



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108834412 A

(43)申请公布日 2018.11.16

(21)申请号 201780016980.6

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

(22)申请日 2017.03.09

代理人 陈文平

(30)优先权数据

62/308,157 2016.03.14 US

62/363,630 2016.07.18 US

(51)Int.Cl.

C07D 237/02(2006.01)

C07D 253/06(2006.01)

A61K 31/501(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.09.12

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/021477 2017.03.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/160569 EN 2017.09.21

(71)申请人 传入制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 R·C·霍利 P·易卜拉欣

A·P·福特 J·R·格沃尔

权利要求书9页 说明书103页

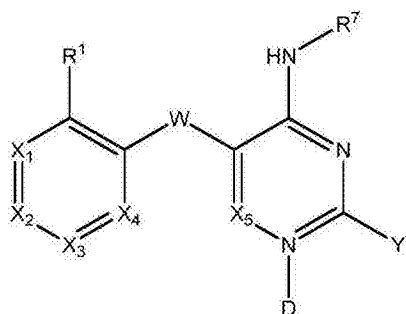
(54)发明名称

嘧啶及其变体、及其用途

(57)摘要

本公开提供了嘧啶化合物及其用途,例如用于治疗与P2X嘌呤受体相关的疾病。在某些方面中,本公开提供了可用于例如治疗内脏器官、心血管和疼痛相关的疾病、病症和紊乱的P2X3和/或P2X2/3拮抗剂。

1. 式1的化合物:



式 1,

或其药学上可接受的盐,其中:

W为CH₂、NR(其中R为H或C₁₋₃烷基)、O或S;

X₁为N或CR²;

X₂为N或CR³;

X₃为N或CR⁴;

X₄为N或CR⁵,然而条件是,X₁、X₂、X₃或X₄中不超过两个可同时为N;

X₅为N或CR⁶,然而条件是,当X₁为C-R²,X₂为C-R³,X₃为C-R⁴且X₄为C-R⁵时,W不为O或-CH₂-;

Y选自氢或-NR^dR^e,其中R^d和R^e中的一个为氢,且另一个为:氢;C₁₋₁₂-烷基;C₃₋₁₂-环烷基;C₄₋₁₂-环烷基烷基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-卤代烷氧基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;乙酰基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₂₋₁₂-烷基磺酰基烷基;C₂₋₁₂-氨基羰基氧基烷基;C₁₋₁₂-羟基羰基烷基;C₂₋₁₂-羟基烷基氧基羰基烷基;C₅₋₁₂-芳基;C₆₋₁₂-芳基烷基;C₅₋₁₂-芳基磺酰基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基;C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基;C₃₋₁₂-杂环基;或C₄₋₁₂-杂环基烷基;

D为任选的氧;

R¹选自C₁₋₁₂-烷基;C₂₋₁₂-烯基;C₂₋₁₂-炔基;C₃₋₁₂-环烷基;C₃₋₁₂-环烯基;卤素;C₁₋₁₂-卤代烷基;和C₁₋₁₂-羟基烷基;

R²、R³、R⁴和R⁵各自独立地选自氢;C₁₋₁₂-烷基;C₂₋₁₂-烯基;C₂₋₁₂-炔基;氨基;卤素;酰胺基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-烷氧基;羟基;C₁₋₁₂-卤代烷氧基;硝基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;C₁₋₁₂-羟基烷氧基;C₃₋₁₂-炔基烷氧基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₅₋₁₂-芳基磺酰基;氰基;C₆₋₁₂-芳基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₃₋₁₂-杂环基;C₄₋₁₂-杂环基烷氧基;C₆₋₁₂-芳基氧基;C₅₋₁₂-杂芳基氧基;C₇₋₁₂-芳基烷基氧基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基氧基;任选取代的苯氧基;- (CH₂)_m- (Z)_n- (CO)-R^f和- (CH₂)_m- (Z)_n-SO₂- (NR^g)_{n'}-R^f,其中m、n和n'各自独立地为0或1,

Z为O或NR^g,

R^f选自氢、C₁₋₁₂-烷基、羟基、C₁₋₁₂-烷氧基、氨基、C₁₋₁₂-羟基烷基和C₂₋₁₂-烷氧基烷基,且每个R^g独立地为氢或C₁₋₁₂-烷基;

R³和R⁴与它们所连接的原子一起可形成五元或六元环,其任选地包括一个或两个选自O、S和N的杂原子;

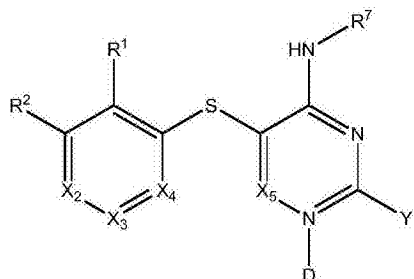
R²和R³可一起形成亚烷基二氧基;或R²和R³与它们所连接的原子一起可形成五元或六元环,其任选地包括一个或两个选自O、S和N的杂原子;

R⁶选自氢;C₁₋₁₂-烷基;且

R⁷选自氢;C₁₋₁₂-烷基;C₃₋₁₂-环烷基;C₄₋₁₂-环烷基烷基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-卤代烷氧

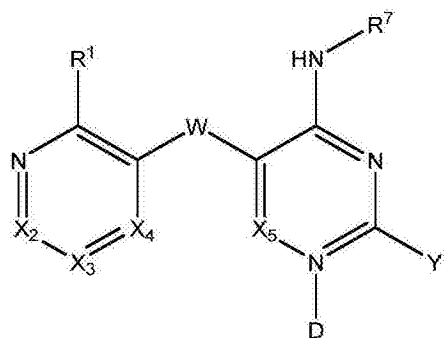
基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;乙酰基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₂₋₁₂-烷基磺酰基烷基;
C₂₋₁₂-氨基羰基氧基烷基;C₂₋₁₂-羟基羰基烷基;C₃₋₁₂-羟基烷基氧基羰基烷基;C₆₋₁₂-芳基;
C₇₋₁₂-芳基烷基;C₆₋₁₂-芳基磺酰基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基;C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基;
C₃₋₁₂-杂环基;和C₄₋₁₂-杂环基烷基。

2. 权利要求1所述的化合物,其中X₁为C-R²且W为S,由此提供如下的式1a的化合物:



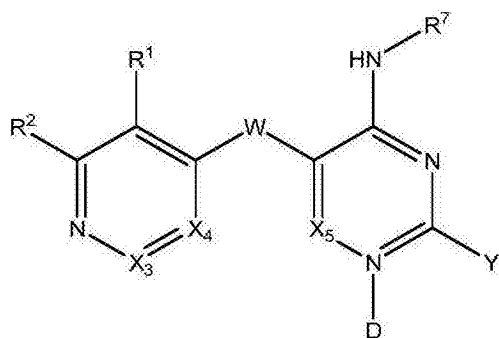
式 1a。

3. 权利要求1所述的化合物,其中X₁为N,由此提供如下的式1b的化合物:



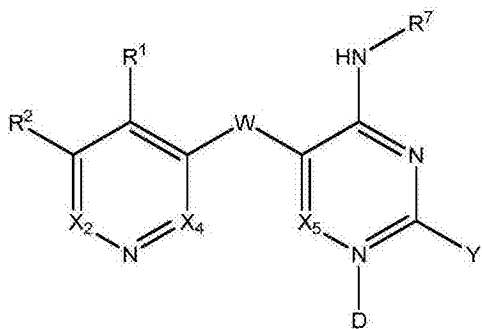
式 1b。

4. 权利要求1所述的化合物,其中X₁为C-R²且X₂为N,由此提供如下的式1c的化合物:



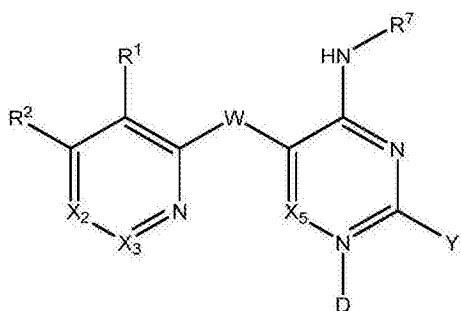
式 1c。

5. 权利要求1所述的化合物,其中X₁为C-R²且X₃为N,由此提供如下的式1d的化合物:



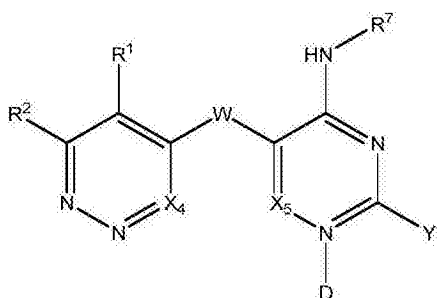
式 1d。

6. 权利要求1所述的化合物,其中 X_1 为 $C-R^2$ 且 X_4 为 N ,由此提供如下的式1e的化合物:



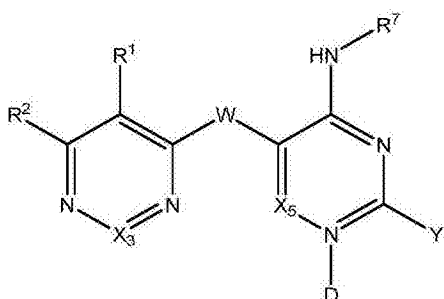
式 1e。

7. 权利要求1所述的化合物,其中 X_1 为 $C-R^2$ 且 X_2 和 X_3 均为 N ,由此提供如下的式1f的化合物:



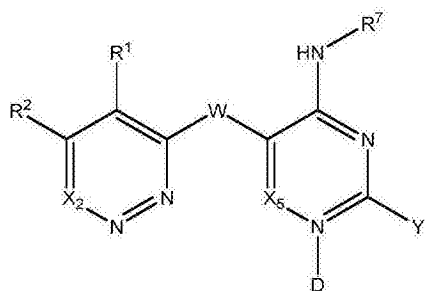
式 1f。

8. 权利要求1所述的化合物,其中 X_1 为 $C-R^2$ 且 X_2 和 X_4 均为 N ,由此提供如下的式1g的化合物:



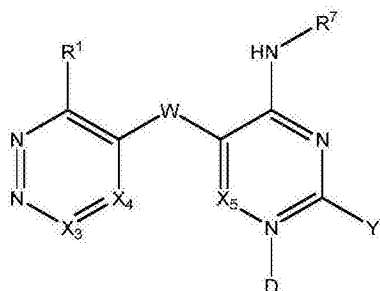
式 1g。

9. 权利要求1所述的化合物,其中 X_1 为 $C-R^2$ 且 X_3 和 X_4 均为 N ,由此提供如下的式1h的化合物:



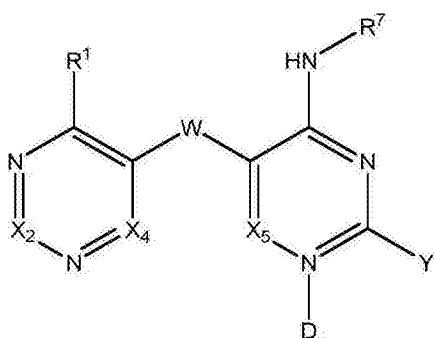
式 1h。

10. 权利要求1所述的化合物,其中X₁和X₂均为N,由此提供如下的式1i的化合物:



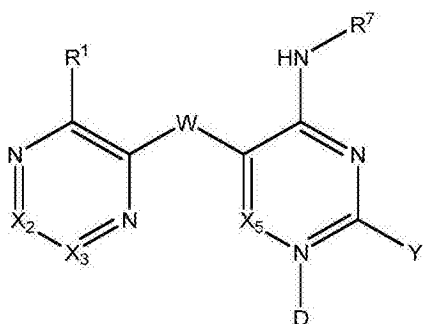
式 1i。

11. 权利要求1所述的化合物,其中X₁和X₃均为N,由此提供如下的式1j的化合物:



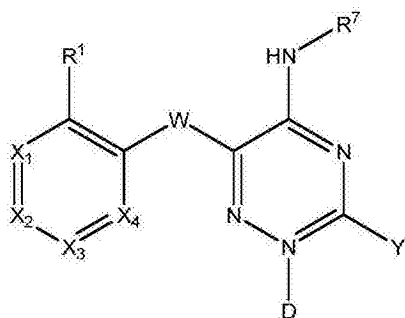
式 1j。

12. 权利要求1所述的化合物,其中X₁和X₄均为N,由此提供如下的式1k的化合物:



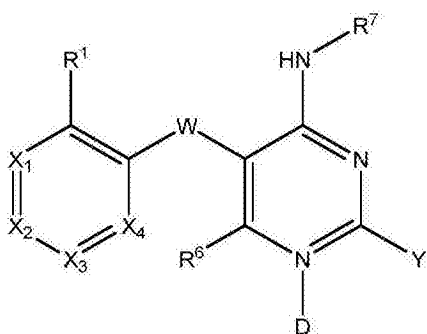
式 1k。

13. 权利要求1所述的化合物,其中X₅为N,由此提供如下的式1l的化合物:



式 11。

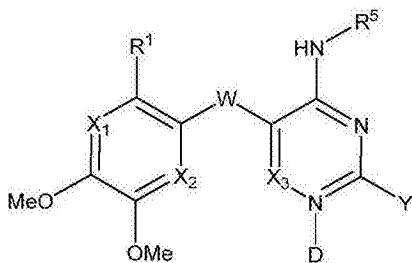
14. 权利要求1所述的化合物,其中X₅为CR⁶,由此提供如下的式1m的化合物:



式 1m,

然而条件是,当X₁为CR²,X₂为CR³,X₃为CR⁴且X₄为CR⁵时,W不为O或-CH₂-。

15. 权利要求1所述的化合物,其中式I的X₂和X₃各自为C-OMe,由此提供如下的式1n的化合物:



式 1n。

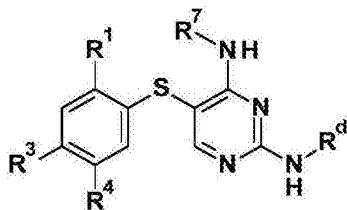
16. 权利要求1或3-13中任一项所述的化合物,其中W为O。

17. 权利要求1或3-14中任一项所述的化合物,其中W为S。

18. 权利要求1或3-13中任一项所述的化合物,其中W为CH₂。

19. 权利要求1或3-14中任一项所述的化合物,其中W为NR。

20. 式2的化合物:



式 2

其中:

R^1 为 C_{1-12} -烷基; C_{2-12} -烯基; C_{3-12} -环烷基;或 C_{3-12} -环烯基;或卤素;

R^3 和 R^4 各自独立地为:氢; C_{1-12} -烷基; C_{2-12} -烯基; C_{2-12} -炔基;氨基;卤素;酰胺基; C_{1-12} -卤代烷基; C_{1-12} -烷氧基;羟基; C_{1-12} -卤代烷氧基;硝基; C_{1-12} -羟基烷基; C_{2-12} -烷氧基烷基; C_{1-12} -羟基烷氧基; C_{3-12} -炔基烷氧基; C_{2-12} -烷基磺酰基; C_{6-12} -芳基磺酰基;氰基; C_{6-12} -芳基; C_{5-12} -杂芳基; C_{3-12} -杂环基; C_{4-12} -杂环基烷氧基; C_{6-12} -芳基氧基; C_{5-12} -杂芳基氧基; C_{7-12} -芳基烷基氧基; C_{6-12} -杂芳基烷基氧基;任选取代的苯氧基; $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^f$ 或 $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^g)_n-R^f$,其中 m 、 n 和 n' 各自独立地为0或1,

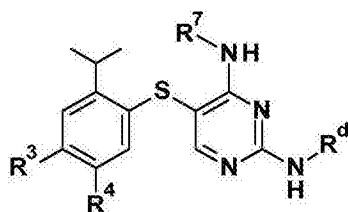
Z 为0或 NR^g ,

R^f 为氢、 C_{1-12} -烷基、羟基、 C_{1-12} -烷氧基、氨基、 C_{1-12} -羟基烷基或 C_{2-12} -烷氧基烷基,并且每个 R^g 独立地为氢或 C_{1-12} -烷基;或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起可形成五元或六元环,其任选地包括一个或两个选自O、S和N的杂原子;

R^7 选自氢; C_{1-12} -烷基; C_{3-12} -环烷基; C_{4-12} -环烷基烷基; C_{1-12} -卤代烷基; C_{1-12} -卤代烷氧基; C_{1-12} -羟基烷基; C_{2-12} -烷氧基烷基;乙酰基; C_{1-12} -烷基磺酰基; C_{2-12} -烷基磺酰基烷基; C_{2-12} -氨基羰基氧基烷基; C_{2-12} -羟基羰基烷基; C_{2-12} -羟基烷基氧基羰基烷基; C_{6-12} -芳基; C_{7-12} -芳基烷基; C_{6-12} -芳基磺酰基; C_{5-12} -杂芳基; C_{6-12} -杂芳基烷基; C_{5-12} -杂芳基磺酰基; C_{3-12} -杂环基;和 C_{4-12} -杂环基烷基;且

R^d 选自氢; C_{1-12} -烷基; C_{3-12} -环烷基; C_{4-12} -环烷基烷基; C_{1-12} -卤代烷基; C_{1-12} -卤代烷氧基; C_{1-12} -羟基烷基; C_{2-12} -烷氧基烷基;乙酰基; C_{1-12} -烷基磺酰基; C_{2-12} -烷基磺酰基烷基; C_{2-12} -氨基羰基氧基烷基; C_{2-12} -羟基羰基烷基; C_{2-12} -羟基烷基氧基羰基烷基; C_{6-12} -芳基; C_{7-12} -芳基烷基; C_{6-12} -芳基磺酰基; C_{5-12} -杂芳基; C_{6-12} -杂芳基烷基; C_{5-12} -杂芳基磺酰基; C_{3-12} -杂环基;和 C_{4-12} -杂环基烷基。

21. 式3的化合物:



式 3

其中:

R^3 和 R^4 各自独立地为:氢; C_{1-12} -烷基; C_{2-12} -烯基; C_{2-12} -炔基;氨基;卤素;酰胺基; C_{1-12} -卤代烷基; C_{1-12} -烷氧基;羟基; C_{1-12} -卤代烷氧基;硝基; C_{1-12} -羟基烷基; C_{2-12} -烷氧基烷基; C_{1-12} -羟基烷氧基; C_{3-12} -炔基烷氧基; C_{1-12} -烷基磺酰基; C_{6-12} -芳基磺酰基;氰基; C_{6-12} -芳基; C_{5-12} -杂芳基; C_{3-12} -杂环基; C_{4-12} -杂环基烷氧基; C_{6-12} -芳基氧基; C_{5-12} -杂芳基氧基; C_{7-12} -芳基烷基氧基; C_{6-12} -杂芳基烷基氧基;任选取代的苯氧基; $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^f$ 或 $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^g)_n-R^f$,其中 m 、 n 和 n' 各自独立地为0或1,

Z 为0或 NR^g ,

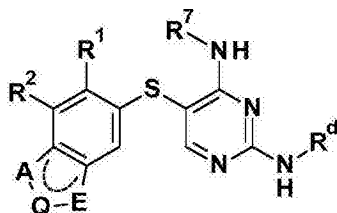
R^f 为氢、 C_{1-12} -烷基、羟基、 C_{1-12} -烷氧基、氨基、 C_{1-12} -羟基烷基或 C_{2-12} -烷氧基烷基,并且每个 R^g 独立地为氢或 C_{1-12} -烷基;

R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起可形成五元或六元环,其任选地包括一个或两个选自O、S和N的杂原子;

R^7 选自:氢; C_{1-12} -烷基; C_{3-12} -环烷基; C_{4-12} -环烷基烷基; C_{1-12} -卤代烷基; C_{1-12} -卤代烷氧基; C_{1-12} -羟基烷基; C_{2-12} -烷氧基烷基;乙酰基; C_{1-12} -烷基磺酰基; C_{2-12} -烷基磺酰基烷基; C_{2-12} -氨基羰基氧基烷基; C_{2-12} -羟基羰基烷基; C_{2-12} -羟基烷基氧基羰基烷基; C_{6-12} -芳基; C_{7-12} -芳基烷基; C_{6-12} -芳基磺酰基; C_{5-12} -杂芳基; C_{6-12} -杂芳基烷基; C_{5-12} -杂芳基磺酰基; C_{3-12} -杂环基;和 C_{4-12} -杂环基烷基;且

R^d 选自:氢; C_{1-12} -烷基; C_{3-12} -环烷基; C_{4-12} -环烷基烷基; C_{1-12} -卤代烷基; C_{1-12} -卤代烷氧基; C_{1-12} -羟基烷基; C_{2-12} -烷氧基烷基;乙酰基; C_{1-12} -烷基磺酰基; C_{2-12} -烷基磺酰基烷基; C_{2-12} -氨基羰基氧基烷基; C_{2-12} -羟基羰基烷基; C_{2-12} -羟基烷基氧基羰基烷基; C_{6-12} -芳基; C_{7-12} -芳基烷基; C_{6-12} -芳基磺酰基; C_{5-12} -杂芳基; C_{6-12} -杂芳基烷基; C_{5-12} -杂芳基磺酰基; C_{3-12} -杂环基;和 C_{4-12} -杂环基烷基。

22. 式4的化合物:



式 4

其中:

R^1 为 C_{1-12} -烷基; C_{2-12} -烯基; C_{3-12} -环烷基;或 C_{3-12} -环烯基;或卤素;

R^2 为氢; C_{1-12} -烷基; C_{2-12} -烯基; C_{2-12} -炔基;氨基;卤素;酰胺基; C_{1-12} -卤代烷基; C_{1-12} -烷氧基;羟基; C_{1-12} -卤代烷氧基;硝基; C_{1-12} -羟基烷基; C_{2-12} -烷氧基烷基; C_{1-12} -羟基烷氧基; C_{3-12} -炔基烷氧基; C_{1-12} -烷基磺酰基; C_{6-12} -芳基磺酰基;氰基; C_{6-12} -芳基; C_{5-12} -杂芳基; C_{3-12} -杂环基; C_{4-12} -杂环基烷氧基; C_{6-12} -芳基氧基; C_{5-12} -杂芳基氧基; C_{7-12} -芳基烷基氧基; C_{6-12} -杂芳基烷基氧基;任选取代的苯氧基;或 $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^f$ 或 $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^g)n'-R^f$,其中m、n和n'各自独立地为0或1,

Z为O或 NR^g ,

R^f 为氢、 C_{1-12} -烷基、羟基、 C_{1-12} -烷氧基、氨基、 C_{1-12} -羟基烷基或 C_{2-12} -烷氧基烷基,并且每个 R^g 独立地为氢或 C_{1-12} -烷基;

R^7 选自:氢; C_{1-12} -烷基; C_{3-12} -环烷基; C_{4-12} -环烷基烷基; C_{1-12} -卤代烷基; C_{1-12} -卤代烷氧基; C_{1-12} -羟基烷基; C_{2-12} -烷氧基烷基;乙酰基; C_{1-12} -烷基磺酰基; C_{2-12} -烷基磺酰基烷基; C_{2-12} -氨基羰基氧基烷基; C_{2-12} -羟基羰基烷基; C_{2-12} -羟基烷基氧基羰基烷基; C_{6-12} -芳基; C_{7-12} -芳基烷基; C_{6-12} -芳基磺酰基; C_{5-12} -杂芳基; C_{6-12} -杂芳基烷基; C_{5-12} -杂芳基磺酰基; C_{3-12} -杂环基;和 C_{4-12} -杂环基烷基;

R^d 选自:氢; C_{1-12} -烷基; C_{3-12} -环烷基; C_{4-12} -环烷基烷基; C_{1-12} -卤代烷基; C_{1-12} -卤代烷氧基; C_{1-12} -羟基烷基; C_{2-12} -烷氧基烷基;乙酰基; C_{1-12} -烷基磺酰基; C_{2-12} -烷基磺酰基烷基; C_{2-12} -氨基羰基氧基烷基; C_{2-12} -羟基羰基烷基; C_{2-12} -羟基烷基氧基羰基烷基; C_{6-12} -芳基; C_{7-12} -芳基烷基; C_{6-12} -芳基磺酰基; C_{5-12} -杂芳基; C_{6-12} -杂芳基烷基; C_{5-12} -杂芳基磺酰基;

C₃₋₁₂-杂环基;和C₄₋₁₂-杂环基烷基;

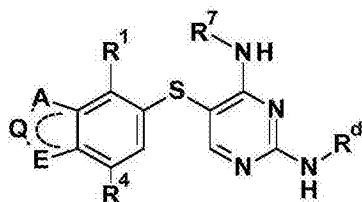
Q为(CR⁹)_x,A和E中的一个为O、S或NR¹⁰并且另一个为(CR⁹)_x或N,其中每个x独立地为1或2;或者

Q为N,A和E中的一个为NR¹⁰并且另一个为(CR⁹)_x;

每个R⁹独立地为氢、C₁₋₁₂-烷基、卤素或C₁₋₁₂-烷氧基;且

R¹⁰为氢、C₁₋₁₂-烷基、C₁₋₁₂-羟基烷基、C₂₋₁₂-烷氧基烷基、-(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f或-(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^g)_{n'}-R^f。

23. 式5的化合物:



式 5

其中:

R¹为:C₁₋₁₂-烷基;C₂₋₁₂-烯基;C₃₋₁₂-环烷基;或C₃₋₁₂-环烯基;或卤素;

R⁴为:氢;C₁₋₁₂-烷基;C₂₋₁₂-烯基;C₂₋₁₂-炔基;氨基;卤素;酰胺基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-烷氧基;羟基;C₁₋₁₂-卤代烷氧基;硝基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;C₁₋₁₂-羟基烷氧基;C₃₋₁₂-炔基烷氧基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₆₋₁₂-芳基磺酰基;氰基;C₆₋₁₂-芳基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₃₋₁₂-杂环基;C₄₋₁₂-杂环基烷氧基;C₆₋₁₂-芳基氧基;C₅₋₁₂-杂芳基氧基;C₇₋₁₂-芳基烷基氧基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基氧基;任选取代的苯氧基;或-(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f或-(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^g)_{n'}-R^f,其中m、n和n'各自独立地为0或1,

Z为O或NR^g,R^f为氢、C₁₋₁₂-烷基、羟基、C₁₋₁₂-烷氧基、氨基、C₁₋₁₂-羟基烷基或C₂₋₁₂-烷氧基烷基,并且每个R^g独立地为氢或烷基;

R⁷选自氢;C₁₋₁₂-烷基;C₃₋₁₂-环烷基;C₄₋₁₂-环烷基烷基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-卤代烷氧基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;乙酰基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₂₋₁₂-烷基磺酰基烷基;C₂₋₁₂-氨基羰基氧基烷基;C₂₋₁₂-羟基羰基烷基;C₂₋₁₂-羟基烷基氧基羰基烷基;C₆₋₁₂-芳基;C₇₋₁₂-芳基烷基;C₆₋₁₂-芳基磺酰基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基;C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基;C₃₋₁₂-杂环基;和C₄₋₁₂-杂环基烷基;

R⁸选自:氢;C₁₋₁₂-烷基;C₃₋₁₂-环烷基;C₄₋₁₂-环烷基烷基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-卤代烷氧基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;乙酰基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₂₋₁₂-烷基磺酰基烷基;C₂₋₁₂-氨基羰基氧基烷基;C₂₋₁₂-羟基羰基烷基;C₂₋₁₂-羟基烷基氧基羰基烷基;C₆₋₁₂-芳基;C₇₋₁₂-芳基烷基;C₆₋₁₂-芳基磺酰基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基;C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基;C₃₋₁₂-杂环基;和C₄₋₁₂-杂环基烷基;

Q为(CR⁹)_x,A和E中的一个为O、S或NR¹⁰并且另一个为(CR⁹)_x或N,其中每个x独立地为1或2;或者

Q为N,A和E中的一个为NR¹⁰并且另一个为(CR⁹)_x;

每个R⁹独立地为氢、C₁₋₁₂-烷基、卤素或C₁₋₁₂-烷氧基;且

R¹⁰为氢、C₁₋₁₂-烷基、C₁₋₁₂-羟基烷基、C₂₋₁₂-烷氧基烷基、-(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f或-

$(\text{CH}_2)_m - (\text{Z})_n - \text{SO}_2 - (\text{NR}^g)_n - \text{R}^f$ 。

24. 一种用于治疗由P2X3受体拮抗剂、P2X2/3受体拮抗剂或两者所介导的疾病的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的权利要求1-22中任一项的化合物。

25. 一种制备权利要求1的化合物的方法，所述方法包括：

任选取代的苯胺与 ROCS_2K 的反应；

所得的硫代酸酯与溴-嘧啶氧化物的反应；和

胺化所得的多环化合物。

26. 一种制备权利要求1所述的化合物的方法，所述方法包括：

任选取代的苯硫酚与 BrCH_2CN 和 Cs_2CO_3 的反应；

将胺加成到所得的硫醚；

由所得的胺形成烯胺；和

将所得的化合物环化以产生式1的化合物。

27. 一种制备权利要求1所述的化合物的方法，所述方法包括：

任选取代的吡啶的卤化；

硼化所得的卤化吡啶；

将硼酸酯转化为羟基吡啶；

所述羟基吡啶与 BrCH_2CN 和 Cs_2CO_3 的反应；

将胺加成到所得的腈醚；

由所得的胺形成烯胺；和

将所得的化合物环化以产生式1的化合物。

28. 一种制备权利要求1所述的化合物的方法，所述方法包括：

二甲氧基吡啶的卤化；

将 R^1 引入卤化的二甲氧基吡啶中；

将所得的化合物转化为羟基吡啶；

所述羟基吡啶与 BrCH_2CN 和 Cs_2CO_3 的反应；

将胺加成到所得的氰基醚；

由所得的胺形成烯胺；和

将所得的化合物环化以产生式1的化合物。

嘧啶及其变体、及其用途

技术领域

[0001] 本公开涉及嘧啶化合物及其变体,以及其用途,例如用于治疗与P2X嘌呤受体相关的疾病,本公开更具体地涉及可用于治疗内脏、心血管和与疼痛相关的疾病、病症和紊乱的P2X3和/或P2X2/3拮抗剂。

背景技术

[0002] 本文提供的信息和所引用的参考文献仅用于帮助读者理解而提供,并不构成承认任何参考文献或信息是本发明的现有技术。

[0003] 已有暗示,通过细胞表面嘌呤受体起作用的嘌呤具有多种生理学和病理学作用。ATP以及较小程度上的腺苷可以刺激感觉神经末梢,导致剧烈的疼痛和刺激以及感觉神经放电的显著增加。基于分子结构、转导机制和药理学表征,已将ATP受体分为两个主要家族,P2Y和P2X嘌呤受体。P2Y嘌呤受体是G蛋白偶联受体,而P2X嘌呤受体是ATP门控阳离子通道家族。已知嘌呤受体(特别是P2X受体)形成同多聚体或异多聚体。迄今为止,已经克隆了7个P2X亚单位(P2X1、P2X2、P2X3、P2X4、P2X5、P2X6和P2X7)的cDNA,其各自能够产生同源三聚体通道,并且一些能够形成异源三聚体受体(例如P2X2/3、P2X4/6和P2X1/5)。还描述了小鼠和人基因组P2X3受体亚单位的结构和染色体作图。在体外,P2X2和P2X3受体亚单位的共表达对于产生具有在一些感觉神经元中所见的性质的ATP门控电流是必需的。

[0004] 在支配啮齿动物和人体器官和组织的初级感觉传入神经上发现了P2X3受体亚单位。存在数据表明,由于扩张、运动、损伤感染和炎症,ATP可以从中空器官的上皮/内皮细胞或从肌床中释放。以这种方式释放的ATP可以在向位于附近的感覺神经元传递信息中发挥作用。已在许多神经元(包括感觉、交感神经、副交感神经、肠系膜和中枢神经元)中研究了P2X受体。一些研究表明,P2X嘌呤受体在许多器官系统和组织的传入神经传递中发挥作用,并且P2X受体的调节剂可能可用于治疗功能性器官或组织紊乱并减轻重要疾病或病症的常见慢性症状和体征。

[0005] 证据还表明内源性ATP和嘌呤受体在小鼠的感伤害性反应中的作用。脊髓背角背根神经节神经末梢上ATP诱导的P2X3受体的激活已显示出刺激谷氨酸的释放,谷氨酸是参与感伤害性信号传导的关键神经递质。已经在牙髓中的感伤害性神经元上鉴定出P2X3受体。在许多组织系统中自痛苦或受损细胞释放的ATP可能因此通过激活感伤害性感神经末梢上的含P2X3受体而导致疼痛。这与通过在人水疱基础模型中皮内施用ATP或在其输注到肌床中之后诱导疼痛和不适的观察结果相一致。已显示P2X拮抗剂在许多动物模型中是镇痛药。该证据表明,含有P2X3的通道参与神经的敏化,其驱动并维持高度的伤害感受信号传导,并且P2X受体的调节剂可能可用作敏化抑制剂,并且可能适用作镇痛药、抗瘙痒药、镇咳药和自主高反应性的治疗剂。

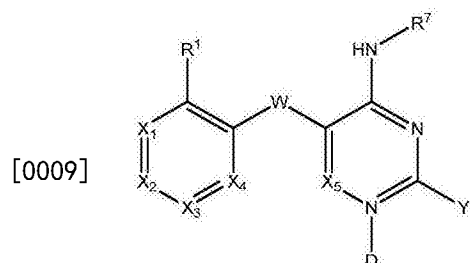
[0006] Carter等人(Bioorganic and Medical Chemistry Letters,2009,19(6),1628-1635;doi:10.1016/j.bmcl.2009.02.003)讨论了P2X2和P2X2/3拮抗剂用于治疗疼痛的用途。研究了一系列二氨基嘧啶的构效关系。还讨论了这些化合物相对其他P2X嘌呤受体对于

P2X3和P2X2/3的选择性。

[0007] Vandenbeuch等(J.Physiol,2015,593(5),1113-1125;doi:10/1113/jphysiol.2014.281014)讨论了P2X3和P2X2/3通道两者在味觉传导中的作用。

发明内容

[0008] 在本公开的第一方面中,提供了式1的化合物:



式 1,

[0010] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0011] W为CH₂、NR(其中R为H或C₁₋₃烷基)、O或S;

[0012] X₁为N或CR²;

[0013] X₂为N或CR³;

[0014] X₃为N或CR⁴;

[0015] X₄为N或CR⁵,然而条件是,X₁、X₂、X₃或X₄中不超过两个同时为N;

[0016] X₅为N或CR⁶,然而条件是,当X₁为CR²,X₂为CR³,X₃为CR⁴且X₄为CR⁵时,W不为O或-CH₂-;

[0017] Y选自氢或-NHR^d,其中R^d选自:氢;C₁₋₁₂-烷基;C₃₋₁₂-环烷基;C₄₋₁₂-环烷基烷基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-卤代烷氧基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;乙酰基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₂₋₁₂-烷基磺酰基烷基;C₂₋₁₂-氨基羰基氧基烷基;C₁₋₁₂-羟基羰基烷基;C₂₋₁₂-羟基烷基氧基羰基烷基;C₅₋₁₂-芳基;C₆₋₁₂-芳基烷基;C₅₋₁₂-芳基磺酰基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基;C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基;C₃₋₁₂-杂环基;或C₄₋₁₂-杂环基烷基;

[0018] D为任选的氧;

[0019] R¹选自C₁₋₁₂-烷基;C₂₋₁₂-烯基;C₂₋₁₂-炔基;C₃₋₁₂-环烷基;C₃₋₁₂-环烯基;卤素;C₁₋₁₂-卤代烷基;或C₁₋₁₂-羟基烷基;

[0020] R²、R³、R⁴和R⁵各自独立地选自氢;C₁₋₁₂-烷基;C₂₋₁₂-烯基;C₂₋₁₂-炔基;氨基;卤素;酰胺基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-烷氧基;羟基;C₁₋₁₂-卤代烷氧基;硝基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;C₁₋₁₂-羟基烷氧基;C₃₋₁₂-炔基烷氧基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₅₋₁₂-芳基磺酰基;氰基;C₆₋₁₂-芳基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₃₋₁₂-杂环基;C₄₋₁₂-杂环基烷氧基;C₆₋₁₂-芳基氧基;C₅₋₁₂-杂芳基氧基;C₇₋₁₂-芳基烷基氧基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基氧基;任选取代的苯氧基;- (CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f或-(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^g)_{n'}-R^f,其中m、n和n'各自独立地为0或1,

[0021] Z为O或NR^g,

[0022] R^f选自氢、C₁₋₁₂-烷基、羟基、C₁₋₁₂-烷氧基、氨基、C₁₋₁₂-羟基烷基或C₂₋₁₂-烷氧基烷基,且

[0023] 每个R^g独立地为氢或C₁₋₁₂-烷基;

[0024] R³和R⁴与它们所连接的原子一起可形成五元或六元环,其任选地包括一个或两个

选自O、S和N的杂原子；

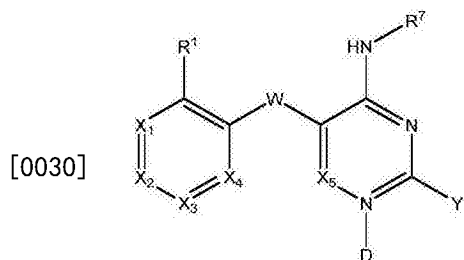
[0025] R^2 和 R^3 可一起形成亚烷基二氧基；或者 R^2 和 R^3 与它们所连接的原子一起可形成五元或六元环，其任选地包括一个或两个选自O、S和N的杂原子；

[0026] R^6 选自氢； C_{1-12} -烷基；且

[0027] R^7 选自氢； C_{1-12} -烷基； C_{3-12} -环烷基； C_{4-12} -环烷基烷基； C_{1-12} -卤代烷基； C_{1-12} -卤代烷氧基； C_{1-12} -羟基烷基； C_{2-12} -烷氧基烷基；乙酰基； C_{1-12} -烷基磺酰基； C_{2-12} -烷基磺酰基烷基； C_{2-12} -氨基羰基氧基烷基； C_{2-12} -羟基羰基烷基； C_{3-12} -羟基烷基氧基羰基烷基； C_{6-12} -芳基； C_{7-12} -芳基烷基； C_{6-12} -芳基磺酰基； C_{5-12} -杂芳基； C_{6-12} -杂芳基烷基； C_{5-12} -杂芳基磺酰基； C_{3-12} -杂环基；或 C_{4-12} -杂环基烷基。

[0028] 在本公开的某些方面中，与P2X2/3异源三聚体受体相比，式1的化合物对P2X3同源三聚体受体具有>10倍(10X)的选择性。在另一方面中，与P2X2/3受体相比，式1的化合物对P2X3受体具有>20X的选择性。在另一方面中，与P2X2/3受体相比，式1的化合物对P2X3受体具有>30X的选择性。在另一方面中，与P2X2/3受体相比，式1的化合物对P2X3受体具有>40X的选择性。在另一方面中，与P2X2/3受体相比，式1的化合物对P2X3受体具有>50X的选择性。在另一方面中，与P2X2/3受体相比，式1的化合物对P2X3受体具有>1但小于10X的选择性。

[0029] 在第二方面中，本公开提供了用于治疗由P2X3受体拮抗剂、P2X2/3受体拮抗剂或两者介导的疾病的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的式1的化合物：



式 1,

[0031] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0032] W为 CH_2 、NR(其中R为H或 C_{1-3} 烷基)、O或S；

[0033] X_1 为N或 CR^2 ；

[0034] X_2 为N或 CR^3 ；

[0035] X_3 为N或 CR^4 ；

[0036] X_4 为N或 CR^5 ，然而条件是， X_1 、 X_2 、 X_3 或 X_4 中不超过两个同时为N；

[0037] X_5 为N或 CR^6 ，然而条件是，当 X_1 为 $C-R^2$ ， X_2 为 $C-R^3$ ， X_3 为 $C-R^4$ 且 X_4 为 $C-R^5$ 时，W不为O或 $-CH_2-$ ；

[0038] Y选自氢或 $-NHR^d$ ，其中 R^d 选自： C_{1-12} -烷基； C_{3-12} -环烷基； C_{4-12} -环烷基烷基； C_{1-12} -卤代烷基； C_{1-12} -卤代烷氧基； C_{1-12} -羟基烷基； C_{2-12} -烷氧基烷基；乙酰基； C_{1-12} -烷基磺酰基； C_{2-12} -烷基磺酰基烷基； C_{2-12} -氨基羰基氧基烷基； C_{1-12} -羟基羰基烷基； C_{2-12} -羟基烷基氧基羰基烷基； C_{5-12} -芳基； C_{6-12} -芳基烷基； C_{5-12} -芳基磺酰基； C_{5-12} -杂芳基； C_{6-12} -杂芳基烷基； C_{5-12} -杂芳基磺酰基； C_{3-12} -杂环基；和 C_{4-12} -杂环基烷基；

[0039] D为任选的氧；

[0040] R^1 选自 C_{1-12} -烷基； C_{2-12} -烯基； C_{2-12} -炔基； C_{3-12} -环烷基； C_{3-12} -环烯基；卤素； C_{1-12} -

卤代烷基;或C₁₋₁₂-羟基烷基;

[0041] R²、R³、R⁴和R⁵各自独立地选自氢;C₁₋₁₂-烷基;C₂₋₁₂-烯基;C₂₋₁₂-炔基;氨基;卤素;酰胺基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-烷氧基;羟基;C₁₋₁₂-卤代烷氧基;硝基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;C₁₋₁₂-羟基烷氧基;C₃₋₁₂-炔基烷氧基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₅₋₁₂-芳基磺酰基;氰基;C₆₋₁₂-芳基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₃₋₁₂-杂环基;C₄₋₁₂-杂环基烷氧基;C₆₋₁₂-芳基氧基;C₅₋₁₂-杂芳基氧基;C₇₋₁₂-芳基烷基氧基;C₆₋₁₂-杂芳烷基氧基;任选取代的苯氧基;- (CH₂)_m- (Z)_n- (CO)-R^f和- (CH₂)_m- (Z)_n-SO₂- (NR^g)_{n'}-R^f, 其中m、n和n' 各自独立地为0或1,

[0042] Z为O或NR^g,

[0043] R^f选自氢、C₁₋₁₂-烷基、羟基、C₁₋₁₂-烷氧基、氨基、C₁₋₁₂-羟基烷基和C₂₋₁₂-烷氧基烷基,且

[0044] 每个R^g独立地为氢或C₁₋₁₂-烷基;

[0045] R³和R⁴与它们所连接的原子一起可形成五元或六元环,其任选地包括一个或两个选自O、S和N的杂原子;

[0046] R²和R³可一起形成亚烷基二氧基;或者R²和R³与它们所连接的原子一起可形成五元或六元环,其任选地包括一个或两个选自O、S和N的杂原子;

[0047] R⁶选自氢;C₁₋₁₂-烷基;且

[0048] R⁷选自氢;C₁₋₁₂-烷基;C₃₋₁₂-环烷基;C₄₋₁₂-环烷基烷基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-卤代烷氧基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;乙酰基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₂₋₁₂-烷基磺酰基烷基;C₂₋₁₂-氨基羰基氧基烷基;C₂₋₁₂-羟基羰基烷基;C₃₋₁₂-羟基烷基氧基羰基烷基;C₆₋₁₂-芳基;C₇₋₁₂-芳基烷基;C₆₋₁₂-芳基磺酰基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基;C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基;C₃₋₁₂-杂环基;和C₄₋₁₂-杂环基烷基。

[0049] 本文考虑的通过P2X₃受体拮抗剂、P2X_{2/3}受体拮抗剂或两种通道的拮抗剂合理治疗的示例性疾病和病症包括受试者中的泌尿道病症(又称尿路病)、与泌尿道相关的疾病状态(又称泌尿道疾病状态)、膀胱过度活动症(overactive bladder)(又称逼尿肌活动过度或急迫性尿失禁)、出口梗阻(又称良性前列腺肥大)、出口机能不全、骨盆超敏反应(pelvic hypersensitivity)、膀胱疼痛综合征、子宫内膜异位症、呼吸道症状、与呼吸系统疾病相关的咳嗽或咳嗽冲动、哮喘、高血压、心力衰竭、呼吸困难(又称呼吸短促)、睡眠呼吸暂停、颈动脉体高张性和反射亢进的体征和症状(诸如呼吸急促和疲劳)、交感神经过度活动等。另外,上呼吸道感染的体征和症状,包括咽炎、鼻炎、鼻充血、高咳性(hypertussivity)、流鼻涕和打喷嚏的感冒和流感症状指向采用针对含P2X₃受体的拮抗剂治疗的病症。

[0050] 在其他情况下,疾病可以是与疼痛相关的疾病。与疼痛相关的疾病可以是:炎性疼痛;手术疼痛;内脏疼痛;牙痛;经前疼痛;中枢性疼痛;烧伤引起的疼痛;偏头痛或丛集性头痛;神经损伤;神经病变;神经炎;神经痛;中毒;缺血性损伤;间质性膀胱炎;癌痛;病毒、寄生虫或细菌感染的疼痛;创伤损伤后疼痛;或与肠易激综合征和炎性肠病相关的疼痛。

[0051] 在另外的情况下,紊乱或疾病状态可以包括肝细胞癌、耳鸣、偏头痛、发痒(瘙痒症)、糖尿病、子宫内膜异位症和痛经、外周动脉闭塞性疾病(PAOD)、间歇性跛行、急性和慢性心力衰竭、代谢综合征、慢性阻塞性肺病(COPD)、特应性皮炎和其他形式的湿疹或皮炎、结节性痒疹、黏液囊炎、肌腱炎、纤维肌痛、痛风、关节置换、硬化性苔癣、银屑病和银屑病性关节炎、唇疱疹、肾结石、胆结石、嗅觉紊乱、味觉紊乱(包括味觉异常(dysgeusia)或灼口综

合征)、暴食症、饮食过多、肥胖、胃食管反流病 (GERD) 或镰状细胞性贫血和局部缺血引起的疼痛。

[0052] 本公开还提供了包含所述化合物的药物组合物,使用所述化合物的方法,以及制备所述化合物的方法。

[0053] 术语的定义

[0054] 除非另有指出,否则本申请(包括说明书和权利要求书)中所使用的以下术语具有本文所给出的定义。

[0055] 必须注意,说明书和随附权利要求书中所使用的单数形式“一(a)”、“一个/种(an)”和“该(the)”包括复数指代物,除非上下文中另有明确规定。

[0056] “激动剂”是指增强另一化合物或受体位点的活性的化合物。

[0057] “拮抗剂”是指减少或阻止另一化合物或受体位点的作用的化合物。例如,对含P2X3亚单位三聚体通道类型的拮抗剂选择性在治疗上优选的药物的寻找中是越来越感兴趣的。这是由于采用第一代拮抗剂的临床经验所推动的对在治疗患者中以理想(例如,作为镇咳药、抗高血压药和抗痛觉过敏药的功效)和不太理想(例如,耐受性事件如味觉减退、口咽感觉迟钝)的结果阻断不同三聚体的潜在贡献的理解增加。

[0058] 基于表明仅由P2X3亚单位(同聚体P2X3或P2X3.3.3)形成的通道发现于负责介导刺激性、疼痛性和麻烦性(“靶向”)病理症状如咳嗽的感伤害性感觉纤维(主要源自神经嵴衍生的DRG的感觉神经元和某些颅(三叉神经,颈静脉)神经节)的发现,对改善的临床有效性(功效对比耐受性谱(profile))具有预期。相比之下,参与味觉的ATP调节、支配舌和口咽的味觉乳头的P2X通道形成于基板(placodal)来源的感觉神经元,特别是来自膝状、岩部和结节颅神经节,发现其以异三聚体P2X2/3(即,P2X2.3.3和P2X2.2.3)通道的形式在这些细胞中表达。

[0059] 因此,在P2X3同三聚体处相对于P2X2/3异三聚体具有增加的效力(pIC₅₀)的拮抗剂在达到引入味觉干扰并引起耐受性和患者依从性问题的暴露之前,实现了伤害感受器敏化和疼痛、紧迫、刺激、呼吸困难、疲劳和自主反射亢进的症状的更大减轻。

[0060] “烷基”是指具有一至十二个碳原子的一价直链或支链饱和烃部分,其仅由碳和氢原子组成。

[0061] “低级烷基”是指一至六个碳原子的烷基,即C₃烷基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、正己基、辛基、十二烷基等。

