



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113260418 A

(43) 申请公布日 2021.08.13

(21) 申请号 201980081693.2

(22) 申请日 2019.11.27

(30) 优先权数据

1820166.5 2018.12.11 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.06.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/082779 2019.11.27

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/120141 EN 2020.06.18

(71) 申请人 UCB生物制药有限责任公司

地址 比利时布鲁塞尔

(72) 发明人 A·M·弗雷 J·P·赫尔

F·C·勒康特 N·J·T·蒙克

M·D·塞尔比 宣梦阳 杨立虎

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

代理人 袁志明

(51) Int.Cl.

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

C07D 261/18 (2006.01)

C07D 309/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4433 (2006.01)

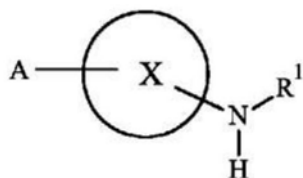
权利要求书3页 说明书59页

(54) 发明名称

作为IL-17调节剂的官能化胺衍生物

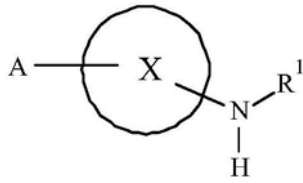
(57) 摘要

如本说明书中所定义的式(I)的一系列官能化胺衍生物为人IL-17活性的有效调节剂,因此
在治疗和/或预防各种人体疾病包括炎症和自身
免疫疾病中具有有益性。



(I)

1. 式 (I) 的化合物, 或其N-氧化物或其药学上可接受的盐:



其中

X表示任选被取代的苯环;或任选被取代的5元杂芳族环,该杂芳族环选自咪喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基和咪唑基;或任选被取代的6元杂芳族环,该杂芳族环选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基;

A表示C₃₋₉环烷基、C₃₋₇杂环烷基或C₄₋₉杂双环烷基,所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代;

R¹表示-COR^a或-SO₂R^b;或R¹表示C₁₋₆烷基、C₃₋₉环烷基、C₃₋₉环烷基(C₁₋₆)烷基、C₅₋₉螺环烷基(C₁₋₆)烷基、芳基、芳基(C₁₋₆)烷基、C₃₋₇杂环烷基、C₃₋₇杂环烷基(C₁₋₆)烷基、杂芳基或杂芳基(C₁₋₆)烷基,所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代;

R^a表示氢;或R^a表示C₁₋₆烷基、C₂₋₇烯基、C₃₋₉环烷基、C₃₋₉环烷基(C₁₋₆)烷基、C₃₋₉亚环烷基(C₁₋₆)烷基、C₄₋₉双环烷基(C₁₋₆)烷基、C₄₋₉亚双环烷基(C₁₋₆)烷基、C₅₋₉螺环烷基(C₁₋₆)烷基、C₉₋₁₁三环烷基(C₁₋₆)烷基、芳基、芳基(C₁₋₆)烷基、C₃₋₇杂环烷基、C₃₋₇杂环烷基(C₁₋₆)烷基、C₃₋₇亚杂环烷基(C₁₋₆)烷基、杂芳基或杂芳基(C₁₋₆)烷基,所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代;且

R^b表示C₁₋₆烷基、C₂₋₇烯基、C₃₋₉环烷基、C₃₋₉环烷基(C₁₋₆)烷基、C₃₋₉亚环烷基(C₁₋₆)烷基、C₄₋₉双环烷基(C₁₋₆)烷基、C₄₋₉亚双环烷基(C₁₋₆)烷基、C₅₋₉螺环烷基(C₁₋₆)烷基、C₉₋₁₁三环烷基(C₁₋₆)烷基、芳基、芳基(C₁₋₆)烷基、C₃₋₇杂环烷基、C₃₋₇杂环烷基(C₁₋₆)烷基、C₃₋₇亚杂环烷基(C₁₋₆)烷基、杂芳基或杂芳基(C₁₋₆)烷基,所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

2. 权利要求1中所要求保护的化合物,其中X表示任选被取代的苯环;或任选被取代的5元杂芳族环,该杂芳族环选自吡啶基、异噁唑基和噻唑基;或任选被取代的6元杂芳族环,该杂芳族环选自吡啶基;其中X上的任选取代基包括1、2或3个取代基,其独立地选自卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基。

3. 权利要求1或权利要求2中所要求保护的化合物,其中A表示四氢咪喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基或吗啉基,所述基团中的任意一个可以任选地被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自氰基、羟基、羟基(C₁₋₆)烷基、氧代、C₁₋₆烷氧基、二(C₁₋₆)烷基氨基羰基和二氟氮杂环丁烷基羰基。

4. 上述权利要求任意一项中所要求保护的化合物,其中R¹表示-COR^a,其中R^a如权利要求1中所定义。

5. 权利要求4中所要求保护的化合物,其中R^a表示-CH(R⁵)N(H)C(O)R⁶、-CH(R⁵)N(H)S(O)₂R⁶、-C(=CR^{5a}R^{5b})N(H)C(O)R⁶、-CH(R⁵)R⁷、-CH(R⁵)N(H)R⁷或-CH(R⁵)C(O)N(H)R⁷,其中

R⁵表示氢;或R⁵表示C₁₋₅烷基、C₃₋₉环烷基、C₃₋₉环烷基(C₁₋₅)烷基、C₄₋₉双环烷基、C₄₋₉双环

烷基 (C₁₋₅) 烷基、C₅₋₉ 螺环烷基、C₅₋₉ 螺环烷基 (C₁₋₅) 烷基、C₉₋₁₁ 三环烷基、C₉₋₁₁ 三环烷基 (C₁₋₅) 烷基、芳基、芳基 (C₁₋₅) 烷基、C₃₋₇ 杂环烷基、C₃₋₇ 杂环烷基 (C₁₋₅) 烷基、杂芳基或杂芳基 (C₁₋₅) 烷基, 所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代;

R^{5a} 表示 C₃₋₇ 环烷基、C₄₋₉ 双环烷基、芳基、C₃₋₇ 杂环烷基或杂芳基, 所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代; 且

R^{5b} 表示氢或 C₁₋₆ 烷基; 或

R^{5a} 和 R^{5b} 与它们二者所连接的碳原子合在一起时可以表示 C₃₋₇ 环烷基、C₄₋₉ 双环烷基或 C₃₋₇ 杂环烷基, 所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代;

R⁶ 表示 -NR^{6a}R^{6b} 或 -OR^{6c}; 或 R⁶ 表示 C₁₋₉ 烷基、C₃₋₉ 环烷基、C₃₋₉ 环烷基 (C₁₋₆) 烷基、芳基、芳基 (C₁₋₆) 烷基、C₃₋₇ 杂环烷基、C₃₋₇ 杂环烷基 (C₁₋₆) 烷基、杂芳基、杂芳基 (C₁₋₆) 烷基或螺 [(C₃₋₇) 杂环烷基] [杂芳基], 所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代;

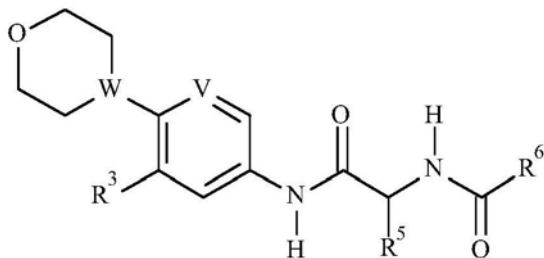
R^{6a} 表示氢; 或 R^{6a} 表示 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烷基 (C₁₋₆) 烷基、芳基、芳基 (C₁₋₆) 烷基、C₃₋₇ 杂环烷基、C₃₋₇ 杂环烷基 (C₁₋₆) 烷基、杂芳基、杂芳基 (C₁₋₆) 烷基或螺 [(C₃₋₇) 杂环烷基] [杂芳基], 所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代;

R^{6b} 表示氢或 C₁₋₆ 烷基;

R^{6c} 表示 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、C₃₋₇ 环烷基 (C₁₋₆) 烷基、芳基、芳基 (C₁₋₆) 烷基、C₃₋₇ 杂环烷基、C₃₋₇ 杂环烷基 (C₁₋₆) 烷基、杂芳基或杂芳基 (C₁₋₆) 烷基, 所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代; 且

R⁷ 表示芳基、杂芳基或螺 [(C₃₋₇) 杂环烷基] [杂芳基], 所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

6. 权利要求5中所要求保护的化合物, 其由式 (IIA) 表示, 或其药学上可接受的盐:



(IIA)

其中

V 表示 N 或 C-R²;

W 表示 N 或 C-R¹¹;

R² 表示氢、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、C₁₋₆ 烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 (C₁₋₆) 烷基氨基、甲酰基、C₂₋₆ 烷基羰基、羧基、C₂₋₆ 烷氧基羰基、氨基羰基、C₁₋₆ 烷基氨基羰基、二 (C₁₋₆) 烷基氨基羰基、氨基磺酰基、C₁₋₆ 烷基氨基磺酰基或二 (C₁₋₆) 烷基氨基磺酰基;

R³ 表示氢、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基;

R¹¹ 表示氢、C₁₋₆ 烷基、卤素、氰基、三氟甲基、羟基、羟基 (C₁₋₆) 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基亚磺酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₂₋₆ 烷基羰基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 (C₁₋₆) 烷基氨基

基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二(C_{1-6})烷基氨基羰基或二氟氮杂环丁烷基羰基；且 R^5 和 R^6 如权利要求5中所定义。

7. 权利要求5或为权利要求6中所要求保护的化合物，其中 R^5 表示 C_{1-5} 烷基、 C_{3-9} 环烷基、 C_{3-9} 环烷基(C_{1-5})烷基、 C_{4-9} 双环烷基、 C_{4-9} 双环烷基(C_{1-5})烷基、 C_{5-9} 螺环烷基、 C_{9-11} 三环烷基、 C_{9-11} 三环烷基(C_{1-5})烷基、芳基、芳基(C_{1-5})烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基(C_{1-5})烷基或杂芳基(C_{1-5})烷基，所述基团中的任意一个可以任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、苯基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基和氨基羰基。

8. 权利要求5-7任意一项中所要求保护的化合物，其中 R^6 表示 $-NR^{6a}R^{6b}$ 或 $-OR^{6c}$ ；或 R^6 表示 C_{1-9} 烷基、芳基、 C_{3-7} 杂环烷基、杂芳基、杂芳基(C_{1-6})烷基或螺[(C_{3-7})杂环烷基][杂芳基]，所述基团中的任意一个可以任选地被1、2或3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、三氟丙基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、苯基、氟苯基、羟基、羟基(C_{1-6})烷基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基(C_{1-6})烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、(C_{1-6})烷基磺酰基(C_{1-6})烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氧基、氨基、氨基(C_{1-6})烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6})烷基氨基、二(C_{1-6})烷基氨基(C_{1-6})烷基、吡咯烷基、二氧化-异噻唑烷基、四氢吡喃基、吗啉基、哌嗪基、 C_{2-6} 烷基羰基氨基、 C_{2-6} 烷基羰基氨基(C_{1-6})烷基、 C_{2-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、甲酰基、 C_{2-6} 烷基羰基、羧基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二(C_{1-6})烷基氨基羰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基、二(C_{1-6})烷基氨基磺酰基和二(C_{1-6})烷基磺基胍基。

9. 权利要求1中所要求保护的化合物，其为本说明书中实施例的任意一个中所具体公开的化合物。

10. 权利要求1中所定义的式(I)的化合物，或其N-氧化物或其药学上可接受的盐，其用于疗法中。

11. 权利要求1中所定义的式(I)的化合物，或其N-氧化物或其药学上可接受的盐，其用于治疗 and/或预防需要施用IL-17功能的调节剂的障碍。

12. 权利要求1中所定义的式(I)的化合物，或其N-氧化物或其药学上可接受的盐，其用于治疗 and/或预防炎性障碍或自身免疫障碍。

13. 药物组合物，它包含与药学上可接受的载体联合的权利要求1中所定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐。

14. 权利要求13中所要求保护的药物组合物，它还包含另外的药物活性成分。

15. 权利要求1中所定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗 and/或预防需要施用IL-17功能的调节剂的障碍的药物中的用途。

16. 权利要求1中所定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗 and/或预防炎性障碍或自身免疫障碍的药物中的用途。

17. 治疗和/或预防需要施用IL-17功能的调节剂的障碍的方法，它包括对需要这种处理的患者施用有效量的权利要求1中所定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐。

18. 治疗和/或预防炎性障碍或自身免疫障碍的方法，它包括对需要这种处理的患者施用有效量的权利要求1中所定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐。

作为IL-17调节剂的官能化胺衍生物

[0001] 本发明涉及药理学活性的官能化胺衍生物以及它们在疗法中的用途。根据本发明的化合物充当IL-17活性的调节剂,因此作为用于治疗和/或预防病理学状况(包括不利的炎症障碍和自身免疫障碍)的药用物质具有益处。

[0002] IL-17A(最初命名为CTLA-8并且还称为IL-17)是促炎性细胞因子和IL-17家族的创立成员(Rouvier等人J. Immunol., 1993, 150, 5445-5456)。随后,已鉴定出该家族的五个额外成员(IL-17B至IL-17F),包括最为密切相关的IL-17F(ML-1),其与IL-17A共享大约55%氨基酸序列同源性(Moseley等人Cytokine Growth Factor Rev., 2003, 14, 155-174)。IL-17A和IL-17F通过最近定义的T辅助细胞自身免疫相关亚型Th17表达,它们也表达IL-21和IL-22签名细胞因子(Korn等人Ann. Rev. Immunol., 2009, 27, 485-517)。IL-17A和IL-17F表示为同型二聚体,但是也可以表示为IL-17A/F异二聚体(Wright等人J. Immunol., 2008, 181, 2799-2805)。IL-17A和F通过受体IL-17R, IL-17RC或IL-17RA/RC受体复合物进行信号转导(Gaffen, Cytokine, 2008, 43, 402-407)。IL-17A和IL-17F二者与许多自身免疫性疾病相关联。

[0003] 根据本发明的化合物是人IL-17活性的有效调节剂,因此在治疗和/或预防各种人类疾病,包括炎症障碍和自身免疫障碍中有益。

[0004] 另外,根据本发明的化合物作为用于开发新生物学试验和寻找新药理学物质的药理学标准品可以是有益的。因此,本发明化合物作为用于检测药理学活性化合物的测定法中的放射性配体可以是有益的。

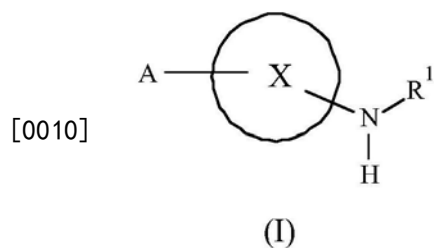
[0005] WO 2013/116682和WO 2014/066726涉及不同类别的化合物,据称它们调节IL-17活性且可用于治疗包括炎症性疾病的医学状况。

[0006] 共同待审的国际专利申请PCT/EP2018/065558(2018年12月20日公开为WO 2018/229079)描述了螺环氧代二氢吡啶衍生物及其类似物,其是人类IL-17活性的有效调节剂,因此在治疗人类疾病(包括炎症障碍和自身免疫障碍)中有益。

[0007] 共同待审的国际专利申请PCT/EP2019/050594(2019年7月18日公开为WO 2019/138017)描述了经取代的稠合双环咪唑衍生物,包括苯并咪唑衍生物及其类似物,其是人类IL-17活性的有效调节剂,因此在治疗人类疾病包括炎症障碍和自身免疫障碍中有益。

[0008] 但是,迄今为止可得到的现有技术都没有公开或提示本发明提供的官能化胺衍生物的精确定义类别。

[0009] 本发明提供式(I)化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐:



[0011] 其中

[0012] X表示任选被取代的苯环;或任选被取代的5元杂芳族环,该杂芳族环选自咪唑基、

噻吩基、吡咯基、吡啶基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基和咪唑基；或任选被取代的6元杂芳族环，该杂芳族环选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基；

[0013] A表示C₃₋₉环烷基、C₃₋₇杂环烷基或C₄₋₉杂双环烷基，所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代；

[0014] R¹表示-COR^a或-SO₂R^b；或R¹表示C₁₋₆烷基、C₃₋₉环烷基、C₃₋₉环烷基(C₁₋₆)烷基、C₅₋₉螺环烷基(C₁₋₆)烷基、芳基、芳基(C₁₋₆)烷基、C₃₋₇杂环烷基、C₃₋₇杂环烷基(C₁₋₆)烷基、杂芳基或杂芳基(C₁₋₆)烷基，所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代；

[0015] R^a表示氢；或R^a表示C₁₋₆烷基、C₂₋₇烯基、C₃₋₉环烷基、C₃₋₉环烷基(C₁₋₆)烷基、C₃₋₉亚环烷基(C₁₋₆)烷基、C₄₋₉双环烷基(C₁₋₆)烷基、C₄₋₉亚双环烷基(C₁₋₆)烷基、C₅₋₉螺环烷基(C₁₋₆)烷基、C₉₋₁₁三环烷基-(C₁₋₆)烷基、芳基、芳基(C₁₋₆)烷基、C₃₋₇杂环烷基、C₃₋₇杂环烷基(C₁₋₆)烷基、C₃₋₇亚杂环烷基(C₁₋₆)烷基、杂芳基或杂芳基(C₁₋₆)烷基，所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代；且

[0016] R^b表示C₁₋₆烷基、C₂₋₇烯基、C₃₋₉环烷基、C₃₋₉环烷基(C₁₋₆)烷基、C₃₋₉亚环烷基(C₁₋₆)烷基、C₄₋₉双环烷基(C₁₋₆)烷基、C₄₋₉亚双环烷基-(C₁₋₆)烷基、C₅₋₉螺环烷基(C₁₋₆)烷基、C₉₋₁₁三环烷基(C₁₋₆)烷基、芳基、芳基(C₁₋₆)烷基、C₃₋₇杂环烷基、C₃₋₇杂环烷基(C₁₋₆)烷基、C₃₋₇亚杂环烷基-(C₁₋₆)烷基、杂芳基或杂芳基(C₁₋₆)烷基，所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0017] 本发明还提供如上所定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或药学上可接受的盐，其用于疗法中。

[0018] 本发明还提供如上所定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或药学上可接受的盐，其用于治疗 and/或预防需要施用IL-17功能的调节剂的障碍。

[0019] 本发明也提供如上所定义的式(I)化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途，所述的药物用于治疗 and/或预防需要施用IL-17功能的调节剂的障碍。

[0020] 本发明还提供治疗 and/或预防需要施用IL-17功能的调节剂的障碍的方法，其包括向需要该处理的患者施用有效量的如上所定义的式(I)的化合物或其N-氧化物或其药学上可接受的盐。

[0021] 当将以上式(I)的化合物中的任何基团描述为任选地被取代时，该基团可以是未被取代的，或被一个或多个取代基取代。典型地，所述基团将是未经取代的，或被1、2或3个取代基取代。适宜地，此类基团是未被取代的或者被一个或两个取代基取代。

[0022] 为了用于药物，式(I)化合物的盐将是药学上可接受的盐。但是，其它盐可用于制备式(I)化合物或它们的药学上可接受的盐。作为选择和制备药学上可接受的盐的基础的标准原理描述于例如Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002中。式(I)化合物的适宜的药学上可接受的盐包括酸加成盐，其可以例如通过将式(I)化合物的溶液与药学上可接受的酸的溶液混合而形成。

[0023] 本发明在其范围内也包括上述式(I)化合物的共晶。技术术语“共晶”用于描述这样的情形：其中性分子成分以明确的化学计量比存在于结晶化合物内。药用共晶的制备使得能够对活性药物成分的晶型做出改变，这又可以在不损害它期望的生物活性的情况下改变它的物理化学性质(参见Pharmaceutical Salts and Co-crystals, ed. J. Wouters &

L. Quere, RSC Publishing, 2012)。

[0024] 可以存在于在本发明中使用的化合物上的适合的烷基包括直链和支链 C_{1-6} 烷基, 例如 C_{1-4} 烷基。典型实例包括甲基和乙基, 和直链或支链丙基、丁基和戊基。具体的烷基包括甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 仲丁基, 异丁基, 叔丁基, 2,2-二甲基丙基和3-甲基丁基。衍生出的表达例如“ C_{1-6} 烷氧基”、“ C_{1-6} 烷硫基”、“ C_{1-6} 烷基磺酰基”和“ C_{1-6} 烷基氨基”应被相应地解释。

[0025] 可以存在于本发明中使用的化合物上的适合的烯基包括直链和支链 C_{2-7} 烯基, 例如 C_{2-4} 烯基。典型实例包括乙烯基, 烯丙基和丁烯-1-基。

[0026] 本申请中使用的术语“ C_{3-9} 环烷基”表示从饱和单环烃衍生出的3-9个碳原子的单价基团, 且可以包括其苯并稠合的类似物。适宜的 C_{3-9} 环烷基包括环丙基, 环丁基, 苯并环丁烯基, 环戊基, 茛满基, 环己基, 四氢萘基, 环庚基, 苯并环庚烯基, 环辛基和环壬基。

[0027] 本申请中使用的术语“ C_{3-9} 亚环烷基”是指衍生自饱和单环烃的3至9个碳原子的一价基团, 任选包含其苯并稠合类似物, 其经由 $C=C$ 双键连接至分子的其余部分。典型地, 所述基团包括亚环丁基, 亚环戊基, 亚环己基, 环亚庚基, 亚环辛基和环亚壬烷基。

[0028] 本申请中使用的术语“ C_{4-9} 双环烷基”表示衍生自饱和双环烃的4-9个碳原子的单价基团。典型的双环烷基包括双环[1.1.1]戊烷基, 双环[3.1.0]己基, 双环[4.1.0]庚烷基, 双环-[2.2.1]庚烷基, 双环[2.2.2]辛烷基, 双环[3.3.0]辛烷基和双环[3.2.1]辛烷基。

[0029] 本申请中使用的术语“ C_{4-9} 亚双环烷基”是指衍生自饱和双环烃的4至9个碳原子的一价基团, 其经由 $C=C$ 双键连接至分子的其余部分。典型地, 这类基团包括亚双环[3.1.0]己烷基, 亚双环[2.2.1]庚烷基和亚双环[3.2.1]辛烷基。

[0030] 本申请中使用的术语“ C_{5-9} 螺环烷基”是指含有5至9个碳原子的饱和双环环系, 其中两个环通过共有的原子连接。适宜的螺环烷基包括螺[2.3]己烷基, 螺[2.4]庚烷基, 螺[3.3]庚烷基, 螺[3.4]辛烷基, 螺[3.5]壬烷基和螺[4.4]壬烷基。

[0031] 本申请中使用的术语“ C_{9-11} 三环烷基”表示从饱和三环烃衍生出的9-11个碳原子的单价基团。典型的三环烷基包括金刚烷基。

[0032] 本申请中使用的术语“芳基”表示衍生自单个芳族环或多个稠合芳族环的单价碳环芳族基团。适宜的芳基包括苯基和萘基, 优选苯基。

[0033] 适合的芳基(C_{1-6})烷基包括苄基、苯基乙基、苯基丙基和萘基甲基。

[0034] 本申请中使用的术语“ C_{3-7} 杂环烷基”表示含有3-7个碳原子和至少一个选自氧、硫和氮的杂原子的饱和单环, 且可以包括其苯并稠合的类似物。适宜的杂环烷基包括氧杂环丁烷基, 氮杂环丁烷基, 四氢呋喃基, 二氢苯并呋喃基, 二氢苯并噻吩基, 吡咯烷基, 二氢吡啶基, 异二氢吡啶基, 噁唑烷基, 噻唑烷基, 异噻唑烷基, 咪唑烷基, 四氢吡喃基, 色满基, 四氢噻喃基, 哌啶基, 1,2,3,4-四氢喹啉基, 1,2,3,4-四氢异喹啉基, 哌嗪基, 1,2,3,4-四氢喹啉基, 六氢-[1,2,5]噻二唑并[2,3-a]吡嗪基, 高哌嗪基, 吗啉基, 苯并噁嗪基, 硫代吗啉基, 氮杂环庚烷基, 氧杂氮杂环庚烷基, 二氮杂环庚烷基, 硫杂二氮杂环庚烷基和氮杂环辛烷基。

[0035] 本申请中使用的术语“ C_{3-7} 亚杂环烷基”是指含有3至7个碳原子和至少1个选自氧、硫和氮的杂原子的饱和单环, 其经由 $C=C$ 双键连接至分子的其余部分。典型地, 这类基团包括亚四氢吡喃基和亚哌啶基。

[0036] 本申请中使用的术语“C₄₋₉杂双环烷基”对应于其中一个或多个碳原子被一个或多个选自氧、硫和氮的杂原子替换的C₄₋₉双环烷基。典型的杂双环烷基包括6-氧杂双环[3.1.0]庚烷基,3-氮杂双环[3.1.0]庚烷基,2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基,6-氮杂双环[3.2.0]庚烷基,6-氧杂双环[3.1.1]庚烷基,3-氮杂双环[3.1.1]庚烷基,3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基,2-氧杂双环[2.2.2]辛烷基,奎宁环基,2-氧杂-5-氮杂双环-[2.2.2]辛烷基,8-氧杂双环[3.2.1]辛烷基,3-氮杂双环[3.2.1]辛烷基,8-氮杂双环-[3.2.1]辛烷基,3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基,3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷基,3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷基,3-氧杂-7-氮杂双环[3.3.1]壬烷基,3,7-二氧杂-9-氮杂双环-[3.3.1]壬烷基和3,9-二氮杂双环[4.2.1]壬烷基。

