



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110036002 B

(45) 授权公告日 2022.08.30

(21) 申请号 201780072397.7

(22) 申请日 2017.10.18

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110036002 A

(43) 申请公布日 2019.07.19

(30) 优先权数据
1617627.3 2016.10.18 GB(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.05.23(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2017/053153 2017.10.18(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/073587 EN 2018.04.26(73) 专利权人 细胞中心有限公司
地址 英国剑桥郡(72) 发明人 N·A·佩格 D·M·A·塔德伊
J·香农 S·帕奥莱塔 T·秦
G·哈博特(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 徐达

(51) Int.Cl.
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)(56) 对比文件
WO 2016086200 A1, 2016.06.02
WO 2016170324 A1, 2016.10.27
WO 2007056593 A2, 2007.05.18
WO 2011085039 A2, 2011.07.14
CN 105492439 A, 2016.04.13
CN 105324379 A, 2016.02.10 (续)

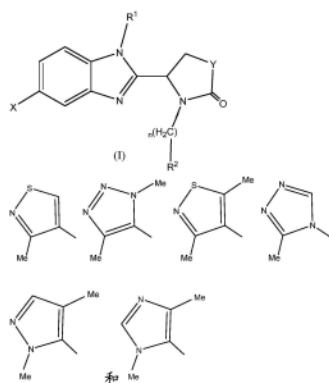
审查员 唐凯翔

权利要求书5页 说明书50页

(54) 发明名称
药物化合物

(57) 摘要

式(I) 苯并咪唑化合物或其药学上可接受的盐, 其中X是选自下述的5-元杂芳基。该化合物具有在调节p300和/或CBP活性中的活性和用来治疗癌症, 特别是前列腺癌。



CN 110036002 B

[转续页]

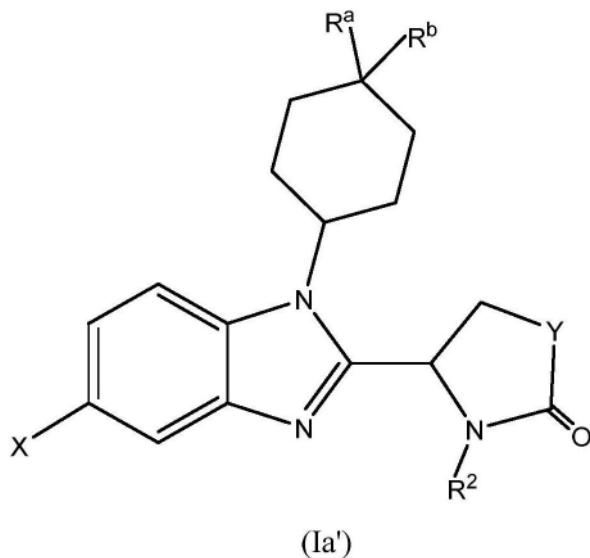
[接上页]

(56) 对比文件

Duncan A. Hay 等. Discovery and
Optimization of Small-Molecule Ligands

for the CBP/p300 Bromodomains.《Journal of
the American Chemical Society》.2014,第136
卷(第26期),

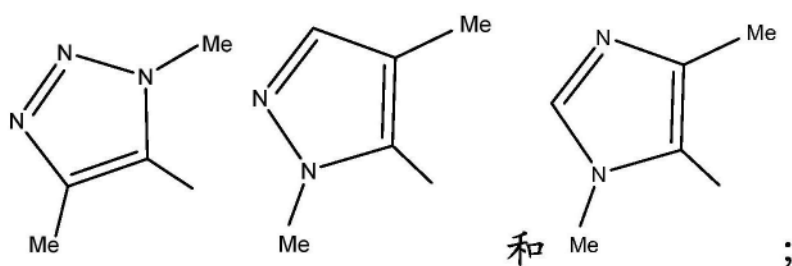
1. 化合物, 其是式 (Ia') 苯并咪唑:



其中:

R^a 和 R^b 各自独立地选自 H, 卤代, OH, $-OC(O)R''$ 和 C_1-C_6 烷氧基, 其中 R'' 是未经取代的 C_1-C_6 烷基; 或者其中 R^a 和 R^b 中一个是 OH 且 R^a 和 R^b 中另一个是甲基;

X 是选自下述的 5-元杂芳基:

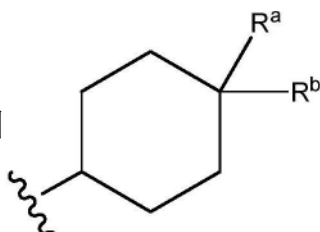


Y 是 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$; 和

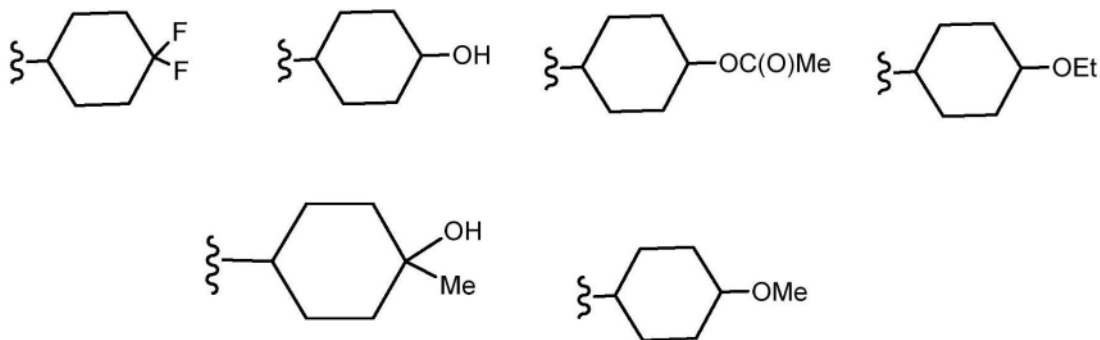
R^2 是由 1 或 2 个基团取代的苯基, 所述基团是相同或不同的且选自 C_1-C_6 烷氧基和卤代; 或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^a 和 R^b 各自独立地选自 H, 卤代, OH, $-OC(O)R''$ 和 C_1-C_6 烷氧基, 其中 R'' 是未经取代的 C_1-C_6 烷基。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中基团



选自下述结构:



4. 根据权利要求1至3中任一项的化合物,其是S对映体,基于吡咯烷-2-酮或哌啶-2-酮环的手性C原子。

5. 根据权利要求1的化合物,其选自:

(1S,4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氧代吡咯烷-2-基)-5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)环己基乙酸酯;

(S)-1-(3,4-二氟苯基)-5-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-((1r,4S)-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-2-酮;

(S)-5-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮;

(S)-5-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮;和

(S)-5-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮;

(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-((反式)-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮;

(S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮;

(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮;

(S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮;

(S)-6-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮;

(S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮;

(S)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮;

(S)-6-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮;

(S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮;

(S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮;

(S)-6-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮;

(S)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮;

(S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮;

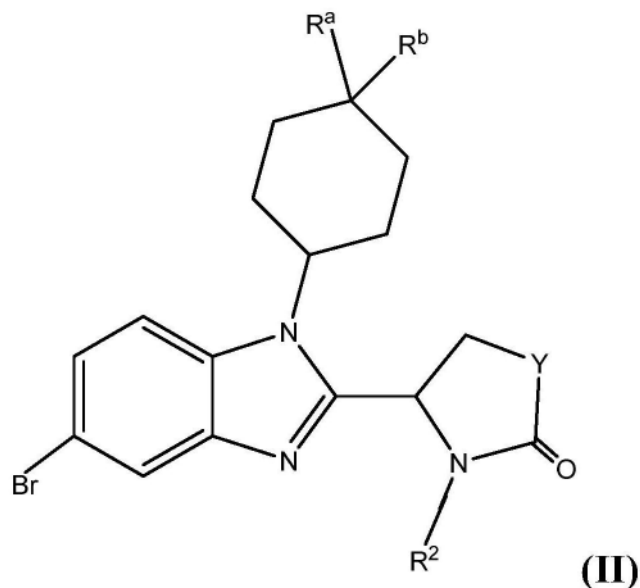
(S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮;

(S)-6-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮;

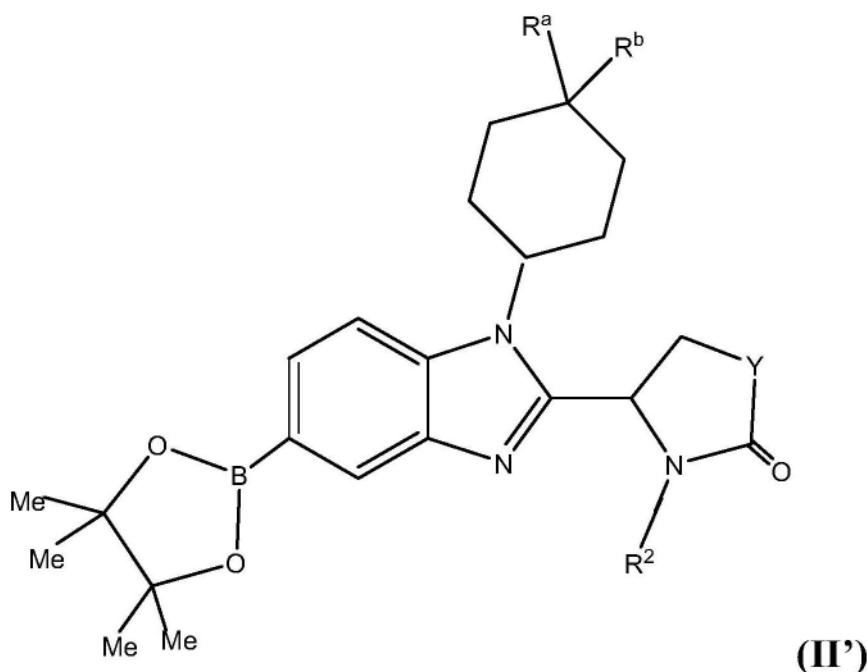
(S)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮;

及其药学上可接受的盐。

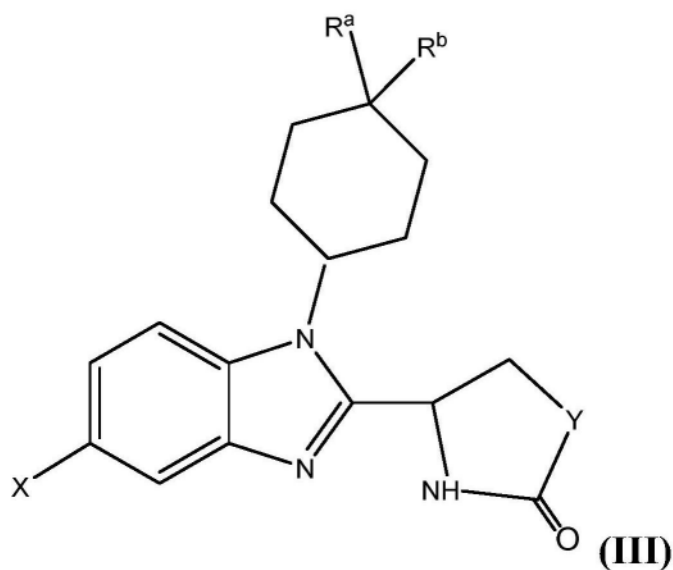
6. 制备如权利要求1中所定义的化合物的方法,该方法包括将式(II)化合物与式X-B(OH)₂取代硼酸Pd-催化交联:



其中R^a, R^b, Y和R²各自如权利要求1中所定义,其中X如权利要求1中所定义;或将式(II')化合物与式X-Br化合物Pd-催化交联:



其中 R^a , R^b , Y和 R^2 各自如权利要求1中所定义, 其中X如权利要求1中所定义; 或用式 R^2-CH_2Br 化合物处理式(III)化合物



其中X, R^a , R^b 和Y各自如权利要求1中所定义, 其中 R^2 如权利要求1中所定义。

7. 根据权利要求6的方法, 其还包括将所得式(Ia') 苯并咪唑转化为其药学上可接受的盐。

8. 药物组合物, 其包含药学上可接受的载体或稀释剂, 和作为活性成分的如权利要求1所定义的化合物。

9. 如权利要求1所定义的化合物用于制备药物的用途, 所述药物用作p300和/或CBP活性的调节剂。

10. 如权利要求1所定义的化合物用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗癌症, 其中所述癌症是表达AR的癌, 蕴含CBP或p300功能丢失突变的肿瘤或其中存在CBP和/或p300功能活化的癌。

11. 根据权利要求10的用途,其中所述药物用于与放射疗法同时或依次给予;或用于与一种或多种其它治疗剂同时、依次给予或作为与一种或多种其它治疗剂的组合制剂给予。

12. 根据权利要求11的用途,其中所述其它治疗剂选自或各自选自雄激素受体拮抗剂;17 α -羟化酶/C17,20裂合酶的抑制剂;细胞毒性化疗药剂;免疫检查点抑制剂;聚ADP核糖聚合酶的抑制剂;和细胞周期蛋白-依赖性激酶4和6的抑制剂。

药物化合物

发明领域

[0001] 本发明涉及一系列的新苯并咪唑和它们作为p300和/或CBP活性调节剂的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 遗传修饰和表观遗传修饰对于癌症疾病进展的全部阶段都是关键的,并且表观遗传沉默已显示在基因误调节中是重要的,所述基因误调节牵涉于癌症的全部标志中(Jones,P.A.and Baylin,S.B.(2007)“The epigenomics of cancer”,Cell,Vol.128,pp.683-692)。介导调节的基础表观遗传修饰包括DNA甲基化和翻译后组蛋白修饰。后者包括甲基化,乙酰化和组蛋白乙酰化。DNA-去甲基化剂和组蛋白脱乙酰基酶抑制剂已显示抗肿瘤活性并且许多试剂已被批准用于治疗血液学恶性。介导组蛋白修饰的酶,包括乙酰化组蛋白和非组蛋白蛋白质的组蛋白乙酰基转移酶(HATs),代表一批第二代的小分子药物干预靶标。

[0004] 前列腺癌是最常见的恶性之一,并且是第二主要的男性癌症死亡原因。临床局部化疾病的治疗一般是手术或辐射治疗。对于在充分治疗之后全身复发的或者存在局部区域或转移疾病的患者来说,长期疾病控制是主要目的。一般来说,这需要一系列激素疗法,其抑制雄激素受体(AR)信号传导,原因是前列腺癌非常依赖AR功能来存活和发展。尽管AR靶向疗法抑制肿瘤生长,但是疾病很少被根除并且还通过恢复的AR功能获得对疗法的抗性。发展至这种‘阉割抗性型’前列腺癌(CRPC)代表疾病的致死表型。据估计,发展出转移疾病50-60%的患者患有CRPC。最近,数种新治疗剂已被批准用于治疗CRPC。然而,它们提供有限的临床效力和仅能够将发展延长。因此,需要新的和可忍耐的试剂来在治疗CRPC当中取得进一步进展。

[0005] 多种细胞机理导致CRPC发展。在全部情况中,CRPC表型的获得是经由AR途径的再活化而介导的。乙酰基转移酶p300直接调节AR水平和前列腺癌细胞中的AR信号传导活性(Zhong et al., ‘p300 acetyltransferase regulates androgen-receptor degradation and PTEN-deficient prostate tumorigenesis,’ Cancer Res.,Vol.74,pp.1870-1880,2014)。因此,p300活性的治疗性调节会靶向导致CRPC发展的全部已知的适应机理。批准的治疗和在临床研究中的那些主要靶向仅这些细胞机理中的一种或其它。p300活性的调节直接提供比目前和其它的实验治疗策略更为广阔地调节CRPC中AR活性的机会。此外,对最近批准的试剂的抗性机理已显示是AR-依赖性的(Cai,C.et al.,(2011) ‘Intratumoral de novo steroid synthesis activates androgen receptor in castration-resistant prostate cancer and is up-regulated by treatment with Cyp17A1 inhibitors,’ Cancer Res.,Vol.71,pp.6503-6513)。因此,p300的调节应抑制对目前疗法的抗性和有可能提供改善的和持续的效力和更高的临床效用。

[0006] 与p300相同,CREB(环状-AMP应答元件结合蛋白质)结合蛋白质(CBP)是乙酰基转移酶,其作为人细胞中的转录共活化剂起作用。CBP和p300均具有单个布罗莫结构域(BRD)和赖氨酸乙酰基转移酶(KAT)域,其牵涉于翻译后修饰以及组蛋白和非组蛋白蛋白质的募集当中。在保守功能区域中于CBP与p300之间存在高序列相似性(参见Duncan A.Hay等人,

JACS 2014,135,9308-9319)。因此, CBP活性的调节提供治疗某些癌症的有希望途径。相应地, 能够调节例如抑制p300和/或CBP活性的化合物对癌症治疗有意义。

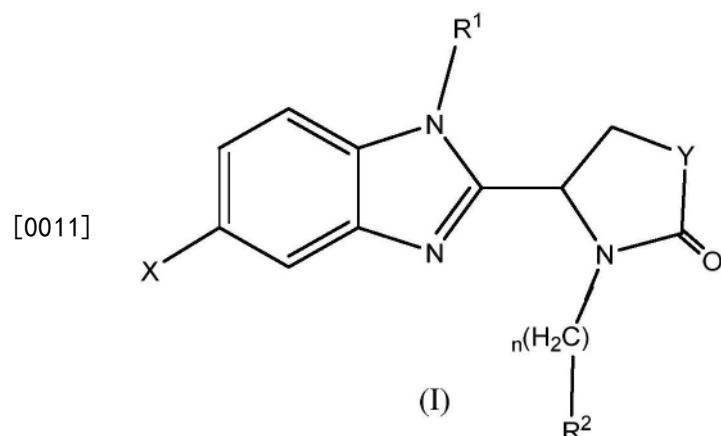
[0007] 蕴含CBP中功能丢失突变的肿瘤变得对p300成瘾并且独特地对p300抑制敏感(参见Ogiwara et al.2016Cancer Discovery.6;430-445)。相反地, 具有p300中突变的肿瘤独特地对CBP抑制敏感。基因分析揭示多至15%的非小细胞肺肿瘤和小细胞肺肿瘤具有这些功能丢失突变。相似突变也发现于多至25%的膀胱癌。相应地, 能够调节例如抑制p300和/或CBP活性的化合物在癌症治疗中有意义, 所述治疗用于具有这些分子变化的肿瘤。

[0008] 另外, CBP/p300调节关键肿瘤免疫检查点蛋白质比如CTLA4/PD-L1的表达(参见Casey et al., Science.352;p227-231, 2016)和在牵涉于肿瘤免疫逃避中的T-调节细胞的分化和起作用当中扮演重要角色。相应地, 能够调节例如抑制p300和/或CBP活性的化合物对癌症治疗有意义, 所述治疗是与靶向肿瘤-免疫系统的试剂组合的。

发明概要

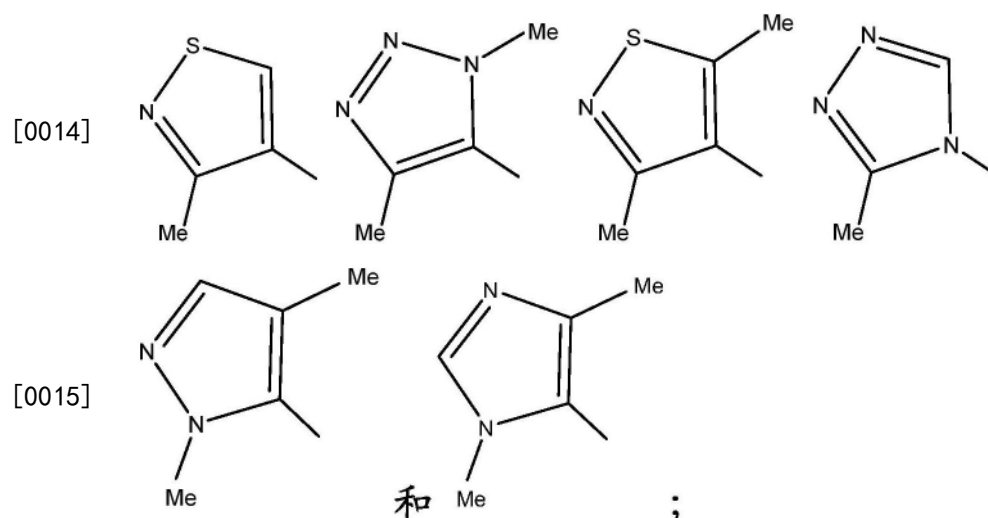
[0009] 目前发现一系列的新化合物具有调节p300和/或CBP活性的活性。因此, 这些化合物在治疗癌症、特别是前列腺癌中具有潜在效用。

[0010] 相应地, 本发明提供化合物, 其是式(I) 苯并咪唑:

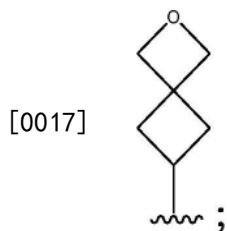


[0012] 其中:

[0013] X是选自下述的5-元杂芳基:



[0016] R^1 是未经取代的或取代的基团和选自C-连接的4-至6-元杂环基; C_3 - C_6 环烷基; C_1 - C_6 烷基,其是未经取代的或被 C_6 - C_{10} 芳基、5-至12-元含N杂芳基、 C_3 - C_6 环烷基、OH、-OC(O) R' 或 OR' 取代,其中 R' 是未经取代的 C_1 - C_6 烷基;和下式的螺基团:



[0018] Y是 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2-$;

[0019] n是0或1;和

[0020] R^2 是选自 C_6 - C_{10} 芳基、5-至12-元含N杂芳基、 C_3 - C_6 环烷基和 C_5 - C_6 环烯基的基团,其中该基团是未经取代的或取代的并且其中 C_6 - C_{10} 芳基任选稠合至5-或6-元杂环;

[0021] 或其药学上可接受的盐。

[0022] 在又一方面,本发明提供药物组合物,包含如前文所定义的式(I)苯并咪唑或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。药物组合物可以还包含一种或多种额外的化疗药剂,比如说如下文所提及。

[0023] 在又一方面,本发明提供如前文所定义的式(I)苯并咪唑,或其药学上可接受的盐,用作p300和/或CBP活性的调节剂。

[0024] 发明详述

[0025] 术语“取代的”包括的内涵条件是,取代符合取代的原子和取代基的所允许的化合价并且取代引起稳定的化合物(也即不自发发生转化比如重排环化或消除的那些)。在某些实施方式中,单个原子可以用多于一个取代基取代,只要这种取代符合原子所允许的化合价。在某些实施方式中,取代的基团可以通过一个取代基取代或其可以在多个碳原子上多取代。在本文定义的任何基团被取代的情况下,其一般被下文定义的 R^{10} 取代。基团可以例如被下文定义的基团 R^{10} 一取代、二取代或三取代。

