



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107266454 B

(45)授权公告日 2019.08.09

(21)申请号 201710445005.9

A61K 31/5377(2006.01)

(22)申请日 2015.04.10

A61K 31/519(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107266454 A

A61P 37/02(2006.01)

A61P 37/08(2006.01)

(43)申请公布日 2017.10.20

A61P 19/02(2006.01)

(30)优先权数据

61/979,231 2014.04.14 US

A61P 17/06(2006.01)

A61P 13/12(2006.01)

(62)分案原申请数据

201580016630.0 2015.04.10

A61P 17/00(2006.01)

A61P 11/02(2006.01)

(73)专利权人 勃林格殷格翰国际有限公司

A61P 11/06(2006.01)

地址 德国殷格翰

A61P 3/10(2006.01)

(72)发明人 J·巴科尼 S·R·布鲁内特

A61P 1/00(2006.01)

D·科林 R·O·休斯 X·李

A61P 9/10(2006.01)

梁爽 R·西布莉 M·R·特纳

A61P 19/08(2006.01)

L·吴 Q·张

A61P 37/06(2006.01)

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(56)对比文件

代理人 张平元

WO 2013170671 A1, 2013.11.21,

(51)Int.Cl.

WO 2013170671 A1, 2013.11.21,

C07D 487/04(2006.01)

CN 103717070 A, 2014.04.09,

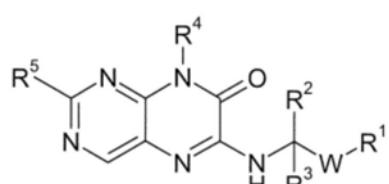
权利要求书8页 说明书117页

(54)发明名称

作为ROR γ 调节剂的化合物

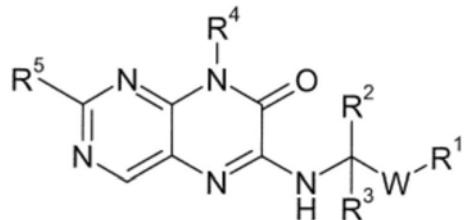
(57)摘要

本发明包括式(I)的化合物,其中所述变量如本文定义,其适用于调节ROR γ 及治疗与调节ROR γ 相关的疾病。本发明亦包括制备式(I)的化合物及含有其的医药制剂的方法。



(I)

1. 一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，



(I)

其中：

R¹为:S(0)2Me；

R²及R³各独立地为:-H；

R⁴为：

(A) 任选经一个或两个选自以下的基团取代的C₁₋₆烷基：a) C₃₋₆环烷基；

b) -卤素；

c) -CF₃；及

d) C₁₋₃烷氧基；

或

(B) 任选经一个、或两个选自以下的基团取代的C₃₋₆环烷基：a) C₁₋₆烷基；

b) -卤素；

c) -CF₃；及

d) -OMe；

R⁵为任选经一个、或两个选自以下的基团取代的嘧啶：

a) C₁₋₃烷基；

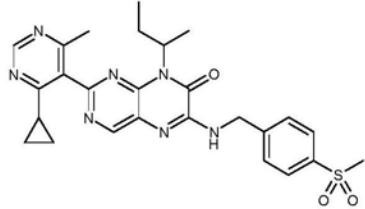
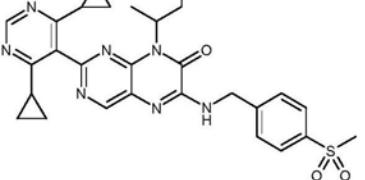
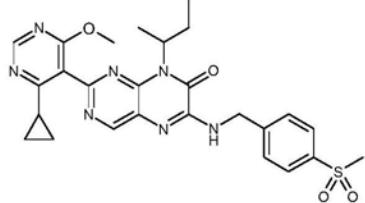
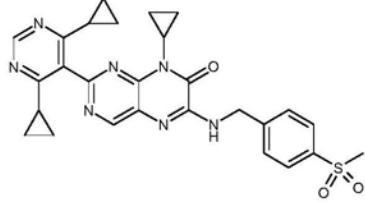
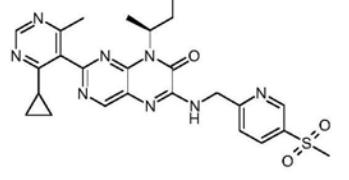
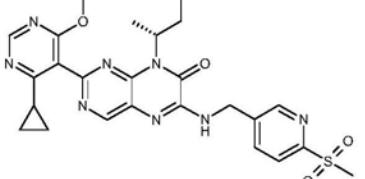
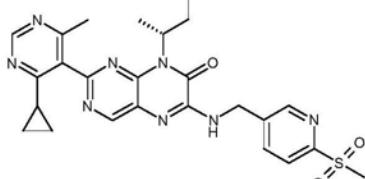
b) C₃₋₅环烷基；

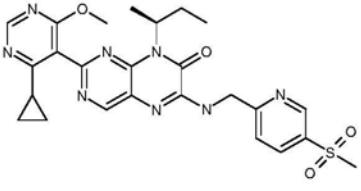
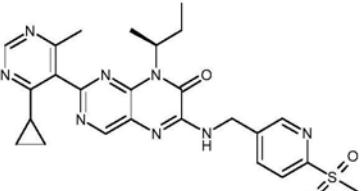
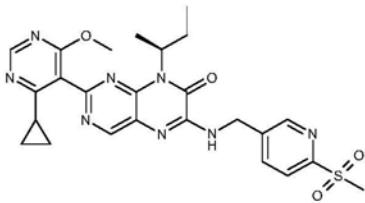
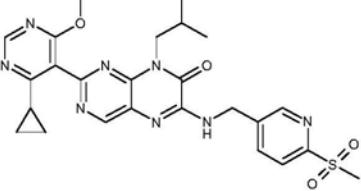
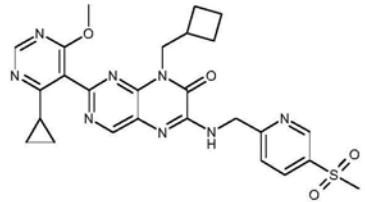
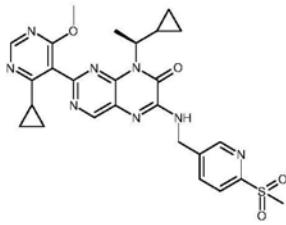
c) C₁₋₃烷氧基；和

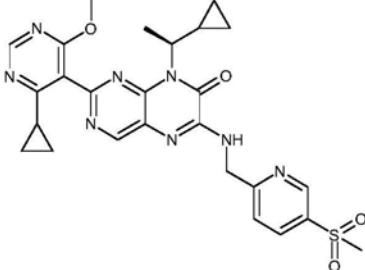
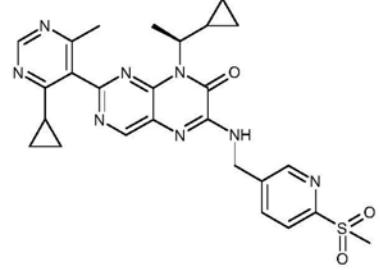
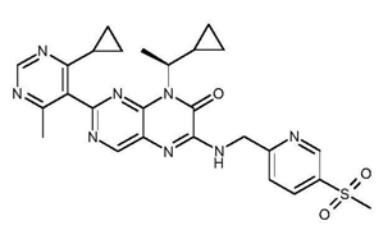
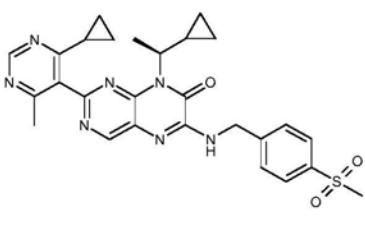
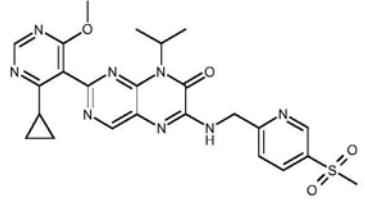
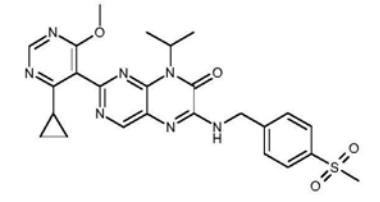
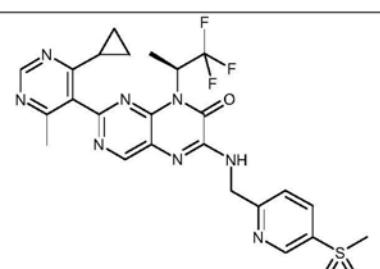
d) -CF₃；

W为苯基、吡啶、嘧啶或哌啶。

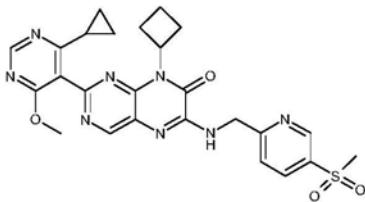
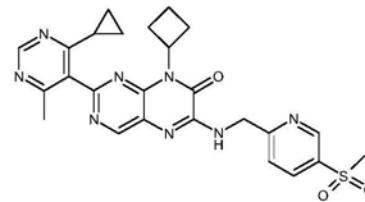
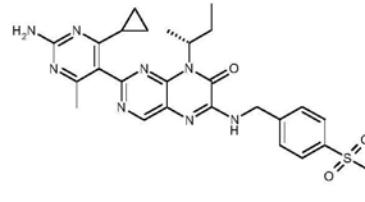
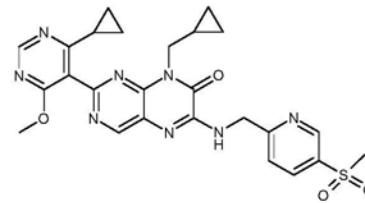
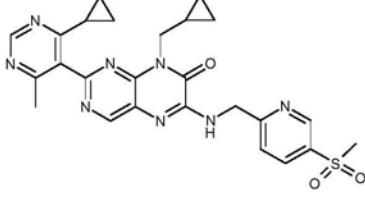
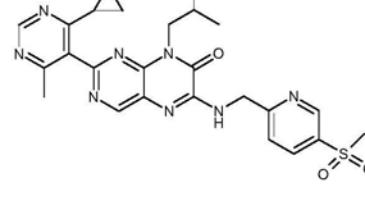
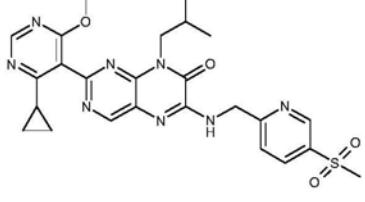
2. 选自下表中的化合物或其药学上可接受的盐：

实施例	结构	实施例	结构
		14	
23			
		26	
		46	
		94	
95		96	

97			
99			
		102	
107			
		118	
123			

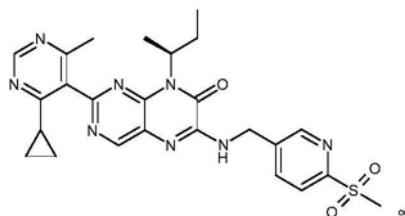
125			
		128	
		136	
137			
149		150	
		180	

181			
189		190	
191		192	
193			
225		226	
229		230	

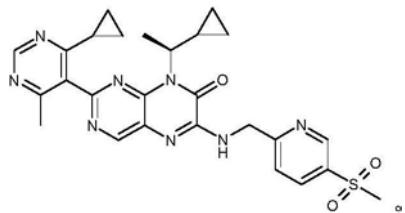
241		242	
		244	
		246	
247			
		258	
259			

261			
-----	---	--	--

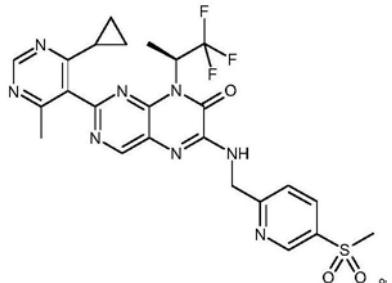
3. 根据权利要求1的化合物,其中,所述化合物是:



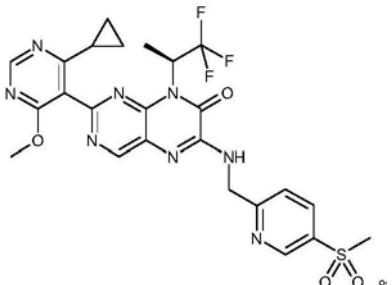
4. 根据权利要求1的化合物,其中,所述化合物是:



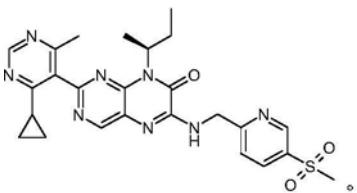
5. 根据权利要求1的化合物,其中,所述化合物是:



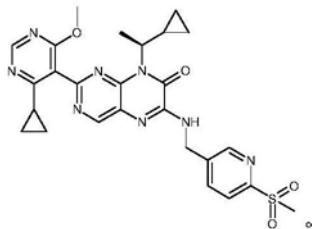
6.根据权利要求1的化合物,其中,所述化合物是:



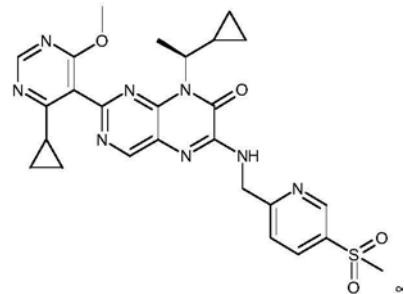
7. 根据权利要求1的化合物，其中，所述化合物是：



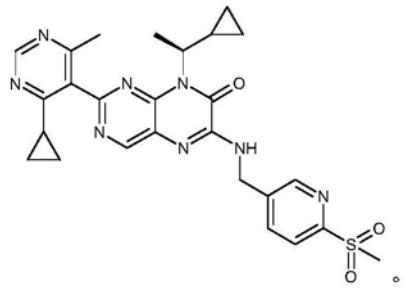
8. 根据权利要求1的化合物,其中,所述化合物是:



9. 根据权利要求1的化合物,其中,所述化合物是:



10. 根据权利要求1的化合物,其中,所述化合物是:



11. 根据权利要求3-10中任一项的化合物的药学上可接受的盐。

12. 一种药物组合物,其包括如权利要求1-11中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,及至少一种药学上可接受的载剂。

13. 如权利要求1-11中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用作药物。

14. 如权利要求1-11中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗患者中的自身免疫疾病或过敏性疾病的药物中的用途。

15. 如权利要求1-11中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗患者中的选自下述疾病的药物中的用途:类风湿性关节炎、银屑病、全身性红斑狼疮、狼疮性肾炎、硬皮病、哮喘、过敏性鼻炎、过敏性湿疹、多发性硬化症、幼年类风湿性关节炎、幼年特发性关节炎、I型糖尿病、炎性肠疾病、移植植物抗宿主病、银屑病性关节炎、反应性关节炎、强直性脊柱炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎及非放射学脊椎关节病。

作为ROR γ 调节剂的化合物

[0001] 本申请是申请日为2015年4月10日、中国申请号为201580016630.0、发明名称为“作为ROR γ 调节剂的化合物”的发明申请的分案申请。

[0002] 发明背景

1. 技术领域

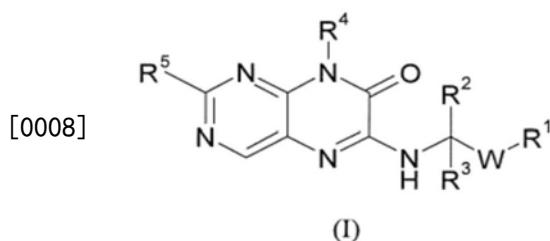
[0003] 本发明涉及调节ROR γ 活性的新颖化合物及其作为药剂的用途。

2. 背景信息

[0005] ROR γ (与视黄酸受体相关的孤儿受体 γ) (亦称作“ROR γ t”) 为属于类固醇激素受体超家族的转录因子(文献综述Jetten 2006. Adv. Dev Biol. 16:313-355.)。ROR γ 已被识别为T细胞分化及一组称为Th₁₇细胞的T细胞分泌白介素17(IL-17) 所需的转录因子(Ivanov, Cell 2006, 126, 1121-1133)。ROR γ 标靶治疗慢性炎性疾病的用途的基本原理为基于Th₁₇细胞及细胞介素IL-17导致若干自体免疫疾病的发病机制的开始及进展的新证据, 所述自体免疫疾病包含银屑病、关节黏连性脊椎炎、类风湿性关节炎、多发性硬化症及克罗恩氏病(Crohn's disease) (文献综述Miossec, Nature Drug Discovery 2012, 11, 763-776; 亦参见Khan等人, Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 23 (2013), 532-536)。使用IL-17及其受体IL-17RA的中和抗体(Leonardi 2012, New England Journal of Medicine, 366, 1190-1199; Papp 2012, New England Journal of Medicine 366, 1181-1189)的现代临床试验在银屑病中的结果强调IL-17在此疾病的发病机制中的作用。因此, 通过抑制ROR γ 减少自活性Th₁₇ T细胞的IL-17分泌可提供类似治疗效益。

3. 发明概述

[0007] 本发明包括一种新类别的杂芳族化合物及其制备及使用方法, 所述化合物具有式(I)的一般结构, 其中取代基为如本文所定义:



[0009] 这些化合物可用于治疗自体免疫及过敏性疾病, 其中其对ROR γ 展示较好的调节效应。

4. 发明详述

5. 所用定义及规约

[0012] 本文未明确定义的术语具有本领域技术人员根据全部公开内容及作为整体的上下文所了解的含义。

[0013] 如本文所使用, 除非另有说明, 否则采用下列定义:

[0014] 前缀C_{x-y}的使用(其中x及y各表示自然数)指示以直接联系规定及提及的链或环结构或链及环结构作为整体的组合可由最大值y及最小值x数量的碳原子组成。

[0015] 一般而言,对于包括两个或更多个子基团的基团而言,除非另有说明,否则最后命名的子基团为基团附接点,例如,取代基“芳基-C₁₋₃-烷基”意谓连接至C₁₋₃-烷基的芳基,前者连接至附接该取代基的核或基团。然而,若恰在第一命名的子基团前描述键,则该第一命名的子基团为基团附接点,例如,取代基“-S(0)_nC₁₋₆烷基”意谓连接至S(0)_n基团的C₁₋₆-烷基,前者连接至附接该取代基的核或基团。

[0016] 烷基表示可以直链(无分支)及分支链形式存在的单价、饱和烃链。若烷基为经取代,则该取代可彼此独立地发生于(在各情况下经单取代或多取代)所有载氢碳原子上。

[0017] 例如,术语“C₁₋₅烷基”包含例如H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-C(CH₃)₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-、H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-及H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-。

[0018] 烷基的其他实例为甲基(Me;-CH₃)、乙基(Et;-CH₂CH₃)、1-丙基(正丙基;n-Pr;-CH₂CH₂CH₃)、2-丙基(i-Pr;异丙基;-CH(CH₃)₂)、1-丁基(正丁基;n-Bu;-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-甲基-1-丙基(异丁基;i-Bu;-CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(仲丁基;sec-Bu;-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(叔丁基;t-Bu;-C(CH₃)₃)、1-戊基(正戊基;-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、3-甲基-1-丁基(异戊基;-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、2,2-二甲基-1-丙基(新戊基;-CH₂C(CH₃)₃)、2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-己基(正己基;-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)、2,3-二甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH(CH₃)CH₃)、2,2-二甲基-1-丁基(-CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3,3-二甲基-1-丁基(-CH₂CH₂C(CH₃)₃)、2-甲基-1-戊基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-甲基-1-戊基(-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-庚基(正庚基)、2-甲基-1-己基、3-甲基-1-己基、2,2-二甲基-1-戊基、2,3-二甲基-1-戊基、2,4-二甲基-1-戊基、3,3-二甲基-1-戊基、2,2,3-三甲基-1-丁基、3-乙基-1-戊基、1-辛基(正辛基)、1-壬基(正壬基)、1-癸基(正癸基)等。

[0019] 关于无任何其他定义的术语丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等意谓具有相应碳原子数的饱和烃基,其中包含所有异构形式。

[0020] 若烷基为其他(经组合的)基团(诸如例如,C_{x-y}烷基氨基或C_{x-y}烷氧基)的一部分时,则亦采用上文的烷基的定义。

[0021] 不同于烷基,烯基(当单独使用或组合使用时)由至少两个碳原子组成,其中至少两个相邻碳原子为通过C-C双键连接在一起且碳原子仅可为C-C双键的一部分。若在如上文中定义的具有至少两个碳原子的烷基中,形式上移除相邻碳原子上的两个氢原子并使自由价饱和以形成第二键,从而形成相应的烯基。

[0022] 烯基可任选以对于双键的顺式或反式或E或Z定向存在。

[0023] 不同于烷基,炔基(当单独使用或组合使用时)由至少两个碳原子组成,其中至少两个相邻碳原子为通过C-C三键连接在一起。若在如上文中定义的具有至少两个碳原子的烷基中,形式上移除相邻碳原子上的各两个氢原子并使自由价饱和以形成另外两个键,从

而形成相应的炔基。

[0024] 卤代烷基(卤代烯基、卤代炔基)(当单独使用或组合使用时)为衍生自先前定义的烷基(烯基、炔基),衍生方式为使该烃链的一个或多个氢原子彼此独立地经卤素原子(其可为相同或不同)替换。若卤代烷基(卤代烯基、卤代炔基)欲经进一步取代,则所述取代可彼此独立地发生于(在各情况下呈单取代或多取代的形式)所有载氢碳原子上。

[0025] 卤代烷基(卤代烯基、卤代炔基)的实例为 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CHFCF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CHFCH_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF=CF_2$ 、 $-CCl=CH_2$ 、 $-CBr=CH_2$ 、 $-C\equiv C-CF_3$ 、 $-CHFCH_2CH_3$ 、 $-CHFCH_2CF_3$ 等。

[0026] 卤素涉及氟、氯、溴及/或碘原子。

[0027] 术语“环烷基”(当单独使用或组合使用时)是指非芳族3至12元(但优选为3至6元)单环碳环基或非芳族6至10元稠合双环、桥接双环、螺桨烷(propellane)或螺环碳环基。 C_{3-12} 环烷基可为饱和或部分饱和,且该碳环可通过该环的任意原子附接,从而产生稳定结构。3至10元单环碳环的非限制性实例包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基及环己酮。6至10元稠合双环碳环基的非限制性实例包含双环[1.1.1]戊烷、双环[3.3.0]辛烷、双环[4.3.0]壬烷及双环[4.4.0]癸基(十氢萘基)。6至10元桥接双环碳环基的非限制性实例包含双环[2.2.2]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基及双环[3.2.1]辛烷基。6至10元螺桨烷碳环基的非限制性实例包含(但不限于)[1.1.1.]螺桨烷、[3.3.3]螺桨烷及[3.3.1]螺桨烷。6至10元螺环碳环基的非限制性实例包含(但不限于)螺[3,3]庚烷基、螺[3,4]辛烷基及螺[4,4]庚烷基。

[0028] 术语“杂环基”(当单独使用或组合使用时)是指含有2至10个碳原子及1至4个选自NH、NR'、氧及硫(其中R'为 C_{1-6} 烷基)的杂原子环原子且包含稳定的非芳族4至8元单环杂环基或稳定的非芳族6至11元稠合双环、桥接双环或螺环杂环基的杂环系统。该杂环可为完全饱和或部分饱和。在一项实施方式中,该杂环为 C_{3-6} 杂环,即,其含有3至6个环碳原子。非芳族单环杂环基的非限制性实例包含四氢呋喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吡喃基、四氢吡喃基、二噁烷基、硫代吗啉基、1,1-二氧代基-1. λ_6 -硫代吗啉基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基及氮杂环庚烷基(azepinyl)。非芳族6至11元稠合双环基的非限制性实例包含八氢吖啶基、八氢苯并呋喃基及八氢苯并噻吩基。非芳族6至11元桥接双环基的非限制性实例包含2-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基及3-氮杂双环[3.2.1]辛烷基。非芳族6至11元螺环杂环基的非限制性实例包含7-氮杂-螺[3,3]庚烷基、7-螺[3,4]辛烷基及7-氮杂-螺[3,4]辛烷基。硫及氮可任选存在于所有可能的氧化阶段(硫 \rightarrow 亚砜 $-SO-$ 、砜 $-SO_2-$;氮 \rightarrow N-氧化物)中。

[0029] 术语“芳基”(当单独使用或组合使用时)是指含有自六至十四个碳环原子的芳族烃环(例如, C_{6-14} 芳基,优选为 C_{6-10} 芳基)。术语 C_{6-14} 芳基包含单环、稠合环及双环,其中所述环中的至少一者为芳族环。 C_{6-14} 芳基的非限制性实例包含苯基、茚满基、茚基、苯并环丁烷基、二氢萘基、四氢萘基、萘基、苯并环庚烷基及苯并环庚烯基。

[0030] 如本文使用,术语“杂芳基”(当单独使用或组合使用时)是指含有2至10个碳原子及1至4个选自N、NH、NR'、O及S(其中R'为 C_{1-6} 烷基)的杂原子环原子且包含芳族5至6元单环杂芳基及芳族7至11元杂芳基双环或稠合环(其中所述环中的至少一者为芳族环)的杂芳基环系统。5至6元单环杂芳基环的非限制性实例包含呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡

喃基、噻唑基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、四唑基、三唑基、噻吩基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基及嘌呤基。7至11元杂芳基双环或稠合环的非限制性实例包含苯并咪唑基、1,3-二氢苯并咪唑-2-酮、喹啉基、二氢-2H-喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、吲唑基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基及咪唑并[4,5-b]吡啶基。硫及氮可任选存在于所有可能的氧化阶段 (硫→亚砜-SO-、砜-SO₂-；氮→N-氧化物) 中。

[0031] 本发明的化合物仅为本领域技术人员所了解的那些经考虑为化学稳定的化合物。例如,具有“悬空价”或碳阴离子的化合物不是本文公开的本发明的方法所涵盖的化合物。

[0032] 除非特别说明,否则在整个本说明书及随附权利要求中,所给化学式或名称将包括互变异构体及所有立体、光学及几何异构体(例如,对映异构体、非对映异构体、E/Z异构体等)及其外消旋体及呈不同比例的各别对映异构体的混合物、非对映异构体的混合物或前述形式中的任何形式的混合物,其中存在此类异构体及对映异构体及盐(包含其药学上可接受的盐)及其相应非溶剂化形式及与药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇及类似物)的溶剂化形式。

[0033] 本发明的化合物亦包含其同位素标记形式。本发明组合的活性剂的同位素标记形式与该活性剂相同,但实际上,该活性剂的一个或多个原子已经被具有不同于通常在自然中发现的该原子的原子质量或质量数的原子质量或质量数的一个多个原子所替换。可容易购得并可根据完善建立的操作并入本发明组合的活性剂中的同位素的实例包含氢、碳、氮、氧、磷、氟及氯的同位素,例如,分别为²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F及³⁶Cl。含有上述同位素及/或其他原子的其他同位素中的一或多种的本发明组合的活性剂、前药或药学上可接受的盐亦视为在本发明范围内。

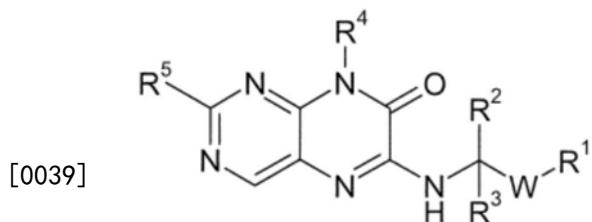
[0034] 本文使用的词组“药学上可接受”是指那些在合理医学判断范围内适用于与人类及动物的组织接触而无过多毒性、刺激性、过敏性反应或其他问题或并发症,并符合合理的利益/风险比的化合物、材料、组合物及/或剂型。药学上可接受的盐包含那些衍生自药学上可接受的无机及有机酸及碱的盐。合适的酸的实例包含盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、过氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、甲苯-对-硫酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-硫酸及苯磺酸。可将其他酸(诸如草酸)(虽然其本身非药学上可接受)用于制备在获得所述化合物及其药学上可接受的酸加成盐中可用作中间体的盐中。可以来自于金属诸如铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌及类似物的阳离子形成其他药学上可接受的盐(亦参见Pharmaceutical salts, Birge, S.M. 等人, J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19)。

[0035] 本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法自含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,此类盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与足量适当碱或酸在水或诸如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈或其混合物的有机稀释剂中反应来制备。

[0036] 出于本发明目的,治疗有效量意谓可消除疾病的症状或缓解这些症状,或延长经治疗的患者的存活时间的的物质的量。

[0037] 本发明的实施方式

[0038] 本发明的一般实施方式涉及下式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



(I)

[0040] 其中：

[0041] R¹为：

[0042] -CN；

[0043] -S (O) _nR⁶；[0044] -S (O) _nNR⁷R⁸；[0045] -S (O) (NR⁹) R⁶；[0046] -N (R⁹) C (O) R⁶；[0047] -N (R⁹) C (O) OR⁶；[0048] -N (R⁹) S (O) _nR⁶；[0049] -C (O) OR⁹；[0050] -C (O) _nR⁷R⁸；或[0051] -C (O) R⁹；或[0052] R¹的R⁶、R⁷、R⁸或R⁹可环化于W上以形成环；及[0053] R²及R³各独立地为：

[0054] (A) -H；

[0055] (B) 任选经一个、两个或三个选自以下的基团取代的C₁₋₃烷基：[0056] a) C₃₋₆环烷基；[0057] b) -OR⁹；

[0058] c) -CN；

[0059] d) -CF₃；

[0060] e) -卤素；

[0061] f) -C (O) OR⁹；[0062] g) -C (O) _n(R⁹) ₂；[0063] h) -S (O) _nR⁹；及[0064] i) -S (O) _nNR⁷R⁸；或[0065] (C) C₃₋₆环烷基；[0066] (D) C₃₋₆杂环基；或[0067] R²及R³与其所连接的碳一起形成C₃₋₆碳环；或[0068] R²及R³与其所连接的碳一起形成C₃₋₆杂环；或[0069] R²或R³可环化于W上以形成环；[0070] R⁴为：

- [0071] (A) 任选经一个、两个或三个选自以下的基团取代的C₁₋₆烷基：
- [0072] a) C₃₋₆环烷基；
- [0073] b) C₃₋₆杂环基；
- [0074] c) -OR⁹；
- [0075] d) -CN；
- [0076] e) -S(0)nR⁹；
- [0077] f) -卤素；及
- [0078] g) -CF₃；或
- [0079] (B) 任选经一个、两个或三个选自以下的基团取代的C₃₋₁₂环烷基：
- [0080] a) C₁₋₆烷基；
- [0081] b) -OR⁹；
- [0082] c) -CN；
- [0083] d) -S(0)nR⁹；
- [0084] e) -卤素；及
- [0085] f) -CF₃；或
- [0086] (C) 各任选经一个、两个或三个选自以下的基团取代的芳基、杂芳基或杂环基：
- [0087] a) C₁₋₆烷基；
- [0088] b) C₃₋₆环烷基；
- [0089] c) -OR⁹；
- [0090] d) -CN；
- [0091] e) -S(0)nR⁹；
- [0092] f) -卤素；及
- [0093] g) -CF₃；
- [0094] R⁵为各任选经一个、两个或三个选自以下的基团取代的芳基、杂芳基、杂环基或C₃₋₁₂环烷基：
- [0095] (A) 各任选经一个、两个或三个选自以下的基团取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或C₃₋₆杂环基：
- [0096] a) C₃₋₆环烷基；
- [0097] b) C₃₋₆杂环基；
- [0098] c) -OR⁹；
- [0099] d) -CN；
- [0100] e) -S(0)nNR⁷R⁸；
- [0101] f) -S(0)nR⁹；
- [0102] g) -卤素；及
- [0103] h) -CF₃；或
- [0104] (B) -OR⁹；
- [0105] (C) -CN；
- [0106] (D) -CF₃；
- [0107] (E) -卤素；

