



(21) 申请号 201980026880.0

(22) 申请日 2019.04.18

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112074519 A

(43) 申请公布日 2020.12.11

(30) 优先权数据
62/660,397 2018.04.20 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.10.19

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/028011 2019.04.18

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/204537 EN 2019.10.24

(73) 专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 S·帕特尔

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

专利代理师 郇红 侯宝光

(51) Int.Cl.

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

(56) 对比文件

W0 2017004500 A1, 2017.01.05

W0 2017136727 A2, 2017.08.10

W0 2017103851 A1, 2017.06.22

CN 110072863 A, 2019.07.30

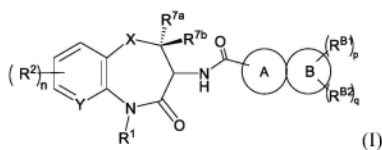
审查员 孙静

(54) 发明名称

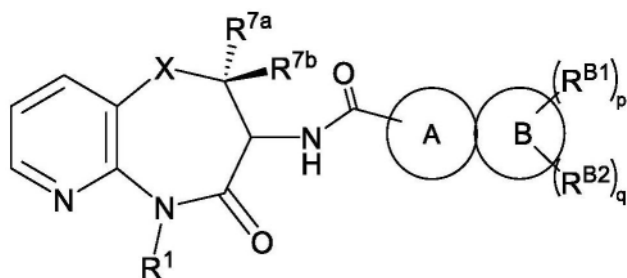
作为RIP1激酶抑制剂用于治疗例如肠易激综合征 (IBS) 的化合物

(57) 摘要

本发明提供具有通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X、Y、R¹、R²、R^{7a}、R^{7b}、X、R^{B1}、R^{B2}、n、p、q、A环和B环如本文所述, 包括该化合物的药物组合物, 以及化合物在治疗例如帕金森氏症或阿尔茨海默氏病、肠易激病症 (IBD)、克罗恩病、呼吸窘迫综合征 (ARDS) 或慢性阻塞性肺病 (COPD) 的方法中用作受体相互作用蛋白-1 (RIP1) 激酶抑制剂的用途。



1. 下式化合物:



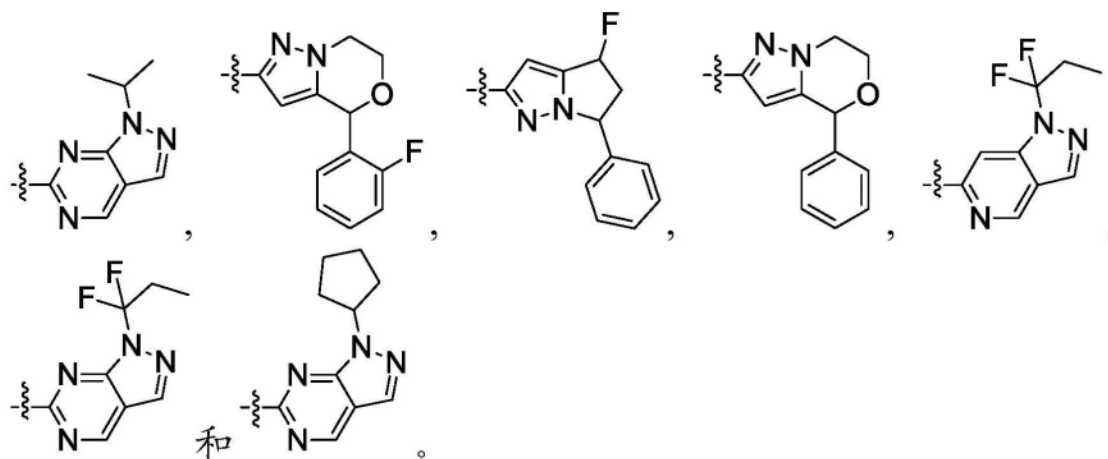
或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 选自氢、 C_1 - C_4 烷基和 CD_3 ;

R^{7a} 和 R^{7b} 各自独立地选自:H、卤素和 C_1 - C_6 烷基;

X是O;

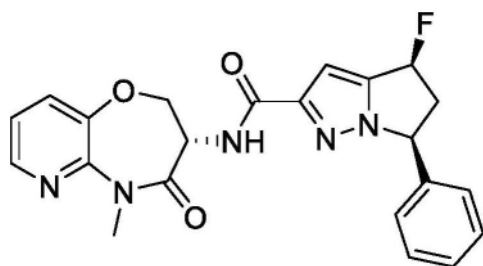
所述A环和B环稠合以形成多环系统,其中所述A环和B环与 R^{B1} 、 R^{B2} 、p和q一起选自以下:



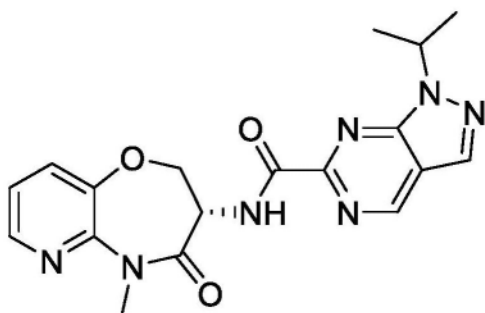
2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是甲基或 CD_3 。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{7a} 和 R^{7b} 各自独立地选自H和 C_1 - C_6 烷基。

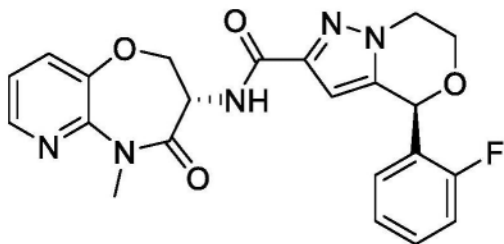
4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自:



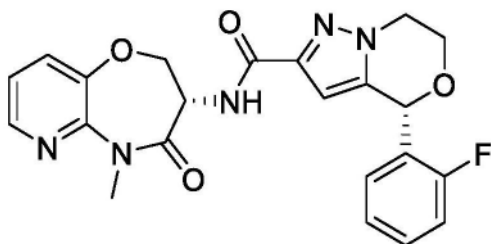
(4S,6S)-4-氟-6-苯基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-3-基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-甲酰胺;



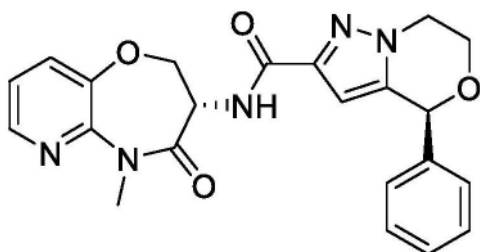
1-异丙基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-3-基]吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-甲酰胺；



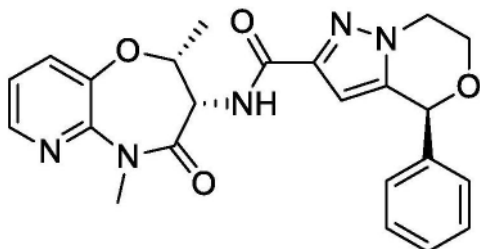
(4S)-4-(2-氟苯基)-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-3-基]-6,7-二氢-4H-吡啶并[5,1-c][1,4]噻嗪-2-甲酰胺；



(R)-4-(2-氟苯基)-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-3-基)-6,7-二氢-4H-吡啶并[5,1-c][1,4]噻嗪-2-甲酰胺；

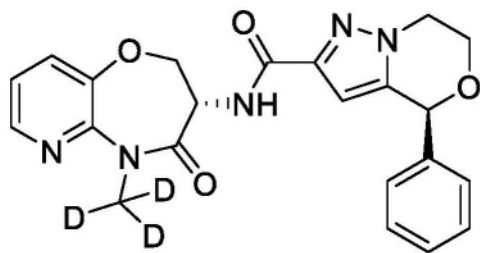


(4S)-4-苯基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-3-基]-6,7-二氢-4H-吡啶并[5,1-c][1,4]噻嗪-2-甲酰胺；

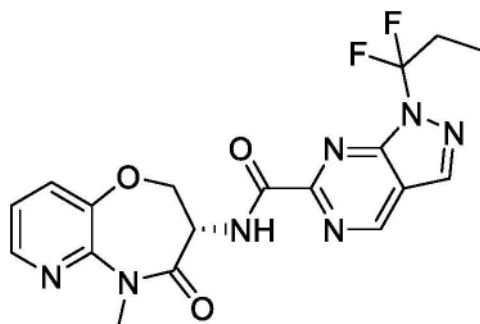


(4S)-4-苯基-N-[(2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-3-基]-6,7-二氢-4H-吡啶并[5,1-c][1,4]噻嗪-2-甲酰胺；

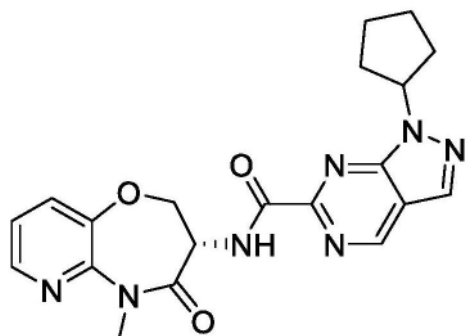
草-3-基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺;



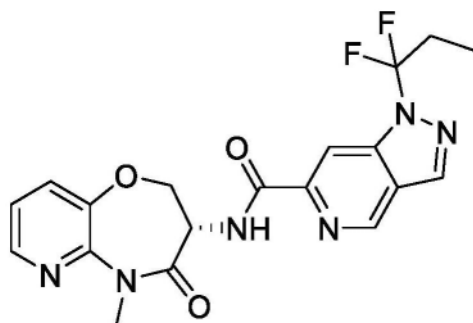
(4S)-4-苯基-N-[(3S)-4-氧代-5-(三氟代甲基)-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-3-基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺;



1-(1,1-二氟丙基)-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-3-基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-甲酰胺;



1-环戊基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-3-基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-甲酰胺;和



1-(1,1-二氟丙基)-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-3-基]吡唑并[4,3-c]吡啶-6-甲酰胺。

5. 药物组合物,其包含权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求5所述的药物组合物,其用于治疗活性物质。

7. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求5所述的药物组合物,其用于治疗选自以下的疾病或病症:帕金森氏病,路易体痴呆,多系统性萎缩,帕金森叠加综合症,tau蛋白病,阿尔茨海默氏病,额颞叶痴呆,肌萎缩性侧索硬化,脊髓性肌萎缩,原发性侧索硬化,亨廷顿氏病,局部缺血,中风,颅内出血,脑出血,肌肉营养不良,进行性肌萎缩,假性延髓麻痹,进行性延髓麻痹,遗传性肌萎缩,周围神经病变,进行性核上性麻痹,皮质基底节变性和脱髓鞘疾病。

8. 根据权利要求1至4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求5所述的药物组合物,其用于治疗选自以下的疾病或病症:肠易激病症(IBD),肠易激综合征(IRS),克罗恩氏病,溃疡性结肠炎,心肌梗塞,中风,颅脑损伤,动脉粥样硬化,肾脏、肝和肺缺血再灌注损伤,顺铂引起的肾损伤,败血症,全身性炎症反应综合征(SIRS),胰腺炎,牛皮癣,色素性视网膜炎,视网膜变性,慢性肾脏疾病,急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和慢性阻塞性肺疾病(COPD)。

9. 根据权利要求7所述使用的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述疾病或病症是阿尔茨海默氏病。

10. 根据权利要求7所述使用的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述疾病或病症是脱髓鞘疾病,所述脱髓鞘疾病是多发性硬化症。

11. 根据权利要求7所述使用的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述疾病或病症是帕金森氏病。

12. 根据权利要求7所述使用的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述疾病或病症是肌萎缩性侧索硬化。

13. 根据权利要求7所述使用的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述疾病或病症是亨廷顿氏病。

14. 根据权利要求7所述使用的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述疾病或病症是脊髓性肌萎缩。

15. 根据权利要求8所述使用的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其中所述疾病或病症是肠易激病症。

作为RIP1激酶抑制剂用于治疗例如肠易激综合征(IBS)的化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年4月20日提交的美国临时专利申请第62/660,397号的优先权权益,其内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及可用于哺乳动物的治疗和/或预防的有机化合物,尤其涉及可用于治疗与炎症、细胞死亡等相关的疾病和病症的RIP1激酶的抑制剂。

背景技术

[0004] 受体相互作用蛋白-1(“RIP1”)激酶是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。RIP1是细胞信号传导的调节剂,其除其他外还涉及程序化的细胞死亡途径例如坏死性凋亡的介导。坏死性细胞死亡的最佳研究形式是由TNF α (肿瘤坏死因子)引发的,但坏死性凋亡也可以由TNF α 死亡配体家族的其他成员(Fas和TRAIL/Apo2L)、干扰素、Toll样受体(TLRs)信号传导和病毒感染通过DNA传感器DAI(干扰素调节因子的DNA依赖性激活剂)进行诱导[1-3]。TNF α 与TNFR1(TNF受体1)的结合会促使TNFR1三聚化并形成细胞内复合物即复合物I。TRADD(与TNF受体相关的死亡结构域蛋白)与TNFR1的细胞内死亡结构域结合,并通过两种蛋白中存在的死亡结构域募集蛋白激酶RIP1(受体相互作用蛋白1)[4]。在最初募集到TNFR1相关的信号传导复合物后,RIP1易位至次级细胞质复合物,即复合物II[5-7]。复合物II由包含蛋白质FADD(Fas相关蛋白)、RIP1、半胱天冬酶-8和cFLIP的死亡结构域形成。如果半胱天冬酶-8未被完全激活或其活性被阻断,则蛋白激酶RIP3被募集到复合物中,形成坏死体,这将导致坏死性细胞死亡的开始[8-10]。一旦坏死体形成,RIP1和RIP3参与一系列自动和交叉磷酸化事件,这些事件对于坏死性细胞死亡至关重要。可以通过两种激酶中的任何一种的激酶失活突变来完全阻断坏死性凋亡,或者通过RIP1激酶抑制剂(necrostatins)或RIP3激酶抑制剂以化学方式来阻断坏死性凋亡[11-13]。RIP3的磷酸化可以结合和磷酸化假激酶MLKL(混合谱系激酶域样),其是坏死性细胞死亡的关键成分[14,15]。

[0005] 坏死性凋亡在心肌梗死、中风、动脉粥样硬化、局部缺血-再灌注损伤、炎症肠病、视网膜变性和许多其他常见的临床疾病中具有至关重要的病理生理相关性[16]。因此,有必要选择RIP1激酶活性的选择性抑制剂作为一种潜在的疾病治疗方法,该疾病由该途径介导并与炎症和/或坏死性细胞死亡有关。

[0006] 先前已经描述了RIP1激酶的抑制剂。第一个公开的RIP1激酶活性的抑制剂是necrostatin1(Nec-1)[17]。在此最初发现之后出现了具有多种阻断RIP1激酶活性的能力的Nec-1修饰版本[11,18]。最近,已经描述了在结构上不同于necrostatin类化合物的其他RIP1激酶抑制剂[19,20,21]。

[0007] 上述引用的参考文献,其中每一篇通过引用整体并入本文:

[0008] 1) Vanden Berghe, T., Linkermann, A., Jouan-Lanhuet, S., Walczak, H. and

Vandenabeele, P. (2014) Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nature reviews. molecular cell biology*. 15, 135-147.

[0009] 2) Newton, K. (2015) RIPK1 and RIPK3: critical regulators of inflammation and cell death. *Trends in cell biology*. 25, 347-353.

[0010] 3) de Almagro, M. C. and Vucic, D. (2015) Necroptosis: Pathway diversity and characteristics. *Semin Cell Dev Biol*. 39, 56-62.

[0011] 4) Chen, Z. J. (2012) Ubiquitination in signaling to and activation of IKK. *Immunological reviews*. 246, 95-106.

[0012] 5) O'Donnell, M. A., Legarda-Addison, D., Skountzos, P., Yeh, W. C. and Ting, A. T. (2007) Ubiquitination of RIP1 regulates an NF-kappaB-independent cell-death switch in TNF signaling. *CurRBiol*. 17, 418-424.

[0013] 6) Feoktistova, M., geserick, P., Kellert, B., Dimitrova, D. P., Langlais, C., Hupe, M., Cain, K., MacFarlane, M., Hacker, g. and Leverkus, M. (2011) cIAPs block Ripoptosome formation, a RIP1/caspase-8 containing intracellular cell death complex differentially regulated by cFLIP isoforms. *molecular cell*. 43, 449-463.

[0014] 7) Bertrand, M. J., Milutinovic, S., Dickson, K. M., Ho, W. C., Boudreault, A., Durkin, J., gillard, J. W., Jaquith, J. B., Morris, S. J. and Barker, P. A. (2008) cIAP1 and cIAP2 facilitate cancer cell survival by functioning as E3 ligases that promote RIP1 ubiquitination. *mol Cell*. 30, 689-700.

[0015] 8) Wang, L., Du, F. and Wang, X. (2008) TNF-alpha induces two distinct caspase-8 activation pathways. *Cell*. 133, 693-703.

[0016] 9) He, S., Wang, L., Miao, L., Wang, T., Du, F., Zhao, L. and Wang, X. (2009) Receptor-interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF-alpha. *Cell*. 137, 1100-1111.

[0017] 10) Cho, Y. S., Challa, S., Moquin, D., genga, R., Ray, T. D., guildford, M. and Chan, F. K. (2009) Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. *Cell*. 137, 1112-1123.

[0018] 11) Degterev, A., Hitomi, J., germscheid, M., Ch'en, I. L., Korkina, O., Teng, X., Abbott, D., Cuny, g. D., Yuan, C., Wagner, g., Hedrick, S. M., gerber, S. A., Lugovskoy, A. and Yuan, J. (2008) Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins. *Nat Chem Biol*. 4, 313-321.

[0019] 12) Newton, K., Dugger, D. L., Wickliffe, K. E., Kapoor, N., de Almagro, M. C., Vucic, D., Komuves, L., Ferrando, R. E., French, D. M., Webster, J., Roose-Girma, M., Warming, S. and Dixit, V. M. (2014) Activity of protein kinase RIPK3 determines whether cells die by necroptosis or apoptosis. *Science*. 343, 1357-1360.

[0020] 13) Kaiser, W. J., Sridharan, H., Huang, C., Mandal, P., Upton, J. W., gough, P. J., Schon, C. A., Marquis, R. W., Bertin, J. and Mocarski, E. S. (2013) Toll-like receptor 3-

mediated necrosis via TRIF, RIP3, and mLKL. The Journal of biological chemistry. 288, 31268-31279.

[0021] 14) Zhao, J., Jitkaew, S., Cai, Z., Choksi, S., Li, Q., Luo, J. and Liu, Z. g. (2012) Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 109, 5322-5327.

[0022] 15) Sun, L., Wang, H., Wang, Z., He, S., Chen, S., Liao, D., Wang, L., Yan, J., Liu, W., Lei, X. and Wang, X. (2012) Mixed Lineage Kinase Domain-like Protein Mediates Necrosis Signaling Downstream of RIP3 Kinase. Cell. 148, 213-227.

[0023] 16) Linkermann, A. and green, D. R. (2014) Necroptosis. The New England journal of medicine. 370, 455-465.

[0024] 17) Degterev, A., Huang, Z., Boyce, M., Li, Y., Jagtap, P., Mizushima, N., Cuny, g. D., Mitchison, T. J., Moskowitz, M. A. and Yuan, J. (2005) Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. Nat Chem Biol. 1, 112-119.

[0025] 18) Takahashi, N., Duprez, L., grootjans, S., Cauwels, A., Nerinckx, W., DuHadaway, J. B., goossens, V., Roelandt, R., VanHauwermeiren, F., Libert, C., Declercq, W., Callewaert, N., Prendergast, g. C., Degterev, A., Yuan, J. and Vandenabeele, P. (2012) Necrostatin-1 analogues: critical issues on the specificity, activity and in vivo use in experimental disease models. Cell Death Dis. 3, e437.

[0026] 19) Harris, P. A., Bandyopadhyay, D., Berger, S. B., Campobasso, N., Capriotti, C. A., Cox, J. A., Dare, L., Finger, J. N., Hoffman, S. J., Kahler, K. M., Lehr, R., Lich, J. D., Nagilla, R., Nolte, R. T., Ouellette, M. T., Pao, C. S., Schaeffer, M. C., Smallwood, A., Sun, H. H., Swift, B. A., Totoritis, R. D., Ward, P., Marquis, R. W., Bertin, J. and gough, P. J. (2013) Discovery of Small molecule RIP1 Kinase Inhibitors for the Treatment of Pathologies Associated with Necroptosis. ACS medicinal chemistry letters. 4, 1238-1243.

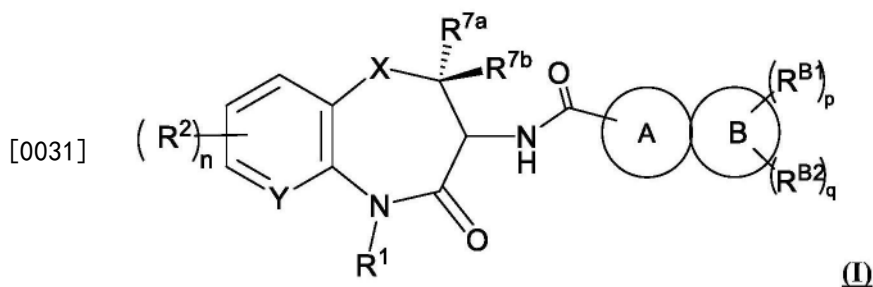
[0027] 20) Najjar, M., Suebsuwong, C., Ray, S. S., Thapa, R. J., Maki, J. L., Nogusa, S., Shah, S., Saleh, D., gough, P. J., Bertin, J., Yuan, J., Balachandran, S., Cuny, g. D. and Degterev, A. (2015) Structure-guided Design of Potent and Selective Ponatinib-Based Hybrid Inhibitors for RIPK1. Cell Rep.

[0028] 21) 国际专利公布号 WO 2014/125444.

[0029] 22) 国际专利公布号 WO 2017/004500.

