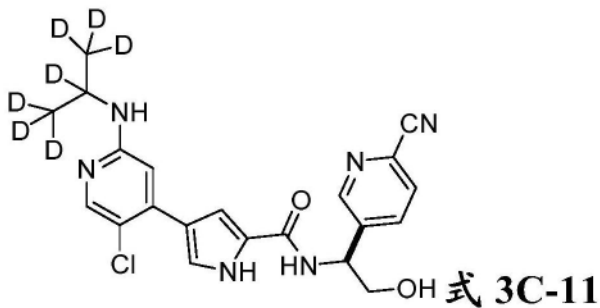


[0221]





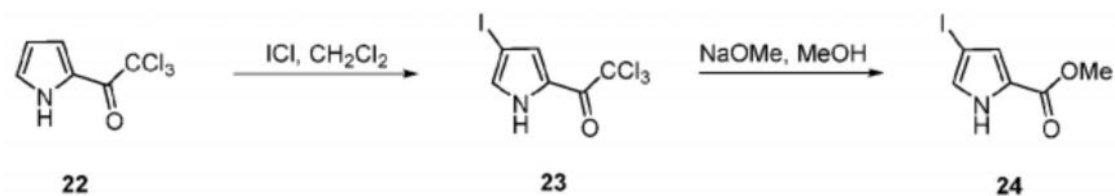
[0222]



[0223] 制备化合物的一般方法

[0224] 在某些实施方案中,通常通过本领域技术人员已知的类似化合物的合成方法,并且如下面的一般方案I-V和随后的制备实施例所示,制备或分离本文公开的化合物。

[0225] 方案I:

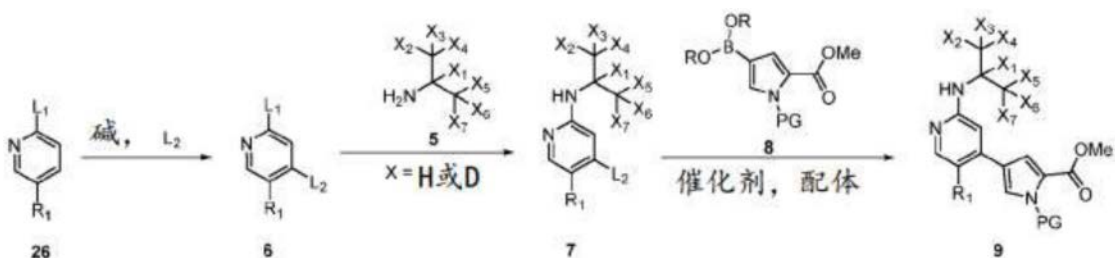


[0226]

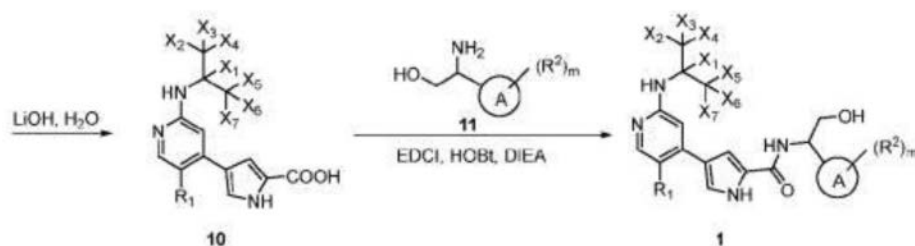


[0227] 上面的方案I描绘了用于制备本文公开的化合物的一般方法。将式22的吡咯化合物碘化和酯化以形成式23的化合物。任选地将吡咯部分在-NH-处用合适的氨基保护基团保护以形成式25的化合物。氨基保护基团是本领域中熟知的,并且详细描述于Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,第55版,2014,Theodora W.Greene和Peter G.M.Wuts,John Wiley and Sons公开,其整个内容特此通过引用并入。式25的碘代部分被适当的硼酸或酯替换以提供式8。

[0228] 方案II:



[0229]

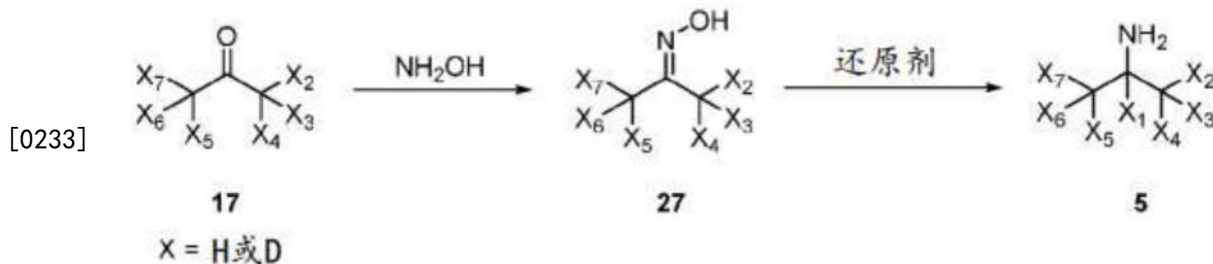


[0230] 方案II描绘了用于制备本文公开的化合物的一般合成途径。因为本发明化合物涉及多取代的吡啶部分,因此考虑反应顺序,并利用活化吡啶上的位置的方法来指导区域化学。在第一步中,离去基团 L_2 以区域选择性的方式安装在吡啶环上。在第二步中,离去基团 L_1 可以根据需要被醇、硫醇或胺替换。各种 L_1 离去基团均适合该反应。这样的基团的例子包括、但不限于卤素、活化的醚和活化的酯。该反应之后通过金属催化的交叉偶联反应或亲核芳族取代反应替换第二个离去基团 L_2 以形成式9的中间体。各种 L_2 离去基团均适合于该反应。这样的基团的例子包括、但不限于卤素和活化的醚、活化的酯、硼酸、硼酸酯或磷盐。然后通过适合除去氨基保护基团的方法除去吡咯上的保护基团。根据使用哪种氨基保护基团,适合于除去它的条件可以同时皂化或者以其它方式提供羧酸酯/盐(carboxylate)官能团,如式10的化合物所示。如果适合除去氨基保护基团的条件不适合提供式10的羧酸酯/

盐,则可以采用另一种化学转化步骤。通过将所得羧酸基团与期望的胺偶联,可以从式10制备式1的化合物。多种酰胺键偶联条件均可用于所述反应,并且可以包括在用期望的胺处理之前或同时活化式10的化合物的羧酸的步骤。这样的条件包括、但不限于在下面实施例部分中详细描述的条件。

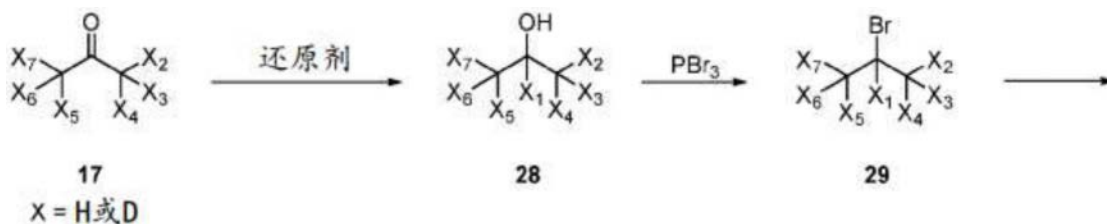
[0231] 根据式5的中间体的化合物是商购可得的,或者可以通过以下方案合成。在以下方案中,丙酮起始材料(例如,D6-丙酮)可以从商业供应商获得并且可以用于制备例如D6-和D7-异丙胺。所产生的式5的中间体可以分离为马来酸盐(在下面在实施例部分中详细描述)。

[0232] 方案III:

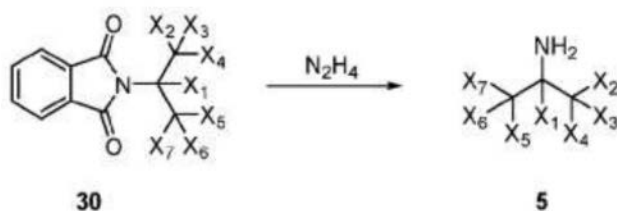


[0234] 方案III描绘了用于制备式5的中间体的一般合成途径。在第一步中,使用合适的条件将丙酮用羟胺肟化以提供式27的中间体。在第二步中,使用适当的还原剂将式5的中间体中的肟还原为胺官能团。该方案可以用于制备D1-异丙胺($X_1 = \text{D}$)、D6-异丙胺($X_{2-7} = \text{D}$)和D7-异丙胺($X_{1-7} = \text{D}$)。

[0235] 方案IV:

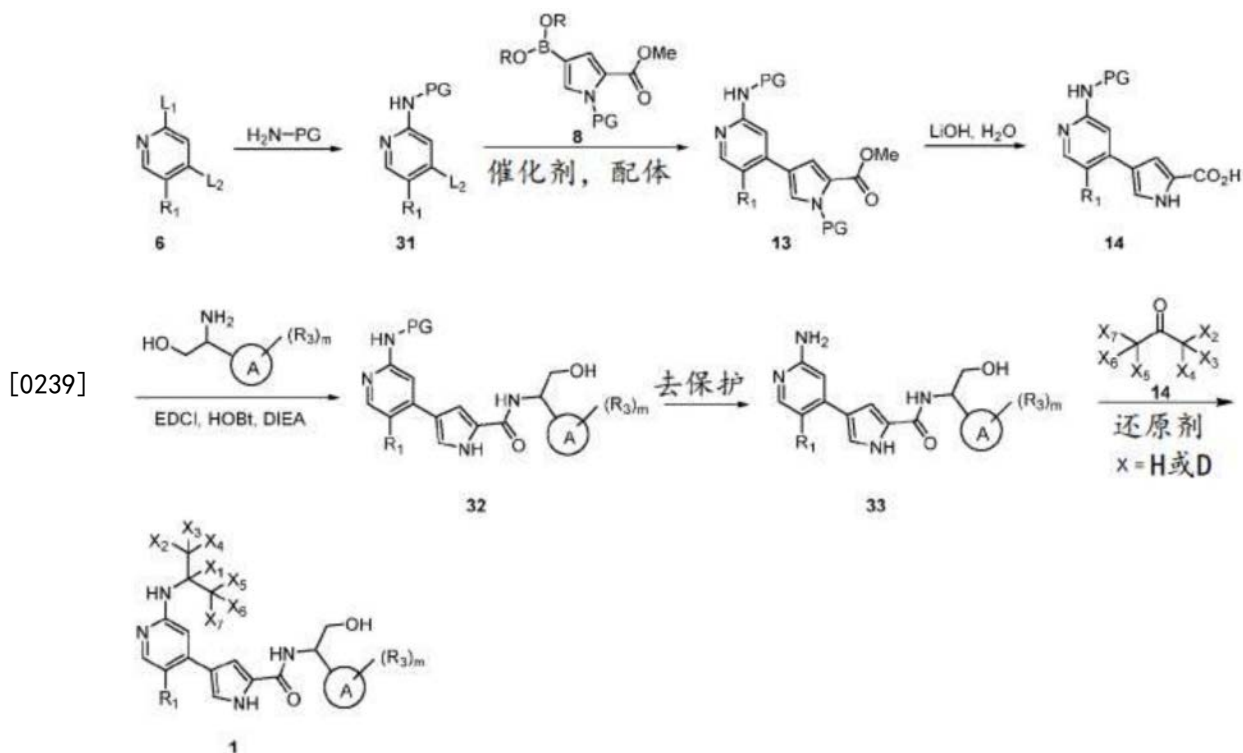


[0236]



[0237] 方案IV描绘了用于制备根据式5的中间体的化合物的另一种一般合成途径。根据该方案的方法公开在Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 2016, 59:552-556中(其通过引用整体并入)用于制备D6-异丙胺,但是可以扩展到尤其是D7-异丙胺的制备:

[0238] 方案V:



[0240] 上述方案V描绘了制备本文所公开的化合物的替代途径。将式6的中间体的 L_1 基团用期望的胺 H_2N-PG 替换以提供式31的中间体。然后可以根据包括、但不限于方案II中描述的条件、以下合成实施例中描述的条件以及本领域普通技术人员已知的方法利用式31制备式32的中间体。通过适合于将所用氨基保护基团脱保护的方法除去在氨基吡啶部分上的保护基团。在有合适的还原剂存在下将式33的中间体用酮还原胺化，可以制备本文公开的化合物。

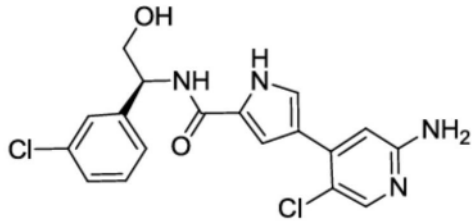
[0241] 另外的合适的氨基保护基团是本领域众所周知的，并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene和Peter G.M. Wuts, 1991 (John Wiley and Sons出版)中详细描述的那些。在某些实施方案中，所述PG基团是烷基或芳基磺酰基部分。这样的基团的例子包括甲磺酰基、甲苯磺酰基、对硝基苯磺酰基、对溴苯磺酰基和2,4,6-三甲基苯磺酰基(“Mts”)。其它这样的基团包括Bn、PMB、Ms、Ts、SiR₃、MOM、BOM、Tr、Ac、CO₂R、CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃。

