(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118984823 A
(43)申请公布日 2024.11.19

(21)申请号 202380033175.X
(22)申请日 2023.03.03
(30)优先权数据
63/317,740 2022.03.08 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.10.09
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/063643 2023.03.03
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/172845 EN 2023.09.14
(71)申请人 弗拉雷治疗公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 J·E·威尔森
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 陈文平 张蕊蕊
(51)Int.Cl.
C07D 215/233(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/47(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)

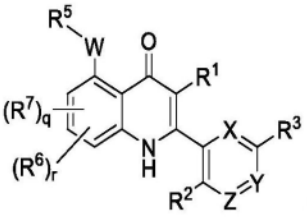
权利要求书4页 说明书18页

(54)发明名称

PPARG反向激动剂及其用途

(57)摘要

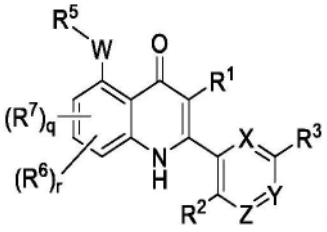
提供了式(I)的化合物及其药学上可接受的盐和组合物,其可用于治疗与PPARG相关的多种病症:



(I)。

CN 118984823 A

1.一种式I的化合物：



(I);

或其药学上可接受的盐,其中：

X、Y和Z各自独立地选自N和-CR^4；

W选自O和CR^aR^b；

R^1选自氢、卤素、(C_1-C_4)烷基和羟基；

R^2选自卤素、-SR^a、-SOR^a、-SO_2R^2、-OR^a和-SO(=NR^a)R^b；

R^3选自氰基和硝基；

R^4选自氢、卤素、(C_1-C_4)烷基、卤代(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基和羟基；

R^5选自苯基、杂环基和杂芳基,其各自任选被1至3个选自R^8的基团取代；

R^6和R^7各自独立地选自卤素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、卤代(C_1-C_4)烷基、卤代(C_1-C_4)烷氧基、氰基、氧代、-(C_1-C_4)烷基OR^a、-(C_1-C_4)烷基C(O)R^a、-(C_1-C_4)烷基C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-(C_1-C_4)烷基C(O)NR^aR^b、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-NR^aR^b、-(C_1-C_4)烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aSO_3H、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)OR^b、-NR^aC(S)OR^b、-NR^cC(O)N^aR^b、-NR^cC(S)NR^aR^b、-NR^cS(O)$_2NR^aR^b$、-C(S)R^a、-S(O)$_2R^a$、-S(O)R^a、-C(S)OR^a、-C(S)NR^aR^b、-NR^aC(S)R^b、-SR^a、苯基、杂环基和杂芳基,其中所述苯基、杂环基和杂芳基各自任选且独立地被1至3个选自R^9的基团取代；

R^8和R^9各自独立地选自卤素、(C_1-C_4)烷基、卤代(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、卤代(C_1-C_4)烷氧基、硝基、氧代、氰基、-(C_1-C_4)烷基OR^d、-(C_1-C_4)烷基C(O)R^d、-(C_1-C_4)烷基C(O)OR^d、-C(O)NR^dR^e、-(C_1-C_4)烷基C(O)NR^dR^e、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-NR^dR^e、-(C_1-C_4)烷基NR^dR^e、-C(O)NR^dSO_3H、-NR^dC(O)R^e、-NR^dC(S)R^e、-NR^dC(S)R^e、-NRfC(O)N^dR^e、-NR^fC(S)NR^dR^e、-NR^fS(O)$_2NR^dR^e$、-C(S)R^d、-S(O)$_2R^d$、-S(O)R^d、-C(S)OR^d、-C(S)NR^dR^e、-NR^dC(S)R^e和-SR^d；

R^a、R^b、R^c、R^d和R^e各自独立地选自氢、(C_1-C_4)烷基和卤代(C_1-C_4)烷基;以及

q和r各自独立地是0或1。

2.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是氢。

3.如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X、Y和Z各自是-CR^4。

4.如权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4选自氢、(C_1-C_4)烷基、卤代(C_1-C_4)烷基和(C_1-C_4)烷氧基。

5.如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4是氢。

6.如权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^3是氰基。

7.如权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2选自卤素、-SR^a、-SOR^a、-SO_2R^a和-SO(=NR^a)R^b。

8.如权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2选自卤素和-SO_2R^a。

9.如权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2选自氯和-

SO_2Me。

10.如权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^6选自卤素、氧代、氰基、(C_1-C_4)烷基、卤代(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、卤代(C_1-C_4)烷氧基、-(C_1-C_4)烷基OR^d、-(C_1-C_4)烷基C(O)ODd、-NR^dR^e、-(C_1-C_4)烷基NR^dR^e、-C(O)NR^dR^e、-(C_1-C_4)烷基C(O)NR^dR^e、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-$S(O)_2R^d$、-S(O)R^d和-SR^d。

11.如权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中r是0。

12.如权利要求1至11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中q是1。

13.如权利要求1至12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^7选自卤素、氧代、氰基、(C_1-C_4)烷基、卤代(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、卤代(C_1-C_4)烷氧基、-(C_1-C_4)烷基OR^d、-(C_1-C_4)烷基C(O)OR^d、-NR^dR^e、-(C_1-C_4)烷基NR^dR^e、-C(O)NR^dR^e、-(C_1-C_4)烷基C(O)NR^dR^e、C(O)R^d、C(O)OR^d、-$S(O)_2R^d$、-S(O)R^d和-SR^d。

14.如权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^7是卤素。

15.如权利要求1至14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^7是氟。

16.如权利要求1至15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W选自O和CH_2。

17.如权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中W是O。

18.如权利要求1至17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5选自苯基和单环杂芳基,其各自任选被1至3个选自R^8的基团取代。

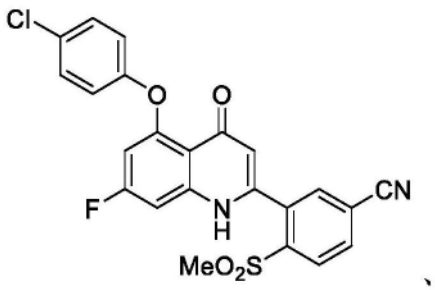
19.如权利要求1至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5选自苯基和吡唑基,其各自任选被1至3个选自R^8的基团取代。

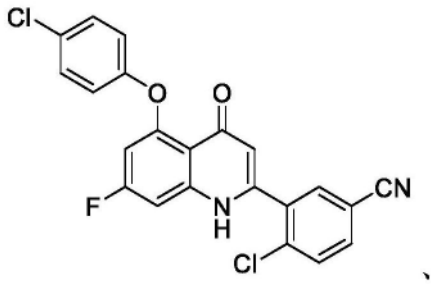
20.如权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^8选自卤素、氧代、氰基、(C_1-C_4)烷基、卤代(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、卤代(C_1-C_4)烷氧基、-(C_1-C_4)烷基OR^d、-(C_1-C_4)烷基C(O)OR^d、-NR^dR^e、-(C_1-C_4)烷基NR^dR^e、-C(O)NR^dR^e、-(C_1-C_4)烷基C(O)NR^dR^e、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-$S(O)_2R^d$、-S(O)R^d和-SR^d。

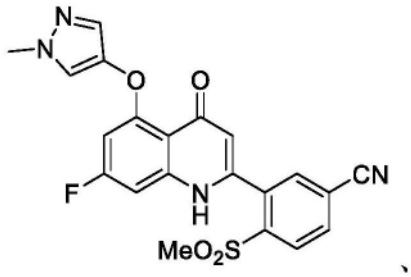
21.如权利要求1至20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^8选自卤素和(C_1-C_4)烷基。

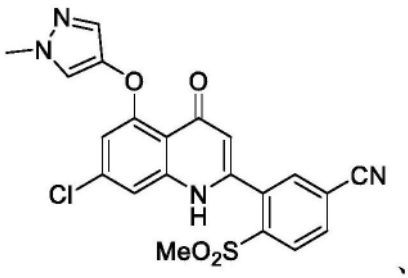
22.如权利要求1至21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^8选自氯和甲基。

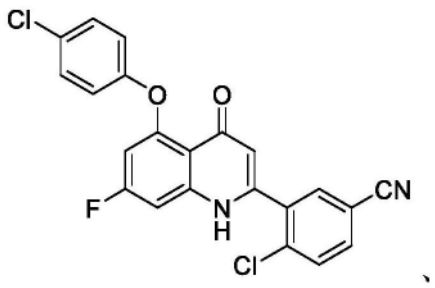
23.如权利要求1所述的化合物,其中该化合物选自:

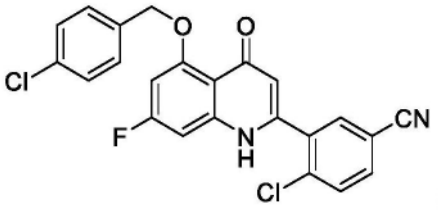




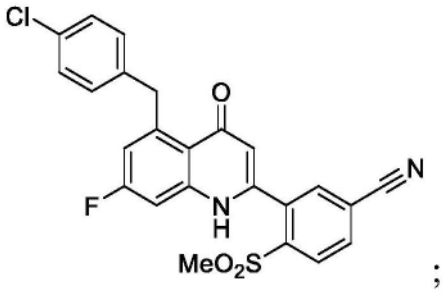








以及



;

