



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103509008 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 15

(21) 申请号 201210326710. 4

A61K 31/4545(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 09. 05

A61P 35/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 17/06(2006. 01)

61/663, 221 2012. 06. 22 US

A61P 13/08(2006. 01)

61/680, 885 2012. 08. 08 US

(71) 申请人 康瑟特制药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 包米克·潘迪亚 克雷格·E·马斯

艾安·罗伯托·西尔弗曼 罗格·通

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 李丙林 张英

(51) Int. Cl.

C07D 401/14(2006. 01)

权利要求书4页 说明书34页 附图2页

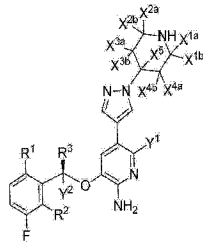
(54) 发明名称

吡唑取代的氨基-杂芳基化合物的衍生物

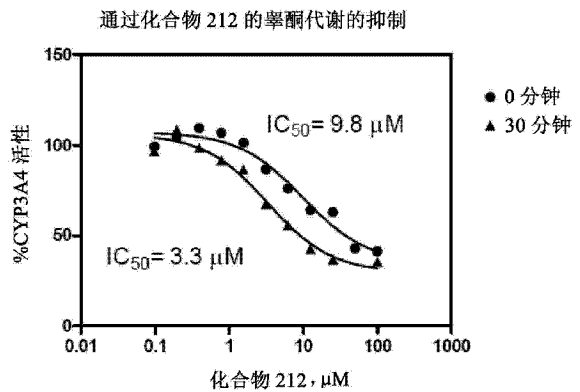
(57) 摘要

本发明涉及以下化学式 I 的吡唑取代的氨基-杂芳基化合物和其药用盐。本发明还提供了包含本发明的化合物的组合物,以及这样的组合物在治疗疾病或病症的方法中的应用,该疾病和病症是通过给予间变性淋巴瘤激酶(ALK)的抑制

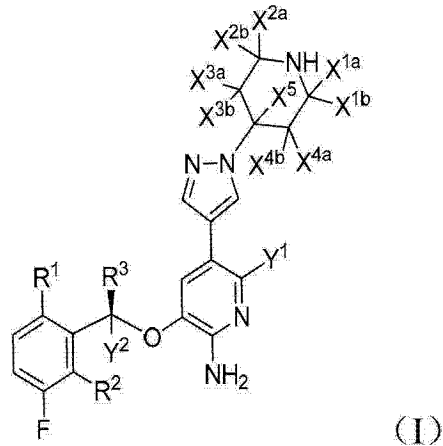
剂而有益地治疗的。



(I)



1. 一种化学式 I 的化合物或其药用盐：



其中：

R^1 和 R^2 各自独立地选自 Cl、 CH_3 和 CD_3 ；

R^3 是 CH_3 或 CD_3 ；

X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 、 X^{2b} 、 X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 、 X^{4b} 、和 X^5 各自独立地选自氢和氘；

Y^1 是氢或氘；以及

Y^2 是氢或氘；

条件是当 R^1 和 R^2 各自独立地选自 Cl 和 CH_3 ， X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 、 X^{2b} 、 X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 、 X^{4b} 、和 X^5 中的每一个是氢，并且 Y^1 和 Y^2 中的每一个是氢时，则 R^3 是 CD_3 。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中， X^{1a} 和 X^{1b} 是相同的； X^{2a} 和 X^{2b} 是相同的； X^{3a} 和 X^{3b} 是相同的； X^{4a} 和 X^{4b} 是相同的；并且 R^1 和 R^2 独立地选自 Cl 和 CD_3 。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物，其中， X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 和 X^{2b} 是相同的；并且 X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 和 X^{4b} 是相同的。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物，其中， R^1 和 R^2 是相同的。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物，其中，每一个 X^1 、每一个 X^2 、每一个 X^3 以及每一个 X^4 是氢。

6. 根据权利要求 4 所述的化合物，其中，每一个 X^1 、每一个 X^2 、每一个 X^3 以及每一个 X^4 是氘。

7. 根据权利要求 4 所述的化合物，其中，每一个 X^1 和每一个 X^2 是氢；并且每一个 X^3 和每一个 X^4 是氘。

8. 根据权利要求 4 所述的化合物，其中，每一个 X^1 和每一个 X^2 是氘；并且每一个 X^3 和每一个 X^4 是氢。

9. 根据权利要求 5-8 中任一项所述的化合物，其中 X^5 是氢， Y^1 是氢，并且 Y^2 是氢。

10. 根据权利要求 5-8 中任一项所述的化合物，其中 X^5 是氢， Y^1 是氘，并且 Y^2 是氢。

11. 根据权利要求 5-8 中任一项所述的化合物，其中 X^5 是氢， Y^1 是氢，并且 Y^2 是氘。

12. 根据权利要求 5-8 中任一项所述的化合物，其中 X^5 是氢， Y^1 是氘，并且 Y^2 是氘。

13. 根据权利要求 5-8 中任一项所述的化合物，其中 X^5 是氘， Y^1 是氢，并且 Y^2 是氢。

14. 根据权利要求 5-8 中任一项所述的化合物，其中 X^5 是氘， Y^1 是氘，并且 Y^2 是氢。

15. 根据权利要求 5-8 中任一项所述的化合物，其中 X^5 是氘， Y^1 是氢，并且 Y^2 是氘。

16. 根据权利要求 5-8 中任一项所述的化合物,其中 X^5 是氘, Y^1 是氘,并且 Y^2 是氘。
17. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中, R^3 是 CH_3 。
18. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中 R^3 是 CD_3 。
19. 根据权利要求 1、2、3、4、5、9、13、15 和 18 中任一项所述的化合物,其中, R^1 和 R^2 各自是 Cl, X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 、 X^{2b} 、 X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 、和 X^{4b} 中的每一个是氢, Y^1 是氢,并且 X^5 是氘,则 R^3 是 CD_3 。
20. 根据权利要求 1、2、3、4、5、9、11、15 和 18 中任一项所述的化合物,其中, R^1 和 R^2 各自是 Cl, X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 、 X^{2b} 、 X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 、和 X^{4b} 中的每一个是氢, Y^1 是氢,并且 Y^2 是氘,则 R^3 是 CD_3 。
21. 根据权利要求 4 所述的化合物,选自以下表中的化合物中的任一种、或其药用盐:

化合物	$X^{1a}/$ X^{1b}	$X^{2a}/$ X^{2b}	$X^{3a}/$ X^{3b}	$X^{4a}/$ X^{4b}	X^5	Y^1	Y^2	R^1 和 R^2	R^3
100	D	D	D	D	D	D	D	Cl	CD_3
101	D	D	D	D	D	H	D	Cl	CD_3
102	D	D	D	D	H	D	H	Cl	CH_3
103	D	D	H	H	D	H	D	Cl	CD_3
104	D	D	H	H	D	H	H	Cl	CH_3
105	D	D	H	H	D	D	H	Cl	CH_3
106	D	D	H	H	H	D	H	Cl	CH_3
107	D	D	H	H	H	D	D	Cl	CD_3
108	H	H	D	D	D	D	H	Cl	CD_3
109	H	H	D	D	D	H	H	Cl	CH_3
110	H	H	D	D	D	H	D	Cl	CD_3
111	H	H	D	D	D	D	H	Cl	CH_3
112	H	H	H	H	H	H	H	Cl	CD_3
113	D	D	D	D	D	D	D	CD_3	CD_3
114	D	D	D	D	D	H	D	CD_3	CD_3
115	D	D	D	D	H	D	H	CD_3	CH_3
116	D	D	H	H	D	H	D	CD_3	CD_3
117	D	D	H	H	D	H	H	CD_3	CH_3
118	D	D	H	H	D	D	H	CD_3	CH_3
119	D	D	H	H	H	D	H	CD_3	CH_3
120	D	D	H	H	H	D	D	CD_3	CD_3
121	H	H	D	D	D	D	H	CD_3	CD_3
122	H	H	D	D	D	H	H	CD_3	CH_3
123	H	H	D	D	D	H	D	CD_3	CD_3
124	H	H	D	D	D	D	H	CD_3	CH_3
125	H	H	H	H	H	H	H	CD_3	CD_3

其中,没有指定为氘的任何原子以其天然同位素丰度存在。

22. 根据权利要求 4 所述的化合物,选自以下表中的化合物中的任一种、或其药用盐:

化合物	X ^{1a} / X ^{1b}	X ^{2a} / X ^{2b}	X ^{3a} / X ^{3b}	X ^{4a} / X ^{4b}	X ⁵	Y ¹	Y ²	R ¹	R ²	R ³
200	D	D	D	D	D	H	H	Cl	Cl	CD ₃
201	D	D	D	D	D	H	D	Cl	Cl	CH ₃
202	H	H	H	H	H	H	D	Cl	Cl	CD ₃
223	H	H	H	H	H	H	D	Cl	Cl	CH ₃

其中,没有指定为氘的任何原子以其天然同位素丰度存在。

23. 根据权利要求 4 所述的化合物,选自以下表中的化合物中的任一种、或其药用盐:

化合物	X ^{1a} / X ^{1b}	X ^{2a} / X ^{2b}	X ^{3a} / X ^{3b}	X ^{4a} / X ^{4b}	X ⁵	Y ¹	Y ²	R ¹	R ²	R ³
210	D	D	D	D	H	H	H	Cl	Cl	CH ₃
211	H	H	D	D	H	H	H	Cl	Cl	CH ₃
212	D	D	H	H	H	H	H	Cl	Cl	CH ₃
213	D	D	D	D	H	H	H	Cl	Cl	CD ₃
214	H	H	D	D	H	H	H	Cl	Cl	CD ₃
215	D	D	H	H	H	H	H	Cl	Cl	CD ₃
216	D	D	D	D	H	H	D	Cl	Cl	CD ₃
217	H	H	D	D	H	H	D	Cl	Cl	CD ₃
218	D	D	H	H	H	H	D	Cl	Cl	CD ₃
219	D	D	D	D	D	H	H	Cl	Cl	CH ₃

化合物	X ^{1a} / X ^{1b}	X ^{2a} / X ^{2b}	X ^{3a} / X ^{3b}	X ^{4a} / X ^{4b}	X ⁵	Y ¹	Y ²	R ¹	R ²	R ³
220	H	H	D	D	D	H	H	Cl	Cl	CD ₃
221	D	D	H	H	D	H	H	Cl	Cl	CD ₃
222	H	H	H	H	D	H	H	Cl	Cl	CD ₃
224	H	H	H	H	D	H	D	Cl	Cl	CD ₃

其中,没有指定为氘的任何原子以其天然同位素丰度存在。

24. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的化合物,其中,没有指定为氘的任何原子以其天然同位素丰度存在。

25. 一种无热源的药物组合物,包括权利要求 1 或 24 所述的化合物或其药用盐、以及药用载体。

26. 根据权利要求 25 所述的组合物,进一步包括选自激酶抑制剂的第二治疗剂。

27. 根据权利要求 26 所述的组合物,其中,所述激酶抑制剂选自厄洛替尼、氘化的厄洛替尼、索拉非尼、氘化的索拉非尼、PF-00299804 和 454283。

28. 根据权利要求 25 所述的组合物,进一步包括选自厄洛替尼或氘化的厄洛替尼和索拉非尼或氘化的索拉非尼中的两种第二治疗剂的组合。

29. 一种治疗受试者中选自以下的疾病或病症的方法,包括给予需要其的所述受试者权利要求 25 所述的组合物,所述疾病或病症选自:癌症,尤其是肺癌、非小细胞肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤黑色素瘤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛区癌、胃癌、结肠直肠癌、结肠癌、胃部癌症、乳腺癌、子宫内膜癌、输卵管肿瘤、宫颈癌、阴道肿瘤、阴门肿瘤、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌症、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴瘤、软组织肉瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞肿瘤、肾骨盆肿瘤、中枢神经系统(CNS)的肿瘤、原发性 CNS 淋巴瘤、脊椎肿瘤、胶

质母细胞瘤、脑干胶质瘤、成神经细胞瘤、垂体腺瘤、实体瘤或一种或多种前述癌症的组合；良性增生性疾病，包括，但不限制于，银屑病、良性前列腺增生和再狭窄。

30. 根据权利要求 28 所述的方法，其中，所述疾病或病症选自非小细胞肺癌(NSCLC)、实体肿瘤癌症、成神经细胞瘤和淋巴瘤。

31. 根据权利要求 29 所述的方法，其中，所述疾病或病症是非小细胞肺癌(NSCLC)。

吡唑取代的氨基 - 杂芳基化合物的衍生物

背景技术

[0001] 目前的许多药物遇到差的吸收、分散、代谢和 / 或排泄 (ADME) 性能, 其妨碍了它们更广泛的使用或限制了它们在特定适应症中的应用。差的 ADME 性能也是临床试验中候选药物失败的主要原因。尽管在一些情况下可以采用制剂技术和前药策略以改善某些 ADME 性能, 但是这些方法在着力解决许多药物和候选药物存在的潜在的 ADME 问题时经常失败。一个这样的问题是引起大量药物太快地从体内清除的快速代谢, 不然该药物在治疗疾病中将是非常有效的。快速的药物清除的可能解决办法是频繁地或给予高剂量以获得足够高的药物血浆水平。然而, 这引入了大量潜在的治疗问题, 如患者对于剂量制度差的顺应性, 伴随较高的剂量, 副作用变得更加剧烈, 并且增加了治疗成本。快速代谢的药物也可以使患者暴露于不期望的毒性或反应性代谢物中。

[0002] 影响许多药物的另外的 ADME 限制是毒性或生物学反应性代谢物的形成。因此, 接受药物的一些患者可能经历毒性, 或者可以限制这样的药物的安全剂量使得患者接受并非最佳量 (最适度以下的, suboptimal) 的活化药剂。在某些情况下, 改变服药间隔或配制方法可以有助于减少临床不良反应, 但是经常形成这样的不期望的代谢物是化合物代谢所固有的。

[0003] 在一些选定的情况下, 将代谢抑制剂与太快清除的药物联合给予。用于治疗艾滋病病毒 (HIV) 感染的蛋白酶抑制剂类药物就是这样。FDA 建议这些药物与利托那韦, 一种细胞色素 P450 酶 3A4 (CYP3A4) 的抑制剂, 联合给予, 该酶典型地是它们代谢的原因 (参见 Kempf, D. J. et al. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1997, 41 (3): 654-60)。然而, 利托那韦引起不良反应, 并且对于必须已经服用不同药物组合的 HIV 患者增加了药丸负担。类似地, 为了在治疗假延髓病 (pseudobulbar) 侵袭中降低右美沙芬的快速 CYP2D6 代谢, 已经将 CYP2D6 抑制剂奎尼丁加入到右美沙芬中。然而, 奎尼丁具有不必要的副作用, 极大地限制了其在潜在的联合疗法中的应用 (参见 Wang, L et al. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1994, 56 (6Pt 1): 659-67; 和在 www.accessdata.fda.gov 上针对奎尼丁的 FDA 标签)。

[0004] 通常, 将药物与细胞色素 P450 抑制剂结合用于减少药物清除并不是令人满意的策略。抑制 CYP 酶的活性可以影响由相同的酶代谢的其他药物的代谢和清除。抑制 CYP 可以引起其他药物积累在体内达到毒性水平。

[0005] 用于改进药物代谢性能的一种潜在的具有吸引力的策略是氘修饰 (改性)。在这种方法中, 人们尝试减缓药物的 CYP- 介导的代谢, 或通过用氘原子取代一个或多个氢原子以减少不期望的代谢物的形成。氘是氢的一种安全、稳定、非放射性的同位素。与氢相比, 氘与碳形成更强的键。在选定的情况下, 由氘赋予的增加的键强度可以正面地影响药物的 ADME 性能, 对于改进的药物效能、安全性、和 / 或耐受性产生潜力。同时, 因为氘的大小和形状基本上等同于氢, 与仅包含氢的原始化学实体相比, 预期用氘取代氢将不影响药物的生物化学效能和选择性。

[0006] 在过去的 35 年内, 已报道了非常少百分比的经批准的药物的氘取代对代谢速率

的影响(参见,例如 Blake, MI et al, J Pharm Sci, 1975, 64:367-91 ;Foster, AB, Adv Drug Res 1985, 14:1-40(“Foster”);Kushner, DJ et al, Can J Physiol Pharmacol 1999, 79-88 ; Fisher, MB et al, Curr Opin Drug Discov Devel, 2006, 9:101-09(“Fisher”)。结果一直是变化的和不可预测的。对于一些化合物,氟化引起体内代谢清除的降低。对于其它化合物,代谢没有改变。另一些其它化合物证明了增加的代谢清除。氟影响方面的变化也导致专家质疑或不考虑氟修饰(氟改性)作为用于抑制不利代谢的可行药物设计策略(参见 Foster 的第 35 页和 Fisher 的第 101 页)。

