



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116535365 A

(43) 申请公布日 2023. 08. 04

(21) 申请号 202310367239.1

C07D 498/08 (2006.01)

(22) 申请日 2021.04.07

A61K 31/551 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/395 (2006.01)

63/006,629 2020.04.07 US

A61K 31/439 (2006.01)

C07D 498/18 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61K 31/519 (2006.01)

202180040635.2 2021.04.07

A61P 35/00 (2006.01)

(71) 申请人 ITEOS比利时公司

地址 比利时哥斯利

(72) 发明人 M·德利格尼 S·克罗西格纳尼

E·J·K·H·胡图伊斯

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 何伟

(51) Int. Cl.

C07D 273/08 (2006.01)

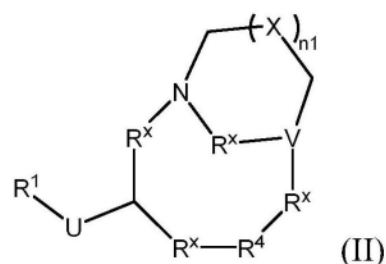
权利要求书14页 说明书185页 附图4页

(54) 发明名称

作为ENT抑制剂用于治疗癌症的大环二胺衍生物以及其与腺苷受体拮抗剂的组合

(57) 摘要

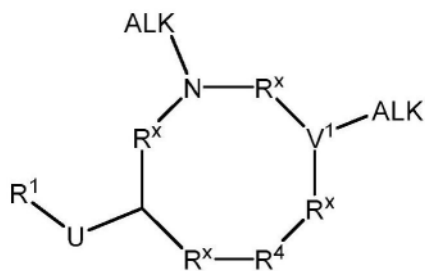
本发明涉及式II的大环二胺衍生物,包括其药学上可接受的盐和溶剂合物。



本发明的化合物

为ENT家族转运蛋白,尤其是ENT1的抑制剂并且可用作用于治疗癌症的治疗化合物。本发明还涉及所述大环二胺衍生物与腺苷受体拮抗剂组合使用,用于治疗癌症。

1. 一种式I化合物:

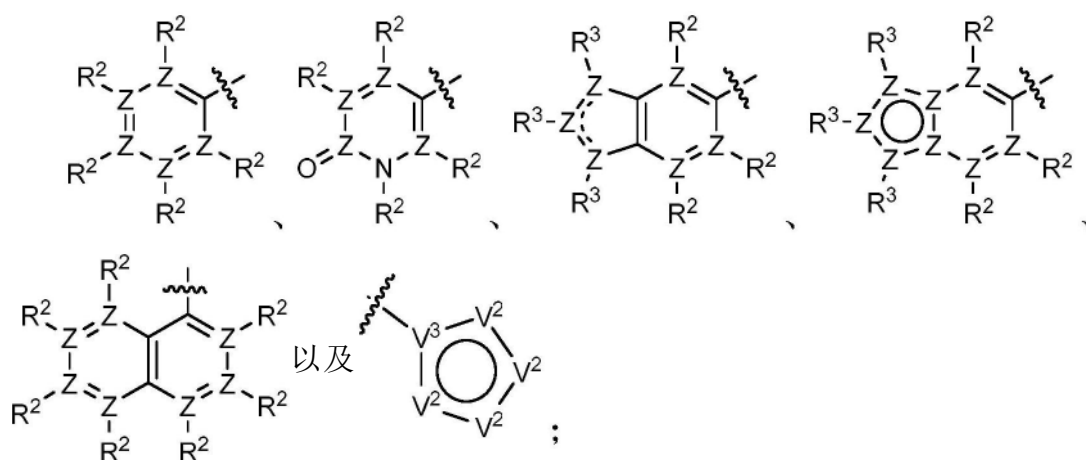


(I)

或其药学上可接受的盐或溶剂合物,

其中

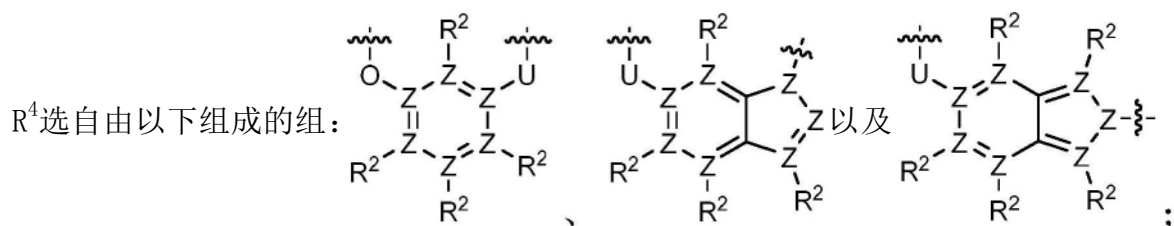
R^1 选自由以下组成的组:



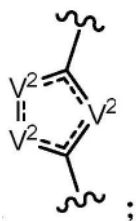
各 R^2 独立地选自由以下组成的组:不存在、卤素、 $-NHR^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $-CH_2C(O)N(R^3)_2$ 、 $-S(O)_2R^3$ 以及 $-CN$;

或 R^2 的两个实例与它们所连接的原子一起形成杂环基或杂芳基环;

各 R^3 独立地选自不存在、 $-H$ 、氧代、 ALK 、苯基、杂环基以及杂芳基;



U 选自由以下组成的组: $-C(O)-$ 、亚烷基、 $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 以及



各 R^x 独立地选自亚烷基,

V^1 选自 $-C(R^3)-$ 和 $-N-$;

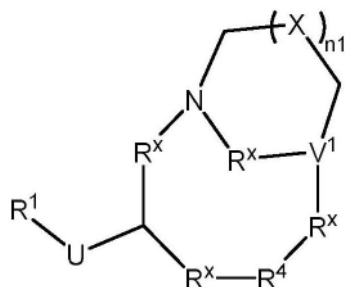
各 V^2 独立地选自 $-C(R^3)=$, $-N(R^3)-$, $-N=$ 和 $-O-$;

V^3 选自 $-C=$ 和 $-N-$; 并且

Z为C或N,

其中ALK为未取代的烷基或取代的烷基, 或ALK的两个实例可与其中间原子连接在一起形成环烷基或杂环基。

2. 一种式II化合物:

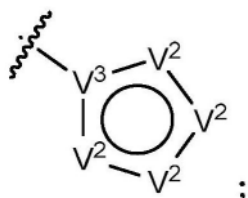
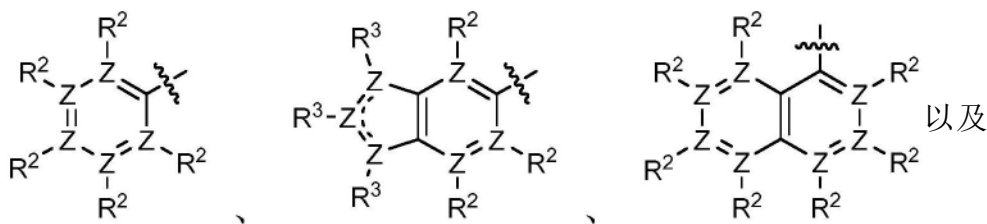


(II)

或其药学上可接受的盐或溶剂合物,

其中

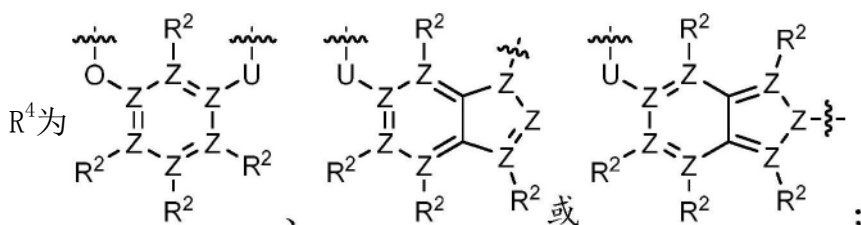
R^1 选自由以下组成的组: ALK、环烷基、杂环基、



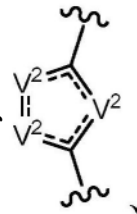
各 R^2 独立地选自由以下组成的组: 不存在、卤素、 $-OR^3$ 、 $-R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $-CH_2C(O)N(R^3)_2$ 、 $-S(O)_2R^3$ 以及 $-CN$;

或 R^2 的两个实例与它们所连接的原子一起形成杂环基或杂芳基环;

各 R^3 独立地选自不存在、 $-H$ 、ALK、苯基以及杂芳基;



X选自由以下组成的组: $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$;

各U独立地选自由以下组成的组： $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 、-C

(O)-、 $-O-N=C(H)-$ 以及亚烷基；

各 R^x 独立地选自亚烷基；

V^1 选自 $-C(R^3)-$ 和 $-N-$ ；

各 V^2 独立地选自 $-C(R^3)=$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-N=$ 和 $-O-$ ；

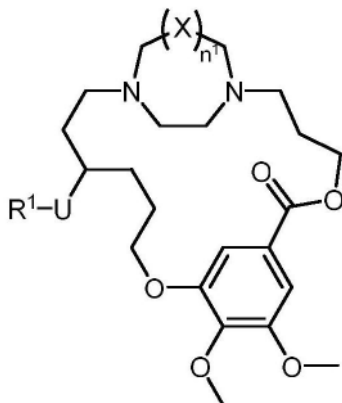
V^3 选自 $-C=$ 和 $-N-$ ；以及

各Z独立地为C或N；并且

n^1 为数字0或1，

其中ALK为未取代的烷基或取代的烷基，或ALK的两个实例可与其中间原子连接在一起形成环烷基或杂环基环。

3. 根据权利要求2所述的化合物，所述化合物具有式IIa：



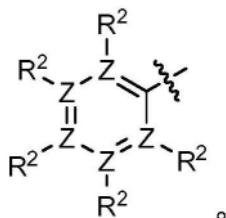
(IIa),

或其药学上可接受的盐或溶剂合物

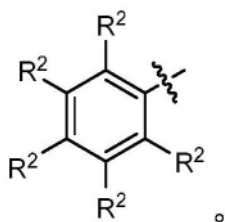
其中

X为 CH_2 、CHF或 CF_2 。

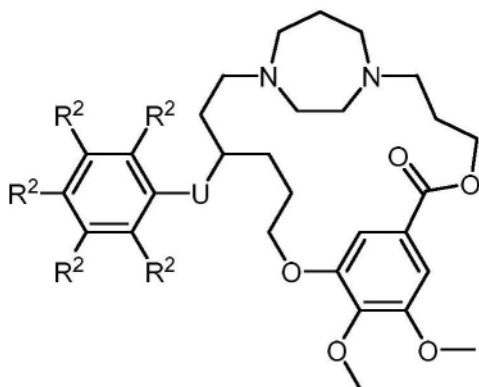
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中 R^1 为



5. 根据权利要求4所述的化合物，其中 R^1 为



6. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中所述化合物为式(IIb)化合物:

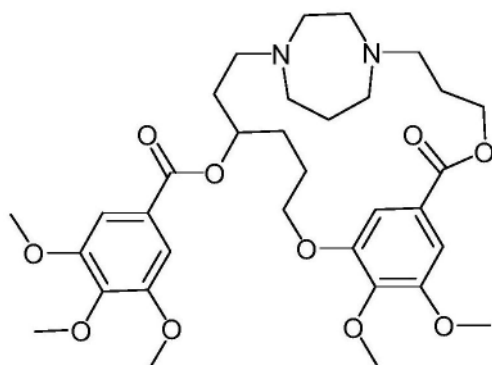


(IIb),

或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中U为-C(=O)O-。

8. 根据权利要求2所述的化合物,所述化合物具有式IIa1:



(IIa1)

或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

9. 化合物,所述化合物选自由以下组成的组:

3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12S)-7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12R)-7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸16,16-二氟-7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12S)-16,16-二氟-7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,

4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12R)-16,16-二氟-7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,

4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

N-(7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺

3,4,5-三甲氧基苯甲酸7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12S)-7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12R)-7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸7⁴,7⁵-二甲氧基-5-甲基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12S)-7⁴,7⁵-二甲氧基-5-甲基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12R)-7⁴,7⁵-二甲氧基-5-甲基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸(11R)-7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十三蕃-11-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸(10S)-14-氯-2-氧代-11H-3-氮杂-1(6,1)-吡啶杂-7(1,4)-二氮杂环庚烷杂环十三蕃-10-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸(10R)-14-氯-2-氧代-11H-3-氮杂-1(6,1)-吡啶杂-7(1,4)-二氮杂环庚烷杂环十三蕃-10-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12S)-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12R)-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

苯甲酸(12S)-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

苯甲酸(12R)-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸7⁴,7⁵-二氯-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12S)-7⁴,7⁵-二氯-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12R)-7⁴,7⁵-二氯-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸75-氨基甲酰基-74-氯-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸(11Z,16E,10S)-14-氯-2-氧代-12H-3-氮杂-1(6,2)-吡唑杂-7(1,4)-二氮杂环庚烷杂环十三蕃-10-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸(11Z,16E,10R)-14-氯-2-氧代-12H-3-氮杂-1(6,2)-吡唑杂-7(1,4)-二氮杂环庚烷杂环十三蕃-10-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12S)-74-氨基甲酰基-75-氯-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12R)-74-氨基甲酰基-75-氯-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸74-溴-75-氯-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4,5-三甲氧基苯甲酸75-氯-74-氰基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

苯甲酸(12R)-7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

苯甲酸(12R)-7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

苯甲酸(12S)-7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

(Z)-苯甲醛O-(7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)脞

12-羟基-7⁴,7⁵-二甲氧基-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-6-酮

4-羟基苯甲酸7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

4-氟苯甲酸7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

4-异丙氧基苯甲酸7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3-(三氟甲基)苯甲酸7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3-(甲基磺酰基)苯甲酸7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3-苯氧基苯甲酸7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

2-氟苯甲酸7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

4-溴-3-氰基苯甲酸7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酸7⁴,7⁵-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环

庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

2-氟-4-甲氧基苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

4-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

吡啶甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

烟酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

吡嗪-2-甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

6-羟基烟酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

喹啉-5-甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

噁唑-4-甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

1H-1,2,3-三唑-4-甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

乙酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

环丙烷甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3-甲基丁酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

4,4,4-三氟丁酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

环己烷甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

1-甲基哌啶-4-甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,3-二甲基环丁烷-1-甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

2-(氧杂环丁-3-基)乙酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

(1R,5S,6r)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

5-氧代吡咯烷-3-甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

1-苯甲基-5-氧代吡咯烷-3-甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

4-甲氧基环己烷-1-甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

2,6-二氟苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

4-(三氟甲氧基)苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3-氰基苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3-(二氟甲氧基)苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,5-二氯苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4-二氯苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

2,3-二氯苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

2-氯-6-氟-3-甲基苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

4-氰基-3-氟苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

4-(三氟甲基)苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,5-二氟苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4-二氟苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3-氰基-4-氟苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

4-氰基苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3-氯-4-氟苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,

3) - 苯杂环十四蕃-12-基酯

1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

4-(噁唑-5-基)苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

4,5-二氯-2-氟苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3,4,5-三乙氧基苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3-甲氧基丙酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3-(1H-吡唑-1-基)丙酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3-氰基丙酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

4-氰基丁酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

4-乙酰氨基丁酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3-(1H-四唑-1-基)丙酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

4-(二甲基氨基)-4-氧代丁酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3-乙酰氨基丙酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

4-(甲基氨基)-4-氧代丁酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

4-吗啉基-4-氧代丁酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3-(4-氟苯氧基)丙酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

4,4-二氟环己烷-1-甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

4-(三氟甲基)环己烷-1-甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)丙酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

3-甲氧基环己烷-1-甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

苯甲酸^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

(E)-苯甲醛O-(^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)肟

(E)-苯甲醛O-((12R)-^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)肟

(E)-苯甲醛O-((12S)-^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)肟

12-羟基-^{7⁴},^{7⁵}-二甲氧基-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-6-酮,

以及其药学上可接受的盐或溶剂合物。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述化合物仅包含一个手性中心。

11. 根据权利要求10所述的化合物,其中所述化合物为含有'R'异构体和'S'异构体的外消旋混合物。

12. 根据权利要求10所述的化合物,其中所述化合物为'R'异构体。

13. 根据权利要求10所述的化合物,其中所述化合物为'S'异构体。

14. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物,其中所述化合物包含超过一个手性中心。

15. 根据权利要求14所述的化合物,其中所述手性中心独立地包含'R'或'S'构型。

16. 根据权利要求14所述的化合物,其中所述手性中心包含相同构型。

17. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据前述权利要求中任一项的化合物以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

18. 根据权利要求17所述的药物组合物,所述药物组合物还包含腺苷受体拮抗剂。

19. 根据权利要求18所述的药物组合物,其中所述腺苷受体拮抗剂为A2A或A2B受体拮抗剂。

20. 根据权利要求18所述的药物组合物,其中所述腺苷受体拮抗剂选自:

5-溴-2,6-二-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺;

(S)-7-(5-甲基呋喃-2-基)-3-((6-([四氢呋喃-3-基]氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-胺;

6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺;

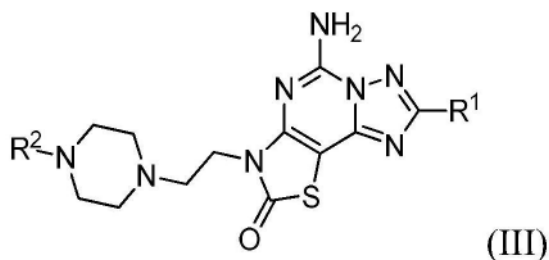
3-(2-氨基-6-(1-((6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲腈;

2-(2-呋喃基)-7-(2-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1-哌嗪基)乙基)-7H-吡唑并(4,3-e)(1,2,4)三唑并(1,5-c)嘧啶-5-胺;

3-(4-氨基-3-甲基苯甲基)-7-(2-呋喃基)-3H-(1,2,3)三唑并(4,5-d)嘧啶-5-胺;以及

4-羟基-N-(4-甲氧基-7-吗啉基苯并[d]噻唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺。

21. 根据权利要求18所述的药物组合物,其中所述腺苷受体拮抗剂为式(III)化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

R^1 为5元或6元杂芳基或5元或6元芳基,其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自 C_1-C_6 烷基和卤基的取代基取代;

R^2 为6元芳基或6元杂芳基,

其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、烷基、杂环基、烷氧基、环烷氧基、杂环基氧基、羰基、烷基羰基、氨基羰基、羟基羰基、杂环基羰基、烷基亚砷、烷基磺酰基、氨基磺酰基、杂环基磺酰基、烷基磺亚胺酰基、羰基氨基、磺酰基氨基以及烷基砷烷基;

所述取代基任选用一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砷、烷基亚砷烷基烷基磺酰基以及烷基砷烷基;

或杂芳基或芳基任选用两个取代基取代,所述两个取代基与它们所连接的原子一起形成5元或6元芳环、5元或6元杂芳基环、5元或6元环烷基环或5元或6元杂环基环;任选用一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砷、烷基亚砷烷基、烷基磺酰基以及烷基砷烷基。

22. 根据权利要求1至16中任一项的化合物,其用于制备用于抑制有需要的患者中的ENT1的药物。

23. 根据权利要求1至16中任一项的化合物,其用于制备用于治疗有需要的患者的癌症的药物。

24. 根据权利要求1至16中任一项的化合物,其用于制备药物,所述药物用于与腺苷受体拮抗剂一起治疗有需要的患者的癌症。

25. 根据权利要求24的使用的化合物,其中所述腺苷受体拮抗剂为A2A或A2B受体拮抗剂。

26. 根据权利要求24所述的使用的化合物,其中所述腺苷受体拮抗剂选自:

5-溴-2,6-二-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺;

(S)-7-(5-甲基呋喃-2-基)-3-((6-([四氢呋喃-3-基]氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-胺;

6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺;

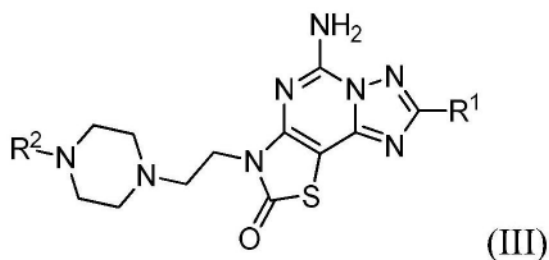
3-(2-氨基-6-(1-((6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲腈;

2-(2-呋喃基)-7-(2-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1-哌嗪基)乙基)-7H-吡唑并(4,3-e)(1,2,4)三唑并(1,5-c)嘧啶-5-胺;

3-(4-氨基-3-甲基苯甲基)-7-(2-呋喃基)-3H-(1,2,3)三唑并(4,5-d)嘧啶-5-胺;以及

4-羟基-N-(4-甲氧基-7-吗啉基苯并[d]噻唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺。

27. 根据权利要求24所述的使用的化合物,其中所述腺苷受体拮抗剂为式(III)化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

R¹为5元或6元杂芳基或5元或6元芳基,其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自C₁-C₆烷基和卤基的取代基取代;

R²为6元芳基或6元杂芳基,

其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、烷基、杂环基、烷氧基、环烷氧基、杂环基氧基、羰基、烷基羰基、氨基羰基、羟基羰基、杂环基羰基、烷基亚砜、烷基磺酰基、氨基磺酰基、杂环基磺酰基、烷基磺亚胺酰基、羰基氨基、磺酰基氨基以及烷基砜烷基;

所述取代基任选用一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基磺酰基以及烷基砜烷基;

或杂芳基或芳基任选用两个取代基取代,所述两个取代基与它们所连接的原子一起形

成5元或6元芳环、5元或6元杂芳基环、5元或6元环烷基环或5元或6元杂环基环；任选用一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砷、烷基亚砷烷基、烷基磺酰基以及烷基砷烷基。

28. 一种多部分药盒,所述多部分药盒包含:

(a) 第一部分,所述第一部分包含有效量的根据权利要求1至16中任一项的化合物;以及

(b) 第二部分,所述第二部分包含有效量的腺苷受体拮抗剂。

29. 根据权利要求28所述的多部分药盒,其中所述腺苷受体拮抗剂为A2A或A2B受体拮抗剂。

30. 根据权利要求28所述的多部分药盒,其中所述腺苷受体拮抗剂选自:

5-溴-2,6-二-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺;

(S)-7-(5-甲基呋喃-2-基)-3-((6-([四氢呋喃-3-基]氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-胺;

6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺;

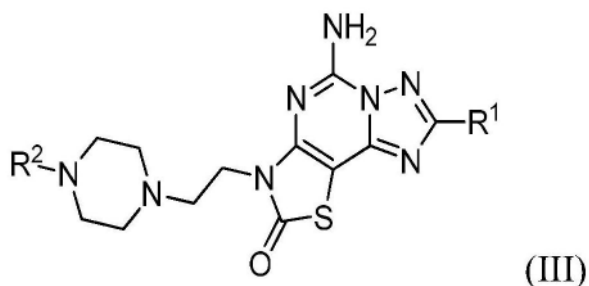
3-(2-氨基-6-(1-((6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲腈;

2-(2-呋喃基)-7-(2-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1-哌嗪基)乙基)-7H-吡唑并(4,3-e)(1,2,4)三唑并(1,5-c)嘧啶-5-胺;

3-(4-氨基-3-甲基苯甲基)-7-(2-呋喃基)-3H-(1,2,3)三唑并(4,5-d)嘧啶-5-胺;以及

4-羟基-N-(4-甲氧基-7-吗啉基苯并[d]噻唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺。

31. 根据权利要求28所述的多部分药盒,其中所述腺苷受体拮抗剂为式(III)化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

R^1 为5元或6元杂芳基或5元或6元芳基,其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自 C_1-C_6 烷基和卤基的取代基取代;

R^2 为6元芳基或6元杂芳基,

其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、烷基、杂环基、烷

氧基、环烷氧基、杂环基氧基、羰基、烷基羰基、氨基羰基、羟基羰基、杂环基羰基、烷基亚砷、烷基磺酰基、氨基磺酰基、杂环基磺酰基、烷基磺亚胺酰基、羰基氨基、磺酰基氨基以及烷基砷烷基；

所述取代基任选用一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砷、烷基亚砷烷基烷基磺酰基以及烷基砷烷基；

或杂芳基或芳基任选用两个取代基取代，所述两个取代基与它们所连接的原子一起形成5元或6元芳环、5元或6元杂芳基环、5元或6元环烷基环或5元或6元杂环基环；任选用一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砷、烷基亚砷烷基、烷基磺酰基以及烷基砷烷基。

作为ENT抑制剂用于治疗癌症的大环二胺衍生物以及其与腺苷受体拮抗剂的组合

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2021年4月07日;申请号:202180040635.2(国际申请号:PCT/EP2021/059096);发明名称:“作为ENT抑制剂用于治疗癌症的大环二胺衍生物以及其与腺苷受体拮抗剂的组合”的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及大环二胺衍生物,包括其药学上可接受的盐和溶剂合物。本发明的化合物是ENT家族转运蛋白(尤其是ENT1)的抑制剂,并且尤其在癌症的治疗中可用作治疗化合物。本发明还涉及本发明的大环二胺衍生物与腺苷受体拮抗剂组合使用,用于治疗癌症。

背景技术

[0003] 平衡型核苷转运蛋白(ENT)家族(也称为SLC29)是一组将核苷底物转运至细胞中的质膜转运蛋白。存在四种已知的ENT,指定为ENT1、ENT2、ENT3以及ENT4。

[0004] ENT的内源性底物之一为腺苷,腺苷是许多功能的有效生理和药理学调控剂。通过腺苷进行的细胞信号传导通过四种已知的G蛋白偶联腺苷受体(A1、A2A、A2B以及A3)进行。通过影响这些受体可获得的腺苷的浓度,ENT在不同生理过程(诸如调节冠状动脉血流、炎症以及神经传递)中完成重要调控作用(Griffith DA和Jarvis SM, *Biochim Biophys Acta*, 1996, 1286, 153-181; Shryock JC和Belardinelli L, *Am J Cardiol*, 1997, 79(12A), 2-10; Anderson CM等, *J Neurochem*, 1999, 73, 867-873)。

[0005] 腺苷还为常常在细胞外肿瘤微环境中被发现升高的有效免疫抑制代谢产物(TME)(Blay J等, *Cancer Res*, 1997, 57, 2602-2605)。细胞外腺苷主要通过由外核苷酸酶CD39和CD73转化ATP来产生(Stagg J和Smyth MJ, *Oncogene*, 2010, 2, 5346-5358)。腺苷活化四种G蛋白偶联受体亚型(A1、A2A、A2B以及A3)。具体地说,据信A2A受体的活化为导致抗肿瘤免疫反应抑制的先天性和适应性免疫细胞抑制的主要驱动因素(Ohta和Sitkovsky, *Nature*, 2001, 414, 916-920)(Stagg和Smyth, *Oncogene*, 2010, 2, 5346-5358)(Antonioli L等, *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 842-857)(Cekic C和Linden J, *Nature Reviews Immunology*, 2016, 16, 177-192)(Allard B等, *Curr Op Pharmacol*, 2016, 29, 7-16)(Vijayan D等, *Nature Reviews Cancer*, 2017, 17, 709-724)。

[0006] 申请人先前在PCT/EP2019/076244中证实,腺苷以及ATP显著抑制T细胞增殖和细胞因子分泌(IL-2)并且极大地降低T细胞活力。通过使用ENT抑制剂成功恢复了腺苷和ATP介导的T细胞活力和增殖抑制。此外,将ENT抑制剂与腺苷受体拮抗剂组合使用不仅能够恢复腺苷和ATP介导的T细胞活力和增殖抑制,而且恢复T细胞细胞因子分泌。这些结果表明,ENT抑制剂单独或与腺苷受体拮抗剂组合可用于治疗癌症。

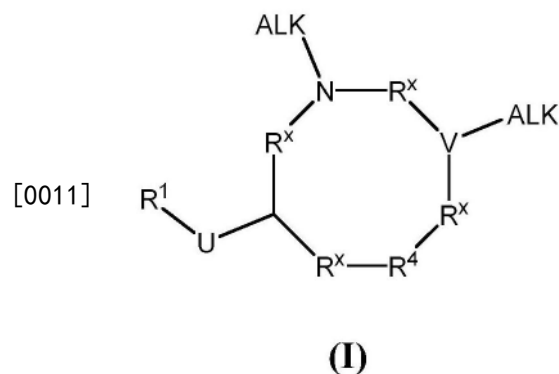
[0007] 多种药物(诸如地拉齐普(dilazep)、双嘧达莫(dipyridamole)以及曲氟噻(draflazine))与ENT相互作用并且改变腺苷水平,并且因其心脏保护或血管舒张作用而被开发。

[0008] 当前,市场上有两种非选择性ENT1抑制剂(地拉齐普和双嘧达莫)(Vlachodimou等,Bio-Chemical Pharmacology,2020,172,113747)。然而,其结合动力学未知;此外,仍需要更多有效的ENT抑制剂(并且尤其ENT1抑制剂)用于单独或与腺苷受体拮抗剂组合来治疗癌症。

[0009] 因此,此研究专注于发现新的并且改善的ENT1抑制剂。为此目的,申请人在本文中提供下文详述的式I和II的大环二胺衍生物。

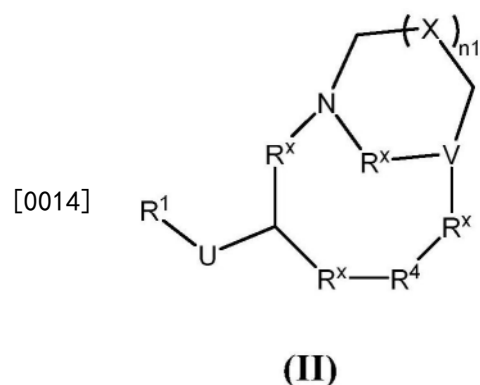
发明内容

[0010] 因此,本发明涉及一种式I化合物:



[0012] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中 R^x 、 R^1 、 R^4 、U、V以及ALK如下文所定义。

[0013] 本发明还涉及一种式II化合物:



[0015] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中 R^x 、 R^1 、 R^4 、U、V、X以及 n^1 如下文所定义。

[0016] 根据一个实施方案,本发明的化合物具有如下文所定义的式IIa或IIa1。优选地,本发明的化合物选自下表1中所列的化合物。

[0017] 在一些实施方案中,根据本发明的化合物包含一个手性中心。

[0018] 在一些实施方案中,根据本发明的化合物为含有'R'异构体和'S'异构体的外消旋混合物。

[0019] 在一些实施方案中,根据本发明的化合物为'R'异构体。

[0020] 在一些实施方案中,根据本发明的化合物为'S'异构体。

[0021] 在一些实施方案中,根据本发明的化合物包含超过一个手性中心。在一些实施方案中,每个手性中心包含相同构型。在一些实施方案中,每个手性中心独立地包含“R”或“S”构型。

[0022] 本发明还涉及一种包含根据本发明的式I或式II化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0023] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物还包含腺苷受体拮抗剂。在一个实施方案中,腺苷受体拮抗剂为A2A或A2B受体拮抗剂。

[0024] 在一个实施方案中,腺苷受体拮抗剂选自:

[0025] 5-溴-2,6-二-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺;

[0026] (S)-7-(5-甲基咪唑-2-基)-3-((6-([四氢咪唑-3-基]氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-胺;

[0027] 6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺;

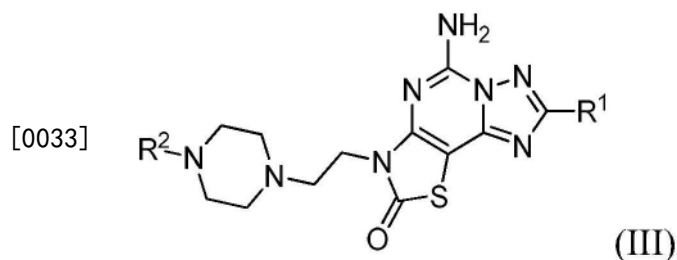
[0028] 3-(2-氨基-6-(1-((6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲腈;

[0029] 2-(2-咪唑基)-7-(2-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1-哌嗪基)乙基)-7H-吡唑并(4,3-e)(1,2,4)三唑并(1,5-c)嘧啶-5-胺;

[0030] 3-(4-氨基-3-甲基苯甲基)-7-(2-咪唑基)-3H-(1,2,3)三唑并(4,5-d)嘧啶-5-胺;以及

[0031] 4-羟基-N-(4-甲氧基-7-吗啉基苯并[d]噻唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺。

[0032] 在另一实施方案中,腺苷受体拮抗剂为腺苷受体拮抗剂为式(III)化合物:



[0034] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R¹和R²如下文所定义。

[0035] 本发明还涉及一种抑制有需要的患者中的ENT1的方法,所述方法包括:向所述患者施用有效量的根据本发明的式I或式II化合物。

[0036] 本发明还涉及治疗有需要的患者的癌症的方法,所述方法包括:向所述患者施用有效量的根据本发明的式I或式II化合物。

[0037] 本发明还涉及一种治疗有需要的患者的癌症的方法,所述方法包括:向所述患者施用根据本发明的式I或式II化合物与腺苷受体拮抗剂的组合。在一个实施方案中,在施用腺苷受体拮抗剂之前、同时或之后施用根据本发明的式I或式II化合物。在一个实施方案中,腺苷受体拮抗剂为A2A或A2B受体拮抗剂。在一个实施方案中,腺苷受体拮抗剂选自上文所列的那些腺苷受体拮抗剂。

[0038] 本发明还涉及一种包含以下的多部分药盒:(a)包含有效量的根据本发明的式I或式II化合物的第一部分;以及(b)包含有效量的腺苷受体拮抗剂的第二部分。

[0039] 在一个实施方案中,在多部分药盒中,腺苷受体拮抗剂为A2A或A2B受体拮抗剂,并且优选选自上文所列的那些腺苷受体拮抗剂。

附图说明

[0040] 图1A展示浓度(M)对数相较于增殖百分比的图。将纯化的人T细胞在存在ATP(100 μ M)作为腺苷来源的情况下用抗CD3/CD28Dyna珠粒活化96h,然后通过CFSE稀释对增殖进行评估。

[0041] 图1B展示ENT1抑制剂的浓度(M)对数相较于增殖百分比的图。如图A所示进行实验,向培养基中添加HSA和AAG(最终浓度分别为2%和0.1%)。

[0042] 图2A展示针对没有ATP进行规范化的增殖百分比的柱状图。在存在作为腺苷来源的300 μ M ATP以及分子化合物2(50nM)、化合物11(500nM)或浓度匹配的DMSO的情况下,将原初CD4⁺T细胞与同种异体单核细胞源性树突细胞以10:1的比率一起培养96h。通过CFSE稀释评估T细胞增殖并且针对在不存在ATP的情况下活化的T细胞中所观测的水平进行规范化。

[0043] 图2B展示两个柱状图,一个显示TNF浓度(pg/mL),并且另一个显示IFN γ (pg/mL)。如图2A中所描述进行实验并且取上清液样品用于通过alphaLISA分析细胞因子。****= $p<0,0001$;***= $p<0,001$;**= $p<0,01$ 并且*= $p<0,05$;从单因素ANOVA加图基多重比较测试(Tukey's multiple comparisons test)得到。

[0044] 图3展示四聚体百分比的柱状图。将来自具有先前CMV感染史和已知HLA-A*02亚型的健康志愿者供给者的PBMC与来源于免疫优势CMV抗原pp65的肽(NLVPMVATV)以及IL-2、IL-7以及抗PD1抗体纳武单抗(nivolumab)一起培养7天。将ATP作为腺苷来源与如所示的ENT1抑制剂分子一起添加至培养物中。使用与BV421连接的NLVPMVATV-MHC-I四聚体经由流式细胞术监测肽特异性CD8⁺T细胞群体的扩增。**= $p<0,01$;*= $p<0,05$;从来自单个实验中的技术重复的单因素ANOVA加图基多重比较测试得到。

[0045] 图4由三个图组成:图A、图B以及图C,图A、图B以及图C展示为评估同源纤维肉瘤模型中化合物8的抗肿瘤功效进行的评估。

具体实施方式

[0046] 应了解,前述总体描述与以下详细描述仅为示例性和说明性的,并且不限制如所要求的本发明。在本文中,除非另外特别陈述,否则单数的使用包括复数。此外,术语“包括(including)”以及其他形式(诸如“包括(includes)”和“包括(included)”)不具限制性。另外,除非另外特别陈述,否则诸如“元件”或“组件”等术语涵盖包含一个单元的元件和组件以及包含超过一个亚单元的元件和组件两者。

[0047] 本文所用的章节标题仅用于组织目的,而不应被视为限制所描述的主题。在容许情况下,通过数据库(诸如国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information,NCBI))可获得的所有专利、申请、公布的申请和其他公布、基因登录号以及相关序列信息以及本公开中所提到的其他数据出于任何目的以全文引用的方式并入本文中。在这些专利和公布的教示与本说明书之间有任何矛盾的情况下应以后者为准。

[0048] 定义

[0049] 除非另外定义,否则本文中所用的所有技术术语、记法以及其他科学术语旨在具有本发明所属领域技术人员通常所理解的含义。在一些情况下,为清楚起见和/或供及时参考在本文中对具有通常所理解的含义的术语进行定义,并且本文中包括此类定义不一定理解为表示本领域中通常所理解的差异。本文描述或提到的技术和程序通常为充分理解的并

且通常由本领域技术人员使用常规方法进行使用。可使用标准技术来进行化学合成和化学分析。除非另外指出,否则适当时,通常根据制造商确定的方案和条件来进行涉及使用可商购获得的试剂盒和试剂的程序。

[0050] 出于本公开的目的,根据物理化学手册第75版元素周期表CAS版(Periodic Table of the Elements,CAS version,Handbook of Chemistry and Physics,75th Ed)来鉴定化学元素。另外,“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999和“March's Advanced Organic Chemistry”,第5版,Smith,M.B.和March,J.编,John Wiley&Sons,New York:2001中描述了有机化学的一般原理。

[0051] 除非另外指出,否则以下术语具有以下含义:

[0052] 除非上下文另外明确指示,否则如本文所用,单数形式“一个(种)(a/an)”和“所述”包括复数指示物。除非另外特别指示,否则术语“包括”、“诸如”等旨在传达包括但不限于。

[0053] 除非另外特别指示,否则如本文所用,术语“包含”还特定地包括“由所列元件组成”和“基本上由所列元件组成”的实施方案。

[0054] 术语“约”指示并且涵盖高于和低于所述值的指示值和范围。在某些实施方案中,术语“约”指示指定值 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 或 $\pm 1\%$ 。在某些实施方案中,在适当时,术语“约”指示指定值 $\pm$ 所述值的一个标准偏差。

[0055] 术语“醛”是指基团-CHO。

[0056] 术语“烯基”是指包含一个或多个碳-碳双键的可为直链或分枝链的不饱和烃基。适合的烯基包含2至6个碳原子,优选2至4个碳原子,更优选2至3个碳原子。烯基的实例为乙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基和其异构体、2-己烯基和其异构体、2,4-戊二烯基等。

[0057] 术语“烯基羰基”是指基团-(C=O)-烯基,其中烯基如本文所定义。

[0058] 术语“烯基羰基氨基”是指基团-NH-(C=O)-烯基,其中烯基如本文所定义。

[0059] 术语“烷基氧基”是指基团-O-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0060] 术语“ALK”或“Alk”或“alk”是指烷基(式 C_nH_{2n+1} 的烃基,其中n为大于或等于1的数)或用例如一个至四个诸如以下的取代基取代的烷基:卤基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、氧代、烷酰基、芳氧基、烷酰氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、环烷基氨基、杂环氨基、双取代的胺(其中2个氨基取代基选自烷基、芳基或芳烷基)、烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳烷酰基氨基、取代的烷酰基氨基、取代芳基氨基、取代的芳烷酰基氨基、硫醇、烷硫基、芳硫基、芳烷硫基、环烷硫基、杂环硫基、烷基硫羰基、芳基硫羰基、芳烷基硫羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳烷基磺酰基、磺酰胺基(例如 SO_2NH_2)、取代的磺酰胺基、硝基、氰基、羧基、氨甲酰基(例如 $CONH_2$)、取代的氨甲酰基(例如 $CONH$ 烷基、 $CONH$ 芳基、 $CONH$ 芳烷基或其中氮上存在两个选自烷基、芳基或芳烷基的取代基的情况)、烷氧基羰基、芳基、取代的芳基、胍基以及杂环基,诸如吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基等。其中,注意以上在取代基进一步被取代的情况下,将是用卤素、烷基、烷氧基、芳基或芳烷基取代。在一些实施方案中,ALK为任选取代的 C_1-C_8 烷基。

[0061] 在一些实施方案中,烷基用OH、OAlk、 CF_3 、 NR_2 取代。

[0062] 通常,本发明的烷基包含1至8个碳原子,更优选地,本发明的烷基包含1至6个碳原

子。烷基可为线性或分支链的。适合的烷基包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基以及辛基。

[0063] 术语“烷基氨基烷基”是指基团-烷基-NH-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0064] 术语“烷基氨基烷基氨基羰基”是指基团-(C=O)-NH-烷基-NH-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0065] 术语“(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基”是指基团-(C=O)-NR¹R²,其中R¹为烷基并且R²为-烷基-NH-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0066] 术语“烷基氨基烷基羰基”是指基团-(C=O)-烷基-NH-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0067] 术语“烷基羰基”是指基团-(C=O)-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0068] 术语“烷基羰基胺”是指基团-NH-(C=O)-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0069] 术语“烷基羰基氧基烷基”是指基团-烷基-O-(C=O)-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0070] 术语“烷基杂芳基”是指用烷基取代的任何杂芳基,其中烷基如本文所定义。

[0071] 术语“烷氧基烷基”是指基团-烷基-O-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0072] 术语“烷氧基羰基”是指基团-(C=O)-O-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0073] 术语“烷基磺酰基”是指基团-SO₂-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0074] 术语“烷基磺酰基氨基烷基”是指基团-烷基-NH-SO₂-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0075] 术语“烷基砜烷基”是指基团-烷基-SO₂-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0076] 术语“烷基磺亚胺酰基”是指基团-S(=O)(=NH)-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0077] 术语“烷基亚砷”是指基团-(S=O)-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0078] 术语“烷基亚砷烷基”是指基团-烷基-SO-烷基,其中烷基如本文所定义。

[0079] 如本文所用,术语“亚烷基”是指如上文所定义的烷基,其中烷基的氢原子中的一者已用键置换。亚烷基具有两个连接点。亚烷基的非限制性实例包括-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH(CH₃)CH₂CH₂-、-CH(CH₃)-以及CH₂CH(CH₃)CH₂-。在一个实施方案中,亚烷基具有1至约6个碳原子。在另一实施方案中,亚烷基具有约3至约5个碳原子。在另一实施方案中,亚烷基为分支链的。在另一实施方案中,亚烷基为直链的。在一个实施方案中,亚烷基为-CH₂-。在一个实施方案中,亚烷基的至少一个氢原子用诸如以下的取代基取代:卤基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、烷氧基、环烷氧基、杂环氧基、氧代、烷酰基、芳氧基、烷酰氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、环烷基氨基、杂环氨基、双取代的胺(其中2个氨基取代基选自烷基、芳基或芳烷基)、烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳烷酰基氨基、取代的烷酰基氨基、取代的芳基氨基、取代的芳烷酰基氨基、硫醇、烷硫基、芳硫基、芳烷硫基、环烷硫基、杂环硫基、烷基硫羰基、芳基硫羰基、芳烷基硫羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳烷基磺酰基、磺酰胺基(例如SO₂NH₂)、取代的磺酰胺基、硝基、氰基、羧基、氨甲酰基(例如CONH₂)、取代的氨甲酰基(例如CONH烷基、CONH芳基、CONH芳烷基或其中氮上存在两个选自烷基、芳基或芳烷基的取代基的情况)、烷氧基羰基、芳基、取代的芳基、胍基以及杂环基,诸如吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基等。其中,注意以上在取代基进一步被取代的情况下,将是用卤素、烷基、烷氧基、芳基或芳烷基取代。在另

一实施方案中,亚烷基的至少一个氢原子用OH、OAlk、CF₃、NR₂取代。

[0080] 术语“炔”是指一类单价不饱和烃基,其中不饱和是因存在一个或多个碳-碳三键而产生。炔基典型地并且优选具有与上文关于烷基所描述相同数目的碳原子。炔基的非限制性实例为乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-戊炔基和其异构体、2-己炔基和其异构体等。

[0081] 术语“炔烃烷基”是指基团-烷基-炔,其中烷基和炔如本文所定义。

[0082] 术语“氨基”是指基团-NH₂。

[0083] 术语“氨基烷基”是指基团-烷基-NH₂,其中烷基如本文所定义。

[0084] 术语“氨基烷基氨基羰基”是指基团-(C=O)-NH-烷基-NH₂,其中烷基如本文所定义。

[0085] 术语“氨基烷基羰基氨基”是指基团-NH-(C=O)-烷基-NH₂,其中烷基如本文所定义。

[0086] 术语“氨基羰基”或“氨基羧基”是指基团-(C=O)-NH₂。

[0087] 术语“(氨基羰基烷基)(烷基)氨基”是指基团-NR¹R²,其中R¹为烷基并且R²为-烷基-(C=O)-NH₂基团,其中烷基如本文所定义。

[0088] 术语“氨基羰基烷基氨基”是指基团-NH-烷基-(C=O)-NH₂,其中烷基如本文所定义。

[0089] 术语“氨基磺酰基”是指基团-SO₂-NH₂。

[0090] 术语“芳基”是指具有单个环(即苯基)或融合在一起的多个芳族环(例如萘基)的多不饱和芳族烃基,典型地含有5至12个原子;优选5至10个;更优选地芳基为5元或6元芳基。芳基的非限制性实例包含苯基、萘基。

[0091] 术语“芳基烷基”是指基团-烷基-芳基,其中烷基和芳基如本文所定义。

[0092] 术语“芳氧基烷基”是指基团-烷基-O-芳基,其中烷基和芳基如本文所定义。

[0093] 术语“羰基”是指基团-(C=O)-。

[0094] 术语“羰基氨基”是指基团-NH-(C=O)-。

[0095] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0096] 术语“氰基”是指基团-烷基-CN=,其中烷基如本文所定义。

[0097] 术语“环烷基”是指环状烷基,也就是具有1或2个环状结构的单价、饱和或不饱和烃基。环烷基包括单环或双环烃基。环烷基在环中可包含3个或更多个碳原子,并且通常,根据本发明包含3至10个,更优选3至8个碳原子;更优选环烷基为5元或6元环烷基。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

[0098] 术语“环烷氧基”是指基团-O-环烷基,其中环烷基如本文所定义。

[0099] 术语“二烷基氨基”是指基团-NR¹R²,其中R¹与R²均独立地为如本文所定义的烷基。

[0100] 术语“二烷基氨基烷基”是指基团-烷基-NR¹R²,其中R¹与R²均独立地为如本文所定义的烷基。

[0101] 术语“二烷基氨基烷基氨基羰基”是指基团-(C=O)-NH-烷基-NR¹R²,其中R¹与R²均为如本文所定义的烷基。

[0102] 术语“二烷基氨基烷基羰基”是指基团-(C=O)-烷基-NR¹R²,其中R¹与R²均为如本文所定义的烷基。

- [0103] 术语“二羟基烷基”是指用两个羟基(-OH)取代的如本文所定义的烷基。
- [0104] 术语“卤基”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。
- [0105] 术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子用卤素原子取代的烷基。
- [0106] 术语“卤代烷氧基”是指基团-O-卤代烷基,其中烷基如本文所定义。
- [0107] 术语“杂芳基”是指其中至少一个碳原子用杂原子置换的如本文所定义的芳基。换句话说,它是指5至12碳原子芳族单环或含有融合在一起的2个环的环系统,典型地含有5至6个原子;其中一个或多个碳原子用氧、氮和/或硫原子置换,其中氮和硫杂原子可任选为氧化的并且氮杂原子可任选为季铵化的。此类杂芳基的非限制性实例包括:吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基以及吡嗪基。
- [0108] 术语“杂芳基烷基”是指基团-烷基-杂芳基,其中烷基和杂芳基如本文所定义。
- [0109] 术语“杂环基”或“杂环”是指非芳族完全饱和或部分不饱和环状基团(例如3至7元单环、7至11元双环或含有总共3至10个环原子),所述基团在含至少一个碳原子的环中具有至少一个杂原子。优选地,杂环基为5元或6元杂环基。含有杂原子的杂环基团的每个环可具有1、2、3或4个选自氮原子、氧原子和/或硫原子的杂原子,其中氮和硫杂原子可任选为氧化的并且氮杂原子可任选为季铵化的。在价数允许的情况下,杂环基团可连接在环或环系统的任何杂原子或碳原子处。多环杂环的环可通过一个或多个螺原子融合、桥接和/或连接。非限制性示例性杂环基团包括哌啶基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、氮杂环辛烷基、二氮杂环庚烷基、二氮杂环辛基、吗啉-4-基、氧杂氮杂环庚烷基、吡咯烷基、硫代吗啉-4-基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡丙啶基、环氧乙基、硫杂丙环基(thiiranyl)、2-咪唑啉基、吡唑烷基咪唑烷基、异噁唑啉基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、琥珀酰亚胺基、3H-吡啶基、吡啶基、异吡啶基、2H-吡咯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、4H-喹啉基、2-氧代哌嗪基、高哌嗪基、2-吡唑基、3-吡唑基、四氢-2H-吡喃基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、3,4-二氢-2H-吡喃基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、3-二氧杂环戊烷基、1,4-二氧杂环己烷基、2,5-二氧杂咪唑烷基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基(oxopyrrolodiny)l、吡啶基、四氢噻吩基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、1-氧离子基-1-硫代吗啉-4-基、1-二氧离子基-1-硫代吗啉-4-基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,4-氧杂硫杂环己烷基、1,4-二硫杂环己烷基、1,3,5-三氧杂环己烷基(trioxanyl)、1H-吡咯基、四氢-1,1-二氧杂苯硫基、N-甲酰基哌嗪基、二氢三唑并吡嗪、二氢咪唑并吡嗪、六氢吡咯并吡咯、六氢吡咯并吡嗪。
- [0110] 术语“杂环基烷基”是指基团-烷基-杂环基,其中烷基和杂环基如本文所定义。
- [0111] 术语“杂环基烷基氨基羰基”是指基团-(C=O)-NH-烷基-杂环基,其中烷基和杂环基如本文所定义。
- [0112] 术语“(杂环基)(烷基)氨基烷基”是指基团-烷基-NR¹R²,其中R¹为烷基并且R²为杂环基,其中烷基和杂环基如本文所定义。
- [0113] 术语“杂环基烷氧基烷基”是指基团-烷基-O-烷基-杂环基,其中烷基和杂环基如本文所定义。
- [0114] 术语“杂环基羰基”是指基团-(C=O)-杂环基,其中杂环基如本文所定义。
- [0115] 术语“杂环基氧基”指基团-O-杂环基,其中杂环基如本文所定义。
- [0116] 术语“杂环基磺酰基”是指基团-SO₂-杂环基,其中杂环基如本文所定义。

- [0117] 术语“羟基(hydroxy/hydroxyl)”是指基团-OH。
- [0118] 术语“羟基烷基”是指基团-烷基-OH,其中烷基如本文所定义。
- [0119] 术语“羟基烷基氨基烷基”是指基团-烷基-NH-烷基-OH,其中烷基如本文所定义。
- [0120] 术语“羟基羰基”是指基团-C(=O)-OH,其中羰基如本文所定义。换句话说,“羟基羰基”对应于羧酸基团。
- [0121] 术语“氧代”是指=O取代基。
- [0122] 术语“磺酰基氨基”是指基团-NH-SO₂。
- [0123] 术语“中间物”或“中间化合物”是指在化学合成过程中产生的化合物,所述化合物本身不为最终产物,但在产生最终产物的其他反应中使用。在复杂合成的过程中,在起始物质与终产物之间可能有许多不同的中间化合物。
- [0124] 置于数字前的术语“约”涵盖所述数字的值加上或减去10%或更少。应了解,还特定地并且优选地公开术语“约”所涉及的值本身。
- [0125] 术语“施用(administration)”或其变化型式(例如“施用(administering)”)意味着单独或作为药学上可接受的组合物的一部分为要治疗或预防疾患、症状或疾病的患者提供活性剂或活性成分。
- [0126] 术语“拮抗剂”是指结合至蛋白质并且阻断蛋白质的生物活化并且从而阻断所述蛋白质的作用的天然或合成化合物。蛋白质可为受体,即接受来自细胞外部的化学信号的蛋白质分子。因此,“腺苷受体拮抗剂”包括在向患者施用后,使得与患者中腺苷受体的活化相关的生物活性(包括以其他方式由天然配体结合至腺苷受体产生的任一下游生物效应)抑制或下调的任何化学实体。此类腺苷受体拮抗剂包括可阻断腺苷受体活化或腺苷受体活化的任一下游生物效应的任何剂。
- [0127] 术语“抑制剂”是指具有抑制或显著降低或下调基因和/或蛋白质的表达的生物效应或具有抑制或显著降低蛋白质的生物活性的生物效应的天然或合成化合物。因此,“ENT抑制剂”或“ENT家族转运蛋白抑制剂”是指具有抑制或显著降低或下调ENT家族转运蛋白的生物活性的生物效应的化合物。
- [0128] 术语“化学疗法”是指使用一种或多种抗癌药(化学治疗剂)作为标准化化学治疗方案的一部分的癌症治疗。可以治愈为目的给予化学疗法或者其目标可能是延长寿命或减轻症状。化学治疗剂为例如选自抗癌烷基化剂、抗癌抗代谢物、抗癌抗生素、植物源性抗癌剂、抗癌铂配位化合物以及它们的任何组合。
- [0129] 术语“激素疗法”是指在医学治疗中使用激素。在一个实施方案中,激素疗法为肿瘤学激素疗法。
- [0130] 术语“人”是指两种性别并且处于任何发育阶段(即新生儿、婴儿、幼年、青年、成年)的受试者。
- [0131] 术语“患者”是指正在等待接受或正在接受医疗护理或为/将为医学程序的对象的哺乳动物,更优选为人。
- [0132] 术语“免疫疗法”是指以诱导和/或增强针对特定靶标(例如针对癌细胞)的免疫反应为目标的疗法。免疫疗法可涉及使用检查点抑制剂、检查点激动剂(也称为T细胞激动剂)、IDO抑制剂、PI3K抑制剂、腺苷受体抑制剂、产腺苷酶抑制剂、过继转移、治疗性疫苗以及它们的组合。

[0133] 表述“药学上可接受”是指药物组合物的成分彼此相容并且不对施用它的受试者有害。

[0134] 表述“药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂和/或佐剂”是指当向动物,优选向人施用时不产生有害、过敏性或其他不良反应的物质。它包括任何和所有非活性物质,诸如溶剂、共溶剂、抗氧化剂、表面活性剂、稳定剂、乳化剂、缓冲剂、pH调节剂、防腐剂(或保鲜剂)、抗细菌和抗真菌剂、等张剂、成粒剂或结合剂、润滑剂、崩解剂、助流剂、稀释剂或填料、吸附剂、分散剂、悬浮剂、包衣剂、增容剂、释放剂、吸收延迟剂、甜味剂、调味剂等。在人类施用于中,制剂应满足如管理办公室(诸如FDA办公室(FDA Office)或EMA)所要求的无菌性、产热原性、一般安全性以及纯度标准。

[0135] 如本文所用,术语“预防(prevent/preventing/prevention)”是指延迟或阻碍疾患或疾病和/或其附带症状发作、防止患者患疾患或疾病或降低患者患疾患或疾病的风险的方法。

[0136] 如本文所用的术语“前药”意指式(I)化合物的药理学上可接受的衍生物,诸如酯或酰胺,其体内生物转化产物产生生物活性药物。前药通常以增加生物可用性为特征并且在体内容易代谢成生物活性化合物。

[0137] 术语“放射疗法”是指采用各种辐射(诸如X射线、 γ -射线、中子射线、电子束、质子束以及辐射源)治疗癌症的方法。将其用作癌症治疗的一部分以控制或杀伤恶性细胞。如果放射疗法局部化至身体的一个区域,那么在许多类型的癌症中它可为治愈性的。它还可用作辅助疗法的一部分,以在手术移除原发性恶性肿瘤之后防止肿瘤复发。放射疗法的三个主要分类为:外射束放射疗法(EBRT或XRT);近程放射疗法或密封源放射疗法;以及全身性放射性同位素疗法(RIT)或非密封源放射疗法。

[0138] 术语“治疗有效量”或“有效量”或“治疗有效剂量”是指在不对受试者引起显著消极或有害副作用的情况下,以以下为目标的活性成分的量或剂量:(1)延迟或预防受试者的癌症发作;(2)降低癌症的严重程度或发生率;(3)减慢或阻止影响受试者的癌症的一种或多种症状的进展、加重或恶化;(4)引起影响受试者的癌症的症状的改善;或(5)治愈影响受试者的癌症。可在癌症发作之前施用治疗有效量,用于预防性或防止性作用。或者或另外,可在癌症开始之后施用治疗有效量,用于治疗作用。

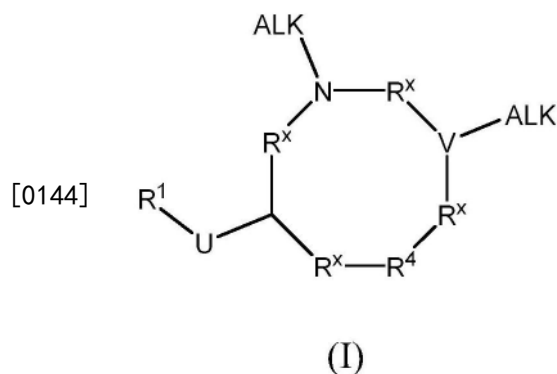
[0139] 术语“治疗(treating/treatment)”是指治疗性治疗;其中目标为阻止或减慢所靶向的病理性疾患或疾病。如果在接受根据本发明的治疗之后,受试者或哺乳动物显示可观测的和/或可测量的以下中的一者或多者的降低或以下中的一者或多者不存在,那么受试者或哺乳动物的疾病或影响或疾患被成功“治疗”:癌细胞数目降低;和/或与特定疾病或疾患相关的症状中的一者或多者在某种程度上缓解;发病率和死亡率降低,以及生活质量问题改善。以上用于评估疾病的成功治疗和改善的参数可通过医师熟悉的常规程序容易地测量。

[0140] 术语“干细胞移植”是指患者接受健康血液形成细胞(干细胞)来替换他们自己的已被疾病或被作为程序的一部分所给予的辐射或高剂量的抗癌药破坏的细胞的程序。健康干细胞可来自患者的血液或骨髓、来自供给者或来自新生婴儿的脐带血。干细胞移植可为自体的(使用治疗前收集和保存的患者自己的干细胞)、同种异体的(使用由不为同卵双胞胎的某人贡献的干细胞)或同源的(使用由同卵双胞胎贡献的干细胞)。

[0141] 术语“受试者”是指哺乳动物,优选为人。在一个实施方案中,受试者被诊断为患有癌症。在一个实施方案中,受试者为正在等待接受或正在接受医疗护理或过去为/现在为/将为医学程序的对象或被监测疾病(诸如癌症)的发展或进展的患者,优选为人患者。在一个实施方案中,受试者为治疗癌症和/或监测其发展或进展的人患者。在一个实施方案中,受试者为男性。在另一实施方案中,受试者为女性。在一个实施方案中,受试者为成人。在另一实施方案中,受试者为儿童。

[0142] 化合物-ENT抑制剂

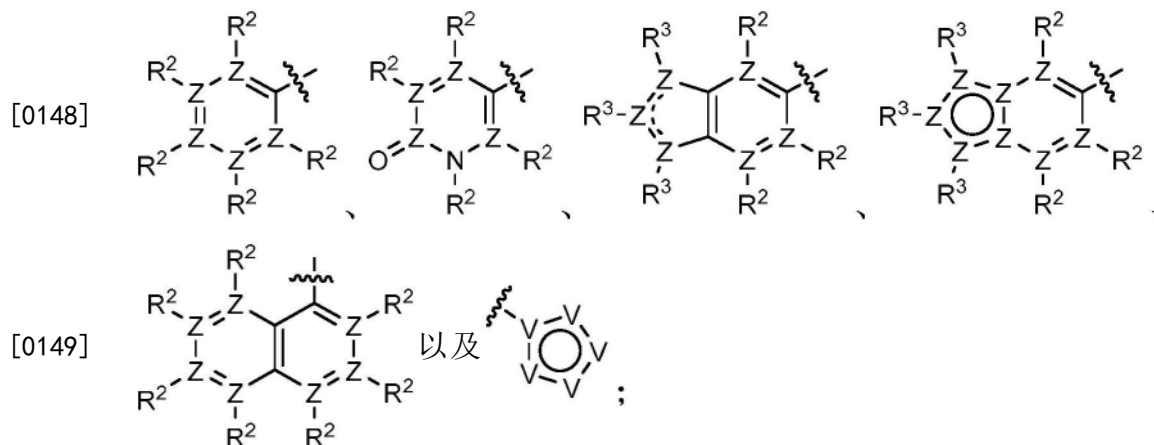
[0143] 本发明因此提供了可用作ENT抑制剂的大环二胺衍生物。在一个实施方案中,本发明因此提供了式I化合物:



[0145] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,

[0146] 其中

[0147] R^1 选自由以下组成的组:

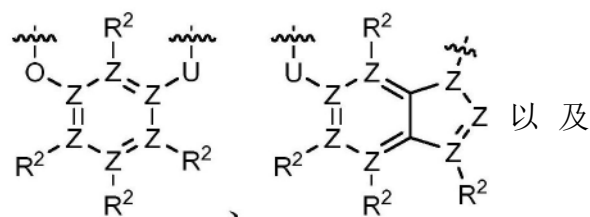


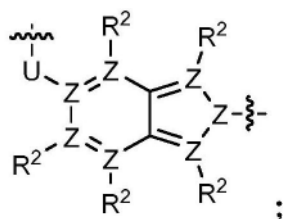
[0150] 各 R^2 独立地选自由以下组成的组:不存在、卤素、 $-NHR^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $-CH_2C(O)N(R^3)_2$ 、 $-S(O)_2R^3$ 以及 $-CN$;

[0151] 或 R^2 的两个实例与它们所连接的原子一起形成杂环基或杂芳基环;

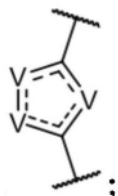
[0152] 各 R^3 独立地选自不存在、 $-H$ 、氧代、 $-ALK$ 、苯基、杂环基以及杂芳基;

[0153] R^4 选自由以下组成的组:





[0154] U选自由以下组成的组： $-C(O)-$ 、亚烷基、 $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 以及



[0155] 各 R^x 独立地选自亚烷基，

[0156] 各V独立地选自 $-C(R^3)-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-N-$ 以及 $-O-$ ；并且

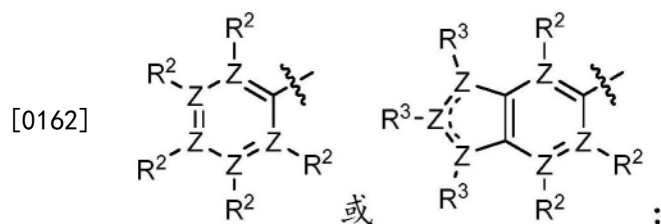
[0157] Z为C或N，

[0158] 其中ALK为未取代的烷基或取代的烷基，或ALK的两个实例可与其中间原子连接在一起形成环烷基或杂环基环。

[0159] 在一个实施方案中，本发明因此提供了式I化合物，

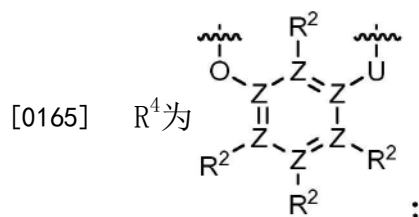
[0160] 其中

[0161] R^1 为

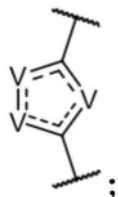


[0163] 各 R^2 独立地选自由以下组成的组：卤素、 $-OR^3$ 、 $-R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-CH_2C(O)N(R^3)_2$ 以及 $-CN$ ；

[0164] 各 R^3 独立地为 $-H$ 或ALK；



[0166] U选自由以下组成的组： $-C(O)-$ 、亚烷基、 $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 以及

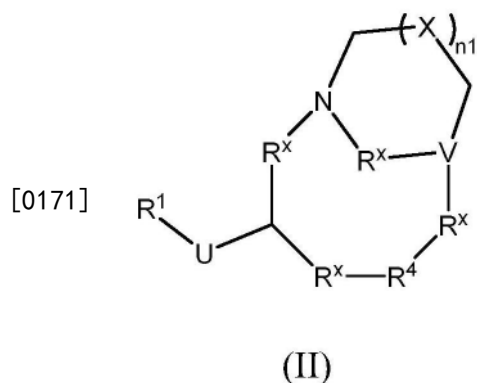


[0167] 各 R^x 独立地选自亚烷基，

[0168] 各V独立地选自 $-C(R^3)-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-N-$ 、 $-O-$ ；并且

[0169] Z为C;或当 R^2 不存在时,Z为N。

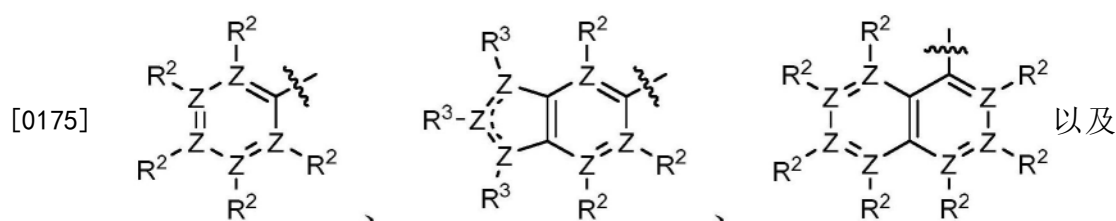
[0170] 在另一实施方案中,本发明还提供了式II化合物:



[0172] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,

[0173] 其中

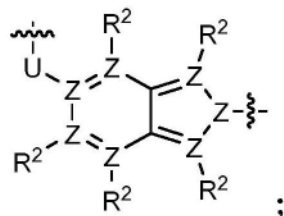
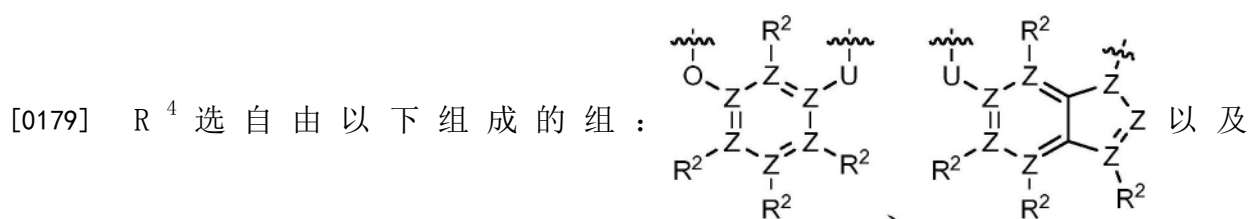
[0174] R^1 选自由以下组成的组:ALK、环烷基、杂环基、



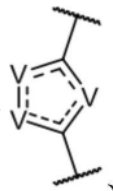
[0176] 各 R^2 独立地选自由以下组成的组:不存在、卤素、 $-OR^3$ 、 $-R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $-CH_2C(O)N(R^3)_2$ 、 $-S(O)_2R^3$ 以及 $-CN$;

[0177] 或 R^2 的两个实例与它们所连接的原子一起形成杂环基或杂芳基环;

[0178] 各 R^3 独立地选自不存在、 $-H$ 、ALK、苯基以及杂芳基;



[0180] X选自由以下组成的组: $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$;

[0181] 各U独立地选自由以下组成的组： $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 、-C

(O)-、 $-O-N=C(H)-$ 以及亚烷基；

[0182] 各 R^x 独立地选自亚烷基；

[0183] 各V独立地选自 $-C(R^3)-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-N=$ 、 $-O-$ ；

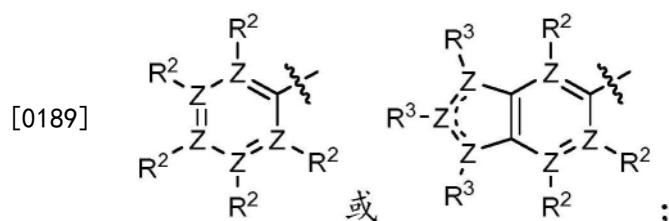
[0184] Z为C或N；并且

[0185] n为数字0或1，

[0186] 其中ALK为未取代的烷基或取代的烷基，或ALK的两个实例可与其中间原子连接在一起形成环烷基或杂环基环。

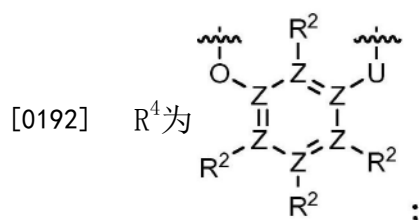
[0187] 在另一实施方案中，本发明还提供了式II化合物，其中

[0188] R^1 为

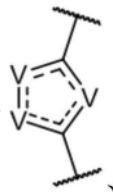


[0190] 各 R^2 独立地选自由以下组成的组：卤素、 $-OR^3$ 、 $-R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $-CH_2C(O)N(R^3)_2$ 以及 $-CN$ ；

[0191] 各 R^3 独立地为 $-H$ 或ALK；



[0193] X选自由以下组成的组： $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$ ；

[0194] 各U独立地选自由以下组成的组： $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 、-C

(O)-以及亚烷基；

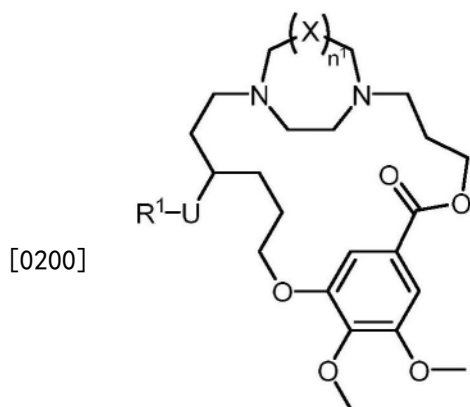
[0195] 各 R^x 独立地选自亚烷基；

[0196] 各V独立地选自 $-C(R^3)-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-N=$ 以及 $-O-$ ；

[0197] 各Z独立地为C；或 R^2 不存在并且 $Z=N$ ；并且

[0198] n^1 为数字0或1。

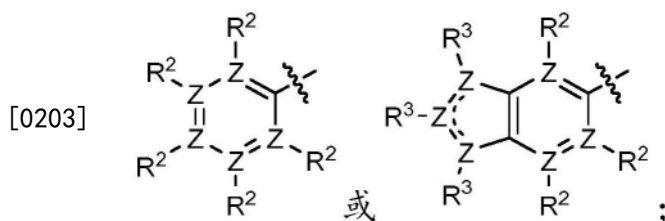
[0199] 在一个实施方案中，式II化合物具有式IIa：



(IIa),

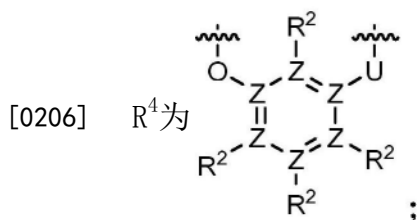
[0201] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中X为CH₂、CHF或CF₂;并且R¹、U以及n¹如本文所定义。

[0202] R¹为



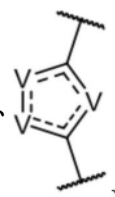
[0204] 各R²独立地选自由以下组成的组:卤素、-OR³、-R³、-CO₂R³、C(O)N(R³)₂、-CH₂C(O)N(R³)₂以及-CN;

[0205] 各R³独立地为-H或ALK;



[0207] X选自由以下组成的组:-CH₂-、-CHF-、-CF₂-;

[0208] 各U独立地选自由以下组成的组:-O-、-N(R³)-、-C(O)O-、-C(O)N(R³)-、



(O)-以及亚烷基;

[0209] 各R^x独立地选自亚烷基;

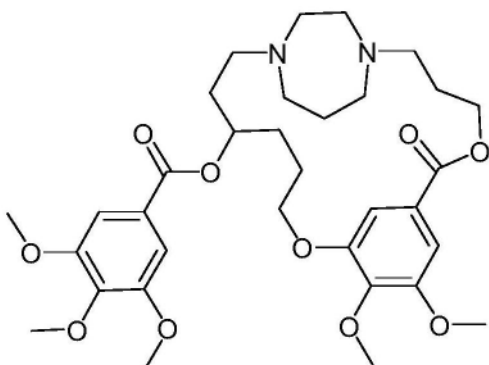
[0210] 各V独立地选自-C(R³)-、-N(R³)-、N=以及-O-;

[0211] 各Z独立地为C;或R²不存在并且Z=N;并且

[0212] n¹为数字0或1。

[0213] 在一个实施方案中,式IIa化合物具有式IIa1:

[0214]

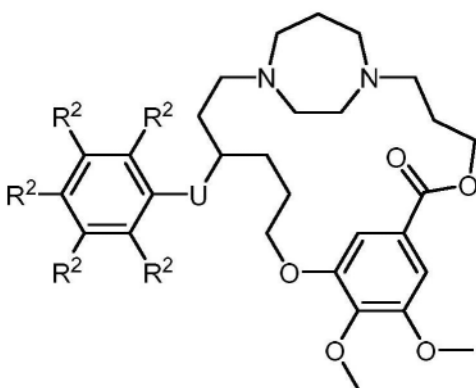


(IIa1)

[0215] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0216] 在一些实施方案中,式II化合物具有式IIb:

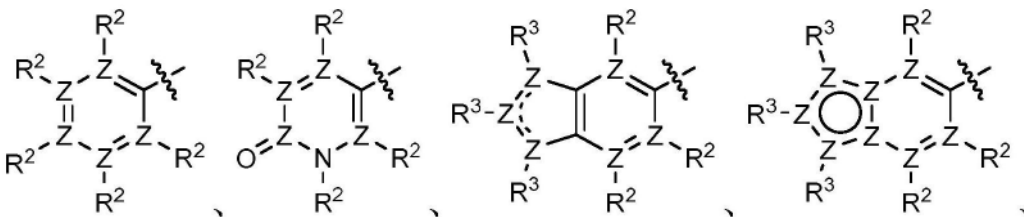
[0217]



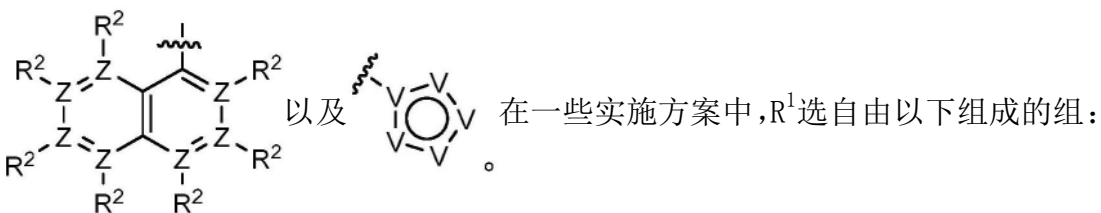
(IIb),

[0218] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中 R^2 和U如本文所定义。在一些实施方案中, R^1 选自由以下组成的组:

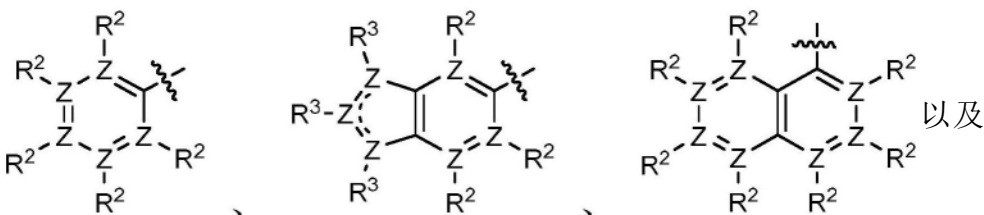
[0219]

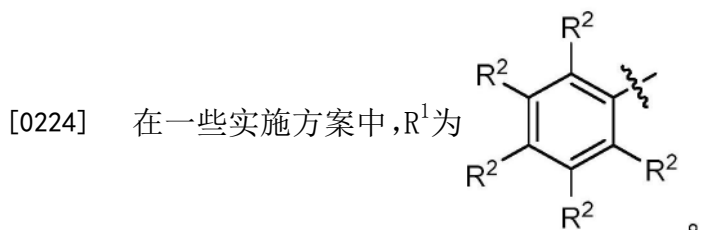
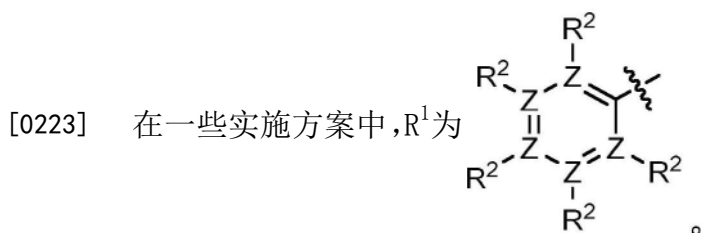
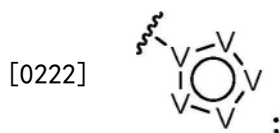


