



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104703976 B

(45)授权公告日 2017.03.08

(21)申请号 201380048504.4

(22)申请日 2013.09.20

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104703976 A

(43)申请公布日 2015.06.10

(30)优先权数据
61/703,912 2012.09.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.03.18

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/060790 2013.09.20

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/047372 EN 2014.03.27

(73)专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州

(72)发明人 A·V·加瓦伊 G·V·德鲁卡
D·奥马利 P·吉尔

C·A·奎内勒 B·E·芬克
赵玉芬 F·Y·李

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴

(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
C07D 243/18(2006.01)
C07D 243/26(2006.01)
C07F 9/38(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)

(56)对比文件
WO 01/60826 A2,2001.08.23,
CN 1311779 A,2001.09.05,
CN 1386118 A,2002.12.18,
CN 1636011 A,2005.07.06,
US 6737038 B1,2004.05.18,
审查员 张旋

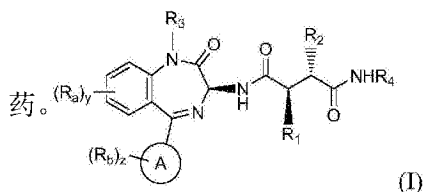
权利要求书5页 说明书114页 附图6页

(54)发明名称

双(氟烷基)-1,4-苯并二氮杂萘酮化合物作为NOTCH抑制剂

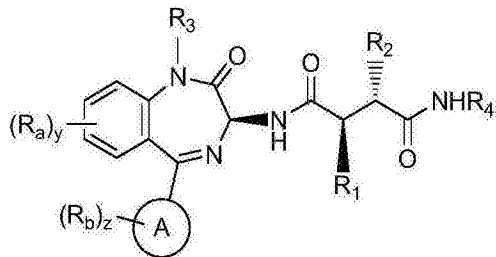
(57)摘要

本发明公开了式(I)的化合物和/或其盐,其中R₁为CH₂CH₂CF₃;R₂为CH₂CH₂CF₃或CH₂CH₂CH₂CF₃;R₃为H、-CH₃或R_x;R₄为H或R_y;环A为苯基或吡啶基;且R_x、R_y、R_a、R_b、y及z为如本文中定义。本发明还公开了使用这些化合物抑制Notch受体的方法,及包含这些化合物的药物组合物。这些化合物可用于治疗、预防各种医疗领域中的疾病或病症(例如癌症)或减缓其进展;或这些化合物的前



CN 104703976 B

1. 式(I)的化合物,



(I)

和/或其至少一种盐,其中:

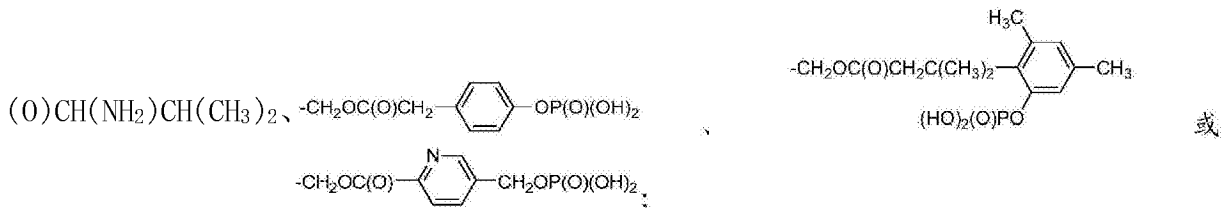
R₁为-CH₂CH₂CF₃;

R₂为-CH₂CH₂CF₃或-CH₂CH₂CH₂CF₃;

R₃为H、-CH₃或R_x;

R₄为H或R_y;

R_x为:-CH₂OC(O)CH(CH₃)NH₂、-CH₂OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂、-CH₂OC(O)CH((CH(CH₃)₂)NHC



R_y为:-SCH₂CH(NH₂)C(O)OH、-SCH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃或-SCH₂CH(NH₂)C(O)OC(CH₃)₃;

环A为苯基或吡啶基;

每一R_a独立地为C₁-C₃烷基、-CH₂OH、-CF₃、环丙基、-OCH₃和/或-O(环丙基);

每一R_b独立地为F、Cl、-CH₃、-CH₂OH、-CF₃、环丙基和/或-OCH₃;

y为0、1或2;且

z为0、1或2;

条件为若环A为苯基且z为0,则y为1或2且至少一个R_a为C₁₋₃烷基、-CH₂OH、-CF₃、环丙基或-O(环丙基);

条件为若R₃为R_x,则R₄为H;且

条件为若R₄为R_y,则R₃为H或-CH₃。

2. 权利要求1的化合物和/或其至少一种盐,其中:

环A为苯基;

R₃为H;且

z为1或2。

3. 权利要求1的化合物和/或其至少一种盐,其中:

R₂为-CH₂CH₂CF₃;

环A为苯基;且

z为1或2。

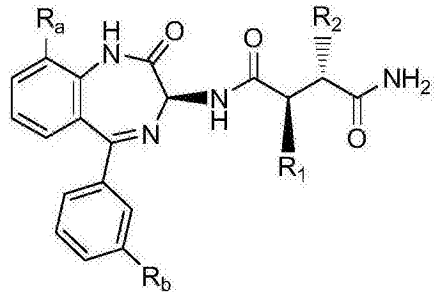
4. 权利要求1的化合物和/或其至少一种盐,其中:

R₂为-CH₂CH₂CF₃;

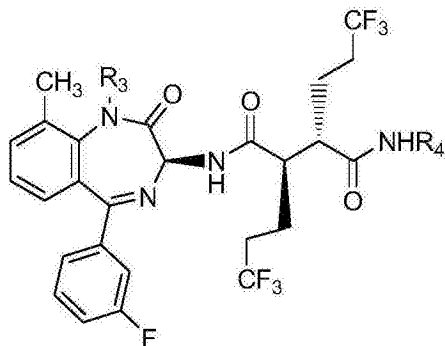
环A为苯基;

R_a为C₁₋₃烷基或-CH₂OH;
 每一R_b独立地为F和/或Cl;
 y为1;且
 z为1或2。

5. 权利要求4的化合物,其具有以下结构:



6. 权利要求1的化合物和/或其至少一种盐,其具有以下结构:



其中:

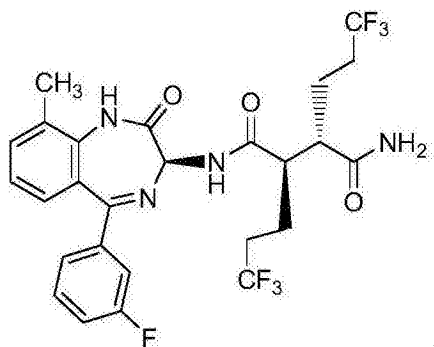
R₃为H或R_x;

R₄为H或R_y;

条件为若R₃为R_x,则R₄为H;且

条件为若R₄为R_y,则R₃为H。

7. 权利要求1的化合物,其具有以下结构:



8. 权利要求1的化合物,其选自:(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(1);(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氯苯基)-9-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(2);(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氯苯基)-9-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(3);(2R,3S)-N-(9-

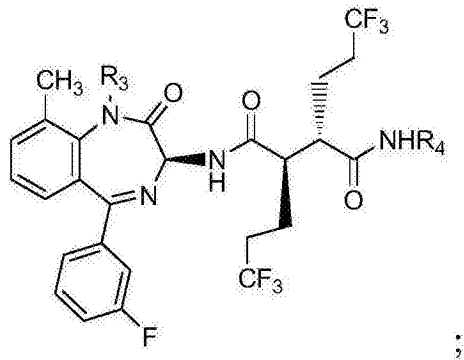
氯-5-(3,4-二甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(4);(2R,3S)-N-(9-氯-5-(3,5-二甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(5);(2R,3S)-N-((3S)-9-乙基-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(6);(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氯苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(7);(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氯苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(8);(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-9-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(9);(2R,3S)-N-((3S)-9-氯-5-(3,5-二甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(10);(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-9-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(11);(2R,3S)-N-((3S)-9-异丙基-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(12);(2R,3S)-N-((3S)-9-异丙基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(13);(2R,3S)-N-((3S)-9-(环丙基氧基)-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(14);(2R,3S)-N-((3S)-9-(环丙基氧基)-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(15);(2R,3S)-N-((3S)-9-(环丙基氧基)-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(16);(2R,3S)-N-((3S)-9-氯-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(17);(2R,3S)-N-((3S)-9-甲基-2-氧代-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(18);(2R,3S)-N-((3S)-9-(环丙基氧基)-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(19);(2R,3S)-N-((3S)-9-甲基-2-氧代-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(20);(2R,3S)-N-((3S)-9-氯-5-(2-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(21);(2R,3S)-N-((3S)-5-(4-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(22);(2R,3S)-N-((3S)-9-甲基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(23);(2R,3S)-N-((3S)-9-环丙基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(24);(2R,3S)-N-((3S)-9-氯-5-(3-环丙基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(25);(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氯苯基)-9-甲

氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(26);(2R,3S)-N-((3S)-5-(4-氯苯基)-9-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(27);(2R,3S)-N-((3S)-9-氯-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(28);(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-甲基苯基)-9-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(29);(2R,3S)-N-((3S)-5-(4-(羟甲基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(30);(2R,3S)-N-((3S)-5-(2-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(31);(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(32);(2R,3S)-N-((3S)-9-甲氧基-2-氧代-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(33);(2R,3S)-N-((3S)-5-(5-氯-2-吡啶基)-9-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(34);(2R,3S)-N-((3S)-5-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(35);(2R,3S)-N-((3S)-5-(4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(36);(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氟苯基)-9-(羟甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(37);L-缬氨酸(((3S)-3-(((2R,3S)-3-氨基甲酰基-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-1-基)甲酯(38);L-丙氨酸(((3S)-3-(((2R,3S)-3-氨基甲酰基-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-1-基)甲酯(39);S-(((2S,3R)-6,6,6-三氟-3-(((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)氨基甲酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-L-半胱氨酸(40);S-(((2S,3R)-6,6,6-三氟-3-(((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)氨基甲酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-L-半胱氨酸叔丁酯(41);S-(((2S,3R)-6,6,6-三氟-3-(((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)氨基甲酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-L-半胱氨酸甲酯(42);(4-(膦酰氧基)苯基)乙酸(((3S)-3-(((2R,3S)-3-氨基甲酰基-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-1-基)甲酯(43);L-缬胺酰基-L-缬氨酸(((3S)-3-(((2R,3S)-3-氨基甲酰基-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-1-基)甲酯(44);及其盐。

9. 一种药物组合物,其包含权利要求1的化合物和/或其至少一种盐;和药学上可接受的载体。

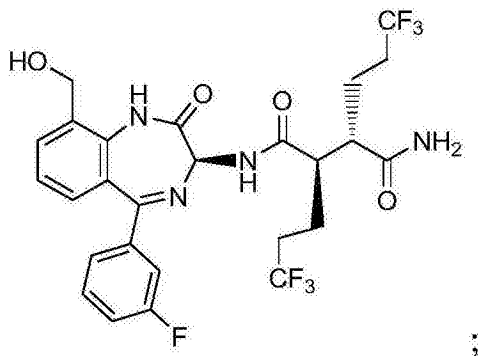
10. 一种组合物,其包含:

(i)至少一种具有以下结构的式(I)化合物:



和/或其至少一种盐;

(ii)具有以下结构的式(I)化合物:



或

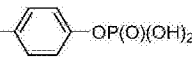
(iii)(i)与(ii)的混合物;

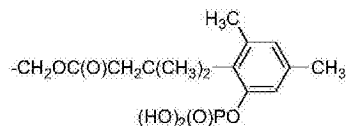
其中:

R₃为H或R_x;

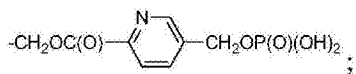
R₄为H或R_y;

R_x为: -CH₂OC(O)CH(CH₃)NH₂、-CH₂OC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂、-CH₂OC(O)CH((CH(CH₃)₂)NHC

(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂、-CH₂OC(O)CH₂--OP(O)(OH)₂



或



R_y为: -SCH₂CH(NH₂)C(O)OH、-SCH₂CH(NH₂)C(O)OCH₃或-SCH₂CH(NH₂)C(O)OC(CH₃)₃;

条件为若R₃为R_x,则R₄为H;且条件为若R₄为R_y,则R₃为H。

11. 权利要求1至8中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求9或10的组合物在制备用于治疗癌症的疗法中的药物中的用途。

12. 权利要求1至8中任一项的化合物或其药学上可接受的盐用于制造治疗癌症的药物的用途。

双(氟烷基)-1,4-苯并二氮杂萆酮化合物作为NOTCH抑制剂

发明内容

[0001] 一般而言,本发明涉及用作Notch抑制剂的苯并二氮杂萆酮化合物。本发明进一步为涉及包含至少一种本发明的可用于治疗与Notch路径相关的病状(例如癌症及其他增殖性疾病)的化合物的药物组合物。

现有技术

[0002] Notch信号传导参与各种细胞过程,例如细胞命运特化、分化、增殖、凋亡及血管生成。(Bray, Nature Reviews Molecular Cell Biology, 7:678-689(2006); Fortini, Developmental Cell 16:633-647(2009))。Notch蛋白为单程异源二聚体跨膜分子。Notch家族包括4种受体NOTCH 1至4,其在结合至来自DSL家族(δ -样1、3、4和Jagged 1及2)的配体时变活化。

[0003] NOTCH的活化及成熟需要一系列加工步骤,包括由 γ 分泌酶(即含有早老素1或早老素2、纳卡斯特罗因(nicestrin)、APH1及PEN2的多蛋白复合物)介导的蛋白水解裂解步骤。在裂解NOTCH后,自膜释放NOTCH细胞内结构域(NICD)。所释放的NICD易位至核,在该核中其与CSL家族成员(RBP1、"无毛基因抑制因子(suppressor of hairless)"及LAG1)协作起转录活化子的作用。NOTCH靶基因包括HES家族成员,例如HES-1。HES-1起到基因的转录抑制子的作用,例如HERP1(亦称为HEY2)、HERP2(亦称为HEY1)及HATH1(亦称为ATO1)。

[0004] Notch路径的异常活化有助于肿瘤生成。Notch信号传导的活化参与各种实体肿瘤(包括卵巢癌、胰腺癌以及乳癌)及血液肿瘤(例如白血病、淋巴瘤及多发性骨髓瘤)的发病机制。Notch抑制的作用及其治疗各种实体及血液肿瘤的效用为阐述于Miele, L.等人, Current Cancer Drug Targets, 6:313-323(2006); Bolos, V.等人, Endocrine Reviews, 28:339-363(2007); Shih, I-M.等人, Cancer Research, 67:1879-1882(2007); Yamaguchi, N.等人, Cancer Research, 68:1881-1888(2008); Miele, L., Expert Review Anti-cancer Therapy, 8:1197-1201(2008); Purow, B., Current Pharmaceutical Biotechnology, 10:154-160(2009); Nefedova, Y.等人, Drug Resistance Updates, 11:210-218(2008); Dufraigne, J.等人, Oncogene, 27:5132-5137(2008); 及Jun, H. T.等人, Drug Development Research, 69:319-328(2008)中。

[0005] 领域内仍需要可用作Notch抑制剂且具有足够代谢稳定性以提供有效含量的药物暴露的化合物。此外,领域内仍需要用作Notch抑制剂的可向患者经口或经静脉内给药的化合物。

[0006] 美国专利第7,053,084B1号公开用于治疗诸如阿兹海默氏病(Alzheimer's Disease)等神经病症的琥珀酰基氨基苯并二氮杂萆化合物。该参考文献公开这些琥珀酰基氨基苯并二氮杂萆化合物抑制 γ 分泌酶活性及与类淀粉蛋白神经沉积物形成关联的类淀粉前体蛋白加工。

[0007] 申请人已发现具有作为Notch抑制剂的活性且具有足够代谢稳定性以在静脉内或经口给药时提供有效含量的药物暴露的强效化合物。提供这些化合物用作具有对其可药性

甚为重要的期望稳定性、生物可用度、治疗指数及毒性值的医药。

发明内容

[0008] 本发明藉由提供用作Notch信号传导路径的选择性抑制剂的双(氟烷基)1,4-苯并二氮杂萘酮化合物(包括其前药)来满足前述需求。

[0009] 本发明亦提供包含药学上可接受的载体;及至少一种式(I)化合物的药物组合物。

[0010] 本发明亦提供治疗与Notch受体的活性相关的疾病或病症的方法,该方法包含向哺乳动物患者给药至少一种式(I)化合物。

[0011] 本发明亦提供用于制造式(I)化合物的方法及中间体。

[0012] 本发明亦提供用于疗法的式(I)化合物。

[0013] 本发明亦提供式(I)化合物用以制造用以治疗癌症的药物的用途。

[0014] 式(I)化合物及包含这些化合物的组合物可用于治疗、预防或治愈各种Notch受体相关病状。包含这些化合物的药物组合物可用于治疗、预防各种医疗领域中的疾病或病症(例如癌症)或减缓其进展。

[0015] 随着本公开内容的继续将以展开形式阐述本发明的这些及其他特征。

附图说明

[0016] 参照下文所阐述的附图来阐释本发明。

[0017] 图1显示实例1对TALL1人类T细胞急性淋巴胚细胞白血病的抗肿瘤效力。于(↑)所指示的日经口给药;PO,QD×10。每一符号代表一组8只小鼠的肿瘤负荷量中值。(●)对照;(◇)实例1,0.625mg/kg/adm;(■)实例1,1.25mg/kg/adm;(□)实例1,2.5mg/kg/adm;(▲)实例1,10mg/kg。

[0018] 图2显示实例1于MDA-MB-157人类乳癌瘤中的抗肿瘤效力。于(↑)所指示的日经口给药;PO,BID×15(10天给药;2天停药;5天给药)。每一符号代表一组8只小鼠的肿瘤负荷量中值。(●)对照;(◆)实例1,2.5mg/kg/adm,BID;(□)实例1,5mg/kg/adm,BID;(▲)实例1,7.5mg/kg/adm,BID。

[0019] 图3显示实例1于MDA-MB-157人类乳癌瘤中的抗肿瘤效力。于(↑)所指示的日经口给药;PO,QD×15(10天给药;2天停药;5天给药)。每一符号代表一组8只小鼠的肿瘤负荷量中值。(●)对照;(◇)实例1,5mg/kg/adm,QD;(▲)实例1,10mg/kg/adm,QD;(□)实例1,20mg/kg/adm,QD。

[0020] 图4显示实例3对TALL1人类T细胞急性淋巴胚细胞白血病的抗肿瘤效力。于(↑)所指示的日经口给药;PO,QD×10。每一符号代表一组8只小鼠的肿瘤负荷量中值。(●)对照;(◇)实例1,0.625mg/kg/adm;(■)实例1,1.25mg/kg/adm;(□)实例1,2.5mg/kg/adm;(▲)实例1,10mg/kg。

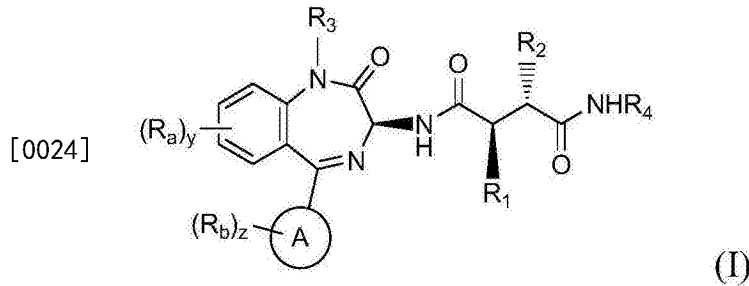
[0021] 图5显示实例1于具有Notch 1易位的HCC-1599人类三重阴性乳癌瘤中的抗肿瘤效力。于(↑)所指示的日经口给药;PO,QD×15(10天给药;2天停药;5天给药)。每一符号代表一组8只小鼠的肿瘤负荷量中值。(●)对照;(◆)实例1,5mg/kg/adm,QD;(□)实例1,10mg/kg/adm,QD;(▲)实例1,20mg/kg/adm,QD。

[0022] 图6显示藉由利用实例1及紫杉醇(paclitaxel)的组合化学疗法于MDA-MB-468人

类乳癌瘤中的协同抗肿瘤效力。每一符号代表一组8只小鼠的肿瘤负荷量中值。(•)对照；(◆)紫杉醇,12mg/kg/adm,Q7D×3,IV;(□)实例1,2.5mg/kg/adm,P0,BID×15(10天给药;2天停药;5天给药);(■)实例1,5mg/kg/adm,P0,BID×15(10天给药;2天停药;5天给药);(▲)紫杉醇与实例1的组合,2.5mg/kg/adm;(△)紫杉醇与实例1的组合,5mg/kg/adm。

具体实施方式

[0023] 本发明的第一方面提供至少一种式(I)化合物:



[0025] 和/或其至少一种盐;其中:

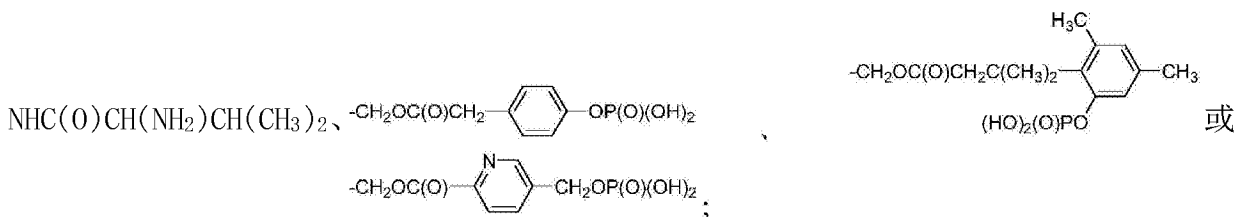
[0026] R_1 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

[0027] R_2 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$;

[0028] R_3 为H、 $-\text{CH}_3$ 或 R_x ;

[0029] R_4 为H或 R_y ;

[0030] R_x 为 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}((\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$



[0031] R_y 为 $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 或 $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$;

[0032] 环A为苯基或吡啶基;

[0033] 每一 R_a 独立地为 C_1 、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、环丙基、 $-\text{OCH}_3$ 和/或 $-\text{O}(\text{环丙基})$;

[0034] 每一 R_b 独立地为F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、环丙基和/或 $-\text{OCH}_3$;

[0035] y 为0、1或2;且

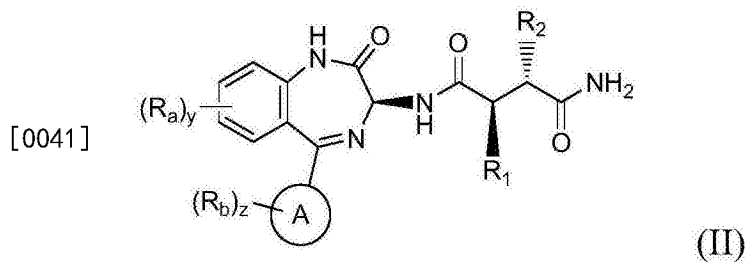
[0036] z 为0、1或2;

[0037] 条件为若环A为苯基,且 z 为0,则 y 为1或2,且至少一个 R_a 为 C_{1-3} 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、环丙基或 $-\text{O}(\text{环丙基})$;

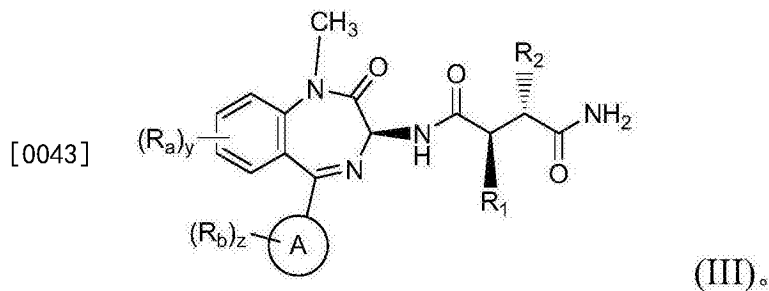
[0038] 条件为若 R_3 为 R_x ,则 R_4 为H;且

[0039] 条件为若 R_4 为 R_y ,则 R_3 为H或 $-\text{CH}_3$ 。

[0040] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物,其中 R_3 为H或 $-\text{CH}_3$; R_4 为H;且 R_1 、 R_2 、环A、 R_a 、 R_b 、 y 及 z 为定义于第一方面中。此实施方式包括式(II)的化合物,其中 R_3 为H且 R_4 为H:

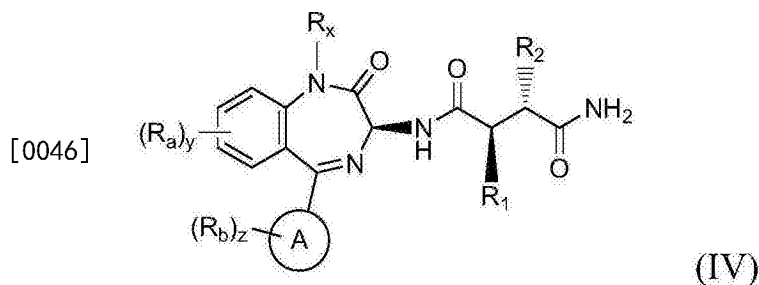


[0042] 及式(III)化合物,其中R₃为-CH₃且R₄为H:

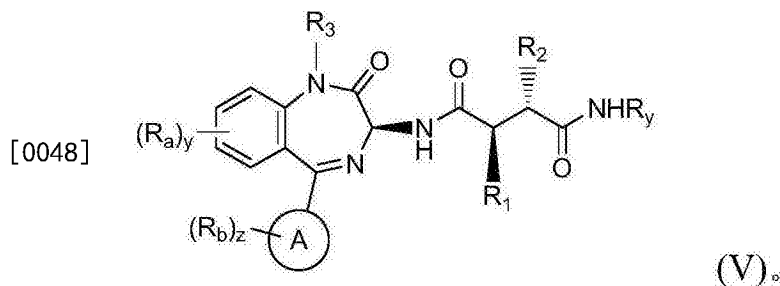


[0044] 式(II)及式(III)的化合物可用作Notch信号传导路径的选择性抑制剂。

[0045] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其中(i)R₃为R_x且R₄为H;或(ii)R₄为R_y且R₃为H或-CH₃;且R₁、R₂、环A、R_a、R_b、R_x、R_y、y及z为定义于第一方面中。此实施方式包括式(IV)化合物,其中R₃为R_x且R₄为H:



[0047] 及式(V)化合物,其中R₄为R_y且R₃为H或-CH₃:



[0049] 此实施方式的化合物可用作式(II)及式(III)的化合物的前药。

[0050] 一实施方式提供至少一种式(IV)化合物和/或其至少一种盐,其中R₃为R_x且R₄为H;且R₁、R₂、R_x、环A、R_a、R_b、y及z为定义于第一方面中。此实施方式中包括其中环A为苯基的化合物。此实施方式的化合物可用作式(II)及式(III)的化合物的前药。

[0051] 一实施方式提供至少一种式(V)化合物和/或其至少一种盐,其中R₄为R_y且R₃为H或-CH₃;且R₁、R₂、R_y、环A、R_a、R_b、y及z为定义于第一方面中。此实施方式中包括其中R₃为H且环A为苯基的化合物。此实施方式中亦包括其中R₃为-CH₃且环A为苯基的化合物。此实施方式的化合物可用作式(II)及式(III)的化合物的前药。

[0052] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其中环A为苯基;且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_x 、 R_y 、 R_a 、 R_b 、 y 及 z 为定义于第一方面中。此实施方式中包括其中 R_3 为H的化合物。此实施方式中亦包括其中 R_3 为H且 z 为1或2的化合物。

[0053] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物,其中环A为苯基; R_3 为H或 CH_3 ; R_4 为H;且 R_1 、 R_2 、 R_a 、 R_b 、 y 及 z 为定义于第一方面中。此实施方式中包括其中 R_3 为H的化合物。此实施方式中亦包括其中 R_3 为H且 z 为1或2的化合物。

[0054] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其中 R_2 为 $-CH_2CH_2CF_3$ 且 R_1 、 R_3 、 R_4 、环A、 R_x 、 R_y 、 R_a 、 R_b 、 y 及 z 为定义于第一方面中。此实施方式中包括其中环A为苯基的化合物。此实施方式中亦包括其中 z 为1或2的化合物。

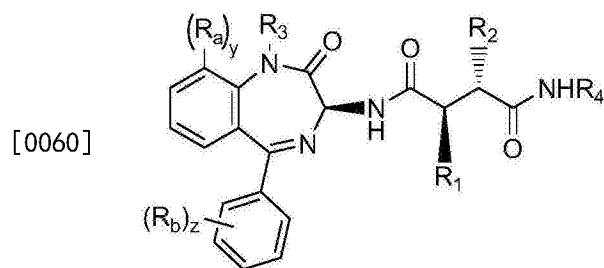
[0055] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其中 R_2 为 $-CH_2CH_2CH_2CF_3$ 且 R_1 、 R_3 、 R_4 、环A、 R_a 、 R_b 、 y 及 z 为定义于第一方面中。此实施方式中包括其中环A为苯基的化合物。此实施方式中亦包括其中 z 为1或2的化合物。

[0056] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其中环A为吡啶基;且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_a 、 R_b 、 y 及 z 为定义于第一方面中。此实施方式中包括其中 R_3 为H的化合物。此实施方式中亦包括其中 R_3 为H且 z 为1或2的化合物。

[0057] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其中 R_2 为 $-CH_2CH_2CF_3$;环A为苯基; R_a 为 C_{1-3} 烷基或 $-CH_2OH$;每一 R_b 独立地为F和/或Cl; y 为1; z 为1或2;且 R_1 、 R_3 及 R_4 为定义于第一方面中。

[0058] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其中 y 为1, z 为1或2,且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、环A、 R_a 及 R_b 为定义于第一方面中。该实施方式中包括其中环A为苯基的化合物。此实施方式中亦包括其中环A为苯基且 z 为1的化合物。

[0059] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其具有以下结构:



[0061] 其中:

[0062] R_1 为 $-CH_2CH_2CF_3$;

[0063] R_2 为 $-CH_2CH_2CF_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_2CF_3$;

[0064] R_3 为H、 $-CH_3$ 或 R_x ;

[0065] R_4 为H或 R_y ;

[0066] R_x 为: $-CH_2OC(O)CH(CH_3)NH_2$ 、 $-CH_2OC(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CH((CH_3)_2)$

$NHC(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OC(O)CH_2$ -

$-CH_2OC(O)$ -

$-CH_2OC(O)CH_2C(CH_3)_2$ -

或

[0067] R_y 为： $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 或 $-\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ；

[0068] R_a 为 Cl 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、环丙基、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{O}(\text{环丙基})$ ；

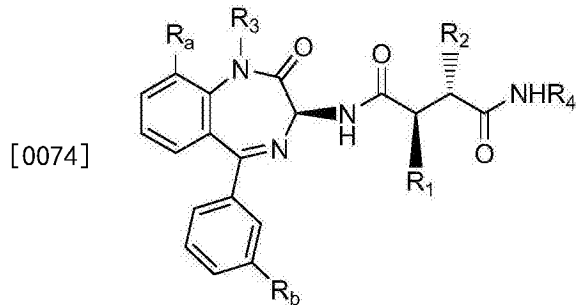
[0069] 每一 R_b 独立地为 F 、 Cl 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、环丙基和/或 $-\text{OCH}_3$ ；

[0070] y 为0或1；

[0071] z 为0、1或2；

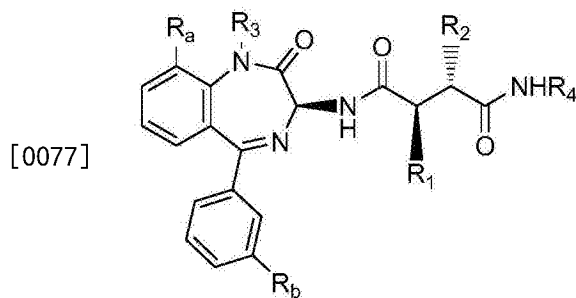
[0072] 条件为若 z 为0，则 y 为1，且 R_a 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、环丙基或 $-\text{O}(\text{环丙基})$ 。该实施方式中包括其中 y 为1的化合物；且 z 为0、1或2。此实施方式中亦包括其中 y 为1且 z 为1的化合物。

[0073] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐，其具有以下结构：



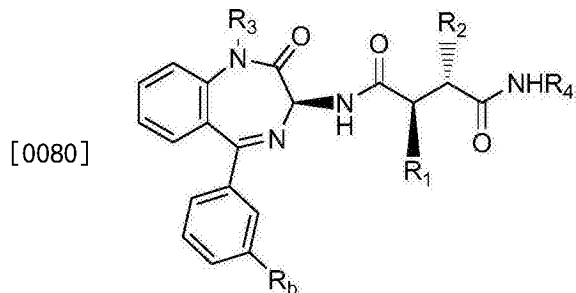
[0075] 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_a 及 R_b 为定义于第一方面中。此实施方式中包括其中 R_a 为 Cl 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 C_{1-3} 烷基且 R_b 为 F 、 Cl 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、环丙基或 $-\text{OCH}_3$ 的化合物。此实施方式中亦包括其中 R_a 为甲基且 R_b 为 F 、 Cl 或 CF_3 的化合物。

[0076] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐，其具有以下结构：



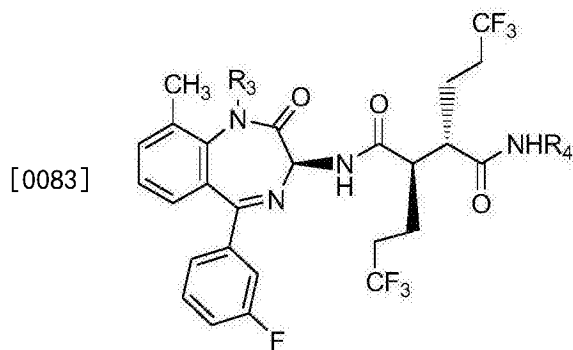
[0078] 其中 R_a 为 C_{1-3} 烷基； R_b 为 F 或 Cl ；且 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 为定义于第一方面中。此实施方式中包括其中 R_2 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 的化合物。此实施方式中亦包括其中 R_2 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ， R_a 为甲基且 R_b 为 F 或 Cl 的化合物。

[0079] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐，其具有以下结构：



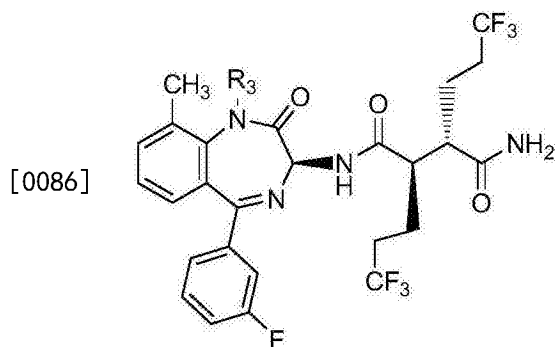
[0081] 其中 y 为0，且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_b 为定义于第一方面中。此实施方式中包括其中 R_b 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{OCH}_3$ 的化合物。此实施方式中亦包括其中 R_3 为 H 或 $-\text{CH}_3$ 且 R_4 为 H 的化合物。

[0082] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其具有以下结构:



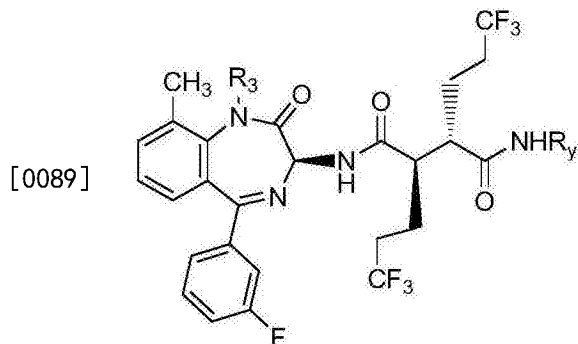
[0084] 其中R₃及R₄为定义于第一方面中。此实施方式中包括其中R₃为H或-CH₃且R₄为H的化合物。

[0085] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其具有以下结构:



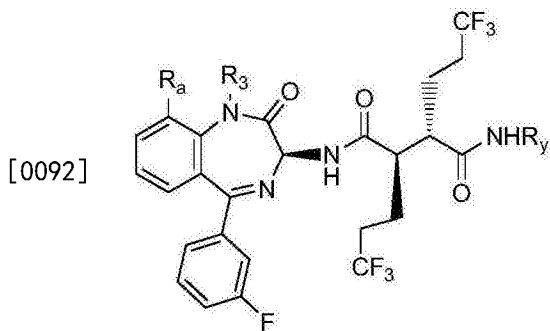
[0087] 其中R₃为H、-CH₃或R_x,其中R_x为定义于第一方面中。此实施方式中亦包括其中R₃为R_x的化合物。

[0088] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其具有以下结构:



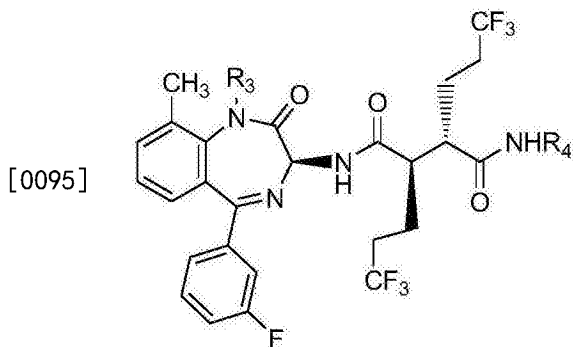
[0090] 其中R₃为H或-CH₃,且R_y为定义于第一方面中。此实施方式中包括其中R₃为H的化合物。此实施方式中亦包括其中R₃为-CH₃的化合物。

[0091] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其具有以下结构:



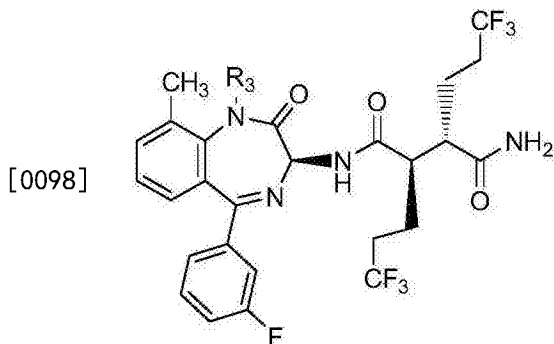
[0093] 其中 R_a 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2OH$; R_3 为H或 $-CH_3$,且 R_y 为定义于第一方面中。此实施方式中包括其中 R_3 为H的化合物。此实施方式中亦包括其中 R_3 为 $-CH_3$ 的化合物。

[0094] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其盐,其具有以下结构:



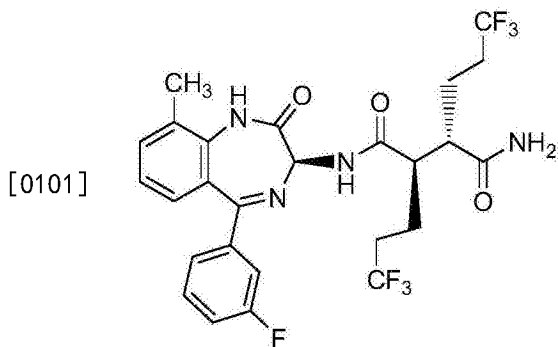
[0096] 其中 R_3 为H或 R_x ; R_4 为H或 R_y ; 条件为若 R_3 为 R_x ,则 R_4 为H; 且条件为若 R_4 为 R_y ,则 R_3 为H; 且其中 R_x 及 R_y 为定义于第一方面中。

[0097] 一实施方式提供至少一种具有以下结构的式(I)化合物:

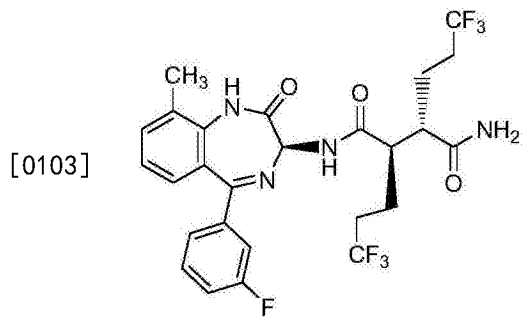


[0099] 其中 R_3 为H或 $-CH_3$ 。

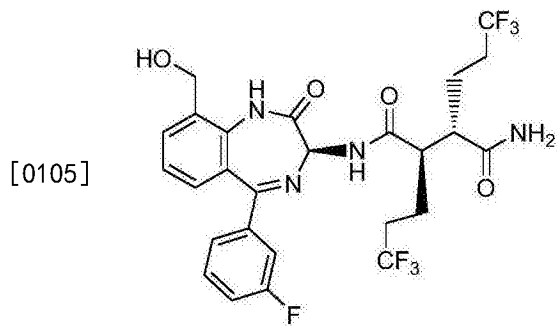
[0100] 一实施方式提供具有以下结构的式(I)化合物:



[0102] 一实施方式提供具有以下结构的式(I)化合物:

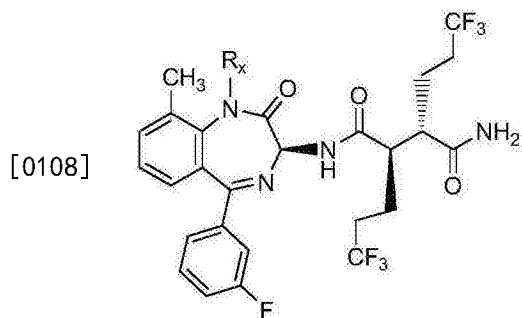


[0104] 或具有以下结构的式(I)化合物:



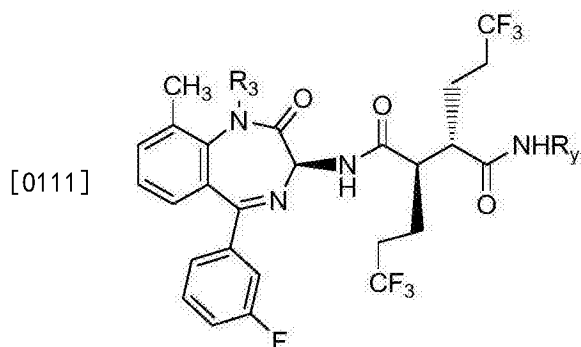
[0106] 或两种化合物的任何混合物。

[0107] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其盐,其具有以下结构:



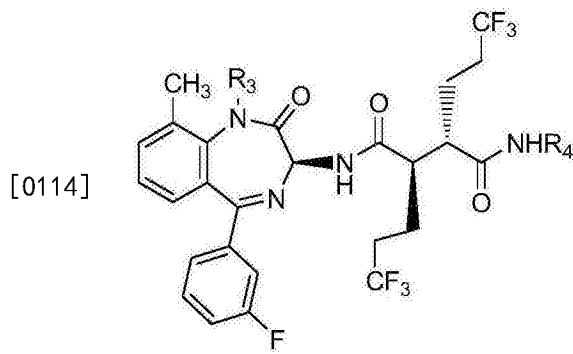
[0109] 其中R_x为定义于第一方面中。

[0110] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其盐,其具有以下结构:

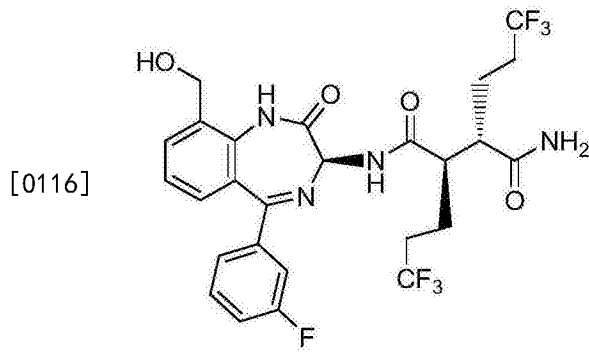


[0112] 其中R₃为H或-CH₃;且R_y为定义于第一方面中。

[0113] 一实施方式提供包含以下的组合物:(i)至少一种具有以下结构的式(I)化合物:

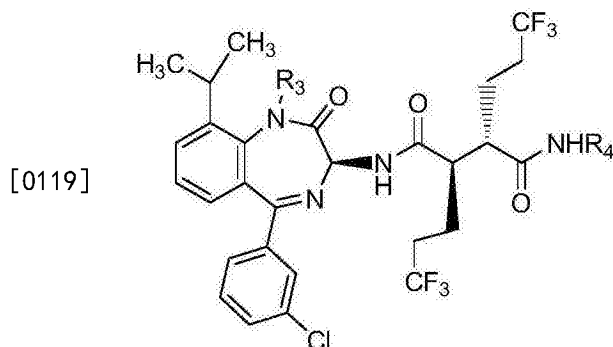


[0115] 和/或其盐;(ii)具有以下结构的式(I)化合物:



[0117] 或(iii)(i)与(ii)的混合物;其中R₃为H或R_x;R₄为H或R_y;条件为若R₃为R_x,则R₄为H;且条件为若R₄为R_y,则R₃为H;且其中R_x及R_y为定义于第一方面中。

[0118] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其盐,其具有以下结构:



[0120] 其中R₃为H或R_x;R₄为H或R_y;条件为若R₃为R_x,则R₄为H;且条件为若R₄为R_y,则R₃为H;且其中R_x及R_y为定义于第一方面中。此实施方式中包括其中R₃为H或-CH₃且R₄为H的化合物。此实施方式中亦包括其中R₃为H且R₄为H的化合物。

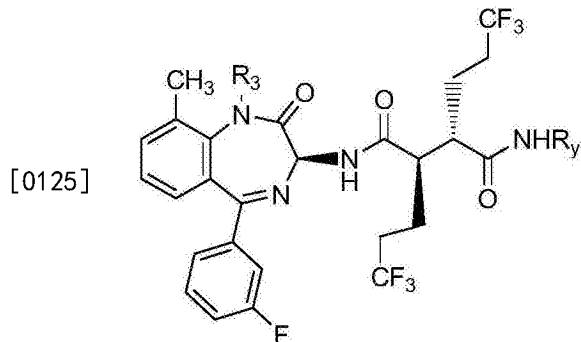
[0121] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其中R₁、R₂、R₃、R₄、环A、R_a、R_b、y及z为定义于第一方面中,且条件为若环A为苯基,且z为0,则y为1或2,且至少一个R_a为甲基、异丙基、-CH₂OH、环丙基和/或-O(环丙基)。

[0122] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其中R₃为H;且R₁、R₂、R₄、R_a、R_b、y及z为定义于第一方面中。此实施方式中包括其中R₃为氘(D)或氚(T)的化合物。此实施方式中亦包括其中R₂为-CH₂CH₂CF₃的化合物。

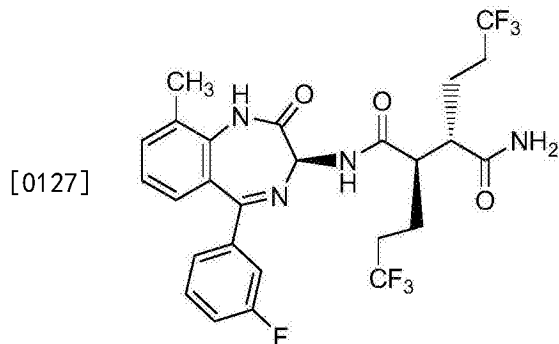
[0123] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其中R₃为-CH₃;且R₁、R₂、R₄、R_a、R_b、y及z为定义于第一方面中。R₃包括其中一或多个氢原子为经氘(D)和/或氚(T)同位素取代的甲基。在此实施方式的一实例中,R₃为-CD₃。此实施方式中亦包括其中R₂为-

CH₂CH₂CF₃的化合物。

[0124] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其中R₁、R₂、R₃、R₄、环A、R_a、R_b、y及z为定义于第一方面中,条件为式(I)化合物或其盐并非:



[0126] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物,其中R₃为H或-CH₃;R₄为H;R₁、R₂、环A、R_a、R_b、y及z为定义于第一方面中,条件为式(I)化合物并非:



[0128] 一实施方式提供选自以下的式(I)化合物:(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(1);(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氯苯基)-9-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(2);(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氯苯基)-9-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(3);(2R,3S)-N-(9-氯-5-(3,4-二甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(4);(2R,3S)-N-(9-氯-5-(3,5-二甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(5);(2R,3S)-N-((3S)-9-乙基-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(6);(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氯苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(7);(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氯苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(8);(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-9-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(9);(2R,3S)-N-((3S)-9-氯-5-(3,5-二甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(10);(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-9-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-1,4-苯

并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(11);(2R,3S)-N-((3S)-9-异丙基-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(12);(2R,3S)-N-((3S)-9-异丙基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(13);(2R,3S)-N-((3S)-9-(环丙基氧基)-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(14);(2R,3S)-N-((3S)-9-(环丙基氧基)-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(15);(2R,3S)-N-((3S)-9-(环丙基氧基)-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(16);(2R,3S)-N-((3S)-9-氯-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(17);(2R,3S)-N-((3S)-9-甲基-2-氧代-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(18);(2R,3S)-N-((3S)-9-(环丙基氧基)-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(19);(2R,3S)-N-((3S)-9-甲基-2-氧代-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(20);(2R,3S)-N-((3S)-9-氯-5-(2-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(21);(2R,3S)-N-((3S)-5-(4-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(22);(2R,3S)-N-((3S)-9-甲基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(23);(2R,3S)-N-((3S)-9-环丙基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(24);(2R,3S)-N-((3S)-9-氯-5-(3-环丙基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(25);(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氯苯基)-9-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(26);(2R,3S)-N-((3S)-5-(4-氯苯基)-9-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(27);(2R,3S)-N-((3S)-9-氯-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(28);(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-甲基苯基)-9-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(29);(2R,3S)-N-((3S)-5-(4-(羟甲基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(30);(2R,3S)-N-((3S)-5-(2-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(31);(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(32);(2R,3S)-N-((3S)-9-甲氧基-2-氧代-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(33);(2R,3S)-N-((3S)-5-(5-氯-2-吡啶基)-9-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(34);(2R,3S)-N-((3S)-5-(4-甲氧基苯基)-