[0242] 合适的离去基团是容易被期望的新来化学部分替换的化学基团。因此，具体的合适离去基团的选择取决于其被新来化学部分容易地替换的能力。合适的离去基团是本领域众所周知的，例如，参见，“Advanced Organic Chemistry,” Jerry March, 第5版，第351-357页，John Wiley and Sons, N.Y.。这样的离去基团包括、但不限于卤素、烷氧基、磺酰氧基、任选地被取代的烷基磺酰基、任选地被取代的烯基磺酰基、任选地被取代的芳基磺酰基和重氮基部分。合适的离去基团的例子包括氯、碘、溴、氟、甲磺酰基(甲磺酰基)、甲苯磺酰基、三氟甲基磺酸酯、硝基-苯磺酰基(对硝基苯磺酰基)和溴-苯磺酰基(对溴苯磺酰基)。

[0243] 优立替尼的代谢物

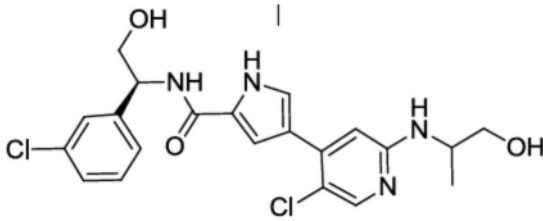
[0244] 根据某些实施方案，本文公开的组合物相对于非同位素富集的化合物具有改变的代谢物谱。优立替尼的某些代谢物此前已经由Bin Yu等人，“Pharmacokinetics and metabolism of ulixertinib in rat by liquid chromatography combined with

electrospray ionization tandem mass spectrometry,”Separation Science,第43卷,第7期,第1275-1283页(2020)描述,其通过引用整体并入。简而言之,优立替尼的代谢物包含:

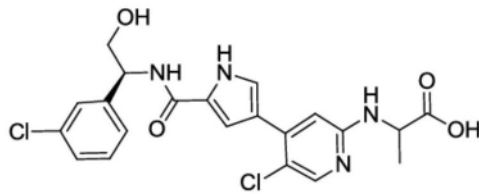


式 34

[0245]

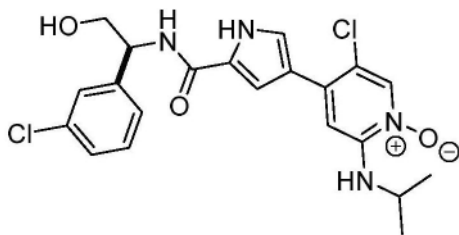


式 35



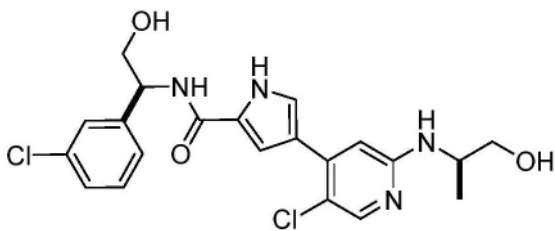
式 36

[0246]

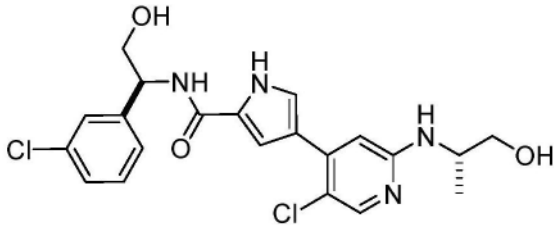


式 37.

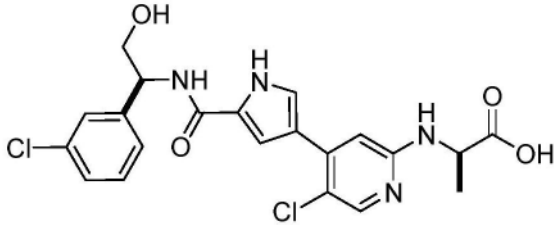
[0247] 在某些实施方案中,优立替尼的代谢物包含



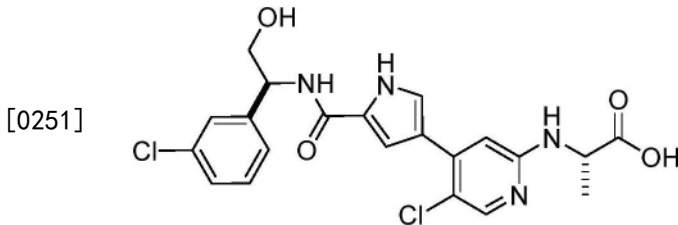
[0248] 在某些实施方案中,优立替尼的代谢物包含



[0249] 在某些实施方案中,优立替尼的代谢物包含



[0250] 在某些实施方案中,优立替尼的代谢物包含



[0251]

[0252] 非同位素富集的母体优立替尼和有关代谢物在大鼠(第5天)和人受试者(第15天)中的稳态暴露水平提供在下面表1中:

[0253] 表1

化合物 ID	稳态 AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{小时}/\text{mL}$, 平均值 \pm SD)	
	(总优立替尼相关暴露的百分比)	
	大鼠	人
式 35	1.2 \pm 0.2 (0.6%)	3.4 \pm 2.3 (4.3%)
式 34	15.9 \pm 4.7 (8.1%)	39.4 \pm 12.0 (49.9%)
式 37	0.4 \pm 0.2 (0.2%)	6.5 \pm 5.5 (8.2%)
优立替尼	179 \pm 49 (91.1%)	29.6 \pm 16.1 (37.5%)
总计	196.5	78.9
式 34/优立替尼	0.09	1.3

[0255] 在某些实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,本文公开的氘代化合物具有减少的一种或多种代谢物的形成。在某些实施方案中,优立替尼的氘代类似物有效减少式34的N-脱烷基代谢物的形成。在某些实施方案中,式21、式19和式18中的一种或多种有效减少式34的N-脱烷基代谢物的形成。参见,例如,表6(HLM)和8(大鼠血浆)。在某些实施方案中,优立替尼的氘代类似物有效减少式35的异丙基羟基代谢物的形成。在某些实施方案中,BVD-523-D1、BVD-523-D6和BVD-523-D7中的一种或多种有效减少式35的异丙基羟基代谢物的形成。参见,例如,表6(HLM)和8(大鼠血浆)。在某些实施方案中,式21、式19和式18中的一

种或多种有效减少式36的羧酸代谢物的形成。参见,例如,表6(HLM)。

[0256] 在某些实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,本文公开的氘代化合物具有一种或多种代谢物的增加的形成、减少的形成或相同的形成。在某些实施方案中,优立替尼的氘代类似物有效增加式37的N-氧化物代谢物的形成、减少其形成或维持相同的形成。参见,例如,表6(HLM)和8(大鼠血浆)。

[0257] 在某些实施方案中,通过多态表达的细胞色素P₄₅₀代谢酶的抑制和/或诱导,与非同位素富集的化合物相比改变本文公开的氘代化合物的代谢。在某些实施方案中,本文公开的氘代化合物有效诱导和/或抑制CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3ASP1、CYPa5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46和CYP51中的一种或多种。在某些实施方案中,本文公开的氘代化合物有效诱导和/或抑制CYP3A4、CYP3A5、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP2C19、CYP1A2、CYP2B6和CYP2E1中的一种或多种。在某些实施方案中,通过抑制本文公开的细胞色素P450酶中的一种或多种,本文公开的氘代化合物有效降低所述氘代化合物的代谢。在某些实施方案中,本文公开的氘代化合物有效抑制伴随地施用的药物的代谢。

[0258] 用途、制剂和施用

[0259] 如以上所讨论的,本公开内容提供了作为蛋白激酶抑制剂的化合物,因此本发明化合物可用于治疗疾病、障碍和病症,包括、但不限于癌症、自身免疫障碍、神经变性障碍和神经学障碍、精神分裂症、骨相关障碍、肝病和心脏障碍。因此,在本公开内容的另一个方面,提供了药学上可接受的组合物,其中这些组合物包含如本文描述的化合物中的任一种,并且任选地包含药学上可接受的载体、辅助剂或媒介物。在某些实施方案中,这些组合物任选地进一步包含一种或多种另外的治疗剂。

[0260] 还应当理解,本公开内容的某些化合物可以以游离形式存在以用于治疗,或在适当的情况下,作为其药学上可接受的衍生物存在。根据本公开内容,药学上可接受的衍生物包括、但不限于药学上可接受的盐、酯、这样的酯的盐或任何其它加成化合物或衍生物,其在施用给有需要的患者后,能够直接地或间接地提供本文别处描述的化合物或其代谢物或残余物。

[0261] 本文中使用的术语“药学上可接受的盐”表示这样的盐:其在合理的医学判断范围内,适合于接触人类和低等动物的组织,没有不适当的毒性、刺激、变应性应答等,并且与合理的收益/风险比相称。“药学上可接受的盐”是指本文公开的化合物的任何无毒盐或酯的盐,其在施用给接受者后,能够直接地或间接地提供本文公开的化合物或其抑制活性的代谢物或残余物。本文中使用的术语“其抑制活性的代谢物或残余物”是指,其代谢物或残余物也是ERK2蛋白激酶的抑制剂。

[0262] 药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19(通过引用并入本文)中详细描述了药学上可接受的盐。本文公开的化合物的药学上可接受的盐包括由合适的无机和有机酸和碱衍生的盐。药学上可接受的无毒的酸加成盐的例子是氨基与以下酸形成的盐:无机酸诸如盐酸、氢

溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,或有机酸诸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸,或通过使用本领域所用的其它方法(诸如离子交换)。其它药学上可接受的盐包括:己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。衍生自适当碱的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。本公开内容还考虑本文公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。通过这样的季铵化,可以得到水或油可溶性的或可分散的产物。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其它药学上可接受的盐包括,在适当时,使用抗衡离子(诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根)形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0263] 如上所述,本文公开的药学上可接受的组合物另外包含药学上可接受的载体、辅助剂或媒介物,其如在本文中所用,包括适合于特定预期剂型的任何或全部溶剂、稀释剂或其它液体媒介物、分散或混悬剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等,只要适用于所需的特定剂型。Remington's Pharmaceutical Sciences,第十六版,E.W.Martin(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1980)公开了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体及制备它的已知技术。除非任何常规载体介质与本文公开的化合物不相容,诸如产生任何不希望的生物学效应或在其它方面以有害的方式与药学上可接受的组合物的任何其它组分相互作用,否则其使用被考虑在本公开内容的范围内。可以充当药学上可接受的载体的材料的一些例子包括,但不限于:离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,血清蛋白,诸如人血清白蛋白,缓冲物质诸如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾,饱和和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物,水,盐或电解质,诸如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐,胶态二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,聚丙烯酸酯,蜡类,聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物,羊毛脂,糖诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;黄蓍胶粉末;麦芽;明胶;滑石粉;赋形剂诸如可可脂和栓剂蜡;油诸如花生油、棉籽油;红花油;芝麻油;橄榄油;玉米油和大豆油;二醇类诸如丙二醇或聚乙二醇;酯诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂诸如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等张盐水;林格氏溶液;乙醇和磷酸盐缓冲溶液,以及其它无毒的相容的润滑剂诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂,防腐剂和抗氧化剂也可以存在于所述组合物中,均根据制剂师的判断而定。

[0264] 化合物和药学上可接受的组合物的用途

[0265] 在又一个方面,提供了一种用于治疗或减轻癌症、自身免疫障碍、神经变性或神经学障碍、肝病或心脏障碍的严重程度的方法,所述方法包含向有此需要的受试者施用有效量的本文公开的化合物或包含本文公开的化合物的药学上可接受的组合物。在本公开内容的某些实施方案中,所述化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”是有效治疗或减轻

选自癌症、自身免疫障碍、神经变性或神经学障碍、精神分裂症、骨相关障碍、肝病或心脏障碍的疾病、病症或障碍的严重程度的量。根据本文公开的方法,可以使用有效治疗或减轻癌症、自身免疫障碍、神经变性或神经学障碍、精神分裂症、骨相关障碍、肝病或心脏障碍的严重程度的任何量和任何施用途施用所述化合物和组合物。所需要的确切量将在受试者之间变化,取决于受试者的物种、年龄和总体状况、感染的严重程度、特定药剂、其施用模式等。为了便于施用和剂量均匀,本文公开的化合物优选配制成剂量单位形式。本文中使用的表述“剂量单位形式”表示适合于待治疗患者的物理上离散的药剂单位。但是,应当理解,本文公开的化合物和组合物的每日总用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何特定患者或生物体的具体有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的障碍和障碍的严重程度;使用的具体化合物的活性;所采用的具体组合物;患者的年龄、体重、总体健康、性别和饮食;所用具体化合物的施用时间、施用途和排泄速率;治疗的持续时间;与所使用的具体化合物联合或同时使用的药物,和医学领域中众所周知的类似因素。本文中使用的术语“患者”是指动物,优选哺乳动物,并且最优选人。

[0266] 本文公开的药学上可接受的组合物可以口服地、直肠地、胃肠外地、脑池内地、阴道内地、腹膜内地、局部地(如通过粉剂、软膏剂或滴剂)、含服地、作为口腔或鼻腔喷雾剂等施用给人类和其它动物,取决于要治疗的感染的严重程度。在某些实施方案中,本文公开的化合物可以以每天约0.01mg/kg至约50mg/kg且优选约1mg/kg至约25mg/kg受试者体重的剂量水平口服地或胃肠外地施用,每天一次或多次,以获得期望的治疗效果。

[0267] 用于口服施用的液体剂型包括、但不限于:药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬液、糖浆剂和酞剂。除了活性化合物以外,液体剂型可以含有本领域中通常使用的惰性稀释剂,例如,水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(具体地,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯、及其混合物。除惰性稀释剂以外,所述口服组合物还可以包含辅助剂,诸如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

[0268] 根据已知技术,使用合适的分散剂或润湿剂和助悬剂,可以配制可注射制剂,例如无菌的可注射的水性或油性的混悬液。所述无菌的可注射制剂也可以是在无毒的胃肠外地可接受的稀释剂或溶剂中的无菌的可注射的溶液、混悬液或乳剂,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液(美国药典)和等渗的氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发性油通常被用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以采用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸诸如油酸被用在可注射制剂的制备中。