发明内容

[0030] 本文提供式 I 化合物：



[0032] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0033] R^1 选自氢、 C_1 - C_4 烷基和 CD_3 ;

[0034] 每个 R^2 独立地选自:氢,氘,卤素,氰基, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_1 - C_6 硫代烷基,氰基,苯基,苄基, CH_2 -(C_3 - C_6 环烷基), CH_2CH_2 -(C_3 - C_6 环烷基), C_4 - C_6 杂环基, C_5 - C_6 杂芳基, CH_2 -(C_4 - C_6 杂环基), CH_2CH_2 -(C_4 - C_6 杂环基), CH_2 -(C_5 - C_6 杂芳基)和 CH_2CH_2 -(C_5 - C_6 杂芳基);

[0035] n 是整数0、1或2;

[0036] X 选自: O , S , $S(O)$, SO_2 , CH_2 , $C(CH_3)_2$, CF_2 和 $CHCF_3$;

[0037] Y 是 N 或 C ;

[0038] A 环和 B 环稠合以形成多环系统,其中

[0039] A 环是:

[0040] (i) 具有(a)两个或三个氮原子、(b)一个氮原子和一个氧原子、或(c)一个氮原子和一个硫原子作为其仅有的杂原子的5元杂芳族环;或者

[0041] (ii) 具有1-3个氮原子作为其仅有的杂原子的6元杂芳族环;

[0042] 其中 A 环在碳原子上任选地被一个选自氟、氯、甲基和三氟甲基的取代基取代;和

[0043] B 环是5至7元碳环、5至7元杂环或5至6元杂芳基环,其中杂环或杂芳基环具有1-3个选自氮、氧和硫的杂原子;

[0044] p 为1或2, q 为0或1;或者, p 为0, q 为1;

[0045] 每个 R^{B1} 独立地选自:卤素,氘,羟基, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_1 - C_6 硫代烷基, C_1 - C_6 烷基- $N(R^N)_2$ 和氰基;其中两个 C_1 - C_6 烷基取代基可一起形成桥连或螺环;其中 B 环中的氮原子被取代时,该取代基不是卤素、氰基或具有直接键合到氮原子的氧或硫原子的 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基或 C_1 - C_6 硫代烷基。

[0046] R^{B2} 选自: C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_1 - C_6 硫代烷基, C_1 - C_6 烷基- $N(R^N)_2$,苯基,苄基, CH_2 -(C_3 - C_6 环烷基), CH_2CH_2 -(C_3 - C_6 环烷基), CH_2 -(4至6元杂环基), CH_2CH_2 -(4至6元杂环基),5至6元杂芳基和 CH_2 -(5至6元杂芳基);其中当 R^{B2} 为苯基或苄基时,苯环任选地被1-3个选自卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基和氰基的取代基取代。

[0047] R^{7a} 和 R^{7b} 各自独立地选自: H ,卤素和 C_1 - C_6 烷基;或者 R^{7a} 和 R^{7b} 可以与它们都连接的碳原子一起形成环丙基;和

[0048] 每个 R^N 独立地选自: C_1 - C_6 烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 卤代烷基;或两个 R^N 与它们都连接的氮原子一起形成4-6元杂环;

[0049] 条件是如果 n 为2,则只有一个 R^2 可以是苯基、苄基、 CH_2 -(C_3 - C_6 环烷基)、 CH_2CH_2 -(C_3 - C_6 环烷基)、 C_4 - C_6 杂环基、 C_5 - C_6 杂芳基、 CH_2 -(C_4 - C_6 杂环基)、 CH_2CH_2 -(C_4 - C_6 杂环基)、 CH_2 -

(C₅-C₆杂芳基)或CH₂CH₂-(C₅-C₆杂芳基)。

[0050] 本文还提供了包含式I化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。具体的实施方案包括适合于口服递送的药物组合物。

[0051] 本文还提供了式I化合物或其药学上可接受的盐以及适合于口服递送的一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂的口服制剂。

[0052] 如下面进一步描述的,本文还提供了与炎症、细胞死亡相关的疾病和病症以及与RIP1激酶有关的其它疾病和病症的治疗方法。

具体实施方式

[0053] 定义

[0054] 如本文所提供的,如本领域普通技术人员所理解的,所有化学式和一般化学结构应被解释为在原子之间提供适当的化合价和化学稳定的键。在适当的情况下,取代基可与一个以上的相邻原子键合(例如,烷基包括亚甲基,其中存在两个键)。

[0055] 在本文提供的化学式中,“卤素”或“卤代”是指氟、氯和溴(即F,Cl,Br)。

[0056] 除非另外特别定义,烷基是指任选取代的直链或支链C₁-C₁₂烷基。在一些实施方案中,烷基是指C₁-C₆烷基。示例性的烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基和正辛基。本文提供的取代的烷基被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、氰基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、C₃-C₆环烷基、苯基、OH、CO₂H、CO₂(C₁-C₄烷基)、NH₂、NH(C₁-C₄烷基)、N(C₁-C₄烷基)₂、NH(C=O)C₁-C₄烷基、(C=O)NH(C₁-C₄烷基)、(C=O)N(C₁-C₄烷基)₂、S(C₁-C₄烷基)、SO(C₁-C₄烷基)、SO₂(C₁-C₄烷基)、SO₂NH(C₁-C₄烷基)、SO₂N(C₁-C₄烷基)₂和NHSO₂(C₁-C₄烷基)。在一些实施方案中,取代的烷基具有1或2个取代基。在一些实施方案中,烷基是未取代的。

[0057] 除非另外特别定义,环烷基是指任选取代的C₃-C₁₂环烷基,并且包括稠合的、螺环的和桥连的双环基团,其中取代基选自:卤素、氰基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、C₃-C₆环烷基、苯基、OH、CO₂H、CO₂(C₁-C₄烷基)、NH₂、NH(C₁-C₄烷基)、N(C₁-C₄烷基)₂、NH(C=O)C₁-C₄烷基、(C=O)NH(C₁-C₄烷基)、(C=O)N(C₁-C₄烷基)₂、S(C₁-C₄烷基)、SO(C₁-C₄烷基)、SO₂(C₁-C₄烷基)、SO₂NH(C₁-C₄烷基)、SO₂N(C₁-C₄烷基)₂和NHSO₂(C₁-C₄烷基)。在一些实施方案中,环烷基是指C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中,C₃-C₆环烷基任选地被1-3个卤素原子取代。在一些实施方案中,C₃-C₆环烷基任选地被1-3个氟原子取代。示例性的C₃-C₆环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。示例性的C₃-C₁₂环烷基进一步包括双环[3.1.0]己基、双环[2.1.1]己基、环庚基、双环[4.1.0]庚基、螺[4.2]庚基、环辛基、螺[4.3]辛基、螺[5.2]辛基、双环[2.2.1]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基、金刚烷基、十氢化萘基和螺[5.4]癸烷基。在适当的情况下,环烷基可以与其它基团稠合,使得在环烷基和另一个环系统(例如,式I的C环)之间存在一个以上的化学键。在一些实施方案中,环烷基是未取代的。

[0058] 除非另外特别定义,卤代烷基是指其中一个或多个氢原子被卤素代替的直链或支链C₁-C₁₂烷基。在一些实施方案中,卤代烷基是指C₁-C₆卤代烷基。在一些实施方案中,卤代烷基的1-3个氢原子被卤素代替。在一些实施方案中,卤代烷基的每个氢原子被卤素代替(例如三氟甲基)。在一些实施方案中,卤代烷基如本文所定义,其中在每种情况下卤素均为氟。示例性的卤代烷基包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基和五氟乙基。

[0059] 除非另外特别定义,烷氧基是指直链或支链 C_1 - C_{12} 烷基,其中在每种情况下两个碳原子之间存在一个或多个氧原子。在一些实施方案中,烷氧基是指 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施方案中,本文提供的 C_1 - C_6 烷氧基具有一个氧原子。示例性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、 CH_2OCH_3 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $CH_2OCH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $CH_2OC(CH_3)_3$ 、 $CH(CH_3)OCH_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)OCH_3$ 、 $CH(CH_3)OCH_2CH_3$ 、 $CH_2OCH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 和 $CH_2OCH_2OCH_2OCH_3$ 。

[0060] 除非另外特别定义,环烷氧基是指如上定义的 C_4 - C_{10} 或 C_4 - C_6 烷氧基,其中该基团是环状的并且含有一个氧原子。示例性的环烷氧基包括氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

[0061] 除非另外特别定义,卤代烷氧基是指如上定义的 C_1 - C_6 卤代烷基,其中在每种情况下在两个碳原子之间存在一个或两个氧原子。在一些实施方案中,本文提供的 C_1 - C_6 卤代烷氧基具有一个氧原子。示例性的卤代烷氧基包括 OCF_3 、 $OCHF_2$ 和 CH_2OCF_3 。

[0062] 除非另外特别定义,硫代烷基是指如上定义的 C_1 - C_6 烷基,其中氧原子被硫原子代替。在一些实施方案中,硫代烷基可包括被一个或两个氧原子取代的硫原子(即,烷基砜和烷基亚砜)。示例性的硫代烷基基团是在以上烷氧基的定义中示例的那些基团,其中在每种情况下,每个氧原子被硫原子代替。

[0063] 除非另外特别定义,烷氧羰基是指如上定义的 C_1 - C_6 烷氧基,其中氧原子与羰基键合形成酯。示例性的烷氧羰基包括 $CH_3OC(O)-$ 和 $CH_3CH_2OC(O)-$ 。

[0064] 除非另外特别定义,氰基烷基是指如上定义的 C_1 - C_6 烷基,其中一个氢原子被氰基(“ $-CN$ ”)代替。示例性的氰基烷基包括 $CNCH_2-$ 和 $CNCH_2CH_2-$ 。

[0065] 除非另外特别定义,烷基磺酰基是指如上定义的 C_1 - C_6 烷基,其中碳原子键合到磺基(“ SO_2 ”)上,其进而键合到 C_1 - C_6 亚烷基。示例性的烷基磺酰基包括 $CH_3SO_2CH_2-$ 和 $CH_3SO_2CH_2CH_2-$ 。

[0066] 除非另外特别定义,杂环基是指在环中具有除碳以外的至少一个原子的单个饱和或部分不饱和的4至8元环,其中该原子选自氧、氮和硫;该术语还包括具有至少一个这样的饱和环或部分不饱和环的多重稠环系统,该多个稠环系统具有7至12个原子,并且在下面进一步描述。因此,该术语包括在环中具有约1至7个碳原子和约1至4个选自氧、氮和硫的杂原子的单个饱和或部分不饱和的环(例如3、4、5、6、7或8元环)。该环可以是C-支链的(即,被 C_1 - C_4 烷基取代)。该环可以被一个或多个(例如1、2或3)氧代基取代,并且硫和氮原子也可以其氧化形式存在。示例性的杂环包括但不限于氮杂环丁烷基、四氢呋喃基和哌啶基。当价数要求允许时,多重稠环系统的环可通过稠合、螺环和桥连键相互连接。应当理解,多重稠环系统的各个环可以以任何顺序相对于彼此连接。还应理解,多重稠环系统的连接点(如上对于杂环所定义)可以在多重稠环系统的任何位置。还应理解,杂环或杂环多重稠环系统的连接点可以在杂环基的任何合适的原子上,包括碳原子和氮原子。示例性的杂环包括但不限于:氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、四氢呋喃基、二氢噁唑基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、1,2,3,4-四氢喹啉基、苯并噁嗪基、二氢噁唑基、苯并二氢吡喃基、1,2-二氢吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-苯并二氧戊环基、1,4-苯并二噁烷基、螺[环丙烷-1,1'-异吡啶基]-3'-酮、异吡啶基-1-酮、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、咪唑烷-2-酮N-甲基哌啶、咪唑烷、吡唑烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪

唑烷酮、乙内酰脲、二氧戊环、邻苯二甲酰亚胺、1,4-二噁烷、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、吡喃、3-吡咯啉、噻喃、吡喃酮、四氢噻吩、奎宁环、托烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、(1R,5S)-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷、(1s,4s)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷、(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷和吡咯烷-2-酮。

[0067] 在一些实施方案中,杂环基是具有1-3个选自氮、氧和硫的杂原子的C₄-C₁₀杂环基。在一些实施方案中,杂环基既不是双环的也不是螺环的。在一些实施方案中,杂环基是具有1至3个杂原子的C₅-C₆杂环基,其中如果存在3个杂原子,则至少2个为氮。

[0068] 除非另外特别定义,芳基是指单个全碳芳环或多稠合全碳环系统,其中至少一个环是芳族的并且其中芳基具有6至20个碳原子、6至14个碳原子、6至12个碳原子或6至10个碳原子。芳基包括苯基。芳基还包括具有约9至20个碳原子的多重稠环系统(例如,包含2、3或4个环的环系统),其中至少一个环是芳族的并且其中其他环可以是芳族的或不是芳族的(即碳环)。这样的多重稠环系统任选地在该多重稠环系统的任何碳环部分上被一个或多个(例如1、2或3)氧代基取代。当价数要求允许时,多重稠环系统的环可以通过稠合、螺环和桥连键相互连接。应当理解,如上文所定义的,多稠合环系统的连接点可以在环系统的任何位置,包括环的芳族部分或碳环部分。示例性芳基包括苯基、茚基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基、蒽基等。

[0069] 除非另外特别定义,杂芳基是指在环中具有除碳以外的至少一个原子的5至6元芳族环,其中该原子选自氧、氮和硫;“杂芳基”还包括具有8-16个原子的多重稠环系统,其具有至少一个这样的芳环,下面进一步描述多重稠环系统。因此,“杂芳基”包括具有约1至6个碳原子和约1-4个选自氧、氮和硫的杂原子的单芳环。如果环是芳族的,则硫和氮原子也可以氧化形式存在。示例性的杂芳基环系统包括但不限于吡啶基、嘧啶基、噻唑基或呋喃基。“杂芳基”还包括多重稠环系统(例如,包含2个或3个环的环系统),其中如上所定义的杂芳基与选自以下的一个或多个环稠合以形成多重稠环系统:杂芳基(以形成例如萘啶基,诸如1,8-萘啶基),杂环(例如形成1,2,3,4-四氢萘啶基,如1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶基),碳环(以形成例如5,6,7,8-四氢喹啉基)和芳基(以形成例如吡唑基)。因此,杂芳基(单个芳环或多重稠环系统)在杂芳基环内具有1至15个碳原子和约1-6个杂原子。这样的多重稠环系统可以任选地被稠合的碳环或杂环部分上的一个或多个(例如1、2、3或4)氧代基取代。当价数要求允许时,多重稠环系统的环可以通过稠合、螺环和桥连键相互连接。应当理解,多重稠环系统的各个环可以以任何顺序相对于彼此连接。还应理解,多重稠环系统(如上对于杂芳基所定义的)的连接点可以在该多重稠环系统的任何位置,包括多重稠合系统的杂芳基、杂环、芳基或碳环部分。还应理解,杂芳基或杂芳基多重稠环系统的连接点可以在杂芳基或杂芳基多重稠环系统的任何合适的原子上,包括碳原子和杂原子(例如氮)。示例性杂芳基包括但不限于:吡啶基,吡咯基,吡嗪基,嘧啶基,哒嗪基,吡唑基,噻吩基,吡啶基,咪唑基,噻唑基,异噻唑基,噻唑基,呋喃基,噁二唑基,噻二唑基,喹啉基,异喹啉基,苯并噻唑基,苯并噻唑基,吡唑基,喹喔啉基,喹唑啉基,5,6,7,8-四氢异喹啉基,苯并呋喃基,苯并咪唑基,硫杂茚基,吡咯并[2,3-b]吡啶基,喹唑啉基-4(3H)-酮,三唑基,4,5,6,7-四氢-1H-吡唑和3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烷[3,4]环戊烷[1,2-c]吡唑。

[0070] 如本文所用,术语“手性”是指具有镜像配偶体的不可重叠性性质的分子,而术语“非手性”是指可叠置在其镜像配偶体上的分子。

[0071] 如本文所用,术语“立体异构体”是指具有相同化学组成但原子或基团在空间中的排列不同的化合物。

[0072] 如本文所用,在化学结构中键交叉的波浪线“”表示该波浪键交叉的键在化学结构中分子的其余部分的连接点。

[0073] 如本文所用,术语“C-连接的”是指该术语描述的基团通过环碳原子与分子的其余部分连接。

[0074] 如本文所用,术语“N-连接的”是指该术语描述的基团通过环氮原子与分子的其余部分连接。

[0075] “非对映异构体”是指具有两个或更多个手性中心并且其分子不是彼此镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体的混合物可以在高分辨率分析程序(例如电泳和色谱法)下分离。

[0076] “对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,它们是彼此不可重叠的镜像。

[0077] 本文所用的立体化学定义和惯例通常遵循S.P.Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 和 Eliel, E. and Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本发明的化合物可以包含不对称或手性中心,因此以不同的立体异构形式存在。预期本发明化合物的所有立体异构形式包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体及其混合物例如外消旋混合物,均构成本发明的一部分。许多有机化合物以旋光活性形式存在,即它们具有旋转平面偏振光平面的能力。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用于表示分子的手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于指定化合物旋转平面偏振光的符号,其中(-)或l表示该化合物是左旋的。带有(+)或d前缀的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,这些立体异构体是相同的,只是它们是彼此的镜像。特定的立体异构体也可以被称为对映异构体,并且这些异构体的混合物通常被称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋体,它们可以出现在化学反应或过程中没有立体选择或没有立体特异性的情况下。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指两种对映异构体的等摩尔混合物,其没有旋光活性。

[0078] 当以非立体化学方式(例如平面)绘制本文化合物式中的键时,与该键连接的原子包括所有立体化学可能性。当以限定的立体化学方式(例如,粗体、粗体楔形、虚线或虚线楔形)绘制本文化合物式中的键时,应理解,立体化学键所连接的原子在所描绘的绝对立体异构体中是富集的,除非另有说明。在一个实施方案中,化合物可以是至少51%的所描绘的绝对立体异构体。在另一个实施方案中,该化合物可以是至少80%的所描绘的绝对立体异构体。在另一个实施方案中,该化合物可以是至少90%的所描绘的绝对立体异构体。在另一个实施方案中,该化合物可以是至少95%的所描绘的绝对立体异构体。在另一个实施方案中,该化合物可以是至少97%的所描绘的绝对立体异构体。在另一个实施方案中,该化合物可以是至少98%的所描绘的绝对立体异构体。在另一个实施方案中,该化合物可以是至少99%的所描绘的绝对立体异构体。

[0079] 如本文所用,术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指通过低能垒可相互转化的不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子异变的互变异构体)包括经由质子迁移的相互转化,例如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括通过一些键

合电子的重组而进行的相互转化。

[0080] 如本文所用,术语“溶剂化物”是指一种或多种溶剂分子与本发明化合物的缔合物或复合物。形成溶剂化物的溶剂的实例包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。术语“水合物”是指其中溶剂分子是水的复合物。

[0081] 如本文所用,术语“保护基”是指通常用于封闭或保护化合物上的特定官能团的取代基。例如,“氨基保护基”是连接至氨基的取代基,其封闭或保护化合物中的氨基官能团。合适的氨基保护基包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧羰基 (BOC)、苄氧羰基 (CBZ) 和9-苄基亚甲氧基羰基 (Fmoc)。类似地,“羟基保护基”是指封闭或保护羟基官能度的羟基的取代基。合适的保护基包括乙酰基和甲硅烷基。“羧基保护基”是指封闭或保护羧基官能度的羧基的取代基。常见的羧基保护基包括苯基磺酰基乙基、氰基乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(对硝基苯基亚磺酰基)乙基、2-(二苯基膦基)-乙基、硝基乙基等。有关保护基及其使用的一般描述,参见P.G.M.Wuts and T.W.greene,greene's Protectivegroups in Organic Synthesis 4th edition,Wiley-Interscience,New York,2006。

[0082] 如本文所用,术语“哺乳动物”包括但不限于人、小鼠、大鼠、豚鼠、猴子、狗、猫、马、牛、猪和绵羊。

[0083] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指包括活性化合物的盐,所述活性化合物的盐是用相对无毒的酸或碱制备的,这取决于在本文所述的化合物上发现的特定取代基。当本发明的化合物含有相对酸性的官能团时,可以通过使这种化合物的中性形式与足够量的纯净或在合适的惰性溶剂中的所需碱接触而获得碱加成盐。衍生自药学上可接受的无机碱的盐的实例包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、三价锰、二价锰、钾、钠、锌等。衍生自药学上可接受的有机碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,包括取代的胺,环胺,天然存在的胺等,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡萄糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、海巴胺 (hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。当本发明的化合物包含相对碱性的官能团时,可以通过使中性形式的该化合物与足够量的纯净或在合适的惰性溶剂中的所需酸接触来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸的那些,无机酸例如盐酸,氢溴酸,硝酸,碳酸,一氢碳酸,磷酸,一氢磷酸,二氢磷酸,硫酸,一氢硫酸,氢碘酸或亚磷酸等,以及衍生自相对无毒的有机酸的盐,有机酸例如乙酸,丙酸,异丁酸,丙二酸,苯甲酸,琥珀酸,辛二酸,富马酸,扁桃酸,邻苯二甲酸,苯磺酸,对甲苯磺酸,柠檬酸,酒石酸,甲磺酸等。还包括氨基酸的盐,例如精氨酸盐等,以及有机酸的盐,例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等(参见,例如,Berge,SM等,“Pharmaceutical Salts”,Journal of Pharmaceutical Science,1977,66,1-19)。本发明的某些特定化合物同时包含碱性和酸性官能团,这使得该化合物可以转化为碱加成盐或酸加成盐。

[0084] 化合物的中性形式可以通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生。化合物的母体形式在某些物理性质(例如在极性溶剂中的溶解度)方面与各种盐形式不同,但是对于本发明而言,这些盐与化合物的母体形式相当。

[0085] 除盐形式外,本发明提供了前药形式的化合物。如本文所用,术语“前药”是指在生

理条件下容易经历化学变化以提供本发明的化合物的那些化合物。另外,可以在离体环境中通过化学或生化方法将前药转化为本发明的化合物。例如,当将前药与合适的酶或化学试剂一起置于透皮贴剂储库中时,可以将前药缓慢转化为本发明的化合物。

[0086] 本发明的前药包括其中氨基酸残基或两个或多个(例如,两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺或酯键与本发明化合物的游离氨基、羟基或羧酸基共价连接的化合物。氨基酸残基包括但不限于通常由三个字母符号表示的20种天然氨基酸,还包括磷酸丝氨酸、磷酸苏氨酸、磷酸酪氨酸、4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、锁链赖氨酸、异锁链赖氨酸、 γ -羧基谷氨酸、马尿酸、八氢吡啶-2-羧酸、抑胃酶氨酸、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸、青霉素胺、鸟氨酸、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、甲基丙氨酸、对苯甲酰基苯丙氨酸、苯基甘氨酸、炔丙基甘氨酸、肌氨酸、甲硫氨酸砒和叔丁基甘氨酸。

[0087] 还包括其他类型的前药。例如,本发明化合物的游离羧基可以被衍生为酰胺或烷基酯。作为另一个实例,包含游离羟基的本发明化合物可以通过将羟基转化成例如但不限于磷酸酯、半琥珀酸酯、二甲基氨基乙酸酯或磷酰氧基甲基氧基羰基的基团而衍生为前药,如Fleisher, D. et al., (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19:115中所概述的。还包括羟基和氨基的氨基甲酸酯前药,以及羟基的碳酸酯前药、磺酸酯和硫酸酯。还包括羟基衍生为(酰氧基)甲基和(酰氧基)乙基醚,其中所述酰基可以是任选地被包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团取代的烷基酯,或者其中酰基为如上所述的氨基酸酯。这种类型的前药描述于J. Med. Chem., (1996), 39:10。更具体的例子包括用诸如以下基团代替醇基的氢原子: (C_{1-6}) 烷酰氧基甲基、1- $((C_{1-6})$ 烷酰氧基) 乙基、1-甲基-1- $((C_{1-6})$ 烷酰氧基) 乙基、 (C_{1-6}) 烷氧基羰基氧基甲基、N- (C_{1-6}) 烷氧基羰基氨基甲基、琥珀酰基、 (C_{1-6}) 烷酰基、 α -氨基 (C_{1-4}) 烷酰基、芳酰基和 α -氨基酰基或 α -氨基酰基- α -氨基酰基,其中每个 α -氨基酰基独立地选自天然存在的L-氨基酸、 $P(O)(OH)_2$ 、 $P(O)(O(C_{1-6})$ 烷基) $_2$ 或糖基(通过除去半缩醛形式的碳水化合物的羟基产生的基团)。