[0007] 甚至当将氟原子并入代谢物的已知位置(部位)时,氟修饰(氟改性)对药物的代谢性能的影响也不是可预测的。只有通过实际制备和测试氟化的药物,人们才能确定代谢的速率将是否和怎样不同于非氟化的对应物。参见,例如, Fukuto et al. (J. Med. Chem. 1991, 34, 2871-76)。许多药物具有可能代谢的多个部位。需要氟取代的位置(部位)和发现影响代谢所必需的氟化程度,如果有,对于每种药物将是不同的。

[0008] 已知克里唑蒂尼(Crizotinib) (也称为 3-[1(R)-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-5-[1-(4-哌啶基)-1H-吡唑-4-基]吡啶-2-胺)抑制肝细胞生长因子受体(c-met/HGFR)激酶,并且还阻断间变性淋巴瘤激酶(间变性淋巴瘤酶, anaplastic lymphoma kinase) (ALK) 的酪氨酸激酶。一定百分比的非小细胞肺癌患者,携带棘皮动物微管相关蛋白样 4 间变性淋巴瘤激酶(echinoderm microtubule-associated protein-like 4 anaplastic lymphoma kinase) (EML4-ALK) 融合基因。EML4-ALK, 当插入到正常细胞中时,导致细胞变成癌性的。克里唑蒂尼(Crizotinib)阻断该融合基因的 ALK 结构域的酪氨酸激酶。参见 Sasaki, t et al., The Biology and Treatment of EML4-ALK Non-Small Cell Lung Cancer, Eur. J. Cancer, 2010, July; 46(10):1773-80。

[0009] 目前推荐批准克里唑蒂尼用于非小细胞肺癌(NSCLC), 并且正在进行对于实体瘤癌症和对于淋巴瘤的第 I/II 阶段临床试验。

[0010] 已经将用克里唑蒂尼治疗与轻微至中度肠胃相关的事件和疲劳联系在一起。

[0011] 尽管克里唑蒂尼具有有益的活性,然而对于用以治疗上述疾病和病症的新化合物具有持续的需求。

发明内容

[0012] 本发明涉及新型的吡唑取代的氨基-杂芳基化合物和其药用盐。本发明还提供包括本发明的化合物的组合物,以及这样的组合物在治疗疾病和病症的方法中的应用,这些疾病和病症通过给予间变性淋巴瘤激酶(ALK)和肝细胞生长因子受体(c-met/HGFR)激酶的抑制剂而有益地治疗。

附图说明:

[0013] 图 1A 示出针对克里唑蒂尼(crizotinib)的 IC_{50} 变化评估图。

[0014] 图 1B 示出针对化合物 212 的 IC_{50} 变化评估图。

[0015] 图 1C 示出针对化合物 211 的 IC_{50} 变化评估图。

具体实施方式

[0016] 定义

[0017] 术语“治疗”意味着降低、抑制、削弱、减少,阻止、或稳定疾病的发展或进展(例如在本文中描述的疾病或紊乱),减轻疾病的严重性或改善或减轻与疾病相关的一个或多个症状的严重性。

[0018] “疾病”意味着损害或干扰细胞、组织或器官的正常功能的任何病症或紊乱。

[0019] 应理解,依赖于在合成中使用的化学材料的来源,在合成的化合物中天然同位素的丰度发生一些变化。因此,克里唑蒂尼(crizotinib)的制备将固有地包含少量氘化的同位素体(isotopologue)。尽管这种变化,与本发明的化合物的稳定同位素取代的程度相比,天然丰富稳定的氢和碳同位素的浓度是小的和不重要的。参见例如 Wada, E et al., *Seikagaku*, 1994, 66:15; Gannes, LZ et al., *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol*, 1998, 119:725。

[0020] 在本发明的化合物中,没有特别指定为特定同位素的任何原子意味着代表那个原子的任何稳定同位素。除非另有说明,当某处特别指定为“H”或“氢”时,该处理解为其天然丰度同位素组成的氢。此外除非另有说明,当某位置特别地指定为“D”或“氘”时,该位置理解为比氘的天然丰度高至少 3000 倍的丰度的氘,其为 0.015% (即至少并入 45% 的氘)。

[0021] 如在本文中使用的,术语“同位素富集系数”意味着指定的同位素的同位素丰度与天然丰度之间的比率。

[0022] 在其他实施方式中,本发明的化合物的每一个指定的氘原子的同位素富集系数为至少 3500 (在每一个指定的氘原子处并入 52.5% 氘)、至少 4000 (并入 60% 氘)、至少 4500 (并入 67.5% 氘)、至少 5000 (75% 氘)、至少 5500 (并入 82.5% 氘)、至少 6000 (并入 90% 氘)、至少 6333.3 (并入 95% 氘)、至少 6466.7 (并入 97% 氘)、至少 6600 (并入 99% 氘)、或至少 6633.3 (并入 99.5% 氘)。

[0023] 术语“同位素体(isotopologue)”指的是仅在其同位素组成方面化学结构不同于本发明的特定化合物的物质。

[0024] 术语“化合物”当指的是本发明的化合物时,是指除了在分子的构成原子中可以有同位素变化之外,具有相同化学结构的分子集合。因此,本领域技术人员会明白,由包含指定的氘原子的特定化学结构表示的化合物,也会包含较少量的同位素体,在该结构中同位素体在一个或多个指定的氘位置处具有氢原子。本发明的化合物中这样的同位素体的相对量将依赖于多种因素,包括用于制备该化合物的氘化试剂的同位素纯度,以及用于制备该化合物的各个合成步骤中的氘并入(incorporation of deuterium)的效率。然而,正如在上文给出的,全部这样的同位素体的相对量将低于化合物的 49.9%。在其他实施方式中,全部这样的同位素体的相对量将低于化合物的 47.5%、低于 40%、低于 32.5%、低于 25%、低于 17.5%、低于 10%、低于 5%、低于 3%、低于 1%、或低于 0.5%。

[0025] 本发明还提供了本发明的化合物的盐。

[0026] 在酸与该化合物的碱性基团(如氨基官能团)之间、或碱与该化合物的酸性基团(如羧基官能团)之间形成本发明的化合物的盐。根据另外的实施方式,提供的化合物的盐是药用酸加成盐。

[0027] 如在本文中使用的,术语“药用的(药学可接受的, pharmaceutically acceptable)”指的是一种组分,其在可靠的医疗判断范围内,适合用于与人或其他哺乳动

物的组织接触而没有不适当的毒性、刺激、过敏反应(变应性应答)等,并且与合理的益处/风险比率相当。“药用盐(药学可接受的盐,pharmaceutically acceptable salt)”意味着任何无毒的盐,当给予受体时,其能够直接地或间接地提供本发明的化合物。“药用平衡离子(药学可接受的平衡离子,pharmaceutically acceptable counterion)”是盐的离子部分,当从给予受体的盐中释放时,其为无毒的。

[0028] 用于形成药用盐的通常采用的酸包括:无机酸,如二硫化氢、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸,以及有机酸,如对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、重酒石酸(bitartaric acid)、抗坏血酸、马来酸、苯磺酸(besyllic acid)、富马酸(延胡索酸)、葡糖酸、葡糖醛酸、甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、乳酸、草酸(乙二酸)、对-溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸和乙酸,以及相关的无机和有机酸。这样的药用盐因而包括:硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸单氢盐(monohydrogenphosphate)、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐(decanoate)、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、十碳酸盐(caprate)、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐(延胡索酸盐)、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐(butyne-1,4-dioate)、己炔-1,6-二酸盐(hexyne-1,6-dioate)、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 β -羟丁酸盐、羟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐和其他盐。在一个实施方式中,药用酸加成盐包括用诸如盐酸和氢溴酸的无机酸形成的那些,以及特别地用诸如马来酸的有机酸形成的那些。

[0029] 除非另有说明,在没有指定立体化学的情况下,当通过结构命名或描述(绘制)披露的化合物并且该披露的化合物具有一个或多个手性中心时,将理解其表示该化合物的所有可能的立体异构体。

[0030] 如在本文中使用的,术语“受试者(subject)”,包括人或非人类的动物,如小鼠、大鼠、荷兰猪(guinea pig)、狗、猫、马、牛、猪、猴(例如猕猴)、黑猩猩、或狒狒。在一个实施方式中,受试者是非人类的动物。在另外的实施方式中,受试者是人。

[0031] 本发明的化合物(例如化学式I的化合物)可以包括不对称碳原子,例如,作为氘取代或相反的结果。如此,本发明的化合物可以作为单独的对映异构体(对映体)或两种对映异构体的混合物存在。相应地,本发明的化合物可以作为外消旋混合物或者部分消旋的混合物(scalemic mixture),或作为基本没有另外可能的立体异构体的各自单独的立体异构体存在。如在本文中使用的,术语“基本没有其他立体异构体”意味着存在低于25%的其他立体异构体,优选低于10%的其他立体异构体,更优选低于5%的其他立体异构体,并且最优选低于2%的其他立体异构体。对于给定的化合物,本领域已知获得或合成单独的立体异构体的方法,并且其可以应用为最终化合物或初始原料或中间体的实践。

[0032] 除非另有说明,在没有指定立体化学的情况下,当通过结构命名或描述披露的化合物并且该披露的化合物具有一个或多个手性中心时,应理解表示该化合物的所有可能的立体异构体。

[0033] 如在本文中使用的,术语“稳定化合物”指的是具有足够使其生产的稳定性,以及使化合物的完整性维持足够的时间段以有用于本文详细描述的目的的化合物(该目的为例

如配制成治疗性产物,用于生产治疗性化合物的中间体、可分离的或可储存的中间体化合物,治疗对治疗剂作出响应的疾病或病症)。

[0034] “D”和“d”两者指的是氘。“立体异构体”指的是对映体和非对映体两者。“Tert”和“t-”各自指的是叔。“US”指的是美利坚合众国。

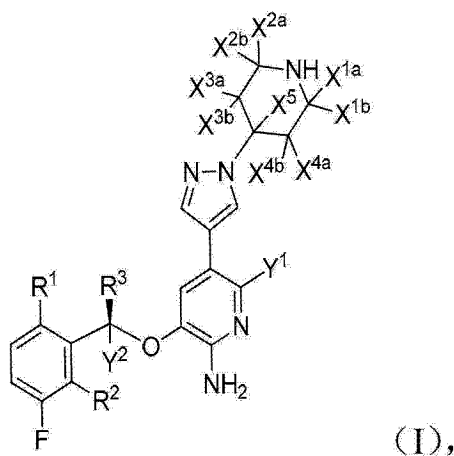
[0035] “用氘取代”指的是将一个或多个氢原子用相应数量的氘原子替换(取代)。

[0036] 贯穿整个说明书,变量可以指一般的(例如“每一个R”)或者可以指特定的(例如R1、R2、R3等)。除非另有说明,当变量指一般的时候,其意味着包括那个特定变量的所有具体实施方式。

[0037] 治疗性化合物

[0038] 本发明提供化学式 I 的化合物或其药用盐:

[0039]



[0040] 其中:

[0041] R¹ 和 R² 各自独立地选自 Cl、CH₃ 和 CD₃;

[0042] R³ 是 CH₃ 或 CD₃;

[0043] X^{1a}、X^{1b}、X^{2a}、X^{2b}、X^{3a}、X^{3b}、X^{4a}、X^{4b}、和 X⁵ 各自独立地选自氢和氘;

[0044] Y¹ 是氢或氘;以及

[0045] Y² 是氢或氘;

[0046] 条件是当 R¹ 和 R² 中的每一个是 Cl, X^{1a}、X^{1b}、X^{2a}、X^{2b}、X^{3a}、X^{3b}、X^{4a}、X^{4b}、和 X⁵ 中的每一个是氢,并且 Y¹ 和 Y² 中的每一个是氢时,则 R³ 是 CD₃。

[0047] 在化学式 I 的化合物的一个实施方式中,当 R¹ 和 R² 中的每一个是 Cl, X^{1a}、X^{1b}、X^{2a}、X^{2b}、X^{3a}、X^{3b}、X^{4a}、X^{4b}、和 X⁵ 中的每一个是氢,并且 Y¹ 是氢时,则 R³ 是 CD₃。

[0048] 在化学式 I 的化合物的一个实施方式中,当 R¹ 和 R² 中的每一个是 Cl, X^{1a}、X^{1b}、X^{2a}、X^{2b}、X^{3a}、X^{3b}、X^{4a}、和 X^{4b} 中的每一个是氢,并且 Y¹ 和 Y² 中的每一个是 Cl 时,则 R³ 是 CD₃。

[0049] 在化学式 I 的化合物的一个实施方式中,当 R¹ 和 R² 中的每一个是 Cl, X^{1a}、X^{1b}、X^{2a}、X^{2b}、X^{3a}、X^{3b}、X^{4a}、和 X^{4b} 中的每一个是氢, Y¹ 是氢,并且 X⁵ 是氘时,则 R³ 是 CD₃。

[0050] 在化学式 I 的化合物的一个实施方式中,当 R¹ 和 R² 中的每一个是 Cl, X^{1a}、X^{1b}、X^{2a}、X^{2b}、X^{3a}、X^{3b}、X^{4a}、和 X^{4b} 中的每一个是氢, Y¹ 是氢, Y² 是氘时,则 R³ 是 CD₃。

[0051] 在化学式 I 的化合物的一个实施方式中,当 R¹ 和 R² 中的每一个是 Cl, X^{1a}、X^{1b}、X^{2a}、X^{2b}、X^{3a}、X^{3b}、X^{4a}、和 X^{4b} 中的每一个是氢, Y¹ 是氢,并且 X⁵ 和 Y² 各自是氘时,则 R³ 是 CD₃。

[0052] 在化学式 I 的化合物的一个实施方式中,当 R¹ 和 R² 各自独立地选自 Cl 和 CH₃, X^{1a}、

X^{1b} 、 X^{2a} 、 X^{2b} 、 X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 、 X^{4b} 、和 X^5 中的每一个是氢,并且 Y^1 和 Y^2 中的每一个是氢时,则 R^3 是 CD_3 。

[0053] 在化学式 I 的化合物的一个实施方式中, X^{1a} 和 X^{1b} 是相同的, X^{2a} 和 X^{2b} 是相同的, X^{3a} 和 X^{3b} 是相同的,以及 X^{4a} 和 X^{4b} 是相同的。在这个实施方式的一个方面中, R^1 和 R^2 独立地选自 C1 和 CD_3 。在这个实施方式进一步的方面中, R^1 和 R^2 是相同的并且各自是 C1。在这个实施方式另外进一步的方面中, R^1 和 R^2 是相同的并且各自是 CD_3 。

[0054] 在化学式 I 的化合物的一个实施方式中, X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 和 X^{2b} 是相同的, X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 和 X^{4b} 是相同的,并且 R^1 和 R^2 独立地选自 C1 和 CD_3 。在一个方面, X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 和 X^{2b} 中的每一个是氢;并且 X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 和 X^{4b} 中的每一个是氘。在一个方面, X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 和 X^{2b} 中每一个是氘;并且 X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 和 X^{4b} 中的每一个是氢。在一个方面中, X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 、 X^{2b} 、 X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 、和 X^{4b} 中的每一个是氘。在一个方面, X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 、 X^{2b} 、 X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 、和 X^{4b} 中的每一个是氢。在这个实施方式的一个方面, R^1 和 R^2 是相同的并且各自是 C1。在这个实施方式的一个方面中, R^1 和 R^2 是相同的并且各自是 CD_3 。

[0055] 在化学式 I 的化合物的一个实施方式中, X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 、 X^{2b} 、 X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 、和 X^{4b} 中的每一个是氢, R^1 和 R^2 是相同的并且选自 C1 和 CD_3 , R^3 是 CH_3 。在一个方面, R^1 和 R^2 各自是氯。在一个方面, R^1 和 R^2 各自是 CD_3 。

[0056] 在化学式 I 的化合物的一个实施方式中, X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 、 X^{2b} 、 X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 、和 X^{4b} 中的每一个是氢, R^1 和 R^2 是相同的并且选自 C1 和 CD_3 , R^3 是 CD_3 。在一个方面, R^1 和 R^2 各自是 C1。在一个方面, R^1 和 R^2 各自是 CD_3 。