[0269] 可以将可注射制剂灭菌,例如通过穿过细菌截留过滤器进行过滤,或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂,所述灭菌剂可以在使用前溶解或分散在无菌水或其它无菌的可注射的介质中。

[0270] 为了延长本文公开的化合物的效果,经常需要减缓皮下或肌肉内注射的化合物的吸收。这可以通过使用具有差水溶性的结晶或无定形物的液体混悬液实现。化合物的吸收速率则取决于其溶解速率,而溶解速率又取决于晶体尺寸和晶体形式。可替换地,通过将化合物溶解或悬浮在油媒介物中来实现胃肠外地施用的化合物形式的延迟吸收。通过在可生

物降解的聚合物(诸如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成化合物的微胶囊基体来制备可注射的贮库形式。根据化合物与聚合物的比例和所用特定聚合物的性质,可以控制化合物的释放速率。其它可生物降解聚合物的例子包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将化合物包封在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备贮库可注射制剂。

[0271] 用于直肠或阴道施用的组合物优选地为栓剂,其可以如下制备:将本文公开的化合物与合适的非刺激性赋形剂或载体(诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)混合,所述赋形剂或载体在环境温度下为固体而在体温下为液体并且因此在直肠或阴道腔内熔化并释放所述活性化合物。

[0272] 用于口服施用的固体剂型包括:胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒。在这样的固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体混合,所述赋形剂或载体是例如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a)填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,b)粘合剂诸如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c)保湿剂诸如甘油,d)崩解剂诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e)溶液缓凝剂诸如石蜡,f)吸收促进剂诸如季铵化合物,g)润湿剂诸如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,h)吸收剂诸如高岭土和皂粘土粘土,和i)润滑剂诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,及其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,所述剂型也可以包含缓冲剂。

[0273] 使用赋形剂诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等,也可以将类似类型的固体组合物用作在软或硬填充的明胶胶囊中的填充剂。用包衣剂和壳诸如肠溶包衣剂和药物配制领域中众所周知的其它包衣剂,可以制备片剂、糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型。它们可以任选地含有遮光剂,且也可以是这样的组合物:其仅仅或优先在肠道的特定部分中任选地以延迟方式释放活性成分。可使用的包埋组合物的例子包括聚合物和蜡。使用赋形剂诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等,也可以将类似类型的固体组合物用作在软或硬填充的明胶胶囊中的填充剂。

[0274] 所述活性化合物还可以与一种或多种如上所述的赋形剂一起形成微胶囊化形式。用包衣剂和壳诸如肠溶包衣剂、控制释放的包衣剂和药物配制领域中众所周知的其它包衣剂,可以制备片剂、糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型。在这样的固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂诸如蔗糖、乳糖或淀粉混合。按照常规做法,这样的剂型还可以包含除惰性稀释剂以外的另外物质,例如压片润滑剂和其它压片助剂,诸如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,所述剂型也可以包含缓冲剂。它们可以任选地含有遮光剂,且也可以是这样的组合物:其仅仅或优先在肠道的特定部分中任选地以延迟方式释放活性成分。可使用的包埋组合物的例子包括聚合物和蜡。

[0275] 用于局部或透皮施用本文公开的化合物的剂型包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液剂、喷雾剂、吸入剂或贴剂。在无菌条件下,将活性组分与药学上可接受的载体和任何可能需要的所需防腐剂或缓冲剂混合。眼用制剂、滴耳剂和滴眼剂也被认为属于本公开内容的范围内。此外,本公开内容提供了透皮贴剂的用途,其具有向身体提供化合物的受控递送的附加优点。这样的剂型可以通过将化合物溶解或分散于适当介质中来制备。还可以使用吸收增强剂增加所述化合物穿过皮肤的通量。通过提供控制速率的膜或通过聚合物基质或凝胶中分散所述化合物,可以控制该速率。

[0276] 如上面一般性地描述的,本文公开的化合物可用作ERK蛋白激酶的抑制剂。在一个实施方案中,本文公开的化合物和组合物是ERK1和ERK2蛋白激酶之一或两者的抑制剂,并且因此,不希望受任何特定理论约束,所述化合物和组合物特别可用于治疗或减轻疾病、病症或障碍的严重程度,其中ERK1和ERK2蛋白激酶之一或两者的活化与所述疾病、病症或障碍有关。当ERK1和/或ERK2蛋白激酶的活化与特定疾病、病症或障碍有关时,所述疾病、病症或障碍也可以被称作“ERK1或ERK2介导的”疾病、病症或疾病症状。因此,在另一个方面,本公开内容提供了一种用于治疗或减轻疾病、病症或障碍的严重程度的方法,其中ERK1和ERK2蛋白激酶之一或两者的活化与所述疾病、病症或障碍有关。

[0277] 可以在体外、在体内或在细胞系中测定ERK1和/或ERK2蛋白激酶的抑制剂的活性。体外测定包括确定活化的ERK1或ERK2蛋白激酶的磷酸化活性或ATP酶活性的抑制的测定。替代性体外测定会量化所述抑制剂的结合ERK1或ERK2蛋白激酶的能力。通过在结合之前对所述抑制剂进行放射性标记,分离抑制剂/ERK1或抑制剂/ERK2复合物并测定结合的放射性标记的量,可以测量抑制剂结合。可替换地,可以通过运行竞争实验来确定抑制剂结合,其中将新抑制剂与结合已知放射性配体的ERK1或ERK2蛋白激酶一起温育。

[0278] 本文中使用的术语“可测量地抑制”是指,包含所述组合物和ERK1或ERK2蛋白激酶样品与包含ERK1或ERK2蛋白激酶但不存在所述组合物的等同样品之间ERK1或ERK2蛋白激酶活性的可测量变化。蛋白激酶活性的这样的测量是本领域普通技术人员已知的,并包括下文所述的那些方法。

[0279] 根据另一个实施方案,本公开内容提供了一种抑制患者中的ERK1或ERK2蛋白激酶活性的方法,所述方法包括向所述患者施用本文公开的化合物或包含所述化合物的组合物的步骤。

[0280] 本文使用的术语“ERK介导的病症”或“疾病”是指已知ERK在其中发挥作用的任何疾病或其它有害病症。术语“ERK介导的病症”或“疾病”也指通过使用ERK抑制剂治疗而缓解的那些疾病或病症。这样的病症包括、但不限于癌症、中风、糖尿病、肝肿大、心血管疾病(包括心肥大、阿尔茨海默氏病、囊性纤维化、病毒性疾病、自身免疫性疾病、动脉粥样硬化、再狭窄)、银屑病、变应性障碍(包括哮喘)、炎症、神经学障碍和激素相关的疾病。术语“癌症”包括、但不限于以下癌症:乳癌、卵巢癌、子宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、生殖泌尿道癌、食管癌、喉癌、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、胃癌、皮肤癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮样癌、大细胞癌、小细胞癌、肺腺癌、骨癌、结肠癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌、甲状腺癌、滤泡癌、未分化的癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌和胆道癌、肾癌、髓样障碍、淋巴样障碍、霍奇金病、毛细细胞癌、口腔和咽喉癌(口癌)、唇癌、舌癌、口癌、咽癌、小肠癌、结肠直肠癌、大肠癌、直肠癌、脑和中枢神经系统癌、以及白血病。

[0281] 因此,根据另一个实施方案,本公开内容提供了治疗或减轻已知ERK在其中发挥作用的一种或多种疾病的严重程度。具体地,本公开内容提供了治疗或减轻选自癌症、中风、糖尿病、肝肿大、心血管疾病(包括心肥大)、阿尔茨海默氏病、囊性纤维化、病毒性疾病、自身免疫性疾病、动脉粥样硬化、再狭窄、银屑病、变应性障碍(包括哮喘)、炎症、神经学障碍和激素相关疾病的疾病或病症的严重程度的方法,其中所述方法包含向有此需要的患者施用根据本文公开的方法的组合物。

[0282] 根据另一个实施方案,本公开内容提供了治疗选自乳癌、卵巢癌、子宫颈癌、前列

腺癌、睾丸癌、生殖泌尿道癌、食管癌、喉癌、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、胃癌、皮肤癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮样癌、大细胞癌、小细胞癌、肺腺癌、骨癌、结肠癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌、甲状腺癌、滤泡癌、未分化的癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌和胆道癌、肾癌、髓样障碍、淋巴样障碍、霍奇金病、毛细细胞瘤、口腔和咽喉癌(口癌)、唇癌、舌癌、口癌、咽癌、小肠癌、结肠直肠癌、大肠癌、直肠癌、脑和中枢神经系统癌、以及白血病的癌症的方法。

[0283] 另一个实施方案涉及在有此需要的患者中治疗黑素瘤、乳癌、结肠癌或胰腺癌的方法。

[0284] 还应当理解,本文公开的化合物和药学上可接受的组合物可以用在联合疗法中,也就是说,所述化合物和药学上可接受的组合物可以与一种或多种其它的期望治疗剂或医学操作并行地、在其之前或之后施用。在联合方案中采用的治疗(疗法或操作)的特定组合将考虑期望的疗法和/或操作与要达到的期望治疗效果的相容性。还应当理解,采用的疗法可以对相同障碍达到预期效应(例如,本文公开的化合物可以与用于治疗相同障碍的另一种药剂并行施用),或者它们可以实现不同的效应(例如,控制任何不良作用)。如本文中使用的,通常施用来治疗或预防特定疾病或病症的另外治疗剂被称为“适合于所治疗的疾病或病症”。

[0285] 例如,可以将化学治疗剂或其它抗增殖剂与本文公开的化合物组合以治疗增殖性疾病和癌症。已知化学治疗剂的例子包括、但不限于,例如,可以与本文公开的抗癌剂联合使用的其它疗法或抗癌剂包括外科手术、放射疗法(在仅几个例子中, γ -辐射、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近距离放射疗法和全身性放射性同位素,仅举几个例子)、内分泌疗法、生物应答调节剂(干扰素、白介素和肿瘤坏死因子(TNF),仅举几个例子)、过热和冷冻疗法、用于减弱任何不良作用的药剂(例如,止吐药)和其它经批准的化疗药物,包括、但不限于烷基化药物(二氯甲基二乙胺、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑、异环磷酰胺)、抗代谢药(甲氨蝶呤)、嘌呤拮抗剂和嘧啶拮抗剂(6-巯基嘌呤、5-氟尿嘧啶、Cytarabine、吉西他滨)、纺锤体毒素(长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇)、鬼臼毒素(依托泊苷、伊立替康、托泊替康)、抗生素(多柔比星、博来霉素、丝裂霉素)、亚硝基脲(卡莫司汀、洛莫司汀)、无机离子(顺铂、卡铂)、酶(天冬酰胺酶)和激素(他莫昔芬、亮丙瑞林、氟他胺和甲地孕酮)、格列卫TM、阿霉素、地塞米松和环磷酰胺。关于最新癌症疗法的更全面讨论,参见,<http://www.nci.nih.gov/>,在<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>的FDA批准的肿瘤药物清单,以及The Merck Manual,第十七版,1999,其整个内容特此通过引用并入。

[0286] 所述抑制剂还可与之组合的药剂的其它实例包括、但不限于:阿尔茨海默氏病的治疗剂诸如**Aricept®**和**Exelon®**;帕金森病的治疗剂诸如L-DOPA/卡比多巴、恩他卡朋、罗毗尼洛、普拉克索、溴隐亭、培高利特、trihexphenyl和金刚烷胺;用于治疗多发性硬化(MS)的药剂诸如 β 干扰素(例如,**Avonex®**和**Rebif®**)、**Copaxone®**和米托蒽醌;哮喘的治疗剂诸如**沙丁胺醇**和**顺尔宁®**;用于治疗精神分裂症的药剂诸如再普乐、维思通、思瑞康和氟哌啶醇;抗炎剂诸如皮质类固醇、TNF阻滞剂、IL-1RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺吡啶;免疫调节剂和免疫抑制剂诸如环孢素、他克莫司、雷帕霉素、吗替麦

考酚酯、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺吡啶；神经营养因子诸如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥药、离子通道阻滞剂、利鲁唑和抗帕金森剂；用于治疗心血管疾病的药剂诸如 β -阻滞剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸盐类(nitrates)、钙通道阻滞剂和他汀类药物；用于治疗肝病的药剂诸如皮质类固醇、消胆胺、干扰素和抗病毒剂；用于治疗血液障碍的药剂诸如皮质类固醇、抗白血病剂和生长因子；和用于治疗免疫缺陷障碍的药剂诸如丙种球蛋白。

[0287] 在本文公开的组合物中存在的另外治疗剂的量将不超过在包含该治疗剂作为唯一活性剂的组合物中通常施用的量。优选地，本文公开的组合物中的另外治疗剂的量的范围为包含所述药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中通常存在的量的约50%到100%。

[0288] 在一个替代实施方案中，本文公开的利用不含有另外治疗剂的组合物的方法包括向所述患者单独施用另外治疗剂的另外步骤。当这些另外的治疗剂被单独施用，它们可以在施用本文公开的组合物之前、与其依次或之后施用给患者。

[0289] 本文公开的化合物或其药学上可接受的组合物还可以掺入用于涂布可植入的医疗装置(诸如假体、人工瓣膜、血管移植物、支架和导管)的组合物中。因此，本公开内容在另一个方面提供了用于涂布可植入装置的组合物，其包含如上面以及本文的类别和亚类中一般性地描述的化合物、以及适合用于涂布所述可植入装置的载体。在再另一个方面，本公开内容提供了涂布了组合物的可植入装置，所述组合物包含如上面以及本文的类别和亚类中一般性地描述的化合物、以及适合用于涂布所述可植入装置的载体。