[0088] 关于前药衍生物的其他实施例,参见,例如a) Design of Prodrugs, 由H. Bundgaard编辑(Elsevier, 1985)和Methods in Enzymology, 42卷, 309-396页, 由K. Widder等编辑(Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, 由Krogsgaard-Larsen和H. Bundgaard编辑, 第5章“Design and Application of Prodrugs”, H. Bundgaard 113-191页(1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38(1992); d) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285(1988); and e) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692(1984), 通过引用将它们的每一个明确地并入本文。

[0089] 另外,本发明提供了本发明化合物的代谢物。如本文所用,“代谢物”是指通过特定化合物或其盐在体内代谢产生的产物。这样的产物可以例如由所施用化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺、酯化、脱酯化、酶促裂解等产生。

[0090] 代谢产物通常通过制备本发明化合物的放射性标记的(例如 ^{14}C 或 ^3H)同位素来鉴定,并以可检测的剂量(例如大于约0.5mg/kg)胃肠外给药至动物例如大鼠、小鼠、豚鼠、猴子或人,使其有足够的时间发生代谢(通常约30秒至30小时),并从尿液、血液或其它生物样

本中分离出其转化产物。这些产物经过标记,因此很容易分离(通过使用能够结合在代谢物中存活的表位的抗体分离其他产物)。以常规方式,例如通过MS、LC/MS或NMR分析,来确定代谢物的结构。通常,以与本领域技术人员众所周知的常规药物代谢研究相同的方式进行代谢物的分析。只要在体内没有发现代谢产物,其就可用于本发明化合物的治疗性给药的诊断测定。

[0091] 本发明的某些化合物可以以非溶剂化的形式以及包括水合形式的溶剂化的形式存在。通常,溶剂化的形式等同于非溶剂化的形式,并且旨在包括在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以多种晶型或无定形形式存在。通常,所有物理形式对于本发明预期的用途是等同的,并且意在落入本发明的范围内。

[0092] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋体、非对映异构体、几何异构体、区域异构体和单独的异构体(例如单独的对映异构体)均旨在涵盖在本发明的范围内。

[0093] 如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及直接或间接地由指定量的指定成分的组合产生的任何产品。“药学上可接受的”是指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其他成分相容并且对其接受者无害。

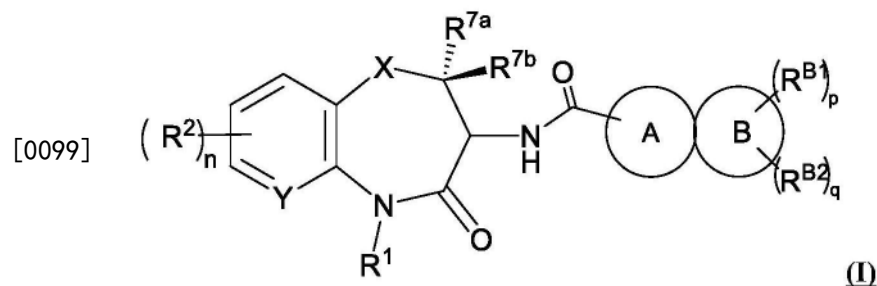
[0094] 术语“治疗”是指治疗性治疗和/或预防性治疗或预防措施,其中目的是预防或减缓(减轻)不希望的生理变化或病症,例如,癌症的发展或扩散。为了本发明的目的,有益或期望的临床结果包括但不限于症状减轻、疾病或病症的程度降低、疾病或病症的稳定(即不恶化)状态、疾病进展的延迟或减慢、疾病状态或病症的改善或减轻以及缓解(无论是部分还是全部),无论可检测到的还是不可检测到的。与未接受治疗的预期生存期相比,“治疗”还意味着生存期延长。需要治疗的那些包括已经患有该疾病或病症的那些以及易于患该疾病或病症的那些或其中将要预防该疾病或病症的那些。

[0095] 短语“治疗有效量”或“有效量”是指(i)治疗或预防特定疾病、病状或病症;(ii)减弱、改善或消除特定疾病、病状或病症的一种或多种症状;或(iii)预防或延迟本文所述的特定疾病、病状或病症的一种或多种症状的发作的本发明化合物的量。对于癌症治疗,可以例如通过评估疾病进展时间(TTP)和/或确定反应率(RR)来测量疗效。

[0096] 术语“生物利用度”指施用于患者的给定量的药物的全身利用度(即血液/血浆水平)。生物利用度是一个绝对术语,表示测量从给药剂型到达全身循环的药物的时间(速率)和总量(范围)。

[0097] RIP1激酶抑制剂

[0098] 本发明提供具有通式I的新型化合物:



[0100] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0101] R^1 选自氢、 C_1 - C_4 烷基和 CD_3 ;

[0102] 每个 R^2 独立选自:氢,氘,卤素,氰基, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_1 - C_6 硫代烷基,氰基,苯基,苄基, CH_2 -(C_3 - C_6 环烷基), CH_2CH_2 -(C_3 - C_6 环烷基), C_4 - C_6 杂环基, C_5 - C_6 杂芳基, CH_2 -(C_4 - C_6 杂环基), CH_2CH_2 -(C_4 - C_6 杂环基), CH_2 -(C_5 - C_6 杂芳基)和 CH_2CH_2 -(C_5 - C_6 杂芳基);

[0103] n是0、1或2;

[0104] X选自:O,S,S(O), SO_2 , CH_2 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2$, CF_2 和 $CHCF_3$;

[0105] Y是N或C;

[0106] A环和B环稠合以形成多环系统,其中

[0107] A环是:

[0108] (i) 具有(a)两个或三个氮原子、(b)一个氮原子和一个氧原子、或(c)一个氮原子和一个硫原子作为其仅有的杂原子的5元杂芳族环;或者

[0109] (ii) 具有1-3个氮原子作为其仅有的杂原子的6元杂芳族环;

[0110] 其中A环在碳原子上任选地被一个选自氟、氯、甲基和三氟甲基的取代基取代;和

[0111] B环是5至7元碳环、5至7元杂环或5至6元杂芳基环,其中杂环或杂芳基环具有1-3个选自氮、氧和硫的杂原子;

[0112] p为1或2,q为0或1;或者,p为0,q为1;

[0113] 每个 R^{B1} 独立地选自:卤素,氘,羟基, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_1 - C_6 硫代烷基, C_1 - C_6 烷基- $N(R^N)_2$ 和氰基;其中两个 C_1 - C_6 烷基取代基可一起形成桥连或螺环;其中如果B环中的氮原子被取代时,该取代基不是卤素、氰基或具有直接键合到氮原子的氧或硫原子的 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基或 C_1 - C_6 硫代烷基。

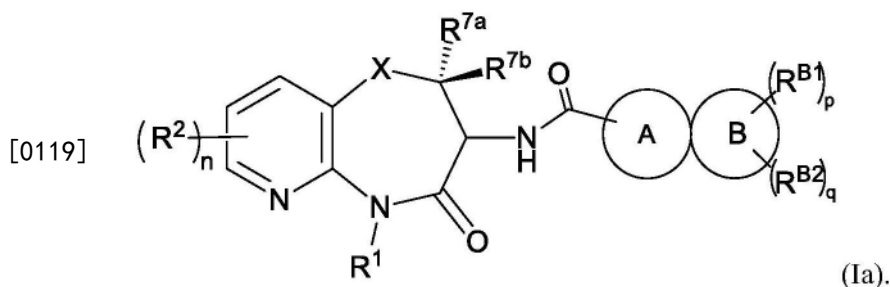
[0114] R^{B2} 选自: C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_1 - C_6 硫代烷基, C_1 - C_6 烷基- $N(R^N)_2$,苯基,苄基, CH_2 -(C_3 - C_6 环烷基), CH_2CH_2 -(C_3 - C_6 环烷基), CH_2 -(4至6元杂环基), CH_2CH_2 -(4至6元杂环基),5至6元杂芳基和 CH_2 -(5至6元杂芳基);其中当 R^{B2} 为苯基或苄基时,苯环任选地被1-3个选自卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基和氰基的取代基取代。

[0115] R^{7a} 和 R^{7b} 各自独立地选自:H,卤素和 C_1 - C_6 烷基;或者 R^{7a} 和 R^{7b} 可以与它们都连接的碳原子一起形成环丙基;和

[0116] 每个 R^N 独立地选自: C_1 - C_6 烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 卤代烷基;或两个 R^N 与它们都连接的氮原子一起形成4-6元杂环;

[0117] 如果n为2,则只有一个 R^2 可以是苯基、苄基、 CH_2 -(C_3 - C_6 环烷基)、 CH_2CH_2 -(C_3 - C_6 环烷基)、 C_4 - C_6 杂环基、 C_5 - C_6 杂芳基、 CH_2 -(C_4 - C_6 杂环基)、 CH_2CH_2 -(C_4 - C_6 杂环基)、 CH_2 -(C_5 - C_6 杂芳基)或 CH_2CH_2 -(C_5 - C_6 杂芳基)。

[0118] 在某些实施方案中,化合物具有式(Ia):



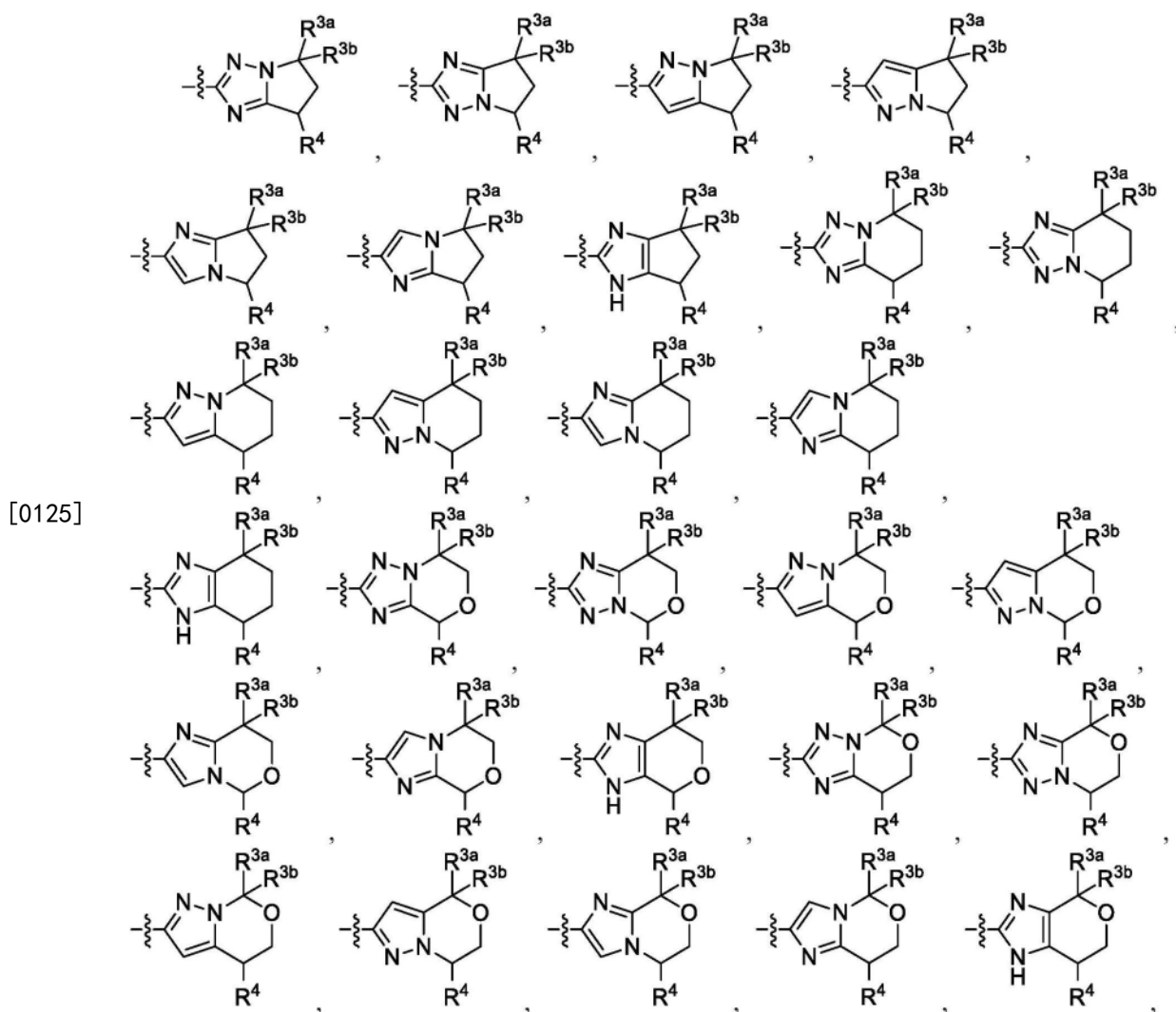
[0120] 在式(I)或式(Ia)的一些实施方案中,X是0或CH₂。在一些实施方案中,X为0。在一些实施方案中,X为CH₂。

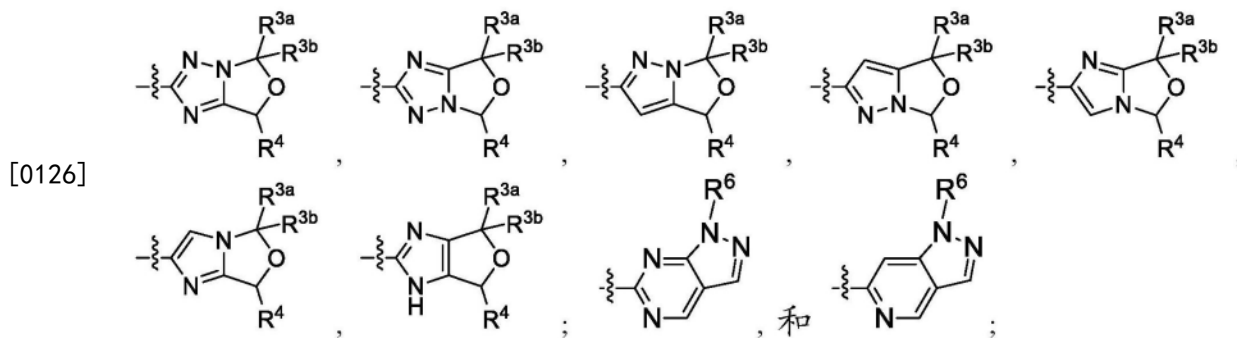
[0121] 在式(I)或式(Ia)的一些实施方案中,R¹选自:氢、甲基和CD₃。在一些实施方案中,R¹是甲基。在一些实施方案中,R¹是CD₃。

[0122] 在式(I)或式(Ia)的一些实施方案中,每个R²独立地选自:氢,氘,卤素,氰基,C₁-C₆烷基,C₁-C₆卤代烷基,C₃-C₆环烷基,C₁-C₆烷氧基,C₁-C₆卤代烷氧基,C₁-C₆硫代烷基,氰基,苯基和苄基。

[0123] 在式(I)或式(Ia)的一些实施方案中,每个R²独立地选自:氢,氘,卤素,氰基,C₁-C₆烷基,C₁-C₆卤代烷基,C₃-C₆环烷基,C₁-C₆烷氧基和C₁-C₆卤代烷氧基。在一些实施方案中,每个R²独立地选自:氢,卤素,C₁-C₄烷基和C₁-C₄卤代烷基。

[0124] 在式(I)或式(Ia)的一些实施方案中,A环和B环一起(包括取代基,p,q,R^{B1}和R^{B2})选自:





[0127] 其中

[0128] R^{3a} 和 R^{3b} 选择如下:

[0129] (i) R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个为H,另一个选自:H,D,F,Cl,OH,CN, C_1 - C_4 烷基, C_1 - C_4 卤代烷基,环丙基, C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 卤代烷氧基;

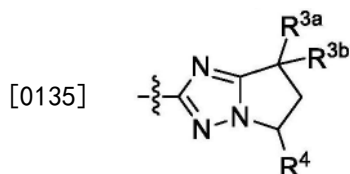
[0130] (ii) R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地选自:D,F,Cl,OH,CN和甲基,条件是 R^{3a} 和 R^{3b} 不能同时为OH或CN;或者

[0131] (iii) R^{3a} 和 R^{3b} 与相邻的碳原子一起形成环丙基;

[0132] R^4 选自: C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_1 - C_6 硫代烷基,苯基,苄基, CH_2 -(C_3 - C_6 环烷基), CH_2CH_2 -(C_3 - C_6 环烷基), CH_2 -(4至6元杂环基), CH_2CH_2 -(4至6元杂环基),5至6元杂芳基和 CH_2 -(5至6元杂芳基);其中当存在苯环时,它可以被1-3个选自下组的取代基取代:卤素, C_1 - C_4 烷基, C_1 - C_4 卤代烷基, C_1 - C_4 烷氧基, C_1 - C_4 卤代烷氧基和氰基;和

[0133] R^6 选自:H, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基和 C_3 - C_6 环烷基。

[0134] 在式(I)的一些实施方案中,A环和B环一起是



[0136] 其中

[0137] R^{3a} 和 R^{3b} 选择如下:

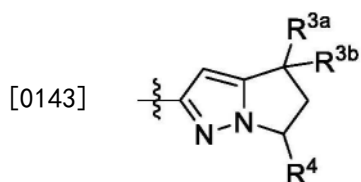
[0138] (i) R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个为H,另一个选自:H,D,F,Cl,OH,CN, C_1 - C_4 烷基, C_1 - C_4 卤代烷基,环丙基, C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 卤代烷氧基;

[0139] (ii) R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地选自:D,F,Cl,OH,CN和甲基,条件是 R^{3a} 和 R^{3b} 不能同时为OH或CN;或者

[0140] (iii) R^{3a} 和 R^{3b} 与相邻的碳原子一起形成环丙基;和

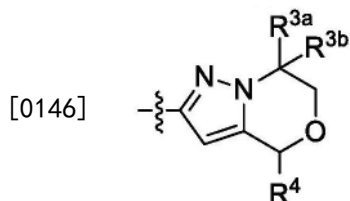
[0141] R^4 选自: C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_3 - C_6 环烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, C_1 - C_6 硫代烷基,苯基,苄基, CH_2 -(C_3 - C_6 环烷基), CH_2CH_2 -(C_3 - C_6 环烷基), CH_2 -(4至6元杂环基), CH_2CH_2 -(4至6元杂环基),5至6元杂芳基和 CH_2 -(5至6元杂芳基);其中当存在苯环时,它可以被选自下组的1-3个取代基取代:卤素, C_1 - C_4 烷基, C_1 - C_4 卤代烷基, C_1 - C_4 烷氧基, C_1 - C_4 卤代烷氧基和氰基。

[0142] 在式(I)或式(Ia)的一些实施方案中,A环和B环一起是



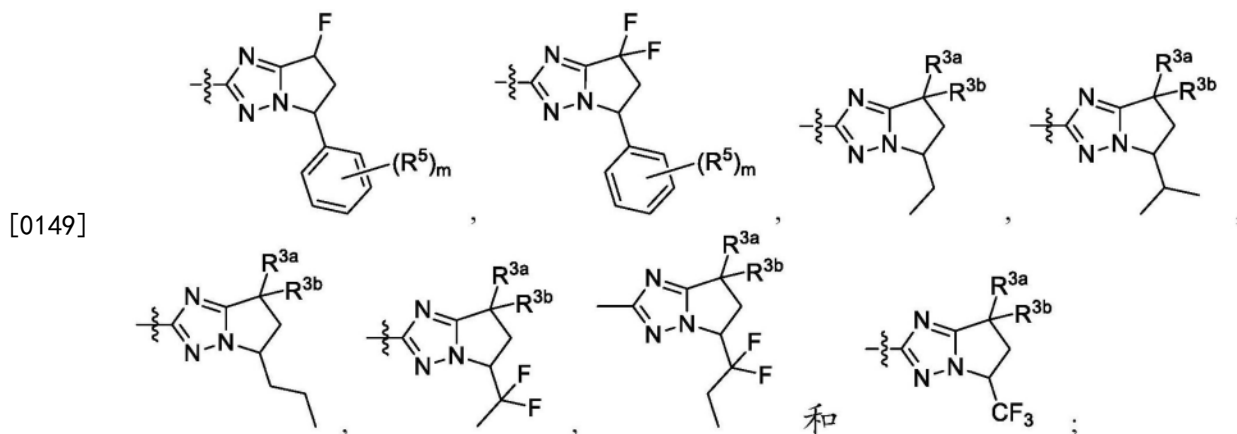
[0144] 其中 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^4 如本文所定义。

[0145] 在式(I)或式(Ia)的一些实施方案中,A环和B环一起是



[0147] 其中R^{3a}、R^{3b}和R⁴如本文所定义。

[0148] 在式(I)或式(Ia)的一些实施方案中,A环和B环一起选自:



[0150] 其中, R^{3a} 和 R^{3b} 的选择如下:

[0151] (i) R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个为H,另一个选自:H,D,F,Cl,OH,CN, C_1 - C_4 烷基, C_1 - C_4 卤代烷基,环丙基, C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 卤代烷氧基;

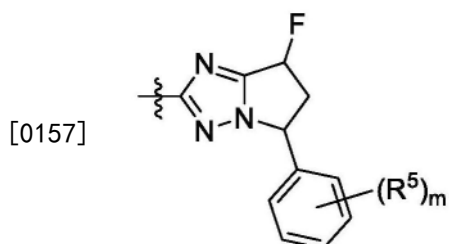
[0152] (ii) R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地选自:D,F,Cl,OH,CN和甲基,条件是 R^{3a} 和 R^{3b} 不能同时为OH或CN;或者

[0153] (iii) R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成环丙基;

[0154] 每个R⁵独立地选自:H,F,Cl,C₁-C₆烷基,C₁-C₆卤代烷基,C₁-C₆烷氧基和C₁-C₆卤代烷氧基;和

[0155] m为1、2或3。

[0156] 在式(I)或式(Ia)的一些实施方案中,A环和B环一起是:

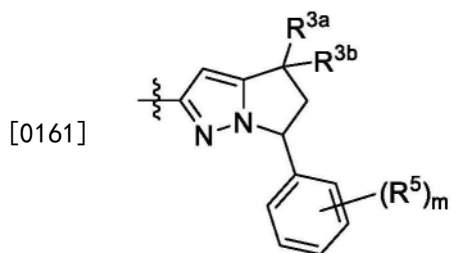


[0158] 其中每个R⁵选自:H,F,Cl,C₁-C₆烷基,C₁-C₆卤代烷基,C₁-C₆烷氧基和C₁-C₆卤代烷氧

基;和

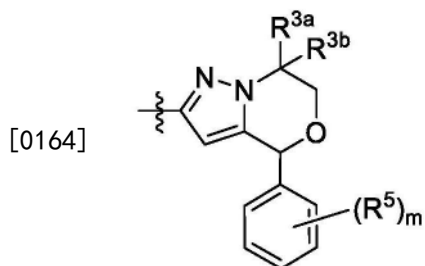
[0159] m为1、2或3。

[0160] 在式(I)或式(Ia)的一些实施方案中,A环和B环一起是



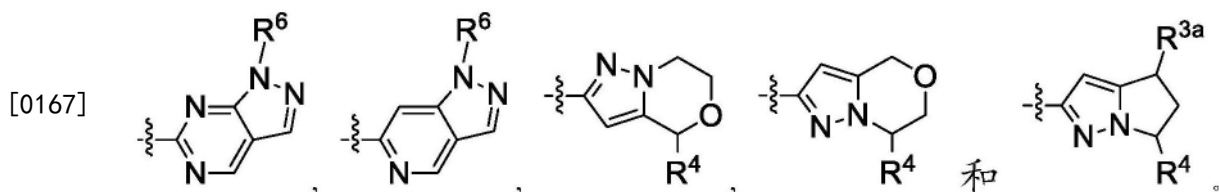
[0162] 其中R^{3a}、R^{3b}和R⁴如本文所定义。

[0163] 在式(I)或式(Ia)的一些实施方案中,A环和B环一起是

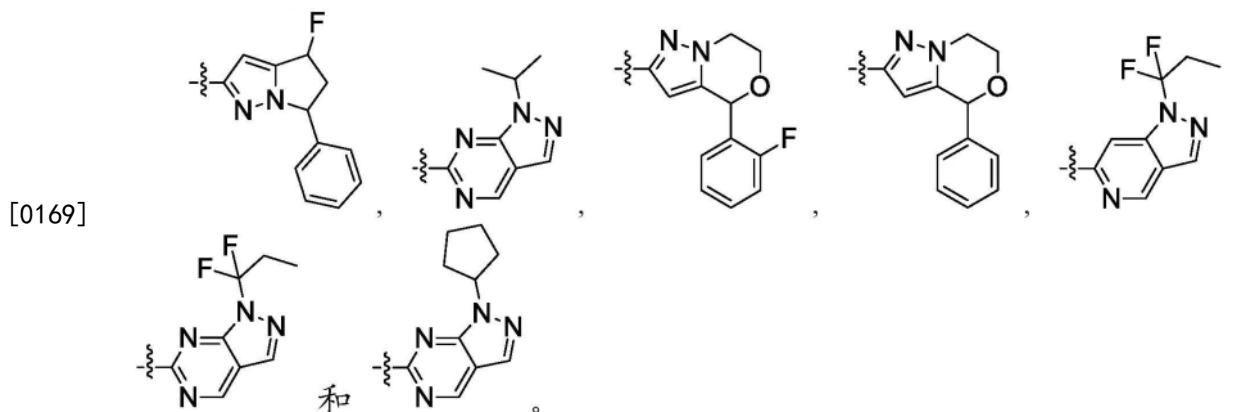


[0165] 其中R^{3a}、R^{3b}和R⁴如本文所定义。

[0166] 在式(I)或式(Ia)的一些实施方案中,A环和B环一起选自:



[0168] 在式(I)或式(Ia)的一些实施方案中,A环和B环一起选自:



[0170] 在上述一些实施方案中,R^{3a}和R^{3b}各自为H。在上述一些实施方案中,R^{3a}为H,R^{3b}为D。在上述一些实施方案中,R^{3a}为H,R^{3b}为F。在上述一些实施方案中,R^{3a}为H,R^{3b}为Cl。在上述一些实施方案中,R^{3a}和R^{3b}各自为D。在上述一些实施方案中,R^{3a}和R^{3b}各自为F。在上述一些实施方案中,R^{3a}和R^{3b}各自为Cl。在上述一些实施方案中,R^{3a}和R^{3b}各自是甲基。在上述一些实施方案中,R^{3a}是甲基并且R^{3b}是F。在上述一些实施方案中,R^{3a}是甲基并且R^{3b}是Cl。在上述一些实施方案中,R^{3a}是甲基,R^{3b}是OH。在上述一些实施方案中,R^{3a}是甲基,R^{3b}是CN。

[0171] 在上述一些实施方案中, R^4 是苯基。在一些实施方案中, R^4 是一氟苯基或二氟苯基。在一些实施方案中, R^4 是一氟苯基。在一些实施方案中, R^4 是一氯苯基或二氯苯基。在一些实施方案中, R^4 是一氯苯基。

[0172] 在上述一些实施方案中, R^5 选自: H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , CF_3 , OCF_3 , CF_2H 和 OCF_2H 。在上述一些实施方案中, R^5 为 H。在上述一些实施方案中, R^5 为 F。在上述实施方式中, R^5 为 Cl。在上述一些实施方案中, R^5 为 CH_3 。在上述一些实施方案中, R^5 为 CF_3 。

[0173] 在上述一些实施方案中, R^6 选自: C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基和 C_3 - C_6 环烷基。在上述一些实施方案中, R^6 是 C_1 - C_6 烷基。在上述一些实施方案中, R^6 是 C_1 - C_6 卤代烷基。在上述一些实施方案中, R^6 是 C_3 - C_6 环烷基。

[0174] 在上述一些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 各自独立地选自: H, F, Cl 和 C_1 - C_6 烷基; 或者 R^{7a} 和 R^{7b} 可以与它们都连接的碳原子一起形成环丙基。在一些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 各自独立地选自: H, F 和 C_1 - C_6 烷基; 或者 R^{7a} 和 R^{7b} 可以与它们都连接的碳原子一起形成环丙基。在一些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 各自独立地选自: H 和 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 之一为 H, 另一个为 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 之一为 H, 另一个为甲基。在一些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 之一为 H, 另一个为 F。在一些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 之一为 F, 另一个为甲基。在一些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 中的每一个是 H。在一些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 中的每一个是 F。在一些实施方案中, R^{7a} 和 R^{7b} 中的每一个是甲基。

[0175] 在上述一些实施方案中, 每个 R^N 独立地选自: H 和 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, 每个 R^N 是 C_1 - C_4 烷基。在一些实施方案中, 每个 R^N 是甲基。

[0176] 在上述一些实施方案中, n 为 0。在上述一些实施方案中, n 为 1。在一些实施方案中, n 为 2。

[0177] 在上述一些实施方案中, m 为 0。在一些实施方案中, m 为 1。在一些实施方案中, m 为 2。

[0178] 在上述一些实施方案中, X 为 0, n 为 0, 且 R^1 为甲基或 CD_3 。在一些实施方案中, X 为 0, n 为 0, 且 R^1 为甲基。

[0179] 本文还提供选自下表 1 的化合物或其药学上可接受的盐的化合物。在另一个实施方案中, 本文提供了在 RIP1K 生物化学或基于细胞的测定中, 包括如本文所述, 具有小于 100nM 的 K_i 的表 1 化合物。在另一个实施方案中, 在 RIP1K 生物化学或基于细胞的测定中, 包括如本文所述, 表 1 的化合物具有小于 50nM 的 K_i 。在又一个实施方案中, 在 RIP1K 生物化学或基于细胞的测定中, 包括如本文所述, 表 1 的化合物具有小于 25nM 的 K_i 。在又一个实施方案中, 在 RIP1K 生物化学或基于细胞的测定中, 包括如本文所述, 表 1 的化合物具有小于 10nM 的 K_i 。

[0180] 在一些实施方案中, 本文提供了表 1 的化合物的单一立体异构体, 其特征在于借助其手性分离和分离 (例如, 如在实施例中所所述的通过手性 SFC)。

[0181] 在一些实施方案中, 本文提供了药物组合物, 其包含以上任一实施方案中所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。具体的实施方案包括适合于口服递送的药物组合物。

[0182] 本文还提供了以上任一实施方案中所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐以及适合于口服递送的一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂的口服制剂。

[0183] 本文还提供了式I化合物或其药学上可接受的盐以及适合于肠胃外递送的一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂的肠胃外制剂。

[0184] 在一些实施方案中,本文提供了式I化合物或其药学上可接受的盐在治疗疾病和病症中的用途。在一些实施方案中,待治疗的疾病和病症选自:肠易激病症(IBM),肠易激综合征(IBM),克罗恩氏病,溃疡性结肠炎,心肌梗塞,中风,脑外伤,动脉粥样硬化,肾脏、肝脏和肺的缺血-再灌注损伤,顺铂引起的肾脏损伤,败血症,全身性炎症反应综合征(SIRS),胰腺炎,牛皮癣,色素性视网膜炎,视网膜变性,慢性肾脏疾病,急性呼吸窘迫综合征(ARDS),慢性阻塞性肺病(COPD)。

[0185] 在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症选自:炎性肠病(包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎),牛皮癣,视网膜脱离,色素性视网膜炎,黄斑变性,胰腺炎,特应性皮炎,关节炎(包括类风湿性关节炎,骨关节炎,脊柱关节炎,痛风,全身发作的幼年特发性关节炎(SoJIA),银屑病关节炎),系统性红斑狼疮(SLE),干燥综合征,系统性硬皮病,抗磷脂综合征(APS),血管炎,肝损伤/疾病(非酒精性脂肪性肝炎,酒精性脂肪性肝炎,自身免疫性肝炎,自身免疫性肝胆疾病,原发性硬化性胆管炎(PSC),对乙酰氨基酚毒性,肝毒性),肾脏损害/损伤(肾炎,肾移植,手术,肾毒性药物例如顺铂的施用,急性肾损伤(AKI),腹腔疾病,自身免疫性特发性血小板减少性紫癜,移植排斥,实体器官缺血再灌注损伤,败血症,全身性炎症反应综合征(SIRS),脑血管意外(CVA,中风),心肌梗塞(MI),动脉粥样硬化,亨廷顿氏病,阿尔茨海默氏病,帕金森氏病,肌萎缩性侧索硬化症(ALS),脊髓性肌萎缩症(SMA),过敏性疾病(包括哮喘和特应性皮炎),多发性硬化症,I型糖尿病,韦格纳肉芽肿病,肺结节病,白塞氏病,白细胞介素-1转换酶(ICE,也称为半胱天冬酶-1)相关发烧综合征,慢性阻塞性肺病(COPD),肿瘤坏死因子受体相关的周期性综合征(TRAPS),牙周炎,NEMO缺乏综合征(F-kappa-B必需调节基因(也称为IKK γ 或IKKG)缺乏综合征),HOIL-1缺乏症((也称为RBCK1)血红素氧化IRP2泛素连接酶1缺乏症),线性泛素链装配复合物(LUBAC)缺乏症候群,血液和实体器官恶性肿瘤,细菌感染和病毒感染(例如结核病和流感),以及溶酶体贮积病(特别是高雪氏病,包括GM2,神经节苷脂贮积病, α -甘露糖苷贮积病,天冬氨酰基葡萄糖胺尿症,胆固醇酯贮积病,慢性己糖胺酶A缺乏症,胱氨酸贮积症,达农病,法布里病,法伯病,岩藻糖苷贮积病,半乳糖唾液酸贮积症,GM1神经节苷脂贮积病,粘多糖症,婴儿游离唾液酸贮积病,幼年型己糖胺酶A缺乏症,克拉伯病,溶酶体酸脂肪酶缺乏症,异染性脑白质营养不良,粘多糖贮积症,多发性硫酸酯酶缺乏症,尼曼-皮克病,神经元蜡样脂褐质沉积症,庞贝病,致密性成骨不全症,桑德霍夫病,辛德勒病,唾液酸贮积病,泰-萨克斯病和沃尔曼病)。

[0186] 在一些实施方案中,待治疗的疾病和病症选自:肠易激病症(IBM),肠易激综合征(IBM),克罗恩病,溃疡性结肠炎,心肌梗塞,中风,脑外伤,动脉粥样硬化,肾脏、肝脏和肺的缺血-再灌注损伤,顺铂引起的肾脏损伤,败血症,全身性炎症反应综合征(SIRS),胰腺炎,牛皮癣,色素性视网膜炎和视网膜变性。

[0187] 在一些实施方案中,本文提供以上实施方案中任一项所述的式I化合物或其药学上可接受的盐在治疗神经退行性疾病和病症中的用途。在一些实施方案中,待治疗的疾病和病症是突触核蛋白病变(synucleopathies),例如帕金森氏病、路易体痴呆、多系统萎缩、帕金森叠加综合症。在一些实施方案中,待治疗的疾病和病症是诸如阿兹海默氏病和额颞叶痴呆。在一些实施方案中,待治疗的疾病和病症是脱髓鞘疾病,例如多发性硬化症。

[0188] 在一些实施方案中,待治疗的疾病和病症是其他神经退行性疾病,例如肌萎缩性侧索硬化、脊髓性肌萎缩、原发性侧索硬化、亨廷顿氏病、局部缺血和中风。如本文所提供的要治疗的其他示例性神经退行性疾病包括但不限于:颅内出血,脑出血,肌肉营养不良,进行性肌萎缩,假性延髓麻痹,进行性延髓麻痹,脊髓性肌萎缩,遗传性肌萎缩,周围神经病,进行性核上性麻痹,皮质基底节变性和脱髓鞘疾病。

[0189] 在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是阿尔茨海默氏病。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是帕金森氏病。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是亨廷顿氏病。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是多发性硬化症。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是肌萎缩性侧索硬化(ALS)。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是脊髓性肌萎缩(SMA)。

[0190] 在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是炎性肠病。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是克罗恩氏病。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是溃疡性结肠炎。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是青光眼。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是牛皮癣。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是类风湿关节炎。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是脊椎关节炎。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是幼年特发性关节炎。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是骨关节炎。

[0191] 在一些实施方案中,本文提供了用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐治疗或预防疾病或病症的方法,其中所述疾病或病症与炎症和/或坏死性凋亡相关。在一些实施方案中,所述疾病或病症选自本文所述的特定疾病和病症。

[0192] 在一些实施方案中,本文提供了通过使细胞与式I化合物或其药学上可接受的盐接触来抑制RIP1激酶活性的方法。

[0193] 药物组合物和给药

[0194] 本文提供了包含本发明化合物(或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,溶剂化物,代谢产物,同位素,药学上可接受的盐或前药)以及治疗惰性的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物或药物,以及使用本发明化合物制备该组合物和药物的方法。在一个实例中,式I化合物可通过在环境温度、适当pH和所需纯度下与生理上可接受的载体混合来配制,该载体在以盖伦给药形式中所用的剂量和浓度下对接受者无毒。制剂的pH主要取决于化合物的具体用途和浓度,但优选范围为约3至约8。在一个实例中,将式I化合物在pH 5的乙酸盐缓冲液中配制。在一个实施方案中,式I化合物是无菌的。该化合物可以例如以固体或无定形组合物、冻干制剂或水溶液形式存储。

[0195] 以与良好医学实践一致的方式配制、计量和施用组合物。在此情况下考虑的因素包括正在治疗的特定疾病、正在治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床状况、疾病的原因、药剂的递送部位、给药方法、给药时间表以及其他执业医师已知的因素。在一些实施方案中,待施用的化合物的“有效量”将由此类考虑决定,并且是抑制RIP1激酶活性以在所治疗的哺乳动物中提供治疗作用所必需的最小量。另外,这样的有效量可以低于对正常细胞或整个哺乳动物有毒的量。

[0196] 在一个实例中,静脉内或肠胃外施用的本发明化合物的药学上有效的量为每剂量约0.1-100mg/kg,或者约0.1-20mg/kg患者体重/天,或者约0.3-15mg/kg/天。

[0197] 在另一个实施方案中,口服单位剂型例如片剂和胶囊剂优选包含约1-约1000mg

(例如1mg, 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg, 30mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 250mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg或1000mg)本发明的化合物。在某些实施方案中,每日剂量以单一每日剂量或每天两次至六次的分开剂量给药,或以缓释形式给药。对于70kg的成年人,总的每日剂量通常为约7mg至约1400mg。可以调整该剂量方案以提供最佳的治疗反应。化合物可以每天1-4次、优选每天一次或两次的方案给药。

[0198] 在一些实施方案中,给予低剂量的本发明的化合物以提供治疗益处同时最小化或预防副作用。

[0199] 本发明的化合物可以通过任何合适的方式施用,包括口服、局部(包括颊和舌下)、直肠、阴道、透皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内和硬膜外以及鼻内施用,以及病灶内施用(如果需要局部治疗)。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。在具体的实施方案中,式I化合物经口服施用。在其他具体的实施方案中,式I化合物静脉内施用。

[0200] 本发明的化合物可以任何方便的给药形式给药,例如片剂,散剂,胶囊剂,溶液剂,分散剂,混悬剂,糖浆剂,喷雾剂,栓剂,凝胶剂,乳剂,贴剂等。此类组合物可以含有药物制剂中常规的组分,例如稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂和其他活性剂。

[0201] 通过混合本发明的化合物和载体或赋形剂来制备典型的制剂。合适的载体和赋形剂是本领域技术人员众所周知的,并且在例如Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 以及Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005中进行了详细地描述。制剂还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、乳浊剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、香味剂、调味剂、稀释剂和其他已知的添加剂,以提供优美的药物(即本发明的化合物或其药物组合物)外观,或有助于药物产品(即药物)的制备。

[0202] 合适的载体、稀释剂和赋形剂是本领域技术人员众所周知的,并且包括诸如碳水化合物、蜡、水溶性和/或可溶胀聚合物、亲水或疏水材料、明胶、油、溶剂、水等材料。所使用的具体载体,稀释剂或赋形剂将取决于本发明化合物被应用的方式和目的。通常基于本领域技术人员公认可安全(GRAS)施用于哺乳动物的溶剂来选择溶剂。通常,安全溶剂是无毒的水性溶剂,例如水和可溶于水或与水混溶的其他无毒溶剂。合适的水性溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如PEG 400、PEG 300)等及其混合物。所述制剂还可以包括一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、乳浊剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、香味剂、调味剂和其他已知的添加剂以提供优美的药物(即本发明的化合物或其药物组合物)外观或有助于药物产品(即药物)的制备。

[0203] 可接受的稀释剂、载体、赋形剂和稳定剂在所采用的剂量和浓度下对接受者无毒,并且包括:缓冲剂,例如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和蛋氨酸;防腐剂(例如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六羟季铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚、丁醇或苄醇;对羟基苯甲酸烷基酯如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;邻苯二酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,例如血清白蛋

白、明胶或免疫球蛋白；亲水性聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸，例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸；单糖、二糖和其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合剂，如EDTA；糖，例如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成盐的抗衡离子，例如钠；金属配合物（例如Zn蛋白配合物）；和/或非离子表面活性剂，例如TWEENTM、PLURONICSTM或聚乙二醇（PEG）。本发明的活性药物成分（例如式I化合物或其实施方案）也可被包埋在微胶囊中，所述微胶囊例如通过凝聚技术或通过界面聚合例如羟甲基纤维素微胶囊或明胶微胶囊和聚-（甲基丙烯酸甲酯）微胶囊分别在胶体药物递送系统（例如脂质体、白蛋白微球、微乳剂、纳米颗粒和纳米胶囊）中或在大乳剂中制备。这样的技术公开在Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21st版, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA中。

[0204] 可以制备本发明化合物（例如式I化合物或其实施方案）的缓释制剂。缓释制剂的合适实施例包括含有式I化合物或其实施方案的固体疏水性聚合物的半透性基质，该基质呈定型制品的形式，例如薄膜或微胶囊。缓释基质的实例包括聚酯、水凝胶（例如，聚（2-羟乙基-甲基丙烯酸酯）或聚（乙烯醇））、聚丙交酯（美国专利第3,773,919号）、L-谷氨酸和 γ -乙基-L-谷氨酸酯的共聚物（Sidman等人, Biopolymers 22:547, 1983）、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯（Langer等人, J. Biomed. Mater. Res. 15:167, 1981）、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物，例如LUPRON DEPOTTM（由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林组成的可注射微球）和聚-D-（-）-3-羟基丁酸（EP 133,988A）。缓释组合物还包括脂质体包埋的化合物，其可以通过本身已知的方法制备（Epstein等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688, 1985; Hwang等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4030, 1980; 美国专利号4,485,045和4,544,545; 以及EP 102,324A）。通常，脂质体是小（约200-800埃）的单层类型，其中脂质含量大于约30mol %胆固醇，选择的比例被调整以用于最佳治疗。

[0205] 在一个实例中，式I化合物或其实施方案可通过在环境温度下在适当的pH值和所需的纯度下与生理学上可接受的载体混合来配制，该载体在以盖伦给药形式使用的剂量和浓度下对接受者无毒。制剂的pH主要取决于化合物的具体用途和浓度，但优选范围为约3至约8。在一个实例中，将式I化合物（或其实施方案）配制在pH为5的乙酸盐缓冲液中，在另一个实施方案中，式I化合物或其实施方案是无菌的。该化合物可以例如以固体或无定形组合物、冻干制剂或水溶液形式存储。

[0206] 本文提供的合适的口服剂型的实例是包含约1-约500mg（例如，约1mg, 5mg, 10mg, 25mg, 30mg, 50mg, 80mg, 100mg, 150mg, 250mg, 300mg和500mg）与适量的无水乳糖、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）K30和硬脂酸镁复合的本发明的化合物的片剂。首先将粉状成分混合在一起，然后与PVP溶液混合。可以将所得的组合物干燥、制粒、与硬脂酸镁混合并使用常规设备压制成片剂形式。

[0207] 本发明化合物（例如式I化合物或其实施方案）的制剂可以是无菌注射制剂的形式，例如无菌注射水性或油性悬浮液。该悬浮液可以根据已知技术使用上面已经提到的那些合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制。无菌注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液，例如在1,3-丁二醇中的溶液或制成冻干粉末。可以使用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，无菌不挥发性油通常可以用作溶剂或悬浮介质。为此，可以使用任何温和的不挥发性油，包括合成

的甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸如油酸同样可以用于注射剂的制备中。

[0208] 可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和特定的给药方式而变化。例如,打算向人口服施用的延时释放制剂可包含约1-1000mg活性物质,并复合有适量和方便量的载体材料,载体材料可占总组合物的约5%至约95%(重量/重量)。可以制备药物组合物以提供易于测量的给药量。例如,打算用于静脉内输注的水溶液可以每毫升溶液包含约3-500 μ g的活性成分,以便可以以约30mL/hr的速率输注合适的体积。

[0209] 适用于肠胃外给药的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,其可以含有抗氧化剂,缓冲剂,抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;和水性和非水性无菌悬浮液,其可包括悬浮剂和增稠剂。

[0210] 制剂可以包装在单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿瓶和小瓶中,并且可以在仅需要添加无菌液体(例如水)载体的冷冻干燥(冻干)条件下进行储存,用于在临使用前注射。临时注射溶液和悬浮液是由上述无菌粉剂、颗粒剂和片剂制成的。

[0211] 因此,一个实施方案包括包含式I化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在另一个实施方案,包括包含式I化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0212] 当结合靶点位于大脑中时,本发明的某些实施方案提供了式I化合物(或其实施方案)穿过血脑屏障。在这些实施方案中,本文提供的化合物表现出足够的脑渗透性,作为神经疾病中的潜在疗法。在一些实施方案中,通过评估在啮齿动物中的体内药代动力学研究测量的游离脑/血浆比率(B_u/P_u)或通过本领域技术人员已知的其他方法来评估脑渗透(参见例如Liu,X.et al.,J.Pharmacol.Exp.Therap.,325:349-56,2008)。