[0108] (F) $-S(O)_nNR^7R^8$;

[0109] (G) $-S(O)_nR^9$; 及

[0110] (H) $-NR^7R^8$;

[0111] W为各任选经一个或两个选自以下的基团取代的芳基、杂芳基、杂环基、C₃₋₁₂环烷基或炔基:

[0112] a) C₁₋₆烷基;

[0113] b) C₃₋₆环烷基;

[0114] c) $-OR^9$;

[0115] d) $-CN$;

[0116] e) $-CF_3$;

[0117] f) -卤素;

[0118] g) $-NR^7R^8$;

[0119] h) $-C(O)OR^9$; 及

[0120] i) $-C(O)_n(R^9)_2$;

[0121] R⁶选自:

[0122] (A) $-OH$;

[0123] (B) 任选经一个或两个选自以下的基团取代的C₁₋₆烷基:

[0124] a) C₃₋₆环烷基;

[0125] b) $-OR^9$;

[0126] c) $-CN$;

[0127] d) $-CF_3$; 及

[0128] e) -卤素;

[0129] (C) C₃₋₆环烷基; 及

[0130] (D) $-CF_3$;

[0131] R⁷及R⁸为独立地选自:

[0132] (A) $-H$;

[0133] (B) 任选经一个或两个选自以下的基团取代的C₁₋₃烷基:

[0134] a) C₃₋₆环烷基;

[0135] b) $-OR^9$;

[0136] c) $-CN$;

[0137] d) -卤素; 及

[0138] (C) C₃₋₆环烷基; 或

[0139] R⁷及R⁸连同与之连接的氮一起形成具有3至6个碳原子的饱和环, 其中该饱和环中的一个碳原子可任选经-0-、-NR⁹-或-S(O)_n-替换;

[0140] R⁹选自:

[0141] (A) $-H$;

[0142] (B) 任选经一个或两个选自以下的基团取代的C₁₋₃烷基:

[0143] a) C₃₋₆环烷基;

[0144] b) $-OR^9$;

- [0145] c) $-CN$;
- [0146] d) $-CF_3$; 及
- [0147] e) $-卤素$; 或
- [0148] (C) C_{3-6} 环烷基; 及
- [0149] n为0、1或2。
- [0150] 各种取代基定义内的其他子实施方式包含以下:
- [0151] R^1 基团实施方式
- [0152] (1) R^1 为:
- [0153] $-CN$;
- [0154] $-S(O)_nR^6$;
- [0155] $-S(O)_nNR^7R^8$;
- [0156] $-N(H)S(O)_nR^6$; 或
- [0157] $-S(O)(NH)R^6$; 及
- [0158] 其中:
- [0159] R^6 为:
- [0160] (A) 任选经一个或两个选自以下的基团取代的 C_{1-3} 烷基:
- [0161] a) C_{3-6} 环烷基;
- [0162] b) $-OR^9$; 及
- [0163] c) $-CN$; 或
- [0164] (B) C_{3-6} 环烷基;
- [0165] R^7 及 R^8 各独立地为:
- [0166] (A) $-H$; 或
- [0167] (B) C_{1-3} 烷基; 及
- [0168] R^9 选自:
- [0169] (A) $-H$;
- [0170] (B) C_{1-3} 烷基; 或
- [0171] (C) C_{3-6} 环烷基; 及
- [0172] n为1或2。
- [0173] (2) R^1 为:
- [0174] $-S(O)_nR^6$;
- [0175] $-S(O)_nNR^7R^8$; 或
- [0176] $-S(O)(NH)R^6$; 及
- [0177] 其中:
- [0178] R^6 为:
- [0179] (A) 任选经一个或两个选自以下的基团取代的 C_{1-3} 烷基:
- [0180] a) C_{3-6} 环烷基;
- [0181] b) $-OR^9$; 及
- [0182] c) $-CN$; 或
- [0183] (B) C_{3-6} 环烷基;

- [0184] R^7 及 R^8 各独立地为：
- [0185] (A) -H; 或
- [0186] (B) C_{1-3} 烷基; 及
- [0187] R^9 选自：
- [0188] (A) -H;
- [0189] (B) C_{1-3} 烷基; 或
- [0190] (C) C_{3-6} 环烷基; 及
- [0191] n 为1或2。
- [0192] (3) R^1 为- $S(0)_nR^6$ 、- $S(0)_nNR^7R^8$ 或- $S(0)(NH)R^6$; 及
- [0193] R^6 为 C_{1-3} 烷基; 及
- [0194] R^7 及 R^8 各独立地为：
- [0195] (A) -H; 或
- [0196] (B) C_{1-3} 烷基; 及
- [0197] n 为2。
- [0198] R^2 及 R^3 基团实施方式
- [0199] (1) R^2 及 R^3 各独立地选自：
- [0200] (A) -H;
- [0201] (B) 任选经一个、两个或三个选自以下的基团取代的 C_{1-3} 烷基：
- [0202] a) C_{3-6} 环烷基;
- [0203] b) - OR^9 ; 或
- [0204] c) -卤素; 及
- [0205] R^2 及 R^3 与其所连接的碳一起形成 C_{3-6} 碳环; 或
- [0206] R^2 及 R^3 与其所连接的碳一起形成 C_{3-6} 杂环; 及
- [0207] R^9 选自：
- [0208] (A) -H; 及
- [0209] (B) C_{1-3} 烷基。
- [0210] (2) R^2 及 R^3 各独立地选自：
- [0211] (A) -H; 及
- [0212] (B) C_{1-3} 烷基;
- [0213] (3) R^2 及 R^3 为H。
- [0214] R^4 基团实施方式
- [0215] (1) R^4 为：
- [0216] (A) 任选经一个、两个或三个选自以下的基团取代的 C_{1-6} 烷基：
- [0217] a) C_{3-6} 环烷基;
- [0218] b) 4、5或6元杂环基;
- [0219] c) - OR_9 ;
- [0220] d) -CN;
- [0221] e) -卤素; 及
- [0222] f) - CF_3 ; 或

- [0223] (B) 任选经一个、两个或三个选自以下的基团取代的C₃₋₆环烷基：
- [0224] a) C₁₋₆烷基；
- [0225] b) -OR⁹；
- [0226] c) -CN；
- [0227] d) -卤素；及
- [0228] e) -CF₃；及
- [0229] 其中该C₃₋₆环烷基中的一个碳可任选经-O-替换；
- [0230] (C) 苯基；或
- [0231] (D) 4、5或6元杂环基；及
- [0232] R⁹选自：
- [0233] (A) -H；及
- [0234] (B) C₁₋₃烷基。
- [0235] (2) R⁴为：
- [0236] (A) 任选经一个或两个选自以下的基团取代的C₁₋₆烷基：
- [0237] a) C₃₋₆环烷基；
- [0238] b) 4、5或6元杂环基；
- [0239] c) -OR⁹；
- [0240] d) -CN；
- [0241] e) -卤素；及
- [0242] f) -CF₃；或
- [0243] (B) 任选经一个、两个或三个选自以下的基团取代的C₃₋₆环烷基：
- [0244] a) C₁₋₆烷基；
- [0245] b) -OR⁹；
- [0246] c) -CN；
- [0247] d) -卤素；及
- [0248] e) -CF₃；或
- [0249] (C) 苯基；或
- [0250] (D) 4、5或6元杂环基；及
- [0251] R⁹为C₁₋₃烷基。
- [0252] (3) R⁴为：
- [0253] (A) 任选经一个或两个选自C₃₋₆环烷基、卤素、-CF₃及C₁₋₃烷氧基的基团取代的C₁₋₆烷基；或
- [0254] (B) 任选经一个或两个选自C₁₋₆烷基、-CF₃及卤素的基团取代的C₃₋₆环烷基；或
- [0255] (C) 5元杂环基。
- [0256] R⁵基团实施方式
- [0257] (1) R⁵为各任选经一个、两个或三个选自以下的基团取代的芳基、杂芳基或杂环基：
- [0258] a) C₁₋₆烷基；
- [0259] b) C₃₋₆环烷基；

- [0260] c) $-OR^9$;
- [0261] d) $-CN$;
- [0262] e) $-CF_3$;
- [0263] f) $-卤素$; 及
- [0264] g) $-NR^7R^8$; 及
- [0265] R^7 、 R^8 及 R^9 各独立地选自:
- [0266] (A) $-H$; 及
- [0267] (B) C_{1-3} 烷基。
- [0268] (2) R^5 为:
- [0269] (A) 任选经一个、两个或三个选自以下的基团取代的苯基:
- [0270] a) C_{1-6} 烷基;
- [0271] b) C_{3-6} 环烷基;
- [0272] c) $-OR^9$;
- [0273] d) $-CN$;
- [0274] e) $-CF_3$; 及
- [0275] f) $-卤素$; 或
- [0276] (B) 任选经一个、两个或三个选自以下的基团取代的5或6元杂芳基:
- [0277] a) C_{1-6} 烷基;
- [0278] b) C_{3-6} 环烷基;
- [0279] c) $-OR^9$;
- [0280] d) $-CN$;
- [0281] e) $-CF_3$;
- [0282] f) $-卤素$; 及
- [0283] g) $-NR^7R^8$; 及
- [0284] R^7 、 R^8 及 R^9 各独立地选自:
- [0285] (A) $-H$; 及
- [0286] (B) C_{1-3} 烷基。
- [0287] (3) R^5 为任选经一个、两个或三个选自以下的基团取代的吡啶基或嘧啶基:
- [0288] a) C_{1-6} 烷基;
- [0289] b) C_{3-6} 环烷基;
- [0290] c) $-OR^9$;
- [0291] d) $-CF_3$; 及
- [0292] e) $-NR^7R^8$; 及
- [0293] R^7 及 R^8 各独立地选自:
- [0294] (A) $-H$;
- [0295] (B) C_{1-3} 烷基; 及
- [0296] R^9 为 C_{1-3} 烷基。
- [0297] (4) R^5 为任选经一个或两个选自以下的基团取代的嘧啶基:
- [0298] a) C_{1-3} 烷基;

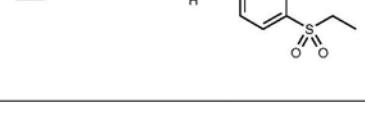
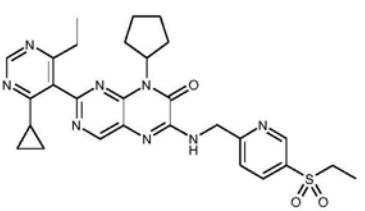
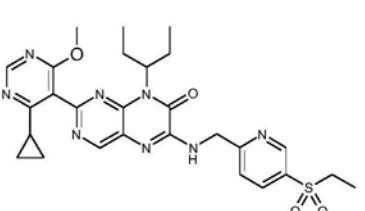
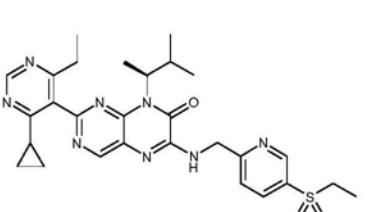
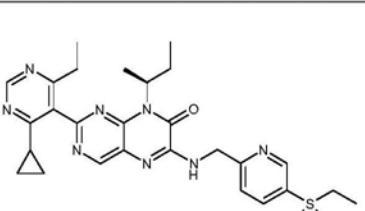
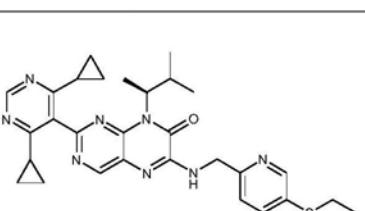
- [0299] b) C₃₋₅环烷基；
- [0300] c) C₁₋₃烷氧基；及
- [0301] d) -CF₃。
- [0302] W基团实施方式
- [0303] (1) W为各任选经一个或两个选自以下的基团取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基、哌嗪基、吡嗪基或C₃₋₁₂环烷基：
- [0304] a) C₁₋₆烷基；
- [0305] b) C₃₋₆环烷基；
- [0306] c) -OR⁹；
- [0307] d) -CN；
- [0308] e) -CF₃；
- [0309] f) -卤素；
- [0310] g) -NR⁷R⁸；
- [0311] h) -C(0)OR⁹；及
- [0312] i) -C(0)_n(R⁹)₂；
- [0313] R⁷、R⁸及R⁹为各选自：
- [0314] (A) -H；及
- [0315] (B) C₁₋₃烷基。
- [0316] (2) W为苯基、吡啶基、嘧啶基或哌啶基。
- [0317] 其他实施方式包含上文R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及W的子实施方式的任何可能的组合。
- [0318] 式(I)的其他子属实施方式
- [0319] 上式(I)的化合物的其他子属实施方式包含：
- [0320] (1) 如上述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中：
- [0321] R¹为：
- [0322] -S(0)_nR⁶；
- [0323] -S(0)_nNR⁷R⁸；或
- [0324] -S(0)(NH)R⁶；
- [0325] R²及R³各独立地选自：
- [0326] (A) -H；及
- [0327] (B) C₁₋₃烷基；
- [0328] R⁴为：
- [0329] (A) 任选经一个或两个选自以下的基团取代的C₁₋₆烷基：
- [0330] a) C₃₋₆环烷基；
- [0331] b) 4、5或6元杂环基；
- [0332] c) -OR⁹；
- [0333] d) -CN；
- [0334] e) -卤素；及
- [0335] f) -CF₃；
- [0336] (B) 任选经一个、两个或三个选自以下的基团取代的C₃₋₆环烷基：

- [0337] a) C₁₋₆烷基；
- [0338] b) -OR₉；
- [0339] c) -CN；
- [0340] d) -卤素；及
- [0341] e) -CF₃；
- [0342] (C) 苯基；或
- [0343] (D) 5或6元杂环基；
- [0344] R⁵为：
 - [0345] (A) 任选经一个或两个选自以下的基团取代的苯基：
 - [0346] a) C₁₋₆烷基；
 - [0347] b) C₃₋₆环烷基；
 - [0348] c) -OR⁹；
 - [0349] d) -CN；
 - [0350] e) -CF₃；及
 - [0351] f) -卤素；或
- [0352] (B) 各任选经一个、两个或三个选自以下的基团取代的吡啶基或嘧啶基：
- [0353] a) C₁₋₆烷基；
- [0354] b) C₃₋₆环烷基；
- [0355] c) -OR⁹；
- [0356] d) -CN；
- [0357] e) -CF₃；
- [0358] f) -卤素；及
- [0359] g) -NR⁷R⁸；及
- [0360] W为各任选经一个或两个选自以下的基团取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基或C₃₋₁₂环烷基：
 - [0361] a) C₁₋₆烷基；
 - [0362] b) C₃₋₆环烷基；
 - [0363] c) -OR⁹；
 - [0364] d) -CN；
 - [0365] e) -CF₃；
 - [0366] f) -卤素；
 - [0367] g) -NR⁷R⁸；
 - [0368] h) -C(0)OR⁹；及
 - [0369] i) -C(0)_n(R⁹)₂；
- [0370] R⁶为：
 - [0371] (A) 任选经一个或两个选自以下的基团取代的C₁₋₃烷基：
 - [0372] a) C₃₋₆环烷基；
 - [0373] b) -OR⁹及
 - [0374] b) -CN；或

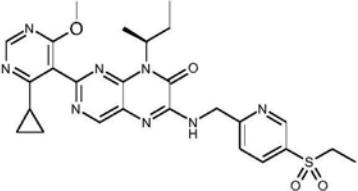
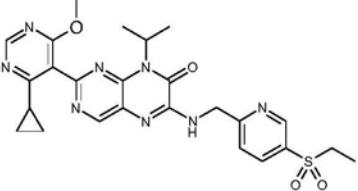
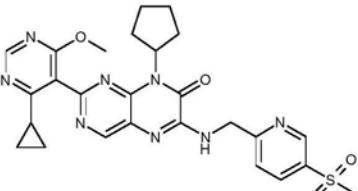
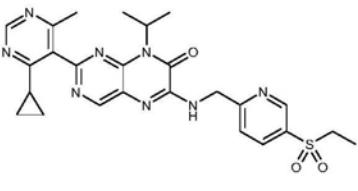
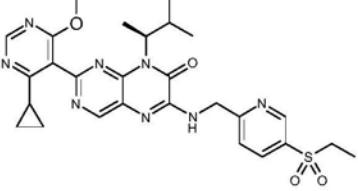
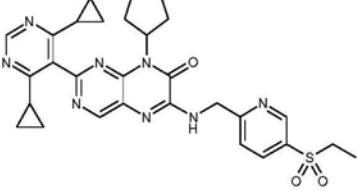
- [0375] (B) C₃₋₆环烷基；
- [0376] R⁷、R⁸及R⁹各独立地为：
- [0377] (A) -H；或
- [0378] (B) C₁₋₃烷基；及
- [0379] n为2。
- [0380] (2) 如上述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中：
- [0381] R¹为-S(0)_nR⁶或-S(0)_nNR⁷R⁸；及
- [0382] R²及R³为H；
- [0383] R⁴为：
- [0384] (A) 任选经一个或两个选自C₃₋₆环烷基、-CF₃及C₁₋₃烷氧基的基团取代的C₁₋₆烷基；或
- [0385] (B) 任选经一个或两个选自C₁₋₆烷基、-CN及卤素的基团取代的C₃₋₆环烷基；或
- [0386] (C) 5元杂环基；
- [0387] R⁵为任选经一个、两个或三个选自以下的基团取代的嘧啶基：
- [0388] a) C₁₋₆烷基；
- [0389] b) C₃₋₆环烷基；
- [0390] c) -OR⁹；
- [0391] d) -CF₃；及
- [0392] e) -NR⁷R⁸；
- [0393] W为苯基、吡啶基、嘧啶基或哌啶基；
- [0394] R⁶为C₁₋₃烷基；
- [0395] R⁷、R⁸、R⁹各独立地为：
- [0396] (A) -H；或
- [0397] (B) C₁₋₃烷基；及
- [0398] n为2。
- [0399] (3) 如紧接上文在(2)中描述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中：
- [0400] R⁵为任选经一个或两个选自以下的基团取代的嘧啶基：
- [0401] a) C₁₋₃烷基；
- [0402] b) C₃₋₅环烷基；及
- [0403] c) C₁₋₃烷氧基；及
- [0404] W为苯基、吡啶基、嘧啶基或哌啶基。
- [0405] 本发明范围内的特定化合物包含下表I中的化合物或其药学上可接受的盐：
- [0406] 表1

[0407]

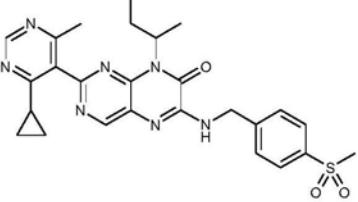
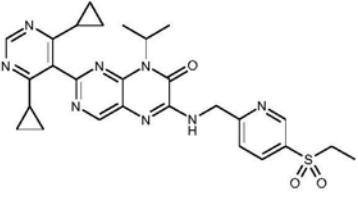
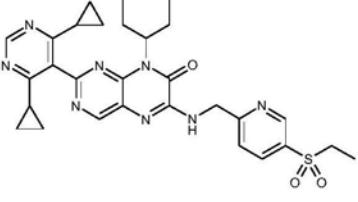
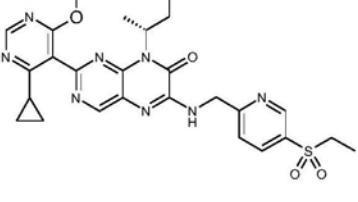
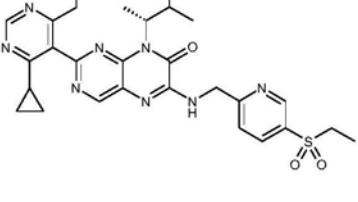
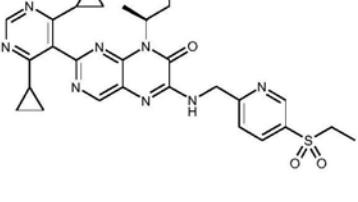
[0408]

2		0.98	547.4	A
3		1.05	561.4	A
4		1.08	565.5	A
5		1.08	563.4	A
6		1.05	549.3	A
7		1.14	575.4	A

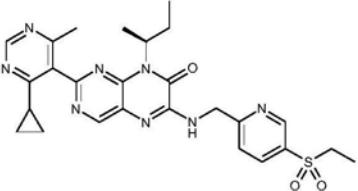
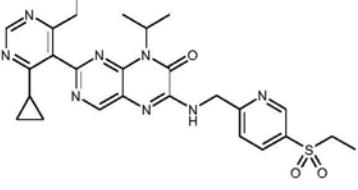
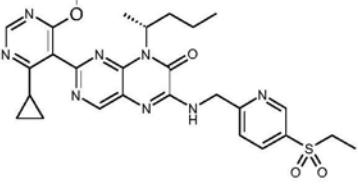
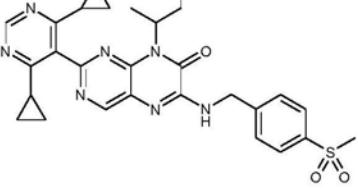
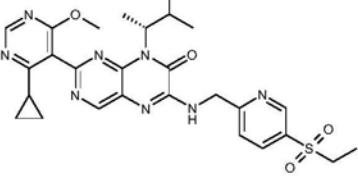
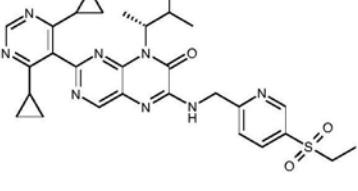
[0409]

8		1.01	551.4		A
9		1.03	537.2		A
10		1.04	563.4		A
11		0.91	521.4		A
12		1.07	565.4		A
13		1.11	573.4		A

[0410]

14		1.01	520.3	A
15		1.02	547.4	A
16		1.15	575.4	A
17		1.01	551.4	A
18		1.07	563.4	A
19		1.12	561.3	A

[0411]

20		0.99	535.2		A
21		0.97	535.4		A
22		1.09	565.3	563.3	A
23		1.14	547.4		A
24		1.07	565.4		A
25		1.14	575.4		A

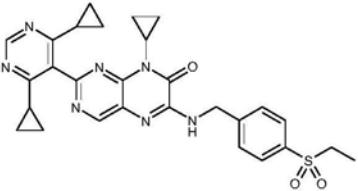
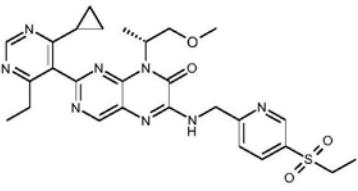
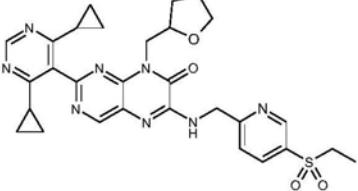
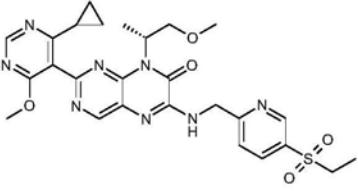
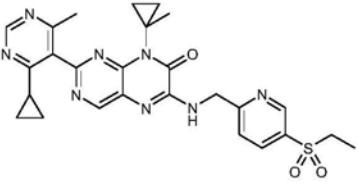
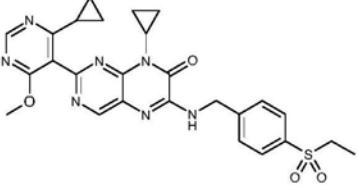
[0412]

26		1.03	536.2		A
27		1.03	549.2	547.1	A
28		2.06	559.4	557.4	B
29		0.97	577.4		A
30		0.91	565.4		A
31		1.03	549.2	547.0	A

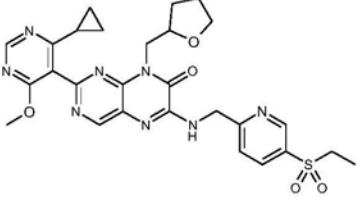
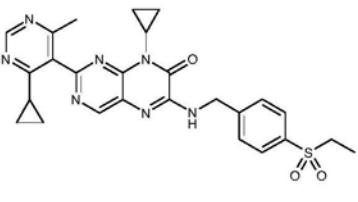
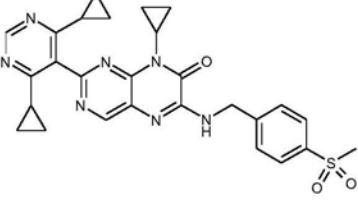
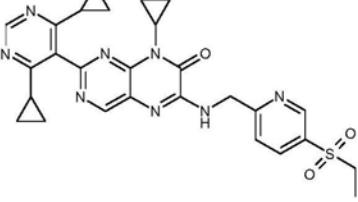
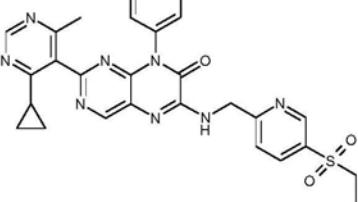
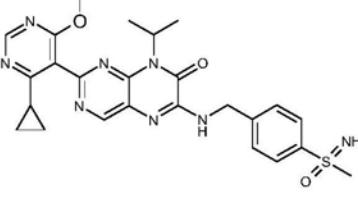
[0413]

32		1.89	547.4	545.4	B
33		1.09	565.3	563.3	A
34		0.90	567.4		A
35		1.05	537.2		A
36		0.93	585.3	583.3	A
37		1.85	549.4	547.4	B

[0414]

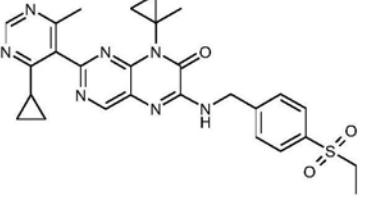
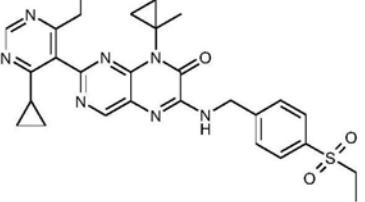
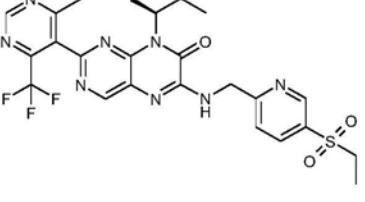
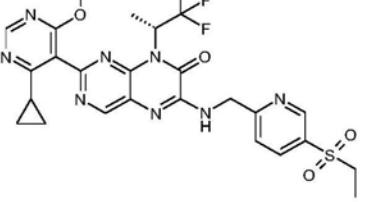
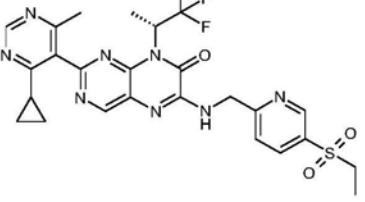
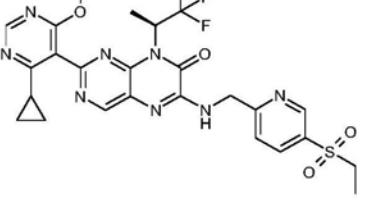
38		2.06	544.4	542.4	B
39		0.91	565.4		A
40		0.94	589.4		A
41		0.90	567.4		A
42		2.08	559.4	557.4	B
43		1.81	534.4	532.4	B

[0415]

44		0.86	579.4		A
45		1.67	518.4	516.4	B
46		1.89	530.4	528.4	B
47		0.85	545.1	543.2	A
48		0.99	555.3		A
49		0.94	521.1		A

[0416]

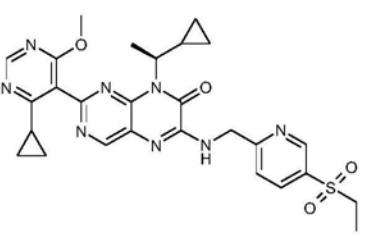
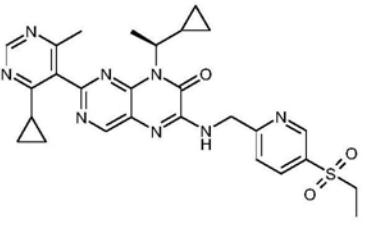
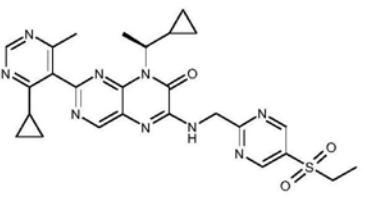
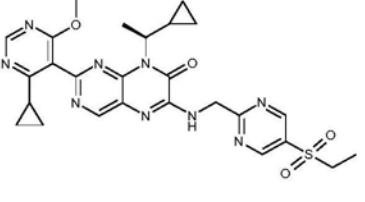
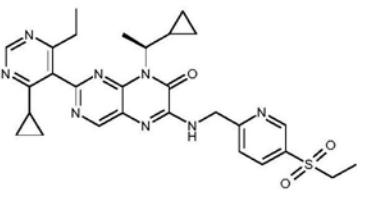
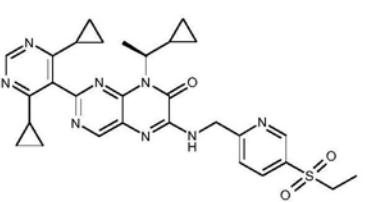
[0417]

56		1.96	532.1	530.1	B
57		2.17	546.1	544.1	B
58		1.03	563.1		A
59		1.01	591.1	589	A
60		0.95	575.2	573	A
61		1.02	591.2	589	A

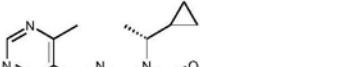
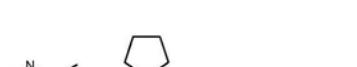
[0418]

62		0.96	575.1	573	A	
63		2.13	548.0	546.0	B	
64		1.97	546.8	545.1	B	
65		1.01	550.0		A	
66		1.02	548.9		A	
67		1.02	548.9		A	

[0419]

