(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118647620 A
(43)申请公布日 2024.09.13

(21)申请号 202280078499.0
(22)申请日 2022.11.30
(30)优先权数据
63/284,754 2021.12.01 US
63/284,778 2021.12.01 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.05.27
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2022/083954 2022.11.30
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/099624 EN 2023.06.08
(71)申请人 勃林格殷格翰国际有限公司
地址 德国殷格翰
申请人 范德比尔特大学
(72)发明人 J·布罗克 J·艾布特 崔剑文
S·W·菲西克 J·福斯
A·戈尔纳 L·赫德斯
T·霍奇斯 A·利特尔
A·曼图利迪斯 J·潘
J·兰姆哈特 D·萨尔卡
C·A·P·斯姆瑟斯特 K·索科尔
H·斯塔德穆埃勒 孙琪
M·特雷乌 A·瓦特森
B·威尔丁 T·温伯格
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 498/10(2006.01)
A61K 31/513(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/551(2006.01)
A61K 31/553(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

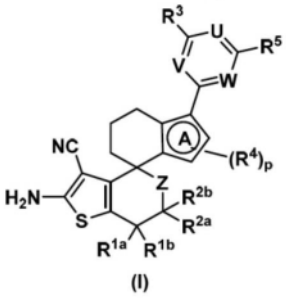
权利要求书12页 说明书289页

(54)发明名称

用于治疗癌症的环状2-氨基-3-氰基噻吩及其衍生物

(57)摘要

本发明涵盖式(I)化合物

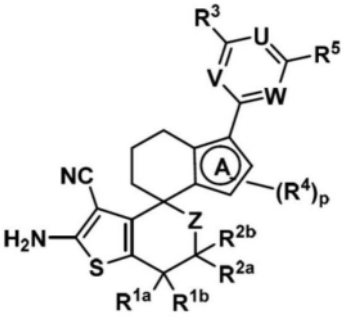


(I)

，其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、Z、R^3至R^5、A、p、U、V及W具有权利要求书及说明书中所给出的含义；所述化合物作为KRAS的抑制剂的用途；含有此类化合物的药物组合物及制剂；及所述药物组合物及制剂作为药剂/医疗用途，尤其作为用于治疗和/或预防致癌性疾病的试剂的用途。

CN 118647620 A

1.一种式(I)化合物



(I)

其中，

R^{1a}及R^{1b}均独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、卤素、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、C_{3-5}环烷基及3-5元杂环基;

R^{2a}及R^{2b}均独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、卤素、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、C_{3-5}环烷基及3-5元杂环基;

和/或任选地R^{1a}或R^{1b}中的一者及R^{2a}或R^{2b}中的一者与其所连接的碳原子一起形成环丙烷环;

Z为-$(CR^{6a}R^{6b})_n$-;

各R^{6a}及R^{6b}独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、卤素、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、C_{3-5}环烷基及3-5元杂环基;

或R^{6a}及R^{6b}与其所连接的碳原子一起形成环丙烷环;

n选自由0、1及2组成的组;

R^3选自由以下组成的组:卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、-N_3、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基,其中C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基全部任选且独立地经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代;

各R^7独立地选自由以下组成的组:-OR^8、-NR^8R^8、卤素、-CN、-C(=O)R^8、-C(=O)OR^8、-C(=O)NR^8R^8、-NHC(=O)OR^8及二价取代基=O;

各R^8独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基,其中该C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基全部任选经一个或多个相同或不同的R^9和/或R^{10}取代;

各R^9独立地选自由以下组成的组:-OR^{10}、-$NR^{10}R^{10}$及-C(O)$NR^{10}R^{10}$;

各R^{10}独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基,其中该C_{1-6}烷基任选经选自由以下组成的组的取代基取代:C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}环烷基及任选经C_{1-6}烷基取代的3-11元杂环基;

W为氮(-N=)或-CH=;

V为氮(-N=)或-CH=;

U为氮(-N=)或-C(R^{11})=;

R^{11}选自氢、卤素及C_{1-4}烷氧基;

环A为选自由以下组成的组的环:吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑及三唑;

若存在,各R^4独立地选自由以下组成的组:C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤烷氧

基、氰基-C_{1-6}烷基、卤素、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、C_{3-5}环烷基及3-5元杂环基;

p选自由0、1、2及3组成的组;

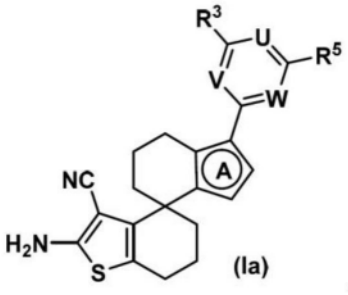
R^5为任选经一个或多个相同或不同的C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或5-6元杂环基取代的3-11元杂环基,其中C_{1-6}烷基任选经环丙基取代;

或R^5为经3-11元杂环基取代的-O-C_{1-6}烷基,其中该3-11元杂环基任选经一个或多个相同或不同的R^{12}取代,

各R^{12}选自由C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素及3-11元杂环基组成的组;

或其盐。

2.一种式(Ia)化合物或其盐

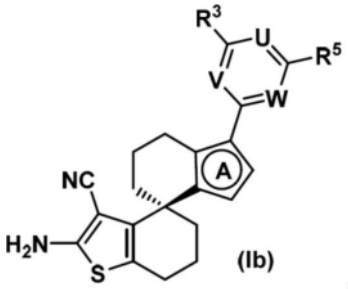


其中

,

A、V、U、W、R^3及R^5根据权利要求1中所定义。

3.一种式(Ib)化合物或其盐



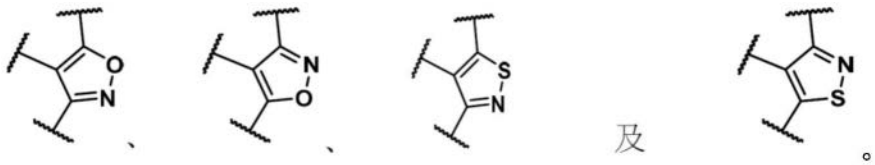
其中

,

A、V、U、W、R^3及R^5根据权利要求1中所定义。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或其盐,其中

环A选自



。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其盐,其中

R^3选自由以下组成的组:3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基,其中3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基全部任选且独立地经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代;

各R^7独立地选自由以下组成的组:-OH、C_{1-6}烷氧基、-NR^8R^8、卤素、-CN、-C(=O)R^8、-C(=O)OR^8、-C(=O)NR^8R^8、-NHC(=O)OR^8及二价取代基=O;

各R^8独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基,其中该C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基全部

任选经一个或多个相同或不同的R^9和/或R^{10}取代;

各R^9独立地选自由以下组成的组:-OR^{10}、-$NR^{10}R^{10}$及-C(O)$NR^{10}R^{10}$;

各R^{10}独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基,其中该C_{1-6}烷基任选经选自由以下组成的组的取代基取代:C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}环烷基及任选经C_{1-6}烷基取代的3-11元杂环基。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其盐,其中

R^3选自由以下组成的组:3-11元杂环基及5-10元杂芳基,其中所述3-11元杂环基及5-10元杂芳基全部任选且独立地经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代;

各R^7独立地选自由以下组成的组:-OR^8、-NR^8R^8、卤素、-CN、-C(=O)R^8、-C(=O)OR^8、-C(=O)NR^8R^8、-NHC(=O)OR^8及二价取代基=O;

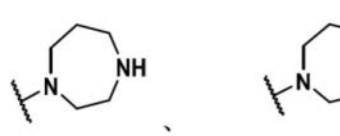
各R^8独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基,其中该C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基全部任选经一个或多个相同或不同的R^9和/或R^{10}取代;

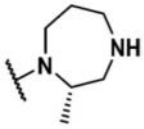
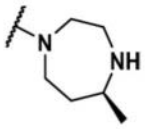
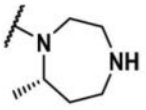
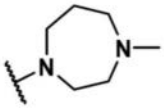
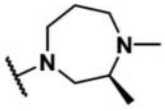
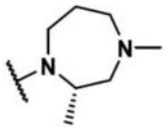
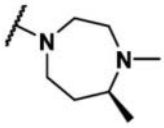
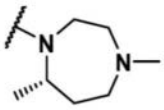
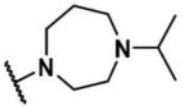
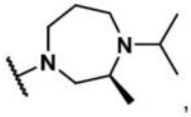
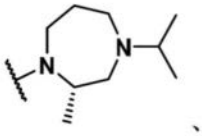
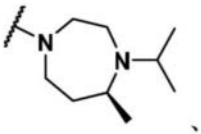
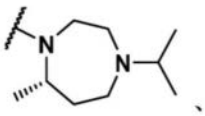
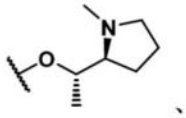
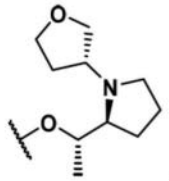
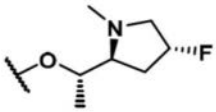
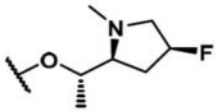
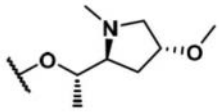
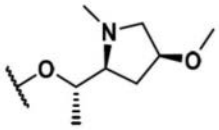
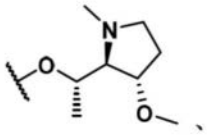
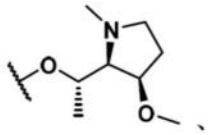
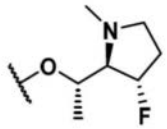
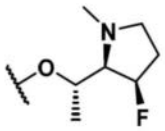
各R^9为-OH或C_{1-6}烷氧基;

各R^{10}独立地选自由以下组成的组:C_{1-6}烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物或其盐,其中

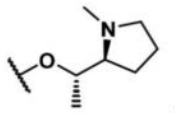
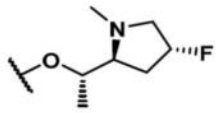
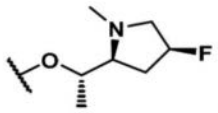
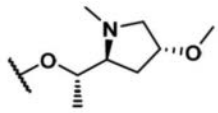
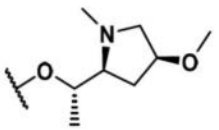
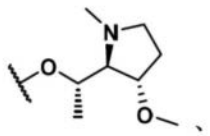
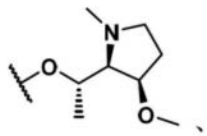
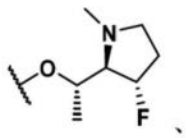
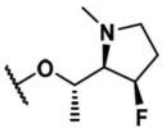
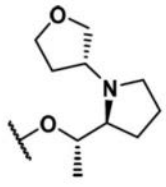
R^5选自由以下组成的组:


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

及
。

8.根据权利要求7的化合物或其盐,其中

R^5选自由以下组成的组:


、

、

、

、

、

、

、

、

及

。

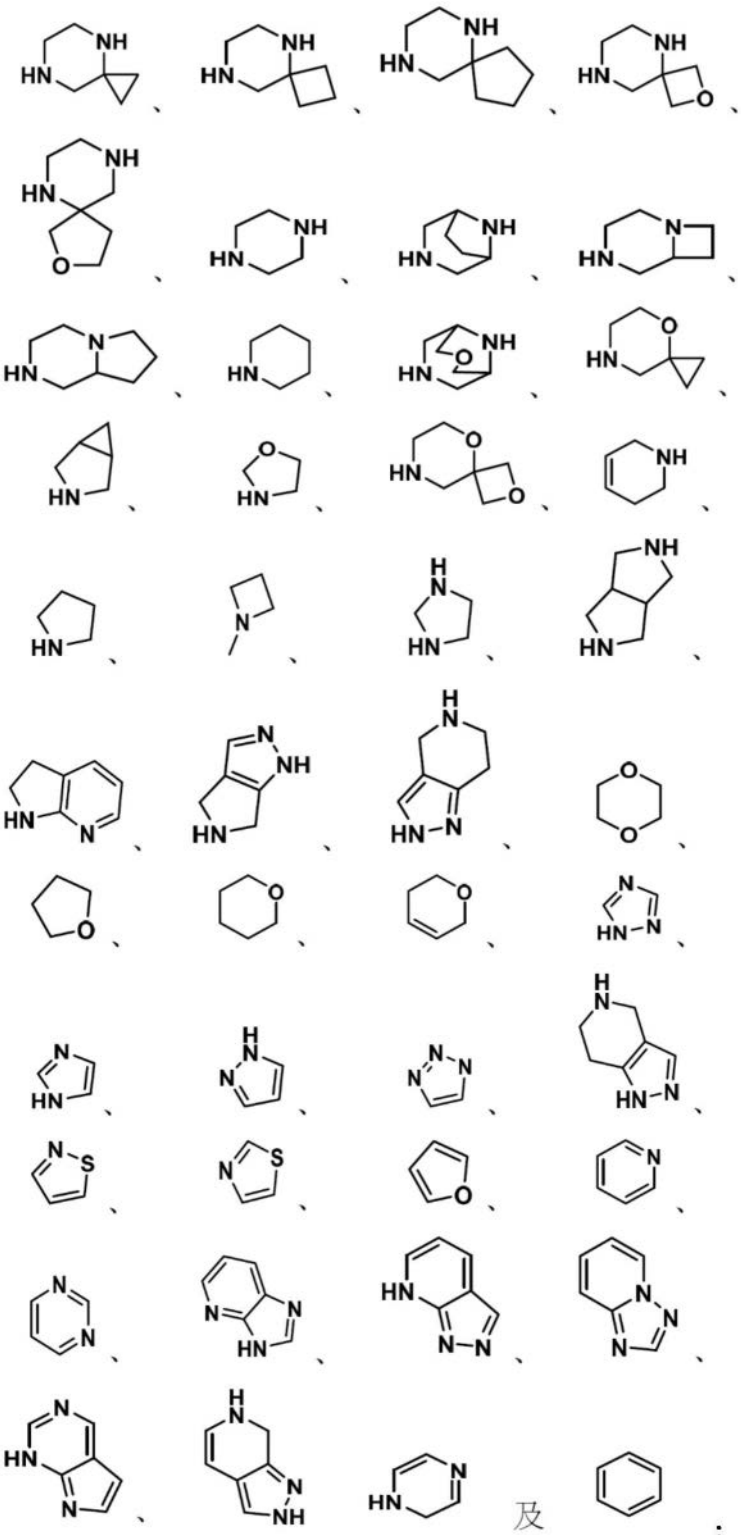
9.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其盐,其中W为氮(-N=);

V为氮(-N=)

U为=C(R^{11})-;

R^{11}为选自氢、卤素及C_{1-4}烷氧基。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或其盐,其中R^3选自由以下组成的组:



所述基团各自通过移除氢原子在任何环位置处结合至式(I),且任选且独立地经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代,其中

各R^7独立地选自由以下组成的组:-OR^8、-NR^8R^8、卤素、-CN、-C(=O)R^8、-C(=O)OR^8、-C(=O)NR^8R^8、-NHC(=O)OR^8及二价取代基=O;

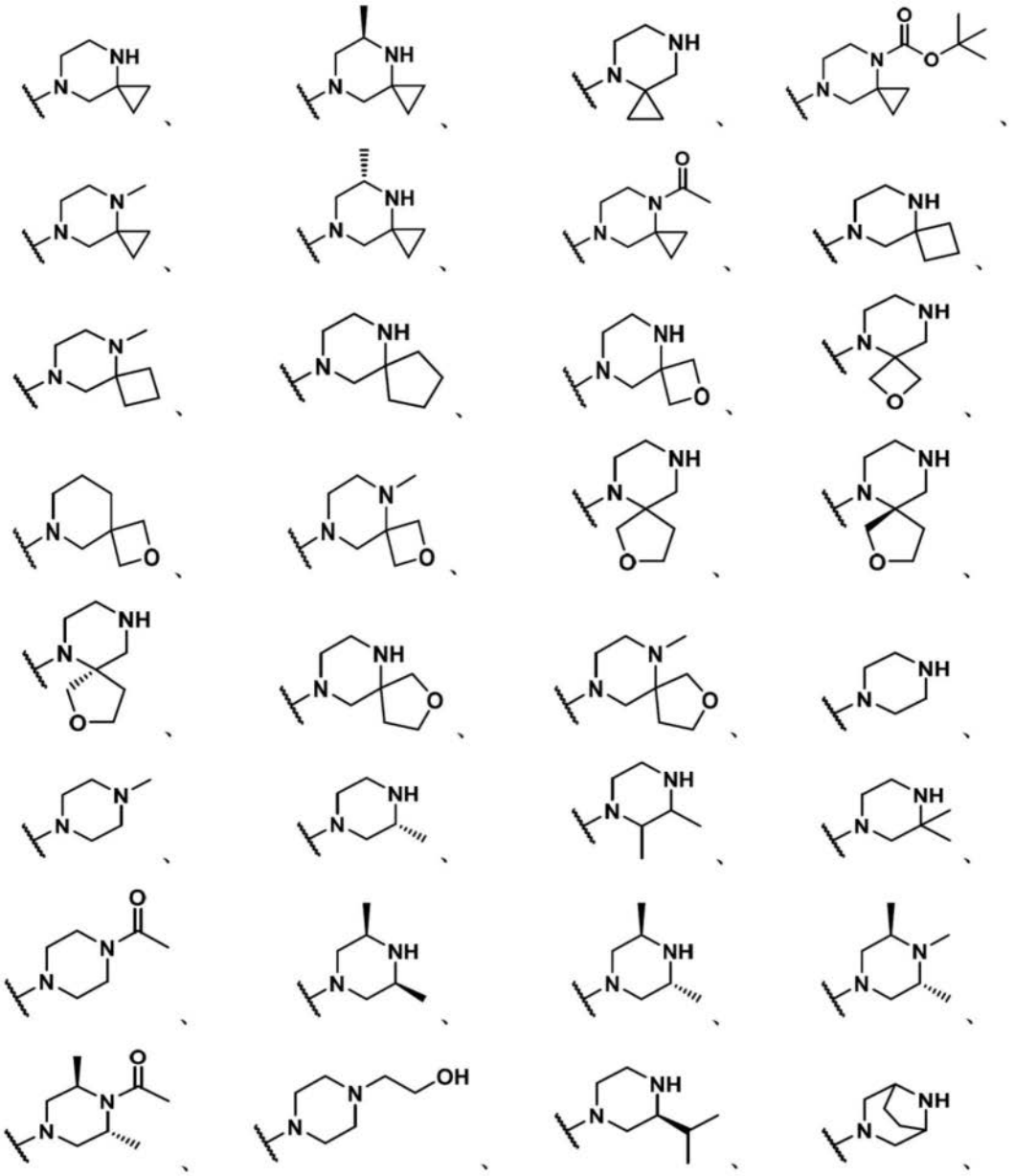
各R^8独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基,其中该C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基全部任选经一个或多个相同或不同的R^9和/或R^{10}取代;

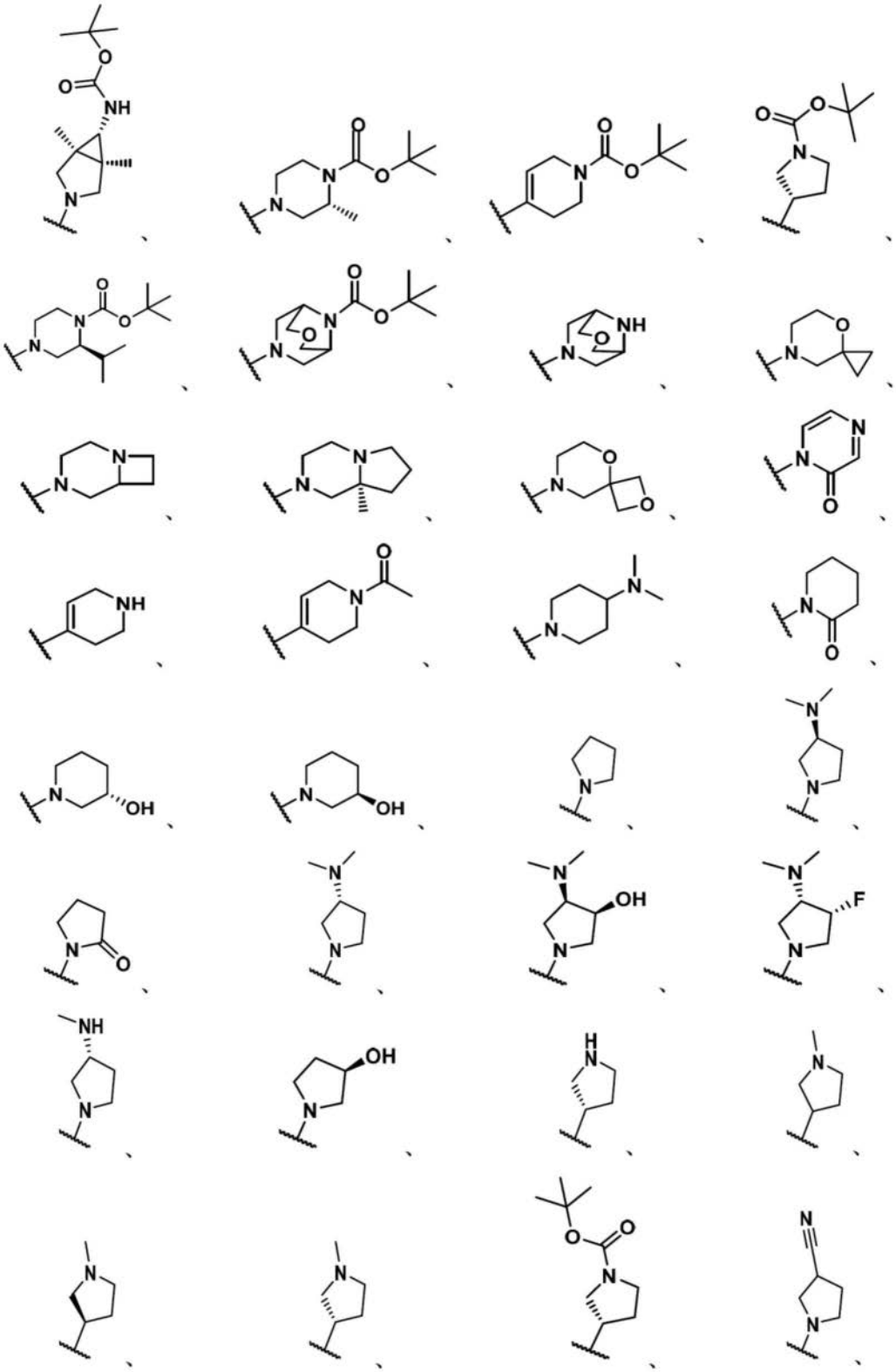
各R^9为-OH或C_{1-6}烷氧基;

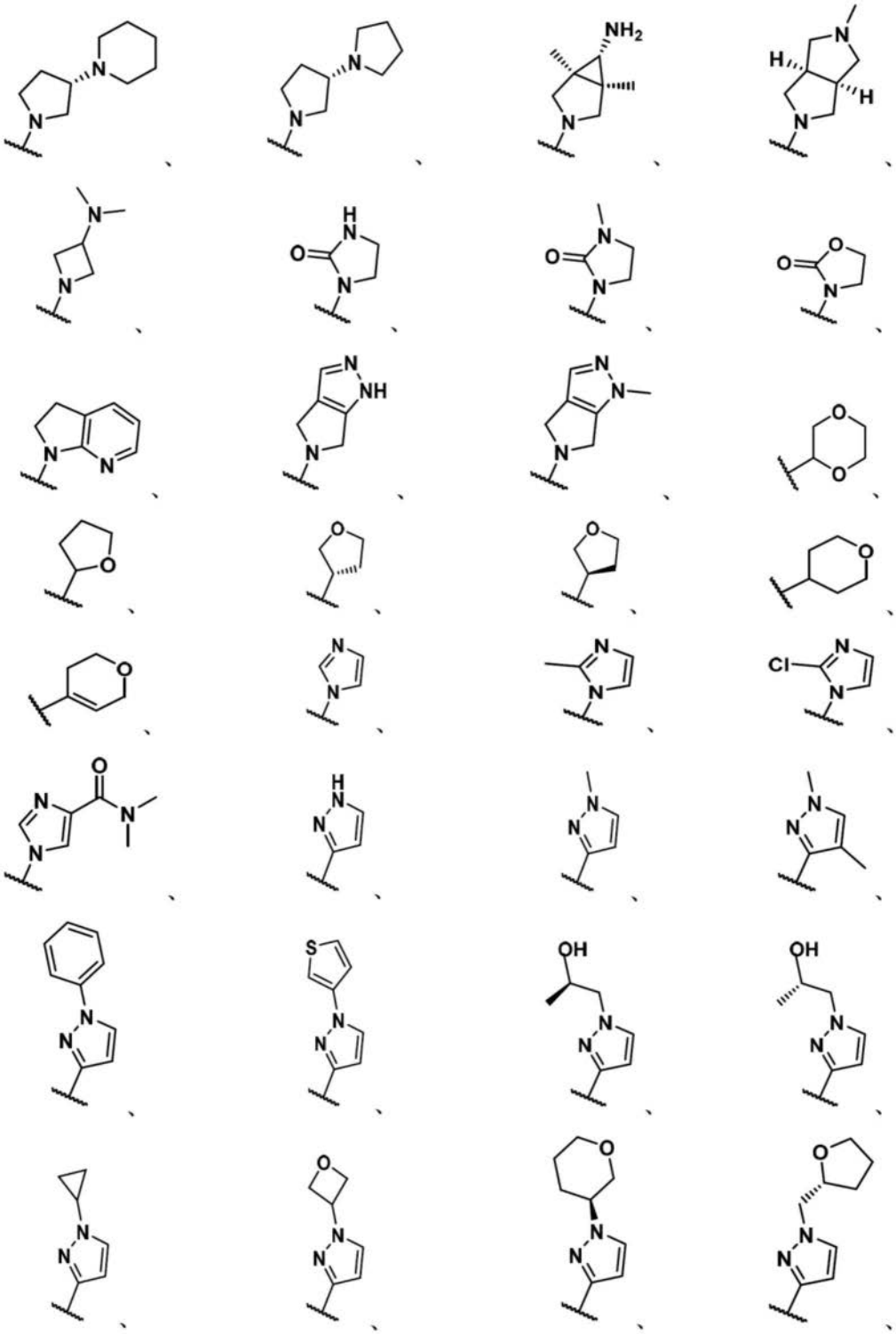
各R^{10}独立地选自由以下组成的组:C_{1-6}烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基。

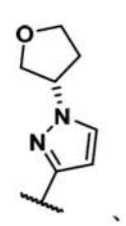
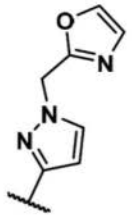
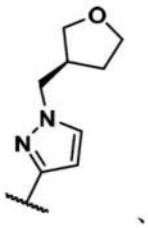
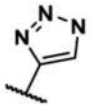
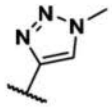
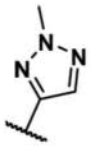
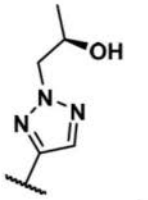
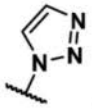
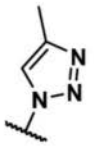
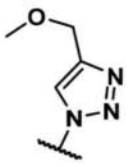
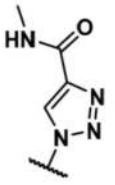
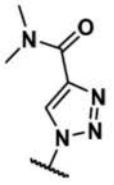
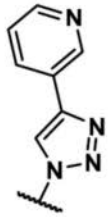
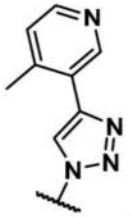
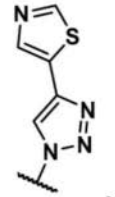
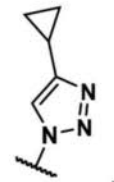
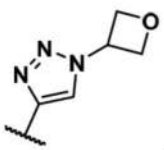
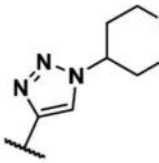
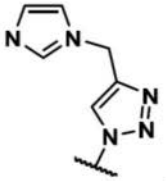
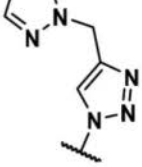
11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或其盐,其中

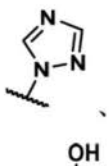
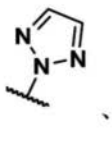
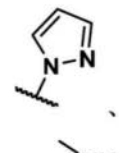
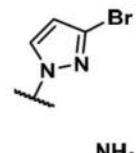
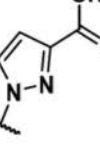
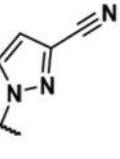
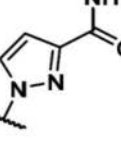
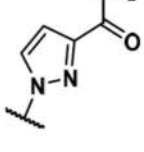
R^3选自由以下组成的组:

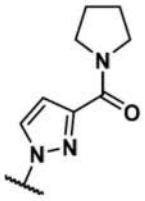
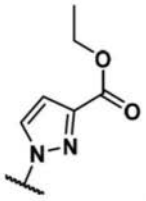
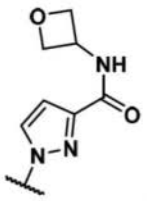
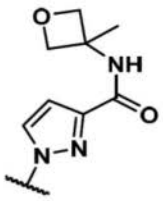
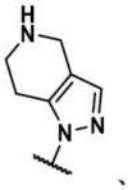
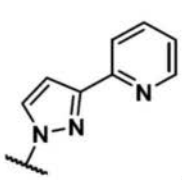
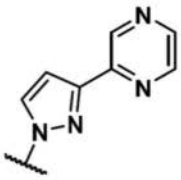
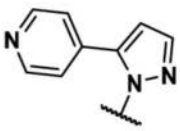
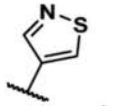
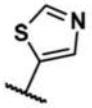
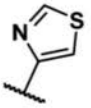
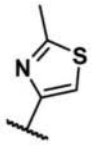
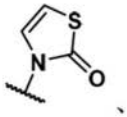
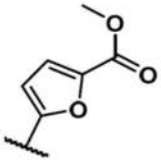
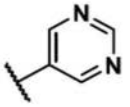
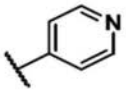
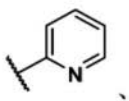
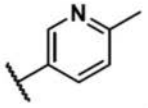
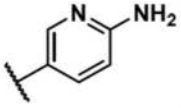
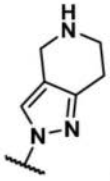
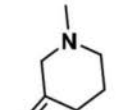
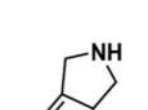
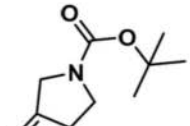
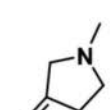
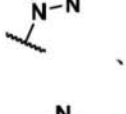
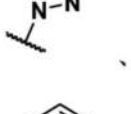
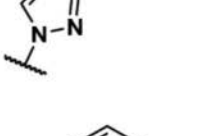
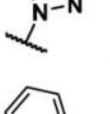
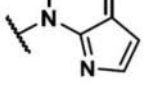
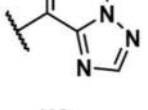
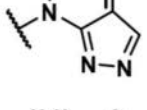
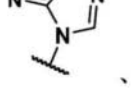
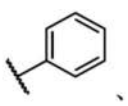
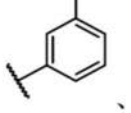
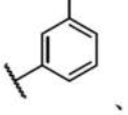
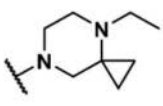


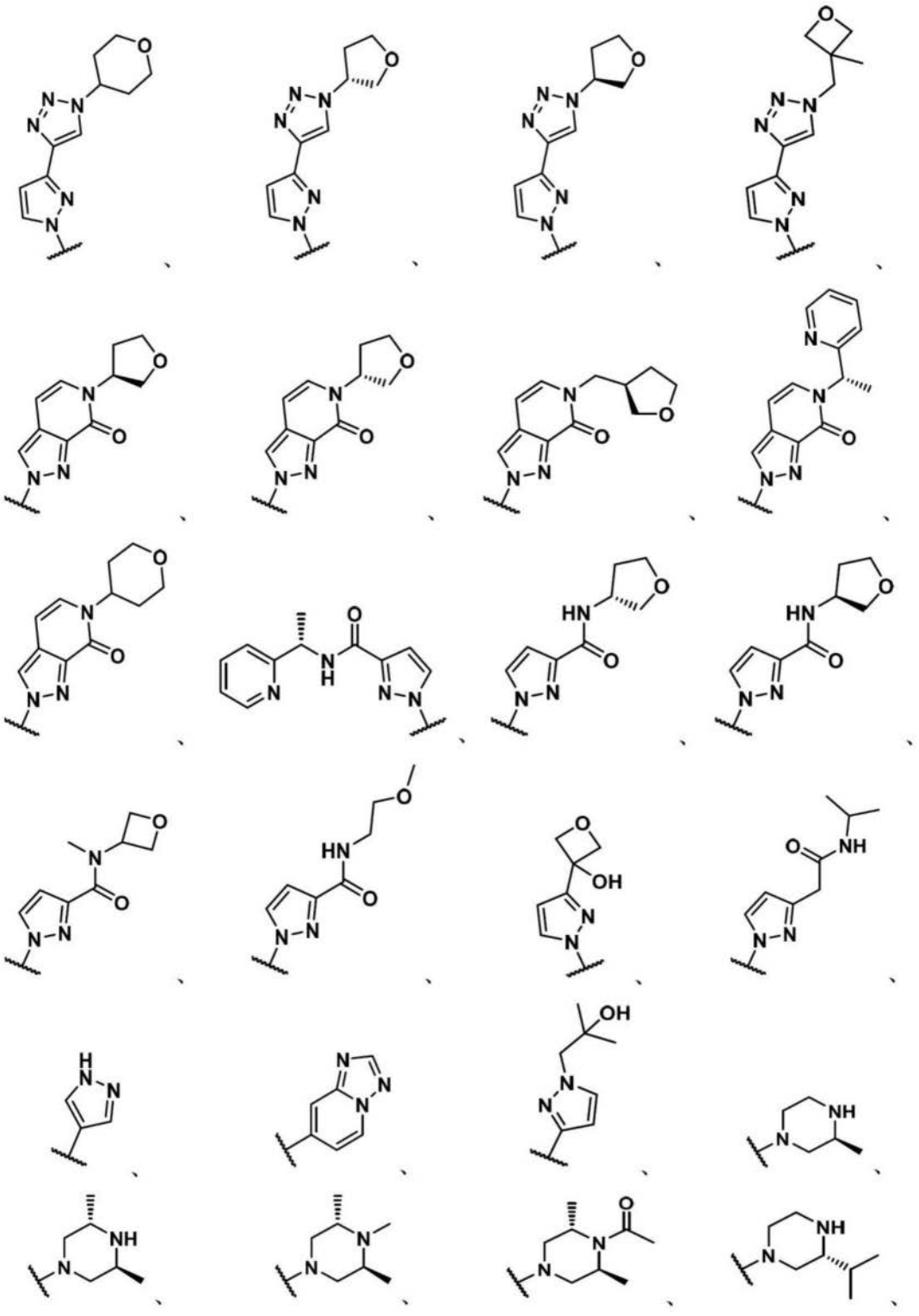


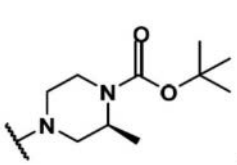
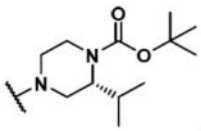
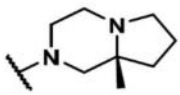
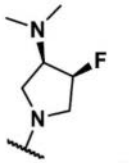
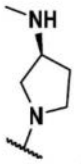
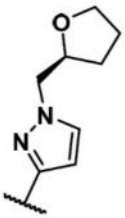
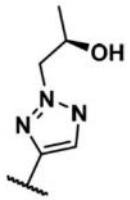



、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、




、

、

、

、

、

及

。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用作药剂。

13.根据权利要求1至11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗和/或预防癌症。

14.根据权利要求13所用的化合物或其药学上可接受的盐,其中该化合物或盐与一种或多种其他药理学活性物质组合施用。

15.根据权利要求13或14所用的化合物或其药学上可接受的盐,其中该癌症选自由以下组成的组:胰腺癌、肺癌、结肠直肠癌、胆管癌、阑尾癌、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、子宫癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、急性骨髓白血病、膀胱癌、尿路上皮癌、胃癌、子宫颈癌、头颈部鳞状细胞癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、食道癌、胃食道癌、慢性淋巴细胞性白血病、肝细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胶母细胞瘤、肾癌及肉瘤。

16.根据权利要求13至15中任一项所用的化合物或其药学上可接受的盐,其中该癌症包含具有KRAS突变或KRAS野生型扩增的肿瘤细胞。

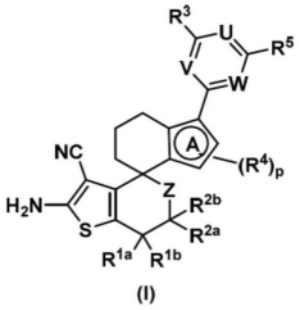
17.根据权利要求16所用的化合物或其药学上可接受的盐,其中该KRAS突变选自由以下组成的组:KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V及KRAS G13D。

18.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,及一种或多种其他药理学活性物质。

用于治疗癌症的环状2-氨基-3-氰基噻吩及其衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及式(I)的环状2-氨基-3-氰基噻吩及衍生物

[0002] 

(I)

[0003] 其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、Z、R^3至R^5、A、p、U、V及W具有权利要求书及说明书中所给出的含义,所述化合物作为KRAS的抑制剂的用途、含有此类化合物的药物组合物及制剂,及所述药物组合物及制剂作为药剂/医疗用途,尤其作为用于治疗和/或预防致癌性疾病,例如癌症的用途。

背景技术

[0004] V-Ki-ras2基尔斯滕大鼠肉瘤病毒致癌基因同系物(KRAS)是以GTP结合或GDP结合状态存在于细胞中的Ras蛋白质家族的小GTP酶(McCormick等人,J.Mol.Med.(Berl).,2016,94(3):253-8;Nimnual等人,Sci.STKE.,2002,2002(145):pe36)。GTP酶活化蛋白质(GAP)(诸如NF1)的结合增加Ras家族蛋白质的GTP酶活性。鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)(诸如SOS1(无七的子1(Son of Sevenless 1))的结合促进自Ras家族蛋白质释放GDP,使得能够进行GTP结合(Chardin等人,Science,1993,260(5112):1338-43)。当处于GTP结合状态时,Ras家族蛋白质是活性的且接合包括C-RAF及磷酸肌醇3-激酶(PI3K)的效应蛋白以促进RAF/促分裂原或胞外信号调节激酶(MEK/ERK)路径、PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素目标(mTOR)路径及RalGDS(Ral鸟嘌呤核苷酸解离刺激因子)路径(McCormick等人,J.Mol.Med.(Berl).,2016,94(3):253-8;Rodriguez-Viciana等人,Cancer Cell.2005,7(3):205-6)。这些路径影响不同细胞过程,诸如增殖、存活、代谢、运动、血管生成、免疫及生长(Young等人,Adv.Cancer Res.,2009,102:1-17;Rodriguez-Viciana等人,Cancer Cell.2005,7(3):205-6)。

[0005] Ras家族蛋白质中的癌症相关突变抑制其固有及GAP诱导的GTP酶活性,导致GTP结合/活性Ras家族蛋白质的群体增加(McCormick等人,Expert Opin.Ther.Targets.,2015,19(4):451-4;Hunter等人,Mol.Cancer Res.,2015,13(9):1325-35)。此转而引起突变体Ras家族蛋白质下游的效应路径(例如,RAF/MEK/ERK、PI3K/AKT/mTOR、RalGDS路径)的持续活化。在包括肺癌、结肠直肠癌及胰腺癌的各种人类癌症中发现KRAS突变(例如,氨基酸G12、G13、Q61、A146)(Cox等人,Nat.Rev.Drug Discov.,2014,13(11):828-51)。Ras家族蛋白质/Ras基因中的改变(例如突变、过度表达、基因扩增)亦已描述为针对癌症药物,诸如EGFR抗体西妥昔单抗(cetuximab)及帕尼单抗(panitumumab)(Leto等人,J.Mol.Med.

(Berl).2014年7月;92(7):709-22)及EGFR酪氨酸激酶抑制剂奥希替尼(osimertinib)/AZD9291(Ortiz-Cuaran等人,Clin.Cancer Res.,2016,22(19):4837-47;Eberlein等人,Cancer Res.,2015,7 5(12):2489-500)的抗性机制。

[0006] 在诸如胃癌、胃食管结合部癌及食道癌的肿瘤适应症的子集中,野生型(WT)KRAS原致癌基因的显著扩增充当驱动改变,且使携带此基因型的肿瘤模型在体外及体内对KRAS上瘾(Wong等人Nat Med.,2018,24(7):968-977)。相比之下,非扩增KRAS WT细胞株独立于KRAS,除非其携带间接引起KRAS活化的基因的二次改变(Meyers等人,Nat Genet.,2017,49:1779-1784)。基于这些数据,具有KRAS WT靶向活性的KRAS靶向剂有望具有治疗窗口。

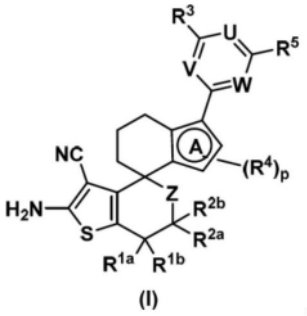
[0007] 影响例如KRAS的密码子12的遗传改变将此位置处天然存在的甘氨酸残基替换为不同氨基酸,尤其诸如天冬氨酸(G12D突变或KRAS G12D)、半胱氨酸(G12C突变或KRAS G12C)、缬氨酸(G12V突变或KRAS G12V)。类似地,KRAS的密码子13、61及146内的突变通常见于KRAS基因中。总共可在35%的肺癌、45%的结肠直肠癌及高达90%的胰腺癌中检测到KRAS突变(Herdeis等人,Curr Opin Struct Biol.,2021,71:136-147)。

[0008] 总之野生型或突变型KRAS(例如G12D、G12V及G12C)的结合剂/抑制剂有望发挥抗癌功效。

[0009] 因此,需要开发可有效治疗KRAS,尤其是在位置12或13处发生突变的KRAS介导的癌症和/或野生型扩增KRAS介导的癌症的新化合物,其亦具有所需药理学特性,包括但不限于:代谢稳定性、血浆蛋白结合、溶解度及渗透性。

具体实施方式

[0010] 现已出人意料地发现,式(I)化合物

[0011]  其中

(I)

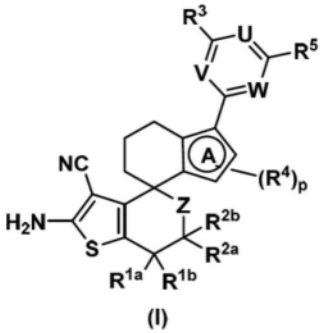
,

[0012] R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、Z、R^3至R^5、A、p、U、V及W具有下文给出的含义,充当KRAS的抑制剂且涉及控制细胞增殖。因此,根据本发明的化合物可用于例如治疗以过度或异常细胞增殖为特征的疾病。

[0013] 出人意料地,已发现本文所述的化合物具有抗肿瘤活性,适用于抑制由恶性疾病引起的不受控细胞增殖。据信此抗肿瘤活性尤其来源于在位置12或13处KRAS突变的抑制,优选G12D、G12V或G13D突变KRAS,或抑制WT KRAS,尤其扩增的KRAS WT。有利地,化合物可对某些KRAS突变体(优选KRAS G12D)具有选择性,或可有效针对包括扩增的KRAS野生型之一组KRAS突变体。

[0014] 另外,本发明化合物有利地具有所需药理学特性,包括但不限于:代谢稳定性、血浆蛋白质结合、溶解度及渗透性。

[0015] 因此,在第一方面中,本发明涉及一种式(I)化合物

[0016]  其中

(I)

,

[0017] R^{1a}及R^{1b}均独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、卤素、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、C_{3-5}环烷基及3-5元杂环基;

[0018] R^{2a}及R^{2b}均独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、卤素、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、C_{3-5}环烷基及3-5元杂环基;

[0019] 和/或任选地R^{1a}或R^{1b}中的一者及R^{2a}或R^{2b}中的一者与其所连接的碳原子一起形成环丙烷环;Z为-$(CR^{6a}R^{6b})_n$-;

[0020] 各R^{6a}及R^{6b}独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、卤素、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、C_{3-5}环烷基及3-5元杂环基;

[0021] 或R^{6a}及R^{6b}与其所连接的碳原子一起形成环丙烷环;

[0022] n选自由0、1及2组成的组;

[0023] R^3选自由以下组成的组:卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、-N_3、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基,其中C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基全部任选且独立地经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代;

[0024] 各R^7独立地选自由以下组成的组:卤素、-CN、-OR^8、-NR^8R^8、-C(=O)R^8、-C(=O)OR^8、-C(=O)NR^8R^8、-NHC(=O)OR^8及二价取代基=O;

[0025] 各R^8独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基,其中该C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基全部任选经一个或多个相同或不同的R^9和/或R^{10}取代;

[0026] 各R^9独立地选自由以下组成的组:-OR^{10}、-$NR^{10}R^{10}$及-C(O)$NR^{10}R^{10}$;

[0027] 各R^{10}独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基,其中该C_{1-6}烷基任选经选自由以下组成的组的取代基取代:C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}环烷基及任选经C_{1-6}烷基取代的3-11元杂环基;

[0028] W为氮(-N=)或-CH=;

[0029] V为氮(-N=)或-CH=;

[0030] U为氮(-N=)或-C(R^{11})=;

[0031] R^{11}选自氢、卤素及C_{1-4}烷氧基;

[0032] 环A为选自由以下组成的组的环:吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑及三唑;

[0033] 若存在,各R^4独立地选自由以下组成的组:C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤烷氧基、氰基-C_{1-6}烷基、卤素、-OH、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、-CN、C_{3-5}环烷基及3-5元杂环基;

[0034] p选自由0、1、2及3组成的组；

[0035] R^5为任选经一个或多个相同或不同的C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或5-6元杂环基取代的3-11元杂环基，其中C_{1-6}烷基任选经环丙基取代；

[0036] 或R^5为经3-11元杂环基取代的-O-C_{1-6}烷基，其中该3-11元杂环基任选经一个或多个相同或不同的R^{12}取代，

[0037] 各R^{12}选自由C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素及3-11元杂环基组成的组；

[0038] 或其盐。

[0039] 在另一方面中，本发明涉及式(I)化合物或其盐，其中R^{1a}及R^{1b}均独立地选自由氢及C_{1-4}烷基组成的组。

[0040] 在另一方面中，本发明涉及式(I)化合物或其盐，其中R^{2a}及R^{2b}均独立地选自由氢及卤素组成的组。

[0041] 在另一方面中，本发明涉及式(I)化合物或其盐，其中R^{1a}及R^{1b}均独立地选自由氢及甲基组成的组。

[0042] 在另一方面中，本发明涉及式(I)化合物或其盐，其中R^{2a}及R^{2b}均独立地选自由氢及氟组成的组。

[0043] 在另一方面中，本发明涉及式(I)化合物或其盐，其中R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}及R^{2b}为氢。

[0044] 在另一方面中，本发明涉及式(I)化合物或其盐，其中n为0。

[0045] 在另一方面中，本发明涉及式(I)化合物或其盐，其中n为1；且

[0046] 各R^{6a}及R^{6b}独立地选自由以下组成的组：氢、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、卤素、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、C_{3-5}环烷基及3-5元杂环基。

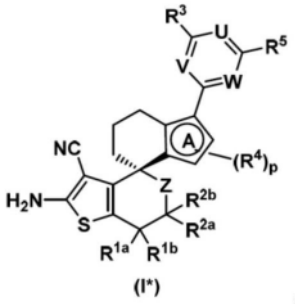
[0047] 在另一方面中，本发明涉及式(I)化合物或其盐，其中Z为CH_2-。

[0048] 在另一方面中，本发明涉及式(I)化合物或其盐，其中n为2；

[0049] 各R^{6a}及R^{6b}独立地选自由以下组成的组：氢、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}卤烷氧基、卤素、-NH_2、-NH(C_{1-4}烷基)、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、C_{3-5}环烷基及3-5元杂环基。

[0050] 在另一方面中，本发明涉及式(I)化合物或其盐，其中p为0。

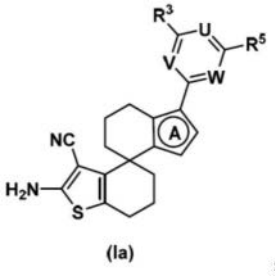
[0051] 在另一方面中，本发明涉及一种式(I*)化合物或其盐

[0052] 

(I*) 其中，

[0053] R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^3、R^4、R^5、Z、U、V、W、环A及p如上文或下文所定义。

[0054] 在另一方面中，本发明涉及一种式(Ia)化合物或其盐

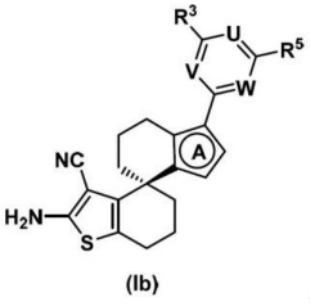
[0055]  其中

(Ia)

，

[0056] A、V、U、W、R^3及R^5定义于本文中。

[0057] 在另一方面中，本发明涉及式(Ib)化合物或其盐

[0058]  其中

(Ib)

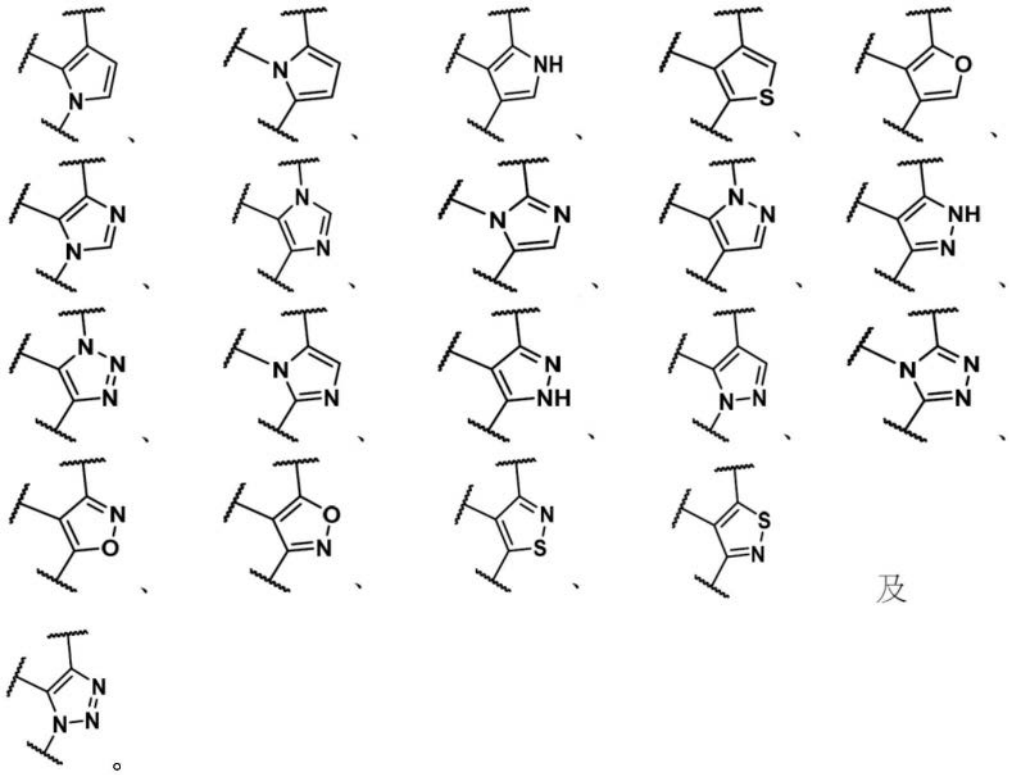
，

[0059] A、V、U、W、R^3及R^5定义于本文中。

[0060] 在另一方面中，本发明涉及本发明化合物或其盐，其中环A为选自由以下组成的组的环：咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑及三唑。

[0061] 在另一方面中，本发明涉及本发明化合物或其盐，其中环A为选自由以下组成的组的环：吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、异噁唑、异噻唑及三唑。

[0062] 在另一方面中，本发明涉及本发明化合物或其盐，其中环A选自由以下组成的组：

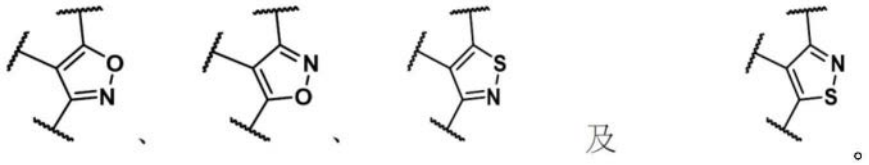
[0063] 

及

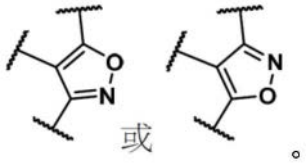
。

[0064] 在另一方面中，本发明涉及本发明化合物或其盐，其中环A为异噁唑或异噻唑。

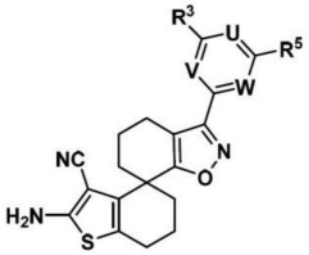
[0065] 在另一方面中,本发明涉及本发明化合物或其盐,其中环A为选自

[0066] 

[0067] 在另一方面中,本发明涉及本发明化合物或其盐,其中环A为

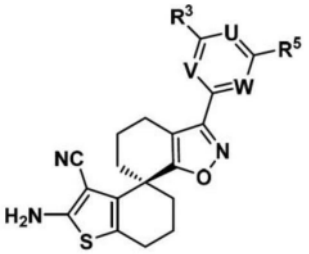
[0068] 

[0069] 在另一方面中,本发明涉及式(Ic)化合物或其盐

[0070]  其中

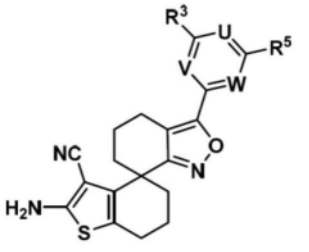
[0071] V、U、W、R^3及R^5如本文所定义。

[0072] 在另一方面中,本发明涉及式(Id)化合物或其盐

[0073]  其中

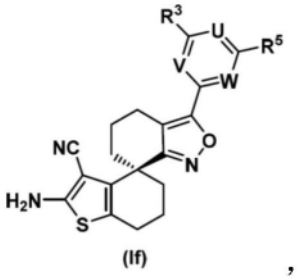
[0074] V、U、W、R^3及R^5如本文所定义。

[0075] 在另一方面中,本发明涉及式(Ie)化合物或其盐

[0076]  其中

[0077] V、U、W、R^3及R^5如本文所定义。

[0078] 在另一方面中,本发明涉及式(If)化合物或其盐

[0079]  其中

(If)

，

[0080] V、U、W、R^3及R^5如本文所定义。

[0081] 在另一方面中，本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐，其中W、V及U中的至少一者为氮。

[0082] 在另一方面中，本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐，其中

[0083] W为氮(-N=)；

[0084] V为氮(-N=)；

[0085] U为=C(R^{11})-；

[0086] R^{11}为选自氢、卤素及C_{1-4}烷氧基。

[0087] 在另一方面中，本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐，其中

[0088] W为-CH=；

[0089] V为氮(-N=)；

[0090] U为=C(R^{11})-；

[0091] R^{11}为选自氢、卤素及C_{1-4}烷氧基。

[0092] 在另一方面中，本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐，其中

[0093] V为-CH=；

[0094] W为氮(-N=)；

[0095] U为=C(R^{11})-；

[0096] R^{11}为选自氢、卤素及C_{1-4}烷氧基。

[0097] 在另一方面中，本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐，其中

[0098] R^{11}选自氢、氟、氯及-O-CH_3。

[0099] 在另一方面中，本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐，其中

[0100] V为氮(-N=)；

[0101] W为-CH=；

[0102] U为氮(-N=)。

[0103] 在另一方面中，本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐，其中

[0104] W为氮(-N=)；

[0105] V为-CH=；

[0106] U为氮(-N=)。

[0107] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0108] W为-CH=;

[0109] V为-CH=;

[0110] U为氮(-N=)。

[0111] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0112] W为氮(-N=);

[0113] V为氮(-N=);

[0114] U为氮(-N=)。

[0115] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0116] W为氮(-N=);

[0117] V为氮(-N=);

[0118] U为=C(R^{11})-;

[0119] R^{11}选自氢、卤素及C_{1-4}烷氧基;

[0120] 或其中

[0121] V为氮(-N=);

[0122] W为-CH=;

[0123] U为氮(-N=)。

[0124] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0125] R^5为任选经一个或多个相同或不同的C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或5-6元杂环基取代的6-11元杂环基,其中C_{1-6}烷基任选经环丙基取代。

[0126] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0127] R^5为任选经一个或多个相同或不同C_{1-4}烷基取代的7元杂环基。

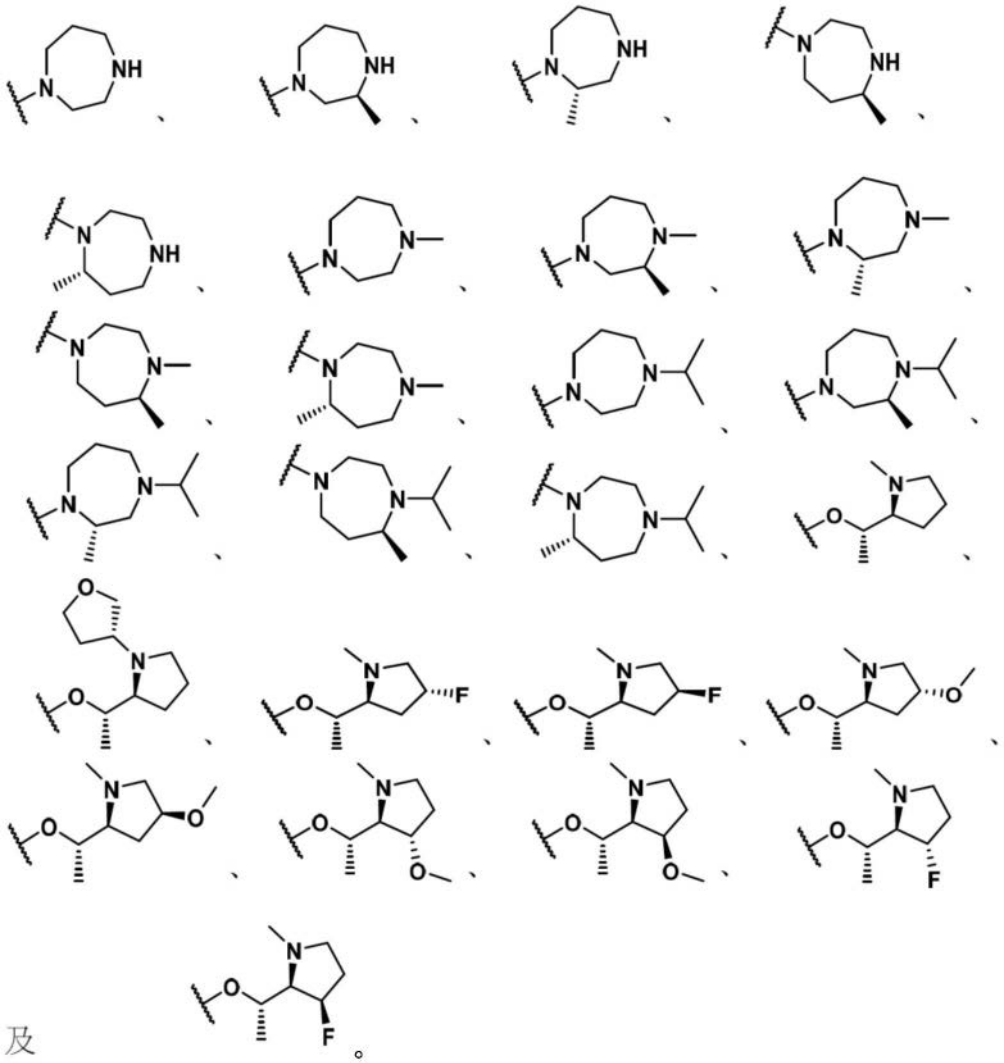
[0128] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0129] R^5为经5-8元杂环基取代的-O-C_{1-6}烷基,其中该5-8元杂环基任选经一个或多个相同或不同的R^{12}取代,

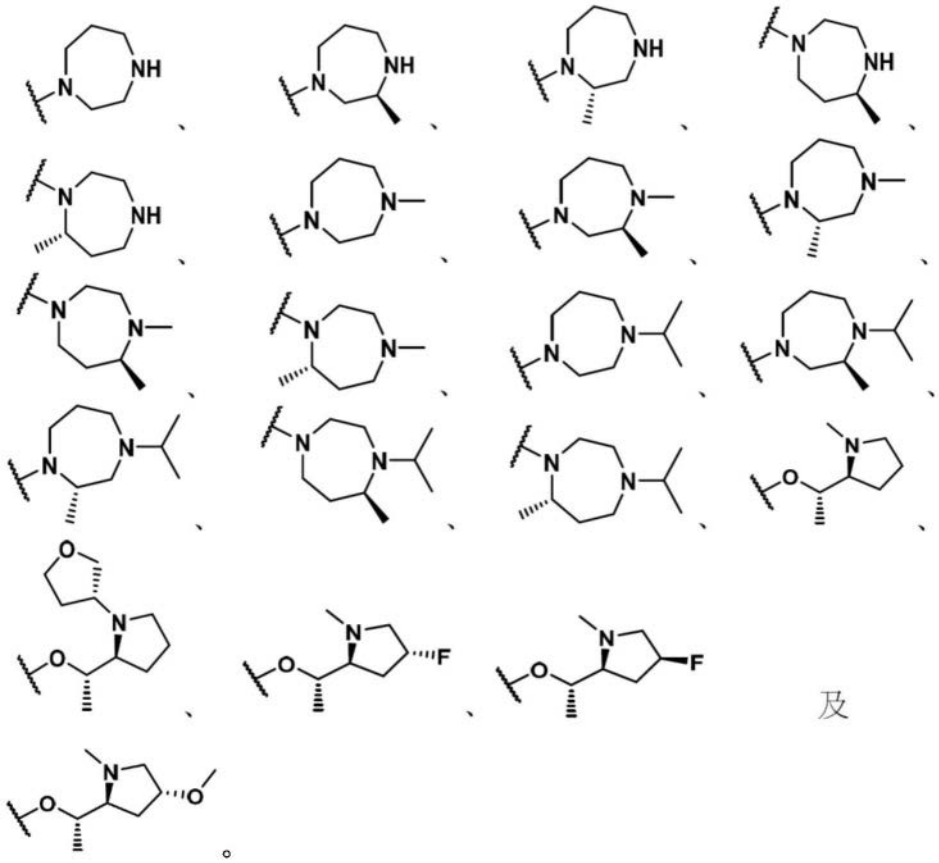
[0130] 各R^{12}选自由C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤素及5元杂环基组成的组。

[0131] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0132] R^5选自由以下组成的组:

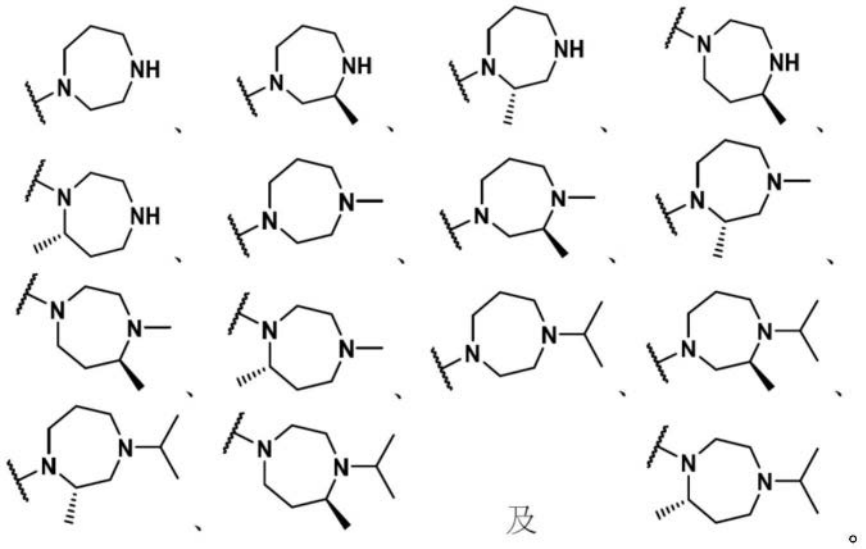
[0133] 

[0134] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中R^5选自由以下组成的组:

[0135] 

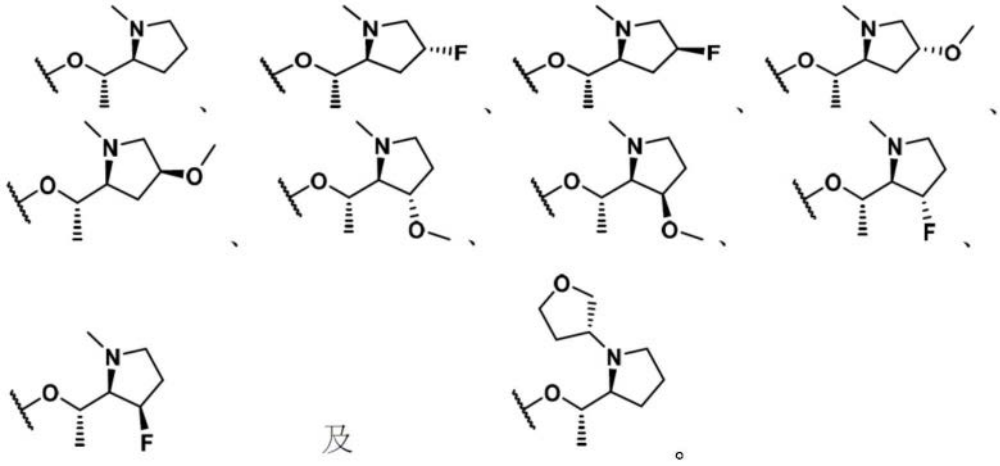
[0136] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0137] R^5选自由以下组成的组:

[0138] 

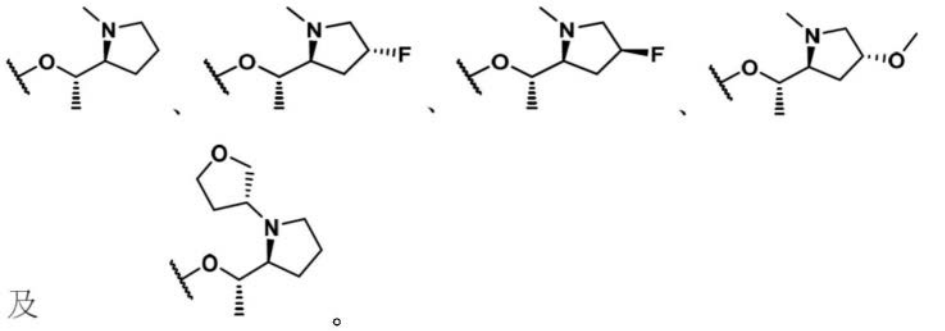
[0139] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0140] R^5选自由以下组成的组:

[0141] 

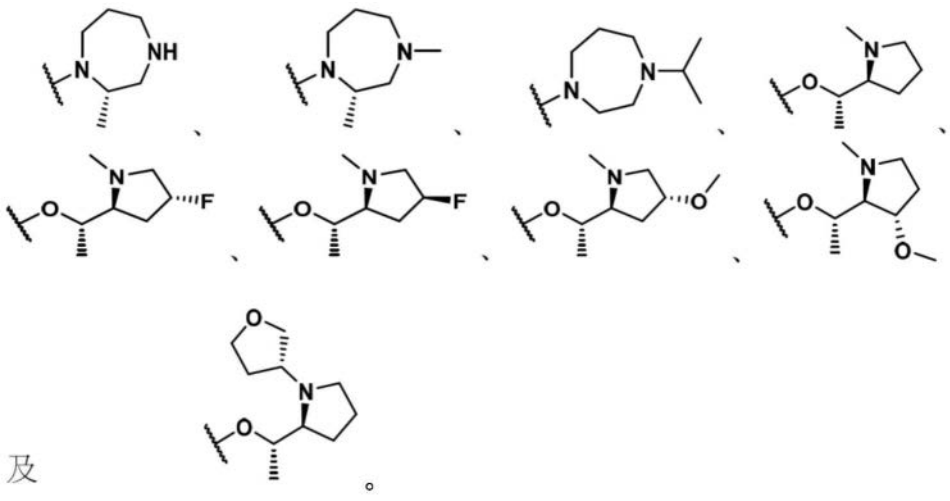
[0142] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0143] R^5选自由以下组成的组:

[0144] 

[0145] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0146] R^5选自由以下组成的组:

[0147] 

[0148] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0149] R^3选自由以下组成的组:卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、-N_3、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基,其中C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基全部任选且独立地经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代;

[0150] 各R^7独立地选自由以下组成的组:卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷氧基、$-NR^8R^8$、$-C(=O)R^8$、$-C(=O)OR^8$、$-C(=O)NR^8R^8$、$-NHC(=O)OR^8$及二价取代基=O;

[0151] 各R^8独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、苯基及5-10元杂芳基,其中该C_{1-6}烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基全部任选经一个或多个相同或不同的R^9和/或R^{10}取代;

[0152] 各R^9独立地选自由$-OR^{10}$组成的组;

[0153] 各R^{10}独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基。

[0154] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0155] R^3选自由以下组成的组:卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、$-N_3$、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基,其中C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基全部任选且独立地经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代;

[0156] 各R^7独立地选自由以下组成的组:$-OR^8$、$-NR^8R^8$、卤素、-CN、$-C(=O)R^8$、$-C(=O)OR^8$、$-C(=O)NR^8R^8$、$-NHC(=O)OR^8$及二价取代基=O;

[0157] 各R^8独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基,其中该C_{1-6}烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基全部任选经一个或多个相同或不同的R^9和/或R^{10}取代;

[0158] 各R^9独立地选自由$-OR^{10}$组成的组;

[0159] 各R^{10}独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基。

[0160] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中R^3选自由卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤烷基及$-N_3$组成的组。

[0161] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中R^3选自由以下组成的组:氯、甲基、$-CF_3$及$-N_3$。

[0162] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0163] R^3选自由以下组成的组:3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基,其中3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基全部任选且独立地经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代;

[0164] 各R^7独立地选自由以下组成的组:卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷氧基、$-NR^8R^8$、$-C(=O)R^8$、$-C(=O)OR^8$、$-C(=O)NR^8R^8$、$-NHC(=O)OR^8$及二价取代基=O;

[0165] 各R^8独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基,其中该C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基全部任选经一个或多个相同或不同的R^9和/或R^{10}取代;

[0166] 各R^9独立地选自由以下组成的组:$-OR^{10}$、$-NR^{10}R^{10}$及$-C(O)NR^{10}R^{10}$;

[0167] 各R^{10}独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基,其中该C_{1-6}烷基任选经选自由以下组成的组的取代基取代:C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}环烷基及任选经C_{1-6}烷基取代的3-11元杂环基。

[0168] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0169] R^3选自由以下组成的组:3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基,其中3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基全部任选且独立地经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代;

[0170] 各R^7独立地选自由以下组成的组:卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷氧基、$-NR^8R^8$、$-C(=O)R^8$、$-C(=O)OR^8$、$-C(=O)NR^8R^8$、$-NHC(=O)OR^8$及二价取代基=O;

[0171] 各R^8独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基,其中该C_{1-6}烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基全部任选经一个或多个相同或不同的R^9和/或R^{10}取代;

[0172] 各R^9独立地选自由OR^{10}组成的组;

[0173] 各R^{10}独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基。

[0174] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0175] R^3选自由以下组成的组:3-11元杂环基及5-10元杂芳基,其中所述3-11元杂环基及5-10元杂芳基全部任选且独立地经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代;

[0176] 各R^7独立地选自由以下组成的组:卤素、-CN、$-OR^8$、$-NR^8R^8$、$-C(=O)R^8$、$-C(=O)OR^8$、$-C(=O)NR^8R^8$、$-NHC(=O)OR^8$及二价取代基=O;

[0177] 各R^8独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基,其中该C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基全部任选经一个或多个相同或不同的R^9和/或R^{10}取代;

[0178] 各R^9为-OH或C_{1-6}烷氧基;

[0179] 各R^{10}独立地选自由以下组成的组:C_{1-6}烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基。

[0180] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0181] R^3选自由以下组成的组:3-11元杂环基及5-10元杂芳基,其中所述3-11元杂环基及5-10元杂芳基全部任选且独立地经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代;

[0182] 各R^7独立地选自由以下组成的组:卤素、-CN、-OH、C_{1-6}烷氧基、$-NR^8R^8$、$-C(=O)R^8$、$-C(=O)OR^8$、$-C(=O)NR^8R^8$、$-NHC(=O)OR^8$及二价取代基=O;

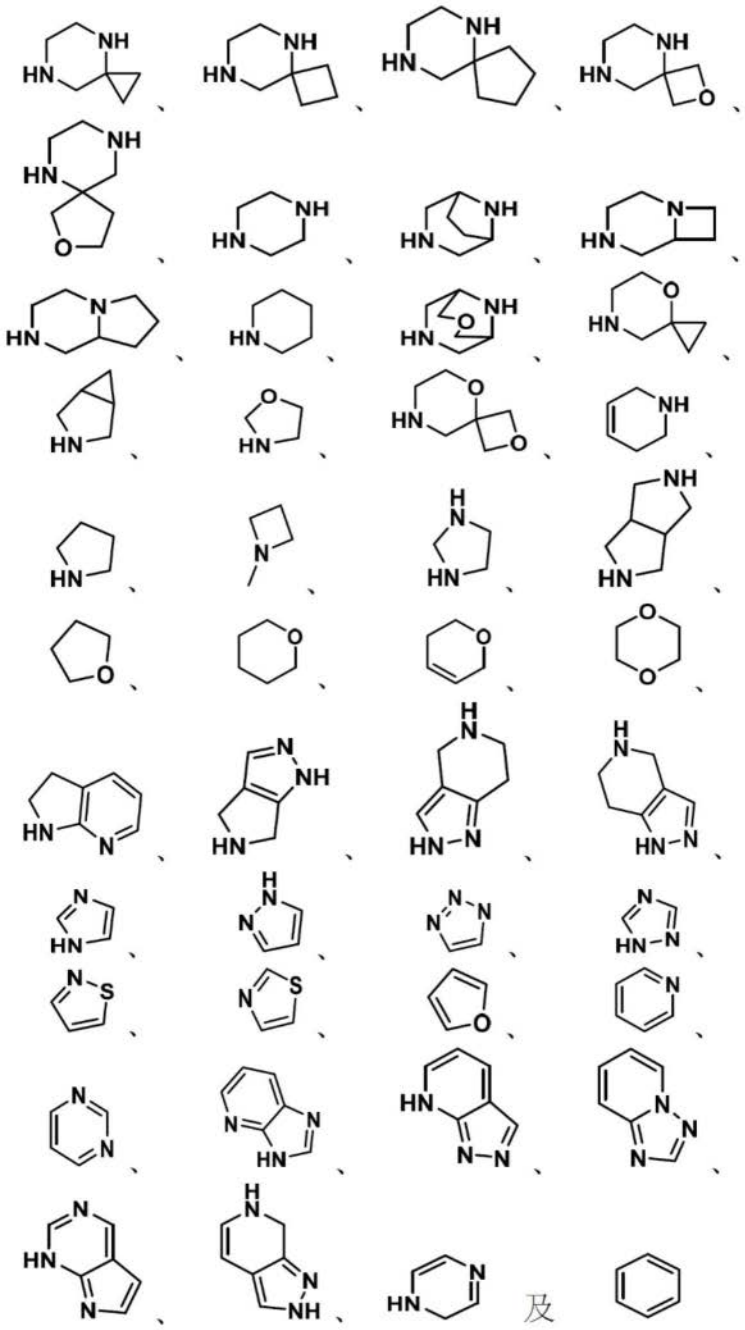
[0183] 各R^8独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基,其中该C_{1-6}烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基全部任选经一个或多个相同或不同的R^9和/或R^{10}取代;

[0184] 各R^9为-OH或C_{1-6}烷氧基;

[0185] 各R^{10}独立地选自由以下组成的组:C_{1-6}烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基。

[0186] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0187] R^3选自由以下组成的组:

[0188] 

[0189] 所述基团各自通过移除氢原子在任何环位置处结合至式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If),且任选且独立地经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代,其中

[0190] 各R^7独立地选自由以下组成的组:卤素、-CN、$-OR^8$、$-NR^8R^8$、$-C(=O)R^8$、$-C(=O)OR^8$、$-C(=O)NR^8R^8$、$-NHC(=O)OR^8$及二价取代基=O;

[0191] 各R^8独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基,其中该C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基全部任选经一个或多个相同或不同的R^9和/或R^{10}取代;

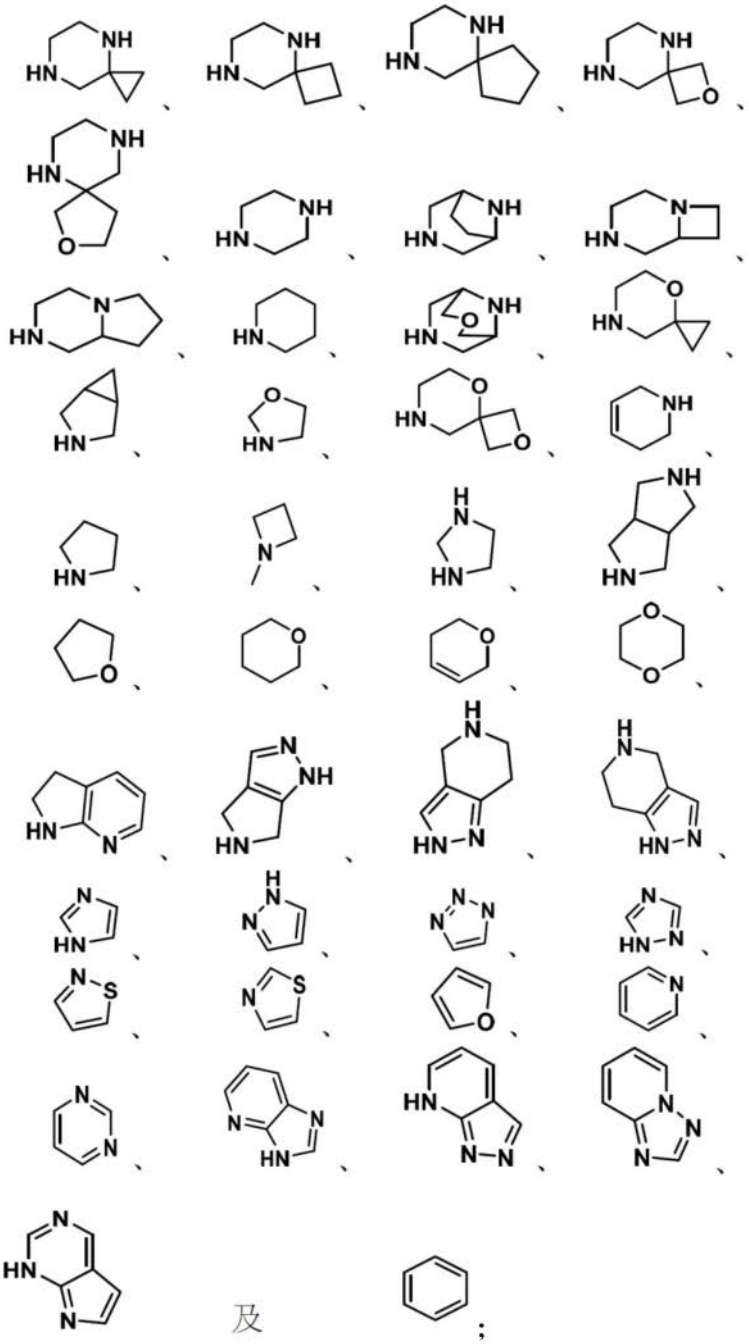
[0192] 各R^9为-OH或C_{1-6}烷氧基;

[0193] 各R^{10}独立地选自由以下组成的组:C_{1-6}烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基。

[0194] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合

物或其盐,其中

[0195] R^3选自由以下组成的组:

[0196] 

[0197] 该基团各自任选且独立地经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代,其中

[0198] 各R^7独立地选自由以下组成的组:卤素、-CN、-OR^8、-NR^8R^8、-C(=O)R^8、-C(=O)OR^8、-C(=O)NR^8R^8、-NHC(=O)OR^8及二价取代基=O;

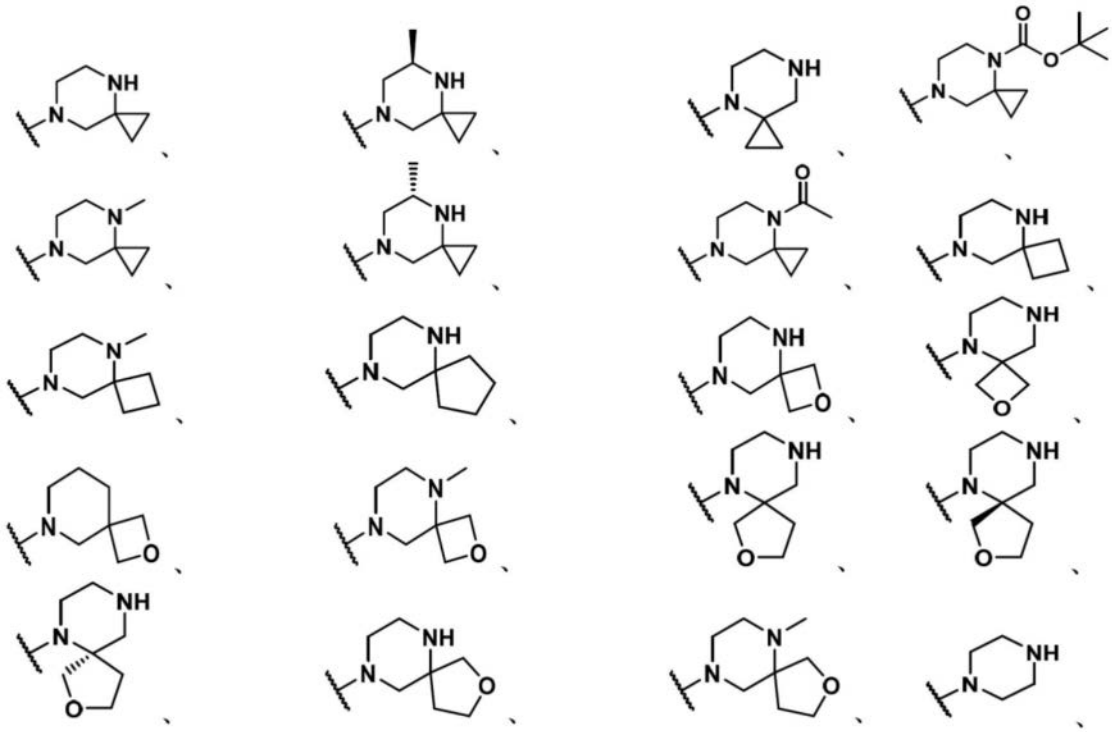
[0199] 各R^8独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基,其中该C_{1-6}烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基全部任选经一个或多个相同或不同的R^9和/或R^{10}取代;

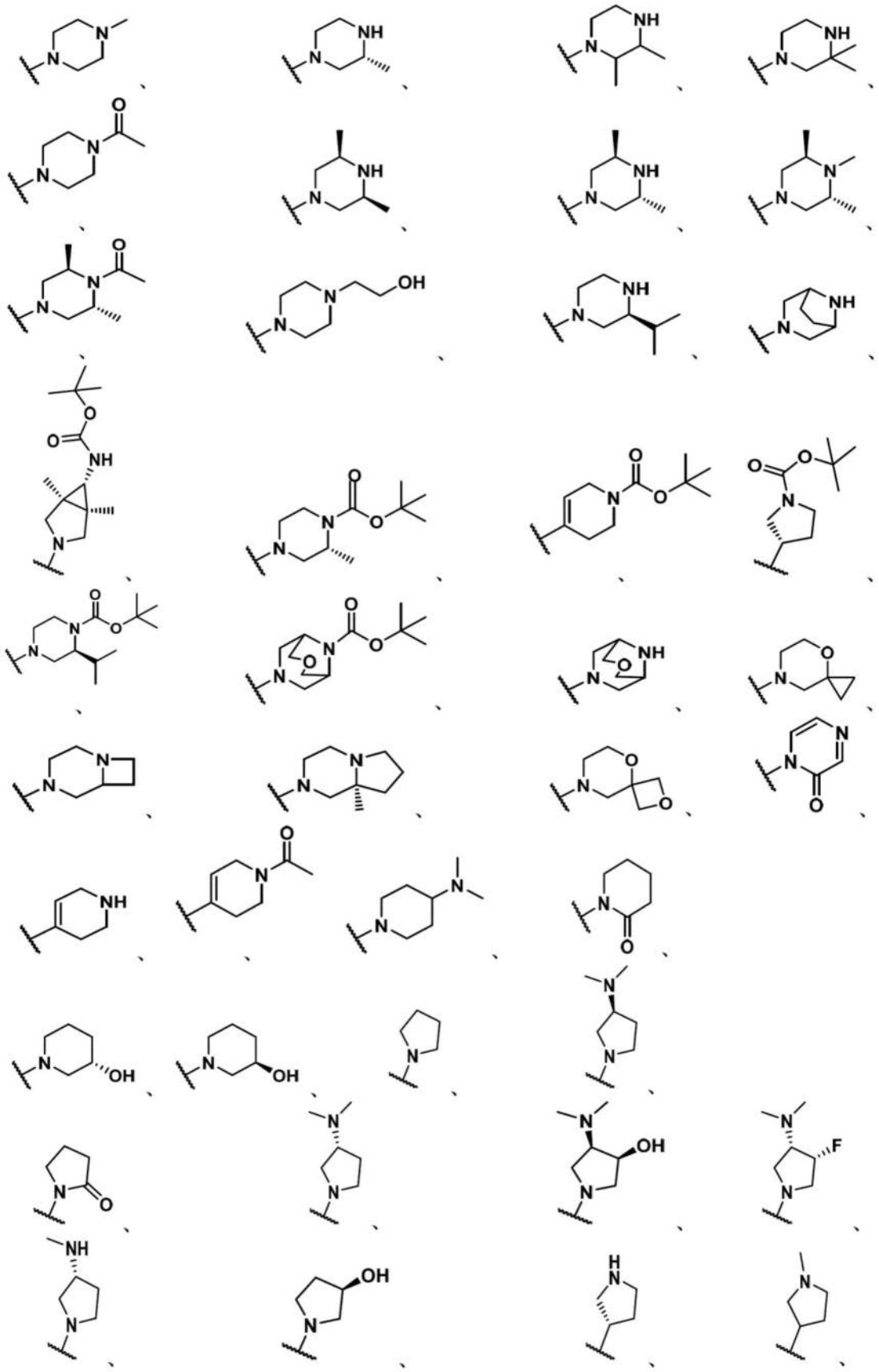
[0200] 各R^9为-OH或C_{1-6}烷氧基;

