



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 109195968 B

(45) 授权公告日 2022.02.11

(21) 申请号 201780033198.5

(22) 申请日 2017.03.31

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 109195968 A

(43) 申请公布日 2019.01.11

(30) 优先权数据  
16163579.2 2016.04.01 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2018.11.29

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2017/057767 2017.03.31

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02017/167994 EN 2017.10.05

(73) 专利权人 UCB生物制药私人有限公司  
地址 比利时布鲁塞尔

(72) 发明人 M·L·R·戴里格尼 J·P·希尔  
J·凯耶尔蒂斯 L·E·里皮希尔  
M·A·罗威

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所  
有限公司 11038

代理人 崔锡强

(51) Int.Cl.  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 487/18 (2006.01)  
A61K 31/428 (2006.01)  
A61K 31/4188 (2006.01)

(56) 对比文件  
W0 2015/086525 A1, 2015.06.18  
W0 2013/186229 A1, 2013.12.19  
W0 2014/009295 A1, 2014.01.16  
CN 104428293 A, 2015.03.18  
CN 104619709 A, 2015.05.13  
W0 2015/086526 A1, 2015.06.18  
W0 2015/086527 A1, 2015.06.18  
CN 101076525 A, 2007.11.21

王玉春等.具有调节TNF- $\alpha$ 作用的新生物反  
应调节剂-苯邻二甲酰亚胺类衍生物.《国外医  
药-合成药 生化药 制剂分册》.2000,第21卷(第  
2期),第69-71页.

审查员 祝智慧

权利要求书2页 说明书49页

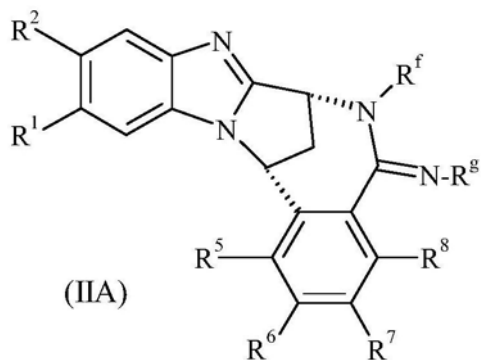
(54) 发明名称

作为TNF活性调节剂的稠合五环咪唑衍生物

(57) 摘要

一系列被取代的稠合五环苯并咪唑衍生物  
及其类似物,为有效的人TNF $\alpha$ 活性调节剂,因此  
有益于治疗和/或预防多种人类疾病,包括自身  
免疫性和炎症性疾病;神经学和神经变性疾病;  
疼痛和伤害感受性疾病;心血管疾病;代谢疾病;  
眼疾病;和肿瘤学疾病。

1. 化合物, 由式 (IIA) 代表, 或其药学上可接受的盐:



其中

$R^1$  代表氟或氯; 或  $R^1$  代表嘧啶基、环丁基嘧啶基、环戊基嘧啶基、环己基嘧啶基、氧杂环丁基-嘧啶基、四氢呋喃基嘧啶基、吡咯烷基嘧啶基、四氢吡喃基-嘧啶基、二氧杂环己基嘧啶基或吗啉基嘧啶基, 所述基团可任选地被一个、两个或三个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、氰基、 $C_{1-6}$  烷基、二氟甲基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、氧代、氨基和氨基  $C_{1-6}$  烷基;

$R^2$  代表氢或卤素;

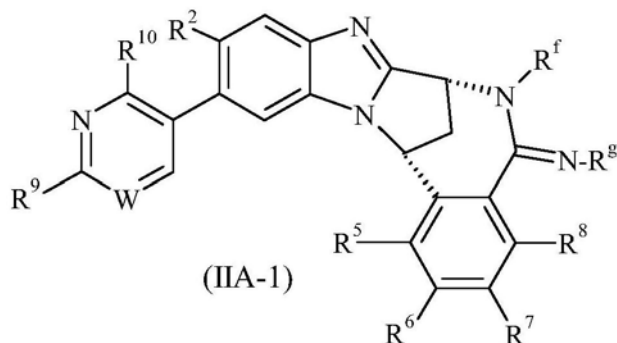
$R^5$  代表二氟甲氧基或  $-OR^a$ ;

$R^a$  代表  $C_{1-6}$  烷基, 所述基团可任选地被  $C_{1-6}$  烷氧基或氧代取代;

$R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  独立地代表氢, 卤素, 三氟甲基,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基; 和

$R^f$  和  $R^g$  独立地代表氢或  $C_{1-6}$  烷基。

2. 化合物, 由式 (IIA-1) 代表, 或其药学上可接受的盐:



其中

W 代表 N、CH 或 CF;

$R^2$  代表氢或卤素;

$R^5$  代表二氟甲氧基或  $-OR^a$ ;

$R^a$  代表  $C_{1-6}$  烷基, 所述基团可任选地被  $C_{1-6}$  烷氧基或氧代取代;

$R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  独立地代表氢, 卤素, 三氟甲基,  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基;

$R^9$  代表羟基  $C_{1-6}$  烷基或氨基  $C_{1-6}$  烷基;

$R^{10}$  代表氢或  $C_{1-6}$  烷基; 和

$R^f$  和  $R^g$  独立地代表氢或  $C_{1-6}$  烷基。

3. 如权利要求 1 至 2 任一项中所要求的化合物, 其中  $R^5$  代表二氟甲氧基。

4. 如权利要求 1 至 2 任一项中所要求的化合物, 其中  $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  独立地代表氢。

5. 如权利要求1中所要求的化合物,其选自:

(7R,14R)-1-(二氟甲氧基)-10-氟-5-亚氨基-11-[2-(2-羟基丙烷-2-基)-嘧啶-5-基]-7,14-二氢-7,14-甲桥苯并咪唑并[1,2-b][2,5]苯并二氮杂环辛四烯;

(7R,14R)-11-氯-1-(二氟甲氧基)-6,7-二氢-7,14-甲桥苯并咪唑并[1,2-b]-[2,5]苯并二氮杂环辛四烯-5(14H)-亚胺盐酸盐;和

2-{5-[ (5Z,7R,14R)-1-(二氟甲氧基)-5-(甲基亚氨基)-5,6,7,14-四氢-7,14-甲桥苯并咪唑并[1,2-b][2,5]苯并二氮杂环辛四烯-11-基]嘧啶-2-基}丙-2-醇。

6. 药物组合物,其包含如权利要求1中所定义的式 (IIA) 的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求2中所定义的式 (IIA-1) 的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

7. 如权利要求6中所要求的药物组合物,其还包含另外的药物活性成分。

8. 如权利要求1中所定义的式 (IIA) 的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求2中所定义的式 (IIA-1) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗 and/或预防显示需要施用TNF $\alpha$ 功能调节剂的疾病。

9. 如权利要求1中所定义的式 (IIA) 的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求2中所定义的式 (IIA-1) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗 and/或预防炎症性或自身免疫性疾病、神经学或神经变性疾病、疼痛或伤害感受性疾病、心血管疾病、代谢疾病、眼疾病或肿瘤学疾病。

## 作为TNF活性调节剂的稠合五环咪唑衍生物

[0001] 本发明涉及一类稠合五环咪唑衍生物和它们在治疗中的用途。更具体地,本发明涉及药理学上有活性的被取代的稠合的五环苯并咪唑衍生物及其类似物。这些化合物是TNF $\alpha$ 的信号传导的调节剂,因此作为药用物质是有益的,尤其是在不利的炎症性和自身免疫性疾病、神经学和神经变性疾病、疼痛和伤害感受性疾病、心血管疾病、代谢疾病、眼疾病和肿瘤学疾病的治疗中。

[0002] TNF $\alpha$ 是共有调节细胞存活和细胞死亡的主要功能的肿瘤坏死因子(TNF)超级家族的蛋白质的原型成员。TNF超家族的所有已知成员共有的一个结构特征是结合和激活特定TNF超家族受体的三聚体复合物的形成。作为例子,TNF $\alpha$ 以可溶和跨膜形式存在,且通过被称为TNFR1和TNFR2、带有独特功能端点的两种受体发信号。

[0003] 多种能够调节TNF $\alpha$ 活性的产品已是商购可得的。上述全部都被批准用于治疗炎症性和自身免疫性疾病诸如类风湿性关节炎和克罗恩氏病。目前全部批准的产品是大分子的,且通过抑制人TNF $\alpha$ 与其受体的结合而起作用。典型的大分子TNF $\alpha$ 抑制剂包括抗-TNF $\alpha$ 抗体;和可溶性TNF $\alpha$ 受体融合蛋白。商购可得的抗-TNF $\alpha$ 抗体的例子包括全人抗体诸如阿达木单抗(**Humira®**)和戈利木单抗(**Simponi®**),嵌合抗体诸如英夫利昔单抗(**类克®**),和聚乙二醇化的Fab'片段诸如培化舍珠单抗(certolizumab pegol)(**Cimzia®**)。商购可得的、可溶性TNF $\alpha$ 受体融合蛋白的一个例子是依那西普(**Enbrel®**)。

[0004] TNF超家族成员(包括TNF $\alpha$ 本身)牵涉多种被认为在一些具有显著医学重要性的病症中发挥作用的生理学和病理学功能(参见,例如,M.G.Tansey和D.E.Szymkowski,Drug Discovery Today,2009,14,1082-1088;和F.S.Carneiro等人,J.Sexual Medicine,2010,7,3823-3834)。

[0005] 根据本发明的化合物是人TNF $\alpha$ 活性的有效调节剂,因此在多种人疾病的治疗和/或预防中是有益的。这些包括自身免疫和炎症性疾病;神经学和神经变性疾病;疼痛和伤害感受性疾病;心血管疾病;代谢疾病;眼疾病;和肿瘤学疾病。

[0006] 另外,根据本发明的化合物作为药理学标准可以是有益的,所述药理学标准用于开发新生物学试验和寻找新的药理学试剂。因而,在一个实施方案中,本发明的化合物可以作为放射性配体用在检测药理学活性化合物的测定中。在一个替代实施方案中,本发明的某些化合物可以用于偶合到荧光团以提供荧光缀合物,所述荧光缀合物可以用在用于检测药理学活性化合物的测定(例如荧光偏振测定)中。

[0007] WO 2013/186229、WO 2014/009295和WO 2014/009296涉及作为TNF $\alpha$ 信号传导的调节剂的稠合双环咪唑衍生物。

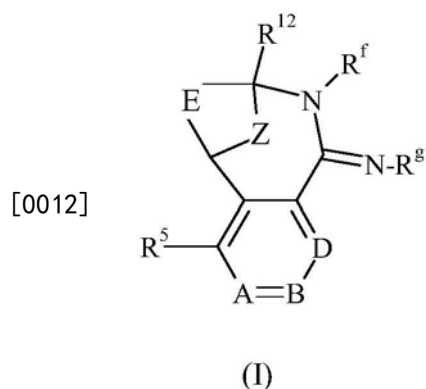
[0008] WO 2015/086525和WO 2015/086526涉及为TNF $\alpha$ 信号传导的调节剂的稠合三环咪唑衍生物。

[0009] 共同未决的国际专利申请PCT/EP2015/072868,其以WO 2016/050975公开于2016年4月7日,涉及为TNF $\alpha$ 信号传导的调节剂的稠合的五环咪唑衍生物。

[0010] 但是,迄今为止可得到的现有技术都没有公开或提示本发明提供的稠和五环咪唑

衍生物的精确结构类别。

[0011] 本发明提供了式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐：



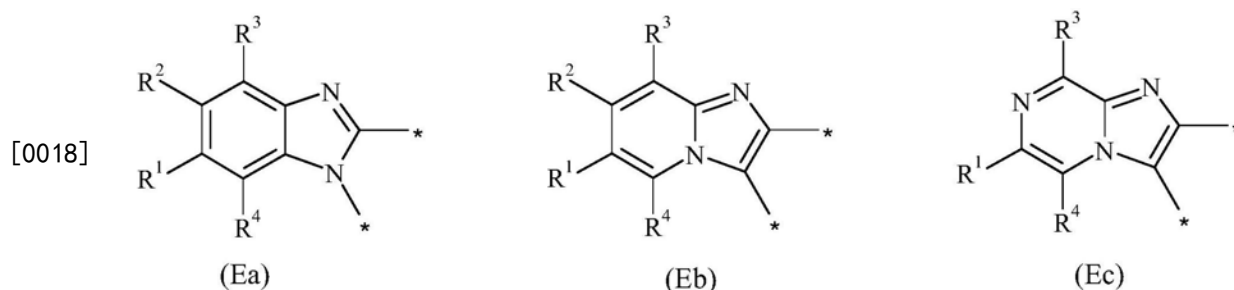
[0013] 其中

[0014] A代表N或C-R<sup>6</sup>；

[0015] B代表N或C-R<sup>7</sup>；

[0016] D代表N或C-R<sup>8</sup>；

[0017] E代表耦合杂芳环系统，其选自式(Ea)、(Eb)和(Ec)：



[0019] 其中星号(\*)代表E与分子其余部分的连接点；

[0020] R<sup>1</sup>代表氢、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、-OR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-SOR<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>COR<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NHCONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-COR<sup>d</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>或-S(O)(N-R<sup>b</sup>)R<sup>e</sup>；或R<sup>1</sup>代表C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>4-7</sub>环烯基、芳基、芳基(C<sub>1-6</sub>)烷基、C<sub>3-7</sub>杂环烷基、C<sub>3-7</sub>杂环烯基、杂芳基、杂芳基(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>3-7</sub>)杂环烷基(C<sub>1-6</sub>)烷基-芳基-、(C<sub>3-7</sub>)杂环烯基-芳基-、(C<sub>3-7</sub>)环烷基-杂芳基-、(C<sub>3-7</sub>)环烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-杂芳基-、(C<sub>4-7</sub>)环烯基-杂芳基-、(C<sub>4-9</sub>)二环烷基-杂芳基-、(C<sub>3-7</sub>)杂环烷基-杂芳基-、(C<sub>3-7</sub>)杂环烷基(C<sub>1-6</sub>)烷基-杂芳基-、(C<sub>3-7</sub>)杂环烯基-杂芳基-、(C<sub>4-9</sub>)杂二环烷基-杂芳基-或(C<sub>4-9</sub>)螺杂环烷基-杂芳基-，所述基团中任一个可任选地被一个或多个取代基取代；

[0021] R<sup>2</sup>代表氢、卤素、氰基、硝基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基或-OR<sup>a</sup>；或R<sup>2</sup>代表C<sub>1-6</sub>烷基或杂芳基，所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代；

[0022] R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>独立地代表氢、卤素或三氟甲基；或C<sub>1-6</sub>烷基，所述基团可以任选地被一个或多个取代基取代；

[0023] R<sup>5</sup>代表氢、卤素、羟基、氰基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、-OR<sup>a</sup>或C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基；或R<sup>5</sup>代表C<sub>1-6</sub>烷基，所述基团可以任选地被一个或多个取代基取代；

[0024] R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>独立地代表氢、卤素、三氟甲基、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基；

[0025] R<sup>12</sup>代表氢或C<sub>1-6</sub>烷基；

[0026]  $R^a$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基、芳基、芳基( $C_{1-6}$ )烷基、 $C_{3-7}$ 杂环烷基、杂芳基或杂芳基( $C_{1-6}$ )烷基,所述基团中任一个可任选地被一个或多个取代基取代;

[0027]  $R^b$ 和 $R^c$ 独立地代表氢或三氟甲基;或 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基、 $C_{3-7}$ 杂环烷基( $C_{1-6}$ )烷基、芳基、芳基( $C_{1-6}$ )烷基、 $C_{3-7}$ 杂环烷基、 $C_{3-7}$ 杂环烷基( $C_{1-6}$ )烷基、杂芳基或杂芳基( $C_{1-6}$ )烷基,所述基团中任一个可任选地被一个或多个取代基取代;或

[0028]  $R^b$ 和 $R^c$ 与它们二者所连接的氮原子一起代表杂环部分,其选自氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、咪唑烷-3-基、异咪唑烷-2-基、噻唑烷-3-基、异噻唑烷-2-基、哌啶-1-基、吗啉-4-基、硫吗啉-4-基、哌嗪-1-基、高哌啶-1-基、高吗啉-4-基、高哌嗪-1-基、(亚氨基)(氧代)噻嗪烷-4-基、(氧代)噻嗪烷-4-基和(二氧代)-噻嗪烷-4-基,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代;

[0029]  $R^d$ 代表氢;或 $R^d$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基、芳基、 $C_{3-7}$ 杂环烷基或杂芳基,所述基团中任一个可任选地被一个或多个取代基取代;

[0030]  $R^e$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基、芳基或杂芳基,所述基团中任一个可任选地被一个或多个取代基取代;且

[0031]  $R^f$ 和 $R^g$ 独立地代表氢或 $C_{1-6}$ 烷基。

[0032] 本发明还提供了用在治疗中的如上文定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐。

[0033] 本发明还提供了如上文定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐,其用于治疗 and/或预防显示需要施用TNF $\alpha$ 功能调节剂的疾病。

[0034] 在另一个方面,本发明提供了如上文定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐,其用于治疗 and/或预防炎症性或自身免疫性疾病、神经学或神经变性疾病、疼痛或伤害感受性疾病、心血管疾病、代谢疾病、眼疾病或肿瘤学疾病。

[0035] 本发明还提供了如上文定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗 and/或预防显示需要施用TNF $\alpha$ 功能调节剂的疾病。

[0036] 在另一个方面,本发明提供了如上文定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗 and/或预防炎症性或自身免疫性疾病、神经学或神经变性疾病、疼痛或伤害感受性疾病、心血管疾病、代谢疾病、眼疾病或肿瘤学疾病。

[0037] 本发明还提供了治疗和/或预防显示需要施用TNF $\alpha$ 功能调节剂的疾病的方法,其包括向需要所述治疗的患者施用有效量的如上文定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐。

[0038] 在另一个方面,本发明提供了治疗和/或预防炎症性或自身免疫性疾病、神经学或神经变性疾病、疼痛或伤害感受性疾病、心血管疾病、代谢疾病、眼疾病或肿瘤学疾病的方法,其包括向需要所述治疗的患者施用有效量的如上文定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐。

[0039] 当将以上式(I)的化合物中的任何基团说成任选地取代时,该基团可以是未被取代的,或被一个或多个取代基取代。典型地,此类基团是未被取代的,或者被一个或两个取代基取代。

[0040] 本发明在其范围内包括上述式(I)化合物的盐。就药用而言,式(I)的化合物的盐将是药学上可接受的盐。但是,其它盐可用于制备在本发明中使用的化合物或它们的药学上可接受的盐。作为选择和制备药学上可接受的盐的基础的标准原则描述在,例如, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P.H. Stahl和 C.G. Wermuth编, Wiley-VCH, 2002。

[0041] 本发明在它的范围内包括以上式(I)的化合物的溶剂化物。这样的溶剂化物可以用普通的有机溶剂或水形成。

[0042] 本发明在它的范围内还包括上述式(I)化合物的共晶。技术术语“共晶”用于描述这样的情形: 其中中性分子组分以明确的化学计量比存在于结晶化合物内。药用共晶的制备使得能够对活性药物成分的晶型做出改变, 这又可以在不损害它的期望生物活性的情况下改变它的物理化学性质(参见 Pharmaceutical Salts and Co-crystals, J. Wouters和 L. Quere编, RSC Publishing, 2012)。

[0043] 可以存在于本发明的化合物上的合适的烷基包括直链和支链 $C_{1-6}$ 烷基, 例如 $C_{1-4}$ 烷基。典型实例包括甲基和乙基, 和直链或支链丙基、丁基和戊基。合适的的烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、2,2-二甲基丙基和3-甲基丁基。衍生出的表达诸如“ $C_{1-6}$ 烷氧基”、“ $C_{1-6}$ 烷硫基”、“ $C_{1-6}$ 烷基磺酰基”和“ $C_{1-6}$ 烷基氨基”有待相应地解释。

[0044] 本申请中使用的术语“ $C_{3-7}$ 环烷基”表示从饱和单环烃衍生出的3-7个碳原子的单价基团, 且可以包括其苯并稠合的类似物。合适的 $C_{3-7}$ 环烷基包括环丙基、环丁基、苯并环丁烯基、环戊基、茛满基、环己基和环庚基。

[0045] 本申请中使用的术语“ $C_{4-7}$ 环烯基”表示从部分不饱和单环烃衍生出的4-7个碳原子的单价基团。合适的 $C_{4-7}$ 环烯基包括环丁烯基、环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。

[0046] 本申请中使用的术语“ $C_{4-9}$ 二环烷基”表示从饱和二环烃衍生出的4-9个碳原子的单价基团。典型的二环烷基包括二环[3.1.0]己烷基、二环[4.1.0]庚烷基和二环[2.2.2]辛烷基。

[0047] 本申请中使用的术语“芳基”表示从单个芳族环或多个缩合的芳族环衍生出的单价碳环芳族基团。合适的芳基包括苯基和萘基, 优选苯基。

[0048] 合适的芳基( $C_{1-6}$ )烷基包括苄基、苯基乙基、苯基丙基和萘基甲基。

[0049] 本申请中使用的术语“ $C_{3-7}$ 杂环烷基”表示含有3-7个碳原子和至少一个选自氧、硫和氮的杂原子的饱和单环, 且可以包括其苯并稠合的类似物。合适的杂环烷基包括氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、二氢苯并-呋喃基、二氢苯并噻吩基、吡咯烷基、吲哚啉基、异吲哚啉基、咪唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡喃基、色满基、二氧杂环己基、四氢噻喃基、哌啶基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基、哌嗪基、1,2,3,4-四氢喹啉基、六氢-[1,2,5]噻二唑并[2,3-a]吡嗪基、高哌嗪基、吗啉基、苯并咪唑基、硫代吗啉基、氮杂环庚基、氧氮杂环庚基、二氮杂环庚基、硫杂二氮杂环庚基和氮杂环辛烷基(azocanyl)。

[0050] 本申请中使用的术语“ $C_{3-7}$ 杂环烯基”表示含有3-7个碳原子和至少一个选自氧、硫和氮的杂原子的单不饱和的或多不饱和的单环, 且可以包括其苯并稠合的类似物。合适的



杂环烯基包括噻唑啉基、咪唑啉基、二氢吡喃基、二氢噻喃基和1,2,3,6-四氢吡啶基。

[0051] 本申请中使用的术语“C<sub>4-9</sub>杂二环烷基”对应于其中一个或多个碳原子已经被一个或多个选自氧、硫和氮的杂原子替换的C<sub>4-9</sub>二环烷基。典型的杂二环烷基包括3-氮杂二环[3.1.0]己烷基、2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、6-氮杂二环[3.2.0]庚烷基、3-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基、2-氧杂二环[2.2.2]辛烷基、奎宁环基、2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.2]辛烷基、3-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、8-氮杂二环-[3.2.1]辛烷基、3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基、3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷基、3,6-二氮杂二环[3.2.2]壬烷基、3-氧杂-7-氮杂二环[3.3.1]壬烷基、3,7-二氧杂-9-氮杂二环-[3.3.1]壬烷基和3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷基。