[0220]



[0221]





[0225] 在一些实施方案中, 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地选自由以下组成的组: 不存在、卤素、 $-OR^3$ 、 $-R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $-CH_2C(O)N(R^3)_2$ 、 $-S(O)_2R^3$ 以及 $-CN$; 或 R^2 的两个实例与它们所连接的原子一起形成杂环基或杂芳基环;

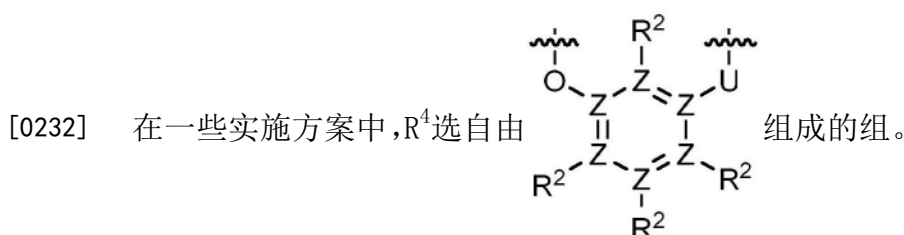
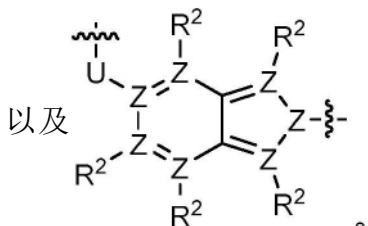
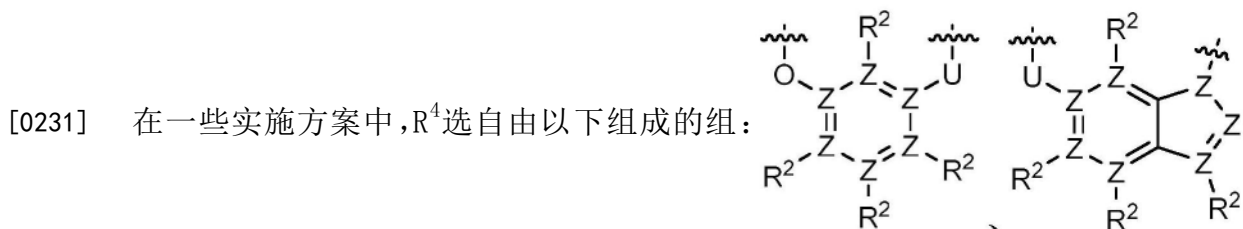
[0226] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地选自由以下组成的组: 不存在、卤素、 $-OR^3$ 、 $-R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $-CH_2C(O)N(R^3)_2$ 、 $-S(O)_2R^3$ 以及 $-CN$ 。

[0227] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地选自由以下组成的组: 不存在、卤素、 $-OR^3$ 以及 $-R^3$ 。

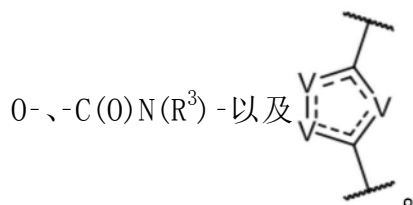
[0228] 在一些实施方案中, 各 R^2 独立地选自由以下组成的组: 不存在、卤素、 $-OR^3$ 以及氢。

[0229] 在一些实施方案中, 各 R^3 独立地选自不存在、 $-H$ 、 ALK 、苯基以及杂芳基。

[0230] 在一些实施方案中, 各 R^3 独立地选自 $-H$ 和甲基。



[0233] 在一些实施方案中, U 选自由以下组成的组: $-C(O)-$ 、亚烷基、 $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-C(O)-$



[0234] 在一些实施方案中,各R^x独立地选自亚烷基。

[0235] 在一些实施方案中,各V独立地选自-C(R³)-、-N(R³)-、-N-以及-O-。

[0236] 在一些实施方案中,Z为C或N。

[0237] 在一些实施方案中,根据本发明的大环二胺衍生物仅包含一个手性中心。

[0238] 在一些实施方案中,根据本发明的大环二胺衍生物为含有'R'异构体和'S'异构体的外消旋混合物。

[0239] 在一些实施方案中,根据本发明的大环二胺衍生物为'R'异构体。

[0240] 在一些实施方案中,根据本发明的大环二胺衍生物为'S'异构体。

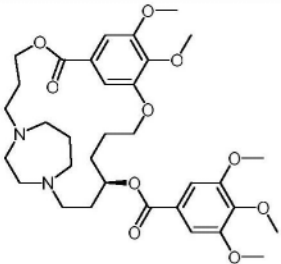
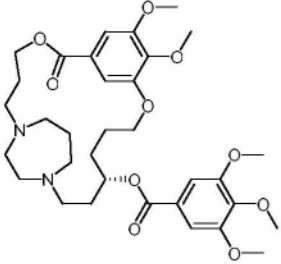
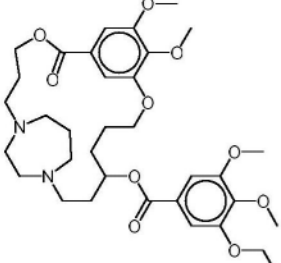
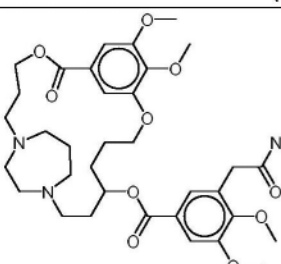
[0241] 在一些实施方案中,根据本发明的大环二胺衍生物包含超过一个手性中心。

[0242] 在一些实施方案中,每个手性中心独立地包含'R'或'S'构型。在一些实施方案中,每个手性中心包含相同构型。

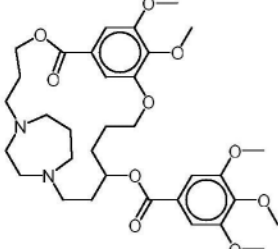
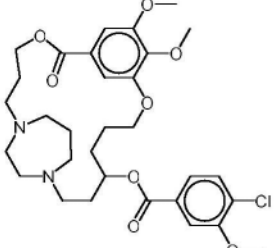
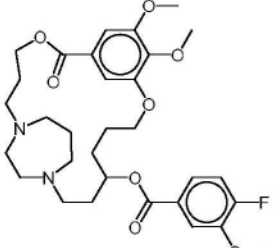
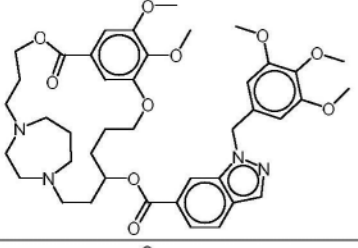
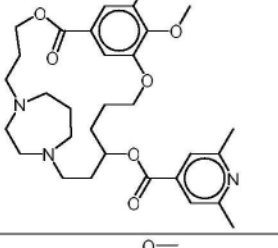
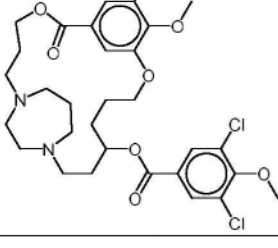
[0243] 特别优选的本发明的式II化合物结构为下表1中所列的那些化合物结构。

[0244] 表1a

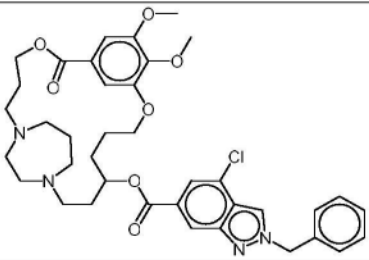
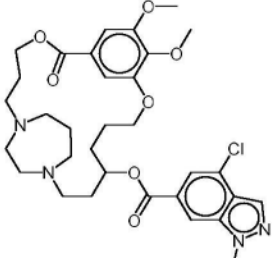
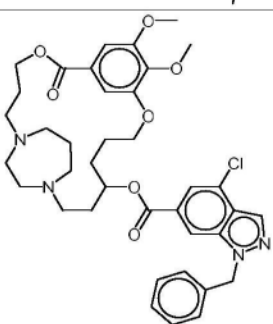
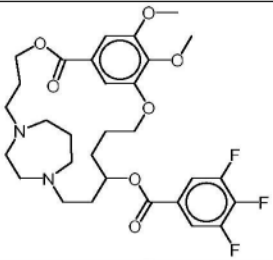
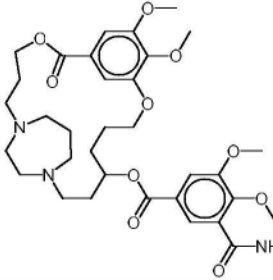
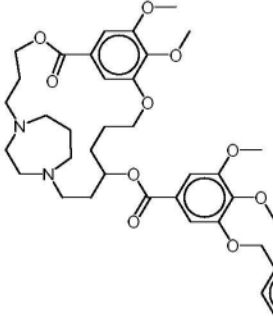
[0245]

化合物结构	化学名称
	3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12R)-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12S)-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	3-乙氧基-4,5-二甲氧基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯；
	3-(2-氨基-2-氧代乙基)-4,5-二甲氧基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯；

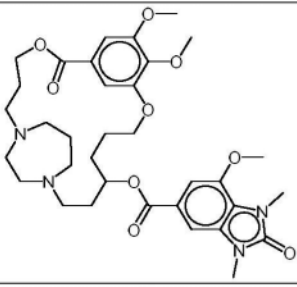
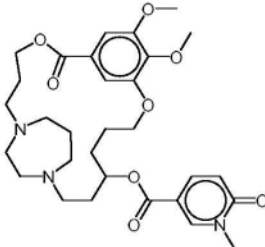
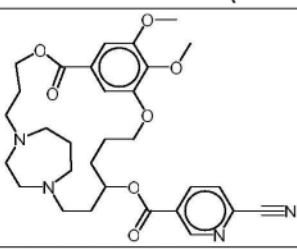
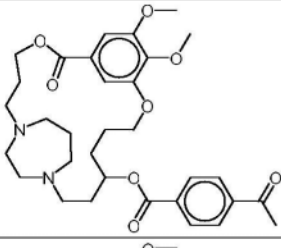
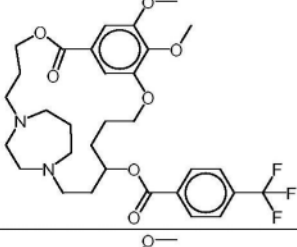
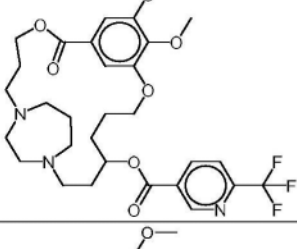
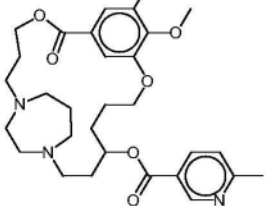
[0246]

	3,4,5-三甲氧基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	4-氯-3-甲氧基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	4-氟-3-甲氧基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	1-(3,4,5-三甲氧基苯甲基)-1H-吡唑-6-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	2,6-二甲基异烟酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	3,5-二氯-4-甲氧基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

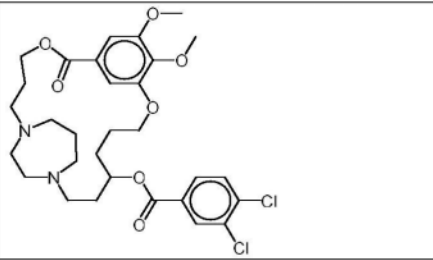
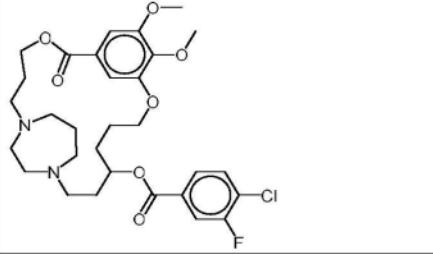
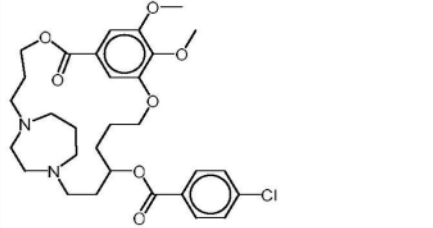
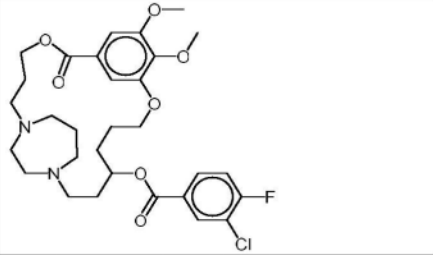
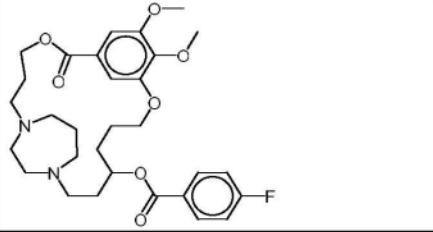
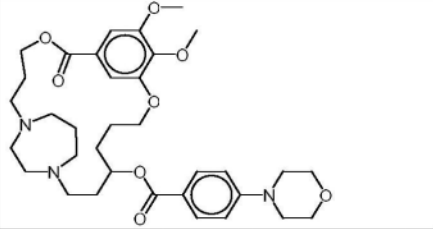
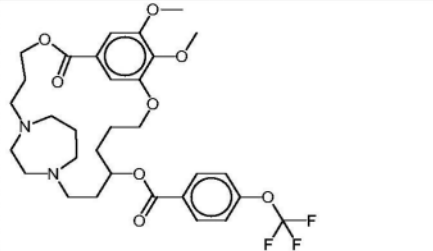
[0247]

	2-苯甲基-4-氯-2H-吡唑-6-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	4-氯-1-甲基-1H-吡唑-6-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	1-苯甲基-4-氯-1H-吡唑-6-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	3,4,5-三氟苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	3-氨基乙酰基-4,5-二甲氧基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	3-(苯甲基氧基)-4,5-二甲氧基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

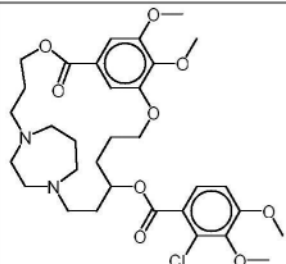
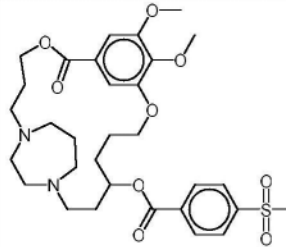
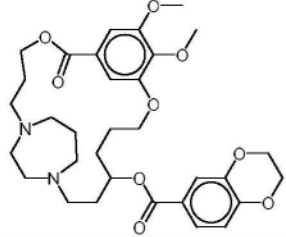
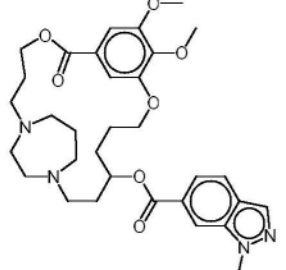
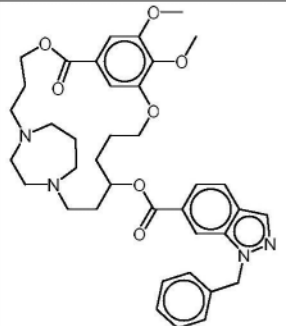
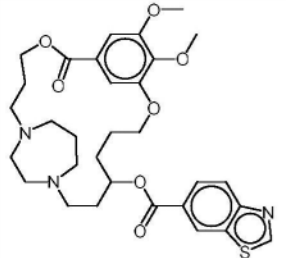
[0248]

	7-甲氧基-1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	6-氰基烟酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	4-乙酰基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	4-(三氟甲基)苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	6-(三氟甲基)烟酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	6-甲基烟酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

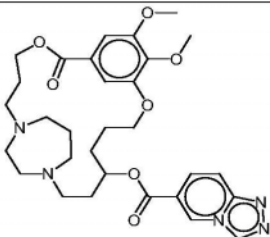
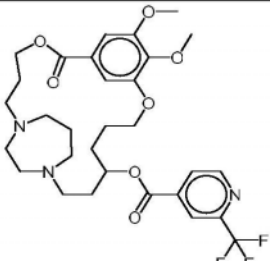
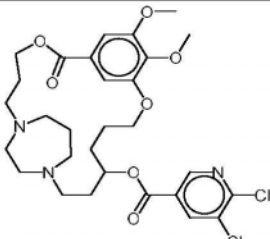
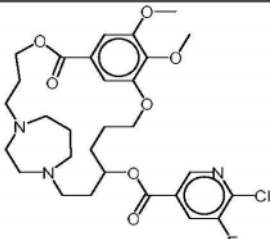
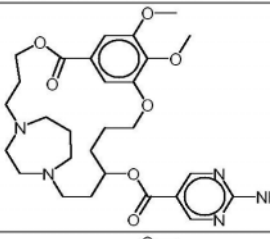
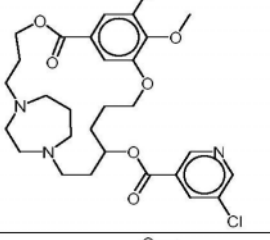
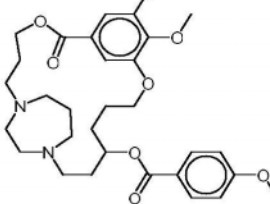
[0249]

	3,4-二氯苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	4-氯-3-氟苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	4-氯苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	3-氯-4-氟苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	4-氟苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	4-吗啉基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	4-(三氟甲氧基)苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

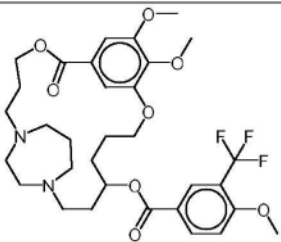
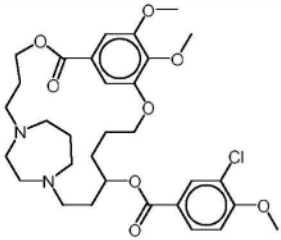
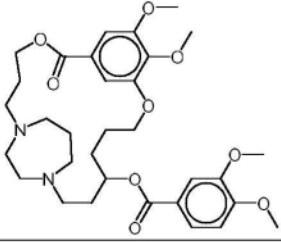
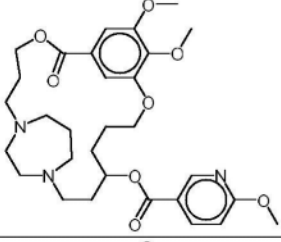
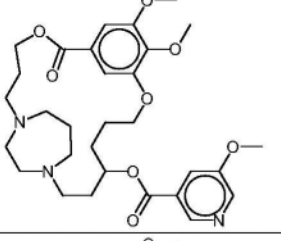
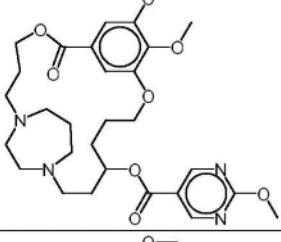
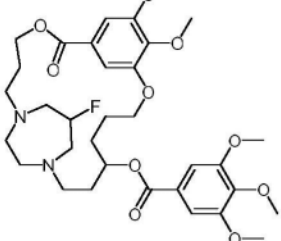
[0250]

	2-氯-3,4-二甲氧基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	4-(甲基磺酰基)苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	1-甲基-1H-吡唑-6-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	1-苯甲基-1H-吡唑-6-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	苯并[d]噻唑-6-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

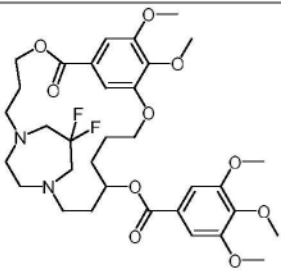
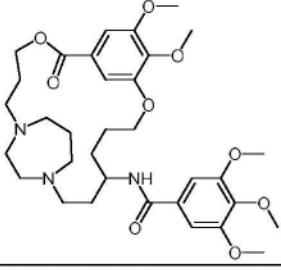
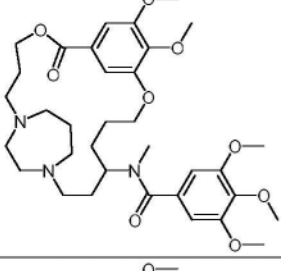
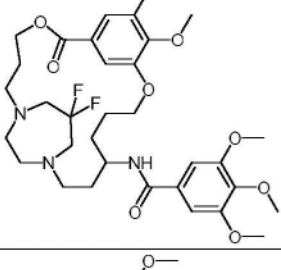
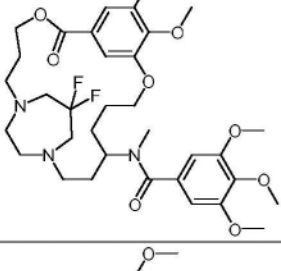
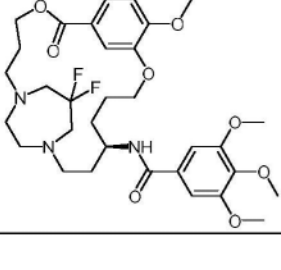
[0251]

	[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	2-(三氟甲基)异烟酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	5,6-二氯烟酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	6-氯-5-氟烟酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	2-氨基嘧啶-5-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	5-氯烟酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	4-甲氧基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

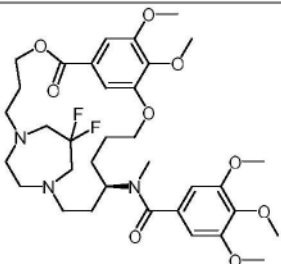
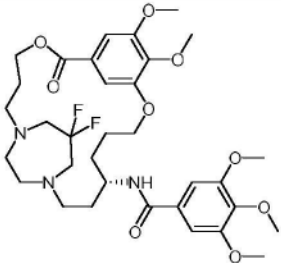
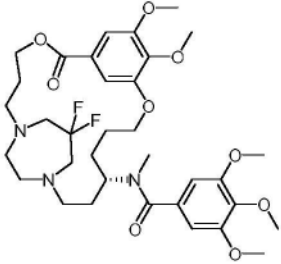
[0252]

	4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	3-氯-4-甲氧基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	3,4-二甲氧基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	6-甲氧基烟酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	5-甲氧基烟酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	2-甲氧基嘧啶-5-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	3,4,5-三甲氧基苯甲酸 16-氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[0253]

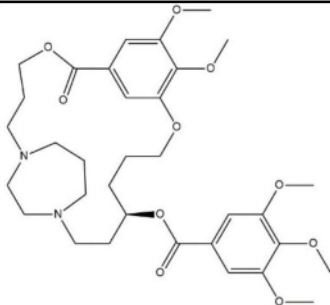
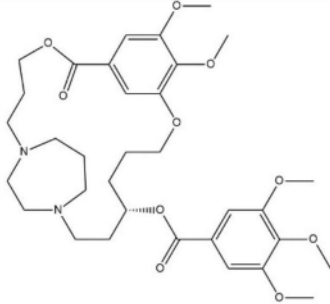
	3,4,5-三甲氧基苯甲酸 16,16-二氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
	N-(74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺
	N-(74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)-3,4,5-三甲氧基-N-甲基苯甲酰胺
	N-(16,16-二氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺
	N-(16,16-二氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)-3,4,5-三甲氧基-N-甲基苯甲酰胺
	N-((12R)-16,16-二氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺

[0254]

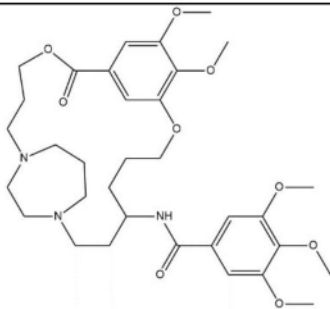
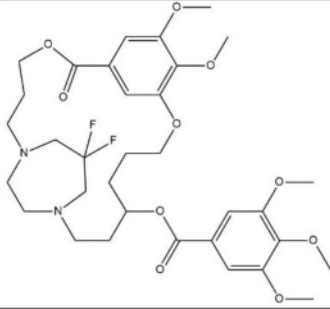
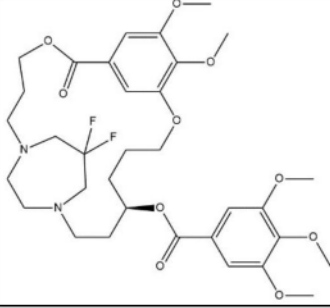
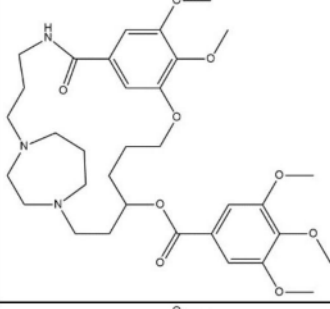
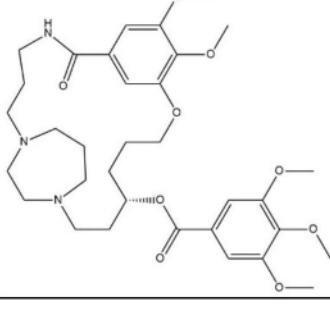
	N-((12R)-16,16-二氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)苯杂环十四蕃-12-基)-3,4,5-三甲氧基-N-甲基苯甲酰胺
	N-((12S)-16,16-二氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺
	N-((12S)-16,16-二氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)-3,4,5-三甲氧基-N-甲基苯甲酰胺

[0255] 表1b

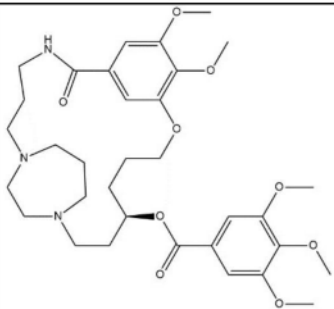
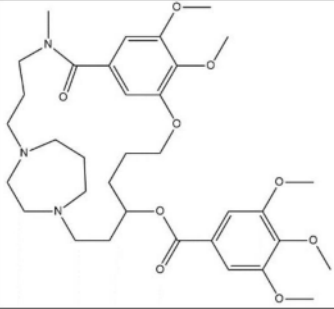
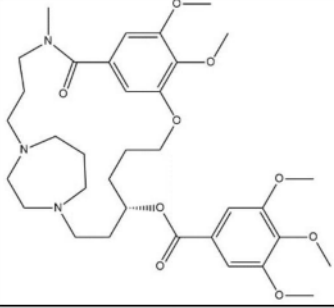
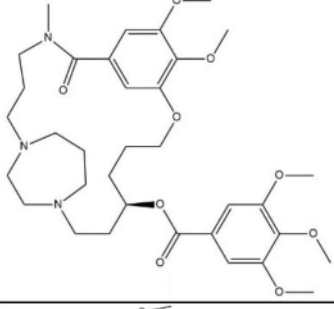
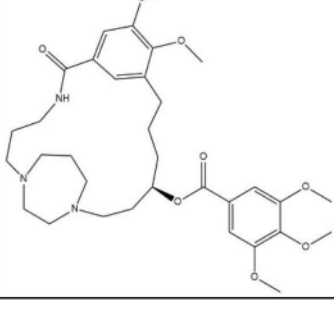
[0256]

化合物	结构	名称
1		3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12R)-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
2		3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12S)-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[0257]

3		N-(74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺
4		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 16,16-二氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
6		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 (12R)-16,16-二氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
8		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
9		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 (12S)-74,75-二甲氧基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

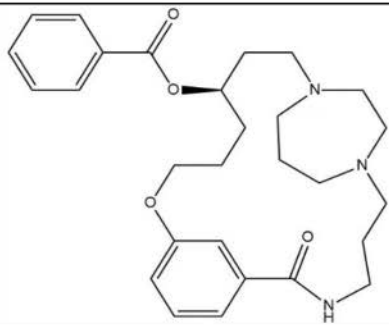
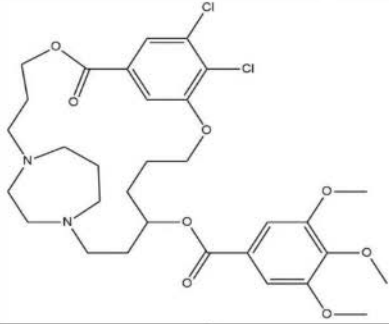
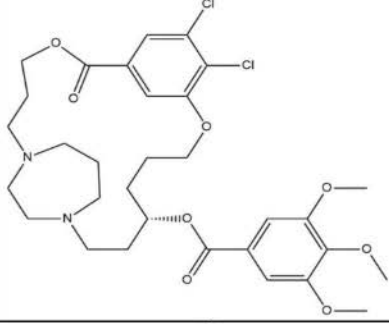
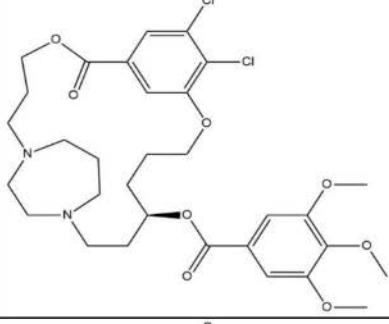
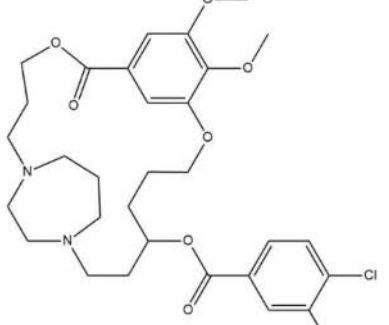
[0258]

10		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 (12R)-74,75-二甲氧基 -6-氧代-8-氧杂-5-氮杂 -1(1,4)-二氮杂环庚烷 杂-7(1,3)-苯杂环十四 蕃-12-基酯
11		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 74,75-二甲氧基-5-甲基 -6-氧代-8-氧杂-5-氮杂 -1(1,4)-二氮杂环庚烷 杂-7(1,3)-苯杂环十四 蕃-12-基酯
12		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 (12S)-74,75-二甲氧基 -5-甲基-6-氧代-8-氧杂 -5-氮杂-1(1,4)-二氮杂 环庚烷杂-7(1,3)-苯杂 环十四蕃-12-基酯
13		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 (12R)-74,75-二甲氧基 -5-甲基-6-氧代-8-氧杂 -5-氮杂-1(1,4)-二氮杂 环庚烷杂-7(1,3)-苯杂 环十四蕃-12-基酯
14		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 (11R)-74,75-二甲氧基 -6-氧代-5-氮杂-1(1,4)- 二氮杂环庚烷杂 -7(1,3)-苯杂环十三蕃 -11-基酯

[0259]

15		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 (10S)-14-氯-2-氧代 -11H-3-氮杂-1(6,1)-吲 唑杂-7(1,4)-二氮杂环 庚烷杂环十三蕃-10-基 酯
16		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 (10R)-14-氯-2-氧代 -11H-3-氮杂-1(6,1)-吲 唑杂-7(1,4)-二氮杂环 庚烷杂环十三蕃-10-基 酯
17		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 (12S)-6-氧代-5,8-二氧 杂-1(1,4)-二氮杂环庚 烷杂-7(1,3)-苯杂环十 四蕃-12-基酯
18		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 (12R)-6-氧代-5,8-二氧 杂-1(1,4)-二氮杂环庚 烷杂-7(1,3)-苯杂环十 四蕃-12-基酯
19		苯甲酸(12S)-6-氧代-8- 氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二 氮杂环庚烷杂-7(1,3)- 苯杂环十四蕃-12-基酯

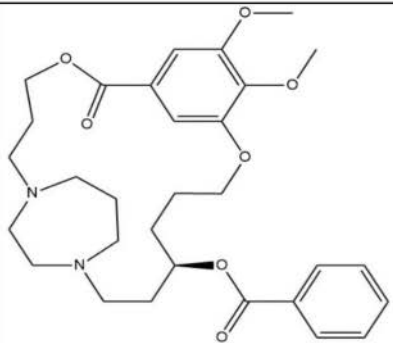
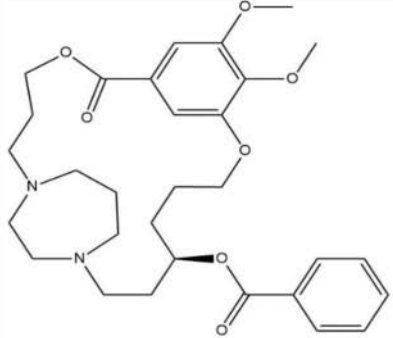
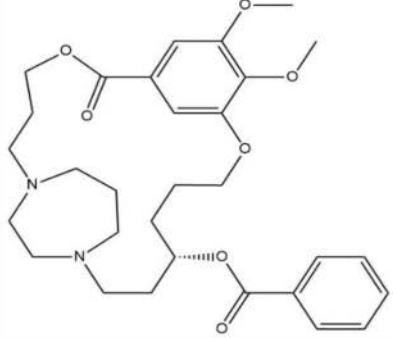
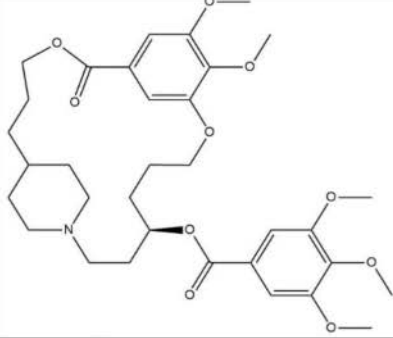
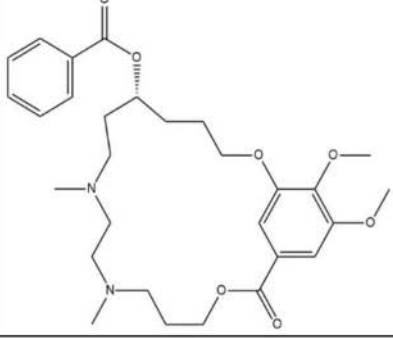
[0260]

20		苯甲酸(12R)-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
21		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 74,75-二氯-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
22		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 (12S)-74,75-二氯-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
23		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 (12R)-74,75-二氯-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
24		3,4-二氯苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

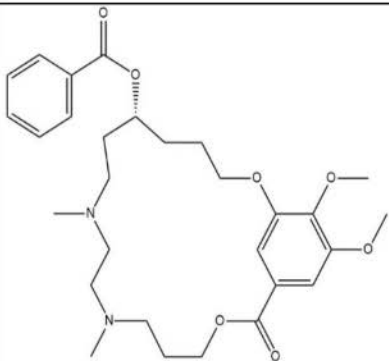
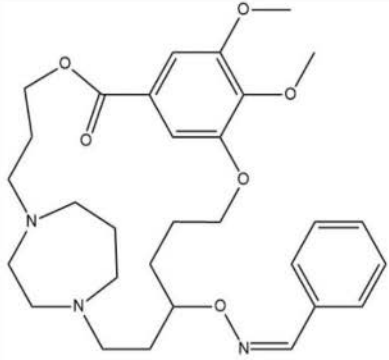
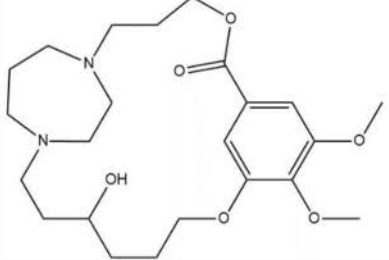
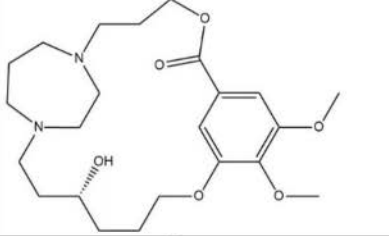
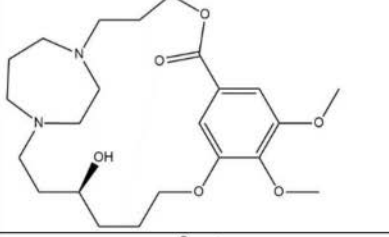
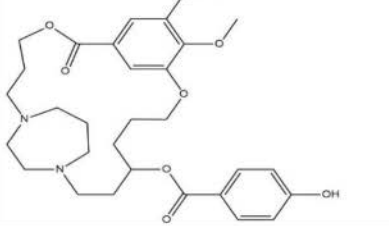
[0261]

25		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 (11Z,16E,10S)-14-氯-2- 氧代-12H-3-氮杂 -1(6,2)-吡唑杂-7(1,4)- 二氮杂环庚烷杂环十 三蕃-10-基酯
26		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 (11Z,16E,10R)-14-氯 -2-氧代-12H-3-氮杂 -1(6,2)-吡唑杂-7(1,4)- 二氮杂环庚烷杂环十 三蕃-10-基酯
27		3-氯-4-氟苯甲酸 74,75- 二甲氧基-6-氧代-5,8- 二氧杂-1(1,4)-二氮杂 环庚烷杂-7(1,3)-苯杂 环十四蕃-12-基酯
28		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 (12R)-74-氨基甲酰基 -75-氯-6-氧代-8-氧杂 -5-氮杂-1(1,4)-二氮杂 环庚烷杂-7(1,3)-苯杂 环十四蕃-12-基酯
29		4-氟苯甲酸 74,75-二甲 氧基-6-氧代-5,8-二氧 杂-1(1,4)-二氮杂环庚 烷杂-7(1,3)-苯杂环十 四蕃-12-基酯
30		4-(三氟甲氧基)苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代 -5,8-二氧杂-1(1,4)-二 氮杂环庚烷杂-7(1,3)- 苯杂环十四蕃-12-基酯

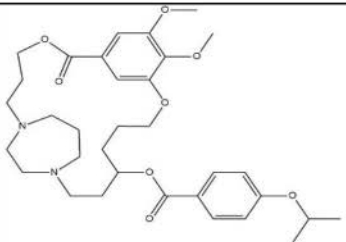
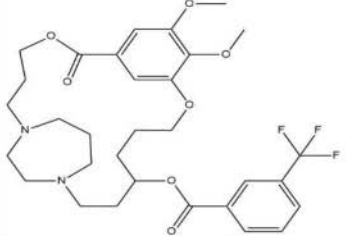
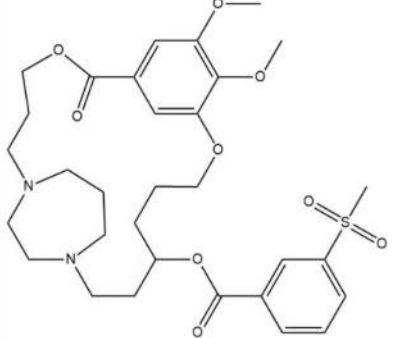
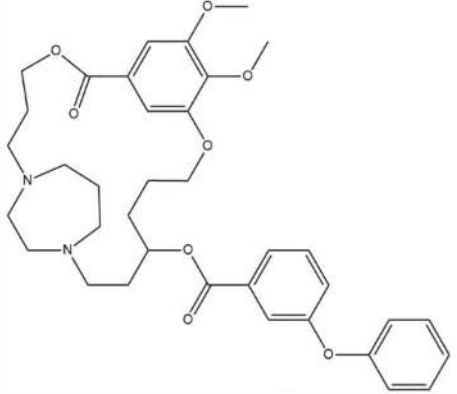
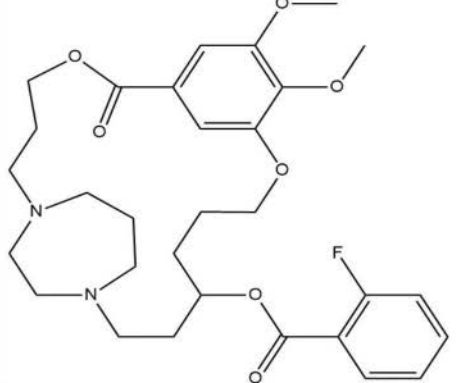
[0262]

31		苯甲酸(12R)-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
32		苯甲酸(12R)-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
33		苯甲酸(12S)-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
34		3,4,5-三甲氧基苯甲酸(R)-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(4,1)-哌啶杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
35		苯甲酸(R)-15,16-二甲氧基-9,12-二甲基-17-氧代-2,16-二氧杂-9,12-二氮杂-1(1,3)-苯杂环十七蕃-6-基酯

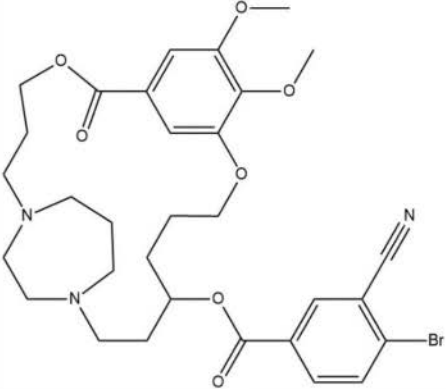
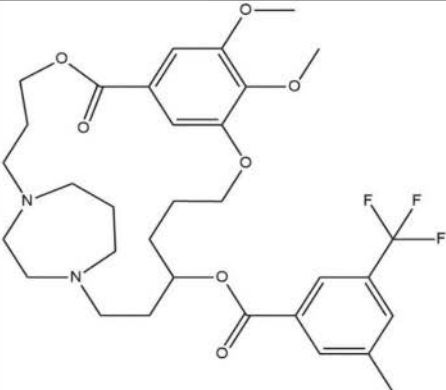
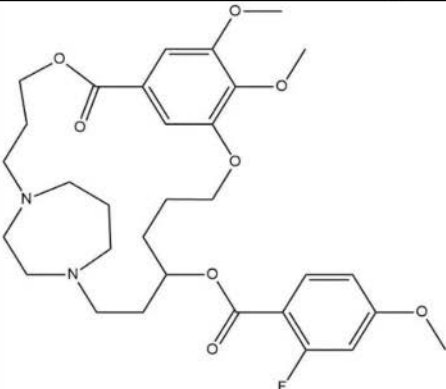
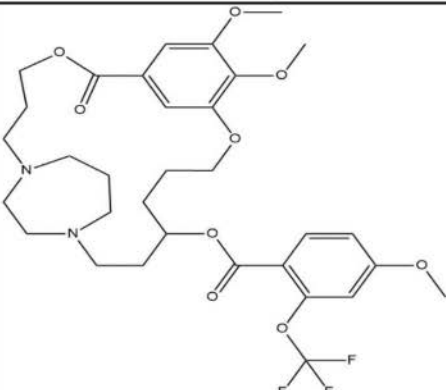
[0263]

36		苯甲酸(R)-15,16-二甲氧基-9,12-二甲基-17-氧代-2,16-二氧杂-9,12-二氮杂-1(1,3)-苯杂环十七蕃-6-基酯
37		(Z)-苯甲醛 O-(74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)肟
38		12-羟基-74,75-二甲氧基-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-6-酮
39		(12R)-12-羟基-74,75-二甲氧基-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-6-酮
40		(12S)-12-羟基-74,75-二甲氧基-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-6-酮
41		4-羟基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

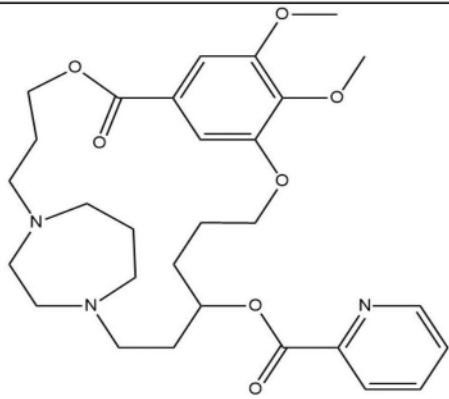
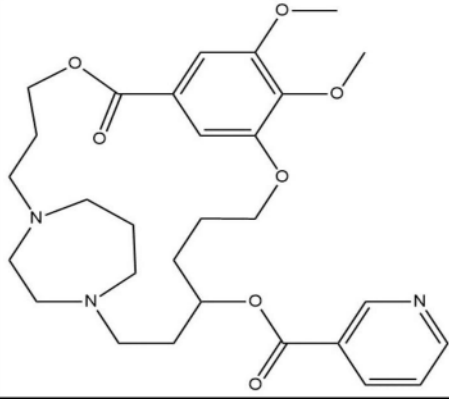
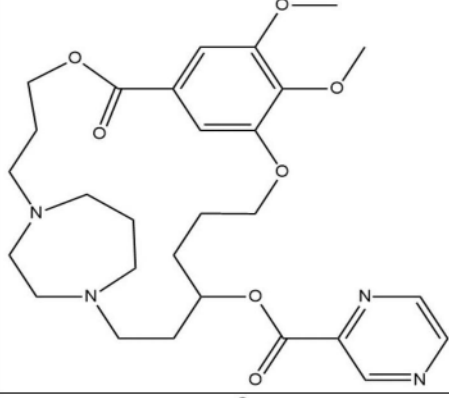
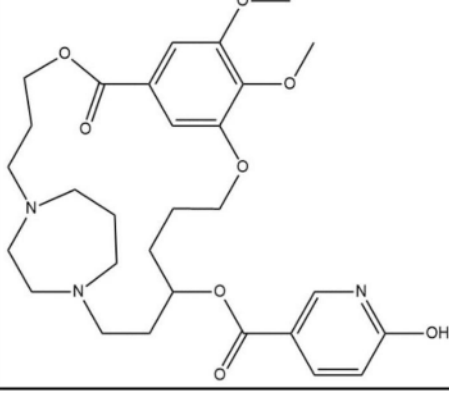
[0264]

43		4-异丙氧基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
44		3-(三氟甲基)苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
45		3-(甲基磺酰基)苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
46		3-苯氧基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
47		2-氟苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

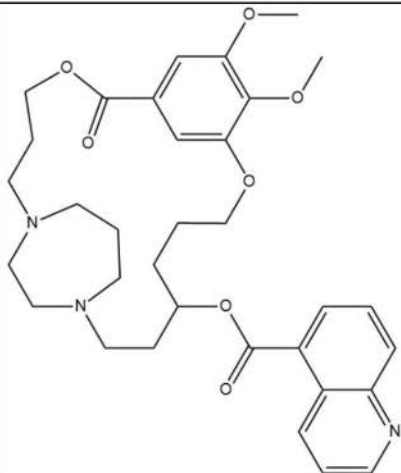
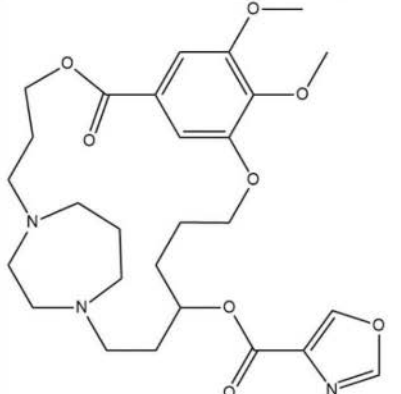
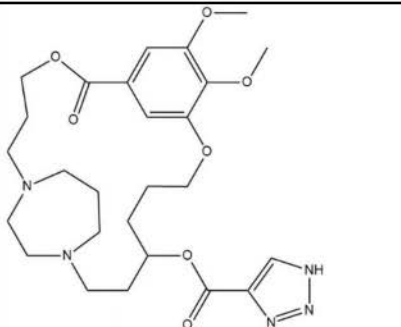
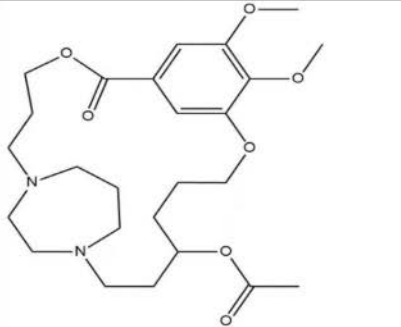
[0265]

48		4-溴-3-氰基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
49		3-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
50		2-氟-4-甲氧基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
51		4-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

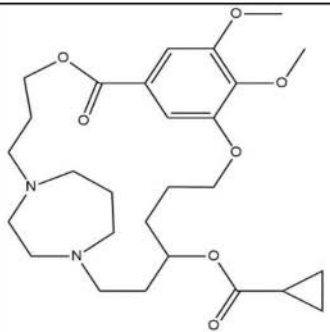
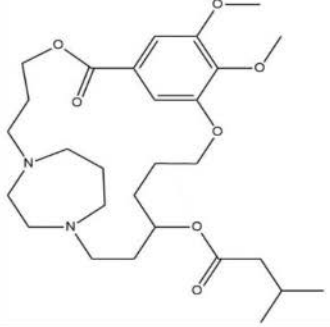
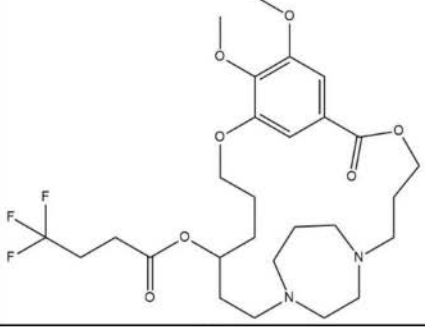
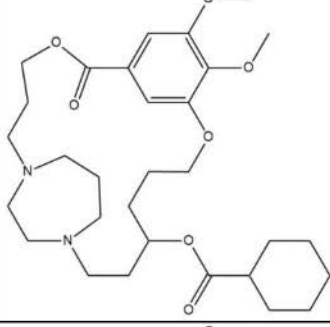
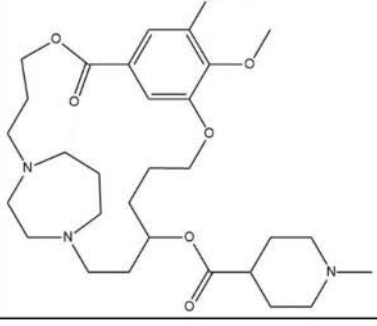
[0266]

52		吡啶甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
53		烟酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
54		吡嗪-2-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
55		6-羟基烟酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

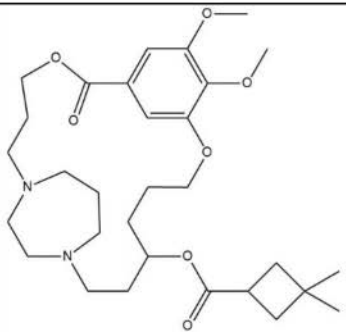
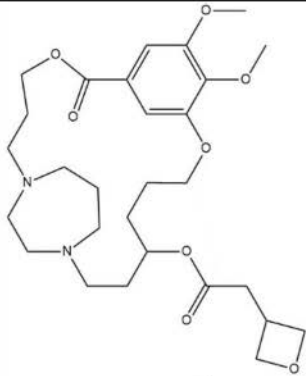
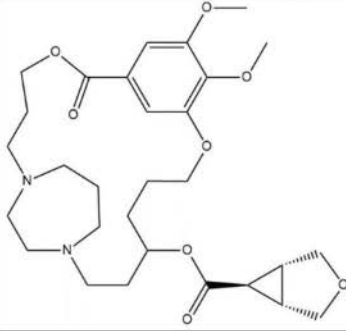
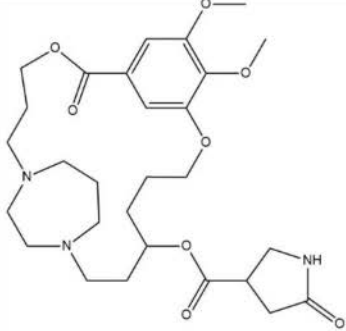
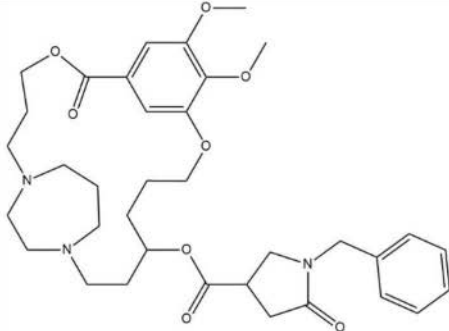
[0267]

56		喹啉-5-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
57		噁唑-4-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
58		1H-1,2,3-三唑-4-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
59		乙酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

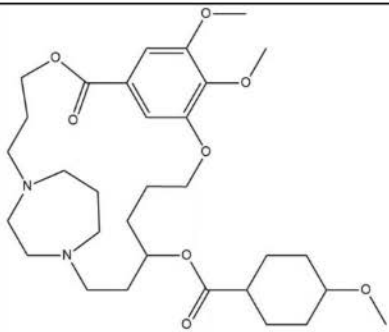
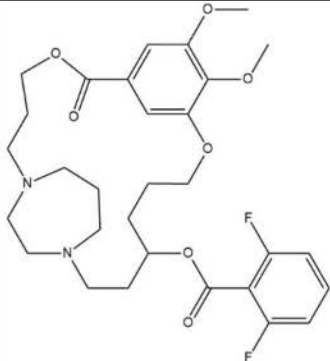
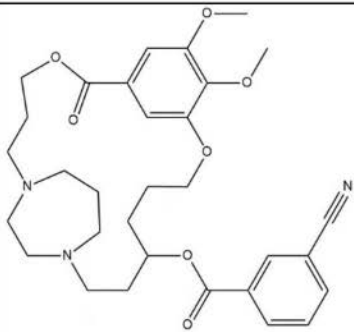
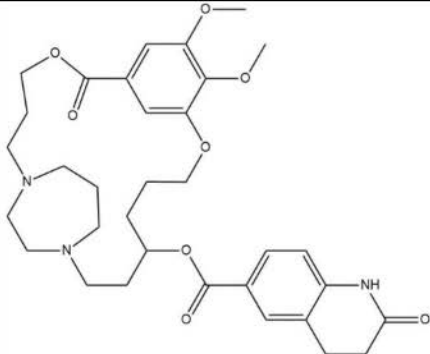
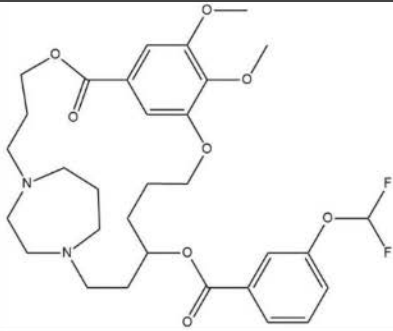
[0268]

60		环丙烷甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
61		3-甲基丁酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
62		4,4,4-三氟丁酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
63		环己烷甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
64		1-甲基哌啶-4-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

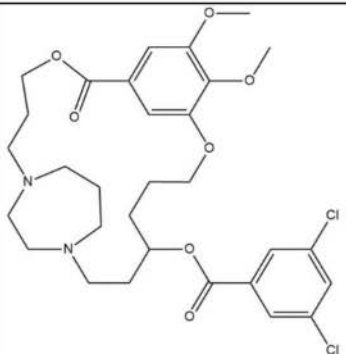
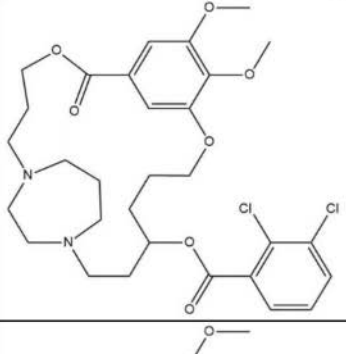
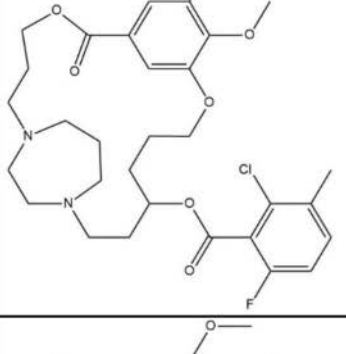
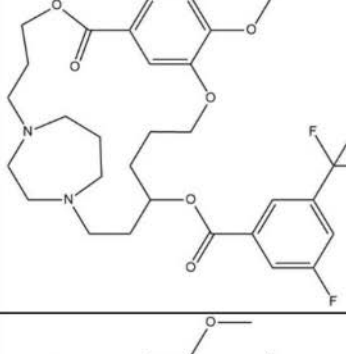
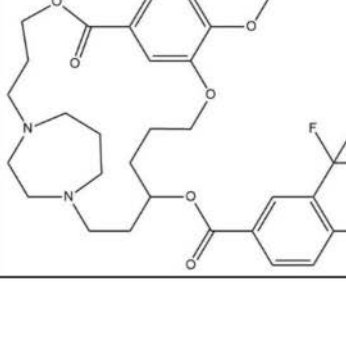
[0269]

65		3,3-二甲基环丁烷-1-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
66		2-(氧杂环丁-3-基)乙酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
67		(1R,5S,6r)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
68		5-氧代吡咯烷-3-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
69		1-苯甲基-5-氧代吡咯烷-3-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

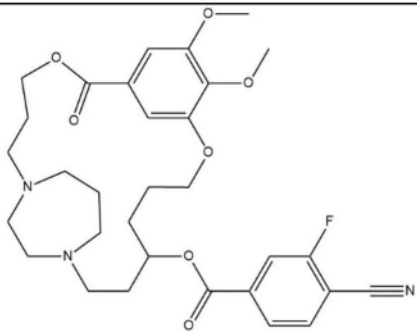
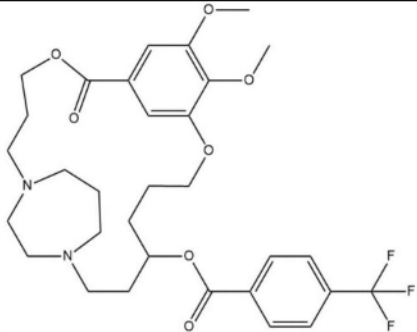
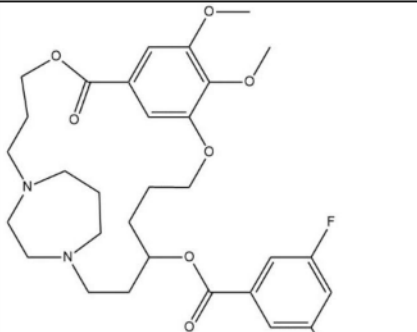
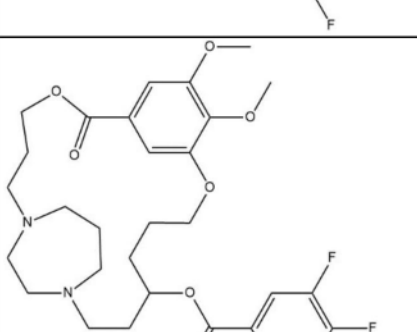
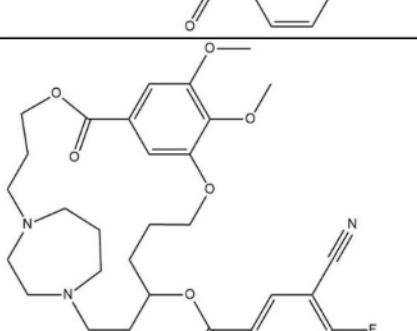
[0270]

70		4-甲氧基环己烷-1-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
71		2,6-二氟苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
73		3-氰基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
74		2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
75		3-(二氟甲氧基)苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[0271]

76		3,5-二氯苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
78		2,3-二氯苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
79		2-氯-6-氟-3-甲基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
80		3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
81		4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

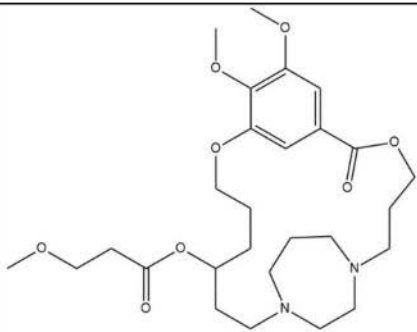
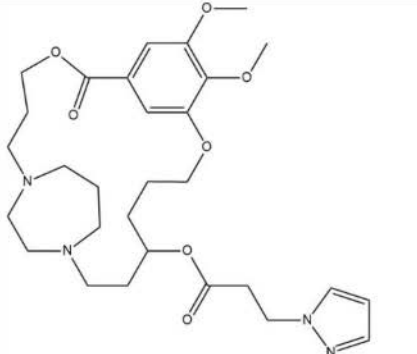
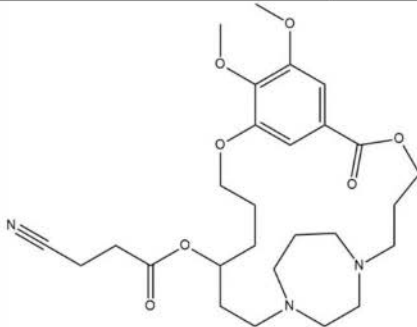
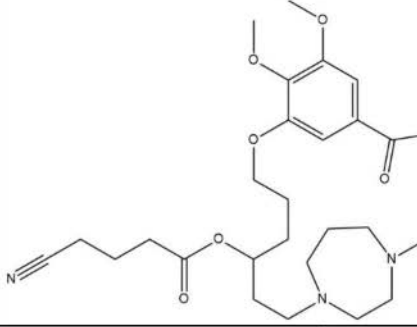
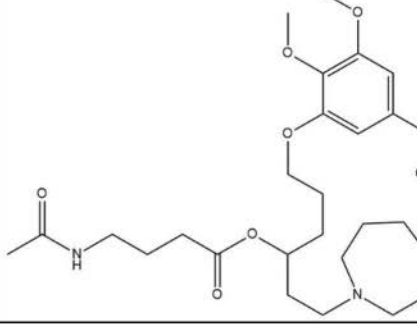
[0272]

82		4-氟基-3-氟苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
83		4-(三氟甲基)苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
84		3,5-二氟苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
85		3,4-二氟苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
86		3-氟基-4-氟苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[0273]

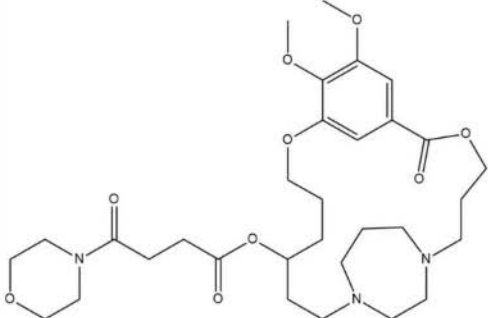
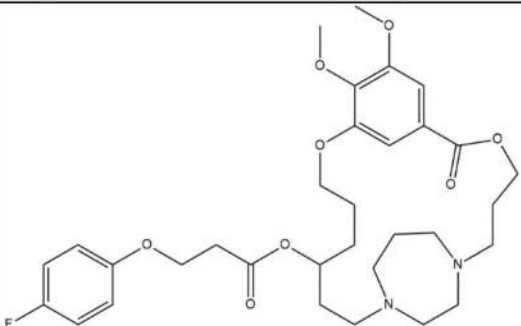
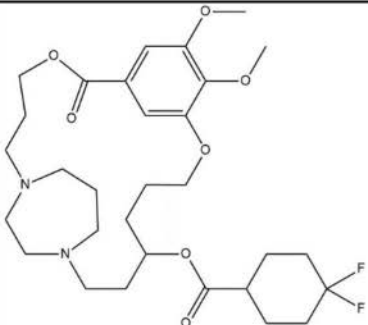
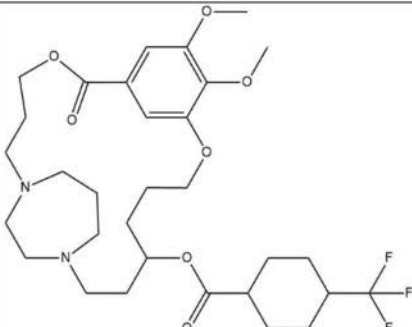
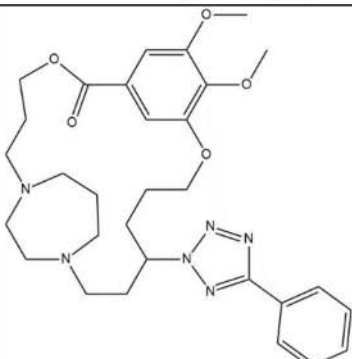
87		4-氰基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
89		1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
90		4-(噁唑-5-基)苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
91		4,5-二氯-2-氟苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
92		3,4,5-三乙氧基苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[0274]

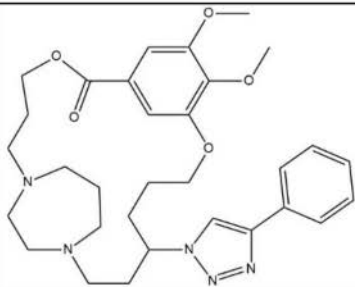
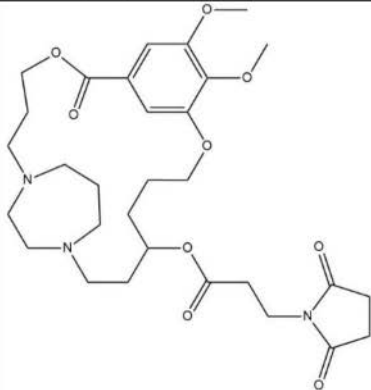
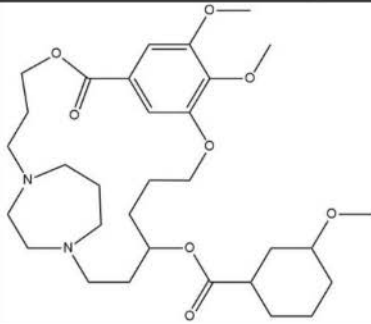
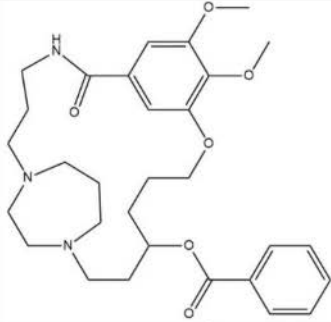
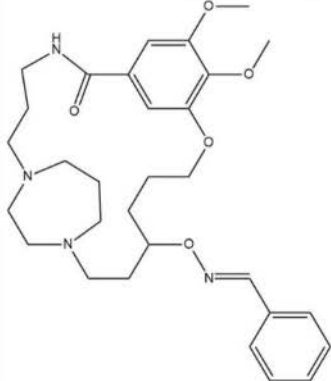
93		3-甲氧基丙酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
94		3-(1H-吡唑-1-基)丙酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
95		3-氰基丙酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
96		4-氰基丁酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
97		4-乙酰胺基丁酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[0275]

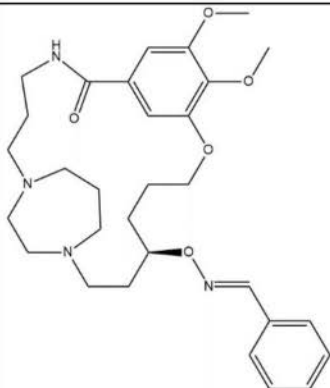
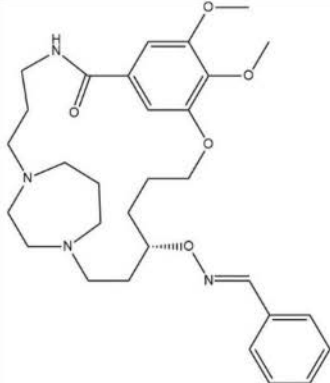
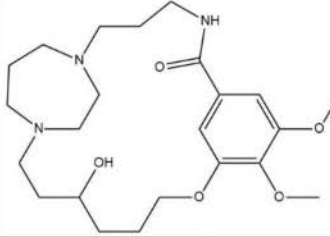
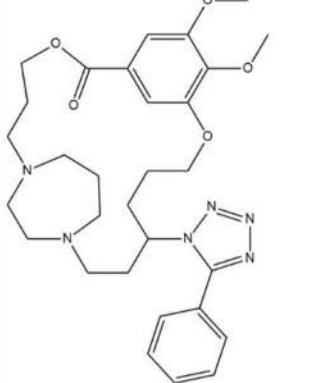
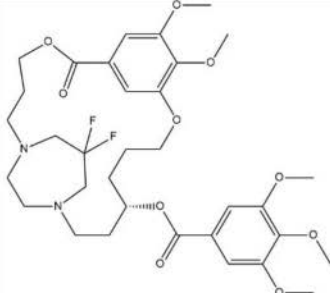
98		3-(1H-四唑-1-基)丙酸 74,75-二甲氧基-6-氧代- -5,8-二氧杂-1(1,4)-二 氮杂环庚烷杂-7(1,3)- 苯杂环十四蕃-12-基酯
99		4-(二甲基氨基)-4-氧代 丁酸 74,75-二甲氧基 -6-氧代-5,8-二氧杂 -1(1,4)-二氮杂环庚烷 杂-7(1,3)-苯杂环十四 蕃-12-基酯
100		3-乙酰胺基丙酸 74,75- 二甲氧基-6-氧代-5,8- 二氧杂-1(1,4)-二氮杂 环庚烷杂-7(1,3)-苯杂 环十四蕃-12-基酯
101		4-(甲基氨基)-4-氧代丁 酸 74,75-二甲氧基-6- 氧代-5,8-二氧杂 -1(1,4)-二氮杂环庚烷 杂-7(1,3)-苯杂环十四 蕃-12-基酯
102		3-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 丙酸 74,75-二甲氧基 -6-氧代-5,8-二氧杂 -1(1,4)-二氮杂环庚烷 杂-7(1,3)-苯杂环十四 蕃-12-基酯

103		4-吗啉基-4-氧代丁酸 74,75-二甲氧基-6-氧代 -5,8-二氧杂-1(1,4)-二 氮杂环庚烷杂-7(1,3)- 苯杂环十四蕃-12-基酯
104		3-(4-氟苯氧基)丙酸 74,75-二甲氧基-6-氧代 -5,8-二氧杂-1(1,4)-二 氮杂环庚烷杂-7(1,3)- 苯杂环十四蕃-12-基酯
105		4,4-二氟环己烷-1-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代 -5,8-二氧杂-1(1,4)-二 氮杂环庚烷杂-7(1,3)- 苯杂环十四蕃-12-基酯
106		4-(三氟甲基)环己烷-1- 甲酸 74,75-二甲氧基 -6-氧代-5,8-二氧杂 -1(1,4)-二氮杂环庚烷 杂-7(1,3)-苯杂环十四 蕃-12-基酯
107		74,75-二甲氧基-12-(5- 苯基-2H-四唑-2- 基)-5,8-二氧杂-1(1,4)- 二氮杂环庚烷杂 -7(1,3)-苯杂环十四蕃 -6-酮

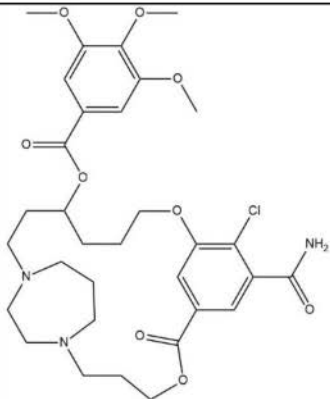
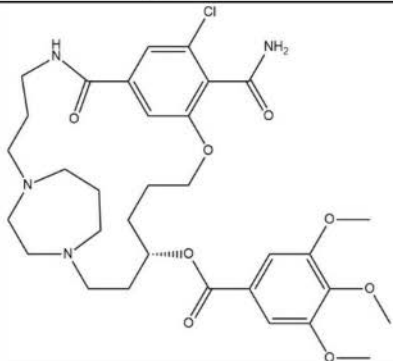
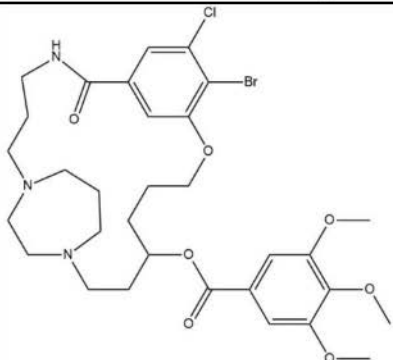
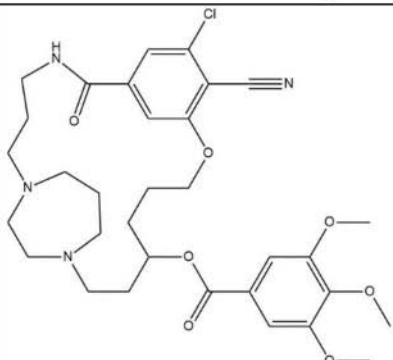
[0277]

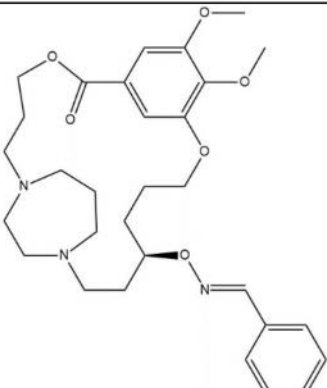
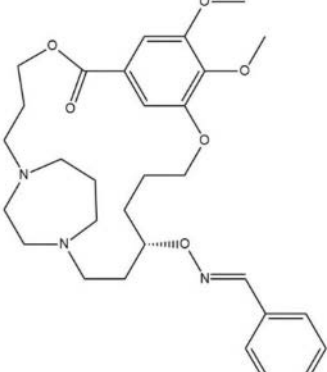
108		74,75-二甲氧基-12-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-6-酮
110		3-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)丙酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
111		3-甲氧基环己烷-1-甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
113		苯甲酸 74,75-二甲氧基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
114		(E)-苯甲醛 O-(74,75-二甲氧基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)肟

[0278]

115		(E)-苯甲醛 O-((12R)-74,75-二甲氧 基-6-氧代-8-氧杂-5-氮 杂-1(1,4)-二氮杂环庚 烷杂-7(1,3)-苯杂环十 四蕃-12-基)脞
116		(E)-苯甲醛 O-((12S)-74,75-二甲氧 基-6-氧代-8-氧杂-5-氮 杂-1(1,4)-二氮杂环庚 烷杂-7(1,3)-苯杂环十 四蕃-12-基)脞
117		12-羟基-74,75-二甲氧 基-8-氧杂-5-氮杂 -1(1,4)-二氮杂环庚烷 杂-7(1,3)-苯杂环十四 蕃-6-酮
118		74,75-二甲氧基-12-(5- 苯基-1H-四唑-1- 基)-5,8-二氧杂-1(1,4)- 二氮杂环庚烷杂 -7(1,3)-苯杂环十四蕃 -6-酮
119		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 (12S)-16,16-二氟 -74,75-二甲氧基-6-氧 代-5,8-二氧杂-1(1,4)- 二氮杂环庚烷杂 -7(1,3)-苯杂环十四蕃 -12-基酯

[0279]

120		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 75-氨基甲酰基-74-氯 -6-氧代-5,8-二氧杂 -1(1,4)-二氮杂环庚烷 杂-7(1,3)-苯杂环十四 蕃-12-基酯
121		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 (12S)-74-氨基甲酰基 -75-氯-6-氧代-8-氧杂 -5-氮杂-1(1,4)-二氮杂 环庚烷杂-7(1,3)-苯杂 环十四蕃-12-基酯
122		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 74-溴-75-氯-6-氧代-8- 氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二 氮杂环庚烷杂-7(1,3)- 苯杂环十四蕃-12-基酯
123		3,4,5-三甲氧基苯甲酸 75-氯-74-氰基-6-氧代 -8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)- 二氮杂环庚烷杂 -7(1,3)-苯杂环十四蕃 -12-基酯

124		74,75-二甲氧基-12-(5-苯基-1H-四唑-1-基)-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-6-酮
125		74,75-二甲氧基-12-(5-苯基-1H-四唑-1-基)-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-6-酮

[0281] 表1的化合物使用ChemBioDraw®Ultra 12.0版(PerkinElmer)命名。

[0282] 在一个实施方案中,本发明还涉及式I或II和其子式的化合物的盐、溶剂合物、对映异构体、异构体(包括光学、几何以及互变异构体)、多晶型物、多组分复合物、液体晶体、前药以及同位素标记的式I或II和其子式的化合物。

[0283] 在一个实施方案中,本发明涉及式I和其子式的化合物的对映异构体和异构体(包括光学、几何以及互变异构体)。实际上,式I或II和其子式的化合物可含有不对称中心并且因此可以不同立体异构体形式存在。因此,本发明包括所有可能的立体异构体,并且不仅包括外消旋化合物,而且还包括个别对映异构体和其非外消旋混合物。当需要化合物为单个对映异构体时,所述单个对映异构体可通过立体定向合成、通过拆分最终产物或任何方便的中间化合物或通过手性色谱法来获得,每一者如本领域所知。拆分最终产物、中间化合物或起始物质可通过本领域已知的任何适合的方法来进行。

[0284] 在一个实施方案中,本发明还涉及式I或II和其子式的化合物的盐。本发明的化合物尤其可呈药学上可接受的盐形式。式I或II的化合物的药学上可接受的盐包括铵盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐(besylate)、苯磺酸盐(benzenesulfonate)、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、依地酸钙(calcium edetate)、右旋樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、克拉维酸盐(clavulanate)、环磺酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐(estolate)、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基阿散酸盐(glycollylarsanilate)、六氟磷酸盐、己基间苯二酸盐、海苯酸盐(hibenzate)、哈胺(hydrabamine)、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟基萘甲酸盐、羟乙基磺酸盐、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、苦杏仁酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、N-甲基葡糖胺、甲基硝酸盐、甲基硫酸

