



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101910171 A

(43) 申请公布日 2010.12.08

(21) 申请号 200880123714.4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008.10.30

C07D 471/04 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/4184 (2006.01)

60/984,515 2007.11.01 US

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 3/10 (2006.01)

2010.07.01

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/081702 2008.10.30

(87) PCT申请的公布数据

W02009/058944 EN 2009.05.07

(71) 申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 T·G·M·达 肖海云

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 封新琴

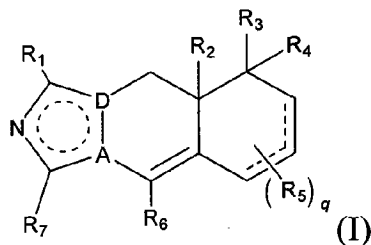
权利要求书 7 页 说明书 85 页

(54) 发明名称

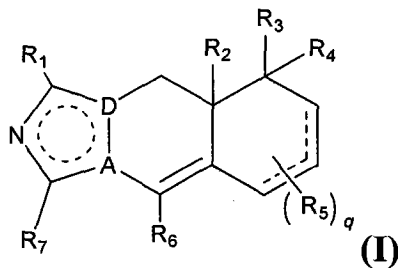
可用作糖皮质激素受体AP-1和/或者NF-κB活性调节剂的非甾类化合物及其用途

(57) 摘要

本发明披露了式(I)化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐,其中A和D中的一个为-N-及A和D中的另一个为-C-。本发明还披露了使用所述化合物来调节糖皮质激素受体活性功能的方法和含所述化合物的药物组合物。



1. 具有式 (I) 结构的化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐：



其中

---为单键或者双键；

A 和 D 中的一个为 -N- 及 A 和 D 中的另一个为 -C-；

R₁ 为氢、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、环丙基、卤素、-CH₂F、CHF₂、-CF₃、-CN、C₁₋₃ 烷氧基、-NR_dR_e、-C(O)OR_d 或者 -C(O)NR_dR_e；

R₂ 为氢或者 C₁₋₃ 烷基；

R₃ 为氢、OH、F、Cl 或者 C₁₋₃ 烷基；

R₄ 为

i) 氢，

ii) 任选取代有 OH、F 或者苯基的 C₁₋₃ 烷基，

iii) C₂₋₄ 烯基或者 C₂₋₄ 炔基，

iv) 芳基或者取代有卤素、C₁₋₃ 烷基、甲氧基和 / 或者 -CN 中的一个或者多个的芳基，

v) -CR_aR_bR_c、-C(O)R_c、-(CH₂)_pC(O)NHR_c、-(CH₂)_pNHR_c、-(CH₂)_pNHC(O)OR_c 或者 -(CH₂)_pNHC(O)NHR_c，其中 p 为 0、1、2 或者 3，或者

vi) -CR_aR_bR_c，其中 R_b 和 R_c 与它们连接的碳原子一起形成具有至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的单环杂环或者二环杂环；

或者 R₃ 和 R₄ 与它们连接的碳原子一起形成具有 1 至 2 个独立选自 N、

O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元饱和杂环；

R₅ 各自独立为 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、F、Cl、-CN、C₁₋₃ 烷氧基和 / 或者 -OCF₃；

R₆ 为氢、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、F、Cl、-CN、C₁₋₃ 烷氧基或者 -OCF₃；

R₇ 为芳基或者杂环基，所述基团任选取代有 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、CN 和 / 或者卤素中的一个或者多个；

R_a 为氢、C₁₋₃ 烷基或者取代有 OH 或者 F 的 C₁₋₃ 烷基；

R_b 为氢、OH、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基或者取代有 OH 或者 F 的 C₁₋₃ 烷基；

R_c 为：

i) 任选取代有 OH、芳基或者卤代芳基的 C₁₋₅ 烷基，

ii) C₁₋₃ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基或者 C₂₋₄ 烯基，

iii) 任选取代有芳基的 C₂₋₄ 炔基，

iv) 任选取代有卤素、甲氧基、-S(O)(C₁₋₃ 烷基)、-S(O)₂(C₁₋₃ 烷基)、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 羟基烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、饱和杂环基和 / 或者 -S-(C₁₋₃ 烷基) 中的一个或者多个的芳基，或

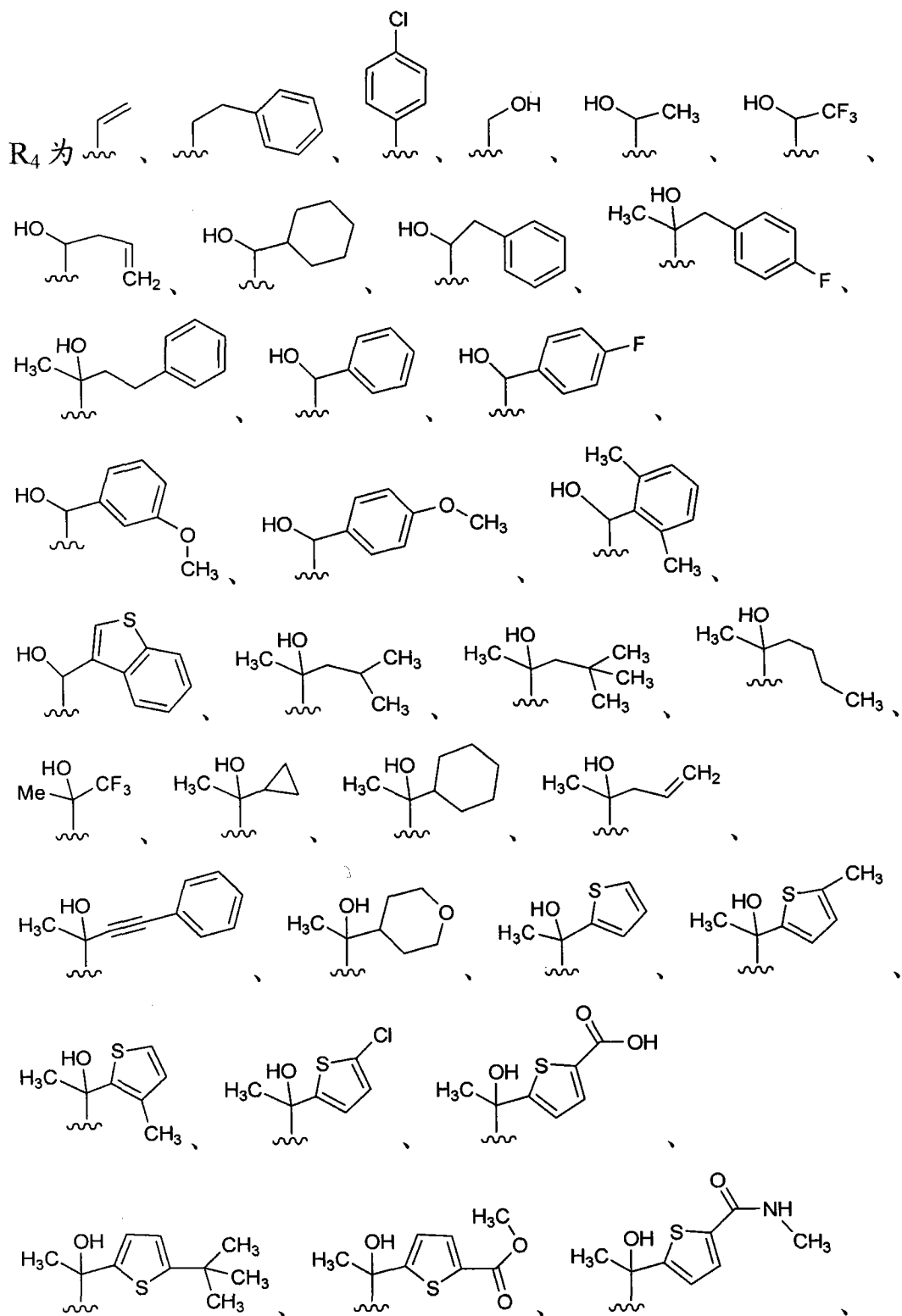
R_c 为：

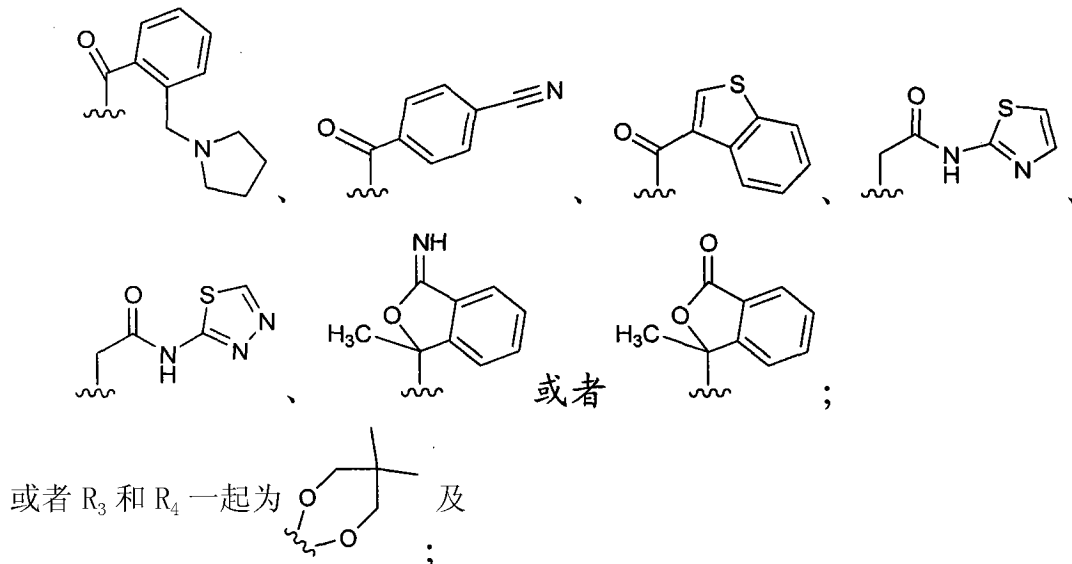
- i) 任选取代有苯基或者氟苯基的 C₁₋₅ 烷基，
- ii) C₁₋₃ 氟代烷基、C₃₋₆ 环烷基或者 C₂₋₄ 烯基，
- iii) 任选取代有苯基的 C₂₋₄ 炔基，
- iv) 任选取代有 F、Cl、甲氧基、-S(O)CH₃、-S(O)₂CH₃、-CN、C₁₋₃ 烷基、-SCH₃ 和 / 或者取代有 OH 或者吡咯烷基的 C₁₋₃ 烷基中的一个或者多个的苯基，
- v) 四氢吡喃基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噻二唑基或者硫茛基，或者
- vi) 任选取代有 C₁₋₄ 烷基、Cl、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)NHCH₃ 或者 -C(O)N(CH₃)₂ 的噻吩基；或者

R₃ 和 R₄ 与它们连接的碳原子一起形成具有 1 至 2 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元饱和杂环；及

R₇ 为未取代的芳基或者取代有卤素的芳基。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐，其中





R_7 为苯基或者氟苯基。

5. 一种药物组合物,其包含如权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐;及可药用载体。

6. 如权利要求 5 所述的药物组合物,其还包含免疫抑制剂、抗癌剂、抗病毒剂、抗炎剂、抗真菌剂、抗生素、抗血管过度增殖剂、抗抑郁剂、脂质降低剂、脂质调节剂、抗糖尿病剂、抗肥胖剂、抗高血压剂、血小板聚集抑制剂和 / 或者抗骨质疏松剂,其中所述抗糖尿病剂为双胍、磺酰脲、葡萄糖苷酶抑制剂、PPAR γ 激动剂、PPAR α / γ 双重激动剂、SGLT2 抑制剂、DP4 抑制剂、aP2 抑制剂、胰岛素增敏剂、高血糖素样肽-1 (GLP-1)、胰岛素和 / 或者氯茴苯酸中的 1 种、2 种、3 种或者更多种,其中所述抗肥胖剂为 $\beta 3$ 肾上腺素能激动剂、脂肪酶抑制剂、血清素 (和多巴胺) 再摄取抑制剂、甲状腺受体激动剂、aP2 抑制剂和 / 或者厌食剂,其中所述脂质降低剂为 MTP 抑制剂、HMG CoA 还原酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、纤维酸衍生物、LDL 受体活性上调剂、脂氧合酶抑制剂或者 ACAT 抑制剂,其中所述抗高血压剂为 ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、NEP/ACE 抑制剂、钙通道阻断剂和 / 或者 β 肾上腺素能阻断剂。

7. 治疗疾病或者障碍的方法,所述方法包括向需要所述治疗的患者给予治疗有效量的如权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐;其中所述疾病或者障碍选自代谢疾病和炎性或者免疫疾病。

8. 如权利要求 7 所述的方法,其中所述疾病或者障碍为选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病、青少年糖尿病和肥胖症的代谢疾病。

9. 如权利要求 7 所述的方法,其中所述疾病或者障碍为炎性或者免疫疾病,所述炎性或者免疫疾病选自:肾脏、肝脏、心脏、肺脏、胰脏、骨髓、角膜、小肠、皮肤同种异体移植物、皮肤同种自体移植物和心脏瓣膜异种移植物的移植排斥、血清病、移植物抗宿主病、类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、多发性硬化、哮喘、炎性肠病、克隆病、溃疡性结肠炎、坏疽性脓皮病、系统性红斑狼疮、重症肌无力、牛皮癣、皮炎、皮炎、湿疹、脂溢性皮炎、肺炎、眼葡萄膜炎、肝炎、格雷夫斯病、桥本甲状腺炎、自身免疫性甲状腺炎、贝切特或者斯耶格伦综合征、恶性或者免疫溶血性贫血、动脉粥样硬化、艾迪生病、特发性肾上腺功能减退、多腺性自身免疫疾病、肾小球肾炎、硬皮病、硬斑病、扁平苔癣、白癜风、斑秃、自身免疫性秃发、自身免

疫性垂体功能减退、格-巴综合征、肺泡炎、接触性超敏反应、迟发型超敏反应、接触性皮炎、荨麻疹、皮肤变态反应、呼吸系统变态反应、花粉症、麸胶敏感性肠病、骨关节炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性呼吸窘迫综合征、塞扎里综合征、再狭窄、狭窄、先天性肾上腺增生、非化脓性甲状腺炎、与癌症相关的高钙血症、青少年类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、急性和亚急性滑囊炎、急性非特异性腱鞘炎、急性痛风性关节炎、创伤后骨关节炎、骨关节炎中的滑膜炎、上髌炎、急性风湿性心脏炎、天疱疮、大疱性疱疹样皮炎、重度多形红斑、剥脱性皮炎、脂溢性皮炎、季节性或者全年性变应性鼻炎、支气管哮喘、特应性皮炎、药物超敏反应、变应性结膜炎、角膜炎、眼部带状疱疹、虹膜炎和虹膜睫状体炎、脉络膜视网膜炎、视神经炎、病症性结节病、爆发性或者播散性肺结核化学疗法、成人特发性血小板减少性紫癜、成人继发性血小板减少症、获得性（自身免疫性）溶血性贫血、成人白血病和淋巴瘤、儿童急性白血病、局限性肠炎、自身免疫性血管炎、脓毒症和慢性阻塞肺病。

10. 如权利要求 7 所述的方法，其中所述疾病或者障碍选自哮喘、炎性肠病、多发性硬化、牛皮癣、牛皮癣关节炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和移植排斥。

可用作糖皮质激素受体 AP-1 和 / 或者 NF- κ B 活性调节剂 的非甾类化合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及新的作为糖皮质激素受体 AP-1 和 / 或者 NF- κ B 活性调节剂的非甾类化合物、在治疗疾病（例如炎性或者免疫相关疾病及肥胖症和糖尿病）中使用所述化合物的方法和含所述化合物的药物组合物。

背景技术

[0002] 在调节多种基因的表达中涉及转录因子 NF- κ B 和 AP-1, 在介导炎性和免疫应答中涉及所述基因。NF- κ B 调节包括 TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6、粘着分子（例如 E- 选择素）和趋化因子（例如 Rantes）等在内的基因的转录。AP-1 调节细胞因子 TNF- α 、IL-1、IL-2 及基质金属蛋白酶的产生。已经显示, 靶向于 TNF- α （一种其表达既受 NF- κ B 调节又受 AP-1 调节的基因）的药物疗法在数种人类炎性疾病（包括类风湿性关节炎和克隆病）中是非常有效的。因此, NF- κ B 和 AP-1 在炎性障碍和免疫障碍的引发和持续中发挥重要作用。参见 Baldwin, A. S., *Journal of Clin. Investigation*, 107 :3(2001); Firestein, G. S., and Manning, A. M., *Arthritis and Rheumatism*, 42 :609(1999); 及 Peltz, G., *Curr. Opin. in Biotech.*, 8 :467(1997)。

[0003] 在 AP-1 和 NF- κ B 的上游有多种信号传导分子（激酶和磷酸酶），这些信号传导分子（激酶和磷酸酶）是潜在的治疗药物靶标。激酶 JNK 在调节 c-jun（构成 AP-1 复合物（fos/c-jun）的亚单位之一）的磷酸化和随后的活化中发挥关键作用。已经显示, 抑制 JNK 的化合物在炎性疾病的动物模型中是有效的。参见 Manning, A. M. and Davis, R. J., *Nature Rev. Drug Disc.*, 2 :554(2003)。就 NF- κ B 的活化而言关键的激酶是 I κ B 激酶 (IKK)。该激酶在 I κ B 的磷酸化中发挥重要作用。一旦 I κ B 被磷酸化, 其就经历降解, 这导致 NF- κ B 的释放, 所述 NF- κ B 能够转移至核中并活化上述基因的转录。已经显示, IKK 抑制剂在炎性疾病的动物模型中是有效的。参见 Burke, J. R., *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 6(5) :720-728, (Sep. 2003)。

[0004] 已经显示, 除了抑制在 NF- κ B 和 AP-1 的活化中涉及的信号传导级联 (signaling cascade) 之外, 糖皮质激素受体还通过直接的物理相互作用来抑制 NF- κ B 和 AP-1 的活性。糖皮质激素受体 (GR) 是转录因子核激素受体家族的成员和转录因子的甾类激素家族的成员。糖皮质激素受体蛋白的亲亲和标记 (affinity labeling) 允许抗受体抗体的产生, 这促进糖皮质激素受体的克隆。在人类中的结果参见 Weinberger et al., *Science*, 228 :740-742(1985) 和 Weinberger et al., *Nature*, 318 :670-672(1986), 且在大鼠中的结果参见 Miesfeld, R., *Nature*, 312 :779-781(1985)。

[0005] 50 年以来已经使用与 GR 相互作用的糖皮质激素来治疗炎性疾病。已经显示, 糖皮质激素通过 GR 对转录因子 NF- κ B 和 AP-1 的抑制来发挥其抗炎活性。这种抑制被称为反式阻抑 (transrepression)。已经显示, GR 抑制这些转录因子的主要机理是通过直接的物理相互作用。这种相互作用使转录因子复合物发生改变并抑制 NF- κ B 和 AP-1

刺激转录的能力。参见 Jonat, C. et al., Cell, 62 :1189 (1990) ; Yang-Yen, H. F. et al., Cell, 62 :1205 (1990) ; Diamond, M. I. et al., Science 249 :1266 (1990) ; 和 Caldenhoven, E. et al., Mol. Endocrinol., 9 :401 (1995)。也已经提出了其它机理, 例如 GR 对辅活化剂 (co-activator) 进行整合。参见 Kamei, Y. et al., Cell, 85 :403 (1996) ; 和 Chakravarti, D. et al., Nature, 383 :99 (1996)。

[0006] 除了导致反式阻抑之外, 糖皮质激素与 GR 的相互作用还能够使 GR 诱导某些基因的转录。这种对转录的诱导被称为反式激活 (transactivation)。反式激活需要 GR 的二聚化和与糖皮质激素应答组件 (glucocorticoid response element, GRE) 的结合。

[0007] 近来使用不能结合 DNA 的转基因 GR 二聚化缺陷小鼠的研究已经显示, GR 的反式激活 (DNA 结合) 活性不能与 GR 的反式阻抑 (非 DNA 结合) 作用分离。这些研究还表明, 糖皮质激素疗法的多种副作用是由于 GR 能够诱导在代谢中涉及的多种基因的转录, 而不需要 DNA 结合的反式阻抑导致对炎症的抑制。参见 Reichardt, H. M. et al., Cell, 93 :531 (1998) 和 Reichardt, H. M., EMBO J., 20 :7168 (2001)。

[0008] 调节 AP-1 和 NF- κ B 活性的化合物可用于治疗炎性疾病和障碍及免疫疾病和障碍, 例如骨关节炎、类风湿性关节炎、多发性硬化、哮喘、炎性肠病、移植排斥和移植物抗宿主病。

[0009] 另外, 就糖皮质激素受体途径而言已知的是, 糖皮质激素是强效的抗炎剂。然而, 它们的系统性使用受限于副作用。保留糖皮质激素抗炎效能同时使副作用 (例如糖尿病、骨质疏松症和青光眼) 最小化的化合物对于患有炎性疾病的众多患者是非常有益的。

[0010] 另外, 关于 GR, 本领域需要对反式激活进行拮抗的化合物。所述化合物可用于治疗与糖皮质激素水平提高相关的代谢疾病, 例如糖尿病、骨质疏松症和青光眼。

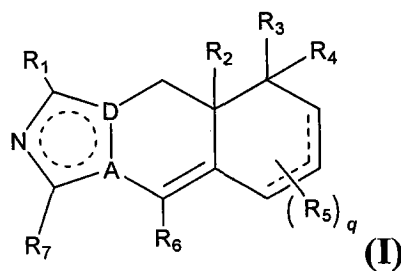
[0011] 另外, 关于 GR, 本领域需要导致反式激活的化合物。所述化合物可用于治疗与糖皮质激素不足相关的代谢疾病。所述疾病包括艾迪生病 (Addison's disease)。

发明内容

[0012] 本发明涉及新的非甾类化合物, 所述非甾类化合物是糖皮质激素受体和 / 或者 AP-1 和 / 或者 NF- κ B 活性的有效调节剂并因此可用于治疗疾病如炎性或者免疫相关疾病和 / 或者肥胖症和糖尿病, 且本发明涉及使用所述化合物来治疗这些疾病和相关疾病的方法。

[0013] 本申请描述了式 (I) 化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐 :

[0014]



[0015] 其中

[0016] 为单键或者双键 ;

- [0017] A 和 D 中的一个为 -N- 及 A 和 D 中的另一个为 -C-；
- [0018] R_1 为氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、环丙基、卤素、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-NR_dR_e$ 、 $-C(O)OR_d$ 或者 $-C(O)NR_dR_e$ ；
- [0019] R_2 为氢或者 C_{1-3} 烷基；
- [0020] R_3 为氢、OH、F、Cl 或者 C_{1-3} 烷基；
- [0021] R_4 为
- [0022] i) 氢，
- [0023] ii) 任选取代有 OH、F 或者苯基的 C_{1-3} 烷基，
- [0024] iii) C_{2-4} 烯基或者 C_{2-4} 炔基，
- [0025] iv) 芳基或者取代有卤素、 C_{1-3} 烷基、甲氧基和 / 或者 $-CN$ 中的一个或者多个的芳基，
- [0026] v) $-CR_aR_bR_c$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-(CH_2)_pC(O)NHR_c$ 、 $-(CH_2)_pNHR_c$ 、 $-(CH_2)_pNHC(O)OR_c$ 或者 $-(CH_2)_pNHC(O)NHR_c$ ，其中 p 为 0、1、2 或者 3，或者
- [0027] vi) $-CR_aR_bR_c$ ，其中 R_b 和 R_c 与它们连接的碳原子一起形成具有至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的单环杂环或者二环杂环；
- [0028] 或者 R_3 和 R_4 与它们连接的碳原子一起形成具有 1 至 2 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元饱和杂环；
- [0029] R_5 各自独立为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、F、Cl、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 / 或者 $-OCF_3$ ；
- [0030] R_6 为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、F、Cl、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基或者 $-OCF_3$ ；
- [0031] R_7 为芳基或者杂环基，所述基团任选取代有 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基，CN 和 / 或者卤素中的一个或者多个；
- [0032] R_a 为氢、 C_{1-3} 烷基或者取代有 OH 或者 F 的 C_{1-3} 烷基；
- [0033] R_b 为氢、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或者取代有 OH 或者 F 的 C_{1-3} 烷基；
- [0034] R_c 为：
- [0035] i) 任选取代有 OH、芳基或者卤代芳基的 C_{1-5} 烷基，
- [0036] ii) C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或者 C_{2-4} 烯基，
- [0037] iii) 任选取代有芳基的 C_{2-4} 炔基，
- [0038] iv) 任选取代有卤素、甲氧基、 $-S(O)(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_2(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、饱和杂环基和 / 或者 $-S-(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 中的一个或者多个的芳基，或者
- [0039] v) 单环芳基或者二环芳基或者单环杂芳基或者二环杂芳基，所述基团任选取代有 C_{1-4} 烷基、卤素、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 或者 $-C(O)N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 中的一个或者多个；
- [0040] R_d 为氢或者 C_{1-3} 烷基；
- [0041] R_e 为氢或者 C_{1-3} 烷基；及
- [0042] q 为 0、1、2 或者 3。
- [0043] 本申请还描述了至少一种药物组合物，所述药物组合物包含至少一种式 (I) 化合

物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐；和至少一种可药用载体和 / 或者稀释剂。

[0044] 本申请还描述了调节 AP-1 和 / 或者 NF- κ B 活性功能的方法,所述方法包括向需要所述调节的患者给予有效量的至少一种式 (I) 化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐。

[0045] 本申请还描述了至少一种治疗病症或者障碍的方法,所述方法包括向需要所述治疗的哺乳动物物种给予治疗有效量的至少一种式 (I) 化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐。

具体实施方式

[0046] 在阅读以下详细描述后,本领域技术人员可以更容易地理解本发明的特征和优点。应该理解的是,以上和以下出于清楚原因而在分开的实施方案中描述的本发明的某些特征也可以组合起来以形成一个实施方案。相反地,出于简洁原因而在一个实施方案中描述的本发明的各种特征也可以组合起来以形成其亚组合。

[0047] 在本申请中确定为示例的或者优选的实施方案意在阐述而非限制。

[0048] 除非在本申请中另有具体说明,当涉及单数时也可包括复数。例如,“不定冠词 (a)”和“不定冠词 (an)”既可以表示一 (one),也可以表示一或者多 (one or more)。

