



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109071566 B

(45) 授权公告日 2021.08.31

(21) 申请号 201780022366.0

(22) 申请日 2017.04.21

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109071566 A

(43) 申请公布日 2018.12.21

(30) 优先权数据
62/326156 2016.04.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.10.08

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/059511 2017.04.21

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/182625 EN 2017.10.26

(73) 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司
地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 A.赫德 M.A.贝尔蒙特 W.杨
J.P.塞克里斯特 D.W.罗宾斯
S.L.卡斯米尔斯基 D.吴 B.彭
J.约翰斯 M.L.兰布 Q.叶
郑晓兰

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 梁谋 鲁炜

(51) Int.Cl.
C07D 515/22 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

审查员 韦丹青

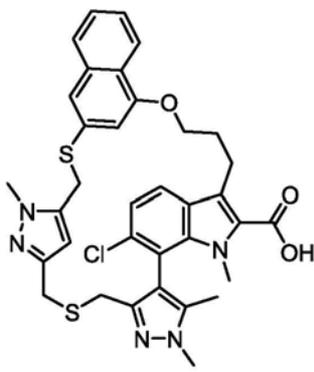
权利要求书3页 说明书51页

序列表1页 附图16页

(54) 发明名称
用于治疗癌症的大环MCL-1抑制剂

(57) 摘要
披露的是一种化合物,该化合物是17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.14,7.011,15.016,21.020,24.030,35]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸(化学式I)

22-戊氮杂庚环[27.7.1.14,7.011,15.016,21.020,24.030,35]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸的药物组合物及其对映异构体和药学上可接受的方法。

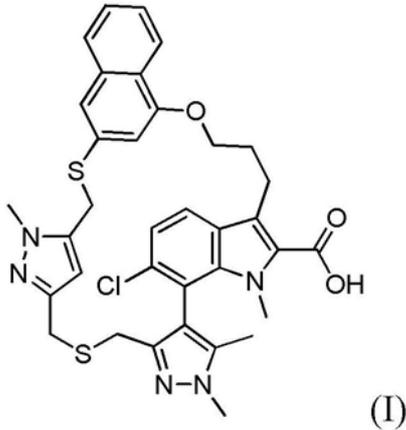


及其对映异构体和

(I)

药学上可接受的盐。还披露了17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,

1. 一种化合物, 该化合物是17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸(化学式I)

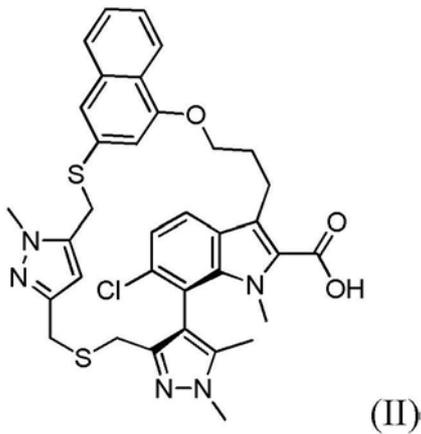


或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的化合物。

3. 如权利要求1所述的化合物的药学上可接受的盐。

4. 如权利要求1所述的化合物, 其中该具有化学式I的化合物具有如下结构: (R_a) -17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸(化学式II)

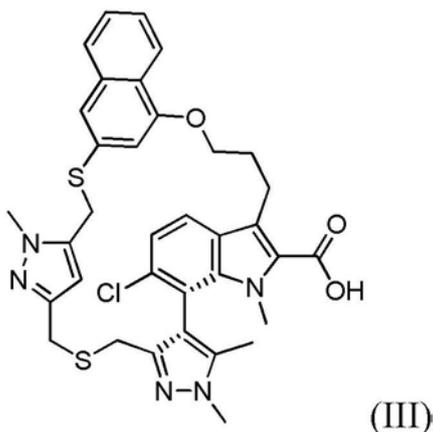


或其药学上可接受的盐。

5. 如权利要求4所述的化合物。

6. 如权利要求4所述的化合物的药学上可接受的盐。

7. 如权利要求1所述的化合物, 其中该具有化学式I的化合物具有如下结构: (S_a) -17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸(化学式III)



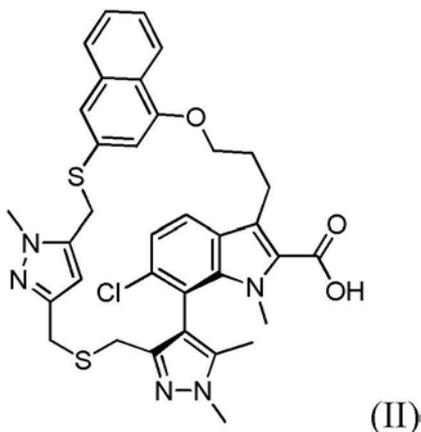
或其药学上可接受的盐。

8. 如权利要求7所述的化合物。

9. 如权利要求7所述的化合物的药学上可接受的盐。

10. 如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,处于晶体形式。

11. 多晶型物、结晶盐、甲醇溶剂化物或水合物形式的化合物(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸(化学式II)



或其药学上可接受的盐。

12. 如权利要求11所述的多晶型物、结晶盐、甲醇溶剂化物或水合物形式的化合物,其中所述化合物具有的XRPD图包含至少一个表达为 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$ 的峰,所述峰选自约 5.4° 、 7.0° 、 8.4° 、 10.7° 、 12.5° 、 13.1° 、 14.4° 、 15.1° 、 15.6° 、 17.1° 和 18.2° 。

13. 如权利要求11所述的多晶型物、结晶盐、甲醇溶剂化物或水合物形式的化合物,其中所述化合物具有实质上类似于图1的XRPD图。

14. 如权利要求11所述的多晶型物、结晶盐、甲醇溶剂化物或水合物形式的化合物,其中所述化合物具有的DSC热谱图包括在约 121°C 开始脱溶剂并且在约 152°C 达到峰的吸热。

15. 如权利要求11所述的多晶型物、结晶盐、甲醇溶剂化物或水合物形式的化合物,其中所述化合物具有的DSC热谱图包括在约 181°C 开始熔融/分解并且在约 194°C 达到峰的吸热。

16. 如权利要求11所述的多晶型物、结晶盐、甲醇溶剂化物或水合物形式的化合物,其

中所述化合物具有的TGA热谱图显示在从约25℃加热至约160℃后约4.0%的质量损失。

17. 一种药物组合物,该药物组合物包含如权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药用赋形剂、载体或稀释剂。

18. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

19. 如权利要求18中所述的用途,其中所述癌症为恶性血液病。

20. 如权利要求18所述的用途,其中所述癌症选自非霍奇金氏淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤、T细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤。

用于治疗癌症的大环MCL-1抑制剂

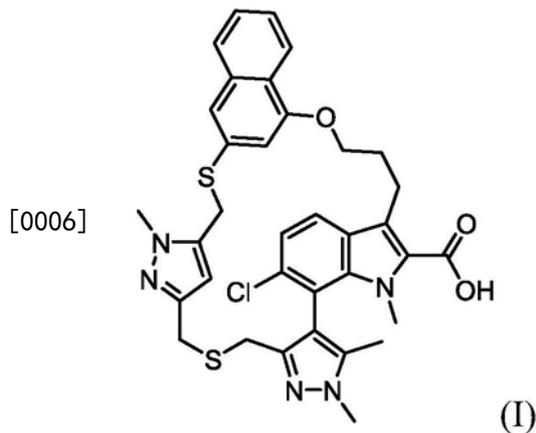
[0001] 背景

[0002] 骨髓细胞白血病1 (Mcl-1) 是BCL-2家族蛋白的重要抗凋亡成员和细胞存活的主要调节剂。已经在多种癌症类型中观察到MCL1基因的扩增和/或Mcl-1蛋白的过表达,并且通常涉及肿瘤发展。事实上,MCL1是人类癌症中最常扩增的基因之一。在许多恶性肿瘤中,Mcl-1是关键的存活因子并且已经显示出其介导对多种抗癌剂的耐药性。

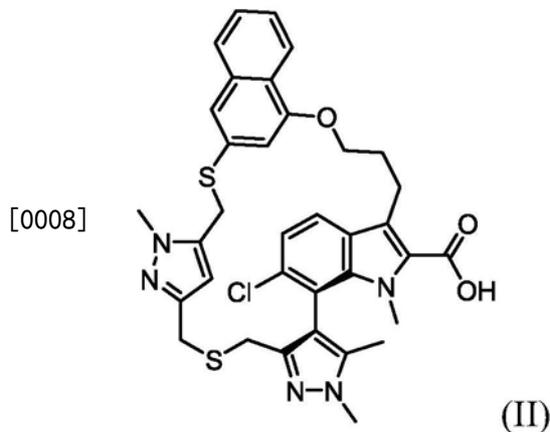
[0003] Mcl-1通过结合至促凋亡蛋白如Bim、Noxa、Bak和Bax并中和其死亡诱导活性来促进细胞存活。由此Mcl-1的抑制释放这些促凋亡蛋白,通常导致在依赖于Mcl-1而存活的肿瘤细胞中诱导凋亡。因此,单独地或与其他疗法组合在治疗上靶向Mcl-1是治疗众多恶性肿瘤并克服许多人类癌症中的耐药性的有希望的策略。

[0004] 概述

[0005] 在一个实施例中,披露的是17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸(化学式I)

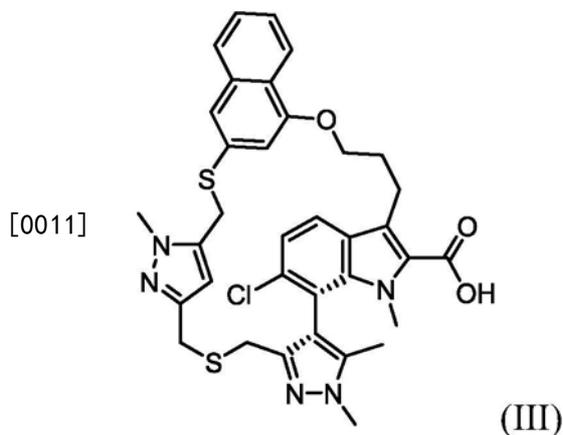


[0007] 在一个实施例中,披露的是(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸(化学式II)



[0009] 或其药学上可接受的盐。

[0010] 在一个实施例中,披露的是一种化合物,该化合物是(S_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸(化学式III)



[0012] 或其药学上可接受的盐。

[0013] 在一个实施例中,披露的是固体形式的(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸(化学式II)、或其药学上可接受的盐。

[0014] 在一个实施例中,披露的是一种药物组合物,该药物组合物包括具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐以及药用赋形剂、载体或稀释剂。

[0015] 在一个实施例中,披露的是治疗癌症的方法,该方法包括向对其有需要的受试者给予具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0016] 在一个实施例中,披露的是具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗癌症。

[0017] 在一个实施例中,披露的是具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗癌症的药剂中的用途。

[0018] 在一个实施例中,披露的是一种药物组合物,该药物组合物包括具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗癌症。

[0019] 附图简要说明

[0020] 图1阐明了形式A(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸一水合物的粉末X-射线衍射图。

[0021] 图2阐明了形式A(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸一水合物的差示扫描量热法(DSC)和热重量分析(TGA)迹线。

[0022] 图3阐明了形式C(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,

14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸的粉末X-射线衍射图。

[0023] 图4阐明了形式C(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸的差示扫描量热法(DSC)和热重量分析(TGA)迹线。

[0024] 图5阐明了形式D(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸的粉末X-射线衍射图。

[0025] 图6阐明了形式D(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸的差示扫描量热法(DSC)和热重量分析(TGA)迹线。

[0026] 图7阐明了形式E(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸的粉末X-射线衍射图。

[0027] 图8阐明了形式F(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸五水合物的粉末X-射线衍射图。

[0028] 图9阐明了形式F(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸五水合物的差示扫描量热法(DSC)和热重量分析(TGA)迹线。

[0029] 图10阐明了(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸钠盐的粉末X-射线衍射图。

[0030] 图11阐明了(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸钠盐的差示扫描量热法(DSC)和热重量分析(TGA)迹线。

[0031] 图12阐明了(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸葡甲胺盐的粉末X-射线衍射图。

[0032] 图13阐明了(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸葡甲胺盐的差示扫描量热法(DSC)和热重量分析(TGA)迹线。

[0033] 图14阐明了实例2在MOLP-8荷瘤小鼠中的剂量依赖性抗肿瘤活性。

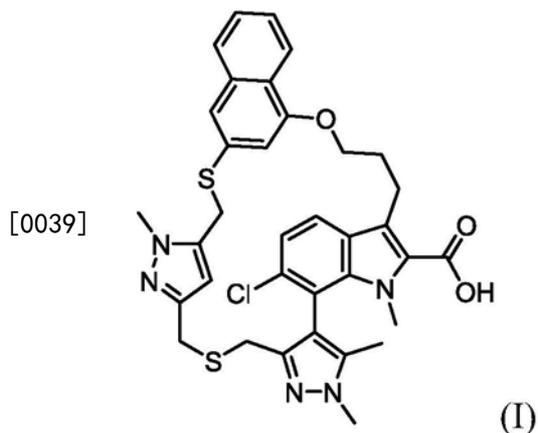
[0034] 图15阐明了实例2与硼替佐米组合在NCI-H929荷瘤小鼠中的抗肿瘤活性。

[0035] 图16阐明了由实例2在MV-4-11荷瘤小鼠中诱导的肿瘤消退。

[0036] 详细说明

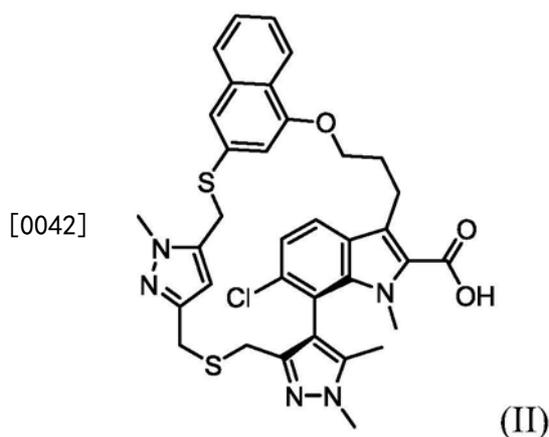
[0037] 化合物

[0038] 在一个实施例中,披露的是17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸(化学式I)



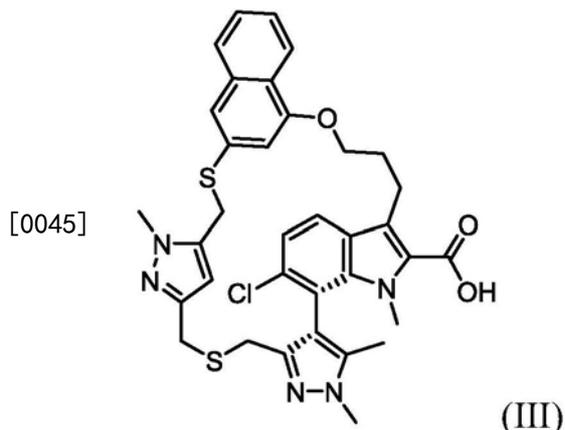
[0040] 或其药学上可接受的盐。在一些方面,披露的是17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸。在一些方面,披露的是17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸的药学上可接受的盐。

[0041] 在一些实施例中,披露的是(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸(化学式II)



[0043] 或其药学上可接受的盐。在一些方面,披露的是(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸。在一些方面,披露的是(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸的药学上可接受的盐。

[0044] 在一些实施例中,披露的是(S_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸(化学式III)



[0046] 或其药学上可接受的盐。在一些方面,披露的是(S_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸。在一些方面,披露的是(S_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸的药学上可接受的盐。

[0047] 语言“药学上可接受的盐”包括保留了具有化学式(I)、(II)和(III)的化合物的生物有效性和特性的酸加成盐或碱盐,并且典型地不是生物学上或其他不希望的酸加成盐或碱盐。在许多情况中,由于存在碱性和/或羧基基团或与其类似的基团,具有化学式(I)、(II)和(III)的化合物能够形成酸和/或碱盐。在一个实施例中,该药学上可接受的盐包括季铵盐。

[0048] 药学上可接受的酸加成盐可以使用无机酸和有机酸来形成,例如,乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化物/盐酸盐、胆茶碱(chlorotheophyllonate)、柠檬酸盐、乙二磺酸盐(ethanedisulfonate)、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂基盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、palmoate、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、水杨酸盐、硫酸盐/硫酸氢盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。可以从中衍生盐的无机酸包括,例如,盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可以从中衍生盐的有机酸包括,例如,乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、三氟乙酸、磺基水杨酸等。

[0049] 药学上可接受的碱加成盐可以用无机碱和有机碱来形成。可从中衍生盐的无机碱包括,例如,氨以及铵和来自周期表第I至XII列的金属的盐。在某些实施例中,盐是源自于钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜;特别合适的盐包括铵、钾、钠、钙和镁盐。可从中衍生盐的有机碱包括,例如,伯、仲和叔胺,经取代的胺包括天然存在的经取代胺、环胺、碱性离子交

换树脂等。某些有机胺包括异丙基胺、苄星青霉素、胆碱盐(choline)、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪和氨丁三醇。在一些方面,具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物的药学上可接受的盐是钠盐。在一些方面,具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物的药学上可接受的盐是葡甲胺盐。

[0050] 具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物的药学上可接受的盐可以通过常规化学方法从碱性或酸性部分来合成。通常,此类盐可以通过将这些化合物的游离酸形式与化学计算量的适当的碱(如 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、或 K^+ 的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应,或通过将这些化合物的游离碱形式与化学计算量的适当的酸反应来制备。典型地,此类反应在水中或在有机溶剂中或在这两者的混合物中进行。通常,在可行的情况下,使用非水介质如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇、或乙腈是可取的。另外合适的盐的列表可以在例如“雷明顿氏药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)”,第20版,麦克出版公司(Mack Publishing Company),伊斯顿,宾夕法尼亚州,(1985);伯杰(Berge)等人,“药物科学杂志(J.Pharm.Sci.),1977,66,1-19;以及斯塔尔(Stahl)和韦穆特(Wermuth)的“药用盐手册:特性、选择和使用(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)”(威利-VCH出版社(Wiley-VCH),魏因海姆(Weinheim),德国,2002)中发现。

[0051] 在此给出的任何化学式还旨在表示具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物的未标记的形式连同同位素标记形式。除了一个或多个原子是由相同元素但具有不同质量数的原子替换之外,同位素标记的化合物具有由在此给出的化学式所描绘的结构。可掺入到具有化学式(I)、(II)和(III)的化合物及其盐中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 和 ^{125}I 。具有化学式(I)、(II)、(III)的化合物可以包括各种同位素标记的化合物,其中存在放射性同位素,如 ^3H 、 ^{11}H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 和 ^{36}Cl 。具有化学式(I)、(II)和(III)的同位素标记的化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过在与在附随的实例中所描述的那些类似的过程使用适当的同位素标记的试剂替代以前采用的非标记的试剂来制备。

[0052] 具有化学式(I)、(II)和(III)的化合物可具有不同的异构体形式。语言“光学异构体”与“立体异构体”是指针对给定的具有化学式(I)、(II)和(III)的化合物可能存在的任何各种立体异构构型。特别地,由于围绕联芳基键的旋转受限,具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物拥有轴向手性,并且因此可以作为对映异构体/阻转异构体的混合物存在,其中对映异构体过量在约0%与>98%e.e之间。当化合物是纯对映异构体时,可通过 R_a 抑或 S_a 规定在每个手性中心的立体化学。此类命名也可以用于富含一种对映异构体的混合物。阻转异构和轴向手性及构型排布规则的进一步描述可以在伊莱尔(ElieI),E.L.和威伦(Wilen),S.H.‘有机化合物的立体化学’(‘Stereochemistry of Organic Compounds’)约翰·威利父子公司(John Wiley and Sons, Inc.)1994中找到。绝对构型未知的拆分化合物,可以取决于它们在钠D线的波长处旋转平面偏振光的方向(右旋或左旋)来指定(+)或(-)。本披露意在包括所有这些可能的异构体,包括外消旋混合物、光学上纯的形式和中间体混合物。光学活性的(R_a)-和(S_a)-异构体可以使用手性合成子、手性试剂或手性催化剂来制备,或使用本领域熟知的常规技术如手性HPLC来拆分。

[0053] 在此还披露了实例中的中间体1-25及其盐。

[0054] 固体形式

[0055] 在一些实施例中,披露的是具有化学式(I)、(II)和(III)的化合物或其药学上可接受的盐的固体形式。术语“固体形式”包括具有化学式(I)、(II)和(II)的化合物的多晶型物、结晶盐、溶剂化物、水合物和无定形形式。术语“多晶型物”包括具有相同的化学组成但不同的分子堆积的结晶材料。该语言“结晶盐”包括具有相同化学材料但在晶体结构的分子堆积内掺入了酸或碱加成盐的晶体结构。术语“溶剂化物”包括具有相同的化学材料但在晶体结构的分子堆积内掺入溶剂分子的晶体结构。术语“水合物”包括具有相同的化学材料但在晶体结构的分子堆积内掺入水分子的晶体结构。语言“无定形形式”包括具有相同的分子材料,但不具有相同的分子材料的晶体结构(例如,多晶型物、结晶盐、溶剂化物或水合物)的分子秩序的化合物。

[0056] 总体上已知可以使用常规技术出来表征固体材料,如X射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)、热重量分析(TGA)、漫反射红外傅里叶变换(DRIFT)光谱法、近红外(NIR)光谱法、溶液和/或固态核磁共振光谱法。这些固体材料的水含量可以通过卡尔费歇尔分析(Karl Fischer analysis)测定。

[0057] 在此所述的固体形式提供与图中所示的XRPD图基本上相同的XRPD图,并且如在此包括的表中所显示的具有各种各样的 2θ (2θ) 值。本领域的技术人员将理解的是,可以获得取决于测量条件(如所用设备或机器)而具有一个或多个测量误差的XRPD图或衍射图。类似地,通常已知的是,XRPD图中的强度可取决于测量条件或样品制备作为优选取向的结果而波动。XRPD领域的技术人员将进一步意识到峰的相对强度也可以被例如大小超过 $30\mu\text{m}$ 并且非统一长宽比的颗粒影响。本领域普通技术人员理解的是,反射位置可以受样品在衍射计中所处的确切高度和衍射计的零点校正影响。样品的表面平面性也可能具有细微影响。

[0058] 作为这些考虑的结果,所呈现的衍射图数据不应视为绝对值(詹金斯R(Jenkins, R)和辛德尔R.L.(Snyder, R.L.) ‘X射线粉末衍射测定法的介绍’(‘Introduction to X-Ray Powder Diffractometry’),约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons)1996;邦C.W.(Bunn, C.W.) (1948),化学晶体学(Chemical Crystallography),伦敦克拉伦登出版社(Clarendon Press, London);克卢格H.P.(Klug, H.P.)和亚历山大L.E.(Alexander, L.E.) (1974),X射线衍射程序(X-Ray Diffraction Procedures))。还应当理解的是,在此所体现的固体形式不限于提供与图中所显示的XRPD图相同的XRPD图的那些,并且提供与图中所示的那些基本上相同的XRPD图的任何固体形式落入相应实施例的范围。XRPD的领域的技术人员能够判断XRPD图的实质一致性。通常,XRPD中的衍射角的测量误差大约是 $2\theta (\pm 0.2^\circ)$,并且当考虑这些图中的X射线粉末衍射图样时和当读取在此包括的表中包含的数据时,这样的测量误差程度应该予以考虑。

[0059] 本领域的技术人员还应当理解,在具体化合物的DSC热谱图中观察到的值或值的范围将示出不同纯度批次之间的变化。因此,尽管对于一种化合物而言该范围可以是小的,但是对于其他化合物而言该范围可以是相当大的。通常,DSC热事件中的衍射角的测量误差是约正负 5°C ,并且当考虑包含于其中的DSC数据时,这样的测量误差的程度应该考虑在内。TGA热谱图示出类似的变化,以至于本领域的技术人员认识到当判断TGA热谱图的本质一致性时,这些测量误差应当考虑在内。

[0060] 在一些实施例中,披露的是固体形式的 (R_a) -17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环 $[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]$ 三十八

碳-1 (37), 4 (38), 6, 11, 14, 16, 18, 20, 23, 29, 31, 33, 35-十三烯-23-甲酸、或其药学上可接受的盐。

[0061] 在一些实施例中,披露的是无定形形式的(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1 (37), 4 (38), 6, 11, 14, 16, 18, 20, 23, 29, 31, 33, 35-十三烯-23-甲酸、或其药学上可接受的盐。

[0062] 形式A

[0063] 在一些实施例中,披露的是形式A(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1 (37), 4 (38), 6, 11, 14, 16, 18, 20, 23, 29, 31, 33, 35-十三烯-23-甲酸一水合物。

[0064] 在一些实施例中,形式A(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1 (37), 4 (38), 6, 11, 14, 16, 18, 20, 23, 29, 31, 33, 35-十三烯-23-甲酸一水合物具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为2θ(±0.2°)的在约7.0°处的至少一个峰。

[0065] 在一些实施例中,形式A(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1 (37), 4 (38), 6, 11, 14, 16, 18, 20, 23, 29, 31, 33, 35-十三烯-23-甲酸一水合物具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为2θ(±0.2°)的在约8.4°处的至少一个峰。