2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(35); (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(36); (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氟苯基)-9-(羟甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(37); L-缬氨酸((3S)-3-(((2R,3S)-3-氨基甲酰基-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-1-基)甲酯(38); L-丙氨酸((3S)-3-(((2R,3S)-3-氨基甲酰基-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-1-基)甲酯(39); S-(((2S,3R)-6,6,6-三氟-3-(((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)氨基甲酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-L-半胱氨酸(40); S-(((2S,3R)-6,6,6-三氟-3-(((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)氨基甲酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-L-半胱氨酸叔丁酯(41); S-(((2S,3R)-6,6,6-三氟-3-(((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)氨基甲酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-L-半胱氨酸甲酯(42); (4-(膦酰氧基)苯基)乙酸((3S)-3-(((2R,3S)-3-氨基甲酰基-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-1-基)甲酯(43); L-缬胺酰基-L-缬氨酸((3S)-3-(((2R,3S)-3-氨基甲酰基-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-1-基)甲酯(44); 及其盐。

[0129] 一实施方式提供选自以下的式(I)化合物: (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(1); L-缬氨酸((3S)-3-(((2R,3S)-3-氨基甲酰基-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-1-基)甲酯(38); L-丙氨酸((3S)-3-(((2R,3S)-3-氨基甲酰基-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-1-基)甲酯(39); S-(((2S,3R)-6,6,6-三氟-3-(((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)氨基甲酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-L-半胱氨酸(40); S-(((2S,3R)-6,6,6-三氟-3-(((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)氨基甲酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-L-半胱氨酸叔丁酯(41); S-(((2S,3R)-6,6,6-三氟-3-(((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)氨基甲酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-L-半胱氨酸甲酯(42); (4-(膦酰氧基)苯基)乙酸((3S)-3-(((2R,3S)-3-氨基甲酰基-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-1-基)甲酯(43); L-缬胺酰基-L-缬氨酸((3S)-3-(((2R,3S)-3-氨基甲酰基-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-1-基)甲酯(44); 及其盐。

[0130] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物,其中R₃为H或-CH₃;且R₄为H;其中式(I)化合物具有至少45分钟的代谢半衰期值,如于本文中所阐述的人类代谢稳定性半衰期分析中

所测量。

[0131] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物,其中R₃为H或-CH₃;且R₄为H;其中式(I)化合物具有至少60分钟的代谢半衰期值,如于本文中所阐述的人类代谢稳定性半衰期分析中所测量。

[0132] 一实施方式提供至少一种式(I)化合物,其中R₃为H或-CH₃;且R₄为H;其中式(I)化合物具有至少70分钟的代谢半衰期值,如于本文中所阐述的人类代谢稳定性半衰期分析中所测量。

[0133] 本发明可以其他具体形式体现,此不背离其精神或本质属性。本发明涵盖本文所提及的本发明方面和/或实施方式的所有组合。应理解,本发明的任一及所有实施方式可结合任一或多个其他实施方式来阐述其他实施方式。亦应理解,这些实施方式的每一个别元素意欲与来自任一实施方式的任一及所有其他元素组合来阐述其他实施方式。

[0134] 定义

[0135] 在阅读以下详细阐述时,本领域技术人员可更容易地理解本发明的特征及优势。应了解,本发明的出于清晰的原因于上下文中在单独实施方式的情形下阐述的某些特征亦可组合以形成单一实施方式。相反地,本发明的出于简洁的原因在单一实施方式的情形下所阐述的各种特征亦可组合以形成其子组合。本文中识别为实例性或优选的实施方式意欲为阐释性的,且并非限制性的。

[0136] 除非本文中另有明确说明,否则所提及的单数形式亦可包括复数。例如,“一(a及an)”可为指一个、一或多个。

[0137] 除非另有指示,否则假设具有未满足原子价的任何杂原子具有足以满足这些原子价的氢原子。

[0138] 本文中所阐释的定义优先于以引用的方式并入本文中的任一专利、专利申请案和/或专利申请公开案中所阐释的定义。

[0139] 下文列示用于描述本发明的各术语的定义。当在本说明书通篇中个别地或作为较大基团的一部分使用这些术语(除非在具体情况下另外限制这些术语)时,这些定义适用于这些术语。

[0140] 在本说明书通篇中,本领域技术人员可选择基团及其取代基以提供稳定部分及化合物。

[0141] 本文所用的术语“卤基”及“卤素”为指F、Cl、Br或I。

[0142] 本文所用的术语“烷基”为指含有(例如)1个至12个碳原子、1个至6个碳原子及1个至4个碳原子的具支链及直链饱和脂肪族烃基团。烷基的实例包括(但不限于)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、仲丁基及叔丁基)及戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基及4-甲基戊基。当数字在符号“C”后面以下标形式出现时,该下标更具体地定义特定基团可含有的碳原子的数量。例如,“C₁₋₃烷基”表示具有1个至3个碳原子的直链及具支链烷基。

[0143] 本文所用的词组“药学上可接受”为指那些化合物、材料、组合物和/或剂型在合理医学判断范围内适于与人类及动物组织接触使用且无过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症,与合理益处/风险比率相应。

[0144] 式(I)化合物可形成亦在本发明范围内的盐。除非另有指示,否则所提及的本发明

化合物应理解为包括提及的其一或多种盐。术语“盐”表示与无机和/或有机酸及碱形成的酸性和/或碱性盐。另外，术语“盐”可包括两性离子(内盐)，例如当式(I)化合物含有碱性部分(例如胺或吡啶或咪唑环)及酸性部分(例如羧酸)时。药学上可接受的(即，无毒、生理上可接受)盐优选，例如可接受的金属盐及胺盐，其中阳离子对盐的毒性或生物活性无显著贡献。然而，其他盐可用于(例如)可在制备期间采用的分离或纯化步骤，且因而涵盖于本发明的范围内。例如，可藉由使式(I)化合物与一定量的酸或碱(例如，1当量)在诸如其中可沉淀盐的介质等介质中或在水性介质中反应、继而冻干来形成式(I)化合物的盐。

[0145] 实例性酸加成盐包括乙酸盐(例如与乙酸或三卤乙酸(例如三氟乙酸)形成的那些)、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬胺酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐(与盐酸形成)、氢溴酸盐(与溴化氢形成)、氢碘酸盐、马来酸盐(与马来酸形成)、2-羟基乙烷磺酸盐、如酸盐、甲烷磺酸盐(与甲烷磺酸形成)、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(例如与硫酸形成的那些)、磺酸盐(例如本文中提及的那些)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(toluenesulfonate, 例如tosylate)、十一烷酸盐及诸如此类。

[0146] 实例性碱性盐包括铵盐、诸如钠、锂及钾盐等碱金属盐；诸如钙及镁盐等碱土金属盐；钡、锌及铝盐；与有机碱(例如有机胺)形成的盐，例如诸如三乙基胺等三烷基胺、普鲁卡因(procaine)、二苄基胺、N-苄基-β-苄乙基胺、1-二苄羟甲胺、N,N'-二苄基乙二胺、去氢二乙胺、N-乙基六氢吡啶、苄基胺、二环己基胺或类似的药学上可接受的胺；及与诸如精胺酸、赖氨酸及诸如此类等氨基酸形成的盐。碱性含氮基团可用诸如以下等试剂季铵化：低碳烷基卤化物(例如甲基、乙基、丙基及丁基的氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷基酯(例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯及硫酸二戊酯)、长链卤化物(例如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂酰基的氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基卤化物(例如苄基溴及苯乙基溴)；及其他试剂。优选盐包括单盐酸盐、硫酸氢盐、甲烷磺酸盐、磷酸盐或硝酸盐。

[0147] 式(I)化合物可以非晶形固体或结晶固体的形式提供。可采用冻干来提供呈固体形式的式(I)化合物。

[0148] 应进一步了解，式(I)化合物的溶剂合物(例如水合物)亦属于本发明的范围内。术语“溶剂合物”意指式(I)化合物与一或多种溶剂分子(有机或无机)的物理缔合。此物理缔合包括氢键结。在某些情况下，溶剂合物将能够分离，例如当将一或多个溶剂分子纳入结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”涵盖溶液相及可分离溶剂合物二者。实例性溶剂合物包括水合物、醇合物、甲醇合物、异丙醇合物、乙腈溶剂合物及乙酸乙酯溶剂合物。溶剂化方法为领域内已知。

[0149] 任一可在活体内转化以提供生物活性剂(即式I化合物)的化合物为属于本发明的范围及精神内的前药。其中R₃为R_x或R₄为R_y的式(I)化合物可用作其中R₃为H或-CH₃且R₄为H的式(I)化合物的前药。

[0150] 各种形式的前药为领域内所熟知且为阐述于以下文献中：

[0151] a) Wermuth, C.G. 等人, *The Practice of Medicinal Chemistry*, 第31章, Academic Press(1996)；

[0152] b) Bundgaard, H. 编辑, Design of Prodrugs, Elsevier (1985);

[0153] c) Bundgaard, H., 第5章, “Design and Application of Prodrugs”, Krosgaard-Larsen, P. 等人编辑, A Textbook of Drug Design and Development, 第113页第191页, Harwood Academic Publishers (1991); 及

[0154] d) Testa, B. 等人, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Wiley-VCH (2003)。

[0155] 另外, 在制备式(I)化合物后可对其实施分离及纯化, 以获得含有等于或大于99重量%的量的式(I)化合物(“实质上纯”)的组合物, 然后如本文中所阐述对其进行使用或配制。这些“实质上纯的”式(I)化合物亦作为本发明的一部分涵盖于本文中。

[0156] “稳定化合物”及“稳定结构”意欲指示健壮足以经受自反应混合物分离达有用纯度并配制成有效治疗剂的化合物。本发明意欲体现稳定化合物。

[0157] “治疗有效量”意欲包括仅本发明化合物单独的量、或所主张化合物的组合的量, 或本发明化合物与可有效用作抑制剂或NOTCH受体或可有效治疗或预防增殖性疾病(例如癌症)的其他活性成份的组合的量。

[0158] 本文所用“治疗(treating或treatment)”涵盖哺乳动物(特定而言人类)中的疾病状态的治疗, 且包括:(a)在哺乳动物中、特定而言在该哺乳动物易患该疾病状态但尚未诊断为患有该疾病状态时预防该疾病状态发生;(b)抑制该疾病状态, 即遏制其发展; 和/或(c)缓解该疾病状态, 即使该疾病状态消退。

[0159] 本发明化合物意欲包括在本发明化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括那些具有相同原子序数但具有不同质量数的原子。根据一般实例且不加以限制, 氢的同位素包括氘(D)及氚(T)。碳的同位素包括¹³C及¹⁴C。本发明的经同位素标记的化合物通常可藉由本领域技术人员已知的习用技术来制备, 或可藉由与本文中所阐述方法类似的方法使用适当的经同位素标记试剂代替原本采用的未经标记试剂来制备。

[0160] 式(I)化合物和/或且盐可藉由适于预治疗的病状的任何方式给药, 此可取决于对位点特异性治疗的需求或预递送的式(I)化合物的量。

[0161] 本发明中亦涵盖一类药物组合物, 其包含式(I)化合物和/或其盐; 及一或多种无毒、药学上可接受的载体和/或稀释剂和/或佐剂(本文中统称为“载体”材料)及(若期望)其他活性成份。式(I)化合物可藉由任何适宜途径给药, 优选以适于此一途径的药物组合物形式且以对期望治疗有效的剂量给药。本发明的化合物及组合物可(例如)经口、经黏膜或非经肠(包括经血管内、经静脉内、经腹膜内、经皮下、经肌内及经胸骨内)以含习用药学上可接受的载体、佐剂及媒剂的剂量单位配制物给药。例如, 该药物载体可含有甘露醇或乳糖与微晶纤维素的混合物。该混合物可含有其他组份, 例如润滑剂(例如硬脂酸镁)及崩解剂(例如交联聚维酮(croscopovidone))。可将该载体混合物填充至明胶胶囊中或压制为锭剂。该药物组合物可以例如经口剂型或输注形式给药。

[0162] 对于经口给药, 药物组合物可呈(例如)锭剂、胶囊、液体胶囊、悬浮液或液体形式。药物组合物优选制成含有特定量的活性成份的剂量单元形式。例如, 药物组合物可以包含在约1mg至2000mg、优选约1mg至500mg且更佳约5mg至150mg的范围内的量的活性成份的锭剂或胶囊形式提供。适于人类或其他哺乳动物的日剂量可视患者的病状及其他因而在宽范围内变化, 但可使用常规方法确定。

[0163] 本文中所涵盖的任一药物组合物可(例如)经由任何可接受且适宜的经口制剂经口递送。实例性经口制剂包括(但不限于,例如)锭剂、口含锭、含片、水性及油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬胶囊及软胶囊、液体胶囊、糖浆及酞剂。意欲用于经口给药的药物组合物可根据领域内已知用于制造意欲用于经口给药的药物组合物的任何方法制备。为提供医药上可口的制剂,本发明的药物组合物可含有至少一种选自甜味剂、矫味剂、着色剂、缓和剂、抗氧化剂及防腐剂的药剂。

[0164] 锭剂可藉由(例如)将至少一种式(I)化合物与至少一种适于制造锭剂的无毒且药学上可接受的赋形剂混合来制备。实例性赋形剂包括(但不限于,例如)惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙及磷酸钠;造粒剂及崩解剂,例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素、玉米淀粉及海藻酸;黏合剂,例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮及阿拉伯胶(acacia);及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸及滑石粉。另外,锭剂可未经涂覆,或藉由已知技术涂覆,以遮蔽味道不快的药物的坏味道,或延迟活性成份在胃肠道中的崩解及吸收,从而使活性成份的效应持续较长时期。实例性水溶性遮味材料包括(但不限于)羟丙基-甲基纤维素及羟丙基-纤维素。实例性延时材料包括(但不限于)乙基纤维素及乙酸丁酸纤维素。

[0165] 硬明胶胶囊可藉由(例如)将至少一种式(I)化合物与至少一种惰性固体稀释剂(例如碳酸钙;磷酸钙;及高岭土(kaolin))混合来制备。

[0166] 软明胶胶囊可藉由(例如)将至少一种式(I)化合物与至少一种水溶性载体(例如聚乙二醇);及至少一种油性介质(例如花生油、液体石蜡及橄榄油)混合来制备。

[0167] 水性悬浮液可藉由(例如)将至少一种式(I)化合物与至少一种适于制造水性悬浮液的赋形剂混合来制备。适于制造水性悬浮液的实例性赋形剂包括(但不限于,例如)悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基-纤维素、海藻酸钠、海藻酸、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶及阿拉伯胶;分散或润湿剂,例如天然存在的磷脂、例如卵磷脂;环氧烷与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯;环氧乙烷与长链脂肪族醇的缩合产物,例如十七烷基-氧基鲸蜡醇;环氧乙烷与衍生自脂肪酸及己糖醇的部分酯的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯;及环氧乙烷与衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐的部分酯的缩合产物,例如聚乙烯山梨醇酐单油酸酯。水性悬浮液亦可含有至少一种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯及对羟基苯甲酸正丙酯;至少一种着色剂;至少一种矫味剂;和/或至少一种甜味剂,包括(但不限于,例如)蔗糖、糖精及阿司巴甜(aspartame)。

[0168] 油性悬浮液可藉由(例如)将至少一种式(I)化合物悬浮于植物油(例如花生油;橄榄油;芝麻油;及椰子油)中;或矿物油(例如液体石蜡)中来制备。油性悬浮液亦可含有至少一种增稠剂,例如蜂蜡;硬石蜡;及鲸蜡醇。为提供可口油性悬浮液,可将至少一种上文已述甜味剂和/或至少一种矫味剂添加至油性悬浮液中。油性悬浮液可进一步含有至少一种防腐剂,包括(但不限于,例如)抗氧化剂例如丁基化羟基苯甲醚及 α -生育酚。

[0169] 可分散粉末及颗粒可藉由(例如)将至少一种式(I)化合物与至少一种分散剂和/或润湿剂;至少一种悬浮剂;和/或至少一种防腐剂混合来制备。适宜分散剂、润湿剂及悬浮剂为如上文已阐述。实例性防腐剂包括(但不限于,例如)抗氧化剂,例如抗坏血酸。另外,可分散粉末及颗粒亦可含有至少一种赋形剂,包括(但不限于,例如)甜味剂;矫味剂;及着色剂。

[0170] 至少一种式(I)化合物的乳液可(例如)制备成水中油型乳液。包含式(I)化合物的

乳液的油相可自己知成份以已知方式构成。油相可由(但不限于,例如)植物油(例如橄榄油及花生油);矿物油(例如液体石蜡);及其混合物提供。尽管该相可仅包含乳化剂,但其可包含至少一种乳化剂与脂肪或油或者与脂肪及油二者的混合物。适宜乳化剂包括(但不限于,例如)天然存在的磷脂,例如大豆卵磷脂;衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐的酯或部分酯,例如山梨醇酐单油酸酯;及部分酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯。优选地,包括亲水性乳化剂以及用作稳定剂的亲脂性乳化剂。亦优选包括油与脂肪二者。乳化剂在具有或不具有稳定剂的情况下一起构成所谓的乳化蜡,且该蜡与油及脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质,该乳化软膏基质形成乳膏配制物的油性分散相。乳液亦可含有甜味剂、矫味剂、防腐剂 and/或抗氧化剂。适用于本发明配制物的乳化剂及乳液稳定剂包括吐温60(Tween60)、斯盘80(Span 80)、鲸蜡硬脂醇、肉豆蔻醇、甘油单硬脂酸酯、月桂基硫酸钠、甘油二硬脂酸酯,单独或与蜡或领域内熟知的其他材料一起。

[0171] 式(I)化合物亦可(例如)经静脉内、经皮下和/或经肌内经由任何药学上可接受且适宜的可注射形式递送。实例性可注射形式包括(但不限于,例如)包含可接受的媒剂及溶剂(例如水、林格式溶液(Ringer's solution)及等渗氯化钠溶液)的灭菌水溶液;灭菌水中油型微乳液;及水性或油性悬浮液。

[0172] 用于非经肠给药的配制物可呈水性或非水性等渗灭菌注射溶液或悬浮液的形式。这些溶液及悬浮液可自灭菌粉末或颗粒使用一或多种所提及用于经口给药配制物中的载体或稀释剂或藉由使用其他适宜分散剂或润湿剂及悬浮剂来制备。这些化合物可溶于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化钠、黄蓍胶和/或各种缓冲剂中。佐剂及给药模式在医药技术中为众所周知。活性成份亦可藉由以与适宜载体(包括盐水、右旋糖或水)或与环糊精(即,CAPTISOL®)的组合物形式注射、共溶剂溶解(即,丙二醇)或微胞溶解(即,吐温80)来给药。

[0173] 灭菌可注射制剂亦可为存于无毒非经肠可接受的稀释剂或溶剂中的灭菌可注射溶液或悬浮液,例如呈存于1,3-丁二醇中的溶液形式。可采用的可接受媒剂及溶剂包括水、林格氏溶液及等渗氯化钠溶液。另外,通常采用灭菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。出于此目的,可采用任一温和不挥发性油,包括合成单甘油酯或二甘油酯。另外,诸如油酸等脂肪酸可用于制备可注射剂。

[0174] 灭菌可注射的水中油型微乳液可藉由(例如)以下方式来制备:1)将至少一种式(I)化合物溶解于油相(例如大豆油与卵磷脂的混合物)中;2)将含式(I)油相与水及甘油混合物组合;及3)加工该组合以形成微乳液。

[0175] 灭菌水性或油性悬浮液可依照领域内已知方法来制备。例如,灭菌水溶液或悬浮液可利用无毒的非经肠可接受的稀释剂或溶剂(例如1,3-丁二醇)来制备;且灭菌油性悬浮液可利用灭菌无毒的可接受的溶剂或悬浮介质(例如灭菌不挥发性油,例如合成单甘油酯或二甘油酯;及脂肪酸(例如油酸))来制备。

[0176] 可用于本发明药物组合物中的药学上可接受的载体、佐剂及媒剂包括(但不限于)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物递送系统(SEDSS,例如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)、药物剂型中所用的表面活性剂(例如吐温、诸如CREMOPHOR®表面活性剂(BASF)等聚乙氧基化蓖麻油或其他类似聚合递送基质)、血清蛋白(例如人类血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯

混合物、水、盐或电解质(例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶质二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段共聚物、聚乙二醇及羊毛脂。环糊精(α -、 β -及 γ -环糊精)或经化学改质的衍生物(例如包括2-及3-羟丙基-环糊精的羟基烷基环糊精或其他溶解衍生物)亦可有利地用于增强本文中所述式的化合物的递送。

[0177] 本发明的药物上活性化合物可依照习用药学方法加工以产生向患者(包括人类及其他哺乳动物)给药的药剂。药物组合物可经受习用医药操作(例如灭菌),和/或可含有习用佐剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、缓冲液等。锭剂及丸剂可另外制备有肠溶包衣。这些组合物亦可包含佐剂,例如润湿剂、甜味剂、矫味剂及香化剂。

[0178] 所给药化合物的量及利用本发明的化合物和/或组合物治疗疾病状况的剂量方案取决于各种因素,包括受试者的年龄、重量、性别及医学状况、疾病类型、疾病的严重性、给药的途径及频率及所采用的特定化合物。因此,该剂量方案可在宽范围内改变,但可使用标准方法常规地确定。约0.001mg/kg体重至100mg/kg体重、优选介于约0.005与约50mg/kg体重的间且最佳介于约0.01mg/kg体重至10mg/kg体重的间的日剂量可为适当的。日剂量可每天以1次至4次剂量来给药。

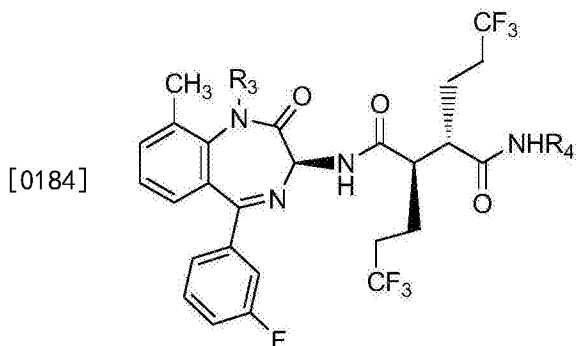
[0179] 出于治疗目的,本发明的活性化合物通常与一或多种适于所指示给药途径的佐剂组合。若经口给药,则化合物可与乳糖、蔗糖、淀粉粉末、烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸及硫酸的钠盐及钙盐、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合,且然后压锭或囊封以方便给药。这些胶囊或锭剂可含有受控释放配制物,其可以活性化合物存于羟丙基甲基纤维素中的分散液提供。

[0180] 本发明的药物组合物包含至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐及任选的选自任何药学上可接受的载体、佐剂及媒剂的其他药剂。本发明的替代组合物包含本文中所述的式(I)化合物或其前药及药学上可接受的载体、佐剂或媒剂。

[0181] 效用

[0182] 式(I)化合物可用于治疗癌症,例如依赖于Notch活化的癌症。Notch活化参与各种实体肿瘤(包括卵巢癌、胰腺癌以及乳癌)及血液肿瘤(例如白血病、淋巴瘤及多发性骨髓瘤)的发病机制。

[0183] 在一实施方式中,提供用于治疗癌症的方法,其包含向有需要的哺乳动物给药式(I)化合物和/或其盐。此实施方式的方法可用于治疗各种癌症,包括(但不限于)膀胱癌、乳癌、结肠直肠癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌包括非小细胞肺癌(NSCLC)、卵巢癌、胰腺癌、胆囊癌、前列腺癌、甲状腺癌、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤(MFH)、纤维肉瘤、神经胶质母细胞瘤/星形细胞瘤、神经胚细胞瘤、黑色素瘤、T细胞急性淋巴胚细胞白血病(T-ALL)及间皮瘤。例如,此实施方式的方法为用于治疗乳癌、结肠癌或胰腺癌。优选地,哺乳动物为人类。例如,在本发明实施方式的方法中可给药用于治疗癌症的治疗有效量。此实施方式的方法包括给药具有以下结构的化合物:



[0185] 和/或其至少一种盐。本发明实施方式中的给药途径包括非经肠给药及经口给药。

[0186] 在一实施方式中,提供用于治疗癌症的方法,其包含向有需要的哺乳动物给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其中该癌症为结肠直肠癌。优选地,哺乳动物为人类。例如,在本发明实施方式的方法中可给药用于治疗癌症的治疗有效量。本发明实施方式中的给药途径包括非经肠给药及经口给药。

[0187] 在一实施方式中,提供治疗癌症的方法,其包含向有需要的哺乳动物给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其中该癌症为三重阴性乳腺癌。优选地,哺乳动物为人类。例如,在本发明实施方式的方法中可给药用于治疗癌症的治疗有效量。本发明实施方式中的给药途径包括非经肠给药及经口给药。

[0188] 在一实施方式中,提供治疗癌症的方法,其包含向有需要的哺乳动物给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其中该癌症具有至少一种Notch受体的易位。例如,人类三重阴性乳腺癌HCC-1599具有Notch 1易位。

[0189] 在一实施方式中,提供治疗癌症的方法,其包含向有需要的哺乳动物给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其中该癌症为非小细胞肺癌。优选地,哺乳动物为人类。例如,在本发明实施方式的方法中可给药用于治疗癌症的治疗有效量。本发明实施方式中的给药途径包括非经肠给药及经口给药。

[0190] 在一实施方式中,提供治疗癌症的方法,其包含向有需要的哺乳动物给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其中该癌症为胰腺癌。优选地,哺乳动物为人类。例如,在本发明实施方式的方法中可给药用于治疗癌症的治疗有效量。本发明实施方式中的给药途径包括非经肠给药及经口给药。

[0191] 在一实施方式中,提供治疗癌症的方法,其包含向有需要的哺乳动物给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其中该癌症为卵巢癌。优选地,哺乳动物为人类。例如,在本发明实施方式的方法中可给药用于治疗癌症的治疗有效量。本发明实施方式中的给药途径包括非经肠给药及经口给药。

[0192] 在一实施方式中,提供治疗癌症的方法,其包含向有需要的哺乳动物给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,其中该癌症为黑色素瘤。优选地,哺乳动物为人类。例如,在本发明实施方式的方法中可给药用于治疗癌症的治疗有效量。本发明实施方式中的给药途径包括非经肠给药及经口给药。

[0193] 在一实施方式中,提供至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐用于制造用以治疗癌症的药物的用途。优选地,在本发明实施方式中,经受治疗的癌症包括膀胱癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌包括非小细胞肺癌(NSCLC)、卵巢癌、胰腺癌、胆囊

癌、前列腺癌、甲状腺癌、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤(MFH)、纤维肉瘤、神经胶质母细胞瘤/星形细胞瘤、神经胚细胞瘤、黑色素瘤、T细胞急性淋巴胚细胞白血病(T-ALL)及间皮瘤中的一种或多种。本发明实施方式的适宜药品包括用于非经肠给药的药品(例如溶液及悬浮液)及用于经口给药的药品(例如锭剂、胶囊、溶液及悬浮液)。

[0194] 一实施方式提供至少一种用于治疗癌症的疗法中的式(I)化合物和/或其至少一种盐。在本发明实施方式中,经受治疗的癌症包括膀胱癌、乳癌、结肠直肠癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌包括非小细胞肺癌(NSCLC)、卵巢癌、胰腺癌、胆囊癌、前列腺癌、甲状腺癌、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤(MFH)、纤维肉瘤、神经胶质母细胞瘤/星形细胞瘤、神经胚细胞瘤、黑色素瘤、T细胞急性淋巴胚细胞白血病(T-ALL)及间皮瘤中的一种或多种。

[0195] 在一实施方式中,提供治疗哺乳动物的癌症的方法,其中该癌症依赖于Notch活化,该方法包含向患者给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐。此实施方式的方法可用于治疗各种癌症,包括(但不限于)膀胱癌、乳癌、结肠直肠癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌包括非小细胞肺癌(NSCLC)、卵巢癌、胰腺癌、胆囊癌、前列腺癌、甲状腺癌、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤(MFH)、纤维肉瘤、神经胶质母细胞瘤/星形细胞瘤、神经胚细胞瘤、黑色素瘤、T细胞急性淋巴胚细胞白血病(T-ALL)及间皮瘤。优选地,此实施方式的方法为用于治疗乳癌、结肠癌或胰腺癌。优选地,哺乳动物为人类。例如,在本发明实施方式的方法中可给药用于治疗癌症的治疗有效量。适宜给药途径包括非经肠给药及经口给药。

[0196] 在治疗癌症中,化学治疗剂 and/或其他治疗(例如辐射疗法)的组合经常为有利的。相较于主要治疗剂,第二(或第三)药剂可具有相同或不同作用机制。例如,可采用药物组合,其中所给药的两种或更多种药物以不同方式或在细胞周期的不同阶段作用,和/或其中该两种或更多种药物具有不重迭毒性或副效应,和/或其中所组合的药物在治疗患者所表现的特定疾病状态中各具有明显效力。

[0197] 在一实施方式中,提供治疗癌症的方法,其包含向有需要的哺乳动物给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐;及给药一或多种其他抗癌剂。

[0198] 词组“其他抗癌剂”为指选自以下中的一种或多种的药物:烷基化剂(包括氮芥、烷基磺酸盐、亚硝基脲、乙烯亚胺衍生物及三氮烯);抗血管生成剂(包括基质金属蛋白酶抑制剂);抗代谢物质(包括腺苷去胺酶抑制剂、叶酸拮抗剂、嘌呤类似物及嘧啶类似物);抗生素或抗体(包括单株抗体、CTLA-4抗体、葱环抗生素);芳香酶抑制剂;细胞周期反应修饰剂;酶;法呢基-蛋白转移酶抑制剂(farnesyl-protein transferase inhibitor);激素剂及抗激素剂及类固醇(包括合成类似物、糖皮质激素、雌激素/抗雌激素[例如SERM]、雄激素/抗雄激素、黄体素、黄体酮受体激动剂及促黄体激素释放[LHRH]激动剂及拮抗剂);胰岛素样生长因子(IGF)/胰岛素样生长因子受体(IGFR)系统调节剂(包括IGFR1抑制剂);整合素信号传导抑制剂;激酶抑制剂(包括多激酶抑制剂和/或Src激酶或Src/abl的抑制剂、周期素依赖性激酶[CDK]抑制剂、panHer、Her-1及Her-2抗体、VEGF抑制剂(包括抗VEGF抗体)、EGFR抑制剂、有丝分裂促进剂活化蛋白[MAP]抑制剂、MET抑制剂、MEK抑制剂、极光激酶抑制剂、PDGF抑制剂及其他酪氨酸激酶抑制剂或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂);微管破坏剂,例如海鞘素或其类似物及衍生物;微管稳定剂,例如紫杉烷(taxane)及天然存在的埃博霉素

(epothilone)及其合成及半合成类似物;微管结合去稳定剂(包括长春花生物碱);拓扑异构酶抑制剂;异戊二烯基蛋白转移酶抑制剂;铂配位络合物;信号转导抑制剂;及用作抗癌症及细胞毒性剂的其他药剂,例如生物反应修饰剂、生长因子及免疫调节剂。

[0199] 因此,本发明的化合物可与用于治疗癌症或其他增殖性疾病的其他抗癌症治疗组合给药。本发明在本文中进一步包含至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐用于制备用以治疗癌症的药物的用途,和/或其包含将本文中的式(I)化合物与关于该化合物与用于治疗癌症的其他抗癌症或细胞毒性剂及治疗组合使用的说明书包装在一起。本发明进一步包含至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐;及至少一种其他药剂呈套组形式的组合,例如其中将其包装在一起或置于单独包装中以套组形式一起销售,或其中其为经包装以配制在一起。

[0200] 在一实施方式中,提供治疗癌症的方法,其包含向有需要的哺乳动物给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐;给药达沙替尼(dasatinib);及任选的一或多种其他抗癌剂。

[0201] 在一实施方式中,提供治疗癌症的方法,其包含向有需要的哺乳动物给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐;给药紫杉醇;及任选的一或多种其他抗癌剂。

[0202] 在一实施方式中,提供治疗癌症的方法,其包含向有需要的哺乳动物给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐;给药他莫昔芬(tamoxifen);及任选的一或多种其他抗癌剂。

[0203] 在一实施方式中,提供治疗癌症的方法,其包含向有需要的哺乳动物给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐;给药糖皮质激素;及任选的一或多种其他抗癌剂。适宜糖皮质激素的实例为地塞米松(dexamethasone)。

[0204] 在一实施方式中,提供治疗癌症的方法,其包含向有需要的哺乳动物给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐;给药卡铂(carboplatin);及任选的一或多种其他抗癌剂。

[0205] 本发明的化合物可与针对在解决与上述病状相关的副效应中的特定用途所选择的其他治疗剂一起配制或共给药。例如,本发明的化合物可与恶心、过敏及胃刺激的药剂(例如止吐剂及H₁及H₂抗组胺剂)一起配制。

[0206] 在一实施方式中,提供药物组合物,其包含至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐;一或多种选自激酶抑制剂(小分子、多肽及抗体)、免疫抑制剂、抗癌剂、抗病毒剂、抗炎剂、抗真菌剂、抗生素或抗血管超增殖化合物的其他药剂;及任何药学上可接受的载体、佐剂或媒剂。

[0207] 当与本发明的化合物组合采用时,可以(例如)那些于Physicians' Desk Reference(PDR)中所指示或本领域技术人员以其他方式确定的量使用以上其他治疗剂。在本发明的方法中,这些其他治疗剂可在给药本发明化合物之前、与其同时或在其之后给药。

[0208] 然而,针对任何特定受试者的具体剂量值及剂量频率可有所变化,且通常取决于各种因素,包括(但不限于,例如)呈所给药形式的具体式(I)化合物的生物可用度、具体式(I)化合物的代谢稳定性及作用长度、受试者的物种、体重、总体健康、性别、饮食、给药的模式及时间、排泄速率、药物组合及特定病状的严重性。例如,约0.001mg/kg体重至100mg/kg体重、优选介于约0.005mg/kg体重与约50mg/kg体重的间且最佳介于约0.01mg/kg体重至

10mg/kg体重的日的剂量可为适当的。日剂量可每天以1次至4次剂量来给药。

[0209] 可连续地(即,每日)或间歇地给药。本文所用的术语“间歇”或“间歇地”意指以规则或不规则间隔停止及开始。例如,间歇给药包括每周给药1天至6天;以周期形式给药(例如,每天给药并连续持续2周至8周、接着为长达1周不给药的停药期);或隔天给药。

[0210] 在一实施方式中,向有需要的患者连续给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,每天给药一或多次。例如,向有需要的患者给药治疗有效量的式(I)化合物,每天给药一或多次并连续持续数天。

[0211] 在一实施方式中,向有需要的患者间歇地给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,每天给药一或多次。例如,向有需要的患者给药治疗有效量的式(I)化合物,根据间歇时间表每天给药一或多次。

[0212] 在一实施方式中,向有需要的患者给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,每天给药一或多次并连续持续数天、接着不给药一或多天。优选地,给药治疗有效量的式(I)化合物。具有药物假期的连续给药实例为如下的周期:7天治疗、接着7天不治疗;14天治疗、接着7天不治疗;及7天治疗、接着14天不治疗。可根据需要,多次重复治疗/不治疗的周期来治疗患者。

[0213] 在一实施方式中,根据间歇给药时间表向有需要的患者给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐。间歇给药时间表为重复时间表,其包括向患者给药式(I)化合物的各天及不向患者给药式(I)化合物的各天。间歇给药时间表的实例为:每周给药4天并连续持续3周,接着1周不给药,并以4周间隔重复;每周给药5天并连续持续2周,接着1周不给药,并以3周间隔重复;及,每周给药4天并持续1周,接着2周不给药,并以3周间隔重复。优选地,给药治疗有效量的式(I)化合物。

[0214] 在一实施方式中,于某日给药将至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,接着停药6天,并根据每周时间表重复。

[0215] 在一实施方式中,于某日给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,接着停药6天,并根据每周时间表重复并持续1周至4周,然后接着停药1周。例如,于某日给药式(I)化合物,接着停药6天,并持续3周,且然后接着停药1周。此4周周期可重复一或多次。

[0216] 在一实施方式中,连续两天给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,接着停药5天,并根据每周时间表重复。

[0217] 在一实施方式中,连续3天给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,接着停药4天,并根据每周时间表重复。

[0218] 在一实施方式中,于某日给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐,接着停药10天至13天。

[0219] 在一实施方式中,每天一次(QD)给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐。此实施方式包括每天一次经口给药。

[0220] 在一实施方式中,每天两次(BID)给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐。此实施方式包括每天两次经口给药。

[0221] 在一实施方式中,隔天给药至少一种式(I)化合物和/或其至少一种盐:1天给药,接着1天停药。此2天周期可重复一或多次。

[0222] 制备方法

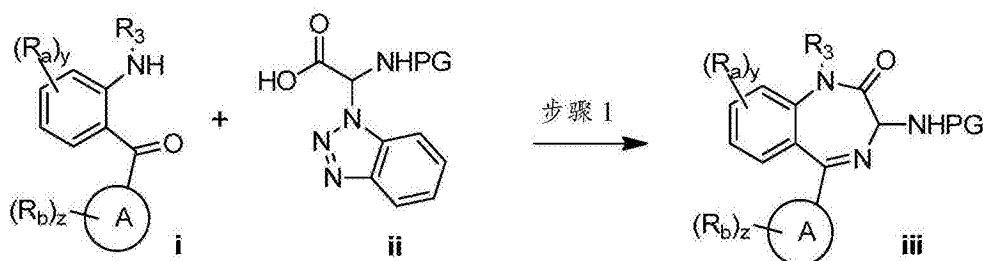
[0223] 本发明的化合物可以有机合成领域的技术人员熟知的多种方式来制备。本发明的化合物可使用下文所阐述方法以及合成有机化学领域内已知的合成方法或其变化形式来合成,如那些本领域技术人员所了解。优选方法包括(但不限于)下文所阐述的那些。本文所引用的所有参考文献以引用方式全文并入本文中。

[0224] 可使用此部分中所阐述的反应及技术来制备本发明的化合物。各反应为在适于所用试剂及材料且适于所实施转变的溶剂中进行。而且,在下文所阐述合成方法的说明中,应理解,所有提出的反应条件(包括溶剂、反应氛围、反应温度、实验持续时间及处理程序的选择)均为选择为用于彼反应的标准条件,其应由本领域技术人员容易地识别。有机合成领域的技术人员应理解,分子的不同部分上存在的官能团必须与所提出的试剂及反应相容。本领域技术人员应容易地明了对与反应条件相容的取代基的这些限制,且然后必须使用替代方法。有时此需要进行判断以修改合成步骤的顺序或选择一种特定方法方案而非另一种,以获得本发明的期望化合物。亦应认识到,在计划此领域中的任一合成途径时的另一主要考虑因素为慎重选择用于保护本发明中所阐述的化合物中存在的反应官能团的保护基团。向训练有素的从业者阐述多种替代选择的权威解释为Greene等人(Protective Groups in Organic Synthesis,第三版,Wiley and Sons(1999))。

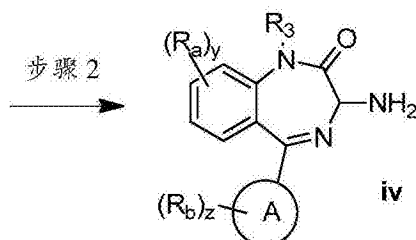
[0225] 式(I)化合物可参照以下方案中所阐释的方法来制备。如本文中所显示,终产物为具有与式(I)相同的结构式的化合物。应理解,任何式(I)化合物可藉由这些方案藉由试剂的适宜选择利用适当取代来产生。本领域技术人员可容易地选择溶剂、温度、压力及其他反应条件。起始材料为市面有售或容易由本领域技术人员制备。化合物的成份为如此处或说明书中的其他部分所定义。

[0226] 式(I)化合物的合成可使用方案1至7中所总结的方法进行。

[0227] 方案1



[0228]

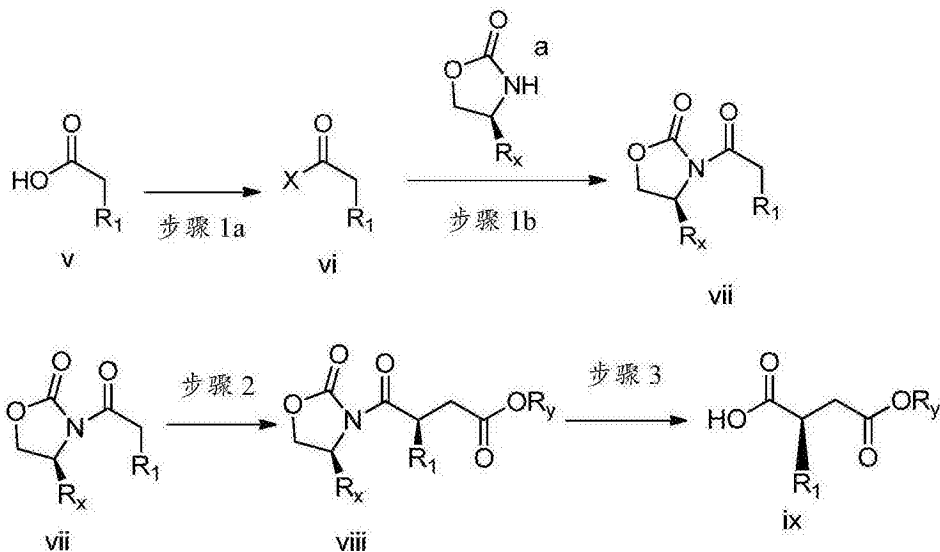


[0229] 苯并二氮杂萘酮(iv)的制备可以本领域技术人员所已知的众多方法实现。例如,如方案1中所显示,可根据文献中所概述的程序(例如Sherrill,R.G.等人,J.Org.Chem.,60:730(1995);或本领域技术人员已知的其他途径),使经适当取代的2-氨基二苯基酮(i)(例如来自Walsh,D.A.,Synthesis,677(1980);及其中所引用的参考文献,或本领域技术人员已知的其他方法)与经保护的甘氨酸衍生物(ii)(PG=保护基团,例如PG=CBz,参见

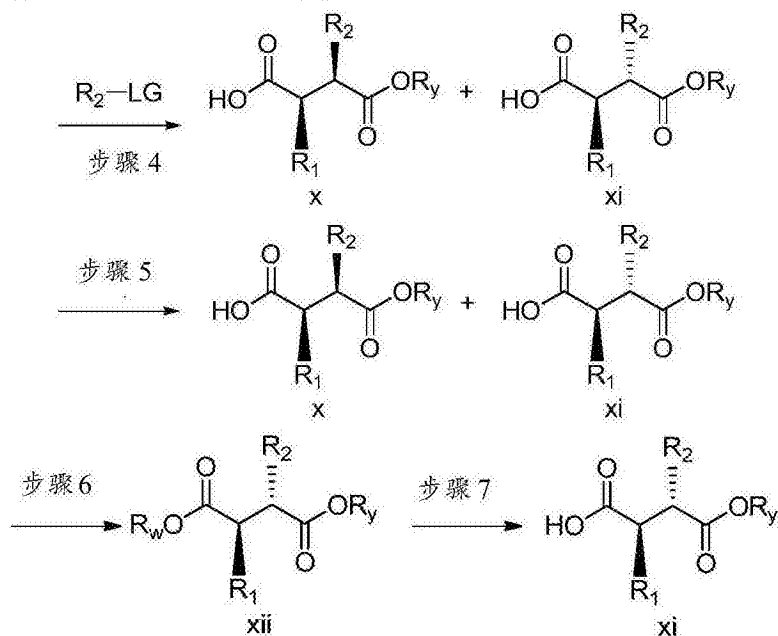
Katritzky, A.R. 等人, *Org. Chem.*, 55:2206-2214(1990)) 偶合, 用诸如氨水等试剂处理并经受环化, 以提供苯并二氮杂萘酮(iii)。所得外消旋混合物可经分离(使用本领域技术人员已知的程序)以提供个别镜像异构体, 或作为外消旋体使用。而且, 若 R_3 为H, 则可用(例如)诸如MeI等试剂及诸如 K_2CO_3 等碱于诸如DMF等溶剂中处理(iii)以制备 R_3 为甲基的化合物。

[0230] 步骤2:(iii)的去保护可以本领域技术人员已知的若干方式实现。例如, 在PG=CBz的情况下, 可用诸如HBr等试剂于诸如AcOH等溶剂中处理化合物(iii)。化合物(iv)可作为外消旋体使用。或者, 可使用标准方法(例如手性制备型层析)使化合物(iv)经受镜像异构体拆分。

[0231] 方案2



[0232]



[0233] 方案2中的化合物(xii)可藉由方案2中所概述的合成顺序制备。

[0234] 步骤1: 可以本领域技术人员已知的众多方式将酸(v)转化成化合物(vii)。例如, 用诸如草酰氯等试剂于诸如DCM等溶剂中处理酸(v), 得到酰氯(vi)。可在标准条件下用噁唑烷酮(a)处理化合物(vi), 以得到化合物(vii)(Evans, D.A. 等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 112:4011(1990))。

[0235] 步骤2:方案2的第二步骤为藉由在诸如-78℃等低温及惰性氛围下于诸如THF等溶剂中用诸如双(三甲基甲硅烷基)-氨基钠或二异丙基氨基锂等碱处理化合物(vii)来实现。用诸如溴乙酸叔丁酯等试剂处理所得的(vii)烯醇酯,产生化合物(viii, R_y=叔丁基)。

[0236] 步骤3:化合物(viii)至(ix)的转化可藉由藉由在适当温度下使用诸如THF/水等溶剂混合物用过氧化氢及氢氧化锂处理化合物(viii)来实现。

[0237] 步骤4:化合物(ix)可藉由以下方式转化成化合物(x)与化合物(xi)的混合物:在诸如-78℃等低温及惰性氛围下于诸如THF等溶剂中利用诸如LDA等碱生成(ix)的烯醇酯,并进一步用携带适当离去基团(例如LG=三氟甲磺酸酯基)的试剂(R₂-LG)处理。然后可将所得的非镜像异构体(x/xi)混合物用于后续合成步骤中。

[0238] 步骤5:或者,可使混合物(x/xi)经受差向异构条件,例如藉由用LDA及氯化二乙基铝处理,接着利用甲醇或乙酸淬灭,以使期望非镜像异构体富集。然后可将所得的非镜像异构体富集的化合物(x/xi)混合物用于后续合成步骤中,或若期望,可采用适宜条件(例如制备型HPLC、制备型手性HPLC或硅胶层析)分离非镜像异构体混合物,且所得的纯的期望非镜像异构体(xi)用于后续步骤中。

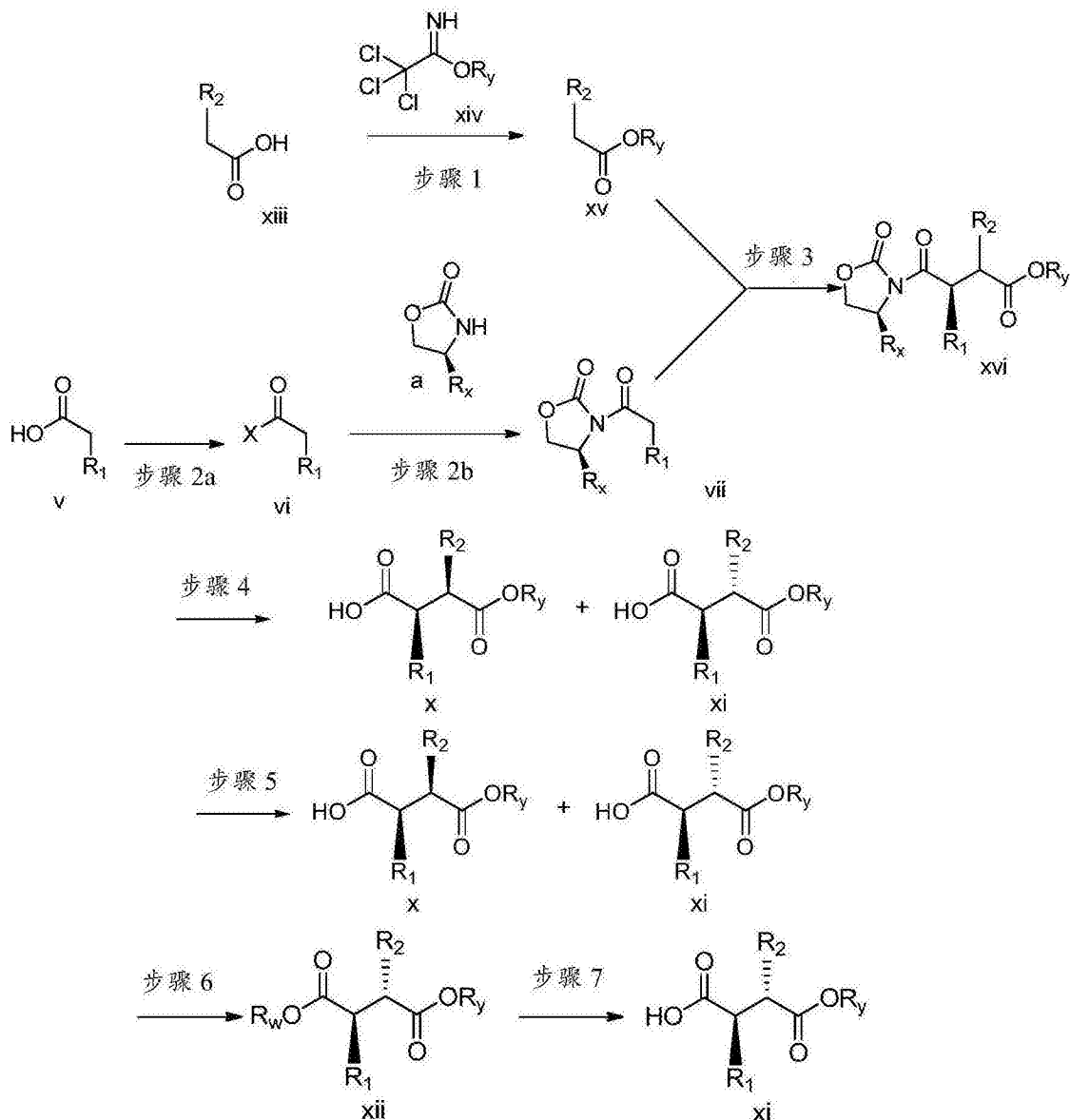
[0239] 步骤6:或者,可藉由在诸如K₂CO₃等碱的存在下于诸如DMF等溶剂中用(例如)溴化苄基处理来保护非镜像异构体酸(x)与(xi)的混合物。若期望,可采用适宜条件(例如制备型HPLC、制备型手性HPLC或硅胶层析)分离所得的非镜像异构体混合物,且所得的纯的期望非镜像异构体化合物(xii)用于后续步骤中。