盐、粘酸盐、双羟萘酸盐(panoate)、萘甲酸盐(naphthylate)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、焦谷氨酸盐、蔗糖酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(teoclolate)、甲苯磺酸盐、三乙基碘、三氟乙酸盐、戊酸盐以及昔萘酸盐(xinofoate)。优选的药学上可接受的酸加成盐包括盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、硫酸氢盐/硫酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐、甲苯磺酸盐、乙磺酸盐以及乙酸盐。适合的碱盐由形成无毒盐的碱形成。实例包括铝、氨水、精氨酸、苄星青霉素、N-苯甲基苯乙基-胺、钙、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、胆碱、N,N'-二苯甲基亚乙基-二胺、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基氨基)醇、二乙醇胺、乙醇胺、乙二胺、甘氨酸、锂、赖氨酸、镁、甲基葡胺、N-甲基-谷氨酰胺、吗啉、4-(2-羟基乙基)吗啉、醇胺、鸟氨酸、哌嗪、钾、普鲁卡因、钠、氢氧化四甲铵、三(羟甲基)氨基甲烷、氨丁三醇以及锌盐。还可形成酸和碱的半盐,例如半硫酸盐和半钙盐。当本发明的化合物含有供氢杂原子(例如NH)时,本发明还涵盖通过使所述氢原子转移至分子内的碱性基团或原子而形成的盐和/或异构体。

[0285] 式I或II和其子式的化合物的药学上可接受的盐可通过这些方法中的一者或多者制备:

[0286] (i)通过使式I或II的化合物与所需酸反应;

[0287] (ii)通过使式I或II的化合物与所需碱反应;

[0288] (iii)通过从适合的式I或II的化合物的前体移除酸不稳定性或碱不稳定性保护基或通过使用所需酸使适合的环状前体(例如内酯或内酰胺)开环;或

[0289] (iv)通过使用适当的酸的反应或借助于适合的离子交换柱将式I或II的化合物的一种盐转化为另一盐。

[0290] 所有这些反应典型地在溶液中进行。盐可从溶液中沉淀析出并且通过过滤进行收集或可通过蒸发溶剂进行回收。盐的电离度可从完全电离变化至几乎不电离。

[0291] 此外,虽然通常,相对于本发明的化合物的盐,药学上可接受的盐为优选的,但应注意,本发明在广义上还包括非药学上可接受的盐,所述非药学上可接受的盐可例如用于分离和/或纯化本发明的化合物。举例来说,可使用用光学活性酸或碱形成的盐来形成非对映异构体盐,从而可有助于分离以上式I或II的化合物的旋光异构体。

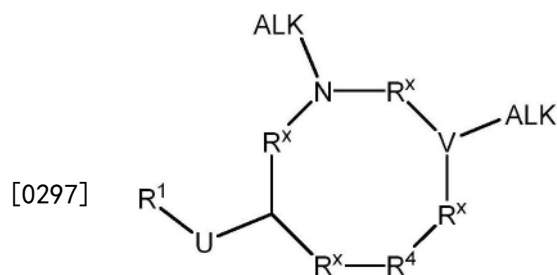
[0292] 在一个实施方案中,本发明还涉及式I或II和其子式的化合物的溶剂合物。本发明的化合物可呈药学上可接受的溶剂合物形式。式I或II和其子式的化合物的药学上可接受的溶剂合物含有化学计量的或亚化学计算量的一种或多种药学上可接受的溶剂分子,诸如乙醇或水。术语“水合物”是指当所述溶剂为水时。

[0293] 在一个实施方案中,本发明还涉及式I或II和其子式的化合物的前药。举例来说,在存在醇基的情况下,可采用药学上可接受的酯,例如乙酸酯、马来酸酯、特戊酰氧基甲基酯等,以及本领域已知用于改良溶解度或水解特征以使用作持续释放或前药制剂的那些酯。

[0294] 制造方法

[0295] 式I或II的化合物可使用本领域技术人员已知的反应通过不同的方式制备。

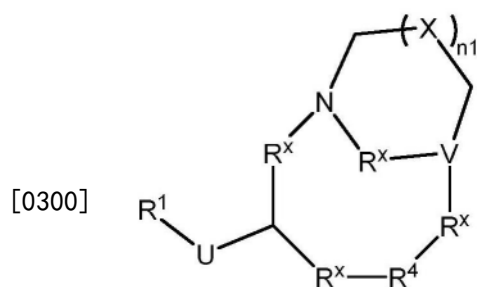
[0296] 本发明还提供了一种制造式I化合物的方法:



(I)

[0298] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中 R^x 、 R^1 、 R^4 、U、V、以及ALK如下文所定义。

[0299] 本发明还提供了一种制造式II化合物的方法:



(II)

[0301] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中 R^x 、 R^1 、 R^4 、X、U、V以及 n^1 如下文所定义。

[0302] 用途

[0303] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐和溶剂合物作为ENT家族转运蛋白的抑制剂的用途。因此,在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式I或II和子式的化合物、特别是上表1的那些化合物或其药学上可接受的盐和溶剂合物作为ENT家族转运蛋白的抑制剂的用途。

[0304] 在一个实施方案中,本发明的化合物为ENT1、ENT2、ENT3和/或ENT4的抑制剂。在一个实施方案中,本发明的化合物为ENT1和ENT2的抑制剂。在一个实施方案中,本发明的化合物为ENT1的抑制剂,优选为ENT1的选择性抑制剂。在一个实施方案中,相对于其他ENT家族转运蛋白,尤其相对于ENT2和ENT4,本发明的化合物为对ENT1具选择性的抑制剂。

[0305] 本发明还提供了一种用于抑制有需要的患者(优选为温血动物并且甚至更优选为人)中的ENT家族转运蛋白(尤其ENT1)的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐和溶剂合物。

[0306] 本发明还涉及本发明的化合物作为药剂的用途,即用于医学用途。因此,在一个实施方案中,本发明提供了本发明的化合物用于制造药剂的用途。本发明尤其提供了本发明的化合物用于制造药剂的用途。

[0307] 本发明尤其提供了用于治疗 and/或预防增生性病症(包括癌症)的本发明的化合物。因此,在一个实施方案中,本发明提供了本发明的化合物用于制造用于治疗 and/或预防癌症的药剂的用途。本发明还提供了一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的哺乳动物物种施用治疗有效量的本发明的化合物。

[0308] 本发明还提供了一种用于在患者中延迟癌症发作的方法,所述方法包括向有需要的患者施用药理学有效量的本发明的化合物。

[0309] 各种癌症为本领域已知的。可使用本发明的方法治疗的癌症包括实体癌症和非实体癌症,具体地说为良性和恶性实体肿瘤以及良性和恶性非实体肿瘤。癌症可为转移性或非转移性的。癌症可为家族性或散发性的。

[0310] 在一个实施方案中,要根据本发明治疗的癌症为实体癌症。如本文所用,术语“实体癌症”涵盖形成离散肿瘤团块的任何癌症(也称为恶性肿瘤),而不是广泛浸润组织而不形成团块的癌症(或恶性肿瘤)。

[0311] 实体肿瘤的实例包括但不限于:胆道癌、脑癌(包括成胶质细胞瘤和成神经管细胞瘤)、乳腺癌、类癌、宫颈癌、绒毛膜癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、食管癌、胃癌、神经胶质瘤、头颈癌、上皮内赘瘤(包括鲍温氏病(Bowen's disease)和佩吉特氏病(Paget's disease))、肝癌、肺癌、成神经细胞瘤、口腔癌(包括鳞状细胞癌)、卵巢癌(包括从上皮细胞、基质细胞、性细胞以及间充质细胞产生的那些卵巢癌)、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肾癌(包括腺癌和威尔姆氏瘤(Wilms tumor))、肉瘤(包括平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤以及骨肉瘤)、皮肤癌(包括黑素瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、基底细胞癌以及鳞状细胞癌)、睾丸癌(包括胚组织瘤)(精原细胞瘤和非精原细胞瘤,诸如畸胎瘤和绒毛膜癌)、基质瘤、生殖细胞肿瘤、甲状腺癌(包括甲状腺腺癌和髓样癌)以及尿路上皮癌。

[0312] 在另一实施方案中,要根据本发明治疗的癌症为非实体癌症。非实体肿瘤的实例包括但不限于血液学赘瘤。如本文所用,血液学赘瘤为本领域中包括淋巴样病症、骨髓样病症以及艾滋病相关白血病的术语。

[0313] 淋巴样病症包括但不限于急性淋巴细胞性白血病和慢性淋巴组织增生性病症(例如淋巴瘤、骨髓瘤以及慢性淋巴细胞性白血病)。淋巴瘤包括例如霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤以及淋巴细胞性淋巴瘤)。慢性淋巴细胞性白血病包括例如T细胞慢性淋巴细胞性白血病和B细胞慢性淋巴细胞性白血病。

[0314] 在一个具体实施方案中,癌症选自乳腺癌、类癌、宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、胃癌、甲状腺癌以及尿路上皮癌。

[0315] 在一个具体实施方案中,癌症为乳腺癌。在一个具体实施方案中,癌症为类癌。在一个具体实施方案中,癌症为宫颈癌。在一个具体实施方案中,癌症为结肠直肠癌。在一个具体实施方案中,癌症为子宫内膜癌。在一个具体实施方案中,癌症为神经胶质瘤。在一个具体实施方案中,癌症为头颈癌。在一个具体实施方案中,癌症为肝癌。在一个具体实施方案中,癌症为肺癌。在一个具体实施方案中,癌症为黑素瘤。在一个具体实施方案中,癌症为卵巢癌。在一个具体实施方案中,癌症为胰腺癌。在一个具体实施方案中,癌症为前列腺癌。在一个具体实施方案中,癌症为肾癌。在一个具体实施方案中,癌症为胃癌。在一个具体实施方案中,癌症为甲状腺癌。在一个具体实施方案中,癌症为尿路上皮癌。

[0316] 在另一具体实施方案中,癌症选自以下组成的组:白血病和多发性骨髓瘤。

[0317] 优选地,患者为温血动物,更优选为人。

[0318] 在一个实施方案中,要根据本发明治疗的癌症为实体癌症。如本文所用,术语“实体癌症”涵盖形成离散肿瘤团块的任何癌症(也称为恶性肿瘤),而不是广泛浸润组织而不

形成团块的癌症(或恶性肿瘤)。

[0319] 实体肿瘤的实例包括但不限于:胆道癌、脑癌(包括成胶质细胞瘤和成神经管细胞瘤)、乳腺癌、类癌、宫颈癌、绒毛膜癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、食管癌、胃癌、神经胶质瘤、头颈癌、上皮内赘瘤(包括鲍温氏病(Bowen's disease)和佩吉特氏病(Paget's disease))、肝癌、肺癌、成神经细胞瘤、口腔癌(包括鳞状细胞癌)、卵巢癌(包括从上皮细胞、基质细胞、性细胞以及间充质细胞产生的那些卵巢癌)、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肾癌(包括腺癌和威尔姆氏瘤(Wilms tumor))、肉瘤(包括平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤以及骨肉瘤)、皮肤癌(包括黑素瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、基底细胞癌以及鳞状细胞癌)、睾丸癌(包括胚组织瘤)(精原细胞瘤和非精原细胞瘤,诸如畸胎瘤和绒毛膜癌)、基质瘤、生殖细胞肿瘤、甲状腺癌(包括甲状腺腺癌和髓样癌)以及尿路上皮癌。

[0320] 在另一实施方案中,要根据本发明治疗的癌症为非实体癌症。非实体肿瘤的实例包括但不限于血液学赘瘤。如本文所用,血液学赘瘤为本领域中包括淋巴样病症、骨髓样病症以及艾滋病相关白血病的术语。

[0321] 淋巴样病症包括但不限于急性淋巴细胞性白血病和慢性淋巴组织增生性病症(例如淋巴瘤、骨髓瘤以及慢性淋巴细胞性白血病)。淋巴瘤包括例如霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤以及淋巴细胞性淋巴瘤。慢性淋巴细胞性白血病包括例如T细胞慢性淋巴细胞性白血病和B细胞慢性淋巴细胞性白血病。

[0322] 在一个具体实施方案中,癌症选自乳腺癌、类癌、宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、头颈癌、肝癌、肺癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、胃癌、甲状腺癌以及尿路上皮癌。

[0323] 在一个具体实施方案中,癌症为乳腺癌。在一个具体实施方案中,癌症为类癌。在一个具体实施方案中,癌症为宫颈癌。在一个具体实施方案中,癌症为结肠直肠癌。在一个具体实施方案中,癌症为子宫内膜癌。在一个具体实施方案中,癌症为神经胶质瘤。在一个具体实施方案中,癌症为头颈癌。在一个具体实施方案中,癌症为肝癌。在一个具体实施方案中,癌症为肺癌。在一个具体实施方案中,癌症为黑素瘤。在一个具体实施方案中,癌症为卵巢癌。在一个具体实施方案中,癌症为胰腺癌。在一个具体实施方案中,癌症为前列腺癌。在一个具体实施方案中,癌症为肾癌。在一个具体实施方案中,癌症为胃癌。在一个具体实施方案中,癌症为甲状腺癌。在一个具体实施方案中,癌症为尿路上皮癌。

[0324] 在另一具体实施方案中,癌症选自由以下组成的组:白血病和多发性骨髓瘤。

[0325] 优选地,患者为温血动物,更优选为人。

[0326] 在一个实施方案中,接受本发明的ENT抑制剂的受试者用另一治疗剂与本发明的ENT抑制剂的组合治疗,或在施用本发明的ENT抑制剂约十四天内已接受另一治疗剂。在一个实施方案中,另一治疗剂包括腺苷受体拮抗剂。

[0327] 在一个实施方案中,受试者先前已接受至少一种事先治疗性治疗,并且在施用所述至少一种事先治疗性治疗之后并且在施用本发明的ENT抑制剂之前已发生进展。在一个实施方案中,事先治疗性治疗选自由以下组成的组:化学疗法、免疫疗法、放射疗法、干细胞移植、激素疗法以及手术。

[0328] 在一个实施方案中,在施用另一治疗剂(诸如腺苷受体拮抗剂)之前、同时或之后施用本发明的ENT抑制剂。

[0329] 本发明还提供了药物组合物,所述药物组合物包含式I或II和其子式的化合物或其药学上可接受的盐和溶剂合物以及至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂和/或佐剂。

[0330] 本发明的另一目标为一种包含至少一种本发明的化合物或其药学上可接受的盐和溶剂合物作为活性成分的药剂。

[0331] 通常,在药物用途中,可将本发明的化合物配制成药物制剂,所述药物制剂包含至少一种本发明的化合物以及至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂和/或佐剂以及任选的一种或多种其他药学活性化合物。关于其他药学活性化合物的存在的细节提供如下。

[0332] 以非限制性实例来说,此类制剂可呈适合于以下施用的形式:经口施用、肠胃外施用(诸如通过静脉内、肌肉内或皮下注射或静脉输注)、表面施用(包括经眼)、通过吸入、通过皮肤贴片、通过植入物、通过栓剂施用等。此类适合的施用形式(其根据施用方式可为固体、半固体或液体)以及其制备中所用的方法和载体、稀释剂以及赋形剂对熟练人员来说将为清楚的;参见最新版本的Remington's Pharmaceutical Sciences。

[0333] 此类制剂的一些优选但非限制性实例包括片剂、丸剂、粉末、糖锭、香囊、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气溶胶、软膏、霜剂、洗剂、软明胶胶囊和硬明胶胶囊、栓剂、滴剂、无菌可注射溶液以及用于以推注形式施用和/或用于连续施用的无菌包装粉末(其通常在使用之前进行复原),所述制剂可在存在本身适合于此类制剂的载体、赋形剂以及稀释剂(诸如乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄耆胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、纤维素、(无菌)水、甲基纤维素、甲基羟基苯甲酸酯和丙基羟基苯甲酸酯、滑石、硬脂酸镁、食用油、植物油以及矿物油或它们的适合的混合物)的情况下进行配制。制剂可任选含有常用于药物制剂中的其他物质,诸如润滑剂、润湿剂、乳化和悬浮剂、分散剂、崩解剂、增容剂、填料、防腐剂、甜味剂、调味剂、流量调节剂、释放剂等。组合物还可经过配制以便提供其中所含的一种或多种活性化合物的快速、持续或延迟释放。

[0334] 本发明的药物制剂优选为呈单位剂型形式,并且可适当包装在例如盒、罩泡、小瓶、瓶、香囊、安瓿中或任何其他适合的单剂量或多剂量固持器或容器(其可适当标记)中;任选具有含有产品信息和/或使用说明的一个或多个宣传页。

[0335] 根据要预防或治疗的疾患和施用途径,本发明的活性化合物可以单个日剂量施用、对一个或多个日剂量进行划分或例如使用滴注基本上连续施用。

[0336] 制剂

[0337] 与腺苷受体拮抗剂组合使用

[0338] 本发明还涉及将如上文所定义的式I或II或其子式的本发明的ENT抑制剂与腺苷受体拮抗剂组合使用。

[0339] 因此,本发明涉及一种组合,所述组合包含:

[0340] 有效量的如上文所定义的式I或II或其子式的本发明的ENT抑制剂;以及(b)有效量的腺苷受体拮抗剂。

[0341] 在本发明的上下文中,术语“组合”优选意指ENT抑制剂与A2AR拮抗剂的组合存在。因此,本发明的组合可以同一种混合物(例如药物组合物)中包含所有组分的一种组合物的

形式存在,或可以其中不同组分形成多部分药盒的不同部分的多部分药盒的形式存在。ENT抑制剂与A2AR拮抗剂的施用可以类似或不同剂型在相同施用位点或在不同施用位点使用类似或不同施用时间(即每个组分的施用次数类似或不同)同时或在时间上交错进行。

[0342] 本发明还涉及一种治疗癌症的方法,所述方法包括:向有需要的患者施用腺苷受体拮抗剂与本发明的ENT抑制剂的组合。

[0343] 以上有关本发明的ENT抑制剂的实施方案也适用于本发明的组合。具体地说,在一个实施方案中,在本发明的组合中,ENT抑制剂可具有以上定义的式I或II或子式。

[0344] 作为第二组分,本发明的组合包括至少一种腺苷受体拮抗剂。

[0345] 如上文所定义,“腺苷受体拮抗剂”是指在向患者施用后,使得患者中与腺苷受体的活化相关的生物活性(包括以其他方式由天然配体结合至腺苷受体产生的下游生物效应中的任一者)抑制或下调的化合物。此类腺苷受体拮抗剂包括可阻断腺苷受体活化或腺苷受体活化的任一下游生物效应的任何剂。

[0346] 腺苷受体(或P1受体)为一类具有腺苷作为内源性配体的嘌呤能G蛋白偶联受体。在人中存在四种已知类型的腺苷受体:A1、A2A、A2B以及A3;每一者由不同基因编码(分别为ADOARA1、ADORA2A、ADORA2B以及ADORA3)。

[0347] 在一个实施方案中,腺苷受体拮抗剂为A1受体、A2A受体、A2B受体、A3受体或它们的组合的拮抗剂。

[0348] 在一个实施方案中,腺苷受体拮抗剂为A2A受体、A2B受体或它们的组合的拮抗剂。在一个实施方案中,腺苷受体拮抗剂为A2A或A2B受体拮抗剂。

[0349] 在一个实施方案中,腺苷受体拮抗剂为A2A受体的拮抗剂(A2AR拮抗剂)。在一个实施方案中,腺苷受体拮抗剂为A2B受体的拮抗剂(A2BR拮抗剂)。

[0350] 在一个实施方案中,腺苷受体拮抗剂为相对于其他腺苷受体对A2A受体具选择性的拮抗剂。在一个实施方案中,腺苷受体拮抗剂为相对于A2B受体对A2A受体具选择性的拮抗剂。

[0351] 在一个实施方案中,腺苷受体拮抗剂为相对于其他腺苷受体对A2B受体具选择性的拮抗剂。在一个实施方案中,腺苷受体拮抗剂为相对于A2A受体对A2B受体具选择性的拮抗剂。

[0352] 在一个具体实施方案中,本发明的组合包含至少一种如本文所定义的A2A受体拮抗剂和至少一种如上文所定义的式I或II的ENT抑制剂。

[0353] A2A受体拮抗剂

[0354] 在一个实施方案中,本发明的组合包括至少一种A2AR拮抗剂。

[0355] “A2AR拮抗剂”是指在向患者施用后,使得患者中与A2A受体的活化相关的生物活性(包括以其他方式由天然配体结合至A2A受体产生的下游生物效应中的任一者)抑制或下调的化合物。此类A2AR拮抗剂包括可阻断A2A受体的活化或A2A受体活化的下游生物效应中的任一者的任何剂。

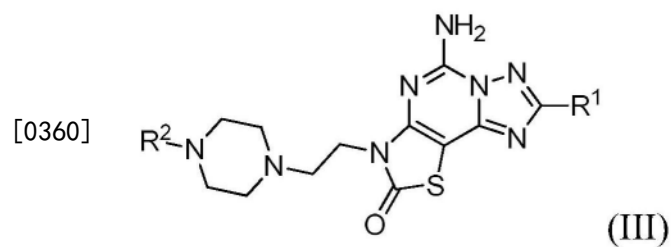
[0356] A2AR拮抗剂的实例包括:普瑞丁奈(Preladenant)(SCH-420,814)、维帕丁奈(Vipadenant)(BIIB-014)、托扎纳丁(Tozadenant)(SYK-115)、ATL-444、伊曲茶碱(Istradefylline)(KW-6002)、MSX-3、SCH-58261、SCH-412,348、SCH-442,416、ST-1535、咖啡因、VER-6623、VER-6947、VER-7835、ZM-241,385、茶碱。它还包括W02018/178338、W02011/

121418、W02009/156737、W02011/095626或W02018/136700中公开的A2AR拮抗剂,这些专利的内容以引用的方式并入本文中。

[0357] 在一个实施方案中,A2AR拮抗剂为硫代氨基甲酸酯衍生物,尤其如W02018/178338中所公开的那些的硫代氨基甲酸酯衍生物。更优选地,A2AR拮抗剂为如下文所描述的式(III)的硫代氨基甲酸酯衍生物。

[0358] 因此,在一个具体实施方案中,本发明提供了一种组合,所述组合包含:

[0359] 如上文所定义的式I或II或其子式的根据本发明的ENT抑制剂;以及(b)为根据W02018/178338的式(III)的硫代氨基甲酸酯衍生物的A2AR拮抗剂:



[0361] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R¹和R²如下文所定义。

[0362] 因此,在一个优选实施方案中,A2AR拮抗剂为式(III)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0363] R¹表示5元或6元杂芳基或5元或6元芳基,其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自C1-C6烷基(优选甲基)和卤基(优选氟基或氯基)的取代基取代;优选地,R¹表示5元杂芳基;更优选地,R¹表示呋喃基;

[0364] R²表示6元芳基或6元杂芳基,

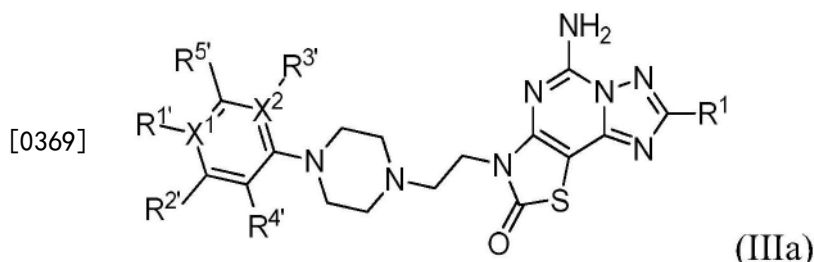
[0365] 其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、烷基、杂环基、烷氧基、环烷氧基、杂环基氧基、羰基、烷基羰基、氨基羰基、羟基羰基、杂环基羰基、烷基亚砷、烷基磺酰基、氨基磺酰基、杂环基磺酰基、烷基磺亚胺酰基、羰基氨基、磺酰基氨基以及烷基砷烷基;

[0366] 所述取代基任选用一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砷、烷基亚砷烷基烷基磺酰基以及烷基砷烷基;

[0367] 或杂芳基或芳基任选用两个取代基取代,所述两个取代基与它们所连接的原子一起形成5元或6元芳环、5元或6元杂芳基环、5元或6元环烷基环或5元或6元杂环基环;任选用一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、

杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砷、烷基亚砷烷基、烷基磺酰基以及烷基砷烷基。

[0368] 在一个实施方案中,优选的式(III)的A2AR拮抗剂具有式(IIIa):



[0370] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0371] R^1 表示5元或6元杂芳基或5元或6元芳基,其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自C1-C6烷基(优选甲基)和卤基(优选氟基或氯基)的取代基取代;优选地, R^1 表示5元杂芳基;更优选地, R^1 表示呋喃基;

[0372] X^1 和 X^2 各自独立地表示C或N;

[0373] 当 X^1 为N时, R^1 不存在;或当 X^1 为C时, R^1 表示H、卤基、烷基、杂环基、烷氧基、环烷氧基、杂环基氧基、羰基、烷基羰基、氨基羰基、羟基羰基、杂环基羰基、烷基亚砷、烷基磺酰基、氨基磺酰基、杂环基磺酰基、烷基磺亚胺酰基、羰基氨基、磺酰基氨基或烷基砷烷基;

[0374] 所述取代基任选用一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砷、烷基亚砷烷基、烷基磺酰基以及烷基砷烷基;

[0375] R^2 表示H、卤基、烷基、杂环基、烷氧基、环烷氧基、杂环基氧基、羰基、烷基羰基、氨基羰基、羟基羰基、杂环基羰基、烷基亚砷、烷基磺酰基、氨基磺酰基、杂环基磺酰基、烷基磺亚胺酰基、羰基氨基、磺酰基氨基或烷基砷烷基;

[0376] 所述取代基任选用一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砷、烷基亚砷烷基、烷基磺酰基以及烷基砷烷基;

[0377] 或 R^1 和 R^2 与它们所连接的原子一起形成5元或6元芳环、5元或6元杂芳基环、5元或6元环烷基环或5元或6元杂环基环;任选用一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤

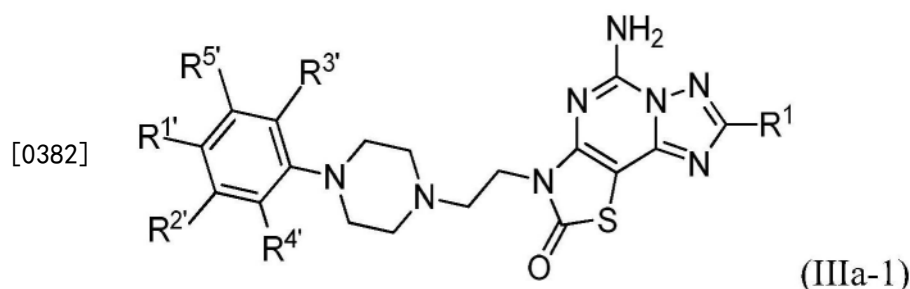
基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砒、烷基亚砒烷基、烷基磺酰基以及烷基砒烷基；

[0378] 当 X^2 为N时, $R^{3'}$ 不存在;或当 X^2 为C时, $R^{3'}$ 表示H或卤基,优选H或F;

[0379] $R^{4'}$ 表示H或卤基,优选H或F;并且

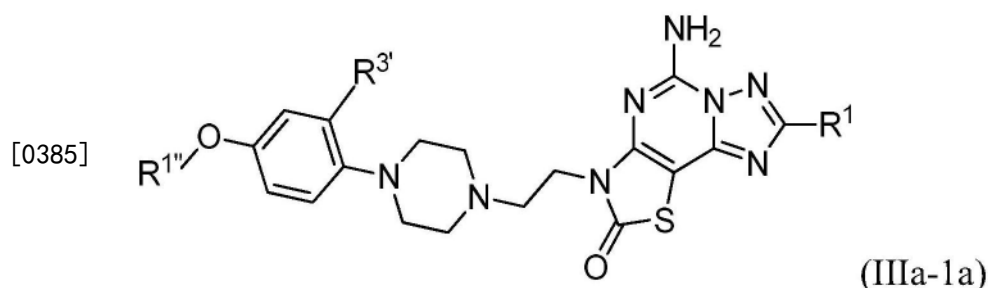
[0380] $R^{5'}$ 表示H或卤基,优选H或F。

[0381] 在一个实施方案中,优选的式(IIIa)的A2AR拮抗剂为式(IIIa-1)的A2AR拮抗剂:



[0383] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中 R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 以及 $R^{5'}$ 如式(IIIa)中所定义。

[0384] 在一个实施方案中,优选的式(IIIa-1)的A2AR拮抗剂为式(IIIa-1a)的A2AR拮抗剂:



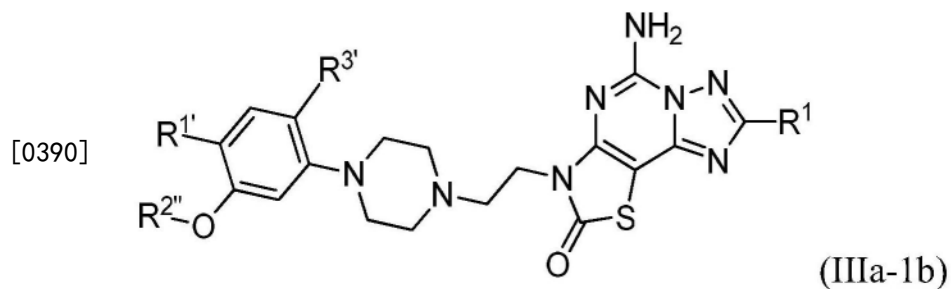
[0386] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0387] R^1 和 $R^{3'}$ 如式(IIIa)中所定义;并且

[0388] $R^{1''}$ 表示用一个或多个选自以下的基团取代的烷基或杂环基:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砒、烷基亚砒烷基、烷基磺酰基以及烷基砒烷基。

[0389] 在一个实施方案中,优选的式(IIIa-1)的A2AR拮抗剂为式(IIIa-1b)的A2AR拮抗剂:

剂:



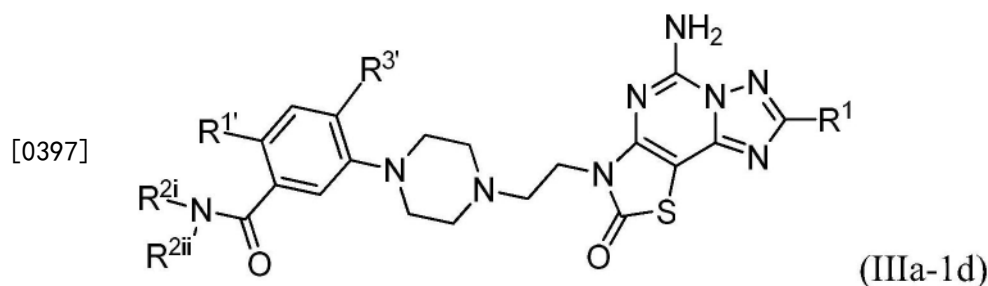
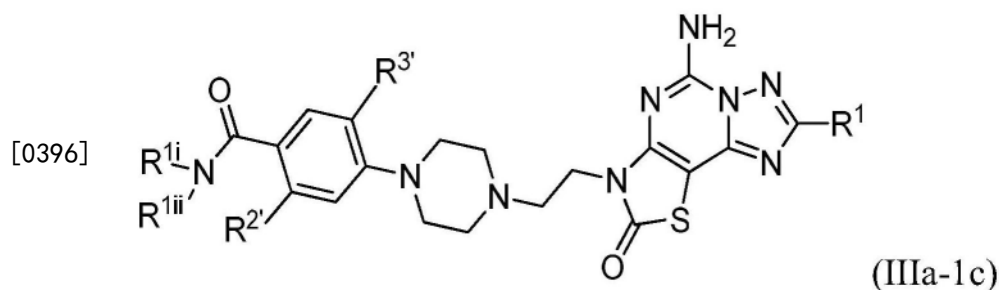
[0391] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0392] R^1 和 $R^{3'}$ 如式(IIIa)中所定义;

[0393] $R^{1'}$ 表示H或卤基,优选H或F;并且

[0394] $R^{2''}$ 表示用一个或多个选自以下的基团取代的烷基或杂环基:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基、烷基磺酰基以及烷基砜烷基。

[0395] 在一个实施方案中,优选的式(IIIa-1)的A2AR拮抗剂为式(IIIa-1c)或(IIIa-1d)的A2AR拮抗剂:



[0398] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0399] R^1 和 $R^{3'}$ 如式(IIIa)中所定义;

[0400] $R^{1'}$ 表示H或卤基,优选H或F;

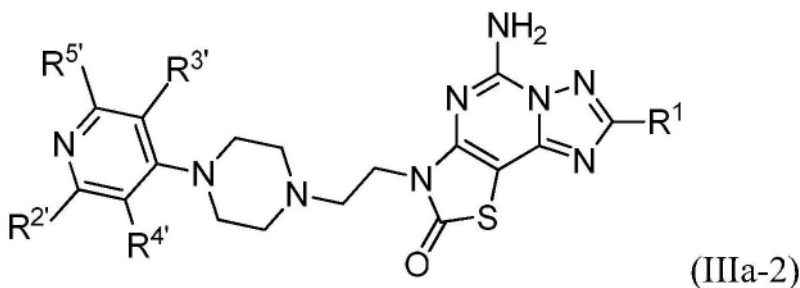
[0401] $R^{2'}$ 表示H或卤基,优选H或F;

[0402] R^{1i} 和 R^{1ii} 各自独立地表示氢、羟基、烷基、烯基、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基

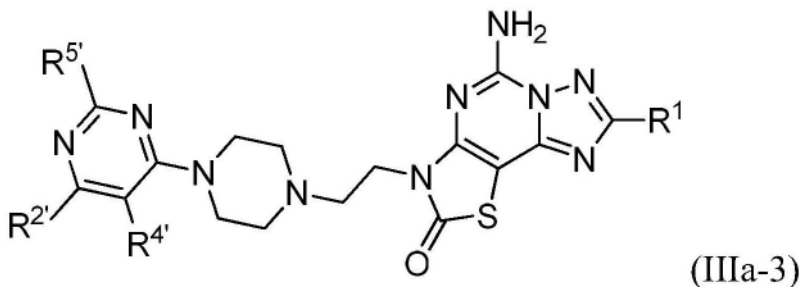
基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔烷基、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砷烷基或烷基砷烷基；并且

[0403] R^{2i} 和 R^{2ii} 各自独立地表示氢、羟基、烷基、烯基、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔烷基、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砷烷基或烷基砷烷基。

[0404] 在一个实施方案中，优选的式(IIIa)的A2AR拮抗剂为式(IIIa-2)或(IIIa-3)的A2AR拮抗剂：



[0405]



[0406] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 如式(IIIa)中所定义。

[0407] 特别优选的式(III)的A2AR拮抗剂为以下列举的A2AR拮抗剂：

[0408] 3-(2-(4-(4-((1H-1,2,3-三唑并-4基)甲氧基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)乙基)-5-氨基-(8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0409] 5-((4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0410] 5-氨基-3-(2-(4-(3-氟吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0411] 2-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙酰胺

[0412] (S)-5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙

基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0413] (R)-5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0414] (R,S)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0415] (+)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0416] (-)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0417] 5-氨基-8-(呋喃-2-基)-3-(2-(4-(4-(2-羟基乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0418] 2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)苯氧基)乙酸

[0419] 2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)苯氧基)乙酰胺

[0420] 5-氨基-3-(2-(4-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0421] 5-氨基-3-(2-(4-(4-(2-氨基乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0422] 4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

[0423] 4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-甲基苯甲酰胺

[0424] 5-氨基-8-(呋喃-2-基)-3-(2-(4-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0425] 5-氨基-3-(2-(4-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)苯磺酰胺

[0426] 4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-甲基苯磺酰胺

[0427] 5-氨基-8-(呋喃-2-基)-3-(2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0428] 5-氨基-8-(呋喃-2-基)-3-(2-(4-(4-(甲基亚磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0429] 3-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

[0430] 5-氨基-8-(呋喃-2-基)-3-(2-(4-(3-(2-羟基乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

- [0431] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(2-氧代-2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮
- [0432] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮
- [0433] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(哌嗪-1-羰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮
- [0434] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮
- [0435] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(哌嗪-1-基磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮
- [0436] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(甲基磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮
- [0437] 4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(2-氨基乙基)-3-氟苯甲酰胺
- [0438] 4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-(2-(甲基氨基)乙基)苯甲酰胺
- [0439] 4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟苯甲酰胺
- [0440] 4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-(2-羟基乙基)苯甲酰胺
- [0441] 4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(2,3-二羟基丙基)-3-氟苯甲酰胺
- [0442] 2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)乙酸
- [0443] 2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3,5-二氟苯氧基)乙酸
- [0444] 2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)丙酸
- [0445] (S)-2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)丙酸
- [0446] 2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)-2-甲基丙酸
- [0447] 3-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)丙酸
- [0448] 4-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)丁酸
- [0449] 2-(3-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,6-二氟苯氧基)乙酸
- [0450] 2-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,

5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙酸

[0451] 4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲酸

[0452] 2-((2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)乙基)氨基)乙酰胺

[0453] 2-((2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基)乙酰胺

[0454] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(哌啶-4-基氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0455] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(吡咯烷-3-基氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0456] 3-(2-(4-(4-((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-2-氟苯基)哌嗪-1-基)乙基)-5-氨基-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0457] 2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)-N-(2-(甲基氨基)乙基)乙酰胺

[0458] 2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)乙酰胺

[0459] 2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)-N-(2-氨基乙基)乙酰胺

[0460] (R)-2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)丙酸

[0461] 2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)乙酰胺

[0462] 4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-甲基-N-(2-(甲基氨基)乙基)苯甲酰胺

[0463] 4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺

[0464] (R)-4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(1-(二甲基氨基)丙-2-基)-3-氟苯甲酰胺

[0465] 2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)-N-甲基-N-(2-(甲基氨基)乙基)乙酰胺

[0466] 2-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)-2-甲基丙酸

[0467] (S)-2-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)丙酸

[0468] (R)-2-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)丙酸

[0469] 2-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,

5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)-N-(2-(甲基氨基)乙基)乙酰胺
[0470] 2-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基))-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)乙酰胺

[0471] 5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基))-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2,4-二氟-N-甲基苯甲酰胺

[0472] 4-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基))-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)丁酸

[0473] 3-(2-(4-(5-((1H-四唑-5-基)甲氧基)-2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)乙基)-5-氨基-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0474] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0475] 5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0476] 4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基))-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-(2-(甲基(氧杂环丁-3-基)氨基)乙基)苯甲酰胺

[0477] 4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基))-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙基)苯甲酰胺

[0478] 2-氨基-N-(2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基))-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)乙基)乙酰胺

[0479] (S)-2-氨基-N-(2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基))-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)乙基)-3-甲基丁酰胺

[0480] 2-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基))-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙酸乙酯

[0481] 2-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基))-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)乙腈

[0482] 5-氨基-8-(呋喃-2-基)-3-(2-(4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0483] 5-氨基-8-(呋喃-2-基)-3-(2-(4-(嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0484] 5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0485] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(2-(甲基磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0486] 5-氨基-3-(2-(4-(6-氟-2-氧代吡啶-5-基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0487] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(S-甲基磺亚胺酰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

- [0488] 5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啉-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2,4-二氟苯甲酰胺
- [0489] 5-氨基-3-(2-(4-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啉-2(3H)-酮
- [0490] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(((3R,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啉-2(3H)-酮
- [0491] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(((3S,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啉-2(3H)-酮
- [0492] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啉-2(3H)-酮5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啉-2(3H)-酮5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啉-2(3H)-酮
- [0493] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-5-(2-羟基乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啉-2(3H)-酮5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(吗啉-2-基甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啉-2(3H)-酮5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(吗啉-3-基甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啉-2(3H)-酮5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啉-2(3H)-酮
- [0494] 5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啉-2(3H)-酮
- [0495] 5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(((3R,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啉-2(3H)-酮
- [0496] 5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(((3S,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啉-2(3H)-酮
- [0497] (S)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-((2-氧代吡咯烷-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啉-2(3H)-酮
- [0498] (R)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-((2-氧代吡咯烷-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啉-2(3H)-酮
- [0499] 2-(5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啉-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟苯氧基)-N-(2-吗啉基乙基)乙酰胺
- [0500] 5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啉-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟-N-(吗啉-3-基甲基)苯甲酰胺
- [0501] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(吗啉-3-基甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啉-2(3H)-酮
- [0502] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(吗啉-2-基甲氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啉-2(3H)-酮
- [0503] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(((3R,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)

乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0504] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)

乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0505] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(((3R,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)

乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0506] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(((3S,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)

乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0507] 2-(4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯氧基)-N-(2-吗啉基乙基)乙酰胺

[0508] 4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-(2-吗啉基乙基)苯甲酰胺

[0509] 4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-(吗啉-3-基甲基)苯甲酰胺

[0510] 5-氨基-3-(2-(4-(4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0511] (S)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(甲基亚磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0512] (R)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(甲基亚磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0513] 5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(((1s,4s)-1-氧离子基四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0514] 5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(((1r,4r)-1-氧离子基四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0515] (S)-5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟-N-(2-(甲基亚磺酰基)乙基)苯甲酰胺

[0516] (R)-5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟-N-(2-(甲基亚磺酰基)乙基)苯甲酰胺

[0517] (S)-5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟-N-甲基-N-(2-(甲基亚磺酰基)乙基)苯甲酰胺

[0518] (R)-5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-2,4-二氟-N-甲基-N-(2-(甲基亚磺酰基)乙基)苯甲酰胺

[0519] 5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(1-氧离子基硫代吗啉-4-羰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0520] 5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(1-氧离子基硫代吗啉基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0521] (R)-5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0522] (S)-5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(甲基亚磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0523] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(((1s,4s)-1-氧离子基四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0524] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(((1r,4r)-1-氧离子基四氢-2H-噻喃-4-基)氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0525] (S)-4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-(2-(甲基亚磺酰基)乙基)苯甲酰胺

[0526] (R)-4-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-3-氟-N-(2-(甲基亚磺酰基)乙基)苯甲酰胺

[0527] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(1-氧离子基硫代吗啉-4-羰基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0528] 5-氨基-3-(2-(4-(2-氟-4-(1-氧离子基硫代吗啉基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0529] (S)-5-氨基-3-(2-(4-(5-(2,3-二羟基丙氧基)-2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0530] (R)-5-氨基-3-(2-(4-(5-(2,3-二羟基丙氧基)-2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0531] (S)-5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(2,3-二羟基丙基)-2,4-二氟苯甲酰胺

[0532] (R)-5-(4-(2-(5-氨基-8-(呋喃-2-基)-2-氧代噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-3(2H)-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(2,3-二羟基丙基)-2,4-二氟苯甲酰胺

[0533] 5-氨基-3-(2-(4-(4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-2-氟苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0534] 5-氨基-3-(2-(4-(5-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0535] (S)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(3-(甲基亚磺酰基)丙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮

[0536] 在一个实施方案中,式(III)的A2AR拮抗剂选自:

[0537] (R,S)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮(化合物7);

[0538] (+)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮(化合物8a)以及

[0539] (-)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮(化合物8b)。

[0540] 在一个具体实施方案中,式(III)的A2AR拮抗剂选自:

[0541] (R,S)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮(化合物7);以及

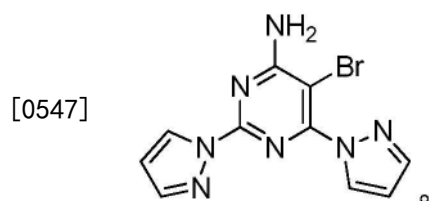
[0542] (+)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮(化合物8a)。

[0543] 在优选实施方案中,式(III)的A2AR拮抗剂为(+)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮(化合物8a)。

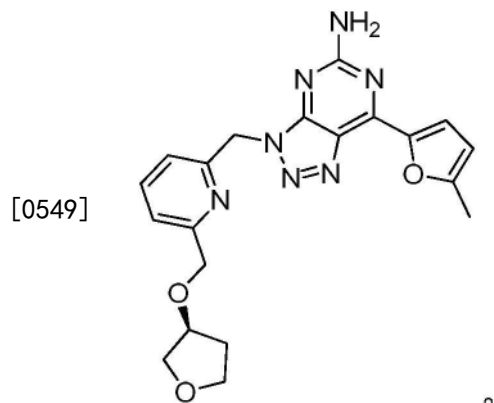
[0544] 在另一优选实施方案中,式(III)的A2AR拮抗剂为(-)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮(化合物8b)。

[0545] 有关本发明的盐、溶剂合物、对映异构体、异构体(包括光学、几何以及互变异构体)、多晶型物、多组分复合物、液体晶体、前药以及同位素标记的ENT抑制剂的实施方案也适用于上文详述的式(III)和其子式的A2AR拮抗剂。

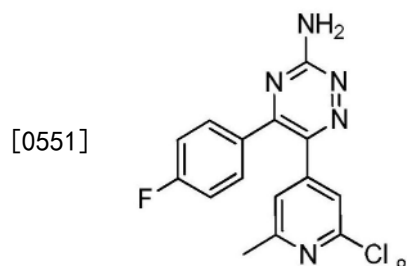
[0546] 在另一实施方案中,A2AR拮抗剂为W02011/121418中公开的A2AR拮抗剂。具体地说,A2AR拮抗剂为W02011/121418的实施例1的化合物,即5-溴-2,6-二-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺,也称为NIR178:



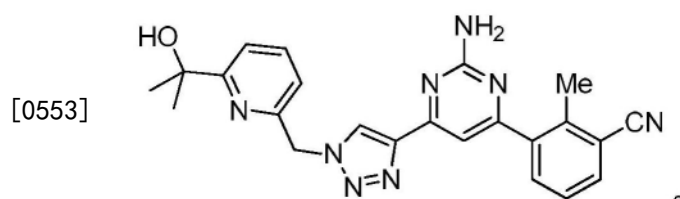
[0548] 在另一实施方案中,A2AR拮抗剂为W02009/156737中公开的A2AR拮抗剂。具体地说,A2AR拮抗剂为W02009/156737的实施例1S的化合物,即(S)-7-(5-甲基呋喃-2-基)-3-((6-((([四氢呋喃-3-基]氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-胺,也称为CPI-444:



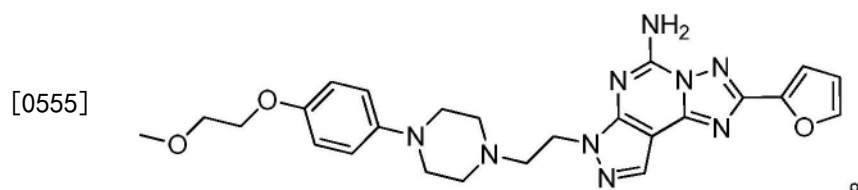
[0550] 在另一实施方案中,A2AR拮抗剂为W02011/095626中公开的A2AR拮抗剂。具体地说,A2AR拮抗剂为W02011/095626的化合物(cxiv),即6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺,也称为AZD4635:



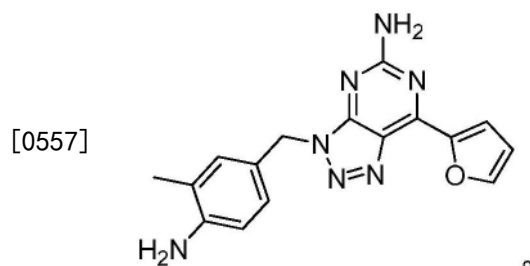
[0552] 在另一实施方案中,A2AR拮抗剂为W02018/136700中公开的A2AR拮抗剂。具体地说,A2AR拮抗剂为W02018/136700的实施例1的化合物,即3-(2-氨基-6-(1-((6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲腈,也称为AB928:



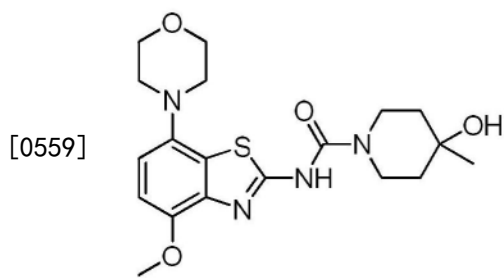
[0554] 在另一实施方案中,A2AR拮抗剂为普瑞丁奈(SCH-420,814),即2-(2-呋喃基)-7-(2-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1-哌嗪基)乙基)-7H-吡唑并(4,3-e)(1,2,4)三唑并(1,5-c)嘧啶-5-胺:



[0556] 在另一实施方案中,A2AR拮抗剂为维帕丁奈(BIIB-014),即3-(4-氨基-3-甲基苯甲基)-7-(2-呋喃基)-3H-(1,2,3)三唑并(4,5-d)嘧啶-5-胺:



[0558] 在另一实施方案中,A2AR拮抗剂为托扎纳丁(SYK-115),即4-羟基-N-(4-甲氧基-7-吗啉基苯并[d]噻唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺:



[0560] 因此,在一个实施方案中,腺苷受体拮抗剂选自:

[0561] 5-溴-2,6-二-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺;

[0562] (S)-7-(5-甲基呋喃-2-基)-3-((6-((四氢呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-胺;

[0563] 6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺;

[0564] 3-(2-氨基-6-(1-((6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲腈;

[0565] 2-(2-呋喃基)-7-(2-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1-哌嗪基)乙基)-7H-吡唑并(4,3-e)(1,2,4)三唑并(1,5-c)嘧啶-5-胺;

[0566] 3-(4-氨基-3-甲基苯甲基)-7-(2-呋喃基)-3H-(1,2,3)三唑并(4,5-d)嘧啶-5-胺;以及

[0567] 4-羟基-N-(4-甲氧基-7-吗啉基苯并[d]噻唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺。

[0568] 在一个实施方案中,腺苷受体拮抗剂为5-溴-2,6-二-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺。

在一个实施方案中,腺苷受体拮抗剂为(S)-7-(5-甲基呋喃-2-基)-3-((6-((四氢呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-胺。在一个实施方案中,

腺苷受体拮抗剂为6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺。在一个实施方案中,腺苷受体拮抗剂为3-(2-氨基-6-(1-((6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲腈。

[0569] A2B受体拮抗剂

[0570] 在一个实施方案中,本发明的组合包括至少一种A2BR拮抗剂。

[0571] “A2BR拮抗剂”是指在向患者施用后,使得患者中与A2B受体的活化相关的生物活性(包括以其他方式由天然配体结合至A2B受体产生的下游生物效应中的任一者)抑制或下调的化合物。此类A2BR拮抗剂包括可阻断A2B受体的活化或A2B受体活化的下游生物效应中的任一者的任何剂。

[0572] A2BR拮抗剂的实例包括:维帕丁奈(BIIB-014)、CVT-6883、MRS-1706、MRS-1754、PSB-603、PSB-0788、PSB-1115、OSIP-339,391、ATL-801、茶碱、咖啡因。

[0573] 特定组合

[0574] 在一个实施方案中,本发明的组合包含:

[0575] (a)有效量的式I或II或其子式的本发明的ENT抑制剂,以及

[0576] (b)有效量的优选选自以下的腺苷受体拮抗剂,优选A2AR拮抗剂:

[0577] (+)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮;

[0578] (-)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-

基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮;

[0579] 5-溴-2,6-二-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺;

[0580] (S)-7-(5-甲基呋喃-2-基)-3-((6-([四氢呋喃-3-基]氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-胺;

[0581] 6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺;

[0582] 3-(2-氨基-6-(1-((6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲腈;

[0583] 以及其药学上可接受的盐。

[0584] 在一个实施方案中,本发明的组合包含:

[0585] (a)有效量的式I或II或其子式的本发明的ENT抑制剂,以及

[0586] (b)有效量的作为A2AR拮抗剂的(+)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮。

[0587] 在一个实施方案中,本发明的组合包含:

[0588] (a)有效量的式I或II或其子式的本发明的ENT抑制剂,以及

[0589] (b)有效量的作为A2AR拮抗剂的(-)-5-氨基-3-(2-(4-(2,4-二氟-5-(2-(甲基亚磺酰基)乙氧基)苯基)哌嗪-1-基)乙基)-8-(呋喃-2-基)噻唑并[5,4-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2(3H)-酮。

[0590] 组合制剂和多部分药盒

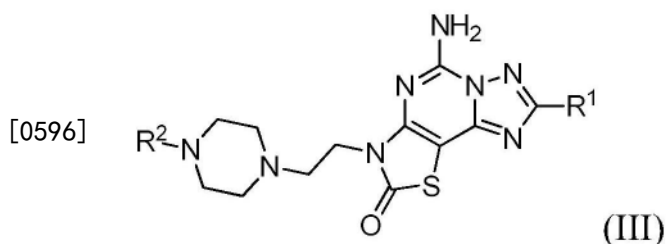
[0591] 本发明还提供了一种包含本发明的组合的组合制剂。具体地说,本发明提供了一种组合制剂,所述组合制剂包含:有效量的腺苷受体拮抗剂与有效量的如上文所定义的本发明的ENT抑制剂以及药学上可接受的赋形剂的组合。

[0592] 本发明还涉及一种包含本发明的组合的组合药物组合物。在一个实施方案中,药物组合物包含:

[0593] (a)有效量的如上文所定义的式I或II或其子式的本发明的ENT抑制剂;(b)有效量的腺苷受体拮抗剂;以及(c)至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂和/或佐剂。

[0594] 以上列举的有关腺苷受体拮抗剂和本发明的ENT抑制剂的具体实施方案在本发明的组合制剂和药物组合物的情形下也适用。

[0595] 在一个优选实施方案中,本发明提供了一种组合药物组合物,所述组合药物组合物包含:(a)有效量的如上文所定义的式I或II或其子式的本发明的ENT抑制剂;(b)有效量的为硫代氨基甲酸酯衍生物,更优选如上文所定义的式(III)的硫代氨基甲酸酯衍生物A2AR拮抗剂



[0597] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物;以及

[0598] (c)至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂和/或佐剂。

[0599] 在一个实施方案中,本发明的组合制剂或药物组合物还包含另一治疗剂。

[0600] 用于制备施用形式的至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂和/或佐剂对熟练人员来说将是清楚的;参见最新版本的Remington's Pharmaceutical Sciences。有关包含本发明的ENT抑制剂的制剂的具体实施方案在本发明的组合制剂和药物组合物情形下也适用。

[0601] 本发明还涉及一种包含本发明的组合的多部分药盒。在一个实施方案中,本发明的多部分药盒包含:

[0602] (a) 第一部分,所述第一部分包含有效量的如上文所定义的式I或II或其子式的本发明的ENT抑制剂;以及

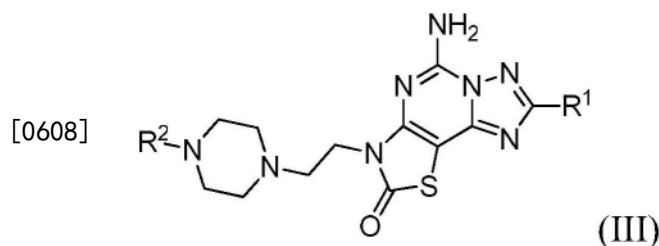
[0603] (b) 第二部分,所述第二部分包含有效量的腺苷受体拮抗剂。

[0604] 以上有关本发明的ENT抑制剂和腺苷受体拮抗剂的实施方案也适用于本发明的多部分药盒。

[0605] 在一个优选实施方案中,本发明提供了一种多部分药盒,所述多部分药盒包含:

[0606] (a) 第一部分,所述第一部分包含有效量的如上文所定义的式I或II或其子式的本发明的ENT抑制剂;以及

[0607] (b) 第二部分,所述第二部分包含有效量的为硫代氨基甲酸酯衍生物,更优选如上文所定义的式(III)的硫代氨基甲酸酯衍生物的A2AR拮抗剂



[0609] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0610] 根据ENT抑制剂和腺苷受体拮抗剂,药盒的第一和第二部分可呈药物组合物形式。此类药物组合物的赋形剂、剂型以及施用途径对熟练人员来说将为清楚的(参见最新版本的Remington's Pharmaceutical Sciences),并且具体地说可为上文关于本发明的药物组合物所列的那些。

[0611] 在一个实施方案中,本发明的多部分药盒还包含另一治疗剂。

[0612] 在本发明的上下文中,ENT抑制剂和腺苷受体拮抗剂的施用可以如下文进一步概述的类似或不同剂型在相同施用位点或在不同施用位点同时或在时间上交错进行。

[0613] 在一个实施方案中,在施用腺苷受体拮抗剂之前、同时或之后施用ENT抑制剂。为确保由ENT抑制剂和腺苷受体拮抗剂引发的单独机制不会消极地彼此影响,腺苷受体拮抗剂和ENT抑制剂可在时间上(以时间交错方式)分开(即依序)施用,和/或在不同施用位点施用。这意味着,腺苷受体拮抗剂可例如在ENT抑制剂之前、同时或之后施用,或反之亦然。或者或另外,优选地,当以时间交错方式施用时,可在不同施用位点或在相同施用位点施用腺苷受体拮抗剂和ENT抑制剂。

[0614] 在一个实施方案中,腺苷受体拮抗剂要在ENT抑制剂之前和/或与其同时施用。在一个实施方案中,腺苷受体拮抗剂要在施用ENT抑制剂的日期之前或在同一天施用。在另一

实施方案中, ENT抑制剂要在腺苷受体拮抗剂之前和/或与其同时施用。在一个实施方案中, ENT抑制剂要在施用腺苷受体拮抗剂的日期之前或在同一天施用。在一个实施方案中, 腺苷受体拮抗剂要在ENT抑制剂之前和/或与其同时并且此后连续施用。在另一实施方案中, ENT抑制剂要在腺苷受体拮抗剂之前和/或与其同时并且此后连续施用。

[0615] 根据要预防或治疗的疾患以及施用形式, ENT抑制剂和腺苷受体拮抗剂可以单个日剂量施用、对一个或多个日剂量进行划分。

[0616] 应了解, 腺苷受体拮抗剂和ENT抑制剂的总每天用量将由主治医师在合理医学判断范围内决定。用于任何特定受试者的具体剂量将取决于多种因素, 诸如要治疗的癌症; 患者的年龄、体重、一般健康、性别以及膳食; 以及医学领域中熟知的类似因素。

[0617] 本发明的另一目标为所述组合作为药剂的用途, 即用于医学用途。因此, 在一个实施方案中, 本发明提供了本发明的组合用于制造药剂的用途。具体地说, 本发明提供了本发明的组合药物组合物或本发明的药盒用于制造药剂的用途。

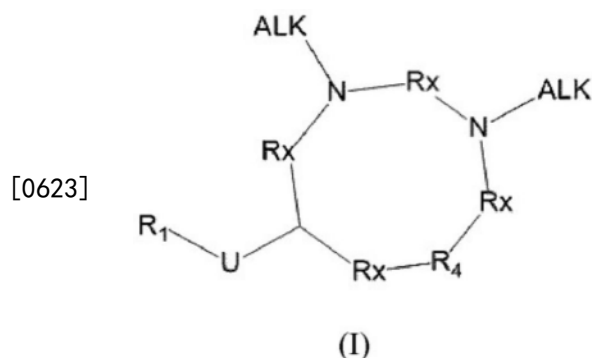
[0618] 具体地说, 本发明提供了用于治疗 and/或预防癌症的本发明的组合、组合药物组合物或多部分药盒。本发明还提供了本发明的组合、组合药物组合物或多部分药盒用于制造用于治疗 and/或预防癌症的药剂的用途。本发明还提供了一种治疗癌症的方法, 所述方法包括向有需要的哺乳动物物种施用治疗有效量的本发明的组合、组合药物组合物或多部分药盒。

[0619] 具体地说, 本发明提供了一种治疗癌症的方法, 所述方法包括: 向有需要的患者施用腺苷受体拮抗剂与ENT抑制剂的组合。以上列举的有关腺苷受体拮抗剂和ENT抑制剂具体实施方案在本发明的治疗方法的情形下也适用。

[0620] 本发明还提供了一种用于在患者中延迟癌症发作的方法, 所述方法包括向有需要的患者施用药学上有效量的本发明的组合、组合药物组合物或多部分药盒。

[0621] 列举的实施方案

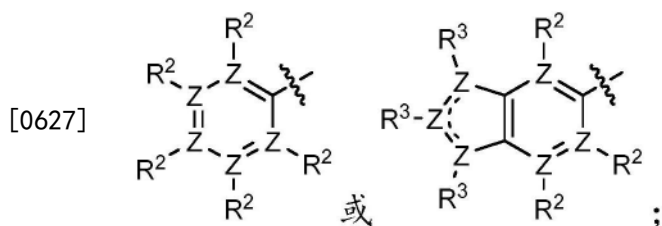
[0622] 1. 一种式I化合物:



[0624] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,

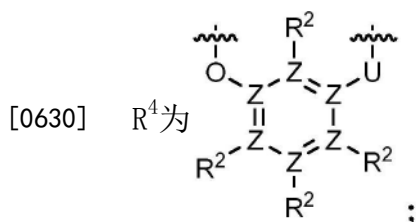
[0625] 其中

[0626] R^1 为

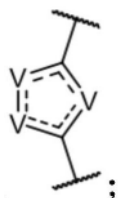


[0628] 各 R^2 独立地选自由以下组成的组: 卤素、 $-OR^3$ 、 $-R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $-CH_2C(O)N(R^3)_2$ 以及 $-CN$;

[0629] 各 R^3 独立地为 $-H$ 或 ALK ;



[0631] U 选自由以下组成的组: $-C(O)-$ 、亚烷基、 $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 以及

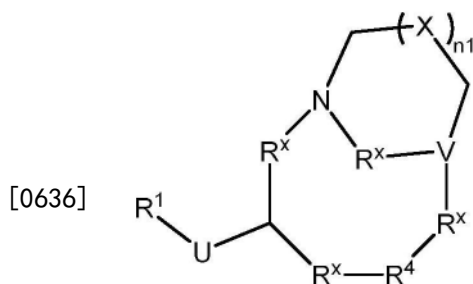


[0632] 各 R^x 独立地选自亚烷基,

[0633] 各 V 独立地选自 $-C(R^3)-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-N-$ 、 $-O-$;并且

[0634] Z 为 C ;或当 R^2 不存在时, Z 为 N 。

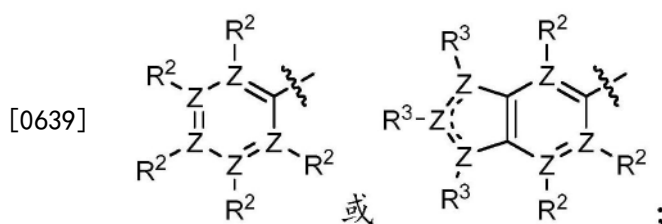
[0635] 2. 一种式II化合物:



(II)

[0637] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中

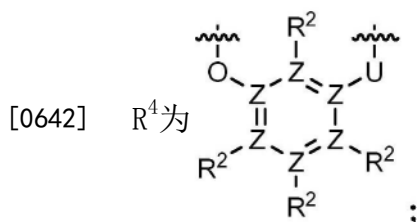
[0638] R^1 为



[0640] 各 R^2 独立地选自由以下组成的组: 卤素、 $-OR^3$ 、 $-R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $-CH_2C(O)N$

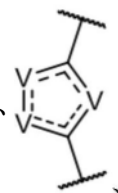
$(R^3)_2$ 以及-CN;

[0641] 各 R^3 独立地为-H或ALK;



[0643] X选自由以下组成的组: $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHF}-$ 、 $-\text{CF}_2-$;

[0644] 各U独立地选自由以下组成的组: $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(R^3)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^3)-$ 、



$-\text{O}-$ 以及亚烷基;

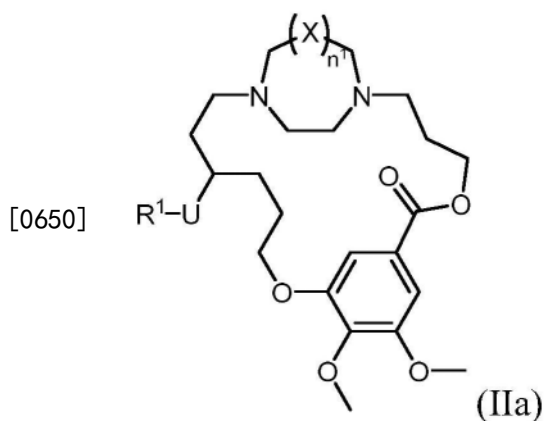
[0645] 各 R^x 独立地选自亚烷基;

[0646] 各V独立地选自 $-\text{C}(R^3)-$ 、 $-\text{N}(R^3)-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 以及 $-\text{O}-$;

[0647] 各Z独立地为C;或 R^2 不存在并且 $Z=\text{N}$;并且

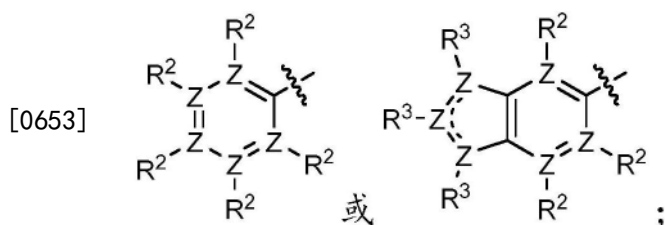
[0648] n^1 为数字0或1。

[0649] 3. 根据列举的实施方案2所述的化合物,所述化合物具有式IIa:



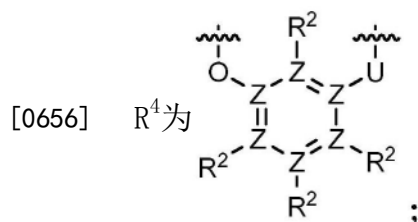
[0651] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中

[0652] R^1 为



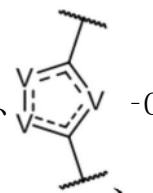
[0654] 各 R^2 独立地选自由以下组成的组: 卤素、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{R}^3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(R^3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(R^3)_2$ 以及-CN;

[0655] 各 R^3 独立地为-H或ALK;



[0657] X选自由以下组成的组： $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHF}-$ 、 $-\text{CF}_2-$ ；

[0658] 各U独立地选自自由以下组成的组: -O-、-N(R³)-、-C(O)O-、-C(O)N(R³)-、



(0)-以及亚烷基;

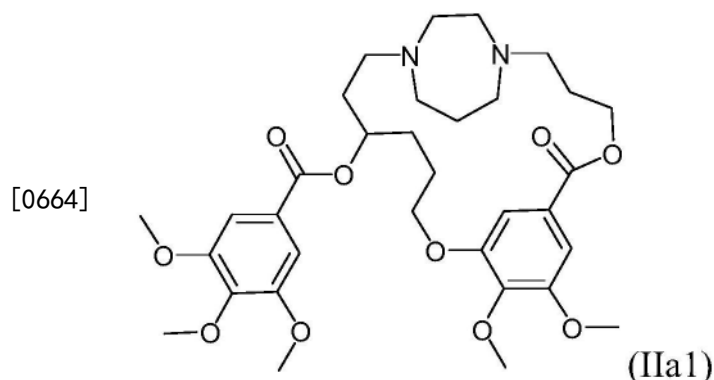
[0659] 各R^x独立地选自亚烷基:

[0660] 各V独立地选自-C(R³)-、-N(R³)-、-N=以及-O-;

[0661] 各Z独立地为C;或 R^2 不存在并且 $Z=N$;并且

[0662] n^1 为数字0或1。

[0663] 4. 根据列举的实施方案2所述的化合物,所述化合物具有式IIa1:



[0665] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0666] 5. 根据列举的实施方案2-4中任一项所述的化合物,所述化合物选自由以下组成的组:

[0667] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12R)-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0668] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12S)-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0669] 3-乙氧基-4,5-二甲氧基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0670] 3-(2-氨基-2-氧代乙基)-4,5-二甲氧基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0671] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯:

[0672] 4-氯-3-甲氧基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚

烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0673] 4-氟-3-甲氧基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0674] 1-(3,4,5-三甲氧基苯甲基)-1H-吡啶-6-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0675] 2,6-二甲基异烟酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0676] 3,5-二氯-4-甲氧基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0677] 2-苯甲基-4-氯-2H-吡啶-6-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0678] 4-氯-1-甲基-1H-吡啶-6-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0679] 1-苯甲基-4-氯-1H-吡啶-6-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0680] 3,4,5-三氟苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0681] 3-氨基甲酰基-4,5-二甲氧基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0682] 3-(苯甲基氧基)-4,5-二甲氧基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0683] 7-甲氧基-1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0684] 1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0685] 6-氰基烟酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0686] 4-乙酰基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0687] 4-(三氟甲基)苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0688] 6-(三氟甲基)烟酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0689] 6-甲基烟酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0690] 3,4-二氯苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0691] 4-氯-3-氟苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

- [0692] 4-氯苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;
- [0693] 3-氯-4-氟苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;
- [0694] 4-氟苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;
- [0695] 4-吗啉基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;
- [0696] 4-(三氟甲氧基)苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;
- [0697] 2-氯-3,4-二甲氧基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;
- [0698] 4-(甲基磺酰基)苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;
- [0699] 2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;
- [0700] 1-甲基-1H-吡啶-6-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;
- [0701] 1-苯甲基-1H-吡啶-6-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;
- [0702] 苯并[d]噻唑-6-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;
- [0703] [1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;
- [0704] 2-(三氟甲基)异烟酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;
- [0705] 5,6-二氯烟酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;
- [0706] 6-氯-5-氟烟酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;
- [0707] 2-氨基嘧啶-5-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;
- [0708] 5-氯烟酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;
- [0709] 4-甲氧基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;
- [0710] 4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;
- [0711] 3-氯-4-甲氧基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚

烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[0712] 3,4-二甲氧基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0713] 6-甲氧基烟酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0714] 5-甲氧基烟酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0715] 2-甲氧基嘧啶-5-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0716] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸16-氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0717] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸16,16-二氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯;

[0718] N-(74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

[0719] N-(74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)-3,4,5-三甲氧基-N-甲基苯甲酰胺;

[0720] N-(16,16-二氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

[0721] N-(16,16-二氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)-3,4,5-三甲氧基-N-甲基苯甲酰胺;

[0722] N-((12R)-16,16-二氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

[0723] N-((12R)-16,16-二氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)-3,4,5-三甲氧基-N-甲基苯甲酰胺;

[0724] N-((12S)-16,16-二氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺;

[0725] N-((12S)-16,16-二氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)-3,4,5-三甲氧基-N-甲基苯甲酰胺;

[0726] 以及其药理学上可接受的盐或溶剂合物。

[0727] 6.根据前面列举的实施方案中任一项所述的化合物,其中所述化合物仅包含一个手性中心。

[0728] 7.根据列举的实施方案6所述的化合物,其中所述化合物为含有'R'异构体和'S'异构体的外消旋混合物。

[0729] 8.根据列举的实施方案6所述的化合物,其中所述化合物为'R'异构体。

[0730] 9.根据列举的实施方案6所述的化合物,其中所述化合物为'S'异构体。

[0731] 10.根据列举的实施方案1-5中任一项所述的化合物,其中所述化合物包含超过一个手性中心。

[0732] 11.根据列举的实施方案10所述的化合物,其中所述手性中心独立地包含'R'或

‘S’构型。

[0733] 12. 根据列举的实施方案10所述的化合物,其中所述手性中心包含相同构型。

[0734] 13. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据前面列举的实施方案中任一项的化合物以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0735] 14. 根据列举的实施方案13所述的药物组合物,所述药物组合物还包含腺苷受体拮抗剂。

[0736] 15. 根据列举的实施方案14所述的药物组合物,其中所述腺苷受体拮抗剂为A2A或A2B受体拮抗剂。

[0737] 16. 根据列举的实施方案14所述的药物组合物,其中所述腺苷受体拮抗剂选自:

[0738] 5-溴-2,6-二-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺;

[0739] (S)-7-(5-甲基呋喃-2-基)-3-((6-([四氢呋喃-3-基]氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-胺;

[0740] 6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺;

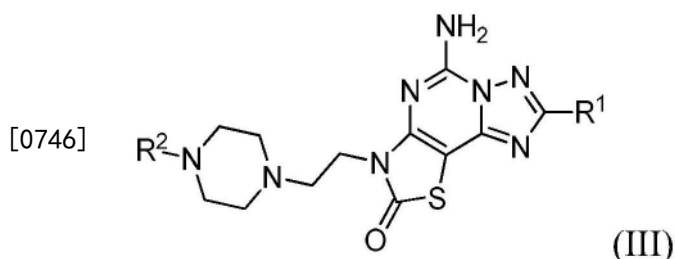
[0741] 3-(2-氨基-6-(1-((6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲腈;

[0742] 2-(2-呋喃基)-7-(2-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1-哌嗪基)乙基)-7H-吡唑并(4,3-e)(1,2,4)三唑并(1,5-c)嘧啶-5-胺;

[0743] 3-(4-氨基-3-甲基苯甲基)-7-(2-呋喃基)-3H-(1,2,3)三唑并(4,5-d)嘧啶-5-胺;以及

[0744] 4-羟基-N-(4-甲氧基-7-吗啉基苯并[d]噻唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺。

[0745] 17. 根据列举的实施方案14所述的药物组合物,其中所述腺苷受体拮抗剂为式(III)化合物:



[0747] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0748] R^1 = 5元或6元杂芳基或5元或6元芳基,其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自C1-C6烷基和卤基的取代基取代;

[0749] R^2 = 6元芳基或6元杂芳基,

[0750] 其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、烷基、杂环基、烷氧基、环烷氧基、杂环基氧基、羰基、烷基羰基、氨基羰基、羟基羰基、杂环基羰基、烷基亚砜、烷基磺酰基、氨基磺酰基、杂环基磺酰基、烷基磺亚胺酰基、羰基氨基、磺酰基氨基以及烷基砜烷基;

[0751] 所述取代基任选用一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧

基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砷、烷基亚砷烷基烷基磺酰基以及烷基砷烷基；

[0752] 或杂芳基或芳基任选用两个取代基取代，所述两个取代基与它们所连接的原子一起形成5元或6元芳环、5元或6元杂芳基环、5元或6元环烷基环或5元或6元杂环基环；任选用一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砷、烷基亚砷烷基、烷基磺酰基以及烷基砷烷基。

[0753] 18. 一种抑制有需要的患者中的ENT1的方法，所述方法包括：向所述患者施用有效量的根据列举的实施方案1至12中任一项的化合物。

[0754] 19. 一种治疗有需要的患者的癌症的方法，所述方法包括：向所述患者施用有效量的根据列举的实施方案1至12中任一项的化合物。

[0755] 20. 一种治疗有需要的患者的癌症的方法，所述方法包括：向所述患者施用根据列举的实施方案1至12中任一项的化合物与腺苷受体拮抗剂的组合。

[0756] 21. 根据列举的实施方案20所述的方法，其中根据列举的实施方案1至12中任一项所述的化合物在施用所述腺苷受体拮抗剂之前、同时或之后施用。

[0757] 22. 根据列举的实施方案20-21中任一项所述的方法，其中所述腺苷受体拮抗剂为A2A或A2B受体拮抗剂。

[0758] 23. 根据列举的实施方案20所述的方法，其中所述腺苷受体拮抗剂选自：

[0759] 5-溴-2,6-二-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺；

[0760] (S)-7-(5-甲基呋喃-2-基)-3-((6-([四氢呋喃-3-基]氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-胺；

[0761] 6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺；

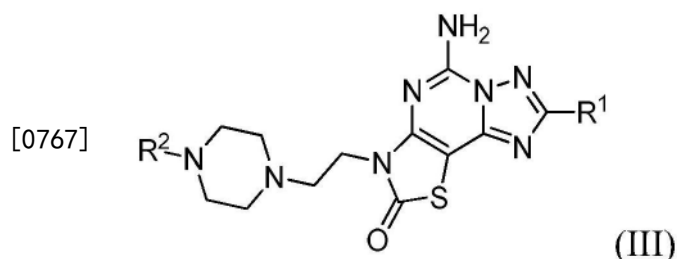
[0762] 3-(2-氨基-6-(1-((6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲腈；

[0763] 2-(2-呋喃基)-7-(2-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1-哌嗪基)乙基)-7H-吡唑并(4,3-e)(1,2,4)三唑并(1,5-c)嘧啶-5-胺；

[0764] 3-(4-氨基-3-甲基苯甲基)-7-(2-呋喃基)-3H-(1,2,3)三唑并(4,5-d)嘧啶-5-胺；以及

[0765] 4-羟基-N-(4-甲氧基-7-吗啉基苯并[d]噻唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺。

[0766] 24. 根据列举的实施方案20所述的方法，其中所述腺苷受体拮抗剂为式(III)化合物：



[0768] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0769] R^1 =5元或6元杂芳基或5元或6元芳基,其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自C1-C6烷基和卤基的取代基取代;