[0052] 本申请中使用的术语“C<sub>4-9</sub>螺杂环烷基”表示含有4-9个碳原子和至少一个选自氧、硫和氮的杂原子的饱和二环环系,其中所述两个环通过一个共同原子连接。合适的螺杂环烷基包括5-氮杂螺[2.3]己烷基、5-氮杂螺[2.4]-庚烷基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]-辛烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷基、7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氧杂-7-氮杂螺-[3.5]壬烷基和2,4,8-三氮杂螺[4.5]癸烷基。

[0053] 本申请中使用的术语“杂芳基”表示从一个单环或多个稠合环衍生出的含有至少5个原子的单价芳族基团,其中一个或多个碳原子已经被一个或多个选自氧、硫和氮的杂原子替换。合适的杂芳基包括呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、噻吩并[2,3-c]吡唑基、噻吩并[3,4-b][1,4]二氧杂环烯己基(dioxinyl)、二苯并噻吩基、吡咯基、吲哚基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡咯并[3,4-b]吡啶基、吡唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吲唑基、4,5,6,7-四氢吲唑基、**噁**唑基、苯并**噁**唑基、异**噁**唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、咪唑基、苯并咪唑基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、嘌呤基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、**噁**二唑基、噻二唑基、三唑基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]-嘧啶基、苯并三唑基、四唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、茶啶基、哒嗪基、噌啉基、酞嗪基、嘧啶基、喹啉基、吡嗪基、喹喔啉基、喋啶基、三嗪基和蝶啶基。

[0054] 本申请中使用的术语“卤素”意图包括氟、氯、溴和碘原子,典型地是氟、氯或溴。

[0055] 当式(I)的化合物具有一个或多个不对称中心时,它们可以相应地作为对映异构体存在。当本发明的化合物具有两个或多个不对称中心时,它们可以另外作为非对映异构体存在。本发明应当理解为延伸至使用所有这样的对映异构体和非对映异构体,及其以任何比例存在的混合物,包括外消旋体。除另有说明或证实外,式(I),并在下文中描述的式意图代表所有单一立体异构体及其所有可能的混合物。另外,式(I)的化合物可以作为互变异构体存在,例如**酮**(CH<sub>2</sub>C=O)↔**烯醇**(CH=CHOH)互变异构体或

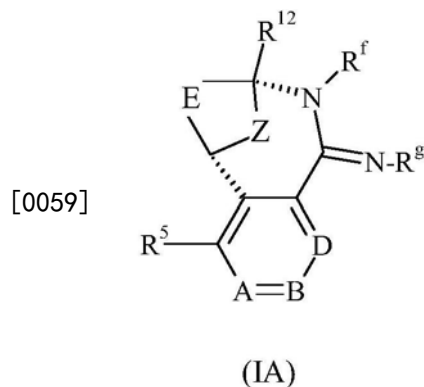
**酰胺**(NHC=O)↔**羟基亚胺**(N=COH)互变异构体。除另有说明或证实外,式(I),并在下文中描述的式意图代表所有单一互变异构体及其所有可能的混合物。

[0056] 可以理解,2-氧代-(1H)-吡啶基是2-羟基吡啶基的互变异构体;且2-氧代-(1H)-嘧啶基是2-羟基嘧啶基的互变异构体。



[0057] 应当理解,在式(I)中或在下文所描述的式中存在的每个单独原子可以事实上以它的天然存在的同位素中的任一种的形式存在,最丰富的同位素是优选的。因而,作为例子,在式(I)中或在下文所描述的式中存在的每个单独氢原子可以作为 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ (氘)或 $^3\text{H}$ (氚)原子存在,优选 $^1\text{H}$ 。类似地,作为例子,在式(I)中或在下文所描述的式中存在的每个单独碳原子可以作为 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 或 $^{14}\text{C}$ 原子存在,优选 $^{12}\text{C}$ 。

[0058] 根据本发明的化合物的一个特定亚类由式(IA)或其N-氧化物或其药学上可接受的盐代表:



[0060] 其中A、B、D、Z、E、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^{12}$ 和 $\text{R}^f$ 和 $\text{R}^g$ 如上文所定义。

[0061] 在第一个实施方案中,A代表N。在第二个实施方案中,A代表 $\text{C}-\text{R}^6$ 。

[0062] 在第一个实施方案中,B代表N。在第二个实施方案中,B代表 $\text{C}-\text{R}^7$ 。

[0063] 在第一个实施方案中,D代表N。在第二个实施方案中,D代表 $\text{C}-\text{R}^8$ 。

[0064] 在第一个实施方案中,A、B和D均代表N。在第二个实施方案中,A和B均代表N,且D代表 $\text{C}-\text{R}^8$ 。在第三个实施方案中,A和D均代表N,且B代表 $\text{C}-\text{R}^7$ 。在第四个实施方案中,A代表N,B代表 $\text{C}-\text{R}^7$ ,且D代表 $\text{C}-\text{R}^8$ 。在第五个实施方案中,A代表 $\text{C}-\text{R}^6$ ,且B和D均代表N。在第六个实施方案中,A代表 $\text{C}-\text{R}^6$ ,B代表N,且D代表 $\text{C}-\text{R}^8$ 。在第七个实施方案中,A代表 $\text{C}-\text{R}^6$ ,B代表 $\text{C}-\text{R}^7$ ,且D代表N。在第八个实施方案中,A代表 $\text{C}-\text{R}^6$ ,B代表 $\text{C}-\text{R}^7$ ,且D代表 $\text{C}-\text{R}^8$ 。

[0065] 适合地,A、B和D中的至少一个不是N。

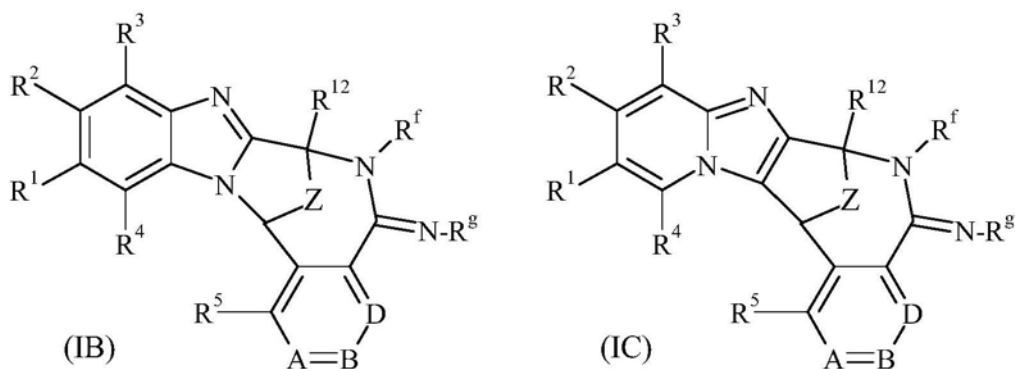
[0066] 通常,E代表式(Ea)或(Eb)的稠合杂芳环系统。

[0067] 在第一个实施方案中,E代表式(Ea)的稠合杂芳环系统。

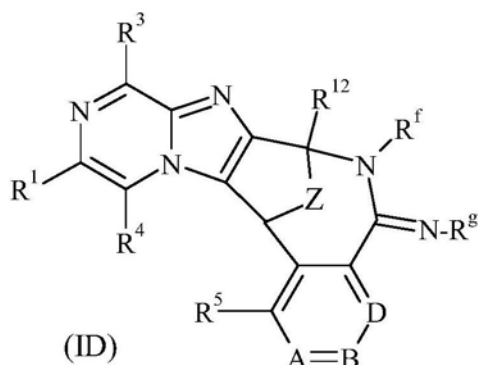
[0068] 在第二个实施方案中,E代表式(Eb)的稠合杂芳环系统。

[0069] 在第三个实施方案中,E代表式(Ec)的稠合杂芳环系统。

[0070] 根据本发明的化合物的特定亚类包括式(IB)、(IC)和(ID)的化合物和其N-氧化物及其药学上可接受的盐:



[0071]



[0072] 其中A、B、D、Z、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{12}$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 如上文所定义。

[0073] 根据本发明的化合物的特定亚类包括如上文定义的式 (IB) 和 (IC) 的化合物。

[0074] 根据本发明的化合物的一个特定亚类由如上文定义的式 (IB) 代表。

[0075] 通常,  $R^1$ 代表氢、卤素或氰基;或 $R^1$ 代表芳基、 $C_{3-7}$ 杂环烷基、 $C_{3-7}$ 杂环烯基、杂芳基、杂芳基-芳基-、( $C_{3-7}$ ) 环烷基-杂芳基-、( $C_{4-9}$ ) 二环烷基-杂芳基-、( $C_{3-7}$ ) 杂环烷基-杂芳基-、( $C_{4-9}$ ) -杂二环烷基-杂芳基-或( $C_{4-9}$ ) 螺杂环烷基-杂芳基-,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0076] 典型地,  $R^1$ 代表卤素;或 $R^1$ 代表 $C_{3-7}$ 杂环烷基、杂芳基、( $C_{3-7}$ ) 环烷基-杂芳基-、( $C_{3-7}$ ) 杂环烷基-杂芳基-或( $C_{4-9}$ ) -杂二环烷基-杂芳基-,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0077] 适合地,  $R^1$ 代表卤素;或 $R^1$ 代表杂芳基,所述基团可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0078] 更适合地,  $R^1$ 代表杂芳基,所述基团可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0079] 在第一个实施方案中,  $R^1$ 代表氢。

[0080] 在第二个实施方案中,  $R^1$ 代表卤素。在该实施方案的一个方面,  $R^1$ 代表氟。在该实施方案的另一个方面,  $R^1$ 代表氯。

[0081] 在第三个实施方案中,  $R^1$ 代表氰基。

[0082] 在第四个实施方案中,  $R^1$ 代表任选地被取代的芳基。在该实施方案的一个方面,  $R^1$ 代表任选地被取代的苯基。

[0083] 在第五个实施方案中,  $R^1$ 代表任选地被取代的 $C_{3-7}$ 杂环烷基。在该实施方案的一个

方面,  $R^1$  代表任选地被取代的氮杂环丁烷基。

[0084] 在第六个实施方案中,  $R^1$  代表任选地被取代的 ( $C_{3-7}$ ) 杂-环烯基。在该实施方案的第一个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的 1,2-二氢吡啶基。在该实施方案的第二个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的 1,2-二氢嘧啶基。

[0085] 在第七个实施方案中,  $R^1$  代表任选地被取代的杂芳基。在该实施方案的一个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的吡啶基。在该实施方案的另一个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的嘧啶基。

[0086] 在第八个实施方案中,  $R^1$  代表任选地被取代的杂芳基-芳基-。在该实施方案的一个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的咪唑基苯基-。

[0087] 在第九个实施方案中,  $R^1$  代表任选地被取代的 ( $C_{3-7}$ ) 环烷基-杂芳基-。在该实施方案的第一个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的环己基吡唑基-。在该实施方案的第二个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的环丙基吡啶基-。在该实施方案的第三个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的环丁基吡啶基-。在该实施方案的第四个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的环戊基吡啶基-。在该实施方案的第五个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的环己基吡啶基-。在该实施方案的第六个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的环丙基嘧啶基-。在该实施方案的第七个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的环丁基-嘧啶基-。在该实施方案的第八个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的环戊基嘧啶基-。在该实施方案的第九个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的环己基嘧啶基-。在该实施方案的第十个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的环己基吡嗪基-。

[0088] 在第十个实施方案中,  $R^1$  代表任选地被取代的 ( $C_{4-9}$ ) 二环烷基-杂芳基-。

[0089] 在第十一个实施方案中,  $R^1$  代表任选地被取代的 ( $C_{3-7}$ ) -杂环烷基-杂芳基-。在该实施方案的第一个方面,  $R^1$  代表被取代的氮杂环丁烷基吡唑基-。在该实施方案的第二个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的吡咯烷基吡啶基-。在该实施方案的第三个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的四氢吡喃基吡啶基-。在该实施方案的第四个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的哌啶基吡啶基-。在该实施方案的第五个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的哌嗪基吡啶基-。在该实施方案的第六个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的吗啉基吡啶基-。在该实施方案的第七个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的硫吗啉基吡啶基-。在该实施方案的第八个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的二氮杂环庚基吡啶基-。在该实施方案的第九个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的氧杂环丁基嘧啶基-。在该实施方案的第十个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的氮杂环丁烷基嘧啶基-。在该实施方案的第十一个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的四氢呋喃基-嘧啶基-。在该实施方案的第十二个方面,  $R^1$  代表被取代的四氢噻吩基-嘧啶基-。在该实施方案的第十三个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的吡咯烷基嘧啶基-。在该实施方案的第十四个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的四氢吡喃基嘧啶基-。在该实施方案的第十五个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的二氧杂环己基-嘧啶基-。在该实施方案的第十六个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的哌啶基嘧啶基-。在该实施方案的第十七个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的哌嗪基嘧啶基-。在该实施方案的第十八个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的吗啉基嘧啶基-。在该实施方案的第十九个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的硫吗啉基嘧啶基-。在该实施方案的第二十个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的氮杂环庚烷基嘧啶基-。在该实施方案的第二十一个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的氧杂氮杂环庚烷基嘧啶基-。在该实施方案的第二十二个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的二氮杂环庚基嘧啶基-。在该实施方案的第二十三个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的硫杂二氮杂环庚基嘧啶基-。在该

实施方案的第二十四个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的氧杂环丁基吡嗪基-。在该实施方案的第二十五个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的哌啶基吡嗪基-。

[0090] 在第十二个实施方案中,  $R^1$  代表任选地被取代的 ( $C_{4-9}$ ) - 杂二环烷基-杂芳基-。在该实施方案的第一个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的 (2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷基) 嘧啶基-。在该实施方案的第二个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的 (3-氧杂-8-氮杂二环-[3.2.1]辛烷基) 嘧啶基-。在该实施方案的第三个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的 (3,6-二氮杂二环[3.2.2]壬烷基) 嘧啶基-。在该实施方案的第四个方面,  $R^1$  代表任选地被取代的 (3,7-二氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]-壬烷基) 嘧啶基-。

[0091] 在第十三个实施方案中,  $R^1$  代表任选地被取代的 ( $C_{4-9}$ ) 螺-杂环烷基-杂芳基-。

[0092] 合适地,  $R^1$  代表氟、氯或氰基; 或  $R^1$  代表苯基、氮杂环丁烷基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基苯基、环丙基吡啶基、环丁基吡啶基、环丁基嘧啶基、环己基嘧啶基、氮杂环丁烷基吡唑基、氧杂环丁基吡啶基、氮杂环丁烷基吡啶基、吡咯烷基吡啶基、哌嗪基吡啶基、氧杂环丁基嘧啶基、氮杂环丁烷基嘧啶基、四氢呋喃基嘧啶基、四氢噻吩基嘧啶基、吡咯烷基嘧啶基、四氢吡喃基嘧啶基、二氧杂环己基嘧啶基、哌嗪基嘧啶基、吗啉基-嘧啶基、硫吗啉基嘧啶基、二氮杂环庚基嘧啶基、(2-氧杂-5-氮杂二环-[2.2.1]庚烷基) 嘧啶基、(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基) 嘧啶基、(3,6-二氮杂二环[3.2.2]壬烷基) 嘧啶基或 (3,7-二氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷基) -嘧啶基, 所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0093] 更典型地,  $R^1$  代表氟或氯; 或  $R^1$  代表嘧啶基、环丁基嘧啶基、环戊基嘧啶基、环己基嘧啶基、氧杂环丁基-嘧啶基、四氢呋喃基嘧啶基、吡咯烷基嘧啶基、四氢吡喃基-嘧啶基、二氧杂环己基嘧啶基或吗啉基嘧啶基, 所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0094] 仍然更典型地,  $R^1$  代表氯; 或  $R^1$  代表嘧啶基, 所述基团可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0095] 示例性地,  $R^1$  代表嘧啶基, 所述基团可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0096]  $R^1$  上的任选的取代基的典型的实例包括一个、两个或三个独立地选自以下的取代基: 卤素、卤代 ( $C_{1-6}$ ) 烷基、氰基、氰基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基、硝基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基、 $C_{1-6}$  烷基、磷酸酯 ( $C_{1-6}$ ) 烷基、( $C_{1-6}$ ) 烷基磷酸酯 ( $C_{1-6}$ ) 烷基、磷酸酯 ( $C_{1-6}$ ) 烷氧基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基、硫酸酯 ( $C_{1-6}$ ) 烷基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、 $C_{2-6}$  链烯基、羟基、羟基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、( $C_{1-6}$ ) 烷氧基 ( $C_{1-6}$ ) - 烷基、三氟乙氧基、羧基 ( $C_{3-7}$ ) 环烷基氧基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、( $C_{1-6}$ ) 烷基磺酰基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基、氧代、氨基、氨基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、二 ( $C_{1-6}$ ) - 烷基氨基、二 ( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基、( $C_{1-6}$ ) 烷氧基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基、N-[( $C_{1-6}$ ) 烷基]-N-[羟基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基]氨基、( $C_{2-6}$ ) 烷基羰基氨基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基、( $C_{2-6}$ ) 烷氧基羰基-氨基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基、 $C_{1-6}$  烷基亚磺酰基氨基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、N-[( $C_{1-6}$ ) 烷基]-N-[( $C_{1-6}$ ) 烷基磺酰基]氨基、二[( $C_{1-6}$ ) 烷基磺酰基]氨基、( $C_{1-6}$ ) 烷基磺酰基氨基- ( $C_{1-6}$ ) 烷基、N-[( $C_{1-6}$ ) 烷基]-N-[羧基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基]氨基、羧基 ( $C_{3-7}$ ) 环烷基氨基、羧基 ( $C_{3-7}$ ) 环烷基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基、亚氨基、甲酰基、 $C_{2-6}$  烷基羰基、( $C_{2-6}$ ) 烷基-羰基氧基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基、羧基、羧基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基、 $C_{2-6}$  烷氧基羰基、 $C_{2-6}$  烷氧基-羰基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基、吗啉基 ( $C_{1-6}$ ) 烷氧基羰基、 $C_{2-6}$  烷氧基羰基亚甲基 (methyldienyl)、氨基羰基、氨基磺酰基、( $C_{1-6}$ ) 烷基磺酰亚氨基和[( $C_{1-6}$ ) 烷基][N-( $C_{1-6}$ ) - 烷基]磺酰亚氨基。

[0097]  $R^1$ 上的任选的取代基的示例性的实例包括一个、两个或三个独立地选自以下的取代基:卤素、氰基、 $C_{1-6}$ 烷基、二氟甲基、羟基( $C_{1-6}$ )烷基、氧代、氨基和氨基( $C_{1-6}$ )烷基。

[0098]  $R^1$ 上的任选的取代基的特定实例包括一个、两个或三个独立地选自以下的取代基:羟基( $C_{1-6}$ )烷基和氨基( $C_{1-6}$ )烷基。

[0099]  $R^1$ 上的特定取代基的典型的实例包括一个、两个或三个独立地选自以下的取代基:氟、氯、氟甲基、氟异丙基、氰基、氰基乙基、氰基异丙基、硝基甲基、甲基、乙基、异丙基、异丙基甲基、磷酸酯异丙基、乙基磷酸酯异丙基、磷酸酯甲氧基异丙基、硫酸酯-异丙基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、乙烯基、羟基、羟基甲基、羟基异丙基、羟基异丁基、甲氧基、异丙氧基、甲氧基-异丙基、三氟乙氧基、羧基环丁基氧基、甲硫基、甲基磺酰基、甲基-磺酰基甲基、甲基磺酰基乙基、氧代、氨基、氨基甲基、氨基异丙基、甲氨基、二甲氨基、二甲氨基异丙基、甲氧基乙氨基、N-(羟基乙基)-N-(甲基)氨基、乙酰基氨基甲基、乙酰基氨基异丙基、甲氧基-羰基氨基异丙基、(叔丁氧基羰基)氨基异丙基、(叔丁基)亚磺酰基-氨基、甲基磺酰基氨基、(叔丁基)磺酰基氨基、N-甲基-N-(甲基-磺酰基)氨基、二(甲基磺酰基)氨基、甲基磺酰基氨基异丙基、N-(羧基乙基)-N-(甲基)氨基、羧基环戊基氨基、羧基环丙基甲基-氨基、亚氨基、甲酰基、乙酰基、(叔丁基)羰基、乙酰氧基异丙基、羧基、羧基-甲基、羧基乙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、甲氧基羰基甲基、乙氧基羰基甲基、乙氧基羰基乙基、吗啉基乙氧基羰基、乙氧基羰基亚甲基、氨基羰基、氨基-磺酰基、甲基磺酰亚氨基和(甲基)(N-甲基)磺酰亚氨基。

[0100]  $R^1$ 上的特定取代基的示例性的实例包括一个、两个或三个独立地选自以下的取代基:氟、氰基、甲基、二氟甲基、羟基异丙基、氧代、氨基和氨基异丙基。

[0101]  $R^1$ 上的特定取代基的适合的实例包括一个、两个或三个独立地选自以下的取代基:羟基异丙基和氨基异丙基。

[0102] 在一个特定的实施方案中, $R^1$ 被羟基( $C_{1-6}$ )烷基取代。在该实施方案的一个方面, $R^1$ 被羟基异丙基、尤其被2-羟基丙-2-基取代。

[0103] 在另一个特定的实施方案中, $R^1$ 被氨基( $C_{1-6}$ )烷基取代。在该实施方案的一个方面, $R^1$ 被氨基异丙基、尤其被2-氨基丙-2-基取代。

[0104]  $R^1$ 的示例性的值包括氟、氯、氰基、(甲基)(甲硫基)苯基、甲基磺酰基苯基、(甲基)(甲基磺酰基)苯基、甲基磺酰亚氨基苯基、(羟基异丙基)氮杂环丁烷基、甲基吡啶基、羟基异丙基吡啶基、(羟基异丙基)(甲基)吡啶基、甲氧基吡啶基、氧代吡啶基、(甲基)(氧代)-吡啶基、氰基异丙基嘧啶基、磷酸酯异丙基嘧啶基、硫酸酯-异丙基嘧啶基、羟基异丙基嘧啶基、(羟基异丙基)(甲基)-嘧啶基、(二甲基)(羟基异丙基)嘧啶基、(二氟甲基)-(羟基异丙基)嘧啶基、(羟基异丙基)(三氟甲基)嘧啶基、羟基异丁基嘧啶基、甲氧基异丙基嘧啶基、氧代嘧啶基、氨基异丙基嘧啶基、(二甲氨基)异丙基嘧啶基、乙酰基氨基异丙基-嘧啶基、(甲氧基羰基)氨基异丙基嘧啶基、(叔丁氧基羰基)氨基-异丙基嘧啶基、(甲基磺酰基)氨基异丙基嘧啶基、甲基-磺酰亚氨基吡啶基、(二甲基)咪唑基苯基、甲基磺酰基环丙基-吡啶基、氨基环丁基吡啶基、(叔丁基)亚磺酰基氨基环丁基吡啶基、(二羟基)(甲基)环丁基嘧啶基、氨基环丁基嘧啶基、(氨基)(氰基)-环丁基嘧啶基、(氨基)(二氟甲基)环丁基嘧啶基、氨基环戊基-嘧啶基、(二氟)(羟基)环己基嘧啶基、(二羟基)(甲基)环己基-嘧啶基、(氨基)(二氟)环己基嘧啶基、(甲基磺酰基)氮杂环丁烷基-吡啶基、氨基氧杂环丁基吡啶基、(叔丁基)

