



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112920201 A

(43) 申请公布日 2021.06.08

(21) 申请号 202110274649.2	(51) Int. Cl.
(22) 申请日 2017.02.23	<i>C07D 498/18</i> (2006.01)
(66) 本国优先权数据 201610117814.2 2016.03.03 CN	<i>A61K 31/439</i> (2006.01)
(62) 分案原申请数据 201780013374.9 2017.02.23	<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
(71) 申请人 深圳市塔吉瑞生物医药有限公司 地址 518057 广东省深圳市南山区科技园 中区科苑路15号科兴科学园A栋1单元 301单位	<i>A61P 9/00</i> (2006.01)
	<i>A61P 29/00</i> (2006.01)
	<i>A61P 37/00</i> (2006.01)
	<i>A61P 31/00</i> (2006.01)
	<i>A61P 31/12</i> (2006.01)
	<i>A61P 3/00</i> (2006.01)
	<i>A61P 37/06</i> (2006.01)
(72) 发明人 王义汉 李焕银	
(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105 代理人 邹宗亮 牟科	

权利要求书5页 说明书25页

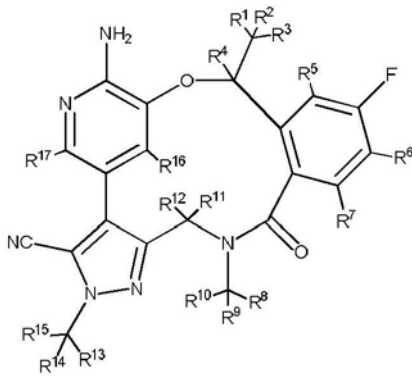
(54) 发明名称

一种大环化合物及包含该化合物的组合物

(57) 摘要

一种大环化合物及包含该化合物的组合物。
式(I)所示化合物及含有该化合物、或其晶型、药
学上可接受的盐、水合物或溶剂合物、立体异构
体、前药或同位素变体的药物组合物。该化合物
及其组合物对蛋白激酶具有抑制性。

1. 式 (I) 的化合物, 或其晶型、药学上可接受的盐、前药、立体异构体、水合物或溶剂化合物,



式 (I)

其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 各自独立地为氢、氘或卤素;

附加条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 中至少一个是氘。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 或其晶型、药学上可接受的盐、前药、立体异构体、水合物或溶剂化合物, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为氘或氢。

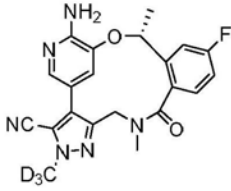
3. 根据权利要求1所述的化合物, 或其晶型、药学上可接受的盐、前药、立体异构体、水合物或溶剂化合物, 其中 R^4 为氘或氢。

4. 根据权利要求1所述的化合物, 或其晶型、药学上可接受的盐、前药、立体异构体、水合物或溶剂化合物, 其中 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为氘或氢。

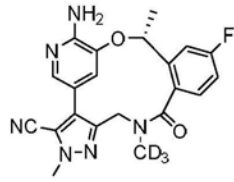
5. 根据权利要求1所述的化合物, 或其晶型、药学上可接受的盐、前药、立体异构体、水合物或溶剂化合物, 其中 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 各自独立地为氘或氢。

6. 根据权利要求1所述的化合物, 或其晶型、药学上可接受的盐、前药、立体异构体、水合物或溶剂化合物, 其中 R^{16} 和 R^{17} 各自独立地为氘或氢。

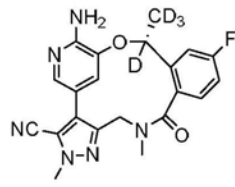
7. 根据权利要求1所述的化合物, 或其晶型、药学上可接受的盐、前药、立体异构体、水合物或溶剂化合物, 其中所述化合物选自下组化合物或其药学上可接受的盐:



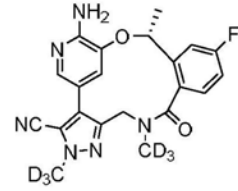
式 (2)



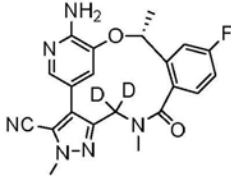
式 (3)



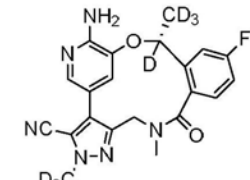
式 (4)



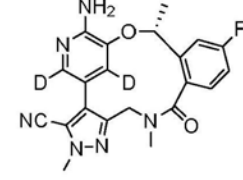
式 (5)



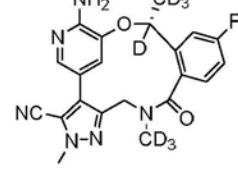
式 (6)



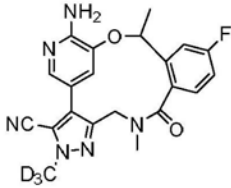
式 (7)



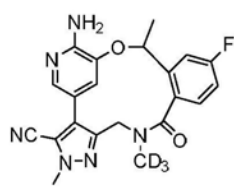
式 (8)



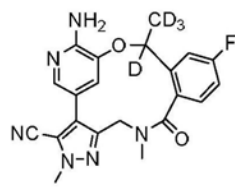
式 (9)



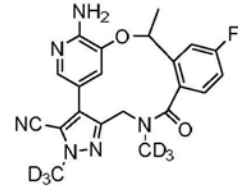
式 (10)



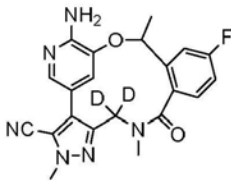
式 (11)



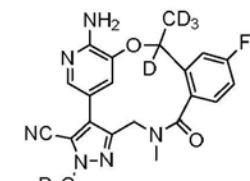
式 (12)



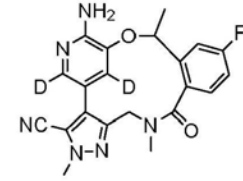
式 (13)



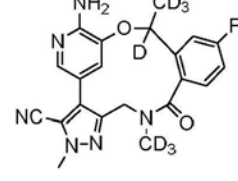
式 (14)



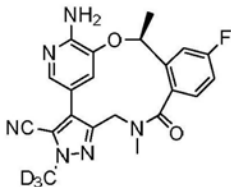
式 (15)



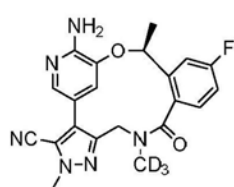
式 (16)



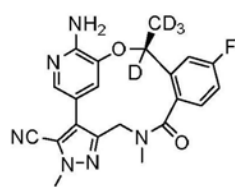
式 (17)



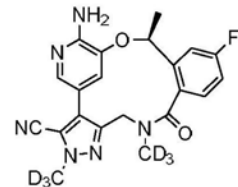
式 (18)



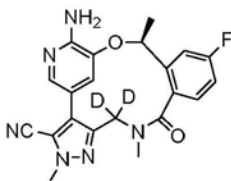
式 (19)



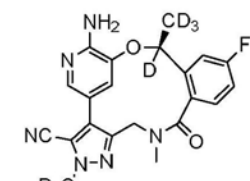
式 (20)



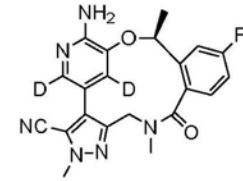
式 (21)



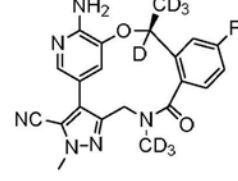
式 (22)



式 (23)

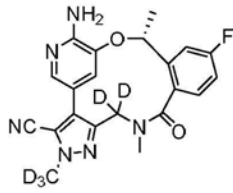


式 (24)

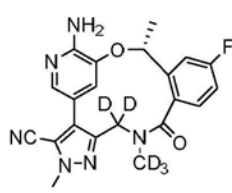


式 (25)

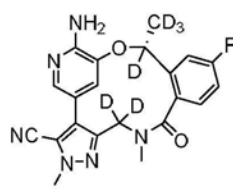
式 (26)



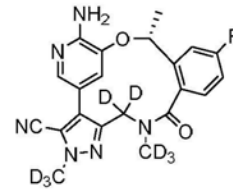
式 (27)



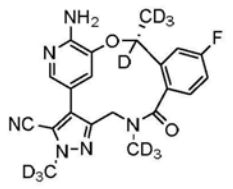
式 (28)



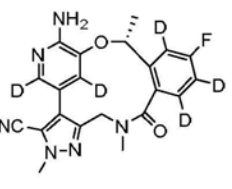
式 (29)



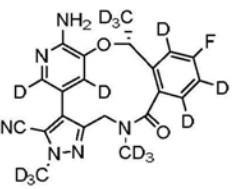
式 (30)



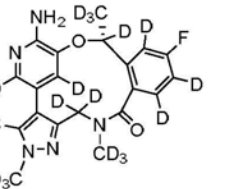
式 (31)



式 (32)



式 (33)



式 (34)

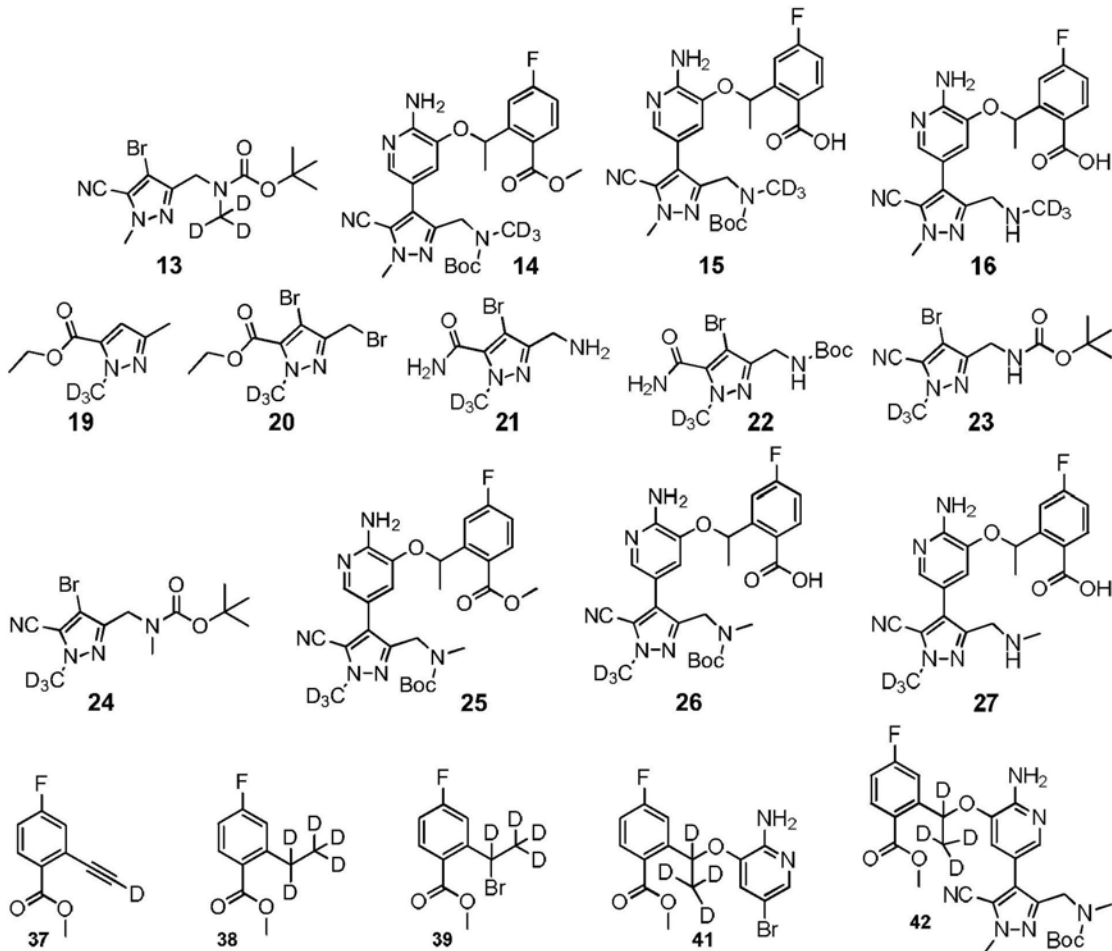
式 (35)