[0062] “亚烷基”是指一至十二个碳原子的直链或支链饱和二价烃基或三至六个碳原子的支链饱和二价烃基,例如亚甲基、亚乙基、2,2-二甲基亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚丁基、亚戊基等。

[0063] “烯基”是指含有至少一个双键的二至十二个碳原子的直链一价烃基或三至十二个碳原子的支链一价烃基。烯基的实例包括但不限于乙烯基(ethenyl)(乙烯基(vinyl), -CH=CH₂)、1-丙烯基(-CH=CH-CH₃)、2-丙烯基(烯丙基, -CH-CH=CH₂)和异丙烯基(1-甲基乙烯基, -C(CH₃)=CH₂)。

[0064] “炔基”是指含有至少一个三键的二至十二个碳原子的直链一价烃基或三至十二个碳原子的支链一价烃基。炔基的实例包括但不限于乙炔基(-C≡CH)和2-丙炔基(炔丙基, -CH₂C≡CH)。

[0065] “烷氧基”是指式-OR的部分,其中R为如本文所定义的烷基部分。烷氧基部分的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基等。

[0066] “烷氧基烷基”是指式 R^a-O-R^b 的部分,其中 R^a 为烷基, R^b 为如本文所定义的亚烷基。举例而言,示例性的烷氧基烷基包括2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、1-甲基-2-甲氧基乙基、1-(2-甲氧基乙基)-3-甲氧基-丙基和1-(2-甲氧基乙基)-3-甲氧基丙基。

[0067] “烷氧基烷氧基烷基”是指式 $-R-O-R'-O-R''$ 的基团,其中R和R'各自为亚烷基且R''为如本文所定义的烷基。

[0068] “烷基羰基氧基烷基”是指式 $-R-O-C(=O)-R'$ 的基团,其中R为亚烷基且R'为如本文所定义的烷基。

[0069] “烷基羰基”是指式 $-R'-R''$ 的部分,其中R'为 $-C(=O)-$ 且R''为如本文所定义的烷基。

[0070] “烷基磺酰基”是指式 $-R'-R''$ 的部分,其中R'为 $-SO_2-$ 且R''为如本文所定义的烷基。

[0071] “烷基磺酰基烷基”是指式 $-R'-R''-R'''$ 的部分,其中R'为烷基,R''为 $-SO_2-$ 且R'''为如本文所定义的烷基。

[0072] “烷基氨基”是指式 $-NR-R'$ 的部分,其中R为氢或烷基且R'为如本文所定义的烷基。

[0073] “烷氧基氨基”是指式 $-NR-OR'$ 的部分,其中R为氢或烷基且R'为如本文所定义的烷基。

[0074] “烷基硫基”是指式 $-SR$ 的部分,其中R为如本文所定义的烷基。

[0075] “碱金属离子”是指I族金属的一价离子,所述I族金属例如锂、钠、钾、铷或铯,优选钠或钾。

[0076] “碱土金属离子”是指II族金属的二价离子,所述II族金属例如铍、镁、钙、锶或钡,优选镁或钙。

[0077] “氨基”是指基团 $-NR'R''$,其中R'和R''各自独立地为氢或烷基。因此,如本文所用的“氨基”包括“烷基氨基”和“二烷基氨基”。

[0078] “烷基氨基烷基”是指基团 $-R-NHR'$,其中R为亚烷基且R'为烷基。烷基氨基烷基包括甲基氨基甲基、甲基氨基乙基、甲基氨基丙基、乙基氨基乙基等。

[0079] “二烷基氨基烷基”是指基团 $-R-NR'R''$,其中R为亚烷基且R'和R''为如本文所定义的烷基。二烷基氨基烷基包括二甲基氨基甲基、二甲基氨基乙基、二甲基氨基丙基、N-甲基-N-乙基氨基乙基等。

[0080] “氨基烷基”是指基团 $-R-R'$,其中R'为氨基且R为如本文所定义的亚烷基。“氨基烷基”包括氨基甲基、氨基乙基、1-氨基丙基、2-氨基丙基等。

[0081] “氨基烷氧基”是指基团 $-OR-R^1$,其中R'为氨基且R为如本文所定义的亚烷基。

[0082] “烷基磺酰基胺基”是指式 $-NR'SO_2-R$ 的部分,其中R为烷基且R'为氢或烷基。

[0083] “氨基羰基氧基烷基”或“氨基甲酰基烷基”是指基团 $-R-O-C(=O)-R'$,其中R'为氨基且R为如本文所定义的亚烷基。

[0084] “氨基磺酰基”是指基团 $-SO_2-NR'R''$,其中R'和R''各自独立地为氢或烷基。因此,如本文所用的“氨基磺酰基”包括“烷基氨基磺酰基”和“二烷基氨基磺酰基”。

[0085] “炔基烷氧基”是指式 $-O-R-R'$ 的基团,其中R为亚烷基且R'为如本文所定义的炔基。

[0086] “芳基”是指由单、二或三环芳族环组成的一价环状芳族烃部分。芳基可以任选地被如本文所定义地被取代。芳基部分的实例包括但不限于任选取代的苯基、萘基、菲基、蒽基、茚基、并环戊二烯基(pentalenyl)、萘基、氧联苯基(oxydiphenyl)、联苯基、亚甲基二苯基、氨基二苯基、二苯基硫基(diphenylsulfidyl)、二苯基磺酰基、二苯基亚异丙基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、苯并间二氧杂环戊烯基(benzodioxyl)、苯并吡喃基、苯并噁嗪基、苯并噁嗪酮基(benzoxazinonyl)、苯并哌啶基、苯并哌嗪基、苯并吡咯烷基、苯并吗啉基、亚甲基二氧基苯基、亚乙基二氧基苯基等,包括其部分氢化的衍生物。

[0087] 可互换使用的“芳基烷基”和“芳烷基”是指基团 $-R^aR^b$,其中 R^a 为亚烷基且 R^b 为如本文所定义的芳基;例如,苯基烷基如苄基、苯基乙基、3-(3-氯苯基)-2-甲基戊基等为芳基烷基的实例。

[0088] “芳基磺酰基”是指式 $-SO_2-R$ 的基团,其中R为如本文所定义的芳基。

[0089] “芳基氧基”是指式 $-O-R$ 的基团,其中R为如本文所定义的芳基。

[0090] “芳烷基氧基”或“芳基烷基氧基”是指式 $-O-R-R''$ 的基团,其中R为亚烷基且 R' 为如本文所定义的芳基。

[0091] “氰基烷基”是指式 $-R'-R''$ 的部分,其中 R' 为如本文所定义的亚烷基且 R'' 为氰基或腈。

[0092] “环烷基”是指由单环或双环组成的一价饱和碳环部分。环烷基可任选地被一个或多个取代基取代,其中每个取代基独立地为羟基、烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基,除非另有特别指出。环烷基部分的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等,包括其部分不饱和的衍生物。

[0093] “环烯基”是指由含有至少一个双键的单环或双环组成的一价不饱和碳环部分。环烯基可任选地被一个或多个取代基取代,其中每个取代基独立地为羟基、烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基,除非另有特别指出。环烯基部分的实例包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基。

[0094] “环烷基烷基”是指式 $-R'-R''$ 的部分,其中 R' 为亚烷基且 R'' 为如本文所定义环烷基。

[0095] “亚环烷基”是指由单环或双环组成的二价饱和碳环基团。亚环烷基可任选地被一个或多个取代基取代,其中每个取代基独立地为羟基、烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基,除非另有特别指出。

[0096] “环烷基亚烷基”是指式 $-R'-R''$ 的部分,其中 R' 为亚烷基且 R'' 为如本文所定义的亚环烷基。

[0097] “杂烷基”是指如本文所定义的烷基,其中一个、两个或三个氢原子已被取代基所代替,所述取代基独立地选自 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 和 $-S(O)_nR^d$ (其中n为0至2的整数),应理解杂烷基基团的连接点是通过碳原子,其中 R^a 为氢、酰基、烷基、环烷基或环烷基烷基; R^b 和 R^c 彼此独立地为氢、酰基、烷基、环烷基或环烷基烷基;且当n为0时, R^d 为氢、烷基、环烷基或环烷基烷基,且当n为1或2时, R^d 为烷基、环烷基、环烷基烷基、氨基、酰基氨基、单烷基氨基或二烷基氨基。代表性实例包括但不限于2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-羟基-1-羟基甲基乙基、2,3-二羟基丙基、1-羟基甲基乙基、3-羟基丁基、2,3-二羟基丁基、2-羟基-1-甲基丙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-甲基磺酰基乙基、氨基磺酰基甲基、氨基磺酰基乙基、氨基磺酰基丙基、

甲基氨基磺酰基甲基、甲基氨基磺酰基乙基、甲基氨基磺酰基丙基等。

[0098] “杂芳基”是指具有至少一个芳环的5至12个环原子的单环或双环基团,所述芳环含有一个、两个或三个选自N、O或S的环杂原子,其余环原子为C,应理解杂芳基基团的连接点将在芳环上。杂芳基环可以任选地如本文所定义地被取代。杂芳基部分的实例包括但不限于任选取代的咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、苯硫基、呋喃基、吡喃基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并吡喃基、吲哚基、异吲哚基、三唑基、三嗪基、喹喔啉基、嘌呤基、喹唑啉基、喹嗪基、萘啶基、蝶啶基、呋唑基、氮杂萘基、二氮杂萘基、吡啶基等,包括其部分氢化的衍生物。

[0099] “杂芳基烷基”或“杂芳烷基”是指式 $-R-R'$ 的基团,其中R为亚烷基且R'为如本文所定义的杂芳基。

[0100] “杂芳基磺酰基”是指式 $-SO_2-R$ 的基团,其中R为如本文所定义的杂芳基。

[0101] “杂芳基氧基”是指式 $-O-R$ 的基团,其中R为如本文所定义的杂芳基。

[0102] “杂芳烷基氧基”是指式 $-O-R-R'$ 的基团,其中R为亚烷基且R'为如本文所定义的杂芳基。

[0103] “杂环基烷氧基”是指式 $-O-R-R'$ 的基团,其中R为亚烷基且R'为如本文所定义的杂环基。

[0104] 可互换使用的术语“卤代”、“卤素”和“卤化物”是指氟、氯、溴或碘取代基。在一些实施方式中,卤素是指氟取代基。

[0105] “卤代烷基”是指如本文所定义的烷基,其中一个或多个氢已被相同或不同的卤素所代替。在一些实施方式中,卤代烷基为氟代烷基;在一些实施方式中,卤代烷基为全氟烷基。示例性的卤代烷基包括 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、全氟烷基(例如, $-CF_3$)等。

[0106] “卤代烷氧基”是指式 $-OR$ 的部分,其中R为如本文所定义的卤代烷基部分。在一些实施方式中,卤代烷氧基为氟代烷氧基;在一些实施方式中,卤代烷氧基为全氟烷氧基。一个示例性的卤代烷氧基为二氟甲氧基。

[0107] “杂环氨基”是指饱和的环,其中至少一个环原子为N、NH或N-烷基,并且其余环原子形成亚烷基。

[0108] “杂环基”是指由一至三个环组成的一价饱和部分,其并入一个、两个或三个或四个杂原子(选自氮、氧或硫)。杂环基环可以任选地如本文所定义地被取代。杂环基部分的实例包括但不限于任选取代的哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基(homopiperazinyl)、氮杂萘基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、奎宁环基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑烷基、苯并噻唑烷基、苯并唑烷基(benzoazolyldinyl)、二氢呋喃基、四氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、二氢喹啉基、二氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0109] “杂环基烷基”是指式 $-R-R'$ 的部分,其中R为亚烷基且R'为如本文所定义的杂环基。

- [0110] “杂环基氧基”是指式-OR的部分,其中R为如本文所定义的杂环基。
- [0111] “杂环基烷氧基”是指式-OR-R'的部分,其中R为亚烷基且R'为如本文所定义的杂环基。
- [0112] “羟基烷氧基”是指式-OR的部分,其中R为如本文所定义的羟基烷基。
- [0113] “羟基烷基氨基”是指式-NR-R'的部分,其中R为氢或烷基且R'为如本文所定义的羟基烷基。
- [0114] “羟基烷基氨基烷基”是指式-R-NR'-R''的部分,其中R为亚烷基,R'为氢或烷基,且R''为如本文所定义的羟基烷基。
- [0115] “羟基烷基”是指如本文所定义的烷基部分,其被一个或多个,优选一个、两个或三个羟基取代,条件是同一碳原子携带不超过一个羟基。代表性实例包括但不限于羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-甲基丙基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基-丙基、2-羟基-1-羟基甲基乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基和2-(羟基甲基)-3-羟基丙基。
- [0116] “羟基羰基烷基”或“羧基烷基”是指式-R-(CO)-OH的基团,其中R为如本文所定义的亚烷基。
- [0117] “羟基烷基氧基羰基烷基”或“羟基烷氧基羰基烷基”是指式-R-C(O)-O-R-OH的基团,其中每个R为亚烷基,并且可以相同或不同。
- [0118] “羟基烷基”是指如本文所定义的烷基部分,其被一个或多个,优选一个、两个或三个羟基取代,条件是同一碳原子携带不超过一个羟基。代表性实例包括但不限于羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、1-(羟基-5-甲基)-2-甲基丙基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基丙基、2-羟基-1-羟基甲基乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基和2-(羟基甲基)-3-羟基丙基。
- [0119] “羟基环烷基”是指如本文所定义的环境基部分,其中环烷基基团中的一个、两个或三个氢原子已被羟基取代基所代替。代表性实例包括但不限于2-、3-或4-羟基-环己基等。
- [0120] “脲”或“脲基”是指式-NR'-C(O)-NR''R'''的基团,其中R、R''和R'''各自独立地为氢或烷基。
- [0121] “氨基甲酸酯”是指式-O-C(O)-NR'R''的基团,其中R'和R''各自独立地为氢或烷基。
- [0122] “羧基”是指式-C(O)OH的基团。
- [0123] “磺酰胺基”是指式-SO₂-NR'R''的基团,其中R'、R''和R'''各自独立地为氢或烷基。
- [0124] “硝基”是指-NO₂。
- [0125] “氰基”是指-CN。
- [0126] “苯氧基”是指被至少一个-OH基团取代的苯环。
- [0127] “乙酰基”是指-C(=O)-CH₃。
- [0128] “C_{n-m}”用作官能团之前的前缀,其中'n'和'm'记载为整数值(即0、1、2、12),例如C₁₋₁₂-烷基或C₅₋₁₂-杂芳基。前缀表示官能团中存在的碳原子的数目或数目范围。在环系的情况下,前缀表示环原子的数目或环原子的数目范围,无论环原子是碳原子还是杂原子。在官能团构成环部分和非环部分(即“芳基烷基”由芳基部分和烷基部分构成)的情况下,前缀用于表示总共存在多少碳原子和环原子。例如,对于芳基烷基,“C₇-芳基烷基”可用于表示“苯

基-CH₂-”。在一些官能团的情况下,可存在零个碳原子,例如C₀-氨基磺酰基(即-SO₂-NH₂,其中两个可能的R基团均为氢),‘0’表示不存在碳原子。

[0129] “肽”是指通过一个酸的氨基与羧基的组合而由两个或更多个氨基酸衍生出的酰胺。“单肽”是指单个氨基酸,“二肽”是指包含两个氨基酸的酰胺化合物,“三肽”是指包含三个氨基酸的酰胺化合物,等等。“肽”的C末端可以通过酯官能团与另一部分连接。

[0130] “任选取代的”当与“芳基”、“苯基”、“杂芳基”、“环己基”或“杂环基”结合使用时,是指任选独立地被一至四个取代基,优选一个或两个取代基取代的芳基、苯基、杂芳基、环己基或杂环基,所述取代基选自烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、羟基烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、烷氧基、氨基、酰基氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、-COR(其中R为氢、烷基、苯基或苯基烷基)、-(CR'R'')_n~COOR(其中n为0至5的整数,R'和R''独立地为氢或烷基,且R为氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、苯基或苯基烷基)或-(CR'R'')_n-CONR^aR^b(其中n为0至5的整数,R'和R''独立地为氢或烷基,R^a和R各自独立地为氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、苯基或苯基烷基)。

[0131] “离去基团”是指具有在合成有机化学中通常与之有关的含义的基团,即在取代反应条件下可置换的原子或基团。离去基团的实例包括但不限于卤素、烷烃或亚芳基磺酰基氧基(如甲磺酰基氧基、乙磺酰基氧基)、甲硫基(thiomethyl)、苯磺酰基氧基、甲苯磺酰基氧基和噻吩基氧基、二卤代膦酰基氧基(dihalophosphinoyloxy)、任选取代的苄基氧基、异丙基氧基、酰基氧基等。

[0132] “调节剂”是指与靶标相互作用的分子。相互作用包括但不限于如本文所定义的激动剂、拮抗剂等。

[0133] “任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能但不需要发生,并且该描述包括其中所述事件或情况发生的情形和不发生的情形。

[0134] “疾病”和“疾病状态”是指任何疾病、病症、症状、紊乱或适应症。

[0135] “惰性有机溶剂”或“惰性溶剂”是指在与此结合所描述的反应条件下呈惰性的溶剂,包括例如苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、乙醚、乙酸乙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔丁醇、二噁烷、吡啶等。除非有相反说明,否则本公开的反应中所使用的溶剂是惰性溶剂。

[0136] “药学上可接受的”是指可用于制备药物组合物的物质,其一般是安全、无毒的,并且在生物学和其他方面都是可取的,包括兽医以及人类药用可接受的物质。

[0137] 化合物的“药学上可接受的盐”是指这样的盐,它们是如本文所定义的药学上可接受的,并且具备母体化合物的所期望的药理活性。这样的盐包括:与无机酸或有机酸形成的酸加成盐,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,所述有机酸例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基萘甲酸、2-羟基乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘康酸、2-萘磺酸、丙酸、水杨酸、琥珀酸、酒石酸、对甲苯磺酸、三甲基乙酸等;或当存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子代替所形成的盐,金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子;或者与有机或无机碱的配位物(coordinate)。可接受的有机碱包括二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基葡糖胺、三乙醇胺、三甲胺、氨丁三醇等。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠和氢氧化钠。

[0138] 优选的药学上可接受的盐是由乙酸、盐酸、硫酸、甲磺酸、马来酸、磷酸、酒石酸、柠檬酸、钠、钾、钙、锌和镁形成的盐。

[0139] 应当理解的是,对药学上可接受的盐的所有提及包括同一酸加成盐的如本文所定义的溶剂加成形式(溶剂合物)或晶体形式(多晶型物)。

[0140] 在本文中可互换使用的术语“前体药物”和“前药”是指当这样的前药被施用于哺乳动物受试者时在体内释放根据式I的活性母体药物的任何化合物。可通过以修饰可以在体内裂解而释放母体化合物的方式对式I化合物中存在的一个或多个官能团进行修饰来制备式I化合物的前药。前药包括其中式I化合物中的羟基、氨基或巯基与可以在体内裂解而分别重新产生游离羟基、氨基或巯基的任何基团键合的式I化合物。前药的实例包括但不限于式I化合物中羟基官能团的酯(例如,乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物)、氨基甲酸酯(例如,N,N-二甲基氨基羰基);氨基官能团的N-酰基衍生物(例如N-乙酰基)、N-曼尼希碱、希夫碱和烯胺酮;式I化合物中酮和醛官能团的肟、缩醛、缩酮和烯醇酯等,参见Bundegaard,“Design of Prodrugs”pl-92,Elsevier,New York-Oxford(1985)等。

[0141] “保护性基团”或“保护基”是指在合成化学中通常与之有关的含义中,选择性阻断多官能化合物中的一个反应位点而使得可以在另一个未受保护的反应位点处选择性进行化学反应的基团。本公开的某些方法依赖于保护性基团来阻断反应物中存在的反应性的氮和/或氧原子。例如,术语“氨基保护基”和“氮保护基”在本文中可互换使用,并且是指在合成程序期间旨在保护氮原子不发生不希望的反应的那些有机基团。示例性的氮保护基包括但不限于三氟乙酰基、乙酰氨基、苄基(Bn)、苄基氧基羰基(苄氧羰基,CBZ)、对甲氧基苄基氧基羰基、对硝基苄基氧基羰基、叔丁氧基羰基(BOC)等。本领域技术人员将知晓如何选择易于除去并且能经受随后反应的基团。

[0142] “溶剂合物”是指含有化学计量量或非化学计量量溶剂的溶剂加成形式。一些化合物具有在结晶固态捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂合物的倾向。如果所述溶剂是水,则所形成的溶剂合物是水合物,当所述溶剂是醇时,则所形成的溶剂合物是醇化物。水合物是由一分子或多分子水与一分子所述物质的组合所形成的,其中水保留其H₂O的分子状态,这样的组合能形成一种或多种水合物。

[0143] “受试者”是指哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物是指哺乳动物类的任何成员,包括但不限于人类;非人灵长类如黑猩猩和其它猿类以及猴类;农场动物如牛、马、绵羊、山羊和猪;家养动物如兔、狗和猫;实验室动物,包括啮齿类动物,如大鼠、小鼠和豚鼠;等等。非哺乳动物的实例包括但不限于鸟类等。术语“受试者”不表示特定的年龄或性别。

[0144] “尿道病症”或“尿路病”可与“尿道症状”互换使用,是指尿道中的病理性变化。尿道病症的实例包括但不限于失禁、良性前列腺肥大(BPH)、前列腺炎、逼尿肌反射亢进、出口梗阻、尿频、夜尿、尿急、膀胱过度活动症、骨盆超敏反应、急迫性失禁、尿道炎、前列腺痛、膀胱炎、特发性膀胱超敏反应等。

[0145] “与尿道有关的疾病状态”或“尿道疾病状态”或“尿路病”可与“尿道症状”互换使用,是指尿道中的病理性变化,或者膀胱平滑肌或其神经支配的功能紊乱,其导致紊乱的尿储存或排空。尿道症状包括但不限于膀胱过度活动症(也称为逼尿肌活动过度)、出口梗阻、出口机能不全和骨盆超敏反应。

[0146] “膀胱过度活动症”或“逼尿肌活动过度”包括但不限于表现为尿急、尿频、膀胱容

量改变、失禁、低排尿阈值、不稳定型膀胱收缩、括约肌痉挛、逼尿肌反射亢进(神经源性膀胱;协同失调)、逼尿肌不稳定等的症状上的变化。

[0147] “出口梗阻”包括但不限于良性前列腺肥大(BPH)、尿道狭窄病、肿瘤、低流动速率、初始排尿困难、尿急、耻骨弓上疼痛等。

[0148] “出口机能不全”包括但不限于尿道过动、先天性括约肌缺陷、混合性尿失禁、压力性尿失禁等。

[0149] “骨盆超敏反应”包括但不限于骨盆疼痛、间质(细胞)性膀胱炎、前列腺痛、前列腺炎、外阴痛(vulvodynia)、尿道炎、睾丸痛、膀胱过度活动症等。

[0150] “咳嗽”包括急性、亚急性和慢性咳嗽;治疗抗性咳嗽;特发性慢性咳嗽;病毒后咳嗽;医源性咳嗽;与鼻后滴流相关的咳嗽;与上呼吸道感染、哮喘和/或COPD相关的咳嗽;与间质性疾病相关的咳嗽;与胃食管反流病(GERD)相关的咳嗽;与吸烟或支气管炎形式相关的咳嗽;神经元超敏反应潜在的急性、亚急性或慢性咳嗽等。

[0151] 如本文所用的术语“高血压”是指本领域熟知的其中哺乳动物的血压长期升高的病症或疾病。在某些实施方式中,高血压可以指受试者的静息收缩压高于约120mmHg和/或舒张压高于约80mmHg的病症。在某些实施方式中,高血压可以指受试者的静息收缩压高于约115mmHg;或高于约120mmHg;或高于约125mmHg;或高于约130mmHg;或高于约135mmHg;或高于约140mmHg;或高于约145mmHg;或高于约150mmHg;或高于约155;或高于约160;或高于约165;或高于约170和/或静息舒张压高于75mmHg;或高于约80mmHg;或高于约85mmHg;或高于约90mmHg;或高于约95mmHg;或高于约100mmHg;或高于约105mmHg;或高于约110mmHg的病症。在一些实施方式中,高血压可以是原发性或继发性高血压。在一些实施方式中,高血压可以是慢性治疗抗性高血压,其定义为尽管使用2或3种抗高血压药物(包括利尿剂),仍然持续性高血压(静息办公室(resting office)血压>140/90[SBP/DBP]),以及患者不能耐受目前优选的抗高血压药物,或批准的药物不能达到推荐的BP控制水平的高血压。在各种实施方式中,受试者中高血压的诊断可由有资格在特定管辖区中进行这样的诊断的个体进行。

[0152] 如本文所用的术语“心力衰竭”是指本领域熟知的与心脏不能维持足以维持身体所需的血流相关的病症或疾病。在某些实施方式中,心力衰竭的诊断可以基于心力衰竭特有的超声心动图(echocardiography)结果。在一些实施方式中,心力衰竭可以指通常称为充血性心力衰竭的病症。在一些实施方式中,心力衰竭可以指收缩性心力衰竭,也称为归因于射血分数降低的心力衰竭(HFREF)或归因于左心室收缩功能紊乱的心力衰竭。在一些实施方式中,心力衰竭可以指射血分数保留的心力衰竭(HFPEF),也称为舒张性心力衰竭或射血分数正常的心力衰竭(HFNEF)。在一些实施方式中,心力衰竭可以是慢性心力衰竭,并且在其他实施方式中,心力衰竭可以是急性心力衰竭。在各种实施方式中,受试者中心力衰竭的诊断可由有资格在特定管辖区中进行这样的诊断的个体进行。

[0153] 如本文所用的术语“呼吸困难”是指本领域熟知的其中受试者经历与呼吸受损相关的感觉(feeling)或感受(sensation)的病症或疾病。在一些实施方式中,呼吸困难可以指与美国胸科协会对呼吸困难的定义相一致的病症,即“由强度变化的定性上不同的感受组成的呼吸不适的主观体验”。在一些实施方式中,呼吸困难可以指呼吸不足、呼吸意识不适和/或气喘的感受。在各种实施方式中,受试者中呼吸困难的诊断可由有资格在特定管辖

区中进行这样的诊断的个体进行。

[0154] 如本文所用的术语“睡眠呼吸暂停”是指本领域熟知的病症或疾病,其特征在于睡眠期间呼吸中断(例如,呼吸停顿或浅呼吸或不常呼吸的情形,伴有缺血/低氧血症)。在一些方面中,睡眠呼吸暂停是中枢性睡眠呼吸暂停、阻塞性睡眠呼吸暂停或混合性睡眠呼吸暂停。在一些实施方式中,睡眠呼吸暂停可能特征在于每小时睡眠超过约5次呼吸暂停事件;或每小时睡眠超过约10次呼吸暂停事件;或每小时睡眠超过约15次呼吸暂停事件;或每小时睡眠超过约20次呼吸暂停事件,或每小时睡眠超过约25次呼吸暂停事件,或每小时睡眠超过约30次呼吸暂停睡眠事件;或每小时睡眠超过约35次呼吸暂停睡眠事件。在各种实施方式中,受试者中呼吸困难的诊断可由有资格在特定管辖区中进行这样的诊断的个体进行。

[0155] 如本文所用的术语“颈动脉体”是指位于颈动脉叉(分叉)附近的一小簇化学感受器和支持细胞。颈动脉体在本领域中也称为颈动脉球(carotid glomus)或颈动脉血管球(glomus caroticum)。如本文所用的术语“改变颈动脉体张力”或活性是指改变颈动脉窦神经化学感受器传入的激发水平,其响应于动脉化学物质的失调水平而过度放电(反射亢进),以及减弱这样的神经纤维的异常自发放电,这可以在没有化学失调(高张力(hypertonicity))的情况下发生。

[0156] “治疗有效量”是指施用于受试者以用于治疗疾病状态时,足以实现对疾病状态的此种治疗的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、所治疗的疾病状态、所治疗疾病的严重性、受试者的年龄和相对健康、施用途径和形式、主治医师或兽医的判断和其他因素而不同。

[0157] 当涉及变量时,术语“如上文所定义的那些”和“本文所定义的那些”通过参照引入所述变量的广义定义,以及优选的、更优选的和最优选的定义(如果有的话)。

[0158] 疾病状态的治疗包括:

[0159] (i) 预防所述疾病状态,即致使可能暴露于或易患所述疾病状态,但尚未经历或表现出所述疾病状态症状的受试者不发展所述疾病状态的临床症状。

[0160] (ii) 抑制所述疾病状态,即阻止所述疾病状态或其临床症状的发展,或

[0161] (iii) 缓解所述疾病状态,即致使所述疾病状态或其临床症状的暂时或永久消退。

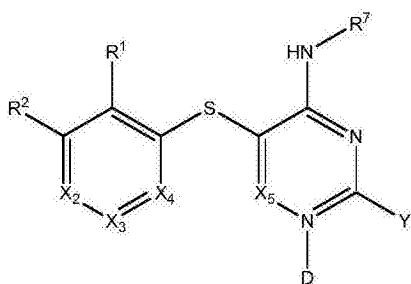
[0162] 当涉及化学反应时,术语“处理”、“接触”和“反应”是指在适当条件下加入或混合两种或更多种试剂,以产生所指和/或所需的产物。应当理解的是,产生所指和/或所需的产物的反应可能不必直接由最初加入的两种试剂的组合而引起,即在混合物中可能产生一种或多种中间体,其最终导致形成所指和/或所需的产物。

[0163] 出现在本文结构中的碳、氧、硫或氮原子上的任何开放化合价表示存在氢原子。

[0164] 本文中标识的所有专利和出版物均通过引用整体并入本文。

[0165] 在某些实施方式中,式1中的 X_1 为C-R²且W为S,由此提供如下的式1a的化合物:

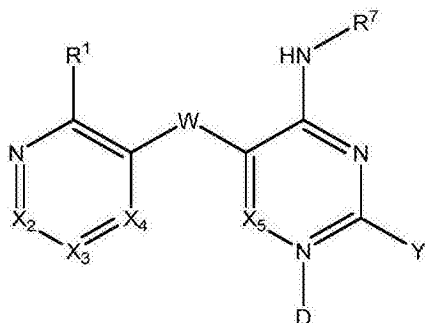
[0166]



式 1a。

[0167] 在某些实施方式中,式1中的X₁为N,由此提供如下的式1b的化合物:

[0168]

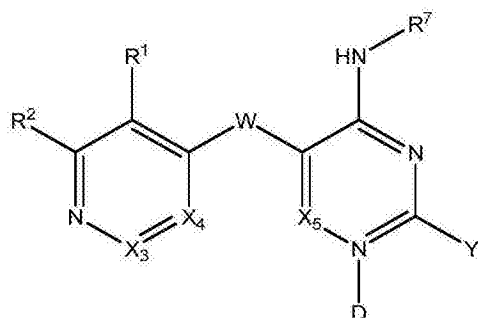


式 1b。

[0169] 在式1b的一些实施方式中,W为O。在式1b的一些实施方式中,W为S。在式1b的一些实施方式中,W为CH₂。在式1b的一些实施方式中,W为NR。

[0170] 在某些实施方式中,式1中的X₁为C-R²且X₂为N,由此提供如下的式1c的化合物:

[0171]

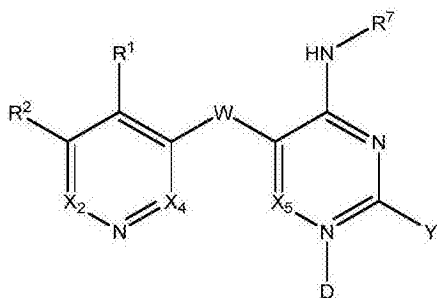


式 1c。

[0172] 在式1c的一些实施方式中,W为O。在式1c的一些实施方式中,W为S。在式1c的一些实施方式中,W为CH₂。在式1c的一些实施方式中,W为NR。

[0173] 在某些实施方式中,式1中的X₁为C-R²且X₃为N,由此提供如下的式1d的化合物:

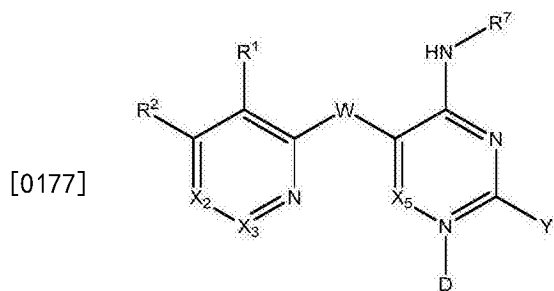
[0174]



式 1d。

[0175] 在式1d的一些实施方式中,W为O。在式1d的一些实施方式中,W为S。在式1d的一些实施方式中,W为CH₂。在式1d的一些实施方式中,W为NR。

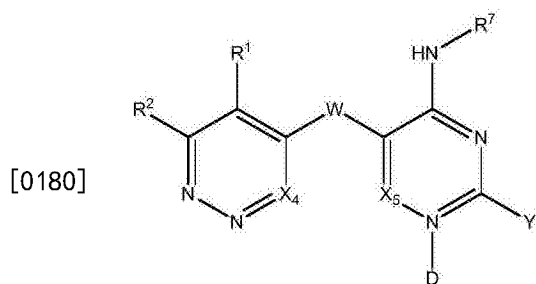
[0176] 在某些实施方式中,式1中的X₁为C-R²且X₄为N,由此提供如下的式1e的化合物:



式 1e。

[0178] 在式1e的一些实施方式中,W为O。在式1e的一些实施方式中,W为S。在式1e的一些实施方式中,W为CH₂。在式1e的一些实施方式中,W为NR。

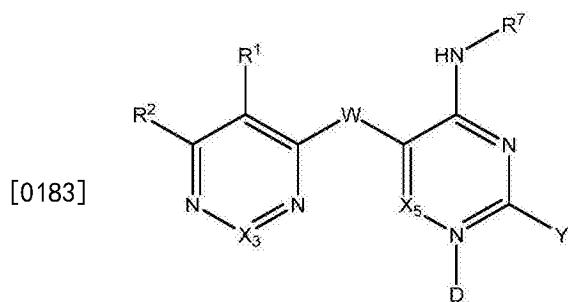
[0179] 在某些实施方式中,式1中的X₁为C-R²且X₂和X₃均为N,由此提供如下的式1f的化合物:



式 1f

[0181] 在式1f的一些实施方式中,W为O。在式1f的一些实施方式中,W为S。在式1f的一些实施方式中,W为CH₂。在式1f的一些实施方式中,W为NR。

[0182] 在某些实施方式中,式1中的X₁为C-R²且X₂和X₄均为N,由此提供如下的式1g的化合物:

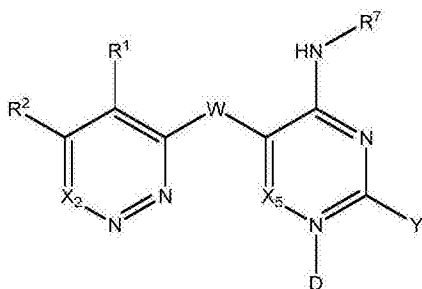


式 1g。

[0184] 在式1g的一些实施方式中,W为O。在式1g的一些实施方式中,W为S。在式1g的一些实施方式中,W为CH₂。在式1g的一些实施方式中,W为NR。

[0185] 在某些实施方式中,式1中的X₁为C-R²且X₃和X₄均为N,由此提供如下的式1h的化合物:

[0186]



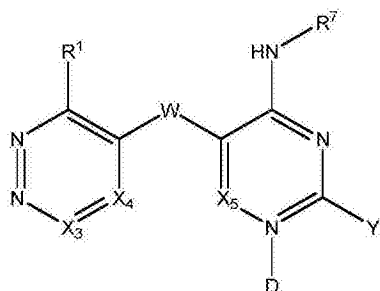
[0187]

式 1h。

[0188] 在式1h的一些实施方式中,W为O。在式1h的一些实施方式中,W为S。在式1h的一些实施方式中,W为CH₂。在式1h的一些实施方式中,W为NR。

[0189] 在某些实施方式中,式I的X₁和X₂均为N,由此提供如下的式1i的化合物:

[0190]

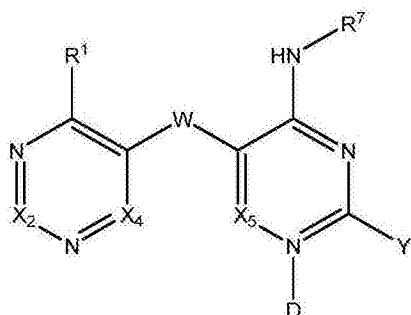


式 1i。

[0191] 在式1i的一些实施方式中,W为O。在式1i的一些实施方式中,W为S。在式1i的一些实施方式中,W为CH₂。在式1i的一些实施方式中,W为NR。

[0192] 在某些实施方式中,式I的X₁和X₃均为N,由此提供如下的式1j的化合物:

[0193]

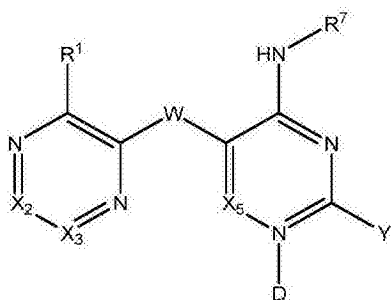


式 1j。

[0194] 在式1j的一些实施方式中,W为O。在式1j的一些实施方式中,W为S。在式1j的一些实施方式中,W为CH₂。在式1j的一些实施方式中,W为NR。

[0195] 在某些实施方式中,式I的X₁和X₄均为N,由此提供如下的式1k的化合物:

[0196]

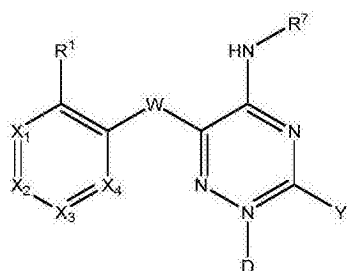


式 1k。

[0197] 在式1k的一些实施方式中,W为O。在式1k的一些实施方式中,W为S。在式1k的一些实施方式中,W为CH₂。在式1k的一些实施方式中,W为NR。

[0198] 在某些实施方式中,式I的X₅为N,由此提供如下的式1l的化合物:

[0199]

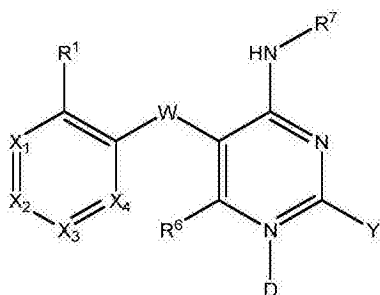


式 1l。

[0200] 在式1l的一些实施方式中,W为O。在式1l的一些实施方式中,W为S。在式1l的一些实施方式中,W为CH₂。在式1l的一些实施方式中,W为NR。

[0201] 在某些实施方式中,式I的X₅为C-R⁶,由此提供如下的式1m的化合物:

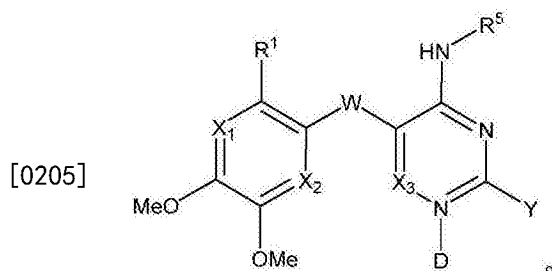
[0202]



式 1m。

[0203] 在式1m的一些实施方式中,W为O。在式1m的一些实施方式中,W为S。在式1m的一些实施方式中,W为CH₂。在式1m的一些实施方式中,W为NR。在式1m的某些实施方式中,当X₁为C-R²,X₂为C-R³,X₃为C-R⁴且X₄为C-R⁵时,W不为O或-CH₂-。

[0204] 在某些实施方式中,式I的X₂和X₃各自为C-OMe,由此提供如下的式1n的化合物:



式 1n

[0206] 在式1n的一些实施方式中,W为O。在式1n的一些实施方式中,W为S。在式1n的一些实施方式中,W为CH₂。在式1n的一些实施方式中,W为NR。

[0207] 在式1-1n中任一个的某些实施方式中,R⁵和R⁶为氢。

[0208] 在式1-1n中任一个的某些实施方式中,R⁶为氢或甲基。

[0209] 在式1-1n中任一个的某些实施方式中,R²为氢。

[0210] 在式1-1n中任一个的某些实施方式中,D不存在。

[0211] 在式1-1n中任一个的某些实施方式中,R¹选自C₁₋₁₂-烷基、C₂₋₁₂-烯基和C₃₋₁₂-环烷基。在这些实施方式中的一些中,R¹选自乙基、环丙基、异丙烯基和异丙基。在特别的实施方式中,R¹为异丙基。在特别的实施方式中,R¹为乙基。在特别的实施方式中,R¹为环丙基。

[0212] 在式1-1n中任一个的某些实施方式中,R⁷选自:C₁₋₁₂-烷基、C₃₋₁₂-环烷基;C₄₋₁₂-环烷基烷基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;C₂₋₁₂-烷基磺酰基烷基;乙酰基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₆₋₁₂-芳基;C₇₋₁₂-芳基烷基;C₆₋₁₂-芳基磺酰基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基;C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基;C₃₋₁₂-杂环基;和C₄₋₁₂-杂环基烷基。

[0213] 在式1-1n中任一个的某些实施方式中,R⁷选自C₁₋₁₂-烷基、C₁₋₁₂-羟基烷基和C₁₋₁₂-卤代烷基。

[0214] 在式1-1n中任一个的某些实施方式中,Y为-NHR^d。在式1的这些实施方式中的一些中,R^d选自:C₁₋₁₂-烷基、C₃₋₁₂-环烷基;C₄₋₁₂-环烷基烷基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;C₂₋₁₂-烷基磺酰基烷基;乙酰基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₆₋₁₂-芳基;C₇₋₁₂-芳基烷基;C₆₋₁₂-芳基磺酰基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基;C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基;C₃₋₁₂-杂环基;和C₄₋₁₂-杂环基烷基。在特别的实施方式中,R^d选自C₁₋₁₂-烷基、C₁₋₁₂-羟基烷基和C₁₋₁₂-卤代烷基。

[0215] 在式1-1n中任一个的某些实施方式中,R³和R⁴各自独立地为C₁₋₁₂-烷基、C₂₋₁₂-炔基、氰基、C₀₋₁₂-磺酰胺基、-COOH、C₅₋₁₂-杂芳基、卤素、C₁₋₁₂-烷氧基、C₁₋₁₂-卤代烷氧基或C₁₋₁₂-烷基磺酰基。

[0216] 在式1-1n中任一个的某些实施方式中,R³为卤素、C₁₋₁₂-烷氧基、C₁₋₁₂-卤代烷氧基或羟基。在进一步的实施方式中,R³为甲氧基、氟或氯。在特别的实施方式中,R³为甲氧基。在某些实施方式中,R³为羟基。

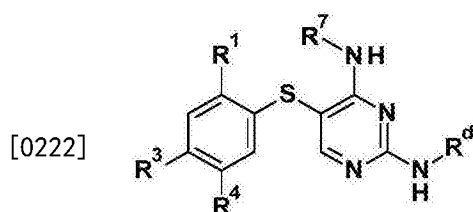
[0217] 在式1-1n中任一个的某些实施方式中,R⁴为C₁₋₁₂-烷基、C₂₋₁₂-炔基、氰基、C₀₋₁₂-磺酰胺基、-COOH、卤素、C₁₋₁₂-烷氧基、C₁₋₁₂-烷基磺酰基或C₅₋₁₂-杂芳基。在进一步的实施方式中,R⁴为甲氧基、碘、甲磺酰基或C₅₋₁₂-杂芳基。在特别的实施方式中,R⁴为甲氧基、甲基、氰基、溴、氯、碘、-C≡C-CH₃、-C≡CH、-COOH、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂或四唑基。在具体的实施方式中,R⁴可为甲氧基,而在其他实施方式中,R⁴可为碘。

[0218] 在式1-1n中任一个的某些实施方式中, R^7 、 R^d 和 R^e 为氢。

[0219] 在式1-1n中任一个的某些实施方式中, R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起可形成五元或六元环,其任选地包括一个或两个选自O、S和N的杂原子。在许多这样的实施方式中, R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起可形成:具有一个氮的五元芳族环,即吡咯环;具有两个氮的五元芳族环,即吡唑或咪唑环;具有一个氮和一个氧的五元芳族环,即噁唑或异噁唑环;具有一个氮和一个硫的五元芳族环,即噻唑或异噻唑环;具有一个氧的五元芳族环,即呋喃基环;或具有一个硫的五元芳族环,即噻吩基环。

[0220] 在式1-1n中任一个的某些实施方式中, R^2 和 R^3 与它们所连接的原子一起可形成五元或六元环,其任选地包括一个或两个选自O、S和N的杂原子。在许多这样的实施方式中, R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起可形成:具有一个氮的五元芳族环,即吡咯环;具有两个氮的五元芳族环,即吡唑或咪唑环;具有一个氮和一个氧的五元芳族环,即噁唑或异噁唑环;具有一个氮和一个硫的五元芳族环,即噻唑或异噻唑环;具有一个氧的五元芳族环,即呋喃基环;或具有一个硫的五元芳族环,即噻吩基环。

[0221] 在本公开的一些实施方式中,所述化合物可为式2的化合物:



式 2

[0223] 其中:

[0224] R^1 为 C_{1-12} -烷基; C_{2-12} -烯基; C_{3-12} -环烷基; 或 C_{3-12} -环烯基; 或卤素;

[0225] R^3 和 R^4 各自独立地为: 氢; C_{1-12} -烷基; C_{2-12} -烯基; C_{2-12} -炔基; 氨基; 卤素; 酰胺基; C_{1-12} -卤代烷基; C_{1-12} -烷氧基; 羟基; C_{1-12} -卤代烷氧基; 硝基; C_{1-12} -羟基烷基; C_{2-12} -烷氧基烷基; C_{1-12} -羟基烷氧基; C_{3-12} -炔基烷氧基; C_{2-12} -烷基磺酰基; C_{6-12} -芳基磺酰基; 氰基; C_{6-12} -芳基; C_{5-12} -杂芳基; C_{3-12} -杂环基; C_{4-12} -杂环基烷氧基; C_{6-12} -芳基氧基; C_{5-12} -杂芳基氧基; C_{7-12} -芳基烷基氧基; C_{6-12} -杂芳基烷基氧基; 任选取代的苯氧基; $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^f$ 或 $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^g)_n-R^f$, 其中m、n和n'各自独立地为0或1,

[0226] Z为O或 NR^g ,

[0227] R^f 为氢、 C_{1-12} -烷基、羟基、 C_{1-12} -烷氧基、氨基、 C_{1-12} -羟基烷基或 C_{2-12} -烷氧基烷基, 并且每个 R^g 独立地为氢或 C_{1-12} -烷基; 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起可形成五元或六元环,其任选地包括一个或两个选自O、S和N的杂原子;

[0228] R^7 选自氢; C_{1-12} -烷基; C_{3-12} -环烷基; C_{4-12} -环烷基烷基; C_{1-12} -卤代烷基; C_{1-12} -卤代烷氧基; C_{1-12} -羟基烷基; C_{2-12} -烷氧基烷基; 乙酰基; C_{1-12} -烷基磺酰基; C_{2-12} -烷基磺酰基烷基; C_{2-12} -氨基羰基氧基烷基; C_{2-12} -羟基羰基烷基; C_{2-12} -羟基烷基氧基羰基烷基; C_{6-12} -芳基; C_{7-12} -芳基烷基; C_{6-12} -芳基磺酰基; C_{5-12} -杂芳基; C_{6-12} -杂芳基烷基; C_{5-12} -杂芳基磺酰基; C_{3-12} -杂环基; 和 C_{4-12} -杂环基烷基; 且

[0229] R^d 选自氢; C_{1-12} -烷基; C_{3-12} -环烷基; C_{4-12} -环烷基烷基; C_{1-12} -卤代烷基; C_{1-12} -卤代烷氧基; C_{1-12} -羟基烷基; C_{2-12} -烷氧基烷基; 乙酰基; C_{1-12} -烷基磺酰基; C_{2-12} -烷基磺酰基烷基