[0037] 本申请中使用的术语“杂芳基”是指衍生自单环或多个稠环的含有至少5个原子的一价芳族基团,其中一个或多个碳原子被一个或多个选自氧、硫和氮的杂原子替换。适宜的杂芳基包括呋喃基,苯并呋喃基,二苯并呋喃基,噻吩基,苯并噻吩基,噻吩并[2,3-c]吡啶基,噻吩并[3,4-b][1,4]二氧杂环己二烯基,二苯并噻吩基,吡咯基,吡啶基,吡咯并[2,3-b]吡啶基,吡咯并[3,2-c]吡啶基,吡咯并[3,4-b]吡啶基,吡啶基,吡啶并[1,5-a]吡啶基,吡啶并[3,4-d]嘧啶基,吡啶并[1,5-a]吡嗪基,吡啶并[4,5,6,7-四氢吡啶基,噁唑基,苯并噁唑基,异噁唑基,噻唑基,苯并噻唑基,异噻唑基,咪唑基,苯并咪唑基,咪唑并[2,1-b]噻唑基,咪唑并[1,2-a]吡啶基,咪唑并[4,5-b]吡啶基,咪唑并[1,2-b]哒嗪基,嘌呤基,咪唑并[1,2-a]嘧啶基,咪唑并[1,2-a]吡嗪基,噁二唑基,噻二唑基,三唑基,[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶基,苯并三唑基,四唑基,吡啶基,喹啉基,异喹啉基,萘啶基,哒嗪基,噌啉基,酞嗪基,嘧啶基,喹啉基,吡嗪基,喹啉基,蝶啶基,三嗪基和色烯基。

[0038] 本申请中使用的术语“卤素”意图包括氟、氯、溴和碘原子,典型地为氟、氯或溴。

[0039] 当式(I)的化合物具有一个或多个不对称中心时,它们可以相应地作为对映异构体存在。当根据本发明的化合物具有两个或多个不对称中心时,它们可以另外作为非对映异构体存在。本发明应当理解为延伸至使用所有这样的对映异构体和非对映异构体,及其以任何比例存在的混合物,包括外消旋体。除另有说明或证实外,式(I)和在下文中描述的式意图代表所有单一立体异构体及其所有可能的混合物。另外,式(I)的化合物可以作为互变异构体存在,例如酮(CH₂C=O)↔烯醇(CH=CHOH)互变异构体或酰胺(NHC=O)↔羟基亚胺(N=COH)互变异构体。除非另有说明或显示,式(I)和在下文中描述的各式意图代表所有单一互变异构体及其所有可能的混合物。

[0040] 应当理解,在式(I)中或在下文所描述的各式中存在的每个单独原子可以事实上以它的天然存在的同位素中的任一种形式存在,最丰富的同位素是优选的。因此,作为实例,在式(I)中或在下文所描述的式(I)中存在的每个单独氢原子可以作为¹H、²H(氘)或³H(氚)原子存在,优选¹H。类似地,作为实例,在式(I)中或在下文所描述的式(I)中存在的每个单独碳原子可以作为¹²C、¹³C或¹⁴C原子存在,优选¹²C。

[0041] 在第一个实施方案中,X表示任选被取代的苯环。

[0042] 在第二个实施方案中,X表示任选被取代的5元杂芳族环,该杂芳族环选自呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基和咪唑基。在该实施方案的子集中,X表示吡啶基、异噁唑基或噻唑基,除A和-NHR¹外,这些基团的任意一个还可以任选地

被1个或,如果可能,2个取代基取代。在该实施方案的第一方面,X表示吡唑基,除A和-NHR¹外,该基团还可以任选地被1或2个取代基取代。在该实施方案的第二方面,X表示异噁唑基,除A和-NHR¹外,该基团还可以任选地被1个取代基取代。在该实施方案的第三方面,X表示噻唑基,除A和-NHR¹外,该基团还可以任选地被1个取代基取代。

[0043] 在第三个实施方案中,X表示任选被取代的6元杂芳族环,该杂芳族环选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。在该实施方案的一个具体方面,X表示吡啶基,除A和-NHR¹外,该基团还可以任选地被1、2或3个取代基取代。

[0044] 适宜地,X表示任选被取代的苯环;或任选被取代的5元杂芳族环,该杂芳族环选自吡唑基、异噁唑基和噻唑基;或任选被取代的6元杂芳族环,该杂芳族环选自吡啶。

[0045] 芳族或杂芳族环X被A和取代-NHR¹,并且如果可能,可以任选地被一个或多个另外的取代基取代。通常,如果可能,X可以被1、2或3个另外的取代基取代;适宜地被1、2或3个另外的取代基取代;典型地,被1或2个另外的取代基取代。在第一个实施方案中,X被A和-NHR¹取代,并且不被另外的取代基取代。在第二个实施方案中,X被A和-NHR¹取代,并且被1个另外的取代基取代。在第三个实施方案中,X被A和-NHR¹取代,并且被2个另外的取代基取代。在第四个实施方案中,X被A和-NHR¹取代,并且被3个另外的取代基取代。在第五个实施方案中,X被A和-NHR¹取代,并且被4个另外的取代基取代。

[0046] X上任选取代基的典型实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自卤素、氰基、C₁₋₆烷基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基、C₁₋₆烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆)烷基-氨基、甲酰基、C₂₋₆烷基羰基、羧基、C₂₋₆烷氧基羰基、氨基羰基、C₁₋₆烷基氨基羰基、二(C₁₋₆)烷基氨基羰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆)烷基氨基磺酰基。

[0047] X上任选取代基的适合实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基。

[0048] X上具体取代基的典型实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自氟、氯、溴、氰基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、甲基氨基、二甲基-氨基、甲酰基、乙酰基、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、氨基羰基、甲基氨基羰基、二甲基氨基羰基、氨基磺酰基、甲基-氨基磺酰基和二甲基氨基磺酰基。

[0049] X上具体取代基的适宜实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自氟、氯、溴、甲基和甲氧基。

[0050] 在第一个实施方案中,整体A表示任选被取代的C₃₋₉环烷基。在该实施方案的一方面,A表示任选被取代的C₄₋₇环烷基。

[0051] 在第二个实施方案中,整体A表示任选被取代的C₃₋₇杂环烷基。在该实施方案的一方面,A表示任选被取代的C₄₋₆杂环烷基。

[0052] 在第三个实施方案中,整体A表示任选被取代的C₄₋₉杂双环烷基。在该实施方案的一方面,A表示任选被取代的C₅₋₇杂双环烷基。

[0053] 典型地,整体A代表环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,环辛基,环壬烷基,氧杂环丁烷基,氮杂环丁烷基,四氢呋喃基,吡咯烷基,噁唑烷基,噻唑烷基,异噻唑烷基,咪唑烷基,四氢吡喃基,四氢噻喃基,哌啶基,哌嗪基,高哌嗪基,吗啉基,硫代吗啉基,氮杂环庚

烷基,氧杂氮杂环庚烷基,二氮杂环庚烷基,硫杂二氮杂环庚烷基,氮杂环辛烷基,6-氧杂-双环[3.1.0]己基,6-氧杂双环[3.1.1]庚烷基或8-氧杂双环[3.2.1]辛烷基,所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0054] 适宜地,整体A表示四氢呋喃基,吡咯烷基,四氢吡喃基或四氢噻喃基,所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0055] 适合地,整体A表示四氢吡喃基或吗啉基,所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0056] 整体A上任选取代基的典型实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、氰基、三氟甲基、羟基、羟基(C_{1-6})烷基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{2-6} 烷基羰基、氨基、亚氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6})烷基氨基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基和二(C_{1-6})烷基氨基羰基。另外的实例包括二氟氮杂环丁烷基羰基。

[0057] 整体A上任选取代基的选择实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自氰基、羟基、羟基(C_{1-6})烷基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、二(C_{1-6})烷基氨基羰基和二氟氮杂环丁烷基羰基。

[0058] 整体A上任选取代基的适合实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自氰基、羟基、羟基(C_{1-6})烷基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基和二(C_{1-6})烷基氨基羰基。

[0059] 整体A上特定取代基的典型实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自甲基、氟、氯、溴、氰基、三氟甲基、羟基、羟基甲基、氧代、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基-磺酰基、乙酰基、氨基、亚氨基、甲基氨基、二甲基氨基、氨基羰基、甲基-氨基羰基和二甲基氨基羰基。另外的实例包括二氟-氮杂环丁烷基羰基。

[0060] 整体A上特定取代基的选择实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自氰基、羟基、羟基甲基、氧代、甲氧基、二甲基氨基羰基和二氟氮杂环丁烷基羰基。

[0061] 整体A上特定取代基的适合实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自氰基、羟基、羟基甲基、氧代、甲氧基和二甲基氨基羰基。

[0062] 整体A的选择值包括四氢呋喃基、氧代吡咯烷基、四氢吡喃基、氰基四氢吡喃基、羟基四氢吡喃基、羟基甲基-四氢吡喃基、甲氧基四氢吡喃基、二甲基氨基羰基四氢吡喃基、二氟氮杂环丁烷基羰基四氢吡喃基和吗啉基。

[0063] 整体A的典型值包括四氢呋喃基、氧代吡咯烷基、四氢吡喃基、氰基四氢吡喃基、羟基四氢吡喃基、羟基甲基-四氢吡喃基、甲氧基四氢吡喃基、二甲基氨基羰基四氢吡喃基和吗啉基。

[0064] R^1 上任选取代基的典型实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、氰基、三氟甲基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{2-6} 烷基羰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和二(C_{1-6})烷基氨基。

[0065] R^1 上特定取代基的典型实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自甲基、氟、氯、溴、氰基、三氟甲基、羟基、氧代、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、乙酰基、氨基、甲基氨基和二甲基氨基。

[0066] 适宜地, R^1 表示 $-COR^a$ 。

[0067] 在一个具体实施方案中, R^a 不为氢。

[0068] 典型地, R^a 表示 C_{3-9} 环烷基(C_{1-6})烷基或 C_{3-9} 亚环烷基(C_{1-6})-烷基,所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0069] 适宜地, R^a 表示 C_{3-9} 环烷基(C_{1-6})烷基,该基团可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0070] R^a 的典型值包括环己基甲基、环辛基甲基和苯并亚环丁基甲基,所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0071] R^a 的适宜值包括环己基甲基和环辛基甲基,所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0072] R^a 上任选取代基的有利实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、三氟-甲基、三氟乙基、苯基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、二氟甲氧基、三氟-甲氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6})烷基氨基、 C_{2-6} 烷基羰基氨基、 C_{2-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基-磺酰基氨基、甲酰基、 C_{2-6} 烷基羰基、羧基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二(C_{1-6})烷基氨基羰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基-磺酰基、二(C_{1-6})烷基氨基磺酰基、 $-R^{5a}$ 、 $-NHCOR^6$ 、 $-NHS(O)_2R^6$ 、 $-R^7$ 、 $-NHR^7$ 和 $-CONHR^7$,其中 R^{5a} 、 R^6 和 R^7 如下所定义。

[0073] R^a 上任选取代基的选择实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基和 $-NHCOR^6$,其中 R^6 如下所定义。

[0074] R^a 上具体取代基的选择实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自氟、氯、溴、氰基、硝基、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、三氟乙基、苯基、羟基、氧代、甲氧基、异丙氧基、叔丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、甲基氨基、叔丁基氨基、二甲基氨基、乙酰基氨基、甲氧基羰基氨基、甲基磺酰基氨基、甲酰基、乙酰基、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、氨基羰基、甲基氨基-羰基、二甲基氨基羰基、氨基磺酰基、甲基氨基磺酰基、二甲基氨基-磺酰基、 $-R^{5a}$ 、 $-NHCOR^6$ 、 $-NHS(O)_2R^6$ 、 $-R^7$ 、 $-NHR^7$ 和 $-CONHR^7$,其中 R^{5a} 、 R^6 和 R^7 如下所定义。

[0075] R^a 上任选取代基的选择实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自氯、甲基和 $-NHCOR^6$,其中 R^6 如下所定义。

[0076] 典型地, R^b 表示 C_{3-9} 环烷基(C_{1-6})烷基或 C_{3-9} 亚环烷基(C_{1-6})-烷基,所述基团的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0077] R^b 的适合值包括环己基甲基、环辛基甲基和苯并-亚环丁基甲基,所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0078] R^b 上任选取代基的有利实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、三氟-甲基、三氟乙基、苯基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、二氟甲氧基、三氟-甲氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6})烷基氨基、 C_{2-6} 烷基羰基氨基、 C_{2-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基-磺酰基氨基、甲酰基、 C_{2-6} 烷基羰基、羧基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二(C_{1-6})烷基氨基羰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基-磺酰基、二(C_{1-6})烷基氨基磺酰基、 $-R^{5a}$ 、 $-NHCOR^6$ 、 $-NHS(O)_2R^6$ 、 $-R^7$ 、 $-NHR^7$ 和 $-CONHR^7$,其中 R^{5a} 、 R^6 和 R^7 如下所定义。

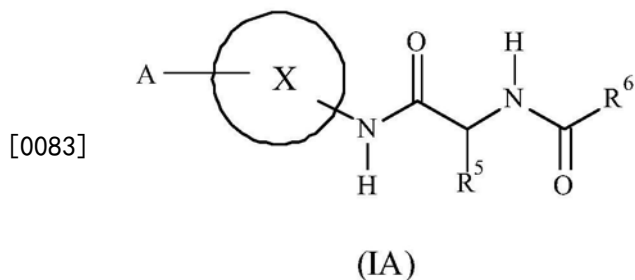
[0079] R^b 上任选取代基的选择实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基和 $-NHCOR^6$,其中 R^6 如下所定义。

[0080] R^a 上具体取代基的有利实例包括 R^b 包括1、2或3个取代基,其独立地选自氟、氯、溴、氰基、硝基、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、三氟乙基、苯基、羟基、氧代、甲氧基、异

丙氧基、叔丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、甲基氨基、叔丁基氨基、二甲基氨基、乙酰基氨基、甲氧基羰基氨基、甲基磺酰基氨基、甲酰基、乙酰基、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、氨基羰基、甲基氨基-羰基、二甲基氨基羰基、氨基磺酰基、甲基氨基磺酰基、二甲基氨基-磺酰基、 $-R^{5a}$ 、 $-NHCOR^6$ 、 $-NHS(O)_2R^6$ 、 $-R^7$ 、 $-NHR^7$ 和 $-CONHR^7$ ，其中 R^{5a} 、 R^6 和 R^7 如下所定义。

[0081] R^b 上任选取代基的选择实例包括1、2或3个取代基，其独立地选自氯、甲基和 $-NHCOR^6$ ，其中 R^6 如下所定义。

[0082] 根据本发明的特定亚类化合物表示为式 (IA) 的化合物及其N-氧化物及其药学上可接受的盐：



[0084] 其中

[0085] X和A如上所定义；

[0086] R^5 表示氢；或 R^5 表示 C_{1-5} 烷基、 C_{3-9} 环烷基、 C_{3-9} 环烷基 (C_{1-5}) 烷基、 C_{4-9} 双环烷基、 C_{4-9} 双环烷基 (C_{1-5}) 烷基、 C_{5-9} 螺环烷基、 C_{5-9} 螺环烷基 (C_{1-5}) 烷基、 C_{9-11} 三环烷基、 C_{9-11} 三环烷基 (C_{1-5}) 烷基、芳基、芳基 (C_{1-5}) 烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基 (C_{1-5}) 烷基、杂芳基或杂芳基 (C_{1-5}) 烷基，所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代；

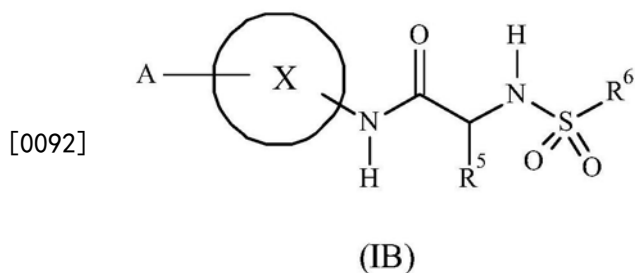
[0087] R^6 表示 $-NR^{6a}R^{6b}$ 或 $-OR^{6c}$ ；或 R^6 表示 C_{1-9} 烷基、 C_{3-9} 环烷基、 C_{3-9} 环烷基 (C_{1-6}) 烷基、芳基、芳基 (C_{1-6}) 烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基- (C_{1-6}) 烷基、杂芳基、杂芳基 (C_{1-6}) 烷基或螺 [(C_{3-7}) 杂环烷基] [杂芳基]，所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代；

[0088] R^{6a} 表示氢；或 R^{6a} 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基 (C_{1-6}) 烷基、芳基、芳基 (C_{1-6}) 烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基 (C_{1-6}) 烷基、杂芳基、杂芳基 (C_{1-6}) 烷基或螺 [(C_{3-7}) 杂环烷基] [杂芳基]，所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代；

[0089] R^{6b} 表示氢或 C_{1-6} 烷基；且

[0090] R^{6c} 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基 (C_{1-6}) 烷基、芳基、芳基 (C_{1-6}) 烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基 (C_{1-6}) 烷基、杂芳基或杂芳基 (C_{1-6}) 烷基，所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

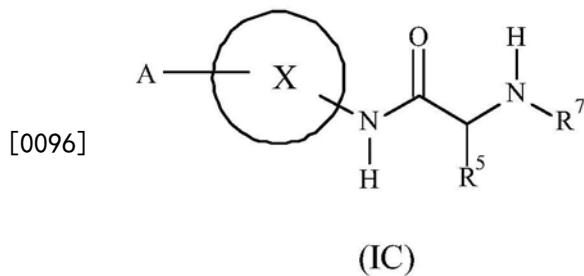
[0091] 根据本发明的第二个亚类化合物表示为式 (IB) 的化合物及其N-氧化物及其药学上可接受的盐：



[0093] 其中

[0094] X、A、R⁵和R⁶如上所定义。

[0095] 根据本发明的第三个亚类化合物表示为式 (IC) 的化合物及其N-氧化物及其药学上可接受的盐：

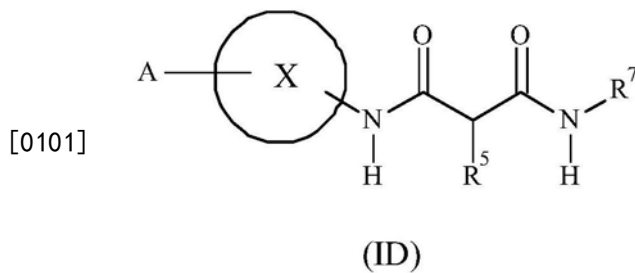


[0097] 其中

[0098] X、A和R⁵如上所定义；且

[0099] R⁷表示芳基、杂芳基或螺[(C₃₋₇)杂环烷基][杂芳基]，所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

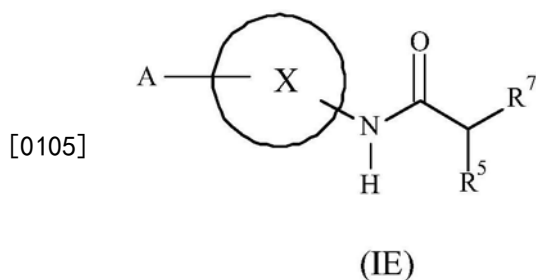
[0100] 根据本发明的第四个亚类化合物表示为式 (ID) 的化合物及其N-氧化物及其药学上可接受的盐：



[0102] 其中

[0103] X、A、R⁵和R⁷如上所定义。

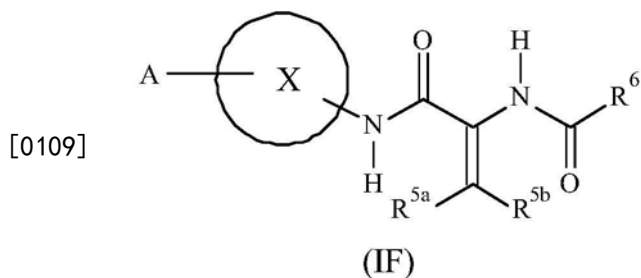
[0104] 根据本发明的第五个亚类化合物表示为式 (IE) 的化合物及其N-氧化物及其药学上可接受的盐：



[0106] 其中

[0107] X、A、R⁵和R⁷如上所定义。

[0108] 根据本发明的第六个亚类化合物表示为式 (IF) 的化合物及其N-氧化物及其药学上可接受的盐：



[0110] 其中

[0111] X、A和R⁶如上所定义；

[0112] R^{5a}表示C₃₋₇环烷基、C₄₋₉双环烷基、芳基、C₃₋₇杂环烷基或杂芳基，所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代；且

[0113] R^{5b}表示氢或C₁₋₆烷基；或

[0114] R^{5a}和R^{5b}与它们二者所连接的碳原子合在一起表示C₃₋₇环烷基、C₄₋₉双环烷基或C₃₋₇杂环烷基，所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0115] 典型地，R⁵表示氢；或R⁵表示C₁₋₅烷基、C₃₋₉环烷基、C₃₋₉环烷基(C₁₋₅)烷基、C₄₋₉双环烷基、C₄₋₉双环烷基(C₁₋₅)烷基、C₅₋₉螺-环烷基、C₉₋₁₁三环烷基、C₉₋₁₁三环烷基(C₁₋₅)烷基、芳基、芳基(C₁₋₅)烷基、C₃₋₇杂环烷基、C₃₋₇杂环烷基(C₁₋₅)烷基或杂芳基(C₁₋₅)烷基，所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0116] 适宜地，R⁵表示C₃₋₉环烷基，该基团可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0117] 在第一个实施方案中，R⁵表示氢。在第二个实施方案中，R⁵表示任选被取代的C₁₋₅烷基。在第三个实施方案中，R⁵表示任选被取代的C₃₋₉环烷基。在第四个实施方案中，R⁵表示任选被取代的C₃₋₉环烷基(C₁₋₅)烷基。在第五个实施方案中，R⁵表示任选被取代的C₄₋₉双环烷基。在第六个实施方案中，R⁵表示任选被取代的C₄₋₉双环烷基(C₁₋₅)烷基。在第七个实施方案中，R⁵表示任选被取代的C₅₋₉螺环烷基。在第八个实施方案中，R⁵表示任选被取代的C₅₋₉螺环烷基(C₁₋₅)烷基。在第九个实施方案中，R⁵表示任选被取代的C₉₋₁₁三环烷基。在第十个实施方案中，R⁵表示任选被取代的C₉₋₁₁三环烷基(C₁₋₅)烷基。在第十一个实施方案中，R⁵表示任选被取代的芳基。在第十二个实施方案中，R⁵表示任选被取代的芳基(C₁₋₅)烷基。在第十三个实施方案中，R⁵表示任选被取代的C₃₋₇杂环烷基。在第十四个实施方案中，R⁵表示任选被取代的C₃₋₇杂环烷基(C₁₋₅)烷基。在第十五个实施方案中，R⁵表示任选被取代的杂芳基。在第十六个实施方案中，R⁵表示任选被取代的杂芳基(C₁₋₅)烷基。

[0118] 在具体实施方案中，R⁵不为氢。

[0119] R⁵的典型值包括甲基、环丁基、苯并环丁烯基、环戊基、茛满基、环己基、四氢萘基、环庚基、苯并环庚烯基、环辛基、环壬基、环丁基甲基、环丁基乙基、双环[3.1.0]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.3.0]辛基、双环[3.2.1]辛基、双环[1.1.1]戊基甲基、螺[3.3]庚基、金刚烷基、金刚烷基甲基、苯基、苄基、苯基乙基、苯基丙基、四氢吡喃基、氮杂环辛烷基、二氢苯并呋喃基甲基和吡咯基乙基，所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0120] R⁵的适合值包括环己基和环辛基，所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0121] R⁵上任选取代基的典型实例包括1、2或3个取代基，其独立地选自卤素、氰基、硝

基、 C_{1-6} 烷基、三氟-甲基、三氟乙基、苯基、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、二氟甲氧基、三氟-甲氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6})烷基氨基、 C_{2-6} 烷基羰基氨基、 C_{2-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基-磺酰基氨基、甲酰基、 C_{2-6} 烷基羰基、羧基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二(C_{1-6})烷基氨基羰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基-磺酰基和二(C_{1-6})烷基氨基磺酰基。

[0122] R^5 上任选取代基的适合实例包括1、2或3个取代基，其独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、苯基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基和氨基羰基，尤其是 C_{1-6} 烷基。

[0123] R^5 上具体取代基的典型实例包括1、2或3个取代基，其独立地选自氟、氯、溴、氰基、硝基、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、三氟乙基、苯基、羟基、氧代、甲氧基、异丙氧基、叔丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、甲基氨基、叔丁基氨基、二甲基氨基、乙酰基氨基、甲氧基羰基氨基、甲基磺酰基氨基、甲酰基、乙酰基、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、氨基羰基、甲基氨基-羰基、二甲基氨基羰基、氨基磺酰基、甲基氨基磺酰基和二甲基-氨基磺酰基。

[0124] R^5 上具体取代基的适合实例包括1、2或3个取代基，其独立地选自氟、氯、溴、氰基、甲基、三氟-甲基、苯基、羟基、甲氧基、异丙氧基、叔丁氧基和氨基羰基，尤其是甲基。