68		1.04	563.0		A
69		0.98	547.3		A
70		0.98	548.0		A
71		1.04	564.0		A
72		1.05	560.8		A
73		1.05	573.0		A

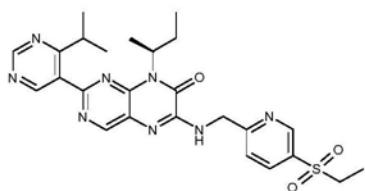
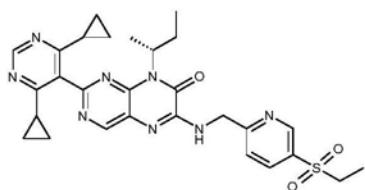
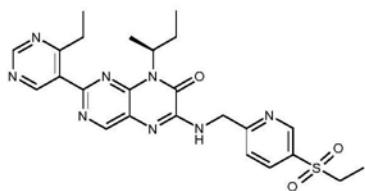
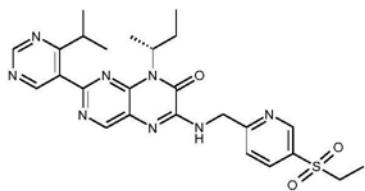
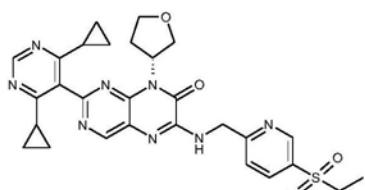
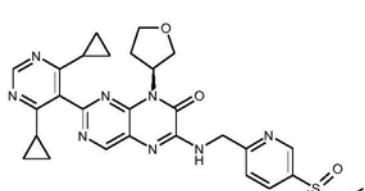
[0420]

74		1.05	563.0	A
75		0.98	546.7	A
76		1.11	568.8	A
77		0.97	547.7	A
78		1.04	563.8	A
79		0.99	547.7	A

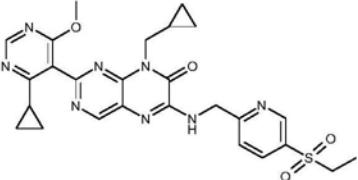
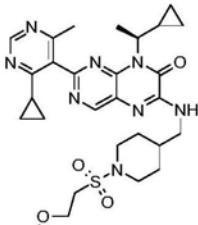
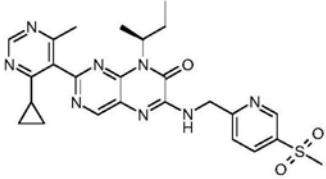
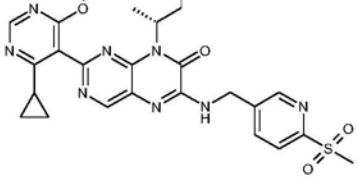
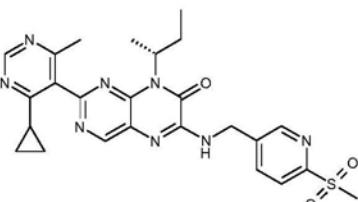
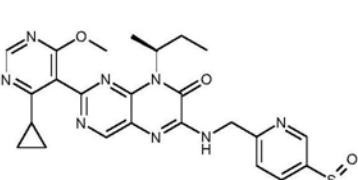
[0421]

80		1.05	563.7		A
81		0.94	533.8		A
82		1.07	545.8		A
83		1.07	545.9		A
84		0.97	535.2		A
85		1.04	549.2		A

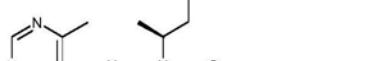
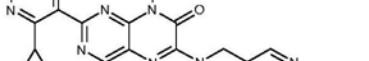
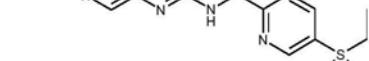
[0422]

86		1.05	523.2		A
87		1.11	561.2		A
88		0.94	509.2		A
89		1.04	523.2		A
90		0.89	575.2		A
91		0.89	575.2		A

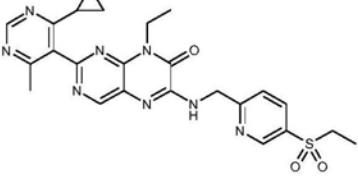
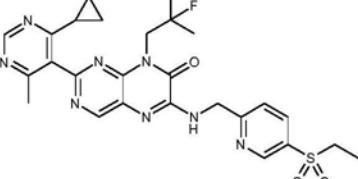
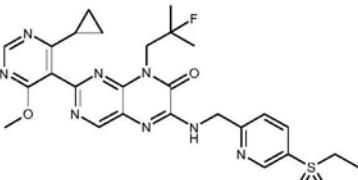
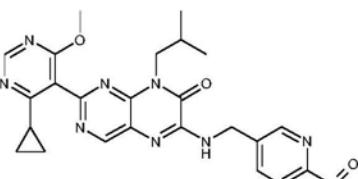
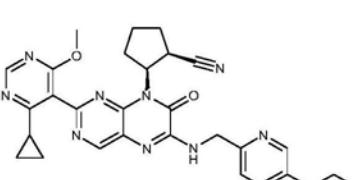
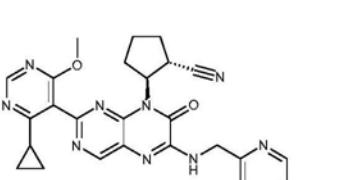
[0423]

92		0.98	549.0		A
93		1.03	584.0		A
94		0.89	521.5		A
95		0.95	537.3		A
96		0.89	521.5		A
97		0.95	537.5		A

[0424]

98		0.83	522.5		A
99		0.89	521.5		A
100		0.93	535.5		A
101		0.98	589.4		A
102		0.95	537.5		A
103		2.18	553.3		B

[0425]

104		1.67	507.0		B
105		1.80	553.5		B
106		1.99	569.5		B
107		0.94	537.5		A
108		0.87	588.1		A
109		0.91	588.0		A

[0426]

110		0.88	603.1		A
111		0.81	572.5		A
112		0.81	572.5		A
113		1.05	617.5		A
114		2.28	567.5		B
115		1.02	546.5		A

[0427]

116		0.92	550.5		A
117		1.12	563.4		A
118		0.98	549.5		A
119		0.78	561.3		A
120		0.83	577.3		A
121		2.27	551.5		B

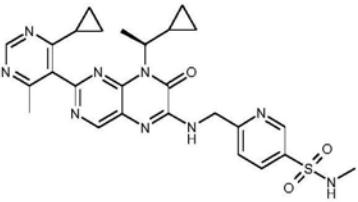
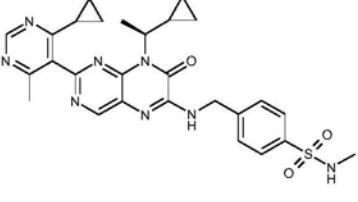
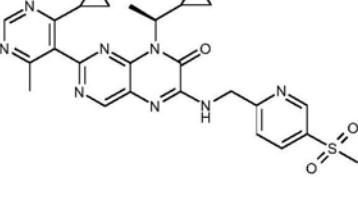
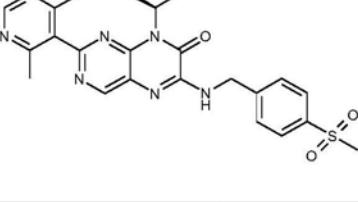
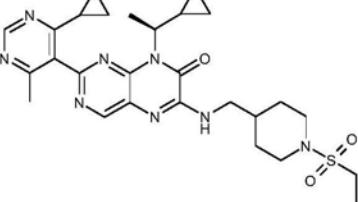
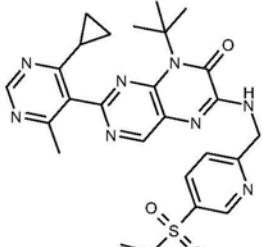
[0428]

122		0.89	538.4		A
123		0.99	549.0		A
124		1.03	563.2		A
125		0.99	549.2		A
126		0.93	550.2		A
127		0.96	547.5		A

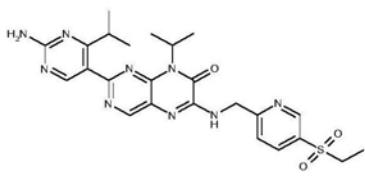
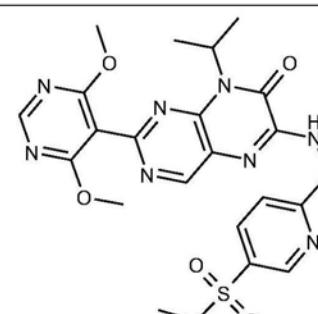
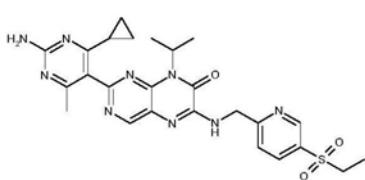
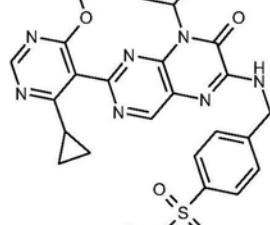
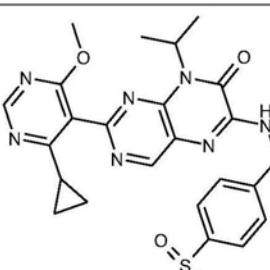
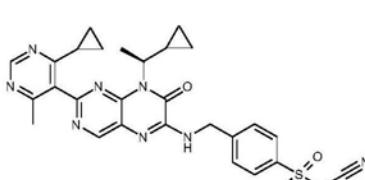
[0429]

128		0.91	533.4		A
129		0.56	537.1		A
130		0.96	526.8		A
131		1.01	542.7		A
132		0.90	532.9		A
133		1.16	509.1		A

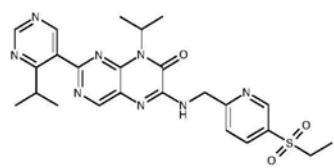
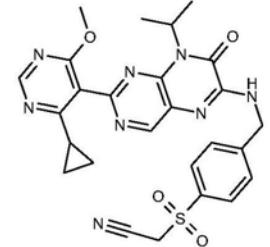
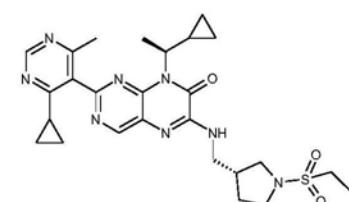
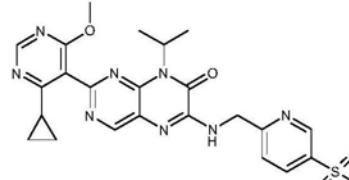
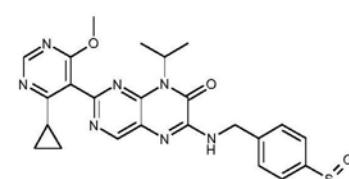
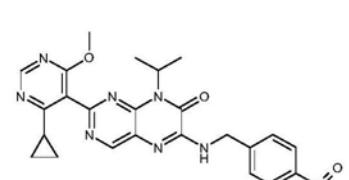
[0430]

134		0.94	547.9		A
135		0.99	546.9		A
136		0.92	533.0		A
137		0.98	531.9		A
138		1.04	552.9		A
139		0.96	534.7		A

[0431]

140		1.77	524.0		B
141		0.89	527.1		A
142		1.26	536.1		B
143		1.01	535.9		A
144		0.97	520.0		A
145		1.04	557.1		A

[0432]

146		2.18	509.0		B
147		1.02	546.9		A
148		0.99	540.5		A
149		0.90	522.9		A
150		0.96	522.0		A
151		0.90	522.9		A

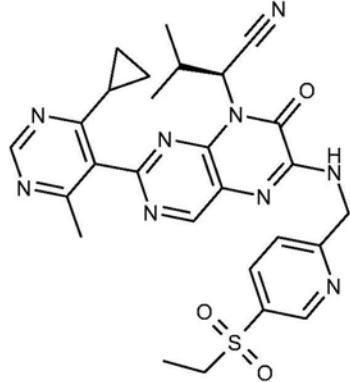
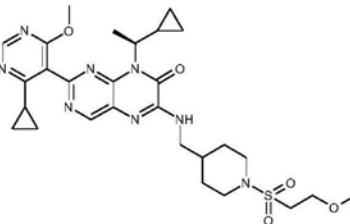
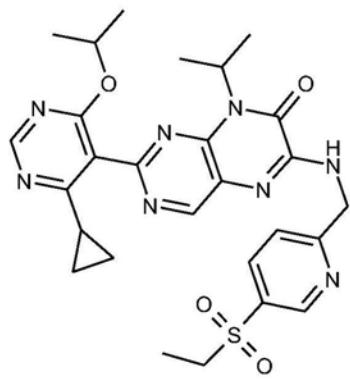
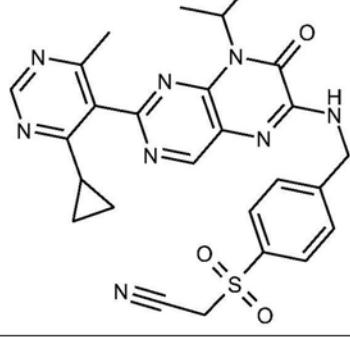
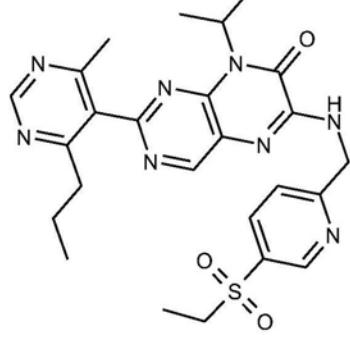
[0433]

[0434]

158		0.98	539.3		A
159		1.05	564.8		A
160		0.84	531.0		A
161		0.96	575.3		A
162		0.89	561.2		A

[0435]

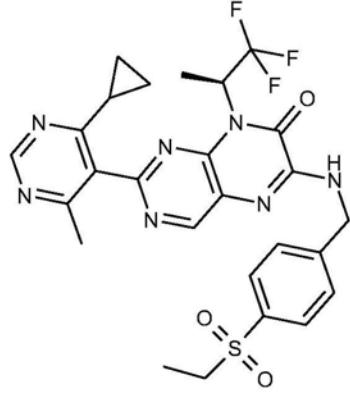
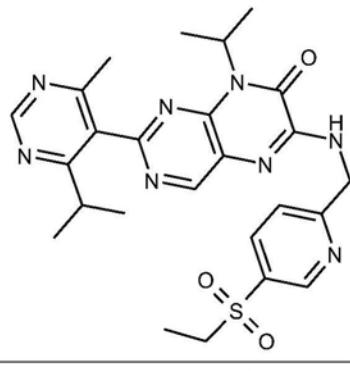
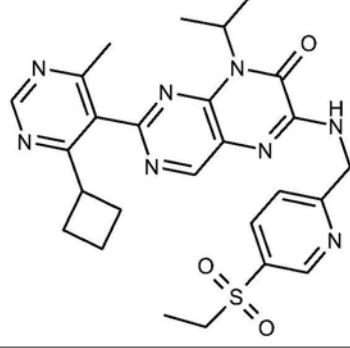
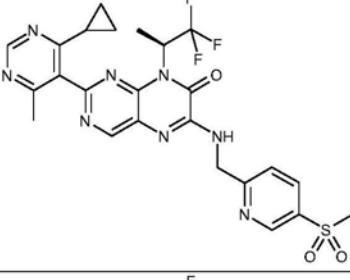
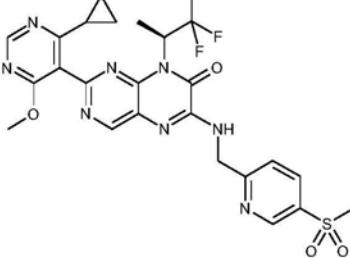
[0436]

168		0.87	559.7	A
169		1.09	599.8	A
170		1.10	565.1	A
171		0.97	531.1	A
172		0.91	524	A

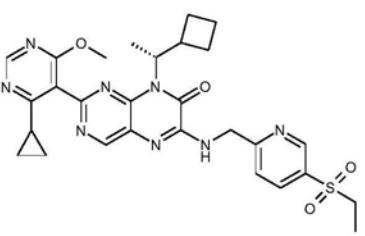
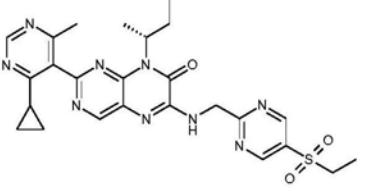
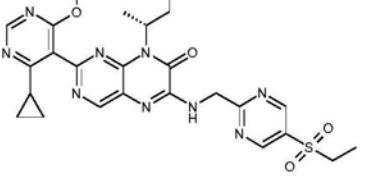
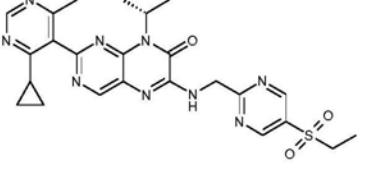
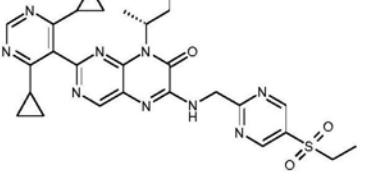
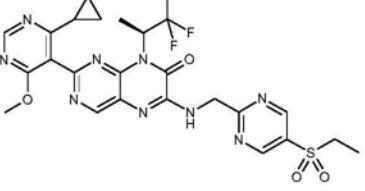
[0437]

173		1.90	520.9	B
174		0.96	574	A
175		0.87	561.9	A
176		0.86	563.9	A

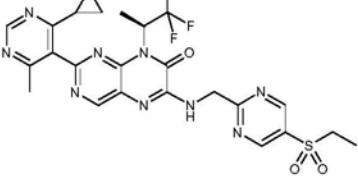
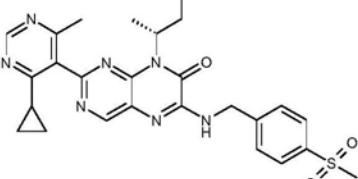
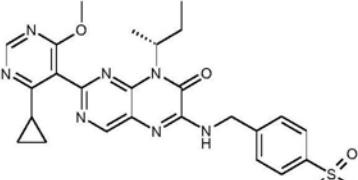
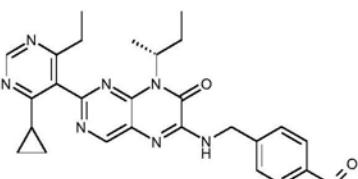
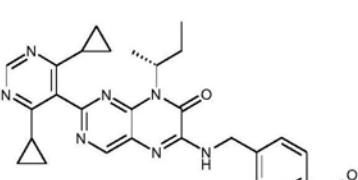
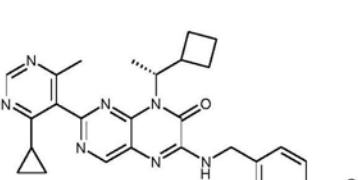
[0438]

177		1.00	573.0	A
178		0.91	523.0	A
179		0.96	535.1	A
180		1.90	560.8	B
181		2.16	577.1	B

[0439]

182		1.11	577.2		A
183		0.95	536.0		A
184		1.01	552.2		A
185		1.08	550.1		A
186		1.08	561.9		A
187		2.28	592.1		B

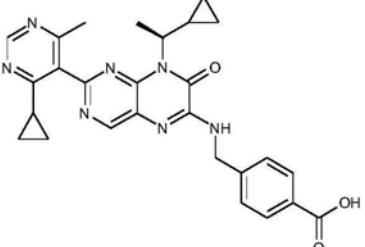
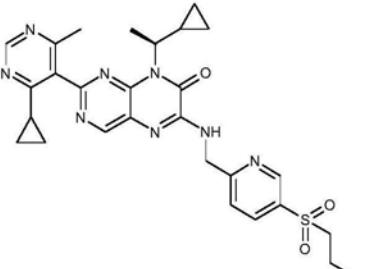
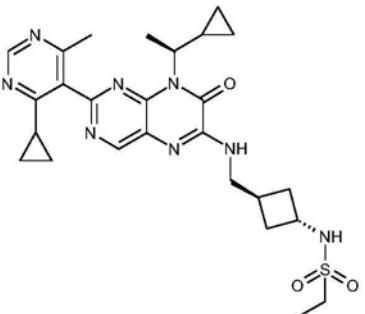
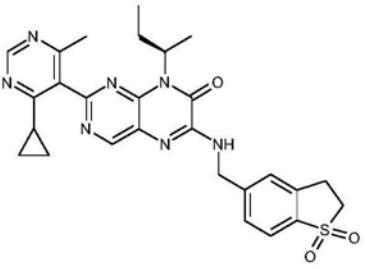
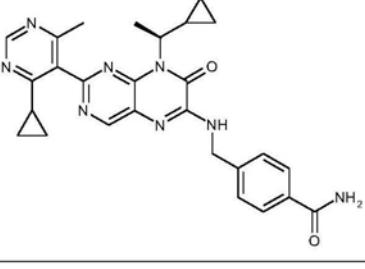
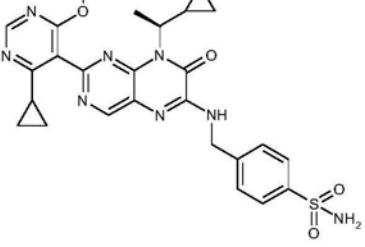
[0440]

188		2.08	576.0		B
189		0.95	519.9		A
190		1.02	536.0		A
191		1.00	533.2		A
192		1.09	545.2		A
193		1.06	546.4		A

[0441]

194		0.99	547.4		A
195		0.89	521.0		A
196		0.95	537.0		A
197		0.95	535.4		A
198		1.00	551.4		A
199		1.04	561.4		A

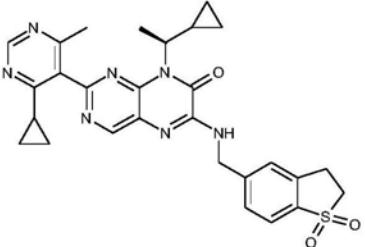
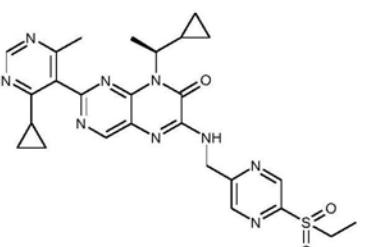
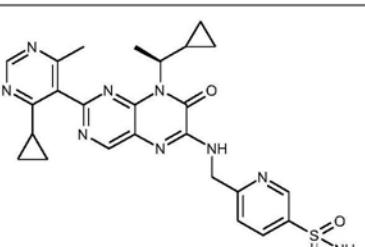
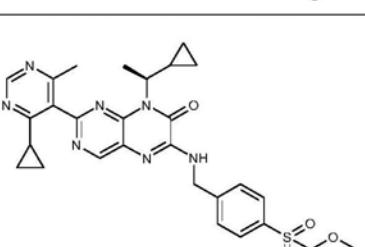
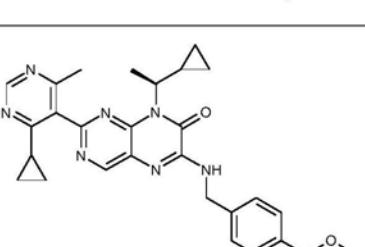
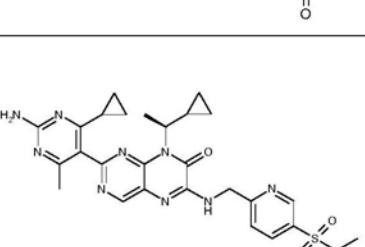
[0442]

200		1.09	498.3		A
201		1.05	561.1		A
202		1.01	539.3		A
203		0.95	532.4		A
204		0.89	497.4		A
205		1.01	549.0		A

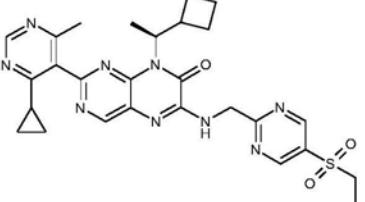
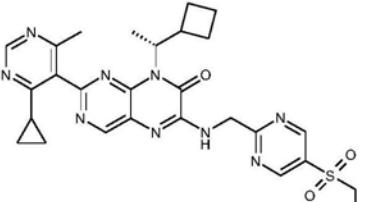
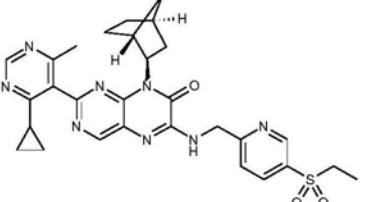
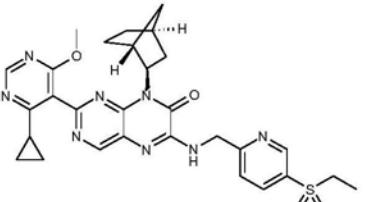
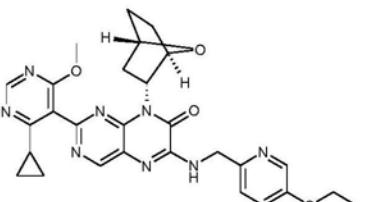
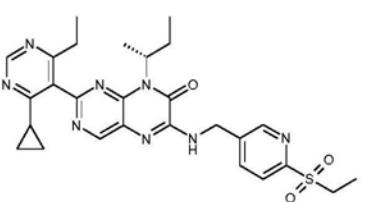
[0443]

206		1.01	565.3		A
207		1.20	565.3		A
208		1.07	564		A
209		1.07	575.8		A
210		0.91	545.0		A
211		0.98	539.0		A

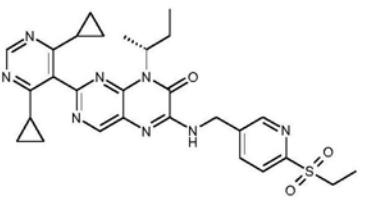
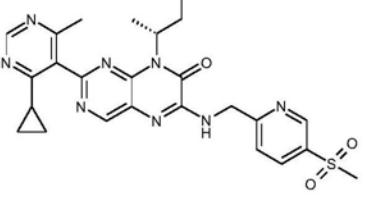
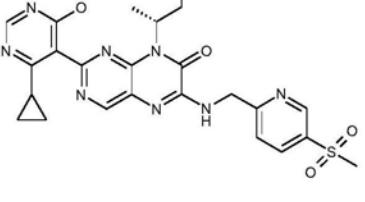
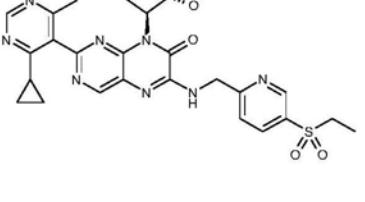
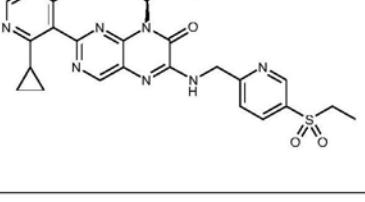
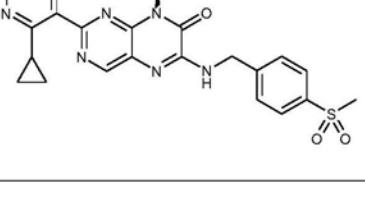
[0444]

212		1.05	543.8		A
213		1.03	547.9		A
214		0.91	533.9		A
215		1.10	561.8		A
216		1.22	511.9		A
217		1.49	562.4		B

[0445]

218		2.40	562.4		B
219		1.04	563.4		A
220		1.97	573.5		B
221		1.13	589.5		A
222		0.88	591.4		A
223		1.01	549.4		A

[0446]

224		1.08	561.4		A
225		0.90	521.1		A
226		0.96	537.2		A
227		0.88	577.3		A
228		0.95	593.4		A
229		0.91	562.2		A

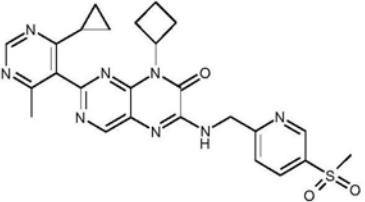
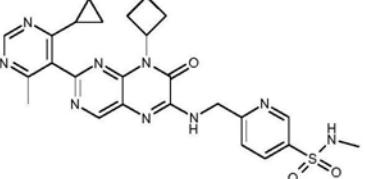
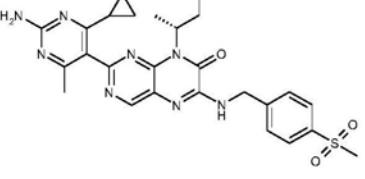
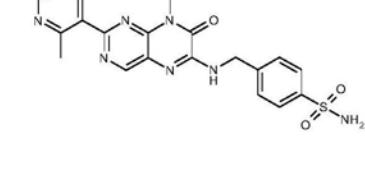
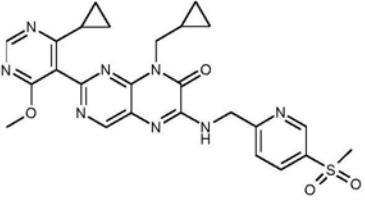
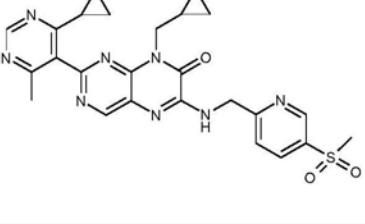
[0447]

230		0.96	578.1		A
231		1.41	550.2		B
232		2.14	545		B
233		1.76	576		B
234		0.85	536.4		A
235		0.80	522.2		A

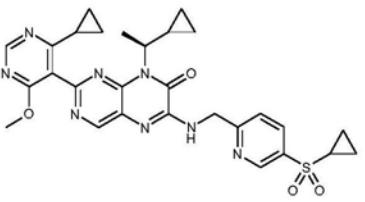
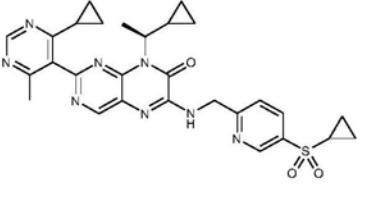
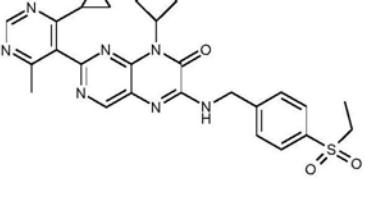
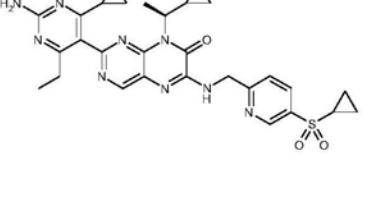
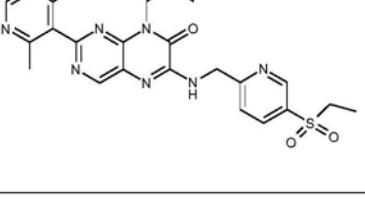
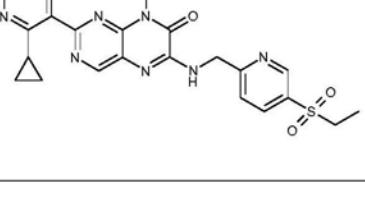
[0448]

236		0.88	538.3		A
237		0.90	533.4		A
238		0.88	536.4		A
239		0.96	550.4		A
240		0.98	550.5		A
241		0.94	535.4		A

[0449]