基;C₂₋₁₂-氨基羰基氧基烷基;C₂₋₁₂-羟基羰基烷基;C₂₋₁₂-羟基烷基氧基羰基烷基;C₆₋₁₂-芳基;C₇₋₁₂-芳基烷基;C₆₋₁₂-芳基磺酰基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基;C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基;C₃₋₁₂-杂环基;和C₄₋₁₂-杂环基烷基。

[0230] 在式2的某些实施方式中,R¹选自C₁₋₁₂-烷基、C₂₋₁₂-烯基和C₃₋₁₂-环烷基。在这些实施方式中的一些中,R¹选自乙基、环丙基、异丙烯基和异丙基。在特别的实施方式中,R¹为异丙基。在特别的实施方式中,R¹为乙基。在特别的实施方式中,R¹为环丙基。

[0231] 在式2的某些实施方式中,R⁷选自:C₁₋₁₂-烷基、C₃₋₁₂-环烷基;C₄₋₁₂-环烷基烷基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;C₂₋₁₂-烷基磺酰基烷基;乙酰基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₆₋₁₂-芳基;C₇₋₁₂-芳基烷基;C₆₋₁₂-芳基磺酰基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基;C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基;C₃₋₁₂-杂环基;和C₄₋₁₂-杂环基烷基。

[0232] 在式2的某些实施方式中,R⁷选自C₁₋₁₂-烷基、C₁₋₁₂-羟基烷基和C₁₋₁₂-卤代烷基。

[0233] 在式2的某些实施方式中,R^d选自:C₁₋₁₂-烷基、C₃₋₁₂-环烷基;C₄₋₁₂-环烷基烷基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;C₂₋₁₂-烷基磺酰基烷基;乙酰基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₆₋₁₂-芳基;C₇₋₁₂-芳基烷基;C₆₋₁₂-芳基磺酰基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基;C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基;C₃₋₁₂-杂环基;和C₄₋₁₂-杂环基烷基。在进一步的实施方式中,R^d选自C₁₋₁₂-烷基、C₁₋₁₂-羟基烷基和C₁₋₁₂-卤代烷基。

[0234] 在式1的某些实施方式中,R³和R⁴各自独立地为C₁₋₁₂-烷基、C₂₋₁₂-炔基、氰基、C₀₋₁₂-磺酰胺基、-COOH、C₅₋₁₂-杂芳基、卤素、C₁₋₁₂-烷氧基、C₁₋₁₂-卤代烷氧基或C₁₋₁₂-烷基磺酰基。

[0235] 在式1的某些实施方式中,R³为卤素、C₁₋₁₂-烷氧基、C₁₋₁₂-卤代烷氧基或羟基。在进一步的实施方式中,R³为甲氧基、氟或氯。在特别的实施方式中,R³为甲氧基。在某些实施方式中,R³为羟基。

[0236] 在式1的某些实施方式中,R⁴为C₁₋₁₂-烷基、C₂₋₁₂-炔基、氰基、C₀₋₁₂-磺酰胺基、-COOH、卤素、C₁₋₁₂-烷氧基、C₁₋₁₂-烷基磺酰基或C₅₋₁₂-杂芳基。在进一步的实施方式中,R⁴为甲氧基、碘、甲磺酰基或C₅₋₁₂-杂芳基。在特别的实施方式中,R⁴为甲氧基、甲基、氰基、溴、氯、碘、-C≡C-CH₃、-C≡CH、-COOH、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂或四唑基。在具体的实施方式中,R⁴可为甲氧基,而在其他实施方式中,R⁴可为碘。

[0237] 在式2的某些实施方式中,R⁷、R^d和R^e为氢。

[0238] 在式2的某些实施方式中,R⁴为C₅₋₁₂-杂芳基。在某些实施方式中,杂芳基可为四唑基、吡唑基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、呋喃基、异噁唑基、噁二唑基、苯并噻吩基、吡啶基或吡咯基。更具体地,杂芳基可为四唑-5-基、吡唑-1-基、3-甲基吡唑-1-基、噁唑-2-基、噁唑-5-基、咪唑-2-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻吩-3-基、5-氯-噻吩-2-基、1-甲基-咪唑-2-基、咪唑-1-基、吡唑-3-基、2-甲基-噻唑-4-基、呋喃-2-基、3,5-二甲基-吡唑-1-基、4,5-二氢噁唑-2-基、异噁唑-5-基、[1,2,4]-噁二唑-3-基、苯并[b]噻吩-3-基、噁唑-4-基、呋喃-3-基、4-甲基-噻吩-2-基、噻唑-5-基、四唑-1-基、[1,2,4]三唑-1-基、2-甲基-噻唑-5-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-硫醇基-咪唑-1-基、吡啶-2-基或2,5-二甲基-吡咯-1-基。

[0239] 在式2的某些实施方式中,R³和R⁴与它们所连接的原子一起可形成五元或六元环,其任选地包括一个或两个选自O、S和N的杂原子。在许多这样的实施方式中,R³和R⁴与它们所连接的原子一起可形成:具有一个氮的五元芳族环,即吡咯环;具有两个氮的五元芳族环,

即吡唑或咪唑环;具有一个氮和一个氧的五元芳族环,即噁唑或异噁唑环;具有一个氮和一个硫的五元芳族环,即噻唑或异噻唑环;具有一个氧的五元芳族环,即呋喃基环;或具有一个硫的五元芳族环,即噻吩基环。

[0240] 在式2的进一步的实施方式中, R^1 为 C_{1-12} -烷基、 C_{2-12} -烯基、 C_{3-12} -环烷基或卤素, R^3 为 C_{1-12} -烷氧基、羟基或卤素,且 R^4 为 C_{1-12} -烷基、 C_{2-12} -炔基、氰基、 C_{0-12} -磺酰胺基、 $-COOH$ 、卤素、 C_{1-12} -烷氧基、 C_{1-12} -烷基磺酰基或选自四唑基、吡唑基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、呋喃基、异噁唑基、噁二唑基、苯并噻吩基、吡啶基和吡咯基的 C_{5-12} -杂芳基。

[0241] 在式2的又一实施方式中, R^1 为 C_{1-12} -烷基、 C_{2-12} -烯基、 C_{3-12} -环烷基或卤素, R^3 为 C_{1-12} -烷氧基、羟基或卤素,且 R^4 为 C_{1-12} -烷基、 C_{2-12} -炔基、氰基、 C_{0-12} -磺酰胺基、 $-COOH$ 、卤素、 C_{1-12} -烷氧基或 C_{1-12} -烷基磺酰基。

[0242] 在式2的又一实施方式中, R^1 为 C_{1-12} -烷基、 C_{2-12} -烯基、 C_{3-12} -环烷基或卤素, R^3 为 C_{1-12} -烷氧基、羟基或卤素,且 R^4 为选自四唑基、吡唑基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、呋喃基、异噁唑基、噁二唑基、苯并噻吩基、吡啶基和吡咯基的 C_{5-12} -杂芳基。

[0243] 在式2的又一实施方式中, R^1 为 C_{1-12} -烷基、 C_{2-12} -烯基、 C_{3-12} -环烷基或卤素, R^3 为 C_{1-12} -烷氧基、羟基或卤素, R^4 为 C_{1-12} -烷基、 C_{2-12} -炔基、氰基、 C_{0-12} -磺酰胺基、 $-COOH$ 、卤素、 C_{1-12} -烷氧基或 C_{1-12} -烷基磺酰基, R^7 为氢,且 R^d 为氢、 C_{1-12} -烷基、 C_{1-12} -羟基烷基或 C_{1-12} -卤代烷基。

[0244] 在式2的又一实施方式中, R^1 为 C_{1-12} -烷基、 C_{2-12} -烯基、 C_{3-12} -环烷基或卤素, R^3 为 C_{1-12} -烷氧基、羟基或卤素, R^4 为选自四唑基、吡唑基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、呋喃基、异噁唑基、噁二唑基、苯并噻吩基、吡啶基和吡咯基的 C_{5-12} -杂芳基, R^7 为氢,且 R^d 为氢、 C_{1-12} -烷基、乙酰基、 C_{1-12} -羟基烷基或 C_{1-12} -卤代烷基。

[0245] 在式2的又一实施方式中, R^1 为异丙基、异丙烯基、环丙基或碘, R^3 为 C_{1-12} -烷氧基、羟基或卤素,且 R^4 为 C_{1-12} -烷基、 C_{2-12} -炔基、氰基、 C_{0-12} -磺酰胺基、 $-COOH$ 、卤素、 C_{1-12} -烷氧基、 C_{1-12} -烷基磺酰基或 C_{5-12} -杂芳基。

[0246] 在式2的又一实施方式中, R^1 为异丙基、异丙烯基、环丙基或碘, R^3 为 C_{1-12} -烷氧基、羟基或卤素, R^4 为 C_{1-12} -烷基、 C_{2-12} -炔基、氰基、 C_{0-12} -磺酰胺基、 $-COOH$ 、卤素、 C_{1-12} -烷氧基、 C_{1-12} -烷基磺酰基或 C_{5-12} -杂芳基, R^7 为氢,且 R^d 为氢、 C_{1-12} -烷基、 C_{1-12} -羟基烷基或 C_{1-12} -卤代烷基。

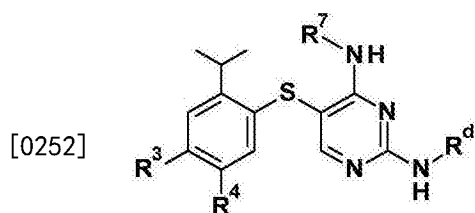
[0247] 在式2的又一实施方式中, R^1 为异丙基或碘, R^3 为甲氧基、羟基、氯、溴或碘,且 R^4 为甲氧基、甲基、氰基、溴、氯、碘、 $-C\equiv C-CH_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-COOH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 或四唑基。

[0248] 在式2的又一实施方式中, R^1 为异丙基或碘, R^3 为甲氧基、羟基、氯、溴或碘, R^4 为甲氧基、甲基、氰基、溴、氯、碘、 $-C\equiv C-CH_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-COOH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 或四唑基, R^7 为氢,且 R^d 为氢、 C_{1-12} -烷基、 C_{1-12} -羟基烷基或 C_{1-12} -卤代烷基。

[0249] 在式2的又一实施方式中, R^1 为异丙基, R^3 为甲氧基、羟基、氯、溴或碘,且 R^4 为甲氧基、甲基、氰基、溴、氯、碘、 $-C\equiv C-CH_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-COOH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 或四唑基。

[0250] 在式2的又一实施方式中, R^1 为异丙基, R^3 为甲氧基、羟基、氯、溴或碘, R^4 为甲氧基、甲基、氰基、溴、氯、碘、 $-C\equiv C-CH_3$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-COOH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 或四唑基, R^7 为氢,且 R^d 为氢、 C_{1-12} -烷基、 C_{1-12} -羟基烷基或 C_{1-12} -卤代烷基。

[0251] 在本公开的其它实施方式中,所述化合物可以是式3的化合物:



式 3

[0253] 其中:

[0254] R^3 和 R^4 各自独立地为:氢;C₁₋₁₂-烷基;C₂₋₁₂-烯基;C₂₋₁₂-炔基;氨基;卤素;酰胺基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-烷氧基;羟基;C₁₋₁₂-卤代烷氧基;硝基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;C₁₋₁₂-羟基烷氧基;C₃₋₁₂-炔基烷氧基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₆₋₁₂-芳基磺酰基;氰基;C₆₋₁₂-芳基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₃₋₁₂-杂环基;C₄₋₁₂-杂环基烷氧基;C₆₋₁₂-芳基氧基;C₅₋₁₂-杂芳基氧基;C₇₋₁₂-芳基烷基氧基;C₆₋₁₂-杂芳烷基氧基;任选取代的苯氧基;- (CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f或-(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^g)_{n'}-R^f,其中m、n和n'各自独立地为0或1,

[0255] Z为O或NR^g,

[0256] R^f为氢、C₁₋₁₂-烷基、羟基、C₁₋₁₂-烷氧基、氨基、C₁₋₁₂-羟基烷基或C₂₋₁₂-烷氧基烷基,并且每个R^g独立地为氢或C₁₋₁₂-烷基;

[0257] R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起可形成五元或六元环,其任选地包括一个或两个选自O、S和N的杂原子;

[0258] R⁷选自:氢;C₁₋₁₂-烷基;C₃₋₁₂-环烷基;C₄₋₁₂-环烷基烷基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-卤代烷氧基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;乙酰基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₂₋₁₂-烷基磺酰基烷基;C₂₋₁₂-氨基羰基氧基烷基;C₂₋₁₂-羟基羰基烷基;C₂₋₁₂-羟基烷基氧基羰基烷基;C₆₋₁₂-芳基;C₇₋₁₂-芳基烷基;C₆₋₁₂-芳基磺酰基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基;C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基;C₃₋₁₂-杂环基;和C₄₋₁₂-杂环基烷基;且

[0259] R^d选自:氢;C₁₋₁₂-烷基;C₃₋₁₂-环烷基;C₄₋₁₂-环烷基烷基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-卤代烷氧基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;乙酰基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₂₋₁₂-烷基磺酰基烷基;C₂₋₁₂-氨基羰基氧基烷基;C₂₋₁₂-羟基羰基烷基;C₂₋₁₂-羟基烷基氧基羰基烷基;C₆₋₁₂-芳基;C₇₋₁₂-芳基烷基;C₆₋₁₂-芳基磺酰基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基;C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基;C₃₋₁₂-杂环基;和C₄₋₁₂-杂环基烷基。

[0260] 在式3的某些实施方式中,R⁷选自:C₁₋₁₂-烷基;C₃₋₁₂-环烷基;C₄₋₁₂-环烷基烷基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;C₂₋₁₂-烷基磺酰基烷基;乙酰基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₆₋₁₂-芳基;C₇₋₁₂-芳基烷基;C₆₋₁₂-芳基磺酰基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基;C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基;C₃₋₁₂-杂环基;和C₄₋₁₂-杂环基烷基。

[0261] 在式3的某些实施方式中,R⁷选自C₁₋₁₂-烷基、C₁₋₁₂-羟基烷基和C₁₋₁₂-卤代烷基。

[0262] 在式3的某些实施方式中,R^d选自:C₁₋₁₂-烷基;C₃₋₁₂-环烷基;C₄₋₁₂-环烷基烷基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;C₂₋₁₂-烷基磺酰基烷基;乙酰基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₆₋₁₂-芳基;C₇₋₁₂-芳基烷基;C₆₋₁₂-芳基磺酰基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基;C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基;C₃₋₁₂-杂环基;和C₄₋₁₂-杂环基烷基。

[0263] 在式3的某些实施方式中,R^d选自:C₁₋₁₂-烷基、C₁₋₁₂-羟基烷基和C₁₋₁₂-卤代烷基。

[0264] 在式3的某些实施方式中, R^3 和 R^4 各自独立地为C₁₋₁₂-烷基、C₂₋₁₂-炔基、氰基、C₀₋₁₂-

磺酰胺基、-COOH、C₅₋₁₂-杂芳基、卤素、C₁₋₁₂-烷氧基、C₁₋₁₂-卤代烷氧基或C₁₋₁₂-烷基磺酰基。

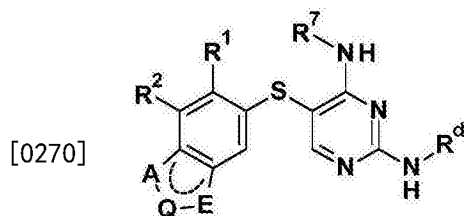
[0265] 在式3的某些实施方式中，R³为卤素、C₁₋₁₂-烷氧基、C₁₋₁₂-卤代烷氧基或羟基。在进一步的实施方式中，R³为甲氧基、氟或氯。在特别的实施方式中，R³为甲氧基。在某些实施方式中，R³为羟基。

[0266] 在式3的某些实施方式中，R⁴为C₁₋₁₂-烷基、C₂₋₁₂-炔基、氰基、C₀₋₁₂-磺酰胺基、-COOH、卤素、C₁₋₁₂-烷氧基、C₁₋₁₂-烷基磺酰基或C₅₋₁₂-杂芳基。在进一步的实施方式中，R⁴为甲氧基、碘、甲磺酰基或C₅₋₁₂-杂芳基。在特别的实施方式中，R⁴为甲氧基、甲基、氰基、溴、氯、碘、-C≡C-CH₃、-C≡CH、-COOH、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂或5-四唑基。在具体的实施方式中，R⁴可为甲氧基，而在其他实施方式中R⁴可为碘。

[0267] 在式3的某些实施方式中，R⁷和R^d为氢。

[0268] 在式3的某些实施方式中，R⁴为C₅₋₁₂-杂芳基。在某些实施方式中，杂芳基可为四唑基、吡唑基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、呋喃基、异噁唑基、噁二唑基、苯并噻吩基、吡啶基或吡咯基。更具体地，杂芳基可为四唑-5-基、吡唑-1-基、3-甲基吡唑-1-基、噁唑-2-基、噁唑-5-基、咪唑-2-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻吩-3-基、5-氯-噻吩-2-基、1-甲基-咪唑-2-基、咪唑-1-基、吡唑-3-基、2-甲基-噻唑-4-基、呋喃-2-基、3,5-二甲基-吡唑-1-基、4,5-二氢噁唑-2-基、异噁唑-5-基、[1,2,4]-噁二唑-3-基、苯并[b]噻吩-3-基、噁唑-4-基、呋喃-3-基、4-甲基-噻吩-2-基、噻唑-5-基、四唑-1-基、[1,2,4]三唑-1-基、2-甲基-噻唑-5-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-硫醇基-咪唑-1-基、吡啶-2-基或2,5-二甲基-吡咯-1-基。

[0269] 在式3的某些实施方式中，R³和R⁴与它们所连接的原子一起可形成五元或六元环，其任选地包括一个或两个选自O、S和N的杂原子；参见式4：



式 4

[0271] 其中：

[0272] R¹为C₁₋₁₂-烷基；C₂₋₁₂-烯基；C₃₋₁₂-环烷基；或C₃₋₁₂-环烯基；或卤素；

[0273] R²为氢；C₁₋₁₂-烷基；C₂₋₁₂-烯基；C₂₋₁₂-炔基；氨基；卤素；酰胺基；C₁₋₁₂-卤代烷基；C₁₋₁₂-烷氧基；羟基；C₁₋₁₂-卤代烷氧基；硝基；C₁₋₁₂-羟基烷基；C₂₋₁₂-烷氧基烷基；C₁₋₁₂-羟基烷氧基；C₃₋₁₂-炔基烷氧基；C₁₋₁₂-烷基磺酰基；C₆₋₁₂-芳基磺酰基；氰基；C₆₋₁₂-芳基；C₅₋₁₂-杂芳基；C₃₋₁₂-杂环基；C₄₋₁₂-杂环基烷氧基；C₆₋₁₂-芳基氧基；C₅₋₁₂-杂芳基氧基；C₇₋₁₂-芳基烷基氧基；C₆₋₁₂-杂芳基烷基氧基；任选取代的苯氧基；或-(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f或-(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^g)_{n'}-R^f，其中m、n和n'各自独立地为0或1，

[0274] Z为O或NR^g，

[0275] R^f为氢、C₁₋₁₂-烷基、羟基、C₁₋₁₂-烷氧基、氨基、C₁₋₁₂-羟基烷基或C₂₋₁₂-烷氧基烷基，并且每个R^g独立地为氢或C₁₋₁₂-烷基；

[0276] R⁷选自：氢；C₁₋₁₂-烷基；C₃₋₁₂-环烷基；C₄₋₁₂-环烷基烷基；C₁₋₁₂-卤代烷基；C₁₋₁₂-卤代

烷氧基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;乙酰基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₂₋₁₂-烷基磺酰基烷基;C₂₋₁₂-氨基羰基氧基烷基;C₂₋₁₂-羟基羰基烷基;C₂₋₁₂-羟基烷基氧基羰基烷基;C₆₋₁₂-芳基;C₇₋₁₂-芳基烷基;C₆₋₁₂-芳基磺酰基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基;C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基;C₃₋₁₂-杂环基;和C₄₋₁₂-杂环基烷基;

[0277] R^d选自:氢;C₁₋₁₂-烷基;C₃₋₁₂-环烷基;C₄₋₁₂-环烷基烷基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-卤代烷氧基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;乙酰基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₂₋₁₂-烷基磺酰基烷基;C₂₋₁₂-氨基羰基氧基烷基;C₂₋₁₂-羟基羰基烷基;C₂₋₁₂-羟基烷基氧基羰基烷基;C₆₋₁₂-芳基;C₇₋₁₂-芳基烷基;C₆₋₁₂-芳基磺酰基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基;C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基;C₃₋₁₂-杂环基;和C₄₋₁₂-杂环基烷基;

[0278] Q为(CR⁹)_x,A和E中的一个为O、S或NR¹⁰且另一个为(CR⁹)_x或N,其中每个x独立地为1或2;或者

[0279] Q为N,A和E中的一个为NR¹⁰且另一个为(CR⁹)_x;

[0280] 每个R⁹独立地为氢、C₁₋₁₂-烷基、卤素或C₁₋₁₂-烷氧基;且

[0281] R¹⁰为氢、C₁₋₁₂-烷基、C₁₋₁₂-羟基烷基、C₂₋₁₂-烷氧基烷基、-(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f或-(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^g)_{n'}-R^f。

[0282] 在许多这样的实施方式中,R³和R⁴与它们所连接的原子一起可形成:具有一个氮的五元芳族环,即吡咯环;具有两个氮的五元芳族环,即吡唑或咪唑环;具有一个氮和一个氧的五元芳族环,即噁唑或异噁唑环;具有一个氮和一个硫的五元芳族环,即噻唑或异噻唑环;具有一个氧的五元芳族环,即呋喃基环;或具有一个硫的五元芳族环,即噻吩基环。

[0283] 在另外的实施方式中,R³和R⁴与它们所连接的原子一起可形成六元环烷基、杂环、芳族或杂芳族环,例如具有一个氮的杂环或杂芳族环(例如,四氢喹啉或喹啉);具有两个氮的六元杂环或杂芳族环,例如四氢喹啉/四氢喹唑啉/四氢喹喔啉或噌啉/喹唑啉/喹喔啉环;具有一个氮和一个氧的六元杂环,即苯并噁嗪环;具有一个氮和一个硫的六元杂环,即苯并噻嗪环;具有一个氧的六元杂环,即色满环;或具有一个硫的六元杂环,即硫代色满环。

[0284] 在式4的某些实施方式中,A为NR¹⁰,Q和E为CR⁹,且x=1;在式4的某些实施方式中,A为NR¹⁰,Q和E为CR⁹,且x=2。

[0285] 在式4的某些实施方式中,E为NR¹⁰,A和Q为CR⁹,且x=1;在式4的某些实施方式中,E为NR¹⁰,A和Q为CR⁹,且x=2。

[0286] 在式4的某些实施方式中,Q为NR¹⁰,A和E为CR,且x=1;在式4的某些实施方式中,Q为NR¹⁰,A和E为CR,且x=2。

[0287] 在式4的某些实施方式中,A为O,E为N,Q为CR⁹,且x=1;在式4的某些实施方式中,A为O,E为N,Q为CR⁹,且x=2。

[0288] 在式4的某些实施方式中,A为N,E为O,Q为CR⁹,且x=1;在式4的某些实施方式中,A为N,E为O,Q为CR⁹,且x=2。

[0289] 在式4的某些实施方式中,A为S,E为N,Q为CR⁹,且x=1;在式4的某些实施方式中,A为S,E为N,Q为CR⁹,且x=2。

[0290] 在式4的某些实施方式中,A为N,E为S,Q为CR⁹,且x=1;在式4的某些实施方式中,A为N,E为S,Q为CR⁹,且x=2。

[0291] 在式4的某些实施方式中,E为S,A和Q为CR⁹,且x=1;在式4的某些实施方式中,E为

S, A和Q为 CR^9 , 且 $x=2$ 。

[0292] 在式4的某些实施方式中, E为0, A和Q为 CR^9 , 且 $x=1$; 在式4的某些实施方式中, E为0, A和Q为 CR^9 , 且 $x=2$ 。

[0293] 在式4的某些实施方式中, A为S, E和Q为 CR^9 , 且 $x=1$; 在式4的某些实施方式中, A为S, E和Q为 CR^9 , 且 $x=2$ 。

[0294] 在式4的某些实施方式中, A为0, E和Q为 CR^9 , 且 $x=1$; 在式4的某些实施方式中, A为0, E和Q为 CR^9 , 且 $x=2$ 。

[0295] 在式4的某些实施方式中, A为 NR^{10} , Q为N, E为 CR^9 , 且 $x=1$; 在式4的某些实施方式中, A为 NR^{10} , Q为N, E为 CR^9 , 且 $x=2$ 。

[0296] 在式4的某些实施方式中, E为 NR^{10} , Q为N, A为 CR^9 , 且 $x=1$; 在式4的某些实施方式中, E为 NR^{10} , Q为N, A为 CR^9 , 且 $x=2$ 。

[0297] 在式4的某些实施方式中, R^2 为氢。

[0298] 在式4的某些实施方式中, R^1 为 C_{1-12} -烷基、 C_{2-12} -烯基或 C_{3-12} -环烷基。在进一步的实施方式中, R^1 为乙基、环丙基、异丙烯基或异丙基。在特别的实施方式中, R^1 为异丙基。在特别的实施方式中, R^1 为乙基。在特别的实施方式中, R^1 为环丙基。

[0299] 在式4的某些实施方式中, R^7 选自: C_{1-12} -烷基、 C_{3-12} -环烷基; C_{4-12} -环烷基烷基; C_{1-12} -卤代烷基; C_{1-12} -羟基烷基; C_{2-12} -烷氧基烷基; C_{2-12} -烷基磺酰基烷基;乙酰基; C_{1-12} -烷基磺酰基; C_{6-12} -芳基; C_{7-12} -芳基烷基; C_{6-12} -芳基磺酰基; C_{5-12} -杂芳基; C_{6-12} -杂芳基烷基; C_{5-12} -杂芳基磺酰基; C_{3-12} -杂环基;和 C_{4-12} -杂环基烷基。

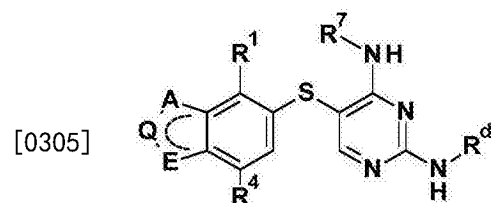
[0300] 在式4的某些实施方式中, R^7 选自: C_{1-12} -烷基、 C_{1-12} -羟基烷基和 C_{1-12} -卤代烷基。

[0301] 在式4的某些实施方式中, R^d 选自: C_{1-12} -烷基、 C_{3-12} -环烷基; C_{4-12} -环烷基烷基; C_{1-12} -卤代烷基; C_{1-12} -羟基烷基; C_{2-12} -烷氧基烷基; C_{2-12} -烷基磺酰基烷基;乙酰基; C_{1-12} -烷基磺酰基; C_{6-12} -芳基; C_{7-12} -芳基烷基; C_{6-12} -芳基磺酰基; C_{5-12} -杂芳基; C_{6-12} -杂芳基烷基; C_{5-12} -杂芳基磺酰基; C_{3-12} -杂环基;和 C_{4-12} -杂环基烷基。

[0302] 在式4的某些实施方式中, R^d 选自: C_{1-12} -烷基、 C_{1-12} -羟基烷基和 C_{1-12} -卤代烷基。

[0303] 在式4的某些实施方式中, R^7 和 R^d 为氢。

[0304] 在本公开的一些实施方式中, 所述化合物可以是式5的化合物:



式 5

[0306] 其中:

[0307] R^1 为: C_{1-12} -烷基; C_{2-12} -烯基; C_{3-12} -环烷基;或 C_{3-12} -环烯基;或卤素;

[0308] R^4 为:氢; C_{1-12} -烷基; C_{2-12} -烯基; C_{2-12} -炔基;氨基;卤素;酰胺基; C_{1-12} -卤代烷基; C_{1-12} -烷氧基;羟基; C_{1-12} -卤代烷氧基;硝基; C_{1-12} -羟基烷基; C_{2-12} -烷氧基烷基; C_{1-12} -羟基烷氧基; C_{3-12} -炔基烷氧基; C_{1-12} -烷基磺酰基; C_{6-12} -芳基磺酰基;氰基; C_{6-12} -芳基; C_{5-12} -杂芳基; C_{3-12} -杂环基; C_{4-12} -杂环基烷氧基; C_{6-12} -芳基氧基; C_{5-12} -杂芳基氧基; C_{7-12} -芳基烷基氧

基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基氧基;任选取代的苯氧基;或-(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f或-(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^g)_{n'}-R^f,其中m、n和n'各自独立地为0或1,

[0309] Z为O或NR^g,R^f为氢、C₁₋₁₂-烷基、羟基、C₁₋₁₂-烷氧基、氨基、C₁₋₁₂-羟基烷基或C₂₋₁₂-烷氧基烷基,并且每个R^g独立地为氢或烷基;

[0310] R⁷选自氢;C₁₋₁₂-烷基;C₃₋₁₂-环烷基;C₄₋₁₂-环烷基烷基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-卤代烷氧基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;乙酰基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₂₋₁₂-烷基磺酰基烷基;C₂₋₁₂-氨基羰基氧基烷基;C₂₋₁₂-羟基羰基烷基;C₂₋₁₂-羟基烷基氧基羰基烷基;C₆₋₁₂-芳基;C₇₋₁₂-芳基烷基;C₆₋₁₂-芳基磺酰基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基;C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基;C₃₋₁₂-杂环基;和C₄₋₁₂-杂环基烷基;

[0311] R^d选自:氢;C₁₋₁₂-烷基;C₃₋₁₂-环烷基;C₄₋₁₂-环烷基烷基;C₁₋₁₂-卤代烷基;C₁₋₁₂-卤代烷氧基;C₁₋₁₂-羟基烷基;C₂₋₁₂-烷氧基烷基;乙酰基;C₁₋₁₂-烷基磺酰基;C₂₋₁₂-烷基磺酰基烷基;C₂₋₁₂-氨基羰基氧基烷基;C₂₋₁₂-羟基羰基烷基;C₂₋₁₂-羟基烷基氧基羰基烷基;C₆₋₁₂-芳基;C₇₋₁₂-芳基烷基;C₆₋₁₂-芳基磺酰基;C₅₋₁₂-杂芳基;C₆₋₁₂-杂芳基烷基;C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基;C₃₋₁₂-杂环基;和C₄₋₁₂-杂环基烷基;

[0312] Q为(CR⁹)_x,A和E中的一个为O、S或NR¹⁰且另一个为(CR⁹)_x或N,其中每个x独立地为1或2;或

[0313] Q为N,A和E中的一个为NR¹⁰且另一个为(CR⁹)_x;

[0314] 每个R⁹独立地为氢、C₁₋₁₂-烷基、卤素或C₁₋₁₂-烷氧基;且

[0315] R¹⁰为氢、C₁₋₁₂-烷基、C₁₋₁₂-羟基烷基、C₂₋₁₂-烷氧基烷基、-(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f或-(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^g)_{n'}-R^f。

[0316] 在式5的某些实施方式中,A为NR¹⁰,Q和E为CR⁹且x=1;在式5的某些实施方式中,A为NR¹⁰,Q和E为CR⁹且x=2。

[0317] 在式5的某些实施方式中,E为NR¹⁰,A和Q为CR⁹,且x=1;在式5的某些实施方式中,E为NR¹⁰,A和Q为CR⁹,且x=2。

[0318] 在式5的某些实施方式中,Q为NR¹⁰,A和E为CR⁹,且x=1;在式5的某些实施方式中,Q为NR¹⁰,A和E为CR⁹,且x=2。

[0319] 在式5的某些实施方式中,A为O,E为N,Q为CR⁹,且x=1;在式5的某些实施方式中,A为O,E为N,Q为CR⁹,且x=2。

[0320] 在式5的某些实施方式中,A为N,E为O,Q为CR⁹,且x=1;在式5的某些实施方式中,A为N,E为O,Q为CR⁹,且x=2。

[0321] 在式5的某些实施方式中,A为S,E为N,Q为CR⁹,且x=1;在式5的某些实施方式中,A为N,E为O,Q为CR⁹,且x=2。

[0322] 在式5的某些实施方式中,A为N,E为S,Q为CR⁹,且x=1;在式5的某些实施方式中,A为N,E为S,Q为CR⁹,且x=2。

[0323] 在式5的某些实施方式中,E为S,A和Q为CR⁹,且x=1;在式5的某些实施方式中,E为S,A和Q为CR⁹,且x=2。

[0324] 在式5的某些实施方式中,E为O,A和Q为CR⁹,且x=1;在式5的某些实施方式中,E为O,A和Q为CR⁹,且x=2。

[0325] 在式5的某些实施方式中,A为S,E和Q为CR⁹,且x=1;在式5的某些实施方式中,A为

S, E和Q为CR⁹, 且x=2。

[0326] 在式5的某些实施方式中, A为O, E和Q为CR⁹, 且x=1; 在式5的某些实施方式中, A为O, E和Q为CR⁹, 且x=2。

[0327] 在式5的某些实施方式中, A为NR¹⁰, Q为N, E为CR⁹, 且x=1; 在式5的某些实施方式中, A为NR¹⁰, Q为N, E为CR⁹, 且x=2。

[0328] 在式5的某些实施方式中, E为NR¹⁰, Q为N, A为CR⁹, 且x=1; 在式5的某些实施方式中, E为NR¹⁰, Q为N, A为CR⁹, 且x=2。

[0329] 在式5的某些实施方式中, R¹为C₁₋₁₂-烷基、C₂₋₁₂-烯基或C₃₋₁₂-环烷基。优选地, R¹为乙基、环丙基、异丙烯基或异丙基。在某些实施方式中, R¹为异丙基。在特别的实施方式中, R¹为乙基。在特别的实施方式中, R¹为环丙基。

[0330] 在式5的某些实施方式中, R⁷选自: C₁₋₁₂-烷基、C₃₋₁₂-环烷基; C₄₋₁₂-环烷基烷基; C₁₋₁₂-卤代烷基; C₁₋₁₂-羟基烷基; C₂₋₁₂-烷氧基烷基; C₂₋₁₂-烷基磺酰基烷基; 乙酰基; C₁₋₁₂-烷基磺酰基; C₆₋₁₂-芳基; C₇₋₁₂-芳基烷基; C₆₋₁₂-芳基磺酰基; C₅₋₁₂-杂芳基; C₆₋₁₂-杂芳基烷基; C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基; C₃₋₁₂-杂环基; 和C₄₋₁₂-杂环基烷基。

[0331] 在式5的某些实施方式中, R⁷选自C₁₋₁₂-烷基、C₁₋₁₂-羟基烷基和C₁₋₁₂-卤代烷基。

[0332] 在式5的某些实施方式中, R^d选自: C₁₋₁₂-烷基、C₃₋₁₂-环烷基; C₄₋₁₂-环烷基烷基; C₁₋₁₂-卤代烷基; C₁₋₁₂-羟基烷基; C₂₋₁₂-烷氧基烷基; C₂₋₁₂-烷基磺酰基烷基; 乙酰基; C₁₋₁₂-烷基磺酰基; C₆₋₁₂-芳基; C₇₋₁₂-芳基烷基; C₆₋₁₂-芳基磺酰基; C₅₋₁₂-杂芳基; C₆₋₁₂-杂芳基烷基; C₅₋₁₂-杂芳基磺酰基; C₃₋₁₂-杂环基; 和C₄₋₁₂-杂环基烷基。

[0333] 在式5的某些实施方式中, R^d选自C₁₋₁₂-烷基、C₁₋₁₂-羟基烷基和C₁₋₁₂-卤代烷基。

[0334] 在式5的某些实施方式中, R⁷和R^d为氢。

[0335] 在式1的某些实施方式中, R⁴为C₁₋₁₂-烷基、C₂₋₁₂-炔基、氰基、C₀₋₁₂-磺酰胺基、-COOH、卤素、C₁₋₁₂-烷氧基、C₁₋₁₂-烷基磺酰基或C₅₋₁₂-杂芳基。在进一步的实施方式中, R⁴为甲氧基、碘、甲磺酰基或C₅₋₁₂-杂芳基。在特别的实施方式中, R⁴为甲氧基、甲基、氰基、溴、氯、碘、-C≡C-CH₃、-C≡CH、-COOH、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂或四唑基。在具体的实施方式中, R⁴可为甲氧基, 而在其他实施方式中R⁴可为碘。

[0336] 在式5的某些实施方式中, R⁴为C₅₋₁₂-杂芳基。在某些实施方式中, C₅₋₁₂-杂芳基可为四唑基、吡唑基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、呋喃基、异噁唑基、噁二唑基、苯并噻吩基、吡啶基或吡咯基。更具体地, 杂芳基可为四唑-5-基、吡唑-1-基、3-甲基吡唑-1-基、噁唑-2-基、噁唑-5-基、咪唑-2-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻吩-3-基、5-氯-噻吩-2-基、1-甲基-咪唑-2-基、咪唑-1-基、吡唑-3-基、2-甲基-噻唑-4-基、呋喃-2-基、3,5-二甲基-吡唑-1-基、4,5-二氢噁唑-2-基、异噁唑-5-基、[1,2,4]-噁二唑-3-基、苯并[b]噻吩-3-基、噁唑-4-基、呋喃-3-基、4-甲基-噻吩-2-基、噻唑-5-基、四唑-1-基、[1,2,4]三唑-1-基、2-甲基-噻唑-5-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-硫醇基-咪唑-1-基、吡啶-2-基或2,5-二甲基-吡咯-1-基。

[0337] 在本公开的实施方式中, 当R⁷或R^d中的任一个为C₃₋₁₂-杂环基或包括杂环基部分的基团时, 这样的杂环基或杂环基部分可以为哌啶基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻喃基或1,1-二氧化四氢噻喃基。更优选地, 这样的杂环基或杂环基部分可以为哌啶-4-基、1-甲基-哌啶-4-基、1-甲磺酰基-哌啶-4-基、四氢吡喃-4-基、四氢噻喃-4-基或1,1-二氧化四氢噻喃-

4-基。

[0338] 当 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^c 、 R^d 、 R^f 、 R^g 或 R^h 中的任一个为 C_{1-12} -烷基或含有烷基部分时,这样的烷基优选为低级烷基,即 C_{1-6} -烷基,且更优选为 C_{1-4} -烷基。

[0339] 本公开还提供了通过使用P2X3受体拮抗剂、P2X2/3受体拮抗剂或两者来治疗疾病或病症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的式1至5中任一的化合物。所述疾病可以是泌尿生殖系统疾病或泌尿道疾病。在其他情况下,所述疾病可以是与疼痛相关的疾病。所述泌尿道疾病可以是:膀胱容量减少;频尿;急迫性尿失禁;压力性尿失禁;膀胱高反应性;良性前列腺肥大;前列腺炎;逼尿肌反射亢进;尿频;夜尿;尿急;膀胱过度活动症;骨盆超敏反应;尿道炎;前列腺炎;骨盆疼痛综合征;前列腺痛;膀胱炎;或特发性膀胱超敏反应。

[0340] 与疼痛相关的疾病可以是:炎性疼痛;手术疼痛;内脏疼痛;牙痛;经前疼痛;中枢性疼痛;烧伤引起的疼痛;偏头痛或丛集性头痛;神经损伤;神经炎;神经痛;神经病变;中毒;缺血性损伤;间质性膀胱炎;癌痛;病毒、寄生虫或细菌感染;创伤后损伤;与肠易激综合征、炎性肠病相关的疼痛;等等。

[0341] 在某些方面中,本公开还提供了通过改变受试者中的颈动脉体张力或活性来治疗与呼吸系统疾病相关的咳嗽或咳嗽冲动、高血压、心力衰竭、呼吸困难、睡眠呼吸暂停、疲劳、运动不耐受等的方法。在其他情况下,所述紊乱或疾病状态可包括肝细胞癌、耳鸣、偏头痛、瘙痒、糖尿病、子宫内膜异位症和痛经、外周动脉闭塞性疾病(PAOD)、慢性阻塞性肺病(COPD)、特应性皮炎和其他形式的湿疹或皮炎、黏液囊炎、肌腱炎、纤维肌痛、痛风、关节置换、硬化性苔癣、银屑病和银屑病关节炎、唇疱疹、肾结石、胆结石、嗅觉紊乱、味觉紊乱(包括味觉异常或灼口综合征)、胃食管反流病(GERD)、暴食症和肥胖,或由镰状细胞性贫血和缺血引起的疼痛。

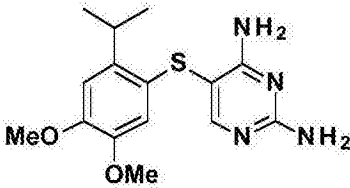
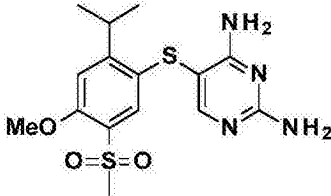
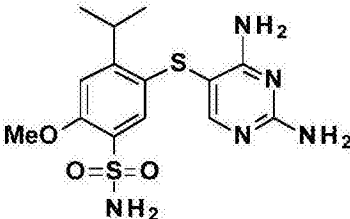
[0342] 在用于治疗由P2X3受体拮抗剂、P2X2/3受体拮抗剂或两者介导的疾病的方法的一些实施方式中,包括向有此需要的受试者施用有效量的式1至5中任一的化合物,所述化合物显示出对于P2X3相比于P2X2/3的选择性。例如,当待治疗的疾病由至少P2X3受体介导时,所述化合物可显示出对于P2X3的选择性大于P2X2/3。

[0343] 以这种方式,本公开可提供具有降低的副作用(例如降低的味觉作用)的治疗。

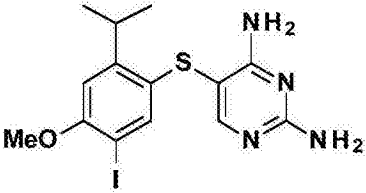
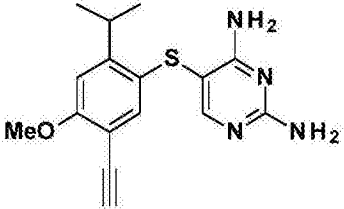
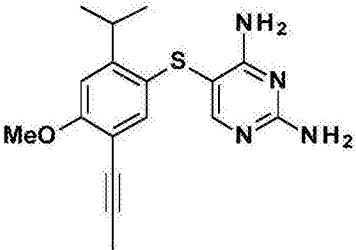
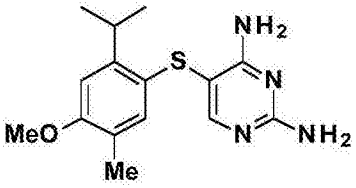
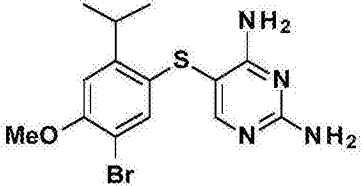
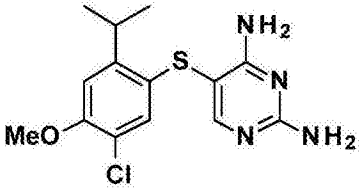
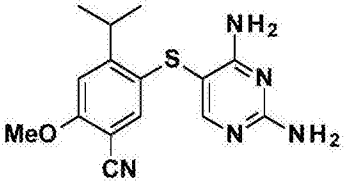
[0344] 根据本公开的方法的代表性化合物示于表1中。

[0345] 表1

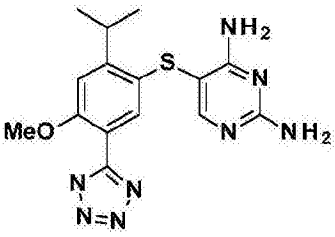
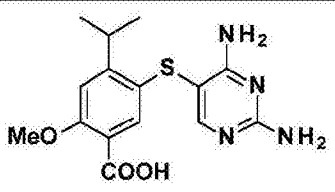
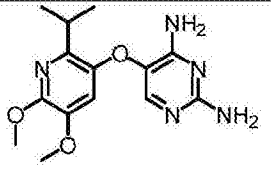
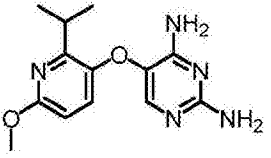
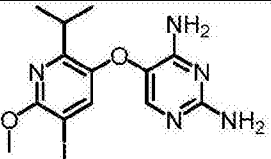
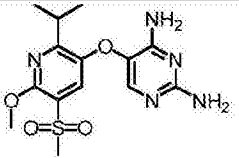
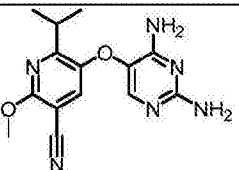
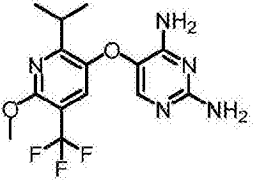
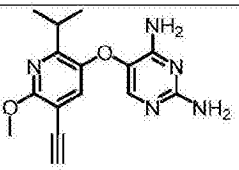
[0346]

化合物#	结构	MW 实测[M+H] ⁺
1		321.2
2		369.0
3		370.0

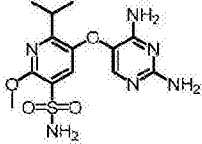
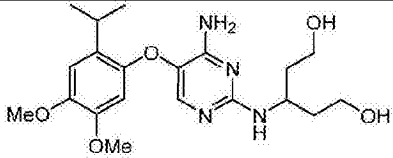
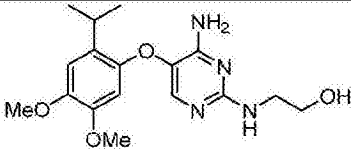
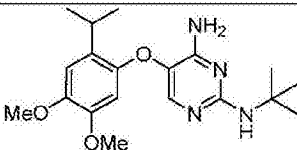
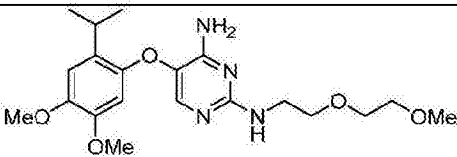
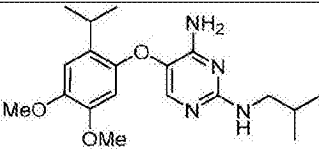
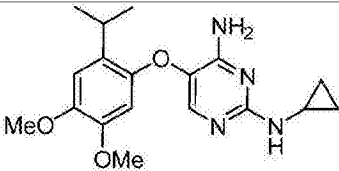
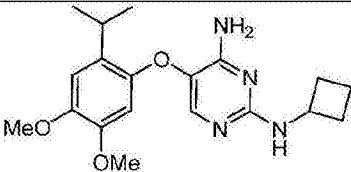
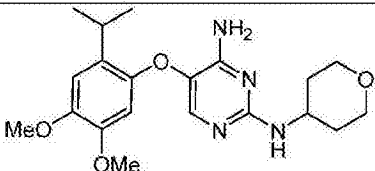
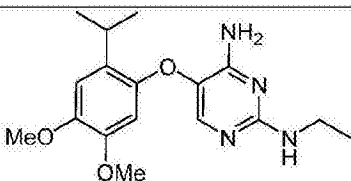
[0347]

4		417.0
5		315.0
6		329.1
7		305.0
8		368.9
9		325.0
10		316.1

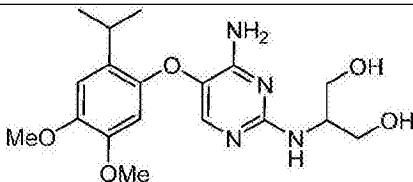
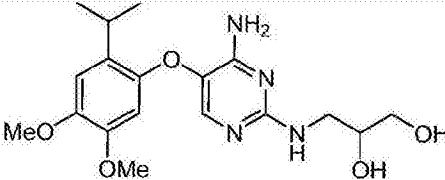
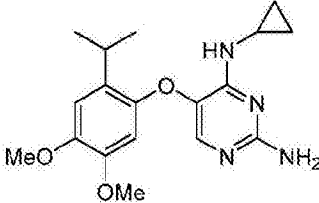
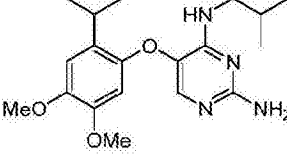
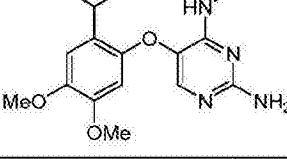
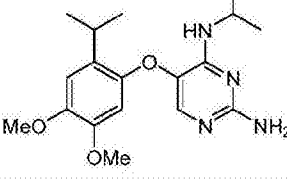
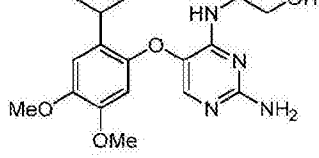
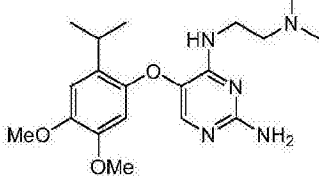
[0348]