[0049] 除非另有说明,认为化合价未被满足的任何杂原子具有足以满足所述化合价的氢原子。

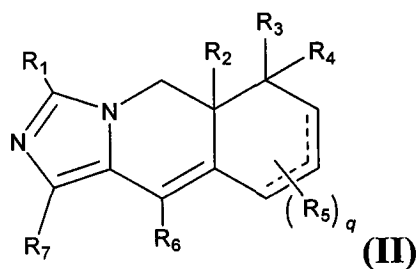
[0050] 在本申请中阐述的定义优先于在通过引用方式并入本申请的任何专利、专利申请和 / 或者专利申请出版物中阐述的定义。

[0051] 式 (I) 化合物的所有立体异构体和几何异构体 (例如由各种取代基上的不对称碳所致的立体异构体),呈混合物的形式或者呈纯或者基本纯的形式,也包括在本申请中。在一个实施方案中,式 (I) 化合物的所有对映异构体、互变异构体和非对映异构体及由这些异构体得到的混合物、化合物、外消旋化合物、外消旋混合物和外消旋物包括在本申请中。在另一个实施方案中,式 (I) 化合物的所有光学活性异构体 (包括纯或者基本纯的光学活性异构体即基本不含其它异构体的光学活性异构体) 包括在本申请中。

[0052] 当需要含式 (I) 化合物单一对映异构体的化合物时,所述化合物可如下得到:对最终产物进行拆分,或者由异构体纯的原料或者任何方便的中间体进行立体专属性合成。对最终产物、中间体或者原料的拆分可通过本领域已知的任何合适方法来实现,包括例如物理方法如分级结晶、对非对映异构衍生物进行分离或者结晶和通过手性柱色谱进行分离。单独的光学异构体可由外消旋物通过例如常规方法 (例如与光学活性酸形成盐然后进行结晶) 来得到。式 (I) 化合物的手性中心可具有 IUPAC 1974 Recommendations 所定义的 S 或者 R 构型。

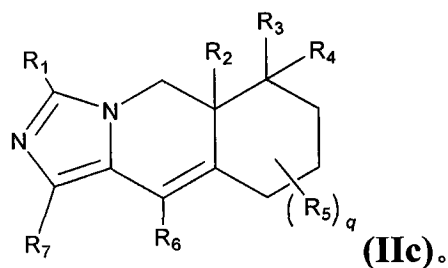
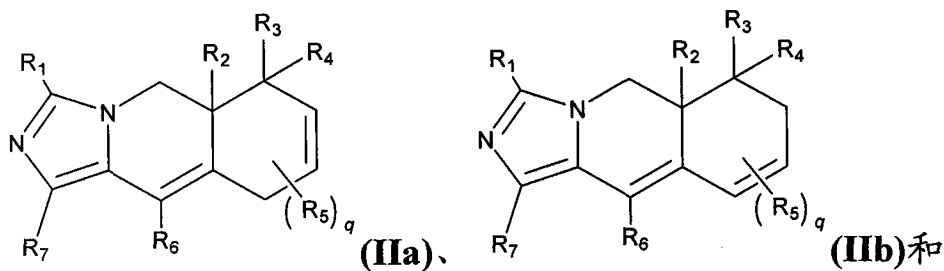
[0053] 一个实施方案提供了式 (I) 化合物,其中 D 为氮 (-N-) 及 A 为碳 (-C-)。该实施方案的化合物具有式 (II) 表示的结构或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐:

[0054]



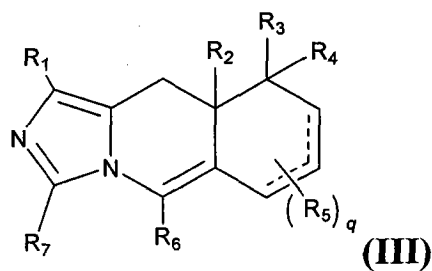
[0055] 其中 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇ 和 q 如上面所定义。该实施方案的化合物包括式 (IIa)、(IIb) 和 (IIc) 结构表示的化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐：

[0056]



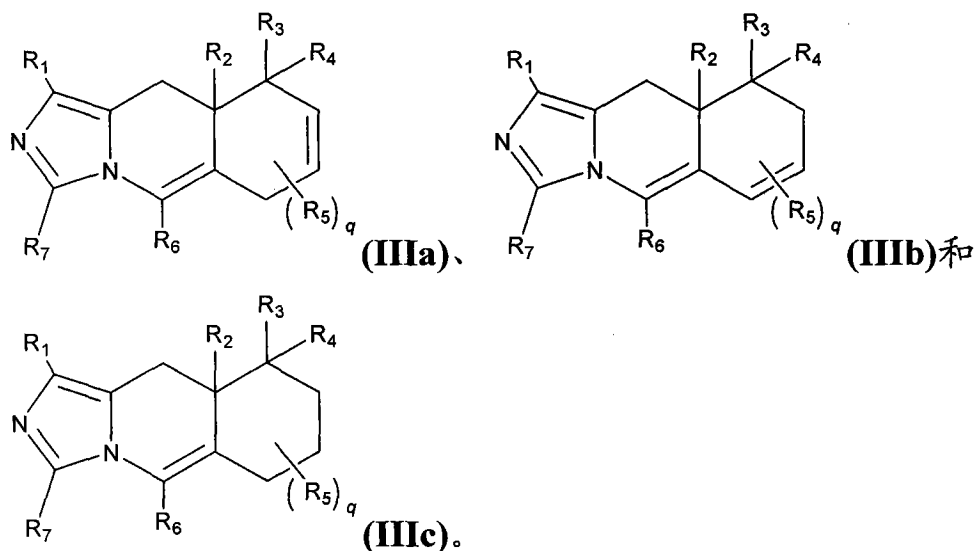
[0057] 一个实施方案提供了式 (I) 化合物, 其中 A 为氮 (-N-) 及 D 为碳 (-C-)。该实施方案的化合物具有式 (III) 表示的结构或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐：

[0058]



[0059] 其中 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇ 和 q 如上面所定义。该实施方案的化合物包括式 (IIIa)、(IIIb) 和 (IIIc) 结构表示的化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐：

[0060]



[0061] 一个实施方案提供了式 (I) 化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐, 其中

[0062] --- 为单键或者双键;

[0063] A 和 D 中的一个为 -N- 及 A 和 D 中的另一个为 -C-;

[0064] R_1 为氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、环丙基、卤素、 $-CH_2F$ 、 CHF_2 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-NR_dR_e$ 、 $-C(O)OR_d$ 或者 $-C(O)NR_dR_e$;

[0065] R_2 为氢或者 C_{1-3} 烷基;

[0066] R_3 为氢或者 OH;

[0067] R_4 为:

[0068] i) 氢,

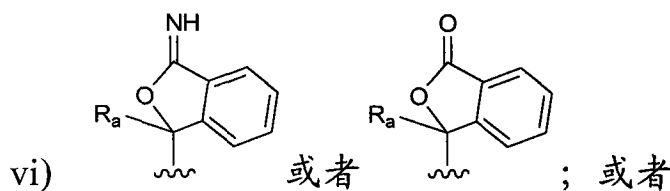
[0069] ii) 任选取代有 OH 或者苯基的 C_{1-3} 烷基,

[0070] iii) C_{2-4} 烯基,

[0071] iv) 任选取代有 Cl 的苯基,

[0072] v) $-CR_aR_bR_c$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-(CH_2)_pC(O)NHR_c$ 、 $-(CH_2)_pNHR_c$ 、 $-(CH_2)_pNHC(O)OR_c$ 或者 $-(CH_2)_pNHC(O)NHR_c$, 其中 p 为 0、1、2 或者 3, 或者

[0073]



[0074] R_3 和 R_4 与它们连接的碳原子一起形成具有 1 至 2 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元饱和杂环;

[0075] R_5 各自独立为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、F、Cl、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 $-OCF_3$;

[0076] R_6 为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、F、Cl、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 $-OCF_3$;

[0077] R_7 为未取代的芳基或者取代有卤素的芳基;

[0078] R_a 为氢、甲基、乙基或者 $-CF_3$ ；

[0079] R_b 为氢、OH 或者甲氧基；

[0080] R_c 为：

[0081] i) 任选取代有苯基或者氟苯基的 C_{1-5} 烷基，

[0082] ii) C_{1-3} 氟代烷基， C_{3-6} 环烷基或者 C_{2-4} 烯基，

[0083] iii) 任选取代有苯基的 C_{2-4} 炔基，

[0084] iv) 任选取代有 F、Cl、甲氧基、 $-S(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-SCH_3$ 和 / 或者取代有 OH 或者吡咯烷基的 C_{1-3} 烷基中的一个或者多个的苯基，

[0085] v) 四氢吡喃基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噻二唑基或者硫茛基，

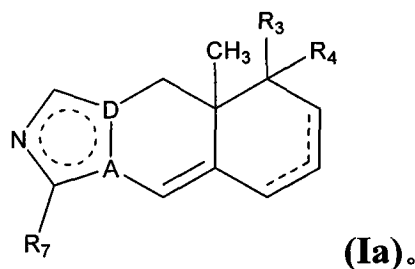
[0086] vi) 任选取代有 C_{1-4} 烷基、Cl、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 或者 $-C(O)N(CH_3)_2$ 的噻吩基；

[0087] R_d 为氢或者 C_{1-3} 烷基；

[0088] R_e 为氢或者 C_{1-3} 烷基；及

[0089] q 为 0、1、2 或者 3。例如，该实施方案提供了这样的式 (I) 化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐，其中 R_1 为氢， R_2 为甲基， R_6 为氢，及 q 为 0，其具有式 (Ia) 表示的结构：

[0090]



[0091] 另一个实施方案提供了式 (II) 化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐，其中

[0092] R_1 为氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、环丙基、卤素、 $-CH_2F$ 、 CHF_2 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-NR_dR_e$ 、 $-C(O)OR_d$ 或者 $-C(O)NR_dR_e$ ；

[0093] R_2 为氢或者 C_{1-3} 烷基；

[0094] R_3 为氢或者 OH；

[0095] R_4 为：

[0096] i) 氢，

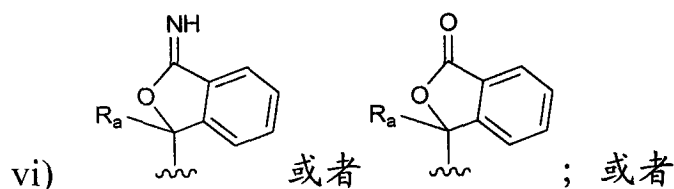
[0097] ii) 任选取代有 OH 或者苯基的 C_{1-3} 烷基，

[0098] iii) C_{2-4} 烯基，

[0099] iv) 任选取代有 Cl 的苯基，

[0100] v) $-CR_aR_bR_c$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-(CH_2)_pC(O)NHR_c$ 、 $-(CH_2)_pNHR_c$ 、 $-(CH_2)_pNHC(O)OR_c$ 或者 $-(CH_2)_pNHC(O)NHR_c$ ，其中 p 为 0、1、2 或者 3，或者

[0101]



[0102] R_3 和 R_4 与它们连接的碳原子一起形成具有 1 至 2 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元饱和杂环；

[0103] R_5 各自独立为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、F、Cl、-CN、 C_{1-3} 烷氧基和 $-OCF_3$ ；

[0104] R_6 为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、F、Cl、-CN、 C_{1-3} 烷氧基和 $-OCF_3$ ；

[0105] R_7 为未取代的芳基或者取代有卤素的芳基；

[0106] R_a 为氢、甲基、乙基或者 $-CF_3$ ；

[0107] R_b 为氢、OH 或者甲氧基；

[0108] R_c 为：

[0109] i) 任选取代有苯基或者氟苯基的 C_{1-5} 烷基，

[0110] ii) C_{1-3} 氟代烷基、 C_{3-6} 环烷基或者 C_{2-4} 烯基，

[0111] iii) 任选取代有苯基的 C_{2-4} 炔基，

[0112] iv) 任选取代有 F、Cl、甲氧基、 $-S(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、-CN、 C_{1-3} 烷基、 $-SCH_3$ 和 / 或者取代有 OH 或者吡咯烷基的 C_{1-3} 烷基中的一个或者多个的苯基，

[0113] v) 四氢吡喃基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噻二唑基或者硫茛基；

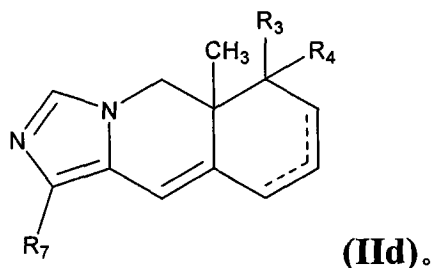
[0114] vi) 任选取代有 C_{1-4} 烷基、Cl、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 或者 $-C(O)N(CH_3)_2$ 的噻吩基；

[0115] R_d 为氢或者 C_{1-3} 烷基；

[0116] R_e 为氢或者 C_{1-3} 烷基；及

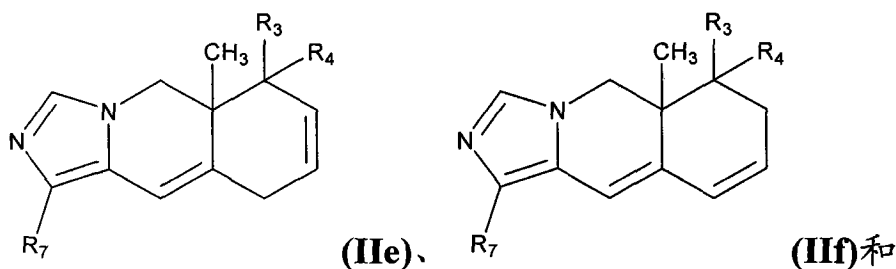
[0117] q 为 0、1、2 或者 3；优选地， q 为 0 或者 1。例如，该实施方案提供了这样的式 (II) 化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐，其中 R_1 为氢， R_2 为甲基， R_6 为氢，及 q 为 0，其具有式 (II d) 表示的结构：

[0118]

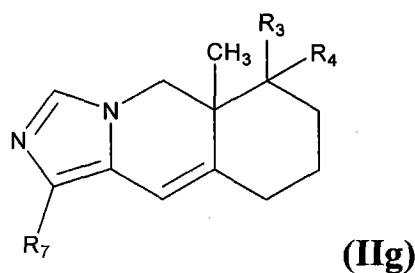


[0119] 式 (II d) 化合物包括式 (II e)、(II f) 和 (II g) 结构表示的化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐；

[0120]



[0121]

[0122] 其中 R_3 、 R_4 和 R_7 如该实施方案在上文中所定义。

[0123] 另一个实施方案提供了式 (III) 化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐, 其中

[0124] R_1 为氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、环丙基、卤素、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-NR_dR_e$ 、 $-C(O)OR_d$ 或者 $-C(O)NR_dR_e$;[0125] R_2 为氢或者 C_{1-3} 烷基;[0126] R_3 为氢或者 OH;[0127] R_4 为:

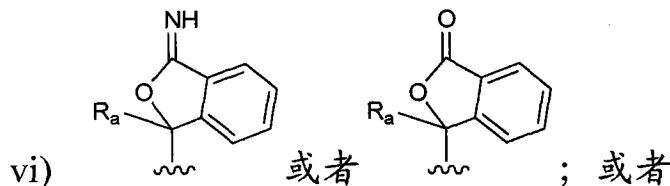
[0128] i) 氢,

[0129] ii) 任选取代有 OH 或者苯基的 C_{1-3} 烷基,[0130] iii) C_{2-4} 烯基,

[0131] iv) 任选取代有 Cl 的苯基,

[0132] v) $-CR_aR_bR_c$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-(CH_2)_pC(O)NHR_c$ 、 $-(CH_2)_pNHR_c$ 、 $-(CH_2)_pNHC(O)OR_c$ 或者 $-(CH_2)_pNHC(O)NHR_c$, 其中 p 为 0、1、2 或者 3, 或者

[0133]

[0134] R_3 和 R_4 与它们连接的碳原子一起形成具有 1 至 2 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元饱和杂环;[0135] R_5 各自独立为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、F、Cl、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 $-OCF_3$;[0136] R_6 为氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、F、Cl、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 $-OCF_3$;[0137] R_7 为未取代的芳基或者取代有卤素的芳基;

[0138] R_a 为氢、甲基、乙基或者 $-CF_3$;

[0139] R_b 为氢、OH 或者甲氧基;

[0140] R_c 为:

[0141] i) 任选取代有苯基或者氟苯基的 C_{1-5} 烷基,

[0142] ii) C_{1-3} 氟代烷基、 C_{3-6} 环烷基或者 C_{2-4} 烯基,

[0143] iii) 任选取代有苯基的 C_{2-4} 炔基,

[0144] iv) 任选取代有 F、Cl、甲氧基、 $-S(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-SCH_3$ 和 / 或者取代有 OH 或者吡咯烷基的 C_{1-3} 烷基中的一个或者多个的苯基,

[0145] v) 四氢吡喃基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噻二唑基或者硫茛基,

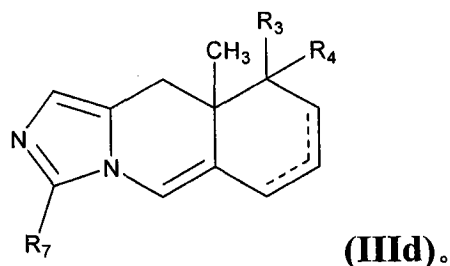
[0146] vi) 任选取代有 C_{1-4} 烷基、Cl、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 或者 $-C(O)N(CH_3)_2$ 的噻吩基;

[0147] R_d 为氢或者 C_{1-3} 烷基;

[0148] R_e 为氢或者 C_{1-3} 烷基;及

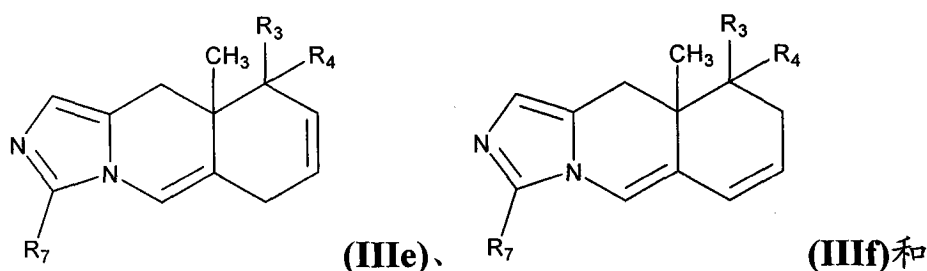
[0149] q 为 0、1、2 或者 3;优选地, q 为 0 或者 1。例如,该实施方案提供了这样的式 (III) 化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐,其中 R_1 为氢, R_2 为甲基, R_6 为氢,及 q 为 0,其具有式 (III d) 表示的结构:

[0150]

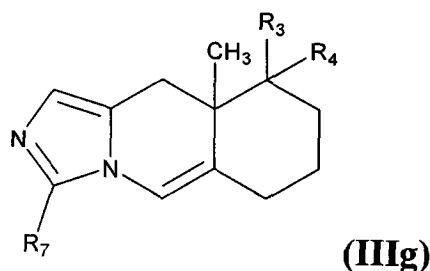


[0151] 式 (III d) 化合物包括式 (III e)、(III f) 和 (III g) 结构表示的化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐:

[0152]



[0153]



[0154] 其中 R_3 、 R_4 和 R_7 如该实施方案在上文中所定义。

[0155] 一个实施方案提供了式 (IIg) 化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐, 其中

[0156] R_3 为氢或者 OH;

[0157] R_4 为:

[0158] i) 氢,

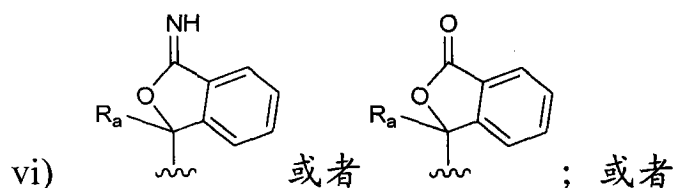
[0159] ii) 任选取代有 OH 或者苯基的 C_{1-3} 烷基,

[0160] iii) C_{2-4} 烯基,

[0161] iv) 任选取代有 Cl 的苯基,

[0162] v) $-CR_aR_bR_c$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-(CH_2)_pC(O)NHR_c$ 、 $-(CH_2)_pNHR_c$ 、 $-(CH_2)_pNHC(O)OR_c$ 或者 $-(CH_2)_pNHC(O)NHR_c$, 其中 p 为 0、1、2 或者 3, 或者

[0163]



[0164] R_3 和 R_4 与它们连接的碳原子一起形成具有 1 至 2 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元饱和杂环;

[0165] R_7 为未取代的芳基或者取代有卤素的芳基;

[0166] R_a 为氢、甲基、乙基或者 $-CF_3$;

[0167] R_b 为氢、OH 或者甲氧基;

[0168] R_c 为:

[0169] i) 任选取代有苯基或者氟苯基的 C_{1-5} 烷基,

[0170] ii) C_{1-3} 氟代烷基、 C_{3-6} 环烷基或者 C_{2-4} 烯基,

[0171] iii) 任选取代有苯基的 C_{2-4} 炔基,

[0172] iv) 任选取代有 F、Cl、甲氧基、 $-S(O)CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-SCH_3$ 和 / 或者取代有 OH 或者吡咯烷基的 C_{1-3} 烷基中的一个或者多个的苯基,

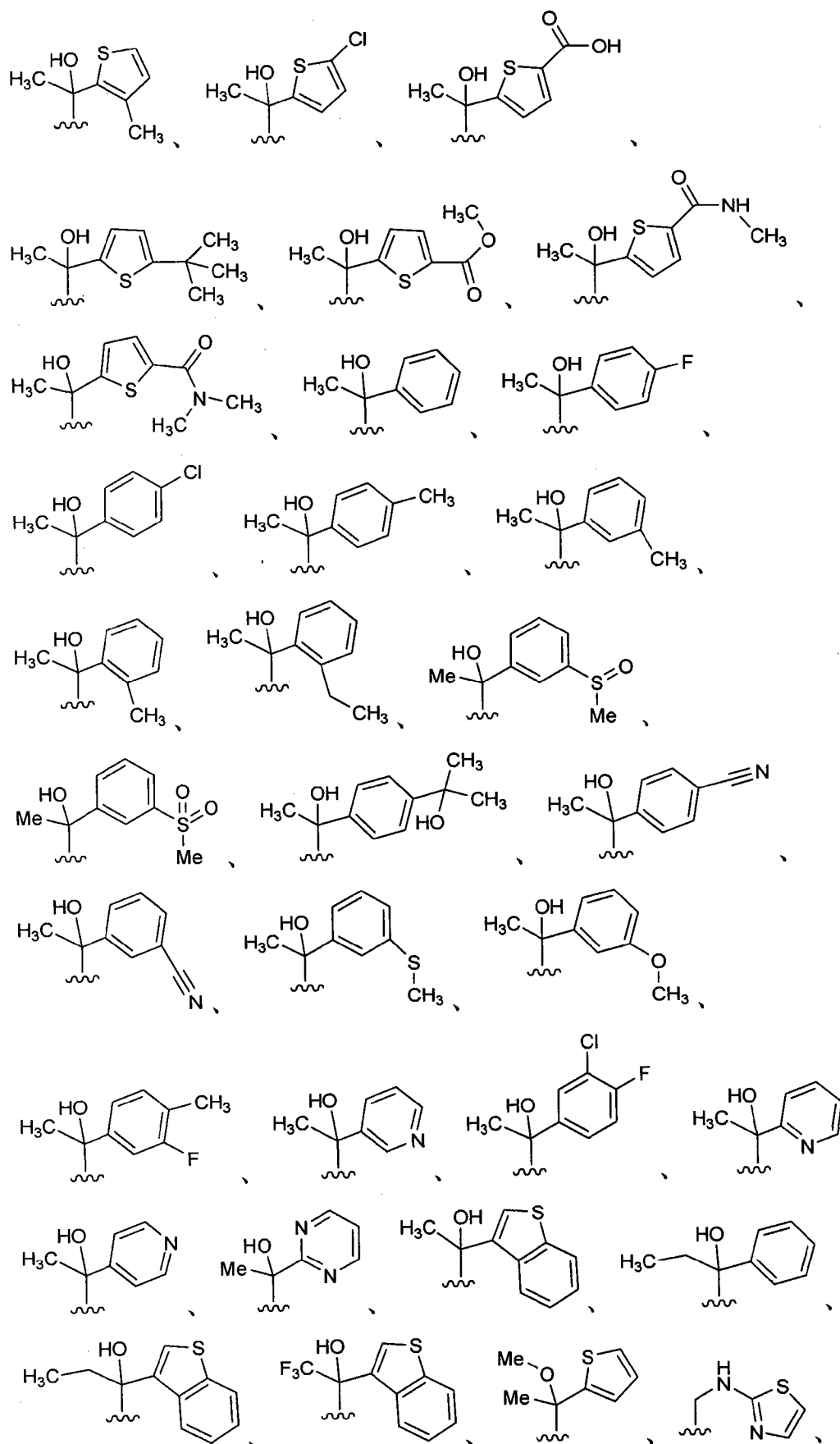
[0173] v) 四氢吡喃基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噻二唑基或者硫茛基,

[0174] vi) 任选取代有 C_{1-4} 烷基、Cl、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 或者 $-C(O)N(CH_3)_2$ 的噻吩基。