亚磺酰基氨基氧杂环丁基吡啶基、(叔丁基)磺酰基氨基氧杂环丁基吡啶基、吡咯烷基吡啶基、(羟基)吡咯烷基-吡啶基、(叔丁氧基羰基)(羟基)吡咯烷基吡啶基、哌嗪基吡啶基、(甲基磺酰基)哌嗪基吡啶基、(羟基)氧杂环丁基嘧啶基、(氨基)氧杂环丁基-嘧啶基、(二氟)氮杂环丁烷基嘧啶基、(氰基)(甲基)氮杂环丁烷基嘧啶基、(羟基)(甲基)氮杂环丁烷基嘧啶基、(羟基)(三氟甲基)氮杂环丁烷基嘧啶基、[(羟基)(三氟甲基)氮杂环丁烷基](甲基)嘧啶基、(羟基异丙基)-(四氢呋喃基)嘧啶基、氨基四氢呋喃基嘧啶基、(羟基)-(四氢噻吩基)嘧啶基、(羟基)(氧代)四氢噻吩基嘧啶基、(羟基)-(二氧代)四氢噻吩基嘧啶基、吡咯烷基嘧啶基、甲基吡咯烷基-嘧啶基、四氢吡喃基嘧啶基、氨基四氢吡喃基嘧啶基、(氨基)(二甲基)二氧杂环己基嘧啶基、(羟基异丙基)哌啶基嘧啶基、(氨基异丙基)哌啶基嘧啶基、(氧代)哌嗪基嘧啶基、吗啉基-嘧啶基、甲基吗啉基嘧啶基、氨基吗啉基嘧啶基、硫吗啉基嘧啶基、(氧代)硫吗啉基嘧啶基、(二氧代)硫吗啉基-嘧啶基、(氨基)(二氧代)硫吗啉基嘧啶基、(氧代)二氮杂环庚基嘧啶基、羟基异丙基-(3-氮杂二环[3.1.0]己烷基)嘧啶基、(2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]-庚烷基)嘧啶基、(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷基)嘧啶基、(氧代)(3,6-二氮杂二环[3.2.2]壬烷基)嘧啶基和(3,7-二氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷基)-嘧啶基。

[0105]  $R^1$ 的典型值包括氟、氯、羟基异丙基嘧啶基、氨基异丙基嘧啶基、氨基环丁基嘧啶基、(氨基)(氰基)环丁基-嘧啶基、(氨基)(二氟甲基)环丁基嘧啶基、氨基环戊基-嘧啶基、(氨基)(二氟)环己基嘧啶基、(氨基)氧杂环丁基嘧啶基、氨基四氢呋喃基嘧啶基、吡咯烷基嘧啶基、甲基吡咯烷基-嘧啶基、氨基四氢吡喃基嘧啶基、(氨基)(二甲基)二氧杂环己基嘧啶基、(羟基异丙基)哌啶基嘧啶基、(氨基异丙基)哌啶基嘧啶基、吗啉基嘧啶基、甲基吗啉基嘧啶基、氨基吗啉基嘧啶基、(二氧代)硫吗啉基嘧啶基、(氨基)(二氧代)硫吗啉基嘧啶基和羟基异丙基-(3-氮杂二环[3.1.0]己烷基)嘧啶基。

[0106]  $R^1$ 的选择的值包括氯、羟基异丙基嘧啶基和氨基异丙基嘧啶基。

[0107] 在一个特定的实施方案中, $R^1$ 代表羟基异丙基嘧啶基、尤其是2-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-5-基。

[0108] 在另一个实施方案中, $R^1$ 代表氨基异丙基嘧啶基、尤其是2-(2-氨基丙烷-2-基)嘧啶-5-基。

[0109] 通常, $R^2$ 代表氢、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基或-OR<sup>a</sup>;或 $R^2$ 代表C<sub>1-6</sub>烷基或杂芳基,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0110] 典型地, $R^2$ 代表氢或卤素;或 $R^2$ 代表杂芳基,所述基团可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0111] 合适地, $R^2$ 代表卤素;或 $R^2$ 代表杂芳基,所述基团可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0112] 适合地, $R^2$ 代表氢或卤素。

[0113] 在第一个实施方案中, $R^2$ 代表氢。在第二个实施方案中, $R^2$ 代表卤素。在该实施方案的一个方面, $R^2$ 代表氟。在该实施方案的另一个方面, $R^2$ 代表氯。在第三个实施方案中, $R^2$ 代表氰基。在第四个实施方案中, $R^2$ 代表硝基。在第五个实施方案中, $R^2$ 代表羟基。在第六个实施方案中, $R^2$ 代表三氟甲基。在第七个实施方案中, $R^2$ 代表三氟甲氧基。在第八个实施方案中, $R^2$ 代表-OR<sup>a</sup>。在第九个实施方案中, $R^2$ 代表任选地被取代的C<sub>1-6</sub>烷基。在该实施方案的第一个方面, $R^2$ 代表甲基。在该实施方案的第二个方面, $R^2$ 代表乙基。在第十个实施方案中, $R^2$

代表任选地被取代的杂芳基。在该实施方案的第一个方面,  $R^2$  代表任选地被取代的嘧啶基。

[0114]  $R^2$  上任选的取代基的典型的实例包括一个、两个或三个独立地选自以下的取代基: 羟基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基和  $C_{2-6}$  烷氧基羰基。

[0115]  $R^2$  上任选的取代基的适合的实例包括一个、两个或三个独立地选自以下的取代基: 羟基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基。

[0116]  $R^2$  上特定的取代基的典型的实例包括一个、两个或三个独立地选自以下的取代基: 羟基异丙基和乙氧基羰基。

[0117]  $R^2$  上特定的取代基的适合的实例包括一个、两个或三个独立地选自以下的取代基: 羟基异丙基。

[0118]  $R^2$  的典型值包括氢、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、 $-OR^a$ 、甲基、乙氧基羰基乙基和羟基异丙基嘧啶基。

[0119]  $R^2$  的示例性的值包括氢和氟。

[0120] 典型地,  $R^3$  代表氢、卤素或  $C_{1-6}$  烷基。

[0121] 在第一个实施方案中,  $R^3$  代表氢。在第二个实施方案中,  $R^3$  代表卤素。在该实施方案的一个方面,  $R^3$  代表氟。在第三个实施方案中,  $R^3$  代表任选地被取代的  $C_{1-6}$  烷基。在该实施方案的一个方面,  $R^3$  代表甲基。在该实施方案的另一个方面,  $R^3$  代表乙基。

[0122] 典型地,  $R^4$  代表氢、卤素或  $C_{1-6}$  烷基。

[0123] 在第一个实施方案中,  $R^4$  代表氢。在第二个实施方案中,  $R^4$  代表卤素。在该实施方案的一个方面,  $R^4$  代表氟。在第三个实施方案中,  $R^4$  代表任选地被取代的  $C_{1-6}$  烷基。在该实施方案的一个方面,  $R^4$  代表甲基。在该实施方案的另一个方面,  $R^4$  代表乙基。

[0124] 通常,  $R^5$  代表卤素、氰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 $-OR^a$  或  $C_{1-6}$  烷基磺酰基; 或  $R^5$  代表  $C_{1-6}$  烷基, 所述基团可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0125] 典型地,  $R^5$  代表二氟甲氧基或  $-OR^a$ 。

[0126] 在第一个实施方案中,  $R^5$  代表氢。在第二个实施方案中,  $R^5$  代表卤素。在该实施方案的一个方面,  $R^5$  代表氟。在该实施方案的另一个方面,  $R^5$  代表氯。在第三个实施方案中,  $R^5$  代表羟基。在第四个实施方案中,  $R^5$  代表氰基。在第五个实施方案中,  $R^5$  代表三氟甲基。在第六个实施方案中,  $R^5$  代表二氟甲氧基。在第七个实施方案中,  $R^5$  代表三氟甲氧基。在第八个实施方案中,  $R^5$  代表  $-OR^a$ 。在该实施方案的一个方面,  $R^5$  代表甲氧基。在第九个实施方案中,  $R^5$  代表  $C_{1-6}$  烷基磺酰基。在该实施方案的一个方面,  $R^5$  代表甲基磺酰基。在第十个实施方案中,  $R^5$  代表任选地被取代的  $C_{1-6}$  烷基。在该实施方案的一个方面,  $R^5$  代表甲基。在该实施方案的另一个方面,  $R^5$  代表乙基。

[0127] 合适地,  $R^5$  代表二氟甲氧基或甲氧基。

[0128] 通常,  $R^6$  代表氢、卤素或三氟甲基。

[0129] 在第一个实施方案中,  $R^6$  代表氢。在第二个实施方案中,  $R^6$  代表卤素。在该实施方案的一个方面,  $R^6$  代表氟。在该实施方案的另一个方面,  $R^6$  代表氯。在第三个实施方案中,  $R^6$  代表三氟甲基。在第四个实施方案中,  $R^6$  代表  $C_{1-6}$  烷基。在该实施方案的一个方面,  $R^6$  代表甲基。在该实施方案的另一个方面,  $R^6$  代表乙基。在第五个实施方案中,  $R^6$  代表  $C_{1-6}$  烷氧基。在该实施方案的一个方面,  $R^6$  代表甲氧基。

[0130] 通常,  $R^7$  代表氢或三氟甲基。



[0131] 在第一个实施方案中,  $R^7$  代表氢。在第二个实施方案中,  $R^7$  代表卤素。在该实施方案的一个方面,  $R^7$  代表氟。在该实施方案的另一个方面,  $R^7$  代表氯。在第三个实施方案中,  $R^7$  代表三氟甲基。在第四个实施方案中,  $R^7$  代表  $C_{1-6}$  烷基。在该实施方案的一个方面,  $R^7$  代表甲基。在该实施方案的另一个方面,  $R^7$  代表乙基。在第五个实施方案中,  $R^7$  代表  $C_{1-6}$  烷氧基。在该实施方案的一个方面,  $R^7$  代表甲氧基。

[0132] 通常,  $R^8$  代表氢或三氟甲基。

[0133] 在第一个实施方案中,  $R^8$  代表氢。在第二个实施方案中,  $R^8$  代表卤素。在该实施方案的一个方面,  $R^8$  代表氟。在该实施方案的另一个方面,  $R^8$  代表氯。在第三个实施方案中,  $R^8$  代表三氟甲基。在第四个实施方案中,  $R^8$  代表  $C_{1-6}$  烷基。在该实施方案的一个方面,  $R^8$  代表甲基。在该实施方案的另一个方面,  $R^8$  代表乙基。在第五个实施方案中,  $R^8$  代表  $C_{1-6}$  烷氧基。在该实施方案的一个方面,  $R^8$  代表甲氧基。

[0134] 典型地,  $R^{12}$  代表氢或甲基。

[0135] 在第一个实施方案中,  $R^{12}$  代表氢。在第二个实施方案中,  $R^{12}$  代表  $C_{1-6}$  烷基。在该实施方案的一个方面,  $R^{12}$  代表甲基。在该实施方案的另一个方面,  $R^{12}$  代表乙基。

[0136]  $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$  或  $R^e$  或杂环部分  $-NR^bR^c$  上可存在的适合的取代基的典型的实例包括卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{1-6}$  烷基-亚磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、羟基、羟基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基、氨基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基、氰基、三氟甲基、氧代、 $C_{2-6}$  烷基羰基、羧基、 $C_{2-6}$  烷氧基羰基、 $C_{2-6}$  烷基羰基-氧基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、二 ( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基、苯基氨基、吡啶基氨基、 $C_{2-6}$  烷基-羰基氨基、 $C_{2-6}$  烷基羰基氨基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基、 $C_{2-6}$  烷氧基羰基氨基、 $C_{1-6}$  烷基-磺酰基氨基、氨基羰基、 $C_{1-6}$  烷基氨基羰基和二 ( $C_{1-6}$ ) 烷基氨基羰基。

[0137]  $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$  或  $R^e$  或杂环部分  $-NR^bR^c$  上可存在的具体的取代基的典型的实例包括氟、氯、溴、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基甲基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、羟基、羟基甲基、羟基乙基、氨基甲基、氰基、三氟甲基、氧代、乙酰基、羧基、甲氧基-羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、乙酰氧基、氨基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、苯基氨基、吡啶基氨基、乙酰基氨基、叔丁氧基羰基氨基、乙酰基氨基甲基、甲基磺酰基氨基、氨基羰基、甲氨基羰基和二甲氨基羰基。

[0138] 适合地,  $R^a$  代表  $C_{1-6}$  烷基、芳基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基或杂芳基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基, 所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0139]  $R^a$  的选择的值包括甲基、乙基、苄基和异吲哚基丙基, 所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0140]  $R^a$  上的适合的取代基的选择的实例包括  $C_{1-6}$  烷氧基和氧代。

[0141]  $R^a$  上的具体的取代基的选择的实例包括甲氧基和氧代。

[0142] 在一个实施方案中,  $R^a$  代表任选地被取代的  $C_{1-6}$  烷基。在该实施方案的一个方面,  $R^a$  理想地代表未被取代的  $C_{1-6}$  烷基、尤其是甲基。在该实施方案的另一个方面,  $R^a$  理想地代表被取代的  $C_{1-6}$  烷基, 例如甲氧基乙基。在另一个实施方案中,  $R^a$  代表任选地被取代的芳基。在该实施方案的一个方面,  $R^a$  代表未被取代的芳基、尤其是苯基。在该实施方案的另一个方面,  $R^a$  代表单取代的芳基、尤其是甲基苯基。在另一个实施方案中,  $R^a$  代表任选地被取代的芳基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基, 理想地代表未被取代的芳基 ( $C_{1-6}$ ) 烷基, 尤其是苄基。在一个另外的实施方案中,  $R^a$  代表任选地被取代的杂芳基。在一个另外的实施方案中,  $R^a$  代表任选地被取代的杂芳

基(C<sub>1-6</sub>)烷基,例如二氧代异吡啶基丙基。

[0143] R<sup>a</sup>的具体的值包括甲基、甲氧基乙基、苄基和二氧代异吡啶基-丙基。

[0144] 在一个特定的方面,R<sup>b</sup>代表氢或三氟甲基;或C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基(C<sub>1-6</sub>)烷基、芳基、芳基(C<sub>1-6</sub>)烷基、C<sub>3-7</sub>杂环烷基、C<sub>3-7</sub>杂环烷基(C<sub>1-6</sub>)烷基、杂芳基或杂芳基(C<sub>1-6</sub>)烷基,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0145] R<sup>b</sup>的选择的值包括氢;或C<sub>1-6</sub>烷基、芳基(C<sub>1-6</sub>)烷基、C<sub>3-7</sub>杂环烷基或C<sub>3-7</sub>杂环烷基(C<sub>1-6</sub>)烷基,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0146] R<sup>b</sup>的典型值包括氢和C<sub>1-6</sub>烷基。

[0147] 示例性地,R<sup>b</sup>代表氢或三氟甲基;或甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、2-甲基丙基、叔丁基、戊基、己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、苄基、苄基、苄基乙基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、吗啉基、氮杂环丁烷基甲基、四氢呋喃基甲基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、噻唑烷基甲基、咪唑烷基乙基、哌啶基甲基、哌啶基乙基、四氢喹啉基甲基、哌嗪基丙基、吗啉基甲基、吗啉基乙基、吗啉基丙基、吡啶基、吡啶基甲基、吡啶基乙基、咪唑基甲基、咪唑基乙基、苯并咪唑基甲基、三唑基甲基、吡啶基甲基或吡啶基乙基,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0148] R<sup>b</sup>的代表性的值包括氢;或甲基、乙基、正丙基、苄基、吡咯烷基或吗啉基丙基,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0149] R<sup>b</sup>上的适合的取代基的选择的实例包括C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、羟基、氰基、C<sub>2-6</sub>烷氧基羰基、二-(C<sub>1-6</sub>)烷基氨基和C<sub>2-6</sub>烷氧基羰基氨基。

[0150] R<sup>b</sup>上的具体的取代基的选择的实例包括甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、羟基、氰基、叔丁氧基羰基、二甲氨基和叔丁氧基羰基氨基。

[0151] R<sup>b</sup>的具体的值包括氢、甲基、甲氧基乙基、甲硫基乙基、甲基亚磺酰基乙基、甲基磺酰基乙基、羟基乙基、氰基乙基、二甲氨基-乙基、叔丁氧基羰基氨基乙基、二羟基丙基、苄基、吡咯烷基、叔丁氧基羰基吡咯烷基和吗啉基丙基。

[0152] 在一个实施方案中,R<sup>b</sup>代表氢。在另一个实施方案中,R<sup>b</sup>代表C<sub>1-6</sub>烷基、尤其是甲基。

[0153] R<sup>c</sup>的选择的值包括氢;或C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基或C<sub>3-7</sub>杂环烷基,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0154] 在一个特定的方面,R<sup>c</sup>代表氢、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-7</sub>环烷基。

[0155] R<sup>c</sup>的代表性的值包括氢;或甲基、环丁基、环戊基、环己基、四氢吡喃基和哌啶基,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0156] R<sup>c</sup>上的适合的取代基的选择的实例包括C<sub>2-6</sub>烷基羰基和C<sub>2-6</sub>烷氧基羰基。

[0157] R<sup>c</sup>上的具体的取代基的选择的实例包括乙酰基和叔丁氧基羰基。

[0158] R<sup>c</sup>的具体的值包括氢、甲基、环丁基、环戊基、环己基、四氢吡喃基、乙酰基哌啶基和叔丁氧基羰基哌啶基。

[0159] 适合地,R<sup>c</sup>代表氢或C<sub>1-6</sub>烷基。在一个实施方案中,R<sup>c</sup>是氢。在另一个实施方案中,R<sup>c</sup>代表C<sub>1-6</sub>烷基,尤其是甲基或乙基,特别是甲基。在一个另外的实施方案中,R<sup>c</sup>代表C<sub>3-7</sub>环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0160] 可替换地,部分-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>可适合地代表氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、噻唑烷-3-

基、异噻唑烷-2-基、噻唑烷-3-基、异噻唑烷-2-基、哌啶-1-基、吗啉-4-基、硫吗啉-4-基、哌嗪-1-基、高哌啶-1-基、高吗啉-4-基或高哌嗪-1-基,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0161] 杂环部分-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>上的适合的取代基的选择的实例包括C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、羟基、羟基(C<sub>1-6</sub>)烷基、氨基(C<sub>1-6</sub>)烷基、氰基、氧代、C<sub>2-6</sub>烷基羰基、羧基、C<sub>2-6</sub>烷氧基羰基、氨基、C<sub>2-6</sub>烷基羰基-氨基、C<sub>2-6</sub>烷基羰基氨基(C<sub>1-6</sub>)烷基、C<sub>2-6</sub>烷氧基羰基氨基、C<sub>1-6</sub>烷基-磺酰基氨基和氨基羰基。

[0162] 杂环部分-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>上的具体的取代基的选择的实例包括甲基、甲基磺酰基、羟基、羟基甲基、氨基甲基、氰基、氧代、乙酰基、羧基、乙氧基羰基、氨基、乙酰基氨基、乙酰基氨基甲基、叔丁氧基羰基氨基、甲基磺酰基氨基和氨基羰基。

[0163] 部分-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>的具体的值包括氮杂环丁烷-1-基、羟基氮杂环丁烷-1-基、羟基甲基氮杂环丁烷-1-基、(羟基)(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基、氨基甲基-氮杂环丁烷-1-基、氰基氮杂环丁烷-1-基、羧基氮杂环丁烷-1-基、氨基氮杂环丁烷-1-基、氨基羰基氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、氨基甲基吡咯烷-1-基、氧代吡咯烷-1-基、乙酰基氨基甲基吡咯烷-1-基、叔丁氧基羰基氨基吡咯烷-1-基、氧代-噻唑烷-3-基、羟基异噻唑烷-2-基、噻唑烷-3-基、氧代噻唑烷-3-基、二氧代-异噻唑烷-2-基、哌啶-1-基、羟基哌啶-1-基、羟基甲基哌啶-1-基、氨基哌啶-1-基、乙酰基氨基哌啶-1-基、叔丁氧基羰基氨基哌啶-1-基、甲基磺酰基氨基哌啶-1-基、吗啉-4-基、哌嗪-1-基、甲基哌嗪-1-基、甲基磺酰基哌嗪-1-基、氧代哌嗪-1-基、乙酰基哌嗪-1-基、乙氧基羰基哌嗪-1-基和氧代高哌嗪-1-基。

[0164] 适合地,R<sup>d</sup>代表氢;或C<sub>1-6</sub>烷基、芳基或杂芳基,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0165] R<sup>d</sup>的适合的值的选择的实例包括氢、甲基、乙基、异丙基、2-甲基丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、苯基、噻唑烷基、噻吩基、咪唑基和噻唑基,所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0166] R<sup>d</sup>上的适合的取代基的选择的实例包括卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、氧代、C<sub>2-6</sub>烷基羰基氧基和二(C<sub>1-6</sub>)烷基氨基。

[0167] R<sup>d</sup>上的特定取代基的选择的实例包括氟、甲基、甲氧基、氧代、乙酰氧基和二甲氨基。

[0168] 在一个实施方案中,R<sup>d</sup>代表氢。在另一个实施方案中,R<sup>d</sup>代表任选地被取代的C<sub>1-6</sub>烷基。在该实施方案的一个方面,R<sup>d</sup>理想地代表未被取代的C<sub>1-6</sub>烷基,例如甲基、乙基、异丙基、2-甲基丙基或叔丁基、尤其是甲基。在该实施方案的另一个方面,R<sup>d</sup>理想地代表被取代的C<sub>1-6</sub>烷基,例如被取代的甲基或被取代的乙基,包括乙酰氧基甲基、二甲氨基甲基和三氟乙基。在另一个实施方案中,R<sup>d</sup>代表任选地被取代的芳基。在该实施方案的一个方面,R<sup>d</sup>代表未被取代的芳基、尤其是苯基。在该实施方案的另一个方面,R<sup>d</sup>代表单取代的芳基、尤其是甲基苯基。在该实施方案的一个另外的方面,R<sup>d</sup>代表二取代的芳基,例如二甲氧基苯基。在一个另外的实施方案中,R<sup>d</sup>代表任选地被取代的杂芳基,例如噻吩基、氯噻吩基、甲基噻吩基、甲基咪唑基或噻唑基。在另一个实施方案中,R<sup>d</sup>代表任选地被取代的C<sub>3-7</sub>环烷基,例如环丙基或环丁基。在一个另外的实施方案中,R<sup>d</sup>代表任选地被取代的C<sub>3-7</sub>杂环烷基,例如噻唑烷