11		359.1
12		335.1
13		306.0
14		276.1
15		401.9
16		354.1
17		301.1
18		344.2
19		300.1

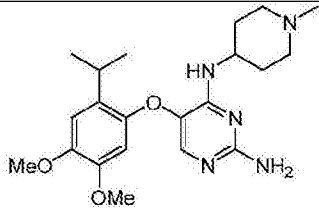
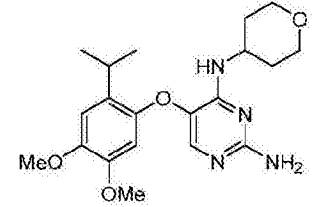
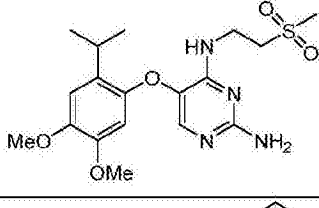
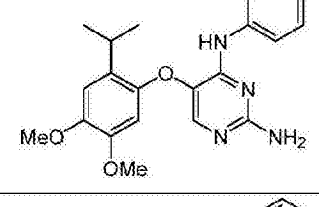
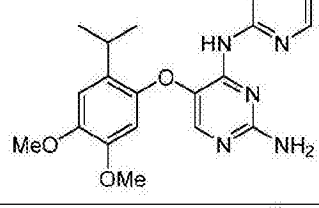
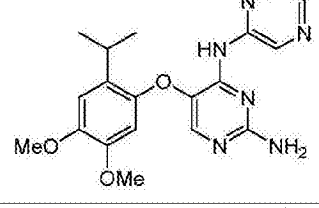
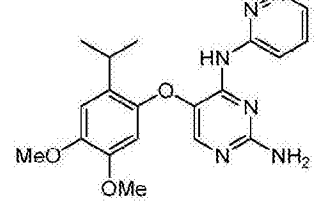
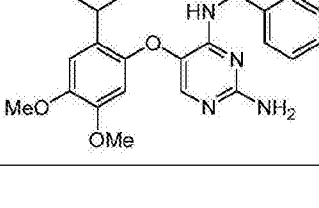
[0349]

20		355.0
21		407.3
22		349.2
23		361.2
24		407.2
25		361.2
26		345.3
27		359.2
28		389.2
29		333.2

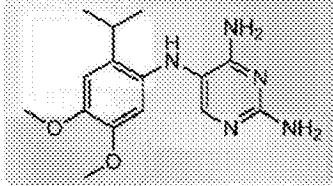
[0350]

30		379.2
31		379.2
32		345.2
33		361.2
34		319.3
35		347.2
36		363.2
37		349.1
38		376.3

[0351]

39		402.3
40		389.2
41		411.3
42		381.2
43		382.3
44		383.3
45		383.1
46		395.2

[0352]

47	 AF056	
----	--	--

[0353] 本公开的化合物可以通过本文显示和描述的说明性合成反应方案中描绘的多种方法而制备。

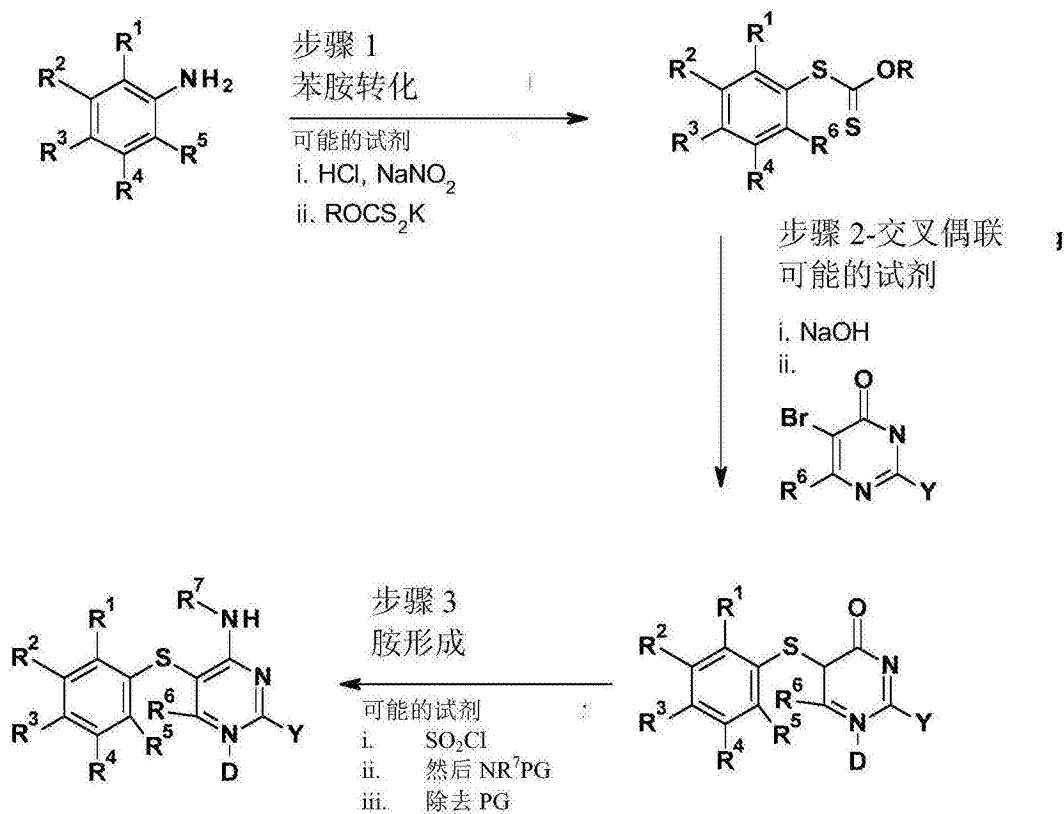
[0354] 用于制备这些化合物的起始原料和试剂通常可以从商业供应商如Aldrich Chemical Co.获得,或者通过本领域技术人员已知的方法按照参考文献如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley&Sons: New York, 1991, 第1-15卷; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, 第1-5卷和附录; 和Organic Reactions, Wiley&Sons: New York, 1991, 第1-40卷中所述的程序制备。以下合成反应方案仅仅是可以合成本公开化合物的一些方法的说明,并且可以对这些合成反应方案进行各种修改,并且建议本领域技术人员参考本申请中含有的公开内容。

[0355] 如果需要,可以使用常规技术分离和纯化合成反应方案的起始原料和中间体,所述常规技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱等。可以使用常规手段(包括物理常数和光谱数据)表征这样的材料。

[0356] 除非有相反说明,否则本文所述的反应优选在惰性气氛和大气压下,在约-78℃至约150℃,更优选约0℃至约125℃,且最优选和方便地在约室温(或环境温度)(RT),例如约20℃的反应温度范围内进行。

[0357] 方案A说明了可用于制备式(1)的特定化合物的一种合成程序:

[0358]



方案 A

[0359] 一般而言,方案A考虑:

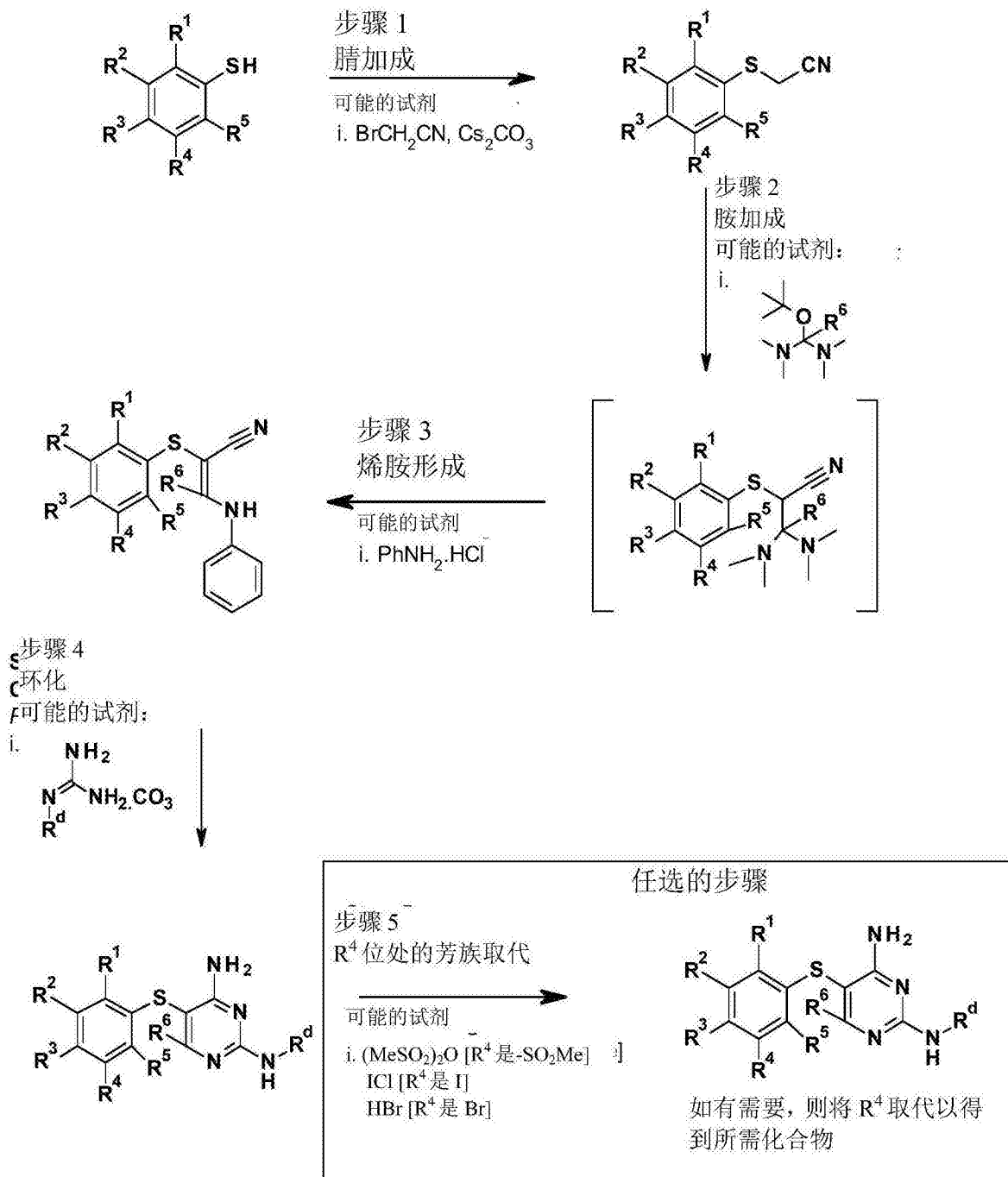
[0360] 任选取代的苯胺与ROCS₂K的反应;

[0361] 所得的硫代酸酯与溴-嘧啶氧化物的反应;和

[0362] 胺化所得的多环化合物。

[0363] 方案B说明了可用于制备式(1)的特定化合物的另一种合成程序:

[0364]



方案 B

[0365] 一般而言, 方案B考虑:

[0366] 任选取代的苯硫酚与 BrCH_2CN 和 Cs_2CO_3 的反应;

[0367] 将胺加成到所得的硫醚;

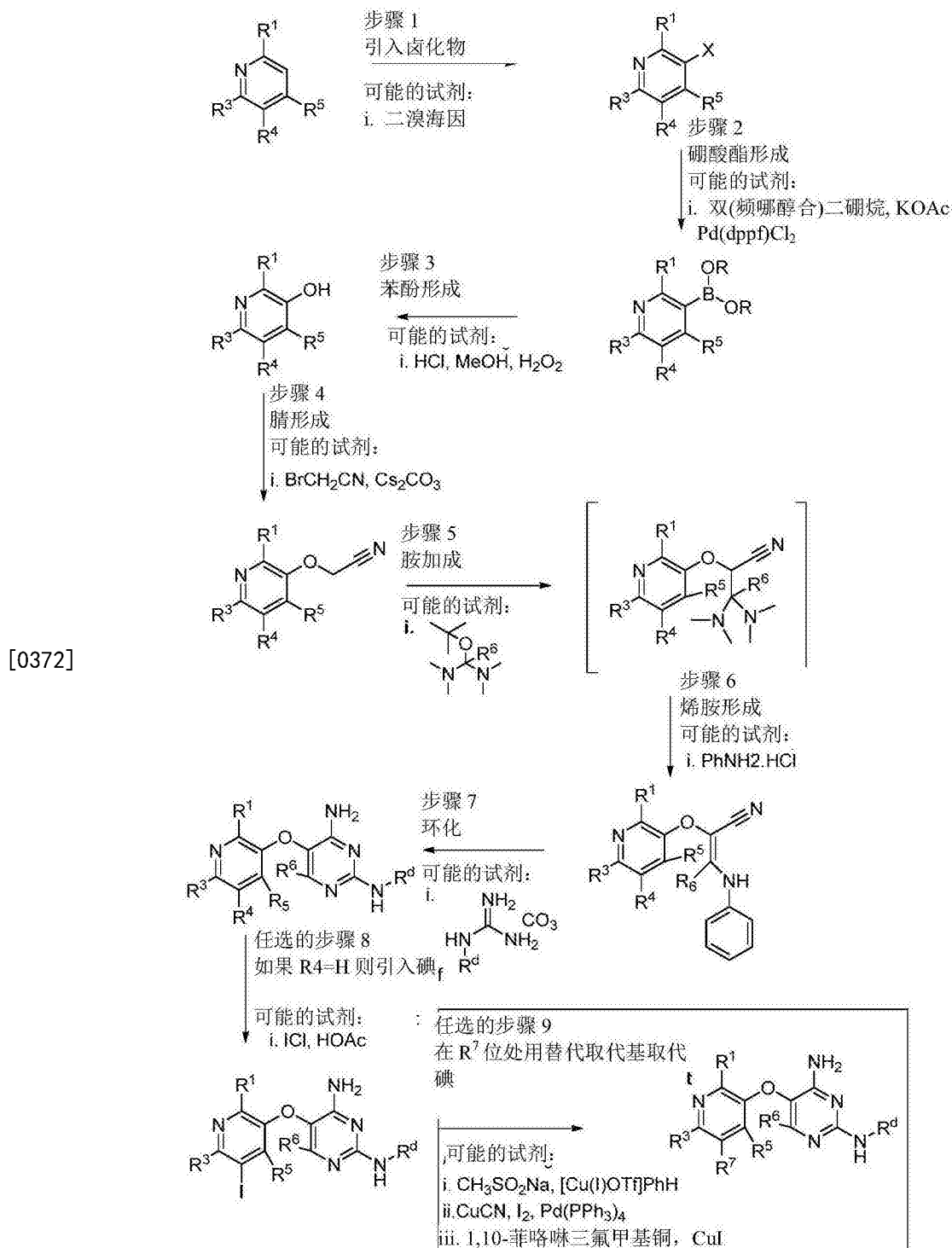
[0368] 由所得的胺形成烯胺; 和

[0369] 将所得的化合物环化以产生式1的化合物。

[0370] 在方案B中, 可以使用另外的步骤来操纵苯环上的取代。例如, 当 R^4 为甲基或炔基

时,这些化合物可以通过其中 R^4 为碘的相应化合物提供,例如通过交叉偶联化学将碘基团交换为甲基或炔基。

[0371] 方案C说明了可用于制备式(1)的特定化合物的另一种合成程序:



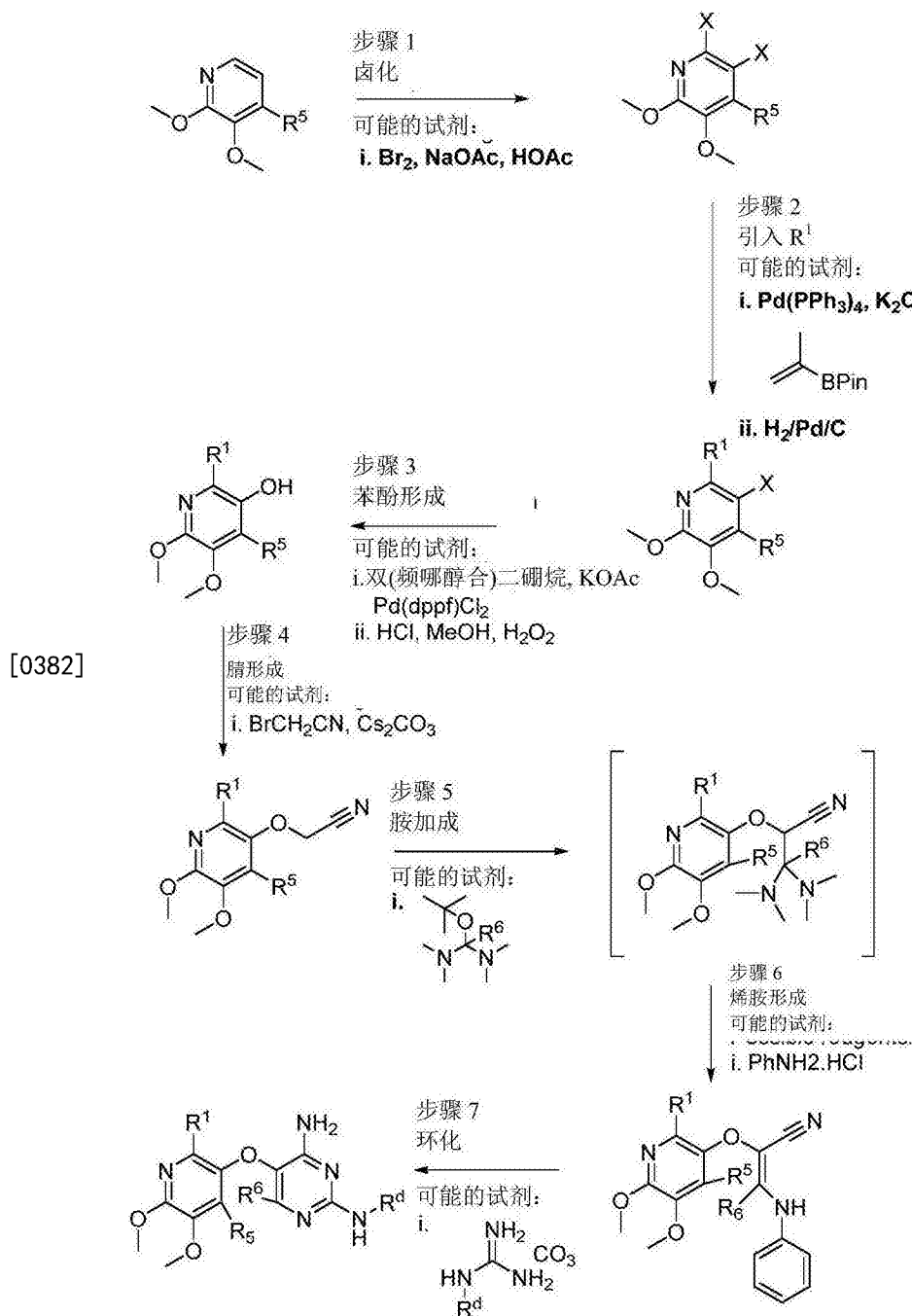
方案 C

[0373] 一般而言,方案C考虑:

[0374] 任选取代的吡啶的卤化;

[0375] 硼化所得的卤代吡啶;

- [0376] 将硼酸酯转化为羟基吡啶；
 [0377] 羟基吡啶与 BrCH_2CN 和 Cs_2CO_3 的反应；
 [0378] 将胺加成到所得的腈醚；
 [0379] 由所得的胺形成烯胺；和
 [0380] 将所得的化合物环化以产生式1的化合物。
 [0381] 方案D说明了可用于制备式(1)的特定化合物的另一种合成程序：

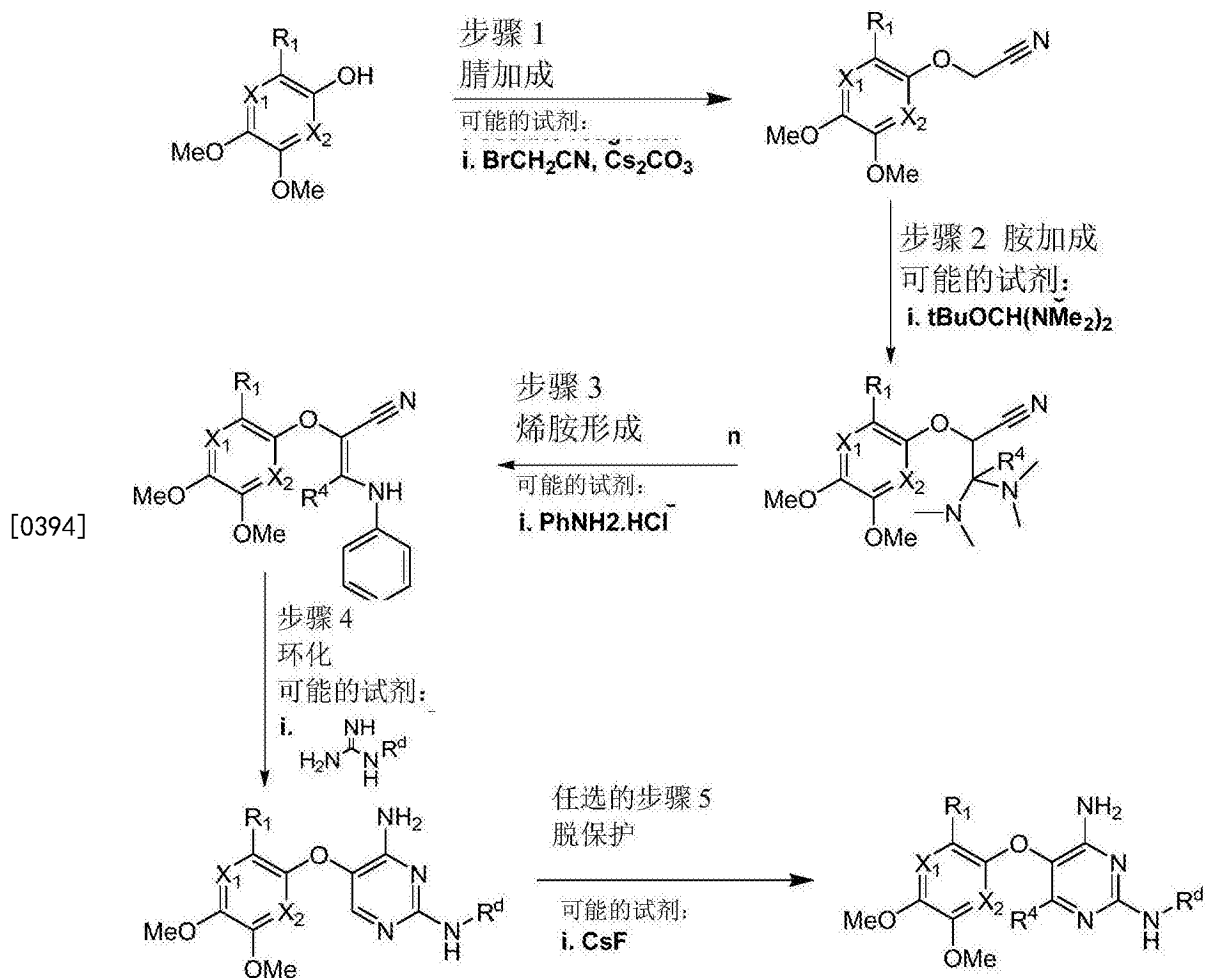


[0383]

方案 D

- [0384] 一般而言,方案D考虑:
 [0385] 二甲氧基吡啶的卤化;
 [0386] 将 R^1 引入卤化的二甲氧基吡啶中;

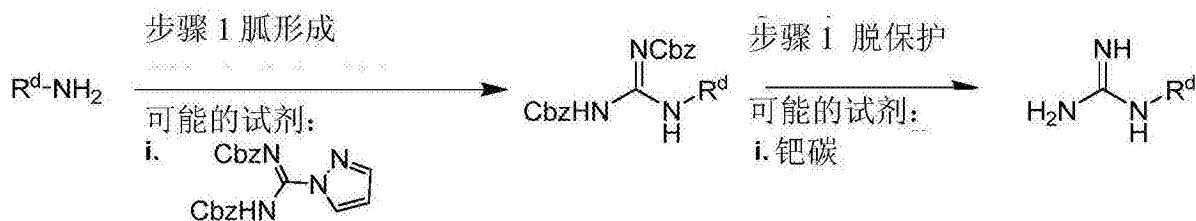
- [0387] 将所得的化合物转化为羟基吡啶；
 [0388] 羟基吡啶与 BrCH_2CN 和 Cs_2CO_3 的反应；
 [0389] 将胺加成到所得的氰基醚；
 [0390] 由所得的胺形成烯胺；和
 [0391] 将所得的化合物环化以产生式1的化合物。
 [0392] 方案D特别适用于其中 $\text{R}^4 = \text{OCH}_3$ 的化合物。前两个步骤是对上述一般方案的变化。
 [0393] 方案1说明了可用于制备式1n的特定化合物的示例性合成程序：



方案 1

- [0395] 一般而言,方案1考虑:
 [0396] 二甲氧基苯酚与 BrCH_2CN 和 Cs_2CO_3 的反应;
 [0397] 将胺加成到所得的腈醚;
 [0398] 由所得的胺形成烯胺;和
 [0399] 将所得的化合物环化以产生式1的化合物。
 [0400] 在一些情况下,需要任选的步骤以除去保护基以露出 R^d 。
 [0401] 方案2说明了可用于制备可用于合成式1n的化合物,特别是用于方案1的步骤4的中间体化合物的另一种合成程序:

[0402]



方案 2

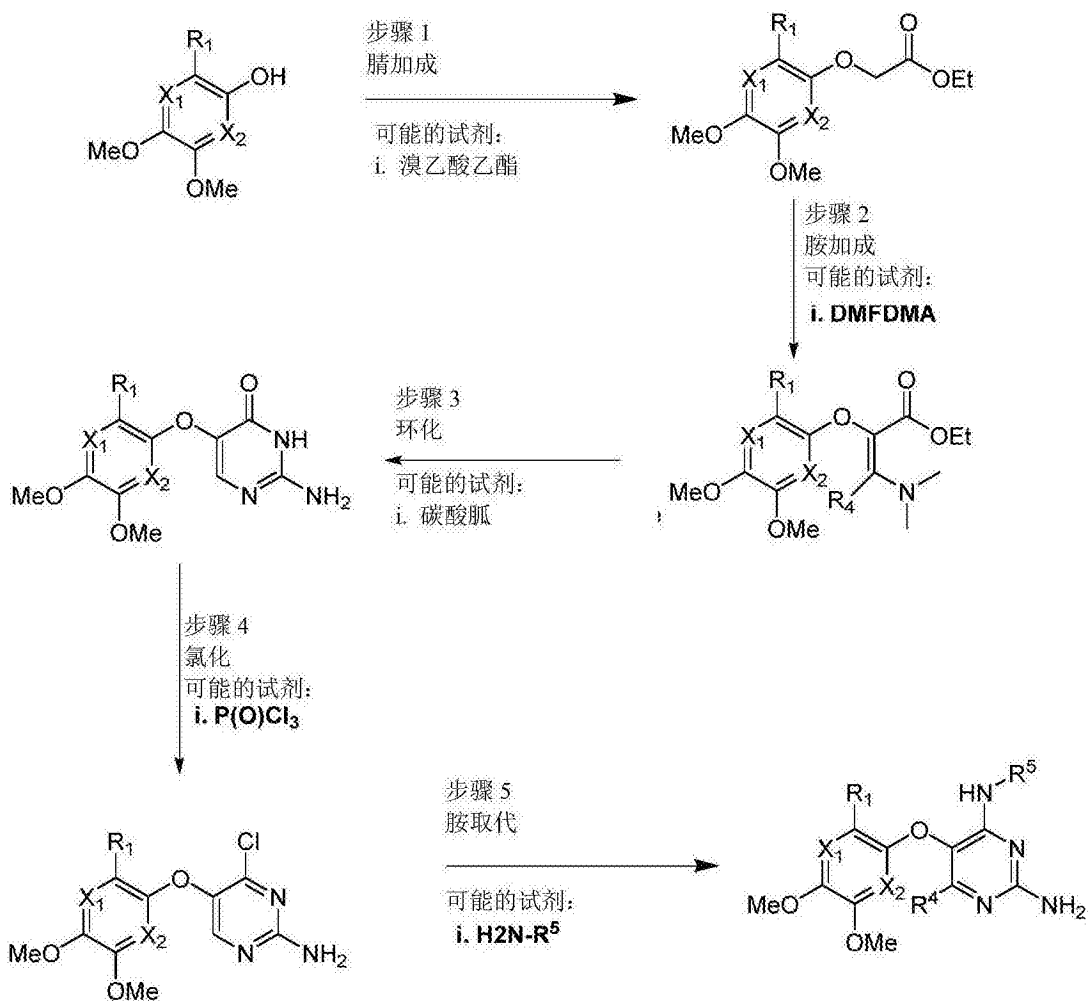
[0403] 一般而言,方案2考虑:

[0404] 胺与受保护的吡唑胍试剂的反应;

[0405] 脱保护以得到适用于方案1的步骤4的胍。

[0406] 方案3说明了可用于制备式1n的特定化合物的另一种合成程序:

[0407]



方案 3

[0408] 一般而言,方案3考虑:

[0409] 二甲氧基苯酚与溴乙酸乙酯和 CS_2CO_3 的反应;

[0410] 由所得的胺形成烯胺;

[0411] 将所得的化合物环化以得到嘧啶酮;

[0412] 氯化以得到氯嘧啶;和

[0413] 取代氯以得到式1n的化合物。

[0414] 本公开的化合物可用于治疗多种泌尿生殖系统疾病、病症和紊乱,包括与膀胱出口梗阻相关的泌尿道疾病状态和尿失禁病症,例如膀胱容量减少、排尿频繁、急迫性尿失禁、压力性尿失禁、膀胱过度反应、良性前列腺肥大(BPH)、前列腺炎、逼尿肌反射亢进、尿频、夜尿、尿急、膀胱过度活动症、骨盆超敏反应、尿道炎、前列腺炎、骨盆疼痛综合征、前列腺痛、膀胱炎和特发性膀胱超敏反应,以及其他与膀胱过度活动症有关的症状。

[0415] 本公开的化合物还可用于治疗与呼吸系统疾病相关的咳嗽或咳嗽冲动、高血压、心力衰竭、呼吸困难、睡眠呼吸暂停,改变受试者中的颈动脉体张力或活性,等等。

[0416] 预期本公开的化合物还可用作治疗与多种原因引起的疼痛相关的疾病和病症的镇痛药,所述疼痛包括但不限于炎性疼痛、手术疼痛、内脏疼痛、牙痛、经前疼痛、中枢性疼痛、烧伤引起的疼痛、偏头痛或丛集性头痛、神经损伤、神经炎、神经痛、中毒、缺血性损伤、间质性膀胱炎、癌痛、病毒、寄生虫或细菌感染、创伤后损伤(包括骨折和运动损伤),以及与功能性肠病如肠易激综合征相关的疼痛。

[0417] 本公开包括药物组合物,其包含至少一种本公开的化合物,或其单个异构体、异构体的外消旋或非外消旋混合物或药学上可接受的盐或溶剂合物,以及至少一种药学上可接受的载体,和任选的其他治疗和/或预防成分。

[0418] 通常,本公开的化合物将通过用于发挥类似效用的药剂的任何可接受的施用方式以治疗有效量而被施用。合适的剂量范围通常为每天1-500mg,优选每天1-100mg,最优选每天1-30mg,这取决于多种因素,例如所治疗疾病的严重性、受试者的年龄和相对健康状况、所用化合物的效力、施用的途径和形式、施用所针对的适应症以及相关医学从业者的偏好和经验。治疗此类疾病领域的普通技术人员无需过度实验且依靠个人知识和本申请的公开内容即能确定用于给定疾病的本公开化合物的治疗有效量。

[0419] 本公开的化合物可以以药物制剂的形式被施用,所述的药物制剂包括适于口服(包括口含和舌下)、直肠、鼻、局部、肺、阴道或肠胃外(包括肌内、动脉内、鞘内、皮下和静脉内)施用的那些,或以适于通过吸入或吹入施用的形式被施用。优选的施用方式通常为使用方便日剂量方案的口服,所述方案可根据病痛程度进行调整。

[0420] 可将本公开的一种或多种化合物与一种或多种常规助剂、载体或稀释剂一起置于药物组合物和单位剂量形式中。药物组合物和单位剂量形式可包含常规比例的常规成分,含有或不含有另外的活性化合物或成分,并且单位剂量形式可以含有与所使用的预期日剂量范围相称的任何合适的有效量的活性成分。药物组合物的使用形式可以是固体如片剂或填充胶囊剂、半固体、粉末、持续释放制剂或液体如溶液剂、混悬剂、乳剂、酏剂或用于口服使用的填充胶囊剂;或是用于直肠或阴道施用的栓剂形式;或是用于肠胃外使用的无菌注射用溶液形式。因此,每片含有约一(1)毫克活性成分或更宽泛地约0.01至约一百(100)毫克活性成分的制剂是合适的代表性的单位剂量形式。

[0421] 本公开的化合物可以配制成多种口服施用剂型。药物组合物和剂型可以包含一种或多种本公开的化合物或其药学上可接受的盐作为活性组分。药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式制剂包括粉末剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。固体载体可以是一种或多种物质,其也可用作稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包囊材料。在粉末剂中,载体通常为细分固体,其为与细分活性

组分的混合物。在片剂中,活性组分通常与具有必要粘合能力的载体以合适比例混合并被压制成所需的形状和大小。粉末剂和片剂优选含有约一(1)至约七十(70)%的活性化合物。合适的载体包括但不限于碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂”旨在包括活性化合物与作为载体的包封材料的制剂,提供一种其中含或不含载体的活性组分被与其结合的载体所包围的胶囊。类似地,包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉末剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和锭剂可以是适于口服施用的固体形式。

[0422] 适于口服施用的其它形式包括液体形式制剂(包括乳剂、糖浆剂、酏剂、水性溶液剂、水性混悬剂)或旨在在即用前转变为液体形式制剂的固体形式制剂。乳剂可以在溶液例如丙二醇水溶液中制备,或可以含有乳化剂例如卵磷脂、脱水山梨醇单油酸酯或阿拉伯胶。水性溶液剂可通过将活性组分溶解在水中并加入合适的着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂来制备。水性混悬剂可通过用粘性物质如天然或合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其它公知的助悬剂将细分的活性组分分散在水中来制备。固体形式制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂,并且除了活性组分外还可以含有着色剂、矫味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0423] 本公开的化合物可配制用于肠胃外施用(例如,通过注射,例如推注或连续输注),并且可以以单位剂量形式存在于安瓿、预填充注射器、小容量输液中,或存在于添加了防腐剂的多个剂量容器中。组合物可采用的形式如在油性或水性介质中的混悬剂、溶液剂或乳剂,例如在聚乙二醇水溶液中的溶液剂。

[0424] 油性或非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如,橄榄油)和可注射有机酯(例如,油酸乙酯),并且可含有配制剂如防腐剂、湿润剂、乳化剂或助悬剂、稳定剂和/或分散剂。或者,活性成分可呈粉末形式,通过无菌分离无菌固体或通过自溶液冻干来获得,用于在使用前用合适的媒介物例如无菌无热原水进行构建。

[0425] 本公开的化合物可配制用于以软膏剂、乳膏剂或洗剂形式或以透皮贴剂形式局部施用于表皮。软膏剂和乳膏剂可以例如采用添加了合适的增稠剂和/或胶凝剂的水性或油性基质进行配制。洗剂可以用水性或油性基质进行配制,并且通常还含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、助悬剂、增稠剂或着色剂。适于在口中局部施用的制剂包括包含处于调味基质(通常为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶)中的活性成分的锭剂(lozenge);包含处于惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的活性成分的软锭剂(pastille);以及包含处于合适的液体载体中的活性成分的漱口剂。

[0426] 本公开的化合物可配制用于以栓剂形式施用。首先将低熔点蜡如脂肪酸甘油酯的混合物或可可脂熔化,并例如通过搅拌均匀分散活性组分。然后将熔融的均匀混合物倒入方便大小的模具中,使其冷却并固化。

[0427] 本公开的化合物可配制用于阴道施用。除活性成分外还含有本领域已知载体的阴道栓、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂是适当的。

[0428] 本公开的化合物可配制用于鼻施用。通过常规手段,例如用滴管、移液管或喷雾器将溶液剂或混悬剂直接施用于鼻腔。制剂可以以单剂量或多剂量形式提供。在后者的滴管或移液管的情况下,这可以通过患者施用适当的预定体积的溶液剂或混悬剂来实现。在喷雾器的情况下,这可以例如通过计量雾化喷雾泵来实现。

[0429] 本公开的化合物可配制用于气雾剂施用,特别是施用于呼吸道并且包括鼻内施用。化合物将通常具有例如五(5)微米以下量级的小粒径。这样的粒径可通过本领域已知的手段,例如通过微粉化获得。活性成分与合适的推进剂如含氯氟烃(CFC),例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷或二氧化碳或其它合适的气体,提供在加压包装中。气雾剂还可便利地含有表面活性剂如卵磷脂。药物剂量可通过计量阀控制。或者,活性成分可以以干粉形式(例如化合物在合适的粉末基质如乳糖、淀粉、淀粉衍生物如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)中的粉末混合物)提供。粉末载体将在鼻腔中形成凝胶。粉末组合物可以以单位剂量形式存在于例如(例如明胶)胶囊剂或药筒或者泡罩包装中,可通过吸入器由其施用粉末。

[0430] 当需要时,可以用适于持续或控制释放施用活性成分的肠溶包衣制备制剂。例如,本公开的化合物可配制成透皮或皮下药物递送装置。当需要持续释放化合物和当患者对治疗方案的依从性至关重要时,这些递送系统是有利的。透皮递送系统中的化合物经常附着在皮肤粘附性固体支持物上。感兴趣的化合物也可以与渗透增强剂剂例如氮酮(1-十二烷基氮杂环庚-2-酮)组合。通过手术或注射将持续释放递送系统皮下插入到皮下层中。皮下植入物将化合物包封在脂质可溶性膜如硅橡胶或生物可降解聚合物如聚乳酸中。

[0431] 药物制剂优选为单位剂量形式。在这样的形式中,将制剂细分为含有适当量活性组分的单位剂量。单位剂量形式可以是包装的制剂,包装中含有离散量的制剂,例如包装的片剂、胶囊剂和在小瓶或安瓿中的粉末剂。另外,单位剂量形式可以是胶囊剂、片剂、扁囊剂或锭剂本身,或者其可以是包装形式中适当数量的任意这些。

[0432] 其它合适的药物载体及它们的制剂描述于Remington:The Science and Practice of Pharmacy 1995,Martin编,Mack Publishing Company,第19版,Easton, Pennsylvania中。本文描述了含有本公开的化合物的代表性药物制剂。

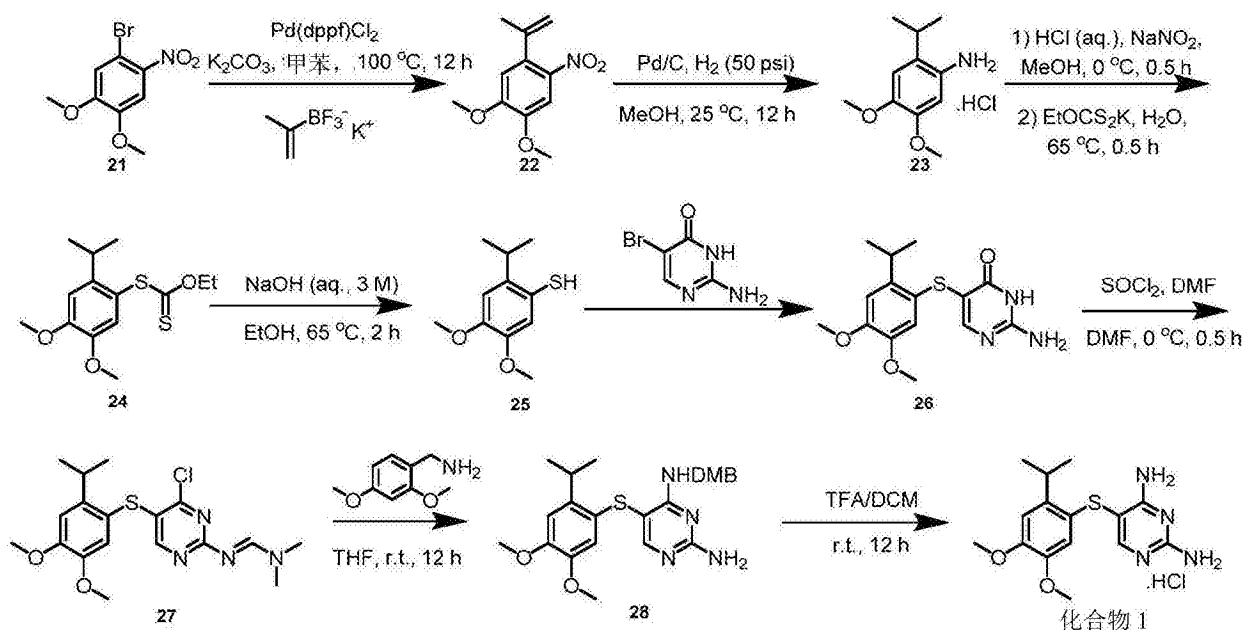
实施例

[0433] 给出以下制备和实施例以使本领域技术人员能更清楚地理解和实践本公开。它们不应被视为限制本公开的范围,而仅仅是其说明性和代表性的。

[0434] 实施例1:化合物1的合成

[0435] 通过方案E中概述的合成方法制备化合物1:

[0436]



方案 E

[0437] 制备化合物22的一般程序:

[0438] 在 25°C 和 N_2 下向化合物21 (2.0g, 7.6mmol, 1.0当量) 和二氟(异丙烯基)硼烷氟化钾 (4.5g, 30mmol, 4.0当量) 在甲苯中的溶液中加入 K_2CO_3 (3.16g, 22mmol, 3.0当量) 和 Pd(dppf)Cl_2 (558mg, 763 μmol , 0.1当量)。将混合物加热至 100°C 并搅拌12小时。直接减压浓缩反应混合物以得到残余物。通过柱色谱法(用石油醚:乙酸乙酯洗脱)进一步纯化残余物以得到白色固体状的化合物22 (1.6g, 6.4mmol, 84%收率, 90% TLC纯度), 将其直接用于下一步骤。

[0439] 制备化合物23的一般程序:

[0440] 在 25°C 下将化合物22 (1.6g, 7.1mmol, 1.0当量) 在MeOH中的混合物在 H_2 (50psi) 下用催化剂 Pd/C (100mg) 氢化12小时。通过硅藻土过滤混合物, 用甲醇 (200mL) 洗涤。向滤液中加入浓 HCl (1.0mL), 然后浓缩以得到蓝色固体状的化合物23 (1.4g粗品), 将其直接用于下一步骤。

[0441] ^1H NMR: (400MHz MeOD- d_4) δ 7.00 (s, 1H), 6.92 (s, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.08–3.02 (m, 1H), 1.31 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H)。

[0442] 制备化合物24的一般程序:

[0443] 在 0°C 下向化合物23 (1.3g, 6.6mmol, 1.0当量) 在MeOH (6.5mL) 和 HCl 水溶液 (1.0M, 13mL, 2.0当量) 中的溶液中滴加 NaNO_2 (716mg, 10mmol, 564 μL , 1.5当量) 在 H_2O (13mL) 中的溶液, 然后将混合物搅拌0.5小时。此后, 在 65°C 下将混合物加入到乙氧基硫代羰基磺酰钾 (ethoxycarbothioylsulfanylpotassium) (2.1g, 13mmol, 2.0当量) 在 H_2O (32mL) 中的溶液中。然后将混合物在 65°C 下搅拌0.5小时。将混合物倒入水 (150mL) 中。加入 EtOAc (150mL) 并分离有机层。用 EtOAc (150mL) 萃取水层。合并萃取物, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并过滤。浓缩滤液以得到粗产物, 将其通过硅胶柱进一步纯化以得到无色油状的化合物24 (800mg, 36%收率)。

[0444] ^1H NMR: (400MHz CDCl_3) δ 6.95 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.61 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.41–3.83 (m, 1H), 1.35 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.20 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

[0445] 制备化合物25的一般程序:

[0446] 在25℃下向化合物24 (700mg, 2.3mmol, 1.0当量) 在EtOH (8.0mL) 中的溶液中加入NaOH水溶液 (3M, 8.5mL, 11当量)。然后将混合物加热至65℃并搅拌2小时。将混合物冷却至室温并加入1,4-二硫赤藓醇 (CAS:6892-68-8, 20mg)。用10% HCl水溶液将混合物调节至pH=5, 然后用EtOAc (100mL $\times$ 2) 萃取。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤。浓缩滤液以得到无色油状的化合物25 (500mg, 粗品), 其未经进一步纯化即直接使用。

[0447] 制备化合物26的一般程序:

[0448] 在25℃下向化合物25 (400mg, 1.8mmol, 1.0当量) 在DMF (5.0mL) 中的溶液中加入2-氨基-5-溴-1H-嘧啶-6-酮 (357mg, 1.8mmol, 1.0当量) 和 K_2CO_3 (779mg, 5.6mmol, 3.0当量)。然后将混合物在密封管中加热至80℃并在微波下搅拌1小时。过滤混合物。用DMF (1mL) 洗涤滤饼。收集并合并DMF溶液, 通过制备型HPLC将其纯化以得到白色固体状的26 (220mg, 35%收率)。

[0449] ^1H NMR: (400MHz $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.16 (br. s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.84–6.77 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.53–3.33 (m, 1H), 1.18 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

[0450] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 321.1。

[0451] 制备化合物27的一般程序:

[0452] 在0℃的冷却浴下向DMF (143mg, 1.9mmol, 151 μL , 4.8当量) 的溶液中滴加 SOCl_2 (246mg, 2.0mmol, 150 μL , 5.1当量)。在0℃下将所得混合物加入到26 (130mg, 404 μmol , 1.0当量) 在DMF (3.0mL) 中的溶液中。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。浓缩反应物以得到无色油状的化合物27 (160mg, 粗品), 其未经进一步纯化即直接使用。

[0453] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 395.2。

[0454] 制备化合物28的一般程序:

[0455] 在25℃下向化合物27 (160mg, 405 μmol , 1.0当量) 在THF (4.0mL) 中的溶液中加入2,4-DMBNH₂ (2,4-二甲氧基苄胺, 3.4g, 20mmol, 50当量)。将所得混合物在25℃下搅拌12小时。用盐水 (50mL) 稀释混合物, 然后用EtOAc (100mL) 萃取。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩滤液以得到粗产物, 通过制备型HPLC将其进一步纯化以得到无色油状的化合物28 (120mg, 85% LCMS纯度), 其直接用于下一步骤。

[0456] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]$ 471.2。

[0457] 制备化合物1的一般程序:

[0458] 在25℃下向化合物28 (120mg, 255 μmol , 1.0当量) 在DCM (4.0mL) 中的溶液中加入TFA (6.1g, 54mmol, 4.0mL, 211当量), 将混合物在25℃下搅拌12小时。浓缩混合物以得到粗产物, 通过制备型HPLC将其纯化以得到白色固体状的1 (15mg, 100% LCMS纯度, 13%收率)。

[0459] ^1H NMR: (400MHz $\text{MeOD}-d_4$) 7.78 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.61–3.53 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