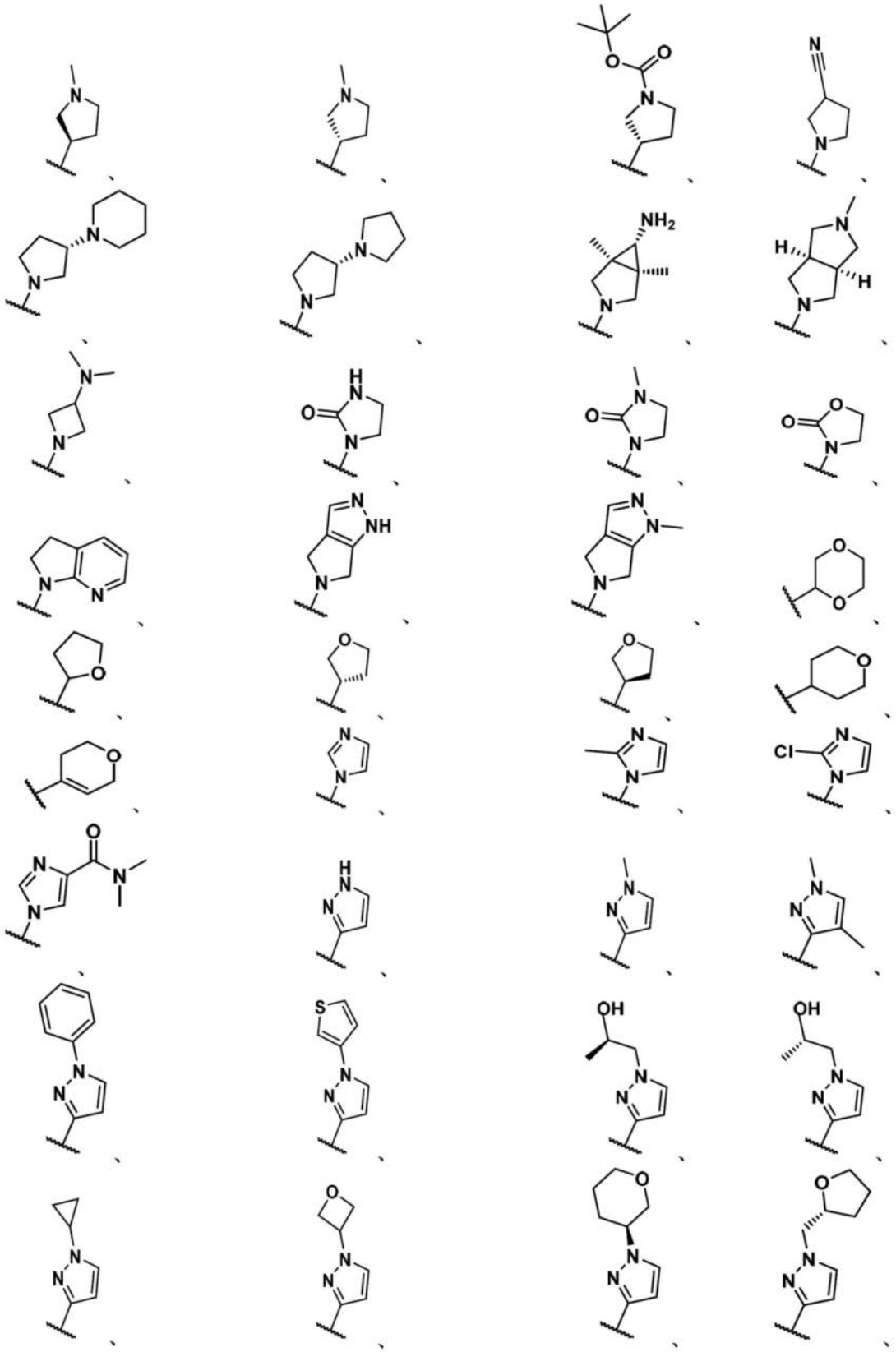
[0201] 各R^{10}独立地选自由以下组成的组:C_{1-6}烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基。

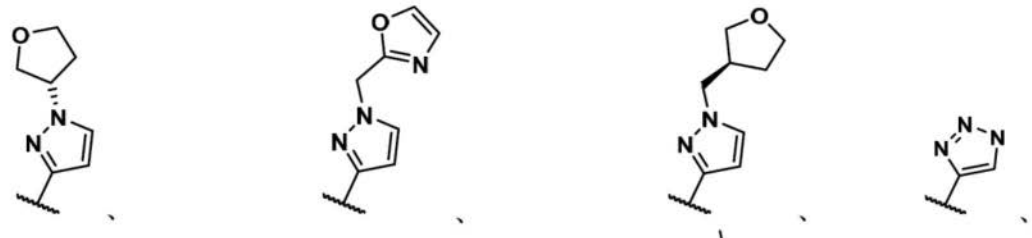
[0202] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

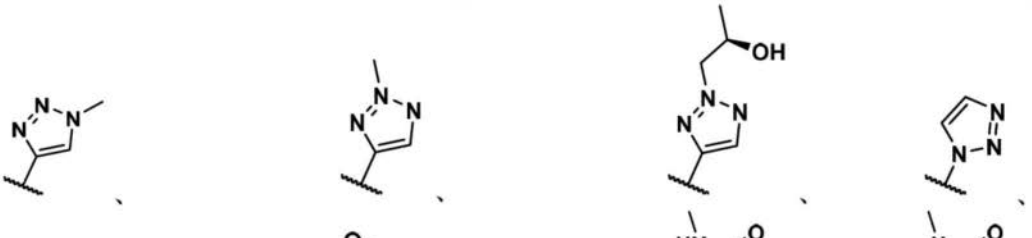
[0203] R^3选自由以下组成的组:

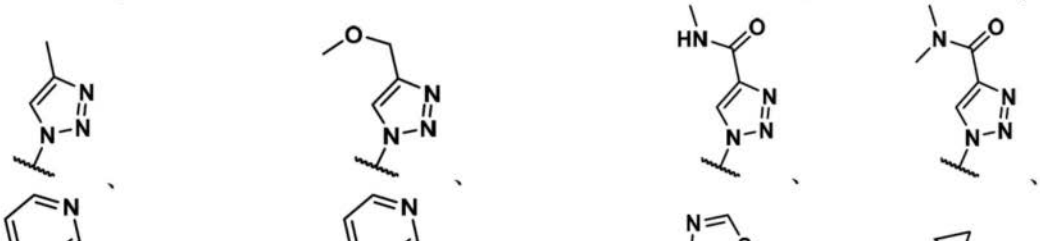
[0204] 

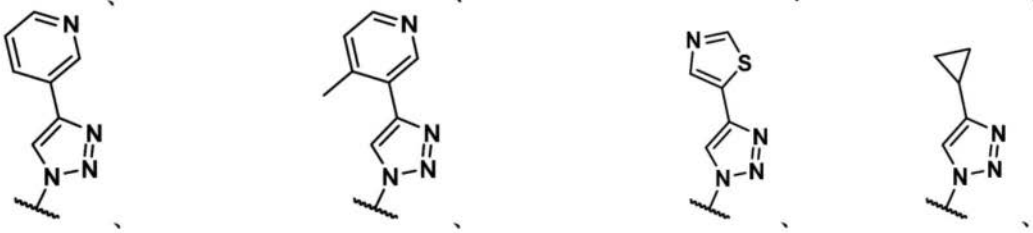
[0205] 

[0206] 

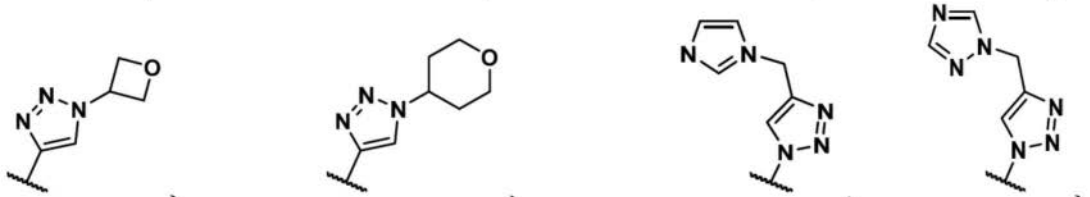




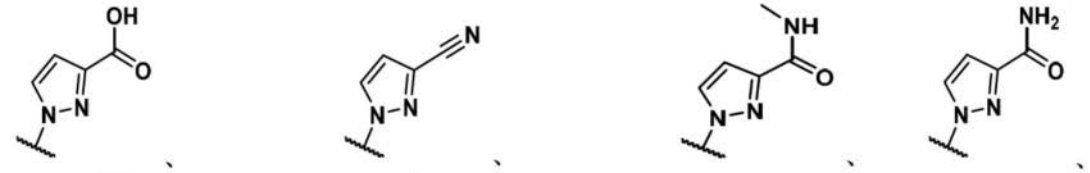


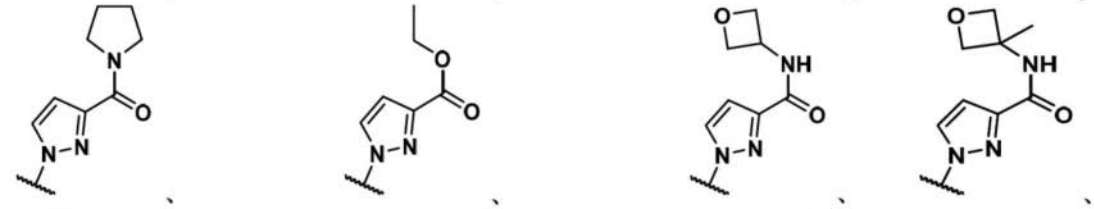


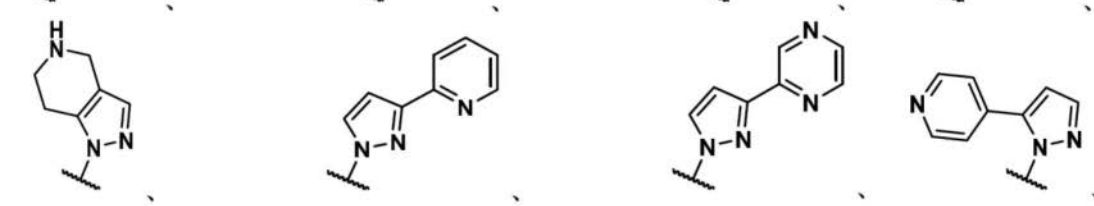
[0207]

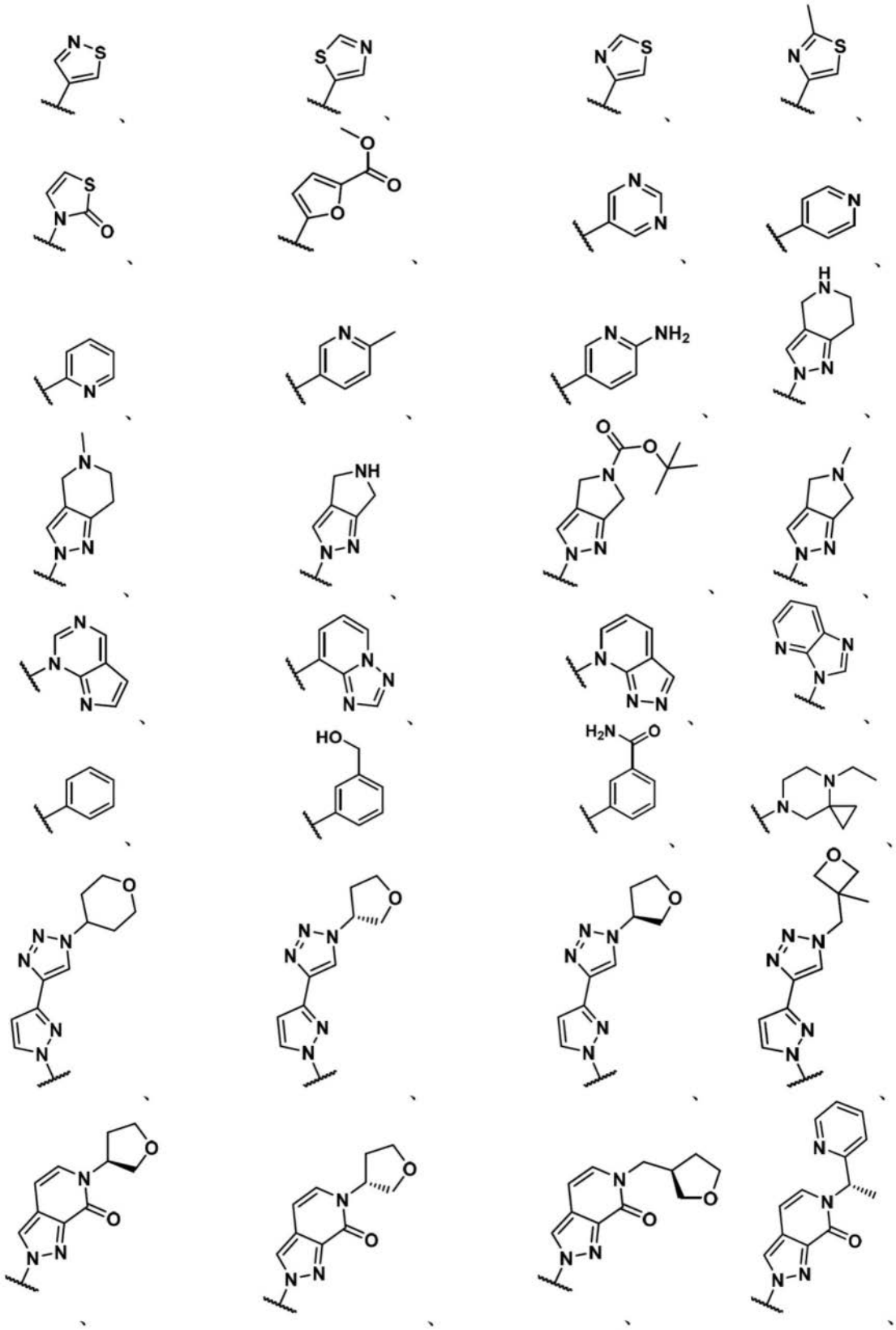


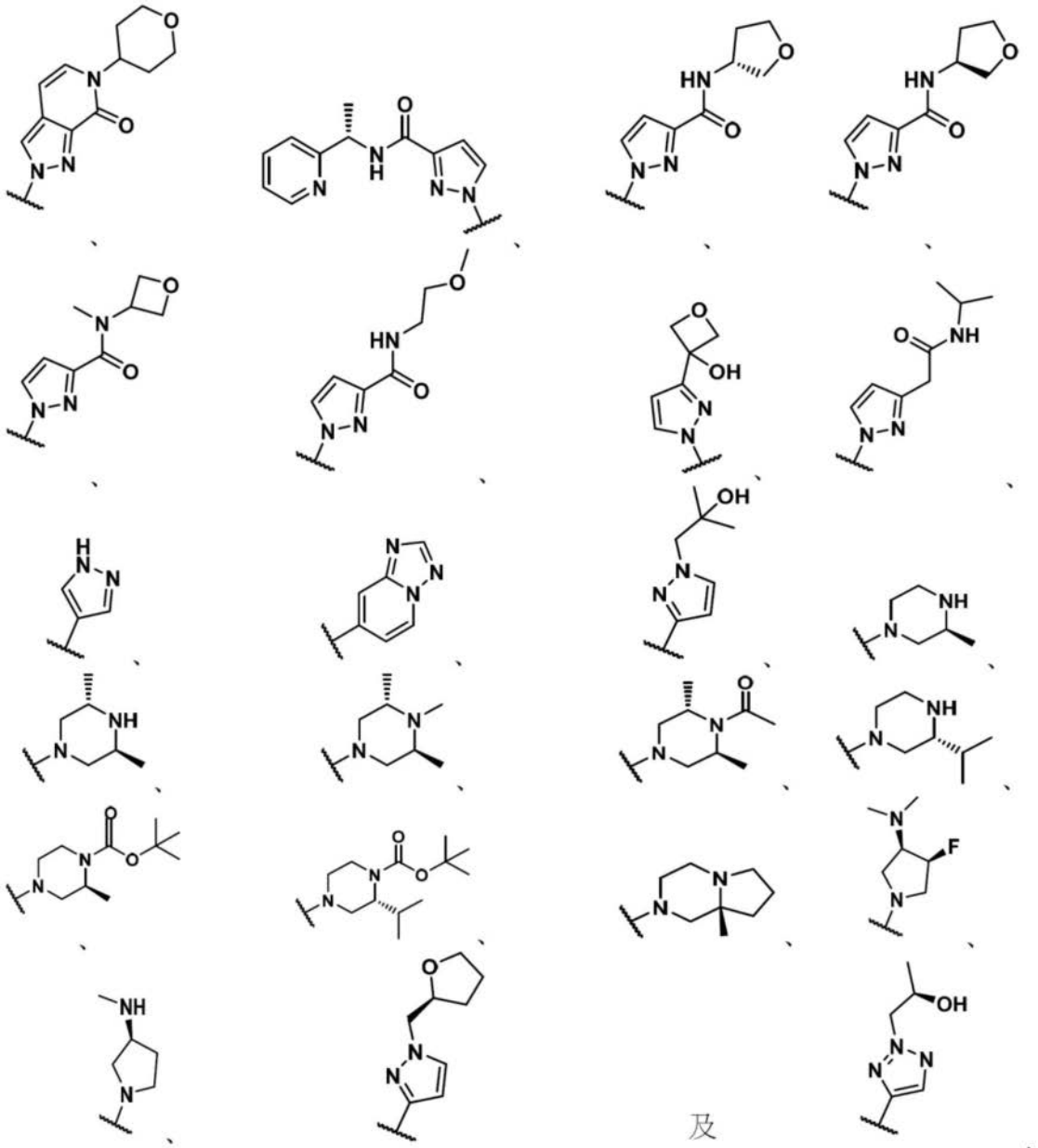








[0208] 

[0209] 

[0210] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0211] R^3为任选经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代的3-11元杂环基;

[0212] 各R^7独立地选自由以下组成的组:-OH、C_{1-6}烷氧基、C(=O)R^8及二价取代基=O;

[0213] 各R^8独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基。

[0214] 在另一方面中,本发明涉及式(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0215] R^3为任选经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代的3-11元杂环基;

[0216] 各R^7独立地选自由以下组成的组:-OH、C_{1-6}烷氧基、C(=O)R^8及二价取代基=O;

[0217] 各R^8独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基。

[0218] 在另一方面中,本发明涉及式(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0219] R^3为任选且独立地经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代的含氮5元杂环基;

[0220] 各R^7独立地选自由以下组成的组:-OH、C_{1-6}烷氧基、$-NR^8R^8$、卤素、-CN、$-C(=O)R^8$、$-C(=O)OR^8$、$-C(=O)NR^8R^8$、$-NHC(=O)OR^8$及二价取代基=O;

[0221] 各R^8独立地选自由氢、C_{1-6}烷基及3-11元杂环基组成的组。

[0222] 在另一方面中,本发明涉及式(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0223] R^3为含氧3-11元杂环基;

[0224] 在另一方面中,本发明涉及式(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0225] R^3选自由任选经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代的5-10元杂芳基组成的组;

[0226] 各R^7独立地选自由以下组成的组:卤素、-OH、C_{1-6}烷氧基、-CN、$-C(=O)R^8$、$-C(=O)OR^8$、$-C(=O)NR^8R^8$及二价取代基=O;

[0227] 各R^8独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基,其中该C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基全部任选经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0228] 各R^{10}独立地选自由以下组成的组:C_{1-6}烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基。

[0229] 在另一方面中,本发明涉及式(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0230] R^3选自由任选经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代的5-10元杂芳基组成的组;

[0231] 各R^7独立地选自由以下组成的组:卤素、-OH、C_{1-6}烷氧基、-CN、$-C(=O)R^8$、$-C(=O)OR^8$、$-C(=O)NR^8R^8$及二价取代基=O;

[0232] 各R^8独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基,其中该C_{1-6}烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基全部任选经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

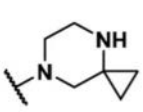
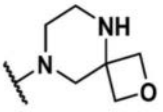
[0233] 各R^{10}独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基。

[0234] 在另一方面中,本发明涉及式(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0235] R^3为任选经$-C(=O)NR^8R^8$取代的5-10元杂芳基;

[0236] 各R^8独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基及3-11元杂环基,其中该C_{1-6}烷基任选经3-11元杂环基取代。

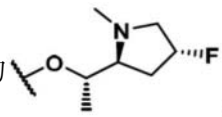
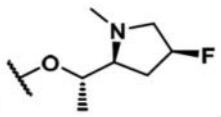
[0237] 在另一方面中,本发明涉及式(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0238] R^3为或,其均任选且独立地经C_{1-6}烷基取代;

[0239] W为氮(-N=);

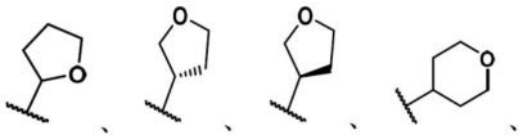
[0240] V为氮(-N=);

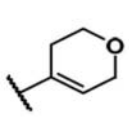
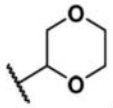
[0241] U为$-C(R^{11})=$;其中R^{11}为氢或氟;且

[0242] R^5为或。

[0243] 在另一方面中,本发明涉及式(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0244] R^3选自由以下组成的组：

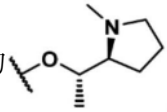
[0245] 

[0246]  及 ；

[0247] W为氮(-N=)；

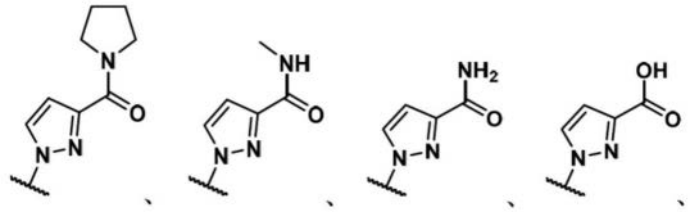
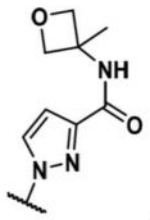
[0248] V为氮(-N=)；

[0249] U为-CH=；

[0250] R^5为。

[0251] 在另一方面中，本发明涉及式(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐，其中

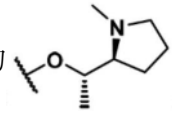
[0252] R^3选自由以下组成的组：

[0253]  及 ；

[0254] W为-N=；

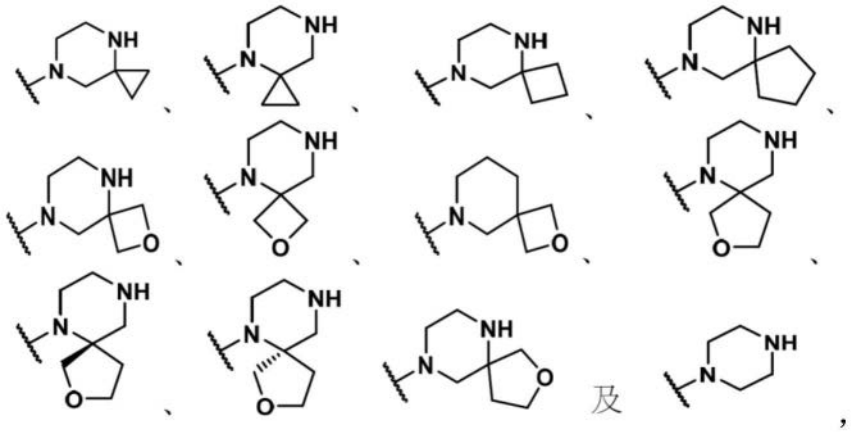
[0255] V为-N=；

[0256] U为-CH=；

[0257] R^5为。

[0258] 在另一方面中，本发明涉及式(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐，其中

[0259] R^3为选自由以下组成的组的3-11元杂环基：

[0260] 

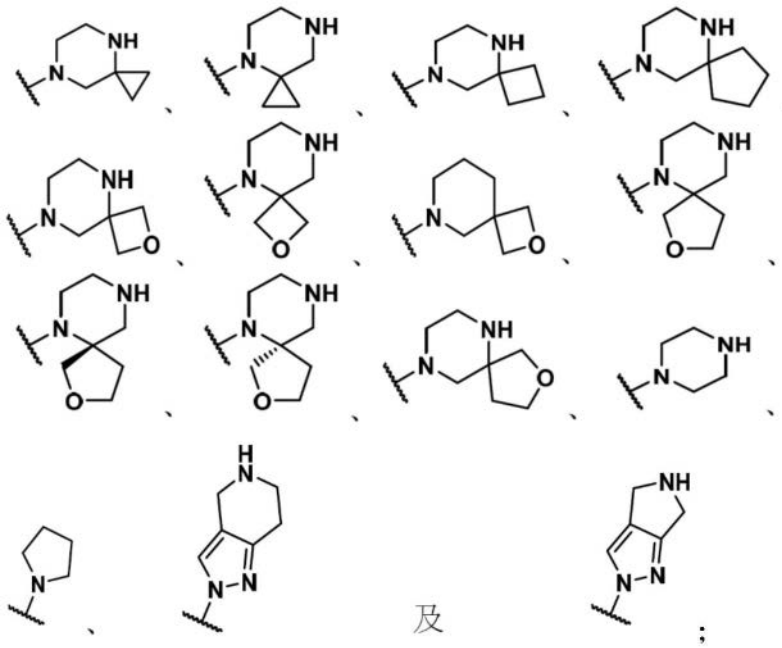
[0261] 其3-11元杂环基各自任选且独立地经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代;

[0262] 各R^7独立地选自由以下组成的组:-OH、C_{1-6}烷氧基、C(=O)R^8及二价取代基=O;

[0263] 各R^8独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基。

[0264] 在另一方面中,本发明涉及式(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0265] R^3为选自由以下组成的组的3-11元杂环基或8-9元杂芳基:

[0266] 

[0267] 其3-11元杂环基或8-9元杂芳基各自任选且独立地经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代;

[0268] 各R^7独立地选自由以下组成的组:-OR^8、-NR^8R^8、卤素、-CN、-C(=O)R^8、-C(=O)OR^8、-C(=O)NR^8R^8、-NHC(=O)OR^8及二价取代基=O;

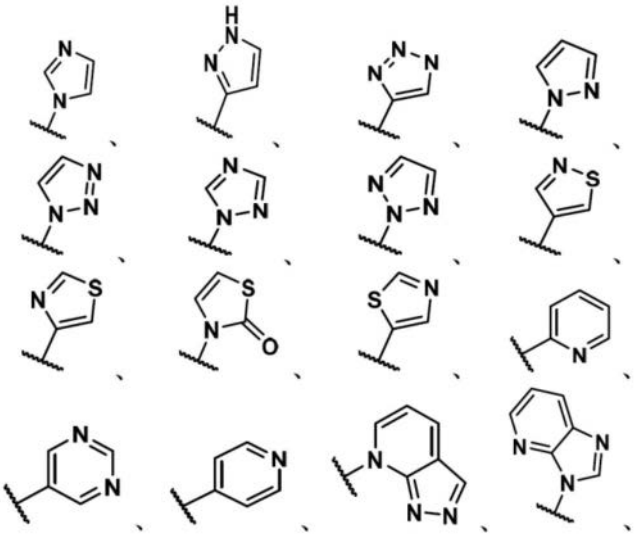
[0269] 各R^8独立地选自由以下组成的组:氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基,其中该C_{1-6}烷基、3-11元杂环基、C_{6-10}芳基及5-10元杂芳基全部任选经一个或多个相同或不同的R^9和/或R^{10}取代;

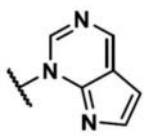
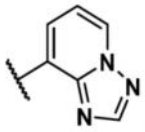
[0270] 各R^9为-OH或C_{1-6}烷氧基;

[0271] 各R^{10}独立地选自由以下组成的组:C_{1-6}烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基。

[0272] 在另一方面中,本发明涉及式(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐,其中

[0273] R^3为选自由以下组成的组的5-10元杂芳基：

[0274] 

[0275]  及 ；

[0276] 其5-10元杂芳基各自任选且独立地经一个或多个相同或不同的R^7和/或R^8取代；

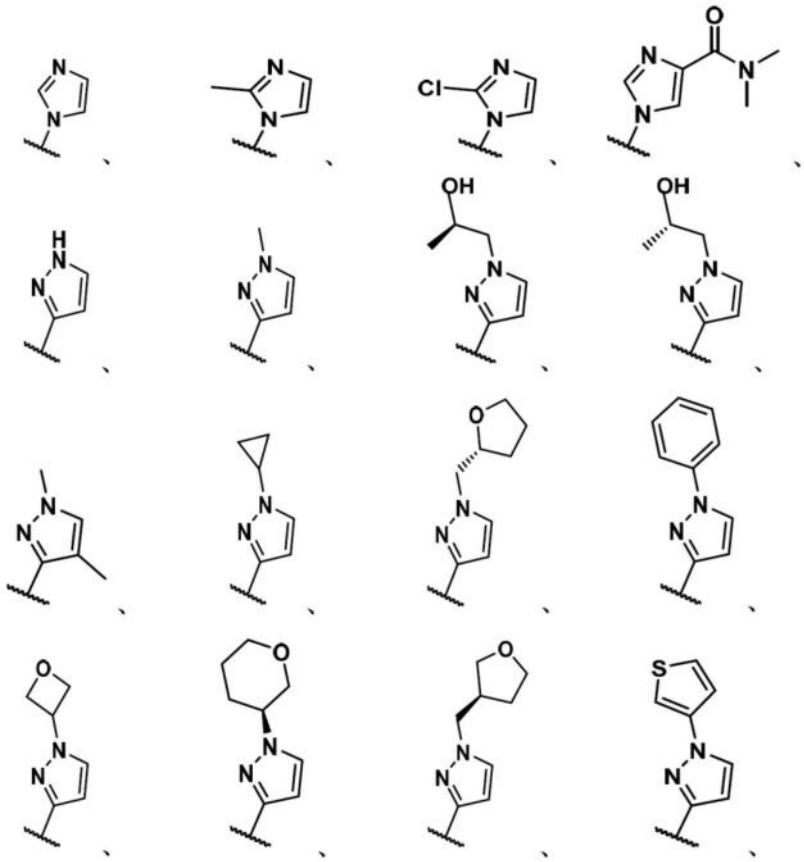
[0277] 各R^7独立地选自由以下组成的组：卤素、-CN、-C(=O)R^8、-C(=O)OR^8、-C(=O)NR^8R^8及二价取代基=O；

[0278] 各R^8独立地选自由以下组成的组：氢、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基，其中该C_{1-6}烷基、3-11元杂环基及5-10元杂芳基全部任选经一个或多个相同或不同的R^9取代；

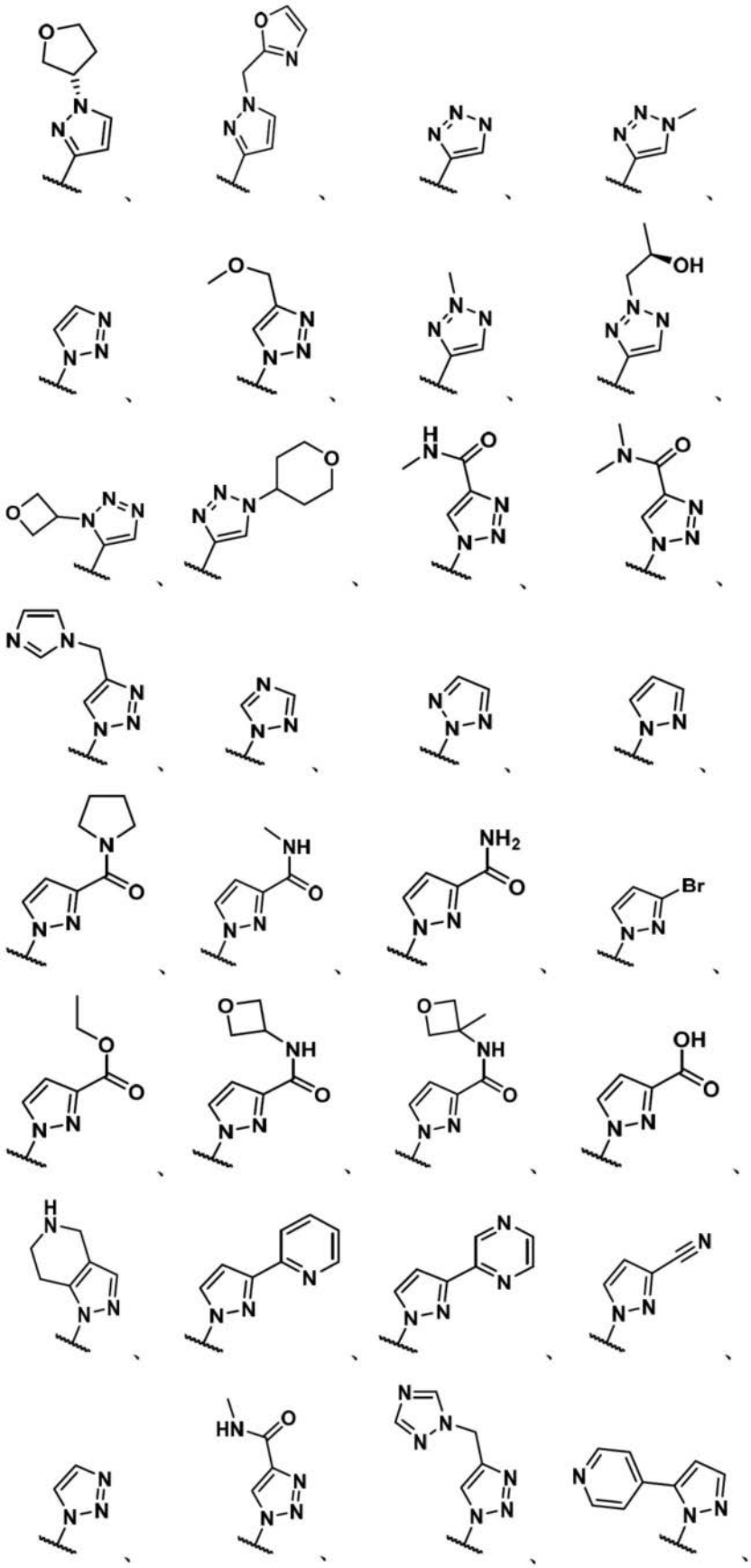
[0279] 各R^9独立地选自由以下组成的组：C_{1-6}烷基及3-11元杂环基及5-10元杂芳基。

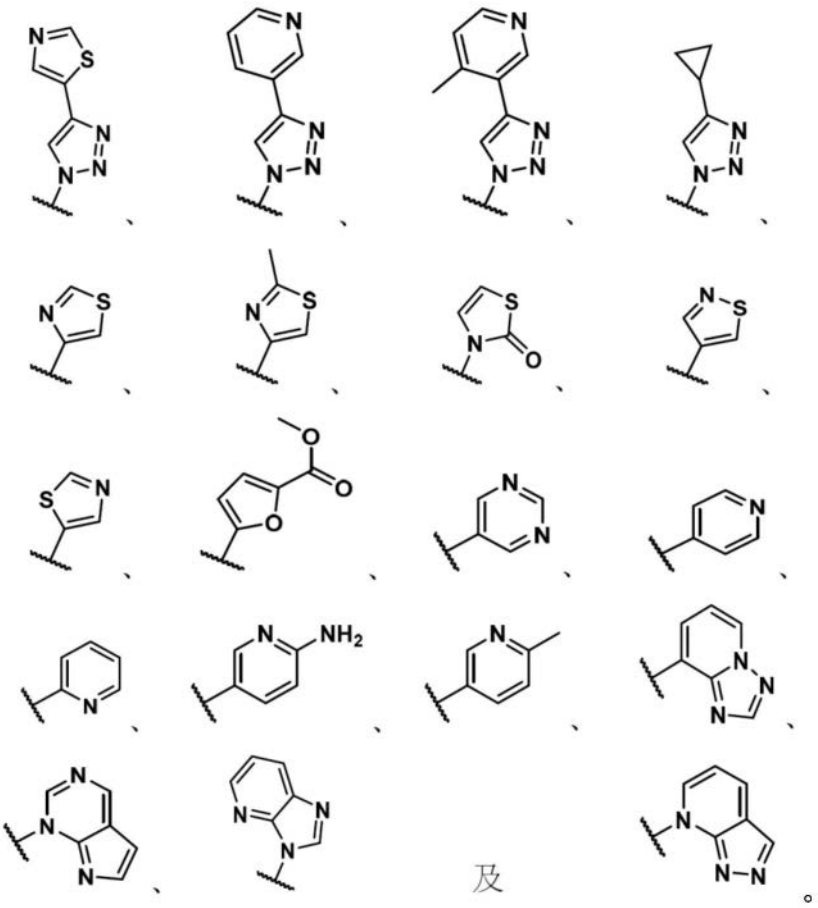
[0280] 在另一方面中，本发明涉及式(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其盐，其中

[0281] R^3选自由以下组成的组：

[0282] 

[0283]



[0284] 

[0285] 本发明的优选实施方案为实施例化合物I-1至I-61、II-1至II-214及其任何子集。

[0286] 特别是,本发明的优选实施方案为实施例化合物I-1至I-45、II-1至II-178及其任何子集。

[0287] 应理解,式(I)或其子式的任何两个或更多个方面和/或优选实施方案可以任何方式组合,从而产生化学稳定结构,以获得式(I)或其子式的其他方面和/或优选实施方案。

[0288] 本发明另外涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)的化合物(包括其所有实施方案)的水合物、溶合物、多晶型物、代谢物、衍生物、立体异构体及前药。

[0289] 本发明另外涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)的化合物(包括其所有实施方案)的水合物。

[0290] 本发明另外涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)的化合物(包括其所有实施方案)的溶合物。

[0291] 例如携带酯基的式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)的化合物(包括其所有实施方案)为酯在生理条件下裂解的潜在前药且亦为本发明的一部分。

[0292] 本发明另外涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)的化合物(包括其所有实施方案)。

[0293] 本发明另外涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)的化合物(包括其所有实施方案)与非有机或有机酸或碱的药学上可接受的盐。

[0294] 药物组合物

[0295] 本发明的另一目标为一种药物组合物,其包含式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0296] 在一个方面中,该药物组合物任选包含一种或多种其他药理学活性物质。该一种或多种其他药理学活性物质可为如本文所定义的药理学活性物质或组合搭配物。

[0297] 用于施用根据本发明的式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物的适合的药物组合物对于本领域普通技术人员是清楚的,且包括例如片剂、丸剂、胶囊、栓剂、口含片、糖衣片、溶液、悬浮液(尤其用于注射(皮下、静脉内、肌内)及输注(可注射剂)的溶液、悬浮液或其他混合物)、酏剂、糖浆、药囊、乳液、吸入剂或可分散粉剂。式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物的含量应在整体组合物的0.1至90重量%、优选0.5至50重量%范围内,亦即以足以达成下文所指定的剂量范围的量。必要时,指定的剂量可一日给与若干次。

[0298] 适合的片剂可例如通过使式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物与已知药学上可接受的赋形剂,例如惰性稀释剂、载剂、崩解剂、佐剂、表面活性剂、黏合剂和/或润滑剂混合而获得。片剂亦可包括若干层。

[0299] 因此,包衣片剂可通过用一般用于片剂包衣的赋形剂(例如可力酮(collidone)或虫胶、阿拉伯胶、滑石、二氧化钛或糖)包覆以类似片剂的方式产生的核心来制备。为达成延迟释放或防止不兼容性,核亦可由多个层组成。类似地,可能使用上文关于片剂所提及的赋形剂,片剂包衣可由多个层组成以达成延迟释放。

[0300] 含有一种或多种式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物的糖浆或酏剂或与一种或多种其他药学活性物质的组合可另外含有赋形剂,如甜味剂,诸如糖精、赛克拉美、丙三醇或糖;及增味剂,例如调味剂,诸如香草精或橙子提取物。其亦可含有赋形剂,如悬浮佐剂或增稠剂,诸如羧甲基纤维素钠;湿润剂,诸如脂肪醇与环氧乙烷的缩合产物;或防腐剂,诸如对羟基苯甲酸酯。

[0301] 用于注射及输注的溶液在常见方法中制备,例如添加如等张试剂的赋形剂、诸如对羟基苯酸酯的防腐剂或诸如乙二胺四乙酸的碱金属盐的稳定剂,任选使用乳化剂和/或分散剂,同时若水用作稀释剂,则例如有机溶剂可任选用作溶剂化试剂或溶解助剂,且将其转移至注射小瓶或安瓿或输注瓶。

[0302] 含有一种或多种式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物的胶囊或与一种或多种其他药物活性物质的组合可例如通过使所述化合物/活性物质与惰性赋形剂(诸如乳糖或山梨糖醇)混合且将其填充至明胶胶囊中来制备。

[0303] 适合的栓剂可例如通过与出于此目的而提供的赋形剂(诸如中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物)混合来制造。

[0304] 可使用的赋形剂包括:例如水;药学上可接受的有机溶剂,诸如石蜡(例如石油馏分)、植物油(例如花生油或芝麻油)、单官能性或多官能性醇(例如乙醇或丙三醇);载剂,诸如天然矿物粉末(例如高岭土、黏土、滑石、白垩)、合成矿物粉末(例如高度分散性硅酸及硅酸盐)、糖(例如甘蔗糖、乳糖及葡萄糖)、乳化剂(例如木质素、废亚硫酸液体、甲基纤维素、淀粉及聚乙烯吡咯烷酮)及润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石、硬脂酸及月桂基硫酸钠)。

[0305] 药物组合物通过常见方法,优选地通过经口或经皮途径,最优选地通过经口途径施用。对于经口施用,片剂除含有上文所提及的赋形剂之外当然亦可含有诸如柠檬酸钠、碳酸钙及磷酸氢钙的额外赋形剂以及诸如淀粉(优选地马铃薯淀粉)、明胶及其类似物的各种赋形剂。此外,诸如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠及滑石的润滑剂可同时用于制片制程。在水性

悬浮液的情况下,活性物质可与除上文所提及的赋形剂以外的各种香味增强剂或着色剂组合。

[0306] 对于非经肠用途,可使用具有适合的液体赋形剂的活性物质的溶液。

[0307] 每天可适用的式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物的剂量范围通常为1mg至2000mg,优选250至1250mg。

[0308] 然而,取决于体重、年龄、施用途径、疾病的严重程度、个体对药物的反应、其调配物的性质及施用药物的时间或时间间隔(每天一剂或多剂的连续或间断治疗),有时可能需要偏离指定量。因此,在一些情况下,使用小于上文给出的最小剂量可为足够的,而在其他情况下可超过上限。当施用较大量时,在一天内将其分成多个较小剂量可为可取的。

[0309] 因此,在另一方面中,本发明涉及一种药物组合物,其包含至少一种(优选一种)式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0310] 式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,及包含此类化合物及盐的药物组合物亦可与其他药理学活性物质,例如与其他抗新生物性化合物(例如化学疗法)共同施用,亦即组合使用(参见下文进一步的组合治疗)。

[0311] 此类组合的单元可通过本领域技术人员常规的方法且如同其用于单一疗法中一样施用(无论依赖性地或独立地),例如通过经口、经肠、非经肠(例如,肌肉内、腹膜内、静脉内、经皮或皮下注射或植入)、经鼻、经阴道、经直肠或局部施用途径且可呈含有适于各施用途径的常规无毒性药学上可接受的赋形剂的适合剂量单位调配物单独或一起调配。

[0312] 可以治疗有效的单次或分次每日剂量施用组合。可以在单一疗法中治疗有效的此类剂量或以低于单一疗法中使用的剂量的此类剂量施用组合的活性组分,但当组合时产生所需(联合)治疗有效量。

[0313] 然而,当两种或更多种活性物质或成分的组合使用引起协同效应时,亦可降低待施用的物质或成分中的一者、多者或全部的量,同时仍达成所需治疗作用。此可例如适用于避免、限制或降低当以其常用量使用时,任何与所述物质或成分中之一或多者的使用相关联的不合需要的副作用,同时仍获得所需药理学或治疗作用。

[0314] 因此,在另一方面中,本发明还涉及一种药物组合物,其包含式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,及一种或多种(优选一或两种,最优选一种)其他药理学活性物质。

[0315] 在另一方面中,本发明还涉及一种药物制剂,其包含式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,及一种或多种(优选一或两种,最优选一种)其他药理学活性物质。

[0316] 待共同施用或组合使用的药物组合物亦可呈试剂盒形式提供。

[0317] 因此,在另一方面中,本发明还涉及一种试剂盒,其包含:

[0318] • 包含式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物,及任选一种或多种药学上可接受的赋形剂的第一药物组合物或剂型,及

[0319] • 第二药物组合物或剂型,其包含另一药理活性物质以及任选存在的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0320] 在一个方面中,此类试剂盒包含第三药物组合物或剂型,其包含另一药理活性物

质以及任选存在的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0321] 医学用途-治疗方法

[0322] 适应症-患者群体

[0323] 本发明涉及抑制KRAS、优选在残基12处突变的KRAS的化合物,诸如KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G12A及KRAS G12R抑制剂,优选KRAS G12C和/或KRAS G12D抑制剂;或对KRAS G12D具有选择性的抑制剂;以及抑制KRAS野生型、优选在残基13处突变的经扩增KRAS,诸如KRAS G13D或在残基61处突变的KRAS,诸如KRAS Q61H的化合物。特别是,式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物(包括其所有实施方案)可能适用于治疗和/或预防由KRAS,优选由在残基12处突变的KRAS(例如KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V,更优选G12D),或由KRAS野生型的扩增,或由残基13处突变的KRAS(例如KRAS G13D),或由残基61处突变的KRAS(诸如KRAS Q61H)介导的疾病和/或病况。

[0324] 因此,在另一方面中,本发明涉及一种用作药剂的式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐。

[0325] 在另一方面中,本发明涉及一种式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,其适用于治疗人类或动物身体的方法。

[0326] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗和/或预防由KRAS,优选由在残基12处突变的KRAS(例如KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V,更优选G12D),或由KRAS野生型的扩增,或由残基13处突变的KRAS(例如KRAS G13D)介导的疾病和/或病况。

[0327] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造供治疗和/或预防由KRAS,优选由在残基12处突变的KRAS(例如KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V,更优选G12D),或由KRAS野生型的扩增,或由残基13处突变的KRAS(例如KRAS G13D)介导的疾病和/或病况用的药剂。

[0328] 在另一方面中,本发明涉及一种治疗和/或预防由KRAS,优选由在残基12处突变的KRAS(例如KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V,更优选G12D),或由KRAS野生型的扩增,或由残基13处突变的KRAS(例如KRAS G13D)介导的疾病和/或病况的方法,该方法包含向人类施用治疗有效量的式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐。

[0329] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于治疗和/或预防癌症。

[0330] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗和/或预防人类或动物身体的癌症的方法。

[0331] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造供治疗和/或预防癌症用的药剂。

[0332] 在另一方面中,本发明涉及一种用于治疗和/或预防癌症的方法,其包含向人类施用治疗有效量的式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐。

[0333] 优选地,如本文(上文或下文)所定义的癌症包含KRAS突变。特别是,KRAS突变包括例如KRAS基因及KRAS蛋白的突变,诸如过度表达的KRAS、扩增的KRAS或KRAS、在残基12处突

变的KRAS、在残基13处突变的KRAS、在残基61处突变的KRAS、在残基146处突变的KRAS,特别是KRAS G12A、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G12S、KRAS G13C、KRAS G13D、KRAS G13V、KRAS Q61H、KRAS Q61E、KRAS Q61P、KRAS A146P、KRAS A146T、KRAS A146V。KRAS可呈现这些突变/改变中之一或多者。

[0334] 优选地,除KRAS突变之外或替代KRAS突变,如本文(上文或下文)所定义的癌症包含BRAF突变。该BRAF突变尤其为III类BRAF突变,例如如Z.Yao,Nature,2017,548,234-238中所定义。

[0335] 优选地,除KRAS突变之外或替代KRAS突变,如本文(上文或下文)所定义的癌症包含受体酪氨酸激酶(RTK)的突变,包括EGFR、MET及ERBB2突变。

[0336] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗和/或预防癌症,其中该癌症包含KRAS突变,该KRAS突变优选选自由以下组成的组:KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、GKRAS G13D;或KRAS野生型的扩增、KRAS基因的扩增或KRAS的过度表达。

[0337] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造供治疗和/或预防癌症用的药剂,其中该癌症包含KRAS突变,该KRAS突变优选选自由以下组成的组:KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、GKRAS G13D;或KRAS野生型的扩增、KRAS基因的扩增或KRAS的过度表达。

[0338] 在另一方面中,本发明涉及一种用于治疗和/或预防癌症的方法,其包含向人类施用治疗有效量的式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,其中该癌症包含KRAS突变,该KRAS突变优选选自由以下组成的组:KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、GKRAS G13D;或KRAS野生型的扩增、KRAS基因的扩增或KRAS的过度表达。

[0339] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗和/或预防癌症,其中该癌症包含KRAS G12D突变。

[0340] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗和/或预防癌症,其中该癌症包含KRAS G12V突变。

[0341] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗和/或预防癌症,其中该癌症包含KRAS G13D突变。

[0342] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗和/或预防癌症,其中该癌症包含野生型扩增KRAS。

[0343] 另一方面为根据鉴别患者的KRAS突变状态与对用式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物治疗的潜在易感性之间的联系。KRAS抑制剂,诸如式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物可接着有利地用于治疗患有依赖于KRAS的疾病且可对其他疗法具有耐药性的患者。这因此提供选择用式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物治疗的患者,尤其癌症患者的机会、方法及工具。该选择为基于待治疗的肿瘤细胞是否具有野生型,优选经扩增,或在残基12处突变的KRAS,优选G12C、G12D或G12V基因,或在残基13处突变的KRAS,优选G13D基因。KRAS基因状态因此可用作生物标记以指示选择用式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物治疗可能是有利的。

[0344] 根据一方面,提供一种选择患者以用式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物治疗的方法,该方法包含

[0345] • 提供来自患者的含肿瘤细胞的样品;

[0346] • 确定该患者的含有肿瘤细胞的样品中的KRAS基因是否编码野生型(位置12处的甘氨酸)或突变型(位置12处的半胱氨酸、天冬氨酸、缬氨酸、丙氨酸或精氨酸,位置13处的天冬氨酸,扩增和/或过度表达)KRAS蛋白;及

[0347] • 基于以上而选择患者以用式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物治疗。

[0348] 该方法可包括或不包括实际患者样品分离步骤。

[0349] 根据另一方面,提供一种式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗具有携带KRAS突变或KRAS野生型的扩增的肿瘤细胞的癌症。

[0350] 根据另一方面,提供一种式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗具有携带G12C突变型、G12D突变型、G12V突变型、G12A突变型、G13D突变型或G12R突变型KRAS基因或KRAS野生型的扩增的肿瘤细胞的癌症。

[0351] 根据另一方面,提供一种式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗具有携带G12C突变型、G12D突变型、G12V突变型或G13D突变型KRAS基因或KRAS野生型的扩增的肿瘤细胞的癌症。

[0352] 根据另一方面,提供一种式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗具有携带G12D突变型KRAS基因的肿瘤细胞的癌症。

[0353] 根据另一方面,提供一种式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗具有携带G12V突变型KRAS基因的肿瘤细胞的癌症。

[0354] 根据另一方面,提供一种式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗具有携带G13D突变型KRAS基因的肿瘤细胞的癌症。

[0355] 根据另一方面,提供一种式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗具有携带野生型扩增KRAS或过度表达KRAS的肿瘤细胞的癌症。

[0356] 根据另一方面,提供一种治疗具有携带G12C突变型、G12D突变型、G12V突变型、G12A突变型、G13D突变型或G12R突变型KRAS基因或KRAS野生型基因扩增的肿瘤细胞的癌症的方法,其包含向人类施用有效量的式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐。

[0357] 根据另一方面,提供一种治疗具有携带G12C突变型、G12D突变型、G12V突变型、G12A突变型或G12R突变型KRAS基因或KRAS野生型基因扩增的肿瘤细胞的癌症的方法,其包含施用有效量的式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐。

[0358] 确定肿瘤或癌症是否包含G12C KRAS突变可通过评估编码KRAS蛋白的核苷酸序列、通过评估KRAS蛋白的氨基酸序列或通过评估假定KRAS突变蛋白的特征来进行。野生型人类KRAS的序列为本领域已知。用于检测KRAS核苷酸序列中的突变的方法为本领域技术人员已知的。这些方法包括(但不限于)聚合酶链反应-限制性片段长度多形性(PCR-RFLP)分析、聚合酶链反应-单股构象多形性(PCR-SSCP)分析、实时PCR分析、PCR定序、突变型对偶基因特异性PCR扩增(MASA)分析、直接定序、引物延伸反应、电泳、寡核苷酸连接分析、杂交分

析、塔克曼分析(TaqMan assays)、SNP基因分型分析、高分辨率解链分析及微数组分析。在一些实施方案中,通过实时PCR评估样品的G12C KRAS突变。在实时PCR中,使用对KRAS G12C突变具有特异性的荧光探针。存在突变时,探针结合且检测到荧光。在一些实施方案中,使用KRAS基因中的特定区(例如外显子2和/或外显子3)的直接定序方法鉴定KRAS G12C突变。此技术将鉴别所定序区域中的所有可能突变。用于检测KRAS蛋白中的突变的方法为本领域技术人员已知的。这些方法包括但不限于使用对突变蛋白具有特异性的结合剂(例如抗体)检测KRAS突变体、蛋白质电泳、西方墨点法及直接肽定序。

[0359] 用于确定肿瘤或癌症是否包含G12C KRAS突变的方法可使用多种样品。在一些实施方案中,样品获自患有肿瘤或癌症的个体。在一些实施方案中,样品系新鲜的肿瘤/癌症样品。在一些实施方案中,样品系冷冻的肿瘤/癌症样品。在一些实施方案中,样品系经福尔马林(formalin)固定、经石蜡包埋的样品。在一些实施方案中,将样品处理成细胞溶解物。在一些实施方案中,将样品处理成DNA或RNA。在一些实施方案中,该样品系液体切片,且对血液样品进行测试,以自在血液中循环的肿瘤中寻找癌细胞或自在血液中的肿瘤细胞中寻找DNA片段。

[0360] 类似地,可确定肿瘤或癌症是否包含KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G12A、KRAS G13D及KRAS G12R突变或为KRAS野生型,优选经扩增。

[0361] 优选地,根据如本文(上文及下文)中所定义及所公开的方法及用途的待用式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐治疗/预防的疾病/病况/癌症/肿瘤/癌细胞选自由以下组成的组:胰腺癌、肺癌、结肠直肠癌、胆管癌、阑尾癌、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、子宫癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、急性骨髓白血病、膀胱癌、尿路上皮癌、胃癌、子宫颈癌、头颈部鳞状细胞癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、食道癌、慢性淋巴细胞性白血病、肝细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胶母细胞瘤、肾癌及肉瘤。

[0362] 优选地,根据如本文(上文及下文)中所定义及所公开的方法及用途的待用式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐治疗/预防的疾病/病况/癌症/肿瘤/癌细胞选自由以下组成的组:胰腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠直肠癌(CRC)、胃癌、胃食管结合癌(GEJC)及食道癌。

[0363] 在另一方面中,根据如本文(上文及下文)中所定义及所公开的方法及用途的待用式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐治疗/预防的疾病/病况/癌症/肿瘤/癌细胞选自由以下组成的组:胰腺癌(优选胰管腺癌(PDAC))、肺癌(优选非小细胞肺癌(NSCLC))、胃癌、胆管癌及结肠直肠癌(优选结肠直肠腺癌)。优选地,该胰腺癌、肺癌、胆管癌、结肠直肠癌(CRC)、胰管腺癌(PDAC)、非小细胞肺癌(NSCLC)或结肠直肠腺癌包含KRAS突变,尤其KRAS G12D或KRAS G12V突变。优选地(替代地或与先前优选实施方案组合),该非小细胞肺癌(NSCLC)包含NF1基因中的突变(尤其功能丧失型突变)。

[0364] 在另一方面中,根据如本文(上文及下文)中所定义及所公开的方法及用途的待用式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐治疗/预防的疾病/病况/癌症/肿瘤/癌细胞系胃癌、卵巢癌或食道癌,该胃癌或食道癌优选选自由以下组成的组:胃腺癌(GAC)、食道腺癌(EAC)及胃食管结合癌(GEJC)。优选地,该胃癌、卵巢癌、食道癌、胃腺癌(GAC)、食道腺癌(EAC)或胃食管结合部癌(GEJC)包含KRAS突变或野生型扩增KRAS。

[0365] 尤其优选地,根据如本文(上文及下文)中所定义及所公开的方法及用途的待用式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐治疗/预防的癌症选自由以下组成的组:

[0366] • 携带位置12处(优选G12C、G12D、G12V、G12A、G12R突变)、位置13处(优选G13D)的KRAS突变或KRAS野生型的扩增的肺腺癌(优选非小细胞肺癌(NSCLC));

[0367] • 携带位置12处(优选G12C、G12D、G12V、G12A、G12R突变)、位置13处(优选G13D)的KRAS突变或KRAS野生型的扩增的结肠直肠腺癌;

[0368] • 携带位置12处(优选KRAS且优选G12C、G12D、G12V、G12A、G12R突变)、位置13处(优选G13D)的RAS突变或KRAS野生型的扩增的胰腺癌(优选胰管腺癌(PDAC))。

[0369] 优选地,如本文(上文或下文)所用的"癌症"包括耐药性癌症及单药疗法或与一种或多种抗癌剂的组合疗法的一个、两个或多个系列已失败的癌症。特别是,"癌症"(及其任何实施方案)是指对KRAS G12C抑制剂治疗具有耐药性的任何癌症(尤其上文及下文所定义的癌症物种)。

[0370] 已报导不同的耐药性机制。举例而言,以下文章描述用KRAS G12C抑制剂治疗后患者的耐药性:(i)Awad MM,Liu S,Rybkin,II,Arbour KC,Dilly J,Zhu VW等人Acquired resistance to KRAS(G12C)inhibition in cancer.N Engl J Med 2021;384:2382-93及(ii)Tanaka N,Lin JJ,Li C,Ryan MB,Zhang J,Kiedrowski LA等人Clinical acquired resistance to KRAS(G12C)inhibition through a novel KRAS switch-II pocket mutation and polyclonal alterations converging on RAS-MAPK reactivation.Cancer Discov 2021;11:1913-22。

[0371] 在另一方面中,根据本文(上文及下文)中定义及公开的方法及用途用式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐治疗/预防的疾病/病况/癌症/肿瘤/癌细胞系RAS蛋白家族病变(RASopathy),优选选自由以下组成的组:1型神经纤维瘤病(NF1)、努南氏综合征(Noonan Syndrome,NS)、努南氏综合征伴多发性雀斑(NSML)(也称为LEOPARD综合征)、毛细血管畸形-动静脉畸形综合征(CM-AVM)、科斯特洛综合征(Costello Syndrome,CS)、心-面-皮肤综合征(CFC)、利吉斯综合征(Legius Syndrome)(也称为NF1样综合征)及遗传性齿龈纤维瘤病。

[0372] 另外,以下癌症、肿瘤及其他增殖性疾病可用式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐治疗(但不限于此)。优选地,如本文(上文及下文)所公开的治疗方法、方法、用途、所用的化合物及所用的药物组合物应用于治疗以下疾病/病况/癌症/肿瘤:(亦即,各别细胞)具有位置12处的KRAS突变(优选G12C、G12D、G12V、G12A、G12R突变)或KRAS野生型扩增。或者已鉴定其具有如本文中所描述和/或提及的位置12处的KRAS突变(优选G12C、G12D、G12V、G12A、G12R突变)或KRAS野生型扩增:

[0373] 头颈部的癌症/肿瘤/癌瘤:例如鼻腔、鼻窦、鼻咽、口腔(包括唇、齿龈、牙槽脊、磨牙后三角、口底、舌、硬腭、颊黏膜)、口咽(包括舌根、扁桃体、扁桃体弓(tonsillar pilar)、软腭、扁桃体窝、咽壁)、中耳、喉(包括上声门、声门、下声门、声带)、喉咽、唾液腺(包括小唾液腺)的肿瘤/癌瘤/癌症;

[0374] 肺的癌症/肿瘤/癌瘤:例如非小细胞肺癌(NSCLC)(鳞状细胞癌、梭状细胞癌瘤、腺癌、大细胞癌、透明细胞癌瘤、支气管肺泡)、小细胞肺癌(SCLC)(燕麦细胞癌、中间型细胞

癌、组合燕麦细胞癌);

[0375] 纵隔的赘瘤:例如神经性肿瘤(包括神经纤维瘤、神经鞘瘤、恶性神经鞘瘤、神经肉瘤、神经节母细胞瘤、神经节细胞瘤、神经母细胞瘤、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤)、生殖细胞肿瘤(包括精原细胞瘤、畸胎瘤、非精原细胞瘤)、胸腺肿瘤(包括胸腺瘤、胸腺脂肪瘤、胸腺癌、胸腺类癌)、间叶性肿瘤(包括纤维瘤、纤维肉瘤、脂肪瘤、脂肪肉瘤、黏液瘤、间皮瘤、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、黄色肉芽肿、间叶瘤、血管瘤、血管内皮瘤、血管外皮瘤、淋巴管瘤、淋巴周边细胞瘤、淋巴管肌瘤);

[0376] 胃肠(GI)道的癌症/肿瘤/癌瘤:例如以下的肿瘤/癌瘤/癌症:食道、胃(胃癌)、胰脏、肝及胆道(包括肝细胞癌(HCC),例如儿童HCC、纤维板层HCC、复合性HCC、梭状细胞HCC、透明细胞HCC、巨细胞HCC、癌肉瘤HCC、硬化性HCC;肝母细胞瘤;胆管癌;胆管细胞癌瘤;肝囊腺癌;血管肉瘤、血管内皮瘤、平滑肌肉瘤、恶性神经鞘瘤、纤维肉瘤、克拉斯金肿瘤(Klatskin tumor))、胆囊、肝外胆管、小肠(包括十二指肠、空肠、回肠)、大肠(包括盲肠、结肠、直肠、肛门;结肠直肠癌、胃肠道基质瘤(GIST))、泌尿生殖系统(包括肾脏,例如肾盂、肾细胞癌瘤(RCC)、肾母细胞瘤(维耳姆斯肿瘤(Wilms'tumor))、肾上腺样瘤、格拉维茨肿瘤(Grawitz tumor);输尿管;膀胱,例如脐尿管癌、尿道上皮癌;尿道,例如远程、球膜、前列腺;前列腺(雄激素依赖性、雄激素非依赖性、去势抗性、激素非依赖性、激素难治性)、阴茎)胃癌;

[0377] 睾丸的癌症/肿瘤/癌瘤:例如精原细胞瘤、非精原细胞瘤,

[0378] 妇科癌症/肿瘤/癌瘤:例如卵巢、输卵管、腹膜、子宫颈、外阴、阴道、子宫体(包括子宫内膜、底部)的肿瘤/癌瘤/癌症;

[0379] 乳房的癌症/肿瘤/癌瘤:例如乳腺癌(浸润性乳腺管癌、胶样癌、小叶侵袭性癌、导管癌、腺囊癌、乳头状癌瘤、髓质癌、黏液癌)、激素受体阳性乳腺癌(雌激素受体阳性乳腺癌、孕酮受体阳性乳腺癌)、Her2阳性乳腺癌、三阴性乳腺癌、佩吉特氏乳房病(Paget's disease of the breast);

[0380] 内分泌系统的癌症/肿瘤/癌瘤:例如以下内分泌腺的肿瘤/癌瘤/癌症:甲状腺(甲状腺癌瘤/肿瘤;乳头状癌、滤泡性癌、退行性癌、髓质癌)、甲状旁腺(甲状旁腺癌瘤/肿瘤)、肾上腺皮层(肾上腺皮层癌瘤/肿瘤)、脑下腺(包括促乳素瘤、颅咽管瘤)、胸腺、肾上腺、松果体腺、颈动脉体、胰岛细胞瘤、副神经节、胰脏内分泌肿瘤(PET;非功能性PET、胰多肽瘤(PPoma)、胃泌素瘤、胰岛素瘤、血管活性肠肽瘤(VIPoma)、升糖素瘤、生长抑制素瘤、生长激素释放因子瘤(GRFoma)、促肾上腺皮质激素瘤(ACTHoma))、类癌;

[0381] 软组织的肉瘤:例如纤维肉瘤、纤维组织细胞瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、淋巴管肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、血管球肿瘤、血管外皮瘤、滑膜肉瘤、腱鞘巨细胞瘤、胸膜及腹膜孤立性纤维肿瘤、弥漫性间皮瘤、恶性周边神经外鞘瘤(MPNST)、颗粒细胞肿瘤、透明细胞肉瘤、黑素细胞神经鞘瘤、神经丛肉瘤(plexosarcoma)、神经母细胞瘤、神经节母细胞瘤、神经上皮瘤、骨外尤文氏肉瘤(extraskeletal Ewing's sarcoma)、副神经节瘤、骨外软骨肉瘤、骨外骨肉瘤、间叶瘤、软组织肺泡状肉瘤、上皮样肉瘤、肾外横纹肌样瘤、促结缔组织增生性小细胞瘤;

[0382] 骨骼的肉瘤:例如骨髓瘤、网状细胞肉瘤、软骨肉瘤(包括中心细胞软骨肉瘤、周边细胞软骨肉瘤、透明细胞软骨肉瘤、间叶软骨肉瘤)、骨肉瘤(包括骨旁骨肉瘤、骨膜骨肉瘤、

表面高恶性骨肉瘤、小细胞骨肉瘤、放射线诱导的骨肉瘤、佩吉特氏肉瘤(Paget's sarcoma))、尤文氏肿瘤(Ewing's tumor)、恶性巨细胞肿瘤、釉质瘤、(纤维)组织细胞瘤、纤维肉瘤、脊索瘤、小圆形细胞肉瘤、血管内皮瘤、血管外皮瘤、骨软骨瘤、骨样骨瘤、骨母细胞瘤、嗜酸性肉芽肿、软骨母细胞瘤;

[0383] 间皮瘤:例如胸膜间皮瘤、腹膜间皮瘤;

[0384] 皮肤的癌症:例如基底细胞癌瘤、鳞状细胞癌瘤、默克尔氏细胞癌瘤(Merkel's cell carcinoma)、黑色素瘤(包括皮肤黑色素瘤、浅面扩散性黑色素瘤、恶性雀斑样痣黑色素瘤、肢端雀斑痣性黑色素瘤、结节状黑色素瘤、眼内黑色素瘤)、光化性角化症、眼睑癌;

[0385] 中枢神经系统及大脑的赘瘤:例如星形细胞瘤(大脑星形细胞瘤、小脑星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、肌原纤维性星形细胞瘤、多形性星形细胞瘤、毛细胞型星形细胞瘤、原生质大圆形细胞性星形细胞瘤)、胶母细胞瘤、神经胶质瘤、寡突神经胶质细胞瘤、寡突星形细胞瘤、室管膜瘤、室管膜母细胞瘤、脉络丛肿瘤、神经管胚细胞瘤、脊膜瘤、神经鞘瘤、血管母细胞瘤、血管瘤、血管外皮细胞瘤、神经瘤、神经节细胞瘤、神经母细胞瘤、视网膜胚细胞瘤、神经瘤(例如,听觉神经瘤)、脊髓肿瘤;

[0386] 淋巴瘤及白血病,例如B细胞非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)(包括小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、淋巴浆细胞样淋巴瘤(LPL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL)、伯基特氏淋巴瘤(BL))、T细胞非霍奇金氏淋巴瘤(包括多形性大细胞淋巴瘤(ALCL)、成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)、周边T细胞淋巴瘤(PTCL))、淋巴母细胞T细胞淋巴瘤(T-LBL)、成人T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞B细胞淋巴瘤(B-LBL)、免疫细胞瘤、慢性B细胞淋巴细胞性白血病、(B-CLL)、慢性T细胞淋巴细胞性白血病(T-CLL)、B细胞小淋巴细胞性淋巴瘤(B-SLL)、皮肤T细胞淋巴瘤(CTLC)、原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)、免疫母细胞瘤、霍奇金氏病(HD)(包括结节性淋巴细胞优势HD(NLPHD)、结节性硬化症HD(NSHD)、混合细胞性HD(MCHD)、富含淋巴细胞的经典HD、淋巴细胞耗竭型HD(LDHD))、大颗粒淋巴细胞白血病(LGL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性/骨髓白血病(AML)、急性淋巴/淋巴母细胞白血病(ALL)、急性前髓细胞性白血病(APL)、慢性淋巴细胞性/淋巴白血病(CLL)、前淋巴细胞性白血病(PLL)、毛细胞白血病、慢性骨髓性/骨髓白血病(CML)、骨髓瘤、浆细胞瘤、多发性骨髓瘤(MM)、浆细胞瘤、骨髓发育不良综合征(MDS)、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML);

[0387] 原发部位未知的癌症(CUP);

[0388] 特征在于其在体内的特定位置/起源的上文提及的所有癌症/肿瘤/癌瘤意欲包括原发性肿瘤及源自其的转移性肿瘤两者。

[0389] 上文提及的所有癌症/肿瘤/癌瘤可通过其组织病理学分类而进一步区分:

[0390] 上皮癌症,例如鳞状细胞癌瘤(SCC)(原位癌瘤、表面侵袭性癌瘤、疣状癌瘤、假性肉瘤、退行性癌瘤、转移细胞癌瘤、淋巴上皮癌瘤)、腺癌(AC)(分化良好的腺癌、黏液腺癌、乳头状腺癌、多形性巨细胞腺癌、乳腺管腺癌、小细胞腺癌、印戒细胞腺癌、梭状细胞腺癌、透明细胞腺癌、燕麦细胞腺癌、胶质腺癌、腺鳞腺癌、黏液表皮样腺癌、腺样囊性腺癌)、黏液囊腺癌瘤、腺泡细胞癌瘤、大细胞癌瘤、小细胞癌瘤、神经内分泌肿瘤(小细胞癌瘤、副神经节瘤、类癌);嗜酸性细胞癌瘤;

[0391] 非上皮癌症,例如肉瘤(纤维肉瘤、软骨肉瘤、横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、血管肉瘤、

巨细胞肉瘤、淋巴肉瘤、纤维组织细胞瘤、脂肪肉瘤、血管肉瘤、淋巴管肉瘤、神经纤维肉瘤)、淋巴瘤、黑色素瘤、生殖细胞肿瘤、血液学赘瘤、混合性及未分化性癌瘤;

[0392] 本发明的化合物可用于第一线、第二线或任何其他线治疗的情形下的治疗方案中。

[0393] 本发明的化合物可用于预防、短期或长期治疗上文所提及的疾病/病况/癌症/肿瘤,任选亦与放射线疗法和/或手术组合。

[0394] 如本文(上文及下文)所公开的治疗方法、方法、用途及所用的化合物可使用如本文所公开或所定义的任何式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐进行,及使用包含式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐(各自包括式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物的所有个别实施方案或通用子集)的任何药物组合物或试剂盒进行。

[0395] 组合治疗

[0396] 式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐及包含此类化合物或盐的药物组合物亦可作为手术前或手术后的佐剂与其他药理学活性物质,例如与其他抗新生物性化合物(例如化学疗法)共同施用,或与其他治疗,诸如辐射或手术干预组合使用。优选地,用于共同施用的药理学活性物质为抗新生物性化合物。

[0397] 因此,在另一方面中,本发明涉及如上文所定义使用的式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,其中该化合物在一种或多种其他药理学活性物质之前、之后或与其一起施用。

[0398] 在另一方面中,本发明涉及如上文所定义使用的式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,其中该化合物与一种或多种其他药理学活性物质组合施用。

[0399] 在另一方面中,本发明涉及如上文所定义的式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐的用途,其中该化合物在一种或多种其他药理学活性物质之前、之后或与其一起施用。

[0400] 在另一方面中,本发明涉及一种如上文所定义的方法(例如,用于治疗和/或预防的方法),其中该式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐在治疗有效量的一种或多种其他药理学活性物质之前、之后或与其一起施用。

[0401] 在另一方面中,本发明涉及一种如上文所定义的方法(例如,用于治疗和/或预防的方法),其中式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐与治疗有效量的一种或多种其他药理学活性物质组合施用。

[0402] 在另一方面中,本发明涉及一种用于治疗和/或预防癌症的方法,其包含向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,及治疗有效量的一种或多种其他药理学活性物质,其中式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种其他药理学活性物质同时、并行、依序、连续、交替或分开施用。

[0403] 在另一方面中,本发明涉及一种治疗和/或预防癌症的方法,其包含向有需要的患者施用治疗有效量的在残基12或13处突变的KRAS的抑制剂,诸如KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G12A、KRAS G13D和/或KRAS G12R抑制剂,优选KRAS G12C、KRAS G12D或选

择性KRAS G12D抑制剂或其药学上可接受的盐,及治疗有效量的一种或多种其他药理学活性物质,其中抑制剂或其药学上可接受的盐与一种或多种其他药理学活性物质组合施用。

[0404] 在另一方面中,本发明涉及一种治疗和/或预防癌症的方法,其包含向有需要的患者施用治疗有效量的扩增或过度表达的KRAS野生型的抑制剂或其药学上可接受的盐,及治疗有效量的一种或多种其他药理学活性物质,其中该抑制剂或其药学上可接受的盐与一种或多种其他药理学活性物质组合施用。

[0405] 在另一方面中,本发明涉及式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗和/或预防癌症,其中式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种其他药理学活性物质同时、并行、依序、连续、交替或分开施用。

[0406] 在另一方面中,本发明涉及在残基12或13处突变的KRAS的抑制剂,诸如KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G12A、KRAS G13D和/或KRAS G12R抑制剂,优选KRAS G12C、KRAS G12D或选择性KRAS G12D抑制剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗和/或预防癌症,其中抑制剂或其药学上可接受的盐与一种或多种其他药理学活性物质组合施用。

[0407] 在另一方面中,本发明涉及扩增或过度表达的KRAS野生型的抑制剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗和/或预防癌症,其中该抑制剂或其药学上可接受的盐与一种或多种其他药理学活性物质组合施用。

[0408] 在另一方面中,本发明涉及一种试剂盒,其包含

[0409] • 包含式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,及任选一种或多种药学上可接受的赋形剂的第一药物组合物或剂型,及

[0410] • 包含另一药理学活性物质,及任选一种或多种药学上可接受的赋形剂的第二药物组合物或剂型,

[0411] 其用于治疗和/或预防癌症,其中第一药物组合物将与第二和/或额外药物组合物或剂型同时、并行、依序、依次、交替或分开施用。

[0412] 在一个方面中,用于该用途的此类试剂盒包含第三药物组合物或剂型,其包含含有另一药理活性物质及任选存在的一种或多种药学上可接受的赋形剂的第三药物组合物或剂型。

[0413] 在本发明的另一实施方案中,根据本发明使用的组合、试剂盒、用途、方法及化合物(包括所有实施方案)的组分(亦即组合搭配物)为同时施用。

[0414] 在本发明的另一实施方案中,根据本发明使用的组合、试剂盒、用途、方法及化合物(包括所有实施方案)的组分(亦即,组合搭配物)为并行施用。

[0415] 在本发明的另一实施方案中,根据本发明(包括所有实施方案)使用的组合、试剂盒、用途、方法及化合物的组分(亦即,组合搭配物)为依序施用。

[0416] 在本发明的另一实施方案中,根据本发明(包括所有实施方案)使用的组合、试剂盒、用途、方法及化合物的组分(亦即,组合搭配物)为连续施用。

[0417] 在本发明的另一实施方案中,根据本发明(包括所有实施方案)使用的组合、试剂盒、用途、方法及化合物的组分(亦即,组合搭配物)为交替施用。

[0418] 在本发明的另一实施方案中,根据本发明(包括所有实施方案)使用的组合、试剂盒、用途、方法及化合物的组分(亦即,组合搭配物)为分开施用。

[0419] 与式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐(包括化合物的所有个别实施方案或通用子集)一起/组合使用或在如本文(上文及下文)所定义的医疗用途、用途、治疗和/或预防方法中使用的药理学活性物质可选自以下中的任一者或多者(优选地,存在一或两种用于所有这些实施方案的额外药理学活性物质):

[0420] 1.EGFR和/或ErbB2(HER2)和/或ErbB3(HER3)和/或ErbB4(HER4)或其任何突变体的抑制剂

[0421] a.不可逆抑制剂:例如阿法替尼、达可替尼、卡奈替尼(canertinib)、来那替尼(neratinib)、阿维替尼、波齐奥替尼(poziotinib)、AV 412、PF-6274484、HKI 357、奥莫替尼、奥希替尼、阿美替尼、那扎替尼、拉泽替尼、培利替尼(pelitinib);

[0422] b.可逆抑制剂:例如厄洛替尼、吉非替尼、埃克替尼、沙匹替尼(sapitinib)、拉帕替尼(lapatinib)、伐利替尼(varlitinib)、凡德他尼(vandetanib)、TAK-285、AEE788、BMS599626/AC-480、GW 583340;

[0423] c.抗EGFR抗体:例如耐昔妥珠单抗(necitumumab)、帕尼单抗(panitumumab)、西妥昔单抗(cetuximab)、埃万妥单抗(amivantamab);

[0424] d.抗HER2抗体:例如帕妥珠单抗(pertuzumab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、曲妥珠单抗美坦新(trastuzumab emtansine);

[0425] e.突变型EGFR的抑制剂;

[0426] f.具有外显子20突变的HER2抑制剂;

[0427] g.优选不可逆抑制剂为阿法替尼;

[0428] h.优选抗EGFR抗体为西妥昔单抗。

[0429] 2.MEK和/或其突变体的抑制剂

[0430] a.例如曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、毕尼替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、瑞法替尼(refametinib);

[0431] b.优选为曲美替尼

[0432] c.如WO 2013/136249所公开的MEK抑制剂;

[0433] d.如WO 2013/136254所公开的MEK抑制剂

[0434] 3.SOS1和/或其任何突变体的抑制剂(亦即,例如通过结合至SOS1且预防SOS1与(突变体)Ras蛋白质,例如KRAS之间的蛋白质-蛋白质相互作用来调节/抑制SOS1的GEF官能基的化合物)

[0435] a.例如BAY-293;

[0436] b.如WO 2018/115380中所公开的SOS1抑制剂;

[0437] c.如WO 2019/122129所公开的SOS1抑制剂;

[0438] d.如WO 2020/180768、WO 2020/180770、WO 2018/172250及WO 2019/201848所公开的SOS1抑制剂。

[0439] 4.YAP1、WWTR1、TEAD1、TEAD2、TEAD3和/或TEAD4的抑制剂

[0440] a.TEAD转录因子的可逆抑制剂(例如公开于WO 2018/204532中);

[0441] b.TEAD转录因子的不可逆抑制剂(例如公开于WO 2020/243423中);

[0442] c.YAP/TAZ::TEAD相互作用的蛋白质-蛋白质相互作用抑制剂(例如公开于WO 2021/186324中);

[0443] d.TEAD棕榈酰化抑制剂。

[0444] 5.溶瘤病毒

[0445] 6.RAS疫苗

[0446] a.例如TG02(Targovax)。

[0447] 7.细胞周期抑制剂

[0448] a.例如CDK4/6和/或其任何突变体的抑制剂

[0449] i.例如,帕泊昔布(palbociclib)、瑞博昔布(ribociclib)、阿马昔布(abemaciclib)、曲拉昔布(trilaciclib)、PF-06873600;

[0450] ii.优选为帕泊昔布及阿马昔布;

[0451] iii.最优选为阿马昔布。

[0452] b.例如长春花属生物碱

[0453] i.例如长春瑞滨。

[0454] c.例如奥洛拉(Aurora)激酶和/或其任何突变体的抑制剂

[0455] i.例如,阿立塞替(alisertib)、巴拉塞替(barasertib)。

[0456] 8.PTK2(=FAK)和/或其任何突变体的抑制剂

[0457] a.例如TAE226、BI 853520。

[0458] 9.SHP2和/或其任何突变体的抑制剂

[0459] a.例如SHP099、TNO155、RMC-4550、RMC-4630、IACS-13909。

[0460] 10.PI3激酶(=PI3K)和/或其任何突变体的抑制剂

[0461] a.例如PI3Kα和/或其任何突变体的抑制剂

[0462] i.例如,艾培昔布(alpelisib)、赛拉昔布(serabelisib)、GDC-0077、HH-CYH33、AMG 511、布帕昔布(buparlisib)、达妥昔布(dactolisib)、皮克昔布(pictilisib)、塔瑟昔布(taselisib)。

[0463] 11.FGFR1和/或FGFR2和/或FGFR3和/或其任何突变体的抑制剂

[0464] a.例如,普纳替尼(ponatinib)、英非替尼(infigratinib)、尼达尼布(nintedanib)。

[0465] 12.AXL和/或其任何突变体的抑制剂

[0466] 13.紫杉烷

[0467] a.例如紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇(nab-paclitaxel)、多西他赛(docetaxel);

[0468] b.优选为紫杉醇。

[0469] 14.含铂化合物

[0470] a.例如,顺铂、卡铂、奥沙利铂

[0471] b.优选为奥沙利铂。

[0472] 15.抗代谢物

[0473] a.例如5-氟尿嘧啶、卡培他滨(capecitabine)、氟尿苷、阿糖胞苷(cytarabine)、吉西他滨(gemcitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、曲氟尿苷及替吡嘧啶的组合(=TAS102);

[0474] b.优选为5-氟尿嘧啶。

[0475] 16.免疫治疗剂

[0476] a.例如免疫检查点抑制剂

[0477] i.例如抗CTLA4 mAb、抗PD1 mAb、抗PD-L1 mAb、抗PD-L2 mAb、抗LAG3 mAb、抗TIM3 mAb;

[0478] ii.优选为抗PD1 mAb;

[0479] iii.例如,伊匹单抗(ipilimumab)、纳武单抗(nivolumab)、派立珠单抗(pembrolizumab)、替雷利珠单抗(tislelizumab)、阿特珠单抗(atezolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、皮立珠单抗(pidilizumab)、PDR-001(=斯帕塔利单抗(spartalizumab))、AMG-404、依扎本利单抗(ezabenlimab);

[0480] iv.优选为纳武单抗、派立珠单抗、依扎本利单抗及PDR-001(=斯帕塔利单抗);

[0481] v.最优选为依扎本利单抗、派立珠单抗及纳武单抗。

[0482] 17.拓朴异构酶抑制剂

[0483] a.例如,伊立替康、脂质体伊立替康(nal-IRI)、拓朴替康(topotecan)、依托泊苷;

[0484] b.最优选为伊立替康及脂质体伊立替康(nal-IRI)。

[0485] 18.A-Raf和/或B-Raf和/或C-Raf和/或其任何突变体的抑制剂

[0486] a.例如,恩拉非尼(encorafenib)、达拉非尼(dabrafenib)、维罗非尼(vemurafenib)、PLX-8394、RAF-709(=WO 2014/151616中的例子131)、LXH254、索拉非尼(sorafenib)、LY-3009120(=WO 2013/134243中的例子1)、力法芬尼(lifirafenib)、TAK-632、格拉芬尼(agerafenib)、CCT196969、RO5126766、RAF265。

[0487] 19.mTOR抑制剂

[0488] a.例如雷帕霉素(rapamycin)、坦西莫司(temsirolimus)、依维莫司(everolimus)、地磷莫司(ridaforolimus)、佐他莫司(zotarolimus)、赛泮色替(sapanisertib)、Torin 1、达妥昔布(dactolisib)、GDC-0349、VS-5584、维塞色替(vistusertib)、AZD8055。

[0489] 20.表观遗传调节剂

[0490] a.例如BET抑制剂

[0491] i.例如JQ-1、GSK 525762、OTX-015、CPI-0610、TEN-010、OTX-015、PLX51107、ABBV-075、ABBV-744、BMS986158、TGI-1601、CC-90010、AZD5153、I-BET151、BI 894999;

[0492] 21.IGF1/2和/或IGF1-R和/或其任何突变体的抑制剂

[0493] a.例如,新妥珠单抗(xentuzumab)(WO 2010/066868中的抗体60833)、MEDI-573(=度斯吉妥单抗(dusigitumab))、林斯替尼(linsitinib)。

[0494] 22.Src家族激酶和/或其任何突变体的抑制剂

[0495] a.例如SrcA亚家族激酶和/或其任何突变体的抑制剂,亦即Src、Yes、Fyn、Fgr和/或其任何突变体的抑制剂;

[0496] b.例如,SrcB亚家族激酶和/或其任何突变体的抑制剂,亦即Lck、Hck、Blk、Lyn和/或其任何突变体的抑制剂;

[0497] c.例如Frk亚家族激酶和/或其任何突变体的抑制剂,亦即Frk和/或其任何突变体的抑制剂;

[0498] d.例如达沙替尼(dasatinib)、普纳替尼(ponatinib)、伯舒替尼(bosutinib)、凡德他尼(vandetanib)、KX-01、塞卡替尼(saracatinib)、KX2-391、SU 6656、WH-4-023。

[0499] 23.凋亡调节剂

[0500] a.例如,MDM2抑制剂,例如p53(优选功能性p53,最优选wt p53)与MDM2和/或其任何突变体之间的相互作用抑制剂;

[0501] i.例如HDM-201、NVP-CGM097、RG-7112、MK-8242、RG-7388、SAR405838、AMG-232、DS-3032、RG-7775、APG-115;

[0502] ii.优选为HDM-201、RG-7388及AMG-232;

[0503] iii.如WO 2015/155332中所公开的MDM2抑制剂;

[0504] iv.如WO 2016/001376中所公开的MDM2抑制剂;

[0505] v.如WO 2016/026937所公开的MDM2抑制剂;

[0506] vi.如WO 2017/060431中所公开的MDM2抑制剂;

[0507] b.例如PARP抑制剂;

[0508] c.例如MCL-1抑制剂;

[0509] i.例如AZD-5991、AMG-176、AMG-397、S64315、S63845、A-1210477;

[0510] 24.c-MET和/或其任何突变体的抑制剂

[0511] a.例如,萨沃替尼(savolitinib)、卡博替尼(cabozantinib)、弗雷替尼(foretinib);

[0512] b.MET抗体,例如依米特珠单抗(emibetuzumab)、埃万妥单抗(amivantamab);

[0513] 25.ERK和/或其任何突变体的抑制剂

[0514] a.例如,优立替尼(ulixertinib)、LTT462;

[0515] 26.法呢基转移酶和/或其任何突变体的抑制剂

[0516] a.例如替吡法尼(tipifarnib);

[0517] 在如上文所述的(组合)用途及方法(例如治疗和/或预防的方法)的另一实施方案中,另一药理学活性物质将在式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐之前、之后或与其一起施用,其中该另一药理学活性物质为

[0518] • SOS1抑制剂;或

[0519] • MEK抑制剂;或

[0520] • 曲美替尼,或

[0521] • 抗PD-1抗体;或

[0522] • 埃本利单抗(ezabenlimab);或

[0523] • 西妥昔单抗;或

[0524] • 阿法替尼;或

[0525] • 在给定适应症中的标准照护(SoC);或

[0526] • PI3激酶抑制剂;或

[0527] • TEAD棕榈酰化抑制剂;或

[0528] • YAP/TAZ::TEAD抑制剂。

[0529] 在如上文所述的(组合)用途及方法(例如治疗和/或预防的方法)的另一实施方案中,另一药理学活性物质将与式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐组合施用,其中该另一药理学活性物质为

[0530] • SOS1抑制剂;或

[0531] • MEK抑制剂;或

[0532] • 曲美替尼;或

[0533] • 抗PD-1抗体;或

[0534] • 埃本利单抗;或

[0535] • 西妥昔单抗;或

[0536] • 阿法替尼;或

[0537] • 在给定适应症中的标准照护(SoC);或

[0538] • PI3激酶抑制剂;或

[0539] • TEAD棕榈酰化抑制剂;或

[0540] • YAP/TAZ::TEAD抑制剂。

[0541] 在如上文所述的(组合)用途及方法(例如治疗和/或预防的方法)的另一方面中,另两种药理学活性物质将在式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐之前、之后或与其一起施用,其中所述另两种药理学活性物质为

[0542] • MEK抑制剂及SOS1抑制剂;或

[0543] • 曲美替尼及SOS1抑制剂;或

[0544] • 抗PD-1抗体(优选埃本利单抗)及抗LAG-3抗体;或

[0545] • 抗PD-1抗体(优选埃本利单抗)及SOS1抑制剂;或

[0546] • MEK抑制剂及选自由以下组成的组的抑制剂:EGFR抑制剂和/或ErbB2(HER2)抑制剂和/或其任何突变体的抑制剂;或

[0547] • SOS1抑制剂及选自由以下组成的组的抑制剂:EGFR抑制剂和/或ErbB2(HER2)抑制剂和/或其任何突变体的抑制剂;或

[0548] • MEK抑制剂及阿法替尼;或

[0549] • MEK抑制剂及西妥昔单抗;或

[0550] • 曲美替尼及阿法替尼;或

[0551] • 曲美替尼及西妥昔单抗;或

[0552] • SOS1抑制剂及阿法替尼;或

[0553] • SOS1抑制剂及西妥昔单抗;或

[0554] • SOS1抑制剂及TEAD棕榈酰化抑制剂;或

[0555] • SOS1抑制剂及YAP/TAZ::TEAD抑制剂。

[0556] 在如上文所述的(组合)用途及方法(例如治疗和/或预防的方法)的另一方面中,另两种药理学活性物质将与式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐组合施用,其中所述另两种药理学活性物质为