[0125] R^5 的适合值包括氢、叔丁氧基甲基环丁基、甲基-环丁基、二甲基环丁基、苯基环丁基、苯并环丁烯基、环戊基、甲基环戊基、茚满基、环己基、二氟环己基、甲基环己基、二甲基环己基、三氟甲基环己基、四氢萘基、环庚基、苯并环庚烯基、环辛基、环壬基、环丁基甲基、二氟环丁基-甲基、二甲基环丁基甲基、环丁基乙基、双环[3.1.0]己基、双环[2.2.1]-庚基、双环[3.3.0]辛基、双环[3.2.1]辛基、双环[1.1.1]戊基甲基、螺[3.3]庚基、金刚烷基、金刚烷基甲基、(氯)(氟)苯基、(氟)-(甲基)苯基、氟苄基、氯苄基、(氯)(氟)苄基、(溴)(氯)-苄基、(氯)(异丙氧基)苄基、苯基乙基、氯苯基乙基、苯基丙基、四氢吡喃基、四甲基四氢吡喃基、氮杂环辛烷基、二氢苯并呋喃基甲基和甲基吡咯基乙基。

[0126] R^5 的选择值包括环己基、甲基环己基和环辛基。

[0127] R^5 的有利值包括甲基环己基和环辛基。

[0128] 在第一个实施方案中， R^5 表示甲基环己基(尤其是4-甲基-环己基)。在第二个实施方案中， R^5 表示环辛基。在第三个实施方案中， R^5 表示环己基。

[0129] 在第一个实施方案中， R^{5a} 表示任选被取代的 C_{3-7} 环烷基。在第二个实施方案中， R^{5a} 表示任选被取代的 C_{4-9} 双环烷基。在第三个实施方案中， R^{5a} 表示任选被取代的芳基。在第四个实施方案中， R^{5a} 表示任选被取代的 C_{3-7} 杂环烷基。在第五个实施方案中， R^{5a} 表示任选被取代的杂芳基。

[0130] R^{5a} 的典型值包括环丁基、环戊基、双环[1.1.1]戊基、苯基、二氢苯并呋喃基和吡咯基，所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0131] R^{5a} 上任选取代基的典型实例包括 C_{1-6} 烷基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟乙基、苯基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基-亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{2-6} 烷基羰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和二(C_{1-6})烷基-氨基。

[0132] R^{5a} 上任选取代基的适合实例包括 C_{1-6} 烷基和卤素。

[0133] R^{5a} 上特定取代基的典型实例包括甲基、氟、氯、溴、氰基、三氟甲基、三氟乙基、苯基、羟基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、乙酰基、氨基、甲基氨基和二甲基氨基

基。

[0134] R^{5a} 上特定取代基的适合实包括甲基和氯。

[0135] R^{5a} 的适合值包括环丁基、环戊基、双环[1.1.1]戊基、苯基、氯苯基、二氢苯并呋喃基和甲基吡咯基。

[0136] 适宜地, R^{5b} 表示氢、甲基或乙基。

[0137] 在第一个实施方案中, R^{5b} 表示氢。在第二个实施方案中, R^{5b} 表示 C_{1-6} 烷基, 尤其是甲基或乙基。

[0138] 或者, R^{5a} 和 R^{5b} 与它们二者所连接的碳原子合在一起可以表示 C_{3-7} 环烷基、 C_{4-9} 双环烷基或 C_{3-7} 杂环烷基, 所述基团中的任意一个可以未被取代或被一个或多个取代基、典型地为1或2个取代基取代。

[0139] 在第一个实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 与它们二者所连接的碳原子合在一起可以适合地表示任选被取代的 C_{3-7} 环烷基。典型实例包括环丁基、苯并环丁烯基、环戊基、茛满基、环己基、四氢萘基、环庚基、苯并环庚烯基、环辛基和环壬基, 所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。具体实例为苯并环丁烯基, 该基团可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0140] 在第二个实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 与它们二者所连接的碳原子合在一起可以适合地表示任选被取代的 C_{4-9} 双环烷基。实例包括环[3.1.0]己基、双环[2.2.1]庚基和双环[3.2.1]辛基, 所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0141] 在第三个实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 与它们二者所连接的碳原子合在一起可以适合地表示任选被取代的 C_{3-7} 杂-环烷基。实例包括四氢吡喃基和哌啶基, 所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0142] 这类基团上任选取代基的典型实例包括 C_{1-6} 烷基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟乙基、苯基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{2-6} 烷基羰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基和二(C_{1-6})烷基氨基。

[0143] 这类基团上任选取代基的适合实例包括 C_{1-6} 烷基、卤素、三氟甲基、三氟乙基、苯基和 C_{1-6} 烷氧基, 尤其是卤素。

[0144] 这类基团上具体取代基的典型实例包括甲基、氟、氯、溴、氰基、三氟甲基、三氟乙基、苯基、羟基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、乙酰基、氨基、甲基氨基和二甲基氨基。

[0145] 这类基团上具体取代基的适合实例包括甲基、氯、三氟甲基、三氟乙基、苯基和甲氧基, 尤其是氯。

[0146] R^{5a} 和 R^{5b} 的典型值, 当与它们二者所连接的碳原子合在一起时, 包括甲基环丁基、二甲基环丁基、苯基环丁基、苯并环丁烯基、甲基苯并环丁烯基、氯苯并环丁烯基、甲氧基-苯并环丁烯基、环戊基、甲基环戊基、茛满基、氯茛满基、环己基、甲基环己基、二甲基环己基、三氟甲基环己基、四氢-萘基、环庚基、苯并环庚烯基、环辛基、环壬基、双环[3.1.0]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.2.1]辛基、四甲基-四氢吡喃基和三氟乙基哌啶基。

[0147] R^{5a} 和 R^{5b} 的适合值, 与它们二者所连接的碳原子合在一起时, 包括氯苯并环丁烯基。

[0148] 总体而言, R^6 表示 $-NR^{6a}R^{6b}$ 或 $-OR^{6c}$; 或 R^6 表示 C_{1-9} 烷基、芳基、 C_{3-7} 杂环烷基、杂芳基、

杂芳基(C₁₋₆)烷基或螺[(C₃₋₇)杂环烷基]-[杂芳基],所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0149] 典型地,R⁶表示-NR^{6a}R^{6b};或R⁶表示芳基或杂芳基,所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0150] 适宜地,R⁶表示芳基或杂芳基,所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0151] 适合地,R⁶表示杂芳基,该基团可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0152] 在第一个实施方案中,R⁶表示任选被取代的C₁₋₆烷基。在第二个实施方案中,R⁶表示任选被取代的C₃₋₉环烷基。在第三个实施方案中,R⁶表示任选被取代的C₃₋₉环烷基(C₁₋₆)烷基。在第四个实施方案中,R⁶表示任选被取代的芳基。在第五个实施方案中,R⁶表示任选被取代的芳基(C₁₋₆)烷基。在第六个实施方案中,R⁶表示任选被取代的C₃₋₇杂环烷基。在第七个实施方案中,R⁶表示任选被取代的C₃₋₇杂环烷基(C₁₋₆)烷基。在第八个实施方案中,R⁶表示任选被取代的杂芳基。在第九个实施方案中,R⁶表示任选被取代的杂芳基(C₁₋₆)烷基。在第十个实施方案中,R⁶表示任选被取代的螺[(C₃₋₇)杂环烷基][杂芳基]。在第十一个实施方案中,R⁶表示-NR^{6a}R^{6b}。在第十二个实施方案中,R⁶表示-OR^{6c}。

[0153] R⁶的典型值包括-NR^{6a}R^{6b}和-OR^{6c};以及甲基、叔丁基、庚基、苯基、吡咯烷基、二氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、4,5,6,7-四氢吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡啶基甲基或螺[四氢呋喃]-[吡啶],所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0154] R⁶的选择值包括-NR^{6a}R^{6b};以及苯基、吡唑基、异噁唑基或噁二唑基,所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0155] R⁶的适合值包括-NR^{6a}R^{6b};以及苯基、吡唑基或异噁唑基,所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0156] R⁶的适宜值包括吡唑基和异噁唑基,所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0157] R⁶上任选取代基的典型实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自卤素、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、三氟丙基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、苯基、氟苯基、羟基、羟基(C₁₋₆)烷基、氧代、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基(C₁₋₆)烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基-亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、(C₁₋₆)烷基磺酰基(C₁₋₆)烷基、C₁₋₆烷基磺酰基氧基、氨基、氨基(C₁₋₆)烷基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆)烷基氨基、二(C₁₋₆)烷基氨基(C₁₋₆)烷基、吡咯烷基、二氧代异噻唑烷基、四氢吡喃基、吗啉基、哌嗪基、C₂₋₆烷基羰基氨基、C₂₋₆烷基羰基氨基(C₁₋₆)烷基、C₂₋₆烷氧基羰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基氨基、甲酰基、C₂₋₆烷基羰基、羧基、C₂₋₆烷氧基羰基、氨基-羰基、C₁₋₆烷基氨基羰基、二(C₁₋₆)烷基氨基羰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、二(C₁₋₆)烷基氨基磺酰基和二(C₁₋₆)烷基磺基脲基。

[0158] R⁶上任选取代基的适合实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自C₁₋₆烷基、(C₁₋₆)烷基磺酰基(C₁₋₆)烷基、C₁₋₆烷基磺酰基氨基和二(C₁₋₆)烷基磺基脲基。

[0159] R⁶上具体取代基的典型实例包括1、2或3个取代基,其独立地选自氟、氯、溴、氰基、硝基、甲基、乙基、n-丙基、异丙基、2-甲基丙基、丁-2-基、叔丁基、二氟甲基、三氟甲基、二氟

乙基、三氟乙基、三氟丙基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、苯基、氟苯基、羟基、羟基甲基、羟基乙基、氧代、甲氧基、叔丁氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、甲基磺酰基甲基、甲基磺酰基氧基、氨基、氨基甲基、氨基乙基、氨基异丙基、甲基氨基、叔丁基氨基、二甲基氨基、二甲基氨基乙基、吡咯烷基、二氧代异噻唑烷基、四氢-吡喃基、吗啉基、哌嗪基、乙酰基氨基、乙酰基氨基乙基、甲氧基羰基-氨基、甲基磺酰基氨基、甲酰基、乙酰基、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、氨基羰基、甲基氨基羰基、二甲基氨基羰基、氨基磺酰基、甲基氨基磺酰基、二甲基氨基磺酰基和二甲基磺基胍基。

[0160] R^6 上具体取代基的适合实例包括1、2或3个取代基，其独立地选自甲基、乙基、甲基磺酰基甲基、甲基-磺酰基氨基和二甲基磺基胍基。

[0161] R^6 的示例值包括 $-NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-OR^{6c}$ 、甲基、叔丁基、羟基庚基、苯基、氟苯基、甲基磺酰基苯基、甲基磺酰基甲基-苯基、二氧代噻唑烷基苯基、甲基磺酰基氨基苯基、二甲基磺基胍基-苯基、吡咯烷基、甲基吡咯烷基、二氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、二氧代-硫代吗啉基、甲基哌嗪基、甲基吡咯基、甲基吡唑基、二甲基吡唑基、乙基吡唑基、(乙基)(氟)吡唑基、(乙基)(甲基)吡唑基、n-丙基吡唑基、异丙基吡唑基、2-甲基丙基吡唑基、丁-2-基吡唑基、二氟甲基-吡唑基、(二氟甲基)(甲基)吡唑基、二氟乙基吡唑基、三氟乙基-吡唑基、三氟丙基吡唑基、环丙基吡唑基、环丁基吡唑基、环丙基甲基吡唑基、羟基乙基吡唑基、甲氧基乙基吡唑基、二甲基-氨基乙基吡唑基、四氢吡喃基吡唑基、(甲基)(四氢吡喃基)吡唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、甲基-4,5,6,7-四氢吡唑基、噁唑基、甲基噁唑基、乙基噁唑基、异噁唑基、甲基异噁唑基、二甲基异噁唑基、乙基异噁唑基、异丙基异噁唑基、叔丁基异噁唑基、三氟甲基异噁唑基、环丙基-异噁唑基、环丁基异噁唑基、甲氧基甲基异噁唑基、氨基甲基异噁唑基、氨基异丙基异噁唑基、噻唑基、甲基噻唑基、二甲基噻唑基、异噻唑基、甲基异噻唑基、甲基咪唑基、甲基噁二唑基、乙基噁二唑基、甲基-噁二唑基、甲基三唑基、二甲基三唑基、乙基三唑基、甲基四唑基、吡啶基、甲基吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、甲基嘧啶基、吡啶基甲基、氨基-吡啶基甲基和螺[四氢呋喃][氧代吡啶]。

[0162] R^6 的选择值包括 $-NR^{6a}R^{6b}$ 、甲基磺酰基甲基苯基、甲基磺酰基氨基苯基、二甲基磺基胍基苯基、乙基吡唑基、甲基-异噁唑基乙基异噁唑基和乙基噁二唑基。

[0163] R^6 的代表性值包括 $-NR^{6a}R^{6b}$ 、甲基磺酰基甲基苯基、甲基磺酰基氨基苯基、二甲基磺基胍基苯基、乙基吡唑基、甲基-异噁唑基和乙基异噁唑基。

[0164] R^6 的适合值包括甲基吡唑基、乙基吡唑基、甲基异噁唑基和乙基异噁唑基。

[0165] 典型地， R^{6a} 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、芳基(C_{1-6})烷基、 C_{3-7} 杂环烷基或螺[(C_{3-7})杂环烷基][杂芳基]，所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0166] 在第一个实施方案中， R^{6a} 表示氢。在第二个实施方案中， R^{6a} 表示任选被取代的 C_{1-6} 烷基。在该实施方案的第一方面， R^{6a} 表示未取代的 C_{1-6} 烷基，尤其是甲基。在该实施方案的第二方面， R^{6a} 表示单取代的、二取代的或三取代的 C_{1-6} 烷基。在第三个实施方案中， R^{6a} 表示任选被取代的 C_{3-7} 环烷基。在第四个实施方案中， R^{6a} 表示任选被取代的 C_{3-7} 环烷基(C_{1-6})烷基。在第五个实施方案中， R^{6a} 表示任选被取代的芳基。在第六个实施方案中， R^{6a} 表示任选被取代的芳基(C_{1-6})烷基。在第七个实施方案中， R^{6a} 表示任选被取代的 C_{3-7} 杂环烷基。在第八个实施方案中， R^{6a} 表示任选被取代的 C_{3-7} 杂环烷基(C_{1-6})烷基。在第九个实施方案中， R^{6a} 表示任

选被取代的杂芳基。在第十个实施方案中, R^{6a} 表示任选被取代的杂芳基 (C_{1-6}) 烷基。在第十一个实施方案中, R^{6a} 表示任选被取代的螺 [(C_{3-7}) 杂环烷基] [杂芳基]。

[0167] R^{6a} 的典型值包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、2,2-二甲基-丙基、环己基、苄基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基和螺 [四氢呋喃] [吡啶], 所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0168] R^{6a} 的适合值包括四氢吡喃基, 该基团可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0169] R^{6a} 上任选取代基的典型实例包括1、2或3个取代基, 其独立地选自卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、三氟-甲基、苯基、氟苯基、羟基、羧基 (C_{1-6}) 烷基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、二氟-甲氧基、三氟甲氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、氨基 (C_{1-6}) 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6}) 烷基氨基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、 C_{2-6} 烷基羰基氨基、 C_{2-6} 烷基羰基氨基 (C_{1-6}) 烷基、 C_{2-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、甲酰基、 C_{2-6} 烷基羰基、羧基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二 (C_{1-6}) 烷基氨基羰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基和二 (C_{1-6}) 烷基氨基磺酰基。

[0170] R^{6a} 上任选取代基的选择实例包括1、2或3个取代基, 其独立地选自三氟甲基、氧代和 C_{1-6} 烷氧基。

[0171] R^{6a} 上具体取代基的典型实例包括1、2或3个取代基, 其独立地选自氟、氯、溴、氰基、硝基、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、苯基、氟苯基、羟基、羧基甲基、氧代、甲氧基、叔丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、氨基甲基、氨基乙基、甲基-氨基、叔丁基氨基、二甲基氨基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、乙酰基-氨基、乙酰基氨基乙基、甲氧基羰基氨基、甲基磺酰基氨基、甲酰基、乙酰基、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、氨基羰基、甲基-氨基羰基、二甲基氨基羰基、氨基磺酰基、甲基氨基磺酰基和二甲基氨基磺酰基。

[0172] R^{6a} 上任选取代基的选择实例包括1、2或3个取代基, 其独立地选自三氟甲基、氧代和甲氧基。

[0173] R^{6a} 的选择值包括甲基、乙基、三氟乙基、甲氧基乙基、正丙基、异丙基、2,2-二甲基丙基、环己基、苄基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧代四氢硫代吡喃基和螺 [四氢呋喃] [氧代吡啶]。

[0174] R^{6a} 的具体值为四氢吡喃基。

[0175] 适宜地, R^{6b} 表示氢、甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0176] 典型地, R^{6b} 表示氢或甲基。

[0177] 在第一个实施方案中, R^{6b} 表示氢。在第二个实施方案中, R^{6b} 表示 C_{1-6} 烷基。在该实施方案的一个具体方面, R^{6b} 表示甲基、乙基、正丙基或异丙基, 尤其是甲基。

[0178] 典型地, R^{6c} 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基 (C_{1-6}) 烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基 (C_{1-6}) 烷基或杂芳基 (C_{1-6}) 烷基, 所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0179] 在第一个实施方案中, R^{6c} 表示任选被取代的 C_{1-6} 烷基。在第二个实施方案中, R^{6c} 表示任选被取代的 C_{3-7} 环烷基。在第三个实施方案中, R^{6c} 表示任选被取代的 C_{3-7} 环烷基 (C_{1-6}) 烷基。在第四个实施方案中, R^{6c} 表示任选被取代的芳基。在第五个实施方案中, R^{6c} 表示任选被取代的芳基 (C_{1-6}) 烷基。在第六个实施方案中, R^{6c} 表示任选被取代的 C_{3-7} 杂环烷基。在第七个

实施方案中, R^{6c} 表示任选被取代的 C_{3-7} 杂环烷基 (C_{1-6}) 烷基。在第八个实施方案中, R^{6c} 表示任选被取代的杂芳基。在第九个实施方案中, R^{6c} 表示任选被取代的杂芳基 (C_{1-6}) 烷基。

[0180] R^{6c} 的典型值包括甲基、乙基、异丙基、2-甲基丙基、叔丁基、2,2-二甲基丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环己基-甲基、氧杂环丁烷基氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡喃基-甲基、吡啶基甲基、噁唑基甲基、异噁唑基甲基、咪唑基甲基和吡嗪基甲基, 所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0181] R^{6c} 上任选取代基的典型实例包括1、2或3个取代基, 其独立地选自卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、三氟-甲基、苯基、氟苯基、羟基、羟基 (C_{1-6}) 烷基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、二氟-甲氧基、三氟甲氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、氨基 (C_{1-6}) 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6}) 烷基氨基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、 C_{2-6} 烷基羰基氨基、 C_{2-6} 烷基羰基氨基 (C_{1-6}) 烷基、 C_{2-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、甲酰基、 C_{2-6} 烷基羰基、羧基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二 (C_{1-6}) 烷基氨基羰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基和二 (C_{1-6}) 烷基氨基磺酰基。

[0182] R^{6c} 上任选取代基的适合实例包括1、2或3个取代基, 其独立地选自 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{2-6} 烷氧基羰基。

[0183] R^{6c} 上具体取代基的典型实例包括1、2或3个取代基, 其独立地选自氟、氯、溴、氰基、硝基、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、苯基、氟苯基、羟基、羟基甲基、氧代、甲氧基、叔丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、氨基甲基、氨基乙基、甲基-氨基、叔丁基氨基、二甲基氨基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、乙酰基-氨基、乙酰基氨基乙基、甲氧基羰基氨基、甲基磺酰基氨基、甲酰基、乙酰基、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、氨基羰基、甲基-氨基羰基、二甲基氨基羰基、氨基磺酰基、甲基氨基磺酰基和二甲基氨基磺酰基。

[0184] R^{6c} 上具体取代基的适合实例包括1、2或3个取代基, 其独立地选自甲基、三氟甲基、甲氧基和叔丁氧基羰基。

[0185] R^{6c} 的典型值包括甲基、三氟乙基、甲氧基乙基、异丙基、2-甲基丙基、叔丁基、2,2-二甲基丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环己基甲基、氧杂环丁烷基甲基氧杂环丁烷基氮杂环丁烷基、叔丁氧基羰基氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡喃基甲基、甲基吡啶基甲基、噁唑基甲基、异噁唑基甲基、甲基咪唑基甲基和吡嗪基甲基。

[0186] 在第一个实施方案中, R^7 表示芳基, 该基团可以任选地被一个或多个取代基取代。在第二个实施方案中, R^7 表示杂芳基, 该基团可以任选地被一个或多个取代基取代。在第三个实施方案中, R^7 表示螺 [C_{3-7} 杂环烷基] [杂芳基], 该基团可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0187] R^7 的典型值包括苯基、吡啶并 [1,5-a] 吡嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、咪唑并 [1,2-b] 哒嗪基、嘌呤基、吡啶基、哒嗪基、噌啉基、嘧啶基、吡嗪基和螺 [四氢吡喃基] [吡啶], 所述基团中的任意一个可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0188] R^7 上任选取代基的典型实例包括1、2或3个取代基, 其独立地选自卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、二氟甲基、三氟甲基、苯基、氟苯基、羟基、羟基 (C_{1-6}) 烷基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、氨基 (C_{1-6}) 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6}) 烷基氨基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、 C_{2-6} 烷基羰基氨基、 C_{2-6} 烷基

羰基氨基 (C_{1-6}) 烷基、 C_{2-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、甲酰基、 C_{2-6} 烷基羰基、羧基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二 (C_{1-6}) 烷基氨基羰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基和二 (C_{1-6}) 烷基氨基磺酰基。

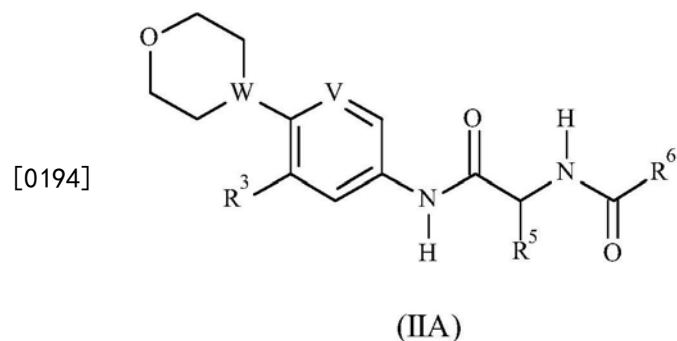
[0189] R^7 上任选取代基的适合实例包括 1、2 或 3 个取代基，其独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、二氟甲基、三氟甲基、氧代、 C_{1-6} 烷氧基、二氟甲氧基和二 (C_{1-6}) 烷基氨基。

[0190] R^7 上具体取代基的典型实例包括 1、2 或 3 个取代基，其独立地选自氟、氯、溴、氰基、硝基、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、二氟甲基、三氟甲基、苯基、氟苯基、羟基、羟基甲基、氧代、甲氧基、异丙氧基、叔丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、氨基甲基、氨基乙基、甲基氨基、叔丁基氨基、二甲基氨基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、乙酰基氨基、乙酰基氨基乙基、甲氧基羰基氨基、甲基磺酰基-氨基、甲酰基、乙酰基、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、氨基羰基、甲基氨基羰基、二甲基氨基羰基、氨基磺酰基、甲基氨基磺酰基和二甲基氨基磺酰基。

[0191] R^7 上具体取代基的适合实例包括 1、2 或 3 个取代基，其独立地选自氟、氯、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、氧代、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基和二甲基氨基。

[0192] R^7 的选择值包括苯基、吡唑并 [1,5-a] 吡嗪基、苯并噁唑基、氟苯并噁唑基、甲基苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、氟-苯并咪唑基、咪唑并 [1,2-b] 哒嗪基、嘌呤基、吡啶基、氰基吡啶基、甲基-吡啶基、甲氧基吡啶基、哒嗪基、氯哒嗪基、氰基哒嗪基、甲基-哒嗪基、乙基哒嗪基、异丙基哒嗪基、二氟甲基哒嗪基、三氟-甲基哒嗪基、甲氧基哒嗪基、异丙氧基哒嗪基、二氟甲氧基-哒嗪基、二甲基氨基哒嗪基、噌啉基、嘧啶基、吡嗪基、甲基-吡嗪基和螺 [四氢吡喃基] [氧代吡啶]。

[0193] 特定亚类的上述式 (IA) 的化合物表示为式 (IIA) 的化合物及其药学上可接受的盐：



[0195] 其中

[0196] V 表示 N 或 $C-R^2$ ；

[0197] W 表示 N 或 $C-R^{11}$ ；

[0198] R^2 表示氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 (C_{1-6}) 烷基氨基、甲酰基、 C_{2-6} 烷基羰基、羧基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基-羰基、二 (C_{1-6}) 烷基氨基羰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基或二 (C_{1-6}) 烷基氨基磺酰基；