[0290] 例如，血管支架已被用于克服再狭窄(损伤后血管壁的再狭窄)。然而，使用支架或其它可植入装置的患者会有凝块形成或血小板活化的风险。通过用包含激酶抑制剂的药学上可接受的组合物预涂布装置，可以防止或减轻这些不希望的效果。在美国专利号6,099,562、5,886,026和5,304,121中描述了合适的涂层和涂布的可植入装置的一般制备。所述涂层通常是生物相容的聚合物诸如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯-乙酸乙烯酯、及其混合物。所述涂层可以任选地进一步被氟硅酮、多糖(polysaccharides)、聚乙二醇、磷脂或它们的组合的合适的外涂层覆盖，以赋予组合物控释特征。

[0291] 本公开内容的另一个方面涉及抑制生物样品或患者中的ERK1或ERK2蛋白激酶活性，所述方法包括向患者施用本文公开的化合物或包含所述化合物的组合物，或使所述生物样品与本文公开的化合物或包含所述化合物的组合物接触。本文中使用的术语“生物样品”包括、但不限于细胞培养物或其提取物；从哺乳动物或其提取物中获得的活组织检查材料；以及血液、唾液、尿液、粪便、精液、眼泪或其它体液或其提取物。

[0292] 生物样品中的ERK1或ERK2蛋白激酶活性的抑制可用于本领域技术人员已知的多种用途。这样的目的的例子包括、但不限于输血、器官移植、生物样品储存和生物测定。

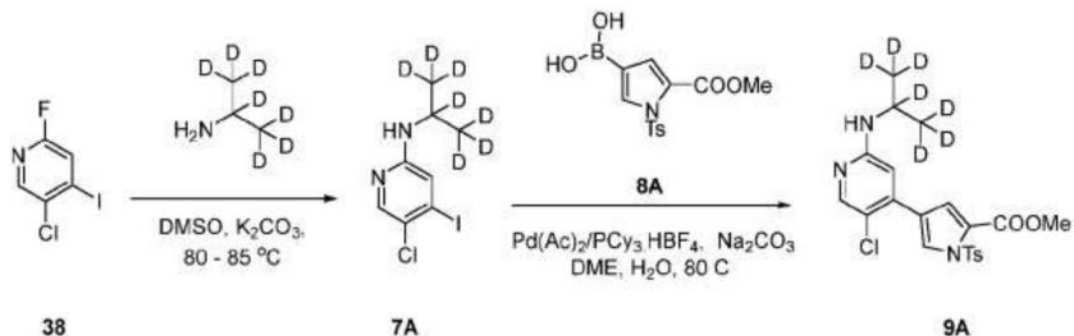
[0293] 本文中使用的术语仅仅是为了描述特定实施方案的目的，无意成为限制性的。如在说明书和所附权利要求书中使用的，单数形式“一种”、“一个”和“所述”包括复数指示物，除非上下文另外清楚地指明。

[0294] 提供以下实施例以进一步举例说明本公开内容的方法。这些实施例仅仅是示例性的，且无意以任何方式限制本公开内容的范围。

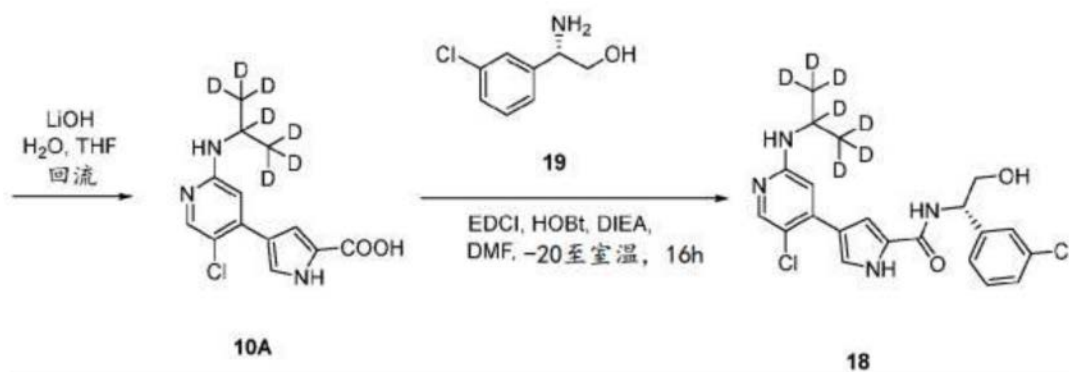
实施例

[0295] 实施例1

[0296] 如下制备D7-优立替尼:



[0297]

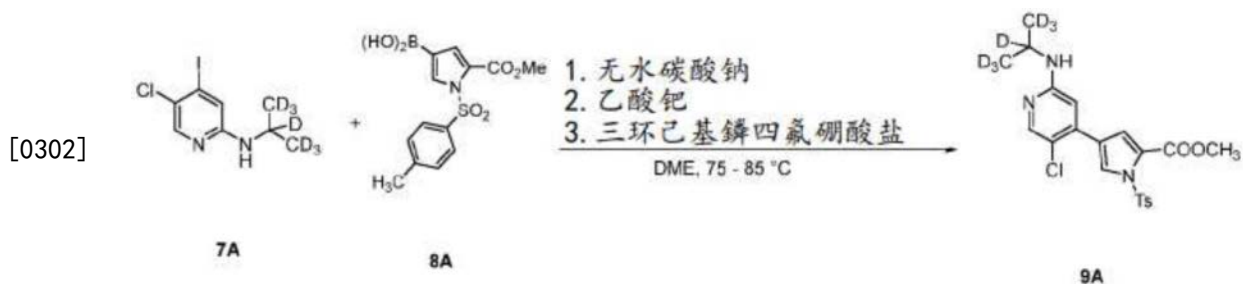


[0298] 中间体式7A的制备



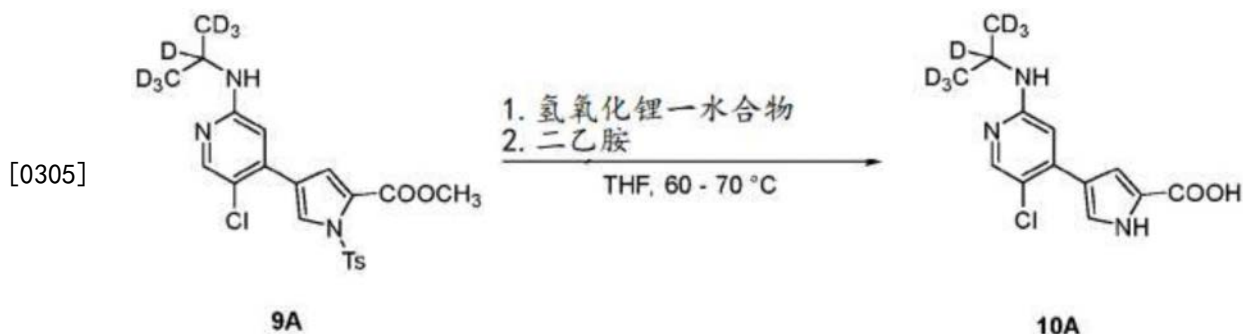
[0300] 在环境温度向烧瓶中加入DMSO(128mL, 6V)、式38(21.37g, 1.0当量)、d7-异丙胺盐酸盐(12.72g, 1.5当量)和 K_2CO_3 (25.84g, 2.25当量)。使混合物的温度升高到80至85 $^{\circ}C$ 并搅拌直到反应结束。使混合物的温度降低到20至25 $^{\circ}C$ 并向混合物中加入水(770mL, 36V)。将混合物用EtOAc(427mL, 20V x 3)萃取, 并合并有机相。将EtOAc溶液用水(427mL, 20V x 2)和盐水(213mL, 10V x 1)洗涤。然后将溶液溶剂交换进正庚烷(214mL, 10V x 2)中至6的终体积。使正庚烷混合物的温度降低到0至10 $^{\circ}C$ 。将浆过滤并将分离的固体干燥以产生16g作为灰白色固体的产物(式7A)。收率: 77.8%, HPLC纯度: 89.2% (215nm); LC-MS: m/z 304.0 (M+1); 1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 8.01(s, 1H), 6.88(s, 1H)。

[0301] 中间体式9A的制备



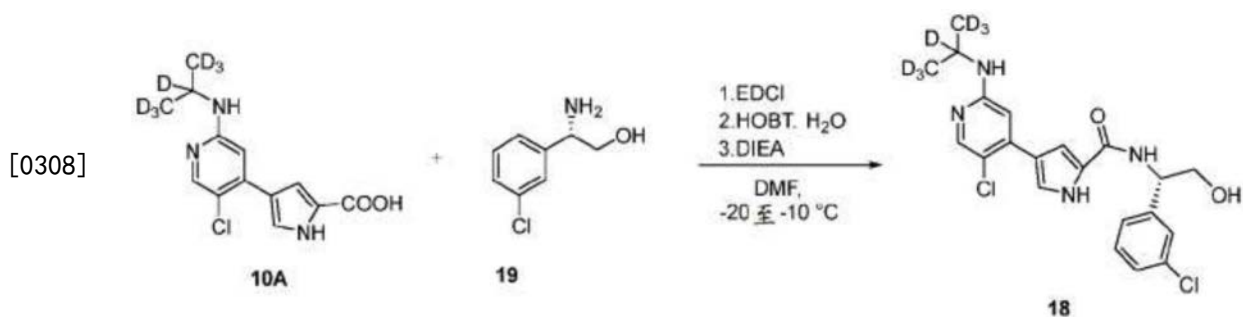
[0303] 在氮气下向式7A (1.0g, 3.29mmol, 1当量) 和式8A (1.28g, 3.95mmol, 1.2当量) 在DME (15mL, 15V) 和水 (1mL, 1V) 中的溶液中加入乙酸钡 (0.01g, 0.45mmol, 0.14当量)、三环己基磷四氟硼酸盐 (0.01g, 0.45mmol, 0.14当量) 和碳酸钠 (0.52g, 4.9mmol, 1.5当量)。使混合物的温度升高到75至85°C并搅拌12小时。将反应物冷却至20-25°C并将混合物过滤。将滤液收集并浓缩以产生残余物, 将其用2.8mL甲醇重新浆化。将甲醇浆过滤并将滤饼用甲醇 (1mL x 2) 洗涤。将固体在氮气下干燥以产生1.1g作为灰白色固体的产物 (式9A)。收率: 79.0%, HPLC纯度: 99.6% (215nm); LC-MS: m/z 455.1 (M+1); ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.35 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13-8.16 (d, 2H), 7.49-7.52 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。

[0304] 中间体式10A的制备



[0306] 在15至30°C将LiOH (5.0当量, 7重量%) 和二乙胺 (7.26g, 2.0当量) 的水溶液加入式9A (22g, 1.0当量) 在THF (4V) 中的溶液中。使混合物的温度升高到60至70°C直到反应结束。使反应物的温度降低到20至25°C。将溶液在真空下浓缩并用1N HCl将pH调至6-7。将固体通过过滤进行收集并在真空下干燥以产生7.2g作为灰白色固体的产物 (式10A)。收率: 64.9%, HPLC纯度: 98.9% (215nm); LC-MS: m/z 287.1 (M+1); ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.76 (s, 1H)。

[0307] 式18的化合物的制备



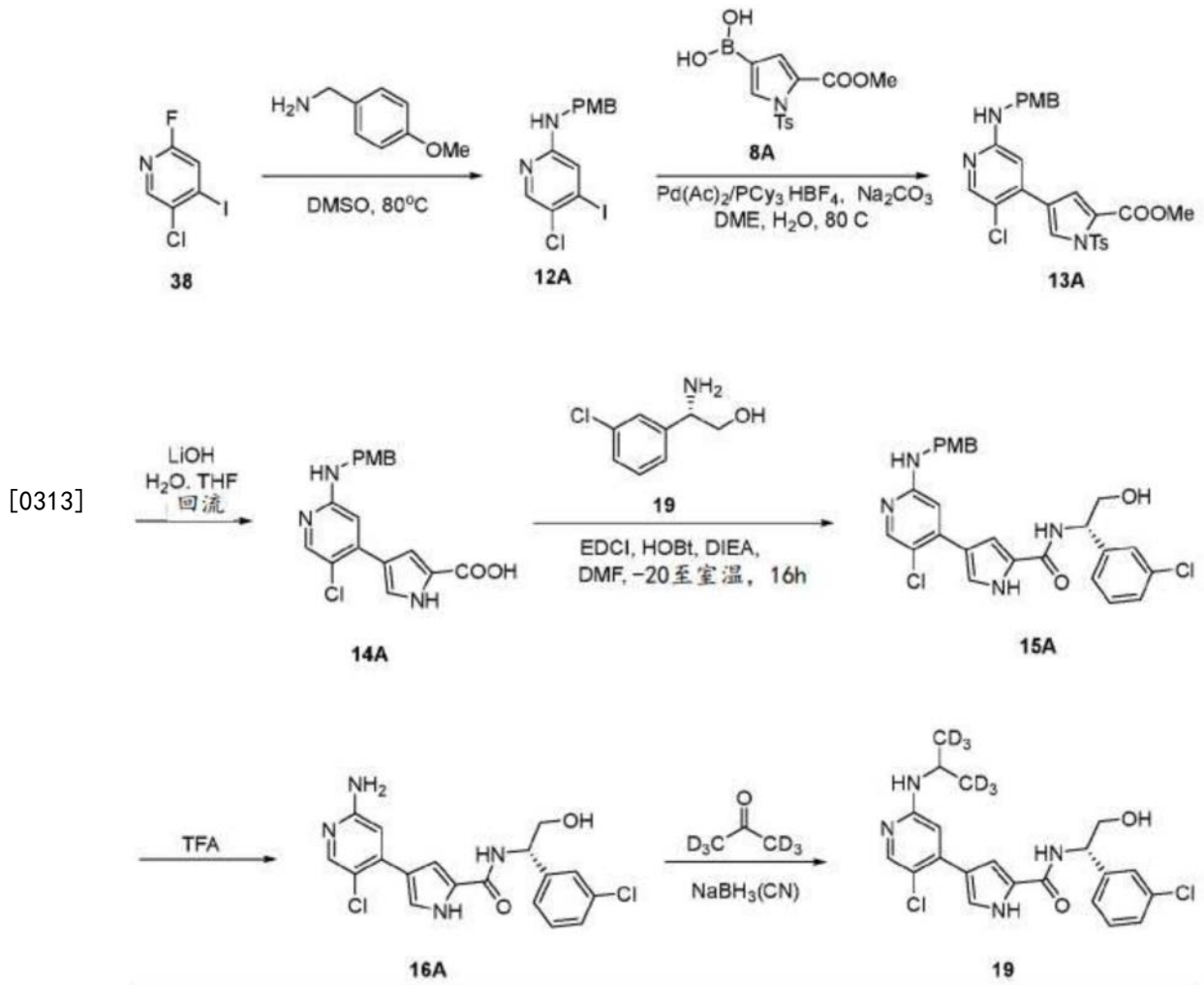
[0309] 在-10至-20°C将HOBt (1.2当量, 5.21g) 加入式10A (1.0当量, 8g) 在DMF (1.5V),