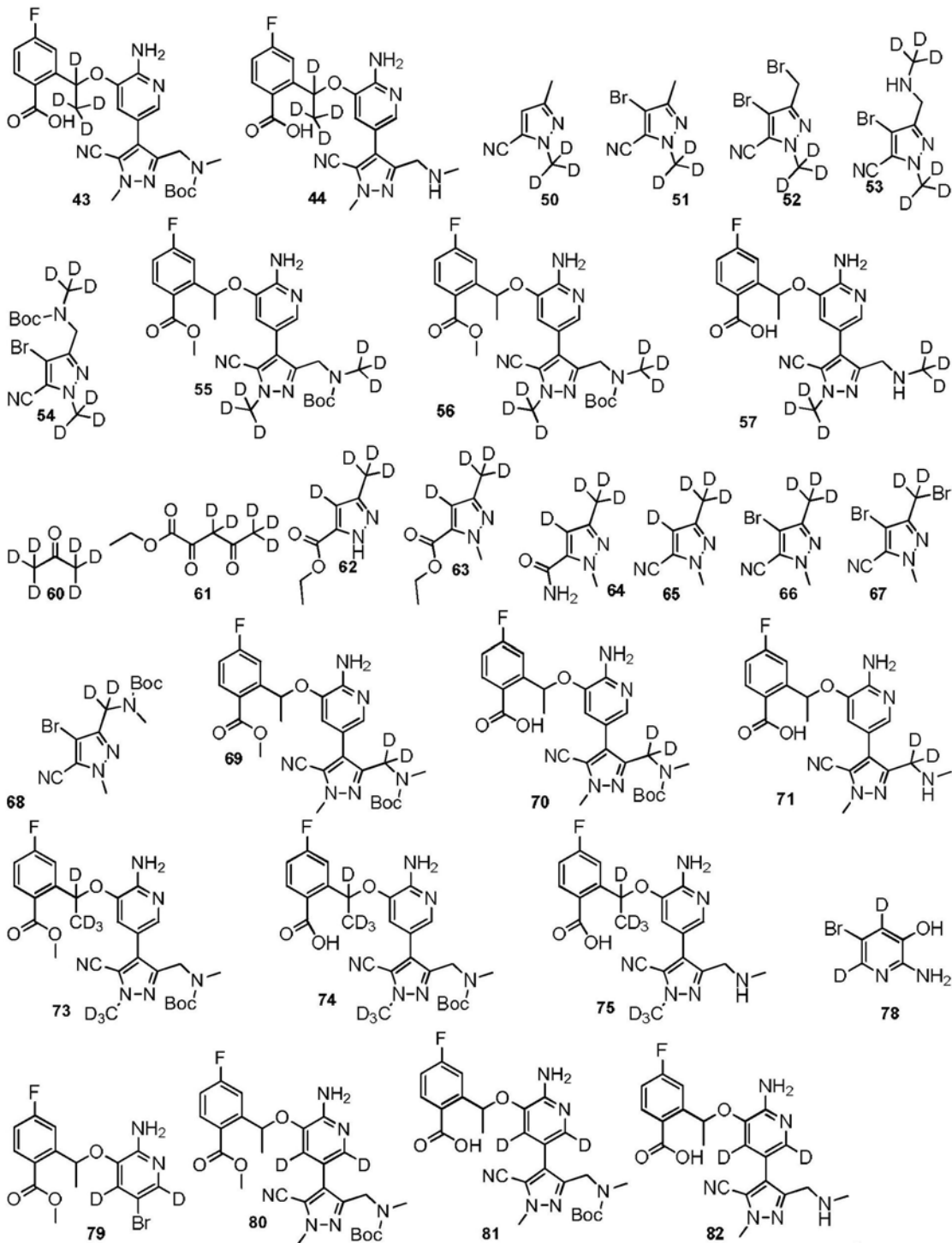
式 (36)

式 (37)

8. 一种药物组合物,其特征在于:其含有药学上可接受的载体和如权利要求1~7任意一项所述的大环化合物,或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物、立体异构体、前药或同位素变体的药物组合物。

9. 中间体,其选自以下化合物:





10. 一种肝微粒代谢实验的方法,包括以下步骤:

a) 储备液的配制:精密称取一定量的待测化合物,并用DMSO分别溶解至5mM;

b) 磷酸盐缓冲液(100mM, pH7.4)的配制:取预先配好的0.5M磷酸二氢钾150mL和700mL的0.5M磷酸氢二钾溶液混合,再用0.5M磷酸氢二钾溶液调节混合液pH值至7.4,使用前用超纯水稀释5倍,加入氯化镁,得到磷酸盐缓冲液(100mM),其中含100mM磷酸钾,3.3mM氯化镁, pH为7.4;

c) 配制NADPH再生系统溶液(含有6.5mM NADP, 16.5mM G-6-P, 3U/mL G-6-P D, 3.3mM氯化镁),使用前置于湿冰上;

d) 配制终止液:含有50ng/mL盐酸普萘洛尔和200ng/mL甲苯磺丁脲(内标)的乙腈溶液;取25057.5 μ L磷酸盐缓冲液(pH7.4)至50mL离心管中,分别加入812.5 μ L人肝微粒体,混匀,得到蛋白浓度为0.625mg/mL的肝微粒体稀释液;取25057.5 μ L磷酸盐缓冲液(pH7.4)至50mL离心管中,分别加入812.5 μ LSD大鼠肝微粒体,混匀,得到蛋白浓度为0.625mg/mL的肝微粒体稀释液;

e) 样品的孵育:用含70%乙腈的水溶液将相应化合物的储备液分别稀释至0.25mM,作为工作液,备用;分别取398 μ L的人肝微粒体或者大鼠肝微粒体稀释液加入96孔孵育板中(N=2),分别加入2 μ L 0.25mM的工作液中,混匀;

f) 代谢稳定性的测定:在96孔深孔板的每孔中加入300 μ L预冷的终止液,并置于冰上,作为终止板;将96孔孵育板和NADPH再生系统置于37 $^{\circ}$ C水浴箱中,100转/分钟震荡,预孵5min;从孵育板每孔取出80 μ L孵育液加入终止板,混匀,补充20 μ L NADPH再生系统溶液,作为0min样品;再向孵育板每孔加入80 μ L的NADPH再生系统溶液,启动反应,开始计时;相应化合物的反应浓度为1 μ M,蛋白浓度为0.5mg/mL;分别于反应10、30、90min时,各取100 μ L反应液,加入终止板中,涡旋3min终止反应;将终止板于5000 \times g,4 $^{\circ}$ C条件下离心10min;取100 μ L上清液至预先加入100 μ L蒸馏水的96孔板中,混匀,采用LC-MS/MS进行样品分析;

g) 数据分析:通过LC-MS/MS系统检测相应化合物及内标的峰面积,计算化合物与内标峰面积比值;通过化合物剩余量的百分率的自然对数与时间作图测得斜率,并根据以下公式计算 $t_{1/2}$ 和 CL_{int} ,其中V/M即等于1/蛋白浓度;

$$t_{1/2} = -\frac{0.693}{\text{斜率}}, \quad CL_{int} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \cdot \frac{V}{M}。$$

一种大环化合物及包含该化合物的组合物

[0001] 本申请是提交日为2019年9月16日、申请号为201910869872.4(母案申请日为2017年2月23日、申请号为201780013374.9)、发明名称为“一种大环化合物及包含该化合物的组合物”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明属于医药技术领域,尤其涉及一种大环化合物及包含该化合物的组合物。

背景技术

[0003] 在过去30年中,肺癌死亡率上升了465%,发病率每年增长26.9%,已成为我国首位恶性肿瘤死亡原因。其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 占有所有肺癌的80%以上,仅有三分之一的NSCLC患者存在手术治疗的机会,约70%的患者在就诊时已属局部晚期或者出现远处转移,失去了手术的机会,这种情况下,药物治疗显得尤为重要。间变性淋巴瘤激酶(anaplasticlymphoma kinase, ALK) 基因融合在近期已经成为一个重要的生物标志物,为特定NSCLC亚组的患者选择、从而采用对应抑制剂进行治疗提供帮助。肺癌研究国际协会(IASLC) 推荐采用ALK融合检测来指导患者筛选,在晚期腺癌患者中选择可采纳ALK抑制剂治疗的患者,不论其性别、种族、吸烟史或其他临床风险因素。采用双标签分离探针的荧光原位杂交(FISH) 检测用于选择可接受ALK-TKI治疗的病人,这种诊断方法获得美国FDA批准,已在克唑替尼治疗ALK重排肿瘤的研究中被采用。克唑替尼是口服型三磷酸腺苷(ATP) 竞争性抑制剂,可抑制ALK和MET酪氨酸激酶,还能够抑制ROS1和RON激酶的活性。

[0004] 但是,克唑替尼会出现如下副作用:视觉障碍、胃肠道副作用,16%的病例发生3-4级肝转氨酶水平升高。此外,ALK阳性患者经过开始阶段的克唑替尼治疗敏感期后不可避免地出现获得性耐药。因此,针对需要开发对具有ALK激酶抑制活性的和/或具有更好药效学/药代动力学性能的化合物。

发明内容

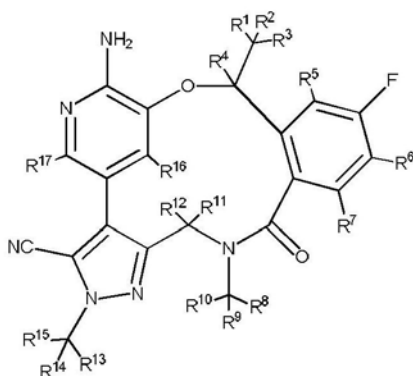
[0005] 针对以上技术问题,本发明公开了一种大环化合物及包含该化合物的组合物,其具有更好的ALK激酶抑制活性和/或具有更好药效学/药代动力学性能。

[0006] 对此,本发明采用的技术方案为:

[0007] 本发明的目的是提供一类新型的具有ALK激酶抑制活性的和/或具有更好药效学/药代动力学性能的化合物。

[0008] 本发明的第一方面中,提供了一种式(I)所示的大环化合物,或其晶型、药学上可接受的盐、前药、立体异构体、水合物或溶剂化合物。

[0009]



式 (I)

[0010] 其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 各自独立地为氢、氘或卤素;

[0011] 附加条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 中至少一个是氘代的或氘。

[0012] 作为本发明的进一步改进, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为氘或氢。

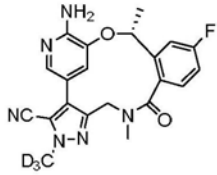
[0013] 作为本发明的进一步改进, R^4 为氘或氢。

[0014] 作为本发明的进一步改进, R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为氘或氢。

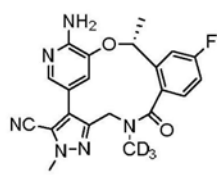
[0015] 作为本发明的进一步改进, R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 各自独立地为氘或氢。

[0016] 作为本发明的进一步改进, R^{16} 和 R^{17} 各自独立地为氘或氢。

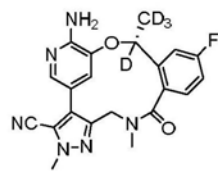
[0017] 作为本发明的进一步改进,所述化合物选自下组化合物或其药学上可接受的盐,但不局限于下列化合物:



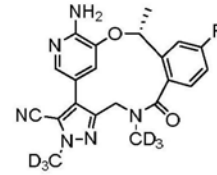
式 (2)



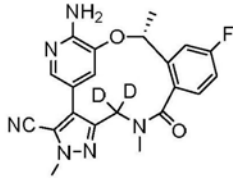
式 (3)



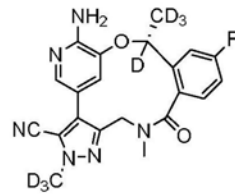
式 (4)



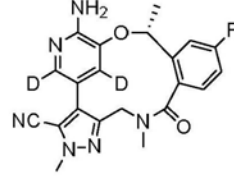
式 (5)



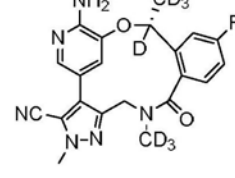
式 (6)



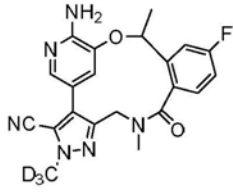
式 (7)



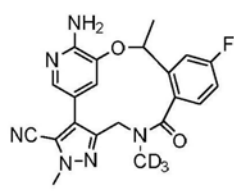
式 (8)



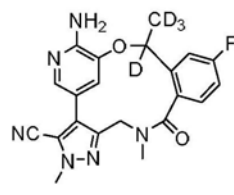
式 (9)



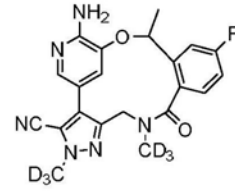
式 (10)



式 (11)

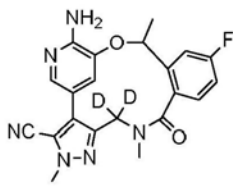


式 (12)

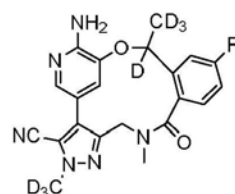


式 (13)

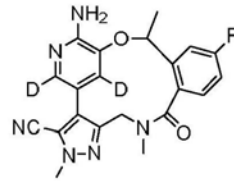
[0018]



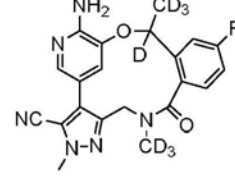
式 (14)



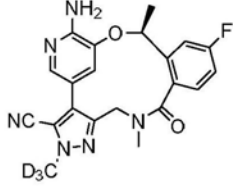
式 (15)



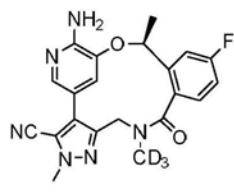
式 (16)



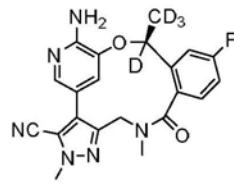
式 (17)



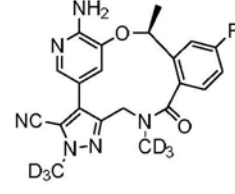
式 (18)



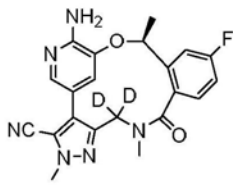
式 (19)



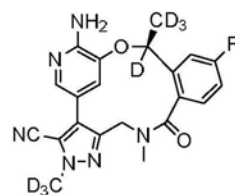
式 (20)