[0240] 步骤7:方案2的最后步骤为去保护步骤,且可以本领域技术人员已知的若干方式实现。例如,对于化合物(xii)中R_w=苄基,在氢氛围下在氢化条件下于诸如MeOH等溶剂中使用诸如碳载钯等触媒处理,可提供化合物(xi),随后可使用其。

[0241] 或者,化合物(xi)可根据方案3中所发现的步骤顺序来制备。

[0242] 方案3

[0243]



[0244] 步骤1:方案3的第一步骤为藉由采用本领域技术人员已知的多种方式中的一种将化合物(xiii)转化成酯(xv)来实现,例如在诸如三氯化硼乙醚合物等试剂的存在下在适当温度下于诸如THF等溶剂中用诸如化合物(xiv)等经取代乙酰亚胺酯处理。

[0245] 步骤2:可以本领域技术人员已知的众多方式将酸(v)转化化合物(vi)。例如,用诸如草酰氯等试剂于诸如DCM等溶剂中处理酸(v),得到酰氯(vi)。可在标准条件下用噁唑烷酮(a)处理化合物(vi),以得到化合物(vii)(Evans,D.A.等人,J.Am.Chem Soc.,112:4011(1990))。

[0246] 步骤3:可以众多方式将化合物(vii)转化成非镜像异构体(xvi)混合物(Baran,P.等人,J.Am.Chem.Soc.,130(34):11546(2008))。例如,在诸如-78℃等低温及诸如N₂等惰性氛围下于诸如甲苯等溶剂中用诸如LDA等碱处理化合物(xv)。将所得混合物添加至在诸如N₂等惰性氛围下于诸如甲苯等溶剂中用氯化锂及诸如LDA等碱处理的化合物(vii)的溶液中。在诸如-78℃等低温下在诸如N₂等惰性氛围下,向所得的化合物(xv)及(vii)的烯醇酯的混合物中添加双(2-乙基己酰基氧基)酮,并升温至室温,产生化合物(xvi)。

[0247] 步骤4:化合物(xvi)至化合物(x)与化合物(xi)的混合物的转化可藉由在适当温度下使用诸如THF/水等溶剂混合物用过氧化氢及氢氧化锂处理其来实现。然后可将所得的非镜像异构体混合物用于后续合成步骤中。若需要,此时可经由硅胶层析或制备型HPLC分离所得的非镜像异构体混合物。

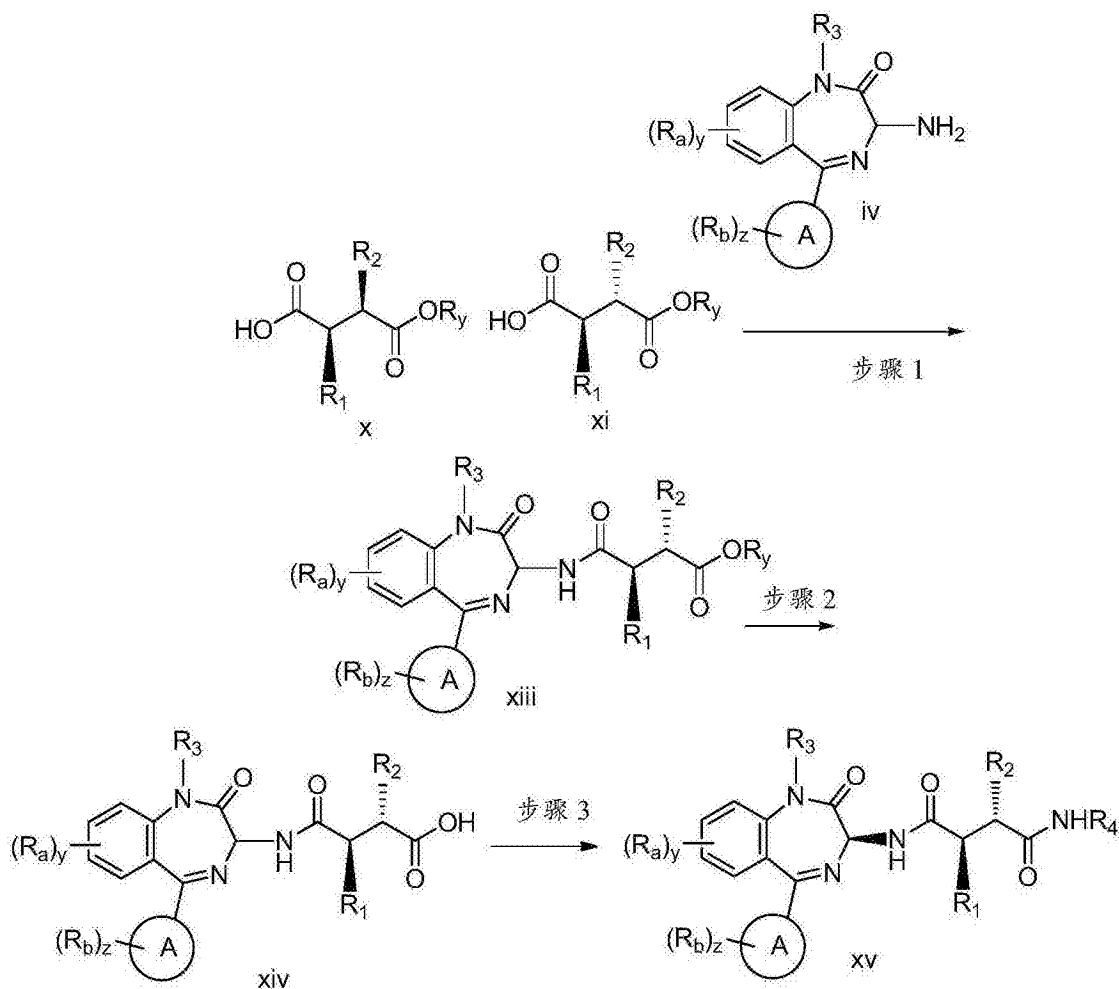
[0248] 步骤5:或者,可使混合物(x/xi)经受差向异构条件,例如藉由用LDA及氯化二乙基铝处理,接着利用甲醇或乙酸淬灭,以使期望非镜像异构体富集。然后可将所得的非镜像异构体富集的化合物混合物用于后续合成步骤中,或若期望,可采用适宜条件(例如制备型HPLC、制备型手性HPLC或硅胶层析)分离非镜像异构体混合物,且所得的纯的期望非镜像异构体(xi)用于后续步骤中。

[0249] 步骤6:或者,可藉由在诸如K₂CO₃等碱的存在下于诸如DMF等溶剂中用(例如)溴化苄基处理来保护非镜像异构体酸(x)与(xi)的混合物。若期望,可采用适宜条件(例如制备型HPLC、制备型手性HPLC或硅胶层析)分离所得的非镜像异构体混合物,且所得的纯的期望非镜像异构体化合物(xii)用于后续步骤中。

[0250] 步骤7:方案3的最后步骤为去保护步骤,且可以本领域技术人员已知的若干方式实现。例如,对于化合物(xii)中R_w=苄基,在氢氛围下在氢化条件下于诸如MeOH等溶剂中使用诸如碳载钯等触媒处理,可提供化合物(xi),随后可将其用于(例如)方案4的步骤1中。

[0251] 方案4

[0252]



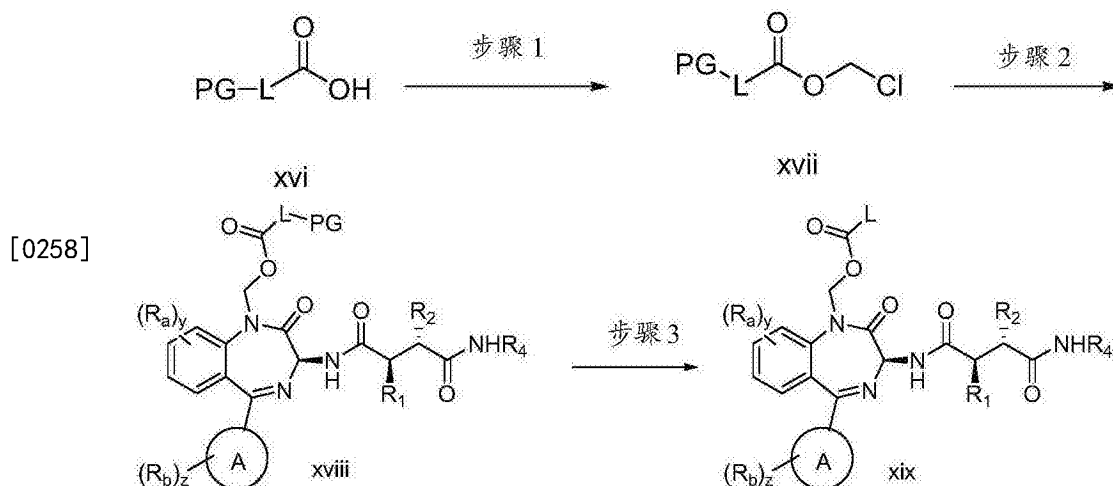
[0253] 步骤1:可在诸如TBTU等偶合试剂及诸如TEA等碱的存在下于诸如DMF等溶剂中使结构(iv)的化合物与纯的非镜像异构体化合物(xi)或化合物(x/xi)的非镜像异构体混合物偶合,以提供任选的呈非镜像异构体纯的化合物形式或呈非镜像异构体混合物形式的化合物(xiii),此取决于偶合配偶体的镜像异构体和/或非镜像异构体纯度。此混合物可原样用于后续步骤中,或若期望,可使用适当分离技术(例如手性制备型层析)进行纯化,以提供非镜像异构体纯的化合物。

[0254] 步骤2:在诸如0°C等适当温度下于诸如DCM等溶剂中用诸如TFA等酸处理化合物(xiii),提供呈非镜像异构体纯的化合物形式或呈非镜像异构体混合物形式的化合物(xiv)。此混合物可原样用于后续步骤中,或若期望,可使用适当分离技术(例如手性制备型层析)进行纯化,以提供非镜像异构体纯的化合物。

[0255] 步骤3:化合物(xiv)至化合物(xv, R₄=H)的转化可经由于诸如DMF等溶剂中化合物(xiv)与诸如氯化铵或氨水等适当胺来源、诸如EDC等碳化二亚胺、HOBT及诸如TEA等碱的偶合来实现。若需要,可使用适当分离技术(例如手性制备型层析)分离非镜像异构体混合物。

[0256] 本发明的其他化合物可根据方案5自化合物xv(R₄=H)制备。

[0257] 方案5



[0259] 步骤1:可在诸如0°C等低温下在诸如Na₂CO₃等碱及诸如四丁基硫酸铵等季铵盐的存在下于水与诸如DCM等适当有机溶剂的双相混合物中用诸如氯硫酸氯甲酯等烷基化剂处理经适当官能化的羧酸(PG-L-CO₂H)或羧酸盐(xvi),产生化合物xvii。

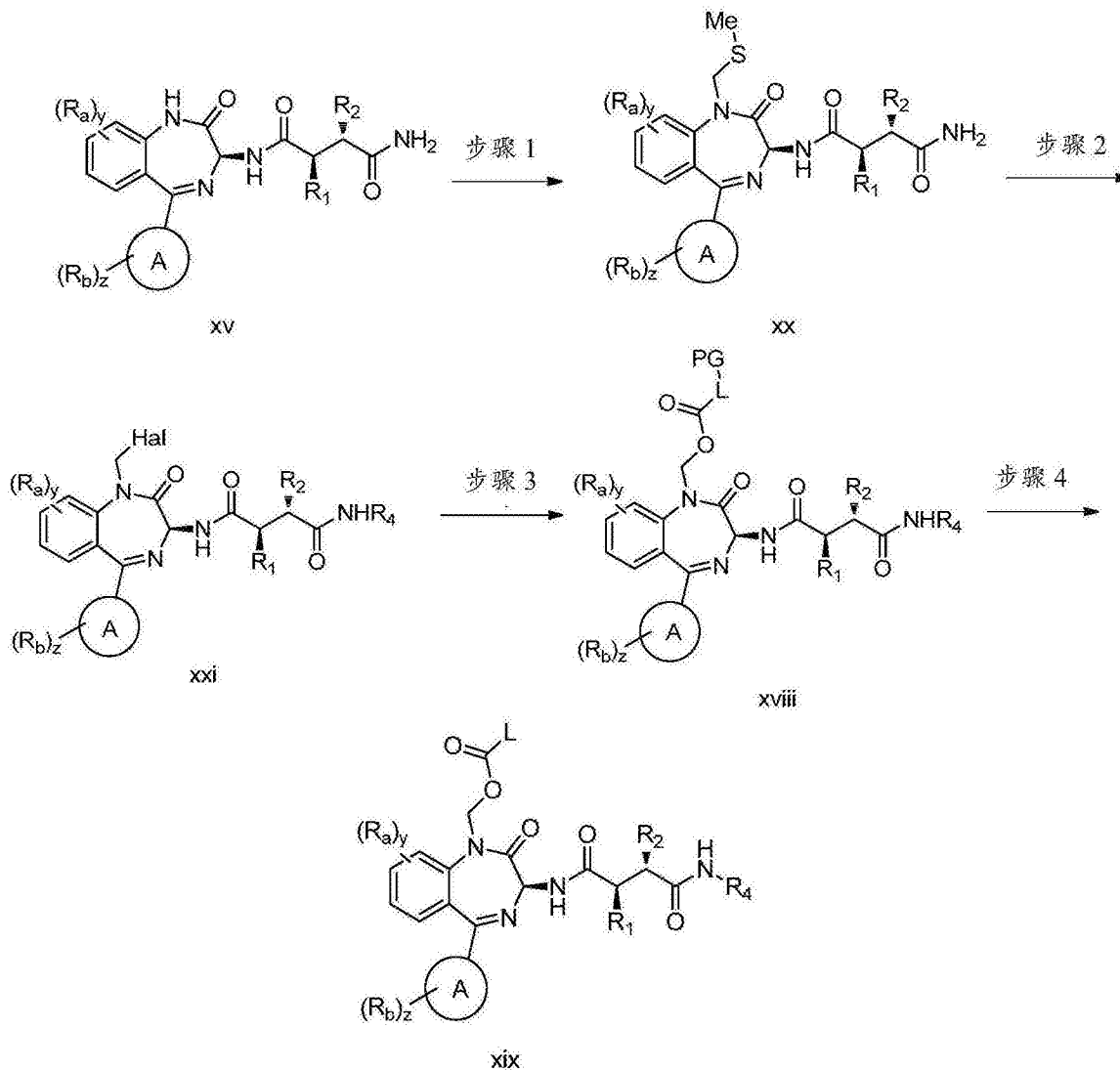
[0260] 步骤2:在诸如K₂CO₃等碱的存在下于诸如DCM等适当溶剂中用化合物xvii处理化合物xv,提供化合物xviii。

[0261] 步骤3:化合物xviii的去保护可以本领域技术人员已知的若干方式实现。例如,若PG=tBu或Boc,则可于诸如DCM等溶剂中用诸如三氟乙酸等试剂处理化合物xviii,产生化合物xix(-CH₂OC(O)L=R_x)。

[0262] 或者,化合物xix可如方案6中所阐述制备。

[0263] 方案6

[0264]



[0265] 步骤1:可采用领域内已知的各种方法来制备化合物xix。例如,如方案6中所显示,可在诸如碳酸铯等碱的存在下于诸如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)等适当溶剂中用诸如(氯甲基)(甲基)硫烷等卤代烷基硫醚处理经适当取代的苯并二氮杂萘(xv),产生式xx的化合物。

[0266] 步骤2:可在诸如氯化三乙基铵等胺盐的存在下于诸如二氯甲烷(DCM)等非质子溶剂中用诸如磺酰氯等试剂处理化合物xx,以转变成式xxi的化合物(Hal=氯)。

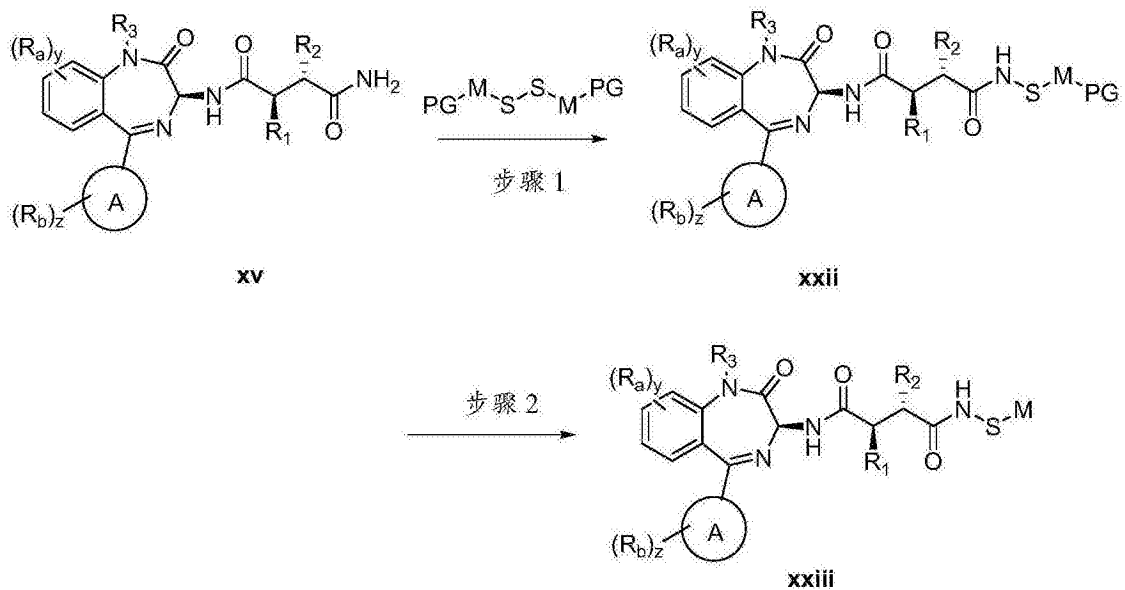
[0267] 步骤3:然后可自化合物xxi藉由用经适当取代的羧酸或羧酸盐在诸如碳酸钾等碱(当自羧酸起始时)的存在下于诸如乙腈或DMF等非质子溶剂中处理来制备式xviii的化合物。

[0268] 步骤4:可以本领域技术人员已知的若干方式实现化合物iv的去保护。例如,若PG=tBu或Boc,则可于诸如DCM等溶剂中用诸如三氟乙酸等试剂处理化合物xviii,产生化合物xix(-CH₂OC(O)L=R_x)。

[0269] 本发明化合物xv的基于次磺酰胺的前药的制备为显示于方案7中。

[0270] 方案7

[0271]



[0272] 步骤1:在诸如三乙基胺等碱的存在下可用化合物i处理诸如硝酸银等银盐与诸如2,2'-二硫烷二基双(乙烷-2,1-二基)二氨基甲酸叔丁酯等二硫化物存于诸如MeOH等醇溶剂中的混合物,产生化合物xxii。

[0273] 步骤2:可以本领域技术人员已知的若干方式实现化合物xxii的去保护。例如,若PG=tBu或Boc,则可于诸如DCM等溶剂中用诸如三氟乙酸等试剂处理化合物xxii,产生化合物xxiii(-S-M=R_y)。

[0274] 实例

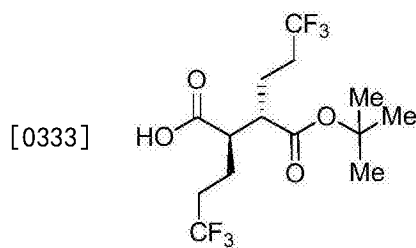
[0275] 在以下实例中对本发明进一步加以定义。应理解,这些实例仅以阐释性方式给出。根据上文论述及实例,本领域技术人员可确定本发明的基本特性,且可在不背离其精神及范围的情况下作出各种变化及修改,以使本发明适用于各种用途及条件。因此,本发明并不限于下文所述的阐释性实例,而是由随附申请专利范围加以界定。

[0276] 缩写

[0277]	ACN	乙腈
[0278]	AcOH	乙酸
[0279]	AlMe ₃	三甲基铝
[0280]	aq	水性
[0281]	Bn	苄基
[0282]	Boc	叔丁氧基羰基
[0283]	Boc ₂ O	二碳酸二叔丁酯
[0284]	CBz	苄基氧基羰基
[0285]	DCC	1,3-二环己基碳化二亚胺
[0286]	DCM	二氯甲烷
[0287]	DIEA	二异丙基乙胺
[0288]	DMAP	二甲基氨基吡啶
[0289]	DME	1,2-二甲氧基乙烷

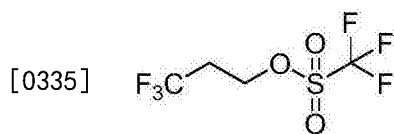
[0290]	DMF	二甲基甲酰胺
[0291]	DMSO	二甲基亚砷
[0292]	Pd(dppf) ₂ Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
[0293]	EDC	1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐
[0294]	Et ₂ AlCl	氯化二乙基铝
[0295]	Et ₃ N	三乙胺
[0296]	Et ₂ O	二乙醚
[0297]	EtOH	乙醇
[0298]	EtOAc	乙酸乙酯
[0299]	equiv.	当量
[0300]	g	克
[0301]	h或hr	小时
[0302]	HOBt	羟基苯并三唑
[0303]	HPLC	高压液相层析
[0304]	iPrOH	异丙醇
[0305]	KOtBu	叔丁醇钾
[0306]	LCMS	液体层析-质谱法
[0307]	LDA	二异丙基氨基锂
[0308]	LiHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂
[0309]	Me	甲基
[0310]	MeI	碘甲烷
[0311]	MeOH	甲醇
[0312]	min	分钟
[0313]	mL	毫升
[0314]	mmol	毫摩尔浓度
[0315]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0316]	NaHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基钠
[0317]	n-BuLi	正丁基锂
[0318]	NH ₄ OAc	乙酸铵
[0319]	NMP	N-甲基吡咯烷酮
[0320]	Pd(OAc) ₂	乙酸钯
[0321]	RT或Rt	保留时间
[0322]	sat	饱和
[0323]	t-Bu	叔丁基
[0324]	t-BuLi	叔丁基锂
[0325]	tBuOH	叔丁醇
[0326]	tBuOMe	叔丁基甲基醚
[0327]	TBTU	四氟硼酸O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓
[0328]	TEA	三乙胺

- [0329] TFA 三氟乙酸
 [0330] Tf₂O 三氟甲基磺酸酐
 [0331] THF 四氢呋喃
 [0332] 中间体S-1:(2R,3S)-3-(叔丁氧基羰基)-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酸



(S-1)

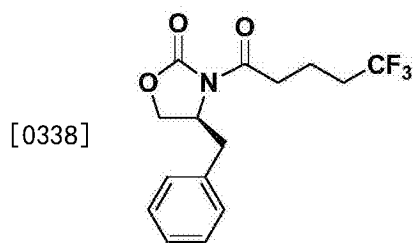
- [0334] 中间体S-1A:三氟甲烷磺酸3,3,3-三氟丙基酯



(S-1A)

[0336] 经3min向2,6-二甲吡啶(18.38mL,158mmol)存于DCM(120mL)中的冷的(-25℃)经搅拌溶液中添加Tf₂O(24.88mL,147mmol),且将该混合物搅拌5min。经3min的间隔向该反应混合物中添加3,3,3-三氟丙-1-醇(12g,105mmol)。2hr后,使该反应混合物升温至室温,并搅拌1hr。将该反应混合物浓缩至其体积的一半,然后藉由直接装载于硅胶管柱(330g ISCO)上来纯化,且利用DCM洗脱产物,产生呈无色油状物的中间体S-1A(13.74g,53%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 4.71(2H,t,J=6.15Hz),2.49-2.86(2H,m)。

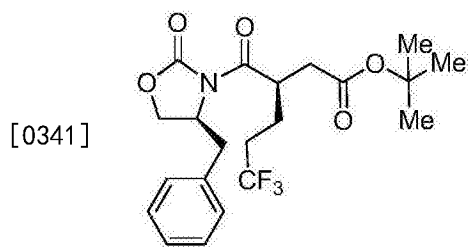
- [0337] 中间体S-1B:(4S)-4-苄基-3-(5,5,5-三氟戊酰基)-1,3-噁唑烷-2-酮



(S-1B)

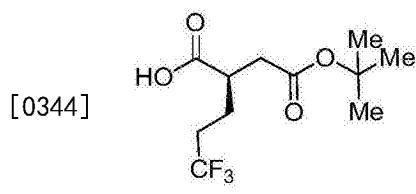
[0339] 向5,5,5-三氟戊酸(14.76g,95mmol)及DMF(0.146mL)存于DCM(50mL)中的搅拌溶液中缓慢添加草酰氯(8.27mL,95mmol)。2h后,将混合物浓缩至干燥。在另一个烧瓶中添加存于THF(100mL)中的(S)-4-苄基噁唑烷-2-酮(16.75g,95mmol),且然后冷却至-78℃。经10min向该溶液中缓慢添加n-BuLi(2.5M,37.8mL,95mmol),搅拌10min,且然后经5min缓慢添加上文酰氯存于THF(50mL)中的溶液。将该混合物搅拌30min,且然后升温至室温。利用NH₄Cl饱和水溶液淬灭该反应。接着,然后将10%LiCl水溶液添加至该混合物中,且用Et₂O萃取该混合物。将有机层用NaHCO₃饱和水溶液、然后用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,并浓缩至干燥。藉由SiO₂层析(ISCO,330g管柱,利用100%己烷至100%EtOAc的梯度洗脱)纯化残余物,产生产物中间体S-1B;(25.25g,85%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 7.32-7.39(2H,m),7.30(1H,d,J=7.05Hz),7.18-7.25(2H,m),4.64-4.74(1H,m),4.17-4.27(2H,m),3.31(1H,dd,J=13.35,3.27Hz),3.00-3.11(2H,m),2.79(1H,dd,J=13.35,9.57Hz),2.16-2.28(2H,m),1.93-2.04(2H,m)。

[0340] 中间体S-1C:(3R)-3-(((4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)羰基)-6,6,6-三氟己酸叔丁酯



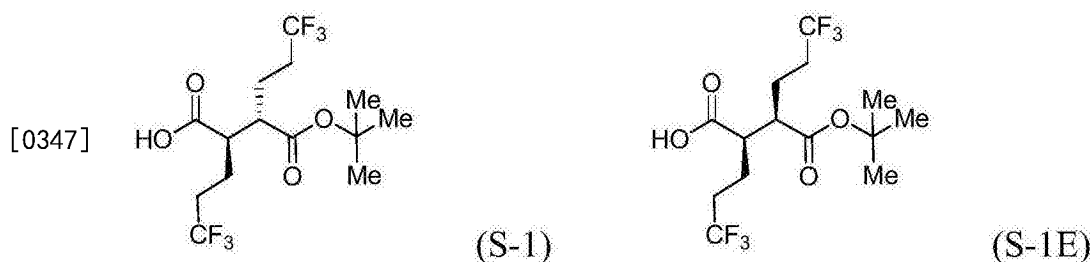
[0342] 在氮氛围下,向中间体S-1B(3.03g,9.61mmol)存于THF(20mL)中的冷的(-78℃)经搅拌溶液中添加NaHMDS(1.0M,存于THF中)(10.6mL,10.60mmol)。2小时后,在-78℃下经由注射器添加纯净2-溴乙酸叔丁酯(5.62g,28.8mmol),且将搅拌维持于相同温度下。6小时后,将该反应混合物升温至室温。将该反应混合物于饱和NH₄Cl与EtOAc的间分配。分离有机相,并用EtOAc(3×)萃取水相。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,并在减压下浓缩。藉由急骤层析(Teledyne ISCO CombiFlash Rf,5%至100%溶剂A/B=己烷/EtOAc,REDISEP®SiO₂120g)纯化残余物。适当级分的浓缩提供呈无色黏性油状物的中间体S-1C(2.79g,67.6%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 7.34(2H,d,J=7.30Hz),7.24-7.32(3H,m),4.62-4.75(1H,m,J=10.17,6.89,3.43,3.43Hz),4.15-4.25(3H,m),3.35(1H,dd,J=13.60,3.27Hz),2.84(1H,dd,J=16.62,9.57Hz),2.75(1H,dd,J=13.35,10.07Hz),2.47(1H,dd,J=16.62,4.78Hz),2.11-2.23(2H,m),1.90-2.02(1H,m),1.72-1.84(1H,m),1.44(9H,s)。

[0343] 中间体S-1D:(2R)-2-(2-叔丁氧基-2-氧代乙基)-5,5,5-三氟戊酸



[0345] 向中间体S-1C(2.17g,5.05mmol)存于THF(50mL)及水(15mL)中的冷的(0℃)经搅拌溶液中添加LiOH(0.242g,10.11mmol)及H₂O₂(2.065mL,20.21mmol)存于H₂O(2mL)中的溶液。10min后,将该反应混合物自冰浴去除,搅拌1h,且然后冷却至0℃。NaHCO₃饱和水溶液(25mL)及Na₂SO₃饱和水溶液(25mL)添加至该反应混合物中,且将该混合物搅拌10min,且然后部分浓缩。将所得混合物用DCM(2×)萃取,用冰冷却,并利用浓HCl使酸性达pH 3。利用固体NaCl使该混合物饱和,用EtOAc(3×)萃取,且然后经MgSO₄干燥,过滤,并浓缩至无色油状物,产生中间体S-1D(1.2514g,92%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 2.83-2.95(1H,m),2.62-2.74(1H,m),2.45(1H,dd,J=16.62,5.79Hz),2.15-2.27(2H,m),1.88-2.00(1H,m),1.75-1.88(1H,m),1.45(9H,s)。

[0346] 中间体S-1:(2R,3S)-3-(叔丁氧基羰基)-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酸及中间体S-1E:(2R,3R)-3-(叔丁氧基羰基)-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酸

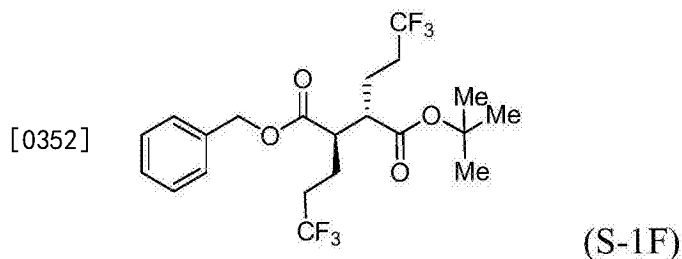


[0348] 向中间体S-1D(5g, 18.50mmol)存于THF(60mL)中的冷的(-78°C)经搅拌溶液中缓慢添加LDA(22.2mL, 44.4mmol, 2.0M)经7min。搅拌2h后经3min, 将中间体S-1A(6.38g, 25.9mmol)添加至该反应混合物中。60min后, 使该反应混合物升温至 -25°C (冰/MeOH/干冰), 并再搅拌60min, 此时添加饱和水溶液 NH_4Cl 。利用1N HCl使经分离水相酸化至pH 3, 且然后用 Et_2O 萃取。将合并的有机层用盐水($2\times$)洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 产生呈浅黄色固体的中间体S-1与中间体S-1E的1:4(I1:I1E)混合物(如藉由所测定 ^1H NMR)(6.00g, 89%)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ ppm 2.81(1H, ddd, $J=10.17, 6.32, 3.85\text{Hz}$), 2.63-2.76(1H, m), 2.02-2.33(4H, m), 1.86-1.99(2H, m), 1.68-1.85(2H, m), 1.47(9H, s)。

[0349] 经10min经由注射器向中间体S-1与中间体S-1E的混合物(5.97g, 16.30mmol)存于THF(91mL)中的冷的(-78°C)经搅拌溶液中逐滴添加LDA(19mL, 38.0mmol, 2.0M, 存于THF/己烷/乙苯中)(内部温度从不超过 -65°C , J-KEM $\text{\textcircled{R}}$ 探针于反应溶液中)。将该混合物搅拌15min, 且然后升温至室温(24°C 水浴), 搅拌15min, 且然后冷却至 -78°C 并持续15min。经由注射器(内部温度从不超过 -55°C)向该反应混合物中添加 Et_2AlCl (41mL, 41.0mmol, 1M, 存于己烷中), 且将该混合物搅拌10min, 且然后升温至室温(24°C 浴)并持续15min, 且然后返回至 -78°C 并持续15min。同时, 向1000mL圆底烧瓶装填MeOH(145mL), 并预冷却至 -78°C 。在剧烈搅拌下, 经5min经由套管将该反应混合物转移至MeOH中。自浴去除烧瓶, 添加冰, 接着缓慢添加1N HCl(147mL, 147mmol)。当添加HCl时, 观测到气体释放。使该反应混合物升温至室温, 在此期间, 该气体释放减退。将该反应混合物用 EtOAc (750mL)稀释, 利用NaCl饱和, 且分离有机相, 将其用氟化钾(8.52g, 147mmol)及1N HCl(41mL, 41.0mmol)存于水(291mL)、盐水(100mL)中的溶液洗涤, 且然后干燥(Na_2SO_4), 过滤, 并在真空下浓缩。 ^1H NMR显示该产物为中间体S-1与中间体S-1E的9:1混合物。获得呈深琥珀色固体的中间体S-1与中间体S-1E的经富集混合物(6.12g, >99%产率): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.64-2.76(2H, m), 2.04-2.35(4H, m), 1.88-2.00(2H, m), 1.71-1.83(2H, m), 1.48(9H, s)。

[0350] 制造中间体S-1的替代程序:

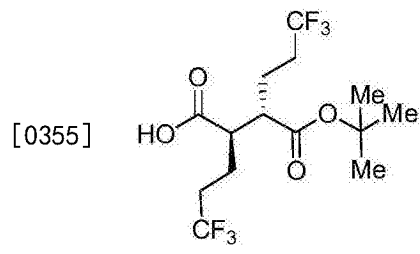
[0351] 中间体S-1F: 2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酸(2R,3S)-1-苄基4-叔丁基酯



[0353] 向中间体S-1与中间体S-1E的9:1经富集混合物(5.98g, 16.33mmol)存于DMF(63mL)中的经搅拌溶液中添加碳酸钾(4.06g, 29.4mmol)及溴化苄基(2.9mL, 24.38mmol),

然后在室温下将该混合物搅拌过夜。将该反应混合物用EtOAc(1000mL)稀释,用10%LiCl(3×200mL)、盐水(200mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,浓缩,且然后在真空下干燥。藉由SiO₂层析使用甲苯:己烷梯度纯化残余物。获得呈无色固体的经非镜像异构体纯化的中间体S-1F(4.81g,65%):¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.32-7.43(m,5H),5.19(d,J=12.10Hz,1H),5.15(d,J=12.10Hz,1H),2.71(dt,J=3.52,9.20Hz,1H),2.61(dt,J=3.63,9.63Hz,1H),1.96-2.21(m,4H),1.69-1.96(m,3H),1.56-1.67(m,1H),1.45(s,9H)。

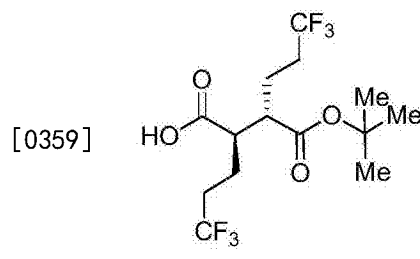
[0354] 中间体S-1:(2R,3S)-3-(叔丁氧基羰基)-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酸



[0356] 于H₂压力烧瓶中向中间体S-1F(4.81g,10.54mmol)存于MeOH(100mL)中的溶液中添加10%碳载钯(湿性, Degussa型, 568.0mg, 0.534mmol)。将该容器用N₂(4×)吹洗,然后用H₂(2×)吹洗,且最后,加压至50psi并振荡过夜。给该反应容器减压,并用氮气吹洗。将该混合物经CELITE®过滤,用MeOH洗涤,且然后浓缩,并在真空下干燥。获得呈无色固体的中间体S-1(3.81g,99%产率):¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ2.62-2.79(m,2H),2.02-2.40(m,4H),1.87-2.00(m,2H),1.67-1.84(m,2H),1.48(s,9H)。

[0357] 制造中间体S-1的替代程序:

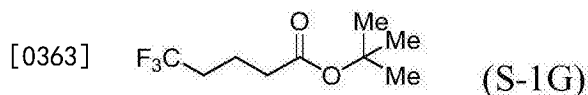
[0358] 中间体S-1:(2R,3S)-3-(叔丁氧基羰基)-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酸



[0360] 类似上文的程序,自中间体S-1D制备中间体S-1,其为与中间体S-1E形成混合物,产生中间体S-1与中间体S-1E的1:2.2混合物(8.60g,23.48mmol),使用LDA(存于THF、乙苯及庚烷中的2.0M溶液,28.2mL,56.4mmol)及氯化二乙基铝(存于己烷中的1.0M溶液,59mL,59.0mmol)将该混合物富集于THF(91mL)中。如上文所述处理后,发现所得残余物为中间体S-1与中间体S-1E的13.2:1(藉由¹H NMR)混合物,如下处理该混合物:将粗材料溶解于MTBE(43mL)中。将己烷(26mL)缓慢装填至该反应混合物中,同时维持温度低于30℃。将该反应混合物搅拌10min。接着,经20分钟的时间缓慢装填叔丁胺(2.7mL,1.1当量),同时维持温度低于30℃。观测到此添加过程会放热。在30℃以下将该反应混合物搅拌2hr,然后过滤。用5:3MTBE:己烷(80mL)洗涤固体材料,且将滤液浓缩,并搁置一旁。将经过滤固体溶解于二氯甲烷(300mL)中,用1N HCl(100mL)洗涤,且将有机层用盐水(100mL×2)洗涤,然后在减压下,在低于45℃下浓缩,产生中间体S-1(5.46g,64%)。

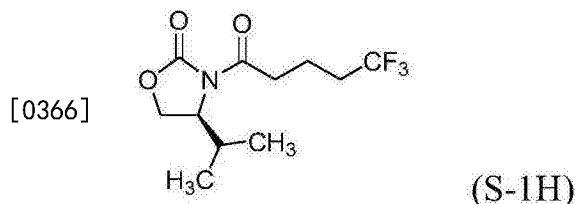
[0361] 制备中间体S-1的第二替代程序:

[0362] 中间体S-1G:5,5,5-三氟戊酸叔丁酯



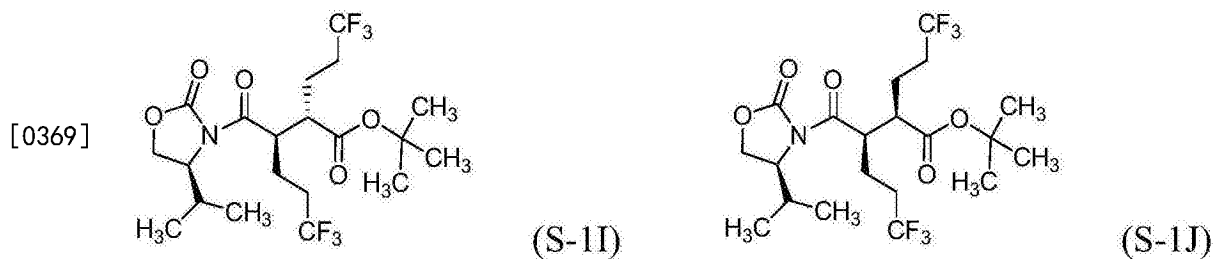
[0364] 在0℃下,向5,5,5-三氟戊酸(5g,32.0mmol)存于THF(30mL)及己烷(30mL)中的搅拌溶液中添加2,2,2-三氯乙酰亚胺叔丁酯(11.46mL,64.1mmol)。在0℃下,将该混合物搅拌15min。添加三氟化硼乙醚合物(0.406mL,3.20mmol),且使该反应混合物升温至室温并过夜。向澄清反应混合物中添加固体NaHCO₃(5g),并搅拌30min。该混合物经MgSO₄过滤,并用己烷(200mL)洗涤。使该溶液静置45min,且藉由再次于相同MgSO₄过滤器上过滤来去除所得固体材料,使用己烷(100mL)洗涤,并在不加热下减压浓缩。将体积缩减至约30mL,经干净的烧结玻璃漏斗过滤,用己烷(5mL)洗涤,且然后在不加热下减压下浓缩。藉助0.45μm尼龙膜滤器盘过滤所得纯净油状物,产生呈无色油状物的中间体S-1G(6.6g,31.4mmol,98%产率):¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 1.38(s,9H)1.74-1.83(m,2H)2.00-2.13(m,2H)2.24(t,J=7.28Hz,2H)。

[0365] 中间体S-1H:(4S)-4-(丙-2-基)-3-(5,5,5-三氟戊酰基)-1,3-噁唑烷-2-酮



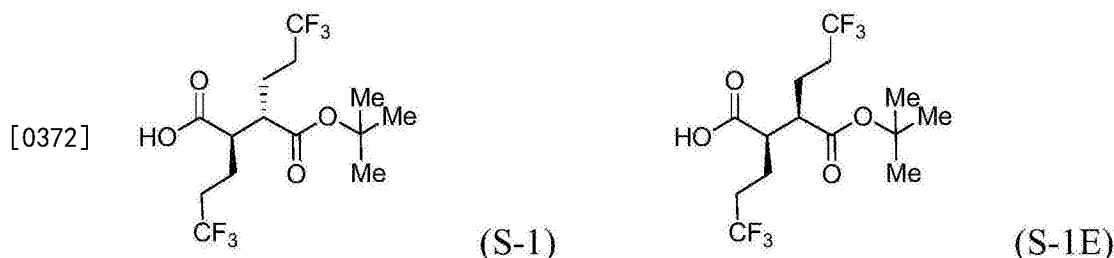
[0367] 经5min向5,5,5-三氟戊酸(5.04g,32.3mmol)存于DCM(50mL)及DMF(3滴)中的经搅拌溶液中逐滴添加草酰氯(3.4mL,38.8mmol)。搅拌该溶液,直至所有鼓泡减退为止。在减压下浓缩该反应混合物,以得到浅黄色油状物。在-78℃下经5min,经由注射器向装填有(4S)-4-(丙-2-基)-1,3-噁唑烷-2-酮(4.18g,32.4mmol)存于THF(100mL)中的溶液的单独烧瓶中逐滴添加n-BuLi(2.5M,存于己烷中)(13.0mL,32.5mmol)。搅拌10min后,经15min经由套管添加溶解于THF(20mL)中的上文酰氯。使该反应混合物升温至0℃,并使其随浴升温而升温至室温,并搅拌过夜。向该反应混合物中添加饱和NH₄Cl,且用EtOAc(2×)萃取该混合物。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,并在减压下浓缩。藉由急骤层析(Teledyne ISCO CombiFlash Rf,5%至60%溶剂A/B=己烷/EtOAc,REDISEP® SiO₂120g)纯化粗材料。适当级分的浓缩提供呈无色油状物的中间体S-1H(7.39g,86%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 4.44(1H,dt,J=8.31,3.53Hz),4.30(1H,t,J=8.69Hz),4.23(1H,dd,J=9.06,3.02Hz),2.98-3.08(2H,m),2.32-2.44(1H,m,J=13.91,7.02,7.02,4.03Hz),2.13-2.25(2H,m),1.88-2.00(2H,m),0.93(3H,d,J=7.05Hz),0.88(3H,d,J=6.80Hz)。

[0368] 中间体S-1I:(2S,3R)-6,6,6-三氟-3-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑烷-3-羰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)己酸叔丁酯,及中间体S-1J:(2R,3R)-6,6,6-三氟-3-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑烷-3-羰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)己酸叔丁酯



[0370] 在氮氛围下,向二异丙基胺(5.3mL,37.2mmol)存于THF(59mL)中的冷的(-78℃)经搅拌溶液中添加n-BuLi(2.5M,存于己烷中)(14.7mL,36.8mmol)。然后使该混合物升温至0℃,以得到LDA的0.5M溶液。向单独容器中装填中间体S-1H(2.45g,9.17mmol)。将该材料与苯共沸两次(给RotoVap进气口安装氮气入口以完全排除湿度),且然后添加甲苯(15.3mL)。将此溶液添加至含有无水氯化锂(1.96g,46.2mmol)的烧瓶中。向冷却至-78℃的所得混合物中添加LDA溶液(21.0mL,10.5mmol),且在-78℃下将该混合物搅拌10min,然后升温至0℃并持续10min,且然后冷却至-78℃。向含有亦与苯共沸两次的中间体S-1G(3.41g,16.07mmol)的单独反应容器中添加甲苯(15.3mL),冷却至-78℃,且添加LDA(37.0mL,18.5mmol)。在-78℃下将所得溶液搅拌25min。此时,经由套管将衍生自该酯的烯醇酯转移至噁唑烷酮烯醇酯的溶液中,并在-78℃下再搅拌5min,此时,去除隔膜,且将固体粉末状双(2-乙基己酰基氧基)酮(9.02g,25.8mmol)快速添加至该反应容器中,且将该隔膜置回原处。将容器立即自冷浴去除,并浸渍于温水浴(40℃)中,同时快速涡旋并伴随着初始绿棕色至褐色的颜色变化。将该反应混合物搅拌20min,然后倾倒至5%水性NH₄OH(360mL)中,并用EtOAc(2×)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,并在减压下浓缩。藉由急骤层析(Teledyne ISCO CombiFlash Rf,0%至60%溶剂A/B=己烷/EtOAc,REDISEP® SiO₂120g)纯化残余物。适当级分的浓缩提供呈浅黄色黏性油状物的中间体S-1I与中间体S-1J的混合物(2.87g,66%)。¹H NMR显示该产物为非镜像异构体S-1I:S-1J的1.6:1混合物,如藉由2.74ppm及2.84ppm下的多重峰的整合所测定:¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 4.43-4.54(2H,m),4.23-4.35(5H,m),4.01(1H,ddd,J=9.54,6.27,3.51Hz),2.84(1H,ddd,J=9.41,7.28,3.64Hz),2.74(1H,ddd,J=10.29,6.27,4.02Hz),2.37-2.48(2H,m,J=10.38,6.98,6.98,3.51,3.51Hz),2.20-2.37(3H,m),1.92-2.20(8H,m),1.64-1.91(5H,m),1.47(18H,s),0.88-0.98(12H,m)。

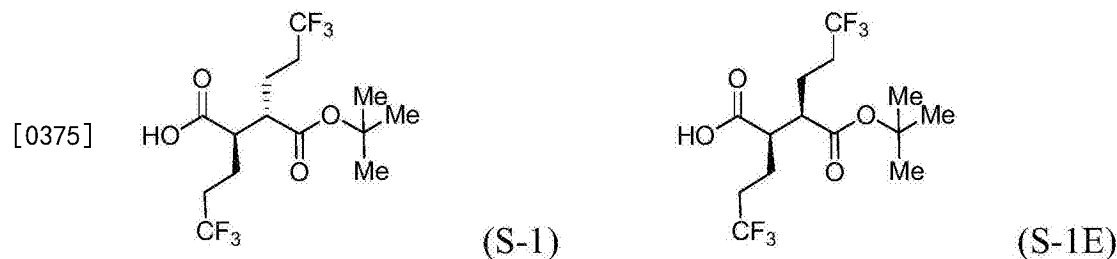
[0371] 中间体S-1:(2R,3S)-3-(叔丁氧基羰基)-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酸,及中间体S-1E:(2R,3R)-3-(叔丁氧基羰基)-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酸



[0373] 向中间体S-1I及中间体S-1J(4.54g,9.51mmol)存于THF(140mL)及水(42mL)中的冷的(0℃)经搅拌溶液中依序添加过氧化氢(30%,存于水中)(10.3g,91mmol)及LiOH(685.3mg,28.6mmol)。将该混合物搅拌1hr。此时,将该反应容器自冷浴去除,且然后搅拌