[0770] R^2 =6元芳基或6元杂芳基,

[0771] 其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、烷基、杂环基、烷氧基、环烷氧基、杂环基氧基、羰基、烷基羰基、氨基羰基、羟基羰基、杂环基羰基、烷基亚砜、烷基磺酰基、氨基磺酰基、杂环基磺酰基、烷基磺亚胺酰基、羰基氨基、磺酰基氨基以及烷基砜烷基;

[0772] 所述取代基任选用一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基、烷基磺酰基以及烷基砜烷基;

[0773] 或杂芳基或芳基任选用两个取代基取代,所述两个取代基与它们所连接的原子一起形成5元或6元芳环、5元或6元杂芳基环、5元或6元环烷基环或5元或6元杂环基环;任选用一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基、烷基磺酰基以及烷基砜烷基。

[0774] 25.一种多部分药盒,所述多部分药盒包含:

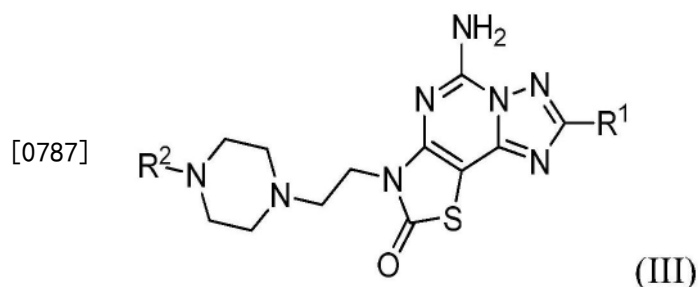
[0775] (a) 第一部分,所述第一部分包含有效量的根据列举的实施方案1至12中任一项的化合物;以及

[0776] (b) 第二部分,所述第二部分包含有效量的腺苷受体拮抗剂。

[0777] 26. 根据列举的实施方案25所述的多部分药盒,其中所述腺苷受体拮抗剂为A2A或A2B受体拮抗剂。

[0778] 27. 根据列举的实施方案25所述的多部分药盒,其中所述腺苷受体拮抗剂选自:

- [0779] 5-溴-2,6-二-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺;
- [0780] (S)-7-(5-甲基呋喃-2-基)-3-((6-([四氢呋喃-3-基]氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-胺;
- [0781] 6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺;
- [0782] 3-(2-氨基-6-(1-((6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲腈;
- [0783] 2-(2-呋喃基)-7-(2-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1-哌嗪基)乙基)-7H-吡唑并(4,3-e)(1,2,4)三唑并(1,5-c)嘧啶-5-胺;
- [0784] 3-(4-氨基-3-甲基苯甲基)-7-(2-呋喃基)-3H-(1,2,3)三唑并(4,5-d)嘧啶-5-胺;以及
- [0785] 4-羟基-N-(4-甲氧基-7-吗啉基苯并[d]噻唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺。
- [0786] 28. 根据列举的实施方案25所述的多部分药盒,其中所述腺苷受体拮抗剂为式(III)化合物:



- [0788] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:
- [0789] R^1 =5元或6元杂芳基或5元或6元芳基,其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自C1-C6烷基和卤基的取代基取代;
- [0790] R^2 =6元芳基或6元杂芳基,
- [0791] 其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、烷基、杂环基、烷氧基、环烷氧基、杂环基氧基、羰基、烷基羰基、氨基羰基、羟基羰基、杂环基羰基、烷基亚砜、烷基磺酰基、氨基磺酰基、杂环基磺酰基、烷基磺亚胺酰基、羰基氨基、磺酰基氨基以及烷基砜烷基;
- [0792] 所述取代基任选用一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基烷基磺酰基以及烷基砜烷基;
- [0793] 或杂芳基或芳基任选用两个取代基取代,所述两个取代基与它们所连接的原子一起形成5元或6元芳环、5元或6元杂芳基环、5元或6元环烷基环或5元或6元杂环基环;任选用一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环

基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砷、烷基亚砷烷基、烷基磺酰基以及烷基砷烷基。

[0794] 实施例

[0795] 参考以下实施例将更好地理解本发明。这些实施例旨在代表本发明的具体实施方案,并且不旨在限制本发明的范围。

[0796] 使用以下缩写:

[0797] THF:四氢呋喃;

[0798] DCM:二氯甲烷;

[0799] EtOAC:乙酸乙酯;

[0800] ACN:乙腈;

[0801] TEA:三乙胺;

[0802] DIPEA:N,N-二异丙基乙基胺;

[0803] EDCI:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二酰亚胺;

[0804] HAUT:(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐;

[0805] DPPF:1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁

[0806] HOBT:1-羟基苯并三唑;

[0807] DTAD:氮杂二甲酸二-叔丁酯;

[0808] EDC.HCl:N'-乙基碳二酰亚胺盐酸盐

[0809] N₂:氮气;

[0810] min:分钟;

[0811] h:小时;

[0812] Na₂SO₄:硫酸钠;

[0813] TLC:薄层色谱;

[0814] 制备型-HPLC:制备型高压液相色谱;

[0815] HPLC:高压液相色谱;

[0816] SiO₂:硅胶;

[0817] K₂CO₃:碳酸钾;

[0818] LiOH:氢氧化锂。

[0819] DCC:N,N'-二环己基碳二亚胺

[0820] DMAP:4-二甲基氨基吡啶

[0821] DEAD:氮杂二甲酸二乙酯

[0822] PPh₃:三苯基膦

[0823] TBAF:四正丁基氟化铵

[0824] TFA:三氟乙酸

[0825] I. 化学实施例

[0826] 如下获得下文所描述的实施例中提供的MS数据:

[0827] 使用Agilent 6130或6130B多模式(ESI+APCI)记录LCMS。

[0828] LCMS方法

[0829] 方法A

[0830] 此方法用于中间物的LCMS分析。色谱所用的柱子为ZORBAX Eclipse XDB-C18 2.1*30mm, (3.5um粒子)。检测方法为二极管阵列(DAD)。MS模式为正电喷雾电离。MS范围为100-1000。流动相A为0.037%三氟乙酸/水, 并且流动相B为0.018%三氟乙酸/HPLC级乙腈。梯度为2.20min内5-95%B, 0.01min内5%B, 5-95%B (0.01-1.00min), 95-100%B (1.00-1.80min), 1.81min内5%B并且在5%B下保持0.39min。流速为1.0mL/min。

[0831] 方法B

[0832] 此方法用于化合物的LCMS分析。色谱所用的柱子为Kinetex C18 50*2.1mm柱(5um粒子)。检测方法为二极管阵列(DAD)和蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离。MS范围为100-1000。梯度为0.40min内5%B并且0.40-3.00min 5-95%B, 95%B保持1.00min, 然后0.01min内95-5%B, 流速为1.0ml/min。流动相A为0.037%三氟乙酸/水, 流动相B为0.018%三氟乙酸/乙腈。

[0833] 制备型碱性LCMS

[0834] 用于通过制备型-HPLC纯化的方法:

[0835] 仪器: Gilson 281半制备型HPLC系统

[0836] 流动相: A: 10mM NH₄HCO₃/H₂O; B: ACN

[0837] 柱子: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10um

[0838] 流速: 25mL/min

[0839] 监测波长: 220和254nm

[0840] 表2: LCMS参数

[0841]	时间	B%
	0.0	42
	8.0	65

[0842]	8.1	65
	8.2	100
	10.2	100
	10.3	42
	11.5	42

[0843] 制备型酸性LCMS

[0844] 仪器: Gilson 281半制备型HPLC系统流动相: A: HCl/H₂O=0.1%v/v; B: ACN

[0845] 柱子: Phenomenex Luna C18 100*30mm*5um

[0846] 流速: 25mL/min

[0847] 监测波长: 220和254nm

[0848]	时间	B%

0.0	20
9.0	50
9.1	50
9.2	100
11.2	100
11.3	20
12.5	20

[0849] 手性SFC方法A:

[0850] 柱子:Chiralcel OD-3 50×4.6mm内径,3um

[0851] 流动相:相A用于CO₂,并且相B用于MeOH(0.05%DEA);梯度洗脱:40%MeOH(0.05%DEA)/CO₂

[0852] 流速:3mL/min;检测器:PDA

[0853] 柱温:35C;背压:100巴

[0854] 手性SFC方法B:

[0855] 柱子:Chiralpak IC-3 50×4.6mm内径,3um

[0856] 流动相:A2=庚烷;B2=80%EtOH(0.05%DEA)

[0857] 流速:1mL/min

[0858] 波长:220nm

[0859] 柱温:35C

[0860] 手性HPLC:

[0861] 手性-HPLC(柱子:SB 100x4.6mm 3.0um,流动相,A:(60%DCM+20mM NH₃);B:MeOH;流速:3mL/min;泵B的浓度:3.7min内10%-50.0%;检测:254nm。

[0862] NMR分析

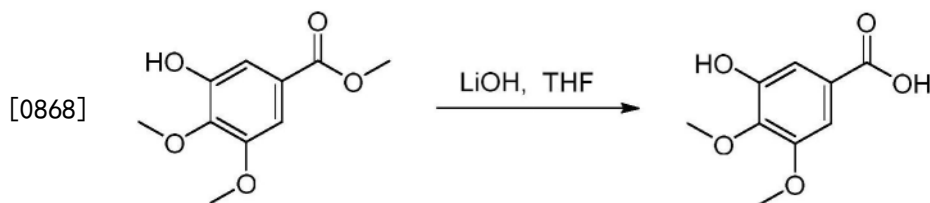
[0863] 如下获得下文所描述的实施例中提供的NMR数据:

[0864] ¹H-NMR:Bruker DPX 400MHz。NMR谱中观测的多重峰的缩写如下:s(单峰),d(双重峰),t(三重峰),q(四重峰),m(多重峰),br(宽峰)。

[0865] 除非另外指明,否则从商业供应商购买溶剂、试剂以及起始物质并且按收到时的状态使用。

[0866] 实施例I.1.中间化合物的合成

[0867] 中间化合物1:

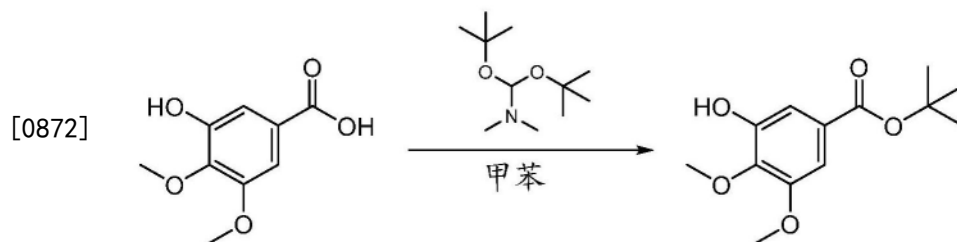


[0869] 在25℃下向3-羟基-4,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(0.5g,2.35mmol)于四氢呋喃(9mL)和甲醇(3mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(495mg,11.75mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌16h。移除溶剂并且将残余物溶解于水(5mL)中。将水相用HCl(3N)酸化至pH=4。将水相用乙酸乙酯(4×5mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓

缩,得到呈白色固体状的中间化合物1(480mg,粗)。

[0870] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 12.71 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)。

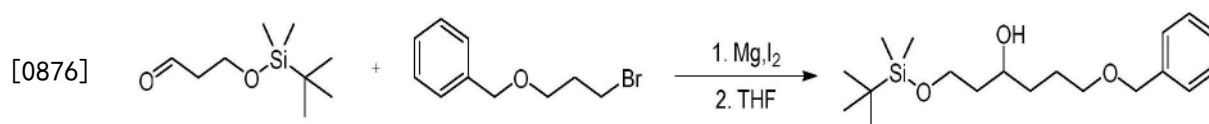
[0871] 中间化合物2:



[0873] 在20℃下向中间化合物1(480mg, 2.4mmol)于甲苯(8mL)中的溶液中添加1,1-二叔丁氧基-N,N-二甲基甲胺(1.97g, 9.6mmol)。将混合物在85℃下搅拌1h。在室温下,将反应混合物倾入水(20mL)中并且用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=100/0至90/10),得到呈白色固体状的中间化合物2(300mg,产率63%)。

[0874] ^1H NMR (CDCl_3 -d) δ 7.26 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 5.84-5.80 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 3H), 3.93-3.89 (m, 3H), 1.60-1.57 (m, 9H)

[0875] 中间化合物3:

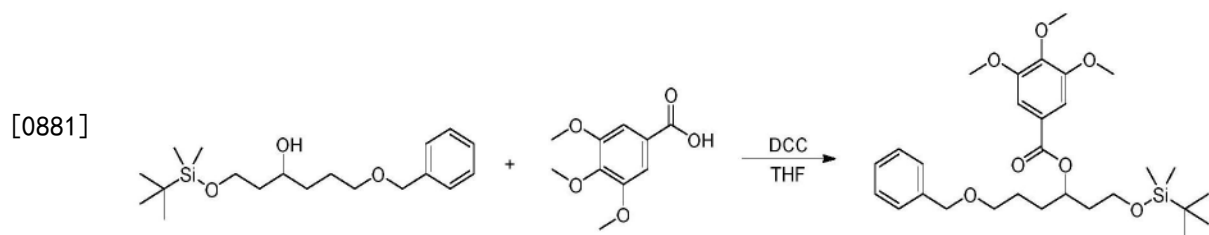


[0877] 通过以下程序制备格任亚试剂(Grignard reagent):

[0878] 向Mg(1.41g, 58.1mmol)和 I_2 (80.2mg, 315.8 μmol)于四氢呋喃(40mL)中的混合物中添加((3-溴丙氧基)甲基)苯(11.1g, 48.4mmol)于四氢呋喃(30mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌1h。使内部温度从25℃升高至65℃。Mg几乎耗尽并且使内部温度从65℃冷却至25℃。过滤剩余的Mg,得到黄色四氢呋喃溶液,所述溶液直接用于下一步骤。在0℃下向中间化合物63(11.0g, 58.4mmol)于四氢呋喃(50mL)中的溶液中添加格任亚试剂(70mL四氢呋喃溶液)。然后,使反应混合物升温至25℃并且搅拌16h。将反应物倾入 NH_4Cl 的水溶液(200mL)中。将混合物用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,将悬浮液过滤,在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=100:0至90:10),得到呈无色油状的中间化合物3(4.24g,产率26%)。

[0879] ^1H NMR (400MHz CDCl_3 -d) δ ppm 7.26-7.18 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 3.83-3.79 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.64-1.47 (m, 6H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

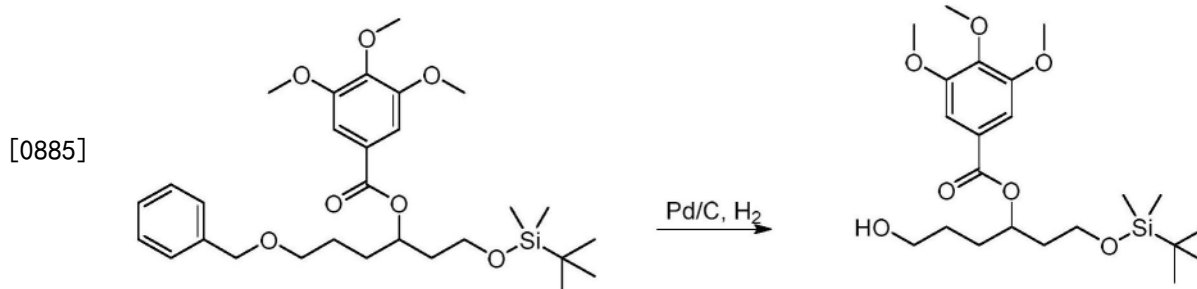
[0880] 中间化合物4:



[0882] 在20℃下向中间化合物3 (4.94g, 14.6mmol) 和中间化合物2 (3.72g, 17.5mmol) 于四氢呋喃 (100mL) 中的溶液中添加DCC (4.52g, 21.9mmol) 和DMAP (2.67g, 21.9mmol)。将混合物在20℃下搅拌16h。将反应混合物过滤并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=100/0至90/10), 得到呈无色油状的中间化合物4 (4.9g, 产率63%)。

[0883] ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ =7.36-7.25 (m, 7H), 5.31-5.17 (m, 1H), 4.50-4.44 (m, 2H), 3.92-3.85 (m, 8H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 2H), 2.01-1.61 (m, 6H), 0.90-0.81 (m, 10H), 0.09-0.03 (m, 6H)。

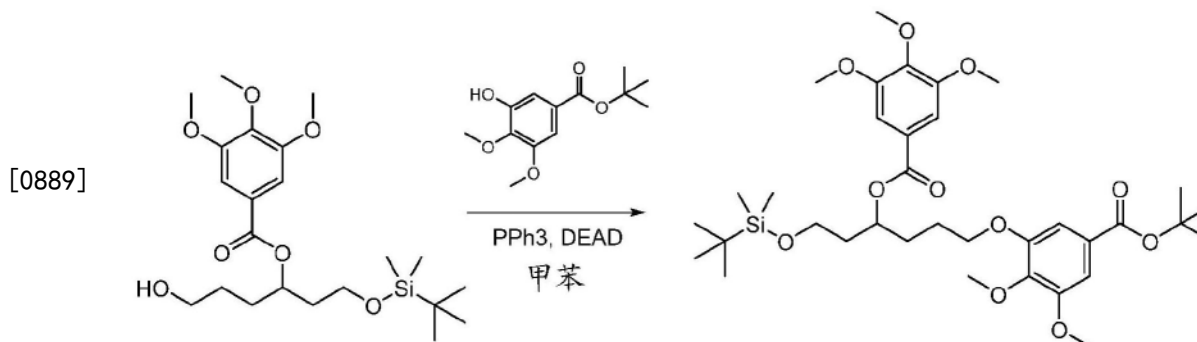
[0884] 中间化合物5:



[0886] 在20℃下向Pd/C (150mg, 10%纯度) 于甲醇 (20mL) 中的溶液中添加中间化合物4 (1.4g, 2.63mmol)。对混合物进行吹扫并且用 H_2 脱气3次并且在 H_2 (15psi) 下在20℃下搅拌3h。将反应混合物过滤并且将滤液在减压下浓缩, 得到呈无色油状的中间化合物5 (800mg, 产率61%)。

[0887] ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ_{ppm} 7.28-7.25 (m, 2H), 5.30-5.20 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 9H), 3.73-3.62 (m, 4H), 2.03-1.84 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.45-1.37 (m, 1H), 0.86-0.84 (m, 9H), 0.03--0.02 (m, 6H)

[0888] 中间化合物6:

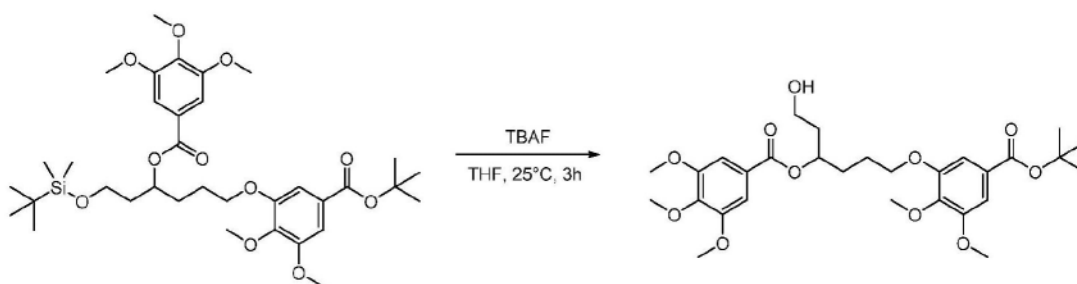


[0890] 向中间化合物5 (700mg, 1.58mmol) 和中间物2 (442.36mg, 1.74mmol) 于甲苯 (8mL) 中的溶液中添加三苯基膦 (705.18mg, 2.69mmol, 1.7当量)。然后, 在0℃下添加DEAD (479.7mg, 2.37mmol)。在添加之后, 将混合物在115℃下搅拌6h。移除溶剂并且将粗物质通过制备型-TLC纯化 (用石油醚/乙酸乙酯=2/1洗脱), 得到呈无色油状的中间化合物6 (603mg, 产率56%)。

[0891] ^1H NMR ($\text{CDCl}_3\text{-d}$ 400MHz) δ_{ppm} 7.26-7.22 (m, 4H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 5.34-5.28 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 4H), 3.91-3.83 (m, 18H), 3.74-3.65 (m, 2H), 2.04-1.78 (m, 6H), 1.58-1.54 (m, 20H), 0.94-0.78 (m, 9H), 0.04--0.04 (m, 6H)

[0892] 中间化合物7:

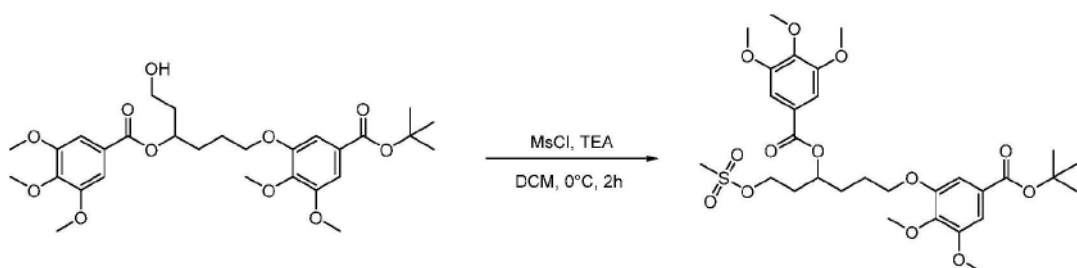
[0893]



[0894] 在25℃下向中间化合物6 (440mg, 648.13 μ mol, 1当量) 于四氢呋喃 (5mL) 中的溶液中添加四丁基氟化铵 (972.19 μ L, 1M, 1.5当量)。将混合物在25℃下搅拌3h。在0℃下缓慢用水 (20mL) 中止反应, 用乙酸乙酯 (2 $\times$ 10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=20/1至0/1), 得到呈无色油状的中间化合物7 (250mg, 产率68%)。LCMS (ESI位置离子) m/z: 587.2 (M+Na)⁺ (计算值: 564.2)

[0895] 中间化合物8:

[0896]



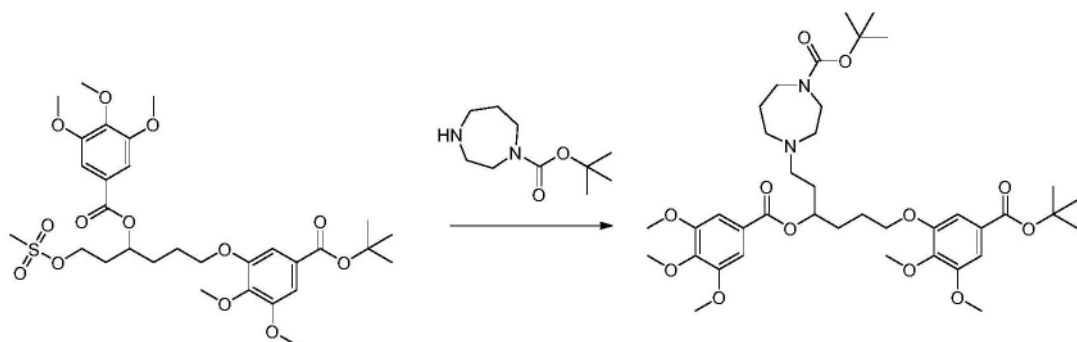
[0897] 在0℃下向中间化合物7 (250mg, 442.78 μ mol) 于二氯甲烷 (3mL) 中的混合物中添加三乙胺 (89.61mg, 885.55 μ mol) 和甲磺酰氯 (76.08mg, 664.16 μ mol)。然后, 将混合物在0℃下搅拌并且持续2h。在0℃下将反应混合物缓慢用水 (10mL) 中止反应, 用乙酸乙酯 (3 $\times$ 5mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型-TLC纯化 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1/1), 得到呈无色油状的中间化合物8 (210mg, 产率74%)。

[0898] LCMS (ESI位置离子) m/z: 665.2 (M+Na)⁺ (计算值: 642.2)。

[0899] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.22 (s, 2H), 7.16 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 5.31 (br t, J=5.9Hz, 1H), 4.32-4.20 (m, 2H), 4.01 (br d, J=6.5Hz, 2H), 3.84 (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 3.81-3.79 (s, 3H), 2.93-2.90 (s, 3H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 4H), 1.51 (s, 9H)。

[0900] 中间化合物9:

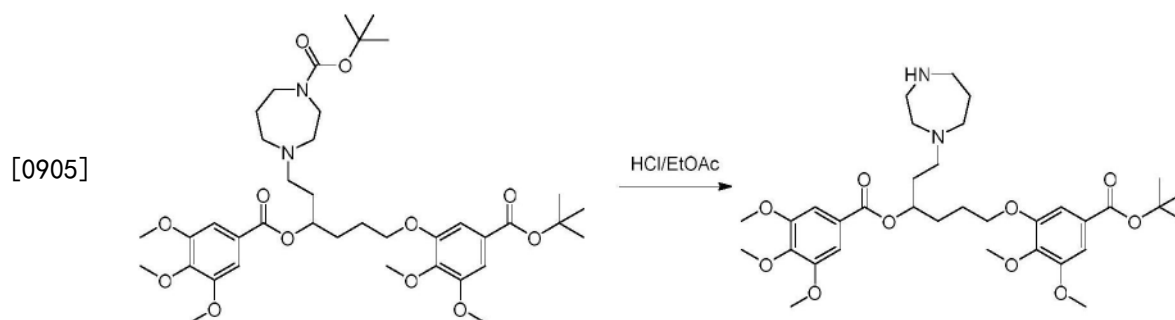
[0901]



[0902] 在20℃下向中间化合物8(210mg, 326.74 μ mol)于乙腈(2mL)中的溶液中添加1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(65.44mg, 326.74 μ mol)、碘化钾(54.24mg, 326.74 μ mol)以及K₂CO₃(225.79mg, 1.63mmol)。将混合物在60℃下搅拌12h。将反应混合物用水(10mL)中止反应,用乙酸乙酯(2 $\times$ 5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型-TLC纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1),得到呈无色油状的中间化合物9(220mg, 产率90%)。

[0903] LCMS(ESI位置离子)m/z: 747.4(M+H)⁺(计算值: 746.4)

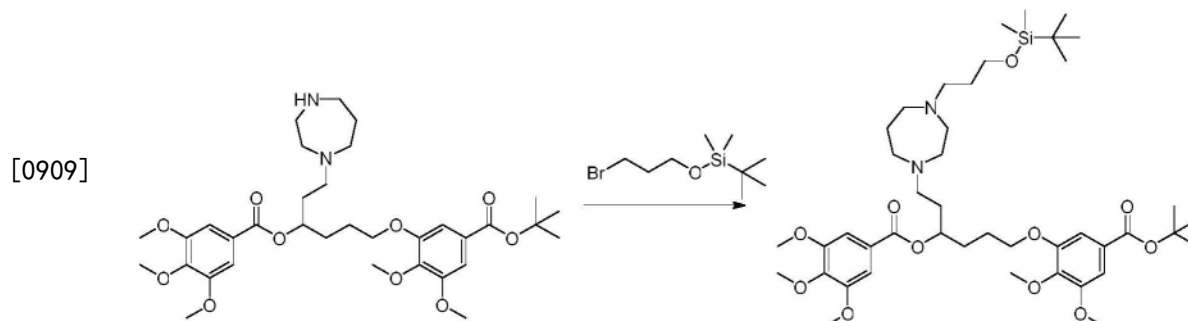
[0904] 中间化合物10:



[0906] 在20℃下向中间化合物9(220mg, 294.56 μ mol)于乙酸乙酯(3mL)中的混合物中添加HCl/EtOAc(5mL, 4M)。将混合物在20℃下搅拌2h。在减压下移除溶剂,得到呈白色固体状的粗中间化合物10(220mg, 粗, 盐酸盐),所述粗中间化合物不经任何进一步纯化直接用于下一步骤。

[0907] LCMS(ESI位置离子)m/z: 647.4(M+H)⁺(计算值: 646.3)

[0908] 中间化合物11:

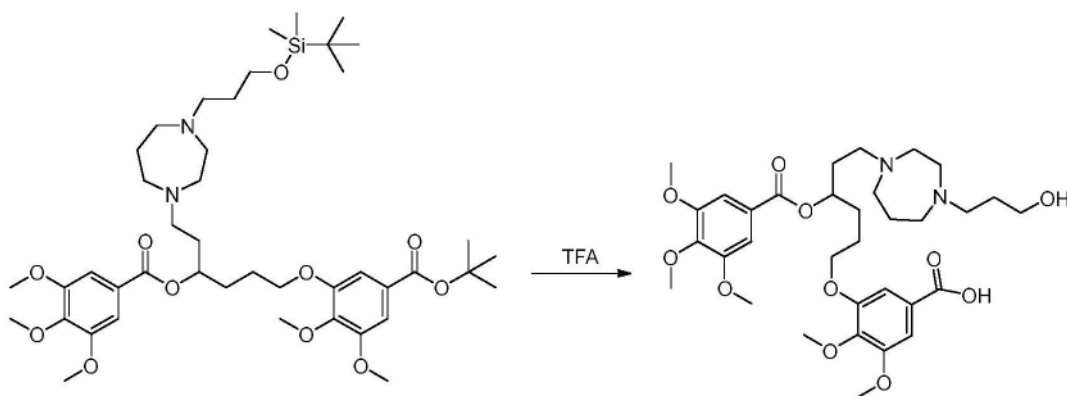


[0910] 在25℃下向中间化合物10(220mg, 340.15 μ mol)于乙腈(2mL)中的混合物中添加K₂CO₃(141.03mg, 1.02mmol)和(3-溴丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(103.37mg, 408.18 μ mol)。将反应混合物在25℃下搅拌12h。用水(10mL)中止反应,用乙酸乙酯(2 $\times$ 5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到呈黄色油状的粗中间化合物11(200mg, 产率72%),所述粗中间化合物未进一步纯化直接用于下一步骤。

[0911] LCMS(ESI位置离子)m/z: 819.5(M+H)⁺(计算值: 818.4)

[0912] 中间化合物12:

[0913]



[0914] 在20℃下向中间化合物11 (50mg, 61.04μmol) 于二氯甲烷(1.5mL) 中的溶液中添加三氟乙酸(0.5mL)。将反应混合物在20℃下搅拌3h。将反应混合物在减压下浓缩以干燥并且得到呈黄色油状的粗中间化合物12 (50mg, 粗), 所述粗中间化合物未进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS (ESI位置离子) m/z : 649.4 (M+H)⁺ (计算值: 648.3)

[0915] 中间化合物13:



[0917] 将NaOH(2M, 200mL)添加至3-羟基-4,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(25.0g, 118mmol, 1.0当量)于MeOH(200mL)中的溶液中, 并且在60℃下将所得混合物在N₂下搅拌16h。使混合物冷却至室温, 然后在减压下浓缩。将混合物用6M HCl酸化至pH=2-3。通过过滤收集沉淀并且用水(3x50mL)洗涤, 得到呈灰白色固体状的3-羟基-4,5-二甲氧基苯甲酸(20g, 86%)。

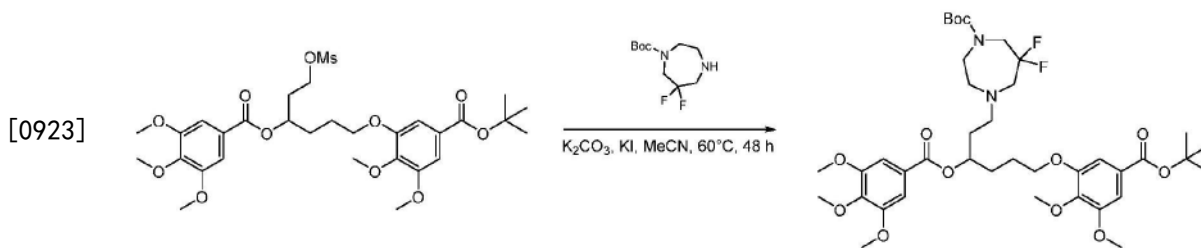
[0918] LC-MS (ES⁺) m/z : 199 (M+H)⁺ (计算值: 198.0)。

[0919] 向3-羟基-4,5-二甲氧基苯甲酸(20.0g, 101mmol, 1.0当量)和3-溴丙醇(56.1g, 404mmol, 4.0当量)的搅拌混合物中添加H₂SO₄(0.99g, 10.1mmol, 0.1当量)。将所得混合物在120℃下搅拌10-20min, 然后在100℃下搅拌4h。使混合物冷却至室温, 然后用EtOAc(300mL)稀释, 并且依序用H₂O(100mL)、饱和NH₄CO₃(2x100mL)以及盐水(100mL)洗涤。将有机层Na₂SO₄干燥, 在减压下浓缩, 并且将残余物通过反相色谱纯化(柱子, C18硅胶; 流动相, MeCN/水(0.05% TFA), 梯度10min内30%至70%; 检测器, UV 254nm), 得到呈浅黄色固体状的中间化合物13(21g, 65%产率)。

[0920] LC-MS (ES⁺) m/z : 319 (M+H)⁺ (计算值: 318.0)。

[0921] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 9.62 (br, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.36-4.31 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.68-3.63 (m, 2H), 2.28-2.22 (m, 2H)。

[0922] 中间化合物14:

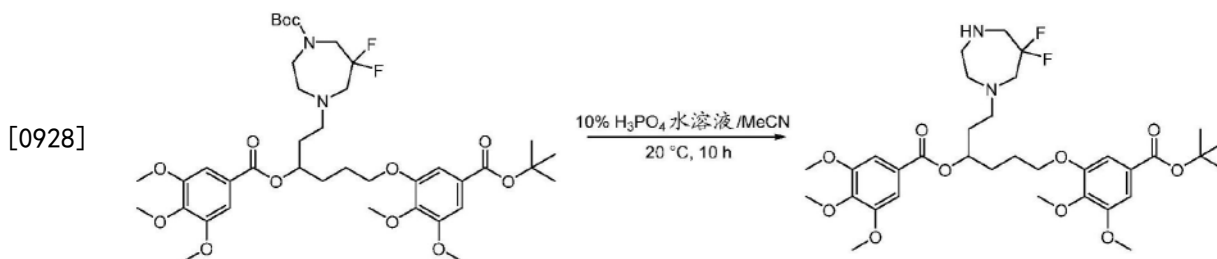


[0924] 向中间化合物8(3.4g, 5.29mmol)于ACN(50mL)中的溶液中添加6,6-二氟-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1.50g, 6.35mmol, 1.2当量)、K₂CO₃(3.66g, 26.45mmol, 5当量)以及KI(878.17mg, 5.29mmol, 1当量)。将混合物在60℃下搅拌60h。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释并且在20℃下搅拌30min。然后,将混合物过滤。将滤饼用EtOAc(30mL×3)洗涤。将滤液浓缩并且将残余物通过柱色谱纯化(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=6/1至3/1),得到呈无色油状的中间化合物14(1.93g, 47%产率)。

[0925] LCMS(ESI位置离子)m/z: 783.4(M+H)⁺(计算值: 782.4)

[0926] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ = 7.29(s, 2H), 7.24-7.21(m, 2H), 5.35(br s, 1H), 4.10-4.03(m, 2H), 3.91(s, 9H), 3.89(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.52-3.48(m, 4H), 2.99-2.95(m, 4H), 2.78-2.65(m, 4H), 1.92(br s, 4H), 1.59(s, 9H), 1.45(s, 9H)

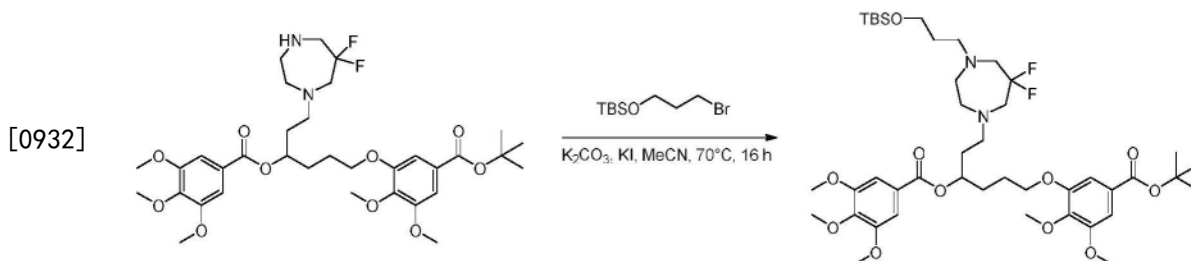
[0927] 中间化合物15:



[0929] 向中间化合物14(1100mg, 1.41mmol, 1当量)于ACN(22mL)中的溶液中添加水(66mL)和40% H₃PO₄的水溶液(64.67g, 659.98mmol, 38.50mL)。将混合物在20℃下搅拌16h。将反应混合物用水稀释并且用DCM(100mL×3)萃取。将有机层用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥。将溶液浓缩并且将残余物通过硅胶色谱纯化,用石油醚:乙酸乙酯(5/1至0/1)洗脱,得到呈无色油状的中间化合物15(290mg, 30%产率)。

[0930] LCMS(ESI位置离子)m/z: 683.3(M+H)⁺(计算值: 682.3)

[0931] 中间化合物16:



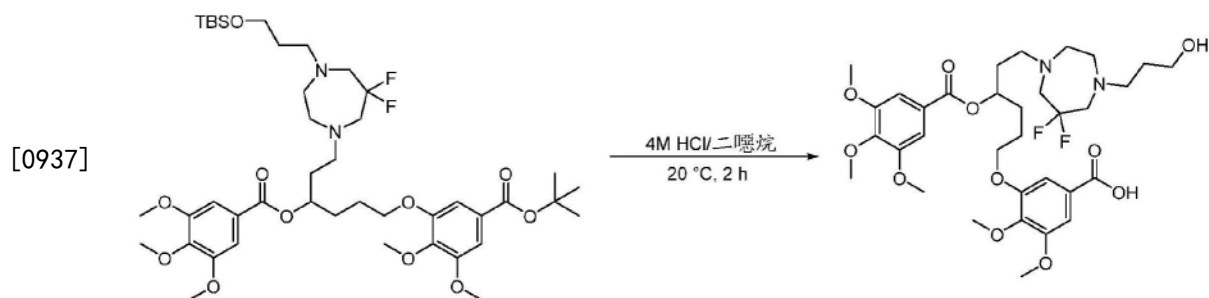
[0933] 向中间化合物15(330mg, 483.34μmol, 1当量)于ACN(6mL)中的溶液中添加KI(80.23mg, 483.34μmol, 1当量)、K₂CO₃(200.41mg, 1.45mmol, 3当量)以及(3-溴丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(979.25mg, 3.87mmol, 8当量)。将混合物在70℃下搅拌12h。将反应混合物用DCM(30mL)稀释并且在20℃下搅拌30min。然后,将混合物过滤。将滤饼用DCM(10mL×3)洗

涤。将滤液浓缩并且通过制备型TLC纯化(SiO₂,石油醚/EtOAc=3/1,R_f=0.29),得到呈无色油状的中间化合物16(405mg,98%产率)。

[0934] LCMS(ESI位置离子)m/z:855.4(M+H)⁺(计算值:854.5)

[0935] ¹H NMR:(400MHz,CDCl₃) δ=7.30(s,2H),7.23(q,J=1.8Hz,2H),5.31(br s,1H),4.08(br s,2H),3.93-3.87(m,15H),3.65(t,J=6.2Hz,2H),3.08-2.89(m,4H),2.75-2.57(m,8H),2.01-1.79(m,6H),1.68-1.61(m,2H),1.59(s,9H),0.91-0.86(m,9H),0.05(s,6H)

[0936] 中间化合物17:

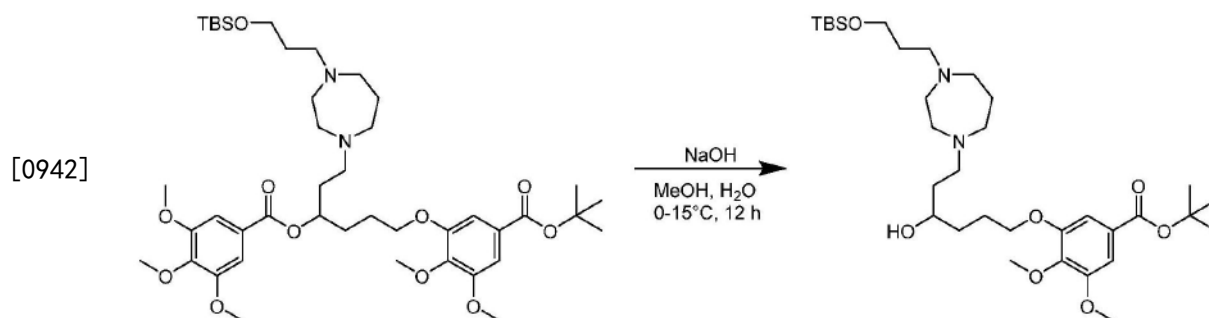


[0938] 将中间化合物16(400mg,467.79μmol,1当量)于HCl/二噁烷(4M,40.00mL,342.03当量)中的溶液在20℃下搅拌2h。将反应混合物浓缩并且通过反相HPLC纯化(柱子:Phenomenex Synergi C18150*25*10μm;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:38%-68%,9min),得到呈灰白色固体状的中间化合物17(285mg,89%产率)。

[0939] LCMS(ESI位置离子)m/z:685.3(M+H)⁺(计算值:684.3)

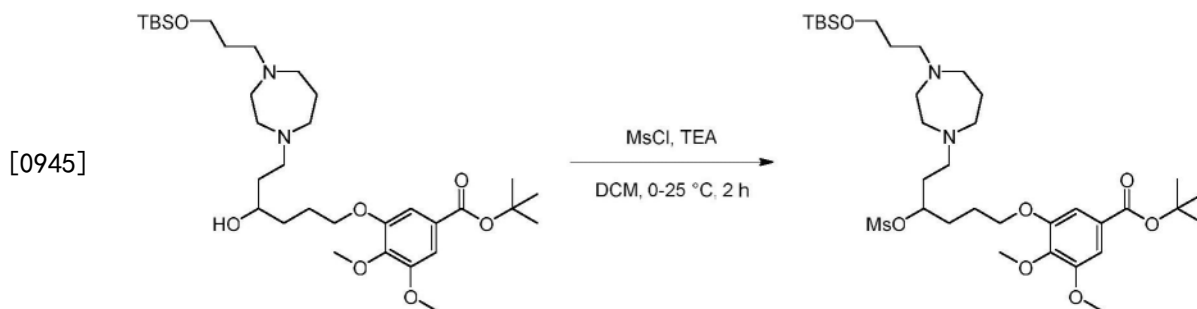
[0940] ¹H NMR:(400MHz,CDCl₃) δ=7.21(d,J=6.9Hz,4H),5.25(br s,1H),4.05(br s,2H),3.84(s,15H),3.77(t,J=5.4Hz,2H),3.02-2.89(m,4H),2.73-2.58(m,8H),1.89-1.72(m,6H),1.65(quin,J=5.6Hz,2H)

[0941] 中间化合物18:



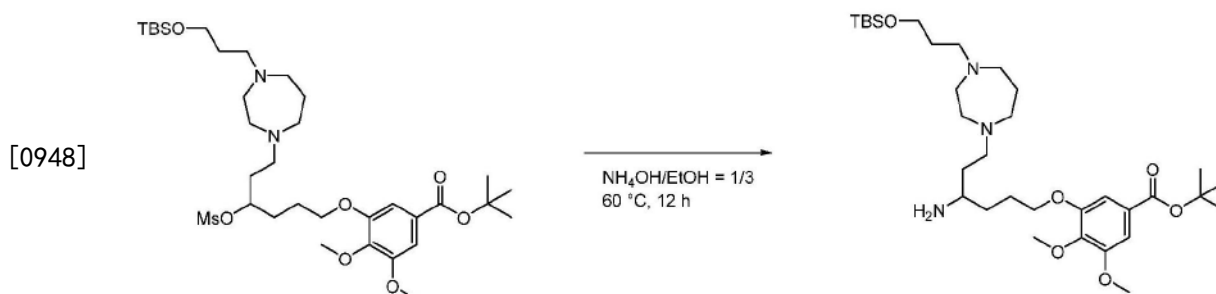
[0943] 在N₂下在0℃下向中间化合物6(500mg,610.42μmol,1当量)于THF(8mL)、MeOH(8mL)以及H₂O(8mL)中的溶液中添加NaOH(244.15mg,6.10mmol)。将反应混合物在15℃下搅拌1h。将反应物在真空下浓缩并且将溶液用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将有机层合并并且用水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过制备型酸HPLC纯化,得到呈黄色油状的中间物18(65mg,产率11.5%)。

[0944] 中间化合物19:



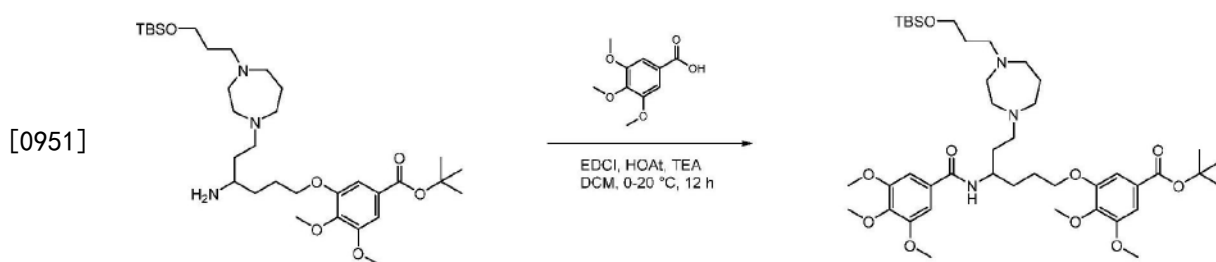
[0946] 在0℃下向中间化合物18 (96mg, 153.63 μ mol) 于DCM (5mL) 中的溶液中添加TEA (46.62mg, 406.86 μ mol) 和甲磺酰氯 (26.4mg, 230.43 μ mol)。将反应混合物在25℃下搅拌2h。将反应混合物用冰水 (10mL) 稀释并且用二氯甲烷 (3 $\times$ 5mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在真空下浓缩, 得到呈黄色油状并且未进一步纯化即使用的粗中间化合物19 (80mg)。

[0947] 中间化合物20:



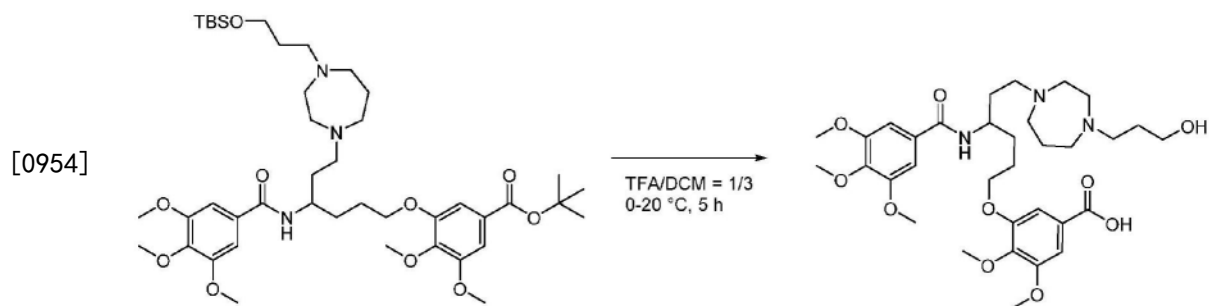
[0949] 在20℃下向中间化合物19 (80mg, 113.76 μ mol, 1当量) 于乙醇 (1mL) 中的溶液中添加NH₄OH (0.3mL, 30%纯度), 并且将混合物在60℃下搅拌12h。将反应物在减压下浓缩, 得到未进一步纯化即使用的呈黄色油状的粗中间化合物20 (70mg)。

[0950] 中间化合物21:



[0952] 在0℃下向中间化合物1 (28.56mg, 113.76 μ mol, 1.1当量) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加TEA (68.11mg, 673.12 μ mol)、EDCI (53.76mg, 280.49 μ mol) 以及HOAt (30.52mg, 224.35 μ mol)。将混合物在0℃下搅拌5min。然后, 添加中间化合物20 (70mg, 112.21 μ mol, 1当量)。将混合物在20℃下搅拌12h。将反应混合物在真空下浓缩, 得到未进一步纯化即使用的呈黄色油状的粗中间物21 (160mg, 粗)。

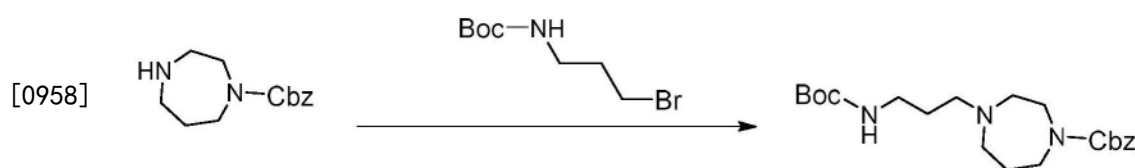
[0953] 中间化合物22:



[0955] 在0℃下向中间化合物21 (100mg, 122.2μmol) 于DCM (5mL) 中的溶液中添加TFA (1.5mL, 20.3mmol)。将混合物在20℃下搅拌5h。将反应混合物在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化, 得到呈黄色油状的中间化合物22 (41.0mg, 产率48%)。

[0956] LCMS (ESI位置离子) m/z: 648.3 (M+H)⁺ (计算值: 647.3)

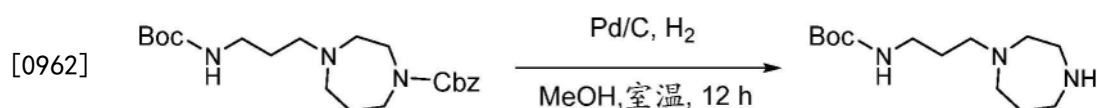
[0957] 中间化合物23:



[0959] 向1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸苯甲酯 (2000mg, 8.54mmol, 1.77mL) 于ACN (30mL) 中的溶液中添加 (3-溴丙基) 氨基甲酸叔丁酯 (2.03g, 8.54mmol)、KI (283.41mg, 1.71mmol) 以及DIPEA (2.21g, 17.07mmol, 2.97mL), 在100℃下搅拌12h, 其仍为白色悬浮液。将混合物直接浓缩并且倾入H₂O (30mL) 中。然后, 将其用DCM (40mL x2) 萃取并且经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱纯化 (EtOAc至EtOAc/MeOH=10/1), 得到呈黄色油状的中间化合物23 (2.7g, 81%产率)。

[0960] LCMS (ESI位置离子) m/z: 392.3 (M+H)⁺ (计算值: 391.2)

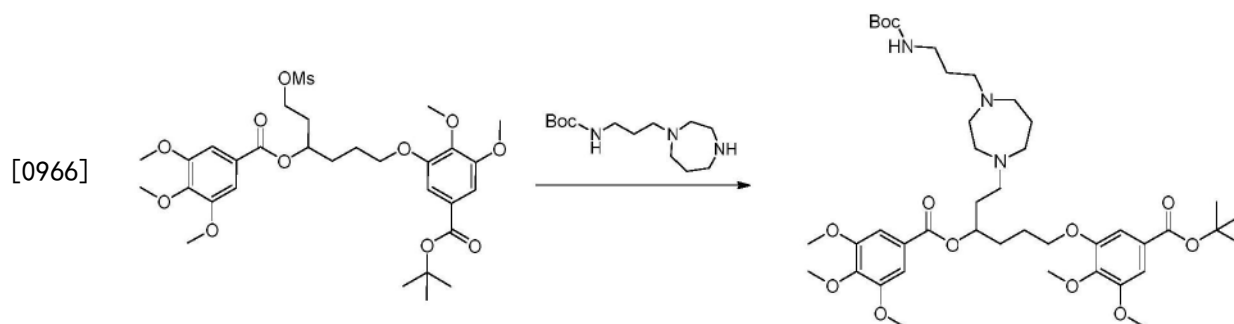
[0961] 中间化合物24:



[0963] 在H₂下在20psi气氛下向中间化合物23 (1.5g, 3.83mmol, 1当量) 于MeOH (10mL) 中的混合物中添加Pd/C (2g, 3.83mmol, 10%纯度, 1当量), 在25℃下搅拌12h。将混合物直接用硅藻土过滤并且将滤液在真空下浓缩, 得到呈黄色油状的粗中间化合物24 (750mg, 76%产率)。

[0964] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD-d₄) δ 3.08 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.97-2.90 (m, 4H), 2.75-2.69 (m, 4H), 2.58-2.52 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)

[0965] 中间化合物25:

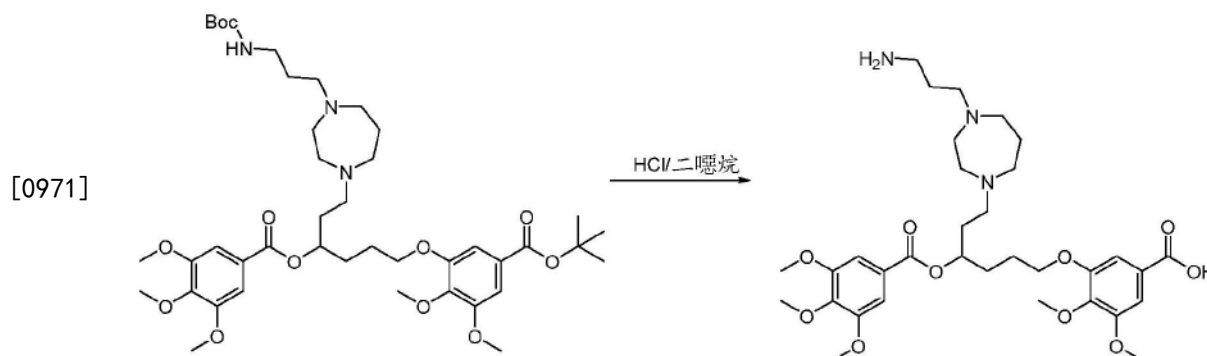


[0967] 向中间化合物8 (1.7g, 2.65mmol, 1当量) 和中间化合物24 (748.84mg, 2.91mmol, 1.1当量) 于MeCN (20mL) 中的溶液中添加KI (439.08mg, 2.65mmol, 1当量) 和K₂CO₃ (1.83g, 13.23mmol, 5当量)。将混合物在60℃下搅拌12h。将反应混合物用H₂O (100mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用(石油醚/EtOAc=1/1至DCM/MeOH=10/1) 洗脱, 得到呈黄色油状的中间化合物25 (2g, 94%产率)。

[0968] LCMS (ESI位置离子) m/z: 804.3 (M+H)⁺ (计算值: 803.5)

[0969] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 7.31 (s, 2H), 7.22 (s, 2H), 5.38-5.27 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.89-3.85 (m, 9H), 3.84 (d, J=4.4Hz, 6H), 3.09 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.91-2.76 (m, 8H), 2.73-2.61 (m, 4H), 2.02-1.82 (m, 8H), 1.70 (quin, J=7.1Hz, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.44 (s, 9H)。

[0970] 中间化合物26:

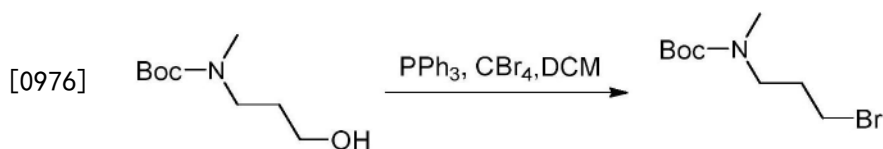


[0972] 向中间化合物25 (500mg, 621.91μmol, 1当量) 的溶液中添加HCl/二噁烷 (4M, 155.48μL, 1当量), 将反应物在25℃下搅拌12h。将反应混合物在真空下浓缩, 得到呈黄色固体状的粗中间化合物26 (380mg, 94%产率)。

[0973] LCMS (ESI位置离子) m/z: 648.2 (M+H)⁺ (计算值: 647.3)

[0974] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD-d₄) δ 7.19 (s, 2H), 7.18-7.16 (m, 2H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.77-3.75 (m, 9H), 3.72 (d, J=2.9Hz, 10H), 3.52-3.40 (m, 4H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.23 (br s, 1H), 3.19 (br s, 1H), 2.93 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.25 (br s, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H)。

[0975] 中间化合物27:

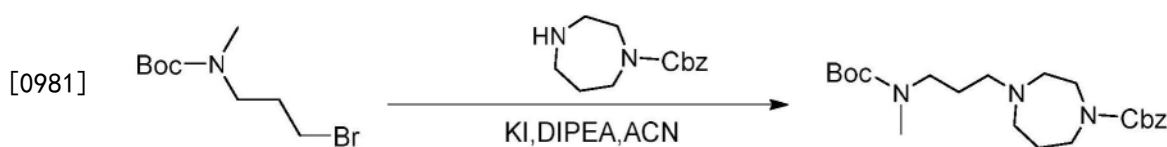


[0977] 在0℃下向N-(3-羟丙基)-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(2g,10.57mmol,1当量)于DCM(20mL)中的溶液中添加三苯基膦(4.16g,15.85mmol,1.5当量),然后添加四溴甲烷(5.26g,15.85mmol,1.5当量)并且搅拌30min。将混合物在真空下浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱纯化(石油醚/EtOAc=10/1至5/1),得到呈黄色液体状的中间化合物27(2g,75%产率)。

[0978] LCMS(ESI位置离子)m/z:195.7(M+H-56)+(计算值:251.05)

[0979] ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 3.41-3.37(m,2H),3.36-3.31(m,2H),2.86(s,3H),2.11-2.03(m,2H),1.45(s,9H)

[0980] 中间化合物28:

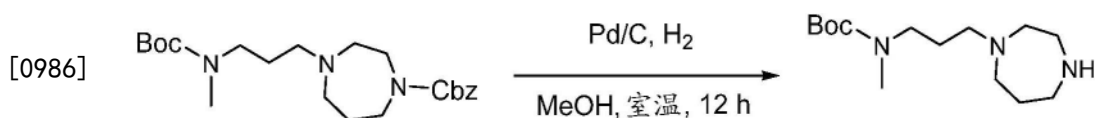


[0982] 向中间化合物27(753.34mg,2.99mmol,1.4当量)和1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸苯甲酯(500mg,2.13mmol,1当量)于MeCN(30mL)中的溶液中添加KI(70.85mg,426.82 μ mol,0.2当量)和DIPEA(551.63mg,4.27mmol,2当量),将反应混合物在100℃下搅拌12h。将混合物在真空下浓缩并且倾入H₂O(30mL)中,然后用EtOAc(30mL $\times$ 3)萃取并且在真空下浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱纯化(EtOAc至DCM/MeOH=20/1),得到呈棕色液体状的中间化合物28(800mg,92%产率)。

[0983] LCMS(ESI位置离子)m/z:406.1(M+H)+(计算值:405.3)

[0984] ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.41-7.27(m,5H),5.16-5.09(m,2H),3.60-3.51(m,4H),3.27-3.21(m,2H),2.84(br s,3H),2.81-2.65(m,4H),2.61-2.45(m,2H),1.91-1.82(m,2H),1.79-1.67(m,2H),1.45(d,J=1.8Hz,9H)

[0985] 中间化合物29:

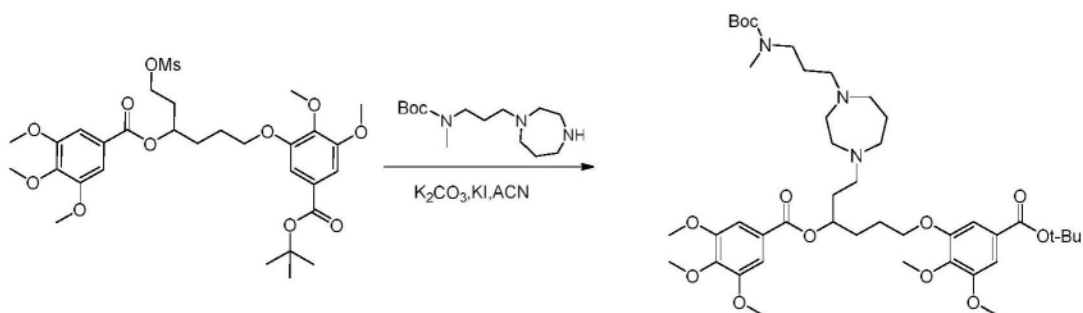


[0987] 在H₂(25psi)下向中间化合物28(800mg,1.97mmol,1当量)于MeOH(15mL)中的混合物中添加Pd/C(800mg,1.97mmol,10%纯度,1.00当量),并且在30℃下搅拌12h。将混合物过滤并且在真空下浓缩,得到呈棕色液体状的中间化合物29(500mg,93%产率)。

[0988] ¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄) δ 3.31-3.26(m,2H),2.97-2.92(m,4H),2.98-2.91(m,3H),2.96-2.91(m,4H),2.56-2.49(m,2H),1.89-1.72(m,4H),1.49-1.45(m,9H)

[0989] 中间化合物30:

[0990]



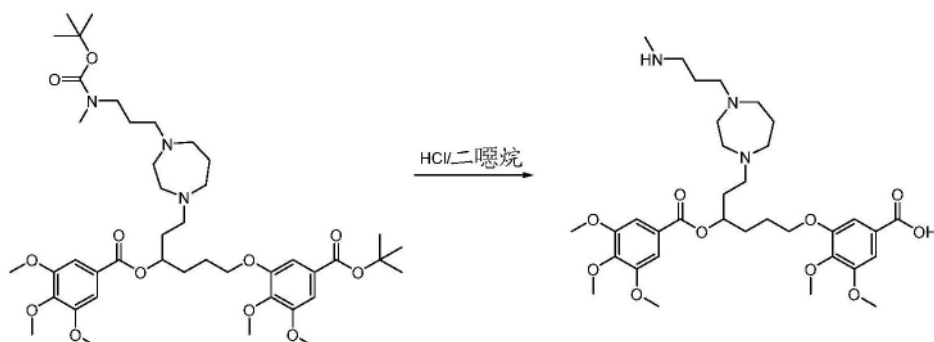
[0991] 向中间化合物8 (900mg, 1.40mmol, 1当量) 和中间化合物29 (500mg, 1.84mmol, 1.32当量) 于MeCN (30mL) 中的混合物中添加KI (232.46mg, 1.40mmol, 1当量) 和K₂CO₃ (967.66mg, 7.00mmol, 5当量), 将反应混合物在60℃下搅拌12h。将混合物倾入H₂O (30mL) 中并且用EtOAc (30mL×3) 萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱纯化 (DCM/MeOH=10/1), 得到呈黄色液体状的中间化合物30 (1g, 87%产率)。

[0992] LCMS (ESI位置离子) m/z: 818.5 (M+H)⁺ (计算值: 817.5)

[0993] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ=7.29 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 5.31-5.25 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 9H), 3.82 (d, J=4.0Hz, 6H), 3.23 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.87-2.81 (m, 3H), 2.74 (br s, 8H), 2.62 (br t, J=7.2Hz, 2H), 2.54-2.43 (m, 2H), 2.05-1.86 (m, 6H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.45 (s, 9H)

[0994] 中间化合物31:

[0995]



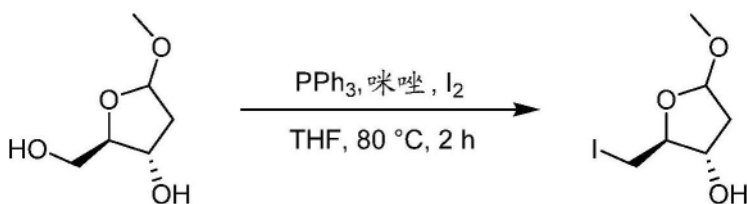
[0996] 将中间化合物30 (950mg, 1.16mmol, 1当量) 于HCl/二噁烷 (4M, 10mL, 34.44当量) 中的溶液在25℃下搅拌2h。将反应物在真空下浓缩, 得到呈黄色固体状的中间化合物31 (700mg, 91%产率)。

[0997] LCMS (ESI位置离子) m/z: 662.3 (M+H)⁺ (计算值: 661.4)

[0998] ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 7.29 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 5.31-5.25 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 9H), 3.82 (d, J=4.0Hz, 6H), 3.23 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.87-2.81 (m, 3H), 2.74 (br s, 8H), 2.62 (br t, J=7.2Hz, 2H), 2.54-2.43 (m, 2H), 2.05-1.86 (m, 6H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H)

[0999] 中间化合物32:

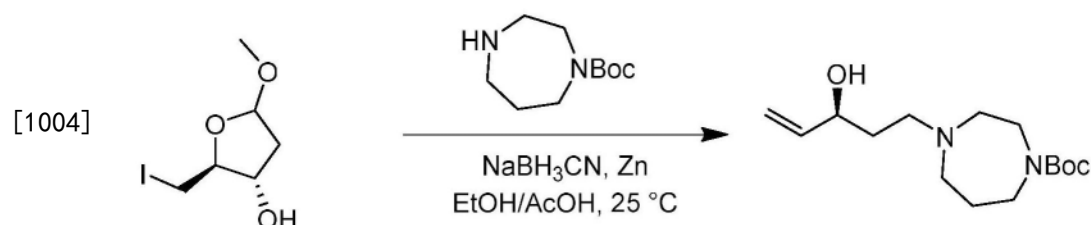
[1000]



[1001] 在25℃下向(2R,3S)-2-(羟甲基)-5-甲氧基四氢呋喃-3-醇(19g,128.24mmol,1当量)于无水THF(650mL)中的搅拌溶液中依次添加三苯基膦(50.45g,192.36mmol,1.5当量)和咪唑(17.46g,256.49mmol,2当量)并且将所得混合物在80℃下搅拌0.5h。在冷却至25℃之后,缓慢添加I2(48.82g,192.36mmol,1.5当量)于无水THF(190mL)中的溶液并且将所得混合物在80℃下搅拌2h。将反应混合物过滤。将滤饼用EtOAc(500mL)洗涤并且将合并的滤液在真空中浓缩以移除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用(石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)洗脱,得到呈浅黄色油状的中间化合物32(23.2g,56%产率)。

[1002] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 5.26-5.15 (m, 1H), 5.06-4.92 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 0.5H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.56 (dt, J =3.8, 5.8Hz, 0.5H), 3.51-3.45 (m, 0.5H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.26 (d, J =3.0Hz, 3H), 3.21 (dd, J =7.3, 10.3Hz, 0.5H), 2.40 (ddd, J =5.8, 8.3, 13.8Hz, 0.5H), 2.16-2.07 (m, 0.5H), 1.95 (td, J =5.6, 13.4Hz, 0.5H), 1.69 (ddd, J =2.6, 5.3, 13.6Hz, 0.5H)。

[1003] 中间化合物33:



[1005] 在25℃下向中间化合物32(23.19g,89.88mmol)于EtOH(350mL)中的搅拌溶液中依次添加Zn(49.07g,750.42mmol)、含1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(15g,74.90mmol,14.71mL,1当量)的EtOH(90mL)、NaBH₃CN(11.77g,187.24mmol)以及AcOH(5.40g,89.88mmol,5.14mL)并且将所得混合物在25℃下搅拌2h。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液(1000mL)中止反应并且搅拌30min。在用EtOAc(500mL)稀释之后,将混合物经硅藻土过滤并且将饼状物用EtOAc(200mL)洗涤。将水层用EtOAc(2x300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x300mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空中浓缩,得到呈浅黄色油状的粗中间化合物33(27g)。

[1006] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃- d) δ 5.89 (ddd, J =5.0, 10.5, 17.1Hz, 1H), 5.36-5.27 (m, 1H), 5.13 (td, J =1.6, 10.5Hz, 1H), 4.38 (dtd, J =1.7, 3.3, 8.0Hz, 1H), 3.57-3.43 (m, 4H), 2.86-2.61 (m, 6H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.80-1.59 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)

[1007] 中间化合物34:



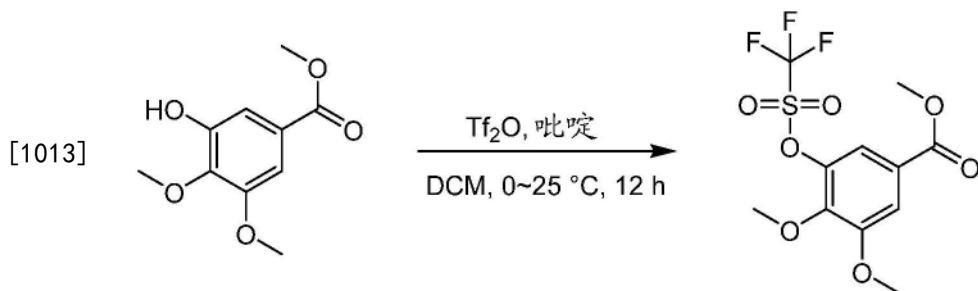
[1009] 将中间化合物33(5g,17.58mmol,1当量)于HCl/MeOH(4M,4.40mL,1当量)中的混合物在25℃下搅拌1h。将反应混合物在真空中浓缩,得到呈黄色油状的粗中间化合物34(4.50g)。

[1010] LCMS (ESI位置离子) m/z : 185.1 (M+H)⁺ (计算值: 184.2)

[1011] ^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 5.93 (ddd, J =5.6, 10.6, 17.2Hz, 1H), 5.37-5.31 (m,

¹H), 5.18 (td, J=1.3, 10.5Hz, 1H), 4.27 (qd, J=4.2, 5.5Hz, 1H), 4.13-3.55 (m, 6H), 3.51-3.38 (m, 4H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.13-1.92 (m, 2H)

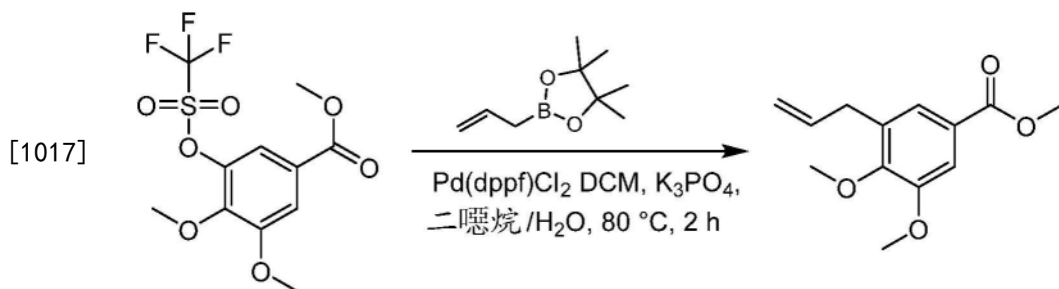
[1012] 中间化合物35:



[1014] 在 N_2 氛围下在0℃下向3-羟基-4,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(4g, 18.85mmol, 1当量)和吡啶(2.98g, 37.70mmol, 2当量)于DCM(50mL)中的溶液中逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(7.98g, 28.28mmol, 1.5当量)。然后,将反应物升温至25℃并且搅拌12h。将反应混合物用水(100mL)稀释,然后用DCM(2x40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在真空下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱纯化(石油醚/EtOAc=93/7),得到呈黄色油状的中间化合物35(6.36g, 98%产率)。

[1015] LCMS (ESI位置离子) m/z : 345.2 (M+H)⁺ (计算值: 344.0)

[1016] 中间化合物36:

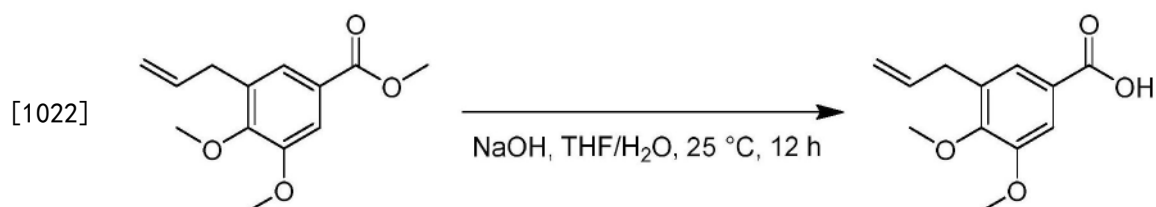


[1018] 向中间化合物35(100mg, 290.48 μmol , 1当量)和2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(244.06mg, 1.45mmol, 5当量)于二噁烷(4mL)和 H_2O (1.3mL)中的溶液中添加 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (23.72mg, 29.05 μmol , 0.1当量)和 K_3PO_4 (308.29mg, 1.45mmol, 5当量)。将混合物用 N_2 脱气3次,然后在 N_2 气氛下在80℃下搅拌2h。将反应混合物过滤并且将滤饼用EtOAc(50mL)洗涤。将滤液用水(100mL)稀释,然后用乙酸乙酯(40mL x2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在真空下浓缩。将残余物在硅胶上纯化,用(石油醚/EtOAc=95/5)洗脱,得到呈浅黄色油状的中间化合物36(2.3g)。

[1019] LCMS (ESI位置离子) m/z : 237.2 (M+H)⁺ (计算值: 236.1)

[1020] ¹H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 7.44 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.9Hz, 1H), 5.95-5.83 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.98 (qd, J=1.5, 7.4Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.35 (d, J=6.6Hz, 2H)。

[1021] 中间化合物37:

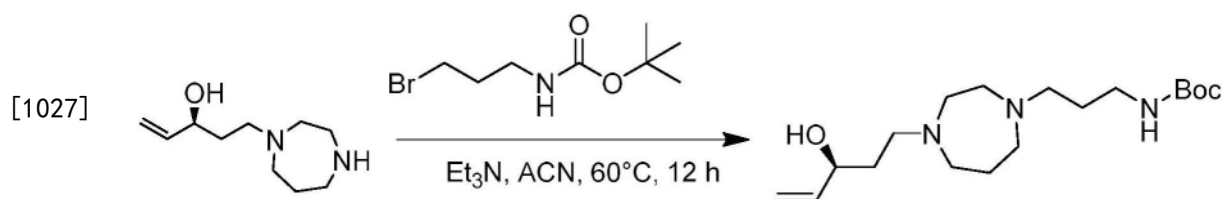


[1023] 向中间化合物36 (1.1g, 4.66mmol) 于THF (9mL) 和H₂O (3mL) 中的溶液中添加NaOH (372.44mg, 18.62mmol, 4当量)。将反应物在25℃下搅拌12h。将反应溶液用H₂O (50mL) 稀释, 用EtOAc (20mL) 萃取。将有机层弃去。用1M HCl水溶液将水相酸化至pH=2, 然后用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在真空下浓缩, 得到呈棕色固体状的中间化合物37 (440mg, 42% 产率)。

[1024] LCMS (ESI位置离子) m/z: 223.0 (M+H)⁺ (计算值: 222.1)

[1025] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD-d₄) δ 7.54-7.50 (m, 2H), 6.03-5.92 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (d, J=6.5Hz, 2H)。

[1026] 中间化合物38:



[1028] 向N-(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯 (4.17g, 17.50mmol, 1当量) 和中间化合物34 (4.5g, 17.50mmol, 1当量, 2HCl) 于ACN (45mL) 中的溶液中添加TEA (17.70g, 174.96mmol, 24.35mL, 10当量), 同时在60℃下搅拌12h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物经硅胶纯化 (DCM/甲醇=10/1至5/1, R_f=0.5), 得到呈棕色油状的中间化合物38 (3.2g, 54% 产率)。

[1029] ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ = 5.89 (ddd, J=5.8, 10.5, 17.2Hz, 1H), 5.26 (td, J=1.6, 17.3Hz, 1H), 5.11 (td, J=1.5, 10.5Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.09 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.87-2.72 (m, 10H), 2.60-2.55 (m, 2H), 1.88 (td, J=5.9, 11.7Hz, 2H), 1.76-1.64 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)

[1030] 中间化合物39:

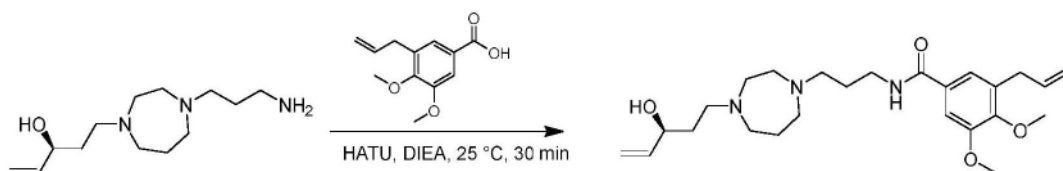


[1032] 将中间化合物38 (3.2g, 9.37mmol, 1当量) 于HCl/MeOH (4M, 106.66mL, 45.53当量) 中的混合物在25℃下搅拌1h。将反应物在真空下浓缩, 得到呈灰白色固体状的中间物39 (2.7g, 82% 产率)。

[1033] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ = 1.87-2.11 (m, 2H) 2.17-2.29 (m, 2H) 2.32-2.53 (m, 2H) 3.05-3.16 (m, 2H) 3.37-3.55 (m, 5H) 3.61-4.06 (m, 6H) 4.22-4.32 (m, 1H) 5.19-5.25 (m, 1H) 5.29-5.40 (m, 1H) 5.87-5.99 (m, 1H)

[1034] 中间化合物40:

[1035]