[0066] 在一些实施例中,形式A(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1 (37), 4 (38), 6, 11, 14, 16, 18, 20, 23, 29, 31, 33, 35-十三烯-23-甲酸一水合物具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为2θ(±0.2°)的在约12.5°处的至少一个峰。

[0067] 在一些实施例中,形式A(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1 (37), 4 (38), 6, 11, 14, 16, 18, 20, 23, 29, 31, 33, 35-十三烯-23-甲酸一水合物具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为2θ(±0.2°)的在约7.0°和8.4°处的至少一个峰。

[0068] 在一些实施例中,形式A(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1 (37), 4 (38), 6, 11, 14, 16, 18, 20, 23, 29, 31, 33, 35-十三烯-23-甲酸一水合物具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为2θ(±0.2°)的在约7.0°和12.5°处的至少一个峰。

[0069] 在一些实施例中,形式A(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1 (37), 4 (38), 6, 11, 14, 16, 18, 20, 23, 29, 31, 33, 35-十三烯-23-甲酸一水合物具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为2θ(±0.2°)的在约8.4°和12.5°处的至少一个峰。

[0070] 在一些实施例中,形式A(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1 (37), 4 (38), 6, 11, 14, 16, 18, 20, 23, 29, 31, 33, 35-十三烯-23-甲酸一水合物具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为2θ(±0.2°)的在约7.0°、8.4°和12.5°处的至少一个峰。

[0071] 在一些实施例中,形式A(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-

5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸一水合物具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为 2θ ($\pm 0.2^\circ$)的至少一个峰,该峰选自约 5.4° 、 7.0° 、 8.4° 、 10.7° 、 12.5° 、 13.1° 、 14.4° 、 15.1° 、 15.6° 、 17.1° 和 18.2° 。

[0072] 在一些实施例中,形式A(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸一水合物具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为 2θ ($\pm 0.2^\circ$)的至少一个峰,该峰选自表2所列出的峰。

[0073] 在一些实施例中,形式A(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸一水合物具有与图1基本上类似的XRPD图。

[0074] 在一些实施例中,形式A(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸一水合物具有如下DSC热谱图,该DSC热谱图包括在约 121°C 开始脱溶剂并且在约 152°C 达到峰的吸热。

[0075] 在一些实施例中,形式A(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸一水合物具有如下DSC热谱图,该DSC热谱图包括在约 181°C 开始熔融/分解并且在约 194°C 达到峰的吸热。

[0076] 在一些实施例中,形式A(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸一水合物具有与图2基本上类似的DSC图。

[0077] 在一些实施例中,形式A(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸一水合物具有如下TGA热谱图,该TGA热谱图展现出从约 25°C 加热至约 160°C 后约4.0%的质量损失。

[0078] 在一些实施例中,形式A(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸一水合物具有与图2基本上类似的TGA图。

[0079] 形式B

[0080] 在一些实施例中,披露的是形式B(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸甲醇溶剂化物

[0081] 形式C

[0082] 在一些实施例中,披露的是形式C(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1

(37), 4 (38), 6, 11, 14, 16, 18, 20, 23, 29, 31, 33, 35-十三烯-23-甲酸。

[0083] 在一些实施例中,形式C(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为2θ(±0.2°)的至少一个峰,该峰选自约5.1°、6.8°、8.1°、10.1°、12.0°、14.1°、14.8°、15.3°、16.5°和17.2°。

[0084] 在一些实施例中,形式C(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为2θ(±0.2°)的至少一个峰,该峰选自表3所列出的峰。

[0085] 在一些实施例中,形式C(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸具有与图3基本上类似的XRPD图。

[0086] 在一些实施例中,形式C(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸具有如下DSC热谱图,该DSC热谱图包括在约123°C开始脱溶剂并且在约140°C达到峰的吸热。

[0087] 在一些实施例中,形式C(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸具有如下DSC热谱图,该DSC热谱图包括在约185°C开始熔融/分解并且在约196°C达到峰的吸热。

[0088] 在一些实施例中,形式C(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸具有与图4基本上类似的DSC图。

[0089] 在一些实施例中,形式C(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸具有如下TGA热谱图,该TGA热谱图展现出从约25°C加热至约160°C后约6.4%的质量损失。

[0090] 在一些实施例中,形式C(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸具有与图4基本上类似的TGA图。

[0091] 形式D

[0092] 在一些实施例中,披露的是形式D(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸。

[0093] 在一些实施例中,形式D(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为2θ(±0.2°)的至少一个峰,该峰选自约5.7°、8.0°、11.7°、13.4°、14.7°、16.5°、18.5°、

19.5°和21.9°。

[0094] 在一些实施例中,形式D(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为2θ(±0.2°)的至少一个峰,该峰选自表4所列出的峰。

[0095] 在一些实施例中,形式D(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸具有与图5基本上类似的XRPD图。

[0096] 在一些实施例中,形式D(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸具有如下DSC热谱图,该DSC热谱图包括在约156°C开始熔融并且在约175°C达到峰的吸热。

[0097] 在一些实施例中,形式D(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸具有与图6基本上类似的DSC图。

[0098] 在一些实施例中,形式D(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸具有如下TGA热谱图,该TGA热谱图展现出从约25°C加热至约170°C后约3.6%的质量损失。

[0099] 在一些实施例中,形式D(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸具有与图6基本上类似的TGA图。

[0100] 形式E

[0101] 在一些实施例中,披露的是形式E(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸。

[0102] 在一些实施例中,形式E(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为2θ(±0.2°)的至少一个峰,该峰选自约8.3°、10.2°、11.6°、12.6°、13.9°、14.9°、16.0°、16.5°、17.5°和18.6°。

[0103] 在一些实施例中,形式E(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为2θ(±0.2°)的至少一个峰,该峰选自表5所列出的峰。

[0104] 在一些实施例中,形式E(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸具有与图7基本上类似的XRPD图。

[0105] 形式F

[0106] 在一些实施例中,披露的是形式 $F(R_a)$ -17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环 $[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]$ 三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸五水合物。

[0107] 在一些实施例中,形式 $F(R_a)$ -17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环 $[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]$ 三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸五水合物具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 的在约 7.9° 处的至少一个峰。

[0108] 在一些实施例中,形式 $F(R_a)$ -17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环 $[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]$ 三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸五水合物具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 的在约 11.9° 处的至少一个峰。

[0109] 在一些实施例中,形式 $F(R_a)$ -17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环 $[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]$ 三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸五水合物具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 的在约 17.0° 处的至少一个峰。

[0110] 在一些实施例中,形式 $F(R_a)$ -17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环 $[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]$ 三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸五水合物具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 的在约 7.9° 和 11.9° 处的至少一个峰。

[0111] 在一些实施例中,形式 $F(R_a)$ -17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环 $[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]$ 三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸五水合物具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 的在约 7.9° 和 17.0° 处的至少一个峰。

[0112] 在一些实施例中,形式 $F(R_a)$ -17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环 $[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]$ 三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸五水合物具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 的在约 11.9° 和 17.0° 处的至少一个峰。

[0113] 在一些实施例中,形式 $F(R_a)$ -17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环 $[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]$ 三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸五水合物具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 的在约 7.9° 、 11.9° 和 17.0° 处的至少一个峰。

[0114] 在一些实施例中,形式 $F(R_a)$ -17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环 $[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]$ 三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸五水合物具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 的至少一个峰,该峰选自约 5.4° 、 7.9° 、 10.6° 、 11.9° 、 12.9° 、 14.3° 、 14.9° 、 15.7° 、 17.0° 和 18.9° 。

[0115] 在一些实施例中,形式 $F(R_a)$ -17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环 $[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]$ 三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸五水合物具有如下XRPD图,该XRPD图

包括被表达为 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 的至少一个峰,该峰选自表6所列出的峰。

[0116] 在一些实施例中,形式F(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸五水合物具有与图8基本上类似的XRPD图。

[0117] 在一些实施例中,形式F(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸五水合物具有如下DSC热谱图,该DSC热谱图包括在约40°C开始脱溶剂并且在约67°C达到峰的吸热。

[0118] 在一些实施例中,形式F(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸五水合物具有如下DSC热谱图,该DSC热谱图包括在约185°C开始熔融/分解并且在约195°C达到峰的吸热。

[0119] 在一些实施例中,形式F(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸五水合物具有与图9基本上类似的DSC图。

[0120] 在一些实施例中,形式F(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸五水合物具有如下TGA热谱图,该TGA热谱图展现出从约25°C加热至约100°C后约4.3%的质量损失。

[0121] 在一些实施例中,形式F(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸五水合物具有与图9基本上类似的TGA图。

[0122] 钠盐

[0123] 在一些实施例中,披露的是(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸钠盐。

[0124] 在一些实施例中,(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸钠盐具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 的至少一个峰,该峰选自约10.7°、11.5°、13.4°、15.3°、16.3°、18.0°、18.6°、19.2°、19.9°和23.2°。

[0125] 在一些实施例中,(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸钠盐具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为 2θ ($\pm 0.2^\circ$) 的至少一个峰,该峰选自表7所列出的峰。

[0126] 在一些实施例中,(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,

12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸钠盐具有与图10基本上类似的XRPD图。

[0127] 在一些实施例中,(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸钠盐具有如下DSC热谱图,该DSC热谱图包括在约100℃至约200℃的宽的脱溶剂开始的吸热。在一些实施例中,(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸钠盐具有如下DSC热谱图,该DSC热谱图包括在约239℃开始熔融/分解并且在约246℃达到峰的吸热。

[0128] 在一些实施例中,(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸钠盐具有与图11基本上类似的DSC图。

[0129] 在一些实施例中,(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸钠盐具有如下TGA热谱图,该TGA热谱图展现出从约25℃加热至约175℃后约4.0%的质量损失。

[0130] 在一些实施例中,(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸钠盐具有与图11基本上类似的TGA图。

[0131] 葡甲胺盐

[0132] 在一些实施例中,披露的是(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸葡甲胺盐。

[0133] 在一些实施例中,(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸葡甲胺盐具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为2θ(±0.2°)的至少一个峰,该峰选自约6.3°、7.6°、8.5°、9.2°、11.8°、12.9°、14.3°、15.7°和18.2°。

[0134] 在一些实施例中,(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸葡甲胺盐具有如下XRPD图,该XRPD图包括被表达为2θ(±0.2°)的至少一个峰,该峰选自表8所列出的峰。

[0135] 在一些实施例中,(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸葡甲胺盐具有与图12基本上类似的XRPD图。

[0136] 在一些实施例中,(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,

11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸葡甲胺盐具有如下DSC热谱图,该DSC热谱图包括在约69°C开始脱溶剂并且在约88°C的达到峰的吸热。在一些实施例中,(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸葡甲胺盐具有如下DSC热谱图,该DSC热谱图包括在约102°C开始熔融/分解并且在约104°C达到峰的吸热。

[0137] 在一些实施例中,(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸葡甲胺盐具有与图13基本上类似的DSC图。

[0138] 在一些实施例中,(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸葡甲胺盐具有如下TGA热谱图,该TGA热谱图展现出从约25°C加热至约150°C后约10.6%的质量损失。

[0139] 在一些实施例中,(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸葡甲胺盐具有与图13基本上类似的TGA图。

[0140] 药物组合物

[0141] 在一些实施例中,披露的是药物组合物,这些药物组合物包括具有化学式(I)、(II)和(III)的化合物、以及药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0142] 语言“药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂”包括化合物、材料、组合物、和/或剂型,它们在可靠的医疗判断的范围内,适合用于与人类和动物的组织接触而不产生过度毒性、刺激、过敏反应、或其他问题或并发症,如通过本领域技术人员所确定的。

[0143] 所披露的这些组合物可以处于适于口服使用的形式(例如作为片剂、锭剂、硬或软胶囊,水性或油性悬浮液、乳液、可分散的粉剂或颗粒剂、糖浆或酞剂),适用于局部使用的形式(例如作为乳膏、软膏、凝胶、或水性或油性溶液或悬浮液),适用于通过吸入给予的形式(例如作为精细分散粉末或液体气雾剂),适用于通过吹入给予的形式(例如作为精细分散粉末)或适用于肠胃外给予的形式(例如作为无菌水性或油性溶液用于静脉内、皮下、肌肉或肌内给药或作为栓剂用于直肠给药)。

[0144] 所披露的这些组合物可以通过常规程序使用本领域熟知的常规药用赋形剂获得。因此,旨在用于口服使用的组合物可以包含,例如,一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0145] 用于片剂配制品的适合的药学上可接受的赋形剂包含,例如惰性稀释剂,如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙;造粒剂和崩解剂,如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,如淀粉;润滑剂,如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石;防腐剂,如乙基或丙基对羟基苯甲酸酯;和抗氧化剂,如抗坏血酸。片剂配制品可以是未包衣的或包衣的,以改变其在胃肠道中的分解和随后的活性成分的吸收,或使用常规包衣剂以及本领域熟知的程序以改进它们的稳定性和/或外观。

[0146] 用于口服使用的组合物可以处于以下形式:硬胶囊,其中活性成分是与惰性的固

体稀释剂(例如,碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合的,或软胶囊,其中活性成分是与水或油(如花生油、液体石蜡、或橄榄油)混合的。

[0147] 水性悬浮液通常包含呈精细粉末形式或呈纳米或微粉化颗粒形式的活性成分,连同一种或多种悬浮剂,如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯-吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或湿润剂如卵磷脂或环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七亚乙基氧基鲸蜡醇)、或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯)、或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七亚乙基氧基鲸蜡醇)、或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯)、或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如聚乙烯失水山梨醇单油酸酯)。水性悬浮液也可以包含一种或多种防腐剂,如乙基或丙基对羟基苯甲酸酯;抗氧化剂,如抗坏血酸;着色剂;调味剂;和/或甜味剂,如蔗糖、糖精或阿司帕坦。

[0148] 油性悬浮液可以通过将该活性成分悬浮于植物油如落花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油或在矿物油如液体石蜡中来配制。该油性悬浮液还可以包含增稠剂,如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加甜味剂(如以上列出的那些)以及调味剂以提供适口的口服制剂。这些组合物可以通过添加抗氧化剂(如抗坏血酸)来保存。

[0149] 适合于通过添加水制备水性悬浮液的可分散粉末和颗粒总体上包含该活性成分连同分散剂或润湿剂、悬浮剂以及一种或多种防腐剂。适合的分散剂或湿润剂和悬浮剂通过以上已经提及的那些示例。另外的赋形剂(如甜味剂、调味剂和着色剂)也可以存在。

[0150] 这些药物组合物还可以处于水包油乳剂的形式。该油相可以是植物油(如橄榄油或落花生油)或矿物油(例如像液体石蜡)或这些中任意者的混合物。适合的乳化剂可以是,例如天然存在的树胶(如阿拉伯胶或黄芪胶)、天然存在的磷脂(如大豆、卵磷脂)、衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯(例如失水山梨醇单油酸酯)和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯。这些乳剂也可包含甜味剂、调味剂和防腐剂。

[0151] 糖浆和酞剂可以用甜味剂如甘油、丙二醇、山梨醇、阿斯巴甜(aspartame)或蔗糖配制,并且还可以包含缓和剂、防腐剂、调味剂和/或着色剂。

[0152] 药物组合物还可以呈无菌可注射水性或油性悬浮液的形式,它可以根据已知程序,使用上述适当的分散剂或润湿剂和悬浮剂中的一者或多者来配制。无菌可注射制剂也可以是在非毒性的、胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。

[0153] 用于通过吸入给予的组合物可以是处于常规加压气溶胶的形式,被安排为或作为包含精细分散固体的气溶胶或液体液滴分配该活性成分。可以使用常规气溶胶喷射剂如挥发性氟化烃或烃并且将气溶胶装置方便地安排为分配计量的量的活性成分。

[0154] 对于配制品进一步的信息,读者可参考培格曼出版社(Pergamon Press)1990的综合药物化学数据库(Comprehensive Medicinal Chemistry)(科温汉施(Corwin Hansch);编辑部),第5卷第25.2章。

[0155] 结合一种或多种赋形剂以产生单一剂型的活性成分的量将必然变化,这取决于该治疗的主体和具体给药途径。对于给药途径和给药方案的进一步的信息,读者可参考培格曼出版社1990的综合药物化学数据库(科温汉施;编辑部),第5卷第25.3章。

[0156] 具有化学式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物可以一天一次、两次、三次或在24小时时段内根据医学上必需的次数被给予。在一些实施例中,可以每日、每周一次、每周两次、每周3次、每周4次、每周5次或每周6次给予具有化学式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物。本领域的技术人员将很容易地能够基于受试者来确定每个个体剂量的量。在一些实施例中,具有化学式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物是以一个剂型给予的。在一些实施例中,具有化学式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物是以多个剂型给予的。

[0157] 使用方法

[0158] 在一个方面中,披露的是在对其有需要的受试者中用于治疗癌症的方法,该方法包括向该受试者给予有效量的具有化学式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0159] 在一个方面中,披露的是具有化学式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗癌症。

[0160] 在一个方面中,披露的是具有化学式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗癌症的药剂中的用途。

[0161] 在一个方面中,披露的是药物组合物,这些药物组合物包括具有化学式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗癌症。

[0162] 术语“癌症”包括但不限于恶性血液病,如急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤以及实体瘤,例如非小细胞肺癌 (NSCLC)、小细胞肺癌 (SCLC)、乳腺癌、成神经细胞瘤、前列腺癌、黑色素瘤、胰腺癌、子宫癌、子宫内膜癌和结肠癌。

[0163] 在一个方面中,披露的是在对其有需要的受试者中用于治疗多发性骨髓瘤的方法,该方法包括向该受试者给予有效量的具有化学式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0164] 在一个方面中,披露的是具有化学式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗多发性骨髓瘤。

[0165] 在一个方面中,披露的是具有化学式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗多发性骨髓瘤的药剂中的用途。

[0166] 在一个方面中,披露的是药物组合物,这些药物组合物包括具有化学式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗多发性骨髓瘤。

[0167] 在一个方面中,披露的是在对其有需要的受试者中用于治疗急性骨髓性白血病的方法,该方法包括向该受试者给予有效量的具有化学式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0168] 在一个方面中,披露的是具有化学式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗急性骨髓性白血病。

[0169] 在一个方面中,披露的是具有化学式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗急性骨髓性白血病的药剂中的用途。

[0170] 在一个方面中,披露的是药物组合物,这些药物组合物包括具有化学式 (I)、(II) 或 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗急性骨髓性白血病。

[0171] 在一个方面中,披露的是在对其有需要的受试者中用于治疗癌症的方法,该方法

包括向该受试者给予与抗癌剂或其药学上可接受的盐组合的有效量的具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0172] 在一个方面中,披露的是与抗癌剂或其药学上可接受的盐组合的具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗癌症。

[0173] 在一个方面中,披露的是与抗癌剂或其药学上可接受的盐组合的具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗癌症的药剂中的用途。

[0174] 在一个方面中,披露的是药物组合物,该药物组合物包括与抗癌剂或其药学上可接受的盐组合的具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗癌症。

[0175] 语言“与……组合”包括顺序地、分开地或同时地给予具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐,和抗癌剂或其药学上可接受的盐。在一些方面中,具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐和抗癌剂或其药学上可接受的盐是以相同的配制品(例如,以固定剂量的配制品)给予的。在一些实施例中,具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐,和抗癌剂或其药学上可接受的盐是以分开的配制品给予的并且是在基本上相同的时间、顺序地或分开地给予的。

[0176] 语言“抗癌剂”包括但不限于辐射、烷化剂、血管生成抑制剂、抗体、抗体-药物偶联物、抗代谢药、抗有丝分裂剂、抗增生剂、抗病毒剂、极光激酶抑制剂、其他细胞死亡活化剂(例如,Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w、Bfl-1的抑制剂)、死亡受体途径的活化剂(例如FAS或TRAIL激动剂)、Bcr-Abl激酶抑制剂、BET(溴结构域蛋白)抑制剂、BiTE(双特异性T细胞接合器)抗体、生物应答调节剂、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂、细胞周期抑制剂、环氧合酶-2抑制剂、DVD(双重可变结构域抗体)、白血病病毒癌基因同系物(ErbB2)受体抑制剂、生长因子抑制剂、EGFR抑制剂、热休克蛋白(HSP)抑制剂、组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂、激素疗法、免疫药、细胞凋亡蛋白的抑制剂(IAP)、嵌入抗生素、激酶抑制剂、驱动蛋白抑制剂、Jak2抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂、微小RNA、丝裂原激活胞外信号-调节的激酶(MEK)抑制剂、BRAF抑制剂、多价结合蛋白、非甾体抗炎药(NSAID)、聚ADP(腺苷二磷酸)-核糖聚合酶(PARP)抑制剂、铂化疗剂、polo样激酶(P1k)抑制剂、磷酸肌醇-3激酶抑制剂、蛋白体抑制剂、嘌呤类似物、嘧啶类似物、受体酪氨酸激酶抑制剂、etinoids/deltoids植物生物碱、小抑制核糖核酸酸类(siRNA)、拓扑异构酶抑制剂、以及泛素连接酶抑制剂。在此披露了任何具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物与抗癌剂的组合。

[0177] 烷化剂包括六甲蜜胺、AMD-473、AP-5280、阿帕齐醌(apaziquone)、苯达莫司汀、brostallicin、白消安、顺铂、卡铂、卡波醌、卡莫司汀(BCNU)、苯丁酸氮芥、CLORETAZINE®(拉莫司汀、VNP 40101M)、环磷酰胺、达卡巴嗪、雌莫司汀、福莫司汀、葡磷酰胺、异环磷酰胺、KW-2170、洛莫司汀(CCNU)、马磷酰胺(mafosfamide)、美法仑、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、尼莫司汀、氮芥氮氧化物、亚硝基脲、奥沙利铂、雷莫司汀、替莫唑胺、塞替派、TREANDA®(苯达莫司汀)、曲奥舒凡、rofosfamide等。

[0178] 血管生成抑制剂包括内皮-特异性受体、(系结层-2)抑制剂((Tie-2) inhibitor)、表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂、胰岛素生长因子-2受体(IGFR-2)抑制剂、基质金属蛋白-2(MMP-2)抑制剂、基质金属蛋白-9(MMP-9)抑制剂、血小板衍生的生长因子受体(PDGFR)抑制剂、血小板反应蛋白类似物、血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶(VEGFR)抑制剂、ALK抑制

剂等。

[0179] 抗代谢药包括 **ALIMTA®** (培美曲塞二钠、LY 231514、MTA)、5-阿扎胞苷、**XELODA®** (卡培他滨)、卡莫氟、**LEUSTAT®** (克拉屈滨)、氯法拉滨、阿糖胞苷、阿糖胞苷十八烷基磷酸盐、阿糖胞嘧啶、地西他滨、去铁胺、去氧氟尿苷、依氟鸟氨酸、EICAR (5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑-4-甲酰胺)、依诺他滨、乙炔基胞苷、氟达拉滨、单独地或与亚叶酸组合的5-氟尿嘧啶、**GEMZAR®** (吉西他滨)、羟基脲、**ALKERAN®** (美法仑)、巯基嘌呤、6-巯基嘌呤核苷、甲氨蝶呤、麦考酚酸、奈拉滨、诺拉曲塞、十八烷基磷酸盐 (ocfosfate)、吡利曲素 (pelitrexol)、喷司他丁、培美曲塞 (pemextred)、雷替曲塞、利巴韦林、三安平 (triapine)、三甲曲沙、S-1、噻唑呋林 (tiazofurin)、替加氟、TS-1、阿糖腺苷、UFT等。

[0180] Bcl-2蛋白抑制剂包括ABT-199、AT-101 ((-) 棉子酚)、**GENASENSE®** (G3139或奥利默森 (oblimersen) (靶向Bcl-2的反义寡核苷酸))、IPI-194、IPI-565、ABT-737、ABT-263、GX-070 (奥巴克拉 (obatoclax)) 等。

[0181] Btk抑制剂包括依鲁替尼和阿卡拉替尼 (acalabrutinib) 等。

[0182] 溴结构域蛋白抑制剂包括I-BET762、OTX-015、CPI-203、LY294002等。CDK抑制剂包括BMI-1040、BMS-032、BMS-387、CVT-2584、黄酮吡多 (flavopiridol)、GPC-286199、MCS-5A、PD0332991、PHA-690509、塞利西利 (seliciclib) (CYC-202、R-核抑制剂 (roscovitine))、ZK-304709等。

[0183] EGFR抑制剂包括EGFR抗体、ABX-EGF、抗-EGFR免疫脂质体、EGF-疫苗、EMD-7200、**ERBITUX®** (西妥昔单抗)、HR3、IgA抗体、**IRESSA®** (吉非替尼)、**TARCEVA®** (埃罗替尼或OSI-774)、TP-38、EGFR融合蛋白、**TYKERB®** (拉帕替尼)、TAGRISSO (AZD9291) 等。