基或氧代-噻唑烷基。

[0169]  $R^d$  的具体的值的选择的实例包括氢、甲基、乙酰氧基-甲基、二甲氨基甲基、乙基、三氟乙基、异丙基、2-甲基丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、苯基、二甲氧基苯基、噻唑烷基、氧代噻唑烷基、噻吩基、氯噻吩基、甲基噻吩基、甲基咪唑基和噻唑基。

[0170] 合适地,  $R^e$  代表  $C_{1-6}$  烷基或芳基, 所述基团中的任一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0171]  $R^e$  上的适合的取代基的选择的实例包括  $C_{1-6}$  烷基、尤其是甲基。

[0172] 在一个实施方案中,  $R^e$  代表任选地被取代的  $C_{1-6}$  烷基、理想地代表  $C_{1-6}$  烷基, 例如甲基或丙基、尤其是甲基。在另一个实施方案中,  $R^e$  代表任选地被取代的芳基。在该实施方案的一个方面,  $R^e$  代表未被取代的芳基、尤其是苯基。在该实施方案的另一个方面,  $R^e$  代表单取代的芳基、尤其是甲基苯基。在一个另外的实施方案中,  $R^e$  代表任选地被取代的杂芳基。

[0173]  $R^e$  的选择的值包括甲基、丙基和甲基苯基。

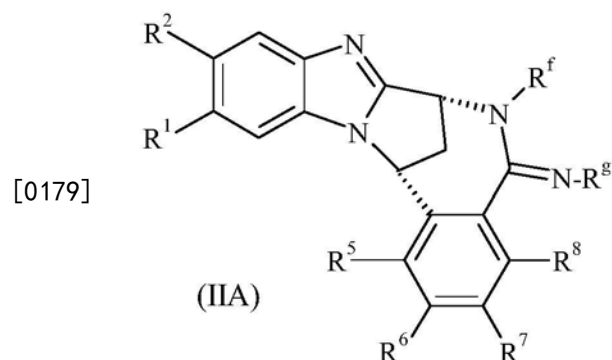
[0174] 合适地,  $R^f$  代表氢或甲基。

[0175] 在第一个实施方案中,  $R^f$  代表氢。在第二个实施方案中,  $R^f$  代表  $C_{1-6}$  烷基、尤其是甲基。

[0176] 合适地,  $R^g$  代表氢或甲基。

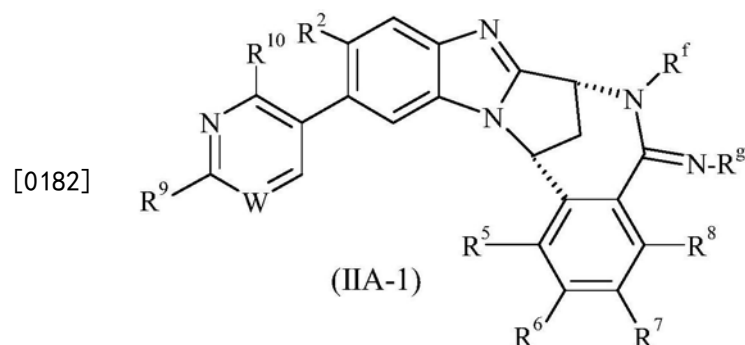
[0177] 在第一个实施方案中,  $R^g$  代表氢。在第二个实施方案中,  $R^g$  代表  $C_{1-6}$  烷基、尤其是甲基。

[0178] 上述式 (IB) 的化合物的一个亚组由式 (IIA) 的化合物和其 N-氧化物及其药学上可接受的盐代表:



[0180] 其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^f$  和  $R^g$  如上文所定义。

[0181] 上述式 (IIA) 的化合物特定子集由式 (IIA-1) 的化合物和其 N-氧化物及其药学上可接受的盐代表:



[0183] 其中

[0184] W代表N、CH或CF；

[0185]  $R^9$ 代表羟基( $C_{1-6}$ )烷基或氨基( $C_{1-6}$ )烷基；

[0186]  $R^{10}$ 代表氢或 $C_{1-6}$ 烷基；且

[0187]  $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^f$ 和 $R^g$ 如上文所定义。

[0188] 通常，W代表N或CH。

[0189] 适合地，W代表N或CF。

[0190] 在一个实施方案中，W代表N。在另一个实施方案中，W代表CH。在一个另外的实施方案中，W代表CF。

[0191] 典型地， $R^9$ 代表羟基异丙基或氨基异丙基。

[0192]  $R^9$ 的典型值包括2-羟基丙-2-基和2-氨基丙-2-基。

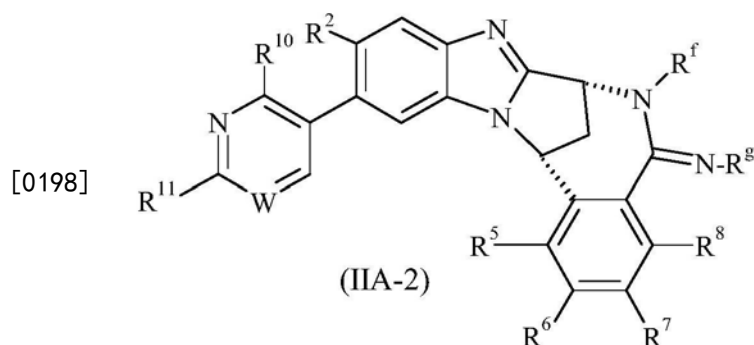
[0193] 在一个实施方案中， $R^9$ 代表羟基( $C_{1-6}$ )烷基。在该实施方案的一个特定方面， $R^9$ 代表羟基异丙基、尤其是2-羟基丙-2-基。

[0194] 在另一个实施方案中， $R^9$ 代表氨基( $C_{1-6}$ )烷基。在该实施方案的一个特定方面， $R^9$ 代表氨基异丙基、尤其是2-氨基丙-2-基。

[0195] 典型地， $R^{10}$ 代表氢或甲基。

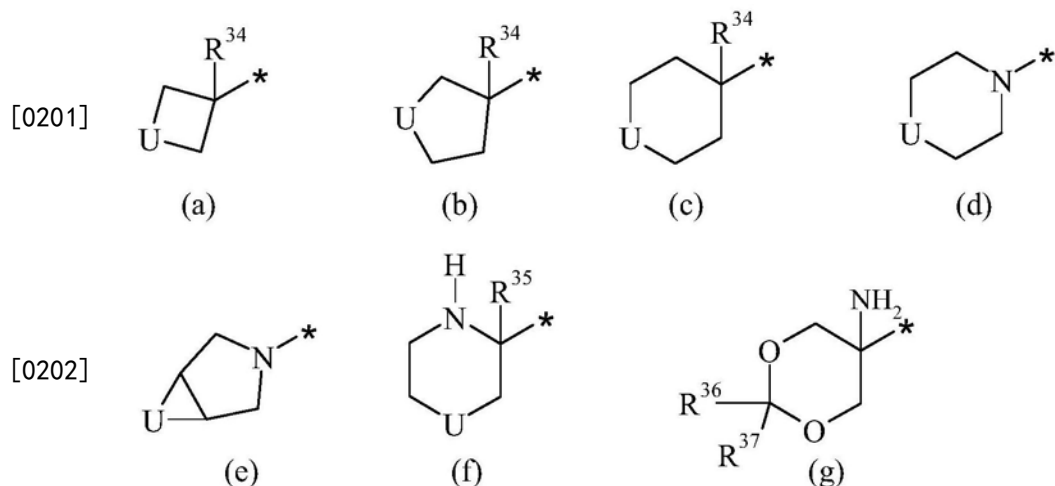
[0196] 在一个实施方案中， $R^{10}$ 代表氢。在另一个实施方案中， $R^{10}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基。在该实施方案的一个方面， $R^{10}$ 代表甲基。

[0197] 上述式(IIA)的化合物的另一个子集由式(IIA-2)的化合物和其N-氧化物及其药学上可接受的盐代表：



[0199] 其中

[0200]  $R^{11}$ 代表式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)或(g)的基团：



[0203] 其中星号(\*)代表与分子其余部分连接的位点;

[0204] U代表O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、S(O)(NR<sup>b</sup>)、N(R<sup>31</sup>)或C(R<sup>32</sup>)(R<sup>33</sup>);

[0205] R<sup>31</sup>代表氢、氰基(C<sub>1-6</sub>)烷基、C<sub>1-6</sub>烷基、三氟甲基、三氟乙基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、(C<sub>1-6</sub>)烷基磺酰基(C<sub>1-6</sub>)烷基、甲酰基、C<sub>2-6</sub>烷基羰基、羧基、羧基(C<sub>1-6</sub>)烷基、C<sub>2-6</sub>烷氧基羰基、C<sub>2-6</sub>烷氧基羰基(C<sub>1-6</sub>)烷基、四唑基(C<sub>1-6</sub>)烷基、氨基羰基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基、二(C<sub>1-6</sub>)烷基氨基羰基、氨基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基或二(C<sub>1-6</sub>)烷基氨基磺酰基;

[0206] R<sup>32</sup>代表氢、卤素、氰基、羟基、羟基(C<sub>1-6</sub>)烷基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、甲酰基、羧基、羧基(C<sub>1-6</sub>)烷基、C<sub>2-6</sub>烷氧基羰基、C<sub>2-6</sub>烷氧基羰基(C<sub>1-6</sub>)烷基、氨基磺酰基、(C<sub>1-6</sub>)烷基磺酰亚氨基、[(C<sub>1-6</sub>)烷基][N-(C<sub>1-6</sub>)烷基]磺酰亚氨基、(C<sub>1-6</sub>)烷基磺酰基氨基羰基、(C<sub>2-6</sub>)烷基羰基氨基磺酰基、(C<sub>1-6</sub>)烷氧基氨基羰基、四唑基或羟基噁二唑基;

[0207] R<sup>33</sup>代表氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、二氟甲基、三氟甲基、羟基、羟基(C<sub>1-6</sub>)烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、氨基或羧基;

[0208] R<sup>34</sup>代表氢、卤素、卤代(C<sub>1-6</sub>)烷基、羟基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基硫基、C<sub>1-6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、二(C<sub>1-6</sub>)烷基-氨基、(C<sub>2-6</sub>)烷基羰基氨基、(C<sub>2-6</sub>)烷基羰基氨基(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)烷基-磺酰基氨基或(C<sub>1-6</sub>)烷基磺酰基氨基(C<sub>1-6</sub>)烷基;

[0209] R<sup>35</sup>代表氢或C<sub>1-6</sub>烷基;

[0210] R<sup>36</sup>和R<sup>37</sup>独立地代表C<sub>1-6</sub>烷基;或

[0211] R<sup>36</sup>和R<sup>37</sup>当与它们都连接的碳原子一起时代表C<sub>3-7</sub>环烷基;且

[0212] W、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>f</sup>和R<sup>g</sup>如上文所定义。

[0213] 通常,U代表O、S(O)<sub>2</sub>、N(R<sup>31</sup>)或C(R<sup>32</sup>)(R<sup>33</sup>)。

[0214] 典型地,U代表O、N(R<sup>31</sup>)或C(R<sup>32</sup>)(R<sup>33</sup>)。

[0215] 在第一个实施方案中,U代表O。在第二个实施方案中,U代表S。在第三个实施方案中,U代表S(O)。在第四个实施方案中,U代表S(O)<sub>2</sub>。在第五个实施方案中,U代表S(O)(NR<sup>b</sup>)。在第六个实施方案中,U代表N(R<sup>31</sup>)。在第七个实施方案中,U代表C(R<sup>32</sup>)(R<sup>33</sup>)。

[0216] R<sup>31</sup>的典型值包括氢、氰基乙基、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、三氟乙基、甲基磺酰基、甲基磺酰基乙基、甲酰基、乙酰基、羧基、羧基甲基、羧基乙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、乙氧基羰基甲基、乙氧基羰基乙基、四唑基甲基、氨基羰基、甲氨基羰基、二甲氨基羰基、氨基磺酰基、甲氨基磺酰基和二甲氨基磺酰基。

[0217] 适合地,R<sup>31</sup>代表氢或C<sub>1-6</sub>烷基。

[0218] R<sup>31</sup>的适合的值包括氢和甲基。

[0219] 在第一个实施方案中,R<sup>31</sup>代表氢。在第二个实施方案中,R<sup>31</sup>代表C<sub>1-6</sub>烷基、尤其是甲基。

[0220] R<sup>32</sup>的典型值包括氢、氟、氰基、羟基、羟基甲基、甲基磺酰基、甲酰基、羧基、羧基甲基、羧基乙基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、甲氧基羰基甲基、甲氧基羰基乙基、乙氧基羰基甲基、乙氧基羰基乙基、氨基磺酰基、甲基磺酰亚氨基、(甲基)(N-甲基)磺酰亚氨基、甲基磺酰基氨基羰基、乙酰基氨基磺酰基、甲氧基氨基羰基、四唑基和羟基噁二唑基。

[0221] 适合地,R<sup>32</sup>代表氢、卤素或氰基。

[0222]  $R^{32}$ 的适合的值包括氢、氟和氰基。

[0223] 在第一个实施方案中, $R^{32}$ 代表氢。在第二个实施方案中, $R^{32}$ 代表卤素、尤其是氟。在第三个实施方案中, $R^{32}$ 代表氰基。

[0224] 通常, $R^{33}$ 代表氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、二氟甲基或三氟甲基。

[0225]  $R^{33}$ 的典型值包括氢、氟、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、羟基、羟基甲基、甲氧基、氨基和羧基。

[0226] 适合地, $R^{33}$ 代表氢、卤素或二氟甲基。

[0227]  $R^{33}$ 的适合的值包括氢、氟和二氟甲基。

[0228] 在第一个实施方案中, $R^{33}$ 代表氢。在第二个实施方案中, $R^{33}$ 代表卤素。在该实施方案的一个方面, $R^{33}$ 代表氟。在第三个实施方案中, $R^{33}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基。在该实施方案的第一个方面, $R^{33}$ 代表甲基。在该实施方案的第二个方面, $R^{33}$ 代表乙基。在该实施方案的第三个方面, $R^{33}$ 代表异丙基。在第四个实施方案中, $R^{33}$ 代表二氟甲基。在第五个实施方案中, $R^{33}$ 代表三氟甲基。在第六个实施方案中, $R^{33}$ 代表羟基。在第七个实施方案中, $R^{33}$ 代表羟基( $C_{1-6}$ )烷基。在该实施方案的一个方面, $R^{33}$ 代表羟基甲基。在第八个实施方案中, $R^{33}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷氧基。在该实施方案的一个方面, $R^{33}$ 代表甲氧基。在第九个实施方案中, $R^{33}$ 代表氨基。在第十个实施方案中, $R^{33}$ 代表羧基。

[0229] 在第一个实施方案中, $R^{34}$ 代表氢。在第二个实施方案中, $R^{34}$ 代表卤素。在该实施方案的一个方面, $R^{34}$ 代表氟。在第三个实施方案中, $R^{34}$ 代表卤代( $C_{1-6}$ )烷基。在该实施方案的一个方面, $R^{34}$ 代表氟甲基。在第四个实施方案中, $R^{34}$ 代表羟基。在第五个实施方案中, $R^{34}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷氧基、尤其是甲氧基。在第六个实施方案中, $R^{34}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷硫基、尤其是甲硫基。在第七个实施方案中, $R^{34}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰基、尤其是甲基亚磺酰基。在第八个实施方案中, $R^{34}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、尤其是甲基磺酰基。在第九个实施方案中, $R^{34}$ 代表氨基。在第十个实施方案中, $R^{34}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基氨基、尤其是甲氨基。在第十一个实施方案中, $R^{34}$ 代表二( $C_{1-6}$ )烷基氨基、尤其是二甲氨基。在第十二个实施方案中, $R^{34}$ 代表( $C_{2-6}$ )烷基羰基氨基、尤其是乙酰基氨基。在第十三个实施方案中, $R^{34}$ 代表( $C_{2-6}$ )烷基羰基氨基( $C_{1-6}$ )烷基、尤其是乙酰基氨基甲基。在第十四个实施方案中, $R^{34}$ 代表( $C_{1-6}$ )烷基磺酰基-氨基、尤其是甲基磺酰基氨基。在第十五个实施方案中, $R^{34}$ 代表( $C_{1-6}$ )烷基磺酰基氨基( $C_{1-6}$ )烷基、尤其是甲基磺酰基氨基甲基。

[0230] 适合地, $R^{34}$ 代表氢或氨基。

[0231]  $R^{35}$ 的适合的值包括氢和甲基。

[0232] 在第一个实施方案中, $R^{35}$ 代表氢。在第二个实施方案中, $R^{35}$ 代表 $C_{1-6}$ 烷基、尤其是甲基。

[0233] 适合地, $R^{36}$ 代表甲基或乙基、尤其是甲基。

[0234] 适合地, $R^{37}$ 代表甲基或乙基、尤其是甲基。

[0235] 可替换地, $R^{36}$ 和 $R^{37}$ 当与它们都连接的碳原子一起时可适合地代表环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0236] 根据本发明的具体的新颖的化合物包括在附随实施例中描述了其制备的每种化合物及其药学上可接受的盐。

[0237] 根据本发明的化合物在多种人疾病的治疗和/或预防中是有益的。这些包括自身



免疫和炎症性疾病；神经学和神经变性疾病；疼痛和伤害感受性疾病；心血管疾病；代谢疾病；眼疾病；和肿瘤学疾病。

[0238] 炎症性和自身免疫性疾病包括全身性自身免疫疾病、自身免疫性内分泌疾病和器官特异性的自身免疫疾病。系统性自身免疫疾病包括系统性红斑狼疮 (SLE)、银屑病、银屑病性关节炎、血管炎、炎性肌病 (包括多发性肌炎、皮肌炎和包涵体肌炎)、硬皮病、多发性硬化、系统性硬化症、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎、非特异性的炎症性关节炎、青少年炎症性关节炎、青少年特发性关节炎 (包括其少关节的和多关节的形式)、慢性疾病的贫血 (ACD)、斯蒂尔病 (青少年期和/或成年期发作)、**Behçet** 氏病和舍格伦综合征。自身免疫性内分泌疾病包括甲状腺炎。器官特异性的自身免疫疾病包括阿狄森氏病、溶血性或恶性贫血、急性肾损伤 (AKI；包括顺铂诱导的 AKI)、糖尿病肾病 (DN)、梗阻性尿路病 (包括顺铂诱导的梗阻性尿路病)、肾小球肾炎 (包括古德帕斯丘综合征、免疫复合物介导的肾小球肾炎和抗中性白细胞细胞质抗体 (ANCA) - 相关的肾小球肾炎)、狼疮肾炎 (LN)、轻微改变型肾病、格雷夫斯病、特发性血小板减少性紫癜、炎性肠病 (包括克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、不确定性结肠炎和隐窝炎)、天疱疮、特应性皮炎、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肺炎、自身免疫性心炎、重症肌无力、自发性不育、骨质疏松症、骨质减少、侵蚀性骨病、软骨炎、软骨变性和/或破坏、纤维化疾病 (包括多种形式的肝和肺纤维化)、哮喘、鼻炎、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、呼吸窘迫综合征、脓毒症、发热、肌营养不良 (包括杜兴肌营养不良)、器官移植排斥 (包括肾同种异体移植排斥)、巩膜炎 (包括巨细胞动脉炎巩膜炎)、大动脉炎、化脓性汗腺炎、坏疽性脓皮病、结节病、风湿性多肌痛和轴型脊柱关节炎。

[0239] 神经学和神经变性疾病包括阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿病、缺血、中风、肌萎缩性侧索硬化、脊髓损伤、头损伤、癫痫发作 (seizures) 和癫痫。

[0240] 心血管疾病包括血栓形成、心脏肥大、高血压、不规则的心脏收缩 (例如心力衰竭过程中) 和性障碍 (包括勃起功能障碍和女性性功能障碍)。TNF $\alpha$  功能调节剂还可以用于治疗/或预防心肌梗塞 (参见 J. J. Wu 等人, JAMA, 2013, 309, 2043-2044)。

[0241] 代谢疾病包括糖尿病 (包括胰岛素依赖型糖尿病和青少年糖尿病)、血脂异常和代谢综合征。

[0242] 眼疾病包括视网膜病变 (包括糖尿病视网膜病变、增殖性视网膜病变、非增殖性视网膜病变和早产儿视网膜病变)、黄斑水肿 (包括糖尿病黄斑水肿)、年龄相关的黄斑变性 (ARMD)、血管化 (包括角膜血管化和新生血管形成)、视网膜静脉闭塞和多种形式的葡萄膜炎 (包括虹膜炎) 和角膜炎。

[0243] 肿瘤学疾病 (其可以是急性的或慢性的) 包括增殖疾病, 特别是癌症和癌症相关的并发症 (包括骨骼并发症、恶病质和贫血)。癌症的特定类型包括血液学恶性肿瘤 (包括白血病和淋巴瘤) 和非血液学恶性肿瘤 (包括实体瘤癌症、肉瘤、脑膜瘤、多形性胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、黑素瘤、胃癌和肾细胞癌)。慢性白血病可以是骨髓的或淋巴的。白血病的种类包括成淋巴细胞性 T 细胞白血病、慢性髓性白血病 (CML)、慢性淋巴细胞性/淋巴样白血病 (CLL)、毛细胞白血病、急性成淋巴细胞性白血病 (ALL)、急性髓性白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征、慢性嗜中性粒细胞性白血病、急性成淋巴细胞性 T 细胞白血病、浆细胞瘤、成免疫细胞的大细胞白血病、套细胞白血病、多发性骨髓瘤、急性巨核母细胞性白血病、急性巨核细胞白血病、前髓细胞白血病和红白血病。淋巴瘤的种类包括恶性淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、

非霍奇金淋巴瘤、成淋巴细胞性T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、滤泡淋巴瘤、MALT1淋巴瘤和边缘带淋巴瘤。非血液学恶性肿瘤的种类包括前列腺、肺、乳房、直肠、结肠、淋巴结、膀胱、肾、胰腺、肝、卵巢、子宫、子宫颈、脑、皮肤、骨、胃和肌肉的癌症。TNF $\alpha$ 功能调节剂还可以用于增加TNF的有效抗癌作用的安全性(参见F.V.Hauwermeiren等人,J.Clin.Invest.,2013,123,2590-2603)。

[0244] 本发明还提供了一种药物组合物,其包含如上所述的根据本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及一种或多种药学上可接受的载体。