[0026] 在某些式(I)苯并咪唑中,取决于取代基性质可以存在手性碳原子和因此化合物可以作为立体异构体存在。本发明拓展至式(I)化合物的全部旋光异构体比如立体异构形式,包括对映体、非对映体及其混合物比如外消旋体。不同的立体异构形式可以通过常规方法将一种与其它分离或拆分,或者任何给定异构体可以通过常规的立体选择性或立体特异性合成获得。

[0027] 本发明化合物能够以各种互变异构体形式存在,并且应理解本发明涵盖全部这样的互变异构体形式。

[0028] 应理解某些本发明化合物含有酸性和碱性基团和可以因此在某些pH值作为两性离子存在。

[0029] 还应理解本发明化合物中存在的任何原子可以以任何可获得的天然同位素形式存在。例如,碳原子可以是 ^{12}C 或 ^{13}C 。氢原子可以是 1H 或 2H (氘)。

[0030] 如本文所用,术语“治疗”和“疗法”是指治疗性处理和预防性或防治性措施,其中目的是预防或减缓不希望的生理学变化或障碍,比如癌症的发展或扩散。“治疗”还能够意指与如果不接受治疗的期望生存相比延长生存。需要治疗的那些人包括已经患有病症或障

碍的那些以及易患病症或障碍的那些或需要预防病症或障碍的那些。

[0031] 短语“药学上可接受的”指出的是,物质或组合物必须在化学上和/或毒理学上与配制剂包含的其它成分和/或用其治疗的患者相容。

[0032] C_{1-6} 烷基基团或部分为线性或支化的。 C_{1-6} 烷基一般是 C_{1-4} 烷基,或 C_{1-2} 烷基。 C_{1-6} 烷基和部分的实例包括甲基,乙基,正-丙基,异-丙基,正-丁基,异-丁基,叔丁基,正-戊基,异-戊基(也即3-甲基丁-1-基),叔-戊基(也即2-甲基丁-2-基),新戊基(也即2,2-二甲基丙-1-基),正-己基,异-己基(也即4-甲基戊烷-1-基),叔-己基(也即3-甲基戊烷-3-基)和新戊基(也即3,3-二甲基丁烷-1-基)。一般来说 C_{1-6} 烷基是甲基(Me)。为了避免疑问,在基团中存在两个烷基部分的情况下,烷基部分可以是相同或不同的。 C_{1-6} 烷基是未经取代的或取代的,一般被下文定义的一个或多个基团 R^{10} 取代。例如, C_{1-6} 烷基是未经取代的或被1、2或3个下文定义的基团 R^{10} 取代。

[0033] C_{1-6} 亚烷基基团或部分为未经取代的或取代的,线性或支化的,含有1至6个碳原子的饱和二价脂族烃基团或部分。一般来说,其是 C_{1-3} 亚烷基基团或部分。实例包括亚甲基,亚乙基,亚正丙基和亚异丙基基团和部分。更一般来说,其是亚甲基或亚乙基。在亚烷基被取代的情况下,其一般被下文定义的基团 R^{10} 取代。

[0034] C_{3-6} 环烷基基团或部分是具有3至6个碳原子的饱和一价烃环。从而,其是含有仅饱和键的3-,4-,5-或6-元碳环。环烷基的实例包括环丙基,环丁基,环戊基和环己基。在一种实施方式中,环烷基是环丙基。

[0035] 5-至12-元含N杂芳基基团或部分是一价5-至12-元芳族杂环基团,其含有1、2、3或4个氮原子,一般1或2个N原子,和0、1或2个选自O和S的其它杂原子。其是经由其环N原子或C原子之一连接的并且是单环或双环。在一种实施方式中,其是N-连接的。在又一实施方式中,其是C-连接的。其可以是例如5-至7-元含N单环杂芳基,例如5-或6-元含N杂芳基比如吡咯基,咪唑基,吡啶基,嘧啶基,吡嗪基,噻唑基,异噻唑基,噁唑基或异噁唑基。

[0036] 5-至12-元含N杂芳基的实例包括吡咯基,咪唑基,吡啶基,吡嗪基,嘧啶基,噻唑基,异噻唑基,噁唑基,异噁唑基,喹啉基,异喹啉基,喹唑啉基,喹喔啉基,吡啶基,异吡啶基,吡咯并吡啶基和吡咯并嘧啶基。在取代的情况下,5-至12-元含N杂芳基一般被一个或多个例如1、2或3个选自未经取代的 C_{1-4} 烷基和下文定义的基团 R^{10} 的基团取代。在一种实施方式中,5-至12-元含N杂芳基是未经取代的。

[0037] 4-至6-元C-连接的杂环基团在定义中是饱和一价4-、5-或6-元杂环,含有至少一个选自O、N和S的杂原子。其是经由其环C原子之一连接的。实例包括氧杂环丁烷,硫杂环丁烷,氮杂环丁烷,吡咯烷,哌啶,四氢吡喃,四氢噻喃和四氢呋喃。4-至6-元C-连接的杂环基团是未经取代的或取代的,一般通过下文定义的基团 R^{10} 取代。其可以在环碳原子上或在环N或S原子上取代的,如原子化合价所允许。

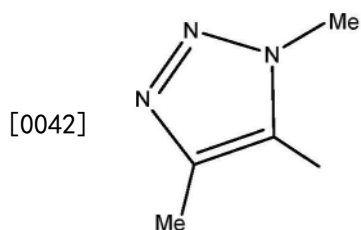
[0038] 卤素或卤代基团是F、Cl、Br或I。一般来说,其是F、Cl或Br,更一般是F。

[0039] C_{1-6} 烷氧基是线性或支化的。其一般是 C_{1-4} 烷氧基,例如甲氧基,乙氧基,丙氧基,异-丙氧基,正-丙氧基,正-丁氧基,仲-丁氧基或叔丁氧基。 C_{1-6} 烷氧基是未经取代的或取代的,一般通过一个或多个下文定义的基团 R^{10} 取代。

[0040] 式(I)中的部分X选自6种特定的甲基-取代的5-元杂芳基。基于计算机建模,这些特定基团占据与3,5-二甲基异噁唑-4-基相似的空间取向,其占据苯并咪唑化合物中的相

应位置,如Duncan A.Hay等人在JACS2014,135,9308-9319(上文引用)中描述。

[0041] 在式(I)的一种实施方式中,X是下述结构的1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基:



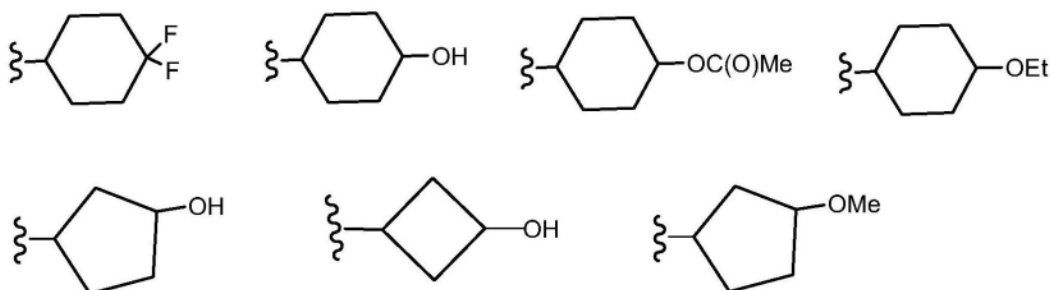
[0043] 在式(I)中 R^1 被取代的情况下,取代基一般是1、2或3个基团,更一般1或2个基团,其是相同或不同的和选自 $-SO_2Me$, $-SO_2$ -环丙基,氧代($=O$), C_1-C_6 烷氧基, OH ,羟基(C_1-C_6)烷基,卤代, $-NH_2$, OH , CN , $-OC(O)R''$, $-C(O)NHR''$, $-NHC(O)R''$ 和 $-COOR''$,其中 R'' 是H或任选由卤代取代的 C_1-C_6 烷基。在该上下文中,卤代一般是F或Cl。

[0044] 4-至6-元杂环基一般是吡咯烷基,哌啶基,四氢吡喃基或四氢噻喃基。更一般来说,其是吡咯烷-3-基,哌啶-4-基,四氢吡喃-4-基或四氢噻喃-4-基。吡咯烷基和哌啶基一般在环N原子上被 $-SO_2Me$ 或 C_1-C_6 烷基(例如甲基)取代。四氢吡喃基一般在环C原子上被 C_1-C_6 烷基(例如甲基)取代。四氢噻喃基一般在环S原子上被氧代二取代。

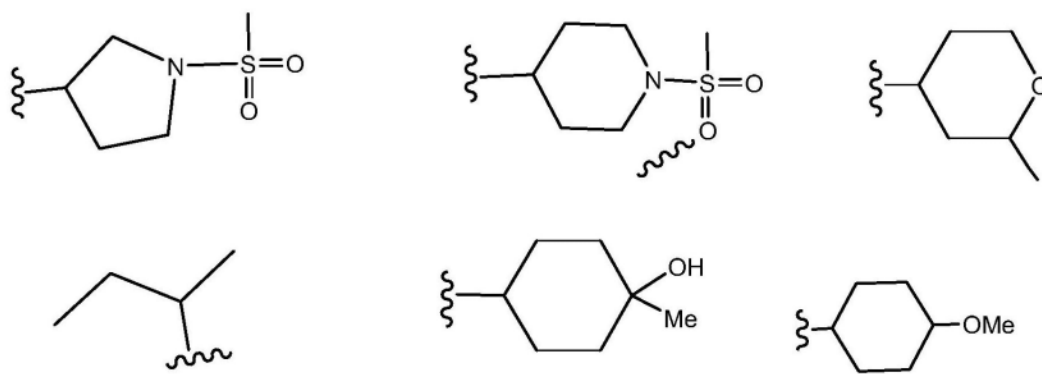
[0045] C_3-C_6 环烷基一般是环丁基,环丙基或环己基,例如环己基。环烷基例如环己基一般被1或2个基团取代,所述基团选自卤代, OH , $-OC(O)R''$ (例如 $-OC(O)Me$)和 C_1-C_6 烷氧基。卤代一般是F。

[0046] 在 R^1 的定义中,被5-至12-元含N杂芳基取代的 C_1-C_6 烷基一般是被如前文所定义的5-或6-元含N杂芳基取代的 C_1-C_6 烷基例如甲基或乙基。

[0047] 如前文所定义的式(I)中 R^1 的典型实例包括下述基团:



[0048]



[0049] 如前文所定义的式(I)中的整数n是0或1,一般是0。

[0050] Y一般是 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$,从而含有其的环是5-或6-元环。在Y是 $-CH_2-$ 的情况下,

环是吡咯烷-2-酮。在Y是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 的情况下,环是哌啶-2-酮。更一般来说,Y是 $-\text{CH}_2-$ 和含有其的环是5-元吡咯烷-2-酮环。

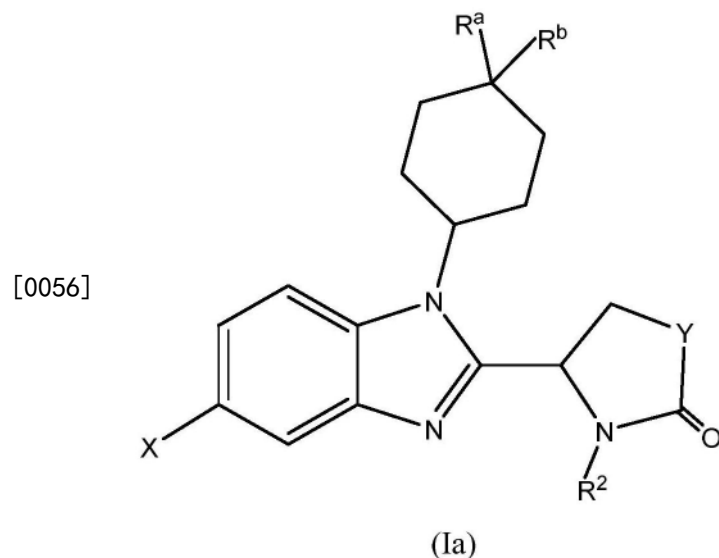
[0051] R^2 一般是芳族。因此,其一般是 C_6-C_{10} 芳基或5-至12-元含N杂芳基(比如5-或6-元含N杂芳基),其中 C_6-C_{10} 芳基任选稠合至5-或6-元杂环。 C_6-C_{10} 芳基一般是苯基或萘基。稠合至5-或6-元杂环的 C_6-C_{10} 芳基一般是四氢苯并呋喃基。

[0052] 在 R^2 是 C_6-C_{10} 芳基例如苯基的情况下,其一般是一取代、二取代或三取代的。取代基是1、2或3个基团,其是相同或不同的和一般选自 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基,OH,氰基和卤代,其中烷基和烷氧基各自任选由卤代取代。卤代在该上下文中一般是F或Cl,更一般是F。

[0053] 在 C_6-C_{10} 芳基是苯基的情况,其一般被1、2或3个基团、更一般1或2个基团取代。1或2个基团一般位于苯基环的间位和/或对位。基团一般选自卤代,OH, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基和CN。

[0054] R^{10} 选自未经取代的 C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基,卤代,OH, C_{1-6} 烷氧基, $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''$,氧代(=O),二氧代, $-\text{CH}_2\text{OR}''$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{NR}''$,和 CF_3 ,其中m是1或2和各 R'' 独立地选自H和未经取代的 C_{1-6} 烷基。一般来说, R^{10} 选自未经取代的 C_{1-6} 烷基,卤代,OH, C_{1-6} 烷氧基, $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}''$,氧代(=O)和二氧代。

[0055] 在一种优选实施方式中,本发明的苯并咪唑具有下式(Ia):



[0057] 其中

[0058] X,Y和 R^2 如前文对式(I)所定义;和

[0059] R^a 和 R^b 各自独立地选自H,卤代,OH, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{Me}$, $-\text{SO}_2$ -环丙基,氧代(=O), C_1-C_6 烷氧基,羟基(C_1-C_6)烷基, $-\text{NH}_2$,CN, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}''$ 和 $-\text{COOR}''$,其中 R'' 是H或任选由卤代取代的 C_1-C_6 烷基。

[0060] 一般在式(Ia)中, R^a 和 R^b 中至少一个不是H。

[0061] 在一种实施方式中, R^a 和 R^b 之一选自卤代,OH和 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}''$,例如 $-\text{OC}(\text{O})\text{Me}$ 。 R^a 和 R^b 中另一个一般是H。在又一实施方式中, R^a 和 R^b 各自是卤代。在这些实施方式中,卤代一般是F。

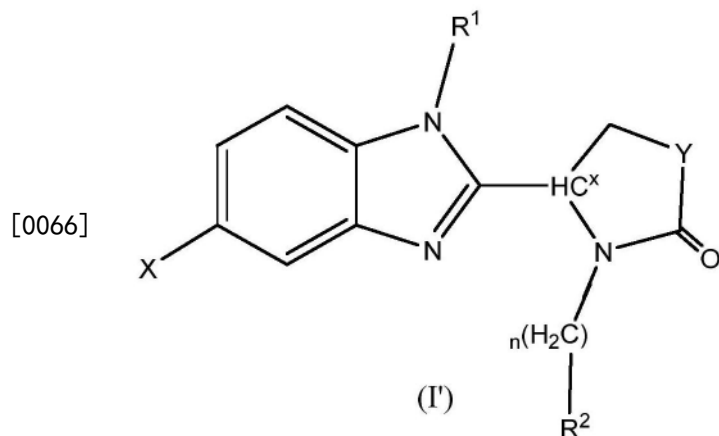
[0062] 一般在式(Ia)中,Y是 $-\text{CH}_2-$ 。

[0063] 式(Ia)中 R^2 一般是 C_6-C_{10} 芳基,其是未经取代的或被一个或多个上文定义的基团

R¹⁰一、二或三取代,所述基团在存在多于一个的情况下是相同或不同的。

[0064] 本发明化合物可以含有不对称或手性中心和从而以不同的立体异构形式存在。上文结构式(I)和(Ia)涵盖本发明化合物的全部立体异构形式,包括非对映体、对映体和外消旋混合物。非对映体和对映体可以通过立体选择性的合成策略例如经由对映体合成而获得。

[0065] 立体异构现象可以发生在本发明化合物当中,原因是哌啶-2-酮或吡咯烷-2-酮环中存在不对称碳原子。从而,如下文结构式描述:

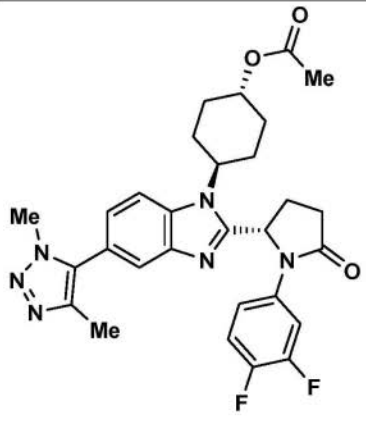
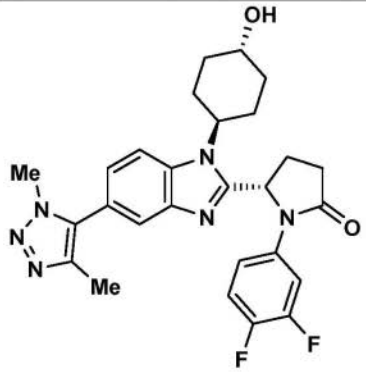
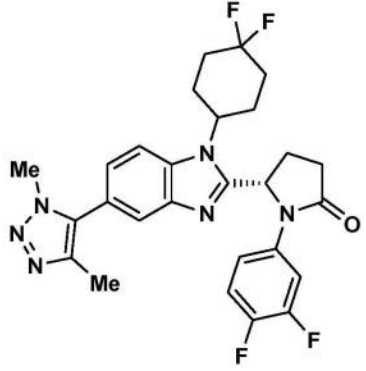


[0067] 碳中心C^x是手性而X,R¹,Y,R²和n各自如前文对式(I)所定义。在C^x的手性意指本发明化合物能够是外消旋的或光学纯的。在光学纯的情况下,其可以是R对映体或S对映体,一般是S对映体。

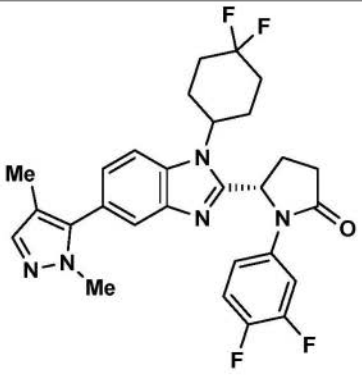
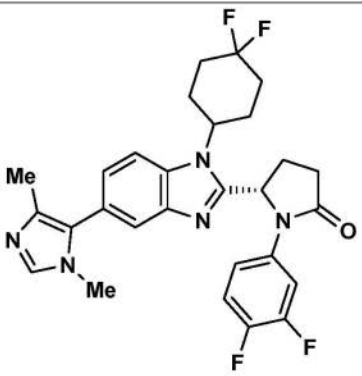
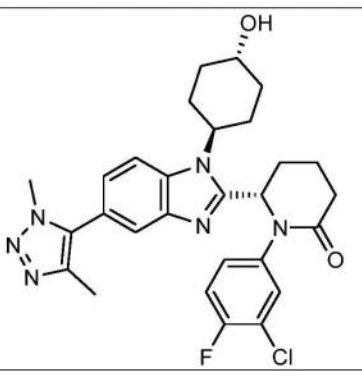
[0068] 本发明化合物的特定实例包括列于下表的那些:

[0069]	No	结构	名称
--------	----	----	----

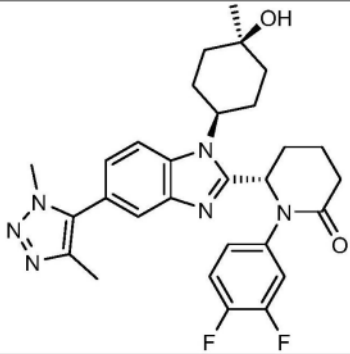
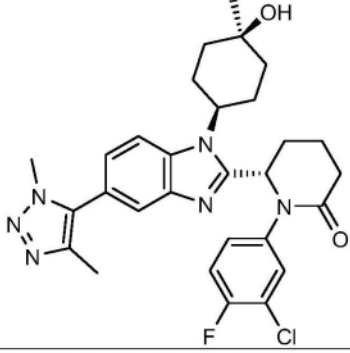
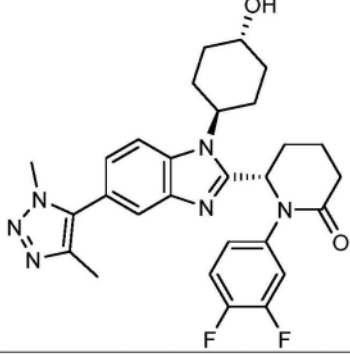
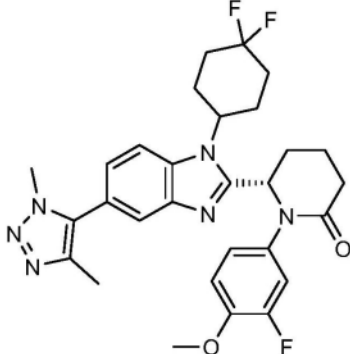
[0070]

1		(1S,4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氧代吡咯烷-2-基)-5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)环己基乙酸酯
2		(S)-1-(3,4-二氟苯基)-5-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-((1r,4S)-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-2-酮
3		(S)-5-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮

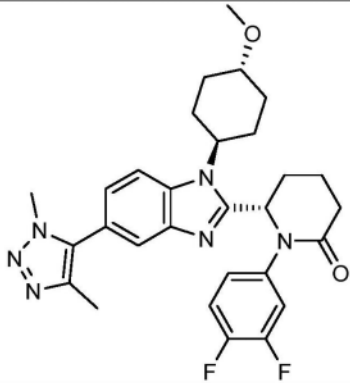
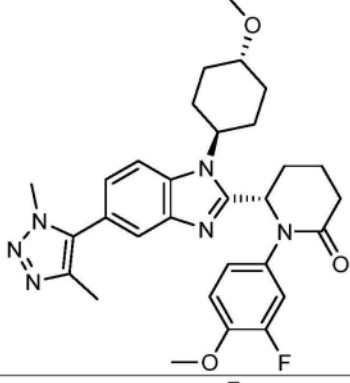
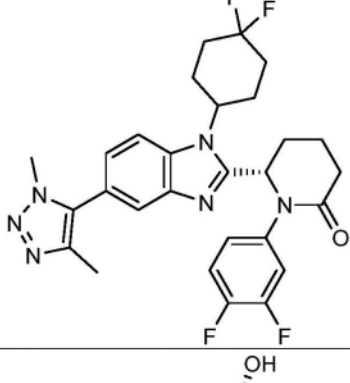
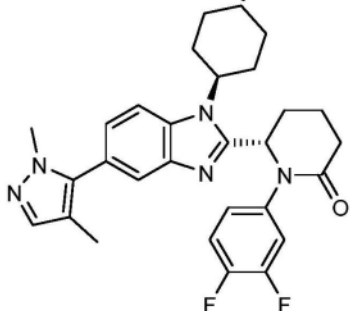
[0071]