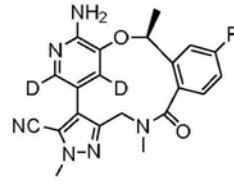
式 (21)



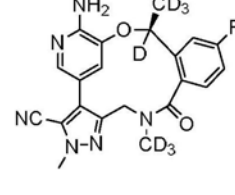
式 (22)



式 (23)

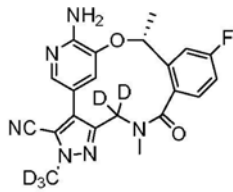


式 (24)

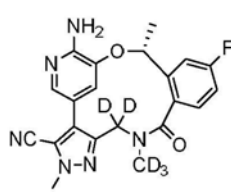


式 (25)

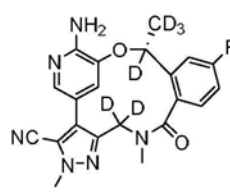
式 (26)



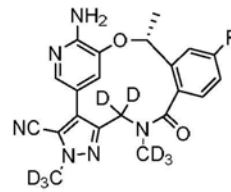
式 (27)



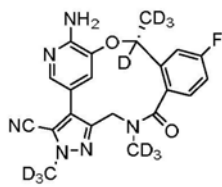
式 (28)



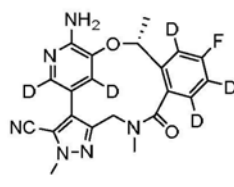
式 (29)



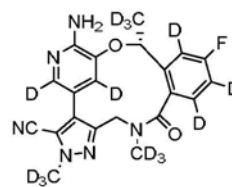
[0019] 式 (30)



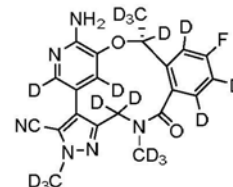
式 (31)



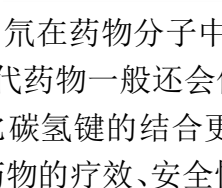
式 (32)



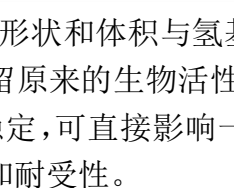
式 (33)



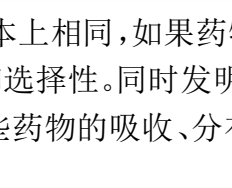
式 (34)



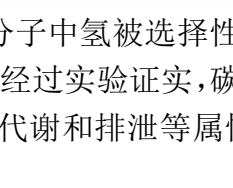
式 (35)



式 (36)



式 (37)。



[0020] 氘在药物分子中的形状和体积与氢基本上相同,如果药物分子中氢被选择性替换为氘,氘代药物一般还会保留原来的生物活性和选择性。同时发明人经过实验证实,碳氘键的结合比碳氢键的结合更稳定,可直接影响一些药物的吸收、分布、代谢和排泄等属性,从而提高药物的疗效、安全性和耐受性。

[0021] 在另一优选例中,氘在各氘代位置的氘同位素含量至少是大于天然氘同位素含量(0.015%),较佳地大于30%,更佳地大于50%,更佳地大于75%,更佳地大于95%,更佳地大于99%。

[0022] 具体地说,在本发明中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 各氘代位置中氘同位素含量至少是5%,较佳地大于10%,更佳地大于15%,更佳地大于20%,更佳地大于25%,更佳地大于30%,更佳地大于35%,更佳地大于40%,更佳地大于45%,更佳地大于50%,更佳地大于55%,更佳地大于60%,更佳地大于65%,更佳地大于70%,更佳地大于75%,更佳地大于80%,更佳地大于85%,更佳地大于90%,更佳地大于95%,更佳地大于99%。

[0023] 在另一优选例中,式(I)中化合物的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} ,至少其中一个R含氘,更佳地两个R含氘,更佳地三个R含氘,更佳地四个R含氘,更佳地五个R含氘,更佳地六个R含氘,更佳地七个R含氘,更佳地八个R含氘,更佳地九个R含氘,更佳地十个R含氘,更佳地十一个R含氘,更佳地十二个R含氘,更佳地十三个R含氘,更佳地十四个R含氘,更佳地十五个R含氘,更佳地十六个R含氘,更佳地十七个R含氘。

[0024] 在另一优选例中,所述化合物不包括非氘代化合物。

[0025] 在本发明的第二方面中,提供了一种制备药物组合物的方法,包括步骤:将药学上可接受的载体与本发明第一方面中所述的化合物,或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物进行混合,从而形成药物组合物。

[0026] 在本发明的第三方面中,提供了一种药物组合物,它含有药学上可接受的载体和本发明第一方面中所述的化合物,或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0027] 在另一优选例中,所述的药物组合物为注射剂、囊剂、片剂、丸剂、散剂或颗粒剂。

[0028] 在另一优选例中,所述的药物组合物还含有另外的治疗药物,所述的另外的治疗药物为癌症、心血管疾病、炎症、感染、免疫性疾病、细胞增殖性疾病、病毒性疾病、代谢性疾

病、或器官移植的药物。

[0029] 在本发明的第四方面中,提供了本发明第一方面中所述的化合物,或其晶型、药学上可接受的盐、前药、立体异构体、同位素变体、水合物或溶剂合物的用途,它们被用于制备抑制蛋白酶的药物组合物。

[0030] 在另一优选例中,所述的药物组合物用于治疗 and 预防以下疾病:癌症、细胞增殖性疾病、炎症、感染、免疫性疾病、器官移植、病毒性疾病、心血管疾病或代谢性疾病。

[0031] 在另一优选例中,所述的癌症包括但不限于:肺癌、头颈癌、乳腺癌、前列腺癌、食道癌、直肠癌、结肠癌、鼻咽癌、子宫癌、胰腺癌、淋巴瘤、血癌、骨肉瘤、黑色素瘤、肾癌、胃癌、肝癌、膀胱癌、甲状腺癌或大肠癌。

[0032] 在另一优选例中,所述的免疫性疾病或炎症包括但不限于:类风湿关节炎、骨关节炎、类风湿性脊柱炎、痛风、哮喘、支气管炎、鼻炎、慢性阻塞性肺病、囊性纤维化病。

[0033] 在另一优选例中,所述的细胞增殖性疾病是指肺癌、头颈癌、乳腺癌、前列腺癌、食道癌、直肠癌、结肠癌、鼻咽癌、子宫癌、胰腺癌、淋巴瘤、血癌、骨肉瘤、黑色素瘤、肾癌、胃癌、肝癌、膀胱癌、甲状腺癌或大肠癌。

[0034] 在另一优选例中,所述的癌症为非小细胞肺癌。

[0035] 在本发明的第五方面中,提供了一种抑制蛋白激酶(如ALK激酶)的方法或一种疾病(如癌症、细胞增殖性疾病、炎症、感染、免疫性疾病、器官移植、病毒性疾病、心血管疾病或代谢性疾病)的治疗方法,它包括步骤:给需要治疗的对象施用本发明第一方面中所述的化合物,或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或施用本发明第三方面中所述的药物组合物。

[0036] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

[0037] 本发明还包括同位素标记的化合物,等同于原始化合物在此公开。可以列为本发明的化合物同位素的例子包括氢,碳,氮,氧,磷,硫,氟和氯同位素,分别如²H,³H,¹³C,¹⁴C,¹⁵N,¹⁷O,¹⁸O,³¹P,³²P,³⁵S,¹⁸F以及³⁶Cl。本发明中的化合物,或对映体,非对映体,异构体,或药学上可接受的盐或溶剂化物,其中含有上述化合物的同位素或其他其他同位素原子都在本发明的范围之内。本发明中某些同位素标记化合物,例如³H和¹⁴C的放射性同位素也在其中,在药物和底物的组织分布实验中是有用的。氘,即³H和碳-14,即¹⁴C,它们的制备和检测比较容易,是同位素中的首选。此外,较重同位素取代如氘,即²H,由于其很好的代谢稳定性在某些疗法中有优势,例如在体内增加半衰期或减少用量,因此,在某些情况下可以优先考虑。同位素标记的化合物可以用一般的方法,通过用易得的同位素标记试剂替换为非同位素的试剂,用示例中的方案可以制备。

[0038] 本文中,如无特别说明,“卤素”指F、Cl、Br、和I。更佳地,卤原子选自F、Cl和Br。

[0039] 本文中,如无特别说明,“C₁-C₆烷基”是指包括1-6个碳原子的直链或支链的烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、或类似基团。

[0040] 本文中,如无特别说明,“氘代”指化合物或基团中的一个或多个氢被氘所取代;氘代可以是一取代、二取代、多取代或全取代。术语“一个或多个氘代的”与“一次或多次氘代”可互换使用。

[0041] 本文中,如无特别说明,“非氘代的化合物”是指含氘原子比例不高于天然氘同位素含量(0.015%)的化合物。

[0042] 本发明中,药学上可接受的盐包括无机盐和有机盐。一类优选的盐是本发明化合物与酸形成的盐。适合形成盐的酸包括但不限于:盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸;甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸等有机酸;以及脯氨酸、苯丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等氨基酸。另一类优选的盐是本发明化合物与碱形成的盐,例如碱金属盐(例如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(例如镁盐或钙盐)、铵盐(如低级的烷醇铵盐以及其它药学上可接受的胺盐),例如甲胺盐、乙胺盐、丙胺盐、二甲基胺盐、三甲基胺盐、二乙基胺盐、三乙基胺盐、叔丁基胺盐、乙二胺盐、羟乙胺盐、二羟乙胺盐、三羟乙胺盐,以及分别由吗啉、哌嗪、赖氨酸形成的胺盐。

[0043] 术语“溶剂合物”指本发明化合物与溶剂分子配位形成特定比例的配合物。“水合物”是指本发明化合物与水进行配位形成的配合物。

[0044] 与现有技术相比,本发明的有益效果为:本发明化合物对蛋白激酶(例如ALK激酶)具有优异的抑制性。通过氘化这一技术改变化合物在生物体中的代谢,使化合物具有更好的药代动力学参数特性。在这种情况下,可以改变剂量并形成长效制剂,改善适用性。用氘取代化合物中的氢原子,由于其氘同位素效应,能够提高化合物在动物体内的药物浓度,以提高药物疗效。用氘取代化合物中的氢原子,由于某些代谢产物被抑制,可能提高化合物的安全性。

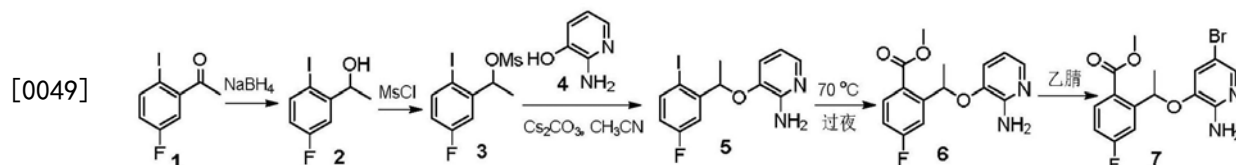
具体实施方式

[0045] 下面更具体地描述本发明式(I)结构化合物的制备方法,但这些具体方法不对本发明构成任何限制。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便地制得,这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易地进行。

[0046] 通常,在制备流程中,各反应通常在惰性溶剂中,在室温至回流温度(如0℃~100℃,优选0℃~80℃)下进行。反应时间通常为0.1小时-60小时,较佳地为0.5-24小时。

[0047] 下面结合实施例进行详细说明。

[0048] 实施例1合成中间体2-(1-((2-氨基-5-溴吡啶-3-基)氧基)乙基)-4-氟苯甲酸甲酯(化合物7)



[0050] 步骤1化合物2的合成。

[0051] 氮气氛围,将化合物1(2.6g,10mmol)的甲醇(50mL)溶液于冰水浴中冷却,缓慢倾入NaBH₄(0.38g,10mmol),继续在0℃中反应5分钟,缓慢滴加0.5M HCl溶液,至反应体系中不再有气泡冒出,用饱和碳酸氢钠溶液调节反应液的pH>7,用乙酸乙酯萃取得白色固体产物2.6g,收率为99%。LC-MS(APCI):m/z=267(M+1)⁺;¹H NMR(300MHz,CDCl₃)(δ/ppm)7.76-

7.71 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 6.78-6.72 (m, 1H), 5.05-4.99 (m, 1H), 1.45 (d, J=6.0Hz, 3H)。

[0052] 步骤2化合物3的合成。

[0053] 0℃下,依次将Et₃N (1.52g, 15mmol)、MsCl (1.5g, 13mmol) 加入至化合物2 (2.6g, 10mmol) 的二氯甲烷 (60mL) 溶液中,滴加完成后,反应混合物在室温下搅拌1小时,加入水和二氯甲烷,分离有机相,依次用水、0.5M HCl溶液、饱和碳酸氢钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥后得到浅色固体产物3.1g,直接用于下一步。LC-MS (APCI): m/z=345 (M+1)⁺。

[0054] 步骤3化合物5的合成。

[0055] 依次将化合物4 (0.48g, 4.3mmol)、碳酸铯 (1.9g, 5.8mmol) 加入至化合物3 (1.0g, 2.9mmol) 的乙腈 (50mL) 溶液中,加热至85℃反应2小时后,冷却至室温,加入乙酸乙酯稀释,过滤,收集滤液过柱纯化得浅色固体产物500mg,收率为48%。LC-MS (APCI): m/z=359.1 (M+1)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) (δ/ppm) 7.90-7.85 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.57 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.40-6.35 (m, 1H), 5.90 (br s, 2H), 5.40 (q, J=6.3Hz, 1H), 1.54 (d, J=6.3Hz, 3H)。