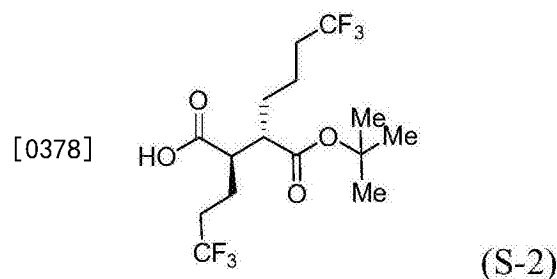
1.5hr。向该反应混合物中添加饱和 NaHCO_3 (45mL)及饱和 Na_2SO_3 (15mL),且然后在减压下部分浓缩该混合物。用DCM($3\times$)萃取所得粗溶液。利用1N HCl将水相酸化至约1至2的pH,用DCM($3\times$)、且然后EtOAc($1\times$)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并浓缩在减压下,产生呈无色油状物的中间体S-1与S-1E的混合物(3.00g,86%): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.76-2.84(1H,m,非镜像异构体2),2.64-2.76(3H,m),2.04-2.35(8H,m),1.88-2.00(4H,m),1.71-1.83(4H,m),1.48(9H,s,非镜像异构体1),1.46(9H,s,非镜像异构体2); ^1H NMR藉由叔丁基的峰的整合显示S-1E:S-1F的1.7:1混合物。

[0374] 中间体S-1:(2R,3S)-3-(叔丁氧基羰基)-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酸,及中间体S-1F:(2R,3R)-3-(叔丁氧基羰基)-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酸

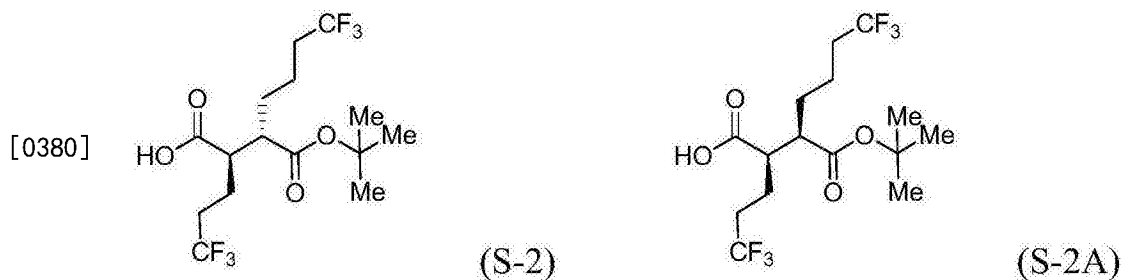


[0376] 在氮氛围下向二异丙基胺(1.7mL,11.93mmol)存于THF(19mL)中的冷的(-78°C)经搅拌溶液中添加n-BuLi(2.5M,存于己烷中)(4.8mL,12.00mmol)。将该混合物搅拌5min,且然后升温至 0°C 。在单独容器中,经25min经由套管向中间体S-1与S-1E的混合物(1.99g,5.43mmol)存于THF(18mL)中的冷的(-78°C)经搅拌溶液中缓慢添加上文所制备的LDA溶液。将该混合物搅拌15min,然后升温至室温(置于 24°C 水浴中)并持续15min,且然后再次冷却至 -78°C 并持续15min。经由注射器向该反应混合物中添加 Et_2AlCl (1M,存于己烷中)(11.4mL,11.40mmol)。将该混合物搅拌10min,升温至室温并持续15min,且然后冷却回 -78°C 并持续15min。快速添加甲醇(25mL),剧烈涡旋,同时升温至室温,且然后浓缩至原始体积的约1/4。将该混合物溶解于EtOAc中,并用1N HCl(50mL)及冰(75g)洗涤。分离水相,并用EtOAc($2\times$)萃取。将合并的有机物用KF(2.85g,存于75mL水中)与1N HCl(13mL)的混合物[所得溶液pH 3至4]、然后用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并浓缩在减压下,以得到呈浅黄色黏性油状物的中间体S-1与中间体S-1E的9:1(S-1:S-1E)经富集非镜像异构体混合物(如藉由所测定 ^1H NMR)(2.13g,>99%): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.64-2.76(2H,m),2.04-2.35(4H,m),1.88-2.00(2H,m),1.71-1.83(2H,m),1.48(9H,s)。

[0377] 中间体S-2:(2R,3S)-3-(叔丁氧基羰基)-7,7,7-三氟-2-(3-氟丙基)庚酸

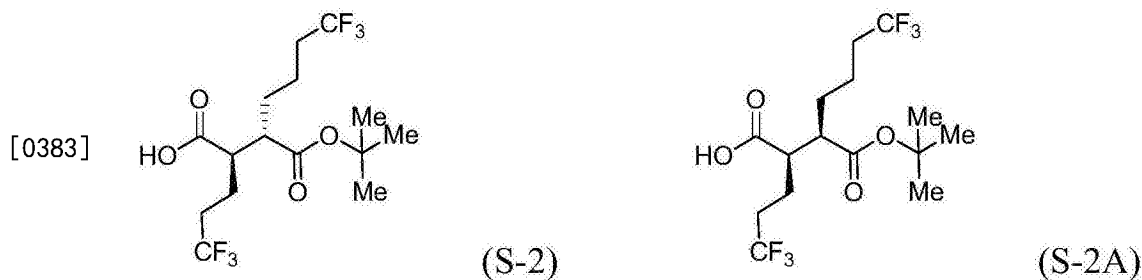


[0379] 中间体S-2:(2R,3S)-3-(叔丁氧基羰基)-7,7,7-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)庚酸,及中间体S-2A:(2R,3R)-3-(叔丁氧基羰基)-7,7,7-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)庚酸



[0381] 经7min向中间体S-1D(1.72g,6.36mmol)存于THF(30mL)中的冷的(-78℃)经搅拌溶液中缓慢添加LDA(7.32mL,14.6mmol)。搅拌1h后,经2min将4,4,4-三氟丁基三氟甲烷磺酸盐(2.11g,8.11mmol)添加至该反应混合物中。15min后,使该反应混合物升温至-25℃(冰/MeOH/干冰)并持续1h,且然后冷却至-78℃。80min后,利用NH₄Cl饱和水溶液(10mL)淬灭该反应。进一步用盐水稀释该反应混合物,且利用1N HCl将该溶液调整至pH 3。用乙醚萃取水层。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩,产生呈无色油状物的中间体S-2与S-2A的混合物(2.29g,95%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ2.83-2.75(m,1H),2.64(ddd,J=9.9,6.7,3.6Hz,1H),2.32-2.03(m,5H),1.98-1.70(m,3H),1.69-1.52(m,3H),1.50-1.42(m,9H)。¹H NMR藉由t-Bu基团的峰的整合显示非镜像异构体的1:4.5混合物(S-2:S-2A)。

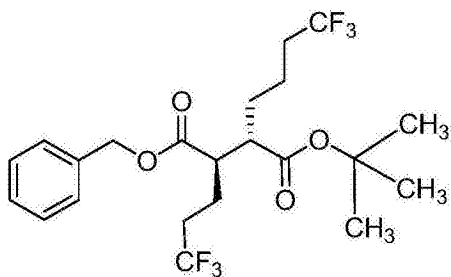
[0382] 中间体S-2:(2R,3S)-3-(叔丁氧基羰基)-7,7,7-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)庚酸,及中间体S-2A:(2R,3R)-3-(叔丁氧基羰基)-7,7,7-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)庚酸



[0384] 将中间体S-2与中间体S-2A的混合物(2.29g,6.02mmol)溶解于THF(38mL)中,以得到无色溶液,将其冷却至-78℃。然后,经3min将LDA(7.23mL,14.5mmol)(2.0M,存于庚烷/THF/乙苯中)缓慢添加至该反应混合物中。搅拌15min后,将该反应混合物置于室温水浴中。15min后,将该反应混合物置回-78℃浴中,且然后经5min缓慢添加氯化二乙基铝(14.5mL,14.5mmol)(1M,存于己烷中)。在-78℃下搅拌该反应混合物。15min后,将该反应混合物置于室温水浴中10min,且然后冷却回-78℃。15min后,利用MeOH(30.0mL,741mmol)淬灭该反应,将其自-78℃浴去除,并浓缩。向该反应混合物中添加冰及HCl(60.8mL,60.8mmol),且用EtOAc(2×200mL)萃取所得混合物。用存于55mL H₂O及17.0mL 1N HCl中的氟化钾(3.50g,60.3mmol)洗涤有机层。将有机物经无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩,产生呈浅黄色油状物的中间体S-2与中间体S-2A的经富集混合物(2.25g,98%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ2.83-2.75(m,1H),2.64(ddd,J=9.9,6.7,3.6Hz,1H),2.32-2.03(m,5H),1.98-1.70(m,3H),1.69-1.52(m,3H),1.50-1.42(m,9H)。¹H NMR显示有利于期望非镜像异构体中间体S-2的9:1比率。

[0385] 中间体S-2B:(2R,3S)-2,3-双(4,4,4-三氟丁基)琥珀酸1-苄基酯4-叔丁基酯

[0386]

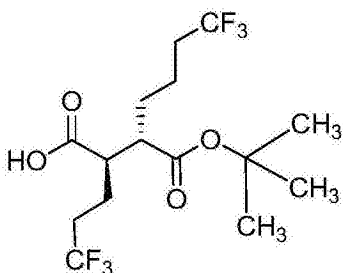


(S-2B)

[0387] 向存于DMF (30mL)中的中间体S-2与中间体S-2A的经搅拌9:1混合物(2.24g, 5.89mmol)及碳酸钾(1.60g, 11.58mmol)中添加溴化苄基(1.20mL, 10.1mmol)。在室温下将该反应混合物搅拌19h。将该反应混合物用乙酸乙酯(400mL)稀释,并用10%LiCl溶液(3×100mL)、盐水(50mL)洗涤,且然后经无水硫酸镁干燥,过滤,并在真空下浓缩至干燥。藉由急骤层析(Teledyne ISCO CombiFlash, 0%至100%溶剂A/B=己烷/EtOAc, REDISEP® SiO₂220g, 在254nm下检测,且在220nm下监测)纯化残余物。适当级分的浓缩提供中间体S-2B(1.59g, 57.5%)。HPLC:RT=3.863min(CHROMOLITH® SpeedROD管柱4.6×50mm, 含有0.1%TFA的10%至90%水性甲醇,经4分钟,4mL/min,在220nm下监测),¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δ7.40-7.34(m, 5H), 5.17(d, J=1.8Hz, 2H), 2.73-2.64(m, 1H), 2.55(td, J=10.0, 3.9Hz, 1H), 2.16-1.82(m, 5H), 1.79-1.57(m, 3H), 1.53-1.49(m, 1H), 1.45(s, 9H), 1.37-1.24(m, 1H)。

[0388] 中间体S-2:(2R,3S)-3-(叔丁氧基羰基)-6,6,6-三氟-2-(4,4,4-三氟丁基)己酸

[0389]

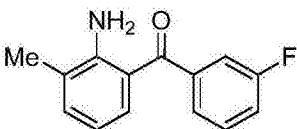


(S-2)

[0390] 在氮气下,向中间体S-2B(1.59g, 3.37mmol)存于MeOH(10mL)及EtOAc(10mL)中的经搅拌溶液中添加10%Pd/C(510mg)。将该氛围替代为氢,且在室温下将该反应混合物搅拌2.5h。藉助4μM聚碳酸酯膜将钯触媒过滤掉,并用MeOH冲洗。在减压下浓缩滤液,以得到中间体S-2(1.28g, 99%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δ2.76-2.67(m, 1H), 2.65-2.56(m, 1H), 2.33-2.21(m, 1H), 2.17-2.08(m, 3H), 1.93(dtd, J=14.5, 9.9, 5.2Hz, 1H), 1.84-1.74(m, 2H), 1.70-1.52(m, 3H), 1.48(s, 9H)。

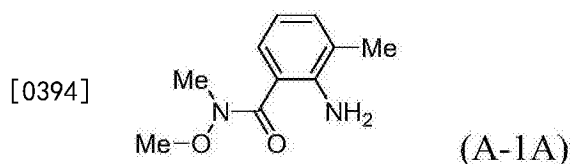
[0391] 中间体A-1:(2-氨基-3-甲基苯基)(3-氟苯基)甲酮

[0392]



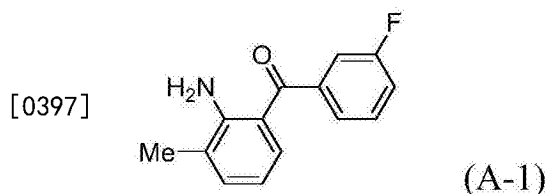
(A-1)

[0393] 中间体A-1A:2-氨基-N-甲氧基-N,3-二甲基苯甲酰胺



[0395] 于1L圆底烧瓶中添加存于DCM(500mL)中的2-氨基-3-甲基苯甲酸(11.2g, 74.1mmol)及N,O-二甲基羟基胺盐酸盐(14.45g, 148mmol),以得到淡褐色悬浮液。将该反应混合物用Et₃N(35mL)、HOBT(11.35g, 74.1mmol)及EDC(14.20g, 74.1mmol)处理,且然后在室温下搅拌24小时。然后将该混合物用10%LiCl洗涤,且然后利用1N HCl酸化。相继用10%LiCl及NaHCO₃水溶液洗涤有机层。将有机层用木炭脱色,过滤,且经干燥MgSO₄滤液。将该混合物过滤,并浓缩,以得到13.22g(92%产率)的中间体A-1A。MS(ES):m/z=195.1[M+H⁺]; HPLC:RT=1.118min。(具有TFA的H₂O/MeOH, CHROMOLITH® ODS S54.6×50mm, 梯度=4min, 波长=220nm); ¹H NMR(500MHz, 氯仿-d)δ7.22(dd, J=7.8, 0.8Hz, 1H), 7.12-7.06(m, 1H), 6.63(t, J=7.5Hz, 1H), 4.63(br. s., 2H), 3.61(s, 3H), 3.34(s, 3H), 2.17(s, 3H)。

[0396] 中间体A-1:(2-氨基-3-甲基苯基)(3-氟苯基)甲酮

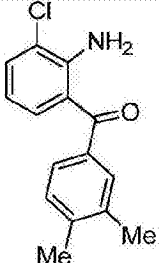
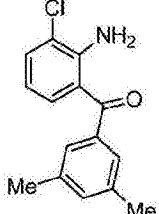
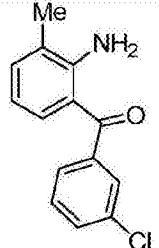
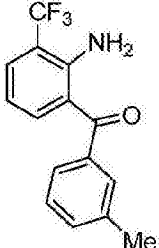
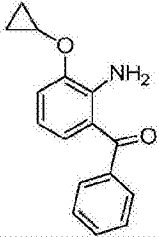


[0398] 于500mL圆底烧瓶中,于-78℃浴中冷却1-氟-3-碘苯(13.61mL, 116mmol)存于THF(120mL)中的溶液。经10分钟逐滴添加n-BuLi溶液(2.5M, 存于己烷中, 46.3mL, 116mmol)。在-78℃下将该溶液搅拌30分钟,且然后用中间体A-1A(6.43g, 33.1mmol)存于THF(30mL)中的溶液处理。1.5小时后,将该反应混合物添加至冰与1N HCl(149mL, 149mmol)的混合物中,且将该反应烧瓶用THF(5mL)冲洗,并与水性混合物合并。将所得混合物用10%LiCl水溶液稀释,且利用1N NaOH将pH调整至4。然后将该混合物用Et₂O萃取,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。藉由硅胶层析(220g ISCO)利用10%EtOAc/己烷至30%EtOAc/己烷的梯度洗脱来纯化所得残余物,产生呈油状物的中间体A-1(7.11g, 94%产率)。MS(ES):m/z=230.1[M+H⁺]; HPLC:RT=2.820min, 纯度=99%。(具有TFA的H₂O/MeOH, CHROMOLITH® ODS S54.6×50mm, 梯度=4min, 波长=220nm)。

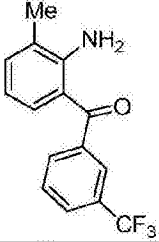
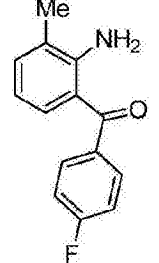
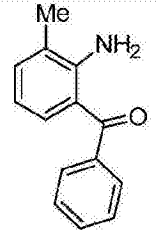
[0399] 根据针对中间体A-1所阐述的一般合成程序使用适当苯胺及有机金属试剂制备表1中所列示的化合物(中间体A-2至A-9)。

[0400] 表1

[0401]

中间体	结构	名称	HPLC RT (min.)	LC/MS [M+H] *
A-2		(2-氨基-3-氯苯基)(3,4-二甲基苯基)甲酮	1.15 ¹	260
A-3		(2-氨基-3-氯苯基)(3,5-二甲基苯基)甲酮	1.16 ¹	260
A-4		(2-氨基-3-甲基苯基)(3-氯苯基)甲酮	2.61 ²	246.2
A-5		(2-氨基-3-(三氟甲基)苯基)(间甲苯基)甲酮	2.71 ²	280.3
A-6		(2-氨基-3-环丙氧基苯基)(苯基)甲酮	3.32 ³	254

[0402]

中间体	结构	名称	HPLC RT (min.)	LC/MS [M+H] *
A-7		(2-氨基-3-甲基苯基)(3-(三氟甲基)苯基)甲酮	1.09 ⁴	279.9
A-8		(2-氨基-3-甲基苯基)(4-氟苯基)甲酮	2.08 ⁵	230.09
A-9		(2-氨基-3-甲基苯基)(苯基)甲酮	0.98 ¹	212

[0403] ¹具有TFA的H₂O/CH₃CN, BEH C18 1.75 μ m, 2.1 \times 50mm, 梯度=2min, 波长=220nm。

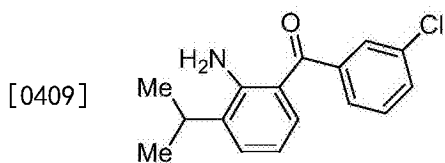
[0404] ²具有0.1% TFA的H₂O/MeOH, Luna C18 3 μ m, 4.6 \times 30mm, 梯度=3.5min, 波长=220。

[0405] ³MeOH/H₂O/0.1% TFA, Waters Sunfire C18 3.5 μ , 2.1 \times 30mm, 1mL/min, 4min梯度, 波长=254nm。

[0406] ⁴具有0.05% TFA的H₂O/CH₃CN, BEH C18 1.7 μ m, 2.1 \times 50mm, 梯度(2%-98%)=1min, 波长=220。

[0407] ⁵具有0.1% TFA的H₂O/MeOH, PHENOMENEX® 2.5 μ m, 2.0 \times 30mm, 梯度=2min, 波长=220。

[0408] 中间体A-10:(2-氨基-3-异丙基苯基)(3-氯苯基)甲酮



(A-10)

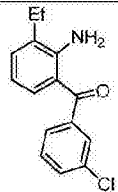
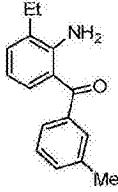
[0410] 在0 $^{\circ}$ C下将2-异丙基苯胺(3mL, 21.19mmol)逐滴添加至三氯硼烷(1M, 存于二氯甲烷中)(23.31mL, 23.31mmol)及二氯乙烷(50mL)的溶液中, 且将该混合物搅拌10min。接着, 添加3-氯苯甲腈(5.83g, 42.4mmol)、接着三氯化铝(3.11g, 23.31mmol), 且在0 $^{\circ}$ C下将该混合物搅拌25分钟。去除冰浴, 且将该混合物加热至75 $^{\circ}$ C过夜。然后将混合物冷却至室温。接着, 添加6N HCl(60mL, 10当量), 且将该混合物加热至75 $^{\circ}$ C。4hr后, 添加12N HCl(10mL), 且

在75℃下继续加热过夜。将该混合物冷却至室温,转移至锥形烧瓶中,用乙酸乙酯稀释,冷却至0℃,并利用50%水性NaOH小心提高至pH 10。用乙酸乙酯(4×)萃取所得混合物。将乙酸乙酯萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,以得到澄清琥珀色油状物。将该油状物悬浮于最少量的庚烷中,并于ISCO companion层析系统(220g二氧化硅筒,利用0%至20%乙酸乙酯/庚烷洗脱,150mL/min)上纯化,产生中间体A-10(2.85g, 10.41mmol, 49.1%产率)。HPLC RT=3.876min 10/90至90/10(MeOH/H₂O/0.1%TFA, Waters Sunfire C18 3.5μm, 2.1×30mm, 1mL/min, 4min梯度, 波长=254nm); MS(ES): m/z=274[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δ7.63(t, J=1.7Hz, 1H), 7.55-7.48(m, 2H), 7.44-7.29(m, 3H), 6.65(t, J=7.7Hz, 1H), 6.43(br. s., 2H), 3.11-2.87(m, 1H), 1.34(d, J=6.8Hz, 6H)。

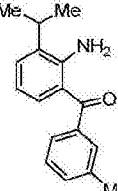
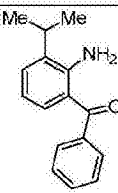
[0411] 根据针对中间体A-10所阐述的一般合成程序使用藉由本领域技术人员已知的方法获得的适当苯胺及芳基腈来制备表2中所列示的化合物(中间体A-11至A-14)。

[0412] 表2

[0413]

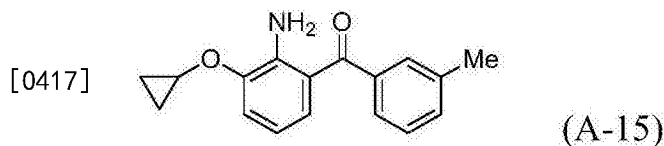
中间体	结构	名称	HPLC RT (min) ¹	LC/MS [M+H] ⁺
A-11		(2-氨基-3-乙基苯基)(3-氯苯基)甲酮	3.65	260
A-12		(2-氨基-3-乙基苯基)(间甲苯基)甲酮	3.59	240

[0414]

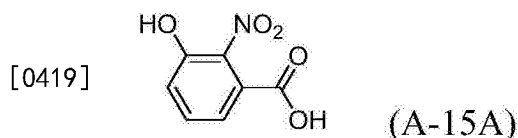
中间体	结构	名称	HPLC RT (min) ¹	LC/MS [M+H] ⁺
A-13		(2-氨基-3-异丙基苯基)(间甲苯基)甲酮	3.68	254
A-14		(2-氨基-3-异丙基苯基)(苯基)甲酮	3.45	240

[0415] $^1\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/0.1\% \text{TFA}$, Waters Sunfire C18 $3.5\mu\text{m}$, $2.1 \times 30\text{mm}$, $1\text{mL}/\text{min}$, 4min 梯度, 波长 = 254nm 。

[0416] 中间体A-15:(2-氨基-3-环丙氧基苯基)(间甲苯基)甲酮

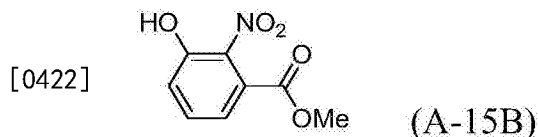


[0418] 中间体A-15A:3-羟基-2-硝基苯甲酸



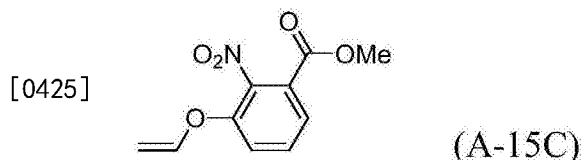
[0420] 向250mL烧瓶中添加存于水(70mL)中的3-氯-2-硝基苯甲酸(10g, 49.6mmol)及氢氧化钾溶液(40g, 727mmol)。将浓浆液加热至回流并持续12小时。于冰中冷却该溶液,并小心地利用浓HCl使其达pH 3。用EtOAc(3 \times)萃取水性混合物。将有机层合并,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将粗产物混合物溶解于二氯甲烷中,且过滤所得黄色沉淀物,产生中间体A-15A(6g, 32.8mmol, 66.0%产率)。HPLC:RT=0.85min(具有TFA的 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, Sunfire C18 $3.5\mu\text{m}$, $2.1 \times 30\text{mm}$, 梯度 = 4min , 波长 = 220nm);MS(ES):m/z = 206[M+Na] $^+$; ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.56-7.35(m, 1H), 7.23(dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H)。

[0421] 中间体A-15B:3-羟基-2-硝基苯甲酸甲酯



[0423] 在 0°C 下,向含有MeOH(60mL)的100mL烧瓶中缓慢添加亚硫酸氯(9.96mL, 137mmol)。在 0°C 下将该溶液搅拌30分钟,且然后添加中间体A-15A(10g, 54.6mmol)。将该反应溶液加热至回流并持续6hr。将该反应混合物浓缩至干燥,以得到浅黄色残余物。经由硅胶层析(0%至100%的EtOAc/庚烷,经15分钟,80g管柱)纯化粗产物混合物,从而得到期望产物(10.2g, 95%产率)。HPLC:RT=1.75min(具有TFA的 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, Sunfire C18 $3.5\mu\text{m}$, $2.1 \times 30\text{mm}$, 梯度 = 4min , 波长 = 220nm);MS(ES):m/z = 220[M+Na] $^+$; ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.60(dd, J=8.5, 7.4Hz, 1H), 7.33-7.22(m, 5H), 7.10(dd, J=7.5, 1.3Hz, 1H), 3.96(s, 3H)。

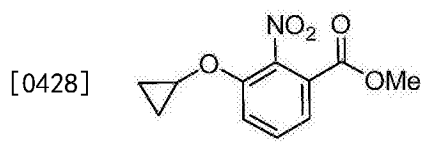
[0424] 中间体A-15C:2-硝基-3-(乙烯基氧基)苯甲酸甲基酯



[0426] 在室温下,将乙酸酮(II)(11.98g, 65.9mmol)与二氯甲烷(80mL)的混合物搅拌10分钟,然后添加2,4,6-三乙烯基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷化合物:吡啶(1:1)(10.63g, 44.2mmol, 0.67当量)、中间体A-15B(13g, 65.9mmol)、吡啶(26.7mL, 330mmol)及分子筛(1g)。在室温下,将所得深蓝色混合物搅拌5天,且该反应混合物露于空气中。将该反应混合物经CELITE®垫过滤,并用二氯甲烷洗涤。将滤液用3M水性乙酸铵(2 \times)、水、盐水洗

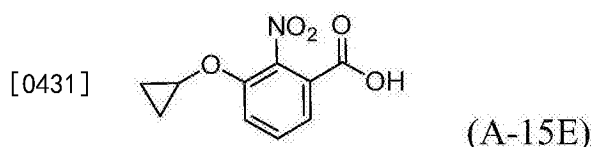
涤,且然后干燥,并在真空下浓缩。经由硅胶层析(0%至20%的EtOAC/DCM,经15分钟,120g管柱)纯化粗产物混合物,以得到中间体A-15C(7.42g,33.2mmol,50.4%产率)。HPLC:RT=2.487min(具有TFA的H₂O/MeOH,Sunfire C18 3.5 μ m,2.1 \times 30mm,梯度=4min,波长=220nm);MS(ES):m/z=246[M+Na]⁺; ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.77(dd,J=7.8,1.2Hz,1H),7.55(t,J=8.1Hz,1H),7.38(dd,J=8.4,1.3Hz,1H),6.61(dd,J=13.6,5.9Hz,1H),4.95(dd,J=13.6,2.4Hz,1H),4.69(dd,J=5.9,2.4Hz,1H),3.93(s,3H),1.56(s,1H),0.03(s,1H)。

[0427] 中间体A-15D:3-环丙氧基-2-硝基苯甲酸甲酯



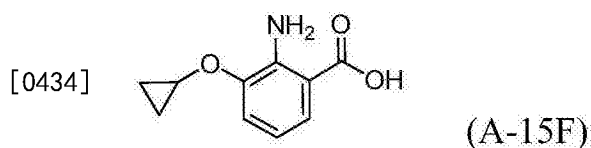
[0429] 在-10 $^{\circ}$ C及氮氛围下,经由添加漏斗将2,2,2-三氯乙酸(16.30g,100mmol)存于二氯甲烷(100mL)中的溶液缓慢添加至二乙基锌溶液(1M己烷,100mL,100mmol)中。将该反应混合物搅拌10min,且然后经由注射器逐滴添加二碘甲烷(8mL,100mmol),且将该反应混合物搅拌10min。经由添加漏斗缓慢添加中间体A-15C(7.42g,33.2mmol)存于二氯甲烷(20mL)中的溶液。使该溶液升温至室温过夜。然后将该反应混合物冷却至0 $^{\circ}$ C,并利用1M HCl淬灭。将该反应混合物转移至分液漏斗中,且用二氯甲烷(3 \times)萃取水性层。将合并的萃取物用饱和碳酸氢钠、水及盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。藉由硅胶层析(0%的EtOAC/庚烷,经15分钟,220g管柱)纯化粗产物混合物,产生中间体A-15D(4.7g,19.81mmol,60.0%产率)。HPLC:RT=2.66min(具有TFA的H₂O/MeOH,Sunfire C18 3.5 μ m,2.1 \times 30mm,梯度=4min,波长=220nm);MS(ES):m/z=260[M+Na]⁺; ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.68-7.57(m,2H),7.57-7.41(m,1H),4.03-3.82(m,4H),0.94-0.78(m,4H)。

[0430] 中间体A-15E:3-环丙氧基-2-硝基苯甲酸



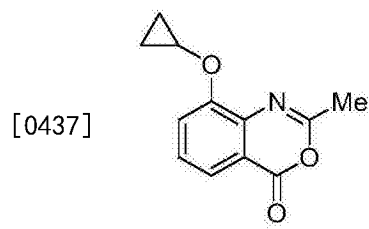
[0432] 用氢氧化锂(2.88g,120mmol)存于水(15mL,833mmol)中的溶液处理中间体A-15D(4.7g,19.81mmol)存于THF(30mL)及MeOH(30mL)中的溶液。在室温下将该混合物搅拌2小时。在减压下去除有机溶剂。将所得水性浆液用水稀释,利用1M HCl酸化,并用乙酸乙酯(3 \times)萃取。将萃取物合并,并用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,产生中间体A-15E(4.35g,19.8mmol,98%产率)。HPLC:RT=2.186min(具有TFA的H₂O/MeOH,Sunfire C18 3.5 μ m,2.1 \times 30mm,梯度=4min,波长=220nm);MS(ES):m/z=246[M+Na]⁺; ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.76(dd,J=7.7,1.8Hz,1H),7.68-7.46(m,2H),4.02(tt,J=6.0,2.9Hz,1H),1.00-0.52(m,4H)。

[0433] 中间体A-15F:2-氨基-3-环丙氧基苯甲酸



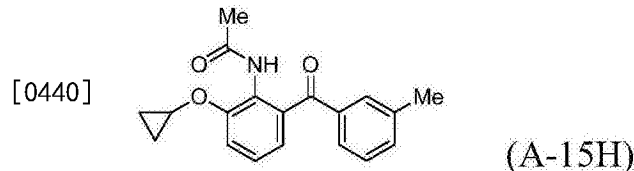
[0435] 在室温下,将中间体A-15E(420mg,1.882mmol)、锌(1230mg,18.82mmol)及氯化铵(1007mg,18.82mmol)存于乙醇(10mL)及水(5mL)中的混合物搅拌5分钟。在真空下浓缩该反应混合物,且然后用水稀释该反应混合物。使该混合物略偏酸性,且然后用水萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩,以得到呈浅棕色的中间体A-15F。HPLC:RT=1.96min(具有TFA的 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$,Sunfire C18 3.5 μm ,2.1 \times 30mm,梯度=4min,波长=220nm);MS(ES):m/z=194.12[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.67-7.43(m,1H),7.23(dd,J=7.9,1.1Hz,1H),6.62(s,1H),3.82(s,1H),0.82-0.63(m,4H)。

[0436] 中间体A-15G:8-环丙氧基-2-甲基-4H-苯并[d][1,3]噁嗪-4-酮



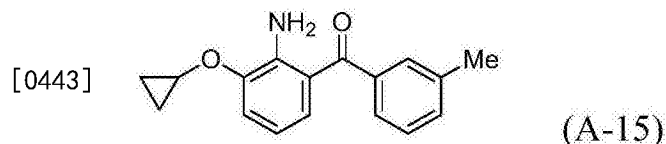
[0438] 将中间体A-15F(1g,5.18mmol)及乙酸酐(4.88mL,51.8mmol)的溶液加热至140℃并持续1小时。将该反应混合物冷却,并在真空下浓缩,且将残余物用甲苯稀释,并浓缩,产生中间体A-15G。HPLC:RT=1.22min(具有TFA的 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$,Sunfire C18 3.5 μm ,2.1 \times 30mm,梯度=4min,波长=220nm);MS(ES):m/z=218.12[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.82(dd,J=7.9,1.3Hz,1H),7.71(dd,J=8.1,1.3Hz,1H),7.55-7.37(m,1H),4.02-3.75(m,1H),2.52(s,3H),1.08-0.74(m,4H)。

[0439] 中间体A-15H:N-(2-环丙氧基-6-(3-甲基苯甲酰基)苯基)乙酰胺



[0441] 将中间体A-15G(1g,4.60mmol)存于乙醚(5mL)及甲苯(10mL)中的溶液冷却至-10℃(甲醇/冰)。经10分钟的时期逐滴添加间甲苯基溴化镁溶液(5.06mL,5.06mmol)。完成添加后,将烧瓶自冰浴去除,并在室温下搅拌1.5h。然后将该溶液冷却至-10℃,且添加40mL的1N HCl。用乙酸乙酯(50mL)稀释该混合物。将有机相用0.5M NaOH、然后用水洗涤,且然后在真空下浓缩。将残余物按原样用于下一反应中。HPLC:RT=2.808min(具有TFA的 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$,Sunfire C18 3.5 μm ,2.1 \times 30mm,梯度=4min,波长=220nm);MS(ES):m/z=310.05[M+H]⁺。

[0442] 中间体A-15:(2-氨基-3-环丙氧基苯基)(间甲苯基)甲酮



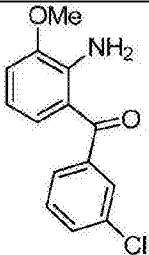
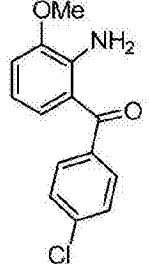
[0444] 在90℃下,将中间体A-15H(495mg,1.6mmol)存于乙醇(10mL)及6N HCl(5mL)中的溶液加热4.5小时。将该反应混合物浓缩,且然后用水稀释,并用乙酸乙酯(3 \times 50mL)萃取。将汇集的有机相用1N氢氧化钠洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空下浓缩。经由硅胶层析(0%至100%的EtOAc/庚烷,经10分钟,12g管柱)纯化粗产物混合物,以分离呈黄色油状物的中

中间体A-15(250mg, 0.935mmol, 58.4%产率)。HPLC: RT=3.58min(具有TFA的H₂O/MeOH, Sunfire C18 3.5 μ m, 2.1 \times 30mm, 梯度=4min, 波长=220nm); MS(ES): m/z=268.02[M+H]⁺。

[0445] 根据针对中间体A-15所阐述的一般合成程序使用藉由本领域技术人员已知的方法获得的适当苯胺及有机金属试剂来制备表3中所列示的化合物(中间体A-16至A-17)。

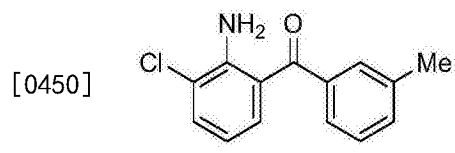
[0446] 表3

[0447]

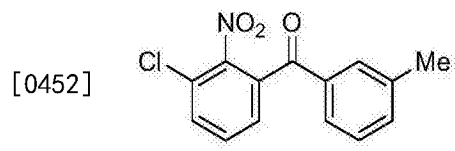
中间体	结构	名称	HPLC RT (min) ¹	LC/MS [M+H] ⁺
A-16		(2-氨基-3-甲氧基苯基)(3-氯苯基)甲酮	2.15	262
A-17		(2-氨基-3-甲氧基苯基)(4-氯苯基)甲酮	2.14	262

[0448] ¹具有NH₄OAc的H₂O/CH₃CN, PUROSPHER® STAR RP-18 3.5 μ m, 4 \times 55mm, 梯度=2min, 波长=220nm。

[0449] 中间体A-18:(2-氨基-3-氯苯基)(间甲苯基)甲酮



[0451] 中间体A-18A:(3-氯-2-硝基苯基)(间甲苯基)甲酮



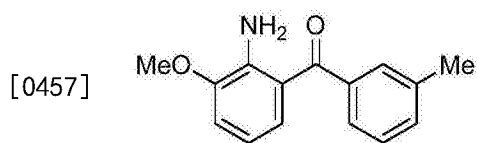
[0453] 用草酰氯(1.194mL, 13.64mmol)、接着DMF(0.096mL, 1.240mmol)处理3-氯-2-硝基苯甲酸(2.5g, 12.40mmol)存于四氢呋喃(50mL)中的溶液。在室温下将该反应混合物搅拌2hr。冷却至0 $^{\circ}$ C后, 添加间甲苯基溴化镁的1M溶液(24.81mL, 24.81mmol)。1hr后, 添加另一份间甲苯基溴化镁(24.81mL, 24.81mmol)。1小时后, 将该反应混合物于乙酸乙酯(200mL)与1N HCl(150mL)的间分配。用乙酸乙酯(2 \times 100mL)萃取水层。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。藉由急骤层析纯化粗材料(Teledyne ISCO CombiFlash Rf, 0%至100%溶剂A/B=乙酸乙酯/庚烷, REDISEP® SiO₂120g), 产生中间体A-18A(0.700g, 21%)。¹H NMR

(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.04(dd, J=8.1, 1.1Hz, 1H), 7.82(t, J=7.9Hz, 1H), 7.71(dd, J=7.7, 1.1Hz, 1H), 7.66-7.54(m, 3H), 7.52-7.46(m, 1H), 2.40(s, 3H)。

[0454] 中间体A-18:

[0455] 用氯化铵饱和水溶液(4mL)及铁粉(0.647g, 11.59mmol)处理中间体A-18A(0.710g, 2.58mmol)存于THF(7.5mL)、乙醇(14.75mL)及水(3.7mL)中的混合物。然后将该混合物加热至100℃,同时搅拌。2小时后,借助CELITE®过滤该反应混合物,且将滤液于乙酸乙酯(100mL)与NaHCO₃饱和水溶液(75mL)的间分配。用乙酸乙酯(1×50mL)萃取水层。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。藉由急骤层析(Teledyne ISCO CombiFlash Rf, 0%至100%溶剂A/B=乙酸乙酯/庚烷, REDISEP® SiO₂24g)纯化粗材料,产生中间体A-18(0.417g, 66%)。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.56(dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.47-7.35(m, 4H), 7.31(dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.01(s, 2H), 6.61(t, J=7.9Hz, 1H), 2.39(s, 3H)。

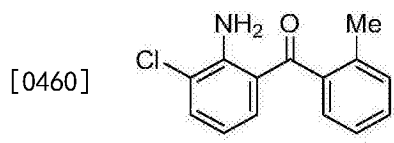
[0456] 中间体A-19:(2-氨基-3-甲氧基苯基)(间甲苯基)甲酮



(A-19)

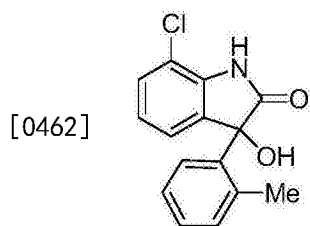
[0458] 自3-甲氧基-2-硝基苯甲酸根据针对中间体A-18所阐述的一般合成程序制备中间体A-19。HPLC RT=2.21min(具有TFA的H₂O/CH₃CN, Sunfire C183.5 μ m, 2.1x30mm, 梯度=2min, 波长=220nm)。[M+H⁺]=246。

[0459] 中间体A-20:(2-氨基-3-氯苯基)(邻甲苯基)甲酮



(A-20)

[0461] 中间体A-20A:7-氯-3-羟基-3-(邻甲苯基)吲哚啉-2-酮



(A-20A)

[0463] 于100mL圆底烧瓶中,于冰/水浴中冷却7-氯吲哚啉-2,3-二酮(1g, 5.51mmol)存于THF(10mL)中的溶液。添加邻甲苯基溴化镁溶液(2M, 5.51mL, 11.01mmol),且将该反应混合物自冷却浴去除,并升温至室温。1小时后,将该反应混合物利用NH₄Cl饱和水溶液淬灭,并用EtOAc萃取。将有机层经MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到中间体A-20A。MS(ES):m/z=272 [M-H⁻];HPLC:RT=2.478min(具有TFA的H₂O/MeOH, CHROMOLITH® ODS S54.6×50mm, 梯度=4min, 波长=220nm)。

[0464] 中间体A-20:

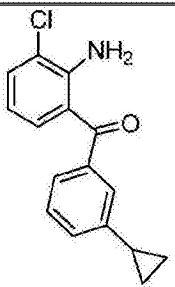
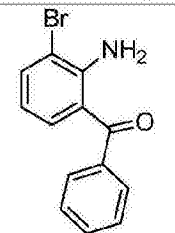
[0465] 于250mL圆底烧瓶中,将亚铁氰化钾(5.28g, 14.33mmol)、NaHCO₃(1.25g, 14.88mmol)及NaOH(0.22g, 5.51mmol)存于水(45mL)中的溶液加热至100℃。30min后,经

5min时期逐滴添加中间体A-20A(1.5g, 5.51mmol)存于THF(2mL)中的溶液,且在100℃下将该反应混合物加热17小时,且然后冷却至室温。将该混合物用NaHCO₃饱和水溶液稀释,并用EtOAc萃取。将有机层用活性炭处理,经MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到中间体A-20(1.208g, 89%)。MS(ES):m/z=246[M+H⁺];HPLC:RT=3.208min(具有TFA的H₂O/MeOH, CHROMOLITH® ODS S54.6×50mm,梯度=4min,波长=220nm)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆)δ7.55(dd, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 7.48-7.37(m, 3H), 7.33(d, J=7.5Hz, 1H), 7.29(t, J=7.5Hz, 1H), 7.22(dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.05(dd, J=8.2, 1.5Hz, 1H), 6.54(t, J=7.9Hz, 1H), 2.16(s, 3H)。

[0466] 根据针对中间体A-20所阐述的一般合成程序使用适当靛红及有机金属试剂制备表4中所列示的化合物(中间体A-21至A-22)。

[0467] 表4

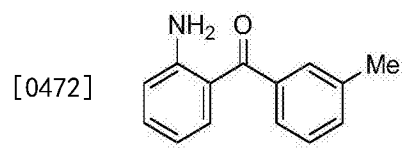
[0468]

中间体	结构	名称	HPLC RT (min)	LC/MS [M+H] ⁺
A-21		(2-氨基-3-氯苯基)(3-环丙基苯基)甲酮	3.69 ¹	272
A-22		(2-氨基-3-溴苯基)(苯基)甲酮	1.89 ²	330

[0469] ¹MeOH/H₂O/0.1% TFA, Waters Sunfire C18 3.5μm, 2.1×30mm, 1mL/min, 4min梯度, 波长=254nm)。

[0470] ²具有TFA的H₂O/CH₃CN, Sunfire C18 3.5μm, 2.1×30mm, 梯度=4min, 波长=220nm。

[0471] 中间体A-23:(2-氨基苯基)(间甲苯基)甲酮



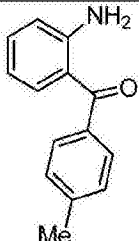
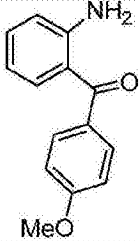

[0473] 向装填有镁(0.947g, 39.0mmol)及二乙醚(50.0ml)的250mL圆底烧瓶中添加2滴二溴乙烷。将该反应混合物加热至60℃并持续5min,且然后自加热去除。接着,以份形式缓慢添加存于二乙醚(50ml)中的1-溴-3-甲基苯(5g, 29.2mmol),直至达成回流为止。逐滴添加

其余溴化物以维持回流。添加后,使该反应混合物回流3hr。接着,经10min缓慢添加存于二乙醚(50.0ml)中的2-氨基苯甲腈(1.151g,9.74mmol)。使所得混合物回流过夜。该反应混合物的体积减少至1/3,且添加100g的碎冰及50ml的6N HCl,同时搅拌。在室温下3hr后,利用5N NaOH将pH调整至pH 8,且用饱和NaHCO₃(50mL)稀释该反应。分离两相,且用乙酸乙酯(2×200mL)萃取水层。将合并的有机层用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。藉由急骤层析(Teledyne ISCO CombiFlash Rf,0%至70%溶剂A/B=乙酸乙酯/庚烷,REDISEP® SiO₂80g)纯化粗材料,产生中间体A-23(1.84g,89%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.44-7.23(m,6H),7.08(br.s.,2H),6.86(d,J=8.1Hz,1H),6.50(t,J=7.5Hz,1H),2.38(s,3H)。

[0474] 根据针对中间体A-23所阐述的一般合成程序使用适当芳基卤化物及芳基腈制备表5中所列示的化合物(中间体A-24至A-27)。

[0475] 表5

[0476]

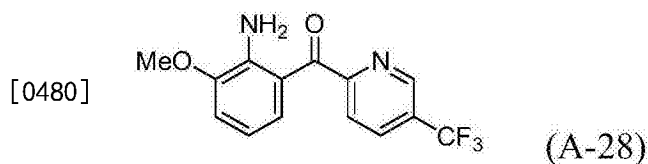
中间体	结构	名称	HPLC RT ¹ min.	LC/MS [M+H] ⁺
A-24		(2-氨基苯基)(对甲苯基)甲酮	1.90	212
A-25		(2-氨基苯基)(4-甲氧基苯基)甲酮	1.73	228
A-26		(2-氨基苯基)(邻甲苯基)甲酮	1.90	212

[0477]

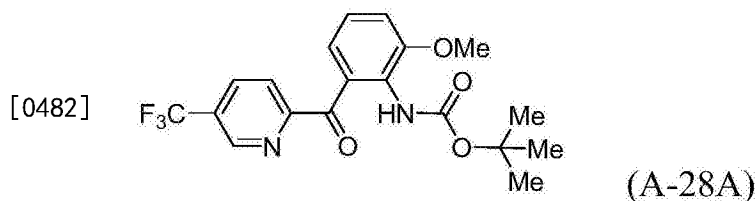
中间体	结构	名称	HPLC RT ¹ min.	LC/MS [M+H] ⁺
A-27		(2-氨基苯基)(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)甲酮	2.55	342

[0478] ¹具有TFA的H₂O/CH₃CN, Sunfire C18 3.5 μ m, 2.1 \times 30mm, 梯度=2min, 波长=220nm。

[0479] 中间体A-28:(2-氨基-3-甲氧基苯基)(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮

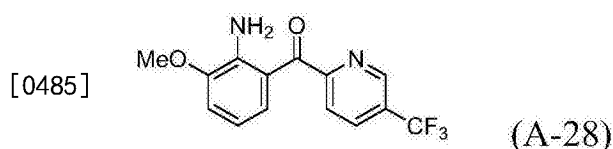


[0481] 中间体A-28A:(2-甲氧基-6-(5-(三氟甲基)吡啶甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯



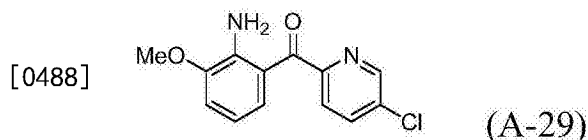
[0483] 在N₂下,向2-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯(443.3mg, 1.986mmol)存于乙醚(5mL)中的冷的(-23 $^{\circ}$ C)经搅拌溶液中添加t-BuLi(2.6mL, 4.42mmol)。将该反应混合物搅拌2h,且然后冷却至-78 $^{\circ}$ C。经5min经由套管向该反应混合物中添加5-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯(501.3mg, 2.44mmol)存于乙醚(10mL)中的溶液逐滴。2h后,使该反应混合物升温至室温,再搅拌1小时,且然后藉由添加水同时剧烈搅拌来淬灭该反应。用EtOAc稀释该反应混合物,分离有机相,用饱和NaCl洗涤,然后干燥(Na₂SO₄),过滤,并浓缩,以产生黄色固体。藉由急骤层析(Teledyne ISCO CombiFlash Rf, 0%至100%溶剂A/B=己烷/EtOAc, REDISEP[®] SiO₂40g)纯化残余物,以呈黄色固体的获得中间体A-28A(546.8mg, 69.5%产率):¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.83-8.88(1H, m), 8.24(1H, d, J=8.4Hz), 8.07(1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 7.25(1H, d, J=1.5Hz), 7.18-7.24(1H, m), 7.09(1H, dd, J=8.0, 1.7Hz), 6.95(1H, s), 3.93(3H, s), 1.25(9H, s)。

[0484] 中间体A-28:

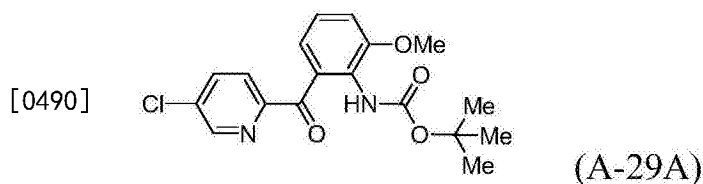


[0486] 向中间体A-28A(545mg, 1.375mmol)存于DCM(15mL)中的经搅拌溶液中添加TFA(0.106mL, 1.375mmol)。2h后,将该反应混合物用甲苯(30mL)稀释,且然后浓缩。藉由急骤层析(Teledyne ISCO CombiFlash Rf, 0%至20%溶剂A/B=DCM/MeOH, REDISEP® SiO₂40g, 以DCM溶液装载)纯化残余物,产生产物中间体A-28(376.8mg, 93%产率):¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δppm 8.94-8.99(1H, m), 8.11(1H, dt, J=8.1, 1.1Hz), 7.86(1H, d, J=8.1Hz), 7.17(1H, dd, J=8.4, 1.1Hz), 6.89(1H, dd, J=7.9, 1.1Hz), 6.55(1H, m, J=16.1Hz), 3.92(3H, s)。