4		(S)-5-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮
5		(S)-5-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮
7		(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-((反式)-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

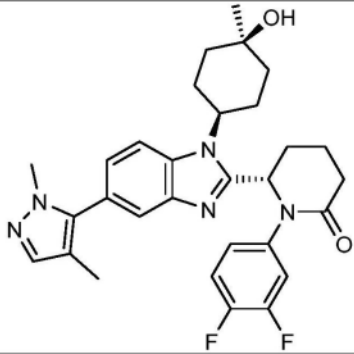
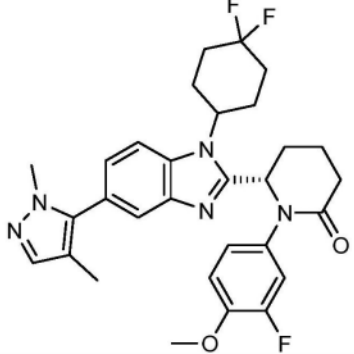
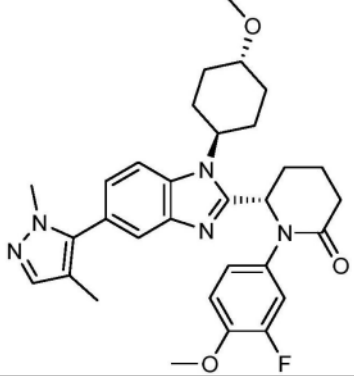
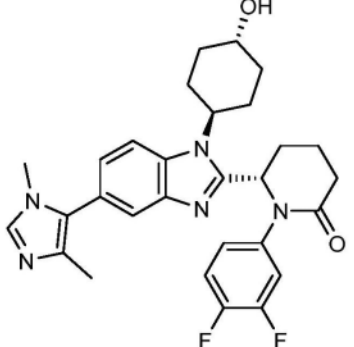
[0072]

8		(S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡啶-2-酮
9		(S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡啶-2-酮
10		(S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡啶-2-酮
11		(S)-6-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-2-酮

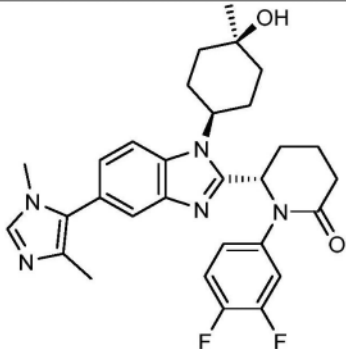
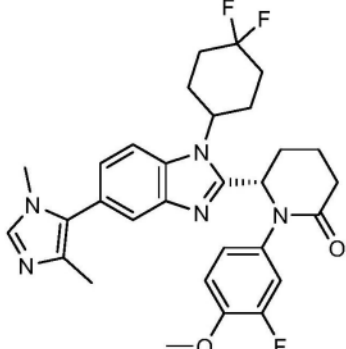
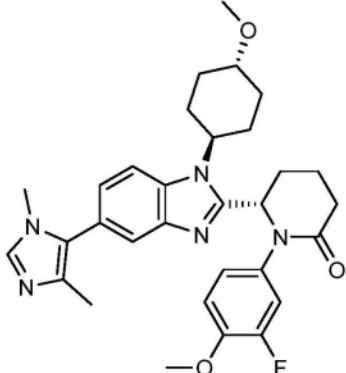
[0073]

12		(S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮
13		(S)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮
14		(S)-6-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮
15		(S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

[0074]

16		(S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮
17		(S)-6-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮
18		(S)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮
19		(S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

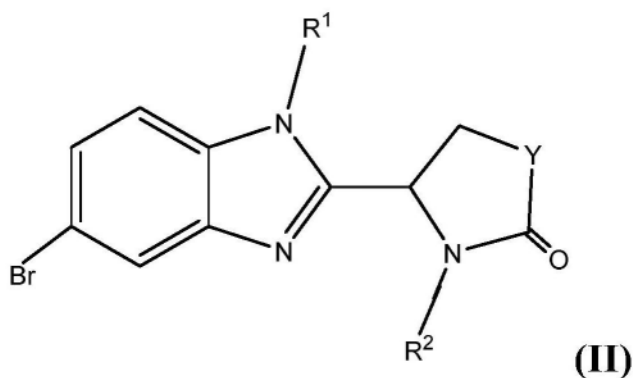
[0075]

20		(S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮
21		(S)-6-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮
22		(S)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮

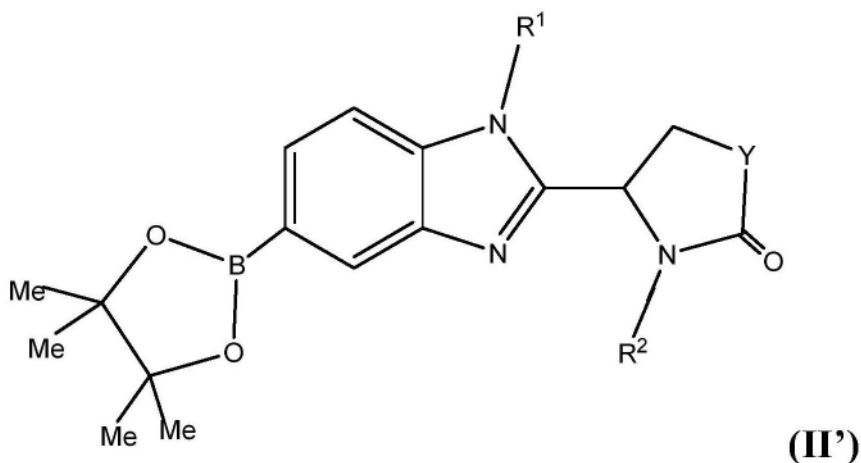
[0076] 及其药学上可接受的盐。

[0077] 本发明化合物可以通过下述方法制备:其包括将式(II)化合物与式X-B(OH)₂取代硼酸Pd-催化交联:

[0078]

[0079] 其中R¹, Y和R²各自如前文对式(I)所定义,其中X如前文对式(I)所定义;或将式(II')化合物与式X-Br化合物Pd-催化交联:

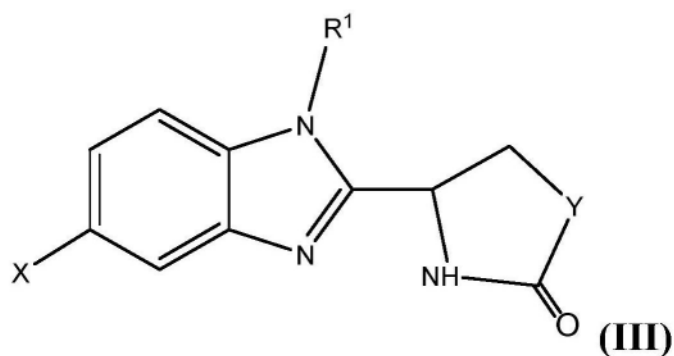
[0080]



[0081] 其中 R^1 , Y 和 R^2 各自如前文对式(I)所定义,其中 X 如前文对式(I)所定义。

[0082] 本发明化合物可以另选地通过下述方法制:其包括用式 R^2-CH_2Br 化合物处理式(III)化合物

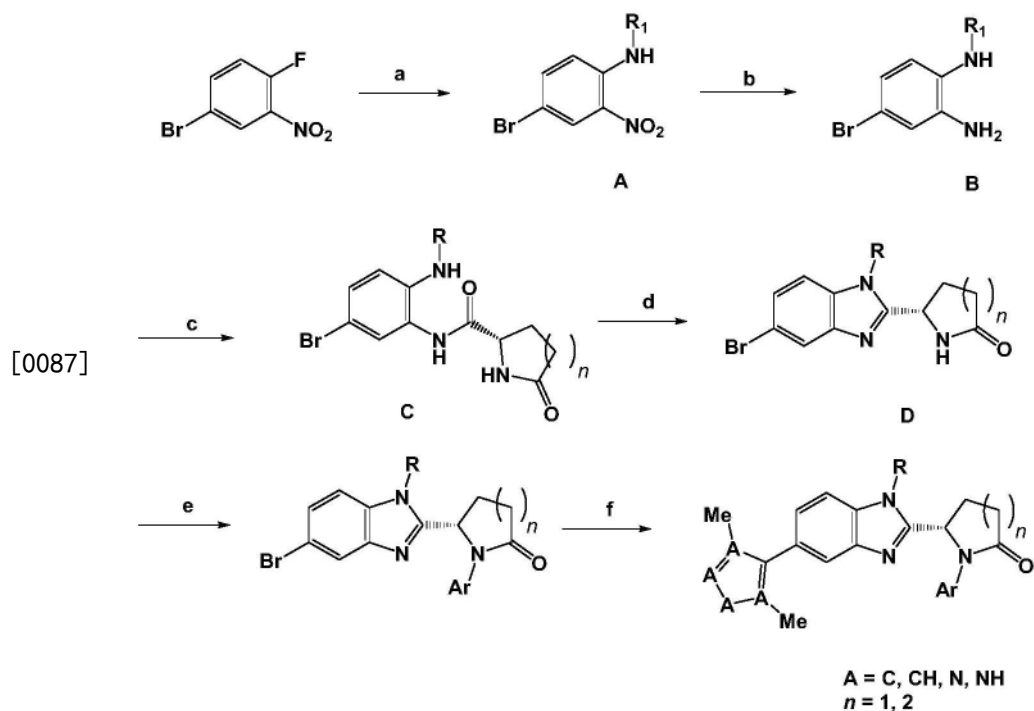
[0083]



[0084] 其中 X , R^1 和 Y 各自如前文对式(I)所定义,其中 R^2 如前文对式(I)所定义。一般来说反应进行如下:将THF中的六甲基二硅基胺基钠(NaHMDS)加入式(II)化合物的DMF溶液,然后加入式 R^2-CH_2Br 化合物的DMF溶液。

[0085] 如下所示的方案说明包括上述过程步骤的合成策略,本发明化合物可以由此制备。

[0086] 一般途径A:非会聚途径制备 γ -内酰胺类似物



[0088] a. R_1-NH_2 , TEA, THF, rt 或 $R_1-NH_2 \cdot HCl$, TEA, DMF, 70-90°C

[0089] b. $Na_2S_2O_4$, THF/ H_2O , NH_4OH

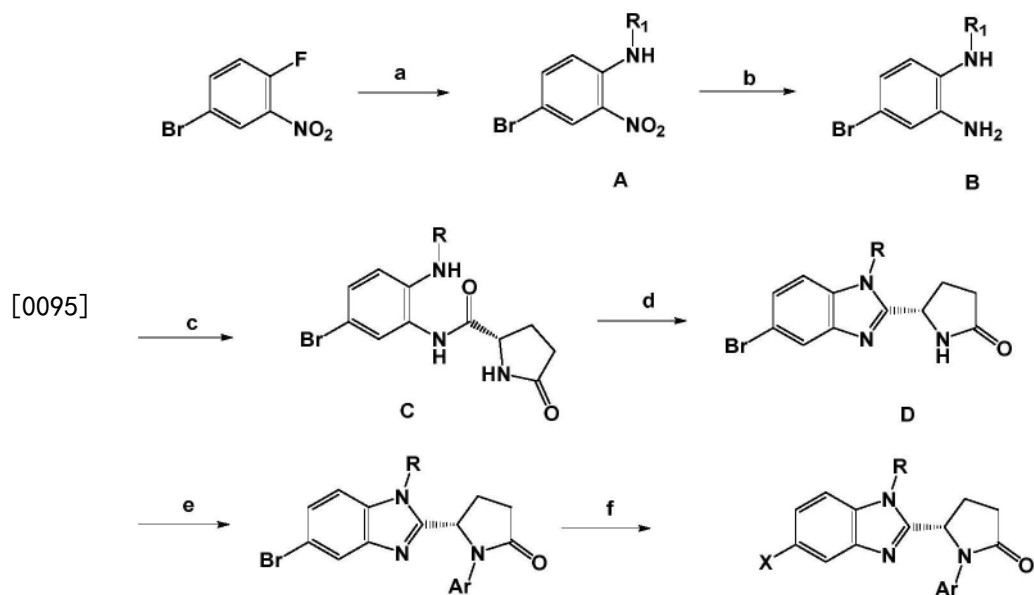
[0090] c. 对于 $n=1$: HATU, 焦谷氨酸, TEA, DCM 或 DMF (纯化或使用粗制), RT 或对于 $n=2$: T3P, (S)-2-氧代-6-哌啶羧酸, TEA, DCM, RT

[0091] d. AcOH, 60-100°C

[0092] e. 芳基取代硼酸, CuTMEDA, 吡啶, 40°C 或 芳基取代硼酸, $Cu(OAc)_2$, 吡啶, DCM, RT

[0093] f. Pd-催化交联

[0094] 其中 $n=1$ 的途径分开地显示如下:



[0096] a. R_1-NH_2 , TEA, THF, rt 或 $R_1-NH_2 \cdot HCl$, TEA, DMF, 70-90°C

[0097] b. $Na_2S_2O_4$, THF/ H_2O , NH_4OH

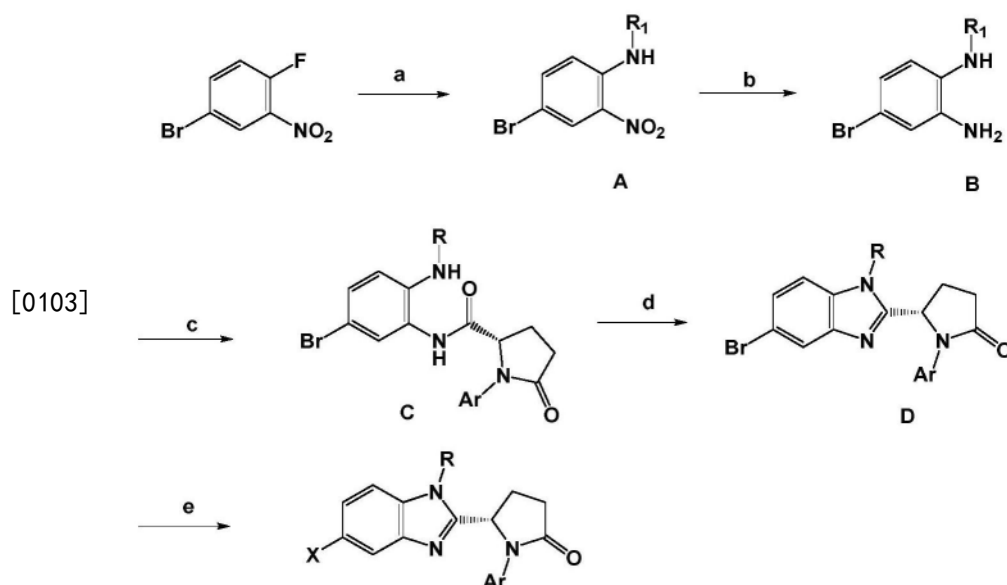
[0098] c. HATU, 焦谷氨酸, TEA, DCM 或 DMF (纯化或使用粗制)

[0099] d. AcOH, 60-100°C

[0100] e. 芳基取代硼酸, CuTMEDA, 吡啶, 40°C

[0101] f. Pd-催化交联

[0102] 一般途径B: 会聚途径用N-芳基焦谷氨酸制备 γ -内酰胺类似物



[0104] a. R_1-NH_2 , TEA, THF, rt 或 $R_1-NH_2 \cdot HCl$, TEA, DMF, 70-90°C

[0105] b. $Na_2S_2O_4$, THF/ H_2O , NH_4OH

[0106] c. HATU, N-芳基焦谷氨酸, TEA, DCM 或 DMF (纯化或使用粗制)

[0107] d. AcOH, 60-100°C

[0108] e. Pd-催化交联

[0109] 全部上述方案中所用缩写的解释在下文实施例部分提供。

[0110] 式(I) 苯并咪唑可以转化为药学上可接受的盐, 和盐可以转化为游离化合物, 均借助常规方法进行。药学上可接受的盐包括无机酸比如盐酸、氢溴酸和硫酸的盐, 和有机酸比如乙酸、草酸、苹果酸、甲磺酸、三氟乙酸、苯甲酸、柠檬酸和酒石酸的盐。在化合物携带游离羧基取代基的情况下, 盐包括上述酸加成盐和钠、钾、钙和铵盐。后者制备如下: 用相应金属碱或氨处理游离式(I) 苯并咪唑或其酸加成盐。

[0111] 式(I) 苯并咪唑或其药学上可接受的盐在下文称为本发明化合物。本发明化合物已在生物学测试中被发现结合至组蛋白乙酰基转移酶(HAT), p300和结合至CBP, 如下文实施例6所描述。

[0112] CREB结合蛋白质(CBP)及其旁系同源物p300是两种密切相关的组蛋白乙酰基转移酶辅因子蛋白, 其牵涉于各式各样的癌症过程中, 包括细胞增殖、细胞凋亡、细胞循环调节和DNA损伤应答。CBP/p300主要充当许多癌蛋白包括Jun、Fos和E2F的转录辅助因子。此外, 其充当组蛋白乙酰基转移酶且还能够乙酰化多种非组蛋白蛋白质比如p53、p73和Rb。CBP/p300已被报告为取决于癌症的性质充当肿瘤抑制基因或充当癌蛋白。多个研究已显示p300表达与疾病进展和减少的生存相关。

[0113] CBP和p300在人类前列腺癌进展中上调并且已显示是AR助活化剂(Debes, J.D., et al., (2003) 'p300 in prostate cancer proliferation and progression,' Cancer Res.,

Vol.63,pp.7638-7640;和Linja,M.J.et al.,(2004) 'Expression of androgen receptor coregulators in prostate cancer,' Clin.Cancer Res.,Vol.10,pp.1032-1040)。

[0114] p300最近已显示直接调节AR蛋白质降解(Zhong et al.,2014)。p300介导的AR乙酰化显示抑制AR在蛋白化和随后的AR蛋白酶体降解(Zhong et al.,2014,上文引用)。因此p300活性的直接抑制会促进AR降解。

[0115] 鉴于前列腺癌的高分子异质性,适当生物标记物的鉴定对于有效定位和评价靶向小分子疗法来说是关键的。提出的是,将经由AR再现的CRPC表型发展的标记物用于患者分类以评价p300调节剂。这些包括PSA和循环肿瘤细胞(CTC)计数和在CTC中AR和AR剪接变种的出现。

[0116] 在使得监测p300活性调节成为可能的生物标记物方面,直接读出包括确定AR和AR剪接变种水平;通过评价AR响应性基因包括TMPRSS2和KLK3的水平调节AR活性。AR功能活性的其它替代标记物包括p21,c-Myc和p53。考虑到调节AR活性的多种治疗剂被批准用于CRPC当中,用于评价p300靶向和随后AR调节效果的生物标记物已经是广泛可获得的并且用于临床环境当中。

[0117] 各种类型的癌症已显示表达AR。除了前列腺癌之外,它们还包括乳腺癌和膀胱癌。调节p300活性会期望在所述癌症和表达AR的其它适应症的治疗中具有治疗效用。此外,可行的是p300调节其它核激素受体的水平,由此进一步拓展p300靶向试剂的临床效用。

[0118] 最近的公开(Ogiwara et al.(2016) Cancer Discovery.6;430-445)已显示含有CBP中功能丢失突变的肿瘤独特地对p300抑制敏感。反过来,具有p300突变的肿瘤独特地对CBP抑制敏感。在肺癌中,基因分析揭示多至15%的非小细胞和小细胞肿瘤均具有这些功能丢失突变。相似突变也发现于多至25%的膀胱癌,以及许多血液学恶性包括淋巴瘤和白血病。p300和/或CBP的调节会期望在含有这些突变的肿瘤中具有治疗效用。

[0119] 又一最近的公开(Casey et al.(2016) Science.352;227-231;Ghosh et al.(2016) JBC on line)已显示CBP/p300调节关键免疫检查点蛋白质比如CTLA4/PDL1的表达以及t-调节细胞的分化和功能。p300和/或CBP的调节会期望在与靶向免疫肿瘤学系统的试剂组合的情况下提供额外的治疗效用。

[0120] 本发明化合物具有p300和/或CBP活性调节剂的活性。因此,其可以用来治疗癌症或表达AR的其它临床病症,或用于其中存在CBP和/或p300功能活化的癌症。能够治疗的癌症包括表达AR的那些或与AR另外有关的那些,含有CBP或p300功能丢失突变的那些和具有活化的CBP和/或p300的那些。

[0121] 可以治疗的癌症包括但不限于前列腺癌,乳腺癌,膀胱癌,肺癌,淋巴瘤和白血病。前列腺癌可以是例如对阉割有抗性的前列腺癌(CRPC)。肺癌可以是例如非小细胞肺癌或小细胞肺癌。患癌的人类或动物患者可以从而通过包括对其给药本发明化合物的方法来治疗。患者的情况可以由此得到改进或改善。

[0122] 本发明化合物可以从而与放射疗法或治疗癌症的又一治疗剂结合给予人类或动物患者。本发明因此还提供联合疗法,其中本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物与放射疗法同时或依次给予;或与治疗癌症的又一治疗剂同时、依次给予或作为与治疗癌症的又一治疗剂的组合制剂给予。

[0123] 该或其它治疗剂将是常规用于待治疗类型癌症的又一治疗剂。本发明化合物一般

与之组合用于治疗前列腺癌的治疗剂类别包括雄激素受体拮抗剂,例如恩杂鲁胺,和CYP17A1的抑制剂(17 α -羟化酶/C17,20裂合酶),例如阿比特龙;细胞毒性化疗剂,例如多西他赛;用于治疗肺癌的治疗剂类别包括细胞毒素化疗剂,例如顺铂、卡铂、多西他赛;用于治疗膀胱癌的治疗剂类别包括细胞毒素化疗剂,例如吉西他滨、顺铂或免疫疗法,例如卡介苗(BCG)。本发明化合物能与之组合的其它类别试剂包括免疫检查点抑制剂,例如pembrolizumab,nivolumab,阿特珠单抗,伊匹木单抗;PARP(聚ADP核糖聚合酶)抑制剂比如奥拉帕尼;和CDK4/6(细胞周期蛋白-依赖性激酶4和6)抑制剂。

[0124] 术语“组合”如本文所用是指同时、分开或依次给药。在依次或分开给药的情况下,给予第二组分的延迟不应比如损失该组合的有益效果。

[0125] 本发明进一步提供产品,包含

[0126] (a) 如前文所定义的本发明化合物;和

[0127] (b) 一种或多种其它治疗剂;