[0557] • MEK抑制剂及SOS1抑制剂;或

[0558] • 曲美替尼及SOS1抑制剂;或

[0559] • 抗PD-1抗体(优选埃本利单抗)及抗LAG-3抗体;或

[0560] • 抗PD-1抗体(优选埃本利单抗)及SOS1抑制剂;或

[0561] • MEK抑制剂及选自由以下组成的组的抑制剂:EGFR抑制剂和/或ErbB2(HER2)抑制剂和/或其任何突变体的抑制剂;或

[0562] • SOS1抑制剂及选自由以下组成的组的抑制剂:EGFR抑制剂和/或ErbB2(HER2)抑

制剂和/或其任何突变体的抑制剂;或

[0563] • MEK抑制剂及阿法替尼;或

[0564] • MEK抑制剂及西妥昔单抗;或

[0565] • 曲美替尼及阿法替尼;或

[0566] • 曲美替尼及西妥昔单抗;或

[0567] • SOS1抑制剂及阿法替尼;或

[0568] • SOS1抑制剂及西妥昔单抗;或

[0569] • SOS1抑制剂及TEAD棕榈酰化抑制剂;或

[0570] • SOS1抑制剂及YAP/TAZ::TEAD抑制剂。

[0571] 亦可与式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐-(包括式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物的所有个别实施方案或通用子集)一起/组合使用或用于如本文(上文及下文)定义的医学用途、用途、治疗和/或预防方法、药物组合物、试剂盒的额外药理学活性物质包括但不限于激素、激素类似物及抗激素(例如他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷诺昔芬(raloxifene)、氟维司群(fulvestrant)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、胺鲁米特(aminoglutethimide)、乙酸环丙孕酮(cyproterone acetate)、非那雄胺(finasteride)、乙酸布舍瑞林(buserelin acetate)、氟可体松(fludrocortisone)、氟羟甲基睾酮(fluoxymesterone)、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、奥曲肽(octreotide))、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)、利阿唑(liarozole)、伏罗唑(vorozole)、依西美坦(exemestane)、阿他美坦(atamestane))、LHRH激动剂及拮抗剂(例如乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、鲁普利德(luprolide))、生长因子和/或其对应受体(诸如血小板衍生生长因子(PDGF)、纤维母细胞生长因子(FGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、人类表皮生长因子(HER,例如HER2、HER3、HER4)及肝细胞生长因子(HGF)的生长因子和/或其对应受体)的抑制剂,抑制剂为例如(抗)生长因子抗体、(抗)生长因子受体抗体及酪氨酸激酶抑制剂,诸如西妥昔单抗(cetuximab)、吉非替尼(gefitinib)、阿法替尼(afatinib)、尼达尼布(nintedanib)、伊马替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、伯舒替尼(bosutinib)、贝伐单抗(bevacizumab)及曲妥珠单抗(trastuzumab));抗代谢物(例如抗叶酸剂,诸如甲胺喋呤(methotrexate)、雷替曲塞(raltitrexed)、嘧啶类似物诸如5-氟尿嘧啶(5-FU)、核苷及脱氧核苷类似物、卡培他滨(capecitabine)及吉西他滨(gemcitabine)、嘌呤及腺苷类似物诸如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、克拉屈滨(cladribine)及喷司他丁(pentostatin)、阿糖胞苷(ara C)、氟达拉宾(fludarabine));抗肿瘤抗生素(例如蒽环霉素(anthracyclins),诸如小红莓(doxorubicin)、多希(doxil)(聚乙二醇化脂质体盐酸小红莓、莫西特(myocet)(非聚乙二醇化脂质体小红莓)、道诺霉素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)及埃达霉素(idarubicin)、丝裂霉素(mitomycin)-C、博莱霉素(bleomycin)、更生霉素(dactinomycin)、普卡霉素(plicamycin)、链脲菌素(streptozocin));铂衍生物(例如顺铂(cisplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、卡铂(carboplatin));烷基化剂(例如雌莫司汀(estramustin)、氮芥(meclorethamine)、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥

(chlorambucil)、白消安(busulphan)、达喀尔巴嗪(dacarbazin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、异环磷酰胺(ifosfamide)、替莫唑胺(temozolomide)、亚硝基脲诸如卡莫司汀(carmustin)及洛莫司汀(lomustin)、噻替派(thiotepa));抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱,诸如长春碱、长春地辛、长春瑞滨及长春新碱;及紫杉烷,诸如紫杉醇、多西他赛(docetaxel));血管生成抑制剂(例如他喹莫德(tasquinimod))、微管蛋白抑制剂;DNA合成抑制剂、PARP抑制剂、拓朴异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素,诸如依托泊苷(etoposide)及凡毕复(etopophos)、替尼泊苷(teniposide)、安吖啶(amsacrin)、拓朴替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、米托蒽醌(mitoxantrone))、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如PDK1抑制剂、Raf抑制剂、A-Raf抑制剂、B-Raf抑制剂、C-Raf抑制剂、mTOR抑制剂、mTORC1/2抑制剂、PI3K抑制剂、PI3Kα抑制剂、双重mTOR/PI3K抑制剂、STK 33抑制剂、AKT抑制剂、PLK 1抑制剂、CDK抑制剂、奥洛拉(Aurora)激酶抑制剂)、酪氨酸激酶抑制剂(例如PTK2/FAK抑制剂)、蛋白质蛋白质相互作用抑制剂(例如IAP抑制剂/SMAC模拟物、Mcl-1、MDM2/MDMX)、MEK抑制剂、ERK抑制剂、FLT3抑制剂、BRD4抑制剂、IGF-1R抑制剂、TRAILR2激动剂、Bcl-xL抑制剂、Bcl-2抑制剂(例如维纳妥拉(venetoclax))、Bcl-2/Bcl-xL抑制剂、ErbB受体抑制剂、BCR-ABL抑制剂、ABL抑制剂、Src抑制剂、雷帕霉素类似物(例如依维莫司(everolimus)、坦罗莫司(temsirolimus)、地磷莫司(ridaforolimus)、西罗莫司(sirolimus))、雄激素合成抑制剂、雄激素受体抑制剂、DNMT抑制剂、HDAC抑制剂、ANG1/2抑制剂、CYP17抑制剂、放射性药品、蛋白酶体抑制剂(例如卡非唑米(carfilzomib))、免疫治疗剂诸如免疫检查点抑制剂(例如CTLA4、PD1、PD-L1、PD-L2、LAG3及TIM3结合分子/免疫球蛋白,诸如伊匹单抗(ipilimumab)、纳武利尤单抗(nivolumab)、派立珠单抗(pembrolizumab))、ADCC(抗体依赖性细胞介导的细胞毒性)增强剂(例如抗CD33抗体、抗CD37抗体、抗CD20抗体)、t细胞接合子(例如双特异性T细胞接合子(BiTEs®)样,例如CD3 x BCMA、CD3 x CD33、CD3 x CD19)、PSMA x CD3)、肿瘤疫苗、免疫调节剂例如STING激动剂及各种化学治疗剂,诸如阿米福汀(amifostin)、阿那格雷(anagrelid)、氯膦酸盐(clodronat)、非格司亭(filgrastin)、干扰素、干扰素α、甲酰四氢叶酸、丙卡巴肼(procarbazine)、左旋咪唑、美司钠(mesna)、米托坦(mitotane)、帕米膦酸盐(pamidronate)及卟吩姆(porfimer)。

[0572] 应理解,根据本发明使用的组合、组合物、试剂盒、方法、用途、药物组合物或化合物可设想同时、并行、依序、连续、交替或单独施用活性成分或组分。应了解,式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,及一种或多种其他药理学活性物质可以依赖性或独立性方式调配施用,诸如式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐,及一种或多种其他药理学活性物质可作为相同药物组合物/剂型的一部分或优选以单独药物组合物/剂型施用。

[0573] 在此上下文中,在本发明的含义内的“组合”或“经组合”包括但不限于由混合或组合超过一种活性成分产生的产物且包括固定及非固定(例如自由)组合(包括试剂盒)及用途,诸如组分或成分的同时、并行、依序、依次、交替或分开使用。术语“固定组合”意谓以单一实体或剂量形式向患者同时施用活性成分。术语“非固定组合”意谓在无特定时间限制的情况下,以分开的实体形式同时、并行或依序向患者施用活性成分,其中此类施用在患者体内提供治疗有效量的化合物。

[0574] 施用式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的

盐及一个或多个其他药理学活性物质可通过共同施用所述活性组分或成分进行,诸如通过在单一或两种或更多种单独调配物或剂量形式中同时或并行地施用所述活性组分或成分。或者,施用式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)化合物或其药学上可接受的盐及一种或多种其他药理学活性物质可通过依序或交替,诸如在两种或更多种单独调配物或剂量形式中施用所述活性组分或成分进行。

[0575] 举例而言,同时施用包括基本上同一时间施用。此形式的施用亦可称为"伴随"施用。并行施用包括在同一通用时段(例如在同一天但不一定在同一时间)内施用活性剂。交替施用包括在一时段期间(例如在几天或一周的时程内)施用一种药剂,接着在后续时段期间(例如在几天或一周的时程内)施用另一药剂,且随后将该模式重复一个或多个周期。依序或连续施用包括使用一个或多个剂量在第一时段期间(例如在几天或一周的时程内)施用一种药剂,接着使用一个或多个剂量在第二和/或额外时段期间(例如在几天或一周的时程内)施用另一药剂。亦可采用重叠时程表,其包括在治疗期内的不同天数施用活性剂,不必根据常规顺序。亦可采用这些普通准则的变化形式,例如根据所使用的药剂及个体的病况。

[0576] 定义

[0577] 对本文未具体定义的术语应给出将由本领域技术人员鉴于公开内容及上下文对其给出的含义。然而,除非相反规定,否则如本说明书中所使用,以下术语具有指定的含义且将遵守以下约定。

[0578] 前缀C_{x-y}的使用,其中x及y各自表示正整数(x<y),指示以直接关联指定及提及的链或环结构或链及环结构的组合作为整体可由y个碳原子的最大值及x个碳原子的最小值组成。

[0579] 含有一个或多个杂原子的基团(例如,杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基)中成员数的指示涉及所有环成员的总原子数或所有环及碳链成员的总数。

[0580] 由碳链及碳环结构的组合组成的基团(例如环烷基烷基、芳基烷基)中碳原子数的指示涉及所有碳环及碳链成员的总碳原子数。显然,环结构具有至少三个成员。

[0581] 一般而言,对于包含两个或更多个亚基的基团(例如杂芳基烷基、杂环基烷基、环烷基烷基、芳基烷基),最后命名的亚基为自由基连接点,例如取代基芳基-C_{1-6}烷基意谓芳基键合至C_{1-6}烷基,后者键合至核心或取代基所连接的基团。

[0582] 在如HO、H_2N、(O)S、$(O)_2S$、NC(氰基)、HOOC、F_3C或类似者的基团中,本领域技术人员可自基团自身的自由价看到分子的基团连接点。

[0583] 表述"本发明化合物"及其文法变体包含式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)及(If)化合物,包括如本文所定义的其所有盐、方面及优选实施方案。对本发明化合物或式(I)、(I*)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)及(If)化合物的任何提及意欲包括对各别(子)方面及实施方案的提及。

[0584] 烷基表示单价饱和烃链,其可以直链(未分支)及分支链形式两者存在。若烷基经取代,则取代可通过在各情况下单取代或多取代,彼此独立地在所有载氢碳原子上进行。

[0585] 术语"C_{1-5}烷基"包括例如H_3C-、H_3C-CH_2-、$H_3C-CH_2-CH_2$-、$H_3C-CH(CH_3)$-、$H_3C-CH_2-CH_2-CH_2$-、$H_3C-CH_2-CH(CH_3)$-、$H_3C-CH(CH_3)-CH_2$-、$H_3C-C(CH_3)_2$-、$H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$-、$H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)$-、$H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2$-、$H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2$-、$H_3C-CH_2-C(CH_3)_2$-、H_3C-C

$(CH_3)_2$-CH_2-、H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-及H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-。

[0586] 烷基的其他实施例为甲基(Me;-CH_3)、乙基(Et;-CH_2CH_3)、1-丙基(正丙基;n-Pr;-$CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基(i-Pr;异丙基;-CH(CH_3)$_2$)、1-丁基(正丁基;n-Bu;-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基(异丁基;i-Bu;-CH_2CH(CH_3)$_2$)、2-丁基(二级丁基;sec-Bu;-CH(CH_3)CH_2CH_3)、2-甲基-2-丙基(叔丁基;t-Bu;-C(CH_3)$_3$)、1-戊基(正戊基;-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基(-CH(CH_3)$CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基(-CH(CH_2CH_3)$_2$)、3-甲基-1-丁基(异戊基;-CH_2CH_2CH(CH_3)$_2$)、2-甲基-2-丁基(-C(CH_3)$_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH_3)CH(CH_3)$_2$)、2,2-二甲基-1-丙基(新戊基;-CH_2C(CH_3)$_3$)、2-甲基-1-丁基(-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3)、1-己基(正己基;-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基(-CH(CH_3)$CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基(-CH(CH_2CH_3)($CH_2CH_2CH_3$))、2-甲基-2-戊基(-C(CH_3)$_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)$_2$)、3-甲基-3-戊基(-C(CH_3)(CH_2CH_3)$_2$)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)$_2$)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH_3)$_2$CH(CH_3)$_2$)、3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH_3)C(CH_3)$_3$)、2,3-二甲基-1-丁基(-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3)、2,2-二甲基-1-丁基(-CH_2C(CH_3)$_2CH_2CH_3$)、3,3-二甲基-1-丁基(-CH_2CH_2C(CH_3)$_3$)、2-甲基-1-戊基(-CH_2CH(CH_3)$CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-1-戊基(-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3)、1-庚基(正庚基)、2-甲基-1-己基、3-甲基-1-己基、2,2-二甲基-1-戊基、2,3-二甲基-1-戊基、2,4-二甲基-1-戊基、3,3-二甲基-1-戊基、2,2,3-三甲基-1-丁基、3-乙基-1-戊基、1-辛基(正辛基)、1-壬基(正壬基);1-癸基(正癸基)等。

[0587] 无任何其他定义的术语丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等意谓具有相应数目碳原子的饱和烃基,其中包括所有异构体形式。

[0588] 若烷基为另一(组合)基团(诸如(例如)C_{x-y}烷基氨基或C_{x-y}烷基氧基)的一部分,则上文关于烷基的定义亦适用。

[0589] 术语亚烷基亦可衍生自烷基。与烷基不同,亚烷基为二价且需要两个结合搭配物。形式上,通过移除烷基中的氢原子产生第二原子价。对应基团为例如-CH_3及-CH_2-、-CH_2CH_3及-CH_2CH_2-或>CHCH_3等。

[0590] 术语“C_{1-4}亚烷基”包括例如-(CH_2)-、-(CH_2-CH_2)-、-(CH(CH_3))-、-(CH_2-CH_2-CH_2)-、-(C(CH_3)$_2$)-、-(CH(CH_2CH_3))-、-(CH(CH_3)-CH_2)-、-(CH_2-CH(CH_3))-、-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-、-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-、-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-、-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-、-(CH_2-C(CH_3)$_2$)-、-(C(CH_3)$_2$-CH_2)-、-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-、-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-、-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-、-(CH($CH_2CH_2CH_3$))-、-(CH(CH(CH_3))$_2$)-及-C(CH_3)(CH_2CH_3)-。

[0591] 亚烷基的其他实施例为亚甲基、亚乙基、亚丙基、1-甲基亚乙基、亚丁基、1-甲基亚丙基、1,1-二甲基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基、亚戊基、1,1-二甲基亚丙基、2,2-二甲基亚丙基、1,2-二甲基亚丙基、1,3-二甲基亚丙基、亚己基等。

[0592] 通过通用术语亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基等而无更进一步定义意谓具有相应碳原子数目的所有可能的异构形式,亦即亚丙基包括1-甲基亚乙基,且亚丁基包括1-甲基亚丙基、2-甲基亚丙基、1,1-二甲基亚乙基及1,2-二甲基亚乙基。

[0593] 若亚烷基为另一(组合)基团(诸如HO-C_{x-y}亚烷基氨基或H_2N-C_{x-y}亚烷基氧基)的一部分,则以上关于亚烷基的定义亦适用。

[0594] 不同于烷基,烯基由至少两个碳原子组成,其中至少两个相邻碳原子通过C-C双键接合在一起,且一个碳原子仅可为一个C-C双键的一部分。若在如上文所定义的具有至少两

个碳原子的烷基中,形式上移除相邻碳原子上的两个氢原子且使自由价饱和以形成第二键,则形成对应烯基。

[0595] 烯基的例子为乙烯基(vinyl/ethenyl)、丙-1-烯基、烯丙基(丙-2-烯基)、异丙烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、2-甲基-丙-2-烯基、2-甲基-丙-1-烯基、1-甲基-丙-2-烯基、1-甲基-丙-1-烯基、1-亚甲基丙基、戊-1-烯基、戊-2-烯基、戊-3-烯基、戊-4-烯基、3-甲基-丁-3-烯基、3-甲基-丁-2-烯基、3-甲基-丁-1-烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基、己-5-烯基、2,3-二甲基-丁-3-烯基、2,3-二甲基-丁-2-烯基、2-亚甲基-3-甲基丁基、2,3-二甲基-丁-1-烯基、己-1,3-二烯基、己-1,4-二烯基、戊-1,4-二烯基、戊-1,3-二烯基、丁-1,3-二烯基、2,3-二甲基丁-1,3-二烯等。

[0596] 无任何其他定义的通用术语丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、戊二烯基、辛二烯基、壬二烯基、癸二烯基等意谓具有相应碳原子数目的所有可能异构形式,亦即丙烯基包括丙-1-烯基及丙-2-烯基,且丁烯基包括丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、1-甲基-丙-1-烯基、1-甲基-丙-2-烯基等。

[0597] 烯基可任选相对于双键以顺式或反式或E或Z取向存在。

[0598] 当烯基为另一(组合)基团(诸如C_{x-y}烯基氨基或C_{x-y}烯基氧基)的一部分时,以上关于烯基的定义亦适用。

[0599] 不同于亚烷基,亚烯基由至少两个碳原子组成,其中至少两个相邻碳原子通过C-C双键接合在一起,且一个碳原子仅可为一个C-C双键的一部分。若在如上文所定义的具有至少两个碳原子的亚烷基中,形式上移除相邻碳原子处的两个氢原子且使自由价饱和以形成第二键,则形成对应亚烯基。

[0600] 亚烯基的例子为亚乙烯基、亚丙烯基、1-甲基亚乙烯基、亚丁烯基、1-甲基亚丙烯基、1,1-二甲基亚乙烯基、1,2-二甲基亚乙烯基、亚戊烯基、1,1-二甲基亚丙烯基、2,2-二甲基亚丙烯基、1,2-二甲基亚丙烯基、1,3-二甲基亚丙烯基、亚己烯基等。

[0601] 无任何其他定义的通用术语亚丙烯基、亚丁烯基、亚戊烯基、亚己烯基等意谓所有具有对应碳原子数目的可设想异构体形式,亦即亚丙烯基包括1-甲基亚乙烯基,且亚丁烯基包括1-甲基亚丙烯基、2-甲基亚丙烯基、1,1-二甲基亚乙烯基及1,2-二甲基亚乙烯基。

[0602] 亚烯基可任选相对于双键以顺式或反式或E或Z取向存在。

[0603] 当亚烯基为另一(组合)基团的一部分(如例如在HO-C_{x-y}亚烯基氨基或H_2N-C_{x-y}亚烯基氧基中)时,以上关于亚烯基的定义亦适用。

[0604] 不同于烷基,炔基由至少两个碳原子组成,其中至少两个相邻碳原子通过C-C三键接合在一起。若在如上文所定义的具有至少两个碳原子的烷基中,在各情况下形式上移除相邻碳原子处的两个氢原子且使自由价饱和以形成另两个键,则形成对应炔基。

[0605] 炔基的例子为乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、1-甲基-丙-2-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、3-甲基-丁-1-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基等。

[0606] 无任何其他定义的通用术语丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等意谓所有具有相应数目碳原子的可设想异构体形式,亦即丙炔基包括丙-1-炔基及丙-2-炔基,丁炔基包括丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、1-甲基-丙-1-炔基、1-甲基-丙-2-炔基等。

[0607] 若烃链携带至少一个双键以及至少一个三键两者,则通过定义其属于炔基亚基。

[0608] 若炔基为另一(组合)基团的一部分(如例如在C_{x-y}炔基氨基或C_{x-y}炔基氧基中),则上文关于炔基的定义亦适用。

[0609] 不同于亚烷基,亚炔基由至少两个碳原子组成,其中至少两个相邻碳原子通过C-C三键接合在一起。若在如上文所定义的具有至少两个碳原子的亚烷基中,在各情况下形式上移除相邻碳原子处的两个氢原子且使自由价饱和以形成另两个键,则形成对应亚炔基。

[0610] 亚炔基的例子为亚乙炔基、亚丙炔基、1-甲基亚乙炔基、亚丁炔基、1-甲基亚丙炔基、1,1-二甲基亚乙炔基、1,2-二甲基亚乙炔基、亚戊炔基、1,1-二甲基亚丙炔基、2,2-二甲基亚丙炔基、1,2-二甲基亚丙炔基、1,3-二甲基亚丙炔基、亚己炔基等。

[0611] 无任何其他定义的通用术语亚丙炔基、亚丁炔基、亚戊炔基、亚己炔基等意谓所有具有对应碳原子数目的可设想异构体形式,亦即亚丙炔基包括1-甲基亚乙炔基,且亚丁炔基包括1-甲基亚丙炔基、2-甲基亚丙炔基、1,1-二甲基亚乙炔基及1,2-二甲基亚乙炔基。

[0612] 若亚炔基为另一(组合)基团的一部分(如例如在HO-C_{x-y}亚炔基氨基或H_2N-C_{x-y}亚炔基氧基中),则以上关于亚炔基的定义亦适用。

[0613] 杂原子意谓氧、氮及硫原子。

[0614] 卤烷基(卤烯基、卤炔基)通过烃链的一个或多个氢原子彼此独立地经可相同或不同的卤素原子置换而衍生自先前定义的烷基(烯基、炔基)。若卤烷基(卤烯基、卤炔基)进一步经取代,则取代可以在各情况下的单取代或多取代形式,彼此独立地在所有载氢碳原子上进行。

[0615] 卤烷基(卤烯基、卤炔基)的例子为-CF_3、-CHF_2、-CH_2F、-CF_2CF_3、-$CHFCF_3$、-CH_2CF_3、-CF_2CH_3、-$CHFCH_3$、-$CF_2CF_2CF_3$、-$CF_2CH_2CH_3$、-$CF=CF_2$、-$CCl=CH_2$、-$CBr=CH_2$、-$C\equiv C$-CF_3、-$CHFCH_2CH_3$、-$CHFCH_2CF_3$等。

[0616] 先前定义的卤烷基(卤烯基、卤炔基)亦衍生术语卤亚烷基(卤亚烯基、卤亚炔基)。不同于卤烷基(卤烯基、卤炔基),卤亚烷基(卤亚烯基、卤亚炔基)为二价的且需要两个结合搭配物。形式上,通过自卤烷基(卤烯基、卤炔基)移除氢原子而形成第二原子价。

[0617] 对应基团为例如-CH_2F及-CHF-、-$CHFCH_2F$及-CHFCHF-或>$CFCH_2F$等。

[0618] 若相应含卤素基团为另一(组合)基团的一部分,则以上定义亦适用。

[0619] 卤素表示氟、氯、溴和/或碘原子。

[0620] 环烷基由亚基单环环烷基、双环环烷基及螺环烷基组成。环系统为饱和的且通过所连接的碳原子所形成。在双环环烷基中,两个环接合在一起使得其具有至少两个共享碳原子。在螺环烷基中,一个碳原子(螺原子)共同属于两个环。

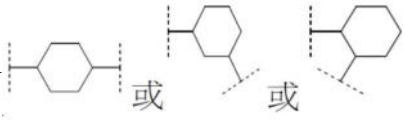
[0621] 若环烷基经取代,则取代可在各情况下以单取代或多取代形式彼此独立地在所有载氢碳原子上进行。环烷基自身可作为取代基经由环系统的每个适合的位置键联至分子。

[0622] 环烷基的例子为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、双环[2.2.0]己基、双环[3.2.0]庚基、双环[3.2.1]辛基、双环[2.2.2]辛基、双环[4.3.0]壬基(八氢茚基)、双环[4.4.0]癸基(十氢萘基)、双环[2.2.1]庚基(降冰片基基)、双环[4.1.0]庚基(降蒈烷基(norcaranyl))、双环[3.1.1]庚基(蒎烷基)、螺[2.5]辛基、螺[3.3]庚基等。

[0623] 若环烷基为另一(组合)基团的一部分(如例如在C_{x-y}环烷基氨基、C_{x-y}环烷基氧基或C_{x-y}环烷基烷基中),则上文关于环烷基的定义亦适用。

[0624] 若环烷基的游离价数为饱和的,则获得脂环。

[0625] 因此,术语亚环烷基可衍生自先前定义的环烷基。不同于环烷基,亚环烷基为二价且需要两个结合搭配物。形式上,通过自环烷基移除氢原子而获得第二价数。对应基团为例如:

[0626] 环己基及(亚环己基)。

[0627] 若亚环烷基为另一(组合)基团的一部分(如例如在HO-C_{x-y}亚环烷基氨基或H_2N-C_{x-y}亚环烷基氧基中),则以上关于亚环烷基的定义亦适用。

[0628] 环烯基由亚基单环环烯基、双环环烯基及螺环烯基构成。然而,系统为不饱和的,亦即存在至少一个C-C双键但不存在芳族系统。若在如上文所定义的环烷基中,形式上移除相邻环碳原子处的两个氢原子且使游离价数饱和以形成第二键,则获得对应环烯基。

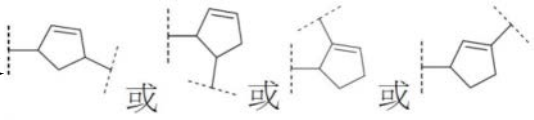
[0629] 若环烯基经取代,则取代在各情况下可以单取代或多取代形式,彼此独立地在所有载氢碳原子上进行。环烯基自身可作为取代基经由环系统的每个适合的位置键联至分子。

[0630] 环烯基的例子为环丙-1-烯基、环丙-2-烯基、环丁-1-烯基、环丁-2-烯基、环戊-1-烯基、环戊-2-烯基、环戊-3-烯基、环己-1-烯基、环己-2-烯基、环己-3-烯基、环庚-1-烯基、环庚-2-烯基、环庚-3-烯基、环庚-4-烯基、环丁-1,3-二烯基、环戊-1,4-二烯基、环戊-1,3-二烯基、环戊-2,4-二烯基、环己-1,3-二烯基、环己-1,5-二烯基、环己-2,4-二烯基、环己-1,4-二烯基、环己-2,5-二烯基、双环[2.2.1]庚-2,5-二烯基(降冰片-2,5-二烯基)、双环[2.2.1]庚-2-烯基(降冰片烯基)、螺[4,5]癸-2-烯基等。

[0631] 当环烯基为另一(组合)基团的一部分(如例如在C_{x-y}环烯基氨基、C_{x-y}环烯基氧基或C_{x-y}环烯基烷基中)时,上文关于环烯基的定义亦适用。

[0632] 若环烯基的游离价数为饱和的,则获得不饱和脂环。

[0633] 因此,术语亚环烯基可衍生自先前定义的环烯基。不同于环烯基,亚环烯基为二价且需要两个结合搭配物。形式上,通过自环烯基移除氢原子获得第二原子价。对应基团为例如:

[0634] 环戊烯基及(亚环戊烯基)等。

[0635] 若亚环烯基为另一(组合)基团的一部分(如例如在HO-C_{x-y}亚环烯基氨基或H_2N-C_{x-y}亚环烯基氧基中),则以上关于亚环烯基的定义亦适用。

[0636] 芳基表示具有至少一个芳族碳环的单环、双环或三环碳环。优选地,其表示具有六个碳原子的单环基团(苯基)或具有九或十个碳原子的双环基团(两个六元环或一个具有五元环的六元环),其中第二环亦可为芳族或然而亦可为部分饱和的。

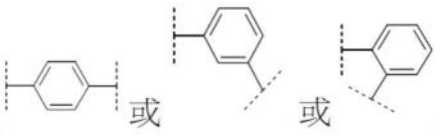
[0637] 若芳基经取代,则取代可在各情况下以单取代或多取代形式彼此独立地在所有载氢碳原子上进行。芳基自身可作为取代基经由环系统的每个适合的位置键联至分子。

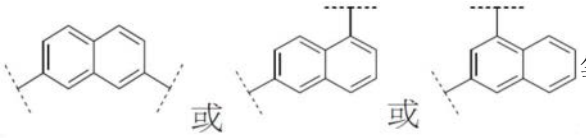
[0638] 芳基的例子为苯基、萘基、二氢茚基(2,3-二氢茚基)、茚基、蒽基、菲基、四氢萘基(1,2,3,4-四氢萘基、四氢萘基)、二氢萘基(1,2-二氢萘基)、芴基等。最优选为苯基。

[0639] 若芳基为另一(组合)基团的一部分(如例如在芳基氨基、芳基氧基或芳基烷基中),则上文芳基的定义亦适用。

[0640] 若芳基的游离价数为饱和的,则获得芳族基。

[0641] 术语亚芳基亦可衍生自先前定义的芳基。不同于芳基,亚芳基为二价且需要两个结合搭配物。形式上,通过自芳基移除氢原子形成第二原子价。对应基团为例如:

[0642] 苯基及或或(邻亚苯基、间亚苯基、对亚苯基)、

[0643] 萘基及或或等。

[0644] 若亚芳基为另一(组合)基团的一部分(如例如在HO-亚芳基氨基或H_2N-亚芳基氧基中),则上文关于亚芳基的定义亦适用。

[0645] 杂环基表示环系统,其通过基团-O-、-S-或-NH-彼此独立地置换烃环中的一个或多个基团-CH_2-,或通过基团=N-置换一个或多个基团=CH-而衍生自先前定义的环烷基、环烯基及芳基,其中总共可存在不超过五个杂原子,至少一个碳原子必须存在于两个氧原子之间及两个硫原子之间或一个氧原子与一个硫原子之间,且作为整体的环必须具有化学稳定性。杂原子可任选存在于所有可能的氧化阶段(硫→亚砜-SO-、砜-SO_2-;氮→N-氧化物)中。在杂环基中,不存在杂芳族环,亦即无杂原子为芳族系统的一部分。

[0646] 衍生自环烷基、环烯基及芳基的直接结果为杂环基由亚基单环杂环基、双环杂环基、三环杂环基及螺杂环基构成,其可以饱和或不饱和形式存在。

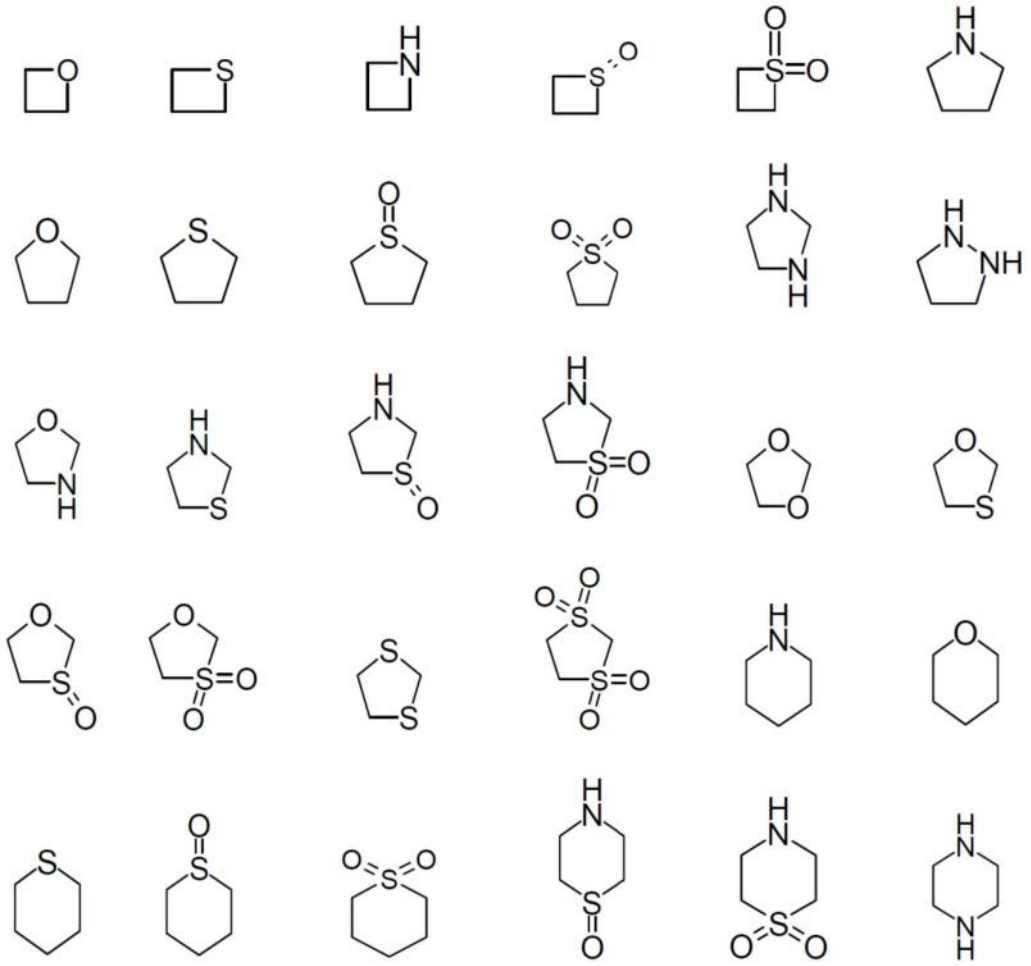
[0647] 不饱和意谓所讨论的环系统中存在至少一个双键,但不形成杂芳族系统。在双环杂环基中,两个环连接在一起,使得其具有至少两个共享(杂)原子。在螺杂环基中,一个碳原子(螺原子)共同属于两个环。

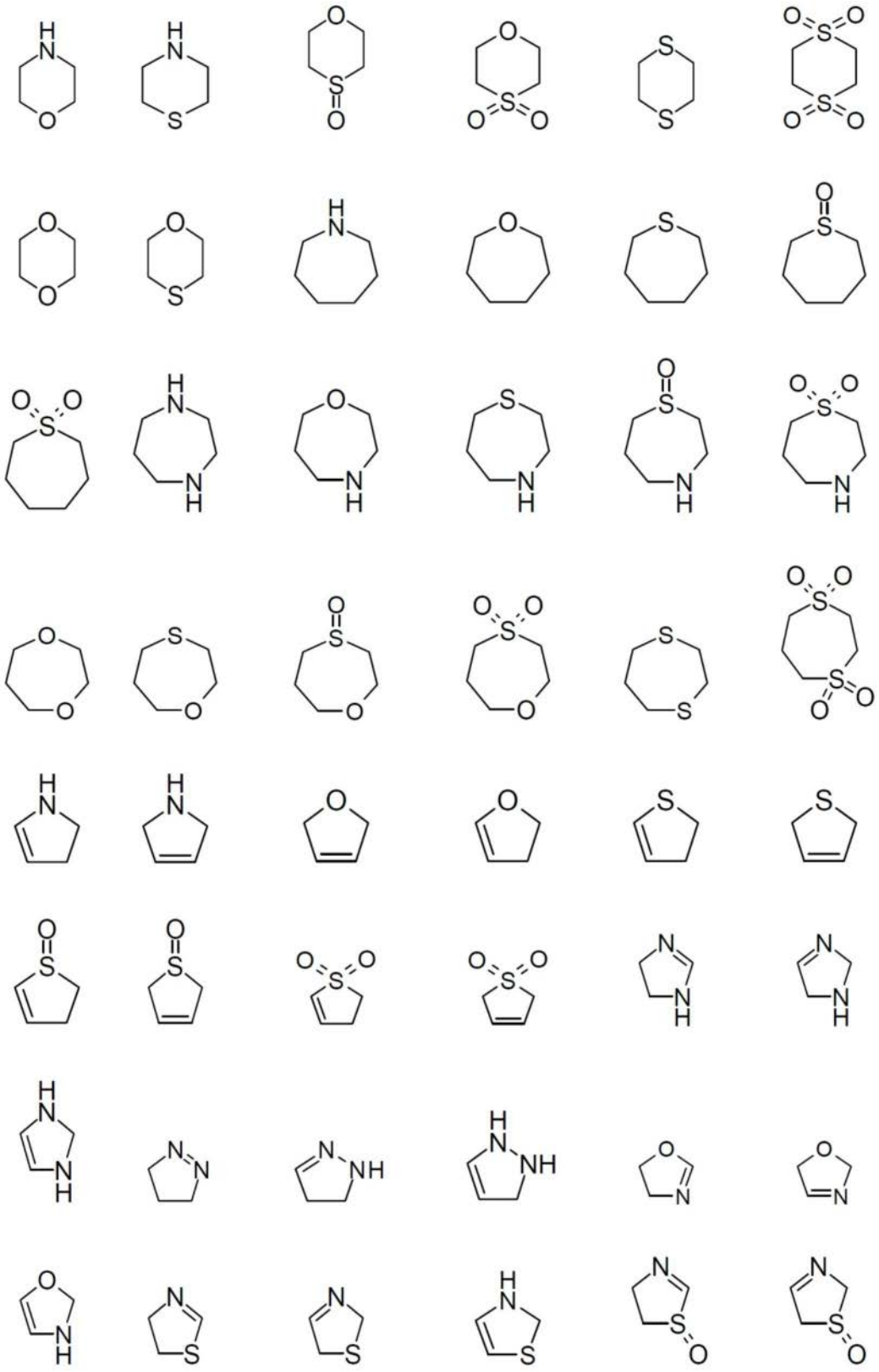
[0648] 若杂环基经取代,则取代可以在各情况下以单取代或多取代形式,彼此独立地在所有载氢碳和/或氮原子上进行。杂环基自身可作为取代基经由环系统的每个适合的位置键联至分子。杂环基上的取代基不对杂环基的成员数进行计数。

[0649] 杂环基的例子为四氢呋喃基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑啶基、噻唑啶基、咪唑啉基、吡唑啶基、吡唑啉基、哌啶基、哌嗪基、环氧乙烷基、氮丙啶基、氮杂环丁基、1,4-二氧杂环已烷基、氮杂环庚烷基、二氮环庚烷基、吗啉基、硫吗啉基、高吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基、高硫吗啉基、硫吗啉基-S-氧化物、硫吗啉基-S,S-二氧化物、1,3-二氧戊环基、四氢哌喃基、四氢硫代哌喃基、[1,4]-氧氮杂环庚烷基、四氢噻吩基、高硫吗啉基-S,S-二氧化物、噁唑啶酮基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢-嘧啶基、二氢呋喃基、二氢哌喃基、四氢噻吩基-S-氧化物、四氢噻吩基-S,S-二氧化物、高硫吗啉基-S-氧化物、2,3-二氢氮唉、2H-吡咯基、4H-哌喃基、1,4-二氢吡啶基、8-氮杂-双环[3.2.1]辛基、8-氮杂-双环[5.1.0]辛基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚基、8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚基、1-氮杂-双环[2.2.2]辛基、3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛基、3,9-二氮杂-双环[4.2.1]壬基、2,6-二氮杂-双环[3.2.2]壬基、1,4-二氧杂-螺[4.5]癸基、1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸基、2,6-二氮杂-螺[3.3]庚

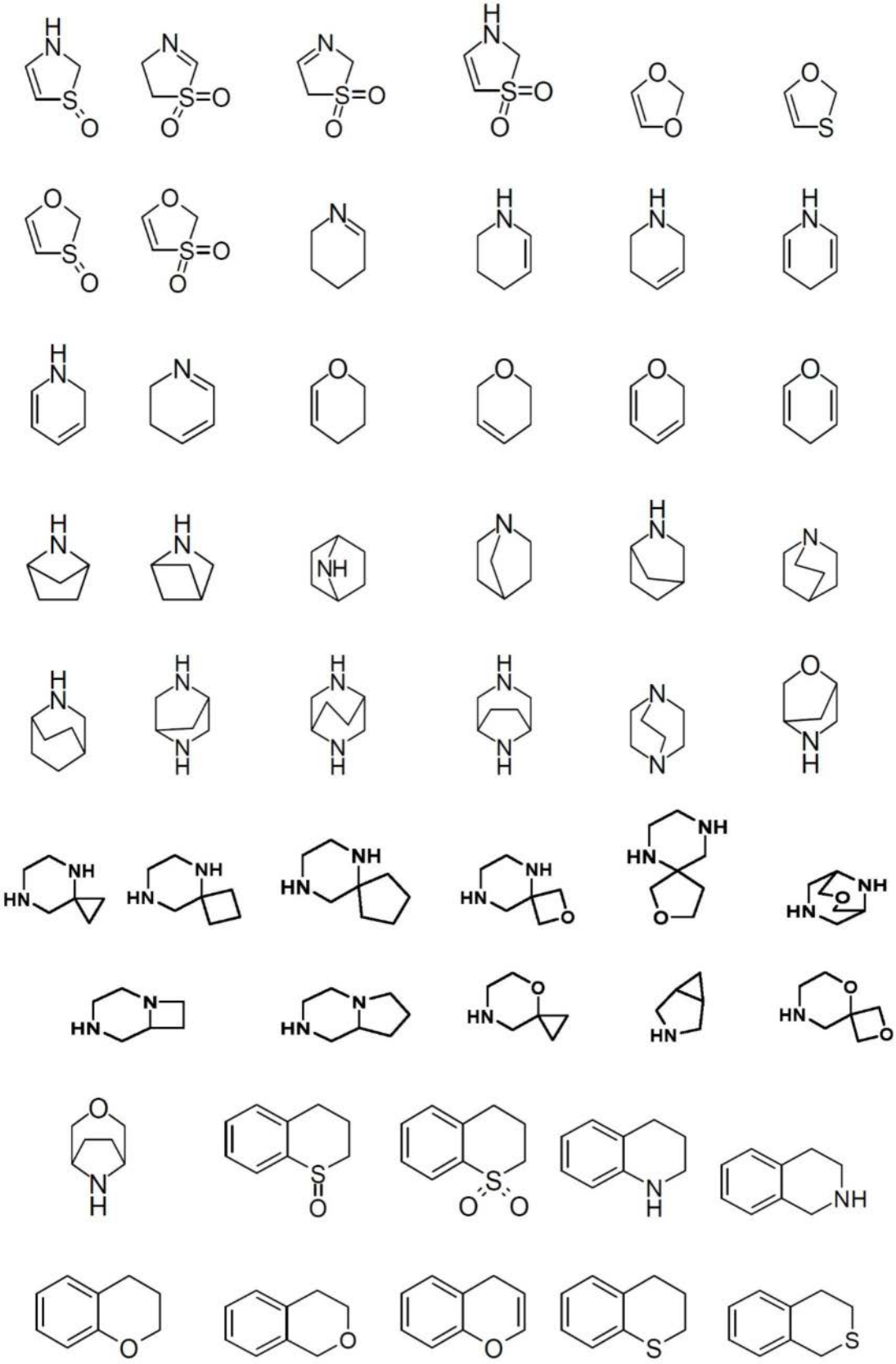
基、2,7-二氮杂-螺[4.4]壬基、2,6-二氮杂-螺[3.4]辛基、3,9-二氮杂-螺[5.5]十一烷基、2.8-二氮杂-螺[4,5]癸基等。

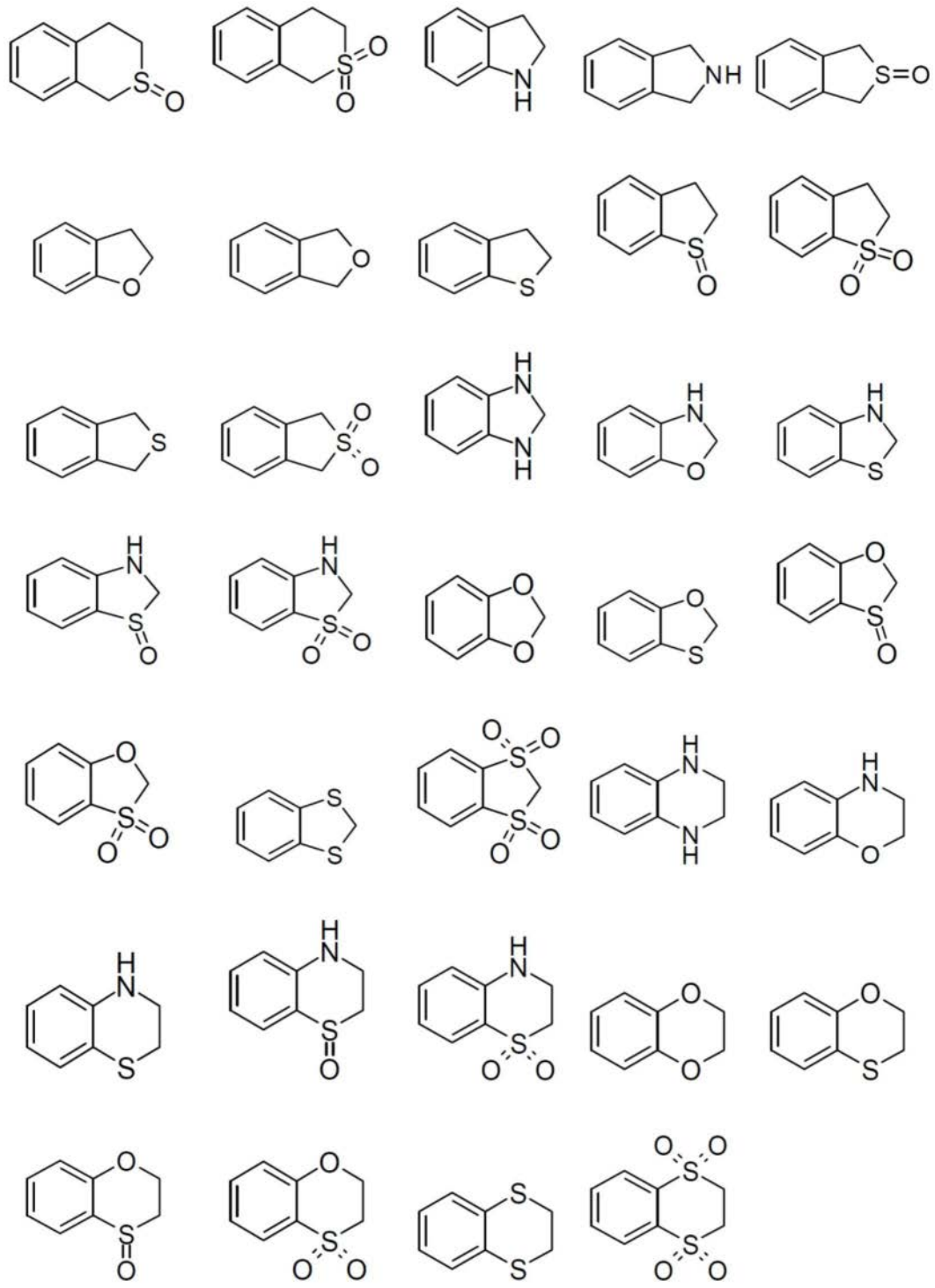
[0650] 其他实施例为下文说明的结构,其可经由各载氢原子(与氢交换)连接:

[0651] 

[0652] 

[0653]



[0654] 

[0655] 优选单环杂环基为4元至7元且具有一或两个独立地选自氧、氮及硫的杂原子。

[0656] 优选单环杂环基为:哌嗪基、哌啶基、吗啉基、吡咯烷基及氮杂环丁基。

[0657] 优选双环杂环基为6元至10元双环杂环基且具有一或两个独立地选自氧、氮及硫的杂原子。

[0658] 优选三环杂环基为9元三环杂环基且具有一或两个独立地选自氧、氮及硫的杂原子。

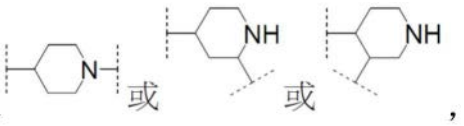
[0659] 优选螺杂环基为7至11元,且具有一或两个独立地选自氧、氮及硫的杂原子。

[0660] 若杂环基为另一(组合)基团的一部分(如例如在杂环基氨基、杂环基氧基或杂环

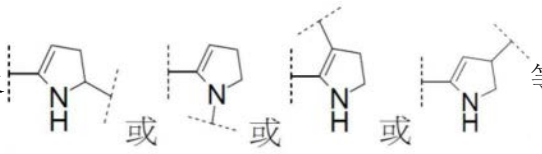
基烷基中),则杂环基的以上定义亦适用。

[0661] 若环烷基的游离价数为饱和的,则获得杂环。

[0662] 术语亚杂环基亦衍生自先前定义的杂环基。不同于杂环基,亚杂环基为二价且需要两个结合搭配物。形式上,通过自杂环基移除氢原子而获得第二原子价。对应基团为例如:

[0663] 哌啶基及

,

[0664] 2,3-二氢-1H-吡咯基及

等。

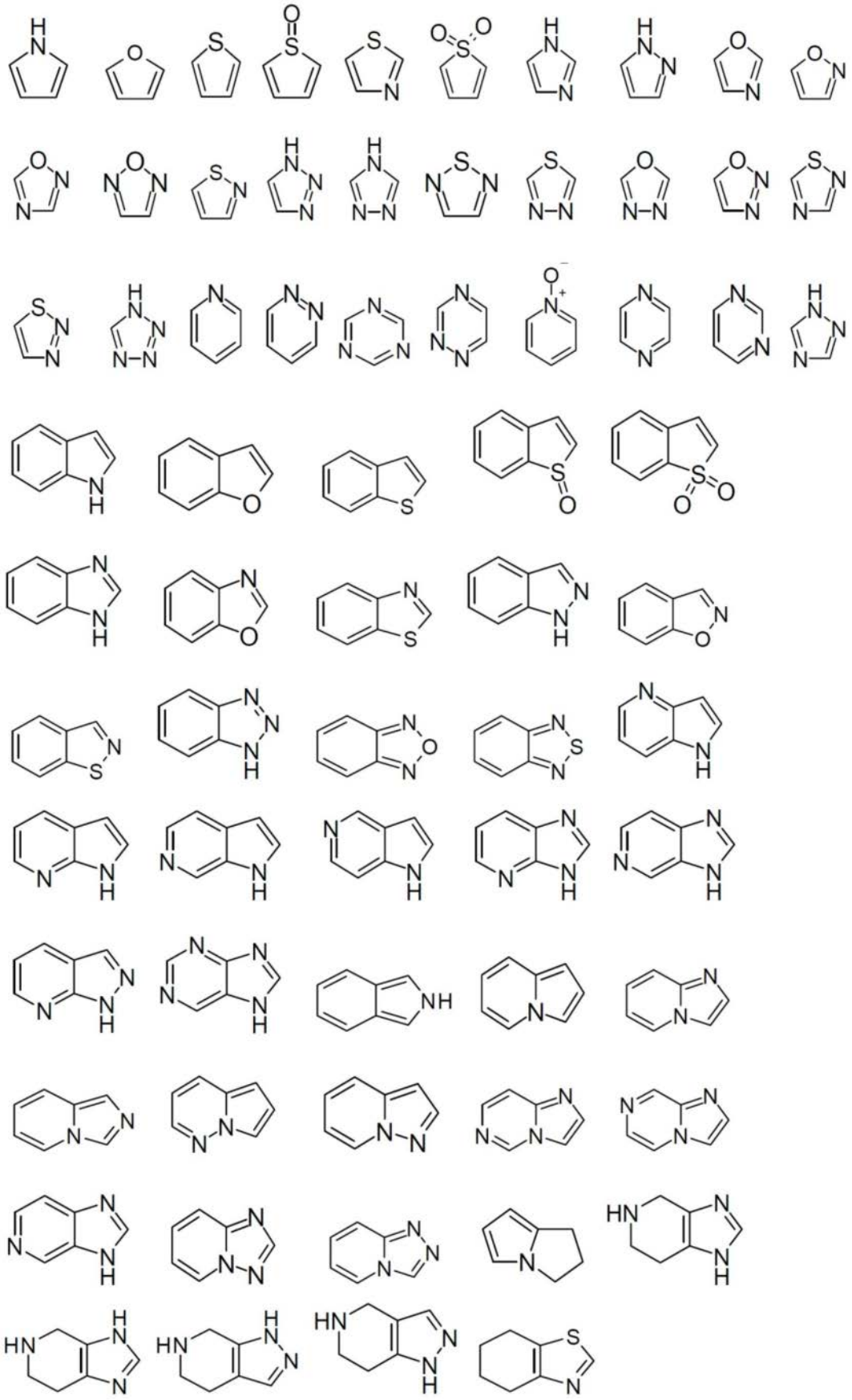
[0665] 若亚杂环基为另一(组合)基团的一部分(如例如在HO-亚杂环基氨基或H_2N-亚杂环基氧基中),则亚杂环基的以上定义亦适用。

[0666] 杂芳基表示单环杂芳族环或具有至少一个杂芳族环的多环,其与相应芳基或环烷基(环烯基)相比含有替代一个或多个碳原子的一个或多个彼此独立选自氮、硫及氧的相同或不同杂原子,其中所得基团必须具有化学稳定性。杂芳基存在之前提条件为杂原子及杂芳族系统。

[0667] 若杂芳基经取代,则取代可在各情况下以单取代或多取代形式,彼此独立地在所有载氢碳原子和/或氮原子上进行。杂芳基本身可作为取代基经由环系统的各适合位置(碳及氮两者)键联至分子。杂芳基上的取代基不对杂芳基的成员数进行计数。

[0668] 杂芳基的例子为呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基-N-氧化物、吡咯基-N-氧化物、嘧啶基-N-氧化物、哒嗪基-N-氧化物、吡嗪基-N-氧化物、咪唑基-N-氧化物、异噁唑基-N-氧化物、噁唑基-N-氧化物、噻唑基-N-氧化物、噁二唑基-N-氧化物、噻二唑基-N-氧化物、三唑基-N-氧化物、四唑基-N-氧化物、吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑基、吲唑基、异喹啉基、喹啉基、喹噁啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、苯并三嗪基、吲嗪基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、嗌啶基、苯并噁唑基、吡啶并吡啶基、嘧啶并吡啶基、嘌呤基、喋啶基、苯并噻唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、喹啉基-N-氧化物、吲哚基-N-氧化物、异喹啉基-N-氧化物、喹唑啉基-N-氧化物、喹噁啉基-N-氧化物、酞嗪基-N-氧化物、吲嗪基-N-氧化物、吲唑基-N-氧化物、苯并噻唑基-N-氧化物、苯并咪唑基-N-氧化物等。

[0669] 其他实施例为下文说明的结构,其可经由各载氢原子(与氢交换)连接:

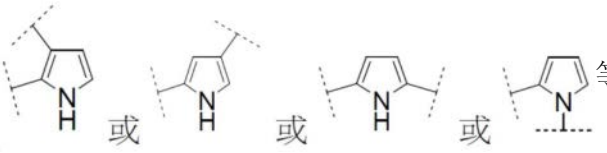
[0670] 

[0671] 优选地,杂芳基为5-6元单环或9-10元双环,各自具有1至4个独立地选自氧、氮及硫的杂原子。

[0672] 若杂芳基为另一(组合)基团的一部分(如例如在杂芳基氨基、杂芳基氧基或杂芳基烷基中),则上文杂芳基的定义亦适用。

[0673] 若杂芳基的游离价数饱和,则获得杂芳族基团。

[0674] 术语亚杂芳基亦衍生自先前定义的杂芳基。不同于杂芳基,亚杂芳基为二价且需要两个结合搭配物。形式上,通过自杂芳基移除氢原子而获得第二价数。对应基团为例如:

[0675] 吡咯基及等。

[0676] 若亚杂芳基为另一(组合)基团的一部分(如例如在HO-亚杂芳基氨基或H_2N-亚杂芳基氧基中),则亚杂芳基的以上定义亦适用。

[0677] 经取代意谓直接结合至考虑中的原子的氢原子经另一原子或另一原子团(取代基)置换。视起始条件(氢原子数目)而定,单取代或多取代可在一个原子上进行。经特定取代基取代只有在取代基及待经取代的原子的准许价数彼此对应且取代产生稳定化合物(亦即不会例如通过重组、环化或除去(elimination)自发转化的化合物)的情况下才有可能。

[0678] 二价取代基(诸如=S、=NR、=NOR、=NNRR、=NN(R)C(O)NRR、=N_2或类似者)仅可为碳原子上的取代基,而二价取代基=O及=NR亦可为硫上的取代基。一般而言,取代可通过二价取代基仅在环系统上进行且需要置换两个偕位氢原子(亦即,结合至取代前饱和的同一碳原子的氢原子)。因此,经二价取代基的取代仅可能发生在环系统的基团-CH_2-或硫原子(仅=O基团或=NR基团,可能一或两个=O基团或例如一个=O基团及一个=NR基团,各基团置换自由电子对)。

[0679] 同位素:应理解,本发明的原子或化合物的所有公开内容均包括所有适合的同位素变体。特别是,提及氢亦包括氘。

[0680] 立体化学/溶剂合物/水合物:除非特定指示,否则在整篇说明书及随附权利要求书中,给定化学式或名称将涵盖互变异构体及所有立体、光学及几何异构体(例如,镜像异构体、非镜像异构体、E/Z异构体等)及其外消旋体,以及不同比例的个别镜像异构体的混合物、非镜像异构体的混合物、或存在此类异构体及镜像异构体之前述形式任一者的混合物、以及其盐(包括其药学上可接受的盐)及其溶剂合物(诸如水合物),包括游离化合物的溶剂合物及水合物或化合物的盐的溶剂合物及水合物。

[0681] 一般而言,可根据本领域技术人员已知的合成原理来获得实质上纯的立体异构体,例如通过分离对应混合物,通过使用立体化学纯的起始材料和/或通过立体选择性合成。本领域已知如何制备光学活性形式,诸如通过外消旋形式的拆分或通过合成(例如,自光学活性起始物质开始和/或通过使用手性试剂)。

[0682] 可借助于不对称合成来制备本发明的镜像异构性纯化合物或中间体,例如通过制备及后续分离可通过已知方法分离(例如通过色谱分离或晶体)的适当非镜像异构化合物或中间体,和/或通过使用手性试剂(诸如手性起始材料、手性催化剂或手性助剂)。

[0683] 此外,本领域技术人员已知如何自对应外消旋混合物制备镜像异构性纯的化合物,诸如通过在手性固定相上色谱分离对应外消旋混合物,或通过使用适当解析剂来解析外消旋混合物,例如借助于外消旋化合物与光学活性酸或碱形成非镜像异构盐,随后解析盐及自盐释放所需化合物,或通过用光学活性手性辅助试剂衍生对应外消旋化合物,随后

进行非镜像异构体分离及移除手性辅助基团,或通过动力学解析外消旋物(例如通过酶解析);通过在适合条件下自同形异向晶体的聚结物进行对映体选择性晶体,或通过在光学活性手性助剂的存在下自适合溶剂进行(分级分离)晶体。

[0684] 盐:词组“药学上可接受”在本文中用于指代在合理医学判断范畴内,适用于与人类及动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,且与合理益处/风险比相匹配的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0685] 如本文所使用,“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制造其酸式或碱式盐而改质。药学上可接受的盐的实施例包括但不限于碱性残基(诸如胺)的矿物盐或有机酸盐;酸性残基(诸如羧酸)的碱盐或有机盐;及其类似物。

[0686] 举例而言,此类盐包括来自以下的盐:苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、龙胆酸(gentisic acid)、氢溴酸、氢氯酸、顺丁烯二酸、苹果酸、丙二酸、杏仁酸、甲磺酸、4-甲基-苯磺酸、磷酸、水杨酸、丁二酸、硫酸及酒石酸。

[0687] 可与来自氨、L-精氨酸、钙、2,2’-亚氨基双乙醇、L-赖氨酸、镁、N-甲基-D-葡糖胺、钾、钠及三(羟甲基)-氨基甲烷的阳离子形成其他药学上可接受的盐。

[0688] 本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法自含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。一般而言,所述盐可通过使这些化合物的游离酸或游离碱形式与充足量的适当碱或酸在水或有机稀释剂(如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈或其混合物)中反应来制备。

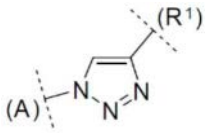
[0689] 除上文所提及的那些盐外,例如适用于纯化或分离本发明化合物的其他酸的盐(例如,三氟乙酸盐)亦包含本发明的一部分。

[0690] 在诸如以下的图示中

[0691] 

[0692] 字母A具有环指代功能以易于例如表明所讨论的环连接于其他环。

[0693] 对于二价基团,其中至关重要的为确定其所结合的相邻基团及以何种价数键合,为达到阐明的目的,必要时在括号中指出相应结合搭配物,如以下表示形式:

[0694] 

或(R2)-C(=O)NH-或(R2)-NHC(=O)-。

[0695] 若缺失此类说明,则二价基团可在二种方向上结合,亦即,例如-C(=O)NH-亦包括-NHC(=O)-(且反之亦然)。

[0696] 基团或取代基通常选自具有对应基团名称(例如,R^a、R^b等)的许多替代性基团/取代基。若在分子的不同部分重复使用此类基团定义本发明化合物,则应指出各个使用将视为完全彼此独立。

[0697] 出于本发明的目的,治疗有效量意谓能够消除疾病症状或预防或缓解这些症状或延长所治疗患者的存活期的物质的量。

[0698] 缩写的列表

[0699]

Ac	乙酰基
ACN	乙腈
aq.	水的、水溶液
ATP	三磷酸腺苷
Bn	苄基

[0700]

Boc	叔丁氧基羰基
Bu	丁基
c	浓度
CDI	1,1'-羰基二咪唑
d	天
TLC	薄层色谱
DCM	二氯甲烷
DIPEA	*N*-乙基-N,N-二异丙胺(许尼希氏碱(Hünig's base))
DMAP	4-*N*,*N*-二甲基氨基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	*N*,*N*-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
dppf	1.1'-双(二苯基膦基)二茂铁
equiv.	当量
ESI	电喷雾电离
Et	乙基
Et_2O	二乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小时
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
HPLC	高效液相色谱
i	异
conc.	浓缩
LC	液相色谱
LiHMDS	双(三甲基硅基)氨基锂
m-CPBA	间氯过氧苯甲酸
Me	甲基
MeOH	甲醇
min	分钟

[0701]

MS	质谱
NP	正相
n.a.	不可用
PBS	磷酸盐缓冲盐水
Ph	苯基
Pr	丙基
Py	吡啶
rac	外消旋
red.	还原
Rf (R_f)	滞留因子
RP	反相
rt	环境温度
s	秒
SFC	超临界流体色谱
S_N	亲核取代
tBu	叔丁基
TEA	三乙胺
temp.	温度
tert	三级
Tf	三氟甲磺酸盐
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱
$t_{Ret.}$	保留时间(HPLC)
Ts	甲苯磺酸酯
UPLC	超高效液相色谱
UV	紫外
Wt	重量

[0702] 实施例

[0703] 本发明的特征及优势将由以下详述实施例变得显而易见,其通过实施例说明本发

明的原理而不限定其范畴:

[0704] 根据本发明的化合物的制备

[0705] 综述

[0706] 除非另外陈述,否则使用化学实验室中常用的方法在商业上可获得设备中进行所有反应。对空气和/或水分敏感的起始材料储存在保护性气体下,且与此对应的反应及操作在保护性气体(氮气或氩气)下进行。

[0707] 若化合物由结构式及由其名称表示,则在存在冲突的情况下,以结构式为准。

[0708] 微波反应在由Biotage制造的引发器/反应器中或在由CEM制造的Explorer中或在由Anton Paar制造的Synthos 3000或Monowave 3000中,在密封容器(优选2、5或20mL)中优选在搅拌下进行。

[0709] 色谱

[0710] 薄层色谱在由Merck制造的玻璃(具有荧光指示剂F-254)上用现成硅胶60TLC盘进行。

[0711] 本发明的例子化合物的制备型高压色谱(RP HPLC)在具有由Waters制造的柱(名称:SunFire™ Prep C18,OBD™ 10μm,50×150mm或SunFire™ Prep C18 OBD™ 5μm,30×50mm或XBridge™ Prep C18,OBD™ 10μm,50×150mm或XBridge™ Prep C18,OBD™ 5μm,30×150mm或XBridge™ Prep C18,OBD™ 5μm,30×50mm)及YMC(名称:Actus-Triart Prep C18,5μm,30×50mm)的Agilent或Gilson系统上进行。

[0712] 使用不同梯度的H_2O/ACN洗脱化合物,而对于Agilent系统,将5%酸性改质剂(20mL HCOOH至1L H_2O/ACN(1/1))添加至水中(酸性条件)。对于Gilson系统,向水中添加0.1% HCOOH。

[0713] 对于Agilent系统在碱性条件下的色谱,亦使用H_2O/ACN梯度,而通过添加5%碱性改质剂(50g NH_4HCO_3+50mL NH_3(25%于H_2O中)用H_2O补足至1L)而使水呈碱性。对于Gilson系统,如下使水呈碱性:5mL NH_4HCO_3溶液(158g于1L H_2O中)及2mL NH_3(28%于H_2O中)用H_2O补充至1L。

[0714] 本发明的中间体及实施例化合物的超临界流体色谱(SFC)在具有以下柱的JASCO SFC系统上进行:Chiralcel OJ(250×20mm,5μm)、Chiralpak AD(250×20mm,5μm)、Chiralpak AS(250×20mm,5μm)、Chiralpak IC(250×20mm,5μm)、Chiralpak IA(250×20mm,5μm)、Chiralcel OJ(250×20mm,5μm)、Chiralcel OD(250×20mm,5μm)、Phenomenex Lux C2(250×20mm,5μm)。

[0715] 中间体及最终化合物的分析型HPLC(反应控制)使用由Waters(名称:XBridge™ C18,2.5μm,2.1×20mm或XBridge™ C18,2.5μm,2.1×30mm或Aquity UPLC BEH C18,1.7μM,2.1×50mm)及YMC(名称:Triart C18,3.0μm,2.0×30mm)及Phenomenex(名称:Luna C18,5.0μm,2.0×30mm)制造的柱进行。在各情况下分析型设备亦配备有质量检测器。

[0716] HPLC-质谱法/UV-光谱测定法

[0717] 使用HPLC-MS装置(具有质谱检测器的高效液相色谱)产生表征本发明的例子化合物的保留时间/MS-ESI^+。注射峰值处洗脱的化合物指定保留时间$t_{Ret.}$=0.00。

[0718] 方法A

[0719]

HPLC	Agilent 1100系统
MS	1200系列LC/MSD(API-ES+/-3000V，四极，G6140)
MSD信号设定	扫描正/负120 - 900m/z
检测信号	315 nm (带宽170nm，参考关闭)
光谱范围	230 - 400 nm
带宽	<0.01 min
柱	Waters, Xbridge C18, 2.5 μm, 2.1x20 mm柱
柱温度	60℃

[0720]

溶剂	A: 20mM NH_4HCO_3/ NH3水溶液pH 9	
	B: ACN HPLC级	
流量	1.00 mL/min	
梯度	0.00 - 1.50 min	10 %至95 % B
	1.50 - 2.00 min	95 % B
	2.00 - 2.10 min	95 %至10 % B

[0721] 方法B

[0722]

HPLC	Agilent 1260系统
MS	1200系列LC/MSD (MM-ES+APCI +/- 3000 V，四极，G6130)
检测	UV: 254 nm (带宽8，参考关闭)
UV: 230 nm (带宽8，参考关闭)	
UV 光谱范围: 190 - 400 nm；步长：4 nm	
MS：正模式及负模式	
质量范围	100 - 800 m/z
柱 Waters；部件号186003389; XBridge BEH C18, 2.5 μm, 30 x 2.1 mm	
柱温度	45 ℃
溶剂	A: 5 mM NH_4HCO_3/19 mM NH3于H2O中；B: ACN (HPLC级)
流量	1.40 mL/min
梯度	0.00 - 1.00 min: 5 % B至100 % B
	1.00 - 1.37 min: 100 % B
	1.37 - 1.40 min: 100 % B至5 % B

[0723] 方法C

[0724]

HPLC	Agilent 1260系列
MS	Agilent LC/MSD四极
检测	MS：正模式及负模式
质量范围	100 - 750 m/z
柱	Waters X-Bridge BEH C18, 2.5 μm, 2.1 x 30 mm XP
柱温度	45 ℃
溶剂	A: 20 mM NH_4HCO_3/30 mM NH_3于H_2O中；B: ACN (HPLC级)
流量	1.40 mL/min
梯度	0.00 - 1.00 min: 15% B至95% B
	1.00 - 1.30 min: 95 % B

[0725] 方法D

[0726]

HPLC	Agilent 1100/1200系统
MS	1200系列LC/MSD (MM-ES + APCI +/- 3000 V，四极，G6130B)
MSD信号设定	扫描正150 - 750
检测信号	UV 254 nm、230 nm、214 nm (带宽8，参考关闭)
光谱	范围：190 - 400 nm；狭缝：4 nm
带宽	> 0.0031 min (0.063 s反应时间，80Hz)
柱	Waters，部件号186003389, XBridge BEH C18, 2.5 µm, 2.1 x 30 mm)柱
柱温度	45 ℃
溶剂	A: 5 mM NH_4HCO_3/18 mM NH_3于H_2O中 (pH = 9.2) B: ACN (HPLC级)

[0727]

流量	1.4 mL/min	
梯度	0.0 - 1.0 min	15 %至95 % B
	1.0 - 1.1 min	95 % B
	停止时间：1.3 min	

[0728] 方法E

[0729]

HPLC	Agilent 1100/1200系统
MS	1200系列LC/MSD (MM-ES + APCI +/- 3000 V，四极，G6130B)
MSD信号设定	扫描正/负150 - 750
检测信号	UV 254 nm、230 nm、214 nm (带宽8，参考关闭)
光谱	范围：190 - 400 nm；狭缝：4 nm
带宽	> 0.0031 min (0.063 s反应时间，80Hz)
柱	Waters，部件号186003389；XBridge BEH C18, 2.5 µm, 2.1 x 30 mm)柱
柱温度	45 ℃
溶剂	A: 5 mM NH_4HCO_3/18 mM NH3于H2O中 (pH = 9.2) B: ACN (HPLC级)
流量	1.4 mL/min
梯度	0.0 - 1.0 min 15 %至95 % B 1.0 - 1.1 min 95 % B 停止时间：1.3 min

[0730] 方法F

[0731] HPLC Agilent 1100/1200系统
MS 1200系列LC/MSD (API-ES +/- 3000/3500 V，四极，G6140A)
MSD信号设定 扫描正/负150 - 750
检测信号 UV 254 nm、230 nm、214 nm (带宽10，参考关闭)
光谱 范围：190 - 400 nm；狭缝：4 nm
带宽 > 0.0031 min (0.063 s反应时间，80Hz)
柱 YMC；部件号TA12S03-0302WT; Triart C18, 3 µm, 12 nm; 30 x 2.0 mm柱
柱温度 45 ℃
溶剂 A: H2O + 0.11%甲酸
B: ACN + 0.1%甲酸(HPLC级)
流量 1.4 mL/min
梯度 0.0 - 1.0 min 15 %至95 % B
1.0 - 1.1 min 95 % B
停止时间： 1.23 min

[0732] 方法G

[0733] UPLC-MS Waters Acquity-UPLC-SQ检测器-2
MSD信号设定 扫描正及负100 - 1500,
源电压：毛细管电压(kV)- 3.50，锥电压(V): 50
源温度：去溶剂化温度(℃): 350
源气流：去溶剂化(L/Hr): 750，锥 (L/Hr): 50
检测信号 二极管数组
光谱 范围：200 - 400 nm；分辨率：1.2nm
采样率 10点/秒

[0734] 柱 AQUITY UPLC BEH C18 1.7µm, 2.1X50mm
柱温度 35 ℃
溶剂 A: 0.07%甲酸/ACN
B: 0.07%甲酸/水
流量 0.6 mL/min
梯度 0.0 - 0.30 min 97% B
0.30 - 2.20 min 97 %至2 % B
2.20 - 3.30 min 2 % B
3.30 - 4.50 min 2 %至97 % B
4.50 - 4.51 min 97 % B

[0735] 方法H

UPLC-MS Waters Acquity-Binary Solvent Manager-UPLC-SQ检测器-2
MSD信号设定 扫描正及负100 - 1500,
源电压：毛细管电压(kV)- 3.50，锥电压(V): 50
源温度：去溶剂化温度(℃): 350
源气流：去溶剂化(L/Hr): 750，锥(L/Hr): 50
检测信号 二极管数组
光谱 范围：200 - 400 nm；分辨率：1.2nm
采样率 10点/秒

[0736] 柱 AQUITY UPLC BEH C18 1.7μm, 2.1X50mm
柱温度 35 ℃
溶剂 A: 0.07%甲酸/ACN
B: 0.07%甲酸/水
流量 0.6 mL/min

梯度 0.0 - 0.40 min	97% B
0.40 - 2.50 min	97 %至2 % B
2.50 - 3.40 min	2 % B
3.40 - 3.50 min	2 %至97 % B
3.50 - 4.0 min	97 % B

[0737] 方法I

LC-MS Waters Arc-HPLC-SQ检测器-2
MSD信号设定 ESI扫描正及负
毛细管电压3.50 Kv，锥电压30V，去溶剂化气流750L/hr，去溶剂化温度350℃
柱 X-Bridge C18, 4.6x 75mm, 3.5μ
柱温度 35 ℃

[0738] 溶剂 A: 10mM乙酸铵/水
B: ACN
流量 1.0 mL/min

梯度 0.0 - 0.75 min	5% B
0.75 - 1.50 min	5 %至40 % B
1.50 - 5.0 min	40 %至98 % B
5.0 - 7.0 min	98 % B

[0739] 方法J

LC-MS Waters Acquity-UPLC-SQ检测器-2
MSD信号设定 ESI扫描正及负
毛细管电压3.50 Kv，锥电压50V，去溶剂化气流750L/hr ，去溶剂化温度350℃
柱 Waters Acquity-UPLC-SQ检测器-2
柱温度 35 ℃

[0740] 溶剂 A: 0.05% TFA/ACN
B: 0.05% TFA/水
流量 0.6 mL/min
梯度 0.0 - 0.3 min 97% B
0.3 - 2.2 min 97 %至2 % B
2.2 - 3.3 min 2 % B

[0741] 方法K

LC-MS Waters Arc-HPLC-SQ检测器-2
MSD信号设定 ESI扫描正及负
毛细管电压3.50 Kv，锥电压 30V，去溶剂化气流750L/hr ，去溶剂化温度350℃
柱 X-Bridge C18, 4.6x 50mm, 3.5µ
柱温度 35 ℃

[0742] 溶剂 A: 10 Mm乙酸铵/水
B: ACN
流量 2.0 mL/min
梯度 0.0 - 0.2 min 10% B
0.2 - 2.50 min 10 %至75 % B
2.50 - 3.0 min 75 %至100 % B
3.0 - 4.8 min 100 % B

[0743] 方法L

HPLC Agilent 1260系列
MS Agilent LC/MSD四极
检测 MS：正模式及负模式
质量范围 550 - 1200 m/z

[0744] 柱 Waters X-Bridge BEH C18, 2.5 µm, 2.1 x 30 mm XP
柱温度 45 ℃
溶剂 A: 20 mM NH_4HCO_3/30 mM NH_3于H_2O中; B: ACN (HPLC级)
流量 1.40 mL/min
梯度 0.00 - 1.50 min: 50% B至95% B
1.50 - 2.00 min: 95 % B

[0745] 方法M

HPLC Agilent 1260系列
MS Agilent LC/MSD四极
检测 MS：正模式及负模式

[0746] 质量范围 550 - 1200 m/z
柱 Waters X-Bridge BEH C18, 2.5 μm, 2.1 x 30 mm XP
柱温度 45 ℃
溶剂 A: 20 mM NH_4HCO_3/30 mM NH_3于H_2O中; B: ACN (HPLC级)
流量 1.40 mL/min

[0747] 梯度 0.00 - 1.00 min: 50% B至95% B
1.00 - 1.30 min: 95 % B

[0748] 方法N

HPLC Agilent 1260系列
MS Agilent LC/MSD四极
检测 MS：正模式及负模式
质量范围 100 - 750 m/z

[0749] 柱 YMC-Triart C18, 3 μm, 12 nm, 2.0x30 mm
柱温度: 45 ℃
溶剂 A：H2O+0.11%甲酸；B: ACN (HPLC级)+0.1%甲酸
流量: 1.40 mL/min
梯度: 0.00 - 1.00 min: 15% B至95% B
1.00- 1.30 min: 95 % B

[0750] 方法O

HPLC Waters - Alliance 2996
检测信号 PDA检测器
光谱 范围：200 - 400 nm；分辨率：1.2 nm
采样率 1点/秒
ELSD参数 气压：50 PSI，漂移管温度：50℃，增益：500
柱 Atlantis T3 (4.6 x 250 mm) 5.0 μm
柱温度 环境

[0751] 溶剂 A: 10 mM乙酸铵
B: ACN
流量 0.7 mL/min
梯度 0.0 - 1.20 min 2% B
1.2 - 10.0 min 2%至98 % B
10.0 - 12.0 min 98% B
12.0 - 14.0 min 97%至2 % B
14.0 - 16.0 min 2 % B

[0752] 方法P

UPLC-MS Waters Acquity-UPLC-SQ检测器-2
MSD信号设定 扫描正及负100 - 1500,
源电压：毛细管电压 (kV)- 3.50，锥电压(V): 50
源温度：去溶剂化温度(℃): 350
源气流：去溶剂化(L/Hr): 650
检测信号 二极管数组

[0753] 光谱 范围：200 - 400 nm；分辨率：1.2 nm
采样率 10点/秒
ELSD参数： 气流：2.0 SLM，雾化器温度：40℃，蒸发温度：45℃
柱 AQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm, 2.1X 50mm
柱温度 50 ℃
溶剂 A: 0.05%甲酸/水
B: 0.05%甲酸/ACN
流量 0.6 mL/min

[0754]
梯度 0.0 - 2.20 min	3%至98% B
2.20 - 3.20 min	98% B
3.20 - 3.50 min	98%至3% B
3.50 - 4.20 min	2% B

[0755] 方法Q
HPLC-MS Waters Arc-HPLC伴以2998PDA检测器及SQ检测器-2
MSD信号设定 扫描正及负100 - 1500,
源电压：毛细管电压(kV)- 3.50，锥电压(V): 30
源温度：去溶剂化温度(℃): 350
源气流：去溶剂化(L/Hr): 750
检测信号 PDA检测器
光谱 范围：200 - 400 nm；分辨率：1.2 nm
采样率 10点/秒
柱 X-Bridge C18, 4.6x 50 mm, 3.5 μm

[0756] 柱温度 35 ℃
溶剂 A: 10 Mm乙酸铵/水
B: ACN
流量 1.0 mL/min

梯度 0.0 - 0.75 min	5% B
0.75 - 1.50 min	5 %至40 % B
1.50 - 5.0 min	40 %至98 % B
5.0 - 7.0 min	98 % B
7.0 - 9.0 min	98 %至5% B
9.0 - 10.01 min	5% B

[0757] 方法R

[0758] HPLC Agilent 1200系统
柱 Chiralpak IE, 5.0 μm, 2.1x150 mm柱
柱温度 40℃
溶剂 EtOH/庚烷1:1 + 0.1%二乙胺(等度)
流量 0.60 mL/min

GCMS

[0759] 方法U

GC Agilent Technologies-7890B GC System，伴有7693 Auto Sampler及5977A MSD
注射温度 230℃
柱流量 2.0 ml/min
溶剂延迟 1.5min

[0760] 分流比 10:01
管住烘箱温度程序 100℃/1 min, 20℃/min/310° /5min
总运行时间 16 min
界面温度 150 ℃
离子源温度 230 ℃
气体 He

[0761] 柱及柱尺寸 ZB-5MS (30m X 0.32 mm; 1 μm)
MSD扫描范围 50-900

[0762] 方法V

GC Agilent Technologies-7890B GC System，伴有7693 Auto Sampler及5977A MSD
注射温度 230 ℃
柱流量 2.0 mL/min
溶剂延迟 1.5 min
分流比 10:01

[0763] 管住烘箱温度程序 40 ℃/2 min, 15 ℃ /min/200 ℃/1 min, 25 ℃/min/310 ℃/0 min,
总运行时间 18 min
界面温度 150 ℃
离子源温度 230 ℃
气体 He
柱及柱尺寸 ZB-5MS (30m X 0.32mm; 1 μm)
MSD扫描范围 50-900

[0764] 方法W

GC Agilent Technologies-7890B GC System，伴有7693 Auto Sampler及5977A MSD
注射温度 230 ℃
柱流量 2.0 mL/min
溶剂延迟 1.5min
分流比 10:01

[0765] 管住烘箱温度程序 60 ℃/3 min, 20 ℃/min/310 ℃/2 min
总运行时间 18 min
界面温度 150 ℃
离子源温度 230 ℃
气体 He
柱及柱尺寸 ZB-5MS (30m X 0.32mm; 1 μm)

[0766] 方法SFC-1

Make Waters UPC^2-MS

Soft Empower3

MS QDa

柱 CHIRALCEL OX-3(4.6*150MM) 3μm

A-溶剂 CO2

B-溶剂 ACN

总流量 3g/min

[0767] 共溶剂的% 15

ABPR 1500psi

柱温度 30℃

PDA范围 200nm至400nm

分辨率 1.2nm

MS参数 -

QDa MS参考范围 100Da至1000Da

锥电压

[0768] 正扫描 20V

负扫描 15V

[0769] 方法SFC-2

Make Waters UPC^2-MS

Soft Empower3

MS QDa

柱 (R,R) WHELK-01(4.6x150mm)3.5μm

A-溶剂 CO2

B-溶剂 0.5%异丙胺/异丙醇

总流量 3g/min

共溶剂的% 40

[0770] ABPR 1500psi

柱温度 30℃

PDA范围 200nm至400nm

分辨率 1.2nm

MS参数 -

QDa MS参考范围 100Da至1000Da

锥电压

正扫描 20V

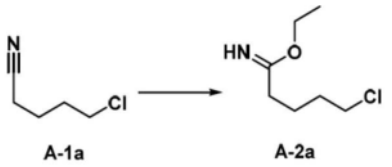
负扫描 15V

[0771] 根据本发明的化合物及中间体通过下文描述的合成方法制备,其中通式的取代基具有上文给出的含义。这些方法意欲作为本发明的说明,而不限制其主题及这些实施例所主张的化合物的范畴。在未描述起始化合物的制备的情况下,其为商业上可获得的或其合成描述于背景技术中或其可类似于已知背景技术化合物或本文所描述的方法制备,亦即合成这些化合物在有机化学工作者的技能内。文献中所描述的物质可根据公开的合成方法制

备。若描绘以下化学结构而无立体中心(例如,经不对称取代的碳原子)的确切构型,则两种构型皆应视为包括且揭露于该表示中。呈外消旋形式的立体中心的表示应始终视为包括且公开两种镜像异构体(若不存在其他经定义立体中心)或所有其他潜在非镜像异构体及镜像异构体(若存在额外限定或非限定立体中心)。

[0772] 合成螺酮中间体A

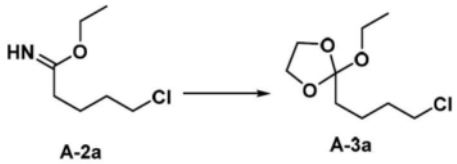
[0773] 合成A-2a的实验程序

[0774] 

A-1a A-2a

[0775] 在0℃下向5-氯戊腈(22.9g,195mmol,1.00当量)于EtOH(136mL)中的悬浮液中逐滴添加乙酰氯(111mL,1.56mol,8.00当量)。将反应混合物升温至室温且搅拌12小时。在减压下浓缩混合物且用Et_2O洗涤,且粗产物A-2a不经进一步纯化即作为HCl盐直接使用于下一步骤中(HPLC方法:A;t_{ret}=1.03min;$[M+H]^+$=164)。

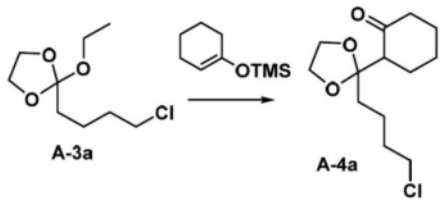
[0776] 合成A-3a的实验程序

[0777] 

A-2a A-3a

[0778] 将粗A-2a(HCl盐)(28.0g,140mmol,1.00当量)及乙二醇(7.38g,119mmol,0.90当量)溶解于DCM(300mL)中且在室温下搅拌6天。将所得悬浮液在减压下浓缩,用Et_2O(200mL)稀释且过滤。将滤液在减压下浓缩,溶解于DCM(200mL)中且用KOH溶液(2M于水中,150mL)处理。在室温下搅拌混合物隔夜,保持各相完整。分离各相,用DCM(2×)萃取水相,且合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤且在减压下浓缩。粗原酸酯A-3a不经进一步纯化即用于下一步骤(HPLC方法:A;t_{ret}=1.37min;$[M+H]^+$=163)。

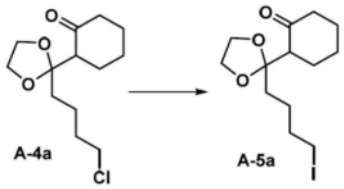
[0779] 合成A-4a的实验程序

[0780] 

A-3a A-4a

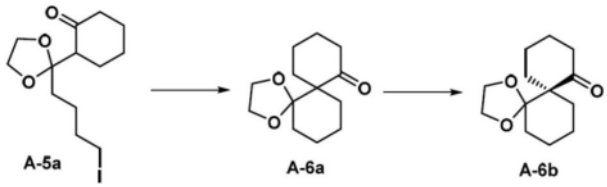
[0781] 将粗A-3a(22.3g,107mmol,1.00当量)、1-环己烯氧基三甲基硅烷(16.4mL,82.3mmol,0.80当量)及氯化锌(10.2g,74.8mmol,0.70当量)溶解于DCM(120mL)中且在室温下搅拌5小时。通过添加饱和碳酸氢钠溶液处理反应混合物。将有机相分离,经硫酸镁干燥,过滤且减压浓缩。通过NP-色谱纯化粗产物,得到所需化合物A-4a(HPLC方法:A;t_{ret}=1.25min;$[M+H]^+$=283)。

[0782] 合成A-5a的实验程序

[0783] 

[0784] 将A-4a(14.9g,57.1mmol,1.00当量)及碘化钠(25.9g,171mmol,3.00当量)溶解于丙酮(120mL)中且在回流下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,用DCM稀释且用饱和硫代硫酸钠溶液洗涤。将有机相分离,经硫酸镁干燥,过滤且减压浓缩。粗产物A-5a不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0785] 合成A-6b的实验程序

[0786] 

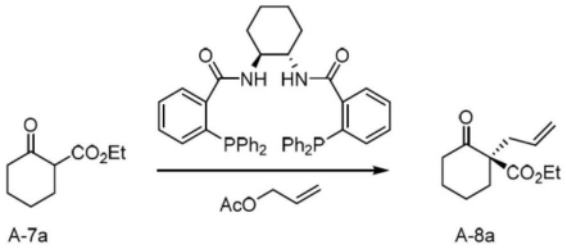
[0787] 将A-5a(30.0g,85.0mmol,1.00当量)溶解于THF中。将混合物在0℃下用叔丁醇钾(28.7g,256mmol,3.0当量)处理且在室温下搅拌隔夜。反应混合物通过添加水(2mL)淬灭,通过添加Et_2O及碳酸氢钠饱和溶液稀释。将有机相分离,经硫酸镁干燥,过滤且减压浓缩。通过NP-色谱纯化粗产物,得到(外消旋)化合物A-6a(HPLC方法:A;t_{ret}=1.17min;$[M+H]^+$=225)。

[0788] 反应序次A-1a→A-6a为基于Marko等人,THL 2003,44,3333-3336及Maulide等人,Eur.J.Org.Chem.2004,19:3962-3967。

[0789] 可接着在经由SFC的手性分离(使用Lux Cellulose-4柱(250×30mm,5μm),30℃柱温度,90%CO_2,10% ACN作为共溶剂)之后获得镜像异构体A-6b,其中镜像异构体A-6b(HPLC方法:A;t_{ret}=1.17min;$[M+H]^+$=225/SFC方法:SFC-1;t_{ret}=2.99min)在另一镜像异构体之后作为第2峰洗脱。

[0790] 合成A-6b的替代程序

[0791] 步骤1

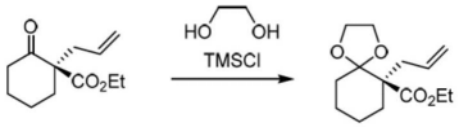
[0792] 

[0793] 在氮气下向干燥及清洁的反应器中装入甲苯(234L)(注意:此反应总计2.5V甲苯)。添加水(1.56kg,85.5mol,保持H_2O:Pd=160:1),接着在氮气下用1,1,3,3-四甲基胍(175.5kg,1527.6mol,2.0当量)冲洗进料管线,且接着用甲苯(13L)冲洗。在氮气下添加A-7a(130.0kg,763.8mol),接着用甲苯(13L)冲洗。在氮气下添加乙酸烯丙酯(98.8kg,992.9mol,1.3当量)且用甲苯(13L)冲洗。在搅拌下,使混合物在0.5h内冷却至10℃。通过用氮气鼓泡溶液约30分钟使批料脱气。添加含(S,S)-DACH-Ph Trost配位体(0.429kg,0.619mol,0.081mol%)的脱气甲苯(13L)(注意:保持Pd:配位体=1:1.15),接着用脱气甲