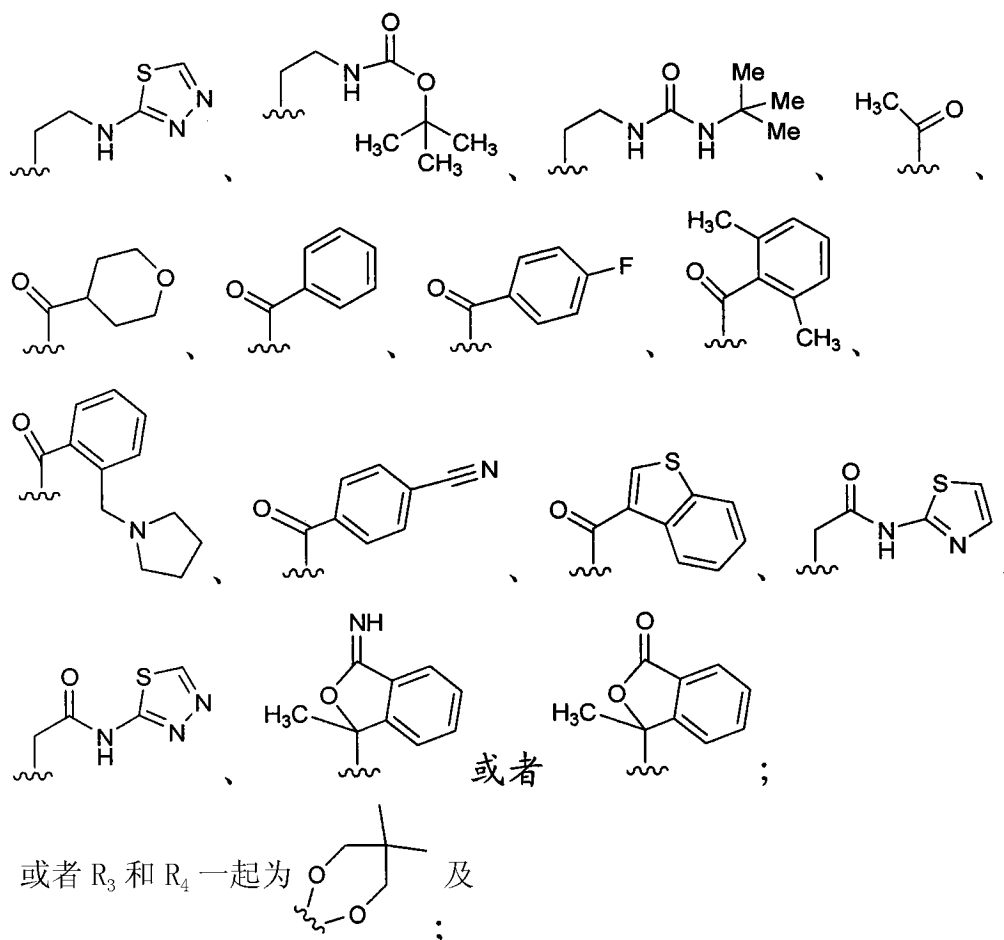
[0175] 一个实施方案提供了式 (IIg) 化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐, 其中

[0176] R_3 为氢或者 OH;

[0177]



[0179]



[0181] R_7 为未取代的芳基或者取代有卤素的芳基。优选地, R_7 为苯基或者氟苯基。

[0182] 一个实施方案提供了式 (I) 化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐, 其中 R_1 为氢、甲基、卤素、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 或者 CN。优选地, R_1 为氢或者甲基; 且更优选为氢。

[0183] 一个实施方案提供了式 (I) 化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐, 其中 R_2 为氢、甲基或者乙基。优选地, R_2 为氢或者甲基; 且更优选为氢。

[0184] 一个实施方案提供了式 (I) 化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐, 其中 R_3 为 H、OH 或者甲基。

[0185] 一个实施方案提供了式 (I) 化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐, 其中 q 为 0 或者 1, 且 q 优选为 0。在该实施方案中, 当 q 为 1 时, R_5 优选为甲基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、F、Cl 或者 CN, 且 R_5 更优选为甲基、F 或者 Cl。

[0186] 一个实施方案提供了式 (I) 化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐, 其中 R_6 为氢、甲基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、F、Cl 或者 CN。

[0187] 一个实施方案提供了式 (I) 化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐, 其中 R_7 为芳基或者杂芳基, 所述基团任选取代有甲基、 CF_3 、CN 或者卤素中的一个或者多个。优选地, R_7 为芳基或者杂芳基, 所述基团任选取代有 F 或者 Cl, 且更优选地, R_7 为芳基或者杂芳基, 所述基团任选取代有 F。

[0188] 本申请使用的呈各种语法形式的术语“治疗 (treat)”、“治疗 (treating)”或者“治疗 (treatment)”是指预防、减少或者缓解、部分或者完全改善或者治愈疾病、障碍或者

病症,其中预防表示对处于患有所述疾病、障碍或者病症危险中的人们进行治疗。

[0189] 一个实施方案提供了对选自代谢疾病或者炎性或者免疫疾病的疾病或者障碍进行治疗的方法,所述方法包括向需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐。

[0190] 一个实施方案提供了对选自代谢疾病的疾病或者障碍进行治疗的方法,所述方法包括向需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物或者其对映异构体、非对映异构体或者可药用盐,其中所述代谢疾病选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病和肥胖症。

[0191] 本发明的另一个实施方案提供了可用于治疗内分泌紊乱、风湿病、胶原病、皮肤病、变应性疾病、眼科疾病、呼吸系统疾病、血液病、胃肠疾病、炎性疾病、自身免疫疾病、糖尿病、肥胖症和肿瘤性疾病及本申请所述其它用途的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量(取决于用途)的本发明式 (I) 化合物和可药用载体。

[0192] 本发明的另一个实施方案提供了可用于治疗内分泌紊乱、风湿病、胶原病、皮肤病、变应性疾病、眼科疾病、呼吸系统疾病、血液病、胃肠疾病、炎性疾病、免疫疾病和肿瘤性疾病及本申请所述其它用途的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量(取决于用途)的式 (I) 化合物和可药用载体。

[0193] 本发明的另一个实施方案提供了治疗内分泌紊乱、风湿病、胶原病、皮肤病、变应性疾病、眼科疾病、呼吸系统疾病、血液病、胃肠疾病、炎性疾病、自身免疫疾病、代谢疾病(糖尿病和/或者肥胖症)和肿瘤性疾病的方法。与其转录受糖皮质激素受体刺激或者抑制的基因的表达产物相关的疾病,或者与由 AP-1 和/或者 NF- κ B 诱导的转录相关的疾病,或者与依赖于 AP-1 和/或者 NF- κ B 的基因表达相关的疾病,其中所述疾病与基因在 AP-1 和/或者 NF- κ B(特别是 AP-1) 调控下的表达相关,包括如下所述的炎性疾病和障碍及免疫疾病和障碍,所述方法包括将治疗有效量的本发明式 (I) 化合物给予患者的步骤。

[0194] 本发明的另一个实施方案涉及对与其转录受糖皮质激素受体刺激或者抑制的基因的表达产物相关的疾病或者障碍进行治疗的方法,或者对与由 AP-1 和/或者 NF- κ B(特别是 AP-1) 诱导的转录相关的疾病或者障碍进行治疗的方法,或者对与依赖于 AP-1 和/或者 NF- κ B(特别是 AP-1) 的基因表达相关的疾病或者障碍进行治疗的方法,其中所述疾病与基因在 AP-1 和/或者 NF- κ B(特别是 AP-1) 调控下的表达相关,例如炎性和免疫障碍、癌症和肿瘤障碍如实体瘤、淋巴瘤和白血病及真菌感染如蕈样真菌病。

[0195] 本申请使用的术语“与 GR 反式激活相关的疾病”是指与其转录受 GR 反式激活的基因的转录产物相关的疾病。所述疾病包括但不限于骨质疏松症、糖尿病、青光眼、肌损失(muscle loss)、面部隆起(facial swelling)、人格改变(personality change)、高血压、肥胖症、抑郁症、AIDS、伤口愈合病症(condition of wound healing)、原发性或者继发性肾上腺皮质功能减退和艾迪生病。

[0196] 本申请使用的术语“糖皮质激素受体”和“GR”是指结合糖皮质激素并刺激或者抑制转录的转录因子核激素受体(“NHR”)家族的成员或者 GR- β 。

[0197] 本申请使用的这些术语是指来自任何来源的糖皮质激素受体,包括但不限于人糖皮质激素受体,如 Weinberger et al., Science, 228:740-742(1985) 和 Weinberger et al., Nature, 318:670-672(1986) 中所披露;大鼠糖皮质激素受体,如 Miesfeld R., Nature, 312:779-781(1985) 中所披露;小鼠糖皮质激素受体,如 Danielson, M. et al.,

EMBO J., 5 :2513 中所披露 ;绵羊糖皮质激素受体,如 Yang, K. et al., J. Mol. Endocrinol., 8 :173-180(1992) 中所披露 ;绒猴糖皮质激素受体,如 Brandon, D. D. et al., J. Mol. Endocrinol. 7 :89-96(1991) 中所披露 ;和人 GR- β , 如 Hollenberg, S. M. et al., Nature, 318 :635(1985) 和 Bamberger, C. M. et al., J. Clin Invest., 95 :2435(1995) 中所披露。

[0198] 本申请使用的术语“与 AP-1 和 / 或者 NF- κ B 相关的疾病或者障碍”是指与基因在 AP-1 和 / 或者 NF- κ B 调控下的表达产物相关的疾病。这样的疾病包括但不限于炎症性疾病和障碍及免疫疾病和障碍 ;癌症和肿瘤障碍如实体瘤、淋巴瘤和白血病 ;和真菌感染如蕈样真菌病。

[0199] 本申请使用的术语“炎症性疾病或者障碍或者免疫相关疾病或者障碍”包括具有炎症组成或者免疫组成的任何病症、疾病或者障碍,包括但不限于以下病症中的每种 :移植排斥 (例如肾脏、肝脏、心脏、肺脏、胰脏 (例如胰岛细胞)、骨髓、角膜、小肠、皮肤同种异体移植物、皮肤同种自体移植物 (例如用在灼伤治疗中) 和心脏瓣膜异种移植物)、血清病和移植物抗宿主病 ;自身免疫疾病,例如类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、多发性硬化、I 型和 II 型糖尿病、青少年糖尿病、肥胖症、哮喘、炎症肠病 (例如克隆病和溃疡性结肠炎)、坏疽性脓皮病、狼疮 (系统性红斑狼疮)、重症肌无力、牛皮癣、皮炎、皮炎、湿疹、脂溢性皮炎、肺炎、眼葡萄膜炎、肝炎、格雷夫斯 (Graves') 病、桥本 (Hashimoto's) 甲状腺炎、自身免疫性甲状腺炎、贝切特 (Behcet's) 或者斯耶格伦 (Sjorgren's) 综合征 (眼干 / 嘴干)、恶性或者免疫溶血性贫血、动脉粥样硬化、艾迪生病 (肾上腺自身免疫疾病)、特发性肾上腺功能减退、多腺性自身免疫疾病 (autoimmune polyglandular disease) (也称为多腺性自身免疫综合征 (autoimmune polyglandular syndrome))、肾小球肾炎、硬皮病、硬斑病、扁平苔癣、白癜风 (皮肤色素脱失)、斑秃、自身免疫性秃发、自身免疫性垂体功能减退、格 - 巴 (Guillain-Barre) 综合征和肺泡炎 (alveolitis) ;由 T 细胞介导的超敏感性疾病,包括接触性超敏反应、迟发型超敏反应、接触性皮炎 (包括由毒葛导致的接触性皮炎)、荨麻疹、皮肤变态反应、呼吸系统变态反应 (花粉症, 变应性鼻炎) 和麸胶敏感性肠病 (gluten-sensitive enteropathy) (乳糜泻) ;炎症性疾病,例如骨关节炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性呼吸窘迫综合征、塞扎里 (Sezary's) 综合征和具有炎症组成和 / 或者增殖性组成的血管疾病如再狭窄、狭窄和动脉粥样硬化。炎症性疾病或者障碍或者免疫相关疾病或者障碍还包括但不限于内分泌紊乱、风湿病、胶原病、皮肤病、变应性疾病、眼科疾病、呼吸系统疾病、血液病、胃肠疾病、炎症性疾病、自身免疫疾病、先天性肾上腺增生、非化脓性甲状腺炎、与癌症相关的高钙血症、青少年类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、急性和亚急性滑膜炎、急性非特异性腱鞘炎、急性痛风性关节炎、创伤后骨关节炎、骨关节炎中的滑膜炎、上髌炎、急性风湿性心脏炎、天疱疮、大疱性疱疹样皮炎 (bullous dermatitis herpetiformis)、重度多形红斑 (severe erythema multiforme)、剥脱性皮炎、脂溢性皮炎、季节性或者全年性变应性鼻炎、支气管哮喘、接触性皮炎、特应性皮炎、药物超敏反应、变应性结膜炎、角膜炎、眼部带状疱疹、虹膜炎和虹膜睫状体炎、脉络膜视网膜炎、视神经炎、病症性结节病、爆发性或者播散性肺结核化学疗法 (fulminating or disseminated pulmonary tuberculosis chemotherapy)、成人特发性血小板减少性紫癜、成人继发性血小板减少症、获得性 (自身免疫性) 溶血性贫血、成人白血病和淋巴瘤、儿童急性白血病、局限性肠炎、自身免疫性血管炎 (autoimmune vasculitis)、多发性硬化、慢性阻塞肺病、实质

器官移植排斥 (solidorgan transplant rejection) 和脓毒症。优选的治疗包括治疗移植排斥、类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、多发性硬化、哮喘、炎性肠病、系统性红斑狼疮、牛皮癣和慢性肺病。

[0200] 因此,本发明的一个实施方案是治疗选自内分泌障碍、风湿病、胶原病、皮肤病、变应性疾病、眼科疾病、呼吸系统疾病、血液病、胃肠疾病、炎性疾病、免疫疾病、肿瘤性疾病和代谢疾病的疾病或者障碍的方法,所述方法包括向需要所述治疗的患者给予治疗有效量的式 (I) 化合物。

[0201] 在优选的实施方案中,所述疾病或者障碍是选自以下的炎性或者自身免疫疾病:肾脏、肝脏、心脏、肺脏、胰脏、骨髓、角膜、小肠、皮肤同种异体移植物、皮肤同种自体移植物和心脏瓣膜异种移植物的移植排斥、血清病、移植物抗宿主病、类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、多发性硬化、哮喘、炎性肠病、克隆病、溃疡性结肠炎、坏疽性脓皮病、系统性红斑狼疮、重症肌无力、牛皮癣、皮炎、皮炎、湿疹、脂溢性皮炎、肺炎、眼葡萄膜炎、肝炎、格雷夫斯病、桥本甲状腺炎、自身免疫性甲状腺炎、贝切特或者斯耶格伦综合征、恶性或者免疫溶血性贫血、动脉粥样硬化、艾迪生病、特发性肾上腺功能减退、多腺性自身免疫疾病、肾小球肾炎、硬皮病、硬斑病、扁平苔癣、白癜风、斑秃、自身免疫性秃发、自身免疫性垂体功能减退、格-巴综合征、肺泡炎、接触性超敏反应、迟发型超敏反应、接触性皮炎、荨麻疹、皮肤变态反应、呼吸系统变态反应、花粉症、麸胶敏感性肠病、骨关节炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性呼吸窘迫综合征、塞扎里综合征、再狭窄、狭窄、先天性肾上腺增生、非化脓性甲状腺炎、与癌症相关的高钙血症、青少年类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、急性和亚急性滑囊炎、急性非特异性腱鞘炎、急性痛风性关节炎、创伤后骨关节炎、骨关节炎中的滑膜炎、上髌炎、急性风湿性心脏炎、天疱疮、大疱性疱疹样皮炎、重度多形红斑、剥脱性皮炎、脂溢性皮炎、季节性或者全年性变应性鼻炎、支气管哮喘、特应性皮炎、药物超敏反应、变应性结膜炎、角膜炎、眼部带状疱疹、虹膜炎、虹膜睫状体炎、脉络膜视网膜炎、视神经炎、病症性结节病、爆发性或者播散性肺结核化学疗法、成人特发性血小板减少性紫癜、成人继发性血小板减少症、获得性(自身免疫性)溶血性贫血、成人白血病和淋巴瘤、儿童急性白血病、局限性肠炎、自身免疫性血管炎、脓毒症和慢性阻塞肺病。

[0202] 在更优选的实施方案中,所述疾病或者障碍选自移植排斥、类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、多发性硬化、哮喘、炎性肠病、系统性红斑狼疮和牛皮癣。

[0203] 另外,本发明提供了治疗与由 AP-1 诱导和 / 或者由 NF- κ B 诱导的转录(特别是由 AP-1 诱导的转录)相关的疾病的方法,其中将本发明式 (I) 化合物以治疗有效量给予处于患有所述疾病危险中的患者以引起对由 AP-1 诱导和 / 或者由 NF- κ B 诱导的转录(特别是由 AP-1 诱导的转录)的 NHR 反式阻抑,由此治疗所述疾病。

[0204] 在具体的实施方案中,本发明化合物可用于治疗前述的示例性障碍而不论它们的病因学,例如可用于治疗移植排斥、类风湿性关节炎、炎性肠病和病毒感染。

[0205] 在本发明方法中,其它治疗剂(例如下述那些治疗剂)可与本发明化合物一起使用。在本发明方法中,所述其它治疗剂可在给药本发明化合物之前给药、与给药本发明化合物同时给药或者在给药本发明化合物之后给药。

[0206] 另一个实施方案涉及药物组合,所述药物组合包含如权利要求 1 中定义的化合物、其对映异构体、非对映异构体或者互变异构体或者其前药酯或者其可药用盐,和免疫抑

制剂、抗癌剂、抗病毒剂、抗炎剂、抗真菌剂、抗生素、抗血管过度增殖剂、抗抑郁剂、脂质降低剂、脂质调节剂、抗糖尿病剂、抗肥胖剂、抗高血压剂、血小板聚集抑制剂和 / 或者抗骨质疏松剂,其中所述抗糖尿病剂为双胍、磺酰脲、葡萄糖苷酶抑制剂、PPAR γ 激动剂、PPAR α / γ 双重激动剂、SGLT2 抑制剂、DP4 抑制剂、aP2 抑制剂、胰岛素增敏剂、高血糖素样肽 -1 (GLP-1)、胰岛素和 / 或者氯茴苯酸 (meglitinide) 中的 1 种、2 种、3 种或者更多种,其中所述抗肥胖剂为 β 3 肾上腺素能激动剂、脂肪酶抑制剂、血清素 (和多巴胺) 再摄取抑制剂、甲状腺受体激动剂、aP2 抑制剂和 / 或者厌食剂,其中所述脂质降低剂为 MTP 抑制剂、HMG CoA 还原酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、纤维酸衍生物、LDL 受体活性上调剂、脂氧合酶抑制剂或者 ACAT 抑制剂,其中所述抗高血压剂为 ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、NEP/ACE 抑制剂、钙通道阻断剂和 / 或者 β - 肾上腺素能阻断剂。

[0207] 更优选的组合是这样的组合,

[0208] 其中所述抗糖尿病剂为二甲双胍、格列本脲、格列美脲、格列吡啶、格列吡嗪、氯磺丙脲、格列齐特、阿卡波糖、米格列醇、吡格列酮、曲格列酮、罗格列酮、胰岛素、G1-262570、isaglitazone、JTT-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、瑞格列奈、那格列奈、KAD1129、AR-H039242、GW-409544、KRP297、AC2993、LY315902、P32/98 和 / 或者 NVP-DPP-728A 中的 1 种、2 种、3 种或者更多种;

[0209] 其中所述抗肥胖剂为奥利司他、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、西布曲明、托吡酯、axokine、右旋安非他命、芬特明、苯丙醇胺和 / 或者马吲哚;

[0210] 其中所述脂质降低剂为普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、伊伐他汀、visastatin、非诺贝特、吉非贝齐、氯贝丁酯、阿伐麦布、TS-962、MD-700、考来胺、烟酸和 / 或者 LY295427;

[0211] 其中所述抗高血压剂为 ACE 抑制剂,其为卡托普利、福辛普利、依那普利、赖诺普利、喹那普利、贝那普利、fentiapril、雷米普利或者莫昔普利;NEP/ACE 抑制剂,其为奥马曲拉、[S[(R*,R*)]-六氢-6-[(2-巯基-1-氧代-3-苯基丙基)氨基]-2,2-二甲基-7-氧代-1H-氮杂萘-1-乙酸 (gemopatrilat) 或者 CGS30440;血管紧张素 II 受体拮抗剂,其为厄贝沙坦、洛沙坦或者缬沙坦;苯磺酸氨氯地平、盐酸哌唑嗪、维拉帕米、硝苯地平、纳多洛尔、普萘洛尔、卡维地洛或者盐酸可乐定;

[0212] 其中所述血小板聚集抑制剂为阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹定、双嘧达莫或者伊非曲班;

[0213] 其中所述免疫抑制剂为环孢素、麦考酚酯、干扰素 β 、deoxyspergolin、FK-506 或者 Ant.-IL-2;

[0214] 其中所述抗癌剂为 azathioprine、5-fluorouracil、环磷酰胺、顺铂、甲氨蝶呤、噻替派或者卡铂;

[0215] 其中所述抗病毒剂为阿巴卡韦、阿昔洛韦、更昔洛韦、zidanocin 或者阿糖腺苷;

[0216] 其中所述抗炎剂为布洛芬、塞来昔布、罗非昔布、阿司匹林、萘普生、酮洛芬、双氯芬酸钠、吲哚美辛、吡罗昔康、泼尼松、地塞米松、氢化可的松或者醋酸曲安西龙。

[0217] 本发明可体现为其它具体形式而不脱离本发明主旨或者基本属性。本发明还包括本申请所述的本发明可选方面和实施方案的所有组合。应该理解的是,任何和所有实施方

案均可与任何其它实施方案组合以描述本发明额外的实施方案。而且,实施方案的任何要素可与任何实施方案的任何和所有其它要素组合以描述额外的实施方案。

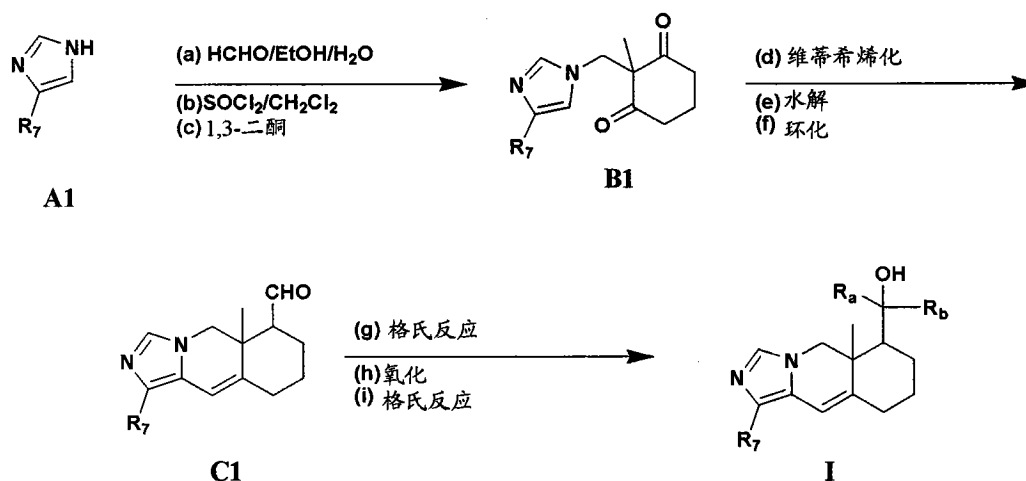
[0218] 制备方法

[0219] 本发明化合物可通过有机化学领域技术人员可使用的各种方法来合成。用于制备本发明化合物的一般合成方案如下所述。这些方案是说明性的而非意在限制本领域技术人员可用于制备本申请所述化合物的可能技术。制备本发明化合物的不同方法对于本领域技术人员而言将是显而易见的。另外,合成中的各步骤可按交替的顺序来实施以得到所需的一种或者多种化合物。通过一般方案中所述的方法来制备的本发明化合物的实例在下述实施例章节中给出。实施例化合物通常以外消旋混合物的形式制备。纯手性实施例的制备可通过本领域技术人员已知的技术来进行。例如,纯手性化合物可如下制备:通过手性相制备性 HPLC 对外消旋产物进行分离。可选择地,实施例化合物可通过得到对映异构体富集产物的已知方法来制备。这些方法包括但不限于将手性辅助官能团引入到外消旋中间体中,其用于对转化的非对映异构选择性进行控制,由此在手性辅助官能团断裂之后得到富集有对映异构体的产物。

[0220] 本发明式 (I) 化合物可如以下方案和实施例中所述那样来制备。在所述方案中,各基团 A、D、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇ 和 q 相应于上述那些基团。

[0221] 方案 1

[0222]

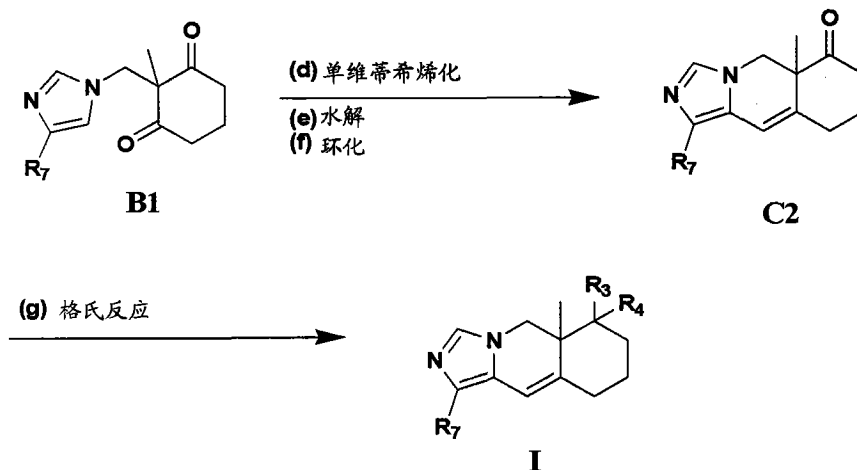


[0223] 方案 1 说明了合成式 (I) 化合物 (其中 A = 碳且 D 为氮) 的方法。A1 型化合物可商购得到或者可通过本领域已知的方法 (例如参见 *Chemische Berichte*, 86: 1085-1095 (1953) 和 *Journal of Medicinal Chemistry*, 47 (12): 2995-3008 (2004)) 或者如下面在实验章节中详述的那样来制备。进行羟甲基化,接着进行氯化,得到氯甲基咪唑。用氯甲基咪唑对 1,3-二酮进行烷基化,这可通过本领域已知的多种方法 (例如参见 Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, Second Edition, VCH Publishers, Inc. (1999) 或者 *Synthesis*, 1069-1070 (1995)) 来实现,得到产物 B1。将二酮 B1 转化成适当的烯 (例如使用维蒂希 (Wittig) 烯化),接着进行水解和环化,得到醛 C1。醛 C1 用格氏 (Grignard) 试剂或者烷基锂或者芳基锂处理,得到式 (I) 化合物。格氏试剂或者烷基锂试剂或者芳基锂试剂可商购得到或者可通过本领域公知的方法 (例如参见 *Angew. Chem. Int. Ed.*, 4302-4320 (2003) 和其中引用的参考文献) 来制备。该仲醇可通过本领域已知的方法

(例如参见 Larock, R. C., "Comprehensive Organic Transformations", 2nd edition, 1999, VCH Publishers, Inc 或者 Trahanovsky, "Oxidations in organic chemistry", Publisher, Academic Pr) 来氧化。然后对酮进行格氏反应, 得到式 (I) 化合物 (其中 $R_3 = H$; $R_4 = CR_aR_bOH$)。