[0487] 中间体A-29:(2-氨基-3-甲氧基苯基)(5-氯吡啶-2-基)甲酮



[0489] 中间体A-28A:(2-(5-氯吡啶甲酰基)-6-甲氧基苯基)氨基甲酸叔丁酯

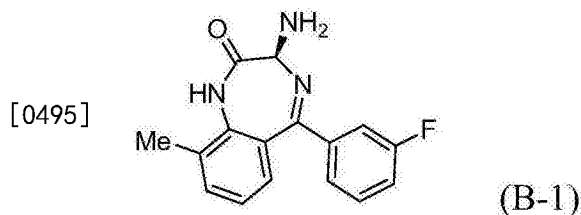


[0491] 在N₂下向2-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯(548mg, 2.454mmol)存于乙醚(6mL)中的冷的(-23°C)经搅拌溶液中添加t-BuLi(3.2mL, 5.44mmol)。搅拌2.5h后,将该反应混合物冷却至-78°C。经5min经由套管向该反应混合物中逐滴添加5-氯吡啶甲酸乙酯(564.5mg, 3.04mmol)存于乙醚(12mL)中的溶液。将该反应混合物搅拌60min,且然后升温至室温。1.5h,向该反应混合物中添加H₂O,同时剧烈搅拌。用EtOAc稀释该反应混合物,且分离有机相,用饱和NaCl洗涤,然后干燥(Na₂SO₄),过滤,并浓缩,以产生呈黄色固体的产物中间体A-29A(511.5mg, 57.4%产率):¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δppm 8.55(1H, dd, J=2.3, 0.6Hz), 8.08(1H, dd, J=8.4, 0.7Hz), 7.80(1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 7.16-7.25(2H, m), 7.06(1H, dd, J=7.5, 2.2Hz), 6.90(1H, s), 3.92(3H, s), 1.28(9H, s)。

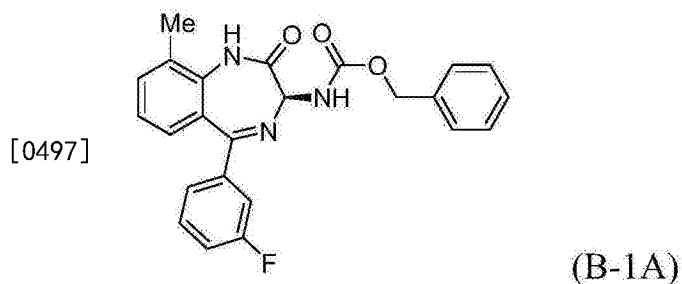
[0492] 中间体A-29:

[0493] 向中间体A-29A(511.5mg, 1.410mmol)存于DCM(14mL)中的经搅拌溶液中添加TFA(14mL, 182mmol)。60min后,在真空下将该反应混合物浓缩,再溶解于DCM中,用饱和NaHCO₃洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,并浓缩,产生呈琥珀色固体的中间体A-29(402.1mg, 100%产率):HPLC RT=2.763min。(Waters Sunfire C18 2.5μm 2.1×30mm, MeOH/H₂O/TFA, 4min 梯度, 波长=254nm),¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δppm 8.66(1H, dd, J=2.4, 0.7Hz), 7.85(1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 7.75(1H, dd, J=8.4, 0.7Hz), 7.25(1H, dd, J=8.4, 1.1Hz), 6.89(1H, dd, J=7.7, 1.1Hz), 6.55(1H, dd, J=8.3, 7.8Hz), 4.74(2H, br. s.), 3.91(3H, s)。MS(ES+)m/z=263[M+H⁺]

[0494] 中间体B-1:(S)-3-氨基-5-(3-氟苯基)-9-甲基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2-(3H)-酮



[0496] 中间体B-1A:(S)-(5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-3-基)氨基甲酸苄酯



[0498] 于1L圆底烧瓶中,将2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-2-((苯氧基羰基)氨基)乙酸(J.Org.Chem.,55:2206-2214(1990))(19.37g,62.0mmol)存于THF(135mL)中的溶液于冰/水浴中冷却,并用草酰氯(5.43mL,62.0mmol)及4滴DMF处理。将该反应混合物搅拌4小时。接着,添加中间体A-1(7.11g,31.0mmol)存于THF(35mL)中的溶液,且将所得溶液自冰/水浴去除,并在室温下搅拌1.5小时。然后用氨水溶液(7M,存于MeOH中)(19.94mL,140mmol)处理该混合物。15min后,添加另一份氨水(7M,存于MeOH中)(19.94mL,140mmol),且在N₂下将所得混合物密封,并在室温下搅拌过夜。然后将该反应混合物浓缩至约1/2体积,且然后用AcOH(63mL)稀释,并在室温下搅拌4小时。然后浓缩该反应混合物,且用500mL水稀释残余物,以得到沉淀物。添加己烷及Et₂O,且在室温下将该混合物搅拌1小时,以形成橙色固体。在氮气流下去除Et₂O,且倒出水性层。将残余物与40mL的iPrOH一起研磨,并在室温下搅拌,以得到白色沉淀物。将固体过滤,并用iPrOH洗涤,然后于过滤器上在氮气流下干燥,以得到外消旋中间体B-1A(5.4g,41.7%产率)。

[0499] 使用下文所阐述的手性SFC条件拆分外消旋中间体B-1A(5.9g,14.3mmol)。按洗脱顺序以第二峰收集期望立体异构体:仪器:Berger SFC MGIII,管柱:CHIRALPAK® IC 25×3cm,5cm;管柱温度:45℃;流动相:CO₂/MeOH(45/55);流速:160mL/min;在220nm下检测。

[0500] 溶剂蒸发后,获得呈白色固体的中间体B-1A(2.73g,46%产率)。HPLC:RT=3.075min。(具有TFA的H₂O/MeOH,CHROMOLITH® ODS S54.6×50mm,梯度=4min,波长=220nm)。手性HPLC RT:8.661min(AD,60%(EtOH/MeOH)/庚烷)>99% ee。MS(ES):m/z=418.3[M+H⁺];¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ10.21(s,1H),8.38(d,J=8.3Hz,1H),7.57-7.47(m,2H),7.41-7.29(m,8H),7.25-7.17(m,2H),5.10-5.04(m,3H),2.42(s,3H)。

[0501] 中间体B-1:(S)-3-氨基-5-(3-氟苯基)-9-甲基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮。

[0502] 于100mL圆底烧瓶中,用HBr(33%,存于HOAc中,10.76mL,65.4mmol)处理中间体B-1A(2.73g,6.54mmol)存于乙酸(12mL)中的溶液,且在室温下将该混合物搅拌1小时。用Et₂O稀释该溶液,以得到黄色沉淀物。将黄色固体过滤,并在氮气下用Et₂O冲洗。将固体转移至

100mL圆底烧瓶中,且添加水(形成白色沉淀物)。利用饱和NaHCO₃使浆液缓慢变成碱性。用EtOAc萃取所得黏性沉淀物。将有机层用水洗涤,经MgSO₄干燥,且然后过滤,并浓缩至干燥,以得到呈白色泡沫固体的中间体B-1(1.68g,91%产率)。MS(ES):m/z=284.2[M+H⁺];HPLC:RT=1.72min(具有TFA的H₂O/MeOH,CHROMOLITH® ODS S54.6×50mm,梯度=4min,波长=220nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.01(br.s.,1H),7.56-7.44(m,2H),7.41-7.26(m,3H),7.22-7.11(m,2H),4.24(s,1H),2.55(br.s.,2H),2.41(s,3H)。

[0503] 根据针对中间体B-1所阐述的一般合成程序并分别使用起始材料中间体A-10及中间体A-4制备表6中所列示的化合物(中间体B-2至B-3)。

[0504] 表6

[0505]

中间体	结构	名称	HPLC RT (min.)	LC/MS [M+H] ⁺
B-2 ^a		(S)-3-氨基-5-(3-氯苯基)-9-异丙基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮	2.61 ¹	328
B-3 ^b		(S)-3-氨基-5-(3-氯苯基)-9-甲基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮	0.73 ²	330.1

[0506] ¹MeOH/H₂O/0.1%TFA,Waters Sunfire C18 3.5μm,2.1×30mm,1mL/min,4min梯度,波长=254nm。

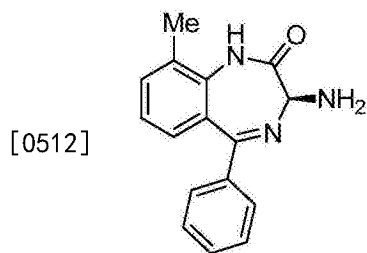
[0507] ²具有0.05%TFA的H₂O/CH₃CN,BEH C18 1.7μm,2.1×50mm,梯度(2%至98%)=1min,波长=220nm。

[0508] 手性分离条件:

[0509] ^a仪器:Berger SFC MGIII;管柱:Lux Cell-4,250×30mm ID,5μm,管柱温度:45℃;流动相:CO₂/MeOH(70/30);流速:200mL/min;检测220nm。

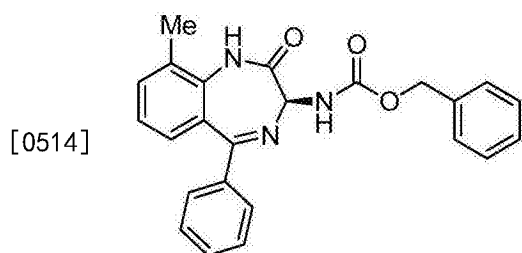
[0510] ^b仪器:Berger SFC MGIII,管柱:CHIRALPAK® IC 25×3cm,5μm;管柱温度:45℃;流动相:CO₂/MeOH(55/45);流速:180mL/min;在220nm下检测。

[0511] 中间体B-4:(S)-3-氨基-9-甲基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮



(B-4)

[0513] 中间体B-4A:(S)-(9-甲基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-3-基)氨基甲酸苄酯



(B-4A)

[0515] 将2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)乙酸(5.50g, 16.87mmol)的混合物悬浮于THF(40.9mL)中,并冷却至0℃。添加草酰氯(1.477mL, 16.87mmol),接着添加50μL的DMF。观察到气体释放。2h后,添加中间体A-9(1.62g, 7.67mmol)及N-甲基吗啉(2.53mL, 23.00mmol)存于THF(20mL)中的溶液,且使该反应混合物逐渐升温。3.5h后,添加氨水(7M in MeOH)(21.29mL, 149mmol),且使该反应混合物在室温下搅拌过夜。向此混合物中添加5mL的7M氨水,且将该反应混合物搅拌5小时。然后将该混合物用EtOAc稀释,用H₂O、1M NaOH及盐水洗涤。将有机层浓缩,且然后悬浮于乙酸(15.34mL)中,且添加乙酸铵(2.96g, 38.3mmol)。4.5小时后,添加H₂O以使产物沉淀。藉由过滤收集沉淀物,用水洗涤,并空气干燥,产生中间体B-4A(2.48g, 81%)。HPLC:RT=1.01min(具有TFA的H₂O/CH₃CN, BEH C18 1.75μm, 2.1×50mm, 梯度=2min, 波长=220nm);MS(ES):m/z=400.3[M+H]⁺。

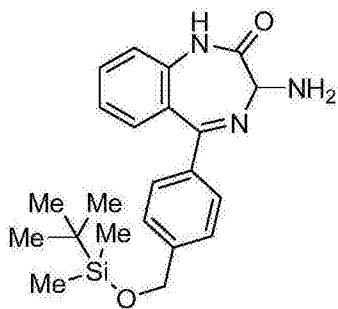
[0516] 使用下文所阐述的手性SFC条件拆分外消旋中间体B-4A(10.8g, 27.0mmol)。按洗脱顺序以第二峰收集期望立体异构体:仪器:Berger SFC MGIII, 管柱:OJ-H 25×3cm, 5cm; 管柱温度:45℃;流动相:CO₂/MeOH(70/30);流速:200mL/min;在220nm下检测。蒸发溶剂后,获得呈白色固体的中间体B-4A(2.67g, 6.68mmol)。HPLC:RT=2.761min(具有TFA的H₂O/MeOH, CHROMOLITH® SpeedROD 4.6×50mm, 梯度=4min, 波长=220nm)。MS(ES)m/z=400.3[M+H]⁺。

[0517] 中间体B-4:

[0518] 在室温下,将中间体B-4A(2.6g, 6.51mmol)存于33% HBr(存于HOAc中, 10.71mL, 65.1mmol)中的溶液搅拌2h。添加二乙醚,且藉由过滤收集所得黄色固体,并用乙醚冲洗。将吸湿固体溶解于MeOH中,浓缩,并在真空下干燥,产生中间体B-4(2.59g, 93%)。HPLC:RT=1.433min(具有TFA的H₂O/MeOH, CHROMOLITH® SpeedROD 4.6×50mm, 梯度=4min, 波长=220nm)。MS(ES)m/z=266.0[M+H]⁺。

[0519] 中间体B-5:3-氨基-5-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮

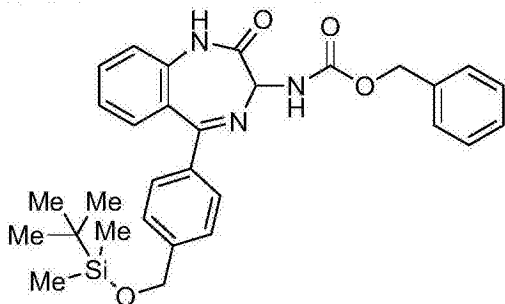
[0520]



(B-5)

[0521] 中间体B-5A:(5-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-3-基)氨基甲酸苄酯

[0522]



(B-5A)

[0523] 于100mL圆底烧瓶中,用DCC(0.602g,2.92mmol)存于DCM(5mL)中的溶液处理2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-2-(苄基氧基羰基氨基)乙酸(0.952g,2.92mmol)及中间体A-27(.83g,2.430mmol)存于DCM(20mL)中的悬浮液。在室温下在氮气下将该反应混合物搅拌过夜。向该反应混合物中添加饱和Na₂CO₃(25mL),且在室温下将该混合物搅拌1h。过滤该悬浮液,分离各层,且将有机相浓缩至干燥。用MeOH(10mL)稀释粗反应混合物,且添加存于甲醇中的2N氨水(14.58mL,29.2mmol)。然后在室温下将该反应混合物搅拌过夜。然后将AcOH(13.91mL,243mmol)直接添加至该反应混合物中,且在室温下在氮气下将该混合物搅拌72hr。利用饱和NaHCO₃将该反应的pH调整至pH 12。将该反应混合物于DCM(100mL)与盐水(50mL)的间分配。用DCM(2×50mL)萃取回水层。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。藉由急骤层析(Teledyne ISCO CombiFlash Rf,0%至75%溶剂A/B=乙酸乙酯/庚烷,REDISEP® SiO₂80g)纯化粗材料。适当级分的浓缩提供样品,再次藉由急骤层析(Teledyne ISCO CombiFlash Rf,0%至60%溶剂A/B=乙酸乙酯/庚烷,REDISEP® SiO₂40g)纯化该样品。适当级分的浓缩提供中间体B-5A(0.368g,29%)。LC/MS RT=2.472min 10/90至90/10(MeOH/H₂O/0.1%TFA,Waters Sunfire C18 3.5μm,2.1×30mm,1mL/min,2min梯度,波长=220nm);MS(ES):m/z=530[M+1];¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 10.84(s,1H),8.39(d,J=8.6Hz,1H),7.64(t,J=7.7Hz,1H),7.50-7.43(m,1H),7.43-7.28(m,10H),7.29-7.21(m,1H),5.09(s,1H),5.05(d,J=8.4Hz,1H),4.98(s,1H),4.78(s,2H),0.95-0.88(m,9H),0.13-0.03(m,6H)。

[0524] 中间体B-5:

[0525] 用20%Pd/C(50%水)(200mg,0.623mmol)处理中间体B-5A(330mg,0.623mmol)存于乙酸乙酯(20mL)中的溶液,以得到悬浮液。利用真空及氮气将该反应混合物吹洗3次,然后利用真空及氢气吹洗3次。在氢氛围下将该混合物搅拌4hr。于CELITE®上过滤该反应

混合物,且在减压下浓缩滤液,产生中间体B-5(0.190g,77%)。HPLC:RT=2.0.3min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5 μ m,2.1 \times 30mm,梯度=2min,波长=220nm)。LC/MS:M+H=396;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.66(br.s.,1H),7.59(ddd,J=8.3,7.1,1.5Hz,1H),7.49-7.43(m,2H),7.41-7.34(m,2H),7.30-7.24(m,3H),7.24-7.17(m,1H),4.77(s,1H),4.71(s,1H),4.24(s,2H),0.94-0.91(m,9H),0.10(s,6H)。

[0526] 根据针对中间体B-1及中间体B-4至B-5所阐述的一般合成程序使用所示起始材料制备表7中所列示的化合物(中间体B-6至B-26)。

[0527] 表7

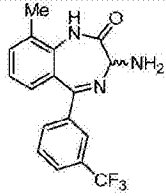
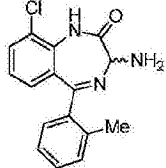
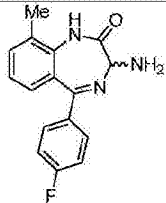
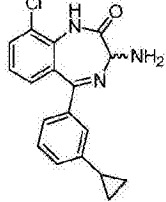
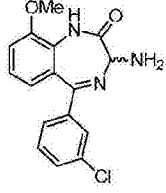
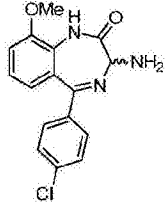

[0528]

中间体	结构	名称	HPLC RT (min)	LC/MS [M+H] ⁺	Starting 材料
B-6		3-氨基-9-氯-5-(3,4-二甲基苯基)-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮	0.73 ¹	314	A-2
B-7		3-氨基-5-(3-氯苯基)-9-乙基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮	2.24 ²	314.11	A-11

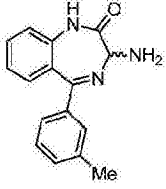
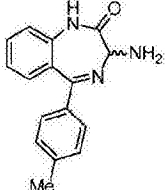
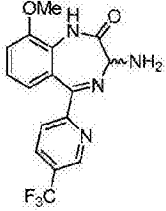
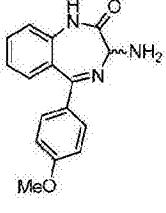
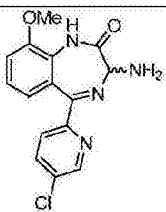
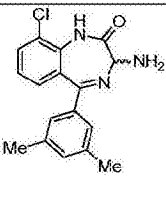
[0529]

中间体	结构	名称	HPLC RT (min)	LC/MS [M+H] ⁺	Starting 材料
B-8		3-氨基-9-乙基-5-(间甲苯基)-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萆-2(3H)-酮	2.33 ²	294.13	A-12
B-9		3-氨基-5-(间甲苯基)-9-(三氟甲基)-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萆-2(3H)-酮	1.84 ³	334.3	A-5
B-10		3-氨基-9-异丙基-5-(间甲苯基)-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萆-2(3H)-酮	2.51 ²	308	A-13
B-11		3-氨基-9-异丙基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萆-2(3H)-酮	2.29 ²	294	A-14
B-12		3-氨基-9-环丙氧基-5-(间甲苯基)-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萆-2(3H)-酮	2.36 ²	333.08	A-15
B-13		3-氨基-9-环丙氧基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萆-2(3H)-酮	2.18 ²	308.14	A-6
B-14		3-氨基-9-氯-5-(间甲苯基)-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萆-2(3H)-酮	1.47 ⁴	300	A-18

[0530]

中间体	结构	名称	HPLC RT (min)	LC/MS [M+H] ⁺	Starting 材料
B-15		3-氨基-9-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮	0.73 ⁶	334.0	A-7
B-16		3-氨基-9-氯-5-(邻甲苯基)-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮	1.78 ⁷	300	A-20
B-17		3-氨基-5-(4-氟苯基)-9-甲基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮	0.65 ⁶	284.0	A-8
B-18		3-氨基-9-氯-5-(3-环丙基苯基)-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮	2.29 ²	326.12	A-21
B-19		3-氨基-5-(3-氯苯基)-9-甲氧基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮	2.18 ⁴	316	A-16
B-20		3-氨基-5-(4-氯苯基)-9-甲氧基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮	2.23 ⁴	316	A-17
B-21		3-氨基-9-甲氧基-5-(间甲苯基)-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮	1.45 ⁴	296	A-19

[0531]

中间体	结构	名称	HPLC RT (min)	LC/MS [M+H] ⁺	Starting 材料
B-22		3-氨基-5-(间甲苯基)-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮	1.39 ⁴	266	A-23
B-23		3-氨基-5-(对甲苯基)-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮	1.38 ⁴	266	A-24
B-24		3-氨基-9-甲氧基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮	1.79 ⁵	351	A-28
B-25		3-氨基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮	1.28 ⁴	282	A-25
B-26		3-氨基-5-(5-氯吡啶-2-基)-9-甲氧基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮	1.58 ⁵	317	A-29
B-27		3-氨基-9-氯-5-(3,5-二甲基苯基)-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮	0.72 ¹	314	A-3

[0532] ¹具有TFA的H₂O/CH₃CN, BEH C18 1.75 μ m, 2.1 \times 50mm, 梯度=2min, 波长=220nm。

[0533] ²MeOH/H₂O/0.1% TFA, Waters Sunfire C18 3.5 μ m, 2.1 \times 30mm, 1mL/min, 4min梯度, 波长=254nm。

[0534] ³具有0.1% TFA的H₂O/MeOH, Luna C18 3 μ m, 4.6 \times 30mm, 梯度=3.5min, 波长=220nm。

[0535] ⁴具有TFA的H₂O/CH₃CN, Sunfire C18 3.5 μ m, 2.1 \times 30mm, 梯度=2min, 波长=

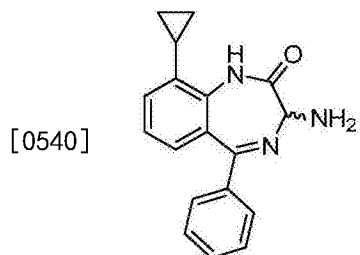
220nm。

[0536] ⁵Waters Sunfire C18 2.1×30mm 3.5μm;H₂O/MeOH/TFA,梯度=4min,波长=254nm。

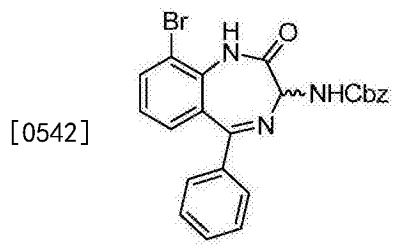
[0537] ⁶具有0.05%TFA的H₂O/CH₃CN,BEH C18 1.7μm,2.1×50mm,梯度(2%至98%)=1min,波长=220。

[0538] ⁷具有TFA的H₂O/MeOH,CHROMOLITH® ODS S5,4.6×50mm,梯度=4min,波长=220nm。

[0539] 中间体B-28:3-氨基-9-环丙基-5-苯基-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮

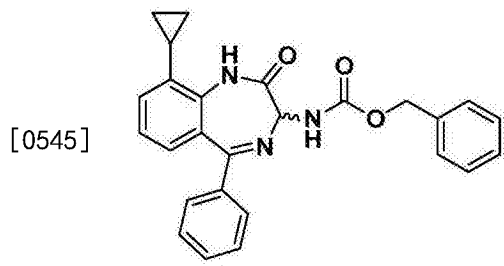


[0541] 中间体B-28A:(9-溴-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-3-基)氨基甲酸苄酯



[0543] 自中间体A-22藉由针对中间体B-1所给出的一般程序制备中间体B-28A.HPLC:RT=2.048min(具有TFA的H₂O/MeOH,Ascentis Express C18 2.7μm,2.1×50mm,梯度=4min,波长=220nm);MS(ES):m/z=464[M+H⁺].

[0544] 中间体B-28B:(9-环丙基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-3-基)氨基甲酸苄酯



[0546] 在氮气下向中间体B-28A(2.00g,4.31mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(946mg,1.29mmol)、磷酸二氢钾(2.25g,12.9mmol)及环丙基硼酸甲基亚氨基二乙酸酯(1.70g,8.61mmol)存于二恶烷(12mL)中的经搅拌混合物中添加水(3mL)。在85℃下将该反应混合物加热20h,且然后冷却至室温。将该混合物用EtOAc(40mL)稀释,并藉藉由1/2英寸CELITE®垫封顶的1英寸硅胶垫过滤。将此进一步利用EtOAc洗脱。将滤液在减压下浓缩,并藉藉由急骤层析(Teledyne ISCO CombiFlash,0%至17%溶剂A/B=DCM/丙酮,REDISEP® SiO₂120g,在254nm下检测,

且在220nm下监测)纯化。适当级分的浓缩提供中间体B-28B(1.20g,65%)。HPLC:RT=3.246min(CHROMOLITH®SpeedROD管柱4.6×50mm,含有0.1%TFA的10至90%水性甲醇,经4分钟,4mL/min,在220nm下监测)。MS(ES):m/z=426.1[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.29(s,1H),8.38(d,J=8.6Hz,1H),7.57-7.32(m,10H),7.30(d,J=7.5Hz,1H),7.20(t,J=7.6Hz,1H),7.11(d,J=7.3Hz,1H),5.08(s,2H),5.04(d,J=8.4Hz,1H),2.26-2.13(m,1H),1.09-0.95(m,2H),0.87-0.78(m,1H),0.61-0.52(m,1H)。

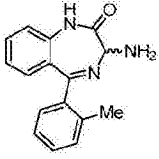
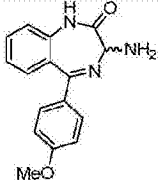
[0547] 中间体B-28:

[0548] 根据针对中间体B-1所详述的一般程序自中间体B-28A藉由用33%HBr/乙酸处理来制备中间体B-28。HPLC:RT=2.085min(CHROMOLITH®SpeedROD管柱4.6×50mm,含有0.1%TFA的10至90%水性甲醇,经4分钟,4mL/min,在220nm下监测)。LC/MS:M+H=292.1。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.78(s,1H),9.01(br.s.,3H),7.65-7.48(m,5H),7.38(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),7.26(t,J=7.8Hz,1H),7.19-7.14(m,1H),2.27-2.16(m,1H),1.14-0.98(m,2H),0.91-0.80(m,1H),0.67-0.56(m,1H)。

[0549] 藉由针对中间体B-5所阐述的一般方法自所示起始材料制备以下中间体(B-29至B-30)。

[0550] 表8

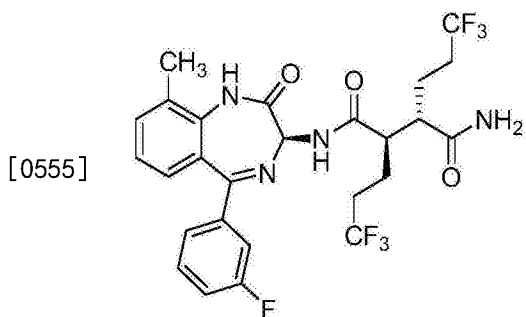
[0551]

中间体	结构	名称	HPLC RT (min) ¹	LC/MS [M+H] ⁺	Starting 材料
B-29		3-氨基-5-(邻甲苯基)-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮	1.33	266	A-26
B-30		3-氨基-5-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮	1.28	282	A-25

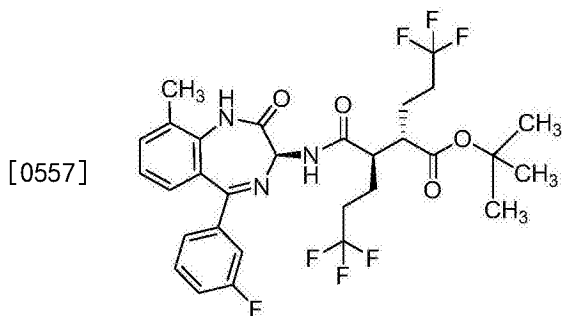
[0552] ¹具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5μm,2.1×30mm,梯度=2min,波长=220nm。

[0553] 实例1

[0554] (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



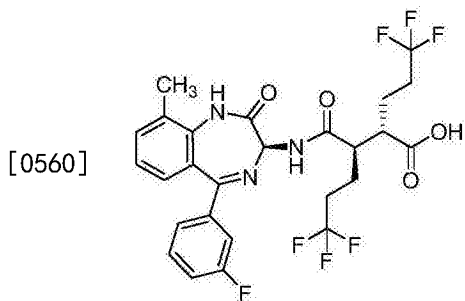
[0556] 中间体1A: (2S,3R)-6,6,6-三氟-3-(((S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-3-基)氨基甲酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)己酸叔丁酯



(1A)

[0558] 于100mL圆底烧瓶中,用四氟硼酸o-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒鎓(3815mg,11.88mmol)处理中间体B-1(1683mg,5.94mmol)、Et₃N(1.656mL,11.88mmol)及中间体S-1存于DMF(20mL)中的溶液,并在室温下搅拌1小时。用水及NaHCO₃饱和水溶液稀释该反应混合物。形成灰白色沉淀物,并过滤,并用水洗涤。在氮气流下于过滤器上干燥所得固体,以得到中间体1A(3.7g,99%产率)。MS(ES):m/z=632.4[M+H⁺];HPLC:RT=3.635min纯度=98%。(具有TFA的H₂O/MeOH,CHROMOLITH® ODS S54.6×50mm,梯度=4min,波长=220nm)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.53(t,J=4.5Hz,1H),7.46-7.30(m,3H),7.28-7.23(m,1H),7.23-7.18(m,2H),5.37(s,1H),2.88(td,J=10.4,3.4Hz,1H),2.60(td,J=10.2,4.1Hz,1H),2.54-2.40(m,1H),2.47(s,3H),2.33-2.12(m,3H),1.98-1.69(m,4H),1.51(s,9H)。

[0559] 中间体1B: (2S,3R)-6,6,6-三氟-3-(((S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-3-基)氨基甲酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)己酸



(1B)

[0561] 于250mL圆底烧瓶中,用TFA(25mL)处理中间体1A(3.7g,5.86mmol)存于DCM(25mL)中的溶液,且在室温下将所得浅橙色溶液搅拌1.5小时。然后浓缩该反应混合物,以得到中间体1B。HPLC:RT=3.12min(具有TFA的H₂O/MeOH,CHROMOLITH® ODS S5 4.6×50mm,

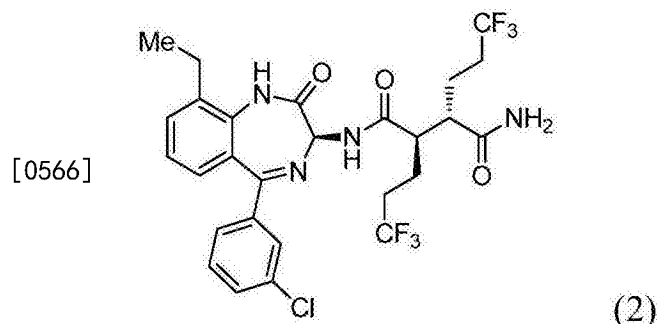
梯度=4min,波长=220nm)。MS(ES) $m/z=576.3(M+H)^+$ 。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.54(t,J=4.5Hz,1H),7.49-7.29(m,3H),7.28-7.15(m,3H),5.38(br.s.,1H),2.89(td,J=10.3,3.7Hz,1H),2.67(td,J=9.9,4.2Hz,1H),2.56-2.38(m,1H),2.48(s,3H),2.34-2.13(m,3H),2.00-1.71(m,4H)。

[0562] 实例1:

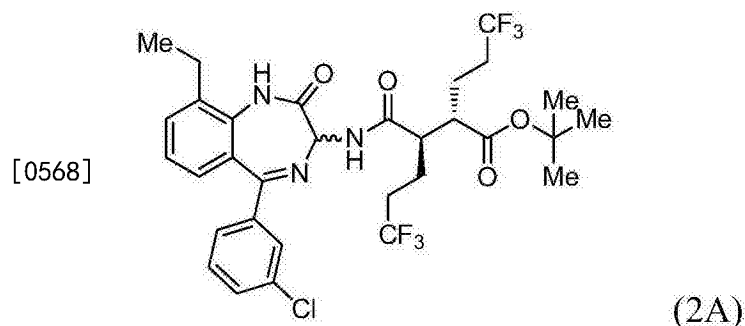
[0563] 于250mL圆底烧瓶中,用氨水(2M in iPrOH)(26.4mL,52.7mmol)、接着HOBT(1.795g,11.72mmol)及EDC(2.246g,11.72mmol)处理中间体1B(4.04g,5.86mmol)存于THF(50mL)中的溶液。在室温下将所得白色悬浮液搅拌过夜。用水及NaHCO₃饱和水溶液稀释该反应混合物。将所得固体过滤,用水冲洗,且然后在氮气流下于过滤器上干燥。将粗产物悬浮于20mL的iPrOH中,在室温下搅拌20min,且然后过滤,并用iPrOH洗涤,并在真空下干燥,以得到2.83g的固体。将固体溶解于回流EtOH(100mL)中,并用以小份形式添加的200mg活性炭缓慢处理。将热混合物经CELITE®过滤,并用热EtOH冲洗。将滤液减少至一半体积,使其冷却,且将所形成的白色沉淀物,并过滤,并用EtOH冲洗,以得到2.57g的白色固体。自EtOH(70mL)的第二次再结晶提供呈白色固体的实例1(2.39g,70%产率)。HPLC:RT=10.859min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5 μ m,3.0 \times 150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES): $m/z=575.3[M+H]^+$; ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.57-7.50(m,1H),7.47-7.30(m,3H),7.29-7.15(m,3H),5.38(s,1H),2.85-2.75(m,1H),2.59(td,J=10.5,4.0Hz,1H),2.53-2.41(m,4H),2.31-2.10(m,3H),1.96-1.70(m,4H)。

[0564] 实例2

[0565] (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氯苯基)-9-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



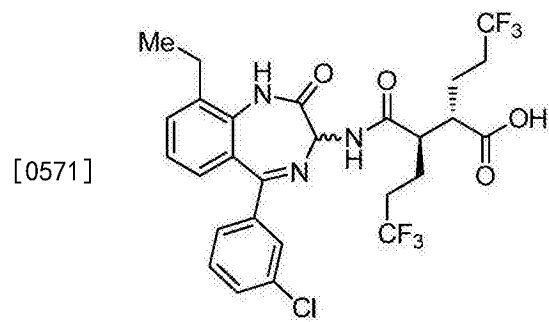
[0567] 中间体2A:(2S,3R)-3-((5-(3-氯苯基)-9-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-3-基)氨基甲酰基)-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酸叔丁酯



[0569] 向中间体B-7二氢溴化物(130mg,0.273mmol)、中间体S-1(100mg,0.273mmol)及

TBTU(105mg, 0.328mmol)存于DMF(2mL)中的溶液中逐滴添加TEA(0.190mL, 1.367mmol)。在室温下将该混合物搅拌16hr。将该反应混合物缓慢倾倒至水与一些饱和NaHCO₃的经搅拌溶液中。将产物混合物用DCM萃取,用10%LiCl溶液洗涤,干燥,并在真空下浓缩。经由硅胶层析(ISCO, 0%至50%的EtOAc/庚烷,经10分钟,使用12g管柱)纯化粗产物混合物,以得到中间体2A(116mg, 0.175mmol, 64.1%产率)。HPLC RT=1.20min,具有TFA的H₂O/CH₃CN, BEH C18 1.75μm, 2.1×50mm, 梯度=2min, 波长=220nm。MS(ES): m/z=662.3[M+H⁺]

[0570] 中间体2B: (2S, 3R)-3-((5-(3-氯苯基)-9-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-3-基)氨基甲酰基)-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酸



[0572] 用TFA(0.668mL, 1.737mmol)处理中间体2A(115mg, 0.174mmol)存于DCM(3mL)中的溶液。在室温下将该反应混合物搅拌2小时,且然后浓缩至干燥。将粗混合物用甲苯稀释,并再次浓缩至干燥,产生中间体2B(87mg, 0.144mmol, 83%产率)。HPLC RT=3.695(具有TFA的H₂O/CH₃CN, Waters Sunfire C18 2.1×30mm 3.5μm, 4min梯度,在220nm下检测)。MS(ES): m/z=606.1[M+H⁺]

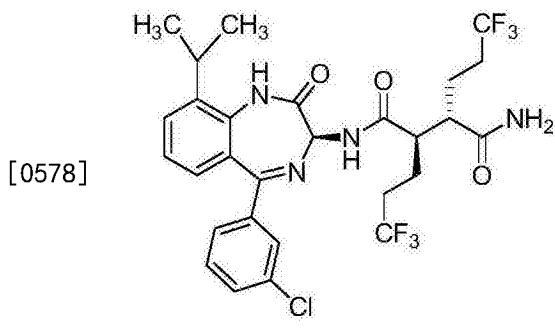
[0573] 实例2:

[0574] 用存于IPA中的2N氨水(583μl, 1.167mmol)处理中间体2B(101mg, 0.167mmol)、HOBT(77mg, 0.500mmol)及EDC(96mg, 0.500mmol)存于THF(2381μl)中的溶液。在室温下将该反应混合物搅拌2小时。然后将该反应混合物用水(5mL)稀释,并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,并在真空下浓缩。藉由硅胶层析(ISCO, 0%至100%的EtOAc/庚烷,经15分钟,使用12g管柱)纯化粗产物混合物。分离非镜像异构体(Berger SFC MGII, 手性IC, 25×3cm ID, 5μm, 92/8CO₂/MeOH, 85mL/min, 在220nm下检测)后,获得实例2(38mg, 38%)。HPLC: RT=9.656min(具有TFA的H₂O/CH₃CN, Sunfire C18 3.5μm, 4.6×150mm, 梯度=15min, 波长=220nm及254nm); MS(ES): m/z=605.1[M+H⁺]; ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.70-7.63(m, 1H), 7.61-7.56(m, 1H), 7.55-7.45(m, 2H), 7.44-7.37(m, 1H), 7.33-7.19(m, 2H), 5.38(s, 1H), 3.38-3.26(m, 2H), 3.08-2.88(m, 1H), 2.87-2.70(m, 2H), 2.69-2.40(m, 2H), 2.36-2.02(m, 3H), 2.01-1.69(m, 3H), 1.34(t, J=7.5Hz, 3H)。

[0575] 根据针对实例1及实例2所阐述的一般方法制备以下实例。

[0576] 实例3

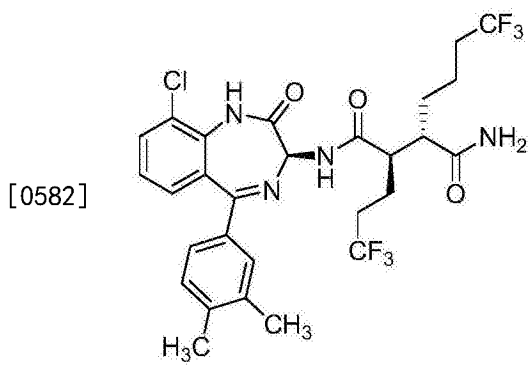
[0577] (2R, 3S)-N-((3S)-5-(3-氯苯基)-9-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



[0579] 自手性中间体B-2及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例3。获得实例3。HPLC:RT=10.134min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5 μ m,4.6 \times 150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z=619[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.67(m,2H),7.48(m,2H),7.42(m,1H),7.33(m,1H),7.23(m,1H),5.38(s,1H),3.56-3.38(m,1H),2.92-2.74(m,1H),2.68-2.42(m,2H),2.38-2.09(m,3H),2.00-1.69(m,4H),1.41(d,J=6.6Hz,3H),1.29(d,J=6.8Hz,3H)。

[0580] 实例4

[0581] (2R,3S)-N-(9-氯-5-(3,4-二甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺

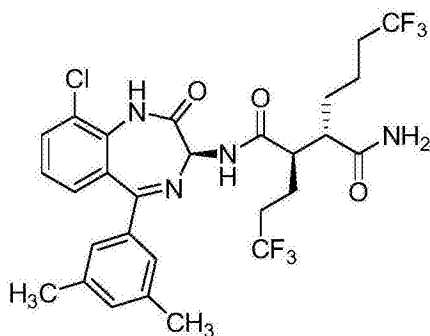


[0583] 自中间体B-6及中间体S-2根据上文所阐述的一般程序制备实例4。藉由手性SFC分离非镜像异构体(仪器:Berger SFC MGII,管柱:手性IC 25 \times 3cm,5 μ m;流动相:88/12CO₂/MeOH流速:85mL/min;在220nm下检测)后,获得实例4。HPLC:RT=9.771min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5 μ m,4.6 \times 150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z=619[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.76(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.39(s,1H),7.34-7.15(m,4H),5.35(s,1H),2.75(td,J=10.6,4.3Hz,1H),2.58-2.48(m,1H),2.32(s,3H),2.28(s,3H),2.25-2.05(m,3H),1.86-1.66(m,4H),1.65-1.45(m,3H)。

[0584] 实例5

[0585] (2R,3S)-N-(9-氯-5-(3,5-二甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺

[0586]



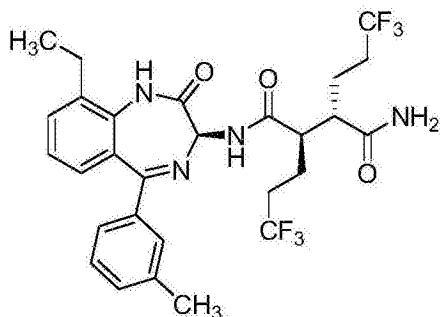
(5)

[0587] 自中间体B-27及中间体S-2根据上文所阐述的一般程序制备实例5。藉由手性SFC分离非镜像异构体(仪器:Berger SFC MGII,管柱:RR Wheelk 0125×3cm,5μm;流动相:85/15CO₂/MeOH流速:85mL/min;在220nm下检测)后,获得实例5。HPLC:RT=9.824min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5μm,4.6×150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z=619[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.76(dd,J=7.7,1.8Hz,1H),7.32-7.23(m,2H),7.16(s,3H),5.36(s,1H),2.81-2.71(m,1H),2.53(d,J=10.3Hz,1H),2.31(s,6H),2.24-2.04(m,3H),1.84-1.69(m,3H),1.62-1.47(m,3H),1.29(s,1H)。

[0588] 实例6

[0589] (2R,3S)-N-((3S)-9-乙基-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺

[0590]

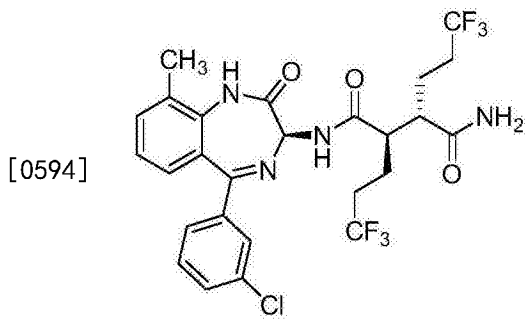


(6)

[0591] 自中间体B-8及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例6。分离非镜像异构体(Berger SFC MGII,CHIRALPAK® IC,25×3cm ID,5μm,92/8CO₂/MeOH,85mL/min,在220nm下检测)提供实例6。HPLC:RT=9.556min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5μm,4.6×150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z 585.2=[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.60-7.52(m,1H),7.49-7.43(m,1H),7.38-7.16(m,5H),5.37(s,1H),3.04-2.89(m,1H),2.87-2.71(m,2H),2.68-2.39(m,2H),2.37(s,3H),2.33-2.09(m,3H),1.99-1.65(m,4H),1.34(t,J=7.5Hz,3H)。

[0592] 实例7

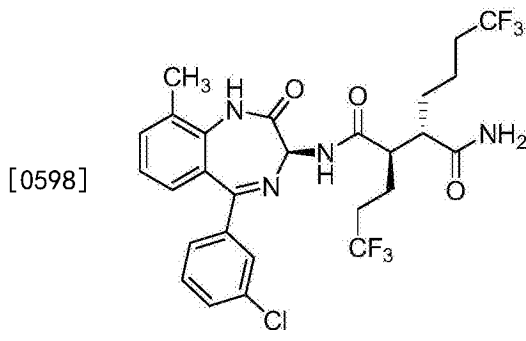
[0593] (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氯苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



[0595] 自中间体B-3及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例7。藉由制备型SFC层析分离非镜像异构体(仪器:Berger SFC MGII,管柱:手性OD-H25×3cm,5mm;流动相:90/10CO₂/MeOH流速:85mL/min;在220nm下检测。)提供实例7。HPLC:RT=9.328min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5μm,3.0×150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z=591.2[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.65(t,J=1.9Hz,1H),7.59-7.50(m,2H),7.50-7.44(m,1H),7.44-7.37(m,1H),7.27-7.20(m,2H),5.39(s,1H),2.86-2.76(m,1H),2.66-2.56(m,1H),2.56-2.46(m,4H),2.33-2.14(m,3H),1.95-1.74(m,4H)。

[0596] 实例8

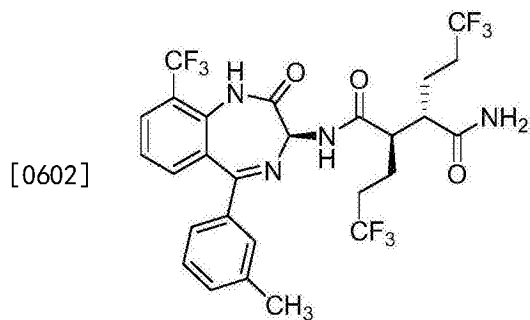
[0597] (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氯苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



[0599] 自中间体B-3及中间体S-2根据上文所阐述的一般程序制备实例8。藉由制备型SFC层析分离非镜像异构体(仪器:Berger SFC MGII,管柱:Regis Welk-0 R,R 25×3cm,5mm;流动相:85/15CO₂/MeOH流速:85mL/min;在220nm下检测。)提供实例8。HPLC:RT=9.531min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5μm,3.0×150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z=605.2[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.69(d,J=1.8Hz,1H),7.58-7.50(m,2H),7.47-7.40(m,2H),7.27-7.19(m,2H),5.37(s,1H),2.78(td,J=10.3,4.0Hz,1H),2.60-2.46(m,5H),2.30-2.11(m,3H),1.89-1.71(m,3H),1.67-1.50(m,3H)。

[0600] 实例9

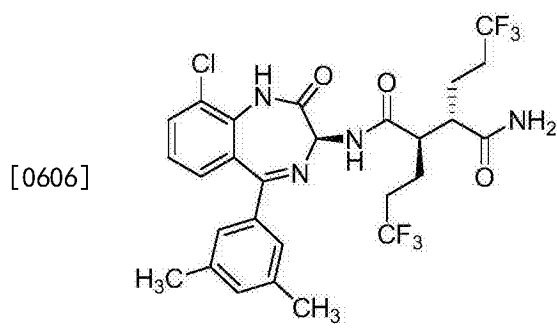
[0601] (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-9-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



[0603] 自中间体B-9及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例9。藉由制备型SFC层析分离非镜像异构体(仪器:Berger SFC MGII,管柱:手性OD-H25×3cm,5μm;流动相:92/8CO₂/MeOH流速:85mL/min;在220nm下检测。)提供实例9。HPLC:RT=9.488min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C183.5μm,3.0×150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z=625.3[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ8.03(d,J=6.8Hz,1H),7.68-7.62(m,1H),7.53-7.45(m,2H),7.40-7.30(m,3H),5.47(s,1H),2.82(td,J=10.5,4.0Hz,1H),2.60(td,J=10.5,3.7Hz,1H),2.53-2.41(m,1H),2.38(s,3H),2.32-2.14(m,3H),1.99-1.71(m,4H)。

[0604] 实例10

[0605] (2R,3S)-N-((3S)-9-氯-5-(3,5-二甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺

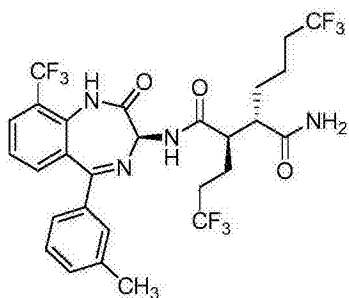


[0607] 自中间体B-27及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例10。藉由手性SFC分离非镜像异构体(仪器:Berger SFC MGIII,管柱:CHIRALCEL®OD-H 25×3cm,5μm;流动相:92/18CO₂/MeOH流速:150mL/min;在220nm下检测)提供实例10。HPLC:RT=10.878min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5μm,4.6×150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z=605[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.76(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),7.33-7.23(m,2H),7.15(s,3H),5.39(s,1H),2.84-2.75(m,1H),2.59(td,J=10.3,4.2Hz,1H),2.51-2.39(m,1H),2.30(s,6H),2.26-2.12(m,3H),1.95-1.70(m,4H)。

[0608] 实例11

[0609] (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-9-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺

[0610]



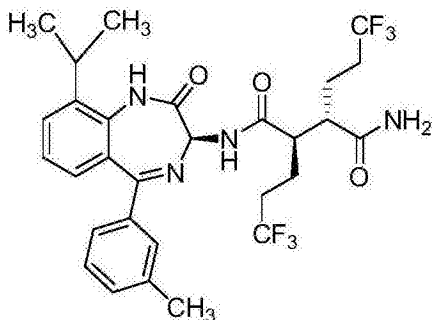
(11)