[0199] R^3 表示氢、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

[0200] R^{11} 表示氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、氰基、三氟甲基、羟基、羟基 (C_{1-6}) 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6}

烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{2-6} 烷基羰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6})烷基氨基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基-氨基羰基、二(C_{1-6})烷基氨基羰基或二氟氮杂环丁烷基羰基；且

[0201] R^5 和 R^6 如上所定义。

[0202] 在第一个实施方案中， V 为 N 。在第二个实施方案中， V 为 $C-R^2$ 。

[0203] 在第一个实施方案中， W 为 N 。在第二个实施方案中， W 为 $C-R^{11}$ 。

[0204] 典型地， R^2 表示氢、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

[0205] 在第一个实施方案中， R^2 表示氢。在第二个实施方案中， R^2 表示卤素。在该实施方案的第一方面， R^2 表示氟。在该实施方案的第二方面， R^2 表示氯。在该实施方案的第三方面， R^2 表示溴。在第三个实施方案中， R^2 表示 C_{1-6} 烷基，尤其是甲基。在第四个实施方案中， R^2 表示 C_{1-6} 烷氧基，尤其是甲氧基。

[0206] 适宜地， R^2 表示氢、氟、氯、溴、甲基或甲氧基。

[0207] 典型地， R^3 表示氢或卤素。

[0208] 在第一个实施方案中， R^3 表示氢。在第二个实施方案中， R^3 表示卤素。在该实施方案的第一方面， R^3 表示氟。在该实施方案的第二方面， R^3 表示氯。

[0209] 适宜地， R^3 表示氢、氟或氯。

[0210] 适合地， R^3 表示氢或氟。

[0211] 总体而言， R^{11} 表示氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、氰基、三氟甲基、羟基、羟基(C_{1-6})烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基-磺酰基、 C_{2-6} 烷基羰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6})烷基氨基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基或二(C_{1-6})烷基氨基羰基。

[0212] 典型地， R^{11} 表示氢、氰基、羟基、羟基(C_{1-6})烷基、 C_{1-6} 烷氧基、二(C_{1-6})烷基氨基羰基或二氟氮杂环丁烷基-羰基。

[0213] 适宜地， R^{11} 表示氢、氰基、羟基、羟基(C_{1-6})烷基、 C_{1-6} 烷氧基或二(C_{1-6})烷基氨基羰基。

[0214] R^{11} 的典型值包括氢、甲基、氟、氯、溴、氰基、三氟甲基、羟基、羟基甲基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基-磺酰基、乙酰基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、氨基羰基、甲基氨基-羰基和二甲基氨基羰基。另外的值包括二氟氮杂环丁烷基-羰基。

[0215] R^{11} 的选择值包括氢、氰基、羟基、羟基甲基、甲氧基、二甲基氨基羰基和二氟氮杂环丁烷基羰基。

[0216] R^{11} 的适合值包括氢、氰基、羟基、羟基甲基、甲氧基和二甲基氨基羰基。

[0217] 在第一个实施方案中， R^{11} 为氢。在第二个实施方案中， R^{11} 不为氢。

[0218] 根据本发明的具体新化合物包括附带实施例中描述了其制备的化合物的每个化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0219] 根据本发明的化合物有益于治疗和/或预防各种人体疾病，包括炎症和自身免疫疾病。

[0220] 根据本发明的化合物可用于治疗和/或预防由促炎性IL-17细胞因子介导的或与促炎性IL-17细胞因子的增加水平有关的病理学障碍。一般来说，病理学状况选自感染(病毒、细菌、真菌和寄生物)，与感染有关的内毒素休克，关节炎，类风湿性关节炎，牛皮癣性关节炎，全身发作性幼年特发性关节炎(JIA)，系统性红斑狼疮(SLE)，哮喘，慢性阻塞性气道病(COAD)，慢性阻塞性肺病(COPD)，急性肺损伤，盆腔炎性疾病，阿尔茨海默病，克罗恩病，

炎性肠病,肠易激综合征,溃疡性结肠炎,Castleman病,强直性脊柱炎和其它脊椎关节病,皮肤肌炎,心肌炎,葡萄膜炎,突眼,自身免疫性甲状腺炎,佩罗尼氏病,腹腔病,胆囊病,潜毛性疾病,腹膜炎,牛皮癣,特应性皮炎,血管炎,手术粘连,卒中,自身免疫糖尿病,I型糖尿病,莱姆关节炎,脑膜脑炎,免疫介导的中枢和周围神经系统炎性病例如多发性硬化和格-巴二氏综合征,其它自身免疫障碍,胰腺炎,创伤(手术),移植物抗宿主病,移植排斥,纤维化障碍包括肺纤维化,肝纤维化,肾纤维化,硬皮病或系统性硬化症,癌症(实体肿瘤例如黑色素瘤,肝胚细胞瘤,肉瘤,鳞状细胞癌,移行细胞癌,卵巢癌和血液学恶性和尤其是急性髓性白血病,慢性髓性白血病,慢性淋巴性白血病,胃癌和结肠癌),心脏病包括缺血疾病例如心肌梗死以及动脉粥样硬化,血管内凝血,骨吸收,骨质疏松症,牙周炎,胃酸过少和疼痛(特别是与炎症有关的疼痛)。

[0221] WO 2009/089036揭示可以给予IL-17活性的调节剂来抑制眼炎性病征,尤其是眼表炎性病征包括干眼综合征(DES)或降低其严重性。因此,本发明化合物用于治疗和/或预防IL-17-介导的眼炎性障碍,尤其是IL-17-介导的眼表炎性障碍包括干眼综合征。眼表炎性病征包括干眼综合征,穿透角膜移植术,角膜移植,层间或部分厚度移植,选择性内皮移植,角膜新血管形成,人工角膜手术,角膜眼表炎性病况,结膜瘢痕形成障碍,眼自身免疫病况,类天疱疮综合征,史-约综合征,眼变态反应,严重变应性(特应性)眼病,结膜炎和微生物性角膜炎。具体类别的干眼综合征包括干燥性角结膜炎(KCS),斯耶格伦氏综合征,斯耶格伦氏综合征相关性干燥性角结膜炎,非斯耶格伦氏综合征相关性干燥性角结膜炎,干性角膜炎,干燥综合征,干眼症,泪膜障碍,减少的眼泪产生,水液性泪液不足(ATD),睑板腺功能障碍和蒸发损失。

[0222] 举例来说,本发明化合物可以用于治疗和/或预防选自下述的病理学障碍:关节炎,类风湿性关节炎,牛皮癣,牛皮癣性关节炎,全身发作性幼年特发性关节炎(JIA),系统性红斑狼疮(SLE),哮喘,慢性阻塞性呼吸道病,慢性阻塞性肺病,特应性皮炎,硬皮病,系统性硬化症,肺纤维化,炎性肠病(包括克罗恩病和溃疡性结肠炎),强直性脊柱炎和其它脊椎关节病,癌症和疼痛(特别是与炎症有关的疼痛)。

[0223] 适宜地,本发明化合物可用于治疗和/或预防牛皮癣,牛皮癣性关节炎或强直性脊柱炎。

[0224] 本发明还提供一种药物组合物,其包含如上所述的根据本发明的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体。

[0225] 根据本发明的药物组合物可以呈适于口服,颊,肠胃外,鼻,局部,眼或直肠施用的形式,或适于吸入或吹入法施用的形式。

[0226] 对于经口施用,药物组合物可以采取例如通过常规方式用以下物质制备的片剂、锭剂或胶囊剂的形式:药学上可接受的赋形剂例如粘合剂(例如预胶化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填充剂(例如乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石粉或二氧化硅);崩解剂(例如马铃薯淀粉或乙醇酸钠);或润湿剂(例如月桂基硫酸钠)。片剂可以通过本领域中熟知的方法包覆。口服给药的液体制剂可以呈例如溶液、糖浆剂或悬浮液形式,或者它们可以作为在使用前用水或其它适宜媒介物构造的干燥产品存在。所述液体制剂可以通过常规手段用药学上可接受的添加剂例如助悬剂,乳化剂,非水媒介物或防腐剂来制备。制剂还可以酌情含有缓冲剂盐,调味剂,着色剂或甜味剂。

[0227] 可以适当地配制用于经口施用的制品以提供活性化合物的控释。

[0228] 对于口腔施用,所述组合物可以采取按常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0229] 可以根据本发明的化合物配制成用于通过注射胃肠外施用,例如通过快速推注或输注。用于注射的配制剂可以以单元剂型呈现,例如在玻璃安瓿或多剂量容器例如玻璃小瓶中。用于注射的组合物可以呈例如油性或水性媒介物中的悬浮液,溶液或乳液形式,并且可以含有配制用试剂例如助悬剂,稳定剂,防腐剂和/或分散剂。另选地,活性成分可以呈粉末形式,用于在使用前用适宜媒介物例如无菌无热原水构造。

[0230] 除了上述制剂以外,还可以将根据本发明的化合物配制成为贮库制剂。这类长效配制剂可以通过植入或通过肌内注射施用。

[0231] 对于鼻施用或通过吸入施用,利用适合的推进剂,例如二氯二氟甲烷、氟三氯甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适合的气体或气体混合物,可以以加压包或喷雾器所用的气溶胶喷雾递送形式便利地递送本发明的化合物。

[0232] 如果期望,所述的组合物可以呈包装或分配装置,其可以含有含活性成分的一种或多种单元剂型。包装或分配装置可以配备施用说明书。

[0233] 对于局部施用,根据本发明的化合物可以便利地配制成适合的软膏剂,其含有悬浮或溶解于一种或多种药学上可接受的载体中的活性成分。特别的载体包括例如矿物油,液体石油,丙二醇,聚氧乙烯,聚氧丙烯,乳化蜡和水。可替代地,本发明化合物可以配制成适合的洗剂,其含有悬浮或溶解于一种或多种药学上可接受的载体中的活性成分。特别的载体包括例如矿物油,脱水山梨糖醇单硬脂酸酯,聚山梨醇酯60,鲸蜡基酯蜡,鲸蜡硬脂醇,苯甲醇,2-辛基十二烷醇和水。

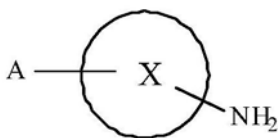
[0234] 对于眼施用,根据本发明的化合物可以便利地配制成在等渗的、调过pH的无菌盐水中的微粉化混悬液,用或不用防腐剂例如杀细菌剂或杀真菌剂,例如硝酸苯汞、苯扎氯铵或乙酸氯己定。可替代地,对于眼施用,可以将本发明化合物配制在软膏剂例如矿脂中。

[0235] 对于直肠施用,根据本发明的化合物可以便利地配制成为栓剂。这些可以如下制备:将活性成分与适合的非刺激性赋形剂混合,所述赋形剂在室温为固体,但是在直肠温度为液体且所以将在直肠中融化以释放活性成分。所述物质包括例如可可油,蜂蜡和聚乙二醇。

[0236] 预防或治疗特定病症所需要的根据本发明的化合物的量将随选择的化合物和被治疗的患者的病症而变化。但是,一般而言,对于口服或含服施用,日剂量可以在约10ng/kg至1000mg/kg的范围内,典型地从100ng/kg至100mg/kg,例如从约0.01mg/kg至40mg/kg体重;对于胃肠外施用,从约10ng/kg至50mg/kg体重;以及对于鼻施用或通过吸入或吹入法施用,从约0.05mg至约1000mg,例如从约0.5mg至约1000mg。

[0237] 如果期望,根据本发明的化合物可以与另一种药学活性剂(例如抗炎分子)一起共同施用。

[0238] 其中 R^1 代表-COR^a的上述式(I)化合物可以通过包括如下步骤的方法制备:将式 R^aCO_2H 的羧酸或其盐例如其锂盐与式(III)化合物反应:



[0239]

(III)

[0240] 其中X、A和R^a如上所定义。

[0241] 反应在偶联剂存在下便利地实现。适合的偶联剂可以包含如下偶联剂：

[0242] • 2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU)；

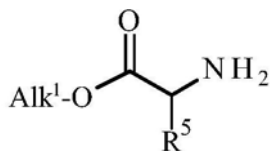
[0243] • 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物(丙基磷酸酐)；或

[0244] • N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐和1-羟基苯并三唑的混合物。

[0245] 该反应通常在碱的存在下进行。适合的碱包括有机胺，例如三烷基胺，例如N,N-二异丙基乙胺或三乙胺。该反应便利地在环境温度或升高的温度在适合的溶剂例如环醚(例如四氢呋喃)或偶极疏质子溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺)或氯代溶剂(例如二氯甲烷)中进行。

[0246] 或者，该反应可以在两步法中完成，该方法包括：(i)用N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐处理式R^aCO₂H的羧酸或其盐，例如其锂盐；以及(ii)在乙酸存在下使所得物质与化合物(III)反应。步骤(i)便利地在环境温度下在适合的溶剂例如氯代溶剂例如二氯甲烷中实现。步骤(ii)便利地在升高的温度在适合的溶剂例如环醚例如四氢呋喃中进行。

[0247] 如果R^a表示-CH(R⁵)N(H)C(O)R⁶，则式R^aCO₂H的中间体可以通过两步法制备，该方法包括：(i)使式R⁶-CO₂H的羧酸与式(IV)的化合物反应：



[0248]

(IV)

[0249] 其中Alk¹表示C₁₋₄烷基，例如甲基，且R⁵和R⁶如上所定义；该反应在与如上对化合物(III)与式R^aCO₂H的羧酸之间的反应所述条件类似的条件下进行；以及(ii)通过用碱处理皂化得到的物质。

[0250] 步骤(ii)中的皂化反应通常通过用碱处理来实现。适合的碱包括无机氢氧化物，例如碱金属氢氧化物，例如氢氧化锂。如果在上述方法的步骤(ii)中使用氢氧化锂，产物可以为式R^aCO₂H的羧酸的锂盐。

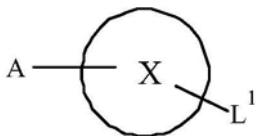
[0251] 步骤(ii)便利地在环境温度下在水中和任选地与C₁₋₄烷醇例如甲醇混合的适合有机溶剂例如环醚，例如四氢呋喃中进行。

[0252] 在另一种方法中，可以通过包括使式R^bSO₂Cl的化合物与如上所定义的式(III)的化合物反应的方法制备其中R¹表示-SO₂R^b的上述式(I)的化合物。

[0253] 该反应便利地在环境温度下，在碱，例如有机碱，例如三乙胺存在下，在适合的溶

剂,例如氯代烃溶剂,例如二氯甲烷中进行。

[0254] 在另一种方法中,可以通过包括使式 $R^a\text{CONH}_2$ 的酰胺与式(V)的化合物反应的方法制备其中 R^1 表示 $-\text{COR}^a$ 的上述式(I)的化合物:



[0255]

(V)

[0256] 其中X、A和 R^a 如上所定义,且 L^1 表示适合的离去基;该反应在过渡金属催化剂存在下进行。

[0257] 离去基 L^1 适合地为卤原子,例如氯或溴。

[0258] 过渡金属催化剂适合地为[(2-二-叔丁基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)甲磺酸盐(tBuBrettPhos Pd G3),在这种情况下,该反应通常在2-(二-叔丁基膦基)-2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基-1,1'-联苯(tBuBrettPhos)存在下进行。该反应便利地在升高的温度,在碱,例如无机碱,例如碳酸钾存在下,在适合的溶剂,例如低级烷醇例如叔丁醇中进行。

[0259] 或者,过渡金属催化剂可以适合地为三(二亚苄基丙酮)二钯(0),在这种情况下,该反应通常在2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos)或4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(Xantphos)存在下进行。该反应便利地在升高的温度,在碱,例如碳酸盐,例如碳酸钾或碳酸铯存在下,在适合的溶剂,例如环醚例如1,4-二噁烷或 C_{1-6} 烷醇例如叔丁醇中进行。

[0260] 在另一种方法中,可以通过包括如下步骤的方法制备其中 R^1 为芳基或杂芳基部分的上述式(I)的化合物:使式 $R^1-\text{NH}_2$ 的化合物与如上所定义的式(V)的化合物在过渡金属催化剂存在下反应。

[0261] 过渡金属催化剂适合地为三(二亚苄基丙酮)二钯(0),在这种情况下,该反应通常在2-(二-叔丁基)-膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(叔-BuXPhos)存在下进行。该反应便利地在升高的温度,在碱例如叔丁醇盐,例如叔丁醇钠存在下,在适合的溶剂,例如环醚,例如1,4-二噁烷中进行。

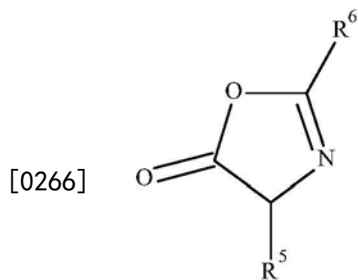
[0262] 上述式(III)的中间体可以由上述相应的式(V)的化合物通过两步法制备,该方法包括:(i)使式(V)的化合物与氨基甲酸叔丁酯在过渡金属催化剂存在下反应;以及(ii)通过用酸处理从由所述反应得到的物质中除去叔丁氧基羰基(BOC)。

[0263] 上述步骤(i)中使用的过渡金属催化剂适合地为乙酸钯(II),在这种情况下,该反应通常在2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos)存在下进行。该反应便利地在升高的温度,在碱,例如碳酸盐,例如碳酸钾或碳酸铯存在下,在适合的溶剂例如芳族烃,例如甲苯中进行。

[0264] 步骤(ii)中除去BOC基团便利地通过用无机酸,例如盐酸或有机酸,例如三氟乙酸处理来实现。

[0265] 在另一种方法中,上述式(IA)的化合物可以通过包括如下步骤的方法制备:使如

上所定义的式 (III) 的化合物与式 (VI) 的化合物反应:

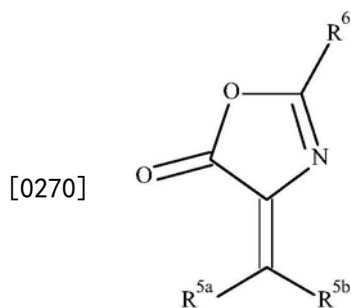


(VI)

[0267] 其中 R^5 和 R^6 如上所定义。

[0268] 化合物 (III) 与 (VI) 之间的反应通常在乙酸存在下进行。该反应便利地在升高的温度,在适合的溶剂,例如环醚,例如四氢呋喃中进行。

[0269] 类似地,上述式 (IF) 的化合物可以通过包括如下步骤的方法制备:使如上所定义的式 (III) 的化合物与式 (VII) 的化合物反应:



(VII)

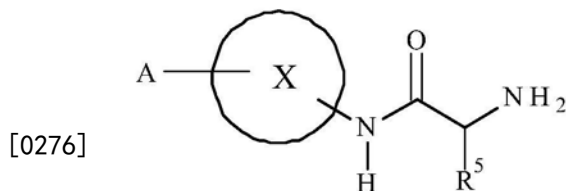
[0271] 其中 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^6 如上所定义;该反应在与如上对化合物 (III) 和 (VI) 之间的反应所述条件类似的条件下进行。

[0272] 如果 R^5 、 R^{5a} 和 R^{5b} 的各自值允许,式 (VI) 的中间体可以由相应的式 (VII) 的中间体通过常规催化氢化得到。

[0273] 上述式 (VII) 的中间体可以通过使式 $R^{5a}C(O)R^{5b}$ 的化合物与如上所定义的其中 R^5 表示氢的式 (VI) 的化合物反应制备。

[0274] 该反应便利地通过用四氯化钛处理试剂;随后用吡啶处理得到的物质来实现。

[0275] 在另一种方法中,上述式 (IA) 的化合物可以通过包括如下步骤的方法制备:使式 R^6-CO_2H 的羧酸与式 (VIII) 的化合物反应:



(VIII)

[0277] 其中 X 、 A 、 R^5 和 R^6 如上所定义;该反应在与如上对化合物 (III) 和式 R^6CO_2H 的羧酸之间的反应所述条件类似的条件下进行。

[0278] 类似地,其中 R^6 表示 $-NR^{6a}R^{6b}$ 的上述式(IA)的化合物可以通过包括如下步骤的方法制备:使式 $L^2-C(O)NR^{6a}R^{6b}$ 的氨基甲酸酯衍生物,其中 L^2 表示适合的离去基,与如上所定义的式(VIII)的化合物反应。

[0279] 离去基 L^2 适合地为卤原子,例如氯;或 L^2 适合地为苯氧基。

[0280] 如果 L^2 为卤原子,则该反应便利地在环境温度,在碱,例如三烷基胺,例如N,N-二异丙基乙胺或三乙胺存在下,在适合的溶剂,例如氯代溶剂,例如二氯甲烷中进行。

[0281] 如果 L^2 是苯氧基,则该反应便利地在升高的温度,在4-(二甲基氨基)吡啶存在下,在适合的溶剂,例如腈溶剂,例如乙腈中进行。

[0282] 类似地,其中 R^6 表示 $-OR^{6c}$ 的上述式(IA)的化合物可以通过包括如下步骤的方法制备:使式 $L^3-C(O)OR^{6c}$ 的化合物,其中 L^3 表示适合的离去基,与如上所定义的式(VIII)的化合物反应。

[0283] 离去基 L^3 适合地为卤原子,例如氯。

[0284] 该反应便利地在环境温度下,存在碱,例如有机胺,例如三乙胺,典型地与吡啶混合,在适合的溶剂,例如环醚,例如四氢呋喃中进行。

[0285] 在另一种方法中,上述式(IB)的化合物可以通过包括如下步骤的方法制备:使如上所定义的式(VIII)的化合物与式 $L^4-S(O)_2R^6$ 的化合物反应,其中 R^6 如上所定义,且 L^4 表示适合的离去基。

[0286] 离去基 L^4 适合地为卤原子,例如氯。

[0287] 该反应便利地在环境温度下,在碱,例如有机胺,例如N,N-二异丙基乙胺,在适合的溶剂,例如氯代溶剂,例如二氯甲烷中进行。

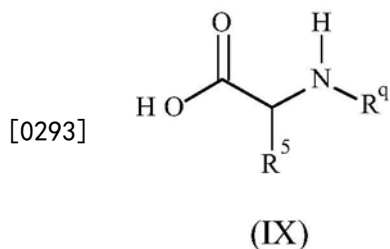
[0288] 在另一种方法中,上述式(IC)的化合物可以通过包括如下步骤的方法制备:使如上所定义的式(VIII)的化合物与式 L^5-R^7 的化合物反应,其中 R^7 如上所定义,且 L^5 表示适合的离去基。

[0289] 离去基 L^5 适合地为卤原子,例如氯或溴。

[0290] 该反应便利地在碱存在下进行。适合的碱包括有机胺,例如三烷基胺,例如N,N-二异丙基乙胺。该反应典型地在升高的温度,在适合的溶剂,例如环醚,例如1,4-二噁烷中进行。

[0291] 或者,该反应可以在过渡金属催化剂的存在下进行。在该方法中使用的适合的过渡金属催化剂包括[(2-二-叔丁基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)甲磺酸盐(tBuBrettPhos Pd G3)。该反应便利地在升高的温度,在碱,例如无机碱,例如叔丁醇钾存在下,在适合的溶剂或溶剂混合物中进行。溶剂可适当地选自环醚,例如1,4-二噁烷,和亚砷溶剂,例如二甲亚砷。

[0292] 上述式(VIII)的中间体可以通过下列反应制备:使如上所定义的式(III)的化合物与式(IX)的化合物或其盐例如锂盐反应:

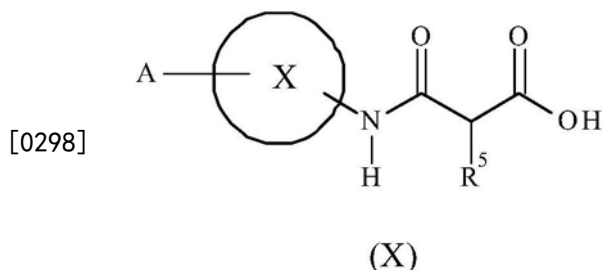


[0294] 其中 R^5 如上所定义,且 R^q 表示氢或N-保护基;该反应在与如上对化合物(III)和式 R^aCO_2H 的羧酸之间的反应所述条件类似的条件下进行,随后,如果必要,除去N-保护基 R^q 。

[0295] N-保护基 R^q 适当地为叔丁氧基羰基(BOC)。

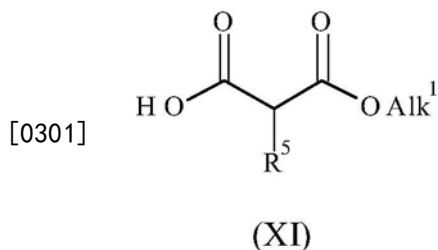
[0296] 如果N-保护基 R^q 为BOC,则随后将其除去可以便利地通过用酸例如无机酸例如盐酸或有机酸例如三氟乙酸处理来实现。

[0297] 在另一种方法中,上述式(ID)的化合物可以通过包括如下步骤的方法制备:使式 R^7-NH_2 的化合物与式(X)的化合物反应:



[0299] 其中X、A、 R^5 和 R^7 如上所定义;该反应在与如上对化合物(III)和式 R^aCO_2H 的羧酸之间的反应所述条件类似的条件下进行。

[0300] 上述式(X)的中间体可以通过两步法制备,该方法包括:(i)使如上所定义的式(III)的化合物与式(XI)的化合物或其盐例如锂盐反应:



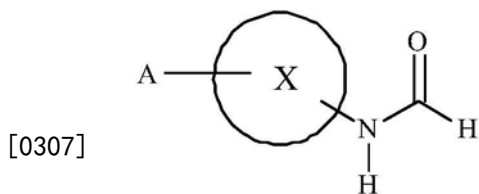
[0302] 其中 R^5 和 Alk^1 如上所定义;该反应在与如上对化合物(III)和式 R^aCO_2H 的羧酸之间的反应所述条件类似的条件下进行;以及(ii)通过用碱处理皂化得到的物质。

[0303] 步骤(ii)中的皂化反应通常将通过用碱处理来进行。适合的碱包括无机氢氧化物,例如碱金属氢氧化物,例如氢氧化锂。如果在上述方法的步骤(ii)中使用氢氧化锂,产物可以为式(X)的羧酸的锂盐。

[0304] 步骤(ii)便利地在环境温度在水和适合的有机溶剂例如 C_{1-4} 烷醇例如乙醇中实现。

[0305] 或者,上述式(IA)的化合物可以通过两步法制备,该方法包括:

[0306] (i)使式(XII)的化合物:



(XII)

[0308] 其中X和A如上所定义；与磷酰氯反应；以及

[0309] (ii) 使得到的物质与式 R^5 -CHO的化合物和式 R^6 -CO₂H的化合物在氨存在下反应。

[0310] 步骤(i) 便利地在碱存在下进行。适合的碱包括有机胺，例如三烷基胺，例如三乙胺。该反应典型地在环境温度下，在适合的溶剂例如氯代溶剂例如二氯甲烷中进行。

[0311] 步骤(ii) 适合地在环境温度下，在适合的溶剂，例如2,2,2-三氟乙醇和低级烷醇例如甲醇的混合物中实现。

[0312] 如果它们不可商购得到，式(IV)、(V)、(IX)、(XI)和(XII)的原料可以通过类似于所附实施例中描述的方法类似的方法制备，或者通过本领域中熟知的标准方法制备。

[0313] 应理解的是，如果适合，最初从上述方法任意一种得到的任何式(I)化合物可以随后通过本领域中已知的技术加工为式(I)的其他化合物。举例来说，包含N-BOC部分(其中BOC是叔丁氧基羰基的缩写)的式(I)化合物可以通过用酸例如无机酸例如盐酸或有机酸例如三氟乙酸处理被转化为包含N-H部分的相应化合物。

[0314] 包含氨基(-NH₂)部分的式(I)化合物可以通过用适宜酰卤例如乙酰氯，典型地在碱例如有机碱例如N,N-二异丙基乙胺存在下处理而被酰化例如乙酰化。

[0315] 含有N-H部分的化合物可以通过用适当烷基卤例如碘甲烷，典型地在环境温度在碱例如氢氧化钠存在下，在适宜的溶剂例如偶极疏质子溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺中处理而被烷基化例如甲基化。

[0316] 如果 R^5 ， R^{5a} 和 R^{5b} 的各自值允许，式(IA)化合物可以通过常规催化氢化，例如在氢化催化剂例如钯炭存在下用气态氢处理，从相应式(IF)化合物得到。

[0317] 含有部分-S-的化合物可以通过用3-氯过氧基苯甲酸处理被转化为含有部分-S(O)-的相应化合物。类似地，含有部分-S-或-S(O)-的化合物可以通过用3-氯过氧基苯甲酸处理被转化为含有部分-S(O)₂-的相应化合物。

[0318] 含有部分-S-的化合物可以通过用氨基甲酸铵和(二乙酰氧基碘)苯处理被转化为含有部分-S(O)(NH)-的相应化合物。

[0319] 如果从上面关于根据本发明的化合物的制备所描述的任何方法得到产物的混合物，可以在适当的阶段通过常规方法例如制备型HPLC；或利用例如与适当的溶剂系统联合的二氧化硅和/或氧化铝的柱色谱法，从其中分离期望的产物。

[0320] 如果上述制备根据本发明的化合物的方法产生立体异构体的混合物，这些异构体可以通过常规技术来分离。具体而言，如果期望得到式(I)的化合物的特定对映异构体，这可以使用任何适合的拆分对映异构体的常规程序从对应的对映异构体混合物产生。因此，例如，通过使式(I)的对映异构体的混合物(例如外消旋体)与适当的手性化合物(例如手性碱)反应，可以产生非对映异构的衍生物(例如盐)。然后可以通过任何便利的方式(例如通过结晶)分离非对映异构体，并回收期望的对映异构体，例如在非对映异构体是盐的情况下

通过用酸处理。在另一种拆分方法中,使用手性HPLC可以分离式(I)的外消旋体。此外,如果需要的话,在上述方法之一中使用适当的手性中间体可以得到特定对映异构体。可替代地,可以如下得到特定对映异构体:执行对映异构体特异的酶促生物转化,例如使用酯酶的酯水解,然后从未反应的酯对映体中仅纯化对映异构体纯的水解的酸。在期望得到本发明的特定几何异构体的情况下,还可以与中间体或终产物一起使用色谱法、重结晶和其它常规分离程序。

[0321] 在以上合成顺序中的任意一个过程中,可能必需和/或需要保护在涉及的任何分子上的敏感基团或反应基团。这可以通过常规保护基团,例如描述于Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, ed. P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 第5版, 2014中的那些来实现。利用本领域中已知的方法,可以在任何便利的后续阶段除去保护基。

[0322] 根据本发明的化合物有效地抑制IL-17A结合至IL-17RA的能力。在如下描述的IL-17FRET测定法中进行测试时,本发明的化合物显示 IC_{50} 值,该 IC_{50} 值是10 μ M或更低,一般是5 μ M或更低,通常是1 μ M或更低,典型地是500nM或更低,适宜地是100nM或更低,理想地是50nM或更低,且优选地是25nM或更低(本领域技术人员将理解 IC_{50} 值越低表示化合物活性越高)。

[0323] 此外,根据本发明的某些化合物有效地抑制人皮肤成纤维细胞中IL-17诱导的IL-6释放。实际上,在如下描述的HDF细胞系测定法中测试时,本发明的化合物显示 IC_{50} 值,该 IC_{50} 值是10 μ M或更低,一般为5 μ M或更低,通常是1 μ M或更低,典型地为500nM或更低,适宜地是100nM或更低,理想地是50nM或更低,且优选地是25nM或更低(如上所述,本领域技术人员将理解 IC_{50} 值越低表示化合物活性越高)。

[0324] IL-17FRET测定法

[0325] 本测定法的目的在于测试化合物破坏IL-17A和可溶的IL-17受体A(IL-17RA)之间相互作用的能力。在该测定法中测量了化合物抑制IL-17A结合至IL-17RA的能力。

[0326] IL-17AA-TEV-人类Fc构建体在CHO SXE细胞系统中表达并通过蛋白质A色谱法和尺寸排阻纯化。该蛋白质用胺反应性的AlexaFluor 647染料(Thermo Fisher#A20006)按照生产商指示标记。

[0327] 可溶的IL-17RA(33-317)-HKH-TEV-Fc在Expi HEK293细胞系统中表达并通过蛋白质A色谱法和尺寸排阻纯化。Fc标签通过TEV裂解,产生IL-17RA(33-317)-HKH,该蛋白质用胺反应性铕(Thermo Fisher#PV3581)标记。

[0328] 在测试缓冲液[Dulbecco's PBS(Sigma#14190-094), 0.05% P20(Thermo Scientific#28320)]中制备了下述溶液:

[0329] 对于IL-17A测定法

[0330] • IL-17A-Fc-AF647, 5nM

[0331] • IL-17RA-HKH-Tb, 5nM

[0332] 化合物在DMSO中系列稀释,随后接受含水稀释而进入384孔稀释板(Greiner#781281),得到25%DMSO溶液。

[0333] 将IL-17A(10 μ L)加入黑色低体积测试板(Costar#4511)并从含水稀释板转移稀释的化合物(5 μ L)。允许细胞因子和化合物温育1小时,然后加入IL-17RA(10 μ L)。将板包裹在箔材中,在室温下温育18-20小时并同时温和振摇(<400rpm),随后在Perkin Elmer Envision读板器(激发:330nm;发射615/645nm)上读数。

[0334] 最终测试浓度是IL-17A-AF647 2nM和IL-17RA-Tb 2nM,5%DMSO。

[0335] 在IL-17FRET测定法中测试时,发现附带实施例的化合物全部显示10 μ M或更佳的IC₅₀值。

[0336] 在IL-17FRET测定法中测试时,附带实施例的化合物显示IC₅₀值,该IC₅₀值一般在约0.01nM至约10 μ M的范围内,通常在约0.01nM至约5 μ M的范围内,典型地在约0.01nM至约1 μ M的范围内,适宜地在约0.01nM至约500nM的范围内,适当地在约0.01nM至约100nM的范围内,理想地在约0.01nM至约50nM的范围内,且优选地在约0.01nM至约25nM的范围内。

[0337] 皮肤成纤维细胞细胞系中IL-17A诱导的IL-6释放的抑制

[0338] 本测定法的目的是测试在人原代细胞系统中对IL-17蛋白质的中和能力。用IL-17单独刺激正常人皮肤成纤维细胞(HDF)仅产生很弱的信号,但与某些其它细胞因子例如TNF α 组合进行刺激则能观察到在炎性细胞因子即IL-6的产生中的协同作用效果。

[0339] 用IL-17A(50pM)和与之组合的TNF- α (25pM)刺激HDF。然后用Cisbio的均匀时间分辨FRET试剂盒测量所产生的IL-6应答。该试剂盒使用两种单克隆抗体,一种标记Eu-Crypate(供体)和第二种标记d2或XL665(受体)。信号强度与样品中存在的IL-6浓度成比例(665/620x10⁴计算比率)。

[0340] 在该测定法中测量化合物抑制IL-17诱导的IL-6从人皮肤成纤维细胞释放的能力。

[0341] 使用标准技术将HDF细胞(Sigma#106-05n)在完全培养基(DMEM+10%FCS+2mM L-谷氨酰胺)中培养和维持在组织培养烧瓶中。在测试的上午用TrypLE(Invitrogen#12605036)从组织培养烧瓶收获细胞。TrypLE用完全培养基(45mL)中和,细胞于300x g离心3分钟。将细胞再悬浮于完全培养基(5mL),计数并调节至3.125x10⁴细胞/mL的浓度,随后以40 μ L每孔加至384孔测试板(Corning#3701)。在37 $^{\circ}$ C/5%CO₂将细胞放置最少3小时,使之贴壁至板。

[0342] 化合物在DMSO中系列稀释,随后接受水性稀释而进入384孔稀释板(Greiner#781281),其中将5 μ L从滴定板转移至45 μ L完全培养基并混合以得到含有10%DMSO的溶液。

[0343] 在完全培养基中制备TNF α 和IL-17细胞因子的混合物,最终浓度为TNF α 25pM/IL-17A 50pM,然后将30 μ L该溶液加至384孔试剂板(Greiner#781281)。

[0344] 将10 μ L从含水稀释板转移至含有30 μ L稀释的细胞因子的试剂板,得到2.5%DMSO溶液。在37 $^{\circ}$ C将化合物与细胞因子混合物温育1小时。在温育之后,将10 μ L转移至测试板,得到0.5%DMSO溶液,然后在37 $^{\circ}$ C/5%CO₂温育18-20h。

[0345] 从Cisbio IL-6FRET试剂盒(Cisbio#62IL6PEB)将钨穴状化合物和Alexa 665在重构缓冲剂中稀释并1:1混合,按照试剂盒说明进行。向白色低体积384孔板(Greiner#784075)加入FRET试剂(10 μ L),然后将上清液(10 μ L)从测试板转移至Greiner试剂板。混合物在室温下温育3小时并温和振摇(<400rpm),随后在Synergy Neo 2读板器(激发:330nm;发射:615/645nm)上读数。

[0346] 在上述测定法中测试时,发现附带实施例的化合物显示10 μ M或更佳的IC₅₀值。

[0347] 在上述测定法中测试时,附带实施例的化合物显示IC₅₀值,该IC₅₀值一般在约0.01nM至约10 μ M的范围内,通常在约0.01nM至约5 μ M的范围内,典型地在约0.01nM至约1 μ M的范围内,适宜地在约0.01nM至约500nM的范围内,适当地在约0.01nM至约100nM的范围内,

理想地在约0.01nM至约50nM的范围内,且优选地在约0.01nM至约25nM的范围内。

[0348] 下面的实施例举例说明了根据本发明的化合物的制备。

实施例

[0349] 缩写

[0350] DCM:二氯甲烷 DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0351] MeOH:甲醇 THF:四氢呋喃

[0352] DMSO:二甲亚砜 DIPEA:N,N-二异丙基乙胺

[0353] EtOH:乙醇 EtOAc:乙酸乙酯

[0354] TFA:三氟乙酸

[0355] EDC.HCl:N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐

[0356] HATU:2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓六氟磷酸盐

[0357] XPhos:2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯

[0358] $\{\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})\}\text{PF}_6$:六氟磷酸[4,4'-双(1,1-二甲基乙基)-2,2'-联吡啶-N¹,N^{1'}]双-[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C]铱(III)

[0359] h:小时 r.t.:室温

[0360] M:质量 RT:保留时间

[0361] HPLC:高效液相色谱法

[0362] LCMS:液相色谱法质谱法

[0363] ES+:电喷雾正离子化

[0364] LED:发光二极管 PTFE:聚(四氟乙烯)

[0365] 分析条件

[0366] 借助于ACD/Name Batch(Network)11.01版和/或Accelrys Draw 4.2和/或Elemental,Dotmatics和/或Chemaxon命名了化合物。

[0367] 牵涉空气敏感或湿气敏感性试剂的全部反应均在氮气气氛中,使用干燥溶剂和玻璃器皿进行。

[0368] 使用Bruker Avance III HD 500MHz、400MHz、300MHz或250MHz光谱仪记录了NMR光谱。

[0369] uPLC-MS

[0370] 使用偶联至Waters Acquity PDA检测器、ELS检测器和MSD(正扫描:150-850)的Waters Acquity UPLC系统进行。

[0371] 方法1

[0372] Phenomenex Kinetex-XB,C18(2.1x100mm,1.7 μm)柱

[0373] 流动相A:0.1%甲酸的水溶液

[0374] 流动相B:0.1%甲酸的乙腈溶液

[0375] 梯度:流速0.6毫升/分钟;柱温40 $^{\circ}\text{C}$

	时间	A%	B%
	0.00	95.00	5.00
[0376]	5.30	0.00	100.0
	5.80	0.00	100.0
	5.82	95.00	5.00
	7.00	95.00	5.00

[0377] HPLC-MS

[0378] 使用偶联至SPD-M20A PDA和PL 2100检测器的Shimadzu LCMS-2010EV系统进行。

[0379] 方法2

[0380] Phenomenex Kinetex Core-Shell C8 (2.1x50mm,5 μ m) 柱,用Phenomenex ‘安保’ 柱保护。

[0381] 流动相A:0.1%甲酸的水溶液

[0382] 流动相B:0.1%甲酸的乙腈溶液

[0383] 梯度:流速1.2毫升/分钟;柱温40 $^{\circ}$ C

	时间	A%	B%
	0.00	95.00	5.00
[0384]	1.20	0.00	100.0
	1.30	0.00	100.0
	1.31	95.00	5.00

[0385] 使用偶联至检测 (230-400nm和215nm) 和质谱检测Agilent 6120质谱仪 (ES) m/z 120-800的Agilent 1200-6120LC-MS系统进行。

[0386] 方法3

[0387] Waters X-Bridge C18 (2.1x20mm,2.5 μ m) 柱

[0388] 流动相A:10mM甲酸铵的水溶液+0.1%甲酸

[0389] 流动相B:乙腈+5%水+0.1%甲酸

[0390] 梯度:流速1毫升/分钟

	时间	A%	B%
	0.00	95.00	5.00
[0391]	1.50	5.00	95.00
	2.25	5.00	95.00
	2.50	95.00	5.00

[0392] 使用偶联至Waters 2996PDA和Waters 2420检测器的Waters ZQ系统进行。

[0393] 方法4

[0394] Phenomenex Gemini-NX C18 (2.0x50mm,3 μ m) 柱

[0395] 流动相A:2mM碳酸氢铵,用NH₄OH调节至pH 10

[0396] 流动相B:乙腈

[0397] 梯度:流速1毫升/分钟;柱温40 $^{\circ}$ C

	时间	A%	B%
	0.00	99.00	1.00
[0398]	1.80	0.00	100.0
	2.10	0.00	100.0
	2.30	99.00	1.00
	3.50	99.00	1.00

[0399] 自动化制备型反相HPLC纯化

[0400] 使用具有Gilson 331&332泵、Gilson GX281自动注射器、Gilson GX281级分采集器和Gilson 155&157UV检测器的Gilson系统进行。

[0401] 方法5

[0402] X-Bridge C18 Waters (30x100mm,10 μ m) 柱

[0403] 流动相A:水+0.2%氨溶液

[0404] 流动相B:乙腈+0.2%氨溶液

[0405] 梯度:流速40毫升/分钟

	时间	A%	B%
	0.00	90	10
[0406]	0.55	90	10
	14.44	5	95
	16.55	5	95
	16.75	90	10

[0407] 使用具有Gilson 331&332泵、Gilson GX281自动注射器、Gilson GX281级分采集器和Gilson 159UV检测器的Gilson系统进行。

[0408] 方法6

[0409] Sunfire C18 Waters (30x100mm,10 μ m) 柱

[0410] 流动相A:水+0.1%甲酸

[0411] 流动相B:乙腈+0.1%甲酸

[0412] 梯度:流速40毫升/分钟

	时间	A%	B%
	0.00	90.00	10.00
[0413]	0.55	90.00	10.00
	11.00	5.00	95.00
	13.10	5.00	95.00
	13.31	90.00	10.00

[0414] 使用具有Agilent二元泵和Agilent DAD (240-400nm) 模块的Agilent 1260-6120LC-MS系统进行。6120质量检测 (ES) m/z 120-1000

[0415] 方法7

[0416] X-Bridge C18 (2.1x20mm, 2.5 μ m) 柱

[0417] 流动相A: 10nM甲酸铵水溶液+0.1%氢氧化铵

[0418] 流动相B: 乙腈+5%水+0.1%氢氧化铵

[0419] 梯度: 流速1毫升/分钟

	时间	A%	B%
	0.00	95.00	5.00
[0420]	1.50	5.00	95.00
	2.25	5.00	95.00
	2.50	95.00	5.00

[0421] 使用具有Agilent二元泵和Agilent DAD (230-400nm) 模块的Agilent 1200RR-6140LC-MS系统进行。6140质量检测 (ES) m/z 100-1000

[0422] 方法8

[0423] X-Bridge C18 (2.1x20mm, 2.5 μ m) 柱

[0424] 流动相A: 10nM甲酸铵水溶液+0.1%氨溶液

[0425] 流动相B: 乙腈+5%水+0.1%氨溶液

[0426] 梯度: 流速1毫升/分钟

	时间	A%	B%
	0.00	95.10	5.00
[0427]	4.00	5.00	95.00
	5.00	5.00	95.00
	5.10	95.10	5.00

[0428] 方法9

[0429] X-Bridge C18 (2.1x20mm, 2.5 μ m) 柱

[0430] 流动相A: 10nM甲酸铵水溶液+0.1%甲酸

[0431] 流动相B:乙腈+5%水+0.1%甲酸

[0432] 梯度:流速1毫升/分钟

时间	A%	B%
0.00	95.00	5.00
4.00	5.00	95.00
5.00	5.00	95.00
5.10	95.00	5.00

[0433] 4.00 5.00 95.00

5.00 5.00 95.00

5.10 95.00 5.00

[0434] 使用具有Agilent二元泵和Agilent DAD (230-400nm) 模块的Agilent 1290-MSD-XT LC-MS系统进行。MSD-XT质量检测 (ES) m/z 100-1000。

[0435] 方法10

[0436] Acquity UPLC BEH C18 (2.1x50mm,1.7 μ m) 柱

[0437] 流动相A:10mM甲酸铵水溶液+0.1%氨溶液

[0438] 流动相B:乙腈+5%水+0.1%氨溶液

[0439] 梯度:流速1.5毫升/分钟

时间	A%	B%
0.00	95.00	5.00
0.10	95.00	5.00
3.50	5.00	95.00
4.00	5.00	95.00
4.05	95.00	5.00

0.10 95.00 5.00

[0440] 3.50 5.00 95.00

4.00 5.00 95.00

4.05 95.00 5.00

[0441] 方法11

[0442] Acquity UPLC BEH C18 (2.1x50mm,1.7 μ m) 柱

[0443] 流动相A:10mM甲酸铵水溶液+0.1%甲酸

[0444] 流动相B:乙腈+5%水+0.1%甲酸

[0445] 梯度:流速1.5毫升/分钟

时间	A%	B%
0.00	95.00	5.00
0.10	95.00	5.00
3.50	5.00	95.00
4.00	5.00	95.00
4.05	95.00	5.00

0.10 95.00 5.00

[0446] 3.50 5.00 95.00

4.00 5.00 95.00

4.05 95.00 5.00

[0447] 使用具有ESI源的QDA Waters单一四级杆质谱仪和具有二极管阵列检测器 (210-400nm) 的UPLC Acquity Classic进行。以全MS扫描形式,在正/负模式下获取m/z 70-800的

数据。

[0448] 方法12

[0449] Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1x50mm,1.7 μ m) 柱

[0450] 流动相A:水/乙腈/甲酸铵 (95/5/63mg/L)+100 μ g/L NH₄OH

[0451] 流动相B:乙腈/水/甲酸铵 (95/5/63mg/L)+100 μ g/L NH₄OH

[0452] 梯度:流速0.4毫升/分钟至0.5毫升/分钟

	时间	A%	B%
	0	99	1
	0.3	99	1
[0453]	3.2	0	100
	3.25	0	100
	4	0	100
	4.1	99	1
	4.8	90	1

[0454] 使用具有ESI源的QDA Waters单一四级杆质谱仪和具有二极管阵列检测器 (200-400nm) 的UPLC Acquity进行。以全MS扫描形式,在正/负模式下获取m/z 70-800的数据。

[0455] 方法13

[0456] Waters Acquity UPLC XSelect HSS T3 (2.1x50mm,1.8 μ m) 柱

[0457] 流动相A:水/乙腈/甲酸 (95:5:0.05)

[0458] 流动相B:乙腈/甲酸 (99.95:0.05)

[0459] 梯度:流速0.4毫升/分钟至0.5毫升/分钟

	时间	A%	B%
	0	99	1
	0.3	99	1
[0460]	3.2	5	95
	3.25	5	95
	4	5	95
	4.1	99	1
	5.5	99	1

[0461] 使用用于QC分析的具有ESI源的SYNAPT G2-SI Waters Q-TOF质谱仪和具有二极管阵列检测器 (210-400nm) 的Waters Acquity H-级UPLC进行。以全MS扫描形式,在正模式下获取m/z 50-1200的数据。

[0462] 方法14

[0463] Acquity UPLC HSS T3 C18 (1.8 μ m, 2.1x50mm) 柱

[0464] 溶剂A:水/乙腈/甲酸 (95/5/750 μ g/L)

[0465] 溶剂B:水/乙腈/甲酸 (5/95/500 μ g/L)

[0466] 梯度:流速0.5毫升/分钟至0.8毫升/分钟

	时间	A%	B%
	0	98	2
	0.3	98	2
[0467]	3	5	95
	4	5	95
	4.1	98	2
	5.1	98	2

[0468] 使用偶联至PDA和QDa M检测器的Waters I-级UPLC系统进行。

[0469] 方法15

[0470] Waters XBridge BEH C18 XP (2.5 μ m, 2.1x50mm) 柱

[0471] 流动相A:10mM甲酸铵+0.1%NH₃ (pH 10)

[0472] 流动相B:乙腈+5%水+0.1%NH₃ (pH 10)

[0473] 梯度:流速1毫升/分钟

	时间	A%	B%
	0	95	5
	0.1	95	5
[0474]	2.6	5	95
	2.75	5	95
	2.8	95	5
	3	95	5

[0475] 方法16

[0476] Waters XBridge BEH C18 XP (2.5 μ m, 2.1x50mm) 柱

[0477] 流动相A:10mM甲酸铵+0.1%甲酸 (pH 3)

[0478] 流动相B:乙腈+5%水+0.1%甲酸 (pH 3)

[0479] 梯度:流速1毫升/分钟

	时间	A%	B%
	0	95	5
	0.1	95	5
[0480]	2.6	5	95
	2.75	5	95
	2.8	95	5
	3	95	5

[0481] 使用LCMS纯化(碱性模式,LCMS制备型),应用具有ESI源、与2767样品管理器和二极阵列检测器(210-400nm.) 偶联的Waters 2535四元泵的SQD Waters单一四极质谱仪进行。以全MS扫描形式,在正和负模式下,使用碱性溶液获取m/z 100-850的数据。

[0482] 方法17

[0483] Waters XBridge OBD MS C18 (5 μ m,30x50mm) 柱

[0484] 流动相A:水+10mM NH₄HCO₃+50 μ g/L NH₄OH

[0485] 流动相B:乙腈

[0486] 流动相D:水+100mM NH₄HCO₃+500 μ g/L NH₄OH (pH~8.5)