[0184] ALK抑制剂包括克唑替尼、色瑞替尼等。

[0185] ErbB2受体抑制剂包括CP-724-714、CI-1033 (卡奈替尼)、**HERCEPTIN®** (曲妥珠单抗)、**TYKERB®** (拉帕替尼)、**OMNITARG®** (2C4、帕妥珠单抗)、TAK-165、GW-572016 (ionafarnib)、GW-282974、EKB-569、PI-166、dHER2 (HER2疫苗)、APC-8024 (HE-2疫苗)、抗-HER/2neu双特异性抗体、B7.her2IgG3、AS HER2双官能的双特异性抗体、mAB AR-209、mAB 2B-1等。

[0186] 抗体药物偶联物包括抗-CD22-MC-MMAF、抗-CD22-MC-MMAE、抗-CD22-MCC-DM1、CR-011-vcMMAE、PSMA-ADC、MEDI-547、SGN-19Am SGN-35、SGN-75等。

[0187] 驱动蛋白抑制剂包括Eg5抑制剂，如AZD4877、ARRY-520；CENPE抑制剂，如GSK923295A等。

[0188] MEK抑制剂包括曲美替尼 (GSK1120212)、比马替尼 (binimetinib) (MEK162)、司美替尼 (AZD6244)、考比替尼 (XL518)、ARRY-142886、ARRY-438162、PD-325901、PD-98059等。

[0189] BRAF抑制剂包括索拉非尼、威罗菲尼、达拉菲尼、GDC-0879、LGX818等。

[0190] 铂化疗剂包括顺铂、**ELOXATIN®** (奥沙利铂)、依他铂、洛铂、奈达铂、**PARAPLATIN®** (卡铂)、沙铂、吡铂等。

[0191] VEGFR抑制剂包括AVASTIN (贝伐单抗)、ABT-869、AEE-788、ANGIOZYME™ (抑制血管生成的核酶 (核酶制药公司 (Ribozyme Pharmaceuticals) (博尔德, 科罗拉多州 (Boulder,

Colo.)和凯龙(埃默里维尔,加利福尼亚州(Emeryville,Calif.))、阿西替尼(AG-13736)、AZD-2171、CP-547,632、IM-862、MACUGEN(培加他尼)、NEXAVAR®(索拉非尼、BAY43-9006)、帕唑帕尼(GW-786034)、瓦他拉尼(PTK-787、ZK-222584)、SUTENT®(舒尼替尼SU-11248)、阿柏西普(VEGF-trap)、ZACTIMA™(凡德他尼、ZD-6474)、GA101、奥法木单抗、ABT-806(mAb-806)、ErbB3特异性抗体、BSG2特异性抗体、DLL4特异性抗体和C-met特异性抗体等。

[0192] 抗肿瘤抗生素包括嵌入抗生素阿柔比星、放线菌素D、氨柔比星、安那霉素、阿霉素、BLENOXANE®(博来霉素)、柔红霉素、CAELYX®或MYOCET®(脂质体阿霉素)、依沙芦星、表柔比星、glarbuicin、ZAVEDOS®(伊达比星)、丝裂霉素C、奈莫柔比星、新制癌菌素、培洛霉素、吡柔比星、利拜卡霉素、stimalamer、链佐星、VALSTAR®(戊柔比星)、司他丁等。

[0193] DNA修复机制的抑制剂,如CHK激酶;DNA依赖性蛋白激酶抑制剂;聚(ADP-核糖)聚合酶的抑制剂(PARP抑制剂),包括ABT-888(维利帕尼(veliparib))、奥拉帕尼、KU-59436、AZD-2281、AG-014699、BSI-201、BGP-15、INO-1001、ONO-2231等;和Hsp90抑制剂,如坦螺旋霉素(tanespimycin)和瑞他霉素(retaspimycin)。

[0194] 蛋白酶体抑制剂包括VELCADE®(硼替佐米)、KYPROLIS(卡非佐米)、NINLARO(ixazomib)、MG132、NPI-0052、PR-171等。

[0195] 免疫药的实例包括干扰素和其他免疫增强剂。干扰素包括干扰素 α 、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 β 、干扰素 γ -1a、ACTIMMUNE®(干扰素 γ -1b)或干扰素 γ -n1、它们的组合等。其他药剂包括ALFAFERONE®、(IFN- α)、BAM-002(氧化的谷胱甘肽)、BEROMUN®(他索纳明)、BEXXAR®(托西莫单抗)、CAMPATH®(阿仑单抗)、氨烯咪胺(decarbazine)、地尼白介、依帕珠单抗、GRANOCYTE®(来格司亭)、香菇多糖、白细胞 α 干扰素、咪喹莫特、MDX-010(抗CTLA-4)、黑素瘤疫苗、米妥莫单抗(mitumomab)、莫拉司亭、MYLOTARG™(吉姆单抗奥佐米星)、NEUPOGEN®(非格司亭)、OncovAC-CL、OVAREX®(奥戈伏单抗)、帕木单抗(pemtumomab)(Y-muHMF1)、PROVENGE®(西普鲁塞(sipuleucel)-T)、沙格司亭、西佐喃、替西白介素、THERACYS®(卡介苗)、乌苯美司、VIRULIZIN®(免疫治疗药、Lorus药物)、Z-100(Maruyama的特异物质(SSM))、WF-10(四氯十氧化物(TCDO))、PROLEUKIN®(阿地白介素)、ZADAXIN®(胸腺法新)、ZENAPAX®(达珠单抗)、ZEVALIN®(90Y-替伊莫单抗)等。

[0196] 嘧啶类似物包括阿糖胞苷(ara C或阿拉伯糖苷C)、胞嘧啶阿拉伯糖苷、去氧氟尿苷、FLUDARA®(氟达拉滨)、5-FU(5-氟尿嘧啶)、氟尿苷、GEMZAR®(吉西他滨)、TOMUDEX®(雷替曲塞)、TROXATYL™(三乙酰尿苷油沙他滨)等。

[0197] 抗有丝分裂剂包括巴他布林、埃坡霉素D(KOS-862)、N-(2-((4-羟基苯基)氨基)吡啶-3-基)-4-甲氧基苯磺酰胺、伊沙匹隆(BMS 247550)、紫杉醇、TAXOTERE®(多西紫杉醇)、PNU100940(109881)、帕妥匹隆、XRP-9881(拉罗他赛(larotaxel))、长春氟宁、ZK-EPO(合成埃博霉素)等。

[0198] 此外,可以将具有化学式(I)、(II)和(III)的化合物与其他化学治疗剂组合,如 ABRAXANETM(ABI-007)、ABT-100(法尼基转移酶抑制剂)、ADVEXIN[®](Ad5CMV-p53疫苗)、ALTOCOR[®]或 MEVACOR[®](洛伐他汀)、AMPLIGEN[®](聚I:聚C12U、合成的RNA)、APTOSYN[®](依昔舒林)、AREDIA[®](帕米膦酸)、阿格拉滨(arglabin)、L-天冬酰胺酶、阿他美坦(1-甲基-3,17-二酮-雄甾-1,4-二烯)、AVAGE[®](他扎罗汀)、AVE-8062(风车子抑碱(combrestatin)衍生物)BEC2(米托莫单抗(mitumomab))、恶液质素或cachexin(肿瘤坏死因子)、康维辛(canvaxin)(疫苗)、CEAVAC[®](癌症疫苗)、CELEUK[®](西莫白介素(celmoleukin))、CEPLENE[®](二盐酸组胺)、CERVARIX[®](人类乳头状瘤病毒疫苗)、CHOP[®](C: CYTOXAN[®](环磷酰胺);H: ADRIAMYCIN[®](多柔比星);0: 长春新碱(ONCOVIN[®]);P: 泼尼松)、CYPATTM(醋酸环丙孕酮)、风车子抑碱A4P、DAB(389)EGF(通过His-Ala接头与人表皮生长因子融合的白喉毒素的催化域和转运域)或TransMID-107RTM(白喉毒素)、达卡巴嗪、更生霉素、5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸(DMXAA)、恩尿嘧啶、EVIZONTM(角鲨胺乳酸酯)、DIMERICINE[®](T4N5脂质体洗剂)、海绵内酯、DX-8951f(依沙替康甲磺酸盐)、enzastaurin、EP0906(埃坡霉素B) GARDASIL[®](四价人乳头状瘤病毒(类型6、11、16、18)重组疫苗)、GASTRIMMUNE[®]、GENASENSE[®]、GMK(神经节苷脂结合疫苗)、GVAX[®](前列腺癌疫苗)、常山酮、组氨瑞林、羟基脲、伊班膦酸、IGN-101、IL-13-PE38、IL-13-PE38QQR(贝辛白介素(cintredekinbesudotox))、IL-13-假单胞菌外毒素、干扰素 α 、干扰素 γ 、JUNOVANTM或MEPACTTM(米伐木肽)、氯那法尼、5,10-亚甲基四氢叶酸酯、米替福新(十六烷基胆碱磷酸)、NEOVASTAT[®](AE-941)、NEUTREXIN[®](三甲葡糖醛)、NIPENT[®](喷司他丁)、ONCONASE[®](核糖核酸酶)、ONCOPHAGE[®](黑素瘤疫苗治疗)、ONCOVAX[®](IL-2疫苗)、ORATHECINTM(卢比替康)、OSIDEM[®](抗体细胞药物)、OVAREX[®]单抗(鼠单克隆抗体)、紫杉醇、PANDIMEXTM(由含20(S)原人参二醇(aPPD)和20(S)原人参三醇(aPPT)的人参得到的苷元皂苷)、帕尼单抗、PANVAC[®]-VF(研究中的癌症疫苗)、培门冬酶、PEG干扰素、苯妥帝尔、丙卡巴肼、瑞马司他(rebimastat)、REMOVAB[®](卡妥索单抗)、REVLIMID[®](来那度胺)、RSR13(乙法昔罗)、SOMATULINE[®]LA(兰瑞肽)、SORIATANE[®](阿维A)、星形孢菌素(星孢链霉素)、他波司他(PT100)、TARGRETIN[®](贝沙罗汀)、TAXOPREXIN[®](DHA紫杉醇)、TELCYTA[®](坎磷酰胺(canfosfamide,TLK286)、temilifene、TEMODAR[®](替莫唑胺)、替米利芬、沙利度胺、THERATOPE[®](STN-KLH)、thymitaq(2-氨基-3,4-二氢-6-甲基-4-氧代-5-(4-吡啶硫基)喹唑啉二盐酸盐)、TNFERADETM(腺病毒载体:DNA载体含有该基因对肿瘤坏死因子 α)、TRACLEER[®]或ZAVESCA[®](波生坦)、维甲酸(全反维A酸)、粉防己碱、TRISENOX[®](三氧化二砷)、VIRULIZIN[®]、UKRAIN(由较大的白屈菜植物得到的生物碱衍生物)、vitaxin(抗- α V β 3抗体)、XCYTRIN[®](莫特沙芬钆)、XINLAYTM(阿曲生坦)、XYOTAXTM(聚谷氨酸紫杉醇)、YONDELIS[®](曲贝替定)、ZD-6126、ZINECARD[®](右雷佐生)、ZOMETA[®](唑来膦酸)、佐柔比星等。

[0199] 在一个方面中,披露的是在对其有需要的受试者中用于治疗癌症的方法,该方法包括向该受试者给予与硼替佐米或其药学上可接受的盐组合的有效量的具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0200] 在一个方面中,披露的是与硼替佐米或其药学上可接受的盐组合的具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗癌症。

[0201] 在一个方面中,披露的是与硼替佐米或其药学上可接受的盐组合的具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗癌症的药剂中的用途。

[0202] 在一个方面中,披露的是药物组合物,该药物组合物包括与硼替佐米或其药学上可接受的盐组合的具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗癌症。

[0203] 在一个方面中,披露的是在对其有需要的受试者中用于治疗多发性骨髓瘤的方法,该方法包括向该受试者给予与硼替佐米或其药学上可接受的盐组合的有效量的具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0204] 在一个方面中,披露的是与硼替佐米或其药学上可接受的盐组合的具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗多发性骨髓瘤。

[0205] 在一个方面中,披露的是与硼替佐米或其药学上可接受的盐组合的具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗多发性骨髓瘤的药剂中的用途。

[0206] 在一个方面中,披露的是药物组合物,该药物组合物包括与硼替佐米或其药学上可接受的盐组合的具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗多发性骨髓瘤。

[0207] 在一个方面中,披露的是在对其有需要的受试者中用于抑制Mc1-1的方法,该方法包括向该受试者给予有效量的具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0208] 在一个方面中,披露的是具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐,用于抑制Mc1-1。

[0209] 在一个方面中,披露的是具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于抑制Mc1-1的药剂中的用途。

[0210] 在一个方面中,披露的是药物组合物,这些药物组合物包括具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐,用于抑制Mc1-1。

[0211] 术语“Mc1-1”是指骨髓细胞白血病1,BCL-2家族蛋白的抗凋亡成员。

[0212] 语言“有效量”包括将在受试者中引起以下生物学或医学的反应的具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物的量,例如,减少或抑制与Mc1-1或癌症相关的酶或蛋白质活性;改善癌症的症状;或减缓或推迟癌症的进展。在一些实施例中,语言“有效量”包括当给予至受试者时,对于至少部分地在受试者中减轻、抑制、和/或改善癌症或抑制Mc1-1、和/或减少或抑制肿瘤的生长或癌性细胞的增殖的有效的具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物的量。

[0213] 术语“受试者”包括温血哺乳类动物,例如,灵长类、狗、猫、兔、大鼠和小鼠。在一些实施例中,该受试者是灵长类,例如,人类。在一些实施例中,该受试者患有癌症。在一些实

施例中,该受试者需要治疗(例如,该受试者将从生物学或医学治疗上收益)。

[0214] 语言“抑制”(“inhibit”、“inhibition”或“inhibiting”)包括生物活性或过程的基线活性的降低。在一些实施例中,具有化学式(I)、(II)或(III)的化合物抑制Mcl-1。

[0215] 语言“治疗”(“treat”、“treating”和“treatment”)包括减少或抑制受试者中与Mcl-1或癌症相关的酶或蛋白活性,改善在受试者中癌症的一种或多种症状,或减缓或推迟在受试者中癌症的进展。语言“治疗”(“treat”、“treating”和“treatment”)还包括减少或抑制在受试者中肿瘤的生长或癌性细胞的增殖。

[0216] 实例

[0217] 本披露的多个方面可以通过参考以下非限制性实例进一步定义,这些实例详细描述了本披露的某些化合物和中间体的制备以及用于使用本披露的化合物的方法。本领域普通技术人员应当清楚的是可以实践对于材料和方法两者的许多修改而不偏离本披露的范围。

[0218] 除非另行说明:

[0219] (i) 除非另行说明,否则在环境温度(即在17°C到25°C范围内)下和在如氮气的情性气体的气氛下进行合成;

[0220] (ii) 通过旋转蒸发或使用Genevac设备或Biotage v10蒸发器在减压下进行蒸发;

[0221] (iii) 在自动化的Teledyne Isco **CombiFlash®** Rf或Teledyne Isco **CombiFlash® Companion®**上使用预装的RediSep Rf Gold™硅胶柱(20-40μm,球形颗粒)、GraceResolv™筒(**Davisil®**二氧化硅)或Silicycle筒(40-63μm)进行硅胶色谱法纯化。

[0222] (iv) 手性制备型色谱法经沃特斯(Waters)制备型100 SFC-MS仪用MS-和UV引发收集或经TharMultiGram III SFC仪用UV收集进行。

[0223] (v) 手性分析型色谱法在具有UV检测的沃特斯X5SFC-MS或具有UV和ELSD检测的沃特斯UPC2SFC-MS上进行。

[0224] (vi) 产率(当存在时)并不必需为可获得的最大值;

[0225] (vii) 通常,具有化学式I的终-产物的结构通过NMR色谱法来确认;使用溶剂残余峰作为内标在δ尺度上测量NMR化学位移值[质子核磁共振光谱使用布鲁克高级(Bruker Avance) 500(500MHz)、布鲁克高级400(400MHz)、布鲁克高级300(300MHz)或布鲁克DRX(300Mhz)仪器来测定];除非另行说明,测量在环境温度下进行;已使用下列缩写:s,单峰;d,双重峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰;dd,双重的双重峰;ddd,双重的双重的双重峰;dt,双重的三重峰;bs,宽信号;ABq,AB多重峰。

[0226] (viii) 通常,具有化学式I的终-产物在液相色谱法(UPLC)之后还通过质谱来表征;使用配备有沃特斯SQ质谱仪的沃特斯UPLC(柱温度40°C,UV=220-300nm或190-400nm,质谱=具有阳性/阴性转换的ESI)以1mL/min流速使用97%A+3%B至3%A+97%B的溶剂系统进行1.50min(连同平衡回到起始条件等的总运行时间为1.70min),其中A=在水中的0.1%甲酸或0.05%三氟乙酸(用于酸工作)或在水中的0.1%氢氧化铵(用于碱工作)并且B=乙腈。对于酸分析使用的柱是沃特斯Acquity HSS T3(1.8μm,2.1x 50mm),对于碱分析使用的柱是沃特斯Acquity BEH C18(1.7μm,2.1x 50mm)。可替代地,如下进行UPLC:使用配备

有沃特斯SQ质谱仪的沃特斯UPLC (柱温度30°C, UV=210-400nm, 质谱=具有阳性/阴性转换的ESI) 以1mL/min的流速使用2%至98%B的溶剂梯度进行1.5min (连同平衡回到起始条件的总运行时间:2min), 其中A=在水中的0.1%甲酸并且B=在乙腈中的0.1%甲酸 (用于酸工作) 或A=在水中的0.1%氢氧化铵并且B=乙腈 (用于碱工作)。对于酸分析使用的柱是沃特斯Acquity HSS T3 (1.8 μ m, 2.1x 30mm), 对于碱分析使用的柱是沃特斯Acquity BEH C18 (1.7 μ m, 2.1x 30mm); 除非另行说明, 报告的分子离子对应于[M+H]⁺; 除非另行说明, 对于具有多个同位素模式 (Br、Cl等) 的分子, 报告的值是所获得的具有最高强度的那一个。

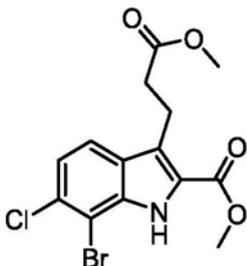
[0227] (x) 中间体纯度通过薄层层析、质谱、LCMS、UPLC/MS、HPLC和/或NMR分析来进行评估;

[0228] (xi) 已使用以下缩写:

| | | |
|--------|---------|---------------------|
| [0229] | ACN | 乙腈 |
| [0230] | aq. | 水性 |
| [0231] | conc. | 浓缩的 |
| [0232] | DCM | 二氯甲烷 |
| [0233] | 二-叔-BPF | 1,1'-双(二-叔-丁基膦基)二茂铁 |
| [0234] | DMAP | 4-二甲基氨基吡啶 |
| [0235] | DMF | N,N-二甲基甲酰胺 |
| [0236] | DSC | 差示扫描热量测定 |
| [0237] | DTBAD | 二-叔-丁基二氮烯-1,2-二甲酸酯 |
| [0238] | e.e. | 对映异构体过量 |
| [0239] | equiv. | 当量 |
| [0240] | ES | 电喷雾模式 |
| [0241] | HPLC | 高效液相色谱法 |
| [0242] | Inj. | 注射 |
| [0243] | IPA | 异丙醇 |
| [0244] | LAH | 氢化铝锂 |
| [0245] | LCMS | 液相色谱质谱法 |
| [0246] | MS | 质谱法 |
| [0247] | NaHMDS | 六甲基二硅氮烷钠 |
| [0248] | NBS | N-溴琥珀酰亚胺 |
| [0249] | NMR | 核磁共振 |
| [0250] | PE | 石油醚 |
| [0251] | PMB | 4-甲氧基苄基 |
| [0252] | RBF | 圆底烧瓶 |
| [0253] | RT | 室温/环境温度 |
| [0254] | sat. | 饱和的 |
| [0255] | SFC | 超临界流体色谱 |
| [0256] | TBAF | 四丁基氟化铵 |
| [0257] | TBDPS | 叔-丁基二苯基硅基 |

- [0258] TBDPSCl 叔-丁基氯二苯基硅烷
 [0259] TFA 三氟乙酸
 [0260] TGA 热重量分析
 [0261] THF 四氢呋喃
 [0262] Tol. 甲苯
 [0263] UPLC 超高效液相色谱法
 [0264] wt% 重量百分比
 [0265] XRPD 粉末X射线衍射
 [0266] 中间体1: 甲基7-溴-6-氯-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1H-吡啶-2-甲酸酯

[0267]

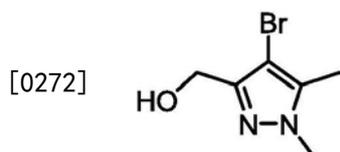


[0268] 将2-溴-3-氯苯胺(600g, 2.91mol)和在水(1500mL)中的浓缩水性HCl(1500mL, 49.4mol)置于4-颈RBF中。将该混合物搅拌过夜以给出溶液。在0-5℃下,在搅拌下逐滴添加NaNO₂(212g, 3.07mol)于水(720mL)中的溶液。1.5h后,在0-5℃下,在搅拌下逐滴添加KOAc(4020g, 40.9mol)于水(6000mL)和甲基2-氧环戊烷-1-甲酸酯(420g, 2.95mol)中的溶液。将所得溶液在0-5℃下搅拌0.5h,然后在室温下搅拌2h。然后将该溶液用2x 10L的DCM进行萃取。将合并的有机相用1x 5L的盐水洗涤。将该溶液经无水Na₂SO₄干燥并浓缩以产生甲基1-((2-溴-3-氯苯基)二氮烯基)-2-氧环戊烷-1-甲酸酯(1070g, 100%, 97wt%)。

[0269] 将浓硫酸(1000mL, 18.8mol)于甲醇(10000mL)和甲基1-((2-溴-3-氯苯基)二氮烯基)-2-氧环戊烷-1-甲酸酯(1400g, 3.89mol)中的溶液置于4-颈RBF中。将所得溶液在70℃下在油浴中搅拌2h。将该反应混合物用水/冰浴冷却至20℃。将固体通过过滤收集。将该固体用2x 1L的MeOH洗涤并且然后在烘箱中在减压下干燥以产生(E/Z)-二甲基2-(2-(2-溴-3-氯苯基)亚肼基)己二酸酯(1200g, 79%)。

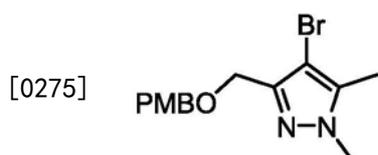
[0270] 将浓硫酸(2L, 37.5mol)于甲醇(10L)和(E/Z)-二甲基2-(2-(2-溴-3-氯苯基)亚肼基)己二酸酯(1200g, 2.96mol, 1.00当量)中的溶液置于4-颈RBF中。将所得溶液在80℃下在油浴中搅拌72h。将该反应混合物用水/冰浴冷却至20℃。将固体通过过滤收集,用1L的MeOH洗涤并且然后进行空气干燥。然后将该固体悬浮于2250mL的MeOH中,伴随着在50℃下搅拌30min。在冷却至20℃之后,将该固体通过过滤收集并且用500mL的MeOH洗涤并且然后进行空气干燥,以产生甲基7-溴-6-氯-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1H-吡啶-2-甲酸酯(中间体1, 930g, 84%); m/z (ES+), [M+H]⁺ = 374. ¹HNMR (400MHz, 氯仿-d) δ 2.68 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.83 (s, 1H)。

[0271] 中间体2: (4-溴-1,5-二甲基-1H-吡啶-3-基)甲醇



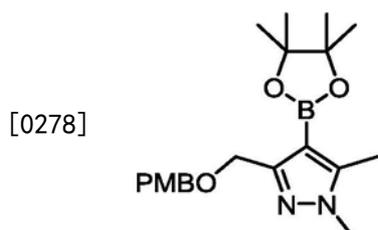
[0273] 在0℃下,将NBS (47.4g,266mmol) 经30min逐份添加至(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基) 甲醇(32.0g,253mmol) 于DCM(500mL) 中的溶液中。将所得混合物在25℃下搅拌1h。将该反应混合物用DCM(200mL) 稀释,并且依次用水(250mL) 和盐水(150mL) 洗涤。将该有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以提供残余物,将该残余物用PE/EtOAc(1:1) (10mL) 洗涤以提供(4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基) 甲醇(中间体2,48.0g,92%),将其不经进一步纯化而使用;
m/z (ES+), [M+H]⁺ = 205。¹HNMR (300MHz, 氯仿-d) δ2.08 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.63 (s, 2H)。

[0274] 中间体3:4-溴-3-(((4-甲氧基苄基)氧)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑



[0276] 将DMF(112mL) 添加至(4-溴-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基) 甲醇(中间体2,3.74g, 18.3mmol) 中并且将该溶液冷却至0℃。添加NaH(0.840g,21.0mmol) (60%于油中)。将该混合物在0℃下搅拌10min,允许加温至室温并搅拌20min,得到白色悬浮液。添加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(2.72mL,20.1mmol) 和KI(0.303g,1.83mmol) 并且将该混合物搅拌1h并浓缩至干。添加水(50mL),并将该混合物用EtOAc(3x 20mL) 萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩至干。将该残余物通过硅胶柱色谱(己烷/EtOAc) 纯化以给出4-溴-3-(((4-甲氧基苄基)氧)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑(中间体3,5.69g,96%);m/z (ES+), [M+H]⁺ = 325。¹HNMR (400MHz, 氯仿-d) δ2.26 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.33 (d, 2H)。