[0057] 在化学式 I 的化合物的一个实施方式中, X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 、 X^{2b} 、 X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 、和 X^{4b} 中每一个是氘, R^1 和 R^2 是相同的并且选自 C1 和 CD_3 , R^3 是 CH_3 。在一个方面, R^1 和 R^2 各自是 C1。在一个方面, R^1 和 R^2 各自是 CD_3 。

[0058] 在化学式 I 的化合物的一个实施方式中, X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 、 X^{2b} 、 X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 、和 X^{4b} 中的每一个是氘; R^1 和 R^2 是相同的并且选自 C1 和 CD_3 , R^3 是 CD_3 。在一个方面, R^1 和 R^2 各自是 C1。在一个方面, R^1 和 R^2 各自是 CD_3 。

[0059] 在化学式 I 的化合物的一个实施方式中, X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 和 X^{2b} 中的每一个是氘, X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 和 X^{4b} 中的每一个是氢, R^1 和 R^2 是相同的并且选自 C1 和 CD_3 ,而 R^3 是 CH_3 。在一个方面, R^1 和 R^2 各自是 C1。在一个方面, R^1 和 R^2 各自是 CD_3 。

[0060] 在化学式 I 的化合物的一个实施方式中, X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 和 X^{2b} 中的每一个是氘, X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 和 X^{4b} 中的每一个是氢, R^1 和 R^2 是相同的并且选自 C1 和 CD_3 ,而 R^3 是 CD_3 。在一个方面, R^1 和 R^2 各自是 C1。在一个方面, R^1 和 R^2 各自是 CD_3 。

[0061] 在化学式 I 的化合物的一个实施方式中, X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 和 X^{2b} 中的每一个是氢, X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 和 X^{4b} 中的每一个是氘, R^1 和 R^2 是相同的并且选自 C1 和 CD_3 ,而 R^3 是 CH_3 。在一个方面, R^1 和 R^2 各自是 C1。在一个方面, R^1 和 R^2 各自是 CD_3 。

[0062] 在化学式 I 的化合物的一个实施方式中, X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 和 X^{2b} 中的每一个是氢, X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 和 X^{4b} 中的每一个是氘, R^1 和 R^2 是相同的并且选自 C1 和 CD_3 ,而 R^3 是 CD_3 。在一个方面, R^1 和 R^2 各自是 C1。在一个方面, R^1 和 R^2 各自是 CD_3 。

[0063] 在化学式 I 的化合物的一个实施方式中, X^5 是氢, Y^1 是氢, Y^2 是氢,而 R^1 和 R^2 是相同的并且选自 C1 和 CD_3 。在一个方面, X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 、 X^{2b} 、 X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 、和 X^{4b} 中的每一个是氢。

[0071] 在任何前述实施方式的实施例中,化合物是如上文定义的化学式 I 的化合物,其中没有指定为氘的任何原子以其天然的同位素丰度存在。

[0072] 在一个实施方式中,化合物选自(以下)表 1 中给出的化合物(Cmpd)中的任意一种、或其药用盐:

[0073] 表 1、化学式 I 的化合物

化合物 (Cmpd)	X ^{1a} / X ^{1b}	X ^{2a} / X ^{2b}	X ^{3a} / X ^{3b}	X ^{4a} / X ^{4b}	X ⁵	Y ¹	Y ²	R ¹	R ²	R ³
100	D	D	D	D	D	D	D	Cl	Cl	CD ₃
101	D	D	D	D	D	H	D	Cl	Cl	CD ₃
102	D	D	D	D	H	D	H	Cl	Cl	CH ₃
103	D	D	H	H	D	H	D	Cl	Cl	CD ₃
104	D	D	H	H	D	H	H	Cl	Cl	CH ₃
105	D	D	H	H	D	D	H	Cl	Cl	CH ₃
106	D	D	H	H	H	D	H	Cl	Cl	CH ₃
107	D	D	H	H	H	D	D	Cl	Cl	CD ₃
108	H	H	D	D	D	D	H	Cl	Cl	CD ₃
109	H	H	D	D	D	H	H	Cl	Cl	CH ₃
110	H	H	D	D	D	H	D	Cl	Cl	CD ₃
[0074] 111	H	H	D	D	D	D	H	Cl	Cl	CH ₃
112	H	H	H	H	H	H	H	Cl	Cl	CD ₃
113	D	D	D	D	D	D	D	CD ₃	CD ₃	CD ₃
114	D	D	D	D	D	H	D	CD ₃	CD ₃	CD ₃
115	D	D	D	D	H	D	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
116	D	D	H	H	D	H	D	CD ₃	CD ₃	CD ₃
117	D	D	H	H	D	H	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
118	D	D	H	H	D	D	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
119	D	D	H	H	H	D	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
120	D	D	H	H	H	D	D	CD ₃	CD ₃	CD ₃
121	H	H	D	D	D	D	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
122	H	H	D	D	D	H	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
123	H	H	D	D	D	H	D	CD ₃	CD ₃	CD ₃
124	H	H	D	D	D	D	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
125	H	H	H	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃

[0075] 其中,没有指定为氘的任何原子以其天然同位素丰度存在。

[0076] 在一个实施方式中,化合物选自(以下)表 2 中给出的化合物(Cmpd)中的任意一种、或其药用盐:

[0077] 表 2、化学式 I 的化合物

[0078]

化合物 (Cmpd)	X ^{1a} / X ^{1b}	X ^{2a} / X ^{2b}	X ^{3a} / X ^{3b}	X ^{4a} / X ^{4b}	X ⁵	Y ¹	Y ²	R ¹	R ²	R ³
200	D	D	D	D	D	H	H	Cl	Cl	CD ₃
201	D	D	D	D	D	H	D	Cl	Cl	CH ₃
202	H	H	H	H	H	H	D	Cl	Cl	CD ₃
223	H	H	H	H	H	H	D	Cl	Cl	CH ₃

[0079] 其中,没有指定为氘的任何原子以其天然同位素丰度存在。

[0080] 在一个实施方式中,化合物选自在(以下)表 3 中给出的化合物(Cmpd)中的任意一种、或其药用盐:

[0081] 表 3、化学式 I 的化合物

化合物 (Cmpd)	X ^{1a} / X ^{1b}	X ^{2a} / X ^{2b}	X ^{3a} / X ^{3b}	X ^{4a} / X ^{4b}	X ⁵	Y ¹	Y ²	R ¹	R ²	R ³
210	D	D	D	D	H	H	H	Cl	Cl	CH ₃
211	H	H	D	D	H	H	H	Cl	Cl	CH ₃
212	D	D	H	H	H	H	H	Cl	Cl	CH ₃
213	D	D	D	D	H	H	H	Cl	Cl	CD ₃
214	H	H	D	D	H	H	H	Cl	Cl	CD ₃
[0082] 215	D	D	H	H	H	H	H	Cl	Cl	CD ₃
216	D	D	D	D	H	H	D	Cl	Cl	CD ₃
217	H	H	D	D	H	H	D	Cl	Cl	CD ₃
218	D	D	H	H	H	H	D	Cl	Cl	CD ₃
219	D	D	D	D	D	H	H	Cl	Cl	CH ₃
220	H	H	D	D	D	H	H	Cl	Cl	CD ₃
221	D	D	H	H	D	H	H	Cl	Cl	CD ₃
222	H	H	H	H	D	H	H	Cl	Cl	CD ₃
224	H	H	H	H	D	H	D	Cl	Cl	CD ₃

[0083] 其中,没有指定为氘的任何原子以其天然同位素丰度存在。

[0084] 通过参考在本文中披露的示例性合成和实施例,普通技能的合成化学人员可以容易地实现化学式 I 的化合物合成。披露了类似于用于制备化学式 I 的化合物和其中间体的那些的相关过程,例如,在 Cui, J., WO2006/021881, Cui, J. WO 2006/021884, Lui, J. WO 2010/108103, O' Donnell, C. J. ; J. Med. Chem. 2010, 53, 1222-1237, 和 Shimizu, H. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 5927-5931 中。

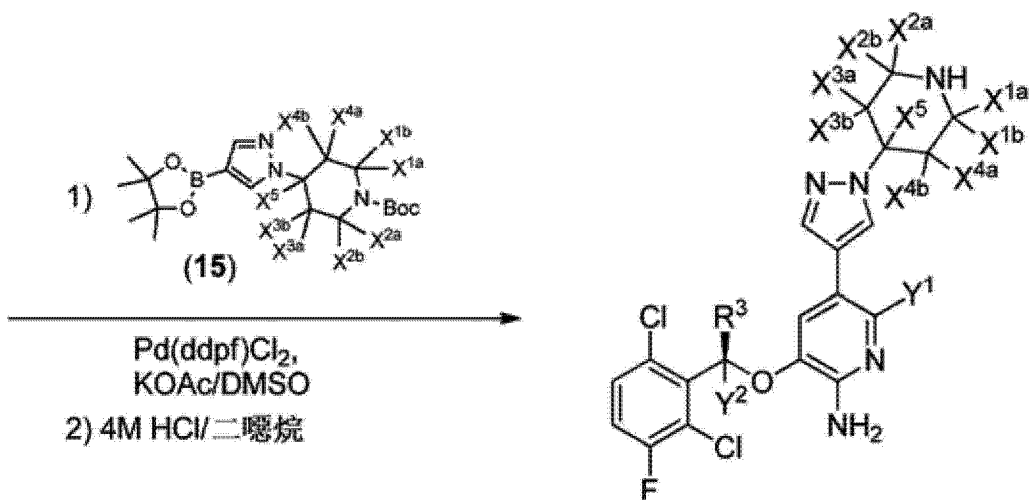
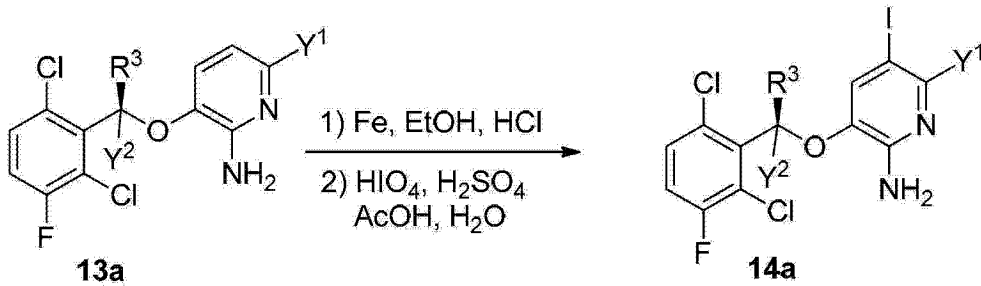
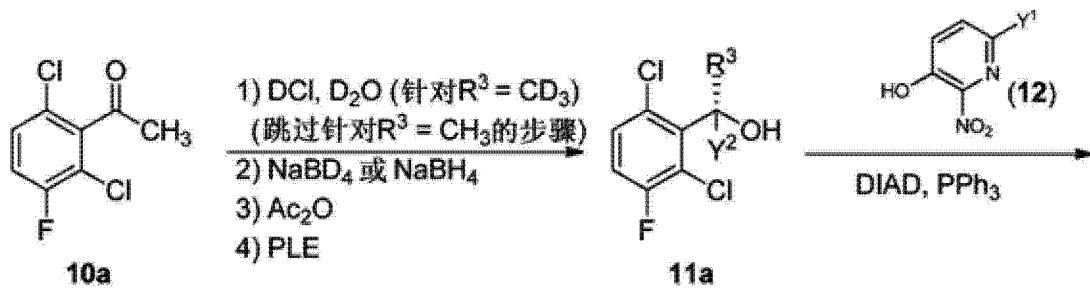
[0085] 利用相应氘化的和可选地,其他包含同位素的试剂和 / 或中间体以合成在本文中描述(绘制)的化合物,或使用本领域已知的用于向化学结构中引入同位素原子的标准合成方案,可以进行这样的方法。

[0086] 示例性合成

[0087] 在方案 1 中描述了用于合成化学式 I 的化合物的方便方法。

[0088] 方案 1a:化学式 I 的化合物的合成路线(R¹和 R²=Cl)

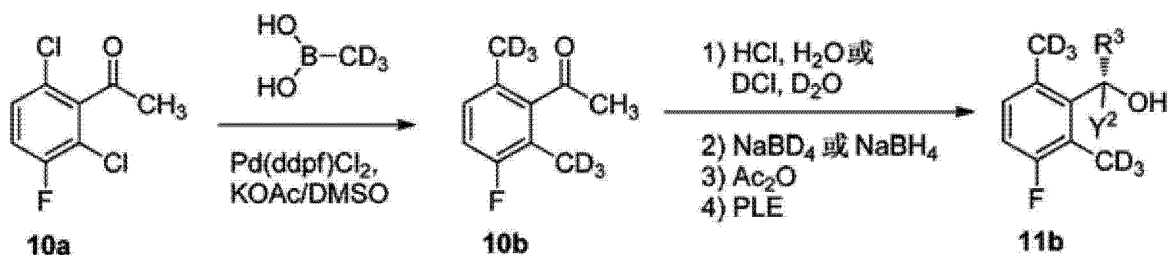
[0089]



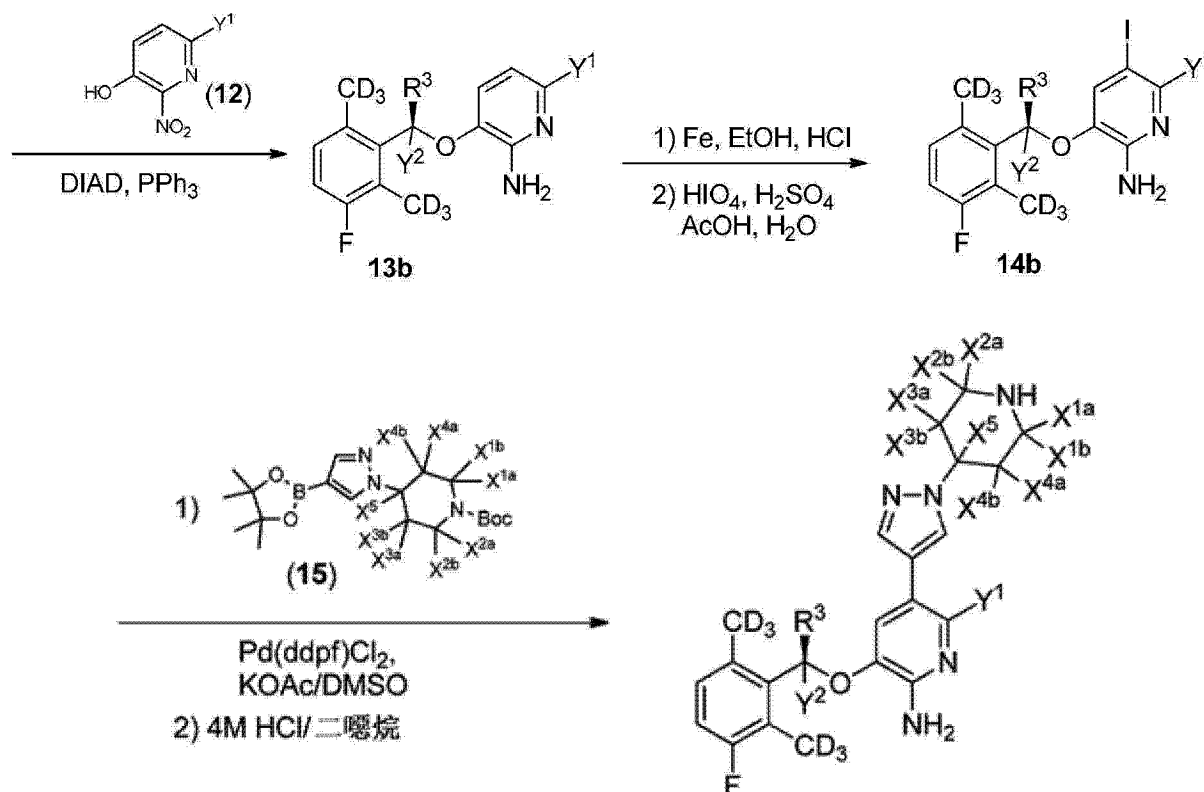
[0090] 化学式 I (R¹ = R² = Cl)

[0091] 方案 1b: 化学式 I 的化合物的合成路线 (R¹ 和 R² = CD₃)

[0092]



[0093]



[0094] 化学式 I ($R^1 = R^2 = CD_3$)

[0095] 通过本领域技术人员常规实施的多步有机合成并且按照上文的方案 Ia 和 Ib 的描述可以获取对应于化学式 I 的新型化学实体。在氧化氙中的氯化氙存在下,可以首先使商购的 2',6'-二氯-3'-氟苯乙酮 10a 经受氢-氙置换以提供实体,其中 $R^3=CD_3$ 。