[0611] 自中间体B-9及中间体S-2根据上文所阐述的一般程序制备实例11。藉由制备型SFC层析分离非镜像异构体(仪器:Berger SFC MGII,管柱:手性OD-H25×3cm,5μm;流动相:92/8CO₂/MeOH流速:85mL/min;在220nm下检测)提供实例11。HPLC:RT=9.699min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C183.5μm,3.0×150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z=639.3[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ8.03(d,J=6.8Hz,1H),7.67-7.61(m,1H),7.52-7.44(m,2H),7.41-7.31(m,3H),5.45(s,1H),2.83-2.74(m,1H),2.61-2.42(m,2H),2.39(s,3H),2.35-2.05(m,3H),1.90-1.69(m,3H),1.68-1.48(m,3H)。

[0612] 实例12

[0613] (2R,3S)-N-((3S)-9-异丙基-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺

[0614]

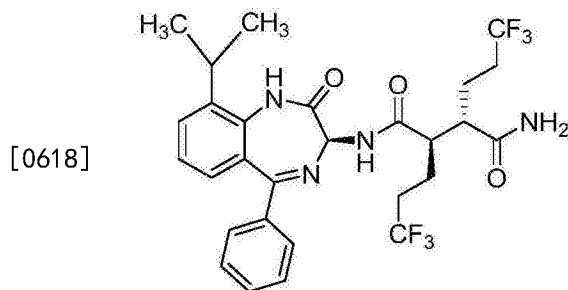


(12)

[0615] 自中间体B-10及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例12。分离非镜像异构体(仪器:Berger SFC MGIII,管柱:Lux Cell-4,250×30mm,5μm;管柱温度:45℃,流动相:88/12CO₂/MeOH;在220nm下检测)提供实例12。HPLC:RT=15.924min(具有TFA的MeOH/H₂O,Sunfire C18 3.5μm,4.6×150mm,梯度=15min,波长=220及254);MS(ES):m/z=599[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.63(dd,J=7.7,1.3Hz,1H),7.45(s,1H),7.37-7.24(m,4H),7.19(d,J=1.5Hz,1H),5.36(s,1H),3.52-3.37(m,1H),2.86-2.74(m,1H),2.64-2.42(m,2H),2.36(s,3H),2.32-2.11(m,3H),1.96-1.69(m,4H),1.39(d,J=6.8Hz,3H),1.28(d,J=6.8Hz,3H)。

[0616] 实例13

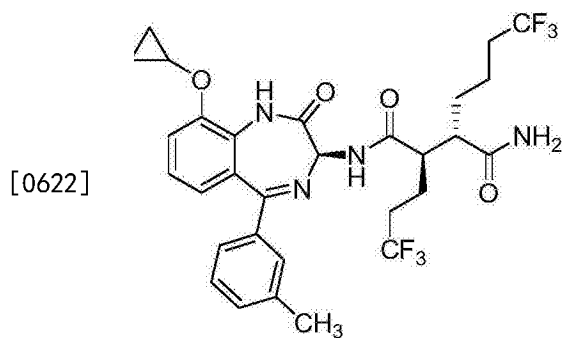
[0617] (2R,3S)-N-((3S)-9-异丙基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



[0619] 自中间体B-11及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例13。分离非镜像异构体(仪器:Berger SFC MGII,管柱:CHIRALPAK® IC 250×30mm,5μm;流动相:90/10CO₂/MeOH流速:85mL/min;在220nm下检测)提供实例13。HPLC:RT=15.481min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5mm,4.6×150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z=586[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.70-7.56(m,3H),7.56-7.47(m,1H),7.47-7.36(m,2H),7.36-7.25(m,1H),7.25-7.12(m,1H),5.39(s,1H),3.53-3.38(m,1H),2.83(m,1H),2.70-2.41(m,2H),2.37-2.05(m,3H),2.00-1.69(m,4H),1.40(d,J=6.6Hz,3H),1.35-1.21(m,3H)。

[0620] 实例14

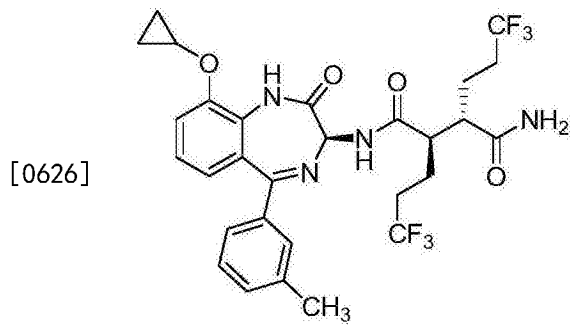
[0621] (2R,3S)-N-((3S)-9-(环丙基氧基)-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



[0623] 自中间体B-12及中间体S-2根据上文所阐述的一般程序制备实例14。分离非镜像异构体(Berger SFC MGII,手性AS-H 25×3cm ID,5μm,80/20CO₂/MeOH,85mL/min,在220nm下检测)提供实例14。HPLC:RT=10.064min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5μm,4.6mm×150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z=627.20[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.65-7.56(m,1H),7.46-7.39(m,1H),7.37-7.16(m,4H),7.00-6.84(m,1H),5.37(s,1H),4.06-3.91(m,1H),2.87-2.68(m,1H),2.64-2.44(m,2H),2.37(s,3H),2.32-2.00(m,3H),1.98-1.50(m,4H),1.50-1.22(m,2H),1.05-0.84(m,4H)。

[0624] 实例15

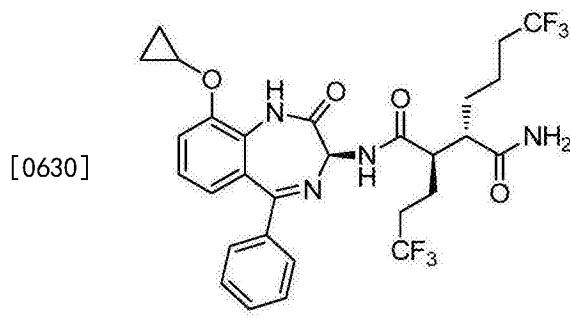
[0625] (2R,3S)-N-((3S)-9-(环丙基氧基)-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



[0627] 自中间体B-12及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例15。分离非镜像异构体(Berger SFC MGII,手性AS-H 25×3cm ID,5μm,80/20CO₂/MeOH,85mL/min,在220nm下检测)提供实例15。HPLC:RT=9.844min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5μm,4.6mm×150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z=613.25[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.63-7.58(m,1H),7.47-7.39(m,1H),7.38-7.20(m,4H),6.98-6.91(m,1H),5.40(s,1H),4.04-3.94(m,1H),2.88-2.75(m,1H),2.66-2.55(m,1H),2.55-2.39(m,1H),2.39-2.33(m,2H),2.32-2.09(m,3H),2.01-1.65(m,3H),1.52-1.23(m,3H),1.03-0.84(m,4H)。

[0628] 实例16

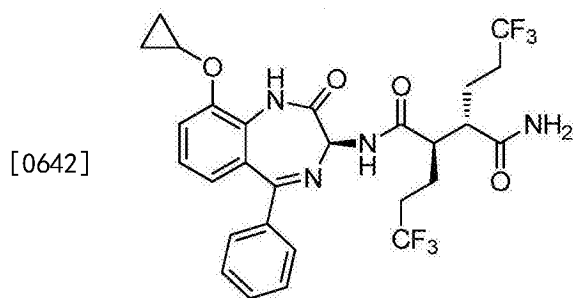
[0629] (2R,3S)-N-((3S)-9-(环丙基氧基)-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



[0631] 自中间体B-13及中间体S-2根据上文所阐述的一般程序制备实例16。分离非镜像异构体(Berger SFC MGII,手性AS-H 25×3cm ID,5μm,80/20CO₂/MeOH,85mL/min,在220nm下检测)提供实例16。HPLC:RT=9.74min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5μm,4.6mm×150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z=613.2[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.64-7.55(m,3H),7.55-7.49(m,1H),7.44(d,J=7.5Hz,2H),7.26(s,1H),6.98-6.91(m,1H),5.38(s,1H),4.04-3.96(m,1H),2.81-2.71(m,1H),2.62-2.41(m,2H),2.18(s,4H),1.90-1.68(m,3H),1.68-1.33(m,3H),0.93-0.86(m,4H)。

[0632] 实例17

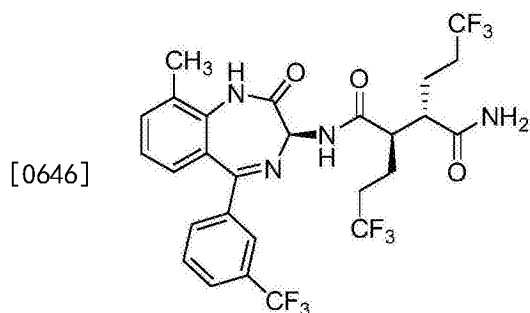
[0633] (2R,3S)-N-((3S)-9-氯-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-3-(4,4,4-三氟丁基)-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



[0643] 自中间体B-13及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例19。分离非镜像异构体(Berger SFC MGII, 手性AS-H 25×3cm ID, 5μm, 80/20CO₂/MeOH, 85mL/min, 在220nm下检测)提供实例19。HPLC: RT=14.967min(具有TFA的H₂O/CH₃CN, Sunfire C18 3.5μm, 4.6mm×150mm, 梯度=15min, 波长=220nm及254nm); MS(ES): m/z=599.1[M+H⁺]; ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ7.61(dd, J=8.1, 1.3Hz, 1H), 7.59-7.54(m, 2H), 7.54-7.47(m, 1H), 7.47-7.37(m, 2H), 7.25(t, J=8.0Hz, 1H), 6.95(dd, J=7.9, 1.1Hz, 1H), 5.41(s, 1H), 4.00(t, J=4.4Hz, 1H), 2.82(d, J=4.0Hz, 1H), 2.61(d, J=3.7Hz, 1H), 2.55-2.38(m, 1H), 2.36-2.11(m, 3H), 2.07-1.70(m, 4H), 0.91(d, J=4.4Hz, 4H)。

[0644] 实例20

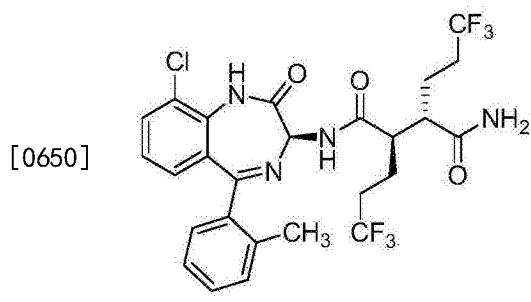
[0645] (2R,3S)-N-((3S)-9-甲基-2-氧代-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



[0647] 自中间体B-15及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例20。藉由制备型SFC层析分离非镜像异构体(仪器: Berger SFC MGII, 管柱: PHENOMENEX® Lux Cellulose 225×3cm, 5μm; 流动相: 92/8CO₂/MeOH 流速: 85mL/min; 在220nm下检测。)提供实例20。HPLC: RT=9.483min(具有TFA的H₂O/CH₃CN, Sunfire C18 3.5μm, 3.0×150mm, 梯度=15min, 波长=220nm及254nm); MS(ES): m/z=625.1[M+H⁺]; ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ7.97(s, 1H), 7.81(dd, J=13.1, 7.8Hz, 2H), 7.67-7.60(m, 1H), 7.57(dd, J=6.8, 1.3Hz, 1H), 5.43(s, 1H), 2.83(td, J=10.5, 4.0Hz, 1H), 2.61(td, J=10.3, 3.5Hz, 1H), 2.57-2.46(m, 4H), 2.32-2.12(m, 3H), 1.98-1.74(m, 4H)。

[0648] 实例21

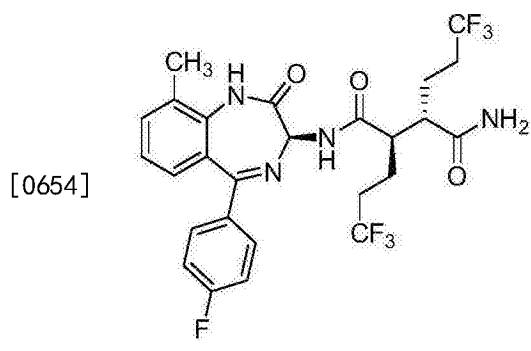
[0649] (2R,3S)-N-((3S)-9-氯-5-(2-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



[0651] 自中间体B-16及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例21。使用SFC层析(仪器:Berger SFC MGII,管柱:手性OD-H 25×3cm,5mm;流动相:85/15CO₂/MeOH流速:85mL/min;在220nm下检测)按洗脱顺序以第二峰收集期望立体异构体,产生实例21。HPLC:RT=11.11min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5μm,4.6mm×150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z=591[M+H⁺];¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄)δ7.73(dd,J=8.0,1.4Hz,1H),7.40-7.32(m,1H),7.29-7.21(m,3H),7.18(t,J=7.9Hz,1H),7.08(dd,J=7.9,1.5Hz,1H),5.45(s,1H),2.79(td,J=10.5,4.0Hz,1H),2.59(td,J=10.4,3.9Hz,1H),2.51-2.38(m,1H),2.30-2.08(m,3H),2.04(s,3H),1.94-1.67(m,4H)。

[0652] 实例22

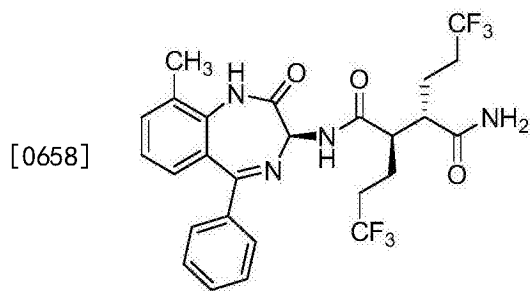
[0653] (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



[0655] 自中间体B-17及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例22。藉由制备型SFC层析分离非镜像异构体(仪器:Berger SFC MGII,管柱:手性IC25×3cm,5μm;流动相:92/8CO₂/MeOH;流速:85mL/min;在220nm下检测。)提供实例22。HPLC:RT=9.016min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5μm,3.0×150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z=575.1[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.69-7.60(m,2H),7.53(dd,J=5.8,2.5Hz,1H),7.24-7.18(m,2H),7.17-7.09(m,2H),5.36(s,1H),2.80(td,J=10.4,4.1Hz,1H),2.58(td,J=10.5,3.6Hz,1H),2.53-2.43(m,4H),2.31-2.11(m,3H),1.95-1.73(m,4H)。

[0656] 实例23

[0657] (2R,3S)-N-((3S)-9-甲基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺

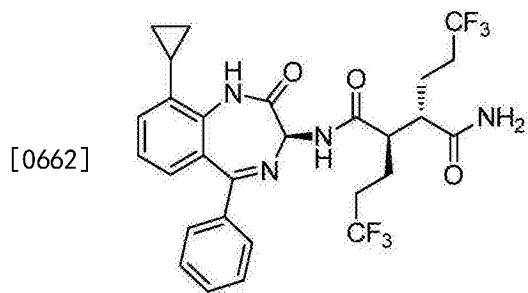


(23)

[0659] 自中间体B-4及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例23。HPLC:RT=7.843min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5μm,4.6mm×150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z=557.4[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.63-7.57(m,1H),7.56-7.47(m,1H),7.46-7.37(m,1H),7.25-7.18(m,1H),5.39(s,1H),2.82(td,J=10.5,4.0Hz,1H),2.61(td,J=10.5,3.5Hz,1H),2.56-2.40(m,4H),2.36-2.07(m,3H),1.99-1.70(m,4H)。

[0660] 实例24

[0661] (2R,3S)-N-((3S)-9-环丙基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



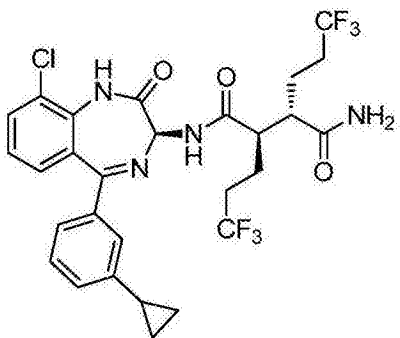
(24)

[0663] 自中间体B-28及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例24。藉由制备型SFC层析(Berger SFC MGII,手性IC 250×30mm ID,5μm,85/15CO₂/MeOH,85mL/min)纯化此固体,产生实例24。HPLC:RT=11.56min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5μm,4.6mm×150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z=583.2[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.28(s,1H),9.45(d,J=7.3Hz,1H),7.65(br.s.,1H),7.56-7.49(m,3H),7.47-7.40(m,2H),7.28(dd,J=7.7,1.3Hz,1H),7.20(t,J=7.7Hz,1H),7.15-7.08(m,2H),5.24(d,J=7.3Hz,1H),2.81(td,J=9.8,5.1Hz,1H),2.54(br.s.,1H),2.31-2.07(m,4H),1.78-1.53(m,5H),1.11-0.96(m,2H),0.84-0.76(m,1H),0.71-0.62(m,1H)。

[0664] 实例25

[0665] (2R,3S)-N-((3S)-9-氯-5-(3-环丙基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺

[0666]



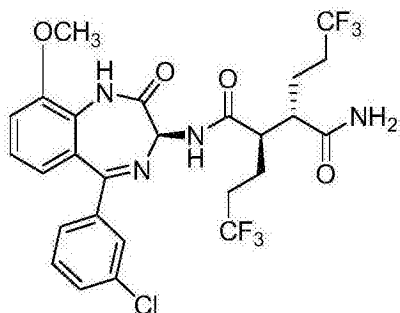
(25)

[0667] 自中间体B-18及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例25。分离非镜像异构体(仪器:Berger SFC MGII,手性IC 25×3cm ID,5μm,90/10CO₂/MeOH,85mL/min,在220nm下检测)提供实例25。HPLC:RT=8.81min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5μm,4.6mm×150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z=617.0[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.88-7.70(m,1H),7.45-7.11(m,6H),5.46-5.31(m,1H),2.82(td,J=10.4,4.1Hz,1H),2.69-2.40(m,2H),2.36-2.06(m,3H),2.00-1.58(m,5H),1.06-0.94(m,2H),0.80-0.62(m,2H)。

[0668] 实例26

[0669] (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氯苯基)-9-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺

[0670]

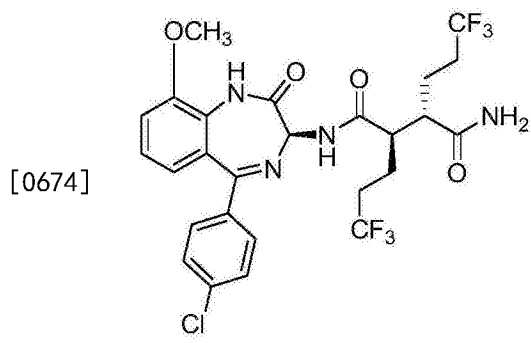


(26)

[0671] 自中间体B-19及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例26。藉由制备型SFC层析纯化该固体(仪器:Berger SFC MGII,AS-H 250×30mm ID,5μm,82/18CO₂/MeOH,85mL/min),产生实例26。HPLC:RT=9.32min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5μm,4.6mm×150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z=607[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ10.13(s,1H),9.51(d,J=7.3Hz,1H),7.68-7.59(m,3H),7.52-7.45(m,1H),7.42-7.32(m,2H),7.30-7.24(m,1H),7.13(s,1H),6.92(dd,J=7.9,1.1Hz,1H),5.25(d,J=7.3Hz,1H),3.94(s,3H),2.85-2.75(m,1H),2.63-2.54(m,1H),2.31-2.09(m,4H),1.75-1.52(m,4H)。

[0672] 实例27

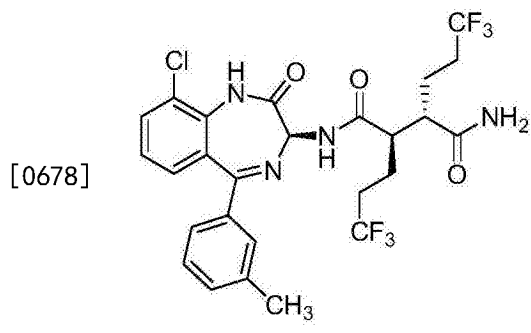
[0673] (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-氯苯基)-9-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



[0675] 自中间体B-20及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例27。藉由制备型SFC层析纯化该固体(仪器:Berger SFC MGII, AS-H 250×30mm ID, 5 μ m, 82/18CO₂/MeOH, 85mL/min), 产生实例27。HPLC: RT=9.44min(具有TFA的H₂O/CH₃CN, Sunfire C18 3.5 μ m, 4.6mm×150mm, 梯度=15min, 波长=220nm及254nm); MS(ES): m/z=607[M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.12(s, 1H), 9.51(d, J=7.3Hz, 1H), 7.66(br. s., 1H), 7.58-7.50(m, 4H), 7.36-7.31(m, 1H), 7.30-7.22(m, 1H), 7.14(s, 1H), 6.90(dd, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 5.24(d, J=7.3Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 2.82-2.74(m, 1H), 2.64-2.55(m, 1H), 2.30-2.08(m, 4H), 1.76-1.51(m, 4H)。

[0676] 实例28

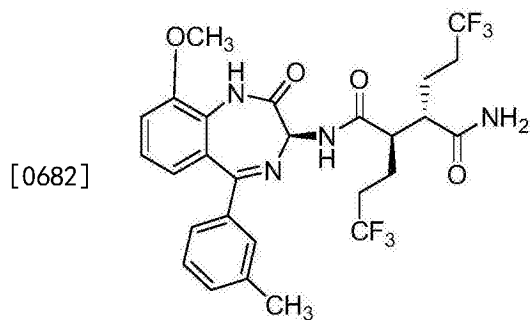
[0677] (2R,3S)-N-((3S)-9-氯-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



[0679] 自中间体B-14及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例28。藉由制备型SFC层析纯化该固体(仪器:Berger SFC MGII, IC-H 250×30mm ID, 5 μ m, 92/8CO₂/MeOH, 85mL/min), 产生实例28。HPLC: RT=9.36min(具有TFA的H₂O/CH₃CN, Sunfire C18 3.5 μ m, 4.6mm×150mm, 梯度=15min, 波长=220nm及254nm); MS(ES): m/z=591[M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.48(br. s., 1H), 9.40(br. s., 1H), 7.87-7.60(m, 2H), 7.47-7.04(m, 5H), 5.15(br. s., 1H), 4.15(dd, J=5.7, 3.3Hz, 1H), 2.81(td, J=9.9, 4.8Hz, 1H), 2.40-2.02(m, 5H), 1.83-1.53(m, 4H), 1.45-1.18(m, 3H), 0.98-0.79(m, 2H)。

[0680] 实例29

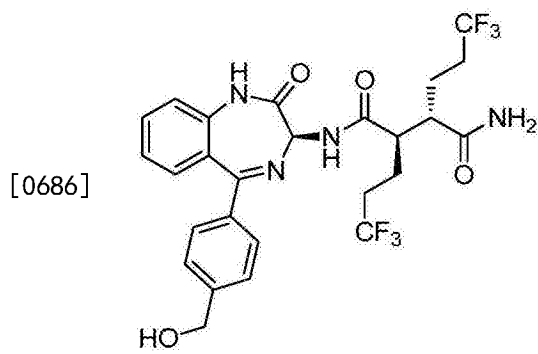
[0681] (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-甲基苯基)-9-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



[0683] 自中间体B-21及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例29。经由制备型HPLC利用以下条件纯化粗材料:管柱:Waters XBridge C18,19×250mm,5 μ m颗粒;保护管柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5 μ m颗粒;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:经25分钟15%至100%B,然后5分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。将含有期望产物的级分合并,并经由离心蒸发干燥。经由制备型HPLC利用以下条件进一步纯化材料:管柱:Waters XBridge C18,19×250mm,5 μ m颗粒;保护管柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5 μ m颗粒;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:经40分钟20%至55%B,然后15分钟保持在55%B下;流速:20mL/min。将含有期望产物的级分合并,并经由离心蒸发干燥。经由制备型HPLC利用以下条件进一步纯化材料:管柱:Waters XBridge C18,19×100mm,5 μ m颗粒;保护管柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5 μ m颗粒;流动相A:具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:经10分钟5%至100%B,然后5分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。将含有期望产物的级分合并,并经由离心蒸发干燥,产生实例29。HPLC:RT=2.38min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,SUPELCO®Ascentis Express C18,4.6×50mm,2.7 μ m,梯度=4min,波长=220);MS(ES):m/z=586[M+H⁺];¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 10.12(br.s.,1H),9.53(d,J=7.4Hz,1H),7.69(d,J=1.5Hz,1H),7.43-7.10(m,7H),6.87(dd,J=7.9,1.0Hz,1H),5.24(d,J=7.4Hz,1H),3.93(s,3H),2.80(td,J=10.0,4.7Hz,1H),2.63-2.54(m,1H),2.33(s,3H),2.30-2.09(m,3H),1.78-1.53(m,4H)。

[0684] 实例30

[0685] (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-(羟甲基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂革-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺

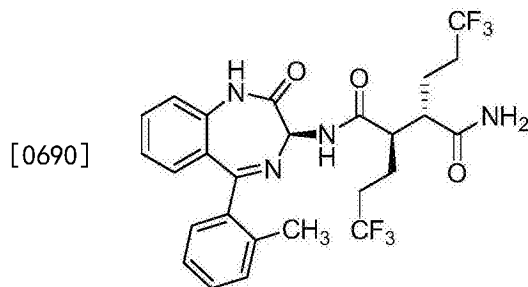


[0687] 自中间体B-5及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例30。藉由制备型SFC层析纯化该固体(仪器:Berger SFC MGII,Lux Cellulose-2250×30mm ID,5 μ m,85/

15CO₂/MeOH, 85mL/min), 产生实例30。HPLC: RT=6.91min(具有TFA的H₂O/CH₃CN, Sunfire C18 3.5μm, 4.6mm×150mm, 梯度=15min, 波长=220nm及254nm); MS(ES): m/z=573[M+H⁺]; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ10.84(s, 1H), 9.49(d, J=7.3Hz, 1H), 7.70-7.60(m, 2H), 7.51-7.43(m, 2H), 7.42-7.36(m, 2H), 7.36-7.29(m, 2H), 7.29-7.22(m, 1H), 7.14(br. s., 1H), 5.30(t, J=5.7Hz, 1H), 5.25(d, J=7.5Hz, 1H), 4.57(d, J=5.7Hz, 2H), 2.88-2.73(m, 1H), 2.64-2.54(m, 2H), 2.31-2.00(m, 3H), 1.85-1.43(m, 4H)。

[0688] 实例31

[0689] (2R, 3S)-N-((3S)-5-(2-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺

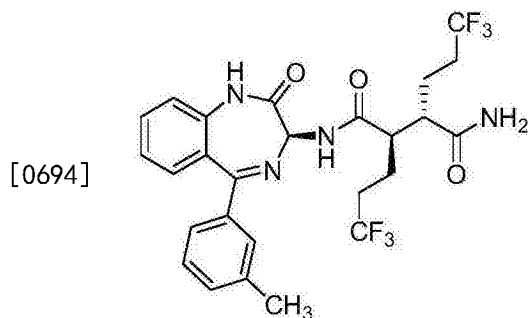


(31)

[0691] 自中间体B-29及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例31。藉由制备型SFC层析纯化该固体(仪器: Berger SFC MGII, Lux Cellulose-2250×30mm ID, 5μm, 90/10CO₂/MeOH, 85mL/min), 产生实例31。HPLC: RT=8.68min(具有TFA的H₂O/CH₃CN, Sunfire C18 3.5μm, 4.6mm×150mm, 梯度=15min, 波长=220nm及254nm); MS(ES): m/z=557[M+H⁺]; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ10.94(br. s., 1H), 9.47(d, J=7.5Hz, 1H), 7.69-7.55(m, 2H), 7.41-7.21(m, 4H), 7.20-7.11(m, 3H), 7.05(dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 5.29(d, J=7.5Hz, 1H), 2.78(td, J=10.0, 4.7Hz, 1H), 2.31-2.07(m, 3H), 2.02-1.94(m, 3H), 1.76-1.51(m, 4H)。

[0692] 实例32

[0693] (2R, 3S)-N-((3S)-5-(3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



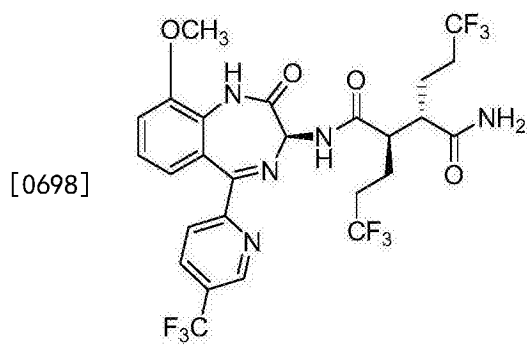
(32)

[0695] 自中间体B-22及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例32。藉由制备型SFC层析纯化此固体(仪器: Berger SFC MGII, PHENOMENEX® Lux Cellulose-2250×30mm ID, 5μm, 90/10CO₂/MeOH, 85mL/min), 产生实例32。HPLC: RT=9.35min(具有TFA的H₂O/CH₃CN, Sunfire C18 3.5μm, 4.6mm×150mm, 梯度=15min, 波长=220nm及254nm); MS(ES): m/z=557[M+H⁺]; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ10.84(s, 1H), 9.50(d, J=7.5Hz, 1H), 7.69-7.61(m, 2H), 7.40-7.18(m, 7H), 7.14(br. s., 1H), 5.26(d, J=7.3Hz, 1H), 2.87-2.75(m,

1H), 2.55(d, J=2.0Hz, 2H), 2.33(s, 3H), 2.30-2.06(m, 3H), 1.80-1.50(m, 4H)。

[0696] 实例33

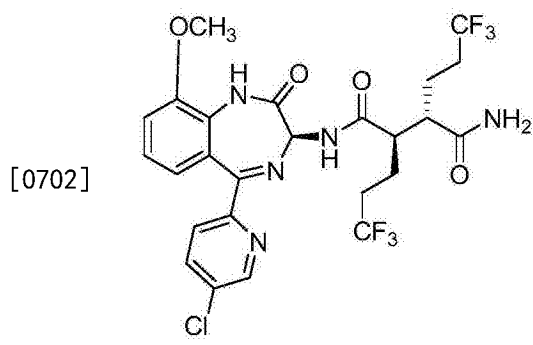
[0697] (2R,3S)-N-((3S)-9-甲氧基-2-氧代-5-(5-(三氟甲基)-2-吡啶基)-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



[0699] 自中间体B-24及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例33。分离非镜像异构体(仪器:Berger SFC MGII, AS-H 250×46mm ID, 5μm, 80/20CO₂/MeOH, 85mL/min)后, 获得实例33。HPLC: RT=9.364min(具有TFA的H₂O/CH₃CN, Sunfire C18 3.5μm, 4.6mm×150mm, 梯度=15min, 波长=220nm及254nm); MS(ES): m/z=642[M+H⁺]; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δppm 10.19(1H, s), 9.58(1H, d, J=7.5Hz), 8.98(1H, d, J=0.9Hz), 8.40(1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 8.15(1H, d, J=8.4Hz), 7.65(1H, br. s.), 7.30(1H, dd, J=8.4, 1.1Hz), 7.20(1H, t, J=8.0Hz), 7.14(1H, br. s.), 6.93(1H, dd, J=7.9, 1.1Hz), 5.35(1H, d, J=7.3Hz), 3.92(3H, s), 2.74-2.85(1H, m), 2.55-2.65(1H, m), 2.05-2.31(4H, m), 1.47-1.77(4H, m)。

[0700] 实例34

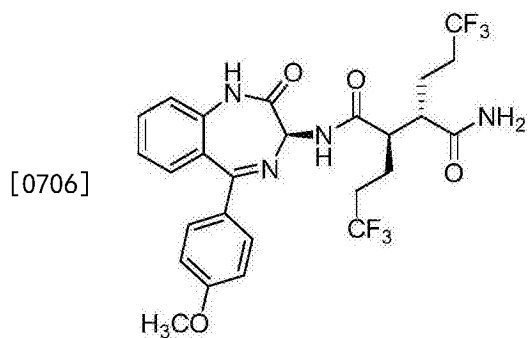
[0701] (2R,3S)-N-((3S)-5-(5-氯-2-吡啶基)-9-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



[0703] 自中间体B-26及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例34。藉由制备型SFC层析纯化此固体(仪器:Berger SFC MGII, AS-H 250×46mm ID, 5μm, 75/25CO₂/MeOH, 85mL/min), 产生实例34。HPLC: RT=8.43min(具有TFA的H₂O/CH₃CN, Sunfire C18 3.5μm, 4.6mm×150mm, 梯度=15min, 波长=220nm及254nm); MS(ES): m/z=587[M+H⁺]; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ10.14(s, 1H), 9.55(d, J=7.5Hz, 1H), 8.68-8.58(m, 1H), 8.11(dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.99(d, J=8.6Hz, 1H), 7.66(br. s., 1H), 7.33-7.26(m, 1H), 7.21(t, J=8.0Hz, 1H), 7.14(br. s., 1H), 6.93(dd, J=7.9, 1.1Hz, 1H), 5.30(d, J=7.3Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 2.84-2.72(m, 1H), 2.65-2.56(m, 1H), 2.31-2.04(m, 3H), 1.76-1.47(m, 4H)。

[0704] 实例35

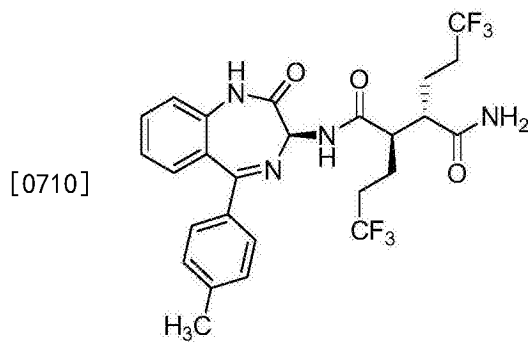
[0705] (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



[0707] 自中间体B-25及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例35。藉由手性HPLC分离非镜像异构体(CHIRALPAK® AD, 5cm×50cm, 10μM等度30%异丙醇:庚烷, 100ml/min), 产生实例35。HPLC: RT=8.68min(具有TFA的H₂O/CH₃CN, Sunfire C18 3.5μm, 4.6mm×150mm, 梯度=15min, 波长=220nm及254nm); MS(ES): m/z=573[M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.81(d, J=6.6Hz, 1H), 9.48(d, J=5.5Hz, 1H), 7.64(t, J=6.4Hz, 1H), 7.46(dd, J=8.7, 4.1Hz, 2H), 7.39-7.22(m, 3H), 7.00(dd, J=8.8, 3.3Hz, 2H), 5.22(dd, J=9.4, 7.6Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 2.97-2.84(m, 1H), 2.37-2.08(m, 4H), 1.85-1.55(m, 4H), 1.43-1.32(m, 3H)。

[0708] 实例36

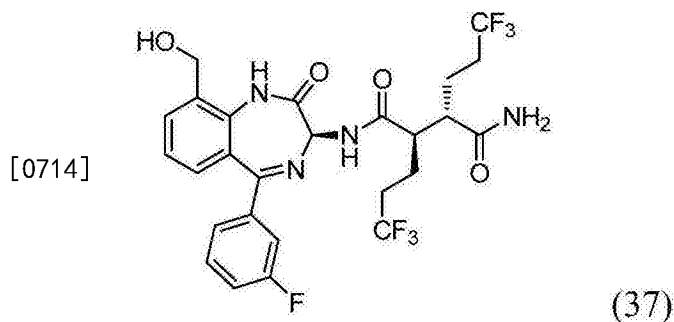
[0709] (2R,3S)-N-((3S)-5-(4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



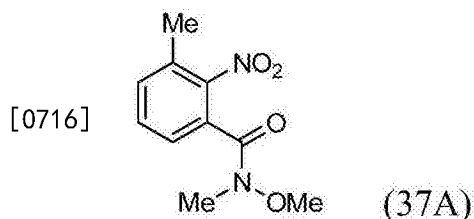
[0711] 自中间体B-23及中间体S-1根据上文所阐述的一般程序制备实例36。藉由制备型手性HPLC分离非镜像异构体(CHIRALPAK® AD, 5cm×50cm, 10μM等度20%异丙醇:庚烷, 100ml/min), 产生实例36。HPLC: RT=9.32min(具有TFA的H₂O/CH₃CN, Sunfire C18 3.5μm, 4.6mm×150mm, 梯度=15min, 波长=220nm及254nm); MS(ES): m/z=557[M+H⁺]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.80(s, 1H), 9.46(d, J=7.5Hz, 1H), 7.70-7.57(m, 2H), 7.39(d, J=8.1Hz, 2H), 7.35-7.19(m, 5H), 7.12(s, 1H), 5.23(d, J=7.3Hz, 1H), 2.84-2.74(m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.27-2.07(m, 3H), 1.77-1.52(m, 5H)。

[0712] 实例37

[0713] (2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氟苯基)-9-(羟甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺

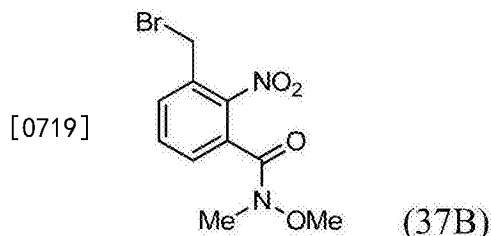


[0715] 中间体37A:N-甲氧基-N,3-二甲基-2-硝基苯甲酰胺



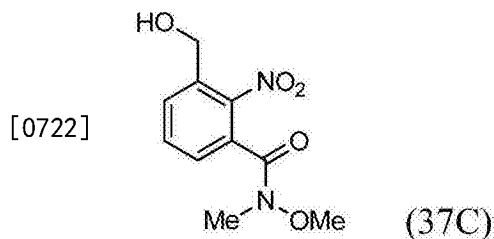
[0717] 向3-甲基-2-硝基苯甲酸(5g, 27.6mmol)存于DCM(50mL)中的悬浮液添加草酰氯(4.83mL, 55.2mmol)、接着2滴DMF。在室温下将该混合物搅拌1.5h,且然后浓缩,并与DCM/甲苯一起共沸,从而产生白色固体,在高真空下将该固体干燥过夜。在0℃下,向N,0-二甲基羟基胺、HCl(5.38g, 55.2mmol)及TEA(11.54mL, 83mmol)存于DCM(80mL)中的混合物中缓慢添加上文酰氯存于DCM(20mL)中的溶液。然后将该反应搅拌30min,且然后利用水淬灭,并用DCM萃取。分离有机层,用1N HCl、饱和NaHCO₃及盐水洗涤,且然后干燥,并浓缩,以得到中间体37A(6.05g, 98%)。HPLC:RT=1.27min(CHROMOLITH® SpeedROD管柱4.6×50mm,含有0.1%TFA的10%至90%水性甲醇,经4分钟,4mL/min,在220nm下监测),¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.52-7.45(m, 1H), 7.42-7.35(m, 2H), 3.48(br. s., 3H), 3.33(s, 3H), 2.51(s, 3H)。

[0718] 中间体37B:3-(溴甲基)-N-甲氧基-N-甲基-2-硝基苯甲酰胺



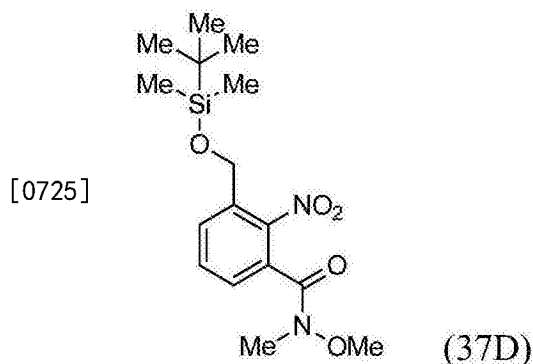
[0720] 将中间体37A(5.5g, 24.53mmol)、NBS(5.24g, 29.4mmol)及过氧化苯甲酰(0.594g, 2.453mmol)存于CCl₄(80mL)中的混合物用氮气吹洗,且然后加热至80℃并持续4.5h。将该反应混合物冷却至室温,且然后利用水淬灭。用DCM萃取该混合物,且将合并的萃取物用饱和NaHCO₃及盐水洗涤,且然后干燥(Na₂SO₄),过滤,并浓缩至干燥。藉由急骤层析纯化粗材料(SiO₂, 80g管柱, EtOAc/己烷=0%至100%),产生中间体37B。

[0721] 中间体37C:3-(羟甲基)-N-甲氧基-N-甲基-2-硝基苯甲酰胺



[0723] 在回流下,将中间体37B(3.7g,4.88mmol)及碳酸钙(2.93g,29.3mmol)存于二恶烷(25mL)/水(25mL)中的混合物搅拌5h。然后将该混合物冷却至室温,藉由过滤去除固体,且用EtOAc萃取滤液。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,并浓缩至干燥。藉由急骤层析纯化粗残余物(SiO₂,80g管柱,EtOAc/己烷=20%至100%),产生中间体37C(1.079g,78%)。HPLC:RT=0.75min(CHROMOLITH® SpeedROD管柱4.6×50mm,含有0.1%TFA的10%至90%水性甲醇,经4分钟,4mL/min,在220nm下监测),MS(ES):m/z=241.0 [M+H⁺]

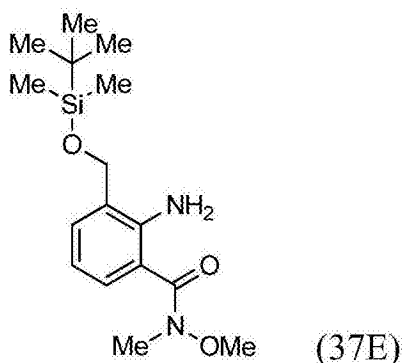
[0724] 中间体37D:3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-N-甲氧基-N-甲基-2-硝基苯甲酰胺



[0726] 向中间体37C(1.079g,4.49mmol)及TBDMSCl(1.016g,6.74mmol)存于DMF(4mL)中的溶液中添加咪唑(0.612g,8.98mmol)。在室温下将该混合物搅拌1h。添加水,并用EtOAc萃取该混合物。将合并的萃取物用10%LiCl及盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并浓缩至干燥。藉由急骤层析纯化粗材料(SiO₂,40g管柱,EtOAc/己烷=0%至30%),产生中间体37D(1.25g,79%)。HPLC:RT=3.05min(CHROMOLITH® SpeedROD管柱4.6×50mm,含有0.1%TFA的10%至90%水性甲醇,经4分钟,4mL/min,在220nm下监测),MS(ES):m/z=355.0 [M+H⁺]¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.90(d,J=7.7Hz,1H),7.70-7.62(m,1H),7.47(d,J=7.7Hz,1H),4.98(s,2H),3.46(br.s.,3H),3.36(br.s.,3H),0.98(s,9H),0.15(s,6H)。

[0727] 中间体37E:2-氨基-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺

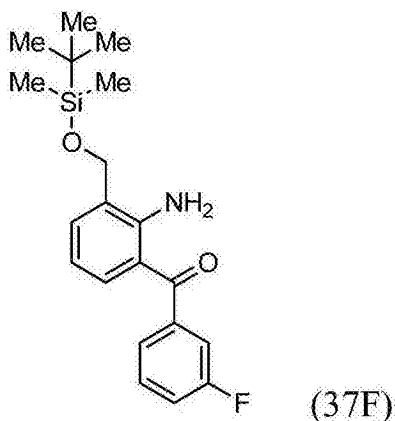
[0728]



[0729] 将中间体37D(1.25g, 3.53mmol)及10%Pd/C(200mg, 0.188mmol)存于EtOAc(50mL)中的混合物用氢气吹洗。然后在氢氛围下将该混合物搅拌1.5h。过滤悬浮液,且将滤液浓缩至干燥。藉由急骤层析纯化粗材料(SiO₂, 24g管柱, EtOAc/己烷=0%至40%),产生中间体37E(939mg, 82%)。HPLC:RT=2.986min(CHROMOLITH® SpeedROD管柱4.6×50mm, 含有0.1%TFA的10%至90%水性甲醇, 经4分钟, 4mL/min, 在220nm下监测), MS(ES):m/z=325.2[M+H⁺]; ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δ7.32(dd, J=7.7, 1.5Hz, 1H), 7.11(dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 6.68-6.62(m, 1H), 5.21(br. s., 2H), 4.71(s, 2H), 3.61(s, 3H), 3.36(s, 3H), 0.92(s, 9H), 0.09(s, 6H)。

[0730] 中间体37F:(2-氨基-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯基)(3-氟苯基)甲酮

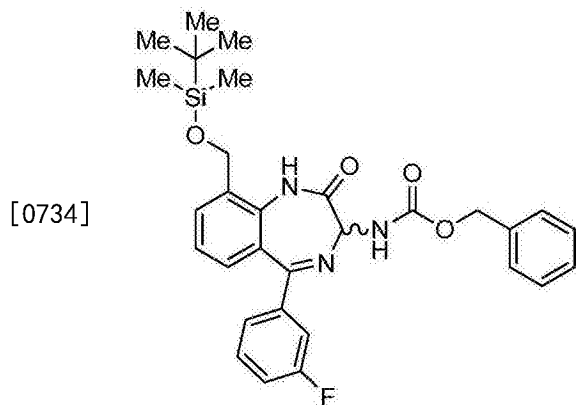
[0731]



[0732] 在-78℃下向1-氟-3-碘苯(0.782mL, 6.66mmol)存于THF(6mL)中的溶液中逐滴添加nBuLi(2.5M, 存于己烷中, 2.66mL, 6.66mmol)。完成添加后, 在-78℃下将该混合物搅拌40min。然后逐滴添加中间体37E(540mg, 1.664mmol)存于THF(2.5mL)中的溶液。然后在-78℃下将该混合物搅拌2h。将所得混合物倾倒至具有HCl(7.49mL, 7.49mmol)的冰中, 并用EtOAc萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤, 干燥, 并浓缩。藉由急骤层析纯化粗材料(SiO₂, 12g管柱, EtOAc/己烷=0%至15%), 产生中间体37F(271mg, 45%), HPLC:RT=3.70min(CHROMOLITH® SpeedROD管柱4.6×50mm, 含有0.1%TFA的10%至90%水性甲醇, 经4分钟, 4mL/min, 在220nm下监测), MS(ES):m/z=360.4[M+H⁺]; ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δ7.49-7.33(m, 4H), 7.27-7.20(m, 2H), 6.84(br. s., 2H), 6.57(t, J=7.6Hz, 1H), 4.77(s, 2H), 0.95(s, 9H), 0.13(s, 6H)。

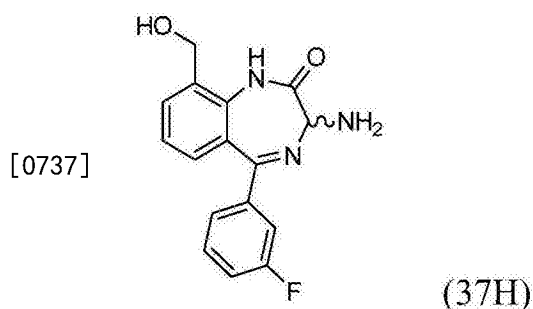
[0733] 中间体37G:(9-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(3-氟苯基)-2-氧代-

2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-3-基)氨基甲酸苄酯



[0735] 向在0℃下冷却的2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)乙酸(608mg, 1.864mmol)存于THF(7mL)中的溶液中添加草酰氯(0.157mL, 1.789mmol)、接着DMF(0.02mL)。在0℃下将所得混合物搅拌1.5h。然后缓慢添加中间体37F(268mg, 0.745mmol)及4-甲基吗啉(0.246mL, 2.236mmol)存于THF(3mL)中的溶液。添加后,使该反应混合物升温至室温,并搅拌1h。接着,存添加于MeOH中的7N氨水(4mL, 28.0mmol),且在室温下将该混合物搅拌过夜。浓缩所得混合物,且用EtOAc及水处理残余物。分离有机层,并用EtOAc萃取水层。将合并的有机萃取物用1N NaOH、饱和NaHCO₃及盐水洗涤,且然后经MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。然后将残余物溶解于乙酸(1.5mL, 26.2mmol)中,并用乙酸铵(287mg, 3.73mmol)处理。在40℃下将该混合物搅拌2h。然后将该反应混合物用水处理,并用EtOAc萃取。将合并的萃取物用水、饱和NaHCO₃及盐水洗涤,且然后干燥,并浓缩。藉由急骤层析纯化粗材料(SiO₂, 12g管柱, EtOAc/己烷=0-40%),产生中间体37G(256mg, 63%)。HPLC: RT=3.61min(CHROMOLITH® SpeedROD管柱4.6×50mm, 含有0.1% TFA的10%至90%水性甲醇, 经4分钟, 4mL/min, 在220nm下监测), MS(ES): m/z=548.5[M+H⁺]

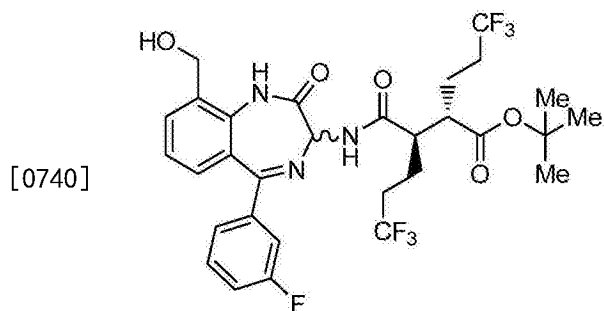
[0736] 中间体37H: 3-氨基-5-(3-氟苯基)-9-(羟甲基)-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮



[0738] 在室温下将中间体37G(255mg, 0.466mmol)存于33% HBr(存于HOAc中, 1149μl, 6.98mmol)中的混合物搅拌1h。添加乙醚, 且藉由过滤收集所得固体沉淀物, 并用乙醚冲洗。将固体溶解于MeOH(10mL)中, 并添加K₂CO₃(1.3g)。将该混合物搅拌40min。且然后过滤, 并浓缩至干燥, 产生中间体37H(133mg)。HPLC: RT=1.102min(CHROMOLITH® SpeedROD管柱4.6×50mm, 含有0.1% TFA的10%至90%水性甲醇, 经4分钟, 4mL/min, 在220nm下监测), MS(ES): m/z=300.2[M+H⁺]

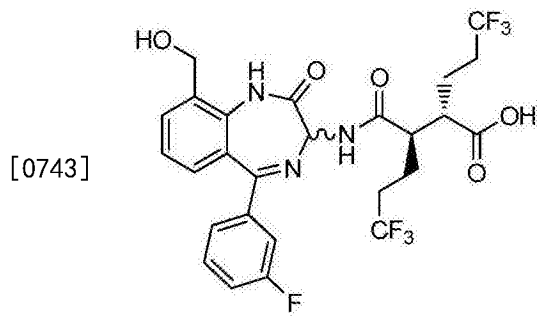
[0739] 中间体37I: (2S, 3R)-6,6,6-三氟-3-((5-(3-氟苯基)-9-(羟甲基)-2-氧代-2,3-

二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-3-基)氨基甲酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)己酸叔丁酯



[0741] 向中间体37H(130mg, 0.434mmol)、中间体S-1(159mg, 0.434mmol)及TBTU(167mg, 0.521mmol)存于DMF(1.5mL)中的溶液中添加TEA(0.133mL, 0.956mmol)。在室温下将该混合物搅拌45min。添加水,且藉由过滤收集固体,用水冲洗,并干燥。藉由急骤层析纯化所得固体(SiO₂, 12g管柱, EtOAc/己烷=0%至80%),产生中间体37I(66mg 23%)。HPLC: RT = 3.27min(CHROMOLITH® SpeedROD管柱4.6×50mm, 含有0.1%TFA的10%至90%水性甲醇, 经4分钟, 4mL/min, 在220nm下监测), MS(ES): m/z = 648.3[M+H⁺]

[0742] 中间体37J:(2S, 3R)-6,6,6-三氟-3-((5-(3-氟苯基)-9-(羟甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-3-基)氨基甲酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)己酸



[0744] 向中间体37I(65mg, 0.100mmol)存于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(2mL)。在室温下将该混合物搅拌3h,且然后浓缩至干燥。藉由制备型逆相HPLC(饱和MeOH, 含有0.1%TFA)纯化粗材料。将期望级分合并,并浓缩至干燥,产生中间体37J(30mg, 51%)。HPLC: RT = 2.680min(CHROMOLITH® SpeedROD管柱4.6×50mm, 含有0.1%TFA的10%至90%水性甲醇, 经4分钟, 4mL/min, 在220nm下监测), MS(ES): m/z = 592.3[M+H⁺]

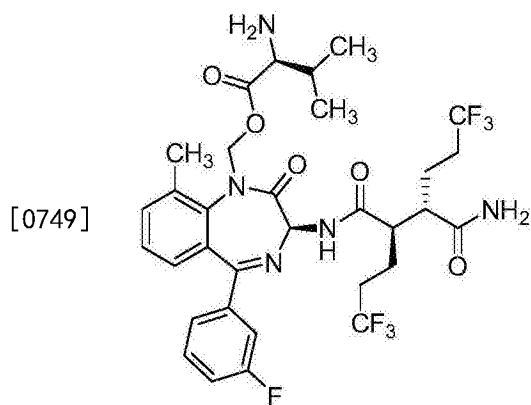
[0745] 实例37:

[0746] 向中间体37J(30mg, 0.051mmol)、EDC(34.0mg, 0.178mmol)及HOBT(27.2mg, 0.178mmol)存于THF(2mL)中的混合物中添加存于IPA中的2M氨水(0.507mL, 1.014mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜,且然后浓缩。将水添加至残余物中,且用EtOAc萃取该混合物。将合并的有机萃取物用饱和NaHCO₃及盐水洗涤,且然后干燥(MgSO₄),并浓缩,产生30mg呈两种非镜像异构体的混合物的粗产物。藉由手性SFC分离非镜像异构体(Berger SFC MGII, 手性ID 25×3cm ID, 5μm, 85/15CO₂/MeOH, 85mL/min, 在220nm下检测),产生实例37(10mg, 35%)。HPLC: RT = 7.44min(具有TFA的H₂O/CH₃CN, Xbridge苯基3.5μm, 4.6mm×150mm, 梯度=15min, 波长=220nm及254nm); MS(ES): m/z = 591.2[M+H⁺]; ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ7.68-7.62(m, 1H), 7.46-7.39(m, 1H), 7.38-7.20(m, 5H), 5.43(s, 1H), 4.94-4.88(m, 1H), 4.80-

4.73(m, 1H), 2.80(td, J=10.3, 4.0Hz, 1H), 2.59(td, J=10.5, 3.7Hz, 1H), 2.54-2.39(m, 1H), 2.31-2.10(m, 3H), 1.96-1.70(m, 4H)。

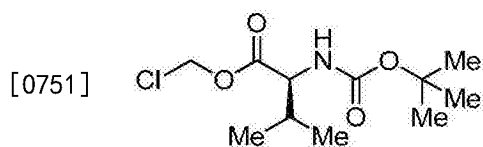
[0747] 实例38

[0748] L-缬氨酸((3S)-3-(((2R,3S)-3-氨基甲酰基-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-1-基)甲酯



(38)

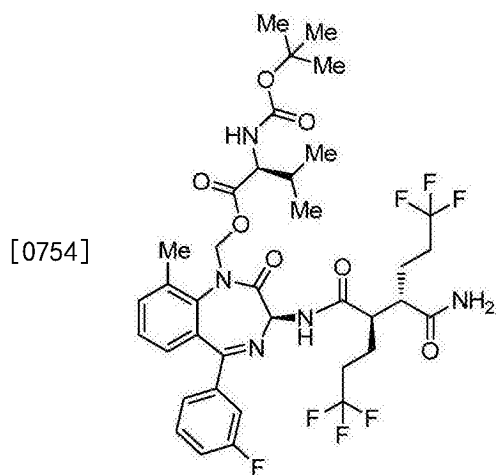
[0750] 中间体38A:(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸氯甲酯



(38A)

[0752] 经4min向于冰/水浴中冷却的(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸(4g, 18.41mmol)、四丁基硫酸氢铵(1.25g, 3.68mmol)及Na₂CO₃(9.76g, 92mmol)存于DCM 80(mL)及水(80mL)中的经剧烈搅拌混合物中缓慢添加氯硫酸氯甲酯(3.8mL, 36.8mmol)。于冰/水浴中搅拌30min后,去除冷浴,且使该反应混合物在室温下搅拌。在室温下搅拌16h后,将该反应混合物用水稀释,并用DCM萃取。用DCM萃取回水层,且将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,产生中间体38A(5.45g)。

[0753] 中间体38B:(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸((S)-3-((2R,3S)-3-氨基甲酰基-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-1-基)甲酯



(38B)

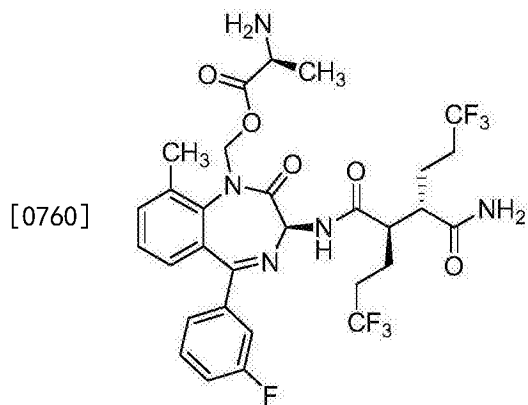
[0755] 向实例1(400mg, 0.696mmol)及 K_2CO_3 (289mg, 2.089mmol)存于DMF(4mL)中的经搅拌混合物中缓慢添加存于DMF(3mL)中的中间体38A(555mg, 2.089mmol)。在室温下搅拌22h后,将该反应混合物用EtOAc稀释,并用10%LiCl水溶液洗涤3次。将有机层经 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。藉由急骤层析纯化粗材料(Teledyne ISCO CombiFlash, 20%至70%溶剂A/B=己烷/丙酮, REDISEP® SiO_2 120g, 在254nm下检测,且在220nm下监测),产生中间体38B(213.3mg, 38.1%)。HPLC:RT=3.428min(CHROMOLITH® SpeedROD管柱 4.6×50 mm, 含有0.1% TFA的10%至90%水性甲醇,经4分钟,4mL/min,在220nm下监测),MS(ES):m/z=804.5[M+H⁺]

[0756] 实例38:

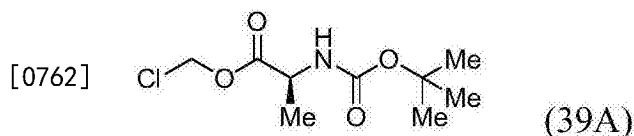
[0757] 在室温下,向中间体38B(213.3mg, 0.265mmol)存于DCM(6mL)中的经搅拌混合物中添加存于二恶烷中的4N HCl(0.663mL, 2.65mmol)。搅拌1.5h后,浓缩该反应混合物,且藉由制备型HPLC纯化粗材料(YMC C18, 30×100 , 含有0.1% TFA的10%至90%水性甲醇,经12分钟,30mL/min,在220nm下检测并监测)。将含有产物的级分合并,且然后经由冻干浓缩,产生呈TFA盐的实例38(154mg, 70.3%)。HPLC:RT=10.854min(具有TFA的 H_2O/CH_3CN , Sunfire C18 $3.5 \mu m$, $4.6 \text{ mm} \times 150 \text{ mm}$, 梯度=15min, 波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z=704.6[M+H⁺];¹H NMR(500MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.46(d, J=6.7Hz, 1H), 8.14(br. s., 3H), 7.72-7.62(m, 2H), 7.57-7.50(m, 1H), 7.47-7.37(m, 4H), 7.27(d, J=7.8Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 6.15(d, J=10.3Hz, 1H), 5.50(d, J=10.3Hz, 1H), 5.38(d, J=6.7Hz, 1H), 2.83(td, J=10.2, 4.3Hz, 1H), 2.45(s, 4H), 2.29-2.18(m, 1H), 2.17-2.06(m, 2H), 1.81-1.72(m, 1H), 1.72-1.48(m, 4H), 0.66(d, J=6.9Hz, 3H), 0.62(d, J=6.9Hz, 3H)。

[0758] 实例39

[0759] L-丙氨酸((3S)-3-(((2R,3S)-3-氨基甲酰基-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-1-基)甲酯



[0761] 中间体39A:(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸氯甲酯



[0763] 经4min时期,向于冰/水浴中冷却的(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(1g,

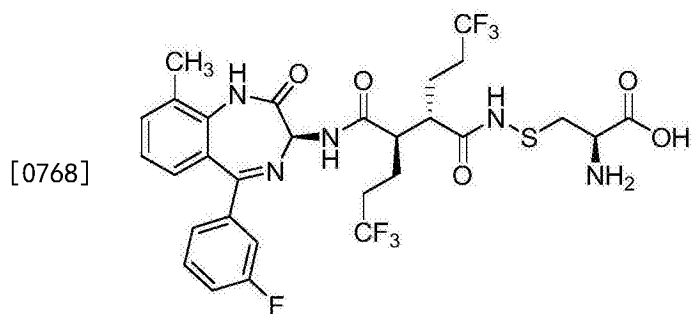
5.29mmol)、四丁基硫酸氢铵(0.359g, 1.057mmol)及 Na_2CO_3 (2.80g, 26.4mmol)存于DCM 20 (mL)及水(20mL)中的经剧烈搅拌混合物中缓慢添加氯硫酸氯甲酯(1.09mL, 10.57mmol)。于冰/水浴中搅拌30min后,去除冷浴,且使该反应混合物在室温下搅拌。在室温下搅拌16h后,将该反应混合物用水稀释,并用DCM萃取。用DCM萃取回水层,且将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。粗材料(1.64g)未经进一步纯化即按原样使用。

[0764] 实例39:

[0765] 自实例1及中间体39A根据针对实例38所显示的一般程序制备实例39。HPLC:RT=7.443min(具有TFA的 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, Sunfire C18 3.5 μm , 4.6mm \times 150mm, 梯度=15min, 波长=220nm及254nm); MS(ES):m/z=676[M+H]⁺; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 9.45(d, J=6.7Hz, 1H), 8.17(br. s., 3H), 7.72-7.63(m, 2H), 7.58-7.49(m, 1H), 7.48-7.36(m, 4H), 7.25(d, J=6.9Hz, 1H), 7.14(br. s., 1H), 6.15(d, J=10.3Hz, 1H), 5.50(d, J=10.3Hz, 1H), 5.38(d, J=6.7Hz, 1H), 2.83(td, J=10.1, 4.2Hz, 1H), 2.45(s, 3H), 2.29-2.06(m, 3H), 1.77-1.48(m, 4H), 0.94(d, J=7.2Hz, 3H)。

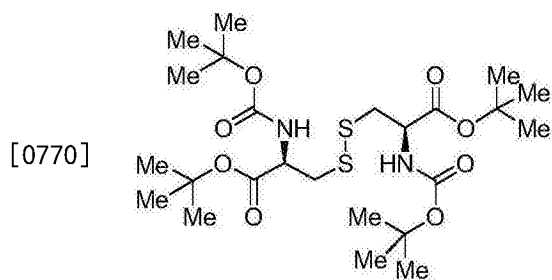
[0766] 实例40

[0767] S-(((2S,3R)-6,6,6-三氟-3-(((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)氨基甲酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-L-半胱氨酸



(40)

[0769] 中间体40A:(2R,2'R)-3,3'-二硫烷二基双(2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸)二-叔丁基酯

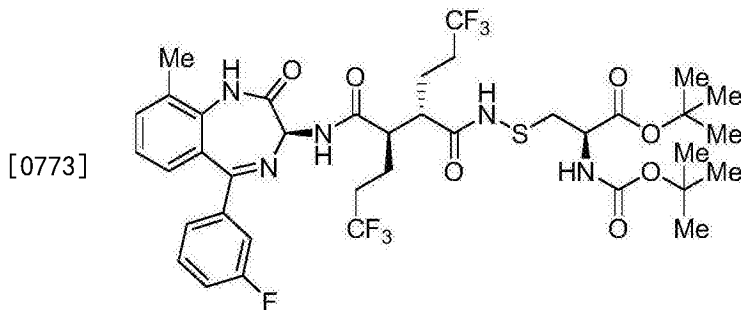


(40A)

[0771] 在室温下,用TEA(1.556mL, 11.17mmol)、接着二碳酸二-叔丁酯(2.437g, 11.17mmol)处理(2R,2'R)-二-叔丁基3,3'-二硫烷二基双(2-氨基丙酸酯)二盐酸盐(1.9g, 4.47mmol)存于DMF(50mL)中的悬浮液。在室温下将该混合物搅拌过夜。将该反应混合物倾倒入EtOAc(100mL)中,并用0.1N HCl(2 \times 100mL)、接着 NaHCO_3 饱和水溶液(100mL)及盐水(100mL)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并浓缩至干燥。将粗产物溶解于少量DCM中,并藉由急骤层析纯化(SiO_2 , 0%乙酸乙酯/己烷至20%乙酸乙酯/己烷, 120g管柱, 30min梯

度),产生中间体40A(1.65g,66.8%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.34(d,J=5.9Hz,2H),4.46(d,J=5.9Hz,2H),3.27-3.07(m,4H),1.49(s,18H),1.46(s,18H)。

[0772] 中间体40B:(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(((2S,3R)-6,6,6-三氟-3-(((S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-3-基)氨基甲酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰氨基)硫基)丙酸叔丁酯



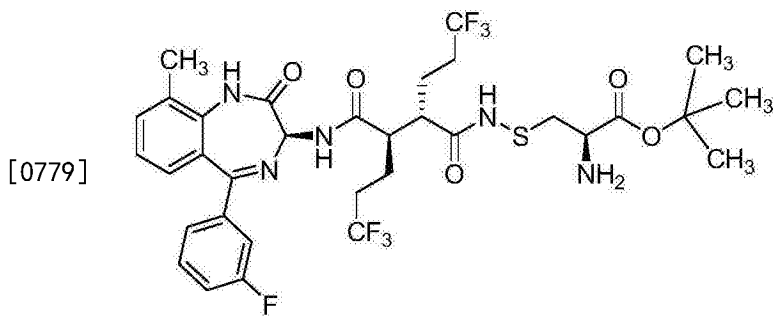
[0774] 用硝酸银(118mg,0.696mmol)存于甲醇(18mL)中的轻微悬浮液处理中间体40A(385mg,0.696mmol)。将该反应混合物搅拌30min,且然后添加实例1(100mg,0.174mmol)及TEA(97μl,0.696mmol)。在室温下将该反应搅拌过夜,且然后浓缩至干燥。将粗产物溶解于少量DCM中,并藉由急骤层析纯化(SiO₂,0%乙酸乙酯/己烷至100%乙酸乙酯/己烷,24g管柱,30min梯度),产生中间体40B(78mg,52.7%)。HPLC TR=3.443min(CHROMOLITH® SpeedROD,5.0um,4.6mm×50mm,含有0.1%TFA的10%至90%水性甲醇,4min梯度,在220nm下监测)。 $[M+H]^+=850.5$ 。

[0775] 实例40:

[0776] 在0℃下用TFA(0.5mL,6.49mmol)处理中间体40B(78mg,0.092mmol)存于DCM(5mL)中的溶液,并缓慢升温至室温。在室温下将该反应混合物搅拌过夜,且然后浓缩至干燥。将粗反应产物溶解于少量MeOH中,并藉由逆相HPLC纯化(YMC ODS C18,5um,30×100mm,含有0.1%TFA的10%至90%水性甲醇,15mL/min,30min梯度,在220nm下监测)。将产物(保留时间=24.980分钟)分离,并冻干至干燥。将所得固体悬浮于水中,并在0℃下用0.1N HCl(1mL)处理。将该溶液再次冻干至干燥,产生呈HCl盐的实例40(29mg,41.5%)。HPLC RT:=9.328min(Sunfire C18 3.5um,3×150mm,具有0.05%TFA的10%95/5水/ACN至具有0.05%TFA的100%5/95水/ACN,15分钟梯度,流速=0.5mL/min,在220nm及254nm下监测)。MS(ES) m/z:694.4(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.23(s,1H),9.65(s,1H),9.52(d,J=7.5Hz,1H),8.44(br.s.,2H),7.55(dd,J=6.6,1.5Hz,1H),7.51-7.44(m,1H),7.42-7.33(m,2H),7.28-7.23(m,1H),7.22-7.17(m,2H),5.25(d,J=7.3Hz,1H),4.02-3.94(m,1H),3.27(dd,J=15.1,4.1Hz,1H),3.02(dd,J=15.1,8.9Hz,1H),2.92(td,J=10.6,3.3Hz,1H),2.74-2.65(m,1H),2.28-2.11(m,4H),1.85-1.74(m,1H),1.73-1.64(m,1H),1.64-1.54(m,1H),1.48-1.36(m,1H)。

[0777] 实例41

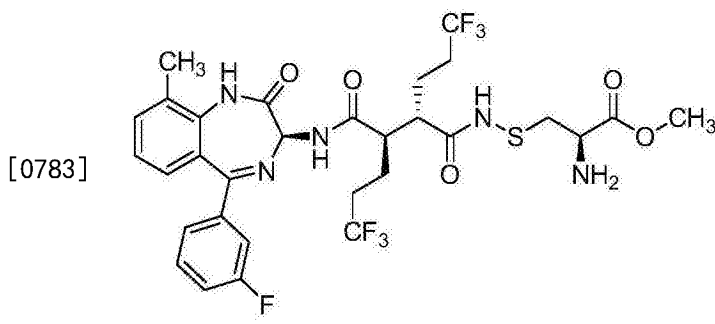
[0778] S-(((2S,3R)-6,6,6-三氟-3-(((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)氨基甲酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-L-半胱氨酸叔丁酯



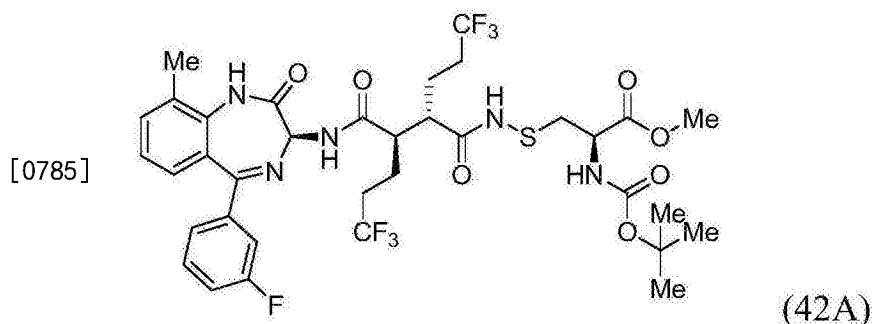
[0780] 用TFA(2mL, 26.0mmol)处理中间体40B(417mg, 0.491mmol)存于DCM(20mL)中的溶液,并在室温下搅拌24h。将所得溶液浓缩至干燥。将粗反应产物溶解于少量MeOH中,并藉由逆相HPLC纯化(YMC ODS C18, 5 μ m, 20 \times 100mm, 含有0.1%TFA的10%至90%水性甲醇, 15mL/min, 30min梯度, 在220nm下监测)。将产物(保留时间=27.037分钟)分离,并冻干至干燥。利用饱和水溶液NaHCO₃对所得材料游离碱化,产生实例41(12mg, 3.03%)。HPLC:RT=8.726min(Xbridge Phenyl 3.5 μ m, 3 \times 150mm, 具有0.05%TFA的10%95/5水/ACN至具有0.05%TFA的100%5/95水/ACN, 15分钟梯度, 流速=[流速], 在220nm及254nm下监测)。MS (ES):m/z=750.4.4[M+H⁺]。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.25(s, 1H), 9.62(s, 1H), 9.54(d, J=7.3Hz, 1H), 8.46(br. s., 3H), 7.56(dd, J=6.6, 1.8Hz, 1H), 7.53-7.45(m, 1H), 7.43-7.33(m, 2H), 7.29-7.24(m, 1H), 7.23-7.17(m, 2H), 5.26(d, J=7.3Hz, 1H), 3.98(br. s., 1H), 3.24(dd, J=15.0, 4.2Hz, 1H), 3.03(dd, J=15.0, 9.0Hz, 1H), 2.94(td, J=10.3, 3.4Hz, 1H), 2.76-2.66(m, 1H), 2.48-2.44(m, 1H), 2.29-2.12(m, 3H), 1.87-1.77(m, 1H), 1.75-1.67(m, 1H), 1.65-1.54(m, 1H), 1.49(d, J=2.2Hz, 1H), 1.46(s, 9H)。

[0781] 实例42

[0782] S-(((2S, 3R)-6,6,6-三氟-3-(((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)氨基甲酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-L-半胱氨酸甲酯



[0784] 中间体42A:(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(((2S, 3R)-6,6,6-三氟-3-(((S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-3-基)氨基甲酰基)-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰氨基)硫基)丙酸甲基酯



[0786] 用(2R,2'R)-二甲基3,3'-二硫烷二基双(2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸酯)(326mg,0.696mmol)处理硝酸银(118mg,0.696mmol)存于甲醇(9mL)中的溶液。将该反应混合物搅拌30分钟,且然后添加实例1(100mg,0.174mmol)及TEA(0.097mL,0.696mmol)。在室温下将该混合物搅拌过夜,且然后浓缩至干燥。将粗产物溶解于少量CH₂Cl₂中,并藉由急骤层析纯化(SiO₂,0%乙酸乙酯/己烷至80%乙酸乙酯/己烷,4g管柱),产生中间体42A。(80mg,57%)。HPLC RT=3.20min(CHROMOLITH® SpeedROD,5.0um,4.6mm×50mm,含有0.1%TFA的10%至90%水性甲醇,4min梯度,在220nm下监测)。MS(ES):m/z=808.3[M+H⁺]

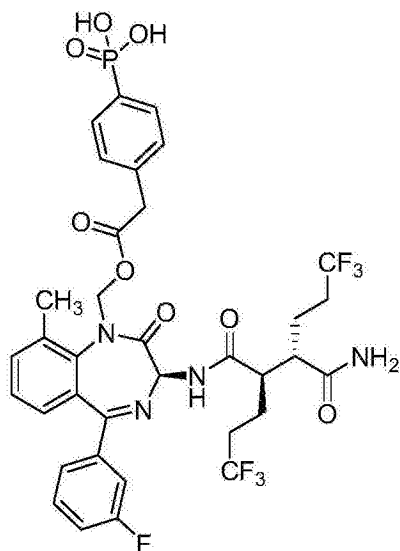
[0787] 实例42:

[0788] 在0℃下,向中间体42A(80mg,0.099mmol)存于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL)。将该混合物搅拌2.5h,同时升温至室温。然后将该反应混合物浓缩,并藉由急骤硅胶层析纯化残余物(4g管柱,具有0.1%NH₄OH的0%至8%MeOH/DCM),以得到白色固体,用乙醚进一步处理该固体,以得到经纯化产物(29.5mg,41%)。HPLC RT=2.570min(CHROMOLITH® SpeedROD,5.0um,4.6mm×50mm,含有0.1%TFA的10%至90%水性甲醇,4min梯度,在220nm下监测)。MS(ES)m/z:708.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.58-7.52(m,1H),7.48-7.32(m,3H),7.30-7.19(m,3H),5.39(s,1H),3.75(s,3H),3.63(dd,J=8.7,4.1Hz,1H),3.30-3.24(m,1H),2.90(td,J=10.4,3.6Hz,1H),2.78(dd,J=14.3,8.6Hz,1H),2.69(td,J=10.0,3.6Hz,1H),2.57-2.38(m,4H),2.36-2.06(m,3H),2.05-1.90(m,1H),1.89-1.74(m,2H),1.63(tt,J=12.5,4.3Hz,1H)。

[0789] 实例43

[0790] (4-(膦酰氧基)苯基)乙酸((3S)-3-(((2R,3S)-3-氨基甲酰基-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-1-基)甲酯

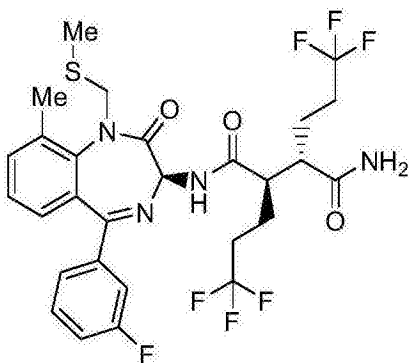
[0791]



(43)

[0792] 中间体43A:(2R,3S)-3-(三氟丙基)-N1-((S,Z)-1-(甲基硫甲基)-2-氧代-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-3-基)甲基-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺

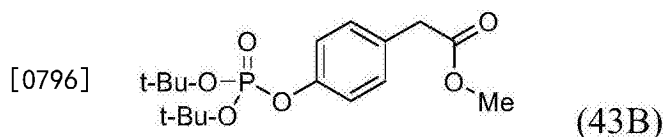
[0793]



(43A)

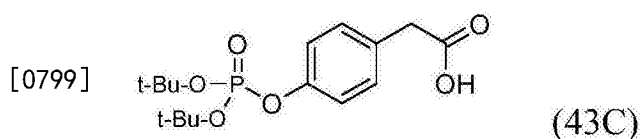
[0794] 在氮气下,向实例1(278mg,0.484mmol)存于DMF(2.75mL)中的混合物中添加 Cs_2CO_3 (315mg,0.968mmol)及(氯甲基)(甲基)硫烷(0.081mL,0.919mmol)。在室温下将此混合物搅拌110min,且然后用水稀释。用EtOAc萃取水层。用盐水洗涤合并的EtOAc萃取物。将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩,以得到粗产物。藉由急骤层析纯化粗材料(Teledyne ISCO CombiFlash 0%至100%溶剂A/B=己烷/EtOAc,REDISEP® SiO_2 40g,在254nm下检测,且在220nm下监测)。适当级分的浓缩提供中间体43A(198mg,64.5%)。HPLC: RT=3.205min(CHROMOLITH® SpeedROD管柱4.6×50mm,含有0.1%TFA的10%至90%水性甲醇,经4分钟,4mL/min,在220nm下监测),MS(ES):m/z=635.4[M+H⁺];¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.49(d, J=7.3Hz, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 2H), 7.57-7.51(m, 1H), 7.49-7.36(m, 4H), 7.23(d, J=7.5Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 5.57(d, J=14.1Hz, 1H), 5.33(d, J=7.0Hz, 1H), 4.38(d, J=14.3Hz, 1H), 2.80(td, J=9.8, 4.1Hz, 1H), 2.61-2.54(m, 1H), 2.46-2.44(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.30-2.06(m, 4H), 1.68(s, 3H), 1.64-1.48(m, 3H)。

[0795] 中间体43B:2-(4-(二-叔丁氧基磷酰基氧基)苯基)乙酸甲酯



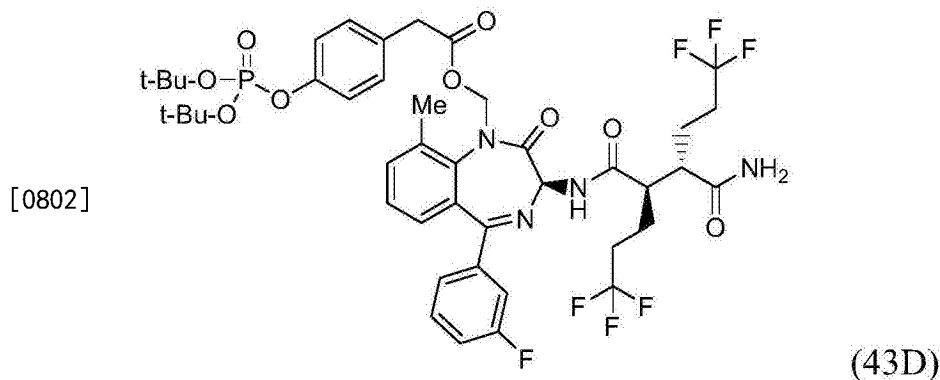
[0797] 将2-(4-羟基苯基)乙酸甲酯的经搅拌溶液(1.80g, 10.83mmol)与存于MeCN中的1H-四唑(65mL, 10.83mmol)合并, 且然后添加二-叔丁基二乙基亚磷酰胺(5.91g, 23.70mmol)。在室温下将该反应混合物搅拌35min, 且然后浓缩至干燥。将粗材料溶解于50mL的DCM中, 且添加30% H_2O_2 (30mL)。在室温下搅拌30min后, 将该混合物用DCM稀释, 并用水、 $NaHCO_3$ 饱和溶液、且然后盐水洗涤。将有机层浓缩, 并藉由急骤层析纯化(Teledyne ISCO CombiFlash 0%至100%溶剂A/B=己烷/EtOAc, REDISEP® SiO_2 80g, 在254nm下检测, 且在220nm下监测)。适当级分的浓缩提供中间体43B(3.94g, 定量产率)。 1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.25-7.14(m, 4H), 3.69(s, 3H), 3.59(s, 2H), 1.51(s, 18H)。

[0798] 中间体43C: 2-(4-(二-叔丁氧基磷酰基氧基)苯基)乙酸



[0800] 向中间体43B(0.635g, 1.772mmol)存于THF(12.0mL)及水(3.00mL)中的经搅拌溶液中添加氢氧化锂(0.122g, 2.14mmol)。在室温下将该反应混合物搅拌2hr, 且然后在减压下去除有机物。用10mL的pH 4磷酸盐溶液稀释所得混合物。用EtOAc萃取所得混合物。将合并的EtOAc萃取物用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩, 产生中间体43C(0.462g, 76%)。 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 12.30(br. s., 1H), 7.25(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.13-7.03(m, 2H), 3.55(s, 2H), 1.44(s, 1H)。

[0801] 中间体43D: 2-(4-(二-叔丁氧基磷酰基氧基)苯基)乙酸((S,Z)-3-((R)-2-((S)-1-氨基-3-三氟-1-氧代丙-2-基)-5,5,5-三氟戊酰氨基)-2-氧代-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-1-基)甲酯



[0803] 在氮气下向中间体43A(195mg, 0.307mmol)及三乙基胺盐酸盐(85.0mg, 0.615mmol)存于DCM(3.00mL)中的经搅拌混合物中添加磺酰氯(0.037mL, 0.461mmol)。在室温下, 将该混合物搅拌25min, 且然后浓缩至干燥, 以得到黄色固体。在室温下在氮气下, 将中间体43C(221mg, 0.640mmol)及 CS_2CO_3 (417mg, 1.281mmol)合并于DMF(1.50mL)中。向此混合物中添加上文黄色固体存于DMF(2.00mL)中的溶液。在室温下将所得混合物搅拌148分钟, 且然后用水及EtOAc稀释。分离有机层, 并用10%LiCl溶液、且然后盐水洗涤。将合并的

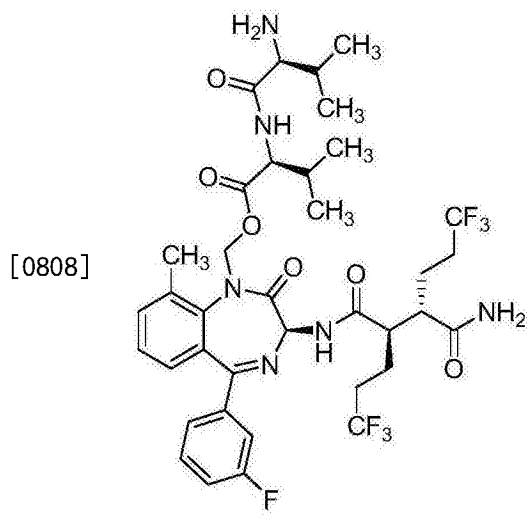
有机层经无水硫酸镁干燥,过滤,并浓缩至干燥。藉由急骤层析纯化粗产物(Teledyne ISCO CombiFlash 0%至100%溶剂A/B=己烷/EtOAc, REDISEP® SiO₂24g,在254nm下检测,且在220nm下监测)。适当级分的浓缩提供中间体43D(152mg,53.5%)。HPLC:RT=3.640min(CHROMOLITH® SpeedR0D管柱4.6×50mm,含有0.1%TFA的10%至90%水性甲醇,经4分钟,4mL/min,在220nm下监测),MS(ES):m/z=931.6[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 9.47(d,J=6.8Hz,1H),7.68-7.60(m,2H),7.54-7.46(m,1H),7.44-7.33(m,4H),7.20(d,J=7.5Hz,1H),7.13(br.s.,1H),6.97-6.91(m,2H),6.87-6.80(m,2H),6.05(d,J=10.3Hz,1H),5.38(d,J=4.0Hz,1H),5.36(s,1H),3.22(t,J=1.0Hz,2H),2.81(dt,J=9.8,5.0Hz,1H),2.45(d,J=3.3Hz,1H),2.41(s,3H),2.30-2.20(m,1H),2.18-2.06(m,3H),1.69(d,J=10.6Hz,1H),1.63-1.51(m,3H),1.43(s,18H)。

[0804] 实例43:

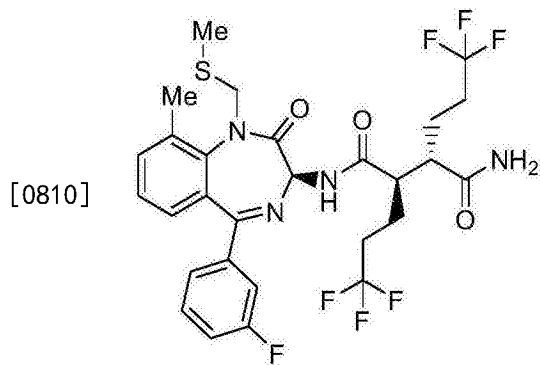
[0805] 在0℃下,向中间体43D(148mg,0.159mmol)存于DCM(1.64mL)中的经搅拌溶液中添加TFA(0.16mL,2.077mmol)。在0℃下将该混合物搅拌10min,且然后在室温下搅拌40min,且然后在减压下浓缩,产生实例43(126.6mg,94%)。HPLC:RT=9.95min(具有TFA的H₂O/CH₃CN,Sunfire C18 3.5μm,4.6mm×150mm,梯度=15min,波长=220nm及254nm);MS(ES):m/z=819.5[M+H⁺];¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.51(d,J=5.7Hz,1H),7.66(d,J=7.7Hz,2H),7.54-7.49(m,1H),7.48-7.40(m,3H),7.37(d,J=7.7Hz,1H),7.22(d,J=8.4Hz,1H),7.15(br.s.,1H),6.97(d,J=8.6Hz,2H),6.84(d,J=8.4Hz,2H),6.07(d,J=10.6Hz,1H),5.40(s,1H),5.38(s,1H),3.32-3.15(m,2H),2.83(br.s.,1H),2.58-2.56(m,1H),2.43(s,3H),2.15(dd,J=19.7,8.5Hz,4H),2.01(s,1H),1.71(s,2H),1.67-1.51(m,3H)。

[0806] 实例44

[0807] L-缬胺酰基-L-缬氨酸((3S)-3-(((2R,3S)-3-氨基甲酰基-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰基)氨基)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-1-基)甲酯

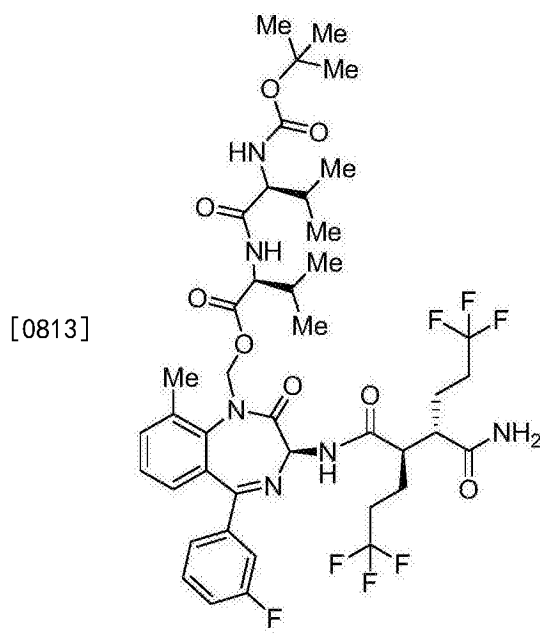


[0809] 中间体44A:(2R,3S)-3-(三氟丙基)-N1-((S,Z)-1-(甲基硫甲基)-2-氧代-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-3-基)甲基-2-(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺



[0811] 在氮气下,向实例1(278mg,0.484mmol)存于DMF(2.75mL)中的混合物中添加 Cs_2CO_3 (315mg,0.968mmol)及(氯甲基)(甲基)硫烷(0.081mL,0.919mmol)。在室温下将此混合物搅拌110min,且然后用水稀释。用EtOAc萃取水层。用盐水洗涤合并的EtOAc萃取物。将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩,以得到粗产物。将其藉由急骤层析纯化(Teledyne ISCO CombiFlash 0%至100%溶剂A/B=己烷/EtOAc,REDISEP® SiO_2 40g,在254nm下检测,且在220nm下监测)。适当级分的浓缩提供中间体44A(198mg,64.5%)。HPLC: RT=3.205min(CHROMOLITH® SpeedROD管柱4.6×50mm,含有0.1%TFA的10%至90%水性甲醇,经4分钟,4mL/min,在220nm下监测),MS(ES):m/z=635.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.49(d, J=7.3Hz, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 2H), 7.57-7.51(m, 1H), 7.49-7.36(m, 4H), 7.23(d, J=7.5Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 5.57(d, J=14.1Hz, 1H), 5.33(d, J=7.0Hz, 1H), 4.38(d, J=14.3Hz, 1H), 2.80(td, J=9.8, 4.1Hz, 1H), 2.61-2.54(m, 1H), 2.46-2.44(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.30-2.06(m, 4H), 1.68(s, 3H), 1.64-1.48(m, 3H)。

[0812] 中间体44B:(S)-2-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰氨基)-3-甲基丁酸((S)-3-((2R,3S)-3-氨基甲酰基-6,6,6-三氟-2-(3,3,3-三氟丙基)己酰氨基)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-1-基)甲酯



[0814] 在氮气下向中间体44A(157mg,0.247mmol)及三乙基胺盐酸盐(68.1mg,0.495mmol)存于DCM(3.00mL)中的经搅拌混合物中添加磺酰氯(0.030mL,0.371mmol)。在室

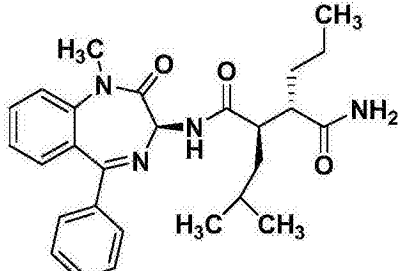
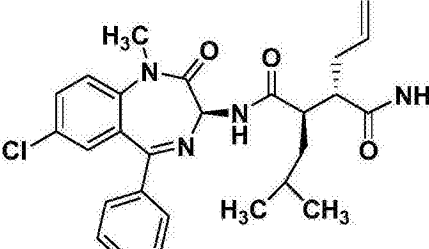
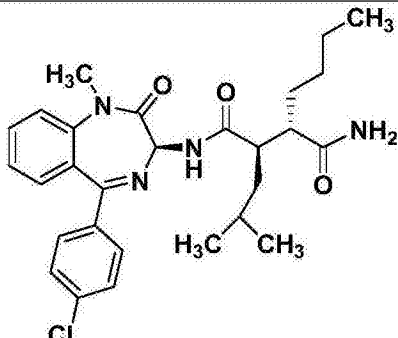
温下将该混合物搅拌60min,且然后浓缩至干燥,以得到黄色固体。将残余物溶解于DMF(2mL)中,并在室温下在氮气下添加至(S)-2-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰氨基)-3-甲基丁酸(313mg,0.989mmol)及Cs₂CO₃(403mg,1.236mmol)存于DMF(2.0mL)中的经搅拌混合物中。在室温下将所得混合物搅拌2.5hr,然后添加水及NaHCO₃饱和水溶液。形成白色沉淀物,将其藉由过滤收集,用水冲洗,并在真空下干燥。藉由急骤层析纯化粗材料(Teledyne ISCO CombiFlash 20%至70%溶剂A/B=己烷/丙酮,REDISEP® SiO₂80g,在254nm下检测,且在220nm下监测)。适当级分的浓缩提供中间体44B(148.4mg,66.5%)。HPLC:RT=3.486min(CHROMOLITH® SpeedROD管柱4.6×50mm,含有0.1%TFA的10%至90%水性甲醇,经4分钟,4mL/min,在220nm下监测),MS(ES):m/z=903.7[M+H⁺]

[0815] 实例44:

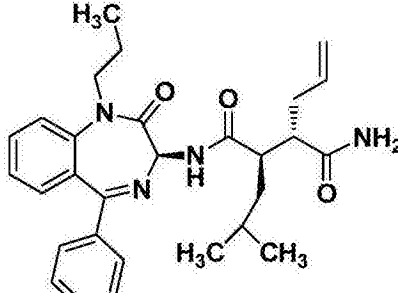
[0816] 在氮气下,向中间体44B(148mg,0.164mmol)存于DCM(4.00mL)中的经搅拌溶液中添加存于二恶烷中的4N HCl(0.410mL,1.639mmol)。在室温下将该混合物搅拌60min,且然后浓缩至干燥,以得到实例44(148mg,97%)。HPLC:RT=8.038min(CHROMOLITH® SpeedROD管柱4.6×50mm,含有0.1%TFA的10%至90%水性甲醇,经4分钟,4mL/min,在220nm下监测),MS(ES):m/z=803.6[M+H⁺];¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ9.49(d,J=6.9Hz,1H),8.35(d,J=7.8Hz,1H),8.02(d,J=4.4Hz,3H),7.69-7.62(m,2H),7.55-7.48(m,1H),7.45-7.35(m,4H),7.24(d,J=6.9Hz,1H),7.12(br.s.,1H),6.03(d,J=10.3Hz,1H),5.41-5.34(m,2H),3.93(dd,J=7.6,5.4Hz,1H),3.66-3.62(m,1H),2.82(td,J=10.2,4.3Hz,1H),2.43(s,4H),2.29-2.07(m,3H),1.99(dq,J=13.2,6.8Hz,1H),1.76-1.66(m,2H),1.63-1.49(m,3H),0.88(dd,J=10.0,6.9Hz,6H),0.61(d,J=6.9Hz,3H),0.57(d,J=6.7Hz,3H)。

[0817] 比较化合物45至48

[0818] 可根据美国专利第7,053,084号中分别针对实例8、12a、38及45a所阐述的程序制备比较化合物45至48。

比较化合物	US 7,053,084	结构
45	实例8	
46	实例12a	
47	实例38	

[0819]

比较化合物	US 7,053,084	结构
48	实例45a	

[0820]

[0821] 实例49

[0822] 包含(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺的药物配制物

[0823] 配制以一次性即用(RTU)灭菌溶液形式用于静脉内(IV)给药的包含(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(实例1)的注射药物产物。藉由在室温下混合80%v/v聚乙二醇400及20%v/v水来制备媒剂混合物。将实例1(0.2mg/ml)添加至所制备的媒剂混合物中。对该配制物进行超音波处理约20分钟,直至实例1溶解为止。

[0824] 实例50

[0825] 包含(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺的药物配制物

[0826] 配制适于以溶液或胶囊形式经口给药的包含(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(实例1)的药物产物。该经口配制物包含70%v/v聚乙二醇300、10%v/v乙醇、10%v/vTPGS、10%v/vCREMOPHOR®RH40及实例1(高达4mg/ml药物浓度)。

[0827] 使固体TPGS及CREMOPHOR®预升温,以使这些材料液化。然后测量适当量的各赋形剂,并在室温下混合。将所需量的实例1添加至所制备的媒剂混合物中。对该配制物进行超音波处理约20分钟,直至实例1溶解为止。

[0828] 实例51

[0829] 包含(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺的药物配制物

[0830] 配制适于以溶液或胶囊形式经口给药的包含(2R,3S)-N-((3S)-5-(3-氟苯基)-9-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂萘-3-基)-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(实例1)的药物产物。该经口配制物包含80%v/v聚乙二醇300、10%v/v乙醇、10%v/vTPGS及实例1(高达4mg/ml药物浓度)。

[0831] 使固体TPGS预升温,以使该材料液化。然后测量适当量的各赋形剂,并在室温下混合。将所需量的实例1添加至所制备的媒剂混合物中。对该配制物进行超音波处理约20分钟,直至实例1溶解为止。

[0832] 生物学分析

[0833] 本发明化合物的药理学性质可藉由许多生物分析证实。利用本发明化合物进行下文所例示的生物分析。

[0834] Notch-CBF1转活化分析

[0835] 基于Notch-CBF1(C-启动子结合因子I)细胞的转活化分析为基于所释放的Notch细胞内结构域片段(NICD)连同CBF1及其他核因子一起作为转录因子功能的能力。使用荧光素酶分析来测量对于Notch-CBF1转录活性的拮抗作用。使用含有截短Notch 1、Notch 2、Notch 3或Notch 4受体的pCDNA3.1/Hygro质粒及含有CBF1结合位点的4个拷贝的PGL3荧光素酶报导子载体瞬时共转染HeLa子宫颈癌细胞。然后测试这些细胞在测试化合物的不存在或存在下的Notch-CBF1活性。取维持于DMEM(高葡萄糖,含HEPES)、1×谷氨酰胺/青霉素/链霉素及10%胎牛血清中的HeLa细胞,根据制造商说明书,使用Monster转染套组(Mirus编号MIR2906),于T175烧瓶中进行过渡性转染(4.5×10^6 个细胞/烧瓶)。表9表示用于转染的各个DNA量。

[0836] 表9

[0837]

	DNA(μ g)	CBF1(μ g)	载体(μ g)	总DNA(μ g)
人类Notch 1	6	14.4	15.6	36.0
人类Notch 2	2	14.4	19.6	36.0
人类Notch 3	0.3	14.4	21.3	36.0
人类Notch 4	4	14.4	17.6	36.0

[0838] 转染后6小时,使用胰蛋白酶处理细胞,并依 5×10^3 个细胞/孔的密度平铺至经聚-D-赖氨酸涂覆的384孔黑色组织培养板中的95 μ L分析培养基(DMEM(高葡萄糖,含HEPES)、 $1 \times$ 谷氨酰胺/青霉素/链霉素、0.0125%BSA、1X非必需氨基酸)中。将含有最终浓度在5 μ M至 8.4×10^{-5} μ M(3倍连续稀释)的范围内的测试化合物的分析培养基(5 μ L)添加至这些细胞中,且然后在37 $^{\circ}$ C及5%CO₂下将这些细胞板培育18小时。对照孔含有DMSO媒剂(总计数)或0.5 μ M的自行使用的小分子抑制剂(背景计数)。每一样品均一式两份。在与50 μ l **STEADY-GLO**[®]荧光素酶试剂一起培育20分钟后,根据制造商说明书(Promega,目录编号E2550)测量荧光素酶活性,并藉由Envision板读数器(PerkinElmer,Boston,MA)分析。