苯(13L)冲洗。添加含烯丙基氯化钯(II)二聚体(97.5g,267mol,0.035mol%)的脱气甲苯(13L),接着用脱气甲苯(13L)冲洗。批料在10-15℃下保持至少8小时。在通过HPLC完成反应之后,在低于25℃下添加N-乙酰基-半胱氨酸(3.9kg,22.9mol,0.03当量)于水(260L)中的溶液。使所得溶液升温至20-25℃且保持在20-25℃下至少1小时。在相切割以丢弃底部水层之后,添加10重量%NH_4Cl水溶液(260L)。在搅拌混合物10min之后,排出底部水层。有机相进一步用水(130L)洗涤。有机层经由极短硅藻土垫过滤且用甲苯(65L)冲洗反应器及硅藻土床。将滤液装入清洁反应器中且接着在真空中在40-50℃下馏出甲苯。粗产物直接用于下一步骤或产物借助于最少量的甲苯(65L)排出至容器中且储存于20-23℃下。150kg A-8a通常以淡黄色油状物形式获得,产率为96%,对映体比率≥90:10。

[0794] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ5.75(ddt,J=14.8,9.4,7.5Hz,1H),5.06-5.00(m,2H),4.19(q,J=7.1Hz,2H),2.61(dd,J=13.9,7.1Hz,1H),2.51-2.43(m,3H),2.33(dd,J=13.9,7.9Hz,1H),2.03-1.98(m,1H),1.78-1.60(m,3H),1.50-1.42(m,1H),1.25(t,J=7.1Hz,3H).13C NMR(125MHz,$CDCl_3$):δ207.7,171.6,133.5,118.4,61.3,61.0,41.3,39.4,35.9,27.7,22.6,14.3.ESI-MS:m/z 211$[M+H]^+$。

[0795] 步骤2

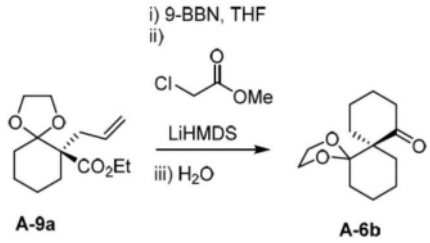
[0796] 

A-8a A-9a

[0797] 向含有来自步骤1的A-8a(150kg,713.4mol)的反应器(少于1V甲苯,若使用)中添加乙二醇(600L),得到黄色双相混合物。在将混合物冷却至10-15℃之后,以使内部温度维持在20-30℃之间的速率经不少于15分钟添加TMSCl(193.5kg,1783.5mol,2.5当量)(获得橙色双相混合物)。需要足够的搅拌以达成混合。在将批料保持于20-25℃下2h之后,停止搅拌且在20-25℃下保持至少15min。将批料冷却至0-5℃。以将内部温度维持在低于20℃的速率添加含NaOH(96kg,1854.8mol,2.6当量)的水(600L)(获得淡黄色混浊双相混合物)。添加甲苯(300L)且接着搅拌批料10min。在相切割以排出底部水层之后(注意:可在界相处形成一些沉淀物),用水(300L)洗涤有机层两次。有机相经由短硅藻土垫过滤以移除不溶性固体/界相。将有机溶液装入清洁及干燥的反应器中且接着在40-50℃下馏出溶剂,得到最小可搅拌体积。粗产物A-9a(189kg,95.2重量%,100%产率)借助于最少量的甲苯排出至容器中。

[0798] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ5.65(ddt,J=14.7,8.1,6.6Hz,1H),5.07-4.98(m,2H),4.20-4.10(m,2H),3.97-3.88(m,4H),2.81(dd,J=13.9,6.6Hz,1H),2.35(dd,J=13.9,8.1Hz,1H),2.04-1.98(m,1H),1.75-1.35(m,7H),1.26(t,J=7.1Hz,3H).13C NMR(125MHz,$CDCl_3$):δ173.7,134.3,117.6,110.9,65.0,64.7,60.5,54.6,36.2,32.3,30.3,23.3,20.9,14.4.ESI-MS:m/z 255$[M+H]^+$。

[0799] 步骤3

[0800] 

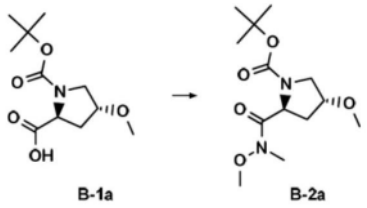
[0801] 在氮气下向干燥及清洁的反应器中添加9-BBN(688.5kg,401mol,1.2当量)。将溶液冷却至0-5℃以获得浆料。在0-5℃下添加来自步骤2的A-9a(85.0kg,334.2mol)且用THF(40L)冲洗。使混合物在1h内升温至20-23℃且保持在20-23℃下不少于1h。此后将混合物冷却至-45至-40℃,一次性添加氯乙酸甲酯(69.6kg,1.3当量),接着逐滴添加LiHMDS(909.5kg,1102.9mol),同时保持温度低于-35℃。批料接着在1h内升温至20-23℃且接着在20-23℃保持至少18h。通过在真空中在加热(35℃)下蒸馏来移除约12-13V溶剂。添加EtOH(255kg),随后添加NaOH(13.4kg)于H_2O(212.5L)中的溶液。在回流(在66-70℃下)下加热混合物至少14h。

[0802] 此后,在回流下通过蒸馏移除约5-6V溶剂,将批料冷却至20-25℃且接着经由硅藻土短垫过滤以移除不溶性物质且用庚烷(160L)冲洗。在40-50℃下于真空中蒸馏约5-6V溶剂(或大部分残余THF及乙醇)。将批料冷却至20-25℃。此后,添加水(255L),用庚烷(2364.8kg)萃取粗产物两次。合并的庚烷层用水(85L)洗涤一次。在通过在40-50℃下于真空中蒸馏移除溶剂之后,以52.6%分析产率获得呈黄色油状的粗产物(52.7kg,87.5重量%)。粗产物A-6b直接用于下一步骤中。

[0803] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ4.01-3.82(m,4H),2.50-2.44(m,1H),2.38-2.34(m,1H),2.28-2.22(m,1H),2.11-2.05(m,1H),2.01-1.95(m,1H),1.92-1.86(m,1H),1.81-1.58(m,6H),1.54-1.43(m,3H),1.27-1.18(m,1H).ESI-MS:m/z 225$[M+H]^+$。

[0804] 合成醇、吡唑及甲苯磺酸盐中间体B

[0805] 合成B-2a的实验程序

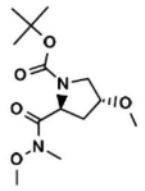
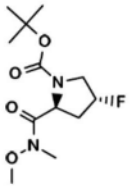
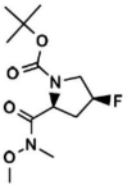
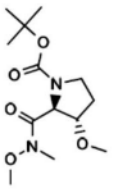
[0806] 

[0807] 将B-1a(4.92g,19.1mmol,1.00当量)、N,N'-羰基二咪唑(5.14g,28.6mmol,1.50当量)及分子筛(3A,500mg)溶解于DCM(29.5mL)中且在室温下搅拌40min。在完全活化之后,添加N,O-二甲基羟胺盐酸盐(2.79g,28.6mmol,1.50当量)且在室温下再搅拌反应物2h。在完全转化之后,添加水(100mL)及DCM(150mL)且分离各相,用DCM(2×)萃取水相。合并的有机相用盐水洗涤且在减压下浓缩。通过NP色谱纯化残余物,得到产物B-2a。

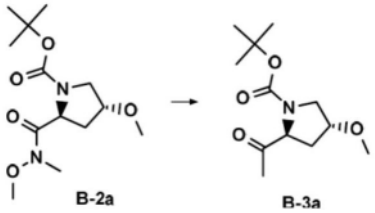
[0808] 以下中间体B-2(表1)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[0809] 表1

[0810]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
B-2a		0.43	189 ($[M+H-Boc]^+$)	C
B-2b		0.47	177 ($[M+H-Boc]^+$)	C
B-2c		1.47	177 ($[M+H-Boc]^+$)	H
B-2d		0.44	189 ($[M+H-Boc]^+$)	C

[0811] 合成B-3a的实验程序

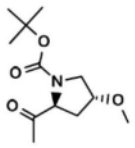
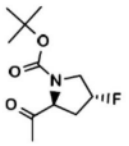
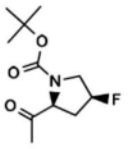
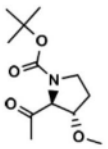
[0812] 

[0813] 在氩气氛围下将B-2a(4.88g,16.9mmol,1.00当量)溶解于THF(15mL)中且冷却至-10℃。添加溴(甲基)镁(3.4M于MeTHF中,6.46mL,22.0mmol,1.3当量)且在-10℃下搅拌1小时。在完全转化之后,将反应混合物冷却至-20℃且通过添加盐水淬灭。用DCM(3×)萃取所得混合物。在减压下浓缩合并的有机相,以获得B-3a。

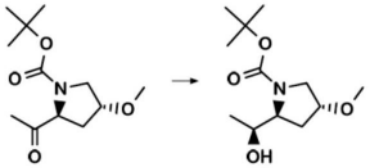
[0814] 以下中间体B-3(表2)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[0815] 表2

[0816]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
B-3a		0.97	144 ($[M+H-Boc]^+$)	A
B-3b		0.50	132 ($[M+H-Boc]^+$)	C
B-3c		1.56	132 ($[M+H-Boc]^+$)	H
B-3d		0.48	144 ($[M+H-Boc]^+$)	C

[0817] 合成B-4a的实验程序

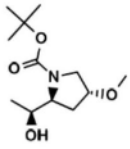
[0818] 

[0819] 在氩气氛围下将(R)-甲基噁唑硼啶(0.99g,3.3mmol,0.20当量)溶解于THF(2mL)中且冷却至-5℃。添加硼烷-甲硫醚复合物(1.0M,22mL 22.0mmol,1.3当量)。在室温下搅拌混合物30分钟。将混合物冷却至-5℃且逐滴缓慢添加B-3a(4.1g,17mmol,1当量)。在室温下搅拌反应物1小时。在起始物质完全转化之后,将反应物冷却至-10℃且通过添加MeOH淬灭。减压浓缩混合物。将残余物溶解于水(150mL)及甲酸(0.5mL)中且用DCM(3×)萃取。合并的有机相经减压浓缩且通过NP色谱纯化,得到产物B-4a。

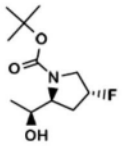
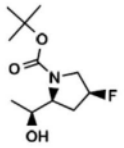
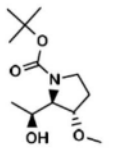
[0820] 以下中间体B-4(表3)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[0821] 表3

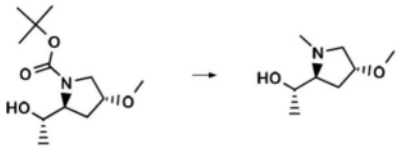
[0822]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
B-4a		0.44	190 ($[M+H-tBu]^+$)	C

[0823]

B-4b		0.46	178 ([M+H- tBu]$^+$)	C
B-4c		1.96	178 ([M+H- tBu]$^+$)	H
B-4d		0.44	190 ([M+H- tBu]$^+$)	C

[0824] 合成B-5a的实验程序

[0825] 

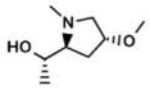
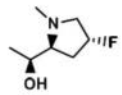
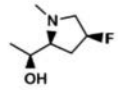
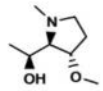
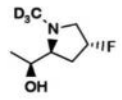
B-4a B-5a

[0826] 在氩气氛围下将B-4a(306mg,12.5mmol,1.00当量)溶解于THF(30.6mL)中。缓慢添加氢化锂铝(1M于THF中,24.9mL,25.0mmol,2.00当量)。在60℃下搅拌反应物1h。在完全转化之后,将反应物冷却至室温,添加罗谢尔盐溶液及KOH且搅拌1小时。现有悬浮液用DCM萃取(3次),在减压下浓缩合并的有机相以产生B-5a。

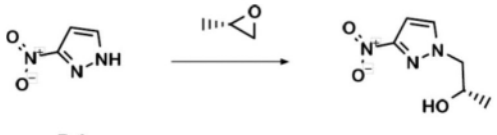
[0827] 以下中间体B-5(表4)可以类似方式获得。类似地获得氘化中间体B-5,但氢化锂铝由氘化锂铝交换。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[0828] 表4

[0829]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
B-5a		0.92	160	A
B-5b		0.92	148	A
B-5c		0.24	148	H
B-5d		0.07	160	C
B-5e		5.34	149	V

[0830] 合成B-7a的实验程序

[0831] 

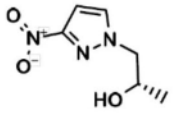
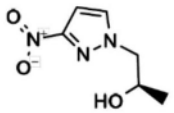
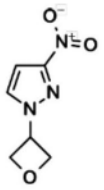
B-6a B-7a

[0832] 将B-6a(502mg,4.22mmol,1.00当量)溶解于ACN(6mL)中,添加碳酸铯(2.04g,6.24mmol,1.49当量)及(2S)-2-羟甲基环氧乙烷(420μL,5.93mmol,1.41当量)。在80℃下在氮气氛围下搅拌反应物18h。在完全转化之后,反应混合物经过滤,用ACN洗涤且在减压下浓缩滤液。通过RP色谱纯化混合物,得到B-7a。

[0833] 中间体B-7(表5)可以类似方式使用对应环氧化物或烷基卤化物获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[0834] 表5

[0835]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
B-7a		0.14	172	C
B-7b		0.15	172	C
B-7c		0.31	170	C

[0836] 合成B-8a的实验程序

[0837] 

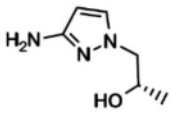
B-7a B-8a

[0838] 将B-7a(545mg,3.18mmol,1.00当量)溶解于EtOH(40mL)中且添加钯(10%/碳,40.0mg,0.04mmol,0.01当量)。在室温下在氢气氛围(3巴)下搅拌反应物4h。在完全转化之后,反应混合物经过滤,用EtOH洗涤且减压浓缩,得到B-8a,其不经纯化即用于下一步骤。

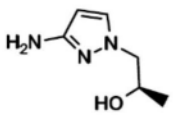
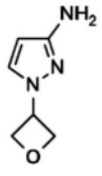
[0839] 中间体B-8(表6)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[0840] 表6

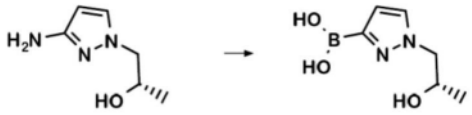
[0841]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
B-8a		0.08	142	C

[0842]

B-8b		0.08	142	C
B-8c		0.14	140	A

[0843] 合成B-9a的实验程序

[0844] 

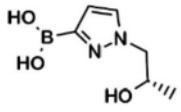
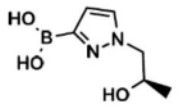
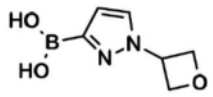
B-8a B-9a

[0845] 将B-8a(222mg,1.57mmol,1.00当量)及双(频哪醇根基)二硼(450mg,1.73mmol,1.10当量)溶解于ACN(5mL)中。添加亚硝酸叔丁酯(504μL,4.25mmol,2.70当量)且在80℃下在氮气氛围下搅拌反应物2h。在完全转化之后,在减压下浓缩反应混合物,产生B-9a,其不经纯化即用于下一步骤。

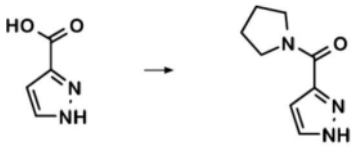
[0846] 中间体B-9(表7)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[0847] 表7

[0848]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
B-9a		0.08	170	C
B-9b		0.07	170	C
B-9c		0.07	168	C

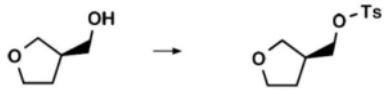
[0849] 合成B-11a的实验程序

[0850] 

B-10a B-11a

[0851] 将1H-吡唑-3-甲酸(500mg,4.46mmol,1.00当量)溶解于ACN(4.5mL)中。添加吡咯烷(745μL,8.92mmol,2.00当量)、DIPEA(1.50mL,8.92mmol,2.00当量)及1-丙烷膦酸酐(2.00mL,6.69mmol,1.50当量)且在室温下搅拌反应混合物1h,直至完全转化。反应混合物用饱和$NaHCO_3$稀释且用DCM萃取,且有机相经干燥,过滤且在真空中移除溶剂。粗产物经由NP色谱纯化,以获得B-11a(HPLC方法:C,t_{ret}=0.14min;$[M+H]^+$=166)。

[0852] 合成B-13a的实验程序

[0853] 

B-12a B-13a

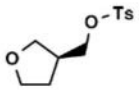
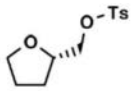
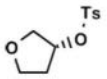
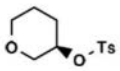
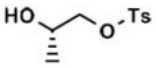
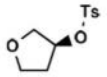
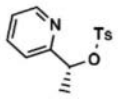
[0854] 在0℃下向B-12a(5.00g,4.90mmol,1.00当量)及吡啶(7.75g,9.79mmol,2.00当量)于DCM(50ml)中的溶液中添加对甲苯磺酰氯(14.0g,73.4mol,1.5当量)。使反应混合物升温至室温。在16h之后,反应混合物用水稀释且用DCM(2×)萃取。合并的有机层用HCl(1M)

洗涤且经Na_2SO_4干燥,接着在真空中浓缩,得到产物B-13a。

[0855] 中间体B-13(表8)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

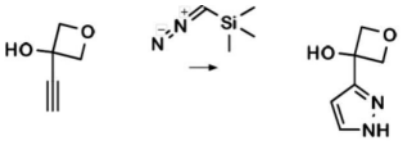
[0856] 表8

[0857]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
B-13a		2.37	257	G
B-13b		0.63	257	C
B-13c		1.08	260	A
B-13d		1.14	274	A
B-13e		1.18	274	A
B-13f		0.96	231	A
B-13g		1.09	260	A
B-13h		0.60	278	C

[0858] 合成B-15a的实验程序

[0859]

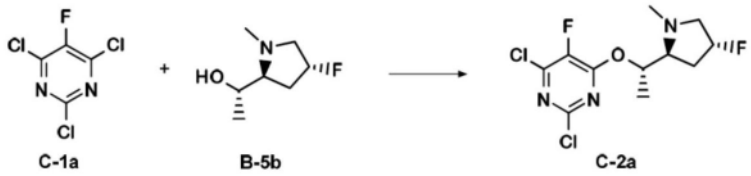


B-14a B-15a

[0860] 将3-乙炔基氧杂环丁-3-醇(120mg,1.16mmol,1.00当量)及(三甲基硅基)重氮甲烷(2M溶液于己烷中,2.00mL,4.00mmol,3.46当量)合并且在密闭小瓶中在50℃下搅拌3h,直至完全转化。将反应混合物冷却至室温,用MeOH稀释,且在真空中移除溶剂,以获得粗B-15a(HPLC方法:C,t_{ret}=0.08min;$[M+H]^+$=141)。粗产物不经纯化即用于下一步骤。

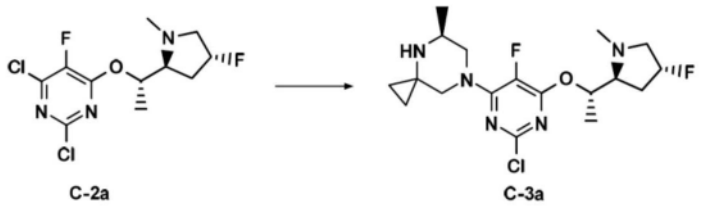
[0861] 合成嘧啶衍生物C

[0862] 合成中间体C-2a的实验程序:

[0863] 

[0864] 在-78℃下向2,4,6-三氯-5-氟嘧啶(1.00g,4.87mmol,1.00当量)及B-5b(739mg,487mmol,1.00当量)于THF(10mL)中的溶液中逐滴添加双(三甲基硅基)氨基钠(1M,5.00mL,5.00mmol,1.03当量)且搅拌混合物10分钟。在完全转化之后,反应混合物用水淬灭,用DCM萃取且有机相经干燥、过滤且浓缩。粗产物经由NP色谱纯化,产生C-2a(HPLC方法:B,t_{ret}=1.00min;$[M+H]^+$=312)。

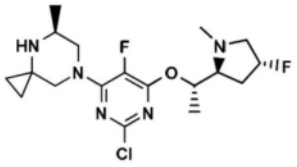
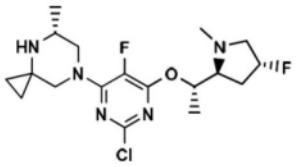
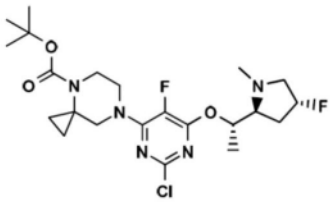
[0865] 合成中间体C-3a的实验程序:

[0866] 

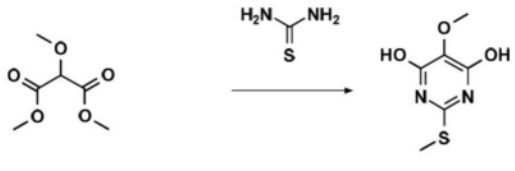
[0867] 向C-2a(445mg,1.43mmol,1.00当量)于DMSO(1mL)中的溶液中添加DIPEA(996μL,5.70mmol,4.00当量)及(S)-5-甲基,4-7-二氮杂螺[2.5]辛烷二盐酸盐(300mg,1.43mmol,1.00当量)。在室温下72h之后,观测到完全转化。经由RP色谱纯化粗产物,产生C-3a。以下中间体C-3(表9)可以类似方式使用对应胺获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[0868] 表9

[0869]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
C-3a		-0.99%	402	B
C-3b		-0.99%	402	B
C-3c		1.20	488	B

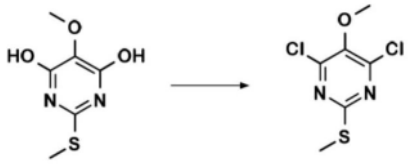
[0870] 合成C-5a的实验程序:

[0871] 

C-4a C-5a

[0872] 在室温下向2-甲氧基-丙二酸二甲酯(36.0g,222mmol,1.00当量)及硫脲(25.4g,333mmol,1.50当量)于MeOH(360mL)中的搅拌溶液中添加甲醇钠(27.8g,555mmol,2.5当量)且在80℃下搅拌混合物24h。在完全转化之后,在室温下缓慢添加碘甲烷(41.0g,289mmol,1.30当量)且在室温下搅拌混合物16h。在完全转化之后,浓缩反应混合物,添加水且搅拌反应混合物30分钟。通过过滤收集产物,用水洗涤,且在真空中干燥。粗产物C-5a不经纯化即用于下一步骤。(HPLC方法:H,t_{ret}=0.89min;$[M+H]^+$=189)。

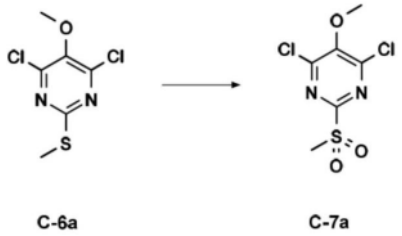
[0873] 合成中间体C-6a的实验程序:

[0874] 

C-5a C-6a

[0875] 在0℃下向C-5a(3.1g,16mmol,1.0当量)及N,N-二乙基苯胺(0.4mL)的搅拌混合物中缓慢添加$POCl_3$(13g,81mmol,5.0当量)且在90℃下搅拌所得混合物16h。在完全转化之后,将混合物冷却至室温,蒸发过量$POCl_3$,添加水,且通过用EtOAc萃取来分离产物。粗产物经由NP色谱纯化,以获得C-6a(HPLC方法:H,t_{ret}=2.12min;$[M+H]^+$=225)。

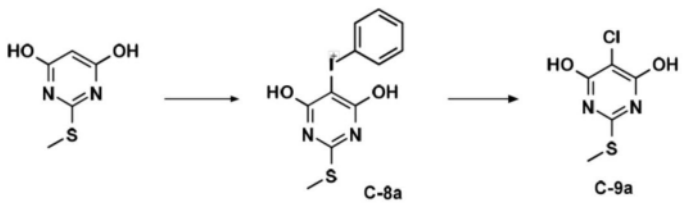
[0876] 合成中间体C-7a的实验程序:

[0877] 

C-6a C-7a

[0878] 在0℃下向C-6a(24.0g,107mmol,1.00当量)于DCM(240mL)中的搅拌溶液中添加m-CPBA(55.0g,321mmol,3.0当量)且使混合物达到室温且再搅拌16h。在完全转化之后,将混合物用DCM稀释,用饱和$NaHCO_3$洗涤,且将有机层干燥,过滤且浓缩,以产生C-7a,其不经纯化即用于下一步骤。(HPLC方法:H,t_{ret}=1.68min;$[M+H]^+$=257)。

[0879] 合成C-9a的实验程序:

[0880] 

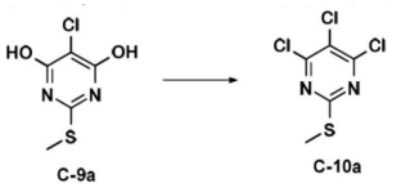
C-8a C-9a

[0881] 将6-羟基-2-甲基硫基-3H-嘧啶-4-酮(120g,0.759mol,1.00当量)及碳酸钠(80.4g,0.759mol,1.00当量)溶解于水(1898mL)中。将(二碘氧基)苯(244.3g,0.759mol,1.00当量)及碳酸钠(80.4g,0.759mol,1.00当量)溶解于水(1898mL)中。将两种溶液合并且

在40℃下搅拌2h。沉淀物经过滤,用水洗涤且干燥,以获得C-8a,其不经纯化即用于下一步骤。

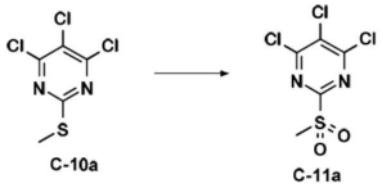
[0882] 将HCl(2.8M,140mL,0.389mol,0.70当量)添加至粗C-8a(200g,0.555mol,1.00当量)于乙醇(1000mL)中的悬浮液中。将反应混合物加热至回流后维持20min,在减压下浓缩,且用石油醚洗涤获得的残余物以获得C-9a(HPLC方法:H,t_{ret}=0.98min;$[M+H]^+$=193),其不经纯化即用于下一步骤。

[0883] 合成中间体C-10a的实验程序:

[0884] 

[0885] 将粗C-9a(98.0g,0.509mol,1.00当量)添加至新蒸馏的$POCl_3$溶液(356mL,3.816mol,7.50当量)中。所得混合物加热至回流后维持16h。在完全转化之后,使混合物达到室温。将混合物缓慢添加至冰冷水中,用EtOAc萃取,且干燥有机层,过滤且在减压下浓缩。通过NP色谱纯化粗产物以获得C-10a(HPLC方法:G,t_{ret}=2.49min;$[M+H]^+$=229)。

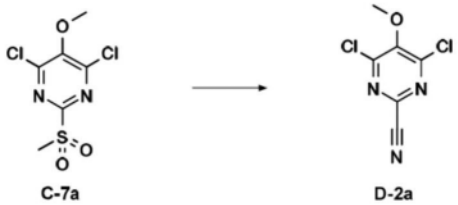
[0886] 合成中间体C-11a的实验程序:

[0887] 

[0888] 在0℃下向C-10a(60.0g,261mmol,1.00当量)于DCM(1200mL)中的搅拌溶液中添加m-CPBA(157.4g,915mmol,3.50当量)且使混合物达到室温且再搅拌16h。在完全转化之后,将混合物用DCM稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,且将有机层干燥,过滤且浓缩,以产生C-11a,其不经纯化即用于下一步骤。(HPLC方法:V,t_{ret}=10.91min;$[M+H]^+$=260)。

[0889] 合成腈中间体D

[0890] 合成D-2a的实验程序:

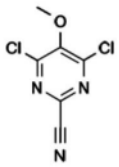
[0891] 

[0892] 在氮气下在0℃下向C-7a(24.0g,93.4mmol,1.0当量)于ACN(216mL)及水(24mL)中的搅拌溶液中添加NaCN(5.49g,112mmol,1.2当量)且使混合物达到室温且再搅拌1h。在完全转化之后,添加水及EtOAc,将有机层分离,用水洗涤,干燥,过滤且浓缩,且经由NP色谱纯化粗产物,产生D-2a。

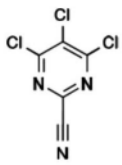
[0893] 以下中间体D-2(表10)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[0894] 表10

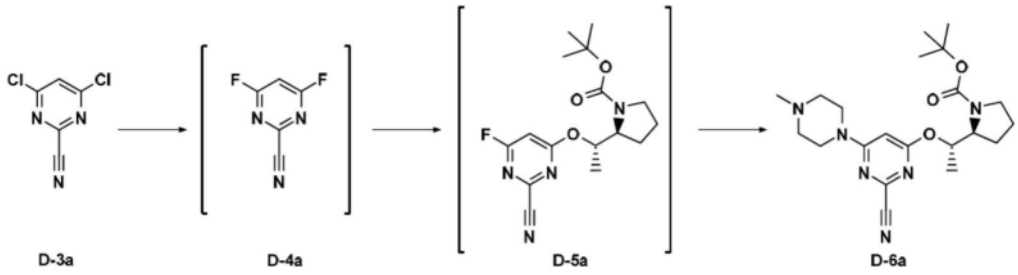
[0895]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
D-2a		1.85	204	H

[0896]

D-2b		6.78	207	V

[0897] 合成D-6a的实验程序：

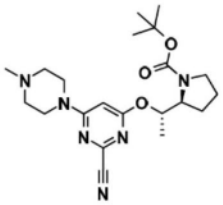
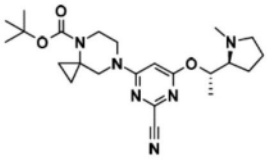
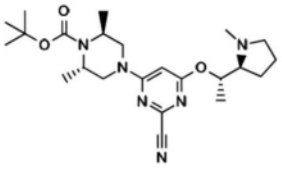
[0898] 

[0899] 向4,6-二氯嘧啶-2-甲腈D-3a(2000mg,10.356mmol,90％纯度,1.0当量)于无水DMSO(5mL)中的溶液中添加氟化铯(6.286g,41.382mmol,4当量)且在60℃下搅拌所得混合物1h,直至观测到起始物质完全转化为4,6-二氟嘧啶-2-甲腈D-4a。过滤所得悬浮液且用无水ACN(2mL)洗涤剩余固体。接着将(2S)-2-[(1S)-1-羟乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2449mg,11.376mmol,1.1当量)及DIPEA(3.517mL,20.684mmol,2当量)添加至滤液(8mL)中,将其在60℃下搅拌1小时且在观测到起始物质完全转化后,亦将N-甲基哌嗪(1.262mL,11.376mmol,1.1当量)添加至混合物中。接着将混合物在60℃下搅拌30分钟。在观测到完全转化为D-5a之后,过滤反应物且经由RP色谱纯化粗产物,产生D-6a。

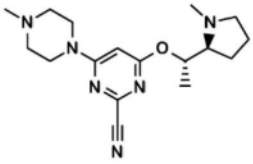
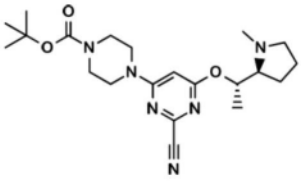
[0900] 以下中间体D-6(表11)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[0901] 表11

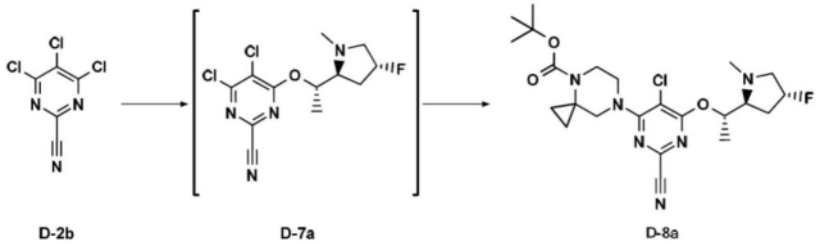
[0902]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
D-6a		1.46	417	A
D-6b		1.63	443	A
D-6c		0.91	445.2	B

[0903]

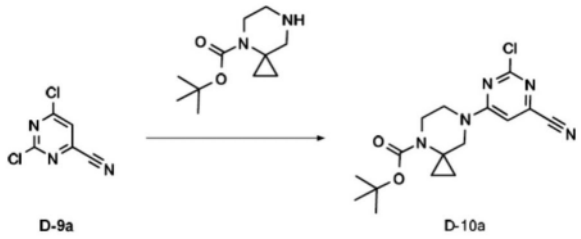
#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
D-6d		1.15	331	A
D-6e		0.83	417	C

[0904] 合成D-8a的实验程序

[0905] 

[0906] 向D-2b(100mg,0.478mmol,1.00当量)于无水THF(0.5mL)中的溶液中添加B-5b(80mg,mmol,0.527mmol,1.10当量)及DIPEA(0.10mL,0.569mmol,1.19当量)且在70℃下搅拌混合物2h。在观测到完全转化为中间体D-7a之后,将4-Boc-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷(115mg,0.525mmol,1.10当量)及额外DIPEA(0.10mL,0.569mmol,1.19当量)添加至混合物中。接着将混合物在70℃下搅拌12h。在观测到完全转化之后,将反应混合物浓缩且通过RP色谱纯化,得到所需产物D-8a(HPLC方法:A,t_{ret}=1.74min;$[M+H]^+$=495)。

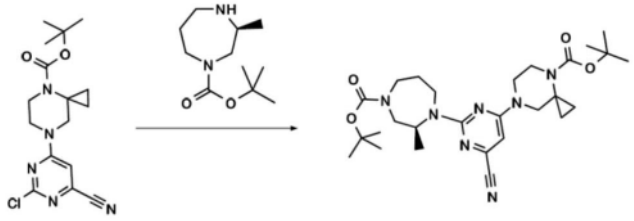
[0907] 合成D-10a的实验程序

[0908] 

D-9a D-10a

[0909] 将2,6-二氯嘧啶-4-甲腈D-9a(3.0g,0.02mol,1.00当量)溶解于DCM(21.4mL)中,添加DIPEA(5.69mL,33.5mmol,2.00当量)且在0℃下冷却,逐滴添加4-Boc-4.7-二氮环螺[2.5]辛烷(3.55g,0.02mol,1.00当量)。在室温下搅拌反应物直至观测到起始物质完全转化。将混合物在减压下浓缩且通过NP色谱纯化,得到D-10a(HPLC方法:A,t_{ret}=1.47min;$[M+H]^+$=350)。

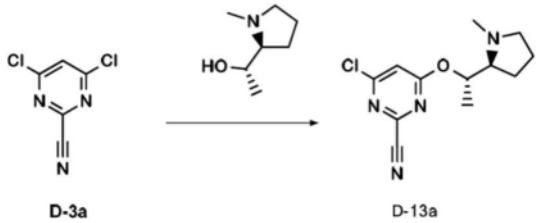
[0910] 合成D-11a的实验程序

[0911] 

D-10a D-11a

[0912] 将D-10a(4.7g,0.01mol,1.00当量)溶解于DMSO(10mL)中,添加(S)-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(6.30g,0.03mol,2.10当量)及DIPEA(4.69mL,0.03mol,2.00当量)。在80℃下搅拌反应物隔夜。在观测到起始物质完全转化之后,将反应物在减压下浓缩且通过RP色谱纯化,得到D-11a(HPLC方法:A,t_{ret}=1.72min;$[M+H]^+$=528)。

[0913] 合成D-13a的实验程序

[0914] 

D-3a D-13a

[0915] 将4,6-二氯嘧啶-2-甲腈D-3a(1.00g,5.74mmol,1.00当量)及(1S)-1-[(2S)-1-甲基吡咯啉-2-基]乙醇(656mg,0.01mol,1.10当量)溶解于DMSO(1mL)及ACN(1mL)中。添加DIPEA(1.62mL,0.01mol,2.00当量)且在60℃下搅拌反应物2h。在观测到起始物质完全转化之后,将反应混合物在减压下浓缩且用DCM/$NaHCO_3$萃取。合并的有机相在减压下浓缩且通过RP色谱纯化,产生D-13a(HPLC方法:A,t_{ret}=1.31min;$[M+H]^+$=267)。

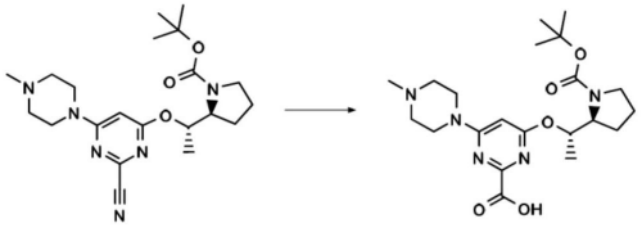
[0916] 合成酯及酸E

[0917] 合成中间体E-1a的实验程序:

[0918] 

[0919] 在0℃下将D-2a(7.00g,34.3mmol,1.0当量)添加至HCl(4M于MeOH中,105mL,420mmol,12.4当量)的搅拌溶液中。使混合物达到室温且再搅拌16h。在完全转化之后,浓缩反应混合物且经由NP色谱纯化粗产物,得到所需产物E-1a(HPLC方法:H,t_{ret}=1.48min;[M+H]$^+$=237)。

[0920] 合成中间体E-2a的实验程序:

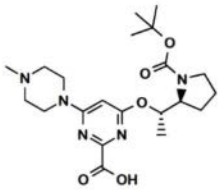
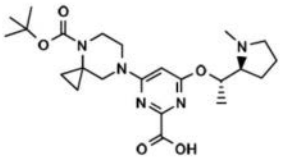
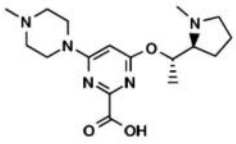
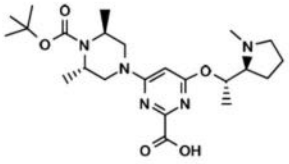
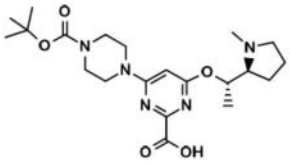
[0921] 

[0922] 向D-6a(1.37g,3.29mmol,1.00当量)于MeOH(5mL)中的溶液中添加氢氧化钠(4M于水中,4.93mL,19.7mmol,6.00当量)的溶液且在65℃下搅拌所得混合物2h。在完全转化之后,在减压下移除溶剂,且将混合物中和且通过RP色谱来纯化,得到所需产物E-2a。

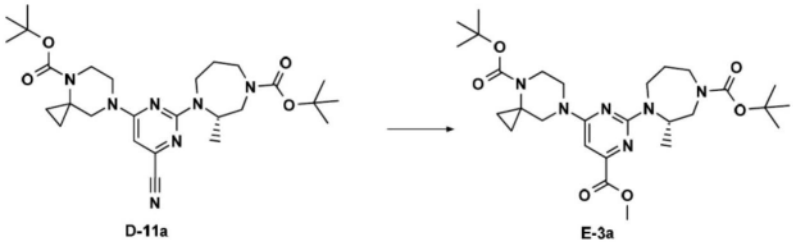
[0923] 以下中间体E-2(表12)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[0924] 表12

[0925]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
E-2a		0.41	436	C
E-2b		0.99%	462	A
E-2c		0.16	350	C
E-2d		1.02	464	A
E-2e		0.43	436	C

[0926] 合成中间体E-3a的实验程序：

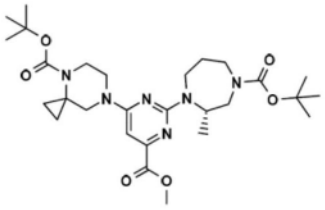
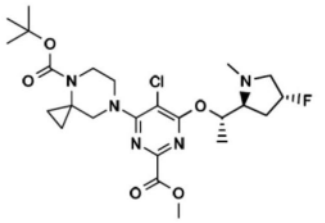
[0927] 

[0928] 向D-11a(4.00g,7.58mmol,1.00当量)于MeOH(15mL)中的溶液中添加氢氧化钠(10M于水中,0.758mL,7.58mmol,1.00当量)的溶液且在室温下搅拌所得混合物2小时。在完全转化之后,添加HCl(8M于水中,3.79mL,30.3mmol,4.00当量)且在室温下搅拌混合物1h。在完全转化为酯之后,反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭且用DCM(3×)萃取。将有机相干燥、过滤且减压浓缩,产生E-3a。

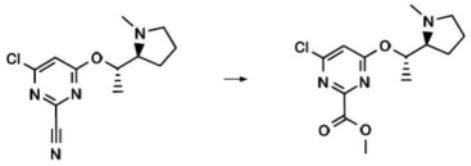
[0929] 以下中间体E-3(表13)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[0930] 表13

[0931]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
E-3a		0.96	561	C
E-3b		1.65	528	C

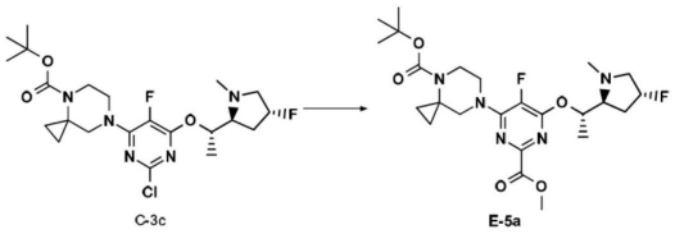
[0932] 合成E-4a的实验程序

[0933] 

D-13a E-4a

[0934] 将D-13a(400mg,1.49mmol,1.00当量)溶解于MeOH(2mL)中且冷却至0℃。逐滴添加亚硫酰氯(0.13mL,0.2mmol,1.20当量)且在室温下搅拌,直至观测到起始物质完全转化。使反应混合物冷却至0℃且用$NaHCO_3$淬灭,接着用EtOAc萃取。合并的有机相在减压下浓缩且通过NP色谱纯化,产生E-4a(HPLC方法:K,t_{ret}=1.69min;$[M+H]^+$=300)。

[0935] 合成E-5a的实验程序:

[0936] 

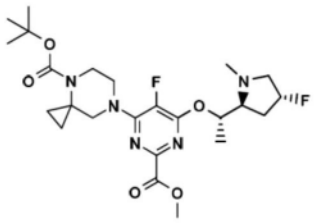
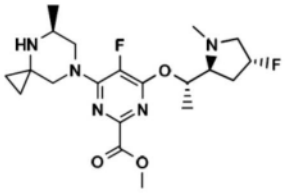
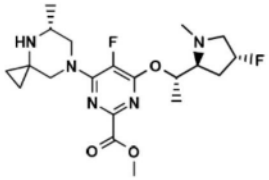
C-3c E-5a

[0937] 向C-3c(980mg,2.01mmol,1.00当量)于MeOH(15mL)中的溶液中添加TEA(0.835mL,6.03mmol,3.0当量)及Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(166mg,0.201mmol,0.10当量)。在压力反应器中在CO压力(150psi)下在90℃下搅拌混合物22h。在完全转化之后,反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释且用DCM萃取。将有机相干燥、过滤且浓缩,且经由RP色谱来纯化粗产物,产生E-5a。

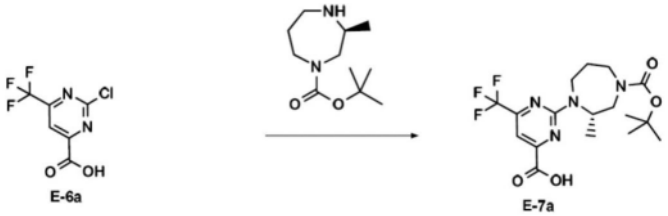
[0938] 以下中间体E-5(表14)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[0939] 表14

[0940]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
E-5a		1.11	512	B
E-5b		0.86	426	B
E-5c		0.86	426	B

[0941] 合成中间体E-7a的实验程序：

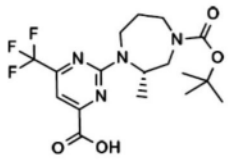
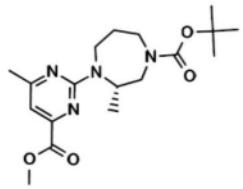
[0942] 

[0943] 将2-氯-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酸E-6a(1.00g,4.19mmol,1.00当量)溶解于DMSO(2mL)、(S)-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1.97g,8.81mmol,2.1当量)及DIPEA(1.83mL,0.01mmol,2.50当量)中。在80℃下搅拌反应物隔夜。在观测到起始物质完全转化之后,通过RP色谱纯化混合物。

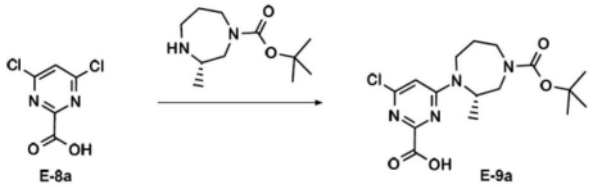
[0944] 以下中间体E-7(表15)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[0945] 表15

[0946]

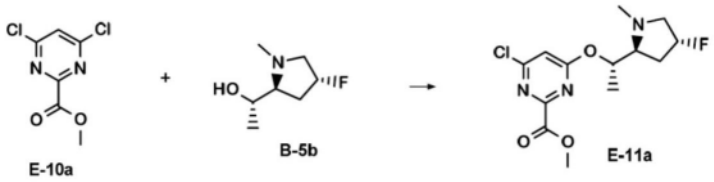
#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
E-7a		0.53	349	C
E-7b		0.84	365	C

[0947] 合成中间体E-9a的实验程序：

[0948] 

[0949] 将4,6-二氯嘧啶-2-甲酸E-8a(900mg,4.66mmol,1.00当量)溶解于DMSO(2mL)中且逐滴添加DIPEA(1.5mL,8.8mmol,2.0当量)及(S)-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1.04g,4.896mmol,95%纯度,1.05当量)。接着在40℃下搅拌反应混合物18h。混合物用ACN稀释且通过RP色谱纯化,得到所需产物E-9a(HPLC方法:A,t_{ret}=0.82min;$[M+H]^+$=371)。

[0950] 合成中间体E-11a的实验程序：

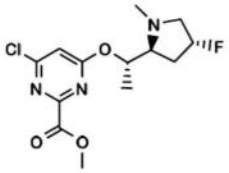
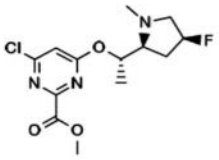
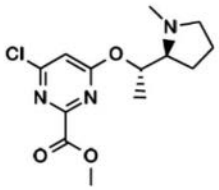
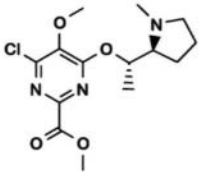
[0951] 

[0952] 将E-10a(3.00g,14.5mmol,1.00当量)溶解于DCM(30mL)中且添加DIPEA(5.34mL,29mmol,2.0当量)及B-5b(3.20g,21.8mmol,1.5当量)。接着在室温下搅拌反应混合物18h。在完全转化之后,浓缩混合物,添加水且用EtOAc萃取混合物且有机相用盐水洗涤,干燥,过滤且浓缩。粗产物通过NP色谱纯化,产生E-11a。

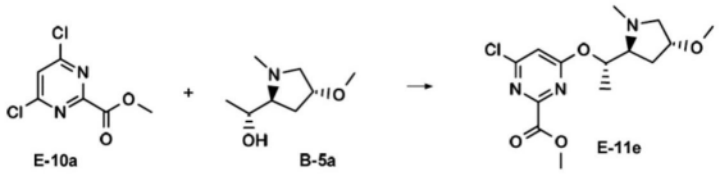
[0953] 以下中间体E-11(表16)可以类似方式获得。必要时通过色谱纯化粗产物E-11。

[0954] 表16

[0955]

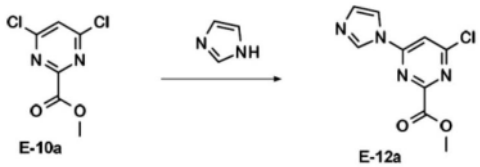
#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
E-11a		1.13	318	A
E-11b		1.02	318	H
E-11c		0.67	207	A
E-11d		1.09	330	H

[0956] 合成E-11e的实验程序：

[0957] 

[0958] 将B-5a(100mg,0.48mmol,1.00当量)溶解于THF(500℃)中,添加LiHMDS(591μL,0.59mmol,1.10当量)且搅拌5分钟。同时将4,6-二氯嘧啶-2-甲酸甲酯(170mg,0.81mmol,1.5当量)溶解于THF(500μL)中。经5min将B-5a的溶液逐滴添加至4,6-二氯嘧啶-2-甲酸甲酯溶液中。搅拌反应物25分钟。在观测到起始物质完全转化之后,将反应物过滤且通过RP色谱纯化,得到E-11e(HPLC方法:A,t_{ret}=1.08min;$[M+H]^+$=330)。

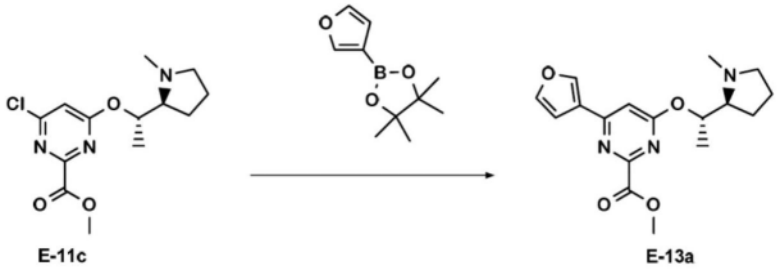
[0959] 合成中间体E-12a的实验程序：

[0960] 

[0961] 将4,6-二氯嘧啶-2-甲酸甲酯(450mg,21.4mmol,1当量)溶解于THF(18mL)中。在第二烧瓶中,将咪唑(1.42mg,20.7mmol,0.97当量)溶解于THF(18mL)中且冷却至0℃,逐滴添加LiHMDS(20.1mL,20.1mmol,0.94当量)。在-30℃下,将LiHMDS/咪唑溶液逐滴添加至E-10a的溶液中。在室温下搅拌反应物30分钟。在观测到完全转化之后,反应物在减压下浓缩且通

过NP色谱纯化,得到E-12a(HPLC方法:C,t_{ret}=0.23min;$[M+H]^+$=239)。

[0962] 合成E-13a的实验程序

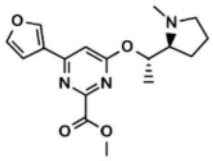
[0963] 

[0964] 向密封管中的E-11c(50.0mg,0.166mmol,1.00当量)、2-呋喃-3-基-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷(0.04g,0.206mmol,1.2当量)及碳酸铯(81.5mg,0.25mmol,1.50当量)于二噁烷(4.5mL)中的搅拌混合物中吹扫氩气10分钟,接着在室温下添加Pd(dppf)Cl_2(36.6mg,0.05mmol,0.30当量)且将反应物加热至90℃后维持18h。在观测到起始物质完全转化之后,混合物经由硅藻土过滤且用DCM洗涤。滤液在减压下浓缩且通过NP色谱纯化,得到所需产物E-13a。

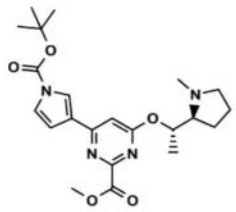
[0965] 中间体E-13(表17)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[0966] 表17

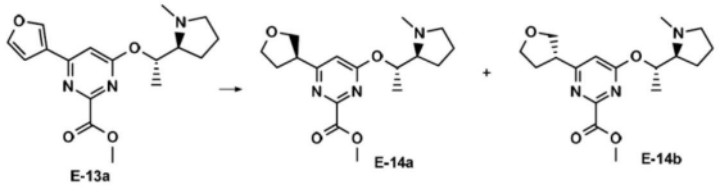
[0967]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
E-13a		1.56	332	G

[0968]

E-13b		1.57	431	H

[0969] 合成E-14a及E-14b的实验程序

[0970] 

[0971] 将E-13a(6.10g,0.02mol,1.00当量)溶解于MeOH中,添加钯(10%/碳,5.88mg,0.06mmol,3.00当量)且在氢气氛围下在室温下搅拌反应物48h。在观测到起始物质完全转化之后,将混合物过滤且用10% MeOH/DCM洗涤。在减压下浓缩滤液,得到粗产物。

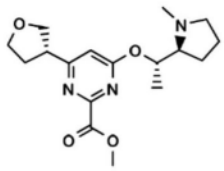
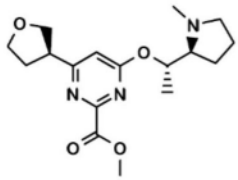
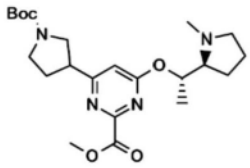
[0972] 中间体E-14(表18)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[0973] 非对映异构混合物E-14a/b通过手性HPLC(柱/尺寸:Lux Amylose-2(250×30)mm,

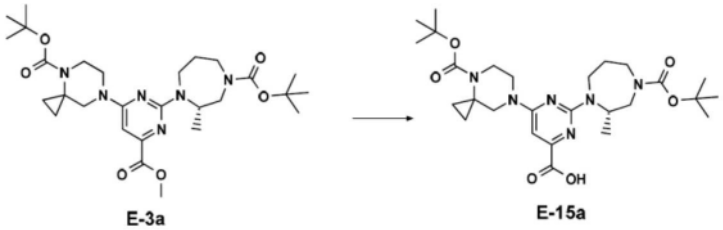
5μm;溶剂:正己烷/乙醇(75:25);柱温度:环境)纯化,得到非镜像异构体E-14a及E-14b(E-14a作为峰1洗脱,随后E-14b作为峰2洗脱)。

[0974] 表18

[0975]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
E-14a		1.44	336	G
E-14b		1.48	336	G
E-14c		1.39	435	H

[0976] 合成中间体E-15a的实验程序

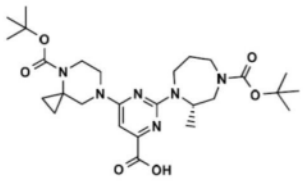
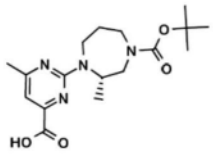
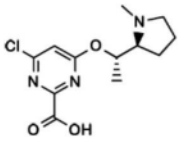
[0977] 

[0978] 向E-3a(4.20g,7.49mmol,1.00当量)于ACN(5mL)中的溶液中添加氢氧化钠溶液(1M于水中,10.5mL,10.5mmol,1.40当量)且在室温下搅拌所得反应混合物1.5h。在完全转化之后,在减压下移除溶剂且用HCl水溶液(8M)小心地中和其余水溶液。将混合物用ACN稀释且通过酸性RP色谱纯化,得到所需产物E-15a。

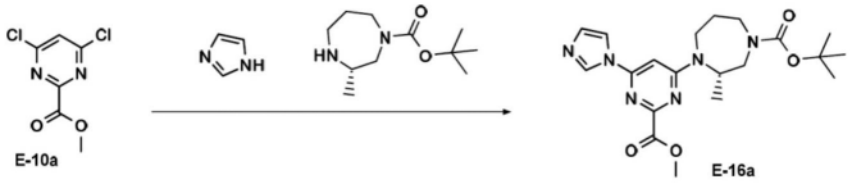
[0979] 以下中间体E-15(表19)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[0980] 表19

[0981]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
E-15a		1.22	547	A
E-15b		0.91	351	A
E-15c		0.08	386	C

[0982] 合成E-16a的实验程序

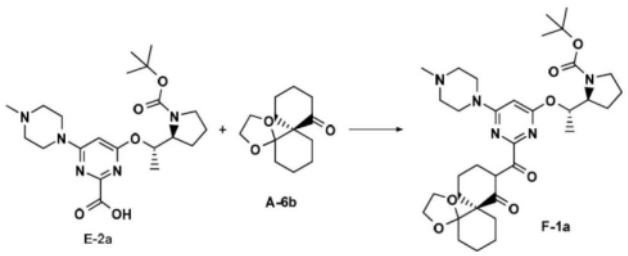
[0983] 

[0984] 向4,6-二氯嘧啶-2-甲酸甲酯E-10A(2.50,11.8mmol,1.00当量)于DMSO(2.00mL)中的溶液中添加DIPEA(4.02mL,23.6mmol,2.00当量)及咪唑(885mg,13.0mmol,1.10当量)于ACN(2.00mL)中的溶液。在45℃下2h之后观测到完全转化且添加(S)-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(2.90g,13.0mmol,1.10当量)。在45℃下搅拌所得反应混合物隔夜。反应混合物用盐水稀释且用DCM萃取。将合并的有机相在减压下浓缩且通过RP色谱纯化,得到所需产物E-16a(HPLC方法:A,t_{ret}=1.16min;$[M+H]^+$=417)。

[0985] 合成二酮F

[0986] 当报导多个HPLC保留时间时,其意谓存在不同互变异构体。

[0987] 合成F-1a的实验程序

[0988] 

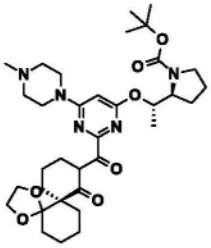
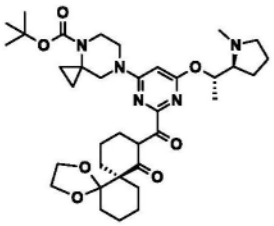
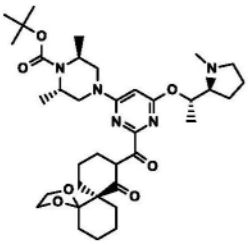
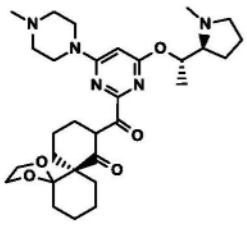
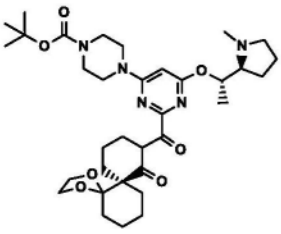
[0989] 在氩气氛围下将E-2a(832mg,1.91mmol,1.0当量)及1-(1H-咪唑-1-羰基)-1H-咪唑(620mg,3.82mmol,2.0当量)溶解于THF(5mL)中且在室温下搅拌1h。在酸完全活化之后,将A-6b(473mg,2.01mmol,1.1当量)及LiHMDS(1.0M于THF中,4mL,4.01mmol,2.1当量)的溶液添加至反应混合物中且用THF(5mL)洗涤。将所得混合物在60℃下搅拌隔夜。在完全转化

之后,反应物用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释且用DCM萃取三次。将有机相合并,干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物溶解于ACN及水中,过滤且通过碱性RP色谱来纯化,得到所需产物F-1a。

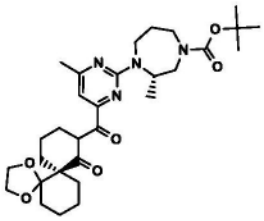
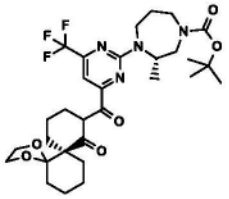
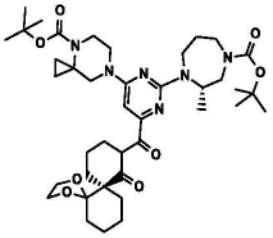
[0990] 中间体F-1(表20)可以类似方式获得。必要时通过色谱纯化粗产物F-1。

[0991] 表20

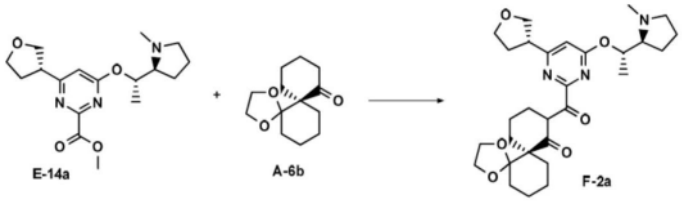
[0992]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
F-1a		0.89 0.92 1.02	642	C
F-1b		0.96 1.02 1.15	668	C
F-1c		1.74 1.80 1.94	670	A
F-1d		0.72 0.79 0.88	556	C
F-1e		0.92 0.99 1.05 1.08	642	C

[0993]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
F-1f		0.82 0.90 1.15	557	L
F-1g		1.03 1.09	611	C
F-1h		1.15 1.23 1.37	753	L

[0994] 合成F-2a的实验程序

[0995] 

[0996] 将E-14a(203mg,0.58mmol,1.00当量)溶解于THF(10mL)中,添加活化分子筛3Å且在氩气氛围下在50℃下搅拌20分钟。接着添加溴化镁乙基醚合物(225mg,0.87mmol,1.5当量)且进一步在50℃下搅拌30分钟。

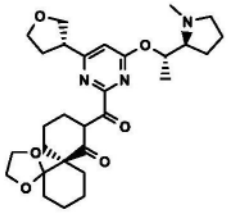
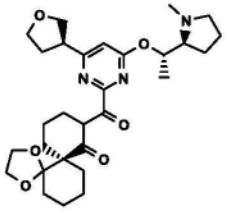
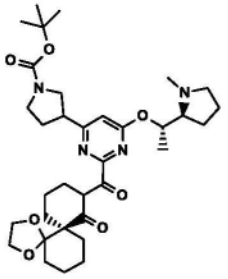
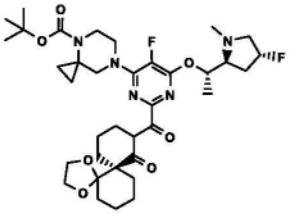
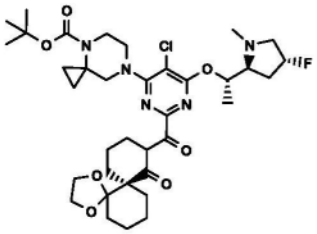
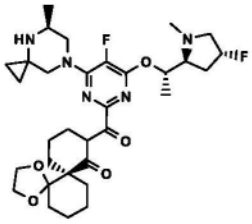
[0997] 同时,使用含有亦在50℃下使用活化分子筛3Å预干燥20min的A-6b(152mg,0.67mmol,1.17当量)的THF(5ml)制备第二溶液。接着添加LiHMDS(1M于THF中,1.6mL,1.6mmol,2.77当量)且搅拌15min。此后,将第二溶液添加至第一溶液且在50℃下搅拌1h,直至观测到完全转化为产物为止。

[0998] 混合物小心地用$NaHCO_3$淬灭,在减压下浓缩且用DCM/水萃取。合并的有机相在减压下浓缩且通过RP色谱纯化,得到F-2a。

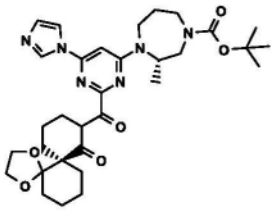
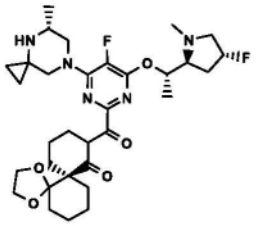
[0999] 以下中间体F-2(表21)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1000] 表21

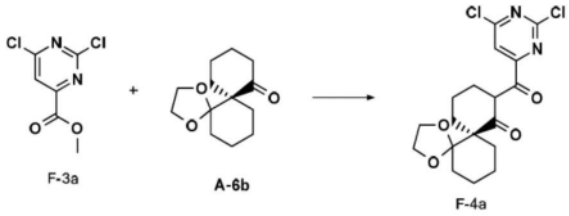
[1001]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
F-2a		0.71 0.77 0.83 0.89	528	C
F-2b		0.76 0.83 0.86	528	C
F-2c		2.13 2.21	627	G
F-2d		1.12 1.27 1.33	704	B
F-2e		1.27 1.31 1.36	721	B
F-2f		1.04 1.09 1.18	618	B

[1002]

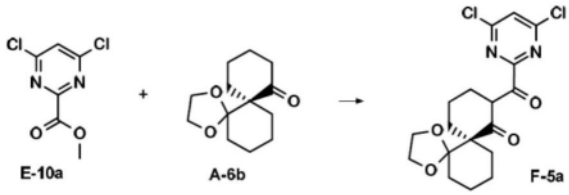
#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
F-2g		0.74 0.81 0.89	609	C
F-2h		1.03 1.08 1.17	618	VAB

[1003] 合成F-4a的实验程序

[1004] 

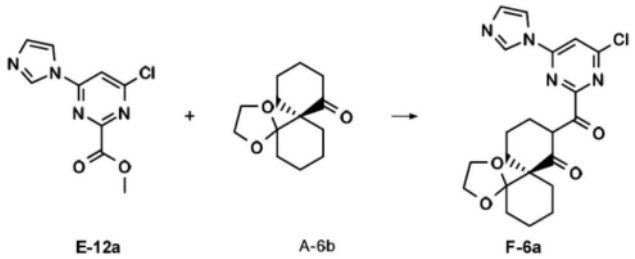
[1005] 将A-6b(1.4g,5.31mmol,1.1当量)及溴化镁二乙基醚合物(2.5g,9.66mmol,2.0当量)溶解于DCM(10.0mL)中。逐滴添加溶解于DCM(10mL)中的F-3a(1.0g,4.83mmol,1.0当量)。添加DIPEA(2.1mL,12.08mmol,2.5当量)且在室温下搅拌反应混合物7h。反应物用1M HCl淬灭,用DCM及水稀释。将有机相分离、蒸发且通过RP色谱纯化所得残余物,得到F-4a(HPLC方法:C,t_{ret}=0.633min;$[M+H]^+$=399)。

[1006] 合成F-5a的实验程序

[1007] 

[1008] 在氮气氛围下将4,6-二氯嘧啶-2-甲酸甲酯(2.00g,9.67mmol,1.00当量)溶解于无水ACN(5mL)中。添加溴化镁二乙基醚合物(2.99g,11.6mmol,1.20当量)、A-6b(2.38g,10.6mmol,1.10当量)于ACN(5mL)中的溶液及DIPEA(2.67mL,14.5mmol,1.50当量),且将反应混合物在50℃下搅拌20h。在完全转化之后,反应混合物小心地用HCl(1M)淬灭,用水稀释,用DCM萃取,且将有机相干燥、过滤且浓缩,获得粗F-5a。粗化合物通过正相色谱(HPLC-方法:H,t_{ret}=2.50min;[M+H]=399/401)纯化。

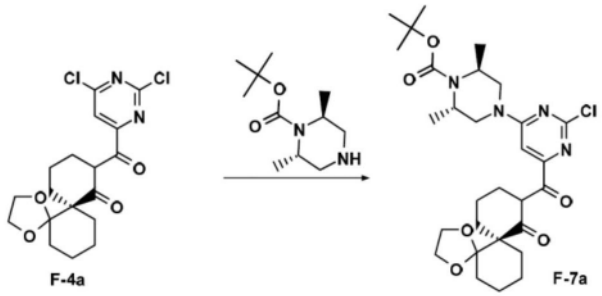
[1009] 合成F-6a的实验程序

[1010] 

[1011] 将A-6b(3.71g,0.02mol,1.05当量)溶解于THF(10mL)中且在室温下添加LiHMDS(1M于THF中,31.3mL,31.3mmol,2当量)且搅拌10分钟。将E-12a(3.73g,0.02mol,1当量)及溴化镁二乙基醚合物(1.63g,6.25mmol,0.4当量)溶解于THF(40mL)中且在氩气氛围下在50℃下搅拌。在50℃下添加来自A-6b的溶液。

[1012] 在50℃下搅拌反应混合物1h。在完全转化之后,在减压下浓缩反应混合物。添加水且用甲酸酸化,经硅藻土过滤且用DCM萃取。合并的有机相在减压下浓缩且通过RP色谱纯化,得到F-6a(HPLC方法:C,t_{ret}=0.45,0.62,0.71min;$[M+H]^+$=431)。

[1013] 合成F-7a的实验程序

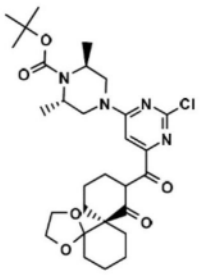
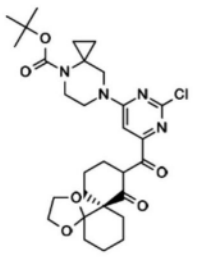
[1014] 

[1015] 将F-4a(2.8g,7.01mmol,1当量)溶解于DMSO(10mL)中,添加(2S,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.7g,7.71mmol,1.1当量)及DIPEA(3.6mL,21.0mmol,3.0当量),且将溶液在60℃下搅拌1小时。冷却至室温后,用DCM及水稀释反应混合物。有机相经分离、蒸发且所得残余物通过NP色谱纯化,获得F-7a。

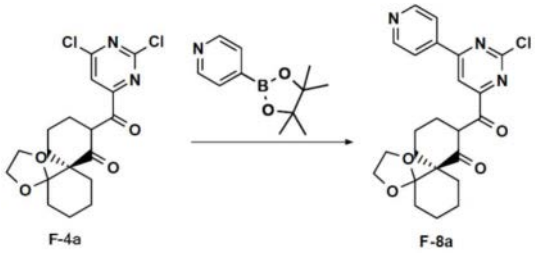
[1016] 以下中间体F-7(表22)可以类似方式使用不同起始物质获得。

[1017] 表22

[1018]

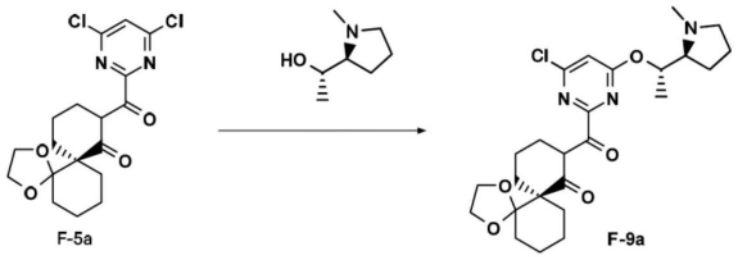
#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
F-7a		1.76 1.81	577	A
F-7b		1.04 1.08	575	C

[1019] 合成F-8a的实验程序

[1020] 

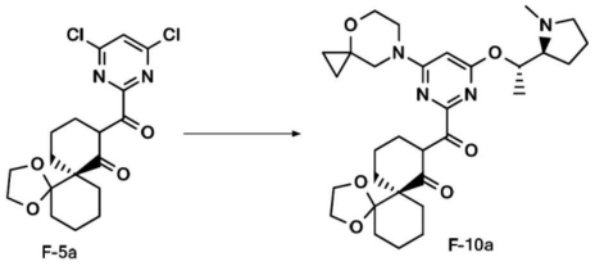
[1021] 将F-4a(1.27g,2.77mmol,1.0当量)溶解于二噁烷(10mL)中且添加碳酸铯水溶液(2M,3.46mL,6.93mmol,2.5当量)且在80℃下搅拌15分钟。接着向反应混合物中添加吡啶-4-硼酸(357mg,2.91mmol,1.1当量)及Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(238mg,0.28mmol,0.1当量)且在90℃下搅拌30分钟,直至观测到起始物质完全转化。将反应混合物过滤且用水稀释且用DCM萃取三次。蒸发有机相,且将残余物溶解于DMF中且通过RP色谱纯化,得到所需产物F-8a(HPLC-方法:C,t_{ret}=0.80/86min;[M+H]=440)。

[1022] 合成F-9a的实验程序

[1023] 

[1024] 将F-5a(10.0g,19.4mmol,1.00当量)溶解于DMSO(10mL)中,添加(1S)-1-[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]乙醇(2.76g,21.4mmol,1.10当量)及DIPEA(6.78mL,38.8mmol,2.0当量)且在室温下搅拌溶液隔夜。用DCM及水稀释反应混合物。有机相经分离、蒸发且所得残余物通过RP色谱纯化,获得F-9a。(HPLC-方法:A,t_{ret}=1.58/1.66min;[M+H]=492)。

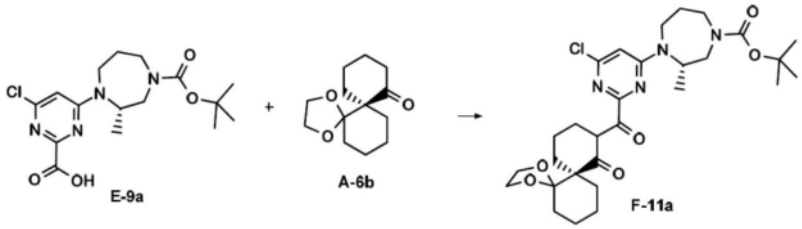
[1025] 合成F-10a的实验程序

[1026] 

[1027] 将(1S)-1-[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]乙醇(245mg,1.71mmol,1.10当量)溶解于DMSO(2mL)中,添加DIPEA(542μL,3.11mmol,2.00当量)。逐滴添加溶解于DMSO(2mL)中的F-5a(1.00g,2.50mmol,1.00当量)。将反应混合物搅拌隔夜。

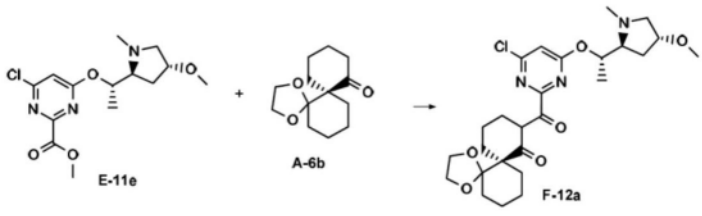
[1028] 添加4-氧代-7-氮杂螺[2.5]辛烷(281mg,2.48mmol,1.60当量)及DIPEA(271μL,1.55mmol,1.00当量)且在50℃下搅拌反应物2天。在观测到起始物质完全转化之后,将混合物在减压下浓缩且通过RP色谱纯化,得到F-10a(HPLC-方法:C,t_{ret}=0.82/0.89min;[M+H]=569)。

[1029] 合成F-11a的实验程序

[1030] 

[1031] 在氩气氛围下将E-9a(1.05g,2.83mmol,1.00当量)及1-(1H-咪唑-1-羰基)-1H-咪唑(918mg,5.66mmol,2.00当量)溶解于THF(5mL)中且在室温下搅拌1h。在酸完全活化之后,将A-6b(1.34mg,5.98mmol,2.00当量)及LiHMDS(1.0M于THF中,5.95mL,5.95mmol,2.10当量)的溶液添加至反应混合物且用THF(5mL)洗涤。将所得混合物在60℃下搅拌隔夜。在完全转化之后,反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释且用DCM萃取三次。将有机相合并,干燥,过滤且在减压下浓缩。将粗产物溶解于ACN及水中,过滤且通过碱性RP色谱纯化,得到所需产物F-11a(HPLC-方法:C,t_{ret}=0.888/0.936/0.978min;[M+H]=557)。

[1032] 合成F-12a的实验程序

[1033] 

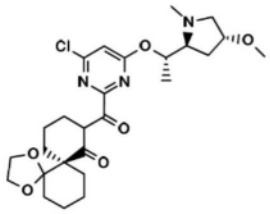
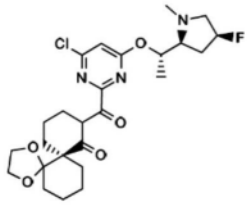
[1034] 将E-11e(1.80g,0.01mol,1当量)溶解于THF(18mL)中,添加活化分子筛3Å(200mg前1ml溶剂)且在50℃下在氩气氛围下搅拌20分钟。接着添加溴化镁乙基醚合物(2.11g,0.01mol,1.5当量)且进一步在50℃下搅拌30分钟。同时,使用含有亦在50℃下使用活化分子筛3Å预干燥20min的A-6b(1.47g,0.01mmol,1.5当量)的THF(8ml)制备第二溶液。接着添加LiHMDS(1M于THF中,13.7mL,0.01mol,2.5当量)且搅拌15分钟。此后,将第二溶液添加至第一溶液且在50℃下搅拌1h。在完全转化之后,反应混合物小心地用水淬灭,在减压下移除

THF。通过使用1N HCl将残余物pH调节至7-8且用5% MeOH/DCM(2×)萃取,合并的有机层用盐水溶液洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,以获得粗F-12a。粗化合物通过NP色谱纯化。

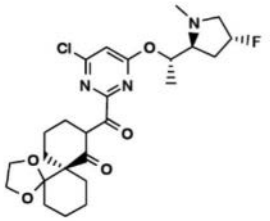
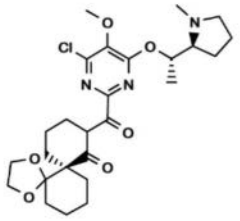
[1035] 以下中间体F-12(表23)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1036] 表23

[1037]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
F-12a		5.69 6.00 6.13	522	I
F-12b		1.61 1.78	510	H

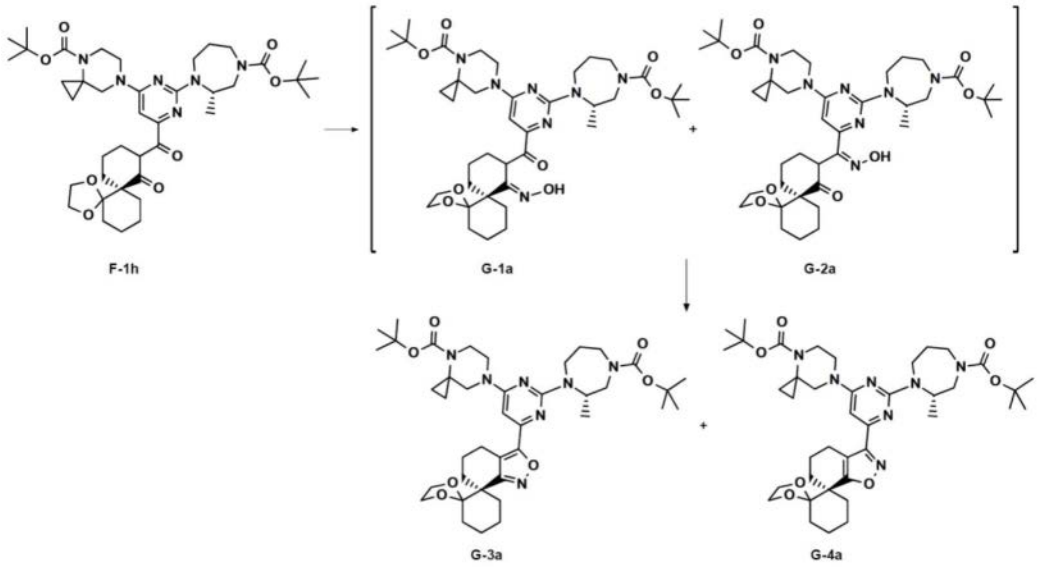
[1038]

F-12c		1.62 1.75	510	H
F-12d		1.54 1.68	522	H

[1039] 合成异噁唑-中间体G

[1040] 合成G-4a的实验程序

[1041]



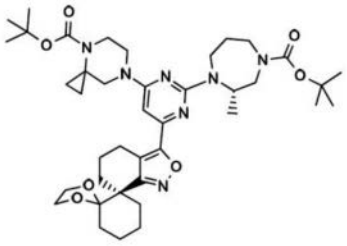
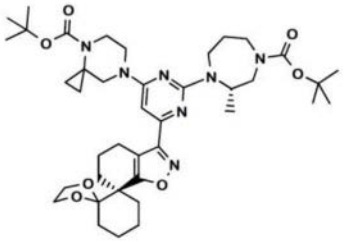
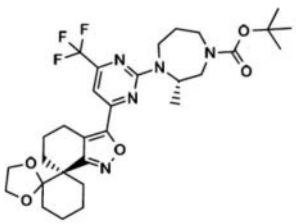
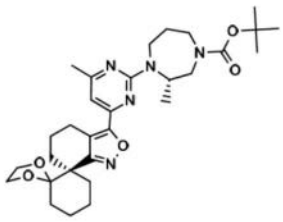
[1042] 将F-1h(944mg,1.25mmol,1.00当量)溶解于二噁烷(5mL)中且添加羟胺溶液(50%于水中,0.15mL,2.51mmol,2.00当量)。在80℃下在N_2氛围下搅拌反应物隔夜。在完全转化之后,反应混合物在减压下浓缩且通过RP色谱纯化,得到G-1a与G-2a的混合物。

[1043] 将G-1a及G-2a的混合物(522mg,0.679mmol,1.00当量)溶解于DCM(5mL)中且添加DIPEA(260μL,1.5mmol,2.20当量)及甲磺酰氯(54.2μL,0.71mmol,1.04当量)。在室温下搅拌所得溶液直至观测到完全转化。蒸发反应物且用DCM/水萃取。蒸发有机溶剂,通过RP色谱来纯化所得残余物,得到G-3a及G-4a。

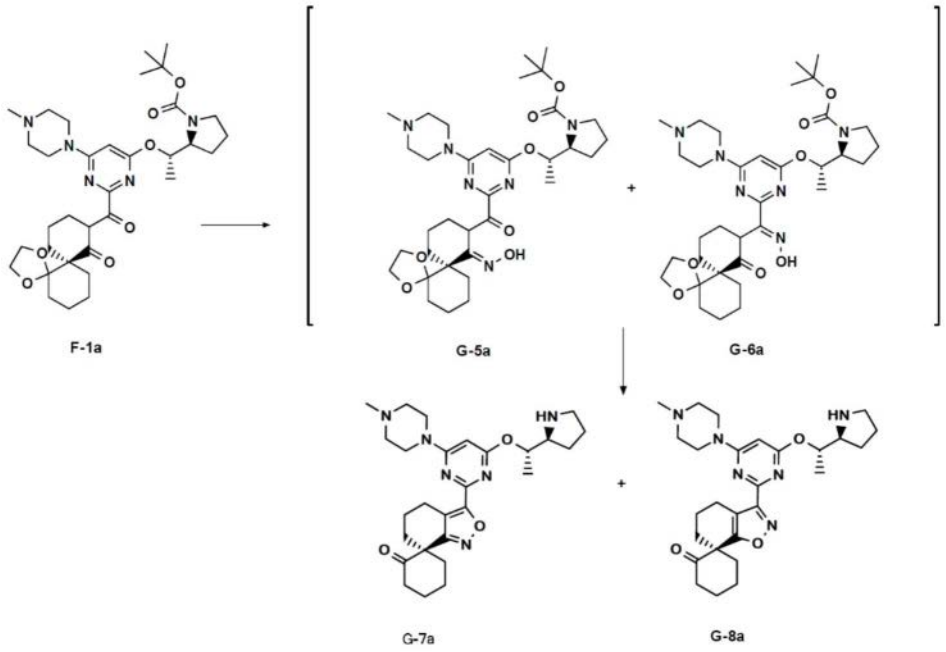
[1044] 以下中间体G-3及G-4(表24)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1045] 表24

[1046]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
G-3a		1.42	750	M
G-4a		1.36	750	M
G-3b		1.00	608	C
G-3c		1.10	554	C

[1047] 合成G-7a及G-8a的实验程序

[1048] 

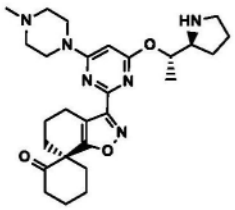
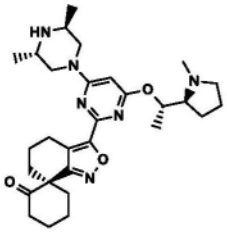
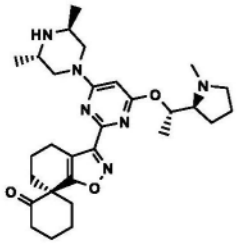
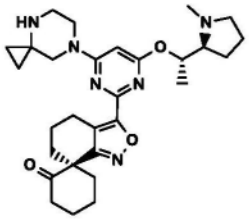
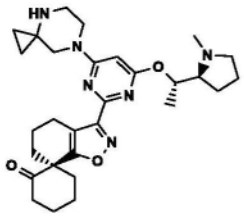
[1049] 将F-1a(541mg,0.843mmol,1.0当量)溶解于二噁烷(5mL)中且添加羟胺(50%于水中,103μL,1.69mmol,2.0当量)。在80℃下搅拌反应混合物隔夜。在起始物质完全转化后,反应物用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释且用DCM(3×)萃取。将有机相合并,干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗产物。

[1050] 将粗G-5a与G-6a的混合物(116mg,0.18mmol,1当量)溶解于二噁烷(1.5mL)中,且添加HCl(4M于二噁烷中,177μL,0.71mmol,4.00当量)。在60℃下搅拌反应物4小时。完全转化后,在减压下浓缩混合物,得到粗产物。通过RP色谱纯化粗产物,得到G-7a及G-8a。

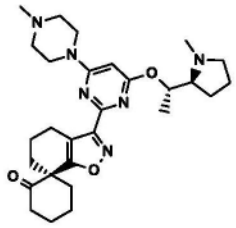
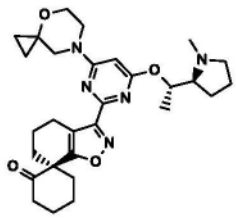
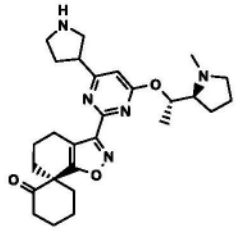
[1051] 以下中间体G-7及G-8(表25)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1052] 表25

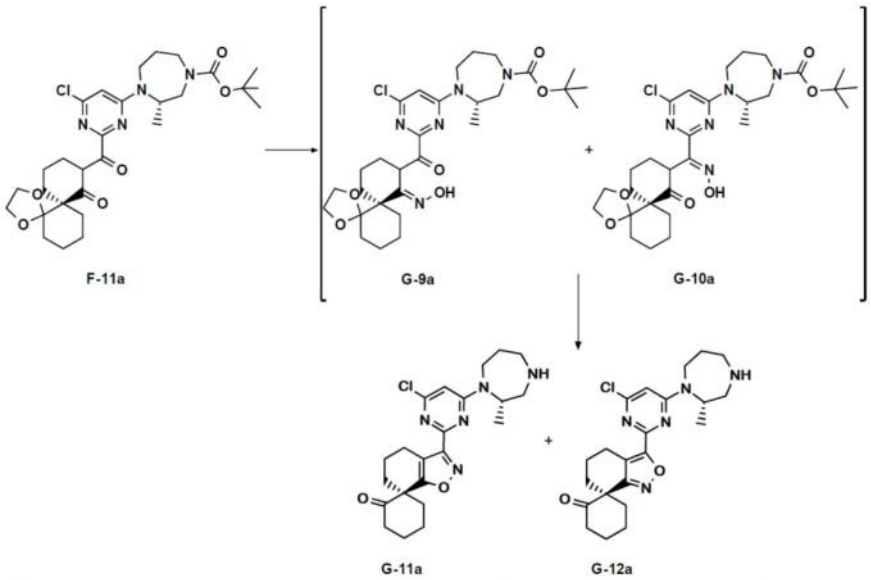
[1053]

#	结果	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-8a		0.63	495	C
G-7b		0.75	523	C
G-8b		1.35	523	A
G-7c		1.42	521	A
G-8c		1.36	521	A

[1054]

#	结果	t_{ret} [min]	[M+H]+	HPLC 方法
G-8d		1.50	509	A
G-8e		0.81	522	C
G-8f		1.57	480	G

[1055] 合成G-9a及G-10a的实验程序

[1056] 

[1057] 将F-11a(1.10g,1.91mmol,1.0当量)溶解于1,4-二噁烷(3mL)中且添加羟胺(50%于水中,140μL,2.29mmol,1.2当量)。在室温下搅拌反应混合物隔夜。在完全转化之后,反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释且用DCM萃取三次。将有机相合并,干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗产物。

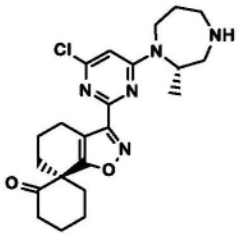
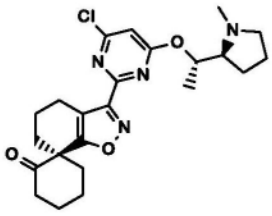
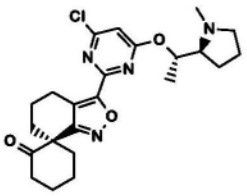
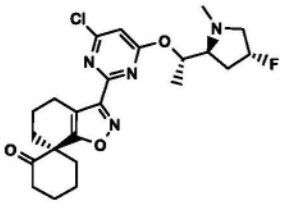
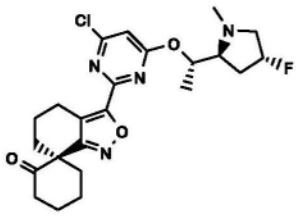
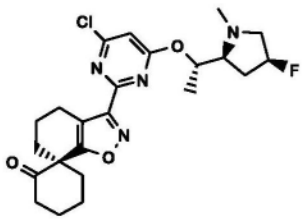
[1058] 将G-9a及G-10a的粗混合物(1.0g,1.68mmol,1.0当量)溶解于1,4-二噁烷(6mL)中