[0245] 根据本发明的药物组合物可以采取适合于口服、含服、胃肠外、鼻、局部、眼或直肠施用的形式,或适合于通过吸入或吹入法施用的形式。

[0246] 对于口服施用,药物组合物可以采取例如通过常规方式用以下物质制备的片剂、锭剂或胶囊剂的形式:药学上可接受的赋形剂诸如粘合剂(例如预胶化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填充剂(例如乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅);崩解剂(例如马铃薯淀粉或乙醇酸钠);或润湿剂(例如月桂基硫酸钠)。所述片剂可以通过本领域众所周知的方法进行包被。用于口服施用的液体制剂可以采取例如溶液、糖浆剂或悬浮剂的形式,或它们可以呈现为在使用前用水或其它合适的媒介物构造的干燥产物。这样的液体制剂可以通过常规方式用以下物质制备:药学上可接受的添加剂诸如助悬剂、乳化剂、非水性媒介物或防腐剂。适当的话,所述制剂还可以含有缓冲盐、矫味剂、着色剂或甜味剂。

[0247] 可以适当地配制用于口服施用的制剂以提供活性化合物的受控释放。

[0248] 对于含服施用,所述组合物可以采取按常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0249] 可以将式(I)的化合物配制成为用于通过注射胃肠外施用,例如通过快速推注或输注。用于注射的制剂可以以单元剂型呈现,例如在玻璃安瓿或多次剂量容器(例如玻璃管形瓶)中。用于注射的组合物可以采取诸如在油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳剂等形式,或者可以含有配制剂诸如助悬剂、稳定剂、防腐剂和/或分散剂。可替换地,所述活性成分可以呈用于在使用前用合适的媒介物(例如无菌的无热原的水)构造的粉末形式。

[0250] 除了上述的制剂以外,还可以将式(I)的化合物配制为贮库制剂。这样的长效制剂可以通过植入或通过肌肉内注射来施用。

[0251] 对于鼻施用或通过吸入施用,利用合适的推进剂,例如二氯二氟甲烷、氟三氯甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体或气体混合物,可以以加压包或喷雾器所用的气溶胶喷雾递送形式方便地递送根据本发明的化合物。

[0252] 如果需要的话,所述组合物可以呈现在包装或分配器装置中,其可以含有一个或多个包含活性成分的单元剂型。所述包装或分配器装置可以伴有施用说明书。

[0253] 对于局部施用,在本发明中使用的化合物可以方便地配制成为合适的软膏剂,其含有悬浮或溶解于一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分。特定载体包括、例如,矿物油、液体石油、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯、乳化蜡和水。可替换地,在本发明中使用的化合物可以配制成为合适的洗剂,其含有悬浮或溶解于一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分。特定载体包括、例如,矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、苯甲醇、2-辛基十二醇和水。

[0254] 对于眼施用,在本发明中使用的化合物可以方便地配制成为在等渗的、调过pH的无

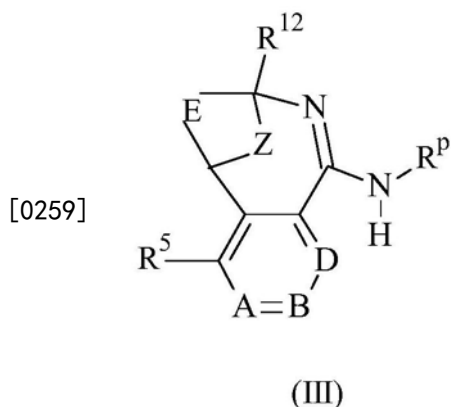
菌盐水中的微粉化悬浮液,用或不用防腐剂诸如杀细菌剂或杀真菌剂,例如硝酸苯汞、苯扎氯铵或乙酸氯己定。可替换地,对于眼施用,可以将化合物配制在软膏剂诸如矿脂中。

[0255] 对于直肠施用,在本发明中使用的化合物可以方便地配制为栓剂。这些可以如下制备:将活性组分与合适的非刺激性赋形剂混合,所述赋形剂在室温为固体,但是在直肠温度为液体且所以将在直肠中融化以释放活性组分。这样的材料包括、例如可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0256] 预防或治疗特定病症所需要的在本发明中使用的化合物的量将随选择的化合物和要治疗的患者的病症而变化。但是,一般而言,对于口服或含服施用,日剂量可以在约10ng/kg至1000mg/kg的范围内,典型地100ng/kg至100mg/kg,例如约0.01mg/kg至40mg/kg体重,对于胃肠外施用,约10ng/kg至50mg/kg体重,且对于鼻施用或通过吸入或吹入法施用,约0.05mg至约1000mg,例如约0.5mg至约1000mg。

[0257] 如需要,根据本发明的化合物可以与另一种药学活性剂(例如抗炎分子)一起共同施用。

[0258] 上述式(I)的化合物(其中, $R^f$ 和 $R^g$ 二者都代表氢)可以通过包括用酸处理式(III)的化合物的方法制备:

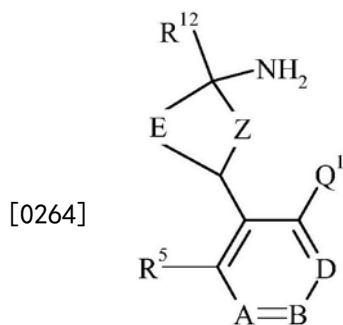


[0260] 其中,A、B、D、Z、E、R<sup>5</sup>和R<sup>12</sup>如上文所定义,且R<sup>p</sup>代表C<sub>4-9</sub>烷基。

[0261] C<sub>4-9</sub>烷基R<sup>p</sup>的合适的值包括叔丁基和1,1,3,3-四甲基丁基。在第一个实施方案中, R<sup>p</sup>代表叔丁基。在第二个实施方案中, R<sup>p</sup>代表1,1,3,3-四甲基丁基。

[0262] 该反应适合通过用无机酸例如盐酸或有机酸例如三氟乙酸或其混合物处理化合物(III)来实现。该反应可以在升高的温度下在合适的溶剂例如环醚如1,4-二噁烷中方便地进行。

[0263] 上述式(III)的中间体可以通过在过渡金属催化剂存在下将式(IV)的化合物与式 $R^P-NC$ 的异氰化物衍生物反应来制备:



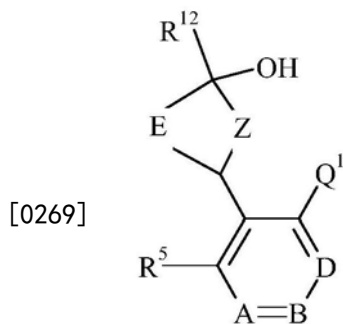
(IV)

[0265] 其中, A、B、D、Z、E、R<sup>5</sup>和R<sup>12</sup>如上文所定义, 且Q<sup>1</sup>代表氢。

[0266] 适当地, Q<sup>1</sup>代表氯或溴。

[0267] 用于上述反应的过渡金属催化剂合适地包括乙酸铈(II)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁的混合物。该反应可在升高的温度下在合适的溶剂例如烃溶剂如甲苯中方便地进行。此外, 反应通常在碱例如无机碱如碳酸铯的存在下进行。

[0268] 式(IV)的中间体可通过由式(V)的中间体起始的两步骤方法来制备:



(V)

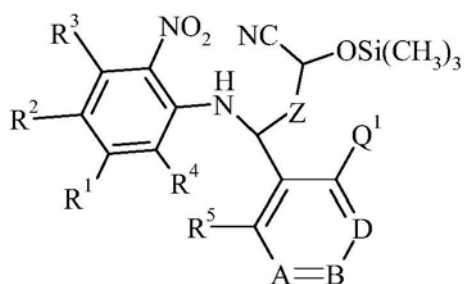
[0270] 其中A、B、D、Z、E、R<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>和Q<sup>1</sup>如上文所定义; 所述方法包括以下步骤: (i) 与二苯基磷酰基叠氮化物反应; (ii) 由此得到的化合物与三甲基膦反应。

[0271] 上述方法的步骤(i)适合在碱性条件下完成, 例如, 在有机碱如1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)存在下。该反应可以方便地在升高的温度下在合适的有机溶剂例如烃溶剂如甲苯中进行。

[0272] 上述方法的步骤(ii)可以方便地在环境温度下在合适的有机溶剂(例如四氢呋喃和甲苯的混合物)和水中进行。

[0273] 式(V)的中间体(其中E代表如上文定义的式(Ea)基团, 且R<sup>12</sup>代表氢)可通过包括式(VI)的中间体的分子内环化和去甲硅烷基化的方法来制备:

[0274]



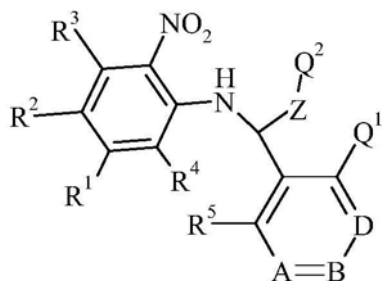
(VI)

[0275] 其中A、B、D、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和Q<sup>1</sup>如上文所定义。

[0276] 该反应适合地在氯化锡(II)的存在下、在升高的温度、在极性溶剂例如乙醇中进行。

[0277] 如上文定义的式(VI)的中间体可将中间体(VII)与碘化锌和三甲基甲硅烷基氰化物在碱例如三乙胺的存在下反应来制备：

[0278]



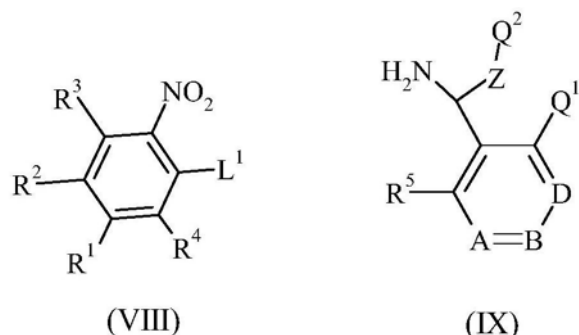
(VII)

[0279] 其中Q<sup>2</sup>代表-C(O)-H, 和A、B、D、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和Q<sup>1</sup>如上文所定义。

[0280] 典型地, 式(VII)的中间体(其中Q<sup>2</sup>代表-C(O)-H)可从相应的化合物(其中Q<sup>2</sup>代表-CO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, 其中R<sup>h</sup>代表C<sub>1-6</sub>烷基, 例如甲基或乙基)通过用常规的还原剂例如金属氢化物如二异丁基氢化铝(DIBAL-H)还原来制备。

[0281] 式(VII)的中间体(其中Q<sup>2</sup>代表-CO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>)可通过式(VIII)的中间体与式(IX)的中间体反应获得：

[0282]



(VIII)

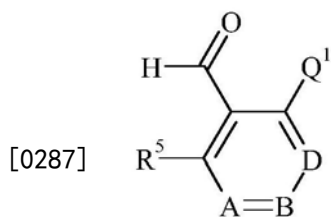
(IX)

[0283] 其中A、B、D、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Q<sup>1</sup>和Q<sup>2</sup>如上文所定义, 且L<sup>1</sup>代表适合的离去基团。

[0284] 离去基团L<sup>1</sup>适合地是卤素原子, 例如氟或溴。

[0285] 该反应方便地在碱例如无机碱如碳酸钾的存在下、在适合的溶剂例如非极性溶剂如乙腈中、在升高的温度进行。

[0286] 式 (IX) 的中间体可通过由式 (X) 的中间体起始的多步骤方法来制备:



(X)

[0288] 其中A、B、D、R<sup>5</sup>和Q<sup>1</sup>如上文所定义;所述方法包括以下步骤:

[0289] (i) 中间体 (X) 与 (S) -叔丁基亚磺酰胺在K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>的存在下、在适合的溶剂例如四氢呋喃中反应;

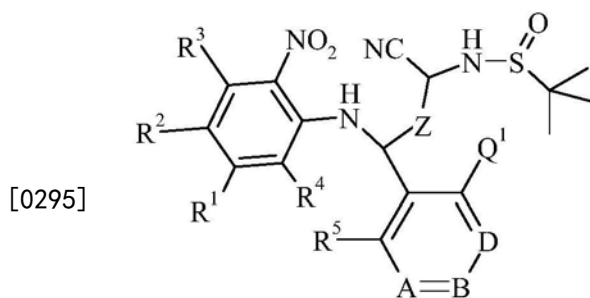
[0290] (ii) 由步骤 (i) 得到的化合物与式L<sup>2</sup>-Z-Q<sup>2</sup>的化合物 (其中Z和Q<sup>2</sup>如上文所定义,且L<sup>2</sup>是适合的离去基团,例如卤素,如溴) 和根据H.Hilpert等人在Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 56 (10), 3980-3995中所述的条件制备的活化的锌金属粉末反应,所述反应通常在过渡金属盐例如氯化铜 (I) 的存在下,任选地在升高的温度进行;和

[0291] (iii) 与强无机酸反应,例如盐酸。

[0292] 式 (X) 的中间体 (其中R<sup>5</sup>代表羟基) 可以在低温下通过与 (溴二氟甲基) 膦酸二乙酯反应转化成相应的式 (X) 的中间体 (其中R<sup>5</sup>代表二氟甲氧基)。

[0293] 或者,通过包括以下步骤的两步骤方法可将式 (X) 的中间体 (其中R<sup>5</sup>代表卤素,例如氯) 转化为相应的式 (X) 的中间体 (其中R<sup>5</sup>代表二氟甲氧基): (i) 在低温下,与氢氧化钾在水中反应;和 (ii) 在低温下,与 (溴二氟甲氧基) 膦酸二乙酯反应。

[0294] 式 (IV) 的中间体 (其中E代表如上文定义的式 (Ea) 且R<sup>12</sup>代表氢) 可通过包括式 (VIa) 的中间体的还原、分子内环化和脱亚磺化 (desulfination) 的方法来制备:



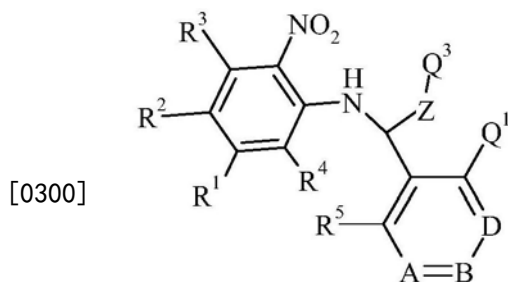
(VIa)

[0296] 其中A、B、D、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和Q<sup>1</sup>如上文所定义。

[0297] 该反应方便地如下进行:在氯化锡 (II) 的存在下,加入强酸例如盐酸,在升高的温度,在适合的溶剂例如乙醇中。

[0298] 可替换地,该转化可通过包括以下的方法进行: (i) 使用氢气在压力下、在溴化锌和氢化催化剂例如活性炭负载铂的存在下还原;和 (ii) 加入强酸例如盐酸,在升高的温度,在适合的溶剂例如乙醇中。

[0299] 式 (VIa) 的中间体可通过由式 (VIIa) 的中间体起始的多步骤方法来制备:



(VIIa)

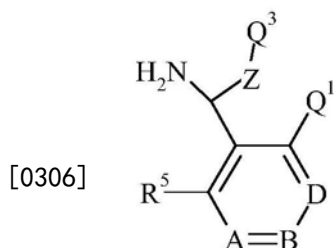
[0301] 其中A、B、D、Z、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $Q^1$ 如上文所定义,且 $Q^3$ 代表 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ;所述方法包括以下步骤:

[0302] (i) 中间体 (VIIa) 与高碘酸钠在钨酸钾 (potassium dioxido (dioxo) osmium) 水合物和碱例如N,N-二甲基吡啶基-4-胺或2,6-二甲基吡啶的存在下反应,随后加入硫代硫酸钠,得到相应的式 (VIIa) 的中间体,其中 $Q^3$ 代表 $-\text{CH}=\text{O}$ ;

[0303] (ii) 由此得到的化合物与(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺在过渡金属催化剂例如异丙氧基钛(IV)的存在下、在适合的溶剂例如二氯甲烷中反应,得到相应的式 (VIIa) 的中间体,其中 $Q^3$ 代表 $-\text{CH}=\text{N}-\text{S}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ;和

[0304] (iii) 由此得到的化合物与氰化钠在三氟甲磺酸钪的存在下、在适合的溶剂例如四氢呋喃中反应。

[0305] 如上文定义的式 (VIIa) 的中间体可通过如上文定义的式 (VIII) 的中间体与式 (IXa) 的中间体在类似于上述制备式 (VII) 中间体的条件下反应来制备:



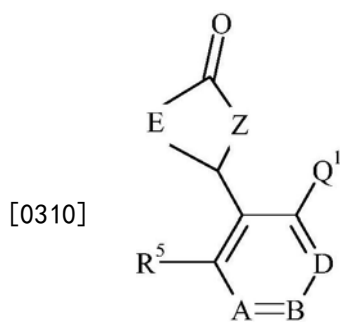
(IXa)

[0307] 其中A、B、D、Z、 $R^5$ 、 $Q^1$ 和 $Q^3$ 如上文所定义。

[0308] 式 (IXa) 的中间体可从式 (X) 的中间体通过类似于上述制备式 (IX) 中间体的方法来制备。

[0309] 式 (V) 的中间体 (其中E代表如上文定义的式 (Eb) 或 (Ec) 的基团,且 $R^{12}$ 代表氢) 可从式 (XI) 的中间体通过根据本领域技术人员已知的方法还原羰基部分来制备:





(XI)

[0311] 其中A、B、D、Z、E、 $R^5$ 和 $Q^1$ 如上文所定义。

[0312] 式 (IV) 的中间体 (其中E代表如上文定义的式 (Eb) 或 (Ec) 基团, 且 $R^{12}$ 代表甲基) 可从式 (XI) 的中间体利用以下步骤次序来制备:

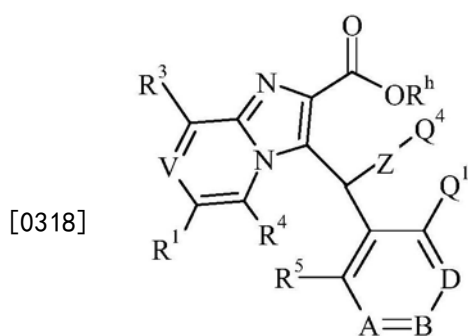
[0313] (i) 式 (XI) 的中间体与2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺在异丙氧基钛 (IV) 的存在下、在溶剂例如四氢呋喃中反应;

[0314] (ii) 在低温下加入甲基溴化镁在适合的溶剂例如二氯甲烷中的溶液; 和

[0315] (iii) 通过用强酸例如盐酸在适合的溶剂例如1,4-二噁烷中处理来除去叔丁基亚磺酰基部分。

[0316] 或者, 式 (IV) 的中间体 (其中E代表如上文定义的式 (Eb) 或 (Ec) 基团, 且 $R^{12}$ 代表甲基) 可以由式 (XI) 的中间体通过以下制备: 在过渡金属催化剂例如乙氧基钛 (IV) 存在下, 在合适的溶剂例如二氯甲烷中与 $C_{1-6}$ 烷基亚磺酰胺例如 (R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺反应; 然后用合适的还原剂例如硼氢化钠在合适的溶剂四氢呋喃中还原; 随后通常通过用无机酸例如盐酸处理来除去亚磺酰基部分。

[0317] 式 (XI) 的中间体可通过在碱的存在下分子内环化式 (XII) 的中间体来制备:



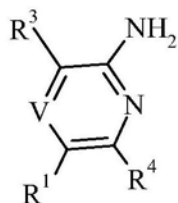
(XII)

[0319] 其中V是N或C- $R^2$ ,  $Q^4$ 是吸电子基团、优选酯部分, 且A、B、D、Z、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^h$ 和 $Q^1$ 如上文所定义。

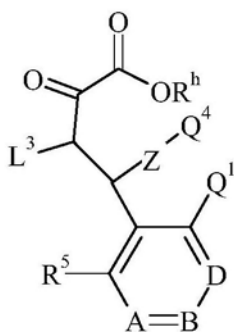
[0320] 该反应可方便地在适合的溶剂中在升高的温度进行。

[0321] 式 (XII) 的中间体可通过将式 (XIII) 的中间体与式 (XIV) 的中间体反应制备:

[0322]



(XIII)



(XIV)

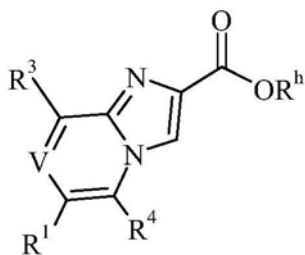
[0323] 其中A、B、D、V、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>h</sup>、Q<sup>1</sup>和Q<sup>4</sup>如上文所定义,且L<sup>3</sup>代表适合的离去基团。

[0324] 离去基团L<sup>3</sup>通常是卤素原子,例如溴。

[0325] 该反应方便地在升高的温度、在适合的溶剂例如C<sub>1-4</sub>烷醇如乙醇或醚如1,4-二噁烷或1,2-二甲氧基乙烷中、通常在硫酸镁的存在下进行。

[0326] 或者,式(XII)的中间体(其中Z是亚甲基,且Q<sup>4</sup>是-CO<sub>2</sub>H)可在麦氏酸的存在下根据类似于W0 2009/156091中所述的方法;或通过M.Kerr等人在J.Org.Chem., 2013, 78, 10534中描述的方法通过如上文定义的式(X)的中间体与式(XV)的中间体反应来制备:

[0327]



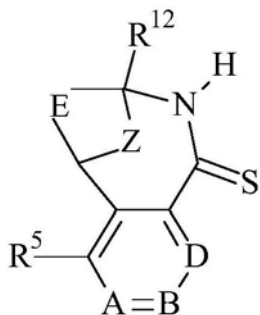
(XV)

[0328] 其中V、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>h</sup>如上文所定义。

[0329] 该反应方便地在升高的温度、在适合的溶剂例如乙腈中、在脯氨酸和硫酸镁的存在下进行。

[0330] 在另一种方法中,上述式(I)化合物(其中R<sup>f</sup>代表氢,R<sup>g</sup>不是氢),可以通过包括使式R<sup>g</sup>-NH<sub>2</sub>化合物与式(XVI)化合物反应的方法制备:

[0331]

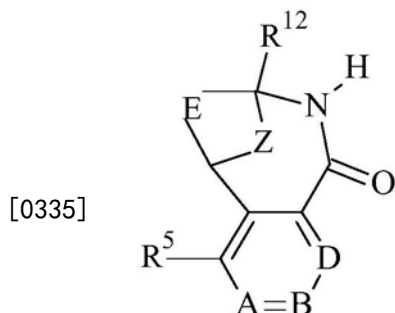


(XVI)

[0332] 其中A、B、D、Z、E、R<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>g</sup>如上文所定义。