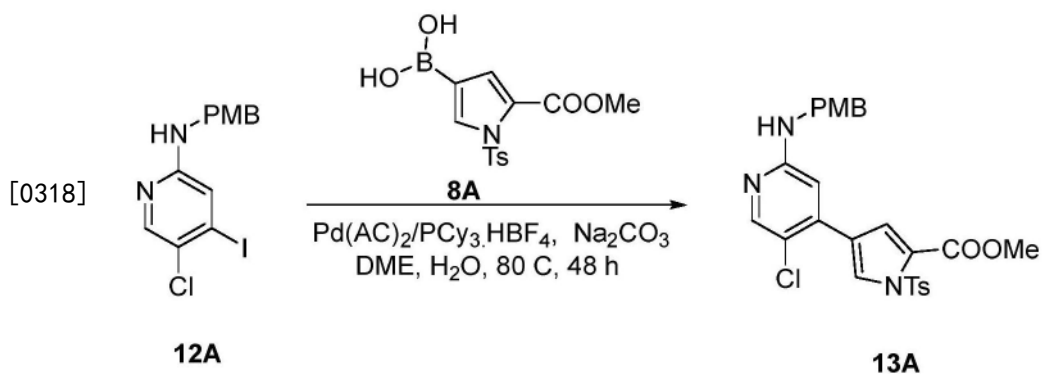
12mL) 中的溶液中, 随后加入EDCI (1.1当量, 5.94g)。使混合物的温度降低到-20至-30°C并将式19 (1.2当量, 5.84g) 和DIPEA (1.2当量0.31g) 加入反应混合物中。将混合物在0至10°C搅拌直到反应结束。将乙酸乙酯 (10V, 80mL) 和水 (4V, 32mL) 加入反应混合物中。分离各相并将水相用乙酸乙酯 (10V x 3, 80mL) 萃取。将合并的有机相依次用水 (4V x 2, 各32mL)、5%乙酸水溶液 (7V x 2)、Na₂CO₃水溶液 (7V x 2, 17重量%) 和盐水 (10V x 2) 洗涤。将硅胶 (1g/g, 8g) 加入有机溶液中并将硅胶浆搅拌2至4小时并过滤。将滤饼用乙酸乙酯 (4.5g/g, 36mL) 冲洗。将合并的滤液在真空下浓缩到1至2V并加入MTBE (1.48g/g, 11.8g)。使混合物的温度降低到0°C并搅拌2小时。将固体通过过滤进行收集并干燥以产生9.1g (式18) 作为灰白色固体。收率: 69.7%, HPLC纯度: 99.0% (215nm); HPLC手性纯度 (ee): 100.0% (254nm); LC-MS: m/z 440.1 (M+1); ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ7.99 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.15 (q, 1H), 3.85 (m, 2H)。

[0310] 使式18的化合物进一步与HCl反应以产生式18A的HCl盐。在15至25°C, 将过滤的无水乙醇 (0.26V)、过滤的甲醇 (0.02V) 和过滤的异丙醇 (0.02V) 装入玻璃烧瓶中并搅拌20至30min。然后用氯化氢气体在搅拌下在10至25°C在混合物中鼓泡。2小时以后, 将混合物取样并每2至4小时分析直到氯化氢的含量达到≥35重量%。在将温度维持在15至25°C的同时, 将过滤的无水乙醇 (9V)、过滤的甲醇 (0.5V) 和过滤的异丙醇 (0.5V) 通过直列式流体过滤器 (in-line fluid filter) 装入单独的反应器中并搅拌20至30min。然后加入式18 (1.0当量)。使混合物的温度以15至25°C/小时的速率升高到70至75°C并搅拌直到固体完全溶解。在70至75°C, 向混合物中加入晶种 (0.1重量%), 并加入无水HCl溶液。将混合物在搅拌下在70至75°C维持1至2小时。使混合物的温度以5至15°C/小时的速率降低到15至25°C并然后在搅拌下在15至25°C维持4至6小时。将混合物过滤并将滤饼用过滤的MTBE冲洗。将滤饼在氮气下在40至50°C干燥24小时以提供8.29g作为白色固体的产物 (式18A)。收率: 84.5%, HPLC纯度: 99.4% (215nm); HPLC手性纯度 (ee): 100.0% (254nm); HPLC测定纯度: 99% (215nm); 氯化物含量: 7.31%; 同位素纯度: 99.7% (CD₃), 100% (CD); LC-MS: m/z 440.2 (M+1); ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ7.99 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.11 (q, 1H), 3.88 (m, 2H)。

[0311] 实施例2

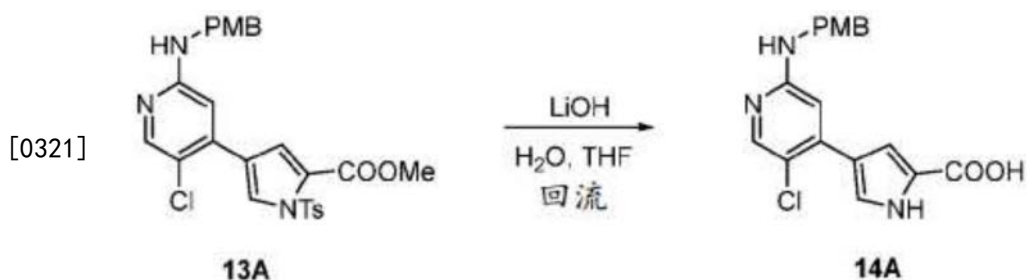
[0312] 如下制备式19:





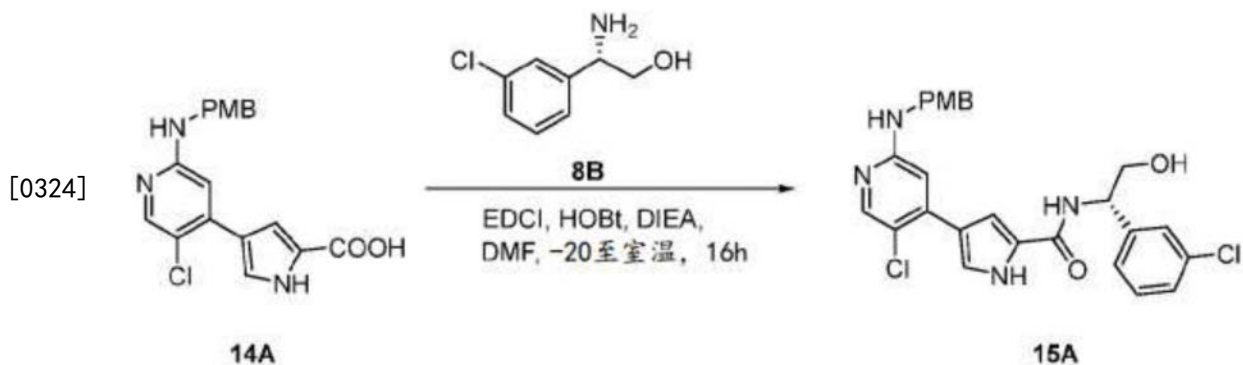
[0319] 式12A (143g, 380mmol, 1当量)、式8A (123g, 380mmol, 1.0当量)、Pd(OAc)₂ (2.56g, 11.4mmol, 0.03当量)、PCy₃.HBF₄ (5.60g, 15.2mmol, 0.04当量)、碳酸钠 (60.42g, 570mmol, 1.5当量)、DME (1500mL, 10V) 和水 (150mL, 1V)。在氮气下使反应混合物的温度升高到80°C并在80°C搅拌23小时。将额外量的式8A (32g) 加入烧瓶中并将反应混合物搅拌过夜。将混合物在硅藻土垫上过滤并将滤液收集并在减压下浓缩。将甲醇 (750mL) 加入残余物中并将浆搅拌2小时和过滤以提供180g作为灰白色固体的产物 (式13A)。收率: 89.6%, HPLC纯度: 90.5% (254nm); LC-MS: m/z 526.0 (M+1); ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.22 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95-7.97 (d, 2H), 7.48-7.50 (d, 2H), 7.24-7.26 (d, 2H), 7.14-7.17 (t, 1H), 6.86-6.88 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.41-4.42 (d, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.42 (s, 3H)。

[0320] 式14A的制备



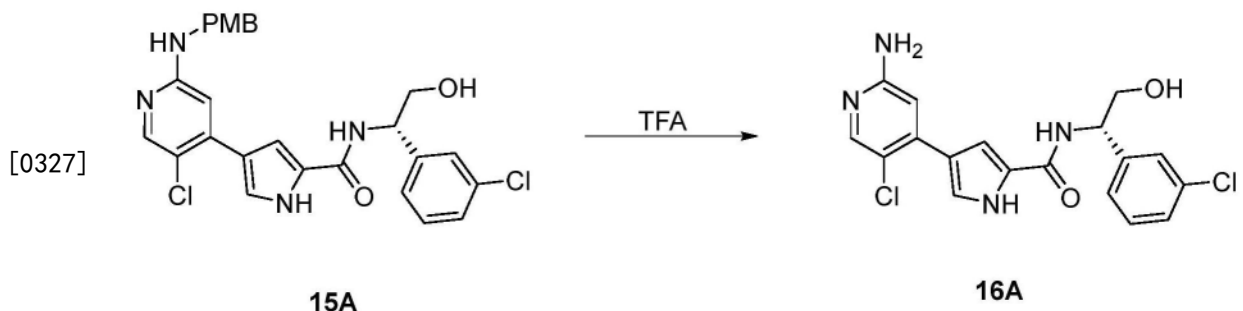
[0322] 将式13A (170g, 323mmol, 1当量)、氢氧化锂一水合物 (67.8g, 1616mmol, 5当量)、THF (1700mL, 10V) 和水 (1500mL, 8.8V) 加入烧瓶中。使混合物的温度升高到60至80°C并在该温度搅拌约60小时。使反应混合物的温度降低到20-25°C。将混合物的pH调至3。将有机层分离, 并将溶剂在减压下浓缩至约0.33V。将浆过滤并干燥以产生196g作为浅黄色固体的产物 (式14A)。将固体不经进一步纯化用在下一步中。HPLC纯度: 82.5% (254nm); LC-MS: m/z 358.1 (M+1); ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.44 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46-7.48 (d, 2H), 7.26-7.28 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.09-7.11 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.90-6.92 (d, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)。

[0323] 式15A的制备



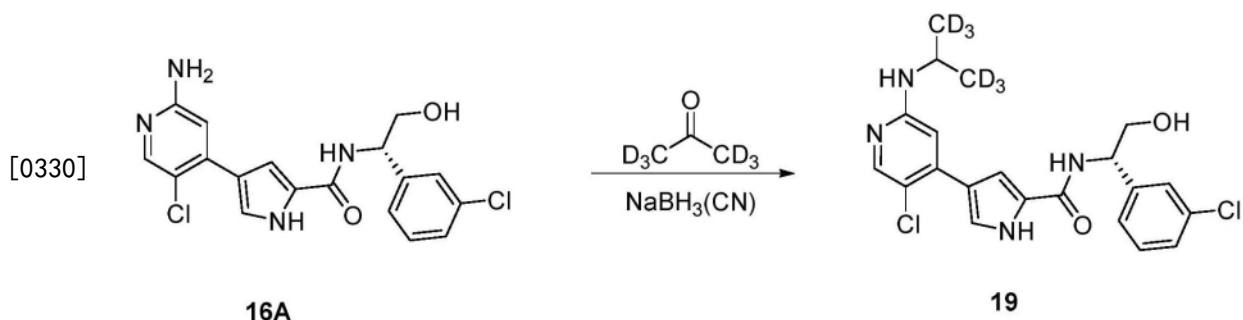
[0325] 在-10至-20℃将EDCI HCl (132g, 690mmol, 1.3当量)、HOBT (107g, 795mmol, 1.5当量)和DIEA (103g, 795mmol, 1.5当量)加入式14A (190g, 530mmol, 1当量)在干燥的DMF (1330mL)中的溶液中。将混合物搅拌20min,并然后向混合物中加入式8B的化合物 (109g, 640mmol, 1.2当量)。使反应混合物的温度升高到20至25℃并搅拌16小时。将混合物在EtOAc (1L)和水 (1L)之间分配。将水相用EtOAc (3L)萃取2次。将合并的有机层用水 (2L)、盐水 (2L)洗涤,并经硫酸镁干燥。将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以提供173g作为黄色固体的产物 (式15A)。收率 (2步): 100%; HPLC纯度: 97% (254nm); LC-MS: m/z 511.1 (M+1); ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.86 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.08-7.10 (m, 1H), 6.86-6.88 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.02 (m, 2H), 4.40-4.41 (m, 2H), 3.71 (m, 3H), 3.66-3.69 (m, 2H);