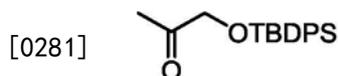
[0277] 中间体4:3-(((4-甲氧基苄基)氧)甲基)-1,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑



[0279] 将THF(83mL) 添加至4-溴-3-(((4-甲氧基苄基)氧)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑(中间体3,3.02g,9.29mmol) 并且将所得澄清溶液冷却至-78℃。在-78℃在Ar下添加丁基锂(6.96mL,11.1mmol) (1.6M于己烷中)。将该混合物在-78℃下搅拌50min。添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.65mL,13.0mmol) 除去丙酮/干冰浴。将该混合物缓慢加温至室温并且搅拌4h。将该混合物浓缩至干并添加EtOAc(200mL) 将所得悬浮液通过硅藻土垫过滤,用EtOAc(50mL) 洗涤。将滤液浓缩至干,并且将残余物通过硅胶柱色谱(己烷/EtOAc) 纯化,以给出3-(((4-甲氧基苄基)氧)甲基)-1,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(中间体4,2.76g,80%);m/z (ES+), [M+H]⁺ =

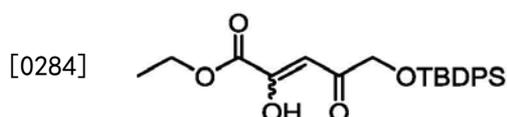
373. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ 1.28 (s, 12H), 2.40 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.86 (d, 2H), 7.33 (d, 2H)。

[0280] 中间体5: 1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)丙-2-酮



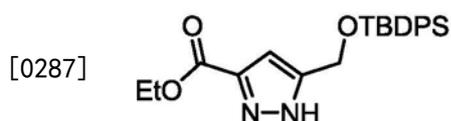
[0282] 在Ar下, 将1-羟基丙-2-酮 (34.9mL, 463mmol) 溶解于无水DMF (150mL) 中。添加咪唑 (34.1g, 501mmol) 和DMAP (2.37g, 19.3mmol) 并且将该溶液冷却至0℃。缓慢添加TBDPSCl (100mL, 386mmol)。将该混合物在0℃下搅拌15min, 然后在室温在Ar下搅拌18h。添加水 (1L), 并且将水相用己烷 (4x 200mL) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 以给出1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)丙-2-酮 (中间体5, 120g, 100%)。将这种材料不经进一步纯化而使用; m/z (ES+), $[\text{M}+18]^+ = 330$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ 1.12 (s, 9H), 2.20 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 7.36-7.49 (m, 6H), 7.62-7.70 (m, 4H)。

[0283] 中间体6: 乙基5-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)-2-羟基-4-氧代戊-2-烯酸酯



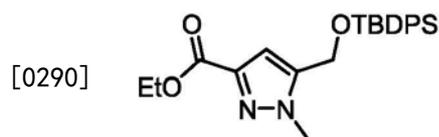
[0285] 将THF (1.50L) 添加至叔丁醇钾 (69.0g, 570mmol) 并且将该溶液冷却至0℃。缓慢添加草酸二乙酯 (78.1g, 570mmol), 保持温度低于0℃。将该溶液在0℃下搅拌30min。缓慢添加1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)丙-2-酮 (中间体5, 150g, 480mmol), 保持温度低于0℃。将该反应混合物在0℃下搅拌1h, 并且然后添加EtOAc (300mL)。将所得混合物用1N HCl 酸化至pH=2至3。将各层分离并且将水相用EtOAc (4x 300mL) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩至干, 以给出乙基5-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)-2-羟基-4-氧代戊-2-烯酸酯 (中间体6, 160g, 80%) m/z (ES-), $[\text{M}-\text{H}]^- = 411$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ 1.13 (s, 9H), 1.39 (t, 3H), 4.31 (s, 2H), 4.39 (q, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.39-7.44 (m, 6H), 7.65-7.68 (m, 4H)。

[0286] 中间体7: 乙基5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯



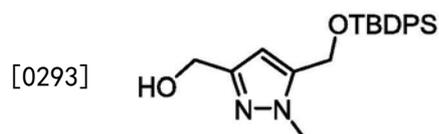
[0288] 将乙基5-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)-2-羟基-4-氧代戊-2-烯酸酯 (中间体6, 350g, 848mmol) 溶解于乙醇 (80.5mL) 中。将溶液冷却至0℃并且在0℃下添加一水合肼 (53.2g, 848mmol, 80wt%)。将该混合物在80℃下搅拌2h。完成后, 将该混合物冷却至60℃, 并且减压除去溶剂。将残余物用EtOAc (161mL) 稀释, 并且用饱和 NH_4Cl (64.6mL) 洗涤。将该水层用EtOAc (2x 64.6ml) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且蒸发以给出粗产物。将该粗产物通过快速硅胶色谱 (在PE中的0至20% EtOAc) 纯化, 以给出乙基5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯 (中间体7, 176g, 60%); m/z (ES-), $[\text{M}-\text{H}]^- = 407$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO), (报道为互变异构体的混合物) δ 1.00 (s, 9H), 1.28 (t, 3H), 4.28 (q, 2H), 4.73 (d, 2H), 6.54 (s, 1H_{主要}), 6.71 (s, 1H_{次要}), 7.42-7.50 (m, 6H), 7.62-7.65 (m, 4H), 13.48 (s, 1H_{主要}), 13.81 (s, 1H_{次要})。

[0289] 中间体8:乙基5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸酯



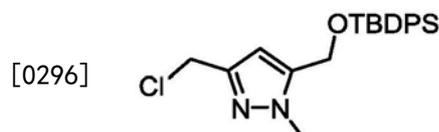
[0291] 将乙基5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸酯(中间体7, 175g, 428mmol)溶解于无水THF(1750mL)中。将该溶液冷却至0℃,并在0℃下添加NaHMDS(238mL, 476mmol, 2M于THF中)。将所得混合物在0℃下搅拌10min,然后在室温下搅拌30min。添加碘代甲烷(91.0g, 642mmol),并且将该混合物搅拌2h。反应完成后,将该混合物浓缩至干。添加EtOAc(3500mL)并且将所得溶液用饱和水性NH₄Cl溶液(1750mL)洗涤。将水相用EtOAc(2x 3500mL)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发,以提供乙基5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸酯(中间体8, 160g, 88%), m/z (ES+), [M+H]⁺ = 423。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ1.05(s, 9H), 1.41(t, 3H), 3.95(s, 3H), 4.42(q, 2H), 4.68(s, 2H), 6.56(s, 1H), 7.37-7.50(m, 6H), 7.61-7.69(m, 4H)。

[0292] 中间体9: (5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲醇



[0294] 将THF(800mL)添加至乙基5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸酯(中间体8, 160g, 378mmol)中,以给出橙色溶液。将该溶液冷却至0℃,并且逐滴添加LAH(189mL, 47.3mmol)(2.0M于THF中),保持温度低于0℃。将所得混合物在0℃下搅拌1h。将该混合物用二乙醚(1600mL)稀释,并且在低于0℃下逐滴添加水(14.4mL),随后添加15%水性NaOH溶液(14.4mL)和水(43mL)。将所得混合物在室温下搅拌10min。添加无水Na₂SO₄并且将该悬浮液搅拌15min。将该物质通过硅藻土衬垫过滤并且用二乙醚洗涤。将滤液浓缩以获得(5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲醇(中间体9, 140g, 97%); m/z (ES+), [M+H]⁺ = 381。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ1.06(s, 9H), 3.85(s, 3H), 4.62(s, 2H), 4.64(s, 2H), 6.02(s, 1H), 7.35-7.53(m, 6H), 7.62-7.72(m, 4H)。

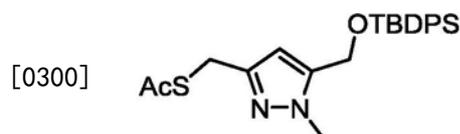
[0295] 中间体10: 5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)甲基)-3-(氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑



[0297] 将(5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲醇(中间体9, 380g, 998mmol)溶解于DCM(4560mL)中。将该溶液冷却至0℃并且在0℃下非常缓慢地添加亚硫酰氯(87.4mL, 1200mmol)。允许将该反应混合物加温至室温并且搅拌1h。在另一烧瓶中,将饱和水性碳酸氢钠溶液(6330mL)冷却至0℃。在搅拌下将该反应混合物缓慢添加至碳酸氢钠溶液中。将双相混合物搅拌直至其停止鼓泡。分离各相。将有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以给出5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)甲基)-3-(氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑(中间体10, 392g, 98%) m/z (ES+), [M+H]⁺ = 399。

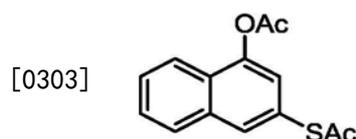
[0298] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 1.05 (s, 9H), 3.83 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.34-7.49 (m, 6H), 7.59-7.7 (m, 4H)。

[0299] 中间体11: S-((5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)硫代乙酸酯



[0301] 将5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)甲基)-3-(氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑(中间体10, 390g, 977mmol) 溶解于乙腈(4130mL)中。添加硫代乙酸钾(233g, 1950mmol)和碘化钠(149g, 9.42mmol)。将该反应混合物搅拌12h。反应完成后, 将该混合物通过硅藻土床过滤并且用二氯甲烷洗涤。将滤液在减压下浓缩, 并且将残余物通过硅胶色谱法(在己烷中的0至20%EtOAc)纯化, 以获得S-((5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)硫代乙酸酯(中间体11, 309g, 72%) m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 439$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 1.04 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 7.35-7.5 (m, 6H), 7.58-7.69 (m, 4H)。

[0302] 中间体12: 3-(乙酰基硫代)萘-1-基乙酸酯

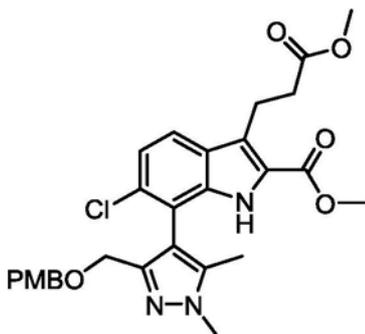


[0304] 在20℃下在氮气下, 将I₂ (38.7g, 152mmol) 一次性添加至4-羟基萘-2-磺酸钠(75.0g, 305mmol)、Ph₃P (320g, 1220mmol)和18-冠醚-6 (24.2g, 91.4mmol)于甲苯(750mL)中的混合物中。将所得混合物在100℃下搅拌17h。添加1,4-二噁烷(150mL)和水(75mL), 并且将该混合物在100℃下再搅拌1h。添加Na₂SO₄。通过过滤除去固体, 并且将滤液在真空下部分浓缩, 以提供3-巯基萘-1-醇(360g, 14wt%于甲苯中)。将该产物不经进一步纯化而使用; m/z (ES⁻), $[M-H]^- = 175$ 。

[0305] 在0℃下在氮气下, 经10min的时间段将Ac₂O (162mL, 1720mmol) 逐滴添加至DMAP (3.49g, 28.6mmol)、3-巯基萘-1-醇(360g, 286mmol, 14wt%于甲苯中)和Et₃N (80mL, 572mmol)于DCM(1000mL)中的混合物中。将所得混合物在0℃下搅拌30min。将该反应混合物用DCM(200mL)稀释, 并且依次用水(4x 750mL)和饱和盐水(500mL)洗涤。将该有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩至干。将该残余物通过硅胶柱色谱(PE/EtOAc)进行纯化, 以给出3-(乙酰基硫代)萘-1-基乙酸酯(中间体12, 40.0g, 50%, 经2个步骤); m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 261$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 2.48 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.88-7.92 (m, 3H)。

[0306] 中间体13: 甲基6-氯-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-7-(3-(((4-甲氧基苄基)氧)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-2-甲酸酯

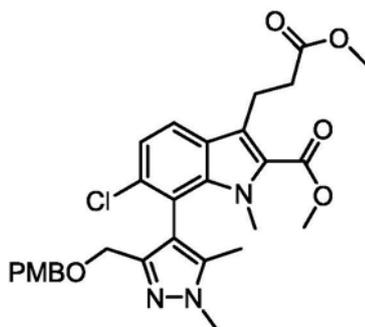
[0307]



[0308] 将3-((4-甲氧基苄基)氧)甲基)-1,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(中间体4,18.6g,50.1mmol)溶解于1,4-二噁烷和水(4:1,100mL)的混合物中。添加 Cs_2CO_3 (26.1g,80.1mmol)、甲基7-溴-6-氯-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1H-吡唑-2-甲酸酯(中间体1,15.0g,40.0mmol)和二氯[1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁]钯(II)(0.783g,1.20mmol),随后添加另外的二噁烷和水(300mL,4:1)。将该混合物进行脱气并且用 N_2 填充三次。将所得棕色澄清混合物置于预热至100℃的油浴中。将该混合物在100℃下搅拌3h。将该混合物冷却至室温并浓缩至100mL。添加EtOAc(200mL)和水(100mL)。分离各层,并且将水相用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将该残余物通过硅胶柱色谱(己烷/EtOAc)进行纯化,以给出甲基6-氯-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-7-(3-((4-甲氧基苄基)氧)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-2-甲酸酯(中间体13,20.0g,92%); m/z (ES+), $[M+H]^+=540$ 。 ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 2.11(s,3H),2.73(t,2H),3.39-3.50(m,2H),3.68(s,3H),3.75(s,3H),3.78(s,3H),3.91(s,3H),4.14(d,1H),4.33-4.40(m,3H),6.76(d,2H),7.01(d,2H),7.25(d,1H),7.64(d,1H),9.17(s,1H)。

[0309] 中间体14:甲基6-氯-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-7-(3-((4-甲氧基苄基)氧)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-2-甲酸酯

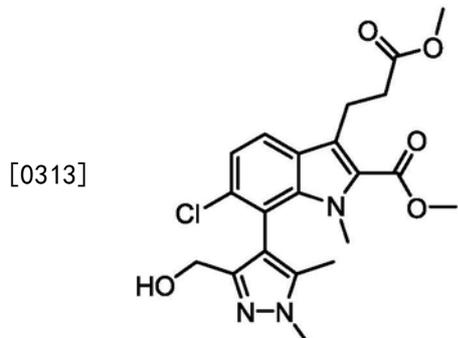
[0310]



[0311] 将甲基6-氯-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-7-(3-((4-甲氧基苄基)氧)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑-2-甲酸酯(中间体13,22.2g,37.2mmol,90.5wt%)溶解于无水DMF(100mL)中。添加 Cs_2CO_3 (18.2g,55.8mmol)。将该混合物搅拌20min并且添加MeI(4.65mL,74.4mmol)。将该混合物搅拌2.5h。添加水(300mL),并将水相用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机相浓缩至干。将该残余物溶解于EtOAc(300mL)中,并且将所得溶液用水(3x 50mL)洗涤以进一步除去DMF。将有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤并蒸发至干,以给出甲基6-氯-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-7-(3-((4-甲氧基苄基)氧)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-2-甲酸酯(中间体14,22.1g,100%,93.1wt%),将其不经进一步纯化

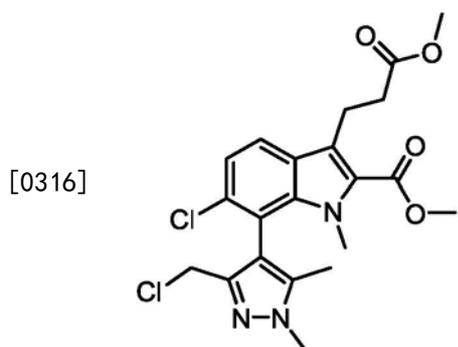
而使用; m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 554$ 。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 2.06 (s, 3H), 2.67 (t, 2H), 3.29-3.41 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.25-4.36 (m, 4H), 6.67 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.62 (d, 1H)。

[0312] 中间体15: 甲基6-氯-7-(3-(羟基甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯



[0314] 在0℃下,将甲基6-氯-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-7-(3-(((4-甲氧基苄基)氧)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯(中间体14,22.1g,37.3mmol)溶解于DCM(56mL)中并且添加TFA(28.7mL,373mmol)。除去冰浴,并且将该混合物在室温下搅拌1.5h。添加水(200mL)。将有机相依次用水(3x 75mL)和饱和水性NaHCO₃(2x 50mL)洗涤,并且将水相用DCM(100mL)萃取。合并有机相并且添加2mL的MeOH和Et₃N(2mL)。将该混合物搅拌30min并且浓缩至干。添加水(50mL),并且将水相用DCM(3x 100mL)萃取。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将该残余物通过硅胶柱色谱(DCM/EtOAc,然后10%MeOH于DCM中)纯化,以给出甲基6-氯-7-(3-(羟基甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯(中间体15,13.7g,85%); m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 434$ 。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 2.07 (s, 3H), 2.67 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.48 (ABq, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.65 (d, 1H)。

[0315] 中间体16: 甲基6-氯-7-(3-(氯甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯

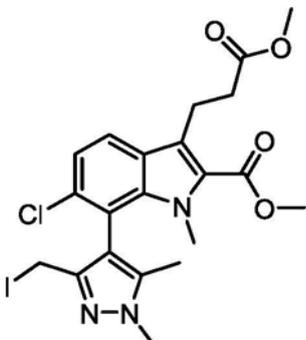


[0317] 在Ar下,将甲基6-氯-7-(3-(羟基甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯(中间体15,13.0g,29.9mmol)溶解于DCM(150mL)中。将该溶液冷却至0℃并且添加亚硫酸氯(2.62mL,35.9mmol)。除去冰浴,并且将该混合物在室温下搅拌30min,然后浓缩。添加DCM(50mL),并且将所得溶液依次用饱和水性NaHCO₃和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以给出甲基6-氯-7-(3-(氯甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯(中间体16,13.6g,100%),

将其不经纯化而使用; m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 452$ 。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 2.06 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.45 (ABq, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.66 (d, 1H)。

[0318] 中间体17: 甲基6-氯-7-(3-(碘甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯

[0319]

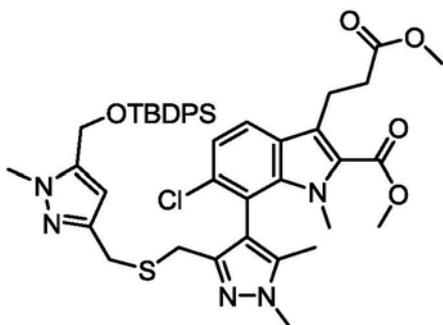


[0320] 将甲基6-氯-7-(3-(氯甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯(中间体16, 13.5g, 29.9mmol) 溶解于乙腈(100mL)中, 并且添加碘化钠(7.86g, 52.4mmol)。将该混合物在80°C下搅拌2.5h。冷却至室温后, 将该混合物通过硅藻土垫过滤并浓缩。添加水(100mL)和EtOAc(100mL), 分离各层, 并且将水相用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以给出甲基6-氯-7-(3-(碘甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯(中间体17, 15.7g, 96%); m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 544$ 。

[0321] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 2.06 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.22 (ABq, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.68 (d, 1H)。

[0322] 中间体18: 甲基7-(3-(((5-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基硫代)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-6-氯-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯

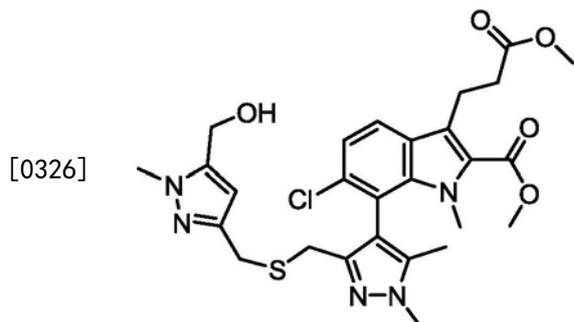
[0323]



[0324] 将甲基6-氯-7-(3-(碘甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯(中间体17, 7.60g, 13.9mmol) 溶解于MeOH(30mL)和THF(15mL)中, 以给出悬浮液。添加K₂CO₃(1.93g, 13.9mmol)。将该混合物进行脱气并且用N₂填充。经5min逐滴添加在脱气的MeOH(15mL)中的S-((5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)硫代乙酸酯(中间体11, 6.74g, 15.4mmol)。添加硫代乙酸酯溶液之后, 将该混合物再次脱气, 然后搅拌2h。将该混合物浓缩至干并添加EtOAc(100mL)。将有机相用水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将该残余物通过硅胶柱色谱(己烷/

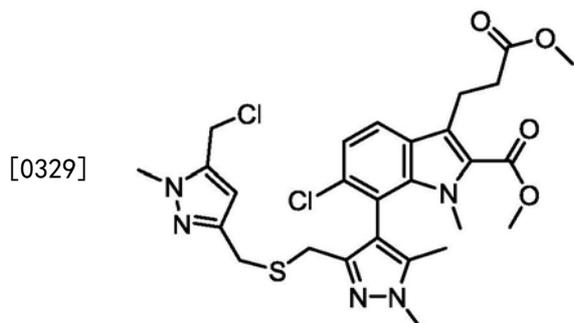
EtOAc) 纯化,以给出甲基7-(3-(((5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)硫代)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-6-氯-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯(中间体18,7.10g,63%); m/z (ES+), $[M+H]^+ = 812$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ 1.04 (s, 9H), 2.04 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.52-3.57 (m, 5H), 3.61 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.35-7.49 (m, 6H), 7.58 (d, 1H), 7.61-7.71 (m, 4H)。

[0325] 中间体19:甲基6-氯-7-(3-(((5-(羟基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)硫代)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯



[0327] 将甲基7-(3-(((5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)硫代)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-6-氯-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯(中间体18,13.9g,17.1mmol) 溶解于THF (40mL) 中,并且添加TBAF (17.1mL,17.1mmol) (1M于THF中)。将该混合物搅拌1h并且然后浓缩。添加EtOAc (200mL),并且将有机相依次用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(己烷/EtOAc)纯化,以给出甲基6-氯-7-(3-(((5-(羟基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)硫代)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯(中间体19,8.40g,86%); m/z (ES+), $[M+H]^+ = 574$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ 2.05 (s, 3H), 2.68 (dd, 2H), 3.35 (dd, 2H), 3.52-3.59 (m, 7H), 3.67 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.64 (d, 1H)。

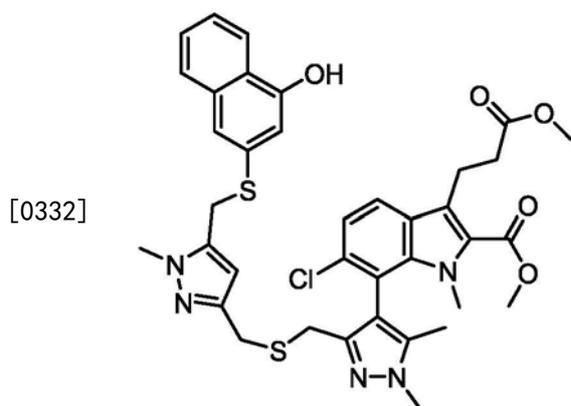
[0328] 中间体20:甲基6-氯-7-(3-(((5-(氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)硫代)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯



[0330] 在Ar下,将甲基6-氯-7-(3-(((5-(羟基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)硫代)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯(中间体19,8.70g,15.2mmol) 溶解于无水DCM (100mL) 中。将该混合物冷却至0℃。添加亚

硫酰氯 (1.33mL, 18.2mmol)。除去冰浴。将该混合物在室温下搅拌30min, 并且然后浓缩。添加水 (50mL)。将所得溶液依次用水、饱和水性NaHCO₃和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以给出甲基6-氯-7-(3-(((5-(氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)硫代)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯(中间体20, 9.00g, 100%), 将其不经纯化而使用; m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 592。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 2.05 (s, 3H), 2.65-2.68 (m, 2H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.52-3.59 (m, 7H), 3.68 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.63 (d, 1H)。

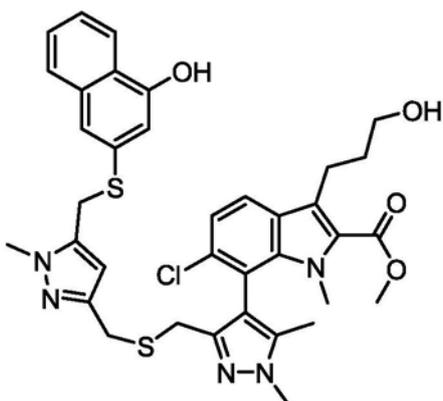
[0331] 中间体21: 甲基6-氯-7-(3-(((5-(((4-羟基萘-2-基)硫代)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)硫代)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯



[0333] 将K₂CO₃ (5.15g, 37.3mmol) 添加至甲基6-氯-7-(3-(((5-(氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)硫代)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯(中间体20, 9.20g, 15.5mmol) 和3-(乙酰基硫代)萘-1-基乙酸酯(中间体12, 4.45g, 17.1mmol) 于MeOH (120mL) 中的混合物中。将所得混合物搅拌1h。将该反应混合物蒸发至干。将残余物再溶解于EtOAc (150mL) 中。将所得溶液依次用水 (2X 100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱 (0-10% MeOH于DCM中) 纯化, 以给出甲基6-氯-7-(3-(((5-(((4-羟基萘-2-基)硫代)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)硫代)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯(中间体21, 7.42g, 65.3%); m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 732。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 2.09 (s, 3H), 2.62-2.74 (m, 2H), 3.31-3.66 (m, 12H), 3.70 (s, 3H), 3.94-3.96 (m, 8H), 6.07 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.43-7.56 (m, 2H), 7.59-7.71 (m, 2H), 7.71-7.80 (m, 1H), 8.19-8.30 (m, 1H)。