[0333] 该反应可以在升高的温度下在合适的溶剂例如环醚如四氢呋喃中方便地进行。

[0334] 上述式 (XVI) 的中间体可以通过在将式 (XVII) 的化合物与 2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫杂二磷杂环丁烷-2,4-二硫酮(劳森试剂)反应来制备:



(XVII)

[0336] 其中, A、B、D、Z、E、R<sup>5</sup>和R<sup>12</sup>如上文所定义。

[0337] 该反应可在升高的温度下在合适的有机溶剂例如烃溶剂如甲苯中进行。

[0338] 上述式 (XVII) 的中间体可以通过在一氧化碳和过渡金属催化剂存在下、上述定义的式 (IV) 化合物的分子内环化来制备。

[0339] 环化通常在升高的温度下在一氧化碳的高压下进行。该反应方便地在适合的溶剂例如1,4-二噁烷、二甲基亚砜或N,N-二甲基乙酰胺中进行。

[0340] 此外,环化通常在碱、例如无机碱如碳酸钠或碳酸钾的存在下进行,和/或通过使用分子筛活化。

[0341] 用于上述反应的过渡金属催化剂适合地选自二氯[1,3-双(二环己基膦基)丙烷]钯(II)、二氯[9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)咕吨]钯(II)和2,2-二氯-1,1,3,3-四-环己基-1λ<sup>5</sup>,3λ<sup>5</sup>-钯环己烷。或者,可使用乙酸钯(II)和4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(Xantphos)在适合的溶剂中的溶液。

[0342] 在一个变型方法中,该反应可使用六羰基钼作为一氧化碳的替代来源进行。

[0343] 当它们不可商购时,式(VIII), (X), (XIII), (XIV)和(XV)的原料可通过类似于所附实施例中所述的方法或通过本领域熟知的标准方法来制备。

[0344] 应当理解,任何最初从任何上述方法获得的式(I)化合物可以在适当时随后通过本领域已知的技术修饰成另一种式(I)化合物。

[0345] 例如,通过在碱(例如氢化钠或氧化银)的存在下用适当的烷基卤处理,可以将含有羟基的化合物烷基化。

[0346] 通过用二乙基氨基三氟化硫(DAST)或双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(BAST)处理,可以将含有羟基的化合物转化成对应的氟-取代的化合物。可以通过两步操作将含有羟基的化合物转化成对应的二氟-取代的化合物,所述两步操作包括:(i)用氧化剂(例如二氧化锰)处理;和(ii)用DAST处理如此得到的含有羰基的化合物。

[0347] 可以如下通过用适当的烷基卤化物处理将含有N-H部分的化合物烷基化:通常在升高的温度,在有机溶剂如乙腈中;或在环境温度,在碱例如氢氧化钾的存在下,在适合的溶剂例如四氢呋喃中,在四丁基溴化铵的存在下;或在升高的温度,在碱例如氢化钠的存在下,有或没有碘化四丁基铵的情况下,在适合的溶剂例如四氢呋喃中;或在升高的温度,在

碱金属碳酸盐如碳酸钾或碳酸铯的存在下,在适合的溶剂例如偶极非质子溶剂如N,N-二甲基甲酰胺中。通过在有还原剂例如三乙酰氧基硼氢化钠的存在下用甲醛处理,可以将含有N-H部分的化合物甲基化。

[0348] 通过典型地在环境温度、在碱例如有机碱如三乙胺的存在下用适当的酰基氯例如乙酰氯或用适当的羧酸酐例如乙酸酐处理,可以将含有N-H部分的化合物酰化。

[0349] 通过典型地在环境温度、在碱例如有机碱如三乙胺或N,N-二异丙基乙基-胺的存在下用适当的C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氯例如甲磺酰氯或用适当的C<sub>1-6</sub>烷基磺酸酐例如甲磺酸酐处理,可以将含有N-H部分的化合物转化成相应化合物,其中氮原子被C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基例如甲基磺酰基取代。

[0350] 通过在碱例如碳酸钾的存在下、在适合的溶剂例如N,N-二甲基-甲酰胺中用相应的C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基卤化物处理,可以将包含N-H部分的化合物转化为相应的化合物,其中氮原子被C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基例如甲氧基羰基取代。

[0351] 通过在适合的碱例如N,N-二异丙基乙胺的存在下、在适合的溶剂例如二氯甲烷中用适当的C<sub>1-6</sub>烷基磺酰卤(例如C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氯,如甲磺酰氯)处理,可以将被氨基(-NH<sub>2</sub>)取代的化合物转化为被C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基氨基(例如甲基-磺酰基氨基)或二[(C<sub>1-6</sub>)烷基磺酰基]氨基(例如二(甲基磺酰基)氨基)取代的相应的化合物。

[0352] 因此,通过用式R<sup>e</sup>-SO<sub>2</sub>Cl的化合物处理,可将被氨基取代的化合物转化为相应的被-NHSO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>取代的化合物。

[0353] 类似地,通过用适当的C<sub>1-6</sub>烷基磺酰卤(例如C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氯,如甲磺酰氯)处理,可将被羟基(-OH)取代的化合物转化为相应的被C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基氧基(例如甲基磺酰基氧基)取代的化合物。

[0354] 通过用3-氯过苯甲酸处理,可以将包含部分-S-的化合物转化为相应的包含部分-S(O)-的化合物。同样,通过用3-氯过氧-苯甲酸处理,可以将包含部分-S(O)-的化合物转化为相应的包含部分-S(O)<sub>2</sub>-的化合物。可替换地,通过用**Oxone®**(过一硫酸钾)处理,可以将包含部分-S-的式(I)的化合物转化为相应的包含部分-S(O)<sub>2</sub>-的化合物。

[0355] 通过用3-氯过苯甲酸处理,可以将包含芳族氮原子的化合物转化为相应的N-氧化物衍生物。

[0356] 通过在适合的溶剂例如四氢呋喃中用适合的硼氢化物试剂(例如三仲丁基硼氢化锂或硼氢化钠)处理,可以将包含羰基(C=O)部分的化合物转化为相应的包含CH(OH)官能团的化合物。

[0357] 通过用适当地取代的芳基或杂芳基硼酸或其与有机二醇(例如频哪醇、1,3-丙二醇或新戊二醇)形成的环状酯处理,可以将化合物(其中R<sup>1</sup>代表卤素,例如氯或溴)转化为相应的化合物(其中R<sup>1</sup>代表任选被取代的芳基或杂芳基部分)。该反应通常如下进行:在升高的温度,在过渡金属催化剂(例如[1,1'-二(二苯基-膦基)二茂铁]二氯化钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、二[3-(二苯基膦基)环戊-2,4-二烯-1-基]铁-二氯化钯-二氯甲烷络合物或三(二亚苄基丙酮)二钯(0)和三环己基-膦四氟硼酸盐)或氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)(XPhos Pd G1)和碱(例如无机碱,如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯或磷酸钾)的存在下,在适合的有机溶剂例如1,4-二噁烷或正丁醇中以及任选的水中。

[0358] 化合物(其中 $R^1$ 代表2-氧代-(1H)-吡啶基)可通过在升高的温度用吡啶盐酸盐处理相应的化合物(其中 $R^1$ 代表2-甲氧基-吡啶基)获得。

[0359] 化合物(其中 $R^1$ 代表酯部分)可通过在一氧化碳和过渡金属催化剂(通常为[1,3-二(二环己基膦基)丙烷]钯(II))的存在下将相应的化合物(其中 $R^1$ 是卤素,例如氯)与碱例如碳酸钠和适当的醇反应来获得。

[0360] 化合物(其中 $R^1$ 代表氰基)可通过在过渡金属催化剂例如四(三苯基膦)钯(0)的存在下、在适合的溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺中将相应的化合物(其中 $R^1$ 是卤素,例如氯)与氰化锌反应来获得。

[0361] 一般而言,通过催化氢化可以将含有 $C=C$ -官能团的化合物转化成含有 $-CH-CH-$ 官能团的相应化合物,典型地通过在氢气气氛下、任选地在有碱(例如碱金属氢氧化物诸如氢氧化钠)存在下用氢化催化剂(例如钯炭)处理。

[0362] 通过用酸(例如无机酸,如盐酸)处理,可以将含有酯部分(例如 $C_{2-6}$ 烷氧基羰基,如甲氧基羰基或乙氧基羰基)的化合物转化成含有羧基( $-CO_2H$ )部分的相应化合物。

[0363] 可替换地,通过用碱(例如选自氢氧化锂、氢氧化钠和氢氧化钾的碱金属氢氧化物;或有机碱诸如甲醇钠或乙醇钠)处理,可以将含有酯部分(例如 $C_{2-6}$ 烷氧基羰基诸如甲氧基羰基或乙氧基羰基)的化合物转化成含有羧基( $-CO_2H$ )部分的相应化合物。

[0364] 通过在缩合剂(诸如1-乙基-3-(3-二甲基-氨基丙基)碳二亚胺)的存在下用适当的胺处理,可以将含有羧基( $-CO_2H$ )部分的化合物转化成含有酰胺部分的相应化合物。

[0365] 通过用酸例如无机酸如盐酸或有机酸如三氟乙酸处理,可以将含有N-(叔丁氧基羰基)部分的化合物而转化成含有N-H部分的相应化合物。

[0366] 通过用甲基溴化镁处理,可以将含有羰基( $C=O$ )部分的化合物转化成含有 $-C(CH_3)(OH)-$ 部分的相应化合物。类似地,通过用(三氟甲基)三甲基硅烷和氟化铯处理,可以将含有羰基( $C=O$ )部分的化合物转化成含有 $-C(CF_3)(OH)-$ 部分的相应化合物。通过用硝基甲烷处理,可以将含有羰基( $C=O$ )部分的化合物转化成含有 $-C(CH_2NO_2)(OH)-$ 部分的相应化合物。

[0367] 通过用氧化剂(诸如戴斯-马丁氧化剂)处理,可以将含有羟甲基部分的化合物转化成含有甲酰基( $-CHO$ )部分的对应化合物。通过用氧化剂(诸如四丙基过钨酸铵)处理,可以将含有羟甲基部分的化合物转化成含有羧基部分的对应化合物。

[0368] 根据本领域技术人员已知的方法,通过在适合的溶剂例如N,N-二甲基-甲酰胺中分别与N-氯-琥珀酰亚胺或N-溴琥珀酰亚胺反应,可将包含芳基或杂芳基部分的化合物转化为相应的化合物(其中芳基或杂芳基部分中的氢原子已经被氯或溴代替)。

[0369] 通过在适合的溶剂例如四氢呋喃中与双(三甲基硅烷基)氨基钠(NaHMDS)反应,可将包含带有二氟甲氧基的芳基部分的化合物转化为相应的化合物(其中芳基部分中的二氟甲氧基已被羟基替代)。

[0370] 根据McMillan等人在Nature, 2011, 480, 224中所述的类似的条件,通过包含以下步骤的逐步方法可将包含芳基或杂芳基部分的化合物转化为相应的化合物(其中芳基或杂芳基部分中的氢原子已被三氟甲基代替): (i) 在适合的溶剂例如乙腈中用三氟乙酸处理; 和(ii) 加入三氟甲磺酰氯,随后加入[4,4'-二(叔丁基)-2,2'-联吡啶]双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}铱(III)六氟磷酸盐。

[0371] 被磷酸酯(C<sub>1-6</sub>)烷基取代的化合物可通过包括以下步骤的逐步方法从相应的被羟基(C<sub>1-6</sub>)烷基取代的化合物来制备:(i)在适合的溶剂例如二氯甲烷中用二苄基N,N-二异丙基亚磷酰胺处理,随后通过用过氧化氢处理;和(ii)氢解,例如使用氢气在压力下,在适合的催化剂例如钯炭的存在下,根据与S.P.Green等人在Organic Process Research&Development,2002,6,109-112中所述的类似的方法。被磷酸酯(C<sub>1-6</sub>)烷基的盐取代的化合物可通过在适合的碱金属碱或碱土金属碱的存在下进行步骤(ii)来制备。类似地,根据本领域技术人员已知的方法,在适合的溶剂中,通过用适当的碱(例如碱金属碱或碱土金属碱,或氨,或有机胺)处理,可以将分离的被磷酸酯(C<sub>1-6</sub>)烷基取代的化合物转化为相应的被磷酸酯(C<sub>1-6</sub>)烷基的盐取代的化合物。适合的碱金属碱包括氢氧化钠和氢氧化钾。适合的碱土金属碱包括氢氧化钙。适合的有机胺包括三乙胺。

[0372] 被(C<sub>1-6</sub>)烷基磷酸酯(C<sub>1-6</sub>)烷基取代的化合物可通过包括以下步骤的逐步方法从相应的被羟基(C<sub>1-6</sub>)烷基取代的化合物制备:(i)在碱例如N,N-二异丙基乙胺的存在下、在适合的溶剂例如二氯甲烷中,将氰基乙基亚磷酰胺与适当的C<sub>1-6</sub>烷醇反应;(ii)加入在适合的溶剂例如二氯甲烷中的被羟基(C<sub>1-6</sub>)烷基取代的相关的化合物;和(iii)氧化,随后用适合的碱处理,根据与Nam,N-H.等人在Bio-org.Med.Chem.,2004,12,6255中;和在WO 2012/177707中所述的类似的方法。

[0373] 被硫酸酯(C<sub>1-6</sub>)烷基取代的化合物可通过以下方法来制备:根据类似于E.Lacko等人在Current Medicinal Chemistry,2012,19,4699中描述的方法,用吡啶:三氧化硫络合物处理相应的被羟基(C<sub>1-6</sub>)烷基取代的化合物;或根据类似于WO 2004/087720中所述的方法,通过在三乙胺的存在下用氯磺酸处理。

[0374] 被磷酸酯甲氧基(C<sub>1-6</sub>)烷基取代的化合物可通过如下方法来制备:在适合的溶剂例如1,2-二甲氧基乙烷中将相应的被羟基(C<sub>1-6</sub>)烷基取代的化合物与适合的碱例如氢化钠反应,随后加入二-叔丁基磷酸氯甲酯,接着在升高的温度脱烷基化,根据类似于WO 2012/135082中所述的方法。

[0375] 在从上面关于根据本发明的化合物的制备所描述的任何方法得到产物的混合物的情况下,可以在适当的阶段通过常规方法从其分离期望的产物,所述常规方法是诸如制备型HPLC;或利用例如与适当的溶剂系统结合的二氧化硅和/或氧化铝的柱色谱法。

[0376] 在上述的用于制备根据本发明的化合物的方法产生立体异构体的混合物的情况下,这些异构体可以通过常规技术来分离。具体地,在期望得到式(I)的化合物的特定对映异构体的情况下,这可以使用任意合适的拆分对映异构体的常规操作从对应的对映异构体混合物产生。因而,例如,通过使式(I)的对映异构体的混合物(例如外消旋体)与适当的手性化合物(例如手性碱)反应,可以得到非对映异构的衍生物(例如盐)。然后可以通过任何方便的方式(例如通过结晶)分离非对映异构体,并回收期望的对映异构体,例如在非对映异构体是盐的情况下通过用酸处理。在另一种拆分方法中,使用手性HPLC可以分离式(I)的外消旋体。此外,如果需要的话,在上述方法之一中使用适当的手性中间体可以得到特定对映异构体。可替换地,可以如下得到特定对映异构体:进行对映异构体-特异性的酶促生物转化,例如使用酯酶的酯水解,然后从未反应的酯对映体中仅纯化对映异构体的水解的酸。在期望得到本发明的特定几何异构体的情况下,还可以与中间体或终产物一起使用色谱法、重结晶和其它常规分离操作。或者,可以根据本领域技术人员已知的方法,或根据所附



实施例中描述的方法,在酸或碱的存在下将非所需的对映体外消旋化成所需的对映体。

[0377] 在以上合成顺序中的任一个中,可能必须和/或需要保护在涉及的任何分子上的敏感基团或反应基团。这可以借助于常规保护基实现,诸如在以下文献中描述的那些: *Protective Groups in Organic Chemistry*, J.F.W. McOmie编, Plenum Press, 1973; 以及 T.W. Greene和P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 第3版, 1999。利用本领域已知的方法,可以在任何方便的后续阶段除去保护基。

[0378] 根据本发明的化合物在被称为HEK-Blue™CD40L的商购可得的HEK-293衍生的报道细胞系中有效地中和TNF $\alpha$ 的活性。这是在融合到5个NF- $\kappa$ B结合位点的IFN $\beta$ 最小启动子的控制下的表达SEAP(分泌的胚胎碱性磷酸酶)的稳定的HEK-293转染的细胞系。这些细胞分泌SEAP由TNF $\alpha$ 以浓度依赖性的方式刺激。当在HEK-293生物测定(在本申请中也被称作报道基因测定)中试验时,本发明的化合物表现出50 $\mu$ M或更小、通常20 $\mu$ M或更小、经常5 $\mu$ M或更小、典型地1 $\mu$ M或更小、适当地500nM或更小、理想地100nM或更小和优选地25nM或更小的IC<sub>50</sub>值(技术人员会明白,越低的IC<sub>50</sub>数字表示越有活性的化合物)。

[0379] 当在本文所述的荧光偏振测定中测试时,根据本发明的某些化合物有效地抑制荧光缀合物与TNF $\alpha$ 的结合。实际上,当在该测定中测试时,本发明的化合物显示出50 $\mu$ M或更小、通常为20 $\mu$ M或更小、通常为5 $\mu$ M或更小、典型为1 $\mu$ M或更小、合适地为500nM或更小、理想地为100nM或更小、优选25nM或更小的IC<sub>50</sub>值(如前所述,技术人员会理解,越低的IC<sub>50</sub>值表示越有活性的化合物)。

[0380] 当在一个或两个下述的测定中试验了实施例的化合物。

[0381] 荧光偏振测定

[0382] 化合物(A)的制备

[0383] 1-(2,5-二甲基苄基)-6-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]-2-(吡啶-4-基-甲基)-1H-苯并咪唑-(在下文中被称作“化合物(A)”)可以通过在WO 2013/186229的实施例499中描述的操作或通过与其类似的操作制备。

[0384] 荧光缀合物的制备

[0385] 将化合物(A) (27.02mg, 0.0538mmol) 溶解在DMSO (2mL) 中。将5(-6)羧基-荧光素琥珀酰亚胺基(succinimyl)酯(24.16mg, 0.0510mmol) (Invitrogen目录号:C1311) 溶解在DMSO (1mL) 中以得到亮黄色溶液。将两种溶液在室温混合, 混合物变成红色。将混合物在室温搅拌。混合后不久, 将20 $\mu$ L等分试样取出, 并在AcOH:H<sub>2</sub>O的80:20混合物中稀释用于1200RR-6140 LC-MS系统上的LC-MS分析。色谱图显示在1.42和1.50分钟的保留时间两个接近地洗脱的峰, 二者具有质量(M+H)<sup>+</sup>=860.8amu, 对应于用5-和6-取代的羧基荧光素基团形成的两种产物。在保留时间2.21分钟的另一个峰具有(M+H)<sup>+</sup>=502.8amu的质量, 其对应于化合物(A)。对于未反应的5(-6)羧基荧光素琥珀酰亚胺基(succinimyl)酯, 没有观察到峰。三个信号的峰面积为22.0%、39.6%和31.4%, 从而指示在该时间点向期望的荧光缀合物的两种异构体的61.6%转化率。此外, 在几小时以后并然后在过夜搅拌以后取20 $\mu$ L等分试样, 如前稀释并进行LC-MS分析。将这些时间点的转化率百分比分别确定为79.8%和88.6%。在UV-指导的制备型HPLC系统上纯化混合物。将合并的纯化的级分冷冻干燥以除去多余的溶剂。冷冻干燥以后, 回收橙色固体(23.3mg), 其等同于0.027mmol的荧光缀合物, 对应于反应和制备型HPLC纯化的53%的总收率。



[0386] 荧光缀合物与TNF $\alpha$ 的结合的抑制

[0387] 从25 $\mu$ M开始如下在10种浓度试验了化合物:以5%DMSO的最终测定浓度,在环境温度在20mM Tris、150mM NaCl、0.05%吐温20中与TNF $\alpha$ 一起预温育60分钟,然后加入荧光缀合物,并在环境温度进一步温育20小时。在25 $\mu$ L的总测定体积中,TNF $\alpha$ 和荧光缀合物的终浓度分别是10nM和10nM。在能够检测荧光偏振的平板读数器(例如Analyst HT平板读数器;或Envision平板读数器)上读出平板。使用ActivityBase中的XLfit™(4参数逻辑模型)计算IC<sub>50</sub>值。

[0388] 当在荧光偏振测定中试验时,附随实施例的化合物都被发现表现出50 $\mu$ M或更好的IC<sub>50</sub>值。

[0389] 当在荧光偏振测定中测试时,所附实施例的化合物显示IC<sub>50</sub>值一般在约0.01nM至约50 $\mu$ M的范围内、通常在约0.01nM至约20 $\mu$ M的范围内、典型地在约0.01nM至约5 $\mu$ M的范围内、适合地在约0.01nM至约1 $\mu$ M的范围内、理想地在约0.01nM至约500nM的范围内、适当地在约0.01nM至约100nM的范围内、优选在约0.01nM至约25nM的范围内。

[0390] 报道基因测定

[0391] TNF $\alpha$ 诱导的NF- $\kappa$ B活化的抑制

[0392] TNF $\alpha$ 对HEK-293细胞的刺激导致NF- $\kappa$ B途径的活化。用于确定TNF $\alpha$ 活性的报道细胞系购自InvivoGen。HEK-Blue™CD40L是在融合至五个NF- $\kappa$ B结合位点的IFN $\beta$ 最小启动子控制下的、稳定的HEK-293转染的、表达SEAP(分泌的胚胎碱性磷酸酶)的细胞系。这些细胞分泌SEAP被TNF $\alpha$ 以剂量依赖性的方式刺激,对于人TNF $\alpha$ 而言具有0.5ng/mL的EC50。将化合物从10mM DMSO储备液(最终测定浓度0.3%DMSO)稀释以得到10点3倍系列稀释曲线(10-point 3-fold serial dilution curve)(例如,30,000nM至2nM终浓度)。将稀释的化合物与TNF $\alpha$ 一起预温育60分钟,然后加入384-孔微量滴定板中并温育18h。测定板中的最终TNF $\alpha$ 浓度是0.5ng/mL。使用比色测量底物例如QUANTI-Blue™或HEK-Blue™Detection介质(InvivoGen),确定上清液中的SEAP活性。在DMSO对照和最大抑制(由过量的对照化合物实现)之间计算各化合物稀释度的抑制百分比,并使用ActivityBase中的XLfit™(4参数逻辑模型)计算IC<sub>50</sub>值。