[0224] 方案 2

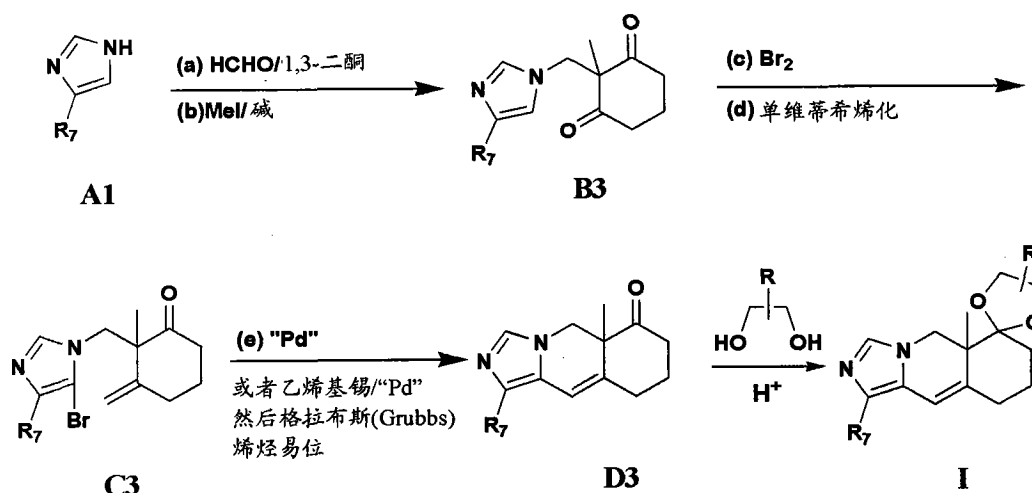
[0225]



[0226] 方案 2 说明了制备式 (I) 化合物的可选方法。使用适当的烯化试剂 (例如维蒂希试剂) 对 B1 进行单烯化, 在水解后得到酮-醛中间体。对酮-醛中间体进行环化, 得到酮 C2。酮中间体 C2 可通过本领域已知的多种方法 (例如参见 Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, VCH Publishers, Inc. (1999)) 来转化成多种式 (I) 化合物。例如, 进行格氏反应, 得到式 (I) 化合物 (其中 $R_3 = OH$; $R_4 =$ 芳基、杂芳基、芳烷基或者杂芳烷基 (araheteroalkyl))。

[0227] 方案 3

[0228]

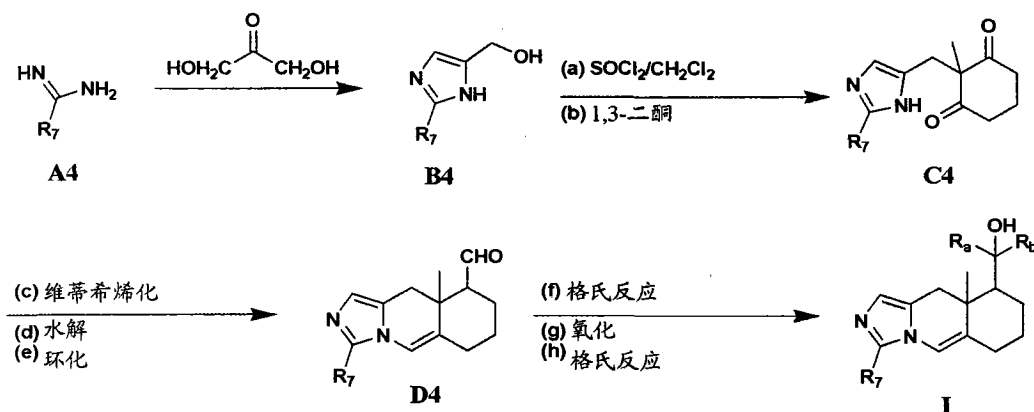


[0229] 方案 3 说明了如下制备式 (I) 化合物的方法: 使 1,3-二酮与咪唑进行曼尼希 (Mannich) 反应, 接着用烷化剂 (例如碘甲烷) 进行烷基化, 得到中间体 B3。对咪唑环进行选择性的溴化 (例如参见 J. Org. Chem., 71 (8) :3159-3166 (2006)) 并进行维蒂希烯化, 得到中间体 C3, 所述中间体 C3 可在钯催化剂存在下来环化 (例如进行分子内赫克 (Heck) 反应 [参见 Organic Reactions, 60 :157-534 (2002)]), 得到中间体 D3。可选择地, 使 C3 与例如乙

烯基三甲基锡化合物进行斯蒂尔 (Stille) 偶联,接着进行烯烃易位 (olefin metathesis) (例如参见 *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45(37):6082-6085(2006) 和其中引用的参考文献),得到 D3。羰基中间体 D3 可通过本领域已知的方法 (例如参见 Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, Second Edition, VCH Publishers, Inc. (1999)) 来转化成多种式 (I) 化合物。例如,可在适当的酸存在下将中间体 D3 与乙二醇化合物一起加热,得到方案 3 中所示的缩醛。

[0230] 方案 4

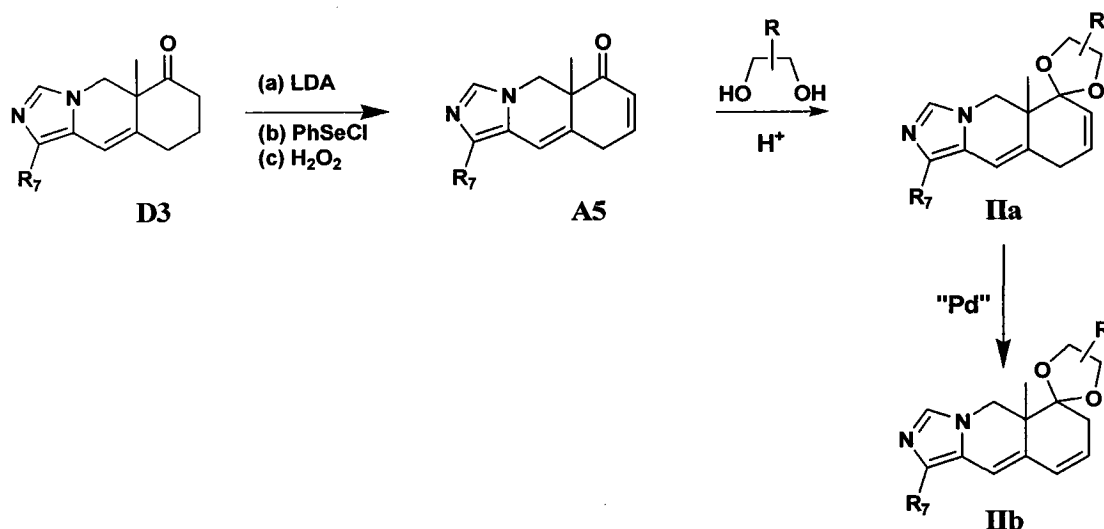
[0231]



[0232] 方案 4 示出了制备式 (I) 化合物 (其中 A 为氮且 D 为碳) 的方法。胍或者胍盐 A4 可商购得到或者可通过本领域已知的方法 (例如参见 *Heterocycles*, 60(5):1133-1145(2003)) 来制备。胍用二羟基丙酮处理,得到羟甲基咪唑 B4 (例如参见 *Synthesis*, 7:576(1983))。使 B4 经历方案 1 中所述的操作,得到相应的式 (I) 化合物。

[0233] 方案 5

[0234]

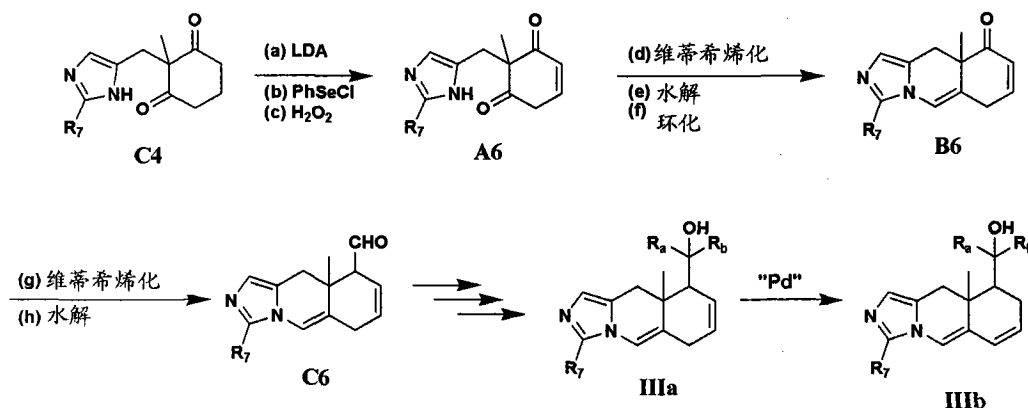


[0235] 方案 5 说明了制备式 (II) 化合物的方法。A5 可使用硒氧化物反应 (selenoxide reaction) 由 D3 (方案 3) 来制备。羰基中间体 A5 可通过本领域已知的方法 (例如参见 Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, Second Edition, VCH Publishers, Inc. (1999)) 来转化成式 (II) 化合物。例如,中间体 A5 在酸 (例如对甲苯磺酸) 存在下用乙二醇处理,得到缩醛 IIa。缩醛 IIa 可使用钯催化剂来异构化成热力学上更

稳定的形式 IIb。

[0236] 方案 6

[0237]



[0238] 方案 6 示出了制备式 (III) 化合物的方法。A6 可使用硒氧化物反应由 C4 (方案 4) 来制备。将二酮 A6 转化成适当的烯 (例如使用 (甲氧基甲基) 三苯基氯化磷), 接着进行水解和环化, 得到酮 B6。酮 B6 可使用与就 B6 所述相似的顺序来转化成 C6。使 C6 经历方案 1 中所述的操作, 得到式 (IIIa) 化合物 (其中 $R_3 = H$; $R_4 = CR_aR_bOH$)。IIIa 可使用钯催化剂来转化成热力学上更稳定的 IIIb。

[0239] 定义

[0240] 以下是对在本说明书和所附权利要求书中使用的术语的定义。除非另有说明, 本申请为基团或者术语提供的最初定义适用于在说明书和权利要求书各处出现的该基团或者术语 (单独或者作为另一基团的一部分)。

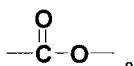
[0241] 术语“烷基”, 单独或者作为另一基团的一部分, 是指直链或者支链的具有 1 至 12 个碳原子 (优选为 1 至 8 个碳原子) 的烃基。低级烷基即具有 1 至 4 个碳原子的烷基是最优选的。当数字在符号“C”后以下标出现时, 所述下标更明确地定义了具体基团可含有的碳原子数。例如, “ C_{1-6} 烷基”是指直链和支链的具有 1 至 6 个碳原子的烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基等。下标“0”是指键。因此, 术语羟基 (C_{0-2}) 烷基或者 (C_{0-2}) 羟基烷基包括羟基、羟基甲基和羟基乙基。

[0242] “烷基”包括“未取代的烷基”和“取代的烷基”, 其中烷基可取代有以下就取代的烷基所述的任意取代基。

[0243] 术语“取代的烷基”是指具有一个、两个或者三个取代基的如上定义的烷基, 所述取代基独立选自卤素 (例如三氟甲基)、烯基、取代的烯基、炔基、硝基、氰基、氧代 (=O)、 OR_a 、 SR_a 、(=S)、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(\text{烷基})_3^+$ 、 $-NR_aSO_2$ 、 $-NR_aSO_2R_c$ 、 $-SO_2R_c$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-SO_2NR_aC(=O)R_b$ 、 SO_3H 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-CO_2R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)(C_{1-4}\text{亚烷基})NR_aR_b$ 、 $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$ 、 $-CO_2(C_{1-4}\text{亚烷基})NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aCO_2R_b$ 、 $-NR_a(C_{1-4}\text{亚烷基})CO_2R_b$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-O-$ 烷基、芳基、环烷基、杂环基和 / 或者杂芳基, 其中 R_a 和 R_b 相同或者不同且独立选自氢、烷基、烯基、 CO_2H 、 $CO_2(\text{烷基})$ 、 C_{3-7} 环烷基、苯基、苄基、苄基乙基、萘基、4 至 7 元杂环基或者 5 至 6 元杂芳基, 或者 R_a 和 R_b 当与同一氮原子相连时可结合起来以形成杂环基或者杂芳基, 及 R_c 选自与 R_a 和 R_b 相同的基团但不为氢。每个 R_a 和 R_b (当不为氢时) 和每个 R_c 任选进一步具有至多三个取代基, 所述取代基与 R_a 、 R_b 和 / 或者 R_c 的任何可用碳原子或者氮原子相连, 所述取代基相同或者不同且独立选自 (C_{1-6}) 烷基、(C_{2-6}) 烯基、羟基、卤素、

氰基、硝基、 CF_3 、 $\text{O}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$ 、 OCF_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$ 、 $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O}) \text{烷基}$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{亚烷基})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{亚烷基})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{亚烷基})\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{烷基})_2$ 、 C_{3-7} 环烷基、苯基、苄基、苯基乙基、苯基氧基、苄基氧基、萘基、4 至 7 元杂环基或者 5 至 6 元杂芳基。当取代的烷基取代有芳基、杂环基、环烷基或者杂芳基时，所述环系如下面所定义并由此可具有零个、一个、两个或者三个取代基，所述取代基也如下面所定义和 / 或者如就取代的烷基所定义。

[0244] 本领域技术人员应该理解的是，当本申请使用基团“ CO_2 ”时，这意在是指基团



[0245] 当术语“烷基”与另一基团一起使用 [例如在“芳基烷基”中] 时，这种结合使用更明确地定义了取代的烷基所含有的至少一个取代基。例如，“芳基烷基”是指如上定义的取代的烷基，其中至少一个取代基是芳基，例如苄基。因此，术语芳基 (C_{0-4}) 烷基包括具有至少一个芳基取代基的取代的低级烷基，及还包括与另一基团直接键合的芳基 [即芳基 (C_0) 烷基]。

[0246] 术语“烯基” (其包括未取代或者取代的烯基)，单独或者作为另一基团的一部分，是指直链或者支链的具有 2 至 12 个碳原子和至少一个双键的烃基。具有 2 至 6 个碳原子和一个双键的烯基是最优选的。

[0247] 术语“炔基” (其包括未取代或者取代的炔基)，单独或者作为另一基团的一部分，是指直链或者支链的具有 2 至 12 个碳原子和至少一个叁键的烃基。具有 2 至 6 个碳原子和一个叁键的炔基是最优选的。

[0248] 术语“亚烷基” (其包括未取代或者取代的亚烷基)，单独或者作为另一基团的一部分，是指二价的直链或者支链的具有 1 至 12 个碳原子 (优选为 1 至 8 个碳原子) 的烃基，例如 $\{-\text{CH}_2-\}_n$ ，其中 n 为 1 至 12，优选为 1 至 8。低级亚烷基即具有 1 至 4 个碳原子的亚烷基是最优选的。术语“亚烯基”和“亚炔基”分别是指如上定义的烯基和炔基的二价基团。

[0249] 当提及取代的烯基、取代的炔基、取代的亚烷基、取代的亚烯基或者取代的亚炔基时，这些基团取代有 1 至 3 个如上面就取代的烷基所定义的取代基。

[0250] 本申请使用的术语“亚杂烷基” (其包括未取代和取代的亚杂烷基)，单独或者作为另一基团的一部分，是指饱和和不饱和的二价的直链或者支链的具有 2 至 12 个碳原子 (优选为 2 至 8 个碳原子) 的烃基，其中直链中的 1 或者 2 个碳原子被选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 和 $-\text{NHSO}_2-$ 的杂原子代替。因此，术语“亚杂烷基”包括二价的如下定义的烷氧基、二价的如下定义的烷硫基和二价的如下定义的烷氨基及在烷基链中具有杂原子组合的亚烷基和亚烯基。例如，本申请的“亚杂烷基”可包括如 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{S}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 等那样的基团。优选地，亚杂烷基不具有两个相邻的同时选自 $-\text{O}-$ 和 $-\text{S}-$ 的原子。当下标与术语亚杂烷基一起使用 [例如如在 C_{2-3} 亚杂烷基中] 时，所述下标是指基团中除杂原子外的碳原子数。因此，例如 C_{1-2} 亚杂烷基可包括如 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 等那样的基团。

[0251] 术语“取代亚杂烷基”是指如上定义的亚杂烷基，其中亚杂烷基链中的氮原子或

者碳原子中的至少一个与不是氢的基团键合（或者取代有不是氢的基团）。亚杂烷基链中的碳原子可取代有选自上面就取代的烷基所述的基团，或者进一步取代有烷基或者取代的烷基。亚杂烷基链中的氮原子可取代有选自烷基、烯基、炔基、氰基或者 $A_1-Q-A_2-R_n$ 的基团，其中 A_1 为键、 C_{1-2} 亚烷基或者 C_{2-3} 亚烯基； Q 为键、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_d-$ 、 $-C(=S)NR_d-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR_d-$ 、 $-CO_2-$ 或者 $-NR_dCO_2-$ ； A_2 为键、 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-3} 亚烯基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR_d-$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-NR_dC(=O)-$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-S-$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-SO_2-$ 或者 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-O-$ ，其中所述 A_2 亚烷基是支链或者直链的且任选是取代的〔如本申请就取代的亚烷基所定义〕； R_n 为氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代烯基、芳基、杂芳基、杂环基或者环烷基；及 R_d 选自氢、烷基和取代的烷基〔如本申请所定义〕，然而条件是就取代的亚杂烷基而言，当 A_1 、 Q 和 A_2 均为键时， R_n 不为氢。当 R_n 为芳基、杂芳基、环烷基或者杂环基时，这些环进一步任选取代有 1 至 3 个如下面在这些术语的定义中定义的基团。

[0252] 术语“烷氧基”是指在烷基链中具有一个或者两个氧原子 ($-O-$) 的如上定义的烷基或者取代的烷基。例如，术语“烷氧基”包括 $-O-C_{1-12}$ 烷基、 $-(C_{1-6}$ 亚烷基) $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-(C_{1-4}$ 亚烷基 $-O-C_{1-4}$ 亚烷基) $-O-C_{1-4}$ 烷基等。

[0253] 术语“烷硫基 (thioalkyl)”或者“烷基硫基 (alkylthio)”是指在烷基链中具有一个或者两个硫原子的如上定义的烷基或者取代的烷基。例如，术语“烷硫基”或者“烷基硫基”包括 $-S-C_{1-12}$ 烷基、 $-(S-C_{1-6}$ 亚烷基) $-S-C_{1-6}$ 烷基等。

[0254] 术语“烷氨基 (aminoalkyl)”或者“烷基氨基 (alkylamino)”是指在烷基链中具有一个或者两个氮 ($-NR-$) 原子的如上定义的烷基或者取代的烷基。例如，术语“烷氨基”包括 $-NR-C_{1-12}$ 烷基、 $-NR-C_{1-6}$ 亚烷基 $-NR-C_{1-6}$ 烷基等（其中 R 优选为氢但可包括如上定义的烷基或者取代的烷基）。当下标与烷氧基、烷硫基或者烷氨基一起使用时，所述下标是指所述基团除杂原子外可包含的碳原子数。因此，例如一价 C_{1-2} 烷氨基包括 $-CH_2-NH_2$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-(CH_2)_2-NH_2$ 、 $-NH-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-NH_2-CH_3$ 和 $-N-(CH_3)_2$ 。低级烷氨基包括具有 1 至 4 个碳原子的烷氨基。“氨基”是指基团 NH_2 。

[0255] 烷氧基、烷硫基或者烷氨基可以是一价或者二价的。“一价”是指所述基团的化合价（即与另一基团结合的能力）为 1，而“二价”是指所述基团的化合价为 2。因此，例如一价烷氧基包括如 $-O-C_{1-12}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-O-C_{1-4}$ 亚烷基 $-O-C_{1-4}$ 烷基等那样的基团，而二价烷氧基包括如 $-O-C_{1-12}$ 亚烷基 $-$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基 $-$ 、 $-C_{1-4}$ 亚烷基 $-O-C_{1-4}$ 亚烷基 $-$ 等那样的基团。

[0256] 术语“羰基”意在表示基团 $-C(O)-$ 。

[0257] 术语“酰基”，单独或者作为另一基团的一部分，是指与有机基团相连的羰基，更具体为基团 $C(=O)R_e$ 及二价基团 $-C(=O)-$ 或者 $-C(=O)R_e-$ ，所述酰基与式 (I) 化合物中的有机基团或者环相连。基团 R_e 可选自如本申请所定义的烷基、烯基、炔基、烷氨基、取代的烷基、取代的烯基或者取代的炔基，或者在适当的情况下， R_e 可选自相应的二价基团〔例如亚烷基、亚烯基等〕。因此，在式 (I) 化合物中，当描述 R_1 至 R_8 可以是“酰基”时，这意在包括将 R_1 至 R_8 选择成 $-C(=O)-$ 及 $-C(=O)R_e-$ 或者 $-R_eC(=O)-$ ，其中在这种情况下，基团 R_e 将选自二价基团，例如亚烷基、亚烯基、亚炔基、二价烷氨基、取代的亚烷基、取代的亚烯基或者取代的亚炔基。

[0258] 术语“烷氧基羰基”，单独或者作为另一基团的一部分，是指与有机基团相连的

羧基($\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—O—}$ 或者 $\text{—O—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—}$) (CO_2R_e) 及与式 (I) 化合物中的有机基团相连的二价基团 $\text{—CO}_2\text{—}$ 和 $\text{—CO}_2\text{R}_e\text{—}$, 其中 R_e 如上面就酰基所定义。连接有羧基的有机基团可以是一价的 (例如 $\text{—CO}_2\text{—}$ 烷基或者 —OC(=O)— 烷基) 或者可以是二价的 (例如 $\text{—CO}_2\text{—}$ 亚烷基, —OC(=O)— 亚烷基等)。因此, “烷氧基羰基” 意在包括 $\text{—CO}_2\text{R}_e\text{—}$ 或者 $\text{—R}_e\text{CO}_2\text{—}$, 其中在这种情况下, 基团 R_e 将选自二价基团, 例如亚烷基、亚烯基、亚炔基、二价烷氨基、取代的亚烷基、取代的亚烯基或者取代的亚炔基。

[0259] 术语“酰胺基团”或者“酰胺基”, 单独或者作为另一基团的一部分, 是指基团 $\text{C(=O)NR}_a\text{R}_b$ (或者与 N 原子相连的除 R_a 或者 R_b 外的其它 R 基团), 其中基团 R_a 和 R_b 如上面在取代的烷基的定义中所述那样来定义。

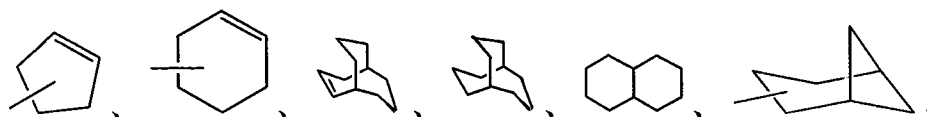
[0260] 术语“磺酰基”, 单独或者作为另一基团的一部分, 是指与式 (I) 化合物中的有机基团相连的亚砷基团, 更具体为一价基团 $\text{S(O)}_{1-2}\text{—R}_e$ 或者二价基团 $\text{—S(O)}_{1-2}\text{—}$, 其与式 (I) 化合物中的有机基团相连。因此, 在式 (I) 化合物中, “磺酰基” 意在包括 —S(=O)— 或者 $\text{—SO}_2\text{—}$ 及 $\text{—S(=O)R}_e\text{—}$ 、 $\text{—R}_e\text{S(=O)—}$ 、 $\text{—SO}_2\text{R}_e\text{—}$ 或者 $\text{—R}_e\text{SO}_2\text{—}$, 其中在这种情况下, 基团 R_e 将选自上面就酰基和烷氧基羰基所述的基团。

[0261] 术语“磺酰胺基”, 单独或者作为另一基团的一部分, 是指基团 $\text{—S(O)}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ (或者与 N 原子相连的除 R_a 或者 R_b 外的其它 R 基团), 其中 R_a 和 R_b 如上面就取代的烷基所定义。另外, 磺酰胺基可以是二价的, 其中基团 R_a 和 R_b 之一将为键。因此, 在式 (I) 化合物中, 磺酰胺基意在表示基团 $\text{—S(O)}_2\text{NR}_a\text{—}$ 。

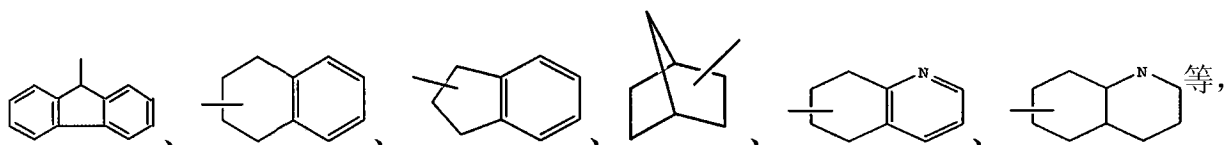
[0262] 术语“环烷基”, 单独或者作为另一基团的一部分, 是指完全饱和和部分不饱和的具有 3 至 9 (优选为 3 至 6) 个碳原子的烃环。因此, 术语“环烷基” 意在包括环烯基 (例如环己烯基) 环。术语“环烷基” 包括具有零个、一个、两个或者三个取代基的环, 所述取代基选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、硝基、氰基、氧代 ($=\text{O}$)、 OR_a 、 SR_a 、($=\text{S}$)、 $\text{—NR}_a\text{R}_b$ 、 —N(烷基)_3^+ 、 $\text{—NR}_a\text{SO}_2$ 、 $\text{—NR}_a\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $\text{—SO}_2\text{R}_c$ 、 $\text{—SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $\text{—SO}_2\text{NR}_a\text{C(=O)R}_b$ 、 SO_3H 、 —PO(OH)_2 、 —C(=O)R_a 、 $\text{—CO}_2\text{R}_a$ 、 $\text{—C(=O)NR}_a\text{R}_b$ 、 $\text{—C(=O)(C}_{1-4}\text{亚烷基)NR}_a\text{R}_b$ 、 $\text{—C(=O)NR}_a(\text{SO}_2)\text{R}_b$ 、 $\text{—CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基)NR}_a\text{R}_b$ 、 $\text{—NR}_a\text{C(=O)R}_b$ 、 $\text{—NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $\text{—NR}_a(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基)CO}_2\text{R}_b$ 、 $=\text{N—OH}$ 、 $=\text{N—O—}$ 烷基、芳基、环烷基、杂环基和 / 或者杂芳基, 其中 R_a 、 R_b 和 R_c 如上面就取代的烷基所定义, 且如上面在取代的烷基的定义中所述那样进一步任选被取代。术语“环烷基” 也包括具有与环烷基稠合的第二个环 (例如包括苯环、杂环或者杂芳环) 或者具有碳—碳桥 (所述桥具有 3 至 4 个碳原子) 的环。当环烷基取代有另一个环 (或者具有与其稠合的第二个环) 时, 所述环进一步任选取代有以下基团中的 1 至 2 个: (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、卤素、羟基、氰基、硝基、 CF_3 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 OCF_3 、 C(=O)H 、 $\text{C(=O)(C}_{1-4}\text{烷基)}$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{—S(C}_{1-4}\text{烷基)}$ 、 —NH_2 、 $\text{NH(C}_{1-4}\text{烷基)}$ 、 $\text{N(C}_{1-4}\text{烷基})}_2$ 、 $\text{N(C}_{1-4}\text{烷基})}_3^+$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{C(=O)(C}_{1-4}\text{亚烷基)NH}_2$ 、 $\text{C(=O)(C}_{1-4}\text{亚烷基)NH(烷基)}$ 和 / 或者 $\text{C(=O)(C}_{1-4}\text{亚烷基)N(C}_{1-4}\text{烷基})}_2$ 。