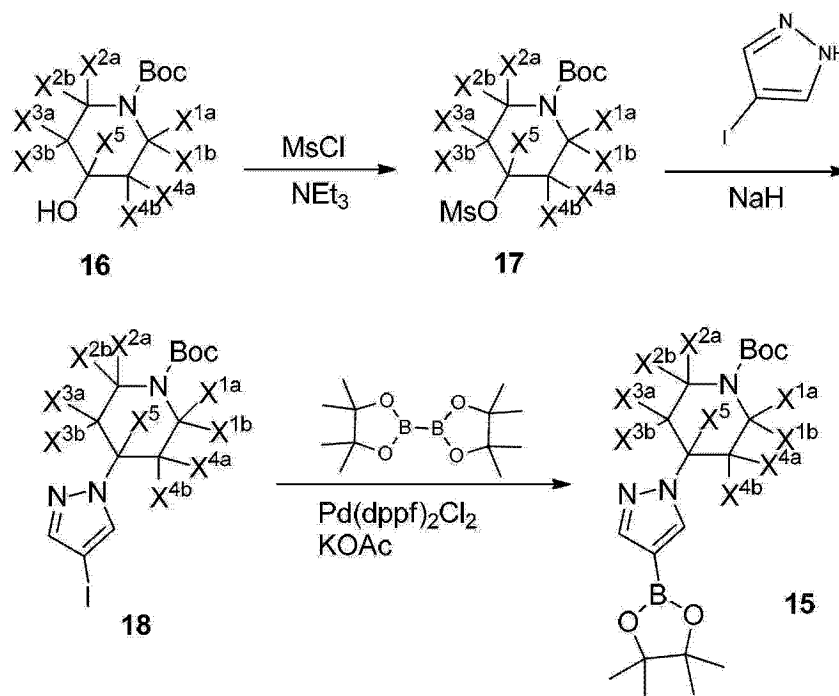
[0096] 可替换地,可以使 10a 经受与三氙代甲基硼酸(商购的)的铃木-宫浦(Suzuki-Miyaura)交叉偶联以提供酮 10b,其中 $R^1=R^2=CD_3$ 。在用硼氢化物或硼氙化物(borodeuteride)羰基还原酮 10a 或 10b 之后,用乙酸酐将得到的外消旋苯甲醇乙酰化。可以用猪肝酯酶(PLE)实现对映体(对应异构体)混合物的酶拆分,以提供对映体过量(ee)高于 97.5% 的手性醇 11a 或 11b。

[0097] 用二异丙基叠氮基二羧酸(diisopropyl azidodicarboxylate) (DIAD) 和三苯基膦可以实现仲醇与 2-硝基吡啶-3-醇(12, 其中 $Y^1=H$ 或 D) 的光延翻转(Mitsunobu inversion),以提供二芳基醚 13a 或 13b。在两个官能团互换(包括硝基的还原以及在吡啶上的 5-位引入碘)之后,与杂环 15 连接的骨架已准备好。

[0098] 在碱性两相条件下,可以经由钯催化的交叉偶联将适当氙化的硼-频哪醇酯(boron-pinacolate) 15 与芳基碘化物 13a 或 13b 连接。用浓盐酸去除氨基甲酸叔丁酯(BOC) 保护基获得期望的作为游离碱的活性药物成分。制备适当的药物级盐(多种盐)会是必要的,并且可以使用标准做法完成。

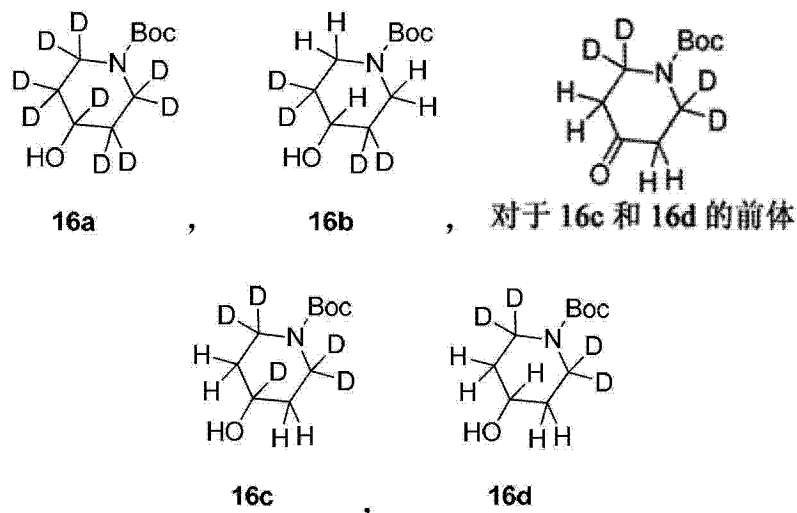
[0099] 方案 2: 中间体 15 的合成路线

[0100]



[0101] 之前已经在专利出版物 WO 2010/108103 中披露了制备诸如 16a、16b 的功能化哌啶以及对于 16c 和 16d 的前体,其包含高水平的同位素丰度。通过分别用 NaBD_4 或 NaBH_4 还原,可以由酮前体制备中间体 16c 和 16d。

[0102]

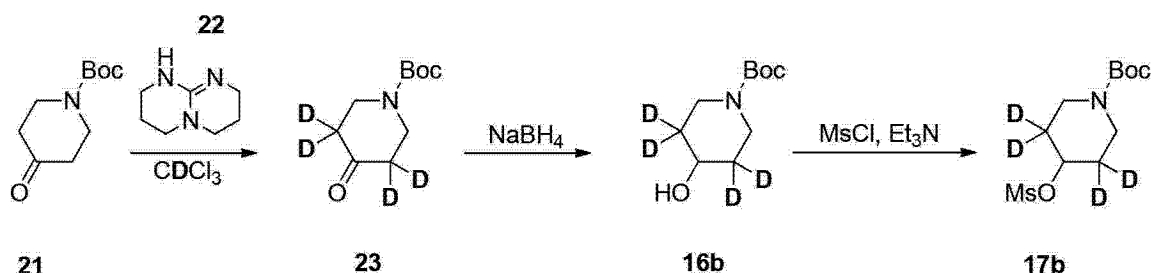


[0103] 在阴离子条件下,将仲醇转化为相应的甲磺酸酯使得 3-碘-1-H-吡唑部分通过直接置换而组装。在钯催化下,将 18 的碘代部分精巧转化成硼频哪醇酯(boron pinacolate)以给出 15,是通过二氧杂硼杂环戊烷(dioxoborane)的还原实现的。

[0104] 如在以下方案 2b-2d 中披露的,也可以制备 16 或 17 适当氘化的实施例(方案 2):

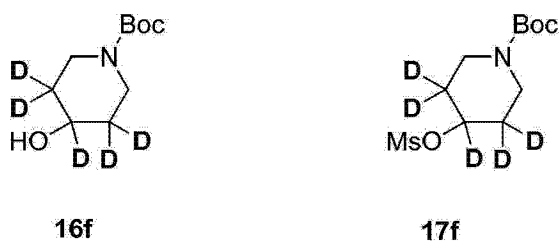
[0105] 方案 2b:16b 和 17b 的制备:

[0106]



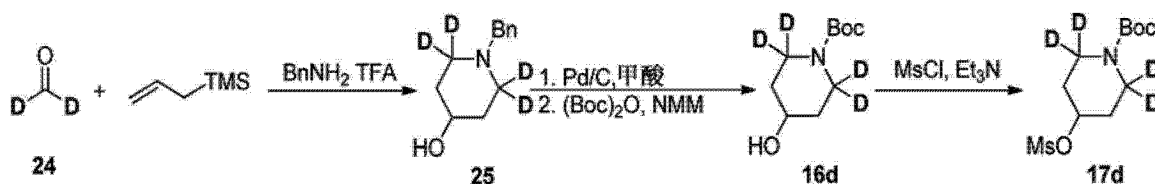
[0107] 如方案 2b 所示,用诸如 22 的碱和 CDCl_3 处理 21 以给出 23。用 NaBH_4 还原 $\text{C}=\text{O}$ 基团提供 16b。用甲磺酰氯(mesyl chloride)将 16b 转化为 17b。类似地,通过在 $\text{C}=\text{O}$ 还原步骤中使用 NaBD_4 代替 NaBH_4 可以制备 16f 和 17f (如下所示):

[0108]



[0109] 方案 2c :16d 和 17d 的制备 :

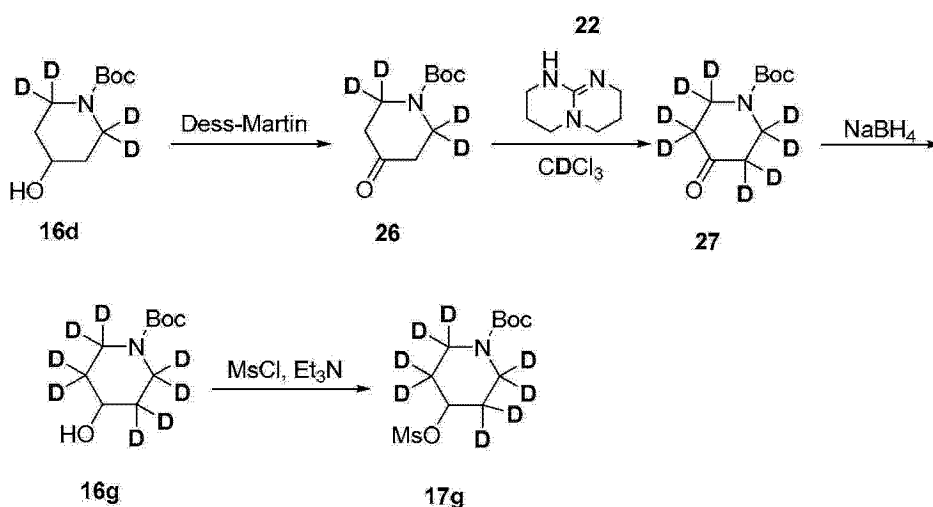
[0110]



[0111] 如方案 2c 所示,用烯丙基三甲基硅烷和苄胺处理 24 以给出 25,如在 JLCR, 2007, 50, 131-137 中所描述的。用 Pd/C 和甲酸处理 25 之后用如在相同的 JLCR 文章中描述的 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 保护,提供 16d,用甲磺酰氯处理 16d 给出 17d。

[0112] 方案 2d :16g 和 17g 的制备 :

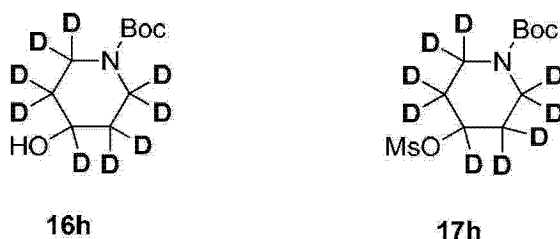
[0113]



[0114] 如方案 2d 所示,戴斯-马丁(Dess-Martin)氧化 16d (参见方案 2c) 提供 26,其用 22 和 CDCl_3 处理以给出 27。用 NaBH_4 还原 $\text{C}=\text{O}$ 基团给出 16g,用甲磺酰氯处理 16g 给出 17g。类似地,可以通过在 $\text{C}=\text{O}$ 还原步骤中使用 NaBD_4 代替 NaBH_4 制备 16h 和 17h (如下所

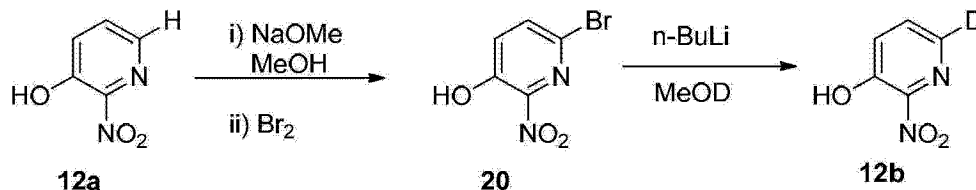
示)：

[0115]



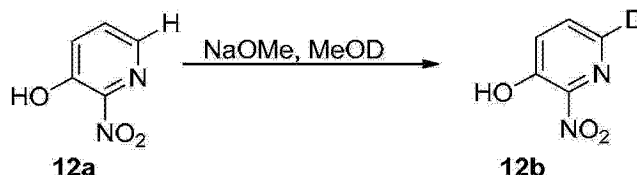
[0116] 方案 3a : 中间体 12b 的合成路线

[0117]



[0118] 方案 3b : 中间体 12b 可替换的合成路线

[0119]



[0120] 如由 O' Donnell (J. Med. Chem. 2010, 53, 1222-1237) 报道的, 通过针对 2-硝基吡啶-3-醇 12a 的区域选择性溴化可以制备诸如 12b 的 2-硝基吡啶-3-醇的同位素体, 其中 $Y^1=D$ 。卤素金属置换之后用适当的包含同位素的亲电体低温淬灭, 然后在正确的位置插入期望的同位素。可替换地, 在碱性条件下向氘交换物(氘置换体, deuterium exchange)和氧化氘中引入氘将直接由 12a 获得 12b。

[0121] 如上所示的具体方法和化合物并不用来构成限制。本文的方案中的化学结构描述了由此定义的变量, 其相当于本文的化合物的化学式中相应位置的化学基团(部分、原子等)的定义, 不论是否以相同的变量名称(即 R^1 、 R^2 、 R^3 等)识别。化合物结构中的化学基团对合成另外的化合物的适用性在本领域普通技术人员的知识内。

[0122] 合成化学式 I 的化合物和它们的合成前体的另外的方法, 包括在本文的方案中没有明确示出的路线中的那些, 是在本领域普通技能的化学人员的方法和手段范围内。在合成可应用的化合物中有用的合成化学转化以及保护基方法(保护和去保护)在本领域是已知的, 并且包括在, 例如 Larock R, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers(1989); Greene, TW et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons(1999); Fieser, L et al., Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons(1994); 和 Paquette, L, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons(1995) 以及其随后的版本中。

[0123] 该发明预期的取代基和变量的组合仅是致使稳定化合物形成的那些。

[0124] 组合物

[0125] 本发明还提供药物组合物, 其包括有效量的化学式 I 的化合物(例如包括本文中

的任何化学式)、或所述化合物的药用盐;以及药用载体。在与制剂(配制品)的其他成分相容的意义上,载体(多种载体)是“可用的(可接受的, acceptable)”,并且在药用载体的情况下,在药物中使用的量对其受体是无害的。

[0126] 在一些实施方式中,本发明提供一种无热源的药物组合物,其包括有效量的化学式 I 的化合物(例如包括在本文中的任何化学式)、或化合物或互变异构体的药用盐;以及药用载体。

[0127] 可以用于本发明的药物组合物的药用载体、佐剂和媒介物(vehicles)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(如人血清蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和的植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、硅胶、三硅酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0128] 如果需要,可以通过本领域已知的方法提高本发明的化合物在药物组合物中的溶解度和生物可利用率。一种方法包括在制剂(配制品)中使用脂类赋形剂。参见“Oral Lipid-Based Formulations:Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences),”David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007;和“Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery:Basic Principles and Biological Examples,”Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006。

[0129] 另外已知的提高生物可利用率的方法是使用本发明的化合物的非晶形式,可选地与泊洛沙姆(如 LUTROL™ 和 PLURONIC™ (BASF Corporation)) 或环氧乙烷和环氧丙烯的嵌段共聚物一起配制。参见美国专利 7,014,866;以及美国专利出版物 20060094744 和 20060079502。

[0130] 本发明的药物组合物包括适合于经口(口服)、直肠、鼻、局部(包括颊和舌下)、鞘或肠道外(包括皮下、肌肉内、静脉内和皮内)给药的那些。在特定的实施方式中,透皮给予本文中的化学式的化合物(例如使用透皮贴剂或离子导入技术)。其他制剂可以方便地以单位剂型的形式存在,例如片剂、持续释放胶囊、和在脂质体中,并且可以通过药学领域公知的任何方法制备。参见,例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore, MD (20th ed. 2000)。

[0131] 这样的制备方法包括引入与要给予的分子相关的成分步骤,该成分如构成一种或多种助剂(辅助成分, accessory ingredient)的载体。通常,该组合物是通过均匀地和紧密地引入与液体载体、脂质体或精细分裂的固体载体、或两者相关的活性成分,然后,如果必要,形成产物。

[0132] 在特定的实施方式中,化合物是经口(口服)给予的。适合口服给予的本发明的组合物可以作为离散的单位存在,如各自包含预定量的活性成分的胶囊、小药囊或片剂;粉剂或颗粒剂;含水液体或不含水的液体中的溶液或悬浮液;水包油液体乳液;油包水液体乳液;装入脂质体中;或作为快速推注剂(大丸剂, bolus),等。软明胶胶囊包含可以有利地提高化合物吸收速率的这样的悬浮液是有用的。