[0334] 中间体22: 甲基6-氯-7-(3-(((5-(((4-羟基萘-2-基)硫代)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)硫代)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-羟基丙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯

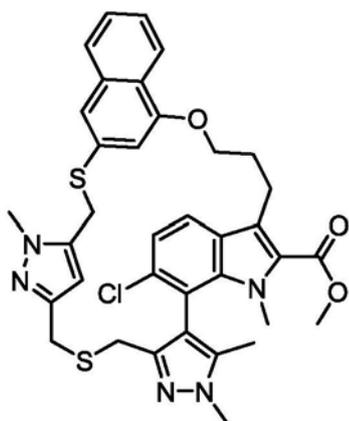
[0335]



[0336] 在Ar下,将甲基6-氯-7-(3-(((5-(((4-羟基萘-2-基)硫代)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)硫代)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-甲氧基-3-氧丙基)-1-甲基-1H-吡唑-2-甲酸酯(中间体21,5.00g,6.83mmol)溶解于THF(20mL)中。将所得溶液冷却至0℃,并且添加硼烷四氢吡喃络合物(37.6mL,37.6mmol)(1M于THF中)。除去冰浴,并且将该混合物在室温下搅拌5.5h。将该反应混合物浓缩并冷却至0℃,随后添加MeOH(20mL)和6N HCl(40mL)(放热的)。将所得溶液在0℃下搅拌10min,然后在室温下搅拌20min。将该混合物的体积在减压下减少至1/3。添加水(200mL),并且将水相用在DCM中的10%MeOH(9x 50mL)萃取。将合并的有机相依次用饱和水性NaHCO₃(50mL)和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(己烷/EtOAc)纯化,以给出外消旋的甲基6-氯-7-(3-(((5-(((4-羟基萘-2-基)硫代)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)硫代)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-羟基丙基)-1-甲基-1H-吡唑-2-甲酸酯(中间体22,4.05g,84%);m/z(ES⁺),[M+H]⁺=704。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ1.93-2.03(m,2H),2.10(s,3H),3.18(t,2H),3.41-3.64(m,10H),3.68(t,2H),3.91-3.98(m,8H),6.05(s,1H),6.64(d,1H),7.25(d,1H),7.43-7.58(m,2H),7.61-7.68(m,2H),7.72-7.81(m,1H),8.26(d,1H)。

[0337] 中间体23:甲基17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸酯

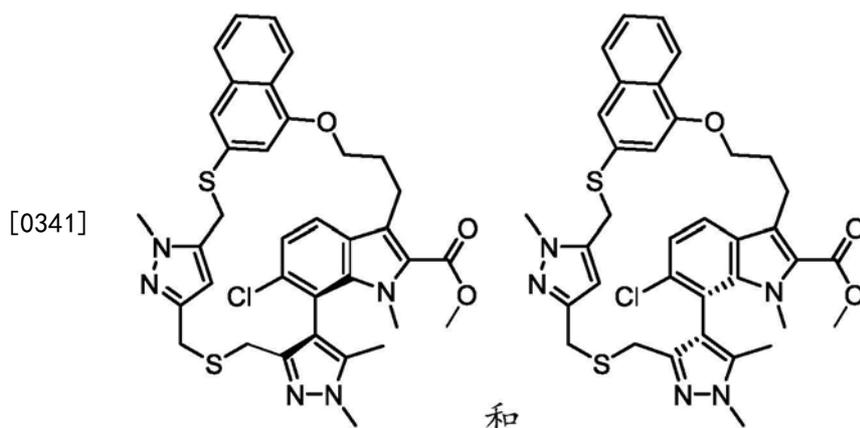
[0338]



[0339] 将三苯基膦(1.58g,6.02mmol)溶解于甲苯(30mL)中,并且经由加料漏斗经1h添加二叔丁基二氮烯-1,2-二甲酸酯(1.39g,6.02mmol)和甲基6-氯-7-(3-(((5-(((4-羟基萘-2-基)硫代)甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)硫代)甲基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(3-羟基丙基)-1-甲基-1H-吡唑-2-甲酸酯(中间体22,2.12g,3.01mmol)于甲苯(27.6mL)

和THF (2.50mL) 中的溶液。添加后,将该混合物搅拌1h。将该反应混合物用EtOAc (50mL) 和MeOH (5mL) 稀释,并且然后依次用水、2N HCl和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。向所得残余物中添加MeOH (10mL)。将该混合物超声处理5min,以得到白色悬浮液。收集固体,用MeOH (6mL) 洗涤并干燥,以给出第一批产物 (1.34g, 64%)。将母液浓缩,并且将残余物通过硅胶柱色谱 (己烷/EtOAc) 纯化,以给出第二批产物。该甲基17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1 (37), 4 (38), 6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸酯(中间体23) 的总量是1.40g (68%); m/z (ES⁺), [M+H]⁺=686。¹HNMR (400MHz, 氯仿-d) δ2.05 (s, 3H), 2.22-2.25 (m, 1H), 2.38-2.51 (m, 1H), 2.68 (d, 1H), 3.09 (d1H), 3.21-3.32 (m, 2H), 3.45-3.56 (m, 2H), 3.63-3.73 (m, 4H), 3.75-3.84 (m, 4H), 3.84-3.96 (m, 8H), 4.92 (s, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.50-7.59 (m, 4H), 7.70-7.81 (m, 1H), 8.22-8.38 (m, 1H)。

[0340] 中间体24和中间体25: (R_a) - (+) - 甲基17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1 (37), 4 (38), 6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸酯和(S_a) - (-) - 甲基17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1 (37), 4 (38), 6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸酯



[0342] 将中间体23 (4.70g, 6.85mmol) 进行手性SFC (ChiralpakIA[®]柱, 21x 250mm, 5μm, 温度=40°C, 45:55 i-PrOH:CO₂, UV检测@220nm, 加载=150mg/inj, 浓度=60mg/mL, 稀释液=MeOH/DCM, 流速=60mL/min, 出口压力=100巴)。

[0343] 中间体24, 第一次洗脱的(R_a) - (+) - 异构体 (1.87g, 37%, >98% e.e.): m/z (ES⁺), [M+H]⁺=686。¹HNMR (400MHz, 氯仿-d) δ2.05 (s, 3H), 2.22-2.25 (m, 1H), 2.38-2.51 (m, 1H), 2.67 (d, 1H), 3.09 (d, 1H) 3.19-3.32 (m, 2H), 3.45-3.56 (m, 2H), 3.63-3.73 (m, 4H), 3.75-3.84 (m, 4H), 3.84-3.96 (m, 8H), 4.92 (s, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.44-7.59 (m, 4H), 7.70-7.81 (m, 1H), 8.22-8.38 (m, 1H)。

[0344] 纯化后ee纯度检查:

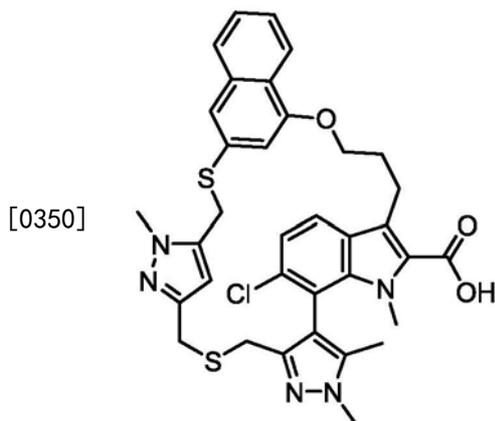
[0345] 手性分析方法: SFC: Chiralpak IA[®]柱, 4.6x 100mm, 5μm, 温度=40°C, 35:65 i-PrOH:CO₂, 在220nm下UV检测, 流速=5.0mL/min, 出口压力=125巴。保留时间为1.63min, >98% ee, [α]_D²⁰+64° (c=0.1, MeOH)

[0346] 中间体25,第二次洗脱的(S_a)-(-)-异构体:(1.40g,28%,>98%e.e.):m/z(ES+),
 $[M+H]^+ = 686$. ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 2.05(s,3H),2.22-2.25(m,1H),2.38-2.51(m,1H),
 2.67(d,1H),3.09(d,1H)3.19-3.32(m,2H),3.45-3.56(m,2H),3.63-3.73(m,4H),3.75-
 3.84(m,4H),3.84-3.96(m,8H),4.92(s,1H),6.25(d,1H),6.95(d,1H),7.44-7.59(m,4H),
 7.70-7.81(m,1H),8.22-8.38(m,1H)。

[0347] 纯化后ee纯度检查:

[0348] 如针对中间体24的手性分析方法。保留时间为3.77min,>98%ee, $[\alpha]_D -64^\circ$ (c=0.1,MeOH)

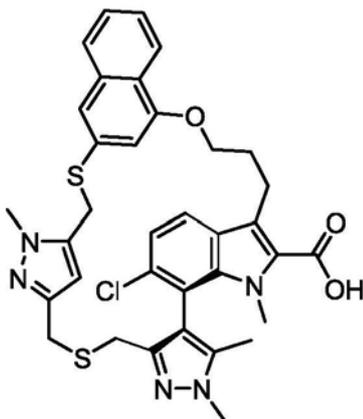
[0349] 实例1:17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1 4,7 .0 11,15 .0 16,21 .0 20,24 .0 30,35]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸



[0351] 将MeOH(48mL)和THF(48mL)添加至甲基17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1 4,7 .0 11,15 .0 16,21 .0 20,24 .0 30,35]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸酯(中间体23,1.25g,1.78mmol)中,以得到悬浮液。添加LiOH(0.556g,23.2mmol)和水(12mL),并且将该悬浮液脱气并用Ar填充。将该混合物在80℃下搅拌2.5h。冷却至室温后,添加2N HCl(20mL),并且将该混合物浓缩至干。将水(50mL)添加至残余物,以得到白色悬浮液。将白色固体通过过滤收集并用水(2x 10mL)洗涤。将此固体再溶解于在DCM中的10%MeOH(150mL)中,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩至干,以给出17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1 4,7 .0 11,15 .0 16,21 .0 20,24 .0 30,35]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸(实例1,1.05g,88%);m/z(ES+), $[M+H]^+ = 672$. ^1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.97(s,3H),2.20-2.30(m,1H),2.35-2.50(m,1H),2.90(d,1H),3.07-3.19(m,3H),3.40-3.47(m,2H),3.50(s,3H),3.71(s,3H),3.76(s,3H),3.86(dd,1H),4.07-4.15(m,1H),4.27(s,2H),4.76(s,1H),6.67(s,1H),7.14(d,1H),7.39(s,1H),7.45-7.52(m,2H),7.71(d,1H),7.87(d,1H),8.10(d,1H),13.32(br.s.,1H)。

[0352] 实例2:(R_a)-(+)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1 4,7 .0 11,15 .0 16,21 .0 20,24 .0 30,35]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸

[0353]



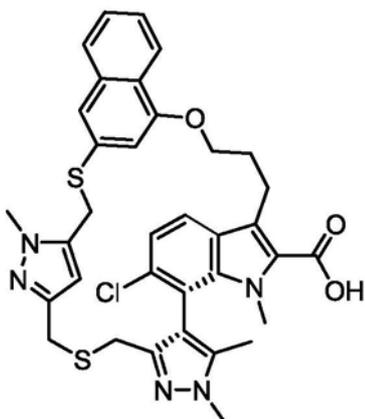
[0354] 将(R_a)-(+)-甲基17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸酯(中间体24,1.87g,2.51mmol)溶解于MeOH(8.35mL)、THF(8.35mL)和水(8.35mL)中。添加LiOH(0.90g,37.6mmol)。将该混合物搅拌4h。将该混合物浓缩至干。添加2N HCl(25mL)。将水相用在DCM中的5%MeOH(4x 30mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将MeOH(20mL)添加至残余物,以得到澄清溶液。将此澄清溶液浓缩,以给出白色固体,将该白色固体在真空下干燥,以给出(R_a)-(+)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸(实例2,1.55g,92%,>98%e.e.);m/z(ES⁺),[M+H]⁺=672。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ1.97(s,3H),2.20-2.30(m,1H),2.35-2.50(m,1H),2.90(d,1H),3.07-3.19(m,3H),3.40-3.47(m,2H),3.50(s,3H),3.71(s,3H),3.76(s,3H),3.86(dd,1H),4.07-4.15(m,1H),4.26(s,2H),4.75(s,1H),6.67(s,1H),7.14(d,1H),7.38(s,1H),7.45-7.52(m,2H),7.71(d,1H),7.87(d,1H),8.10(d,1H),13.32(br.s,1H)。

[0355] 纯化后ee纯度检查:

[0356] 手性分析方法:SFC:ChiralpakID[®]柱,4.6x 250mm,5μm,温度=40℃,40:60MeOH:CO₂,在220nm下UV检测,流速=2.8mL/min,出口压力=100巴,保留时间为7.33min,>98%e.e.,[α]_D⁺_{87°}(c=0.042,MeOH)

[0357] 实例3:(S_a)-(-)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸

[0358]



[0359] 起始于 (S_a) - (-) - 甲基17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸酯(中间体25,1.40g,2.04mmol),进行针对实例2给出的相同程序,以获得 (S_a) - (-) - 17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸(实例3,1.25g,91%,>98%e.e.);m/z(ES⁺),[M+H]⁺=672.¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 1.97(s,3H),2.20-2.30(m,1H),2.35-2.50(m,1H),2.90(d,1H),3.07-3.19(m,3H),3.40-3.47(m,2H),3.50(s,3H),3.71(s,3H),3.76(s,3H),3.86(dd,1H),4.07-4.15(m,1H),4.27(s,2H),4.76(s,1H),6.67(s,1H),7.14(d,1H),7.38(s,1H),7.45-7.52(m,2H),7.71(d,1H),7.87(d,1H),8.10(d,1H),13.32(br.s.,1H)。

[0360] 纯化后ee纯度检查:

[0361] 如针对实例2的手性分析方法:保留时间为9.36min,>98%e.e., $[\alpha]_D^{25}$ -92°(c=0.048)

[0362] 实例4:实例1、2和3的体外活性

[0363] 半胱天冬酶活性测定

[0364] 这是用于在处理6h之后测量在MOLP-8(多发性骨髓瘤)、KMS-12-BM(多发性骨髓瘤)、MV-4-11(急性骨髓性白血病)、和NCI-H23(非小细胞肺癌)细胞中诱导细胞凋亡的细胞测定。在第一天,将3000个(MOLP-8,KMS-12-BM,MV-4-11)或1250(NCI-H23)个细胞/孔接种在384-孔白色微板中的50 μ L的生长培养基(IMDM+10%FBS+2mM L-Glu用于MV-4-11,并且RPMI-1640+10%FBS+2mM L-Glu用于所有其他细胞系)中,并且孵育过夜(37°C,5%CO₂,80%RH)。在第二天,将这些细胞使用ECHO声学液体处理器(10点半-对数连续稀释,31.5 μ m最高浓度,0.3%最终DMSO浓度)用Mc1-1抑制剂进行处理。孵育(37°C,5%CO₂,80%RH)6h之后,将25 μ L的半胱天冬酶-Glo 3/7试剂(普洛麦格公司(Promega))添加至每个孔中,并且将这些板在室温下避光孵育30min。使用Infinite M200酶标仪(帝肯公司(Tecan))以100ms积分时间记录发光。使用GeneData分析软件计算EC₅₀值。

[0365] 表1.来自体外半胱天冬酶活性测定的结果

[0366]

| 细胞系 | 实例 1 (化合物 I) | 实例 2 (化合物 II) | 实例 3 (化合物 III) |
|-----|-----------------|------------------|-------------------|
|-----|-----------------|------------------|-------------------|

| | 半胱天冬酶活性, EC ₅₀ (nM) | 半胱天冬酶活性, EC ₅₀ (nM) | 半胱天冬酶活性, EC ₅₀ (nM) |
|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| [0367] MOLP-8 | 44 | 30 | > 2300 |
| KMS-12-BM | 48 | 43 | > 1030 |
| MV-4-11 | 24 | 20 | > 1580 |
| NCI-H23 | 531 | 193 | > 10000 |

[0368] 实例5: 固体形式的 (R_a) -17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸

[0369] X射线粉末衍射 (XRPD) 分析

[0370] XRPD分析使用Bruker D4衍射仪进行,该衍射仪可商购自布鲁克AXS公司 (BrukerAXS IncTM) (麦迪逊,威斯康星州)。该XRPD光谱通过将用于分析的材料样品(约20mg)安装在单硅晶体晶片支架上(例如,布鲁克硅零背景X射线衍射样品架)并且借助于显微镜载片将该样品铺展成薄层获得。将该样品以30转/分钟旋转(以改善计数统计)并且用由在40kV和40mA下操作的铜制长细聚焦管产生的具有1.5406埃(即,约1.54埃)的波长的X射线来照射。以 θ - θ 模式中在从2°至40°的2- θ 的范围内,使样品每0.02°的2- θ 增量(连续扫描模式)暴露1秒。运行时间为31分钟41秒。

[0371] XRPD 2 θ 值可在合理的范围内变化,例如在±0.2°的范围内变化,并且当由于各种各样的原因(包括例如优选的方向)对基本上相同的晶体形式进行测量时XRPD强度可能变化。XRPD的原理被描述于出版物中,例如像吉卡瓦佐(Giacovazzo),C.等人(1995)晶体的基本原理(Fundamentals of Crystallography),牛津大学出版社;詹金森(Jenkins),R.和斯奈德(Snyder),R.L.(1996)X射线粉末衍射的介绍(Introduction to X-Ray Powder Diffractometry),约翰威利父子公司(John Wiley&Sons),纽约;和克卢格(Klug),H.P.和亚历山大(Alexander),L.E.(1974)X射线衍射程序(X-ray Diffraction Procedures),约翰威利父子公司,纽约。

[0372] DSC分析

[0373] 对于根据标准方法制备的样品,使用可获得自TA INSTRUMENTS®(纽卡斯尔,特拉华州)的Q SERIESTM Q1000DSC热量计进行DSC分析。将样品(大约2mg)称量到铝样品盘中并且转移到该DSC。将该仪器用氮气以50mL/min吹扫并且使用约10°C/分钟的动态加热速率收集在约22°C与300°C之间的数据。将热数据使用标准软件,例如,来自TA INSTRUMENTS®的通用v.4.5A进行分析。

[0374] 热重量分析(TGA)

[0375] 对于根据标准方法制备的样品,使用可从TA仪器 INSTRUMENTS®(纽卡斯尔,特拉华州)获得的Q SERIESTM Q5000热重量分析仪进行TGA。将样品(大约5mg)放入铝样品盘中并且转移到TGA炉内。将该仪器用氮气以50mL/min吹扫,并且使用10°C/分钟的动态加热速率收集在25°C与300°C之间的数据。将热数据使用标准软件,例如,来自TA INSTRUMENTS®的通用v.4.5A进行分析。

[0376] 形式A (R_a) -17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊

氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸一水合物的制备

[0377] 方法1:将10mg的(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸溶解于1.0mL的MeOH和5滴水中。将所得溶液在环境条件下蒸发至干。所得白色粉末被鉴定为形式A。

[0378] 方法2:将10mg的(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸形式C(或形式F)悬浮于0.2mL的水中。将所得浆液搅拌2天。所得固体被鉴定为形式A。

[0379] 方法3:将量为1.5g的(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸(形式F)添加至容器中,并且添加4.5mL的MeOH和0.5mL的H₂O(9:1)以获得悬浮液。将所得浆液搅拌过夜,并且将浆液蒸发至干。XRPD显示形式F转化为形式A。

[0380] 将形式A(方法3)通过XRPD进行分析并且将结果如下进行列表(表2)并且示于图1中。

[0381] 表2.针对形式A的XRPD峰

[0382]

| 角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) | 强度 (%) |
|-----------------------------------|-----------|
| 18.2 | 100.0 |
| 12.5 | 87.7 |
| 14.4 | 82.7 |
| 8.4 | 75.8 |
| 17.2 | 70.4 |
| 26.8 | 64.4 |
| 10.7 | 59.0 |
| 27.7 | 55.9 |
| 30.2 | 45.6 |
| 23.0 | 42.0 |
| 20.5 | 40.5 |
| 19.2 | 39.4 |
| 7.0 | 35.9 |
| 25.0 | 35.3 |
| 17.6 | 34.5 |
| 23.7 | 34.4 |
| 19.8 | 33.4 |
| 24.5 | 31.8 |
| 22.0 | 30.9 |
| 20.9 | 30.8 |
| 24.2 | 28.8 |
| 37.6 | 27.1 |

| | | |
|--------|------|------|
| | 31.5 | 26.9 |
| | 22.3 | 26.5 |
| | 13.9 | 25.3 |
| | 13.7 | 23.9 |
| | 29.0 | 23.9 |
| | 34.5 | 22.9 |
| | 26.3 | 21.3 |
| | 13.1 | 20.8 |
| [0383] | 29.4 | 20.7 |
| | 15.6 | 19.8 |
| | 36.9 | 17.9 |
| | 15.1 | 17.9 |
| | 36.4 | 16.7 |
| | 32.8 | 16.6 |
| | 38.2 | 16.2 |
| | 28.6 | 16.1 |
| | 35.5 | 14.9 |

[0384] 将形式A(方法3)通过热技术进行分析。DSC分析表明形式形式A具有在约121℃开始并且在约158℃达到峰的脱溶剂的吸热事件,随后是在约181℃开始并且在约194℃达到峰的熔融/分解的吸热事件。TGA表明形式A展现出从约25℃加热至约160℃后约4.0%的质量损失。形式A的代表性DSC/TGA热谱图示于图2中。

[0385] 从MeOH/H₂O(1:1体积比率)的缓慢蒸发中获得形式A的单晶体。单晶体结构分析证明形式A是一水合物形式。晶体学数据:空间群单斜晶系P2(1),单位细胞大小: $a = 13.83(3) \text{ \AA}$, $b = 7.578(14) \text{ \AA}$, $c = 33.57(6) \text{ \AA}$, $\beta = 90.23(2)^\circ$, $V = 3518(12) \text{ \AA}^3$ 。

[0386] 形式B(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸的制备

[0387] 从(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸与1:1摩尔比葡甲胺的MeOH溶液的缓慢蒸发中获得(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸形式B的单晶体。当晶体从溶液中出现时,手动收集晶体。单晶体结构分析证明形式B是游离酸的一甲醇溶剂化物。晶体学数据:空间群斜方晶系P2(1)2(1)2(1),单位细胞大小: $a = 7.530(7) \text{ \AA}$, $b = 13.956(12) \text{ \AA}$, $c = 34.44(3) \text{ \AA}$, $V = 3619(5) \text{ \AA}^3$ 。

[0388] 形式C(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸的制备

[0389] 方法1:将300mg的无定形(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-

5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸吸收于EtOH(3mL)中并且加热至溶解。冷却至室温后,将溶液搅拌过夜,此时已沉淀出固体。将此固体通过过滤收集并干燥以产生形式C(266mg,81%)。

[0390] 方法2:将10mg的无定形(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸悬浮于0.2mL的EtOH中。将所得浆液搅拌1天。在环境条件下蒸发浆液后获得形式C。形式C(方法1)通过XRPD进行分析并且将结果如下进行列表(表3)并且示于图3中。

[0391] 表3. 针对形式C的XRPD峰

| | 角度 (20 ± 0.2°) | 强度 (%) |
|--------|-------------------|-----------|
| [0392] | 10.2 | 100.0 |
| | 5.1 | 87.4 |
| | 8.1 | 41.2 |
| | 25.5 | 33.5 |

| | | |
|--------|------|------|
| | 12.0 | 26.9 |
| | 28.9 | 26.0 |
| | 18.9 | 25.4 |
| | 18.0 | 25.0 |
| | 20.4 | 22.3 |
| [0393] | 14.2 | 17.6 |
| | 16.5 | 17.4 |
| | 21.5 | 13.8 |
| | 14.8 | 12.9 |
| | 22.3 | 12.8 |
| | 15.3 | 12.2 |

[0394] 将形式C(方法1)通过热技术进行分析。DSC分析表明形式形式C具有在约123°C开始并且在约140°C达到峰的脱溶剂的吸热事件,随后是在约185°C开始并且在约196°C达到峰的熔融/分解的吸热事件。TGA表明形式C展现出从约25°C加热至约160°C后约6.4%的质量损失。形式C的代表性DSC/TGA热谱图示于图4中。

[0395] 形式D(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸的制备

[0396] 方法1:将10mg的无定形(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸悬浮于0.2mL的EtOAc中。将所得浆液搅拌1天并获得部分结晶材料。将小瓶的外部温度加热至100°C,并且将所得浆液搅拌15分钟。在冷却至环境温度后,将浆液搅拌3天并且鉴定形式D。

[0397] 方法2:将10mg的无定形(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸溶解于0.2mL热丙酮中,并且在该澄清溶液冷却至室温之后,沉淀出白色固体。将所得悬浮液搅拌3天。鉴定形式D。