242		0.88	519.4		A
243		0.89	534.5		A
244		0.70	535.3		A
245		0.65	536.3		A
246		0.91	535.5		A
247		0.84	519.4		A

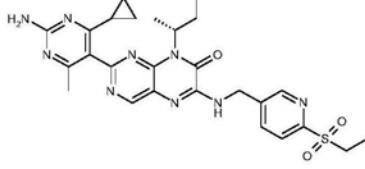
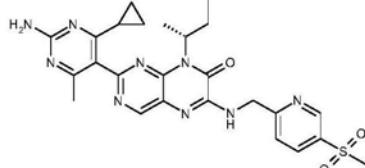
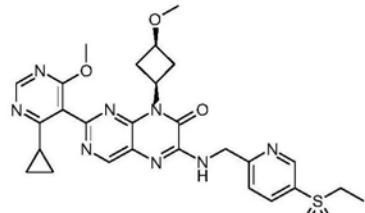
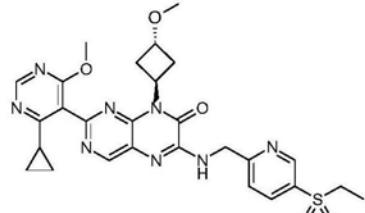
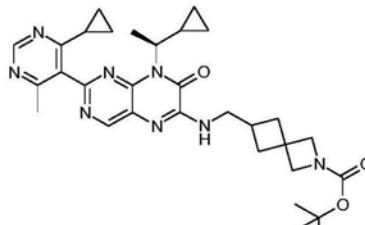
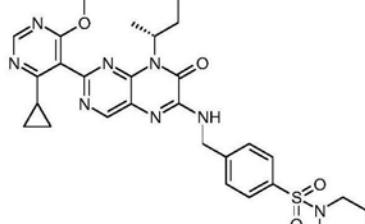
[0450]

248		2.44	575.5		B
249		2.25	559.5		B
250		0.99	532.5		A
251		1.74	588.5		B
252		0.93	535.5		A
253		0.99	551.5		A

[0451]

254		0.90	522.3		A
255		0.97	538.3		A
256		2.13	553.4		B
257		1.42	550.5		B
258		1.92	521.5		B
259		0.95	537.5		A

[0452]

260		0.69	550.3		A
261		0.64	536.2		A
262		0.86	579.3		A
263		0.86	579.3		A
264		0.89	607.3		A
265		0.89	521.5		A

[0453] 表I亦提供所有经制备的化合物的物理化学数据(即,HPLC保留时间及质谱数据)。在下文合成实施例部分中定义HPLC方法。

- [0454] 本发明进一步涉及式(I)的化合物与无机或有机酸或碱的药学上可接受的盐。
- [0455] 在另一方面中,本发明涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其作为药剂。
- [0456] 在另一方面中,本发明涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗患者的方法中。
- [0457] 在另一方面中,本发明涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗自体免疫疾病及过敏性疾病。
- [0458] 在另一方面中,本发明涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐用于制备治疗自体免疫疾病及过敏性疾病的药物组合物的用途。
- [0459] 在另一方面中,本发明涉及一种用于治疗自体免疫疾病及过敏性疾病的方法,其包括向患者给药治疗有效量的式(I)的化合物或一种其药学上可接受的盐。
- [0460] 在另一方面中,本发明涉及一种药物组合物,其含有作为活性物质的一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其任选组合常规赋形剂及/或载剂。
- [0461] 可使用下文描述的一般合成方法制备式(I)的化合物,所述方法亦构成本发明的一部分。

[0462] 一般合成方法

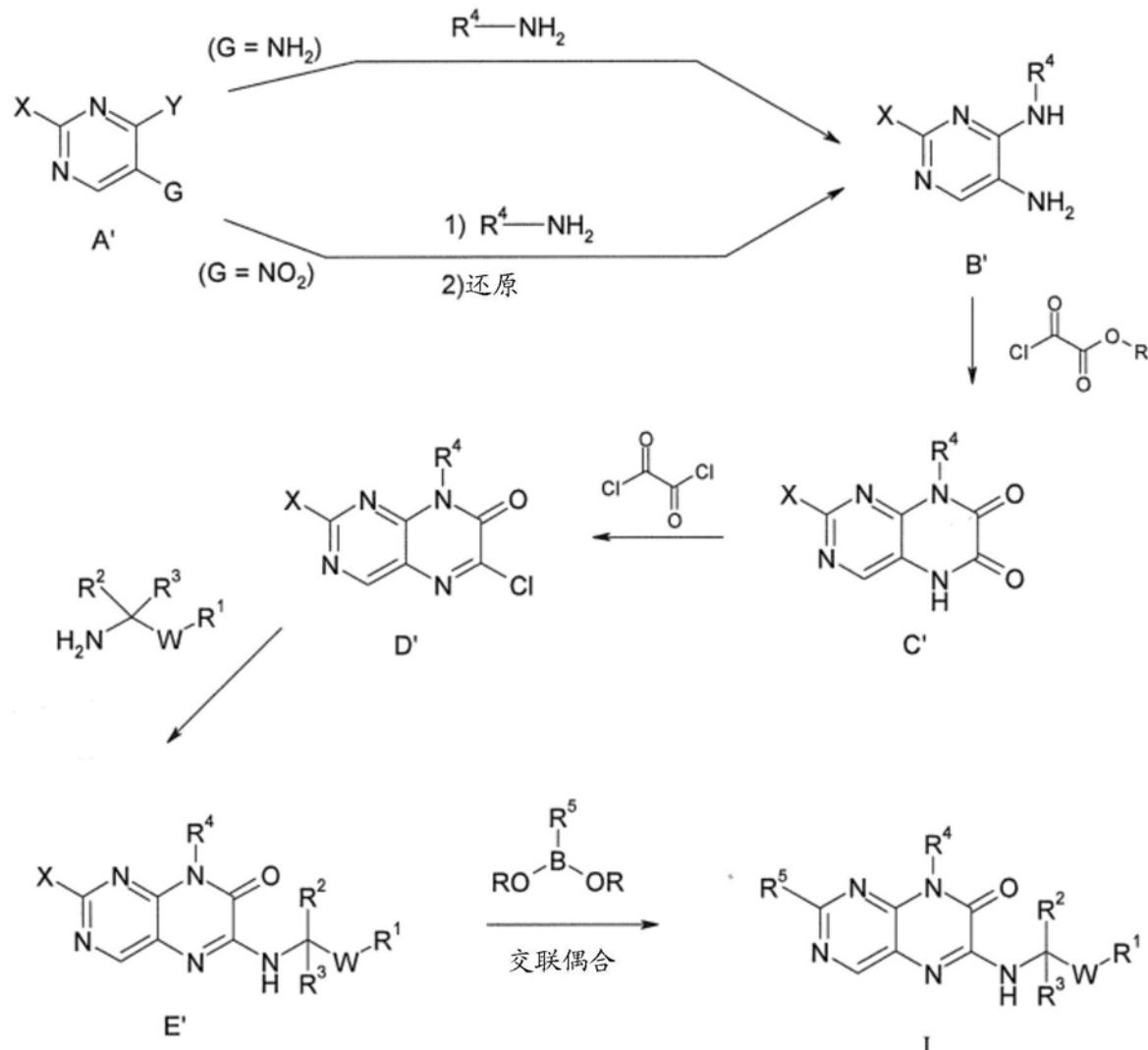
[0463] 可通过合成方法、合成实施例、一般技术人员已知的方法及化学文献数据中记录的方法制备本发明的化合物。在下文描述的合成方法及实施例中,取代基R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及W应具有前文中对式I的化合物的详细描述中所定义的含义。本文描述的这些方法旨在作为说明及用于实施本发明而非限制其标的、所主张的化合物及实施例的范围。在未描述初始化合物的制备的情况下,其可购买获得、可以类似本文描述的化合物或方法制备或描述于化学文献数据中。除非另有说明,否则一般技术人员可容易选择溶剂、温度、压力及其他反应条件。

[0464] 式R¹-W-C(R²)(R³)-NH₂的胺中间体可购买获得;或可根据US 7,879,873及WO 2011/049917中描述的一般操作或参考文献制备;或可通过一般技术人员使用化学文献数据中描述的方法制备。

[0465] 可根据反应式I自中间体A'制备式(I)的化合物。

[0466] 反应式I

[0467]



[0468] 如反应式I中绘示,式A'的合适的嘧啶(其中G为NH₂,X为适用于钯媒介交联偶合反应的基团(例如,I、Br、Cl或OSO₂CF₃),及Y为合适的离去基(例如,Cl))可与式R⁴NH₂的合适的胺或铵盐(例如,盐酸盐)诸如异丙基胺在合适的碱(例如,i-Pr₂EtN或Et₃N)的存在下于合适的溶剂(例如,正丁醇)中并在合适的反应条件(诸如合适的温度(例如,约120℃))下反应以提供式B'的化合物。或者,式A'的该嘧啶(其中G为NH₂的合适的合成前体(例如,硝基))可与式R⁴NH₂的合适的胺或铵盐(例如,盐酸盐)诸如1-甲基环丙胺在合适的试剂及溶剂(例如,分别为i-Pr₂EtN及THF)的存在下于合适的反应条件(诸如合适的温度(例如,约-78℃至约25℃))下反应以提供中间体,该中间体可在与合适的试剂(例如,NO₂基团可使用诸如SnCl₂的合适的试剂还原)进一步反应后转化为式B'的化合物。本领域技术人员对用于上述反应的式R⁴NH₂的合适的胺及式A'的嘧啶的选择可基于诸如该胺及该嘧啶的空间及电子性质的准则。式B'的二氨基嘧啶可与合适的试剂(诸如氯-氧代基-乙酸乙酯)在合适的溶剂(例如,丙酮)中并在合适的碱(例如,K₂CO₃)的存在下反应以提供式C'的化合物。式C'的二羰基化合物可与合适的脱氯化氢试剂(诸如草酰氯)在合适的添加剂(例如,催化量的DMF)的存在下于合适的溶剂(例如,CH₂Cl₂)中,并在合适的反应条件(诸如适当的温度(例如,约周围温度))下反应以提供式D'的化合物。式D'的氯-蝶啶酮可与式R¹-W-C(R²)(R³)-NH₂的合适的胺或铵

盐诸如4-乙烷磺酰基苄胺在合适的碱(例如,Et₃N)的存在下于合适的溶剂(例如,THF)中并在合适的反应条件(诸如适当的温度(例如,约周围温度))下反应以产生式E'的化合物。式E'的嘧啶可与合适的交联偶合配偶体(例如,硼酸)及合适的碱(例如,K₃PO₄)在合适的溶剂(例如,1,4-二噁烷)中,在合适的交联偶合催化剂(例如,Pd(dppf)Cl₂)的存在下,在合适的反应条件(诸如合适的气氛(例如,氩)及合适的温度(例如,约100℃))下加热以提供式(I)的化合物。

[0469] 合成实施例

[0470] 下文中提供展示本发明化合物的制法的非限制性实例。最优选反应条件及反应时间可视所用的特定试剂而变化。除非另有说明,否则一般技术人员可容易选择溶剂、温度、压力及其他反应条件。合成实施例部分中提供特定操作。中间体及产物可通过在硅胶上的色谱法,重结晶作用及/或反相HPLC(RHPLC)纯化。可通过使用手性HPLC离析外消旋产物来获得离散的对映异构体。RHPLC纯化方法使用含于含有0.1%甲酸或0.1%TFA的水中的0-100%的乙腈并使用下列管柱之一:

- [0471] a) Waters Sunfire OBD C18 5μM 30x150mm管柱
- [0472] b) Waters XBridge OBD C18 5μM 30x150mm管柱
- [0473] c) Waters ODB C8 5μM 19x150mm管柱
- [0474] d) Waters Atlantis ODB C18 5μM 19x50mm管柱
- [0475] e) Waters Atlantis T3 OBD 5μM 30x100mm管柱
- [0476] f) Phenomenex GeminiAxia C18 5μM 30x100mm管柱

[0477] HPLC方法:

[0478] 分析性LC/MS分析方法A:

[0479] 管柱:Waters BEH 2.1x50mm C18 1.7um管柱

[0480] 梯度:

[0481]

时间(min)	含于水中的0.05%甲酸	含于ACN中的0.05%甲酸	流速(mL/min)
0	90	10	0.8
1.19	0	100	0.8
1.77	0	100	0.8

[0482] 分析性LC/MS分析方法B:

[0483] 管柱:Waters BEH 2.1x50mm C18 1.7um管柱

[0484] 梯度:

[0485]

时间(min)	含于水中的0.05%甲酸	含于ACN中的0.05%甲酸	流速(mL/min)
0	90	10	0.8
4.45	0	100	0.8
4.58	0	100	0.8

[0486] 合成实施例中所用的缩写列表:

[0487]

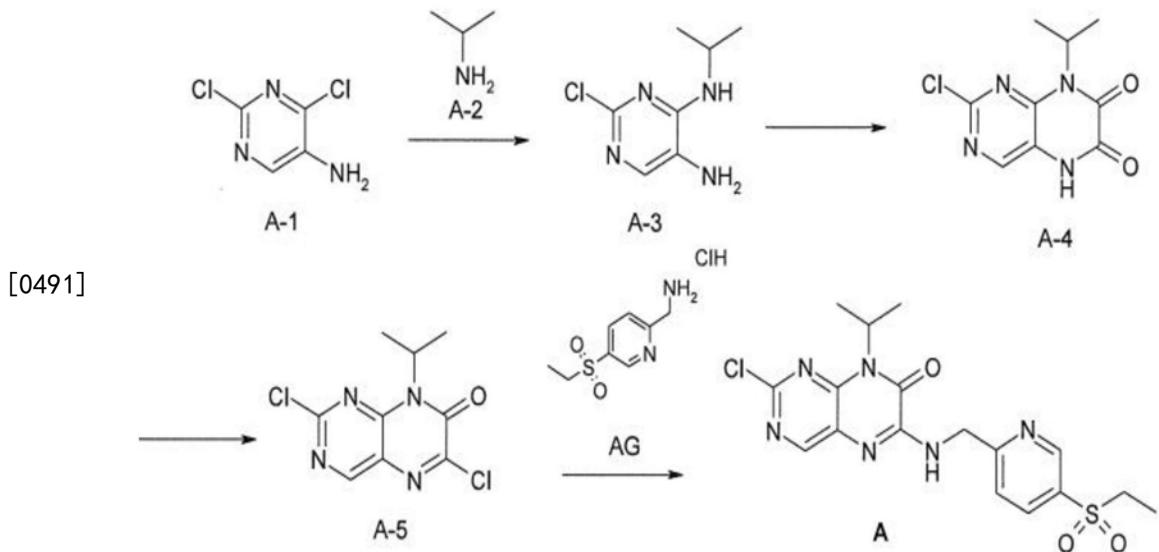
Ac	乙酰基
ACN	乙腈
AcOH	乙酸
AIBN	偶氮双异丁腈
aq	水性
Bu	丁基
Boc ₂ O	二碳酸二叔丁酯
dba	二亚苄基丙酮
DCM	二氯甲烷
DMA	N,N-二甲基乙酰胺
DIEA	N,N-二异丙基乙胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMAP	4-二甲氨基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
dppe	(二苯基膦)乙烷
dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
ee	对映异构体超量
ES+	电子喷雾正离子化
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Josiphos	(S)-1-[(R _p)-2-(二环己基膦基)二茂铁基]乙基-二叔丁基膦

[0488]

h	小时
HPLC	高效液相色谱法
i	异
LC	液相色谱法
Me	甲基
MeOH	甲醇
min	分钟
MPLC	中压液相色谱法
MS	质谱
NBS	N-溴-琥珀酰亚胺
NCS	N-氯-琥珀酰亚胺
NMP	N-甲基吡咯烷酮
Oxone	过硫酸氢钾
Pd/C	碳载钯
Ph	苯基
PPh ₃	三苯基膦
Pr	丙基
RaNi	雷氏镍
RT	保留时间(HPLC)
rt	周围温度
SFC	超临界流体色谱法
t	第三
tert	第三
Tf	三氟甲磺酸酯
TBAF	氟化四丁基铵
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
Xanphos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽

[0489] 方法1:

[0490] 中间体A的合成



[0491] [0492] 向A-1 (3.00g, 18.18mmol) 在正丁醇 (10mL) 中的搅拌悬浮液中添加A-2 (10.80g, 18.18mmol) ,接着添加DIEA (6.46mL, 36.58mmol) 。在120℃搅拌该混合物17h。使该反应冷却至室温并通过添加饱和水性NH₄Cl溶液中止。然后用EtOAc稀释该反应。分离有机层并用水清洗,接着用盐水清洗。干燥(Na₂SO₄) 有机层,倾析并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生A-3。

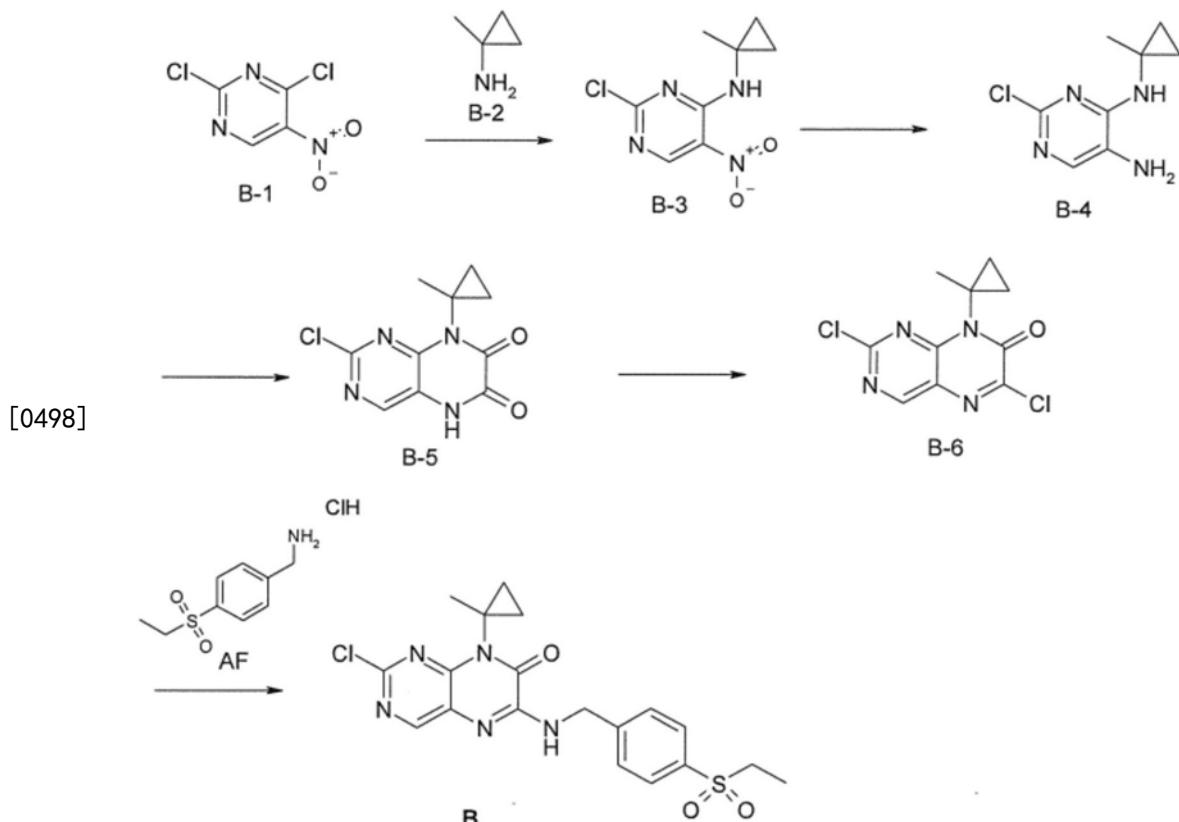
[0493] [0493] 向A-3 (1.00g, 5.00mmol) 在丙酮 (100mL) 中的搅拌悬浮液中添加草酰氯乙酯 (0.88g, 6.43mmol) ,接着添加K₂CO₃ (1.85g, 13.39mmol) 。在室温下搅拌该混合物18h并分离固体沉淀以产生A-4。

[0494] [0494] 向A-4 (1.14g, 5.00mmol) 在CH₂Cl₂ (250mL) 中的搅拌悬浮液中添加草酰氯 (1mL) ,接着添加5滴DMF。在室温下搅拌该混合物5h。然后于减压下浓缩该混合物以产生A-5。

[0495] [0495] 向A-5 (0.1g, 0.39mmol) 在THF (4mL) 中的搅拌悬浮液中添加TEA (0.16mL, 1.16mmol) (或DIEA) ,接着添加AG (91mg, 0.38mmol) 。容许在室温下搅拌该反应18h。通过添加饱和水性NH₄Cl溶液中止该反应并以EtOAc萃取有机物。以水及盐水清洗有机层,干燥(Na₂SO₄) ,倾析并于真空下浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生中间体A。MS (ES+) :m/z 423.0 [M+H]⁺。

[0496] [0496] 方法2:

[0497] [0497] 中间体B的合成



[0498] 在-78℃时,向B-1 (1.80g, 9.30mmol) 及B-2 (1.00g, 9.30mmol) 在THF (10mL) 中的搅拌悬浮液中添加DIEA (3.29mL, 18.59mmol) 并让该反应缓慢升温至25℃。于减压下移除挥发物并将粗制物再溶解于EtOAc中及用H₂O清洗。分离有机层并用H₂O清洗两次以上。用盐水清洗有机层,干燥(Na₂SO₄),倾析并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生B-3。

[0499] 向B-3 (1.78g, 7.79mmol) 在EtOH (50mL) 中的溶液中添加SnCl₂ (1.48g, 7.79mmol) 并加热至回流,保持4h。让该反应冷却至室温,然后倾倒于冰上。以1N NaOH_(aq) 处理该溶液以使pH达到~9,然后滤过硅藻土垫。分离有机相并先以H₂O清洗后以盐水清洗。干燥(Na₂SO₄) 有机层,倾析并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化粗制产物以产生B-4。

[0500] 作为将硝基嘧啶还原为相应的氨基嘧啶的替代操作,已将下列一般操作用于类似中间体:向硝基嘧啶在EtOH中的溶液中添加催化剂RaNi。抽空反应容器并以N₂(g) 纯化,然后抽空并以H₂(g) 填充。在H₂(g) 气氛下维持该反应15h。抽空该容器并以N₂(g) 吹扫。使该反应滤过硅藻土垫以移除Ni催化剂并浓缩滤液。通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以提供相应的氨基嘧啶。

[0501] 向B-4 (0.40g, 2.01mmol) 在丙酮 (10mL) 中的搅拌溶液中添加K₂CO₃ (0.70g, 5.06mmol),接着添加草酰氯乙酯 (0.27mL, 2.43mmol)。在室温下搅拌该反应24h。然后过滤该反应,再溶解于H₂O中并用EtOAc萃取。分离水相并用EtOAc再萃取两次。合并有机相,干燥(Na₂SO₄),倾析并浓缩以产生B-5。

[0502] 向B-5 (0.70g, 2.77mmol) 在CH₂Cl₂ (50mL) 中的溶液中添加草酰氯 (0.47mL, 5.54mmol),接着添加5滴DMF。容许在室温下搅拌该反应18h。于真空中移除挥发物。将粗制物再溶解于DCM中并倒入H₂O中。分离有机层,用盐水清洗,干燥(Na₂SO₄),倾析并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生B-6。

[0504] 向B-6 (0.83g, 3.06mmol) 在THF (10mL) 中的搅拌溶液中添加DIEA (1.07mL, 6.12mmol) ,接着添加AF (0.72g, 3.06mmol) 。在室温下搅拌该反应18h。于真空中移除挥发物,使粗制残余物再悬浮于DCM中并倒入H₂O中。分离水相并用DCM再萃取两次。合并有机层,用盐水清洗,干燥(Na₂SO₄) ,倾析并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生中间体B。MS (ES+) :m/z 434.1 [M+H]⁺。

[0505] 以类似方式制备下列中间体:

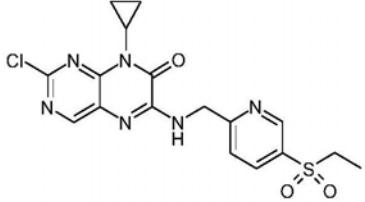
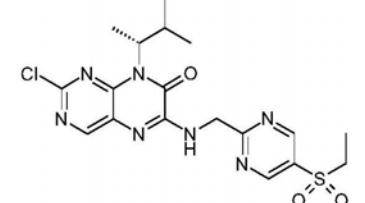
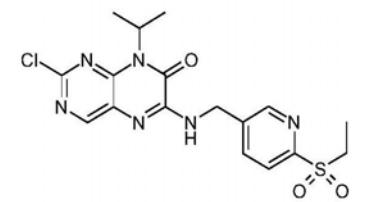
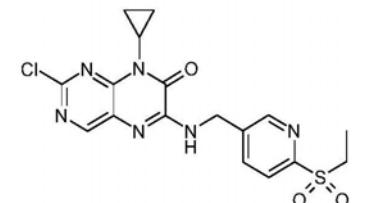
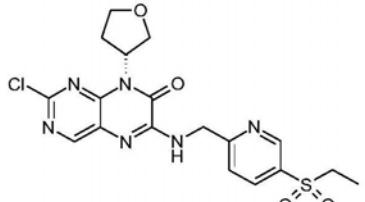
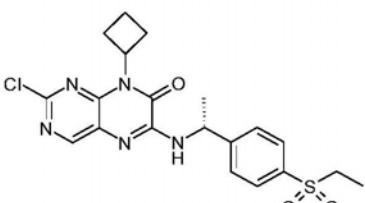
[0506] (注:如方法34中的描述,可分离自A-3 (方法1) 及B-4 (方法2) 与草酰氯乙酯的反应所产生的草氨酸乙酯中间体并在合适的温度(例如,130°C)下与合适的碱(诸如TEA)在合适的溶剂(诸如EtOH)中加热以分别提供相应的中间体A-4及B-5)。

[0507]

中间体	结构	合成方法	m/z[M+H] ⁺
C		1	420.1
D		1	451.2

M		1	453.2
N		1	453.2
O		1	465.2
P		2	435.2
[0509]		2	471.1
		2	466.2
S		1	409.1
T		1	434.9

CC		1	455.0
DD		1	449.9
EE		1	435.9
FF		1	447.9
[0511]		1	457.1
		1	434.9
II		1	406.0

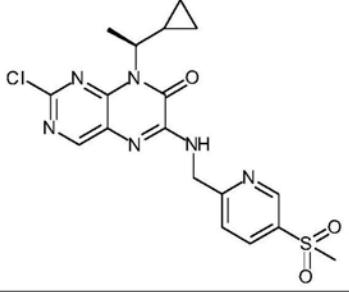
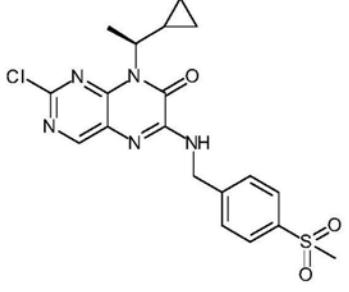
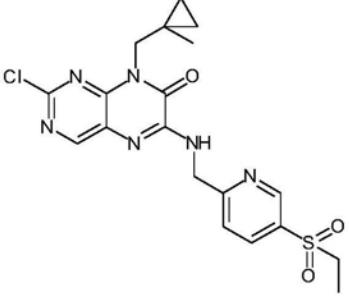
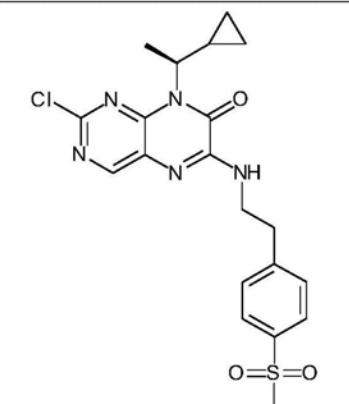
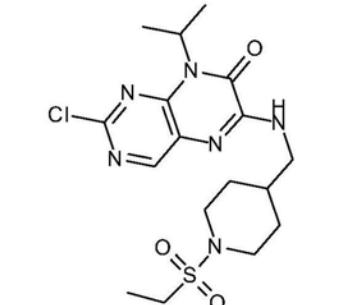
JJ		1	421.0
KK		1	451.2
LL		1	423.1
[0512]			
MM		1	421.0
NN		1	451.0
OO		1	447.9

PP		1	451.0
QQ		1	463.0
RR		1	423.3
[0513]			
SS		1	423.3
TT		1	424.3
UU		1	423.3

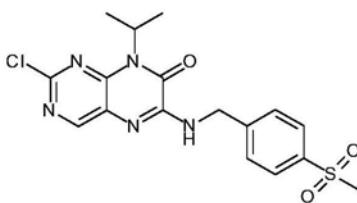
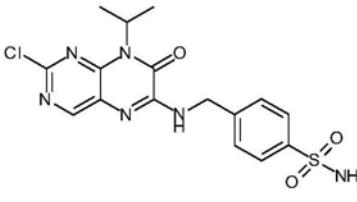
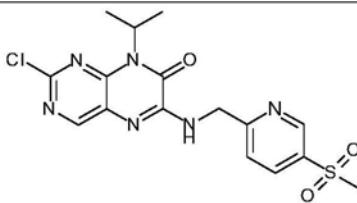
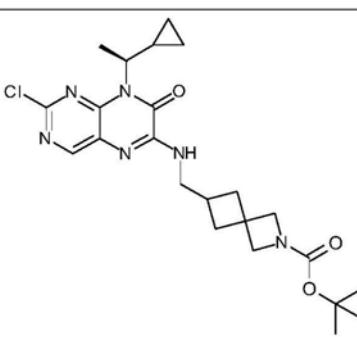
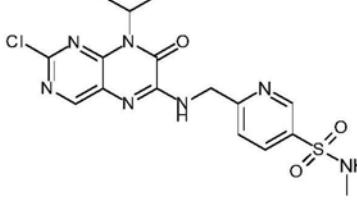
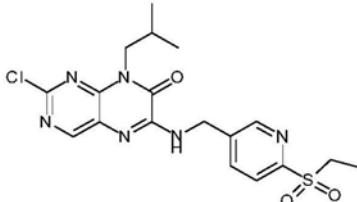
VV		1	437.3
WW		2	491.3
XX		1	455.3
[0514]		2	427.3
		1	455.4
AAA		1	423.3

BBB		1	474.1
CCC		1	474.1
DDD		2	489.1
[0515]			
EEE		2	503.3
FFF		1	469.3
GGG		1	448.1

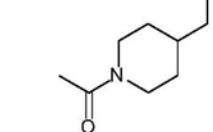
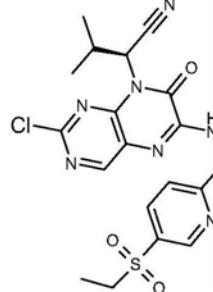
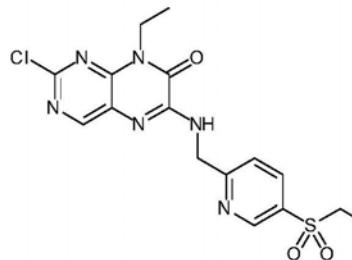
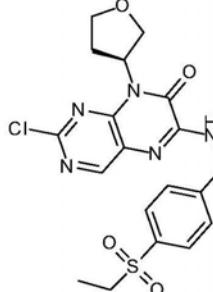
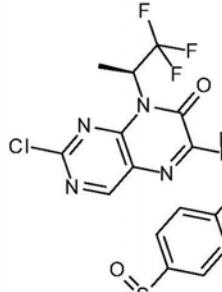
HHH		1	436.3
III		1	449.3
JJJ		1	435.3
[0516]			
KKK		1	463.1
LLL		1	435.2
MMM		1	448.9