或前述任一个的药学上可接受的盐。

24.一种药物组合物,其包含如权利要求1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载剂。

25.一种治疗受试者中对PPARG的抑制有响应的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

26.如权利要求25所述的方法,其中所述癌症选自乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肾脏癌、膀胱癌、睾丸癌、尿路上皮癌、皮肤癌、黑色素瘤、结肠癌、肾癌、脑癌和造血系统癌症。

27.如权利要求25或26所述的方法,其中所述癌症是膀胱癌。

PPARG反向激动剂及其用途

[0001] 相关应用

[0002] 本申请要求2022年3月8日提交的美国临时申请号63/317,740的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

背景技术

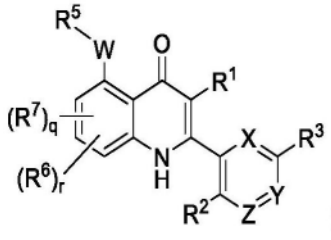
[0003] PPAR γ (PPARG)是一种II型配体依赖性核激素受体(属于PPAR核受体亚家族),与类视黄醇X受体(RXR)一起作为专性异二聚体发挥作用。PPARG主要在脂肪组织、结肠、巨噬细胞和尿路上皮的管腔层中表达。PPARG被认为是脂肪生成的主要调节因子,其功能是调节脂肪细胞分化、脂肪酸储存和葡萄糖代谢。PPARG还被证明在巨噬细胞的代谢和炎症中发挥重要作用,其中它由IL4诱导并控制谷氨酰胺代谢。在正常尿路上皮中,PPARG对于其稳态和再生至关重要。

[0004] PPARG在癌症中的作用最初是从基因组研究中推断出来的,该研究鉴定了滤泡性甲状腺癌中的PAX8-PPARG染色体重排。最近,人们发现PPARG在尿路上皮癌的管腔亚型中过度表达并发生基因改变。这与长期使用PPARG激动剂与尿路上皮癌发病率增加相关的报道是一致的。大多数尿路上皮癌(urothelial cancer)是尿路上皮腺癌(urothelial carcinoma),分为非肌层浸润性尿路上皮癌(NMIUC,70%)、肌层浸润性尿路上皮癌(MIUC,25%)或转移性尿路上皮癌(MUC,5%)。MIUC通常是全新诊断的,但也可能是由10%至20%的NMIUC病例最终进展所致。MIUC是一种异质性浸润性疾病,局部疾病患者的五年生存率为60%,而远处转移患者的五年生存率低于10%。对NMIUC和MIUC的分子认识显著提高,包括分子亚型与尿路上皮分化之间的关联。已经提出了MIUC的几种分子分类,其中激活的PPARG特征在管腔亚型中具有显著特征。一线治疗是化疗,在化疗不适用或二线治疗中有几种选择,但治疗选择有限,总体生存率较差。

[0005] 需要开发有效的PPARG调节剂来治疗癌症例如NMIUC、MIUC和MUC以及相关病症。

发明内容

[0006] 本文提供具有式I的化合物:

[0007] 

(I);

[0008] 及其药学上可接受的盐和组合物,其中R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^7、W、X、Y、Z、q和r如本文所述。在一个方面,所公开的式I化合物及其药学上可接受的盐调节PPARG(例如,作为激动剂,例如反向激动剂),并且可用于多种治疗应用,例如治疗癌症。因此,它们用于治疗对PPARG的抑制有反应的疾病的用途也包括在内。

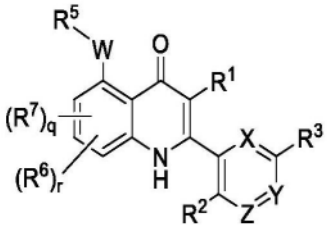
[0009] 还包括包含所公开的式I的化合物和所述化合物的药学上可接受的盐的药物组合

物,以及它们的制备方法。

具体实施方式

[0010] 1.化合物的一般性描述

[0011] 在第一实施方案中,本文提供式I的化合物:

[0012]  (I);

[0013] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0014] X、Y和Z各自独立地选自N和-CR^4;

[0015] W选自O和CR^aR^b;

[0016] R^1选自氢、卤素、(C_1-C_4)烷基和羟基;

[0017] R^2选自卤素、-SR^a、-SOR^a、-SO_2R^a、-OR^a和-SO(=NR^a)R^b;

[0018] R^3选自氰基和硝基;

[0019] R^4选自氢、卤素、(C_1-C_4)烷基、卤代(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基和羟基;

[0020] R^5选自苯基、杂环基和杂芳基,其各自任选被1至3个选自R^8的基团取代;

[0021] R^6和R^7各自独立地选自卤素、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、卤代(C_1-C_4)烷基、卤代(C_1-C_4)烷氧基、氰基、氧代、-(C_1-C_4)烷基OR^a、-(C_1-C_4)烷基C(O)R^a、-(C_1-C_4)烷基C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-(C_1-C_4)烷基C(O)NR^aR^b、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-NR^aR^b、-(C_1-C_4)烷基NR^aR^b、-C(O)NR^aSO_3H、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)OR^b、-NR^aC(S)OR^b、-NR^cC(O)N^aR^b、-NR^cC(S)NR^aR^b、-NR^cS(O)$_2NR^aR^b$、-C(S)R^a、-S(O)$_2R^a$、-S(O)R^a、-C(S)OR^a、-C(S)NR^aR^b、-NR^aC(S)R^b、-SR^a、苯基、杂环基和杂芳基,其中所述苯基、杂环基和杂芳基各自任选且独立地被1至3个选自R^9的基团取代;

[0022] R^8和R^9各自独立地选自卤素、(C_1-C_4)烷基、卤代(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、卤代(C_1-C_4)烷氧基、硝基、氧代、氰基、-(C_1-C_4)烷基OR^d、-(C_1-C_4)烷基C(O)R^d、-(C_1-C_4)烷基C(O)OR^d、-C(O)NR^dR^e、-(C_1-C_4)烷基C(O)NR^dR^e、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-NR^dR^e、-(C_1-C_4)烷基NR^dR^e、-C(O)NR^dSO_3H、-NR^dC(O)R^e、-NR^dC(O)OR^e、-NR^dC(S)OR^e、-NR^fC(O)N^dR^e、-NR^fC(S)NR^dR^e、-NR^fS(O)$_2NR^dR^e$、-C(S)R^d、-S(O)$_2R^d$、-S(O)R^d、-C(S)OR^d、-C(S)NR^dR^e、-NR^dC(S)R^e和-SR^d;

[0023] R^a、R^b、R^c、R^d和R^e各自独立地选自氢、(C_1-C_4)烷基和卤代(C_1-C_4)烷基;以及

[0024] q和r各自独立地是0或1。

[0025] 2.定义

[0026] 当连用来描述可能具有多个连接点的化学基团时,连字符(-)表示该基团与定义它的变量的连接点。例如,-NR^bC(O)OR^c和-NR^bC(S)OR^c意表示该基团的连接点出现在氮原子上。

[0027] 术语“卤代”和“卤素”是指选自氟(氟代,-F)、氯(氯代,-Cl)、溴(溴代,-Br)和碘(碘代,-I)的原子。

[0028] 术语“烷基”当单独使用或作为较大部分例如“卤代烷基”等的一部分使用时,是指饱和的直链或支链一价烃基。

[0029] “烷氧基”是指通过氧连接原子连接的烷基，由-O-烷基表示。例如，“(C_1-C_4)烷氧基”包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。

[0030] 术语“卤代烷基”包括单、多和全卤代烷基，其中卤素独立地选自氟、氯、溴和碘。

[0031] “卤代烷氧基”是卤代烷基通过氧原子连接至另一个部分，例如-$OCHF_2$或-OCF_3。

[0032] 术语氧代是指基团=O。

[0033] 单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“杂芳基”是指含有1-4个选自N、O和S的杂原子的5至12元芳族基团。杂芳基可以是单环或双环。单环杂芳基包括例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、三嗪基、四嗪基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基等。双环杂芳基包括其中单环杂芳基环稠合至一个或多个芳基或杂芳基环的基团。非限制性实例包括吲哚基、咪唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并氧二唑基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并吡啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吲嗪基、嘌呤基、萘啶基和蝶啶基。应当理解，当指定时，杂芳基上的任选取代基可以存在于任何可取代的位置上，并且包括例如连接杂芳基的位置。

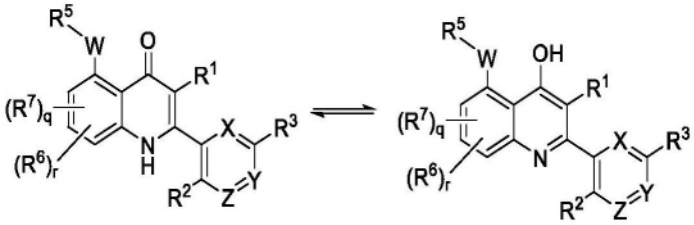
[0034] 术语“杂环基”是指含有1至4个独立地选自N、O和S的杂原子的5至12元饱和或部分不饱和杂环。它可以是单环、双环(例如，桥连、稠合或螺环双环)或三环。杂环基环可以在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接至其侧基。此类饱和或部分不饱和杂环基团的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡啶酮基、吡咯烷酮基、哌啶基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、吗啉基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢嘧啶基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基和四氢嘧啶基。杂环基可以是单环或双环。术语“杂环基”还包括例如与另一个不饱和杂环基团或芳基或杂芳环稠合的不饱和杂环基团，例如四氢萘啶、吲哚酮、二氢吡咯三唑、咪唑并嘧啶、喹诺酮、二氧螺癸烷。还应当理解，当指定时，杂环基上的任选取代基可以存在于任何可取代的位置上，并且包括例如杂环基连接的位置(例如，在任选取代的杂环基或任选地被取代的杂环基的情况下)。