[0326] 式16A的制备



[0328] 在20至25℃将茴香醚 (25.4g, 235mmol)加入式15A (80g, 156mmol)在TFA (480mL)中的溶液中。将混合物在50℃搅拌14小时并然后将温度降低到20至25℃。将溶液在减压下浓缩。将残余物溶解在水中,并用饱和NaHCO₃水溶液将溶液调至pH8,将EtOAc (800ml, 10体积)加入水溶液中并将混合物搅拌。将固体过滤,并用EtOAc (50体积)重结晶以提供38g作为白色固体的产物 (式16A)。收率: 61.5%, HPLC纯度: 96.9% (254nm); HPLC手性纯度 (ee) 99.9%, LC-MS m/z 391.0 (M+1); ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.86 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.02 (m, 2H), 3.67 (m, 2H)。

[0329] 化合物118217 (BVD-523-D6)的制备

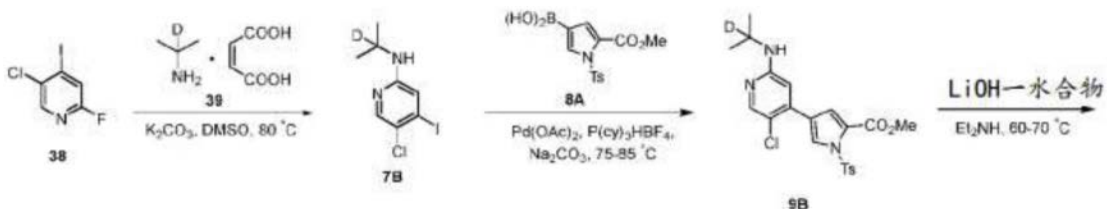


[0331] 将式16A (20g, 52.1mmol) 和丙酮-d₆ (80mL) 在缓冲液 (2000mL, NaOAc: 48g, AcOH: 68mL, MeOH: 2000mL) 中的混合物在20至25°C搅拌1小时。然后将NaBH₃(CN) (48.3g, 768mmol) 加入溶液中。将混合物在55°C搅拌18小时并然后降低到20至25°C。加入缓冲液 (400mL) 和丙酮-d₆ (30mL)。将混合物在20至25°C搅拌1小时, 并然后加入另外的NaBH₃(CN) (16g)。使混合物的温度升高到55°C并搅拌另外14小时。使混合物的温度降低到20至25°C, 并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将混合物在减压下浓缩, 并用2-MeTHF (1500mL, 75体积) 稀释。将溶液用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。将有机溶液经Na₂SO₄干燥, 过滤并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化, 并将粗制的固体重结晶 (MeOH:H₂O=2.4:1, 96ml:40ml) 以提供14.14g作为白色固体的终产物 (式19)。收率: 63%, HPLC纯度: 98.2% (254nm); HPLC手性纯度 (ee): 99.9%; LC-MS: m/z 439.1 (M+1); ¹H-NMR: (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.87 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.44-7.29 (m, 6H), 6.59 (s, 1H), 6.40-6.39 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.69-3.67 (m, 2H)。

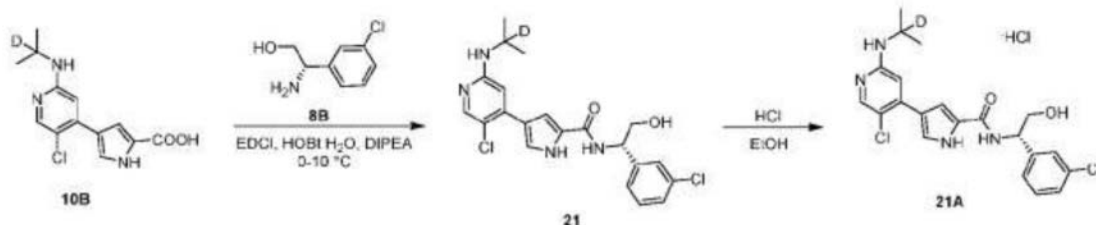
[0332] 将式19的化合物进一步与HCl反应以产生式19A的HCl盐形式。在15至25°C, 将过滤的无水乙醇 (145g, 0.26V)、过滤的甲醇 (8.1g, 0.02V) 和过滤的异丙醇 (8.1g, 0.02V) 装入20L玻璃烧瓶中并搅拌20至30min。然后在搅拌下在10至25°C用氯化氢气体在混合物中鼓泡。2小时以后, 将混合物取样并每2至4小时分析直到氯化氢的含量达到≥35重量%。在将温度维持在15至25°C的同时, 将过滤的无水乙醇 (4292g, 9V)、过滤的甲醇 (232g, 0.5V) 和过滤的异丙醇 (232g, 0.5V) 通过直列式流体过滤器装入单独的20L反应器中并搅拌20至30min。然后加入式19 (580g, 1.0当量)。使混合物的温度以15至25°C/小时的速率升高到70和75°C并搅拌直到固体完全溶解。在70至75°C, 向混合物中加入晶种 (0.58g, 0.1重量%), 并然后加入无水HCl溶液 (141g)。将混合物在搅拌下在70至75°C维持1至2小时。使混合物的温度以5至15°C/小时的速率降低到15至25°C并然后在搅拌下在15至25°C维持4至6小时。将混合物过滤并将滤饼用过滤的MTBE冲洗20至30min。将滤饼在氮气下在40至50°C干燥24小时以提供12.9g作为白色固体的产物 (式19A)。收率: 84.5%, HPLC纯度: 99.4% (215nm); HPLC手性纯度 (ee): 100.0% (254nm); HPLC测定纯度: 98.3% (215nm); 氯化物含量: 7.2%; 同位素纯度: 97.9%; LC-MS: m/z 439.2 (M+1); ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.10 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.05 (q, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.73-3.69 (m, 2H)。

[0333] 实施例3

[0334] 如下制备式21:



[0335]

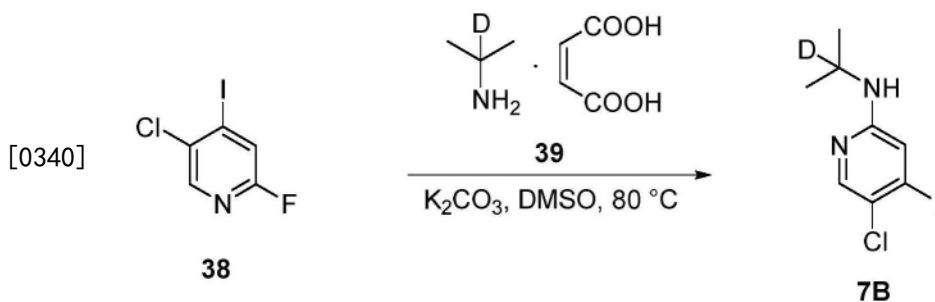


[0336] 式39的制备:



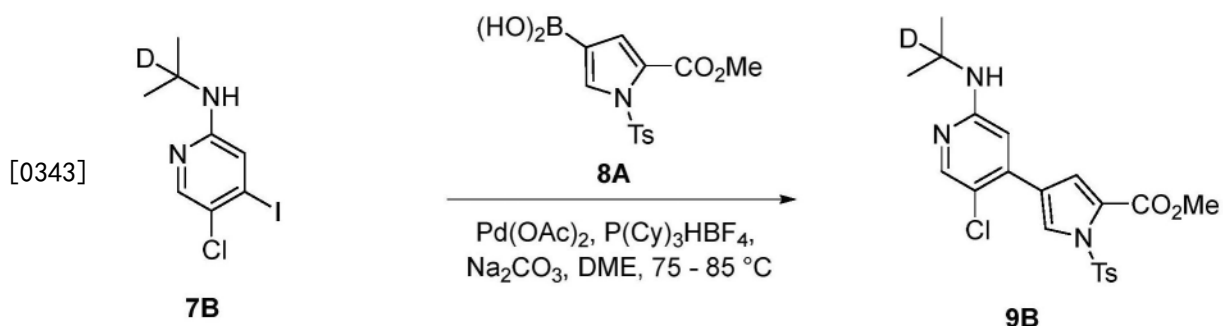
[0338] 在50至55°C将丙烷-2-酮肟(1.0当量)在THF中的溶液加入LiAlD₄(1.5当量)在THF(16.7V)中的悬浮液中。将混合物在60-65°C搅拌12小时。将温度降低到0至10°C并通过加入硫酸钠(0.5当量)淬灭。将混合物搅拌1小时并过滤。将滤饼用THF(5V)冲洗。将滤液转移至烧瓶并在15至30°C加入马来酸(1.0当量)。将混合物在20至25°C搅拌2小时,并在0至10°C的温度搅拌另外2小时。将浆过滤并将滤饼用THF(1V)洗涤。将固体在氮气下干燥以提供1.95kg作为灰白色固体的产物(式39)。收率:39.0%,化学纯度:98.2%;同位素纯度:99%;¹H-NMR(400MHz, D₂O): δ6.22(s, 2H), 1.18(s, 6H)。

[0339] 式7B的制备:



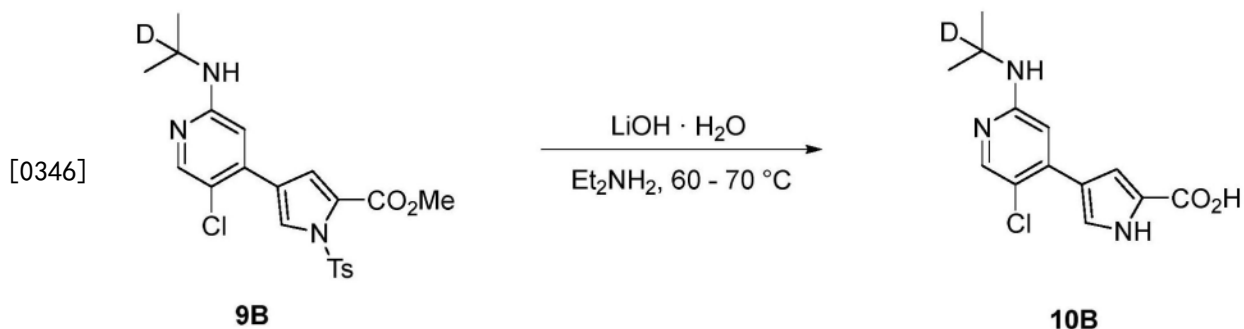
[0341] 在15至30°C将式39(3.0当量)和K₂CO₃(4.5当量)加入式38(1.0当量)在DMSO(20V)中的悬浮液中。使混合物的温度升高到75至85°C并搅拌24小时。使混合物的温度降低到15-25°C并加入水(36V)。将产物用EtOAc(6V x 3)萃取并合并有机相。将合并的有机相用水(10V x 2)和NaCl水溶液(10V x 1)洗涤。将溶液在减压下浓缩至2V并向混合物中加入正庚烷(5V)。将庚烷混合物在减压下浓缩至2V并将该过程重复2次。将(N-庚烷(1V)加入浓缩的残余物中并在15至25°C搅拌4小时。将混合物过滤并将滤饼在20至30°C在氮气下干燥12小时以产生640g作为灰白色固体的产物(式7B)。收率:69.0%, HPLC纯度:98.9%(215nm); HPLC测定纯度:97.3%(215nm); 同位素纯度:98%;¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.01(s, 1H), 6.88(s, 1H), 1.22(s, 6H)。

[0342] 式9B的制备:



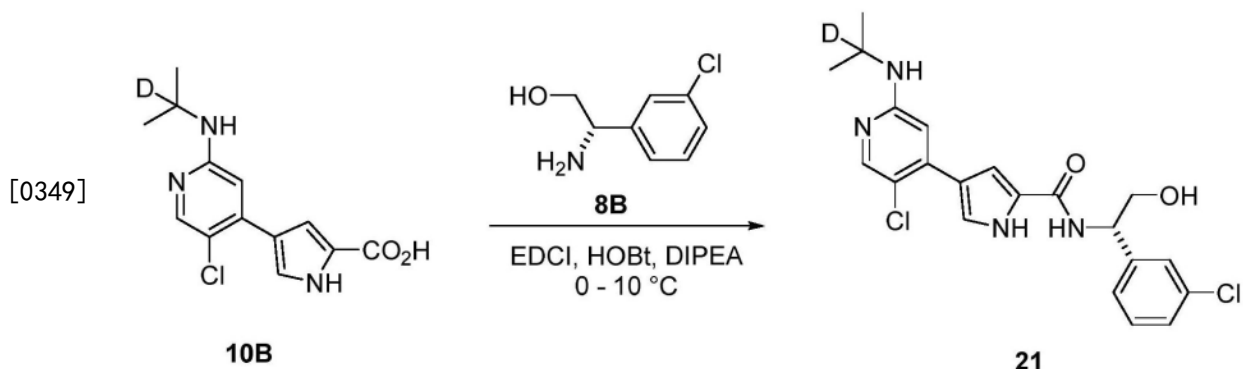
[0344] 在20至30℃将净化水(1V)和无水碳酸钠(1.5当量)加入式7B(1.0当量)和式8A(1.1当量)在乙二醇二甲基醚(8V)中的溶液中。将混合物用氮气脱气30min。在氮气保护下向混合物中加入Pd(OAc)₂(0.02当量)和P(cy)₃HBF₄(0.05当量)。加入以后,将混合物抽真空并用氮气填充。将该过程重复10次。使混合物的温度升高到75至85℃并搅拌4小时。使反应混合物的温度降低到25-35℃并过滤。将滤饼用THF(1.3V x 2)冲洗。将滤液合并并在减压下浓缩至1V。在15至25℃向混合物中加入MeOH(1.3体积)并在15至25℃搅拌2小时。将浆过滤并将滤饼用甲醇(1V x 2)冲洗。在15至25℃将固体在EtOAc:己烷的混合物(1:6.5, 5.6V)中重新浆化2小时。将浆过滤并将滤饼用己烷(1V)冲洗并在氮气下干燥8小时以产生351g作为浅黄色固体的产物(式9B)。收率:85.0%, HPLC纯度:96.5%(215nm); HPLC测定纯度:95.1%(215nm); 同位素纯度:98%; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.15(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.93-7.95(m, 2H), 7.34-7.36(m, 3H), 6.40(s, 1H), 3.77(s, 3H), 2.44(s, 3H), 1.24(s, 6H)。