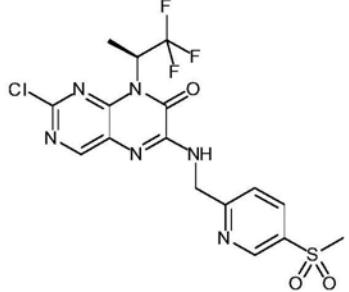
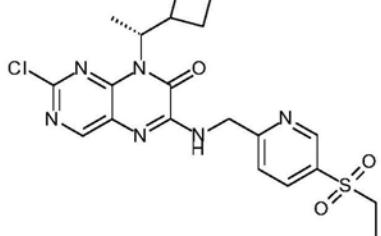
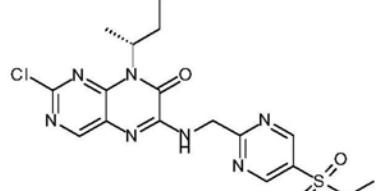
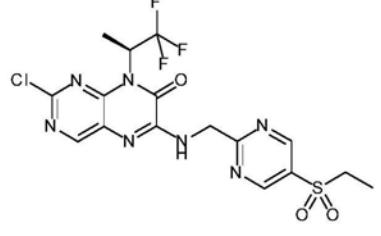
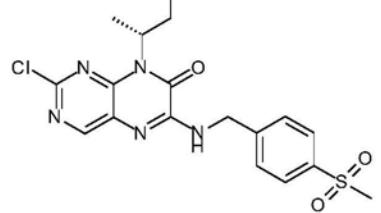
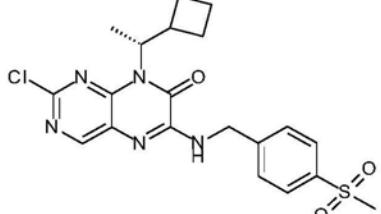
NNN		1	435.2
OOO		1	434.9
PPP [0517]		1	449.2
QQQ		1	448.2
RRR		1	429.0

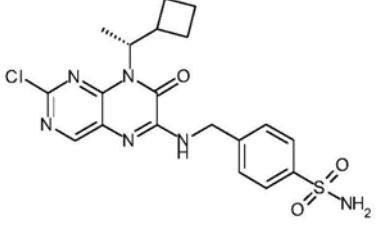
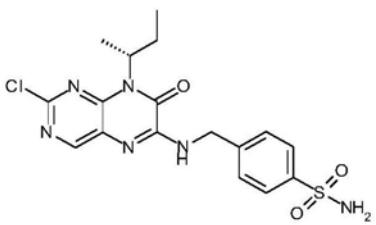
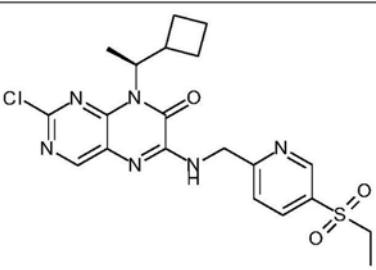
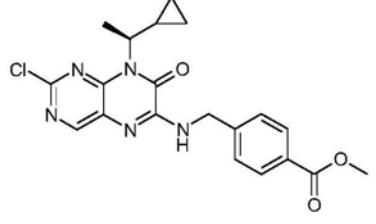
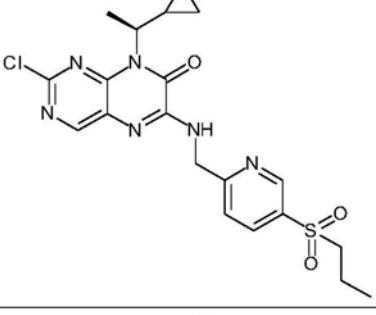
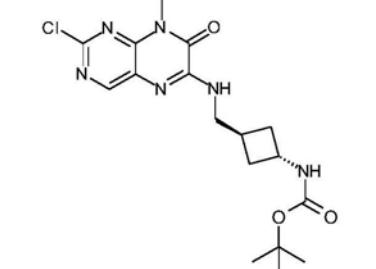
SSS		1	450.0		
TTT		1	441.2		
UUU		1	436.9		
[0518]	VVV		1	422.0	
	WWW		1	432.9	
	XXX		1	449.0	

YYY		1	407.8
ZZZ		1	408.8
AAAA		1	408.9
[0519]		1	475.0
CCCC		1	423.9
DDDD		1	436.9

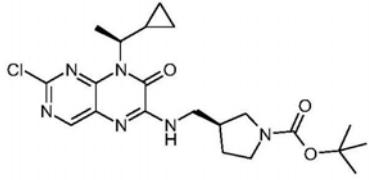
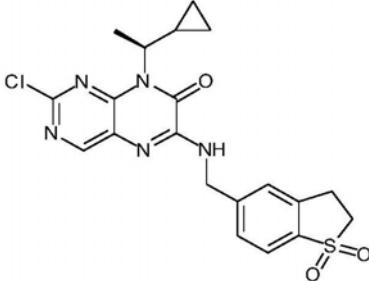
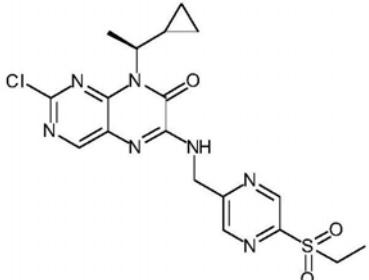
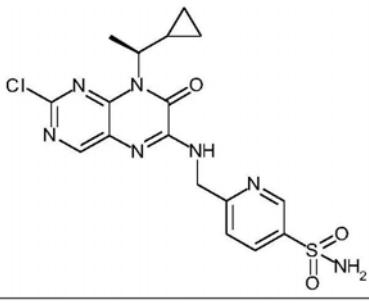
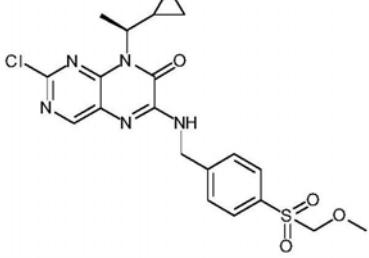
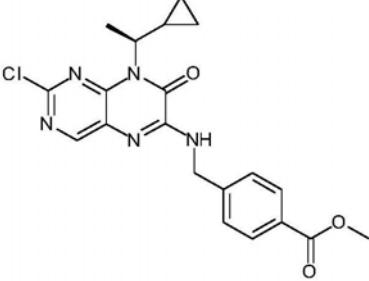
	EEEE		1	424.3
	FFFF		2	461.9
[0520]	GGGG		1	433.0
	HHHH		1	461.0
	IIII		1	448.9

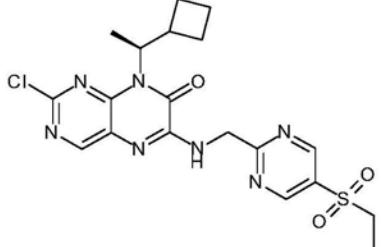
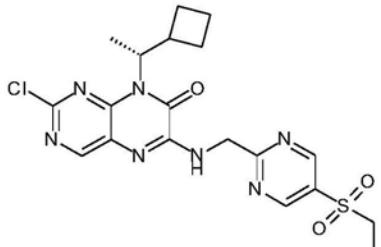
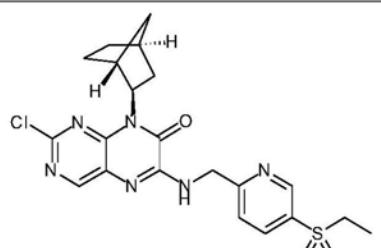
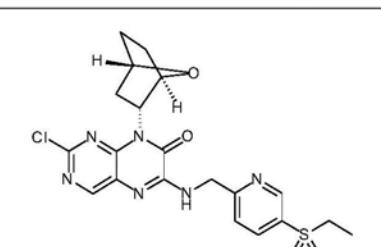
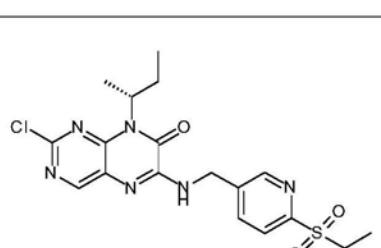
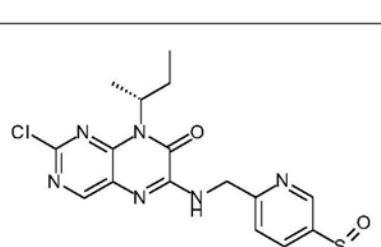
JJJJ		1	405.0
KKKK		2	461.9
LLLL		1	409.2
MMMM		1	449.9
NNNN		2	475.9

[0522]	OOOO		2	463.2
	PPPP		1	463.2
	QQQQ		1	438.1
	RRRR		2	477.9
	SSSS		1	422.1
	TTTT		1	448.2

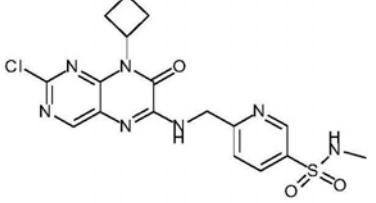
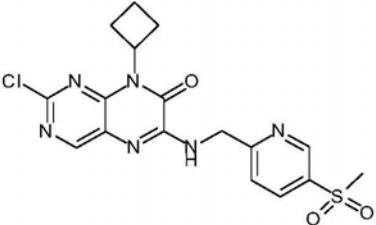
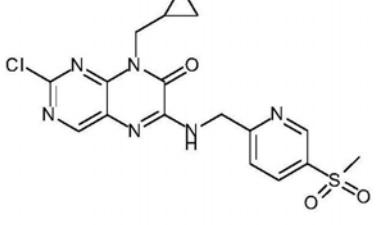
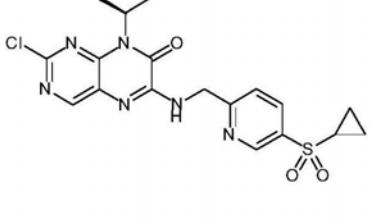
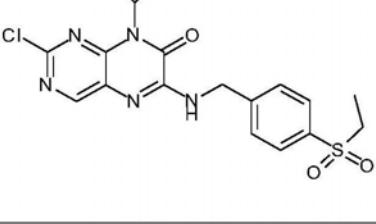
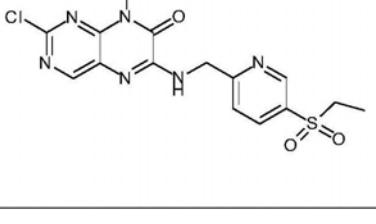
UUUU		1	449.2
VVVV		1	423.1
WWWW		1	463.2
[0523]		1	414.0
YYYY		1	463.2
ZZZZ		1	449.3

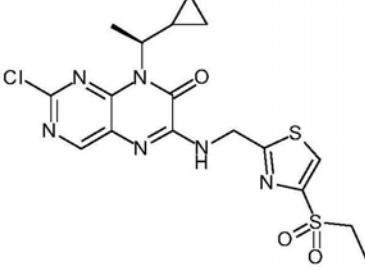
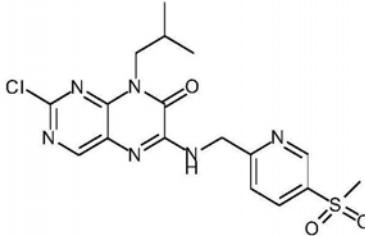
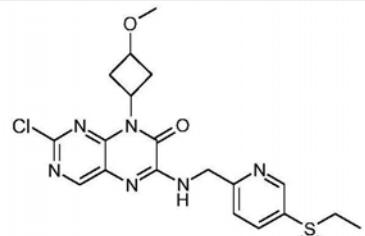
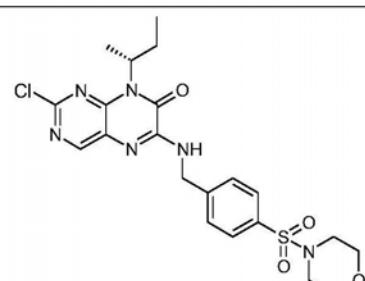
	AAAAA		1	399.3
	BBBBB		1	433.9
[0524]	CCCCC		1	435.9
	DDDDD		1	451.0
	EEEEEE		1	451.0
	FFFFF		1	477.9

GGGGG		1	449.0
HHHHH		1	446.0
IIII		1	450.0
[0525]		1	435.9
		1	464.0
LLLLL		1	414.0

MMMMM		1	464.3
NNNNN		1	464.3
OOOOO		1	475.2
[0526]		1	477.3
		1	437.2
RRRRR		1	423.2

SSSSS		1	479.3	
TTTTT		1	464.1	
UUUUU		1	447.3	
[0527]	VVVVV		1	422.2
	WWWWWW		1	424.1
	XXXXX		1	422.2

	YYYYYY		1	436.3
	ZZZZZ		1	421.2
	AAAAAA		1	421.2
[0528]	BBBBBB		1	461.3
	CCCCCC		1	434.3
	DDDDDD		1	437.3

	EEEEEE		1	455.3
[0529]	FFFFFF		1	423.3
	GGGGGG		1	465.1
	HHHHHH		1	493.2

[0530] 方法3:

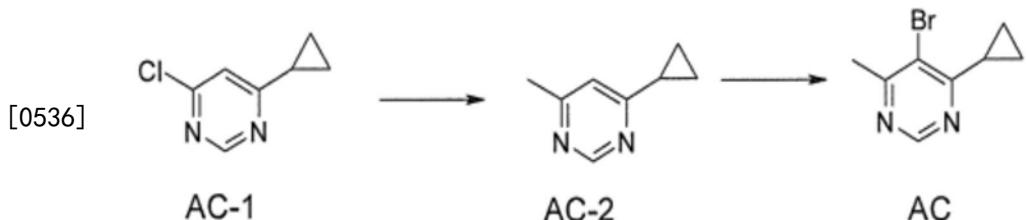
[0531] 中间体AB的合成



[0533] 向AB-1 (300mg, 1.29mmol) 在无水MeOH (15mL) 中的溶液中添加NaOMe (208mg, 3.86mmol)。在室温下搅拌该混合物1h。过滤该溶液并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生中间体AB。MS (ES+) :m/z 230.8 [M+H]⁺。

[0534] 方法4:

[0535] 中间体AC的合成

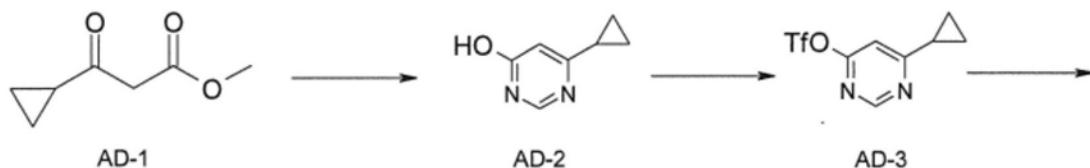


[0537] 向AC-1 (320mg, 2.07mmol)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷 (520mg, 4.14mmol) 及 aq Na₂CO₃ (2M, 3.1mL, 6.21mmol) 在二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加二氯钯4-二叔丁基磷基-N,N-二甲基苯胺 (73mg, 0.10mmol)。在微波反应器中将该混合物加热至130℃并保持40min。用MeOH (5mL) 稀释该混合物, 过滤并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生AC-2。

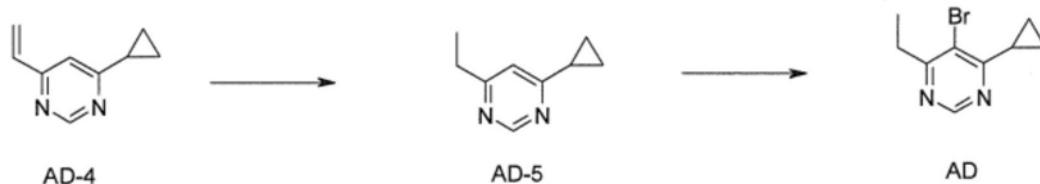
[0538] 在-10℃时向AC-2 (363mg, 2.71mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液中添加Br₂ (432mg, 2.71mmol)。在室温下搅拌该反应混合物18h。浓缩该溶液并通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生中间体AC。MS (ES⁺) : m/z 214.3 [M+H]⁺。

[0539] 方法5：

[0540] 中间体AD的合成



[0541]



[0542] 在16℃时搅拌AD-1(100.0g, 0.70mol)、乙酸甲脒(146g, 1.4mol)及NaOMe(266.0g, 4.9mol)在MeOH(2L)中的混合物2天。用乙酸将该反应混合物中和至pH 7并过滤。于减压下浓缩滤液并通过SiO₂快速色谱法纯化粗制产物以产生AD-2。

[0543] 在0℃时向AD-2 (66.0g, 0.48mol) 及TEA (145.1g, 1.44mol) 在DCM (1.5L) 中的搅拌溶液中滴加Tf₂O (164.2g, 0.58mol) 在DCM (500mL) 中的溶液并搅拌3h。通过添加H₂O (200mL) 中止该反应混合物并用DCM (3x500mL) 萃取。用饱和aq NaHCO₃清洗合并的有机相, 干燥 (Na₂SO₄) , 倾析并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生AD-3。

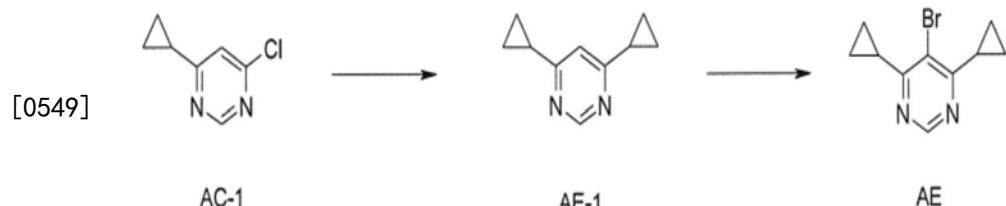
[0544] 在回流时在N₂气氛下搅拌AD-3 (17.0g, 0.06mol)、乙烯基硼酸频哪醇酯 (29.3g, 0.09mol)、K₂CO₃ (26.3g, 0.19mol)、Ag₂O (1.7g, 10重量%) 及Pd(dppf)Cl₂ (1.7g, 10重量%) 在无水THF (400mL) 中的混合物18h。使该混合物冷却至室温并过滤。于减压下浓缩滤液并通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生AD-4。

[0545] 在H₂气氛下搅拌AD-4 (27.3g, 0.28mol) 及RaNi (30.0g, 10重量%) 在EtOH (500mL) 中的混合物16h。用N₂吹扫容器并过滤内容物。于减压下浓缩滤液并直接使用所得AD-5 (19.6g)。

[0546] 在-10℃时向AD-5 (19.6g, 0.13mol) 在EtOH (300mL) 中的搅拌溶液中添加Br₂ (52.9g, 0.33mol)。添加后, 在室温下搅拌该混合物30min。通过添加10%Na₂S₂O₃(aq) 溶液中止反应混合物并通过添加10%Na₂CO₃(aq) 溶液碱化以调整至约pH 8。用EtOAc (3x200mL) 萃取该混合物。合并有机层, 干燥(Na₂SO₄) , 倾析并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生中间体AD。MS (ES+) :m/z 228.9 [M+H]⁺。

[0547] 方法6:

[0548] 中间体AE的合成

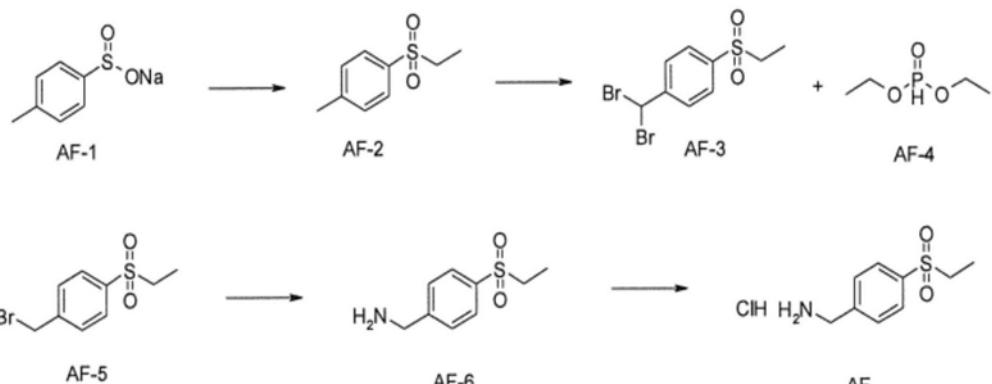


[0550] 向AC-1 (2.50g, 16.17mmol) 、环丙基硼酸 (4.17g, 48.51mmol) 及Na₂CO₃ (aq) (2M, 24.26mL, 48.51mmol) 在二噁烷 (30mL) 中的溶液中添加双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II) (572.5mg, 0.81mmol)。密封容器并将其加热至130℃并保持2h。使该容器冷却至室温, 用MeOH稀释并过滤。浓缩滤液并通过SiO₂快速色谱法纯化以产生AE-1。

[0551] 在-10℃时向AE-1 (660mg, 4.12mmol) 在EtOH (15mL) 中的溶液中添加Br₂ (658mg, 4.12mmol)。在室温下搅拌该反应3h。添加NH₃的MeOH溶液 (2N, 1mL) 以中和。浓缩该混合物并通过SiO₂快速色谱法纯化以产生中间体AE。MS (ES+) :m/z 240.9 [M+H]⁺。

[0552] 方法7:

[0553] 中间体AF的合成



[0554]

[0555] 在80℃时, 在密闭容器中搅拌AF-1 (100g, 561mmol) 、EtI (131g, 842mmol) 及TBAB (18g, 56mmol) 在H₂O (200mL) 、丙酮 (150mL) 及甲苯 (150mL) 中的混合物18h。使该混合物分配在H₂O与EtOAc之间。干燥有机层并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生AF-2。

[0556] 使AF-2 (200g, 1.09mol) 、NBS (425.02g, 2.39mol) 及AIBN (17.82g, 108.54mmol) 在CCl₄ (1.40L) 中的混合物回流18h。使该混合物分配在H₂O与DCM之间。干燥(Na₂SO₄) 有机层, 倾析并浓缩以产生AF-3。

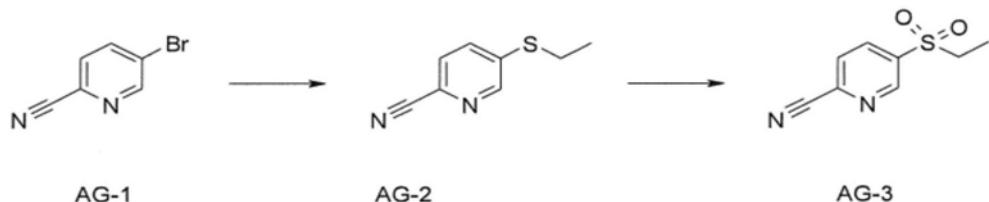
[0557] 在0℃时向AF-3 (333g, 974mmol) 及DIEA (129g, 1mol) 在ACN (500mL) 中的溶液中滴加在ACN (150mL) 中的AF-4 (138g, 1mol)。搅拌该混合物5h, 随后浓缩。自MeOH结晶所得残余物以产生AF-5。

[0558] 在-78℃时将AF-5 (50g, 190mmol) 在MeOH (200mL) 中的溶液添加至NH₃的MeOH溶液 (2N, 800mL) 中。在室温下搅拌该反应混合物18h, 随后浓缩。自EtOAc结晶所得残余物以提供AF-6。

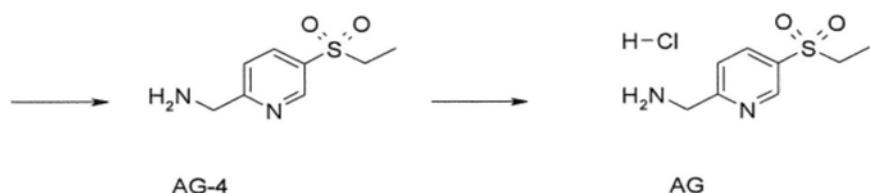
[0559] 在室温下搅拌AF-6 (50g, 250mmol) 在HCl的MeOH溶液 (1N, 250mL) 中的溶液12h, 随后浓缩以产生呈HCl盐的中间体AF。MS (ES+) :m/z 200.4 [M+H]⁺。

[0560] 方法8:

[0561] 中间体AG的合成



[0562]



[0563] 在N₂下, 在室温时搅拌AG-1 (8.0g, 43.96mmol)、K₂CO₃ (7.88g, 57.1mmol) 及乙硫醇钠 (4.06g, 48.3mmol) 在NMP (60.0mL) 中的混合物18h。将反应混合物倒入H₂O中并过滤。用H₂O清洗固体并在真空下干燥以产生AG-2。

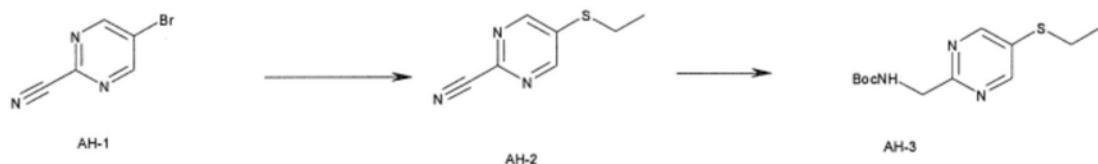
[0564] 向AG-2 (6.0g, 36.6mmol) 在AcOH (2.63g, 43.8mmol) 中的悬浮液中滴加KMnO₄ (5.78g, 36.6mmol) 在H₂O (20.0mL) 中的溶液。在室温下搅拌该反应混合物15h。用水稀释该混合物并用EtOAc萃取。干燥 (Na₂SO₄) 有机层, 倾析并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生AG-3。

[0565] 在H₂ (50psi) 下, 在室温时搅拌AG-3 (3.3g, 16.8mmol) 及Pd/C (500mg, 10% 在碳催化剂上) 在MeOH (30mL) 中的溶液8h。用N₂吹扫容器, 过滤并浓缩滤液以产生AG-4。

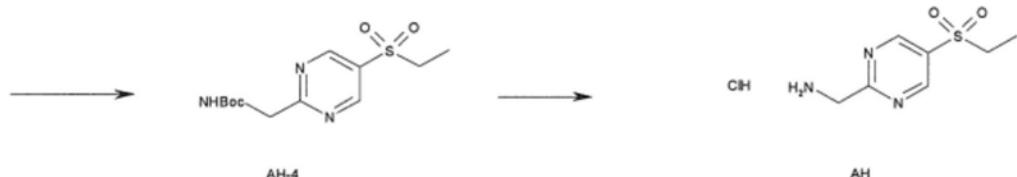
[0566] 向AG-4 (2.5g, 12.5mmol) 在EtOAc (30mL) 中的搅拌溶液中添加在EtOAc中的HCl溶液 (2N, 20.0mL)。在室温下搅拌该溶液5h及然后将其过滤以产生中间体AG。MS (ES+) :m/z 201.2 [M+H]⁺。

[0567] 方法9:

[0568] 中间体AH的合成



[0569]



[0570] 在N₂下,在室温时搅拌AH-1 (113g, 0.62mol)、K₂CO₃ (171g, 1.24mol) 及乙硫醇钠 (67g, 0.80mol) 在DMF (2L) 中的混合物18h。用H₂O稀释该混合物并用EtOAc萃取。干燥 (Na₂SO₄) 有机层,倾析并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生AH-2。

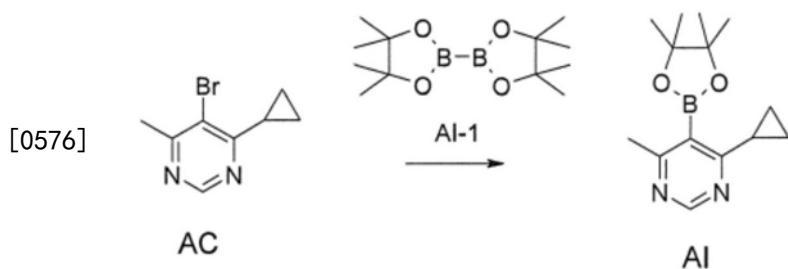
[0571] 在H₂ (50psi) 下,在室温时搅拌AH-2 (20.0g, 0.12mol)、RaNi (40g)、Boc₂O (31.7g, 0.14mol) 及TEA (24.5g, 0.24mol) 在THF (600mL) 中的溶液12h。过滤该混合物并于减压下浓缩滤液。通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生AH-3。

[0572] 在-10℃时向AH-3 (65g, 0.24mol) 在AcOH (200mL) 中的悬浮液中滴加KMnO₄ (45.8g, 0.29mL) 在水 (500mL) 中的溶液。完成添加后,在室温下搅拌该反应混合物30min。用H₂O稀释该混合物并通过添加水性Na₂CO₃碱化至约pH 8并用EtOAc萃取。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机层,倾析并浓缩。通过结晶作用纯化所得残余物以产生AH-4。

[0573] 在室温时向化合物AH-4 (46.5g, 0.15mol) 在MeOH (300mL) 中的搅拌溶液中添加在MeOH (300mL) 中的4M HCl并搅拌15h。于减压下浓缩该混合物。通过结晶作用纯化所得残余物以产生中间体AH。MS (ES+) : m/z 202.1 [M+H]⁺。

[0574] 方法10:

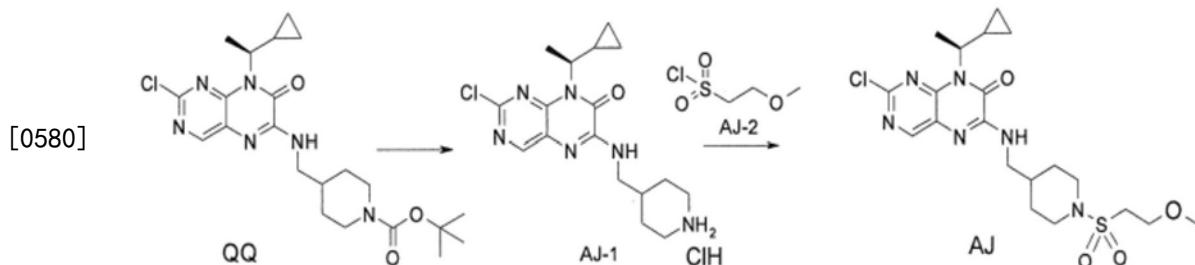
[0575] 中间体AI的合成



[0577] 在100℃时搅拌AC (2g, 9.4mmol)、AI-1 (4.8g, 18.8mmol)、K₂OAc (2.8g, 28.2mmol) 及Pd (dppf) Cl₂ (1.15g, 0.15mmol) 在1,4-二噁烷 (40mL) 中的悬浮液18h。冷却至室温后,用水 (10mL) 稀释该混合物并用EtOAc (2x50mL) 萃取。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机相,倾析并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生AI。MS (ES+) : m/z 262.2 [M+H]⁺。