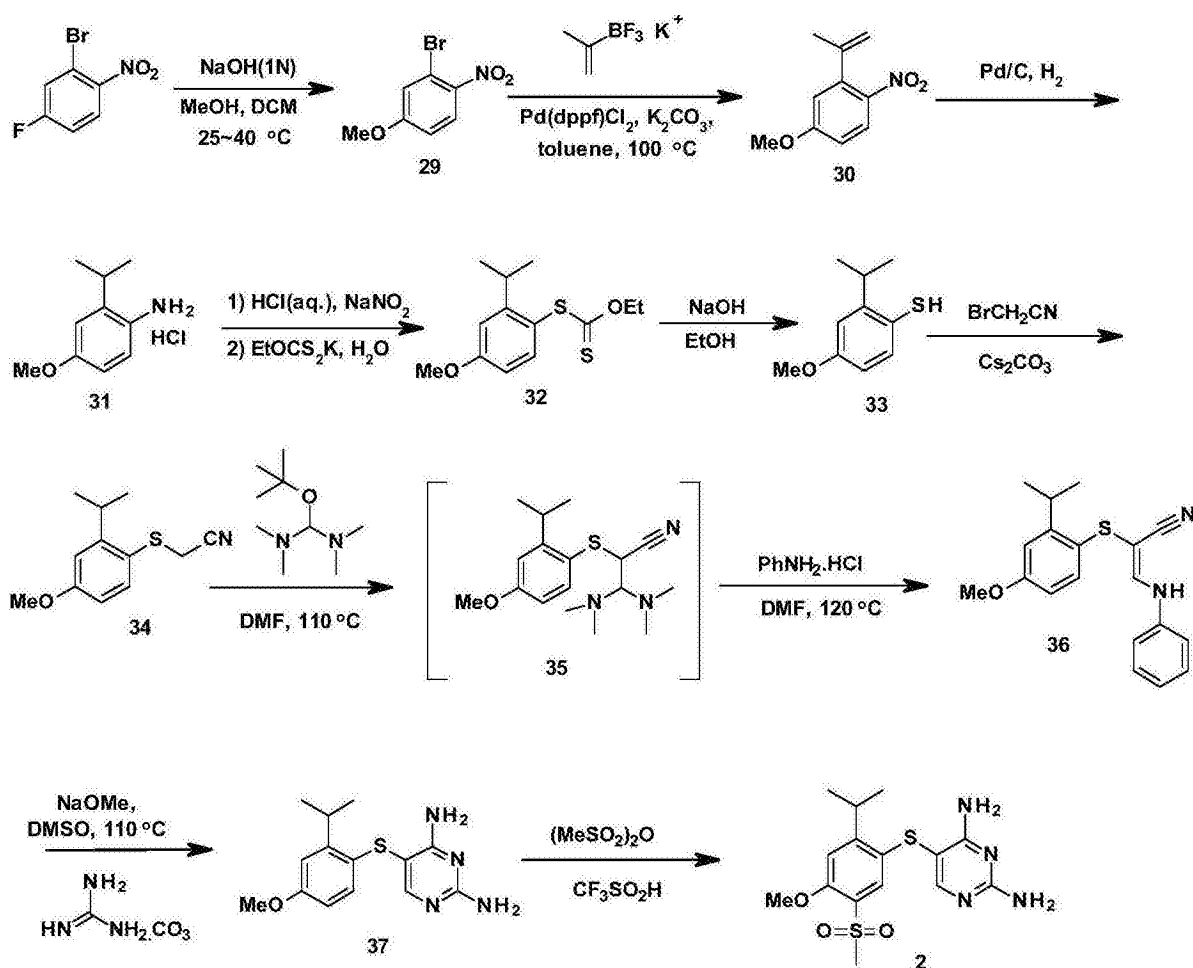
[0460] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321.2。

[0461] 实施例2: 化合物2的合成

[0462] 通过方案F中概述的合成方法制备化合物2:

[0463] 甲苯,

[0464]



方案 F

[0465] 制备化合物29的一般程序:

[0466] 向2-溴-4-氟-1-硝基-苯 (60.0g, 273mmol, 1.00当量) 在二氯甲烷 (400mL) 和甲醇 (440mL) 的混合物中的溶液中加入1M NaOH水溶液 (1.00L)。然后加入催化量的TBAB (四丁基溴化铵, 360mg, 1.26mmol)。将反应在40℃下搅拌16小时。将反应混合物在DCM和水之间分配。然后用二氯甲烷 (3×300mL) 萃取水层。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物以得到黄色固体状的化合物29 (43.1g, 186mmol, 68%收率)。

[0467] ¹H NMR: (400MHz, 氯仿-d) 8.00 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.93 (dd, J=2.6, 9.3Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)。

[0468] 制备化合物30的一般程序:

[0469] 如下设立两个平行反应, 随后将其合并用于萃取和纯化。

[0470] 向29 (40.0g, 172mmol, 1.00当量) 和二氟 (异丙烯基) 硼烷氟化钾 (51.0g, 344mmol, 2.00当量) 在甲苯 (200mL) 中的溶液中加入Pd(dppf)Cl₂ (12.6g, 17.2mmol, 0.10当量) 和K₂CO₃ (71.5g, 517mmol, 3.00当量)。将反应混合物在100℃和N₂气氛下搅拌12小时。

[0471] 将两种反应混合物合并, 并在乙酸乙酯 (200mL) 和水 (200mL) 之间分配。用乙酸乙酯 (3×200mL) 萃取水层。然后将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶柱

色谱法纯化残余物以得到棕色油状的化合物30 (45.0g, 233mmol, 67%收率)。

[0472] ^1H NMR: (400MHz, 氯仿-d) 8.01 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.86 (dd, $J=2.9, 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 5.17-5.14 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

[0473] 制备化合物31的一般程序:

[0474] 向30 (45.0g, 233mmol, 1.00当量) 在甲醇 (800mL) 中的溶液中加入Pd/C (4.18g, 1.97mmol, 5重量%)。将混合物在25℃和 H_2 (50psi) 下搅拌12小时。通过硅藻土过滤反应混合物并用甲醇 (300mL) 洗涤。向滤液中加入12M HCl (40.0mL)。然后浓缩混合物以得到紫色固体状的化合物31 (53.7g, 粗品, HCl), 将其直接用于下一步骤。

[0475] ^1H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) 10.16 (br. s., 3H), 7.38-7.32 (m, 1H), 6.91 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.08 (td, $J=6.7, 13.6\text{Hz}$, 1H), 1.16 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 6H)。

[0476] 制备化合物32的一般程序:

[0477] 如下设立两个平行反应, 随后将其合并用于萃取和纯化。

[0478] 在0℃下向31 (19.4g, 95.9mmol, 1.00当量) 在甲醇 (70.0mL) 和HCl (1M, 193mL, 56.4当量) 中的溶液中滴加 NaNO_2 (7.94g, 115mmol, 6.25mL, 1.20当量) 在 H_2O (80.0mL) 中的溶液。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后在25℃下将混合物滴加到EtOCS₂K (30.7g, 192mmol, 2.00当量) 在 H_2O (500mL) 中的溶液中。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将两种反应混合物合并, 并在乙酸乙酯 (500mL) 和水 (500mL) 之间分配。用乙酸乙酯 (3×300mL) 萃取水层。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到棕色油状的化合物32 (22.0g, 81.4mmol, 84%收率), 将其直接用于下一步骤。

[0479] ^1H NMR: (400MHz, 氯仿-d) 7.43-7.38 (m, 1H), 6.93 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.78 (dd, $J=2.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.61 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.38 (td, $J=6.8, 13.7\text{Hz}$, 1H), 1.34 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.21 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 6H)。

[0480] 制备化合物33的一般程序:

[0481] 向32 (22.0g, 81.4mmol, 1.00当量) 在EtOH (200.00mL) 中的溶液中加入NaOH (3M, 298mL, 11.0当量)。然后将混合物在65℃下搅拌2小时。加入1,4-二硫赤藓醇 (200mg)。用3M HCl (290mL) 将混合物调节至pH=5。然后将混合物在乙酸乙酯 (300mL) 和水 (300mL) 之间分配。用乙酸乙酯 (3×300mL) 萃取水层。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以得到棕色油状的化合物33 (13.3g, 粗品), 将其直接用于下一步骤。

[0482] ^1H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) 7.27 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.70-6.65 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.11 (td, $J=6.9, 13.5\text{Hz}$, 1H), 1.15 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)。

[0483] 制备化合物34的一般程序:

[0484] 向33 (13.3g, 72.9mmol, 1.00当量) 在 CH_3CN (100mL) 中的溶液中加入 BrCH_2CN (13.1g, 109mmol, 1.50当量) 和 Cs_2CO_3 (35.6g, 109mmol, 1.50当量)。将混合物在80℃下搅拌12小时。将反应混合物在乙酸乙酯 (100mL) 和水 (100mL) 之间分配。用乙酸乙酯 (3×80mL) 萃取水层。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到棕色油状的化合物34 (10.6g, 47.9mmol, 65%收率)。

[0485] ^1H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) 7.54 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 6.86

(dd, $J=2.9, 8.6\text{Hz}$, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.50 (td, $J=7.0, 13.8\text{Hz}$, 1H), 1.19 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)。

[0486] 制备化合物35的一般程序:

[0487] 向34 (10.6g, 47.9mmol, 1.00当量) 在DMF (80.0mL) 中的溶液中加入1-叔丁氧基-N, N, N', N'-四甲基-甲烷二胺 (16.7g, 95.8mmol, 19.9mL, 2.00当量)。然后将混合物在110℃下搅拌1小时。将反应混合物直接用于下一步骤。

[0488] 制备化合物36的一般程序:

[0489] 向35 (15.4g, 47.9mmol, 1.00当量) 在DMF (150mL) 中的溶液中加入苯胺盐酸盐 (31.0g, 240mmol, 30.4mL, 5.00当量)。将混合物在120℃下搅拌12小时。将反应混合物在甲苯 (100mL) 和水 (100mL) 之间分配。然后用甲苯 (3×80mL) 萃取水层。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以得到棕色油状的化合物36 (32.3g, 粗品), 将其直接用于下一步骤。

[0490] ^1H NMR: (400MHz, 氯仿-d) 7.34 (dt, $J=3.5, 7.1\text{Hz}$, 5H), 7.15 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 3H), 6.98 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.49 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 1.29 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 6H)。

[0491] 制备化合物37的一般程序:

[0492] 向36 (32.3g, 100mmol, 1.00当量) 在DMSO (300mL) 中的溶液中加入 CH_3ONa (16.1g, 299mmol, 3.00当量) 和碳酸胍 (26.9g, 149mmol, 1.50当量)。将混合物在110℃下搅拌12小时。将反应混合物在乙酸乙酯 (200mL) 和水 (200mL) 之间分配。然后用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取水层。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法和制备型HPLC纯化残余物以得到黄色固体状的化合物37 (4.00g, 13.8mmol, 13%收率), 将其直接用于下一步骤。

[0493] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.82 (s, 1H), 6.79 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.69–6.66 (m, 1H), 6.31 (br. s., 2H), 3.66 (s, 3H), 3.40–3.35 (m, 1H), 1.17 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)。

[0494] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 291.1$

[0495] 制备化合物2的一般程序:

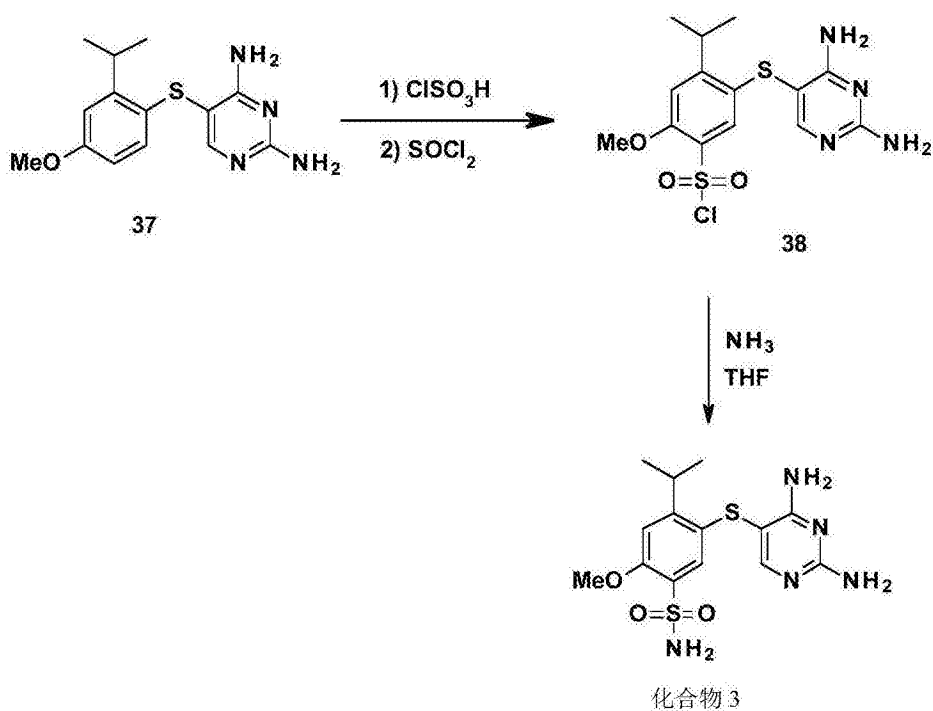
[0496] 向37 (200mg, 689 μmol , 1.00当量) 和甲磺酸甲磺酰酯 (480mg, 2.76mmol, 4.00当量) 的混合物中加入 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (310.mg, 2.07mmol, 182 μL , 3.00当量)。然后将混合物在80℃下搅拌12小时。用饱和 NaHCO_3 (10mL) 将混合物调节至 $\text{pH}=8$ 。将混合物在乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 之间分配。然后用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取水层。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物以得到白色固体状的化合物2 (46.0mg, 125 μmol , 18%收率)。

[0497] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.84 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.36 (br. s., 2H), 3.91 (s, 3H), 3.46–3.39 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.26 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)。

[0498] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 369.0$ 。

[0499] 实施例3: 化合物3的合成

[0500] 通过方案G中概述的合成方法制备化合物3:



[0501]

方案 G

[0502] 如以上实施例2中概述的制备化合物37。

[0503] 制备化合物38的一般程序：

[0504] 将37 (200mg, 689 μmol , 1.00当量) 和氯磺酸 (802mg, 6.89mmol, 458 μL , 10.0当量) 的混合物在20℃下搅拌2.5小时。然后加入 SOCl_2 (164mg, 1.38mmol, 99.9 μL , 2.00当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。混合物未经后处理和纯化即直接用于下一步骤。

[0505] 制备化合物3的一般程序：

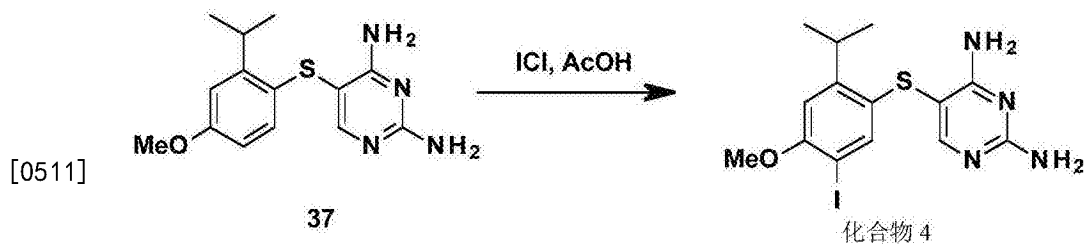
[0506] 在0℃下将化合物38缓慢加入到 NH_3 (10mol/L, 1.38mL, 20.0当量) 在THF (1.38mL) 中的冷却溶液中。将反应混合物在20℃下搅拌12小时。过滤混合物并用 CH_3OH (30mL) 洗涤。浓缩滤液并通过制备型HPLC纯化残余物以得到白色固体状的3 (37.0mg, 100 μmol , 14%收率)。

[0507] ^1H NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.87 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.41 (br. s., 2H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (td, $J=6.7, 13.6\text{Hz}$, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.27 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 6H)。

[0508] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370.0。

[0509] 实施例4: 化合物4的合成

[0510] 通过方案H中概述的合成方法制备化合物4:



方案 H

[0512] 如以上实施例2中概述的制备化合物37。

[0513] 制备化合物4的一般程序：

[0514] 向37 (1.50g, 5.17mmol, 1.00当量) 在HOAc (15.00mL) 中的溶液中加入ICl (1.01g, 6.20mmol, 316μL, 1.20当量) 和H₂O (93.1mg, 5.17mmol, 1.80mL, 1.00当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。然后加入ICl (1.01g, 6.20mmol, 316μL, 1.20当量) 并将混合物在40℃下搅拌12小时。加入另一份的ICl (1.01g, 6.20mmol, 316μL, 1.20当量)。将混合物在40℃下另外搅拌12小时。用饱和NaHCO₃ (40mL) 将混合物调节至pH=7。然后将混合物在乙酸乙酯 (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取水层。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到4 (1.00g, 2.40mmol, 46%收率)。

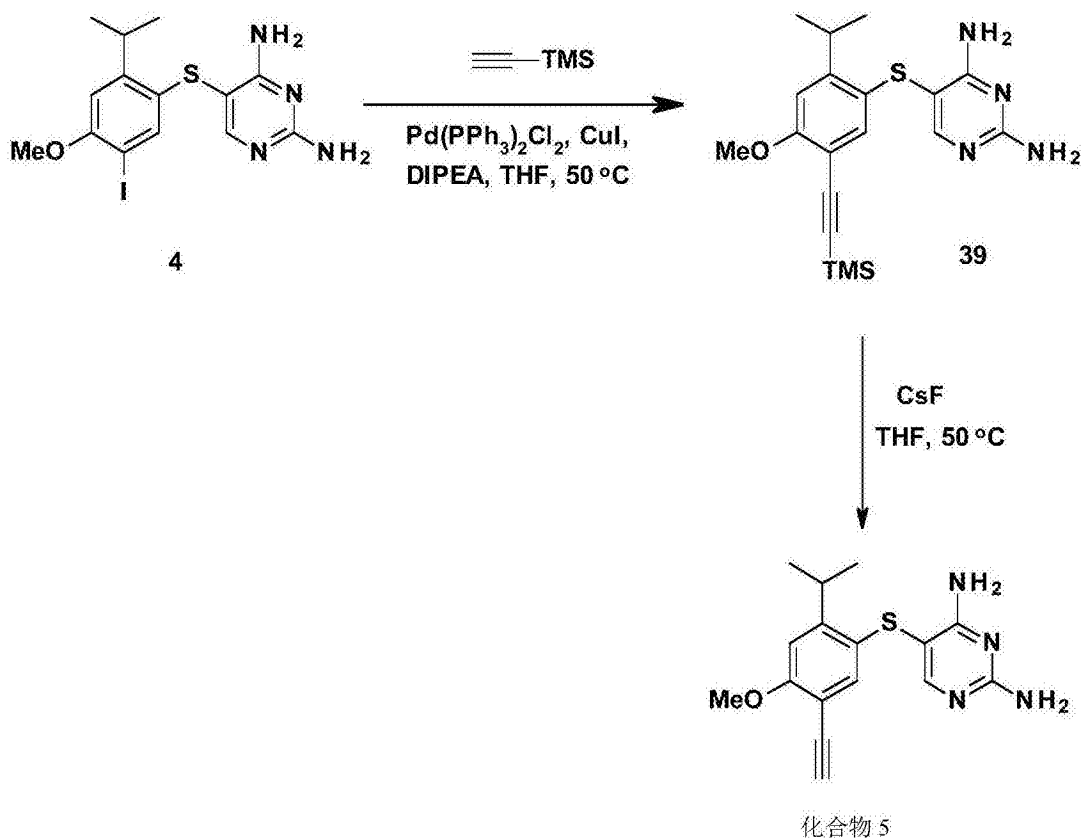
[0515] 通过SFC分离进一步纯化100mg固体以得到25mg白色固体状的4。

[0516] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) 7.89 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.53 (br. s., 2H), 3.81 (s, 3H), 3.44-3.36 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.6Hz, 6H)。

[0517] LCMS: [M+H]⁺417.0。

[0518] 实施例5: 化合物5的合成

[0519] 通过方案I中概述的合成方法制备化合物5:



[0520]

方案 I

[0521] 如以上实施例4中概述的制备化合物4。

[0522] 制备化合物39的一般程序：

[0523] 在N₂下向4 (300mg, 721μmol, 1.00当量) 在THF (3.00mL) 中的溶液中加入Pd (PPh₃)₂Cl₂ (202mg, 288μmol, 0.400当量) 和CuI (27.4mg, 144μmol, 0.200当量)。然后加入乙炔基(三甲基)硅烷 (177mg, 1.80mmol, 2.50当量) 和二异丙基乙胺 (745mg, 5.77mmol, 8.00当量)。将混合物在N₂下加热至50℃共12小时。将反应混合物倒入NH₄Cl水溶液 (15重量%, 3mL) 中并用乙酸乙酯 (4×6mL) 萃取。减压浓缩合并的有机层以得到棕色油状物。通过制备型TLC纯化残余物以得到淡黄色固体状的39 (110mg, 284μmol, 39%收率)。

[0524] ¹H NMR: (400MHz, 甲醇-d₄) 7.92-7.90 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.56-3.49 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 6H), 0.19 (s, 9H)。

[0525] 制备化合物5的一般程序：

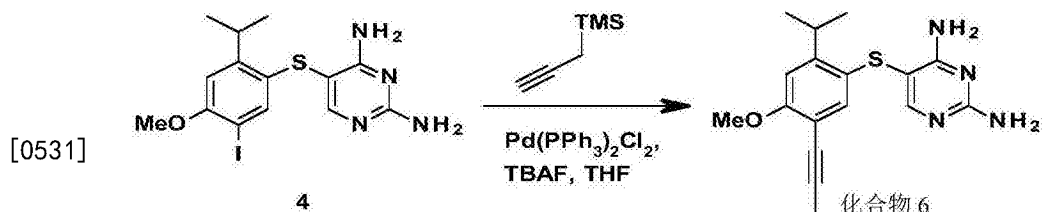
[0526] 向39 (95.0mg, 246μmol, 1.00当量) 在THF (2.00mL) 中的混合物中一次性加入CsF (373mg, 2.46mmol, 90.6μL, 10.0当量)。将混合物在50℃和N₂下搅拌2小时。将混合物倒入H₂O (5mL) 中。用乙酸乙酯 (4×10mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩以得到淡黄色固体。通过制备型HPLC纯化残余物以得到白色固体状的5 (15.0mg, 47.7μmol, 19%收率)。

[0527] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) 7.87 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.43 (br. s., 2H), 4.13 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.41 (td, J=6.8, 13.7Hz, 1H), 1.24 (d, J=6.6Hz, 6H)。

[0528] LCMS: [M+H]⁺315.0。

[0529] 实施例6: 化合物6的合成

[0530] 通过方案J中概述的合成方法制备化合物6



方案 J

[0532] 如以上实施例4中概述的制备起始原料化合物4。

[0533] 制备化合物6的一般程序：

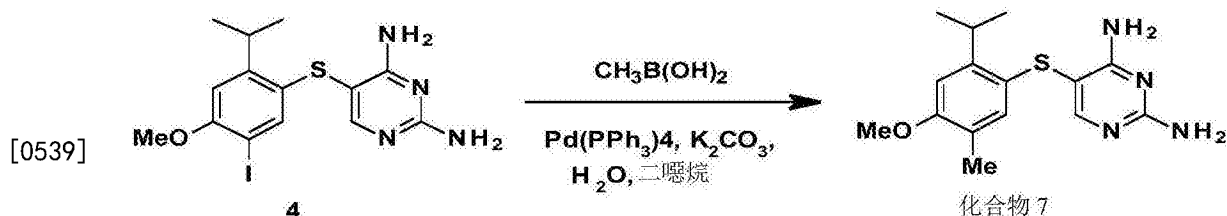
[0534] 向4 (200mg, 480 μ mol, 1.00当量) 在THF (4.00mL) 中的混合物中加入三甲基(丙-2-炔基)硅烷(135mg, 1.20mmol, 179 μ L, 2.50当量)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (169mg, 240 μ mol, 0.5当量) 和四丁基氟化铵(1mol/L, 1.44mL, 3.00当量)。将混合物脱气, 然后在N₂下加热至50℃共12小时。将残余物倒入H₂O (5mL) 中。用乙酸乙酯(3 $\times$ 8mL) 萃取水相。将合并的有机相用盐水(10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩以得到淡黄色固体。通过制备型HPLC纯化固体以得到淡黄色固体状的6 (16.0mg, 48.7 μ mol, 10%收率)。

[0535] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) 7.86 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.42 (br. s., 2H), 3.78 (s, 3H), 3.43–3.36 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.24 (d, J=7.1Hz, 6H)。

[0536] LCMS: [M+H]⁺329.1。

[0537] 实施例7: 化合物7的合成

[0538] 通过方案K中概述的合成方法制备化合物7。



方案 K

[0540] 如以上实施例4中概述的制备化合物4。

[0541] 制备化合物7的一般程序：

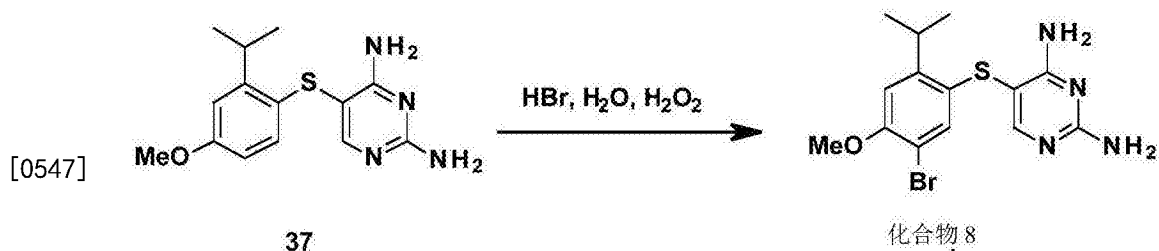
[0542] 向4 (200mg, 480 μ mol, 1.00当量) 在二噁烷 (14.0mL) /H₂O (2.00mL) 中的溶液中加入甲基硼酸(152mg, 2.55mmol, 5.30当量)、K₂CO₃ (265mg, 1.92mmol, 4.00当量) 和Pd(PPh₃)₄ (55.5mg, 48.0 μ mol, 0.100当量)。将混合物脱气, 然后在N₂下加热至100℃共12小时。将混合物冷却至室温, 然后倒入水 (10mL) 中。用乙酸乙酯(4 $\times$ 20mL) 萃取水相。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩以得到淡黄色固体状的粗产物7。通过制备型HPLC纯化残余物, 并通过SFC分离进一步纯化以得到白色固体状的7 (26.0mg, 85.4 μ mol, 18%收率)。

[0543] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) 7.85 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.34 (br. s., 2H), 3.76 (s, 3H), 3.46 (quin, J=6.7Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.21 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0544] LCMS: [M+H]⁺305.0。

[0545] 实施例8: 化合物8的合成

[0546] 通过方案L中概述的合成方法制备化合物8:



方案 L

[0548] 如以上实施例2中概述的制备起始原料化合物37。

[0549] 制备化合物8的一般程序:

[0550] 向37 (200mg, 689 μ mol, 1.00当量) 在HBr水溶液 (697mg, 40% w.t., 5.00当量) 中的溶液中加入H₂O₂水溶液 (156mg, 1.38mmol, 30重量%, 2.00当量)。然后将混合物在25℃下搅拌12小时。加入另一份的HBr水溶液 (111mg, 1.38mmol, 74.8 μ L, 2.00当量) 和H₂O₂水溶液 (46.9mg, 1.38mmol, 39.7 μ L, 2.00当量)。然后将混合物在25℃下搅拌12小时。加入H₂O (5mL) 和饱和NaHSO₄ (5mL) 并将混合物在乙酸乙酯 (10mL) 和水 (10mL) 之间分配。然后用乙酸乙酯 (3 $\times$ 10mL) 萃取水层。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物以得到白色固体状的8 (18.0mg, 48.7 μ mol, 7%收率)。

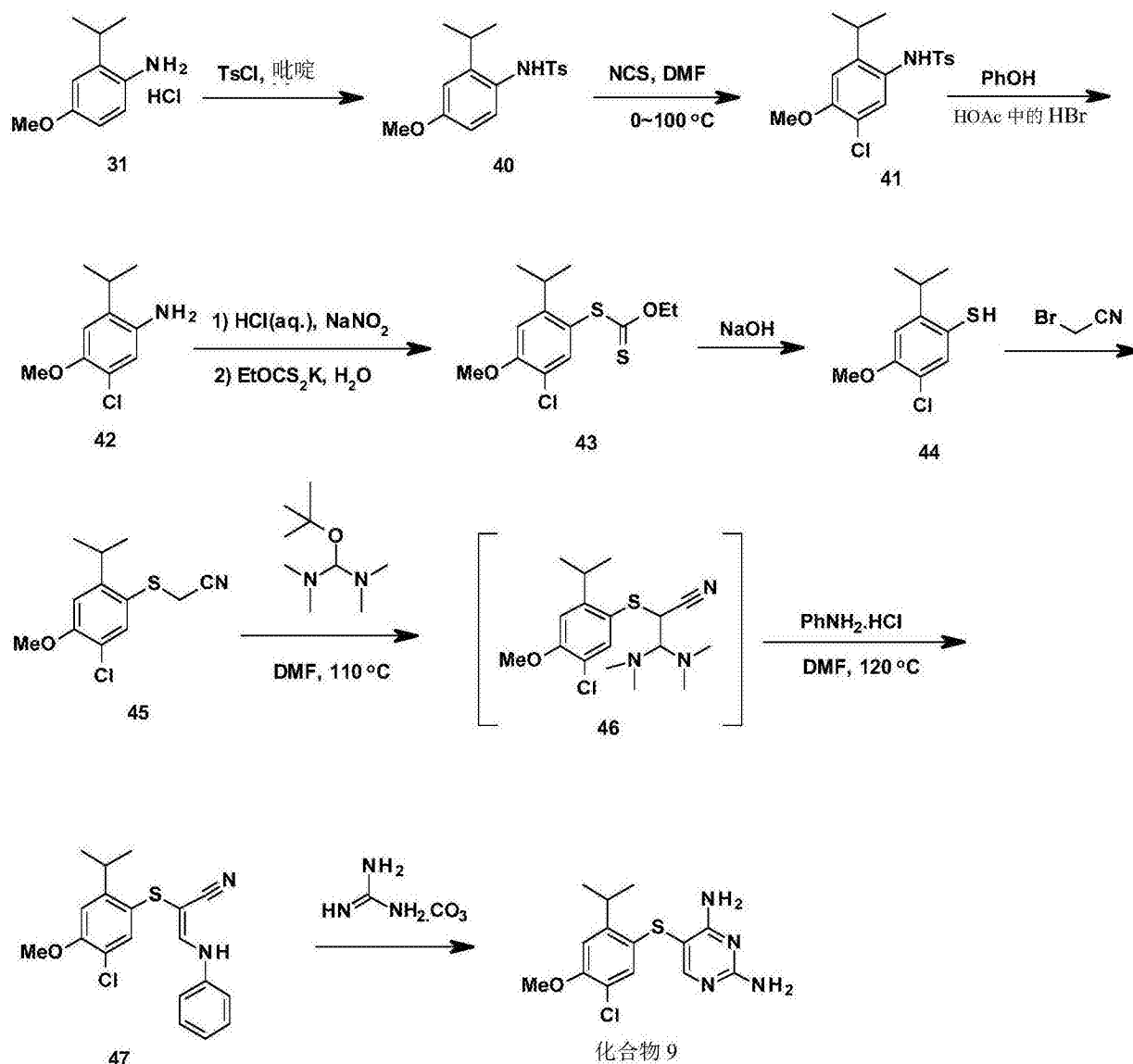
[0551] ¹H NMR: (400MHz, 甲醇-d₄) 7.90 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.6Hz, 6H)。

[0552] LCMS: [M+H]⁺368.9。

[0553] 实施例9: 化合物9的合成

[0554] 通过方案M中概述的合成方法制备化合物9:

[0555]



方案 M

[0556] 根据实施例2中概述的程序制备化合物31。

[0557] 制备化合物40的一般程序：

[0558] 将31 (3.00g, 14.8mmol, 1.00当量) 和 TosCl (3.69g, 19.3mmol, 1.30当量) 在吡啶 (30mL) 中的溶液在 80°C 下搅拌5小时。将反应混合物在乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 之间分配并用乙酸乙酯 ($3\times 30\text{mL}$) 萃取水层。将合并的有机层用 0.5M HCl ($3\times 50\text{mL}$) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以得到棕色固体状的40 (4.06g, 12.7mmol, 85% 收率), 将其直接用于下一步骤。

[0559] ^1H NMR: (400MHz, 氯仿- d) 7.59–7.54 (m, 2H), 7.23 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.10 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 6.68–6.63 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.88–2.77 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 0.96 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)。

[0560] 制备化合物41的一般程序：

[0561] 在 0°C 下向40 (3.56g, 11.15mmol, 1.00当量) 在 CH_3CN (30.0mL) 中的溶液中加入TFA

(1.75g, 15.4mmol, 1.14mL, 1.38当量) 和NCS (1.49g, 11.1mmol)。然后将混合物在80℃下搅拌1小时。将反应混合物在乙酸乙酯 (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。然后用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取水层。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩以得到粗产物。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物以得到棕色固体状的41 (3.59g, 10.1mmol, 91%收率), 将其用于下一步骤。

[0562] ¹H NMR: (400MHz, 氯仿-d) 7.58-7.54 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.87 (quin, J=6.8Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.6Hz, 6H)。

[0563] 制备化合物42的一般程序:

[0564] 向41 (2.70g, 7.63mmol, 1.00当量) 和苯酚 (1.53g, 16.25mmol, 1.43mL, 2.13当量) 的混合物中加入H₂OAc (22.5g, 97.4mmol, 15.1mL, 35重量%, 12.8当量) 中的溴化氢。将混合物在40℃下搅拌12小时。通过逐渐加入NaOH水溶液 (6mol/L, 50mL) 将反应混合物调节至pH=9。然后加入H₂O (40mL)。用甲基叔丁基醚 (4×100mL) 萃取混合物。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物以得到棕色油状的42 (1.20g, 6.01mmol, 78%收率)。

[0565] ¹H NMR: (400MHz, 氯仿-d) 6.75 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.44 (br. s., 2H), 2.93-2.84 (m, 1H), 1.25 (d, J=7.1Hz, 6H)。

[0566] 制备化合物43的一般程序:

[0567] 在0℃下, 在0.5小时内向42 (600mg, 3.00mmol, 1.00当量) 在CH₃OH (25.0mL) 和HCl (1mol/L, 9.00mL, 3.00当量) 中的溶液中滴加NaNO₂ (311mg, 4.51mmol, 245μL, 1.50当量) 在H₂O (6.00mL) 中的溶液。然后在65℃下将混合物加入到乙基黄原酸钾 (962mg, 6.00mmol, 2.00当量) 在H₂O (14.00mL) 中的溶液中。然后将混合物在65℃下搅拌0.5小时。加入乙酸乙酯 (20mL)。分离有机层。用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取水层。合并萃取物, 经无水Na₂SO₄干燥并过滤。浓缩滤液以得到棕色油状的43 (700mg, 2.30mmol, 77%收率), 将其直接用于下一步骤。

[0568] ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) 7.45 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.99-3.83 (m, 5H), 3.38-3.36 (m, 1H), 1.35-1.19 (m, 9H)。

[0569] 制备化合物44的一般程序:

[0570] 在10℃下向43 (700mg, 2.30mmol, 1.00当量) 在EtOH (8.40mL) 中的溶液中加入NaOH (3mol/L, 8.43mL, 11.0当量)。然后将混合物加热至65℃并搅拌2小时。将混合物冷却至室温。加入1,4-二硫赤藓醇 (70mg, 0.45mmol)。用HCl水溶液 (1mol/L, 25mL) 将混合物调节至pH=5。用乙酸乙酯 (3×60mL) 萃取混合物。合并萃取物, 经无水Na₂SO₄干燥并过滤。浓缩滤液以得到淡黄色油状的44 (630mg, 粗品), 将其直接用于下一步骤。

[0571] ¹H NMR: (400MHz, 氯仿-d) 7.36-7.34 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.54-3.41 (m, 1H), 1.25 (d, J=7.1Hz, 6H)。

[0572] 制备化合物45的一般程序:

[0573] 向44 (630mg, 2.91mmol, 1.00当量) 在乙腈 (6.30mL) 中的混合物中一次性加入Cs₂CO₃ (1.42g, 4.37mmol, 1.50当量) 和2-溴乙腈 (349mg, 2.91mmol, 194μL, 1.00当量)。将混合物在80℃下搅拌12小时。加入H₂O (50mL) 并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取混合物。用盐水 (50mL) 洗涤合并的有机相, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩以得到棕黑色油状物。通过

硅胶色谱法纯化残余物以得到淡黄色油状的45 (210mg, 821 μ mol, 28%收率)。

[0574] ^1H NMR: (400MHz, 氯仿-d) 7.62 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.67 (td, J=6.7, 13.9Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 1.27 (d, J=7.1Hz, 6H)。

[0575] 制备化合物46的一般程序:

[0576] 向45 (210mg, 821 μ mol, 1.00当量) 在N,N-二甲基甲酰胺 (2.10mL) 中的混合物中加入1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基-甲烷二胺 (286mg, 1.64mmol, 340 μ L, 2.00当量)。将混合物在110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1.5小时。将混合物未经后处理和纯化即直接用于下一步骤。

[0577] 制备化合物47的一般程序:

[0578] 在120 $^{\circ}\text{C}$ 下向46 (255mg, 820 μ mol, 1.00当量) 在N,N-二甲基甲酰胺 (2.10mL) 中的混合物中加入苯胺 (532mg, 4.10mmol, 521 μ L, 5.00当量, HCl)。将混合物在120 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌5小时。加入H₂O (30mL) 并用乙酸乙酯 (3 $\times$ 30mL) 萃取混合物。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩以得到褐色油状的47 (650mg, 粗品), 将其直接用于下一步骤。

[0579] ^1H NMR: (400MHz, 氯仿-d) 7.55 (d, J=7.9Hz, 5H), 7.00 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.95 (br.s., 1H), 3.91 (s, 3H), 3.53-3.45 (m, 1H), 1.28 (d, J=7.1Hz, 5H)。

[0580] 制备化合物9的一般程序:

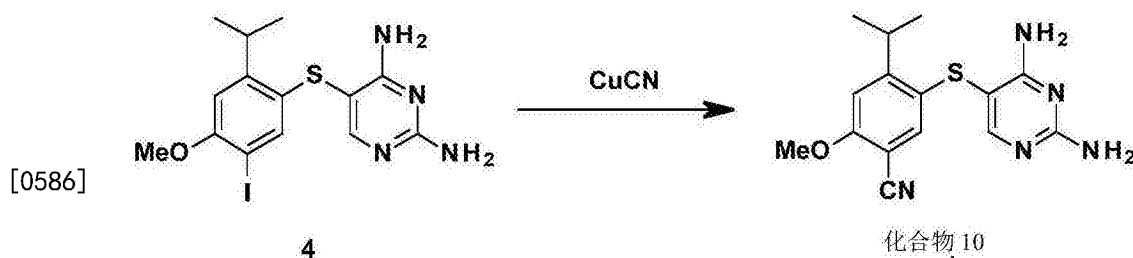
[0581] 向47 (785mg, 2.19mmol, 1.00当量) 在二甲基亚砜 (2.30mL) 中的溶液中加入碳酸胍 (11.6g, 64.3mmol, 1.20当量) 和甲醇钠 (473mg, 2.63mmol, 2.50当量)。然后将混合物加热至110 $^{\circ}\text{C}$ 并搅拌12小时。加入H₂O (50mL) 并用乙酸乙酯 (3 $\times$ 70mL) 萃取混合物。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到淡黄色固体。通过制备型HPLC纯化固体以得到淡棕色固体状的9 (40.0mg, 123 μ mol, 5.6%收率)。

[0582] ^1H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) 7.88 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.40 (br.s., 2H), 3.84 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 1H), 1.25 (d, J=7.1Hz, 6H)。

[0583] LCMS: [M+H]⁺325.0。

[0584] 实施例10: 化合物10的合成

[0585] 通过方案N中概述的合成方法制备化合物10:



方案 N:

[0587] 如以上实施例4中概述的制备化合物4。

[0588] 制备化合物10的一般程序:

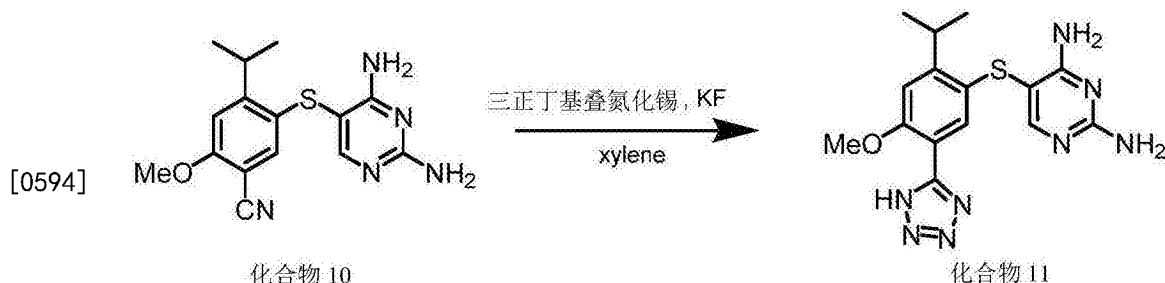
[0589] 向4 (500mg, 1.20mmol, 1.00当量) 在DMF (5.00mL) 中的溶液中加入CuCN (215mg, 2.40mmol, 2.00当量)。然后将混合物在120 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌2小时。将混合物冷却至室温, 减压浓缩并通过制备型HPLC和SFC分离直接纯化以得到白色固体状的10 (29.0mg, 91.9 μ mol, 7%收率)。

[0590] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) 7.95 (br. s., 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.65 (br. s., 2H), 3.92 (s, 3H), 3.49–3.43 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)。

[0591] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.1。

[0592] 实施例11: 化合物11的合成

[0593] 通过方案O中概述的合成方法制备化合物11:



方案 O

[0595] 如以上实施例10中概述的制备化合物10。

[0596] 制备化合物11的一般程序:

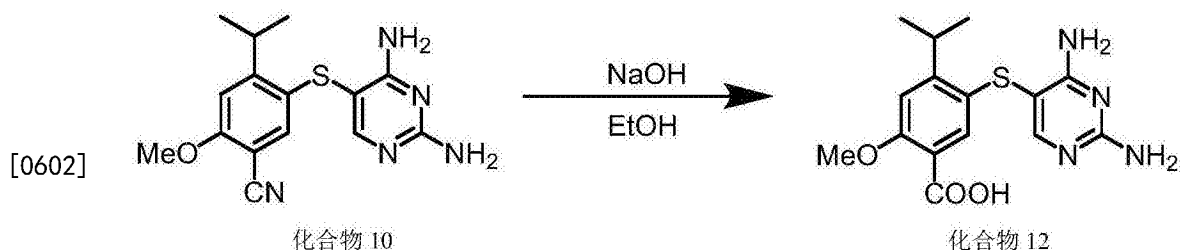
[0597] 在120℃下向10 (200mg, 634μmol, 1.00当量) 在二甲苯 (2.00mL) 中的溶液中加入三正丁基叠氮化锡 (3.37g, 10.1mmol, 16.0当量)。将混合物在120℃下搅拌12小时。将混合物冷却至室温并加入KF (737mg, 12.7mmol, 297μL, 20.00当量)。然后减压浓缩混合物以得到残余物, 通过制备型HPLC将其纯化以得到白色固体状的11 (35.0mg, 97.6μmol, 15%收率)。

[0598] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) 7.90 (br. s., 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.11 (br. s., 1H), 6.42 (br. s., 2H), 3.95 (br. s., 3H), 3.46 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 1.30 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 6H)。

[0599] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359.1 ($\text{M}+1$) +。

[0600] 实施例12: 化合物12的合成

[0601] 通过方案P中概述的合成方法制备化合物12:



方案 P

[0603] 如以上实施例10中概述的制备化合物10。

[0604] 制备化合物12的一般程序:

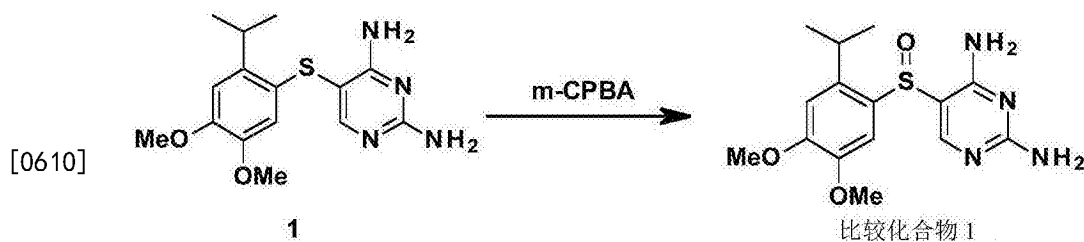
[0605] 向10 (100mg, 317.07μmol, 1.00当量) 在EtOH (1.0mL) 中的溶液中加入H₂O (1.0mL) 中的NaOH (317mg, 7.93mmol, 25.00当量)。然后将混合物在80℃下搅拌12小时。用HCl水溶液 (1M) 将混合物调节至pH=7并通过制备型HPLC纯化混合物以得到白色固体状的12 (15.0mg, 44.8μmol, 14%收率)。

[0606] ^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) 7.86 (br. s., 1H), 7.01 (br. s., 1H), 6.92 (br. s., 1H), 6.37 (br. s., 2H), 3.76 (br. s., 3H), 3.43 (br. s., 1H), 1.24 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)。

[0607] LCMS: $[M+H]^+$ 335.1。

[0608] 实施例13:比较化合物1的合成

[0609] 通过方案Q中概述的合成方法制备比较化合物1:



方案 Q

[0611] 如以上实施例1中概述的制备化合物1。

[0612] 合成比较化合物1的一般程序:

[0613] 批次1:

[0614] 在0℃下向1 (20.0mg, 62.4μmol, 1.00当量) 在二氯甲烷 (1.00mL) 中的溶液中加入 m-CPBA (13.5mg, 62.4μmol, 80.0%纯度, 1.00当量) 在二氯甲烷 (1.00mL) 中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌0.5小时。

[0615] 批次2:

[0616] 在0℃下向1 (100mg, 312μmol, 1.00当量) 在二氯甲烷 (5.00mL) 中的溶液中加入 m-CPBA (67.3mg, 312μmol, 80.0%纯度, 1.00当量) 在二氯甲烷 (1.00mL) 中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时。

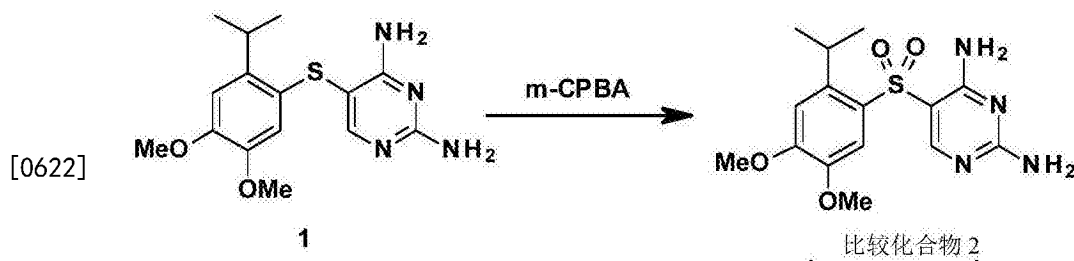
[0617] 合并来自批次1和批次2的以上两种混合物, 用饱和Na₂SO₃ (10mL) 和饱和Na₂CO₃ (2 × 10mL) 洗涤。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过制备型TLC纯化残余物以得到白色固体状的比较化合物1 (60.0mg, 178μmol, 57.1%收率)。

[0618] ¹H NMR: (400MHz, 甲醇-d₄) 7.81 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.89 (d, J = 7.06Hz, 6H), 3.04-3.13 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.62Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.62Hz, 3H)。

[0619] LCMS: $[M+H]^+$ 337.0。

[0620] 实施例14:比较化合物2的合成

[0621] 通过方案R中概述的合成方法制备比较化合物2:



方案 R

[0623] 如以上实施例1中概述的制备起始原料化合物1。

[0624] 制备比较化合物2的一般程序:

[0625] 在0℃下向1 (400mg, 1.25mmol, 1.00当量) 在二氯甲烷 (5.00mL) 中的溶液中加入 m-

CPBA (539mg, 2.50mmol, 80.0%纯度, 2.00当量)。将反应混合物在20℃下搅拌12小时。加入二氯甲烷(10mL)。用饱和 Na_2SO_3 (10mL)、饱和 Na_2CO_3 (2×10mL) 和盐水(10mL)依次洗涤混合物。然后将有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物以得到以白色固体状获得的比较化合物2 (27.0mg, 76.6 μmol , 6.1%收率)。

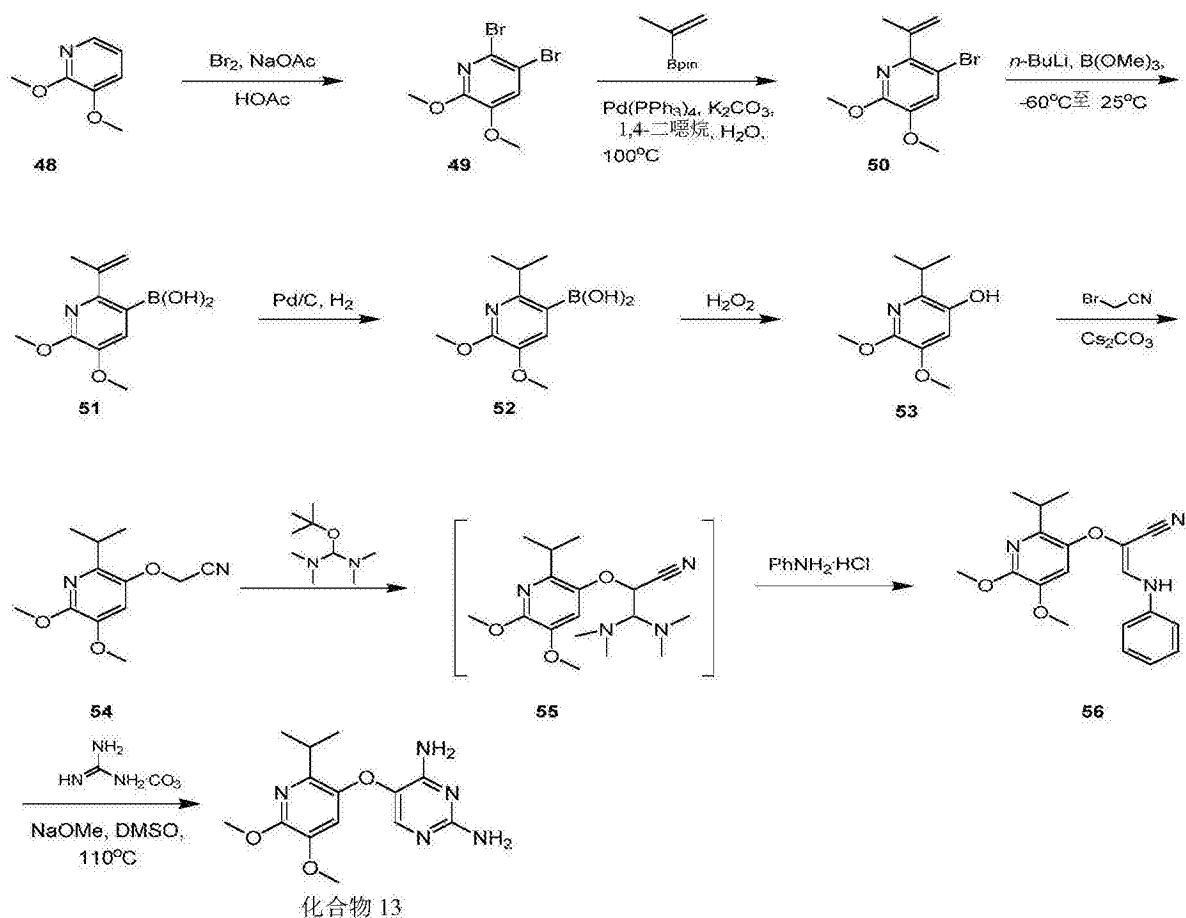
[0626] ^1H NMR: (400MHz, 甲醇- d_4) 8.23 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.65 (dt, $J=13.56, 6.67\text{Hz}$, 1H), 1.11 (d, $J=6.62\text{Hz}$, 6H)。

[0627] LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.1。

[0628] 实施例15: 化合物13的合成

[0629] 通过方案S中概述的合成方法制备化合物13:

[0630]



方案 S

[0631] 制备化合物49的一般程序:

[0632] 向化合物48 (5.00g, 35.9mmol, 1.00当量)、NaOAc (8.84g, 107mmol, 3.00当量) 在HOAc (65.0mL) 中的溶液中加入 Br_2 (20.1g, 125mmol, 6.48mL, 3.50当量), 同时保持内部温度低于25℃。将混合物在25℃下搅拌20小时。将混合物倒入冰水中并用25%NaOH水溶液中和至pH=7。用 CH_2Cl_2 (3×100mL) 萃取水相。合并有机相并用盐水(100mL)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩以得到棕色固体状的化合物49 (9.20g, 30.9mmol, 86.2%收率), 其未经纯化即用于下一步骤。

[0633] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ =7.22 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。

[0634] 制备化合物50的一般程序:

[0635] 在100℃和N₂气氛下将化合物49 (9.00g, 30.3mmol, 1.00当量)、异丙基硼酸频哪醇酯 (5.09g, 30.3mmol, 1.00当量)、K₂CO₃ (8.38g, 60.6mmol, 2.00当量) 和Pd(PPh₃)₄ (4.20g, 3.64mmol, 0.12当量) 在1,4-二噁烷 (100mL) 和H₂O (25.0mL) 中的混合物搅拌6小时。过滤混合物并用乙酸乙酯 (20mL) 洗涤。向滤液中加入乙酸乙酯 (50mL) 和盐水 (30mL)。分离水相并用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。合并有机相并经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。经硅胶柱色谱法纯化残余物以得到淡黄色液体状的化合物50 (4.00g, 15.5mmol, 51.1%收率)。

[0636] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ=7.20 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

[0637] 制备化合物51的一般程序:

[0638] 在-60℃和N₂气氛下向化合物50 (3.00g, 11.6mmol, 1.00当量) 在THF (80.0mL) 中的溶液中加入n-BuLi (2.5M, 9.30mL, 2.00当量)。将混合物在-60℃下搅拌1小时。然后加入B(OMe)₃ (3.62g, 34.9mmol, 3.00当量)。使混合物升温至20℃并搅拌13小时。在0℃下用H₂O (20mL) 淬灭反应混合物, 然后用1N HCl (30mL) 调节至pH=4。分离两相并用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取水相。合并有机相, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。经硅胶柱色谱法纯化残余物以得到黄色液体状的化合物51 (1.10g, 4.93mmol, 42.4%收率), 其未经纯化即用于下一步骤。

[0639] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ=7.45 (s, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.15 (br. s., 1H), 4.02 (br. s., 3H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.22 (br. s., 3H)。

[0640] 制备化合物52的一般程序:

[0641] 在20℃下将化合物51 (1.10g, 4.93mmol, 1.00当量) 和Pd/C (524.87mg, 4.93mmol, 5重量%, 1.00当量) 在MeOH (50.00mL) 中的混合物在H₂气球下搅拌15小时。通过硅藻土垫过滤混合物并用MeOH (150mL) 洗涤滤饼。浓缩合并的滤液以得到黄色液体状的化合物52 (800mg, 3.55mmol, 72.1%收率), 其未经纯化即用于下一步骤。

[0642] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ=7.75 (s, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.78-3.73 (m, 2H), 1.35 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0643] 制备化合物53的一般程序:

[0644] 向化合物52 (290mg, 1.29mmol, 1.00当量) 在CH₃CN (9.00mL) 中的溶液中加入H₂O₂ (292mg, 2.58mmol, 30重量%, 2.00当量)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。在0℃下向混合物中加入饱和Na₂SO₃水溶液 (5mL)。然后将混合物在20℃下搅拌5分钟。向混合物中加入乙酸乙酯 (20mL) 和H₂O (5mL)。分离水相并用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。合并有机相, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩以得到黄色液体状的化合物53 (240mg, 1.22mmol, 94.3%收率), 其未经纯化即用于下一步骤。

[0645] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ=6.68 (s, 1H), 4.27 (br. s., 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.12 (td, J=6.8, 13.7Hz, 1H), 1.25 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0646] 制备化合物54的一般程序:

[0647] 向CH₃CN (3.00mL) 中的化合物53 (120mg, 608umol, 1.00当量) 中加入Cs₂CO₃ (297mg, 912umol, 1.50当量) 和BrCH₂CN (109.47mg, 912.65umol, 1.50当量)。将混合物在80℃下搅拌15小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (10mL) 和水 (4mL)。分离水相并用乙酸乙酯 (3×

10mL) 萃取。合并有机相,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到深棕色固体状的化合物54 (135mg, 571umol, 94%收率), 其未经纯化即用于下一步骤。

[0648] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=7.28 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.22-3.25 (m, 1H), 1.15 (d, J=7.0Hz, 6H)。

[0649] 制备化合物55的一般程序:

[0650] 将化合物54 (200mg, 846umol, 1.00当量) 和1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基-甲烷二胺 (295mg, 1.69mmol, 2.00当量) 在DMF (2.00mL) 中的混合物在110℃下搅拌3小时。将反应混合物直接用于下一步骤。

[0651] 制备化合物56的一般程序:

[0652] 向化合物55 (284mg, 846umol, 1.00当量) 在DMF (2.00mL) 中的溶液中加入PhNH₂ (219mg, 1.69mmol, 2.00当量, HCl)。将混合物在120℃下搅拌3小时。LCMS显示起始原料消耗完全。向混合物中加入甲苯 (30mL) 和H₂O (6mL)。分离两相并用甲苯 (3×15mL) 萃取水相。合并有机相,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到深色液体状的化合物56 (280mg, 825umol, 97%收率), 其未经纯化即用于下一步骤。

[0653] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ=7.37-7.34 (m, 2H), 7.16 (d, J=5.7Hz, 2H), 6.95 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.37-3.25 (m, 1H), 1.28 (d, J=7.1Hz, 6H)。

[0654] 制备13的一般程序:

[0655] 将化合物56 (140mg, 412umol, 1.00当量)、碳酸胍 (111mg, 618umol, 1.50当量) 和NaOMe (66.8mg, 1.24mmol, 3.00当量) 在DMSO (1.50mL) 中的混合物在110℃下搅拌1小时。如上所述设置一个另外的小瓶。合并所有两种反应混合物并过滤。通过制备型HPLC纯化滤液以得到黄色固体状的化合物13 (46.00mg, 148umol, 36%收率)。

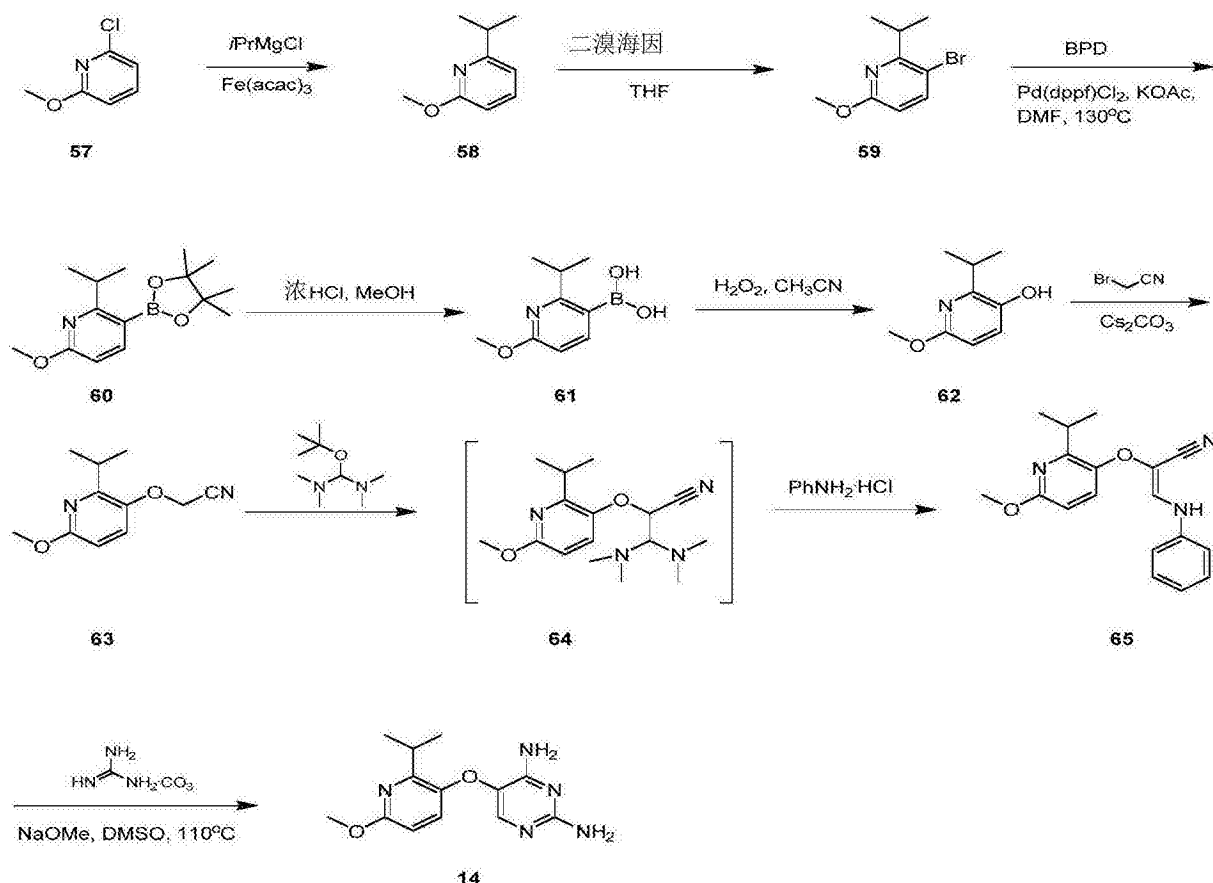
[0656] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=7.18 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.44 (br.s., 2H), 5.72 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.24 (td, J=6.7, 13.6Hz, 1H), 1.16 (d, J=6.6Hz, 6H)。

[0657] LCMS: 98.2%纯度, m/z=306.0 (M+1)⁺。

[0658] 实施例16: 化合物14的合成

[0659] 通过方案T中概述的合成方法制备化合物14:

[0660]



方案 T

[0661] 制备化合物58的一般程序:

[0662] 向化合物57 (10.0g, 69.6mmol, 1.00当量) 在THF (200mL) 和NMP (20.0mL) 中的溶液中加入 Fe(acac)_3 (1.23g, 3.48mmol, 0.05当量)。然后在 -30°C 下在30分钟内滴加 $i\text{-PrMgCl}$ (2M, 41.79mL, 1.20当量)。将混合物在 0°C 下搅拌1小时。在 0°C 下用饱和 NH_4Cl 水溶液 (80mL) 淬灭反应混合物。然后分离两相并用甲基叔丁基醚 (80mL) 萃取水相。用水 ($4 \times 50\text{mL}$) 洗涤合并的有机相。然后将有机相经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩以得到黄色液体状的化合物58 (7.10g, 46.9mmol, 67%收率), 其未经纯化即用于下一步骤。

[0663] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ = 7.48 (t, J = 7.7Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.1Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.9Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.95 (td, J = 6.8, 13.7Hz, 1H), 1.28 (d, J = 7.1Hz, 6H)。

[0664] 制备化合物59的一般程序:

[0665] 向化合物58 (8.50g, 56.2mmol, 1.00当量) 在THF (85.0mL) 中的溶液中加入1,3-二溴-5,5-二甲基-咪唑啉-2,4-二酮 (16.1g, 56.2mmol, 1.00当量)。将混合物在 20°C 下搅拌3小时。向混合物中加入水 (50mL) 和乙酸乙酯 (30mL)。分离两相并用乙酸乙酯 ($3 \times 40\text{mL}$) 萃取水相。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。经硅胶柱色谱法纯化残余物以得到无色液体状的化合物59 (7.10g, 30.8mmol, 54.9%收率)。

[0666] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ = 7.58 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.42 (td, J = 6.8, 13.3Hz, 1H), 1.23 (d, J = 7.1Hz, 6H)。

[0667] 制备化合物60的一般程序:

[0668] 在130℃和N₂气氛下将化合物59 (7.10g, 30.8mmol, 1.00当量)、BPD (双(频哪醇合)二硼, 11.7g, 46.3mmol, 1.50当量)、Pd (dppf) Cl₂ (1.13g, 1.54mmol, 0.05当量) 和KOAc (6.06g, 61.7mmol, 2.00当量) 在DMF (71.0mL) 中混合物搅拌0.5小时。向混合物中加入水 (30mL) 和乙酸乙酯 (30mL)。分离两相并用乙酸乙酯 (2×30mL) 萃取水相。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。经硅胶柱色谱法纯化残余物以得到黄色液体状的化合物60 (4.30g, 15.5mmol, 50%收率)。

[0669] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ=7.90 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.50 (d, J=8.2Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (td, J=6.7, 13.3Hz, 1H), 1.37-1.31 (m, 12H), 1.24 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0670] 制备化合物61的一般程序:

[0671] 向化合物60 (4.60g, 16.6mmol, 1.00当量) 在MeOH (8.00mL) 中的溶液中加入HCl (12M, 46.1mL, 33.3当量)。将混合物在65℃下搅拌2小时。将混合物冷却至室温, 并用10N NaOH (60mL) 调节至pH=5。向混合物中加入乙酸乙酯 (100mL)。分离水相并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。合并有机相并经无水Na₂SO₄干燥。然后过滤并浓缩以得到黄色液体状的61 (3.20g, 16.4mmol, 99%收率), 其未经纯化即用于下一步骤。

[0672] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ=8.29 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.68-6.63 (m, 1H), 4.13 (td, J=6.6, 13.2Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.37 (d, J=7.1Hz, 6H)。

[0673] 制备化合物62的一般程序:

[0674] 向化合物61 (3.20g, 16.4mmol, 1.00当量) 在CH₃CN (50.0mL) 中的溶液中加入过氧化氢 (3.72g, 32.8mmol, 30重量%, 2.00当量)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。在0℃下向混合物中加入饱和Na₂SO₃溶液 (50mL)。然后将混合物在20℃下搅拌10分钟。向混合物中加入乙酸乙酯 (100mL) 和H₂O (10mL)。分离水相并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。合并有机相, 用盐水 (50mL) 洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。然后过滤溶液并浓缩以得到黄色液体状的62 (2.50g, 14.95mmol, 91%收率), 其未经纯化即用于下一步骤。

[0675] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ=7.05 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.45 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.45 (br.s., 1H), 3.89 (s, 3H), 3.31-3.20 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.6Hz, 6H)。

[0676] 制备化合物63的一般程序:

[0677] 向CH₃CN (30.00mL) 中的化合物62 (2.50g, 14.95mmol, 1.00当量) 中加入Cs₂CO₃ (7.31g, 22.43mmol, 1.50当量) 和BrCH₂CN (2.69g, 22.4mmol, 1.50当量)。将混合物在80℃下搅拌13小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (60mL) 和水 (30mL)。分离水相并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。合并有机相并用盐水 (50mL) 洗涤。然后将溶液经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到深棕色固体状的63 (2.90g, 14.1mmol, 94%收率), 其未经纯化即用于下一步骤。

[0678] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=7.56 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.36-3.27 (m, 1H), 1.17 (d, J=7.1Hz, 6H)。

[0679] 制备化合物64的一般程序:

[0680] 将化合物63 (2.90g, 14.1mmol, 1.00当量) 和1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基-甲烷二胺 (4.90g, 28.1mmol, 5.83mL, 2.00当量) 在DMF (30.0mL) 中的混合物在110℃下搅拌2小时。将反应混合物直接用于下一步骤。

[0681] 制备化合物65的一般程序:

[0682] 向化合物64 (4.31g, 14.07mmol, 1.00当量) 在DMF (30.00mL) 中的溶液中加入PhNH₂

(4.56g, 35.2mmol, 4.47mL, 2.50当量, HCl)。将混合物在120℃下搅拌3小时。向混合物中加入甲苯(80mL)和H₂O(30mL)。分离两相并用甲苯(3×30mL)萃取水相。合并有机相,用盐水(30mL)洗涤。然后将溶液经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到深色液体状的化合物65(5.00g,粗品),其含有PhNH₂和DMF。粗产物未经纯化即用于下一步骤。

[0683] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ=7.33(t, J=7.3Hz, 3H), 7.18-7.13(m, 3H), 6.94(d, J=7.9Hz, 2H), 6.76(t, J=7.3Hz, 2H), 6.69(d, J=7.9Hz, 2H), 6.54(d, J=8.8Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 3.46-3.38(m, 1H), 1.30(d, J=7.1Hz, 6H)。

[0684] 制备化合物14的一般程序:

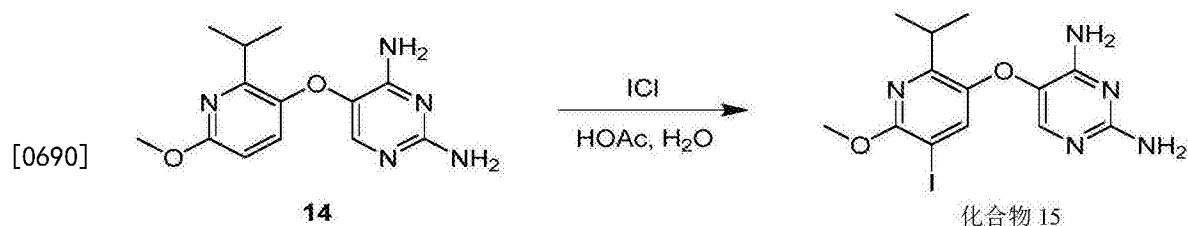
[0685] 将化合物65(2.50g, 8.08mmol, 1.00当量)、碳酸胍(2.18g, 12.1mmol, 1.50当量)和NaOMe(1.31g, 24.2mmol, 3.00当量)在DMSO(25.00mL)中的混合物在110℃下搅拌1小时。用相同的量和条件设置一个另外的反应,并在加热期结束时合并两种反应混合物。向混合物中加入乙酸乙酯(100mL)和水(40mL)。分离两相并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取水相。合并有机相并用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物以得到淡黄色固体状的化合物14(1.20g, 4.36mmol, 27%收率)。

[0686] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=7.26(s, 1H), 7.08(d, J=8.8Hz, 1H), 6.58(d, J=8.8Hz, 1H), 6.44(br.s., 2H), 5.80(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.43-3.35(m, 1H), 1.21(d, J=6.6Hz, 6H)。

[0687] LCMS: 99.7%纯度, m/z=276.1 (M+1)⁺。

[0688] 实施例17: 化合物15的合成

[0689] 通过方案U中概述的合成方法制备化合物15:



方案 U

[0691] 如以上实施例16中概述的制备起始原料化合物14。

[0692] 制备化合物15的一般程序:

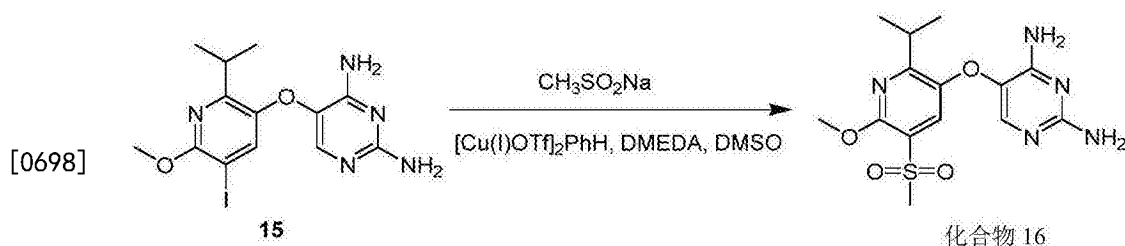
[0693] 向14(250mg, 908umol, 1.00当量)在HOAc(2.5mL)中的溶液中加入ICl(295mg, 1.82mmol, 2.00当量)在HOAc(2.5mL)中的溶液。然后加入H₂O(4.00mL)。将混合物在90℃下搅拌2小时。然后加入第二份的ICl(442mg, 2.72mmol, 3.00当量)。将混合物在90℃下搅拌4小时。用1N NaOH(2mL)和饱和NaHCO₃(3mL)将反应混合物调节至pH=8。用乙酸乙酯(3×15mL)萃取混合物。用饱和Na₂CO₃(10mL)和盐水(10mL)洗涤合并的有机相,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。经制备型TLC(CH₂Cl₂:CH₃OH=20:1)纯化残余物以得到黄色固体状的化合物15(40.0mg, 99.7umol, 11%收率)。

[0694] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=7.38(s, 1H), 7.33(s, 1H), 6.47(br.s., 2H), 5.89(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.40-3.34(m, 1H), 1.22(d, J=6.6Hz, 6H)。

[0695] LCMS: 97.4%纯度, m/z=401.9 (M+1)⁺。

[0696] 实施例18:化合物16的合成

[0697] 通过方案V中概述的合成方法制备化合物16:



方案 V

[0699] 如以上实施例17中概述的制备化合物15。

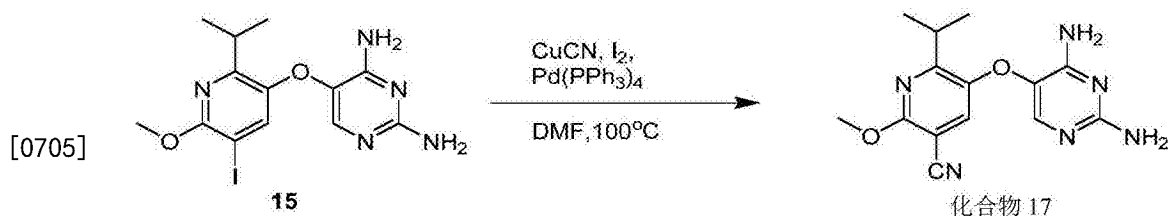
[0700] 向15 (400mg, 997 μ mol, 1.00当量)、CH₃SO₂Na (254mg, 2.49mmol, 2.50当量) 和三氟甲磺酸铜(I)-苯复合物 (75.28mg, 150 μ mol, 0.15当量) 在DMSO (8.00mL) 中的溶液中加入DMEDA (26.4mg, 299 μ mol, 32.2 μ L, 0.30当量)。将混合物在120℃和N₂气氛下搅拌4小时。向混合物中加入乙酸乙酯 (20mL) 和H₂O (10mL)。分离两相并用乙酸乙酯 (3×15mL) 萃取水相。用盐水 (10mL) 洗涤合并的有机相, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物以得到白色固体状的化合物16 (280mg, 40%收率, 99.8%纯度)。

[0701] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.51 (br. s., 1H), 7.28 (s, 1H), 6.53 (br. s., 2H), 5.98 (br. s., 2H), 4.02 (s, 3H), 3.59–3.48 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.6Hz, 6H)。

[0702] LCMS: 99.8%纯度, m/z = 354.1 (M+1)⁺。

[0703] 实施例19:化合物17的合成

[0704] 通过方案W中概述的合成方法制备化合物17:



方案 W

[0706] 如以上实施例17中概述的制备化合物15。

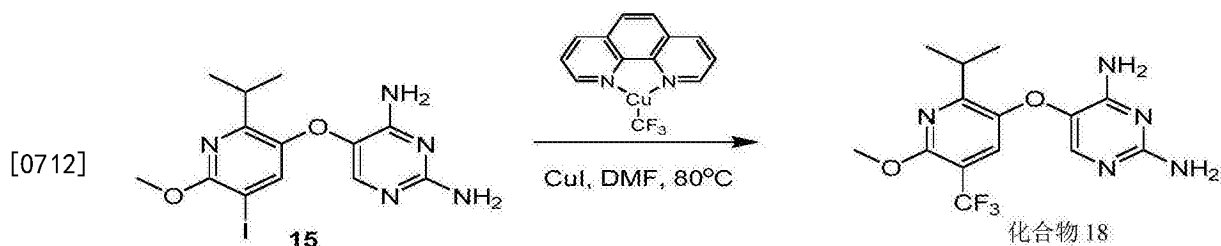
[0707] 将15 (100mg, 249 μ mol, 1.00当量)、CuCN (51.3mg, 573 μ mol, 2.30当量)、Pd(PPh₃)₄ (57.6mg, 49.8 μ mol, 0.20当量)、I₂ (25.3mg, 99.7 μ mol, 0.40当量) 在DMF (2.00mL) 中的溶液在100℃和N₂气氛下搅拌12小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (10mL)、饱和NH₄Cl (3mL) 和NH₃·H₂O (0.5mL)。分离两相并用乙酸乙酯 (3×5mL) 萃取水相。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过制备型TLC纯化残余物, 然后将其通过制备型HPLC纯化以得到白色固体状的化合物17 (15.0mg, 48.9 μ mol, 20%收率, 97.9%纯度)。

[0708] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.50 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.46 (br. s., 2H), 5.90 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.46 (quin, J = 6.7Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.6Hz, 6H)。

[0709] LCMS: 97.9%纯度, m/z = 301.1 (M+1)⁺。

[0710] 实施例20:化合物18的合成

[0711] 通过方案X中概述的合成方法制备化合物18:



方案 X

[0713] 如以上实施例17中概述的制备起始原料化合物15。

[0714] 将15 (100mg, 249 μ mol, 1.00当量)、1,10-菲咯啉三氟甲基铜 (624mg, 1.99mmol, 8.00当量) 和CuI (94.9mg, 498 μ mol, 2.00当量) 在DMF (2.00mL) 中的溶液在80℃和N₂气氛下搅拌6小时。过滤混合物并将乙酸乙酯 (10mL) 和H₂O (4mL) 加入到滤液中。分离两相并用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取水相。将合并的有机相经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物以得到白色固体状的化合物18 (13.0mg, 37.3 μ mol, 15%收率, 98.5%纯度)。

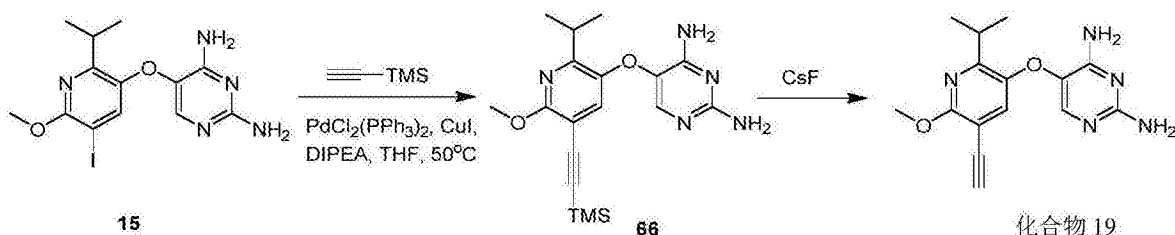
[0715] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.46 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.51 (br. s., 2H), 5.93 (br. s., 2H), 3.96 (s, 3H), 3.54-3.42 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.6Hz, 6H)。

[0716] LCMS: 98.5%纯度, m/z = 344.2 (M+1)⁺。

[0717] 实施例21: 化合物19的合成

[0718] 通过方案Y中概述的合成方法制备化合物19:

[0719]



方案 Y

[0720] 如以上实施例17中概述的制备化合物15。

[0721] 制备化合物66的一般程序:

[0722] 向15 (100mg, 249 μ mol, 1.00当量)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35.0mg, 49.8 μ mol, 0.20当量) 和CuI (4.75mg, 24.9 μ mol, 0.10当量) 在THF (2.00mL) 中的溶液中加入乙炔基(三甲基)硅烷 (49.0mg, 498 μ mol, 2.00当量) 和DIPEA (258mg, 2.00mmol, 8.00当量)。将混合物在50℃下搅拌12小时。向混合物中加入乙酸乙酯 (4mL) 和饱和NH₄Cl (2mL)。分离两相并用乙酸乙酯 (3×3mL) 萃取水相。用盐水 (2mL) 洗涤合并的有机相, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。经制备型TLC纯化残余物以得到淡黄色固体状的化合物66 (80.0mg, 215 μ mol, 86%收率)。

[0723] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ = 7.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.7Hz, 6H), 0.21 (s, 9H)。

[0724] 制备化合物19的一般程序:

[0725] 向66 (75.0mg, 201 μ mol, 1.00当量) 在THF (1.60mL) 中的溶液中加入CsF (153mg, 1.01mmol, 5.00当量)。将混合物在50℃下搅拌5小时。加入另一份的CsF (153mg, 1.01mmol, 5.00当量)。将混合物在50℃下搅拌13小时。向混合物中加入乙酸乙酯 (10mL) 和饱和NH₄Cl

(5mL)。分离两相并用乙酸乙酯(4×10mL)萃取水相。用盐水(10mL)洗涤合并的有机相,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物以得到白色固体状的化合物19(26.0mg,84.9umol,42%收率,97.7%纯度)。

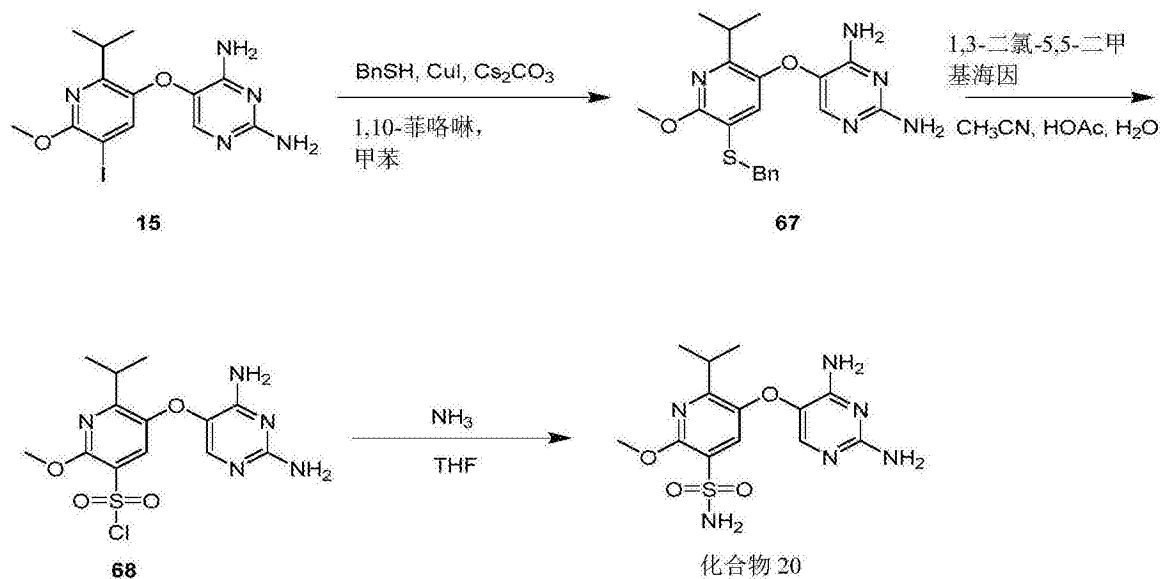
[0726] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=7.38 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.46 (br. s., 2H), 5.88 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.40 (quin, J=6.8Hz, 1H), 1.22 (d, J=7.1Hz, 6H)。

[0727] LCMS: 97.7%纯度, m/z=300.1 (M+1)⁺。

[0728] 实施例22: 化合物20的合成

[0729] 通过方案Z中概述的合成方法制备化合物20:

[0730]



方案 Z

[0731] 如以上实施例17中概述的制备化合物15。

[0732] 制备化合物67的一般程序:

[0733] 向15 (1.00g, 2.49mmol, 1.00当量)、CuI (213mg, 1.12mmol, 0.45当量)、1,10-菲咯啉 (202mg, 1.12mmol, 0.45当量) 和Cs₂CO₃ (1.22g, 3.74mmol, 1.50当量) 的混合物中加入甲苯 (20.0mL) 和苯甲硫醇 (3.09g, 24.9mmol, 2.92mL, 10.0当量)。将混合物在80℃和N₂气氛下搅拌12小时。向混合物中加入水 (10mL) 和乙酸乙酯 (20mL)。分离两相并用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取水相。合并有机相,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。向残余物中加入石油醚 (20mL) 和乙酸乙酯 (3mL)。将混合物在15℃下搅拌30分钟。在此期间,沉淀出粉红色固体。过滤固体并通过制备型HPLC进一步纯化以得到黄色固体状的化合物67 (520mg, 1.31mmol, 52%收率)。

[0734] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=7.30-7.16 (m, 6H), 7.01 (s, 1H), 6.40 (br. s., 2H), 5.85 (s, 2H)。

[0735] 制备化合物68的一般程序:

[0736] 在0~5℃下向67 (300mg, 755umol, 1.00当量) 在HOAc (4.20mL) 和H₂O (1.40mL) 中的溶液中加入1,3-二氯-5,5-二甲基海因 (297mg, 1.51mmol, 2.00当量)。将混合物在0~5℃下搅拌1小时,然后在20℃下搅拌3小时。将反应混合物未经纯化即直接用于下一步骤。

[0737] 制备化合物20的一般程序:

[0738] 在0℃下向NH₃ (1.03g, 60.4mmol, 80.0当量) 在THF (6.00mL) 中的溶液中滴加68 (282mg, 755μmol, 1.00当量) 在HOAc (4.20mL) 和H₂O (1.40mL) 中的溶液。将混合物在20℃下搅拌12小时。向混合物中加入乙酸乙酯 (15mL) 和水 (6mL)。分离两相并用乙酸乙酯 (2×10mL) 萃取水相。合并有机相并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物以得到白色固体状的20 (92.0mg, 259μmol, 34% 收率, 99.7% 纯度)。

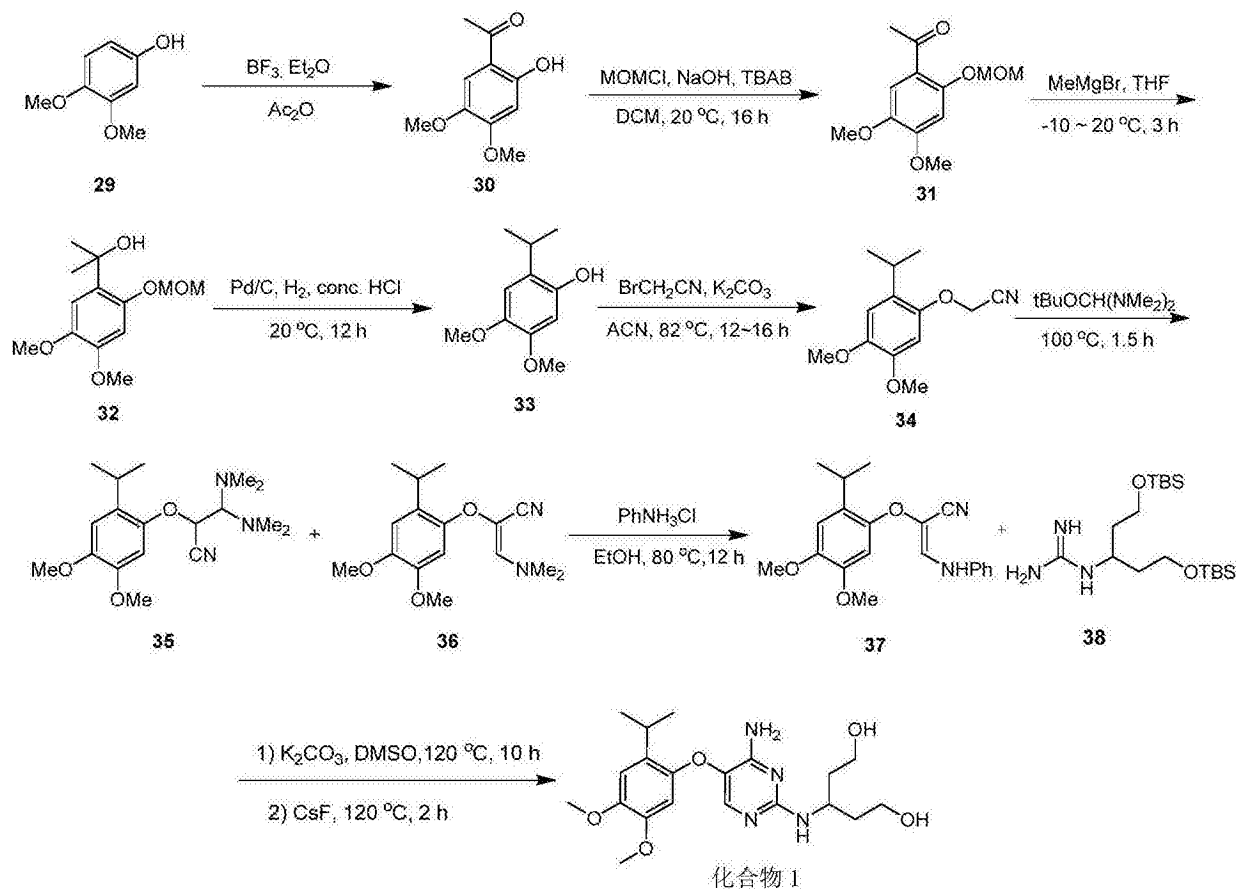
[0739] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7.45 (s, 1H) , 7.27 (s, 3H) , 6.52 (br. s. , 2H) , 5.94 (s, 2H) , 3.97 (s, 3H) , 3.51 (td, J=6.6, 13.5Hz, 1H) , 1.26 (d, J=6.6Hz, 6H) 。

[0740] LCMS: 99.7% 纯度, $m/z = 355.0$ ($M+1$)。

[0741] 实施例23:化合物21的合成

[0742] 通过方案4中概述的合成方法制备化合物21:

[0743]



方案 4

[0744] 制备化合物30的一般程序:

[0745] 在0℃和N₂下经1小时向29 (30.8g, 200mmol, 1当量) 在Ac₂O (100mL) 中的淡棕色溶液中滴加BF₃·Et₂O (57g, 405mmol, 2当量)。将混合物置于油浴 (90℃) 中并在N₂下搅拌2小时。将混合物倒入饱和NaOAc水溶液 (200mL) 中。加入DCM (1.5L)。分离有机层, 用饱和NaHCO₃ (300mL*2) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩以得到棕色粗固体 (50g)。将粗品悬浮于EtOH (100mL) 中并加热至回流共0.5小时。将系统冷却至25℃并过滤以得到黄色固体。将固体悬浮于EtOH (70mL) 中并加热至回流共0.5小时。将系统冷却至25℃并过滤。获得黄色固体状的化合物30 (30g, 115mmol, 57% 收率)。¹H NMR 400MHz DMSO-d₆: δ12.50 (s, 1H), 7.25 (s, 1H),

6.53 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。

[0746] 制备化合物31的一般程序:

[0747] 在20℃下向化合物30 (20g, 102mmol, 1当量) 在NaOH (4M, 120mL, 4.7当量) 和DCM (120mL) 中的黄色悬浮液中一次性加入TBAB (8.0g, 24.8mmol, 0.24当量)。然后缓慢加入MOMCl (8.3g, 102mmol, 1当量)。将所得溶液在20℃下搅拌16小时。加入DCM (30mL)。分离有机层, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩以得到淡棕色粗油状物。通过硅胶快速柱纯化粗品。获得白色固体状的化合物31 (18g, 71mmol, 70%收率)。

[0748] 制备化合物32的一般程序:

[0749] 在-10~0℃和N₂下经30分钟向化合物31 (18g, 75mmol, 1当量) 在THF (200mL) 中的溶液中滴加MeMgBr (3M, 27mL, 1.1当量)。将所得混合物在20℃下搅拌3小时。在0℃下通过H₂O (150mL) 淬灭反应。加入1N HCl (100mL) 和DCM (200mL)。分离有机层。用DCM (200mL) 萃取水层。用盐水 (150mL) 洗涤合并的有机层, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩以得到红棕色油状的粗产物。通过硅胶柱色谱法纯化粗混合物以得到产物。获得淡黄色固体状的化合物32 (15.8g, 55mmol, 74%收率)。

[0750] ¹H NMR 400MHz CDCl₃: δ6.92 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 1.61 (s, 6H)。

[0751] 制备化合物33的一般程序:

[0752] 将化合物32 (15g, 58mmol, 1当量) 和Pd/C (3.0g) 在MeOH (200mL) 中的混合物脱气并用H₂吹扫3次, 然后将混合物在20℃和H₂气氛 (气球) 下搅拌12小时。将反应混合物过滤并减压浓缩以得到残余物。获得黄色油状的化合物33 (11g, 粗品)。

[0753] 制备化合物34的一般程序:

[0754] 将化合物33 (12.6g, 64mmol, 1当量)、2-溴乙腈 (23g, 193mmol, 3当量) 和K₂CO₃ (26.6g, 193mmol, 3当量) 在ACN (150mL) 中的混合物在回流 (82℃) 下搅拌16小时。冷却混合物并过滤。真空浓缩滤液以得到粗品。通过硅胶柱纯化粗品以得到产物。获得淡灰色固体状的化合物33 (10.8g, 46mmol, 71%收率)。

[0755] ¹H NMR 400MHz CDCl₃: δ6.77 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.30-3.20 (m, 1H), 1.21 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0756] 制备化合物35和36的一般程序:

[0757] 将化合物33 (10.8g, 45.9mmol, 1当量) 和t-BuOCH(NMe₂)₂ (16g, 91.8mmol, 2当量) 的混合物在N₂下加热至100℃共1.5小时。在油泵中浓缩混合物以得到棕色固体状的化合物35和化合物36的粗混合物, 其不经纯化即使用。

[0758] 制备化合物37的一般程序:

[0759] 将苯胺 (20.1g, 155mmol, 3.00当量, HCl) 在EtOH (200mL) 中的溶液加入到化合物35和化合物36 (15g, 51.7mmol, 1.00当量) 的粗混合物中。然后将反应在80℃下搅拌12小时。将反应混合物浓缩至干。加入乙酸乙酯 (600mL), 并用H₂O (200mL) 洗涤。用盐水洗涤有机层并经Na₂SO₄干燥, 过滤, 真空浓缩。通过硅胶色谱法纯化粗产物以得到棕色固体状的化合物37 (7g, 36%收率)。

[0760] 制备化合物1的一般程序:

[0761] 将化合物37 (180mg, 532μmol, 1.00当量) 和化合物38 (415mg, 1.06mmol, 2.00当量,

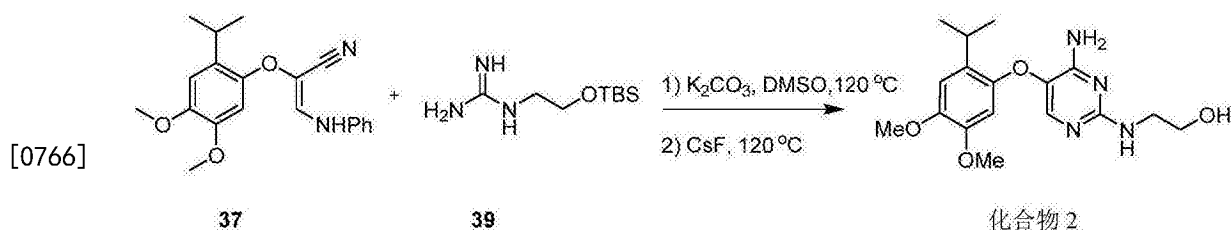
下述合成)和 K_2CO_3 (147mg, 1.06mmol, 2.00当量)在DMSO (2mL)中的混合物在120℃下搅拌10小时。然后将CsF (80.8mg, 532 μ mol, 1.00当量)加入到混合物中。将反应在120℃下另外搅拌2小时。将反应冷却,并通过制备型HPLC纯化粗产物以得到黄色油状的化合物1 (18mg, 8%收率)。

[0762] ^1H NMR 400MHz MeOD: δ 6.94 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.68–3.65 (m, 5H), 3.11–3.04 (m, 1H), 1.89–1.83 (m, 2H), 1.79–1.76 (m, 2H), 1.22 (d, $J=7.2$ Hz, 6H)。

[0763] MS: [M+H] 407.3

[0764] 实施例24: 化合物2的合成

[0765] 通过方案5中概述的合成方法制备化合物2:



方案 5

[0767] 如以上实施例1中概述的制备化合物37。

[0768] 制备化合物2的一般程序:

[0769] 向化合物37 (300mg, 887 μ mol, 1.00当量)和 K_2CO_3 (245mg, 1.77mmol, 2.00当量)在DMSO (3mL)中的混合物中加入化合物39 (385mg, 1.77mmol, 2.00当量)。将反应在120℃下搅拌10小时。将混合物冷却并加入CsF (30mg, 198 μ mol, 0.22当量)。将反应加热并在120℃下搅拌2小时。将反应冷却,并通过制备型HPLC纯化来纯化粗产物以得到淡黄色固体状的化合物2 (78mg, 24%收率)。

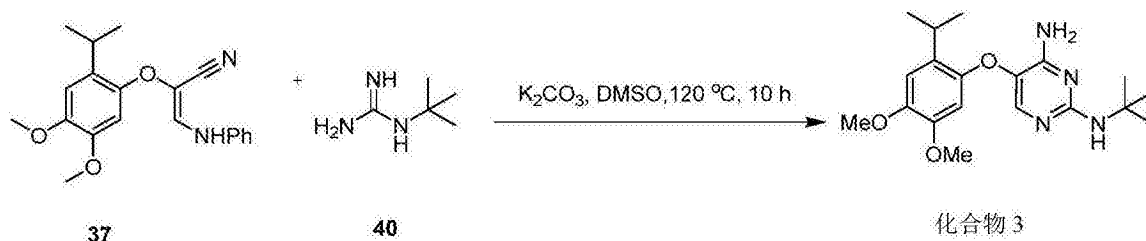
[0770] ^1H NMR 400MHz $CDCl_3$: δ 7.41 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.14–5.12 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81–3.79 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.53–3.49 (m, 2H), 3.28–3.23 (m, 1H), 1.24 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。

[0771] MS: [M+H] 349.2

[0772] 实施例25: 化合物3的合成

[0773] 通过方案6中概述的合成方法制备化合物3:

[0774]



方案 6

[0775] 如以上实施例1中概述的制备化合物37。

[0776] 制备化合物3的一般程序:

[0777] 向化合物37 (200mg, 591 μ mol, 1.00当量) 和 K_2CO_3 (163mg, 1.18mmol, 2.00当量) 在DMSO (2mL) 中的混合物中加入化合物40 (136mg, 1.18mmol, 2.00当量)。将反应在120℃下搅拌10小时。通过制备型HPLC纯化粗产物以得到淡黄色固体状的化合物3 (53.8mg, 24%收率)。

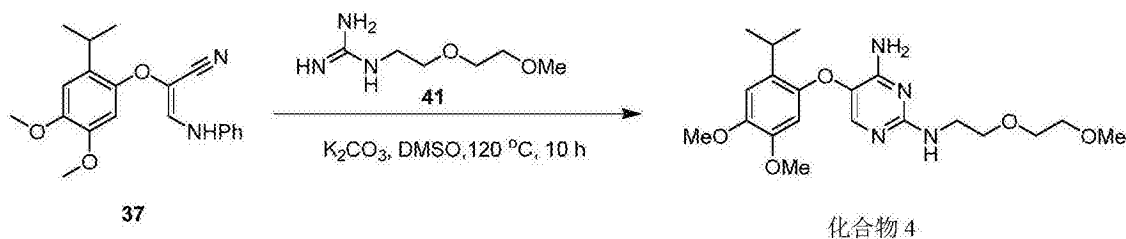
[0778] ^1H NMR400MHz $CDCl_3$: δ 7.47 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.81-4.75 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.25 (d, $J=7.2$ Hz, 6H)。

[0779] MS: [M+H] 361.2

[0780] 实施例26: 化合物4的合成

[0781] 通过方案7中概述的合成方法制备化合物4:

[0782]



方案 7

[0783] 如以上实施例1中概述的制备化合物37。

[0784] 制备化合物4的一般程序:

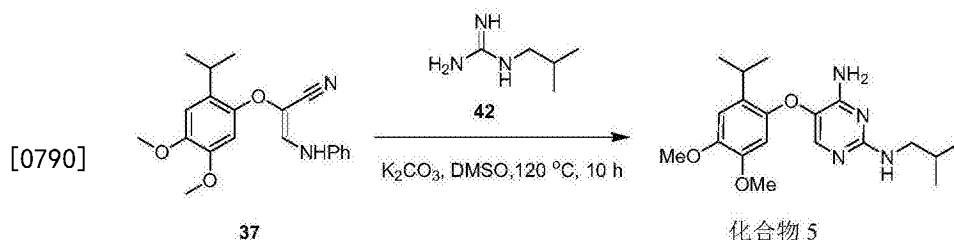
[0785] 向化合物37 (200mg, 591 μ mol, 1.00当量) 和 K_2CO_3 (163mg, 1.18mmol, 2.00当量) 在DMSO (2mL) 中的混合物中加入化合物41 (191mg, 1.18mmol, 2.00当量)。将反应在120℃下搅拌10小时。将反应冷却, 并通过制备型HPLC纯化粗产物以得到棕色固体状的化合物4 (76.9mg, 31%收率)。

[0786] ^1H NMR400MHz $CDCl_3$: δ 7.50 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.38-5.35 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 4H), 3.58-3.54 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 1H), 1.25 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。

[0787] MS: [M+H] 407.2

[0788] 实施例27: 化合物5的合成

[0789] 通过方案8中概述的合成方法制备化合物5:



方案 8

[0791] 如以上实施例1中概述的制备化合物37。

[0792] 制备化合物5的一般程序:

[0793] 向化合物37 (200mg, 591 μ mol, 1.00当量) 和 K_2CO_3 (163mg, 1.18mmol, 2.00当量) 在DMSO (2mL) 中的混合物中加入化合物42 (136mg, 1.18mmol, 2.00当量)。将反应在120℃下搅

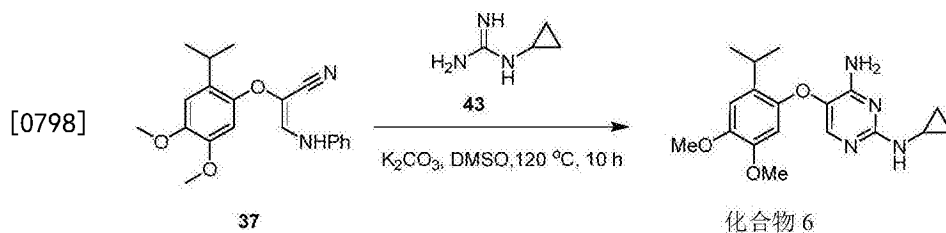
拌10小时。将反应冷却并通过制备型HPLC纯化来纯化粗产物以得到淡黄色固体状的化合物5 (62.4mg, 28%收率)。

[0794] ^1H NMR 400MHz CDCl_3 : δ 7.50 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.77-4.73 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.17 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.25 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 0.97 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H)。

[0795] MS: $[\text{M}+\text{H}]$ 361.2

[0796] 实施例28: 化合物6的合成

[0797] 通过方案9中概述的合成方法制备化合物6:



[0799]

方案 9

[0800] 如以上实施例1中概述的制备化合物37。

[0801] 制备化合物6的一般程序:

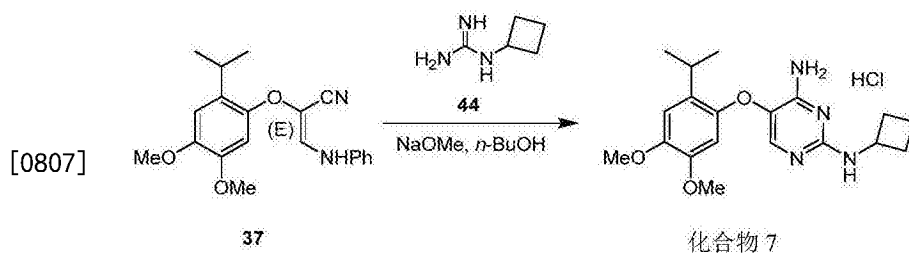
[0802] 向化合物37 (200mg, 591 μmol , 1.00当量) 和 K_2CO_3 (163mg, 1.18mmol, 2.00当量) 在DMSO (2mL) 中的混合物中加入化合物43 (117mg, 1.18mmol, 2.00当量)。然后将反应在120 $^\circ\text{C}$ 下搅拌10小时。将反应冷却并通过制备型HPLC纯化粗产物以得到淡黄色固体状的化合物6 (25.1mg, 12%收率)。

[0803] ^1H NMR 400MHz CDCl_3 : δ 7.54 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.96-4.92 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 1H), 1.25 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 6H), 0.80-0.76 (m, 2H), 0.55-0.51 (m, 2H)。

[0804] MS: $[\text{M}+\text{H}]$ 345.3

[0805] 实施例29: 化合物7的合成

[0806] 通过方案10中概述的合成方法制备化合物7:



方案 10

[0808] 如以上实施例1中概述的制备化合物37。

[0809] 制备化合物7的一般程序:

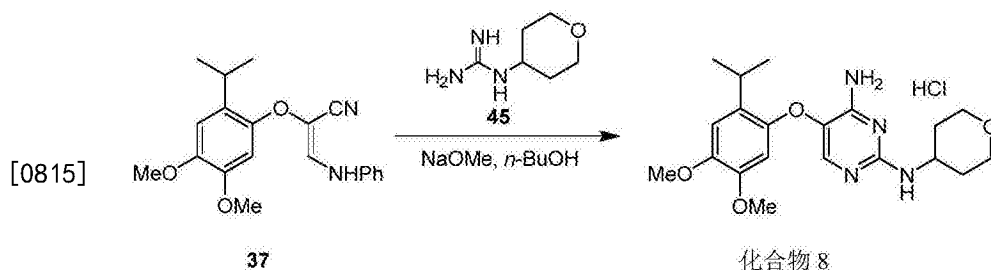
[0810] 将化合物37 (200mg, 591 μmol , 1当量)、1-环丁基胍 (化合物44, 130mg, 1.1mmol, 1.9当量) 和NaOMe (40mg, 738 μmol , 1.25当量) 在n-BuOH (8mL) 中的混合物在120 $^\circ\text{C}$ 下搅拌12小时。将反应冷却, 并真空除去溶剂以得到粗混合物。通过制备型HPLC (TFA) 和制备型HPLC (HCl) 纯化混合物。获得淡棕色胶状的HCl盐形式的化合物7 (7mg, 17 μmol , 3%收率)。

[0811] ^1H NMR 400MHz MeOD: δ 6.94 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.30 (br, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.07–3.05 (m, 1H), 2.40–2.37 (m, 2H), 2.03–2.00 (m, 2H), 1.80–1.78 (m, 2H), 1.21 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

[0812] MS: $[\text{M}+\text{H}]$ 359.2

[0813] 实施例30: 化合物8的合成

[0814] 通过方案11中概述的合成方法制备化合物8:



方案 11

[0816] 如以上实施例1中概述的制备化合物37。

[0817] 制备化合物8的一般程序:

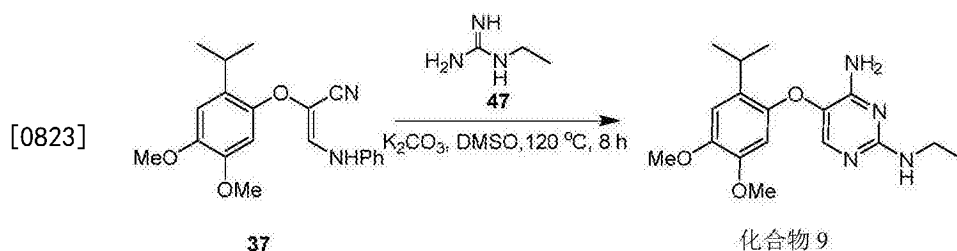
[0818] 将化合物37 (200mg, 591 μmol , 1当量)、1-四氢吡喃-4-基胍 (化合物45, 170mg, 1.2mmol, 2当量) 和NaOMe (32mg, 591 μmol , 1当量) 在n-BuOH (8mL) 中的混合物在120 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌12小时。将反应冷却, 并真空除去溶剂。通过制备型HPLC (TFA和HCl) 纯化粗混合物两次。获得淡棕色胶状的化合物8 (10.5mg, 24 μmol , 4%收率)。

[0819] ^1H NMR 400MHz MeOD: δ 6.94 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.01–3.95 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.53–3.50 (m, 2H), 3.09–3.05 (m, 1H), 2.00–1.99 (m, 2H), 1.65–1.55 (m, 2H), 1.21 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

[0820] MS: $[\text{M}+\text{H}]$ 389.2

[0821] 实施例31: 化合物9的合成

[0822] 通过方案13中概述的合成方法制备化合物9:



方案 13

[0824] 如以上实施例1中概述的制备化合物37。

[0825] 制备化合物9的一般程序:

[0826] 将化合物37 (30mg, 88.7 μmol , 1.00当量) 和化合物47 (21.9mg, 177 μmol , 2.00当量, HCl) 和 K_2CO_3 (24.5mg, 177 μmol , 2.00当量) 在DMSO (2mL) 中的混合物在120 $^{\circ}\text{C}$ 和 N_2 下搅拌8小时。将反应混合物浓缩至干。通过制备型HPLC纯化来纯化粗产物以得到棕色固体状的化合物9 (10mg, 34%收率)。

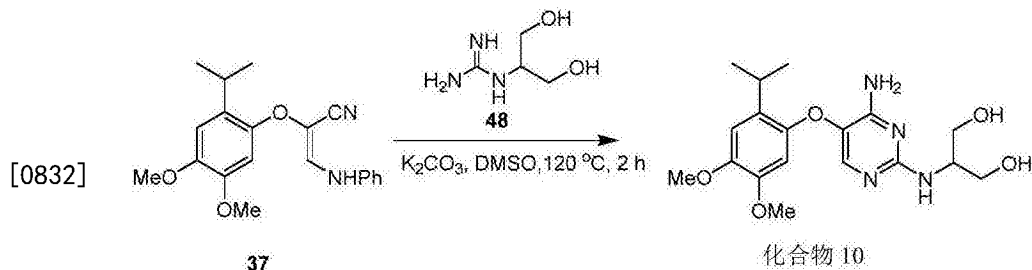
[0827] ^1H NMR 400MHz CDCl_3 : δ 7.52 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.66–

4.64 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.41–3.34 (m, 2H), 3.31–3.26 (m, 1H), 1.26–1.20 (m, 9H)。

[0829] MS: [M+H] 333.2

[0830] 实施例32: 化合物10的合成

[0831] 通过方案14中概述的合成方法制备化合物10:



方案 14

[0833] 如以上实施例1中概述的制备化合物37。

[0834] 制备化合物10的一般程序:

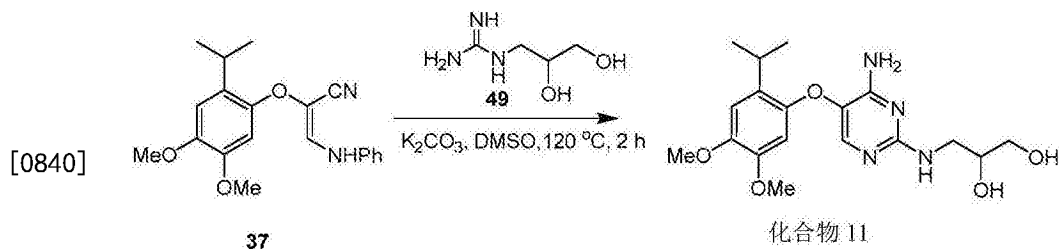
[0835] 向化合物37 (300mg, 887 μ mol, 1.00当量) 和K₂CO₃ (245mg, 1.77mmol, 2.00当量) 在DMSO (3mL) 中的混合物中加入化合物48 (236mg, 1.77mmol, 2.00当量)。将混合物在120 °C下搅拌2小时。将反应冷却并通过制备型HPLC纯化粗产物以得到黄色油状的化合物10 (100mg, 27%收率)。

[0836] ¹H NMR400MHz MeOD: δ 6.94 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75–3.70 (m, 5H), 3.11–3.04 (m, 1H), 1.22 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0837] MS: [M+H] 379.2

[0838] 实施例33: 化合物11的合成

[0839] 通过方案15中概述的合成方法制备化合物11:



方案 15

[0841] 如以上实施例1中概述的制备化合物37。

[0842] 制备化合物11的一般程序:

[0843] 向DMSO (4mL) 中的化合物37 (300mg, 887 μ mol, 1.00当量) 中加入K₂CO₃ (245mg, 1.77mmol, 2.00当量) 和化合物49 (236mg, 1.77mmol, 2.00当量)。将反应在120 °C下搅拌2小时。将反应冷却, 并通过制备型HPLC纯化粗产物以得到棕色固体状的化合物11 (109.2mg, 32%收率)。

[0844] ¹H NMR400MHz MeOD: δ 7.16 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77–3.71 (m, 4H), 3.53 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.49–3.45 (m, 1H), 3.35–3.30 (m, 1H), 3.27–3.20 (m, 1H), 1.23 (d, J=6.8Hz, 6H)。

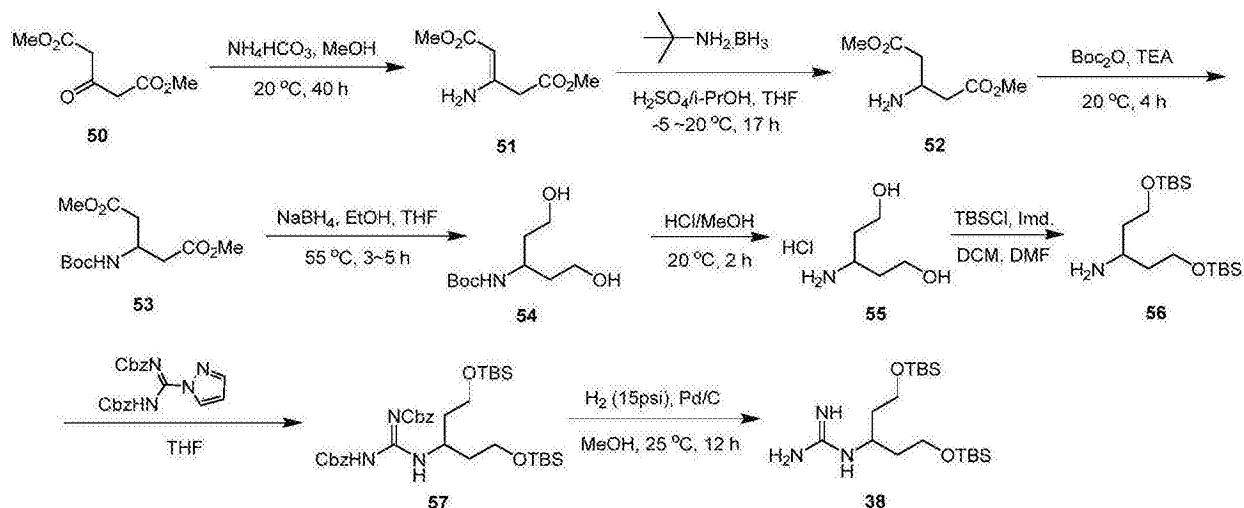
[0845] MS: [M+H] 379.2

[0846] 实施例27-38中使用的胍中间体的合成:

[0847] 实施例34: 化合物38的合成

[0848] 通过方案16中概述的合成方法制备化合物38:

[0849]



方案 16

[0850] 制备化合物51的一般程序:

[0851] 将化合物50 (24.55g, 140.97mmol, 1.00当量) 和 NH_4HCO_3 (23g, 291mmol, 2.1当量) 在MeOH (100mL) 中的混合物在20°C下搅拌40小时。然后真空除去溶剂。将残余物与i-PrOH (100mL*2) 在真空下共沸蒸馏以得到产物。获得淡黄色油状的化合物51 (25g, 粗品)。

[0852] ^1H NMR 400MHz CDCl_3 : δ 7.70 (br.s, 1H), 7.05 (br.s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.19 (s, 2H)。

[0853] 制备化合物52的一般程序:

[0854] 在0~5°C下经15分钟将 H_2SO_4 (28.7g, 293mmol, 2当量) 加入到i-PrOH (85mL) 中。在保持温度低于-5°C的情况下, 经30分钟将该溶液加入到t-BuNH $_2$ ·BH $_3$ (12.5g, 144mmol, 1当量) 在THF (100mL) 中的溶液中。然后在0°C下经15分钟加入化合物51 (25g, 144mmol, 1当量)。使所得混合物升温至20°C, 同时搅拌过夜 (16小时)。在0~10°C下用 H_2O (150mL) 淬灭反应。然后通过5N NaOH将pH值调节至9。加入DCM (200mL)。分离有机层。用DCM (100mL*3) 萃取水层。合并有机层并用盐水 (200mL*3) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩以得到淡棕色油状的粗化合物52 (14.5g, 74mmol, 51%收率)。

[0855] ^1H NMR 400MHz CDCl_3 : δ 3.69 (s, 6H), 3.66-3.60 (m, 1H), 2.54-2.49 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H)。

[0856] 制备化合物53的一般程序:

[0857] 在20°C下向化合物52 (11.3g, 58mmol, 1当量) 和TEA (14.7g, 145mmol, 2.5当量) 在DCM (100mL) 中的溶液中分批加入 Boc_2O (15.2g, 70mmol, 1.2当量)。将所得混合物在20°C下搅拌4小时。用1N HCl (25mL*2) 和 H_2O (25mL) 洗涤反应混合物, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩以得到粗产物。通过柱纯化粗品以得到白色固体状的化合物53 (12.9g, 44.5mmol, 76%收率)。

[0858] ^1H NMR 400MHz CDCl_3 : δ 5.33-5.30 (m, 1H), 4.31 (br, 1H), 3.69 (s, 6H), 2.72-2.61

(m, 4H), 1.43 (s, 9H)。

[0859] 制备化合物54的一般程序:

[0860] 在55℃下向化合物53 (5.0g, 18mmol, 1当量) 在EtOH (50mL) 中的溶液中分批加入NaBH₄ (2.7g, 72mmol, 4当量)。将所得混合物在该温度下搅拌5小时。真空除去溶剂。通过硅胶柱纯化残余物。获得无色油状的化合物54 (3.1g, 14mmol, 78%收率)。

[0861] 制备化合物55的一般程序:

[0862] 将化合物54 (3.1g, 14mmol, 1当量) 在HCl/MeOH (4N, 30mL) 中的溶液在20℃下搅拌2小时。真空除去溶剂以得到产物。获得无色油状的化合物55 (2.25g, 13.7mmol, 97%收率)。

[0863] ¹H NMR 400MHz MeOD: δ3.82-3.70 (m, 4H), 3.54-3.51 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 4H)。

[0864] 制备化合物56的一般程序:

[0865] 在20℃下向化合物55 (500mg, 3.2mmol, 1当量) 和咪唑 (874mg, 13mmol, 4当量) 在DCM (15mL) 和DMF (5mL) 中的溶液中加入TBSCl (1.21g, 8.0mmol, 2.5当量)。将所得混合物在20℃下搅拌12小时。形成一个新的主点。用DCM (20mL) 稀释混合物, 然后用盐水 (15mL*3) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩以得到淡黄色油状的化合物56 (1.09g, 2.8mmol, 88%收率)。

[0866] ¹H NMR 400MHz CDCl₃: δ5.30 (br, 2H), 3.84-3.72 (m, 4H), 3.39-3.35 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 4H), 0.88 (s, 18H), 0.06 (s, 12H)。

[0867] 制备化合物57的一般程序:

[0868] 将化合物56 (1.09g, 2.8mmol, 1当量) 和N,N-二-CBZ-1H-吡唑-1-亚胺 (1.12g, 3.0mmol, 1.05当量) 在THF (15mL) 中的溶液在10℃下搅拌12小时。真空除去溶剂。通过硅胶柱色谱法纯化粗品以得到淡黄色油状的化合物57 (640mg, 972μmol, 34%收率)。

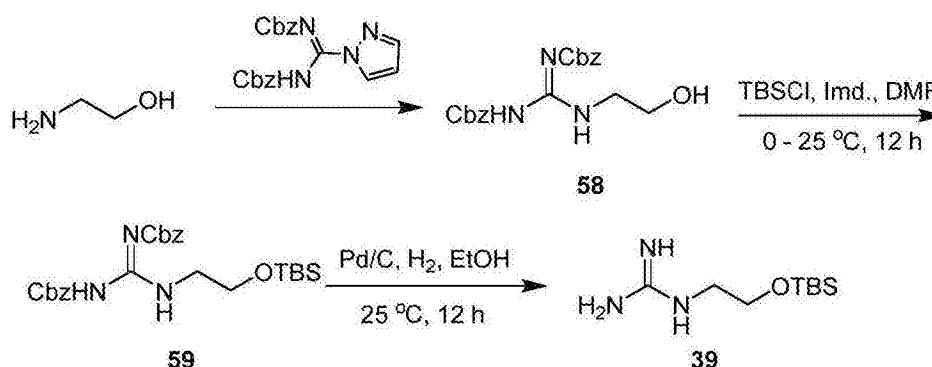
[0869] 制备化合物38的一般程序:

[0870] 在25℃和H₂ (15psi) 下向化合物57 (640mg, 1mmol) 在甲醇 (50mL) 中的溶液中加入Pd/C (100mg)。将反应在25℃下搅拌12小时。通过布氏漏斗过滤混合物并真空浓缩滤液以获得白色固体状的化合物38 (400mg, 粗品), 将其直接使用。

[0871] ¹H NMR 400MHz MeOD: δ3.88-3.70 (m, 5H), 1.86-1.62 (m, 4H), 0.92 (s, 18H), 0.10 (s, 12H)。

[0872] 实施例35: 化合物39的合成

[0873] 通过方案17中概述的合成方法制备化合物39:



方案 17

[0875] 制备化合物58的一般程序:

[0876] 在15℃下向乙醇胺 (180mg, 7.9mmol, 1.00当量) 的溶液中加入N,N-二-CBZ-1H-吡

唑-1-亚胺脒 (3.0g, 7.9mmol, 1.00当量)。将混合物在15℃下搅拌16小时。真空浓缩反应混合物。通过硅胶柱色谱法纯化粗品以得到白色固体状的化合物58 (2.1g)。

[0877] ^1H NMR 400MHz CDCl_3 : δ 11.75 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.39–7.28 (m, 10H), 5.21 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.80–3.77 (m, 2H), 3.63–3.59 (m, 2H)。

[0878] 制备化合物59的一般程序:

[0879] 在0℃下向化合物58 (1.90g, 5.1mmol, 1.0当量) 在DCM (20mL) 中的溶液中加入咪唑 (1.05g, 15mmol, 3.0当量) 和TBSCl (1.16g, 7.6mmol, 1.50当量)。将混合物在0–25℃下搅拌12小时。通过在25℃下加入 H_2O (20mL) 淬灭反应混合物, 然后用乙酸乙酯 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以得到残余物。通过制备型TLC纯化残余物以获得无色油状的化合物59 (2.20g, 4.08mmol, 79%收率)。

[0880] ^1H NMR 400MHz CDCl_3 : δ 7.33–7.19 (m, 10H), 5.11 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.67–3.64 (m, 2H), 3.52–3.48 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

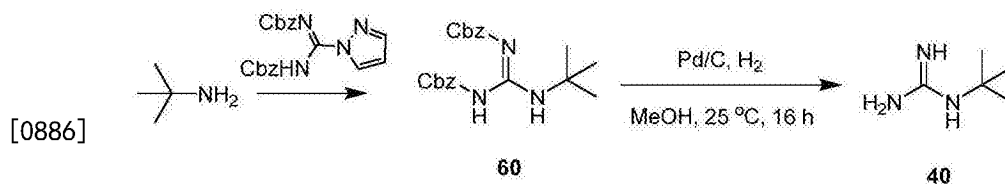
[0881] 制备化合物39的一般程序:

[0882] 将化合物59 (2.0g, 4.12mmol, 1.0当量) 和Pd/C (1.0g) 在EtOH (20mL) 中的混合物脱气并用 H_2 吹扫3次, 然后将混合物在25℃和 H_2 (15psi) 下搅拌12小时。过滤反应混合物。减压浓缩滤液以得到白色固体状的化合物39 (896mg, 粗品)。

[0883] ^1H NMR 400MHz CDCl_3 : δ 3.73–3.71 (m, 2H), 3.31–3.26 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

[0884] 实施例36: 化合物40的合成

[0885] 通过方案18中概述的合成方法制备化合物40:



方案 18

[0887] 制备化合物60的一般程序:

[0888] 在70℃下向叔丁胺 (638mg, 8.72mmol, 1.10当量) 的溶液中加入N,N'-二-CBZ-1H-吡唑-1-亚胺脒 (3.0g, 7.93mmol, 1.00当量)。将混合物在70℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到白色固体状的化合物60 (2.2g)。

[0889] ^1H NMR 400MHz CDCl_3 : δ 11.84 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.43–7.28 (m, 10H), 5.19–5.18 (2s, 4H), 1.47 (s, 9H)。

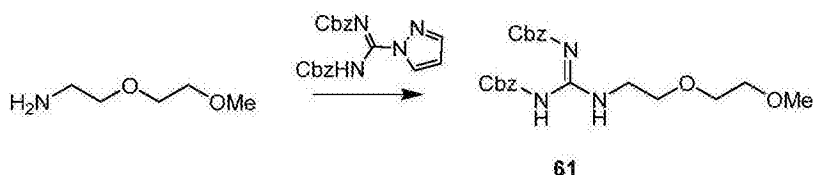
[0890] 制备化合物40的一般程序:

[0891] 在25℃和 H_2 气球下向化合物60 (2.00g, 5.22mmol) 在MeOH (5.00mL) 中的溶液中加入Pd/C (25.0mg), 将反应在25℃下搅拌16小时。过滤反应物并真空浓缩以得到白色固体状的化合物40 (900mg, 粗品), 其未经进一步纯化即使用。

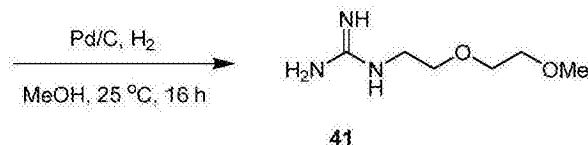
[0892] ^1H NMR 400MHz MeOD: δ 1.41 (s, 9H)

[0893] 实施例37: 化合物41的合成

[0894] 通过方案19中概述的合成方法制备化合物41:



[0895]



方案 19

[0896] 制备化合物61的一般程序:

[0897] 在15℃下向2-(2-甲氧基乙氧基)乙-1-胺(1.04g, 8.72mmol, 1.10当量)的溶液中加入N,N'-二-CBZ-1H-吡唑-1-亚胺脒(3.00g, 7.93mmol, 1.00当量)。将混合物在15℃下搅拌16小时。真空浓缩反应混合物。通过硅胶柱纯化残余物以得到无色油状的化合物61(2.2g)。

[0898] ^1H NMR 400MHz CDCl_3 : δ 11.74 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.42–7.28 (m, 10H), 5.20 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.68–3.64 (m, 6H), 3.59–3.58 (m, 2H), 3.41 (s, 3H)。

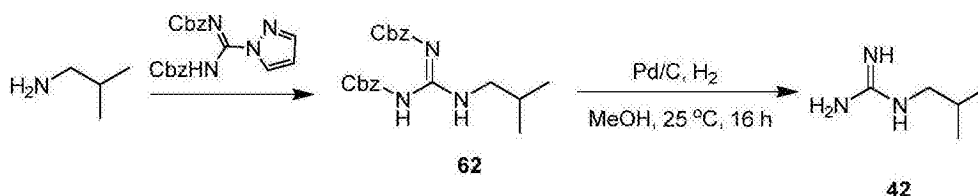
[0899] 制备化合物41的一般程序:

[0900] 在25℃和 H_2 气球下向化合物61(1.00g, 2.33mmol)在MeOH(5.00mL)中的溶液中加入Pd/C(3.39mg), 将反应在25℃和 H_2 (15psi)下搅拌16小时。过滤反应物并真空浓缩以得到黄色油状的化合物41(300mg, 71%收率), 其未经进一步纯化即直接使用。

[0901] MS: $[\text{M}+\text{H}]$ 162.1

[0902] 实施例38: 化合物42的合成

[0903] 通过方案20中概述的合成方法制备化合物42:



[0904]

方案 20

[0905] 制备化合物62的一般程序:

[0906] 在15℃下向异丁胺(638mg, 8.72mmol, 1.10当量)的溶液中加入N,N'-二-CBZ-1H-吡唑-1-亚胺脒(3.00g, 7.93mmol, 1.00当量)。将混合物在15℃下搅拌16小时。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到白色固体状的62(2.6g)。

[0907] ^1H NMR 400MHz CDCl_3 : δ 11.80 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.43–7.28 (m, 10H), 5.21 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.31–3.28 (m, 2H), 1.93–1.84 (m, 1H), 0.99 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H)。

[0908] 制备化合物42的一般程序:

[0909] 在25℃和 H_2 气球下向化合物62(1.00g, 2.61mmol)在MeOH(5.00mL)中的溶液中加入Pd/C(100mg), 将反应在25℃和 H_2 (15psi)下搅拌16小时。过滤反应物并真空浓缩以得到黄色油状的化合物42(300mg, 89%收率), 其未经进一步纯化即使用。

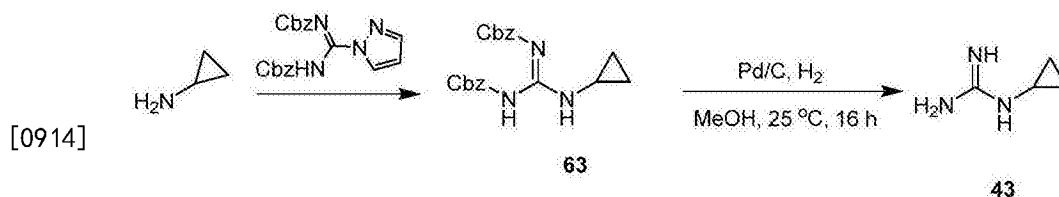
[0910] ^1H NMR 400MHz MeOD: δ 2.98 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 1.81–1.58 (m, 1H), 0.96 (d, $J=$

8.0Hz, 6H)。

[0911] MS: [M+H] 116.2

[0912] 实施例39: 化合物43的合成

[0913] 通过方案21中概述的合成方法制备化合物43:



方案 21

[0915] 制备化合物63的一般程序:

[0916] 在15℃下向环丙胺(498mg, 8.72mmol, 1.10当量)的溶液中加入N,N-二-CBZ-1H-吡唑-1-亚胺脒(3.00g, 7.93mmol, 1.00当量)。将混合物在15℃下搅拌16小时。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以得到白色固体状的62(2.0g)。

[0917] ^1H NMR 400MHz CDCl_3 : δ 11.74 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.42–7.28 (m, 10H), 5.20 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.68–3.58 (m, 8H), 3.41 (s, 3H)。

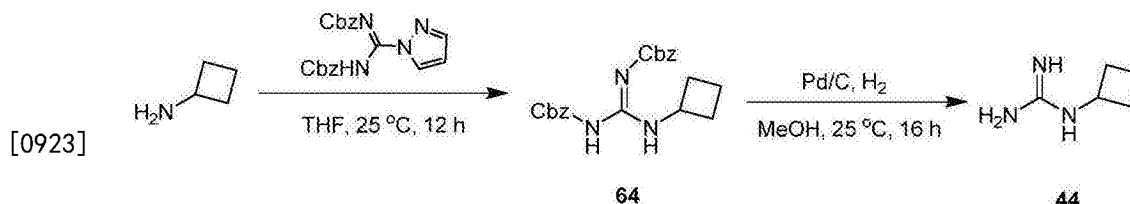
[0918] 制备化合物43的一般程序:

[0919] 在25℃和 H_2 气球下向化合物63(1.50g, 3.93mmol)在MeOH(5.00mL)中的溶液中加入Pd/C(100mg), 将反应在25℃和 H_2 (15psi)下搅拌16小时。过滤反应物并真空浓缩以得到黄色油状的化合物43(400mg, 80%收率), 其未经进一步纯化即使用。

[0920] ^1H NMR MeOD, 400MHz: δ 2.55–2.50 (m, 1H), 0.88 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 0.64 (s, 2H)

[0921] 实施例40: 化合物44的合成

[0922] 通过方案22中概述的合成方法制备化合物44:



方案 22

[0924] 制备化合物64的一般程序:

[0925] 在25℃下向化合物N,N-二-CBZ-1H-吡唑-1-亚胺脒(5.0g, 13.2mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入环丁胺(1.1g, 15.8mmol)。将反应在25℃下搅拌12小时。真空浓缩混合物以得到残余物。通过硅胶柱纯化残余物以获得白色固体状的化合物64(2.5g, 44%收率)。

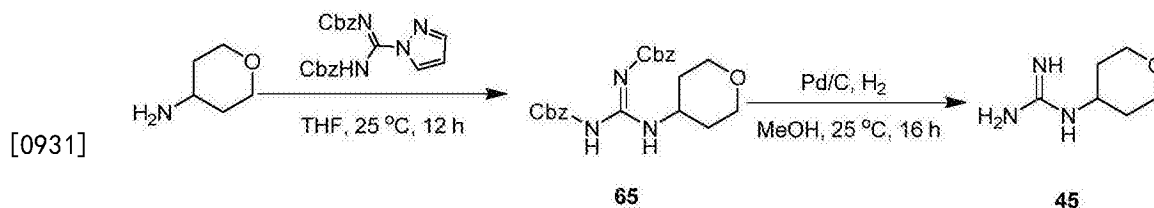
[0926] 制备化合物44的一般程序:

[0927] 在25℃和 H_2 (15psi)下向化合物64(1.0g, 2.6mmol)在甲醇(50mL)中的溶液中加入Pd/C(100mg)。将反应在25℃下搅拌12小时。通过布氏漏斗过滤混合物并真空浓缩滤液以获得白色固体状的化合物44(550mg, 粗品), 其未经进一步纯化即使用。

[0928] ^1H NMR 400MHz $\text{DMSO}-d_6$: δ 7.85–7.50 (m, 4H), 4.05–3.85 (m, 1H), 2.75–2.25 (m, 2H), 1.90–1.86 (m, 2H), 1.71–1.55 (m, 2H)。

[0929] 实施例41:化合物45的合成

[0930] 通过方案23中概述的合成方法制备化合物45:



方案 23

[0932] 制备化合物65的一般程序:

[0933] 在25℃下向N,N'-二-CBZ-1H-吡唑-1-亚胺脒 (3g, 7.9mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中加入四氢-2H-吡喃-4-胺 (0.9g, 9.5mmol)。将反应在25℃下搅拌12小时。真空浓缩混合物以得到残余物。通过硅胶柱纯化残余物以获得白色固体状的化合物65 (1.4g, 38%收率)。

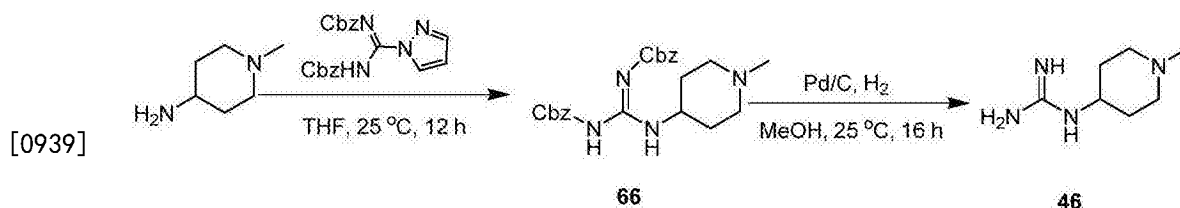
[0934] 制备化合物45的一般程序:

[0935] 在25℃和H₂ (15psi) 下向化合物65 (1.3g, 3.16mmol) 在甲醇 (50mL) 中的溶液中加入Pd/C (100mg)。将反应在25℃下搅拌12小时。通过布氏漏斗过滤混合物并真空浓缩滤液以获得白色固体状的化合物45 (700mg, 粗品), 其未经进一步纯化即使用。

[0936] ¹H NMR 400MHz DMSO-d₆: δ7.70-7.60 (m, 4H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.43-3.30 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.43-1.35 (m, 2H)。

[0937] 实施例42:化合物46的合成

[0938] 通过方案24中概述的合成方法制备化合物46:



方案 24

[0940] 制备化合物66的一般程序:

[0941] 在25℃下向N,N'-二-CBZ-1H-吡唑-1-亚胺脒 (3.0g, 7.9mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中加入1-甲基哌啶-4-胺 (1.1g, 9.5mmol)。将反应在25℃下搅拌12小时。真空浓缩混合物以得到残余物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物以获得白色固体状的化合物66 (2.0g, 43%收率)。

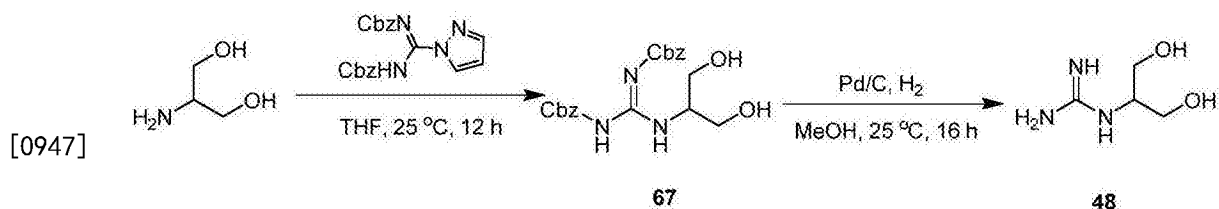
[0942] 制备化合物46的一般程序:

[0943] 在25℃和H₂ (15psi) 下向化合物66 (2.0g, 4.7mmol) 在甲醇 (50mL) 中的溶液中加入Pd/C (200mg)。将反应在25℃下搅拌12小时。通过布氏漏斗过滤混合物并真空浓缩滤液以获得白色固体状的化合物46 (1.0g, 粗品), 其未经进一步纯化即直接使用。

[0944] ¹H NMR 400MHz DMSO-d₆: δ7.96-7.67 (m, 4H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.32-2.27 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H)。

[0945] 实施例43:化合物48的合成

[0946] 通过方案25中概述的合成方法制备化合物48:



方案 25

[0948] 制备化合物67的一般程序:

[0949] 向2-氨基丙烷-1,3-二醇 (3.00g, 32.9mmol, 1.00当量) 在THF (60mL) 中的溶液中加入N,N'-二-CBZ-1H-吡唑-1-亚胺脒 (11.2g, 29.6mmol, 0.90当量)。然后将反应在25℃下搅拌16小时并75%化合物67。将反应混合物浓缩至干。通过硅胶色谱法纯化粗产物以得到白色固体状的化合物47 (8g, 58%收率)。

[0950] ^1H NMR 400MHz CDCl_3 : δ 11.73 (s, 1H), 8.97 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.40–7.32 (m, 10H), 5.21 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.19–4.11 (m, 1H), 3.86–3.82 (m, 4H), 3.02 (br. s, 2H)。

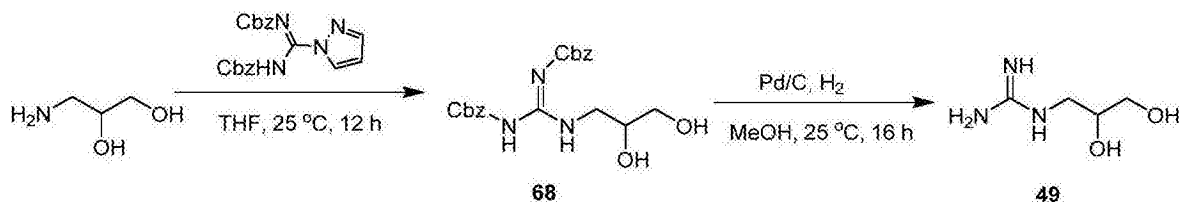
[0951] 制备化合物48的一般程序:

[0952] 将化合物67 (5.0g, 12.46mmol, 1.00当量) 和Pd/C (500mg) 在二氯甲烷 (20mL) 和甲醇 (60mL) 中的混合物在25℃和25Psi的氢气压力下氢化10小时。通过硅藻土垫过滤悬浮液并用甲醇 (500mL) 洗涤垫饼。将合并的滤液浓缩至干以得到黄色油状的化合物48 (1.7g, 粗品), 其未经进一步纯化即使用。

[0953] 实施例44: 化合物49的合成

[0954] 通过方案26中概述的合成方法制备化合物49:

[0955]



方案 26

[0956] 制备化合物68的一般程序:

[0957] 向3-氨基丙烷-1,2-二醇 (3.0g, 32.9mmol, 2.54mL, 1.00当量) 在THF (60mL) 中的溶液中加入N,N'-二-CBZ-1H-吡唑-1-亚胺脒 (11.2g, 29.6mmol, 0.90当量)。然后将反应在25℃下搅拌15小时。将反应混合物浓缩至干。通过硅胶色谱法纯化粗产物以得到白色固体状的化合物68 (12g, 86%)。

[0958] ^1H NMR 400MHz CDCl_3 : δ 11.70 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.56 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 2H), 7.40–7.32 (m, 9H), 6.34–6.31 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.83–3.79 (m, 1H), 3.66–3.52 (m, 4H)。

[0959] 制备化合物49的一般程序:

[0960] 向化合物68 (5.0g, 12.5mmol, 1.00当量) 在二氯甲烷 (20mL) 和甲醇 (60mL) 中的溶液中加入Pd/C (500mg)。将混合物在25℃和 H_2 (25psi) 下搅拌10小时。通过硅藻土垫过滤悬浮液并用甲醇 (500mL) 洗涤垫。将合并的滤液浓缩至干以得到淡黄色油状的化合物49

(1.7g,粗品)。

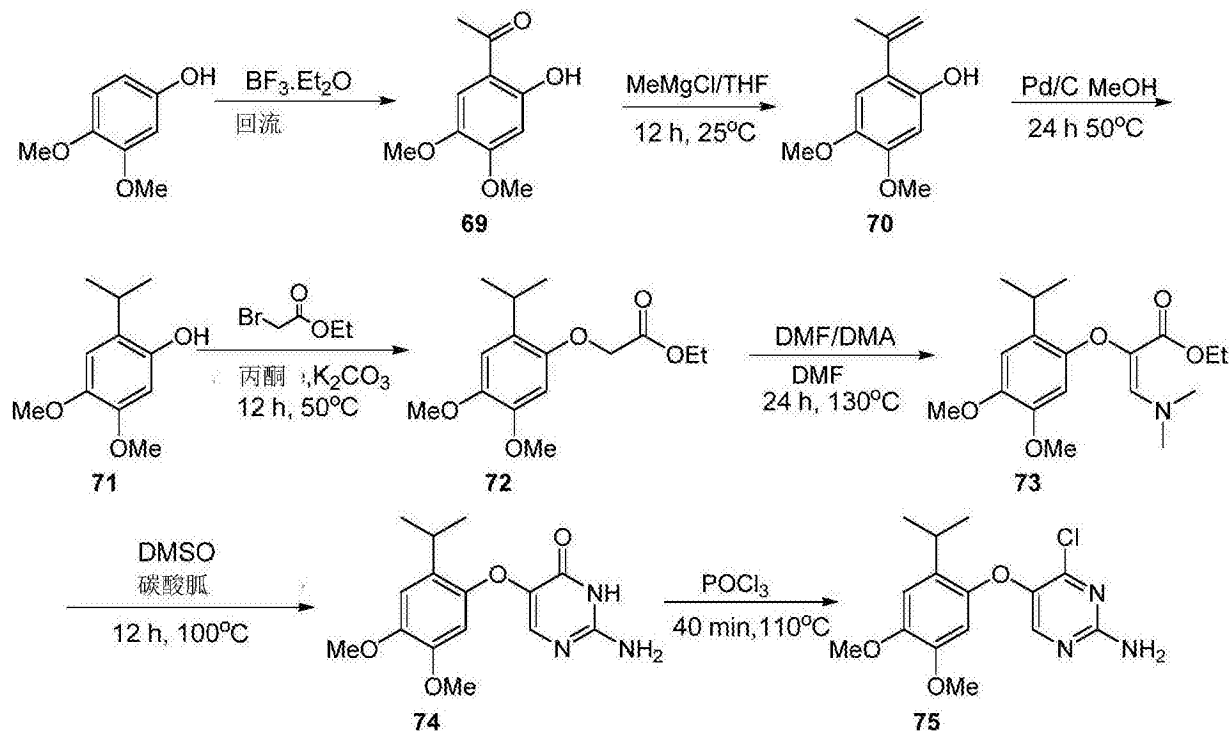
[0961] ^1H NMR400MHz MeOD: δ 3.79-3.73 (m, 1H) , 3.58-3.48 (m, 2H) , 3.39-3.34 (m, 1H) , 3.26-3.21 (m, 1H) 。