[0213] 某些神经系统疾病与血脑屏障通透性的增加有关,使得可以容易地将式I化合物(或其实施方案)引入脑。当血脑屏障保持完整时,存在几种本领域已知的用于跨过它转运分子的方法,包括但不限于物理方法、基于脂质的方法以及基于受体和通道的方法。跨血脑屏障转运式I化合物(或其实施方案)的物理方法包括但不限于完全规避血脑屏障,或通过血脑屏障中形成开口。

[0214] 规避方法包括但不限于直接注射入大脑(参见例如Papanastassiou等人,Gene Therapy 9:398-406,2002)、间质输注/对流增强递送(参见例如Bobo等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 91:2076-2080,1994),以及将递送装置植入脑中(参见例如Gill等人,Nature Med.9:589-595,2003;和Gliadel WafersTM,guildford)。

[0215] 在屏障中形成开口的方法包括但不限于超声波(参见例如美国专利公开号2002/0038086)、渗透压(例如通过给予高渗性甘露糖醇(Neuwelt,E.A.,Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation,第1卷和第2卷,Plenum Press,N.Y.,1989)),以及通过例如缓激肽或通透剂A-7进行通透化(参见例如美国专利号5,112,596、5,268,164、5,506,206和5,686,416)。

[0216] 跨血脑屏障转运式I化合物(或其实施方案)的基于脂质的方法包括但不限于将式I或I-I化合物(或其实施方案)包封在与血脑屏障的血管内皮上的受体结合的抗体结合片段偶联的脂质体中(参见例如美国专利公开号2002/0025313),并涂覆式I化合物(或其实施方案)在低密度脂蛋白颗粒中(参见例如美国专利公开号2004/0204354)或载脂蛋白E上(参

见例如美国专利公开号2004/0131692)。

[0217] 跨血脑屏障转运式I化合物(或其实施方案)的基于受体和通道的方法包括但不限于使用糖皮质激素阻滞剂增加血脑屏障的通透性(参见例如美国专利公开号2002/0065259、2003/0162695和2005/0124533);激活钾通道(参见例如美国专利公开号2005/0089473),抑制ABC药物转运蛋白(参见例如美国专利公开号2003/0073713);用转铁蛋白包被式I或I-I的化合物(或其实施方案),并调节一种或多种转铁蛋白受体的活性(参见例如美国专利公开号2003/0129186),以及将抗体阳离子化(参见例如美国专利号5,004,697)。

[0218] 对于脑内使用,在某些实施方案中,尽管可以接受推注注射,但可以通过输注到CNS的液体储库中来连续施用化合物。可以将抑制剂施用至脑室或以其他方式引入CNS或脊髓液中。可以通过使用留置导管和诸如泵的连续施用方式来进行施用,或者可以通过植入例如缓释载体的脑内植入来施用。更具体地,可以通过长期植入的插管注射抑制剂,或者在渗透微型泵的帮助下长期注入抑制剂。可通过小管将蛋白质递送到脑室的皮下泵是可获得的。可以通过皮肤重新填充高度复杂的泵,并且可以在不进行手术干预的情况下设置其递送速率。涉及皮下泵装置或通过完全植入的药物输送系统进行连续脑室内输注的合适给药方案和给药系统的例子是用于向阿尔茨海默氏病患者和帕金森氏病动物模型施用多巴胺、多巴胺激动剂和胆碱能激动剂的给药方案和给药系统,如Harbaugh, J. Neural Transm. Suppl. 24:271, 1987;和DeYebenes等人, Mov. Disord. 2:143, 1987所述。

[0219] 适应症和治疗方法

[0220] 本发明的化合物抑制RIP1激酶活性。因此,本发明的化合物可用于治疗由该途径介导并与炎症和/或坏死性细胞死亡有关的疾病和病症。

[0221] 在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是神经变性疾病或病症。在一些实施方案中,待治疗的疾病和病症是突触核蛋白病,例如帕金森氏病、路易体痴呆、多系统萎缩、帕金森叠加综合症。在一些实施方案中,待治疗的疾病和病症是诸如阿兹海默氏病和额颞叶痴呆的tau蛋白病。在一些实施方案中,待治疗的疾病和病症是脱髓鞘疾病,例如多发性硬化症。

[0222] 在一些实施方案中,待治疗的疾病和病症是其他神经退行性疾病,例如肌萎缩性侧索硬化、脊髓性肌萎缩、原发性侧索硬化、亨廷顿氏病、局部缺血和中风。如本文所提供的要治疗的其他示例性神经退行性疾病包括但不限于颅内出血、脑出血、肌肉营养不良、进行性肌萎缩、假性延髓麻痹、进行性延髓麻痹、脊髓性肌萎缩、遗传性肌萎缩、周围神经病、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性和脱髓鞘疾病。

[0223] 在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是阿尔茨海默氏病。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是帕金森氏病。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是亨廷顿氏病。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是多发性硬化症。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是肌萎缩性侧索硬化(ALS)。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是脊髓性肌萎缩(SMA)。

[0224] 在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是炎性疾病或病症。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症选自:炎性肠病(包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎),牛皮癣,视网膜脱离,色素性视网膜炎,黄斑变性,胰腺炎,特应性皮炎,关节炎(包括类风湿性关节炎,骨关节炎,脊椎炎,痛风,全身发作的幼年特发性关节炎(SoJIA),银屑病关节炎),系统性红斑狼疮

(SLE), 干燥综合征, 全身性硬皮病, 抗磷脂综合症 (APS), 血管炎, 肝损伤/疾病 (非酒精性脂肪性肝炎, 酒精性脂肪性肝炎, 自身免疫性肝炎, 自身免疫性肝胆疾病, 原发性硬化性胆管炎 (PSC), 对乙酰氨基酚毒性, 肝毒性), 肾脏损害/损伤 (肾炎, 肾移植, 手术, 肾毒性药物例如顺铂的施用, 急性肾损伤 (AKI), 腹腔疾病, 自身免疫性特发性血小板减少性紫癜, 移植排斥, 实体器官缺血再灌注损伤, 败血症, 全身性炎症反应综合征 (SIRS), 脑血管意外 (CVA, 中风), 心肌梗塞 (MI), 动脉粥样硬化, 亨廷顿氏病, 阿尔茨海默氏病, 帕金森氏病, 肌萎缩性侧索硬化症 (ALS), 脊髓性肌萎缩 (SMA), 过敏性疾病 (包括哮喘和特应性皮炎), 多发性硬化症, I型糖尿病, 韦格纳肉芽肿病, 肺结节病, 白塞氏病, 白细胞介素-1转换酶 (ICE, 也称为半胱天冬酶-1) 相关发烧综合征, 慢性阻塞性肺病 (COPD), 肿瘤坏死因子受体相关的周期性综合征 (TRAPS), 牙周炎, NEMO缺乏综合征 (F-kappa-B必需调节基因 (也称为IKK γ 或IKKG) 缺乏综合征), HOIL-1缺乏症 ((也称为RBCK1) 血红素氧化IRP2泛素连接酶1缺乏症), 线性泛素链装配复合物 (LUBAC) 缺乏症候群, 血液和实体器官恶性肿瘤, 细菌感染和病毒感染 (例如结核病和流感), 以及溶酶体贮积病 (特别是高雪氏病, 包括GM2, 神经节苷脂贮积病, α -甘露糖苷贮积病, 天冬氨酰基葡萄糖胺尿症, 胆固醇酯贮积病, 慢性己糖胺酶A缺乏症, 胱氨酸贮积症, 达农病, 法布里病, 法伯病, 岩藻糖苷贮积病, 半乳糖唾液酸贮积症, GM1神经节苷脂贮积病, 粘多糖症, 婴儿游离唾液酸贮积病, 幼年型己糖胺酶A缺乏症, 克拉伯病, 溶酶体酸脂脂肪酶缺乏症, 异染性脑白质营养不良, 粘多糖贮积症, 多发性硫酸酯酶缺乏症, 尼曼-皮克病, 神经元蜡样脂褐质沉积症, 庞贝病, 致密性成骨不全症, 桑德霍夫病, 辛德勒病, 唾液酸贮积病, 泰-萨克斯病和沃尔曼病)。

[0225] 在一些实施方案中, 待治疗的疾病或病症是炎性肠病。在一些实施方案中, 待治疗的疾病或病症是克罗恩氏病。在一些实施方案中, 待治疗的疾病或病症是溃疡性结肠炎。在一些实施方案中, 待治疗的疾病或病症是青光眼。在一些实施方案中, 待治疗的疾病或病症是牛皮癣。在一些实施方案中, 待治疗的疾病或病症是类风湿性关节炎。在一些实施方案中, 待治疗的疾病或病症是脊椎关节炎。在一些实施方案中, 待治疗的疾病或病症是幼年特发性关节炎。在一些实施方案中, 待治疗的疾病或病症是骨关节炎。

[0226] 在一些实施方案中, 本文提供的治疗方法是上述疾病或病症的一种或多种症状的治疗。

[0227] 本文还提供了本发明化合物在治疗中的用途。在一些实施方案中, 本文提供本发明的化合物用于治疗或预防以上疾病和病症的用途。本文还提供了本发明化合物在制备用于治疗或预防上述疾病和病症的药物中的用途。

[0228] 本文还提供了在需要这种治疗的哺乳动物中治疗上述疾病或病症的方法, 其中所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 哺乳动物是人。

[0229] 本文还提供了一种在需要这种治疗的哺乳动物中治疗疾病或病症的症状的方法, 所述疾病或病症选自: 肠易激病症 (IBD)、肠易激综合征 (IBS)、克罗恩病、溃疡性结肠炎、心肌梗塞、中风、颅脑损伤、动脉粥样硬化、肾脏、肝脏和肺缺血再灌注损伤、顺铂引起的肾脏损伤、败血症、全身性炎症反应综合征 (SIRS)、胰腺炎、牛皮癣、色素性视网膜炎、视网膜变性、慢性肾脏疾病、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 和慢性阻塞性肺疾病 (COPD), 其中该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0230] 本文还提供了一种在需要这种治疗的人类患者中治疗疾病或病症的方法,所述疾病或病症选自以上提供的那些疾病或病症,其中该方法包括口服给予治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐,其为口服可接受的药用组合物。

[0231] 组合治疗

[0232] 在治疗本文提供的疾病和病症中,本发明的化合物可以与一种或多种本发明的其他化合物或一种或多种其他治疗剂以其任何组合的形式组合。例如,本发明化合物可与已知可用于治疗选自上述疾病或病症的其他治疗剂组合同时、依次或分别给予。

[0233] 如本文所用,“组合”是指一种或多种本发明的化合物与一种或多种本发明的其他化合物或一种或多种其他治疗剂的任何混合物或排列。除非上下文另有明确说明,否则“组合”可以包括本发明的化合物与一种或多种治疗剂的同时或相继递送。除非上下文另有明确说明,否则“组合”可以包括本发明化合物与另一种治疗剂的剂型。除非上下文另有明确说明,否则“组合”可以包括本发明化合物与另一种治疗剂的给药途径。除非上下文另有明确说明,否则“组合”可以包括本发明化合物与另一种治疗剂的制剂。剂型、给药途径和药物组合物包括但不限于本文所述的那些。

[0234] 在一些实施方案中,本文提供的化合物可以与WO 2016/027253中所述的另一种治疗活性剂组合,其内容通过引用整体并入本文。在这样的实施方案中,WO 2016/027253中所述的组合中抑制RIP1激酶的化合物被本公开的式I化合物替代。

[0235] 在一些实施方案中,本文提供的化合物可以与DLK抑制剂组合以治疗神经退行性疾病和病症,例如本文其他地方列出的那些,包括但不限于:帕金森氏病、路易体痴呆、多系统萎缩、帕金森叠加综合征、阿尔茨海默氏病、额颞叶痴呆、脱髓鞘疾病如多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、脊髓性肌萎缩症、原发性侧索硬化症、亨廷顿氏病、局部缺血、中风、颅内出血、脑出血、肌营养不良症、进行性肌萎缩、假性延髓麻痹、进行性延髓麻痹、脊髓性肌萎缩、遗传性肌萎缩、周围神经病变、进行性核上性麻痹和皮质基底节变性。DLK抑制剂例如在WO 2013/174780、WO 2014/177524、WO 2014/177060、WO 2014/111496、WO 2015/091889和WO 2016/142310中描述。

[0236] 实施例

[0237] 通过参考以下实施例将更充分地理解本发明。但是,它们不应被解释为限制本发明的范围。

[0238] 这些实施例用于为技术人员提供指导以制备和使用本发明的化合物、组合物和方法。尽管描述了本发明的特定实施例,但是本领域技术人员将理解,可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下进行各种改变和修改。

[0239] 所述实施例中的化学反应可以容易地适于制备许多本发明的其他化合物,并且制备本发明化合物的替代方法被认为在本发明的范围内。例如,通过本领域技术人员显而易见的修饰例如通过适当地保护干扰基团,通过利用本领域已知的其他合适的试剂例如通过使用除所述的试剂以外的本领域已知的其他合适的试剂,和/或通过对反应条件进行常规改变,可以成功地进行根据本发明的非示例性化合物的合成。

[0240] 在下面的示例中,除非另有说明,否则所有温度均以摄氏度为单位。商购可得的试剂购自诸如Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI或Maybridge之类的供应商,除非另有说明,否则无需进一步纯化即可使用。以下列出的反应通常在水溶剂中于氮气或氩

气的正压下或使用干燥管(除非另有说明)进行,并且反应烧瓶通常装有橡胶隔垫,用于通过注射器引入底物和试剂。玻璃器皿经烘箱干燥和/或加热干燥。使用氘代 CDCl_3 、 d_6 -DMSO、 CH_3OD 或 d_6 -丙酮溶剂溶液(以ppm计)或使用三甲基硅烷(TMS)或未氘化的残留溶剂峰作为参考标准获得 ^1H NMR光谱。当报告峰多样性时,使用以下缩写:s(单峰),d(双峰),t(三峰),q(四峰),m(多重峰),br(宽的),dd(双重双峰),dt(双重三峰)。当指出时,耦合常数以Hz(赫兹)为单位。

[0241] 用于描述试剂、反应条件或设备的所有缩写旨在与以下缩写列表中列出的定义一致。通常使用ChemDraw命名程序的结构命名特征获得本发明的离散化合物的化学名称。

[0242] 缩写

[0243] ACN乙腈

[0244] Boc叔丁氧羰基

[0245] DAST二乙基氨基三氟化硫

[0246] DCE 1,2-二氯乙烷

[0247] DCM二氯甲烷

[0248] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0249] DMSO二甲基亚砷

[0250] DPPH 2,2-二苯基-1-苦基苯肼

[0251] HPLC高压液相色谱

[0252] LCMS液相色谱质谱法

[0253] PCC氯铬酸吡啶

[0254] RP反相

[0255] RT或 R_t 保留时间

[0256] SEM 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基

[0257] SFC超临界流体色谱

[0258] TBDMS叔丁基二甲基甲硅烷基

[0259] TFA三氟乙酸

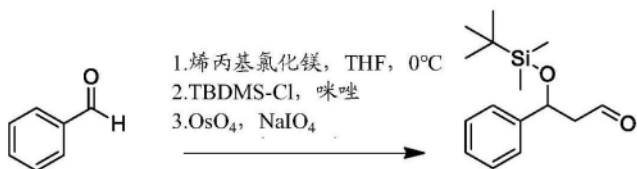
[0260] THF四氢呋喃

[0261] 合成方案

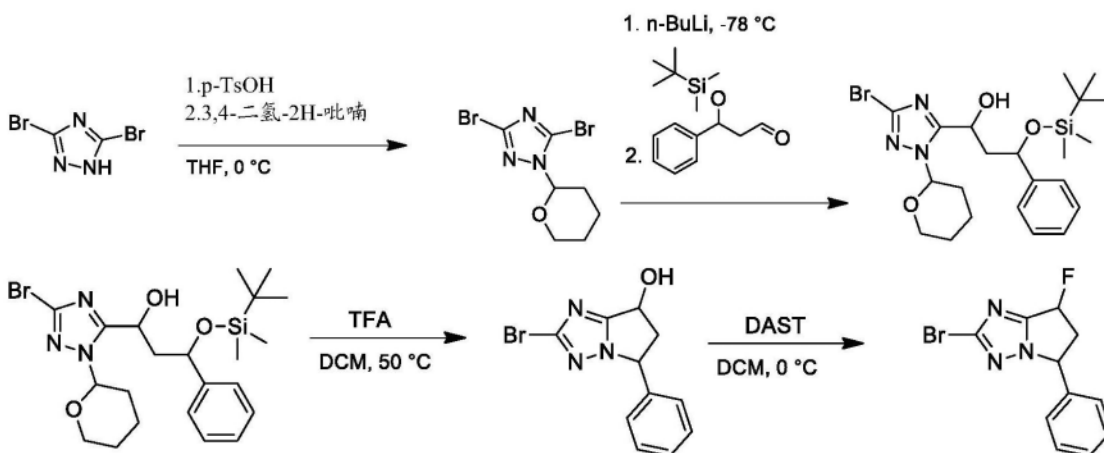
[0262] 除了以下实施例的特定合成方法外,例如可以根据以下合成方案制备本发明的其他化合物。

[0263] 方案1-4说明了本文实施例中提供的化学中间体的制备。另外,制备式I的化合物(即,由式I的A和B环表示)所必需的双环中间体可以根据WO 2017/004500(其全部内容通过引用并入本文)中所述的程序来制备。

[0264] 方案1



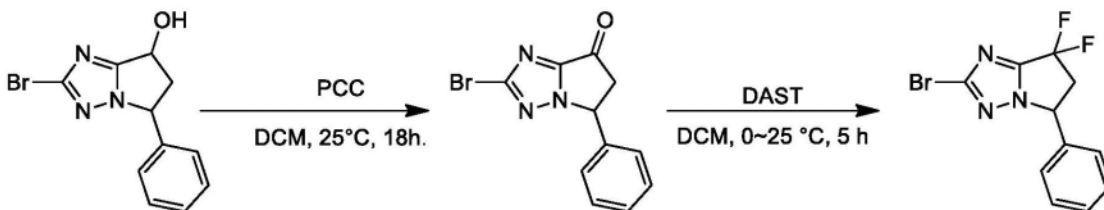
[0265]



[0266]

[0267] 方案2

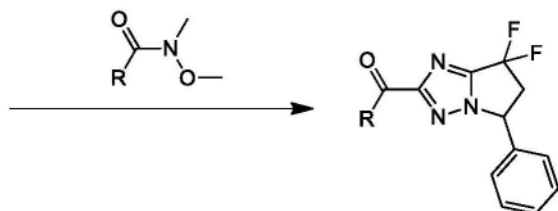
[0268]



[0269] 1) 溴对映异构体混合物的SFC分离

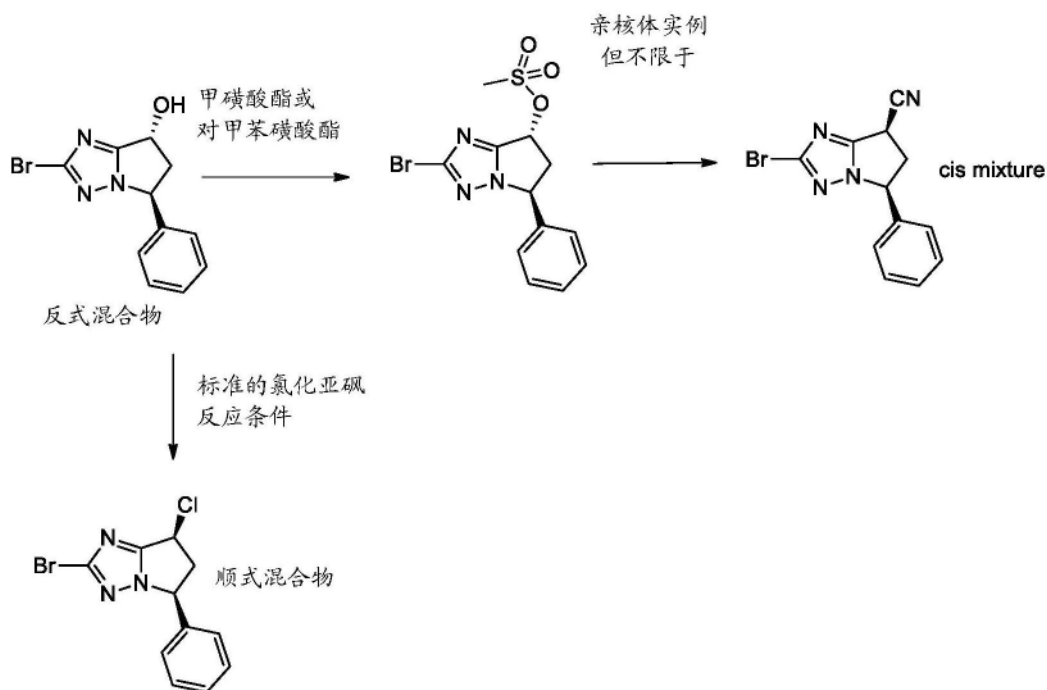
[0270] 2) 如采用下式的方法中所示的weinreb化学

[0271]



[0272] 按照方案3以使用多种亲核试剂来制备另外的B环多样性的式I化合物,所述亲核试剂包括但不限于卤化物源和氰化物源:

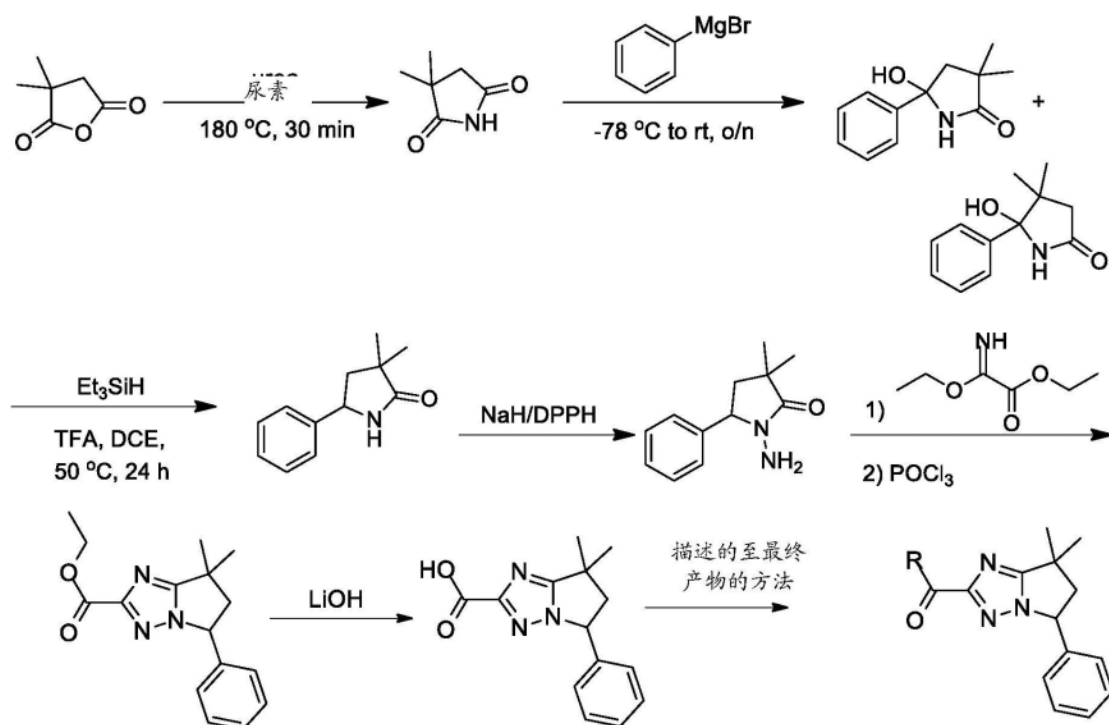
[0273] 方案3



[0274]