[0133] 在口服使用的片剂的情况下,常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。也典型地加入润

滑剂(如硬脂酸镁)。对于胶囊形式的口服给药,有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当口服给予含水悬浮液(混悬液)时,活性成分与乳化剂和助悬剂结合。如果需要,可以加入某些甜味剂和 / 或调味剂(矫味剂)和 / 或着色剂。

[0134] 适合口服给予的组合物包括锭剂,其包含在调味的底物(basis)(通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄耆胶)中的(活性)成分;以及软锭剂,其包含在惰性底物(basis)(如明胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯胶)中的活性成分。

[0135] 适合肠道外给药的组合物包括含水和无水的无菌注射溶液,其可以包含抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂和溶质,其向制剂(配制品)提供与待用的受体的血液等渗;以及含水和无水的无菌悬浮液,其可以包含助悬剂和增稠剂。例如,制剂可以存在于单位剂量或多剂量容器(例如密封的安瓿和小瓶)中,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下存储,仅需要在使用之前即时加入无菌的液体载体,例如注射用水。临时(即时, extemporaneous)注射溶液和悬浮液可以由无菌粉剂、颗粒剂和片剂制备。

[0136] 例如,这样的注射溶液可以是无菌可注射含水悬浮液或含油悬浮液的形式。该悬浮液可以根据本领域已知的技术,使用适宜的分散剂或润湿剂(如,例如,吐温 80)和助悬剂配制。例如,无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠道外可用的稀释剂或溶剂中的无菌可注射的溶液或润湿剂,例如在 1, 3- 丁二醇中的溶液。在可用的载体和溶剂中可以采用是甘露醇、水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。此外,惯常采用无菌的固定油作为溶剂或悬浮介质。为此,可以采用任何温和的(无刺激性的, bland)固定油,包括合成的单甘油酯或甘油二酯。脂肪酸(如油酸)和其甘油酯衍生物在可注射剂的制备中是有用的,如同天然药用油(如橄榄油或蓖麻油)一样,特别是以其聚氧乙烯化形式。这些油溶液或悬浮液也可以包含长链醇稀释剂或分散剂。

[0137] 本发明的药品组合物可以以用于直肠给药的栓剂形式给予。可以通过将本发明的化合物与适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些组合物,该赋形剂在室温下是固体而在直肠温度下是液体,因而在直肠中会熔化以释放活性组分。这样的材料包括,但不局限于,可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0138] 可以通过鼻部气溶胶或吸入剂给予本发明的药物组合物。根据药物制剂领域已知技术制备这样的组合物,并可以制备成在盐水中的溶液,采用苯甲醇或其他适宜的防腐剂、吸收促进剂以提高生物可利用率、氟碳化合物、和 / 或本领域已知的其他增溶剂或分散剂。参见,例如 Rabinowitz JD 和 Zaffaroni AC, 美国专利 6, 803, 031, 受让于 Alexza Molecular Delivery Corporation。

[0139] 当期望的治疗包括通过局部应用可容易接近的区域或器官时,本发明的药物组合物的局部给予是特别有用的。对于典型地对皮肤的局部应用,该药物组合物应当配制成包含悬浮或溶解在载体中的活性组分的适宜软膏。用于局部给予本发明的化合物的载体包括,但不局限于,矿物油、液体石油、白色石油、丙二醇,聚氧乙烯聚氧丙烯化合物,乳化蜡和水。可替换地,药物组合物可以配制成包含悬浮或溶解在载体中的活性化合物的适宜洗剂或乳膏(霜剂)。合适的载体包括,但不局限于,矿物油、山梨坦单硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、鲸蜡基酯蜡(十六烷基酯蜡)、鲸蜡硬脂醇(十六十八烷醇)、2- 辛基十二醇、苯甲醇和水。本发明的药物组合物也可以通过直肠栓剂剂型或以适宜的灌肠剂剂型局部地应用于低位肠道。在本发明中还包括局部透皮贴剂和离子导入给药。

[0140] 主题(目标)治疗药的应用可以是局部的,以便在关注的部位给予。可以使用各种技术用于在关注的部位提供主题(目标)组合物,如注射、使用导管、套管针、抛射物(弹丸, projectile)、普流尼克凝胶(pluronic gel)、支架、持续药物释放聚合物或提供从内部接触(internal access)的其他设备。

[0141] 因此,根据又一个实施方式,本发明的化合物可以并入至组合物中,用于涂覆可植入医学设备,如假体、人造瓣膜、脉管移植物、支架或导管。适宜的涂层和经涂覆的可植入设备的一般制备是本领域已知的,并且在美国专利6,099,562;5,886,026;和5,304,121中加以例示。涂层典型地是生物相容性的聚合材料,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、以及其混合物。涂层可以可选地进一步由以下适宜的顶涂层(外涂层, topcoat)覆盖:氟硅酮、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合,以赋予组合物受控释放的特性。如在本文中使用的某些术语,用于侵入性设备的涂层将被包括在药用载体、佐剂或媒介物(vehicle)的定义中。

[0142] 根据另外的实施方式,本发明提供一种涂覆可植入医学设备的方法,其包括使所述设备与下文中描述的涂层组合物相接触的步骤。设备的涂覆将发生在植入哺乳动物体内之前,这对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0143] 根据另外的实施方式,本发明提供了浸渍可植入药物释放设备的方法,其包括使所述药物释放设备与本发明的化合物或组合物相接触的步骤。可植入药物释放设备包括,但不局限于,可生物降解的聚合物胶囊或插塞(弹头, bullets)、不可降解的扩散性聚合物胶囊以及可生物降解的聚合物圆片(wafer)。

[0144] 根据另外的实施方式,本发明提供了用化合物或包含本发明的化合物的组合物涂覆的可植入医学设备,使得所述化合物是治疗活性的。

[0145] 根据另外的实施方式,本发明提供了用化合物或包含本发明的化合物的组合物浸渍或容纳该化合物或包含本发明的化合物的组合物的可植入药物释放设备,使得所述化合物从所述设备释放并且是治疗活性的。

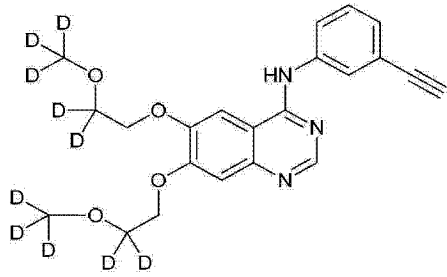
[0146] 当由于从受试者中移除,器官或组织是可接近的情况下,这样的器官或组织可以浸没在包含本发明组合物的介质中,本发明的组合物可以涂抹在器官上,或者可以以其他方式方便的方式施加(应用)本发明的组合物。

[0147] 在另外的实施方式中,本发明的组合物进一步包括一种第二治疗剂或多种第二治疗剂的组合。一种或多种第二治疗剂可以选自当与具有相同作用机制的化合物(如克里唑蒂尼)一起给予时,已知具有或其证明有利性能的任何化合物或治疗剂。这样的药剂包括在与克里唑蒂尼的联用中表明是有用的那些,包括但不限于,在美国2011003805和CN101836991中描述的那些。

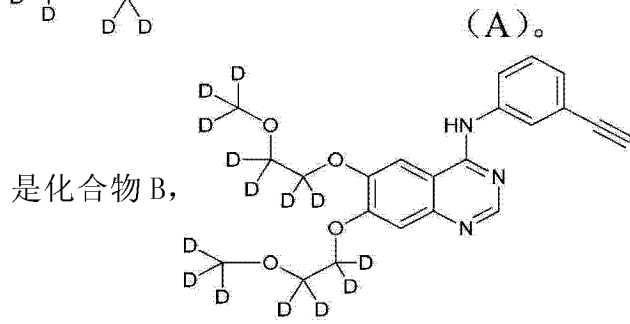
[0148] 优选地,一种或多种第二治疗剂是在治疗或预防癌症中有用的药剂,更具体地为,前列腺癌、骨肉瘤、肺癌(特别是非小细胞肺癌)、乳腺癌、子宫内膜癌、胶质母细胞瘤、结肠直肠癌、卵巢癌、胰腺癌、肾癌、小肠癌、食道癌或胃癌。

[0149] 在一个实施方式中,第二治疗剂选自激酶抑制剂。在该实施方式的一个方面中,激酶抑制剂选自厄洛替尼(erlotinib)、索拉非尼(sorafenib)、如在美国专利申请号11/957,442以及美国专利申请号12/413,510中披露的厄洛替尼的氘化形式、在PCT专利申请号PCT/US2009/053595、PF-00299804中披露的索拉非尼的

氘化形式以及 N-{2-[4-({3-氯-4-[3-(三氯甲基)苯氧基]苯基}氨基)-5H-吡咯并[3,2-d]吡啶-5-基]乙基}-3-羟基-3-甲基丁酰胺(参见美国专利出版物 2011/0003805)。在一更具体的实施方式中,厄洛替尼的氘化形式是化合物 A,

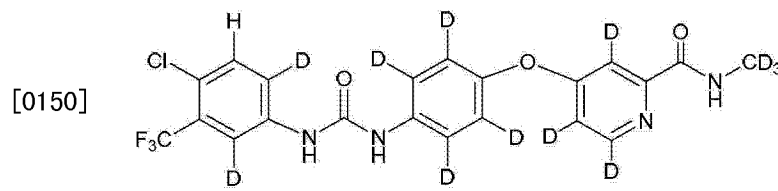


在另一更具体的实施方式中,厄洛替尼的氘化形式



在一个更具体的实施方式中,索拉非

尼的氘化形式是化合物 C,



在一个方面,激酶抑制剂是

厄洛替尼或索拉非尼。在一个方面,激酶抑制剂是厄洛替尼的一种氘化形式(如在上文引用的专利申请中披露的)或者索拉非尼的一种氘化形式(如在上文引用的专利申请中披露的)。

[0151] 在一个实施方式中,本发明的组合物包括化学式 I 的化合物与两种选自激酶抑制剂的第二治疗剂的组合。在该实施方式的一个方面中,该组合是与厄洛替尼或者如在美国专利申请号 11/957,442 和美国专利申请号 12/413,510 中披露的厄洛替尼的氘化形式,以及索拉非尼或者如在美国专利申请号 PCT/US2009/053595 中披露的索拉非尼的氘化形式一起。在该实施方式更具体的方面中,该组合是与厄洛替尼或化合物 A 以及索拉非尼或化合物 C 一起。在该实施方式的另一更具体的方面中,该组合是与厄洛替尼或化合物 B 以及索拉非尼或化合物 C 一起。在该实施方式的一个方面中,该组合是厄洛替尼和索拉非尼。在该实施方式的一个方面中,该组合是厄洛替尼的氘化形式和索拉非尼的氘化形式。在该实施方式的一个方面中,该组合是厄洛替尼和索拉非尼。在该实施方式的一个方面中,该组合是厄洛替尼的氘化形式和索拉非尼。在该实施方式的一个方面中,该组合是厄洛替尼和索拉非尼的氘化形式。

[0152] 在另外的实施方式中,本发明提供本发明的化合物与一种或多种任意的上述第二治疗剂的单独剂型,其中该化合物和第二治疗剂彼此相关。如在本文中使用的,术语“彼此相关(associated with one other)”意味着单独剂型是封装在一起的,否则附着在彼此上,使得容易明白单独剂型用来一起销售或给予(在彼此之间少于 24 小时内,连续地或同时地(给予))。

[0153] 在本发明的药物组合物中,本发明的化合物以有效量存在。如在本文中使用的,术

语“有效量”指的是当以适当的剂量制度给予时,足以治疗目标紊乱。

[0154] 在 Freireich et al., *Cancer Chemother. Rep*, 1966, 50:219 中描述了对于动物和人的剂量的相互关系(基于每平方米体表面的毫克数)。体表面积可以由受试者的高度和重量近似地确定。参见,例如, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N. Y., 1970, 537。

[0155] 在一个实施方式中,本发明化合物的有效量可以在每次治疗 25mg 至 500mg 的范围内。治疗典型地每天给予 1 至 2 次。在一更具体的实施方式中,有效量可以是以下数量或范围中的一个:

[0156] 300mg, 优选口服给予每天两次;

[0157] 250mg, 优选口服给予每天两次;

[0158] 200mg, 优选口服给予每天两次、或每天一次;

[0159] 100mg, 优选口服给予每天一次;

[0160] 50mg, 优选口服给予每天一次;

[0161] 从 200 至 300mg, 优选口服给予每天两次;或

[0162] 50-200mg, 优选口服给予每天一次。

[0163] 正如本领域技术人员理解的,有效量也将依赖于治疗的疾病、疾病的严重性、给药途径、受试者的性别、年龄和一般健康状况、赋形剂的使用、与其他治疗性处治(如其他药剂的使用)联合使用的可能性以及治疗医生的判断而变化。例如,用于选择有效量的指导可以通过参考针对克里唑蒂尼的处方信息而确定。

[0164] 对于包括第二治疗剂的药物组合物,第二治疗剂的有效量为在仅使用该药剂的单治疗方案中通常采用的剂量的约 20% 至 100% 之间。优选地,有效量为通常单治疗剂量的约 70% 至 100% 之间。这些第二治疗剂的通常单治疗剂量在本领域是熟知的。参见,例如 Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000)。这些参考文献中的每一个通过援引其整体合并入本文中。

[0165] 可预期上面引用的第二治疗剂中的一些会与本发明的化合物协同作用。当这种协同作用发生时,允许第二治疗剂和 / 或该发明的化合物的有效剂量从在单疗法中需要的量减少。这具有以下优势:使第二治疗剂或本发明的化合物两者的毒副作用最小化,效能的协同改善,给予或使用的改进的容易性,和 / 或减少化合物制剂或配制品的总费用。

[0166] 治疗方法

[0167] 在另一个实施方式中,本发明提供了一种调节细胞中的间变性淋巴瘤激酶(ALK)和干细胞生长因子受体(c-met/HGFR)激酶的活性的方法,其包括使细胞与一种或多种本文中的化学式 I 的化合物或其药用盐接触。

[0168] 根据另外的实施方式,本发明提供了一种治疗疾病的方法,该疾病通过在需要其的受试者中抑制 ALK 和 c-met/HGFR(例如克里唑蒂尼)而有利地治疗,其包括给予受试者有效量的本发明的化合物或组合物的步骤。在一个实施方式中,受试者是需要这样的治疗的患者。这样的疾病是本领域熟知的,并且披露在,但不局限于公开的申请 WO 2006/021884。这样的疾病包括,但不局限于,癌症,特别是肺癌、非小细胞肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、

头颈癌、皮肤黑色素瘤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛区癌、胃癌(stomach cancer)、结肠直肠癌、结肠癌、胃部癌症(gastric cancer)、乳腺癌、子宫内膜癌、输卵管肿瘤、宫颈癌、阴道肿瘤、阴门肿瘤、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌症、甲状腺癌(cancer of the thyroid gland)、甲状旁腺癌、肾上腺癌、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴瘤、软组织肉瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌(cancer of the kidney or ureter)、肾细胞肿瘤、肾骨盆肿瘤、中枢神经系统(CNS)的肿瘤(赘生物, neoplasms)、原发性 CNS 淋巴瘤、脊椎肿瘤(spinal axis tumors)、胶质母细胞瘤、脑干神经胶质瘤(brain stem glioma)、成神经细胞瘤、垂体腺瘤、实体瘤,或一种或多种前述癌症的组合。这样的疾病也包括异常的细胞生长障碍,其中疾病是良性增生性疾病,包括但不限于,银屑病、良性前列腺增生和再狭窄。

[0169] 根据另外的实施方式,本发明提供治疗哺乳动物中异常的细胞生长的方法。

[0170] 在一个特别的实施方式中,本发明的方法用于在需要其的受试者中治疗选自淋巴瘤、成神经细胞瘤、实体瘤和非小细胞肺癌的疾病或病症。

[0171] 确定需要这样的治疗的受试者可以是由受试者或健康保健专家判断的,并且可以是主观的(例如意见)或客观的(例如通过测试或诊断方法测定的)。

[0172] 在另外的实施方式中,任何以上的治疗方法包括联合给予需要其的受试者一种或多种第二治疗剂的进一步的步骤。第二治疗剂的选择可以由已知对于与克里唑蒂尼的联合给予有用的任何第二治疗剂做出。第二治疗剂的选择也依赖于要治疗的特定疾病或病症。在本发明的方法中采用的第二治疗剂的实例是在上文中给出的那些,其用于组合包括本发明的化合物和第二治疗剂的组合物。