[0263] 因此, 在式 (I) 化合物中, 术语“环烷基” 包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等及以下环系:

[0264]

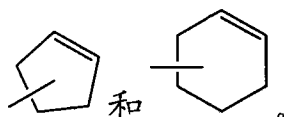


[0265]



[0266] 其可任选在所述环的任何可用原子处被取代。优选的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、

[0267]



[0268] 术语“卤代”或者“卤素”，单独或者作为另一基团的一部分，是指氯、溴、氟和碘。

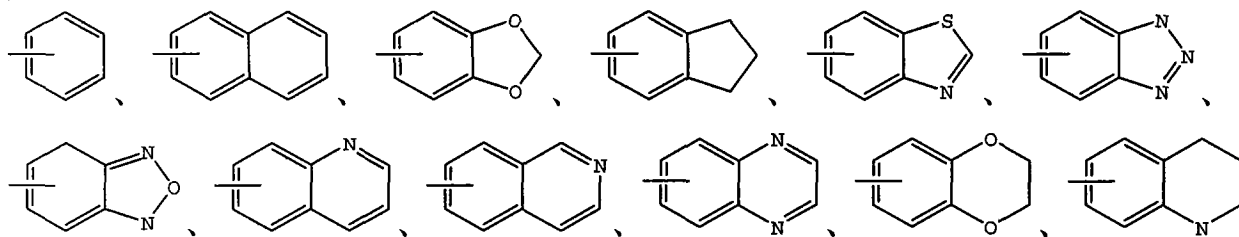
[0269] 术语“卤代烷基”，单独或者作为另一基团的一部分，表示具有一个或者多个卤素取代基的取代的烷基。例如，“卤代烷基”包括单氟甲基、二氟甲基和三氟甲基。

[0270] 术语“卤代烷氧基”，单独或者作为另一基团的一部分，表示具有一个或者多个卤素取代基的烷氧基。例如，“卤代烷氧基”包括 OCF_3 。

[0271] 术语“芳基”，单独或者作为另一基团的一部分，是指苯基、联苯基、萘-1-基和萘-2-基。术语“芳基”包括具有零个、一个、两个或者三个取代基的环，所述取代基选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、硝基、氰基、 OR_a 、 SR_a 、 $(=\text{S})$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_3^+$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 SO_3H 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a(\text{SO}_2)\text{R}_b$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{CO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{CO}_2\text{R}_b$ 、芳基、环烷基、杂环基和/或者杂芳基，其中 R_a 、 R_b 和 R_c 如上面就取代的烷基所定义，且如上述那样进一步任选被取代，或者进一步任选取代有上面就烷基所述的任何取代基。另外，与芳基（特别是苯基）相连的两个取代基可结合起来以形成另一个如稠环或者螺环那样的环，例如环戊基或者环己基或者稠合的杂环基或者稠合的杂芳基。当芳基取代有另一个环（或者具有与其稠合的第二个环）时，所述环进一步任选取代有以下基团中的 1 至 4 个 [优选为 1 个或者 2 个]： (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、卤素、羟基、氰基、硝基、 CF_3 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 OCF_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{NHC}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_3^+$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{NH}(\text{烷基})$ 和/或者 $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{亚烷基})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 。

[0272] 因此，芳基的实例包括：

[0273]



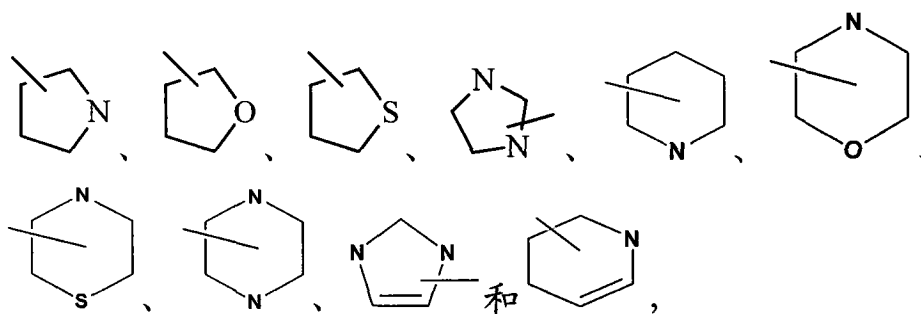
[0274] 等,其可任选在任何可用碳原子或者任何可用氮原子处被取代。优选的芳基为任选取代的苯基。

[0275] 术语“杂环”或者“杂环基”或者“杂环烷基”,单独或者作为另一基团的一部分,是指取代和未取代的非芳族的 3 至 7 元单环基团、取代和未取代的非芳族的 7 至 11 元二环基团和取代和未取代的非芳族的 10 至 15 元三环基团,其中至少一个环具有至少一个杂原子(O、S 或者 N)(也称为杂环烷基或者环状杂烷基)。杂环基的含杂原子的每个环可含有 1 或者 2 个氧原子或者硫原子和 / 或者 1 至 4 个氮原子,条件是每个环中的杂原子总数不超过 4,及另一条件是环含有至少一个碳原子。形成二环基团和三环基团的稠环可仅含有碳原子及可以是饱和、部分饱和或者不饱和的。所述氮原子和硫原子可任选被氧化及所述氮原子可任选被季铵化。杂环基可在任何可用氮原子或者任何可用碳原子处被连接。杂环基环可含有零个、一个、两个或者三个取代基,所述取代基选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、硝基、氰基、氧代(=O)、 OR_a 、 SR_a 、(=S)、 $-NR_aR_b$ 、 $-N$ (烷基) $_3^+$ 、 $-NR_aSO_2$ 、 $-NR_aSO_2R_c$ 、 $-SO_2R_c$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-SO_2NR_aC(=O)R_b$ 、 SO_3H 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-CO_2R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)(C_{1-4}$ 亚烷基) NR_aR_b 、 $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$ 、 $-CO_2(C_{1-4}$ 亚烷基) NR_aR_b 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aCO_2R_b$ 、 $-NR_a(C_{1-4}$ 亚烷基) CO_2R_b 、 $=N-OH$ 、 $=N-O$ -烷基、芳基、环烷基、杂环基和 / 或者杂芳基,其中 R_a 、 R_b 和 R_c 如上面就取代的烷基所定义,且如上述那样进一步任选被取代。当杂环基取代有另一个环时,所述环进一步任选取代有以下基团中的 1 至 2 个: (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、卤素、羟基、氰基、硝基、 CF_3 、 $O(C_{1-4}$ 烷基)、 OCF_3 、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)(C_{1-4}$ 烷基)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHCO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $-S(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_3^+$ 、 $SO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(=O)(C_{1-4}$ 亚烷基) NH_2 、 $C(=O)(C_{1-4}$ 亚烷基) NH (烷基)和 / 或者 $C(=O)(C_{1-4}$ 亚烷基) $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 。

[0276] 示例性单环基团包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、氧杂环丁烷基、咪唑啉基、噁唑烷基、异噁唑啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂萘基、氮杂萘基、4-哌啶酮基、四氢吡喃基、吗啉基、硫吗啉基、S-氧代硫吗啉基(thiamorpholinyl sulfoxide)、S, S-二氧代硫吗啉基(thiamorpholinyl sulfone)、1,3-二氧杂环戊烷基和四氢-1,1-二氧代噻吩基等。示例性二环杂环基包括奎宁环基。

[0277] 式(I)化合物中的优选杂环基包括:

[0278]



[0279] 其可任选被取代。

[0280] 术语“杂芳基”，单独或者作为另一基团的一部分，是指取代和未取代的芳族的 5 或者 6 元单环基团、取代和未取代的芳族的 9 或者 10 元二环基团和取代和未取代的芳族的 11 至 14 元三环基团，其在至少一个环中具有至少一个杂原子 (O、S 或者 N)。杂芳基的含杂原子的每个环可含有 1 或者 2 个氧原子或者硫原子和 / 或者 1 至 4 个氮原子，条件是每个环中的杂原子总数不超过 4，且每个环具有至少一个碳原子。形成二环基团和三环基团的稠环可仅含有碳原子及可以是饱和、部分饱和或者不饱和的。所述氮原子和硫原子可任选被氧化及所述氮原子可任选被季铵化。二环杂芳基或者三环杂芳基必须包含至少一个完全芳族的环，但其它一个或者多个稠环可以是芳族或者非芳族的。杂芳基可在任何环的任何可用氮原子或者任何可用碳原子处被连接。杂芳基环系可含有零个、一个、两个或者三个取代基，所述取代基选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、硝基、氰基、 OR_a 、 SR_a 、 $(=S)$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(烷基)_3^+$ 、 $-NR_aSO_2$ 、 $-NR_aSO_2R_c$ 、 $-SO_2R_c$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-SO_2NR_aC(=O)R_b$ 、 SO_3H 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-CO_2R_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)(C_{1-4}亚烷基)NR_aR_b$ 、 $-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$ 、 $-CO_2(C_{1-4}亚烷基)NR_aR_b$ 、氧代 $(=O)$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aCO_2R_b$ 、 $-NR_a(C_{1-4}亚烷基)CO_2R_b$ 、芳基、环烷基、杂环基和 / 或者杂芳基，其中 R_a 、 R_b 和 R_c 如上面就取代的烷基所定义，且如上述那样进一步任选被取代。当杂芳基取代有另一个环时，所述环进一步任选取代有以下基团中的 1 至 2 个： (C_{1-4}) 烷基、 (C_{2-4}) 烯基、卤素、羟基、氰基、硝基、 CF_3 、 $O(C_{1-4}烷基)$ 、 OCF_3 、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)(C_{1-4}烷基)$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}烷基)$ 、 $NHCO_2(C_{1-4}烷基)$ 、 $-S(C_{1-4}烷基)$ 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}烷基)$ 、 $N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $N(C_{1-4}烷基)_3^+$ 、 $SO_2(C_{1-4}烷基)$ 、 $C(=O)(C_{1-4}亚烷基)NH_2$ 、 $C(=O)(C_{1-4}亚烷基)NH(烷基)$ 和 / 或者 $C(=O)(C_{1-4}亚烷基)N(C_{1-4}烷基)_2$ 。

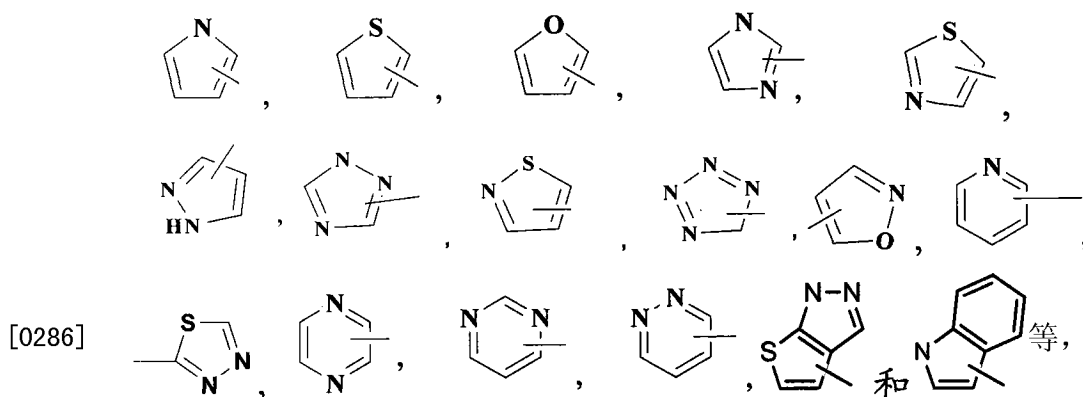
[0281] 示例性单环杂芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基等。

[0282] 示例性二环杂芳基包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氢异吲哚基、四氢喹啉基等。

[0283] 示例性三环杂芳基包括咔唑基、苯并吲哚基、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

[0284] 在式 (I) 化合物中，优选的杂芳基包括：

[0285]



[0287] 其可任选在任何可用碳原子或者任何可用氮原子处被取代。

[0288] 除非另有说明,当提及明确命名的芳基(例如苯基)、环烷基(例如环己基)、杂环基(例如吡咯烷基)或者杂芳基(例如咪唑基)时,除非另有明确说明,所述提及意在包括具有0至3(优选为0-2)个取代基的环,所述取代基视情况而选自上面就芳基、环烷基、杂环基和/或者杂芳基所述的那些取代基。

[0289] 术语“杂原子”应包括氧、硫和氮。

[0290] 术语“碳环”表示饱和或者不饱和的单环或者饱和或者不饱和的二环,其中所有环的所有原子均为碳。因此,所述术语包括环烷基环和芳基环。碳环可被取代,其中取代基选自上面就环烷基和芳基所述的那些取代基。

[0291] 当本申请使用术语“不饱和”来修饰环或者基团时,所述环或者基团可以是完全不饱和或者部分不饱和的。

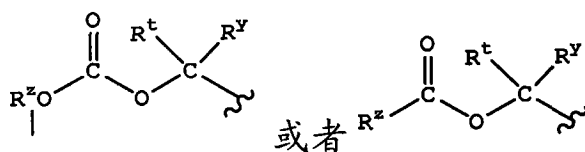
[0292] 在整篇说明书中,本领域技术人员可选择基团及其取代基以得到稳定的部分和化合物及可用作可药用化合物的化合物和/或者可用于制备可药用化合物的中间体化合物。

[0293] 术语“前药”表示这样的化合物,所述化合物在给药至受试者后通过代谢过程或者化学过程而经历化学转化以得到式(I)化合物和/或者其盐和/或者溶剂化物。例如,含羧基的化合物可形成生理学上可水解的酯,所述酯通过在体内水解以得到式(I)化合物本身而作为前药。这样的前药优选口服给药,这是因为水解在多数情况下主要在消化酶的影响下发生。肠胃外给药可在酯本身具有活性或者水解在血液中发生的情况下使用。式(I)化合物的生理学上可水解的酯的实例包括 C_{1-6} 烷基苄基酯、4-甲氧基苄基酯、茛菪基酯、邻苯二甲酰基酯、甲氧基甲基酯、 C_{1-6} 烷酰氧基- C_{1-6} 烷基酯(例如乙酰氧基甲基酯、新戊酰基氧基甲基酯或者丙酰基氧基甲基酯)、 C_{1-6} 烷氧基羰基氧基- C_{1-6} 烷基酯(例如甲氧基羰基-氧基甲基酯或者乙氧基羰基氧基甲基酯)、甘氨酸基氧基甲基酯、苯基甘氨酸基氧基甲基酯、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基酯和例如在青霉素和头孢菌素领域中使用的其它公知的生理学上可水解的酯。这样的酯可通过本领域已知的常规技术来制备。

[0294] 前药酯的实例包括以下基团:

[0295] (1-烷酰基氧基)烷基,例如:

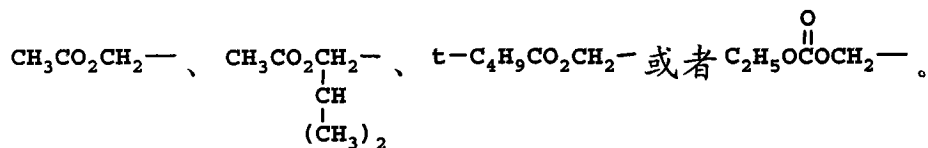
[0296]



[0297] 其中 R^z 、 R^t 和 R^y 为 H、烷基、芳基或者芳基烷基；然而， R^zO 不能为 HO。

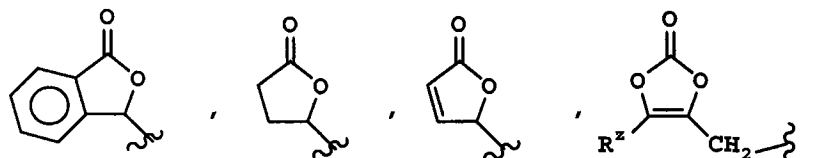
[0298] 这样的前药酯的实例包括：

[0299]

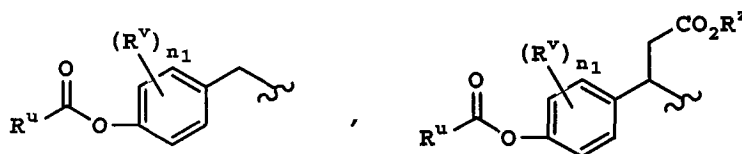


[0300] 合适的前药酯的其它实例包括：

[0301]



[0302]



[0303] 其中 R^z 可以是 H、烷基（例如甲基或者叔丁基）、芳基烷基（例如苄基）或者芳基（例如苯基）； R^y 为 H、烷基、卤素或者烷氧基； R^u 为烷基、芳基、芳基烷基或者烷氧基；及 n_1 为 0、1 或者 2。

[0304] 前药衍生物的其它实例请参见：

[0305] a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) 和 Methods in Enzymology, 112:309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985)；

[0306] b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991)；和

[0307] c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992)。

[0308] 术语“互变异构体”是指可按互变异构形式存在的式 (I) 化合物及其盐，其中氢原子转移至分子的其它部分且分子中原子之间的化学键因此重排。应该理解的是，所有互变异构形式，只要它们可以存在，均包括在本发明中。

[0309] 术语“可药用盐”是指用无机碱和有机碱形成的碱加成盐。这样的盐包括铵盐；碱金属盐，例如锂盐、钠盐和钾盐（其是优选的）；碱土金属盐，例如钙盐和镁盐；用有机碱形成的盐，例如胺盐（例如二环己胺盐、苄星 (benzathine) 盐、N-甲基-D-葡萄糖胺盐和哈胺 (hydrabamine) 盐）；和用氨基酸 [例如精氨酸、赖氨酸等] 形成的盐；及两性离子即所谓的“内盐”。无毒可药用盐是优选的，尽管其它盐也是有用的 [例如可用于分离或者纯化产物]。

[0310] 术语“可药用盐”也包括酸加成盐。这些酸加成盐例如用强无机酸、强有机羧酸或者有机磺酸来形成，所述强无机酸为例如矿物酸（例如硫酸、磷酸或者氢卤酸如 HCl 或者 HBr），所述强有机羧酸为例如未取代或者取代（例如被卤素取代）的具有 1 至 4 个碳原子的烷羧酸（例如乙酸）、饱和或者不饱和的二羧酸（例如草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马

酸、邻苯二甲酸或者对苯二甲酸)、羟基羧酸(例如抗坏血酸、羟乙酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或者枸橼酸)、氨基酸(例如天冬氨酸或者谷氨酸或者赖氨酸或者精氨酸)或者苯甲酸,所述有机磺酸例如未取代或者取代(例如被卤素取代)的(C₁₋₄)烷基磺酸或者未取代或者取代(例如被卤素取代)的芳基磺酸(例如甲磺酸或者对甲苯磺酸)。

[0311] 本发明包括本发明化合物的所有立体异构体,无论是呈混合物形式还是呈纯形式或者基本纯形式。本发明化合物可在任何碳原子(包括R取代基中的任何一个碳原子)处具有不对称中心。因此,式(I)化合物可按对映异构体形式或者非对映异构体形式或者其混合物形式存在。制备方法可使用外消旋体、对映异构体或者非对映异构体作为原料。当制备非对映异构产物或者对映异构产物时,可通过常规方法(例如色谱或者分级结晶)对它们进行分离。

[0312] 本发明化合物可呈游离形式或者溶剂化物(例如水合物)形式。

[0313] 组合

[0314] 当需要时,式(I)化合物可与一种或者多种其它类型的治疗剂(例如免疫抑制剂、抗癌剂、抗病毒剂、抗炎剂、抗真菌剂、抗生素、抗血管过度增殖剂、抗抑郁剂、降血脂剂或者脂质降低剂或者脂质调节剂、抗糖尿病剂、抗肥胖剂、抗高血压剂、血小板聚集抑制剂和/或者抗骨质疏松剂)联用,它们可在同一剂型中或者在分开的口服剂型中口服给药或者注射给药。

[0315] 可任选与本发明式(I)化合物联用的免疫抑制剂包括环孢素(例如环孢素A)、麦考酚酯、干扰素 β 、deoxyspergolin、FK-506或者Ant.-IL-2。

[0316] 可任选与本发明式(I)化合物联用的抗癌剂包括azathioprine、5-氟尿嘧啶、环磷酰胺、顺铂、甲氨蝶呤、噻替派、卡铂等。

[0317] 可任选与本发明式(I)化合物联用的抗病毒剂包括阿巴卡韦、阿昔洛韦、更昔洛韦、zidanocin、阿糖腺苷等。

[0318] 可任选与本发明式(I)化合物联用的抗炎剂包括非甾类抗炎药(NSAID)如布洛芬,cox-2抑制剂如塞来昔布、罗非昔布、阿司匹林、萘普生、酮洛芬、双氯芬酸钠、吲哚美辛、吡罗昔康,甾类如泼尼松、地塞米松、氢化可的松、醋酸曲安西龙、金化合物如硫代苹果酸金钠、TNF- α 抑制剂如替尼达普、抗TNF抗体或者可溶性TNF受体、雷帕霉素(西罗莫司或者雷帕鸣)或者其衍生物、英夫利西单抗(**Remicade**[®] Centocor, Inc.)、CTLA-4Ig、LEA29Y,抗体如抗ICAM-3、抗IL-2受体(Anti-Tac)、抗CD45RB、抗CD2、抗CD3(OKT-3)、抗CD4、抗CD80、抗CD86、单克隆抗体OKT3、阻断CD40和CD154(也称为“gp39”)之间相互作用的药物如针对CD40和/或者CD154的特异性抗体、融合蛋白如依那西普、由CD40和/或者CD154gp39构建的融合蛋白(例如CD40Ig和CD8gp39)、NF- κ B功能抑制剂如核转位抑制剂[例如脱氧精脒菌素(DSG)]。

[0319] 可任选与本发明式(I)化合物联用的抗真菌剂包括氟康唑、咪康唑、两性霉素B等。

[0320] 可任选与本发明式(I)化合物联用的抗生素包括青霉素、四环素、阿莫西林、氨苄西林、红霉素、多西环素、万古霉素、米诺环素、克林霉素或者头孢氨苄。

[0321] 可任选与本发明式(I)化合物联用的抗血管过度增殖剂包括甲氨蝶呤、来氟米特、FK506(他罗利姆或者普乐可复)。

[0322] 可任选与本发明式 (I) 化合物联用的降血脂剂或者脂质降低剂或者脂质调节剂可包括以下药物中的 1 种、2 种、3 种或者更多种：MTP 抑制剂、HMG CoA 还原酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、纤维酸衍生物、ACAT 抑制剂、脂氧合酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、回肠 Na^+ /胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、LDL 受体活性上调剂、胆汁酸螯合剂和 / 或者烟酸及其衍生物。

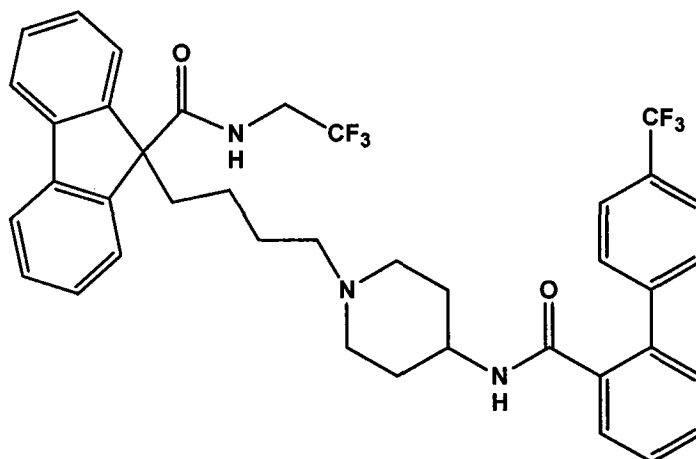
[0323] 本申请使用的 MTP 抑制剂包括在以下文献中披露的 MTP 抑制剂：美国专利 5, 595, 872、美国专利 5, 739, 135、美国专利 5, 712, 279、美国专利 5, 760, 246、美国专利 5, 827, 875、美国专利 5, 885, 983 和 1998 年 10 月 20 日提交的美国申请 09/175, 180 (现为美国专利 5, 962, 440)。优选的是在上述每篇专利和申请中披露的每种优选的 MTP 抑制剂。

[0324] 将上述所有美国专利和中请通过引用方式并入本文。

[0325] 本发明使用的最优选的 MTP 抑制剂包括美国专利 5, 739, 135、5, 712, 279 和 5, 760, 246 中描述的优选的 MTP 抑制剂。

[0326] 最优选的 MTP 抑制剂为 9-[4-[4-[[2-(2, 2, 2-三氟乙氧基) 苯甲酰基] 氨基] 哌啶 -1-基] 丁基]-N-(2, 2, 2-三氟乙基)-9H-芴-9-甲酰氨：

[0327]