[0128] 用于在癌症例如上文提及的特定癌症类型的预防性或治疗性治疗中分开、同时或依次给药。其它治疗剂可以是例如雄激素受体拮抗剂,CYP17A1的抑制剂,PARP的抑制剂或CDK4/6的抑制剂。更特别地,其可以是恩杂鲁胺,阿比特龙或奥拉帕尼。

[0129] 本发明化合物能够以各种剂型给予,例如经口比如片剂、胶囊、糖衣片剂或膜衣片剂、液体溶液或悬浮液形式,或经肠胃外,例如经肌肉内、经静脉内或经皮下。化合物可以因此通过注射或输注提供。

[0130] 剂量取决于各种因素包括患者的年龄,体重和状况和给药途径。日剂量能够在宽范围内变化和在各种特殊情况下将根据单独要求调节。然而一般来说,在化合物单独给予成人的情况下各给药途径采用的剂量是0.0001至50mg/kg,最一般是0.001至10mg/kg,例如0.01至1mg/kg体重的范围。上述剂量可以给予例如1至5次/日。对于静脉内注射,适宜日剂量是0.0001至1mg/kg体重,优选0.0001至0.1mg/kg体重。日剂量能够作为单剂量给予或根据分开给药计划给予。

[0131] 本发明化合物经配制用作药物或兽医学组合物,也包含药学上或兽医上可接受的载体或稀释剂。组合物一般按常规方法制备和以药学上或兽医上适宜的形式给予。化合物可以以任何常规形式给予,例如如下文的形式:

[0132] A) 经口,例如片剂,包衣片剂,锭剂,含锭,糖锭,水性或油性悬浮液,液体溶液,可分散粉剂或颗粒剂,乳液,硬胶囊或软胶囊,或糖浆剂或酏剂。期望口服应用的组合物可以根据本领域已知制备药物组合物的任何方法制备并且所述组合物可以含有一种或多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的试剂,目的是提供药学上美观和适口的制剂。

[0133] 片剂含有活性成分和与之混合的适于制备片剂的非毒性药学上可接受的赋形剂。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂,比如碳酸钙,碳酸钠,乳糖,葡萄糖,蔗糖,纤维素,玉米淀粉,马铃薯淀粉,磷酸钙或磷酸钠;造粒和崩解剂,例如玉米淀粉,藻酸,藻酸盐或淀粉羟乙酸钠;结合剂,例如淀粉,明胶或阿拉伯胶;润滑剂,例如二氧化硅,硬脂酸镁或硬脂酸钙,硬脂酸或滑石;泡腾混合物;染料,甜味剂,润湿剂比如卵磷脂,聚山梨酸酯或月桂基硫酸酯。片剂可以是未经包衣的或它们可以通过已知技术包衣从而延缓崩解和吸附在胃肠道中和由此提供更长时间段的持续作用。例如,可以使用延时物质比如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。所述制剂可以以已知方式制备,例如通过混合,造粒,压片,糖包衣或膜包衣过

程进行。

[0134] 用于口服应用的配制剂还可以呈现为硬明胶胶囊,其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合;或者呈现为软明胶胶囊,其中活性成分原样存在或者与水或油介质例如花生油、液状石蜡或橄榄油混合。

[0135] 含水悬浮液含有活性物质和与之混合的适于制备含水悬浮液的赋形剂。所述赋形剂是助悬剂,例如羧甲基纤维素钠,甲基纤维素,羟丙基甲基-纤维素,藻酸钠,聚乙烯基吡咯烷酮,黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或润湿剂可以是天然磷脂,例如卵磷脂,或氧化烯烃与脂肪酸的缩合产品例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产品例如十七烯氧基鲸蜡醇,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产品例如聚氧乙烯山梨醇一油酸酯,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐混合物的偏酯的缩合产品例如聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。

[0136] 所述水性悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯,一种或多种着色剂,比如蔗糖或糖精。

[0137] 油性悬浮液可以通过将活性成分悬浮在植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中或在矿物油比如液状石蜡中来配制。油性悬浮液可以含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。

[0138] 可以加入甜味剂比如上文描述那些和矫味剂从而提供适口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂比如抗坏血酸而防腐。适于通过加水制备水性悬浮液的可分散粉剂和颗粒剂提供活性成分和与之混合的分散或润湿剂,助悬剂和一种或多种防腐剂。适宜的分散剂或润湿剂和助悬剂是诸如上文已经提及的那些。还可以存在额外的赋形剂例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0139] 本发明的药物组合物还可以呈水包油乳液形式。油相可以是植物油例如橄榄油或花生油,或矿物油例如液状石蜡或这些的混合物。适宜的乳化剂可以是天然胶例如阿拉伯胶或黄蓍胶,天然磷脂例如大豆卵磷脂,和衍生自脂肪酸和己糖醇酐混合物的酯或偏酯例如脱水山梨糖醇一油酸酯,和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产品例如聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。乳液还可以含有甜味剂和矫味剂。糖浆剂和酞剂可以用甜味剂例如甘油,山梨醇或蔗糖配制。尤其是,用于糖尿病性患者的糖浆能够含有仅作为载体的产品例如山梨醇,其不代谢为葡萄糖或其仅很小量代谢为葡萄糖。

[0140] 所述配制剂还可以含有缓和剂,防腐剂和调味剂和着色剂。

[0141] B) 经肠胃外,经皮下或经静脉内或经肌肉内或胸骨内或通过输注技术,呈无菌可注射水性或油性悬浮液形式。该悬浮液可以根据本领域已知用上文已提及的那些适宜的分散剂或润湿剂和助悬剂来配制。无菌可注射制剂还可以是在非毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如1,3-丁烷二醇中的溶液。

[0142] 在可以使用的可接受媒介物和溶剂当中尤其是水,林格溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌非挥发油常规地用作溶剂或悬浮媒介。出于该意图,任何温和非挥发油都可以使用,包括合成的一-或甘油二酯。此外脂肪酸比如油酸可用于可注射剂的制备。

[0143] C) 吸入,呈用于雾化器的气雾剂或溶液形式。

[0144] D) 直肠,呈通过将药物与适宜的无刺激性赋形剂混合制备的栓剂形式,所述赋形剂在常温为固体但在直肠温度为液体从而将因此在此中融化以释放药物。所述物质是可

可油和聚乙二醇。

[0145] E) 局部, 呈霜剂, 软膏剂, 胶冻, 洗眼剂, 溶液或悬浮液形式。

[0146] 本发明将进一步描述于下文的实施例和参照实施例中:

[0147] 表1: 缩写

[0148]	AcOH	冰乙酸
[0149]	aq	含水/水溶液
[0150]	Ac	乙酰基
[0151]	Boc	叔丁氧基羰基
[0152]	br	宽
[0153]	CatCart®	催化柱
[0154]	CDI	1,1-羰基-二咪唑
[0155]	d	二重峰
[0156]	DCM	二氯甲烷
[0157]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0158]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0159]	DMSO	二甲亚砜
[0160]	(ES ⁺)	电喷雾离子化, 正模式
[0161]	Et	乙基
[0162]	EtOAc	乙酸乙酯
[0163]	FCS	胎牛血清
[0164]	HOBt	1-羟基苯并三唑
[0165]	hr	小时
[0166]	(M+H) ⁺	质子化的分子离子
[0167]	Me	甲基
[0168]	MeCN	乙腈
[0169]	MeOH	甲醇
[0170]	MHz	兆赫
[0171]	min	分钟
[0172]	m/z:	质荷比
[0173]	NMP	1-甲基吡咯烷-2-酮 (N-甲基-2-吡咯烷酮)
[0174]	NMR	核磁共振 (光谱)
[0175]	PdCl ₂ dppf	(1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁) 钯 (II) 二氯化物
[0176]	Ph	苯基
[0177]	PBS	磷酸缓冲盐水
[0178]	PPh ₃	三苯基膦
[0179]	q	四重峰
[0180]	RT	室温
[0181]	RP HPLC	反相高效液相色谱
[0182]	s	单峰

[0183]	SCX	固体负载型阳离子交换(树脂)
[0184]	S _N Ar	亲核芳族取代
[0185]	t	三重峰
[0186]	TBAF	氟化四丁基铵
[0187]	TEA	三乙胺
[0188]	TFA	三氟乙酸
[0189]	THF	四氢呋喃
[0190]	TIPS-Cl	氯三异丙基硅烷
[0191]	TMB	3,3',5,5'-四甲基联苯胺
[0192]	XantPhos	4,5-二(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨
[0193]	一般程序	

[0194] 全部原料和溶剂得自商业来源或根据引用文献制备。除非另有说明全部反应都搅拌。有机溶液常规地在无水硫酸镁上干燥。氢化在Thales H-cube流反应器上在描述的条件下进行。

[0195] 柱色谱法在预填充的二氧化硅(230-400目,40-63μm)柱上用所指出的量进行。SCX购自Supelco和在使用前用1M盐酸处理。除非另有说明,待纯化的反应混合物首先用MeOH稀释和用数滴AcOH酸化。该溶液直接加载至SCX上和用MeOH洗涤。所希望的物质然后通过用1%NH₃/MeOH洗涤来洗脱。

[0196] 分析方法

[0197] 反相高效液相色谱:

[0198] 分析型HPLC用下述进行:Waters Xselect CSH C18,2.5μm,4.6x30mm柱,用0.1%甲酸/MeCN/0.1%甲酸水溶液梯度洗脱;Waters Xbridge BEH C18,2.5μm,4.6x30mm柱,用MeCN/10mM碳酸氢铵水溶液梯度洗脱。洗脱峰的UV谱图用二极管阵列或可变波长检测器在Agilent 1100系统上测量。

[0199] 分析型LCMS用下述进行:Waters Xselect CSH C18,2.5μm,4.6x30mm柱,用0.1%甲酸/MeCN/0.1%甲酸水溶液梯度洗脱(方法1);Waters Xbridge BEH C18,2.5μm,4.6x30mm柱,用MeCN/10mM碳酸氢铵水溶液梯度洗脱(方法2)。洗脱峰的UV和质谱图用可变波长检测器在具有6120单四极杆质谱的Agilent Infinity 1260LCMS或Agilent 1200上测量,用正和负离子电喷雾。

[0200] 分析型UPLC/MS是用下述进行:Waters Acquity CSH C18,1.7μm,2.1x30mm柱,用0.1%甲酸/MeCN/0.1%甲酸/水梯度洗脱。梯度结构是初始点5%MeCN,保持0.0-0.11分钟。5-95%的梯度在0.11-2.15分钟之间发生,冲洗2.15-2.56分钟。柱再平衡至5%MeCN是在2.56-2.83分钟。洗脱峰的UV谱图用Acquity PDA测量和质谱图用具有ESI pos/neg交换的Acquity QDa检测器记录。

[0201] 制备型HPLC用下述进行:Waters Xselect CSH C18,5μm,19x50mm柱,用0.1%甲酸/MeCN/0.1%甲酸水溶液梯度或MeCN/10mM碳酸氢铵水溶液梯度;或Waters Xbridge BEH C18,5μm,19x50mm柱,用MeCN/10mM碳酸氢铵水溶液梯度。收集级分随后通过单波长UV检测,通过可变波长检测器在Gilson 215制备型HPLC或Varian PrepStar制备型HPLC上测量;通过质谱和单波长UV检测,通过ZQ单四极杆质谱用正和负离子电喷雾,和双波长检测器在

Waters FractionLynx LCMS上测量。

[0202] ^1H NMR谱: ^1H NMR谱图在Bruker Avance III光谱仪于400MHz获得。氯仿- d_3 、二甲亚砜- d_6 或四甲基硅烷内标的中央峰用作参照。

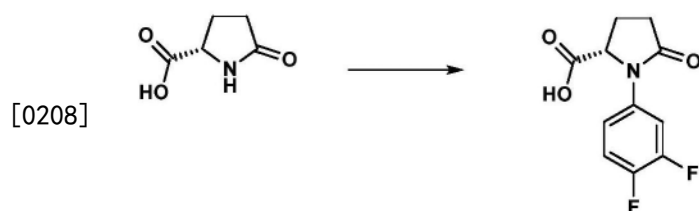
[0203] ^1H NMR光谱:

[0204] ^1H NMR谱图在Bruker Avance III光谱仪于400MHz获得,用残余的未氘化溶剂作为参照。

[0205] 实施例1

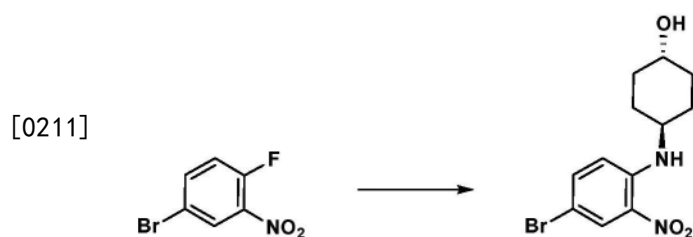
[0206] (1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氧代吡咯烷-2-基)-5-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)环己基乙酸酯

[0207] (*S*)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸



[0209] 将DBU (20mL, 133mmol) 加至(*S*)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(8.0g, 62.0mmol)的乙腈(15mL)悬浮液然后在室温下搅拌10分钟。加入CuTMEDA (1.5g, 3.23mmol) 然后再搅拌混合物10分钟。加入(3,4-二氟苯基)取代硼酸(10.0g, 63.3mmol) 然后将混合物加热至50℃持续18小时。残余物用水稀释(200mL) 然后用二乙醚萃取(2x200mL)。水层用1M氯化氢水溶液处理(200mL, 200mmol) 然后用乙酸乙酯萃取(3x200mL)。经合并的有机相浓缩于松散硅胶上。硅酸盐在硅胶滤器塞上纯化,用EtOAc/二氯甲烷(0-100%)洗脱,提供凝胶状膜,其保留了过量溶剂。在<10毫巴、45℃长时间旋蒸(偶而用玻棒研磨)之后,获得(*S*)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(2.8g, 16%),是淡黄色玻璃状物质;Rt 1.41分钟(方法1);m/z 242。

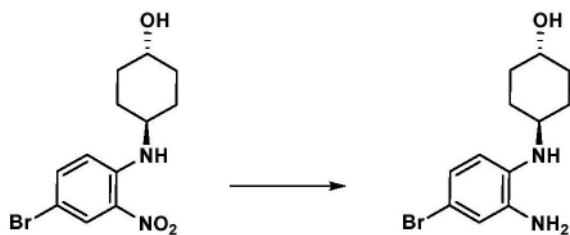
[0210] 反式-(1*r*,4*r*)-4-((4-溴-2-硝基苯基)氨基)环己醇



[0212] 将4-溴-1-氟-2-硝基苯(2.85mL, 23.14mmol), 反式-(1*r*,4*r*)-4-氨基环己醇(4.00g, 34.7mmol) 和TEA (6.45mL, 46.3mmol) 在THF (83mL, 1018mmol) 中加热至回流48小时。反应冷却至RT, 然后真空蒸发溶剂和橙色残余物在EtOAc (100mL) 和DCM (100mL) 和饱和水溶液NaHCO₃ (100mL) 间分配和分层。水相用额外的DCM萃取(2x100mL) 和经合并的有机萃取物用水(100mL) 和盐水(100mL) 洗涤。溶液浓缩于松散硅胶上。硅酸盐通过色谱法在Companion上纯化(80g柱, 0-100%EtOAc/异己烷), 提供反式-(1*r*,4*r*)-4-((4-溴-2-硝基苯基)氨基)环己醇(5.79, 78%), 是橙色固体;Rt 2.22分钟(方法1);m/z 316。

[0213] 反式-(1*r*,4*r*)-4-((2-氨基-4-溴苯基)氨基)环己醇

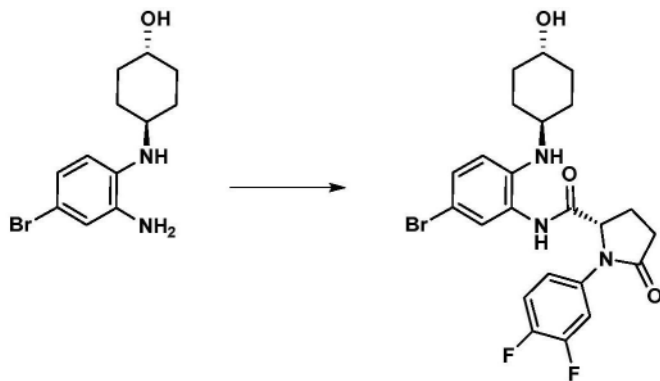
[0214]



[0215] 将反式-(1r,4r)-4-((4-溴-2-硝基苯基)氨基)环己醇(5.79g,18.37mmol)和浓氨水(11.45mL,294mmol)溶于THF(175mL,2131mmol)和水(174mL,9682mmol)。加入连二亚硫酸钠(37.9g,184mmol)和在RT搅拌反应混合物18小时。分层,水层进一步用EtOAc萃取(100ml),和经合并的有机物用盐水洗涤(50mL),干燥(MgSO₄),过滤和真空蒸发,提供反式-(1r,4r)-4-((2-氨基-4-溴苯基)氨基)环己醇(3.87g,72%),是粉色固体;Rt 1.16分钟(方法1);m/z 285。

[0216] (S)-N-(5-溴-2-((反式-(1r,4r)-4-羟基环己基)氨基)苯基)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺(中间体C1)

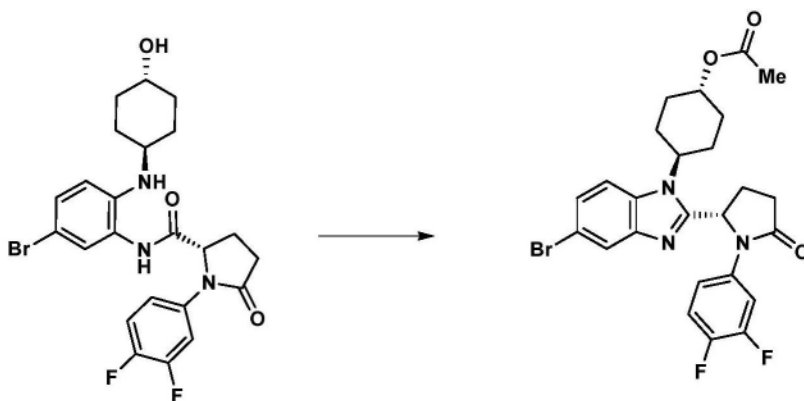
[0217]



[0218] 将DIPEA(1.646mL,9.42mmol)加至反式-(1r,4r)-4-((2-氨基-4-溴苯基)氨基)环己醇(1.129g,3.96mmol),(S)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(1g,4.15mmol)和HATU(1.863g,4.90mmol)的DMF(12mL,155mmol)溶液。褐色溶液在RT搅拌4小时,然后混合物在乙酸乙酯(50mL)与水(50mL)间分配,和分层。有机相用水(50mL)和用盐水(50ml)洗涤,真空浓缩,提供粗制深色油状物(3.3g),将其通过色谱法在Companion上纯化(40g柱,0-10% MeOH/DCM),提供(S)-N-(5-溴-2-((反式-(1r,4r)-4-羟基环己基)氨基)苯基)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺(965mg,45%),是粉色沫状物;Rt 1.92分钟(方法1);m/z 508。

[0219] (1S,4r)-4-(5-溴-2-((S)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氧代吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)环己基乙酸酯

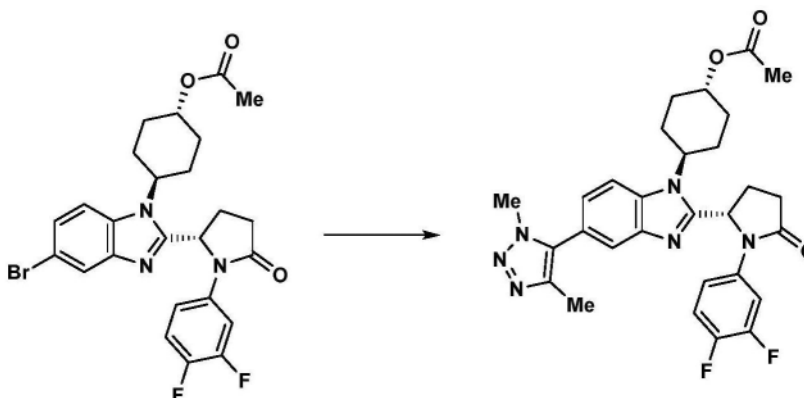
[0220]



[0221] 将(S)-N-(5-溴-2-((反式-(1*r*,4*r*)-4-羟基环己基)氨基)苯基)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺(962mg,1.703mmol)溶于乙酸(7.5mL,131mmol)和在70℃搅拌20小时,冷却至RT和真空浓缩。粗制产品通过色谱法(40g柱,0-10%MeOH/DCM)在硅胶上纯化,提供(1*S*,4*r*)-4-(5-溴-2-((*S*)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氧代吡咯烷-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)环己基乙酸酯(480mg,37%),是无色固体;*R*_t 2.37分钟(方法1);*m/z* 532。

[0222] (1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氧代吡咯烷-2-基)-5-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)环己基乙酸酯

[0223]

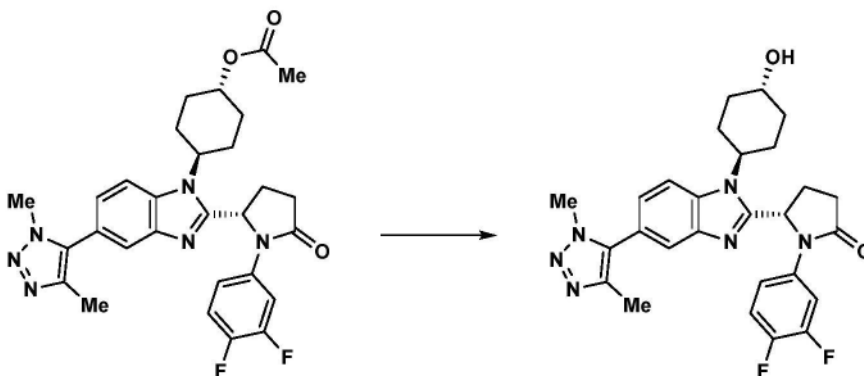


[0224] 将1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑(27.4mg,0.282mmol),乙酸钾(92mg,0.939mmol),PdOAc₂(4.22mg,0.019mmol),(1*S*,4*r*)-4-(5-溴-2-((*S*)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氧代吡咯烷-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)环己基乙酸酯(100mg,0.188mmol)和cataCXium®A(13.47mg,0.038mmol)在氮下悬浮于2-甲基丁烷-2-醇(1234μl,11.27mmol)。反应混合物用氮吹扫5分钟然后加热至100℃持续18小时。反应冷却至RT和在EtOAc(40mL)与水(30mL)间分配。分离有机相,用盐水洗涤(25mL)然后在MgSO₄上干燥,过滤和真空浓缩,提供黄色油状物,将其通过色谱法(24g柱,0-5%MeOH/DCM)在硅胶上纯化,提供(1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氧代吡咯烷-2-基)-5-(1,4-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)环己基乙酸酯(38mg,36%),是无色固体;*R*_t 1.93分钟(方法1),*m/z* 549;1*H* NMR(d₆-DMSO)δ:8.06(1*H*,d,*J*=8.6Hz),7.84(1*H*,ddd,*J*=13.3,7.4,2.7Hz),7.73(1*H*,d,*J*=1.6Hz),7.38(1*H*,dt,*J*=10.6,9.2Hz),7.24(1*H*,dd,*J*=8.5,1.7Hz),7.16(0*H*,d,*J*=9.3Hz),6.13(1*H*,d,*J*=7.4Hz),5.06-4.94(1*H*,m),4.60(1*H*,t,*J*=12.5Hz),3.90(3*H*,s),2.81-2.53(3*H*,m),2.48-2.39(2*H*,m),2.19(3*H*,s),2.15-2.05(4*H*,m),2.04(3*H*,s),1.98-1.88(1*H*,m),1.88-1.79(1*H*,m),1.79-1.63(2*H*,m)。