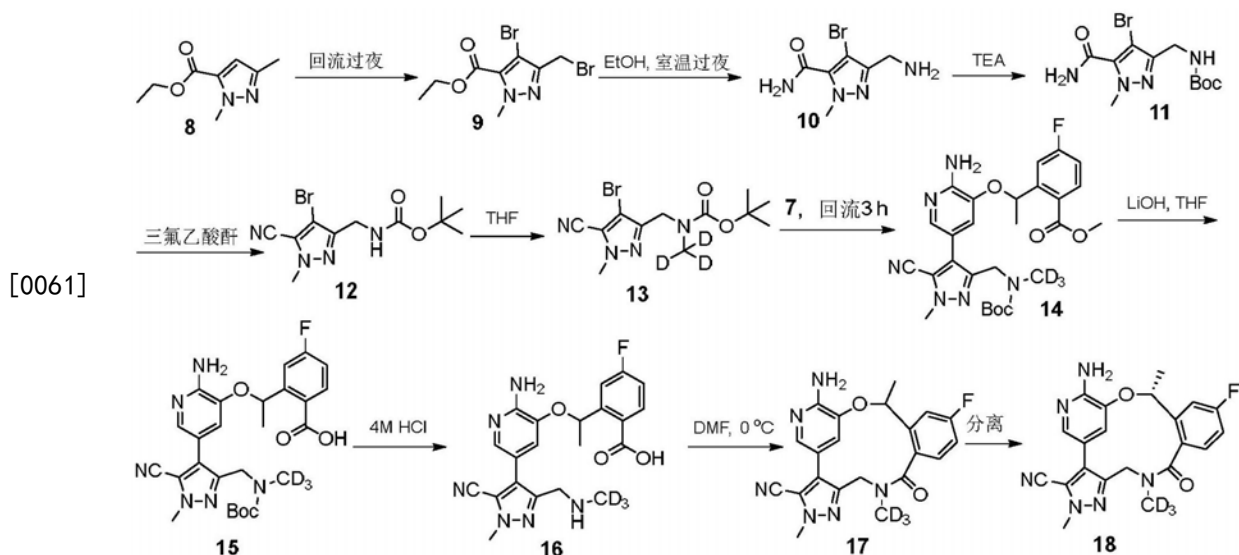
[0056] 步骤4化合物6的合成。

[0057] 依次将Pd (dppf) Cl₂ (102mg, 0.14mmol)、Et₃N (140mg, 1.4mmol) 加入至化合物5 (0.25g, 0.7mmol) 的MeOH (5mL) 溶液中,反应体系抽真空后鼓入CO,并在CO氛围下于70℃反应过夜,冷却至室温后加入乙酸乙酯,过滤,收集滤液过柱纯化得白色产物150mg,收率为73%。LC-MS (APCI): m/z=291.1 (M+1)⁺; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 8.05-8.03 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.61 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.42 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.33-6.30 (m, 1H), 4.75 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.65 (d, J=6.3Hz, 3H)。

[0058] 步骤5化合物7的合成。

[0059] 氮气氛围下,依次将化合物6 (440mg, 1.5mmol)、乙腈 (6mL) 加入至一个搅拌的单颈烧瓶中,反应体系冷却至0℃,逐滴加入N-溴代丁二酰亚胺 (NBS, 267mg, 1.5mmol) 的乙腈 (6mL) 溶液,继续反应15分钟,旋干溶剂,残留物溶于乙酸乙酯,依次用NaOH、10%的硫代硫酸钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥后,收集有机相,过柱得棕色油状产物400mg,收率为71%。LC-MS (APCI): m/z=369.1 (M+1)⁺; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 8.07-8.05 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.75 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.33-6.30 (m, 1H), 4.77 (br s, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.65 (d, J=6.3Hz, 3H)。

[0060] 实施例2制备取代的大环化合物18



酯萃取收集有机相过柱纯化得黄色油状产物230mg,收率为48%。LC-MS (APCI) :m/z=32.1 (M+1)⁺。

[0072] 步骤6化合物14的合成。

[0073] 氮气氛围下,依次向两颈圆底烧瓶中加入化合物7 (90mg,0.24mmol)、化合物13 (100mg,0.3mmol)、双联频哪醇基二硼 (90mg,0.36mmol)、CsF (190mg,1.26mmol) 和MeOH/H₂O (9:1,5mL),搅拌均匀后继续加入Pd(OAc)₂ (3mg,0.013mmol) 的甲苯溶液 (0.5mL) 并加热至60℃,回流过夜后冷却至室温,加入乙酸乙酯稀释,过滤,滤液依次用水、盐水洗涤,收集有机相过柱纯化得黄色油状产物87mg,收率为67%。LC-MS (APCI) :m/z=542.2 (M+1)⁺。

[0074] 步骤7化合物15的合成。

[0075] 向一个单颈圆底烧瓶中依次加入化合物14 (200mg,0.36mmol)、四氢呋喃 (20mL)、LiOH·H₂O (151mg,3.6mmol) 和H₂O (5mL),室温搅拌过夜加入十水合硫酸钠,搅拌5分钟,继续加入无水硫酸钠干燥,过滤收集有机相得到棕色油状产物180mg,收率为95%。LC-MS (APCI) :m/z=528 (M+1)⁺。

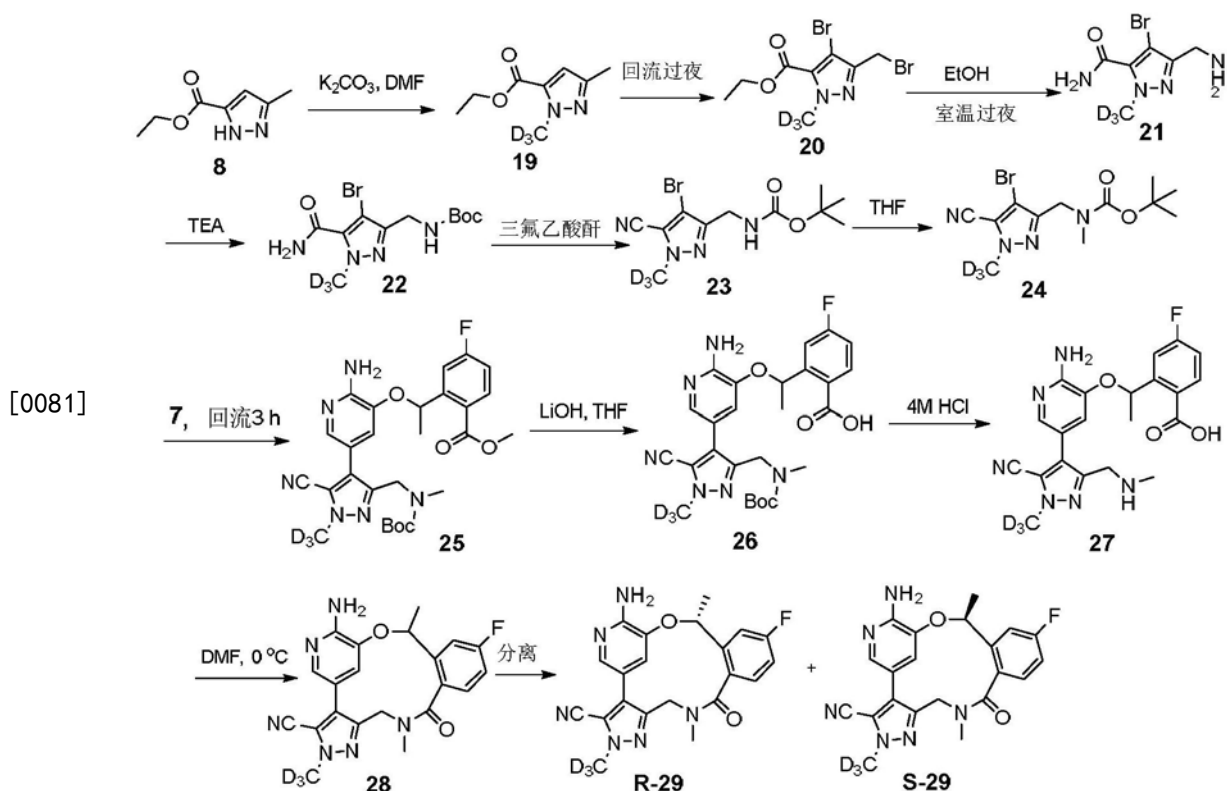
[0076] 步骤8化合物16的合成。

[0077] 氮气氛围下,依次将化合物15 (180mg,0.34mmol)、MeOH (2mL)、HCl的1,4-二氧六环溶液 (2mL,3.32mmol) 加入至单颈圆底烧瓶中,加热至40℃并反应2小时,移除溶剂,过柱纯化得黄色油状产物80mg,收率为53%。LC-MS (APCI) :m/z=428.2 (M+1)⁺。

[0078] 步骤9化合物18的合成。

[0079] 依次将2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (HATU,97mg,0.25mmol)、干燥的DMF (2mL) 加入至一个单颈圆底烧瓶中,冷却至0℃。再将化合物16 (80mg,0.18mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA,234mg,1.4mmol) 的DMF (1mL) 和THF (0.1mL) 的混合溶液在0℃下缓慢滴加至上述圆底烧瓶中,滴加完成后,在该温度下继续搅拌30分钟。加水和乙酸乙酯淬灭反应后分离有机相,用乙酸乙酯萃取后收集有机相过柱纯化得白色固体化合物17 20mg,采用手性超临界流体色谱柱 (SFC) 将消旋体化合物17 (20mg) 进行分离得到目标产物R-18和S-18各6mg。LC-MS (APCI) :m/z=410 (M+1)⁺; ¹H NMR (300MHz,CDCl₃) (δ/ppm) 7.75 (s,1H), 7.24-7.11 (m,2H), 7.02-7.05 (m,1H), 6.78 (s,1H), 5.69-5.62 (m,1H), 4.82 (s,2H), 4.33 (q,J=1.8Hz,2H), 4.00 (s,3H), 1.72 (d,J=1.8Hz,3H)。

[0080] 实施例3制备取代的大环化合物28。



[0082] 步骤1化合物19的合成。

[0083] 氮气保护下,依次将化合物8 (3.08g, 20mmol)、DMF (30mL)、碳酸钾 (5.48g, 40mmol)、4-甲苯磺酸d3-甲基酯 (5.67g, 30mmol) 加入至单颈圆底烧瓶中,加热至70℃,并在该温度下反应18小时后,冷却至室温,加水和二氯甲烷萃取,收集有机相过柱纯化得无色油状产物1.6g,收率为47%。LC-MS (APCI) :m/z=172.1 (M+1)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCL₃) (δ/ppm) :6.62 (s, 1H), 4.33 (q, J=6.8Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 4.33 (q, J=6.8Hz, 3H)。

[0084] 步骤2化合物20的合成。

[0085] 将化合物19 (3.4g, 20mmol)、1,2-二氯乙烷 (100mL) 加入至单颈烧瓶中得到一个澄清溶液,再向搅拌的该溶液中加入NBS (7.5g, 42mmol)、过氧化苯甲酰 (BPO, 0.64g, 2.6mmol),加热回流过夜后,冷却至室温,在冰浴下搅拌1小时,待针状固体出现后,过滤,收集滤液过柱纯化得白色固体4.8g,收率为73%。LC-MS (APCI) :m/z=330 (M+1)⁺。

[0086] 步骤3化合物21的合成。

[0087] 将化合物20 (2g, 6.13mmol)、乙醇 (15mL) 加入至单颈烧瓶中,待澄清液形成后,继续加入氨水 (15mL),在室温下搅拌24小时,浓缩得到黄色固体1.5g,直接用于下一步反应中。LC-MS (APCI) :m/z=236 (M+1)⁺。

[0088] 步骤4化合物22的合成。

[0089] 在一个连续搅拌的两颈圆底烧瓶中依次加入化合物21 (1.5g, 6.13mmol)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF, 15mL) 和TEA (1.3g, 13mmol),再加入二氯甲烷换气后使反应体系处于氮气氛围下,在冰水浴中逐滴加入 (BOC)₂O (2g, 9mmol),室温下搅拌过夜,加水和二氯甲烷淬灭反应,用二氯甲烷萃取,分离有机相,过柱纯化得白色固体产物600mg,收率为29%。LC-MS (APCI) :m/z=336 (M+1)⁺。

[0090] 步骤5化合物23的合成。

[0091] 在一个连续搅拌的三颈圆底烧瓶中依次加入化合物22 (1.2g, 3.6mmol)、二氯甲烷 (90mL) 和TEA (2.9g, 28.8mmol), 冷却至-5℃, 逐滴加入三氟乙酸酐 (3.8mg, 18mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液, 在0℃下搅拌1小时, 加入二氯甲烷稀释, 依次用5%的柠檬酸、碳酸氢钠溶液、饱和食盐水洗涤, 收集有机相过柱纯化得黄色固体产物720mg, 收率为63%。LC-MS (APCI) :m/z=318.1 (M+1)⁺。

[0092] 步骤6化合物24的合成。

[0093] 氮气氛围下, 将化合物23 (461mg, 1.5mmol) 加入至两颈圆底烧瓶中, 注入四氢呋喃 (5mL), 得到澄清溶液后冷却至-78℃, 加入六甲基二硅基胺基锂 (LiHMDS, 1.7ml, 1.7mmol), 搅拌30分钟后, 加入CH₃I (420mg, 2.9mmol), 滴加完成后室温下搅拌3小时。加水 and 乙酸乙酯萃取收集有机相过柱纯化得黄色油状产物220mg, 收率为45%。LC-MS (APCI) :m/z=332.1 (M+1)⁺。