且添加HCl(4M于水中,2.11mL,8.44mmol,5.0当量)。在室温下搅拌反应混合物3h。在完全转化之后,反应物用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释且用DCM萃取三次。将有机相合并,干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗产物。将粗产物溶解于ACN及水中,过滤且通过碱性RP色谱来纯化,得到所需产物G-11a及G-12a。

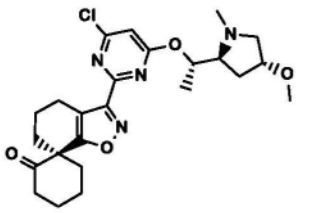
[1059] 以下中间体G-11及G-12(表26)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1060] 表26

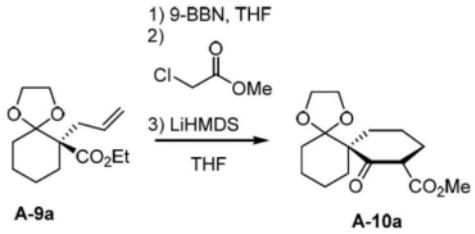
[1061]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-11a		0.67	430	C
G-11b		1.57	445	A
G-12b		1.62	445	A
G-11c		1.52	463	A
G-12c		1.55	463	A
G-11d		1.65	463	H

[1062]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-11e		3.01	475	K

[1063] 合成A-10a的实验程序

[1064] 

A-9a A-10a

[1065] 在氮气下向干燥及清洁反应器中装入9-BBN(387mL,193.5mmol,1.2当量,0.5M于THF中)。将溶液冷却至0-5℃以获得浆料。在0-5℃下添加A-9a(41.0g,161.2mmol)且用THF(20.5mL)冲洗。使混合物在1h内升温至20-23℃且保持在20-23℃下不少于1h。在将混合物冷却至-45至-40℃后,一次性添加氯乙酸甲酯,接着逐滴添加LiHMDS(355mL,532.0mol,3.3当量),同时保持温度低于-35℃。接着将批料在1h内升温至20-23℃且接着在20-23℃保持至少18h。将批料冷却至5-10℃,在低于20℃下添加AcOH(30.4mL,3.3当量),接着在低于20℃下添加水(41mL)。在低于20℃下添加AcOH(30.4mL,3.3当量)以达到pH约6-7。在低于35℃下真空移除约15-16V的THF。添加MTBE(246mL)及水(205mL)。在相切割以丢弃底部水层之后,将混合物冷却至0-5℃,在低于20℃下添加过碳酸钠(37.2g,322.4mmol,2.0当量)于水(320mL)中的溶液。在20-23℃下1h之后,添加20重量%亚硫酸钠溶液(31mL)。在20-23℃下15分钟之后,底部水层经分离且丢弃。用5重量%氯化铵溶液(123mL)及水(328mL)洗涤有机层。在过滤之前,用5%活性碳处理有机层30min。在真空中在低于35℃下移除约4-5V溶剂之后,获得呈橙棕色油状的粗产物A-10a(80%产率,HPLC方法:C,t_{ret}=0.84min;$[M+H]^+$=283)。

[1066] 合成G-70a的实验程序

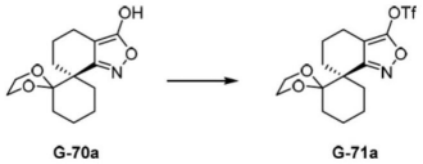
[1067] 

A-10a G-70a

[1068] 向反应器中装入A-10a(45.5g,161.2mmol)、乙醇(91.0mL)、NaOAc(39.7g,483.6mmol,3.0当量)、水(45.5mL)及$NH_2OH \cdot HCl$(33.6g,483.6mmol,3.0当量)。在73-78℃下加热混合物不少于16h。在将批料冷却至20-23℃之后,经0.5小时添加水(227.6mL)。接着经0.5小时添加MTBE(136.5mL),接着经1小时添加庚烷(113.8mL)。在20-23℃下0.5h后,通过过滤收集固体。用MTBE(45mL)及水(91.0mL)连续洗涤固体。在真空中干燥固体,得到40%产率的呈灰白色固体状的产物G-70a(18.27g,93.2重量%)。

[1069] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6):δ11.48(br s,1H),4.04(q,J=6.0Hz,1H),3.89-3.80(m,2H),3.60(q,J=6.8Hz,1H),2.10-1.95(m,2H),1.92-1.76(m,4H),1.69-1.39(m,8H).ESI-MS:m/z 266[M+H]$^+$。

[1070] 合成G-71a的实验程序

[1071] 

G-70a G-71a

[1072] 向清洁反应器中装入含G-70a(100.0g,376.9mmol,1.0当量)及K_3PO_4(240.0g,1130.8mmol,3.0当量)的水(499.0g,500.0mL)及甲苯(432.5g,500.0mL)。将双相混合物搅拌至充分混合。在将混合物冷却至0～5℃之后,在低于5℃下经2h用注射泵添加Tf_2O(186.0g,110.9mL,659.6mmol,1.750当量)。在相切割之后,有机层经由硅藻土床用Na_2SO_4过滤。在用甲苯(50mL)冲洗之后,粗产物G-71a(149.8g,100%产率)直接用于下一步骤。

[1073] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ3.95-3.91(m,3H),3.77-3.74(m,1H),2.51-2.44(m,2H),2.16-1.80(m,4H),1.77-1.48(m,8H).ESI-MS:m/z 398[M+H]$^+$。

[1074] 合成G-72a的实验程序

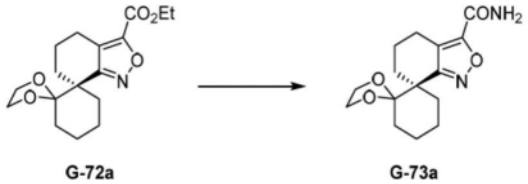
[1075] 

G-71a G-72a

[1076] 向干燥及清洁高压釜反应器中装入G-71a(750g,1.89mol,1当量)、$Pd(OAc)_2$(8.48g,37.7mmol,0.02当量)、rac-BINAP(23.5g,37.7mmol,0.02当量)、2-MeTHF(3L)、EtOH(870g,18.9mol,10当量)及DIPEA(293g,2.26mol,1.2当量)。反应器用氮气(100psi)吹扫两次且接着用CO(100psi)吹扫两次。将反应器加压至200psi CO且在55-60℃下加热不少于12h。将混合物转移至反应器中且高压釜反应器用2-MeTHF(0.75L)冲洗至反应器中。用水(3.75L)洗涤混合物。在经由短硅藻土垫过滤之后,通过真空蒸馏移除溶剂,得到粗产物G-72a(531.9g,87.7%产率),其不经纯化即用于下一步骤。

[1077] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ4.38(q,J=7.1Hz,2H),3.95-3.85(m,3H),3.76-3.73(m,1H),2.85(dt,J=17.5,5.5Hz,1H),2.64(ddd,J=17.5,9.6,6.0Hz,1H),2.22-2.14(m,1H),2.04-1.88(m,3H),1.78-1.45(m,8H),1.37(t,J=7.1Hz,3H).ESI-MS:m/z 322[M+H]$^+$。

[1078] 合成G-73a的实验程序

[1079] 

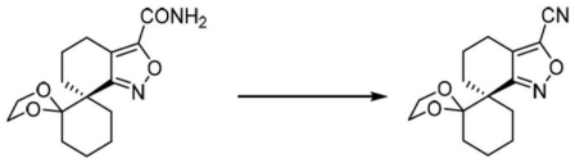
G-72a G-73a

[1080] 向干燥及清洁反应器装入G-72a(482.0g,1.5mol,1当量)及EtOH(3V)且真空蒸馏约3V以自前述羰基化步骤移除残余2-MeTHF。添加EtOH(1.45L)及NH_4OH(1.93L)。将混合物保持在20-25℃下不少于15h。经30min添加水(1.69L)。在20-25℃下30min后,收集固体且用1:2EtOH/水(0.96L)及水(0.48L)洗涤。固体在1:1MTBE/己烷(0.96L)中浆化1小时。通过过

滤收集固体且在真空中在40-45℃下干燥隔夜,得到呈茶色固体状的产物G-73a(332.4g,75.8%产率,基于卡尔费歇尔滴定的含水量≤0.5%)。

[1081] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6):δ8.05(s,1H),7.78(s,1H),3.94-3.72(m,4H),2.78(dt,J=17.1,5.0Hz,1H),2.54-2.48(m,1H),2.20-2.14(m,1H),1.93-1.78(m,3H),1.70-1.42(m,8H).ESI-MS:m/z 293[M+H]$^+$。

[1082] 合成G-74a的实验程序

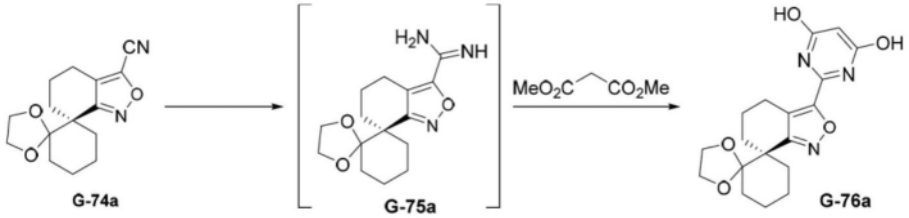
[1083] 

G-73a G-74a

[1084] 向干燥及清洁反应器中装入G-73a(383g,86.7重量%,1.137mol,1当量)、MeCN(1.15L)及吡啶(216g,0.19L,2.4当量)。在将混合物冷却至0-5℃之后,在低于5℃下添加三氟乙酸酐(287g,1.36mol,1.2当量)。在0-5℃下5分钟之后,在低于15℃下添加水(1.54L)。产物用MTBE(1.92L)萃取且用5%碳酸氢钠溶液(1.15L)洗涤。有机层经由硅胶垫(380g)过滤且用MTBE(0.58L)冲洗。在通过真空蒸馏移除溶剂之后,获得呈红棕色油状的产物G-74a(421.8g,97.8%产率)。

[1085] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ3.98-3.85(m,3H),3.80-3.75(m,1H),2.72(dt,J=17.0,5.2Hz,1H),2.60(ddd,J=17.0,9.5,5.8Hz,1H),2.20-2.12(m,1H),2.07-1.94(m,3H),1.82-1.48(m,8H).ESI-MS:m/z 275[M+H]$^+$。

[1086] 合成G-76a的实验程序

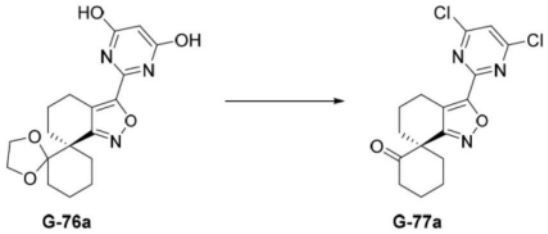
[1087] 

G-74a G-75a G-76a

[1088] 向干燥烧瓶中装入含粗G-74a(265g,72.3重量%,698.4mmol)的MeOH(1590mL)及催化剂NaOMe(8.0mL,25%于MeOH中,34.9mmol)。在室温下搅拌混合物1h以达成>99%转化率。在添加固体NH_4Cl(52.0g,977.8mmol,1.4当量)之后,在室温下搅拌所得混合物以达成>95%转化(否则,添加更多NH_4Cl)。在室温下添加丙二酸二甲酯(168g,1047.7mmol,1.5当量)之后,添加NaOMe(377g,25%于MeOH中,2.5当量)。将所得混合物加热至回流后维持4h以达成>95%转化率。在将混合物冷却至23℃之后,添加水(795mL),随后在低于20℃下缓慢添加6N HCl(349mL)以达到pH约3。向浆料中添加MTBE(530mL)。在室温下1h之后,通过过滤收集固体,用3V水(796mL)及MTBE(530mL)洗涤,得到具有71%粗产率的呈灰白色固体状的产物G-76a(178g)。粗产物直接用于下一步骤。

[1089] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ5.82(s,1H),3.96-3.74(m,4H),2.74-2.70(m,1H),2.62-2.59(m,1H),2.22-2.10(m,1H),2.12-1.90(m,3H),1.80-1.48(m,8H).ESI-MS:m/z 360[M+H]$^+$。

[1090] 合成G-77a的实验程序

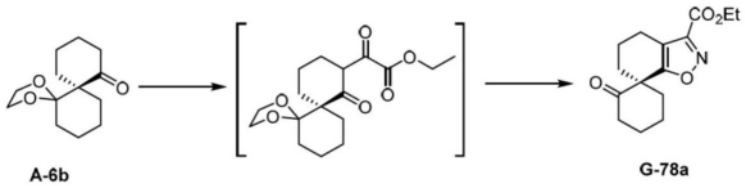
[1091] 

G-76a G-77a

[1092] 向干燥烧瓶中装入G-76a(80.0g,253.7mmol)、DMAP(4.0g)、氯化四甲基铵(4.0g)及$POCl_3$(400mL)。在80℃下加热混合物1.5h以获得>99%转化率。在真空中移除$POCl_3$以得到黏稠的淡黄色浆料。添加MTBE(160mL)。随后将混合物冷却至5℃。缓慢添加水(800mL)。在23℃下搅拌所得白色浆料1h。通过过滤收集固体且接着依次用水(480mL)及MTBE(160mL)洗涤。在60℃下真空干燥隔夜之后,84.3g产物G-77a分离为>99纯度%及约93%产率的白色固体。

[1093] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d6):δ8.05(s,1H),2.96-2.91(m,1H),2.76-2.69(m,2H),2.53-2.48(m,2H),2.37-2.34(m,1H),1.97-1.96(m,2H),1.88-1.82(m,4H),1.70-1.61(m,1H),1.52-1.41(m,1H).13C NMR(125MHz,DMSO-d6):δ209.8,164.3,161.4,157.3,155.7,120.8,120.2,50.3,38.1,37.5,31.0,26.6,20.7,19.9,18.0.ESI-MS:m/z 353$[M+H]^+$。

[1094] 合成G-78a的实验程序

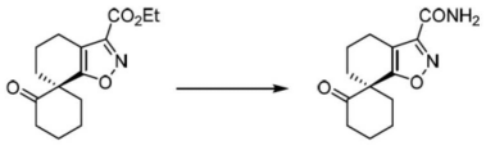
[1095] 

A-6b G-78a

[1096] 向干燥及清洁反应器中装入LiHMDS(1M于THF中)(406.4kg,456.1mol,1.1当量)。将溶液冷却至0-5℃,在低于5℃下添加粗A-6b(93.0kg,414.6mol)且用THF(46.5kg)冲洗以帮助转移。在0-5℃下30分钟后,在低于5℃下添加草酸二乙酯(72.5kg,497.5mol,1.2当量)。在混合物在1h内升温至20-25℃之后,混合物保持在20-25℃下不少于3h。在批料冷却至10-15℃之后,在低于25℃下将冷却HCl溶液[通过在0-5℃下将乙酰氯(73.6kg,932.9mol,2.25当量)添加至EtOH(293.9kg)中制备]添加至批料中以达到黄色浆料的最终pH约6-7。一次性添加固体$NH_2OH \cdot HCl$(28.8kg,414.4mol,1.05当量),且将所得混合物加热至回流66-70℃后维持6-10h。此后,通过在回流66-70℃下蒸馏移除5V溶剂。使用EtOH(73.5kg)移除残余THF。添加水(372.0kg)及EtOH(293.9kg)。在70-75℃下3-6小时后,将混合物冷却至30-35℃。接种0.5-1%G-78a晶体。在30-35℃下2-4h后,在不少于1h内添加庚烷(63.2kg)。在20-25℃下60min后,经4-6h添加水(279.0kg)。在20-25℃下1h后,收集固体且用1:2EtOH/水(51.2kg EtOH及130.2kg水)且接着用庚烷(63.2kg)洗涤两次。在氮气流下真空干燥固体,得到具有65%产率的产物G-78a(93.0kg)。

[1097] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$):δ4.42(q,J=7.1Hz,2H),2.73(dt,J=16.8,5.1Hz,1H),2.64(dt,J=14.3,6.0Hz,1H),2.60-2.51(m,2H),2.43-2.30(m,2H),2.09-1.96(m,3H),1.91-1.81(m,3H),1.76-1.67(m,1H),1.65-1.58(m,1H),1.40(t,J=7.1Hz,3H).ESI-MS:m/z 278$[M+H]^+$。

[1098] 合成G-79a的实验程序

[1099] 

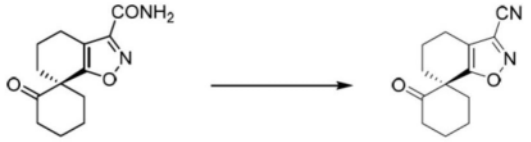
G-78a G-79a

[1100] 向干燥及清洁反应器中装入G-78a(72.0kg,259.6mol)、EtOH(56.9kg)及NH_4OH(水溶液)(280.8kg)。混合物保持在20-25℃下不少于16h。在经30分钟添加水(144.0kg)之后,使浆液保持在20-25℃下30分钟。通过过滤收集固体,用1:3EtOH/水(28.5kg EtOH及108kg水)且接着用庚烷(97.9kg)洗涤。在23℃下真空干燥1小时之后,将固体在50-55℃下干燥隔夜,得到产物G-79a(61.4kg,87.2%产率,对映异构比率≥95:5(254nm),基于卡尔费歇尔滴定的含水量≤0.5%)。

[1101] 向干燥及清洁反应器中装入粗G-79a(60.0kg,1.0当量)、1,4-二噁烷(240.0kg)及活性碳(3.0kg,5重量%)。在55-65℃下搅拌混合物2-4h。在高温(55-65℃)下过滤之后,滤饼用1,4-二噁烷(33.0kg)洗涤。将滤液转移至清洁反应器中。将温度调节至45-55℃且在45-55℃下搅拌1-2h。经2h添加水(240.0kg)。将温度调节至45-55℃且在45-55℃下搅拌1-2h。将混合物为冷却至35-45℃且在35～45℃下搅拌2-4h。经4h添加水(87.0kg)。将混合物冷却至15-25℃且在15-25℃下搅拌12-14h。通过离心机收集固体,用水(120.0kg)洗涤且在50-55℃下真空干燥隔夜,得到呈淡黄色至灰白色固体状的产物G-79a(44.8kg,71%产率)。非所需异构体应小于0.5%。

[1102] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d6):δ7.99(s,1H),7.71(s,1H),2.80-2.69(m,1H),2.60-2.53(m,1H),2.50-2.42(m,1H),2.40-2.28(m,2H),2.26-2.18(m,1H),2.05-1.70(m,7H),1.48-1.39(m,1H).ESI-MS:m/z 249$[M+H]^+$。

[1103] 合成G-80a的实验程序

[1104] 

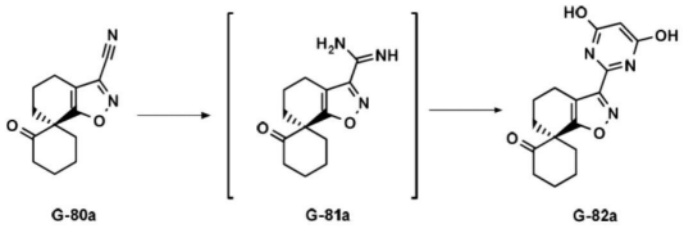
G-79a G-80a

[1105] 向干燥及清洁反应器中装入G-79a(40.0kg,161.1mol)、MeCN(96.0kg)及吡啶(30.8kg,386.6mol,2.4当量)。在将混合物冷却至0-5℃之后,在低于5℃下缓慢添加TFAA(40.8kg,193.3mol,1.2当量)。在0-5℃下5分钟之后,在0-5℃下经30分钟添加水(120.0kg)且用0.5% G-80a晶体接种。在0-5℃下15分钟后,经30分钟添加水(120.0kg)。在0-5℃下30分钟后,通过过滤收集固体,用1:3MeCN/水(15.6乙腈及60.0kg水)且接着用水(80.0kg)洗涤。在真空中干燥固体,得到呈茶色固体状的粗产物(33.0kg,93.6%产率)。

[1106] 向干燥及清洁反应器中装入粗G-80a(32.5kg,1.0当量)及MTBE(48.1kg),在20-25℃下搅拌浆料30分钟。经1h添加庚烷(132.6kg)。在20-25℃下30分钟之后,收集固体,在真空中干燥,得到呈白色固体状的产物G-80a(26.6kg,82.0%产率),其具有>99:1对映异构比率(254nm)及>98%纯度(220nm)。

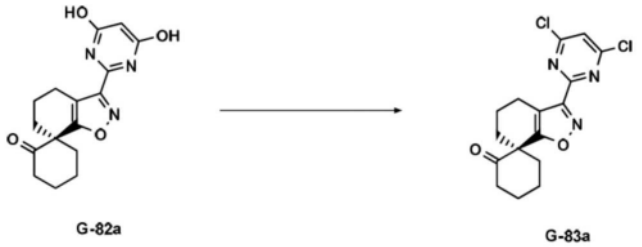
[1107] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d6):δ2.83-2.73(m,1H),2.60-2.40(m,3H),2.34-2.20(m,2H),2.06-1.75(m,7H),1.53-1.43(m,1H).ESI-MS:m/z 231$[M+H]^+$。

[1108] 合成G-82a的实验程序

[1109] 

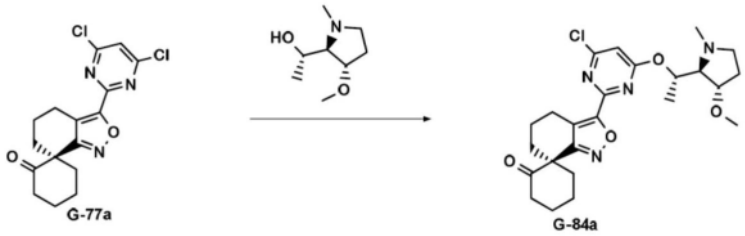
[1110] 向G-80a(25.0g,108.6mmol,1.0当量)于MeOH(150mL)中的搅拌溶液中添加NaOMe(30％于MeOH中,4.89g,27.1mmol,0.25当量)且在室温下搅拌所得混合物2h。接着添加NH_4Cl(6.39g,119.4mmol,1.1当量)且在室温下搅拌混合物16小时。在完全转化为所需脒之后,混合物经由硅藻土床过滤且浓缩。将残余物溶解于DMF(125mL)中,在0℃下添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(32.3g,212.3mmol,2.1当量)及丙二酸二乙酯(13.4g,101.1mmol,1.0当量)且在90℃下搅拌所得混合物16h。在完全转化之后,添加冰冷水,用1N HCl酸化混合物且通过过滤收集沉淀物。在减压下干燥沉淀物,产生粗G-82a(HPLC-方法:H,t_{ret}=1.51min;[M+H]=316),其不经纯化即用于下一步骤。

[1111] 合成G-83a的实验程序

[1112] 

[1113] 在0℃下组合G-82a(10.0g,30.1mmol,1.0当量)及$POCl_3$(48.0g,310.0mmol,10.3当量)且搅拌5分钟。添加DIPEA(8.2g,63.2mmol,2.1当量)且在80℃下搅拌所得混合物3小时。在完全转化之后,在0℃下将冰冷水(1L)缓慢添加至混合物中,且随后使混合物达到室温且搅拌1h。沉淀物通过过滤收集,用水及己烷洗涤且真空干燥,产生G-83a(HPLC-方法:H,t_{ret}=2.22min;[M+H]=352/354)。粗产物不经纯化即用于下一步骤。

[1114] 合成G-84a的实验程序

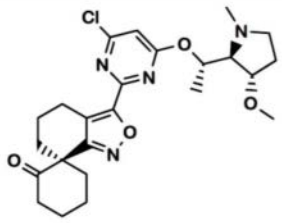
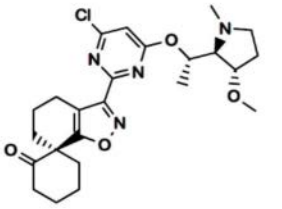
[1115] 

[1116] 将B-5d(694mg,4.09mmol,1.2当量)溶解于无水THF(13mL)中且冷却至0℃。在0℃下逐滴添加LiHMDS(1.0M于THF中,5.11mL,5.11mmol,1.5当量)且再搅拌混合物15min。将G-77a(1.20g,3.41mmol,1.0当量)溶解于无水THF(13mL)中且在0℃下逐滴添加。在65℃下搅拌混合物1.5h。在完全转化之后,混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释且用DCM萃取三次。将有机相合并,过滤且在减压下浓缩,以获得G-84a。粗产物不经纯化即用于下一步骤。

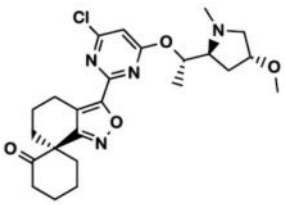
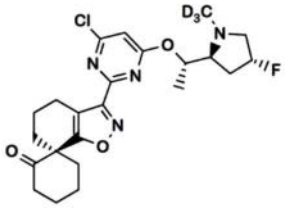
[1117] 以下中间体G-84(表27)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1118] 表27

[1119]

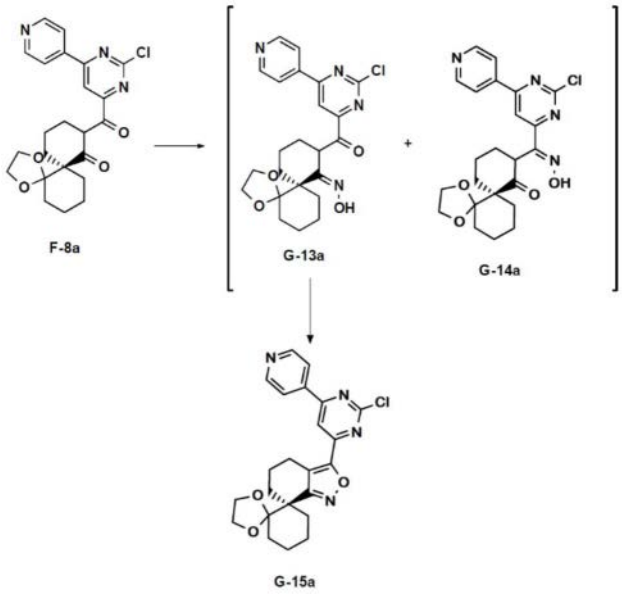
#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
G-84a		0.89	475	C
G-84b		1.52	475	A

[1120]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
G-84c		1.52	475	A
G-84d		2.10	466	G

[1121] 合成G-15a的实验程序

[1122]

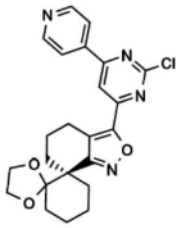
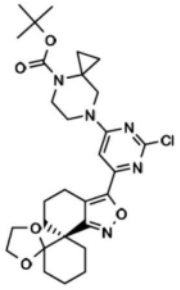
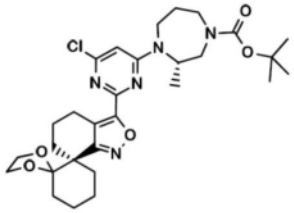


[1123] 将F-8a(356mg,0.804mmol,1.0当量)溶解于二噁烷(2mL)中且添加羟胺溶液(50%于水中,98.6μL,1.61mmol,2.0当量)。在40℃下搅拌所得溶液直至观测到完全转化。蒸发溶剂,通过RP色谱纯化所得残余物,得到G-13a(G-14a作为副产物观测到且通过色谱分离)。将G-13a(136.0mg,0.29mmol,1.0当量)溶解于DCM(2mL)中,且添加DIPEA(114.38μL,0.65mmol,2.2当量)及甲磺酰氯(34.2μL,0.45mmol,1.5当量)。在室温下搅拌所得溶液直至观测到完全转化。在减压下浓缩反应混合物且用DCM(3×)及水萃取。蒸发有机溶剂,通过RP色谱法来纯化所得残余物,得到G-15a。

[1124] 以下中间体G-15(表28)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1125] 表28

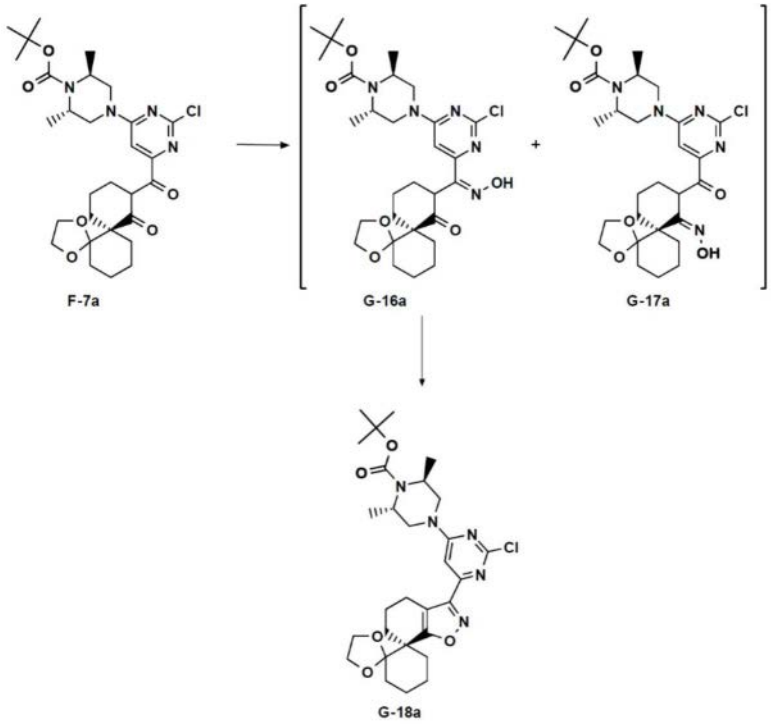
[1126]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
G-15a		1.64	439	A
G-15b		1.89	572	A
G-15c		-0.99%	574	C

[1127]

[1128] 合成G-18a的实验程序

[1129]



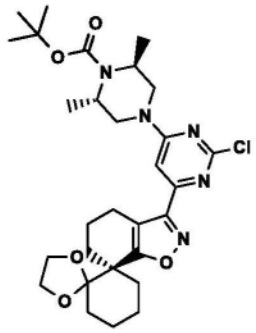
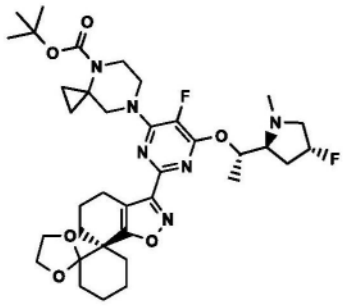
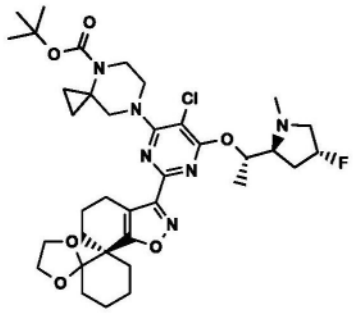
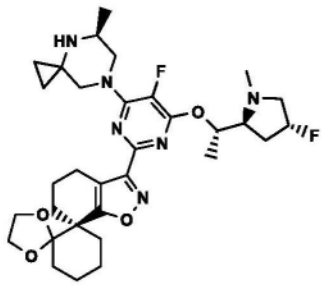
[1130] 将F-7a(740mg,1.28mmol,1.00当量)溶解于吡啶(5.0mL)中,添加羟胺盐酸盐(135mg,1.92mmol,1.5当量)且在80℃下搅拌溶液2h。冷却至室温后,反应混合物用2M HCl酸化且用DCM(2×)萃取。用1M HCl洗涤合并的有机相,蒸发溶剂,且通过NP色谱纯化所得残余物,得到G-16a。G-17a作为副产物观测到且未经分离。

[1131] 将G-16a(425mg,0.65mmol,1.00当量)溶解于乙酸(1.0mL)中且在50℃下搅拌隔夜。用饱和Na_2CO_3淬灭反应混合物。用DCM萃取悬浮液,有机相经分离、蒸发且通过NP色谱纯化所得残余物,得到G-18a。

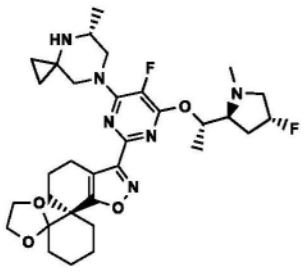
[1132] 以下中间体G-18(表29)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1133] 表29

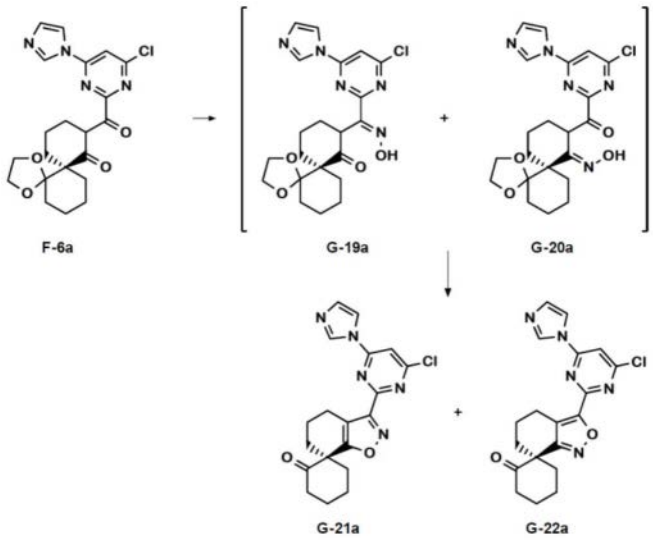
[1134]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-18a		1.89	574	A
G-18b		1.32	701	B
G-18c		1.34	717	B
G-18d		1.15	615	B

[1135]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-18e		1.13	615	B

[1136] 合成G-21a的实验程序

[1137] 

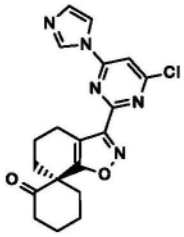
[1138] 将F-6a(1.98g,4.60mmol,1当量)溶解于二噁烷(40mL)及MeOH(10mL)中,添加甲酸(250μL,6.63mmol,1.44mmol)及羟胺溶液(50%于水中,310μL,5.05mmol,1.44当量)且搅拌隔夜。在完全转化之后,反应物在减压下浓缩且通过NP色谱纯化,得到产物G-19a及G-20a。

[1139] 将G-19a(350mg,0.78mmol,1.00当量)溶解于HCl(4M于二噁烷中,2.5mL)中且在室温下搅拌5min。接着添加HCl(4M,2.5mL)且在室温下搅拌反应物30min。在完全转化之后,反应混合物用$NaHCO_3$碱化且用DCM萃取。在减压下浓缩合并的有机相,得到产物G-21a。

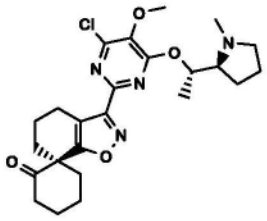
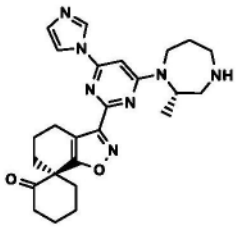
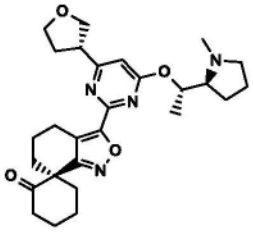
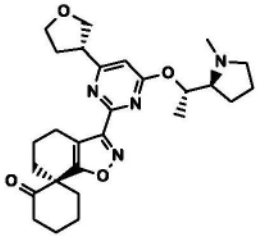
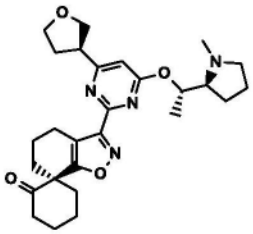
[1140] 以下中间体G-21及G-22(表30)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1141] 表30

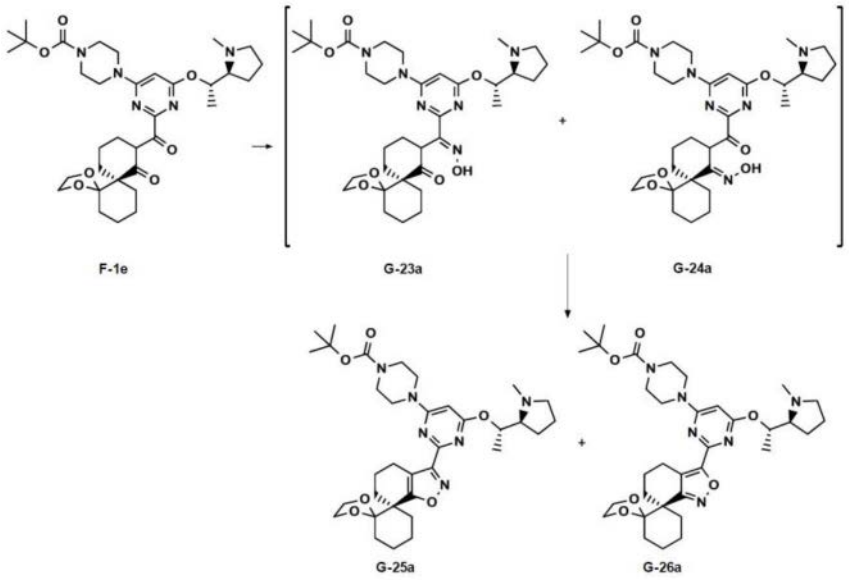
[1142]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-21a		0.63	384	C

[1143]

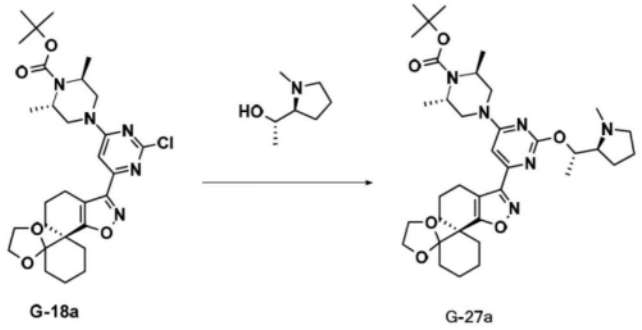
G-21b		1.59	537	H
G-21c		1.19	462	A
G-22d		1.54	481	A
G-21d		0.79	481	C
G-21e		0.76	481	C

[1144] 合成G-25a的实验程序

[1145] 

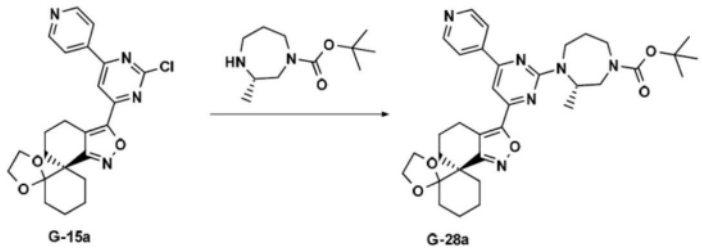
[1146] 将F-1e(350mg,0.54mmol,1.00当量)溶解于吡啶(3mL)中,添加羟胺盐酸盐(56.9mg,0.81mmol,1.5当量)。在90℃下搅拌反应物3天。在观测到起始物质完全转化之后,将反应物在减压下浓缩且用$NaHCO_3$/DCM萃取。合并的有机相在减压下浓缩且通过RP色谱纯化,得到G-25a。G-26a作为次要副产物观测到且未经分离(HPLC-方法:C,t_{ret}=1.01min;[M+H]=639)。

[1147] 合成G-27a的实验程序

[1148] 

[1149] 将(1S)-1-[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]乙-1-醇(1.78g,10.5mmol,3.0当量)及叔丁醇钾(1.17g,10.5mmol,3.0当量)溶解于1-4二噁烷(500mL)中且在50℃下搅拌30min。添加G-18a(2.0g,3.48mmol,1当量)且将溶液在85℃下搅拌3h。蒸发溶剂且通过NP色谱纯化所得残余物,得到G-27a(HPLC-方法:A,t_{ret}=1.92min;[M+H]=667)。

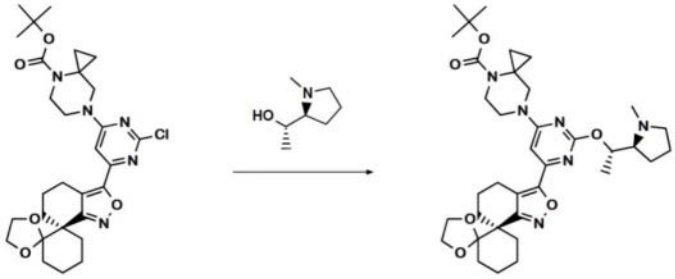
[1150] 合成G-28a的实验程序

[1151] 

[1152] 将G-15a(114mg,0.260mmol,1.0当量)溶解于DMSO(1mL)中,且添加DIPEA(90.4μL,0.519mmol,2.0当量)。接着将(S)-3-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(121mg,0.545mmol,2.1当量)添加至反应混合物中且在70℃下搅拌17h,直至观测到起始材料完全

转化。反应混合物用水稀释且用DCM萃取三次。蒸发有机溶剂且通过RP色谱纯化所得残余物,得到G-28a(HPLC-方法:C,t_{ret}=1.06min;[M+H]=617)。

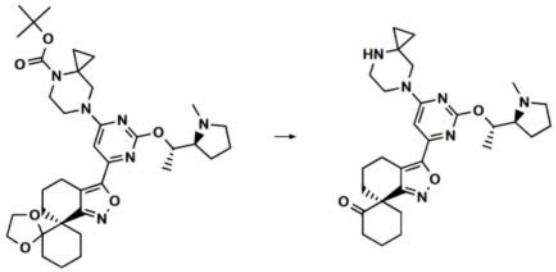
[1153] 合成G-29a的实验程序

[1154] 

G-15b G-29a

[1155] 将(1S)-1-[(2S)-1-甲基吡咯烷-2-基]乙-1-醇(122μL mg,0.865mmol,3.0当量)及叔丁醇钾(97.0mg,0.865mmol,3.0当量)溶解于THF(2mL)中且在50℃下搅拌30min。添加G-15b(165mg,0.28mmol,1当量)且在85℃下搅拌溶液3h。蒸发溶剂且通过RP色谱纯化所得残余物,得到G-29a(HPLC-方法:C,t_{ret}=1.12min;[M+H]=665)。

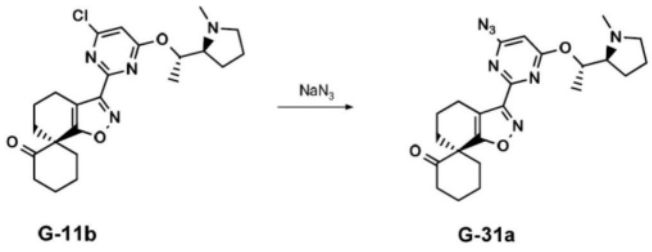
[1156] 合成G-30a的实验程序

[1157] 

G-29a G-30a

[1158] 将G-29a(183mg,275μmol,1.0当量)及HCl(8M,172μL,1.38mmol,5.0当量)溶解于MeOH(2.0mL)中且在60℃下搅拌直至完全转化。在减压下浓缩反应混合物且用EtOAc/$NaHCO_3$萃取。在减压下浓缩合并的有机相,得到G-30a(HPLC-方法:A,t_{ret}=1.41min;[M+H]=521)。

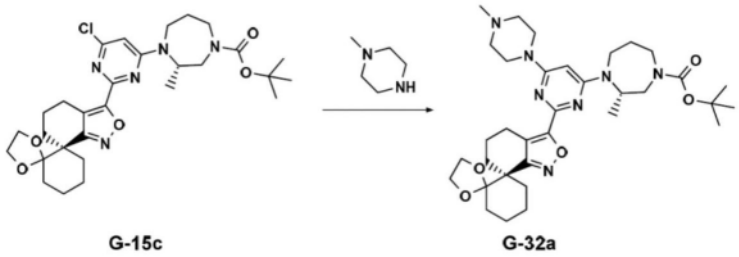
[1159] 合成G-31a的实验程序

[1160] 

G-11b G-31a

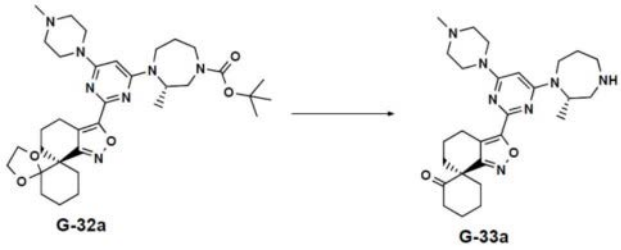
[1161] 将G-11b(3.00g,6.45mmol,1.0当量)溶解于DMF(7mL)中,添加叠氮化钠(504mg,7.74mmol,1.2当量)且在50℃下搅拌反应物18h。在起始物质竞争转化之后,使反应物冷却至室温且用DCM/水萃取。在减压下浓缩合并的有机相,得到G-31a(HPLC-方法:C,t_{ret}=0.88min;[M+H]=452)。

[1162] 合成G-32a的实验程序

[1163] 

[1164] 将G-15c(80.0mg,0.139mmol,1.0当量)溶解于DMSO(1mL)中且添加DIPEA(47.4μL,0.279mmol,2.0当量)及N-甲基哌嗪(20.9mg,0.209mmol,1.5当量)。在90℃下搅拌反应混合物直至观测到完全转化。混合物用$NaHCO_3$饱和水溶液稀释且用DCM萃取三次。将有机相合并,过滤且在减压下浓缩。将所得残余物溶解于ACN中且通过碱性RP色谱(梯度洗脱:40%至98%ACN/水)纯化,得到所需产物32a(HPLC方法:C,t_{ret}=0.953min;$[M+H]^+$=638)。

[1165] 合成G-33a的实验程序

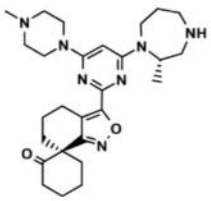
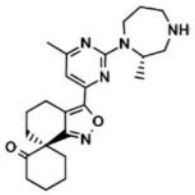
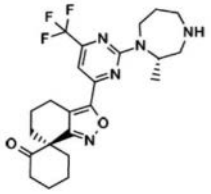
[1166] 

[1167] 将G-32a(139mg,0.225mmol,1.0当量)溶解于二噁烷(1mL)中且添加HCl溶液(2M于水中,0.79mL,1.58mmol,7.0当量)。在60℃下搅拌所得溶液2h,直至观测到起始物质完全转化。反应混合物用$NaHCO_3$饱和水溶液稀释且用DCM萃取三次。蒸发有机溶剂,且通过RP色谱来纯化所得残余物,得到G-33a。

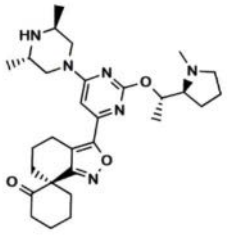
[1168] 以下中间体G-33(表31)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1169] 表31

[1170]

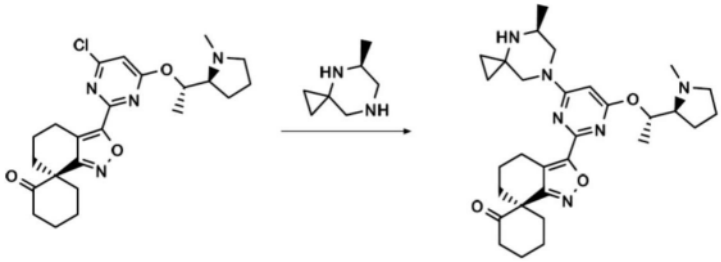
#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
G-33a		1.46	494	A
G-33b		1.42	410	A
G-33c		0.88	464	C

[1171]

G-33d		1.60	523	A

[1172] 合成G-34a的实验程序

[1173]



G-12b G-34a

[1174] 将G-12b(100mg,0.22mmol,1.0当量)、(S)-5-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷2HCl(141mg,0.67mmol,3.0当量)及DIPEA(230μL,0.67mmol,6.0当量)溶解于DMSO(1mL)中。在90℃下搅拌反应物18h。反应完成后,在减压下移除溶剂且通过碱性RP色谱纯化残余物,得到所需产物G-34a。

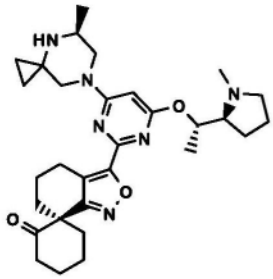
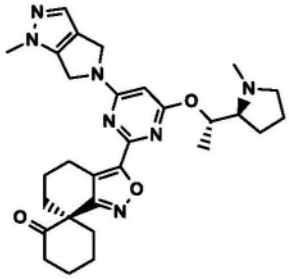
[1175] 以下中间体G-34(表32)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1176] 非对映异构混合物G-34c可经由手性HPLC(Chiralpack IE,250X20 mm,5μ;溶剂:乙醇/庚烷,60:40%+0.1%二乙胺)分离,以获得G-34c1(作为峰1首先洗脱)及G-34c2(作为

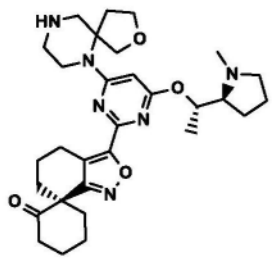
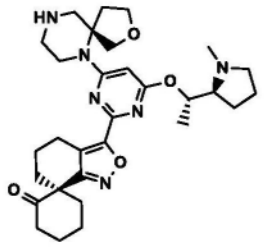
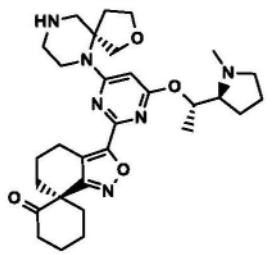
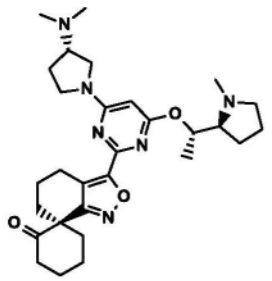
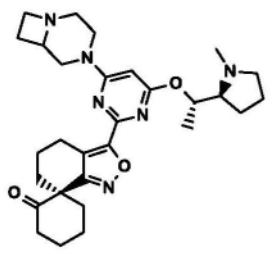
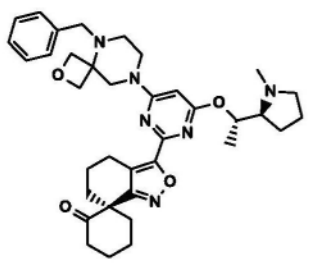
峰2随后洗脱)。

[1177] 表32

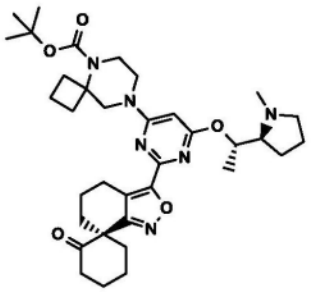
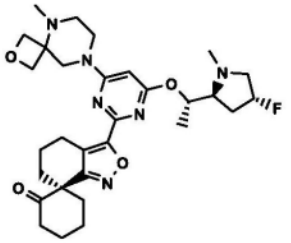
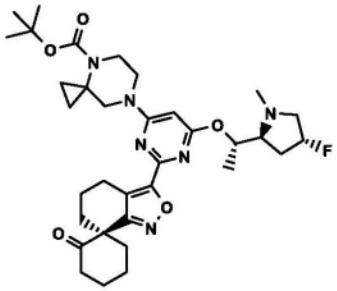
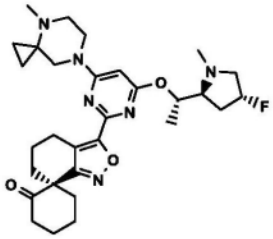
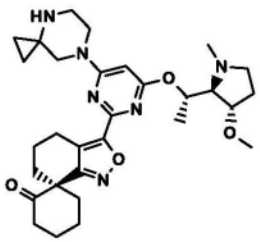
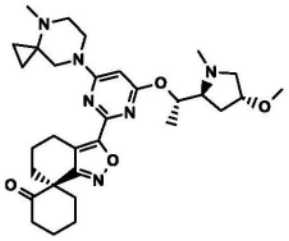
[1178]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-34a		1.51	535	A
G-34b		0.81	532	C

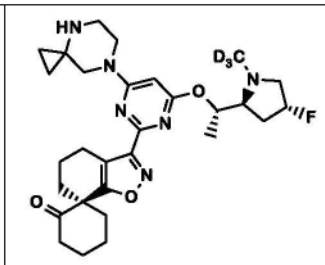
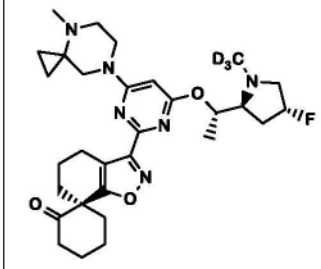
[1179]

G-34c		1.33	551	A
G-34c1		2.12		R
G-34c2		2.82		R
G-34d		1.53	523	A
G-34e		0.71	521	C
G-34f		0.99	627	C

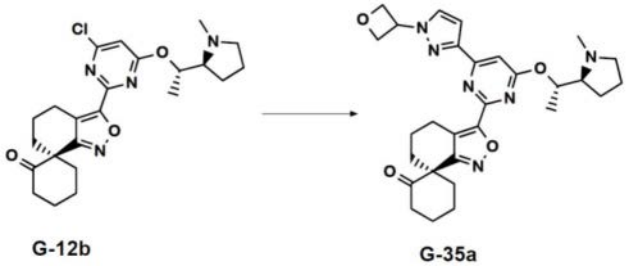
[1180]

G-34g		1.08	635	C
G-34h		1.01	569	B
G-34i		1.24	639	B
G-34j		1.10	553	B
G-34k		1.02	551	B
G-34l		1.06	565	B

[1181]

G-34m		0.99	542	B
G-34n		1.05	556	B

[1182] 合成G-35a的实验程序

[1183] 

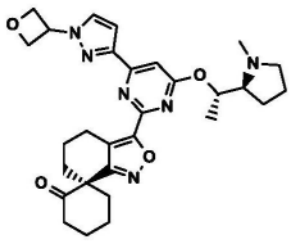
G-12b G-35a

[1184] 将G-12b(140mg,0.31mmol,1.0当量)溶解于二噁烷(2mL)中。添加[1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-3-基]硼酸(B-9c)(66.3mg,0,38mmol,1.19当量)、XPHOS PD G3(29.9mg,0.03mmol,0.1当量)及碳酸铯(400μl,0.80mmol,2.54当量)。在80℃下在氩气氛围下搅拌反应物10min。在观测到完全转化之后,用DCM/水萃取反应物。将合并的有机相在减压下浓缩,溶解于ACN/水中且通过RP色谱纯化,得到所需产物G-35a。

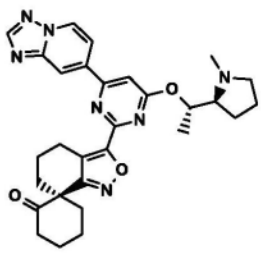
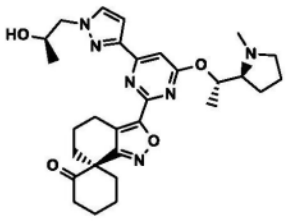
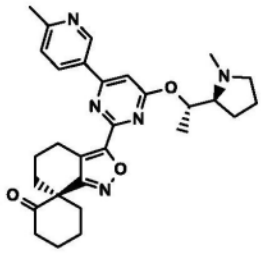
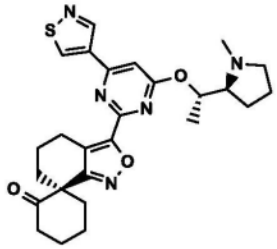
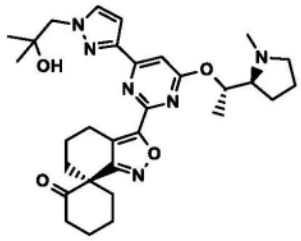
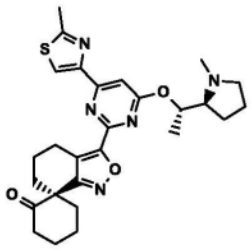
[1185] 以下中间体G-35(表33)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1186] 表33

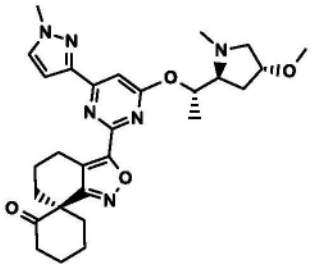
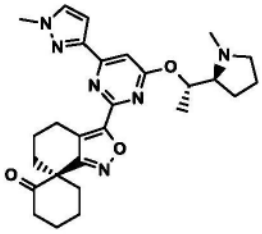
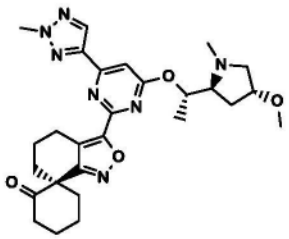
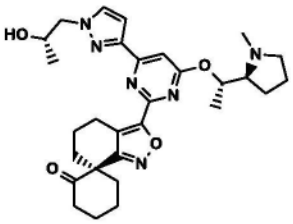
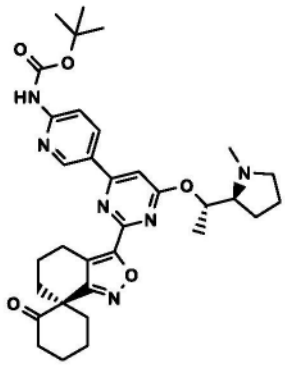
[1187]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-35a		0.81	533	C

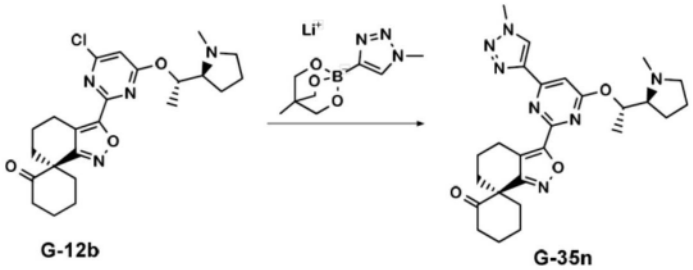
[1188]

G-35b		1.45	528	A
G-35c		0.74	535	C
G-35d		1.55	502	A
G-35e		0.86	494	C
G-35f		0.81	549	C
G-35g		1.70	508	A

[1189]

G-35h		0.78	521	C
G-35i		1.51	491	A
G-35j		0.81	522	C
G-35k		0.76	535	C
G-35l		1.02	603	C

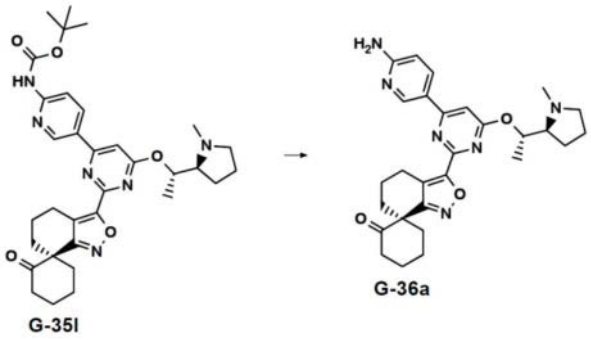
[1190] 合成G-35n的实验程序



[1191] 将G-12b(118mg,0.27mmol,1.0当量)、1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-硼酸与1,1,1-三

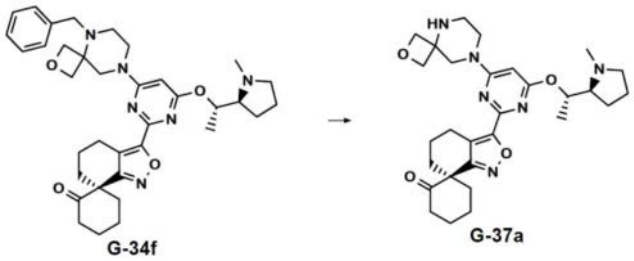
(羟甲基)乙烷锂盐(69.0mg,0.32mmol,1.20当量)的氧酸盐复合物、Pd(dppf)Cl_2 DCM(45.6mg,0.05mol,0.20当量)溶解于二噁烷(1.5ml)及溶解于水(165μL)中的碳酸铯(190mg,0.58mol,2.2当量)中且添加至反应物中。在90℃下搅拌反应物18h。在完全转化之后,过滤反应混合物且用DCM(3×)萃取。合并的有机相在减压下浓缩且通过RP色谱纯化,得到G-35n(HPLC-方法:A,t_{ret}=1.41min;[M+H]=492)。

[1192] 合成G-36a的实验程序

[1193] 

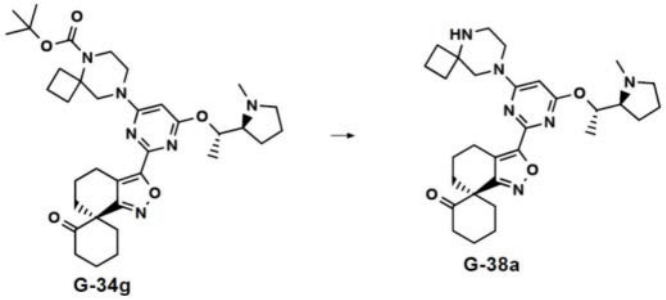
[1194] 将G-35l(61.0mg,0.1mmol,1.0当量)溶解于二噁烷(1mL)中且添加HCl(4M,101μL,0.4mmol,4.0当量)。在50℃下搅拌反应物3h。在起始物质完全耗尽之后,反应物通过添加$NaHCO_3$淬灭且用DCM(3×)萃取。合并的有机相经过滤且在减压下浓缩。将残余物溶解于ACN中且通过RP色谱纯化,得到所需产物G-36a(HPLC-方法:C,t_{ret}=0.72min;[M+H]=503)。

[1195] 合成G-37a的实验程序

[1196] 

[1197] 将G-34f(157mg,0.25mmol,1.0当量)溶解于MeOH(2mL)中,添加钯(10%/碳,26.7mg,0.1当量)。在室温下在5巴氢气氛围下搅拌反应物17h。在完全转化之后,反应混合物经过滤且在减压下浓缩。将残余物溶解于DMF中且通过RP色谱纯化,得到产物G-37a(HPLC-方法:C,t_{ret}=0.67min;[M+H]=537)。

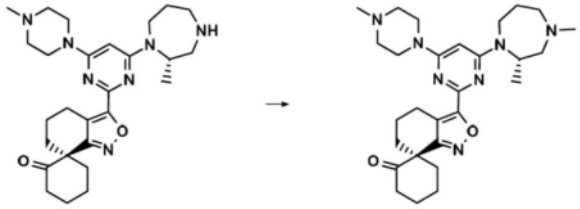
[1198] 合成G-38a的实验程序

[1199] 

[1200] 将G-34g(185mg,0.29mmol,1.0当量)溶解于DCM(3mL)中且添加TFA(110μL,1.48mmol,5.07当量)。在40℃下搅拌反应物20小时。在起始物质完全转化之后,反应物在减压下浓缩,碱化,溶解于DMSO中,且通过RP色谱纯化,得到产物G-38a(HPLC-方法C,t_{ret}=

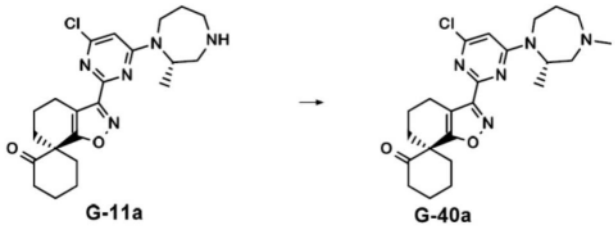
0.80min;[M+H]＝535)。

[1201] 合成G-39a的实验程序

[1202] 

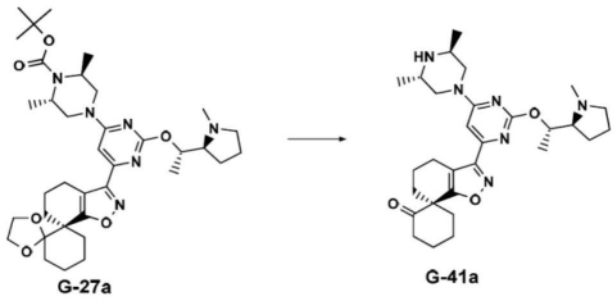
[1203] 在氩气下将G-33a(52.0mg,0.105mmol,1.0当量)溶解于DCM(2mL)中且冷却至0℃。添加甲醛(9.47μL,0.126mmol,1.2当量),接着添加三乙酰氧基硼氢化钠(94.0mg,0.443mmol,4当量)。在0℃下搅拌溶液30min。在起始物质完全耗尽之后,通过添加水来淬灭反应物。水相用DCM(3×)萃取。合并的有机相经过滤且在减压下浓缩。通过RP色谱纯化残余物,得到所需产物G-39a(HPLC方法:C,t_{ret}＝0.72min;$[M+H]^+$＝508)。

[1204] 合成G-40a的实验程序

[1205] 

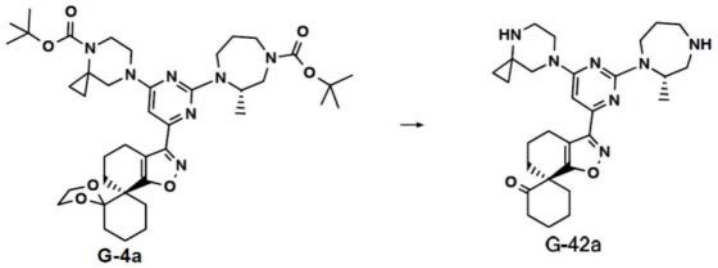
[1206] 将G-11a(500mg,1.07mmol,1.00当量)溶解于MeOH(10mL)中,且添加甲醛(403μL,5.36mmol,5当量)及乙酸(27μL,0.54mmol,0.50当量),接着添加氰基硼氢化钠(142mg,2.14mmol,2.00当量)。在室温下搅拌溶液1h。在起始物质完全耗尽之后,通过添加水及饱和$NaHCO_3$来淬灭反应物。用DCM(3×)萃取水相。合并的有机相经过滤且在减压下浓缩。将残余物溶解于ACN中且通过RP色谱纯化,得到所需产物G-40a(HPLC方法:A,t_{ret}＝1.39min;$[M+H]^+$＝444)。

[1207] 合成G-41a的实验程序

[1208] 

[1209] 将G-27a(1.00g,1.50mmol,1.00当量)溶解于DCM(3.0mL)中,添加TFA(500μL,6.48mmol,4.32当量)且在50℃下搅拌溶液1h。蒸发溶剂,将所得残余物溶解于DCM及饱和Na_2CO_3水溶液中。分离有机相,且用DCM(2×)萃取剩余水相。合并的有机相经硫酸镁干燥,蒸发溶剂且通过RP色谱纯化所得残余物,得到G-41a(HPLC方法:A,t_{ret}＝1.34min;$[M+H]^+$＝523)。

[1210] 合成G-42a的实验程序

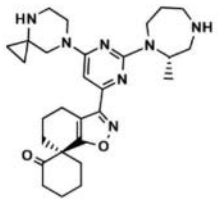
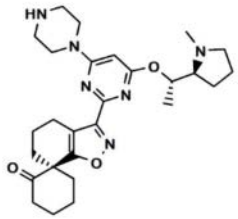
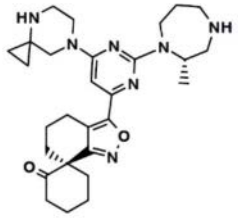
[1211] 

[1212] 将G-4a(114mg,0.152mmol,1.0当量)溶解于二噁烷(2mL)及2M HCl水溶液(0.38mL,0.76mmol,5.0当量)中。在60℃下搅拌所得溶液2h,直至观测到起始物质完全转化。反应混合物用$NaHCO_3$饱和水溶液稀释且用DCM萃取三次。蒸发有机溶剂,且通过RP色谱来纯化所得残余物,得到G-42a。

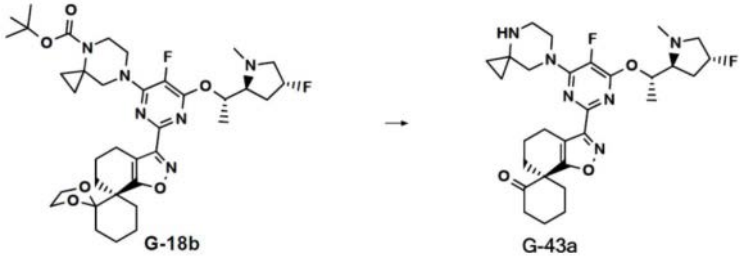
[1213] 以下中间体G-42(表34)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1214] 表34

[1215]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
G-42a		1.29	506	A
G-42b		1.28	495	A
G-42c		1.39	506	A

[1216] 合成G-43a的实验程序

[1217] 

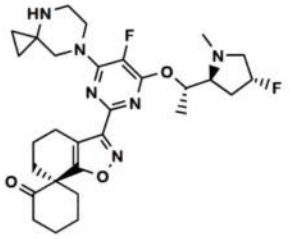
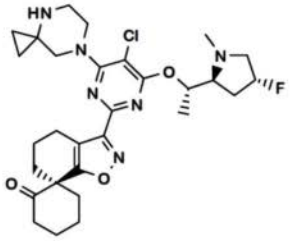
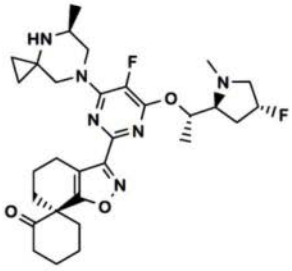
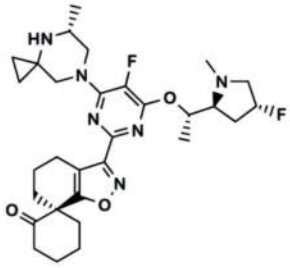
[1218] G-18b(1.15g,1.64mmol,1.0当量)用HCl(4N于1,4-二噁烷中,15mL,60.0mmol,36.6当量)处理且在80℃下搅拌混合物1小时。在完全转化之后,反应混合物用饱和$NaHCO_3$

水溶液稀释且用DCM萃取三次。将有机相干燥、过滤且蒸发。所得残余物通过RP色谱纯化，得到G-43a。

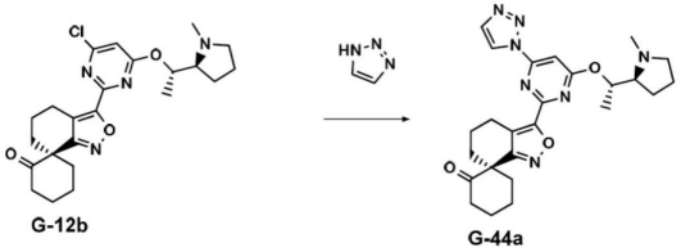
[1219] 以下中间体G-43(表35)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1220] 表35

[1221]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
G-43a		1.01	557	B
G-43b		1.06	573	B
G-43c		1.04	571	B
G-43d		1.04	571	B

[1222] 合成G-44a的实验程序

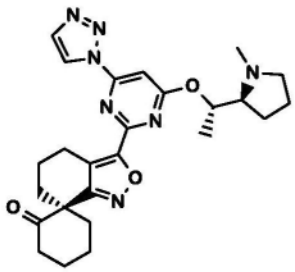
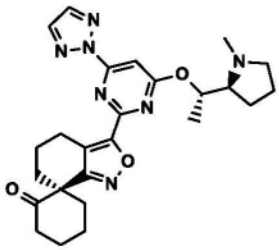
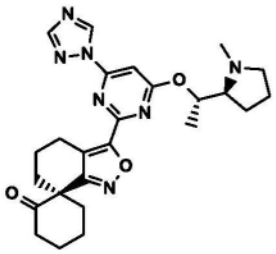
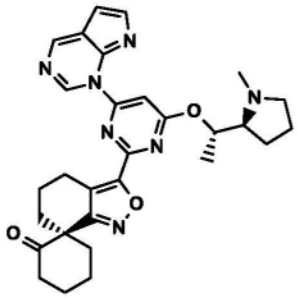
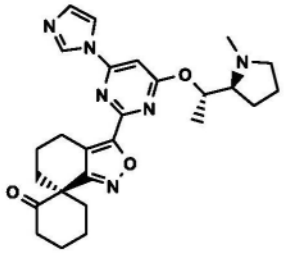
[1223] 

[1224] 将G-12b(120mg,0.269mmol,1.0当量)、1H-1,2,3-三唑(37.3mg,0.539mmol,2.0当量)及碳酸铯(220mg,0.67mmol,2.5当量)溶解于DMSO(1mL)中且在80℃下搅拌1小时。在完全转化之后,添加DCM,且用水洗涤反应物。有机相在减压下浓缩且通过RP色谱纯化以得到所需产物G-44a。

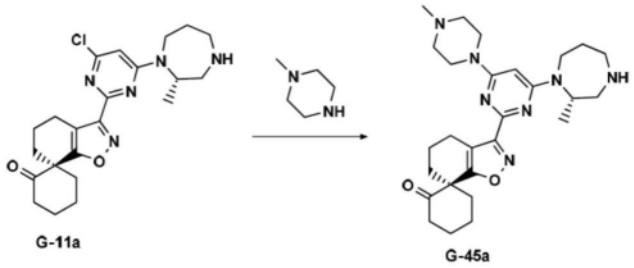
[1225] 以下中间体G-44(表36)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1226] 表36

[1227]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-44a		1.50	478	A
G-44b		1.47	478	A
G-44c		1.47	478	A
G-44d		0.92	528	C
G-44e		1.40	477	A

[1228] 合成G-45a的实验程序

[1229] 

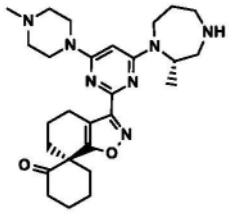
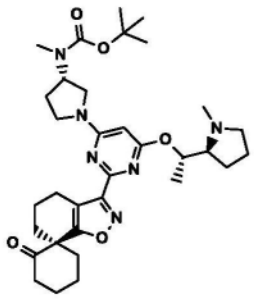
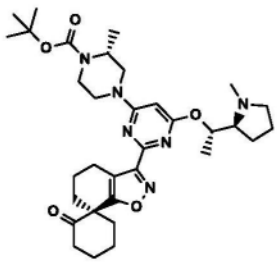
[1230] 将G-11a(217mg,0.505mmol,1.0当量)溶解于DMSO(2mL)中且添加DIPEA(172μL,1.01mmol,2.0当量)及N-甲基哌嗪(75.8mg,0.757mmol,1.5当量)。在90℃下搅拌反应混合物直至观测到完全转化。混合物用$NaHCO_3$饱和水溶液稀释且用DCM萃取三次。将有机相合并,过滤且在减压下浓缩。将所得残余物溶解于ACN中且通过碱性RP色谱纯化,得到所需产物G-45a。

[1231] 以下中间体G-45(表37)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

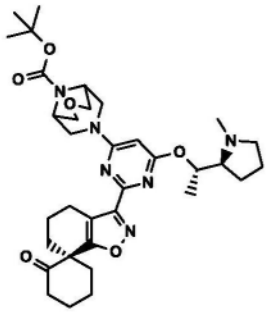
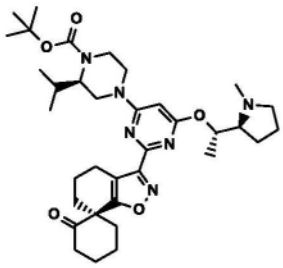
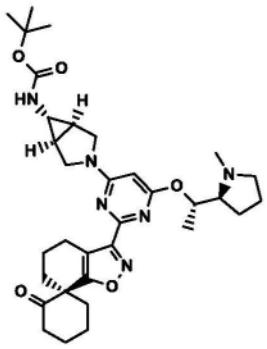
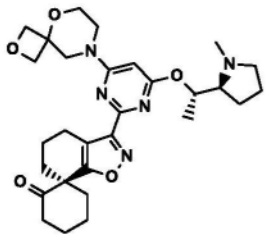
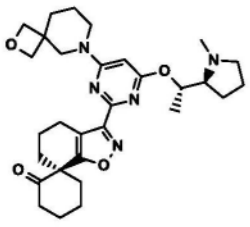
[1232] 非对映异构混合物G-45I经由手性HPLC(柱:Chiralpack IE,250×20mm,5μ;溶剂:乙醇/庚烷1:1+0.1%二乙胺)分离,获得G-45I1(作为峰1首先洗脱)及G-45I2(作为峰2随后洗脱)。

[1233] 表37

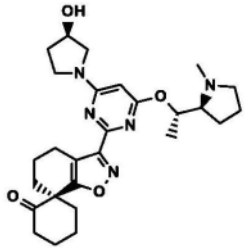
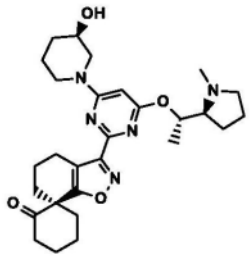
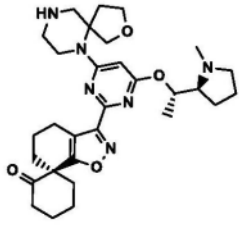
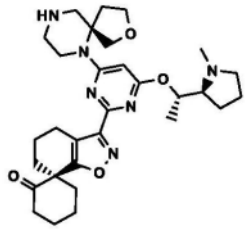
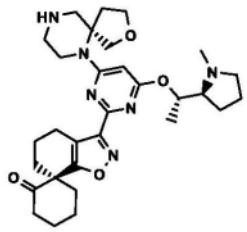
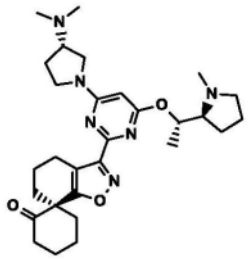
[1234]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-45a		1.38	494	A
G-45b		0.76	609	A
G-45c		0.93	609	E

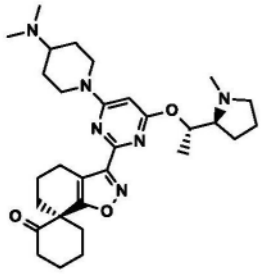
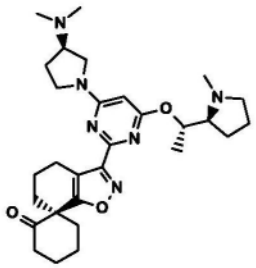
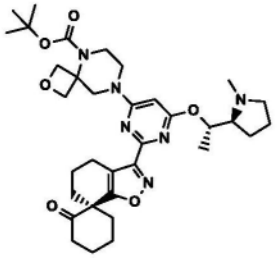
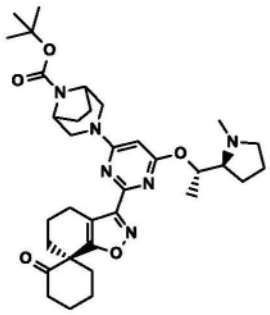
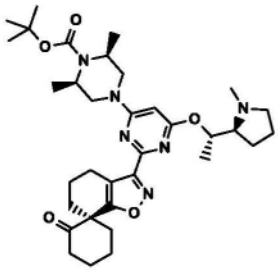
[1235]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-45d		0.88	637	E
G-45e		1.04	637	E
G-45f		0.88	607	E
G-45h		1.38	538	A
G-45i		1.46	536	A

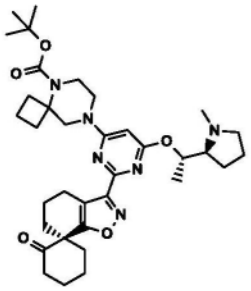
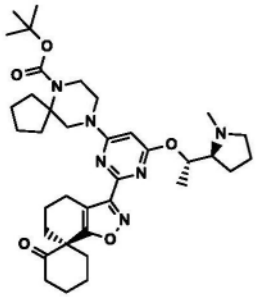
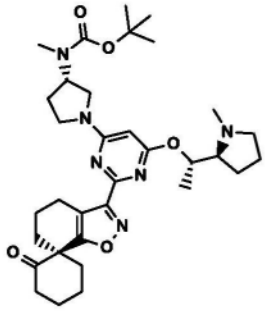
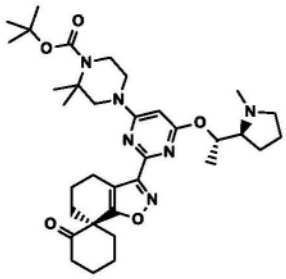
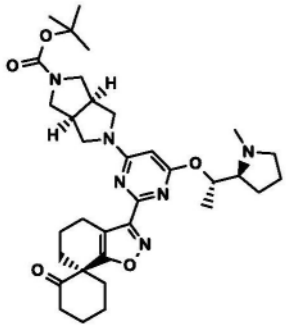
[1236]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-45j		0.64	496	C
G-45k		0.73	510	C
G-45l		1.28	551	A
G-45l1		2.84		R
G-45l2		3.25		R
G-45m		0.75	523	C

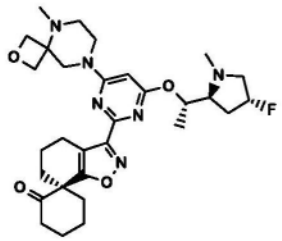
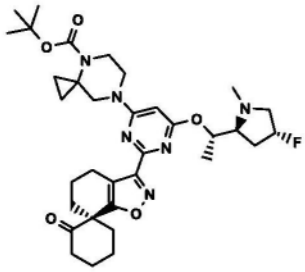
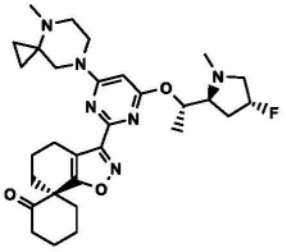
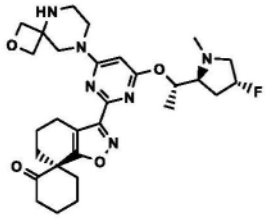
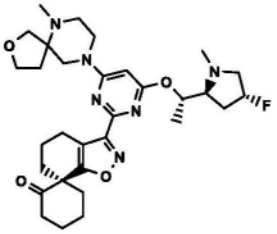
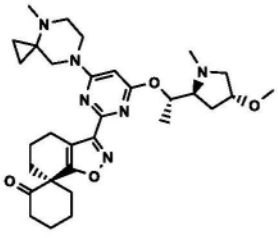
[1237]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-45n		0.74	537.4	C
G-45o		0.79	523	C
G-45p		0.91	637	C
G-45q		1.77	621	A
G-45r		1.77	623	A

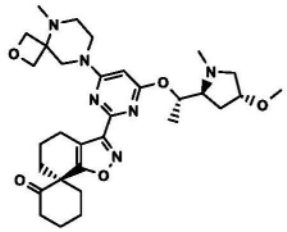
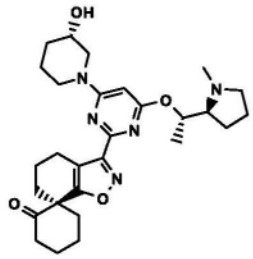
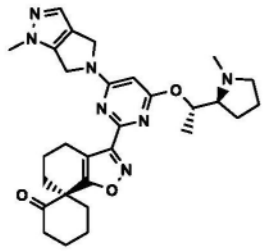
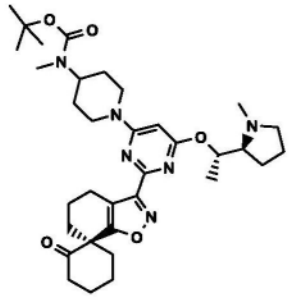
[1238]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-45s		1.06	635	C
G-45t		2.02	649	A
G-45u		1.76	609	A
G-45v		1.05	623	E
G-45w		1.15	621	B

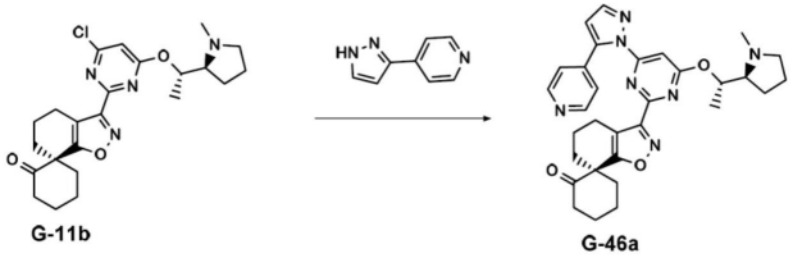
[1239]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-45x		0.97	569	B
G-45y		1.21	639	B
G-45z		1.04	553	B
G-45aa		0.91	555	B
G-45ab		0.98	583	B
G-45ac		1.02	565	B

[1240]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-45ad		0.91	581	B
G-45ae		0.72	510	C
G-45af		0.75	532	C
G-45ag		0.98	623	C

[1241] 合成G-46a的实验程序

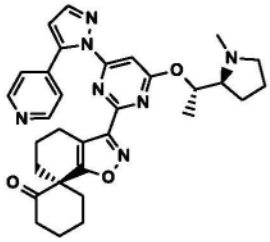
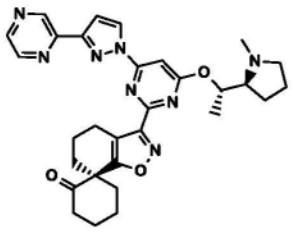
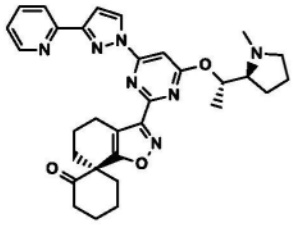
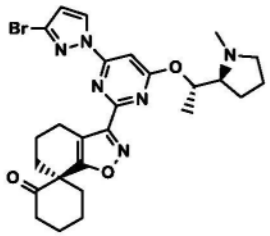
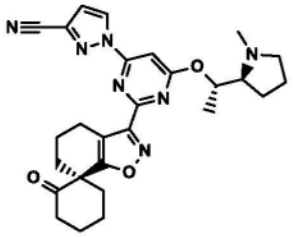
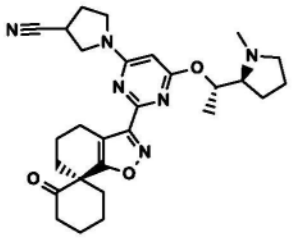
[1242] 

[1243] 将4-(1H-吡唑-3-基)吡啶(73.4mg,0.51mmol,1.50当量)溶解于DMF(1mL)中,添加NaH(51.7mg,1.35mmol,4.0当量)且在室温下搅拌20min。添加G-11b(150mg,0.34mmol,1.0当量)且在40℃下搅拌反应物1h。在完全转化之后,用EtOAc/水萃取反应物。有机相在减压下浓缩且通过RP色谱纯化以得到所需产物G-46a。

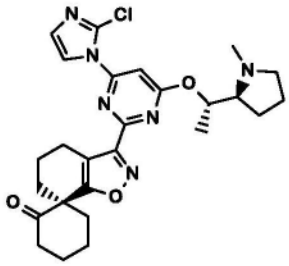
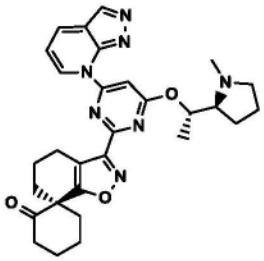
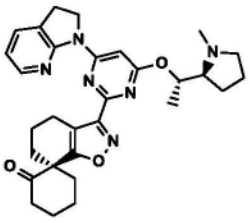
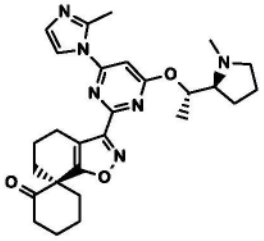
[1244] 以下中间体G-46(表38)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1245] 表38

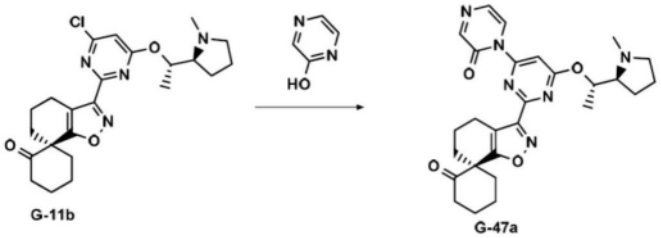
[1246]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-46a		1.60	554	A
G-46b		1.59	555	A
G-46c		1.66	554	A
G-46d		1.74	555	A
G-46e		1.62	502	A
G-46f		1.42	505	A

[1247]

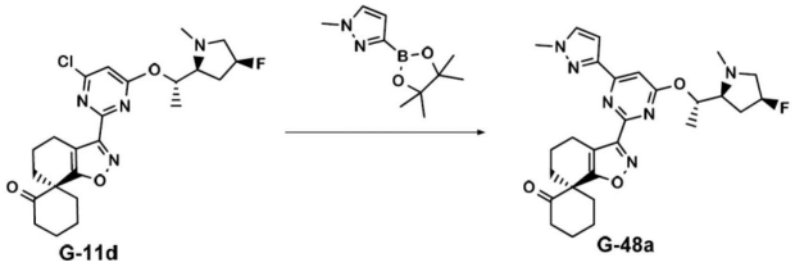
G-46g		1.47	511	A
G-46h		1.59	608	A
G-46i		1.74	529	A
G-46j		0.72	491	C