[0173] 特别地,本发明的联合疗法包括对需要其的受试者联合给予化学式 I 的化合物或其药用盐,以及第二治疗剂,用于治疗以下病症(包括在以下适应症:非小细胞肺癌后面的括号中指定的特定第二治疗剂(PF-00299804))。

[0174] 如在本文中使用的,术语“联合给予(co-administered)”意味着第二治疗剂作为单个剂型的一部分(如本发明的组合物包括如上所述的本发明的化合物和第二治疗剂)或作为分开的多剂型可以与本发明的化合物一起给予。可替换地,另外的药剂可以在本发明的化合物之前、同时或之后给予。在这样的联合疗法的治疗中,通过传统方法给予本发明的化合物和一种(多种)第二治疗剂两者。给予受试者本发明的组合物,包括本发明的化合物和第二治疗剂两者,不排除在治疗过程期间另外的时间单独给予所述受试者相同的治疗剂、任何其它的第二治疗剂或本发明的任何化合物。

[0175] 这些第二治疗剂的有效量对于本领域技术人员是已知的,并且可以在本文中援引的专利和公开的专利申请以及在 Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000) 和其他医学书籍中找到针对剂量的指南。然而,确定第二治疗剂的最佳有效量范围也完全在技术人员的知识范围(purview)内。

[0176] 在发明的一个实施方式中,其中给予受试者第二治疗剂,本发明的化合物的有效量低于当没有给予第二治疗剂的情况下的其有效量。在另外的实施方式中,第二治疗剂的有效量低于当没有给予本发明的化合物的情况下的其有效量。以这种方式,可以使与任何

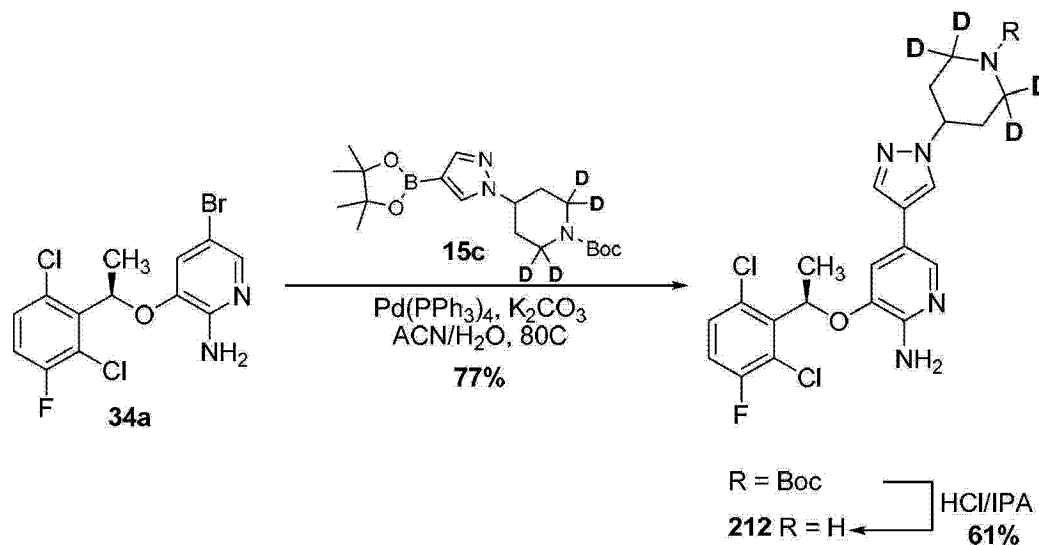
药剂的高剂量相关的不期望的副作用最小化。其他潜在的优势(包括但不限于改进的剂量制度和 / 或降低的药物成本)对本领域技术人员将是明显的。

[0177] 在又一个方面中,本发明提供单独的化学式 I 的化合物或与一种或多种上述的第二治疗剂一起在药物生产中的应用,作为单一组合物或作为分开的剂型,用于治疗或预防受试者中以上给出的疾病、紊乱或病症。本发明另外的方面是化学式 I 的化合物、或其药用盐,在治疗或预防受试者中在本文中描述的其疾病、紊乱或病症中的应用。

[0178] 实施例

[0179] 实施例 1、化合物 212 :

[0180]



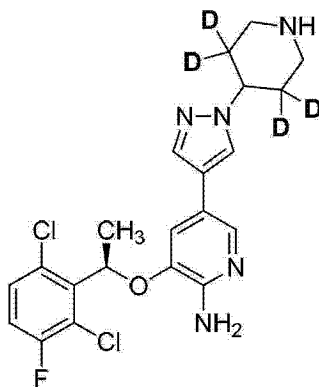
[0181] 将二芳基溴化物 34a (69mg, 0.182mmol) 溶于水和乙腈 (1.3mL) 中 (0.455mL) 并加入 15c (83.0mg, 0.218mmol)、 K_2CO_3 (63.0mg, 0.165mmol) 以及四(三苯基膦)合钯 (0) (63mg, 0.055mmol)。将得到的溶液在 80°C 下搅拌 15 小时,在此时间之后 LCMS 显示完全转化为希望的产物。在减压下将反应浓缩并在 ISCO Combiflash 纯化系统上直接进行硅胶层析法(色谱法),0-10% 甲醇 / 二氯甲烷梯度。将含希望产物的流分合并并且浓缩从而给出无色油 (75mg, 0.141mmol, 77%)。

[0182] 将得到的油溶于处于异丙醇中的盐酸溶液中 (4M, 0.1mL) 并搅拌 2h,在此时间之后 LCMS 显示完全转化为希望的产物。将反应用乙酸乙酯和水稀释。相分离,并将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐酸水溶液 (1M) 洗涤。将合并的水层接着用氢氧化钠水溶液 (3N) 碱化。然后将希望的产物用乙酸乙酯萃取 (3x)。将有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩以给出无色油,其溶于苯 / 甲醇双溶剂对中。用干冰 / 丙酮浴将溶液冷却至 -78°C ,并将得到的固体进行冻干,其产出作为白色粉末的化合物 212 (39mg, 0.086mmol, 产率 61%)。

[0183] (R)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-5-(1-(2,2,6,6-四氘哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)哌啶-2-胺 212。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.74 (br s, 1H), 7.56 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 8, 4\text{Hz}$, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.07 (q, 1H), 4.79 (br s, 2H), 4.21 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.86 (d, $J = 12\text{Hz}$, 3H), MS (ESI) 454.2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 。

[0184] 实施例 2、化合物 211 :

[0185]

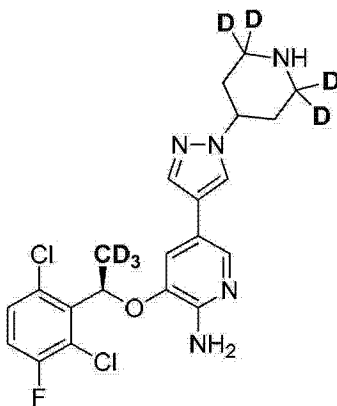


[0186] 利用与在以上实施例 1 中披露的类似的过程制备化合物 211。

[0187] (R)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-5-(1-(3,3,5,5-四氘哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-胺 211 作为白色粉末而获得(41mg, 0.087mmol)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ :7.74(br s, 1H), 7.56(d, J = 4Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.31(dd, J=8, 4Hz, 1H), 7.04(m, 1H), 6.86(br s, 1H), 6.07(q, 1H), 4.79(br s, 2H), 4.21(m, 1H), 3.21(d, J=12Hz, 2H), 2.73(d, J=12Hz, 2H), 1.86(d, J=6.7Hz, 3H), MS(ESI) 454.2[(M+H)⁺]。

[0188] 实施例 3、化合物 215：

[0189]

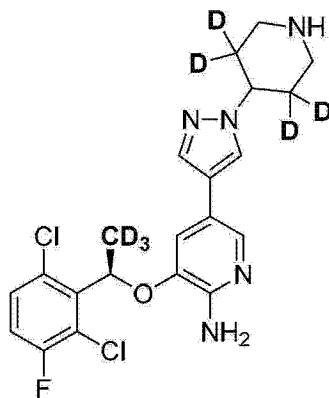


[0190] 利用与在以上实施例 1 中披露的类似的过程制备化合物 215。

[0191] (R)-5-(1-(2,2,6,6-四氘哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-3-(2,2,2-三氘-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺 215 作为灰白色粉末而获得(11mg, 0.024mmol)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ :7.74(br s, 1H), 7.56(d, J = 4Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.31(dd, J=8, 4Hz, 1H), 7.04(m, 1H), 6.86(br s, 1H), 6.07(s, 1H), 4.79(br s, 2H), 4.21(m, 1H), 2.15(m, 2H), 1.90(m, 2H), MS(ESI) 458.4[(M+H)⁺]。

[0192] 实施例 4、化合物 214：

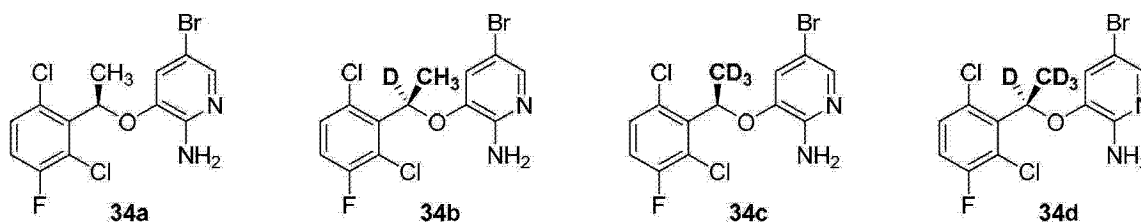
[0193]



[0194] 利用与在以上实施例 1 中披露的类似的过程制备化合物 214。反应产物无需进一步纯化,进行 ^1H NMR (如下披露) 其提示 214 是混合物中的主要组分。

[0195] (R)-5-(1-(3,3,5,5-四氘吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-3-(2,2,2-三氘-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺 214。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 7.74(br s, 1H), 7.56(d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.49(s, 1H), 7.31(dd, $J=8, 4\text{Hz}$, 1H), 7.04(m, 1H), 6.86(br s, 1H), 6.07(q, 1H), 4.79(br s, 2H), 4.21(m, 1H), 3.21(d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 2.73(d, $J=12\text{Hz}$, 2H)。MS(ESI) 458.4 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 。示例性二芳基溴化物(如在实施例 1 中采用的 34a),其可以用于本文中以下披露的化合物的制备中。

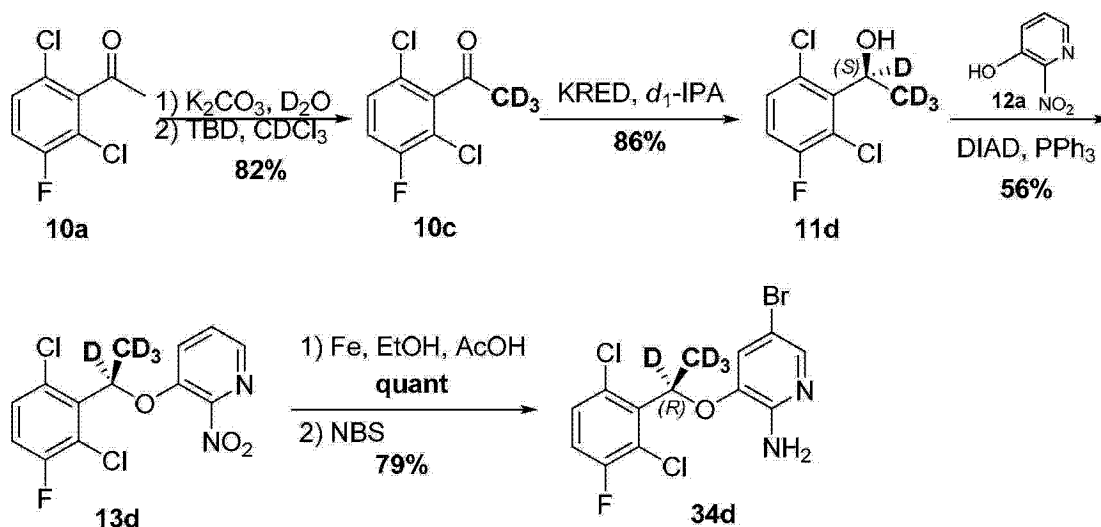
[0196]



[0197] 二芳基溴化物 34a-d 的合成

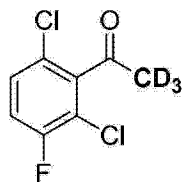
[0198] 实施例 5、34d 的制备:

[0199]



[0200] 中间体 10c 的制备

[0201]

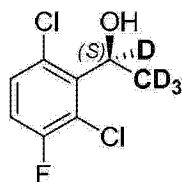


10c

[0202] 将商购的 1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙酮 10a (3.4g, 16.4mmol) 用处于 D₂O (10mL) 中的碳酸钾(250mg) 在回流下进行 H-D 交换。通过 ¹H NMR 分析氘富集(deuterium enrichment) 达到 85%。反应用盐酸水溶液中和,并用乙酸乙酯萃取产物。将合并的有机相用硫酸钠干燥。将原料通过在 CDCl₃ (16mL) 中的 1,5,7-三氮杂双环 [4.4.0] 癸-5-烯 (0.2g) 进行进一步的 H-D 交换。将溶液在环境温度与压力下搅拌过夜。12h 之后,¹H NMR 表明氘富集已经充分(>99%)。反应用二氯甲烷稀释并用盐酸水溶液(1M) 和盐水洗涤。将有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩以给出作为无色油的 2,2,2-三氘-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙酮(10c) (2.84g, 产率 82%)。无需任何的进一步纯化,将该物质送入酶促反应。

[0203] 中间体 11d 的制备

[0204]

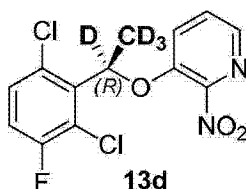


11d

[0205] 将 2,2,2-三氘-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙酮(10a, 1.29g)溶于 30% 三乙醇胺水溶液(pH 7) 和 d₁-异丙醇(5g) 中。一次性加入酮还原酶(KRED-P1-H08, 50mg) 和 NADP⁺ (50mg)。将反应在认为通过针的出口结合至油起泡器的氮气的正压流股下搅拌。成为希望产物的转化率通过 LCMS 定量,并且在 3d (3 天) 后加入另外的酶(50mg)、NADP⁺ (50mg) 和 d₁-异丙醇(5g)。使反应进行另外的 4d (4 天),在此时间之后,LCMS 显示完全转化为希望的产物。反应用庚烷(20mL)稀释,并加热至 40° C 持续 1h。将得到的悬浮液用乙酸乙酯和水稀释并过滤通过短的 celite 垫。将得到的两相混合物分离,并将水相返回并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相相继用碳酸氢钠水溶液、氯化铵、和水洗涤。有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩以给出作为无色油的 1-氘-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氘乙醇 11d (1.1g, 产率 86%, >99% 同位素富集)。无需任何的进一步纯化,将该物质送入酶促反应。

[0206] 中间体 13d 的制备

[0207]



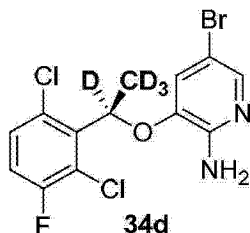
13d

[0208] 在环境温度下制备 1-氘-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氘乙醇 (1.00g, 4.76mmol)、3-羟基氨基吡啶(733mg, 5.23mmol)、和三苯基膦(1.87g, 7.14mmol) 的四氢呋喃溶液(43mL),并用冰浴冷却至 0° C。接着通过注射器加入偶氮二异丁腈(1.0mL)。使反应在 12h 内升温至环境温度,在此时刻,以 LCMS 确定手性醇至二芳基醚的转化率。在

减压下浓缩反应并在 ISCO Combiflash 纯化系统上直接进行硅胶层析法(色谱法), 0-30% 乙酸乙酯 / 庚烷梯度。将含希望的二芳基醚的流分合并并且浓缩从而给出作为白色固体的 (R)-3-(1-(2, 6-二氯-3-氟苯基)-1, 2, 2, 2-四氘乙氧基) 硝基吡啶 (13d) (0.89g, 56%)。

[0209] 中间体 34d 的制备

[0210]