[0094] 步骤7化合物25的合成。

[0095] 氮气氛围下, 依次向两颈圆底烧瓶中加入化合物7 (90mg, 0.24mmol)、化合物24 (80mg, 0.24mmol)、双联频哪醇基二硼 (90mg, 0.36mmol)、CsF (190mg, 1.26mmol) 和MeOH/H₂O (9:1, 5mL), 搅拌均匀后继续加入Pd (OAc)₂ (5mg, 0.024mmol) 的甲苯溶液 (0.5mL) 并加热至60℃, 回流过夜后冷却至室温, 加入乙酸乙酯稀释, 过滤, 滤液依次用水、盐水洗涤, 收集有机相过柱纯化得黄色油状产物87mg, 收率为67%。LC-MS (APCI) :m/z=542.2 (M+1)⁺。

[0096] 步骤8化合物26的合成。

[0097] 向一个单颈圆底烧瓶中依次加入化合物25 (200mg, 0.36mmol)、四氢呋喃 (5mL)、LiOH·H₂O (151mg, 3.6mmol) 和H₂O (5mL), 室温搅拌过夜加入十水合硫酸钠, 搅拌5分钟, 继续加入无水硫酸钠干燥, 过滤收集有机相得到棕色油状产物180mg, 收率为95%。LC-MS (APCI) :m/z=528 (M+1)⁺。

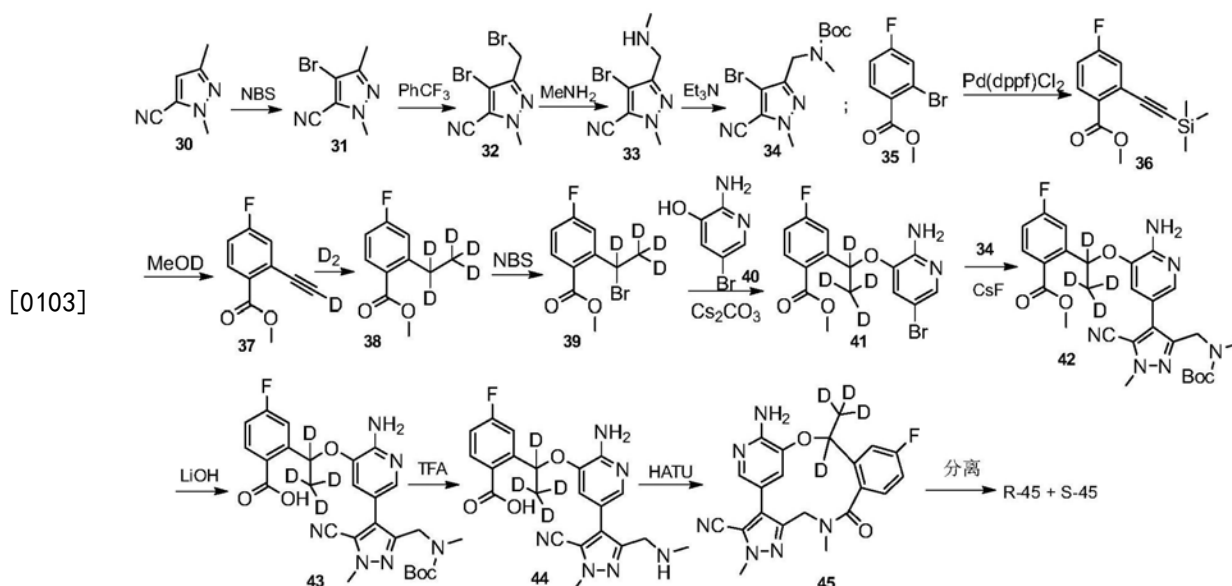
[0098] 步骤9化合物27的合成。

[0099] 氮气氛围下, 依次将化合物15 (180mg, 0.34mmol)、MeOH (2mL)、HCl的1,4-二氧六环溶液 (2mL, 3.32mmol) 加入至单颈圆底烧瓶中, 加热至40℃并反应2小时, 移除溶剂, 过柱纯化得黄色油状产物80mg, 收率为53%。LC-MS (APCI) :m/z=428.2 (M+1)⁺。

[0100] 步骤10化合物28的合成。

[0101] 依次将2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU, 97mg, 0.25mmol)、干燥的DMF (2mL) 加入至一个单颈圆底烧瓶中, 冷却至0℃。再将化合物16 (80mg, 0.18mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA, 234mg, 1.4mmol) 的DMF (1mL) 和THF (0.1mL) 的混合溶液在0℃下缓慢滴加至上述圆底烧瓶中, 滴加完成后, 在该温度下继续搅拌30分钟。加水 and 乙酸乙酯淬灭反应后分离有机相, 用乙酸乙酯萃取后收集有机相过柱纯化得白色固体化合物28 20mg, 采用手性超临界流体色谱柱 (SFC) 将消旋体化合物28 (20mg) 进行分离得到目标产物R-29和S-29各6mg。LC-MS (APCI) :m/z=410 (M+1)⁺; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 7.75 (s, 1H), 7.24-7.11 (m, 2H), 7.02-7.05 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.69-5.62 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.33 (q, J=1.8Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.72 (d, J=1.8Hz, 3H)。

[0102] 实施例4制备取代的大环化合物45。



[0104] 步骤1化合物31的合成。

[0105] 将N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS, 6.4g, 36mmol) 加入至化合物30 (3.6g, 30mmol) 的乙腈溶液中, 在90℃下搅拌3小时。冷却至室温后, 移除溶剂, 将残留物通过柱色谱分离纯化得到白色固体产物化合物31共5.5g, 收率为91.6%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 3.99 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

[0106] 步骤2化合物32的合成。

[0107] 氮气氛围下, 将化合物31 (5.5g, 27.5mmol) 溶于干燥的60mL三氟甲苯中, 加热至45℃后, 依次加入NBS (6.85g, 38.5mmol) 和偶氮二异丁腈 (AIBN, 200mg), 加热至85℃后反应1小时后, 继续加入150mg AIBN后再反应3小时。冷却至室温后过滤, 收集有机相过柱纯化得目标产物化合物32共5.2g, 收率为67.8%

[0108] 步骤3化合物34的合成。

[0109] 氮气氛围下, 将化合物32 (5.2g, 18.65mmol) 溶于10mL乙腈中, 将此溶液冷却至0℃后逐滴加入MeNH₂的四氢呋喃溶液 (2M, 40mL, 80mmol) 中, 在室温下反应1小时, 移除溶剂, 依次加入40mL二氯甲烷, 三乙胺 (TEA, 3.77g, 37.2mmol) 后, 冷却至0℃后, 加入Boc₂O (5.28g, 24.18mmol), 室温下继续反应30分钟, 加入10mL水后, 用二氯甲烷萃取, 分离有机相, 过柱纯化得到无色油状产物化合物34共5.0g, 收率为81.7%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 4.45 (d, J=13.6Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

[0110] 步骤4化合物36的合成。

[0111] 氮气氛围下, 依次将化合物35 (5g, 21.46mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (452mg, 0.64mmol), CuI (41mg, 0.21mmol) 的40mL三乙胺 (TEA) 溶液逐滴加入三甲基乙炔基硅 (2.52g, 25.75mmol) 中, 加热至90℃后反应2小时, 冷却至室温, 加入50mL乙酸乙酯, 过滤后收集滤液, 过柱纯化得目标产物化合物36共5.3g, 收率为97%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 7.97-7.90 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 0.28 (s, 9H)。

[0112] 步骤5化合物37的合成。

[0113] 氮气氛围下, 将碳酸钾 (2.94g, 21.2mmol) 加入至化合物36 (5.3g, 21.2mmol) 的MeOD/CDCl₃ (1/1, 20mL) 溶液中, 室温下搅拌3小时。过滤, 并用乙酸乙酯洗涤滤饼, 收集滤液

后过柱纯化得目标产物化合物37共3.4g,收率为89.6%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 8.01-7.98 (m, 1H), 7.32 (dd, J=8.8Hz, 2.4Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 3.94 (s, 3H)。

[0114] 步骤6化合物38的合成。

[0115] 氩气氛围下,将31mg Pd/C加入至化合物37 (310mg, 1.73mmol) 的10mL乙酸乙酯溶液中,室温下搅拌过夜,过滤并用乙酸乙酯洗涤滤饼,收集滤液过柱纯化得目标产物化合物38共300mg,收率为96.7%。

[0116] 步骤7化合物39的合成。

[0117] 氮气氛围下,将AIBN (126mg, 0.77mmol) 加入至化合物38 (4.8g, 25.67mmol) 和NBS (5.0g, 28.24mmol) 的溶液中,加热至80℃并反应4小时。冷却至室温后过滤,用二氯甲烷洗涤滤饼,收集滤液过柱纯化得目标产物化合物39共6.3g,收率为84.2%。

[0118] 步骤8化合物41的合成。

[0119] 氮气氛围下,将化合物40 (2.37g, 12.63mmol) 加入至化合物39 (3.5g, 13.25mmol) 和碳酸铯 (4.94g, 15.12mmol) 的40mL乙腈溶液中,加热至50℃并反应2小时后,冷却至室温,过滤,用二氯甲烷和乙酸乙酯洗涤滤饼,收集滤液过柱纯化得目标产物化合物41共2.9g,收率为61.7%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 8.08-8.04 (m, 1H), 7.66 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.8Hz, 2.4Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.75 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.78 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H)。

[0120] 步骤9化合物42的合成。

[0121] 氮气氛围下,依次将化合物41 (2.3g, 6.1mmol), 化合物34 (2g, 6.1mmol), 联硼酸频那醇酯 (2.32g, 9.2mmol), CsF (4.87g, 32mmol) 和60mL MeOH/H₂O (9:1) 加入至一个圆底烧瓶中,于60℃搅拌下加入Pd (OAc)₂ (0.14g, 0.61mmol) 和cataCXium (0.44g, 1.2mmol) 的甲苯溶液 (6mL), 加热至回流,再加入Pd (OAc)₂ (0.07g, 0.31mmol) 和cataCXium (0.22g, 0.6mmol) 的甲苯溶液 (6mL), 于60℃下搅拌过夜。冷却至室温后,加入20mL乙酸乙酯后过滤,收集滤液后过柱纯化得目标产物化合物42共2.1g,收率为63.5%。LC-MS (APCI) :m/z=543.2 (M+1)⁺。

[0122] 步骤10化合物43的合成。

[0123] 将LiOH·H₂O (1.6g, 38mmol) 的20mL水溶液加入至化合物42 (2.1g, 3.87mmol) 的THF溶液中,加热至45℃并反应过夜。移除有机相,加入固体柠檬酸调节残留物的pH至5,加入乙酸乙酯萃取,收集有机相过柱纯化得目标产物化合物43共1.2g,收率为58.7%。LC-MS (APCI) :m/z=529.3 (M+1)⁺。

[0124] 步骤11化合物44的合成。

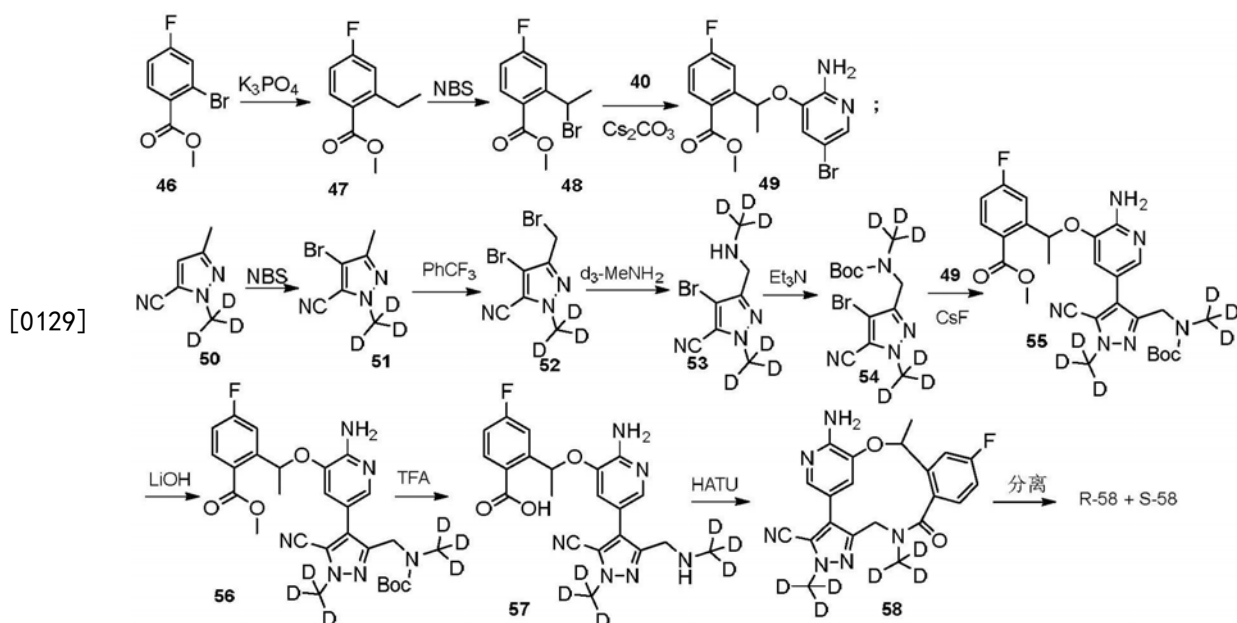
[0125] 氮气氛围0℃下,逐滴向化合物43 (1.2g, 2.27mmol) 的20mL二氯甲烷溶液中加入三氟乙酸 (TFA, 4mL), 室温下反应2小时。移除溶剂干燥后得到化合物44直接用于下一步。LC-MS (APCI) :m/z=429.2 (M+1)⁺。