[1248] 合成G-47a的实验程序

[1249] 

[1250] 将G-11b(150mg,271.7μmol,1.0当量)、2-羟基吡嗪(31.3mg,326.1μmol,1.2当量)及t-BuONa(2M于THF中,190.20μL,0.38mmol,1.4当量)溶解于THF(2mL)中且在65℃下搅拌18h。在完全转化之后,用DCM/水萃取反应物。合并的有机相在减压下浓缩且通过RP色谱纯化,得到所需产物G-47a(HPLC-方法:A,t_{ret}=1.39min;[M+H]=505)。

[1251] 合成G-48a的实验程序

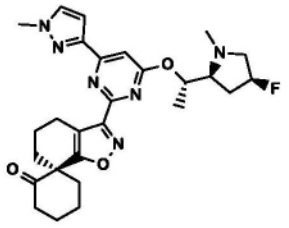
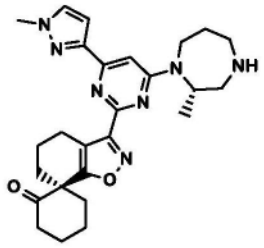
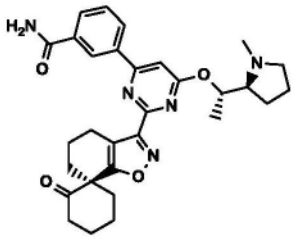
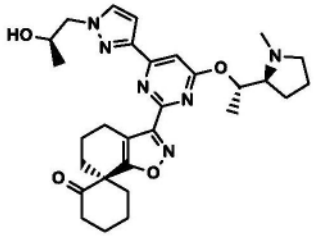
[1252] 

[1253] 将G-11d(150mg,0.32mmol,1.0当量)溶解于二噁烷(1.5mL)中。添加1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-1h-吡唑(82.7mg,0.39mmol,1.2当量)、XPHOS PD G3(26.0mg,0.03mmol,0.09当量)及碳酸铯(0.4mL,0.80mmol,2.46当量)。在80℃下搅拌反应物2h。在观测到完全转化之后,用DCM/水萃取反应物。将合并的有机相在减压下浓缩,溶解于ACN/水中且通过RP色谱纯化,得到所需产物G-48a。

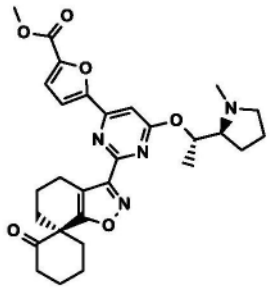
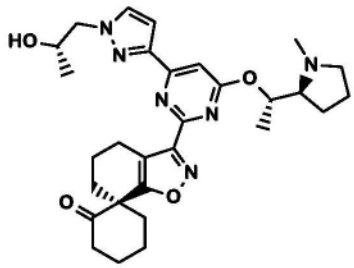
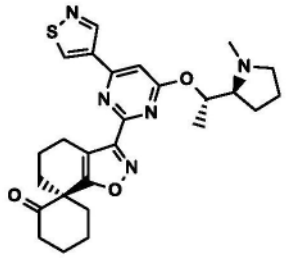
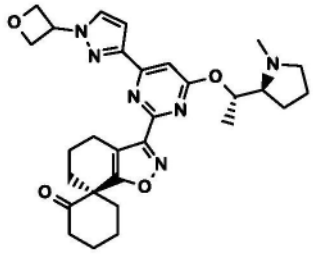
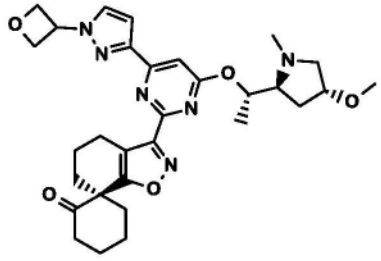
[1254] 以下中间体G-48(表39)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1255] 表39

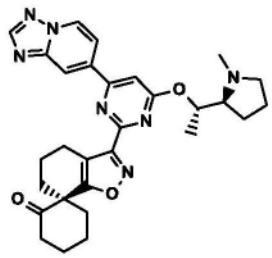
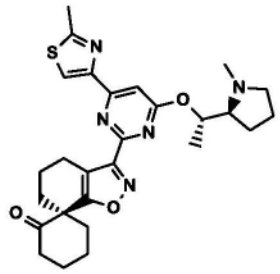
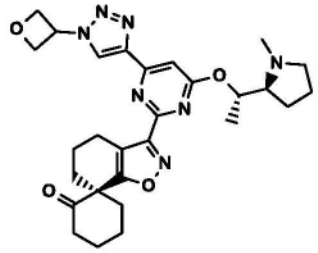
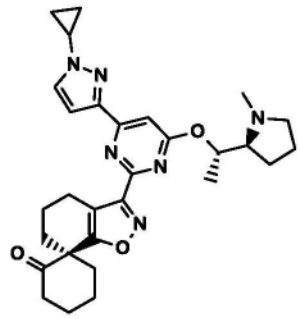
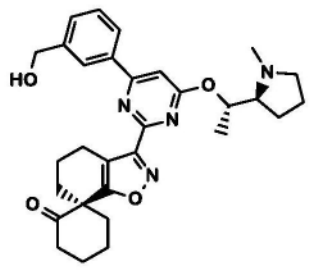
[1256]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-48a		0.75	509	C
G-48b		1.21	476	A
G-48c		1.37	530	A
G-48d		0.73	535	C

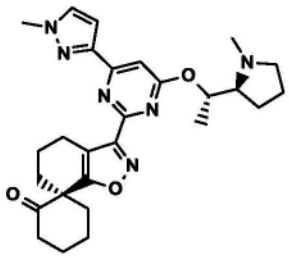
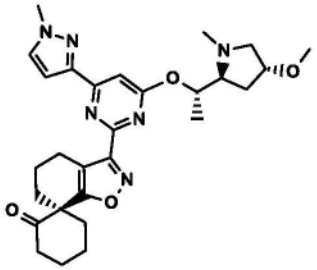
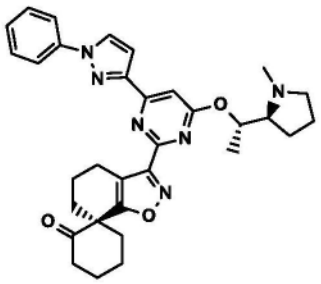
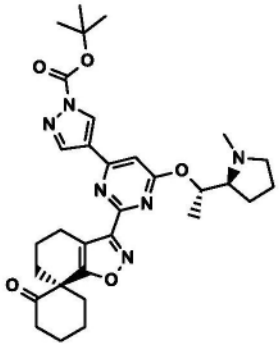
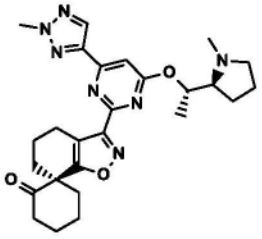
[1257]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-48e		1.60	535	A
G-48f		0.70	535	C
G-48g		1.54	494	A
G-48h		0.77	533	C
G-48i		0.73	563	C

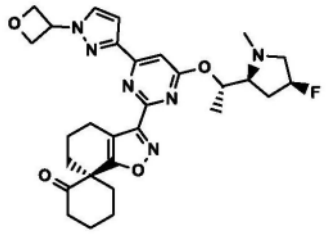
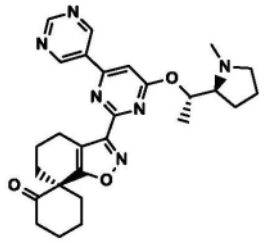
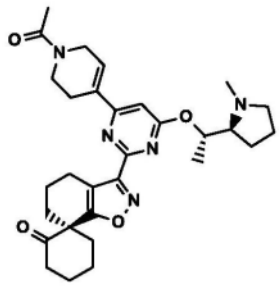
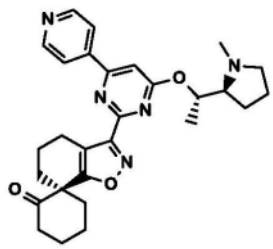
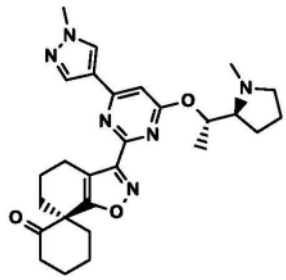
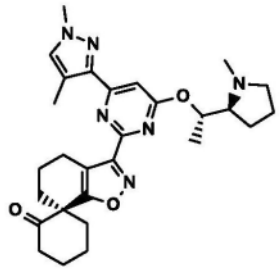
[1258]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-48j		0.74	528	C
G-48k		1.61	508	A
G-48l		0.79	534	C
G-48m		1.58	517	A
G-48n		1.47	517	A

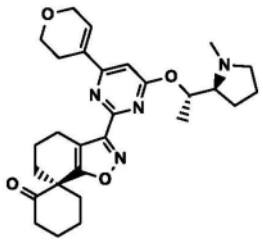
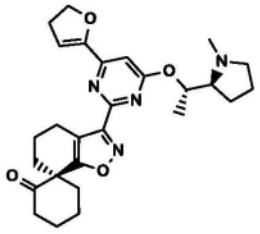
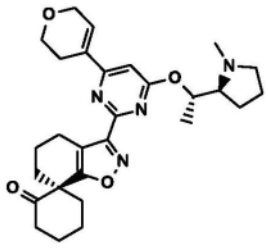
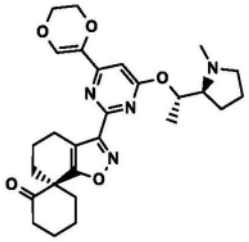
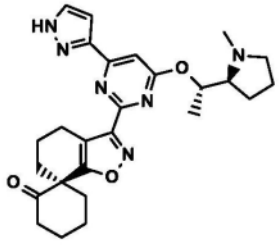
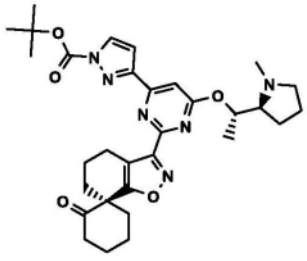
[1259]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-48o		1.44	491	A
G-48p		0.74	521	C
G-48q		1.78	553	A
G-48r		1.63	577	A
G-48s		1.50	492	A

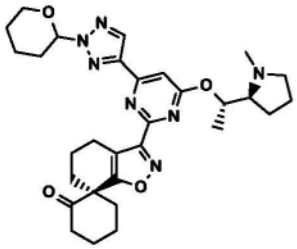
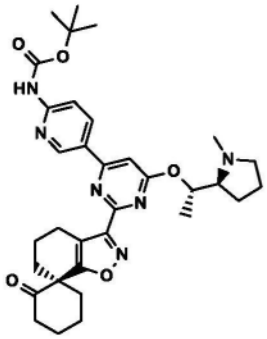
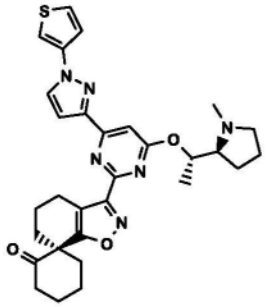
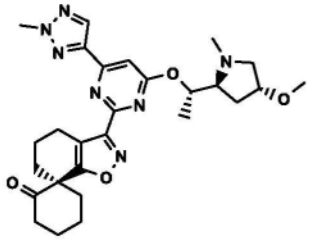
[1260]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-48t		0.74	551	C
G-48u		1.36	489	A
G-48v		1.36	534	A
G-48w		1.43	488	A
G-48x		1.39	491	A
G-48y		1.58	505	A

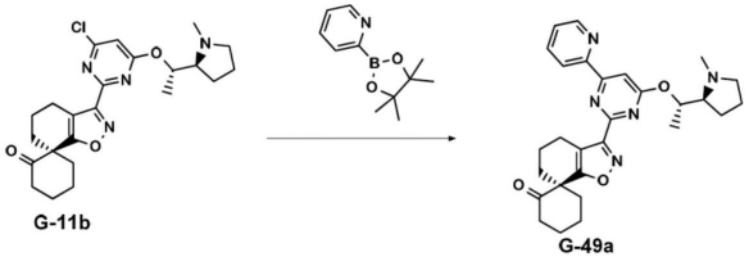
[1261]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-48z		1.51	493	A
G-48aa		0.91	479	C
G-48ab		1.51	493	A
G-48ac		0.85	495	C
G-48ad		1.37	477	A
G-48ae		1.70	577	A

[1262]

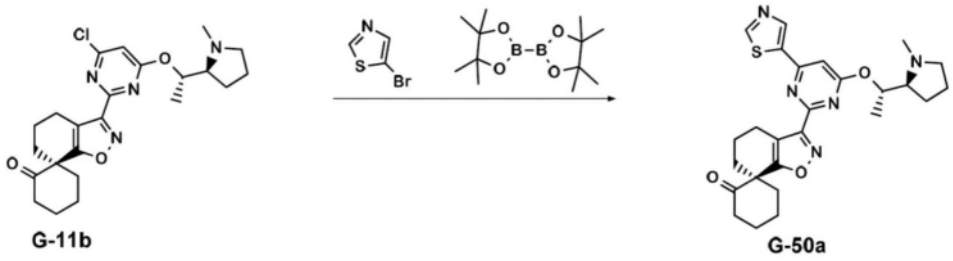
#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-48af		0.94	562	C
G-48ag		0.94	603	C
G-48ah		1.71	559	A
G-48ai		1.44	522	A

[1263] 合成G-49a的实验程序

[1264] 

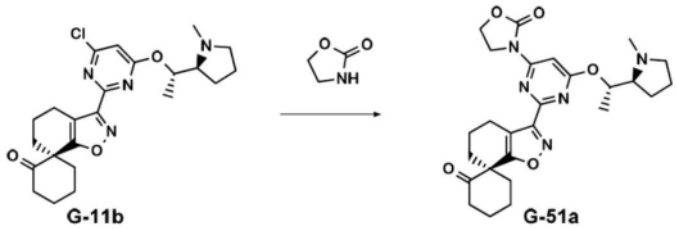
[1265] 将G-11b(50mg,0.10mmol,1.0当量)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,4二氧戊硼烷-2-基)吡啶(41.39mg,0.19mmol,2.0当量)、Pd(dppf)Cl_2(7mg,0.01mmol,0.1当量)、氯化铜(I)(9.68mg,0.10mmol,1.0当量)及碳酸铯(128mg,0.38mmol,4.0当量)溶解于DMF(1mL)中且在氩气氛围下在90℃下搅拌18h。用DCM/水萃取反应物,将有机相在减压下浓缩且通过RP色谱纯化,得到所需产物G-49a(HPLC-方法:A,t_{ret}=1.56min;[M+H]=488)。

[1266] 合成G-50a的实验程序

[1267] 

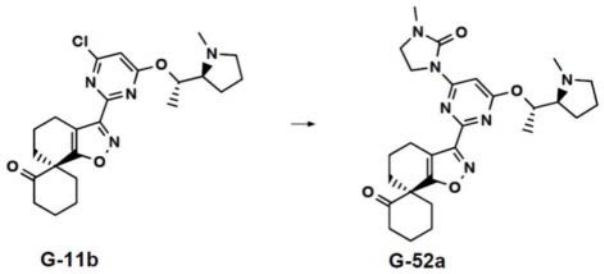
[1268] 将G-11b(148mg,0.30mmol,1当量)、5-溴噻唑(50mg,0.30mmol,1.0当量)、双(频哪醇根基)二硼(163mg,0.63mmol,2.10当量)、APhos PD G3甲磺酸酯(10.4mg,0.02mmol,0.06当量)、乙酸钾(60.3mg,0.61mmol,2.06当量)及磷酸三钾(4M于水中,161μL,0.64mmol,2.15当量)溶解于二噁烷(1mL)中且在氮气下在90℃下搅拌18h。在完全转化之后,用EtOAc/水萃取反应混合物,将有机相在减压下浓缩且通过RP色谱纯化以得到所需产物G-50a(HPLC-方法:C,t_{ret}=0.79min;[M+H]=494)。

[1269] 合成G-51a的实验程序

[1270] 

[1271] 将G-11b(150mg,0.34mmol,1.0当量)溶解于二噁烷(18mL)中,添加2-噁唑啶酮(59.9mg,0.67mmol,2.0当量)、Pd(dppf)Cl_2(24.7mg,0.03mmol,0.1当量)及NaOtBu(2.0M于THF中,185μL,0.37mmol,1.1当量)。在60℃下搅拌反应物3天。在观测到完全转化之后,将反应物过滤且在减压下浓缩。残余物用DCM/水萃取。合并的有机相在减压下浓缩且通过RP色谱纯化,得到G-51a(HPLC-方法:C,t_{ret}=0.78min;[M+H]=496)。

[1272] 合成G-52a的实验程序

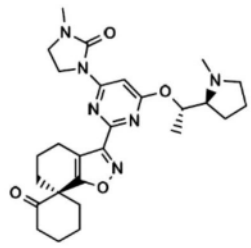
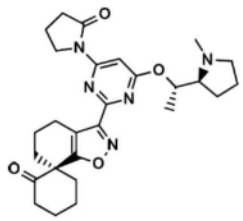
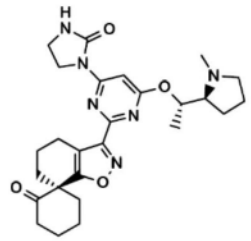
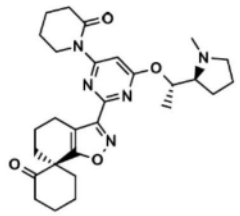
[1273] 

[1274] 将G-11b(120mg,0.27mmol,1.0当量)、1-甲基咪唑啉-2-酮(81.0mg,0.81mmol,3.0当量)、Xantphos PD G3(16.15mg,0.02mmol,0.06当量)、碳酸铯(131mg,0.40mmol,1.5当量)溶解于二噁烷(960μL)中且在氩气氛围下在110℃下搅拌16小时。在完全转化之后,将反应混合物过滤且通过RP色谱纯化以得到所需产物G-52a。

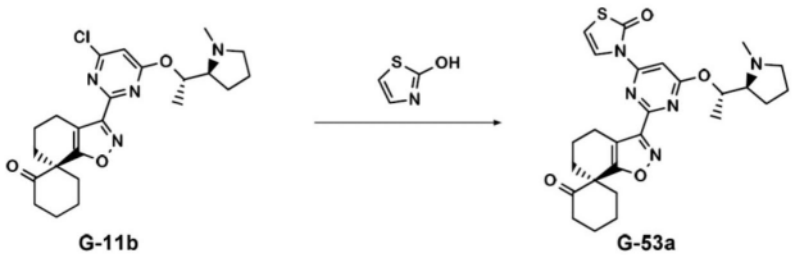
[1275] 以下中间体G-52(表40)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1276] 表40

[1277]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
G-52a		0.75	509	C
G-52b		0.78	494	C
G-52c		0.67	495	C
G-52d		0.79	508	C

[1278] 合成G-53a的实验程序

[1279] 

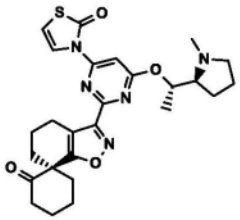
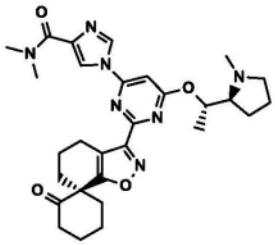
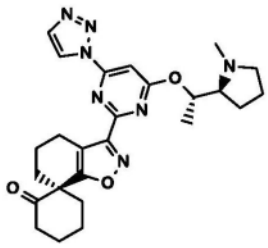
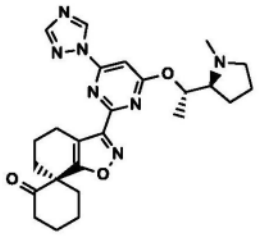
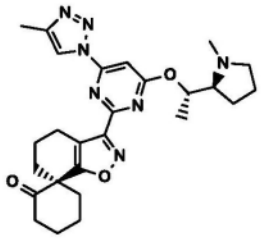
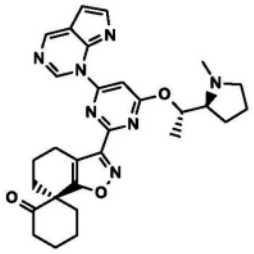
G-11b G-53a

[1280] 将G-11b(300mg,617μmol,1当量)、2-羟基噻唑(125mg,1.23mmol,2.0当量)及碳酸铯(402.mg,1.23mmol,2当量)溶解于DMSO(3mL)中。在85℃下搅拌反应物2小时。在完全转化之后,添加DCM,且用水洗涤溶液。有机相在减压下浓缩且通过RP色谱纯化以获得G-53a。

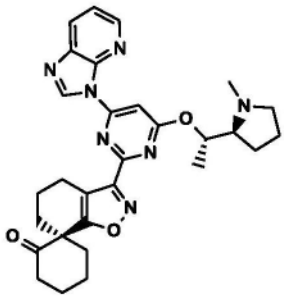
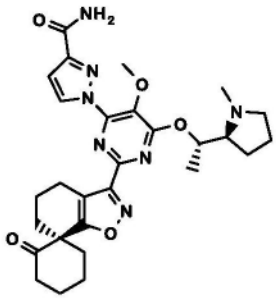
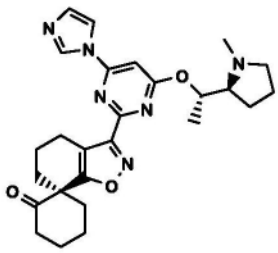
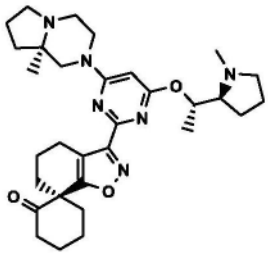
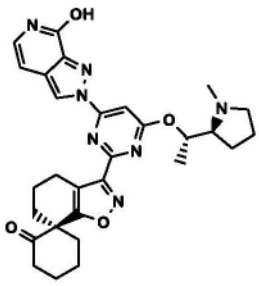
[1281] 以下中间体G-53(表41)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1282] 表41

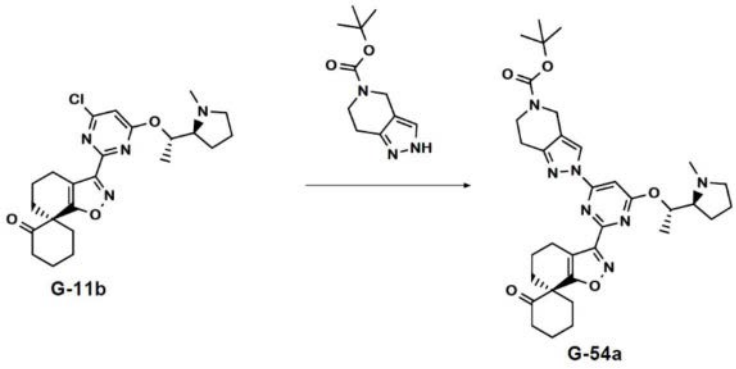
[1283]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-53a		1.58	510	A
G-53b		0.71	547	C
G-53c		1.43	478	A
G-53d		1.41	478	A
G-53e		0.83	493	C
G-53f		1.59	528	A

[1284]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-53g		1.58	528	A
G-53h		1.34	550	A
G-53i		1.35	477	A
G-53j		1.79	549	A
G-53k		1.33	544	A

[1285] 合成G-54a的实验程序

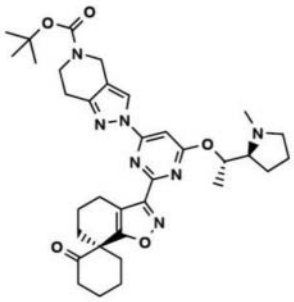
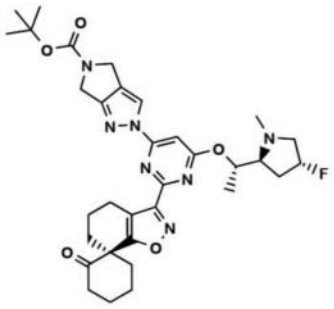
[1286] 

[1287] 将G-11b(200mg,449μmol,1.0当量)、6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯(148mg,629μmol,1.4当量)、碳酸铯(293mg,0.899mmol,2.0当量)、CuI(17.1mg,90μmol,0.20当量)及4,7-二甲氧基-1,10-菲咯啉溶解于DMF(1mL)中。混合物用氩气吹扫且在80℃下搅拌24h。在完全转化之后,反应混合物用几滴氨水处理且产物通过RP色谱分离以获得G-54a。

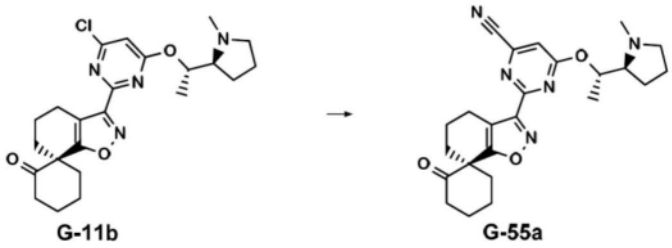
[1288] 以下中间体G-54(表42)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1289] 表42

[1290]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
G-54a		1.01	632	D
G-54b		0.98	636	D

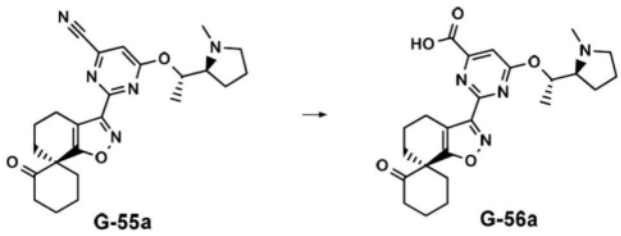
[1291] 合成G-55a的实验程序

[1292] 

[1293] 在0℃下在氩气下向G-11b(700mg,1.57mmol,1.0当量)于ACN(14.0mL)中的搅拌溶

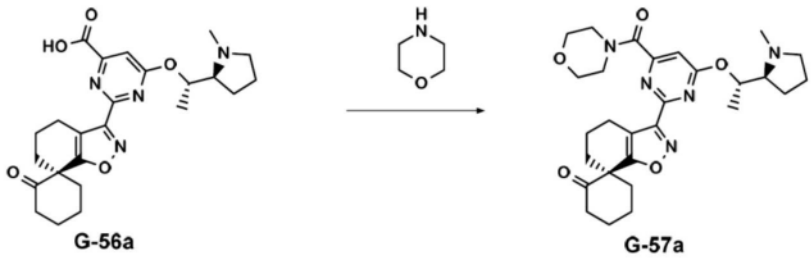
液中添加四乙基氰化铵(368.1mg,2.36mmol,1.50当量),接着添加1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(52.9mg,0.47mmol,0.3当量)。在室温下搅拌反应混合物隔夜,直至TLC显示完全转化。在减压下移除溶剂。通过NP色谱纯化粗产物以获得G-55a(HPLC方法:A,t_{ret}=1.48min;$[M+H]^+$=436)。

[1294] 合成G-56a的实验程序

[1295] 

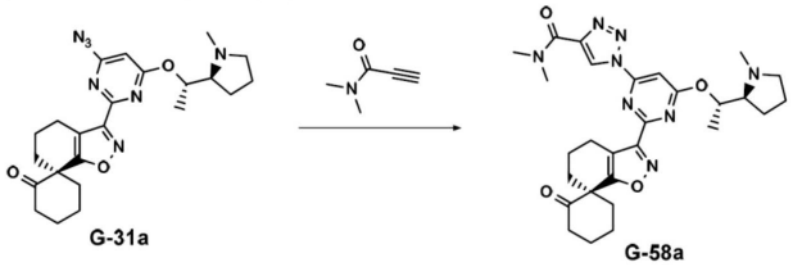
[1296] 在室温下向G-55a(300mg,0.69mmol,1.0当量)于THF(2.0mL)及水(2.0mL)中的搅拌溶液中添加NaOH(83mg,2.1mmol,3.0当量),接着在50℃下搅拌反应混合物90min,直至TLC显示完全转化。在减压下移除溶剂。通过NP色谱纯化粗产物以获得G-56a(HPLC方法:A,t_{ret}=0.97min;$[M+H]^+$=455)。

[1297] 合成G-57a的实验程序

[1298] 

[1299] 在室温下向G-56a(100mg,0.22mmol,1.0当量)及HATU(126mg,0.33mmol,1.50当量)于二噁烷(2.0mL)中的搅拌混合物中添加DIPEA(112μL,0.66mmol,3.0当量),接着在室温下搅拌反应混合物30分钟。添加吗啉(21.1μL,0.242mmol,1.10当量)且在室温下搅拌混合物隔夜,直至完全转化。通过RP色谱纯化粗产物,得到产物G-57a(HPLC方法:D;t_{ret}=0.67min;$[M+H]^+$=524)。

[1300] 合成G-58a的实验程序

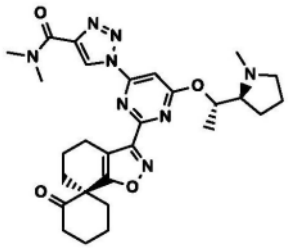
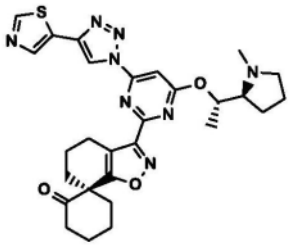
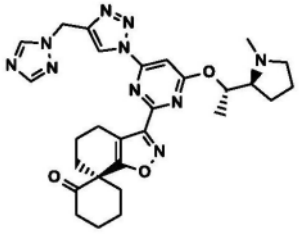
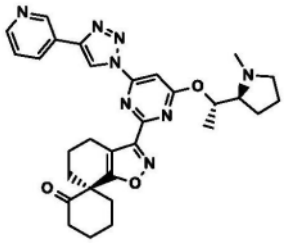
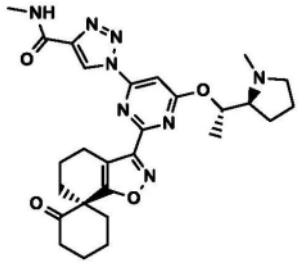
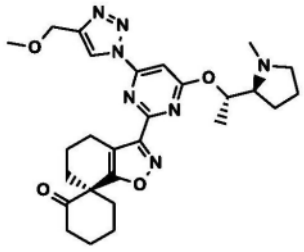
[1301] 

[1302] 将G-31a(150mg,0.28mol,1.0当量)溶解于DCM(2mL)中,添加N,N-二甲基丙-2-炔酰胺(30,2mg,0.31mmol,1.1当量)、碘化铜(I)(10.8mg,0.06mol,0.2当量)及DIPEA(98.9μL,0.56mmol,2当量)。在室温下搅拌反应物20min。在完全转化之后,反应物用DCM/$NaHCO_3$萃取。有机相在减压下浓缩且通过RP色谱纯化以产生G-58a。

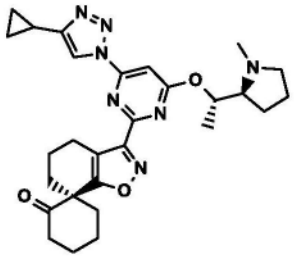
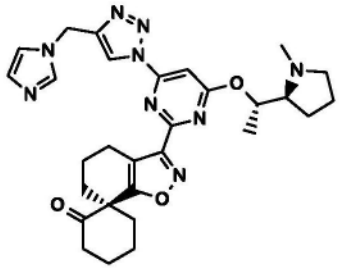
[1303] 以下中间体G-58(表43)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1304] 表43

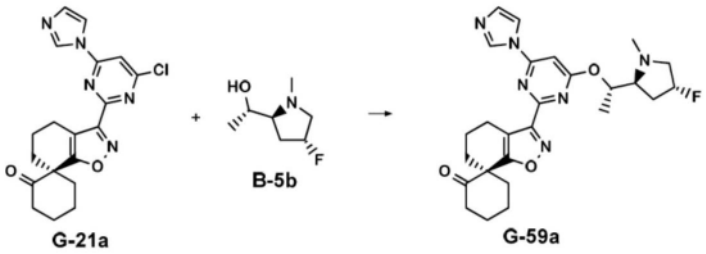
[1305]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-58a		1.42	549	A
G-58b		1.53	561	A
G-58c		1.32	559	A
G-58d		1.51	555	A
G-58e		1.37	535	A
G-58f		1.46	522	A

[1306]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-58g		1.60	518	A
G-58h		1.35	558	A

[1307] 合成G-59a的实验程序

[1308] 

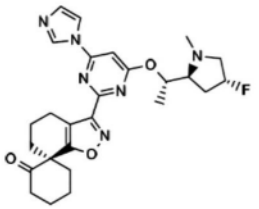
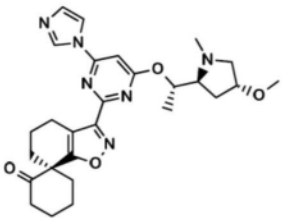
G-21a G-59a

[1309] 将G-21a(144mg,0.36mmol,1.0当量)、B-5b(80.0mg,0.49mmol,1.37当量)溶解于二噁烷(1.4mL)中且用氩气脱气。添加[BrettPhos Pd(丁烯基)]OTf(24mg,0.03mmol,0.08当量)且在室温下添加NaOtBu(222μL,0.44mmol,1.25当量)。在60℃下搅拌反应物30h。在完全转化之后,将溶液过滤且通过RP色谱纯化,得到所需产物G-59a。

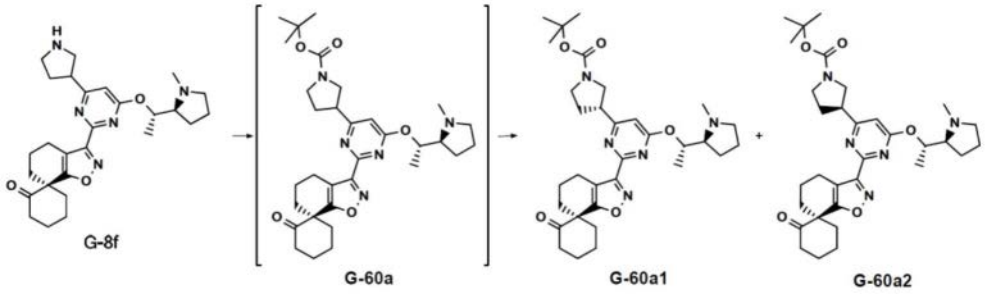
[1310] 以下中间体G-59(表44)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1311] 表44

[1312]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
G-59a		0.70	495	C
G-59b		0.67	507	C

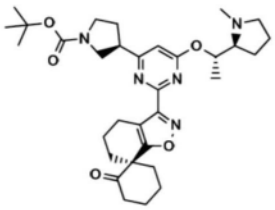
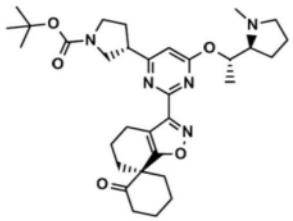
[1313] 合成G-60a的实验程序

[1314] 

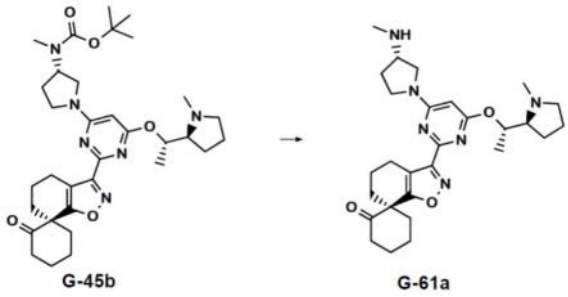
[1315] 将G-8f(2.4g,0.01mol,1当量)溶解于THF(100mL)中,添加三乙胺(2.09mL,0.02mol,3.0当量)及二甲基氨基吡啶(122mg,1.0mmol,0.2当量)且在室温下搅拌反应物5min,将反应物冷却至0℃且添加Boc-酸酐(2.18g,0.01mol,2.0当量)。在室温下搅拌反应物16小时。在完全转化之后,添加水且用DCM萃取反应物。合并的有机相经减压浓缩且通过NP色谱纯化,产生呈非镜像异构体的混合物形式的所需产物G-60a。非对映异构混合物G-60a经由SFC(柱:(R,R)Whelk-01(250X30,5μ);55% CO2,45%共溶剂=0.5%异丙胺/异丙醇,流量:100g/min,温度:30℃)分离,产生G-60a1及G-60a2(表45)。

[1316] 表45

[1317]

#	结构	$[M+H]^+$	t_{ret} [min]	HPLC方法
G-60a1		580	2.20	J
			5.78	SFC-2
G-60a2		580	2.20	J
			7.10	SFC-2

[1318] 合成G-61a的实验程序

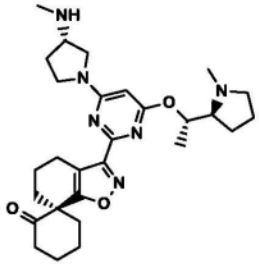
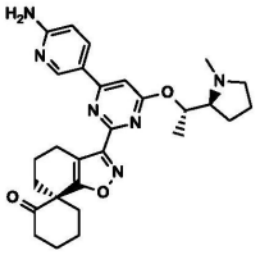
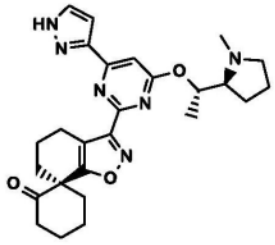
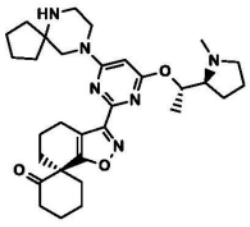
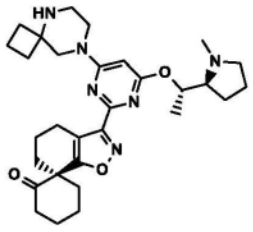
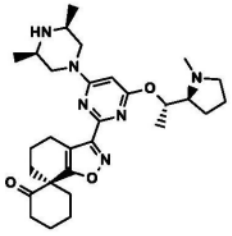
[1319] 

[1320] 将G-45b(204mg,0.335mmol,1.0当量)溶解于MeOH(1mL)中且添加4M HCl(0.42mL,1.67mmol,5.0当量)。在60℃下搅拌反应物3h。在完全转化之后,反应混合物通过添加$NaHCO_3$淬灭且用DCM萃取。合并的有机相经过滤且在减压下浓缩。通过RP色谱纯化残余物,得到所需产物G-61a。

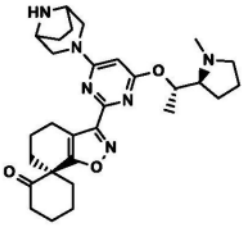
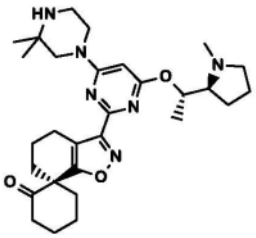
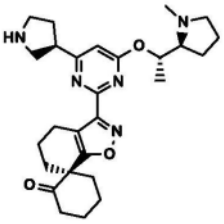
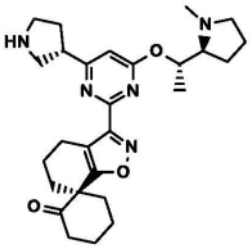
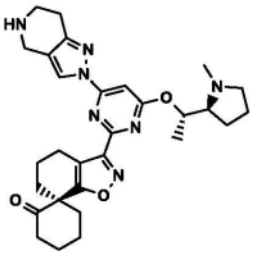
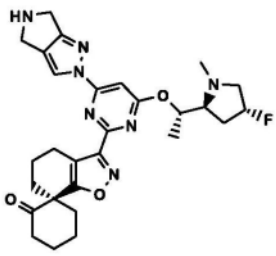
[1321] 以下中间体G-61(表46)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1322] 表46

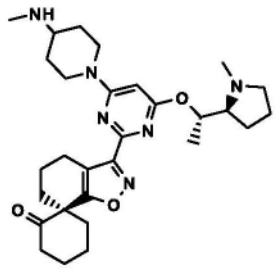
[1323]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-61a		1.34	509.0	A
G-61b		0.72	503	C
G-61c		1.40	477	A
G-61d		1.46	549	A
G-61e		1.41	535	A
G-61f		1.39	523	A

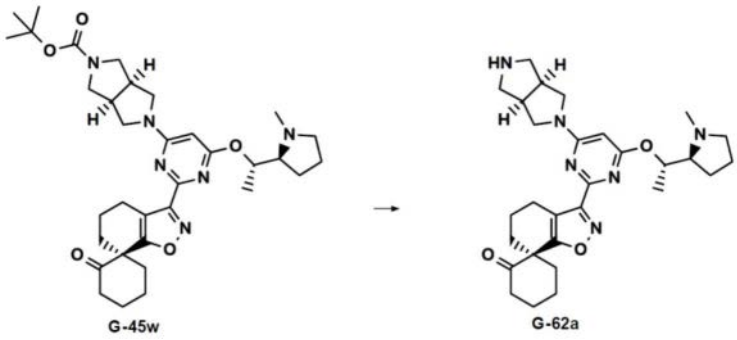
[1324]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-61g		0.32	521	F
G-61h		0.70	523	E
G-61i		0.61	480	C
G-61j		0.67	480	C
G-61k		0.32	532	D
G-61l		1.32	536	A

[1325]

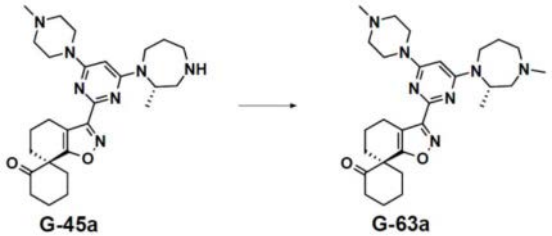
#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-61m		0.65	523	C

[1326] 合成G-62a的实验程序

[1327] 

[1328] 将G-45w(135mg,217μmol,1.0当量)溶解于DCM(1.0mL)及三氟乙酸(0.50mL,6.49mmol,30当量)中。在室温下搅拌反应物1小时。在完全转化之后,在减压下移除溶剂。将残余物溶解于DCM中且用饱和Na_2CO_3水溶液萃取。合并的有机相经硫酸镁干燥且在减压下浓缩。通过RP色谱纯化残余物以得到G-62a(HPLC方法:B;t_{ret}=0.93min;$[M+H]^+$=521)。

[1329] 合成G-63a的实验程序

[1330] 

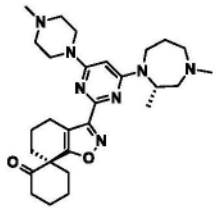
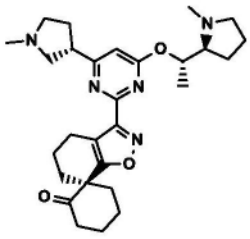
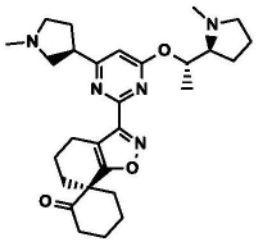
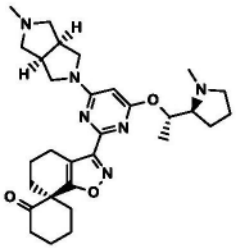
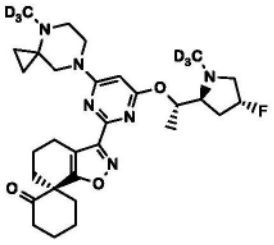
[1331] 在氩气下将G-45a(124mg,0.251mmol,1.0当量)溶解于DCM(1mL)中且冷却至0℃。添加甲醛(22.5μL,0.301mmol,1.2当量),接着添加三乙酰氧基硼氢化钠(224mg,1.01mmol,4.0当量)。在0℃下搅拌溶液30min。在起始物质完全耗尽之后,通过添加水来淬灭反应物。水相用DCM萃取。合并的有机相经干燥,过滤且在减压下浓缩。通过RP色谱纯化残余物,得到所需产物G-63a。

[1332] 以下中间体G-63(表47)可以类似方式获得。类似地获得氘化中间体G-63,但三乙酰氧基硼氢化钠由三乙酰氧基硼氘化钠交换。必要时将粗产物通过色谱纯化。

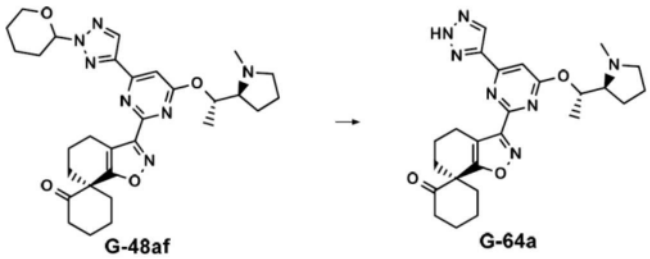
[1333] 表47

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法

[1334]

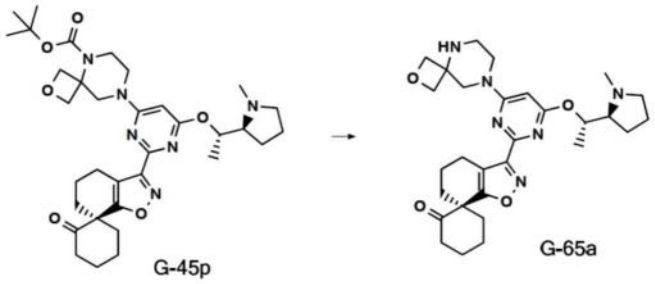
G-63a		0.70	508	C
G-63b		1.40	494.0	A
G-63c		1.49	494	A
G-63d		1.03	535	B
G-63e		1.04	558	B

[1335] 合成G-64a的实验程序

[1336] 

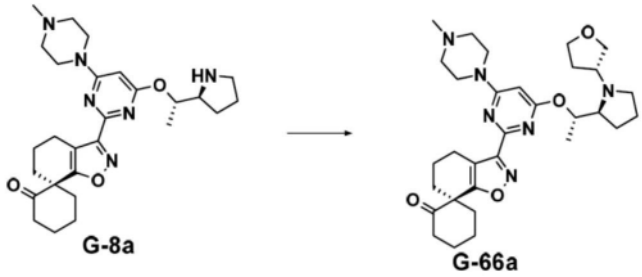
[1337] 将G-48af(272mg,0.48mmol,1当量)溶解于MeOH(2mL)中且添加HCl(4M于二噁烷中,363μL,1.45mmol,3.0当量)。在室温下搅拌反应物1.5h。在完全转化之后,过滤反应物且用$NaHCO_3$/DCM(3×)萃取。合并的有机相在减压下浓缩且通过RP色谱纯化,得到产物G-64a(HPLC方法:A;t_{ret}=1.10min;$[M+H]^+$=478)。

[1338] 合成G-65a的实验程序

[1339] 

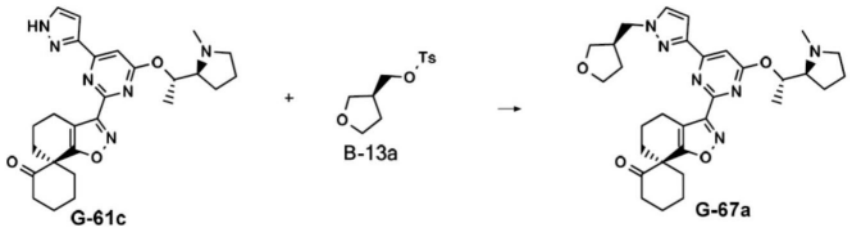
[1340] 将G-45p(150mg,0.24mmol,1当量)溶解于ACN(2mL)中。将反应物在微波下在150℃下搅拌4h。在完全转化之后,在减压下浓缩反应物且通过RP色谱纯化,得到所需产物G-65a(HPLC方法:C,t_{ret}=0.659;$[M+H]^+$=537)。

[1341] 合成G-66a的实验程序

[1342] 

[1343] 将G-8a(87.0mg,0.176mmol,1.0当量)溶解于ACN(1mL)及DIPEA(121.0μL,0.704mmol,4.0当量)中且添加4-甲基苯磺酸[(3S)-四氢呋喃-3-基]酯(139mg,0.528mmol,3.0当量)。在70℃下搅拌反应混合物直至观测到完全转化。混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释且用DCM萃取。将有机相合并,过滤且在减压下浓缩。将所得残余物溶解于DMF中且通过RP色谱纯化,得到所需产物G-66a(HPLC方法:A,t_{ret}=1.48min;$[M+H]^+$=565)。

[1344] 合成G-67a的实验程序

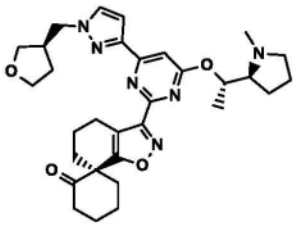
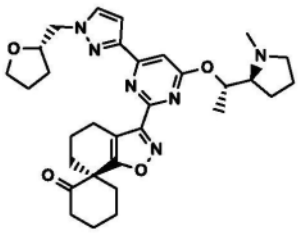
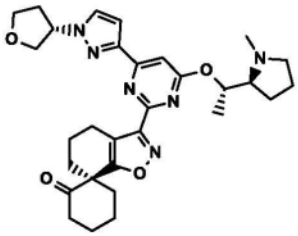
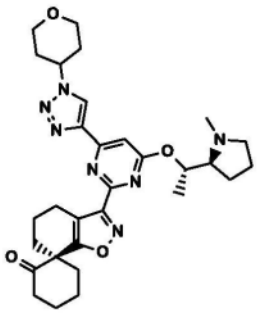
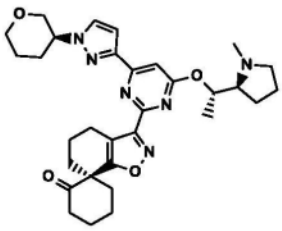
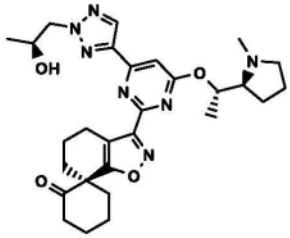
[1345] 

[1346] 将G-61c(60.0mg,0.13mmol,1.0当量)溶解于ACN(0.5mL)中,添加碳酸铯(82.0mg,0.25mmol,2.0当量)且在室温下搅拌混合物30分钟。添加B-13a(65.9mg,0.25mmol,2.0当量)。在85℃下搅拌反应混合物2h。在完全转化之后,用DCM/水萃取反应物。有机相在减压下浓缩且通过RP色谱纯化以得到所需产物G-67a。

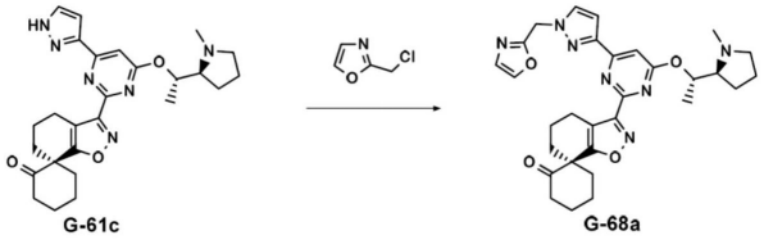
[1347] 以下中间体G-67(表48)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1348] 表48

[1349]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-67a		1.49	561	A
G-67b		1.54	561	A
G-67c		1.49	547	A
G-67d		1.42	562	A
G-67e		1.54	561	A
G-67f		1.40	536	A

[1350] 合成G-68a的实验程序

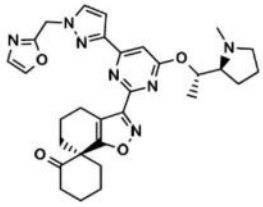
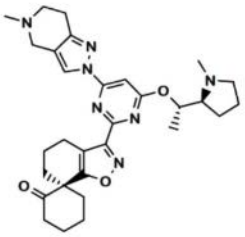
[1351] 

[1352] 将G-61c(60mg,0.13mmol,1当量)、2-(氯甲基)噁唑(23.4mg,0.19mmol,1.5当量)及K_2CO_3(34.8mg,0.25mmol,2.0当量)溶解于DMF(0.5mL)中且在60℃下搅拌30min。在完全转化之后,用DCM/水萃取反应混合物。有机相在减压下浓缩且通过RP色谱纯化以得到所需产物G-68a。

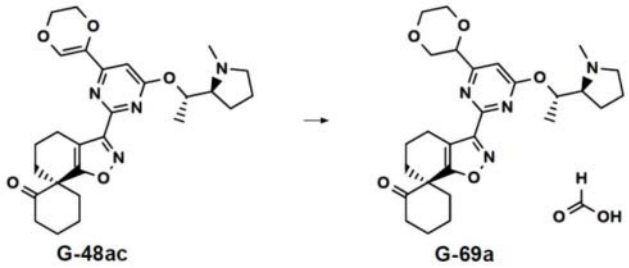
[1353] 以下中间体G-68(表49)可以类似方式使用适合的烷基卤化物获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1354] 表49

[1355]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
G-68a		1.42	558	A
G-68b		0.85	546	D

[1356] 合成G-69a的实验程序

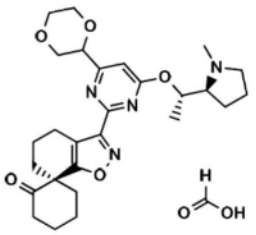
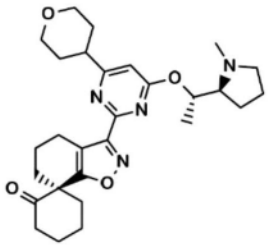
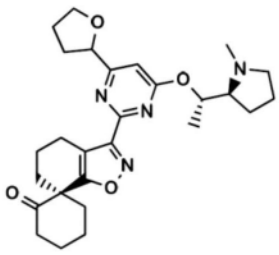
[1357] 

[1358] 将G-48ac(152mg,0.31mmol,1.0当量)溶解于DCM(6mL)中,添加钯(10%/木炭,60mg)。在室温下在7巴H_2下搅拌反应物4h。在完全转化之后,反应物经过滤且在减压下浓缩。通过RP色谱纯化残余物,得到所需产物G-69a。

[1359] 以下中间体G-69(表50)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

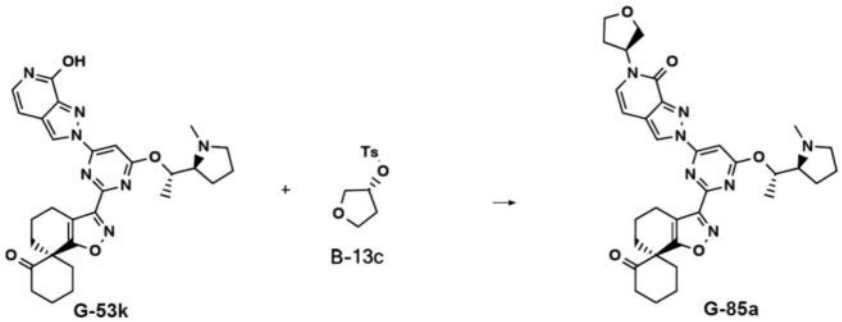
[1360] 表50

[1361]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
G-69a		0.80	497	C
G-69b		0.83	495	C
G-69c		0.84	481	C

[1362]

[1363] 合成G-85a的实验程序

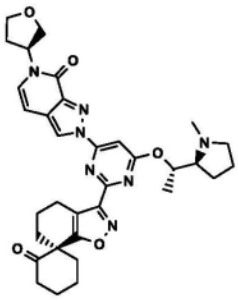
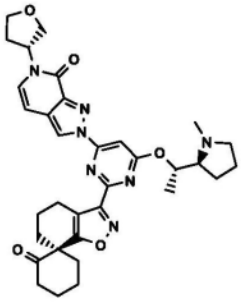
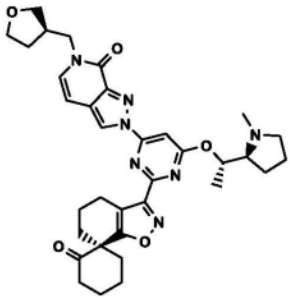
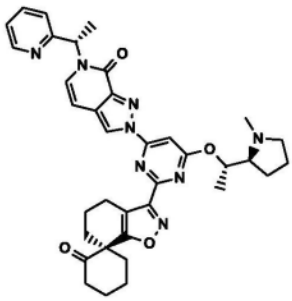
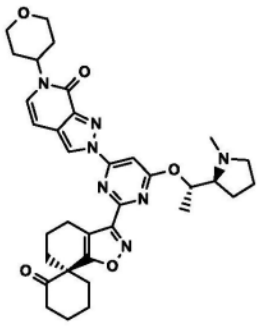
[1364] 

[1365] 将G-53k(600mg,1.10mmol,1.0当量)溶解于DMSO(4.0mL)中,添加碳酸铯(539mg,1.66mmol,1.5当量)及B-13c(269mg,1.10mmol,1.0当量)且在65℃下搅拌反应混合物12h。在完全转化之后,通过RP色谱分离所需产物以获得G-85a。

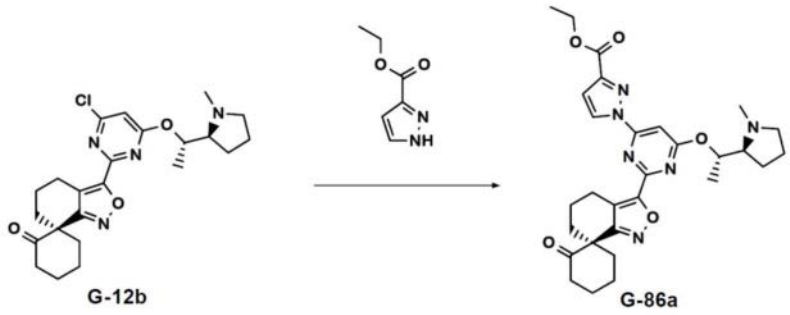
[1366] 以下中间体G-85(表51)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1367] 表51

[1368]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-85a		1.48	614	A
G-85b		1.44	614	A
G-85c		1.43	628	A
G-85d		1.53	649	A
G-85e		1.46	628	A

[1369] 合成G-86a的实验程序

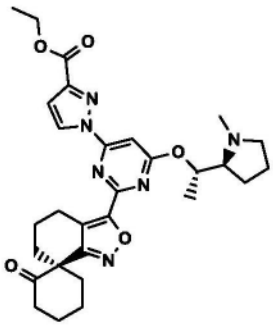
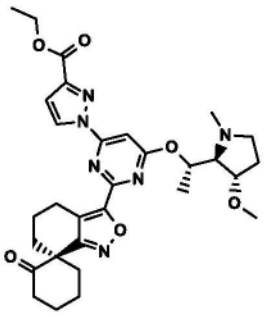
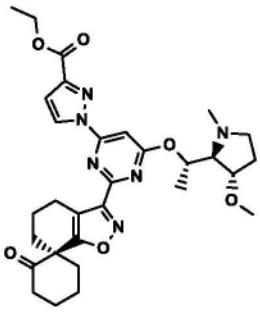
[1370] 

[1371] 将G-12b(2.00g,4.23mmol,1当量)、1H-吡唑-5-甲酸乙酯(936mg,6.34mmol,1.5当量)及碳酸铯(4.59g,8.46mmol,2当量)溶解于THF(20mL)中。在70℃下搅拌反应物2小时。在完全转化之后,添加DCM,且用水洗涤溶液。有机相在减压下浓缩且通过RP色谱纯化以获得G-86a。

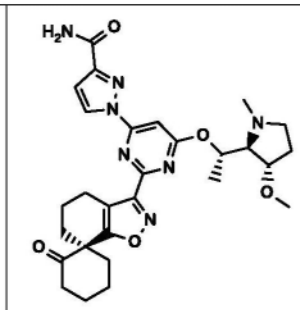
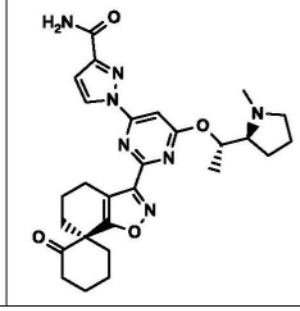
[1372] 以下中间体G-86(表52)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1373] 表52

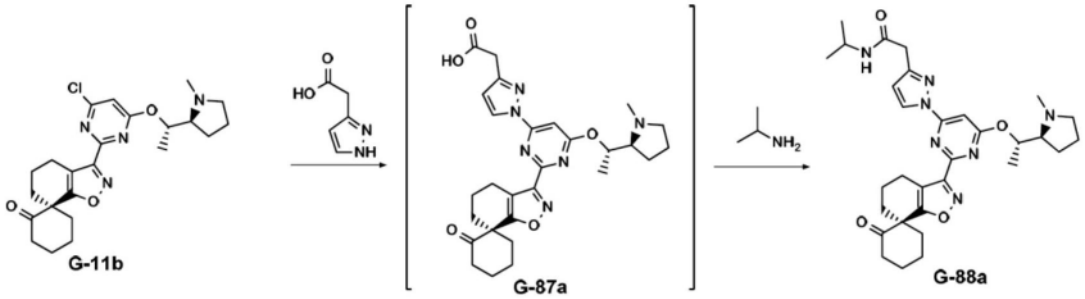
[1374]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
G-86a		0.96	549	C
G-86b		0.92	579	C
G-86c		0.88	579	C

[1375]

G-86d		0.69	550	C
G-86e		1.34	520	A

[1376] 合成G-88a的实验程序

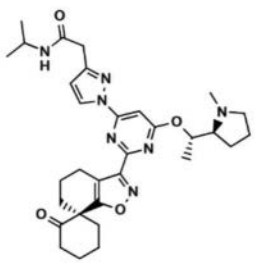
[1377] 

[1378] 将G-11b(4.00g,8.99mmol,1当量)、2-(1H-吡唑-3-基)乙酸盐酸盐(1.73g,10.34mmol,1.15当量)及碳酸铯(8.79g,26.97mmol,3当量)溶解于DMSO(20mL)中。在90℃下搅拌反应物1.5h。在完全转化为所需中间产物之后,将反应混合物冷却至室温,添加异丙胺(1.55mL,17.98mmol,2.0当量)、1-甲基咪唑(1.43mL,17.98mmol,2.0当量)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(5.15g,17.98mmol,2.0当量)且在室温下搅拌混合物15min。在完全转化之后,添加DCM,且用水及盐水洗涤溶液。有机相在减压下浓缩且通过RP色谱纯化以获得G-88a。

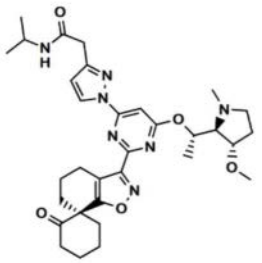
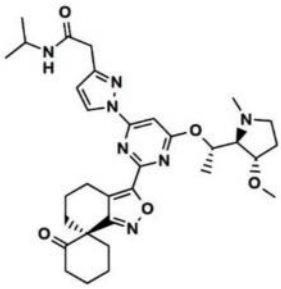
[1379] 以下中间体G-88(表53)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1380] 表53

[1381]

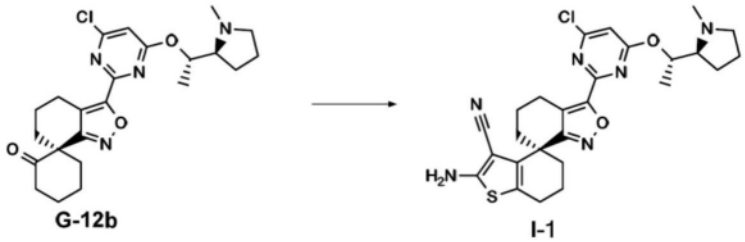
#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
G-88a		0.78	576	C

[1382]

G-88b		0.76	606	C
G-88c		0.80	606	C

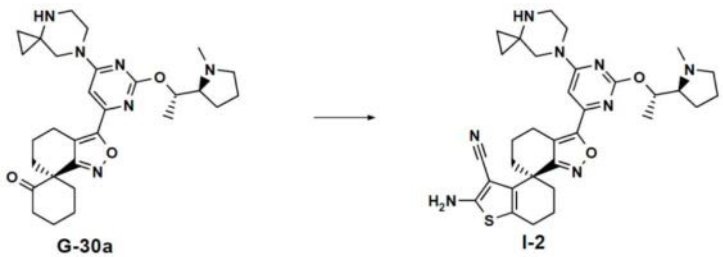
[1383] 合成氨基氰基噻吩I及II

[1384] 合成I-1的实验程序

[1385] 

[1386] 在氩气氛围下向G-12b(76.1mg,0.157mmol,1.00当量)及分子筛(3 Å)于MeOH(2mL)中的溶液中添加丙二腈(14.5mg,0.209mmol,1.33当量)、硫(10.1mg,0.312mmol,2.00当量)及β-丙氨酸(19.4mg,0.218mmol,1.40当量)。在80℃下搅拌反应混合物隔夜。在完全转化之后,将反应混合物冷却至室温,过滤且用DCM及饱和$NaHCO_3$水溶液萃取。有机相经合并且在减压下浓缩。将残余物溶解于ACN及水中且通过碱性RP色谱纯化,得到所需产物I-1(HPLC方法:A,t_{ret}=2.16min;$[M+H]^+$=525)。

[1387] 合成I-2的实验程序

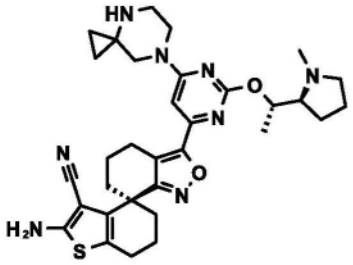
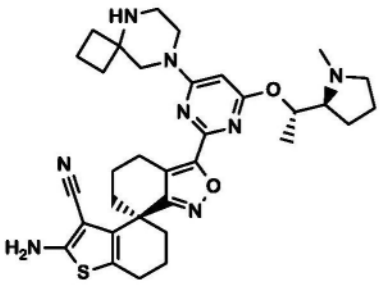
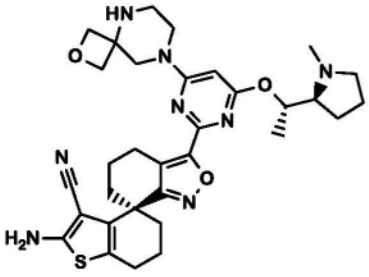
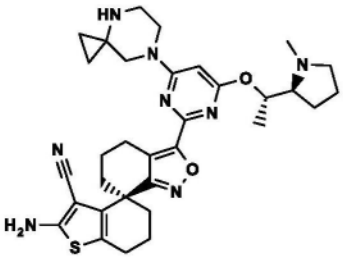
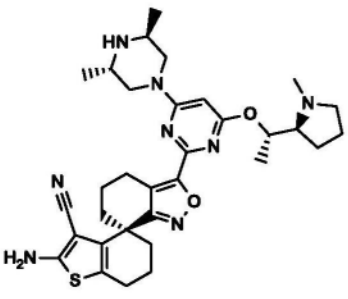
[1388] 

[1389] 将G-30a(80.0mg,154μmol,1.00当量)、丙二腈(64.2mg,953μmol,6.20当量)、硫(23.1mg,791μmol,4.70当量)、β-丙氨酸(60.9mg,684μmol,4.50当量)及硫酸镁(23.5mg,195μmol,1.30当量)悬浮于EtOH(2.0mL)中且在80℃下搅拌18h。反应混合物用EtOAc稀释,过滤且用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。分离有机相且用EtOAc(2×)萃取剩余水相。合并的有机相经硫酸镁干燥,蒸发且所得残余物通过RP色谱纯化,得到I-2。

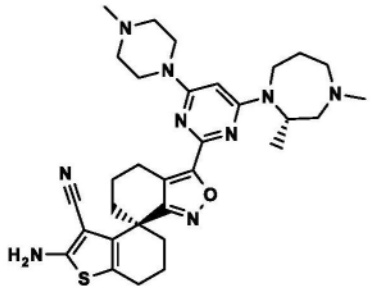
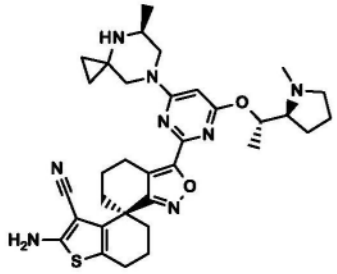
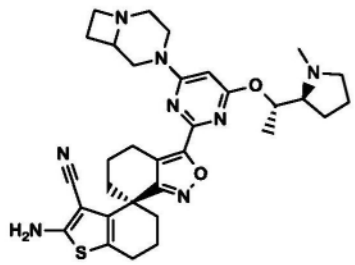
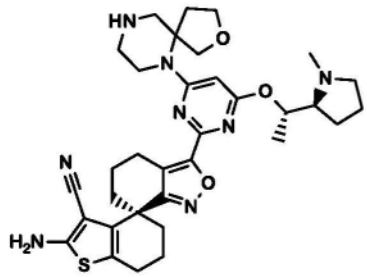
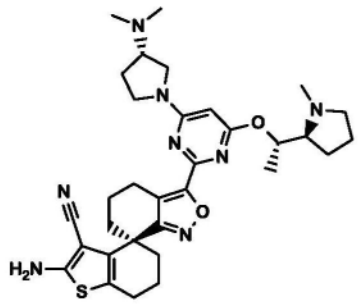
[1390] 以下最终化合物I(表54)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1391] 表54

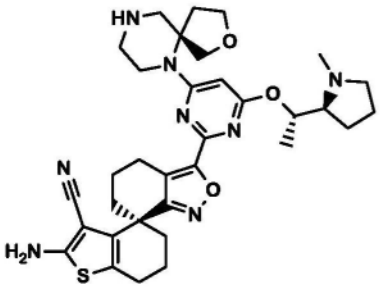
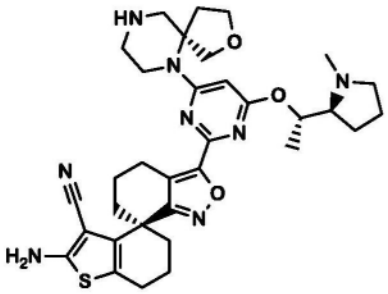
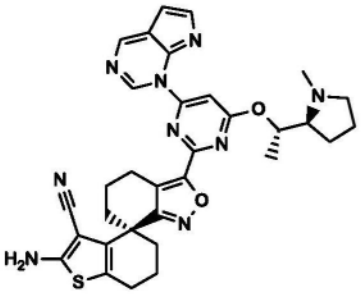
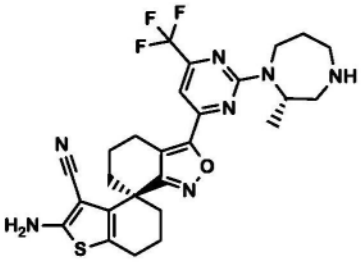
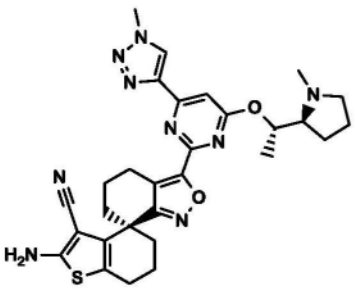
[1392]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
I-2		1.41	601	A
I-3		1.58	615	A
I-4		1.34	617	A
I-5		1.43	601	A
I-6		1.45	603	A

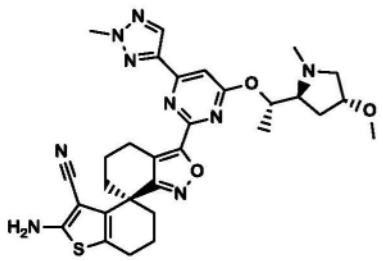
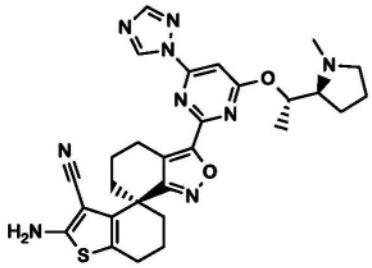
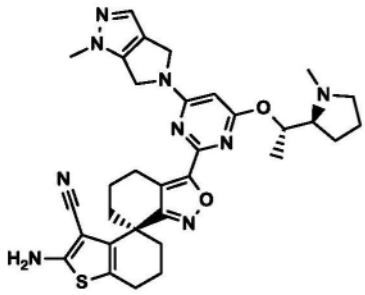
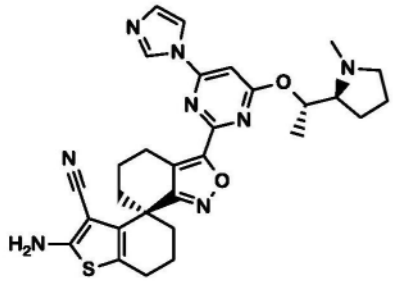
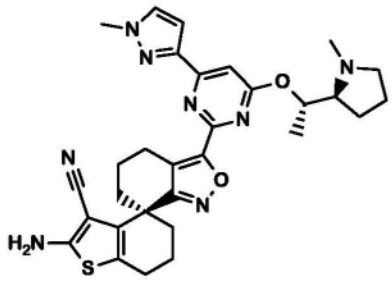
[1393]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
I-7		1.42	588	A
I-8		1.51	615	A
I-9		1.43	601	A
I-10		1.40	631	A
I-11		1.64	603	A

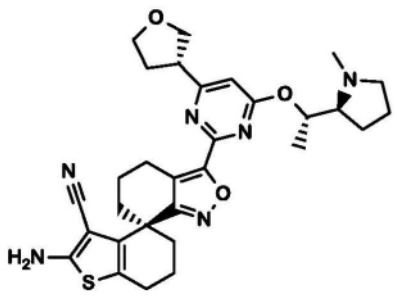
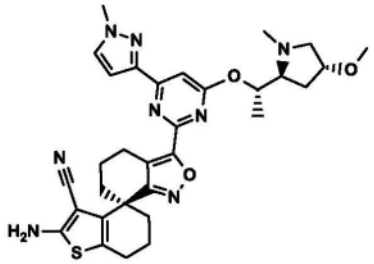
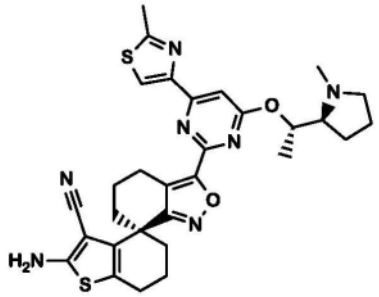
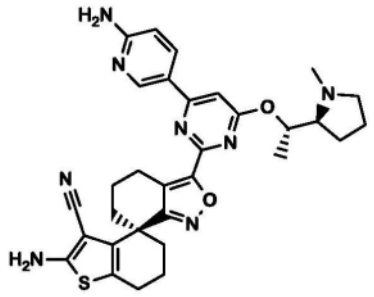
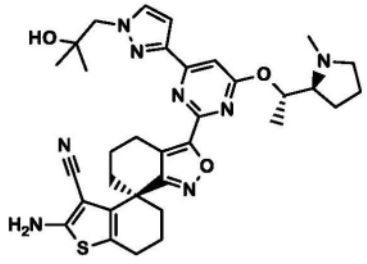
[1394]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
I-12		1.38	631	A
I-13		1.39	631	A
I-14		1.64	608	A
I-15		1.57	544	A
I-16		1.45	572	A

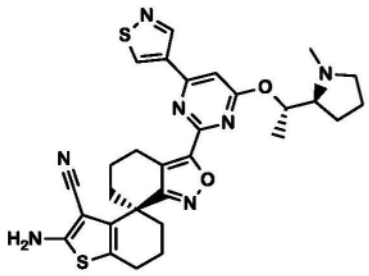
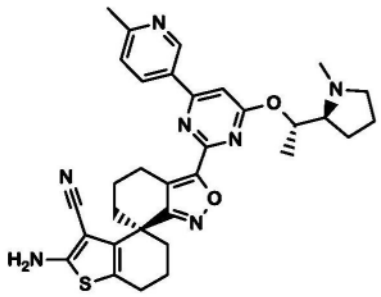
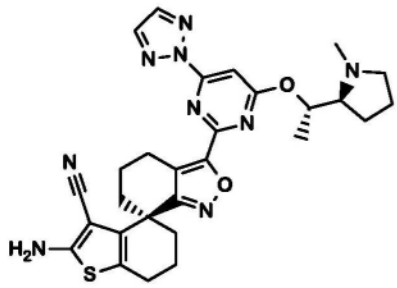
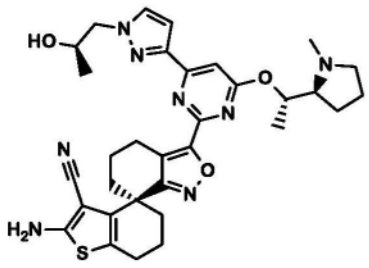
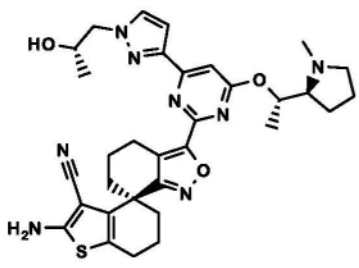
[1395]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
I-17		1.51	602	A
I-18		1.48	558	A
I-19		1.52	612	A
I-20		1.42	557	A
I-21		1.53	571	A

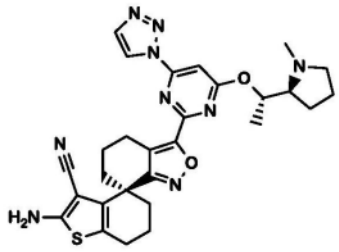
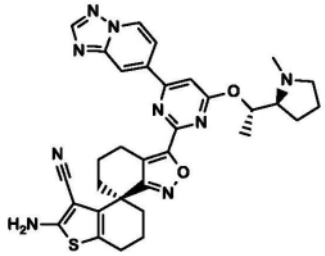
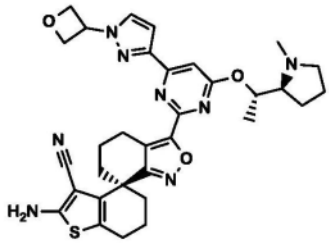
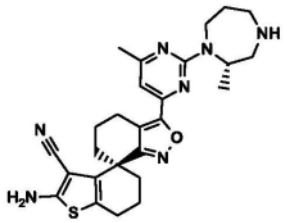
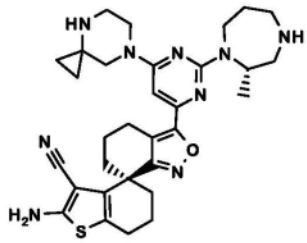
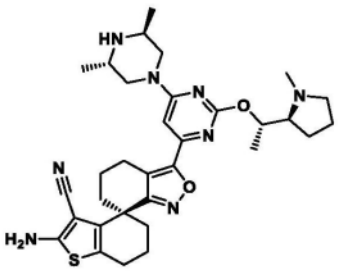
[1396]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
I-22		1.51	561	A
I-23		1.47	601	A
I-24		1.68	588	A
I-25		1.42	583	A
I-26		1.51	629	A

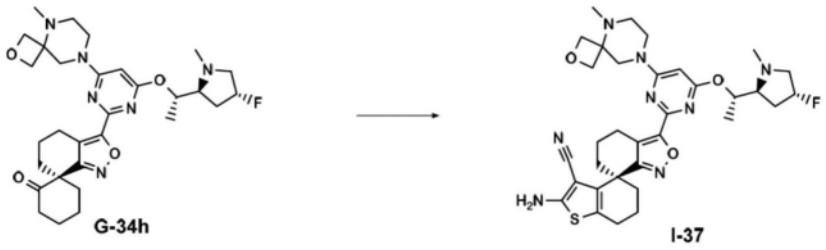
[1397]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
I-27		1.59	574	A
I-28		1.56	582	A
I-29		1.54	558	A
I-30		1.45	615	A
I-31		1.44	615	A

[1398]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
I-32		1.51	558	A
I-33		1.46	608	A
I-34		1.51	613	A
I-35		1.42	490	A
I-36		1.42	490	A
I-61		1.46	603	A

[1399] 合成I-37的实验程序

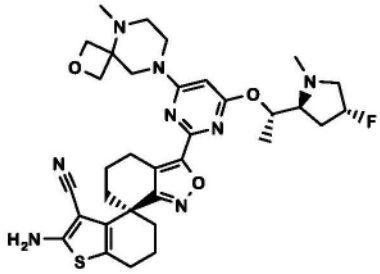
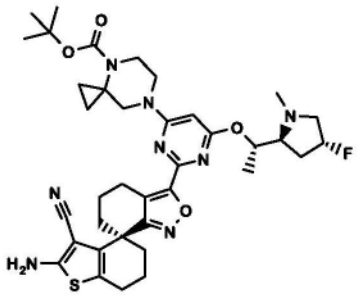
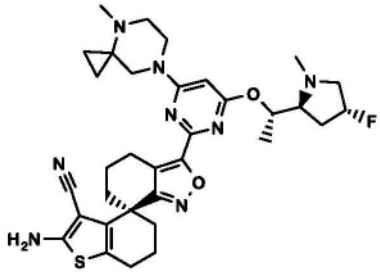
[1400] 

[1401] 将G-34h(91.0mg,0.160mmol,1.00当量)、乙酸铵(26.3mg,0.320mmol,2.00当量)及硫(10.3mg,0.320mmol,2.00当量)悬浮于EtOH(1.0mL)中且在60℃下搅拌15min。添加丙二腈(22.3mg,0.320mmol,2.00当量)。在80℃下搅拌反应物5h。完全转化后,将混合物用DMSO稀释,过滤且通过RP色谱纯化,得到I-37。

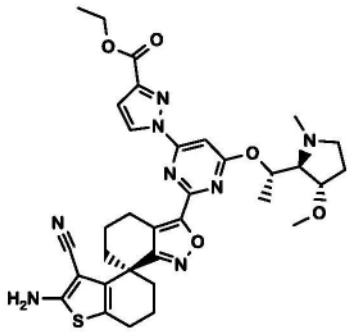
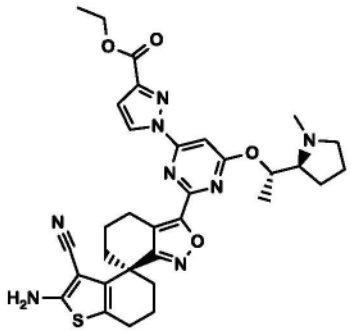
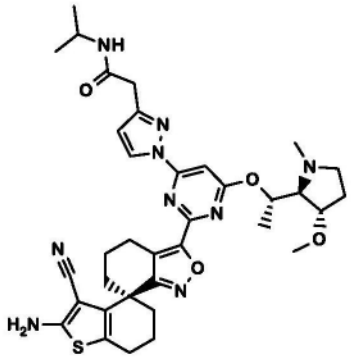
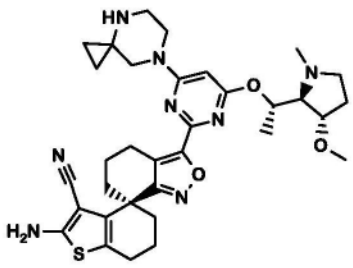
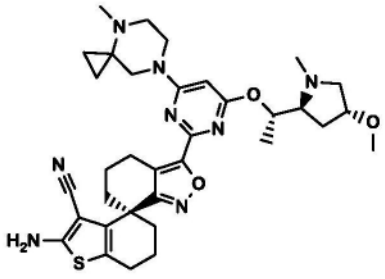
[1402] 以下最终化合物I(表55)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1403] 表55

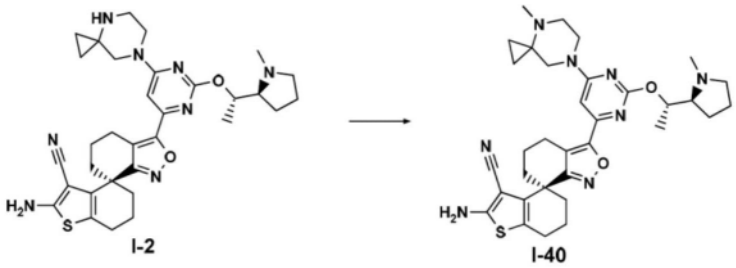
[1404]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
I-37		1.44	649	A
I-38		1.23	719	B
I-39		1.57	633	A

[1405]

I-46		0.92	659	C
I-47		0.94	629	C
I-48		1.48	686	A
I-49		1.45	631	A
I-50		1.53	645	A

[1406] 合成I-40的实验程序

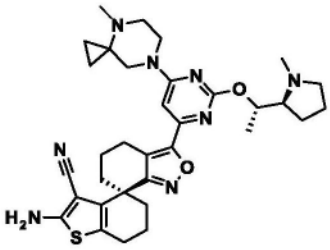
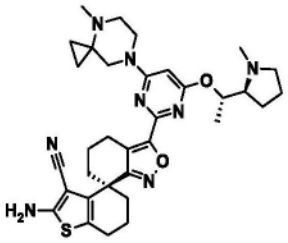
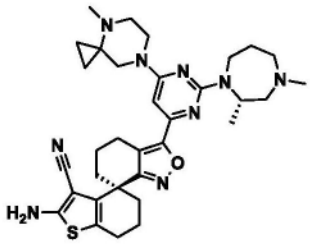
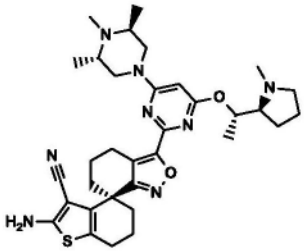
[1407] 

[1408] 将I-2(52mg,87μmol,1.0当量)溶解于DCM(1.0mL)中且添加甲醛(6.2μL,82μmol,1.0当量)。在室温下搅拌溶液4h,接着添加三乙酰氧基硼氢化钠(23mg,0.10mmol,1.2当量)且搅拌悬浮液2h。反应混合物用水淬灭,用DCM稀释且用水洗涤。分离有机相且用DCM(2×)萃取剩余水相。合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,蒸发且所得残余物通过RP色谱纯化,得到I-40。

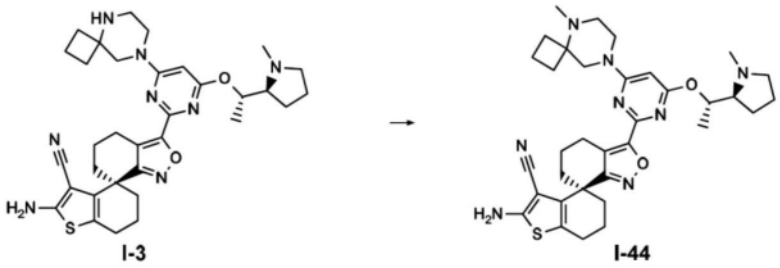
[1409] 以下最终化合物I(表56)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1410] 表56

[1411]

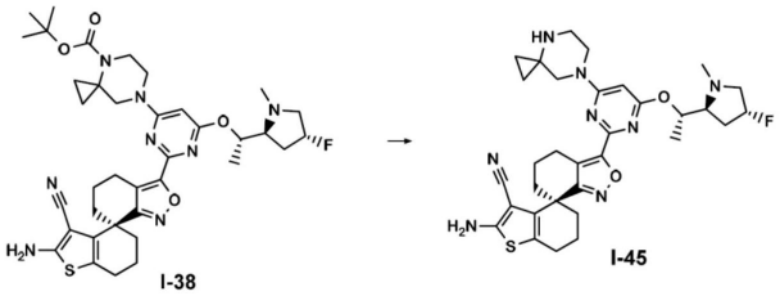
#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
I-40		1.51	615	A
I-41		1.55	615	A
I-42		1.58	614	A
I-43		1.60	617	A

[1412] 合成I-44的实验程序

[1413] 

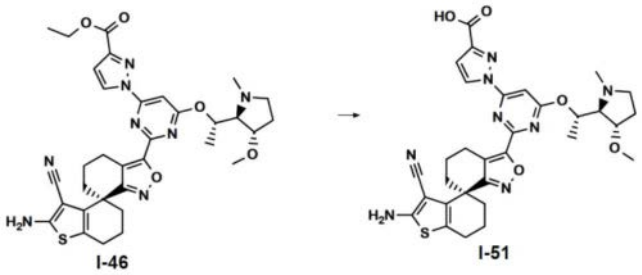
[1414] 将I-3(51mg,83μmol,1.0当量)溶解于THF中,用冰/水浴冷却15分钟,接着添加NaH(60％于矿物油中,6.5mg,0.16mmol,2.0当量)且搅拌10分钟。添加碘甲烷(5.7μL,9.2μmol,1.1当量),将反应物升温至室温且在室温下搅拌18h。在完全转化之后,反应混合物用EtOAc(3×)萃取。合并的有机相经过滤且在减压下浓缩。将残余物溶解于DMSO中且通过RP色谱纯化,得到所需产物I-44(HPLC-方法:A,t_{ret}=1.69min;[M+H]=629)。

[1415] 合成I-45的实验程序

[1416] 

[1417] 将I-38(225mg,0.31mmol,1.0当量)溶解于DCM/TFA(1:1,2.0mL)中且在室温下搅拌反应物3h。在完全转化之后,反应混合物在真空中浓缩且通过RP色谱纯化,产生I-45(HPLC-方法:A,t_{ret}=1.47min;[M+H]=619)。