[0398] 将形式D(方法2)通过XRPD进行分析并且将结果如下进行列表(表4)并且示于图5中。

[0399] 表4. 针对形式D的XRPD峰

| 角度 (2θ ± 0.2°) | 强度 (%) |
|-------------------|-----------|
| 5.7 | 100.0 |
| 5.6 | 96.3 |
| 19.5 | 70.5 |
| 8.0 | 65.5 |
| 21.9 | 53.5 |
| 14.8 | 40.7 |
| 16.5 | 36.5 |
| 18.5 | 35.7 |
| 11.7 | 31.9 |
| 13.4 | 31.9 |

[0401] 将形式D(方法2)通过热技术进行分析。DSC分析表明形式D具有在约156°C开始并且在约175°C达到峰的熔融的吸热事件。TGA表明形式D展现出从约25°C加热至约170°C后约3.6%的质量损失。形式D的代表性DSC/TGA热谱图示于图6中。

[0402] 形式E(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸的制备

[0403] 将5mg的(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸溶解于0.5mL热IPA/H₂O(3:1)中,并且在该溶液冷却后获得晶体。将该溶液缓慢地蒸发至干。鉴定形式E。

[0404] 将形式E通过XRPD进行分析并且将结果如下进行列表(表5)并示于图7中。

[0405] 表5. 针对形式E的XRPD峰

| 角度 (2θ ± 0.2°) | 强度 (%) |
|-------------------|-----------|
|-------------------|-----------|

| | | |
|--------|------|-------|
| | 8.3 | 100.0 |
| | 10.2 | 78.4 |
| | 17.5 | 72.1 |
| | 18.6 | 68.6 |
| | 22.1 | 50.2 |
| | 23.3 | 43.1 |
| | 27.4 | 41.4 |
| | 20.4 | 40.5 |
| | 16.0 | 37.9 |
| | 33.7 | 37.6 |
| [0407] | 36.9 | 36.5 |
| | 16.5 | 36.1 |
| | 11.6 | 35.6 |
| | 31.9 | 33.9 |
| | 21.6 | 33.9 |
| | 19.6 | 33.8 |
| | 26.6 | 33.0 |
| | 12.6 | 31.9 |
| | 14.9 | 30.1 |
| | 25.0 | 29.3 |
| | 13.9 | 25.9 |

[0408] 形式F(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸五水合物的制备

[0409] 将5mg的(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸溶解于1.0mL的EtOH/H₂O(3:1)中,并且将所得溶液在护罩下缓慢蒸发。将所得结晶材料鉴定为形式F。

[0410] 将形式F通过XRPD进行分析并且将结果如下进行列表(表6)并示于图8中。

[0411] 表6. 针对形式F的XRPD峰

| [0412] | 角度 | 强度 |
|--------|----|----|
|--------|----|----|

| | ($2\theta \pm 0.2^\circ$) | (%) |
|--------|-----------------------------|-------|
| | 5.3 | 100.0 |
| | 7.9 | 88.3 |
| | 10.6 | 75.3 |
| | 18.9 | 69.6 |
| | 14.3 | 64.0 |
| | 26.8 | 60.8 |
| | 21.7 | 60.8 |
| | 24.7 | 60.7 |
| | 16.7 | 57.9 |
| | 24.3 | 55.9 |
| [0413] | 21.5 | 53.5 |
| | 11.9 | 53.5 |
| | 22.8 | 46.5 |
| | 17.1 | 44.3 |
| | 19.6 | 44.2 |
| | 14.9 | 39.3 |
| | 15.7 | 38.6 |
| | 20.5 | 36.7 |
| | 28.2 | 36.3 |
| | 33.6 | 34.6 |
| | 23.6 | 30.8 |
| | 31.1 | 30.0 |

[0414] 将形式F通过热技术进行分析。DSC分析表明形式F具有在约40℃开始并且在约67℃达到峰的脱溶剂的吸热事件,随后是在约185℃开始并且在约195℃达到峰的熔融/分解的吸热事件。TGA表明形式F展现出从约25℃加热至约100℃后约4.3%的质量损失。针对形式F的代表性DSC/TGA热谱图示于图9中。

[0415] 将10mg的(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸溶解于1.0mL的丙酮/H₂O(4:1)中,并且将所得溶液缓慢蒸发至干,以产生形式F。单晶体结构分析显示其是五水合物形式。晶体学数据:空间群三斜晶系P1,单位细胞大小: $a = 7.458(9) \text{ \AA}$, $b = 13.993(17) \text{ \AA}$, $c = 16.90(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 96.298(15)^\circ$, $\beta = 91.987(13)^\circ$, $\gamma = 91.604(14)^\circ$, 并且 $V = 1751(4) \text{ \AA}^3$ 。

[0416] (R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸钠盐的制备

[0417] 将135mg的(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸形式C(0.2mmol)悬浮于5mL的MeOH中,并且向

该悬浮液中添加200 μ L的1.0NNaOH水溶液。搅拌浆液直至固体溶解。蒸发澄清溶液,并且将所得固体用EtOAc浆化3天。将浆液蒸发至干后获得结晶材料。

[0418] 将晶体通过XRPD进行分析并且将结果如下进行制表(表7)并示于图10中。

[0419] 表7. 针对钠盐的XRPD峰

| | 角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) | 强度 (%) |
|--------|-----------------------------------|-----------|
| | 10.7 | 100.0 |
| | 18.0 | 85.9 |
| | 19.3 | 85.4 |
| | 11.5 | 78.0 |
| | 18.6 | 68.5 |
| | 19.9 | 64.4 |
| [0420] | 26.6 | 62.5 |
| | 23.2 | 60.1 |
| | 16.3 | 59.7 |
| | 29.4 | 47.3 |
| | 27.0 | 46.1 |
| | 25.8 | 45.6 |
| | 13.4 | 41.0 |
| | 30.1 | 40.4 |
| | 28.1 | 40.4 |
| | 30.6 | 40.1 |
| | 22.2 | 38.2 |
| [0421] | 25.3 | 35.6 |
| | 21.8 | 29.9 |
| | 24.2 | 28.6 |

[0422] 将该钠盐通过热技术进行分析。DSC分析表明该钠盐具有从约100 $^\circ$ C至约200 $^\circ$ C脱溶剂的宽吸热事件,随后是在约239 $^\circ$ C开始并且在约246 $^\circ$ C达到峰的熔融的吸热事件。TGA表明该钠盐展现出从约25 $^\circ$ C加热至约175 $^\circ$ C后约4.0%的质量损失。该钠盐的代表性DSC/TGA热谱图示于图11中。

[0423] (R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸葡甲胺盐的制备

[0424] 将135mg的(R_a)-17-氯-5,13,14,22-四甲基-28-氧杂-2,9-二硫杂-5,6,12,13,22-戊氮杂庚环[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]三十八碳-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-十三烯-23-甲酸(0.2mmol)悬浮于2mL的MeOH中,并且添加4mL的于MeOH中的0.05M葡甲胺溶液。将该浆液搅拌过夜,并且然后蒸发至干。添加约2mL的EtOAc以产生浆液,并且将该浆液搅拌3天。将浆液蒸发至干后获得结晶材料。

[0425] 将该葡甲胺盐通过XRPD进行分析并且将结果如下进行列表(表8)并示于图12中。

[0426] 表8. 针对葡甲胺盐的XRPD峰

| | 角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) | 强度 (%) |
|--------|-----------------------------------|-----------|
| [0427] | 6.3 | 100.0 |
| | 6.6 | 87.2 |
| | 7.6 | 73.5 |
| | 18.2 | 57.5 |
| | 8.5 | 49.7 |
| [0428] | 18.8 | 37.6 |
| | 21.8 | 28.4 |
| | 12.9 | 28.3 |
| | 16.2 | 28.1 |
| | 11.8 | 26.9 |
| | 23.8 | 25.9 |
| | 19.9 | 23.6 |
| | 22.7 | 23.4 |
| | 27.4 | 22.1 |
| | 14.3 | 20.8 |
| | 25.2 | 19.1 |
| | 15.7 | 18.1 |

[0429] 将该葡甲胺盐通过热技术进行分析。DSC分析表明该葡甲胺盐具有在约69°C开始并且在约88°C达到峰的脱溶剂的宽吸热事件,随后是在约102°C开始并且在约104°C达到峰的脱溶剂的吸热事件。TGA表明该葡甲胺盐展现出从约25°C加热至约150°C后约10.6%的质量损失。该葡甲胺盐的代表性DSC/TGA热谱图示于图13中。

[0430] 实例6:在人多发性骨髓瘤肿瘤模型中,体内实例2的单一药剂和组合活性

[0431] 方法:将实例2在30%2-羟丙基- β -环糊精(HPBCD)(pH 9)中进行配制,并以5ml/kg的体积经静脉内(iv)给药。将 5×10^6 MOLP-8个肿瘤细胞或 10^7 NCI-H929个肿瘤细胞以0.1mL的体积经皮下注射于C.B-17SCID雌性小鼠的右肋中。使用以下公式计算肿瘤体积(通过卡尺测量):长度(mm) x 宽度(mm)²/0.52。对于功效研究,基于肿瘤体积将小鼠随机化,并且通过比较对照与处理组之间的肿瘤体积的差异来评估生长抑制。当平均肿瘤大小对于MOLP-8达到约160mm³且对于NCI-H929达到约230mm³时开始给药。

[0432] 结果:实例2在MOLP-8荷瘤小鼠中诱导剂量依赖性抗肿瘤活性(图14)。以10或30mg/kg单次iv给予实例2分别导致52%和92%肿瘤生长抑制(TGI)的显著抗肿瘤活性。在给药后10天测量的14只小鼠中的13只中,以60或100mg/kg单次iv给予实例2诱导完全肿瘤消退。

[0433] 实例2还证实了在NCI-H929荷瘤小鼠中与蛋白酶体抑制剂硼替佐米的组合益处(图15)。每隔一周以30mg/kg给予实例2与每周以1mg/kg给予硼替佐米组合导致肿瘤消退,而使用单独任一药剂均未观察到显著的抗肿瘤活性。

[0434] 实例7:人急性骨髓性白血病肿瘤模型中体内单一药剂活性。

[0435] 方法:将实例2在30%2-羟丙基-β-环糊精(HPBCD)(pH 9)中进行配制,并以5ml/kg的体积单次静脉内(iv)给予来给药。将 10^6 MV-4-11个肿瘤细胞以0.1mL的体积经皮下注射于C.B-17SCID雌性小鼠的右肋中。在研究期间每周两次记录肿瘤体积(通过卡尺测量)、动物体重和肿瘤条件。使用以下公式计算肿瘤体积(通过卡尺测量):长度(mm) x 宽度(mm)² / 0.52。对于功效研究,基于肿瘤体积将小鼠随机化,并且通过比较对照与处理组之间的肿瘤体积的差异来评估生长抑制。当肿瘤大小达到约230mm³时开始给药。

[0436] 结果:在荷有皮下MV-4-11肿瘤的小鼠中,用实例2治疗导致显著的抗肿瘤活性。接受单剂量为100mg/kg实例2的小鼠经历了100%肿瘤消退(图16)。该响应是持久的,其中6只小鼠中有4只在治疗后16天保持无肿瘤。接受每周一次iv给予30mg/kg实例2的小鼠也经历肿瘤消退(在第6天约73%),其中6只小鼠中有1只在治疗开始后16天保持无肿瘤。

[0437] 实例8:实例1、2和3的体外结合效力

[0438] 用于测量蛋白质复合体破裂的生物化学结合TR-FRET测定

[0439] 使用TR-FRET测定来评估化合物破坏重组人Mcl-1与标记的BIM肽探针之间的相互作用的能力。

[0440] 构建该测定,这样使得GST标记的Mcl-1蛋白与铕标记的抗GST抗体和对应于BIM的BH3结构域的哈莉特荧光(HyLite Fluor)647标记的肽一起进行孵育。遵循10-点、半- \log_{10} 稀释方案以100μM或10μM化合物浓度起始来评估化合物IC₅₀值。具体地,将来自Mcl-1(E171-G327)的人Mcl-1酶克隆到过表达载体中,在大肠杆菌中表达为N末端GST标记的融合蛋白,并且随后经由谷胱甘肽琼脂糖凝胶亲和力和尺寸排阻色谱法进行纯化。在384-孔LV板(格雷纳(Greiner)目录号784075)中进行该测定,并在存在和不存在感兴趣化合物的情况下运行。每孔的12μL测定混合物包含10mM Tris(pH7.4)、1.0mM DTT、0.005%吐温-20、150mM NaCl、10%DMSO、和1.5nM GST Mcl-1、0.5nM LanthaScreen Eu标记的GST抗体(英杰公司(Invitrogen)目录号PV5594)、4.0nM哈莉特荧光(HyLite Fluor)647-标记的BIM肽[C(Hilyte647C2马来酰亚胺)-WIAQELRRIGDEFN(SEQ ID NO:1)]。将反应在24℃下孵育90min,然后在Tecan M1000荧光分光光度计上读数,其中在340nm处激发并在612nm&665nm处发射。随后,对于每个反应计算在665nm至612nm处的荧光发射强度的比率,并且将与测试化合物浓度的比率的剂量-反应拟合为选择拟合模型,所述模型将使用自动参数提供最佳拟合质量,以导出针对每种测试化合物的IC₅₀值。表9提供了来自TR-FRET Mcl1结合测定的结果。

[0441] 比例计算=发射665nm/发射612*10000

[0442] 抑制%=100-[(测试比率-最小(化合物对照))/(最大(DMSO对照)-最小(化合物对照))]

[0443] 表9

| 化合物 | Mcl-1 IC ₅₀ (nM) |
|-------------------|-----------------------------|
| 实例 1 (化合物 I) | < 3 |
| 实例 2 (化合物 II) | < 3 |
| 实例 3 (化合物 III) | 67 |

[0444]

[0445] 注意:如表1中报道的实例3(化合物III)的半胱天冬酶活性和如表9中报道的实例3(化合物III)的FRET活性高度依赖于对映异构体的纯度,因为大部分活性源自R_a对映异构体(实例2,化合物II)的残留杂质。因此,具有较低对映异构体纯度的样品在这些测定中展现出增加的效力。所示数据是来自不同对映异构体纯度的样品的多次测量的几何平均值。

| | | | | |
|--------|-------|-------------------------------------------------------------|---|-------|
| [0001] | | 序列表 | | |
| [0002] | <110> | 阿斯利康制药有限公司 (AstraZeneca AB) | | |
| [0003] | <120> | MCL-1抑制剂及其使用方法 | | |
| [0004] | <130> | 200407-WO-PCT | | |
| [0005] | <150> | US 62/326156 | | |
| [0006] | <151> | 2016-04-22 | | |
| [0007] | <160> | 1 | | |
| [0008] | <170> | PatentIn版本3.5 | | |
| [0009] | <210> | 1 | | |
| [0010] | <211> | 15 | | |
| [0011] | <212> | PRT | | |
| [0012] | <213> | 人工序列 | | |
| [0013] | <220> | | | |
| [0014] | <223> | 经HyLite Fluor 647标记的BIM肽 | | |
| [0015] | <220> | | | |
| [0016] | <221> | 尚未归类的特征 | | |
| [0017] | <222> | (1) .. (1) | | |
| [0018] | <223> | Hilyte647 C2马来酰亚胺 | | |
| [0019] | <400> | 1 | | |
| [0020] | | Cys Trp Ile Ala Gln Glu Leu Arg Arg Ile Gly Asp Glu Phe Asn | | |
| [0021] | | 1 | 5 | 10 15 |