[0962] 实施例45:化合物75的合成

[0963] 化合物75是化合物13-26的合成中的倒数第二个中间体

[0964] 化合物75通过方案27中概述的合成方法制备:

[0965]



方案 27

[0966] 制备化合物69的一般程序:

[0967] 向1000-mL三颈圆底烧瓶中装入3,4-二甲氧基苯酚(50g, 324.33mmol, 1.00当量)、HOAc (300mL) 和 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (100mL, 3.00当量)。将所得溶液在100°C下搅拌3小时,冷却至室温,用冰水淬灭并过滤。干燥滤液以得到35g (55%) 黄色固体状的化合物69。

[0968] MS: $[\text{M}+\text{H}]$ 197.0

[0969] 制备化合物70的一般程序:

[0970] 向用惰性氮气氛吹扫并保持的1000-mL三颈圆底烧瓶中装入化合物69 (35g, 178.39mmol, 1.00当量)、THF (300mL) 和 MeMgBr (120mL, 2.00当量)。将所得溶液在0°C下搅拌30分钟并在25°C下搅拌12小时,用300mL水淬灭,并用2x200mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。在硅胶柱上纯化残余物以得到30g (87%) 黄色固体状的化合物70。

[0971] 制备化合物71的一般程序:

[0972] 向用惰性氮气氛吹扫并保持的500-mL圆底烧瓶中装入化合物70 (30g, 154.46mmol, 1.00当量)、甲醇 (300mL) 和钯碳 (3g)。向上述系统中引入 H_2 (足量, 气体)。将所得溶液在50°C下搅拌24小时,冷却至室温,并过滤。真空浓缩滤液并干燥以得到25g (82%)

淡黄色固体状的化合物71。

[0973] 制备化合物72的一般程序：

[0974] 向用惰性氮气氛吹扫并保持的500-mL三颈圆底烧瓶中装入化合物71 (25g, 127.39mmol, 1.00当量)、丙酮(300mL)、2-溴乙酸乙酯(31g, 185.63mmol, 1.50当量)和碳酸钾(26.3g, 190.29mmol, 1.50当量)。将所得溶液在50℃下搅拌12小时,冷却至室温,用200mL水淬灭,并用3x100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶柱纯化残余物以得到25g (70%) 淡黄色固体状的化合物72。

[0975] 制备化合物73的一般程序：

[0976] 向用惰性氮气氛吹扫并保持的250-mL密封管中装入化合物72 (10g, 35.42mmol, 1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(50mL)和DMF/DMA(50mL)。将所得溶液在130℃下搅拌24小时,冷却至25℃,用100mL水稀释,并用3x100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。在硅胶柱上纯化残余物以得到6.0g (50%) 淡黄色固体状的化合物73。

[0977] 制备化合物74的一般程序：

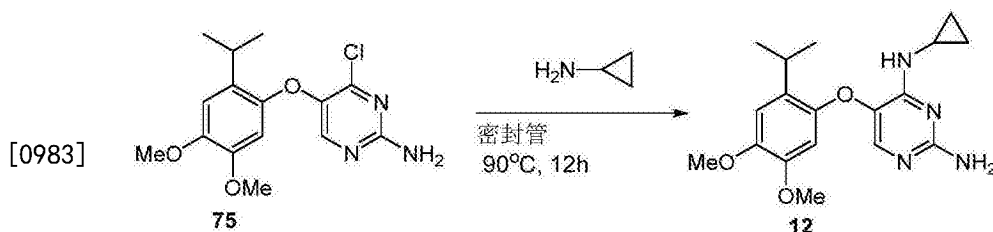
[0978] 向用惰性氮气氛吹扫并保持的100-mL三颈圆底烧瓶中装入碳酸胍(14.6g, 120.57mmol, 3.00当量)和DMSO(20mL),随后在搅拌下分若干批次加入甲醇钠(10.8g, 199.93mmol, 5.00当量)。向该反应系统中加入化合物73 (13g, 38.53mmol, 1.00当量)在DMSO(20mL)中的溶液。将所得溶液在100℃下搅拌12小时,冷却至25℃,并通过40mL水淬灭。用HOAc将溶液的pH值调节至7。用3x100mL乙酸乙酯萃取所得的溶液。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱纯化残余物以得到5.3g (45%) 黄色固体状的化合物74。

[0979] 制备化合物75的一般程序：

[0980] 向100-mL圆底烧瓶中装入化合物74 (3g, 9.83mmol, 1.00当量)和三氯氧磷(40mL)。将所得溶液在110℃下搅拌40分钟,冷却至0℃,通过加入100mL冰水淬灭。用氨将溶液的pH值调节至8。将混合物在50℃下搅拌2小时并用4x50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。在硅胶柱上纯化残余物以得到1.4g (44%) 淡黄色固体状的化合物75。

[0981] 实施例46: 化合物12的合成

[0982] 通过方案28中概述的合成方法制备化合物12：



方案 28

[0984] 如以上实施例23中概述的制备化合物75。

[0985] 制备化合物12的一般程序：

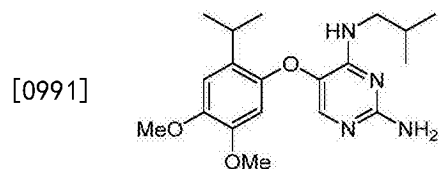
[0986] 向40mL厚壁玻璃小瓶(例如微波反应小瓶)中装入化合物75 (100mg, 0.31mmol, 1.0当量)、环丙胺(88mg, 1.55mmol, 5.0当量)和乙腈(5mL)。用额定压力盖密封小瓶,并将混合物在90℃下的热浴中搅拌12小时,冷却至室温并减压浓缩以得到粗产物,通过PTLC将其进一步纯化以得到化合物12。

[0987] ^1H NMR 300MHz, CDCl_3 : δ 7.24 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.15–3.24 (m, 1H, $J=27\text{Hz}$), 2.83–2.91 (m, 1H, $J=24\text{Hz}$), 1.22–1.24 (m, 6H), 0.86–0.90 (m, 2H), 0.59–0.62 (m, 2H)。

[0988] MS: $[\text{M}+1]$ 345

[0989] 使用针对化合物12所给出的一般程序,以相同的化学计量比替代合适的胺,合成以下实施例:

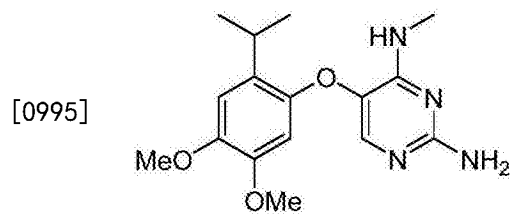
[0990] 化合物13:



[0992] ^1H NMR 300MHz, CDCl_3 : δ 7.307 (s, 1H), 6.811 (s, 1H), 6.418 (s, 1H), 5.217–5.253 (t, 1H), 4.685 (s, 2H), 3.881 (s, 3H), 3.797 (s, 3H), 3.269–3.319 (m, 2H), 3.199–3.245 (m, 1H), 1.830–1.942 (m, 1H), 1.241–1.264 (d, 6H), 0.945–0.967 (d, 6H)。

[0993] MS: $[\text{M}+1]$ 361.2

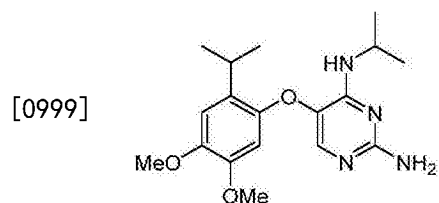
[0994] 化合物14:



[0996] ^1H NMR 300MHz, CDCl_3 : δ 7.247 (s, 1H), 6.801 (s, 1H), 6.398 (s, 1H), 5.250–5.261 (d, 1H), 4.769 (s, 2H), 3.869 (s, 3H), 3.761 (s, 3H), 3.171–3.263 (m, 1H), 3.027–3.044 (d, 3H), 1.189–1.246 (d, 6H)。

[0997] MS: $[\text{M}+1]$ 319.3

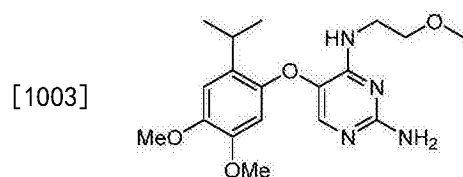
[0998] 化合物15:



[1000] ^1H NMR 300MHz, CDCl_3 : δ 7.221 (s, 1H), 6.811 (s, 1H), 6.418 (s, 1H), 5.108–5.134 (d, 1H), 4.866 (s, 2H), 4.266–4.335 (m, 1H), 3.909 (s, 3H), 3.777 (s, 3H), 3.163–3.256 (m, 1H), 1.234–1.276 (d, 6H), 1.156–1.178 (d, 6H)。

[1001] MS: $[\text{M}+1]$ 347.2

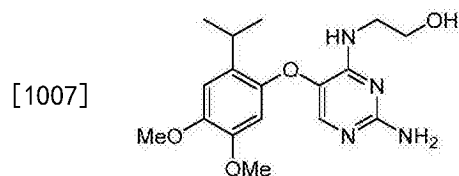
[1002] 化合物16:



[1004] ^1H NMR 300MHz, CDCl_3 : δ 7.306 (s, 1H), 6.807 (s, 1H), 6.425 (s, 1H), 5.541–5.559 (d, 1H), 4.670 (s, 2H), 3.903 (s, 3H), 3.794 (s, 3H), 3.639–3.691 (m, 2H), 3.553–3.607 (m, 2H), 3.375 (s, 3H), 3.198–3.290 (m, 1H), 1.233–1.256 (d, 6H)。

[1005] MS: $[\text{M}+1]$ 363.2

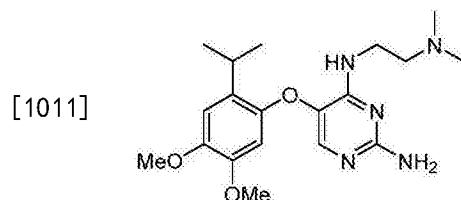
[1006] 化合物17:



[1008] ^1H NMR 300MHz, CDCl_3 : δ 7.253 (s, 1H), 6.803 (s, 1H), 6.422 (s, 1H), 5.715–5.751 (t, 1H), 4.787 (s, 2H), 3.901 (s, 3H), 3.834–3.866 (m, 2H), 3.776 (s, 3H), 3.637–3.688 (m, 2H), 3.158–3.250 (m, 1H), 1.186–1.244 (d, 6H)。

[1009] MS: $[\text{M}+1]$ 349.1

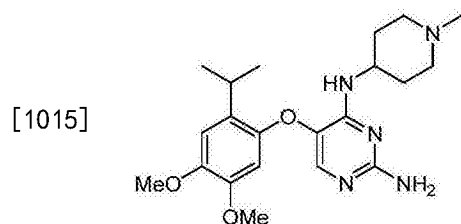
[1010] 化合物18:



[1012] ^1H NMR 300MHz, CDCl_3 : δ 7.327 (s, 1H), 6.812 (s, 1H), 6.432 (s, 1H), 5.816 (s, 1H), 4.707 (s, 2H), 3.901 (s, 3H), 3.768 (s, 3H), 3.472–3.530 (m, 2H), 3.204–3.296 (m, 1H), 2.491–2.531 (m, 2H), 2.228 (s, 6H), 1.238–1.261 (d, 6H)。

[1013] MS: $[\text{M}+1]$ 376.3

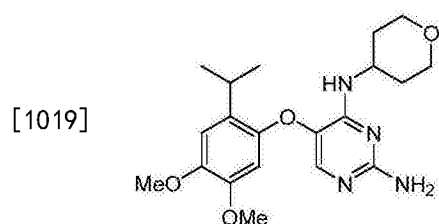
[1014] 化合物19:



[1016] ^1H NMR 300MHz, CDCl_3 : δ 7.271–7.282 (d, 1H), 6.809 (s, 1H), 6.419 (s, 1H), 5.125–5.153 (d, 1H), 4.797 (s, 2H), 4.000–4.100 (m, 1H), 3.901 (s, 3H), 3.774 (s, 3H), 3.136–3.256 (m, 1H), 2.916–3.015 (m, 2H), 2.419 (s, 3H), 2.316–2.349 (m, 2H), 2.101–2.133 (m, 2H), 1.708–1.778 (m, 2H), 1.230–1.253 (d, 6H)。

[1017] MS: $[\text{M}+1]$ 402.3

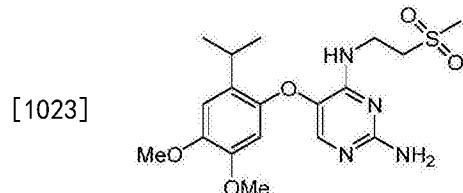
[1018] 化合物20:



[1020] ^1H NMR 300MHz, CDCl_3 : δ 7.280 (s, 1H), 6.812 (s, 1H), 6.420 (s, 1H), 5.132–5.158 (d, 1H), 4.781 (s, 2H), 4.100–4.300 (m, 1H), 3.960–4.100 (m, 2H), 3.982 (s, 3H), 3.774 (s, 3H), 3.524–3.667 (m, 2H), 3.165–3.254 (m, 1H), 2.028–2.208 (m, 2H), 1.500–1.613 (m, 2H), 1.230–1.350 (d, 6H)。

[1021] MS: $[\text{M}+1]$ 389.2

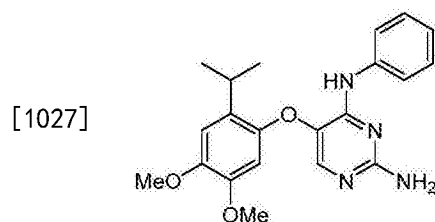
[1022] 化合物21:



[1024] ^1H NMR 300MHz, CDCl_3 : δ 6.806 (s, 1H), 6.412 (s, 1H), 5.898 (s, 1H), 4.866 (s, 2H), 4.009–4.070 (m, 2H), 3.905 (s, 1H), 3.775 (s, 3H), 3.399–3.439 (m, 2H), 2.982–3.216 (m, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 2.982 (s, 3H), 1.219–1.242 (d, 6H)。

[1025] MS: $[\text{M}+1]$ 411.3

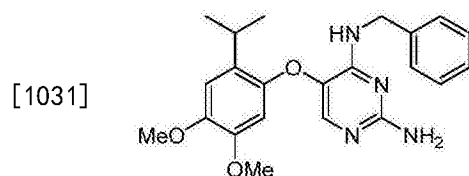
[1026] 化合物22:



[1028] ^1H NMR 300MHz, CDCl_3 : δ 7.685–7.717 (m, 2H), 7.347–7.404 (m, 3H), 7.200 (s, 1H), 7.090–7.140 (t, 1H), 6.837 (s, 1H), 6.490 (s, 1H), 4.834 (s, 2H), 3.922 (s, 3H), 3.785 (s, 1H), 3.212–3.304 (m, 1H), 1.260–1.283 (d, 6H)。

[1029] MS: $[\text{M}+1]$ 381.2

[1030] 化合物26:

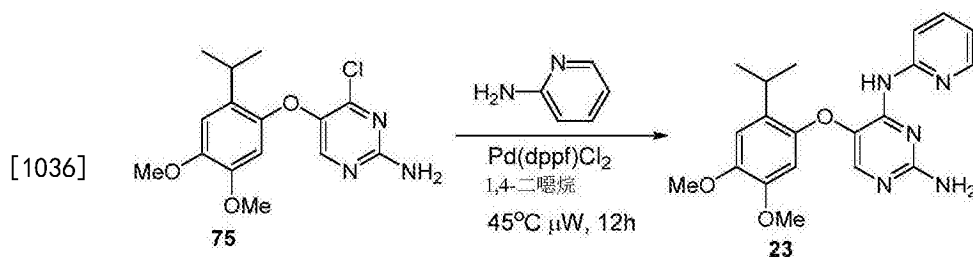


[1032] ^1H NMR 300MHz, CDCl_3 : δ 7.283–7.395 (m, 6H), 6.792 (s, 1H), 6.416 (s, 1H), 5.552–5.588 (t, 1H), 4.816 (s, 2H), 4.689–4.708 (d, 2H), 3.898 (s, 3H), 3.758 (s, 3H), 3.161–3.253 (m, 1H), 1.168–1.277 (d, 6H)。

[1033] MS: $[\text{M}+1]$ 395.2

[1034] 实施例47: 化合物23的合成

[1035] 通过方案29中概述的合成方法制备化合物23:



方案 29

[1037] 如以上实施例23中概述的制备化合物75。

[1038] 制备化合物23的一般程序

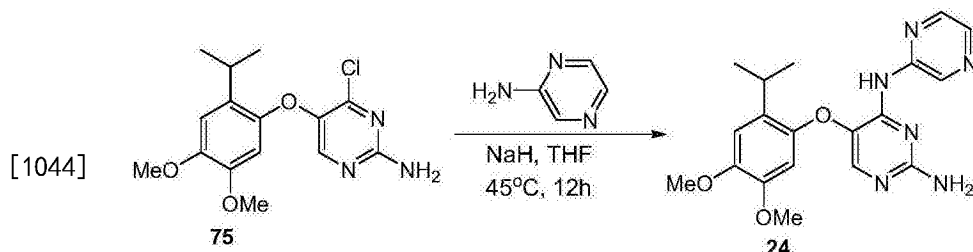
[1039] 向40mL小瓶中装入4-氯-5-(2-异丙基-4,5-二甲氧基苯氧基)嘧啶-2-胺(100mg, 0.31mmol, 1.0当量)、2-氨基吡啶(145mg, 1.55mmol, 5.0当量)、XantPhos(15mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{Cl}_2$ (10mg)、 Cs_2CO_3 (200mg, 0.62mmol, 2.0当量)和1,4-二噁烷(5mL)。将混合物在100°C下在微波下搅拌30分钟,冷却至室温,用10mL水淬灭,并用2x10mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过制备型TLC纯化粗产物以得到化合物23。

[1040] $^1\text{H NMR}$ 300MHz, CDCl_3 : δ : 8.53–8.56 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 8.31–8.32 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 8.04 (s, 1H), 7.72–7.78 (t, 1H, $J=18\text{Hz}$), 7.42 (s, 1H), 7.00–7.03 (t, 1H, $J=9\text{Hz}$), 6.83 (s, 3H), 6.46 (s, 3H), 4.92 (s, 1H), 3.92–4.01 (d, 3H, $J=27\text{Hz}$), 3.68–3.78 (d, 3H, $J=30\text{Hz}$), 3.19–3.28 (m, 1H, $J=27\text{Hz}$), 1.25–1.27 (d, 6H)。

[1041] MS: $[\text{M}+1]$ 382.2

[1042] 实施例48: 化合物24的合成

[1043] 通过方案30中概述的合成方法制备化合物24:



方案 30

[1045] 如以上实施例23中概述的制备化合物75。

[1046] 制备化合物24的一般程序:

[1047] 向40mL小瓶中装入4-氯-5-(2-异丙基-4,5-二甲氧基苯氧基)嘧啶-2-胺(100mg, 0.31mmol, 1.0当量)、氨基吡啶(88mg, 0.93mmol, 3.0当量)、THF(5mL)和NaH(1.55mmol, 37mg, 5.0当量, 60%于矿物油中)。将混合物在45°C下搅拌12小时,冷却至室温,通过3滴水淬灭,并减压浓缩。通过制备型TLC进一步纯化粗产物以得到化合物24。

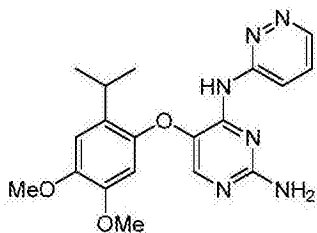
[1048] $^1\text{H NMR}$ 300MHz, CDCl_3 : δ : 9.90 (s, 1H), 8.27–8.32 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.81–6.84 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 6.47 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.90–3.93 (d, 3H, $J=9\text{Hz}$), 3.75–3.79 (d, 3H, $J=12\text{Hz}$), 1.26–1.28 (d, 6H)。

[1049] MS: $[\text{M}+1]$ 383.3

[1050] 使用针对化合物13所给出的一般程序,替代合适的胺,合成化合物25:

[1051] 化合物25:

[1052]



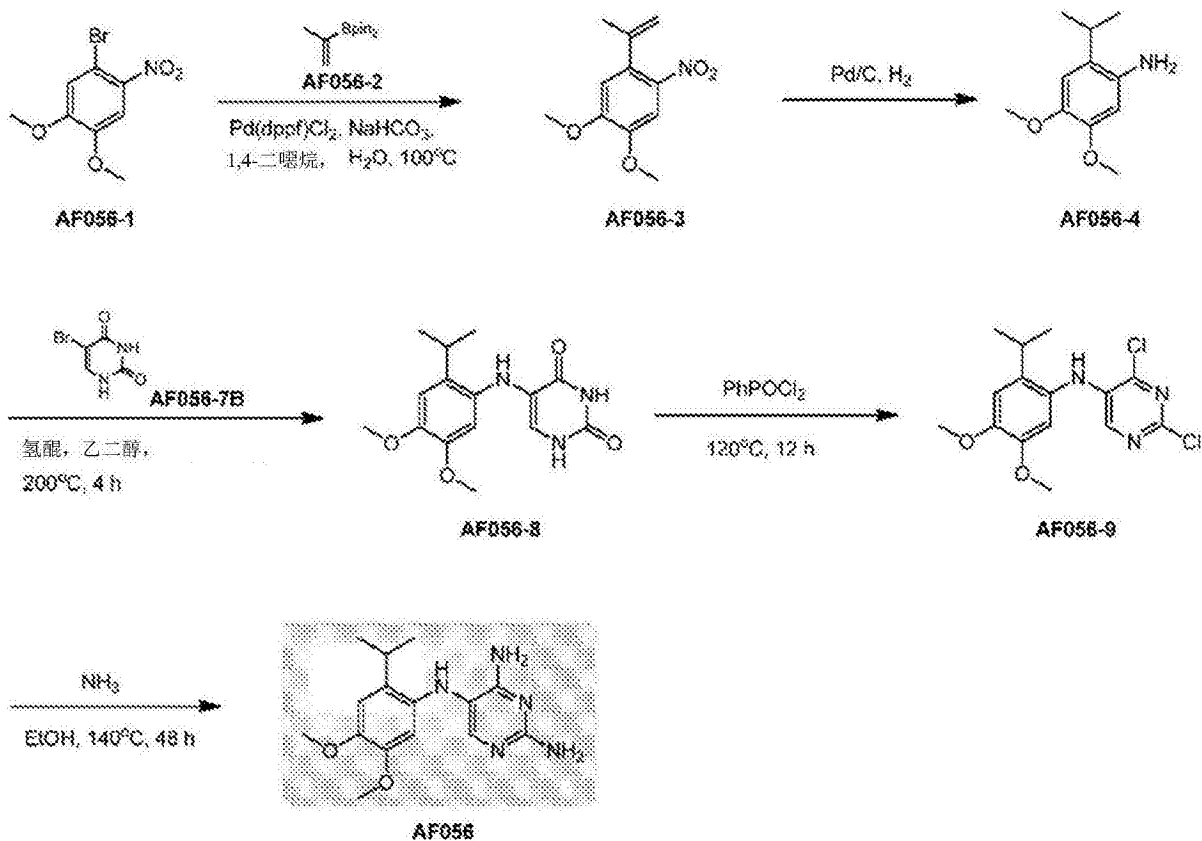
[1053] $^1\text{H NMR}$ 300MHz, CDCl_3 : δ 8.920–8.940 (m, 1H), 8.804–8.838 (m, 1H), 8.506 (s, 1H), 7.501–7.532 (t, 1H), 7.486 (s, 1H), 6.847 (s, 1H), 6.479 (s, 1H), 4.961 (s, 2H), 3.931 (s, 3H), 3.795 (s, 3H), 3.182–3.273 (m, 1H), 1.256–1.279 (d, 6H)。

[1054] MS: $[\text{M}+1]$ 383.1

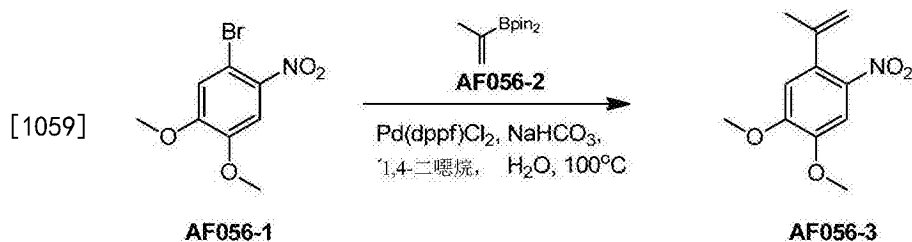
[1055] 实施例49-制备化合物AF056的一般程序

[1056] AF056的示例性合成路线如下:

[1057]



[1058] 制备化合物AF056-3的一般程序如下:

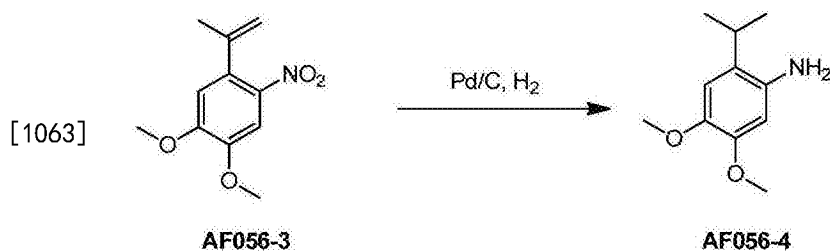


[1060] 将AF056-1 (5.00g, 19.1mmol, 1.00当量)、AF056-2 (3.85g, 22.9mmol, 1.20当量)、Pd(dppf)Cl₂ (279mg, 0.381mmol, 0.02当量) 和NaHCO₃ (3.21g, 38.2mmol, 1.48mL, 2.00当量)

在1,4-二噁烷(40.0mL)和H₂O(8.0mL)中的溶液在100℃和N₂气氛下加热12小时。LCMS显示起始原料消耗完全,并且主峰是期望的。向混合物中加入乙酸乙酯(50mL)和H₂O(20mL)。分离两相并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取水相。干燥合并的有机相,过滤并浓缩。经硅胶柱色谱法(用石油醚至石油醚:乙酸乙酯=5:1洗脱)纯化残余物以得到黄色油状的AF056-3(3.80g, 17.0mmol, 89%收率)。

[1061] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=7.55(s, 1H), 6.90(s, 1H), 5.16-5.08(m, 1H), 4.90-4.83(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.85(s, 3H), 2.02(d, J=0.7Hz, 3H)

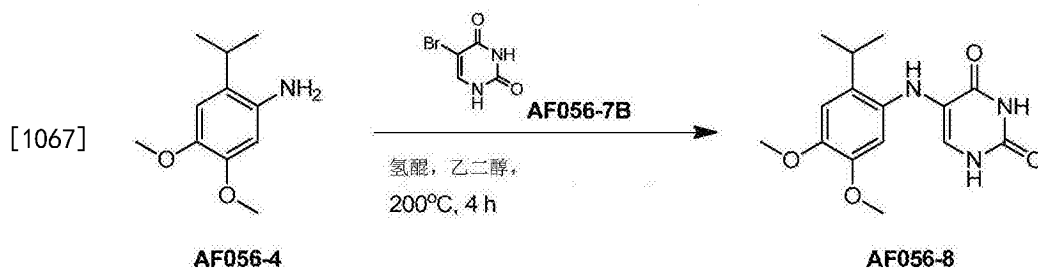
[1062] 制备化合物AF056-4的一般程序如下所述:



[1064] 将AF056-3(3.80g, 17.0mmol, 1.00当量)和Pd/C(906mg, 8.51mmol, 0.50当量)在MeOH(80.00mL)中的溶液在20℃和H₂(50psi)下搅拌12小时。LCMS显示起始原料消耗完全。过滤混合物并用MeOH(100mL)洗涤固体。然后浓缩合并的滤液以得到棕色油状的AF056-4(3.00g, 15.4mmol, 90%收率),其未经纯化即用于下一步骤。

[1065] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=6.59(s, 1H), 6.31(s, 1H), 4.45(s, 2H), 3.64(s, 3H), 3.62(s, 3H), 2.88(td, J=6.7, 13.8Hz, 1H), 1.10(d, J=6.6Hz, 6H)

[1066] 制备化合物AF056-8的一般程序如下:



[1068] 将AF056-4(1.02g, 5.22mmol, 3.50当量)、AF056-7B(285mg, 1.49mmol, 1.00当量)和氢醌(16.4mg, 149μmol, 0.10当量)在乙二醇(6.00mL)中的混合物在200℃下搅拌4小时。LCMS显示大部分起始原料(AF056-7B)被消耗,并且主峰是期望的。如上所述设置一个另外的小瓶。合并所有两种反应混合物。向混合物中加入乙酸乙酯(30mL)和H₂O(10mL)。分离水相并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。合并有机相,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物以得到淡黄色固体状的AF056-8(500mg, 1.64mmol, 55%收率)。

[1069] 制备型HPLC方法:

[1070] 仪器:Shimadzu LC-8A制备型HPLC

[1071] 柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*10μm

[1072] 流动相:A为H₂O(0.09%TFA)且B为CH₃CN

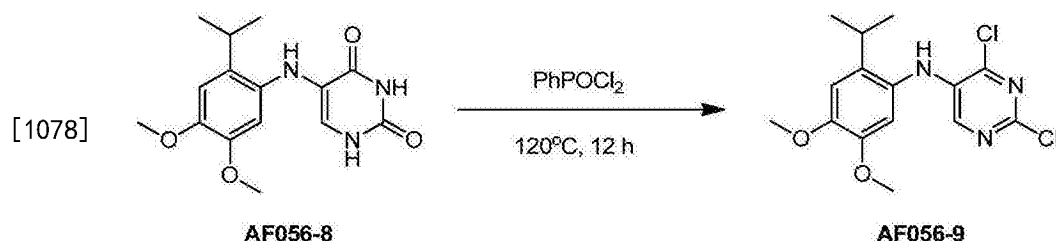
[1073] 梯度:B在20分钟内从10%至40%

[1074] 流速:80mL/分钟

[1075] 波长:220&254nm

[1076] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11.26 (s, 1H), 10.21 (br d, J = 4.4Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.38 (d, J = 5.5Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.01 (quin, J = 6.8Hz, 1H), 1.13 (d, J = 6.8Hz, 6H)

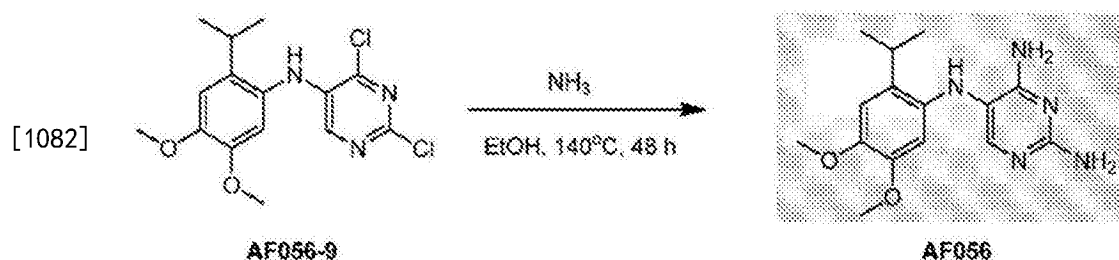
[1077] 制备化合物AF056-9的一般程序如下:



[1079] 将AF056-8 (500mg, 1.64mmol, 1.00当量) 在PhPOCl₂ (2.76mL, 19.7mmol, 12.00当量) 中的混合物通过用N₂喷射3次进行脱气, 然后在120°C和N₂气氛下搅拌12小时。LCMS显示起始原料消耗完全, 并且主峰是期望的。将反应混合物倒至冰中。然后加入乙酸乙酯 (30mL) 和H₂O (10mL)。分离两相并用乙酸乙酯 (2×15mL) 萃取水相。用饱和Na₂CO₃ (3×10mL) 洗涤合并的有机相并经无水Na₂SO₄干燥。然后过滤并浓缩以得到棕色固体状的AF056-9 (285mg, 833umol, 51%收率), 将其直接用于下一步骤。

[1080] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ = 7.76 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.04 (td, J = 6.7, 13.7Hz, 1H), 1.20 (d, J = 7.1Hz, 6H)

[1081] 制备化合物AF056的一般程序如下:



[1083] 将AF056-9 (285mg, 833umol, 1.00当量) 在NH₃/EtOH (20N, 10mL) 中的溶液加入到高压釜中。将混合物在140°C下搅拌48小时。LCMS和HPLC显示起始原料消耗完全, 并且所需产物与单氨基副产物的比例为1:1.5。浓缩混合物。经制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH = 15:1) 纯化残余物以得到50mg所需产物, 通过制备型HPLC将其进一步纯化以得到粉色固体状的AF056 (14.0mg, 46.2umol, 5%收率)。最后, 将该批最终的化合物与3mg来自ET8131-283的产物合并, 获得总共17mg的AF056。

[1084] 制备型HPLC方法:

[1085] 仪器: Gilson 281半制备型HPLC系统

[1086] 流动相: A: 10mM NH₄HCO₃/H₂O; B: CH₃CN

[1087] 柱: YMC-Actus Triart C18 150*30 5u

[1088] 流速: 25mL/分钟

[1089] 监测波长: 220&254nm

[1090] 时间 B%

[1091] 0.0 30

[1092] 12.0 50

[1093] 12.1 50

[1094] 12.2 100

[1095] 14.2 100

[1096] 14.3 30

[1097] 15.5 30

[1098] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d)

[1099] $\delta=7.76$ (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.91 (br s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.04 (spt, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.31 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)

[1100] 实施例50-生物测定

[1101] 用人P2X2和P2X3受体亚单位稳定转染1321N1人星形细胞瘤和HEK293人胚肾细胞以形成异聚P2X2/3通道,并在烧瓶中传代。另外,用人P2X3受体亚单位稳定转染HEK293细胞以形成同聚P2X3通道。

[1102] 在FlexStation钙荧光实验之前大约24小时,将细胞从其烧瓶中释放,离心并重新悬浮在营养培养基中。将细胞以每孔25,000个细胞的密度等分到黑壁、透明底96孔板中,并在潮湿的富含CO₂ (5%)的气氛中于37℃下温育过夜。

[1103] 在实验当天,用测定缓冲液(不含钙和镁的Hank平衡盐溶液,20mM HEPES,2mM CaCl₂;AB)洗涤细胞并加载100μL AB中的4μM Fluo-4 (P2X2/3) 或钙6 (Molecular Devices, 根据制造商的说明书;P2X3) 钙敏荧光染料。

[1104] 在37℃下加载染料1小时后,用AB洗涤1321N1-hP2X2/3细胞两次,并将测试化合物或媒介物以150μL AB的总体积加入到每个孔中。HEK-hP2X3细胞未经洗涤,因为钙6染料试剂盒包含淬灭未吸收的钙6染料的胞外染料;将测试化合物或媒介物直接加入测定板中,以在150μL AB的总体积中达到测试化合物的适当浓度。

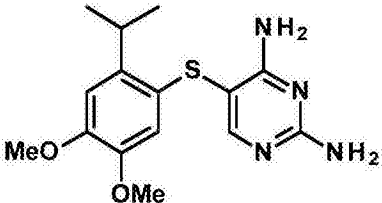
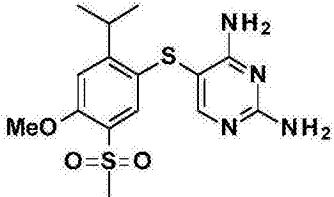
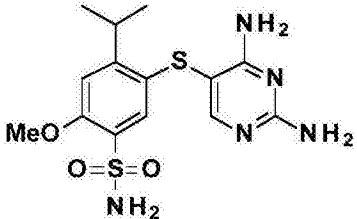
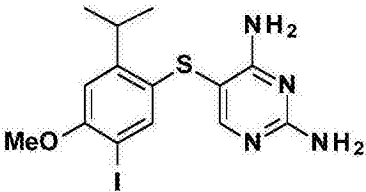
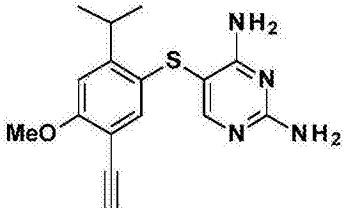
[1105] 在室温下避光温育20分钟后,将测定板加载到FlexStation酶标仪中,并用485nm的激发波长和以525nm为中心(515nm截止)的发射波长读数测量基线荧光。

[1106] 在荧光测量期间由FlexStation分配激动剂以构建激动剂激活和拮抗剂抑制曲线。抑制的最终激动剂浓度如下:对于P2X3为1μM α,β-meATP,而对于P2X2/3为3μM ATP。测量峰值荧光并使用四参数非线性回归方程生成曲线。

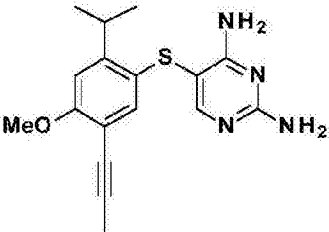
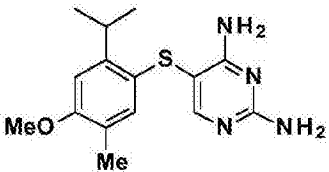
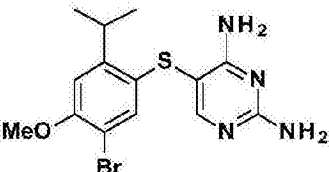
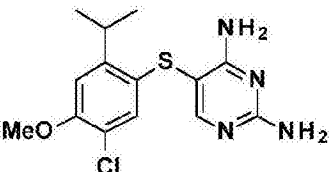
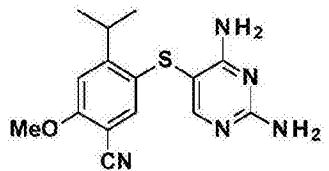
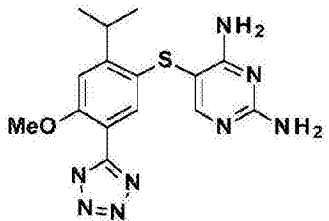
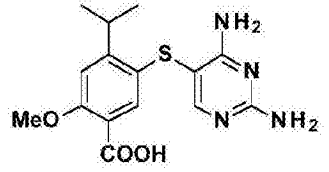
[1107] 使用以上提及的测定获得表2中的数据:

[1108] 表2

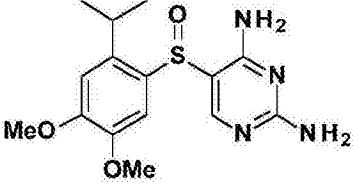
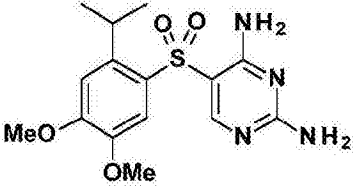
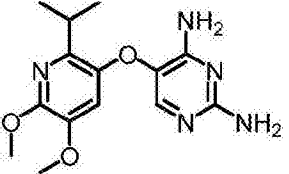
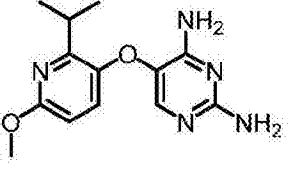
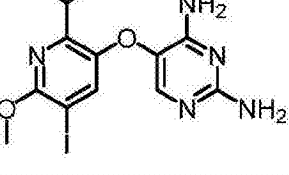
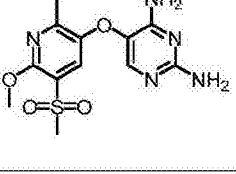
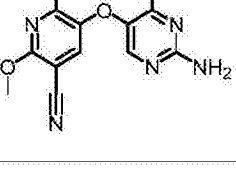
[1109]

#	结构	平均 pIC_{50}		选择性
		P2X3	P2X2/3	P2X3/P2X2/3
1		7.0	<5	>100
2		6.3	<5	>18
3		6.8	<5	>67
4		6.9	5.2	48
5		7.4	5.4	97

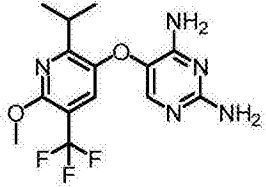
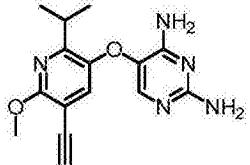
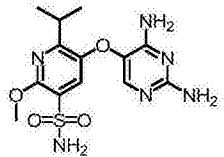
[1110]

#	结构	平均 pIC ₅₀		选择性
		P2X3	P2X2/3	P2X3/P2X2/3
6		6.1	<5	>13
7		6.5	<5	>34
8		6.7	<5	>47
9		6.8	<5	>56
10		<5	<5	NA
11		6.8	<5	>58
12		5.3	<5	>2

[1111]

#	结构	平均 pIC ₅₀		选择性
		P2X3	P2X2/3	P2X3/P2X2/3
比较化合物 1		<5	<5	NA
比较化合物 2		<5	<5	NA
13		7.4	6.7	5.2
14		5.9	<5	>7.1
15		7.2	6.4	6.5
16		7.2	<5	>145
17		6.0	<5	>10

[1112]

#	结构	平均 pIC ₅₀		选择性
		P2X3	P2X2/3	P2X3/P2X2/3
18		7.2	5.8	23
19		8.2	6.7	28
20		7.7	6.4	19

[1113] 表2 (续)

[1114]

化合物#	平均 pIC ₅₀		选择性
	P2X3	P2X2/3	P2X3 vs P2X2/3
21	7.1	6.4	5.0
22	6.7	5.8	7.9
23	6.0	< 5	> 10.5

[1115]

化合物#	平均 pIC ₅₀		选择性
	P2X3	P2X2/3	P2X3 vs P2X2/3
24	5.8	< 5	> 5.9
25	6.2	5.6	4.3
26	6.2	5.5	5.4
27	6.7	6.3	2.5
28	6.4	5.9	3.2
29	6.4	5.5	9.3
30	6.9	6.2	4.9

化合物#	平均 pIC ₅₀		选择性
	P2X3	P2X2/3	P2X3 vs P2X2/3
31	6.7	5.4	21
32	6.1	5.9	1.6
33	6.2	< 5	> 15
34	5.8	< 5	> 6.4
35	5.4	< 5	> 2.5
36	6.0	< 5	> 10
37	6.0	< 5	> 10

[1116]

[1117]

化合物#	平均 pIC ₅₀		选择性
	P2X3	P2X2/3	P2X3 vs P2X2/3
38	6.8	5.6	17
39	6.5	5.2	20
40	5.9	< 5	> 8
41	6.4	< 5	> 27
42	6.0	< 5	> 10
43	5.8	< 5	> 5.6
44	6.0	< 5	> 10

[1118]

化合物#	平均 pIC ₅₀		选择性
	P2X3	P2X2/3	P2X3 vs P2X2/3
45	5.5	< 5	3.5
46	6.2	5.5	4.8
47	7.31	5.86	28

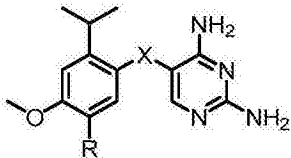
[1119] 根据使用新型类药拮抗剂的临床研究的经验, P2X3通道选择性的潜在耐受性益处已变得显而易见。先前报道的碳-和氧-连接型二氨基嘧啶类似物显示出没有或仅有适度的相对于异源三聚体P2X2/3通道而言有利于同源三聚体P2X3的效力选择性。

[1120] 例如, 最具选择性的碳连接型类似物显示出16倍的选择性比。表1中所示的氧连接型实施例 (X=O) 表现出P2X3与P2X2/3的平均选择性比为10 (以pIC₅₀显示的效力)。

[1121] 表3A和3B中的数据显示了先前公开的氧连接型类似物与本公开的硫连接型类似物的P2X3和P2X2/3离子通道的二氨基嘧啶拮抗剂的pIC₅₀和选择性。

[1122] 表3A

[1123]

		
	X = O ¹	X = S

[1124]

行	R	P2X3	P2X2/3	选择性	P2X3 ²	P2X2/3 ³	选择性
A	OCH ₃	7.6	6.3	20	7.0	< 5	> 100
B	I	8.0	7.1	8	6.8	5.2	48
C	S(O) ₂ CH ₃	7.0	6.0	10	6.3	< 5	> 18
D	Cl	7.6	7.0	4	6.8	< 5	> 50
平均选择性:				10			> 50

[1125] 1. 平均pIC₅₀, 来自Carter等, Bioorg Med Chem Lett 2009年3月15日; 19(6): 1628-31。

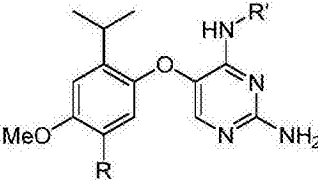
[1126] 2. 平均pIC₅₀, hP2X3, HEK293细胞

[1127] 3. 平均pIC₅₀, hP2X2/3, 1321N1 (星形细胞瘤) 细胞

[1128] 先前已知的最具选择性的二氨基嘧啶抑制剂之一, 表3A的A行中的氧连接型类似物, 对于P2X3和P2X2/3受体分别具有7.6和6.3的pIC₅₀, 效力比为20 (pIC₅₀ = -logIC₅₀, 比率 = 10^(P2X3pIC₅₀ - P2X2/3pIC₅₀))。相应的硫连接型类似物 (A行, X=S; 化合物1) 在P2X3和P2X2/3处分别表现出7.00和<5的pIC₅₀ (最高测试浓度为10μM), 或大于100的选择性比。

[1129] 表3B

[1130]

							
		R = I			R = OMe		
行	R'	P2X3 ¹	P2X2/3 ¹	选择性	P2X3 ²	P2X2/3 ³	选择性
A	CH ₂ CH ₂ OH	8.0	7.8	1.6	6.7	5.8	7.9
B	CH ₂ (CHOH)CH ₂ OH	8.1	7.5	4.0	6.7	5.4	20
C	CH(CH ₂ OH) ₂	8.7	8.3	2.5	6.9	6.2	5.0
平均选择性:			2.7	平均选择性:	11		

[1131] 1. 平均pIC₅₀, 来自Jahangir等, Bioorg Med Chem Lett 2009年3月15日; 19(6): 1632-1635。

[1132] 2. 平均pIC₅₀, hP2X3, HEK293细胞, 表2

[1133] 3. 平均pIC₅₀, hP2X2/3, 1321N1 (星形细胞瘤) 细胞, 表2

[1134] 表3B的A行中的碘实施例对于P2X3和P2X2/3受体分别具有8.0和7.8的pIC₅₀, 效力

比为1.6 ($pIC_{50} = -\log IC_{50}$, 比率 = $10^{(P2X3pIC_{50} - P2X2/3pIC_{50})}$)。本发明的相应N-烷基化二甲氧基芳基类似物(A行, R=OMe, (化合物17))表现出增加了5倍的7.9的选择性比。用甲氧基取代碘后的其它实施例表现出甚至更大的选择性增加, 例如B行化合物显示出增加20倍的选择性。

[1135] 表3中所示的三个匹配对的平均选择性从2.7增加至11。虽然这受到来自B行化合物的较大选择性增加的影响, 但在每种情况下, 二甲氧基取代的芳基醚二氨基嘧啶表现出比它们的碘匹配对更高的选择性。该趋势超出这三个实施例而延伸至在P2X3和P2X2/3受体处具有公开抑制活性的所有二氨基嘧啶类似物。对于公开的类似物, 平均选择性=4, 而对于本公开的化合物, 平均选择性=9。

[1136] 表3中所示的所有其他对类似物均表现出硫连接型类似物相对于相应的氧或碳连接型化合物的选择性比的显著增加。

[1137] 重要的是, 表3中硫连接型化合物的平均选择性比氧连接型化合物的平均选择性大5倍以上。

[1138] 该趋势超出这四个实施例而延伸至在P2X3和P2X2/3受体处具有公开抑制活性的所有二氨基嘧啶类似物, 对于氧和碳连接型类似物, 平均选择性=4, 而对于本公开的硫连接型类似物, 平均选择性为45。

[1139] 虽然已经参考本公开的具体实施方式描述了本公开, 但本领域技术人员应理解, 在不脱离本公开的真实精神和范围的情况下, 可以进行各种改变并且可以替换等同物。另外, 可以进行许多修改以使特定情况、材料、物质组成、方法、方法步骤(一个或多个)适应本公开的客观精神和范围。所有这样的修改旨在落入所附权利要求书的范围内。