[0487] 梯度:流速35毫升/分钟至45毫升/分钟

	时间	A%	B%	D%
	0	85	5	10
	1	85	5	10
[0488]	7	10	85	5
	9	10	85	5
	12	10	85	5

[0489] 使用偶联至SPD-M20A PDA和Softa Model 400ELS检测器的Shimadzu LCMS-2010EV系统进行。

[0490] 方法18

[0491] Waters XBridge C18 (50mm x 3.0mm,2.5 μ m) 柱

[0492] 流动相A:5mM碳酸氢铵水溶液

[0493] 流动相B:乙腈

[0494] 梯度程序:流速1.2毫升/分钟;柱温箱:50 $^{\circ}$ C

	时间	A%	B%
[0495]	0.0	100	0

- | | | | |
|--------|--|-------|-------|
| | 2.0 | 5 | 95 |
| [0496] | 3.0 | 5 | 95 |
| | 3.2 | 100 | 0 |
| | 4.0 | 100 | 0 |
| [0497] | 使用偶联至SPD-M20A PDA和PL 2100检测器的Shimadzu LCMS-2010EV系统进行。 | | |
| [0498] | <u>方法19</u> | | |
| [0499] | Waters Atlantis dC18 (2.1x100mm, 3 μ m) 柱 | | |
| [0500] | 流动相A:0.1%甲酸的水溶液 | | |
| [0501] | 流动相B:0.1%甲酸的乙腈溶液 | | |
| [0502] | 梯度程序:流速0.6毫升/分钟;柱温40 $^{\circ}$ C | | |
| | 时间 | A% | B% |
| | 0.00 | 95.00 | 5.00 |
| [0503] | 5.00 | 0.00 | 100.0 |
| | 5.40 | 0.00 | 100.0 |
| | 5.42 | 95.00 | 5.00 |
| [0504] | <u>方法20</u> | | |
| [0505] | Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1x50mm, 1.7 μ m) 柱 | | |
| [0506] | 溶剂A:10mM甲酸铵水溶液+0.1%甲酸 | | |
| [0507] | 溶剂B:乙腈+5%水+0.1%甲酸 | | |
| [0508] | 梯度:流速0.7毫升/分钟 | | |
| | 时间 | A% | B% |
| [0509] | 0.00 | 95.00 | 5.00 |
| | 4.00 | 5.00 | 95.00 |
| | 5.00 | 5.00 | 95.00 |
| [0510] | 5.10 | 95.00 | 5.00 |
| [0511] | 使用偶联至PDA和QDa M检测器的Waters I-级UPLC系统进行。 | | |
| [0512] | <u>方法21</u> | | |
| [0513] | X-Bridge C18 (2.1x20mm, 2.5 μ m) 柱 | | |
| [0514] | 流动相A:10mM甲酸铵水溶液+0.1%氨溶液 | | |
| [0515] | 流动相B:乙腈+5%水+0.1%氨溶液 | | |
| [0516] | 梯度程序:流速1毫升/分钟 | | |

	时间	A%	B%
	0.00	95.00	5.00
[0517]	1.50	5.00	95.00
	2.25	5.00	95.00
	2.50	95.00	5.00

[0518] 方法22

[0519] 连接至Waters 2998PDA检测器的Waters Thar 3100SFC系统

[0520] 柱: Amylose-2 25cm

[0521] 等度洗脱液: 80%庚烷-20%2-丙醇, 1毫升/分钟 方法23

[0522] 连接至Waters 2998PDA检测器的Waters Thar 3100SFC系统

[0523] 柱: Chiralpak AS-H 25cm

[0524] 等度洗脱剂: 10%甲醇-90%CO₂, 4毫升/分钟

[0525] LC-MS (基础方法)

[0526] 使用偶联至SPD-M20A PDA和Softa Model 400ELS检测器的Shimadzu LCMS-2010EV系统进行。

[0527] 方法24

[0528] Waters XBridge C18 (30mm x 2.1mm, 2.5μm) 柱

[0529] 流动相A: 5mM甲酸铵缓冲液中的0.1%氨

[0530] 流动相B: 0.1%NH₃的乙腈溶液/5mM甲酸铵缓冲液 (95:5)

[0531] 梯度程序: 流速1.0毫升/分钟

	时间	A%	B%
	0.0	95	5
[0532]	4.0	5	95
	5.0	5	95
	5.1	95	5
	6.5	95	5

[0533] 中间体1[0534] 2-亚环辛基-2-甲酰氨基乙酸甲酯

[0535] 在约-65℃在氮气气氛中将叔丁醇钾的THF溶液 (1M, 48mL, 48mmol) 滴加到异氰基乙酸甲酯 (4.0mL, 41.8mmol) 在无水THF (40mL) 中的溶液中。搅拌5分钟后, 在-70℃缓慢地加入环辛酮 (5g, 39.62mmol) 在无水THF (20mL) 中的溶液。将该反应混合物在-70℃搅拌30分钟, 然后除去冷却浴, 将该混合物温热至20℃, 同时在氮气气氛中搅拌60h。用水 (100mL) 使得到的深红色溶液淬灭, 在20℃搅拌1h。用乙酸乙酯 (3x100mL) 萃取残余物。用盐水 (50mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用硫酸镁干燥, 然后过滤, 真空浓缩。通过急骤柱色谱法, 使用乙酸乙酯的庚烷溶液梯度 (0-90%) 分离得到的粗品粘性橙色油状物, 得到标题化合物 (5.37g,

58%), 为粘性橙色油状物, 其静置时固化。 δ_{H} (500MHz, DMSO- d_6) 9.31 (s, 1H), 8.01 (d, J 1.5Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.31-2.23 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 4H), 1.50-1.31 (m, 6H)。HPLC-MS (方法7): MNa+m/z 248, RT 1.63分钟。

[0536] 中间体2

[0537] 2-环辛基-2-甲酰氨基乙酸甲酯

[0538] 在0℃中氮气气氛中将镁粉(3.15g, 129.6mmol) 谨慎地加到搅拌的中间体1 (2.91g, 12.95mmol) 在无水甲醇(65mL) 中的溶液中。将该混悬液在0℃搅拌1h, 然后温热至20℃, 历时2h。在20℃持续搅拌浑浊的混悬液16h。加入另外部分镁粉(1g, 41.14mmol), 将该混悬液在20℃在氮气中搅拌3.5h。谨慎地真空浓缩该混合物。将残余物混悬于乙酸乙酯(100mL) 和水(200mL), 然后冷却至0℃。用盐酸水溶液处理该混合物, 以辅助固体溶解(约pH 1)。分离各层, 再用乙酸乙酯(3x100mL) 萃取水层。用盐水(50mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用硫酸镁干燥, 然后过滤, 真空浓缩。通过急骤柱色谱法, 使用乙酸乙酯的庚烷溶液梯度(0-80%) 分离得到的粗品橙色粘性油状物, 得到标题化合物(1.53g, 48%), 为粘性橙色油状物。主要旋转异构体: δ_{H} (500MHz, DMSO- d_6) 8.46 (d, J 8.5Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.29 (dd, J 8.6, 6.1Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.73-1.19 (m, 14H)。HPLC-MS (方法19): MH+m/z 228, RT 3.94分钟。

[0539] 中间体3

[0540] 2-氨基-2-环辛基乙酸甲酯盐酸盐

[0541] 在0℃在氮气气氛中将乙酰氯(1.9mL, 26.7mmol) 谨慎地加到搅拌的中间体2 (1.54g, 6.77mmol) 在甲醇(68mL) 中的溶液中。搅拌5分钟后, 将该溶液在50℃加热2h, 然后真空浓缩该混合物。从乙醚(40mL) 中研磨得到的粗品橙色油状物, 通过过滤采集固体, 用乙醚(2x20mL) 洗涤。在50℃真空干燥固体6h, 得到标题化合物(1.43g, 81%), 为黄褐色粉末。 δ_{H} (500MHz, DMSO- d_6) 8.61 (br s, 3H), 3.86 (d, J 4.4Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.68-1.37 (m, 13H), 1.32-1.20 (m, 1H)。

[0542] 中间体4

[0543] 2-环辛基-2-[(3-甲基异噁唑-4-羰基)氨基]乙酸甲酯

[0544] 在0℃向3-甲基-4-异噁唑甲酸(1.65g, 12.7mmol) 和中间体3(3g, 12.73mmol) 在DMF(20mL) 中的溶液中加入HATU(5.99g, 15.3mmol), 然后加入DIPEA(8.9mL, 51mmol, 8.9mL)。将该混合物搅拌过夜, 同时温热至r.t., 然后用水(100mL) 稀释, 用EtOAc(2x80mL) 萃取。用硫酸钠干燥有机萃取物, 然后过滤, 蒸发至干。通过急骤柱色谱法, 使用EtOAc/己烷梯度(10-80%) 纯化残余物, 得到标题化合物(3.85g, 98%), 为黄褐色油状物。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 8.77 (d, J 0.7Hz, 1H), 6.32 (d, J 8.6Hz, 1H), 4.72 (dd, J 8.6, 4.8Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.54 (d, J 0.6Hz, 3H), 2.28-2.12 (m, 1H), 1.83-1.32 (m, 14H)。HPLC-MS (方法7): [M+H]⁺ m/z 309, RT 1.37分钟。

[0545] 中间体5

[0546] 2-环辛基-2-[(3-甲基异噁唑-4-羰基)氨基]乙酸

[0547] 向中间体4(3.85g, 12.5mmol) 在THF(40mL) 中的溶液中加入一水合氢氧化锂(786mg, 18.7mmol) 的水(10mL) 溶液。将该反应混合物在r.t. 搅拌72h, 然后用水(30mL) 稀释, 用2N HCl水溶液(约10mL) 酸化至pH 3。用EtOAc(50mL) 萃取该物质。用硫酸钠干燥水性

提取物,然后过滤,蒸发。向得到的浅褐色油状物中加入乙腈(50mL),同时搅拌。过滤沉淀的固体,用烧结漏斗干燥2h,得到标题化合物(560mg)。浓缩母液。向得到的白色浆液中加入乙醚(60mL),同时搅拌,然后浓缩该混合物。使得到的树胶状物从乙腈(10mL)和水(30mL)中冻干,又得到一批标题化合物(1.7g)。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 8.79 (s, 1H), 6.25 (d, J 8.5Hz, 1H), 4.78 (dd, J 8.5, 4.5Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 1.86-1.36 (m, 14H)。HPLC-MS (方法21): $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$ 295, RT 0.91分钟。

[0548] 中间体6

[0549] 2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-环辛基乙酸甲酯

[0550] 在0℃向溶于DCM(500mL)的中间体3(40g, 0.17mol)中加入三乙胺(68.4g, 0.68mol)和二碳酸二叔丁酯(38.8g, 0.18mol)。将该反应混合物在r. t. 搅拌20h,然后用水(400mL)稀释,用DCM(2x500mL)萃取。用盐水(400mL)洗涤有机层,用硫酸钠干燥,然后过滤,真空浓缩。将粗品残余物与石油醚一起研磨,得到标题化合物(45.2g, 89%),为白色固体。 δ_{H} (250MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.14 (d, J 8.6Hz, 1H), 4.03-3.78 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.02-1.84 (m, 1H), 1.75-1.19 (m, 23H)。

[0551] 中间体7

[0552] 2-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-环辛基乙酸

[0553] 将一水合氢氧化锂(75mg, 1.78mmol)加到搅拌的中间体6(485mg, 1.62mmol)在2:1THF-水(12mL)中的溶液中。将该反应混合物在20℃搅拌15h,然后浓缩,真空干燥2h。将得到的粗品物质(471mg)混悬于EtOAc(20mL),用饱和氯化铵水溶液(20mL),然后用盐酸水溶液(5mL)处理。分离各层,用EtOAc(2x30mL)萃取水层。用盐水(50mL)洗涤合并的有机萃取物,用硫酸钠干燥,然后过滤,真空浓缩,得到标题化合物,为白色粉末。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 4.97 (d, J 9.1Hz), 4.24 (dd, J 9.2, 4.5Hz), 2.14 (s, 2H), 1.45 (s, 21H)。

[0554] 中间体8

[0555] 4-(4-溴-2-甲基苯基)噁烷-4-甲腈

[0556] 在0℃将双(三甲基甲硅烷基)氨基钠的THF溶液(1M, 19.5mL, 19.5mmol)滴加到2-(4-溴-2-甲基苯基)乙腈(3.75g, 17.85mmol)在THF(90mL)中的溶液中。搅拌0.5h后,除去冷却浴,将该反应混合物在20℃搅拌0.5h。滴加1-碘-2-(2-碘乙氧基)乙烷(2.8mL, 19.67mmol)。将该反应混合物在20℃搅拌0.5h。滴加双(三甲基甲硅烷基)氨基钠的THF溶液(1M, 19.5mL, 19.5mmol)。将该反应混合物在20℃搅拌18h,然后用饱和氯化铵水溶液(25mL)淬灭,用水(25mL)稀释。用EtOAc(3x50mL)萃取水层。用盐水(50mL)洗涤合并的有机萃取物,用硫酸钠干燥,然后过滤,真空浓缩。通过急骤柱色谱法,使用叔丁基甲基醚的庚烷溶液梯度(0-25%)纯化得到的棕色油状物,得到标题化合物(2.3g, 45%),为黄色固体。 δ_{H} (250MHz, CDCl_3) 7.47-7.36 (m, 2H), 7.16 (d, J 8.4Hz, 1H), 4.16-4.06 (m, 2H), 4.06-3.91 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 2H), 2.17-1.99 (m, 2H)。HPLC-MS (方法9): $[\text{M}+\text{水}]^+ m/z$ 297和299, RT 1.80分钟。

[0557] 中间体9

[0558] N-[4-(4-氰基噁烷-4-基)-3-甲基苯基]氨基甲酸叔丁酯

[0559] 向可密封的试管中加入中间体8(200mg, 0.71mmol)、氨基甲酸叔丁酯(167mg, 1.43mmol)和碳酸铯(395mg, 1.21mmol)。将试剂混悬于甲苯(2mL)。向该反应混合物中加入

乙酸钡(II) (4.8mg, 21.4 μ mol) 和XPhos (20.4mg, 42.8 μ mol), 然后用氮气吹扫, 超声处理5分钟。密封反应容器, 在90 $^{\circ}$ C加热3h。用水 (10mL) 使该反应混合物淬灭, 然后用EtOAc (20mL) 萃取, 过滤。分离各层, 用EtOAc (20mL) 萃取水层。用盐水 (10mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用硫酸钠干燥, 然后过滤, 真空浓缩。通过柱色谱法, 使用叔丁基甲基醚/庚烷梯度 (0-50%) 分离残余物, 得到标题化合物 (237mg, 95%), 为浅褐色固体。 δ_{H} (250MHz, CDCl_3) 7.31-7.27 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 4.05-3.92 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.34-2.20 (m, 2H), 2.16-1.98 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。HPLC-MS (方法4): $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{m/z}}$ 317, RT 1.79分钟。

[0560] 中间体10

[0561] 4-(4-氨基-2-甲基苯基) 噁烷-4-甲腈

[0562] 将TFA (0.8mL, 10.5mmol) 加到中间体9 (90%纯度, 0.24g, 0.68mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中。将该反应混合物在20 $^{\circ}$ C搅拌5h, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 淬灭, 在20 $^{\circ}$ C搅拌15分钟。分离各层。用DCM (2x15mL) 萃取水层。使用疏水玻璃料过滤合并的有机萃取物, 真空浓缩溶剂, 得到标题化合物 (0.15g, 99%), 为棕色固体。 δ_{H} (250MHz, CDCl_3) 6.96 (d, J 8.3Hz, 1H), 6.52-6.41 (m, 2H), 4.04-3.94 (m, 2H), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.60 (br s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.23-2.09 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 2H)。HPLC-MS (方法2): $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{m/z}}$ 217, RT 0.73分钟。

[0563] 中间体11

[0564] 4-(4-溴-2-甲基苯基) 噁烷-4-甲酰胺

[0565] 将氢氧化钾 (78.5mg, 1.40mmol) 加到中间体8 (100mg, 0.35mmol) 在乙二醇 (2mL) 和水 (0.4mL) 中的溶液中。将该反应混合物在120 $^{\circ}$ C加热20h。加入另外部分氢氧化钾 (109mg, 1.94mmol), 推荐在140 $^{\circ}$ C加热3h。将该反应混合物冷却至20 $^{\circ}$ C, 然后加入水 (5mL), 用乙醚 (2x20mL) 萃取水层。用水 (5mL) 和盐水 (5mL) 洗涤合并的有机萃取物, 然后用硫酸镁干燥, 过滤。真空除去溶剂, 与庚烷共沸, 得到标题化合物 (107mg, 98%), 为粘性淡黄色固体。 δ_{H} (250MHz, CDCl_3) 7.36-7.26 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.00-3.85 (m, 2H), 3.74-3.61 (m, 2H), 2.38-2.22 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.06-1.91 (m, 2H)。HPLC-MS (方法2): $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{m/z}}$ 298和300, RT 1.01分钟。

[0566] 中间体12

[0567] 4-(4-溴-2-甲基苯基) -N,N-二甲基噁烷-4-甲酰胺

[0568] 在0 $^{\circ}$ C将在THF (2mL) 中的中间体11 (95%纯度, 107mg, 0.34mmol) 滴加到氢化钠 (60%纯度, 40.9mg, 1.02mmol) 在THF (1mL) 中的混悬液中。将该反应混合物在0 $^{\circ}$ C搅拌1h, 然后加入碘甲烷 (63.7 μ L, 1.02mmol)。将该反应混合物温热至20 $^{\circ}$ C, 搅拌18h, 然后冷却至0 $^{\circ}$ C, 用水 (2mL) 淬灭。将该混合物温热至20 $^{\circ}$ C, 用乙醚 (2x10mL) 萃取。用盐水 (5mL) 洗涤有机萃取物, 用硫酸镁干燥, 然后过滤, 真空浓缩。通过急骤柱色谱法, 使用叔丁基甲基醚/庚烷梯度 (0-100%) 纯化油性残余物, 得到标题化合物 (88mg, 73%), 为白色固体。 δ_{H} (250MHz, CDCl_3) 7.32-7.26 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 4.00-3.85 (m, 2H), 3.83-3.71 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.27-2.13 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05-1.85 (m, 2H)。HPLC-MS (方法2): $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{m/z}}$ 326和328, RT 1.15分钟。

[0569] 中间体13

[0570] N-{4-[4-(二甲基氨基甲酰基)噁烷-4-基]-3-甲基苯基}氨基甲酸叔丁酯

[0571] 向可密封的试管中加入中间体12 (83%纯度, 95.9mg, 0.24mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (57mg, 0.49mmol) 和碳酸铯 (135mg, 0.41mmol)。将试剂混悬于甲苯 (1mL)。向该反应混合物中加入乙酸钼 (II) (1.6mg, 7.3 μ mol) 和XPhos (7.0mg, 14.6 μ mol), 然后用氮气吹扫, 超声处理5分钟。密封反应容器, 在90 $^{\circ}$ C加热3h。将该反应混合物冷却至20 $^{\circ}$ C, 用水 (10mL) 淬灭, 然后用EtOAc (10mL) 萃取, 过滤。分离各层, 用EtOAc (10mL) 萃取水层。用盐水 (5mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用硫酸钠干燥, 然后过滤, 真空浓缩。通过柱色谱法, 使用叔丁基甲基醚/庚烷梯度 (0-100%) 纯化得到的橙色油状物, 得到标题化合物 (68mg, 61%), 为淡黄色固体。 δ_{H} (250MHz, CDCl_3) 7.38-7.32 (m, 1H), 7.27-7.13 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.12-3.94 (m, 2H), 3.91-3.79 (m, 2H), 2.92 (br s, 3H), 2.49 (br s, 3H), 2.36-2.20 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17-1.94 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。HPLC-MS (方法4): $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{m/z}}$ 363, RT 1.69分钟。

[0572] 中间体14

[0573] 4-(4-氨基-2-甲基苯基)-N,N-二甲基噁烷-4-甲酰胺

[0574] 将TFA (0.17mL, 2.25mmol) 加到中间体13 (86%, 68mg, 0.16mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液中。将该反应混合物在20 $^{\circ}$ C搅拌3h, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL) 淬灭, 在20 $^{\circ}$ C搅拌15分钟。分离各层, 用DCM (2x10mL) 萃取水层。用饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL) 洗涤合并的有机萃取物, 使用疏水性玻璃料过滤, 然后真空浓缩溶剂, 得到标题化合物 (46.9mg, 97%), 为棕色固体。 δ_{H} (250MHz, CDCl_3) 7.19 (d, J 8.4Hz, 1H), 6.58 (dd, J 8.5, 2.6Hz, 1H), 6.50 (d, J 2.5Hz, 1H), 4.12-3.92 (m, 2H), 3.91-3.77 (m, 2H), 2.94 (br s, 3H), 2.55 (br s, 3H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.81-1.43 (m, 2H)。HPLC-MS (方法2): $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{m/z}}$ 263, RT 0.55分钟。

[0575] 中间体15

[0576] 4-{5-氯双环[4.2.0]辛-1(6), 2, 4-三烯-7-亚基}-2-(3-甲基异噁唑-4-基)-4, 5-二氢-1, 3-噁唑-5-酮

[0577] 向搅拌的2-[(3-甲基异噁唑-4-羰基)氨基]乙酸 (44.2g, 240mmol) 在无水DCM (440mL) 中的溶液中分批加入EDC.HCl (59.8g, 312mmol)。将该反应混合物在环境温度搅拌1.5h, 然后用DCM (200mL) 稀释, 用水 (500mL) 淬灭。分离有机层, 用盐水 (2x500mL) 洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤。真空浓缩溶剂, 得到2-(3-甲基异噁唑-4-基)-4H-噁唑-5-酮 (34g), 为黄色固体, 在未进一步纯化的情况下使用它。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 8.83 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.56 (s, 3H)。

[0578] 在0 $^{\circ}$ C将四氯化钛的DCM溶液 (1M, 4.8mL, 4.80mmol) 加到无水THF (9mL) 中。依次滴加2-(3-甲基异噁唑-4-基)-4H-噁唑-5-酮 (0.2g, 1.20mmol) 在无水THF (1.5mL) 中的溶液和5-氯双环[4.2.0]辛-1, 3, 5-三烯-7-酮 (0.2g, 1.32mmol) 在无水THF (1.5mL) 中的溶液。将该反应混合物在0 $^{\circ}$ C搅拌20分钟。在0 $^{\circ}$ C滴加无水吡啶 (0.78mL, 14.47mmol), 历时30分钟。将该反应混合物在0 $^{\circ}$ C再搅拌2h, 然后在20 $^{\circ}$ C搅拌16h。通过添加饱和氯化铵水溶液 (12mL) 使该反应混合物淬灭, 再搅拌10分钟。用EtOAc (2x20mL) 萃取该溶液。用盐水 (20mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用硫酸镁干燥, 然后过滤, 真空浓缩。通过柱色谱法, 使用EtOAc/庚烷梯度 (0-100%) 分离残余物, 得到标题化合物 (311mg, 83%), 为黄色固体。 δ_{H} (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.73 (s, 1H), 7.54 (dd, J 8.1, 7.2Hz, 1H), 7.48 (d, J 8.0Hz, 1H), 7.39 (d, J 7.0Hz, 1H), 4.06 (s,

2H), 2.60 (s, 3H)。HPLC-MS (方法3): $[M+H]^+_{m/z}$ 301和303, RT 1.99分钟。

[0579] 中间体16

[0580] N-(4-溴-3-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯

[0581] 将4-溴-3-氟苯胺 (2.48g, 12.7mmol) 混悬于水 (20mL), 用二碳酸二-叔丁酯 (3.42g, 15.2mmol) 分批处理。将得到的混悬液在 r. t. 快速搅拌40h。用水 (20mL) 稀释浓稠的黄白色混悬液, 搅拌20分钟, 然后通过烧结漏斗过滤。用水 (2x10mL) 洗涤分离的固体, 然后通过抽吸干燥45分钟, 得到标题化合物 (3.46g, 94%), 为黄白色固体。 δ_H (400MHz, $CDCl_3$) 7.44-7.37 (m, 2H), 6.90 (ddd, J 8.7, 2.5, 1.0Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 1.52 (s, 9H)。HPLC-MS (方法7): $[M-^tBu+H]^+_{m/z}$ 234和236, RT 1.22分钟。