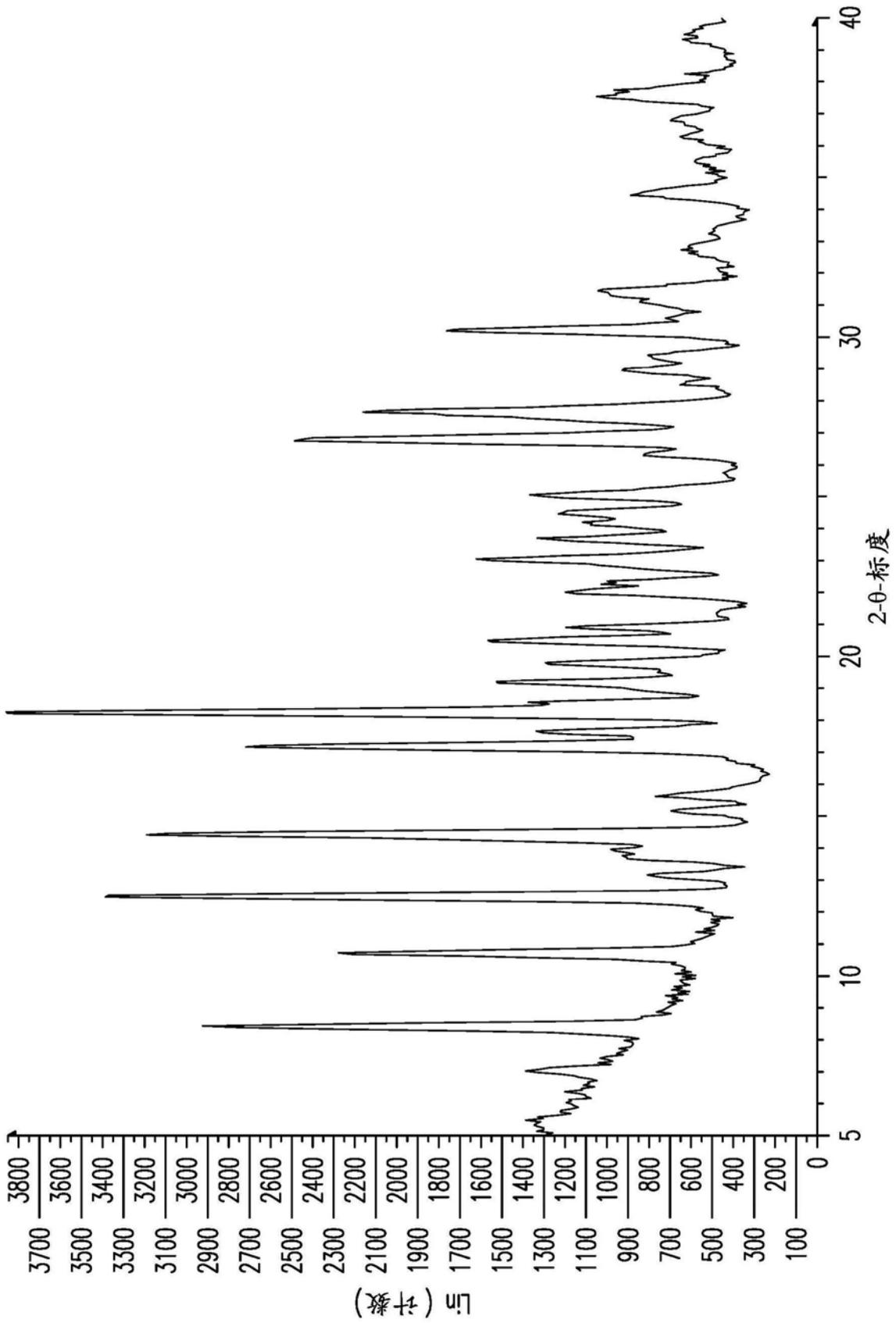


图1

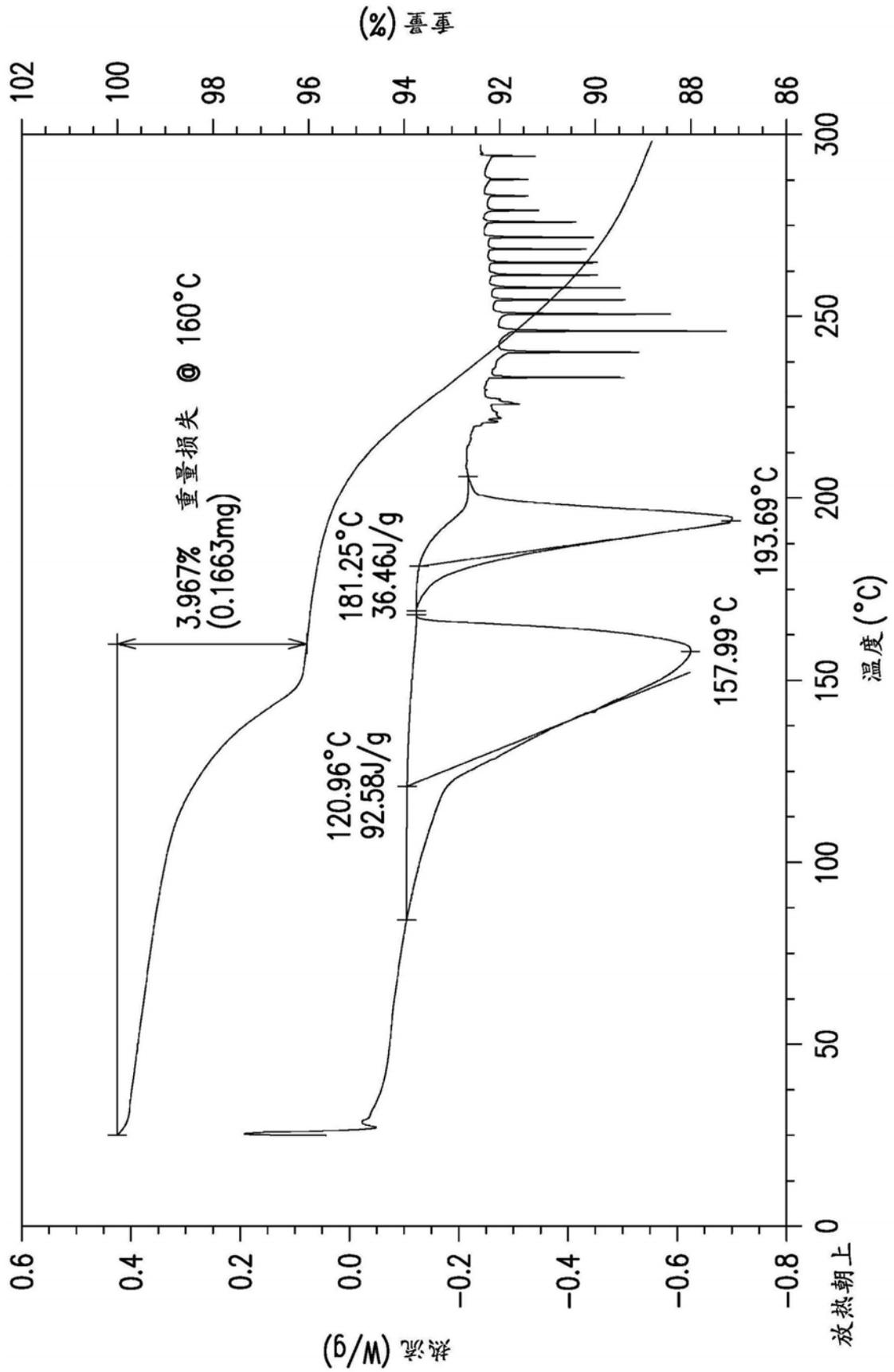


图2

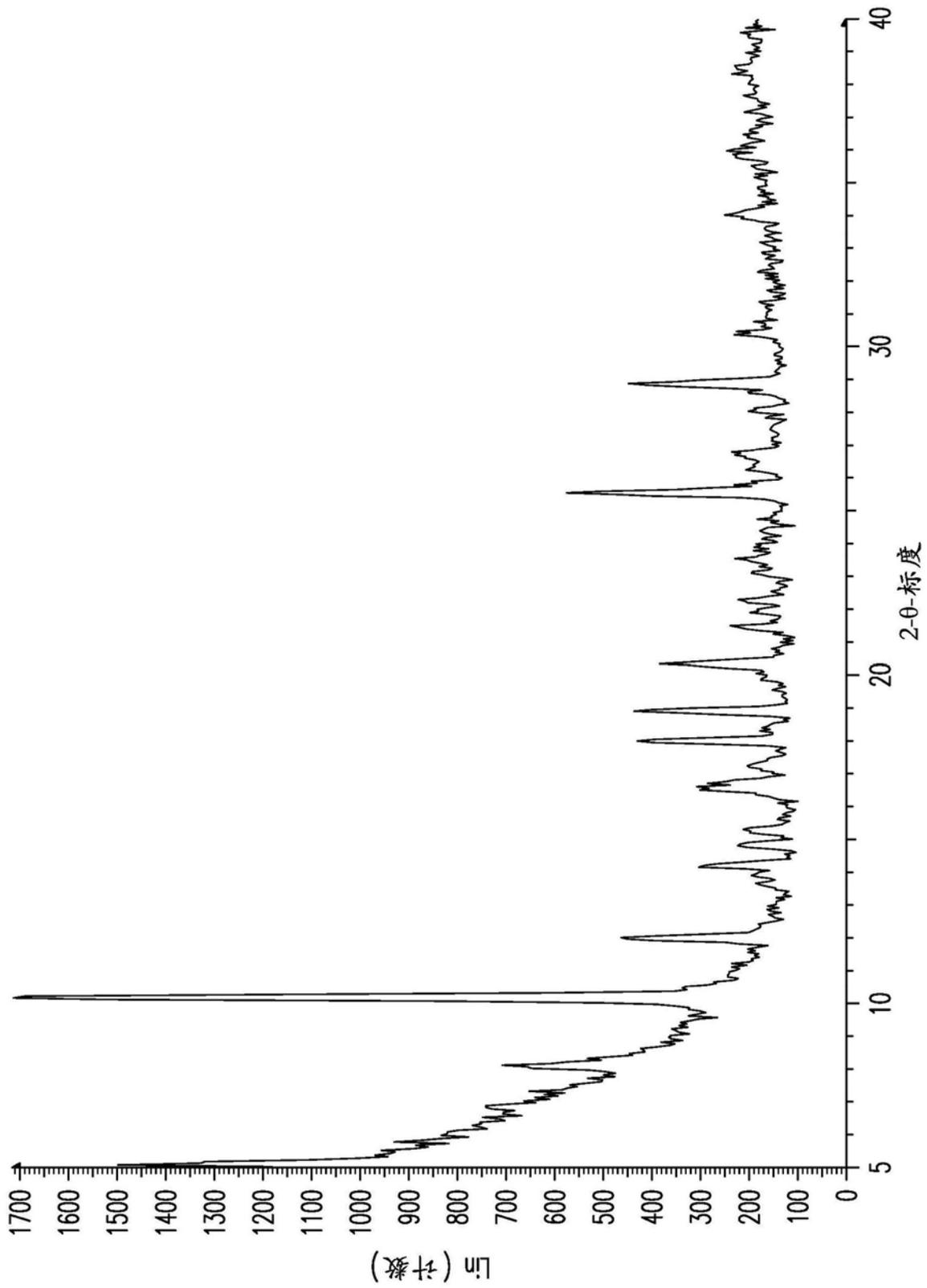


图3

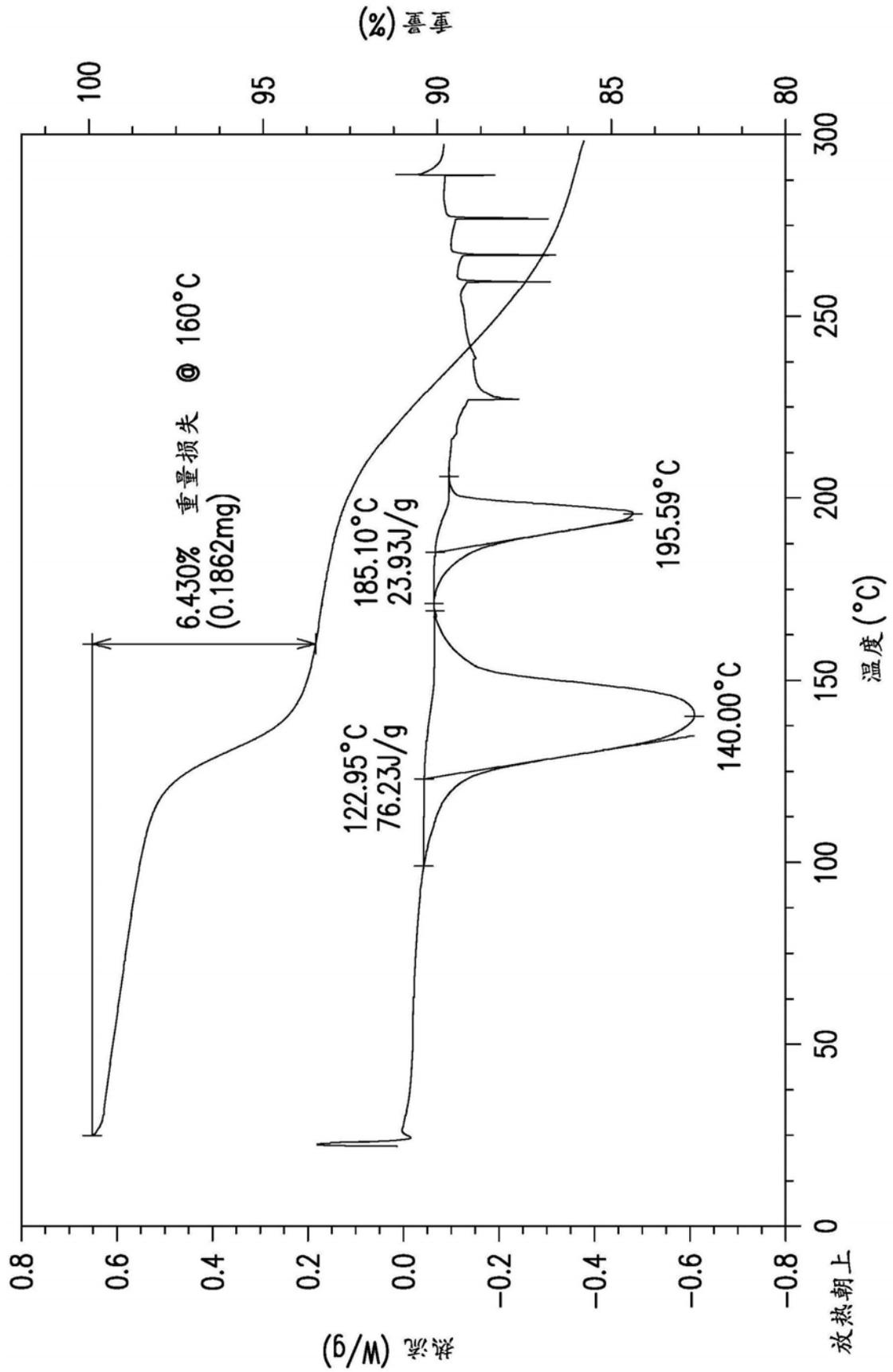


图4

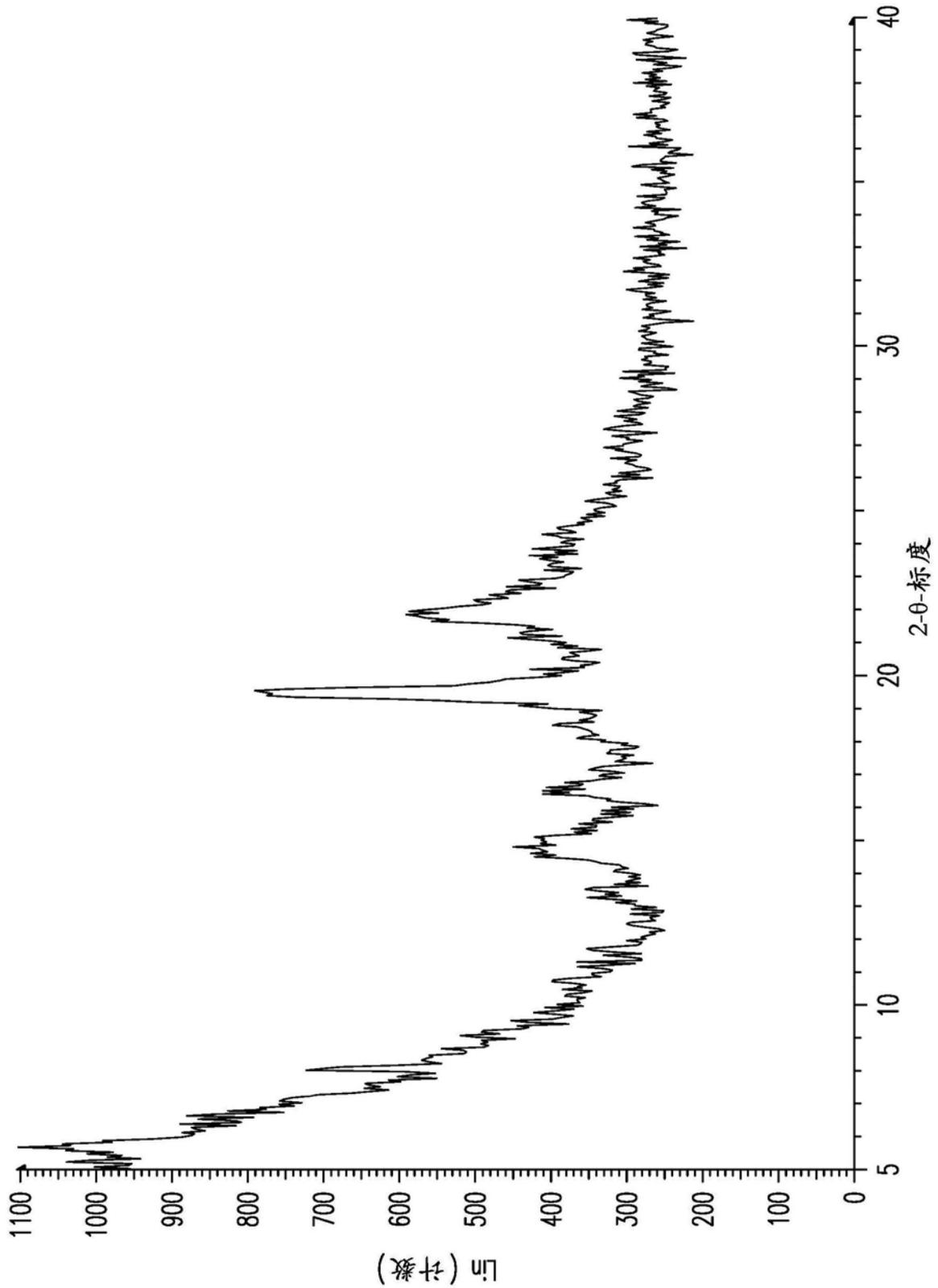


图5

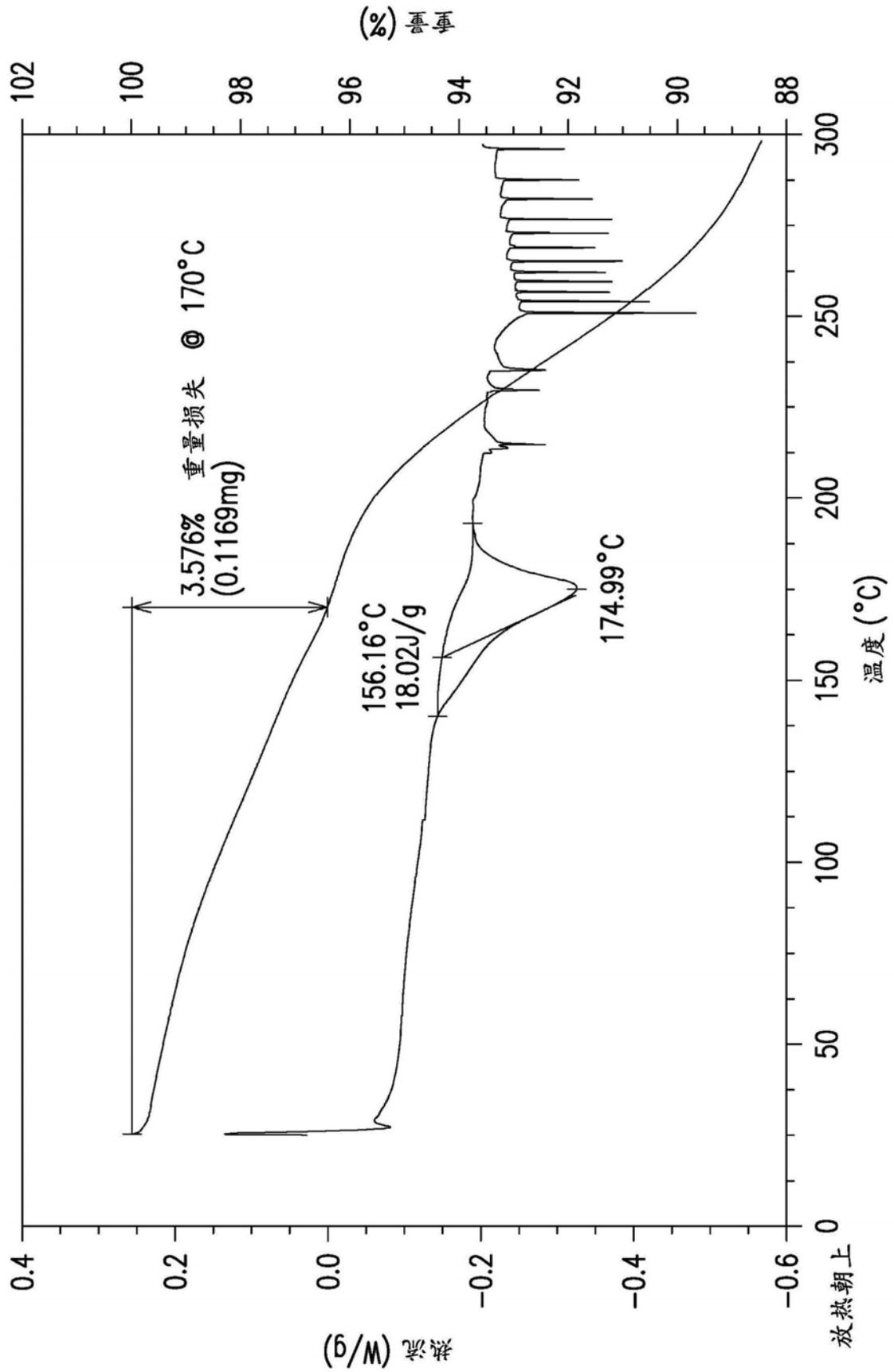


图6

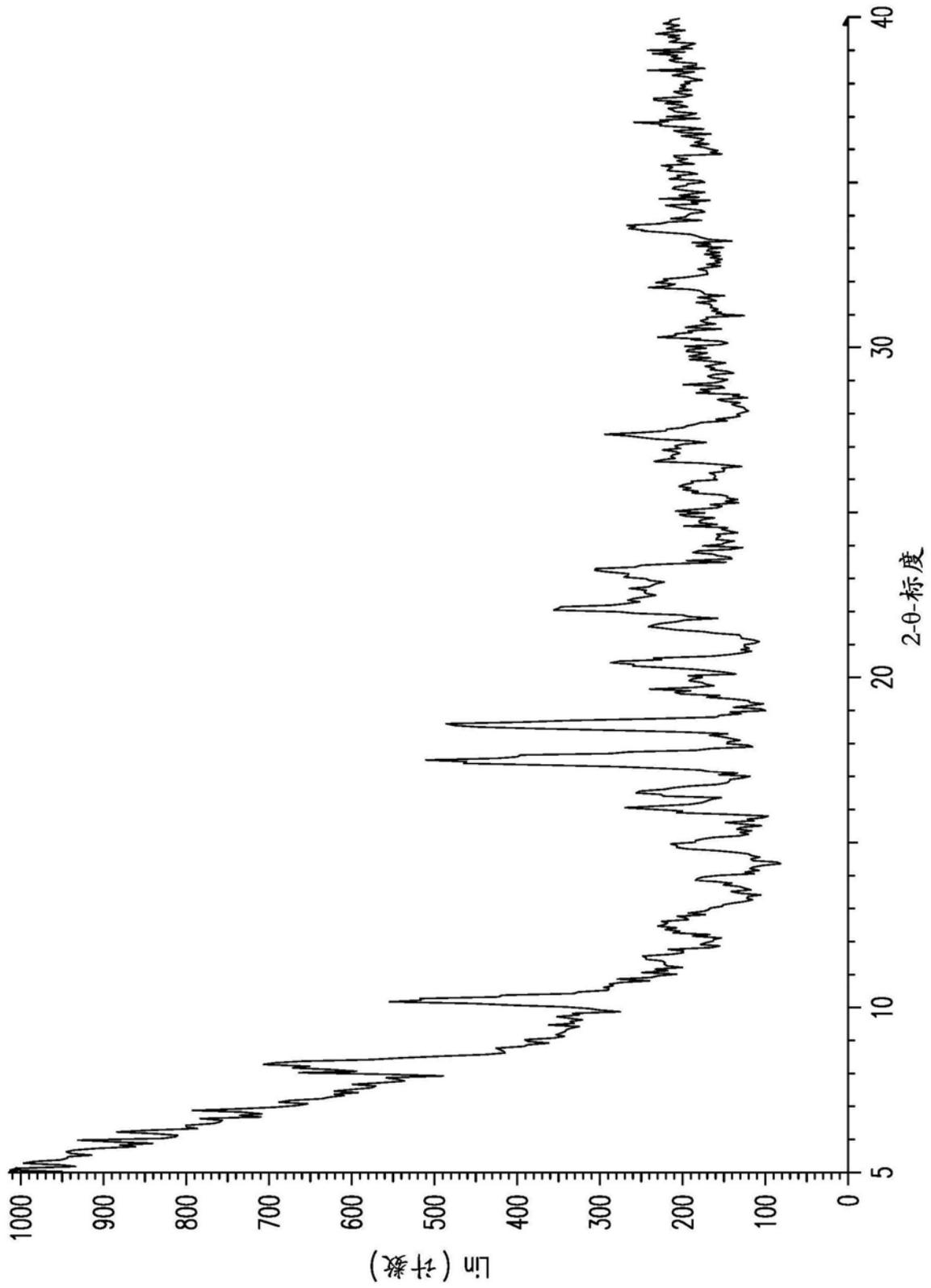


图7

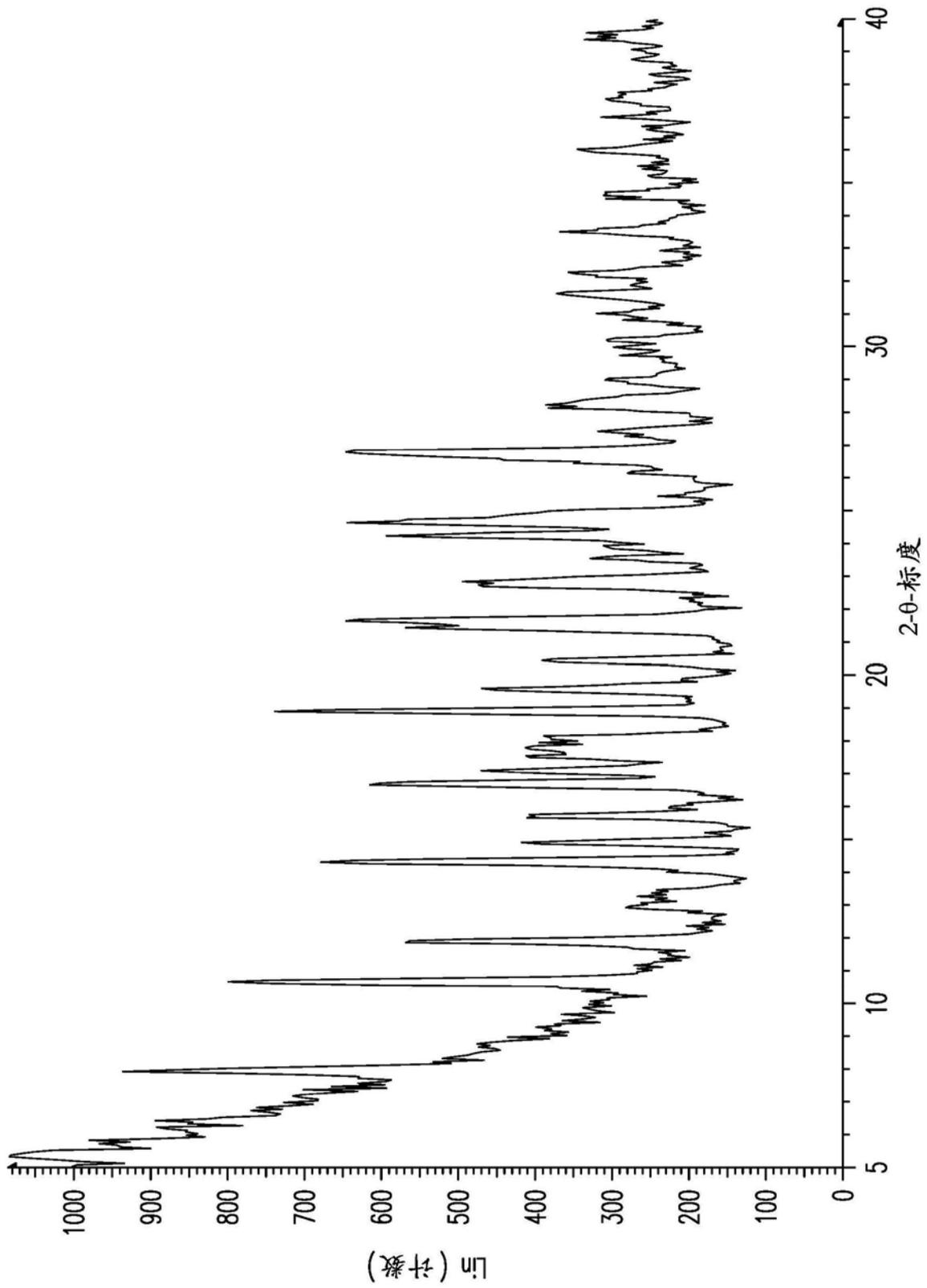


图8