[0328] 所述降血脂剂可以是 HMG CoA 还原酶抑制剂，其包括但不限于美国专利 3, 983, 140 中披露的美伐他汀和相关化合物、美国专利 4, 231, 938 中披露的洛伐他汀 (美维诺林) 和相关化合物、美国专利 4, 346, 227 中披露的普伐他汀和相关化合物、美国专利 4, 448, 784 和 4, 450, 171 中披露的辛伐他汀和相关化合物。本申请可使用的其它 HMG CoA 还原酶抑制剂包括但不限于美国专利 5, 354, 772 中披露的氟伐他汀、美国专利 5, 006, 530 和 5, 177, 080 中披露的西立伐他汀、美国专利 4, 681, 893、5, 273, 995、5, 385, 929 和 5, 686, 104 中披露的阿托伐他汀、美国专利 5, 011, 930 中披露的伊伐他汀 (Nissan/Sankyo 的尼伐他汀 (NK-104))、美国专利 5, 260, 440 中披露的 Shionogi-Astra/Zeneca 的维沙他汀 (ZD-4522)、美国专利 5, 753, 675 中披露的相关他汀类化合物、美国专利 4, 613, 610 中披露的甲羟戊酸内酯衍生物的吡唑类似物、PCT 申请 WO 86/03488 中披露的甲羟戊酸内酯衍生物的茛类似物、美国专利 4, 647, 576 中披露的 6-[2-(取代的 -吡咯 -1-基)-烷基] 吡喃 -2-酮及其衍生物、Searle 的 SC-45355 (3-取代的戊二酸衍生物) 二氯乙酸盐、PCT 申请 WO 86/07054 中披露的甲羟戊酸内酯的咪唑类似物、法国专利 2, 596, 393 中披露的 3-羧基 -2-羟基 -丙烷 -膦酸衍生物、欧洲专利申请 0221025 中披露的 2, 3-二取代的吡咯、咪喃和噻吩衍生物、

美国专利 4,686,237 中披露的甲羟戊酸内酯的萘基类似物、美国专利 4,499,289 中披露的八氢萘、欧洲专利申请 0142146A2 中披露的美维诺林（洛伐他汀）的酮类似物及美国专利 5,506,219 和 5,691,322 中披露的喹啉和吡啶衍生物。

[0329] 另外,在 GB 2205837 中披露了适用于本申请的可用于抑制 HMG CoA 还原酶的次膦酸化合物。

[0330] 适用于本申请的角鲨烯合成酶抑制剂包括但不限于美国专利 5,712,396 中披露的 α -膦酰基-磺酸酯, Biller et al., J. Med. Chem., 31(10):1869-1871(1988) 中披露的那些物质(包括类异戊二烯(氧膦基-甲基)膦酸酯),和其它已知的角鲨烯合成酶抑制剂如美国专利 4,871,721 和 4,924,024 及 Biller, S. A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M. M., and Poulter, C. D., Current Pharmaceutical Design, 2:1-40(1996) 中披露的角鲨烯合成酶抑制剂。

[0331] 另外,适用于本申请的其它角鲨烯合成酶抑制剂包括 P. Ortiz deMontellano et al., J. Med. Chem., 20:243-249(1977) 中披露的类萘焦磷酸酯, Corey and Volante, J. Am. Chem. Soc., 98:1291-1293(1976) 中披露的法尼基二磷酸酯类似物 A 和前角鲨烯焦磷酸酯(PSQ-PP)类似物, McClard, R. W. et al., J. Am. Chem. Soc., 109:5544(1987) 中披露的氧膦基膦酸酯,和 Capson, T. L., PhD dissertation, Dept. Med. Chem. U. of Utah, Abstract, Table of Contents, pp. 16, 17, 40-43, 48-51, Summary (June 1987) 中披露的环丙烷。

[0332] 适用于本申请的其它降血脂剂包括但不限于纤维酸衍生物如非诺贝特、吉非贝齐、氯贝丁酯、苯扎贝特、环丙贝特、克利贝特等、美国专利 3,674,836 中披露的普罗布考和相关化合物[普罗布考和吉非贝齐是优选的]、胆汁酸螯合剂如考来烯胺、考来替泊和 DEAE-Sephadex (**Secholex**[®] 或者 **Policexide**[®]) 和考来胶 (Sankyo/Geltex) 及保脂妥 (Rhone-Poulenc)、Eisai E-5050 (N 经取代的乙醇胺衍生物)、伊马昔尔 (HOE-402)、四氢抑脂素 (THL)、istigmastanylphos-phorylcholine (SPC, Roche)、氨基环糊精 (Tanabe Seiyoku)、Ajinomoto AJ-814 (萘衍生物)、甲亚油酰胺 (Sumitomo)、Sandoz 58-035、American Cyanamid CL-277,082 和 CL-283,546 (二取代的脲衍生物)、烟酸、阿昔莫司、阿昔呋喃、新霉素、对氨基水杨酸、阿司匹林、美国专利 4,759,923 中披露的聚(二烯丙基甲基胺)衍生物、季胺聚(二烯丙基二甲基氯化铵)和美国专利 4,027,009 中披露的紫罗烯及其它已知的血清胆固醇降低剂。

[0333] 所述降血脂剂可以是下列文献中披露的 ACAT 抑制剂或者 TS-962 (N-[2,6-二(1-甲基乙基)苯基]-2-(十四烷基硫基)-乙酰胺) (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd): Drugs of the Future, 24:9-15(1999) (Avasimibe (阿伐麦布)); Nicolosi et al., "The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Atherosclerosis (Shannon, Irel.), 137(1):77-85(1998); Ghiselli, Giancarlo, "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Cardiovasc. Drug Rev., 16(1):16-30(1998); Smith, C., et al., "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Bioorg. Med. Chem. Lett., 6(1):47-50(1996); Krause et al., "ACAT inhibitors:

physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals”, *Inflammation: Mediators Pathways*, CRC, Boca Raton, Fla., publ., Ruffolo, Robert R., Jr., Hollinger, Manfred A., eds., pp.173-198(1995); Sliskovic et al., “ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents”, *Curr. Med. Chem.*, 1(3):204-25(1994); Stout et al., “Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol O-acyltransferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity”, *Chemtracts: Org. Chem.*, 8(6): 359-362(1995)。

[0334] 所述降血脂剂可以是 LD2 受体活性上调剂, 例如 MD-700 (3-(13-羟基-10-氧代十四烷基)-5,7-二甲氧基异苯并呋喃-1(3H)-酮) (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) 和 LY295427 (4-(2-丙烯基)-(3a,4a,5a)-胆甾烷-3-醇) (Eli Lilly)。

[0335] 所述降血脂剂可以是胆固醇吸收抑制剂, 优选为 Schering-Plough 的依泽替米贝 (SCH58235) 和 SCH48461 及 *Atherosclerosis*, 115:45-63(1995) 和 *J. Med. Chem.*, 41: 973(1998) 中披露的那些物质。

[0336] 所述降血脂剂可以是回肠 Na⁺/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂, 例如 *Drugs of the Future*, 24:425-430(1999) 中披露的那些物质。

[0337] 所述脂质调节剂可以是胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂, 例如 Pfizer 的 CP 529, 414 (torcetrapib) (WO 00/38722 和 EP 818448) 及 Pharmacia 的 SC-744 和 SC-795。

[0338] 可用于本发明组合的 ATP 枸橼酸裂解酶抑制剂可包括例如美国专利 5,447,954 中披露的那些物质。

[0339] 优选的降血脂剂为普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀、伊伐他汀和 visastatin 及 ZD-4522。

[0340] 将上述美国专利通过引用方式并入本文。所使用的量和剂量如在 *Physicians' Desk Reference* 和 / 或者上述专利中所指出。

[0341] 本发明式 (I) 化合物与降血脂剂 (若存在) 的重量比可为约 500:1 至约 1:500, 优选为约 100:1 至约 1:100。

[0342] 给药剂量必须根据患者的年龄、体重和状态及给药途径、剂型和给药方案及所期望的结果来仔细调整。

[0343] 降血脂剂的剂量和制剂如上述各篇专利和申请中所披露。

[0344] 所用其它降血脂剂 (若使用) 的剂量和制剂可如最新版的 *Physicians' Desk Reference* 中所指出。

[0345] 对于口服给药, 满意的结果可使用以下量的 MTP 抑制剂来得到: 约 0.01mg 至约 500mg, 且优选为约 0.1mg 至约 100mg, 其中每日 1 至 4 次。

[0346] 优选的口服剂型 (例如片剂或者胶囊剂) 所含有的 MTP 抑制剂的量可为约 1 至约 500mg, 优选为约 2 至约 400mg, 且更优选为约 5 至约 250mg, 其中每日 1 至 4 次。

[0347] 对于口服给药, 满意的结果可使用 HMG CoA 还原酶抑制剂 (例如普伐他汀、洛伐他

汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀或者西立伐他汀) 来得到, 所述 HMG CoA 还原酶抑制剂以 Physicians' Desk Reference 中所指出的剂量 (例如约 1 至 2000mg 且优选为约 4 至约 200mg) 来使用。

[0348] 所述角鲨烯合成酶抑制剂的使用剂量可以是约 10mg 至约 2000mg, 且优选为约 25mg 至约 200mg。

[0349] 优选的口服剂型 (例如片剂或者胶囊剂) 所含有的 HMG CoA 还原酶抑制剂的量可为约 0.1 至约 100mg, 优选为约 0.5 至约 80mg, 且更优选为约 1 至约 40mg。

[0350] 优选的口服剂型 (例如片剂或者胶囊剂) 所含有的角鲨烯合成酶抑制剂的量可为约 10 至约 500mg, 优选为约 25 至约 200mg。

[0351] 所述降血脂剂也可以是包括 15-脂氧合酶 (15-L0) 抑制剂在内的脂氧合酶抑制剂, 例如 WO 97/12615 中披露的苯并咪唑衍生物、WO 97/12613 中披露的 15-L0 抑制剂、WO 96/38144 中披露的异噻唑酮及 Sendobry et al., "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology, 120 : 1199-1206 (1997) 和 Cornicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 5 : 11-20 (1999) 中披露的 15-L0 抑制剂。

[0352] 式 (I) 化合物和降血脂剂可在同一口服剂型中一起使用或者以分开的口服剂型通过同时服用来一起使用。

[0353] 上述组合物可按上述剂型以单一剂量或者分份剂量 (每日 1 至 4 次) 来给药。使患者开始于低剂量组合并逐渐增加至高剂量组合, 这可能是可取的。

[0354] 优选的降血脂剂为普伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀或者西立伐他汀及烟酸和 / 或者考来胶。

[0355] 可任选与式 (I) 化合物联用的其它抗糖尿病剂可以是以下抗糖尿病剂或者抗高血糖剂中的 1 种、2 种、3 种或者更多种: 胰岛素促分泌剂或者胰岛素增敏剂或者作用机理优选与本发明式 (I) 化合物不同的其它抗糖尿病剂, 所述其它抗糖尿病剂可包括双胍、磺酰脲、葡萄糖苷酶抑制剂、PPAR γ 激动剂如噻唑烷二酮、 α P2 抑制剂、二肽基肽酶 IV (DP4) 抑制剂、SGLT2 抑制剂和 / 或者氯茴苯酸及胰岛素和 / 或者高血糖素样肽 -1 (GLP-1)。

[0356] 其它抗糖尿病剂可以是口服抗高血糖剂, 优选为双胍如二甲双胍或者苯乙双胍或者其盐, 优选为盐酸二甲双胍。

[0357] 在所述抗糖尿病剂为双胍的情况下, 式 (I) 化合物与双胍的重量比可为约 0.001 : 1 至约 10 : 1, 优选为约 0.01 : 1 至约 5 : 1。

[0358] 其它抗糖尿病剂也可优选为磺酰脲如格列本脲 (也称为优降糖)、格列美脲 (在美国专利 4, 379, 785 中披露)、格列吡嗪、格列齐特或者氯磺丙脲、其它已知的磺酰脲或者作用于 β -细胞 ATP 依赖性通道的其它抗高血糖剂, 格列本脲和格列吡嗪是优选的, 其可按同一口服剂型或者分开的口服剂型来给药。

[0359] 式 (I) 化合物与磺酰脲的重量比可为约 0.01 : 1 至约 100 : 1, 优选为约 0.02 : 1 至约 5 : 1。

[0360] 口服抗糖尿病剂也可以是葡萄糖苷酶抑制剂如阿卡波糖 (在美国专利 4, 904, 769

中披露)或者米格列醇(在美国专利 4,639,436 中披露),其可按同一口服剂型或者分开的口服剂型来给药。

[0361] 式(I)化合物与葡萄糖苷酶抑制剂的重量比可为约 0.01 : 1 至约 100 : 1,优选为约 0.05 : 1 至约 10 : 1。

[0362] 式(I)化合物可与以下药物联用:PPAR γ 激动剂如噻唑烷二酮口服抗糖尿病剂或者其它胰岛素增敏剂(其在 NIDDM 患者中具有胰岛素增敏作用)如曲格列酮(Warner-Lambert 的 **Rezulin**[®] [在美国专利 4,572,912 中披露])、罗格列酮(SKB)、吡格列酮(Takeda)、Mitsubishi 的 MCC-555(在美国专利 5,594,016 中披露)、Glaxo-Wellcome 的 GL-262570(法格立他扎)、恩格列酮(CP-68722, Pfizer)、达格列酮(CP-86325, Pfizer)、isaglitazone(MIT/J&J)、JTT-501(瑞格列扎)(JPNT/P&U)、L-895645(Merck)、R-119702(利格列酮)(Sankyo/WL)、NN-2344(巴格列酮)(Dr.Reddy/NN)或者 YM-440((Z)-1,4-二-4-[(3,5-二氧化-1,2,4-噁唑烷-2-基-甲基)]-苯氧基丁-2-烯)(Yamanouchi),优选为罗格列酮和吡格列酮。

[0363] 式(I)化合物与噻唑烷二酮的重量比可为约 0.01 : 1 至约 100 : 1,优选为约 0.05 至约 10 : 1。

[0364] 量少于约 150mg 口服抗糖尿病剂的磺酰脲和噻唑烷二酮可与式(I)化合物合并到单一片剂中。

[0365] 式(I)化合物也可与以下药物联用:抗高血糖剂如胰岛素或者高血糖素样肽-1(GLP-1)如 GLP-1(1-36)酰胺、GLP-1(7-36)酰胺、GLP-1(7-37)(在 Habener 的美国专利 5,614,492 中披露[将其内容通过引用方式并入本文])及 AC2993(exenatide)(Amylin)和 LY-315902(N-[3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧代丙基]-26-L-精氨酸-34-[N6-(1-氧代辛基)-L-赖氨酸]-8-37-高血糖素样肽 I(人类))(Lilly),其可通过注射、鼻内、吸入或者通过经皮或者含服装置来给药。

[0366] 若存在,则二甲双胍、磺酰脲(例如格列本脲、格列美脲、格列吡啶、格列吡嗪、氯磺丙脲和格列齐特)和葡萄糖苷酶抑制剂阿卡波糖或者米格列醇或者胰岛素(注射、肺内、含服或者口服)可按上述制剂及按 Physicians' Desk Reference (PDR) 中指出的量和给药方式来使用。

[0367] 若存在,则二甲双胍或者其盐的用量可以是每天约 500 至约 2000mg,其可按单一剂量或者分份剂量(每日 1 至 4 次)来给药。

[0368] 若存在,则噻唑烷二酮抗糖尿病剂的用量可以是每天约 0.01 至约 2000mg,其可按单一剂量或者分份剂量(每日 1 至 4 次)来给药。

[0369] 若存在,则胰岛素可按 Physicians' Desk Reference 中指出的制剂、量和给药方式来使用。

[0370] 若存在,则 GLP-1 肽可按口腔含服制剂来给药、通过鼻来给药或者以肠胃外方式来给药,如美国专利 5,346,701 (TheraTech)、5,614,492 和 5,631,224 中所述,将其通过引用方式并入本文。

[0371] 其它抗糖尿病剂也可以是 PPAR α / γ 双重激动剂,例如 AR-H039242(替格列扎)(Astra/Zeneca)、GW-409544(Glaxo-Wellcome)、KRP297(5-[(2,4-二氧化噻唑烷-5-基)甲基]-2-甲氧基-N-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-苯甲酰胺)(Kyorin Merck)及

Murakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR α) and PPAR γ . Effect on PPAR α Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", *Diabetes*, 47 :1841-1847 (1998) 中披露的那些物质。

[0372] 所述抗糖尿病剂可以是 SGLT2 抑制剂, 例如 2000 年 10 月 4 日提交的美国申请 09/679, 027 中披露的 SGLT2 抑制剂, 使用其中所述的剂量。优选的是在上述申请中被指定为优选的化合物。

[0373] 所述抗糖尿病剂可以是 α 2 抑制剂, 例如 1999 年 9 月 7 日提交的美国申请 09/391, 053 中披露的 α 2 抑制剂和 2000 年 3 月 6 日提交的美国申请 09/519, 079 中披露的 α 2 抑制剂, 使用其中所述的剂量。优选的是在上述申请中被指定为优选的化合物。

[0374] 可所述抗糖尿病剂以是 DP4 抑制剂 [例如 2001 年 2 月 16 日提交的美国申请 09/788, 173、W099/38501、W099/46272、W099/67279 (PROBIODRUG)、W099/67278 (PROBIODRUG) 和 W099/61431 (PROBIODRUG) 中披露的 DP4 抑制剂]、Hughes et al., *Biochemistry*, 38(36) :11597-11603 (1999) 中披露的 NVP-DPP728A (1-[[[2-(5-氰基吡啶-2-基)氨基]乙基]氨基]乙酰基]-2-氰基-(S)-吡咯烷) (Novartis) (优选)、Yamada et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 8 :1537-1540 (1998) 中披露的 TSL-225 (色氨酸酰基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-3-羧酸) 和 Ashworth et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 6(22) :1163-1166 and 2745-2748 (1996) 中披露的 2-氰基吡咯烷和 4-氰基吡咯烷, 使用以上文献中所述的剂量。

[0375] 可任选与本发明式 (I) 化合物联用的氯茴苯酸可以是瑞格列奈、那格列奈 (Novartis) 或者 KAD 1229 (米格列奈) (PF/Kissei), 其中瑞格列奈是优选的。

[0376] 式 (I) 化合物与氯茴苯酸、PPAR γ 激动剂、PPAR α / γ 双重激动剂、 α 2 抑制剂、DP4 抑制剂或者 SGLT2 抑制剂的重量比可为约 0.01 : 1 至约 100 : 1, 优选为约 0.05 至约 10 : 1。

[0377] 可任选与式 (I) 化合物一起使用的其它类型的治疗剂可以是以下抗肥胖剂中的一种、2 种、3 种或者更多种, 所述抗肥胖剂包括 β 3 肾上腺素能激动剂、脂肪酶抑制剂、血清素 (和多巴胺) 再摄取抑制剂、 α 2 抑制剂、甲状腺受体激动剂和 / 或者厌食剂。

[0378] 可任选与式 (I) 化合物联用的 β 3 肾上腺素能激动剂可以是 AJ9677 (rafabegron) (Takeda/Dainippon)、L750355 (N-[4-[2-[[[(2S)-3-[(6-氨基吡啶-3-基)氧基]-2-羟基丙基]氨基]乙基]苯基]-4-(1-甲基乙基)-苯磺酰胺) (Merck) 或者 CP331684 (4-[2-[[[2-(6-氨基吡啶-3-基)-2(R)-羟基乙基]-氨基]乙氧基]苯基]乙酸) (Pfizer) 或者美国专利 5, 541, 204、5, 770, 615、5, 491, 134、5, 776, 983 和 5, 488, 064 中披露的其它已知的 β 3 激动剂, 其中 AJ9677、L750, 355 (N-[4-[2-[[[(2S)-3-[(6-氨基吡啶-3-基)氧基]-2-羟基丙基]氨基]乙基]苯基]-4-(1-甲基乙基)-苯磺酰胺) 和 CP331684 是优选的。

[0379] 可任选与式 (I) 化合物联用的脂肪酶抑制剂可以是奥利司他或者 ATL-962 (Alizyme), 其中奥利司他是优选的。

[0380] 可任选与式 (I) 化合物联用的血清素 (和多巴胺) 再摄取抑制剂可以是西布曲明、托吡酯 (Johnson & Johnson) 或者 axokine (Regeneron), 其中西布曲明和托吡酯是优选

的。

[0381] 可任选与式 (I) 化合物联用的甲状腺受体激动剂可以是 W097/21993(U. Ca1 SF)、W099/00353(KaroBio)、W000/039077(KaroBio) 和 2000 年 2 月 17 日提交的美国临时申请 60/183, 223 中披露的甲状腺受体配体, 其中 KaroBio 申请和上述美国临时申请的化合物是优选的。

[0382] 可任选与式 (I) 化合物联用的厌食剂可以是右旋安非他命、芬特明、苯丙醇胺或者马吲哚, 其中右旋安非他命是优选的。

[0383] 上述各种抗肥胖剂可与式 (I) 化合物在同一剂型中使用或者在不同剂型中使用, 其中剂量和给药方案如本领域所公知或者如 PDR 中所述。

[0384] 可与本发明式 (I) 化合物联用的抗高血压剂包括 ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、NEP/ACE 抑制剂及钙通道阻断剂、 β -肾上腺素能阻断剂和其它类型的抗高血压剂(包括利尿药)。

[0385] 可用于本申请的血管紧张素转化酶抑制剂包括含巯基(-S-) 部分的那些血管紧张素转化酶抑制剂, 例如取代的脯氨酸衍生物如上述 Ondetti 等人的美国专利 4, 046, 889 中披露的任何那些取代的脯氨酸衍生物 [其中卡托普利即 1-[(2S)-3- 巯基 -2- 甲基丙酰基]-L- 脯氨酸是优选的] 及取代的脯氨酸的巯基乙酰基衍生物如美国专利 4, 316, 906 中披露的任何那些取代的脯氨酸的巯基乙酰基衍生物 [其中佐芬普利是优选的]。

[0386] 可用于本申请的含巯基的 ACE 抑制剂的其它实例包括 Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. ,10 :131(1983) 中披露的润替普利 (fentiapril, Santen) 及匹伏普利和 YS980。

[0387] 可用于本申请的血管紧张素转化酶抑制剂的其它实例包括上述美国专利 4, 374, 829 中披露的任何那些血管紧张素转化酶抑制剂, 其中 N-(1- 乙氧基羰基 -3- 苯基丙基)-L- 丙氨酰基 -L- 脯氨酸即依那普利是优选的, 美国专利 4, 452, 790 中披露的任何膦酸酯取代的氨基酸或者亚氨基酸或者盐, 其中 (S)-1-[6- 氨基 -2-[[羟基 -(4- 苯基丁基) 氧膦基] 氧基]-1- 氧代己基]-L- 脯氨酸或者西罗普利是优选的, 上述美国专利 4, 168, 267 中披露的氧膦基烷酰基脯氨酸, 其中福辛普利是优选的, 美国专利 4, 337, 201 中披露的任何氧膦基烷酰基取代的脯氨酸, 和上述美国专利 4, 432, 971 中披露的膦酰胺化物 (phosphonamidate)。

[0388] 可用于本申请的 ACE 抑制剂的其它实例包括欧洲专利申请 80822 和 60668 中披露的 Beecham 的 BRL 36, 378 ;C. A. 102 :72588v 和 Jap. J. Pharmacol. 40 :373(1986) 中披露的 Chugai 的 MC-838 ;英国专利 2103614 中披露的 Ciba-Geigy 的 CGS 14824(3-([1- 乙氧基羰基 -3- 苯基 -(1S)- 丙基] 氨基)-2,3,4,5- 四氢 -2- 氧代 -1-(3S)- 苯并氮杂萘 -1- 乙酸盐) 和美国专利 4, 473, 575 中披露的 CGS 16, 617(3(S)-[[(1S)-5- 氨基 -1- 羧基戊基] 氨基]-2,3,4,5- 四氢 -2- 氧代 -1H-1- 苯并氮杂萘 -1- 乙酸);Eur. Therap. Res. ,39 :671(1986) 和 40 :543(1986) 中披露的阿拉普利 (cetapril) (阿拉普利 (alacepril), Dainippon);欧洲专利 79-022 和 Curr. Ther. Res. ,40 :74(1986) 中披露的雷米普利 (Hoechst);Arzneimittelforschung, 34 :1254(1985) 中披露的 Ru44570(Hoechst);J. Cardiovasc. Pharmacol. ,9 :39(1987) 中披露的西拉普利 (Hoffman-LaRoche);FEBS Lett. ,165 :201(1984) 中披露的 R31-2201(Hoffman-LaRoche);赖诺普利 (Merck);美国专利 4, 385, 051 中披露的地拉普利 (indalapril) (地拉普利 (delapril));

J. Cardiovasc. Pharmacol., 5 :643,655(1983) 中披露的吲哚普利 (Schering); Acta. Pharmacol. Toxicol., 59(Supp. 5) :173(1986) 中披露的螺普利 (Schering); Eur. J. Clin. Pharmacol., 31 :519(1987) 中披露的培哚普利 (Servier); 美国专利 4,344,949 中披露的喹那普利 (Warner-Lambert); Pharmacologist, 26 :243,266(1984) 中披露的 CI925(Warner-Lambert) ([3S-[2[R(*)R(*)]]3R(*)]-2-[2-[[1-(乙氧基-羰基)-3-苯基丙基]氨基]-1-氧代丙基]-1,2,3,4-四氢-6,7-二甲氧基异喹啉-3-羧酸盐); 和 J. Med. Chem., 26 :394(1983) 中披露的 WY-44221 (Wyeth)。

[0389] 优选的 ACE 抑制剂为卡托普利、福辛普利、依那普利、赖诺普利、喹那普利、贝那普利、fentiapril、雷米普利和莫昔普利。

[0390] NEP/ACE 抑制剂也可用于本申请,这是因为它们具有中性肽链内切酶 (NEP) 抑制活性和血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制活性。适用于本申请的 NEP/ACE 抑制剂的实例包括在以下文献中披露的那些 NEP/ACE 抑制剂:美国专利 5,362,727、5,366,973、5,225,401、4,722,810、5,223,516、4,749,688、美国专利 5,552,397、美国专利 5,504,080、美国专利 5,612,359、美国专利 5,525,723、欧洲专利申请 0599444、0481522、0599444、0595610、欧洲专利申请 0534363A2、534396 和 534492 及欧洲专利申请 0629627A2。

[0391] 优选的是在上述专利/申请中被指定为优选的那些 NEP/ACE 抑制剂及其剂量,将所述美国专利通过引用方式并入本文;最优选的是奥马曲拉 ([S-(R*, R*)]-六氢-6-[(2-巯基-1-氧代-3-苯基丙基)氨基]-2,2-二甲基-7-氧代-1H-氮杂萘-1-乙酸 (gemopatrilat)) 和 CGS 30440。

[0392] 适用于本申请的血管紧张素 II 受体拮抗剂 (在本申请中也称为血管紧张素 II 拮抗剂或者 AII 拮抗剂) 包括但不限于厄贝沙坦、洛沙坦、缬沙坦、坎地沙坦、替米沙坦、他索沙坦或者依普罗沙坦,其中厄贝沙坦、洛沙坦或者缬沙坦是优选的。

[0393] 优选的口服剂型 (例如片剂或者胶囊剂) 所含有的 ACE 抑制剂或者 AII 拮抗剂的量可为约 0.1 至约 500mg, 优选为约 5 至约 200mg, 且更优选为约 10 至约 150mg。