[0582] 中间体17

[0583] 3-氟-4-(四氢吡喃-4-基)苯胺

[0584] 在封盖的小瓶中, 将氯化镍二甲氧基乙烷加合物 (5.4mg, 0.024mmol) 和4,4'-二-叔丁基-2,2'-二吡啶基化物 (8mg, 0.029mmol) 混悬于无水1,2-二甲氧基乙烷 (2mL)。使氮气通过该混悬液起泡, 搅拌10分钟。在第二个小瓶中, 在适度的氮气流中将中间体16 (75mg, 0.26mmol) 和 $\{Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)\}PF_6$ (3mg, 2.6 μ mol) 溶于无水1,2-二甲氧基乙烷 (2.4mL), 然后加入4-溴四氢-吡喃 (44 μ L, 0.26mmol)、2,6-卢剔啶 (62 μ L, 0.527mmol) 和三(三甲基甲硅烷基)硅烷 (80 μ L, 0.26mmol)。加入部分氯化镍/二吡啶基溶液 (0.1mL), 用氮气吹扫第二个小瓶15分钟。密封得到的混合物, 在环境温度搅拌, 同时用蓝色LED (450nm) 照射1h。通过柱色谱法, 使用0-100%EtOAc/异己烷梯度纯化残余物。将得到的粗品N-[3-氟-4-(四氢吡喃-4-基)苯基]氨基甲酸叔丁酯 (54mg) 溶于DCM (2mL), 用TFA (0.5mL) 处理, 在 r. t. 搅拌1h。真空浓缩该反应混合物。用DCM (5mL) 稀释残余物, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL) 洗涤。再用DCM萃取水层2次。合并有机层, 然后通过PTFE相分离筒过滤, 真空浓缩。通过柱色谱法, 使用0-100%EtOAc/异己烷梯度纯化残余物, 得到标题化合物 (25mg, 48%)。HPLC-MS (方法7): $[M+H]^+_{m/z}$ 196, RT 1.15分钟。

[0585] 中间体18

[0586] 反式-(4-甲基环己基)甲醇

[0587] 向反式-4-甲基环己烷羧酸 (68.5g, 0.481mol) 在THF (550mL) 中的冷 (-20°C至-5°C) 溶液中缓慢地加入氢化铝锂 (2.4M的THF溶液, 200mL, 0.48mol), 历时约1h。将该混合物在-20°C搅拌1.5h, 然后使其温热至环境温度。用冰-盐浴再冷却该混合物, 然后缓慢和谨慎地加入水 (16mL)、氢氧化钠水溶液 (15wt%, 16mL) 和水 (40mL)。将得到的粘性混合物搅拌10分钟, 然后加入乙醚 (500mL)。将得到的混悬液通过硅藻土垫过滤。减压蒸发溶剂, 得到标题化合物 (63.5g, 100%), 为澄清无色可流动的油状物。 δ_H (500MHz, $CDCl_3$) 3.44 (d, J 6.3Hz, 2H), 1.79-1.69 (m, 4H), 1.47-1.23 (m, 3H), 1.04-0.89 (m, 4H), 0.88 (d, J 6.6Hz, 3H)。

[0588] 中间体19

[0589] 反式-4-甲基环己烷甲醛

[0590] 向中间体18 (30.31g, 0.229mol) 在DCM (250mL)、DIPEA (122mL, 1.15mol) 和DMSO (81.4mL, 0.688mol) 中的冷 (-10°C至-5°C) 溶液中分批加入固体吡啶-三氧化硫复合物 (73g, 0.458mol), 维持内部温度低于20°C。将该反应混合物在环境温度搅拌16h, 然后依次用柠檬酸水溶液 (1M, 200mL) 和盐水 (200mL) 洗涤。通过相分离滤纸过滤有机层。减压除去溶

剂,得到标题化合物(34.9g,100%),为淡黄色油状物。 δ_{H} (250MHz, CDCl_3) 9.61 (d, J 1.6Hz, 1H), 2.28-2.03 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.56-1.14 (m, 3H), 1.07-0.80 (m, 5H, 包括在 δ_{H} 0.90的Me信号(d, J 6.5Hz))。

[0591] 中间体20

[0592] (S)-4-甲基-N-[(1E)-(反式-4-甲基环己基)亚甲基]苯亚磺酰胺

[0593] 向中间体19(34.9g, 229mmol)和(S)-4-甲基苯-亚磺酰胺(35.6g, 229mmol)在DCM(1.2L)中的溶液中加入乙醇钛(IV)(85-90%纯度, 174.5g, 160mL)。将得到的溶液回流加热2h。将该反应混合物冷却至环境温度,然后缓慢地加入水(300mL)。使得到的浓稠糊状物通过硅藻土垫过滤,然后用DCM(300mL)和水(300mL)冲洗。分离两相。用无水硫酸钠干燥DCM相,过滤,然后蒸发溶剂,得到标题化合物(55.7g, 78%),为黄色油状物,静置时部分固化。 δ_{H} (250MHz, CDCl_3) 8.11 (d, J 4.9Hz, 1H), 7.70-7.49 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.38-2.24 (m, 1H), 2.06-1.66 (m, 4H), 1.53-1.16 (m, 4H), 1.07-0.91 (m, 2H), 0.89 (d, J 6.5Hz, 3H)。

[0594] 中间体21

[0595] N-[(S)-氰基(反式-4-甲基环己基)甲基]-(S)-4-甲基苯亚磺酰胺

[0596] 在-78°C下向氰化二乙基铝(1M的甲苯溶液, 103mL, 103mmol)在THF(400mL)中的溶液中加入无水异丙醇(5.3mL, 69mmol)。将该混合物在-78°C搅拌30-60分钟,然后在-78°C经套管加到中间体20(90%纯度, 20.2g, 69mmol)在THF(800mL)中的溶液中,历时约45分钟。将该混合物温热至室温,然后搅拌过夜。用冰-水浴冷却该混合物,然后加入饱和氯化铵水溶液(300mL);有一些气体放出,使内部温度增加至约30°C。1h后,通过硅藻土垫过滤该混合物,然后用水(300mL)和乙酸乙酯(300mL)洗涤垫。分离有机层,再用乙酸乙酯洗涤水层。用盐水洗涤合并的有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤,然后蒸发溶剂。将得到的静置时固化的淡黄色油状物溶于热庚烷-乙酸乙酯,然后使其结晶,得到标题化合物(7.78g, 38%),为白色固体。蒸发残余物,通过自动化柱色谱法纯化,得到两种非对映异构体的澄清混合物。使该混合物从乙酸乙酯-庚烷中重结晶,使用第一批的一些接晶种,得到另一批标题化合物(4.05g, 20%)。 δ_{H} (250MHz, CDCl_3) 7.61 (d, J 8.3Hz, 2H), 7.36 (d, J 8.2Hz, 3H), 4.50 (d, J 7.8Hz, 1H), 3.95 (dd, J 7.9, 5.8Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.25-1.78 (m, 3H), 1.44-0.91 (m, 5H), 0.89 (d, J 6.5Hz, 3H)。

[0597] 中间体22

[0598] 氯化[(S)-氰基(反式-4-甲基环己基)甲基]铵

[0599] 向搅拌的中间体21(6.6g, 22.73mmol)在无水甲醇(130mL)中的溶液中滴加4M氯化氢的1,4-二噁烷溶液(60mL),历时2分钟,此时发生放热至26°C。外部冷却该反应混合物,加入4M氯化氢(60mL)的1,4-二噁烷溶液,历时3分钟。5分钟后,塞紧烧瓶,将该反应混合物在环境温度搅拌2h。真空浓缩挥发性物质。加入乙醚(100mL),然后超声处理该混合物,搅拌15分钟。过滤出固体,用乙醚(3x100mL)洗涤,然后在氮气流中干燥,得到标题化合物(4.10g, 96%),为白色固体。 δ_{H} (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.20 (s, 3H), 4.50 (d, J 5.5Hz, 1H), 1.92-1.77 (m, 3H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.29 (ddp, J 11.4, 6.8, 3.4Hz, 1H), 1.18-1.01 (m, 2H), 0.95-0.83 (m, 5H)。HPLC-MS(方法1): $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{m/z}}$ 153, RT 0.46分钟(100%)。手性LC(方法22): RT 8.84分钟(S, 93%)。

[0600] 中间体23

[0601] 氯化[(S)-羧基(反式-4-甲基环己基)甲基]铵

[0602] 将搅拌的中间体22 (4.05g, 21.46mmol) 在乙酸 (17mL) 和浓盐酸 (85mL) 混合物中的溶液加热至外部温度为130℃ (105℃内部温度)。3h后, 加入另一部分浓盐酸 (25mL), 再经过2h后加入另一部分 (25mL)。将该反应混合物加热1h, 然后冷却。过滤沉淀的固体, 用叔丁基甲基醚冲洗, 然后真空干燥, 得到标题化合物 (3.04g, 68%), 为白色固体。 δ_{H} (500MHz, DMSO- d_6) 8.35 (s, 3H), 3.69 (d, J 4.2Hz, 1H), 1.82-1.65 (m, 4H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.32-1.18 (m, 2H), 1.15-1.02 (m, 1H), 0.93-0.80 (m, 5H)。HPLC-MS (方法2): $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{m/z}}$ 172, RT 0.63分钟。

[0603] 中间体24

[0604] (2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(反式-4-甲基环己基)乙酸

[0605] 向搅拌中间体23 (25.1g, 120.8mmol) 在水 (350mL) 中的混悬液中加入碳酸钠 (55g, 0.52mol) 如, 然后加入在1,4-二噁烷 (500mL) 中的二碳酸二-叔丁酯 (39.6g, 181mmol)。将该反应混合物搅拌4h。真空除去挥发性物质, 然后冷却该混悬液, 加入1N盐酸, 使pH达到1。用乙酸乙酯 (3x250mL) 萃取该混合物。合并有机层, 依次用水 (200mL) 和盐水 (200mL) 洗涤, 然后通过相分离纸过滤。蒸发挥发性物质。将得到的固体在庚烷 (500mL) 中研磨, 然后过滤, 用庚烷 (2x100mL) 洗涤, 烘干, 得到标题化合物 (28.8g, 87%), 为白色固体。 δ_{H} (500MHz, DMSO- d_6) 12.40 (s, 1H), 6.89 (d, J 8.5Hz, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 1.69-1.53 (m, 5H), 1.37 (s, 9H), 1.28-1.19 (m, 1H), 1.09 (dp, J 22.9, 12.6, 11.6Hz, 2H), 0.91-0.76 (m, 5H)。HPLC-MS (方法1): $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{m/z}}$ 271, RT 3.34分钟。手性SFC (方法23): RT 2.61分钟 (100%)。 $[\alpha]_{20}^{\text{D}}$ 28.3° (c3.202, 氯仿)。

[0606] 中间体25(方法A)

[0607] N-{(1S)-1-(反式-4-甲基环己基)-2-氧代-2-[4-(四氢吡喃-4-基)-苯胺基]乙基}氨基甲酸叔丁酯

[0608] 将中间体24 (250mg, 0.92mmol) 溶于DCM (6mL), 然后在r.t.加入HATU (433mg, 1.11mmol) 和DIPEA (0.321mL, 1.85mmol)。5-10分钟后, 加入4-(四氢吡喃-4-基)苯胺 (172mg, 0.97mmol)。将该反应混合物在r.t.搅拌过夜, 然后用DCM (15mL) 稀释, 用水 (20mL) 淬灭。用DCM将水相萃取1次。使合并的有机萃取物通过疏水性相分离器, 真空干燥。通过柱色谱法, 使用异己烷/EtOAc (0-100%), 然后使用MeOH/EtOAc (0-30%) 梯度纯化得到的橙色残余物, 得到标题化合物 (411mg, 98%), 为浅棕色固体。 δ_{H} (300MHz, CDCl_3) 7.75 (s, 1H), 7.53-7.41 (m, 2H), 7.18 (d, J 8.4Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.16-4.02 (m, 2H), 3.95 (dd, J 8.5, 6.7Hz, 1H), 3.59-3.42 (m, 2H), 2.81-2.64 (m, 1H), 1.91-1.63 (m, 11H), 1.45 (s, 9H), 1.39-1.19 (m, 1H), 1.19-0.91 (m, 2H), 0.87 (d, J 6.5Hz, 3H)。HPLC-MS (方法7): $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+_{\text{m/z}}$ 375, RT 1.27分钟。

[0609] 中间体26(方法B)

[0610] 氯化{(1S)-1-(反式-4-甲基环己基)-2-氧代-2-[4-(四氢吡喃-4-基)苯胺基]乙基}-铵

[0611] 将中间体25 (411mg, 0.91mmol) 溶于MeOH (8mL) 和DCM (4mL)。用HCl的1,4-二噁烷溶液 (4N, 1.82mL, 7.28mmol) 处理该混合物, 在r.t.搅拌过夜。真空浓缩该反应体系, 得到标题化合物, 在未经进一步纯化的情况下使用它。

[0612] 中间体27

[0613] N-(4-溴-3,5-二氟苯基)氨基甲酸叔丁酯

[0614] 将4-溴-3,5-二氟苯胺(2.58g, 11.32mmol)混悬于水(20mL),加入二碳酸二-叔丁酯(3.08g, 13.7mmol)。将该混合物剧烈搅拌72h,然后加入THF(10mL)。在r.t.搅拌1.5h后,分批加入二碳酸二-叔丁酯(1.65g)。将该混合物在r.t.再搅拌18h,然后真空浓缩。通过柱色谱法,使用EtOAc/异己烷梯度(0-20%)纯化残余物,得到标题化合物(2.63g, 75%),为白色结晶固体。HPLC-MS(方法7): $[M-{}^t\text{Bu}+H]^+_{m/z}$ 252和254,RT 1.28分钟。

[0615] 中间体28

[0616] 三氟乙酸[3,5-二氟-4-(四氢吡喃-4-基)苯基]铵

[0617] 在封盖的小瓶中,将氯化镍二甲氧基乙烷加合物(5.4mg, 0.024mmol)和4,4'-二-叔丁基-2,2'-二吡啶基化物(8mg, 0.029mmol)混悬于无水1,2-二甲氧基乙烷(2mL)。使氮气通过该混悬液起泡,搅拌10分钟。在第二个小瓶中,在适度的氮气气氛中将中间体27(100mg, 0.325mmol)和 $\{\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})\}\text{PF}_6$ (3.8mg, 3.2 μmol)溶于无水1,2-二甲氧基乙烷(2.4mL),然后加入4-溴四氢-吡喃(58 μL , 0.33mmol)、2,6-卢剔啶(76 μL , 0.646mmol)和三(三甲基甲硅烷基)硅烷(100 μL , 0.33mmol)。向第二个小瓶中加入部分氯化镍/二吡啶基溶液(0.1mL),用氮气吹扫容器10分钟。密封试管,将该混合物在环境温度搅拌,同时用蓝色LED(450nm)照射2h。通过柱色谱法,使用EtOAc/异己烷梯度(0-100%)纯化残余物。将得到的粗品N-[3,5-二氟-4-(四氢吡喃-4-基)苯基]氨基甲酸叔丁酯棕色固体(11mg)溶于DCM(1.5mL),用TFA(0.2mL)处理,在r.t.搅拌18h。真空浓缩该反应混合物,与甲苯共沸,得到粗品标题化合物(11mg),在未经进一步纯化的情况下使用它。HPLC-MS(方法7): $[M+H]^+_{m/z}$ 214,RT 0.81分钟。

[0618] 中间体29

[0619] 2-(4-硝基苯基)乙酸乙酯

[0620] 向4-硝基苯基乙酸(10.0g, 55.2mmol)在EtOH(80mL)中的溶液中加入亚硫酸氯(0.80mL, 11.0mmol)。将该反应混合物在r.t.搅拌16h,然后真空浓缩。将残余物溶于DCM(600mL),然后用水(600mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(600mL)洗涤。分离有机层,然后用无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到标题化合物(11.0g, 95%),为黄白色固体。 δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6) 8.20(d, J 8.31Hz, 2H), 7.57(d, J 8.31Hz, 2H), 4.10(q, J 6.85Hz, 2H), 3.88(s, 2H), 1.19(t, J 7.09Hz, 3H)。

[0621] 中间体30

[0622] 4-(4-硝基苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸乙酯

[0623] 在0 $^{\circ}\text{C}$ 向中间体29(11.0g, 52.6mmol)在DMF(100mL)中的溶液中加入NaH(2.31g, 57.8mmol)。将该反应混合物搅拌30分钟,然后滴加1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(18.3g, 78.9mmol)。将该反应混合物在80 $^{\circ}\text{C}$ 加热16h,然后冷却至室温,用水(1000mL)淬灭,用EtOAc(3x600mL)萃取。分离有机层,用无水硫酸钠干燥,真空浓缩。通过柱色谱法纯化粗品残余物(硅胶, 100-200目, 10%EtOAc的己烷溶液),得到标题化合物(6.0g, 41%),为黄白色固体。 δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6) 8.23(d, J 8.80Hz, 2H), 7.67(d, J 8.80Hz, 2H), 4.11(q, J 6.85Hz, 2H), 3.78-3.87(m, 2H), 3.42-3.49(m, 2H), 2.40-2.43(m, 2H), 1.89-1.99(m, 2H), 1.11(t, J 7.09Hz, 3H)。

[0624] 中间体31

[0625] 4-(4-硝基苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸

[0626] 向中间体30 (0.70g, 2.51mmol) 在THF (7mL) 和水 (3mL) 中的溶液中加入LiOH·H₂O (0.42g, 10.0mmol)。将该反应混合物在r.t. 搅拌16h, 然后真空浓缩。用水 (15mL) 稀释残余物, 然后用1M HCl酸化至pH 4, 用EtOAc (2x25mL) 萃取。分离有机层, 然后用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物 (0.60g, 83%), 为白色固体。 δ_{H} (400MHz, DMSO-d₆) 13.04 (br s, 1H), 8.23 (d, J 8.80Hz, 2H), 7.69 (d, J 8.80Hz, 2H), 3.80-3.86 (m, 2H), 3.46-3.51 (m, 2H), 2.40 (d, J 13.21Hz, 2H), 1.84-1.93 (m, 2H)。

[0627] 中间体32

[0628] N,N-二甲基-4-(4-硝基苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺

[0629] 向中间体31 (0.60g, 2.39mmol) 和二甲胺 (2M的THF溶液, 3.58mL, 7.16mmol) 在DCM (6mL) 中的溶液中加入DIPEA (0.83mL, 4.78mmol) 和HATU (50%, 2.18g, 2.87mmol)。将该反应混合物在r.t. 搅拌4h, 然后用水 (10mL) 淬灭, 用EtOAc (3x10mL) 萃取。分离有机层, 用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。通过柱色谱法纯化粗品残余物 (70% EtOAc的己烷溶液), 得到标题化合物 (0.42g, 63%), 为白色固体。 δ_{H} (400MHz, DMSO-d₆) 8.24 (d, J 8.80Hz, 2H), 7.53 (d, J 8.80Hz, 2H), 3.76-3.79 (m, 2H), 3.53-3.66 (m, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.20 (d, J 13.69Hz, 2H), 1.88-2.00 (m, 2H)。HPLC-MS (方法18): [M+H]⁺m/z 279, RT 1.64分钟。

[0630] 中间体33

[0631] 4-(4-氨基苯基)-N,N-二甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺

[0632] 向中间体32 (0.42g, 1.51mmol) 在MeOH (6mL) 中的溶液中加入SnCl₂·2H₂O (1.02g, 4.53mmol)。将该反应混合物在r.t. 搅拌16h, 然后真空浓缩。用2% MeOH的DCM溶液 (3x25mL) 洗涤残余物, 然后淬灭, 真空干燥, 得到标题化合物 (0.50g, 87%), 为黄白色固体。 δ_{H} (400MHz, DMSO-d₆) 6.88 (d, J 8.80Hz, 2H), 6.57 (d, J 8.80Hz, 2H), 4.12 (br s, 2H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.54 (t, J 10.52Hz, 2H), 3.17 (s, 6H), 2.11 (d, J 13.69Hz, 2H), 1.76-1.85 (m, 2H)。HPLC-MS (方法18): [M+H]⁺m/z 249, RT 1.38分钟。

[0633] 中间体34

[0634] N-{(1S)-2-[3-氟-4-(四氢吡喃-4-基)苯胺基]-1-(反式-4-甲基-环己基)-2-氧代乙基}氨基甲酸叔丁酯

[0635] 将中间体24 (100mg, 0.37mmol) 溶于DCM (3mL), 然后在r.t. 加入HATU (173mg, 0.44mmol) 和DIPEA (128 μ L, 0.74mmol)。5-10分钟后, 加入作为在DCM (2mL) 中的溶液的中间体17 (76mg, 0.39mmol)。将该反应混合物在r.t. 搅拌过夜, 然后用DCM (5mL) 稀释, 用水 (5mL) 淬灭。用水相萃取3次。使合并的有机层通过疏水性相分离器, 真空浓缩。通过柱色谱法, 使用EtOAc/DCM (0-50%), 然后MeOH/DCM (0-10%) 梯度纯化粗物质, 得到标题化合物 (191mg, 97%), 为黄白色固体。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 7.96 (s, 1H), 7.46 (dd, J 12.2, 2.1Hz, 1H), 7.14 (t, J 8.1Hz, 1H), 7.09 (dd, J 8.4, 2.1Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.09-4.03 (m, 2H), 3.94 (dd, J 8.5, 6.8Hz, 1H), 3.54 (td, J 11.7, 2.3Hz, 3H), 3.06 (tt, J 11.8, 3.9Hz, 1H), 1.88-1.66 (m, 8H), 1.45 (s, 10H), 1.37-1.19 (m, 3H), 1.19-0.89 (m, 3H), 0.87 (d, J 6.5Hz, 3H)。HPLC-MS (方法7): [M-^tBu+H]⁺m/z 393, RT 1.34分钟。

[0636] 中间体35

[0637] (2S)-2-氨基-N-[3-氟-4-(四氢吡喃-4-基)苯基]-2-(反式-4-甲基-环己基)乙酰胺三氟乙酸盐

[0638] 在氮气气氛中将中间体34 (191mg, 0.38mmol) 溶于DCM (4mL), 冷却至0°C (冰浴), 用TFA (0.5mL, 7mmol) 处理。将该反应混合物搅拌18h, 然后真空浓缩, 得到粗品标题化合物, 在未经进一步纯化的情况下使用它。

[0639] 中间体36

[0640] [4-(4-氨基苯基)四氢吡喃-4-基](3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲酮

[0641] 将4-(4-氨基苯基)四氢吡喃-4-甲酸 (500mg, 2.26mmol)、3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐 (324mg, 2.37mmol) 和HATU (930mg, 2.37mmol) 加到圆底烧瓶中, 然后加入DCM (30mL) 和DIPEA (0.83mL, 4.8mmol)。将该反应混合物在r.t. 搅拌3h, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 淬灭, 用DCM (3x15mL) 萃取。合并有机萃取物, 通过疏水性玻璃料过滤, 真空浓缩, 得到标题化合物 (800mg粗品, 100%), 为黄白色固体, 在未经进一步纯化的情况下使用它。 δ_{H} (300MHz, DMSO- d_6) 6.99-6.85 (m, 2H), 6.63-6.50 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.08 (s, 4H), 3.70 (dt, J 11.6, 4.0Hz, 2H), 3.53 (td, J 11.6, 2.3Hz, 2H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.80 (ddd, J 13.9, 10.0, 4.1Hz, 2H)。LCMS (方法8): $\text{MH}^+_{\text{m/z}}$ 297.0, RT 0.86分钟。

[0642] 中间体37

[0643] N-[(1S)-1-环己基-2-{4-[4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)四氢吡喃-4-基]苯胺基}-2-氧代乙基]氨基甲酸苄酯

[0644] 将中间体36 (500mg, 1.68mmol)、(2S)-2-环己基-2-(苯氧基羰基-氨基)乙酸 (516mg, 1.77mmol) 和HATU (694mg, 1.77mmol) 加到圆底烧瓶中, 然后加入DCM (20mL)。将该混合物在r.t. 搅拌, 然后加入DIPEA (0.62mL, 3.6mmol)。将该混合物在r.t. 搅拌18h, 然后真空浓缩, 通过柱色谱法纯化 (硅胶, 10-50%EtOAc的DCM溶液梯度)。真空浓缩合并的级分, 得到标题化合物 (430mg, 45%), 为白色固体。 δ_{H} (300MHz, DMSO- d_6) 10.13 (s, 1H), 7.65 (d, J 8.5Hz, 2H), 7.49 (d, J 8.4Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 4H), 7.27-7.19 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.47-4.00 (br s, 4H), 4.10-3.86 (m, 2H), 3.72 (d, J 11.5Hz, 2H), 3.56 (t, J 10.6Hz, 2H), 2.18 (d, J 13.4Hz, 2H), 1.96-1.42 (m, 7H), 1.28-0.94 (m, 6H)。LCMS (方法8): $\text{MH}^+_{\text{m/z}}$ 570.4, RT 2.21分钟。

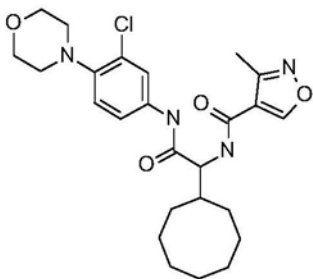
[0645] 中间体38

[0646] (2S)-2-氨基-2-环己基-N-{4-[4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)四氢吡喃-4-基]苯基}乙酰胺

[0647] 将中间体37 (405mg, 0.71mmol) 溶于乙醇 (30mL) 和乙酸乙酯 (10mL)。加入Pd/C (10%w/w, 80mg)。给该混合物脱气, 放入氢气气氛中 (球囊), 然后搅拌18h。给该混合物脱气, 通过硅藻土垫过滤, 然后用乙醇 (2x5mL) 洗涤, 真空浓缩, 得到标题化合物 (308mg, 99%), 为白色固体。 δ_{H} (300MHz, DMSO- d_6) 10.00 (br s, 1H), 7.77-7.59 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 2H), 4.35 (t, J 5.1Hz, 1H), 4.12 (br s, 4H), 3.72 (dt, J 11.4, 4.0Hz, 2H), 3.56 (t, J 10.5Hz, 2H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.10 (d, J 5.7Hz, 1H), 2.18 (d, J 13.4Hz, 2H), 1.87 (ddd, J 13.6, 9.9, 3.9Hz, 2H), 1.79-1.46 (m, 5H), 1.12 (m, 6H)。LCMS (方法8): $\text{MH}^+_{\text{m/z}}$ 436.0, RT 1.57分钟。