[0345] 式10B的制备:



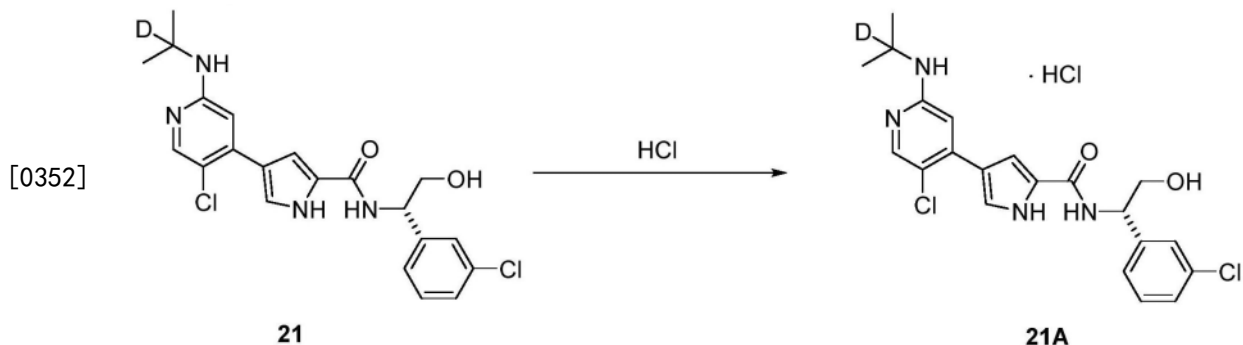
[0347] 在15至30℃将LiOH的水溶液(5.0当量, 7重量%)加入式9B(1.0当量)在THF(5V)中的溶液中。然后向混合物中加入Et₂NH(2.0当量)并将混合物在60至70℃搅拌30小时。使混合物的温度降低到20至25℃。在15至25℃向混合物中加入MTBE(5V)并搅拌30min。分离各相,并抛弃有机相。用6N HCl在1至2之间调节水相的pH。在15至25℃,向混合物中加入碳酸钠水溶液以在9至10之间调节pH来溶解固体。用6N HCl将溶液的pH调至6.2。将混合物过滤并将滤饼在水(10V)中重新浆化并搅拌2小时。将浆过滤并在55至65℃干燥40小时。在20至25℃将固体用MTBE(6V)浆化2小时并过滤。将滤饼干燥以产生138g作为灰白色固体的产物(式10B)。收率:65.0%, HPLC纯度:98.3%(215nm); HPLC测定纯度:89.4%(215nm); 同位素纯度:99%; ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.97(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.13(s, 1H), 6.62(s, 1H), 1.13(s, 6H)。

[0348] 式21的制备



[0350] 在-10至-20℃将HOBT(1.2当量)和EDCI(1.1当量)加入式10B(1.0当量)在DMF(10V)中的溶液中。使混合物的温度降低到-20至-30℃。然后加入式8B(1.05当量)和DIPEA(1.2当量)。将混合物在0至10℃搅拌8小时。将反应混合物用乙酸乙酯(9V)和水(4V)稀释。分离各相,并将水相用乙酸乙酯(9V x 3)萃取。将有机相合并并依次用水(4V x 2)、5% HOAc(7V x 2)、Na₂CO₃水溶液(7V x 2, 17重量%)和盐水(10V x 2)洗涤。将硅胶(1g/g)加入有机相中并在15至30℃搅拌4小时,然后过滤。将滤饼用乙酸乙酯(4.5V)冲洗。将合并的滤液在减压下浓缩至2V。向混合物中加入MTBE(2V)。将混合物冷却到0℃至10℃并搅拌1小时。将混合物过滤并将固体干燥以产生181g作为黄色固体的产物(式21)。收率:69.0%, HPLC纯度:99.6%(215nm); HPLC手性纯度(ee):100.0%(254nm); HPLC测定纯度:99.0%(215nm); 同位素纯度:99%; ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.98(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.38(m, 4H), 7.31(m, 1H), 6.61(s, 1H), 5.08(q, 1H), 3.69(m, 2H), 1.13(s, 6H)。

[0351] 式21A的制备



[0353] 在15至25℃,将过滤的无水乙醇(145g, 0.26V)、过滤的甲醇(8.1g, 0.02V)和过滤的异丙醇(8.1g, 0.02V)装入烧瓶中并搅拌20至30min。然后用氯化氢气体在搅拌下在10至25℃在混合物中鼓泡。2小时以后,将混合物取样并每2至4小时分析直到氯化氢的含量达到≥35重量%。在将温度维持在15至25℃的同时,将过滤的无水乙醇(4292g, 9V)、过滤的甲醇(232g, 0.5V)和过滤的异丙醇(232g, 0.5V)通过直列式流体过滤器装入单独的20L反应器中并搅拌20至30min。然后加入式21(580g, 1.0当量)。使混合物的温度以15至25℃/小时的速率升高到70和75℃并搅拌直到固体完全溶解。在70至75℃,向混合物中加入晶种(0.58g, 0.1重量%),并然后加入无水HCl溶液(141g)。将混合物在搅拌下在70至75℃维持1至2小时。使混合物的温度以5至15℃/小时的速率降低到15至25℃并然后在搅拌下在15至25℃维持4至6小时。将混合物过滤并将滤饼用过滤的MTBE冲洗20至30min。将滤饼在氮气下在40至50℃干燥24小时以提供580g作为白色固体的产物(式21A)。收率:92.0%, HPLC纯度:99.9%

(215nm);HPLC手性纯度(ee):100.0%(254nm);HPLC测定纯度:99%(215nm);氯化物含量:7.6%;同位素纯度:99%;¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.32(s,1H),8.78(d,1H),8.50(s,1H),8.11(s,1H),7.64(s,1H),7.57(s,1H),7.46(s,1H),7.37(m,2H),7.31(m,1H),7.11(s,1H),5.05(q,1H),3.70(m,2H),1.22(s,6H)。

[0354] 实施例4

[0355] 优立替尼的氘化类似物的表征数据

[0356] 作用机理(MOA)细胞测定-A375细胞增殖、pERK/ERK和pRSK/RSK分析:

[0357] A375增殖测定的结果:

[0358] 表2

	化合物	IC ₅₀ (μ M)
[0359]	优立替尼	0.25
	式 18 (D7)	0.30
[0360]	式 21 (D1)	0.31

[0361] 简而言之,将A375细胞以10,000个细胞/孔铺板在三个96孔平板中。将平板在37°C温育过夜并允许恢复。将细胞用150 μ L的DPBS洗涤,并向每个孔中添加90 μ L新鲜培养基。然后将细胞用所选化合物的剂量应答处理。将化合物从储存浓度(在DMSO中10mM)稀释。在DMSO中制备系列稀释液,每种化合物产生共8种不同的浓度。在添加化合物时,使用Cell TiterGlo分析对照平板以设定增殖基线。允许化合物处理过的细胞在37°C/5% CO₂下生长72小时,然后根据试剂盒方案使用Cell TiterGlo进行分析。

[0362] A375 pERK/ERK剂量应答研究:

[0363] 表3

	化合物	IC ₅₀ (μ M)
[0364]	优立替尼	0.058
	式 18 (D7)	0.070
	式 21 (D1)	0.064

[0365] 简而言之,将A375细胞以30,000个细胞/孔铺板在2x 96孔平板中,允许恢复过夜,第二天洗涤并喂入新鲜培养基,然后用所选化合物的剂量应答处理。在37°C/5% CO₂下用化合物进行确定的预处理时间后,抽吸培养基,并用冷的完全MESO Scale Discovery (MSD)裂解缓冲液裂解细胞。使用MESO Scale Discover Phospho (Thr202/Tyr204;Thr185/Tyr187)/Total ERK1/2试剂盒测量pERK和总ERK1/2水平。在该试剂盒中提供了方案和所有试剂。将所有孔用150 μ l封闭溶液封闭一小时。每孔加入25ml细胞裂解物和25ml裂解缓冲液,并在4°C温育过夜。温育过夜后,将孔用Tris洗涤缓冲液洗涤三次,然后每孔加入25ml的1X检测抗体,并在剧烈摇动下在室温温育一小时。然后将所有孔用Tris洗涤缓冲液洗涤三次,然后每孔添加150 μ l的1X读取缓冲液,并使用MSD Sector Imager读取平板。将数据计算为磷酸化ERK1/2与总ERK1/2的比率,以便对样品进行归一化。

[0366] A375 pRSK/RSK剂量应答研究

[0367] 表4

	化合物	IC ₅₀ (μM)
[0368]	优立替尼	0.037
	式 18 (D7)	0.040
	式 21 (D1)	0.037

[0369] 简而言之,将A375细胞以30,000个细胞/孔铺板在2x 96孔平板中,允许恢复过夜,第二天洗涤并喂入新鲜培养基,然后用所选化合物的剂量应答处理。在37°C/5% CO₂下用化合物进行确定的预处理后,抽吸培养基,并用冷的完全MSD裂解缓冲液裂解细胞。根据各自的试剂盒方案,使用CST/PathScan pRSK和总RSK ELISAS分析pRSK和总RSK。按照试剂盒方案,将所有样品进行分析,其中在pRSK中为90%的剩余样品,且在总RSK ELISA中10%的剩余样品。

[0370] 优立替尼、式18、式19和式21在人肝微粒体 (HLM) 中的半衰期测定:

[0371] 表5

在人肝微粒体中测量的半衰期 t _{1/2} (min)值							
化合物 ID	重复 1	重复 2	重复 3	重复 4	重复 5	重复 6	平均值±SD (相对于优立替尼的%变化)
[0372] 优立替尼	49.2	51.2	50.3	46.2	48.5	48.1	48.9±1.8
式 21	60.9	75.8	64.4	61.5	59.5	60.8	63.8±6.1 (+30%)
式 19	43.4	45.2	46.1	44.9	47.8	44.9	45.4±1.5 (-7%)
式 18	59.2	58.7	60.6	55.8	57.5	62.0	59.0±2.2 (+21%)

[0373] 从商业来源得到来自一组10个供体的人微粒体。向在磷酸钾缓冲液中制备的微粒体中分别掺入优立替尼、式18、式19和式21,重复6次,最终浓度为1μM。使用NADPH启动实验;还平行地运行了减去NADPH(减去辅因子)的对照,以检测人肝微粒体稳定性。在掺入试验物质后,将微粒体重复放入37°C培养箱中,时间过程如下:0、5、10、15、20、30、45和60分钟。用含有内部标准品(甲苯磺丁脲)的冰冷乙腈组成的蛋白沉淀淬灭剂提取样品。分析样品的优立替尼、式18、式19和式21。通过用于确定清除速率(ke)的剩余百分比的自然对数相对于时间的关系线的斜率(the natural log of the slope of the line from the%remaining vs time)并使用下面描述的公式来表征优立替尼、式18、式19和式21的半衰期。

[0374]
$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\text{Ln}(0.5)}{k_e} = \text{minutes}$$

[0375] k_e (清除速率): \ln (剩余百分比)相对于时间(分钟)的关系线的斜率(the slope of $\ln(\text{percent remaining})$ vs time(in minutes))

[0376] 用每种母体试验物质同时监测N-脱烷基、异丙基羟基、醛、吡啶N-氧化物和羧酸代谢物的形成。基于形成的代谢物的峰面积和同一时间点的试验物质峰面积,计算N-脱烷基(M2)、异丙基羟基(M3)、N-氧化物(M6)和羧酸(M7)代谢物的代谢物形成百分比值。

[0377] $\% \text{形成} = [(\text{PA}_{\text{代谢物}}) / (\text{PA}_{\text{p0}})] \times 100$

[0378] $\text{PA}_{\text{代谢物}}$: 在给定时间点的代谢物的峰面积比

[0379] PA_{p0} : 在时间零点的试验物质的峰面积比

[0380] 表5表明,式21在测定中的半衰期比优立替尼长30%,式18的半衰期比优立替尼长21%,而式19的半衰期比优立替尼短7%。

[0381] 与人肝微粒体一起温育后形成的代谢物的观察平均百分比:

[0382] 表6

在人肝微粒体中温育后代代谢物的观察百分比 (在 60 min 的平均值 \pm SD)				
化合物 ID	式 34 M2	式 35 M3	式 37 M6	式 36 M7
优立替尼	16.5 \pm 3.1	3.83 \pm 0.69	11.2 \pm 1.4	0.189 \pm 0.054
式 21	7.78 \pm 0.60	2.88 \pm 0.52	10.3 \pm 0.2	0.239 \pm 0.041
式 19	14.0 \pm 2.4	0.00 \pm 0.00	10.4 \pm 1.1	0.00 \pm 0.00
式 18	5.11 \pm 0.47	0.00 \pm 0.00	17.8 \pm 1.8	0.00 \pm 0.00