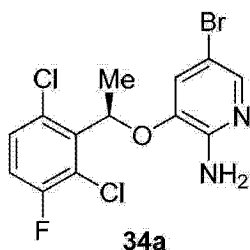


[0211] 将 (R)-3-(1-(2, 6-二氯-3-氟苯基)-1, 2, 2, 2-四氘乙氧基) 硝基吡啶 (13d) (0.889mg, 2.66mmol) 溶于乙醇和乙酸的溶液 (133mL 1:1.15) 中。以固体一次性加入铁粉 (1.49g)。将悬浮液加热至轻微回流持续 1h, 此时 LCMS 认为完全转化为氨基吡啶。将反应冷却, 用二乙基醚稀释并小心用在冰中的碳酸钾水溶液中中和。接着用氢氧化钠将两相溶液变成碱性 pH, 此时将产物用二乙基醚萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以给出作为灰白色固体的 (R)-3-(1-(2, 6-二氯-3-氟苯基)-1, 2, 2, 2-四氘乙氧基) 吡啶-2-胺 (1.0g)。无需进一步纯化, 将该物质送入下一步反应。

[0212] 将 (R)-3-(1-(2, 6-二氯-3-氟苯基)-1, 2, 2, 2-四氘乙氧基) 吡啶-2-胺 (2.66mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中并用冰浴冷却至 0° C。通过注射器加入在乙腈 (1mL) 中的 N-溴琥珀酰亚胺 (2.66mmol) 溶液。1h 之后, LCMS 表明完全转化为希望的溴化物。在减压下浓缩反应并在 ISCO Combiflash 纯化系统上直接进行硅胶层析法(色谱法), 0-100% 乙酸乙酯 / 庚烷梯度。将含希望的溴化物的流分合并并且浓缩从而给出作为褐色固体的 (R)-5-溴-3-(1-氘-1-(2, 6-二氯-3-氟苯基)-2, 2, 2-三氘乙氧基) 吡啶-2-胺 (34d) (820mg, 2.12mmol)。

[0213] 实施例 6、34a 的制备:

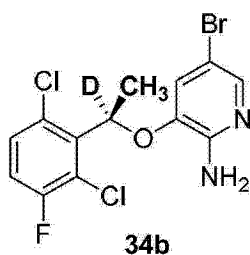
[0214]



[0215] 根据由 de Koning, P. D. et al. Org. Res. Process Dev. 2011, 15, 1018-1026 描述的过程制备 (R)-5-溴-3-(1-(2, 6-二氯-3-氟苯基)乙氧基) 吡啶-2-胺 (34a)。

[0216] 实施例 7、34b 的制备:

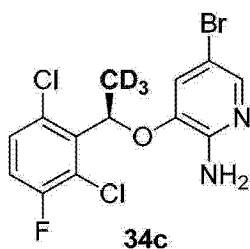
[0217]



[0218] 可以利用与披露的用于合成二芳基溴化物 34d (实施例 5) 类似的过程制备 (R)-5-溴-3-(1-氘-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)-乙氧基)吡啶-2-胺(34b)。因此,实施例 5 通过将商购的 1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙酮 10a 提供至酶促反应而没有之前的 10a 的甲基基团中 H 的 H-D 交换而变化。

[0219] 实施例 8、34c 的制备:

[0220]



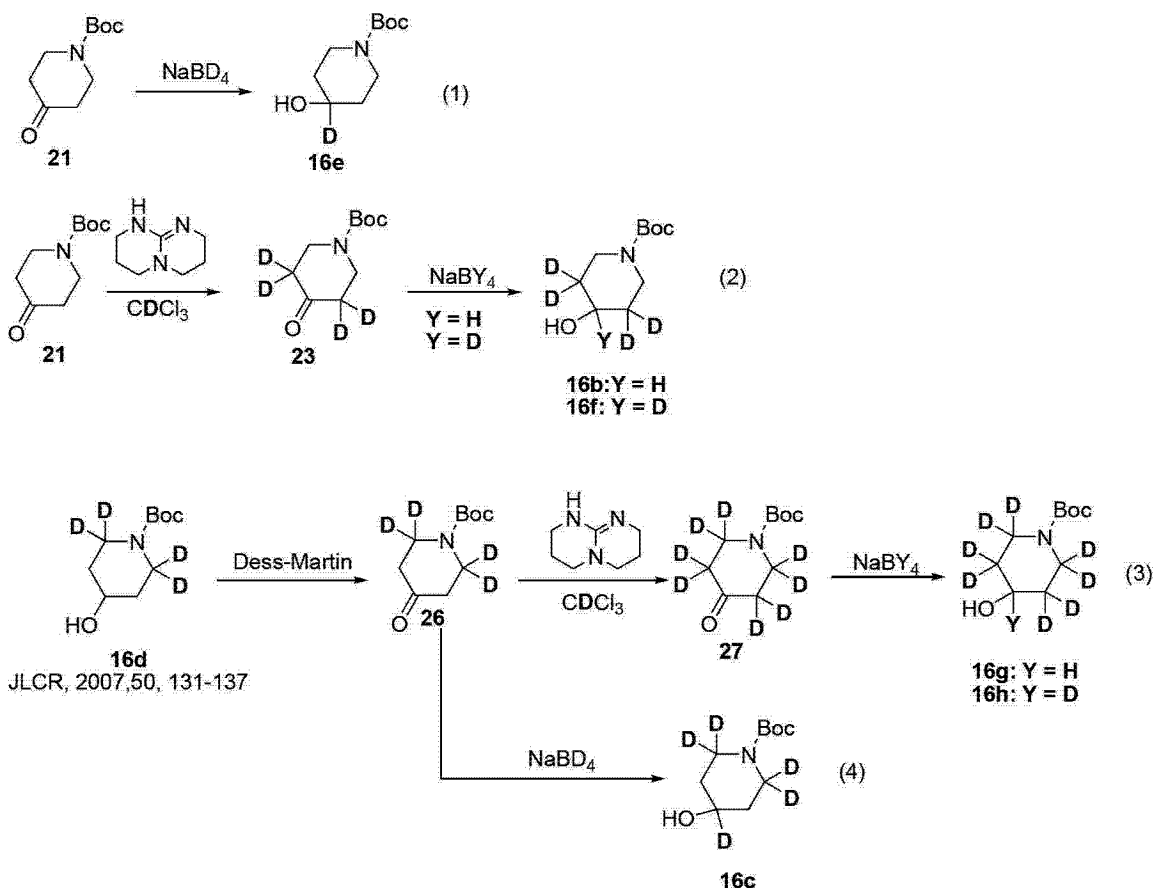
[0221] 利用与披露的用于合成二芳基溴化物 34d (实施例 5) 类似的过程制备 (R)-5-溴-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氘乙氧基)吡啶-2-胺(34c)。因此,实施例 5 通过在 10c 的还原中将 d₁-异丙醇用异丙醇替换以便最终以良好的产率作为单一立体异构体提供 34c。

[0222] 实施例 9、16b-16h 的制备:

[0223] 用于制备哌啶-吡唑二氧杂硼杂环戊烷类(piperidine-pyrazole boroxalanes)如 15b-h 有用的示例性氘化 4-Boc-哌啶-1-醇类 16b-16h 可以如在以下方案 4 中示出的那样制备。

[0224] 方案 4:化合物 16b-16h 的制备:

[0225]

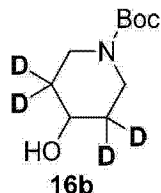


[0226] 23 的制备：

[0227] 将 3,3,5,5-四氘-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁基酯(23):1-Boc-4-哌啶酮(10g, 50.2mmol)溶于 CDCl_3 (100mL)中。一次性加入 1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯(0.5g),并将溶液在环境温度与压力下搅拌过夜。通过 ^1H NMR 分析氘富集并且当指派给羰基的 α 质子共振通过将 ^1H NMR 不再可检出时认为反应完全。用盐酸水溶液(1M)中和反应并用乙酸乙酯萃取产物。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩以给出作为无色油的 3,3,5,5-四氘-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁基酯 23(8.72g, 43.0mmol, 产率 86%, >99% D_4), ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 3.71(s, 4H), 1.47(s, 9H)。

[0228] 16b 的制备：

[0229]

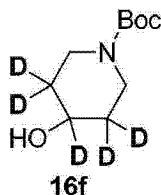


[0230] 将 3,3,5,5-四氘-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁基酯 16b :3,3,5,5-四氘-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁基酯 23 (1.1g, 5.41mmol)溶于甲醇(10mL)中并用冰浴冷却至 0°C 。一次性加入硼氢化钠(0.2g),并将溶液在环境温度与压力下搅拌 12h。反应用饱和氯化铵水溶液中和,使挥发物浓缩,接着用乙酸乙酯和水再分配。产物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩以给出作为无色油的 3,3,5,5-四氘-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁基酯 16b(0.955g, 4.65mmol, 产率 86%, >99% D_4)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 3.84-3.81(br

s, 3H), 2.99 (d, J=4Hz, 2H), 1.47 (s, 9H); MS (ESI) 206.2 [(M+H)⁺].

[0231] 16f 的制备:

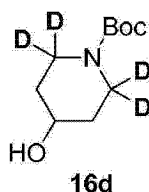
[0232]



[0233] 将 3,3,4,5,5-五氘-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁基酯 16f : 3,3,5,5-四氘-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁基酯 23 (2.0g, 9.84mmol) 溶于甲醇 (16mL) 中, 并用冰浴冷却至 0° C。一次性加入硼氢化钠 (0.4g), 并将溶液在环境温度与压力下搅拌 12h。反应用饱和氯化铵水溶液中和, 使挥发物浓缩, 接着用水和乙酸乙酯再分配。产物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以给出作为无色油的 3,3,4,5,5-五氘-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁基酯 16f (1.75g, 8.53mmol, 产率 87%, >99%D₅)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 3.84 (d, J=16Hz, 2H), 3.00 (d, J=16Hz, 2H), 1.47 (s, 9H); MS (ESI) 207.2 [(M+H)⁺].

[0234] 16d 的制备:

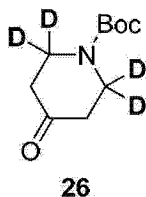
[0235]



[0236] 如由 Hesk, D. et al. J. Label Compd Radiopharm. 2007; 50:131-137 描述的过程制备 2,2,6,6-四氘-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁基酯 16d。

[0237] 26 的制备:

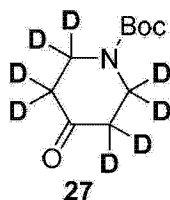
[0238]



[0239] 2,2,6,6-四氘-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁基酯 26 : 在二氯甲烷 (41mL) 中制备碳酸氢钠 (4.0g)、4Å 分子筛 (4.0g) 和 16d (1.66g, 8.1mmol) 的悬浮液。接着一次性加入戴斯-马丁高碘烷 (Dess-Martin periodinane) (3.82g, 8.9mmol)。是反应进行 12h, 之后通过 TLC 确认反应完全。加入硫代硫酸钠 (4g), 并通过共蒸馏实现与庚烷的溶剂交换 (solvent swap)。得到的淤浆过滤通过短的 celite 垫, 其用 30% 乙酸乙酯 / 庚烷溶剂对洗涤。接着将滤液相继用 10% 硫酸钠、饱和的硫代硫酸钠水溶液、碳酸氢钠和盐水洗涤。将分配的有机相用硫酸钠洗涤, 过滤并浓缩以给出作为白色粉末的 2,2,6,6-四氘-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁基酯 26 (8.1mmol, 产率 99%, >99%D₄)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2.43 (s, 4H), 1.47 (s, 9H)。在 ¹H NMR 中检测不到残余的高碘烷共振。认为该物质对于送入下一步骤足够纯。

[0240] 27 的制备:

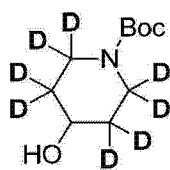
[0241]



[0242] 2,2,3,3,5,5,6,6-octa 氘 -4- 氧代哌啶 -1- 羧酸叔丁基酯 27: 如针对 3,3,5,5- 四氘 -4- 氧代哌啶 -1- 羧酸叔丁基酯 23 描述的过程, 通过用在 CDCl_3 (40mL) 中的酮 26 (8.1mmol) 和 TBD 催化剂(0.2g) 的直接 H-D 交换实现氘富集。作为无色油获得 2,2,3,3,5,5,6,6- 八氘 -4- 氧代哌啶 -1- 羧酸叔丁基酯 27 (1.54g, 7.44mmol, 产率 92%, >99%D₈)。¹H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.47(s, 9H)。

[0243] 16g 的制备:

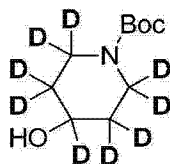
[0244]



[0245] 如针对醇 16b 描述的过程, 由酮 27 (0.55g, 2.68mmol) 与在甲醇中的硼氢化钠 (0.1g) 的反应制备 2,2,3,3,5,5,6,6- 八氘 -4- 羟基哌啶 -1- 羧酸叔丁基酯 16g 以给出作为无色油的 16g (0.35g, 1.65mmol, 产率 62%)。¹H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :3.81(br s, 1H), 1.47(s, 9H)。

[0246] 16h 的制备:

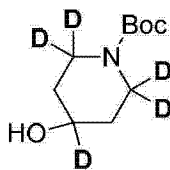
[0247]



[0248] 如针对醇 16b 描述的过程, 由酮 27 (0.55g, 2.68mmol) 与在甲醇中的硼氘化钠(sodium borodeuteride) (0.12g) 的反应制备 2,2,4,3,3,5,5,6,6- 九氘 -4- 羟基哌啶 -1- 羧酸叔丁基酯 16h 以给出作为无色油的 16h (0.39g, 1.84mmol, 产率 66%)。¹H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :1.47(s, 9H)。

[0249] 16c 的制备:

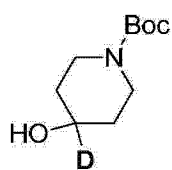
[0250]



[0251] 如针对醇 16b 的制备描述的过程, 由酮 26 与硼氘化钠制备 2,2,4,6,6- 五氘 -4- 羟基哌啶 -1- 羧酸叔丁基酯 16c。

[0252] 16e 的制备：

[0253]

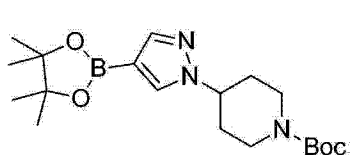


16e

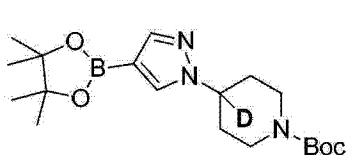
[0254] 如针对醇 16f 的制备描述的过程, 由商购的酮 21 与硼氘化钠制备 4-氘-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁基酯 16e。

[0255] 可以用于本文中的化合物的制备的示例性吡啶-吡唑二氧杂硼杂环戊烷类披露如下：

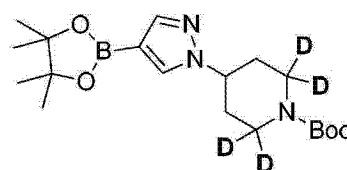
[0256]



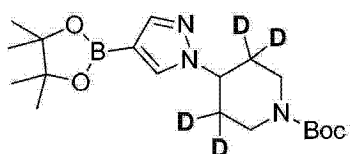
15a



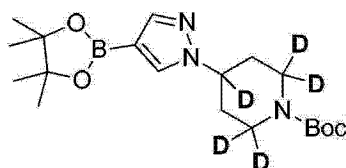
15b



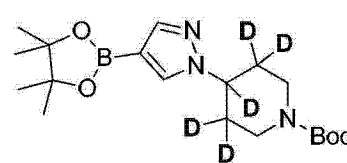
15c



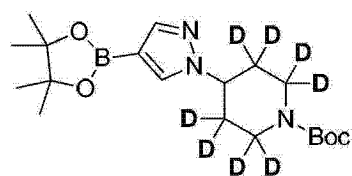
15d



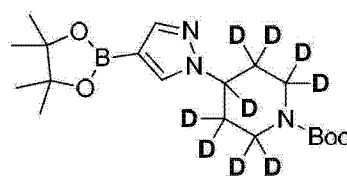
15e



15f



15g

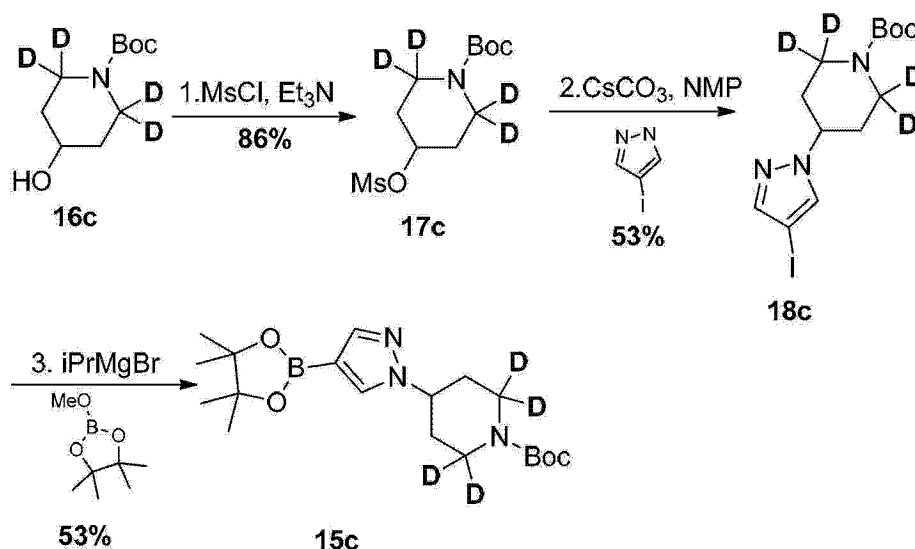


15h

[0257] 实施例 10、15c 的制备：

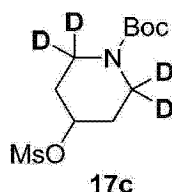
[0258] 方案 5：15c 的制备：

[0259]