[1418] 合成I-51的实验程序

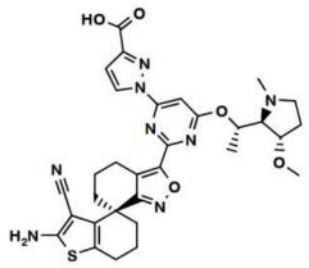
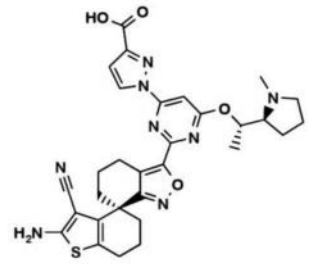
[1419] 

[1420] 向I-46(2.73g,4.14mmol,1.0当量)于乙醇(47mL)中的悬浮液中添加溶解于水(53mL)中的氢氧化钾(1.91g,29.0mmol,7.0当量)且在室温下搅拌混合物2h。在完全转化之后,将混合物酸化至pH 6,在减压下移除乙醇且通过重复离心及用水洗涤收集所得沉淀物且在减压下干燥,得到所需产物I-51。粗产物不经进一步纯化即使用。

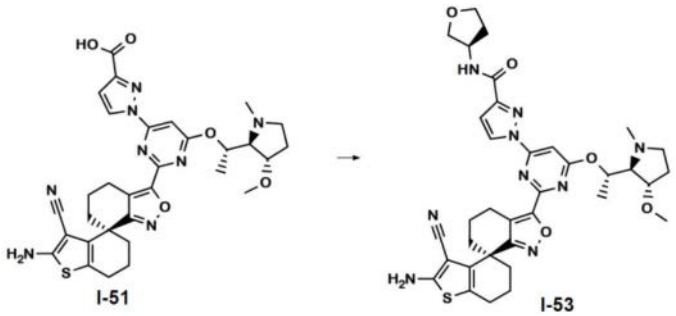
[1421] 以下最终化合物I(表57)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1422] 表57

[1423]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
I-51		0.56	631	C
I-52		1.08	601	A

[1424] 合成I-53的实验程序

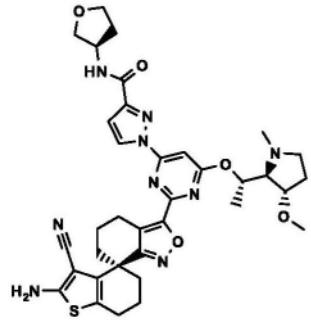
[1425] 

[1426] 向I-51(90.1mg,0.14mmol,1.0当量)于DMSO(0.7mL)中的溶液中添加(R)-四氢呋喃-3-胺盐酸盐(21.9mg,0.17mmol,1.2当量)、1-甲基咪唑(45.6μL,0.57mmol,4.0当量)及氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓-六氟磷酸盐(57.3mg,0.20mmol,1.4当量)且在室温下搅拌混合物1小时。完全转化后,用ACN稀释混合物且经由RP色谱分离产物,得到所需产物I-53。

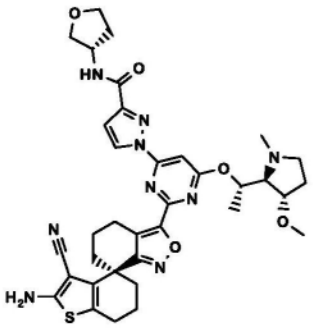
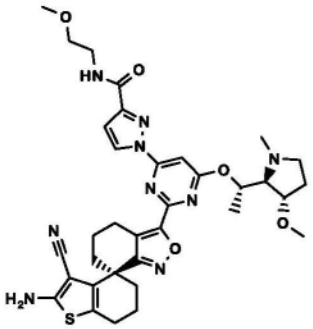
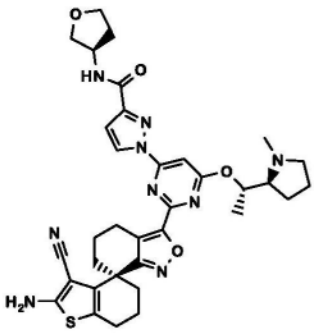
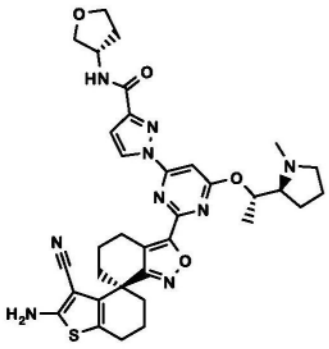
[1427] 以下最终化合物I(表58)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1428] 表58

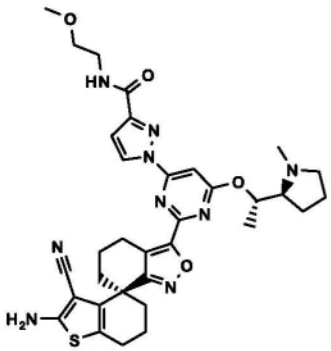
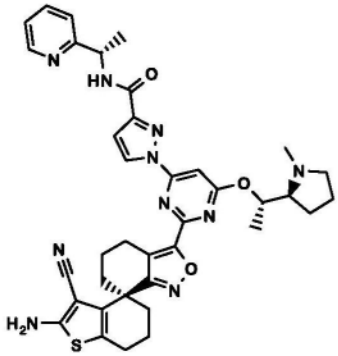
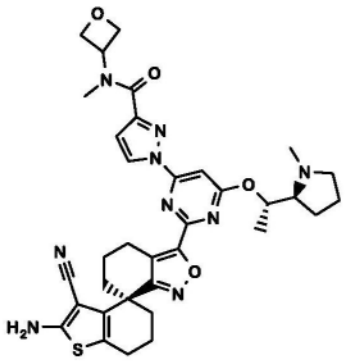
[1429]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
I-53		1.46	700	A

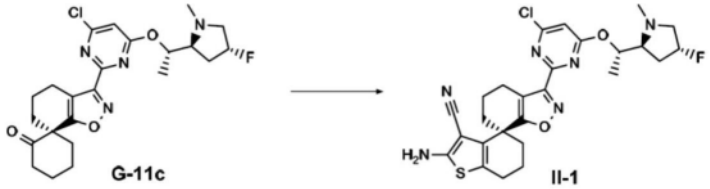
[1430]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
I-54		1.45	700	A
I-55		1.47	688	A
I-56		1.50	670	A
I-57		1.50	670	A

[1431]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
I-58		1.51	658	A
I-59		1.59	705	A
I-60		1.48	670	A

[1432] 合成II-1的实验程序

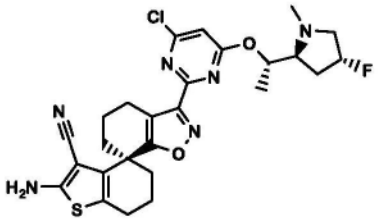
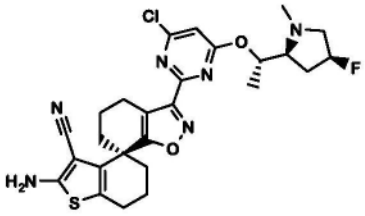
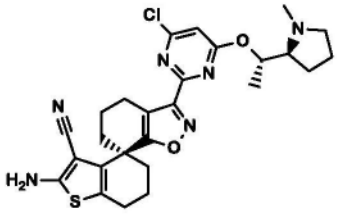
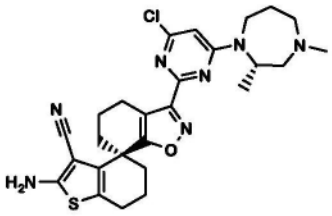
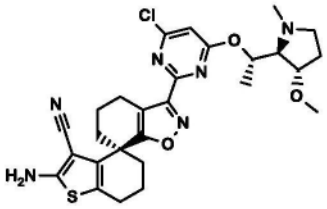
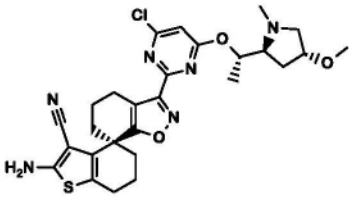
[1433] 

[1434] 将G-11c(1.20g,2.59mmol,1.00当量)、乙酸铵(319mg,4.15mmol,1.60当量)、硫(133mg,4.15mmol,1.60当量)溶解于EtOH(12mL)中且在60℃下搅拌15分钟。逐滴缓慢添加作为EtOH(3.77mL,4.28mmol,1.65当量)中的溶液的丙二腈(8mL/h)。在80℃下搅拌反应物5h。在完全转化之后,将反应物浓缩且通过NP色谱纯化。浓缩产物洗脱份且用DCM及饱和$NaHCO_3$萃取。在减压下浓缩有机相,以获得II-1。

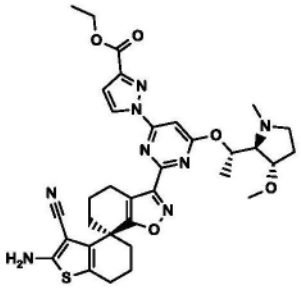
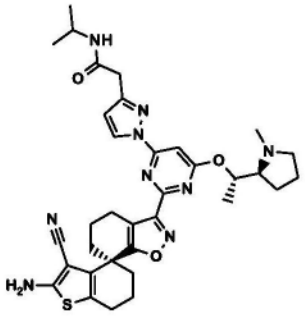
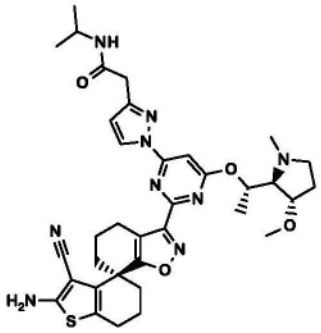
[1435] 以下最终化合物II(表59)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1436] 表59

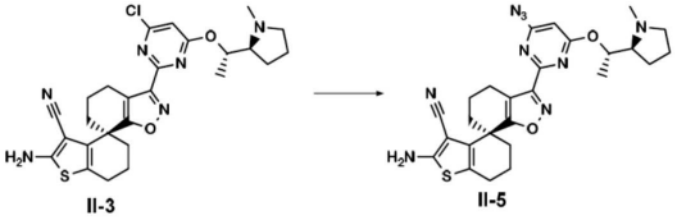
[1437]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-1		1.59	543	A
II-2		1.55	543	A
II-3		0.83	525	E
II-4		0.89	525	E
II-179		1.11	556	B
II-180		1.54	556	A

[1438]

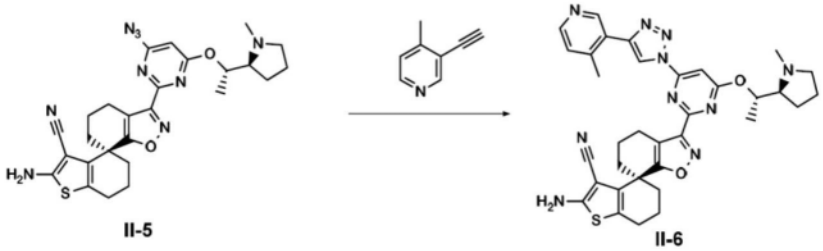
#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-181		0.91	659	C
II-182		1.50	656	A
II-183		1.46	686	A

[1439] 合成II-5的实验程序

[1440] 

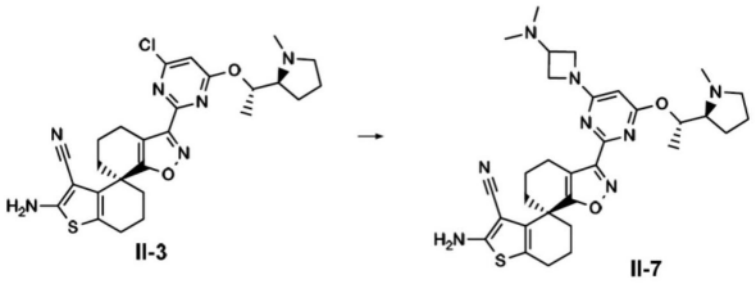
[1441] 将II-3(100mg,0.152mmol,1.00当量)溶解于DMF(1mL)中且添加叠氮化钠(17.8mg,0.274mmol,1.80当量),在50℃下搅拌反应物16h。在完全转化之后,用DCM/水萃取反应物。在减压下浓缩有机相,得到II-5(HPLC方法:A,t_{ret}=1.63min;$[M+H]^+$=532)。

[1442] 合成II-6的实验程序

[1443] 

[1444] 将II-5(40mg,0.068mmol,1.0当量)、3-乙炔基-4-甲基吡啶(10mg,0.088mmol,1.3当量)及碘化铜(I)(2.6mg,0.01mmol,0.20当量)溶解于DCM(500μL)中且添加DIPEA(24μL,0.14mmol,2.0当量)。在室温下搅拌棕色溶液。30分钟后,再添加3-乙炔基-4-甲基吡啶(10mg,0.088mmol,1.3当量)。在室温下搅拌反应混合物18h。在完全转化之后,反应混合物用DCM及氯化铵溶液萃取,干燥,过滤且浓缩。所得残余物通过RP色谱纯化,得到所需最终产物II-6(HPLC方法:A,t_{ret}=1.56min;$[M+H]^+$=649)。

[1445] 合成II-7的实验程序

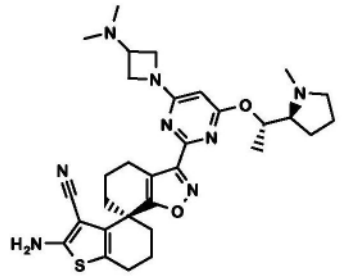
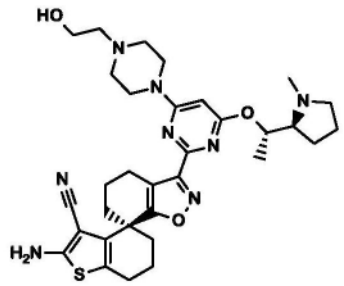
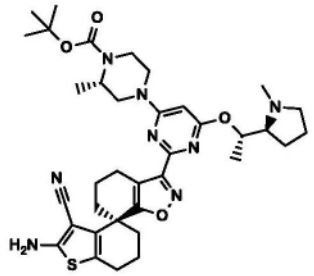
[1446] 

[1447] 将II-3(100mg,0.190mmol,1.00当量)悬浮于EtOH(700μl)中。添加DIPEA(116μL,0.667mmol,3.00当量)及N,N-二甲基氮杂环丁-3-胺二盐酸盐(41.6mg,0.229mmol,1.20当量)且在80℃下搅拌反应混合物隔夜。完全转化后,过滤反应混合物且通过RP色谱纯化,得到所需最终产物II-7。

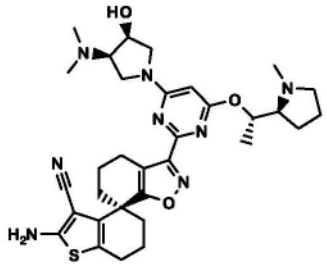
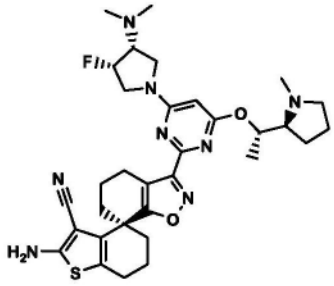
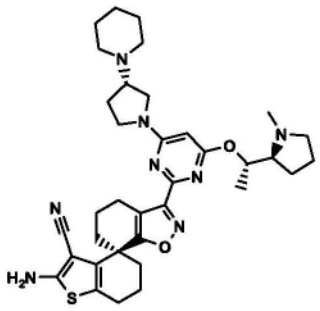
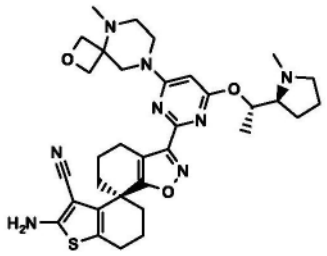
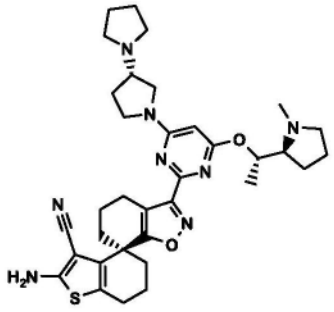
[1448] 以下最终化合物II(表60)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1449] 表60

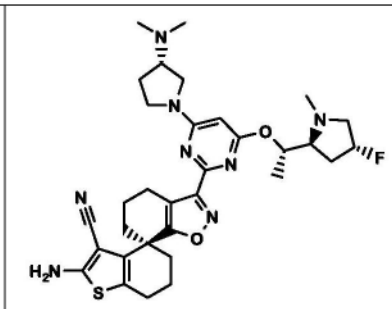
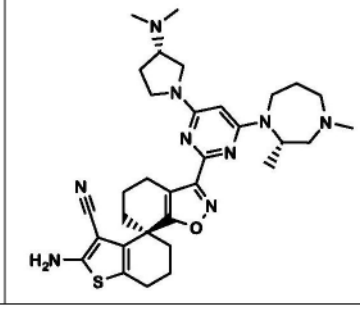
[1450]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-7		1.50	589	A
II-8		1.33	619	A
II-9		1.75	689	A

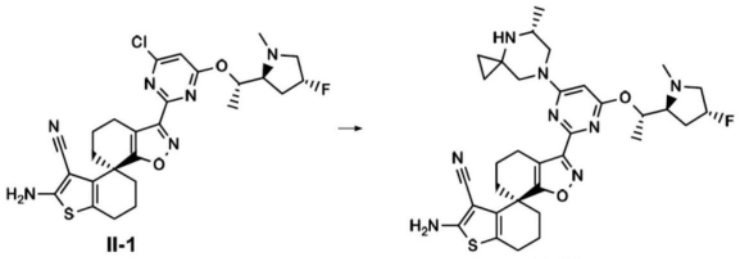
[1451]

II-10		1.49	619	A
II-11		1.48	621	A
II-12		1.66	643	A
II-13		1.40	631	A
II-14		1.63	629	A

[1452]

II-15		1.52	621	A
II-16		1.43	602	A

[1453] 合成II-17的实验程序

[1454] 

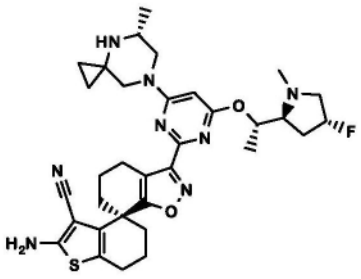
II-1 II-17

[1455] 将II-1(0.10g,0.18mmol,1.0当量)悬浮于DMSO(0.50ml)中。添加DIPEA(0.11mL,0.57mmol,3.1当量)及(R)-5-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]二盐酸盐(42mg,0.20mmol,1.1当量)且在80℃下搅拌反应混合物2h。在完全转化之后,通过RP色谱纯化反应混合物。

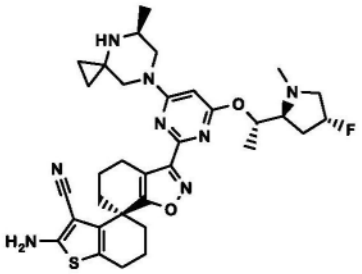
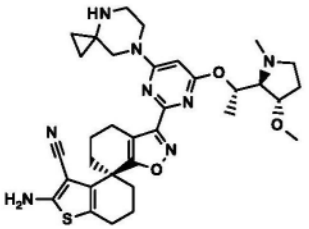
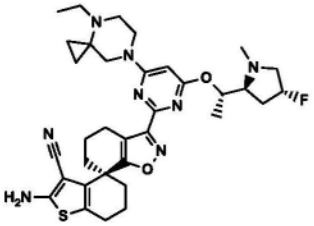
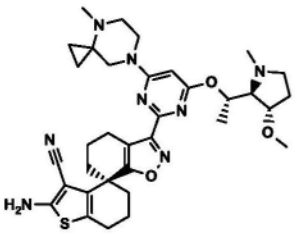
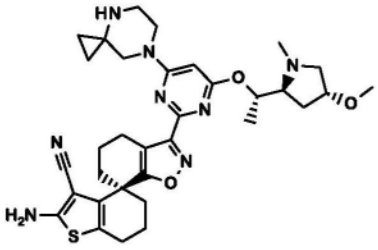
[1456] 以下最终化合物II(表61)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1457] 表61

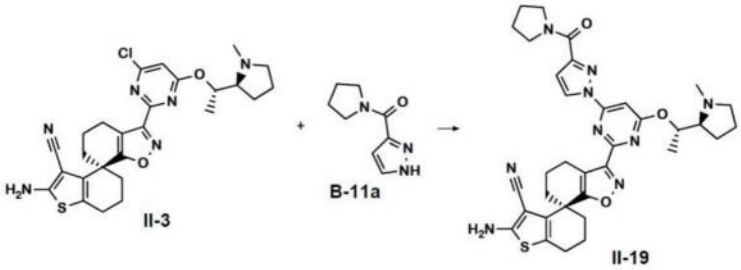
[1458]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-17		1.50	633	A

[1459]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-18		1.50	633	A
II-184		1.43	631	A
II-185		1.63	647	A
II-186		1.54	645	A
II-187		1.41	631	A

[1460] 合成II-19的实验程序

[1461] 

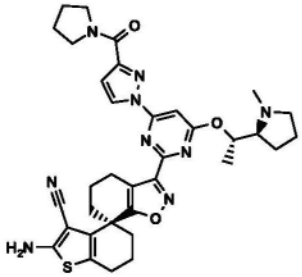
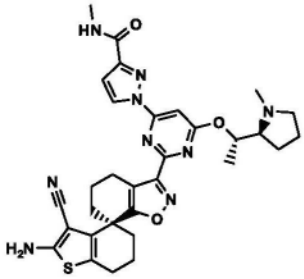
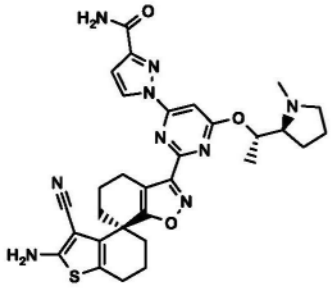
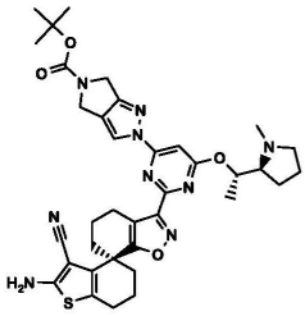
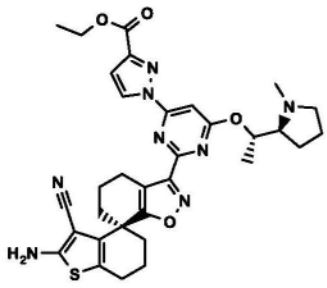
[1462] 将II-3(80mg,0.15mmol,1.0当量)及B-11a(50.3mg,0.31mmol,2.0当量)溶解于

THF(1.0mL)中,添加碳酸铯(123mg,0.38mmol,2.5当量)且在65℃下搅拌混合物3h。在完全转化之后,添加饱和$NaHCO_3$溶液且用DCM萃取产物。干燥有机相,过滤且在减压下浓缩。通过RP色谱纯化粗产物,得到所需最终产物II-19。

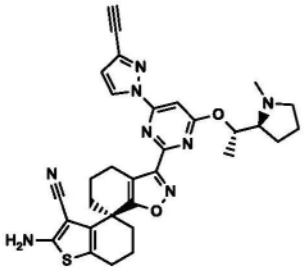
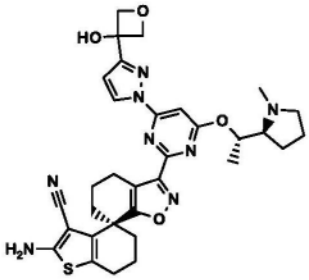
[1463] 以下最终化合物II(表62)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1464] 表62

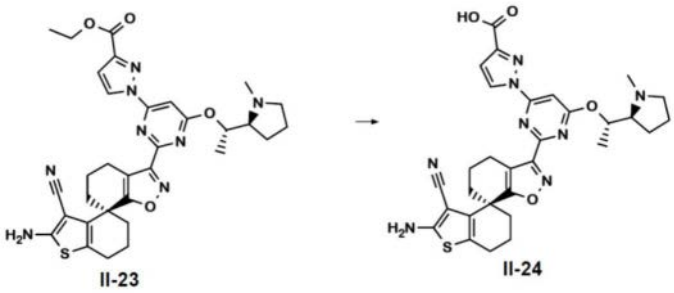
[1465]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-19		1.58	654	A
II-20		1.46	614	A
II-21		1.39	600	A
II-22		1.77	698	A
II-23		1.66	629	A

[1466]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-188		0.92	581	C
II-189		1.42	629	A

[1467] 合成II-24的实验程序

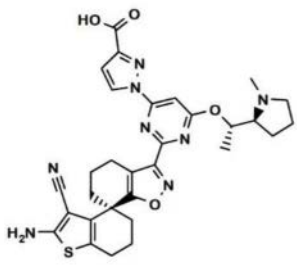
[1468] 

[1469] 向II-23(100mg,0.159mmol,1.0当量)于1-丙醇(1mL)中的溶液中添加氢氧化钠(4M于水中,99.4μL,0.40mmol,2.5当量)且在室温下搅拌混合物30min。在完全转化之后,添加饱和$NaHCO_3$,用DCM洗涤混合物,接着将水相用HCl酸化且用DCM萃取。将有机相干燥、过滤且浓缩,且经由RP色谱纯化粗产物,得到所需产物II-24。

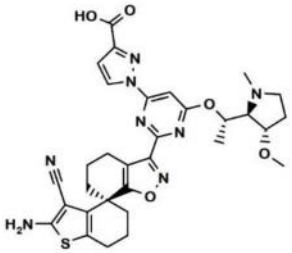
[1470] 以下最终化合物II(表63)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1471] 表63

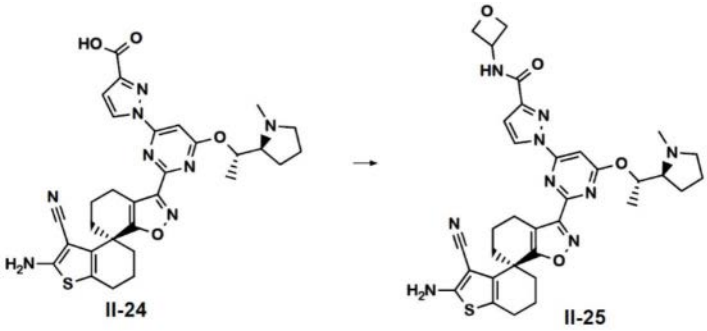
[1472]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
II-24		1.11	601	A

[1473]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
II-190		0.56	631	C

[1474] 合成II-25的实验程序

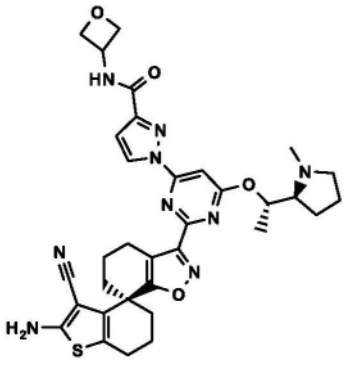
[1475] 

[1476] 向II-24(40mg,0.067mmol,1.0当量)于DMF(0.4mL)中的溶液中添加氧杂环丁-3-胺盐酸盐(15mg,0.133mmol,2.0当量)、DIPEA(22.3μL,0.166mmol,2.5当量)及1-丙烷膦酸酐(29.7μL,1.00mmol,1.5当量),且在室温下搅拌混合物3h。在完全转化之后,添加饱和$NaHCO_3$且用DCM萃取混合物。将有机相干燥、过滤且浓缩,且经由RP色谱纯化粗产物,得到所需产物II-25。

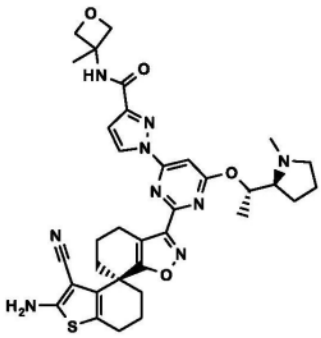
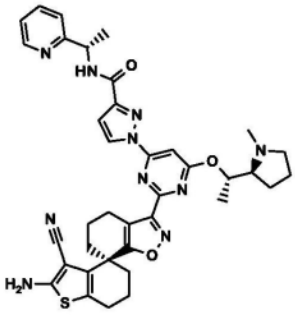
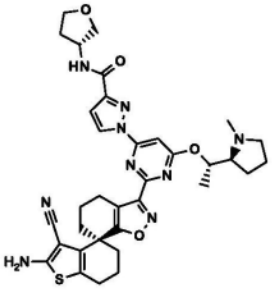
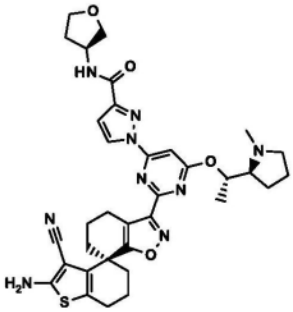
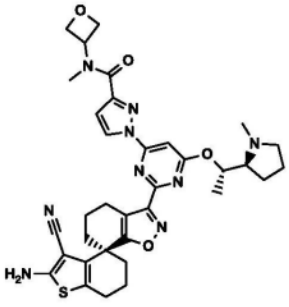
[1477] 以下最终化合物II(表64)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1478] 表64

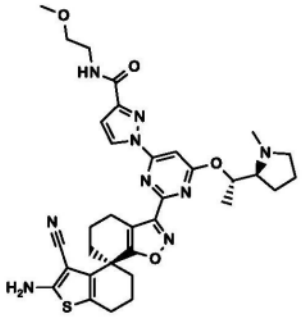
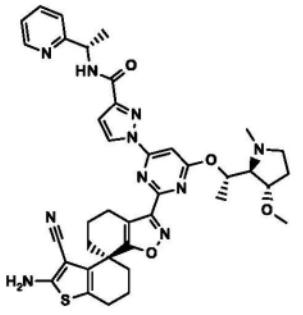
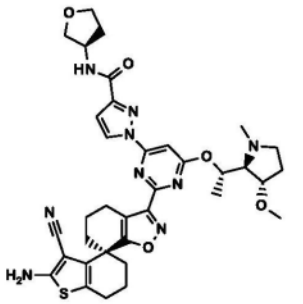
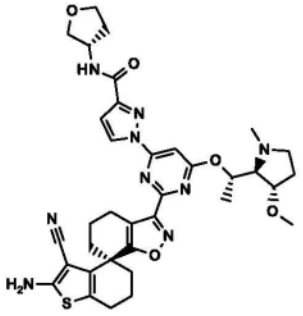
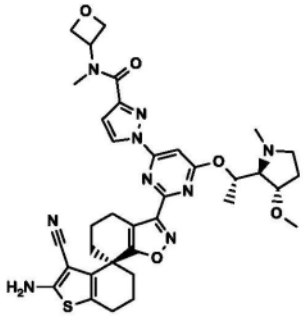
[1479]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-25		1.44	656	A

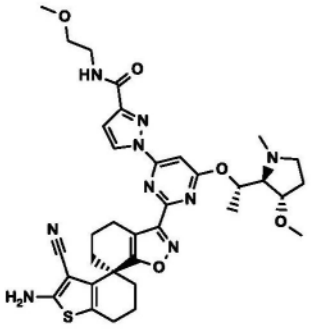
[1480]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-26		1.49	670	A
II-191		1.57	705	A
II-192		1.48	670	A
II-193		1.47	670	A
II-194		1.46	670	A

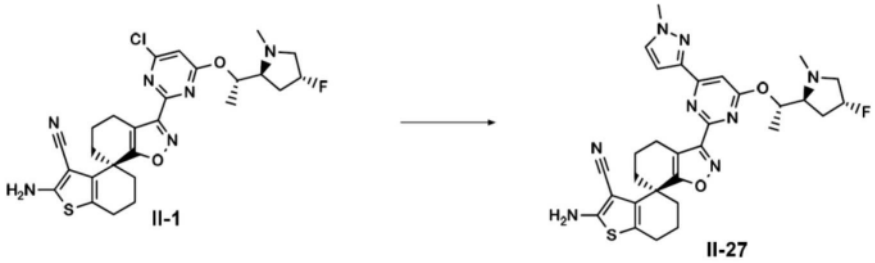
[1481]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-195		1.50	658	A
II-196		1.53	735	A
II-197		1.44	700	A
II-198		1.44	700	A
II-199		1.43	700	A

[1482]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-200		1.46	688	A

[1483] 合成II-27的实验程序

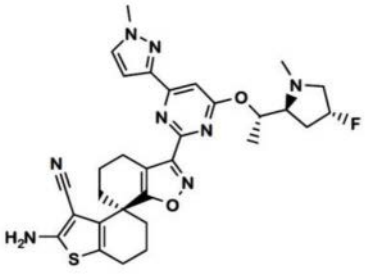
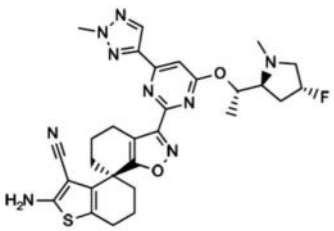
[1484] 

[1485] 将II-1(70mg,0.1mmol,1.0当量)溶解于二噁烷(1mL)中,添加碳酸铯(2M,131μL,0.26mmol,2.5当量)且在80℃下搅拌所得悬浮液10min。添加1-甲基-3-(4,4,5,5,-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(32.7mg,0.16mmol,1.5当量)及XPhos-Pd-G3(9.34mg,0.01mmol,0.1当量)。在氩气下搅拌反应物10min,随后在80℃下加热反应混合物18h。在完全转化之后,反应混合物用$NaHCO_3$及DCM萃取。有机相在减压下浓缩,溶解于DMSO中且通过RP色谱纯化,得到所需产物II-27。

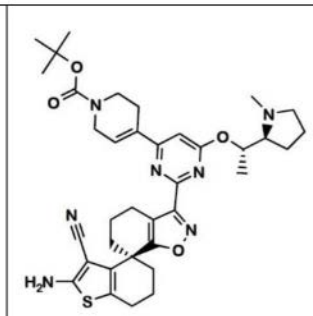
[1486] 以下最终化合物II(表65)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1487] 表65

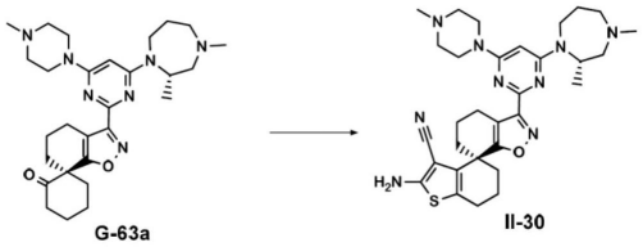
[1488]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
II-27		1.51	589	A
II-28		1.52	590	A

[1489]

II-29		1.79	672	A

[1490] 合成II-30的实验程序

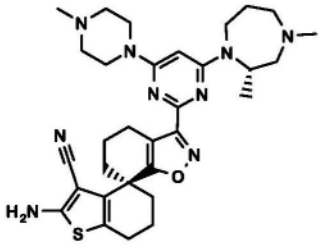
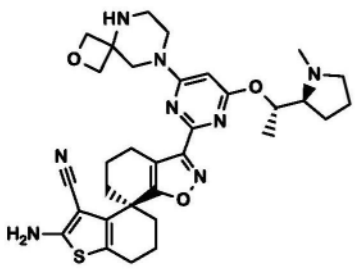
[1491] 

[1492] 在氩气氛围下向G-63a(94.0mg,0.18mmol,1.0当量)及分子筛(3 Å)于无水EtOH(2mL)中的溶液中添加丙二腈(64.4mg,0.97mmol,5.0当量)、硫(23.8mg,0.74mmol,4.0当量)及β-丙氨酸(69.5mg,0.78mmol,4.0当量)。在80℃下搅拌反应混合物隔夜。在完全转化之后,将混合物冷却至室温,过滤且用DCM及$NaHCO_3$饱和水溶液萃取。有机相经合并且在减压下浓缩。将残余物溶解于ACN及水中且通过碱性RP色谱纯化,得到所需产物II-30。

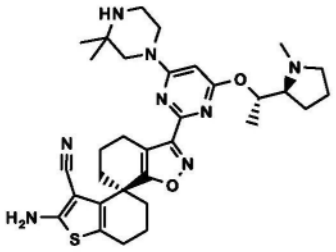
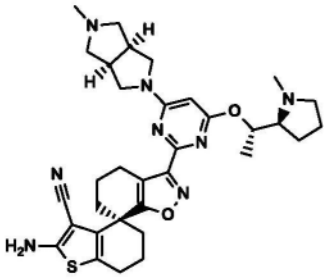
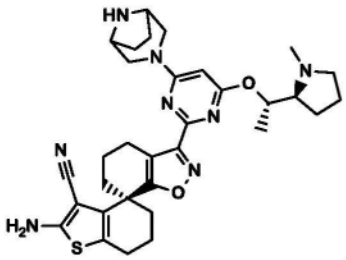
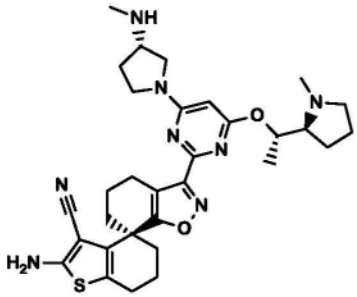
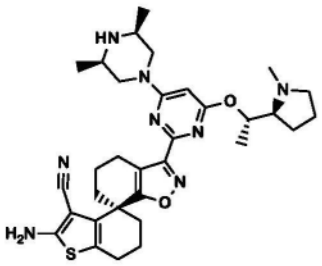
[1493] 以下最终化合物II(表66)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。在II-87的情况下,在反应期间使用G-48r作为起始物质观测到Boc去保护。

[1494] 表66

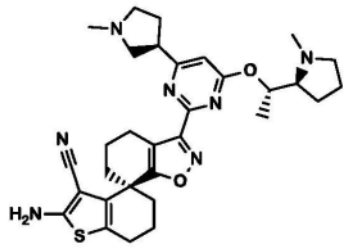
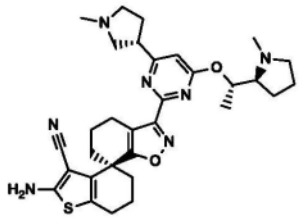
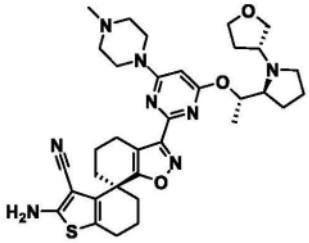
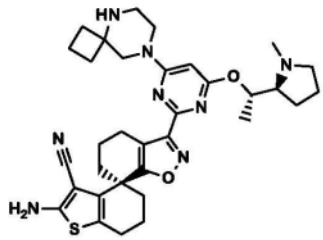
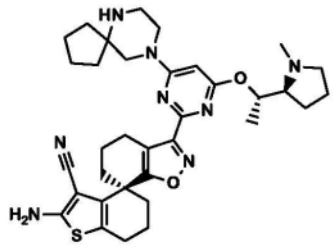
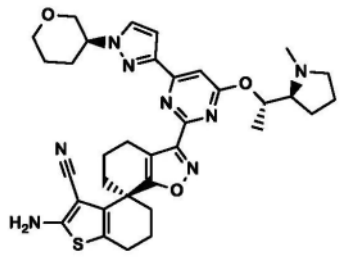
[1495]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-30		1.39	588	A
II-31		1.33	617	A

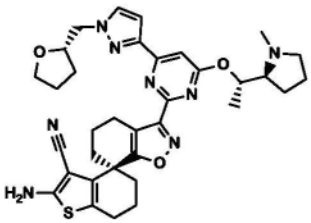
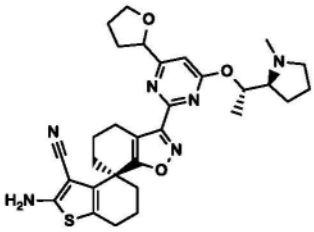
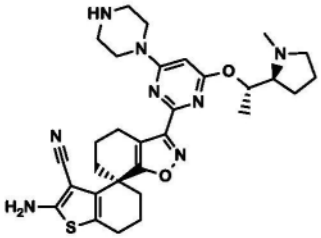
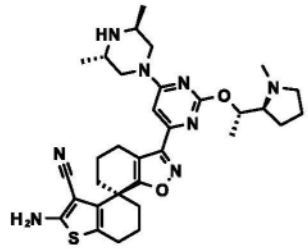
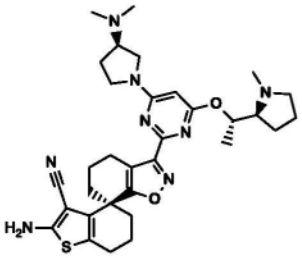
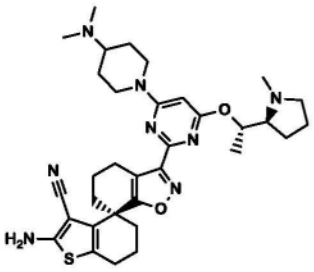
[1496]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-32		1.48	603	A
II-33		1.59	615	A
II-34		1.42	601	A
II-35		1.49	589	A
II-36		1.44	603	A

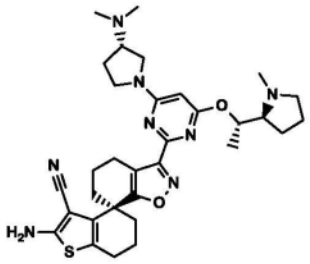
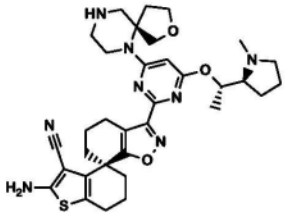
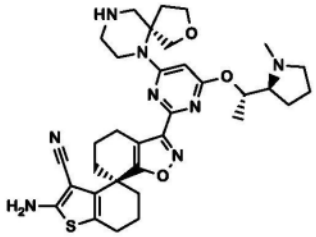
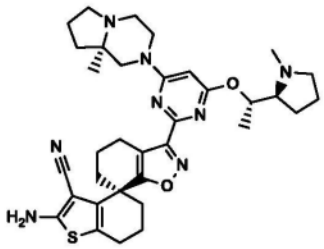
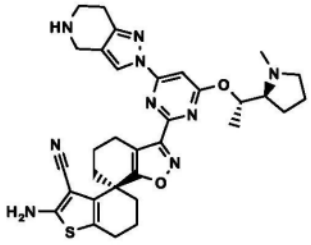
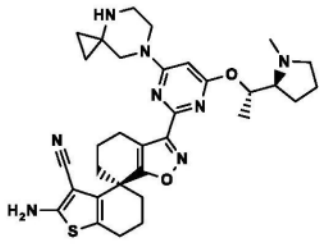
[1497]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-37		1.46	574	A
II-38		1.52	574	A
II-39		1.49	645	A
II-40		1.48	615	A
II-41		1.57	629	A
II-42		1.57	641	A

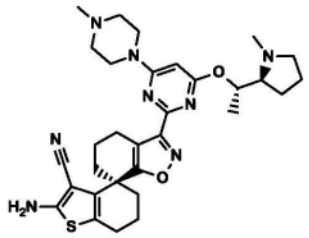
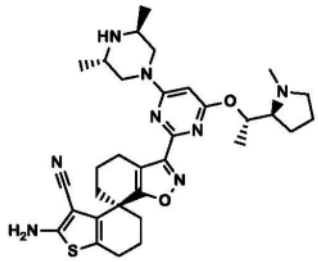
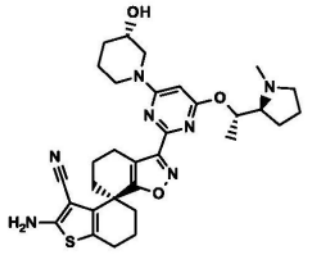
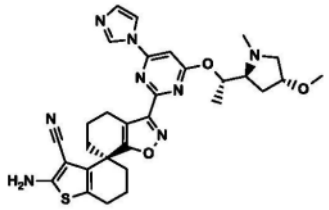
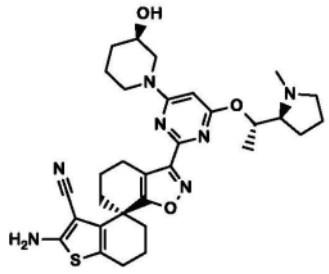
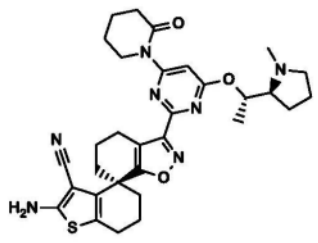
[1498]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-43		1.57	641	A
II-44		1.58	561	A
II-45		1.51	575	A
II-46		1.43	603	A
II-47		1.55	603.0	A
II-48		1.57	617	A

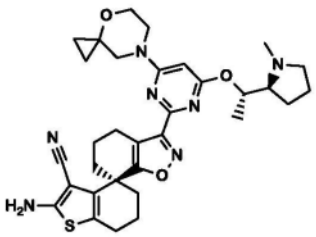
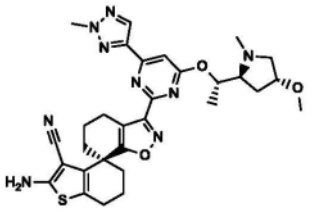
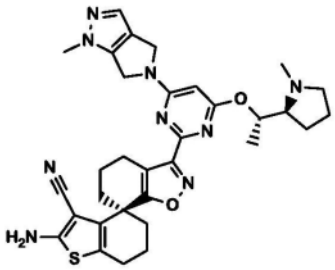
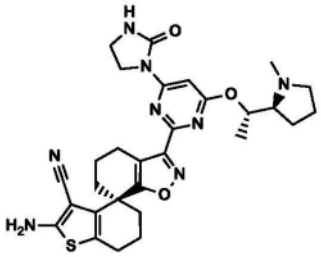
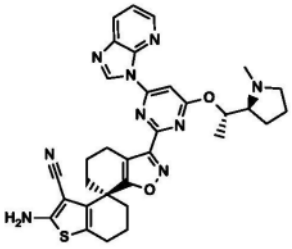
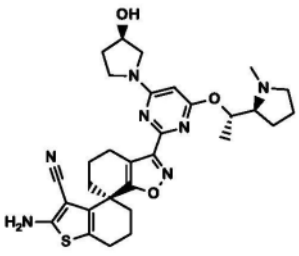
[1499]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-49		1.56	603	A
II-50		1.36	631.0	A
II-51		1.33	631.0	A
II-52		1.71	629.0	A
II-53		1.45	612	A
II-54		1.40	601	A

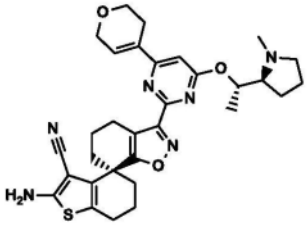
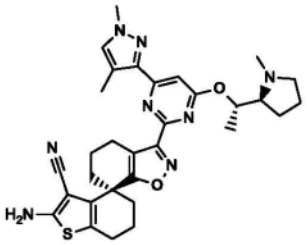
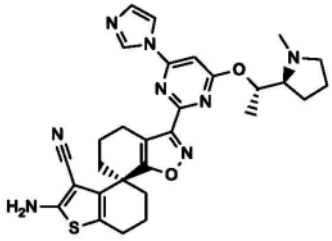
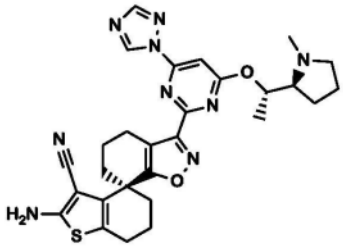
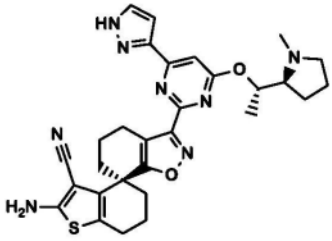
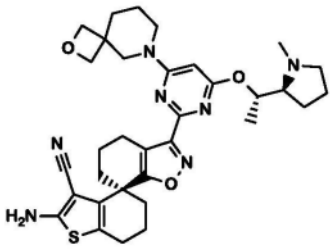
[1500]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-55		1.44	589.0	A
II-56		1.47	603.0	A
II-57		1.41	590	A
II-58		1.36	587	A
II-59		1.42	590	A
II-60		1.54	620	A

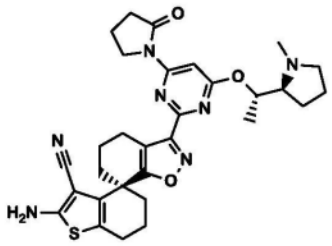
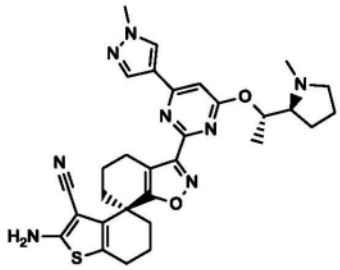
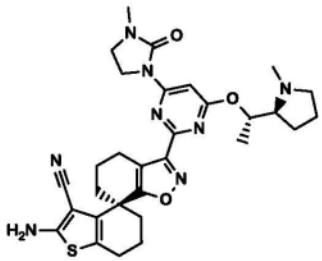
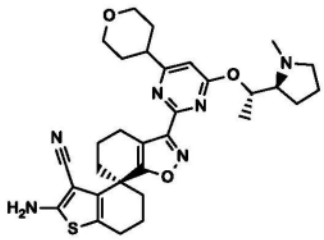
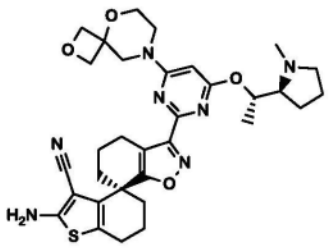
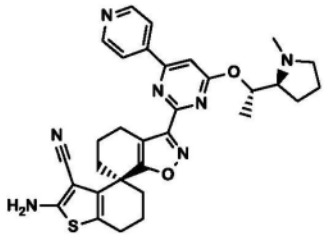
[1501]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-61		1.60	602	A
II-62		1.49	602	A
II-63		1.54	612	A
II-64		1.38	575	A
II-65		1.59	608	A
II-66		1.37	576	A

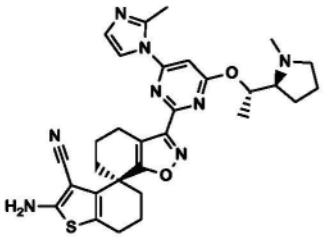
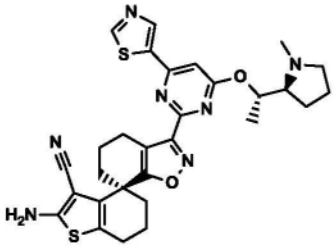
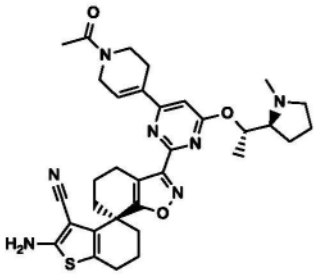
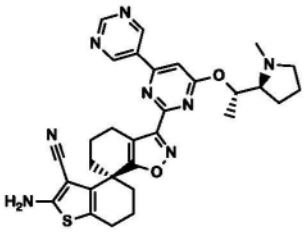
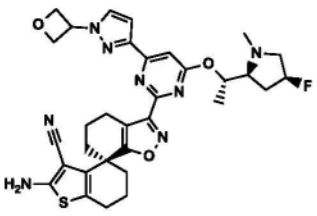
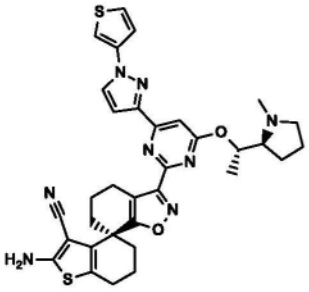
[1502]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-67		1.54	573	A
II-68		1.58	585	A
II-69		1.4	557	A
II-70		1.46	558	A
II-71		1.43	557	A
II-72		1.51	616	A

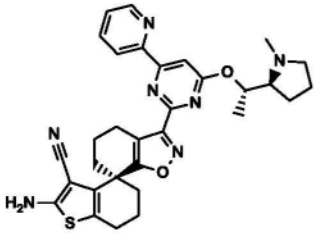
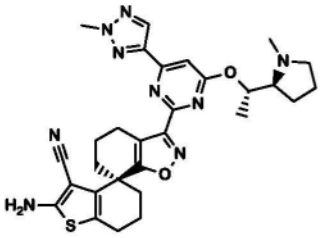
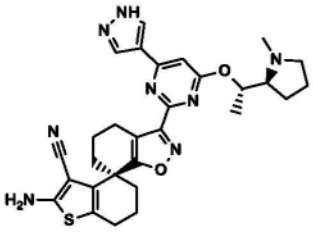
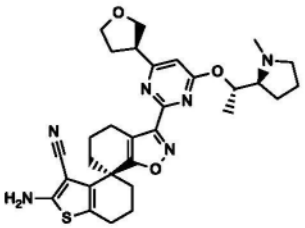
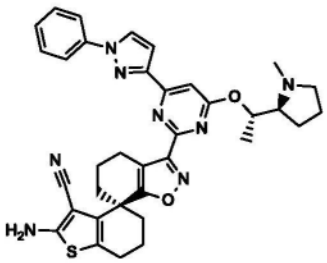
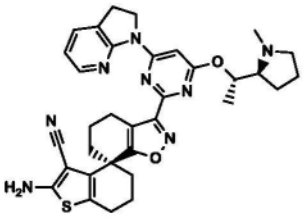
[1503]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-73		1.52	574	A
II-74		1.47	571	A
II-75		1.48	589	A
II-76		1.53	575	A
II-77		1.44	618	A
II-78		1.47	568	A

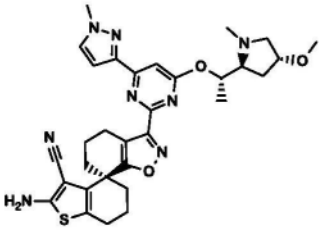
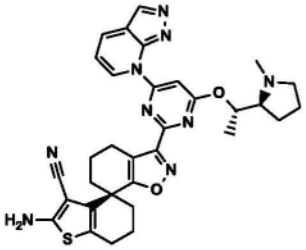
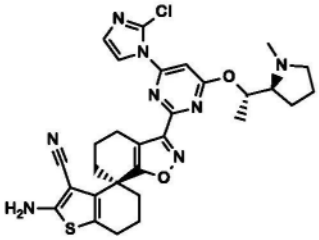
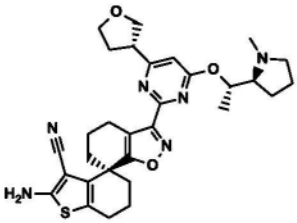
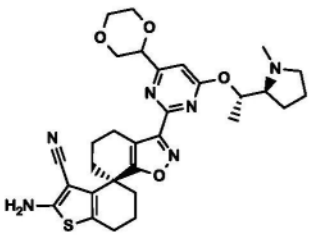
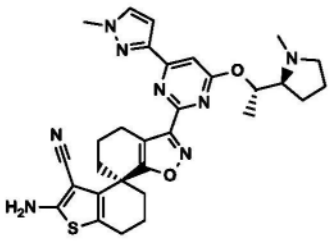
[1504]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-79		1.73	571	A
II-80		1.49	574	A
II-81		1.41	614	A
II-82		1.42	569	A
II-83		1.44	631	A
II-84		1.73	639	A

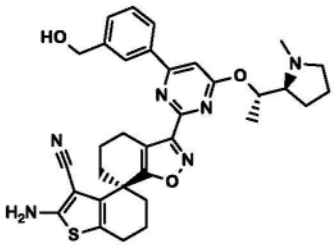
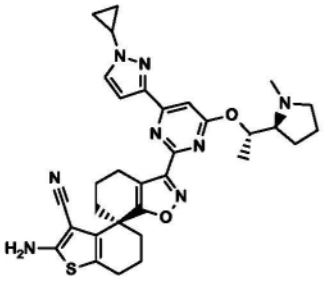
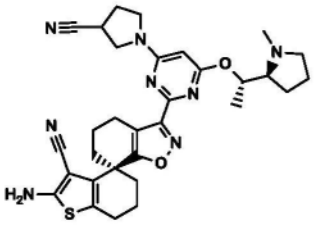
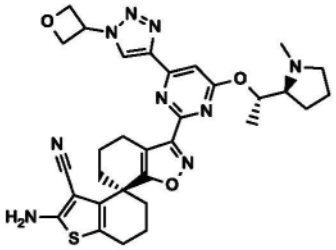
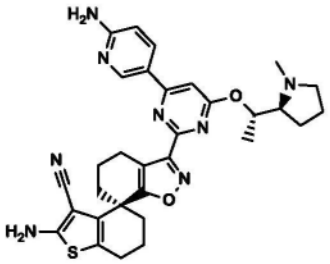
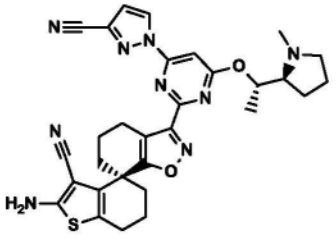
[1505]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-85		1.59	568	A
II-86		1.55	572	A
II-87		1.36	557	A
II-88		2.41	561	A
II-89		1.80	633	A
II-90		1.77	609	A

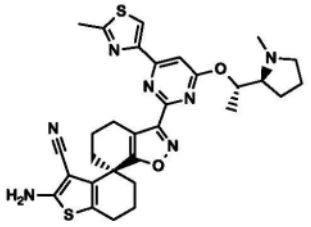
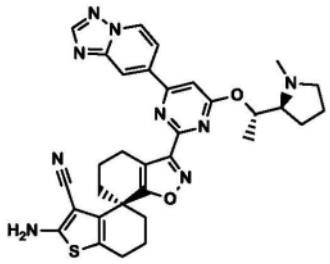
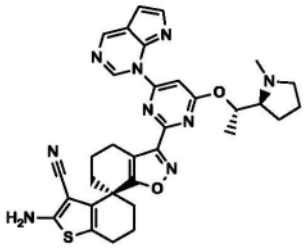
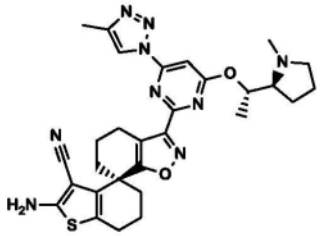
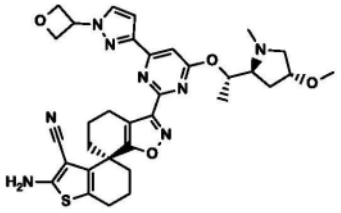
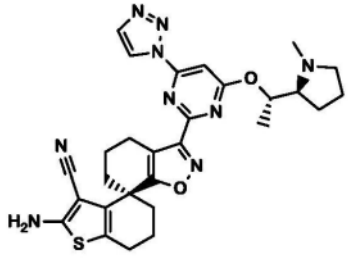
[1506]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-91		1.45	601	A
II-92		1.59	608	A
II-93		1.52	591	A
II-94		1.50	561	A
II-95		1.52	577	A
II-96		1.49	571	A

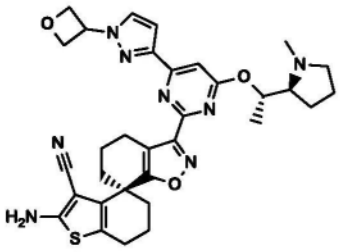
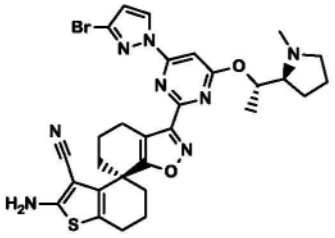
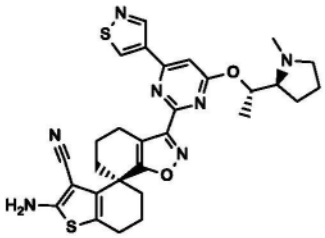
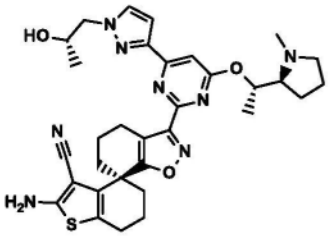
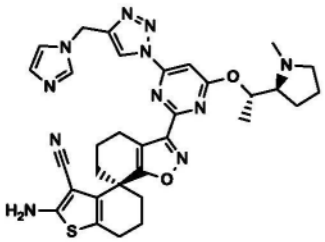
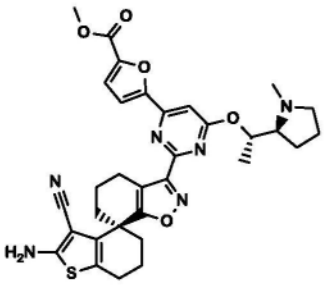
[1507]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-97		1.52	597	A
II-98		1.61	597	A
II-99		1.47	585	A
II-100		1.49	614	A
II-101		1.39	583	A
II-102		1.63	582	A

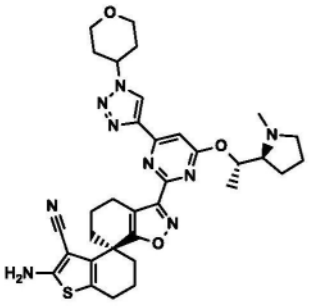
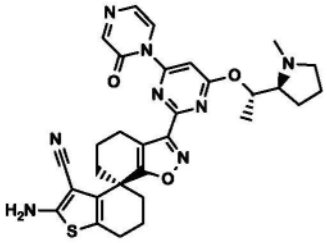
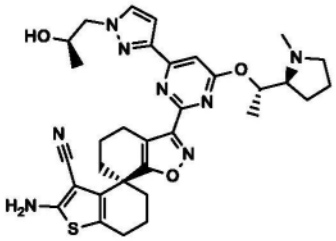
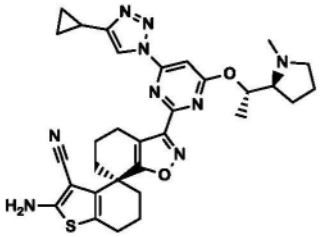
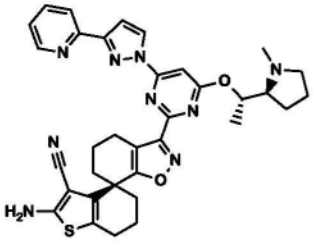
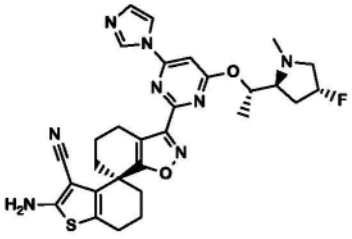
[1508]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-103		1.64	588	A
II-104		1.44	608	A
II-105		1.59	608	A
II-106		1.58	572	A
II-107		1.44	643	A
II-108		1.48	558	A

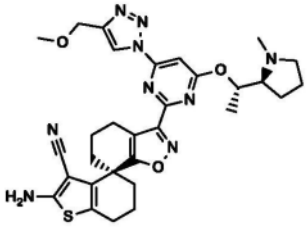
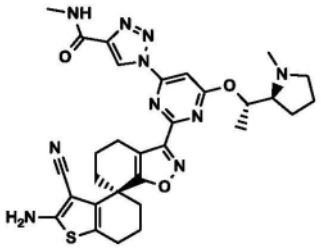
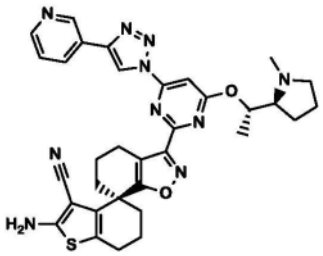
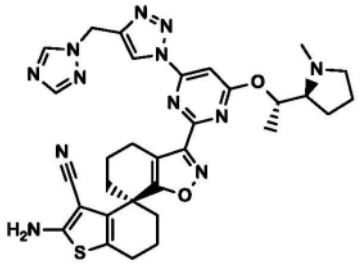
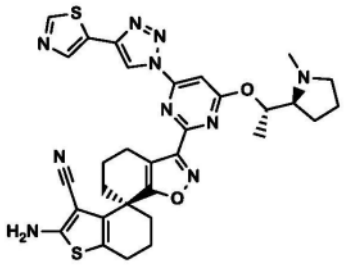
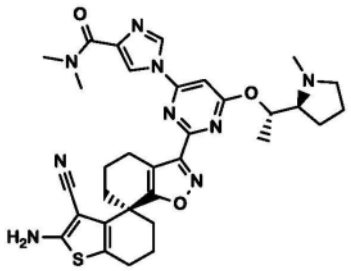
[1509]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-109		1.48	613	A
II-110		1.35	635	A
II-111		1.56	574	A
II-112		1.43	615	A
II-113		1.40	638	A
II-114		1.64	615	A

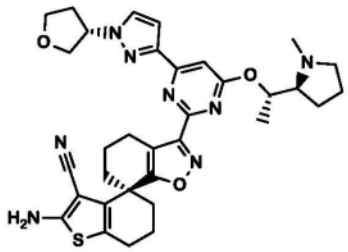
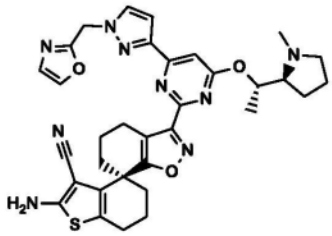
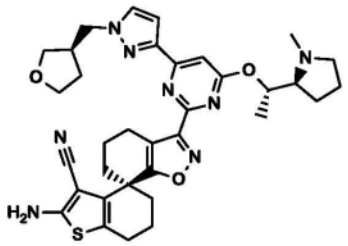
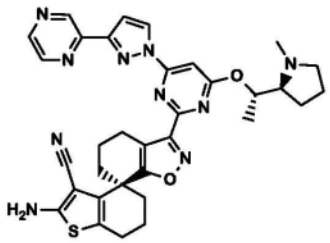
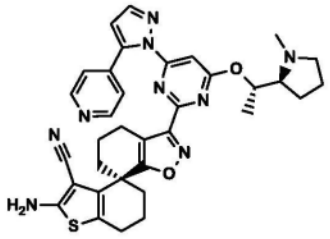
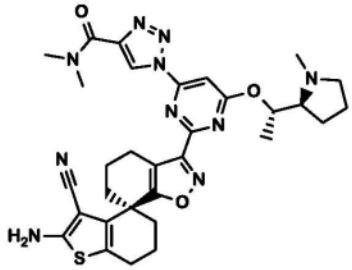
[1510]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-115		1.46	642	A
II-116		1.42	585	A
II-117		1.43	615	A
II-118		1.63	598	A
II-119		1.69	634	A
II-120		1.39	575	A

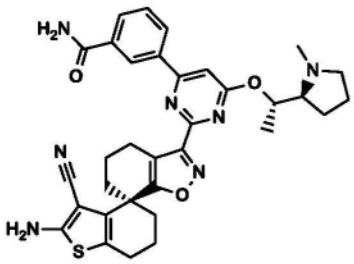
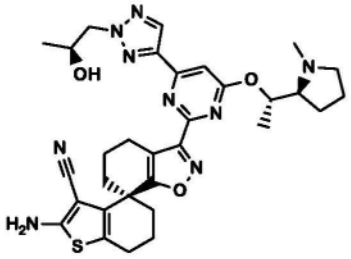
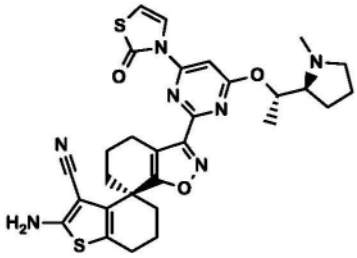
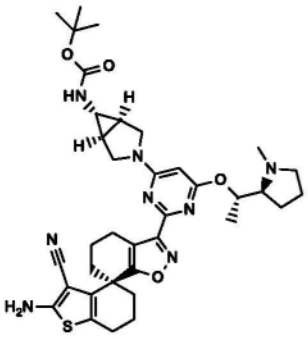
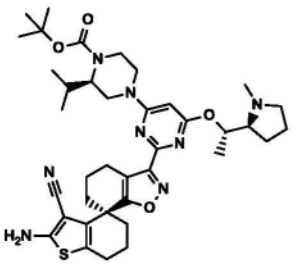
[1511]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-121		1.51	602	A
II-122		1.42	615	A
II-123		1.55	635	A
II-124		1.38	639	A
II-125		1.56	641	A
II-126		1.38	628	A

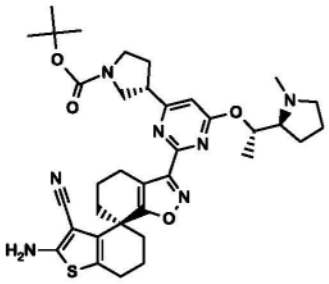
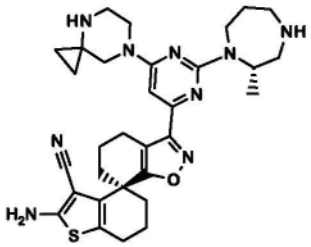
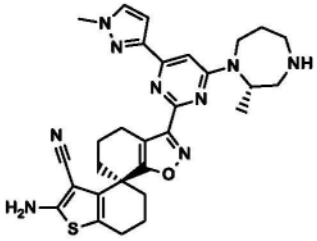
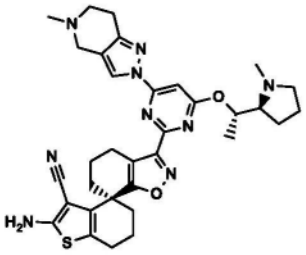
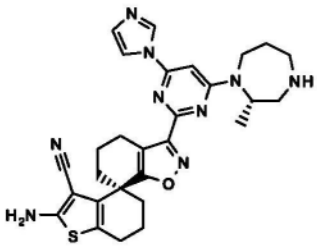
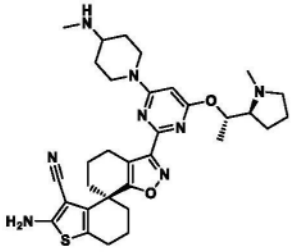
[1512]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-127		1.53	627	A
II-128		1.47	638	A
II-129		1.54	641	A
II-130		1.63	635	A
II-131		1.62	634	A
II-132		1.47	629	A

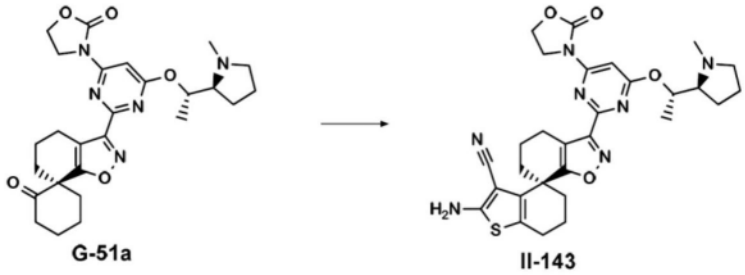
[1513]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-133		1.41	610	A
II-134		1.46	616	A
II-135		1.61	590	A
II-136		0.9	687	E
II-137		1.86	717	A

[1514]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-138		0.96	660	C
II-139		0.72	586	C
II-140		1.30	556	A
II-141		1.55	626	A
II-142		1.28	542	A
II-214		1.41	603	A

[1515] 合成II-143的实验程序

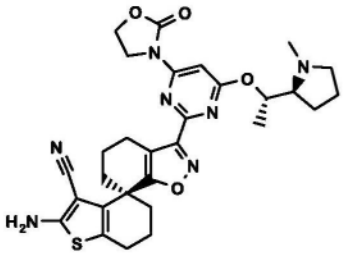
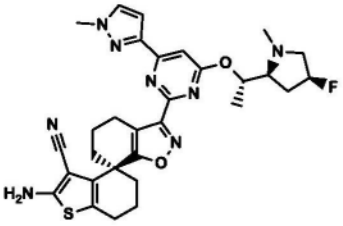
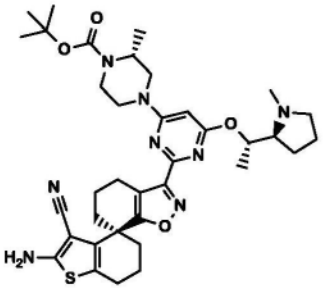
[1516] 

[1517] 将G-51a(90mg,0.18mmol,1.0当量)、乙酸铵(22.4mg,0.29mmol,1.6当量)及硫(9.32mg,0.29mmol,1.6当量)溶解于EtOH(1.20mL)中且在60℃下搅拌15min。逐滴缓慢添加呈EtOH(0.26mL,0.3mmol,1.65当量)中的溶液的丙二腈。在80℃下搅拌反应物5h。在完全转化之后,添加DCM且用水萃取3次。将合并的有机相减压浓缩,溶解于DMF/ACN/水中且通过RP色谱纯化,得到II-143。

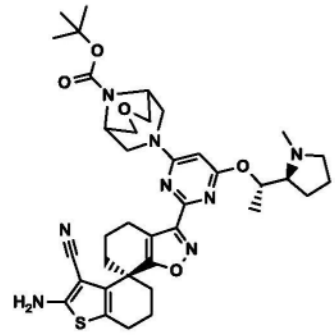
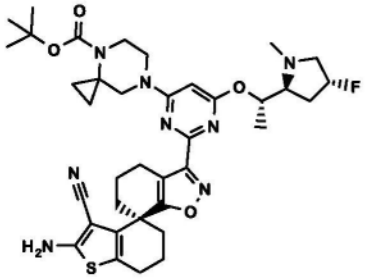
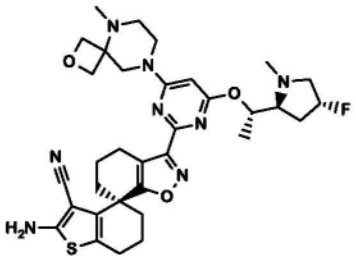
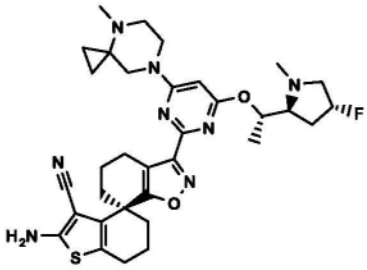
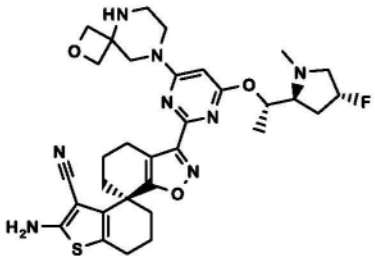
[1518] 以下最终化合物II(表67)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1519] 表67

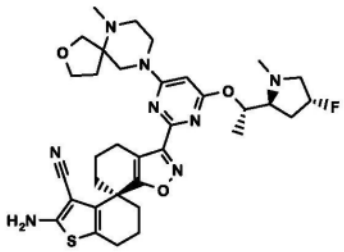
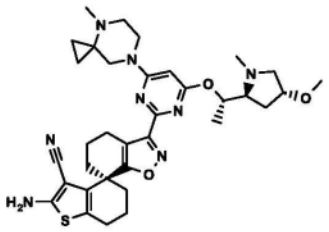
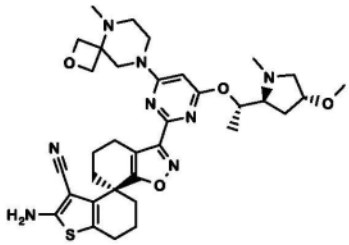
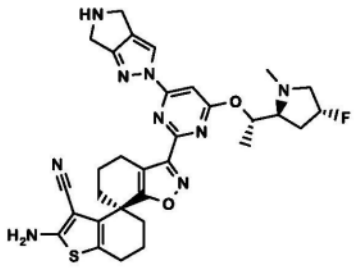
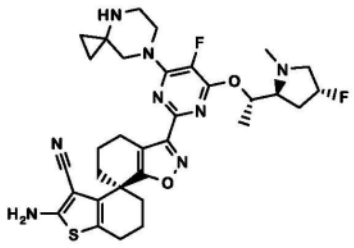
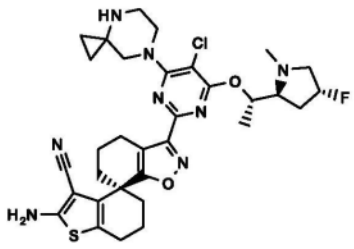
[1520]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-143		1.45	576	A
II-144		1.46	589	A
II-145		1.02	689	E

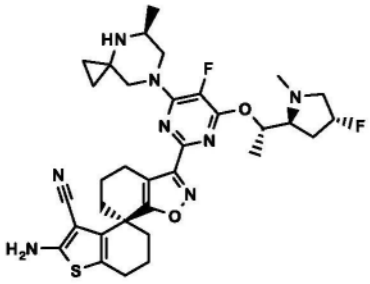
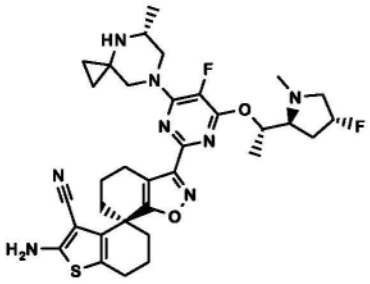
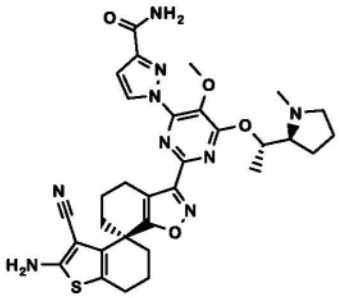
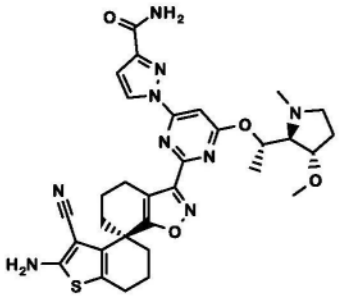
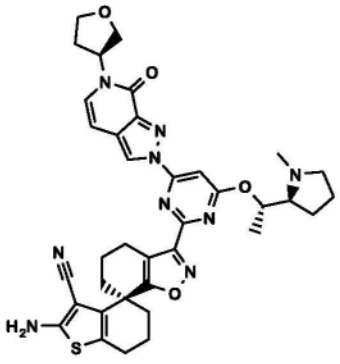
[1521]

II-146		1.60	717	A
II-147		1.21	719	B
II-148		1.42	649	A
II-149		1.56	633	A
II-150		1.35	635	A

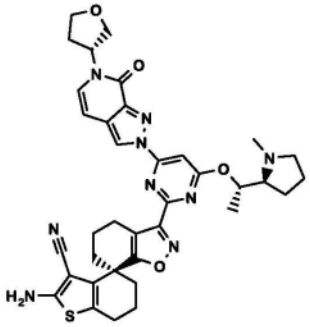
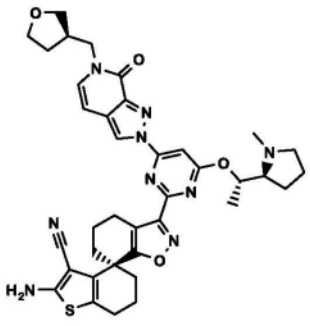
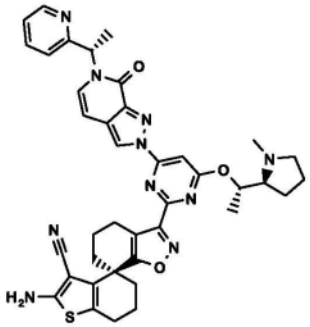
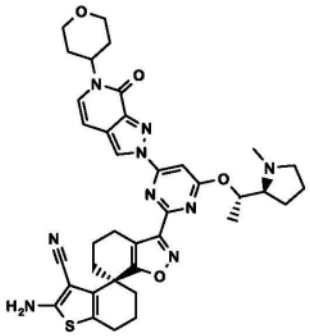
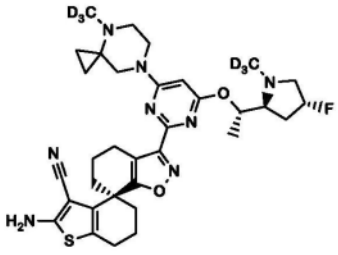
[1522]

II-151		1.46	663	A
II-152		1.52	645	A
II-153		1.40	661	A
II-154		1.39	616	A
II-155		1.50	637	A
II-156		1.07	653	B

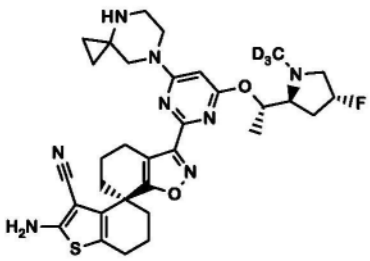
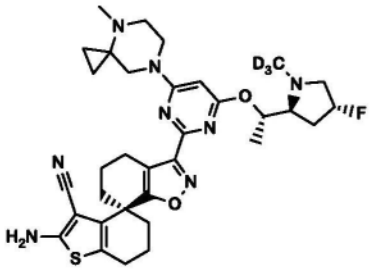
[1523]

II-157		1.56	651	A
II-158		1.56	651	A
II-159		1.40	630	A
II-201		1.38	630	A
II-202		1.51	694	A

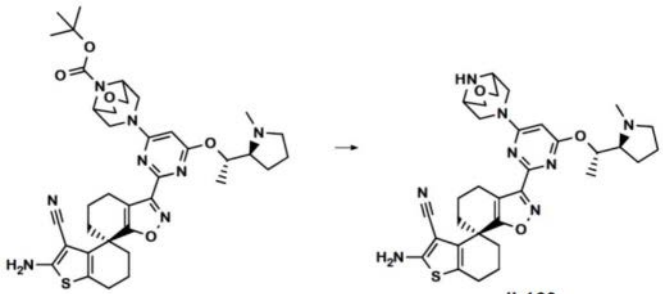
[1524]

II-203		1.49	694	A
II-204		1.48	708	A
II-205		1.56	729	A
II-206		1.49	708	A
II-207		1.51	639	A

[1525]

II-208		1.45	622	A
II-209		1.55	636	A

[1526] 合成II-160的实验程序

[1527] 

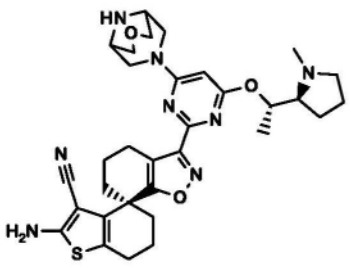
II-146 II-160

[1528] 向II-146(210mg,0.29mmol,1.0当量)于二噁烷(3mL)中的溶液中添加HCl(4M于二噁烷中,0.29mL,1.17mmol,4.0当量)且在室温下搅拌反应混合物18h。将反应混合物加热至50℃且搅拌6h。移除溶剂,且通过RP色谱纯化残余物以获得II-160。

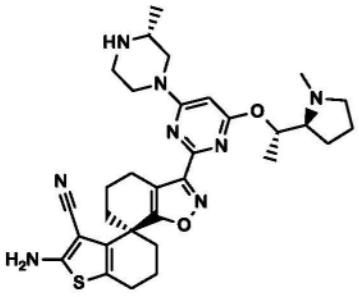
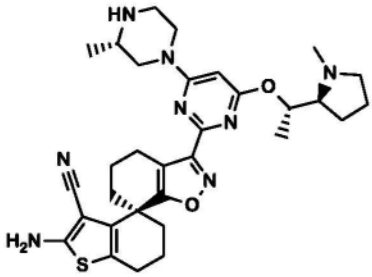
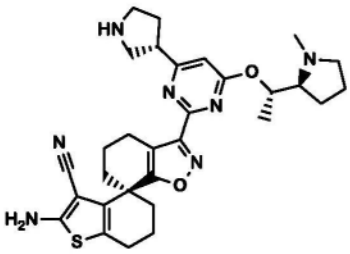
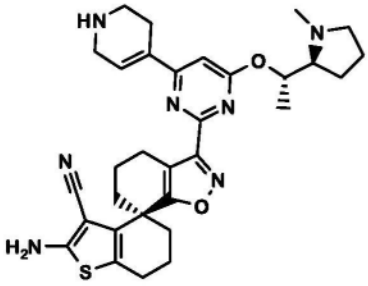
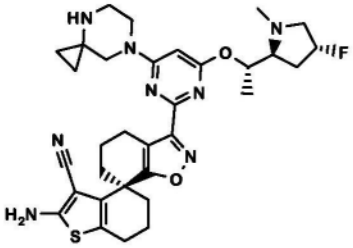
[1529] 以下最终化合物II(表68)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1530] 表68

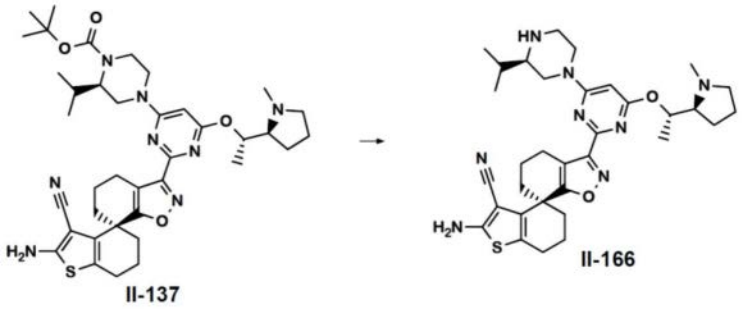
[1531]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-160		1.30	617	**A**

[1532]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-161		1.56	589	A
II-162		1.38	589	A
II-163		1.39	560	A
II-164		1.55	572	A
II-165		1.44	619	A

[1533] 合成II-166的实验程序

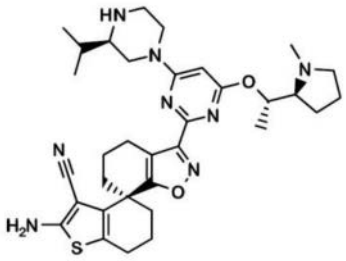
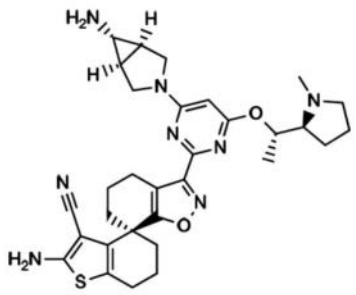
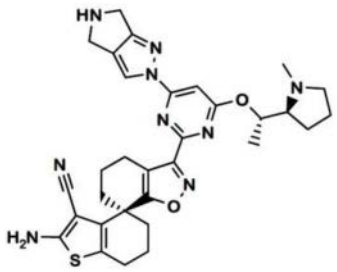
[1534] 

[1535] 将II-137(148mg,0.21mmol,1.0当量)溶解于DCM(1mL)中。添加TFA(60μL,0.83mmol,4当量)且将反应物在室温下搅拌3h。在完全转化之后,反应混合物在真空中浓缩且用RP色谱纯化,产生II-166。

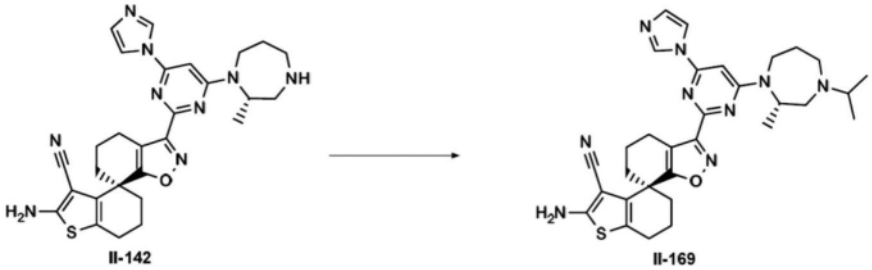
[1536] 以下最终化合物II(表69)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1537] 表69

[1538]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
II-166		1.52	617	A
II-167		1.36	587	A
II-168		1.36	598	A

[1539] 合成II-169的实验程序

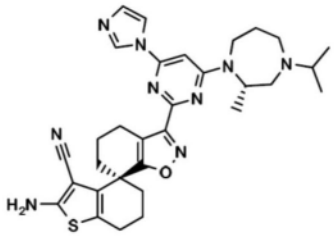
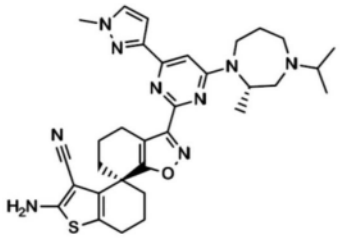
[1540] 

[1541] 将II-142(70mg,0.129mmol,1.0当量)溶解于DCM(1.0mL)中,添加丙酮(100μL,1.36mmol,10.5当量)及乙酸(1.48μL,0.03mmol,0.2当量)。将所得溶液冷却至0℃且搅拌10分钟。接着添加三乙酰氧基硼氢化钠(115mg,0.52mmol,4.0当量)且搅拌悬浮液1h。反应混合物用水淬灭且水相用DCM萃取。蒸发合并的有机相且通过RP色谱来纯化所得残余物,得到II-169。