[0839] 化合物的拮抗效应为表示为 $100 \times [1 - (\text{平均样品} - \text{平均背景}) / (\text{平均总量} - \text{平均背景})]$,其中样品为在测试化合物的存在下的荧光素酶活性,背景等于在小分子抑制剂对照的存在下的荧光素酶活性,且总量为DMSO孔中所诱导的信号。使用四参数逻辑拟合等式对数据作图,且IC₅₀值为定义为抑制50%荧光素酶活性的化合物浓度。

[0840] 下表10列示上文Notch-CBF1转活化分析中所测量的本发明实例1至37及比较化合物45至48的Notch 1及Notch 3IC₅₀值。在一些情形下,该值为多个实验的平均值,其中N为所实施的实验数。由实例1至37所例示的本发明化合物显示12.2nM或更少的Notch 1值及15.0nM或更少的Notch 3IC₅₀值。

[0841] 表10

实例	Notch 1 (IC ₅₀ , nM)	N	Notch 3 (IC ₅₀ , nM)	N
1	7.8	8	8.5	7
2	4.9	3	4.3	2
3	1.8	6	1.9	6
4	8.5	3	7.3	2
5	2.3	1	4.0	1
6	7.2	3	4.5	3
7	4.4	2	4.4	1
8	6.0	2	11.6	1
9	3.0	2	3.7	2
[0842] 10	2.5	3	5.4	3
11	8.2	2	15.0	1
12	3.0	2	3.2	1
13	3.4	2	4.9	1
14	7.7	2	12.6	1
15	4.4	2	4.4	1
16	5.8	2	3.7	1
17	5.7	2	2.4	1
18	4.6	3	7.7	3
19	4.8	5	4.0	4
20	1.6	2	1.4	1
21	3.3	2	6.1	2

实例	Notch 1 (IC ₅₀ , nM)	N	Notch 3 (IC ₅₀ , nM)	N
22	3.1	2	6.3	2
23	4.7	5	8.3	4
24	1.4	2	2.1	2
25	1.7	3	2.9	3
26	3.7	2	3.4	3
27	2.8	2	2.7	1
28	4.8	3	7.2	3
29	3.9	1	5.7	1
30	4.3	1	4.2	1
[0843] 31	2.8	2	4.6	2
32	6.4	6	6.1	6
33	4.3	3	7.4	3
34	4.8	3	13.4	3
35	4.8	3	7.9	2
36	12.2	3	3.0	2
37	6.2	1	9.3	1
比较化合物45	64.1	1	48.3	1
比较化合物46	42.4	2	74.5	2
比较化合物47	5.1	3	13.5	4
比较化合物48	12.3	1	12.5	1

[0844] 高通量(HT)代谢稳定性组

[0845] 非经肠给药的化合物进入血流,并一或多次穿过肝。不易于被肝代谢的化合物可以治疗上有效血浆含量给药并持续治疗上有效时间。

[0846] 经口给药的化合物通常经吸收穿过肠壁进入血流中,并第一次穿过肝。在此第一次穿过肝时不易代谢的化合物可以治疗上有效量分布至身体的其他部位。

[0847] 10分钟培育后,代谢稳定性分析使用人类、大鼠、小鼠、狗和/或猴微粒体评价活体外的CYP介导的代谢稳定性。一式两份测试每一化合物。

[0848] 这些分析的结果为表示为该10分钟培育后反应混合物中所剩余的母体化合物的分数(剩余百分比)。一般而言,这些结果为用于仅评价测试化合物的CYP介导或NADPH依赖性代谢的程度。当该化合物明显代谢(剩余<40%至50%)时,此指示由CYP介导的代谢导致的该化合物在活体内的高清除率。然而,若该化合物在这些活体外分析中展示中等(50%至80%)或低(>85%)代谢,则在活体内经由其他代谢及消除路径高清除率仍为可能的。

[0849] 这些分析的剩余百分比结果预测活体内化合物清除率,此假设CYP介导的代谢为主要消除路径。在不同微粒体种类中,结果范围为大概如表11中所显示。

[0850] 表11

[0851] 代谢稳定性结果解释指南

CYP介导的清除率	10分钟后的剩余百分比				
	人类	大鼠	小鼠	狗	猴
[0852] 低	>90	>85	>85	>90	>85
中等	60至90	40至85	50至85	55至90	40至85
高	<60	<40	<50	<55	<40

[0853] 方法及材料

[0854] 利用肝微粒体的培育

[0855] 以存于100%DMSO中的3.5mM储备溶液形式接受测试化合物。稀释该测试化合物以产生含有1.4%DMSO的50 μ M乙腈(ACN)溶液,然后作为100 \times 储备溶液用于利用微粒体的培育。在代谢稳定性-人类、大鼠及小鼠成套分析中,在三个物种中的每一者中单独地以一式两份测试每一化合物,或在代谢稳定性-狗或代谢稳定性-猴成套分析中的个别物种中以一式两份测试每一化合物。在3个步骤中将化合物、NADPH及肝微粒体溶液合并用于培育:

[0856] 1. 在37 $^{\circ}$ C下,使152 μ l的肝微粒体悬浮液(蛋白质浓度为存于100mM NaPi中1.1mg/ml, pH 7.4, 5mM MgCl₂缓冲液)预升温。

[0857] 2. 将1.7 μ l的50 μ M化合物(98.6%ACN, 1.4%DMSO)添加至同一管中,并在37 $^{\circ}$ C下预培育5分钟。

[0858] 3. 藉由添加17 μ l存于100mM NaPi中的经预升温10mM NADPH溶液(pH 7.4)来起始该反应。

[0859] 将这些反应组份充分混合,且将75 μ l的反应混合物立即转移至150 μ l淬灭/停止溶液中(0时间点, T₀)。在37 $^{\circ}$ C下将反应培育10分钟,且然后将另一75 μ l等份试样转移至150 μ l淬灭溶液中。使用含有乙腈的100 μ M DMN(用于注射质量控制的UV标准物)作为终止代谢反应的淬灭溶液。

[0860] 在ALLEGRA[®]X-12离心机(SX4750转子, Beckman Coulter公司, Fullerton, CA)中以1500rpm(约500 \times g)对经淬灭混合物离心15分钟,以使变性微粒体沉淀。然后将90 μ l的体积的上清液萃取物(含有母体化合物与其代谢物的混合物)转移至单独96孔板用于UV-LC/MS-MS分析,以测定该混合物中所剩余的母体化合物百分比。

[0861] 表12

[0862] 代谢稳定性分析-反应组份

[0863]

反应组份	代谢稳定性分析中的最终浓度
化合物(受质)	0.5 μ M
NaPi缓冲液, pH 7.4	100mM
DMSO	0.014%
乙腈	0.986%
微粒体(人类、大鼠、小鼠)(BD/Gentest)	1mg/ml蛋白质
NADPH	1.0mM
MgCl ₂	5.0mM

37°C培育时间	0分钟及10分钟
淬灭/停止溶液(ACN+100μM DMN)	150μl
反应样品	75μl
变性微粒体的沉降	15分钟
上清液的UV-LC/MS分析	0.17μM

[0864] 样品分析-仪器

[0865] HPLC:泵-Thermo Surveyor;自动取样器-CTC/LEAP HTS;UV检测器-Thermo Surveyor PDA plus;管柱-具有0.5μm直列式滤器的VARIAN®C18, 3μm, 2×20mm;用于结构完整性预分析的流动相:(A)98%水,2%乙腈,具有10mM乙酸铵;(B)10%水,90%乙腈,具有10mM乙酸铵;用于反应样品分析的流动相:(A)98%水,2%乙腈,具有0.1%甲酸;(B)2%水,98%乙腈,具有0.1%甲酸;(C)存于水中的0.1%氢氧化铵;(D)存于乙腈中的0.1%氢氧化铵。

[0866] 质谱仪:Thermo TSQ QUANTUM® Ultra三重四极柱质谱仪;

[0867] 样品分析-结构完整性预分析

[0868] 使用代谢稳定性结构完整性预分析来评估所分析化合物的纯度。化合物为以57μl的3.5mM DMSO溶液形式接受于96孔板中。利用含有相等体积的乙腈、异丙醇及MilliQ-H₂O的溶液将3.5mM化合物DMSO储备溶液稀释至1/18。藉由LC-UV/MS于Thermo LCQ Deca XP Plus ion trap质谱仪上使用具有Waters Sentry 2.1mm保护管柱的Waters XBridge C18管柱(5μm, 2×50mm)及下表中所阐述的LC条件(其中5μl注射及1ml/min的流速)针对结构完整性分析所得溶液(200μM)。所获得数据藉由220nm下的UV吸亮度反映纯度。仅报告那些具有大于50%的纯度的化合物的结果。

[0869] 表13

[0870] 代谢稳定性-结构完整性梯度

[0871]

梯度时间(min)	A%	B%
0.00	100	0
4.00	0	100
5.00	0	100
5.10	100	0
6.00	100	0

[0872] 样品分析-所培育的样品

[0873] 于配备有加热电喷雾(H-ESI)来源的Thermo TSQ QUANTUM®三重四极柱质谱仪上藉由自动化输注实施MS/MS条件优化,以获得SRM跃迁及其相应的碰撞能量值。以90μL/min的流速输注浓度为存于1:1甲醇:水中20μM的化合物溶液,然后与流速为50μL/min的流动相合并,然后引入该来源中。先使用流动相A及B(50%A及50%B)且若需要则使用流动相C及D(亦为50:50组成)使所有化合物优化。将经优化参数(包括极性、SRM跃迁及碰撞能量)储存于MICROSOFT ACCESS®数据库中。

[0874] 使用自动化输注获得的质谱条件来分析来自代谢稳定性分析的培育样品。注射体积为5μl,且流速为0.8ml/min。所使用梯度为显示于下表中。以该梯度先使用流动相A及B注

射所有样品。若需要(例如,出于层析的原因),则以相同梯度、但使用流动相C及D再注射样品。在原始数据文文件中以电子方式捕获所有LC-MS/MS分析参数。

[0875] 表14

[0876] 代谢稳定性-样品分析梯度

[0877]

梯度时间(min)	A%(或C%)	B%(或D%)
0.00	95	5

[0878]

梯度时间(min)	A%(或C%)	B%(或D%)
0.20	95	5
0.30	0	100
1.05	0	100
1.10	95	5
1.50	95	5

[0879] 数据分析

[0880] 利用XCALIBUR®软件实施峰整合。对于每一化合物,藉由比较来自T_{10min}样品的LC-MS/MS峰面积与来自T_{0min}样品的峰面积来实施剩余百分比计算。

[0881] 质量控制

[0882] 于每一分析板中测试一组3种化合物以及测试化合物。仅在那些对照化合物属于下文所显示的预期范围内时,才接受并上传数据。

[0883] 表15

[0884] 代谢稳定性分析-藉由微粒体种类得到的对照化合物值

[0885]

化合物	平均剩余百分比 ± SD				
	人类	大鼠	小鼠	狗	猴
萘法唑酮(Nefazodone)	0.4 ± 0.4	0.7 ± 0.6	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.4	0.6 ± 0.5
维拉帕米(Verapamil)	13.3 ± 3.5	4.4 ± 2.1	13.0 ± 4.2	5.6 ± 1.8	0.5 ± 0.5
卡巴马平(Carbamazepine)	96 ± 6	84 ± 9	90 ± 10	81 ± 7	89 ± 13

[0886] SD=标准偏差

[0887] 代谢稳定性半衰期组

[0888] 使用活体外所测定于人类或动物肝微粒体中的代谢速率及半衰期来测定化合物的固有清除率(CL_{int})及肝清除率(CL_{h, b})。这些参数可用于预测活体内人类清除率,该清除率界定活体内药物暴露含量(Obach等人,1997、1999)。

[0889] 代谢稳定性半衰期分析组评价CYP介导的(NADPH依赖性)代谢在活体外于人类、大鼠、小鼠、狗及猴微粒体中的时程及速率。该时程贯穿45分钟培育,且包括0分钟、5分钟、10分钟、15分钟、30分钟及45分钟时间点,在每一时间点处测量混合物中所剩余的测试化合物的量。

[0890] 结果解释指南

[0891] 代谢稳定性半衰期分析的结果为表示为半衰期($T_{1/2}$,min)。一般而言,这些结果应用于仅评价测试化合物的CYP介导或NADPH依赖性代谢的程度。当该化合物明显代谢($T_{1/2}$ <14分钟)时,此指示由CYP介导的代谢导致的活体内高清除率。然而,若该化合物在这些活体外分析中展示中等(14分钟至70分钟)或低(>70分钟)代谢,则在活体内经由其他代谢及消除路径高清除率仍为可能的。

[0892] 这些分析的结果预测活体内化合物清除率,此假设CYP介导的代谢为主要消除途径。在人类微粒体中,结果范围为大概如下表中所显示:

[0893] 表16

[0894] 代谢稳定性半衰期-结果解释指南

CYP介导的清除率	$T_{1/2}$, 分钟
	人类
低	>70
中等	14-70
高	<14

[0895] 方法及材料

[0896] 肝微粒体系购自BD-Biosciences(Woburn,MA),且NADPH购自AppliChem Inc;所有其他试剂为获得自Sigma。

[0897] 利用肝微粒体的培育

[0898] 以存于100%DMSO中的3.5mM储备溶液形式接受测试化合物。稀释该测试化合物以产生含有1.4%DMSO的50 μ M乙腈(ACN)溶液,然后作为100倍储备溶液用于利用微粒体的培育。于人类、大鼠、小鼠、狗及猴肝微粒体中测试每一化合物。在3个步骤中将化合物、NADPH及肝微粒体溶液合并用于培育:

[0899] 1. 在37 $^{\circ}$ C下,使450 μ l的肝微粒体悬浮液(蛋白质浓度为存于100mM NaPi中1.1mg/ml, pH 7.4, 5mM MgCl₂缓冲液)预升温。

[0900] 2. 将5 μ l的50 μ M化合物(98.6%ACN, 1.4%DMSO)添加至同一管中,并在37 $^{\circ}$ C下预培育5分钟。

[0901] 3. 藉由添加50 μ l存于100mM NaPi中的经预升温10mM NADPH溶液(pH 7.4)来起始该反应。

[0902] 将反应组份充分混合,且将65 μ l立即转移至130 μ l淬灭/停止溶液中(0时间点, T_0)。在37 $^{\circ}$ C下,将反应培育5分钟、10分钟、15分钟、30分钟及45分钟,且在每一时间点处将65 μ l等份试样转移至130 μ l的淬灭溶液中。使用含有乙腈的内标准物(100ng/ml)作为终止代谢反应的淬灭溶液。

[0903] 在ALLEGRA[®]X-12离心机(SX4750转子, Beckman Coulter公司, Fullerton, CA)中以1500rpm(约500 \times g)对经淬灭混合物离心15分钟,以使变性微粒体沉淀。然后将90 μ l的体积的上清液萃取物(含有母体化合物与其代谢物的混合物)转移至单独96孔板用于LC/MS-MS分析,以测定该混合物中所剩余的母体化合物百分比。

[0905] 表17

[0906] 代谢稳定性半衰期分析-反应组份

[0907]

反应组份	代谢稳定性分析中的最终浓度
化合物(受质)	0.5 μ M
NaPi缓冲液, pH 7.4	100 mM
DMSO	0.014%
乙腈	0.986%
微粒体(人类、大鼠、小鼠) (BD/Gentest)	1 mg/ml蛋白质
NADPH	1.0 mM
MgCl ₂	5.0 mM
37°C培育时间	0分钟、5分钟、10分钟、15分钟、 30分钟及45分钟
淬灭/停止溶液(ACN+100 μ M DMN)	130 μ l
反应样品	65 μ l
变性微粒体的沉降	15分钟

[0908] 样品分析-仪器

[0909] HPLC:泵-Shimadzu LC-20AD系列二元泵;自动取样器-CTC/LEAP HTS

[0910] 下表18列示于人类代谢稳定性半衰期分析中所测量的本发明实例1至37及比较化合物45至48的CYP介导的代谢半衰期值。在一些情形下,该值为多个实验的平均值,其中N为所实施的实验数。由实例1至37所例示的本发明化合物具有31分钟或更长的代谢稳定性半衰期值。相比之下,比较化合物45至48具有8分钟或更少的代谢稳定性半衰期值。

[0911] 表18

[0912]

实例	HLM ($t_{1/2}$, min)	N
1	103	8
2	32	1
3	73	5
4	31	1
5	33	1
6	33	1
7	>120	1
8	71	1
9	113	1
10	54	2
11	42	1
12	53	2
13	48	2
14	56	1
15	101	1
16	108	1
17	56	2
18	>120	1
19	108	1
20	>120	1
21	107	2
22	>120	1
23	101	5
24	62	1
25	>120	1
26	82	1
27	115	1
28	98	3
29	98	1
30	92	2
31	100	1
32	82	3
33	82	3
34	116	2
35	118	1
36	>120	2
37	61	1

实例	HLM ($t_{1/2}$, min)	N
[0913] 比较化合物45	8	1
比较化合物46	6	1
比较化合物47	6	1
比较化合物48	3	1

[0914] 所列示的本发明化合物在人类代谢稳定性半衰期分析中显示由CYP介导的代谢导致的低清除率的惊奇优势。由实例1至37所例示的本发明化合物在人类代谢稳定性半衰期分析中具有在31分钟至大于120分钟的范围内的代谢半衰期。相比之下,比较化合物45至48在人类代谢稳定性分析中具有8分钟或更少的代谢半衰期。比较化合物45至48在人类代谢稳定性分析中显示高清除率,此指示这些化合物为藉由肝微粒体来去除。

[0915] 已将本发明化合物(实例1至37)与美国专利第7,456,172号中所公开的比较化合物45至48相比较,且发现其尤其有利。本发明化合物具有作为Notch 1及Notch 3的抑制剂的活性及优于肝微粒体的代谢稳定性的组合的惊奇优势。如表10及18中所显示,在所报告测试中,本发明的实例1至37具有12.2nM或更少的Notch 1IC₅₀值及15.0nM或更少的Notch 3IC₅₀值;及在人类代谢稳定性半衰期分析中31分钟或更长的人类代谢稳定性半衰期。相比之下,在类似测试中,比较化合物45至48具有在5.1nM至64.1nM的范围内的Notch 1IC₅₀值及在12.5nM至74.5nM的范围内的Notch 3IC₅₀值;及8分钟或更少的人类代谢稳定性半衰期。

[0916] 小鼠中的人类肿瘤异种移植模型

[0917] 所有啮齿动物为获得自Harlan Sprague Dawley公司(Indianapolis,Indiana),且于无氨水环境中维持于经界定且无病原体群落中。在用于肿瘤传播及药物效力测试前大约1周对所有小鼠进行隔离。给小鼠随意饲喂食物及水。百时美施贵宝药品研究所(Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute)的动物照护计划经美国实验动物照护评鉴协会(American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care,AAALAC)完全认可。依照百时美施贵宝(Bristol-Myers Squibb,BMS)动物测试方法及指南实施所有实验。

[0918] 使肿瘤异种植物生长,并经皮下(SC)维持于免疫受损的balb/c nu/nu裸或NOD-SCID小鼠(Harlan Sprague Dawley)中。使用自供体小鼠获得的肿瘤片段以皮下移植形式于适当小鼠品为(表19)中传播肿瘤。

[0919] 表19

[0920] 用于各种人类肿瘤异种植物于小鼠中的繁殖的组织学类型及宿主小鼠品为/性别要求

[0921]

肿瘤类型	组织学	小鼠品为	性别
TALL-1	ALL	NOD-SCID	雌性
HPB-ALL	ALL	NOD-SCID	雌性
ALL-SIL	ALL	NOD-SCID	雌性
MDA-MB-157	乳房	NOD-SCID	雌性

MDA-MB-468	乳房	NOD-SCID	雌性
PAT-34	卵巢	裸	雌性
PAT-50	卵巢	裸	雌性
PAT-26	胰腺	裸	雌性
PAT-27	胰腺	裸	雌性

[0922] 临床前化学疗法试验

[0923] 在实验开始时将需要检测有意义反应的所需数量的动物集合在一起,且利用13号套管针向每一者给予肿瘤片段(约20mg)的皮下植入物。使肿瘤生长至预定大小窗口(排除该范围外面的肿瘤),且将动物均匀分布至各种治疗及对照群组。通常每个治疗及对照群组有8只小鼠,以SAL-IGF(此不包括于表19中)肿瘤模型实施的实验(其中每个治疗及对照群组有5只小鼠)除外。每一动物的治疗为基于个别体重。每天检查经治疗动物的治疗相关的毒性/死亡率。在起始治疗之前(W_{t1})且然后在最后一次治疗剂量之后再次(W_{t2})对每组动物称重。体重的差异($W_{t2}-W_{t1}$)提供治疗相关的毒性的量度。

[0924] 肿瘤反应为藉由每周两次利用卡尺测量肿瘤来测定,直至肿瘤达到预定0.5gm或1gm(取决于肿瘤类型)的“目标”大小为止。自下式估计肿瘤重量(mg):

[0925] 肿瘤重量=(长度×宽度²)÷2

[0926] 用肿瘤生长抑制(%TGI)表示肿瘤反应标准。肿瘤生长延迟为定义为经治疗肿瘤(T)达到预定目标大小所需要的时间(天)与对照群组(C)的时间相比的差异。出于此目的,一群组的肿瘤重量为表示为中等肿瘤重量(MTW)。

[0927] 肿瘤生长抑制为如以下计算:

$$[0928] \quad \% \text{肿瘤生长抑制} = \frac{\left(1 - \frac{T_t}{T_0} * \frac{C_0}{C_t}\right)}{\left(1 - \frac{C_0}{C_t}\right)}$$

[0929] 其中,

[0930] C_t = 治疗结束时的对照肿瘤大小中值

[0931] C_0 = 治疗起始时的对照肿瘤大小中值

[0932] T_t = 治疗结束时治疗群组的肿瘤大小中值

[0933] T_0 = 治疗起始时治疗群组的肿瘤大小中值

[0934] 活性为定义为达成50%或更大的持久肿瘤生长抑制(即, $TGI \geq 50\%$)或0.5或更大的细胞对数杀灭($LCK \geq 0.5$)并持续相当于至少1个肿瘤体积倍增时间的时期,且药物治疗必须持续相当于至少2个肿瘤体积倍增时间的时期。

[0935] 亦用肿瘤生长延迟(TGD值)表示肿瘤反应,肿瘤生长延迟为定义为经治疗肿瘤(T)达到预定目标大小所需要的时间(天)与对照群组(C)的时间相比的差异。

[0936] 只要可能时,在高达最大耐受剂量(MTD)的剂量值范围内测定抗肿瘤活性,该最大耐受剂量为定义为刚刚高于发生过高毒性(即,超过一个死亡)的剂量值。当发生死亡时,记录死亡的日期。认为在肿瘤达到目标大小之前死亡的经治疗小鼠死于药物毒性。死亡对照小鼠所携带肿瘤皆不小于目标大小。认为具有超过一个由药物毒性引起的死亡的经治疗群组已进行过高毒性治疗,且其数据不包括于化合物的抗肿瘤效力的评价中。

[0937] 影响治疗耐受性的潜在药物毒性相互作用在组合化学疗法试验中为重要考虑因素。组合治疗结果的解释必须基于对同等耐受剂量的单一药剂与该组合的最佳可能反应的抗肿瘤活性的比较。因此,治疗协同作用为定义为利用超过在单一疗法的任一耐受剂量下达成的最佳效应的组合药剂的耐受方案达成的治疗效应。使用格翰氏广义威尔卡森检定(Gehan's generalized Wilcoxon test)实施数据的统计学评价。在 $P < 0.05$ 下宣布统计显著性。

[0938] 药物给药

[0939] 在活体外研究中,将所有药剂溶解于100%DMSO中,并连续稀释于培养基/10%胎牛血清中。使用以下赋形剂来向啮齿动物给药Notch抑制剂:ETOH/TPGS/PEG300(10:10:80)。通常根据QD \times 15、10天给药-2天停药-5天给药的时间表经口给药Notch抑制剂,但亦评价其他时间表,且显示为有效的。例如,显示由QD \times 12、4天给药-3天停药组成的给药方案与QD \times 15、10天给药-2天停药-5天给药同样有效。在BID研究中,在第一剂量后6小时至12小时给予第二剂量。

[0940] 活体内抗肿瘤活性

[0941] 于小鼠中所植入的人类肿瘤异种移植物中评价经口给药(PO)的实例1的抗肿瘤活性。如图1至4中所显示,实例1呈现抗肿瘤活性。

[0942] 下表20列示于小鼠中以人类肿瘤异种移植模型测量的本发明实例的抗肿瘤活性。实例1及3所例示的本发明化合物显示利用经口给药(PO)的抗肿瘤活性。

[0943] 表20

[0944] 经口给药

实例	剂量 (mg/kg)	抗肿瘤活性		
		TALL1 (LCK)	MDA-MB-157 (%TGI)	MDA-MB-468 (%TGI)
1	10至20	>4.3	91	98
3	10	4.0	NA	NA

[0946] TALL1:QD \times 10。

[0947] MDA-MB-157及MDA-MB-468:QD \times 15,10天给药-2天停药-5天给药。

[0948] QD-每天一次。LCK-细胞对数杀灭。

[0949] 前药评价:大鼠中的单一剂量药物动力学

[0950] 使用雄性SPRAGUE DAWLEY®大鼠(250g至300g)用于药物动力学研究。在给药前使大鼠禁食过夜,并在给药后4hr饲喂。在每一研究中,各组动物(N=2至3)藉由经口胃管灌食法接受测试化合物。在给药后0.5h、1h、3h、5h、7h及24h将血液样品(约0.3mL)自颈静脉收集至含K₂EDTA管中。将藉由在4°C下离心(1500 \times g至2000 \times g)获得的血浆样品储存于-20°C下,直至藉由LC/MS/MS分析为止。

[0951] 用于药物动力学分析的数据分析

[0952] 藉由血浆浓度(藉由LC/MS/MS测定)与时间数据的非隔室分析(ThermoKinetica软件5.0版)获得药物动力学参数。自实验观测直接记录峰浓度(C_{max})及针对C_{max}的时间(T_{max})。

使用线性及对数梯形求和的组合计算自时间0至最后取样时间(AUC_{0-t})的曲线下面积。在IV给药后估计总血浆清除率(CL_Tp)、稳定状态分布体积(V_{ss})、表观消除半衰期($t_{1/2}$)及平均保留时间(MRT)。使用最少3个时间点利用可量化浓度进行 $t_{1/2}$ 的估计。绝对经口生物可用度F为估计为经口及IV剂量后的剂量正规化的AUC值的比率。将前药给药后实例1的血浆暴露(AUC_{0-24h} 或 AUC_{0-7h})与实例1给药后的暴露相比较。估计前药与实例1的相对生物可用度(表21)。

[0953] 表21

[0954] 向大鼠给药前药实例:实例1的血浆含量

[0955]

实例	剂量 (mg/kg)	前药给药后实例1的 AUC_{0-24h} (nM•hr)	%与实例1的相对生物可用度
38	6.44	865	66
40	6.35	276*	39
42	6.16	1540	117
43	3.00	193	35
44	7.62	557	42

[0956] * AUC_{0-7h} 。

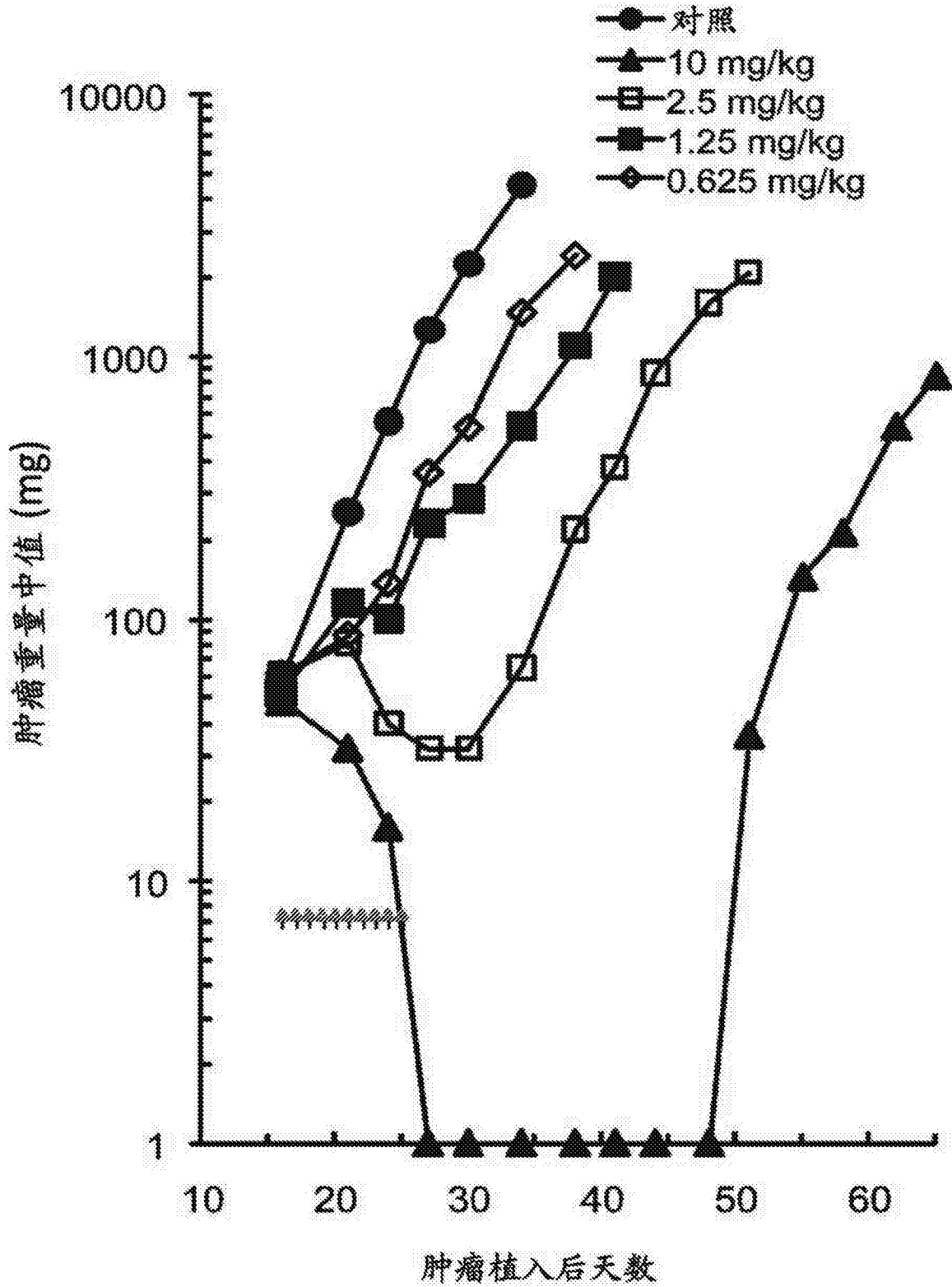


图1

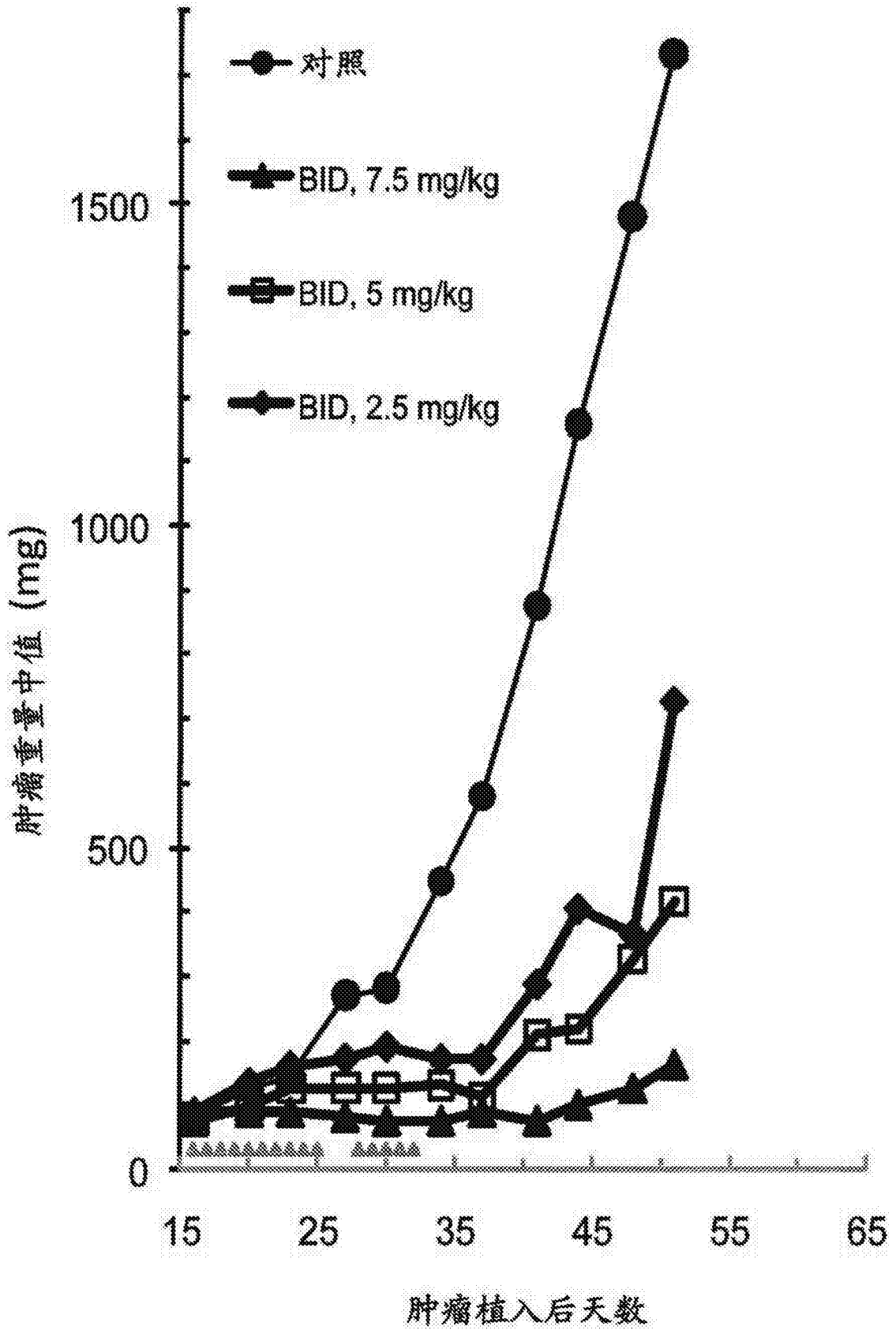


图2

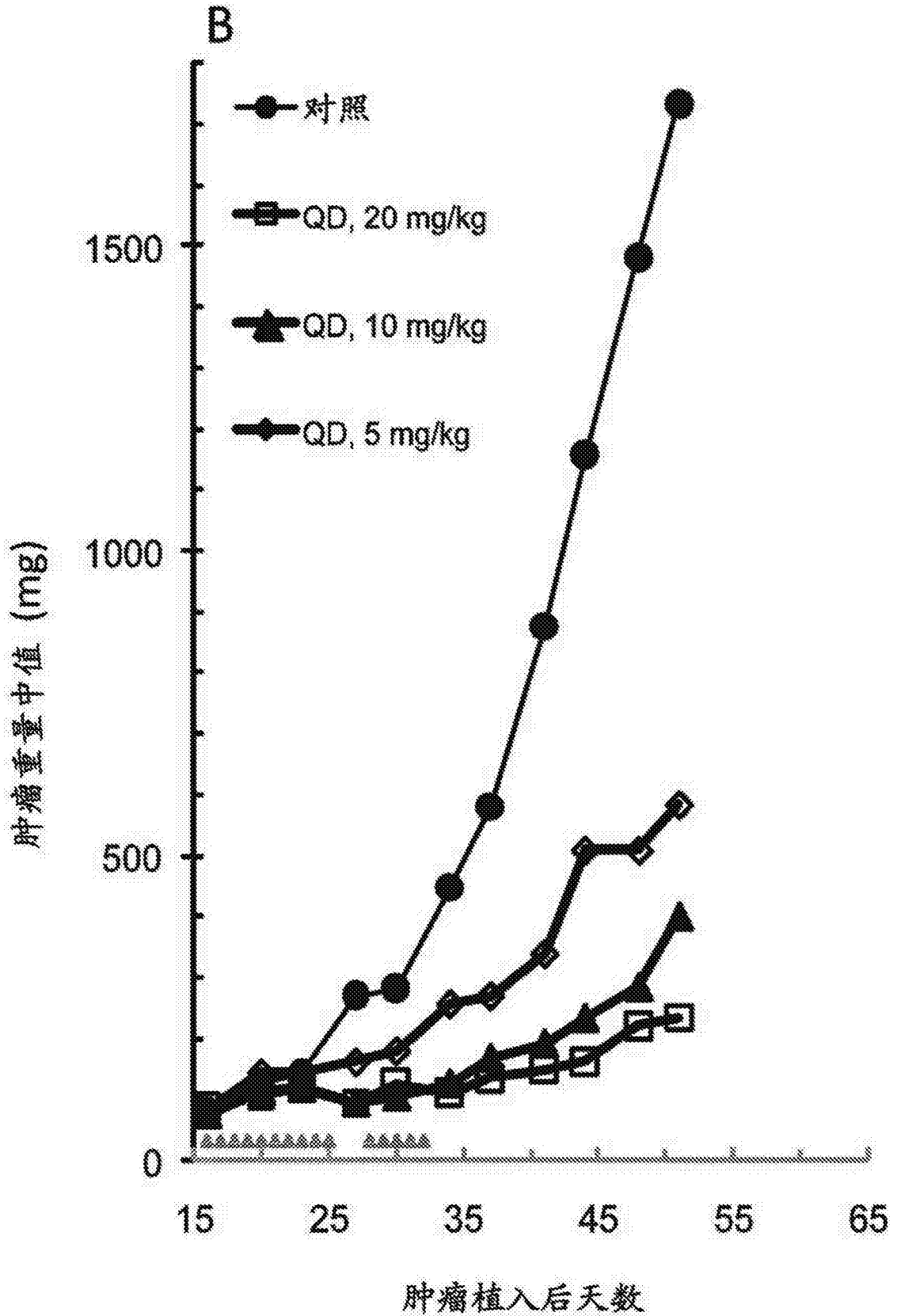


图3

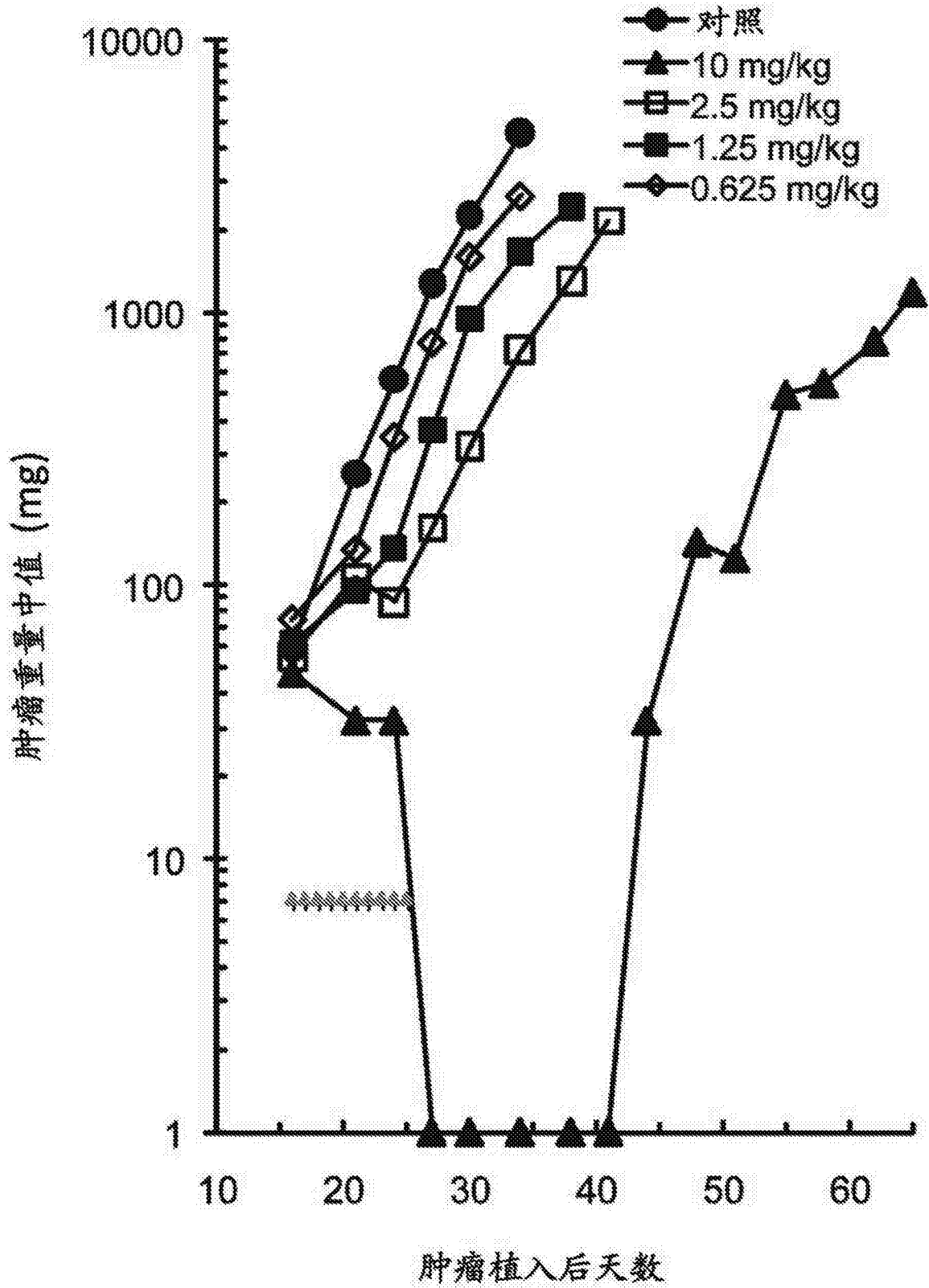


图4

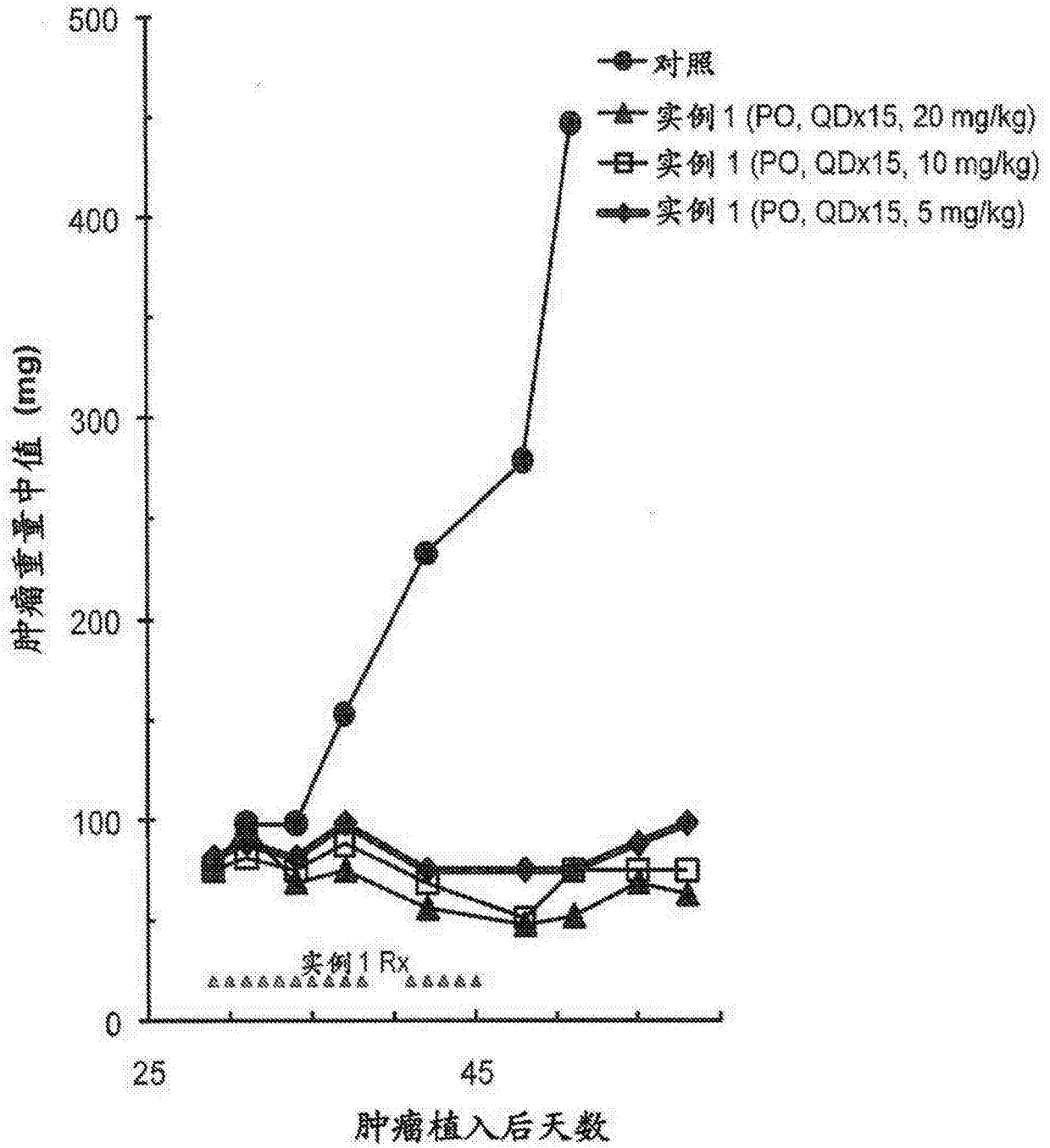


图5

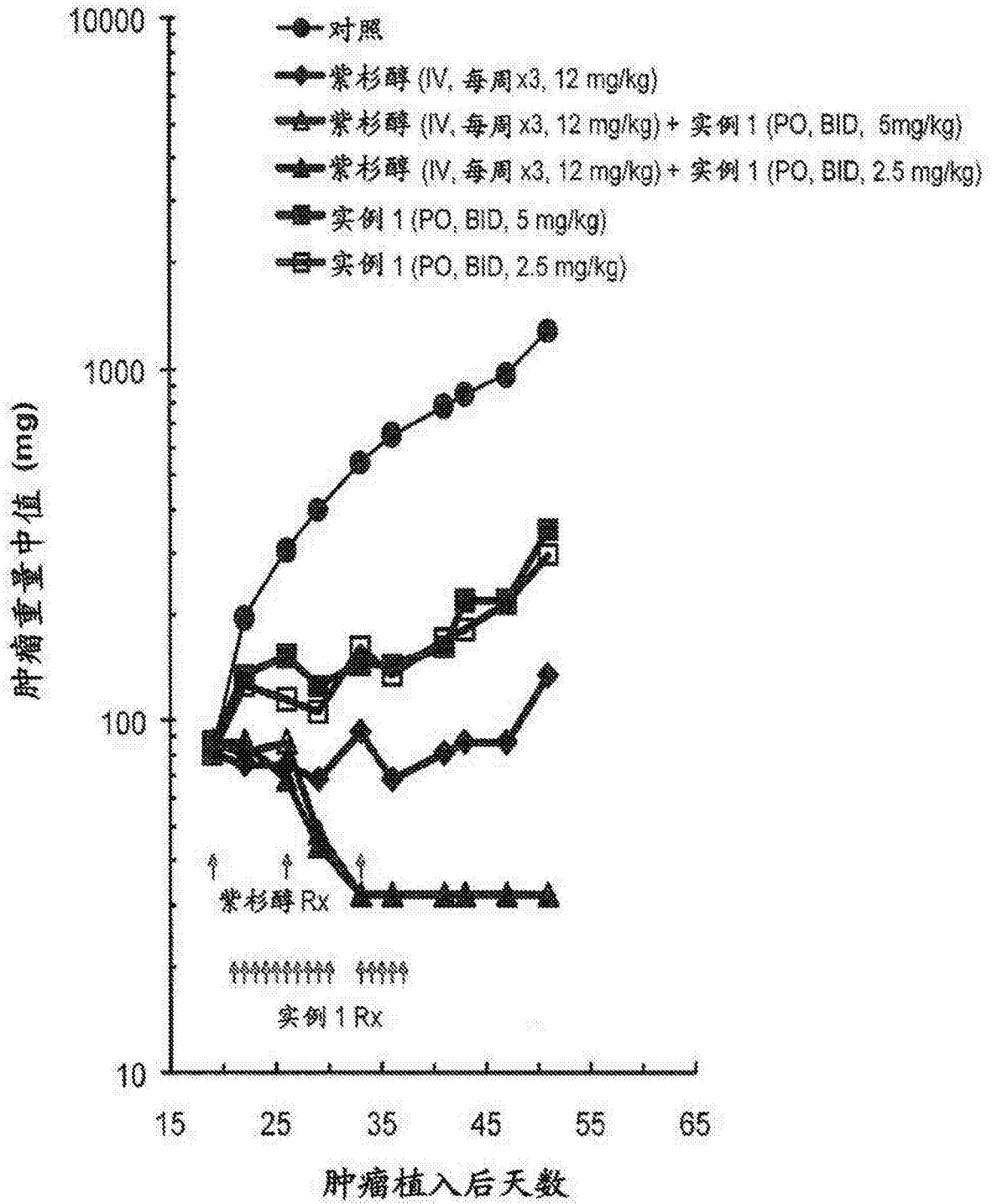


图6