[0225] 实施例2

[0226] (S)-1-(3,4-二氟苯基)-5-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-((1r,4S)-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-2-酮

[0227]



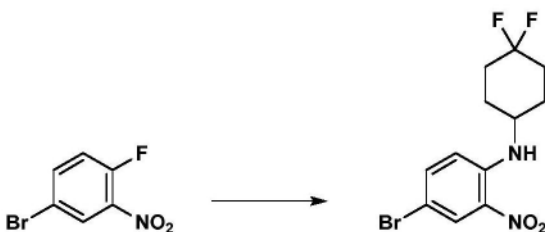
[0228] 将(1S,4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-二氟苯基)-5-氧代吡咯烷-2-基)-5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)环己基乙酸酯(27mg,0.049mmol)稀释于MeOH中(1991 μ l,49.2mmol)。加入碳酸钾(20.41mg,0.148mmol)和悬浮液在RT搅拌2小时。减压浓缩反应混合物,然后将固体溶于DCM(5mL),超声和干燥加载至硅胶。粗制产品通过快速色谱法(12g柱,0-10%MeOH/DCM)在硅胶上纯化,提供(S)-1-(3,4-二氟苯基)-5-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-((1r,4S)-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-2-酮(20mg,79%),是无色固体;Rt 1.52分钟(方法1),m/z 507;¹H NMR (d₆-DMSO) δ : 7.90 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.86-7.76 (m, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.37 (q, J=9.4Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.12 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.59-4.42 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80-3.65 (m, 1H), 2.83-2.60 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.42-2.25 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.62-1.39 (m, 2H)。

[0229] 实施例3

[0230] (S)-5-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮

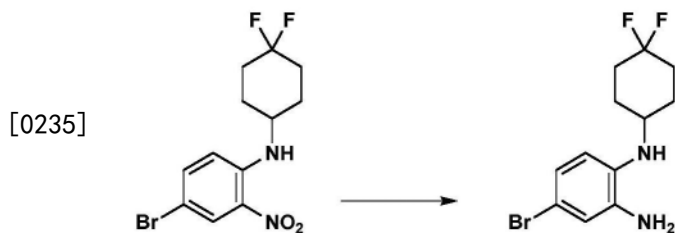
[0231] 4-溴-N-(4,4-二氟环己基)-2-硝基苯胺

[0232]



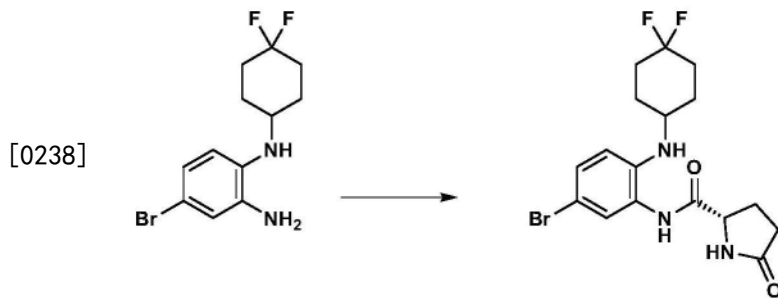
[0233] 将4-溴-1-氟-2-硝基苯(1.90mL,15.44mmol),4,4-二氟环己烷胺盐酸盐(2.65g,15.44mmol)和碳酸钾(5.34g,38.6mmol)在乙腈(46.8mL,896mmol)中加热至回流(82 $^{\circ}$ C)4.5小时。反应冷却至RT和放置过周末。混合物用水稀释(200mL)然后过滤收集橙色沉淀。粗制产品(5.8g润湿橙色固体)通过色谱法在Companion上纯化(80g柱,0-100%EtOAc/DCM),提供4-溴-N-(4,4-二氟环己基)-2-硝基苯胺(4.33g,82%),是橙色固体;Rt 1.99分钟(方法2);m/z 381 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0234] 4-溴-N¹-(4,4-二氟环己基)苯-1,2-二胺



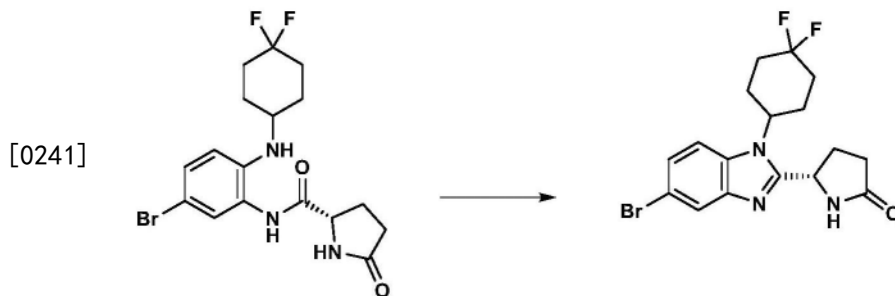
[0236] 将连二亚硫酸钠 (26.6g, 129mmol) 加至4-溴-N-(4,4-二氟环己基)-2-硝基苯胺 (4.33g, 12.92mmol), 浓氨水 (9.81mL, 252mmol), 水 (39.1mL, 2171mmol) 和THF (48.7mL, 594mmol) 的混合物, 然后在室温下搅拌18小时。过滤反应混合物除去白色固体。固体用AcOEt洗涤 (100mL)。分层, 水层用EtOAc萃取 (2x100mL), 经合并的有机物用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤和真空蒸发为粗制油状物 (2.89g)。将粗制物加载至SCX (捕获和释放), 用MeOH然后1%NH₃/MeOH洗脱, 提供4-溴-N₁-(4,4-二氟环己基)苯-1,2-二胺 (2.53g, 63%), 分离为粘性紫色油状物; Rt 2.21分钟 (方法1); m/z 305。

[0237] (S)-N-(5-溴-2-((4,4-二氟环己基)氨基)苯基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺



[0239] 将DIPEA (2.075mL, 11.88mmol) 加至4-溴-N¹-(4,4-二氟环己基)苯-1,2-二胺 (1.45g, 4.75mmol), (S)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (0.675g, 5.23mmol) 和HATU (2.349g, 6.18mmol) 的DMF (15.82mL, 204mmol) 溶液。褐色溶液在RT搅拌15小时。反应倾至水中 (100mL)。形成难以过滤的悬浮液; 加入DCM (100mL)。有机滤液用水洗涤 (2x100mL)。水层用DCM (50mL) 萃取两次, 合并有机物和用盐水洗涤 (100mL), 在MgSO₄上干燥, 过滤和真空浓缩, 提供深红色油状固体混合物。粗制通过快速色谱法纯化 (40g, 用DCM/AcOEt:100/0至50/50), 提供 (S)-N-(5-溴-2-((4,4-二氟环己基)氨基)苯基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺 (1.92g, 87%), 分离为褐色沫状物; Rt 1.92分钟 (方法1); m/z 417。

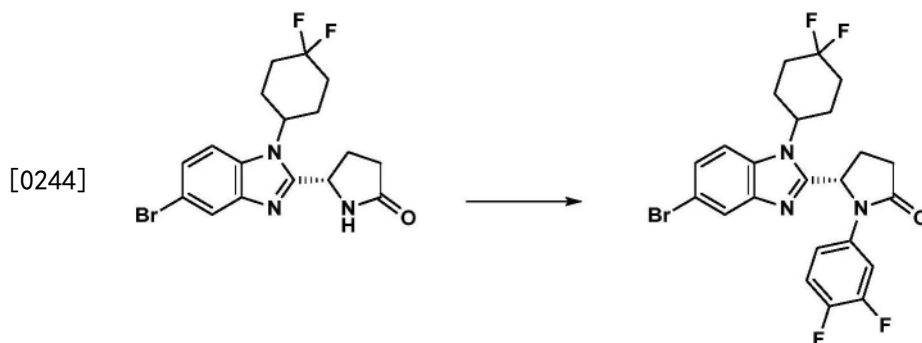
[0240] (S)-5-(5-溴-1-(4,4-二氟环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-2-酮



[0242] 将 (S)-N-(5-溴-2-((4,4-二氟环己基)氨基)苯基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺 (1.92g, 4.61mmol) 溶于乙酸 (18.48mL, 323mmol) 和在70℃搅拌15小时。反应冷却至RT和真空浓缩。粗制褐色油状物通过快速色谱法纯化 (4g Companion, 用DCM/MeOH:100/0至90/

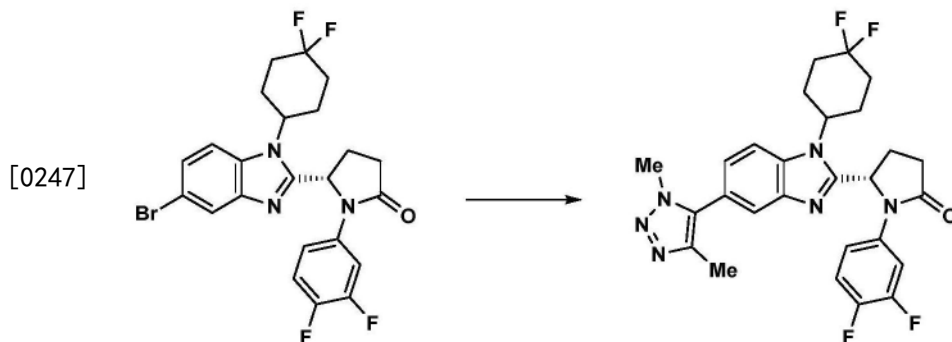
10), 提供 (S)-5-(5-溴-1-(4,4-二氟环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-2-酮 (1.42g, 3.39mmol, 73.4% 收率), 分离为粉褐色固体; Rt 1.84 分钟 (方法1); m/z 399。

[0243] (S)-5-(5-溴-1-(4,4-二氟环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮



[0245] 将CuTMEDA (0.711g, 1.532mmol) 加至搅拌的 (S)-5-(5-溴-1-(4,4-二氟环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-2-酮 (1.22g, 3.06mmol) 的吡啶 (36.9ml, 456mmol) 溶液然后在 40℃ 搅拌混合物 15 分钟。加入 (3,4-二氟苯基) 取代硼酸 (1.28g, 8.12mmol) 然后将混合物加热至 40℃ 持续 2.5 小时。反应冷却至 RT, 然后真空浓缩, 提供绿色残余物, 其用乙酸乙酯稀释 (100mL) 和过滤通过 C 盐垫除去铜盐。滤液用水 (3x100mL) 和饱和盐水 (100mL) 洗涤, 过滤和减压浓缩。粗制产品通过快速色谱法在 Companion 上纯化 (24g, DCM/AcOEt:100/0 至 0/100), 提供 (S)-5-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮 (1.23g, 2.290mmol, 74.7% 收率), 分离为白色沫状物; Rt 2.53 分钟 (方法1); m/z 510。

[0246] (S)-5-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮

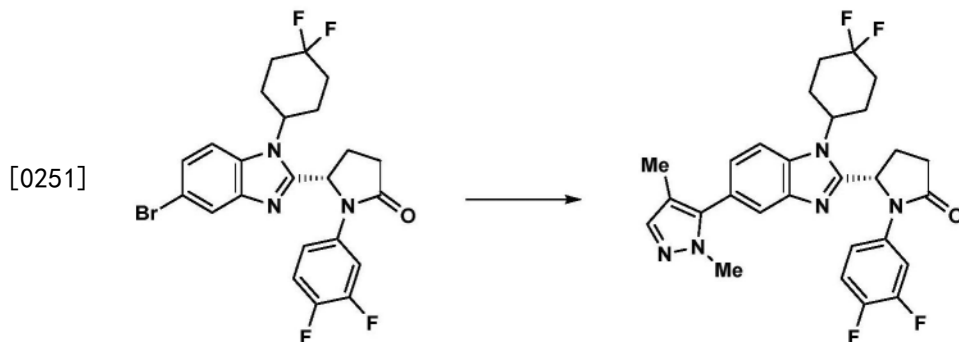


[0248] 将 1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑 (0.057g, 0.588mmol), 乙酸钾 (0.192g, 1.960mmol), PdOAc₂ (8.80mg, 0.039mmol) 和二((3S,5S,7S)-金刚烷-1-基)(丁基)膦 (**cataCXium®A**) (0.028g, 0.078mmol) 在氮下悬浮于 2-甲基丁烷-2-醇 (2.57ml, 23.51mmol)。反应混合物用氮吹扫 5 分钟然后加入 (S)-5-(5-溴-1-(4,4-二氟环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮 (0.2g, 0.392mmol)。绿色悬浮液加热至 100℃ 持续 24h。反应冷却至 RT 和在 EtOAc (40mL) 与水 (30mL) 间分配。分离有机相, 用盐水洗涤 (25mL) 然后在 MgSO₄ 上干燥, 过滤和真空浓缩, 提供黄色油状物。粗制产品通过色谱法 (24g 柱, 0-5% MeOH/DCM) 在硅胶上纯化, 提供 (S)-5-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲

基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮 (69.5mg, 33%), 是米白色固体; Rt 2.02分钟(方法1), m/z 527 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) δ : 7.86 (ddd, J=13.3, 7.4, 2.7Hz, 1H), 7.77 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.38 (q, J=10.6, 9.2Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.12-6.06 (m, 1H), 4.88-4.77 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.81-2.61 (m, 2H), 2.61-2.42 (m, 3H), 2.31-2.21 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.17-1.93 (m, 4H)。

[0249] 实施例4

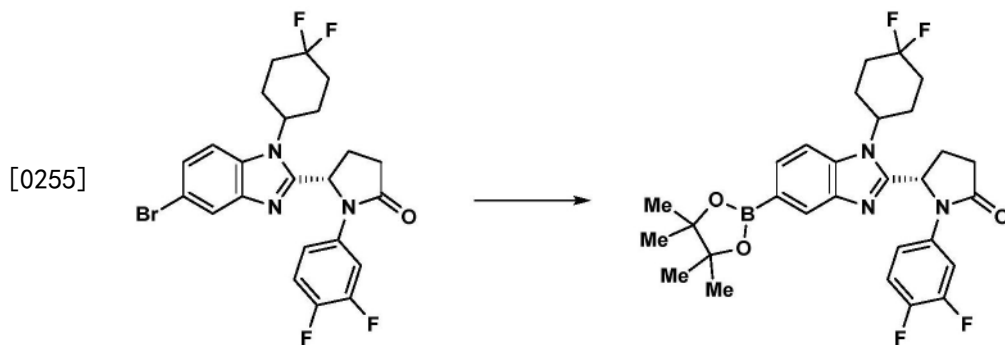
[0250] (S)-5-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮



[0252] 向(S)-5-(5-溴-1-(4,4-二氟环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮(100mg, 0.196mmol), 碳酸钾(54.2mg, 0.392mmol)和1,4-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(56.6mg, 0.255mmol)的1,4-二噁烷(2ml, 23.38mmol)和水(0.4ml, 22.20mmol)溶液加入Pd(Ph₃P)₄(34.0mg, 0.029mmol)。混合物用氮脱气和在90℃加热5小时然后冷却至RT。减压除去挥发物。残余物用水处理(20mL)和用DCM萃取(3x20mL)。合并有机萃取物然后在MgSO₄上干燥, 过滤和真空浓缩, 提供红色油状物, 将其通过快速色谱法(12g柱, 0-40% THF/DCM)在硅胶上纯化, 提供无色固体。粗制产品加载于SCX柱(2g)/MeOH。柱用MeOH洗涤然后产品用0.7M氨/MeOH洗脱。真空浓缩所得混合物, 提供(S)-5-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮(51mg, 49%), 是无色固体; Rt 2.22分钟(方法1), m/z 526 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) δ : 7.86 (ddd, J=13.3, 7.4, 2.6Hz, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.47-7.33 (m, 1H), 7.30 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.08 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.83 (t, J=12.3Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.85-2.62 (m, 2H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.34-2.10 (m, 5H), 2.08-2.01 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.94 (s, 3H)。

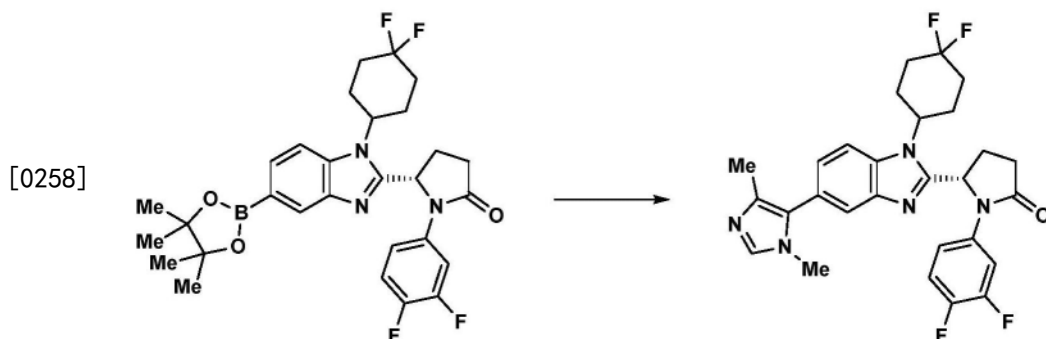
[0253] 实施例5

[0254] (S)-5-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮



[0256] 向(S)-5-(5-溴-1-(4,4-二氟环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮(0.725g,1.421mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(0.541g,2.131mmol)的1,4-二噁烷(11.84mL,1.421mmol)溶液加入乙酸钾(0.446g,4.55mmol)和PdCl₂(dppf)(0.099g,0.135mmol)。混合物用氮脱气和在85℃加热2小时然后冷却至RT。反应再加热2小时和冷却至RT过夜。粗制反应混合物过滤通过C盐垫,用DCM洗涤(5mL),然后减压除去挥发物和油状物通过快速色谱法在Companion上纯化(12g,0-100%AcOEt/DCM),提供粗制(S)-5-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮(0.746g,43%),是褐色沫状物;Rt 1.87分钟(方法1),m/z 476(M+H)⁺(ES⁺)-污染有(S)-5-(1-(4,4-二氟环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮,如LCMS所示,并且作为约1:1混合物携带至后续步骤。

[0257] (S)-5-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮

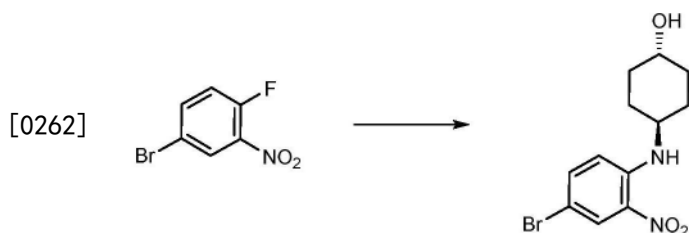


[0259] 将水(0.308mL,17.12mmol)和(S)-5-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮(0.373g,0.308mmol)和5-溴-1,4-二甲基-1H-咪唑(0.065g,0.369mmol)在1,4-二噁烷(1.712mL,20.01mmol)和碳酸钾(0.128g,0.923mmol)中的混合物用氮吹扫10mn。然后加入PdCl₂(dppf)(0.023g,0.031mmol)和反应混合物在90℃加热15小时。将额外5-溴-1,4-二甲基-1H-咪唑(30mg)/1,4-二噁烷(0.5mL)加至反应混合物和在相同温度继续搅拌1.75小时。加入新鲜PdCl₂(dppf)(0.023g,0.031mmol)和继续搅拌1.5小时,然后反应冷却至RT和在EtOAc(40mL)与水(30mL)间分配。分离有机相,用盐水洗涤(25mL)然后在MgSO₄上干燥,过滤和真空浓缩。粗制产品通过色谱法在硅胶上纯化(4g柱,DCM/AcOEt:100/0至0/100然后MeOH),提供深褐色残余物(97mg)。进一步快速色谱法纯化(4g,Grace二氧化硅柱,用DCM/AcOEt:100/0至0/100然后DCM/MeOH:100/0至90/10),提供(S)-5-(1-(4,4-二氟环己基)-5-

(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)吡咯烷-2-酮 (33mg, 19%), 分离为绿色固体; Rt 1.47分钟 (方法1), m/z 526 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (d6-DMSO) δ : 7.85 (ddd, J=13.3, 7.4, 2.7Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (q, J=10.7, 9.2Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.07 (dd, 1H), 4.87-4.75 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.80-2.59 (m, 2H), 2.58-2.41 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 3H), 2.20-2.09 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 4H), 1.99-1.91 (m, 2H)。

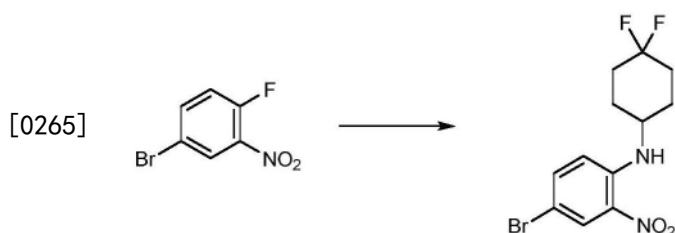
[0260] 参比实施例: 合成实施例7-22中所用的中间体

[0261] 中间体1: 反式-4-((4-溴-2-硝基苯基)氨基)环己醇



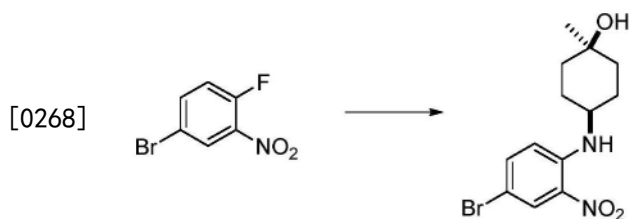
[0263] 将4-溴-1-氟-2-硝基苯 (5.0g, 22.7mmol), 反式-4-氨基环己醇 (4g, 34.7mmol) 和碳酸钾 (5.0g, 36.2mmol) 在乙腈中在80℃搅拌3小时。混合物用水稀释 (150mL) 和过滤收集沉淀, 产生反式-4-((4-溴-2-硝基苯基)氨基)环己醇 (8g, 22.6mmol, 99% 收率), 是橙色固体。用于后续步骤不加进一步纯化。