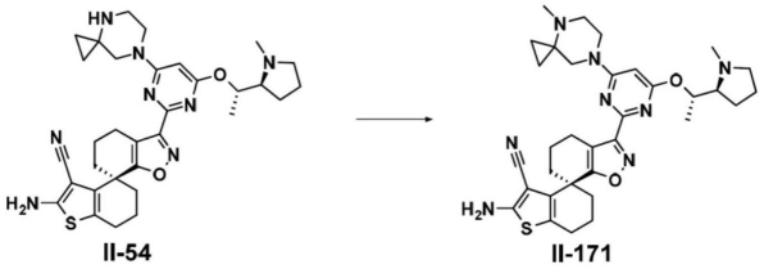
[1542] 中间体II(表70)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1543] 表70

[1544]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
II-169		1.51	584	A
II-170		1.55	598	A

[1545] 合成II-171的实验程序

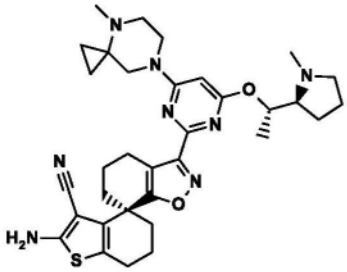
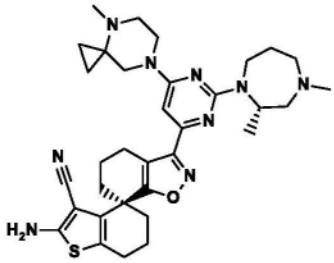
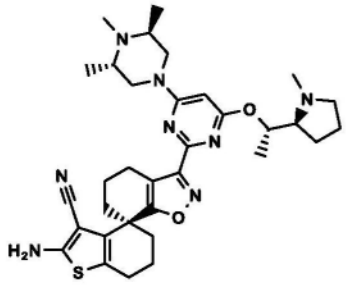
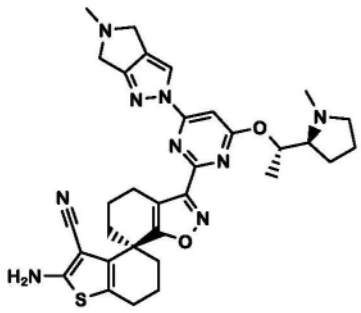
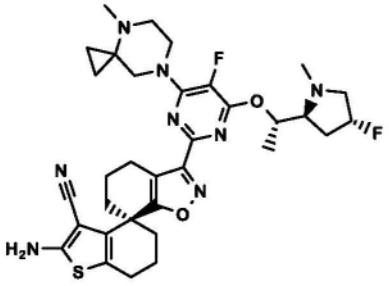
[1546] 

[1547] 在氩气下将II-54(50.0mg,0.083mmol,1.0当量)溶解于DCM(1mL)中且冷却至-30℃。添加甲醛(7.48μL,0.100mmol,1.3当量),接着添加三乙酰氧基硼氢化钠(74.2mg,0.333mmol,4.0当量)。在-30℃下搅拌溶液30min。在起始物质完全耗尽之后,通过添加水来淬灭反应物。水相用DCM(3×)萃取。合并的有机相经过滤且在减压下浓缩。将残余物溶解于ACN中且通过RP色谱(梯度洗脱:60%至98% ACN/水)纯化,得到所需产物II-171。

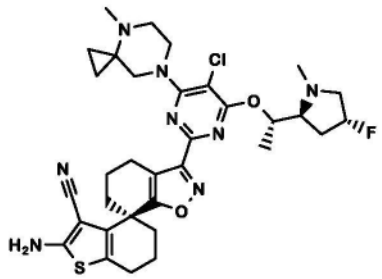
[1548] 以下最终产物II(表71)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1549] 表71

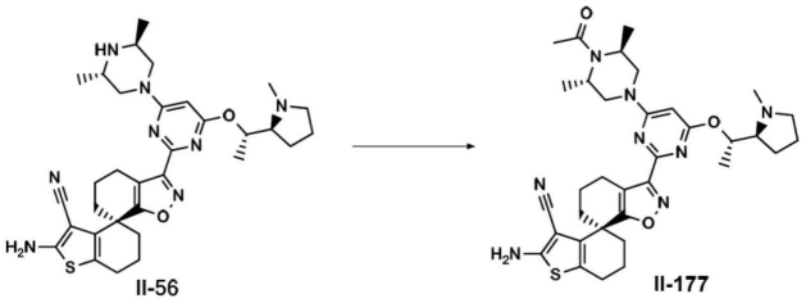
[1550]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-171		1.52	615	A
II-172		1.59	614	A
II-173		1.60	617	A
II-174		1.66	612	A
II-175		1.61	649	A

[1551]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-176		1.67	667	A

[1552] 合成II-177的实验程序

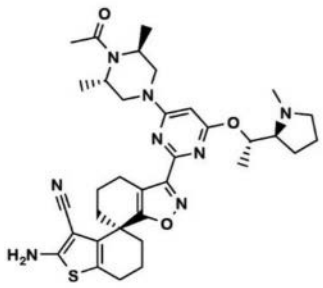
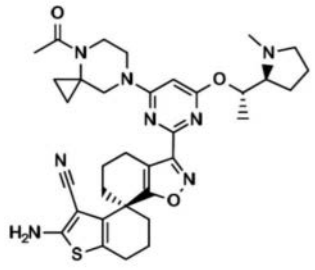
[1553] 

[1554] 将II-6(40mg,0.07mmol,1当量)溶解于丙酮(720μL)中,且添加碳酸钾(27.5mg,0.2mmol,3.0当量)于水(280μL)中的水溶液。向反应物中添加乙酰氯(1M于丙酮中,51.8mg,0.07mmol,1当量)且在室温下搅拌反应混合物3h。在完全转化之后,将反应混合物在减压下浓缩,溶解于DMF/水中且通过RP色谱纯化,得到II-177。

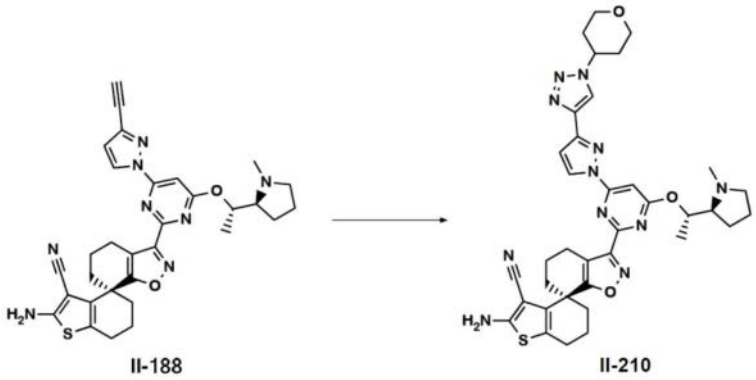
[1555] 以下最终化合物II(表72)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1556] 表72

[1557]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC方法
II-177		1.41	545	A
II-178		1.46	643	A

[1558] 合成II-210的实验程序

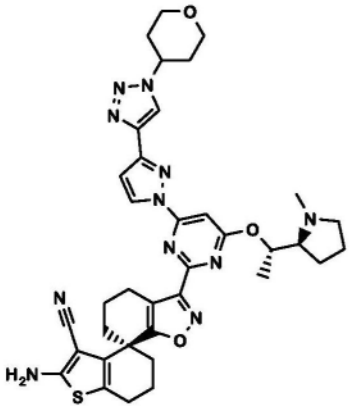
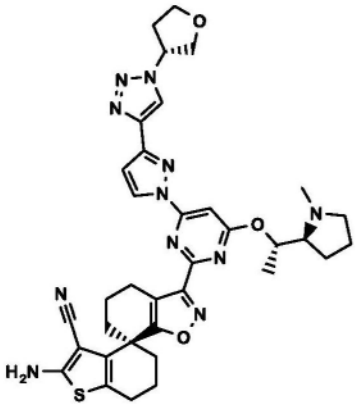
[1559] 

[1560] 将II-188(76mg,0.13mmol,1当量)、4-叠氮基噁烷(19.8mg,0.15mmol,1.1当量)及CuI(2.6mg,0.013mmol,0.1当量)悬浮于DCM(2.0mL)中。添加DIPEA(53.2mg,0.27mmol,2.0当量)且在40℃下搅拌反应混合物12h。在完全转化之后,将反应混合物在减压下浓缩,溶解于DMF中且通过RP色谱纯化,产生II-210。

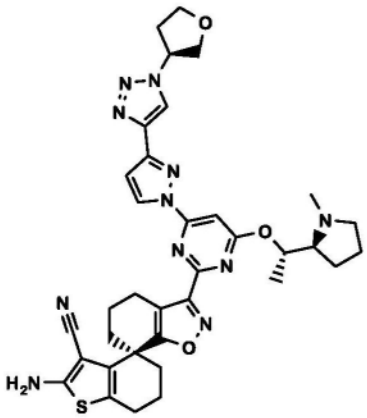
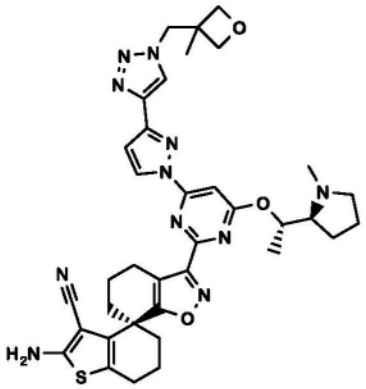
[1561] 以下最终化合物II(表73)可以类似方式获得。必要时将粗产物通过色谱纯化。

[1562] 表73

[1563]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-210		1.53	708	A
II-211		1.50	694	A

[1564]

#	结构	t_{ret} [min]	$[M+H]^+$	HPLC 方法
II-212		1.52	694	A
II-213		1.50	708	A

[1565] 以下实施例描述根据本发明的化合物的生物活性,但本发明不限于这些实施例。

[1566] KRAS::SOS1 Alpha筛选结合分析

[1567] 此分析可用于检查根据本发明的化合物与(突变的)KRAS的结合抑制SOS1与(突变的)KRAS,例如KRAS WT、KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G13D之间的蛋白质-蛋白质相互作用的效力。此抑制SOS1的GEF功能,且将对应(突变的)KRAS蛋白锁定在其非活性GDP结合状态。此分析设定中的较低IC_{50}值指示对SOS1与KRAS之间的蛋白质-蛋白质相互作用的较强抑制:

[1568] 分析的描述:

[1569] 这些分析使用Perkin Elmer的Alpha Screen技术测量化合物对KRAS突变体蛋白质-蛋白质相互作用的抑制作用。

[1570] KRAS及相互作用蛋白质的以下(突变)酶形式以既定浓度用于这些分析中:

[1571] KRAS(G12D)1-169,N末端6His-标签,C末端avi-标签(Xtal BioStructures,Inc.);最终分析浓度10nM及SOS1 564-1049,N末端229GST-标签,TEV裂解位点(Viva Biotech Ltd);最终分析浓度5nM;

[1572] KRAS(G12C)1-169,N末端6His-标签用于纯化,经裂解,C末端avi-标签,生物素化,突变:C51S、C80L、C118S(内部);最终分析浓度7.5nM及SOS1 564-1049,N末端229GST-标签,TEV裂解位点(Viva Biotech Ltd);最终分析浓度5nM;

[1573] KRAS(G12V)1-169,N末端6His-标签用于纯化,经裂解,C末端avi-标签,生物素化,TEV裂解位点,突变:C118S、GDP负载(内部);最终分析浓度10nM及SOS1 564-1049,N末端

229GST-标签,TEV裂解位点(Viva Biotech Ltd);最终分析浓度10nM;

[1574] KRAS(G13D)1-169,N末端6His-标签用于纯化,经裂解,C末端avi-标签,生物素化,TEV裂解位点,突变:C118S、GDP负载(内部);最终分析浓度10nM及SOS1 564-1049,N末端229GST-标签,TEV裂解位点(Viva Biotech Ltd);最终分析浓度10nM;

[1575] KRAS(WT)1-169,N末端6His-标签用于纯化,经裂解,C末端avi-标签,生物素化,TEV裂解位点,突变:C118S、GDP负载(内部);最终分析浓度10nM及SOS1 564-1049,N末端229GST-标签,TEV裂解位点(Viva Biotech Ltd);最终分析浓度10nM。

[1576] 使用带有Labcyte Echo 55x的Access Labcyte工作站将溶解于DMSO中的测试化合物分配至分析盘(Proxiplate 384PLUS,白色,PerkinElmer;6008289)上。对于100μM的所选最高分析浓度,自10mM DMSO化合物储备溶液中转移150nL化合物溶液。将每种化合物的一系列11个五倍稀释液转移至分析盘上,一式两份地测试化合物稀释液。将DMSO作为回填添加至150nL的总体积中。

[1577] 分析在低于100lux的黑暗房间中在全自动机器人系统上运行。将10μl包括KRAS突变蛋白SOS1(最终分析浓度参见上文)及GDP核苷酸(Sigma G7127;最终分析浓度10μM)的混合物于分析缓冲液(1×PBS,0.1% BSA,0.05% Tween 20)中的150nl化合物稀释液添加至柱1-24中。

[1578] 在30分钟培育时间后,将5μl含Alpha Screen珠粒混合物的分析缓冲液添加至柱1-23中。微珠混合物由分析缓冲液中的AlphaLISA谷胱甘肽受体珠粒(PerkinElmer,目录号AL109)及AlphaScreen链霉亲和素蛋白供体珠粒(PerkinElmer目录号6760002)组成,最终分析浓度各为10μg/ml。

[1579] 将盘保持在室温下在黑暗培育箱中。再培育60分钟后,使用PerkinElmer的AlphaScreen规格在PerkinElmer Envision HTS Multilabel Reader中测量信号。

[1580] 取决于稀释程序(逐盘或连续),各盘含有至多16个阴性对照孔(DMSO替代测试化合物;使用KRAS突变体::SOS1 GDP混合物及珠粒混合物;柱23)及16个阳性对照孔(DMSO替代测试化合物;使用KRAS突变体::SOS1 GDP混合物,无珠粒混合物;柱24)。

[1581] 作为内部对照,可在各化合物盘上测量KRAS突变体::SOS1相互作用的已知抑制剂。

[1582] IC50值通过Boehringer Ingelheim的MEGALAB IC50应用程序使用4参数逻辑模型计算及分析。

[1583] 本文所公开的例子化合物的表含有使用以上分析确定的IC_{50}值(参见表74)。

[1584] 表74

[1585]

实施例编号	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
I-1	3	2			
I-2	2	45			42
I-3	1	3			7
I-4	1	2	8	20	3
I-5	1	2			4
I-6	1	5			
I-7	3	23			
I-8	1	4			
I-9	2	5			
I-10	1	3			
I-11	1	7			
I-12	1	2			

[1586]

实施例编号	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
I-13	1	7			
I-14	3	2			
I-15	348	299			
I-16	2	2			
I-17	15	4			
I-18	3	2			
I-19	12	2			
I-20	2	2			
I-21	4	2			
I-22	1	2			3
I-23	7	3			
I-24	2	2			
I-25	5	2			
I-26	3	2			
I-27	3	2			
I-28	10	3	3		18
I-29	6	3			
I-30	2	2			3
I-31	3	2			
I-32	2	2			
I-33	6	2			
I-34	4	2			4
I-35	21	32			
I-37	1	2			4
I-39	1	10		146	11
I-40	6	88			
I-41	1	6			5
I-42	35	606			
I-43	1	6	8		
I-44	2	13			
I-45	1	4	8		6
I-48	1	2			
I-49	1	3			
I-50	1	5			
I-53	1	1			
I-54	1	1			
I-55	1	1			
I-56	2	2			

[1587]

实施例编号	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
I-57	2	2			
I-58	1	1			
I-59	1	1			
I-60	1	1			
II-6	2	2			
II-7	1	5			
II-8	1	3			
II-10	2	7			
II-11	1	6			4
II-12	1	8			15
II-13	1	2	3	8	3
II-14	1	4			15
II-15	1	7	39	71	11
II-16	1	74			
II-17	2	3			5
II-18	2	3			6
II-19	1	1		9	
II-20	2	1	2		4
II-21	2	2	1	12	3
II-23	2	1			
II-24	3	2			
II-25	2	1	7	11	16
II-26	2	1	2	8	3
II-27	8	2			
II-28	22	7	12		
II-30	4	19			
II-31	1	2		8	
II-32	1	2			
II-33	2	8			
II-34	1	3	17	38	8
II-35	2	7			13
II-36	1	2			
II-37	1	3			
II-38	1	2			
II-39	1	6			
II-40	1	3			
II-41	1	9			
II-42	2	2	2		5

[1588]

实施例编号	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
II-43	2	1			
II-44	2	2			
II-45	1	3			
II-46	1	37			53
II-47	1	4			
II-48	1	7			34
II-49	1	9	54	173	20
II-50	1	2			
II-51	1	4			
II-53	1				5
II-54	1	2	9	33	3
II-55	1	4	11	47	10
II-56	1	2			
II-57	2	2			
II-58	3	2			
II-59	2	2			
II-60	2	2			
II-61	3	2			
II-62	7	3			
II-63	12	3			
II-64	1	2			2
II-65	9	4			
II-66	1	2			
II-67	3	2			
II-68	9	2			
II-69	2	2			3
II-70	2	2		19	
II-71	2	2			
II-72	2	2		9	
II-73	2	3			
II-74	6	3			
II-75	1	2			
II-76	3	2		41	
II-77	1	2		8	4
II-78	4	2	3		7
II-79	2	2			
II-80	7	7			
II-81	5	3			

[1589]

实施例编号	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
II-82	6	3	9		36
II-83	20	5			
II-84	6	3			
II-85	2	2	2		5
II-86	5	2			5
II-87	3	3			
II-88	1	2			
II-89	12	3			
II-90	21	7	8		33
II-91	4	2			
II-92	14	5			
II-93	3	3			
II-94	1	1	2	9	3
II-95	2	2			
II-96	2	2	2		5
II-97	13	3			
II-98	4	2			
II-99	4	3			
II-100	6	3			
II-101	4	2	2		8
II-102	3	2			
II-103	2	2			
II-104	5	2			4
II-105	2	2	2		4
II-106	9	4			
II-107	4	2			
II-109	3	2			
II-110	3	2	3		7
II-111	3	2			4
II-112	1	1			
II-113	2	2			
II-114	3	2			
II-115	13	8			
II-116	2	2		17	
II-117	2	1			
II-118	4	2			
II-119	2	2	2		6
II-120	9	2	5		

[1590]

实施例编号	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
II-121	3	2			
II-122	4	2			10
II-123	8	2			11
II-124	2	2			
II-125	6	2			9
II-126	7	2			
II-127	3	2			
II-128	2	2			
II-129	3	2			
II-130	2	2	2		5
II-131	6	4			
II-132	3	2			
II-133	6	2	2		8
II-134	4	2			
II-140	22	5			
II-141	2	2			3
II-142	25	5			
II-143	1	2			
II-144	14	3			
II-148	1	2	3		5
II-149	1	8			12
II-150	1	2			3
II-151	2	8			8
II-152	3	7			14
II-153	2	3			
II-154	1	2			
II-155	1	2			4
II-156	1	2			6
II-157	1	2			5
II-158	2	2			4
II-159	6	2			
II-160	2	7			
II-161	2	5			
II-162	1	3			8
II-163	1	2			
II-164	1	2			8
II-165	1	3	15	48	5
II-166	1	8			

[1591]

实施例编号	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
II-167	2	5			
II-168	1	2			3
II-169	9	3			
II-170	9	3			
II-171	1	5	50	64	7
II-172	36	888			
II-173	1	5			
II-174	1	2			4
II-175	2	8			7
II-176	2	15			31
II-177	2	2			
II-178	2	2			
II-182	1	1		8	
II-183	1	2			
II-184	1	2	2		
II-185	1	21			
II-186	1	3			
II-187	1	2			
II-189	2	2	3		4
II-191	1	2			
II-192	1	1	1	7	5
II-193	1	1	2	9	6
II-194	1	1			
II-195	1	1	1	7	3
II-196	1	1	2		6
II-197	1	1			
II-198	1	1			
II-199	1	1			
II-200	1	1			
II-201	2	1		27	
II-202	1	1			
II-203	2	2			
II-204	2	1			
II-205	8	2			
II-206	1	2			
II-207	1	6			
II-208	0	1			4
II-209	0	4			

[1592]

实施例编号	KRAS G12D IC50 (nM)	KRAS G12C IC50 (nM)	KRAS G12V IC50 (nM)	KRAS G13D IC50 (nM)	KRAS WT IC50 (nM)
II-210	1	2	2		7
II-211	1	2			
II-212	1	2			
II-213	1	2			
II-214	1	9			

[1593] Ba/F3细胞模型产生及增殖分析

[1594] Ba/F3细胞系自DSMZ(ACC300,Lot17)订购,且在37℃下在5% CO_2氛围中在RPMI-1640(ATCC 30-2001)+10% FCS+10ng/mL IL-3中生长。含有KRASG12突变体(亦即G12D、G12C、G12V)的质体获自GeneScript。为产生KRASG12依赖性Ba/F3模型,Ba/F3细胞用含有携带KRASG12同功异型物的载体的反转录病毒转导。铂-E细胞(Cell Biolabs)用于反转录病毒包装。将反转录病毒添加至Ba/F3细胞中。为确保感染,添加4μg/mL凝聚胺(polybrene),且旋转感染细胞。通过使用细胞分析仪测量GFP阳性细胞来确认感染效率。进一步培养感染效率为10%至20%的细胞,且开始选择1μg/mL嘌呤霉素。作为对照,将亲本Ba/F3细胞用于展示选择状态。当亲本Ba/F3细胞培养物死亡时,选择视为成功。为了评估KRASG12突变的转化潜力,生长培养基不再补充IL-3。具有空载体的Ba/F3细胞用作对照。在进行实验之前约十天,移出嘌呤霉素。

[1595] 对于增殖分析,将Ba/F3细胞在生长培养基(RPMI-1640+10% FCS)中以1.5×10^3个细胞/60μl接种至384孔盘中。使用具有Labcyte Echo 550或555声学分配器的Access Labcyte工作站添加化合物。所有处理均以技术重复进行。将经处理细胞在37℃及5% CO_2下培育72h。添加AlamarBlue™(ThermoFisher),一种活力染色剂,且在PerkinElmer Envision HTS Multilabel Reader中测量荧光。将原始资料导入至Boehringer Ingelheim专有软件MegaLab(基于程序PRISM的曲线拟合,GraphPad Inc.)中且用其进行分析。

[1596] 用此分析测量的根据本发明的代表性化合物的IC_{50}值呈现于表75中。

[1597] 表75

[1598]

实施例编号	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
I-1	178	77	43
I-2	124	493	
I-3	5	345	351
I-4	9	69	134
I-5	3	124	253
I-6	14	253	316
I-7	190	608	
I-8	4	106	258
I-9	92	264	496
I-10	9	218	247
I-11	24	331	416
I-12	4	224	343
I-13	49	1542	821

[1599]

实施例编号	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
I-14	18	15	7
I-15	1133	930	
I-16	32	21	9
I-17	77	40	23
I-18	22	11	8
I-19	165	76	23
I-20	30	14	10
I-21	14	6	6
I-22	14	9	9
I-23	27	10	7
I-24	24	9	5
I-25	261	92	57
I-26	48	17	13
I-27	64	18	7
I-28	250	67	41
I-29	71	18	15
I-30	42	9	8
I-31	43	9	9
I-32	14	3	3
I-33	81	14	14
I-34	38	7	14
I-35		289	
I-37	78	1184	1340
I-39	34	613	895
I-40	243	913	
I-41	11	233	445
I-42	440	867	
I-43	63	170	302
I-44	91	509	1053
I-45	11	280	453
I-48	24	4	4
I-49	3	130	184
I-50	41	448	811
I-53	12	2	1
I-54	7	1	1
I-55	12	2	1
I-56	16	3	4
I-57	8	1	1
I-58	11	4	6

[1600]

实施例编号	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
I-59	13	2	1
I-60	22	5	4
II-6	4	6	5
II-7	94	277	196
II-8	144	301	316
II-10	116	844	957
II-11	85	241	324
II-12	20	438	549
II-13	24	120	247
II-14	10	293	771
II-15	14	323	340
II-16	183	1572	1643
II-17	39	373	422
II-18	20	429	438
II-19	10	5	3
II-20	16	2	2
II-21	23	4	3
II-23	53	8	4
II-24	>25000	9221	8108
II-25	25	3	4
II-26	37	5	3
II-27	49	18	16
II-28	90	35	27
II-30	273	1051	
II-31	4	69	65
II-32	3	474	1219
II-33	82	527	657
II-34	51	527	681
II-35	82	1292	1683
II-36	64	330	390
II-37	26	132	177
II-38	11	66	56
II-39	68	193	
II-40	7	381	456
II-41	26	490	980
II-42	26	34	5
II-43	34	37	8
II-44	32	28	14
II-45	58	606	642

[1601]

实施例编号	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
II-46	116	50	
II-47	40	240	164
II-48	70	724	581
II-49	16	329	304
II-50	7	270	393
II-51	37	314	693
II-52	72	403	401
II-53	57	292	285
II-54	1	74	157
II-55	63	297	302
II-56	20	233	166
II-57	40	38	45
II-58	45	41	9
II-59	35	31	31
II-60	24	21	17
II-61	55	47	38
II-62	39	34	17
II-63	266	114	49
II-64	11	9	5
II-65	122	97	40
II-66	71	54	29
II-67	38	28	15
II-68	77	56	23
II-69	26	18	7
II-70	47	25	5
II-71	41	28	8
II-72	39	22	21
II-73	16	10	17
II-74	81	50	11
II-75	83	26	14
II-76	30	18	19
II-77	28	14	11
II-78	87	37	14
II-79	45	24	18
II-80	41	21	10
II-81	103	49	13
II-82	200	82	44
II-83	33	15	18
II-84	79	36	17

[1602]

实施例编号	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
II-85	72	19	8
II-86	59	25	14
II-87	150	47	25
II-88	15	6	6
II-89	199	57	18
II-90	397	157	115
II-91	65	15	8
II-92	120	47	27
II-93	43	16	45
II-94	11	5	3
II-95	81	30	27
II-96	23	8	5
II-97	198	58	26
II-98	69	23	14
II-99	83	28	35
II-100	56	19	52
II-101	155	51	28
II-102	14	4	4
II-103	21	7	
II-104	78	24	12
II-105	37	12	6
II-106	107	31	23
II-107	19	5	8
II-108	54	15	8
II-109	80	13	18
II-110	51	14	13
II-111	46	10	4
II-112	42	11	6
II-113	106	25	33
II-114	99	16	7
II-115	131	29	34
II-116	30	6	8
II-117	36	7	6
II-118	133	25	26
II-119	51	8	6
II-120	149	27	13
II-121	77	13	11
II-122	132	21	10
II-123	93	15	24

[1603]

实施例编号	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
II-124	58	9	12
II-125	109	17	16
II-126	211	32	26
II-127	109	13	13
II-128	83	10	31
II-129	92	11	9
II-130	45	6	6
II-131	145	16	19
II-132	99	10	6
II-133	248	33	19
II-134	1172	41	28
II-135	1044	4	4
II-140	2242	1023	
II-141	14	134	170
II-142	5858	2205	1774
II-143	3	5	2
II-144	4	2	
II-148	14	99	162
II-149	18	333	412
II-150	3	55	77
II-151	53	393	655
II-152	68	1291	1192
II-153	126	1561	2379
II-154	82	245	135
II-155	6	169	185
II-156	16	353	271
II-157	17	244	258
II-158	24	135	108
II-159	366	147	93
II-160	429	1723	2008
II-161	250	910	971
II-162	41	526	574
II-163	97	373	322
II-164	66	240	133
II-165	3	109	121
II-166	154	386	430
II-167	614	884	879
II-168	27	62	26
II-169	285	107	61

[1604]

实施例编号	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
II-170	89	26	17
II-171	10	232	426
II-172		830	
II-173	51	296	678
II-174	16	103	71
II-175	30	196	183
II-176	112	1314	1206
II-177	81	66	54
II-178	85	31	32
II-182	16	5	3
II-183	12	2	3
II-184	1	98	155
II-185	47	305	334
II-186	12	192	321
II-187	3	133	225
II-189	28	9	8
II-191	11	3	<0
II-192	13	2	2
II-193	9	2	2
II-194	22	4	4
II-195	14	2	2
II-196	9	1	1
II-197	6	2	1
II-198	4	1	1
II-199	16	3	3
II-200	8	1	1
II-201	18	3	1
II-202	56	18	6
II-203	59	6	4
II-204	62	11	7
II-205	85	19	6
II-206	63	7	3
II-207	18	283	387
II-208	3	112	166
II-209	18	271	389
II-210	23	2	2
II-211	28	6	3
II-212	10	2	0
II-213	43	11	6

[1605]

实施例编号	KRAS G12D Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12C Ba/F3 IC50 (nM)	KRAS G12V Ba/F3 IC50 (nM)
II-214	1706	1900	1364

[1606] 使用突变癌细胞株进行的额外增殖分析

[1607] • NCI-H358 CTG增殖分析(120h)(NSCLC、G12C)

[1608] NCI-H358细胞(ATCC编号CRL-5807)以2000个细胞/孔的密度分配至白底不透明96孔盘(Perkin Elmer目录号5680)中的100μL RPMI-1640ATCC-调配物(Gibco编号A10491)+10% FCS(胎牛血清)中(分析1)或以200个细胞/孔的密度分配至平坦及透明底部黑色384孔盘(Greiner,PNr.781091)中的60μl RPMI-1640ATCC-调配物(Gibco编号A10491)+10% FCS(胎牛血清)中(分析2)。使细胞在5% CO_2下在潮湿的组织培养恒温箱中在37℃下培育隔夜。使用HP Digital Dispenser D300(Tecan)(分析1)或ECHO声学液体处理系统(Beckman Coulter)(分析2)以对数剂量系列添加化合物(DMSO中的10mM储备液),对添加的DMSO进行归一化且包括DMSO对照。对于T0时间点测量,在添加化合物时分析未处理的细胞。将盘培育120小时,且使用CellTiter-Glo发光细胞成活力试剂(Promega产品码G7570)来测量细胞成活力。成活力(陈述为对照的百分比)经定义为各孔的相对发光单位RLU除以DMSO对照中的细胞的RLU。使用四参数模型通过非线性回归根据成活力测量来确定IC_{50}值。

[1609] • NCI-H2122 CTG增殖分析(120h)(NSCLC,G12C)

[1610] CTG分析经设计以使用CellTiter Glow分析试剂盒(Promega G7571)定量地测量NCI-H2122细胞(ATCC CRL-5985)的增殖。使细胞生长于补充有胎牛血清(Life Technologies,Gibco BRL,目录号10270-106)的RPMI培养基(ATCC)中。在“第0天”,将200个NCI-H2122细胞接种于平坦及透明底部黑色384孔盘(Greiner,PNr.781091)中的60μL RPMI ATCC+10% FCS+Penstrep中。细胞接着在CO_2培育箱中在37℃下在盘中培育隔夜。在第1天,用ECHO声学液体处理系统(Beckman Coulter)添加化合物(DMSO中的10mM储备液),包括DMSO对照。将盘培育120小时,且使用CellTiter-Glo发光细胞成活力试剂(Promega产品码G7570)来测量细胞成活力。成活力(陈述为对照的百分比)经定义为各孔的相对发光单位RLU除以DMSO对照中的细胞的RLU。使用四参数模型通过非线性回归根据成活力测量来确定IC_{50}值。

[1611] • AsPC-1CTG分析(120h)(胰腺癌,G12D)

[1612] CTG分析经设计以使用CellTiter Glow分析试剂盒(Promega G7571)定量地测量AsPC-1细胞(ATCC CRL-5985)的增殖。使细胞生长于补充有胎牛血清(Life Technologies,Gibco BRL,目录号10270-106)的RPMI培养基(ATCC)中。在“第0天”,将2000个AsPC-1细胞接种于平坦及透明底部384孔盘(Greiner,PNr.781091)中的60μL RPMI ATCC+10% FCS+Penstrep中。细胞接着在CO_2培育箱中在37℃下在盘中培育隔夜。在第1天,用ECHO声学液体处理系统(Beckman Coulter)添加化合物(DMSO中的10mM储备液),包括DMSO对照。将盘培育120小时,且使用CellTiter-Glo发光细胞成活力试剂(Promega产品码G7570)来测量细胞成活力。成活力(陈述为对照的百分比)经定义为各孔的相对发光单位RLU除以DMSO对照中的细胞的RLU。使用四参数模型通过非线性回归根据成活力测量来确定IC_{50}值。

[1613] • GP2D增殖分析(120h)(结肠直肠癌,G12D)

[1614] 将GP2D细胞(ATCC编号CRL-5807)以500个细胞/孔的密度分配至平坦及白色底部

白色384孔盘(Perkin Elmer,6007680)中的40μl DMEM(Sigma,D6429)+1×GlutaMAX(Gibco,35050038)+10% FCS(胎牛血清)中。使细胞在5% CO_2下在潮湿的组织培养恒温箱中在37℃下培育隔夜。使用HP Digital Dispenser D300(Tecan)以对数剂量系列添加化合物(DMSO中的10mM储备液),包括DMSO对照且针对添加的DMSO标准化。对于T0时间点测量,在添加化合物时分析未处理的细胞。将盘培育120小时,且使用CellTiter-Glo发光细胞成活力试剂(Promega产品码G7570)来测量细胞成活力。成活力(陈述为对照的百分比)经定义为各孔的相对发光单位RLU除以DMSO对照中的细胞的RLU。使用四参数模型通过非线性回归根据成活力测量来确定IC_{50}值。

[1615] • SAS CTG增殖分析(120h)(HNSCC,wt扩增)

[1616] 将SAS细胞(JCRB0260)以300个细胞/孔的密度分配至平坦及透明底部384孔盘(Greiner,PNr.781091)中的60μL DMEM:F12(Gibco 31330-038)+10%胎牛血清(HyClone,PNr.:SH30084.03)中且在37℃下在CO_2培育箱中培育隔夜。次日,用ECHO声学液体处理系统(Beckman Coulter)添加化合物(DMSO中的10mM储备液),包括DMSO对照。将盘培育120小时,且使用CellTiter-Glo发光细胞成活力试剂(Promega产品码G7570)来测量细胞成活力。成活力(陈述为对照的百分比)经定义为各孔的相对发光单位RLU除以DMSO对照中的细胞的RLU。使用四参数模型通过非线性回归根据成活力测量来确定IC_{50}值。

[1617] • MKN1 CTG增殖分析(120h)(胃癌,wt扩增)

[1618] 将MKN1细胞(JCRB0252)以400个细胞/孔的密度分配至平坦及白色底部白色384孔盘(Corning Costar,PNr.:3570)中的50μL RPMI 1640(PAN-Biotech,PNr.:P04-18047)+10% FCS(HyClone,PNr.:SH30084.03)中(分析1)或以500个细胞/孔的密度分配至平坦及白色底部白色384孔盘(Perkin Elmer,6007680)中的40μl RPMI(Gibco,PNr.:21875034)+10% FCS(HyClone,PNr.:SH30084.03)中(分析2)或以200个细胞/孔的密度分配至平坦及透明底部黑色384孔盘(Greiner,PNr.781091)中的60μl RPMI-1640(Gibco编号A10491)+10% FCS(HyClone,PNr.:SH30084.03)+PenStrep(Gibco,PNr.15140-122)中(分析3)。使细胞在5% CO_2下在潮湿的组织培养恒温箱中在37℃下培育隔夜。使用HP Digital Dispenser D300(Tecan)(分析1+2)或ECHO声学液体处理系统(Beckman Coulter)(分析3)以对数剂量系列添加化合物(DMSO中的10mM储备液),包括DMSO对照且对添加的DMSO进行归一化。将盘培育120小时,且使用CellTiter-Glo发光细胞成活力试剂(Promega产品码G7570)来测量细胞成活力。成活力(陈述为对照的百分比)经定义为各孔的相对发光单位RLU除以DMSO对照中的细胞的RLU。使用四参数模型通过非线性回归根据成活力测量来确定IC_{50}值。

[1619] • SK-CO-1CTG增殖分析(120h)(CRC,G12V)

[1620] 将SK-CO-1细胞(ATCC HTB-39)以500个细胞/孔的密度分配至平坦及透明底部384孔盘(Greiner,PNr.781091)中的60μL EMEM(Sigma M5650)+10%胎牛血清(HyClone,PNr.:SH30084.03)中且在37℃下在CO_2培育箱中培育隔夜。次日,用ECHO声学液体处理系统(Beckman Coulter)添加化合物(DMSO中的10mM储备液),包括DMSO对照。将盘培育120小时,且使用CellTiter-Glo发光细胞成活力试剂(Promega产品码G7570)来测量细胞成活力。成活力(陈述为对照的百分比)经定义为各孔的相对发光单位RLU除以DMSO对照中的细胞的RLU。使用四参数模型通过非线性回归根据成活力测量来确定IC_{50}值。

[1621] • LOVO CTG增殖分析(120h)(CRC,G13D)

[1622] 将LOVO细胞(ATCC CCL-229)以1000个细胞/孔的密度分配至平坦及透明底部384孔盘(Greiner,PNr.781091)中的60μL DMEM(Sigma D6429)+10％胎牛血清(HyClone,PNr.:SH30084.03)中且在37℃下在CO_2培育箱中培育隔夜。次日,用ECHO声学液体处理系统(Beckman Coulter)添加化合物(DMSO中的10mM储备液),包括DMSO对照。将盘培育120小时,且使用CellTiter-Glo发光细胞成活力试剂(Promega产品码G7570)来测量细胞成活力。成活力(陈述为对照的百分比)经定义为各孔的相对发光单位RLU除以DMSO对照中的细胞的RLU。使用四参数模型通过非线性回归根据成活力测量来确定IC_{50}值。

[1623] • A375 CTG增殖分析(120h)(黑色素瘤,wt,B-Raf突变体,阴性对照)

[1624] 将A375细胞(ATCC CRL-1619)以300个细胞/孔的密度分配至平坦及透明底部384孔盘(Greiner,PNr.781091)中的60μL DMEM(Sigma D6429)+10％胎牛血清(HyClone,PNr.:SH30084.03)中且在37℃下在CO_2培育箱中培育隔夜。次日,使用HP Digital Dispenser D300(Tecan)以对数剂量系列添加化合物(DMSO中的10mM储备液),包括DMSO对照。将盘培育120小时,且使用CellTiter-Glo发光细胞成活力试剂(Promega产品码G7570)来测量细胞成活力。成活力(陈述为对照的百分比)经定义为各孔的相对发光单位RLU除以DMSO对照中的细胞的RLU。使用四参数模型通过非线性回归根据成活力测量来确定IC_{50}值。

[1625] 在指定细胞株中用这些分析测量的根据本发明的代表性化合物的IC_{50}值呈现于表76及77中。

[1626] 表76

[1627]

实施例编号	H2122 IC50 (nM)	H358 (分析1) IC50 (nM)	H358 (分析2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
I-1	4119		577	5899		2876
I-3	3373		1322	273	2	4889
I-4	3750		740	64	1	395
I-5	2422	813	852	86	1	2038
I-6	3376	809		1695		3439
I-7	3456			2370		472
I-8	3043	874		512	6	131
I-9	3339		1306	2852		20226
I-10			200			
I-11	2555		1980	565		651
I-12	3285		3122	235	1	218
I-13	6467		4284	1546		294
I-14	2873			3410		25
I-16			204		673	77
I-17	4231			9846		241
I-18	1762		179	7069		72
I-19	2714		2161	3000		217
I-20	1360		287	5424		35
I-21	1434			2975	546	40
I-22	10156	31	10	650	27	33
I-23	8831	1		8157	1174	24
I-24	930		163	3452		77
I-25	1646		188	3451		285
I-26	1068		140	2239		89
I-27	599		121	2123		109
I-28	2603		240	3424		934
I-29	3133		2757	10287		97
I-30	837		205	4573	811	50
I-31			266		588	57
I-32	1507		303	4442		52
I-33	1423			3711		81

[1628]

实施例编号	H2122 IC50 (nM)	H358 (分析1) IC50 (nM)	H358 (分析2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
I-34	1074		76	4153	872	185
I-37			3892	609	24	412
I-39			1451	149	17	1198
I-41	3559			297	8	4186
I-43	1408			1005	143	1797
I-44	1274		2326	980		1195
I-45			470	32	2	1190
I-48			4	384		13
I-49			145	20	1	905
I-50			733	115	10	2901
I-53			1	414		13
I-54			4	266		17
I-55			5	565		10
I-56			2	695		25
I-57			6	278		
I-58			5	696		45
I-59			2	444		15
I-60			4	779		40
II-6	1159			1323		10
II-7	3497			1636		1189
II-8	933			2730		534
II-10	8444		570	811	11	3542
II-11	3510			1428	78	1321
II-12	1387			544	9	1925
II-13	5018			251	9	450
II-14	1393			245	6	1667
II-15	2423			220	9	1296
II-16	3531			1919	56	3867
II-17			134	251	6	1029
II-18			160	45	2	293
II-19	19	17	2	870	136	132
II-20	2041	6	2	1031	57	86
II-21	128	10	4	694	57	35
II-23	2953		4	1637		222
II-24	5328			>25000		15616
II-25	33		<0	891		9
II-26	143		4	1380		5

[1629]

实施例编号	H2122 IC50 (nM)	H358 (分析1) IC50 (nM)	H358 (分析2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
II-27	898	112	44	4105	408	151
II-28	9477			5068		203
II-30	3550			2385		10607
II-31	2546		143	42	1	208
II-32	3299			385	5	8310
II-33	4122			1414		597
II-34	9006			1416	49	1949
II-35	4799		457	713	31	4733
II-36	3478			990		179
II-37	5495			1454		1246
II-38	2586			213	4	47
II-39	3597			1762		2937
II-40	1416		1302	261	5	979
II-41	1654		1522	269		2108
II-42	357		136	1886		264
II-43	102		117	2051		24
II-44	1585		398	2163		6000
II-45	10593	969	>25000	2306		530
II-46	900			2739		399
II-47	2015		2046	991	105	2619
II-48	3099		2162	1494	65	3878
II-49	2836		1906	511	6	1185
II-50	2677		2707	142	3	41
II-51	2559		3362	903		70
II-52			1716			
II-53	3692		230	825	29	1715
II-54	1773	298	908	67	1	234
II-55	4906		588	748	46	968
II-56	3193	587	173	378	13	1426
II-57	916		286	1844	164	54
II-58	904		562	6424		342
II-59	1347		337	2243		31
II-60	6946			3368		61
II-61	2342		1424	1548		169
II-62	4791			9192		50
II-63	3386		66	3295		1308
II-64	6360	36		1073	22	16

[1630]

实施例编号	H2122 IC50 (nM)	H358 (分析1) IC50 (nM)	H358 (分析2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
II-65	2548		3225	3560		173
II-66	5006		586	3970		60
II-67	1299		1038	2795		8
II-68	1233		111	3242		623
II-69	515		290	1729	585	102
II-70	891		131	1942		41
II-71	933		209	1673		47
II-72	2251		9	783		206
II-73	1612			1813		33
II-74	2859		1682	3213		192
II-75	3132	49	10	1561	111	31
II-76	1299		507	3968		66
II-77	1775	51	9	738	37	152
II-78	2145		170	2117		318
II-79	1272			2829		2586
II-80	1670			5080		>25000
II-81	1678		1200	4863		51
II-82	2683		807	5451		990
II-83	3818			5128		18
II-84	583		>25000	3057		52
II-85	1120		23	1291		26
II-86	2081		993	4137	824	502
II-87	1989		106	3062		107
II-88	434		126	1983		2223
II-89	1530		220	3037		246
II-90	1864		3251	3809		4386
II-91	1094	78	19	2256	394	70
II-92	1812		3395	3916		275
II-93	1564		872	4645		366
II-94	834	20	20	985	26	82
II-95	1422		400	3320		5181
II-96	307		98	2237	809	148
II-97	2018		242	2359		646
II-98	1019		242	3336		30
II-99	1165		1339	3238		88
II-100	2142			9772		3185
II-101	1518		195	2994		130

[1631]

实施例编号	H2122 IC50 (nM)	H358 (分析1) IC50 (nM)	H358 (分析2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
II-102	84			2770		71
II-104			391		510	114
II-105	847		46	1324	463	55
II-106	2861		2250	9452		96
II-107	5720			7270		7
II-108			134			
II-109	441		78	3828		20
II-110	953		217	2822		68
II-111	858		139	2806	443	57
II-112	197		141	2252	248	54
II-113	661		128	2014		381
II-114	680		123	2299		28
II-116	1123			6521		2007
II-117	47		98	1656	276	22
II-118	1007		295	3174		931
II-119	251		42	1325		39
II-120	1090		190	3509		488
II-121	580		268	3066		560
II-122	961		823	3352		889
II-123	878		439	1536		113
II-124	901		114	2104		68
II-125	768		255	1371		182
II-126	2687		1685	10187		189
II-127	189		400	2760		18
II-128	361		417	2105		46
II-129	198		295	2075		18
II-130	221	25	28	1085	233	176
II-131	672		277	3520		623
II-132	188		324	5113		319
II-133	180	74	9	2700	301	202
II-134	4119			9668		35
II-135	112			1387		69
II-140	8237		702	21550		128
II-141	2826			244	4	873
II-142	10530		10772	10131		6106
II-143	584	25		1506	59	48
II-144	3692			7097	>1000	302

[1632]

实施例编号	H2122 IC50 (nM)	H358 (分析1) IC50 (nM)	H358 (分析2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
II-148	2218			376	11	421
II-149	2546			257	8	849
II-150	2509		115	27	1	91
II-151	3582			714	32	161
II-152			926	526	13	4229
II-153			2850	577	14	199
II-154			374	1014	39	747
II-155	929		77	11	1	471
II-156			230	86	1	440
II-157			151	129	2	1189
II-158			58	256	9	585
II-159			31	1888		70
II-160	3186			3217		821
II-161	4850			1602		1575
II-162	3316			922	30	2120
II-163	4505			935		274
II-164	4577		40	483	23	1502
II-165	1787		166	25	1	437
II-166	1254			1276		1184
II-167	9787			4231		1392
II-168	1773			778	12	441
II-169	2282		595	3731	1868	4410
II-170	942		623	3590		1048
II-171	3059			295	5	1100
II-173	1456			1206	107	751
II-174			112	103	3	248
II-175	2740			434	21	118
II-176			1640	851	50	4937
II-177	2245		583	2761		221
II-178	948		129	814		2568
II-182			3	188		32
II-183			<0	162		6
II-184			95	8	0	882
II-185			510	190	15	2421
II-186			273	38	2	532
II-187			135	30	1	1148
II-189			19	1149		51

[1633]

实施例编号	H2122 IC50 (nM)	H358 (分析1) IC50 (nM)	H358 (分析2) IC50 (nM)	AsPC-1 IC50 (nM)	GP2D IC50 (nM)	SAS IC50 (nM)
II-191			3	425		10
II-192			2	305	31	25
II-193			1	176		10
II-194			3	411		37
II-195			4	282		37
II-196			2	248		9
II-197			1	226		8
II-198			1	143		8
II-199			5	446		17
II-200			3	340		8
II-201			6	651		20
II-202			5	380		21
II-203			5	483	137	18
II-204			5	508	122	17
II-205			18	1313		20
II-206			4	194		25
II-207			287	82		1085
II-208			99	15	0	718
II-209			136	59		737
II-210			2	210		14
II-211			1	297		17
II-212			1	170		19
II-213			1	275		13
II-214				3517		

[1634] 表77

[1635]

实施例编号	MKN1 (分析1) IC50 (nM)	MKN1 (分析2) IC50 (nM)	MKN1 (分析3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
I-1			1731	418	1271	
I-3				2086	2159	
I-4			75	541	205	
I-5		499		987	1639	
I-6				2081	1219	
I-7				1489	2812	
I-8			395	532	296	
I-9				10823	649	
I-11				530	1708	

[1636]

实施例编号	MKN1 (分析1) IC50 (nM)	MKN1 (分析2) IC50 (nM)	MKN1 (分析3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
I-12				710	824	
I-13			679	2156	1512	
I-14				71	1350	
I-17				357	730	
I-18				236	260	
I-19				56	479	
I-20				185	298	
I-21			149	30	128	
I-22			68	20	31	>3000
I-23				139	79	
I-24				67	101	
I-25				357	1056	
I-26				118	281	
I-27			396	52	265	
I-28			1284	131	390	
I-29				381	1646	
I-30				31	66	
I-32				111	159	
I-33				181	574	
I-34			693	84	161	
I-37				1081	165	
I-39		621		2072	354	
I-41				2759	304	
I-43				892	554	
I-44				1206	925	
I-45		510		763	315	
I-48			17	14	23	
I-49		335	152	515	223	
I-50		785	627	2048	439	
I-53			48	7	29	
I-54			26	7	32	
I-55			39	9	39	
I-56				8	23	
I-57			19	4	8	
I-58	25		17	14	29	
I-59			26	5	22	
I-60			32	21	49	

[1637]

实施例编号	MKN1 (分析1) IC50 (nM)	MKN1 (分析2) IC50 (nM)	MKN1 (分析3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-6				62	323	
II-7				1241	835	
II-8				692	680	
II-10			1265	1665	972	
II-11				800	383	
II-12			460	819	401	
II-13				896	61	
II-14				771	674	
II-15				1247	867	
II-16				1872	1339	
II-17				617	186	
II-18		279		444	49	
II-19			47	11	21	1115
II-20	24			9	158	>3000
II-21	20	27	24	6	29	>3000
II-23			172	31	124	
II-24				9249	7420	
II-25				3	63	
II-26				3	109	
II-27			116	115	345	>3000
II-28				433	720	
II-30				9067	>25000	
II-31			30	365	182	
II-32				704	8323	
II-33				1049	737	
II-34			453	1239	2403	
II-35				5734	1686	
II-36				1123	16620	
II-37				562	692	
II-38				174	74	
II-39				1239	2924	
II-40				488	508	
II-41				910	703	
II-42				38	149	
II-43				46	120	
II-44				193	92	
II-45			1485	1786	6602	

[1638]

实施例编号	MKN1 (分析1) IC50 (nM)	MKN1 (分析2) IC50 (nM)	MKN1 (分析3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-46				655	1218	
II-47				600	459	
II-48				1068	736	
II-49		>3000	501	872	651	
II-50				802	1634	
II-51				772	772	
II-53			994	566	495	
II-54				464	531	
II-55			876	754	1094	
II-56			660	554	661	
II-57				87	500	
II-58				90	113	
II-59				67	72	
II-60				216	255	
II-61				192	276	
II-62				280	2322	
II-63			578	134	640	
II-64				24	96	2579
II-65				360	289	
II-66				76	3676	
II-67				60	49	
II-68				5570	894	
II-69				115	52	
II-70			387	28	77	
II-71				18	50	
II-72			68	71	55	
II-73				43	250	
II-74				52	319	
II-75			108	23	279	2536
II-76				120	51	
II-77			18	40	39	>3000
II-78			533	84	175	
II-79				188	106	
II-80				148	561	
II-81				32	289	
II-82			712	170	728	
II-83				447	2200	

[1639]

实施例编号	MKN1 (分析1) IC50 (nM)	MKN1 (分析2) IC50 (nM)	MKN1 (分析3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-84				116	286	
II-85			266	51	209	
II-86				121	77	
II-87			302	71	427	
II-88				47	62	
II-89			625	198	453	
II-90				451	735	
II-91			247	78	136	1138
II-92				279	467	
II-93				140	136	
II-94	32		51	19	51	>3000
II-95				341	149	
II-96				67	231	
II-97			598	212	683	
II-98				137	608	
II-99				159	286	
II-100				257	83	
II-101				257	1016	
II-102				37	76	
II-105			426	31	150	
II-106				491	993	
II-107				181	1009	
II-109				106	76	
II-110				126	92	
II-111				51	309	
II-112				34	58	
II-113				64	123	
II-114			358	64	142	
II-116				64	8	
II-117				24	58	
II-118				3865	295	
II-119			252	37	152	
II-120			234	126	401	
II-121				57	129	
II-122				52	180	761
II-123				96	72	259
II-124				38	128	

[1640]

实施例编号	MKN1 (分析1) IC50 (nM)	MKN1 (分析2) IC50 (nM)	MKN1 (分析3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-125				121	97	324
II-126				137	251	
II-127				90	131	
II-128				47	91	
II-129				66	69	
II-130	216		297	29	190	1314
II-131				90	225	
II-132				18	120	
II-133			391	89	459	1378
II-134				225	3242	
II-135				29	51	
II-140				292	5489	
II-141				436	284	
II-142				2186	2645	
II-143				9	96	>3000
II-144				130	2844	
II-148				779	109	
II-149		467		1976	270	
II-150		32		325	81	
II-151				1358	1065	
II-152				955	650	
II-153				872	283	
II-154				2122	904	
II-155		284	633	263	107	
II-156				390	226	
II-157				339	136	
II-158				374	84	
II-159				131	356	
II-160				6852	7606	
II-161				1022	472	
II-162			411	980	401	
II-163				649	1087	
II-164			1072	287	246	
II-165		427		529	303	
II-166				551	863	
II-167				1337	6428	
II-168			176	154	193	

[1641]

实施例编号	MKN1 (分析1) IC50 (nM)	MKN1 (分析2) IC50 (nM)	MKN1 (分析3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-169				316	553	
II-170				121	270	
II-171				1534	593	
II-173				805	1228	
II-174		341		385	139	
II-175				936	823	
II-176				2061	2683	
II-177				45	694	
II-178				149	624	
II-182	24		12	9	38	
II-183			41	7	9	
II-184		227	68	249	325	
II-185		>949	1901	1290	714	
II-186		313	260	880	357	
II-187		383	357	457	429	
II-189	19		18	45	39	
II-191				3	13	
II-192	25	26	9	4	32	
II-193			17	3	12	
II-194	20		25	11	13	
II-195			22	4	12	
II-196			17	4	15	
II-197			16	4	14	
II-198			15	3	25	
II-199			51	17	34	
II-200			11	5	15	
II-201	20		14	9	33	
II-202			27	6	103	
II-203		41	63	12	70	
II-204		33	48	14	46	
II-205			33	31	22	
II-206			34	11	31	
II-207			785	1256	310	
II-208		451	245	398	334	
II-209			670	1391	493	
II-210			37	3	35	
II-211			22	4	40	

[1642]

实施例编号	MKN1 (分析1) IC50 (nM)	MKN1 (分析2) IC50 (nM)	MKN1 (分析3) IC50 (nM)	SK-CO-1 IC50 (nM)	LOVO IC50 (nM)	A375 IC50 (nM)
II-212			17	4	35	
II-213			12	7	117	
II-214				5353		

[1643] ERK磷酸化分析

[1644] ERK磷酸化分析用于检验化合物在体外抑制KRAS G12C突变体人类癌细胞株中KRAS G12C介导的信号转导的效力。此证实根据本发明的化合物通过干扰RAS G12C蛋白质信号转导级联的分子作用模式。此分析设定中的较低IC_{50}值指示根据本发明的化合物的较高效力。观测到,根据本发明的化合物展现出对KRAS G12C突变体人类癌细胞株中ERK磷酸化的抑制作用,因此证实所述化合物对RAS G12C蛋白质信号转导的分子作用模式。

[1645] 使用以下人类细胞株进行ERK磷酸化分析:

[1646] NCI-H358(ATCC(ATCC CRL-5807):具有KRAS G12C突变(→分析1)及NCI-H358_Cas9_SOS2(亦即,其中SOS2被阻断的相同细胞株)(→分析2)的人类肺癌。含有用于产生SOS2蛋白质基因剔除的gRNA的经设计DNA序列的载体为获自Sigma-Aldrich。为产生NCI-H358 SOS2基因剔除细胞株,使表达Cas9核酸内切酶的NCI-H358细胞经XtremeGene9试剂及对应的质体转染。通过使用细胞分析仪测量GFP阳性细胞来确认转染效率。收集GFP阳性细胞且进一步扩增。这些GFP阳性细胞池经单细胞稀释,且经由西方墨点法及基因组DNA定序分析鉴定SOS2基因剔除克隆。

[1647] 用于分析的材料:

[1648] RPMI-1640培养基(ATCC®30-2001™)

[1649] 来自HyClone的胎牛血清(FBS)(SH30071.03)

[1650] 来自Thermo Fischer Scientific的非必需氨基酸(11140035)

[1651] 来自Thermo Fischer Scientific的丙酮酸盐(11360039)

[1652] 来自Thermo Fischer Scientific的格鲁塔玛(Glutamax)(35050061)

[1653] 来自Greiner Bio-One的384盘(781182)

[1654] 来自PerkinElmer Inc.的Proxiplate™384(6008280)

[1655] AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2(Thr202/Tyr204)分析试剂盒(ALSU-PERK-A500)

[1656] 来自Sigma的EGF(E4127)

[1657] 受体混合物:来自PerkinElmer的蛋白A受体珠粒(6760137M)

[1658] 供体混合物:来自PerkinElmer的AlphaScreen链霉亲和素蛋白涂布的供体珠粒(6760002)

[1659] 曲美替尼(Trametinib)

[1660] 来自Sigma Aldrich的星形孢菌素(Staurosporine)(S6942)

[1661] 分析设置:

[1662] 将细胞以40,000个细胞/孔接种于Greiner TC 384盘中的具有10% FBS、非必需

氨基酸、丙酮酸酯及格鲁塔玛(glutamax)的60μL RPMI中。将细胞在室温下培育1小时,且接着在潮湿氛围中在37℃及5% CO_2下的培育箱中培育隔夜。接着使用Labcyte Echo 550装置添加60nL化合物溶液(10mM DMSO储备溶液)。在前述培育箱中培育1小时之后,在离心之后移除培养基,且通过添加来自AlphaLISA SureFire Ultra pERK1/2(Thr202/Tyr204)分析试剂盒的添加有蛋白酶抑制剂,100nM曲美替尼+100nM星形孢菌素的20μL 1.6倍溶解缓冲液溶解细胞。在室温下振荡培育20分钟之后,将6μL的各裂解物样品转移至384孔Proxiplate且用AlphaLISA SureFire Ultra pERK1/2(Thr202/Tyr204)分析试剂盒分析pERK(Thr202/Tyr204)。在柔和光线下添加3μL受体混合物及3μL供体混合物且在暗处在室温下培育2小时,之后在PerkinElmer Envision HTS Multilabel Reader上测量信号。将原始资料导入至Boehringer Ingelheim专有软件MegaLab(基于程序PRISM的曲线拟合,GraphPad Inc.)中且用其进行分析。

[1663] 类似地,可对携带各种KRAS突变或KRAS野生型的额外细胞株进行所描述的分析(pERK减少;SureFire),从而允许测量及确定细胞背景中化合物对各种额外KRAS等位基因的活性。

[1664] 代谢(微粒体)稳定性分析

[1665] 在37℃下用所收集的肝脏微粒体(小鼠(MLM)、大鼠(RLM)或人类(HLM))来分析测试化合物的代谢降解。每时间点48μL的最终培育体积含有TRIS缓冲液(pH 7.5;0.1M)、氯化镁(6.5mM)、微粒体蛋白(对于小鼠/大鼠为0.5mg/mL,对于人类标本为1mg/mL)及最终浓度为1μM的测试化合物。在37℃下的短预培育时段之后,反应通过添加12μL还原形式的β-烟碱酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH,10mM)起始且通过在不同时间点(0、5、15、30、60min)后将等分试样转移至溶剂中来终止。另外,在不含NADPH的培育物中监测不依赖于NADPH的降解,在最后时间点通过添加乙腈终止。通过离心(4,000rpm,15min)使淬灭的培育物集结。通过LC-MS/MS分析上清液的等分试样以定量个别样品中母体化合物的浓度。

[1666] 体外固有清除率($CL_{int,体外}$)为根据测试药物在微粒体培育期间消失的时程计算。各曲线图作为$C(t)=C_0*exp(-ke*t)$拟合至一阶消除速率常量,其中C(t)及C_0为培育时间t时且在预培育时未改变的测试药物的浓度且ke为未改变的药物的消失速率常数。随后,根据方程式$CL_{int,体内}=CL_{int,体外}\times$(培育体积(ml)/蛋白质量(mg))×(蛋白质量(mg)/g肝组织)×(肝重量/体重)将$CL_{int,体外}$(μL min^{-1}·蛋白质量)值转化为自培育参数预测的$CL_{int,体内}$(mL $min^{-1}\cdot kg^{-1}$)。

[1667] 为了更好地跨物种比较,预测的清除率在个别物种中表示为肝脏血流量的百分比[%QH](mL $min^{-1}\cdot kg^{-1}$)。一般而言,化合物跨物种的高稳定性(对应于低QH%)为所需的。

[1668] 表78展示用根据本发明的一系列化合物(I)的所公开分析获得的代谢稳定性资料。

[1669] 表78:

[1670]

实施例编号	HLM QH [%]
I-1	79
I-2	44
I-3	<24
I-4	<24
I-5	<24
I-6	<24
I-7	<24
I-8	<24
I-9	<24
I-10	30
I-11	<24
I-12	36
I-13	<24
I-15	38
I-16	31
I-17	56

实施例编号	HLM QH [%]
I-18	48
I-19	<24
I-20	30
I-21	44
I-22	37
I-23	45
I-24	<24
I-25	<24
I-26	<24
I-27	<24
I-28	<24
I-29	27
I-30	<24
I-31	<24
I-32	45
I-33	<24

实施例编号	HLM QH [%]
I-34	<24
I-35	32
I-37	51
I-39	39
I-40	42
I-41	<24
I-42	42
I-43	<24
I-44	<24
I-45	45
I-48	51
I-49	40
I-50	44
I-53	56
I-54	52
I-55	56

[1671]

实施例编号	HLM QH [%]	实施例编号	HLM QH [%]	实施例编号	HLM QH [%]
I-56	25	II-44	31	II-84	<24
I-58	34	II-46	27	II-85	47
I-59	<24	II-47	<24	II-86	35
I-60	<24	II-48	<24	II-87	<24
II-6	<24	II-49	<24	II-88	26
II-7	<24	II-50	52	II-89	<24
II-8	<24	II-51	37	II-90	<24
II-10	<24	II-52	<24	II-91	46
II-11	<24	II-53	46	II-92	<24
II-12	<24	II-54	28	II-93	44
II-13	<24	II-55	<24	II-94	48
II-14	<24	II-56	<24	II-95	37
II-15	<24	II-57	<24	II-96	<24
II-16	<24	II-58	46	II-97	<24
II-17	63	II-59	<24	II-98	<24
II-18	58	II-60	27	II-99	<24
II-19	30	II-61	<24	II-100	28
II-20	<24	II-62	58	II-101	31
II-21	<24	II-63	<24	II-102	51
II-23	<24	II-64	27	II-103	<24
II-24	<24	II-65	<24	II-104	<24
II-25	<24	II-66	<24	II-106	44
II-26	<24	II-67	<24	II-107	45
II-27	44	II-68	<24	II-108	59
II-28	51	II-69	<24	II-109	<24
II-30	<24	II-70	61	II-110	47
II-31	42	II-71	<24	II-111	<24
II-32	<24	II-72	41	II-112	<24
II-33	<24	II-73	53	II-113	43
II-34	<24	II-74	<24	II-114	34
II-35	<24	II-75	38	II-115	<24
II-36	<24	II-76	31	II-116	75
II-37	<24	II-77	34	II-117	<24
II-38	<24	II-78	35	II-118	25
II-39	52	II-79	45	II-119	<24
II-40	<24	II-80	30	II-120	47
II-41	<24	II-81	<24	II-121	39
II-42	<24	II-82	<24	II-122	35
II-43	<24	II-83	72	II-123	28

[1672]

实施例编号	HLM QH [%]
II-124	37
II-125	<24
II-126	25
II-127	<24
II-128	<24
II-129	<24
II-130	<24
II-131	<24
II-132	36
II-133	<24
II-134	34
II-135	54
II-140	<24
II-141	28
II-143	57
II-144	75
II-148	52
II-149	45
II-150	64
II-151	59
II-152	58
II-153	58
II-154	76
II-155	70
II-156	65
II-157	69

实施例编号	HLM QH [%]
II-158	73
II-159	40
II-160	31
II-161	<24
II-162	<24
II-164	<24
II-165	61
II-166	<24
II-167	<24
II-168	62
II-169	39
II-170	33
II-171	32
II-172	51
II-173	<24
II-174	39
II-175	63
II-176	63
II-177	<24
II-178	<24
II-182	35
II-183	75
II-184	60
II-186	49
II-187	46
II-189	<24

实施例编号	HLM QH [%]
II-191	32
II-192	30
II-193	31
II-194	30
II-195	44
II-196	75
II-197	69
II-198	63
II-199	67
II-200	65
II-201	41
II-202	<24
II-203	<24
II-204	<24
II-205	<24
II-206	<24
II-207	40
II-208	48
II-209	40
II-210	<24
II-211	<24
II-212	<24
II-213	<24
II-214	<24

[1673] 血浆蛋白结合分析(PPB)

[1674] 测试化合物与血浆的结合为使用平衡透析(ED)及与液相色谱(LC-MS)介接的定量质谱确定。简言之,ED使用透析装置进行,该透析装置由两个腔室组成,该两个腔室通过分子量截断值为5-10kg/mol的半透膜隔开。一个腔室填充有含有1-10μmol/L测试化合物的10% FCS/PBS,且另一腔室填充有具有或不具有聚葡萄糖的磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在37℃下培育透析腔室3-5小时。在培育之后,自各腔室的等分试样中沉淀蛋白质,且通过LC-MS确定含血浆隔室($c_{血浆}$)及含缓冲液隔室($c_{缓冲液}$)的上清液中的测试化合物的浓度。根据以下等式计算未结合测试化合物(未结合至血浆)的分率(f_u):

[1675] $$f_u[\%] = \frac{c_{缓冲液}}{c_{血浆}} \; x \; 100$$

[1676] 表79展示用根据本发明的一系列化合物(I)的所公开分析获得的代谢稳定性资料。

[1677] 表79:

[1678]

实施例编号	PPB 10% FCS (%fu)
I-1	53
I-2	69
I-3	68
I-5	51
I-6	94
I-7	36
I-8	77
I-9	80
I-10	70
I-11	33
I-12	46
I-13	21
I-14	10
I-15	8
I-16	55
I-17	24
I-18	61
I-19	48
I-20	58
I-21	83
I-22	38
I-23	20
I-24	19
I-25	35
I-26	23
I-27	21
I-28	30
I-29	54
I-30	46
I-31	53
I-32	48
I-33	31
I-34	54
I-37	26
I-39	7
I-40	51
I-43	73
I-44	22

实施例编号	PPB 10% FCS (%fu)
I-45	14
I-48	12
I-49	15
I-50	14
I-53	5
I-54	9
I-55	6
I-56	32
I-58	28
I-59	4
I-60	10
II-6	5
II-7	43
II-8	17
II-10	69
II-11	89
II-12	20
II-13	24
II-14	16
II-15	64
II-16	16
II-17	9
II-18	11
II-19	4
II-20	14
II-21	24
II-23	3
II-24	48
II-25	15
II-26	24
II-27	5
II-28	9
II-30	64
II-31	63
II-32	31
II-33	68
II-34	37
II-35	77

实施例编号	PPB 10% FCS (%fu)
II-36	57
II-37	71
II-38	54
II-39	17
II-40	53
II-41	10
II-42	10
II-43	11
II-44	39
II-45	61
II-47	34
II-48	62
II-49	36
II-50	38
II-51	39
II-52	48
II-53	29
II-54	30
II-55	26
II-56	48
II-57	50
II-58	31
II-59	64
II-60	20
II-61	26
II-62	18
II-63	6
II-64	23
II-65	3
II-66	41
II-67	23
II-68	9
II-69	45
II-70	44
II-71	59
II-72	10
II-73	22
II-74	48

[1679]

实施例编号	PPB 10% FCS (%fu)	实施例编号	PPB 10% FCS (%fu)	实施例编号	PPB 10% FCS (%fu)
II-75	16	II-113	39	II-160	53
II-76	61	II-114	7	II-161	37
II-77	16	II-115	43	II-162	69
II-78	49	II-116	35	II-163	61
II-79	15	II-117	19	II-164	54
II-80	23	II-118	8	II-165	16
II-81	52	II-119	4	II-166	22
II-82	66	II-120	24	II-167	26
II-83	18	II-121	40	II-168	47
II-84	0	II-122	44	II-170	32
II-85	8	II-123	11	II-171	23
II-86	34	II-124	40	II-173	41
II-87	26	II-125	13	II-174	17
II-88	20	II-126	38	II-175	2
II-89	0	II-127	8	II-176	1
II-90	1	II-128	6	II-177	56
II-91	8	II-129	23	II-178	46
II-92	9	II-130	3	II-182	13
II-93	5	II-131	1	II-183	4
II-94	31	II-132	31	II-184	10
II-95	53	II-133	4	II-185	2
II-96	25	II-134	31	II-186	8
II-97	13	II-135	6	II-187	14
II-98	1	II-141	60	II-189	16
II-99	11	II-143	18	II-191	3
II-100	28	II-144	11	II-192	24
II-101	23	II-148	25	II-193	20
II-102	4	II-149	17	II-194	8
II-103	7	II-150	13	II-195	24
II-104	18	II-151	24	II-196	1
II-105	7	II-152	8	II-197	4
II-106	20	II-153	14	II-198	6
II-107	24	II-154	10	II-199	7
II-108	42	II-155	4	II-200	3
II-109	18	II-156	4	II-201	7
II-110	1	II-157	3	II-202	5
II-111	11	II-158	4	II-203	4
II-112	41	II-159	21	II-204	3

[1680]

实施例编号	PPB 10% FCS (%fu)
II-205	6
II-206	5
II-207	9
II-208	15

实施例编号	PPB 10% FCS (%fu)
II-209	6
II-210	2
II-211	2
II-212	5

实施例编号	PPB 10% FCS (%fu)
II-213	2
II-214	81

[1681] 基于机制的CYP3A4分析抑制(MBI 3A4):

[1682] 在咪达唑仑(15μM)作为底物的情况下,在人类肝微粒体(0.02mg/mL)中分析针对CYP3A4的时间依赖性抑制。在NADPH(1mM)存在下用人类肝微粒体(0.2mg/mL)以25μM的浓度预培育测试化合物及水对照(无测试化合物的孔)0分钟及30分钟。在预培育之后,以1:10稀释培育物且添加底物咪达唑仑以用于主要培育(15分钟)。用乙腈淬灭主要培育且经由LC/MS-MS对羟基-咪达唑仑的形成进行定量。30分钟预培育形成的羟基-咪达唑仑相对于0分钟预培育形成的羟基-咪达唑仑用作读数。小于100%的值意谓与0分钟预培育相比,30分钟预培育时底物咪达唑仑的代谢程度较低。一般而言,预培育30分钟后的低影响为所需的(对应于接近100%的值/与用水对照确定的值无区别)。

[1683] 表80展示用根据本发明的一系列化合物(I)的所公开分析获得的资料。

[1684] 表80:

[1685]

实施例编号	MBI 3A4 [%]
I-2	36
I-3	51
I-4	64
I-5	34
I-6	79
I-8	25
I-10	72
I-11	78
I-12	56
I-13	48
I-14	83
I-18	58
I-20	85
I-21	40
I-23	57
I-24	73
I-26	71
I-27	50
I-28	77
I-30	77
I-31	67
I-32	41

实施例编号	MBI 3A4 [%]
I-33	73
I-34	67
I-37	45
I-39	37
I-40	37
I-41	68
I-43	64
II-6	54
II-10	80
II-12	78
II-13	70
II-14	83
II-15	76
II-20	63
II-21	77
II-25	77
II-26	58
II-27	71
II-31	65
II-32	79
II-34	83
II-37	81

实施例编号	MBI 3A4 [%]
II-42	63
II-43	70
II-44	71
II-46	91
II-48	84
II-49	75
II-50	54
II-53	80
II-54	31
II-55	88
II-56	73
II-57	61
II-58	68
II-59	80
II-62	53
II-63	74
II-66	71
II-67	72
II-68	74
II-69	94
II-70	64
II-71	79

[1686]

实施例编号	MBI 3A4 [%]	实施例编号	MBI 3A4 [%]	实施例编号	MBI 3A4 [%]
II-73	52	II-104	78	II-129	74
II-74	81	II-105	79	II-130	67
II-75	57	II-106	61	II-132	70
II-76	73	II-107	58	II-134	76
II-78	48	II-109	63	II-141	88
II-81	62	II-110	67	II-144	60
II-82	73	II-111	76	II-148	55
II-85	52	II-112	81	II-149	42
II-86	68	II-114	85	II-150	49
II-87	64	II-117	77	II-153	49
II-88	77	II-118	45	II-162	84
II-89	73	II-119	52	II-169	66
II-91	68	II-120	71	II-170	70
II-94	71	II-121	56	II-171	63
II-95	68	II-122	68	II-173	82
II-96	85	II-123	64	II-177	72
II-97	76	II-125	68	II-192	49
II-98	74	II-126	56	II-193	61
II-99	78	II-127	74	II-195	56
II-103	53	II-128	60		

[1687] 溶解度测量(DMSO溶液沉淀方法)

[1688] 测试化合物的10mM DMSO储备溶液用于测定其水溶解度。用水性介质(pH=4.5或6.8的McIlvaine缓冲液)将DMSO溶液稀释至250μM的最终浓度。在环境温度下振荡24小时之后,通过过滤移除潜在形成的沉淀物。滤液中测试化合物的浓度通过LC-UV方法通过将信号校准为参考溶液的信号来确定,其中测试化合物完全溶解在已知浓度的乙腈/水(1:1)中。

[1689] 表81展示用根据本发明的一系列化合物(I)的所公开分析获得的资料。

[1690] 表81:

[1691]

实施例编号	溶解度[μg/ml] pH 4.5	溶解度[μg/ml] pH 6.8	实施例编号	溶解度[μg/ml] pH 4.5	溶解度[μg/ml] pH 6.8
I-1	>125	101	I-11	>141	112
I-2	>142	>131	I-12	>152	125
I-3	>173	>176	I-13	>148	>150
I-4	>148	>140	I-14	41	<1
I-5	>138	>123	I-15	1	<1
I-6	>147	>144	I-16	>118	82
I-7	>139	>133	I-18	>121	91
I-8	>146	116	I-19	48	14
I-9	>149	>147	I-20	>157	98
I-10	>141	>136	I-21	110	33

[1692]

实施例编号	溶解度[μg/ml] pH 4.5	溶解度[μg/ml] pH 6.8
I-22	112	104
I-23	106	<1
I-24	68	<1
I-25	>170	44
I-27	67	1
I-28	93	8
I-29	>114	82
I-30	>150	>141
I-31	>128	118
I-32	100	14
I-33	8	4
I-34	>135	92
I-35	3	<1
I-37	>149	17
I-39	>147	<1
I-41	>137	118
I-42	>141	99
I-43	>346	>306
I-45	> 148	> 86
I-48	>161	7
I-49	>154	43
I-50	>139	95
I-53	>152	5
I-54	16	<1
I-55	>162	5
I-56	108	97
I-58	>128	94
I-59	>150	15
I-60	>158	>161
II-6	<1	<1
II-7	>141	>134
II-8	>141	>132
II-10	>143	>135
II-11	>150	>141
II-12	>143	>137
II-13	>139	>147
II-14	>151	123
II-15	>144	>130
II-16	>147	>132

实施例编号	溶解度[μg/ml] pH 4.5	溶解度[μg/ml] pH 6.8
II-17	>147	20
II-18	>146	8
II-19	89	<1
II-20	83	33
II-21	80	34
II-23	75	<1
II-24	<1	<1
II-25	124	73
II-26	>194	62
II-27	108	<1
II-28	>133	<1
II-30	>136	>125
II-31	>151	>133
II-32	>121	117
II-34	>146	114
II-36	>146	>140
II-37	>152	>152
II-40	>140	>133
II-41	>138	>130
II-42	119	9
II-43	121	9
II-44	>115	104
II-45	>135	>118
II-46	>150	>150
II-47	>162	>145
II-48	>164	>149
II-49	>141	114
II-50	>144	>135
II-51	>138	>133
II-54	>134	>122
II-55	>172	>161
II-56	>144	>146
II-57	109	101
II-58	>124	2
II-59	>133	>123
II-60	>140	102
II-61	111	41
II-62	>129	<1
II-63	<1	<1

[1693]

实施例编号	溶解度[μg/ml] pH 4.5	溶解度[μg/ml] pH 6.8
II-64	40	8
II-65	7	<1
II-66	>117	112
II-67	98	41
II-68	79	5
II-69	108	76
II-70	109	94
II-71	>112	82
II-72	>146	89
II-73	>124	88
II-74	57	29
II-75	>122	91
II-76	>122	104
II-77	>143	>134
II-78	41	3
II-79	>154	102
II-81	114	84
II-82	102	72
II-83	<1	<1
II-84	<1	<1
II-85	38	3
II-86	112	60
II-89	2	<1
II-91	118	<1
II-93	97	20
II-94	>126	>122
II-95	>134	>121
II-96	107	2
II-97	40	<1
II-98	83	<1
II-99	115	84
II-100	120	57
II-101	88	2
II-102	24	<1
II-103	53	<1
II-104	3	<1
II-105	3	<1
II-106	107	13
II-107	>162	<1

实施例编号	溶解度[μg/ml] pH 4.5	溶解度[μg/ml] pH 6.8
II-109	117	61
II-110	3	<1
II-111	22	<1
II-112	>139	121
II-113	>173	107
II-114	41	<1
II-117	>183	>147
II-118	32	<1
II-119	<1	<1
II-120	106	<1
II-121	109	69
II-122	122	98
II-123	<1	<1
II-124	>148	108
II-125	<1	<1
II-126	123	104
II-127	>127	39
II-128	>130	42
II-129	>130	15
II-130	<1	<1
II-132	117	100
II-133	3	<1
II-134	116	105
II-135	19	<1
II-140	82	8
II-141	123	83
II-142	86	10
II-143	>123	91
II-144	105	<1
II-148	>146	<1
II-149	>164	<1
II-150	>149	57
II-151	>161	<1
II-152	>132	61
II-153	>135	103
II-154	>144	17
II-155	>153	3
II-156	>142	<1
II-157	>147	<1

[1694]

实施例编号	溶解度[μg/ml] pH 4.5	溶解度[μg/ml] pH 6.8
II-158	>150	<1
II-159	125	125
II-162	>140	>137
II-163	>137	>133
II-164	>164	>137
II-165	>142	49
II-166	>152	>147
II-167	>153	>142
II-168	>139	>128
II-169	>124	13
II-170	118	24
II-171	>150	>148
II-173	>144	>146
II-174	>149	115
II-175	>158	<1
II-176	>140	<1
II-177	>130	125
II-178	127	110
II-182	>148	86
II-183	113	4
II-184	>158	>147
II-185	>147	8
II-186	>140	22
II-187	>140	119
II-189	>152	103
II-191	73	12
II-192	124	59
II-193	15	<1
II-194	116	31
II-195	131	71
II-196	94	<1
II-197	>173	5
II-198	12	<1
II-199	>163	9
II-200	>163	4
II-201	>128	6
II-202	>166	58
II-203	>159	65
II-204	4	5
II-206	17	2
II-207	>134	<1
II-209	>150	<1
II-210	5	<1
II-211	20	4
II-212	16	<1
II-213	23	2
II-214	>121	>151

[1695] Caco-2分析

[1696] 分析提供对化合物穿过细胞膜的潜力、经口吸收的程度以及化合物是否由吸收和/或转运体主动输送的信息。使用跨越在可渗透过滤器支撑物(Corning,目录号3391)上生长的极化、汇合Caco-2细胞单层的渗透性测量。将分析缓冲液(128.13mM NaCl、5.36mM KCl、1mM $MgSO_4$、1.8mM $CaCl_2$、4.17mM $NaHCO_3$、1.19mM Na_2HPO_4、0.41mM NaH_2PO_4、15mM 2-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]乙磺酸(HEPES)、20mM葡萄糖,pH 7.4)中的10μM测试化合物溶液添加至在供体与受体隔室之间含有Caco-2细胞单层的细胞腔室的供体隔室中。受体及供体隔室含有分析缓冲液中的0.25%牛血清白蛋白(BSA)。在顶端至底外侧(a-b)及底外侧至顶端(b-a)方向上测量化合物跨单层的被动扩散和/或主动转运。a-b渗透率(PappAB)表示自肠至血液中的药物吸收,且b-a渗透率(PappBA)表示自血液返回肠中的药物分泌,其均经由被动渗透以及由在Caco-2细胞上表达的流出及吸收转运体介导的主动转运机制两者来进行。在37℃下在预定义时间点(0、30、60及90分钟)预培育25-30分钟之后,分别自受体及供体隔室获取样品。样品中测试化合物的浓度通过HPLC/MS/MS来测量,来自供体隔室的样品用分析缓冲液按1:50(v:v)稀释,来自受体隔室的样品未经稀释而测量。

[1697] 根据下式计算在a-b(PappAB)及b-a(PappBA)方向上的表观渗透率:

[1698] $$Papp\ [cm/s] = \frac{1}{A \cdot C_{don}} \bullet \frac{Vrec\ \cdot \Delta Crec}{\Delta t}$$

[1699] Vrec[mL]:受体隔室中的缓冲液体积

[1700] Cdon[μmol/mL]:t＝0时供体隔室中测试化合物的浓度

[1701] ΔCrec:培育时间开始及结束时受体隔室中测试化合物的浓度差

[1702] Δt:培育时间

[1703] Vrec • ΔCrec/Δt[μmol/min]:每时刻转移至受体隔室的化合物的量

[1704] A[cm^2]:过滤器表面

[1705] Caco-2流出比(ER)计算为PappBA/PappAB的比。

[1706] 表82展示用根据本发明的一系列化合物(I)的所公开分析获得的资料。

[1707] 表82:

[1708]

实施例编号	Caco ER	Caco PappAB ($\times10^{-6}$ cm/s)	实施例编号	Caco ER	Caco PappAB ($\times10^{-6}$ cm/s)	实施例编号	Caco ER	Caco PappAB ($\times10^{-6}$ cm/s)
I-2	17.5	1.2	II-6	3.8		II-50	111.1	0.3
I-3	20.8	1.2	II-7	21.5	1.3	II-53	22.0	1.5
I-4		<4.8	II-8	12.7	1.1	II-54		<1.1
I-5	29.0	1.1	II-10	68.0	0.3	II-55	5.4	3.5
I-6	15.0	2.9	II-12	12.1		II-56	2.3	7.5
I-10		<2.1	II-13	21.4	1.4	II-57	43.3	0.7
I-11		<4.1	II-14	32.3	1.0	II-58	1.2	13.0
I-12	70.2	0.5	II-15	5.3		II-59	37.2	0.9
I-13	49.8	0.4	II-16	33.3	0.5	II-62	0.3	19.0
I-14	0.8		II-20	3.3	11.1	II-66		<2.9
I-18	1.2	17.0	II-21	6.6	3.5	II-68	1.2	5.8
I-20	4.9	4.3	II-25	22.7	1.1	II-69	5.4	4.1
I-21	6.8	5.1	II-26	5.8	11.0	II-70	1.4	17.0
I-22	1.9	18.0	II-27	0.7	11.0	II-71	63.3	0.5
I-23	1.5	9.2	II-31		<0.1	II-75	5.0	5.0
I-26	10.7	3.0	II-32	76.6	0.3	II-76	3.7	6.5
I-27	1.1		II-33	52.3	0.4	II-81	23.0	2.0
I-30	18.5	2.0	II-34	37.8	0.4	II-82	9.2	2.5
I-31	13.9	2.3	II-35		<0.5	II-85	1.2	
I-34	9.2	3.6	II-37	121.1	0.2	II-86	0.8	12.0
I-37	2.0	12.0	II-38	104.5	0.2	II-87		<1.7
I-39	0.6		II-40	39.7	0.8	II-88	1.8	12.0
I-43	6.7	2.6	II-42	2.0		II-89		<10.0
I-45	3.1	11.0	II-43	1.2	10.0	II-91	1.6	9.0
I-49	2.9	10.0	II-44	1.5	15.0	II-94	2.1	13.0
I-50	1.7		II-46	28.8	0.8	II-95	2.2	12.0
I-56	10.4		II-48	32.2	0.6	II-96	7.3	6.5
I-58	3.4	14.0	II-49	10.8	4.7	II-97		<9.7

[1709]

实施例编号	Caco ER	Caco PappAB ($\times10^{-6}$ cm/s)
II-98	1.5	
II-99	23.6	1.1
II-101	7.0	2.0
II-104	4.2	
II-105	1.1	<10.0
II-106	1.1	15.0
II-107	2.4	10.0
II-109	7.4	3.5
II-110	0.5	
II-111	1.5	
II-112	5.6	5.9
II-113	30.9	1.1
II-114	0.9	
II-117	20.7	1.4
II-118	0.7	
II-119	1.1	1.0
II-120	1.5	8.0
II-121	3.7	6.3
II-122	3.2	7.9
II-123	4.6	
II-124	33.7	1.0
II-125	1.3	
II-126	11.0	2.0
II-127	4.1	5.9
II-129	5.2	4.2
II-130	1.4	
II-131	0.9	
II-132	4.9	6.8
II-134	8.0	4.0
II-141	7.9	
II-143	7.3	4.5
II-144	0.7	15.0
II-148	3.3	12.0
II-149	1.2	
II-150	11.6	2.5
II-151	2.0	
II-152	16.8	3.1
II-153	30.0	1.2

实施例编号	Caco ER	Caco PappAB ($\times10^{-6}$ cm/s)
II-155	2.9	
II-156	1.8	
II-157	0.7	
II-158	0.4	
II-161	47.6	0.4
II-162	57.6	0.3
II-164	138.5	0.1
II-165	2.5	
II-167	82.1	0.3
II-168	39.5	1.0
II-169	9.6	
II-170	7.0	3.3
II-171	8.2	3.0
II-173	19.9	8.7
II-174	5.8	
II-175	0.6	
II-177	51.9	0.5
II-182	5.5	7.1
II-184	2.3	
II-186	0.8	21.0
II-187	4.6	5.4
II-189	5.8	7.9
II-191	2.5	
II-192	2.5	10.0
II-193	8.1	3.7
II-194	2.6	11.0
II-195	4.5	6.2
II-201	1.8	18.0
II-202	3.6	4.4
II-206	16.8	
II-208	1.8	
II-209	0.8	
II-210	2.6	
II-211	2.2	
II-212	2.9	
II-213	2.6	

[1710] 以下调配物实施例说明本发明而不限制其范畴：

[1711] 药物调配物的例子

[1712]

A) 片剂	每片剂
根据式(I)的活性物质	100 mg
乳糖	140 mg
玉米淀粉	240 mg
聚乙烯吡咯烷酮	15 mg
硬脂酸镁	5 mg
	500 mg

[1713] 将细粉状活性物质、乳糖及一些玉米淀粉混合在一起。筛选混合物,接着用水中的聚乙烯吡咯烷酮溶液湿润,捏合,湿法造粒且干燥。筛选颗粒、剩余玉米淀粉及硬脂酸镁,且混合在一起。压缩混合物以产生具有适当形状及大小的片剂。

[1714]

B) 片剂	每片剂
根据式(I)的活性物质	80 mg
乳糖	55 mg
玉米淀粉	190 mg
微晶纤维素	35 mg
聚乙烯吡咯烷酮	15 mg
羧甲基淀粉钠	23 mg
硬脂酸镁	2 mg
	400 mg

[1715] 将细粉状活性物质、一些玉米淀粉、乳糖、微晶纤维素及聚乙烯吡咯烷酮混合在一起,筛检混合物且用剩余玉米淀粉及水加工以形成经干燥且经筛检的颗粒。添加且混合羧甲基淀粉钠及硬脂酸镁,且将混合物压制以形成适合尺寸的片剂。

[1716]

C) 片剂	每片剂
根据式(I)的活性物质	25 mg
乳糖	0 mg
微晶纤维素	24 mg
硬脂酸镁	1 mg
	100 mg

[1717] 将活性物质、乳糖及纤维素混合在一起。筛分混合物,随后用水湿润,揉合,湿法造粒且干燥,或干法造粒,或直接与硬脂酸镁最终掺合,且压制成具有适合形状及大小的片剂。当湿法造粒时,添加额外乳糖或纤维素及硬脂酸镁且压制混合物以产生具有适合形状及大小的片剂。

[1718]

D) **安瓿溶液**	
根据式(I)的活性物质	50 mg
氯化钠	50 mg
注射用水	5 mL

[1719] 将活性物质在水固有pH下或任选在pH 5.5至6.5下溶解于水中,且添加氯化钠以使其等张。过滤所得溶液使其不含热原质,且在无菌条件下使滤液转移至安瓿瓶中,随后将其杀菌且通过熔合密封。安瓿含有5mg、25mg及50mg活性物质。