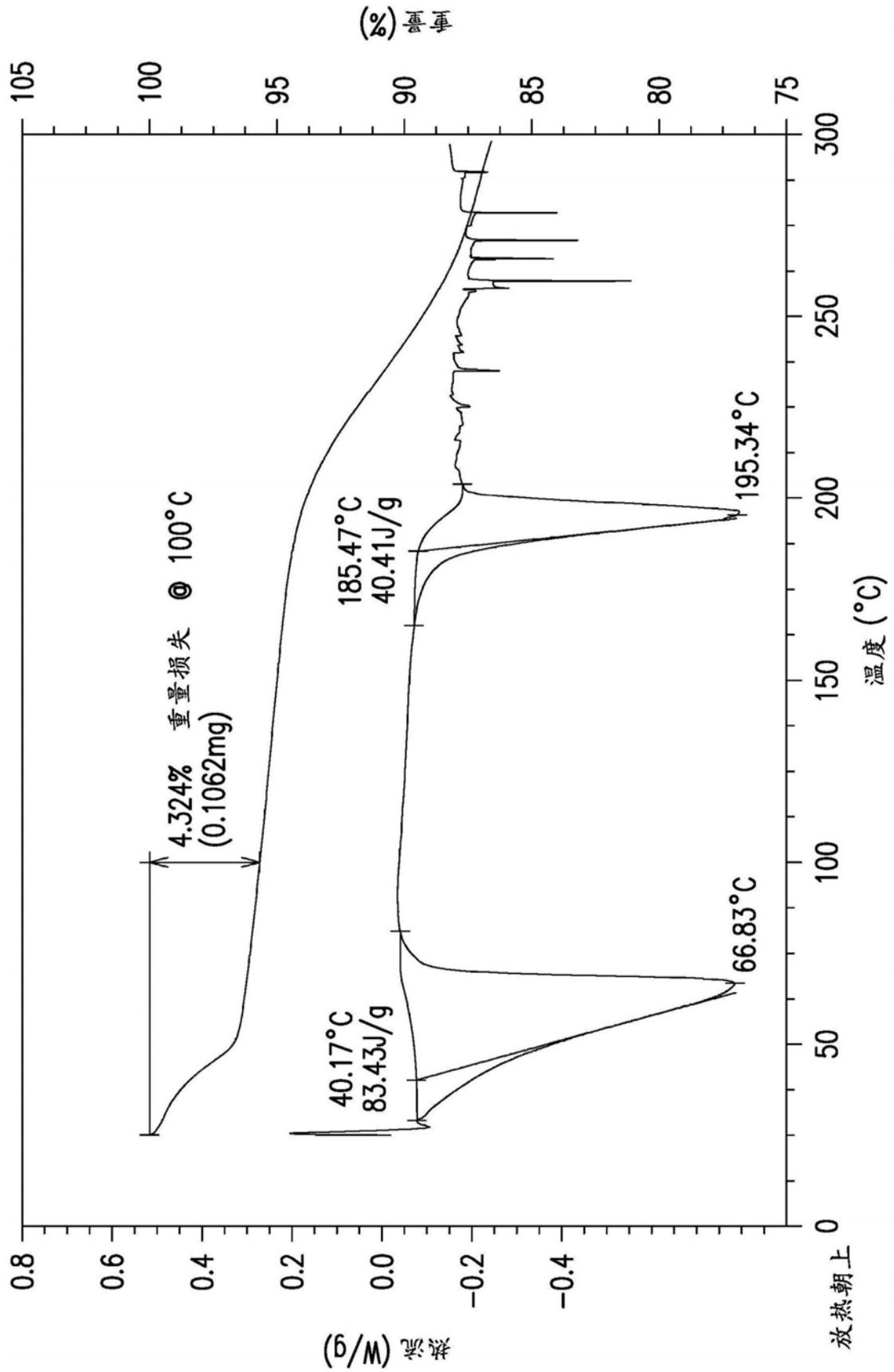


图9

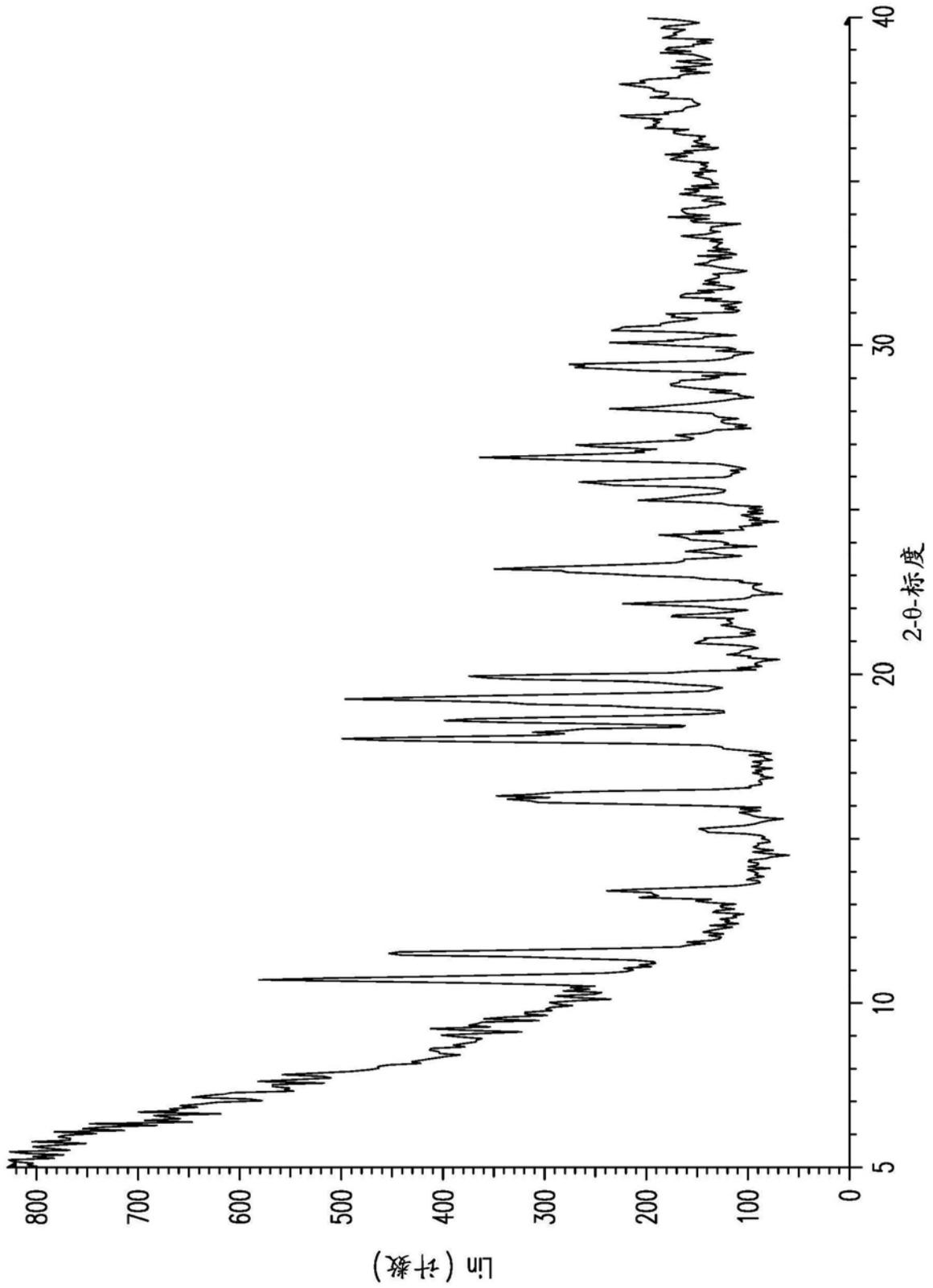


图10

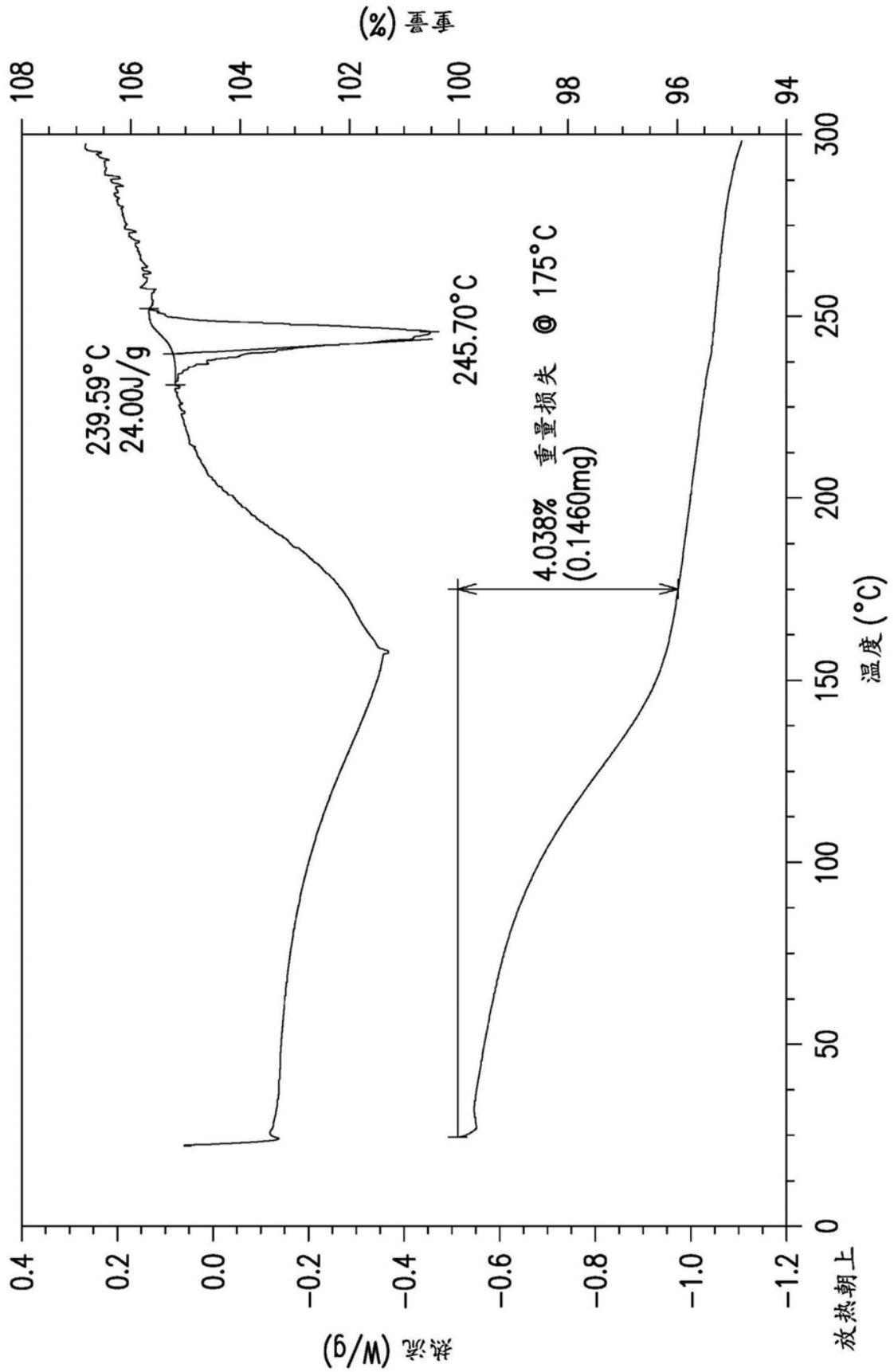


图11

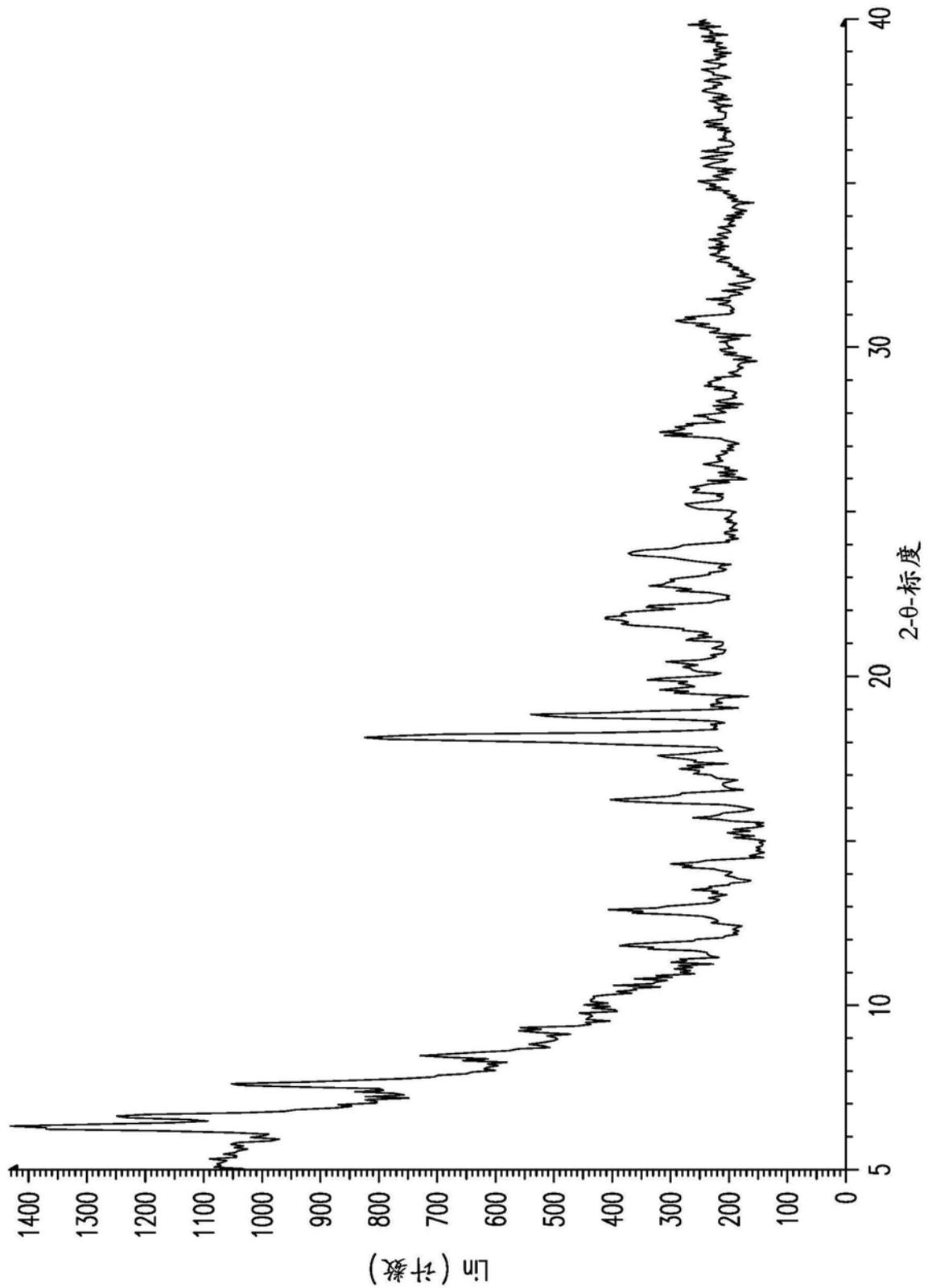


图12

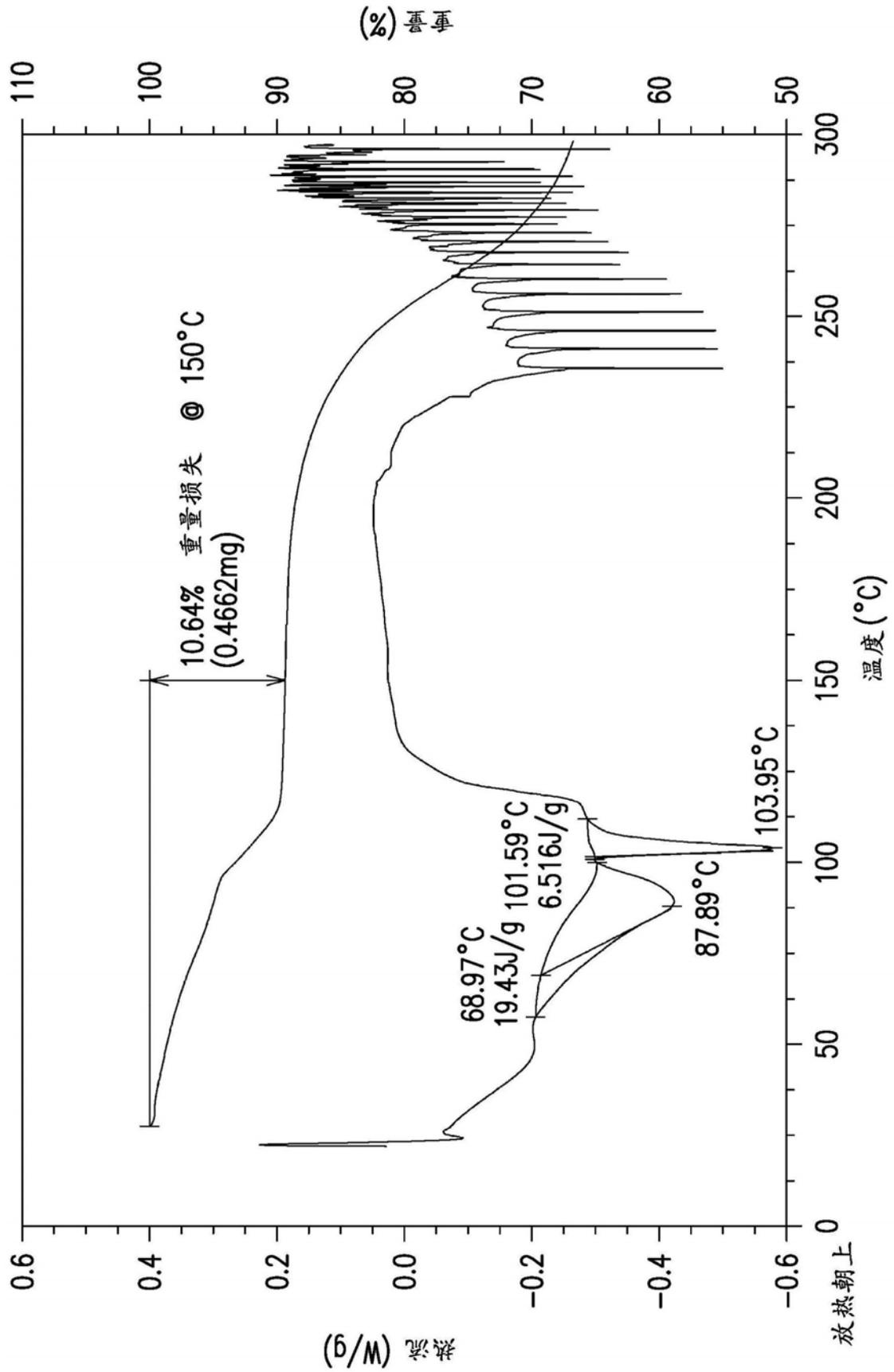


图13

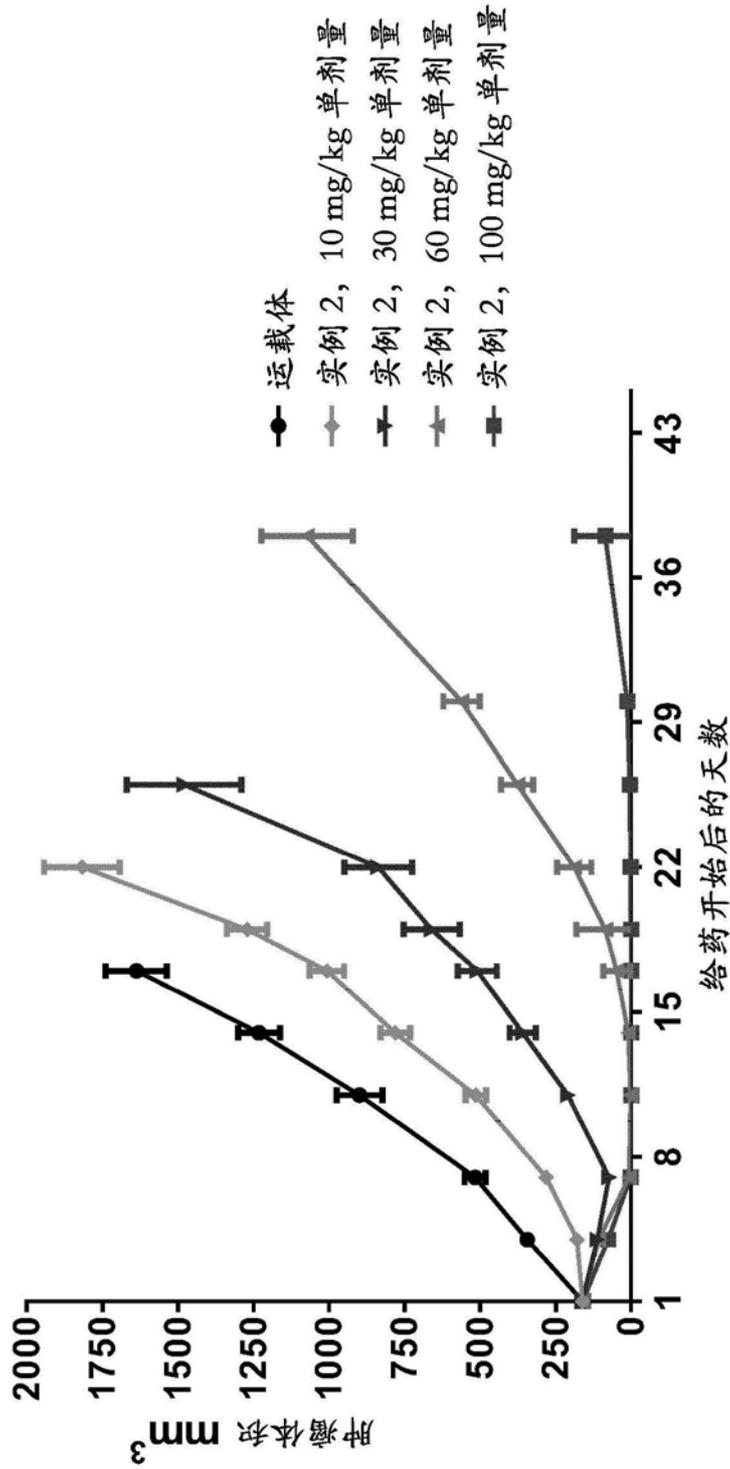


图14

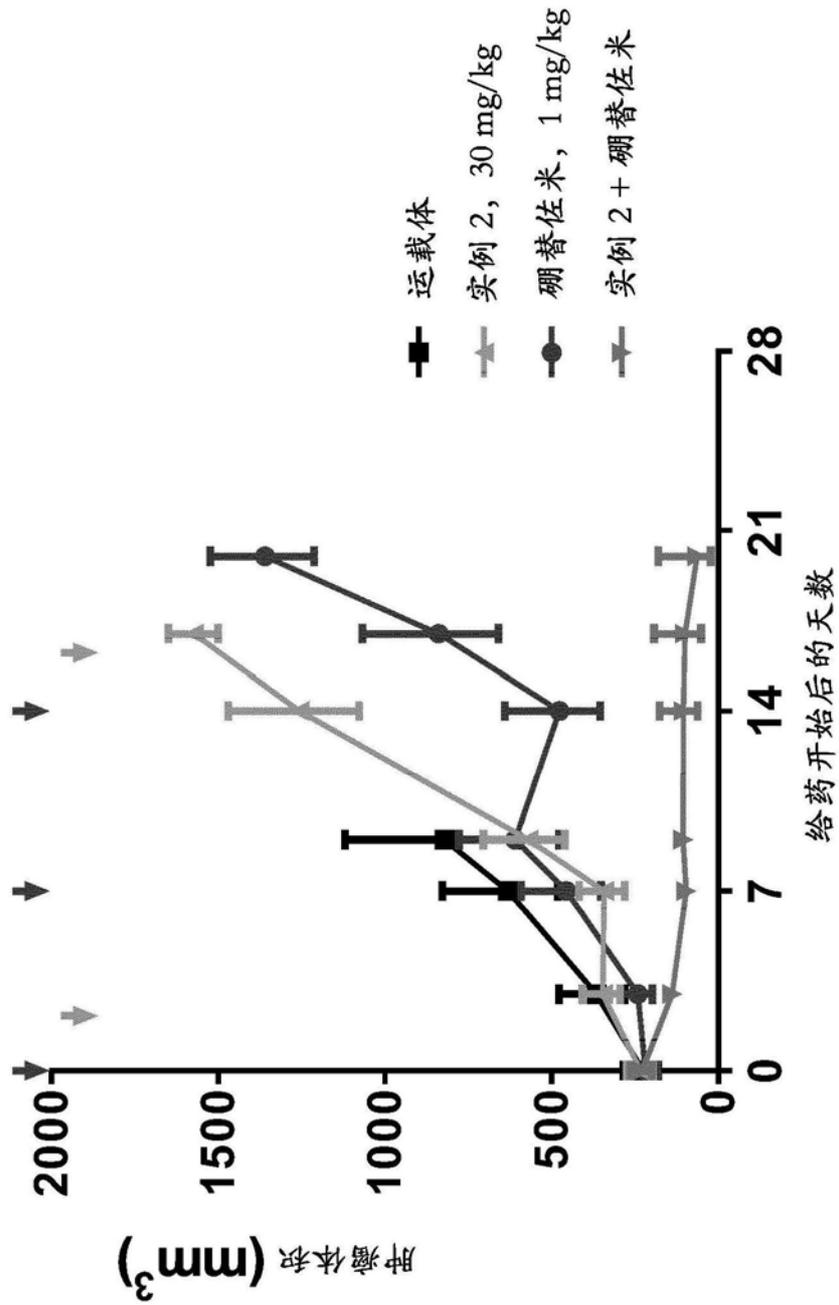


图15

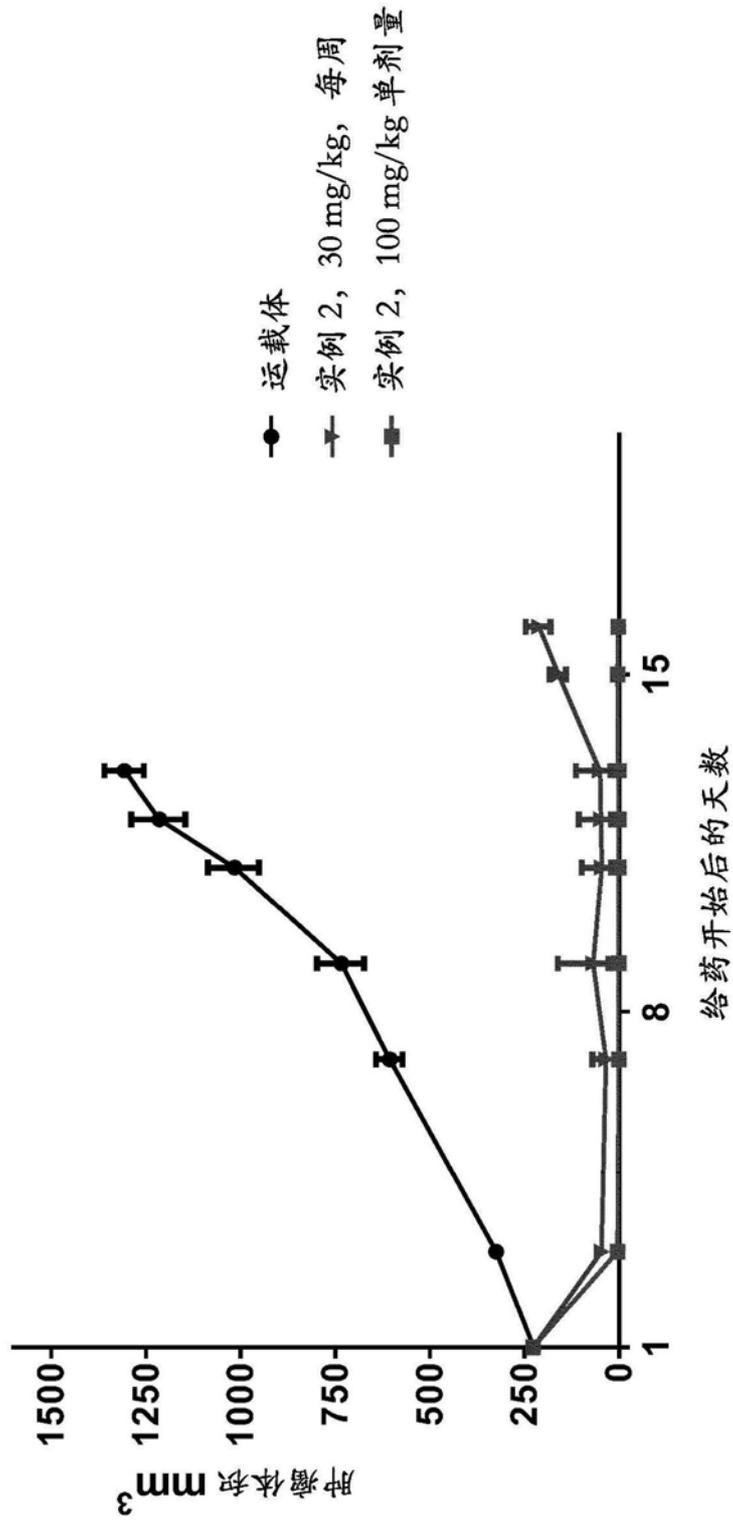


图16