[0035] 术语“螺环”是指共享一个环原子(例如碳)的两个环。

[0036] 术语“稠合”是指彼此共享两个相邻环原子的两个环。

[0037] 术语“桥连”是指彼此共享三个环原子的两个环。

[0038] 所公开的化合物可以以一种或多种互变异构形式存在，例如下面的那些，并且包括在本文中。

[0039] 

[0040] 术语“受试者”和“患者”可以互换使用，并且是指需要治疗的哺乳动物，例如，伴侣动物(例如，狗、猫和等)、农场动物(例如、牛、猪、马、绵羊、山羊等)和实验动物(例如、大鼠、小鼠、豚鼠等)。通常，受试者是需要治疗的人。

[0041] 术语“抑制(inhibit、inhibition或inhibiting)包括生物活性或过程的基线活性的降低。

[0042] 如本文所用,术语“治疗(treatment、treat和treating)”是指逆转、减轻、延迟如本文所述的疾病或病症或其一种或多种症状的发作或抑制其进展。在一些方面,可以在出现一种或多种症状之后施用治疗,即治疗性治疗。在其他方面,可以在没有症状的情况下进行治疗。例如,可以在症状出现之前对易感个体进行治疗(例如,根据症状史和/或根据对特定生物体,或其他易感因素的暴露),即预防性治疗。症状已经消除后也可以继续治疗,例如,以延迟其复发。

[0043] 术语“药学上可接受的载体”是指并不破坏与其一起配制的化合物的药理活性的无毒载剂、辅助剂、或媒介物。可用于本文所述的组合物中的药学上可接受的载剂、辅助剂或媒介物包括但不限于离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,血清蛋白,如人血清白蛋白,缓冲物质如磷酸盐,甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物,水,盐或者电基解质,如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐,胶体二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,基于纤维素的物质,聚乙二醇,羧甲基纤维素钠,聚丙烯酸酯,蜡类,聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物,聚乙二醇以及羊毛脂。

[0044] 对于在药物中的应用,本文描述的化合物的盐是指无毒的“药学上可接受的盐”。药学上可接受的盐形式包括药学上可接受的酸性/阴离子或碱性/阳离子盐。本文所述化合物的合适的药学上可接受的酸加成盐包括例如无机酸(例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸和硫酸)的盐和有机酸(例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、甲磺酸和对甲苯磺酸)的盐。具有酸性基团例如羧酸的本教导的化合物可以与一种或多种药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。合适的药学上可接受的碱性盐包括例如铵盐、碱金属盐(例如钠盐和钾盐)和碱土金属盐(例如镁盐和钙盐)。具有季铵基团的化合物还含有抗衡阴离子,例如氯离子、溴离子、碘离子、乙酸根离子、高氯酸根离子等。此类盐的其他实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、苯甲酸盐以及与氨基酸例如谷氨酸的盐。

[0045] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指本文所述化合物的量,其将引起受试者的期望的或有益的生物或医学反应,例如0.01-100mg/kg体重/天之间的剂量。

[0046] 3.化合物

[0047] 在第二实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的R1是氢,其中其余变量如上文对式I所述。

[0048] 在第三实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的X、Y和Z各自为$-CR^4$,其中其余变量如上文对于式I或第二实施方案所述。

[0049] 在第四实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的R^4选自氢、(C_1-C_4)烷基、卤代(C_1-C_4)烷基和(C_1-C_4)烷氧基,其中其余变量如上文对于式I或第二或第三实施方案所述。或者,作为第四实施方案的一部分,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的R^4是氢,其中其余变量如上文对于式I或第二或第三实施方案所述。

[0050] 在第五实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的R3为氰基,其中其余变量如上文对于式I或第二、第三或第四实施方案所述。

[0051] 在第六实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的R2选自卤素、$-SR^a$、$-SOR^a$、$-SO_2R^a$和$-SO(=NR^a)R^b$,其中其余变量如上文对于式I或第二、第三、第四或第五实施方案所述。或者,作为第六实施方案的一部分,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的R^2为$-SO_2R^a$,其中其余变量如上文对于式I或第二、第三、第四或第五实施方案所述。在另一个替代

方案中,作为第六实施方案的一部分,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的R^2选自氯和-SO_2Me,其中其余变量如上文对于式I或第二、第三、第四或第五实施方案所述。

[0052] 在第七实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的R6选自卤素、氧代、氰基、(C_1-C_4)烷基、卤代(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、卤代(C_1-C_4)烷氧基、-(C_1-C_4)烷基OR^d、-(C_1-C_4)烷基C(O)OR^d、-NR^dR^e、-(C_1-C_4)烷基NR^dR^e、-C(O)NR^dR^e、-(C_1-C_4)烷基C(O)NR^dR^e、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-S(O)$_2R^d$、-S(O)R^d和-SR^d,其中其余变量如上文对于式I或者第二、第三、第四、第五或第六实施方案所述。

[0053] 在第八实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的r是0,其中其余变量如上文对于式I或第二、第三、第四、第五、第六或第七实施方案所述。

[0054] 在第九实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的q为1,其中其余变量如上文对于式I或第二、第三、第四、第五、第六、第七或第八实施方案所述。

[0055] 在第十实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的R7选自卤素、氧代、氰基、(C_1-C_4)烷基、卤代(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、卤代(C_1-C_4)烷氧基、-(C_1-C_4)烷基OR^d、-(C_1-C_4)烷基C(O)OR^d、-NR^dR^e、-(C_1-C_4)烷基NR^dR^e、-C(O)NR^dR^e、-(C_1-C_4)烷基C(O)NR^dR^e、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-S(O)$_2R^d$、-S(O)R^d和-SR^d,其中其余变量如上文对于式I或第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九实施方案所述。或者,作为第十实施方案的一部分,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的R^7是卤素,其中其余变量如上文对于式I或第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九实施方案所述。在另一个替代方案中,作为第十实施方案的一部分,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的R^7是氟,其中其余变量如上文对于式I或第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九实施方案所述。

[0056] 在第十一实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的W选自O和CH_2,其中其余变量如上文对于式I或第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九或第十实施方案所述。或者,作为第十一实施方案的一部分,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的W为O,其中其余变量如上文对于式I或第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九或第十实施方案所述。

[0057] 在第十二实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的R5选自苯基和单环杂芳基,其各自任选地被1至3个选自R^8的基团取代,其中其余变量如上文对于式I或第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一实施方案所述。或者,作为第十二实施方案的一部分,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的R^5选自苯基和吡唑基,其各自任选地被1至3个选自R^8的基团取代,其中其余变量如上文针对式I或第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十或第十一实施方案所述。

[0058] 在第十三实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的R^8选自卤素、氧代、氰基、(C_1-C_4)烷基、卤代(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、卤代(C_1-C_4)烷氧基、-(C_1-C_4)烷基OR^d、-(C_1-C_4)烷基C(O)OR^d、-NR^dR^e、-(C_1-C_4)烷基NR^dR^e、-C(O)MR^dR^e、-(C_1-C_4)烷基C(O)MR^dR^e、-C(O)R^d、-C(O)OR^d、-S(O)$_2R^d$、-S(O)R^d和-SR^d,其中其余变量如上文对于式I或第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二实施方案所述。或者,作为第十三实施方案的一部分,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的R8选自卤素和(C_1-C_4)烷基,其中其余变量如上文对于式I或第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二实施方案所述。在另一个替代方案中,作为第十三实施方案的一部分,式I的

化合物或其药学上可接受的盐中的R^8选自卤素和(C_1-C_4)烷基,其中其余变量如上文对于式I或第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二实施方案所述。在另一个替代方案中,作为第十三实施方案的一部分,式I的化合物或其药学上可接受的盐中的R^8选自氯和甲基,其中其余变量如上文对于式I或第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二实施方案所述。

[0059] 具有式I的化合物在实施例中进一步公开并且包含在本发明中。包括其药学上可接受的盐以及中性形式。

[0060] 4.用途、制剂与施用

[0061] 本文描述的化合物和组合物通常可用于调节PPARG的活性。在一些方面,本文所述的化合物、药学可接受的盐和药物组合物抑制PPARG活性。在一些方面,本文披露的化合物和药学可接受的盐是PPARG的激动剂。在一些方面,本文披露的化合物和药学可接受的盐是PPARG的激动剂。在一些方面,本文披露的化合物和药学可接受的盐是PPARG的反向激动剂。在一个方面,“反向激动剂”是指与激动剂结合相同的受体结合位点(例如,核受体如PPARG的结合位点)并且不仅拮抗激动剂的作用而且还通过抑制自发受体信号传导(当存在时)而发挥相反作用的药剂。