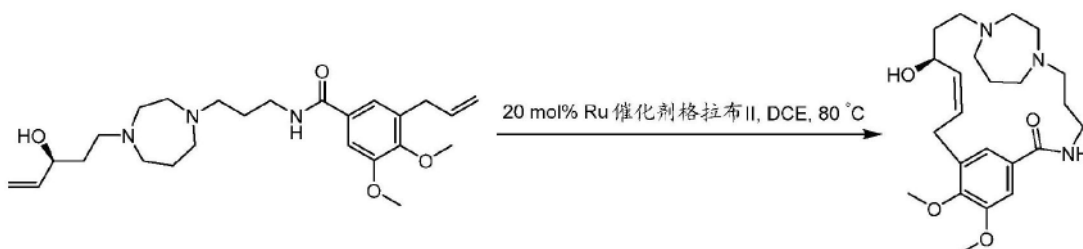
[1036] 向中间化合物39 (473.49mg, 1.35mmol, 1.2当量, 3HCl)、中间化合物37 (250mg, 1.12mmol, 1当量) 以及DIPEA (581.56mg, 4.50mmol, 4当量) 于DMF (7.5mL) 中的混合物中添加HATU (641.60mg, 1.69mmol, 1.5当量)。将反应物在25℃下搅拌10min。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过反相色谱纯化, 得到呈灰白色固体状的中间化合物40 (580mg, 93%产率)。

[1037] LCMS (ESI位置离子) m/z : 446.4 (M+H)⁺ (计算值: 445.3)

[1038] ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 7.44 (d, J =2.1Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 6.08-5.84 (m, 2H), 5.40-5.29 (m, 1H), 5.24-5.15 (m, 1H), 5.12-5.01 (m, 2H), 4.31-4.24 (m, 1H), 4.08-3.71 (m, 15H), 3.59-3.37 (m, 9H), 2.89-2.80 (m, 5H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.19-1.90 (m, 5H)

[1039] 中间化合物41:

[1040]



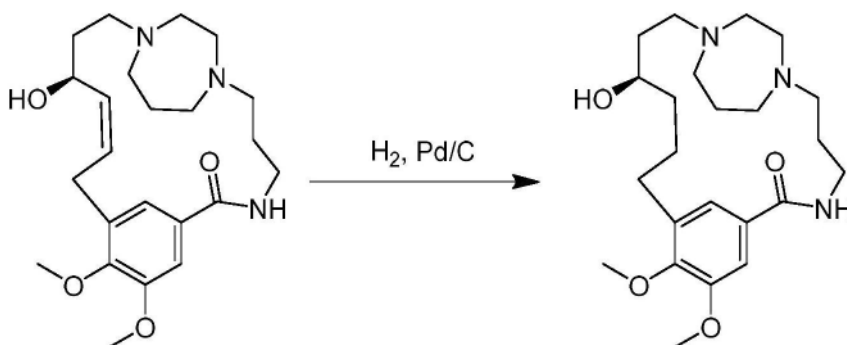
[1041] 向中间化合物40 (480mg, 1.08mmol, 1当量) 于DCM (270mL) 中的溶液中添加[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)咪唑烷-2-亚基]-二氯-[(2-异丙氧基苯基)亚甲基]钌 (135.00mg, 215.44 μ mol, 0.2当量)。将反应混合物用N₂脱气3次, 然后在N₂气氛下在25℃下搅拌48h。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m; 流动相: [水 (10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 12%-42%, 9min), 得到呈灰白色固体状的中间化合物41 (12mg, 3%产率)。

[1042] LCMS (ESI位置离子) m/z : 418.2 (M+H)⁺ (计算值: 417.3)

[1043] ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 7.39-7.35 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 5.90-5.79 (m, 1H), 5.52-5.40 (m, 1H), 4.16-4.06 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.60-3.38 (m, 5H), 2.88-2.30 (m, 10H), 1.86-1.66 (m, 7H)

[1044] 中间化合物42:

[1045]

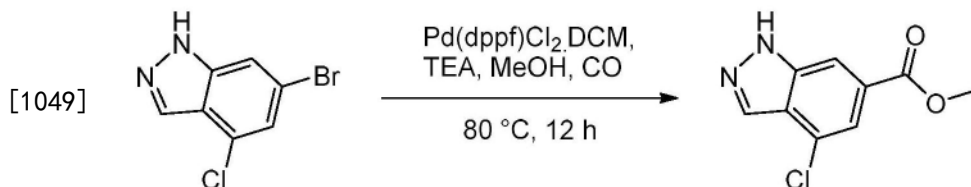


[1046] 在H₂气囊 (15psi) 下向中间化合物41 (10mg, 23.95 μ mol, 1当量) 于MeOH (1mL) 中的

溶液中添加湿Pd/C (23.95umol, 10%纯度)。在H₂气囊(15psi)下将反应物在25℃下搅拌0.5h。将混合物过滤,将滤液在真空下浓缩,得到呈灰白色固体状的粗中间化合物42 (10mg)。

[1047] LCMS (ESI位置离子) m/z: 420.2 (M+H)⁺ (计算值: 419.3)

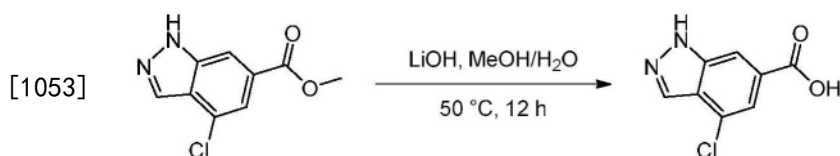
[1048] 中间化合物43:



[1050] 将6-溴-4-氯-1H-吡唑 (4.5g, 19.44mmol, 1当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1.59g, 1.94mmol, 0.1当量) 以及TEA (3.93g, 38.88mmol, 5.41mL, 2当量) 于MeOH (100mL) 中的混合物在CO (194.40mmol, 10当量) 50psi下在80℃下搅拌12h。将反应混合物在真空下浓缩,得到残余物。将残余物通过二氧化硅柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1),得到呈黄色固体状的中间化合物43 (3.3g, 80%产率)。

[1051] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.74-13.95 (m, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.15 (s, 1H) 7.67 (s, 1H) 3.91 (s, 3H)

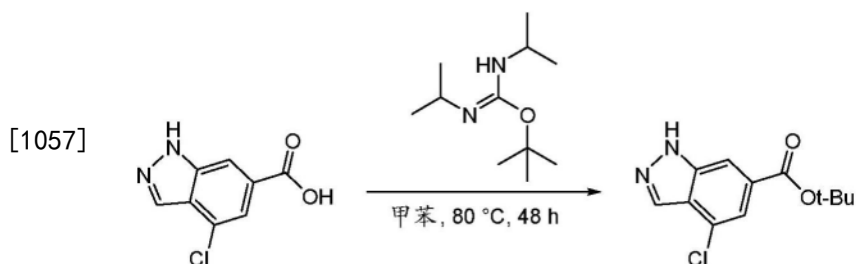
[1052] 中间化合物44:



[1054] 将中间化合物43 (3.3g, 15.67mmol, 1当量) 和LiOH (1.13g, 47.00mmol, 3当量) 于MeOH (30mL) 和H₂O (6mL) 中的混合物在50℃下搅拌12h。将反应混合物用1N HCl酸化至pH 5,然后将混合物在真空下浓缩,得到黄色固体。将黄色固体用水 (100mL) 湿磨并且过滤,将滤饼在真空下干燥,得到呈白色固体状的中间化合物44 (3g, 97%产率)。

[1055] LCMS (ESI位置离子) m/z: 195.0 (M+H)⁺ (计算值: 196.0)

[1056] 中间化合物45:

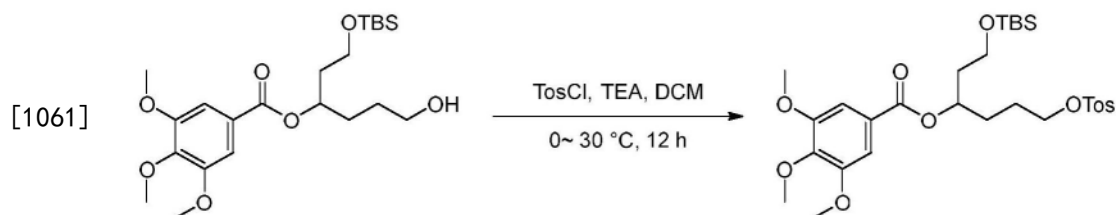


[1058] 在N₂气氛下将中间化合物44 (3g, 15.26mmol, 1当量) 和(E)-N,N'-二异丙基氨基甲酸叔丁酯 (12.23g, 61.04mmol, 4当量) 于甲苯 (50mL) 中的混合物在80℃下搅拌48h。将反应混合物倾入水 (50mL) 中,并且用乙酸乙酯 (3x30mL) 萃取,将合并的有机相干燥并且在真空下浓缩。将残余物用二氧化硅柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1),得到呈黄色固体状的中间化合物45 (1.3g, 34%产率)。

[1059] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 10.35-10.49 (m, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.11 (s, 1H) 7.78 (s,

1H) 1.64 (s, 9H)

[1060] 中间化合物46:

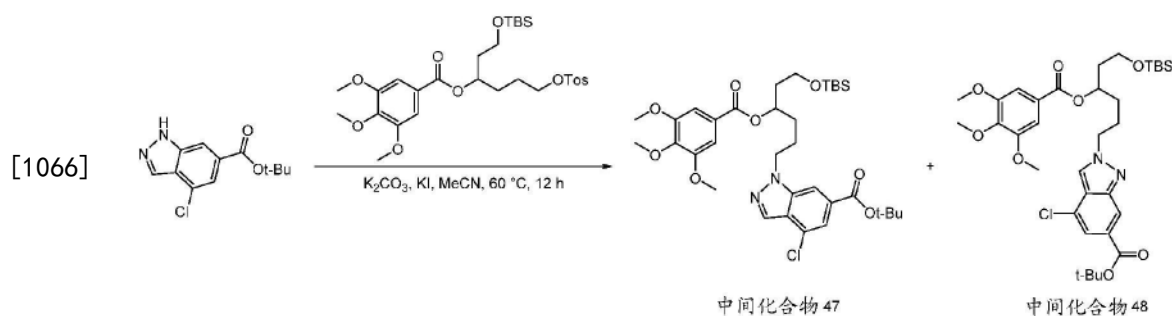


[1062] 向中间化合物5 (4g, 9.04mmol, 1当量)、TEA (1.83g, 18.07mmol, 2.52mL, 2当量) 以及DMAP (220.81mg, 1.81mmol, 0.2当量) 于DCM (50mL) 中的混合物中添加4-甲磺酰氯 (2.58g, 13.56mmol, 1.5当量), 然后将反应混合物在30℃下搅拌12h。将反应混合物倾入水 (50mL) 中, 并且用乙酸乙酯 (3x30mL) 萃取, 将合并的有机相干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=3/1), 得到呈黄色油状的中间化合物46 (3.7g, 67%产率)。

[1063] LCMS (ESI位置离子) m/z: 597.3 (M+H)⁺ (计算值: 596.2)

[1064] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 7.77 (d, J=8.31Hz, 2H) 7.33 (d, J=7.95Hz, 2H) 7.26 (s, 2H) 5.15-5.26 (m, 1H) 4.03-4.07 (m, 2H) 3.92 (s, 3H) 3.64-3.72 (m, 2H) 2.42-2.46 (m, 3H) 1.81-1.99 (m, 2H) 1.70-1.80 (m, 4H) 0.87 (s, 9H) 0.01 (s, 6H)

[1065] 中间化合物47和中间化合物48:



[1067] 将中间化合物45 (1.3g, 5.14mmol, 1当量)、中间化合物46 (3.7g, 6.20mmol, 1.21当量)、KI (1.71g, 10.29mmol, 2当量) 以及K₂CO₃ (2.13g, 15.43mmol, 3当量) 于MeCN (20mL) 中的混合物在60℃下搅拌12h。将反应混合物过滤并且在真空下浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=5/1), 得到呈黄色油状的中间化合物47 (2g, 2.95mmol, 57%产率) 和呈黄色油状的中间化合物48 (1.3g, 37%产率)。

[1068] 中间化合物47:

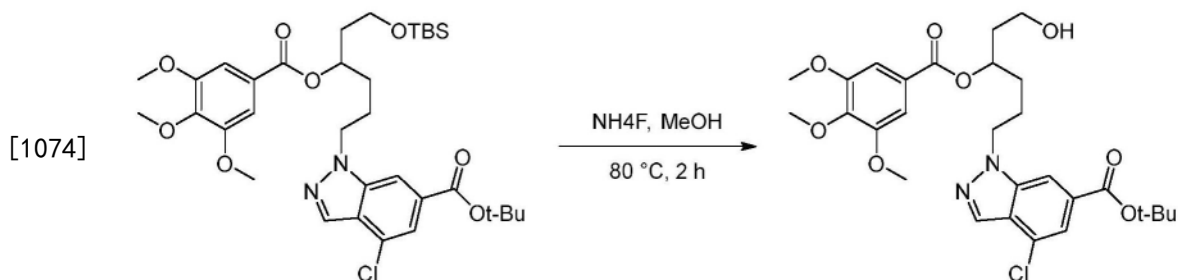
[1069] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 8.08 (s, 1H) 8.03 (s, 1H) 7.71 (s, 1H) 5.24-5.34 (m, 1H) 4.47 (t, J=6.94Hz, 2H) 3.87-3.93 (m, 9H) 3.67 (t, J=6.19Hz, 2H) 2.02-2.10 (m, 2H) 1.82-1.97 (m, 2H) 1.71-1.79 (m, 2H) 1.64 (s, 9H) 0.85 (s, 9H) -0.01 (s, 6H)

[1070] 中间化合物48:

[1071] LCMS (ESI位置离子) m/z: 677.6 (M+H)⁺ (计算值: 596.2)

[1072] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 8.32 (s, 1H) 8.00 (s, 1H) 7.65 (d, J=0.75Hz, 1H) 5.28-5.36 (m, 1H) 4.50 (t, J=6.94Hz, 2H) 3.86-3.94 (m, 9H) 3.63-3.71 (m, 2H) 2.06-2.24 (m, 2H) 1.82-1.97 (m, 2H) 1.76 (br d, J=6.88Hz, 2H) 1.61 (s, 9H) 0.85 (s, 9H) -0.01 (s, 6H)

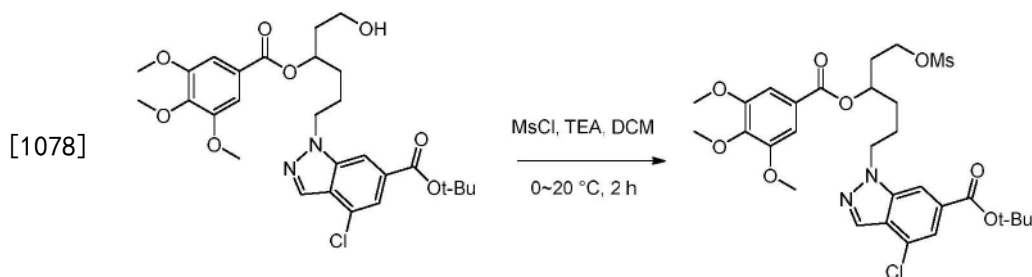
[1073] 中间化合物49:



[1075] 将含中间化合物47 (1.9g, 2.81mmol, 1当量) 和NH₄F (1.04g, 28.05mmol, 10当量) 的MeOH (30mL) 在80℃下搅拌12h。将反应混合物过滤并且在真空下浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯 (50mL) 中并且过滤, 将滤液在真空下浓缩, 得到呈黄色油状的粗中间化合物49 (1.57g, 99% 产率)。

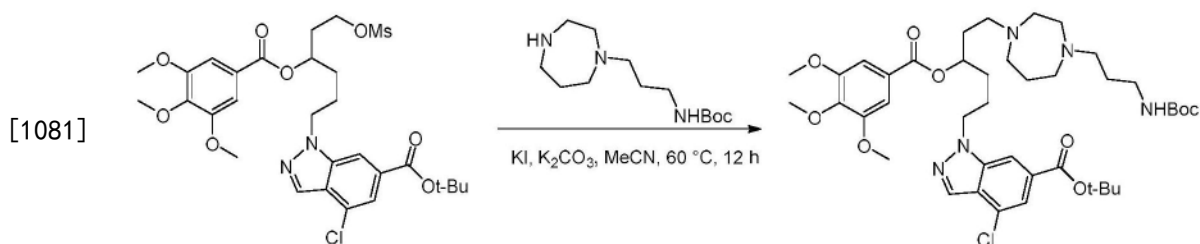
[1076] LCMS (ESI位置离子) m/z: 563.2 (M+H)⁺ (计算值: 562.2)

[1077] 中间化合物50:



[1079] 在0℃下向中间化合物49 (1.65g, 2.93mmol, 1当量) 和TEA (889.61mg, 8.79mmol, 1.22mL, 3当量) 于DCM (30mL) 中的溶液中缓慢添加甲磺酰氯 (671.39mg, 5.86mmol, 453.64μL, 2当量), 然后将反应混合物在20℃下搅拌2h。在0℃下将反应混合物倾入NaHCO₃ 的饱和水溶液 (20mL) 中并且用二氯甲烷 (3x20mL) 萃取。将合并的有机相干燥并且在真空下浓缩, 得到呈棕色油状并且未进一步纯化即使用的粗中间化合物50 (1.4g, 74% 产率)。

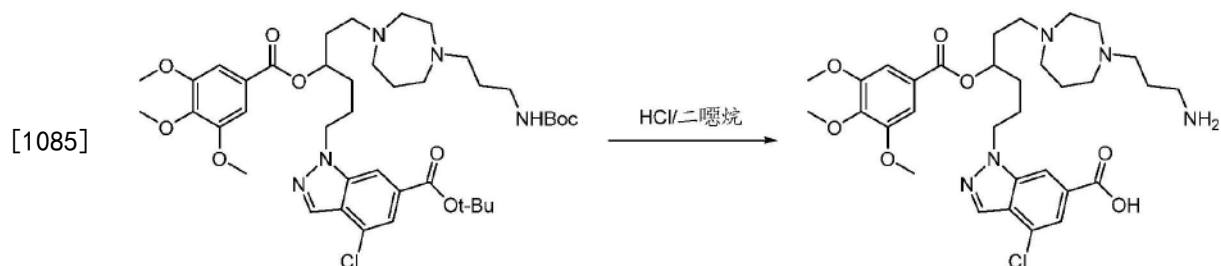
[1080] 中间化合物51:



[1082] 将中间化合物50 (500mg, 779.88μmol, 1当量)、中间化合物24 (301.08mg, 1.17mmol, 1.5当量)、K₂CO₃ (323.35mg, 2.34mmol, 3当量) 以及KI (258.92mg, 1.56mmol, 2当量) 于MeCN (10mL) 中的混合物在60℃下搅拌12h。将反应混合物过滤并且在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化 (柱子: Phenomenex Synergi C18 150*25*10μm; 流动相: [水 (0.225%FA) -ACN]; B%: 38% -68%, 9min), 得到呈棕色油状的中间化合物51 (200mg, 32% 产率)。

[1083] LCMS (ESI位置离子) m/z: 802.3 (M+H)⁺ (计算值: 801.4)

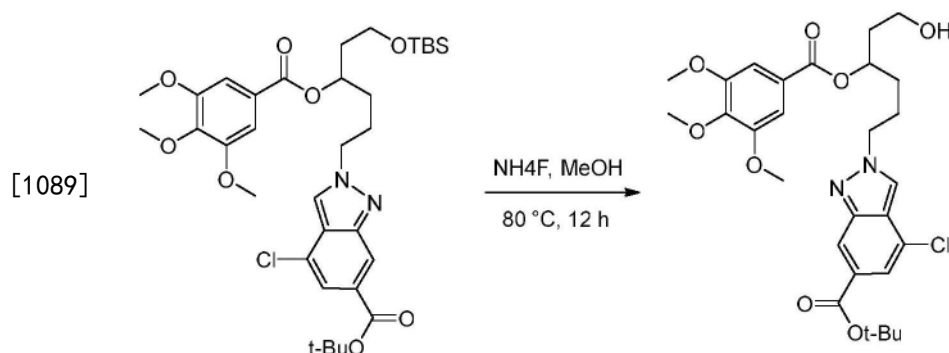
[1084] 中间化合物52:



[1086] 将中间化合物51 (200mg, 249.25 μ mol, 1当量) 于HCl/二噁烷 (4M, 5mL, 80.24当量) 中的混合物在30℃下搅拌1h。将反应混合物在真空下浓缩, 得到未进一步纯化即使用的呈棕色固体状的粗中间化合物51 (130mg, 76%产率, HCl)。

[1087] LCMS (ESI位置离子) m/z : 646.5 (M+H)⁺ (计算值: 645.3)

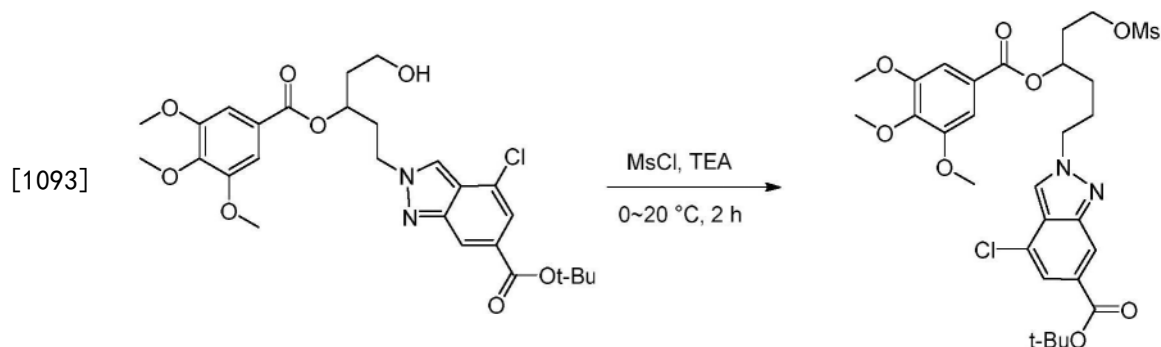
[1088] 中间化合物53:



[1090] 将含中间化合物48 (1.2g, 1.77mmol, 1当量) 和 NH_4F (656.20mg, 17.72mmol, 10当量) 的MeOH (20mL) 在80℃下搅拌12h。将反应混合物过滤并且在真空下浓缩, 得到残余物。将残余物溶解于乙酸乙酯 (30mL) 中并且过滤, 将滤液在真空下浓缩, 得到呈黄色油状的粗中间化合物53 (970mg, 99%产率)。

[1091] LCMS (ESI位置离子) m/z : 563.2 (M+H)⁺ (计算值: 662.2)

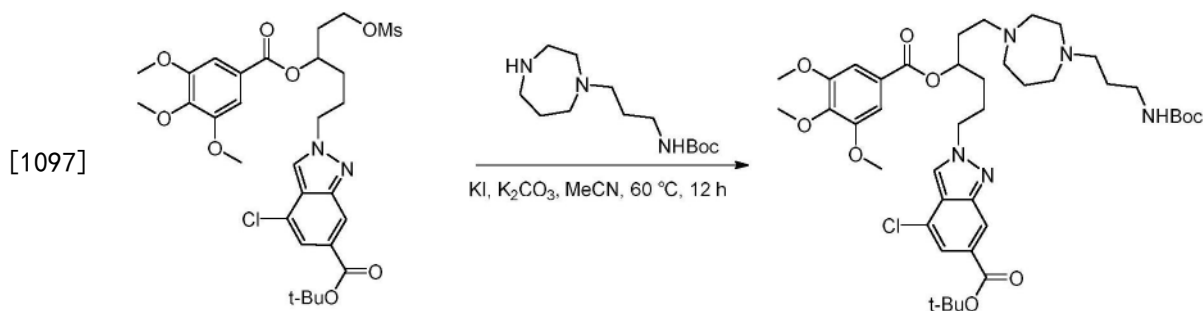
[1092] 中间化合物54:



[1094] 在0℃下向中间化合物53 (1.05g, 1.91mmol, 1当量) 和TEA (580.59mg, 5.74mmol, 798.61 μ L, 3当量) 于DCM (30mL) 中的溶液中缓慢添加甲磺酰氯 (438.16mg, 3.83mmol, 296.05 μ L, 2当量), 然后将反应混合物在20℃下搅拌2h。在0℃下将反应混合物倾入 NaHCO_3 的饱和水溶液 (20mL) 中并且用DCM (20mL x3) 萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥并且在真空下浓缩, 得到呈棕色油状并且未进一步纯化即使用的中间化合物54 (1.2g, 98%产率)。

[1095] LCMS (ESI位置离子) m/z : 541.5 (M+H-100)⁺ (计算值: 640.2)

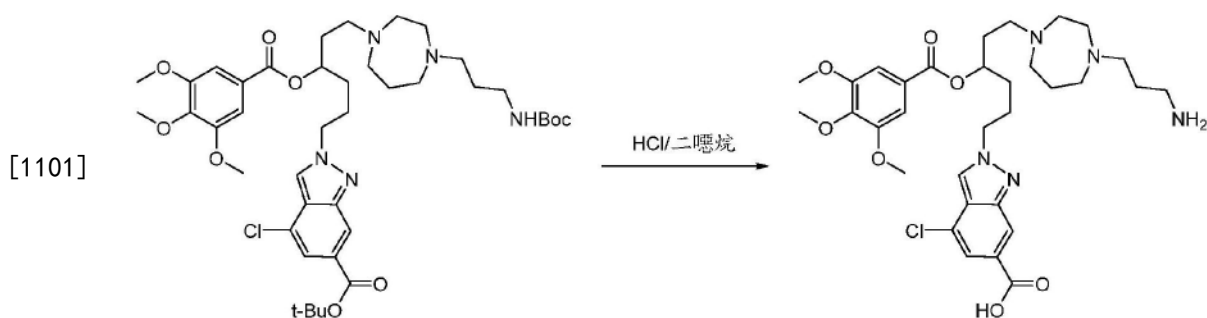
[1096] 中间化合物55:



[1098] 将中间化合物54 (500.00mg, 779.88 μmol , 1当量)、中间化合物24 (301.08mg, 1.17mmol, 1.5当量)、 K_2CO_3 (323.35mg, 2.34mmol, 3当量) 以及 KI (258.92mg, 1.56mmol, 2当量) 于 MeCN (10mL) 中的混合物在 60°C 下搅拌12h。将反应混合物过滤并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过制备型-HPLC纯化 (水 (0.225%FA) - MeCN , 50%), 得到呈棕色油状的中间化合物55 (300mg, 48%产率)。

[1099] LCMS (ESI位置离子) m/z : 802.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (计算值: 801.4)

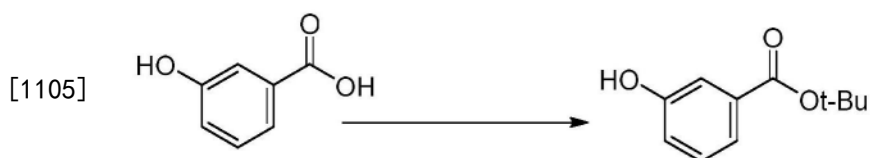
[1100] 中间化合物56:



[1102] 将中间化合物55 (300.00mg, 373.88 μmol , 1当量) 于 HCl /二噁烷 (4M, 5.00mL, 53.49当量) 中的混合物在 30°C 下搅拌6h。将反应混合物在真空下浓缩, 得到呈棕色固体状并且未进一步纯化即使用的中间化合物56 (250mg, 98%产率, HCl)。

[1103] LCMS (ESI位置离子) m/z : 646.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (计算值: 645.3)

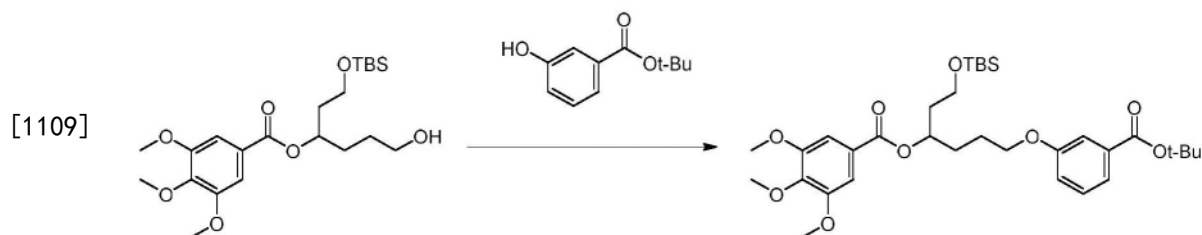
[1104] 中间化合物57:



[1106] 向化合物3-羟基苯甲酸 (0.2g, 1.45mmol, 1当量) 于甲苯 (2mL) 中的溶液中添加1, 1-二叔丁氧基-N,N-二甲基-甲胺 (294.41mg, 1.45mmol, 347.18 μL , 1当量), 然后将混合物在 105°C 下搅拌12h。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱纯化 (SiO_2 , 石油醚/ EtOAc = 100/1至3/1), 得到呈无色油状的中间化合物57 (0.1g, 35%产率)。

[1107] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ = 7.66-7.52 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 6.27-5.79 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 9H)

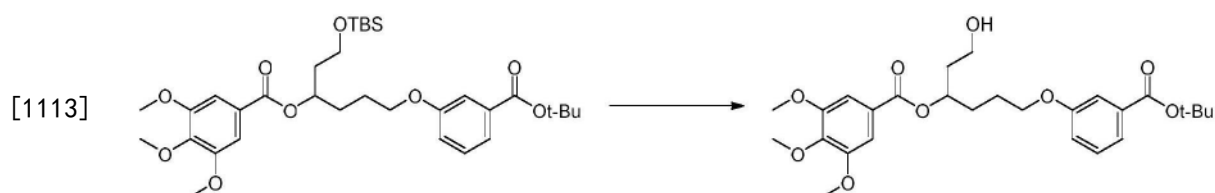
[1108] 中间化合物58:



[1110] 在0℃下向中间化合物5 (0.7g, 1.58mmol, 1当量)、中间化合物57 (307.17mg, 1.58mmol, 1当量) 以及三苯基膦 (746.65mg, 2.85mmol, 1.8当量) 于甲苯 (30mL) 中的溶液中添加DEAD (413.14mg, 2.37mmol, 431.25μL, 1.5当量)。将混合物在115℃下搅拌12h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱纯化 (SiO₂, 石油醚/EtOAc=100/1至10/1), 得到呈无色油状的中间化合物58 (0.4g, 41%产率)。

[1111] LCMS (ESI位置离子) m/z: 641.2 (M+Na⁺) + (计算值: 618.3)

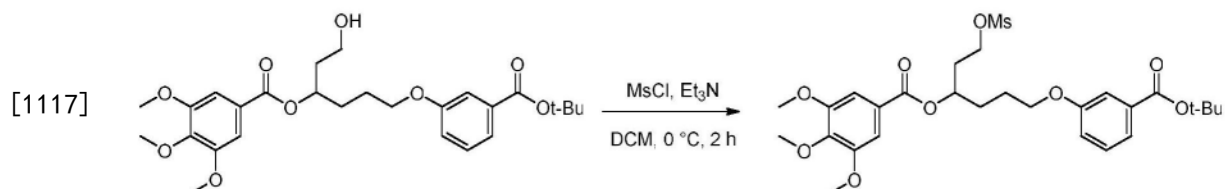
[1112] 中间化合物59:



[1114] 向中间化合物58 (430mg, 694.86μmol, 1当量) 于MeOH (1mL) 中的溶液中添加NH₄F (514.71mg, 13.90mmol, 20当量), 然后将混合物在75℃下搅拌2h。将残余物过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱纯化 (SiO₂, 石油醚/EtOAc=10/1至3/1), 得到呈无色油状的中间化合物59 (450mg)。

[1115] LCMS (ESI位置离子) m/z: 627.1 (M+Na⁺) + (计算值: 504.2)

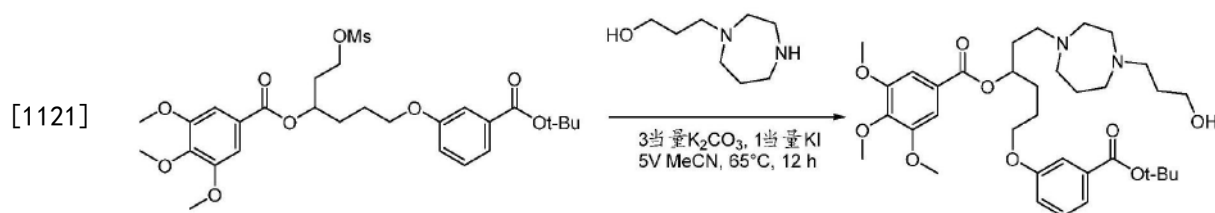
[1116] 中间化合物60:



[1118] 在0℃下向中间化合物59 (450mg, 891.85μmol, 1当量) 和TEA (360.98mg, 3.57mmol, 496.54μL, 4当量) 于DCM (5mL) 中的溶液中逐滴添加甲磺酰氯 (306.49mg, 2.68mmol, 207.09μL, 3当量)。将混合物在0℃下搅拌2h。将混合物缓慢地用冰-水 (30mL) 中止反应, 然后用DCM (40mL x3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (60mL x2) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在真空中浓缩, 得到呈黄色油状的粗中间化合物60 (500mg)。

[1119] LCMS (ESI位置离子) m/z: 605.1 (M+Na⁺) + (计算值: 582.2)

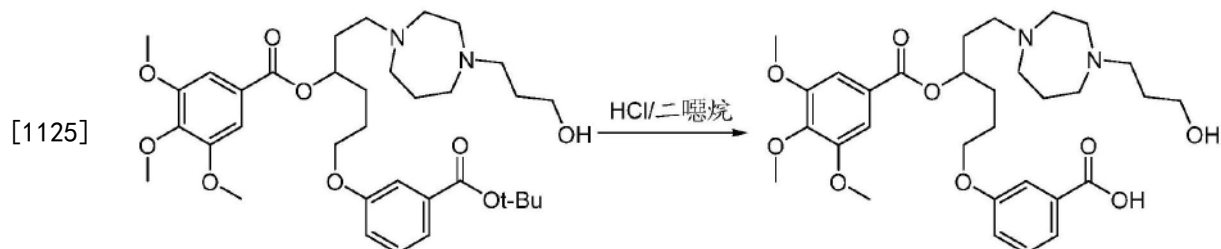
[1120] 中间化合物61:



[1122] 向化合物60 (500mg, 858.14 μ mol, 1当量) 和3-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙-1-醇 (167.08mg, 858.14 μ mol, 1当量, HCl) 于CH₃CN (15mL) 中的溶液中添加K₂CO₃ (355.80mg, 2.57mmol, 3当量) 和KI (142.45mg, 858.14 μ mol, 1当量), 然后将混合物在65℃下搅拌12h。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩, 得到呈黄色油状的粗中间化合物61 (500mg, 粗)。

[1123] LCMS (ESI位置离子) m/z: 645.3 (M+Na⁺) + (计算值: 644.3)

[1124] 中间化合物62:



[1126] 将化合物61 (400mg, 620.35 μ mol, 1当量) 于HCl/二噁烷 (4M, 40.00mL, 257.92当量) 中的溶液在20℃下搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过反相色谱纯化 (柱子: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; 流动相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 38% - 68%, 9min), 得到呈红色固体状的中间化合物62 (350mg)。

[1127] LCMS (ESI位置离子) m/z: 589.2 (M+H⁺) + (计算值: 588.3)

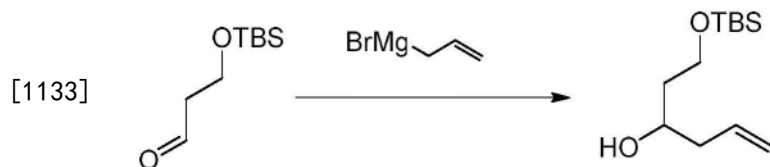
[1128] 中间化合物63:



[1130] 向3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙-1-醇 (10g, 52.53mmol, 1当量) 于CH₃CN (200mL) 中的溶液中添加2-碘酰基苯甲酸 (IBX) (14.71g, 52.53mmol, 1当量), 将混合物在80℃下搅拌2h。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱纯化 (石油醚/EtOAc = 100/1-20/1), 得到呈无色油状的中间化合物63 (7g, 71%产率)。

[1131] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 7.90 (s, 1H), 3.98 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.60-2.56 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)

[1132] 中间化合物64:

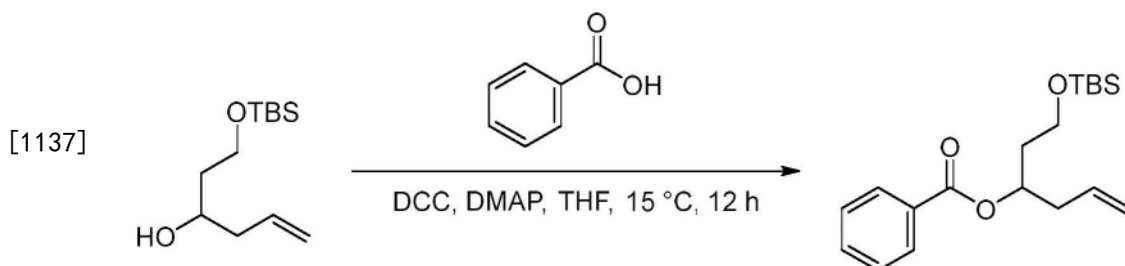


[1134] 在0℃下将烯丙基溴化镁 (1M, 63.72mL, 1.2当量) 逐滴添加至中间化合物63 (10g, 53.10mmol, 1当量) 于THF (60mL) 中的溶液中。使混合物升温至20℃并且搅拌16h。将反应混合物用NH₄Cl的饱和水溶液 (100mL) 稀释并且用EtOAc (100mL x3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (300mL x3) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱纯化 (石油醚/EtOAc = 100/1至20/1), 得到呈无色油状的中间化合物64 (10g, 82%产率)。

[1135] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 5.88-5.67 (m, 1H), 5.09-4.96 (m, 2H), 3.86-3.68 (m, 3H), 3.27 (d, J = 2.0Hz, 1H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 2H), 0.84-0.81 (m, 9H), 0.04-

0.02 (m, 6H)

[1136] 中间化合物65:

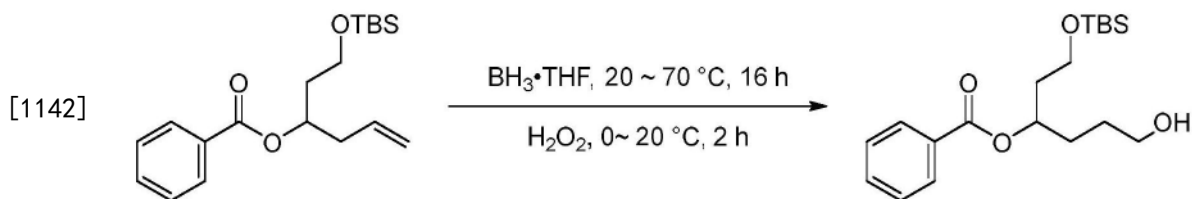


[1138] 向中间化合物64 (1.20g, 5.21mmol, 1当量) 和苯甲酸 (763.20mg, 6.25mmol, 1.2当量) 于THF (12mL) 中的溶液中添加DCC (1.61g, 7.81mmol, 1.5当量) 和DMAP (954.36mg, 7.81mmol, 1.5当量), 然后将混合物在25°C下搅拌12h。将反应混合物倾入水 (100mL) 中并且用EtOAc (2x50mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并且过滤, 将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱纯化 (SiO₂, 石油醚/EtOAc = 5/1), 得到呈无色油状的中间化合物65 (1.46g)。

[1139] LCMS (ESI位置离子) m/z: 335.3 (M+H)⁺ (计算值: 334.2)

[1140] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 8.04 (dd, J = 1.0, 8.1 Hz, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 5.89-5.78 (m, 1H), 5.34-5.27 (m, 1H), 5.15-5.05 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 0.89-0.87 (m, 12H), 0.03-0.01 (m, 6H)。

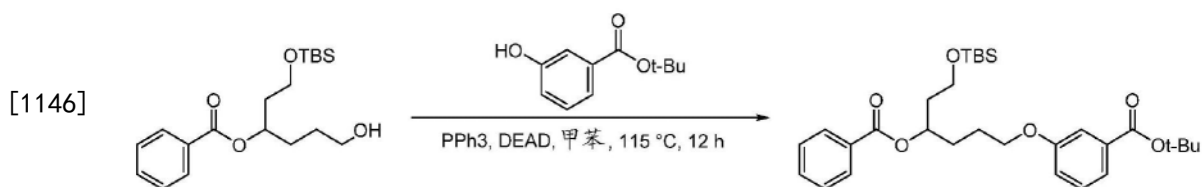
[1141] 中间化合物66:



[1143] 在25°C下在N₂气氛下向中间化合物65 (3g, 8.97mmol, 1当量) 于THF (50mL) 中的溶液中缓慢添加BH₃·THF (1M, 35.87mL, 4当量), 然后将反应混合物在70°C下搅拌12h。在10°C下将反应混合物用2N NaOH (20mL, 水溶液) 中止反应, 然后在0°C下将H₂O₂ (5.08g, 44.84mmol, 4.31mL, 30%纯度, 5当量) 缓慢添加至反应混合物中, 将所得混合物在20°C下搅拌2h。将反应混合物用Na₂SO₃的饱和水溶液 (100mL) 中止反应并且用EtOAc (3x50mL) 萃取, 将合并的有机相干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱纯化 (SiO₂, 石油醚/EtOAc = 2/1), 得到呈黄色油状的中间化合物66 (1.5g, 47%产率)。

[1144] ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.02 (d, J = 7.34 Hz, 2H) 7.55-7.65 (m, 1H) 7.42-7.52 (m, 2H) 5.22-5.40 (m, 1H) 3.68-3.80 (m, 2H) 3.54-3.60 (m, 2H) 1.89-1.97 (m, 2H) 1.76-1.84 (m, 2H) 1.58-1.67 (m, 2H) 0.87 (s, 9H) 0.00 (d, J = 4.77 Hz, 6H)

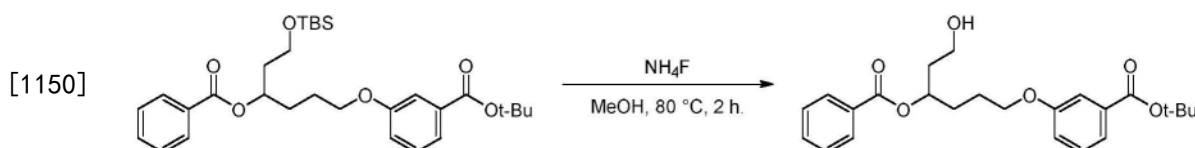
[1145] 中间化合物67:



[1147] 在0℃下向中间化合物66 (500mg, 1.42mmol, 1当量)、中间化合物57 (287.14mg, 1.48mmol, 1.04当量) 以及三苯基膦 (503.81mg, 1.92mmol, 1.35当量) 于甲苯 (5mL) 中的溶液中添加DEAD (295.24mg, 1.70mmol, 308.18uL, 1.20当量)。在N₂气氛下将所得混合物在115℃下搅拌12h。将反应混合物倾入水 (100mL) 中并且用EtOAc (2x50mL) 萃取, 将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并且过滤, 将滤液在减压下浓缩。将残余物通过二氧化硅柱色谱纯化 (SiO₂, 石油醚/EtOAc=20/1), 得到呈无色油状的中间化合物67 (259mg)。

[1148] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.55 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.33-5.22 (m, 1H), 4.07 (br t, J=5.4Hz, 2H), 3.74-3.69 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 6H), 1.57 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (d, J=5.1Hz, 6H)

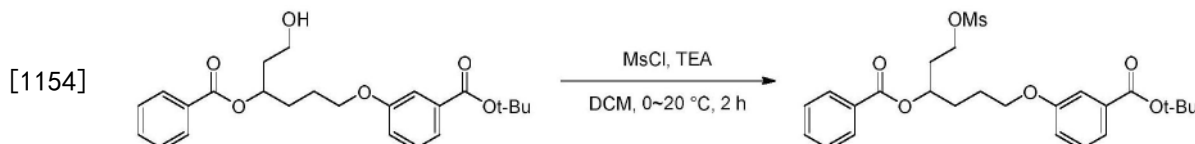
[1149] 中间化合物68:



[1151] 将中间化合物67 (212mg, 400.95umol, 1当量) 和NH₄F (148.50mg, 4.01mmol, 10当量) 于MeOH (4.2mL) 中的溶液在80℃下搅拌2h。将混合物过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物悬浮于乙酸乙酯 (10mL) 中并且过滤。将滤液在减压下浓缩, 得到呈无色油状的粗中间化合物68 (227mg)。

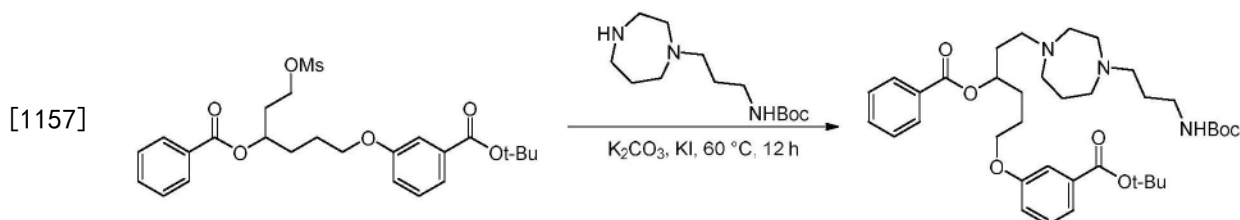
[1152] LCMS (ESI位置离子) m/z: 437.1 (M+Na⁺) + (计算值: 414.2)

[1153] 中间化合物69:



[1155] 在0℃下向中间化合物68 (1.9g, 4.58mmol, 1当量) 和TEA (1.39g, 13.75mmol, 1.91mL, 3当量) 于DCM (20mL) 中的混合物中缓慢添加甲磺酰氯 (1.05g, 9.17mmol, 709.59uL, 2当量)。然后, 将反应混合物在20℃下搅拌2h。将反应混合物倾入NaHCO₃的饱和水溶液 (30mL) 中并且用DCM (3x30mL) 提取。将合并的有机层干燥并且在真空下浓缩, 得到呈黄色油状并且未进一步纯化即使用的粗中间化合物69 (2.2g)。

[1156] 中间化合物70:

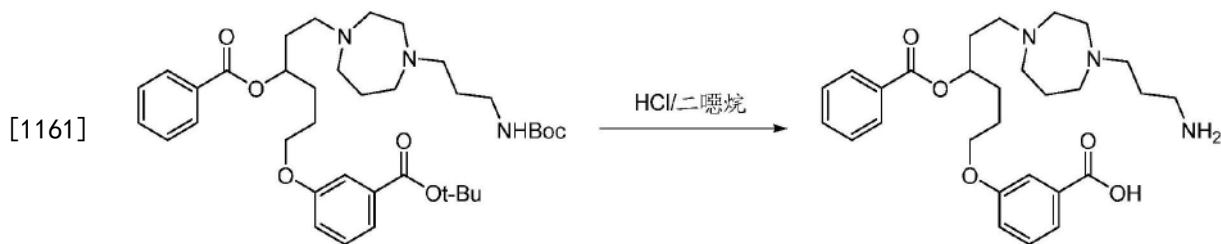


[1158] 向中间化合物69 (250mg, 507.53umol, 1当量) 和中间化合物24 (391.87mg, 1.52mmol, 3当量) 于CH₃CN (5mL) 中的溶液中添加K₂CO₃ (280.58mg, 2.03mmol, 4当量) 和KI (168.50mg, 1.02mmol, 2当量), 然后将混合物在60℃下搅拌12h。将反应混合物倾入水 (50mL) 中并且用EtOAc (2x25mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并且过滤。将滤液在减

压下浓缩。将残余物通过制备型-HPLC纯化(水(0.225%FA)/MeCN,40%至50%),得到呈黄色油状的中间化合物70(134mg,40%产率)。

[1159] LCMS(ESI位置离子) m/z :654.6(M+H)⁺(计算值:653.4)

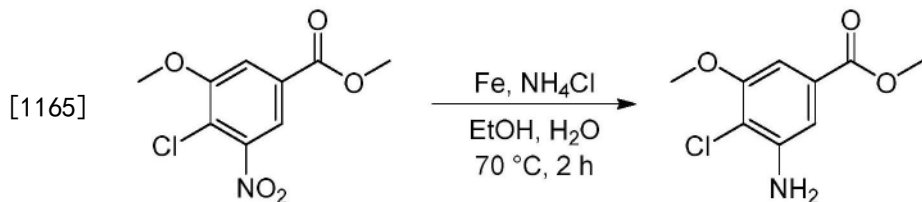
[1160] 中间化合物71:



[1162] 将中间化合物70(134mg,204.94 μ mol,1当量)于HCl/二噁烷(4M,1.54mL,30当量)中的混合物在20℃下搅拌2h。将混合物在真空下浓缩,得到呈黄色油状的粗中间化合物71(82mg,75%产率,HCl)。

[1163] LCMS(ESI位置离子) m/z :498.4(M+H)⁺(计算值:497.3)

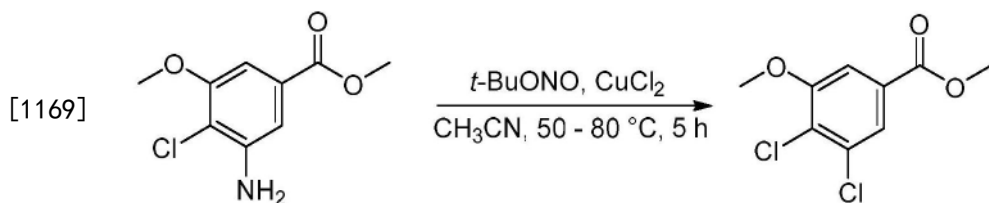
[1164] 中间化合物72:



[1166] 将4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(15g,61.07mmol,1当量)、铁(13.64g,244.28mmol,4当量)以及NH₄Cl(26.13g,488.57mmol,8当量)于EtOH(225mL)和H₂O(75mL)中的溶液在70℃下搅拌2h。在冷却至周围温度之后,将反应混合物过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物用H₂O(300mL)稀释并且用EtOAc(2x200mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并且过滤。将滤液在减压下浓缩,得到呈浅黄色固体状的粗中间化合物72(14.38g)。

[1167] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.11(s,1H),6.86-6.71(m,1H),5.74-5.60(m,2H),3.82(s,6H)。

[1168] 中间化合物73:

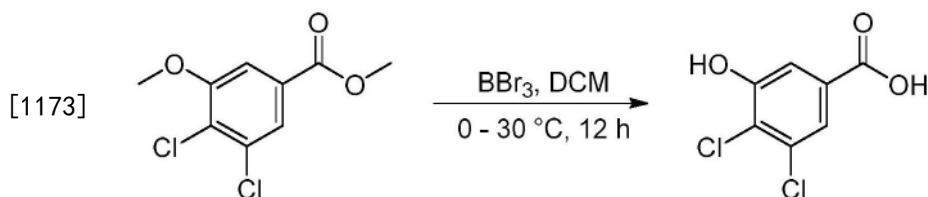


[1170] 将CuCl₂(4.49g,33.39mmol,1.2当量)和亚硝酸叔丁酯(4.30g,41.74mmol,4.96mL,1.5当量)于CH₃CN(60mL)中的悬浮液加热至50℃。在50℃下逐滴添加中间化合物72(6g,27.83mmol,1当量)于CH₃CN(60mL)中的溶液。将以上反应混合物在80℃下搅拌5h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物悬浮于水(300mL)中并且用EtOAc(2x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并且过滤。将滤液在减压下浓缩,得到呈浅黄色固体状的粗中间化合物73(5.38g)。

[1171] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.70(d,J=1.75Hz,1H),7.55(d,J=1.63Hz,1H),3.97

(s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

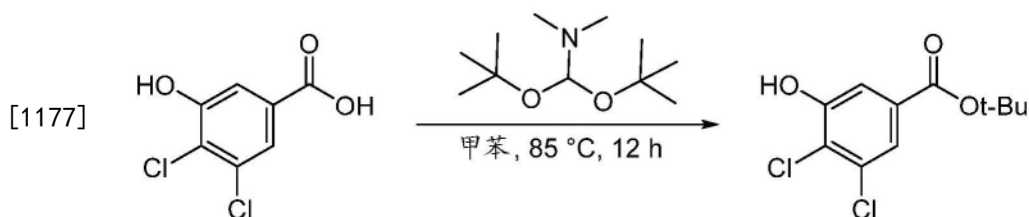
[1172] 中间化合物74:



[1174] 在 0°C 下向中间化合物73 (5.38g, 22.89mmol, 1当量) 于DCM (200mL) 中的溶液中添加三溴化硼 (11.47g, 45.77mmol, 4.41mL, 2当量)。将以上混合物在 30°C 下搅拌12h。将反应混合物滴入 Na_2CO_3 的饱和水溶液 (200mL) 中。形成大量白色沉淀, 通过添加乙酸乙酯 (100mL) 进行溶解。将有机层用饱和 Na_2CO_3 水溶液 (100mL) 洗涤。将合并的水层用乙酸乙酯 (200mL) 洗涤。将有机层弃去。将水层用HCl (12M) 酸化至 $\text{pH}=4$ 并且用乙酸乙酯 (2x150mL) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物用MeOH (40mL) 和 H_2O (10mL) 溶解。向以上反应混合物中添加NaOH (2g, 50mmol, 2.2当量)。将反应混合物在 50°C 下搅拌12h。在冷却至室温之后, 将反应混合物用 H_2O (100mL) 稀释并且用HCl (12M) 酸化至 $\text{pH} 2$ 。将以上混合物用EtOAc (100mL x2) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并且过滤。将滤液在减压下浓缩, 得到呈浅黄色固体状的粗中间化合物74 (4.57g, 96%产率)。

[1175] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.12-12.37 (m, 1H), 11.76-10.96 (m, 1H), 7.51 (s, 2H)。

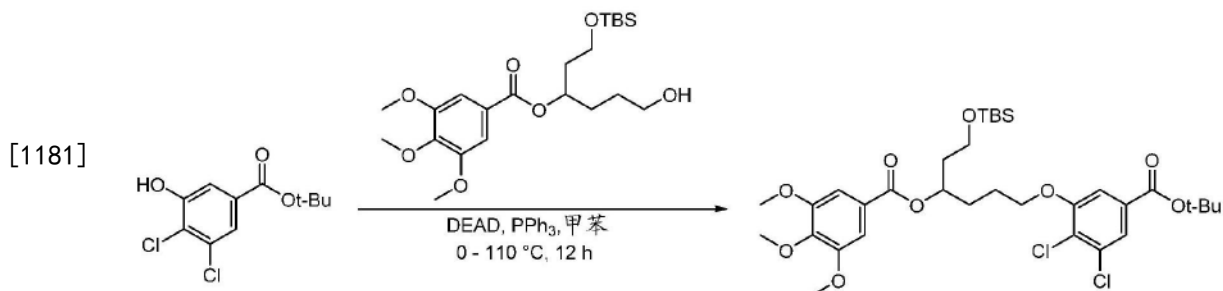
[1176] 中间化合物75:



[1178] 向中间化合物74 (1g, 4.83mmol, 1当量) 于甲苯 (20mL) 中的溶液中添加1,1-二-叔丁氧基-N,N-二甲基甲胺 (3.92g, 19.32mmol, 4.64mL, 4当量)。将以上混合物在 85°C 下搅拌12h。将反应物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化 (石油醚/EtOAc 100/1至25/1) 并且得到呈白色固体状的中间化合物75 (540mg, 42%产率)。

[1179] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.15 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 1.53 (s, 9H)。

[1180] 中间化合物76:

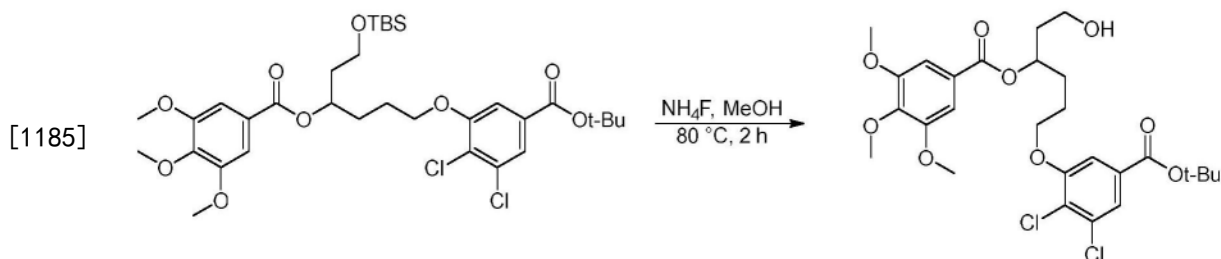


[1182] 在 0°C 下向中间化合物75 (540mg, 2.05mmol, 1当量)、中间化合物5 (908.39mg, 2.05mmol, 1当量) 以及 PPh_3 (968.94mg, 3.69mmol, 1.8当量) 于甲苯 (12mL) 中的溶液中添加

DEAD (536.15mg, 3.08mmol, 559.65uL, 1.5当量)。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化(石油醚/EtOAc 100/1至20/1),得到呈粉色油状的中间化合物76(1.2g, 84%产率)。

[1183] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 (d, $J=1.59\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 5.21-5.28 (m, 1H), 4.19 (br s, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.65-3.70 (m, 2H), 1.96 (br dd, $J=13.57, 5.62\text{Hz}$, 2H), 1.78-1.88 (m, 4H), 1.54 (s, 9H), -0.03 (d, $J=4.52\text{Hz}$, 6H)。

[1184] 中间化合物77:

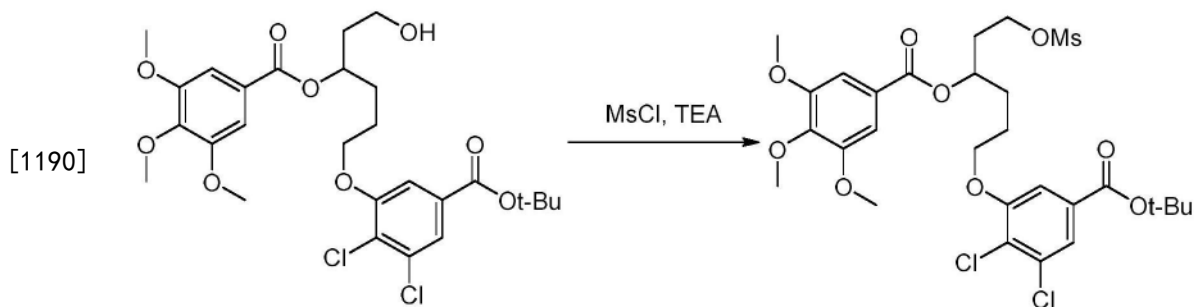


[1186] 向中间化合物76 (500mg, 727.04umol, 1当量) 于MeOH (10mL) 中的溶液中添加 NH_4F (269.27mg, 7.27mmol, 10当量)。将反应混合物在80℃下搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩,得到呈浅粉色油状的粗中间化合物77 (440mg)。

[1187] LCMS (ESI位置离子) m/z : 573.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (计算值: 572.1)

[1188] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 (d, $J=1.63\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=1.63\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.16 (m, 2H), 5.27-5.20 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.91-1.79 (m, 6H), 1.54 (s, 9H)。

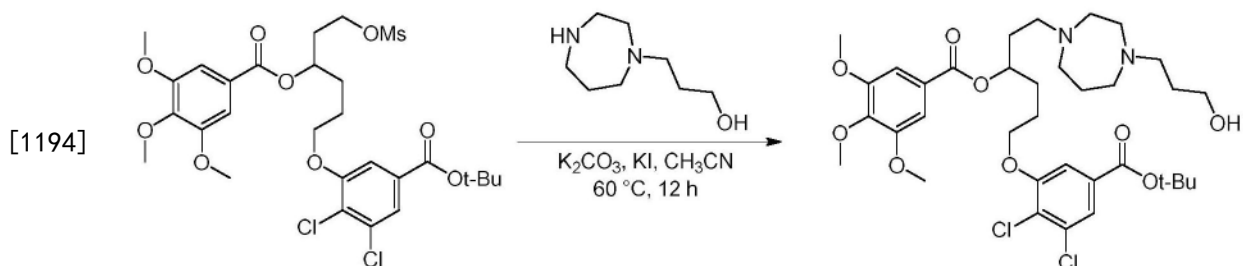
[1189] 中间化合物78:



[1191] 在0℃下向中间化合物77 (1g, 1.74mmol, 1当量) 和TEA (529.36mg, 5.23mmol, 728.15uL, 3当量) 于DCM (10mL) 中的溶液中缓慢添加甲磺酰氯 (399.51mg, 3.49mmol, 269.94uL, 2当量),然后将反应混合物在20℃下搅拌2h。在0℃下将反应混合物倾入 NaHCO_3 的饱和水溶液 (10mL) 中并且用DCM (3x20mL) 萃取。将合并的有机层干燥并且在真空下浓缩,得到呈棕色油状并且未进一步纯化即使用的粗中间化合物78 (1.1g, 96%产率)。

[1192] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 - d) δ = 7.65 (d, $J=1.63\text{Hz}$, 1H) 7.41 (d, $J=1.63\text{Hz}$, 1H) 7.28 (s, 2H) 5.35-5.45 (m, 1H) 4.27-4.41 (m, 2H) 4.09-4.13 (m, 2H) 3.92 (s, 9H) 3.15 (s, 1H) 2.99 (s, 3H) 2.22 (q, $J=6.30\text{Hz}$, 2H) 1.92-2.03 (m, 4H) 1.59 (s, 9H)

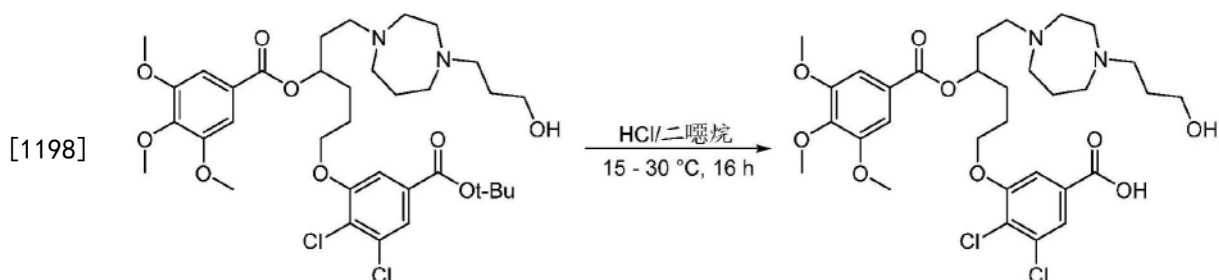
[1193] 中间化合物79:



[1195] 向中间化合物78(500mg, 767.40 μmol , 1当量)于 CH_3CN (10mL)中的悬浮液中添加3-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙-1-醇(182.15mg, 1.15mmol, 1.5当量)、 K_2CO_3 (318.18mg, 2.30mmol, 3当量)以及KI(254.78mg, 1.53mmol, 2当量)。将反应混合物在 60°C 下搅拌12h。将反应物过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型-HPLC纯化(柱子: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm ; 流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; B%: 38%-68%, 9min), 得到呈棕色油状的中间化合物79(470mg, 84%产率)。

[1196] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.56-7.54 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 5.19 (br d, $J=5.00\text{Hz}$, 1H), 4.12-4.18 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 2.84-2.78 (m, 4H), 2.72-2.65 (m, 6H), 2.57 (br t, $J=7.07\text{Hz}$, 3H), 2.30 (s, 2H), 1.99-1.79 (m, 7H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.54 (s, 9H)。

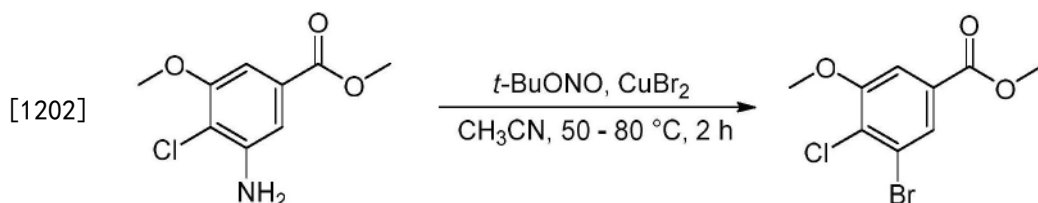
[1197] 中间化合物80:



[1199] 将中间化合物79(470mg, 658.55 μmol , 1当量)于HCl/二噁烷(10mL)中的溶液在 30°C 下搅拌12h。将混合物在减压下浓缩, 得到呈黄色固体状的粗中间化合物80(350mg, 81%产率)。

[1200] LCMS (ESI位置离子) m/z : 657.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (计算值: 656.2)

[1201] 中间化合物81:

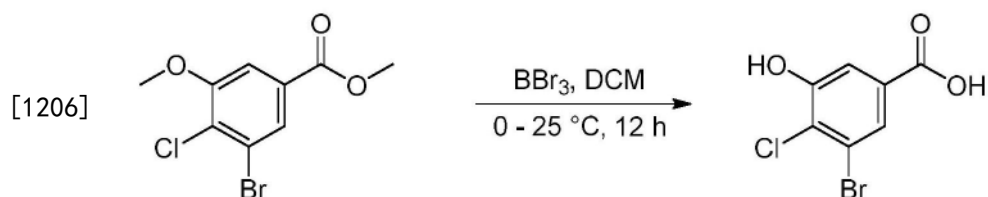


[1203] 将 CuBr_2 (4.41g, 19.76mmol, 925.04 μL , 1.2当量)和亚硝酸叔丁酯(2.55g, 24.69mmol, 2.94mL, 1.5当量)于 CH_3CN (35mL)中的悬浮液升温至 50°C 。在 50°C 下逐滴添加中间化合物72(3.55g, 16.46mmol, 1当量)于 CH_3CN (35mL)中的溶液。将反应混合物在 80°C 下搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用 H_2O (300mL)溶解并且用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层用 H_2O (2x100mL)洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化(石油醚/EtOAc 100/1至50/1), 得到呈浅黄色固体状的

中间化合物81 (2.64g, 57%产率)。

[1204] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (d, $J=1.75\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=1.88\text{Hz}$, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)。

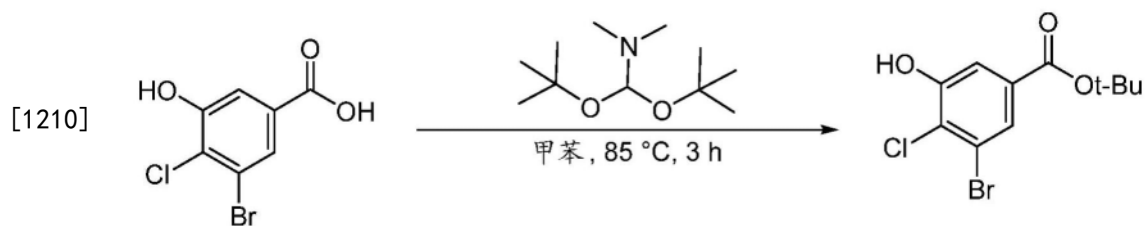
[1205] 中间化合物82:



[1207] 在0℃下向中间化合物81 (2.64g, 9.44mmol, 1当量) 于DCM (100mL) 中的溶液中添加三溴化硼 (4.73g, 18.89mmol, 1.82mL, 2当量)。将混合物在25℃下搅拌12h。将反应混合物倾入Na₂CO₃的饱和水溶液 (200mL) 中。形成大量白色沉淀, 通过添加EtOAc (100mL) 进行溶解。将有机层用Na₂CO₃的饱和水溶液 (100mL) 洗涤。将合并的水层用EtOAc (200mL) 萃取。将水层用盐酸盐 (12M) 酸化至pH=3并且用EtOAc (2x150mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 得到呈浅黄色固体状的粗中间化合物82 (5.38g)。

[1208] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (d, $J=1.75\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=1.63\text{Hz}$, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

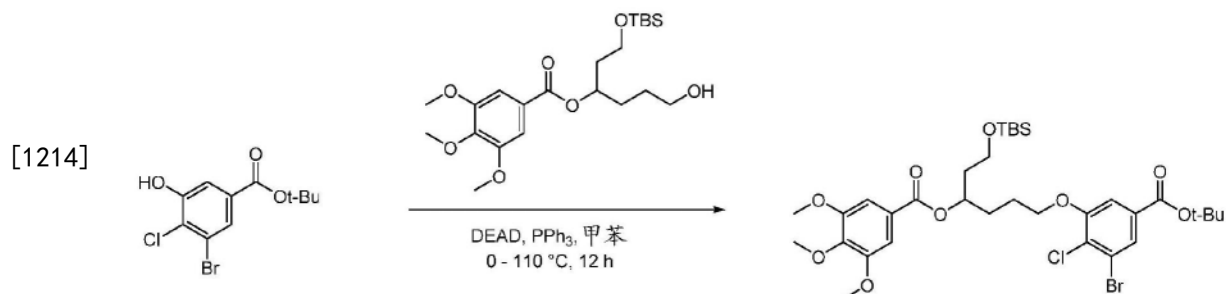
[1209] 中间化合物83:



[1211] 向中间化合物82 (500mg, 1.99mmol, 1当量) 于甲苯 (10mL) 中的溶液中添加1,1-二叔丁氧基-N,N-二甲基甲胺 (808.56mg, 3.98mmol, 953.49uL, 2当量)。将混合物在85℃下搅拌3h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱 (石油醚/EtOAc 100/1至20/1) 纯化, 得到呈白色固体状的中间化合物83 (170mg, 28%产率)。

[1212] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1H), 7.60 (d, $J=1.88\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=1.88\text{Hz}$, 1H), 1.53 (s, 9H)。

[1213] 中间化合物84:

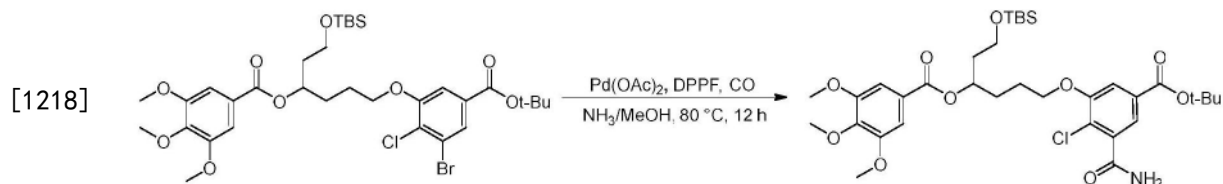


[1215] 在0℃下向中间化合物83 (210mg, 682.78umol, 1当量)、中间化合物5 (302.21mg, 682.78umol, 1当量) 以及三苯基膦 (322.35mg, 1.23mmol, 1.8当量) 于甲苯 (4mL) 中的溶液中添加DEAD (178.36mg, 1.02mmol, 186.18uL, 1.5当量)。将反应混合物在110℃下搅拌12h。将

反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型-TLC纯化(石油醚/EtOAc=5/1),得到呈无色油状的中间化合物84(390mg,73%产率)。

[1216] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 (d, $J=1.63\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=1.50\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 5.24 (br d, $J=3.38\text{Hz}$, 1H), 4.15-4.21 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.64-3.70 (m, 2H), 1.90-2.02 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 4H), 1.54 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), -0.03 (d, $J=4.63\text{Hz}$, 6H)

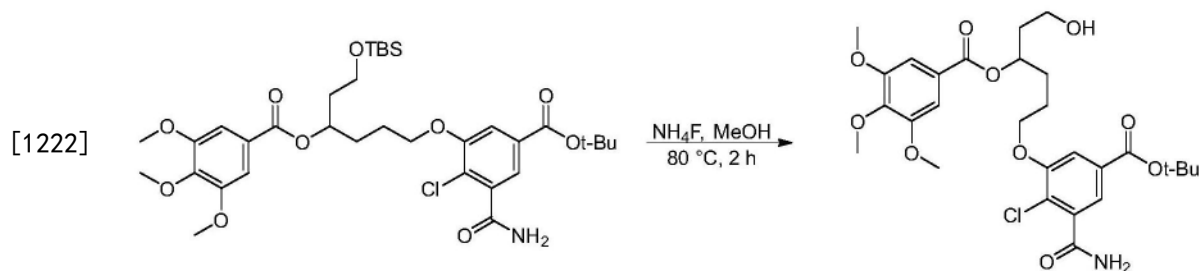
[1217] 中间化合物85:



[1219] 在C0 (50psi) 气氛下将中间化合物84 (70mg, 95.61 μmol , 1当量)、Pd (OAc) $_2$ (2.15mg, 9.56 μmol , 0.1当量)、DPPF (10.60mg, 19.12 μmol , 0.2当量) 于NH $_3$ /MeOH (7M, 10mL) 中的悬浮液在80 $^\circ\text{C}$ 下搅拌12h。将反应混合物过滤并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型-TLC纯化(石油醚/EtOAc=1/1),得到呈白色固体状的中间化合物85 (20mg, 30%产率)。

[1220] LCMS (ESI位置离子) m/z : 696.2 (M+H) $^+$ (计算值: 695.3)

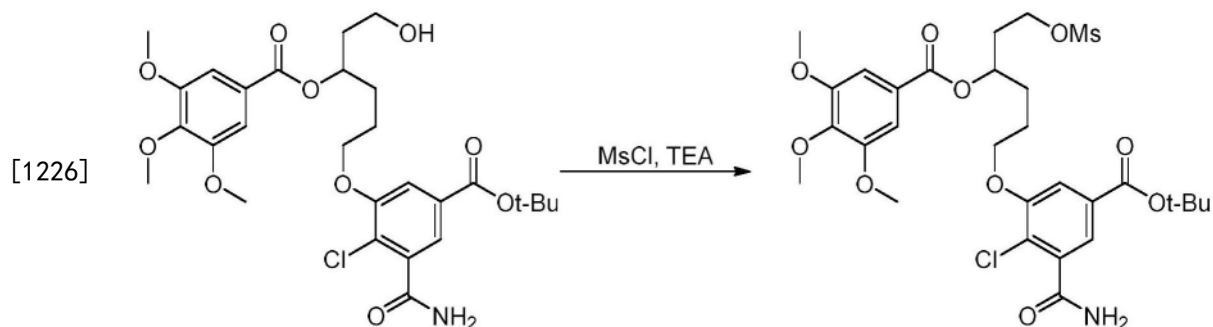
[1221] 中间化合物86:



[1223] 向中间化合物85 (40mg, 57.45 μmol , 1当量) 于MeOH (3mL) 中的溶液中添加NH $_4$ F (21.28mg, 574.47 μmol , 10当量)。将反应混合物在80 $^\circ\text{C}$ 下搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物悬浮于EtOAc (30mL) 中并且在15 $^\circ\text{C}$ 下搅拌0.5h。将悬浮液过滤并且将滤液在减压下浓缩,得到呈无色油状的粗中间化合物86 (38mg)。

[1224] LCMS (ESI位置离子) m/z : 582.1 (M+H) $^+$ (计算值: 581.2)

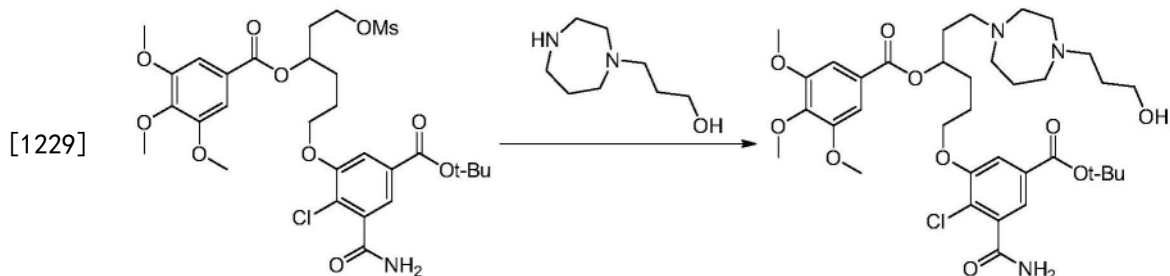
[1225] 中间化合物87:



[1227] 在0 $^\circ\text{C}$ 下向中间化合物86 (38mg, 65.29 μmol , 1当量) 和TEA (13.21mg, 130.58 μmol ,

18.17uL, 2当量)于DCM(3mL)中的混合物中添加甲磺酰氯(15mg, 130.95umol, 10.14uL, 2.01当量)。将混合物在25℃下搅拌2h。将混合物倾入水(20mL)中并且用DCM(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x30mL)洗涤, 经Na2SO4干燥, 过滤并且在真空下浓缩, 得到呈无色油状的粗中间化合物87(45mg)。