[0126] 步骤12化合物45的合成

[0127] 将装有2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (HATU, 601mg, 1.58mmol) 的圆底烧瓶内充满氮气,逐滴加入12mL无水DMF,冷却至0℃,加入化合物44 (0.97g, 2.27mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA, 3.0g, 22.7mmol) 的6mL DMF溶液,并在该温度下搅拌30分钟。加入20mL水和20mL乙酸乙酯,收集有机相过柱纯化得目标产物化合物45共430mg,收率为46.2%。采用手性超临界流体色谱柱 (SFC) 将消旋体化合物45 (20mg) 进行

分离得到目标产物R-45和S-45。LC-MS (APCI) : $m/z = 411.1 (M+1)^+$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (δ/ppm) 7.84 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.47-4.34 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.13 (s, 3H)。

[0128] 实施例5制备取代的大环化合物58。



[0130] 步骤1化合物47的合成。

[0131] 氮气氛围下,将化合物46 (11g, 47.30mmol) 的210mL甲苯溶液加入至12mL水, K_3PO_4 (20g, 94.59mmol) 和乙基硼酸 (7g, 94.59mmol), 然后加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (149mg, 0.66mmol), 加热至 100°C 并反应3小时后,冷却至室温,过滤用乙酸乙酯洗涤滤饼,收集有机相过柱纯化得目标产物化合物47共8.3g,收率为96.6%。

[0132] 步骤2化合物48的合成。

[0133] 氮气氛围下,依次将NBS (8.93g, 50.16mmol) 和AIBN (224mg, 1.37mmol) 加入至化合物47 (8.3g, 45.60mmol) 的40mL CCl_4 溶液中,加热至 80°C 并反应2小时。冷却至室温后,过滤用二氯甲烷洗涤滤饼,收集有机相过柱纯化得目标产物化合物48共8.84g,收率为74.5%。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (δ/ppm) 7.89-7.85 (m, 1H), 7.46 (dd, $J=9.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.33-6.27 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.97 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 3H)。

[0134] 步骤3化合物49的合成。

[0135] 氮气氛围下,将化合物40 (5.81g, 30.91mmol) 加入至化合物48 (8.84g, 34mmol) 和碳酸铯 (12.09g, 30.91mmol) 的100mL乙腈溶液中,加热至 50°C 并反应2小时。过滤后用二氯甲烷和乙酸乙酯洗涤滤饼,收集有机相过柱纯化得目标产物化合物49共9.3g,收率为98.8%。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (δ/ppm) 8.08-8.04 (m, 1H), 7.66 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J=8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.75 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.37-6.34 (m, 1H), 4.78 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.04 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 3H)。

[0136] 步骤4化合物51的合成。

[0137] 具体实验步骤与实施例4步骤1相同,不同之处在于用化合物50替代化合物30,得目标产物化合物51共5.5g,收率为91.6%。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (δ/ppm) 2.27 (s, 3H)。

[0138] 步骤5化合物52的合成。

[0139] 具体实验步骤与实施例4步骤2相同,不同之处在于用化合物51替代化合物31,得目标产物化合物52共5.2g,收率为67.8%。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (δ /ppm) 4.05 (s, 2H)。

[0140] 步骤6化合物54的合成。

[0141] 具体实验步骤与实施例4步骤3相同,不同之处在于用化合物52替代化合物32, d3-MeNH₂代替MeNH₂,得目标产物化合物54共0.8g,收率为68.7%。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (δ /ppm) 4.45 (d, J=13.6Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)。

[0142] 步骤7化合物55的合成。

[0143] 具体实验步骤与实施例4步骤9相同,不同之处在于用化合物54替代化合物34,化合物49代替化合物41,得目标产物化合物55共2.1g,收率为63.5%。LC-MS (APCI) :m/z=545.3 (M+1)⁺。

[0144] 步骤8化合物56的合成。

[0145] 具体实验步骤与实施例4步骤10相同,不同之处在于用化合物55替代化合物42,得目标产物化合物56共1.2g,收率为58.7%。LC-MS (APCI) :m/z=531.3 (M+1)⁺。

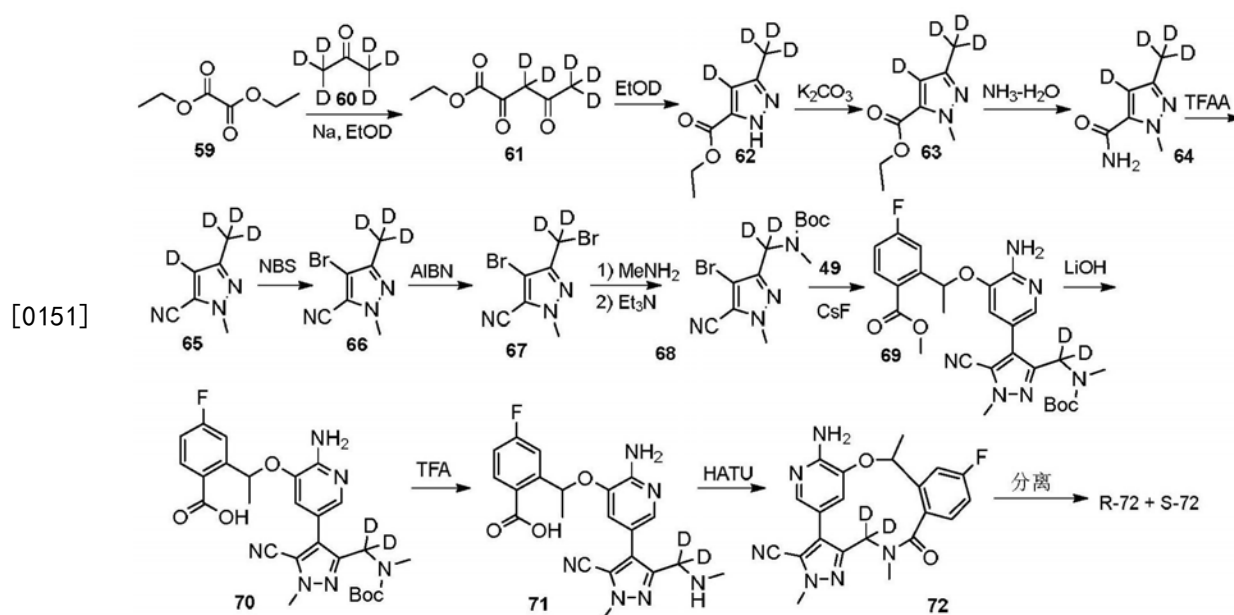
[0146] 步骤9化合物57的合成。

[0147] 具体实验步骤与实施例4步骤11相同,不同之处在于用化合物56替代化合物43,得目标产物化合物直接用于下一步。LC-MS (APCI) :m/z=431.2 (M+1)⁺。

[0148] 步骤10化合物58的合成。

[0149] 具体实验步骤与实施例4步骤12相同,不同之处在于用化合物57替代化合物44,得目标产物化合物58共450mg,收率为48.1%。采用手性超临界流体色谱柱 (SFC) 将消旋体化合物58 (20mg) 进行分离得到目标产物R-58和S-58。LC-MS (APCI) :m/z=411.1 (M+1)⁺; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (δ /ppm) 7.84 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.74-5.72 (m, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.47-4.34 (m, 2H), 1.78 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[0150] 实施例6制备取代的大环化合物72。



[0152] 步骤1化合物61的合成。

[0153] 氮气保护, 0°C下, 依次将40mL EtOD和Na (2.76g, 120mmol) 加入至一个干燥的圆底

烧瓶中,室温下搅拌1小时后重新冷却至0℃,逐滴加入氘代丙酮(化合物60,7.7g,120mmol)和草酸二乙酯(14.6g,100mmol),将该反应混合物在室温下搅拌过夜。加入30mLD₂O淬灭反应,加入乙酸乙酯萃取,收集有机相过柱纯化得目标产物化合物61共12g,收率为73.6%。LC-MS (ESI) :m/z=164.1 (M+1)⁺。

[0154] 步骤2化合物62的合成。

[0155] 氮气氛围下,将化合物61(11g,67.4mmol)的60mLCH₃COOD溶液冷却至0℃,在该温度下逐滴加入NH₂NH₂·H₂O(98%,3.2g,64mmol)的10mLEtOD搅拌20分钟后加热至85℃并反应2小时。移除溶剂后过柱纯化得目标产物化合物62共10g,收率为95.1%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) (δ/ppm) 7.24(br s,1H),4.39(q,J=8.0Hz,2H),1.39(t,J=8.0Hz,3H)。

[0156] 步骤3化合物63的合成。

[0157] 氮气氛围下,将4-甲基苯磺酸(17.9g,96.1mmol)和碳酸钾(17.7g,128.2mmol)加入至化合物62(10g,64.1mmol)的150mL乙腈溶液中,加热至50℃并反应过夜。冷却至室温后,加入乙酸乙酯后过滤,收集滤液过柱纯化得目标产物化合物63共9g,收率为81.5%。LC-MS (APCI) :m/z=173.1 (M+1)⁺。

[0158] 步骤4化合物64的合成。

[0159] 依次将化合物63(9g,52.3mmol)和100mL氨水加入至密封反应管中,室温下反应过夜,过滤后用水洗涤,用二氯甲烷萃取滤液,滤饼溶于有机相后干燥收集,过柱纯化得目标产物化合物64共5g,收率为66.8%。LC-MS (APCI) :m/z=144.1 (M+1)⁺。

[0160] 步骤5化合物65的合成。

[0161] 氮气氛围下,依次将化合物64(4.8g,34.5mmol),78mL二氯甲烷和DIPEA(22.8mL,138mmol)加入至圆底烧瓶中,冷却至-10℃后,逐滴缓慢加入三氟乙酸酐(TFAA,5.28mL,37.98mmol)的12mL二氯甲烷溶液,滴加完成后,在0℃下搅拌1小时。待反应液恢复至室温后,加入50mL水淬灭反应,用二氯甲烷萃取后收集有机相,过柱纯化得目标产物化合物65共3.6g,收率为87.5%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) (δ/ppm) 3.98(s,3H)。

[0162] 步骤6化合物66的合成。

[0163] 具体实验步骤与实施例4步骤1相同,不同之处在于用化合物65替代化合物30,得目标产物化合物66共5.5g,收率为91.6%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) (δ/ppm) 3.99(s,3H)。

[0164] 步骤7化合物67的合成。

[0165] 具体实验步骤与实施例4步骤2相同,不同之处在于用化合物66替代化合物31,得目标产物化合物67共3.2g,收率为41.5%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) (δ/ppm) 4.05(s,3H)。

[0166] 步骤8化合物68的合成。

[0167] 具体实验步骤与实施例4步骤3相同,不同之处在于用化合物67替代化合物32,得目标产物化合物68共2.6g,收率为68.7%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) (δ/ppm) 4.02(s,3H),2.84(d,J=15.5Hz,3H),1.44(s,9H)。

[0168] 步骤9化合物69的合成。

[0169] 具体实验步骤与实施例4步骤9相同,不同之处在于用化合物68替代化合物34,化合物49代替化合物41,得目标产物化合物69共2.1g,收率为63.5%。LC-MS (APCI) :m/z=541.2 (M+1)⁺。

[0170] 步骤10化合物70的合成。

[0171] 具体实验步骤与实施例4步骤10相同,不同之处在于用化合物69替代化合物42,得目标产物化合物70共1.2g,收率为58.7%。LC-MS (APCI) :m/z=527.2 (M+1)⁺。

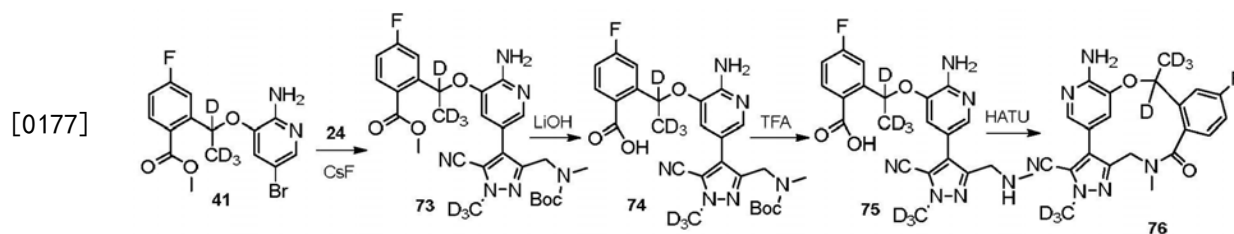
[0172] 步骤11化合物71的合成。

[0173] 具体实验步骤与实施例4步骤11相同,不同之处在于用化合物56替代化合物43,得目标产物化合物直接用于下一步。LC-MS (APCI) :m/z=427.2 (M+1)⁺。