[0394] 对于肠胃外给药, ACE 抑制剂、血管紧张素 II 拮抗剂或者 NEP/ACE 抑制剂的用量可为约 0.005mg/kg 至约 10mg/kg, 且优选为约 0.01mg/kg 至约 1mg/kg。

[0395] 当药物待静脉内给药时,应将药物配制在常规媒介物如蒸馏水、盐水、林格溶液或者其它常规载体中。

[0396] 应该理解的是, ACE 抑制剂和 AII 拮抗剂及本申请披露的其它抗高血压药的优选剂量可如最新版的 Physicians' Desk Reference (PDR) 中所指出。

[0397] 适用于本申请的优选抗高血压剂的其它实例包括奥马曲拉 (Vanlev[®])、苯磺酸氨氯地平 (Norvasc[®])、盐酸哌唑嗪 (Minipress[®])、维拉帕米、硝苯地平、纳多洛尔、地尔硫卓、非洛地平、尼索地平、伊拉地平、尼卡地平、阿替洛尔、卡维地洛、索他洛尔、特拉唑嗪、多沙唑嗪、普萘洛尔和盐酸可乐定 (Catapres[®])。

[0398] 可与式 (I) 化合物联用的利尿药包括氢氯噻嗪、托拉塞米、呋塞米、螺内酯和吲达帕胺。

[0399] 可与本发明式 (I) 化合物联用的抗血小板剂包括阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹定、双嘧达莫、阿昔单抗、替罗非班、依替巴肽、阿那格雷和伊非曲班,其中氯吡格雷和阿司匹林

是优选的。

[0400] 所述抗血小板药可按 PDR 中所指出的量来使用。伊非曲班可按美国专利 5,100,889 中所指出的量来使用。

[0401] 适于在本申请中与本发明式 (I) 化合物联用的抗骨质疏松剂包括甲状旁腺素或者二膦酸盐 [例如 MK-217 (阿伦膦酸盐) (**Fosamax[®]**)]。

[0402] 上述药物的使用剂量可如 Physicians' Desk Reference 中所指出。

[0403] 药物制剂

[0404] 本发明药物组合物包含可与本发明化合物一起给予受试者且不破坏本发明化合物药理学活性的可药用载体、辅料或者媒介物。可在本发明药物组合物中使用的可药用载体、辅料和媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物递送系统 (SEDDS) 如琥珀酸 D- α -生育酚聚乙二醇 1000 酯、在药物剂型中使用的表面活性剂如 Tween 或者其它类似的聚合物递送基质、血清蛋白质如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或者电解质如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。也可使用环糊精如 α -、 β - 和 γ - 环糊精或者化学改性衍生物如羟基烷基环糊精 (包括 2- 和 3- 羟基丙基-环糊精) 或者其它可溶性衍生物以促进本发明调节剂的递送。

[0405] 本发明组合物可含有下述其它治疗剂,及可例如通过使用常规固体或者液体媒介物或者稀释剂及类型适于所需给药模式的药物添加剂 (例如赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、矫味剂等) 根据药物制剂领域公知的那些技术来配制。

[0406] 本发明化合物可按含无毒可药用媒介物或者稀释剂的剂量单位制剂的形式通过任何合适的方法来给药,例如以片剂、胶囊剂、颗粒剂或者粉末剂的形式来口服给药;舌下给药;口腔给药;例如通过皮下、静脉内、肌内或者胸骨内注射或者输注技术 (例如以无菌可注射水性或者非水性溶液剂或者混悬剂的形式) 来肠胃外给药;例如通过吸入喷雾来经鼻给药;例如以乳膏剂或者软膏剂的形式来局部给药;或者例如以栓剂的形式来经直肠给药。本发明化合物可例如以适于立即释放或者延长释放的形式来给药。立即释放或者延长释放可如下实现:使用含本发明化合物的合适药物组合物,或者特别是在延长释放的情况下,使用如皮下植入物或者渗透泵那样的装置。本发明化合物也可通过脂质体来给药。

[0407] 用于口服给药的示例性组合物包括以下制剂:混悬剂,其可含有例如用于赋予体积 (bulk) 的微晶纤维素、作为助悬剂的海藻酸或者海藻酸钠、作为增稠剂的甲基纤维素和本领域已知的增甜剂或者矫味剂;和立即释放片剂,其可含有例如微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和 / 或者乳糖和 / 或者本领域已知的其它赋形剂、粘合剂、增容剂 (extender)、崩解剂、稀释剂和润滑剂。本发明化合物还可通过舌下给药和 / 或者口腔给药来经口递送。模制片剂、压制片剂或者冷冻干燥片剂是可使用的示例性形式。示例性组合物包括将一种或者多种本发明化合物与快速溶出稀释剂 [例如甘露醇、乳糖、蔗糖和 / 或者环糊精] 配制在一起的那些组合物。这样的制剂也可包含高分子量赋形剂如纤维素 (Avicel) 或者聚乙二醇 (PEG)。这样的制剂也可包含辅助粘膜粘附的赋形剂如羟丙基纤维素 (HPC)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羧甲基纤维素钠 (SCMC) 和 / 或者马来酸酐共聚物 (例

如 Gantrez) 及用于控制释放的物质如聚丙烯酸(酯)共聚物(例如 Carbopol 934)。还可加入润滑剂、助流剂、矫味剂、着色剂和稳定剂以便于加工和使用。

[0408] 用于鼻气雾剂或者用于吸入给药的示例性组合物包括在盐水中的溶液剂,其可含有例如苯醇或者其它合适的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂和 / 或者本领域已知的其它增溶剂或者分散剂。

[0409] 用于肠胃外给药的示例性组合物包括注射用溶液剂或者混悬剂,其可含有例如合适的无毒的肠胃外可接受的稀释剂或者溶剂(例如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格溶液(Ringer's solution)、等张氯化钠溶液)或者其它合适的分散剂或者湿润剂及助悬剂(包括合成的甘油一酯或者甘油二酯及脂肪酸(包括油酸))。本申请使用的术语“肠胃外”包括皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内和颅内注射或者输注技术。

[0410] 用于直肠给药的示例性组合物包括栓剂,其可含有例如合适的非刺激性的赋形剂如可可酯、合成的甘油酯或者聚乙二醇,所述栓剂在常温是固态的,但在直肠腔道中液化和 / 或者溶解以释放药物。

[0411] 用于局部给药的示例性组合物包括局部给药用载体如 Plastibase(用聚乙烯胶凝的矿物油)。

[0412] 本领域技术人员可确定本发明化合物的有效量,及用于成人的示例性剂量为每天每千克体重约 0.1 至 500mg 活性化合物或者每天 5 至 2000mg,其可按单一剂量或者分开的一份剂量[例如每天 1 至 5 次]的形式来给予。应该理解的是,用于任何具体受试者的特定剂量水平和给药频率可以是不同的且将取决于多种因素,这些因素包括所用特定化合物的活性、所述化合物的代谢稳定性和作用时长、受试者的物种、年龄、体重、一般健康、性别和饮食、给药模式和次数、排泄速率、药物组合和具体病症的严重性。接受治疗的优选受试者包括动物,最优选为哺乳动物物种如人类和家养动物如狗、猫等。

[0413] 用于口服给药的典型胶囊剂含有式 (I) 化合物 (250mg)、乳糖 (75mg) 和硬脂酸镁 (15mg)。使所述混合物通过 60 目筛网并填充到 1 号胶囊中。

[0414] 典型的注射剂如下制备:在无菌条件下将 250mg 式 (I) 化合物置于小瓶中,在无菌条件下冻干并密封。当使用时,将小瓶中的内容物与 2mL 生理盐水混合以制备可注射制品。

[0415] 实施例化合物是 AP-1 活性的抑制剂和 / 或者与糖皮质激素受体的已知配体进行竞争。

[0416] 相同和 / 或者相似的测定请参见 2002 年 7 月 18 日提交的 U. U. 专利申请公开文本 2006/0223110A1,将其全部内容通过引用方式并入本文。

[0417] 测定

[0418] GR 结合测定

[0419] 糖皮质激素受体结合测定 (I)

[0420] 为了评价测试化合物对人糖皮质激素受体的亲和性,使用商购试剂盒 (Glucocorticoid Receptor Competitor Assay Kit, Invitrogen Part # 2893)。简要地,将经纯化的人重组全长糖皮质激素受体 (2nM) 与经荧光标记的糖皮质激素 (1nM Fluormone GS Red) 在存在或者不存在测试化合物的情况下混合。在室温避光孵育 2 小时后,测量样品的荧光偏振 (FP)。受体、荧光探针 (即 Fluormone GS Red) 和 5 μ M 地塞米松的混合物的 FP

代表背景荧光或者 100% 抑制, 而以无地塞米松的混合物 (但存在媒介物) 的 FP 为 100% 结合。然后将测试化合物的抑制百分数与含 5 μ M 地塞米松的样品进行比较并表达成相对结合活性百分数, 其中地塞米松为 100% 及无抑制为 0%。在 8.5E-05 μ M 至 5 μ M 的浓度范围内对测试化合物进行分析。

[0421] 糖皮质激素受体结合测定 (II)

[0422] 为了测量化合物在糖皮质激素受体上的结合, 使用商购试剂盒 (Glucocorticoid Receptor Competitor Assay Kit, PanVera Co., Madison, WI, P2816)。简要地, 使含经重组表达的人全长糖皮质激素受体的溶胞产物与经荧光标记的糖皮质激素 (1nM Fluormone GS1) 在存在或者不存在测试化合物的情况下混合。在室温进行 1 小时后, 测量样品的荧光偏振 (FP)。受体、荧光探针 (即 Fluormone GS1) 和 1mM 地塞米松的混合物的 FP 代表背景荧光或者 100% 抑制, 而以无地塞米松的混合物的 FP 为 100% 结合。然后将测试分子的抑制百分数与含 1mM 地塞米松的样品进行比较并表达成相对结合活性百分数, 其中地塞米松为 100% 及无抑制为 0%。在 2.4nM 至 40 μ M 的浓度范围内对测试分子进行分析。

[0423] 细胞反式阻抑测定

[0424] 为了测量测试分子对由 AP-1 诱导的转录活性进行抑制的能力, 本发明人使用以下质粒稳定转染的 A549 细胞, 所述质粒在萤光素酶基因前含有 7 \times AP-1DNA 结合位点 (pAP-1-Luc 质粒, Stratagene Co. La Jolla, CA)。细胞用 10ng/ml 佛波醇肉豆蔻酸 (phorbol myristic acid, PMA) 在存在或者不存在测试分子的情况下活化 7 小时。7 小时后, 加入萤光素酶试剂以测量细胞中的萤光素酶活性。将萤光素酶试剂与细胞一起孵育 10 分钟后, 在 TopCount 发光计数器中测量发光。将对 AP-1 活性的阻抑计算成相对于 PMA 单独所致信号的降低百分数。在 0.1nM 至 40 μ M 的浓度范围内对测试分子进行分析。使用标准曲线拟合方法如 Excel 拟合 (Microsoft Co.), 由此确定 EC₅₀ 值。EC₅₀ 值是这样的测试分子浓度, 在所述浓度时阻抑为最大转录抑制的 50%, 也就是说使 AP-1 活性降低 50%。在没有 EC₅₀ 值的情况下, 所记录的最大抑制百分数是在化合物浓度为 10 μ M 时对 AP-1 的抑制率。

[0425] 在细胞反式阻抑测定中也可使用其它受体和细胞系。进行类似的测定, 其中测量 NF- κ B 活性。使用含 NF- κ B DNA 结合位点的质粒如 pNF- κ B-Luc (Stratagene, LaJolla CA), 及使用 PMA 或者另一种刺激物如 TNF- α 或者脂多糖以活化 NF- κ B 途径。可使用与 Yamamoto K. et al., J. Biol. Chem., 270 (52) :31315-31320 (Dec 29, 1995) 中所述相似的 NF- κ B 测定。

[0426] 上述细胞反式阻抑测定可用于对由任何 NHR 引起的反式阻抑进行测量。本领域技术人员应该理解的是, 测定可能需要加入如刺激物 (例如 PMA、脂多糖、TNF- α 等) 那样的组分, 所述组分将引起由 AP-1 或者 NF- κ B 介导的转录。

[0427] 另外, 由 AR 介导的反式阻抑可通过 Palvimo. J. J. et al., J. Biol. Chem., 271 (39) :24151-24156 (1996 年 9 月 27 日) 中所述的测定来测量, 及由 PR 介导的反式阻抑可通过 Kalkhoven, E. et al., J. Biol. Chem., 271 (11) :6217-6224 (1996 年 3 月 15 日) 中所述的测定来测量。

[0428] 缩写

[0429] 在以下制备和实施例中使用以下缩写:

[0430] aq. = 含水的

- [0431] Ar = 氩气
- [0432] Bn = 苄基
- [0433] BOP 试剂 = 苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐
- [0434] Boc = 叔丁氧羰基
- [0435] CAN = 硝酸铈铵 (ceric ammonium nitrate)
- [0436] Cbz = 苄氧羰基
- [0437] Cbz-Cl = 氯甲酸苄酯
- [0438] DBU = 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯
- [0439] DCE = 1,2-二氯乙烷
- [0440] DEAD = 偶氮二羧酸二乙酯
- [0441] DIAD = 偶氮二羧酸二异丙酯
- [0442] DIBALH = 二异丁基氢化铝
- [0443] DMAP = 4-二甲基氨基吡啶
- [0444] DME = 1,2-二甲氧基乙烷
- [0445] DMF = 二甲基甲酰胺
- [0446] DMSO = 二甲基亚砷
- [0447] EDC (或者 EDC.HCl) 或者 EDCI (或者 EDCI.HCl) 或者 EDAC = 3-乙基-3'-(二甲基氨基)丙基-碳二亚胺盐酸盐 (或者 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐)
- [0448] Et₃N = 三乙胺
- [0449] Et = 乙基
- [0450] Et₂O = 乙醚
- [0451] EtOAc = 乙酸乙酯
- [0452] EtOH = 乙醇
- [0453] Fmoc = 芴甲氧羰基
- [0454] g = 克
- [0455] h 或者 hr = 小时
- [0456] HMPA = 六甲基磷酰胺 (hexamethyl phosphoric triamide)
- [0457] HOAc 或者 AcOH = 乙酸
- [0458] HOAT = 1-羟基-7-氮杂苯并三唑
- [0459] HOBT 或者 HOBT.H₂O = 1-羟基苯并三唑水合物
- [0460] PrOH = 异丙醇
- [0461] Pr₂NEt = 二异丙基乙基胺
- [0462] K₂CO₃ = 碳酸钾
- [0463] KOH = 氢氧化钾
- [0464] L = 升
- [0465] LAH 或者 LiAlH₄ = 氢化铝锂
- [0466] LC/MS = 高效液相色谱 / 质谱
- [0467] LDA = 二异丙基氨基锂
- [0468] LiOH = 氢氧化锂

- [0469] Me = 甲基
- [0470] meq = 毫当量
- [0471] MeOH = 甲醇
- [0472] mg = 毫克
- [0473] min = 分钟
- [0474] mL = 毫升
- [0475] hex = 己烷
- [0476] mol = 摩尔
- [0477] mmol = 毫摩尔
- [0478] N₂ = 氮气
- [0479] NaBH₄ = 硼氢化钠
- [0480] NaBH(OAc)₃ = 三乙酰氧基硼氢化钠
- [0481] NaHCO₃ = 碳酸氢钠
- [0482] NaN(TMS)₂ = 六甲基二硅氮化钠 (sodium hexamethyldisilazide) 或者二(三甲基甲硅烷基)氨基钠
- [0483] NaOH = 氢氧化钠
- [0484] n-BuLi = 正丁基锂
- [0485] NMM = N-甲基吗啉
- [0486] Pd/C = 钯 / 碳
- [0487] Pd(OAc)₂ = 乙酸钯
- [0488] Ph = 苯基
- [0489] Ph₃P = 三苯基膦
- [0490] (Ph₃P)₄Pd = 四(三苯基膦)钯
- [0491] PtO₂ = 氧化铂
- [0492] RT = 室温
- [0493] Sat 或者 sat' d = 饱和的
- [0494] SAX = 强阴离子交换剂
- [0495] SCX = 强阳离子交换剂
- [0496] TBS = 叔丁基二甲基甲硅烷基
- [0497] t-Bu = 叔丁基
- [0498] TFA = 三氟乙酸
- [0499] TFAA = 三氟乙酸酐
- [0500] THF = 四氢呋喃
- [0501] TLC = 薄层色谱
- [0502] TMS = 三甲基甲硅烷基
- [0503] TMSN₃ = 三甲基甲硅烷基叠氮
- [0504] μ L = 微升
- [0505] HPLC = 高效液相色谱
- [0506] 反相 HPLC = 反相高效液相色谱 [使用 YMC ODS S5 柱和二元洗脱剂 (溶剂 A/ 溶

剂 B)]

[0507] 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA

[0508] 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA

[0509] MS 或者 Mass Spec = 质谱

[0510] NMR = 核磁共振

[0511] NMR 光谱数据 :s = 单峰 ;d = 二重峰 ;m = 多重峰 ;br = 宽峰 ;t = 三重峰

[0512] mp = 熔点

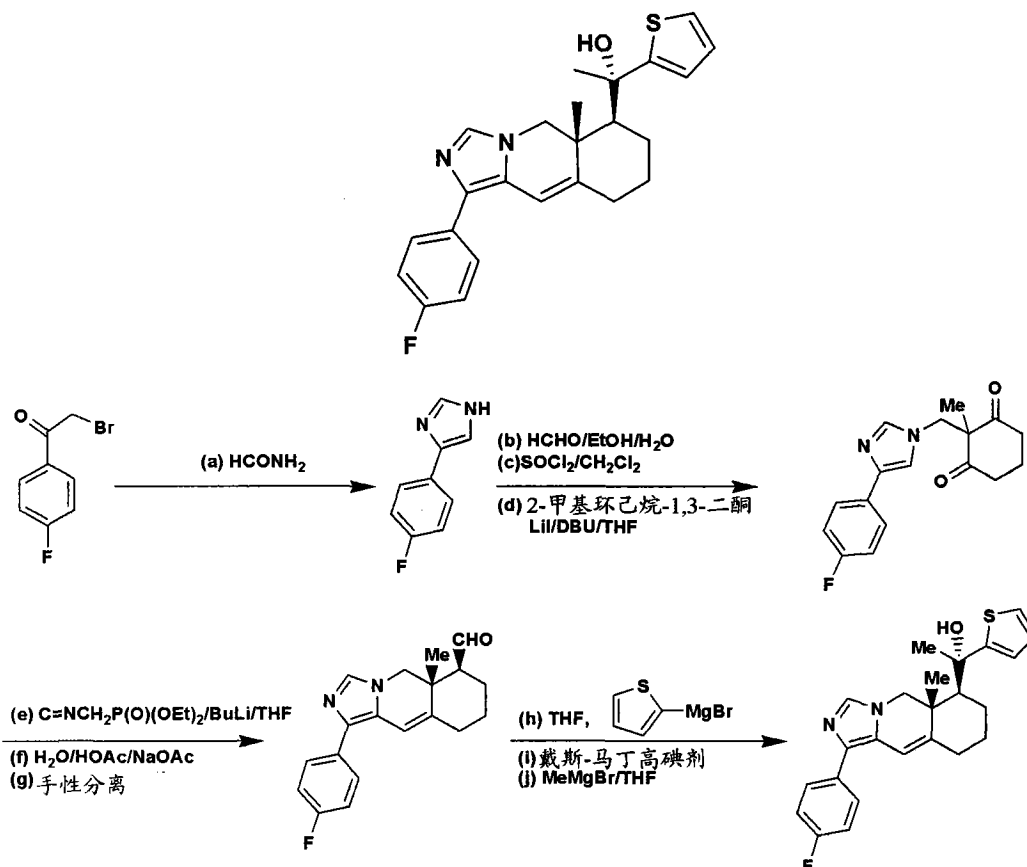
[0513] 实施例

[0514] 本发明现将通过以下工作实施例来进一步描述,所述工作实施例是本发明的优选实施方案。这些实施例是说明性的而非限制性的。可有其它实施方案落入所附权利要求书所定义的本发明主旨和范围内。

[0515] 实施例 1

[0516] (S)-1-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)-1-(噻吩-2-基)乙醇

[0517]



[0518] (a) 在氮气下将 2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮 (10.9g, 50mmol) 和甲酰胺 (14mL, 350mmol) 的混合物在 170℃ 搅拌 4 小时。将反应混合物冷却并与乙酸乙酯 (40mL) 混合。小心加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL) 同时在冰水浴中冷却混合物。分离水层并用乙酸乙酯 (2×40mL) 萃取。合并的有机溶液用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤,干燥 (Na₂SO₄),并浓缩。进行硅胶快速色谱 (10-100% 乙酸乙酯 / 己烷),得到 4-(4-氟苯基)-1H-咪唑 (3.46g, 21mmol, 43% 收率),其为固体。MS 实测值 : (M+H)⁺ = 163.1。

[0519] (b) 向搅拌的 4-(4-氟苯基)-1H-咪唑 (10g, 62mmol) 在 95% 乙醇 (25mL) 中的溶液中缓慢加入甲醛水溶液 (37%, 9mL)。将反应混合物在室温搅拌 1 小时, 然后加入水 (25mL)。将反应混合物在室温再搅拌 3 小时。将从溶液中分离出来的固体过滤, 用乙醇水溶液洗涤, 并干燥, 得到 4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-1-基) 甲醇 (11.4g, 59mmol, 96% 收率), 其为固体。MS 实测值: $(M+H-CH_2O)^+ = 163.1$ 。

[0520] (c) 在室温和氮气下向搅拌的亚硫酸氯 (18mL) 在无水二氯甲烷 (180mL) 中的溶液中逐份加入 4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-1-基) 甲醇 (11.4g, 59mmol)。将反应混合物在室温搅拌 3.5 小时, 然后加入无水甲苯 (90mL)。将混合物在室温搅拌 30 分钟。减压浓缩, 得到 1-(氯甲基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑盐酸盐 (14.5g, 59mmol, 100% 收率), 其为固体。MS 实测值: $(M+H)^+ = 211.3$ 。

[0521] (d) 在氮气下向搅拌的在水浴中冷却的 2-甲基环己烷-1,3-二酮 (10g, 79mmol)、碘化锂 (26g, 194mmol) 和无水 THF (300mL) 的溶液中滴加 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (14mL, 94mmol)。将混合物在室温搅拌 40 分钟, 然后一次性加入 1-(氯甲基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑盐酸盐 (9.8g, 40mmol)。将反应混合物在室温搅拌 3 小时并在 60°C 搅拌 2 小时。将混合物冷却后, 加入水 (250mL) 和庚烷 (250mL)。将水层分离并用乙酸乙酯 (2×250mL) 萃取。合并的有机溶液用 16% 碳酸钾水溶液 (3×50mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并浓缩。进行硅胶快速色谱 (20-100% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到 2-((4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-1-基) 甲基)-2-甲基环己烷-1,3-二酮 (7.1g, 24mmol, 60% 收率), 其为固体。MS 实测值: $(M+H)^+ = 301.4$ 。

[0522] (e) 在 -50 至 -60°C 和氩气下向搅拌的异氰基甲基膦酸二乙酯 (6.0mL, 37mmol) 在无水 THF (160mL) 中的溶液中滴加丁基锂溶液 (浓度为 1.6M 的己烷溶液, 23mL, 37mmol)。将混合物在相同温度搅拌 30 分钟, 然后在 -50 至 -60°C 滴加 2-((4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-1-基) 甲基)-2-甲基环己烷-1,3-二酮溶液 (4.5g 在 30mL 无水 THF 中的溶液, 24mmol)。将混合物在相同温度搅拌 30 分钟并在室温搅拌 2 小时。将混合物减压浓缩, 溶解在一定量的乙酸乙酯中, 过滤通过硅胶垫, 然后所述硅胶垫用乙酸乙酯淋洗。减压浓缩滤液, 得到固体, 所述固体不经进一步纯化即用于以下步骤。

[0523] (f) 将上述固体中的四分之一与乙酸钠 (1.5g)、乙酸 (4mL) 和水 (4mL) 混合。在微波反应器中在氮气下将混合物在 170°C 加热 30min。将上述微波反应重复三次。将四次微波反应混合物合并并减压浓缩以除去溶剂。将残留物与水 (40mL) 和乙酸乙酯 (80mL) 混合并使用碳酸钾和碳酸氢钠固体在 0°C 调成碱性。将水层分离并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。将合并的有机溶液干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。进行硅胶快速色谱 (30-100% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到 1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-甲醛 (2.55g, 8.2mmol, 55% 收率 [步骤 (e)+(f)]), 其为固体。MS 实测值: $(M+H)^+ = 311.2$ 。

[0524] (g) 使用 Chiralpak-AD 柱和 $CO_2/MeOH$ 的溶剂体系将 1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-甲醛拆分成它的对映异构体。使用以下操作将每种对映异构体转化成相应的类似物。

[0525] (h) 在 0°C 和氮气下向搅拌的 (5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-甲醛 (90mg, 0.29mmol) 在无水 THF (2.5mL) 中的溶液中滴加噻吩-2-基溴化镁溶液 (浓度为]M 的 THF 溶液, 1.5mL, 1.5mmol)。将反应混合物在

0℃搅拌 30min 并在室温搅拌 30min, 然后加入饱和氯化铵水溶液 (3mL)。混合物用乙酸乙酯 (3×2mL) 萃取。将合并的乙酸乙酯萃取物干燥 (Na_2SO_4), 过滤通过硅胶垫, 并浓缩。粗仲醇混合物不经进一步纯化即用于以下步骤。

[0526] (i) 将上述仲醇溶解在无水二氯甲烷 (2mL) 中。先后加入吡啶 (0.07mL, 0.87mmol) 和戴斯-马丁高碘剂 (Dess-Martin periodinane) (185mg, 0.44mmol)。将反应混合物在室温搅拌 1 小时, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL) 和饱和硫代硫酸钠水溶液 (3mL)。将混合物在室温搅拌 30 分钟。分离水层并用二氯甲烷 (3×2mL) 萃取。将合并的有机溶液干燥 (Na_2SO_4)。进行硅胶快速色谱 (在己烷中的 20-100% 乙酸乙酯), 得到 ((5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-基)(噻吩-2-基)甲酮。