[0393] 当在报道基因测定中试验时,附随实施例的化合物均被发现表现出50 $\mu$ M或更好的IC<sub>50</sub>值。

[0394] 当在报道基因测定中测试时,所附实施例的化合物显示IC<sub>50</sub>值一般在约0.01nM至约50 $\mu$ M的范围内、通常在约0.01nM至约20 $\mu$ M的范围内、典型的在约0.01nM至约5 $\mu$ M的范围内、适合地在约0.01nM至约1 $\mu$ M的范围内、适当地在约0.01nM至约500nM的范围内、理想地在约0.01nM至约100nM的范围内、优选在约0.01nM至约25nM的范围内。

[0395] 以下实施例说明了根据本发明的化合物的制备。

## 实施例

[0396] 缩写

[0397] DCM:二氯甲烷 EtOAc:乙酸乙酯

[0398] DMF:N,N-二甲基甲酰胺 MeOH:甲醇

[0399] DMSO:二甲基亚砷 THF:四氢呋喃

- |        |   |          |
|--------|---|----------|
| [0400] | EtOH:乙醇   | DEA:二乙醇胺 |
| [0401] | DIBAL-H:二异丁基氢化铝   | TFA:三氟乙酸 |
| [0402] | DIAD: (E)-1,2-二氮烯二羧酸二异丙基酯   |          |
| [0403] | 劳森试剂:2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫杂二磷杂环丁烷-2,4-二硫酮                     |          |
| [0404] | XPhos Pd G1:氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)  |          |
| [0405] | h:小时  | r.t.:室温  |
| [0406] | M:质量  | RT:保留时间  |
| [0407] | HPLC:高效液相色谱   |          |
| [0408] | LCMS:液相色谱法质谱法联用   |          |
| [0409] | ES+:电喷射正电离  |          |
| [0410] | <u>分析条件</u>   |          |
| [0411] | 在300MHz或400MHz得到所有NMR谱。   |          |
| [0412] | 在氮气氛下使用干燥的溶剂和玻璃器皿进行所有涉及空气-或水分-敏感的试剂的反应。                           |          |
| [0413] | LCMS数据测定  |          |
| [0414] | <u>方法1 (LCMS碱性)</u>   |          |
| [0415] | QDA Waters简单四极杆质谱仪用于LC-MS分析。                                      |          |
| [0416] | 该质谱仪配有ESI源和具有二极管阵列检测器(210至400nm)的UPLC Acquity Classic。            |          |
| [0417] | 数据以完全MS扫描从m/z 50至1000以正模式获得,酸性洗脱。                                 |          |
| [0418] | 反相分离在45°C在Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7µm(2.1x 50mm)柱上进行,碱性洗脱。  |          |
| [0419] | 使用以下进行梯度洗脱:   |          |
| [0420] | H <sub>2</sub> O/乙腈/甲酸铵(95/5/63mg/L)+50µL NH <sub>4</sub> OH(溶剂A) |          |
| [0421] | 乙腈/H <sub>2</sub> O/甲酸铵(95/5/63mg/L)+50µL NH <sub>4</sub> OH(溶剂B) |          |
| [0422] | 梯度程序:   |          |
| [0423] | HPLC流速:0.4mL/分至0.5mL/分  |          |
| [0424] | 进样体积:1µL  |          |
| [0425] | 全流量至MS。   |          |

	时间(min)	A (%)	B (%)	流速(mL/min)
	0	99	1	0.4
	0.3	99	1	0.4
[0426]	3.2	0	100	0.4
	3.25	0	100	0.5
	4	0	100	0.5
	4.1	99	1	0.4
	4.8	90	1	0.4

[0427] 方法2

[0428] 方法名称 S

[0429] 仪器 Agilent 6890N;柱:RXi-5MS 20m,ID 180 $\mu$ m,df 0.8 $\mu$ m

[0430] 平均速度 50cm/s;载气:He

[0431] 初始温度 60 $^{\circ}$ C;初始时间:1.5分钟;溶剂延迟:1.3分钟[0432] 速率 50 $^{\circ}$ C/分钟;最终温度:250 $^{\circ}$ C;最终时间 3.7分钟[0433] 分流比例 20:1;注射器温度:250 $^{\circ}$ C;进样体积 1 $\mu$ L[0434] 检测 MSD(EI-正性);检测器温度:280 $^{\circ}$ C;质量范围 50-550[0435] 检测 FID;检测器温度:300 $^{\circ}$ C[0436] 方法3[0437] 柱:X-Bridge C18 Waters 2.1x 20mm,2.5 $\mu$ m柱

[0438] 流动相A:10mM甲酸铵水溶液+0.1%氨溶液

[0439] 流动相B:乙腈+5%水+0.1%氨溶液

[0440] 梯度程序:流速1mL/min

[0441] 时间 A%B%

[0442] 0.00 96.00 4.00

[0443] 1.50 5.00 95.00

[0444] 2.25 5.00 95.00

[0445] 2.50 96.00 4.00

[0446] 方法4(LCMS酸性)

[0447] QDA Waters简单四极杆质谱仪用于LC-MS分析。

[0448] 该质谱仪配有ESI源和具有二极管阵列检测器(210至400nm)的UPLC Acquity Classic。

[0449] 数据以完全MS扫描从m/z 50至1000以正模式获得,酸性洗脱。

[0450] 反相分离在45 $^{\circ}$ C在Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 $\mu$ m(2.1x 50mm)柱上进行,酸性洗脱。

[0451] 使用以下进行梯度洗脱:

[0452] 水(溶剂A)

- [0453] 乙腈(溶剂B)  
 [0454] 水/乙腈/甲酸0.5% (溶剂C)  
 [0455] 梯度程序:  
 [0456] HPLC流速:0.6mL/分至0.7mL/分  
 [0457] 进样体积:1μL  
 [0458] 全流量至MS。

	时间(min)	A (%)	B (%)	C (%)	流速(mL/min)
	0	90	0	10	0.6
	0.3	90	0	10	0.6
[0459]	3.2	0	90	10	0.6
	3.25	0	90	10	0.7
	4	0	90	10	0.7
	4.1	90	0	10	0.6
	5.4	90	0	10	0.6

[0460] 对于本领域技术人员显而易见的是,如果使用不同的分析条件,则可以获得LCMS的不同保留时间(RT)。

[0461] 方法5

- [0462] 柱:X-Bridge C18 Waters 2.1x 20mm,2.5μm柱  
 [0463] 流动相A:10mM甲酸铵水溶液+0.1%氨溶液  
 [0464] 流动相B:乙腈+5%水+0.1%氨溶液  
 [0465] 梯度程序:流速泵1:1mL/min;流速泵2:0.5mL/min

	泵 1:			泵 2:		
	时间	A %	B %	时间	A %	B %
	0.00	95.10	4.90	0.10	5.00	95.00
[0466]	4.00	5.00	95.00	1.00	5.00	95.00
	5.00	5.00	95.00	1.10	95.00	5.00
	5.10	95.10	4.90			

[0467] 方法6

- [0468] 柱:X-Bridge C18 Waters 2.1x 20mm,2.5μm柱  
 [0469] 流动相A:10mM甲酸铵水溶液+0.1%甲酸  
 [0470] 流动相B:乙腈+5%水+0.1%甲酸  
 [0471] 梯度程序:流速泵1:1mL/min;流速泵2:0.5mL/min

	泵 1:			泵 2:		
	时间	A %	B %	时间	A %	B %
[0472]	0.00	95.00	5.00	0.10	5.00	95.00
	4.00	5.00	95.00	1.00	5.00	95.00
	5.00	5.00	95.00	1.10	95.00	5.00
	5.10	95.00	5.00			

[0473] 制备型HPLC-MS

[0474] 方法1 (酸性制备型LCMS)

[0475] Waters Fraction-Lynx系统,配有2545泵、2998 PDA、2767级分收集器和Waters 3100 MS。

[0476] pH3\_35\_50聚焦梯度(focused gradient),反相。

[0477] Waters XBridge Prep C18 OBD柱,19x 100mm,5 $\mu$ m。

[0478] 溶剂A:10mM碳酸氢铵+0.1%甲酸

[0479] 溶剂B:乙腈+0.1%甲酸

	时间(min)	%A	%B
	0	90	10
	2.3	65	35
[0480]	11	50	50
	11.5	5	95
	13	5	95
	13.2	90	10

[0481] 流速:19mL/分(+1mL/分乙腈ACD)

[0482] 柱温:环境温度

[0483] 方法2 (碱性制备型LCMS)

[0484] Waters Fraction-Lynx系统,配有2545泵、2998 PDA、2767级分收集器和Waters 3100 MS。

[0485] pH10\_35\_30聚焦梯度(focused gradient),反相。

[0486] Waters XBridge Prep C18 OBD柱,19x 100mm,5 $\mu$ m。

[0487] 溶剂A:10mM碳酸氢铵+0.1%NH<sub>4</sub>OH

[0488] 溶剂B:乙腈+0.1%NH<sub>4</sub>OH

	时间(min)	%A	%B
	0	90	10
	2.3	65	35
[0489]	11	50	50
	11.5	5	95
	13	5	95
	13.2	90	10

[0490] 流速:19mL/分(+1mL/分 乙腈 ACD)

[0491] 柱温:环境温度

[0492] 方法3

[0493] pH10 25\_40梯度,反相

[0494] 柱:XBridge Prep Phenyl,5 $\mu$ m OBD,19x 150mm

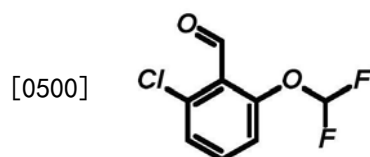
[0495] 流动相A:10mM碳酸氢铵水溶液+0.1%氨溶液

[0496] 流动相B:乙腈+5%水+0.1%氨溶液

	时间 (分钟)	A %	B %
	0.00	75.00	25.00
	2.50	75.00	25.00
[0497]	11.00	60.00	40.00
	11.50	5.00	95.00
	13.00	75.00	25.00

[0498] 流速:19mL/分钟

[0499] 中间体1

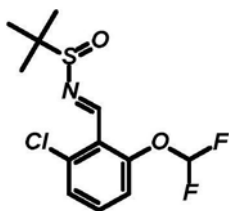


[0501] 2-氯-6-(二氟甲氧基)苯甲醛

[0502] 在0℃下向在乙腈(150mL)中的2-氯-6-羟基苯甲醛(20g,128.2mmol)中加入氢氧化钾(71.7g,1282mmol)的水(50mL)溶液。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟,然后在0℃下加入(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(36.4mL,205.1mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,然后倒入水(500mL)中。用EtOAc(2 $\times$ 1L)萃取水层。将有机层用水(500mL)和盐水(500mL)洗涤,然后经无水硫酸钠干燥并过滤。减压蒸发有机层。通过柱色谱(SiO<sub>2</sub>,在己烷中的5% EtOAc)纯化得到的粗残余物,得到标题化合物(13.9g,53%),为黄色油状物。 $\delta_{\text{H}}$ (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.46(s,1H), 7.49(t, J 8.2Hz, 1H), 7.37(dd, J 8.1, 1.1Hz, 1H), 7.20(m, 1H), 6.61(t, 1H)。

## [0503] 中间体2

[0504]

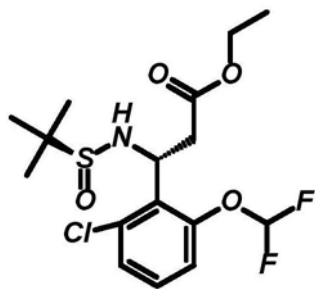


## [0505] N- {[2-氯-6-(二氟甲氧基)苯基]亚甲基} - (S) - 2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[0506] 在0℃下,向中间体1 (20g, 97.08mmol) 的干燥THF (100mL) 溶液中加入(S) - (-) - 叔丁基亚磺酰胺 (12.92g, 106.79mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (61.73g, 291.2mmol) 和K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (50.6g, 291.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时,然后通过硅藻土过滤,并用EtOAc (1L) 洗涤。用水 (500mL) 和盐水 (500mL) 洗涤有机层,然后用无水硫酸钠干燥。过滤有机层,并减压蒸发,然后通过柱色谱 (SiO<sub>2</sub>, 在己烷中的10%EtOAc) 纯化残余物,得到标题化合物 (20g, 87%), 为黄色油状物。 $\delta_{\text{H}}$  (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.90 (s, 1H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.29-7.15 (m, 1H), 6.82-6.34 (m, 1H), 1.29 (s, 9H)。LCMS (ES+) 309.90 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2.73分钟。

## [0507] 中间体3

[0508]

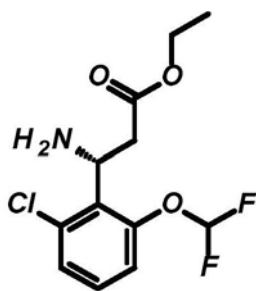


## [0509] (3R) - 3 - {[ (S) - 叔丁基亚磺酰基]氨基} - 3 - [2-氯-6-(二氟甲氧基)苯基] - 丙酸乙酯

[0510] 将锌粉 (150g) 溶于1N HCl (500mL) 中,搅拌10分钟并倾析。将锌粉末用水 (3×500mL) 洗涤并倾析。将粉末进一步用丙酮 (3×500mL) 洗涤,倾析并在真空下干燥。向得到的活化的锌粉 (105g, 1618mmol) 的干燥THF (150mL) 溶液中加入CuCl (19.2g, 194mmol), 将反应混合物加热回流30分钟。将反应混合物冷却至室温,滴加在THF (100mL) 中的溴乙酸乙酯 (45mL, 404mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌30分钟。将反应混合物冷却至0℃,并加入在THF (100mL) 的中间体2 (50g, 161mmol)。将反应混合物温热至室温。搅拌3小时,然后通过硅藻土过滤,并用EtOAc (700mL) 洗涤。用1N柠檬酸 (500mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (500mL)、水 (500mL) 和盐水 (500mL) 洗涤有机层。分离有机层,用无水硫酸钠干燥,然后过滤,并减压蒸发。通过色谱法 (SiO<sub>2</sub>, 在己烷中的40%EtOAc) 纯化残余物,得到标题化合物 (59g, 92%), 为黄色油状物。 $\delta_{\text{H}}$  (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.29-7.21 (m, 2H), 7.05 (d, J 7.3Hz, 1H), 6.82-6.34 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.18-4.02 (m, 2H), 3.25 (dd, J 15.6, 7.5Hz, 1H), 3.01 (dd, J 15.3, 7.5Hz, 1H), 1.31-1.11 (m, 12H)。

## [0511] 中间体4

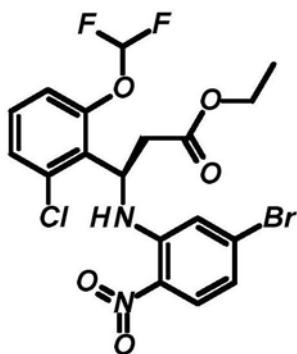
[0512]

[0513] (3R)-3-氨基-3-[2-氯-6-(二氟甲氧基)苯基]丙酸乙酯盐酸盐

[0514] 向中间体3 (32g, 80.6mmol) 的乙醚:乙醇混合物 (2:1, 75mL) 的溶液中加入4M HCl 的1,4-二噁烷 (70mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后减压浓缩。将残余物用乙醚 (500mL) 研磨, 得到标题化合物 (22g, 93%), 为黄色固体。 $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.93 (d, J 6.2Hz, 2H), 7.32-7.10 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 5.42 (m, 1H), 4.08 (q, J 7.0Hz, 2H), 3.36 (dd, J 16.5, 7.0Hz, 1H), 3.14 (dd, J 16.5, 7.8Hz, 1H), 1.34 (t, J 7.1Hz, 3H)。

[0515] 制备性的中间体5

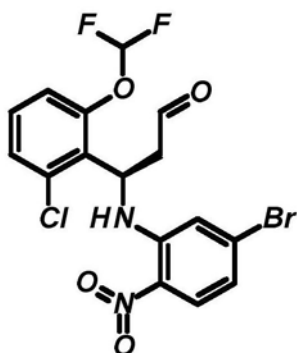
[0516]

[0517] (3R)-3-(5-溴-2-硝基苯胺基)-3-[2-氯-6-(二氟甲氧基)苯基]-丙酸乙酯

[0518] 向中间体4 (9.3g, 28.3mmol) 的乙腈 (80mL) 溶液中加入碳酸钾 (11.73g, 84.9mmol) 和4-溴-2-氟-1-硝基苯 (7.4g, 34mmol)。将反应混合物在80℃搅拌过夜, 然后用EtOAc (150mL) 稀释, 并用水 (150mL) 洗涤。分离有机层, 用无水硫酸钠干燥, 然后过滤并减压浓缩。通过色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , 在己烷中的10%EtOAc) 纯化残余物, 得到标题化合物 (12.5g, 90%), 为黄色油状物。LCMS方法1 (ES+) 493 (M+H)<sup>+</sup>。

[0519] 制备性的中间体6

[0520]

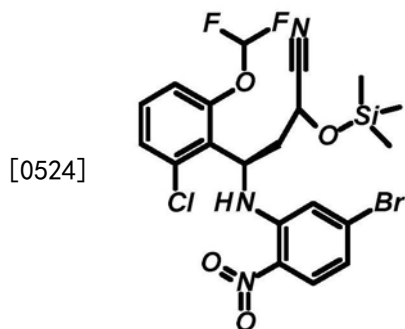
[0521] (3R)-3-(5-溴-2-硝基苯胺基)-3-[2-氯-6-(二氟甲氧基)苯基]丙醛

[0522] 在-78℃下, 向中间体5 (12.5g, 25.4mmol) 的THF (130mL) 溶液中滴加DIBAL-H (50.8mL, 50.8mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌2小时, 然后用氯化铵水溶液淬灭。将反



应混合物用EtOAc稀释,并通过硅藻土过滤。将滤液用水洗涤。分离有机层,并用硫酸钠干燥,然后过滤并减压蒸发。通过色谱法( $\text{SiO}_2$ ,在己烷中的15%EtOAc)纯化粗物质,得到标题化合物(9.0g,80%),为黄色油状物。 $\delta_{\text{H}}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 9.80(d,J 1.3Hz,1H),8.78(d,J 9.0Hz,1H),7.99(d,J 9.0Hz,1H),7.27(d,J 3.2Hz,2H),7.21-7.08(m,1H),6.81-6.66(m,2H),5.93(m,1H),3.56-3.38(m,2H),3.12(dd,J 17.9,5.2Hz,1H)。

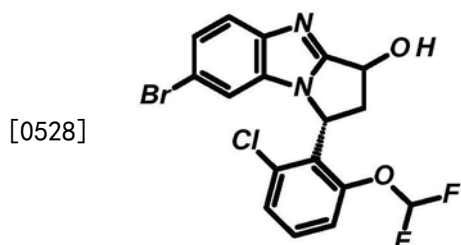
[0523] 制备性的中间体7



[0525] (4R)-4-(5-溴-2-硝基苯胺基)-4-[2-氯-6-(二氟甲氧基)苯基]-2-(三甲基甲硅烷氧基)丁腈

[0526] 向中间体6(9.0g,20mmol)的DCM(150mL)溶液中加入 $\text{ZnI}_2$ (0.64g,2mmol)、三乙胺(0.28mL,2mmol)和三甲基甲硅烷基氰化物(5.0mL,40mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后加入水(200mL),用DCM(500mL)萃取混合物。蒸发有机层后,得到标题化合物(9.0g,粗物质),为黄色油状物,无需另外纯化即可使用。

[0527] 制备性的中间体8

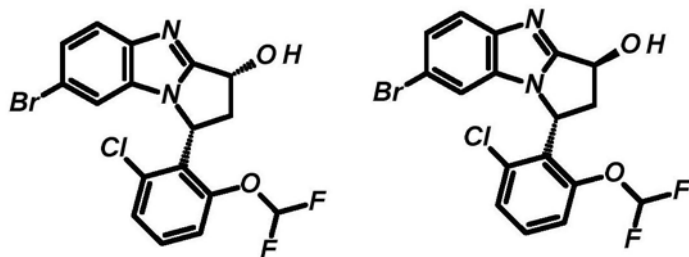


[0529] (1R)-7-溴-1-[2-氯-6-(二氟甲氧基)苯基]-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]-苯并咪唑-3-醇

[0530] 向中间体7(9g,16.4mmol)的EtOH(150mL)溶液中加入 $\text{SnCl}_2$ (15.6g,82mmol)。将反应混合物在80℃加热2小时,然后用水淬灭,并用1N KOH碱化至pH 8。将反应混合物用EtOAc稀释,并通过硅藻土过滤。用水和盐水洗涤有机层,然后用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过色谱法( $\text{SiO}_2$ ,在己烷中的60%EtOAc)纯化残余物,然后用己烷:EtOAc研磨,得到标题化合物(3.0g,43%),为黄色固体。LCMS方法1(ES+) 431( $\text{Br}^{81}/\text{Cl}^{35}$ 和/或 $\text{Br}^{79}/\text{Cl}^{37}$ )( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[0531] 制备性的中间体9和10

[0532]



[0533] 中间体9

[0534] (1R,3R)-7-溴-1-[2-氯-6-(二氟甲氧基)苯基]-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-3-醇

[0535] 中间体10

[0536] (1R,3S)-7-溴-1-[2-氯-6-(二氟甲氧基)苯基]-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-3-醇

[0537] 将中间体8 (12.5g) 在以下条件下进行制备型SFC色谱:Chiracel OD柱(柱尺寸:50×266mm,流速:360mL/分钟,注射:20mg,频率:4分钟,25℃,CO<sub>2</sub>+20%MeOH)。

[0538] 将如此分离的峰在以下分析条件下分析:Chiralcel OD-H(柱尺寸:250×4.6mm,在30℃下使用含有0.1%DEA的100%甲醇流速:1mL/分钟)。

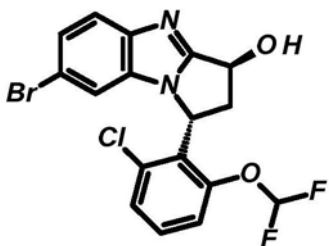
[0539] 分离中间体9 (3.63g, 29%) 为第三洗脱的非对映异构体 (RT 5.4分钟)。δ<sub>H</sub> (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.57 (m, 2.3H), 7.45 (m, 0.8H), 7.35 (d, J 8.0Hz, 0.6H), 7.26 (m, 1H), 7.17 (m, 0.3H), 6.83 (t, J 72.5Hz, 1H), 6.69 (br s, 1H), 6.15 (m, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 作为旋转异构体的7:3混合物。LCMS酸性 (ES<sup>+</sup>) 429.1/431.1/433.1 (M+H)<sup>+</sup>, RT 4.31分钟。[0540] 收集第二洗脱的非对映异构体 (RT 4.7分钟), 并使其在以下条件下进行制备型SFC色谱:Wheko 01 (R,R) 柱(柱尺寸:50×227mm,流速:360mL/分钟,注射:690mg,频率:5.5分钟,25℃,CO<sub>2</sub>+20%EtOH)。

[0541] 将如此分离的峰在以下分析条件下分析:Chiralcel OD-H(柱尺寸:250×4.6mm,流速:在30℃下使用含有0.1%DEA的50:50庚烷/异丙醇的1mL/分钟)。