[0648] 实施例1

[0649]

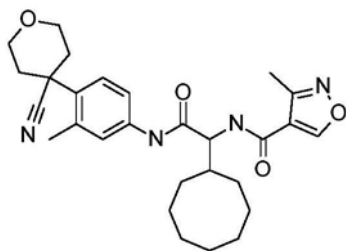


[0650] N-{2-[3-氯-4-(吗啉-4-基)苯胺基]-1-环辛基-2-氧代乙基}-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺

[0651] 将3-氯-4-(吗啉-4-基)苯胺(37mg, 0.17mmol)在DMF(700 μ L)中的溶液加到中间体5(50mg, 0.17mmol)中,然后加入DIPEA(40 μ L, 0.187mmol)和HATU(80mg, 0.187mmol)。将得到的混悬液在r. t.在密封试管中搅拌60h。通过制备型HPLC纯化该反应混合物(方法20),得到标题化合物(30mg, 36%),为白色固体。 δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6) 10.31(s, 1H), 9.52-9.28(m, 1H), 8.51(d, J 8.6Hz, 1H), 7.84(d, J 2.4Hz, 1H), 7.49(dd, J 8.7, 2.5Hz, 1H), 7.15(d, J 8.8Hz, 1H), 4.43(t, J 8.7Hz, 1H), 3.73(t, J 4.5Hz, 4H), 2.92(t, J 4.7Hz, 4H), 2.37(s, 3H), 1.79-1.28(m, 15H)。uPLC-MS(方法15): $[M+H]^+$ m/z 489和491, RT 2.99分钟。

[0652] 实施例2

[0653]

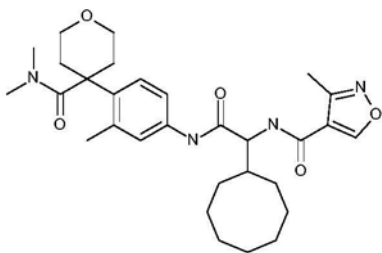


[0654] N-[4-(4-氰基四氢吡喃-4-基)-3-甲基苯基]-2-环辛基-2-[(3-甲基异噁唑-4-基)甲酰氨基]乙酰胺

[0655] 向密封试管中加入在DCM(2mL)中的EDC.HCl(81.4mg, 0.42mmol)和中间体5(125mg, 0.42mmol)。将该反应混合物在20 $^{\circ}$ C搅拌0.5h。在氮气流中除去溶剂,加入在THF(2mL)中的中间体10(62.3mg, 0.29mmol),然后加入乙酸(0.25mL, 4.33mmol)。密封该反应混合物,在60 $^{\circ}$ C加热1h。冷却后,用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)使该反应混合物淬灭。用EtOAc(2x20mL)萃取水层。用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)洗涤合并的有机萃取物,用硫酸钠干燥,然后过滤,真空浓缩。通过急骤柱色谱法,使用EtOAc/庚烷梯度(0-65%)纯化得到的橙色油状物,冷冻干燥后得到标题化合物(94mg, 67%),为淡黄色固体。 δ_{H} (500MHz, DMSO- d_6) 10.27(s, 1H), 9.44(s, 1H), 8.48(d, J 8.6Hz, 1H), 7.59-7.54(m, 1H), 7.53(d, J 2.1Hz, 1H), 7.29(d, J 8.8Hz, 1H), 4.51-4.44(m, 1H), 4.04-3.96(m, 2H), 3.77-3.68(m, 2H), 2.54(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.29-2.22(m, 2H), 2.15-2.06(m, 1H), 2.03-1.93(m, 2H), 1.73-1.62(m, 3H), 1.61-1.45(m, 7H), 1.45-1.36(m, 4H)。uPLC-MS(方法1): $[M+H]^+$ m/z 493, RT 3.74分钟。

[0656] 实施例3(方法C)

[0657]



[0658] 4-(4-{2-环辛基-2-[(3-甲基异噁唑-4-基)甲酰氨基]乙酰氨基}-2-甲基苯基)-N,N-二甲基四氢吡喃-4-甲酰胺

[0659] 向密封试管中加入在DCM(1mL)中的EDC.HCl(52mg,0.27mmol)和中间体5(80mg,0.27mmol)。将该反应混合物在20℃搅拌0.5h。在氮气流中除去溶剂,加入在THF(1mL)中的中间体14(46.9mg,0.18mmol),然后加入乙酸(0.15mL,2.68mmol)。密封该反应混合物,在60℃加热1h。冷却后,用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)使该反应混合物淬灭。用EtOAc(2x20mL)萃取水层。用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)洗涤合并的有机萃取物,用硫酸钠干燥,然后过滤,真空浓缩。通过急骤柱色谱法,使用EtOAc/庚烷梯度(0-100%),然后使用制备型HPLC(方法13)纯化得到的橙色油状物,冷冻干燥后得到标题化合物(44mg,44%),为白色固体。 δ_{H} (500MHz,CD₃OD)9.14(s,1H),7.55(dd,J 8.7,2.4Hz,1H),7.48(d,J 8.7Hz,1H),7.41(d,J 2.2Hz,1H),4.51(d,J 8.4Hz,1H),4.04-3.88(m,2H),3.87-3.79(m,2H),2.94(s,3H),2.57(s,3H),2.45(s,3H),2.38-2.30(m,2H),2.27-2.20(m,4H),2.21-1.96(m,2H),1.85-1.74(m,3H),1.74-1.63(m,4H),1.62-1.49(m,7H)。uPLC-MS(方法1):[M+H]⁺m/z 439,RT 3.45分钟。

[0660] 实施例4-19

[0661] 根据方法C由中间体5和适宜的苯胺或杂芳基胺制备了如下标题化合物。

[0662] 用于实施例4-18的苯胺或杂芳基胺原料通过商购获的。用于实施例19的苯胺原料为中间体33。

[0663]

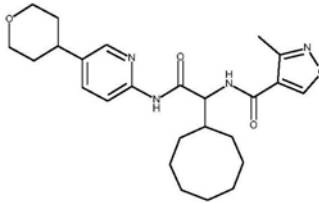
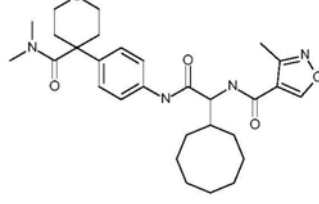
实施例	结构	名称	LCMS方法	LCMS质量	LCMS RT(分钟)
4		N-{1-环辛基-2-[3-甲基-4-(吗啉-4-基)苯胺基]-2-氧代乙基}-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	15	468.9	2.94
5		N-{1-环辛基-2-[3-氟-4-(吗啉-4-基)苯胺基]-2-氧代乙基}-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	15	472.9	2.83

[0664]

6		N-(1-环辛基-2-[[6-(吗啉-4-基)-吡啶-3-基]氨基]-2-氧代乙基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	14	456.2	1.86
7		N-(1-环辛基-2-氧代-2-[4-(四氢吡喃-4-基)苯胺基]乙基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	14	454.3	2.44
8		N-(1-环辛基-2-氧代-2-[4-(四氢异噁唑-3-基)苯胺基]乙基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	8	440.0	2.51
9		N-(1-环辛基-2-氧代-2-[4-(5-氧代-吡咯烷-2-基)苯胺基]乙基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	8	453.0	2.19
10		N-(1-环辛基-2-氧代-2-[[5-(四氢吡喃-4-基)异噁唑-3-基]氨基]乙基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	14	445.0	2.13
11		N-(1-环辛基-2-[[4-甲基-3-(四氢吡喃-4-基)异噁唑-5-基]氨基]-2-氧代乙基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	13	459.0	2.64

[0665]

12		N-{1-环辛基-2-[3-甲氧基-4-(吗啉-4-基)苯胺基]-2-氧代乙基}-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	14	485.3	2.09
13		N-{1-环辛基-2-[3,5-二氟-4-(吗啉-4-基)-苯胺基]-2-氧代乙基}-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	14	491.3	2.55
14		N-(2-[[5-氯-6-(吗啉-4-基)-吡啶-3-基]氨基]-1-环辛基-2-氧代乙基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	14	490.2 & 492.2	2.42
15		N-(1-环辛基-2-[[5-氟-6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基]-2-氧代乙基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	14	474.3	2.31
16		N-{1-环辛基-2-[4-(4-羟基四氢吡喃-4-基)苯胺基]-2-氧代乙基}-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	14	470.3	2.11
17		N-{2-[4-(4-氰基四氢吡喃-4-基)-苯胺基]-1-环辛基-2-氧代乙基}-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	12	479.2	2.79

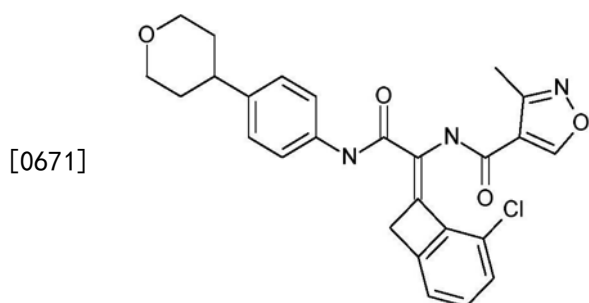
[0666]		N-(1-环辛基-2-氧代-2-[5-(四氢吡喃-4-基)吡啶-2-基]-氨基}乙基)-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	12	455.2	2.75
		4-(4-{2-环辛基-2-[(3-甲基异噁唑-4-基)氨基]甲酰胺基}-乙酰胺基}苯基)-N,N-二甲基四氢吡喃-4-甲酰胺	24	525.0	2.76

[0667] 选择的¹H NMR数据

[0668] 实施例4: δ_{H} (400MHz, CD_3OD) 9.14 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.45-7.27 (m, 1H), 7.04 (d, J 8.3Hz, 1H), 3.93-3.71 (m, 4H), 2.88 (m, 4H), 2.46 (d, J 0.6Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.85-1.44 (m, 15H)。

[0669] 实施例5: δ_{H} (400MHz, DMSO-d_6) 10.31 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.54 (d, J 8.6Hz, 1H), 7.59 (dd, J 14.9, 2.3Hz, 1H), 7.35-7.13 (m, 1H), 7.01 (dd, J 9.9, 8.8Hz, 1H), 4.44 (t, J 8.7Hz, 1H), 3.77-3.69 (m, 4H), 2.98-2.91 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.72-1.31 (m, 14H)。

[0670] 实施例20

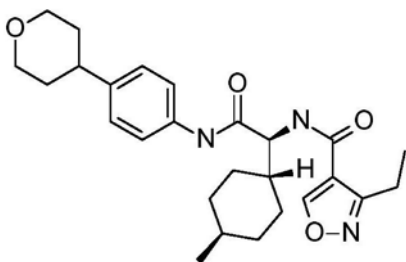


[0672] 2-[(7Z)-5-氯双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-亚基]-2-[(3-甲基异噁唑-4-基)-甲酰胺基]-N-[4-(四氢吡喃-4-基)苯基]乙酰胺

[0673] 将乙酸 (121 μL , 2.11mmol) 加到搅拌的中间体15 (65mg, 0.21mmol) 和4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯胺 (38mg, 0.21mmol) 在无水THF (1.5mL) 中的溶液中。用氮气吹扫容器, 密封, 在60 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌18h。冷却至室温时, 真空浓缩该反应混合物。通过制备型HPLC纯化残余物 (方法15), 冷冻干燥后, 得到标题化合物 (14.1mg, 13%), 为黄白色固体。 δ_{H} (500MHz, DMSO-d_6) 10.08 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.63 (d, J 8.5Hz, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.31 (d, J 8.0Hz, 1H), 7.29 (d, J 7.1Hz, 1H), 7.21 (d, J 8.6Hz, 2H), 4.04-3.86 (m, 4H), 3.43 (td, J 11.3, 3.1Hz, 2H), 2.80-2.67 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.82-1.57 (m, 4H)。uPLC-MS (方法1): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 476和478, RT 3.31分钟。

[0674] 实施例21 (方法D)

[0675]



[0676] 3-乙基-N-((1S)-1-(反式-4-甲基环己基)-2-氧代-2-[4-(四氢吡喃-4-基)苯胺基]乙基}异噁唑-4-甲酰胺

[0677] 将3-乙基异噁唑-4-甲酸(40.51mg, 0.29mmol)、HATU(135.0mg, 0.344mmol)和DIPEA(200 μ L, 1.15mmol)在DCM(1mL)中在r.t.搅拌15分钟。一次性加入作为在DCM(3mL)中的溶液的中间体26(100mg, 0.29mmol)。将该反应混合物在室温搅拌过夜,然后在氮气流中浓缩。通过柱色谱法,使用EtOAc/异己烷(0-100%),然后MeOH/EtOAc(0-20%)的梯度纯化残余物,得到标题化合物,为白色固体(98mg, 67%)。 δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6) 10.34(s, 1H), 9.41(s, 1H), 8.50(d, J 8.2Hz, 1H), 7.57(dd, J 13.2, 1.8Hz, 1H), 7.32-7.24(m, 2H), 4.36(t, J 8.4Hz, 1H), 3.98-3.86(m, 2H), 3.44(td, J 11.6, 2.3Hz, 2H), 2.98(tt, J 11.7, 3.9Hz, 1H), 2.83(q, J 7.6Hz, 2H), 1.88-1.77(m, 1H), 1.77-1.49(m, 8H), 1.35-1.25(m, 1H), 1.25-1.18(m, 1H), 1.20-1.12(m, 4H), 1.10-0.95(m, 1H), 0.94-0.76(m, 4H)。HPLC-MS(方法8): $[M+H]^+$ m/z 454, RT 2.46分钟。

[0678] 实施例22-30

[0679] 通过三步法制备了如下标题化合物,该三步法包括:

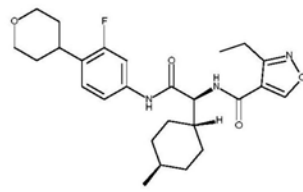
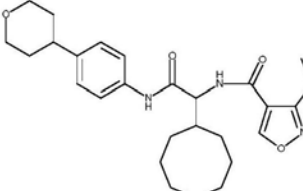
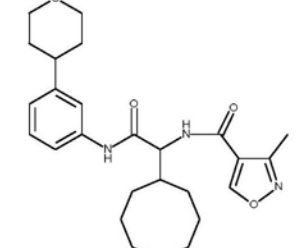
[0680] (i) 根据方法A,使中间体7或中间体24和适宜的苯胺或杂芳基胺反应;

[0681] (ii) 根据方法B,使由此得到的物质脱保护;以及

[0682] (iii) 根据方法D,使由此得到的物质与商购的酸反应。

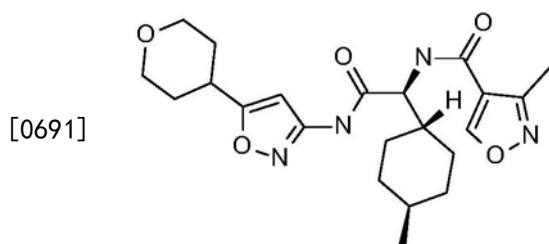
[0683] 用于实施例22和30的步骤(i)中的苯胺原料分别为中间体17和28。用于实施例23-29的相应原料为商购苯胺或杂芳基胺。

[0684]

实施例	结构	名称	LCMS 方法	LCMS 质量	LCMS RT (分钟)
22		3-乙基-N-((1S)-2-[3-氟-4-(四氢吡喃-4-基)苯胺基]-1-(反式-4-甲基环己基)-2-氧代乙基}异噁唑-4-甲酰胺	8	472.0	2.66
23		N-{1-环辛基-2-氧代-2-[4-(四氢吡喃-4-基)苯胺基]-乙基}-3-乙基异噁唑-4-甲酰胺	8	468.0	2.78
24		N-{1-环辛基-2-氧代-2-[3-(四氢吡喃-4-基)苯胺基]-乙基}-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	8	454.0	2.65

[0689] 将中间体35 (33mg, 0.095mmol) 溶于DCM (1mL), 用DIPEA (33 μ L, 0.189mmol) 处理, 然后加入N-甲基-N-(四氢吡喃-4-基)氨基甲酰氯 (21mg, 0.11mmol)。将得到的混合物在r.t. 搅拌18h。在接下来的48h内反复各自加入DIPEA和N-甲基-N-(四氢吡喃-4-基)氨基甲酰氯 (21mg, 0.11mmol), 以使反应完成。通过柱色谱法, 使用EtOAc/异己烷 (0-100%), 然后MeOH/EtOAc (0-20%) 的梯度纯化粗品反应混合物, 得到标题化合物 (25mg, 21%), 为无色玻璃状物。 δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6) 10.15 (s, 1H), 7.61-7.51 (m, 1H), 7.31-7.18 (m, 2H), 6.10 (d, J 8.3Hz, 1H), 4.15 (tt, J 11.8, 4.0Hz, 1H), 4.05 (t, J 8.4Hz, 1H), 3.90 (ddt, J 20.7, 10.6, 4.0Hz, 4H), 3.48-3.34 (m, 4H), 2.98 (ddt, J 11.7, 7.8, 4.1Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.83 (d, J 12.4Hz, 1H), 1.77-1.55 (m, 8H), 1.50 (d, J 12.9Hz, 1H), 1.40 (t, J 13.0Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.18-1.04 (m, 1H), 1.02-0.88 (m, 1H), 0.85 (dd, J 8.5, 4.7Hz, 5H)。HPLC-MS (方法8): $[M+H]^+$ m/z 490, RT 2.42分钟。

[0690] 实施例32 (方法E)

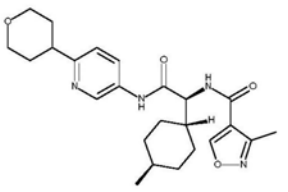
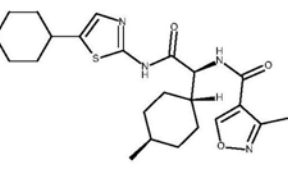
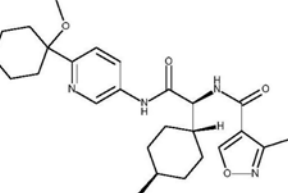
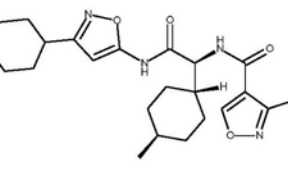
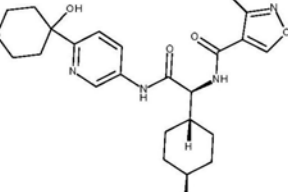


[0692] 3-甲基-N-[(1S)-1-(反式-4-甲基环己基)-2-氧代-2-[[5-(四氢吡喃-4-基)异噁唑-3-基]氨基]乙基]异噁唑-4-甲酰胺

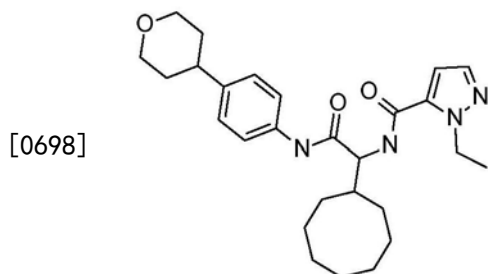
[0693] 将中间体24 (21mg, 0.077mmol) 溶于DMF (0.4mL, 5mmol), 然后加入5-(四氢吡喃-4-基)异噁唑-3-胺 (14mg, 0.079mmol)、DIPEA (20 μ L, 0.12mmol) 和2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物溶液 (51mg, 0.08mmol)。密封小瓶, 将该反应混合物在70 $^{\circ}$ C加热18h, 然后用DCM (0.5mL) 和水 (0.5mL) 稀释。振摇该混合物, 通过PTFE相分离器 (3mL) 过滤, 然后真空浓缩。将粗品残余物溶于MeOH (0.4mL), 用HCl的1,4-二噁烷溶液 (4N, 0.5mL) 处理。将该反应混合物在r.t. 搅拌1h, 然后真空浓缩。将粗品残余物混悬于DCM (1.0mL), 用3-甲基异噁唑-4-甲酸 (10mg, 0.08mmol)、HATU (75mg, 0.2mmol) 和DIPEA (100 μ L, 0.60mmol) 处理。将该反应混合物在r.t. 搅拌18h后, 再加入HATU (50mg, 0.13mmol) 和DIPEA (100 μ L, 0.60mmol)。将该混合物在r.t. 搅拌过夜, 然后通过制备型HPLC纯化 (方法15), 得到标题化合物 (2.4mg, 3%)。HPLC-MS (方法13): $[M+H]^+$ m/z 431, RT 2.59分钟。

[0694] 实施例33-37

[0695] 根据方法E, 由中间体24和适宜的商购杂芳基胺制备了如下标题化合物。

实施 例	结构	名称	LCMS 方法	LCMS 质量	LCMS RT (分钟)
33		3-甲基-N-[(1S)-1-(反式-4-甲基环己基)-2-氧代-2-[[6-(四氢吡喃-4-基)吡啶-3-基]-氨基]乙基]异噁唑-4-甲酰胺	12	441.3	4.16
34		3-甲基-N-[(1S)-1-(反式-4-甲基-环己基)-2-氧代-2-[[5-(四氢吡喃-4-基)噁唑-2-基]-氨基]乙基]异噁唑-4-甲酰胺	12	447.3	4.36
[0696] 35		N-[(1S)-2-[[6-(4-甲氧基四氢吡喃-4-基)吡啶-3-基]氨基]-1-(反式-4-甲基环己基)-2-氧代乙基]-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	12	471.3	4.23
36		3-甲基-N-[(1S)-1-(反式-4-甲基环己基)-2-氧代-2-[[3-(四氢吡喃-4-基)异噁唑-5-基]-氨基]乙基]异噁唑-4-甲酰胺	12	431.3	4.27
37		N-[(1S)-2-[[6-(4-羟基四氢-吡喃-4-基)吡啶-3-基]氨基]-1-(反式-4-甲基环己基)-2-氧代乙基]-3-甲基异噁唑-4-甲酰胺	12	457.3	3.93

[0697] 实施例38

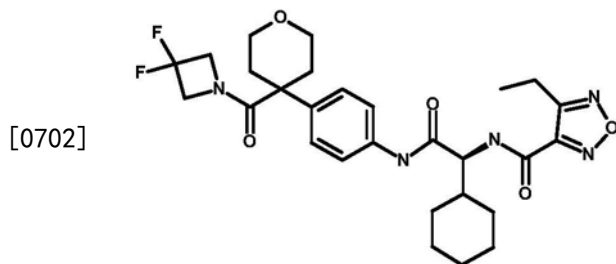


[0699] N-{1-环辛基-2-氧代-2-[4-(四氢吡喃-4-基)苯胺基]乙基}-2-乙基吡唑-3-甲酰胺

[0700] 将N-[4-(四氢吡喃-4-基)苯基]甲酰胺(50mg, 0.22mmol)溶于DCM(2mL), 在r. t. 搅拌, 然后用三乙胺(140μL, 0.99mmol)处理。将该反应混合物冷却至0℃, 加入磷酰氯(35μL,

0.37mmol)。将该反应混合物在0℃搅拌15分钟,然后温热至r.t.,搅拌过夜,然后用水(2mL)和DCM(1mL)淬灭。用相分离筒分离各层。用DCM(1mL)萃取水相。合并有机层,真空浓缩。将粗品残余物溶于2,2,2-三氟乙醇(2mL),加入环辛醛(31mg,0.21mmol)、2-乙基吡唑-3-甲酸(30mg,0.21mmol)和氨(7N的MeOH溶液,60μL,0.42mmol)。将该混合物在r.t.搅拌过夜,然后真空浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物(方法17),得到标题化合物(12mg)。HPLC-MS(方法12): $[M+H]^+$ m/z 467.4,RT 5.06分钟。

[0701] 实施例39



[0703] N-[(1S)-1-环己基-2-{4-[4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)四氢吡喃-4-基]苯胺基}-2-氧代乙基]-4-乙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺

[0704] 将中间体38(125mg,0.29mmol)、4-乙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸(43mg,0.30mmol)和HATU(118mg,0.30mmol)加到圆底烧瓶中,然后加入DCM(10mL)。搅拌该混合物,然后加入DIPEA(0.10mL,0.60mmol)。将该混合物在室温搅拌18h,然后真空浓缩,通过制备型HPLC纯化(方法15),冷冻干燥后得到标题化合物(55mg,34%),为白色固体。 δ_H (300MHz,DMSO- d_6) 10.32(s,1H),9.16(d,J 8.0Hz,1H),7.66(d,J 8.3Hz,2H),7.26(d,J 8.3Hz,2H),4.48(t,J 8.1Hz,1H),4.12(br s,4H),3.84-3.45(m,4H),2.90(q,J 7.5Hz,2H),2.18(d,J 13.6Hz,2H),2.00-1.54(m,7H),1.35-0.89(m,9H)。LCMS(方法8): MH^+ m/z 560.4,RT 2.14分钟。