[0275] 按照方案4制备式I的被偕二甲基B环取代的化合物:

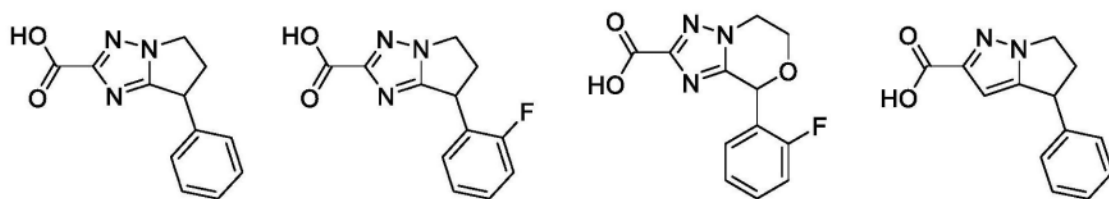
[0276] 方案4



[0277]

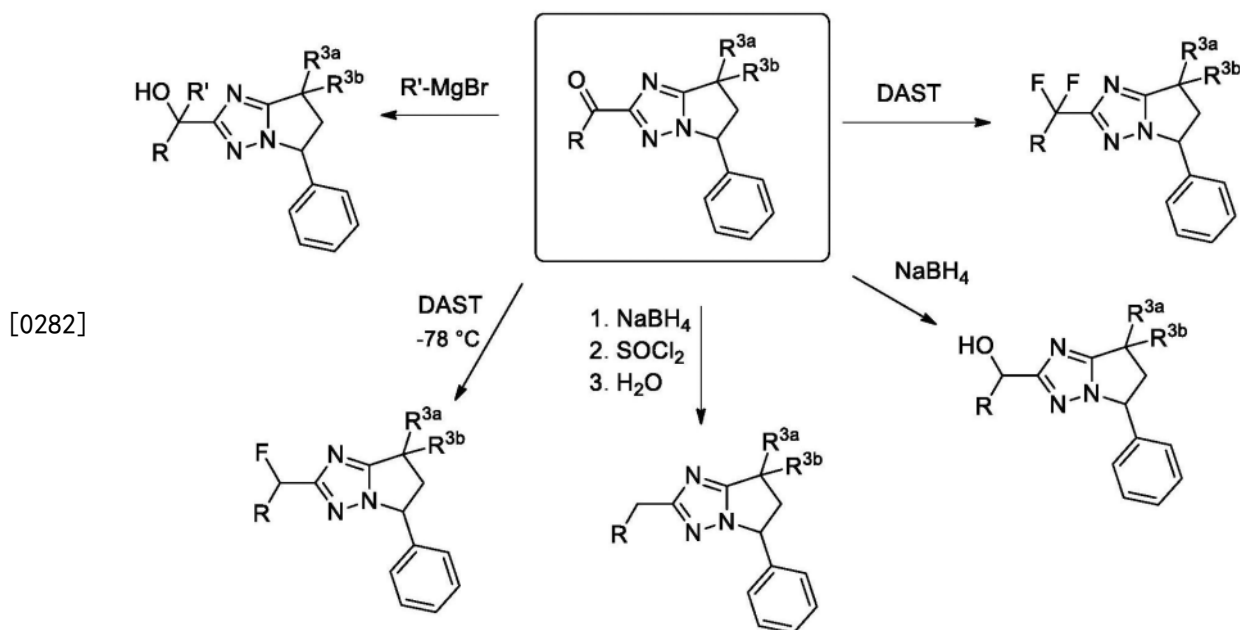
[0278] 根据W0 2017/004500 (其全部内容通过引用并入本文) 中所述的程序制备以下中间体:

[0279]

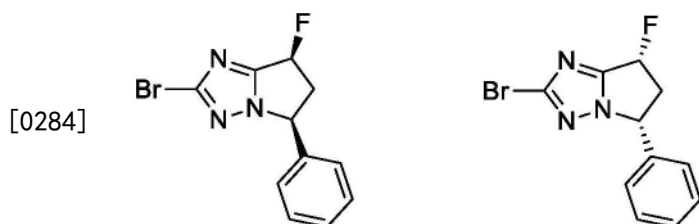


[0280] 然后根据方案5使用以下示例性反应制备某些式I的化合物:

[0281] 方案5



[0283] 单氟代中间体的示例性制备:



[0285] 步骤1: 3,5-二溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑

[0286] 在 0°C 下向3,5-二溴-1H-1,2,4-三唑 (150.0g, 661.2mmol) 在四氢呋喃 (1500mL) 的溶液中缓慢加入对甲苯磺酸 (17.1g, 99.2mmol), 随后加入3,4-二氢-2H-吡喃 (166.9g, 1983.6mmol)。加完后, 将反应混合物在 70°C 加热3小时, 然后减压浓缩。将残余物倒入水 (500mL) 中, 并通过加入饱和碳酸氢钠水溶液调节至 $\text{pH}=9$ 。将得到的混合物用乙酸乙酯 ($3 \times 400\text{mL}$) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥, 并减压浓缩。所得粗产物用甲醇 ($2 \times 50\text{mL}$) 洗涤, 减压干燥, 得到白色固体粗品3,5-二溴-1-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑 (155g, 75%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.49-5.46 (m, 1H), 4.12-3.99 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 3H)。

[0287] 步骤2: 1-苯基丁-3-烯-1-醇

[0288] 在30分钟内向苯甲醛 (130g, 1.23mol) 在四氢呋喃 (1000mL) 的冷却 (0°C) 溶液中添加烯丙基氯化镁 (2M在THF中, 858mL, 1.72mol)。添加后, 使反应混合物温热至室温, 并搅拌2小时。然后通过加入饱和氯化铵水溶液 (1000mL) 淬灭混合物, 并用乙酸乙酯 ($3 \times 500\text{mL}$) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥, 并减压浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (硅胶, 100-200目, 0-5% 乙酸乙酯的石油醚溶液), 得到淡黄色油状的1-苯基丁-3-烯-1-醇 (140g, 77%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.34 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 5.83-5.75 (m, 1H), 5.21-5.08 (m, 2H), 4.76-4.69 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.12 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H)。

[0289] 步骤3:叔丁基二甲基((1-苯基丁-3-烯-1-基)氧基)硅烷

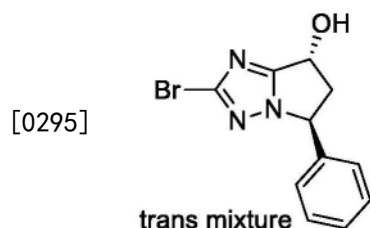
[0290] 向1-苯基-3-丁烯-1-醇(29.0g,195.7mmol)在二氯甲烷(400mL)的搅拌溶液中加入咪唑(27.0g,391.6mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(39.0g,254.4mmol)。添加后,将反应混合物在25℃下搅拌16h,然后通过添加水(200mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(2×200mL)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,100-200目,100%石油醚),得到无色油状的叔丁基-二甲基-(1-苯基丁-3-烯氧基)硅烷(43.0g,84%),在下一步中使用。

[0291] 步骤4:3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-苯基丙醛

[0292] 向叔丁基-二甲基-(1-苯基丁-3-烯氧基)硅烷(50.0g,190.5mmol)在四氢呋喃/水(600mL,1:1)的溶液中加入四氧化锇(968mg,3.8mmol)。在15℃搅拌30分钟后,在2小时内分批加入高碘酸钠(163g,762.0mmol)。将所得混合物在30℃下再搅拌2小时,然后通过加入冷的饱和硫代硫酸钠水溶液(500mL)淬灭。将混合物搅拌30分钟,然后用乙酸乙酯(3×400mL)萃取。用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,100-200目,0-10%乙酸乙酯的石油醚溶液),得到黄色油状的3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-苯基-丙醛(33.0g,65%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.94(t,J=2.4Hz,1H),7.48(d,J=4.2Hz,4H),7.44-7.39(m,1H),5.37-5.34(m,1H),2.99-2.97(m,1H),2.80-2.75(m,1H),1.01(s,9H),0.19(s,3H),0.00(s,3H)。

[0293] 步骤5:1-(3-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-苯基丙-1-醇

[0294] 在N₂气氛下向3,5-二溴-1-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑(39.0g,125.4mmol)在四氢呋喃(400mL)的冷却(-78℃)溶液中逐滴加入正丁基锂(2.5M的己烷溶液,55.0mL,137.5mmol)。将混合物在-78℃下搅拌30分钟,然后滴加3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-苯基丙醛(33.0g,124.2mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液。添加后,将混合物在-78℃下搅拌1.5h,然后通过添加饱和氯化铵水溶液(500mL)淬灭。将得到的混合物用乙酸乙酯(3×300mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,并减压浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,100-200目,0至5%乙酸乙酯的石油醚溶液),得到淡黄色油状的1-(3-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-苯基丙烷-1-醇(50.0g,80%)。



[0296] 步骤6:反式-2-溴-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

[0297] 向1-(3-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-苯基丙烷-1-醇(50.0g,100.7mmol)在二氯甲烷(150mL)的搅拌溶液中缓慢添加三氟乙酸(150mL)。将得到的混合物在50℃加热2h,然后在减压下浓缩。用饱和碳酸氢钠水溶液将残余物调节至pH=9,并用二氯甲烷(3×200mL)萃取。用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(硅

胶,100-200目,0至32%乙酸乙酯的石油醚溶液),得到黄色固体状的反式-2-溴-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(5.5g,20%)(还得到第二级分(8.5g,30%),为反式/顺式产品的4:3混合物)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.46-7.32(m,3H),7.15(d,J=7.6Hz,2H),5.65(t,J=6.6Hz,1H),5.50(br s,1H),5.45(d,J=6.4Hz,1H),3.19-3.11(m,1H),3.01-2.92(m,1H).LCMS RT=0.682min,m/z=279.8[M+H]⁺.LCMS(5-95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.682分钟,ESI+实测值[M+H]=279.8。

[0298] 步骤7:(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑和(5R,7R)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0299] 在0℃下向反式-2-溴-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(3.0g,10.71mmol)在二氯甲烷(60mL)的搅拌溶液中缓慢加入二乙基氨基三氟化硫(7.8g,48.19mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2.5h,然后在0℃下缓慢加入到搅拌的饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)中。混合物用二氯甲烷(3x 100mL)萃取。用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,100-200目,0至20%乙酸乙酯的石油醚溶液),得到浅黄色固体的外消旋的顺式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(1.5g,49%)和白色固体的外消旋的反式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(650mg,21%)。

[0300] 顺式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.31-7.24(m,3H),7.17-7.07(m,2H),5.97-5.77(m,1H),5.37-5.27(m,1H),3.52-3.37(m,1H),2.84-2.70(m,1H).LCMS R_T=0.632min,m/z=281.9[M+H]⁺.LCMS(5-95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.632分钟,ESI+实测值[M+H]=281.9。

[0301] 反式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.58-7.29(m,3H),7.24-7.05(m,2H),6.14-5.93(m,1H),5.70-5.65(m,1H),3.41-3.25(m,1H),3.04-2.87(m,1H)。

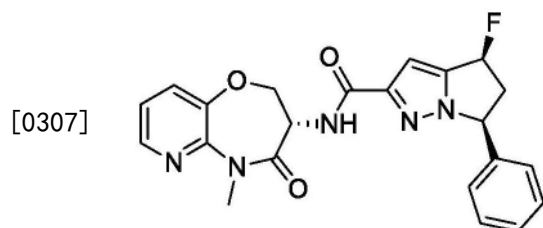
[0302] 通过手性SFC将外消旋顺式物质进一步分离,得到随意分配的化合物:

[0303] (5R,7R)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1,保留时间=2.963分钟)(350mg,44%),为白色固体。

[0304] (5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2,保留时间=3.174分钟)(350mg,44%),为白色固体。

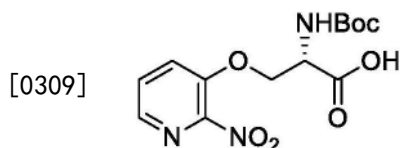
[0305] SFC条件:色谱柱:Chiralpak AD-3 150x4.6mm I.D.,3μm流动相:A:二氧化碳,B:乙醇(0.05%DEA),梯度:在5分钟内从5%到40%的B并保持40%持续2.5分钟,然后5%的B持续2.5分钟,流速:2.5mL/min。

[0306] 实施例1



[0308] (4S,6S)-4-氟-6-苯基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]

氧氮杂~~草~~-3-基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-甲酰胺



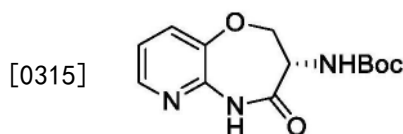
[0310] 步骤1: (2S)-2-(((叔丁氧基)羰基)氨基)-3-((2-硝基吡啶-3-基)氧基)丙酸

[0311] 将氢化钠(60%, 2.0g, 51.17mmol)加到(2S)-2-((叔丁氧羰基氨基)-3-羟基丙酸(5.0g, 25.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在0℃下搅拌2小时,并加入3-氟-2-硝基吡啶(3.6g, 25.3mmol)。将反应混合物在室温下再搅拌8小时,并通过添加盐酸水溶液(3N, 5mL)淬灭。用盐酸水溶液(3N, 20mL)将混合物的pH调节至3-4,并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC(乙腈5-55/0.225%甲酸的水溶液)纯化,得到黄色固体的(2S)-2-((叔丁氧羰基氨基)-3-[(2-硝基-3-吡啶基)氧基]丙酸(4.2g, 53%)。

[0312] 步骤2: (2S)-3-((2-氨基吡啶-3-基)氧基)-2-(((叔丁氧基)羰基)氨基)丙酸

[0313] 将(2S)-2-(((叔丁氧基)羰基)氨基)-3-((2-硝基吡啶-3-基)氧基)丙酸(3.0g, 9.17mmol)和钯(10%在碳上, 3.0g)在甲醇(50mL)中的混合物在室温下氢化(40psi)12小时,然后通过硅藻土小垫过滤。减压浓缩滤液,得到黄色油状的粗制(2S)-3-((2-氨基吡啶-3-基)氧基)-2-(((叔丁氧基)羰基)氨基)丙酸(1.5g, 55%),无需进一步纯化即可用于下一步。LCMS $R_t=0.488\text{min}$, $m/z=297.9$ $[M+H]^+$ 。

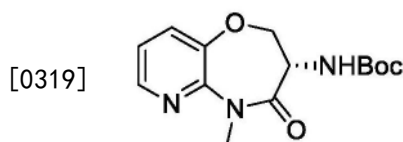
[0314] LCMS(5至95%的乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟),保留时间0.488分钟,ESI+实测值 $[M+H]=297.9$ 。



[0316] 步骤3: (S)-(4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂~~草~~-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0317] 将(2S)-3-((2-氨基吡啶-3-基)氧基)-2-(((叔丁氧基)羰基)氨基)丙酸(1.5g, 5.05mmol)、N,N-二异丙基乙胺(1.3g, 10.9mmol)和N,N,N',N'-四甲基-0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(2.9g, 7.57mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物在室温搅拌6h,然后通过添加水(20mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(2×70mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(硅胶, 100-200目, 0至10%甲醇的二氯甲烷溶液),得到黄色固体状的(S)-(4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂~~草~~-3-基)氨基甲酸叔丁酯(900mg, 64%)。LCMS $R_t=0.720\text{min}$, $m/z=280.0$ $[M+H]^+$ 。

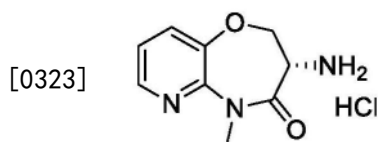
[0318] LCMS(5至95%的乙腈/水+0.03%的三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间为0.720分钟,ESI+实测值 $[M+H]=280.0$ 。



[0320] 步骤4: (S) - (5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0321] 将碘甲烷(0.13mL, 2.11mmol)逐滴添加至N-((3S)-4-氧代-2H,3H,4H,5H-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基)氨基甲酸叔丁酯(590mg, 2.11mmol)和碳酸铯(690mg, 2.12mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)的搅拌溶液中。将反应混合物在室温搅拌3h,并用水(20mL)稀释。然后将混合物用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,100-200目,0-40%乙酸乙酯的石油醚溶液),得到黄色固体的(S) - (5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基)氨基甲酸叔丁酯(350mg, 57%)。LCMS $R_T=0.761\text{min}$, $m/z=294.1$ $[M+H]^+$ 。

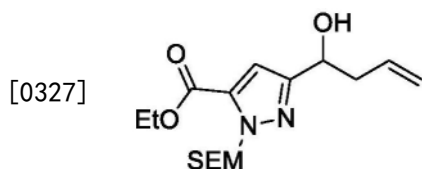
[0322] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.761分钟,ESI+实测值 $[M+H]=294.1$ 。



[0324] 步骤5: (S) - 3-氨基-5-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-4(5H)-酮盐酸盐

[0325] 将(S) - ((5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基)氨基甲酸叔丁酯(350mg, 1.19mmol)添加到氯化氢在二噁烷的溶液中(4.0M, 10mL)。将反应混合物在室温搅拌3h,并减压浓缩,得到粗制的((S) - 3-氨基-5-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-4(5H)-酮盐酸盐(400mg, 99%),为白色固体。LCMS $R_T=0.360\text{min}$, $m/z=194.1$ $[M+H]^+$ 。

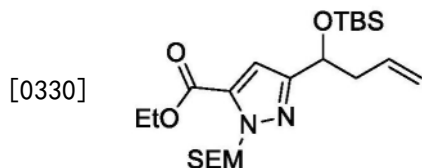
[0326] LCMS(5至95%的乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.360分钟,ESI+实测值 $[M+H]=194.1$ 。



[0328] 步骤6: 3-(1-羟基丁-3-烯-1-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

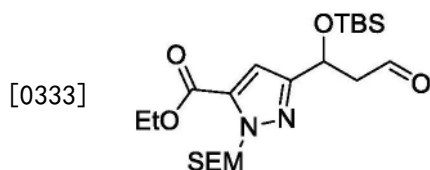
[0329] 向5-甲酰基-2-(2-(三甲基甲硅烷基乙氧基)甲基)吡唑-3-羧酸乙酯(40.0g, 134.0mmol)在二氯甲烷(400mL)和水(400mL)中的溶液中加入四丁基碘化铵(4.95g, 13.4mmol)和烯丙基三氟硼酸钾(39.7g, 268.1mmol)。加完后,将混合物在25℃搅拌2h,并用水(200mL)稀释。所得混合物用二氯甲烷(3×200mL)萃取。用水(100mL)、盐水(300mL)洗涤

合并的有机层,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩,得到黄色油状的粗制5-(1-羟基丁-3-烯基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑-3-羧酸乙酯(45.0g,99%)。该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步反应。



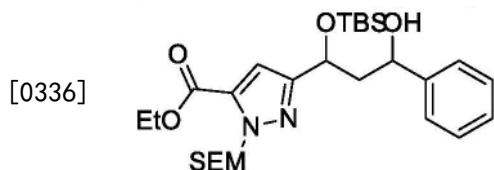
[0331] 步骤7:3-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

[0332] 向5-(1-羟基丁-3-烯基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑-3-羧酸乙酯(47.0g,138.04mmol)在二氯甲烷(400mL)的溶液中添加咪唑(28.2g,414.11mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(31.2g,207.05mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌16h。然后将混合物用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,100-200目,0-10%的乙酸乙酯在石油醚中的溶液),得到无色油状的5-[1-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基丁-3-烯基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑-3-羧酸乙酯(43.0g,69%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.87(s,1H),5.83-5.76(m,3H),5.06-5.02(m,2H),4.86-4.83(m,1H),4.38-4.35(m,2H),3.57-3.53(m,2H),1.39(t,J=7.2Hz,3H),0.87(s,9H),0.06(s,3H),0.06-0.05(m,12H)。



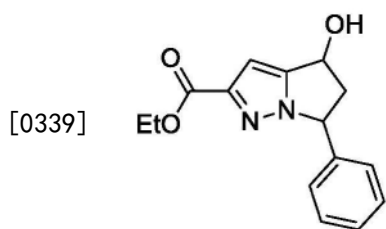
[0334] 步骤8:3-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氧代丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

[0335] 向5-[1-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基丁-3-烯基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑-3-羧酸乙酯(40.0g,88.0mmol)在水(400mL)和四氢呋喃(400mL)的溶液中加入四氧化锇(1.5g,5.9mmol)。在25℃搅拌40分钟后,在2小时内分批加入高碘酸钠(75.3g,351.8mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌1h并过滤。滤液用饱和硫代硫酸钠水溶液(500mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×500mL)萃取。用水(300mL)、盐水(300mL)洗涤合并的有机层,用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,100-200目,0至20%乙酸乙酯的石油醚溶液),得到无色油状的3-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氧代丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(21.0g,52%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.82-9.81(m,1H),6.88(s,1H),5.83(d,J=10.4,1H),8.76(d,J=10.4,1H),5.37-5.35(m,1H),4.38-4.34(m,2H),3.58-3.54(m,2H),2.90-2.88(m,1H),2.87-2.76(m,1H),1.41-1.37(m,3H),0.88(s,11),0.09(s,3H),-0.03(s,3H),-0.04--0.05(s,9H)。



[0337] 步骤9: 3-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-羟基-3-苯基丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

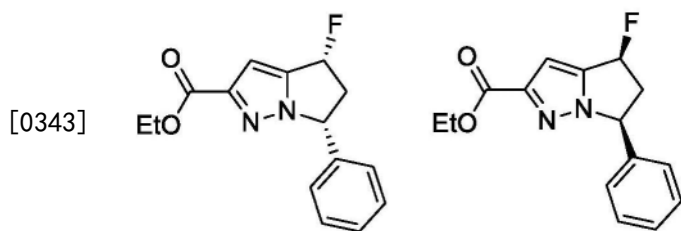
[0338] 在-78℃下向5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-氧代-丙基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑-3-羧酸乙酯(11.0g, 24.08mmol)在四氢呋喃(250mL)的溶液中于30分钟内加入苯基溴化镁(1.0M的正己烷溶液, 28.9mL, 28.90mmol)。在0℃下搅拌2h后, 通过加入饱和氯化铵溶液(100mL)淬灭混合物, 并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并的有机层用盐水(80mL)洗涤, 用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化(硅胶, 100-200目, 0至20%的乙酸乙酯的石油醚溶液), 得到黄色油状的5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-羟基-3-苯基-丙基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑-3-羧酸乙酯(11.5g, 89%)。