[0062] 在一些方面,本文披露的化合物和药学可接受的盐克服了由PPARG活性的改变(突变、扩增或过表达)或由RXRA激活突变导致的PPARG功能的激活状态。在一些方面,本文披露的化合物和药学可接受的盐将抑制状态(NCOR1募集)增加至比先前公开的PPARG调节剂(例如现有的反向激动剂)更高的程度。这样的结果甚至出现在突变环境中。例如,参见实施例部分中定性评估HT1197中NCOR1募集和PPARG靶基因抑制的表格。

[0063] 在一些方面,本文描述的化合物和药物组合物可用于治疗与PPARG功能相关的病症。因此,本文提供了治疗与PPARG功能相关的病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,或包含所公开的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0064] 还提供了本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、或包含所公开的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物在制备用于治疗与PPARG功能相关的病症的药物中的用途。还提供了本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、或包含所公开的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,用于治疗与PPARG相关的病症。

[0065] 在一个方面,与PPARG相关的病症是癌症。在一些方面,癌症与上调的过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)信号传导途径相关。在一些方面,上调的PPAR信号传导途径与选自以下的一种或多种基因的表达增加相关:Uroplakin 1A(UPK1A)、Uroplakin IB(UPK1B)、Uroplakin(UPK2)、角蛋白20(KRT20)、GATA结合蛋白3(GATA3)、核受体辅阻遏物1(NCOR1)、核受体辅阻遏物2(NCOR2)、脂肪酸结合蛋白4(FABP4)、叉头盒(Forkhead Box)A1(FOXA1)、CD36分子(CD36)、酰基辅酶A氧化酶1(ACOX1)、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A合成酶2(HMGCS2)、酰基辅酶A合成酶长链家族成员5(ACSL5)、花生四烯酸酯5-脂氧合酶(ALOX5)、酰基辅酶A合成酶长链家族成员1(ACSL1)和血管生成素样4(ANGPTL4)。

[0066] 在一些方面,由本文所述的化合物、其药学上可接受的盐和药物组合物治疗的癌症选自乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肾脏癌、膀胱癌、睾丸癌、尿路上皮癌(例如,非肌层浸润性尿路上皮癌、肌层浸润性尿路上皮癌、转移性尿路上皮癌)、皮肤癌、黑色素瘤、结

肠癌、肾癌、脑癌和造血系统癌症(例如淋巴瘤、多发性骨髓瘤和白血病)。在一个方面,由本文所述的化合物、其药学上可接受的盐和药物组合物治疗的癌症是尿路上皮癌,例如非肌层浸润性尿路上皮癌、肌层浸润性尿路上皮癌和转移性尿路上皮癌。

[0067] 考虑到除癌症之外的其他用途,并且包括例如代谢疾病(例如骨质疏松症、脊柱炎、关节病、肥胖症、I型和II型糖尿病)、脂质代谢障碍、胰腺炎、葡萄糖代谢障碍、糖尿病神经病、糖尿病并发症、高尿酸血症、骨质疏松症、脊柱炎、关节病、炎症性疾病(例如炎症性皮肤病,如牛皮癣、特应性皮炎、湿疹、寻常痤疮、其他皮炎和瘙痒)、肺部疾病(例如哮喘和慢性阻塞性肺病)、自身免疫性疾病、神经退行性疾病(例如,多发性硬化症、阿尔茨海默病和帕金森病)、心血管疾病(例如,选自动脉粥样硬化、静脉和动脉闭塞性疾病)、侵入性手术后的再狭窄、心肌病、心肌纤维化、充血性心力衰竭、肿瘤疾病中的血管生成和新血管形成,以及肾脏疾病。

[0068] 在某些方面,本文所述的药物组合物被配制用于施用于需要此类组合物的患者。本文所述的药物组合物可以经口、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或经由植入式药盒施用。如本文所用,术语"肠胃外"包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。在一些实施方案中,组合物经口服、腹膜内或静脉内施用。本文所述的药物组合物的无菌注射形式可以是水性或油性悬浮液。这些悬浮液可以根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。

[0069] 在一些方面,药物组合物经口服施用。

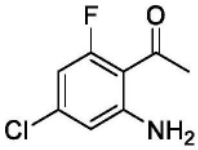
[0070] 对于任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所采用的特定化合物的活性、年龄、体重、总体身体健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄率、联合用药、以及治疗医师的判断和所治疗的具体疾病的严重性。本文所述的化合物在组合物中的量还将取决于药物组合物中的特定化合物。

[0071] 实施例

[0072] 化学合成

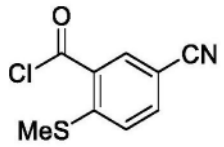
[0073] 下面的代表性实施例旨在帮助说明本公开,并且不旨在也不应被解释为限制本发明的范围。

[0074] 起始材料

[0075] 

[0076] 1-(2-氨基-4-氯-6-氟苯基)乙烷-1-酮:向3-氯-5-氟苯胺(20.0g,137mmol,1.0当量)的对-二甲苯(40.0mL)溶液中在0-5℃下历经2小时添加BCl_3(182.7mL,1M,1.33当量),然后将混合物温热至22℃持续0.5小时,在20-22℃搅拌10分钟,然后在25℃下在20分钟内滴加乙腈(57.8mL,1.1mol,8.0当量)到混合物中。将混合物在20-22℃搅拌10分钟,然后将对-二甲苯(44.8mL)添加到混合物中。然后将A1C13(10.3g,76.9mmol,4.2mL,0.56当量)一次性添加至混合物中。将混合物在22℃下搅拌1小时,然后在75-77℃下搅拌12小时。添加HCl(4N,200mL)并将反应混合物在80℃搅拌4小时。将混合物倒入水(800mL)中并用乙酸乙酯(1.500L)萃取。将有机相用盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(50:1至20:1石油醚:乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(4.6g,18%

收率),为淡黄色固体。LCMS[M+1]=188.0/190.0.^{1}H NMR(氯仿-d,400MHz)δ6.31-6.52(m,4H),2.58(d,J=8.4Hz,3H)。

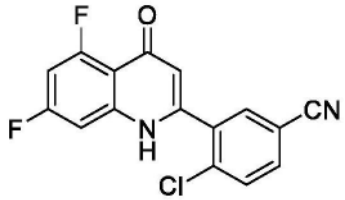
[0077] 

[0078] 5-氰基-2-(甲硫基)苯甲酰氯

[0079] 步骤1,2-氯-5-氰基-苯甲酸甲酯:向2-氯-5-氰基-苯甲酸(10g,55.0mmol,1.0当量)溶液中添加$SOCl_2$(82.0g,689.2mmol,50mL,12.5当量)。将反应混合物在80℃搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩以除去溶剂。将残余物溶解于THF(50mL)中并添加至MeOH(50mL)中。将残余物用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩,得到标题化合物(9g,84%收率),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.15(d,J=2.0Hz,1H),7.70(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),3.98(s,3H)。

[0080] 步骤2,5-氰基-2-甲基硫烷基-苯甲酸:在0℃向NaSMe(35.83g,511mmol,2.5当量)在DMF(400mL)中的溶液中滴加2-氯-5-氰基-苯甲酸甲酯(40g,205mmol,1.0当量)在DMF(400mL)中的溶液。然后将混合物在0℃搅拌3小时。用HCl(1M)将反应混合物的pH调节至pH=1。过滤混合物并将滤饼真空干燥,得到标题化合物(30g,76%收率),为白色固体。LCMS[M-1]=192.1.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ13.53(br s,1H),8.21(d,J=2.0Hz,1H),7.92(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),7.51(d,J=8.6Hz,1H),2.46(s,3H)。

[0081] 步骤3,5-氰基-2-(甲硫基)苯甲酰氯:将5-氰基-2-(甲硫基)苯甲酸(4.2g,22.0mmol,1.0当量)的SOCl 2(56mL)溶液在80℃搅拌1小时。将混合物减压浓缩,得到标题化合物(4.6g,99%收率),为黄色固体。产物无需进一步纯化即可使用。

[0082] 

[0083] 4-氯-3-(5,7-二氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)苯甲腈

[0084] 方案1. 2-氯-5-氰基苯甲酰氯:

[0085] 将2-氯-5-氰基-苯甲酸(2.5g,13.8mmol)在$SOCl_2$(25mL)中的溶液在80℃搅拌1小时。然后将反应混合物冷却至室温并减压浓缩,得到标题化合物(2.8g,粗品),为黄色固体,该产物直接用于下一步。

[0086] 步骤1. 1-(2-氨基-4,6-二氟苯基)乙酮:

[0087] 在0℃向3,5-二氟苯胺(8.9g,68.9mmol,1.0当量)的CH_3CN(85mL)溶液中添加BCl_3(1M,72.4mL,1.05当量)。然后将$AlCl_3$(10.1g,75.8mmol,4.1mL,1.1当量)分三部分添加到混合物中,然后将混合物在80℃搅拌16小时。将混合物冷却至0℃,然后添加HCl水溶液(4M,80mL)并将混合物在80℃搅拌2小时。将混合物冷却至室温并用EtOAc(2×150mL)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(2×50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(8.0g,68%收率),为浅黄色固体。LCMS:针对$[M+H]^+$($C_8H_7F_2NO$)的计算要求m/z=