[0174] 步骤12化合物72的合成。

[0175] 具体实验步骤与实施例4步骤12相同,不同之处在于用化合物57替代化合物44,得目标产物化合物72共450mg,收率为48.1%。采用手性超临界流体色谱柱(SFC)将消旋体化合物72(20mg)进行分离得到目标产物R-72和S-72。LC-MS (APCI) :m/z=408.1 (M+1)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 7.84 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.74-5.72 (m, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.78 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[0176] 实施例7制备取代的大环化合物76。



[0178] 步骤1化合物73的合成。

[0179] 具体实验步骤与实施例4步骤9相同,不同之处在于用化合物24替代化合物34,得目标产物化合物73共2.1g,收率为63.5%。LC-MS (APCI) :m/z=546.3 (M+1)⁺。

[0180] 步骤2化合物74的合成。

[0181] 具体实验步骤与实施例4步骤10相同,不同之处在于用化合物73替代化合物42,得目标产物化合物74共1.2g,收率为58.7%。LC-MS (APCI) :m/z=532.3 (M+1)⁺。

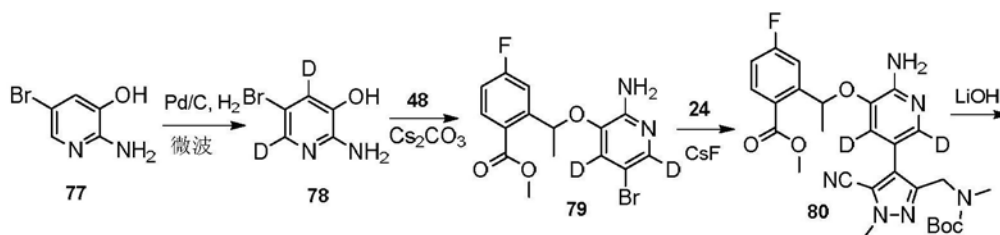
[0182] 步骤3化合物75的合成。

[0183] 具体实验步骤与实施例4步骤11相同,不同之处在于用化合物74替代化合物43,得目标产物化合物直接用于下一步。LC-MS (APCI) :m/z=432.2 (M+1)⁺。

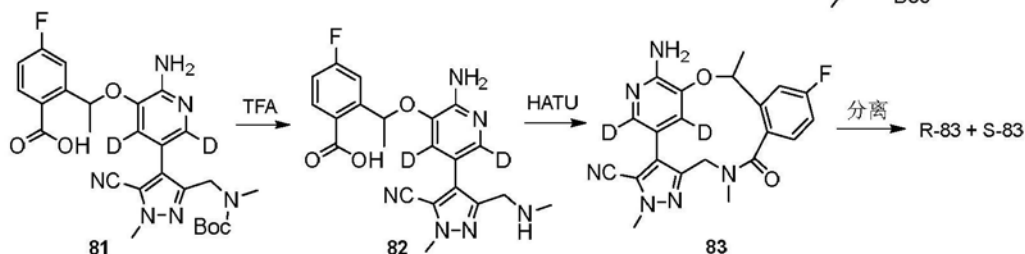
[0184] 步骤4化合物76的合成。

[0185] 具体实验步骤与实施例4步骤12相同,不同之处在于用化合物75替代化合物44,得目标产物化合物76共430mg,收率为46.2%。采用手性超临界流体色谱柱(SFC)将消旋体化合物76(20mg)进行分离得到目标产物R-76和S-76。LC-MS (APCI) :m/z=414.6 (M+1)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 7.84 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.47-4.34 (m, 2H), 3.13 (s, 3H)。

[0186] 实施例8制备取代的大环化合物83。



[0187]



[0188] 步骤1化合物78的合成。

[0189] 将200mg Pd/C加入至化合物77 (2.0g, 10.64mmol) 的氘水 (15mL) 溶液中, 用氢气鼓泡5分钟后, 于180℃下微波反应2小时。冷却至室温后, 加入30mL甲醇, 过滤后收集滤液干燥得目标产物化合物78共1.85g, 收率为91.5%。LC-MS (APCI) : $m/z = 191.0 (M+1)^+$ 。

[0190] 步骤2化合物79的合成。

[0191] 氮气氛围下, 依次将碳酸铯 (4.22g, 13mmol) 和化合物48 (2.61g, 10mmol) 加入至化合物78 (1.85g, 10mmol) 的30mL乙腈溶液中, 加热至50℃并反应2小时后, 过滤, 滤饼用二氯甲烷和乙酸乙酯洗涤, 收集后过滤纯化得目标产物化合物79共2.15g, 收率为61.3%。LC-MS (APCI) : $m/z = 371.1 (M+1)^+$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (δ /ppm) 8.06 (dd, $J = 9.2\text{Hz}, 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.26 (dd, $J = 10\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.36-6.31 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H)。

[0192] 步骤3化合物80的合成。

[0193] 具体实验步骤与实施例4步骤9相同, 不同之处在于用化合物24替代化合物34, 化合物79代替化合物41, 得目标产物化合物73共2.1g, 收率为63.5%。LC-MS (APCI) : $m/z = 541.2 (M+1)^+$ 。

[0194] 步骤4化合物81的合成。

[0195] 具体实验步骤与实施例4步骤10相同, 不同之处在于用化合物80替代化合物42, 得目标产物化合物81共1.2g, 收率为58.7%。LC-MS (APCI) : $m/z = 527.3 (M+1)^+$ 。

[0196] 步骤5化合物82的合成。

[0197] 具体实验步骤与实施例4步骤11相同, 不同之处在于用化合物81替代化合物43, 得目标产物化合物直接用于下一步。LC-MS (APCI) : $m/z = 427.2 (M+1)^+$ 。

[0198] 步骤6化合物83的合成。

[0199] 具体实验步骤与实施例4步骤12相同, 不同之处在于用化合物82替代化合物44, 得目标产物化合物83共430mg, 收率为46.2%。采用手性超临界流体色谱柱 (SFC) 将消旋体化合物83 (20mg) 进行分离得到目标产物R-83和S-83。LC-MS (APCI) : $m/z = 409.2 (M+1)^+$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (δ /ppm) 7.31-7.28 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 5.74-5.72 (m, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.47-4.34 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.78 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H)。

[0200] 化合物的生物评价。

[0201] ALK酪氨酸激酶活性抑制实验。

[0202] ALK酪氨酸激酶活性的抑制可利用已知的方法证明。例如,在一种方法中,可测试化合物抑制杆状病毒-表达的ALK的激酶活性的能力,利用报道对于trkA的ELISA方案(Angeles, T.S.等人, Anal. Biochem. 1996, 236, 49-55)的改编方案,将其在此引入作为参考。作为谷胱甘肽-S-转移酶(GST)的融合蛋白产生的底物磷脂酶C- γ (PLC- γ) (如rotin, D.等人, EMBO J. 1992, 11, 559-567中报道,将其在此引入作为参考)的磷酸化可使用铈-标记的抗-磷酸酪氨酸抗体检测并通过时间分辨荧光(time-resolved fluorescence (TRF))测量。在该测试中,将96-孔板使用100 μ L/孔的10 μ g/mL底物(磷脂酶C- γ , 于tris-缓冲的盐水(TBS)中)包被。然后将测试混合物(总体积=100 μ L/孔)(由20nM HEPES (pH 7.2, 1 μ M ATP (Km水平), 5nM MnCl₂, 0.1% BSA, 2.5% DMSO, 和多种浓度的测试化合物组成)加至测试板。反应通过添加酶(30ng/mL ALK)引发,并将其在37 $^{\circ}$ C进行15分钟。磷酸化的产物的检测可通过添加100 μ L/孔的Eu-N1标记的PT66抗体(PerkinElmer#AD0041)进行。然后在37 $^{\circ}$ C培养1小时,接着添加100 μ L增强溶液(例如Wallac#1244-10)。将板轻轻搅动,三十分钟后,对所得溶液的荧光进行测量(例如使用EnVision2100多重标记板阅读器,购自Perkin Elmer)。

[0203] 然后进行数据分析。IC₅₀值可通过绘制抑制百分率对化合物浓度的log10而计算。实施实例中的激酶抑制作用结果如表1所示,其中A表示IC₅₀ \leq 1nM, B表示IC₅₀ 为1-10nM, C表示IC₅₀ 是10-100nM, 并且D表示IC₅₀ \geq 100nM。

[0204] 表1激酶抑制作用对比表

[0205]

化合物编号	ALKWT IC50 (nM)	ALK L1196M IC50 (nM)
化合物18	A	B
化合物28	A	C
化合物45	A	C
化合物58	A	C
化合物72	A	C
化合物76	A	C
化合物83	A	C
PF-06463922	A	C
克唑替尼	B	C

[0206] 如表1所示,同现有的ALK抑制剂克唑替尼与PF-06463922比较,本发明化合物对ALK L1196M突变体表现出优良的抑制活性(IC50小于10nM),说明本发明化合物能够对间变型淋巴瘤激酶(ALK)具有很强的抑制能力。

[0207] 细胞毒性实验。

[0208] 采用四唑盐(MTS)法(Mosman. J. Immunol. Methods. 65:55-63, 1983)检测了对本发明化合物对肿瘤细胞的抑制作用,在测试中可以使用的细胞系为Ba/F3,一种鼠科pro-B细胞系,其已经使用编码NPM-ALK的表达载体pCIneoTM (Promega Corp., Madison WI)稳定转染,且随后选择G418抵抗细胞。式I化合物的抑制活性可如下测定:将BaF3-NPM-ALK细胞(15000/微量滴定板孔)转移至96-孔微量滴定板。然后将测试化合物(溶于DMSO)以一系列浓度(系列稀释液)加入,其中DMSO的最终浓度不超过1% (v/v)。添加后,将滴定板培养两

天,其间不使用测试化合物的对照培养物能进行两个细胞分裂周期。BaF3-NPM-ALK细胞的生长可利用Yopro™染色(T Idziorek等人,J.Immunol.Methods 1995,185,249-258)测量。将25μL的溶胞缓冲液(由20mM柠檬酸钠,pH 4.0,26.8nM氯化钠,0.4%NP40,20mMEDTA和20mM组成)加至各个孔中。在室温于60分钟内细胞裂解完全,结合至DNA的Yopro量通过利用(例如)CytoFluor II 96-孔读数器(PerSeptive Biosystems)测量而确定。IC₅₀可通过计算机辅助系统利用下式确定:

[0209] $IC_{50} = [(ABS_{\text{测试}} - ABS_{\text{开始}}) / (ABS_{\text{对照}} - ABS_{\text{开始}})] \times 100$

[0210] 其中ABS为吸光度(absorption)。在此类实验中给出的IC₅₀值为关注的测试化合物的下列浓度,该浓度导致细胞数量比利用对照(不使用抑制剂)获得的细胞数量低50%。

[0211] 实验结果如表2所示,其中A表示IC₅₀ ≤ 1nM,B表示IC₅₀为1-100nM,C表示IC₅₀ ≥ 100nM。

[0212] 表2细胞毒性对比表

[0213]

化合物编号	ALK WT IC50 (nM)	ALK L1196M IC50 (nM)
化合物18	A	B
化合物28	A	B
化合物45	A	B
化合物58	A	B
化合物72	A	B
化合物76	A	B
化合物83	A	B
PF-06463922	A	B
克唑替尼	B	C

[0214] 如表2所示,同现有的ALK抑制剂克唑替尼比较,本发明化合物都表现出抑制表达ALK突变体L1196M癌细胞生长的优良抗癌活性。

[0215] 肝微粒代谢实验。

[0216] 微粒体实验:人肝微粒体:0.5mg/mL,Xenotech;大鼠肝微粒体:0.5mg/mL,Xenotech;辅酶(NADPH/NADH):1mM,Sigma Life Science;氯化镁:5mM,100mM磷酸盐缓冲剂(pH为7.4)。

[0217] 储备液的配制:精密称取一定量的化合物实施例2-8粉末,并用DMSO分别溶解至5mM。

[0218] 磷酸盐缓冲液(100mM,pH7.4)的配制:取预先配好的0.5M磷酸二氢钾150mL和700mL的0.5M磷酸氢二钾溶液混合,再用0.5M磷酸氢二钾溶液调节混合液pH值至7.4,使用前用超纯水稀释5倍,加入氯化镁,得到磷酸盐缓冲液(100mM),其中含100mM磷酸钾,3.3mM氯化镁,pH为7.4。

[0219] 配制NADPH再生系统溶液(含有6.5mM NADP,16.5mM G-6-P,3U/mL G-6-P D,3.3mM氯化镁),使用前置于湿冰上。

[0220] 配制终止液:含有50ng/mL盐酸普萘洛尔和200ng/mL甲苯磺丁脲(内标)的乙腈溶液。取25057.5μL磷酸盐缓冲液(pH7.4)至50mL离心管中,分别加入812.5μL人肝微粒体,混匀,得到蛋白浓度为0.625mg/mL的肝微粒体稀释液。取25057.5μL磷酸盐缓冲液(pH7.4)至

50mL离心管中,分别加入812.5 μ L SD大鼠肝微粒体,混匀,得到蛋白浓度为0.625mg/mL的肝微粒体稀释液。

[0221] 样品的孵育:用含70%乙腈的水溶液将相应化合物的储备液分别稀释至0.25mM,作为工作液,备用。分别取398 μ L的人肝微粒体或者大鼠肝微粒体稀释液加入96孔孵育板中(N=2),分别加入2 μ L 0.25mM的工作液中,混匀。