[0340] 步骤10: 4-羟基-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-羧酸乙酯

[0341] 在55℃下将3-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-羟基-3-苯基丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(11.5g, 21.5mmol)在三氟乙酸(97.7mL)中的混合物搅拌2h。将混合物在减压下浓缩, 并将残余物通过柱色谱法(硅胶, 100-200目, 0至40%的乙酸乙酯的石油醚溶液)纯化, 得到黄色油状的4-羟基-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-羧酸乙酯(4.1g, 70%)。LCMS $R_f=0.734\text{min}$, $m/z=273.1$ $[M+H]^+$ 。

[0342] LCMS (5-95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时1.5分钟) 保留时间0.734分钟, ESI+实测值 $[M+H]=273.1$ 。



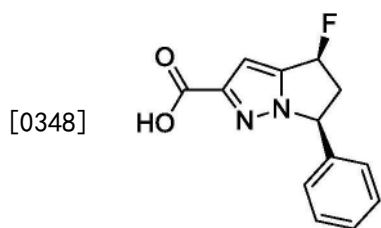
[0344] 步骤11: (4R,6R)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-羧酸乙酯和(4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-羧酸乙酯

[0345] 在0℃下向羟基-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-羧酸乙酯(2.2g, 8.08mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液中缓慢加入二乙氨基三氟化硫(5.2g, 32.32mmol)。在0℃下搅拌2h后, 通过加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭混合物, 并用二氯甲烷(3×50mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 干燥并在减压下浓缩至干。残余物通过柱色谱法纯化(硅胶, 100-200目, 0至30%乙酸乙酯的石油醚溶液), 得到黄色油状的顺式-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-羧酸乙酯(500mg, 23%)。

[0346] 通过手性SFC进一步分离该物质以得到随意分配的(4R,6R)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-羧酸乙酯(峰1, 保留时间2.641分钟)(140mg, 28%) 和 (4S,

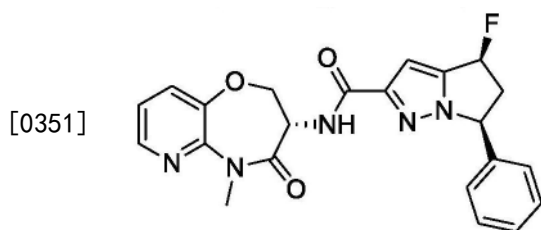
6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-羧酸乙酯(峰2,保留时间3.400分钟)(160mg,32%),均为黄色油状物。

[0347] SFC条件:Chiralpak AD 250x30mm I.D.,5 μ m;超临界CO₂/EtOH+0.1%NH₃·H₂O=25/75;50mL/min。柱温:40°C。



[0349] 步骤12: (4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-羧酸

[0350] 将(4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-羧酸乙酯(160mg,0.58mmol)和氢氧化锂一水合物(122mg,2.92mmol)在四氢呋喃(5mL)、甲醇(1mL)和水(1mL)中的混合物于20°C搅拌16h。通过添加盐酸水溶液(1M)将混合物的pH调节至5,并在减压下浓缩。向残余物添加10%甲醇的二氯甲烷(20mL)混合物,并过滤。减压浓缩滤液,得到粗制的(4R,6R)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-羧酸(120mg,84%),为白色固体。该粗品直接用于下一步。



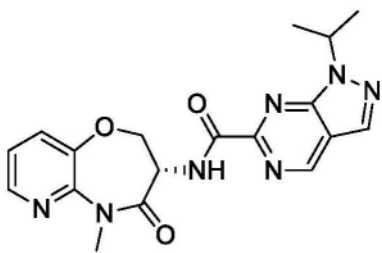
[0352] 步骤13: (4S,6S)-4-氟-6-苯基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂^草-3-基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酰胺

[0353] 在25°C下将1-羟基苯并三唑(4.9mg,0.04mmol)、(3S)-3-氨基-5-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂^草-4-酮盐酸盐(63.0mg,0.27mmol)、(4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-羧酸(45.0mg,0.18mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(52.6mg,0.27mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.08mL,0.46mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的混合物搅拌16小时。将混合物在减压下浓缩并将残余物通过手性SFC(柱:DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*30mm,10 μ m),0.1%NH₃·H₂O/EtOH,Begin B 35%,End B35%,流速:80mL/min)纯化,得到白色固体(4S,6S)-4-氟-6-苯基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂^草-3-基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酰胺(13mg,17%)。 ¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ 8.23-8.20(m,1H),7.67-7.64(m,1H),7.45-7.41(m,1H),7.32-7.17(m,3H),7.12-7.05(m,3H),6.82-6.80(m,1H),5.98-5.81(m,1H),5.37-5.32(m,1H),4.96-4.90(m,1H),4.76-4.70(m,1H),4.21(t,J=6.0Hz,1H),3.50-3.25(m,4H),2.79-2.67(m,1H)。LCMS R_T=0.863min,m/z=422.1[M+H]⁺。

[0354] LCMS(5-95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.863分钟,ESI+实测值[M+H]=422.1。

[0355] 实施例2

[0356]



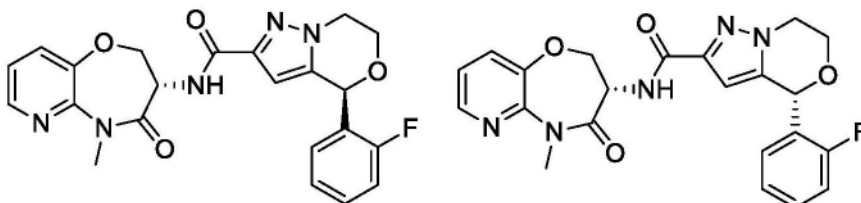
[0357] 1-异丙基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0358] 将(3S)-3-氨基-5-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-4-酮盐酸盐(89.4mg, 0.39mmol)、1-羟基苯并三唑(45.9mg, 0.34mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(65.1mg, 0.34mmol)和1-异丙基吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸(70.0mg, 0.34)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物在10℃下搅拌20h。将混合物用水(15mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。合并的有机层在减压条件下浓缩,残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈20-50/0.05%氢氧化氨水溶液),得到白色固体1-异丙基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-甲酰胺(44.7mg, 34%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ9.36 (s, 1H), 8.39-8.35 (m, 2H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 5.45-5.42 (m, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 4.81-4.77 (m, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.60 (d, J=6.4Hz, 6H)。LCMS R_T=0.958min, m/z=382.2 [M+H]⁺。

[0359] LCMS (10-80%乙腈/水+0.03%三氟乙酸历时20分钟)保留时间0.958分钟,ESI+实测值[M+H]=383.2。

[0360] 实施例3和4

[0361]



[0362] (4S)-4-(2-氟苯基)-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺和(4R)-4-(2-氟苯基)-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺

[0363] 将(3S)-3-氨基-5-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-4-酮盐酸盐(70.0mg, 0.30mmol)、4-(2-氟苯基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-羧酸(90.0mg, 0.34mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(129.0mg, 0.67mmol)、1-羟基苯并三唑(91.0mg, 0.67mmol)和N,N-二异丙基乙胺(158.0mg, 1.22mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物在15℃下搅拌16小时。用水(50mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。合并的有机层用盐水(2×30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残余物通过制备TLC纯化(70%乙酸乙酯的石油醚溶液),得到无色油状的4-(2-氟苯基)-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基]-6,7-二

氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺(60mg,45%)。LCMS $R_T=0.696\text{min}$, $m/z=438.0$ $[M+H]^+$ 。

[0364] LCMS (5-95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.696分钟,ESI+实测值 $[M+H]=438.0$ 。

[0365] 该外消旋物质进一步通过SLC分离以提供随意分配的:

[0366] 白色固体(4S)-4-(2-氟苯基)-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-3-基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺(峰1,保留时间=3.607min)(21.8mg,35%收率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.31-8.30(m,1H), 7.83-7.80(m,1H), 7.52(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.27(m,2H), 7.20-7.13(m,3H), 6.33(s,1H), 6.08(s,1H), 5.05-5.02(m,1H), 4.82-4.77(m,1H), 4.42-4.40(m,2H), 4.34-4.28(m,2H), 4.17-4.10(m,1H), 3.54(s,3H)。LCMS $RT=0.844\text{min}$, $m/z=438.1$ $[M+H]^+$ 。

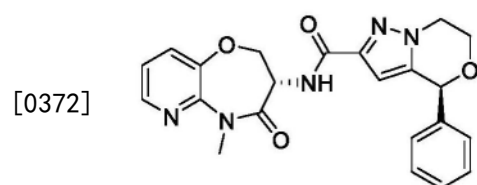
[0367] LCMS (5-95%的乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间为0.844分钟,ESI+实测值 $[M+H]=438.1$ 。

[0368] 白色固体(4R)-4-(2-氟苯基)-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-3-基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺(峰2,保留时间=3.906min)(21.1mg,35%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.31(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.81(m,1H), 7.52(dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.30(m,2H), 7.20-7.12(m,3H), 6.33(s,1H), 6.09(s,1H), 5.05-5.02(m,1H), 4.82-4.78(m,1H), 4.43-4.40(m,2H), 4.35-4.29(m,2H), 4.20-4.16(m,1H), 3.54(s,3H)。LCMS $RT=0.840\text{min}$, $m/z=438.1$ $[M+H]^+$ 。

[0369] LCMS (5-95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.840分钟,ESI+实测值 $[M+H]=438.1$ 。

[0370] SFC条件:色谱柱:AD(250mm*30mm,5 μm),流动相:A: CO_2 B:甲醇(0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)梯度:5%至40%的B,柱温:15 $^\circ\text{C}$ 。

[0371] 实施例5



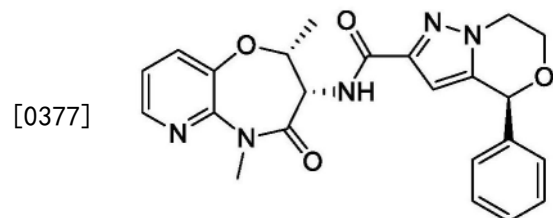
[0373] (4S)-4-苯基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-3-基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺

[0374] 将(3S)-3-氨基-5-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-4-酮盐酸盐(58.0mg,0.25mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(106.5mg,0.56mmol)、(4S)-4-苯基-6,7-二氢-4h-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-羧酸(123.4mg,0.51mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.18mL,1.01mmol)和1-羟基苯并三唑(75.1mg,0.56mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的混合物在15 $^\circ\text{C}$ 下搅拌4h,然后减压浓缩。残余物通过RP-HPLC(乙腈29-59%/0.05%碳酸氢铵水溶液)纯化,得到黄色固体(4S)-4-苯基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-3-基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺(21.2mg,18%)。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.33-8.32(m,1H), 7.66-

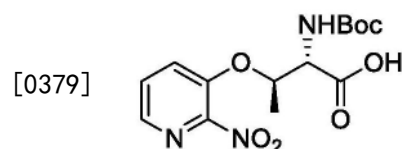
7.64 (m, 1H), 7.37 (s, 5H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.40-4.28 (m, 3H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.46 (s, 3H). LCMS $R_T=1.015\text{min}$, $m/z=420.2$ $[M+H]^+$.

[0375] LCMS (10-80%乙腈/水+0.03%三氟乙酸, 历时2.0分钟) 保留时间1.015分钟, ESI+ 实测值 $[M+H]=420.2$ 。

[0376] 实施例6



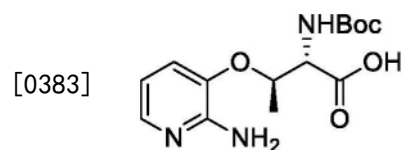
[0378] (4S)-4-苯基-N-[(2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂~~草~~-3-基]-6,7-二氢-4H-吡啶并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺



[0380] 步骤1:

[0381] (2S,3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((2-硝基吡啶-3-基)氧基)丁酸

[0382] 将氢化钠(60%, 9.1g, 228mmol)添加到(2S,3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基丁酸(25.0g, 114mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(500mL)的搅拌溶液中。将反应混合物在0°C下搅拌1h,并且加入3-氟-2-硝基吡啶(16.2g, 114mmol)。添加后,将反应混合物在室温下再搅拌2小时,然后通过添加盐酸水溶液(3N, 20mL)淬灭。用氯化氢水溶液(3N, 20mL)将混合物的pH调节至3-4,并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残余物通过RP-HPLC(乙腈5-50/0.225%甲酸的水溶液)纯化,得到(2S,3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((2-硝基吡啶-3-基)氧基)丁酸(4.1g, 11%),为黄色固体。

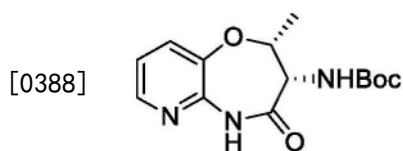


[0384] 步骤2:

[0385] (2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-3-基)氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸

[0386] 将(2S,3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-((2-硝基吡啶-3-基)氧基)丁酸(3.2g, 9.4mmol)和钯(10%在碳上, 10g)在甲醇(30mL)中的混合物在室温下氢化(40psi)6小时,然后过滤。减压浓缩滤液,得到黄色油状的(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-3-基)氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸(2.9g, 99%),无需进一步纯化即可用于下一步。LCMS $R_T=0.592\text{min}$, $m/z=312.2$ $[M+H]^+$ 。

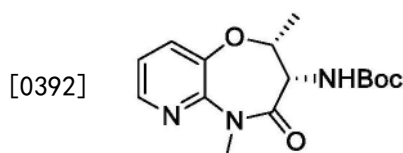
[0387] LCMS (5-95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸, 历时1.5分钟) 保留时间0.592分钟, ESI+ 实测值 $[M+H]=312.2$ 。



[0389] 步骤3: ((2R,3S)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基)氨基甲酸叔丁酯

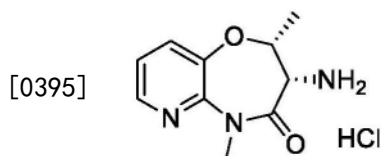
[0390] 将(2S,3R)-3-(2-氨基吡啶-3-基氧基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸(2.9g, 9.3mmol)、N,N-二异丙基乙胺(4.97mL, 27.9mmol)和N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(3.9g, 10.3mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的混合物在室温下搅拌30小时,然后通过添加水(20mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。残余物通过柱色谱法纯化(硅胶, 100-200目, 0至4%甲醇的二氯甲烷溶液),得到白色固体((2R,3S)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.8g, 66%)。LCMS $R_T = 1.505\text{min}$, $m/z = 294.2 [M+H]^+$ 。

[0391] LCMS(10-80%乙腈/水+0.05%碳酸氢铵,历时10分钟)保留时间1.505分钟,ESI+实测值 $[M+H] = 294.2$ 。



[0393] 步骤4: ((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0394] 将碘甲烷(0.17mL, 2.73mmol)滴加到(2R,3S)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基氨基甲酸叔丁酯(800mg, 2.73mmol)和碳酸铯(888mg, 2.73mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)的搅拌溶液中。添加后,将反应混合物在室温搅拌4h,然后用水(20mL)稀释。然后将混合物用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶, 100-200目, 0-30%乙酸乙酯的石油醚溶液),得到白色固体((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 60%)。



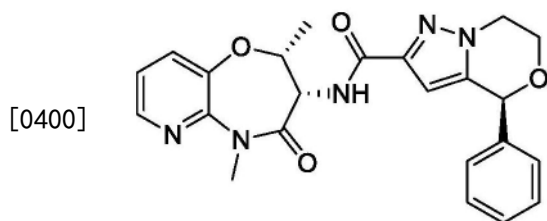
[0396] 步骤5:

[0397] (2R,3S)-3-氨基-2,5-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-4(5H)-酮盐酸盐

[0398] 将(2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基氨基甲酸叔丁酯(500mg, 1.63mmol)添加到氯化氢在二噁烷的溶液中(4.0M, 10mL, 40.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌30分钟,并减压浓缩,得到粗制的白色固体(2R,3S)-

3-氨基-2,5-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂^草-4(5H)-酮盐酸盐(380mg粗品,96%)。LCMS $R_T=0.399\text{min}$, $m/z=208.1[M+H]^+$ 。

[0399] LCMS(5-95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.399分钟,ESI+实测值 $[M+H]=208.1$ 。



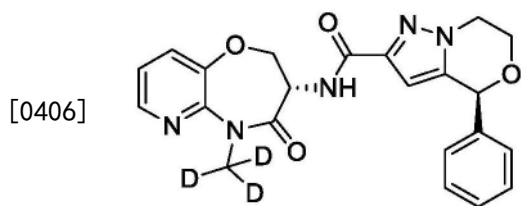
[0401] 步骤6:

[0402] (4S)-4-苯基-N-[(2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂^草-3-基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺

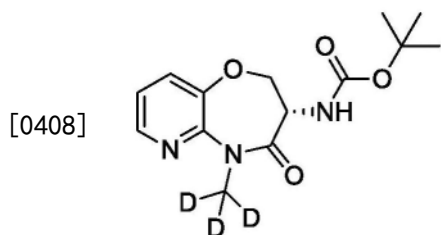
[0403] 将(2R,3S)-3-氨基-2,5-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂^草-4(5H)-酮盐酸盐(80mg,0.39mmol)、(4S)-4-苯基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-羧酸(99.0mg,0.41mmol)、N,N-二异丙基乙胺(149.7mg,1.16mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(154.1mg,0.41mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)的混合物在25℃下搅拌2h并在减压下浓缩。残余物通过RP-HPLC(乙腈36-66%/0.05%氢氧化氨的水溶液)纯化,得到白色固体(4S)-4-苯基-N-[(2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂^草-3-基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺(15mg,9%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.29-8.27(m, 1H), 7.95-7.90(m, 1H), 7.53-7.51(m, 1H), 7.36(s, 5H), 7.18-7.15(m, 1H), 6.28(s, 1H), 5.74(s, 1H), 5.06-5.02(m, 2H), 4.39-4.36(m, 2H), 4.29-4.25(m, 1H), 4.17-4.13(m, 1H), 3.53(s, 3H), 1.45-1.42(m, 3H)。LCMS $R_T=1.080\text{min}$, $m/z=434.2[M+H]^+$ 。

[0404] LCMS(10-80%乙腈/水+0.05%碳酸氢铵,历时2分钟)保留时间1.080分钟,ESI+实测值 $[M+H]=434.2$ 。

[0405] 实施例7



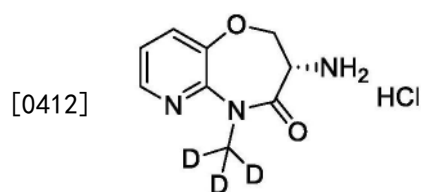
[0407] (4S)-4-苯基-N-[(3S)-4-氧代-5-(三氟代甲基)-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂^草-3-基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺



[0409] 步骤1: N-[(3S)-4-氧代-5-(三氘代甲基)-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基]氨基甲酸叔丁酯

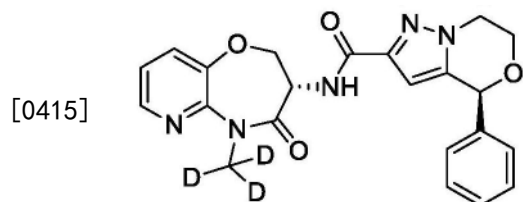
[0410] 在0℃下向N-[(3S)-4-氧代-3,5-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基]氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.36mmol)和碳酸铯(233mg, 0.72mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)的混合物中加入碘甲烷-d₃(78mg, 0.54mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h, 在15℃下搅拌3h, 然后过滤。减压浓缩滤液。残余物通过柱色谱法纯化(硅胶, 100-200目, 0至50%乙酸乙酯的石油醚溶液), 得到白色固体N-[(3S)-4-氧代-5-(三氘代甲基)-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基]氨基甲酸叔丁酯(100mg, 94%)。LCMS R_T=0.636min, m/z=297.1[M+H]⁺。

[0411] LCMS (5-95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸, 历时1.5分钟) 保留时间0.636分钟, ESI+ 实测值[M+H]=297.1。



[0413] 步骤2: (3S)-3-氨基-5-(三氘代甲基)-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-4-酮盐酸盐

[0414] 将N-[(3S)-4-氧代-5-(三氘代甲基)-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基]氨基甲酸叔丁酯(60mg, 0.20mmol)和盐酸(4M的乙酸乙酯溶液, 10mL)的混合物在15℃下搅拌2h。减压除去溶剂, 得到粗制的黄色固体(3S)-3-氨基-5-(三氘代甲基)-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-4-酮盐酸盐(35mg, 74%), 无需进一步纯化即可用于下一步。



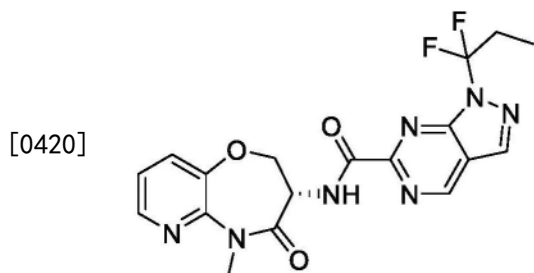
[0416] 步骤3: (4S)-4-苯基-N-[(3S)-4-氧代-5-(三氘代甲基)-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺

[0417] 将(3S)-3-氨基-5-(三氘代甲基)-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-4-酮盐酸盐(35mg, 0.15mmol)、(4S)-4-苯基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-羧酸(39mg, 0.16mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(60mg, 0.16mmol)和N,N-二异丙基乙胺(58mg, 0.45mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩并将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈35-65%/0.05%氢氧化氨的水溶液), 得到粗产物, 将其通过制备型TLC(50%乙酸乙酯的石油醚溶液, R_f=0.2)进一步纯化, 得到白色固体(4S)-N-[(3S)-4-氧代-5-(三氘代甲基)-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂**草**-3-基]-4-苯基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺(11.6mg, 18%)。1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.27-8.32 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 5H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.29-6.24 (m, 1H),

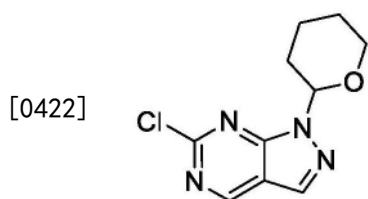
5.74-5.70 (m, 1H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 2H), 4.31-4.22 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 1H). LCMS RT=0.885min, m/z=423.0 [M+H]⁺.