172.0,实测m/z＝172.1.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ6.5(br s,2H),6.0-6.2(m,2H),2.6(d,J＝8.4Hz,3H)。

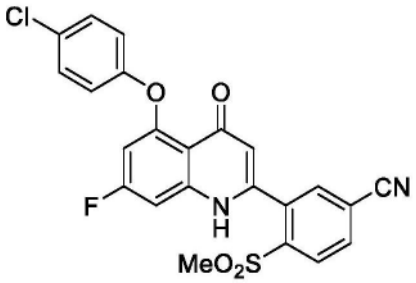
[0088] 步骤2.N-(2-乙酰基-3,5-二氟苯基)-2-氯-5-氰基苯甲酰胺:

[0089] 在0℃向1-(2-氨基-4,6-二氟-苯基)乙酮(2g,11.7mmol,1.0当量)在THF(20mL)中的溶液中添加NaH(467mg,11.7mmol,60％分散在油中,1.0当量)。将混合物搅拌30分钟,然后滴加2-氯-5-氰基-苯甲酰氯(2.6g,12.8mmol,1.1当量)在THF(10mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌16小时。通过在15℃下添加饱和NH_4Cl水溶液(15mL)来淬灭反应混合物,用水(20mL)稀释,并过滤。将滤饼用EtOAc(20mL)研磨并过滤,得到标题化合物(2.4g,61％收率),为白色固体。LCMS:针对$[M+H]^+$($C_{16}H_9F_3N_2O_2$)的计算要求m/z＝335.0,实测m/z＝335.0.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.2(s,1H),8.1(d,J＝2.0Hz,1H),8.0(dd,J＝8.4,2.2Hz,1H),7.8(d,J＝8.4Hz,1H),7.5-7.5(m,1H),7.3(ddd,J＝11.2,8.8,2.2Hz,1H),2.5-2.6(m,3H)。

[0090] 步骤3. 4-氯-3-(5,7-二氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)苯甲腈:

[0091] 向N-(2-乙酰基-3,5-二氟-苯基)-2-氯-5-氰基-苯甲酰胺(2.5g,7.5mmol,1.0当量)的二噁烷(40mL)溶液中加入NaOH(3.0g,74.7mmol,10.0当量)。将混合物在110℃搅拌1.5小时。用HCl水溶液(1M)将反应混合物的pH调节至5,然后用水(30mL)稀释并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到粗残余物,其通过制备型HPLC纯化(色谱柱:Welch Xtimate C18 250x 70mm x 10um;流动相:15-45％乙腈水溶液(10mM NH_4HCO_3))。减压浓缩后得到白色固体状标题化合物(570mg,24％收率,98％纯度)。LCMS:针对$[M+H]^+$($C_{16}H_7ClF_2N_2O$)的计算要求m/z＝317.0,实测m/z＝317.0.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.2-10.3(m,1H),8.2(d,J＝2.0Hz,1H),8.0(dd,J＝8.4,2.0Hz,1H),7.9(d,J＝8.4Hz,1H),7.0-7.2(m,2H),6.1(s,1H)。

[0092] 实施例1

[0093] 

[0094] 3-(5-(4-氯苯氧基)-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)-4-(甲基磺酰基)苯甲腈

[0095] 步骤1,2-溴-1-(4-氯苯氧基)-5-氟-3-硝基-苯:

[0096] 在室温、N_2下向2-溴-1,5-二氟-3-硝基-苯(20.0g,84.0mmol,1.0当量)和4-氯苯酚(10.8g,84.0mmol,8.2mL,1.0当量)在DMA中(50mL)中的混合物一次性加入Cs_2CO_3(30.1g,92.4mmol,1.1当量)。将混合物在65℃搅拌5分钟。将反应混合物倒入冰水(500mL)中并搅拌10分钟。用MTBE(3x 350mL)萃取水相。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(100％石油醚)纯化,得到标题化合物和2-溴-5-(4-氯苯氧基)-1-氟-3-硝基-苯的混合物(15.8g,45.6mmol),为黄色油状物。将区域异构体的混合物带入下一步。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.01-7.93m,1H),7.77(dd,J＝2.4,7.7Hz,1H),7.47(t,J＝1.9Hz,1H),7.43-7.42(m,1H),7.44-7.40(m,3H),7.35-7.27

(m,2H),7.08-6.99(m,4H),6.93(d,J=8.9Hz,1H),6.76(dd,J=2.8,9.0Hz,1H)。

[0097] 步骤2,2-溴-3-(4-氯苯氧基)-5-氟-苯胺:

[0098] 在室温下在N_2下向2-溴-5-(4-氯苯氧基)-1-氟-3-硝基-苯和2-溴-1-(4-氯苯氧基)-5-氟-3-硝基-苯混合物(14.8g,42.7mmol,1.0当量)和铁(0)(11.9g,213.5mmol,5.0当量)在乙醇(300mL)中的溶液中一次性添加NH4Cl(11.4g,213.5mmol,5.0当量)在水(100mL)中的溶液。将混合物在80℃搅拌1小时。将混合物通过硅藻土垫过滤并在减压下浓缩至原始体积的1/3。用水(200mL)稀释所得溶液并用乙酸乙酯(2×200mL)萃取水相。将合并的有机层用盐水(2×20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(50:1至8:1石油醚:乙酸乙酯)纯化残余物,得到呈黄色油状物的标题化合物(7.0g,52%收率),和不需要的呈黄色油状物的区域异构体2-溴-5-(4-氯苯氧基)-3-氟-苯胺(3.3g,24%收率。LCMS[M-1]=314.1/315.9.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=7.34-7.28(m,2H),6.98-6.91(m,2H),6.29(dd,J=2.5,10.0Hz,1H),6.03(dd,J=1.5,2.5Hz,1H),3.81(br s,2H)。

[0099] 步骤3,1-(2-氨基-6-(4-氯苯氧基)-4-氟苯基)乙烷-1-酮:

[0100] 在室温在N2下向2-溴-3-(4-氯苯氧基)-5-氟苯胺(1g,3.16mmol,1.0当量)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(586μL,1.74mmol,0.55当量)在甲苯(10mL)里的混合物中添加Pd$(PPh_3)_4$(365mg,316μmol,0.1当量)。将混合物在N_2下于120℃搅拌4小时。然后将反应冷却至室温并向混合物中添加额外的三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(586.4μL,1.74mmol,0.55当量)。将混合物在120℃搅拌12小时。将反应混合物倒入KF水溶液(20mL)中并搅拌2小时。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取水相。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩,得到3-(4-氯苯氧基)-2-(1-乙氧基乙烯基)-5-氟苯胺(2.1g,粗品),为棕色油状物,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[0101] 将3-(4-氯苯氧基)-2-(1-乙氧基乙烯基)-5-氟苯胺(970mg,粗品)在乙酸(18mL)和水(2mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。将反应混合物减压浓缩,然后在20℃下用饱和$NaHCO_3$水溶液(70mL)处理。用乙酸乙酯(4×50mL)萃取水层,并用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(10:1至5:1石油醚:乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(530mg,60%收率),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.40-7.33(m,2H),7.04-6.99(m,2H),6.52-6.11(m,2H),6.08(dd,J=2.4,10.4Hz,1H),5.76(dd,J=2.4,10.0Hz,1H),2.59(s,3H)。

[0102] 步骤4,N-(2-乙酰基-3-(4-氯苯氧基)-5-氟苯基)-5-氰基-2-(甲硫基)苯甲酰胺:

[0103] 向1-(2-氨基-6-(4-氯苯氧基)-4-氟苯基)乙烷-1-酮(200mg,715μmol,1.0当量)的乙酸异丙酯(3mL)溶液中添加5-氰基-2-甲基硫烷基-苯甲酰氯(151mg,715μmol,1.0当量)。将混合物在80℃搅拌16小时。过滤混合物并将滤饼与MTBE在室温下研磨1小时,得到标题化合物(200mg,62%收率),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ12.04(s,1H),8.35(dd,J=2.4,11.1Hz,1H),7.90(d,J=1.6Hz,1H),7.72(dd,J=1.8,8.4Hz,1H),7.45-7.39(m,3H),7.04(d,J=8.8Hz,2H),6.32(dd,J=2.4,9.4Hz,1H),2.69(s,3H),2.54(s,3H)。

[0104] 步骤5,3-(5-(4-氯苯氧基)-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)-4-(甲硫基)苯甲腈:

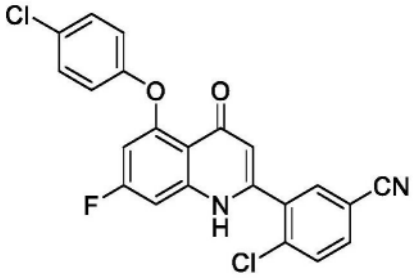
[0105] 向N-(2-乙酰基-3-(4-氯苯氧基)-5-氟苯基)-5-氰基-2-(甲硫基)苯甲酰胺(200mg,440μmol,1.0当量)的2-MeTHF(5mL)溶液中添加LiOH(11.6mg,484μmol,1.1当量)。