[0222] 代谢稳定性的测定:在96孔深孔板的每孔中加入300 μ L预冷的终止液,并置于冰上,作为终止板。将96孔孵育板和NADPH再生系统置于37 $^{\circ}$ C水浴箱中,100转/分钟震荡,预孵5min。从孵育板每孔取出80 μ L孵育液加入终止板,混匀,补充20 μ L NADPH再生系统溶液,作为0min样品。再向孵育板每孔加入80 μ L的NADPH再生系统溶液,启动反应,开始计时。相应化合物的反应浓度为1 μ M,蛋白浓度为0.5mg/mL。分别于反应10、30、90min时,各取100 μ L反应液,加入终止板中,涡旋3min终止反应。将终止板于5000 \times g,4 $^{\circ}$ C条件下离心10min。取100 μ L上清液至预先加入100 μ L蒸馏水的96孔板中,混匀,采用LC-MS/MS进行样品分析。

[0223] 数据分析:通过LC-MS/MS系统检测相应化合物及内标的峰面积,计算化合物与内标峰面积比值。通过化合物剩余量的百分率的自然对数与时间作图测得斜率,并根据以下公式计算 $t_{1/2}$ 和 CL_{int} ,其中V/M即等于1/蛋白浓度。

$$[0224] \quad t_{1/2} = -\frac{0.693}{\text{斜率}}, \quad CL_{int} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \cdot \frac{V}{M}$$

[0225] 对本发明化合物按照上述步骤进行分析,结果如表3所示。

[0226] 表3肝微粒代谢评价表

编号	人肝微粒体实验		大鼠肝微粒体实验	
	$t_{1/2}$ (min)	CL_{int} (μ L/min/mg)	$t_{1/2}$ (min)	CL_{int} (μ L/min/mg)
[0227] 化合物 18	>145	<9.6	>145	<9.6
化合物 28	142.6	9.7	>145	<9.6
化合物 45	>145	<9.6	>145	<9.6
化合物 58	>145	<9.6	>145	<9.6
化合物 72	>145	<9.6	>145	<9.6
化合物 76	>145	<9.6	>145	<9.6
[0228] 化合物 83	>145	<9.6	>145	<9.6
PF-06463922	117.1	11.8	>145	<9.6

[0229] 实验结果表明,同现有的PF-06463922相比,本发明化合物在人肝微粒体与大鼠肝微粒体实验中都表现出优异的代谢稳定性。

[0230] 大鼠药代动力学实验。

[0231] 实验目的:研究大鼠给予PF-06463922、实施例化合物后,考察本发明化合物的药代动力学行为。

[0232] 实验动物:

[0233] 种类及品系:SD大鼠等级:SPF级

[0234] 性别及数量:雄性,6只

[0235] 体重范围:180~220g(实际体重范围为187~197g)

[0236] 来源:上海西普尔必凯实验动物有限公司。

[0237] 实验过程:

[0238] 在血样采集之前,预先在EDTA-K2抗凝管中加入20 μ L的2M氟化钠溶液(酯酶抑制剂),于80度烘箱内烘干后,置于4度冰箱存放。

[0239] 大鼠,雄性,体重187~197g,随机分为2组,于实验前一天下午开始禁食过夜但可自由饮水,给药后4h给食物。A组给予PF-064639223mg/kg,B组给予实施例化合物3mg/kg,分别于给药后15min、30min、1、2、3、5、8、10h从大鼠眼眶静脉取血100-200 μ L左右,置于经EDTA-K2抗凝的0.5mL的Eppendorf管中,立即混匀,抗凝后,尽快将试管轻轻颠倒混匀5-6次后,血取好后放置在冰盒中,30min内把血样本在4000rpm,10min,4 $^{\circ}$ C条件下离心分离血浆,收集全部血浆后立即于-20 $^{\circ}$ C保存。所有时间点样品采集后测定每个时间点的血浆中的血药浓度。

[0240] 根据上述所得的给药后平均血药浓度-时间数据,采用Winnonin软件,按非房室统计矩理论求算雄性SD大鼠分别i.g给予PF-06463922(3mg/kg)、实施例化合物(3mg/kg)后的药代动力学相关参数。

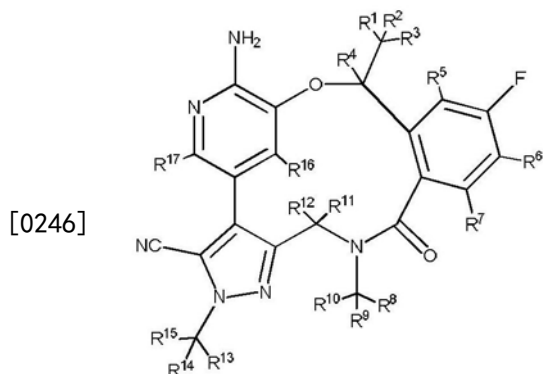
[0241] 实验表明,与PF-06463922相比,本发明化合物具有更优的活性,并且具有优异的药代动力学性质,因此更适合作为抑制间变性淋巴瘤激酶的化合物,进而适合制备治疗癌症的药物。

[0242] 应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围,实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则份数和百分比为重量份和重量百分比。

[0243] 以上内容是结合具体的优选实施方式对本发明所作的进一步详细说明,不能认定本发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干简单推演或替换,都应当视为属于本发明的保护范围。

[0244] 综上所述,本发明涉及以下技术方案:

[0245] 1.一种取代的大环化合物,其特征在于:如式(I)所示的大环化合物,或其晶型、药学上可接受的盐、前药、立体异构体、水合物或溶剂化合物,



式(I)

[0247] 其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 各自独立地为氢、氧或卤素;

[0248] 附加条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 中至少一个是氘代的或氘。

[0249] 2. 根据技术方案1所述的大环化合物,其特征在于: R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为氘或氢。

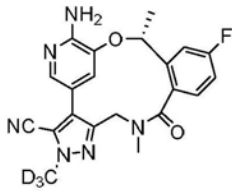
[0250] 3. 根据技术方案1所述的大环化合物,其特征在于: R^4 为氘或氢。

[0251] 4. 根据技术方案1所述的大环化合物,其特征在于: R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为氘或氢。

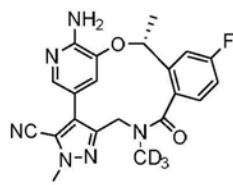
[0252] 5. 根据技术方案1所述的大环化合物,其特征在于: R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 各自独立地为氘或氢。

[0253] 6. 根据技术方案1所述的大环化合物,其特征在于: R^{16} 和 R^{17} 各自独立地为氘或氢。

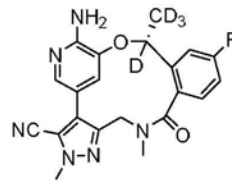
[0254] 7. 根据技术方案1所述的大环化合物,其特征在于:所述化合物选自下组化合物或其药学上可接受的盐:



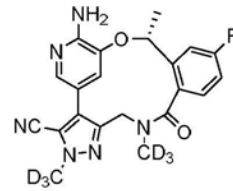
式 (2)



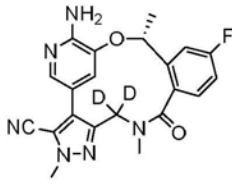
式 (3)



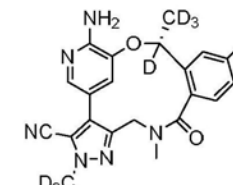
式 (4)



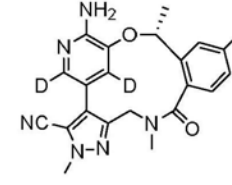
式 (5)



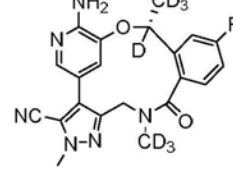
式 (6)



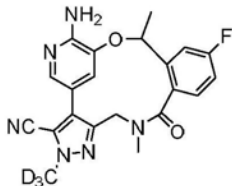
式 (7)



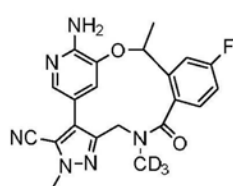
式 (8)



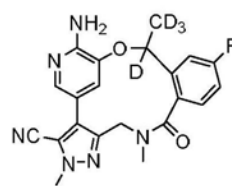
式 (9)



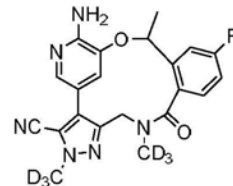
式 (10)



式 (11)

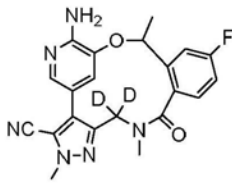


式 (12)

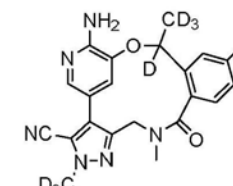


式 (13)

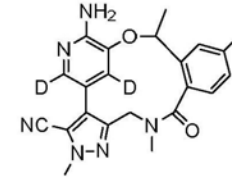
[0255]



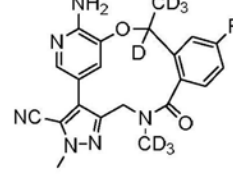
式 (14)



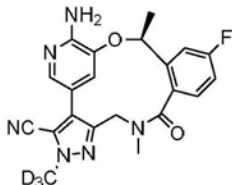
式 (15)



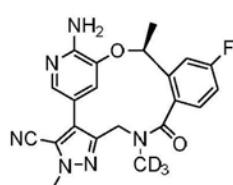
式 (16)



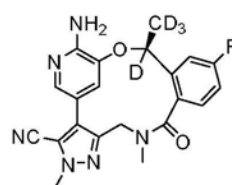
式 (17)



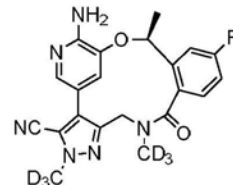
式 (18)



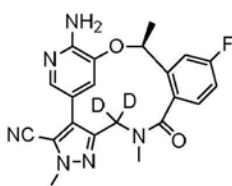
式 (19)



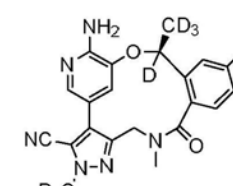
式 (20)



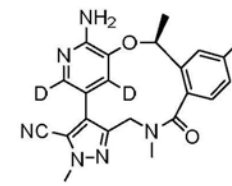
式 (21)



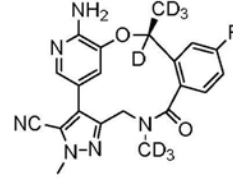
式 (22)



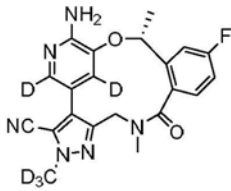
式 (23)



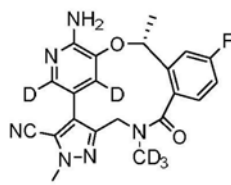
式 (24)



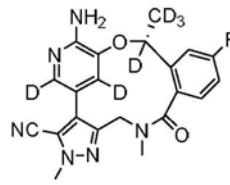
式 (25)



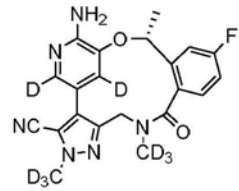
式 (26)



式 (27)

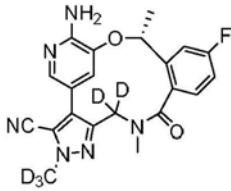


式 (28)

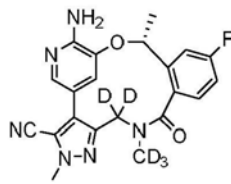


式 (29)

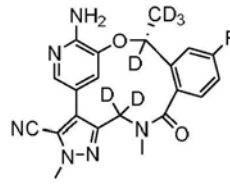
[0256]



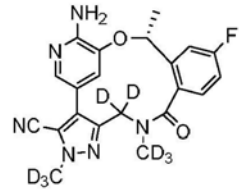
式 (30)



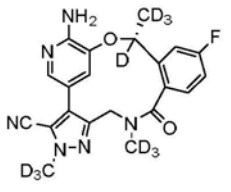
式 (31)



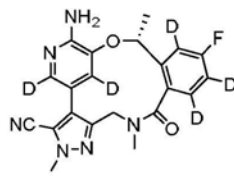
式 (32)



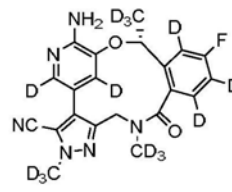
式 (33)



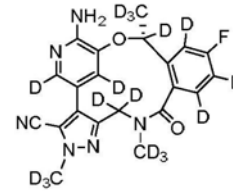
式 (34)



式 (35)



式 (36)



式 (37)。

[0257] 8. 一种药物组合物,其特征为:其含有药学上可接受的载体和如技术方案1~7任意一项所述的大环化合物,或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物、立体异构体、前药或同位素变体的药物组合物。

[0258] 9. 根据技术方案8所述的药物组合物,其特征为:其还包含其他治疗药物,所述治疗药物为癌症、心血管疾病、炎症、感染、免疫性疾病、细胞增殖性疾病、病毒性疾病、代谢性疾病、或器官移植的药物。

[0259] 10. 一种如技术方案1~9任意所述的大环化合物,或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂化合物的用途,其特征为:用于制备抑制间变性淋巴瘤激酶的药物组合物。

[0260] 11. 一种在受试者中治疗和/或预防与ALK变异相关疾病的方法,所述方法包括向所述受试者给药如技术方案1~7任意一项所述的式(I)化合物或其多晶型、药学上可接受的盐、前药、立体异构体、同位素变体、水合物或溶剂化合物,或者技术方案8或9任意一项中所述的药物组合物。