[0264] 中间体2: 4-溴-N-(4,4-二氟环己基)-2-硝基苯胺



[0266] 将4-溴-1-氟-2-硝基苯 (1.90mL, 15.4mmol), 4,4-二氟环己烷胺盐酸盐 (2.65g, 15.4mmol) 和碳酸钾 (5.3g, 38.6mmol) 在乙腈 (46.8mL, 896mmol) 中加热至80℃持续4.5小时。反应冷却至RT和放置过周末。混合物用水稀释 (200mL) 然后过滤收集橙色沉淀。粗制产品通过快速色谱法 (0-100% EtOAc/DCM) 纯化, 提供4-溴-N-(4,4-二氟环己基)-2-硝基苯胺 (4.33g, 82%), 是橙色固体; Rt 1.99分钟 (方法2); m/z 381 (M+H)⁺。

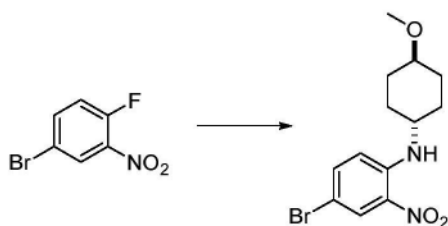
[0267] 中间体3: 顺式-4-((4-溴-2-硝基苯基)氨基)-1-甲基环己醇



[0269] 将4-溴-1-氟-2-硝基苯 (5g, 22.7mmol), 顺式-4-氨基-1-甲基环己醇 (4.2g, 32.7mmol) 和碳酸钾 (8.0g, 57.9mmol) 在乙腈中在80℃搅拌3小时。混合物用水稀释 (150mL) 和过滤收集沉淀, 产生顺式-4-((4-溴-2-硝基苯基)氨基)-1-甲基环己醇 (8.9g, 22.7mmol), 是橙色固体, 将其用于后续步骤不加进一步纯化。

[0270] 中间体4: 4-溴-N-(反式-4-甲氧基环己基)-2-硝基苯胺

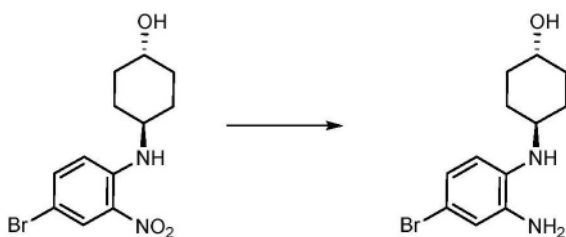
[0271]



[0272] 将4-溴-1-氟-2-硝基苯(5g, 22.73mmol), 反式-4-甲氧基环己烷胺氯化物(5.0g, 30.2mmol)和碳酸钾(10.0g, 72.4mmol)在乙腈中在70℃搅拌3小时。混合物用水稀释(150mL)和过滤收集沉淀, 产生4-溴-N-(反式-4-甲氧基环己基)-2-硝基苯胺(8.5g, 22.7mmol), 是橙色固体, 将其用于后续步骤不加进一步纯化。

[0273] 中间体5: 反式-(1r, 4r)-4-((2-氨基-4-溴苯基)氨基)环己醇

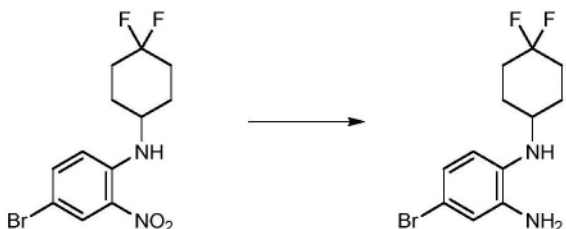
[0274]



[0275] 将反式-(1r, 4r)-4-((4-溴-2-硝基苯基)氨基)环己醇(5.8g, 18.4mmol)和浓氨水(11.5mL)溶于THF(175mL)和水(175mL)。加入连二亚硫酸钠(37.9g, 184mmol)和在RT搅拌反应混合物18小时。分层, 水层进一步用EtOAc萃取(100mL), 和经合并的有机物用盐水洗涤(50mL), 干燥(MgSO₄), 过滤和真空蒸发, 提供反式-(1r, 4r)-4-((2-氨基-4-溴苯基)氨基)环己醇(3.87g, 72%), 是粉色固体; R_t 1.16分钟(方法1); m/z 285 (M+H)⁺。

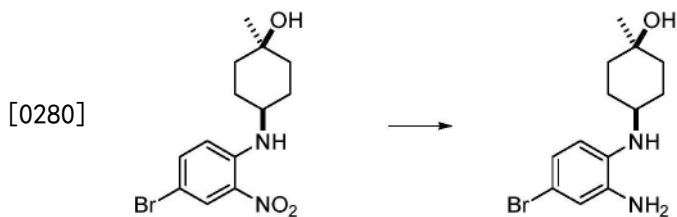
[0276] 中间体6: 4-溴-N¹-(4,4-二氟环己基)苯-1,2-二胺

[0277]



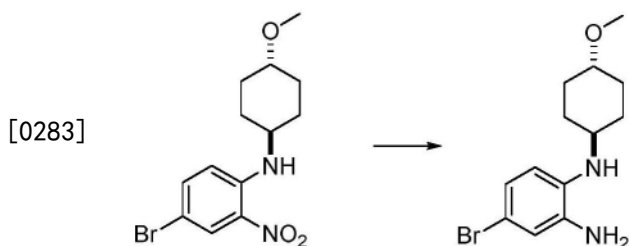
[0278] 将连二亚硫酸钠(26.6g, 129mmol)加至4-溴-N-(4,4-二氟环己基)-2-硝基苯胺(4.33g, 12.9mmol), 浓氨水(9.81mL, 252mmol), 水(39mL)和THF(50mL)的混合物然后在室温下搅拌18小时。过滤反应混合物除去白色固体。固体用乙酸乙酯洗涤(100mL)。分层和用乙酸乙酯萃取(2x100mL)。经合并的有机层用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤和真空蒸发为粗制油状物(2.89g)。粗制物加载至SCX(捕获和释放), 用MeOH然后1%NH₃/MeOH洗脱, 提供4-溴-N¹-(4,4-二氟环己基)苯-1,2-二胺(2.53g, 63%), 分离为粘性紫色油状物; R_t 2.21分钟(方法1); m/z 305 (M+H)⁺。

[0279] 中间体7: 顺式-4-((2-氨基-4-溴苯基)氨基)-1-甲基环己醇



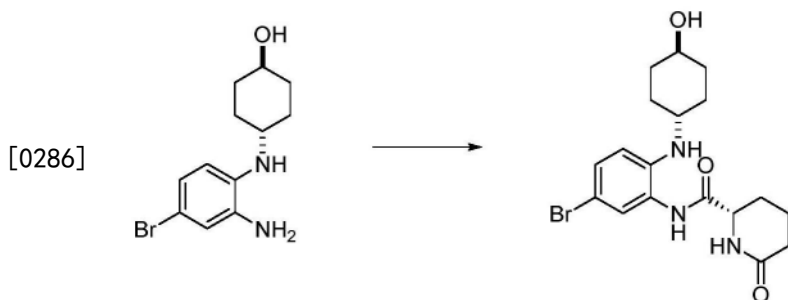
[0281] 将连二亚硫酸钠 (15.0g, 73.2mmol) 加至顺式-4-((4-溴-2-硝基苯基)氨基)-1-甲基环己醇 (8.9g, 22.7mmol) 的四氢呋喃 (75mL)、水 (75mL) 溶液和28%氢氧化铵 (17mL)。在4小时之后混合物用水稀释 (300mL) 然后用二氯甲烷萃取 (3x300mL)。经合并的有机相用饱和盐水洗涤 (300mL) 然后干燥 (MgSO_4)，过滤和减压浓缩，产生顺式-4-((2-氨基-4-溴苯基)氨基)-1-甲基环己醇 (5.0g, 16.5mmol, 73% 收率)，是褐色固体。粗制产品用于后续步骤不加进一步纯化。UPLC-MS: R_t 0.91分钟, m/z 299, 301 ($M+H$)⁺。

[0282] 中间体8: 4-溴-N1-(反式-4-甲氧基环己基)苯-1,2-二胺



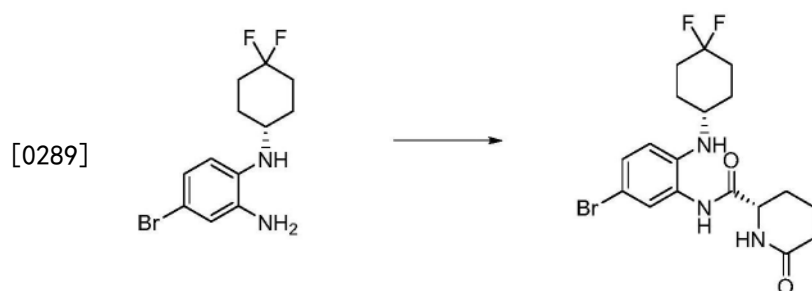
[0284] 将连二亚硫酸钠 (20.0g, 98mmol) 加至4-溴-N-(反式-4-甲氧基环己基)-2-硝基苯胺 (8.5g, 22.7mmol) 的四氢呋喃 (75L)、水 (75L) 溶液和28%氢氧化铵 (17mL)。在3小时之后混合物用水稀释 (300mL) 然后用二氯甲烷萃取 (3x300mL)。经合并的有机相用饱和盐水洗涤 (300mL) 然后干燥 (MgSO_4)，过滤和减压浓缩，产生4-溴-N1-(反式-4-甲氧基环己基)苯-1,2-二胺 (6.2g, 20.5mmol, 90% 收率)，是褐色固体。粗制产品用于后续步骤不加进一步纯化。UPLC-MS: R_t 1.04分钟, m/z 299, 301 ($M+H$)⁺。

[0285] 中间体9: (S)-N-(5-溴-2-((反式-4-羟基环己基)氨基)苯基)-6-氧代哌啶-2-甲酰胺



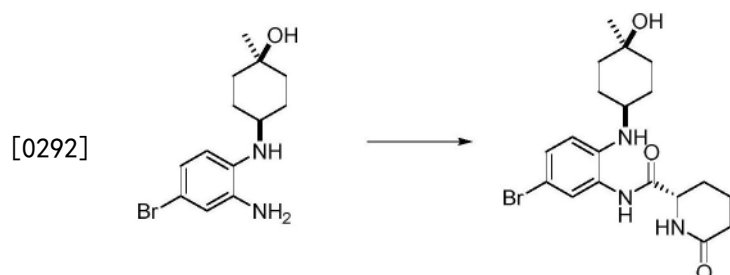
[0287] 将50% **T3P®**/乙酸乙酯 (10.0mL, 17.8mmol) 滴加至搅拌的反式-4-((2-氨基-4-溴苯基)氨基)环己醇 (3.9g, 13.5mmol)，(S)-6-氧代哌啶-2-羧酸 (2.0g, 14.0mmol) 和DIPEA (3.0mL, 17.2mmol) 的二氯甲烷 (50mL) 溶液。混合物在室温下搅拌3小时。混合物用水洗涤 (50mL) 然后直接加载至80g硅胶柱。柱用THF/DCM 25-100%洗脱，提供粉色固体。固体在DCM:TBME:异己烷 (1:3:6, 50mL) 中研磨，产生 (S)-N-(5-溴-2-((反式-4-羟基环己基)氨基)苯基)-6-氧代哌啶-2-甲酰胺 (2.5g, 6.0mmol, 46% 收率)，是淡粉色固体。UPLC-MS: R_t 0.94分钟, m/z 410, 412 ($M+H$)⁺。

[0288] 中间体10: (S)-N-(5-溴-2-((4,4-二氟环己基)氨基)苯基)-6-氧代哌啶-2-甲酰胺



[0290] 将50% **T3P®**/乙酸乙酯(10.0mL, 17.8mmol)滴加至搅拌的4-溴-N1-(4,4-二氟环己基)苯-1,2-二胺(4.2g, 13.6mmol), (S)-6-氧代哌啶-2-羧酸(2.0g, 14.0mmol)和DIPEA(3.0mL, 17.2mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液。混合物在室温下搅拌3小时。混合物用水洗涤(50mL)然后直接加载至80g硅胶柱。柱用THF/DCM 25-100%洗脱, 提供粉色固体。固体在DCM:TBME:异己烷(1:3:6, 50mL)中研磨, 产生(S)-N-(5-溴-2-((4,4-二氟环己基)氨基)苯基)-6-氧代哌啶-2-甲酰胺(4.3g, 9.9mmol, 73%收率), 是淡粉色固体。UPLC-MS: R_t 1.29分钟, m/z 430, 432 ($M+H$)⁺。

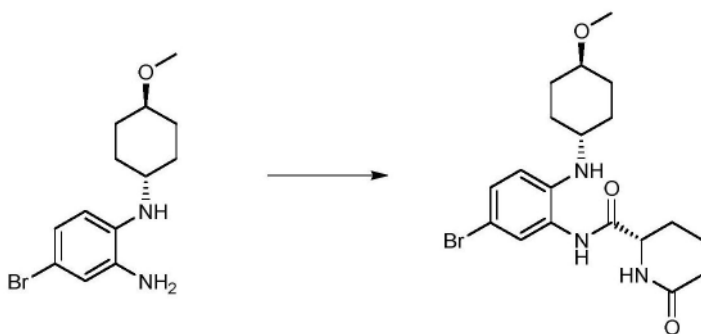
[0291] 中间体11: (S)-N-(5-溴-2-((顺式-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)苯基)-6-氧代哌啶-2-甲酰胺



[0293] 将50% **T3P®**/乙酸乙酯(11.0mL, 19.5mmol)滴加至搅拌的顺式-4-((2-氨基-4-溴苯基)氨基)-1-甲基环己醇(5.0g, 16.5mmol), (S)-6-氧代哌啶-2-羧酸(2.5g, 17.5mmol)和DIPEA(3.5mL, 20.0mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液。混合物在室温下搅拌3小时。混合物用水洗涤(50mL)然后直接加载至80g硅胶柱。柱用THF/DCM 25-100%洗脱, 提供粉色固体。固体在DCM:TBME:异己烷(1:3:6, 50mL)中研磨, 产生(S)-N-(5-溴-2-((顺式-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)苯基)-6-氧代哌啶-2-甲酰胺(4.3g, 10.0mmol, 61%收率), 是淡粉色固体。UPLC-MS: R_t 1.13分钟, m/z 424, 426 ($M+H$)⁺。

[0294] 中间体12: (S)-N-(5-溴-2-((反式-4-甲氧基环己基)氨基)苯基)-6-氧代哌啶-2-甲酰胺

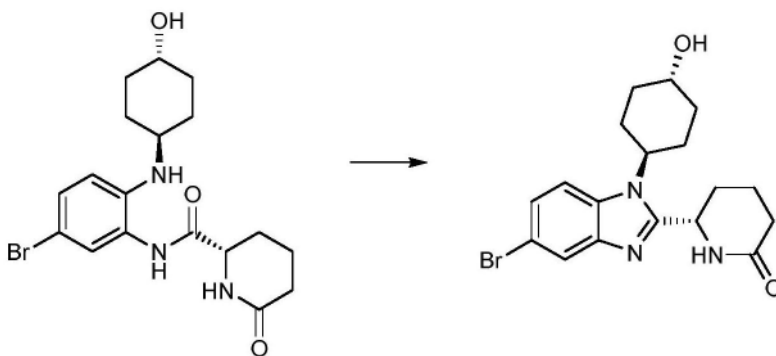
[0295]



[0296] 将50% **T3P®**/乙酸乙酯(10.0mL, 17.8mmol)滴加至搅拌的4-溴-N1-(反式-4-甲氧基环己基)苯-1,2-二胺(4.2g, 14mmol), (S)-6-氧代哌啶-2-羧酸(2.2g, 15mmol)和DIPEA(3ml, 17mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液。混合物在室温下搅拌3小时。混合物用水洗涤(50mL)然后加载于80g硅胶柱。柱用THF/DCM 25-100%洗脱, 提供粉色固体。固体在DCM:TBME:异己烷(1:3:6, 50mL)中研磨, 产生(S)-N-(5-溴-2-((反式-4-甲氧基环己基)氨基)苯基)-6-氧代哌啶-2-甲酰胺(4.2g, 9.80mmol, 70%收率), 是淡粉色固体。UPLC-MS: R_t 1.14分钟, m/z 424, 426 (M+H)⁺。

[0297] 中间体13: (S)-6-(5-溴-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

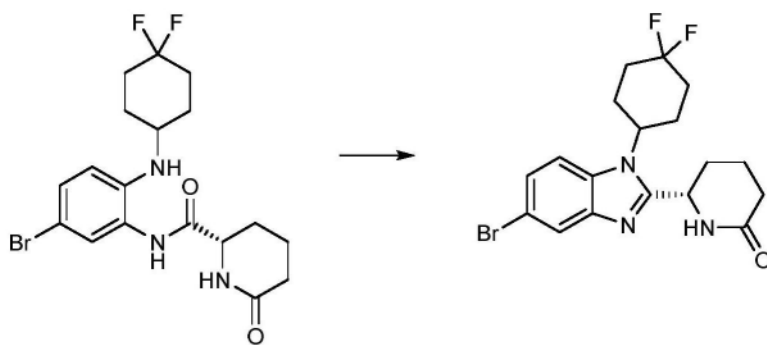
[0298]



[0299] 将(S)-N-(5-溴-2-((反式-4-羟基环己基)氨基)苯基)-6-氧代哌啶-2-甲酰胺(2.5g, 6.03mmol)在乙酸(50mL)中在50℃搅拌5天。减压除去溶剂然后在饱和碳酸氢钠溶液(50mL)与二氯甲烷(50mL)间分配。分离有机相和水相用二氯甲烷萃取(2x50mL)。干燥经合并的有机相(MgSO₄)然后过滤和减压浓缩。残余物与碳酸钾(1g, 7.2mmol)在甲醇(25mL)中在室温下搅拌1小时。混合物用氯化铵处理(1g, 18.7mmol)然后减压浓缩。残余物在水(25mL)与二氯甲烷(25mL)间分配然后分离。水相用二氯甲烷萃取(25mL)然后干燥(MgSO₄), 过滤和减压浓缩, 产生(S)-6-(5-溴-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮(1.9g, 4.8mmol, 79%收率), 是褐色粘性沫状物。UPLC-MS: R_t 0.83分钟, m/z 392, 394 (M+H)⁺。

[0300] 中间体14: (S)-6-(5-溴-1-(4,4-二氟环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

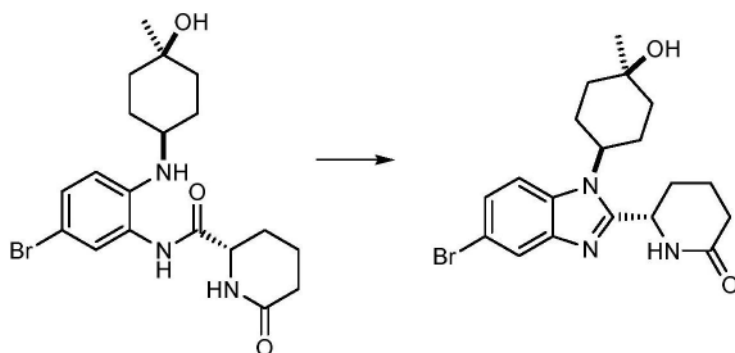
[0301]



[0302] 将(S)-N-(5-溴-2-((4,4-二氟环己基)氨基)苯基)-6-氧代哌啶-2-甲酰胺(4.3g, 9.9mmol)在乙酸(50mL)中在50℃搅拌5天。减压除去溶剂然后在饱和碳酸氢钠溶液(50mL)与二氯甲烷(50mL)间分配。分离有机相和水相用二氯甲烷萃取(2x50mL)。干燥经合并的有机相(MgSO_4)然后过滤和减压浓缩,产生(S)-6-(5-溴-1-(4,4-二氟环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮(3.3g, 7.4mmol, 75%收率),是褐色粘性沫状物。UPLC-MS: R_t 1.25分钟, m/z 412, 414 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0303] 中间体15: (S)-6-(5-溴-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

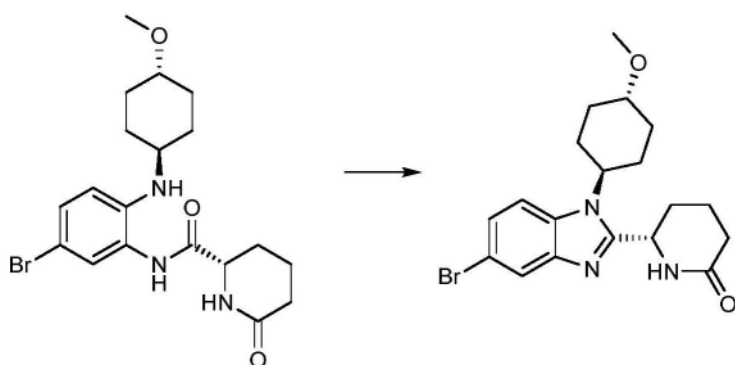
[0304]



[0305] 将(S)-N-(5-溴-2-((顺式-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)苯基)-6-氧代哌啶-2-甲酰胺(4.3g, 10.03mmol)在乙酸(50mL)中在50℃搅拌5天。减压除去溶剂然后在饱和碳酸氢钠溶液(50mL)与二氯甲烷(50mL)间分配。分离有机相和水相用二氯甲烷萃取(2x50mL)。干燥经合并的有机相(MgSO_4)然后过滤和减压浓缩,产生(S)-6-(5-溴-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮(4.0g, 9.8mmol, 97%收率),是褐色粘性沫状物。UPLC-MS: R_t 0.87分钟, m/z 406, 408 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

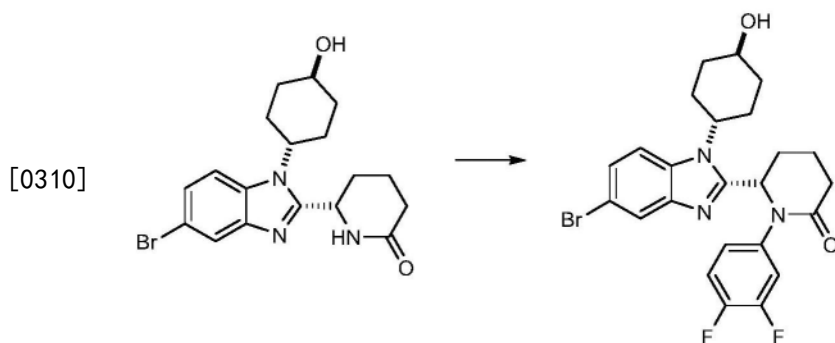
[0306] 中间体16: (S)-6-(5-溴-1-((反式-4-甲氧基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