将混合物在95℃搅拌14小时。用1M HCl水溶液将溶液的pH调节至pH＝1。滤出从溶液中沉淀的固体,并在室温下用乙腈研磨,得到标题化合物(200mg,粗品),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.94-7.86(m,2H),7.65(d,J＝8.2Hz,1H),7.45(d,J＝8.8Hz,2H),7.23(br d,J＝8.8Hz,1H),7.11(d,J＝8.6Hz,2H),6.79-6.69(m,2H),2.60(s,3H)。

[0106] 步骤6,3-(5-(4-氯苯氧基)-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)-4-(甲基磺酰基)苯甲腈:

[0107] 向3-(5-(4-氯苯氧基)-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)-4-(甲硫基)苯甲腈(110mg,252μmol,1当量)在丙酮(2.8mL)、水(1.6mL)、THF(2mL)和MeOH(2mL)中的溶液添加Oxone(774mg,1.26mmol,5当量)。将反应混合物在40℃搅拌1.5小时。通过在室温下添加Na_2SO_3(800mg)在水(10mL)中的溶液来淬灭反应混合物。用DCM(2×10mL)萃取水层,并将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 75x 30mm x 3um;流动相:1-50%乙腈水溶液(+甲酸))纯化残余物,得到标题化合物(49.1mg,42%收率),为白色固体。LCMS[M+1]＝469.0.^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.37(d,J＝8.0Hz,1H),8.20(br d,J＝8.4Hz,1H),8.13(s,1H),7.41(d,J＝8.8Hz,2H),7.06(d,J＝8.8Hz,2H),7.00(br d,J＝8.4Hz,1H),6.55(br d,J＝9.4Hz,1H),6.32-6.22m,1H),3.20(s,3H)。

[0108] 实施例2

[0109] 

[0110] 4-氯-3-(5-(4-氯苯氧基)-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)苯甲腈

[0111] 步骤1,N-(2-乙酰基-3-(4-氯苯氧基)-5-氟苯基)-2-氯-5-氰基苯甲酰胺:

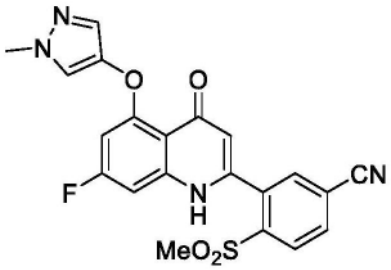
[0112] 向1-(2-氨基-6-(4-氯苯氧基)-4-氟苯基)乙酮(100mg,358μmol,1.0当量)在乙酸异丙酯(2.0mL)中的溶液中添加2-氯-5-氰基苯甲酰氯(78.6mg,393μmol,1.1当量)。然后将反应混合物在80℃搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物与乙腈一起研磨,得到标题化合物(85mg,51%收率),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ11.89-11.79(m,1H),8.33(dd,J＝2.4,10.8Hz,1H),7.93(d,J＝1.8Hz,1H),7.73-7.71(dd,J＝2.0,8.0Hz,1H),7.64-7.62(d,J＝8.4Hz,1H),7.44-7.41(m,2H),7.06-7.03(m,2H),6.36-6.33(dd,J＝2.4,9.4Hz,1H),2.68(s,3H)。

[0113] 步骤2,4-氯-3-(5-(4-氯苯氧基)-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)苯甲腈:

[0114] 向N-(2-乙酰基-3-(4-氯苯氧基)-5-氟苯基)-2-氯-5-氰基苯甲酰胺(80mg,181μmol,1.0当量)的2-MeTHF(1.0mL)溶液中添加LiOH(8.64mg,361μmol,2.0当量)。将反应混合物在N2下在80℃搅拌16小时。用1M HCl水溶液将反应混合物的pH调节至pH＝3。通过过滤收集在pH调节过程中形成的沉淀物。将粗产物与乙腈一起研磨,得到标题化合物(36mg,46%收率),为白色固体。LCMS[M+1]＝424.9.^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.07-8.04(m,1H),7.95-7.91(m,1H),7.85-7.81(m,1H),7.42-7.37(m,2H),7.07-7.02(m,3H),6.59-6.54(m,

1H),6.21(br s,1H)。

[0115] 实施例3

[0116] 

[0117] 3-(7-氟-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)-4-(甲基磺酰基)苯甲腈

[0118] 步骤1,N-(2-乙酰基-3,5-二氟-苯基)-5-氰基-2-甲基硫烷基-苯甲酰胺:

[0119] 向1-(2-氨基-4,6-二氟-苯基)乙酮(400mg,2.34mmol,1.0当量)在乙酸异丙酯(10mL)中的溶液中添加5-氰基-2-甲基硫烷基-苯甲酰氯(544mg,2.57mmol,1.1当量)。将混合物在80℃搅拌16小时。将反应混合物减压浓缩,得到标题化合物(540mg,67%收率),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.19(s,1H),8.03(m,1H),7.96(m,1H),7.58-7.54(m,2H),7.27(m,1H),2.50(s,3H),2.49(s,3H)。

[0120] 步骤2,3-(5,7-二氟-4-氧代-1H-喹啉-2-基)-4-甲基硫烷基-苯甲腈:

[0121] 向N-(2-乙酰基-3,5-二氟-苯基)-5-氰基-2-甲基硫烷基-苯甲酰胺(100mg,288.7μmol,1.0当量)的二噁烷(2mL)溶液中添加LiOH(6.9mg,289μmol,1.0当量)。将混合物在110℃搅拌2小时。用1M HCl水溶液将反应混合物的pH调节至pH=1。pH调节过程中形成沉淀。滤出沉淀物并将滤饼真空干燥,得到标题化合物(80mg,84%收率),为黄色固体。

[0122] 步骤3,3-(7-氟-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)-4-(甲硫基)苯甲腈:

[0123] 向1-甲基-1H-吡唑-4-醇(300mg,3.06mmol,1.0当量)在THF(2.0mL)中的溶液中添加NaH(122mg,3.06mmol,1.0当量;在油中60%分散体)。将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩,得到1-甲基吡唑-4-基)氧基钠(368mg,粗品),为白色固体。

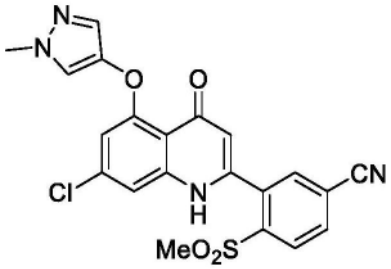
[0124] 向3-(5,7-二氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)-4-(甲硫基)苯甲腈(400mg,1.22mmol,1.0当量)的DMF(2.0mL)溶液中加入(1-甲基吡唑-4-基)氧基钠(365.7mg,3.05mmol,2.5当量)。将反应混合物在100℃搅拌16小时。用1M HCl水溶液将反应混合物的pH调节至pH=1。在调节pH期间形成沉淀,将其滤出。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 75x 30mm x 3um;流动相:10-40%乙腈水溶液(+甲酸))纯化残余物以得到标题化合物(65.0mg,13%收率),为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.85(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.81(d,J=1.6Hz,1H),7.67(s,1H),7.59(d,J=8.4Hz,1H),7.44(s,1H),6.90(dd,J=1.8,9.2Hz,1H),6.59(dd,J=2.2,10.8Hz,1H),6.25(br s,1H),3.92(s,3H),2.64-2.49(m,3H)。

[0125] 步骤4,3-(7-氟-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)-4-(甲基磺酰基)苯甲腈:

[0126] 向3-(7-氟-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)-4-(甲硫基)苯甲腈(50mg,123μmol,1.0当量)在丙酮(3.5mL)、水(2.0mL)、MeOH(2.5mL)和THF(2.5mL)中的溶液中添加Oxone(378mg,615μmol,5.0当量)并且将反应混合物溶液在30℃搅

拌3.5小时。通过在20℃下添加Na_2SO_3(9mg)在水(1.0mL)中的饱和水溶液来淬灭反应混合物。用DCM(2×5mL)萃取水层,并将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并减压浓缩。将粗产物与乙腈一起研磨,得到标题化合物(14.3mg,26%收率),为白色固体。LCMS[M+1]=439.1.^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.37(d,J=8.2Hz,1H),8.20(dd,J=1.4,8.2Hz,1H),8.14(d,J=1.2Hz,1H),7.68(s,1H),7.46(s,1H),6.87(br d,J=7.0Hz,1H),6.60(dd,J=1.8,10.8Hz,1H),6.30(br s,1H),3.92(s,3H),3.24-3.18(m,3H)。

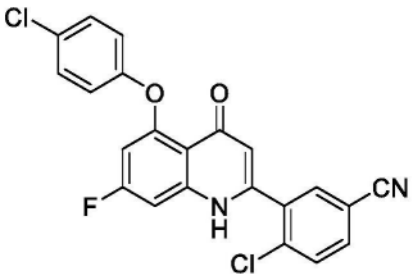
[0127] 实施例4

[0128] 

[0129] 3-(7-氯-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)-4-氧代-1.4-二氢喹啉-2-基)-4-(甲基磺酰基)苯甲腈

[0130] 以与针对3-(7-氟-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)-4-(甲基磺酰基)苯甲腈(实施例3)所述类似的方式使用N-(2-乙酰基-5-氯-3-氟苯基)-5-氰基-2-(甲硫基)苯甲酰胺作为起始原料制备标题化合物。LCMS[M+1]=455.0.^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.37(d,J=8.2Hz,1H),8.20(br d,J=8.2Hz,1H),8.15(s,1H),7.68(s,1H),7.45(s,1H),7.20(br s,1H),6.77(s,1H),6.31(br s,1H),3.93(s,3H),3.21(br s,3H)。