[0385] 表6表明,在测定中,与优立替尼相比,式21(D1)使M2的形成减少了53%,使M3的形成减少了25%,使M6的形成减少了8%,并使M7的形成增加了26%。在测定中,与优立替尼相比,式19(D6)使M2的形成减少了15%,使M3的形成减少了100%,使M6的形成减少了7%,并使M7的形成减少了100%。在测定中,与优立替尼相比,式18使M2的形成减少了69%,使M3的形成减少了100%,使M6的形成增加了59%,并使M7的形成减少了100%。

[0386] 实施例化合物式18、19和21在大鼠中的药代动力学和代谢物形成的评价:

[0387] 通过经口管饲法(P0)给大鼠给药优立替尼、式18A、19A和21A,每天两次(间隔12小时, \pm 30分钟),连续五天(10剂/动物)。将每种化合物以12.5mg/kg的剂量施用给6只大鼠(3只雄性/3只雌性,N=6只大鼠/化合物)。将每种化合物在1%(w/v)羧甲基纤维素(CMC)水溶液中配制,浓度为1.25mg/mL。在第5天第二剂(下午)以后,在给药后大约0.5、1、2、4、6、8和12小时从每只大鼠采集血液样品。将血液样品离心以获得血浆。使用建立的LC-MS/MS方法分析血浆样品中给药的化合物和选定代谢物的浓度。每种化合物的定量下限为1.00ng/mL。表7显示了每种化合物的大鼠半衰期值(使用WinNonlin软件通过非房室分析确定),并且表8显示了使用线性梯形法则计算的每种给药的化合物和选定的代谢物从时间0到12小时的

曲线下面积 (AUC₀₋₁₂)。

[0388] 表7

在大鼠血浆中测量的半衰期 t _{1/2} (小时)值		
给药的化合物		t _{1/2} (小时)
[0389] 优立替尼	平均值	3.67
	SD	1.44
	CV%	39.3
式 21A - D1	平均值	3.81 (+4% ^a)
	SD	1.27
	CV%	33.3
[0390] 式 19A - D6	平均值	4.00 (+9% ^a)
	SD	1.18
	CV%	29.4
式 18A - D7	平均值	4.18 (+14% ^a)
	SD	0.813
	CV%	19.4

[0391] ^a相对于优立替尼的变化百分比

[0392] 表7表明,式21A (D1) 的平均半衰期比优立替尼长4%,式19A (D6) 的平均半衰期比优立替尼长9%,并且式18A (D7) 的平均半衰期比优立替尼长14%。

[0393] 表8

母体和有关代谢物在大鼠血浆中的 AUC ₀₋₁₂ (μg*小时/mL)					
给药的化合物		母体	M3	M2	M6
[0394] 优立替尼	平均值	173.0	0.725	17.8	0.203
	SD	43.1	0.147	7.38	0.124
	CV%	24.8	20.2	41.4	61.1
式 21A - D1	平均值	193.0 (+12% ^a)	0.784 (+8% ^a)	14.7 (-17% ^a)	0.217 (+7% ^a)
	SD	64.5	0.209	6.15	0.127

	CV%	33.4	26.7	42.0	58.5
式 19A - D6	平均值	199.0	0.113	14.7	0.132
		(+15% ^a)	(-84% ^a)	(-17% ^a)	(-35%)
	SD	80.5	0.0433	7.16	0.0633
[0395]	CV%	40.4	38.3	48.6	47.8
式 18A - D7	平均值	228.0	0.179	17.1	0.254
		(+32% ^a)	(-75% ^a)	(-4% ^a)	(+25% ^a)
	SD	87.6	0.0802	8.71	0.104
	CV%	38.5	44.8	51.0	41.0

[0396] ^a相对于优立替尼的变化百分比

[0397] 细胞色素P450代谢酶的抑制和诱导的评价：

[0398] 体外CYP抑制研究：

[0399] 设计本研究来评价四种试验物质以直接和时间依赖性的方式抑制人肝微粒体中的主要CYP酶(即,CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6和CYP3A4/5)的能力。使用七种原型CYP底物的混合物进行温育,以确定每种试验物质抑制伴随地施用的药物的代谢的潜力。为本研究使用了200个人肝微粒体样品的混合性别池。在大约37°C在200μL温育混合物(pH 7.4)中进行温育,所述温育混合物含有水、磷酸钾缓冲液(50mM)、MgCl₂(3mM)、EDTA(1mM)、NADPH再生系统(NADP[1mM]、葡萄糖6-磷酸[5mM]、葡萄糖6-磷酸脱氢酶[1单位/mL])和如表9所示的最终浓度的探针底物(即七种底物混合物)。通过添加NADPH-再生系统启动反应,并在约5分钟时通过添加在终止试剂乙腈中混合的内部标准品自动终止反应。将样品在10°C以920×g离心10分钟。通过LC-MS/MS分析上清液级分。为了检查其作为CYP酶的时间依赖性抑制剂的能力,将每种试验物质(在用于评价直接抑制的相同浓度(即0、0.02、0.06、0.2、0.6、2、6、20μM))在37±2°C与NADPH强化的人肝微粒体预温育约30分钟。通过添加NADPH-再生系统开始预温育。30min以后,通过添加探针底物混合物开始探针底物温育。终止温育,并通过LC-MS/MS分析样品。当观察到抑制时,利用Levenberg-Marquardt算法使用LIMS处理数据以确定IC₅₀值,以执行数据与下述4-参数S形-逻辑IC₅₀方程的非线性回归拟合：

$$[0400] \quad Y = \text{Min} + \frac{(\text{Max} - \text{Min})}{(1 + (\text{浓度}/\text{IC}_{50})^{\text{斜率}})}$$

[0401] 当利用对照值的百分比时,将最小值(Min)设置为零,并将最大值(Max)设置为100(或其它值,视情况而定)。仅当IC₅₀值位于所研究的抑制剂的浓度范围内时,LIMS才会计算IC₅₀值。因此,当IC₅₀值落在所研究的浓度范围之外时,将IC₅₀值报告为大于所评价的试验物质的最高浓度。

[0402] 表9

在人肝微粒体中测量的细胞色素 P450 酶的 IC₅₀ (μM)值

	CYP1A2		CYP2B6		CYP2C19		CYP2C8		CYP2C9		CYP2D6		CYP3A4/ 5	
	底物浓度 (μM)		底物浓度 (μM)		底物浓度 (μM)		底物浓度 (μM)		底物浓度 (μM)		底物浓度 (μM)		底物浓度 (μM)	
	(90)		(90)		(60)		(5)		(12)		(10)		(3)	
[0403] 预温育时间 (min)	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30
优立替尼	>20	13	11	16	8.5	9.2	8.5	9.2	3.1	3.4	>20	18	>20	14
式 21A - D1	>20	>20	17	19	19	19	19	19	3.4	4.4	>20	>20	>20	17
式 19 - D6	>20	19	14	16	10	12	10	12	3.1	4.3	20	>20	>20	13
式 18 - D7	>20	17	12	16	9.6	11	9.6	11	3.5	3.9	>20	19	>20	14

[0404] 体外CYP诱导研究:

[0405] 设计本研究来评价四种试验物质 (BVD-523优立替尼、式18、式21A和式19) 的诱导培养的人肝细胞中主要CYP酶 (即CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4) 的mRNA表达的能力。在本研究中处理了从不可移植的人肝脏分离的经过特征化的冷冻保存的人肝细胞的单一制品。将每种培养物的三个孔在48孔平板中用补充的MCM (37±2°C) 处理, 所述MCM含有0.1% v/v DMSO (溶剂对照)、每种试验物质的三种浓度之一 (1、10和20μM) 或阳性对照CYP酶诱导物奥美拉唑 (50μM)、苯巴比妥 (1000μM) 或利福平 (20μM)。将培养物在控湿培养室 (37±2°C, 95%相对湿度, 95/5%空气/CO₂) 中温育。在处理约24小时, 将肝细胞在含有β-巯基乙醇 (100:1) 的缓冲液RLT试剂中裂解。抽吸培养基, 并将缓冲液RLT添加至每个孔中。通过反复抽吸和摇动来制备细胞裂解物。使用RNeasy Mini Kit分离总RNA。通过在平板读数器上测量在260和280nm处的吸光度来确定RNA质量和浓度。使用RT Master Mix从RNA制备单链cDNA。RT Master Mix包含10X RT缓冲液、25X脱氧NTP、10X随机引物、RNA酶抑制剂 (20U/μL)、MultiScribe反转录酶 (50U/μL) 和无RNA酶的水。将RT Master Mix加入每个RNA样品中以完成反应的组分。在分析中包括无模板对照 (NTC)。对于NTC反应, 添加无RNA酶的水来代替RNA样品。将制备的cDNA样品储存在-20±5°C, 然后通过qRT-PCR进行分析。一式四份地进行每个PCR。为每个基因表达测定制备引物混合物。典型的引物混合物含有TaqMan Fast Advanced Master Mix (1X)、基因表达测定 (1X, 900nM正向引物和反向引物) 和无RNA酶的水。通过将引物混合物加入cDNA中来制备反应混合物。一定百分比的样品 (不小于10%) 包括NAC (无扩增对照) 样品。NAC样品是未经逆转录的RNA样品, 并用于表明mRNA (而不是基因组DNA) 是PCR的荧光信号的来源。在PCR序列检测系统上分析反应。通过ΔΔC_t方法确定目标cDNA相对于对照cDNA (GAPDH) 的相对数量。相对定量测量在试验样品中的mRNA表达相对于对照样品 (例如, DMSO) 中的mRNA表达的变化。该方法假设靶标扩增的效率和内源对照扩增的效率大致相等。

[0406] 使用高达20μM的优立替尼、式18、式21A和式19的处理导致分别高达6.63倍、7.56倍、8.51倍和12.1倍变化的CYP1A2 mRNA表达增加。值得注意的是, 对于优立替尼、式21A和

式19,在10 μ M观察到最大倍数变化,随后分别下降至6.42倍、4.00倍和9.52倍变化。使用高达20 μ M的优立替尼、式18、式21A和式19的处理导致CYP2B6 mRNA表达的浓度依赖性增加,分别高达2.43倍、2.54倍、2.22倍和2.44倍变化。使用高达20 μ M的优立替尼、式18、式21A和式19的处理导致CYP3A4 mRNA表达的浓度依赖性增加,分别高达8.26倍、7.06倍、6.86倍和11.7倍变化。结果总结于下表10中。

[0407] 表10

在培养的人肝细胞中细胞色素 P450 酶的 mRNA 表达的倍数变化									
治疗组	CYP1A2			CYP2B6			CYP3A4		
	1 μ M	10 μ M	20 μ M	1 μ M	10 μ M	20 μ M	1 μ M	10 μ M	20 μ M
[0408] 优立替尼	3.73	6.63	6.42	1.25	1.99	2.43	1.52	6.84	8.26
式 21A - D1	2.22	8.51	4.00	1.08	2.04	2.22	1.39	5.29	6.86
式 19 - D6	3.57	12.1	9.52	1.47	2.10	2.44	2.06	9.42	11.7
式 18 - D7	3.02	5.94	7.56	1.36	1.90	2.54	1.83	5.39	7.06

[0409] 引用的文件:

[0410] Kempf,D.等人.Antimicrobial Agents and Chemotherapy,41(3),第654页(1997);

[0411] Wang,L.等人.Clinical Pharmacology and Therapeutics,56(6Pt.1),第659页(1994);

[0412] Blake,M.等人.J.Pharm.Sci.,64,第367页(1975);

[0413] Foster,A.Adv Drug Res.,14,第1页(1985);

[0414] Kushner,D.等人.Can.J.Physiol.Pharmacol.,第79页(1999);

[0415] Fisher M.等人.Curt.Opin Drug Discov.Devel.,9,第101页(2006);

[0416] Fukuto,J.等人.J.Med.Chem.,34(9),第2871页(1991);

[0417] Harbeson,L.and Tung.R.Medchem News,2,第8页(2014);

[0418] Scott L.Harbeson and Roger D.Tung,Deuterium in Drug Discovery and Development,46annual report in medicinal chemistry,403-417(2011);

[0419] Miwa.G.,Lu,A.,Kinetic Isotope Effects and`Metabolic Switching`in Cytochrome P450-Catalyzed Reactions,7Bioessays,215-19(1987);

[0420] Allan B.Foster,“Deuterium Isotope Effects in the Metabolism of Drugs and Xenobiotics:Implications for Drug Design”,Advances in Drug Research,(14),1-40(1985)

[0421] Shao等人,“Derivatives of Tramadol for Increased Duration of Effect”,Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,(16),691-94(2006);

[0422] Bin Yu等人,“Pharmacokinetics and metabolism of ulixertinib in rat by liquid chromatography combined with electrospray ionization tandem mass spectrometry,”Separation Science,第43卷,第7期,第1275-1283页(2020);

[0423] “The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Interaction”Richard Silverman,published by Academic Press(1992);

[0424] Remington’s Pharmaceutical Sciences,第16版,E.W.Martin(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1980.

[0425] 在本申请中引用的所有文件特此通过引用并入,如同在本文中全文引用一样。

[0426] 尽管本文已经描述了本发明的示例性实施方案,但应当理解,本发明不限于所描述的那些,并且本领域普通技术人员可以做出各种其它改变或修改,而不脱离本发明的范围或精神。