[0307]



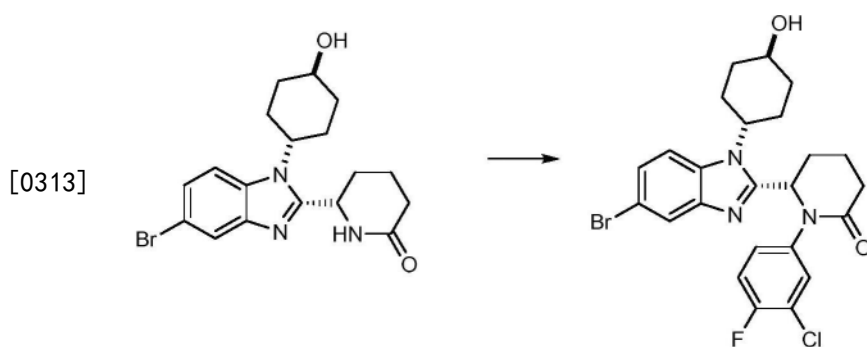
[0308] 将(S)-N-(5-溴-2-((反式-4-甲氧基环己基)氨基)苯基)-6-氧代哌啶-2-甲酰胺(4.2g, 9.80mmol)在乙酸(50mL)中在50℃搅拌5天。减压除去溶剂然后在饱和碳酸氢钠溶液(50mL)与二氯甲烷(50mL)间分配。分离有机相和水相用二氯甲烷萃取(2x50mL)。干燥经合并的有机相(MgSO₄)然后过滤和减压浓缩,产生(S)-6-(5-溴-1-((反式-4-甲氧基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮(4.0g, 9.6mmol, 97%收率),是褐色粘性沫状物。UPLC-MS: R_t 1.06分钟, m/z 406, 408 (M+H)⁺。

[0309] 中间体17: (S)-6-(5-溴-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮



[0311] 将乙酸铜(II)一水合物(300mg, 1.50mmol)加至搅拌的(S)-6-(5-溴-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮(500mg, 1.26mmol)和吡啶(1mL, 12mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液。加入(3,4-二氟苯基)取代硼酸(700mg, 4.43mmol)和混合物在室温下搅拌5小时。混合物用水(50mL)然后用饱和盐水(50mL)洗涤。粗制二氯甲烷溶液直接加载于硅胶柱(12g)然后用THF/DCM(0-50%)洗脱,产生米白色沫状物。沫状物在叔丁基甲基醚:异己烷(1:4, 10mL)中研磨,产生(S)-6-(5-溴-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮(400mg, 0.79mmol, 62%收率),是米白色固体。UPLC-MS: 1.23, m/z 504, 506 (M+H)⁺。

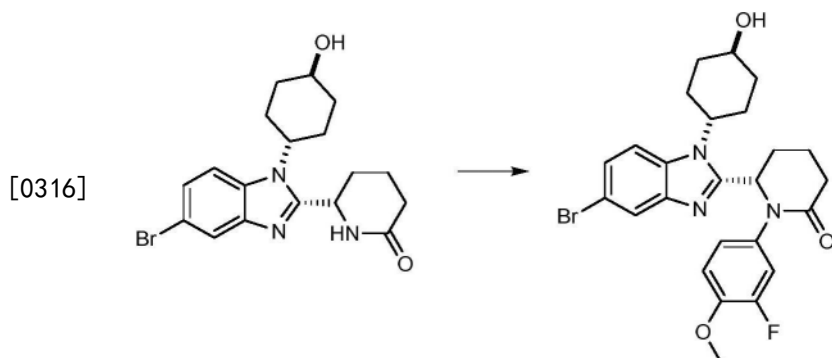
[0312] 中间体18: (S)-6-(5-溴-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氯-4-氟苯基)哌啶-2-酮



[0314] 将乙酸铜(II)一水合物(300mg, 1.50mmol)加至搅拌的(S)-6-(5-溴-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮(500mg, 1.26mmol)和吡啶(1mL, 12mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液。加入(3-氯-4-氟苯基)取代硼酸(700mg, 4.01mmol)和在室温下搅拌混合物5小时。混合物用水(50mL)然后用饱和盐水(50mL)洗涤。粗制二氯甲烷溶液直接加载于硅胶柱(12g)然后用THF/DCM(0-50%)洗脱,产生米白色沫状物。沫状物在叔丁基甲基醚:异己烷(1:4, 10mL)中研磨,产生(S)-6-(5-溴-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-

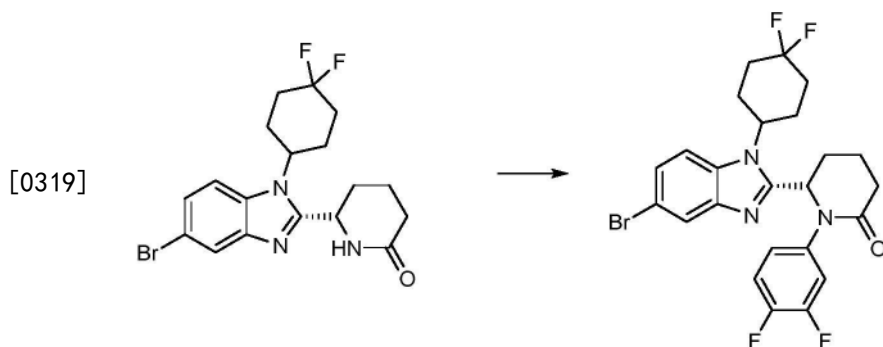
2-基)-1-(3-氯-4-氟苯基)哌啶-2-酮(420mg,0.798mmol,63.3%收率),是米白色固体。UPLC-MS: R_t 1.28分钟, m/z 520, $^{35}\text{Cl}/^{79}\text{Br}$ (M+H) $^+$ 。

[0315] 中间体19: (S)-6-(5-溴-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮



[0317] 将乙酸铜(II)一水合物(300mg,1.50mmol)加至搅拌的(S)-6-(5-溴-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮(500mg,1.26mmol)和吡啶(1mL,12mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液。加入(3-氟-4-甲氧基苯基)取代硼酸(700mg,4.12mmol)和在室温下搅拌混合物5小时。混合物用水(50mL)然后用饱和盐水(50mL)洗涤。粗制二氯甲烷溶液直接加载于硅胶柱(12g)然后用THF/DCM(0-50%)洗脱,产生米白色沫状物。沫状物在叔丁基甲基醚:异己烷(1:4,10mL)中研磨,产生(S)-6-(5-溴-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮(400mg,0.77mmol,61%收率),是米白色固体。UPLC-MS: R_t 1.16分钟, m/z 516,518 (M+H) $^+$ 。

[0318] 中间体20: (S)-6-(5-溴-1-(4,4-二氟环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮

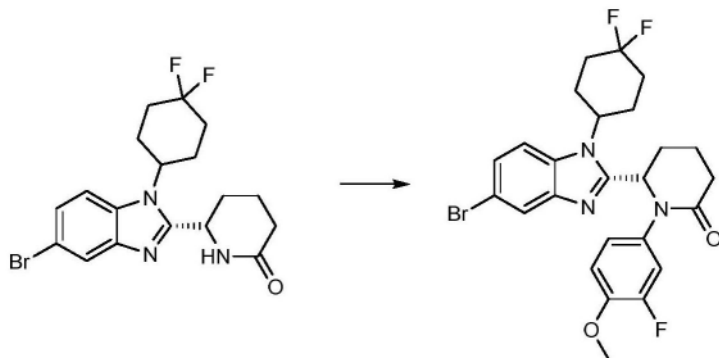


[0320] 将乙酸铜(II)一水合物(300mg,1.50mmol)加至搅拌的(S)-6-(5-溴-1-(4,4-二氟环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮(500mg,1.13mmol)和吡啶(1mL,12mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液。加入(3,4-二氟苯基)取代硼酸(700mg,4.43mmol)和在室温下搅拌混合物5小时。混合物用水(50mL)然后用饱和盐水(50mL)洗涤。粗制二氯甲烷溶液直接加载于硅胶柱(12g)然后用THF/DCM(0-50%)洗脱,产生米白色沫状物。沫状物在叔丁基甲基醚:异己烷(1:4,10mL)中研磨,产生(S)-6-(5-溴-1-(4,4-二氟环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮(460mg,0.81mmol,72%收率),是米白色固体。UPLC-MS: R_t 1.63分钟, m/z 524,526 (M+H) $^+$ 。

[0321] 中间体21: (S)-6-(5-溴-1-(4,4-二氟环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-

4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮

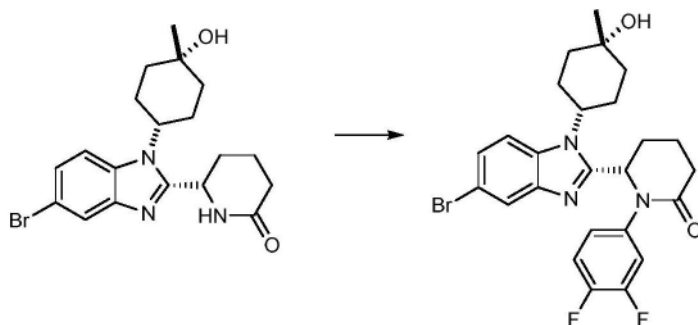
[0322]



[0323] 将乙酸铜(II)一水合物(300mg, 1.50mmol)加至搅拌的(S)-6-(5-溴-1-(4,4-二氟环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮(500mg, 1.13mmol)和吡啶(1mL, 12mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液。加入(3-氟-4-甲氧基苯基)取代硼酸(700mg, 4.12mmol)和在室温下搅拌混合物5小时。混合物用水(50mL)然后用饱和盐水(50mL)洗涤。粗制二氯甲烷溶液直接加载于硅胶柱(12g)然后用THF/DCM(0-50%)洗脱,产生米白色沫状物。沫状物在叔丁基甲基醚:异己烷(1:4, 10mL)中研磨,产生(S)-6-(5-溴-1-(4,4-二氟环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮(480mg, 0.89mmol, 79%收率),是米白色固体。UPLC-MS: R_t 1.56分钟, m/z 536, 538 (M+H)⁺。

[0324] 中间体22: (S)-6-(5-溴-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮

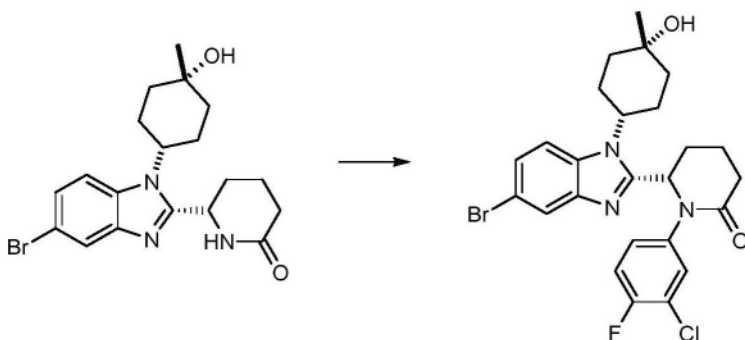
[0325]



[0326] 将乙酸铜(II)一水合物(300mg, 1.50mmol)加至搅拌的(S)-6-(5-溴-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮(500mg, 1.22mmol)和吡啶(1mL, 12mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液。加入(3,4-二氟苯基)取代硼酸(700mg, 4.43mmol)和在室温下搅拌混合物5小时。混合物用水(50mL)然后用饱和盐水(50mL)洗涤。粗制二氯甲烷溶液直接加载于硅胶柱(12g)然后用THF/DCM(0-50%)洗脱,产生米白色沫状物。沫状物在叔丁基甲基醚:异己烷(1:4, 10mL)中研磨,产生(S)-6-(5-溴-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮(510mg, 0.974mmol, 80%收率),是米白色固体。UPLC-MS: R_t 1.31分钟, m/z 518, 520 (M+H)⁺。

[0327] 中间体23: (S)-6-(5-溴-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氯-4-氟苯基)哌啶-2-酮

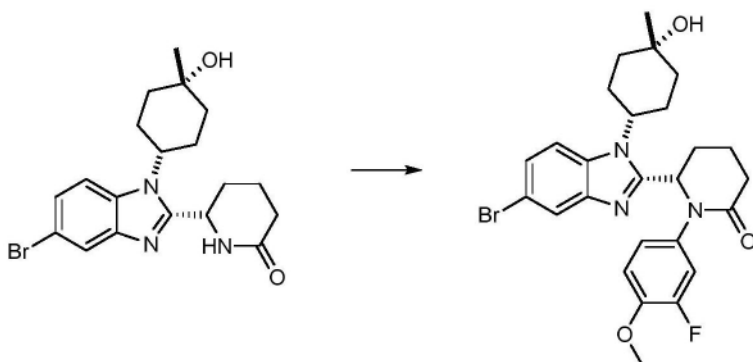
[0328]



[0329] 将乙酸铜(II)一水合物(300mg, 1.50mmol)加至搅拌的(S)-6-(5-溴-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮(500mg, 1.218mmol)和吡啶(1mL, 12mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液。加入(3-氯-4-氟苯基)取代硼酸(700mg, 4.01mmol)和在室温下搅拌混合物5小时。混合物用水(50mL)然后用饱和盐水(50mL)洗涤。粗制二氯甲烷溶液直接加载于硅胶柱(12g)然后用THF/DCM(0-50%)洗脱,产生米白色沫状物。沫状物在叔丁基甲基醚:异己烷(1:4, 10mL)中研磨,产生(S)-6-(5-溴-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氯-4-氟苯基)哌啶-2-酮(630mg, 1.17mmol, 96%收率),是米白色固体。UPLC-MS: Rt 1.37分钟, m/z 534, $^{35}\text{Cl}/^{79}\text{Br}(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0330] 中间体24: (S)-6-(5-溴-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮

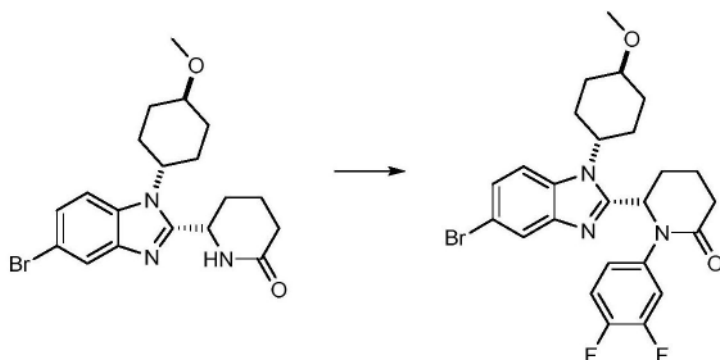
[0331]



[0332] 将乙酸铜(II)一水合物(300mg, 1.50mmol)加至搅拌的(S)-6-(5-溴-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮(500mg, 1.22mmol)和吡啶(1mL, 12mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液。加入(3-氟-4-甲氧基苯基)取代硼酸(700mg, 4.12mmol)和在室温下搅拌混合物5小时。混合物用水(50mL)然后用饱和盐水(50mL)洗涤。粗制二氯甲烷溶液直接加载于硅胶柱(12g)然后用THF/DCM(0-50%)洗脱,产生米白色沫状物。沫状物在叔丁基甲基醚:异己烷(1:4, 10mL)中研磨,产生(S)-6-(5-溴-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-乙氧基苯基)哌啶-2-酮(570mg, 1.064mmol, 87%收率),是米白色固体。UPLC-MS: Rt 1.23分钟, m/z 530, 532 (M+H) $^+$ 。

[0333] 中间体25: (S)-6-(5-溴-1-(反式-4-甲氧基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮

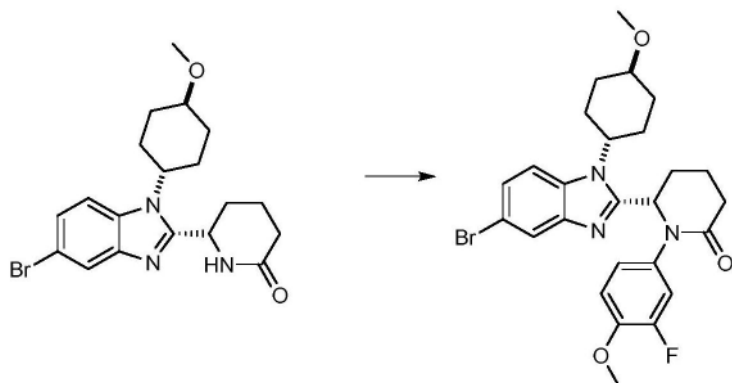
[0334]



[0335] 将乙酸铜(II)一水合物(300mg,1.50mmol)加至搅拌的(S)-6-(5-溴-1-(反式-4-甲氧基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮(500mg,1.19mmol)和吡啶(1mL,12.36mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液。加入(3,4-二氟苯基)取代硼酸(700mg,4.43mmol)和在室温下搅拌混合物5小时。混合物用水(50mL)然后用饱和盐水(50mL)洗涤。粗制二氯甲烷溶液直接加载于硅胶柱(12g)然后用THF/DCM(0-50%)洗脱,产生米白色沫状物。沫状物在叔丁基甲基醚/异己烷(1:4,10mL)中研磨,产生(S)-6-(5-溴-1-(反式-4-甲氧基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮(500mg,0.955mmol,80%收率),是米白色固体。UPLC-MS: R_t 1.49分钟, m/z 518,520 (M+H)⁺。

[0336] 中间体26: (S)-6-(5-溴-1-(反式-4-甲氧基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0337]

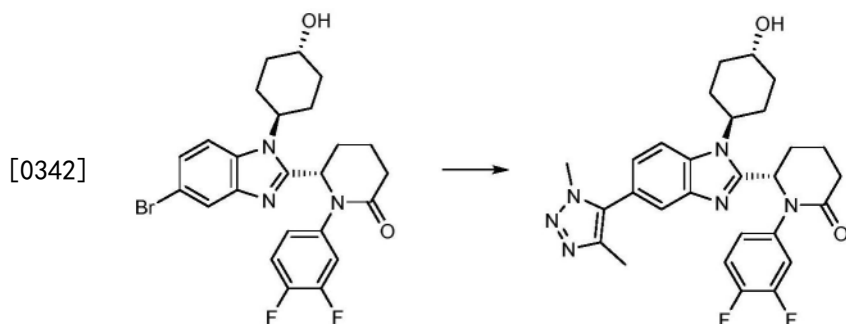


[0338] 将乙酸铜(II)一水合物(300mg,1.50mmol)加至搅拌的(S)-6-(5-溴-1-(反式-4-甲氧基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮(500mg,1.19mmol)和吡啶(1.0mL,12mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液。加入(3-氟-4-甲氧基苯基)取代硼酸(700mg,4.12mmol)和在室温下搅拌混合物5小时。混合物用水(50mL)然后用饱和盐水(50mL)洗涤。粗制二氯甲烷溶液直接加载于硅胶柱(12g)然后用THF/DCM(0-50%)洗脱,产生米白色沫状物。沫状物在叔丁基甲基醚:异己烷(1:4,10mL)中研磨,产生(S)-6-(5-溴-1-(反式-4-甲氧基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮(570mg,1.06mmol,89%收率),是米白色固体。UPLC-MS: R_t 1.41分钟, m/z 530,532 (M+H)⁺。

[0339] 化合物实施例7-22

[0340] 化合物10

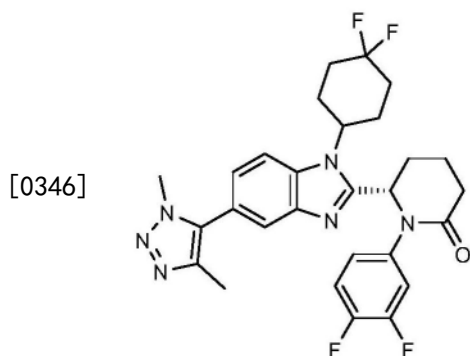
[0341] (S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮。



[0343] 将含有(S)-6-(5-溴-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮(中间体17,50mg,0.10mmol),1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑(15mg,0.15mmol),乙酸钾(50mg,0.51mmol)和叔戊醇(0.75mL)的容器排空然后用氮三次反填充。加入 **cataCXium®A** Pd G3(7mg,10 μ mol) 并将混合物加热至100℃持续18小时。混合物用水稀释(8mL)然后用二氯甲烷萃取(3x8mL)。减压浓缩经合并的有机相,提供粗制产品。粗制产品通过色谱法(4g柱,50-100%MeAc/异己烷)在硅胶上纯化,提供淡褐色胶状物。胶状物在叔丁基甲基醚中研磨,产生(S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮(26mg,0.047mmol,48%收率),是黄褐色固体。LCMS(方法1):R_t 1.50分钟,m/z 521(M+H)⁺。1H NMR(DMSO-d₆) δ 7.91-7.77(m,2H),7.44-7.36(m,1H),7.36-7.29(m,1H),7.23(dd,J=8.5,1.7Hz,1H),7.09-7.00(m,1H),5.79(t,J=4.6Hz,1H),4.71(d,J=4.1Hz,1H),4.41-4.26(m,1H),3.94(s,3H),3.73-3.61(m,1H),2.55(dt,J=9.8,6.2Hz,2H),2.48-2.24(m,2H),2.23(s,3H),2.21-2.12(m,1H),2.08-1.91(m,3H),1.91-1.70(m,3H),1.50-1.35(m,2H),1.25-1.15(m,1H)。

[0344] 化合物14:

[0345] (S)-6-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮



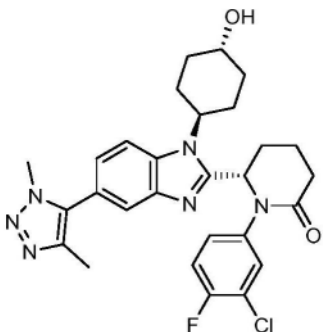
[0347] 化合物14用类似化合物10的程序合成自中间体20。31mg黄褐色固体(57%)。LCMS(方法1):R_t 2.03分钟,m/z 541(M+H)⁺。1H NMR(DMSO-d₆) δ 7.88(d,J=1.6Hz,1H),7.61(d,J=8.5Hz,1H),7.40-7.28(m,3H),7.09-7.01(m,1H),5.75(t,J=4.5Hz,1H),4.77-4.60(m,1H),3.94(s,3H),2.65-2.52(m,2H),2.49-2.25(m,4H),2.23(s,3H),2.21-2.05(m,5H),2.03-1.92(m,2H),1.84-1.73(m,1H)。

[0348] 化合物7

[0349] (S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-((反式)-

4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

[0350]