[0131] 实施例5

[0132] 

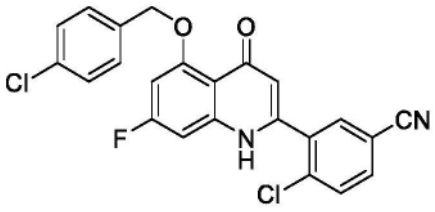
[0133] 4-氯-3-(5-((6-氯吡啶-3-基)氧基)-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)苯甲腈:

[0134] 在0℃下,向6-氯吡啶-3-醇(105mg,810.5μmol,1.0当量)的THF(2mL)溶液中添加NaH(32.4mg,811μmol,1.0当量;在油中的60%分散体),然后将混合物溶液在20℃搅拌2小时。将混合物减压浓缩,得到白色固体状的(6-氯-3-吡啶基)氧基钠(123mg,粗品)。

[0135] 向4-氯-3-(5,7-二氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)苯甲腈(100mg,235μmol,1.0当量)的DMF(1.5mL)溶液中加入(6-氯-3-吡啶基)氧基钠(61.4mg,474μmol,1.0当量)。将混合物在100℃搅拌20小时。用饱和NH_4Cl水溶液淬灭混合物,减压浓缩。残余物经制备型HPLC纯化(柱:Phenomenex Luna C18 75x 30mm x 3um;流动相:20-50%乙腈水溶液(+甲酸)),得到标题化合物(16.9mg,产率10%),为黄色固体。LCMS[M+1]=426.0.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.15-12.08(m,1H),8.22(d,J=1.3Hz,1H),8.10-8.04(m,2H),7.91(d,J=8.4Hz,1H),7.49-7.39m,1H),7.37-7.31(m,1H),7.28-7.17(m,1H),7.03(br d,J=9.7Hz,

1H),5.96(s,1H)。

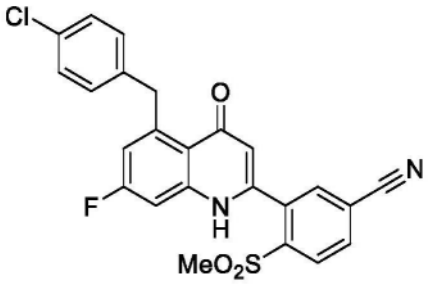
[0136] 实施例6

[0137] 

[0138] 4-氯-3-(5-((4-氯苄基)氧基)-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)苯甲腈:

[0139] 向4-氯-3-(5,7-二氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)苯甲腈(500mg,1.58mmol,1.0当量)的DMF(7mL)溶液中加入(4-氯苯基)甲醇(270mg,1.89mmol,1.2当量)和叔-丁醇钾(532mg,4.74mmol,3.0当量)。将混合物在100℃搅拌16小时。用水和乙酸乙酯稀释反应混合物。分离有机相,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(5:1石油醚:乙酸乙酯)纯化。然后通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 75x 30mmx 3um;流动相:45-75%乙腈水溶液(+甲酸))纯化该物质以得到标题化合物(22.0mg,3.2%收率),为白色固体。LCMS[M+1]=438.9.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.96-9.15(m,1H),7.97(d,J=1.8Hz,1H),7.67-7.63(m,1H),7.63-7.60(m,1H),7.49-7.44(m,4H),7.40(dd,J=1.8,10.1Hz,1H),7.04(s,1H),6.79(dd,J=2.0,10.0Hz,1H),5.30(s,2H)。

[0140] 实施例7

[0141] 

[0142] 3-(5-(4-氯苄基)-7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基0-4-(甲基磺酰基)苄腈

[0143] 步骤1,1-溴-5-氟-2-碘-3-硝基苯:

[0144] 在N2下于0℃下向2-溴-4-氟-6-硝基苯胺(2.0g,8.5mmol,1.0当量)在H_2SO_4(25.8mL,50%纯度)和H_2O(6.5mL)中的混合物中分批添加$NaNO_2$(769mg,11.2mmol,1.3当量)。将混合物在0℃搅拌30分钟,然后将KI(3.7g,22.3mmol,2.6当量)添加到混合物中并将所得混合物在0℃搅拌40分钟。将反应混合物倒入冰水(200mL)中并搅拌10分钟。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取水相。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液(200mL)和盐水(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(100:1至20:1石油醚:乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(2.5g,50%收率),为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.66(dd,J=2.8,7.4Hz,1H),7.36(dd,J=2.8,7.3Hz,1H)。

[0145] 步骤2,3-溴-5-氟-2-碘苯胺:

[0146] 在20℃、N_2下向1-溴-5-氟-2-碘-3-硝基-苯(2.5g,6.5mmol,纯度90.0%,1.0当量)和NH_4Cl(1.74g,32.52mmol,5.0当量)在乙醇(30mL)和H2O(10mL)中的溶液中一次性加入Fe(1.8g,32.5mmol,5.0当量)。将混合物在80℃搅拌2小时。将混合物经硅藻土垫过滤,并将滤液真空浓缩。将残余物倒入冰水(200mL)中。用乙酸乙酯(2×150mL)萃取水相。将合并

的有机层用盐水(2×20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(50:1至10:石油醚:乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(2.0g,97%收率),为淡黄色固体。LCMS[M+1]=315.8.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.84(dd,J=2.6,8.2Hz,1H),6.41(dd,J=2.6,10.2Hz,1H),4.48(br s,2H)。

[0147] 步骤3,3-溴-2-(1-乙氧基乙烯基)-5-氟-苯胺:

[0148] 在20℃、N_2下,向3-溴-5-氟-2-碘-苯胺(7.0g,22.2mmol,1.0当量)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(8.8g,24.4mmol,1.1当量)在甲苯(100mL)中的混合物中一次性添加Pd(PPh_3)$_4$(2.6g,2.2mmol,0.1当量)。将混合物在N_2下于120℃搅拌16小时。将混合物冷却至20℃,然后添加KF水溶液(100mL),并将混合物在20℃搅拌4小时。用乙酸乙酯(3×100mL)萃取水相。将合并的有机层用盐水(2×20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(100:1至20:1石油醚:乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(4.2g,73%收率),为黄色固体。LCMS[M-1]=258.0.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.71(dd,J=2.4,8.3Hz,1H),6.35(dd,J=2.4,10.4Hz,1H),4.56(d,J=2.2Hz,1H),4.29(d,J=2.2Hz,1H),4.18(br s,2H),3.91(q,J=7.2Hz,2H),1.38(t,J=7.0Hz,3H)。

[0149] 步骤4,1-(2-氨基-6-溴-4-氟-苯基)乙酮:

[0150] 在20℃、N_2下,向3-溴-2-(1-乙氧基乙烯基)-5-氟-苯胺(4.2g,16.2mmol,1.0当量)在乙酸(72mL)中的混合物中一次性添加H_2O(8mL)。将混合物在20℃搅拌10小时。将混合物减压浓缩,然后添加饱和$NaHCO_3$水溶液(200mL)。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取水相。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(99:1至20:1石油醚:乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(1.9g,51%收率),为黄色固体。LCMS[M-1]=229.9.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.71(dd,J=2.4,8.2Hz,1H),6.34(dd,J=2.4,10.4Hz,1H),4.89(br s,2H),2.66(s,3H)。

[0151] 步骤5,1-[2-氨基-6-[(4-氯苯基)甲基]-4-氟-苯基]乙烯酮:

[0152] 在20℃在N_2下向1-(2-氨基-6-溴-4-氟-苯基)乙酮(1.0g,4.3mmol,1.0当量)、K_3PO_4(1.8g,8.6mmol,2.0当量)和2-[(4-氯苯基)甲基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷(1.3g,5.2mmol,1.2当量)在乙醇(8mL)/H_2O(2mL)中的混合物中添加[2-(2-氨基苯基)苯基]-甲基磺酰氧基-钯;二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷(342mg,431μmol,0.1当量)。将混合物在N_2下于80℃搅拌16小时。将混合物冷却至20℃并通过硅藻土垫过滤。将滤液倒入水(200mL)中,并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取水相。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(50:1至20:1石油醚:乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(274mg,23%收率),为黄色油状物。LCMS[M+1]=278.0.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.29-7.24(m,2H),7.05(d,J=8.4Hz,2H),6.30(dd,J=2.4,10.2Hz,1H),6.20(dd,J=2.4,9.6Hz,1H),4.59(br s,2H),3.98(s,2H),2.40(s,3H)。

[0153] 步骤6,N-[2-乙酰基-3-[(4-氯苯基)甲基]-5-氟-苯基]-5-氰基-2-甲基硫烷基-苯甲酰胺:

[0154] 将1-[2-氨基-6-[(4-氯苯基)甲基]-4-氟苯基]乙酮(220mg,792μmol,1.0当量)和5-氰基-2-甲基硫烷基-苯甲酰氯(184mg,871μmol,1.1当量)在乙酸异丙酯(1mL)中的混合物在80℃搅拌16小时。将混合物冷却至20℃,然后减压浓缩。将H_2O(10mL)添加到残余物中并将混合物在20℃搅拌10分钟。真空滤出沉淀物。将粗产物与乙腈在20℃下研磨30分钟,得