[0260] 中间体 17c 的制备：

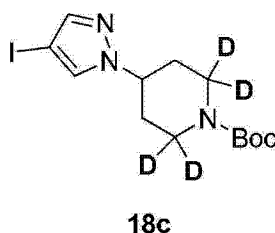
[0261]



[0262] 2,2,6,6-四氘-4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 17c: 将醇 16c (0.78g, 3.81mmol) 和 N-甲基吗啉 (0.46mL) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 接着用冰浴冷却至 0° C。接着通过注射器一次性加入甲磺酰氯 (0.3mL)。10 分钟之后, 将冰浴移走并将反应升温至环境温度持续 2h, 此时通过 TLC 认为反应完全。反应用二氯甲烷稀释并用盐酸水溶液 (1M) 猝灭 (终止)。相分离, 然后将有机相用盐酸水溶液、盐水、和水洗涤。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以给出灰白色固体 (3.81mmol, 产率 >95%)。2,2,6,6-四氘-4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 17c: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 4.89 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.95 (dd, J=12, 4Hz, 2H), 1.80 (dd, J=16, 8Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[0263] 中间体 18c 的制备：

[0264]

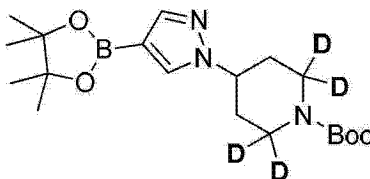


[0265] 2,2,6,6-四氘-4-(4-碘-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 18c: 向处于 N-甲基吡咯烷酮 (NMP, 3.5mL) 中的 4-碘-吡啶 (0.81g, 4.17mmol) 的溶液中加入碳酸铯 (1.63g)。将溶液加热至 80C, 此时一次性加入甲磺酸酯 17c (3.81mmol) 的 NMP 溶液, 并将反应搅拌 12h, 此时通过 LCMS 认为反应完全。将反应冷却, 在减压下浓缩并在 ISCO Combiflash 纯化系统上直接进行硅胶层析法 (色谱法), 0-40% 丙酮 / 庚烷梯度。将含希望产物的流分合并并且浓缩从而给出无色油 (0.45g, 1.19mmol, 32%)。2,2,6,6-四氘-4-(4-碘-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 18c: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ :

7.53 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.29 (m, 1H), 2.09 (dd, J=12, 4Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[0266] 15c 的制备:

[0267]



15c

[0268] 2,2,6,6-四氘-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 15c: 将吡唑碘化物(Pyrazole iodide) 18c (0.45g, 1.2mmol) 溶于四氢呋喃(5mL)中并冷却至 0°C。接着逐滴加入处于 2-甲基-THF (0.74mL, 2.4M) 中的异丙基氯化镁溶液。15 分钟之后, 通过注射器加入 2-甲氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.41mL)。在 12h 之内使反应升温至环境温度, 此时通过 LCMS 认为反应完全。反应用饱和氯化铵猝灭(终止), 并在减压下除去挥发物。接着将反应在乙酸乙酯和水之间分配。有机相相继用饱和氯化铵和盐水洗涤。合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并在 ISCO Combiflash 纯化系统上通过硅胶层析法(色谱法)纯化, 0-50% 乙酸乙酯/庚烷梯度。将含希望的溴化物的流分合并并且浓缩从而给出无色油(0.34g, 0.89mmol, 75%)。2,2,6,6-四氘-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯 15c: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.29 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.33 (s, 12H)。

[0269] 哌啶-吡唑二氧杂硼杂环戊烷类, 如 15a、15b 和 15d-h 可以如在以上实施例 10 中针对化合物 15c 描述的由对应的 4-羟基哌啶制备。例如, 化合物 15a 可以如在实施例 10 中描述的由商购的 4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁基酯(CAS 109384-19-2) 制备。化合物 15b 可以如在实施例 10 中描述的由化合物 16e 制备。化合物 15d 可以如在实施例 10 中描述的由化合物 16d 制备。化合物 15e 可以如在实施例 10 中描述的由化合物 16c 制备。化合物 15f 可以如在实施例 10 中描述的由化合物 16f 制备。化合物 15g 可以如在实施例 10 中描述的由化合物 16g 制备。化合物 15h 可以如在实施例 10 中描述的由化合物 16h 制备。

[0270] 生物学试验:

[0271] 实施例 11、代谢稳定性评估:

[0272] 微粒体试验: 从 Xenotech, LLC (Lenexa, KS) 获得人肝微粒体(20mg/mL)。从 Sigma-Aldrich 购买 β -烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸的还原形式(NADPH)、氯化镁(MgCl_2) 和二甲基亚砜(DMSO)。

[0273] 代谢稳定性的测定: 在 DMSO 中制备 7.5mM 测试化合物的储备溶液。将 7.5mM 储备溶液在乙腈(ACN)中稀释至 12.5-50 μM 。将 20mg/mL 人肝微粒体在 0.1M 磷酸钾缓冲液(pH 7.4, 含有 3mM 的 MgCl_2) 中稀释至 0.625mg/mL。一式三份地, 向 96-孔深孔聚丙烯板的孔中加入经稀释的微粒体。将 12.5-50 μM 测试化合物的 10 μL 的等分试样加入到微粒体中, 并且将混合物预热 10 分钟。通过加入预热的 NADPH 溶液引发反应。最终反应体积是 0.5mL, 并且在 0.1M 磷酸钾缓冲液(pH7.4, 3mM 的 MgCl_2) 中含有 0.5mg/mL 人肝微粒体、0.25-1.0 μM 测试化合物以及 2mM 的 NADPH。在 37°C 下孵育反应混合物, 在 0、5、10、20、和

30 分钟移出 50 μ L 等分试样并加入到含有 50 μ L 内标的冰冷 ACN 的浅孔 96-孔板中以中止反应。将孔板在 4 $^{\circ}$ C 下储存 20 分钟,在这之后,在离心以使沉淀的蛋白质颗粒化(pellet)之前将 100 μ L 的水加入到孔板的孔中。将上清液转移至另外的 96-孔板中,并使用 Applied Bio-systems API 4000 质谱仪通过 LC-MS/MS 分析剩余的母本数量。对于化学式 I 的化合物的非氧化的对应物以及阳性对照,7-乙氧基香豆素(1 μ M)进行相同的过程。测试进行三次。

[0274] 数据分析:由 % 母体剩余(ln)相对于孵育时间的关系的线性回归的斜率计算针对测试化合物的体外 $t_{1/2}$ 。

[0275] 体外 $t_{1/2}=0.693/k$

[0276] $k=-[\% \text{母体剩余}(\ln) \text{ 相对于孵育时间的线性回归的斜率}]$

[0277] 使用 Microsoft Excel Software 进行数据分析。

[0278] 实施例 12、用于评估 IC_{50} 变化(Shift)的方法:

[0279] 将人肝微粒体(0.25mg/mL)用 100、50、25、12.5、6.25、3.125、1.563、0.781、0.391、0.195、0.098、和 0mM 的克里唑蒂尼(Crizotinib)在 2mM NADPH 存在下,在浅 96-孔板中预孵育 0 和 30min。为了在预孵育之后测定残余的 CYP3A4 酶活性,将反应混合物的等分试样在单独的浅 96-孔板中在 0.1M 磷酸钾缓冲液(pH 7.4,含 3mM $MgCl_2$)中稀释为 1:10。加入睾酮(testosterone)(终浓度 50mM),并通过添加 2mM NADPH 引发反应。将这些反应赋育另外 10min,并通过添加带有内标的乙腈终止反应。将孔板离心以使沉淀的蛋白质颗粒化(pellet),并通过 LC-MS/MS 针对形成的 6 β -OH-睾酮分析上清液。

[0280] 同样的试验操作另外两次,每次用不同的代表性化合物代替克里唑蒂尼(crizotinib):在两次操作中的测试化合物分别为化合物 212 和化合物 211。

[0281] 以上描述的 IC_{50} 变化试验的评估(Assessment of IC_{50} Shift assays)结果针对三种测试化合物-克里唑蒂(crizotinib)、化合物 212 和化合物 211 的每一种分别在图 1A、1B 和 1C 中示出。如在图中看到的,在克里唑蒂存在下针对通过 CYP3A4 的睾酮的代谢的 IC_{50} 变化(IC_{50} shift)为 7.5-倍(从 11.2 至 1.5 μ M)。与之相反,在化合物 212 和化合物 211 存在下针对通过 CYP3A4 的睾酮的代谢的 IC_{50} 变化(IC_{50} shift)仅分别为 3.0-倍(从 9.8 至 3.3 μ M)以及 3.3-倍(从 13.7 至 4.1 μ M)。因此,在化合物 212 和化合物 211 存在下,通过 CYP3A4 的睾酮的代谢的变化显著小于在克里唑蒂存在下的变化。

[0282] 在没有进一步描述的情况下,认为本领域普通技术人员可以利用上述说明和示例性实施例,制备和使用本发明的化合物和实施要求保护的方法。应当理解前述讨论和实施例仅提供某些优选实施方式的详细说明。本领域普通技术人员将明了可以做出各种改变和等价变形而不背离本发明的精神和范围。

通过克里唑蒂尼 (Crizotinib) 的睾酮代谢的抑制

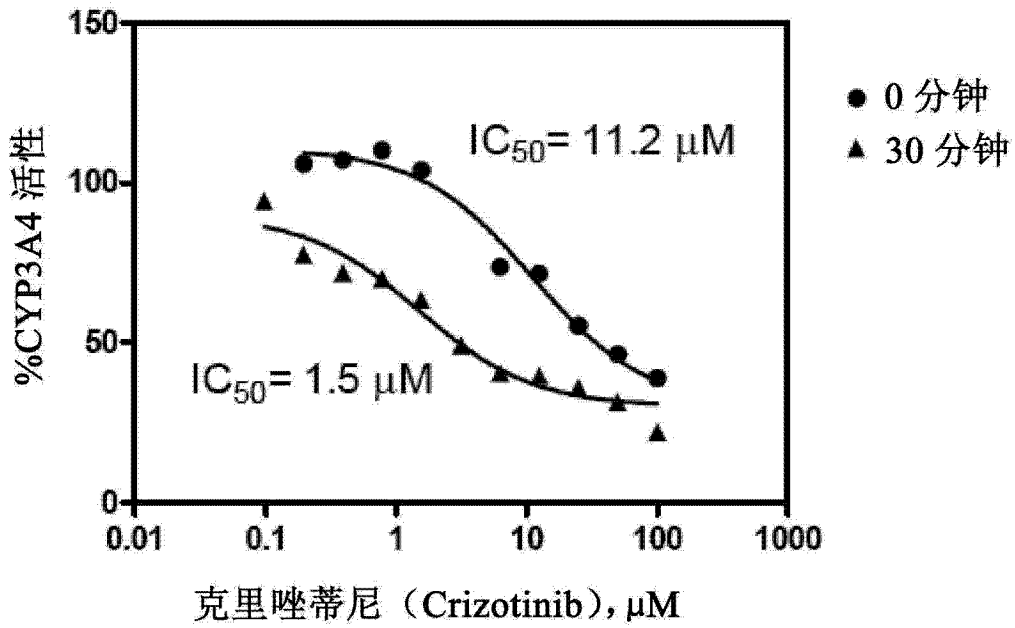


图 1A

通过化合物 212 的睾酮代谢的抑制

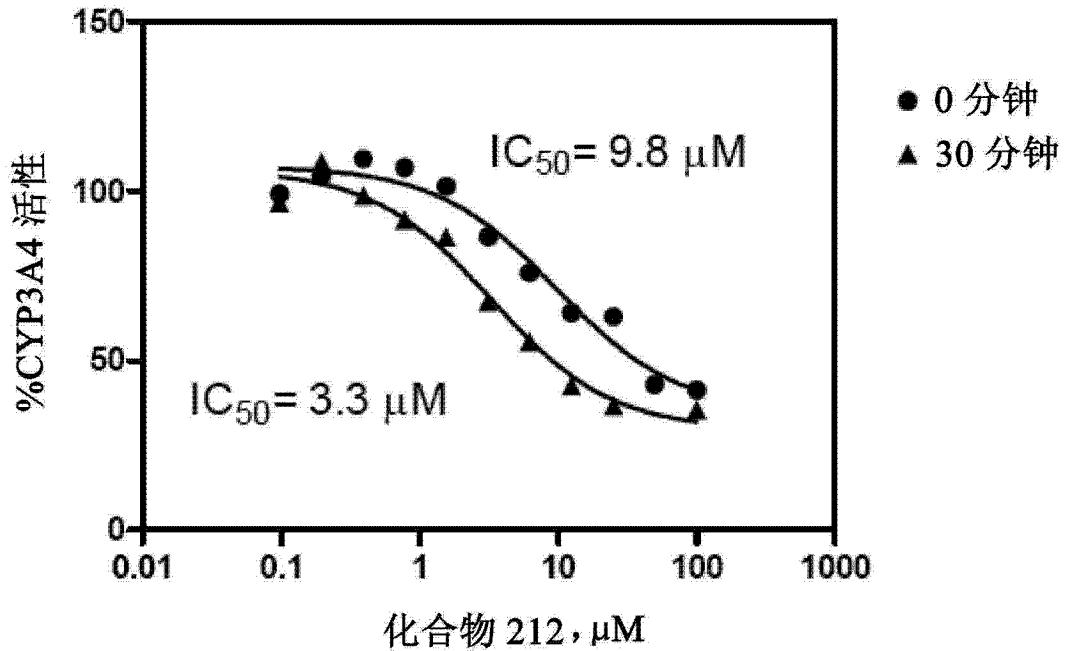


图 1B

通过化合物 211 的睾酮代谢的抑制

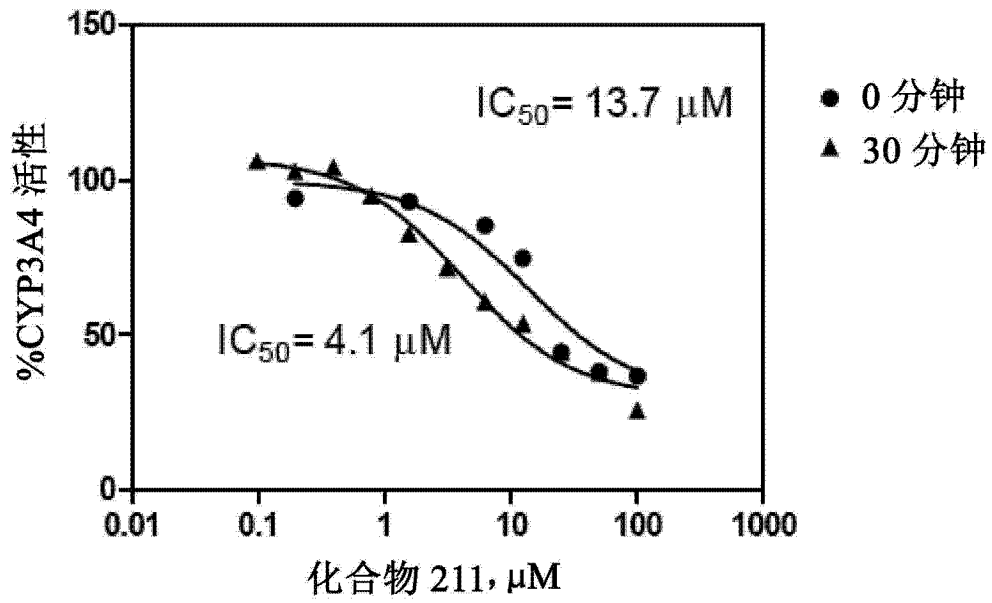


图 1C