[0578] 方法11:

[0579] 中间体AJ的合成

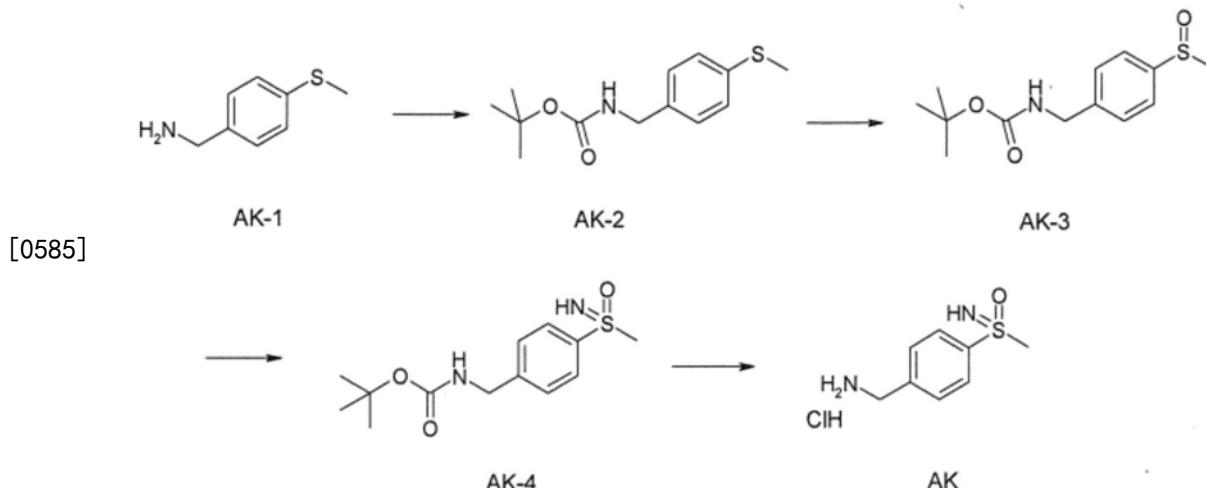


[0581] 向QQ (509mg, 1.1mmol) 在MeOH (4mL) 中的溶液中添加在二噁烷中的HCl溶液 (4N, 1.1mL, 4.4mmol)。在室温下搅拌该反应混合物18h。于减压下浓缩该混合物。用乙醚研磨所得残余物并过滤以产生中间体AJ-1。

[0582] 向AJ-1 (200mg, 0.55mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中添加TEA (0.77mL, 5.51mmol) , 接着添加AJ-2 (175mg, 1.10mmol)。在室温下搅拌该反应混合物1h, 然后用水 (5mL) 稀释并用EtOAc (20mL) 萃取。干燥 (Na₂SO₄) 有机层, 倾析并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生中间体AJ。MS (ES+) :m/z 485.0 [M+H]⁺。

[0583] 方法12:

[0584] 中间体AK的合成



[0586] 向AK-1 (2.00g, 13.1mmol) 在THF (25mL) 中的溶液中添加Boc₂O (3.45mL, 15.0mmol) 及TEA (3.64mL, 26.1mmol)。在室温下搅拌该反应混合物18h及然后用H₂O稀释并用EtOAc萃取。浓缩有机层以产生AK-2。

[0587] 向AK-2 (3.3g, 13.1mmol) 在AcOH (10mL) 中的溶液中缓慢添加H₂O₂ (1.37mL, 13.7mmol)。在室温下搅拌该反应混合物3h及然后用饱和Na₂SO₃ (aq) 中止并用1N NaOH (aq) 中和。用EtOAc萃取该混合物并浓缩以产生AK-3。

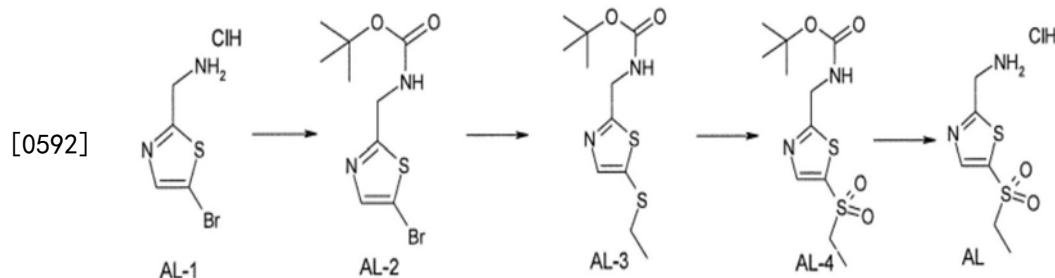
[0588] 向AK-3 (1.0g, 3.7mmol) 、MgO (600mg, 14.9mmol) 、三氟乙酰胺 (839mg, 7.4mmol) 及乙酸Rh (II) 二聚物 (115mg, 0.26mmol) 在DCM (10mL) 中的混合物中添加 (二乙酰氧碘基) 苯 (1.79g, 5.6mmol)。在室温下搅拌该混合物18h及然后于减压下浓缩。将所得残余物溶解于MeOH中, 滤过硅藻土垫并向其添加K₂CO₃ (2.55g, 18.6mmol)。在室温下搅拌该混合物18h并将其于减压下浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生AK-4。

[0589] 向化合物AK-4 (585mg, 2.1mmol) 在DCM (2mL) 中的搅拌溶液中添加在二噁烷中的HCl溶液 (4N, 2mL)。在室温下搅拌该反应混合物15h及然后于减压下浓缩以产生中间体AK。

MS (ES+) : m/z 185.0 [M+H]⁺。

[0590] 方法13:

[0591] 中间体AL的合成



[0593] 向AL-1 (500mg, 2.18mmol) 在ACN (12mL) 中的溶液中添加DIEA (0.46mL, 2.61mmol) 、Boc₂O (1.02g, 4.68mmol) , 接着添加DMAP (13.3mg, 0.11mmol) 。在室温下搅拌该反应混合物 2.5h。浓缩反应混合物并用EtOAc稀释残余物并依序用H₂O及盐水清洗, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生AL-2。

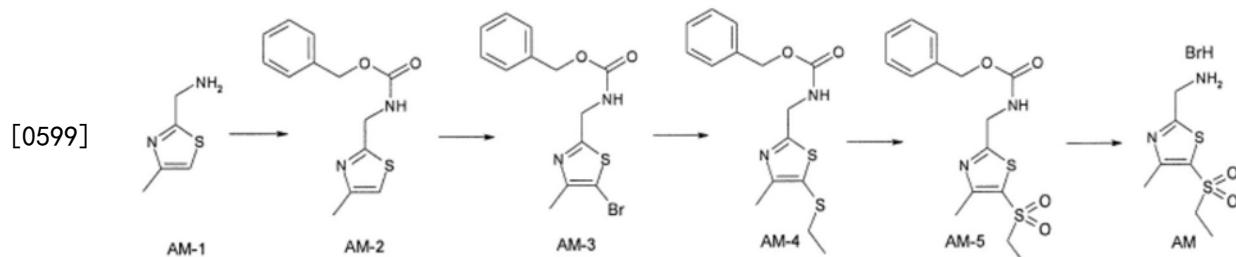
[0594] 将AL-2 (250mg, 0.85mmol) 、Pd₂ (dba)₃ (39mg, 0.043mmol) 、Xanphos (41mg, 0.071mmol) 、Josiphos (13mg, 0.024mmol) 及TEA (0.83mL, 0.97mmol) 在甲苯 (17mL) 中的混合物脱气并加热至115℃并保持1h。然后使反应混合物冷却至室温并添加乙硫醇 (0.076mL, 1.02mmol) 。将反应混合物加热至115℃并保持3h。浓缩该反应混合物并通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生AL-3。

[0595] 向AL-3 (200mg, 0.71mmol) 在丙酮 (14mL) 中的溶液中添加过硫酸氢钾 (961mg, 1.56mmol) 在水 (7mL) 中的溶液。在室温下搅拌反应混合物18h。浓缩该混合物, 然后用H₂O稀释并用DCM萃取两次。合并有机物并用盐水清洗, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以产生AL-4。

[0596] 向AL-4 (206mg, 0.67mmol) 在DCM (4mL) 中的溶液中添加在二噁烷中的HCl溶液 (4N, 1.68mL, 6.73mmol) 。在室温下搅拌该反应混合物2h。浓缩反应混合物以产生呈HCl盐的AL。MS (ES+) : m/z 207.1 [M+H]⁺。

[0597] 方法14:

[0598] 中间体AM的合成



[0600] 在0℃时向AM-1 (1g, 7.80mmol) 在THF (40mL) 中的溶液中添加DIEA (4.08mL, 23.40mmol) , 接着滴加氯甲酸苄酯 (1.52mL, 10.14mmol) 。将反应混合物升温至室温并搅拌过夜。然后浓缩反应混合物, 用水稀释及然后用EtOAc萃取。然后用饱和aq NaHCO₃ (2X) 、H₂O (2X) 及盐水清洗有机层, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生AM-2。

[0601] 在0℃时向AM-2 (1g, 3.81mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中滴加Br₂ (0.30mL,

5.91mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌过夜。用水稀释该反应混合物,然后用EtOAc萃取。然后用饱和aq NaHCO₃ (2X)、水 (2X) 及盐水清洗有机层,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生AM-3。

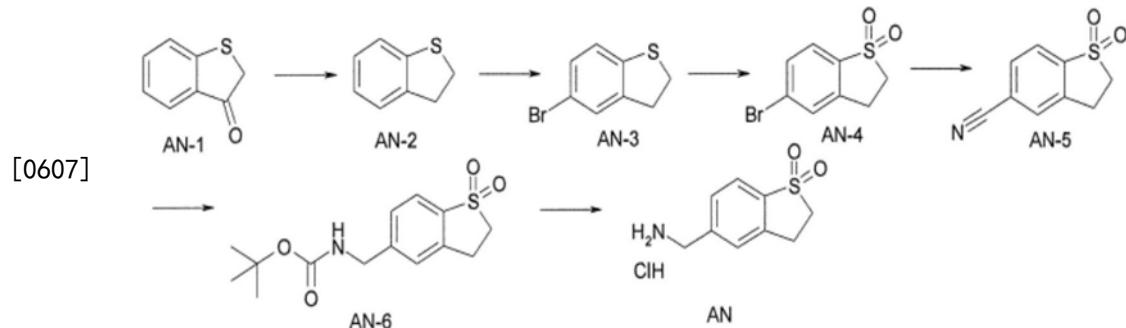
[0602] 以类似中间体AL-3的方式合成AM-4。

[0603] 以类似中间体AL-4的方式合成AM-5。

[0604] 向AM-5 (146mg, 0.41mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液中添加10%Pd/C (150mg) 及然后在H₂气氛下,在室温时搅拌该混合物18h。使反应混合物滤过硅藻土并用EtOAc清洗。浓缩滤液,然后添加在乙酸 (1.5mL, 33重量%) 中的HBr。在室温下搅拌该混合物2.5h,然后过滤以产生呈HCl盐的AM。MS (ES+) :m/z 221.1 [M+H]⁺。

[0605] 方法15:

[0606] 中间体AN的合成



[0608] 向AN-1 (6g, 3.99mmol) 在EtOH (60mL) 中的溶液中添加N₂H₄水合物 (31.1ml)。将该混合物加热至回流并保持45min。使该混合物冷却至室温及然后将其浓缩。将残余物溶解于二乙二醇 (20mL) 中并添加KOH (6.72g, 120mmol)。在120℃搅拌该混合物18h。使该混合物冷却至室温,用EtOAc稀释并用1N HCl将pH调整至pH<4。用盐水清洗有机层,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生AN-2。

[0609] 在0℃时向AN-2 (1.3g, 9.54mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液中滴加Br₂ (1.53g, 9.57mmol)。在室温下搅拌该混合物12h。用aq NaHSO₃中止该混合物并用DCM萃取两次。合并有机层并用盐水清洗,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生AN-3。

[0610] 以类似中间体AH-4的方式合成AN-4。

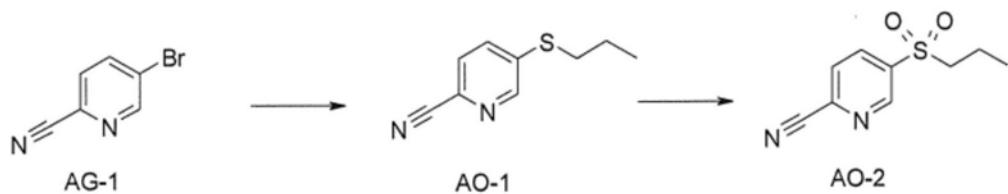
[0611] 向AN-4 (800mg, 3.24mmol) 在NMP (10mL) 中的溶液中添加CuI (920mg, 4.83mmol) 及CuCN (397mg, 4.43mmol)。在200℃时将微波反应加热3h。将该混合物倒入H₂O中,用EtOAc萃取。用盐水清洗有机层,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过重结晶作用纯化残余物以产生AN-5。

[0612] 以类似中间体AH-3的方式合成AN-6。

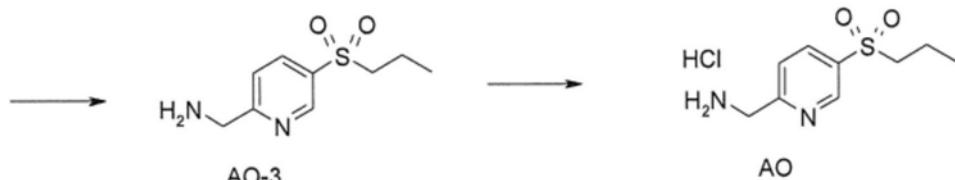
[0613] 以类似中间体AH的方式合成AN。MS (ES+) :m/z 198.0 [M+H]⁺。

[0614] 方法16:

[0615] 中间体AO的合成



[0616]



[0617] 向保持在20℃以下的1-丙硫醇钠(12.8g, 130mmol)在ACN(150mL)中的溶液中分批添加AG-1(19.8g, 108mmol)。然后在室温下搅拌该混合物16h, 将其倒入水(300mL)中并用EtOAc(300mL)萃取。干燥(Na₂SO₄)合并的有机相, 过滤并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生AO-1。

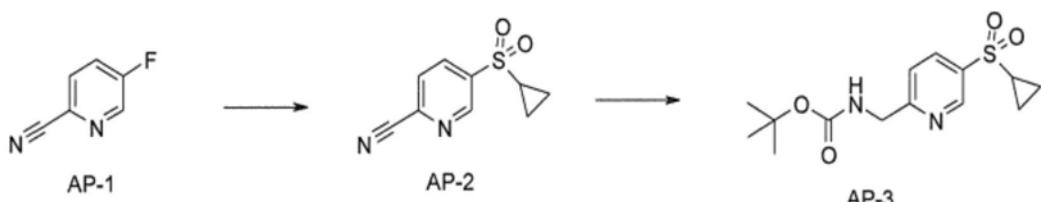
[0618] 向保持在10℃以下的AO-1(16.5g, 83.0mmol)在AcOH(150mL)中的搅拌溶液中滴加KMnO₄(14.5g, 92.0mmol)在H₂O(150mL)中的溶液。搅拌该反应混合物30min。用水稀释该混合物, 通过添加饱和aq Na₂CO₃碱化并用EtOAc萃取。浓缩该溶液并通过SFC纯化残余物以产生AO-2。

[0619] 在H₂下, 在室温时搅拌AO-2(7.80g, 37.0mmol)及Ra Ni(8.00g)在MeOH(100mL)中的混合物18h。过滤及浓缩后, 通过MPLC纯化残余物以产生AO-3。

[0620] 向固体AO-3(7.40g, 35.0mmol)中添加乙酸乙酯(2mL)及在EtOAc(100mL)中的HCl。在室温时搅拌该溶液5h并过滤固体以产生中间体AO。

[0621] 方法17:

[0622] 中间体AP的合成



[0623]



[0624] 在110℃时搅拌AP-1(12.8g, 130mmol)、环丙磺酸钠(53.1g, 369mmol)及CuI(23.3g, 123mmol)在DMSO(150mL)中的混合物2h。冷却至室温后, 将该溶液倒入水中并用EtOAc萃取。经Na₂SO₄干燥合并的有机相, 过滤并浓缩。通过MPLC纯化所得残余物以产生AP-2。

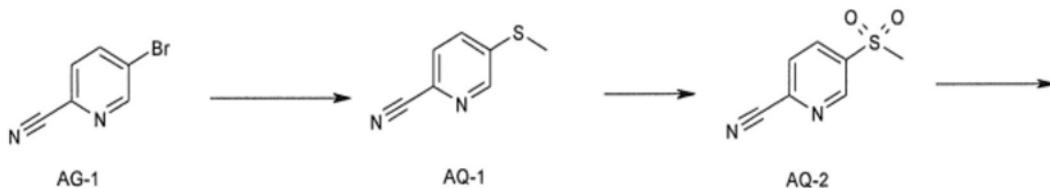
[0625] 在H₂气氛下, 在室温时搅拌AP-2(10.3g, 49mmol)、Ra Ni(25.0g)、Boc₂O(16.2g,

74mmol) 及TEA (10.0g, 99mmol) 在MeOH (250mL) 中的混合物18h。过滤及浓缩后, 通过MPLC纯化残余物以产生AP-3。

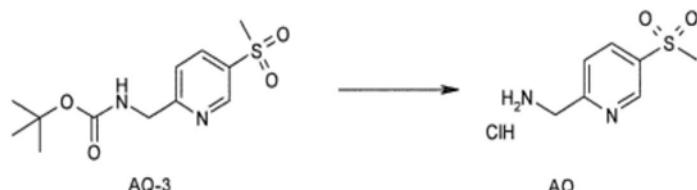
[0626] 向AP-3 (6.90g, 22mmol) 在MeOH (60mL) 中的溶液中添加在EtOH (60mL) 中的HCl。在室温时搅拌该溶液3h并将其浓缩及重结晶以产生中间体AP。

[0627] 方法18:

[0628] 中间体AQ的合成



[0629]



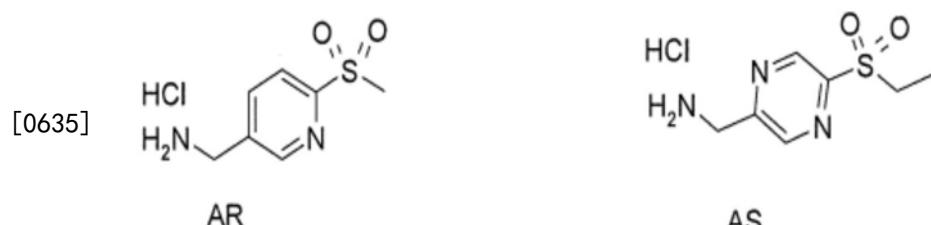
[0630] 向AG-1 (82.0g, 448mmol) 在ACN (1.0L) 中的溶液中添加叔丁醇钠 (64.5g)。使该混合物冷却至0℃并滴加甲硫醇钠 (172.5g, 20%的H₂O溶液)。然后容许在室温时搅拌该反应混合物16h。添加水 (800mL) 并用DCM萃取该混合物。用盐水清洗合并的有机相, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生AQ-1。

[0631] 在5℃时向AQ-1 (51.5g, 343mmol) 在AcOH (500mL) 中的悬浮液中滴加KMnO₄ (59.7g, 36.6mmol) 在H₂O (500.0mL) 中的溶液。然后在室温下搅拌该反应混合物1h。用EtOAc萃取混合物, 用aq. NaHCO₃清洗, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。通过重结晶作用纯化所得残余物以产生AQ-2。

[0632] 向AQ-2 (15.0g, 82mmol) 在MeOH (200mL) 中的溶液中添加Ra Ni (10.0g)、TEA (34.4mL) 及Boc₂O (17.8g)。在H₂ (50psi) 下, 搅拌该混合物12h。用N₂吹扫容器, 过滤并浓缩滤液。通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生AQ-3。

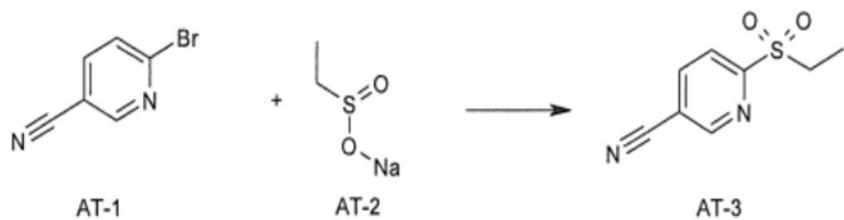
[0633] 在室温时搅拌含于HCl的MeOH (500mL) 溶液中的AQ-3 (30.0g, 105mmol) 溶液12h。浓缩该混合物并重结晶以产生中间体AQ。MS (ES+) : m/z 187 [M+H]⁺。

[0634] 以类似中间体AQ的方式合成中间体AR及中间体AS (MS (ES+) : m/z 202.1 [M+H]⁺)。

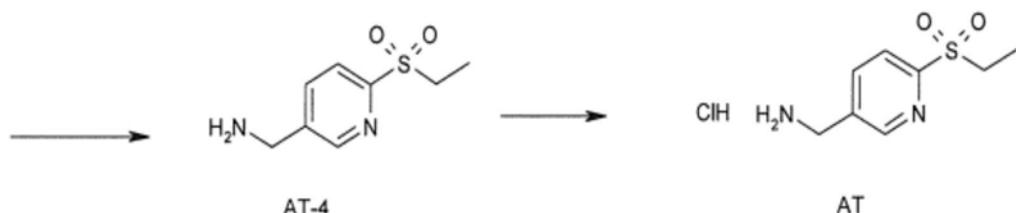


[0636] 方法19:

[0637] 中间体AT的合成



[0638]



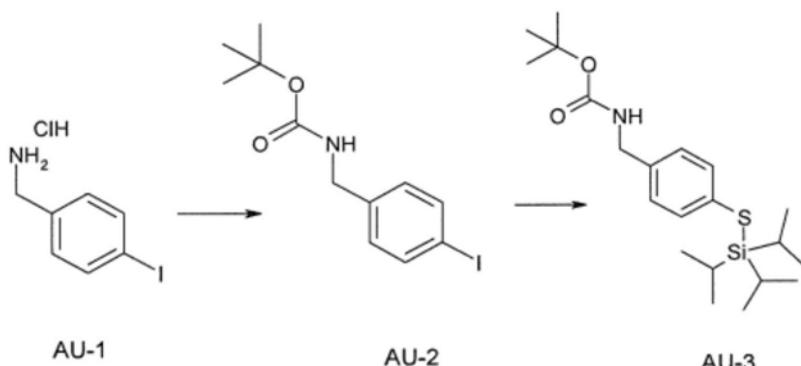
[0639] 在室温时向AT-1 (10.0g, 55mmol)、N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺 (0.96g, 11mmol) 及三氟甲磺酸铜 (II) (1.98, 5mmol) 在DMSO (100mL) 中的混合物中添加AT-2 (8.27g, 98mmol)。然后将该混合物加热至120℃并保持30min, 用H₂O中止并用EtOAc萃取。干燥有机层, 浓缩并通过SiO₂快速色谱法纯化以产生AT-3。

[0640] 在H₂ (15psi) 下, 在室温时搅拌AT-3 (32.3g, 165mmol) 及Pd (3.50g, 33mmol) 在NH₄OH (30mL) /EtOH (200mL) 中的混合物15h。过滤该混合物, 浓缩并通过SiO₂快速色谱法纯化以产生AT-4。

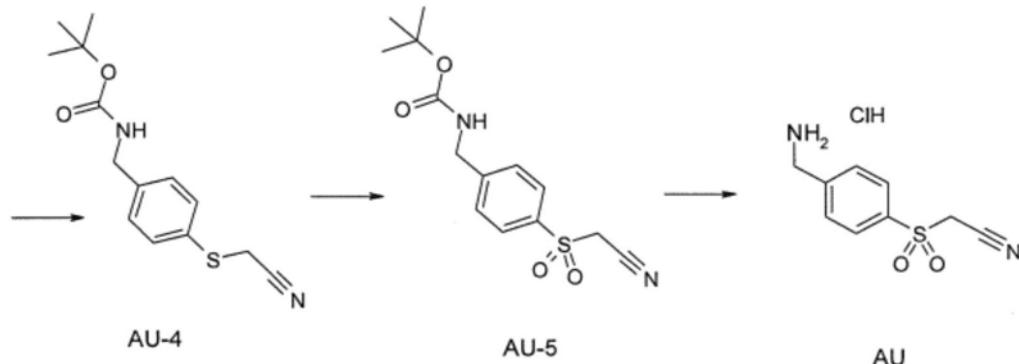
[0641] 向AT-4 (17.5g, 87mmol) 在EtOH (100mL) 中的搅拌溶液中添加在EtOH (100mL) 中的HCl。在室温下搅拌该溶液3h及然后将其浓缩并重结晶以产生中间体AT。MS (ES+) : m/z 201 [M+H]⁺。

[0642] 方法20:

[0643] 中间体AU的合成



[0644]



[0645] 向AU-1 (7.15g, 26.5mmol) 在THF (50mL) 中的溶液中添加Boc₂O (6.70mL, 29.2mmol) 及TEA (7.40mL, 53.1mmol)。容许在室温下搅拌该反应72h。浓缩该溶液以产生AU-2。

[0646] 将AU-2 (5.25g, 15.8mmol)、叔丁醇钠 (1.82g, 18.9mmol)、Pd (OAc)₂ (177mg, 0.79mmol) 及1,1'-双(二异丙基膦基)二茂铁 (396mg, 0.95mmol) 的混合物添加至经氩气吹扫的密闭容器中。添加二噁烷 (35mL) 并在室温下搅拌该混合物1h。添加三异丙基硅烷硫醇 (3.72mL, 17.3mmol) 并将该溶液加热至100℃并保持1h。然后将该反应倒入EtOAc及水中。浓缩有机层并通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生AU-3。

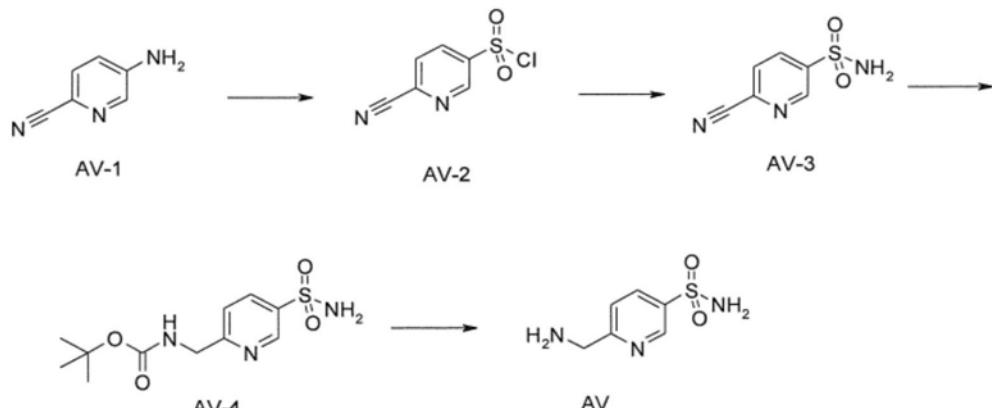
[0647] 将AU-3 (2.50g, 6.32mmol) 在THF (25mL) 中的溶液冷却至0℃并用氩气脱气。然后添加溴化四丁基铵 (2.12g, 7.58mmol) 并在0℃时搅拌该溶液1h。然后添加溴乙腈 (660uL, 9.48mmol) 并在0℃时搅拌该溶液5min。浓缩该溶液并分配在乙醚与水之间。浓缩该有机层以产生AU-4, 其无需进一步处理即可继续使用。

[0648] 向AU-4 (1.80g, 6.47mmol) 在ACN/H₂O (10mL) 中的溶液中添加过碘酸钠 (4.18g, 19.5mmol), 接着添加氯化钌 (III) (7.87mg, 0.038mmol)。在室温下搅拌该反应混合物30min 及然后将其浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生AU-5。

[0649] 向AU-5 (470mg, 1.51mmol) 在DCM (3mL) 中的搅拌溶液中添加在二噁烷 (2.00mL, 8.00mmol) 中的HCl溶液。在室温下搅拌该溶液1h并浓缩以产生中间体AU。MS (ES+) : m/z 211.1 [M+H]⁺。

[0650] 方法21:

[0651] 中间体AV的合成



[0652]

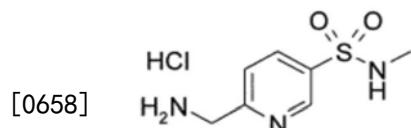
[0653] 在0℃时向浓HCl (200mL) 中添加AV-1 (20.0g, 168mmol), 接着滴加aq NaNO₂ (25.5g 在25mL H₂O中), 保持<5℃的内部温度。容许在0℃时搅拌该溶液15min及然后在5℃时将其缓慢添加至SO₂ (108g) 及CuCl (84mg) 在AcOH (200mL, >5当量) 中的混合物中。在5℃搅拌该溶液90min。用DCM (2x500mL) 萃取该反应混合物, 干燥(Na₂SO₄) 并在下一步骤中直接使用AV-2的有机溶液。

[0654] 在0℃时向AV-2 (20.0g, 99mmol) 在DCM (200mL) 中的溶液中添加氨在MeOH (100mL) 中的溶液并在室温下搅拌30min。将该混合物浓缩至干燥并通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生AV-3。

[0655] 向AV-3 (15.0g, 82mmol) 在MeOH (200mL) 中的溶液中添加Ra Ni (10.0g)、TEA (34.4mL) 及Boc₂O (17.8g)。在H₂ (50psi) 下, 在室温时搅拌该混合物12h。用N₂吹扫容器, 过滤并浓缩滤液。通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生AV-4。

[0656] 在室温下搅拌含于HCl的MeOH (500mL) 溶液中的AV-4 (30.0g, 105mmol) 溶液12h。浓缩并重结晶该混合物以产生中间体AV。MS (ES+) : m/z 188.1 [M+H]⁺。

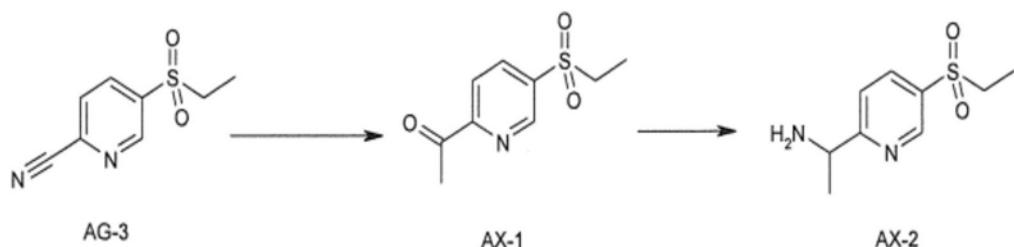
[0657] 以类似中间体AV的方式合成中间体AW。



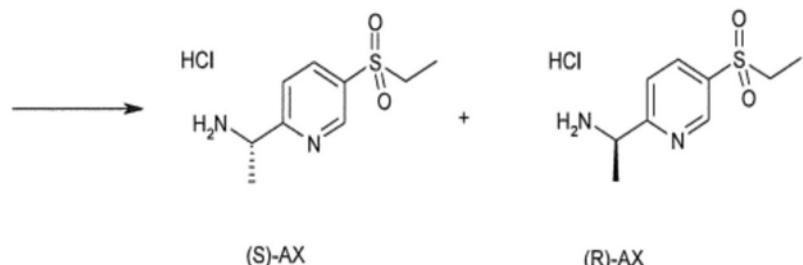
AW

[0659] 方法22:

[0660] 中间体 (S)-AX及 (R)-AX的合成



[0661]



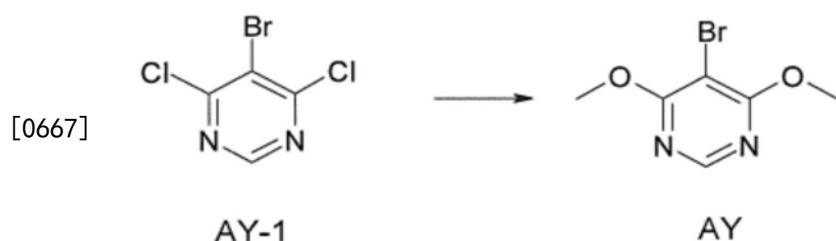
[0662] 在-30℃时向AG-3 (2.40g, 12mmol) 在THF (30mL) 中的溶液中滴加MeMgBr (30mL)。添加后, 在室温下搅拌该混合物4h。通过添加饱和aq NH₄Cl (100mL) 中止反应混合物并用EtOAc (3x100mL) 萃取。用盐水清洗该有机相, 经Na₂SO₄干燥并于减压下浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生AX-1。

[0663] 在0℃时向AX-1 (200mg, 1.0mmol) 在MeOH (2mL) 中的溶液中添加NH₄OAc (723mg) 及NaBH₃CN (41mg)。在室温下搅拌该混合物16h。于减压下移除溶剂, 添加水 (50mL) 并将该混合物调整至pH>12及然后用DCM (50mL) 萃取。经Na₂SO₄干燥该有机相并浓缩。通过制备型TLC纯化残余物以产生AX-2。

[0664] 通过SFC分离AX-2以产生 (S)-AX (67.9% ee) 及 (R)-AX (95.5% ee)。

[0665] 方法23:

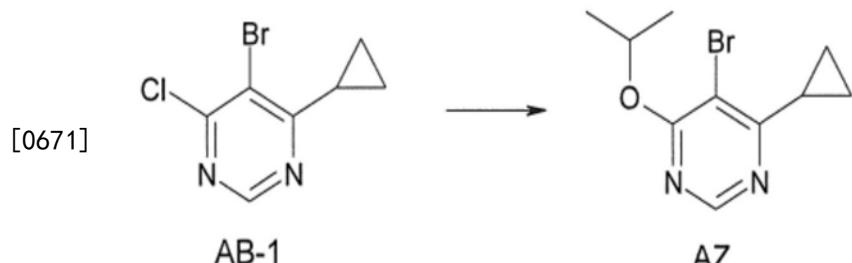
[0666] 中间体AY的合成



[0668] 向AY-1 (1.25g, 5.49mmol) 在无水MeOH (15mL) 中的溶液中添加NaOMe (2.37g, 43.89mmol)。在室温下搅拌该混合物1h。过滤该溶液并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生中间体AY。MS (ES+) : m/z 218.9 [M+H]⁺。

[0669] 方法24:

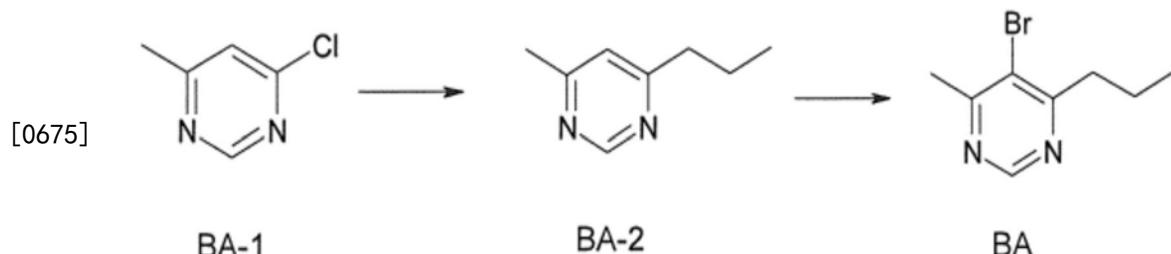
[0670] 中间体AZ的合成



[0672] 向氢化钠 (342mg, (60%), 8.57mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中添加无水异丙醇 (360uL, 4.71mmol)。在室温下搅拌该混合物1h。然后添加AB-1 (1.00g, 4.28mmol) 并再搅拌该混合物1h, 接着倒于冰上。然后用EtOAc萃取该混合物并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生中间体AZ。MS (ES+) : m/z 258.8 [M+H]⁺。

[0673] 方法25:

[0674] 中间体BA的合成

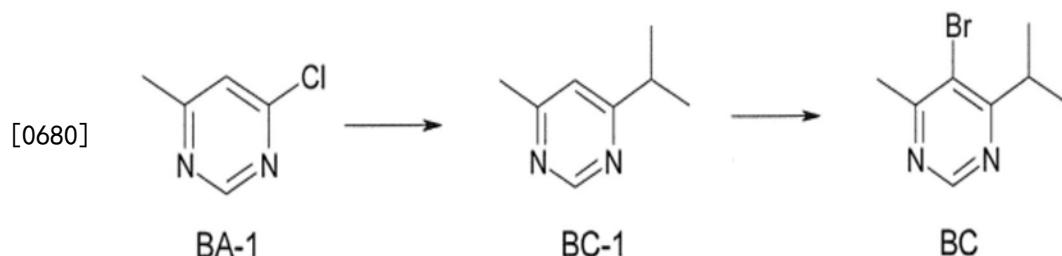


[0676] 使BA-1 (1.00g, 7.78mmol) 及Ni (dppe) Cl₂ (82mg, 0.16mmol) 在无水Et₂O (5mL) 中的溶液冷却至-10℃。然后, 滴加正丙基溴化镁并在-10℃搅拌该混合物2h。用饱和NH₄Cl中止该混合物, 用DCM萃取并浓缩。粗制BA-2无需进一步处理即可继续使用。

[0677] 在0℃时向BA-2 (1.0g, 7.34mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液中添加Br₂ (379uL, 7.34mmol)。在室温下搅拌该反应混合物2h。浓缩该溶液并通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生中间体BA。MS (ES+) : m/z 217.4 [M+H]⁺。

[0678] 方法26:

[0679] 中间体BC的合成



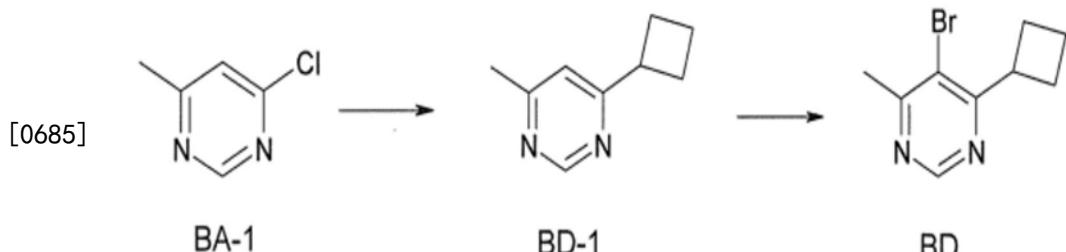
[0681] 使BA-1 (1.00g, 7.78mmol) 及Ni (dppe) Cl₂ (82mg, 0.16mmol) 在无水Et₂O (5mL) 中的溶液冷却至-10℃。滴加异丙基溴化镁 (3.22mL, 9.33mmol) 溶液并在-10℃搅拌该混合物1h。

用饱和NH₄Cl中止该混合物,用DCM萃取并浓缩。粗制BC-1以其本身的形式继续使用。

[0682] 在0℃时向BC-1 (1.0g, 7.34mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液中添加Br₂ (378uL, 7.34mmol)。在室温下搅拌该反应混合物2h。浓缩该溶液并通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生中间体BC。MS (ES+) : m/z 216.4 [M+H]⁺。

[0683] 方法27：

[0684] 中间体BD的合成

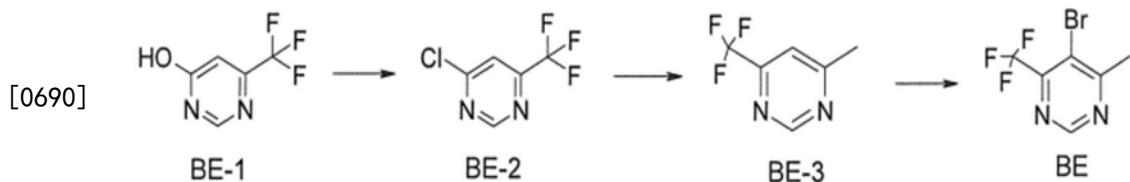


[0686] 使BA-1 (1.00g, 7.78mmol) 及Ni (dppe) Cl₂ (82mg, 0.16mmol) 在无水Et₂O (5mL) 中的溶液冷却至-10℃。滴加环丙基溴化镁 (1.36g, 8.56mmol) 溶液并在-10℃搅拌该混合物2h。用饱和水性NH₄Cl中止该混合物, 用DCM萃取并浓缩。粗制BD-1无需进一步处理即可继续使用。

[0687] 在0℃时向BD-1 (1.0g, 6.74mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液中添加Br₂ (347uL, 6.74mmol)。在室温下搅拌该反应混合物18h。浓缩该溶液并通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生中间体BD。MS (ES+) : m/z 229.2 [M+H]⁺。

[0688] 方法28:

[0689] 中间体BE的合成



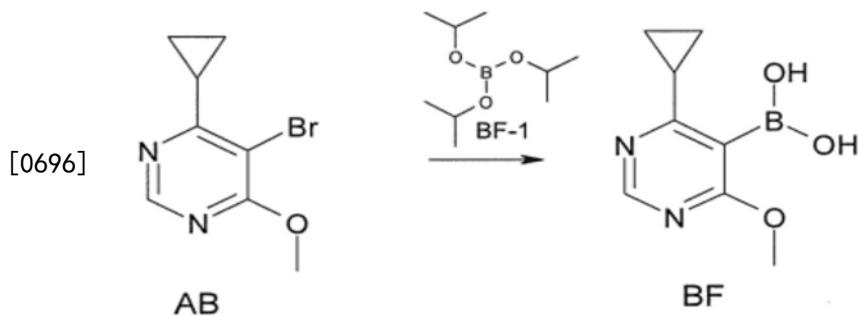
[0691] 向BE-1 (40.0g, 244mmol) 在THF (800mL) 中的溶液中加入PPh₃ (98.0g) 及NCS (160.0g)。在80°C 搅拌该反应混合物10h。然后用水中止该混合物并用EtOAc萃取。浓缩该溶液并通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生BE-2。

[0692] 向BE-2 (3.00g, 14.79mmol) 在甲苯及DMF中的搅拌溶液中添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (600mg)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (600mg) 及 Na_2CO_3 (6.27g, 59.17mmol)。在90°C 搅拌该混合物5h。用水中止该混合物，用 EtOAc 萃取。浓缩该溶液并通过 SiO_2 快速色谱法纯化残余物以产生BE-3。

[0693] 在-10 °C时向BE-3 (860mg, 5.0mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液中添加Br₂ (347uL, 6.74mmol)。在室温下搅拌该反应混合物18h。浓缩该溶液并通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生中间体BE。MS (ES+) : m/z 267 [M+H]⁺。

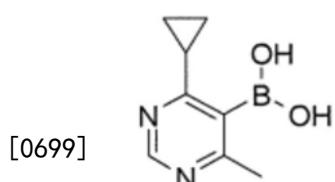
[0694] 方法29:

[0695] 中间体BF的合成



[0697] 在-78℃时于30min内向AB (6.00g, 26.2mmol) 及BF-1 (7.86mL, 34.1mmol) 在甲苯 (60mL) 及THF (18mL) 中的溶液中滴加正丁基锂 (12.6mL, 31.4mmol)。在-78℃搅拌该溶液30min及然后将其缓慢升温至-20℃。用1N HCl (40mL) 中止该溶液。然后分离所述层并用2M NaOH将水性层调整至pH~8。白色固体开始沉淀及使混合物在冷却器中冷却1h。过滤固体以产生中间体BF。用MeTHF萃取水性层并浓缩以产生更多中间体BF。MS (ES+) :m/z 195.1 [M+H]⁺。

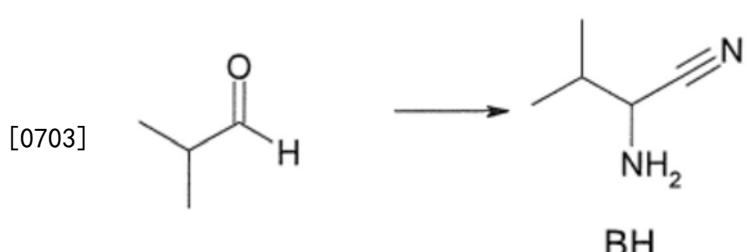
[0698] 中间体BG以类似中间体BF的方式合成



[0700] 将正丁基锂的己烷溶液 (2.5M, 12.2mL, 30.5mmol) 于40min内滴加至在甲苯 (50mL) 及THF (12mL) 的混合物中的AC (5.00g, 23.5mmol) 及BF-1 (7.04mL, 30.5mmol) 的-78℃溶液中。在-78℃搅拌该反应混合物30min, 在1h内将其升温至-20℃并用HCl (50mL, 1N) 中止。在周围温度下搅拌该所得混合物30min, 分离相并用NaOH (4M) 将该水性层中和至pH~7。使浑浊的混合物冷却至0℃并过滤所得沉淀以提供中间体BG。MS (ES+) :m/z 178.9 [M+H]⁺。

[0701] 方法30:

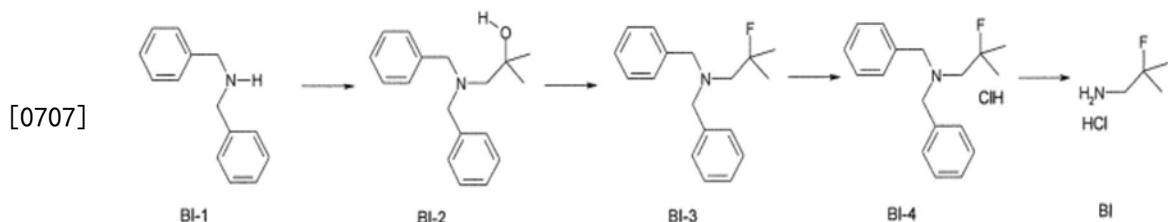
[0702] 中间体BH的合成



[0704] 向2-甲基丙醛 (5g, 69.34mmol) 及NH₄Cl (7.42g, 138.69mmol) 在水 (50mL) 中的混合物中添加NaCN (4.08g, 83.2mmol)。在室温下搅拌该混合物18h。用EtOAc (3x) 萃取该混合物。合并所述有机物, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩以产生无需进一步处理即可继续使用的粗制中间体BH。

[0705] 方法31:

[0706] 中间体BI的合成



[0708] 向BI-1 (20mL, 104mmol) 及2,2-二甲基环氧乙烷 (15mL, 17mmol) 的混合物中一次性添加LiBr (1.86g, 21.4mmol)。在室温下搅拌该反应混合物16h。添加其他的2,2-二甲基环氧乙烷 (2.0mL, 23mmol) 并在60℃加热该混合物2h。用水中止反应混合物, 然后用EtOAc萃取两次。合并有机物并用盐水清洗, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以产生BI-2。

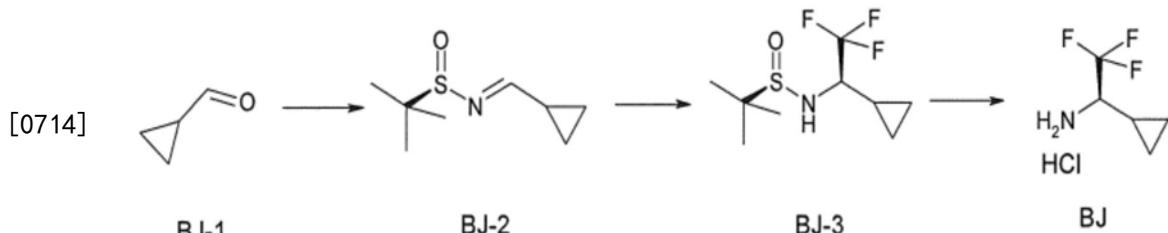
[0709] 在-21℃时向BI-2 (2.0g, 7.4mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液中添加Deoxo-Fluor (1.51mL, 8.17mmol)。添加后, 在-21℃搅拌该反应混合物5min, 然后用饱和aq NaHCO₃中止直至pH~8。分离层并用DCM萃取水性层。用饱和aq NaHCO₃清洗合并的有机物, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以产生BI-3。

[0710] 向BI-3 (1.5g, 5.5mmol) 在甲苯 (30mL) 中的溶液中滴加HCl在二噁烷中的HCl溶液 (4N, 1.45mL, 5.80mmol)。在室温下搅拌该反应混合物2h, 随后过滤以产生BI-4。

[0711] 在Endeavor (60℃, 400psi) 上将BI-4 (500mg, 1.62mmol)、5%Pd/C (103mg) 及MeOH (3mL) 的混合物氢化5h。使反应混合物滤过硅藻土并用MeOH清洗。浓缩滤液以产生呈HCl盐的中间体BI。MS (ES+) : m/z 92.3 [M+H]⁺。

[0712] 方法32:

[0713] 中间体BJ的合成



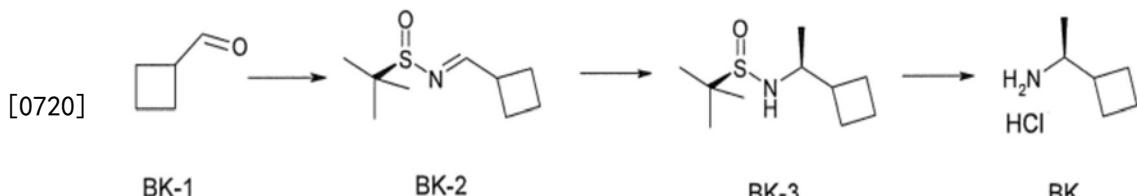
[0715] 向BJ-1 (7.40mL, 99.0mmol) 在DCM (100mL) 中的溶液中添加(R)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺 (10.0g, 82.5mmol)、MgSO₄ (49.66g, 412mmol) 及对甲苯磺酸吡啶鎓 (1.04g, 4.13mmol)。容许在室温下搅拌该反应混合物72h。然后过滤反应混合物并通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生BJ-2。

[0716] 向BJ-2 (9.72g, 56.1mmol) 在THF (200mL) 中的溶液中添加氟化四甲基铵 (6.27g, 67.3mmol)。用氩气将该溶液脱气及然后使其冷却至-55℃。用其他的漏斗滴加三氟甲基三甲基硅烷 (12.4mL, 84.1mmol) 在THF (250mL) 中的溶液及容许在-55℃搅拌该反应2h。然后容许将该反应混合物缓慢升温至-10℃并用饱和水性NH₄Cl中止。用EtOAc萃取水性层并浓缩合并的有机层以产生无需进一步处理即可继续使用的BJ-3。

[0717] 向BJ-3 (9.00g, 37.0mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液中添加在二噁烷 (18.5mL, 74.0mmol) 中的4M HCl。容许在室温下搅拌该溶液1h。然后将该反应混合物浓缩至一半体积并用乙醚稀释直至形成白色沉淀。然后过滤该固体以产生中间体BJ。

[0718] 方法33:

[0719] 中间体BK的合成

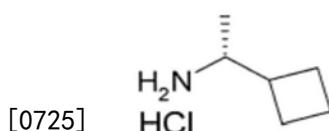


[0721] 向BK-1 (9.47g, 113mmol) 在DCM (100mL) 中的溶液中添加 (R)-2-甲基-2-丙烷亚碘酰胺 (10.5g, 86.6mmol)、MgSO₄ (52.1g, 433mmol) 及对甲苯磺酸吡啶鎓 (1.09g, 4.33mmol)。容许在室温下搅拌该反应混合物18h。然后过滤该反应混合物并通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生BK-2。

[0722] 在-50℃时向BK-2 (8.60g, 45.9mmol) 在DCM (350mL) 中的溶液中添加溴化甲基镁 (36.0mL, 108mmol)。在-50℃搅拌该溶液3h。然后容许将该反应升温至室温并搅拌18h。用饱和水性NH₄Cl中止该溶液并用EtOAc (2X) 萃取。浓缩有机层以产生无需进一步处理即可继续使用的BK-3。

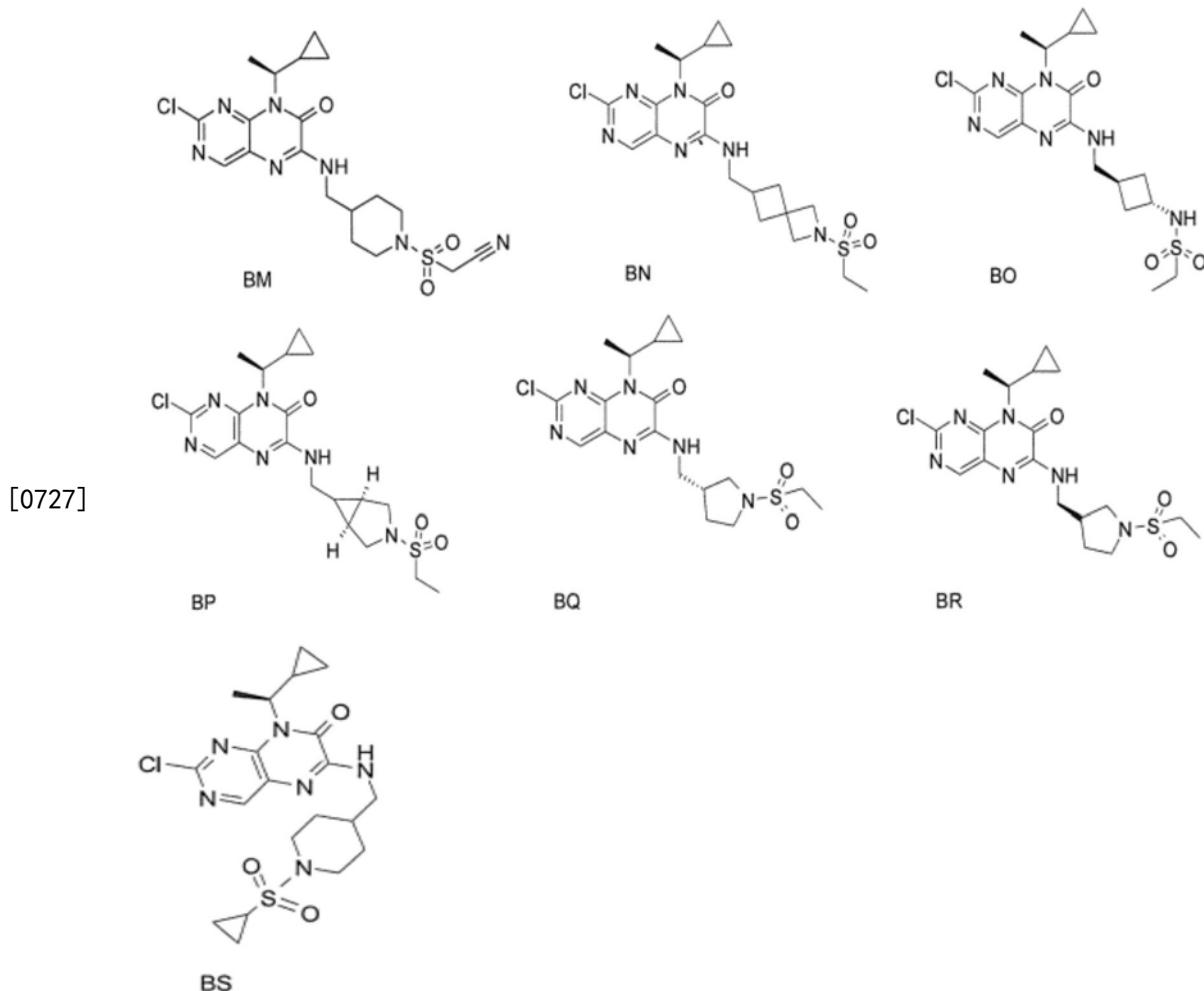
[0723] 向BK-3 (5.00g, 24.6mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液中添加在二噁烷 (12.3mL, 49.2mmol) 中的4M HCl。容许在室温下搅拌该溶液1h。然后浓缩该反应混合物并通过SiO₂快速色谱法纯化残余物以产生中间体BK。

[0724] 以类似中间体BK的方式合成中间体BL



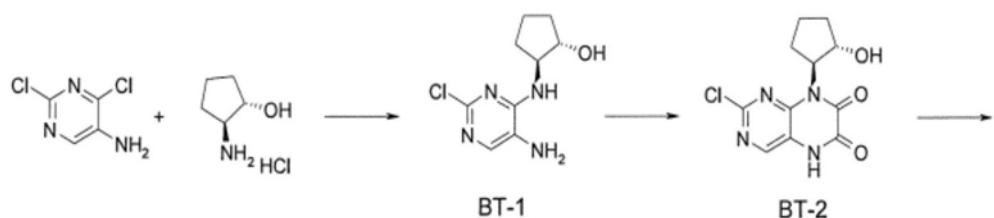
BL

[0726] 以类似中间体AJ的方式合成中间体BM、BN、B0、BP、BQ、BR、BS。

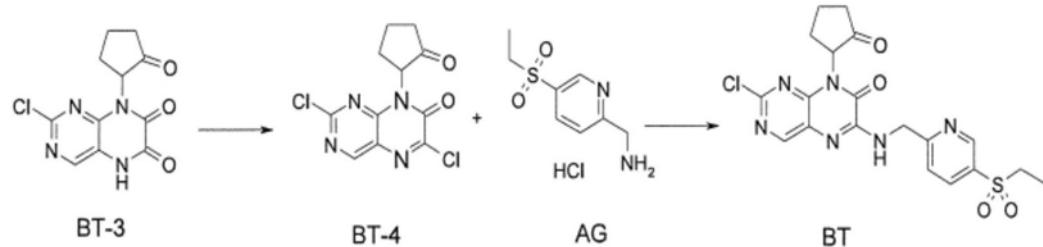


[0728] 方法34:

[0729] 中间体BT的合成



[0730]



[0731] 向2,4-二氯-5-基胺(3.03g,18.1mmol)在n-BuOH(40mL)中的搅拌悬浮液中添加(1S,2S)-2-氨基-环戊醇盐酸盐(2.50g,17.2mmol)及DIEA(9.20mL,51.8mmol)。在130℃搅拌该混合物4h。然后于减压下浓缩该反应混合物并在EtOAc及庚烷中将粗制产物研磨为固体并过滤以产生BT-1。

[0732] 向BT-1 (3.61g, 15.5mol) 在丙酮 (200mL) 中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (5.34g, 38.6mmol) 及氯-氧代基-乙酸乙酯 (1.94mL, 17.0mmol)。在室温下搅拌该混合物1h。过滤该反应混合物并于减压下浓缩滤液。将粗制酮酯溶解于无水 $EtOH$ (50mL) 中, 放置于耐压烧瓶中, 并添加TEA (5.43mL, 38.6mmol)。将此加热至130°C并保持1h。于减压下浓缩该反应混合物并将其溶解于 $EtOAc$ (100mL) 中。依序用水 (2x20mL) 及盐水 (20mL) 清洗有机层并干燥 (Na_2SO_4) , 倾析并浓缩。在 $EtOAc$ 及庚烷中将该所得残余物研磨为固体以产生BT-2。

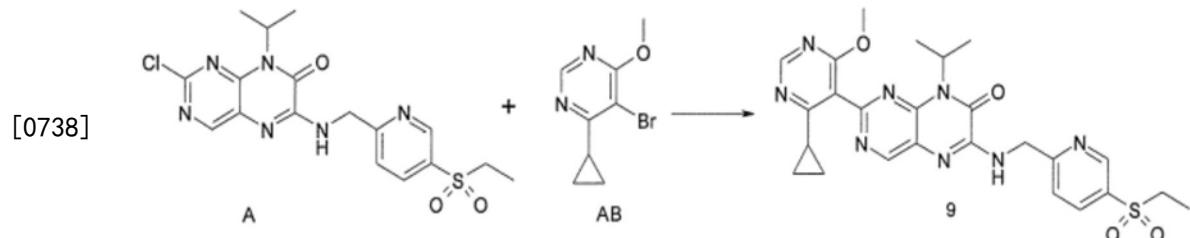
[0733] 向BT-2 (500mg, 1.73mmol) 在DCM (100mL) 中的混合物中添加戴斯-马丁 (Dess-Martin) 过碘烷 (2.25g, 5.20mmol) 并在室温下搅拌该混合物96h。用饱和NaHCO₃ (50mL) 清洗该混合物并干燥 (Na₂SO₄) 有机层并于减压下浓缩。将该固体残余物两次悬浮于DCM (50mL) 中, 超音波处理并过滤。将所得固体再悬浮于EtOAc (20mL) 中并超音波处理。过滤该固体产物以产生BT-3。

[0734] 在室温时向BT-3 (124mg, 0.442mmol) 在DCM (6mL) 中的混合物中添加草酰氯 (0.076mL, 0.88mmol), 接着滴加无水DMF (0.30mL, 3.9mmol) 直至固体溶解。在室温下搅拌该混合物30min, 而LCMS指示未反应的初始材料。向该混合物中添加更多草酰氯 (0.048mL, 0.55mmol) 并再搅拌该混合物10min。在氮气流下, 在35°C时使该反应浓缩1h并直接使用所得残余物BT-4。

[0735] 在室温时向BT-4 (132mg, 0.442mmol) 及AG (105mg, 0.442mmol) 在DMF (2mL) 中的搅拌溶液中添加TEA (0.311mL, 2.21mmol) 并在室温下搅拌该混合物15min。向该反应混合物中添加水 (50mL) 并以EtOAc (3x50mL) 萃取此混合物。合并有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 倾析并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生中间体BT。MS (ES+) : m/z 463.1 [M+H]⁺。

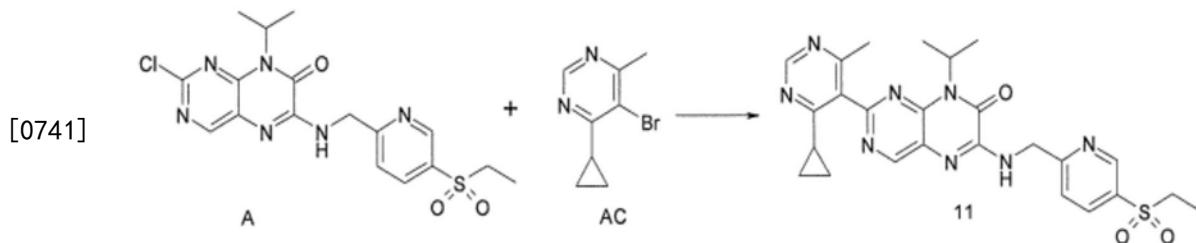
[0736] 方法35:

[0737] 实施例9的合成。



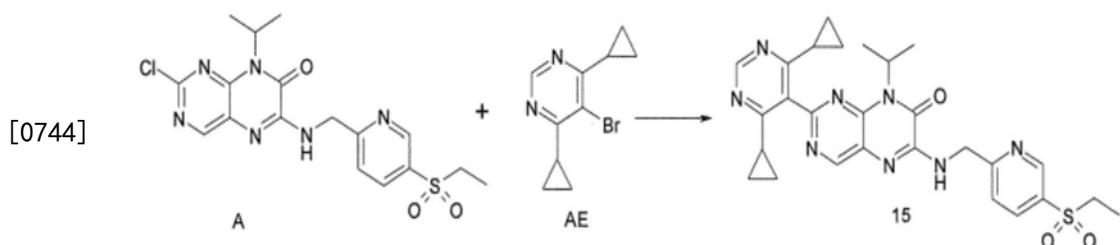
[0739] 将中间体AB (27mg, 0.12mmol)、双(频哪醇)二硼 (30mg, 0.12mmol)、乙酸钾 (35mg, 0.36mmol) 及 [1,1'-双二苯基膦基二茂铁]-二氯化钯(II) (9mg, 0.011mmol) 合并于经脱气的甲苯/DME/乙醇/水 (3:2:2:1, 3mL) 的溶液中。在微波反应器中将容器加热至90℃并保持20min。在一独立容器中, 将中间体A (50mg, 0.12mmol)、双(频哪醇)二硼 (30mg, 0.12mmol)、KOAc (35mg, 0.36mmol) 及双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II) (8mg, 0.011mmol) 合并于经脱气的1,4-二噁烷 (3mL) 中。在微波反应器中将该反应加热至90℃并保持20min。合并两容器的内容物并添加Na₂CO₃(_{aq}) (2M, 1mL)。在微波反应器中将该反应加热至120℃并保持30min。使该容器冷却至室温并过滤内容物并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生实施例9。MS (ES+) : m/z 537.2 [M+H]⁺。

[0740] 实施例11的合成。



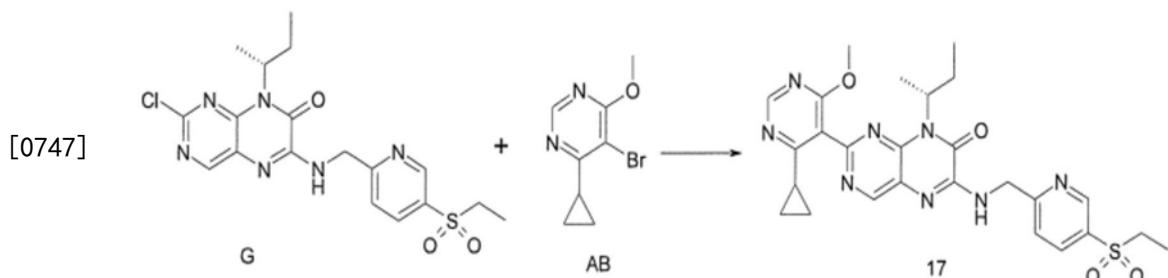
[0742] 将中间体AC (252mg, 1.18mmol)、双(频哪醇)二硼 (600mg, 2.36mmol)、乙酸钾 (348mg, 2.36mmol) 及 [1,1'-双二苯基膦基二茂铁]-二氯化钯(II) (95mg, 0.118mmol) 合并于经脱气的甲苯/DME/乙醇/水 (3:2:2:1, 3mL) 的溶液中。在微波反应器中将容器加热至90℃并保持20min。在一独立容器中, 将中间体A (500mg, 1.18mmol)、双(频哪醇)二硼 (600mg, 2.36mmol)、乙酸钾 (348mg, 2.36mmol) 及双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II) (84mg, 0.118mmol) 合并于经脱气的1,4-二噁烷 (3mL) 中。在微波反应器中将该反应加热至90℃并保持20min。合并两容器的内容物并添加Na₂CO₃_(aq) (2M, 1mL)。在微波反应器中将该反应加热至120℃并保持30min。使该容器冷却至室温并过滤内容物并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生实施例11。MS (ES+) : m/z 521.4 [M+H]⁺。

[0743] 实施例15的合成。



[0745] 将中间体AE (283mg, 1.18mmol)、双(频哪醇)二硼 (600mg, 2.36mmol)、乙酸钾 (348mg, 3.54mmol) 及 [1,1'-双二苯基膦基二茂铁]-二氯化钯(II) (95mg, 0.12mmol) 合并于经脱气的甲苯/DME/乙醇/水 (3:2:2:1, 3mL) 的溶液中。在微波反应器中将容器加热至90℃并保持20min。在一独立容器中, 将中间体A (500mg, 1.18mmol)、双(频哪醇)二硼 (600mg, 2.36mmol)、乙酸钾 (348mg, 3.54mmol) 及双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II) (84mg, 0.12mmol) 合并于经脱气的1,4-二噁烷 (3mL) 中。在微波反应器中将该反应加热至90℃并保持20min。合并两容器的内容物并添加2M碳酸氢钠 (1mL)。在微波反应器中将该反应加热至120℃并保持30min。使该容器冷却至室温并过滤内容物并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生实施例15。MS (ES+) : m/z 547.4 [M+H]⁺。

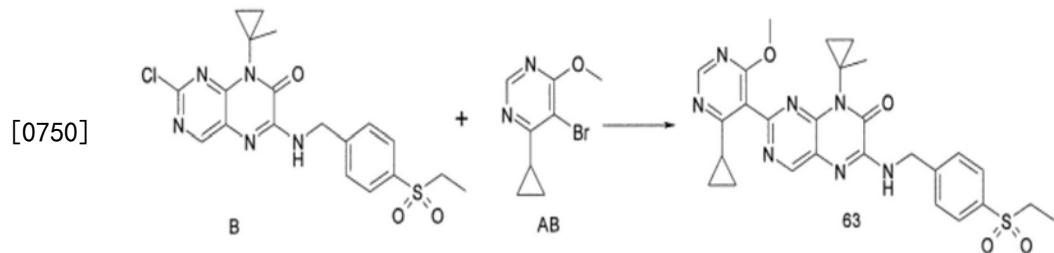
[0746] 实施例17的合成。



[0748] 将中间体AB (52mg, 0.23mmol)、双(频哪醇)二硼 (58mg, 0.23mmol)、K₂OAc (67mg,

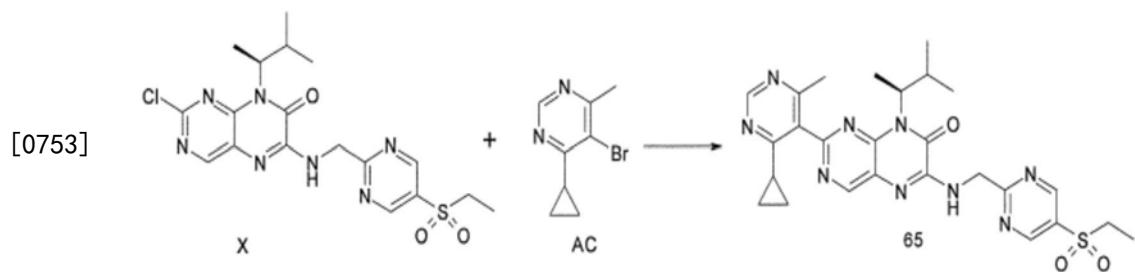
0.23mmol) 及 [1,1'-双二苯基膦基二茂铁]-二氯化钯(II) (18mg, 0.23mmol) 合并于经脱气的甲苯/DME/乙醇/水 (3:2:2:1, 3mL) 的溶液中。在微波反应器中将容器加热至90℃并保持20min。在一独立容器中, 中间体G (100mg, 0.23mmol)、双(频哪醇)二硼 (58mg, 0.23mmol)、KOAc (67mg, 0.69mmol) 及双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II) (16mg, 0.023mmol) 合并于经脱气的1,4-二噁烷 (3mL) 中。在微波反应器中将该反应加热至90℃并保持20min。合并两容器的内容物并添加Na₂CO₃(aq) (2M, 1mL)。在微波反应器中将该反应加热至120℃并保持30min。使该容器冷却至室温并过滤内容物并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生实施例17。MS (ES+) : m/z 551.4 [M+H]⁺。

[0749] 实施例63的合成。



[0751] 将中间体AB (105mg, 0.46mmol)、双(频哪醇)二硼 (175mg, 0.69mmol)、乙酸钾 (67mg, 0.69mmol) 及 [1,1'-双二苯基膦基二茂铁]-二氯化钯(II) (18mg, 0.045mmol) 合并于经脱气的甲苯/DME/乙醇/水 (3:2:2:1, 3mL) 的溶液中。在微波反应器中将容器加热至90℃并保持20min。在一独立容器中, 将中间体B (100mg, 0.23mmol)、双(频哪醇)二硼 (175mg, 0.69mmol)、KOAc (67mg, 0.69mmol) 及双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II) (16mg, 0.045mmol) 合并于经脱气的1,4-二噁烷 (3mL) 中。在微波反应器中将该反应加热至90℃并保持20min。合并两容器的内容物并添加2M碳酸氢钠 (1mL)。在微波反应器中将该反应加热至120℃并保持30min。使该容器冷却至室温并过滤内容物并浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化所得残余物以产生实施例63。MS (ES+) : m/z 548.0 [M+H]⁺。

[0752] 实施例65的合成。



[0754] 将中间体AC (174mg, 0.820mmol)、双(频哪醇)二硼 (277mg, 1.093mmol)、乙酸钾 (161mg, 1.64mmol) 及 [1,1'-双二苯基膦基二茂铁]-二氯化钯(II) (43mg, 0.055mmol) 合并于经脱气的甲苯/DME/乙醇/水 (3:2:2:1, 3mL) 的溶液中。在微波反应器中将容器加热至90℃并保持20min。在一独立容器中, 将中间体X (247mg, 0.547mmol)、双(频哪醇)二硼 (277mg, 0.820mmol)、乙酸钾 (161mg, 1.64mmol) 及双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II) (43mg, 0.055mmol) 合并于经脱气的1,4-二噁烷 (3mL) 中。在微波反应器中将该反应加热至90℃并保持20min。合并两容器的内容物并添加Na₂CO₃(aq) (2M, 1mL)。在微波反应器中将该反应加热至120℃并保持30min。使该容器冷却至室温并过滤内容物并浓缩。通过SiO₂快速色

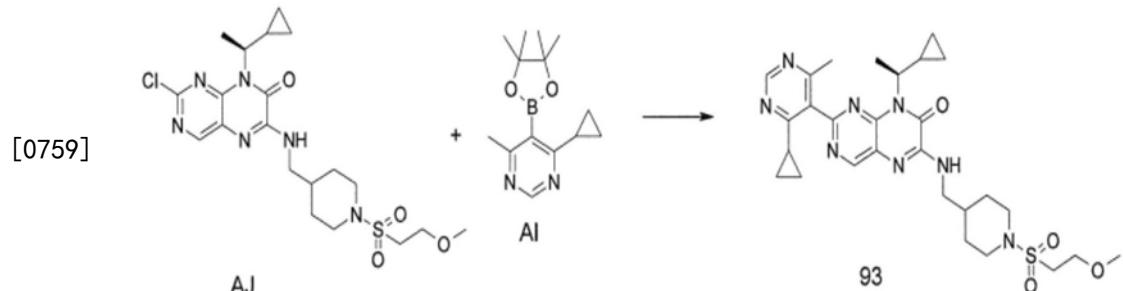
谱法纯化所得残余物以产生实施例65。MS (ES+) : m/z 550.0 [M+H]⁺。

[0755] 以类似方式制备下列化合物：

[0756] 实施例1-8、10、12-14、16、18-62、64、66-92、129。

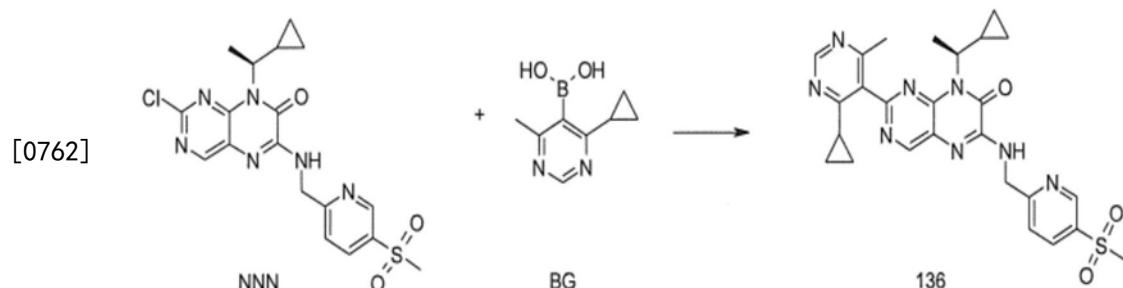
[0757] 方法14：

[0758] 实施例93的合成。



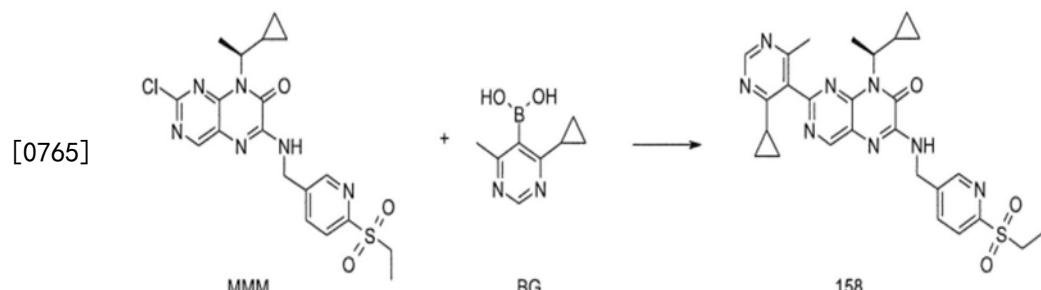
[0760] 用氩气吹扫AJ (100mg, 0.21mmol)、中间体AI (83.7mg, 0.32mmol)、K₃PO₄ (91mg, 0.43mmol) 及Pd (dppf) Cl₂ (26mg, 0.03mmol) 在1,4-二噁烷 (2mL) 中的混合物, 及然后添加H₂O (0.25mL)。在100℃搅拌该混合物18h。冷却至室温后, 用水 (2mL) 稀释该混合物并用EtOAc (2x5mL) 萃取。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机相, 倾析并浓缩。通过逆向HPLC纯化所得残余物以产生实施例93。MS (ES+) : m/z 584.0 [M+H]⁺。

[0761] 实施例136的合成。



[0763] 用氩气吹扫NNN (3500mg, 8.05mmol)、中间体BG (2149mg, 12.07mmol)、K₃PO₄ (3417mg, 16.09mmol) 及Pd (dppf) Cl₂ (986mg, 1.21mmol) 在1,4-二噁烷 (60mL) 中的混合物, 及然后添加H₂O (6mL)。在100℃搅拌该混合物18h。冷却至室温后, 用水 (2mL) 稀释该混合物并用EtOAc (2x5mL) 萃取。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机相, 倾析并浓缩。通过逆向HPLC纯化所得残余物以产生实施例136。MS (ES+) : m/z 533.0 [M+H]⁺。

[0764] 实施例158的合成



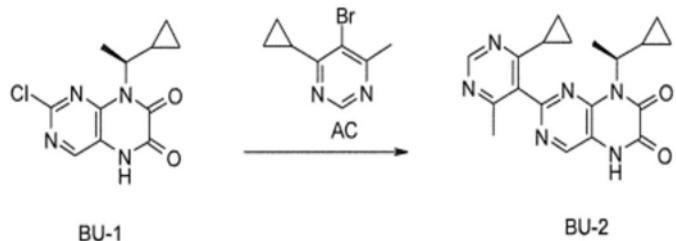
[0766] 用氩气吹扫MMM (3360mg, 7.49mmol)、中间体BG (2664mg, 14.97mmol)、K₃PO₄ (3177mg, 14.97mmol) 及Pd (dppf) Cl₂ (916mg, 1.12mmol) 在1,4-二噁烷 (60mL) 中的混合物,

及然后添加H₂O (6mL)。在100°C搅拌该混合物18h。冷却至室温后,用水 (2mL) 稀释该混合物并用Et₂OAc (2x5mL) 萃取。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机相,倾析并浓缩。通过逆向HPLC纯化所得残余物以产生实施例158。MS (ES⁺) : m/z 539.3 [M+H]⁺。

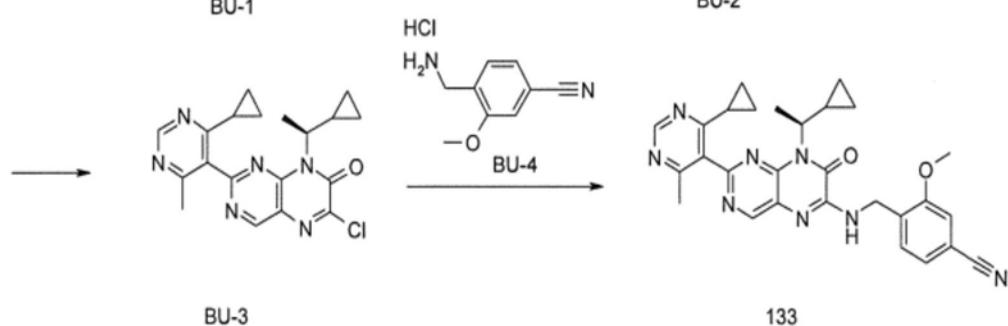
[0767] 以类似方式制备下列化合物:

[0768] 实施例94-128、130-132、134、137-144、146-157、159-199、201-265。

[0769] 实施例133的合成:



[0770]

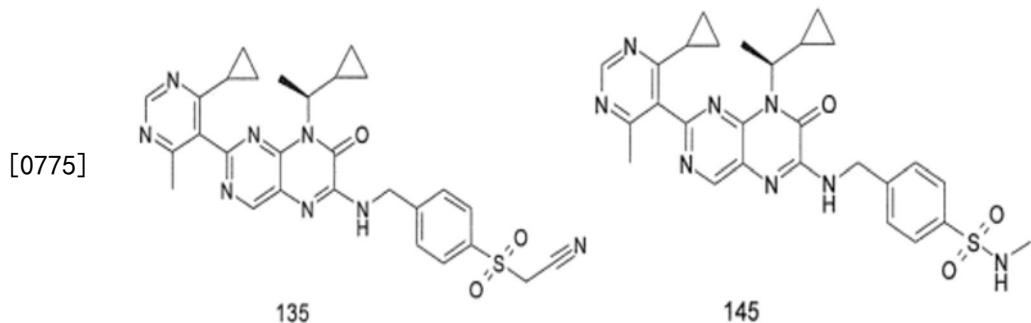


[0771] 用氩气吹扫AC (5.39g, 25.3mmol)、双(频哪醇)二硼 (10.4g, 40.5mmol)、乙酸钾 (3.98g, 40.5mmol) 及Pd (dppf) Cl₂DCM络合物 (0.83g, 1.01mmol) 在DME/Tol/EtOH/H₂O (10:6:3:1) 中的混合物, 密封并在80℃时搅拌30min。将此混合物添加至经氩气吹扫的BU-1 (根据在方法1的步骤1及步骤2中描述的操作合成) (2.70g, 10.1mmol) 及Pd (amphos) Cl₂ (0.71g, 1.01mmol) 的混合物中并将经密封的混合物加热至110℃并保持2h。然后浓缩该混合物, 用EtOAc稀释, 过滤并再次浓缩。通过SiO₂快速色谱法纯化粗制物以产生BU-2。

[0772] 向BU-2 (856mg, 2.35mmol) 在DCM (15ml) 中的溶液中添加草酰氯 (596mg, 4.70mmol), 接着添加5滴DMF。容许搅拌该反应18h。然后浓缩该反应及残余物产出BU-3, 其以本身形式继续使用。

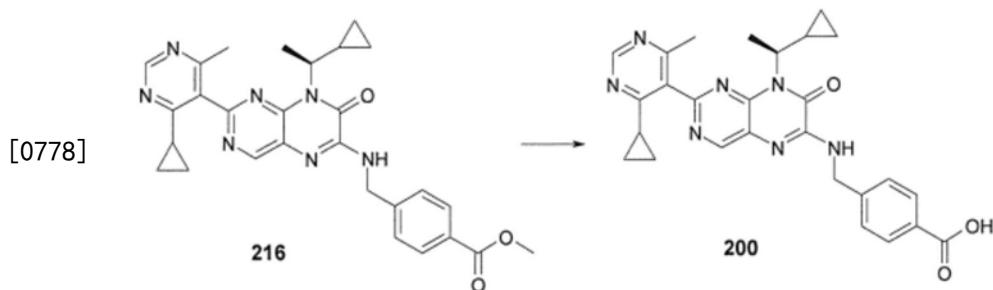
[0773] 在室温时向BU-3 (150mg, 0.36mmol) 在DMF中的搅拌溶液中添加DIEA (196uL, 1.41mmol)。10分钟后添加BU-4 (84.1mg, 0.42mmol) 并在室温下搅拌该反应10min。然后浓缩该混合物并通过逆向HPLC (NH_4CO_3) 纯化以产生实施例133。MS (ES+) : m/z 509.1 [M^+H]⁺。

[0774] 以类似实施例133的方式合成实施例135及145。



[0776] 方法XX：

[0777] 实施例200的合成：



[0779] 向216 (100mg, 0.195mmol) 在二噁烷 (2mL) / 水 (1mL) 中的溶液中添加LiOH (28.0mg, 1.17mmol)。在室温下搅拌该反应16h。浓缩该混合物并将其溶解于水中,用1N HCl将其酸化至pH~5,过滤,用水清洗并在真空烘箱中干燥以产生200。MS (ES+) :m/z 498.1 [M+H]⁺。

[0780] 生物活性

[0781] 本发明的化合物具有作为ROR γ (与视黄酸受体相关的孤儿受体 γ) 调节剂的活性。

[0782] 报道基因分析 (RGA)

[0783] 进行核受体转活化分析以定量测试化合物抑制萤光素酶报导子的ROR γ 转活化的能力。在Khan等人, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 23 (2013), 532-536中描述类似分析。该系统使用经两个质体 (pGL4.3, 1uc2P/GAL4UAS/Hygro及pBIND, Gal4DBD hRORC LBD1-3) 共转染的经瞬时转染的HEK 293细胞。阳性对照为经两个质体共瞬时转染, 及阴性对照含有pGL4.3启动子序列。将分析组合于384孔盘中, 在此孔盘中, 经瞬时转染的细胞及测试化合物以不同的浓度培养20-24h。次日, 取出分析盘并在室温下平衡20-30分钟。使用 Bright-GloTM 萤光素酶分析系统检测萤光素酶生产量。添加Bright GLO检测试剂后, 在室温下培养所述盘20分钟。在Envision盘读取器上读取所述盘以测量发光讯号。将RLU讯号转换为与对照孔及空白孔相关的POC。

[0784] 细胞接种培养基:

[0785] RPMI 1640-Invitrogen#11875135)、2.5% FBS-Invitrogen#26140、1xPenicillin-Streptomycin-Gibco#15140

[0786] 化合物稀释缓冲液:

[0787] 1X HBSS-Invitrogen#14025126

[0788] 分析盘:Greiner#781080-020

[0789] Bright Glo萤光素酶分析系统:Promega#E2620

[0790] 使提供在试剂盒中的溶解缓冲液融化, 向底物粉末添加100mL溶解缓冲液。

[0791] 下表呈现在上述分析中测试本发明的化合物时所获得的结果, 所述结果证明其作为ROR γ 调节剂的活性:

[0792] 表II: 报道基因分析中的生物活性表

[0793]

实施例	RGA IC ₅₀ (nM)	实施例	RGA IC ₅₀ (nM)	实施例	RGA IC ₅₀ (nM)
1	210	101	115	201	75
2	230	102	250	202	455
3	230	103	82	203	800
4	250	104	3000	204	665
5	260	105	1600	205	80

[0794]

实施例	RGA IC ₅₀ (nM)	实施例	RGA IC ₅₀ (nM)	实施例	RGA IC ₅₀ (nM)
6	260	106	1150	206	777
7	280	107	560	207	1400
8	290	108	300	208	125
9	300	109	790	209	75
10	300	110	1350	210	150
11	300	111	460	211	225
12	300	112	920	212	120
13	300	113	108	213	155
14	310	114	107	214	220
15	310	115	67	215	330
16	320	116	300	216	1385
17	330	117	155	217	160
18	330	118	225	218	170
19	330	119	720	219	280
20	330	120	420	220	390
21	360	121	130	221	350
22	360	122	150	222	1250
23	390	123	135	223	135
24	390	124	97	224	120
25	410	125	175	225	230
26	420	126	119	226	155
27	420	127	570	227	455
28	440	128	160	228	595
29	470	129	2500	229	530
30	550	130	285	230	270
31	560	131	205	231	195
32	640	132	243	232	180
33	670	133	1035	233	155
34	730	134	400	234	590
35	870	135	240	235	425
36	880	136	255	236	185
37	930	137	278	237	265
38	1100	138	160	238	400
39	1100	139	700	239	205
40	1400	140	730	240	600
41	1400	141	925	241	310
42	1500	142	333	242	395
43	2600	143	134	243	230
44	2800	144	162	244	475
45	2900	145	95	245	1700
46	3000	146	435	246	645
47	3200	147	250	247	385
48	3800	148	505	248	540
49	4300	149	305	249	530
50	4400	150	230	250	190
51	7600	151	255	251	158
52	420	152	470	252	325
53	680	153	375	253	340
54	420	154	295	254	455

实施例	RGA IC ₅₀ (nM)	实施例	RGA IC ₅₀ (nM)	实施例	RGA IC ₅₀ (nM)
55	1400	155	185	255	285
56	1400	156	275	256	1900
57	560	157	92	257	155
58	420	158	106	258	210
59	850	159	91	259	190
60	750	160	285	260	515
61	470	161	375	261	470
62	990	162	795	262	4000
63	930	163	160	263	4300
64	920	164	410	264	5900
65	590	165	157	265	4800
66	410	166	1600		
67	370	167	270		
68	330	168	435		
69	320	169	145		
70	630	170	235		
71	480	171	200		
72	250	172	440		
73	290	173	690		
74	410	174	275		
75	590	175	380		
76	1600	176	550		
77	1600	177	73		
78	2400	178	240		
79	610	179	675		
80	1100	180	235		
81	1700	181	175		
82	380	182	130		
83	2200	183	325		
84	400	184	295		
85	290	185	175		
86	550	186	150		
87	310	187	255		
88	3400	188	315		
89	750	189	120		
90	4100	190	130		
91	1800	191	86		
92	850	192	83		
93	110	193	99		
94	125	194	180		
95	355	195	183		
96	320	196	157		
97	101	197	225		
98	195	198	225		
99	265	199	120		
100	130	200	855		

[0795]

[0796] 治疗用途的方法

[0797] 基于本发明的式(I)的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物及所有上文提及的形式的盐的生物性质,其皆适用于治疗自体免疫及过敏性疾病,因为其对ROR γ 展示良好调节效应。

[0798] 因此本发明涉及通式(I)的化合物及其药学上可接受的盐及所有互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物,所述物质可用于治疗其中ROR γ 调节剂的活

性具有治疗效益的疾病及/或病症,包含(但不限于)治疗自体免疫或过敏性疾病。

[0799] 可通过本发明的化合物治疗的此类疾病包含例如:类风湿性关节炎、银屑病、全身性红斑狼疮、狼疮性肾炎、全身性硬化症、脉管炎、硬皮病、哮喘、过敏性鼻炎、过敏性湿疹、多发性硬化症、幼年类风湿性关节炎、幼年特发性关节炎、I型糖尿病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、移植植物抗宿主病、银屑病性关节炎、反应性关节炎、关节黏连性脊椎炎、动脉粥样硬化、葡萄膜炎及非放射学脊椎关节病。

[0800] 为治疗上述疾病及病症,治疗有效剂量通常将在约0.01mg至约10mg/kg体重/本发明的化合物剂量的范围内;优选地为约0.1mg至约5mg/kg体重/剂量。例如,向70kg的人给药时,剂量范围为约0.7mg至约750mg/剂量本发明的化合物,优选为约7.0mg至约350mg/剂量。可能需要一定程度的常规剂量最优化以判定最优先给药水平及模式。每日可给药1至6次活性成分。

[0801] 一般给药及药物组合物

[0802] 当作为药物使用时,通常以药物组合物的形式给药本发明的化合物。此类组合物可使用医药领域所熟知的操作来制备且其通常包括至少一种本发明的化合物及至少一种药学上可接受的载剂。本发明的化合物亦可单独给药或与具有以下作用的佐剂组合使用:增强本发明的化合物的稳定性,促进在某些实施方式中含有所述佐剂的药物组合物的给药,提供经增强的溶解性或分散性、经增强的拮抗剂活性,提供辅助性治疗等等。本发明的化合物可单独使用或结合本发明的其他活性物质使用,任选亦可结合其他药理学活性物质。一般而言,本发明的化合物可以治疗有效量或医药有效量给药,但出于诊断或其他目的亦可较少量给药。

[0803] 可使用可接受的药物组合物的给药模式中的任何一种实施呈纯形式或呈适当的药物组合物的形式给药本发明的化合物。因此,该给药可为例如经口、经颊(例如,经舌下)、经鼻、非经肠、经局部、透皮、经阴道或经直肠,呈固体、半固体、冻干粉或液体剂型的形式,诸如,例如,片剂、栓剂、丸剂、软弹性明胶胶囊及硬明胶胶囊、粉剂、溶液、悬浮液或雾剂等,优选呈适合简单给药精确剂量的单位剂型。所述药物组合物通常将包含常规的医药载剂或赋形剂及作为活性剂的本发明的化合物,此外还可包含其他药剂、医药品试剂、载剂、佐剂、稀释剂、媒剂或其组合。本领域技术人员已知此类药学上可接受的赋形剂、载剂或添加剂及制备用于各种模式或给药的药物组合物的方法。以下文献可证实此项技术的当前发展水平例如:Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, A.Gennaro(编), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash(编), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A.H.Kibbe(编), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C.Ansel及N.G.Popovish, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第5版, Lea及Febiger, 1990; 所述各文献以全文引用的方式并入本文中以更适当地描述此项技术的当前发展水平。如本领域技术人员将预期,用于特定药物调配物中的本发明的化合物的形式将经选择(例如,盐),以具有使该调配物有效所需的合适的物理特征(例如,水溶性)。

[0804] 以全文引用的方式将本申请案中引述的所有专利或非专利文献或文献资料并入本文中。