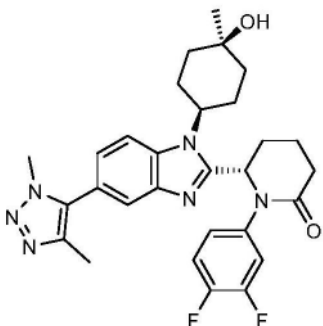


[0351] 化合物7用类似化合物10的程序合成自中间体18。20mg黄褐色固体 (25%)。LCMS (方法1): R_t 1.56分钟, m/z 537, ^{35}Cl (M+H) $^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.90-7.80 (m, 2H), 7.57 (dd, $J=6.9, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.30 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.22 (dd, $J=8.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.18 (ddd, $J=8.9, 4.4, 2.5\text{Hz}$, 1H), 5.81 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.71 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 4.35 (t, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74-3.59 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.45-2.25 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (dd, $J=12.7, 3.4\text{Hz}$, 1H), 2.09-1.91 (m, 3H), 1.90-1.71 (m, 3H), 1.43 (q, $J=10.7, 10.2\text{Hz}$, 2H), 1.26-1.15 (m, 1H)。

[0352] 化合物8

[0353] (S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

[0354]

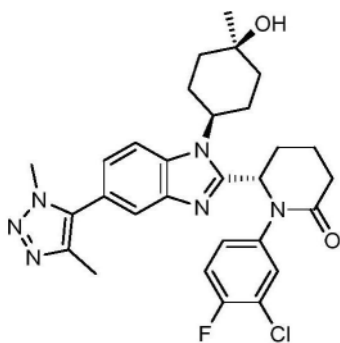


[0355] 化合物8用类似化合物10的程序合成自中间体18。19mg黄褐色固体 (24%)。LCMS (方法1): R_t 1.66分钟, m/z 535 (M+H) $^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.85 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.28 (m, 3H), 7.09-7.01 (m, 1H), 5.79-5.72 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.64-2.51 (m, 3H), 2.49-2.33 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.86-1.65 (m, 2H), 1.65-1.43 (m, 4H), 1.19 (s, 3H)。

[0356] 化合物9

[0357] (S)-1-(3-氯-4-氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

[0358]

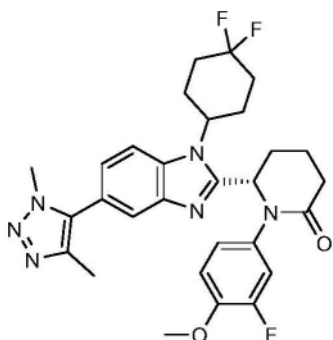


[0359] 化合物9用类似化合物10的程序合成自中间体23。25mg黄褐色固体(31%)。LCMS (方法1): R_t 1.74分钟, m/z 551, ^{35}Cl ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.85 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J=6.9, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.18 (ddd, $J=8.9, 4.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 5.78 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.65-2.51 (m, 3H), 2.49-2.34 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10-1.91 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.65-1.47 (m, 4H), 1.19 (s, 3H)。

[0360] 化合物11

[0361] (S)-6-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0362]

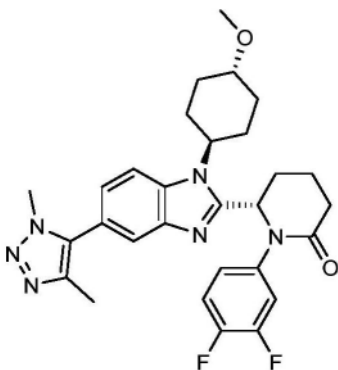


[0363] 化合物11用类似化合物10的程序合成自中间体21。34mg黄褐色固体(42%)。LCMS (方法1): R_t 1.95分钟, m/z 553 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.88 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J=8.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=12.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.95 (ddd, $J=8.8, 2.4, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.71 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.65-2.51 (m, 2H), 2.48-2.25 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.22-2.00 (m, 5H), 1.97 (t, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.32-1.19 (m, 1H)。

[0364] 化合物12

[0365] (S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

[0366]

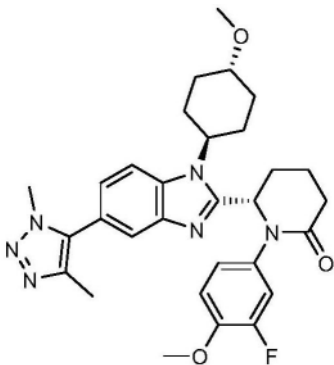


[0367] 化合物12用类似化合物10的程序合成自中间体25。37mg黄褐色固体(46%)。LCMS (方法1): R_t 1.83分钟, m/z 535 (M+H)⁺。¹H NMR (DMSO- d_6) δ 7.88 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 2H), 7.24 (dd, $J=8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.06 (ddd, $J=9.0, 3.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.80 (t, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.46-4.35 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.45-2.26 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22-2.11 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.83 (d, $J=16.0$ Hz, 2H), 1.46-1.32 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 1H)。

[0368] 化合物13

[0369] (S)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮

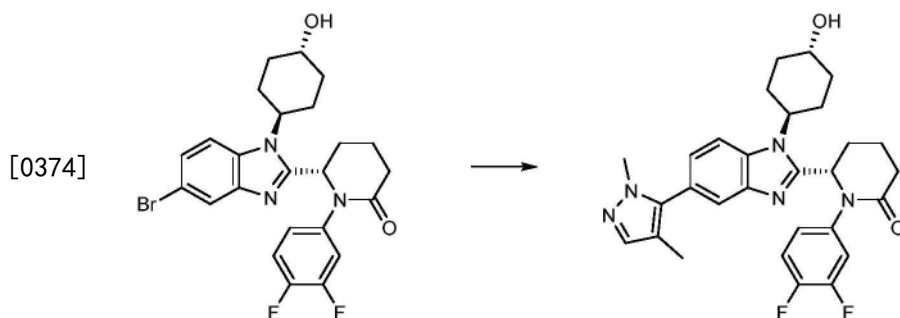
[0370]



[0371] 化合物13用类似化合物10的程序合成自中间体26。27mg黄褐色固体(34%)。LCMS (方法1): R_t 1.73分钟, m/z 547 (M+H)⁺。¹H NMR (DMSO- d_6) δ 7.92-7.79 (m, 2H), 7.23 (dd, $J=8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=12.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.96 (ddd, $J=8.8, 2.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.80-5.67 (m, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.46-3.34 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.56 (dq, $J=17.9, 6.8, 5.9$ Hz, 2H), 2.33 (dt, $J=27.7, 11.0$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.19-1.96 (m, 6H), 1.80 (s, 2H), 1.46-1.28 (m, 2H)。

[0372] 化合物15

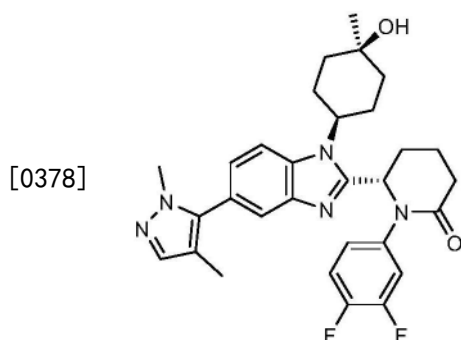
[0373] (S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮



[0375] 将含有(S)-6-(5-溴-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮(中间体17,100mg,0.20mmol),1,4-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(50mg,0.23mmol),碳酸钾(80mg,0.58mmol)和Pd(Ph₃P)₄(20mg,0.017mmol)的管排空和用氮三次反填充。加入水(1mL)和1,4-二噁烷(2mL)然后抽真空和将反填充程序重复三次。将混合物在搅拌下加热至85℃持续2小时。混合物用水稀释(10mL)然后用乙酸乙酯萃取(2x10mL)。减压浓缩经合并的有机相。粗制产品通过快速色谱法(50-100%MeAc/异己烷)纯化,提供无色胶状物,将其在叔丁基甲基醚中研磨,提供(S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮(27mg,0.049mmol,25%收率),是白色固体。LCMS(方法1):R_t 1.65分钟,m/z 520(M+H)⁺。1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.81(d,J=8.5Hz,1H),7.70(d,J=1.6Hz,1H),7.44-7.29(m,3H),7.16(dd,J=8.5,1.7Hz,1H),7.08-7.02(m,1H),5.78(t,J=4.7Hz,1H),4.71(d,J=4.1Hz,1H),4.41-4.26(m,1H),3.71(s,3H),3.69-3.60(m,1H),2.65-2.51(m,2H),2.45-2.34(m,1H),2.31-2.12(m,2H),2.08-1.97(m,2H),1.96(s,3H),1.92-1.72(m,3H),1.50-1.34(m,2H),1.26-1.15(m,1H)。

[0376] 化合物16

[0377] (S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮



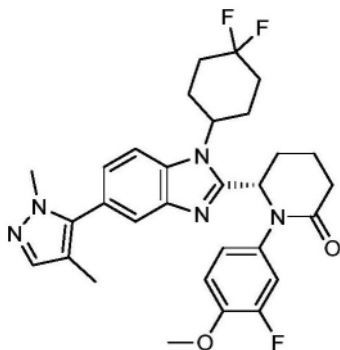
[0379] 化合物16用类似化合物15的程序合成自中间体22。15mg白色固体(14%)。LCMS(方法1):R_t 1.81分钟,m/z 534(M+H)⁺。1H NMR(DMSO-d₆) δ7.78-7.67(m,2H),7.41-7.30(m,3H),7.24(dd,J=8.3,1.7Hz,1H),7.09-7.02(m,1H),5.80-5.68(m,1H),4.41(s,1H),4.40-4.30(m,1H),3.72(s,3H),2.66-2.51(m,2H),2.48-2.34(m,2H),2.11-1.98(m,2H),1.97(s,3H),1.83-1.46(m,6H),1.19(s,3H),1.07-0.96(m,1H)。

[0380] 化合物17

[0381] (S)-6-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-

2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0382]

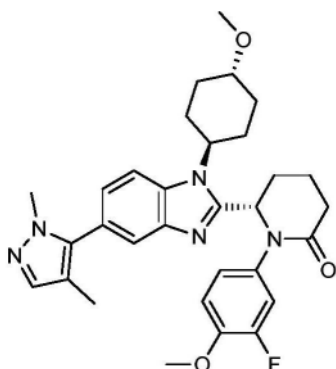


[0383] 化合物17用类似化合物15的程序合成自中间体21。40mg白色固体 (39%)。LCMS (方法1): R_t 2.11分钟, m/z 552 (M+H)⁺。1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.75 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (dd, $J=8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=12.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.95 (ddd, $J=8.8, 2.5, 1.2$ Hz, 1H), 5.70 (t, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.75-4.57 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.45-1.88 (m, 10H), 1.97 (s, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.31-1.19 (m, 1H)。

[0384] 化合物18

[0385] (S)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0386]

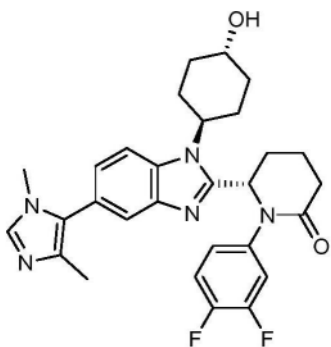


[0387] 化合物18用类似化合物15的程序合成自中间体26。67mg白色固体 (63%)。LCMS (方法1): R_t 1.91分钟, m/z 546 (M+H)⁺。1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.82 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 7.04 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.97 (ddd, $J=8.8, 2.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.73 (t, $J=4.7$ Hz, 1H), 4.46-4.31 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.43-2.00 (m, 7H), 1.98 (s, 3H), 1.81 (s, 2H), 1.47-1.28 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 1H)。

[0388] 化合物19

[0389] (S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

[0390]

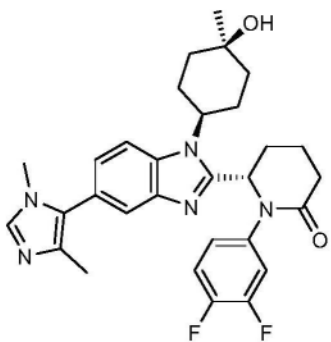


[0391] 将(S)-6-(5-溴-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3,4-二氟苯基)哌啶-2-酮(中间体17,100mg,0.20mmol),二(频哪醇基)二硼(55mg,0.22mmol),乙酸钾(30mg,0.31mmol)和PdCl₂(dppf)(15mg,0.021mmol)置于配有隔膜的管中,然后排空并用氮三次反填充。加入1,4-二噁烷(3mL)和排空混合物和再用氮反填充三次。将混合物加热至80℃持续1小时然后冷却。加入5-溴-1,4-二甲基-1H-咪唑(40mg,0.23mmol),碳酸钾(90mg,0.65mmol),PdCl₂(dppf)(15mg,0.021mmol)和水(1mL)和混合物在80℃再搅拌1小时。冷却混合物,用水稀释(10mL)和用二氯甲烷萃取(3x10mL)然后减压浓缩经合并的有机相。粗制产品通过快速色谱法(5-8%MeOH(含2.5%NH₃)/DCM)纯化,提供(S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1-(反式-4-羟基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮(52mg,0.093mmol,47%收率),是米白色固体。LCMS(方法1):R_t 1.04分钟,m/z 520(M+H)⁺。1H NMR(DMSO-d₆) δ7.76(d,J=8.5Hz,1H),7.65(d,J=1.6Hz,1H),7.55(s,1H),7.43-7.28(m,2H),7.13(dd,J=8.5,1.7Hz,1H),7.10-6.97(m,1H),5.76(d,J=5.3Hz,1H),4.81-4.62(m,1H),4.43-4.17(m,1H),3.71-3.61(m,1H),3.52(s,3H),2.65-2.52(m,1H),2.44-2.32(m,1H),2.32-2.12(m,2H),2.09(s,3H),2.07-1.91(m,3H),1.90-1.67(m,3H),1.49-1.35(m,2H),1.23-1.13(m,1H)。

[0392] 化合物20

[0393] (S)-1-(3,4-二氟苯基)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1-(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)哌啶-2-酮

[0394]

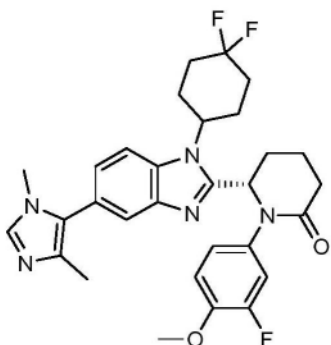


[0395] 化合物20用类似化合物19的程序合成自中间体26。40mg米白色固体(37%)。LCMS(方法1):R_t 1.23分钟,m/z 534(M+H)⁺。1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.76-7.63(m,2H),7.55(s,1H),7.46-7.27(m,2H),7.20(dd,J=8.5,1.7Hz,1H),7.12-6.98(m,1H),5.75-5.70(m,1H),4.41(s,1H),4.39-4.26(m,1H),3.53(s,3H),2.65-2.51(m,3H),2.47-2.30(m,2H),2.10(s,3H),2.07-1.92(m,2H),1.83-1.73(m,1H),1.74-1.65(m,1H),1.64-1.43(m,4H),1.18(s,3H),1.01(d,J=12.4Hz,1H)。

[0396] 化合物21

[0397] (S)-6-(1-(4,4-二氟环己基)-5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0398]

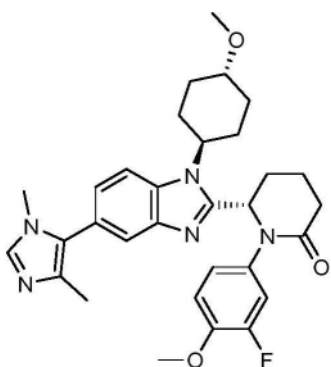


[0399] 化合物21用类似化合物19的程序合成自中间体26。32mg黄褐色固体(29%)。LCMS (方法1): R_t 1.43分钟, m/z 552 ($M+H$)⁺。1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.71 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=12.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.96 (ddd, $J=8.8, 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 5.75-5.62 (m, 1H), 4.74-4.57 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.45-1.89 (m, 10H), 2.11 (s, 3H), 1.79 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 1.31-1.19 (m, 1H)。

[0400] 化合物22

[0401] (S)-6-(5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1-(反式-4-甲氧基环己基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0402]



[0403] 化合物22用类似化合物19的程序合成自中间体26。24mg黄褐色固体(22%)。LCMS (方法1): R_t 1.26分钟, m/z 546 ($M+H$)⁺。1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.76 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.14 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=4.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 5.71 (t, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.48-4.26 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.63-2.51 (m, 1H), 2.46-2.11 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.09-1.98 (m, 3H), 1.87-1.72 (m, 2H), 1.45-1.22 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 1H)。

[0404] 实施例23:生物学测试

[0405] 结合至EP300、CBP和BRD4BD1的表面等离子共振(BIAcore)分析

[0406] 化合物结合至EP300和BRD4的BIAcore数据用T200BIAcore设备在4℃获取。His-标签化的EP300布罗莫结构域(1046-1163), His-标签化的CBP布罗莫结构域(1081-1197)和BRD4布罗莫结构域1(49-170)蛋白质经由组合的捕获和胺偶联方法捕获至NTA芯片上。NTA

基团首先用30mM氯化镍螯合,然后用0.2M N-乙基-N'-(二乙基氨基丙基)-碳二亚胺(EDC)和0.05 μ M N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)活化。

[0407] 在PBS 0.05%吐温-20中稀释至9.6M的布罗莫结构域蛋白质,以10l/min注射并共价结合。进行乙醇胺注射以覆盖表面上的未反应部分和除去未偶联的蛋白质。典型的固定化引起~2-4kRU蛋白质固定化在表面上。

[0408] 在运行缓冲剂(PBS,含0.005%吐温-20,0.1%DMSO)中系列稀释试验化合物以产生1,10,100,1000和10000nM溶液。始终使用流速90 μ L/min,运行由注射逐步升高浓度的化合物组成,交替以缓冲剂空白运行,所述空白运行由运行缓冲剂的5次重复注射组成。

[0409] 传感图用BIAevaluation(GE Healthcare)分析,使用1:1相互作用模型产生 k_a 和 k_d 值来描述结合动力学。 K_D 值衍生自 k_d 和 k_a 的商。化合物对EP300、CBP和/或BRD4布罗莫结构域表面测试两次,以获得动力学和亲和力参数的几何平均值。所测的全部化合物提供0.5-10,000nM范围的 K_D 值。比如说,对EP300和CBP,化合物7-22提供1-200nM范围的 K_D 值。

[0410] 细胞存活测试

[0411] 22Rv1细胞系得自ATCC(UK)和根据供应商的推荐来培养。代表性化合物的细胞生长抑制性活性用**CellTiter-Glo®**发光细胞存活测试试剂盒(Promega,USA)测定。

[0412] 22Rv1细胞保持在RPMI 1640培养基中,其含有10%胎牛血清,2mM谷氨酰胺,1mM丙酮酸钠和100单位的青霉素-100 μ g链霉素。细胞在37 $^{\circ}$ C在95%O₂和5%CO₂的加湿气氛中温育。在聚-D-赖氨酸(PDL)包覆的96-孔黑色透明底板(VWR,UK)中,在50 μ L生长培养基中每孔接种2000个细胞。在48小时之后,移除培养基和用含稀释的试验化合物的生长培养基替换。化合物稀释通过DMSO储备液半对数间隔系列稀释来进行,最大浓度10mM,共7次稀释。将各稀释点的1 μ l等分试样加至99 μ l生长培养基中并将50 μ L加入含细胞的各孔,在最大浓度点提供100 μ M化合物(1%DMSO)。1%DMSO处理的细胞充当高对照。

[0413] 细胞在37 $^{\circ}$ C再温育72小时和细胞存活用**CellTiter-Glo®**发光细胞存活测试根据生产商指导确定。简言之,**CellTiter-Glo®**试剂的体积等于加至各孔的生长培养基的体积。将板振摇大约2分钟和在室温下(22 $^{\circ}$ C)温育10分钟。发光信号用Envision读板器测量,每孔积分时间1秒。

[0414] 全部数据对6个高对照的平均值标准化。半数最大抑制剂浓度(IC₅₀)从数据的4-参数对数曲线拟合来计算,使用Dotmatics软件(UK)。所测的全部化合物提供100nM-100 μ M,一般100nM-30 μ M范围的IC₅₀值。

[0415] 基于细胞的测试可能由于系统的复杂性而显示一定可变性,可以理解的是这些测试的结果可以随测试条件变化而变化。一定水平的细胞生长抑制指示化合物具有在指定细胞中的一些抑制性活性,而在最高测试浓度下缺少抑制则不一定指出化合物对细胞不具有抑制性活性。

[0416] 实施例24:片剂组合物

[0417] 片剂制备如下,其各自称重0.15g和含有25mg本发明化合物:

[0418] 10,000片的组成

[0419] 本发明化合物(250g)

[0420] 乳糖(800g)

[0421] 玉米淀粉 (415g)

[0422] 滑石粉 (30g)

[0423] 硬脂酸镁 (5g)

[0424] 将本发明化合物,乳糖和一半的玉米淀粉混合。然后迫使混合物通过0.5mm目大小的筛。将玉米淀粉 (10g) 悬浮于温热水 (90ml) 中。所得糊剂用来将粉末造粒。干燥颗粒,在1.4mm目大小的筛上破开为小碎片。加入剩余量的淀粉、滑石和镁,仔细混合和处理为片剂。

[0425] 实施例25:可注射的配制剂

[0426] 本发明化合物 200mg

[0427] 盐酸溶液0.1M或

[0428] 氢氧化钠溶液0.1M适量 至pH 4.0至7.0

[0429] 无菌水补足至 10mL

[0430] 将本发明化合物溶于绝大多数的水中 (35°-40°C),视情况用盐酸或氢氧化钠将pH调节为4.0至7.0。然后用水将批料补足至体积并过滤通过无菌微孔滤器,进入无菌10mL茶色玻璃小瓶 (类型1) 并用无菌密封和顶封装置密封。

[0431] 实施例26:肌肉注射剂

本发明化合物 200 mg

苯甲醇 0.10 g

[0432] **四氢呋喃聚乙二醇醚 75 1.45 g**

注射用水补足至 3.00 mL

[0433] 将本发明化合物溶于四氢呋喃聚乙二醇醚 (glycofurol)。然后加入苯甲醇并溶解,加水至3ml。然后将混合物过滤通过无菌微孔滤器和封于无菌3ml玻璃小瓶 (类型1) 中。

[0434] 实施例27:糖浆配制剂

本发明化合物 250 mg

山梨醇溶液 1.50 g

[0435] **甘油 2.00 g**

苯甲酸钠 0.005 g

调味剂 0.0125 mL

[0436] **纯水补足至 5.00 mL**

[0437] 将本发明化合物溶于甘油和绝大多数的纯水的混合物。然后将苯甲酸钠水溶液加至溶液,随后加入山梨醇溶液和最终调味剂。用纯水补足体积并充分混合。