[0542] 在蒸发合并的级分后,第二洗脱的非对映异构体 (RT 5.9分钟) 得到中间体10 (4.46g, 36%)。δ<sub>H</sub> (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.55 (m, 3.4H), 7.31 (m, 1.4H), 7.12 (d, J 7.8Hz, 0.6H), 7.03 (t, J 73.0Hz, 0.6H), 6.89 (s, 0.6H), 6.81 (s, 0.4H), 6.32 (dd, J 8.4, 5.9Hz, 1H), 6.10 (d, J 6.6Hz, 1H), 5.32 (m, 0.6H), 5.26 (t, J 6.9Hz, 0.4H), 3.13 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 为旋转异构体的6:4混合物。LCMS酸性 (ES<sup>+</sup>) 429.1/431.1/433.1 (M+H)<sup>+</sup>, RT 4.40分钟。

[0543] 制备性的中间体10

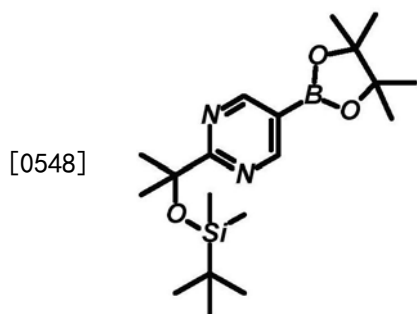
[0544]



[0545] (1R,3S)-7-溴-1-[2-氯-6-(二氟甲氧基)苯基]-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-3-醇-替代方法

[0546] 在惰性氮气氛围下,将中间体9 (3.63g, 8.45mmol) 和三苯基膦 (2.66g, 10.14mmol) 溶解在无水THF (34mL) 中。加入乙酸 (0.5mL, 9.30mmol), 将混合物冷却至0℃。滴加DIAD (2.62mL, 12.62mmol) 的无水THF (5mL) 溶液。将反应混合物缓慢升温至室温。并在室温下维持2小时。将反应混合物用EtOAc稀释,并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤。将有机层用无水硫酸镁干燥,然后过滤并真空浓缩。将得到的物质 (3.6g) 溶解在MeOH (40mL) 中。加入碳酸钾 (1.1g, 8.48mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌1小时。蒸发溶剂,然后将残余物溶于EtOAc (50mL) 和水 (20mL) 中。将有机层用水 (2×20mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,然后过滤并真空浓缩,得到标题化合物 (4.9g, 粗产物), 为棕色油状物,其不经进一步纯化即可使用。LCMS碱性 (ES<sup>+</sup>) 429/431/433 (M+H)<sup>+</sup>, RT2.46分钟。

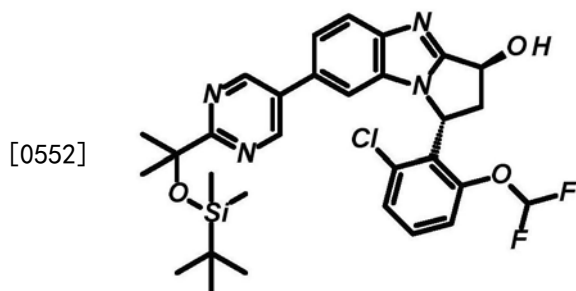
[0547] 制备性的中间体11



[0549] 叔丁基 (二甲基) {1-甲基-1-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-嘧啶-2-基]乙氧基} 硅烷

[0550] 将2-(1-羟基-1-甲基乙基) 嘧啶-5-硼酸频哪醇酯 (10g, 37.9mmol)、叔丁基二甲基氯硅烷 (11.76g, 75.7mmol) 和咪唑 (7.89g, 115.9mmol) 溶解在无水DMF (150mL) 中。将反应混合物在85℃下搅拌4天。加入EtOAc (100mL) 和水 (250mL), 然后用EtOAc (3×50mL) 萃取水层。将合并的有机层用盐水 (3×20mL) 洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后过滤并真空浓缩。通过色谱法 (SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc的庚烷溶液) 纯化残余物,得到标题化合物 (12.0g, 84%), 为透明油状物。 $\delta_H$  (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.04 (s, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.40 (s, 12H), 0.94 (s, 9H), 0.01 (s, 6H)。

[0551] 制备性的中间体12

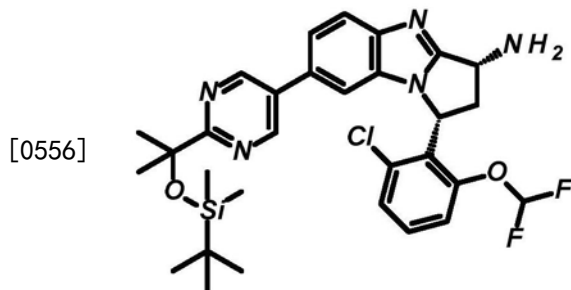


[0553] (1R,3S)-7-(2-{1-[叔丁基 (二甲基) 甲硅烷基]氧基-1-甲基乙基} 嘧啶-5-基)-1-[2-氯-6-(二氟甲氧基) 苯基]-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a] 苯并咪唑-3-醇

[0554] 将中间体10 (4.46g, 10.4mmol)、中间体11 (3.92g, 10.4mmol) 和碳酸铯 (5.07g, 15.6mmol) 置于管中,其中充满氩气。加入脱气的1,4-二噁烷 (37mL) 和脱气的水 (3.7mL), 并将所得浆体在室温下搅拌5分钟,然后加入[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁] 二氯化钯 (II)

(380mg, 0.52mmol)。将反应混合物置于90℃的预热搅拌板上,并在该温度下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,然后加入EtOAc (50mL) 和水 (50mL)。将水层用EtOAc (3×20mL) 萃取,然后将合并的有机层用无水硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。通过色谱法(SiO<sub>2</sub>, 30-100% EtOAc的己烷溶液)纯化粗残余物,得到标题化合物(5.7g, 92%)。LCMS酸性(ES<sup>+</sup>) 601.3/603.2 (M+H)<sup>+</sup>, RT 3.64分钟。

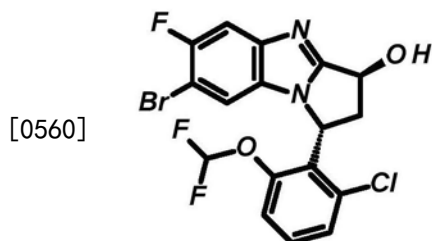
[0555] 制备性的中间体13



[0557] (1R,3R)-7-(2-{1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1-甲基乙基}嘧啶-5-基)-1-[2-氯-6-(二氟甲氧基)苯基]-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-3-胺

[0558] 将中间体12(11.18g, 18.63mmol)悬浮在无水甲苯(34mL)中。在0℃下加入二苯基磷酰基叠氮化物(5.0mL, 24.22mmol),然后加入1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(3.62mL, 24.22mmol)。使反应混合物达到室温,并在室温搅拌保持2小时,然后在50℃加热18小时。将反应混合物用水(100mL)和EtOAc(100mL)稀释。用EtOAc(3×100mL)萃取水层。将合并的有机层用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。将粗残余物溶于THF(172mL)和水(17mL)的混合物中,然后加入三甲基磷的甲苯(1M, 34.6mL, 20.8mmol)溶液。将反应混合物在室温下搅拌2小时。蒸发溶剂,并通过色谱法(SiO<sub>2</sub>, 0-5% MeOH的DCM溶液, 1% NH<sub>3</sub>)纯化残余物,得到标题化合物(7.0g, 61%)。LCMS碱性(ES<sup>+</sup>) 600.3/602.3 (M+H)<sup>+</sup>, RT 3.49分钟。

[0559] 中间体14

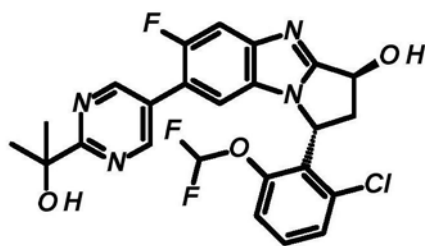


[0561] (1R,3S)-7-溴-1-[2-氯-6-(二氟甲氧基)苯基]-6-氟-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-3-醇

[0562] 按照对中间体5至10所述的实验方法,可以由中间体4和4-溴-2,5-二氟硝基苯制备标题化合物。

[0563] 中间体15

[0564]



[0565] (1R,3S)-1-[2-氯-6-(二氟甲氧基)苯基]-6-氟-7-[2-(2-羟基丙烷-2-基)-嘧啶-5-基]-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-3-醇

[0566] 按照中间体12描述的实验方法,标题化合物可由中间体14和2-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-基]丙-2-醇制备。

[0567] 中间体16

[0568]

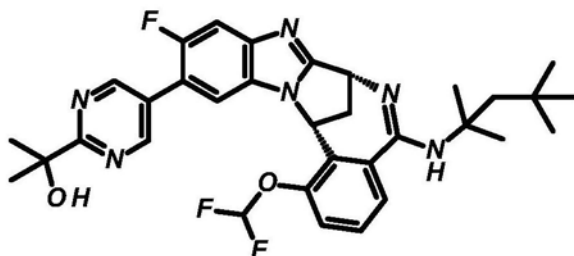


[0569] 2-(5-{(1R,3R)-3-氨基-1-[2-氯-6-(二氟甲氧基)苯基]-6-氟-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-7-基}嘧啶-2-基)丙-2-醇

[0570] 可以按照对中间体13所述的实验方法,从中间体15制备标题化合物。

[0571] 中间体17

[0572]



[0573] (7R,14R)-1-(二氟甲氧基)-10-氟-11-[2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基]-N-(2,4,4-三甲基戊-2-基)-7,14-二氢-7,14-甲桥苯并咪唑并[1,2-b]-[2,5]苯并二氮杂环辛四烯-5-胺

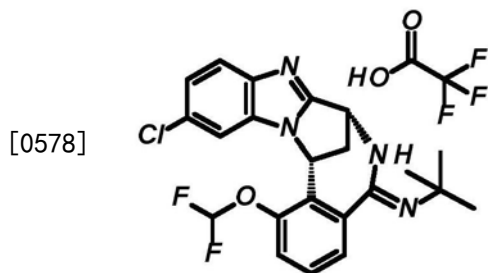
[0574] 将中间体16 (1.82mmol)、碳酸铯 (772mg, 2.37mmol)、1,1'-双-(二苯基膦基)二茂铁 (102mg, 0.18mmol)、乙酸铯 (II) (20.47mg, 0.091mmol) 和1,1,3,3-四甲基丁基异氰化物 (518μL, 2.73mmol) 悬浮在甲苯 (10mL; 干燥并用氩气脱气) 中。将浆体在110℃和氩气氛下加热过夜。将反应混合物冷却至室温,然后用EtOAc (10mL) 和水 (5mL) 稀释。分离两相,将水层进一步用EtOAc (2×10mL) 萃取。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥,然后过滤并减压浓缩。通过制备型HPLC (碱性条件) 纯化粗物质,得到标题化合物 (442mg, 40%)。LCMS碱性 (ES+) 607 (M+H)<sup>+</sup>, RT 3.04分钟。

[0575] 替代方法

[0576] 将2-(5-{(1R,3R)-3-氨基-1-[2-溴-6-(氟甲氧基)苯基]-6-氟-2,3-二氢-1H-苯并[d]吡咯并[1,2-a]咪唑-7-基}嘧啶-2-基)丙-2-醇 (W02016/050975, 中间体92) (1g,

1.82mmol)、碳酸铯(772mg, 2.37mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(102mg, 0.18mmol)、乙酸钯(II)(20.5mg, 0.091mmol)和1,1,3,3-四甲基丁基异腈化物(518μL, 2.73mmol)悬浮在甲苯(10mL;干燥并用氩气脱气)中。将浆体在110℃和氩气氛下加热过夜。将反应混合物冷却至室温,然后用EtOAc(10mL)和水(5mL)稀释。分离两相,将水相进一步用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机相干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并真空浓缩。通过制备型HPLC(碱性,方法2)纯化粗物质,得到标题化合物(442mg, 40%)。LCMS碱性(ES<sup>+</sup>) 607 (M+H)<sup>+</sup>, RT 3.04分钟(方法1)。

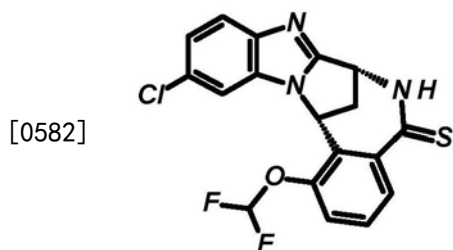
[0577] 中间体18



[0579] (7R, 14R) -N-叔丁基-11-氯-1-(二氟甲氧基)-6,7-二氢-7,14-甲桥苯并咪唑并[1,2-b][2,5]苯并二氮杂环辛四烯-5(14H)-亚胺三氟乙酸盐(1:1)

[0580] 将(1R, 3R) -1-[2-溴-6-(二氟甲氧基)苯基]-7-氯-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑-3-胺(WO 2016/050975中间体40)(0.25g, 0.58mmol)、碳酸铯(0.25g, 0.76mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁(0.032g, 0.058mmol)和乙酸钯(II)(0.0065g, 0.029mmol)的混合物在真空和氩气的3个循环下脱气。向混合物中加入叔丁基异氰化物(0.073g, 0.87mmol)和脱气的甲苯(1.46mL)。将反应混合物在110℃下搅拌过夜。向混合物中加入水和EtOAc。将水相用EtOAc萃取三次,然后合并有机相,依次用氯化铵水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。分离有机相,并干燥(MgSO<sub>4</sub>),然后过滤并真空浓缩。通过制备型HPLC(酸性,方法1)纯化粗残余物。将所得材料在水和DCM之间分配。用DCM萃取水相,然后合并有机相,并真空浓缩,得到标题化合物(159mg, 63%),为黄色油状物。 $\delta_{\text{H}}$ (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.22(s, 1H), 8.95(d, J 6.2Hz, 1H), 8.09(d, J 7.6Hz, 1H), 7.94(d, J 8.9Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.70-7.57(m, 2H), 7.53(d, J 9.0Hz, 1H), 6.99(t, J 72.0Hz, 1H), 6.81-6.74(m, 1H), 6.69(d, J 6.1Hz, 1H), 4.12-3.90(m, 1H), 3.21(d, J 13.6Hz, 1H), 1.73(s, 9H)。

[0581] 中间体19

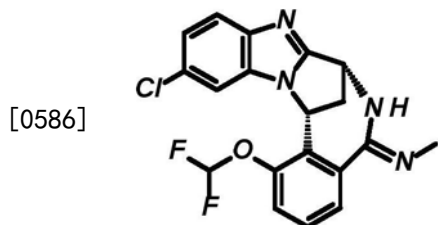


[0583] (7R, 14R) -11-氯-1-(二氟甲氧基)-6,7-二氢-7,14-甲桥苯并咪唑并[1,2-b]-[2,5]苯并二氮杂环辛四烯-5(14H)-硫酮

[0584] 向(7R, 14R) -11-氯-1-(二氟甲氧基)-6,7-二氢-7,14-甲桥苯并咪唑并[1,2-b]-[2,5]苯并二氮杂环辛四烯-5(14H)-酮(WO 2016/050975, 实施例11)(1g, 2.66mmol)在甲苯(50mL)中的悬浮液加入劳森试剂(1.2g, 2.9mmol)。将浆体在110℃下搅拌过夜。蒸发反应混

合物,并用最少量的EtOAc稀释。过滤沉淀物,并用乙醚(2×10mL)冲洗,然后将滤液真空浓缩,得到标题化合物(1.0g,96%),为黄色固体。 $\delta_{\text{H}}$ (400MHz,DMSO- $d_6$ ) 11.56(d,J 6.7Hz,1H), 9.05(dd,J 8.3,1.3Hz,1H), 7.79-7.40(m,5H), 7.23(dd,J 8.7,2.1Hz,1H), 6.36(d,J 7.0Hz,1H), 5.12(t,J 6.5Hz,1H), 3.55-3.38(m,1H), 2.77(d,J 13.5Hz,1H)。LCMS(ES<sup>+</sup>) 392 (M+H)<sup>+</sup>,RT 2.48分钟(方法2)。

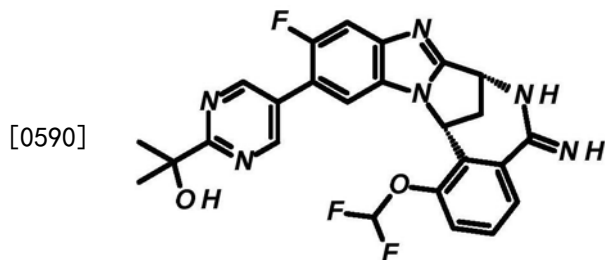
[0585] 中间体20



[0587] (5Z,7R,14R)-11-氯-1-(二氟甲氧基)-N-甲基-6,7-二氢-7,14-甲桥苯并咪唑并[1,2-b][2,5]苯并二氮杂环辛四烯-5(14H)-亚胺

[0588] 将中间体19(80.0mg,0.204mmol)和2M甲胺在THF(1.84g,4.08mmol)中的混合物在微波小瓶中在90℃下加热3小时。加入另外的2M甲胺的THF溶液(0.5mL),将反应混合物在90℃加热4小时。将混合物在水和EtOAc之间分配,然后分离有机相。将水相用EtOAc洗涤两次。将合并的有机相干燥,并真空浓缩。通过反相色谱法(pH 3)纯化得到的橙色油状物,得到标题化合物(35mg,44%)。LCMS(ES<sup>+</sup>) 389.0 (M+H)<sup>+</sup>,RT 1.24分钟(方法3)。

[0589] 实施例1

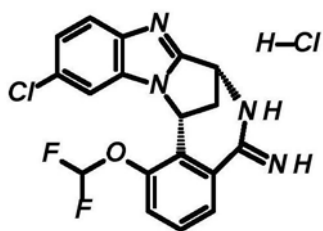


[0591] (7R,14R)-1-(二氟甲氧基)-10-氟-5-亚氨基-11-[2-(2-羟基丙烷-2-基)-嘧啶-5-基]-7,14-二氢-7,14-甲桥苯并咪唑并[1,2-b][2,5]苯并二氮杂环辛四烯

[0592] 将中间体17(20mg,0.033mmol)悬浮在4N HCl的1,4-二噁烷(0.7mL)溶液中。加入TFA直至原料溶解。将反应混合物在100℃下搅拌2小时,然后冷却至室温,并用EtOAc(2mL)和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2mL)稀释。分离两层,将水层进一步用EtOAc(2×2mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥,然后过滤并减压浓缩。通过制备型LCMS(碱性,方法2)纯化粗物质,得到标题化合物(15mg,92%)。 $\delta_{\text{H}}$ (400MHz,CDC1<sub>3</sub>) 8.89(m,2H), 7.76(d,J 7.4Hz,1H), 7.54(m,1H), 7.42(m,2H), 7.32(m,1H), 6.81(m,1H), 6.24(d,J 7.2Hz,1H), 5.22(m,1H), 4.68(m,1H), 3.35(m,1H), 2.74(m,1H), 1.66(s,6H)。LCMS(ES<sup>+</sup>) 495 (M+H)<sup>+</sup>,RT 1.94分钟(方法1)。LCMS(ES<sup>+</sup>) 495 (M+H)<sup>+</sup>,RT 1.87分钟(方法2)。

[0593] 实施例2

[0594]

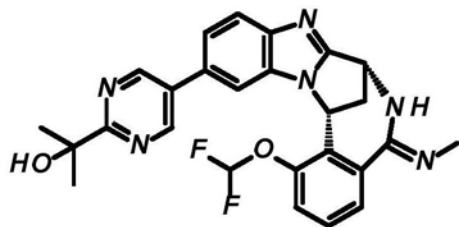


[0595] (7R,14R)-11-氯-1-(二氟甲氧基)-6,7-二氢-7,14-甲桥苯并咪唑并[1,2-b]-[2,5]苯并二氮杂环辛四烯-5(14H)-亚胺盐酸盐

[0596] 将中间体18 (0.05g, 0.092mmol) 溶于4N盐酸的1,4-二噁烷 (0.23mL, 1.160mmol) 中, 并将反应混合物在100℃加热过夜。过滤沉淀物, 然后用冷的二异丙醚洗涤, 得到标题化合物 (20mg, 58%)。δ<sub>H</sub> (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.21-11.00 (m, 1H), 9.59 (d, J 81.3Hz, 2H), 8.05 (d, J 8.2Hz, 1H), 7.89-7.40 (m, 5H), 7.26 (d, J 8.7Hz, 1H), 6.41 (d, J 6.9Hz, 1H), 5.41 (t, J 6.3Hz, 1H), 4.10-3.94 (m, 1H), 2.95 (d, J 13.7Hz, 1H)。LCMS 375.09 (M+H)<sup>+</sup>, RT 2.18分钟 (方法1)。LCMS 375.1 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1.94分钟 (方法2)。

[0597] 实施例3

[0598]



[0599] 2-{5-[(5Z,7R,14R)-1-(二氟甲氧基)-5-(甲基亚氨基)-5,6,7,14-四氢-7,14-甲桥苯并咪唑并[1,2-b]-[2,5]苯并二氮杂环辛四烯-11-基]嘧啶-2-基}丙-2-醇

[0600] 将中间体20 (35mg, 0.0900mmol) 溶解在1,4-二噁烷 (0.90mL) 中, 并加入到2-(1-羟基-1-甲基乙基)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯 (48mg, 0.180mmol) 以及[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷 (18.4mg, 0.0225mmol) 的络合物。加入碳酸钠水溶液 (2M, 0.12mL, 0.24mmol)。将反应混合物脱气, 然后在微波辐射下在110℃下加热2小时。加入XPhos Pd G1 (16.6mg, 0.0225mmol) 和2-(1-羟基-1-甲基乙基)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯 (48mg, 0.180mmol)。将反应混合物再次脱气, 并在110℃下再加热2小时。将反应混合物在EtOAc和水之间分配, 然后通过硅藻土过滤。分离有机相, 将水层用EtOAc洗涤两次。将合并的有机相用盐水洗涤, 然后干燥并真空浓缩。通过反相HPLC (方法3) 纯化得到的黑色油状物, 得到标题化合物 (16mg, 36%)。δ<sub>H</sub> (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.04 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.76-7.61 (m, 2H), 7.56 (dd, J 8.4, 1.8Hz, 1H), 7.49-7.34 (m, 2H), 6.28 (d, J 7.0Hz, 1H), 5.24 (d, J 5.6Hz, 1H), 3.45-3.30 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.55 (d, J 12.8Hz, 1H), 1.54 (s, 6H)。LCMS (ES<sup>+</sup>) 491.0 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1.61分钟 (方法5)。LCMS (ES<sup>+</sup>) 491.2 (M+H)<sup>+</sup>, RT 1.26分钟 (方法6)。