到标题化合物(260mg,73%收率),为白色固体。LCMS[M+1]=453.1.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.29(s,1H),8.02(dd,J=2.4,10.4Hz,1H),7.82(d,J=1.8Hz,1H),7.70(dd,J=1.8,8.4Hz,1H),7.39(d,J=8.4Hz,1H),7.33-7.28(m,2H),7.05(d,J=8.4Hz,2H),6.70(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),4.09(s,2H),2.55(s,3H),2.48(s,3H)。

[0155] 步骤7,3-[5-[(4-氯苯基)甲基]-7-氟-4-氧代-1H-喹啉-2-基]-4-甲基硫烷基-苯甲腈:

[0156] 在20℃下在N_2下向N-[2-乙酰基-3-[(4-氯苯基)甲基]-5-氟苯基]-5-氰基-2-甲基硫烷基-苯甲酰胺(250mg,552μmol,1.0当量)在二噁烷(3mL)中的混合物中加入LiOH(14.5mg,607μmol,1.1当量)。将混合物在110℃搅拌5小时。将混合物冷却至20℃,然后用H_2O(20mL)稀释。用1NHCl水溶液调节混合物的pH值至pH=4-5。将形成的沉淀物滤出并用水洗涤。将粗固体与乙腈一起研磨1小时,得到标题化合物(200mg,83%收率),为白色固体。LCMS[M+1]=435.1.^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.83(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.77(d,J=1.8Hz,1H),7.57(d,J=8.4Hz,1H),7.27-7.22(m,2H),7.22-7.17(m,2H),7.14(dd,J=2.6,9.2Hz,1H),6.92(dd,J=2.4,9.8Hz,1H),6.18(s,1H),4.80(s,2H),2.54(s,3H)。

[0157] 步骤8,3-[5-[(4-氯苯基)甲基]-7-氟-4-氧代-1H-喹啉-2-基]-4-甲基磺酰基-苯甲腈:

[0158] 在室温下在N_2下向3-[5-[(4-氯苯基)甲基]-7-氟-4-氧代-1H-喹啉-2-基]-4-甲基硫烷基-苯甲腈(100mg,230μmol,1.0当量)在丙酮(1.4mL)/H_2O(0.8mL)/THF(1mL)/MeOH(1mL)中的混合物中加入Oxone(424mg,690μmol,3.0当量)。将混合物在50℃搅拌16小时。将混合物冷却至室温,然后加入饱和Na_2SO_3水溶液(3mL)。将所得混合物在室温下搅拌10分钟。将水相用乙酸乙酯(50mL)萃取。用盐水(5mL)洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Phenomenex Luna C18 75x 30mm x 3um;流动相:[35-65%乙腈水溶液(+甲酸)得到标题化合物(28mg,26%收率),为白色固体。

[0159] LCMS[M+1]=467.0.^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.36(d,J=8.2Hz,1H),8.19(dd,J=1.6,8.2Hz,1H),8.14-8.08(m,1H),7.28-7.23(m,2H),7.23-7.17(m,2H),7.09(dd,J=2.4,9.2Hz,1H),6.92(dd,J=2.0,9.6Hz,1H),6.21(s,1H),4.81(s,2H),3.17(s,3H)。

[0160] 生化和细胞测定

[0161] PPARγ-NCOR1募集测定:

[0162] 通过测量生物素化NCOR1 ID2肽(生物素-GHSFADPASNLGLEDIIRKALMG-酰胺)与PPARG/RXRA LBD异二聚体的缔合的TR-FRET结合测定来评估化合物效力(EC_{50})和NCOR1招募至PPARG的最大程度。具体来说,20微升TR-FRET主混合物(由以下组成:2nM WT PPARG LBD(大肠杆菌表达,His-TEV-Q203-Y477;Uniprot ID P37231-2)、2nM WT RXRA LBD或突变体S427F RXRA LBD(大肠杆菌表达,Flag-TEV-E228-T462;P19793-1)、50nM NCOR1、80nM罗格列酮、25nM链霉亲和素-d2(Cisbio)和0.3nM抗组氨酸Tb(Cisbio)(在25mM MOPS pH 7.4、25mM KCl、1mM EDTA、0.01%BSA、0.01%Tween-20和1mM TCEP中)添加到384孔板中,该板含有一式两份在60nL DMSO中的10点剂量反应滴定量的化合物(0.3%f.c.DMSO(v/v))。将混合物孵育3小时并在配备Ex/Em 615/665的EnVision板读取器(Perkin Elmer)中读数。为了确定效力(EC_{50})和NCOR1募集的程度,在CDD Vault中将TR-FRET比率按DMSO对照孔的平均比率(0%)和阳性对照化合物的平均最大比率(T0070907(2-氯-5-硝基-N-4-吡啶基-苯甲酰

胺);定义为100%)归一化并使用Levenberg-Marquardt算法进行分析。

[0163] PPARγ-MED1阻断测定:

[0164] 通过测量生物素化MED1 LxxLL肽(生物素-VSSMAGNTKNHPMLMNLLKDNPAQ-酰胺)与PPARG/RXRA LBD异二聚体的缔合的TR-FRET结合测定来评估化合物效力(IC_{50})和MED1对PPARG的最大排斥程度。具体来说,20微升TR-FRET主混合物(由以下组成:2nMWT PPARG LBD(大肠杆菌表达,His-TEV-Q203-Y477;Uniprot ID P37231-2)、2nM WT RXRA LBD(大肠杆菌表达,Flag-TEV-E228-T462;P19793-1)、350nM NCOR1、80nM罗格列酮、175nM链霉亲和素-d2(Cisbio)和0.3nM抗组氨酸Tb(Cisbio)(在25mM MOPS pH 7.4、25mM KCl、1mM EDTA、0.01%BSA、0.01%Tween-20和1mM TCEP中)添加到384孔板中,该板含有一式两份在60nL DMSO中的10点剂量反应滴定量的化合物(0.3%DMSOf.c.(v/v))。将混合物孵育3小时并在配备Ex/Em 615/665的EnVision板读取器(Perkin Elmer)中读数。为了确定效力(IC_{50})和MED1排斥的程度,在CDD Vault中将TR-FRET比率按DMSO对照孔的平均比率(0%)和阳性对照化合物的平均最小比率(GW9662(2-氯-5-硝基苯甲酰苯胺);定义为100%)归一化,并使用Levenberg-Marquardt算法进行分析。

[0165] 膀胱癌药效学测定

[0166] 5637(PPARG扩增)和HT1197(RXRA S427F突变)细胞用于使用定量PCR评估PPARG靶基因的调节。在分析FABP4(IDT,目录号:Hs.PT58.20106818)和ANGPTL4(IDT,目录号:Hs.PT58.25480012)表达之前,用PPARG反向激动剂处理细胞24小时,其中使用看家基因TBP(IDT,目录号:Hs.PT 58v.39858774)的表达归一化跨样品的表达。使用ABIQuantStudio 7Flex Reaction系统进行定量PCR。使用比较Ct方法(ΔΔCt)分析和报告相对于DMSO对照的数据。

[0167] 表1

[0168] 对于PPARG-NCOR募集测定,EC_{50}表示如下,A:<10nM,B:10-100nM,C:100-1,000nM,D:1,000-10,000nM,E:>10,000nM。%NCOR募集表示如下,A:>100%(>对照化合物,T907),B:<100%(<对照化合物,T907)。

[0169] 对于PPARG-MED1募集测定,EC_{50}表示如下,A:<10nM,B:10-100nM,C:100-1,000nM,D:1,000-10,000nM,E:>10,000nM。%MED1阻断表示如下,A:>100%(>对照化合物,GW9662),B:<100%(<对照化合物,GW9662)。

[0170] 对于HT1197细胞测定,EC_{50}表示如下,A:<10nM,B:10-100nM,C:100-1,000nM,D:1,000-10,000nM,E:>10,000nM,ND:未确定。ANGPTL4(一种PPARG靶基因)在100nM化合物浓度下的%抑制表示为DMSO对照实验的百分比。

[0171]

实施例编号	PPARG-NCOR 募集测定 EC_{50} – 相对于 T907 的 %NCOR 募集	PPARG-MED1 阻断测定 EC_{50} - 相对于 GW9662 的 % MED1 阻断	HT1197 细胞测定 EC_{50} - ANGPTL4@ 100 nM 的%抑制
1	C – A	C – A	0.80 nM – 85%
2	C – A	C – B	NA – 91%
3	D – A	D – A	NA – 82%
4	C – A	C – A	0.35 nM – 86%
5	C – A	C – A	NA – 77%
6	C – A	C – A	NA – 25%
7	B – A	C – A	NA – 90%

[0172] 虽然我们已经描述了许多实施方案,但显然可以改变我们的基本实施例以提供利用本发明的化合物和方法的其他实施方案。因此,应当理解,本发明的范围由所附权利要求书限定,而不是由通过示例的方式表示的具体实施方案限定。

[0173] 本申请全文引用的所有参考文献(包括文献参考文献、已授权的专利、已授权的专利申请和共同未决的专利申请)的内容特此通过引用方式明确地全文并入本文。除非另外定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语均与本领域普通技术人员公知的含义一致。