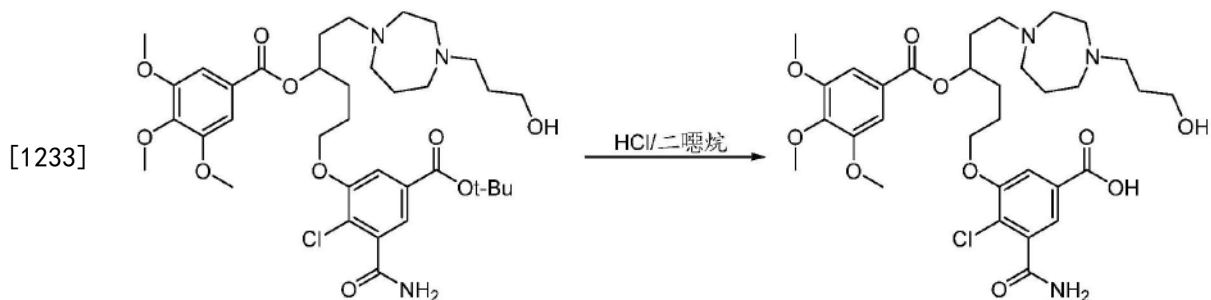
[1228] 中间化合物88:



[1230] 将中间化合物87(45mg, 68.17umol, 1当量)、3-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙-1-醇(16.18mg, 102.25umol, 1.5当量)、K2CO3(28.26mg, 204.51umol, 3当量)以及KI(22.63mg, 136.34umol, 2当量)于MeCN(4mL)中的混合物在60℃下搅拌16h。将混合物过滤并且用MeCN(5x10mL)洗涤。将合并的滤液在真空下浓缩。将残余物通过反相色谱纯化(柱子:球形C18 20-35mm 100A 80g;流动相:[水(0.5%FA)-ACN];B%:25%-34%, 15min), 得到呈无色油状的中间化合物88(31mg, 62%产率)。

[1231] LCMS(ESI位置离子)m/z: 722.2(M+H)⁺(计算值: 721.3)

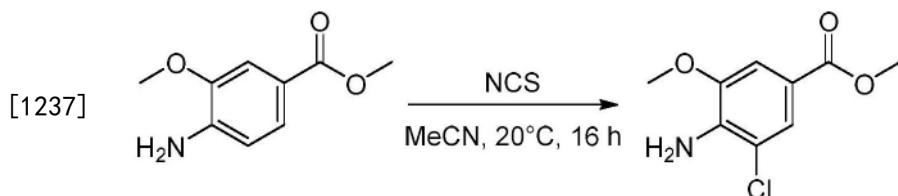
[1232] 中间化合物89:



[1234] 将中间化合物88(31mg, 42.49umol, 99%纯度, 1当量)于HCl/二噁烷(4M, 531.14uL, 50当量)和DCM(0.5mL)中的混合物在30℃下搅拌12h。将混合物在真空下浓缩, 得到呈黄色油状的粗中间化合物89(33mg)。

[1235] LCMS(ESI位置离子)m/z: 666.1(M+H)⁺(计算值: 665.3)

[1236] 中间化合物90:

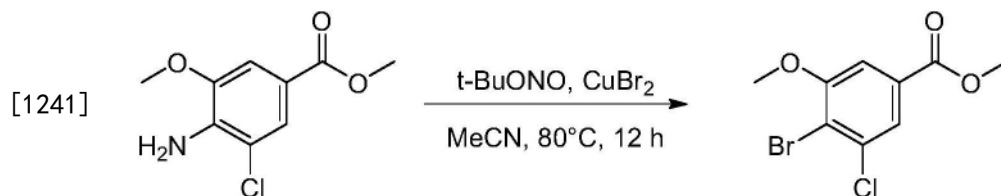


[1238] 向4-氨基-3-甲氧基苯甲酸甲酯(20g, 110.38mmol, 1当量)于CH3CN(200mL)中的溶液中添加N-氯琥珀酰亚胺(16.21g, 121.42mmol, 1.1当量), 然后将混合物在20℃下搅拌12h。将反应混合物用水(800mL)稀释并且用EtOAc(3x500mL)萃取。将合并的有机层用盐水

(3x400mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱纯化(SiO₂, 石油醚/EtOAc=100/1至5/1), 得到呈灰白色固体状的中间化合物90(18g, 76%产率)。

[1239] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ7.67 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.6Hz, 1H), 4.73-4.32 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)

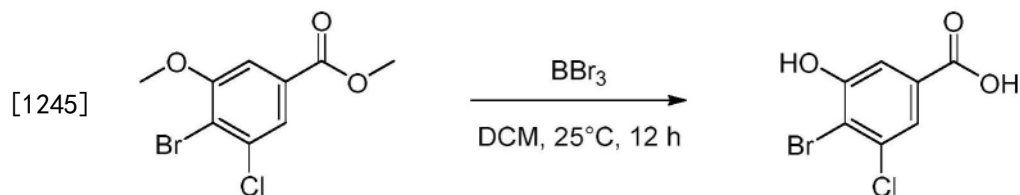
[1240] 中间化合物91:



[1242] 在50℃下向亚硝酸叔丁酯(11.48g, 111.30mmol, 13.24mL, 1.5当量)和CuBr₂(19.89g, 89.04mmol, 4.17mL, 1.2当量)于CH₃CN(160mL)中的溶液中缓慢添加含中间化合物90(16g, 74.20mmol, 1当量)的CH₃CN(50mL), 然后将混合物在80℃下搅拌12h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用EtOAc(1000mL)稀释并且用水(3x600mL)洗涤。将合并的有机层用盐水(3x500mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱纯化(SiO₂, 石油醚/EtOAc=100/1至5/1), 得到呈白色固体状的中间化合物91(16g, 77%产率)。

[1243] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ7.76 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.44 (d, J=1.7Hz, 1H), 3.96 (d, J=13.1Hz, 6H)

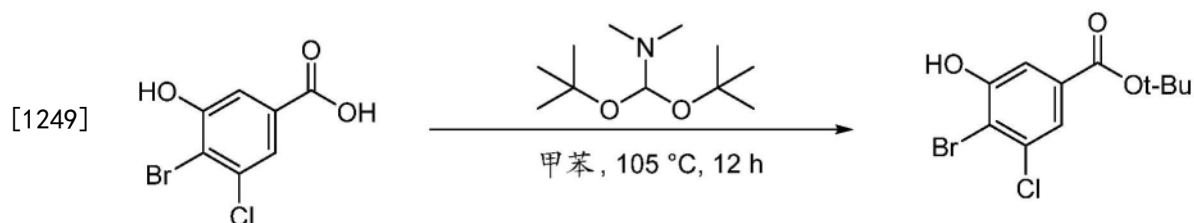
[1244] 中间化合物92:



[1246] 在0℃下向中间化合物91(6g, 21.47mmol, 1当量)于DCM(110mL)中的溶液中添加三溴化硼(21.51g, 85.86mmol, 8.27mL, 4当量), 然后将混合物在25℃下搅拌12h。通过添加至水(600mL)中将反应混合物中止反应, 然后用DCM(500mL)稀释并且用水(3x400mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x400mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。在25℃下将残余物用水(500mL)湿磨30min, 得到呈灰白色固体状的中间化合物92(5g)。

[1247] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.70-10.71 (m, 1H), 7.54-7.42 (m, 2H)

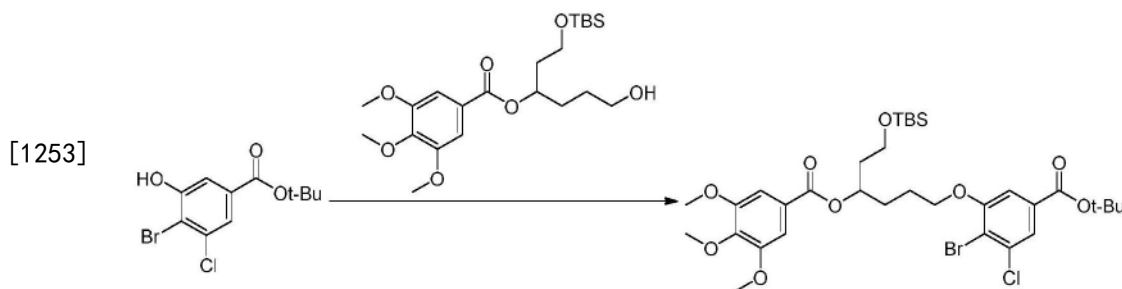
[1248] 中间化合物93:



[1250] 向中间化合物92(0.75g, 2.98mmol, 1当量)于甲苯(20mL)中的溶液中添加1,1-二叔丁氧基-N,N-二甲基甲胺(2.43g, 11.93mmol, 2.86mL, 4当量), 然后将混合物在105℃下搅拌12h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱纯化(SiO₂, 石油醚/EtOAc=100/1至5/1), 得到呈白色固体状的中间化合物93(0.3g, 33%产率)。

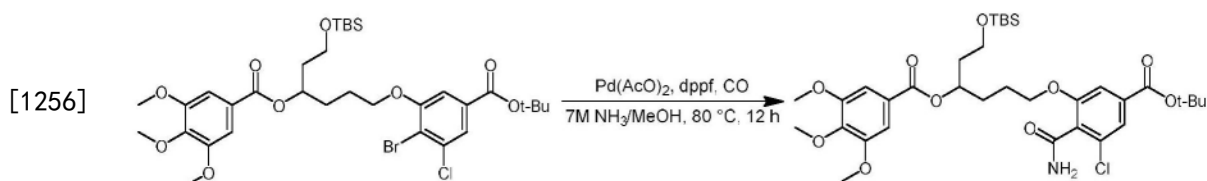
[1251] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ 7.65 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 5.79 (s, 1H), 1.59 (s, 9H)

[1252] 中间化合物94:



[1254] 向中间化合物5 (1.3g, 2.94mmol, 1当量) 和中间化合物93 (903.35mg, 2.94mmol, 1当量) 于甲苯 (13mL) 中的溶液中添加三苯基膦 (1.39g, 5.29mmol, 1.8当量), 然后在 0°C 下添加 DEAD (767.26mg, 4.41mmol, 800.90uL, 1.5当量)。将混合物在 $0-110^\circ\text{C}$ 下搅拌 12h。将反应混合物用 EtOAc (800mL) 稀释并且用水 (3x500mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (3x400mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱纯化 (SiO_2 , 石油醚/EtOAc = 100/1 至 10/1), 得到呈无色油状的中间化合物94 (1.5g, 70% 产率)。

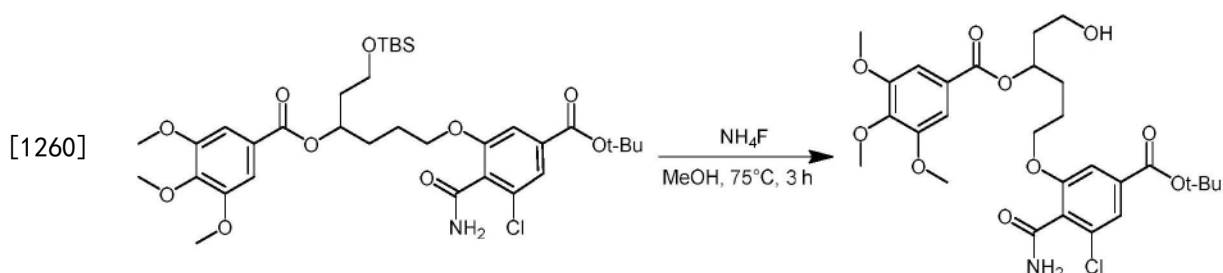
[1255] 中间化合物95:



[1257] 在 CO (50psi) 气氛下将中间化合物94 (1.5g, 2.05mmol, 1当量) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (46.00mg, 204.87umol, 0.1当量)、DPPF (227.15mg, 409.74umol, 0.2当量) 于 NH_3 (7M, 80mL, 273.34当量) (MeOH) 中的悬浮液在 80°C 下搅拌 72h。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱纯化 (SiO_2 , 石油醚/EtOAc = 10/1 至 3/1), 得到呈无色油状的中间化合物95 (350mg, 24% 产率)。

[1258] LCMS (ESI 位置离子) m/z : 696.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (计算值: 695.3)

[1259] 中间化合物96:

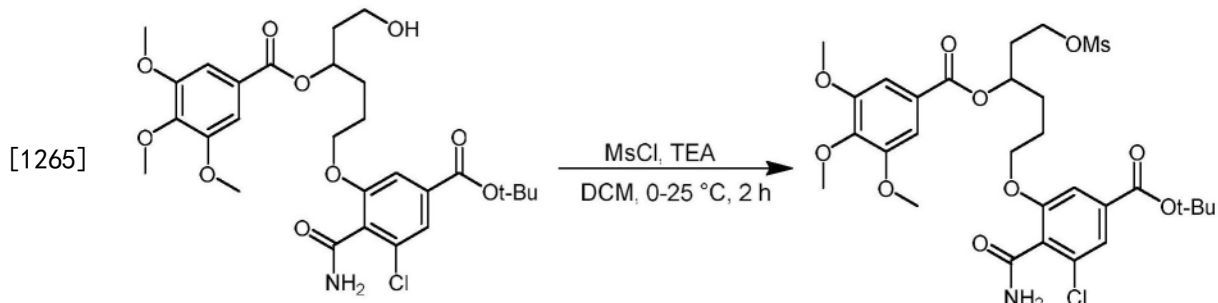


[1261] 向中间化合物95 (300mg, 430.85umol, 1当量) 于 MeOH (5mL) 中的溶液中添加 NH_4F (319.15mg, 8.62mmol, 20当量)。将混合物在 75°C 下搅拌 3h。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 纯化 (柱子: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; 流动相: [水 (0.1% TFA) - ACN]; B%: 52% - 72%, 7min), 得到呈无色油状的中间化合物96 (250mg)。

[1262] LCMS (ESI位置离子) m/z : 582.2 (M+H)⁺ (计算值: 581.2)

[1263] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 7.52 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.50 (br s, 1H), 6.24 (br s, 1H), 5.36 (br d, $J=3.4$ Hz, 1H), 4.20-4.02 (m, 3H), 3.89 (s, 8H), 3.75-3.50 (m, 2H), 1.99-1.72 (m, 6H), 1.57 (s, 9H)

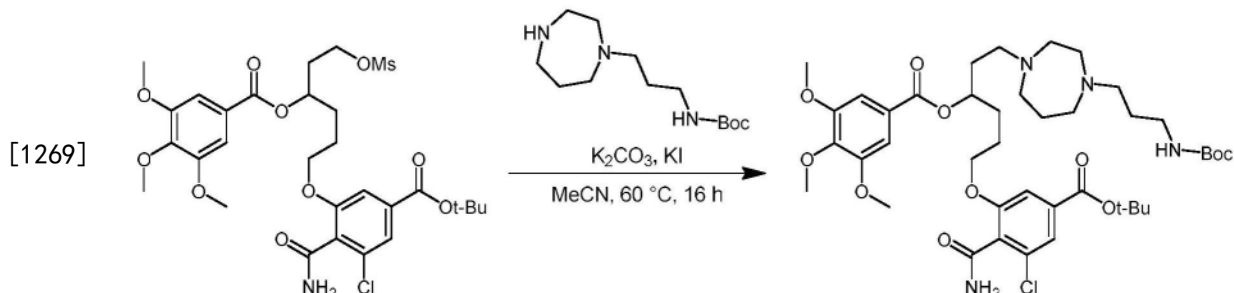
[1264] 中间化合物97:



[1266] 在0℃下向中间化合物96 (120mg, 206.17 μ mol, 1当量) 和Et₃N (52.16mg, 515.43 μ mol, 71.74 μ L, 2.5当量) 于DCM (3mL) 中的溶液中逐滴添加甲磺酰氯 (0.25g, 2.18mmol, 168.92 μ L, 10.59当量)。将混合物在0℃下搅拌2h。将混合物用冰-水 (30mL) 缓慢中止反应, 然后用DCM (3x20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (3x20mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且在真空中浓缩, 得到呈黄色油状的粗中间化合物97 (120mg)。

[1267] LCMS (ESI位置离子) m/z : 660.1 (M+H)⁺ (计算值: 659.2)

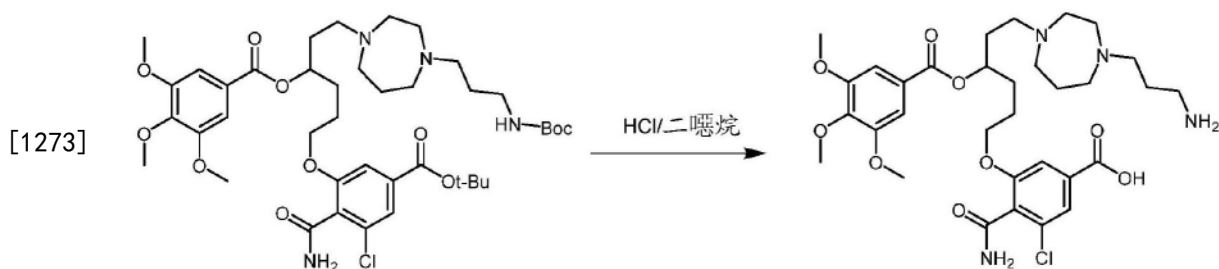
[1268] 中间化合物98:



[1270] 向中间化合物97 (120mg, 181.78 μ mol, 1当量) 于CH₃CN (3mL) 中的溶液中添加中间化合物24 (56.14mg, 218.14 μ mol, 1.2当量)、K₂CO₃ (125.62mg, 908.91 μ mol, 5当量) 以及KI (30.18mg, 181.78 μ mol, 1当量)。将混合物在60℃下搅拌12h。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化 (柱子: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 流动相: [水 (0.225%FA) -ACN]; B%: 18%-48%, 7min), 得到呈灰白色固体状的中间化合物98 (50mg)。

[1271] LCMS (ESI位置离子) m/z : 821.3 (M+H)⁺ (计算值: 820.4)

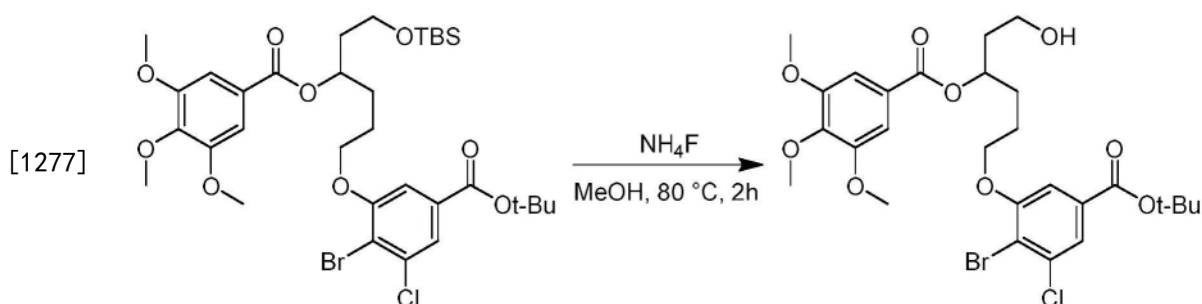
[1272] 中间化合物99:



[1274] 向中间化合物98 (30mg, 36.52 μ mol, 1当量) 于HCl/二噁烷 (4M, 1mL, 109.52当量) 中的溶液中将混合物在20℃下搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化 (柱子: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 流动相: [水 (0.225%FA) - ACN]; B%: 1%-30%, 8min), 得到呈无色油状的中间化合物99 (30mg)。

[1275] LCMS (ESI位置离子) m/z: 665.2 (M+H)⁺ (计算值: 664.3)

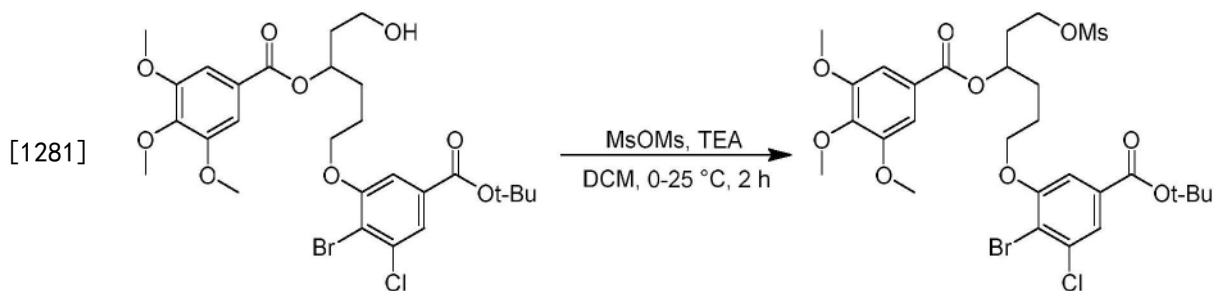
[1276] 中间化合物100:



[1278] 向中间化合物94 (1.2g, 1.64mmol, 1当量) 于MeOH (15mL) 中的溶液中添加 NH_4F (1.21g, 32.78mmol, 20当量)。将混合物在75℃下搅拌12h。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱纯化 (SiO_2 , 石油醚/EtOAc = 10/1至1/1), 得到呈无色油状的中间化合物100 (0.5g)。

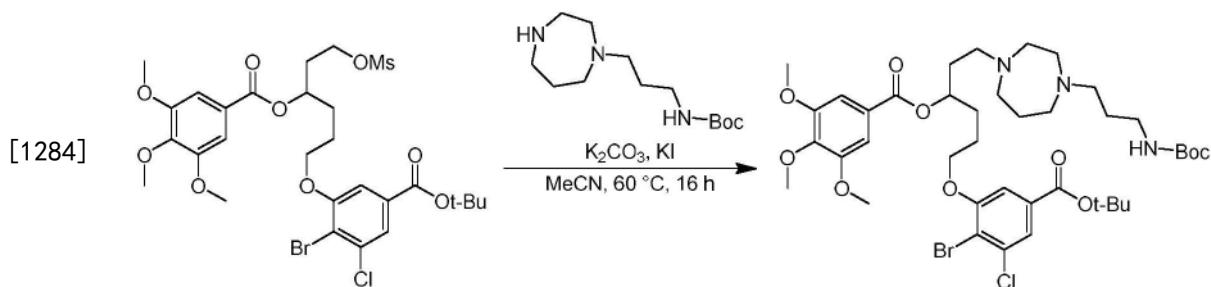
[1279] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.1Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 5.39 (br d, J = 5.3Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.90 (s, 9H), 3.71 (br d, J = 5.6Hz, 2H), 2.51 (br s, 1H), 2.03-1.82 (m, 6H), 1.58 (s, 9H)

[1280] 中间化合物101:



[1282] 在0℃下向中间化合物100 (360mg, 582.61 μ mol, 1当量) 和TEA (235.82mg, 2.33mmol, 324.37 μ L, 4当量) 于DCM (10mL) 中的溶液中逐滴添加甲磺酸酐 (304.46mg, 1.75mmol, 3当量)。将混合物在0℃下搅拌2h。将混合物用冰-水 (200mL) 缓慢中止反应, 然后用DCM (3x100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (3x150mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在真空中浓缩, 得到呈黄色油状并且未进一步纯化即使用的粗中间化合物101 (400mg)。

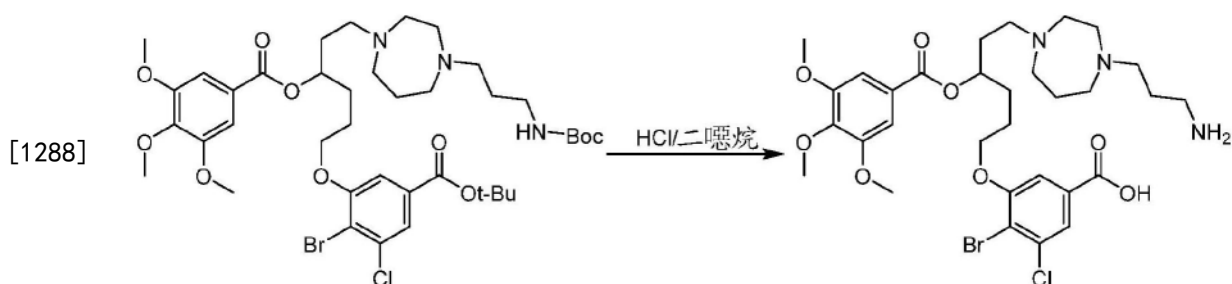
[1283] 中间化合物102:



[1285] 向中间化合物101 (360mg, 517.24 μ mol, 1当量) 于CH₃CN (6mL) 中的溶液中添加中间化合物24 (159.75mg, 620.69 μ mol, 1.2当量)、K₂CO₃ (357.44mg, 2.59mmol, 5当量) 以及KI (85.86mg, 517.24 μ mol, 1当量)。将混合物在60℃下搅拌12h。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱子: Phenomenex luna C18 150*40mm*15 μ m; 流动相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 25% - 55%, 10min), 得到呈无色油状的中间化合物102 (400mg, 80% 产率)。

[1286] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 7.65 (br d, J=1.8Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H), 5.31 (br s, 1H), 4.12 (br s, 2H), 3.92 (s, 9H), 3.19 (br s, 2H), 3.01 (br s, 4H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.83 (br d, J=7.1Hz, 4H), 2.79-2.64 (m, 4H), 2.07-1.77 (m, 10H), 1.59 (s, 9H), 1.43 (s, 9H)

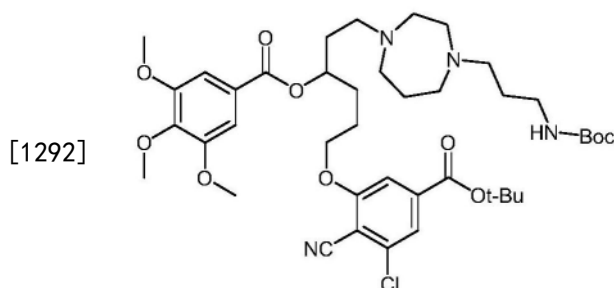
[1287] 中间化合物103:



[1289] 向中间化合物102 (300mg, 349.95 μ mol, 1当量) 于HCl/二噁烷 (4M, 12.27mL, 140.21当量) 中的溶液中将混合物在20℃下搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m; 流动相: [水 (0.05% 氢氧化氨 v/v) - ACN]; B%: 21% - 51%, 8min), 得到呈白色固体状的中间化合物103 (52mg, 52% 产率)。

[1290] ¹H NMR: (400MHz, MeOD) δ 7.66 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 5.30 (br d, J=3.7Hz, 1H), 4.21 (br s, 2H), 3.92-3.79 (m, 9H), 3.13 (br d, J=1.3Hz, 4H), 3.07-2.70 (m, 10H), 2.17-1.81 (m, 10H)

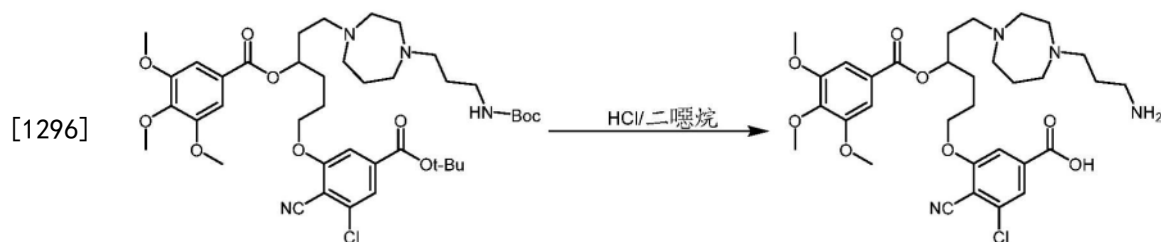
[1291] 中间化合物104:



[1293] 在中间化合物98的制备中已分离作为副化合物的中间物104。

[1294] LCMS (ESI位置离子) m/z : 803.5 (M+H)⁺ (计算值: 802.4)

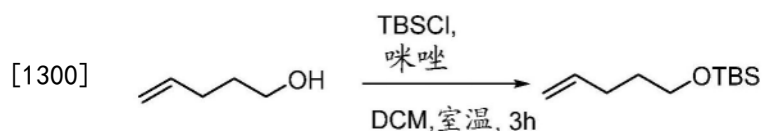
[1295] 中间化合物105:



[1297] 将中间化合物104 (50mg, 62.24 μ mol, 1当量) 于HCl/二噁烷 (4M, 1.70mL, 109.52当量) 中的混合物在20℃下搅拌0.5h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m; 流动相: [水 (0.05% 氢氧化氨 v/v) - ACN]; B%: 16%-46%, 8min), 得到呈白色固体状的中间化合物105 (18mg, 45% 产率)。

[1298] LCMS (ESI位置离子) m/z : 647.3 (M+H)⁺ (计算值: 646.3)

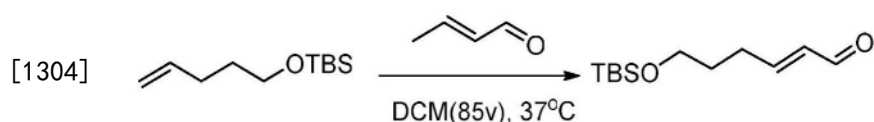
[1299] 中间化合物106:



[1301] 在0℃下向4-亚戊-1-醇 (100g, 1161mmol, 1.0当量) 和咪唑 (118.6g, 1741mmol, 1.5当量) 于DCM (800mL) 中的搅拌溶液按份添加叔丁基二甲基硅基氯化物 (192.5g, 1277mmol, 1.1当量)。在氮气气氛下在室温下将所得混合物搅拌3h。将所得混合物用0.5M HCl水溶液 (3x500mL) 洗涤。将有机层在减压下浓缩, 得到呈无色油状的中间化合物106 (190g, 82% 产率)。

[1302] LC-MS (ES⁺) m/z : 201 (M+H)⁺ (计算值: 200.1)

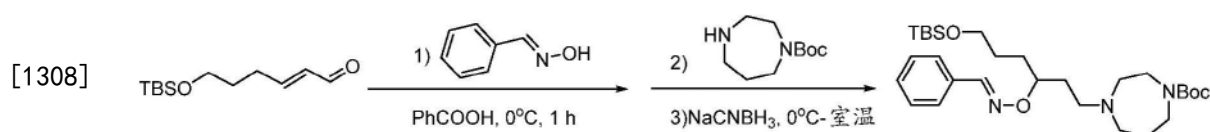
[1303] 中间化合物107:



[1305] 将中间化合物106 (95g, 474mmol, 1.0当量)、格拉布第2代催化剂 (Grubbs 2nd generation catalyst) (20.1g, 23.7mmol, 0.05当量)、巴豆醛 (56.5g, 806mmol, 1.7当量) 于DCM (8075mL) 中的溶液在37℃下搅拌过夜。然后使混合物冷却至室温并且在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱纯化 (SiO₂, EtOAc/石油醚=1/100至1/10), 得到呈黄色油状的中间化合物107 (70g, 65% 产率)。

[1306] LC-MS (ES⁺) m/z : 229 (M+H)⁺ (计算值: 228.1)

[1307] 中间化合物108:

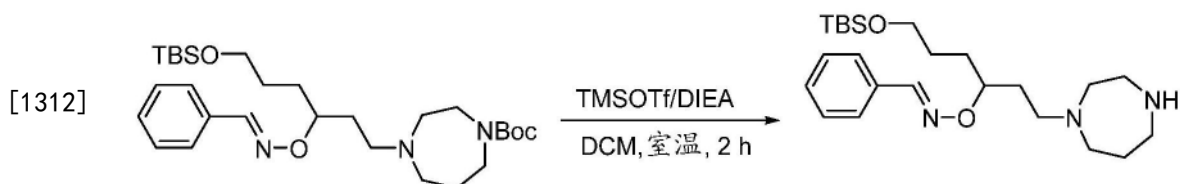


[1309] 在0℃下向 (2S)-2-[双[3,5-双(三氟甲基)苯基][(三甲基硅基)氧基]甲基]吡咯烷 (261mg, 0.43mmol, 0.1当量) 和苯甲酸 (54mg, 0.43mmol, 0.1当量) 于甲苯 (2.2mL) 中的搅

拌溶液依次添加中间化合物107 (1.0g, 4.4mmol, 1.0当量) 和E-苯甲醛肟 (1.6g, 13.1mmol, 3.0当量), 并且将溶液在0℃下搅拌4h。将反应混合物用DCM (15mL) 稀释, 随后添加1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (1.4g, 7.0mmol, 1.6当量) 并且将反应混合物在室温下再搅拌1h。添加硼氢化钠 (324mg, 8.8mmol, 2.0当量) 并且将反应混合物在室温下再搅拌1h。将反应混合物用NH₄Cl的饱和水溶液稀释并且用DCM (3x20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并且在减压下蒸发。将粗油状物通过制备型HPLC纯化 (柱子 (C18-I, 20-40μm); 流动相 (MeOH/H₂O=40%至100%:6min;100%:5min); 检测器 (254和220nm)), 得到呈无色油状的中间化合物108 (650mg, 28%产率)。注: 化合物已确定为外消旋的。

[1310] LC-MS (ES+) m/z: 534 (M+H)⁺ (计算值: 533.4)

[1311] 中间化合物109:

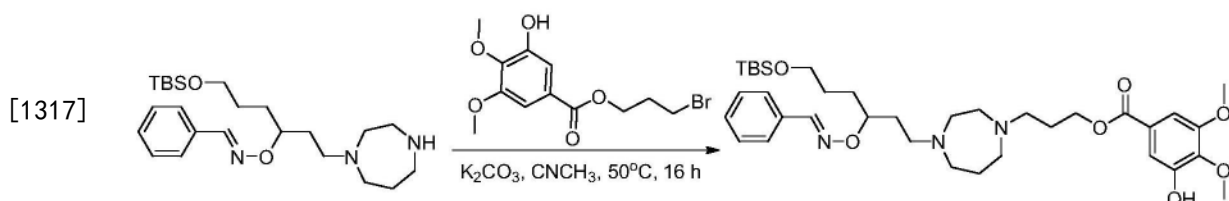


[1313] 在0℃下向中间化合物108 (5.6g, 10.5mmol, 1.0当量) 和DIEA (5.4g, 42mmol, 4.0当量) 于DCM (100mL) 中的溶液中添加三氟甲烷磺酸三甲基硅酯 (7.0g, 31.5mmol, 3.0当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h, 然后通过添加20mL的水中止反应。将有机相用20mL的水和盐水 (2x30mL) 洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化 (柱子 (C18-I, 20-40μm); 流动相 (MeOH/H₂O=20%至100%:7min;100%:3min); 检测器 (254和220nm)), 得到呈浅棕色油状的中间化合物9 (4g, 75%产率)。

[1314] LC-MS (ES+) m/z: 434 (M+H)⁺ (计算值: 433.3)

[1315] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.21 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.30-4.26 (m, 2H), 3.84-3.74 (m, 6H), 2.80-2.71 (m, 4H), 2.65-2.57 (m, 6H), 1.84-1.60 (m, 4H), 0.99 (s, 9H), 0.16 (s, 6H)。

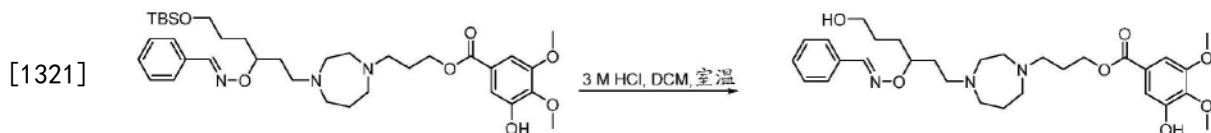
[1316] 中间化合物110:



[1318] 将中间化合物109 (3.4g, 7.8mmol, 1.0当量)、中间化合物13 (2.6g, 8.2mmol, 1.05当量)、K₂CO₃ (1.2g, 8.6mmol, 1.1当量) 于CH₃CN (53mL) 中的溶液在50℃下搅拌16h。然后, 将反应混合物倾入150mL的水/冰中。将所得溶液用EtOAc (3x100mL) 萃取, 将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化 (柱子 (C18-I, 20-40μm); 流动相 (MeOH/H₂O=40%至100%:7min;100%:5min); 检测器 (254和220nm)), 得到呈浅棕色油状的中间化合物110 (4.1g, 78%产率)。

[1319] LC-MS (ES+) m/z: 672 (M+H)⁺ (计算值: 671.4)

[1320] 中间化合物111:

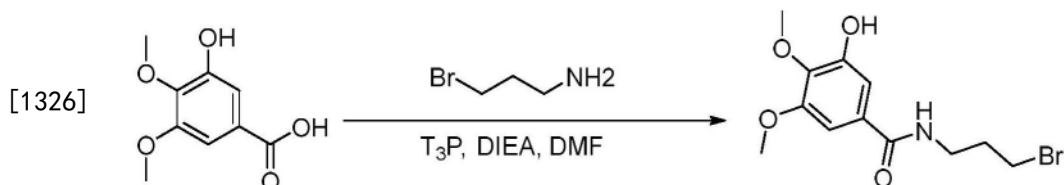


[1322] 在室温下向中间化合物110 (4.1g, 6.1mmol, 1.0当量) 于DCM (50mL) 中的溶液中添加3M HCl (120mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h, 此后将DCM层弃去。用NaHCO₃的饱和溶液将水层的pH值调节至pH 7-8。将所得溶液用DCM (3x100mL) 萃取, 将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化 (柱子 (C18-I, 20-40μm); 流动相 (MeOH/H₂O = 20%至95%: 8min); 检测器 (254和220nm)), 得到呈无色油状的中间化合物111 (2.7g, 79%产率)。

[1323] LC-MS (ES+) m/z: 558 (M+H)⁺ (计算值: 557.3)

[1324] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 4.49-4.31 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.78-3.69 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 12H), 1.93-1.88 (m, 6H), 1.74-1.71 (m, 4H)。

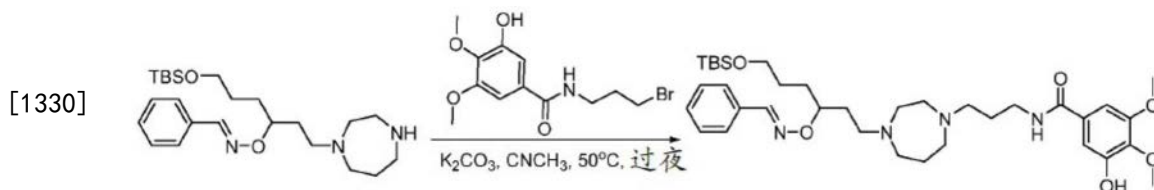
[1325] 中间化合物112:



[1327] 在氮气气氛下在0℃下向3-羟基-4,5-二甲氧基苯甲酸 (20.0g, 101mmol, 1.0当量) 和3-溴丙-1-胺 (16.7g, 121mmol, 1.2当量) 于DMF (400mL) 中的混合物中逐滴添加DIEA (39.1g, 303mmol, 3.0当量) 和丙基膦酸酐溶液 (77.0g, 121mmol, 1.2当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在室温下通过添加水 (1.2L) 中止反应。将所得混合物用EtOAc (3x500mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (1x500mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化 (石油醚/EtOAc = 5/1至1/1), 得到呈灰白色固体状的中间化合物112 (15g, 47%产率)。

[1328] LC-MS (ES+) m/z: 318 (M+H)⁺ (计算值: 317.0)

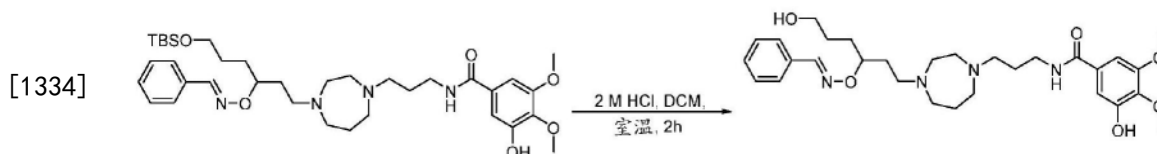
[1329] 中间化合物113:



[1331] 在氮气气氛下在室温下向中间化合物109 (10.0g, 23.1mmol, 1.0当量) 和K₂CO₃ (7.97g, 57.7mmol, 2.5当量) 于CH₃CN (250mL) 中的搅拌溶液按份添加中间化合物112 (11.0g, 34.6mmol, 1.5当量)。将反应混合物在50℃下搅拌过夜, 并且使其冷却至室温。将所得悬浮液过滤, 将沉淀用乙腈 (1x100mL) 洗涤, 并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过反相快速色谱纯化 (柱子, C18硅胶; 流动相, MeOH/水, 8min内80%至95%梯度以及9min内95%至100%梯度; 检测器, UV 254nm和220nm), 得到呈浅黄色油状的中间化合物113 (5g, 32%产率)。

[1332] LC-MS (ES+) m/z : 671 (M+H)⁺ (计算值: 670.4)

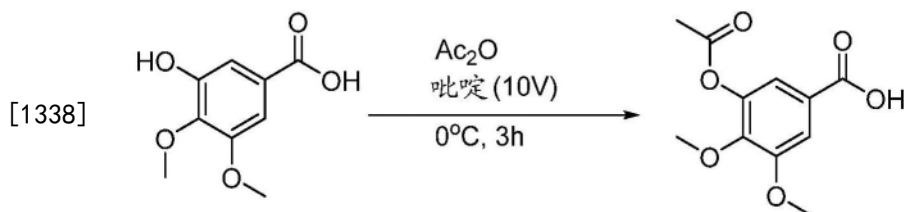
[1333] 中间化合物114:



[1335] 在氮气气氛下在0℃下向中间化合物113 (5.0g, 7.6mmol, 1.0当量) 于DCM (50mL) 中的搅拌溶液中添加HCl (2M水溶液, 50mL)。将所得混合物在室温下再搅拌2h。将水层用DCM (1x50mL) 萃取。将水层的pH值用NaHCO₃的饱和水溶液调节至pH=7, 并且用THF (3x50mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩, 得到呈浅黄色油状的粗中间化合物114 (3.6g, 87%产率)。未进一步纯化即将粗产物用于下一步骤。

[1336] LC-MS (ES+) m/z : 557 (M+H)⁺ (计算值: 556.3)

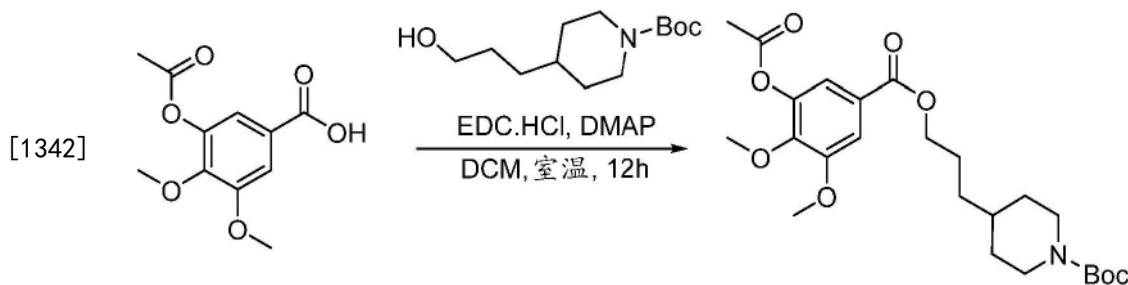
[1337] 中间化合物115:



[1339] 在0℃下将Ac₂O (7.65g, 75mmol, 1.5当量) 逐滴添加至3-羟基-4,5-二甲氧基苯甲酸 (9.90g, 50mmol, 1.00当量) 于吡啶 (100mL) 中的溶液中。将所得溶液在0℃下搅拌3h, 然后浓缩。未进一步纯化即将粗中间化合物115 (10g) 直接用于下一步骤。

[1340] LC-MS (ES+) m/z : 241 (M+H)⁺ (计算值: 240.1)。

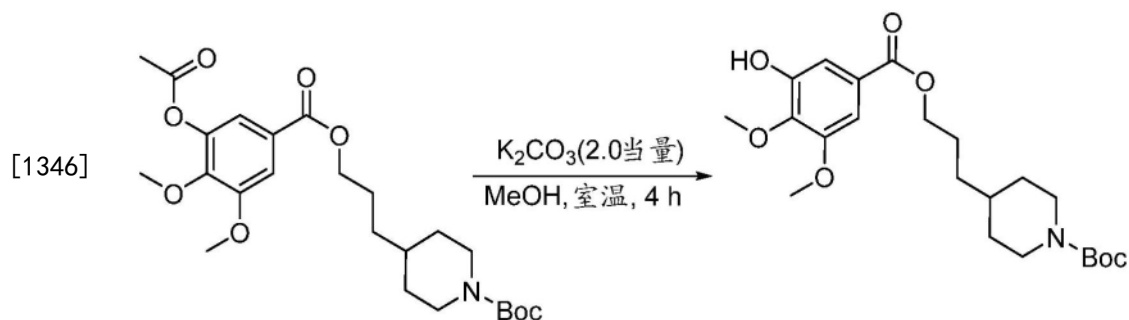
[1341] 中间化合物116:



[1343] 将中间化合物115 (10g, 41.7mmol, 1.0当量)、4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (12.15g, 50mmol, 1.2当量)、EDCI (11.98g, 62.5mmol, 1.5当量) 以及DMAP (7.62g, 62.5mmol, 1.5当量) 于DCM (100mL) 中的溶液在室温下搅拌12h。然后, 将反应混合物用100mL H₂O中止反应并且用DCM (3x100mL) 萃取。将合并的有机层浓缩并且将残余物通过硅胶柱色谱纯化 (石油醚/EtOAc=3/1), 得到呈无色油状的中间化合物116 (7g, 30%产率, 历经2个步骤)。

[1344] LC-MS (ES+) m/z : 466 (M+H)⁺ (计算值: 465.2)。

[1345] 中间化合物117:



[1347] 将中间化合物116 (6.50g, 14.0mmol, 1.0当量)、碳酸钾 (3.85g, 28.0mmol, 2.0当量) 于MeOH (65mL) 中的溶液在室温下搅拌2h。然后, 将混合物过滤并且将滤液在减压下浓缩。未进一步纯化即将粗中间化合物117 (5.8g) 直接用于下一步骤。

[1348] LC-MS (ES+) m/z : 424 (M+H)⁺ (计算值: 423.2)。

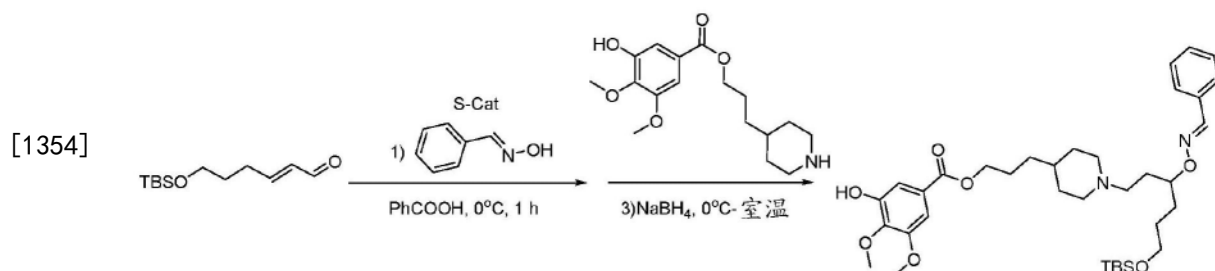
[1349] 中间化合物118:



[1351] 将中间化合物117 (5.8g)、TFA (7.8g) 于DCM (110mL) 中的溶液在室温下搅拌2h。然后, 将混合物用NaHCO₃的饱和溶液碱化至pH=7并且过滤。将沉淀用DCM (2x20mL) 洗涤, 并且将滤液在减压下浓缩。未进一步纯化即将呈黄色油状的粗中间化合物118 (4.02g) 直接用于下一步骤。

[1352] LC-MS (ES+) m/z : 324 (M+H)⁺ (计算值: 323.2)。

[1353] 中间化合物119:

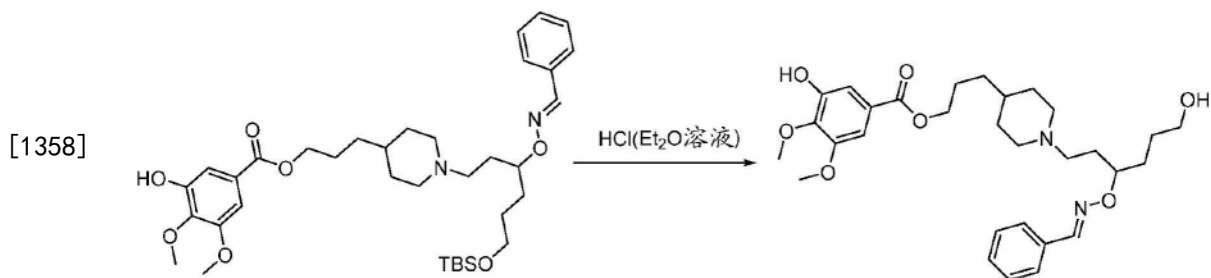


[1355] 在0℃下向 (2S)-2-[双[3,5-双(三氟甲基)苯基][(三甲基硅基)氧基]甲基]吡咯烷 (261mg, 0.43mmol, 0.1当量) 和苯甲酸 (54mg, 0.43mmol, 0.1当量) 于甲苯 (2.2mL) 中的搅拌溶液中依次添加中间化合物107 (1.0g, 4.4mmol, 1.0当量) 和E-苯甲醛肟 (1.6g, 13.1mmol, 3.0当量), 并且将溶液在0℃下搅拌4h。将反应混合物用DCM (15mL) 稀释, 随后添加中间化合物118 (2.25g, 7.0mmol, 1.6当量) 并且将反应混合物在室温下再搅拌1h。然后添加硼氢化钠 (324mg, 8.8mmol, 2.0当量) 并且将反应混合物在室温下再搅拌1h。将反应混合物用饱和NH₄Cl中止反应并且用DCM (3x20mL) 萃取。将合并的有机组分经MgSO₄干燥并且蒸发至干燥。将所得油状物通过制备型HPLC纯化 (柱子 (C18-I, 20-40μm); 流动相 (MeOH/H₂O=50%至100%:6min; 100%:5min)); 检测器 (220nm), 得到呈无色油状的中间化合物119

(750mg, 16%产率)。

[1356] LC-MS (ES+) m/z : 657 (M+H)⁺ (计算值: 656.4)。

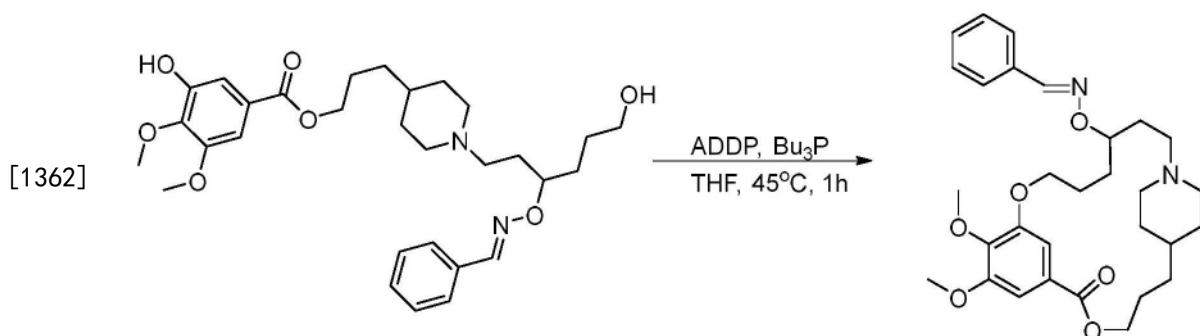
[1357] 中间化合物120:



[1359] 将中间化合物119 (670mg, 1.0mmol, 1.0当量) 于2M HCl Et2O溶液 (10mL) 中的溶液在室温下搅拌2h。将Et2O移除并且用NaHCO₃的饱和溶液将残余物的pH值调节至pH=7-8。将所得溶液用DCM (3x10mL) 萃取, 将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化 (柱子 (C18-I, 20-40 μ m); 流动相 (MeOH/H₂O=30%至80%:8min); 检测器 (254和220nm), 得到呈黄色油状的中间化合物120 (300mg, 54%产率)。

[1360] LC-MS (ES+) m/z : 543 (M+H)⁺ (计算值: 542.3)。

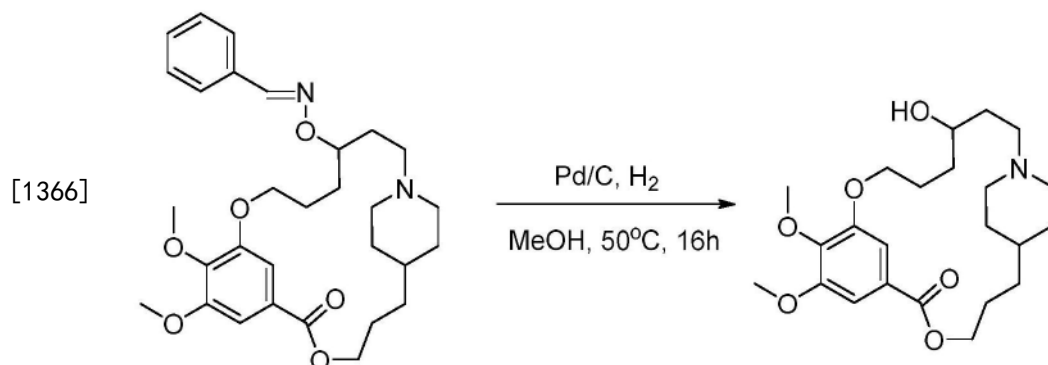
[1361] 中间化合物121:



[1363] 将ADDP (0.19g, 0.75mmol, 1.5当量) 和n-Bu₃P (0.15g, 0.75mmol, 1.5当量) 于无水THF (2.0mL) 中的溶液在N₂下搅拌15min, 然后添加中间化合物120 (271mg, 0.5mmol, 1.0当量) 于THF (3mL) 中的溶液。将混合物溶液在45°C下搅拌1h。然后通过添加H₂O (5mL) 中止反应, 并且将所得溶液用EtOAc (2x5mL) 萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化 (柱子 (C18-I, 20-40 μ m); 流动相 (MeOH/H₂O=30%至100%:7min; 100%:3min); 检测器 (254和220nm), 得到呈灰白色固体状的中间化合物121 (55mg, 21%产率)。

[1364] LC-MS (ES+) m/z : 525 (M+H)⁺ (计算值: 524.3)。

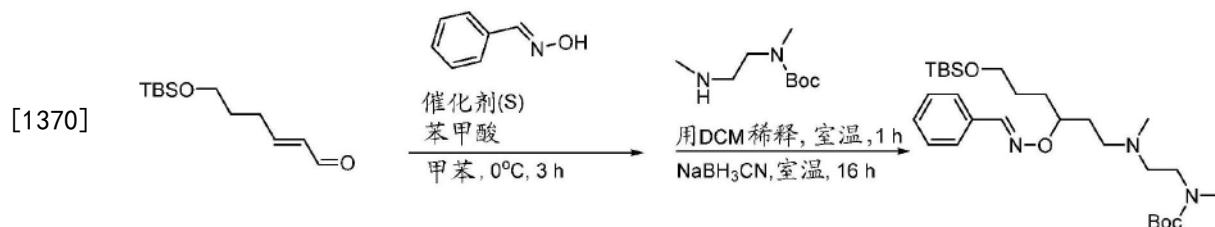
[1365] 中间化合物122:



[1367] 在室温下将中间化合物121 (55mg, 0.1mmol, 1.0当量) 和Pd/C (5mg) 于MeOH (5mL) 中的混合物在 H_2 (3atm) 下搅拌2h。然后, 将所得混合物过滤; 将固体用MeOH (5mL) 洗涤并且将滤液在减压下浓缩。未进一步纯化即将粗中间化合物122 (43mg) 直接用于下一步骤。

[1368] LC-MS (ES+) m/z : 422 (M+H)⁺ (计算值: 421.4)。

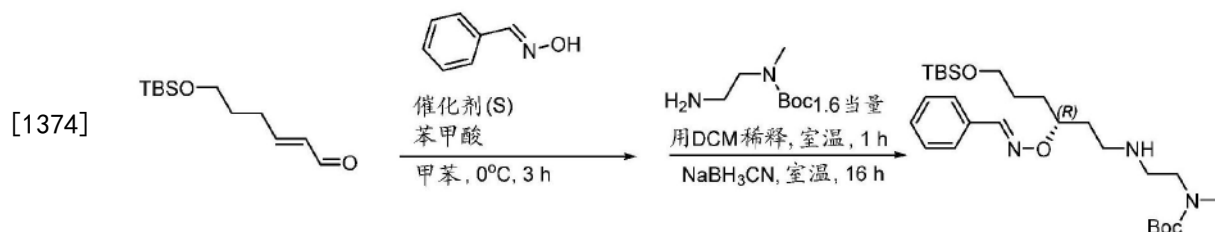
[1369] 中间化合物123:



[1371] 在 0°C 下向 (2S) -2- {双[3,5-双(三氟甲基)苯基] [(三甲基硅基) 氧基] 甲基} 吡咯烷 (0.26g, 0.44mmol, 0.1当量)、苯甲酸 (0.05g, 0.44mmol, 0.1当量) 于甲苯 (2.3mL) 中的搅拌溶液依次添加中间化合物107 (1.0g, 4.4mmol, 1.0当量) 和苯甲醛肟 (1.6g, 13.1mmol, 3.0当量)。将所得混合物在 0°C 下搅拌4h, 然后用DCM (15.3mL) 稀释。然后添加1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (1.23g, 6.1mmol, 1.4当量) 并且将所得混合物在室温下搅拌1h, 然后添加 NaBH_3CN (0.55g, 8.8mmol, 2.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h, 然后用饱和 NH_4Cl (10mL) 中止反应, 并且用DCM (3x20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化 (石油醚/THF: 8/2至0/10), 得到呈黄色油状的中间化合物123 (600mg, 26%产率)。

[1372] LC-MS (ES+) m/z : 522 (M+H)⁺ (计算值: 521.4)。

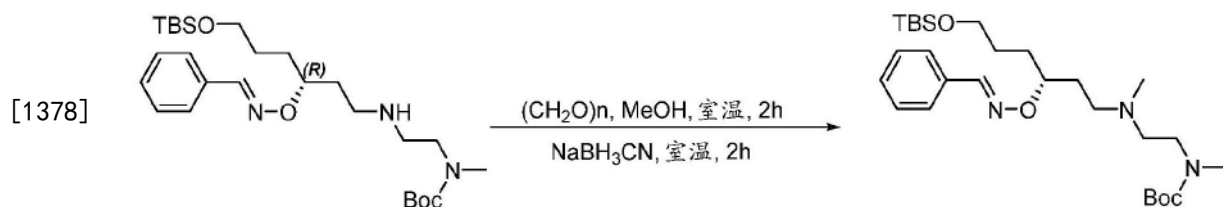
[1373] 中间化合物124:



[1375] 已使用针对中间化合物123描述的方案从N-(2-氨基乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯 (2.14g, 12.3mmol, 1.4当量) 合成浅黄色油状中间化合物124 (2.1g, 47%产率)。

[1376] LC-MS (ES+) m/z : 508 (M+H)⁺ (计算值: 507.3)。

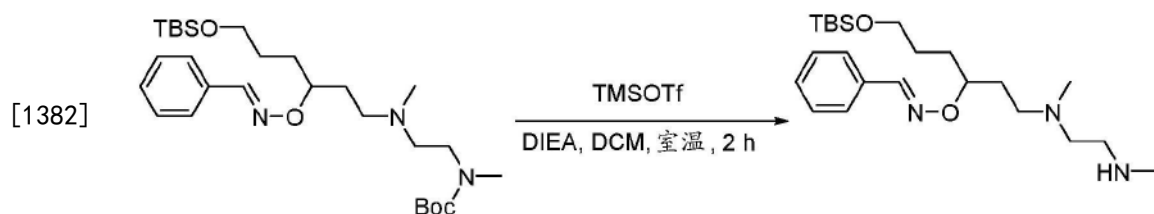
[1377] 中间化合物125:



[1379] 在室温下向中间化合物124 (2.1g, 4.1mmol, 1.0当量) 和于MeOH (40mL) 中的搅拌混合物按份添加 $(\text{CH}_2\text{O})_n$ (0.91g)。在 N_2 下在室温下将所得混合物搅拌2h。然后按份添加 NaBH_3CN (0.78g, 12.4mmol, 3.0当量) 并且将所得混合物在室温下再搅拌2h。用50mL饱和 NH_4Cl 中止反应, 并且用EtOAc (3x100mL) 萃取。将合并的有机层用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化 (石油醚/THF: 5/1至1/1), 得到呈浅黄色油状的中间化合物125 (2.1g, 97%产率)。

[1380] LC-MS (ES+) m/z : 522 (M+H)⁺ (计算值: 521.4)。

[1381] 中间化合物126和127:



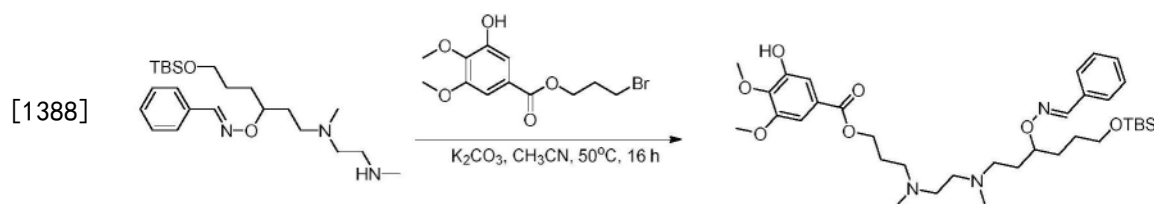
[1383] 在室温下将TMSOTf (639mg, 2.9mmol, 3.0当量) 逐滴添加至中间化合物123 (500mg, 0.96mmol, 1.0当量) 和DIEA (619mg, 4.8mmol, 5.0当量) 于DCM (10mL) 中的搅拌溶液中。将所得混合物在室温下搅拌2h, 然后用10mL NH_4Cl 中止反应, 并且用DCM (3x10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并且在减压下浓缩, 得到呈黄色油状的中间化合物126 (450mg, 89%产率)。

[1384] LC-MS (ES+) m/z : 422 (M+H)⁺ (计算值: 421.3)。

[1385] 已使用相同方案从中间化合物125 (2.1g, 4.0mmol, 1.0当量) 合成黄色油状中间化合物127 (850mg, 50%产率)。

[1386] LC-MS (ES+) m/z : 422 (M+H)⁺ (计算值: 421.3)。

[1387] 中间化合物128和129:



[1389] 在室温下将 K_2CO_3 (221mg, 1.6mmol, 1.5当量) 添加至中间化合物126 (450mg, 1.1mmol, 1.0当量) 和中间化合物13 (375mg, 1.2mmol, 1.1当量) 于MeCN (10mL) 中的搅拌溶液中。将所得混合物在50℃下搅拌16h, 然后使其冷却至室温并且过滤。将固体用MeCN (3x10mL) 洗涤, 并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化 (石油醚/THF 10/1/至3/1), 得到呈棕色油状的中间化合物128 (500mg, 71%产率)。

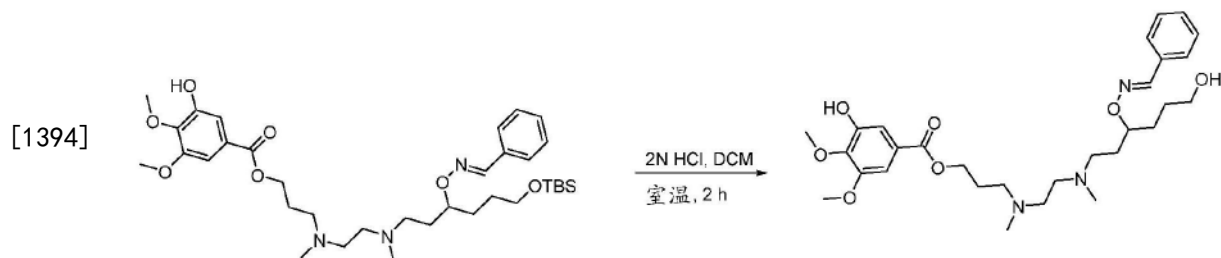
[1390] LC-MS (ES+) m/z : 660 (M+H)⁺ (计算值: 659.4)。

[1391] 已使用相同方案从中间化合物127 (850mg, 2.0mmol, 1.0当量) 合成棕色油状中间

化合物129(1.4g,84%产率)。

[1392] LC-MS (ES+) m/z : 660 (M+H)⁺ (计算值: 659.4)。

[1393] 中间化合物130和131:



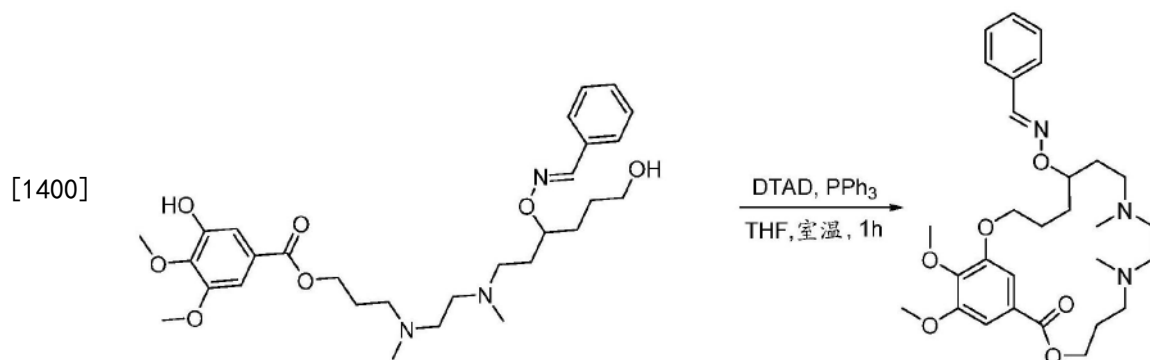
[1395] 在室温下将HCl (2M, 10mL)添加至中间化合物128 (600mg, 0.9mmol, 1.0当量)于DCM (10mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在室温下搅拌2h,然后分离有机层。将水层用饱和NaHCO₃碱化至pH=8,并且用DCM (3x50mL)萃取。将合并的有机层用水 (10mL)和盐水 (10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过逆相色谱纯化(柱子, C18硅胶;流动相, CH₃CN和0.05% TFA, 10min内20%至60%梯度;检测器, UV 254nm),得到呈无色油状的中间化合物130 (200mg, 40%产率)。

[1396] LC-MS (ES+) m/z : 546 (M+H)⁺ (计算值: 545.3)。

[1397] 已使用相同方案从中间化合物129 (1.4g, 2.1mmol, 1.0当量)合成黄色油状中间化合物131 (500mg, 43%产率)。

[1398] LC-MS (ES+) m/z : 546 (M+H)⁺ (计算值: 545.3)。

[1399] 中间化合物132和133:



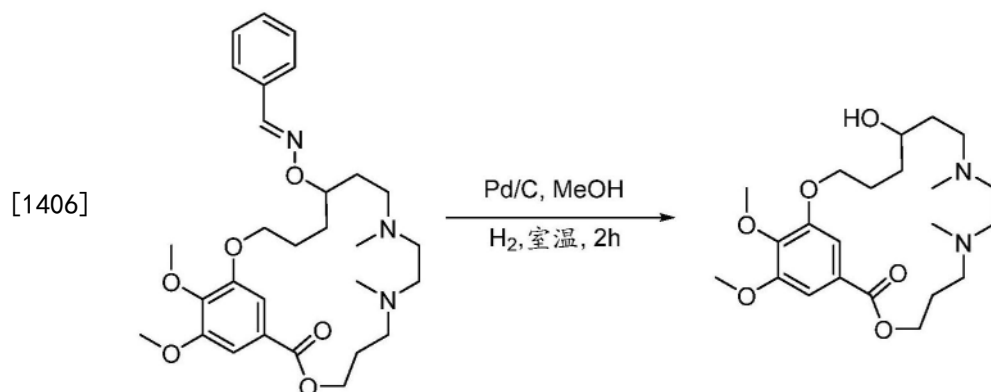
[1401] 在室温下将ADDP (222mg, 0.9mmol, 3.0当量)添加至中间化合物130 (160mg, 0.3mmol, 1.0当量)和三苯基膦 (231mg, 0.9mmol, 3.0当量)于THF (5mL)中的搅拌溶液中。在N₂下在室温下将所得混合物搅拌1h,然后用饱和NH₄Cl (10mL)中止反应。将所得混合物用EtOAc (3x20mL)萃取,将合并的有机层用水 (10mL)和盐水 (10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩。将残余物通过反相色谱纯化(柱子, C18硅胶;流动相, CH₃CN和0.05% TFA, 10min内30%至70%梯度;检测器, UV 254nm),得到呈浅黄色油状的中间化合物132 (56mg, 36%产率)。

[1402] LC-MS (ES+) m/z : 528 (M+H)⁺ (计算值: 527.3)。

[1403] 已使用相同方案从中间化合物131 (500mg, 0.9mmol, 1.0当量)合成浅黄色油状中间化合物133 (300mg, 62%产率)。

[1404] LC-MS (ES+) m/z : 528 (M+H)⁺ (计算值: 527.3)。

[1405] 中间化合物134和135:



[1407] 在室温下将中间化合物132 (46mg, 0.09mmol, 1.0当量) 和Pd/C (20mg) 于MeOH (5mL) 中的混合物在 H_2 (3atm) 下搅拌2h。然后, 将所得混合物过滤; 将固体用MeOH (5mL) 洗涤并且将滤液在减压下浓缩, 得到呈浅黄色油状的中间化合物134 (27mg, 73%产率)。

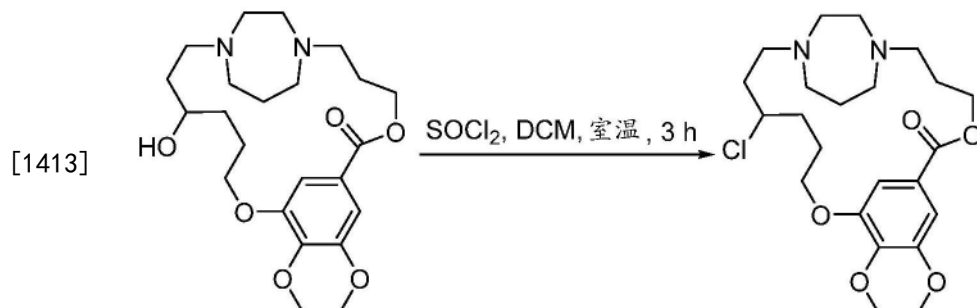
[1408] LC-MS (ES+) m/z : 425 (M+H)⁺ (计算值: 424.3)。

[1409] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 8.22 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.27-3.99 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.80-3.76 (m, 4H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.75-2.46 (m, 11H), 1.97-1.88 (m, 10H)。

[1410] 已使用相同方案从中间化合物133 (300mg, 0.57mmol, 1.0当量) 合成浅黄色油状中间化合物135 (200mg, 74%产率)。

[1411] LC-MS (ES+) m/z : 425 (M+H)⁺ (计算值: 424.3)。

[1412] 中间化合物136:

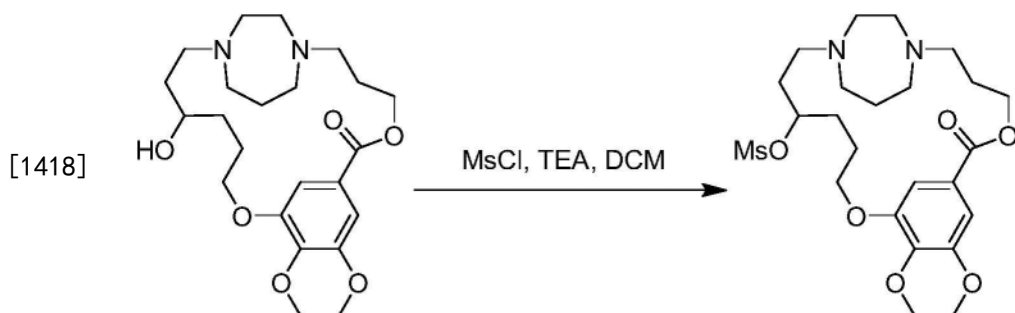


[1414] 将化合物38 (300mg, 0.69mmol, 1.0当量) 和 SOCl_2 (409mg, 3.4mmol, 5.0当量) 于DCM (10mL) 中的溶液在室温下搅拌3h。然后, 将所得混合物在减压下浓缩, 并且将残余物通过制备型HPLC纯化 ((柱子: C18-I, 20-40 μm ; 流动相A: 水: 0.05% TFA, 流动相B: ACN; 流速: 80mL/min; 梯度: 7min内10%B至60%B, 55%B; 检测器254和220nm), 得到呈无色油状的中间化合物136 (230mg, 74%产率)。

[1415] LC-MS (ES+) m/z : 455 (M+H)⁺ (计算值: 454.2)。

[1416] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 7.33 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.44-4.42 (m, 2H), 4.20-4.09 (m, 3H), 3.94-3.84 (m, 7H), 3.74-3.13 (m, 11H), 2.32-1.98 (m, 10H)。

[1417] 中间化合物137:

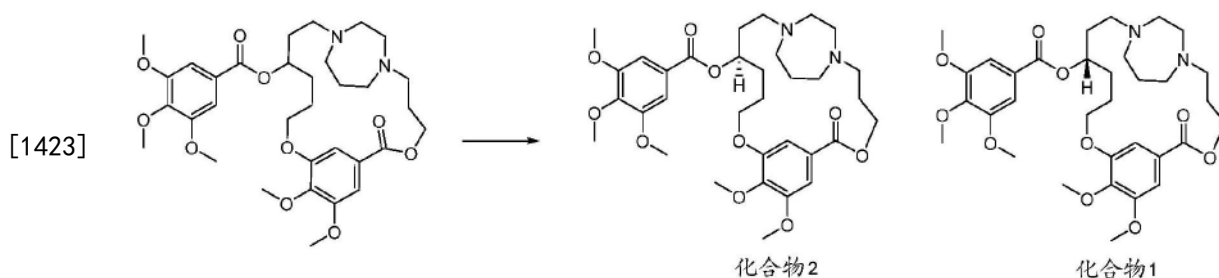


[1419] 在氮气下在 0°C 下将 MsCl (32mg, 0.28mmol, 1.2当量) 逐滴添加至化合物38 (100mg, 0.23mmol, 1.0当量) 和 TEA (35mg, 0.34mmol, 1.5当量) 于 DCM (3mL) 中的搅拌溶液中。将所得混合物在室温下搅拌1h, 然后用 DCM (5mL) 稀释, 并且用水 (3x2mL) 洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥并且在减压下蒸发。粗中间物137 (110mg, 93%产率) 未经纯化即使用。

[1420] LC-MS (ES+) m/z : 515 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (计算值: 514.2)。

[1421] 实施例I.2. 最终化合物的合成

[1422] 化合物1:



[1424] 遵循手性SFC方法A的条件通过制备型SFC将化合物1与化合物5分离。

[1425] LCMS (ESI位置离子) m/z : 631.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (计算值: 630.3)

[1426] SFC: 滞留时间=1.392min, ee=97.46%

[1427] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.42 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 5.58 (br d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.33 (m, 2H), 4.31-4.23 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 9H), 3.82 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 6H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.96-2.77 (m, 4H), 2.74-2.66 (m, 3H), 2.66-2.51 (m, 4H), 2.10-1.76 (m, 10H)

[1428] 化合物2:

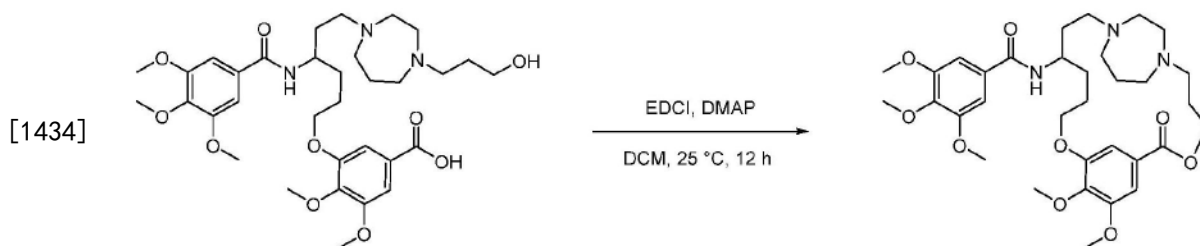
[1429] 遵循手性SFC方法A的条件通过制备型SFC将化合物2与化合物5分离。

[1430] LCMS (ESI位置离子) m/z : 631.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (计算值: 630.3)

[1431] SFC: 滞留时间=0.576min, ee=100%

[1432] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.41 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.32 (s, 3H), 5.64-5.51 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 2H), 4.31-4.22 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 9H), 3.82 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 6H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.96-2.76 (m, 4H), 2.75-2.66 (m, 3H), 2.65-2.49 (m, 4H), 2.09-1.76 (m, 10H)

[1433] 化合物3:

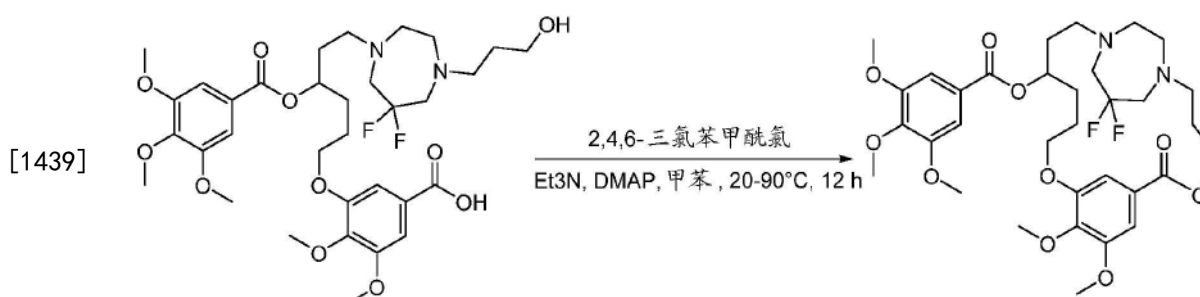


[1435] 在20℃下向中间化合物22 (40mg, 61.76 μ mol, 1当量) 于DCM (2mL) 中的溶液中添加EDCI (35.52mg, 185.24 μ mol) 和DMAP (22.64mg, 185.24 μ mol)。将所得混合物在20℃下搅拌12h。在冷却至室温之后, 将反应混合物过滤并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化, 得到呈浅黄色固体状的化合物3 (11.8mg, 产率30%)。

[1436] LCMS (ESI位置离子) m/z : 630.3 (M+H)⁺ (计算值: 629.3)

[1437] ¹H NMR (400MHz, CDOD₃) δ ppm 7.29-7.43 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 4.59-4.76 (m, 1H), 4.04-4.56 (m, 5H), 3.36-4.03 (m, 23H), 1.60-2.64 (m, 10H)。

[1438] 化合物4:

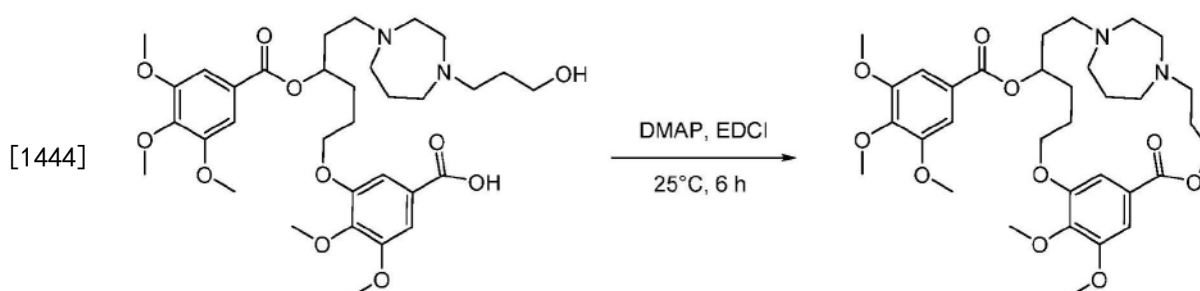


[1440] 向中间化合物17 (50mg, 73.02 μ mol, 1当量) 于甲苯 (12.5mL) 中的溶液中添加Et₃N (44.33mg, 438.14 μ mol, 6当量) 和2,4,6-三氯苯甲酰氯 (89.05mg, 365.11 μ mol, 5当量)。将混合物在20℃下搅拌1h。将混合物用甲苯 (25mL) 稀释并且添加DMAP (103.48mg, 847.06 μ mol, 11.6当量) 于甲苯 (12.5mL) 中的溶液。将混合物在90℃下搅拌12h。在减压下移除溶剂并且通过制备型TLC纯化 (SiO₂, 石油醚/EtOAc = 1/5, R_f = 0.55), 得到呈白色固体状的化合物4 (25mg, 51%产率)。

[1441] LCMS (ESI位置离子) m/z : 667.3 (M+H)⁺ (计算值: 666.3)

[1442] ¹H NMR: (400MHz, MeOD) δ 7.47 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 5.60 (br s, 1H), 4.52-4.31 (m, 3H), 4.13 (br s, 1H), 3.91-3.87 (m, 9H), 3.84 (d, J = 1.0Hz, 6H), 3.14-2.58 (m, 11H), 2.17-1.71 (m, 9H)

[1443] 化合物5:



[1445] 在20℃下向中间化合物12 (50mg, 77.07 μ mol) 于二氯甲烷 (3mL) 中的溶液中添加1-

乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二酰亚胺(44.32mg, 231.22 μ mol)和二甲基氨基吡啶(28.25mg, 231.22 μ mol)。将反应混合物在25℃下搅拌6h。将反应混合物用水(10mL)中止反应,用二氯甲烷(3 $\times$ 5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型-HPLC纯化,得到呈白色固体状的化合物1(6.2mg, 产率12%)。LCMS(ESI位置离子)m/z:631.3(M+H)⁺(计算值:631.3)

[1446] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD-d₄) 1.76-2.13(m, 11H), 2.53-2.67(m, 4H), 2.67-3.02(m, 7H), 3.82(d, J=2.69Hz, 6H), 3.84-3.90(m, 9H), 4.02-4.10(m, 1H), 4.25-4.33(m, 1H), 4.34-4.44(m, 2H), 5.59(br s, 1H), 7.33(s, 3H), 7.44(s, 1H)

[1447] 化合物6:

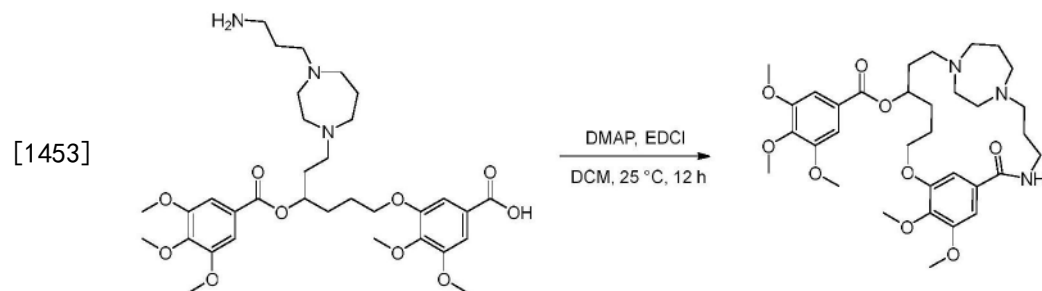
[1448] 遵循手性SFC方法A的条件通过制备型SFC将化合物6与化合物4分离。

[1449] LCMS(ESI位置离子)m/z:667.3(M+H)⁺(计算值:666.3)

[1450] SFC:滞留时间=1.727min, ee=98.95%

[1451] ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ 7.45(d, J=1.8Hz, 1H), 7.34(d, J=1.7Hz, 1H), 7.30(s, 2H), 5.56(br d, J=5.5Hz, 1H), 4.45-4.29(m, 3H), 4.16-4.06(m, 1H), 3.96-3.84(m, 9H), 3.82(d, J=1.2Hz, 6H), 3.24(br t, J=13.9Hz, 2H), 3.10-2.87(m, 6H), 2.87-2.79(m, 1H), 2.79-2.59(m, 3H), 2.09-1.75(m, 8H)

[1452] 化合物8:

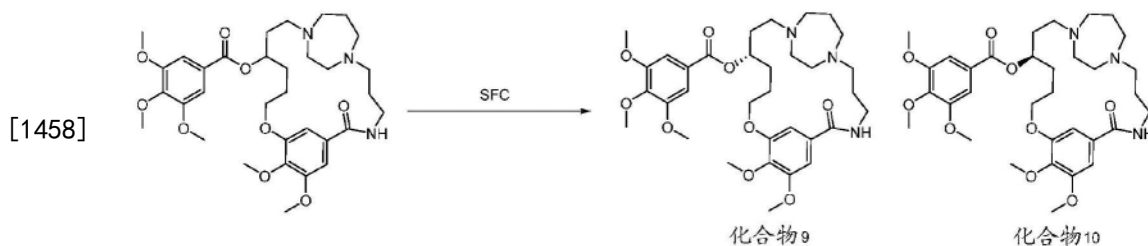


[1454] 向中间化合物26(380mg, 586.64 μ mol, 1当量)于DCM(120mL)中的溶液中添加EDCI(337.38mg, 1.76mmol, 3当量)和DMAP(286.68mg, 2.35mmol, 4当量)。将反应物在25℃下搅拌12h。将反应混合物在真空下浓缩。将残余物用H₂O(60mL)稀释,然后用乙酸乙酯(3 $\times$ 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空下浓缩。将粗产物溶解于DMF(5mL)中,然后通过制备型-HPLC纯化(柱子:Phenomenex Synergi C18150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:8%-38%, 10min),得到呈白色固体状的化合物8(150mg, 41%产率)。

[1455] LCMS(ESI位置离子)m/z:630.3(M+H)⁺(计算值:629.3)

[1456] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD-d₄) δ 7.34(s, 2H), 7.22(d, J=2.0Hz, 1H), 7.13(d, J=2.0Hz, 1H), 5.52(br d, J=6.2Hz, 1H), 4.38-4.28(m, 1H), 4.25-4.16(m, 1H), 3.92-3.87(m, 9H), 3.85(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.68-3.58(m, 1H), 3.51-3.41(m, 1H), 3.04-2.95(m, 1H), 2.89-2.54(m, 11H), 2.01-1.73(m, 10H)

[1457] 化合物9:



[1459] 遵循手性SFC方法B的条件通过制备型SFC将化合物9与化合物8分离。

[1460] LCMS (ESI位置离子) m/z : 630.6 (M+H)⁺ (计算值: 629.3)

[1461] SFC: 滞留时间 = 4.099 min, ee = 95.48%

[1462] ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.36-7.30 (m, 3H), 7.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.43 (br d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.42-4.31 (m, 1H), 4.27-4.16 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.81 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.14-2.97 (m, 4H), 2.94 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90-2.78 (m, 4H), 2.74 (br t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.16-2.04 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 9H)

[1463] 化合物10:

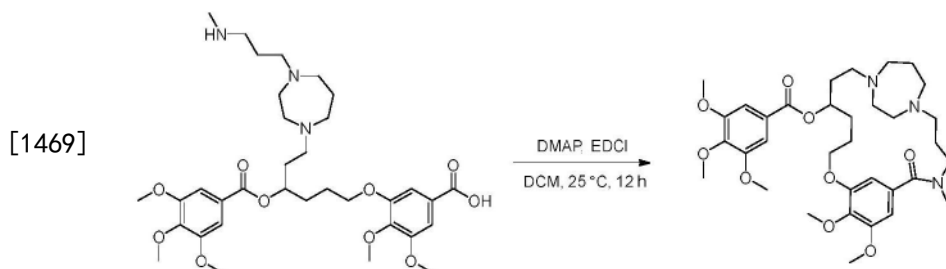
[1464] 遵循手性SFC方法B的条件通过制备型SFC将化合物10与化合物8分离。

[1465] LCMS (ESI位置离子) m/z : 630.6 (M+H)⁺ (计算值: 629.3)

[1466] SFC: 滞留时间 = 6.989 min, ee = 95.48%

[1467] ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.32 (s, 2H), 7.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.48 (br d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 9H), 3.82 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.89 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.86-2.77 (m, 3H), 2.76-2.63 (m, 4H), 2.59 (br t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.01-1.87 (m, 5H), 1.87-1.72 (m, 5H)

[1468] 化合物11:

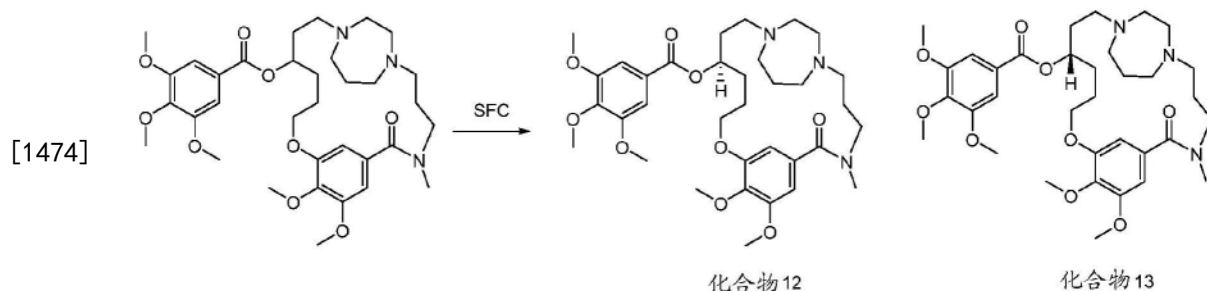


[1470] 向中间化合物31 (700 mg, 1.06 mmol, 1当量) 于DCM (200 mL) 中的溶液中添加EDCI (608.31 mg, 3.17 mmol, 3当量) 和DMAP (516.90 mg, 4.23 mmol, 4当量)。将反应物在25°C下搅拌12 h。将混合物直接在真空中浓缩, 得到油状物。将残余物通过制备型-HPLC纯化 (柱子: Waters Xbridge C18 150*50 mm*10 μ m; 流动相: [水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 37% - 67%, min), 得到呈白色固体状的化合物11 (220 mg, 32% 产率)。

[1471] LCMS (ESI位置离子) m/z : 644.6 (M+H)⁺ (计算值: 643.3)

[1472] ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.32 (s, 2H), 6.79-6.69 (m, 2H), 5.54-5.46 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 3.87 (d, J = 9.4 Hz, 9H), 3.84-3.79 (m, 6H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 3H), 2.74-2.39 (m, 12H), 2.06-1.49 (m, 10H)

[1473] 化合物12:



[1475] 遵循手性SFC方法A的条件通过制备型SFC将化合物12与化合物11分离。

[1476] LCMS (ESI位置离子) m/z : 644.6 (M+H)⁺ (计算值: 643.3)

[1477] SFC: 滞留时间 = 2.653 min, ee = 100%

[1478] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.32 (s, 2H), 6.79-6.69 (m, 2H), 5.59-5.43 (m, 1H), 4.33-4.11 (m, 2H), 3.87 (d, J = 9.3 Hz, 9H), 3.85-3.78 (m, 6H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 3H), 2.78-2.41 (m, 12H), 2.07-1.49 (m, 10H)

[1479] 化合物13:

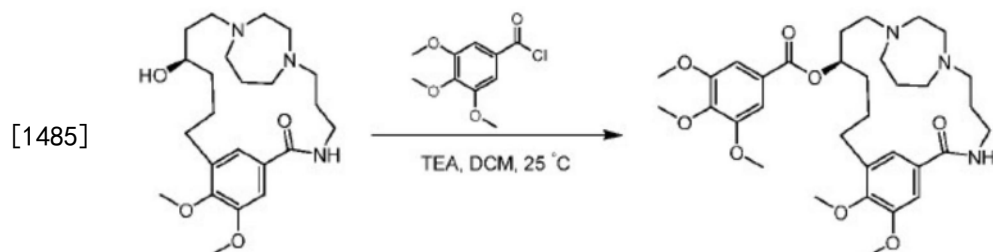
[1480] 遵循手性SFC方法A的条件通过制备型SFC将化合物13与化合物11分离。

[1481] LCMS (ESI位置离子) m/z : 644.6 (M+H)⁺ (计算值: 643.3)

[1482] SFC: 滞留时间 = 3.358 min, ee = 99.12%

[1483] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.32 (s, 2H), 6.79-6.69 (m, 2H), 5.59-5.43 (m, 1H), 4.33-4.11 (m, 2H), 3.87 (d, J = 9.3 Hz, 9H), 3.85-3.78 (m, 6H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 3H), 2.78-2.41 (m, 12H), 2.07-1.49 (m, 10H)

[1484] 化合物14:

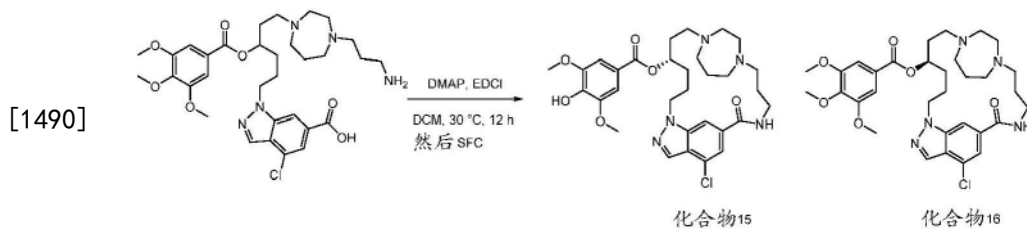


[1486] 向中间化合物42 (6 mg, 14.30 μmol, 1当量) 于DCM (1 mL) 中的溶液中添加3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯 (16.49 mg, 71.50 μmol, 5当量) 和Et₃N (10.13 mg, 100.11 μmol, 13.93 μL, 7当量)。在N₂下将混合物在25℃下搅拌12 h。将反应混合物在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化 (柱子: Waters Atlantis T3 150*30 mm*5 μm; 流动相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 10%-40%, 10 min), 得到呈灰白色固体状的化合物14 (2.2 mg, 25% 产率)。

[1487] LCMS (ESI位置离子) m/z : 614.4 (M+H)⁺ (计算值: 613.3)

[1488] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.50-7.44 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 5.34-5.20 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 3H), 3.86-3.82 (m, 6H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.54-3.38 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 5H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 6H), 2.59-2.41 (m, 2H), 2.08-1.82 (m, 7H), 1.78-1.54 (m, 4H)

[1489] 化合物15和化合物16:



[1491] 将中间化合物52(120mg, 175.79 μ mol, 1当量, HCl)、EDCI(101.10mg, 527.37 μ mol, 3当量)以及DMAP(85.90mg, 703.16 μ mol, 4当量)于DCM(10mL)中的混合物在30℃下搅拌1h。将反应混合物倾入水(10mL)中并且用二氯甲烷(2x10mL)萃取,将合并的有机相干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过制备型-HPLC纯化(柱子:Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:50%-80%, 9min),随后通过SFC手性分离(柱子:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm*30mm, 10 μ m);流动相:[0.1%NH₃H₂O/MeOH];B%:45%-45%, 6.1min; 45min),得到呈无色油状的化合物15(21.7mg, 19%产率)和化合物16(16mg, 15%产率)。

[1492] 化合物15:

[1493] LCMS(ESI位置离子)m/z:628.2(M+H)⁺(计算值:627.3)

[1494] SFC:滞留时间=1.106min, ee=100%

[1495] ¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ 8.17(s, 1H) 8.13(s, 1H) 7.63(s, 1H) 7.28(s, 2H) 5.33-5.44(m, 1H) 4.52-4.68(m, 2H) 4.30(br s, 1H) 4.10-4.26(m, 1H) 3.86(s, 6H) 3.82(s, 3H) 3.67-3.73(m, 1H) 3.49-3.58(m, 1H) 2.94(br s, 2H) 2.91(br d, J=5.25Hz, 5H) 2.69(br d, J=4.50Hz, 1H) 2.62(br dd, J=10.76, 5.25Hz, 1H) 2.47(br d, J=6.63Hz, 2H) 2.16(dt, J=13.98, 6.96Hz, 1H) 1.92(br s, 3H) 1.78-1.86(m, 3H) 1.67-1.74(m, 1H) 1.53-1.63(m, 1H)

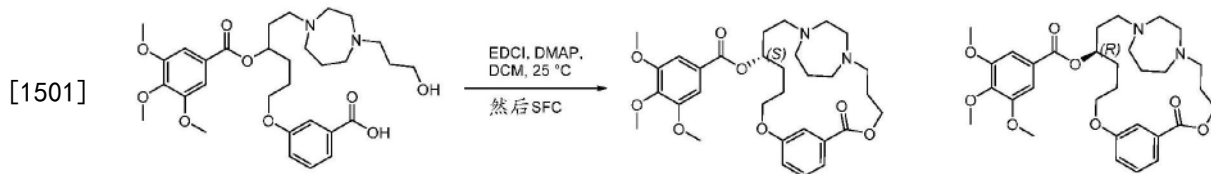
[1496] 化合物16:

[1497] LCMS(ESI位置离子)m/z:628.2(M+H)⁺(计算值:627.3)

[1498] SFC:滞留时间=1.796min, ee=98.75%

[1499] ¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ 8.12(d, J=5.38Hz, 2H) 7.63(s, 1H) 7.27(s, 2H) 5.26-5.37(m, 1H) 4.52-4.68(m, 2H) 3.86(s, 6H) 3.82(s, 3H) 3.64-3.73(m, 1H) 3.40-3.49(m, 1H) 2.68-2.81(m, 6H) 2.59(br t, J=5.19Hz, 2H) 2.48-2.55(m, 2H) 2.29-2.39(m, 2H) 2.09-2.23(m, 1H) 1.92-2.04(m, 1H) 1.75-1.89(m, 4H) 1.64-1.75(m, 3H) 1.53-1.62(m, 1H)

[1500] 化合物17和化合物18:



[1502] 向中间化合物62(200mg, 339.74 μ mol, 1当量)于DCM(20mL)中的溶液中添加DMAP(207.53mg, 1.70mmol, 5当量)和EDCI(195.39mg, 1.02mmol, 3当量)。将混合物在20℃下搅拌12h。将反应混合物用水(150mL)稀释并且用DCM(60mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL x3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型-HPLC纯化(柱子:Phenomenex luna C18150*40mm*15 μ m;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:13%-43%, 10min),得到呈灰白色固体状的外消旋化合物(100mg, 52%产率)。

[1503] 化合物17:

[1504] 遵循以下条件通过制备型SFC将化合物17与外消旋化合物分离:DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%NH₃H₂O MeOH];B%:40%-40%,5.5min;40min

[1505] LCMS(ESI位置离子)m/z:571.2(M+H)+(计算值:570.3)

[1506] SFC:滞留时间=1.914min,ee=100%

[1507] ¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄) δ7.67(d,J=2.3Hz,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.39(t,J=7.9Hz,1H),7.32(s,2H),7.18-7.13(m,1H),5.58-5.48(m,1H),4.46-4.28(m,3H),4.07(br s,1H),3.90-3.80(m,9H),3.17-3.05(m,1H),3.00-2.84(m,4H),2.77(br d,J=3.9Hz,3H),2.69-2.52(m,4H),2.06(br d,J=2.8Hz,2H),1.99-1.80(m,8H)

[1508] 化合物18:

[1509] 遵循以下条件通过制备型SFC从外消旋化合物分离化合物18:DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%NH₃H₂O MeOH];B%:40%-40%,5.5min;40min

[1510] LCMS(ESI位置离子)m/z:571.2(M+H)+(计算值:570.3)

[1511] SFC:滞留时间=2.281min,ee=95.5%

[1512] ¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄) δ7.66(d,J=1.5Hz,1H),7.61(d,J=7.6Hz,1H),7.39(t,J=7.9Hz,1H),7.32(s,2H),7.18-7.11(m,1H),5.59-5.40(m,1H),4.45-4.27(m,3H),4.10-4.03(m,1H),3.95-3.74(m,9H),3.05(br d,J=3.3Hz,1H),2.95-2.79(m,4H),2.74(s,3H),2.66-2.53(m,4H),2.10-2.00(m,2H),1.98-1.75(m,8H)

[1513] 化合物19和化合物20:



[1515] 将中间化合物71(70mg,131.07umol,1当量,HCl)、DMAP(64.05mg,524.26umol,4当量)以及EDCI(75.38mg,393.20umol,3当量)于DCM(50mL)中的混合物在30℃下搅拌12h。将反应混合物用水(20mL)洗涤,将有机相干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过制备型-HPLC纯化(柱子:Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:38%-68%,8min),得到呈黄色固体状的外消旋化合物。通过SFC将外消旋化合物分离(柱子:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%NH₃H₂O MeOH];B%:50%-50%,5.3;15min),得到呈无色油状的化合物19(4.3mg,7%产率)和呈无色油状的化合物20(5.8mg,9%产率)。

[1516] 化合物19:

[1517] LCMS(ESI位置离子)m/z:480.3(M+H)+(计算值:479.3)

[1518] SFC:滞留时间=1.221min,ee=100%

[1519] ¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄) δ7.98-8.03(m,2H)7.58-7.64(m,1H)7.45-7.51(m,2H)7.37-7.44(m,2H)7.35(d,J=1.63Hz,1H)7.11(dt,J=7.75,1.94Hz,1H)5.41(quin,J=5.94Hz,1H)4.13-4.26(m,2H)3.54-3.62(m,1H)3.45-3.53(m,1H)2.88-2.97(m,1H)2.71-2.83(m,7H)2.57-2.68(m,4H)1.86-2.04(m,6H)1.80(dt,J=11.69,5.78Hz,2H)1.69-1.76

(m, 2H)

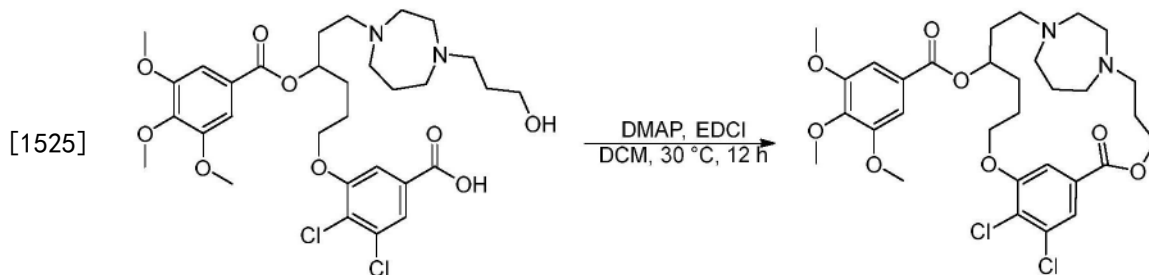
[1520] 化合物20:

[1521] LCMS (ESI位置离子) m/z : 480.3 (M+H)⁺ (计算值: 479.3)

[1522] SFC: 滞留时间 = 1.684 min, ee = 99%

[1523] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.01 (d, *J* = 7.13 Hz, 2H) 7.58-7.64 (m, 1H) 7.45-7.51 (m, 2H) 7.36-7.44 (m, 2H) 7.35 (s, 1H) 7.11 (dt, *J* = 7.75, 1.88 Hz, 1H) 5.41 (br t, *J* = 5.88 Hz, 1H) 4.12-4.26 (m, 2H) 3.54-3.62 (m, 1H) 3.45-3.53 (m, 1H) 2.88-2.98 (m, 1H) 2.72-2.83 (m, 7H) 2.58-2.68 (m, 4H) 1.87-2.04 (m, 6H) 1.78-1.85 (m, 2H) 1.69-1.76 (m, 2H)

[1524] 化合物21:

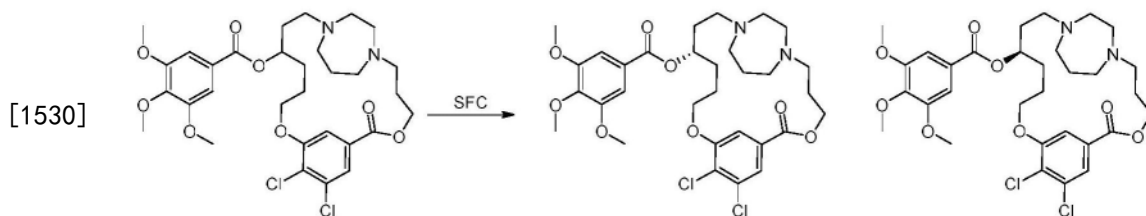


[1526] 将中间化合物80 (50 mg, 76.04 μ mol, 1当量)、DMAP (37.16 mg, 304.15 μ mol, 4当量) 以及 EDCI (43.73 mg, 228.11 μ mol, 3当量) 于 DCM (50 mL) 中的悬浮液在 30 °C 下搅拌 12 h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用 DCM/MeOH (10/1, 20 mL) 溶解并且用 H₂O (30 mL) 洗涤。将水层用 DCM/MeOH (10/1, 2x20 mL) 萃取。将合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 纯化 (柱子: Phenomenex luna C18 150*25 mm*10 μ m; 流动相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 26% - 56%, 10 min), 得到呈白色固体状的化合物 21 (1.5 mg, 2% 产率)。

[1527] LCMS (ESI位置离子) m/z : 639.2 (M+H)⁺ (计算值: 638.2)

[1528] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.60-8.49 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 5.61-5.52 (m, 1H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.48-4.32 (m, 2H), 4.22-4.13 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.83-3.82 (m, 3H), 3.23 (br s, 4H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 4H), 2.27-2.13 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 3H), 1.93-1.86 (m, 6H)。

[1529] 化合物22和化合物23:



[1531] 通过手性 SFC 分离化合物 21 的对映异构体 (柱子: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm*30 mm, 5 μ m); 流动相: [0.1% NH₃H₂O/ETOH]; B%: 35% - 35%, 3.6; 40 min), 得到呈浅黄色固体状的化合物 22 (11.4 mg, 4% 产率) 和呈浅黄色固体状的化合物 23 (11.1 mg, 4% 产率)。

[1532] 化合物22:

[1533] LCMS (ESI位置离子) m/z : 639.2 (M+H)⁺ (计算值: 638.2)

[1534] SFC: 滞留时间=1.507min, ee=86.7%

[1535] ^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 7.71-7.68 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.32 (s, 2H), 5.61-5.52 (m, 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.13 (dt, $J=4.4, 9.0\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.25-3.08 (m, 4H), 2.95 (br t, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 4H), 2.25-2.12 (m, 2H), 2.02-1.81 (m, 9H)。

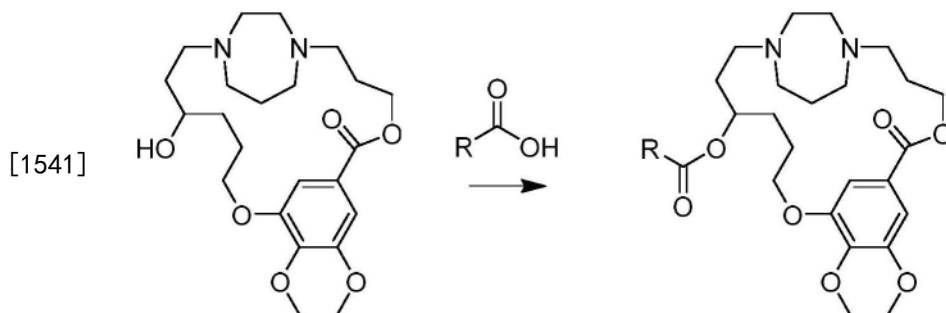
[1536] 化合物23:

[1537] LCMS (ESI位置离子) m/z : 639.2 (M+H) $^+$ (计算值: 638.2)

[1538] SFC: 滞留时间=2.089min, ee=96.2%

[1539] ^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 7.71-7.67 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.31 (s, 2H), 5.61-5.52 (m, 1H), 4.53-4.43 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.95-2.76 (m, 4H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 3H), 2.06-1.85 (m, 8H), 1.84-1.76 (m, 3H)。

[1540] 化合物24、27、29、30、110、111以及化合物41至化合物106:



[1542] 已遵循一般程序合成了下表中概括的化合物24、27、29、30、110、111、化合物41至化合物54至化合物106:

[1543] 向化合物38 (30mg, 0.068mmol, 1.0当量) 于DCM (2mL) 中的溶液中添加DMAP (12.4mg, 0.10mmol, 1.5当量)、EDC.HCl (19.5mg, 0.10mmol, 1.5当量) 以及所需的羧酸 (24.1mg, 0.10mmol, 1.5当量)。在室温下将反应混合物搅拌16h, 然后用水中止反应并且用DCM萃取。将有机层在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化, 得到所需化合物。

[1544] 在化合物41和化合物55的情况下, 已在苯甲基脱保护之后遵循以下一般程序分离从以上一般程序获得的苯甲基保护的化合物:

[1545] 向苯甲醚 (20mg, 0.03mmol, 1.0当量) 于乙醇 (10mL) 中的溶液中添加Pd/C (2mg)。在1atm H_2 下将反应混合物在室温下搅拌30min。在反应完成之后, 将混合物过滤以移除催化剂, 并且将所得溶液在真空下浓缩。然后, 将粗产物通过制备型HPLC纯化, 得到所需化合物。

[1546] 概述表:

[1547]

化合物	羧酸	LCMS (ES+) m/z	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): d ppm
化合物 41	4-羟基苯甲酸	557.3 (M+H) ⁺ , (计算值 556.3)	
化合物 29	4-氟苯甲酸	559.3 (M+H) ⁺ , (计算值 558.3)	8.31 (s, 1H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 5.42 (br, 1H), 4.32-4.27 (m, 3H), 4.21 (br, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (s, 3H),

[1548]

			3.17-3.07(m, 1H), 2.71-2.45 (m, 11H), 1.96-1.85 (m, 10H)。
化合物 43	4-异丙氧基 苯甲酸	599.4 (M+H) ⁺ , (计算值 598.3)	8.19 (s, 0.4H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.01-6.92 (m, 2H), 5.38 (br, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.34-4.20-4.06 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.14-3.02(m, 1H), 2.88-2.50 (m, 11H), 1.91-1.70 (m, 10H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。
化合物 44	3-(三氟甲基) 苯甲酸	609.3 (M+H) ⁺ , (计算值 608.3)	
化合物 45	3-(甲基磺酰 基)苯甲酸	619.3 (M+H) ⁺ , (计算值 618.3)	
化合物 46	3-苯氧基苯 甲酸	633.4 (M+H) ⁺ , (计算值 632.3)	8.15 (s, 0.3H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.56-7.40 (m, 3H), 7.33-7.17 (m, 4H), 7.08-7.05 (m, 2H), 5.37 (br, 1H), 4.34-4.23 (m, 3H), 4.08 (br, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.54-2.50 (m, 12H), 2.09-1.69 (m, 10H)。
化合物 47	2-氟苯甲酸	559.3 (M+H) ⁺ , (计算值 558.3)	
化合物 48	4-溴-3-氟基 苯甲酸	644.3 (M+H) ⁺ , (计算值 643.2)	8.42 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14-8.11(m, 1H), 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.45 (br, 1H), 4.32-4.21 (m, 3H), 4.08 (br, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.75-2.57 (m, 11H), 1.86-1.68 (m, 10H)。
化合物 49	3-甲基-5-(三 氟甲基)苯甲 酸	623.3 (M+H) ⁺ , (计算值 622.3)	
化合物 50	2-氟-4-甲氧 基苯甲酸	589.3 (M+H) ⁺ , (计算值 588.3)	8.32 (s, 0.2H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.95-6.85 (m, 2H), 5.40 (br, 1H), 4.32-4.21 (m, 3H), 4.06 (br, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.71-2.50 (m, 11H), 1.83-1.66 (m, 10H)。
化合物 51	4-甲氧基 -2-(三氟甲氧 基)苯甲酸	655.3 (M+H) ⁺ , (计算值 654.3)	
化合物 52	吡啶甲酸	542.3 (M+H) ⁺ , (计算值 541.3)	8.71 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06-7.95 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.46 (br, 1H), 4.30-4.21 (m, 3H), 4.06 (br, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.77-2.55 (m, 11H),

[1549]

			1.87-1.68 (m, 10H)。
化合物 53	烟酸	542.3 (M+H)+, (计算值 541.3)	
化合物 54	吡嗪-2-甲酸	543.3 (M+H)+, (计算值 542.3)	
化合物 55	6-羟基烟酸	558.3 (M+H)+, (计算值 557.3)	
化合物 56	喹啉-5-甲酸	592.4 (M+H)+, (计算值 591.3)	
化合物 57	噁唑-4-甲酸	532.3 (M+H)+, (计算值 531.3)	
化合物 58	1H-1,2,3-三唑-4-甲酸	532.3 (M+H)+, (计算值 531.3)	8.47 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.44 (br, 1H), 4.64-4.13 (m, 3H), 4.05 (br, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.84-2.50 (m, 11H), 1.84-1.72 (m, 10H)。
化合物 59	乙酸	479.3 (M+H)+, (计算值 478.3)	10.35 (br, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.93 (br, 1H), 4.57-4.09 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.64-2.67 (m, 11H), 2.13-1.77 (m, 13H)。
化合物 60	环丙烷甲酸	505.3 (M+H)+, (计算值 504.3)	7.28 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.17 (br, 1H), 4.29-4.13 (m, 3H), 3.98 (br, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.68-2.41 (m, 11H), 1.84-1.66 (m, 10H), 0.88-0.71 (m, 4H)。
化合物 61	3-甲基丁酸	521.3 (M+H)+, (计算值 520.3)	8.19 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.19 (br, 1H), 4.25-3.91 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.95 (br, 1H), 2.74-2.43 (m, 11H), 2.17-2.15 (m, 2H), 1.98-1.63 (m, 11H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。
化合物 62	4,4,4-三氟丁酸	561.3 (M+H)+, (计算值 560.3)	8.21 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.20 (br, 1H), 4.30-3.89 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.98-2.76 (m, 1H), 2.70-2.50 (m, 15H), 1.90-1.58 (m, 10H)。
化合物 63	环己烷甲酸	547.4 (M+H)+, (计算值 546.3)	8.17 (s, 0.4H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.16 (br, 1H), 4.30-3.95 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.01 (br, 1H), 2.72-2.22 (m, 12H), 1.92-1.52 (m, 15H), 1.34-1.13 (m, 5H)。
化合物 64	1-甲基哌啶-4-甲酸	562.4 (M+H)+, (计算值 561.3)	

[1550]

化合物 65	3,3-二甲基 环丁烷-1-甲 酸	547.4 (M+H)+, (计算值 546.3)	8.22 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.17 (br, 1H), 4.30-3.98 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.11-3.03 (m, 2H), 2.79-2.38 (m, 11H), 1.97-1.61 (m, 14H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。
化合物 66	2-(氧杂环丁 -3-基)乙酸	535.3 (M+H)+, (计算值 534.3)	
化合物 67	(1R,5S,6r)-3- 氧杂双环 [3.1.0]己烷 -6-甲酸	547.3 (M+H)+, (计算值 546.3)	8.28 (s, 0.4H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.16 (br, 1H), 4.29-3.94 (m, 4H), 3.84-3.74 (m, 8H), 3.61-3.50 (m, 3H), 2.94 (br, 1H), 2.72-2.43 (m, 10H), 2.09 (s, 2H), 1.83-1.64 (m, 10H), 1.41-1.39 (m, 1H)。
化合物 68	5-氧代吡咯 烷-3-甲酸	548.3 (M+H)+, (计算值 547.3)	10.59 (br, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.96 (br, 1H), 4.36-4.11 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.69-3.18 (m, 15H), 2.49-2.38 (m, 2H), 2.36-1.78 (m, 10H)。
化合物 69	1-苯甲基-5- 氧代吡咯烷 -3-甲酸	638.3 (M+H)+, (计算值 637.3)	
化合物 70	4-甲氧基环 己烷-1-甲酸	577.4 (M+H)+, (计算值 576.3)	
化合物 71	2,6-二氟苯 甲酸	577.3 (M+H)+, (计算值 576.3)	
化合物 30	4-(三氟甲氧 基)苯甲酸	625.3 (M+H)+, (计算值 624.3)	
化合物 73	3-氰基苯甲 酸	566.3 (M+H)+, (计算值 565.3)	
化合物 74	2-氧代 -1,2,3,4-四氢 喹啉-6-甲酸	610.4 (M+H)+, (计算值 609.3)	
化合物 75	3-(二氟甲氧 基)苯甲酸	607.3 (M+H)+, (计算值 606.3)	
化合物 76	3,5-二氯苯 甲酸	609.3 (M+H)+, (计算值 608.2)	
化合物 24	3,4-二氯苯 甲酸	609.3 (M+H)+, (计算值 608.2)	
化合物 78	2,3-二氯苯 甲酸	609.3 (M+H)+, (计算值 608.2)	
化合物 79	2-氯-6-氟-3- 甲基苯甲酸	607.3 (M+H)+, (计算值 606.3)	
化合物 80	3-氟-5-(三氟	627.3 (M+H)+,	

[1551]

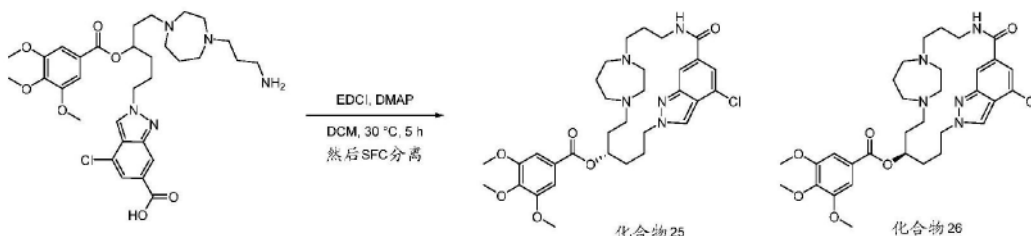
	甲基)苯甲酸	(计算值 626.3)	
化合物 81	4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酸	627.3 (M+H)+, (计算值 626.3)	
化合物 82	4-氰基-3-氟苯甲酸	584.3 (M+H)+, (计算值 583.3)	
化合物 83	4-(三氟甲基)苯甲酸	609.3 (M+H)+, (计算值 608.3)	
化合物 84	3,5-二氟苯甲酸	577.3 (M+H)+, (计算值 576.3)	
化合物 85	3,4-二氟苯甲酸	577.3 (M+H)+, (计算值 576.3)	
化合物 86	3-氰基-4-氟苯甲酸	584.3 (M+H)+, (计算值 583.3)	
化合物 87	4-氰基苯甲酸	566.3 (M+H)+, (计算值 565.3)	
化合物 27	3-氯-4-氟苯甲酸	593.3 (M+H)+, (计算值 592.2)	10.41 (br, 1H), 8.14-7.99 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.20 (br, 1H), 4.59-4.52 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.66-2.97 (m, 12H), 2.34-1.76 (m, 10H)。
化合物 89	1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸	595.3 (M+H)+, (计算值 594.3)	
化合物 90	4-(噁唑-5-基)苯甲酸	608.3 (M+H)+, (计算值 607.3)	
化合物 91	4,5-二氯-2-氟苯甲酸	627.3 (M+H)+, (计算值 626.2)	
化合物 92	3,4,5-三乙氧基苯甲酸	673.4 (M+H)+, (计算值 672.4)	
化合物 93	3-甲氧基丙酸	523.3 (M+H)+, (计算值 522.3)	
化合物 94	3-(1H-吡唑-1-基)丙酸	559.4 (M+H)+, (计算值 558.3)	
化合物 95	3-氰基丙酸	518.3 (M+H)+, (计算值 517.3)	
化合物 96	4-氰基丁酸	532.3 (M+H)+, (计算值 531.3)	
化合物 97	4-乙酰胺基丁酸	564.4 (M+H)+, (计算值 563.3)	10.54 (br, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.94 (br, 1H), 4.39-4.11 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.69-3.00 (m, 14H), 2.35-1.24 (m, 17H)。
化合物 98	3-(1H-四唑	561.3 (M+H)+,	

[1552]

	-1-基)丙酸	(计算值 560.3)	
化合物 99	4-(二甲基氨基)-4-氧代丁酸	564.4 (M+H) ⁺ , (计算值 563.3)	10.42 (br, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.96 (br, 1H), 4.35-4.12 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.60-3.28 (m, 11H), 2.95 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.56-2.34 (m, 5H), 2.14-1.77 (m, 10H)。
化合物 100	3-乙酰胺基丙酸	550.4 (M+H) ⁺ , (计算值 549.3)	
化合物 101	4-(甲基氨基)-4-氧代丁酸	550.4 (M+H) ⁺ , (计算值 549.3)	
化合物 102	3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸	560.3 (M+H) ⁺ , (计算值 559.3)	10.51 (br, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.95 (br, 1H), 4.44-4.01 (m, 8H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.60-3.09 (m, 9H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.13-1.63 (m, 11H)。
化合物 103	4-吗啉基-4-氧代丁酸	606.4 (M+H) ⁺ , (计算值 605.3)	
化合物 104	3-(4-氟苯氧基)丙酸	603.3 (M+H) ⁺ , (计算值 602.3)	
化合物 105	4,4-二氟环己烷-1-甲酸	583.3 (M+H) ⁺ , (计算值 582.3)	10.42 (br, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.03 (br, 1H), 4.67-3.97 (m, 11H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.61-3.51 (m, 3H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.15-2.60 (m, 19H)。
化合物 106	4-(三氟甲基)环己烷-1-甲酸	615.3 (M+H) ⁺ , (计算值 614.3)	
化合物 110	3-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)丙酸	590.4 (M+H) ⁺ , (计算值 589.3)	
化合物 111	3-甲氧基环己烷-1-甲酸	577.3 (M+H) ⁺ , (计算值 576.3)	

[1553] 化合物25和化合物26:

[1554]



[1555] 将中间化合物56(220mg, 322.28 μ mol, 1当量, HCl)、EDCI(185.34mg, 966.84 μ mol, 3当量)以及DMAP(157.49mg, 1.29mmol, 4当量)于DCM(100mL)中的混合物在30℃下搅拌3h。将反应混合物倾入水(100mL)中并且用DCM(100mL)萃取,将合并的有机相干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过制备型-HPLC纯化(柱子:Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m;流动相:[水

(10mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 47% - 77%, 9min)。通过SFC分离对映异构体(柱子: REGIS(s, s) WHELK-01 (250mm*50mm, 10um); 流动相: [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH]; B%: 50% - 50%, 6min; 75min), 得到呈白色固体状的化合物25 (10.6mg, 5% 产率) 和呈白色固体状的化合物26 (15.3mg, 7% 产率)。

[1556] 化合物25:

[1557] LCMS (ESI位置离子) m/z : 628.3 (M+H)⁺ (计算值: 627.3)

[1558] SFC: 滞留时间 = 0.855min, ee = 98.6%

[1559] ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ = 8.46 (s, 1H) 8.00 (s, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.28 (d, J = 0.75Hz, 2H) 4.96 (quin, J = 5.47Hz, 1H) 4.60 (br t, J = 5.32Hz, 2H) 3.86 (d, J = 0.88Hz, 6H) 3.82 (d, J = 1.00Hz, 3H) 3.59 (br t, J = 5.13Hz, 2H) 2.71 - 2.80 (m, 6H) 2.64 (br d, J = 4.13Hz, 2H) 2.46 (br d, J = 5.50Hz, 2H) 2.24 - 2.36 (m, 1H) 2.08 - 2.20 (m, 1H) 2.00 - 2.07 (m, 1H) 1.92 - 1.99 (m, 1H) 1.72 - 1.85 (m, 6H) 1.40 (br d, J = 7.25Hz, 2H)

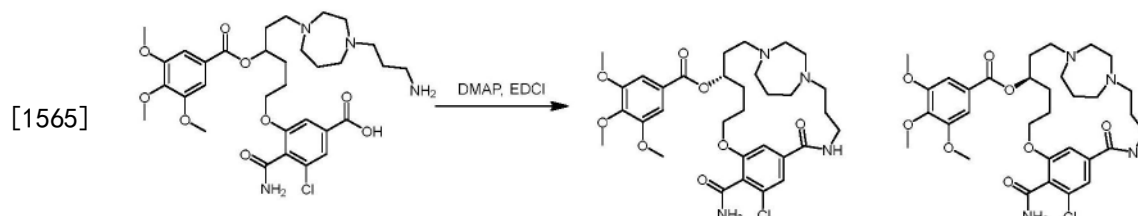
[1560] 化合物26:

[1561] LCMS (ESI位置离子) m/z : 628.3 (M+H)⁺ (计算值: 627.3)

[1562] SFC: 滞留时间 = 1.158min, ee = 97.9%

[1563] ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ = 8.46 (s, 1H) 8.00 (s, 1H) 7.47 (d, J = 0.88Hz, 1H) 7.28 (s, 2H) 4.96 (t, J = 5.88Hz, 1H) 4.60 (t, J = 5.57Hz, 2H) 3.86 (s, 6H) 3.82 (s, 3H) 3.59 (t, J = 5.38Hz, 2H) 2.71 - 2.79 (m, 6H) 2.64 (br d, J = 4.13Hz, 2H) 2.46 (br d, J = 5.38Hz, 2H) 2.25 - 2.35 (m, 1H) 2.10 - 2.19 (m, 1H) 2.00 - 2.09 (m, 1H) 1.90 - 1.98 (m, 1H) 1.81 - 1.87 (m, 2H) 1.76 - 1.80 (m, 4H) 1.36 - 1.44 (m, 2H)

[1564] 化合物121和化合物28:



[1566] 在25℃下向中间化合物99 (10.28mg, 15.45umol, 1当量) 于DCM (8mL) 中的溶液中添加EDCI (8.89mg, 46.36umol, 3当量) 和DMAP (7.55mg, 61.81umol, 4当量)。然后, 将反应混合物在25℃下搅拌4h。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱子: Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10um; 流动相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 2% - 32%, 10min), 得到呈灰白色固体状的外消旋化合物 (10mg)。通过SFC分离外消旋化合物的对映异构体(柱子: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10um); 流动相: [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]; B%: 45% - 45%, 7min; 45min), 得到呈灰白色固体状的化合物121 (1.98mg, 20% 产率) 和呈灰白色固体状的化合物28 (2.02mg, 20% 产率)。

[1567] 化合物121:

[1568] LCMS (ESI位置离子) m/z : 647.3 (M+H)⁺ (计算值: 646.3)

[1569] SFC: 滞留时间 = 0.629min, ee = 100%

[1570] ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 7.50 (d, J = 1.0Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 5.50 (br s, 1H), 4.45 - 4.15 (m, 2H), 4.00 - 3.71 (m, 9H), 3.58 (br s, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.10 -

2.44 (m, 12H), 2.05-1.69 (m, 10H)

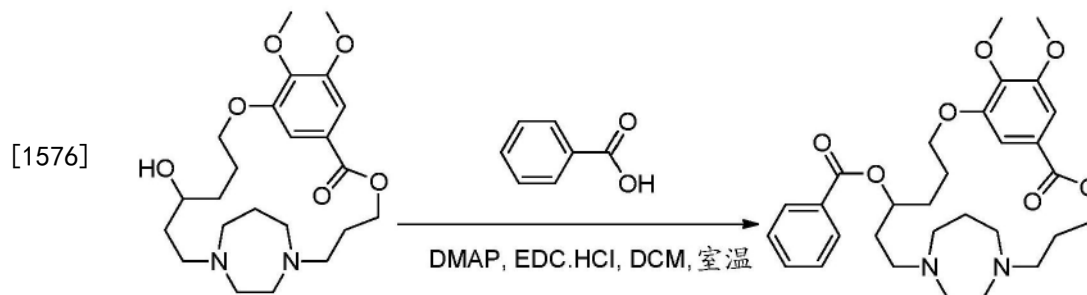
[1571] 化合物28:

[1572] LCMS (ESI位置离子) m/z : 647.3 (M+H)⁺ (计算值: 646.3)

[1573] SFC: 滞留时间 = 1.208 min, ee = 95%

[1574] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7.50 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 5.49 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.39 (br d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.24 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.91-3.79 (m, 9H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.49 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.78 (br s, 6H), 2.71-2.51 (m, 6H), 1.99-1.74 (m, 10H)

[1575] 化合物31:

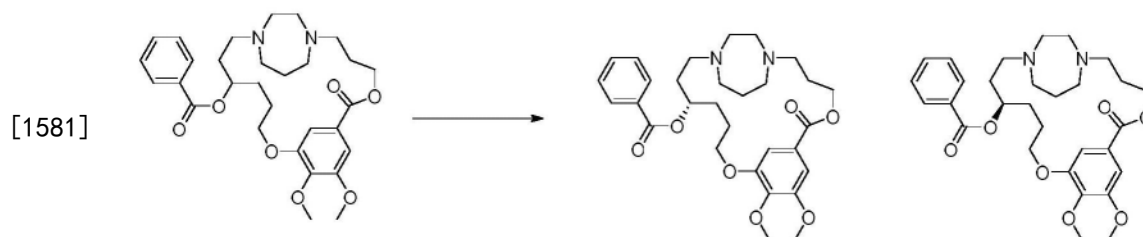


[1577] 将化合物38 (120 mg, 0.28 mmol, 1.0当量)、DMAP (50.4 mg, 0.41 mmol, 1.5当量)、EDC.HCl (64.0 mg, 0.41 mmol, 1.5当量) 以及苯甲酸 (50.4 mg, 0.41 mmol, 1.5当量) 于DCM (3 mL) 中的混合物在室温下搅拌16 h。用H₂O (2 mL) 中止反应。将有机层经Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化 (柱子: Atlantis Prep T3 OBD柱, 19*150 mm 5 μ m; 流动相A: 水 (0.1% FA), 流动相B: ACN; 流速: 20 mL/min; 梯度: 7 min内15%B至35%B, 35%B; 波长: 220 nm), 得到呈白色固体状的化合物31 (HCOOH盐, 63 mg, 42%产率)。

[1578] LC-MS (ES⁺) m/z : 541 (M+H)⁺ (计算值: 540.3)

[1579] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.43 (br, 1H), 4.32-4.25 (m, 3H), 4.19-4.30 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.96 (br, 1H), 2.73-2.51 (m, 11H), 1.86-1.74 (m, 10H)。

[1580] 化合物32和化合物33:



[1582] 使用以下条件通过手性-HPLC分离化合物31的对映异构体 (50 mg) (柱子: CHIRAL ART纤维素-SB, 3*25 cm, 5 μ m; 流动相, A: Hex (0.1% 2M NH₃-MeOH) -HPLC; B: EtOH -HPLC; 流速: 5 mL/min; 梯度: 18 min内50%B至50%B; 检测: 220/254 nm; 滞留时间1 (min): 10; 滞留时间2 (min): 13.)。手性分离产生呈白色固体状的化合物32 (20 mg, 40%产率) 和呈白色固体状的化合物33 (17 mg, 34%产率)。

[1583] 化合物32:

[1584] LC-MS (ES⁺) m/z : 541 (M+H)⁺ (计算值: 540.3)

[1585] 手性HPLC: 滞留时间=2.67min, ee=99.8%

[1586] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.98-7.95 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.43 (br, 1H), 4.32-4.25 (m, 3H), 4.19-4.30 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.96 (br, 1H), 2.73-2.51 (m, 11H), 1.86-1.74 (m, 10H)。

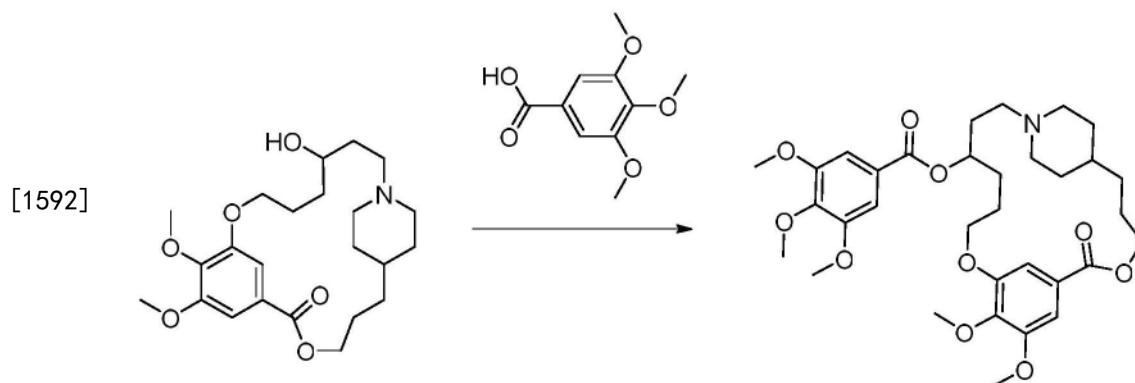
[1587] 化合物33:

[1588] LC-MS (ES+) m/z : 541 (M+H)⁺ (计算值: 540.3)

[1589] 手性HPLC: 滞留时间=3.63min, ee=99.8%

[1590] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.98-7.95 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.43 (br, 1H), 4.32-4.25 (m, 3H), 4.19-4.30 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.96 (br, 1H), 2.73-2.51 (m, 11H), 1.86-1.74 (m, 10H)。

[1591] 化合物34:

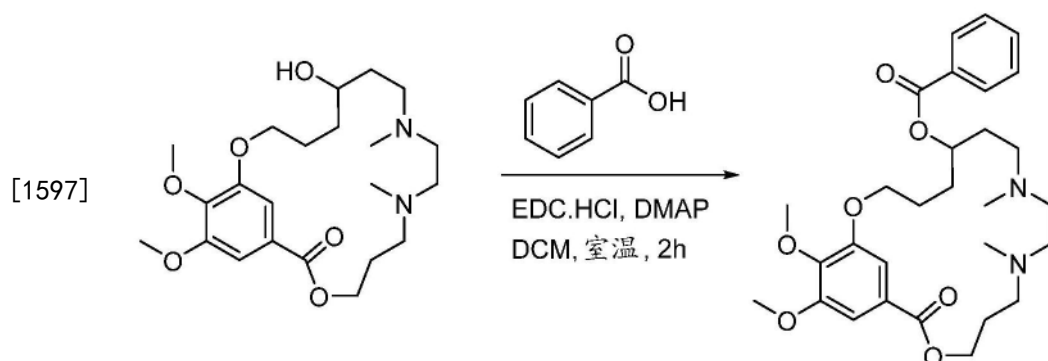


[1593] 将中间化合物122 (40mg, 0.10mmol, 1.0当量)、DMAP (17.4mg, 0.14mmol, 1.5当量)、EDC.HCl (27mg, 0.14mmol, 1.5当量) 以及3,4,5-三甲氧基苯甲酸 (30mg, 0.14mmol, 1.5当量) 于DCM (1mL) 中的混合物在室温下搅拌12h。然后, 用H₂O (1mL) 中止反应并且将所得混合物用DCM (2x5mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC纯化 (柱子: Atlantis Prep T3 OBD柱, 19*150mm 5 μ m; 流动相A: 水 (0.1%FA), 流动相B: ACN; 流速: 20mL/min; 梯度: 7min内15%B至35%B, 35%B; 波长: 220nm), 得到呈白色固体状的化合物34 (HCOOH盐, 14mg, 22%产率)。

[1594] LC-MS (ES+) m/z : 616 (M+H)⁺ (计算值: 615.3)

[1595] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.33 (br, 1H), 7.34-7.24 (m, 4H), 5.32 (br, 1H), 4.32-3.98 (m, 4H), 3.83 (s, 9H), 3.73 (s, 6H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.03-1.79 (m, 8H), 1.75-1.23 (m, 9H)。

[1596] 化合物35:

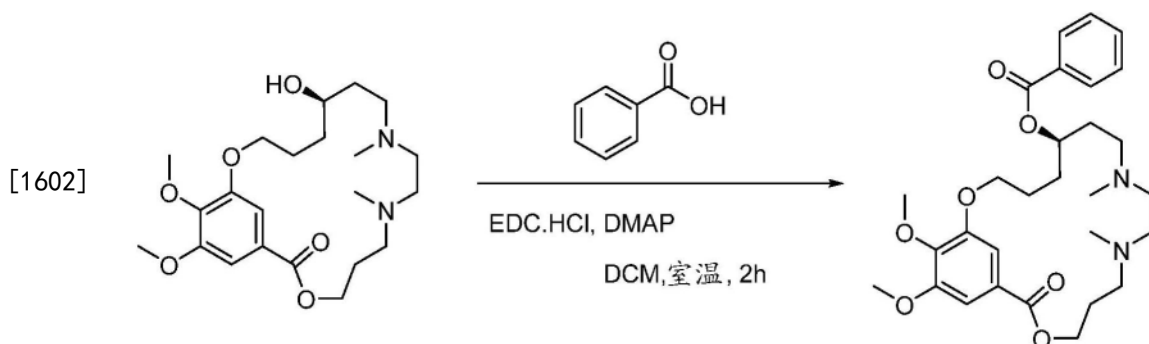


[1598] 将中间化合物134 (27mg, 0.06mmol, 1.0当量)、苯甲酸 (11.7mg, 0.1mmol, 1.5当量)、EDC.HCl (24.4mg, 0.13mmol, 2.0当量) 以及DMAP (19.42mg, 0.16mmol, 2.50当量) 于DCM (2mL) 中的混合物在室温下搅拌2h。然后, 用NH₄Cl的饱和溶液 (2mL) 中止反应, 用DCM (3x5mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化 (柱子: SunFire Prep C18 OBD 5um, 19x150mm, 流动相: 含CH₃CN的0.05% HCOOH, 7min内5%至25%; 检测器UV254 nm), 得到呈灰白色固体状的化合物35 (7mg, 18%产率)。

[1599] LC-MS (ES+) m/z: 529 (M+H)⁺ (计算值: 528.3)

[1600] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 8.21 (s, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.18 (br, 1H), 4.32-4.30 (m, 2H), 4.18-4.16 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.68-2.36 (m, 8H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.86-1.64 (m, 8H)。

[1601] 化合物36:



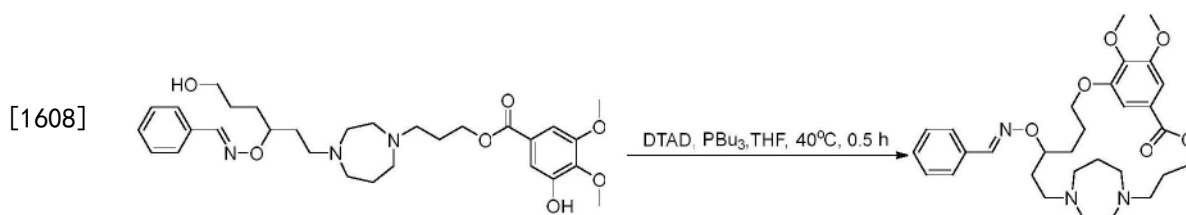
[1603] 将中间化合物135 (100mg, 0.24mmol, 1.0当量)、苯甲酸 (585mg, 0.47mmol, 2.0当量)、EDC.HCl (68mg, 0.35mmol, 1.5当量) 以及DMAP (58mg, 0.47mmol, 2.0当量) 于DCM (5mL) 中的混合物在室温下搅拌2h。然后, 用NH₄Cl的饱和溶液 (5mL) 中止反应, 将所得混合物用DCM (3x5mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC (柱子: SunFire Prep C18 OBD 5um, 19x150mm, 流动相: 含MeCN的0.1% NH₃.H₂O, 8min内7%至30%; 检测器UV 254nm), 然后通过制备型手性-HPLC (柱子: XA-YMC纤维素-SC, 4.6x100mm, 3um; 流动相A: 正己烷: DCM = (3:1) / IPA (0.1% DEA) = 90/10; 流速: 1mL/min; 梯度: 0%B至0%B; 注射体积: 5uL) 纯化, 得到呈灰白色固体状的化合物36 (40mg, 32%产率)。

[1604] LC-MS (ES+) m/z: 529 (M+H)⁺ (计算值: 528.3)

[1605] 手性-HPLC (柱子: YMC纤维素-SC, 100x4.6mm, 3um 119IA70110, 流动相, A: 正己烷/DCM = 3/1; B: 异丙醇 (0.1% DEA); 流速: 1mL/min; 泵B的浓度: 10%; 检测: 254nm; 滞留时间 (min): 3.27; ee: 99.8%。

[1606] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 7.96-7.93 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.17 (br, 1H), 4.31-4.26 (m, 2H), 4.17-4.15 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.73-2.30 (m, 8H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.83-1.66 (m, 8H)。

[1607] 化合物37:

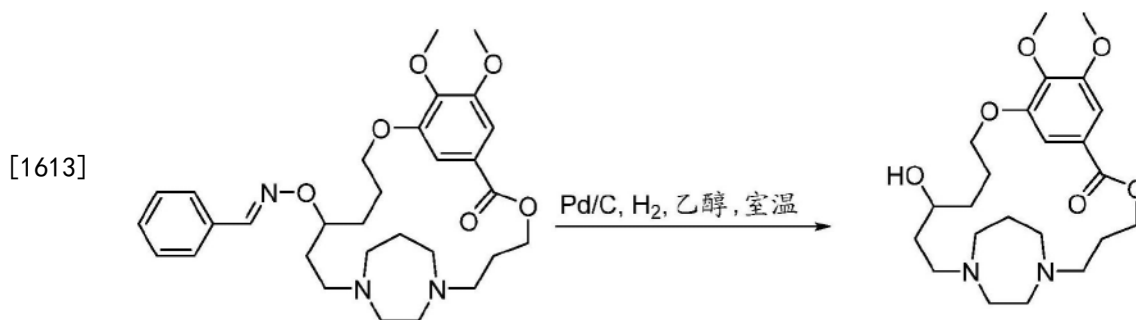


[1609] 将DTAD(0.74g, 3.0mmol, 1.5当量)和正丁基膦(0.60g, 3.0mmol, 1.5当量)于无水THF(20mL)中的溶液在氮气下搅拌15min, 此后添加中间化合物111(1.1g, 2.0mmol, 1.0当量)于THF(13mL)中的溶液。将混合物在40℃下搅拌30min, 然后通过添加H₂O(50mL)中止反应。将所得溶液用EtOAc(2x 15mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化(柱子(C18-I, 20-40μm); 流动相(MeOH/H₂O=30%至100%:7min; 100%:3min); 检测器(254和220nm)), 得到呈灰白色固体状的化合物37(0.48g, 45%产率)。

[1610] LC-MS(ES⁺)m/z: 540(M+H)⁺(计算值: 539.3)。

[1611] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ8.31(s, 1H), 7.57-7.55(m, 2H), 7.46-7.35(m, 4H), 7.32(s, 1H), 4.51-4.48(m, 1H), 4.32-4.20(m, 3H), 4.11-4.05(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.74(s, 3H), 2.89-2.84(m, 1H), 2.72-2.54(m, 11H), 1.97-1.71(m, 10H)。

[1612] 化合物38:

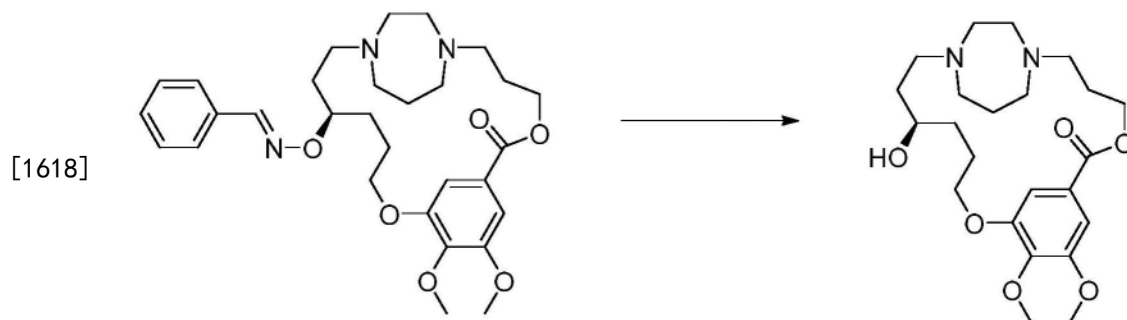


[1614] 在H₂(1atm)下在室温下将化合物37(300mg, 0.56mmol, 1.0当量)和Pd/C(30mg)于MeOH(5mL)中的悬浮液搅拌2h。然后, 将所得混合物过滤; 并且将固体残余物用MeOH(15mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩, 并且将残余物通过制备型HPLC纯化(柱子: Atlantis Prep T3 OBD柱, 19*150mm 5μm; 流动相A: 水(0.1%FA), 流动相B: ACN; 流速: 20mL/min; 梯度: 7min内15%B至35%B, 35%B; 波长: 220nm), 得到呈灰白色固体状的化合物38(HCOOH盐, 166mg, 62%产率)。

[1615] LC-MS(ES⁺)m/z: 437(M+H)⁺(计算值: 436.2)

[1616] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ8.22(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.22(s, 1H), 4.27-3.99(m, 4H), 3.83(s, 3H), 3.80-3.76(m, 4H), 2.92-2.87(m, 1H), 2.75-2.46(m, 11H), 1.97-1.88(m, 10H)。

[1617] 化合物39:



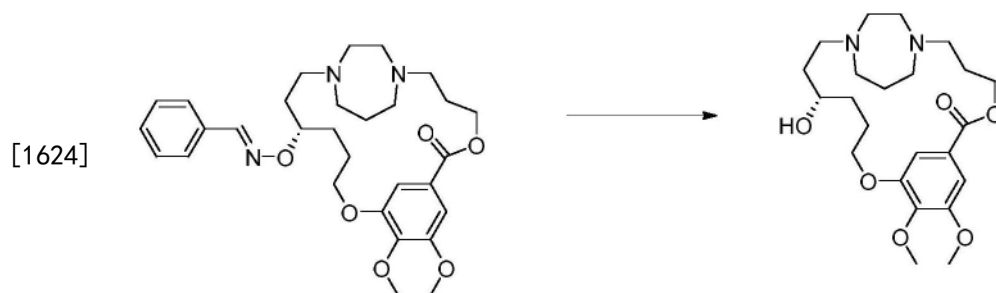
[1619] 在H₂(1atm)下在室温下将化合物119(100mg,0.19mmol,1.0当量)和Pd/C(10mg)于MeOH(4mL)中的溶液搅拌2h。将所得混合物过滤;将固体用MeOH(10mL)洗涤并且在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化(柱子:Atlantis Prep T3 OBD柱,19*150mm5um;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:7min内15%B至35%B,35%B;波长:220nm),得到呈灰白色固体状的化合物39(HCOOH盐,55mg,62%产率)。

[1620] LC-MS(ES⁺)m/z:437(M+H)⁺(计算值:436.3)。

[1621] 手性HPLC:滞留时间=3.29min,ee=100%

[1622] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δppm 8.22(s,1H),7.32(s,1H),7.22(s,1H),4.27-3.99(m,4H),3.83(s,3H),3.80-3.76(m,4H),2.92-2.87(m,1H),2.75-2.46(m,11H),1.97-1.88(m,10H)。

[1623] 化合物40:



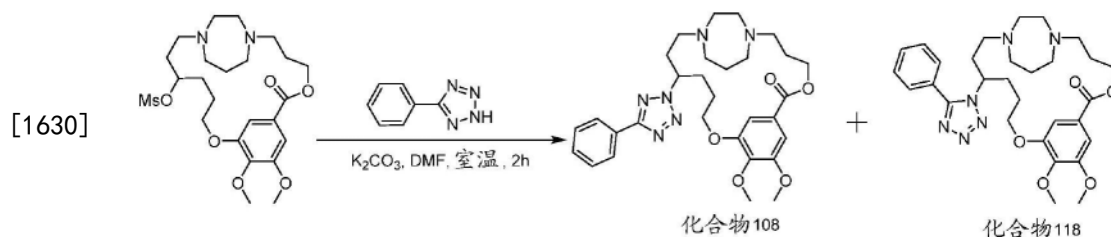
[1625] 已遵循针对化合物39所描述的程序从化合物120获得呈灰白色固体状的化合物40(HCOOH盐,55mg,62%产率)。

[1626] LC-MS(ES⁺)m/z:437(M+H)⁺(计算值:436.3)。

[1627] 手性HPLC:滞留时间=3.89min,ee=99%

[1628] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δppm 8.22(s,1H),7.32(s,1H),7.22(s,1H),4.27-3.99(m,4H),3.83(s,3H),3.80-3.76(m,4H),2.92-2.87(m,1H),2.75-2.46(m,11H),1.97-1.88(m,10H)。

[1629] 化合物107和化合物118:



[1631] 将K₂CO₃(35mg,0.25mmol,2.0当量)添加至5-苯基-1H-四唑(28mg,0.19mmol,1.5

当量)于DMF (1.3mL)中的溶液中并且将反应混合物在50℃下搅拌1h。将混合物冷却至室温并且添加中间化合物137 (65mg, 0.13mmol, 1.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌16h, 然后过滤并且将滤液通过制备型HPLC纯化(柱子: SunFire Prep C18 OBD柱, 19x150mm, 5μm 10nm; 流动相A: 水(0.05% TFA), 流动相B: ACN; 流速: 18mL/min; 梯度: 7min内15%B至40%B, 40%B; 波长: 220nm), 得到呈灰白色固体状的化合物108 (TFA盐, 8.1mg, 11%产率) 和呈灰白色固体状的化合物118 (TFA盐, 3.3mg, 5%产率)。

[1632] 化合物108:

[1633] LC-MS (ES+) m/z: 565 (M+H)⁺ (计算值: 564.3)。

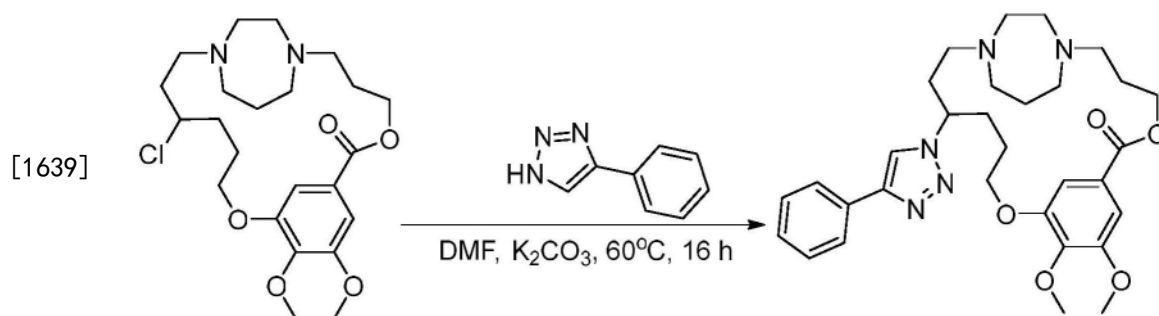
[1634] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.38 (br, 1H), 8.07-8.05 (m, 2H), 7.57-7.55 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.37 (br, 1H), 4.38-4.09 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.73-3.56 (m, 6H), 3.01 (br, 2H), 2.77 (br, 1H), 2.30-1.89 (m, 11H), 1.51 (br, 1H)。

[1635] 化合物118:

[1636] LC-MS (ES+) m/z: 565 (M+H)⁺ (计算值: 564.3)。

[1637] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.70 (br, 1H), 8.07-8.05 (m, 2H), 7.57-7.55 (m, 3H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.84-4.75 (m, 2H), 4.27-4.11 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.55-3.07 (m, 6H), 2.91-2.67 (m, 3H), 2.40 (br, 1H), 2.32 (br, 1H), 2.12-2.03 (m, 3H), 1.84-1.56 (m, 6H)。

[1638] 化合物108:

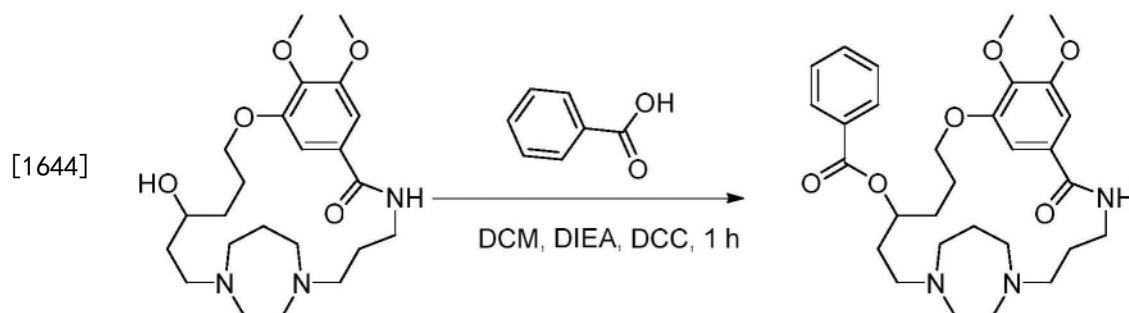


[1640] 将中间化合物136 (70mg, 0.15mmol, 1.0当量)、K₂CO₃ (42.5mg, 0.31mmol, 2.0当量) 以及4-苯基-1H-1,2,3-三唑 (33.5mg, 0.23mmol, 1.5当量) 于DMF (2mL) 中的混合物在50℃下搅拌16h。然后, 用水 (8mL) 中止反应, 并且用EtOAc (3x5mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (8mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并且在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化(柱子: Sunfire Prep C18 OBD柱, 50x250mm, 5μm; 流动相A: 水(0.05% TFA), 流动相B: ACN; 流速: 65mL/min; 梯度: 12min内10%B至45%B, 45%B; 波长: 220nm), 得到呈灰白色固体状的化合物108 15mg (TFA盐, 15mg, 17%产率)。

[1641] LC-MS (ES+) m/z: 564 (M+H)⁺ (计算值: 563.3)。

[1642] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 9.81 (br, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.48-7.21 (m, 5H), 4.69-4.54 (m, 2H), 4.27-4.18 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.63-2.87 (m, 10H), 2.21-1.45 (m, 11H)。

[1643] 化合物110:

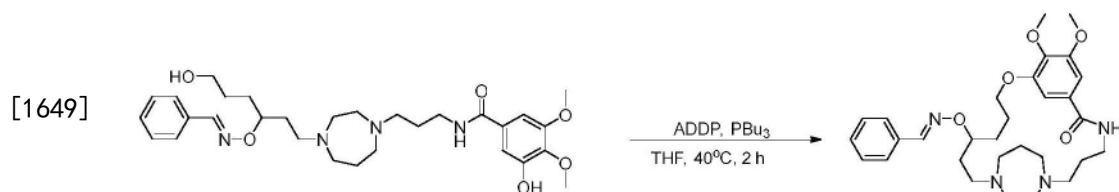


[1645] 将化合物117 (21mg, 0.048mmol, 1.0当量) 溶解于DCM (0.4mL) 中, 在室温下添加 DIEA (12.45mg, 0.096mmol, 2.0当量)、DCC (19.91mg, 0.096mmol, 2.0当量) 以及苯甲酸 (7.06mg, 0.058mmol, 1.2eq)。将所得溶液在室温下搅拌1h。将反应溶液用H₂O (1mL) 稀释并且用DCM (2x5mL) 萃取, 将有机层经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化 (柱子: SunFire Prep C18 OBD柱, 19*150mm, 5 μ m 10nm; 流动相A: 水 (0.05% TFA), 流动相B: ACN; 流速: 20mL/min; 梯度: 7min内15%B至40%B, 40%B; 波长: 220nm; 滞留时间: 6.9min), 得到呈灰白色固体状的化合物110 (10mg, 32%产率)。

[1646] LC-MS (ES+) m/z: 540.4 (M+H)⁺, (计算值539.3)。

[1647] ¹H-NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ ppm 1.96-2.35 (m, 10H), 3.32-3.70 (m, 14H), 3.85 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.30-4.35 (m, 2H), 5.30-5.36 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.63-7.68 (s, 1H), 8.05-8.08 (s, 2H)。

[1648] 化合物114:

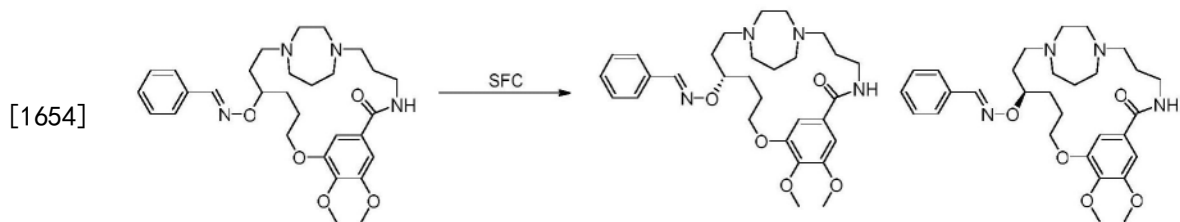


[1650] 在氮气气氛下在室温下向中间化合物114 (3.6g, 6.5mmol, 1.0当量) 和ADDP (3.24g, 12.9mmol, 2.0当量) 于THF (100mL) 中的搅拌混合物按份添加正丁基膦 (2.62g, 12.9mmol, 2.0当量)。将所得混合物在40°C下再搅拌2h, 然后使其冷却至室温。在室温下用NH₄Cl的饱和水溶液 (100mL) 中止反应。将所得混合物用EtOAc (3x100mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化 (柱子: C18-I, 20-40 μ m; 流动相: MeOH/H₂O = 30%至100%, 7min; 100%, 3min; 检测器254和220nm), 得到呈黄色油状的化合物114 (1.5g, 43%产率)。

[1651] LC-MS (ES+) m/z: 539 (M+H)⁺ (计算值: 538.3)。

[1652] ¹H-NMR (300MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.18-7.14 (m, 2H), 4.50-4.49 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.54-3.48 (m, 2H), 2.84-2.54 (m, 12H), 1.96-1.73 (m, 10H)。

[1653] 化合物115和化合物116:



[1655] 使用以下条件通过SFC分离化合物114的对映异构体(150mg):柱子:CHIRAL ART纤维素-SC, 5*25cm, 5 μ m;流动相A:HEX:DCM=1:1(0.1%DEA)-HPLC, 流动相B:IPA(0.2%DEA);流速:100mL/min;梯度:11min内50%B至50%B;波长:220nm;滞留时间1(min):10.0;样品溶剂:IPA:DCM=1:1;注射体积:5mL;运行次数:25), 得到化合物115(50mg, 34%产率)和化合物116(43mg, 28%产率)。

[1656] 化合物115:

[1657] LC-MS (ES+) m/z: 539 (M+H)⁺ (计算值: 538.3)

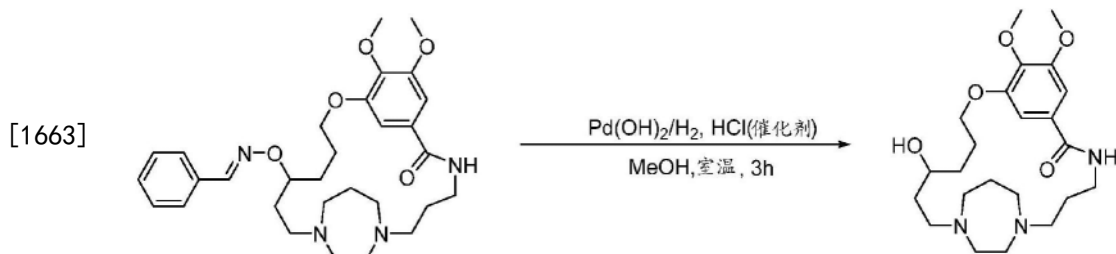
[1658] ¹H-NMR (300MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.18-7.14 (m, 2H), 4.50-4.49 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.54-3.48 (m, 2H), 2.84-2.54 (m, 12H), 1.96-1.73 (m, 10H)。

[1659] 化合物116:

[1660] LC-MS (ES+) m/z: 539 (M+H)⁺ (计算值: 538.3)

[1661] ¹H-NMR (300MHz, MeO-d₄) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.18-7.14 (m, 2H), 4.50-4.49 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.54-3.48 (m, 2H), 2.84-2.54 (m, 12H), 1.96-1.73 (m, 10H)。

[1662] 化合物117:

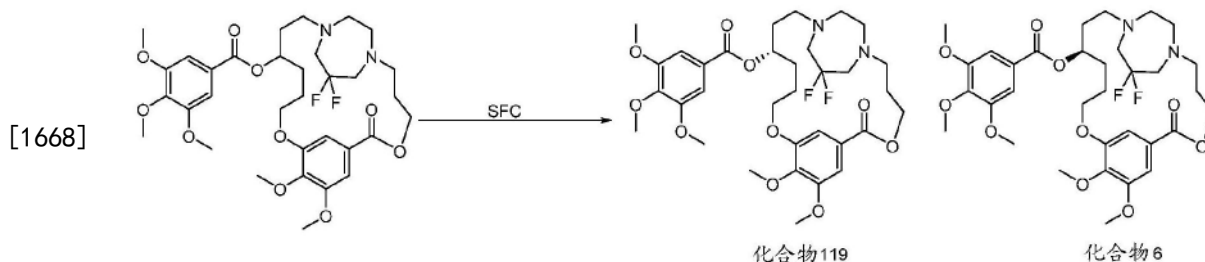


[1664] 在室温下将化合物114(100mg, 0.19mmol, 1.0当量)和氢氧化钯/碳(20mg)于MeOH(5mL)中的混合物在H₂气氛下搅拌2h。将所得悬浮液过滤, 将滤液在减压下浓缩, 并且将粗产物(100mg)通过制备型HPLC纯化(柱子: SunFire Prep C18 OBD柱, 19*150mm, 5 μ m 10nm; 流动相A: 水(0.1%TFA), 流动相B: ACN; 流速: 20mL/min; 梯度: 7.2min内15%B至38%B, 40%B; 波长: 220nm; 滞留时间: 5.3min), 得到呈浅黄色固体状的化合物117(TFA盐, 49mg, 50%产率)。

[1665] LC-MS (ES+) m/z: 436 (M+H)⁺, (计算值435.3)

[1666] ¹H-NMR (300MHz, MeOD-d₄) δ ppm 7.39 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.32-4.26 (m, 2H), 3.91 (s, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.67-3.30 (m, 14H), 2.42-2.40 (m, 2H), 2.12-1.69 (m, 8H)。

[1667] 化合物119:



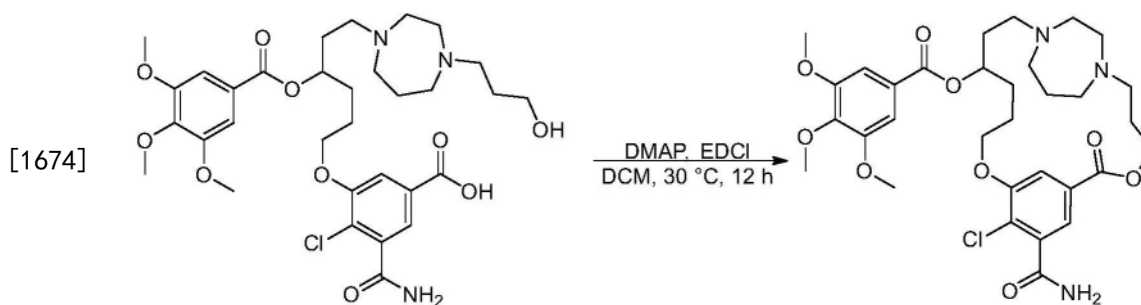
[1669] 遵循手性SFC方法A的条件通过制备型SFC将化合物119与化合物4分离。

[1670] LCMS (ESI位置离子) m/z : 667.3 (M+H)⁺ (计算值: 666.3)

[1671] SFC: 滞留时间 = 1.649 min, ee = 100%

[1672] ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 5.56 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.45-4.28 (m, 3H), 4.18-4.06 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 9H), 3.82 (d, J = 1.2 Hz, 6H), 3.24 (br t, J = 13.9 Hz, 2H), 3.09-2.87 (m, 6H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 3H), 2.09-1.74 (m, 8H)

[1673] 化合物120:

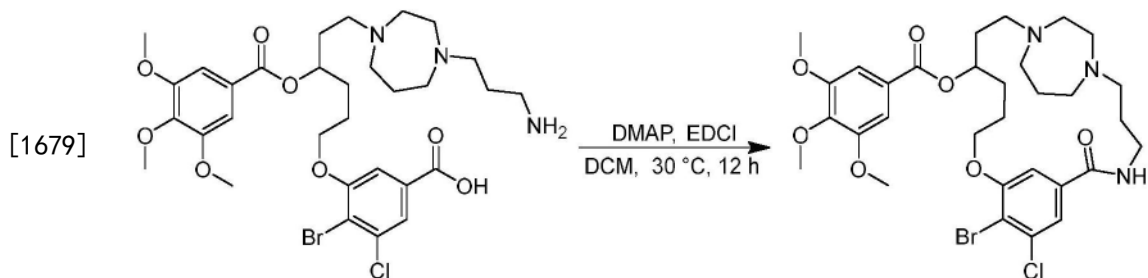


[1675] 向中间化合物89 (30 mg, 45.03 μ mol, 1当量) 于DCM (30 mL) 中的溶液中添加DMAP (22.00 mg, 180.12 μ mol, 4当量) 和EDCI (25.90 mg, 135.09 μ mol, 3当量)。将反应混合物在30 °C下搅拌4 h。向反应混合物中添加MeOH (3 mL) 和H₂O (50 mL)。将水层用DCM/MeOH (10/1, 2x30 mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型-HPLC纯化 (柱子: Phenomenex luna C18 150*25 mm*10 μ m; 流动相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 12% - 42%, 10 min), 得到呈白色固体状的化合物120 (1.7 mg, 5% 产率)。

[1676] LCMS (ESI位置离子) m/z : 648.3 (M+H)⁺ (计算值: 647.3)

[1677] ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.60-8.48 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 5.61-5.53 (m, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.48-4.37 (m, 2H), 4.20-4.14 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 3H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 4H), 2.30-2.17 (m, 2H), 2.01-1.84 (m, 9H)。

[1678] 化合物122:

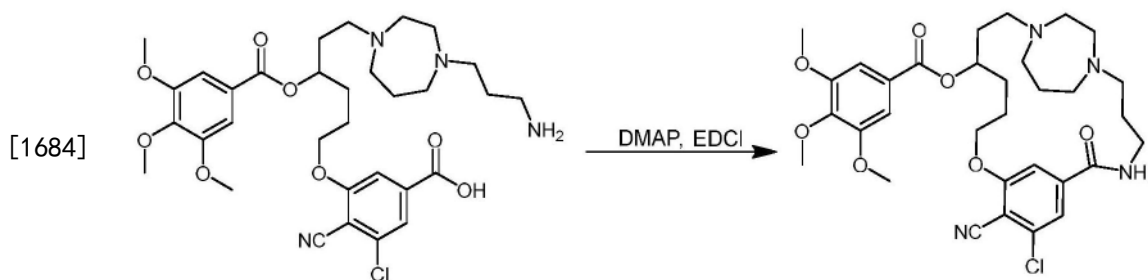


[1680] 在25℃下向中间化合物103 (25mg, 35.66 μ mol, 1当量) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加EDCI (20.51mg, 106.98 μ mol, 3当量) 和DMAP (17.43mg, 142.64 μ mol, 4当量)。然后, 将反应混合物在25℃下搅拌4h。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化 (柱子: Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10 μ m; 流动相: [水 (0.225%FA) -ACN]; B%: 16%-46%, 10min), 得到呈灰白色固体状的化合物122 (22mg, 90%产率)。

[1681] LCMS (ESI位置离子) m/z: 682.3 (M+H)⁺ (计算值: 681.2)

[1682] ¹H NMR: (400MHz, MeOD) δ 7.64-7.53 (m, 2H), 7.34 (s, 2H), 5.44 (br d, J=4.2Hz, 1H), 4.51-4.28 (m, 2H), 3.88-3.79 (m, 9H), 3.71-3.45 (m, 2H), 3.10-2.74 (m, 12H), 2.18-1.88 (m, 10H)

[1683] 化合物123:

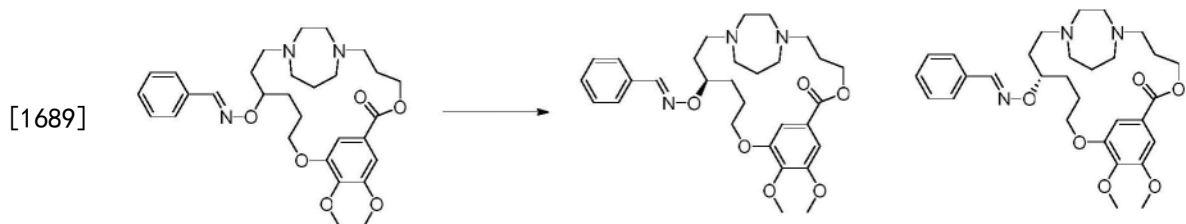


[1685] 在25℃下向中间化合物105 (10mg, 15.45 μ mol, 1当量) 于DCM (8mL) 中的溶液中添加EDCI (8.89mg, 46.36 μ mol, 3当量) 和DMAP (7.55mg, 61.81 μ mol, 4当量)。将反应混合物在25℃下搅拌4h。将反应混合物过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化 (柱子: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 流动相: [水 (0.225%FA) -ACN]; B%: 15%-4%, 5min), 得到呈灰白色固体状的化合物123 (5.99mg, 62%产率)。

[1686] LCMS (ESI位置离子) m/z: 629.2 (M+H)⁺ (计算值: 628.3)

[1687] ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 8.53 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 5.45 (br s, 1H), 4.66-4.35 (m, 2H), 3.90-3.76 (m, 9H), 3.70-3.52 (m, 2H), 3.19-2.72 (m, 12H), 2.17-1.83 (m, 10H)

[1688] 化合物124和化合物125:



[1690] 使用以下条件通过手性-HPLC分离化合物37的对映异构体 (480mg) (柱子: CHIRAL

ART纤维素-SB, 3*25cm, 5 μ m; 流动相A: CO₂, 流动相B: MeOH: DCM=1:1; 流速: 80mL/min; 梯度: 等度40%B; 柱温(35 $^{\circ}$ C); 背压(巴): 100; 波长: 220nm; 滞留时间1(min): 2.62; 滞留时间2(min): 4.38), 得到呈白色固体状的化合物119(130mg)和呈白色固体状的化合物120(120mg)。

[1691] 化合物124:

[1692] LC-MS (ES+) m/z: 540 (M+H)⁺ (计算值: 539.3)。

[1693] 手性HPLC: 滞留时间=1.78min, ee=99.5%

[1694] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.32-4.20 (m, 3H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.72-2.54 (m, 11H), 1.97-1.71 (m, 10H)。

[1695] 化合物125:

[1696] LC-MS (ES+) m/z: 540 (M+H)⁺ (计算值: 539.3)。

[1697] 手性HPLC: 滞留时间=2.19min, ee=99.5%

[1698] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.32-4.20 (m, 3H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.72-2.54 (m, 11H), 1.97-1.71 (m, 10H)。

[1699] II. 生物学实施例

[1700] 实施例II.1. 对ENT1活性的分析

[1701] 实施例II.1.a 结合分析

[1702] 目的

[1703] 本分析旨在表明本发明的化合物可结合至人ENT1。分析的原理为本发明的化合物与Sahenta-DY647(一种发射荧光(Ex=630 nm, Em=670 nm)的ENT1抑制剂)之间的竞争。在分析结束时通过测量荧光我们可评估本发明的化合物的结合效能。

[1704] 方法

[1705] 从ATCC[®] (HTB-144TM) 购得表达ENT1的JAR细胞。将细胞在37 $^{\circ}$ C和5% CO₂下在补充有10% FBS (GIBCO[®], #10270-106)、10 mM Hepes (LONZA[®], #BE17-737E)、1 mM 丙酮酸钠 (LONZA[®], #BE13-115E) 以及2% 青霉素/链霉素 (LONZA[®], #DE17-603E) 的RPMI 1640培养基 (LONZA[®], #BE12-702F/U1) 中培养。

[1706] 在分析当天, 基于以下缓冲液进行分析: 补充有10 mM Hepes (LONZA[®], #BE17-737E) 和0.1% BSA (Miltenyi[®], #130-091-376) 的HBSS (LONZA[®], #LO-527F)。将JAR细胞再悬浮于所描述的缓冲液中。将本发明的化合物和Sahenta-DY647在所描述的缓冲液中稀释200倍。

[1707] 在4 $^{\circ}$ C下在存在本发明的化合物的情况下将总共50 000个细胞预孵育30 min, 然后添加对应的IC₉₀的Sahenta-DY647(100 nM) 并且再次在4 $^{\circ}$ C下孵育30 min。在U型底96孔板 (Greiner[®], #650-180) 中, 反应的总体积为100 μ L (50 μ L的细胞、25 μ L的本发明的化合物以及25 μ L的Sahenta-DY647)。通过在相同缓冲液中离心(4 min, 400rcf, 4 $^{\circ}$ C) 将板洗涤2次。将细胞再悬浮于70 μ L的缓冲液中并且将50 μ L转移至黑色384 Optiplate (PerkinElmer[®], #6007279)。在Spectramaxi3x (Molecular Devices[®]) 上获得荧光 (Ex=630 nm, Em=670

nm)。

[1708] 结果

[1709] 表5中概括了从此方案获得的结果。

[1710] 实施例II.1.b功能分析:尿苷转运抑制分析

[1711] 目的

[1712] 此研究的目的是为通过以细胞摄取分析的形式测量ENT1介导的转运来确定平衡型核苷转运蛋白1 (ENT1) 抑制剂的效能。人ENT1转运蛋白可经由转导在Madin-Darby犬肾脏II (MDCKII) 细胞中稳定表达。尿苷由ENT1高效转运并且以3H-尿苷形式在分析中用作探针。以对由人ENT1将3H-尿苷转运至稳定表达ENT1摄入转运蛋白的MDCKII-ENT1-LV细胞中的初始速率的调节作用的形式检测相互作用。

[1713] 结果

[1714] 表6中概述了从此方案获得的结果。

[1715] 表3:分析参数

[1716]	转运蛋白	孵育时间(min) 和温度	探针底物 (浓度)	参考抑制剂 (浓度)	信噪比
	ENT1	1 min, 25°C	尿苷 (1 μM)	地拉齐鲁 (2 μM)	>3

[1717] 实施例II.1.c功能分析:T细胞增殖分析

[1718] 目的

[1719] 此研究的目的是为在基线条件(条件A)下或在存在已知结合小分子的各种蛋白质的情况下(条件B),确定平衡型核苷转运蛋白1 (ENT1) 抑制剂拯救由在存在100uM三磷酸腺苷(ATP)的情况下孵育的受刺激的原代人T细胞引起的增殖的效能。

[1720] 条件A:X-VIV015

[1721] 条件B:X-VIV015,2%人血清白蛋白(HSA)和0,1%α-1-酸性糖蛋白(AAG)

[1722] 表4:用于功能分析的材料

[1723]	产品	来源	目录编号
	RPMI 1640	LONZA	BE12-702F/U1
	FBS	GIBCO	10270-106
	X-VIV015	Lonza	BE02-060Q
	人血清白蛋白(HSA)	Sigma-Aldrich	A1653
	α1-酸性糖蛋白(AAG)	Sigma-Aldrich	G9885
	Dyna珠粒CD3/28活化珠粒	Thermo Fisher Scientific	11132D
	CFDA,SE	Life Technologies	C1157
	EOS502085_1(双嘧达莫)	Tocris	0691
	ATP	Sigma Aldrich	A6419-1G

[1724] 方法

[1725] 将冷冻保存的纯化的人CD3+T细胞解冻并且用RPMI1640培养基(含有10%hiFBS的UltraGlutamine)洗涤两次。

[1726] 将细胞悬浮于含有10%hiFBS的PBS中。通过添加2 μ M的PBS溶液将细胞用CFSE染色,得到最终的1 μ M CFSE溶液。将细胞孵育,同时旋转5分钟。通过添加含10%FBS的PBS停止反应并且将细胞在1500rpm下离心5分钟。

[1727] 将细胞以1.6x10⁶个细胞/mL再悬浮于X-VIV015培养基中或4%人血清白蛋白和0,2% α -1-酸性糖蛋白中。将50 μ L的细胞悬浮液(8x10⁴个T细胞)添加至无菌圆底96孔板的孔中。通过添加50 μ L的抗CD3抗CD28涂布的微珠粒将细胞活化,以每两个细胞一个微珠粒的比率悬浮于XVIV0-15培养基中或4%HSA和0,2% α -1-酸性糖蛋白中。

[1728] 在X-VIV015中从含10mM储备溶液的DMSO制备ENT1抑制剂的连续稀释物,并且将50 μ L添加至孔中。

[1729] 将ATP粉末在X-VIV015中稀释,并且将50 μ L此化合物添加至孔中以达到100 μ M的最终分析浓度。最终体积为200 μ L。

[1730] 还在384孔板中进行实验,所有体积减少到四分之一(12,5 μ L),最终体积为50 μ L。

[1731] 一式两份进行实验。在5%CO₂情况下将细胞置于37℃湿润组织培养孵育器中,在96孔板中持续72小时,在384孔板中持续96小时。在72或96小时之后,经由流式细胞术通过CFSE稀释测定测量增殖。

[1732] 结果.

[1733] 以下在表6中详述结果。本发明的化合物具有良好的ENT1抑制特性。

[1734] 实施例II.2.ENT1抑制的结果

[1735] 结果

[1736] 表5中报道了如结合分析中所确定的效能。与针对ENT1的地拉齐普相比,本发明的化合物呈现类似效能。

[1737] 已将IC₅₀归入以下范围:IC₅₀低于0.0001 μ M:++++;IC₅₀低于0.001 μ M:+++;IC₅₀在0.001与0.02 μ M之间:++;IC₅₀在0.02与0.5 μ M之间:+,超过0.5 μ M:-

[1738] 表5

化合物	结合分析 IC ₅₀
地拉齐普	++
化合物 1	++
化合物 2	++
化合物 3	-
化合物 4	++
化合物 5	++
化合物 6	++
化合物 8	++

[1739]

[1740]

化合物 9	-
化合物 10	++
化合物 11	++
化合物 12	-
化合物 13	++
化合物 14	++
化合物 15	-
化合物 16	+
化合物 17	-
化合物 18	++
化合物 19	-
化合物 20	-
化合物 21	++
化合物 22	+
化合物 23	+
化合物 24	+
化合物 25	-
化合物 26	-
化合物 28	++
化合物 29	++
化合物 30	+
化合物 31	++
化合物 32	++
化合物 33	-
化合物 34	++
化合物 35	++
化合物 36	++
化合物 37	+
化合物 38	-
化合物 39	-
化合物 40	-
化合物 41	++
化合物 43	+
化合物 44	++
化合物 45	++
化合物 46	+
化合物 47	++

[1741]

化合物 48	++
化合物 49	+
化合物 50	++
化合物 51	+
化合物 52	++
化合物 53	++
化合物 54	++
化合物 55	++
化合物 56	++
化合物 57	++
化合物 58	++
化合物 59	++
化合物 60	++
化合物 61	+
化合物 62	++
化合物 63	++
化合物 64	-
化合物 65	+
化合物 66	++
化合物 67	+
化合物 68	++
化合物 69	++
化合物 70	++
化合物 71	++
化合物 73	++
化合物 74	++
化合物 75	+
化合物 76	+
化合物 78	++
化合物 79	++
化合物 81	++
化合物 82	++
化合物 83	++
化合物 84	++
化合物 85	++
化合物 86	++
化合物 87	++

[1742]

化合物 27	++
化合物 89	++
化合物 90	++
化合物 91	++
化合物 92	++
化合物 93	++
化合物 94	++
化合物 95	++
化合物 96	++
化合物 97	++
化合物 98	++
化合物 99	++
化合物 100	++
化合物 101	++
化合物 102	++
化合物 103	++
化合物 104	++
化合物 105	++
化合物 106	++
化合物 107	++
化合物 108	-
化合物 110	+
化合物 111	++
化合物 114	-
化合物 115	-
化合物 116	-
化合物 117	-
化合物 119	++
化合物 120	++
化合物 121	+
化合物 122	++
化合物 123	++

[1743] 表6中的结果的论述：

[1744] 已在两个独立功能分析中确定效能：(1) 使用细胞系的转运蛋白分析，以及(2) 包括我们的主要目标免疫细胞(T细胞)的增殖分析。分析(2)还包括代表含有升高水平的已知结合小分子(其对效能具有消极影响)的蛋白质的肿瘤微环境(TME)中的激发条件的条件B。表6中报道了对这些分析中所鉴定的效能的概述。在所有功能分析中与地拉齐普相比，本发明的化合物呈现维持的或明显改善的效能。具体来说，与地拉齐普相比，在基线条件(条件A)下并且在模拟TME的条件下(条件B)，在T细胞增殖分析中，本发明的化合物呈现显著改善

的效能。由于在生物学相关功能分析中,与地拉齐普相比,本发明的化合物极大地改善效能,这暗示了关于脱靶(特别是hERG抑制)的显著更好的安全窗。

[1745] 表6

化合物	尿苷转运抑制 分析 IC50	T 细胞增殖(条件 A) IC50	(2) T 细胞增殖 (条件 B) IC50
地拉齐普	++	++	+
化合物 1		+++	+++
化合物 2		+	+
化合物 4	++	+++	++
化合物 5	++	++++	+++
化合物 6		+++	+
化合物 10	++	++	+
化合物 13	++	++	-
化合物 14		++	-
化合物 18		++	-
化合物 32		+++	+
化合物 33		-	-
化合物 37		++	-
化合物 39		+	-
化合物 43		+++	++
化合物 46		++	+
化合物 54		+	-
化合物 58		++	-
化合物 59		++	-
化合物 60		++	-
化合物 93		++	-
化合物 94		++	-
化合物 96		++	-
化合物 97		+++	-
化合物 99		+++	+
化合物 100		++	-

[1748] 实施例II.3.hERG离子通道抑制

[1749] 这些数据由位于Alderley Park,Mereside,Alderley Edge,Cheshire,SK10 4TG, UK的ApconiX Ltd.,BIOHUB产生。

[1750] 目的

[1751] 测试化合物对hERG离子通道的抑制作用。使用从100μM的最大测试浓度得到的连

续稀释液在Patchliner自动膜片钳上产生6-点浓度-反应曲线。

[1752] 方法

[1753] 将化合物在DMSO中溶解至33mM,然后在HBPS中稀释至100 μ M。使用从最高测试浓度得到的连续稀释液产生6-点浓度-反应曲线。从稳定表达全长离子通道的中国仓鼠卵巢细胞系形成电生理学记录。在室温(21-23 $^{\circ}$ C)下使用Patchliner(Nanion Technologies)在全细胞构型中测量单细胞离子电流。用于hERG的内部溶液含有(mM):120KF、20KCl、10EGTA、10HEPES并且缓冲至pH 7.3。外部溶液(HEPES缓冲盐水,HBPS)含有(mM):138NaCl、4.5KCl、1.8CaCl₂、1.0MgCl₂、10HEPES、10葡萄糖,缓冲至pH7.4。在-80mV的保持电压下夹持细胞,然后进行适合于hERG通道的去极化步骤。从该步骤测量电流并且以保持电流为参考。将化合物孵育90秒。通过以从低到高的浓度累积添加化合物来产生浓度-反应曲线。在所有情况下,在添加下一浓度的化合物之前实现稳态抑制。

[1754] 应用以下QC条件:

[1755] (1) 将具有以下特性中的任一者的个别细胞排除在后续分析外:(1) 密封件电阻<500M Ω , (2) 离子电流<150pA (3) 密封件电阻在实验期间的变化>50%

[1756] (2) 参考化合物的IC₅₀超出预期范围之外的实验为失败的。

[1757] 结果

[1758] 从浓度-反应数据的4-参数逻辑拟合获得IC₅₀值:

[1759] 表7

[1760]	化合物	hERG IC ₅₀
	地拉齐普	0.9 μ M
	化合物2	2.5 μ M
	化合物5	0.8 μ M
	化合物4	73.0 μ M
	化合物10	3.4 μ M
	化合物52	2.7 μ M

[1761] 参考化合物值与文献中呈现的值一致(Elkins等,2013J.Pharm.Tox.Meth.68:11-122)。

[1762] 实施例III

[1763] T细胞刺激分析

[1764] 首先经由根据制造商的说明书使用SepMate-50管(均来自STEMCELL Technologies)经Lymphoprep对新鲜全血进行离心来分离外周血单核细胞(PBMC)。然后,根据制造商的说明书使用EasySep人T细胞分离试剂盒(STEMCELL Technologies)从PBMC分离人T细胞,并且将细胞冷冻保存于含10%DMSO的FBS中直到有需要为止。

[1765] 在实验当天将冷冻保存的人T细胞解冻,并且以约 1×10^7 个细胞/ml再悬浮于含10%FBS的PBS中。将此细胞悬浮液用含2 μ MCFSE溶液(ThermoFisher Scientific)的PBS 1:1稀释并且在室温下孵育5分钟。通过进一步添加含10%FBS的PBS来中止标记反应,然后将细胞冲洗到X-VIVO15培养基(Lonza)中用于T细胞分析。

[1766] 在存在ATP(100 μ M,Sigma-Aldrich)作为腺苷来源的情况下,将CFSE标记的T细胞以 2×10^4 个细胞/孔涂铺于384孔板中。通过以每个T细胞0,5个珠粒的比率添加Dyna珠粒人

T-活化剂CD3/CD28(ThermoFisher Scientific)来驱动活化。添加包括参考分子地拉齐普(Tocris Bioscience)的ENT1抑制剂分子,用X-VIVO15培养基将孔的体积调节至50 μ l并且在37 $^{\circ}$ C下在5%CO₂的情况下,将板在湿润孵育器中培养96h。在一些实验中,分别以2和0,1%的最终浓度为培养物补充人血清白蛋白(HSA)和 α -1-酸性糖蛋白(AAG,两者均来自Sigma-Aldrich)。

[1767] 使用BD LSR Fortessa并且在FlowJo(BD Biosciences)上进行数据分析,通过流式细胞术经由CFSE稀释对增殖进行分析。

[1768] 混合白细胞反应分析

[1769] 经由根据制造商的说明书使用SepMate-50管(均来自STEMCELL Technologies)经Lymphoprep对新鲜全血进行离心从血沉棕黄层分离PBMC。根据制造商的说明书使用人原初CD4⁺T细胞分离试剂盒II(Miltenyi Biotec)从PBMC分离原初CD4⁺T细胞,并且冷冻保存于含10%DMSO的FBS中,直到有需要为止。还根据制造商的说明书使用人CD14微珠粒(MiltenyiBiotec)从PBMC样品分离CD14⁺单核细胞,并且在分离当天使用。

[1770] 将单核细胞再悬浮于含10%FBS的RPMI(Lonza)中并且在存在GM-CSF和IL-4(R&D Systems)(在24孔板中每一者为50ng/ml)的情况下,在37 $^{\circ}$ C下在5%CO₂情况下在湿润孵育器中培养6天。在培养的第3天,将一半的培养基小心地移除并且替换成含有100ng/ml的GM-CSF和IL-4的新鲜培养基。

[1771] 在培养的第6天,收获单核细胞源性树突细胞(MoDC)并且冲洗到含有5%人雄性AB血清(Biowest)和1mM丙酮酸钠(Lonza)的X-VIVO15培养基中。将来自不同供给者的原初CD4⁺T细胞解冻并且如上文所描述进行CFSE标记,并且冲洗到与MoDC相同的培养基中。最后,在37 $^{\circ}$ C下在5%CO₂情况下,在96孔圆底板中在存在ATP(Sigma-Aldrich)、尿苷或尿嘧啶的情况下,将1 $\times$ 10⁴个MoDC与1 $\times$ 10⁵个原初CD4⁺T细胞一起在湿润孵育器中培养72h。

[1772] 使用BD LSR Fortessa并且在FlowJo(BD Biosciences)上进行数据分析,通过流式细胞术经由CFSE稀释对CD4⁺T细胞的增殖进行分析。根据制造商的说明书通过alphaLISA(Perkin Elmer)对细胞因子进行分析。

[1773] CMV抗原回忆分析

[1774] 从ImmuneXperts购得来自具有CMV感染的历史和已知HLA-A*02亚型的健康志愿者供给者的冷冻PBMC小瓶。将细胞解冻并且冲洗到含有5%人血清和1mM丙酮酸钠的X-VIVO15培养基中并且涂铺于96U底板(1 $\times$ 10⁶个细胞/孔)中。培养物在涂铺时含有CMV肽(NLVPMVATV,10 μ g/ml,IBA Lifesciences)、IL-7(5ng/ml,ImmuneXperts的好意礼物)、抗PD1(10 μ g/ml,纳武单抗,Bristol Meyers Squibb)、ATP(300 μ M)以及如图3中所示的各种ENT1抑制剂的组合。在37 $^{\circ}$ C下在5%CO₂情况下在湿润孵育器中培养一天之后,从每个孔移除一半培养基并且除肽外按原始浓度补充所有试剂,并且将板放回孵育器。在培养的第4天重复此举,并且将IL-2(20U/ml,Proleukin,Novartis)添加至所有孔中。在培养的第7天收获细胞并且使用NLVPMVATV-MHC-I四聚体(Tetramer Shop)经由流式细胞术通过定量活CD8⁺T细胞门控内四聚体⁺细胞的频率来评估CMV-肽特异性CD8⁺T细胞的频率。

[1775] 数据的描述

[1776] 在存在100 μ M ATP作为腺苷来源的情况下,人T细胞的增殖受到显著抑制。然而,在各种大环ENT1抑制剂以及此系列的母体分子地拉齐普的情况下,此抑制可剂量依赖性

地恢复(图1A)。效能顺序是化合物2、化合物8、化合物11,然后是地拉齐普,IC₅₀值分别为0、3、2、7以及71nM。将人血清白蛋白(HSA)和 α -1-酸性糖蛋白(AAG)分别以2和0.1%的最终浓度添加至培养物中,以确定在高蛋白结合条件下ENT1抑制剂分子的效能(图1B)。虽然此治疗不改变分子的效能顺序,但每一者的IC₅₀值均增加(分别为2、16、125以及337nM)。

[1777] 在MLR实验期间原初CD4⁺ T细胞的增殖因在培养期间300μM ATP作为腺苷来源而受到显著抑制(图2)。在存在化合物2的情况下观测到几乎完全拯救此增殖,并且化合物11诱导较弱的恢复(图2)。TNF的产生遵循与增殖数据类似的趋势,并且产生受到ATP的抑制并且在化合物2情况下明显恢复,甚至超过对照水平(图2B)。有趣的是,IFN γ 产生遵循不同的模式,在存在或不存在ATP的情况下观测到低程度的产生。然而,存在由化合物2诱导的显著并且一致的IFN γ 产生的增加,并且化合物11的效应更小(图2B)。这表明ATP或腺苷与由大环ENT1抑制剂引起的高效能ENT1抑制之间的意外协同作用。

[1778] 最后,在CMV抗原回忆分析中存在ATP(300 μ M,在培养期间的各个阶段添加)作为腺苷来源的情况下,对来源于免疫优势CMV抗原pp65的NLVPMVATV肽具有TCR特异性的CD8⁺T细胞的增殖受到显著抑制(图3)。当培养中包括化合物2或化合物11时,观测到这些细胞的增殖的显著拯救。这些数据与腺苷抑制这些CMV肽-特异性CD8⁺T细胞的增殖以及高度有效的大环ENT1抑制剂起到限制腺苷摄入并且因此恢复增殖的作用一致。

[1779] 实施例IV

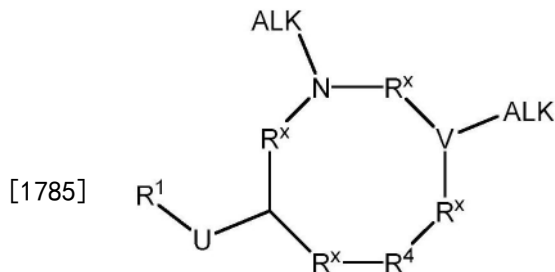
[1780] 为评估同源纤维肉瘤模型中化合物8的抗肿瘤功效,在右侧为C57BL/6 (n=8) 皮下接种 200×10^5 个MCA205细胞。在接种之后第8天,将小鼠根据肿瘤尺寸随机化并且接受10mg/kg的化合物8或其媒介物的经口治疗。一周对小鼠监测3次进行肿瘤测量,并且数据绘制如下。(图4A)在化合物8治疗的小鼠与媒介物之间,中值肿瘤生长动力学显示肿瘤尺寸略微变化。(图4B和图4C)在接种之后第21天,57%的用10mg/kg的化合物8治疗的小鼠对E0S301984治疗起反应并且在第31天15%的小鼠呈现显著的肿瘤生长延迟,并且肿瘤在1000mm³以下。使用线性固定模型在TMP软件中进行统计分析。

[1781] 以引用的方式并入

[1782] 本文引用的所有专利和非专利公布的全部公开内容各自出于所有目的以全文引用的方式并入本文中。

[1783] 本发明涉及如下方案:

[1784] 1. 一种式I化合物:

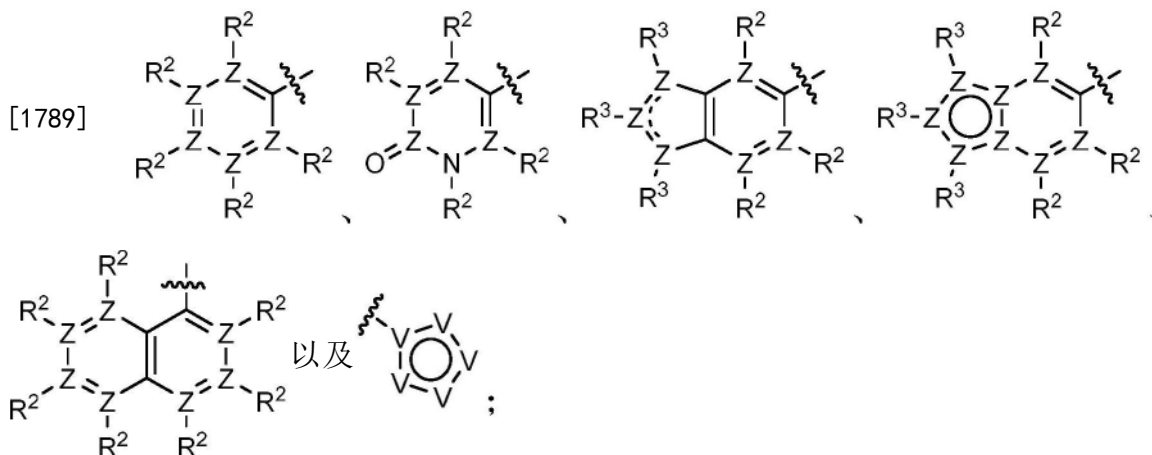


(I)

[1786] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,

[1787] 其中

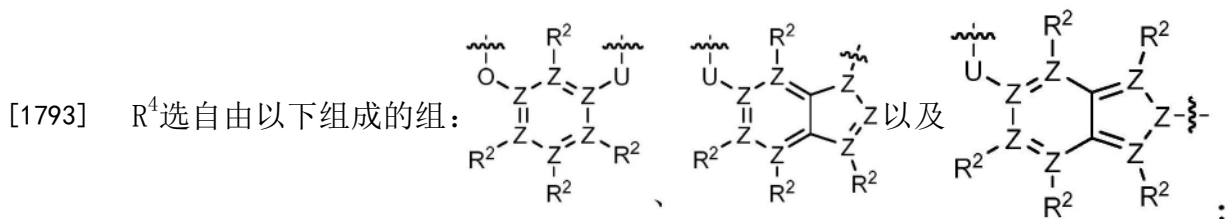
[1788] R^1 选自自由以下组成的组:



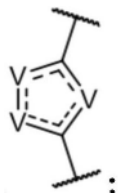
[1790] 各 R^2 独立地选自自由以下组成的组:不存在、卤素、 $-NHR^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $-CH_2C(O)N(R^3)_2$ 、 $-S(O)_2R^3$ 以及 $-CN$;

[1791] 或 R^2 的两个实例与它们所连接的原子一起形成杂环基或杂芳基环;

[1792] 各 R^3 独立地选自不存在、 $-H$ 、氧代、 ALK 、苯基、杂环基以及杂芳基;



[1794] U 选自自由以下组成的组: $-C(O)-$ 、亚烷基、 $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 以及



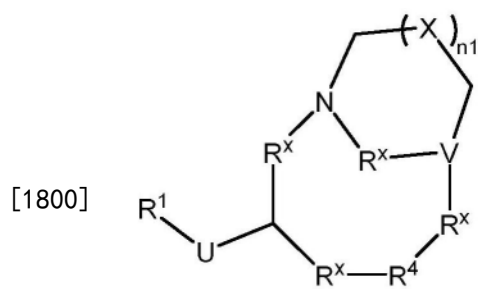
[1795] 各 R^x 独立地选自亚烷基,

[1796] 各 V 独立地选自 $-C(R^3)-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-N-$ 以及 $-O-$;并且

[1797] Z 为 C 或 N ,

[1798] 其中 ALK 为未取代的烷基或取代的烷基,或 ALK 的两个实例可与其中间原子连接在一起形成环烷基或杂环基环。

[1799] 2.一种式II化合物:

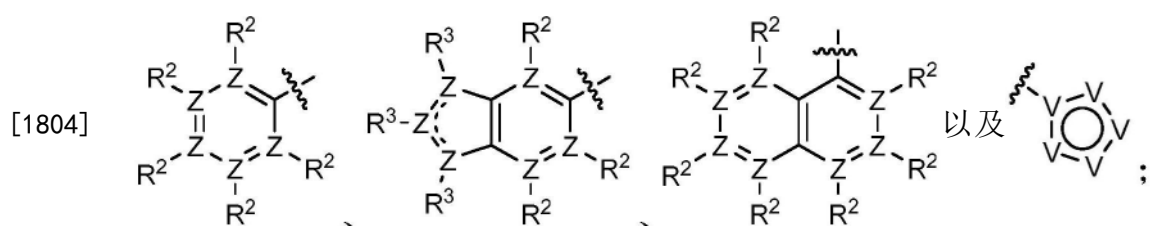


(II)

[1801] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物，

[1802] 其中

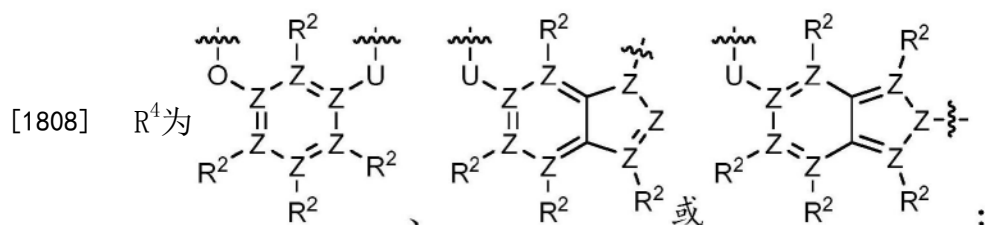
[1803] R^1 选自由以下组成的组：ALK、环烷基、杂环基、



[1805] 各 R^2 独立地选自由以下组成的组：不存在、卤素、 $-OR^3$ 、 $-R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $C(O)N(R^3)_2$ 、 $-CH_2C(O)N(R^3)_2$ 、 $-S(O)_2R^3$ 以及 $-CN$ ；

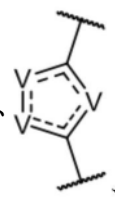
[1806] 或 R^2 的两个实例与它们所连接的原子一起形成杂环基或杂芳基环；

[1807] 各 R^3 独立地选自不存在、 $-H$ 、ALK、苯基以及杂芳基；



[1809] X选自由以下组成的组： $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-CF_2-$ ；

[1810] 各U独立地选自由以下组成的组： $-O-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 、 $-C$



(O)-、 $-O-N=C(H)-$ 以及亚烷基；

[1811] 各 R^x 独立地选自亚烷基；

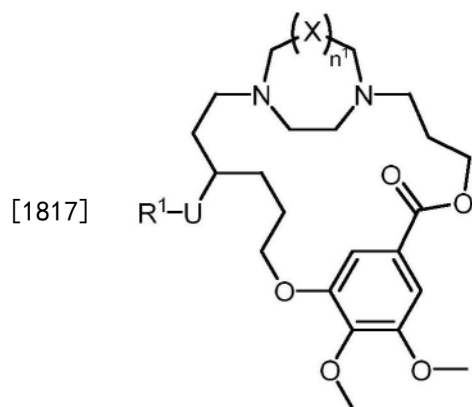
[1812] 各V独立地选自 $-C(R^3)-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-N=$ 以及 $-O-$ ；

[1813] 各Z独立地为C或N；并且

[1814] n^1 为数字0或1，

[1815] 其中ALK为未取代的烷基或取代的烷基，或ALK的两个实例可与其中间原子连接在一起形成环烷基或杂环基环。

[1816] 3. 根据2所述的化合物，所述化合物具有式IIa：



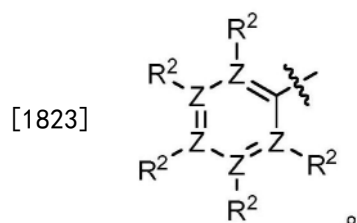
[1818] (IIa),

[1819] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物

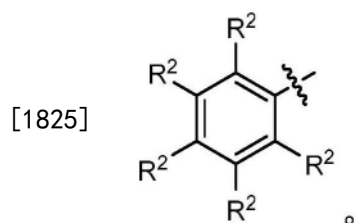
[1820] 其中

[1821] $X = CH_2, CHF, CF_2$ 。

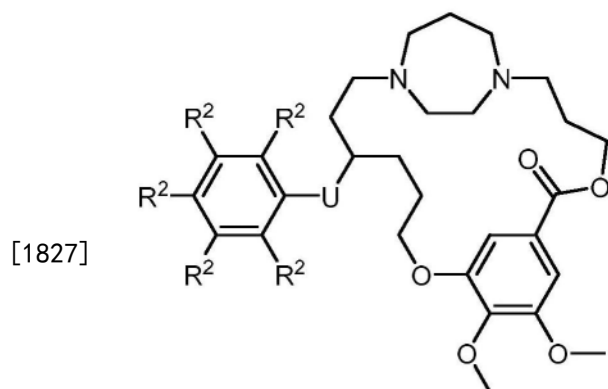
[1822] 4. 如1-3中任一项所述的化合物, 其中 R^1 为



[1824] 5. 如4所述的化合物, 其中 R^1 为



[1826] 6. 如1-5中任一项所述的化合物, 其中所述化合物为式(IIb)化合物:

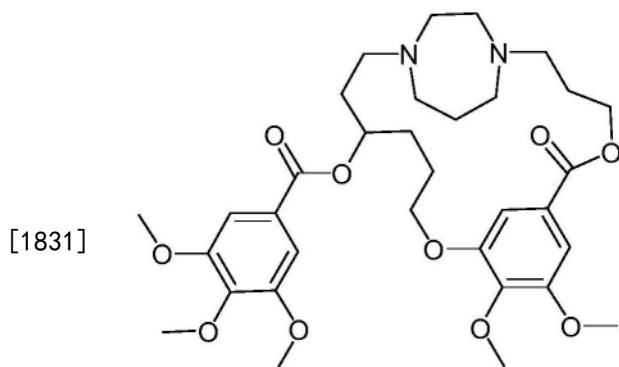


(IIb),

[1828] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1829] 7. 如1-6中任一项所述的化合物, 其中U为 $-C(O)O-$ 。

[1830] 8. 根据2所述的化合物, 所述化合物具有式IIa1:



(IIa1)

[1832] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1833] 9. 根据2-8中任一项所述的化合物, 所述化合物选自由以下组成的组:

[1834] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12S)-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1835] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12R)-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1836] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸16,16-二氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1837] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12S)-16,16-二氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1838] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12R)-16,16-二氟-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1839] N-(74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺

[1840] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1841] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12S)-74,75-二甲氧基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1842] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12R)-74,75-二甲氧基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1843] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸74,75-二甲氧基-5-甲基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1844] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12S)-74,75-二甲氧基-5-甲基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12R)-74,75-二甲氧基-5-甲基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
3,4,5-三甲氧基苯甲酸(11R)-74,75-二甲氧基-6-氧代-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十三蕃-11-基酯

[1845] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸(10S)-14-氯-2-氧代-11H-3-氮杂-1(6,1)-吡唑杂-7(1,

4)-二氮杂环庚烷杂环十三蕃-10-基酯

[1846] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸(10R)-14-氯-2-氧代-11H-3-氮杂-1(6,1)-吡啶杂-7(1,4)-二氮杂环庚烷杂环十三蕃-10-基酯

[1847] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12S)-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1848] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12R)-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1849] 苯甲酸(12S)-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1850] 苯甲酸(12R)-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1851] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸74,75-二氯-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1852] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12S)-74,75-二氯-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1853] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12R)-74,75-二氯-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1854] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸75-氨基甲酰基-74-氯-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1855] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸(11Z,16E,10S)-14-氯-2-氧代-12H-3-氮杂-1(6,2)-吡啶杂-7(1,4)-二氮杂环庚烷杂环十三蕃-10-基酯

[1856] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸(11Z,16E,10R)-14-氯-2-氧代-12H-3-氮杂-1(6,2)-吡啶杂-7(1,4)-二氮杂环庚烷杂环十三蕃-10-基酯

[1857] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12S)-74-氨基甲酰基-75-氯-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1858] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸(12R)-74-氨基甲酰基-75-氯-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1859] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸74-溴-75-氯-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1860] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸75-氯-74-氰基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1861] 苯甲酸(12R)-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1862] 苯甲酸(12R)-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1863] 苯甲酸(12S)-74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1864] (Z)-苯甲醛0-(74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)肟

- [1865] 12-羟基-74,75-二甲氧基-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-6-酮
- [1866] 4-羟基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1867] 4-氟苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1868] 4-异丙氧基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1869] 3-(三氟甲基)苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1870] 3-(甲基磺酰基)苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1871] 3-苯氧基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1872] 2-氟苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1873] 4-溴-3-氰基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1874] 3-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1875] 2-氟-4-甲氧基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1876] 4-甲氧基-2-(三氟甲氧基)苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1877] 吡啶甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1878] 烟酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1879] 吡嗪-2-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1880] 6-羟基烟酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1881] 喹啉-5-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1882] 噁唑-4-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1883] 1H-1,2,3-三唑-4-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1884] 乙酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯

杂环十四蕃-12-基酯

[1885] 环丙烷甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1886] 3-甲基丁酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1887] 4,4,4-三氟丁酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1888] 环己烷甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1889] 1-甲基哌啶-4-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1890] 3,3-二甲基环丁烷-1-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1891] 2-(氧杂环丁-3-基)乙酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1892] (1R,5S,6r)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1893] 5-氧代吡咯烷-3-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1894] 1-苯甲基-5-氧代吡咯烷-3-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1895] 4-甲氧基环己烷-1-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1896] 2,6-二氟苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1897] 4-(三氟甲氧基)苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1898] 3-氰基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1899] 2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1900] 3-(二氟甲氧基)苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1901] 3,5-二氯苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1902] 3,4-二氯苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1903] 2,3-二氯苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

- [1904] 2-氯-6-氟-3-甲基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1905] 3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1906] 4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1907] 4-氰基-3-氟苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1908] 4-(三氟甲基)苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1909] 3,5-二氟苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1910] 3,4-二氟苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1911] 3-氰基-4-氟苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1912] 4-氰基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1913] 3-氯-4-氟苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1914] 1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1915] 4-(噁唑-5-基)苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1916] 4,5-二氯-2-氟苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1917] 3,4,5-三乙氧基苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1918] 3-甲氧基丙酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1919] 3-(1H-吡唑-1-基)丙酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1920] 3-氰基丙酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1921] 4-氰基丁酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1922] 4-乙酰胺基丁酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯
- [1923] 3-(1H-四唑-1-基)丙酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环

庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1924] 4-(二甲基氨基)-4-氧代丁酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1925] 3-乙酰胺基丙酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1926] 4-(甲基氨基)-4-氧代丁酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1927] 3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1928] 4-吗啉基-4-氧代丁酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1929] 3-(4-氟苯氧基)丙酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1930] 4,4-二氟环己烷-1-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1931] 4-(三氟甲基)环己烷-1-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1932] 3-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)丙酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1933] 3-甲氧基环己烷-1-甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-5,8-二氧杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1934] 苯甲酸74,75-二甲氧基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基酯

[1935] (E)-苯甲醛0-(74,75-二甲氧基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)肟

[1936] (E)-苯甲醛0-((12R)-74,75-二甲氧基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)肟

[1937] (E)-苯甲醛0-((12S)-74,75-二甲氧基-6-氧代-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-12-基)肟

[1938] 12-羟基-74,75-二甲氧基-8-氧杂-5-氮杂-1(1,4)-二氮杂环庚烷杂-7(1,3)-苯杂环十四蕃-6-酮,

[1939] 以及其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[1940] 10. 根据前述中任一项所述的化合物,其中所述化合物仅包含一个手性中心。

[1941] 11. 根据10所述的化合物,其中所述化合物为含有'R'异构体和'S'异构体的外消旋混合物。

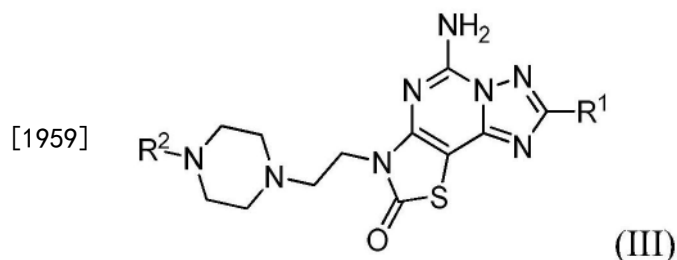
[1942] 12. 根据10所述的化合物,其中所述化合物为'R'异构体。

[1943] 13. 根据10所述的化合物,其中所述化合物为'S'异构体。

[1944] 14. 根据1-9中任一项所述的化合物,其中所述化合物包含超过一个手性中心。

[1945] 15. 根据14所述的化合物,其中所述手性中心独立地包含'R'或'S'构型。

- [1946] 16. 根据14所述的化合物, 其中所述手性中心包含相同构型。
- [1947] 17. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含根据前述中任一项的化合物以及至少一种药学上可接受的赋形剂。
- [1948] 18. 根据17所述的药物组合物, 所述药物组合物还包含腺苷受体拮抗剂。
- [1949] 19. 根据18所述的药物组合物, 其中所述腺苷受体拮抗剂为A2A或A2B受体拮抗剂。
- [1950] 20. 根据所述18的药物组合物, 其中所述腺苷受体拮抗剂选自:
- [1951] 5-溴-2,6-二-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺;
- [1952] (S)-7-(5-甲基呋喃-2-基)-3-((6-([四氢呋喃-3-基]氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-胺;
- [1953] 6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺;
- [1954] 3-(2-氨基-6-(1-((6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲腈;
- [1955] 2-(2-呋喃基)-7-(2-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1-哌嗪基)乙基)-7H-吡唑并(4,3-e)(1,2,4)三唑并(1,5-c)嘧啶-5-胺;
- [1956] 3-(4-氨基-3-甲基苯甲基)-7-(2-呋喃基)-3H-(1,2,3)三唑并(4,5-d)嘧啶-5-胺; 以及
- [1957] 4-羟基-N-(4-甲氧基-7-吗啉基苯并[d]噻唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺。
- [1958] 21. 根据18所述的药物组合物, 其中所述腺苷受体拮抗剂为式(III)化合物:



- [1960] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中:
- [1961] R^1 = 5元或6元杂芳基或5元或6元芳基, 其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自C1-C6烷基和卤基的取代基取代;
- [1962] R^2 = 6元芳基或6元杂芳基,
- [1963] 其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自以下的取代基取代: 卤基、烷基、杂环基、烷氧基、环烷氧基、杂环基氧基、羰基、烷基羰基、氨基羰基、羟基羰基、杂环基羰基、烷基亚砜、烷基磺酰基、氨基磺酰基、杂环基磺酰基、烷基磺亚胺酰基、羰基氨基、磺酰基氨基以及烷基砜烷基;
- [1964] 所述取代基任选用一个或多个选自以下的取代基取代: 氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、

烷基亚砷烷基烷基磺酰基以及烷基砷烷基；

[1965] 或杂芳基或芳基任选用两个取代基取代，所述两个取代基与它们所连接的原子一起形成5元或6元芳环、5元或6元杂芳基环、5元或6元环烷基环或5元或6元杂环基环；任选用一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砷、烷基亚砷烷基、烷基磺酰基以及烷基砷烷基。

[1966] 22. 一种抑制有需要的患者中的ENT1的方法，所述方法包括：向所述患者施用有效量的根据1至16中任一项的化合物。

[1967] 23. 一种治疗有需要的患者的癌症的方法，所述方法包括：向所述患者施用有效量的根据1至16中任一项的化合物。

[1968] 24. 一种治疗有需要的患者的癌症的方法，所述方法包括：向所述患者施用根据1至16中任一项的化合物与腺苷受体拮抗剂的组合。

[1969] 25. 根据24所述的方法，其中根据1至16中任一项所述的化合物在施用所述腺苷受体拮抗剂之前、同时或之后施用。

[1970] 26. 根据24-25中任一项所述的方法，其中所述腺苷受体拮抗剂为A2A或A2B受体拮抗剂。

[1971] 27. 根据24所述的方法，其中所述腺苷受体拮抗剂选自：

[1972] 5-溴-2,6-二-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺；

[1973] (S)-7-(5-甲基呋喃-2-基)-3-((6-([四氢呋喃-3-基]氧基)甲基)吡啶-2-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-胺；

[1974] 6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺；

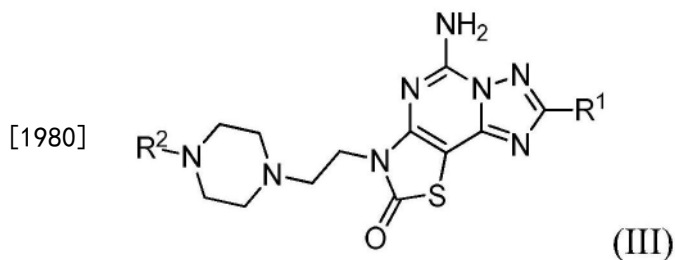
[1975] 3-(2-氨基-6-(1-((6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲腈；

[1976] 2-(2-呋喃基)-7-(2-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1-哌嗪基)乙基)-7H-吡唑并(4,3-e)(1,2,4)三唑并(1,5-c)嘧啶-5-胺；

[1977] 3-(4-氨基-3-甲基苯甲基)-7-(2-呋喃基)-3H-(1,2,3)三唑并(4,5-d)嘧啶-5-胺；以及

[1978] 4-羟基-N-(4-甲氧基-7-吗啉基苯并[d]噻唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺。

[1979] 28. 根据24所述的方法，其中所述腺苷受体拮抗剂为式(III)化合物：



[1981] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[1982] R^1 =5元或6元杂芳基或5元或6元芳基,其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自C1-C6烷基和卤基的取代基取代;

[1983] R^2 =6元芳基或6元杂芳基,

[1984] 其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、烷基、杂环基、烷氧基、环烷氧基、杂环基氧基、羰基、烷基羰基、氨基羰基、羟基羰基、杂环基羰基、烷基亚砜、烷基磺酰基、氨基磺酰基、杂环基磺酰基、烷基磺亚胺酰基、羰基氨基、磺酰基氨基以及烷基砜烷基;

[1985] 所述取代基任选用一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基烷基磺酰基以及烷基砜烷基;

[1986] 或杂芳基或芳基任选用两个取代基取代,所述两个取代基与它们所连接的原子一起形成5元或6元芳环、5元或6元杂芳基环、5元或6元环烷基环或5元或6元杂环基环;任选用一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基、烷基磺酰基以及烷基砜烷基。

[1987] 29.一种多部分药盒,所述多部分药盒包含:

[1988] (a)第一部分,所述第一部分包含有效量的根据1至16中任一项的化合物;以及

[1989] (b)第二部分,所述第二部分包含有效量的腺苷受体拮抗剂。

[1990] 30.根据29所述的多部分药盒,其中所述腺苷受体拮抗剂为A2A或A2B受体拮抗剂。

[1991] 31.根据29所述的多部分药盒,其中所述腺苷受体拮抗剂选自:

[1992] 5-溴-2,6-二-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺;

[1993] (S)-7-(5-甲基呋喃-2-基)-3-((6-((四氢呋喃-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)甲

基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-胺;

[1994] 6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三嗪-3-胺;

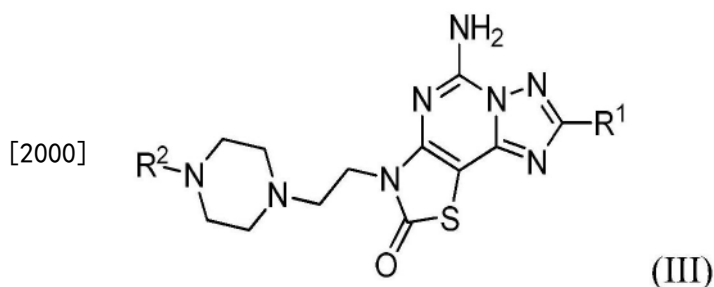
[1995] 3-(2-氨基-6-(1-((6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基)-2-甲基苯甲腈;

[1996] 2-(2-呋喃基)-7-(2-(4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1-哌嗪基)乙基)-7H-吡唑并(4,3-e)(1,2,4)三唑并(1,5-c)嘧啶-5-胺;

[1997] 3-(4-氨基-3-甲基苯甲基)-7-(2-呋喃基)-3H-(1,2,3)三唑并(4,5-d)嘧啶-5-胺;以及

[1998] 4-羟基-N-(4-甲氧基-7-吗啉基苯并[d]噻唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺。

[1999] 32. 根据29所述的多部分药盒,其中所述腺苷受体拮抗剂为式(III)化合物:



[2001] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[2002] R^1 = 5元或6元杂芳基或5元或6元芳基,其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自C1-C6烷基和卤基的取代基取代;

[2003] R^2 = 6元芳基或6元杂芳基,

[2004] 其中杂芳基或芳基任选用一个或多个选自以下的取代基取代:卤基、烷基、杂环基、烷氧基、环烷氧基、杂环基氧基、羰基、烷基羰基、氨基羰基、羟基羰基、杂环基羰基、烷基亚砜、烷基磺酰基、氨基磺酰基、杂环基磺酰基、烷基磺亚胺酰基、羰基氨基、磺酰基氨基以及烷基砜烷基;

[2005] 所述取代基任选用一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砜、烷基亚砜烷基烷基磺酰基以及烷基砜烷基;

[2006] 或杂芳基或芳基任选用两个取代基取代,所述两个取代基与它们所连接的原子一起形成5元或6元芳环、5元或6元杂芳基环、5元或6元环烷基环或5元或6元杂环基环;任选用一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、卤基、羟基、氰基、烷基、烯基、醛、杂环基烷基、羟基烷基、二羟基烷基、羟基烷基氨基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、(杂环基)(烷基)氨基烷基、杂环基、杂芳基、烷基杂芳基、炔、烷氧基、氨基、二烷基氨基、氨基烷基羰基氨基、氨基羰基烷基氨基、(氨基羰基烷基)(烷基)氨基、烯基羰基氨基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、氨基烷基氨基羰基、烷基氨基烷基氨基羰基、二烷基氨基烷基氨基羰基、

杂环基烷基氨基羰基、(烷基氨基烷基)(烷基)氨基羰基、烷基氨基烷基羰基、二烷基氨基烷基羰基、杂环基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基亚砷、烷基亚砷烷基、烷基磺酰基以及烷基砷烷基。

[2007] 其他实施方案

[2008] 以上阐述的公开内容可涵盖具有独立效用的多个不同发明。虽然已以一种或多种优选形式公开这些发明中的每一者,但不应以限制意义考虑其如本文所公开和说明的具体实施方案,因为可能有许多变化型式。本发明的主题包括本文所公开的各种元件、特征、功能和/或特性的所有新颖和不明显的组合和子组合。以下权利要求书具体指出了被认为是新颖和不明显的某些组合和子组合。可在本申请中、要求本申请的优先权的申请中或相关申请中对在特征、功能、元件和/或特性的其他组合和子组合中具体化的发明进行要求。此类权利要求,无论是关于不同的发明还是关于相同的发明,并且无论与原始权利要求相比范围更宽、更窄、相同还是不同,也均被认为包括在本公开的发明主题内。

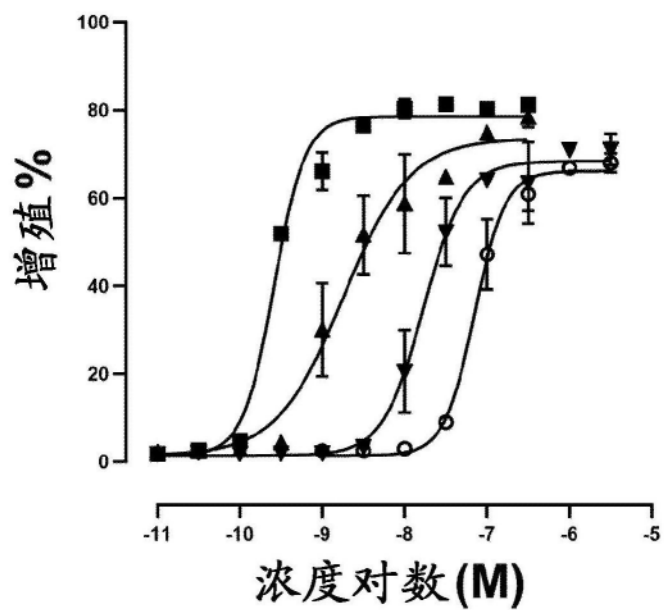


图1A

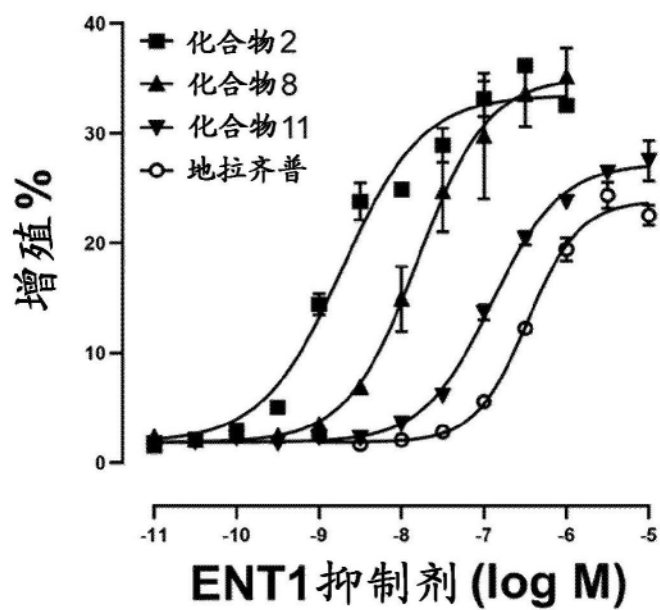


图1B

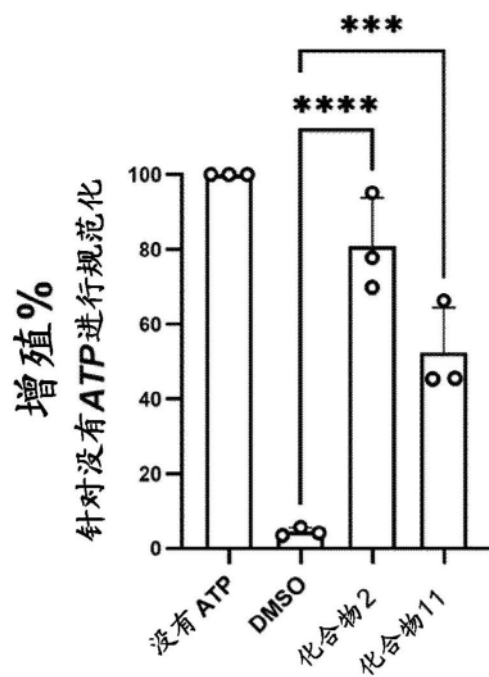


图2A

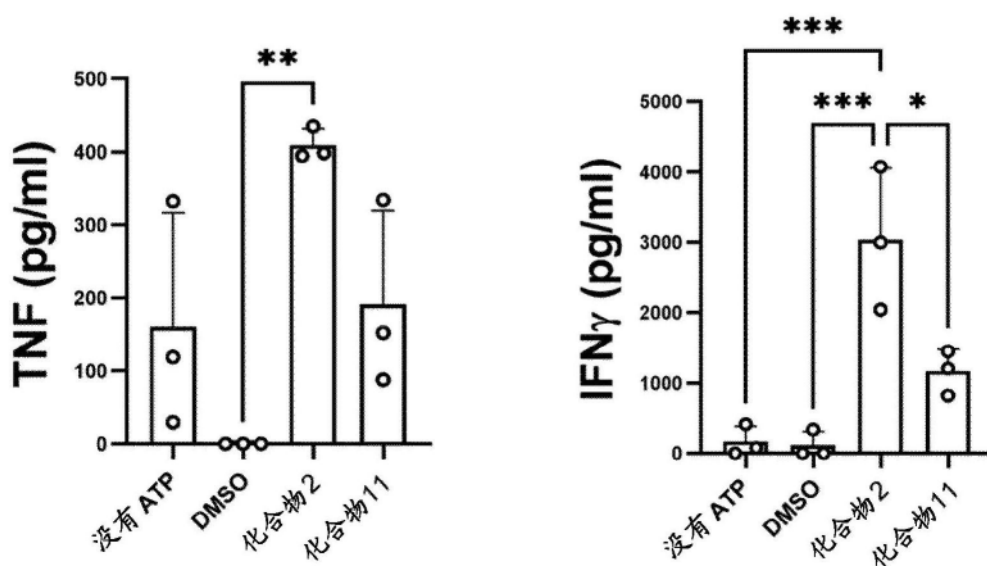


图2B

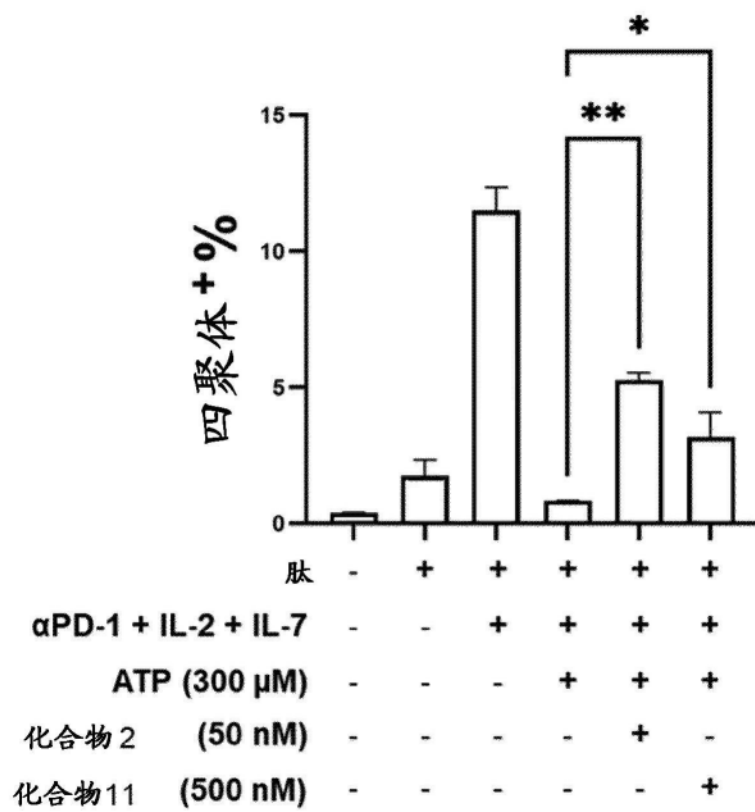


图3

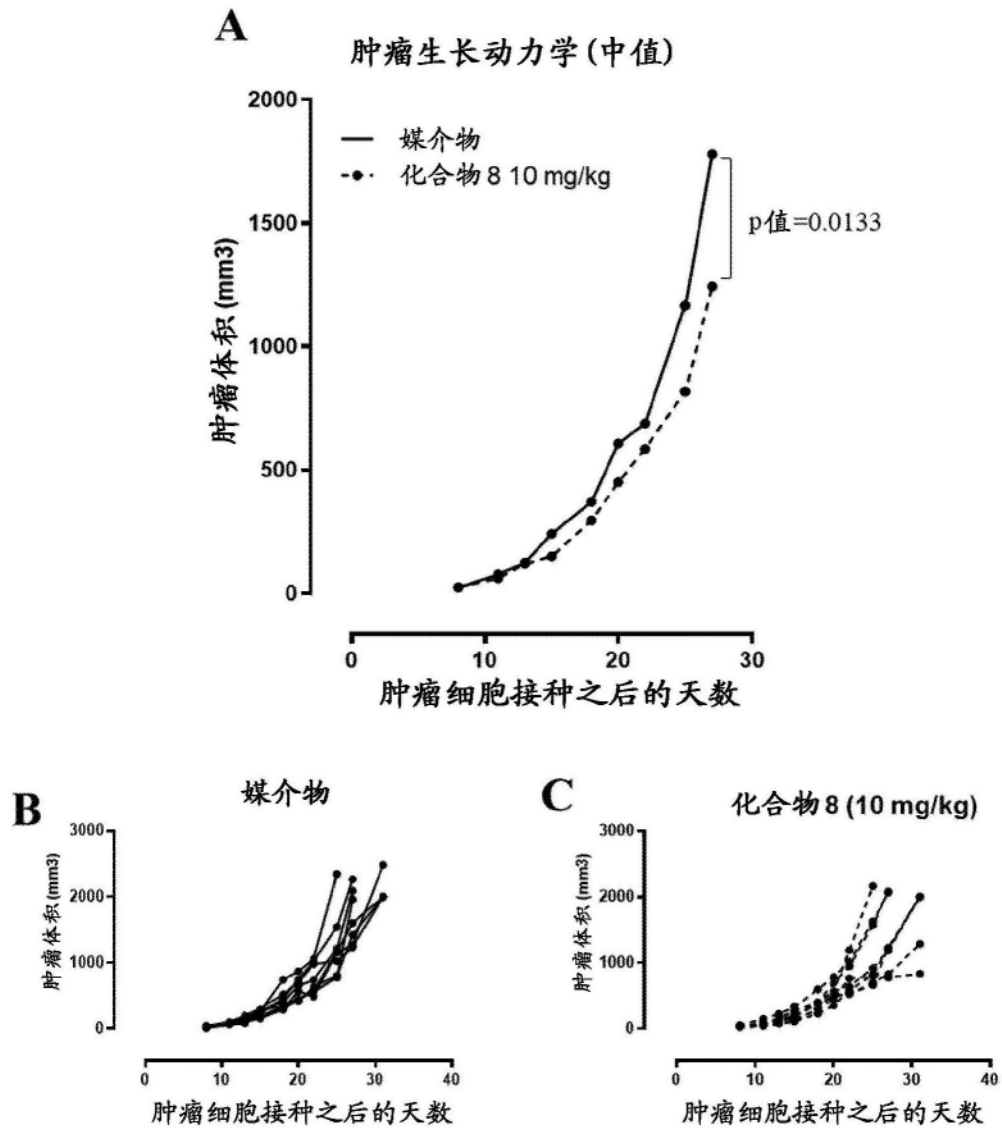


图4