[0418] LCMS (5-95% 乙腈/水+0.03% 三氟乙酸, 历时1.5分钟) 保留时间0.885min, ESI+实测值 [M+H]=423.0。

[0419] 实施例8

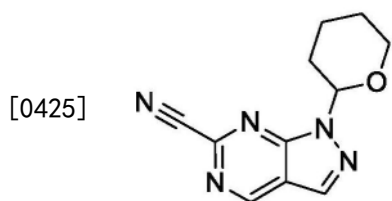


[0421] 1-(1,1-二氟丙基)-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂-3-基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-甲酰胺



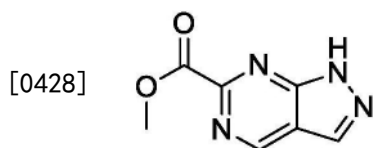
[0423] 步骤1: 6-氯-1-四氢吡喃-2-基-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0424] 将6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 (1.25g, 8.09mmol)、对甲苯磺酸吡啶鎓 (203mg, 0.81mmol) 和3,4-二氢-2H-吡喃 (1.36g, 16.17mmol) 在二氯甲烷 (25mL) 中的混合物加热回流6h, 然后减压浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (硅胶, 100-200目, 0至40% 乙酸乙酯的石油醚溶液), 得到白色固体6-氯-1-四氢吡喃-2-基-吡唑并[3,4-d]嘧啶 (1.8g, 93%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.10-8.99 (m, 1H), 8.26-8.14 (m, 1H), 6.13-5.98 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 1H), 2.67-2.48 (m, 1H), 2.59-2.48 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H)。



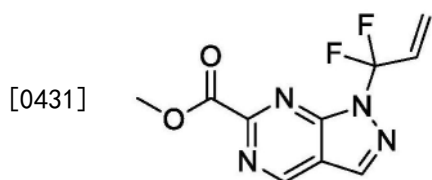
[0426] 步骤2: 1-四氢吡喃-2-基吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-甲腈

[0427] 向6-氯-1-四氢吡喃-2-基-吡唑并[3,4-d]嘧啶 (1.80g, 7.54mmol) 在水 (25mL) 和1,4-二噁烷 (25mL) 的溶液中加入二叔丁基 (2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基) 膦 (320mg, 0.75mmol)、六氰合铁酸(II) 钾三水合物 (1.59g, 3.77mmol)、[2-(2-氨基苯基) 苯基]-甲基磺酰氧基-钼二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基) 苯基] 膦 (599mg, 0.75mmol) 和乙酸钼(II) (92mg, 0.94mmol)。将反应在氮气氛下在100℃下搅拌6小时, 并通过短硅藻土垫过滤。减压浓缩滤液, 并将残余物通过柱色谱法纯化 (硅胶, 100-200目, 0至40% 乙酸乙酯的石油醚溶液), 得到浅黄色固体1-四氢吡喃-2-基吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-甲腈 (1.15g, 66.5%), 无需进一步纯化即可用于下一步。



[0429] 步骤3: 1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸甲酯

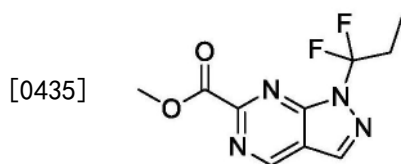
[0430] 将1-四氢吡喃-2-基吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-甲腈(1250mg, 5.45mmol)和盐酸(4M的甲醇溶液, 15mL)的混合物在40°C下搅拌3小时并减压浓缩, 得到粗制的白色固体1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸甲酯(970mg, 99%), 其无需进一步纯化即可用于下一步。



[0432] 步骤4: 1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸甲酯

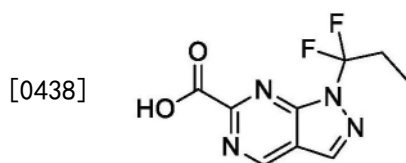
[0433] 将1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸甲酯(500mg, 2.81mmol)、三乙胺(568mg, 5.61mmol)和3-溴-3,3-二氟丙烯(660mg, 4.21mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的混合物在20°C下搅拌2h, 并通过短硅藻土垫过滤。减压浓缩滤液, 残余物通过柱色谱法纯化(硅胶, 100-200目, 0至40%乙酸乙酯的石油醚溶液), 得到白色固体1-(1,1-二氟烯丙基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸甲酯(100mg, 14%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ9.40(s, 1H), 8.35(s, 1H), 6.79-6.66(m, 1H), 6.13-6.06(m, 1H), 5.87(d, J=11.2Hz, 1H), 4.14-4.04(m, 3H)。LCMS R_T=1.714min, m/z=255.1[M+H]⁺。

[0434] LCMS(0至60%乙腈的水溶液+0.05%氢氧化氨, 历时3分钟)保留时间1.714分钟, ESI+实测值[M+H]=255.1。



[0436] 步骤5: 1-(1,1-二氟丙基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸甲酯

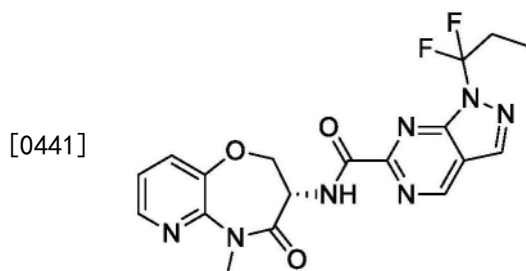
[0437] 将1-(1,1-二氟烯丙基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸甲酯(82mg, 0.32mmol)和钯(10%在碳上, 7mg)在甲醇(10mL)中的混合物在0°C氢化(15psi)8分钟并过滤。减压浓缩滤液, 得到粗制的浅黄色油状的1-(1,1-二氟丙基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸甲酯(82mg, 99%)。所得粗品无需进一步纯化即可用于下一步。



[0439] 步骤6: 1-(1,1-二氟丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸

[0440] 在0°C下向在水(1mL)/四氢呋喃(2mL)中的1-(1,1-二氟丙基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸甲酯(82mg, 0.32mmol)的冷却溶液中加入氢氧化锂一水合物(20mg, 0.48mmol)。将混合物在0°C下搅拌2h, 并在减压下浓缩。将残余物用水(10mL)稀释, 并通过在0°C下加入盐酸水溶液(1M)将pH调节至4。所得混合物用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层干

燥并在减压下浓缩以提供粗制的白色固体1-(1,1-二氟丙基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸(70mg, 90%), 无需进一步纯化即可用于下一步。

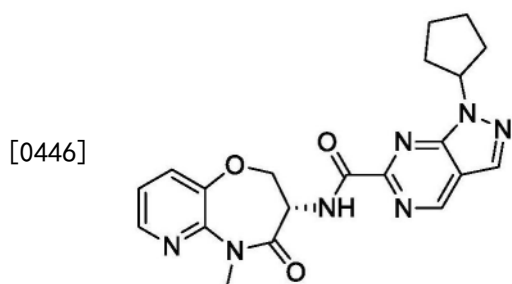


[0442] 步骤7: 1-(1,1-二氟丙基)-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂^草-3-基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0443] 将(3S)-3-氨基-5-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂^草-4-酮(16mg, 0.08mmol)、1-(1,1-二氟丙基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸(20mg, 0.08mmol)、N,N-二异丙基乙胺(32mg, 0.25mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(33mg, 0.09mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物在20℃下搅拌4h, 然后减压浓缩。残余物通过RP-HPLC(乙腈29-59%/0.04% NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃水溶液)纯化, 得到白色固体1-(1,1-二氟丙基)-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂^草-3-基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-甲酰胺(6.9mg, 20%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.38 (s, 1H), 9.10 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.36-8.30 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 5.16-5.07 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.44-4.34 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.95-2.85 (m, 2H), 1.24 (t, J=7.6Hz, 3H)。LCMS R_T=0.865min, m/z=418.1 [M+H]⁺。

[0444] LCMS (5-95% 乙腈/水+0.03% 三氟乙酸, 历时1.5分钟) 保留时间0.865分钟, ESI+ 实测值[M+H]=418.1。

[0445] 实施例9



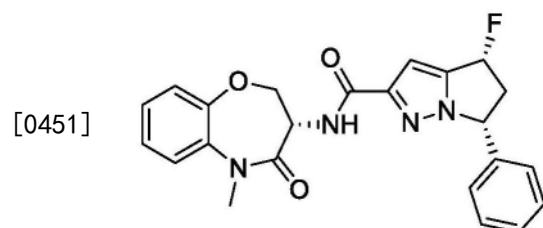
[0447] 1-环戊基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂^草-3-基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0448] 将(3S)-3-氨基-5-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂^草-4-酮盐酸盐(79mg, 0.34mmol)、1-环戊基吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸(84mg, 0.36mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.17mL, 1.03mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(137mg, 0.36mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的混合物在25℃下搅拌2小时并在减压下浓缩。残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈35-65%/0.05% 氢氧化氨的水溶液), 得到白色固体1-环戊基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂^草-3-基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-甲酰胺(11.6mg, 8%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.26 (s,

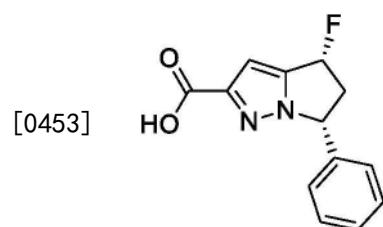
1H), 9.17-9.02 (m, 1H), 8.34-8.26 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.58-7.47 (m, 1H), 7.23-7.12 (m, 1H), 5.59-5.54 (m, 1H), 5.15-5.07 (m, 1H), 4.95-4.87 (m, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.88-1.72 (m, 2H). LCMS $R_T = 1.691$ min, $m/z = 408.2$ $[M+H]^+$.

[0449] LCMS (10-80% 乙腈/水+0.05% 氢氧化氨, 历时3分钟) 保留时间1.691分钟, ESI+ 实测值 $[M+H] = 408.2$ 。

[0450] 实施例10

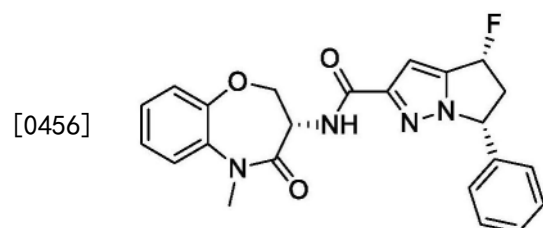


[0452] (4R,6R)-4-氟-6-苯基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢-1,5-苯并氧氮杂~~草~~-3-基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-甲酰胺



[0454] 步骤1: (4R,6R)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-羧酸

[0455] 将(4R,6R)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-羧酸乙酯(140mg, 0.51mmol)和氢氧化锂一水合物(107mg, 2.55mmol)在四氢呋喃(5mL)、甲醇(1mL)和水(1mL)中的混合物于20°C搅拌16h。通过添加盐酸水溶液(1M)将混合物的pH调节至5,并在减压下浓缩。向残余物添加10%甲醇在二氯甲烷(20mL)中的混合物,并过滤。减压浓缩滤液,得到粗制的白色固体(4R,6R)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-羧酸(120mg, 96%)。该粗品直接用于下一步。



[0457] 步骤2

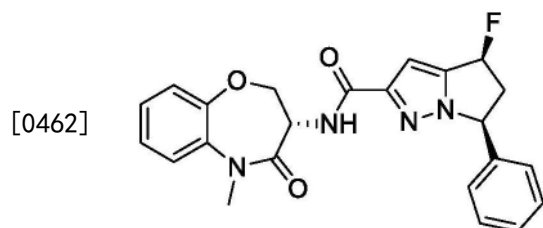
[0458] (4R,6R)-4-氟-6-苯基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢-1,5-苯并氧氮杂~~草~~-3-基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-甲酰胺

[0459] 将(4R,6R)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-羧酸(55.0mg, 0.22mmol)、(3S)-3-氨基-5-甲基-2,3-二氢-1,5-苯并氧氮杂~~草~~-4-酮(42.9mg, 0.22mmol)、1-羟基苯并三唑(6.0mg, 0.04mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(64.2mg, 0.34mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物在25°C下搅拌16h并在减压下浓

缩。将残余物通过RP-HPLC(乙腈36-66/0.05%氢氧化氨的水溶液)纯化,得到白色固体(4R, 6R)-4-氟-6-苯基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢-1,5-苯并氧氮杂草-3-基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酰胺(50mg, 53%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.70-7.66 (m, 1H), 7.40-7.19 (m, 8H), 6.86 (s, 1H), 6.10-5.83 (m, 1H), 5.48-5.42 (m, 1H), 5.15-4.97 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.58-3.29 (m, 4H), 2.92-2.69 (m, 1H)。LCMS RT=0.915min, m/z=421.1 [M+H]⁺。

[0460] LCMS (5-95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时1.5分钟) 保留时间0.915分钟, ESI+实测值 [M+H]=421.1。

[0461] 实施例11

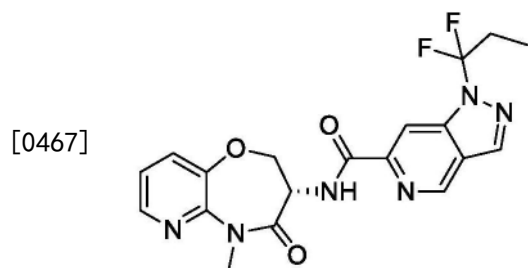


[0463] (4S,6S)-4-氟-6-苯基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢-1,5-苯并氧氮杂草-3-基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酰胺

[0464] 将(4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-羧酸(45.0mg, 0.18mmol)、(3S)-3-氨基-5-甲基-2,3-二氢-1,5-苯并氧氮杂草-4-酮(35.1mg, 0.18mmol)、1-羟基苯并三唑(4.9mg, 0.04mmol)和1-(3-(二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(52.6mg, 0.27mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物在25℃下搅拌16h,并减压浓缩。残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈50-80/0.225%甲酸的水溶液),得到白色固体(4S,6S)-4-氟-6-苯基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢-1,5-苯并氧氮杂草-3-基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酰胺(27mg, 34%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.69-7.66 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.24-7.13 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 6.07-5.86 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.07-5.00 (m, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.57-3.30 (m, 4H), 2.93-2.72 (m, 1H)。LCMS R_T=0.895min, m/z=421.1 [M+H]⁺。

[0465] LCMS (5-95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时1.5分钟) 保留时间为0.895分钟, ESI+实测值 [M+H]=421.1。

[0466] 实施例12



[0468] 1-(1,1-二氟丙基)-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-3-基]吡唑并[4,3-c]吡啶-6-甲酰胺

[0469] 将(3S)-3-氨基-5-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-4-酮(15mg,

0.08mmol)、1-(1,1-二氟丙基)吡唑并[4,3-c]吡啶-6-羧酸(19mg,0.08mmol)、N,N-二异丙基乙胺(30mg,0.23mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(31mg,0.08mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的混合物于25°C搅拌2h。减压浓缩反应混合物,并将残余物通过RP-HPLC纯化(45%-75%乙腈/水(0.05%氢氧化氨)),得到白色固体1-(1,1-二氟丙基)-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡唑并[3,2-b][1,4]氧氮杂萘-3-基]吡唑并[4,3-c]吡啶-6-甲酰胺(3mg,9%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.18-9.14(m,1H),9.09(d,J=0.8Hz,1H),8.52(s,1H),8.34-8.31(m,1H),8.27(s,1H),7.62-7.47(m,1H),7.24-7.18(m,1H),5.15-5.06(m,1H),4.90-4.83(m,1H),4.48-4.30(m,1H),3.56(s,3H),2.83-2.66(m,2H),1.17(t,J=7.6Hz,3H)。LCMS R_T=1.072min,m/z=417.2[M+H]⁺。

[0470] LCMS(10-80%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时2.0分钟)保留时间1.072分钟,ESI+实测值[M+H]=417.2。

[0471] RIP1激酶抑制测定法(生化测定法)

[0472] 如下所述测试本发明的化合物抑制RIP1K活性的能力。

[0473] 酶测定法:使用Transcreeper ADP(5'-二磷酸腺苷)测定法(BellBrook Labs)监测受体相互作用蛋白激酶(RIPK1)催化5'-三磷酸腺苷(ATP)水解的能力。源自杆状病毒感染的昆虫细胞表达系统的纯化的人RIP1激酶结构域(2-375)(50nM)与受试化合物在含有30mM MgCl₂、1mM二硫苏糖醇、50uM ATP、0.002% Brij-35和0.5%二甲亚砜(DMSO)的50mM Hepes缓冲液(pH 7.5)中孵育2小时。通过加入1X Bell Brooks终止缓冲液B(20mM Hepes(ph7.5)、40mM乙二胺四乙酸和0.02%Brij-35)(其含有另外的12mM EDTA、55ug/mL ADP2抗体和4nM ADP-AlexaFluor®633示踪剂)使反应淬灭。与抗体结合的示踪剂被RIP1K反应过程中产生的ADP取代,这导致荧光偏振降低,这是通过用FP微孔板读数器M1000在633nm处的激光激发测量的。针对测试制品的浓度绘制分数活性(Fractional activity)。使用Genedata Screener软件(Genedata;Basel,Switzerland),将数据拟合至紧密结合的表观抑制常数(K_i^{app})Morrison方程[Williams,J.W.和Morrison,J.F.(1979),The kinetics of reversible tight-binding inhibition.Methods Enzymol 63:437-67]。使用以下方程式计算分数活性和K_i^{app}:

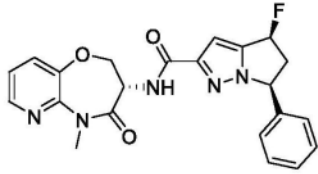
$$[0474] \quad \text{Fractional activity} = \frac{v_i}{v_o} = 1 - \frac{([E]_T + [I]_T + K_i^{\text{app}}) - \sqrt{([E]_T + [I]_T + K_i^{\text{app}})^2 - 4[E]_T[I]_T}}{2[E]_T}$$

[0475] 其中[E]_T and[I]_T分别是活性酶和测试制品的总浓度。

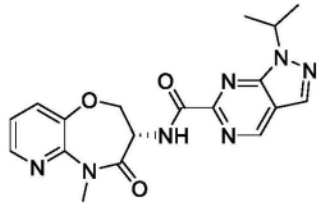
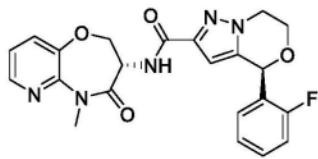
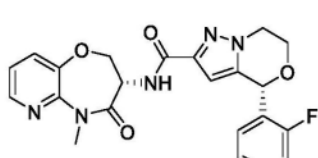
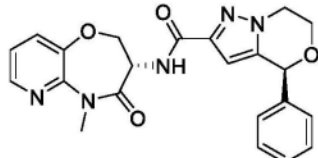
[0476] 表1中提供了本发明的示例性化合物以及它们的理化特性和体外RIP1激酶抑制活性数据。每个表的第一栏中的“方法”是指用于制备各化合物的合成方法,如以上实施例所示。在某些实施例中,为某些立体异构体提供了手性柱保留时间(min)。除非另有说明,否则在每个结构中示出的立体化学表示单个立体异构体的相对构型,绝对构型(即,“R”和/或“S”)是随意指定的。在一些实施方案中,在将所述方法描述为包括立体异构体的分离的情况下,提供了表1的化合物的单一立体异构体。

[0477] 表1

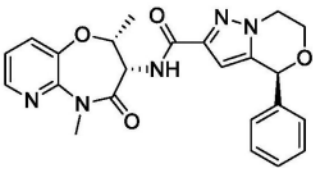
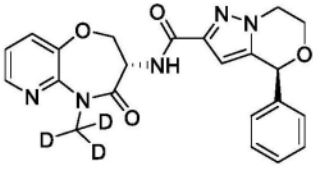
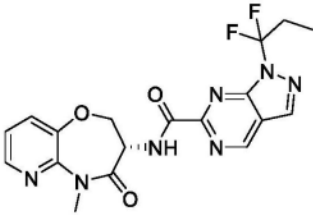
[0478]

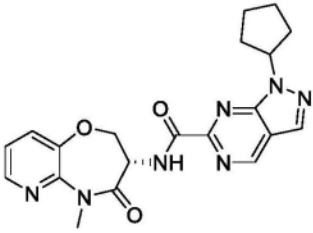
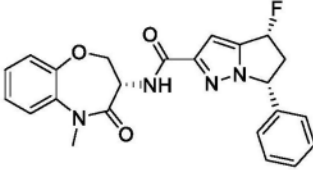
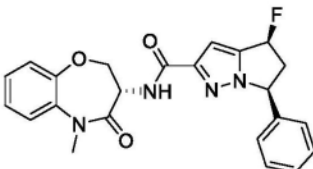
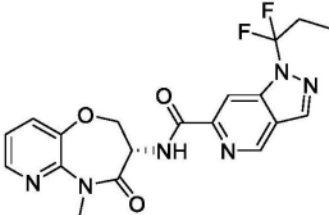
实施例 # Ki (uM)	结构	立体		MS (m/z) R.T.
实施例 1 0.0052		单个未 知的立 体异构 体	(4S,6S)-4-氟-6-苯 基-N-[(3S)-5-甲基 -4-氧代-2,3-二氢 吡啶并[3,2-b][1,4] 氧氮杂草-3- 基]-5,6-二氢-4H- 吡咯并[1,2-b]吡 唑-2-甲酰胺	422.1 0.863 min

[0479]

实施例 2 0.014		单个已 知的立 体异构 体	1- 异 丙 基 -N-[(3S)-5- 甲 基 -4- 氧代-2,3-二氢 吡啶并[3,2-b][1,4] 氧氮杂草-3-基]吡 唑 并 [3,4-d] 嘧 啶 -6-甲酰胺	382.2 0.958 min
实施例 3 0.024		单个未 知的立 体异构 体	(4S)-4-(2- 氟 苯 基)-N-[(3S)-5- 甲 基 -4- 氧代-2,3-二 氢 吡 啶 并 [3,2-b][1,4]氧氮杂 草-3-基]-6,7-二氢 -4H- 吡 唑 并 [5,1-c][1,4] 噁 嗪 -2-甲酰胺	438.1 0.844 min
实施例 4 0.950		单个未 知的立 体异构 体	(R)-4-(2- 氟 苯 基)-N-((S)-5- 甲 基 -4- 氧代-2,3,4,5-四 氢 吡 啶 并 [3,2-b][1,4]氧氮杂 草-3-基)-6,7-二氢 -4H- 吡 唑 并 [5,1-c][1,4] 噁 嗪 -2-甲酰胺	438.1 0.840 min
实施例 5 0.019		单个未 知的立 体异构 体	(4S)-4- 苯 基 -N-[(3S)-5- 甲 基 -4- 氧代-2,3-二氢 吡啶并[3,2-b][1,4]	420.2 1.105 min

[0480]

			氧氮杂草-3-基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺	
实施例 6 0.007		单个已知的立体异构体	(4S)-4-苯基-N-[(2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-3-基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺	420.2 1.015 min
实施例 7 0.028		单个已知的立体异构体	(4S)-4-苯基-N-[(3S)-4-氧代-5-(三氘代甲基)-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-3-基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺	423.0 0.885 min
实施例 8 0.018		单个已知的立体异构体	1-(1,1-二氟丙基)-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-3-基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-甲	418.1 0.865 min

			酰胺	
实施例 9 0.011		单个已知的立体异构体	1-环戊基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-3-基]吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-甲酰胺	408.2 1.691 min
实施例 10 5.4		单个未知的立体异构体	(4R,6R)-4-氟-6-苯基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢-1,5-苯并氧氮杂草-3-基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酰胺	421.1 0.915 min
实施例 11 0.0044		单个未知的立体异构体	(4S,6S)-4-氟-6-苯基-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢-1,5-苯并氧氮杂草-3-基]-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酰胺	421.1 0.895 min,
实施例 12 0.005		单个已知的立体异构体	1-(1,1-二氟丙基)-N-[(3S)-5-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂草-3-基]吡唑并[4,3-c]吡啶-6-甲	417.2 1.072 min,
			酰胺	

[0482]

[0483] 本说明书中引用的所有美国专利、美国专利申请出版物、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物均通过引用全文并入本文。

[0484] 尽管已经详细描述了前述发明以促进理解,但是显而易见的是,可以在所附权利要求的范围内进行某些改变和修改。因此,所描述的实施方案应被认为是说明性的而非限制性的,并且本发明不限于本文给出的细节,而是可以在所附权利要求的范围和等同范围内进行修改。