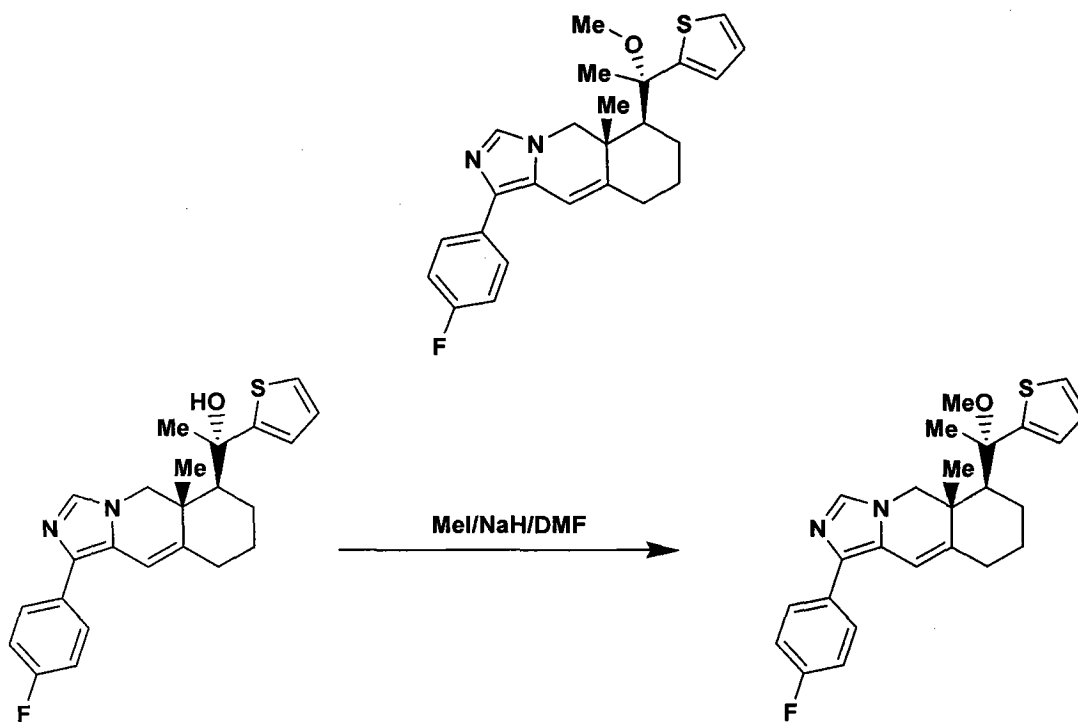
[0527] (j) 在 -78℃和氩气下向搅拌的上述 ((5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-基)(噻吩-2-基)甲酮溶液中滴加甲基溴化镁溶液 (浓度为 3M 的乙醚溶液, 2mL, 6mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌 2.5 小时, 接着在水浴冷却下缓慢加入饱和氯化铵水溶液 (6mL)。混合物用乙酸乙酯 (3×5mL) 萃取。将合并的有机溶液干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。进行硅胶快速色谱 (10-100% 乙酸乙酯/己烷), 得到 (S)-1-((5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-基)-1-(噻吩-2-基)乙醇 (58mg, 0.14mmol, 49% 收率 [步骤 (h)+(i)+(j)]), 其为固体。

[0528] MS 实测值: $(\text{M}+\text{H})^+ = 409.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{CHCl}_3\text{-d}$) δ ppm 7.73 (2H, dd, $J = 8.90, 5.34\text{Hz}$), 7.58 (1H, s), 7.29 (m, 在溶剂峰下), 7.12 (2H, t, $J = 8.90\text{Hz}$), 7.00-7.02 (1H, m), 6.96-6.99 (1H, m), 6.42 (1H, s), 4.99 (1H, d, $J = 13.22\text{Hz}$), 3.88 (1H, d, $J = 13.23\text{Hz}$), 2.41 (2H, m), 2.16 (1H, s), 2.12 (1H, dd, $J = 12.21, 3.56\text{Hz}$), 1.82 (3H, s), 1.63-1.69 (1H, m), 1.59 (1H, dt, $J = 13.23, 3.05\text{Hz}$), 1.34 (3H, s), 1.22-1.31 (1H, m)。

[0529] 实施例 2

[0530] (5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-6-((S)-1-甲氧基-1-(噻吩-2-基)乙基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉

[0531]



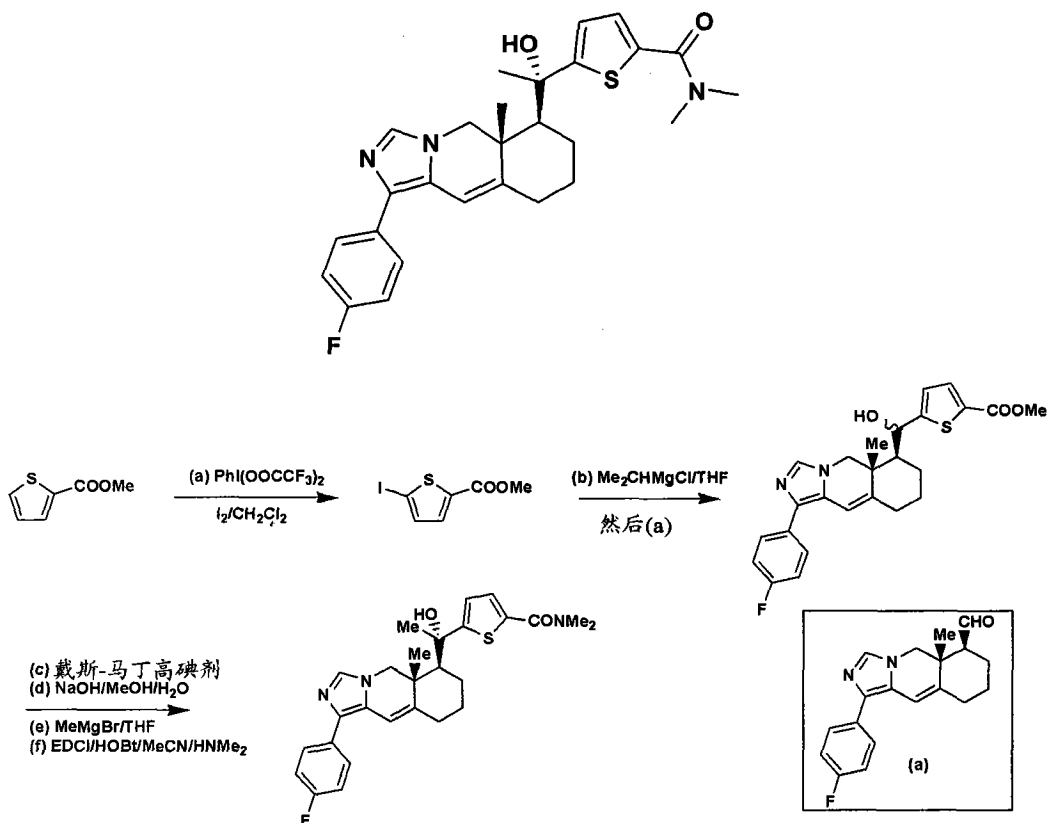
[0532] 向搅拌的 (S)-1-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)-1-(噻吩-2-基)乙醇 (13mg, 0.032mmol) 在无水二甲基甲酰胺 (0.3mL) 中的溶液中加入氢化钠 (浓度为 60% 的油分散体, 9mg, 0.23mmol)。将混合物在室温搅拌 40 分钟, 然后加入碘甲烷 (1 滴)。将混合物在室温搅拌 30 分钟。使用反相 HPLC (YMC S5 20×100mm, 运行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H₂O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH : 10% H₂O : 0.1% TFA) 进行纯化, 得到 (5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-6-((S)-1-甲氧基-1-(噻吩-2-基)乙基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉, 其为三氟乙酸盐 (15mg, 0.028mmol, 87% 收率)。

[0533] MS 实测值 : (M+H)⁺ = 423.2。¹H-NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 9.00 (1H, s), 7.64-7.71 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 5.16, 1.13Hz), 7.33 (2H, t, J = 8.69Hz), 7.07 (1H, dd, J = 3.53, 1.26Hz), 6.98 (1H, dd, J = 5.04, 3.53Hz), 6.48 (1H, s), 5.31 (1H, d, J = 13.85Hz), 4.23 (1H, d, J = 14.10Hz), 3.13 (3H, s), 2.47-2.54 (2H, m), 2.20 (1H, dd, J = 12.46, 2.90Hz), 1.79-1.86 (1H, m), 1.78 (3H, s), 1.60-1.74 (1H, m, J = 12.97, 12.97, 12.84, 3.27Hz), 1.49 (1H, d, J = 13.35Hz), 1.40 (3H, s), 1.17-1.28 (1H, m)。

[0534] 实施例 3

[0535] 5-((S)-1-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)-1-羟基乙基)-N,N-二甲基噻吩-2-甲酰胺

[0536]



[0537] (a) 向搅拌的噻吩-2-羧酸甲酯 (0.46mL, 4mmol) 在无水二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中加入碘 (510mg, 2mmol), 接着加入 [二(三氟乙酰氧基)碘] 苯 ([bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene) (900mg, 2.1mmol)。将反应混合物在室温搅拌 1.5 小时, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL) 和饱和硫代硫酸钠水溶液 (2mL)。然后将混合物在室温搅拌 20 分钟。将水层分离并用二氯乙烷 (2×1mL) 萃取。将合并的有机溶液干燥 (Na₂SO₄)。进行硅胶快速色谱 (0-100% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到 5-碘噻吩-2-羧酸甲酯 (500mg, 1.9mmol, 47% 收率), 其为固体。

[0538] (b) 在氮气下向搅拌的在乙腈-干冰浴中冷却的上述 5-碘噻吩-2-羧酸甲酯 (175mg, 0.65mmol) 在无水 THF (2mL) 中的溶液中滴加异丙基氯化镁溶液 (浓度为 2M 的 THF 溶液, 0.32mL, 0.64mmol)。将反应混合物在相同温度搅拌 40 分钟, 然后加入 (5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-甲醛 (实施例 1g, 100mg, 0.32mmol)。将反应混合物在相同温度搅拌 1 小时后, 加入饱和氯化铵水溶液 (3mL)。混合物用乙酸乙酯 (3×2mL) 萃取。将合并的有机溶液干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。进行硅胶快速色谱 (先后为 50-100% 乙酸乙酯 / 庚烷和 0-20% 甲醇 / 乙酸乙酯) 得到 5-(((5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-基)(羟基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯, 其为固体。

[0539] (c) 将上述 5-(((5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-基)(羟基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯溶解在无水二氯甲烷 (3mL) 中。先后加入吡啶 (0.1mL) 和戴斯-马丁高碘剂 (204mg, 0.48mmol)。将反应混合物在室温搅拌 1 小时, 并通过加入饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL) 和饱和硫代硫酸钠水溶液 (2.5mL) 来淬灭。将混合物在室温搅拌 30 分钟。分离水层并用二氯甲烷 (2×2mL) 萃取。将合并的有机溶液

干燥 (Na_2SO_4)。进行硅胶快速色谱 (20-100% 乙酸乙酯 / 庚烷), 得到 5-((5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-羰基) 噻吩-2-羧酸甲酯 (113mg, 0.25mmol, 78% 收率 [步骤 (b)+(c)]), 其为固体。MS 实测值: $(\text{M}+\text{H})^+ = 451.1$ 。

[0540] (d) 向搅拌的 5-((5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-羰基) 噻吩-2-羧酸甲酯 (110mg, 0.24mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液中滴加氢氧化钠水溶液 (1N, 2mL, 2mmol), 接着加入水 (2mL)。将反应混合物在室温搅拌 15 分钟, 然后用盐酸溶液 (6N, 0.3mL) 和 10% 枸橼酸水溶液中和。减压浓缩混合物以除去甲醇。将固体过滤, 用水洗涤, 并干燥, 得到 5-((5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-羰基) 噻吩-2-羧酸。

[0541] (e) 将上述 5-((5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-羰基) 噻吩-2-羧酸与无水 THF (10mL) 混合并在 -78°C 和氮气下用甲基溴化镁溶液 (浓度为 3M 的乙醚溶液, 1mL, 3mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌 1 小时, 然后在冰浴冷却下加入乙酸乙酯 (3mL)。将反应混合物在室温再搅拌 15 分钟, 并如下淬灭: 加入 6N 盐酸水溶液以使混合物变为中性。浓缩并使用反相 HPLC (YMC S5 20×100mm, 运行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H_2O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH : 10% H_2O : 0.1% TFA) 进行纯化, 得到 5-((S)-1-((5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-基)-1-羟基乙基) 噻吩-2-羧酸, 其为三氟乙酸盐 (87mg, 0.15mmol, 64% 收率 [步骤 (d)+(e)])。MS 实测值: $(\text{M}+\text{H})^+ = 453.1$ 。

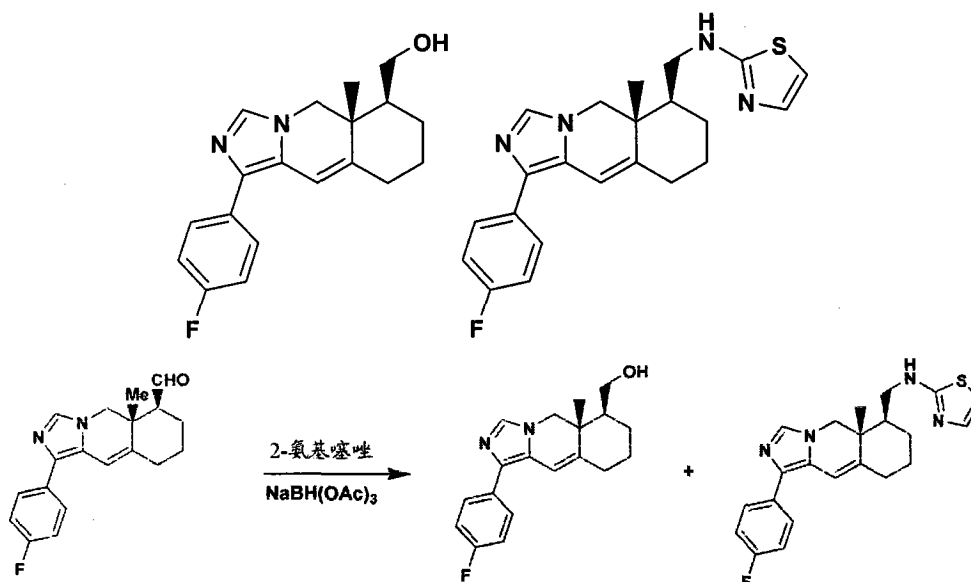
[0542] (f) 将 5-((S)-1-((5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-基)-1-羟基乙基) 噻吩-2-羧酸 (三氟乙酸盐, 17mg, 0.031mmol)、1-羟基苯并三唑水合物 (15mg, 0.1mmol)、无水乙腈 (1mL)、EDCI (23mg, 0.12mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.05mL) 的混合物在室温搅拌 5 分钟, 然后加入二甲胺盐酸盐 (25mg, 0.3mmol)。将混合物在室温搅拌 2 小时。减压浓缩, 得到固体, 然后将所述固体与一定量的甲醇一起研磨。将所得固体溶解在甲醇和三氟乙酸的混合物中。使用反相 HPLC (YMC S520×100mm, 运行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H_2O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH : 10% H_2O : 0.1% TFA) 进行纯化, 得到 5-((S)-1-((5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-基)-1-羟基乙基)-N, N-二甲基噻吩-2-甲酰胺, 其为三氟乙酸盐 (10mg, 0.017mmol, 55% 收率)。

[0543] MS 实测值: $(\text{M}+\text{H})^+ = 480.1$ 。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.80 (1H, s), 7.54 (2H, dd, $J = 8.94, 5.16\text{Hz}$), 7.17-7.26 (3H, m), 6.91 (1H, d, $J = 3.78\text{Hz}$), 6.36 (1H, s), 5.27 (1H, d, $J = 13.85\text{Hz}$), 4.04 (1H, d, $J = 13.85\text{Hz}$), 3.09 (6H, 宽单峰), 2.35-2.45 (2H, m), 2.00 (1H, dd, $J = 11.46, 4.15\text{Hz}$), 1.75-1.82 (1H, m), 1.66 (3H, s), 1.57-1.66 (2H, m), 1.32 (3H, s), 1.12-1.19 (1H, m)。

[0544] 实施例 4

[0545] ((5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-基) 甲醇和 N-(((5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-基) 甲基) 噻吩-2-胺

[0546]



[0547] 向搅拌的 (5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-甲醛 (实施例 1g, 16mg, 0.052mmol)、2-氨基噻唑 (44mg, 0.44mmol)、三乙氧基硼氢化钠 (50mg, 0.24mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (0.7mL) 的混合物中加入乙酸 (0.03mL)。将混合物在室温搅拌 2 小时。浓缩并使用反相 HPLC (YMC S5 270×100mm, 运行 10 分钟, 溶剂 A :

[0548] 10% MeOH : 90% H₂O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH : 10% H₂O : 0.1% TFA 进行纯化, 得到 ((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基) 甲醇 [其为三氟乙酸盐 (18mg, 0.042mmol, 81% 收率)] 和 N-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基) 甲基) 噻唑-2-胺 [其为三氟乙酸盐 (3.6mg, 0.006mmol, 13% 收率)]。

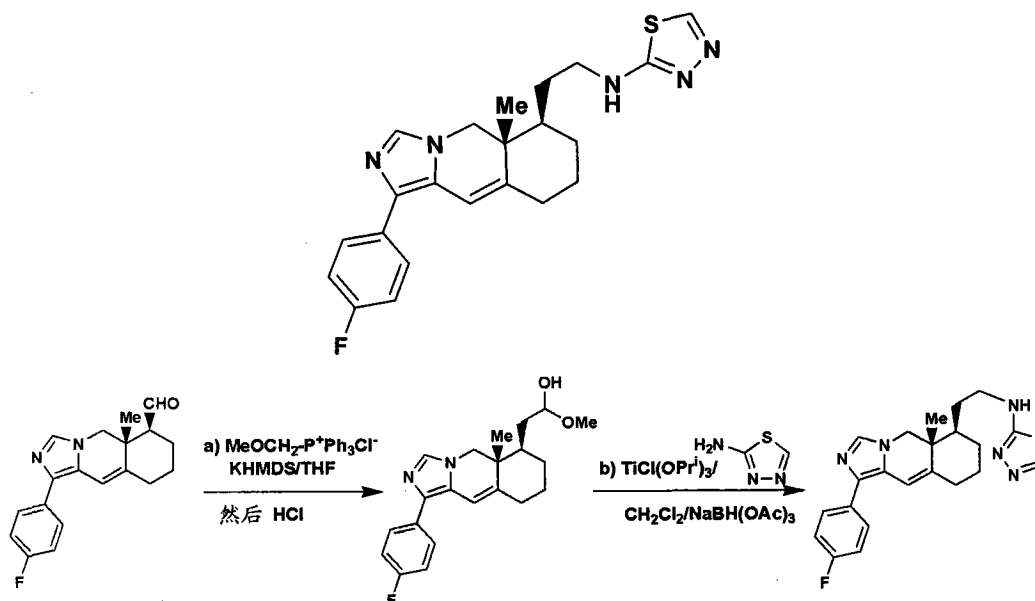
[0549] ((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基) 甲醇的分析数据 : MS 实测值 : (M+H)⁺ = 313.1。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.81 (1H, s), 7.55 (2H, dd, J = 9.07, 5.04Hz), 7.21 (2H, t, J = 8.81Hz), 6.39 (1H, d, J = 2.27Hz), 4.79 (1H, d, J = 13.35Hz), 3.84 (1H, d, J = 13.60Hz), 3.63 (1H, dd, J = 11.21, 7.18Hz), 3.46 (1H, dd, J = 11.21, 6.42Hz), 2.28-2.51 (2H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 1.76 (1H, dd, J = 11.83, 2.01Hz), 1.60-1.70 (1H, m), 1.24-1.43 (2H, m), 1.02 (3H, s)。

[0550] N-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基) 甲基) 噻唑-2-胺的分析数据 : MS 实测值 : (M+H)⁺ = 395.1。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.78 (1H, s), 7.56 (2H, dd, J = 8.94, 5.16Hz), 7.15-7.26 (3H, m), 6.81 (1H, d, J = 4.28Hz), 6.43 (1H, d, J = 2.01Hz), 4.67 (1H, d, J = 13.09Hz), 3.93 (1H, d, J = 13.09Hz), 3.52 (1H, dd, J = 13.35, 3.02Hz), 3.20-3.28 (1H, m), 2.32-2.52 (2H, m), 1.78-1.95 (3H, m), 1.31-1.53 (2H, m), 1.07 (3H, s)。

[0551] 实施例 5

[0552] N-(2-((5aR,6R)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基) 乙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

[0553]



[0554] (a) 在 0℃和氮气下向搅拌的 (甲氧基甲基) 三苯基氯化磷 (857mg, 2.5mmol) 在无水 THF (10mL) 中的悬浮液中滴加二 (三甲基甲硅烷基) 氨基钾 (浓度为 0.5M 的甲苯溶液, 4mL, 2mmol)。将混合物在 0℃搅拌 10 分钟, 然后在相同温度加入 (5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-甲醛溶液 (实施例 1g, 155mg 在 THF (5mL) 中的溶液, 0.5mmol)。将反应混合物在 0℃搅拌 10min 并在室温搅拌 2 小时。然后在 0℃加入盐酸溶液 (6N, 2mL)。将反应混合物在室温搅拌 1.5 小时, 然后在 0℃加入浓氨水溶液 (1.5mL)。反应混合物用庚烷 (10mL) 和乙酸乙酯 (2×2mL) 萃取。将合并的有机溶液干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。进行硅胶快速色谱 (0-20% 甲醇 / 乙酸乙酯), 得到 2-((5aR, 6R)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-基)-1-甲氧基乙醇 (170mg, 0.48mmol, 96% 收率), 其为固体。MS 实测值: (M+H)⁺ = 357.3。

[0555] (b) 在室温和氮气下向搅拌的 2-((5aR, 6R)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-基)-1-甲氧基乙醇 (18mg, 0.05mmol)、1,3,4-噻二唑-2-胺 (10mg, 0.1mmol) 和无水二氯甲烷 (0.5mL) 的混合物中加入三异丙氧基氯化钛 (chlorotriisopropoxytitanium) 溶液 (浓度为 1M 的己烷溶液, 0.2mL, 0.2mmol)。将混合物在室温搅拌 15 分钟, 然后加入三乙氧基硼氢化钠 (106mg, 0.5mmol)。将混合物在室温搅拌 1 小时, 并通过加入饱和碳酸氢钠水溶液 (3mL) 来淬灭。分离水层并用乙酸乙酯 (3×2mL) 萃取。将合并的有机溶液干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。进行制备性 TLC (硅胶, 50% 丙酮 / 乙酸乙酯), 得到 N-(2-((5aR, 6R)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6-基) 乙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺 (6mg, 0.015mmol, 30% 收率), 其为固体。

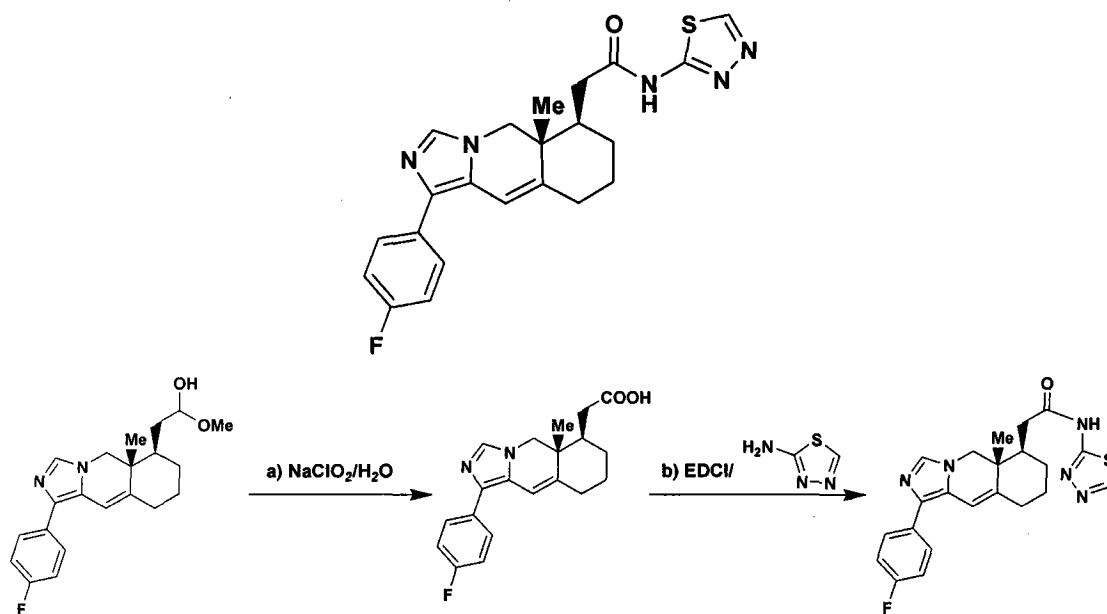
[0556] MS 实测值: (M+H)⁺ = 410.3。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.34 (1H, s), 7.55-7.59 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.01 (2H, t, J = 8.66Hz), 6.68 (1H, 宽单峰), 6.27 (1H, s), 4.09 (1H, d, J = 12.65Hz), 3.48-3.54 (1H, 宽多重峰), 3.43 (1H, d, J = 12.65Hz), 3.22-3.30 (1H, 宽多重峰), 2.28 (2H, d, J = 4.67Hz), 1.76-1.89 (3H, m), 1.40-1.49 (2H, m), 1.24-1.31 (2H, m), 0.93 (3H, s)。

[0557] 实施例 6

[0558] 2-((5aR, 6R)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并 [1,5-b] 异喹

啉-6-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺

[0559]



[0560] (a) 在 0℃ 向搅拌的 2-((5aR,6R)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)-1-甲氧基乙醇(实施例 5a,90mg,0.25mmol)、2-甲基丁-2-烯(浓度为 2M 的 THF 溶液,1mL)、叔丁醇(0.5mL)和三氟乙酸(0.03mL,0.4mmol)的混合物中加入亚氯酸钠(80%,70mg,0.62mmol)和磷酸二氢钠一水合物(80mg,0.58mmol)在水(0.6mL)中的溶液。然后将反应混合物在室温搅拌 1.5 小时。将水层分离,用 THF(1.5mL)萃取,用固体碳酸氢钠中和至 pH = 6,并用 THF(2×1mL)萃取。将合并的有机溶液干燥(Na₂SO₄)并浓缩,得到 2-((5aR,6R)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)乙酸(195mg),其不经进一步纯化即用于以下步骤。MS 实测值:(M+H)⁺ = 341.2。

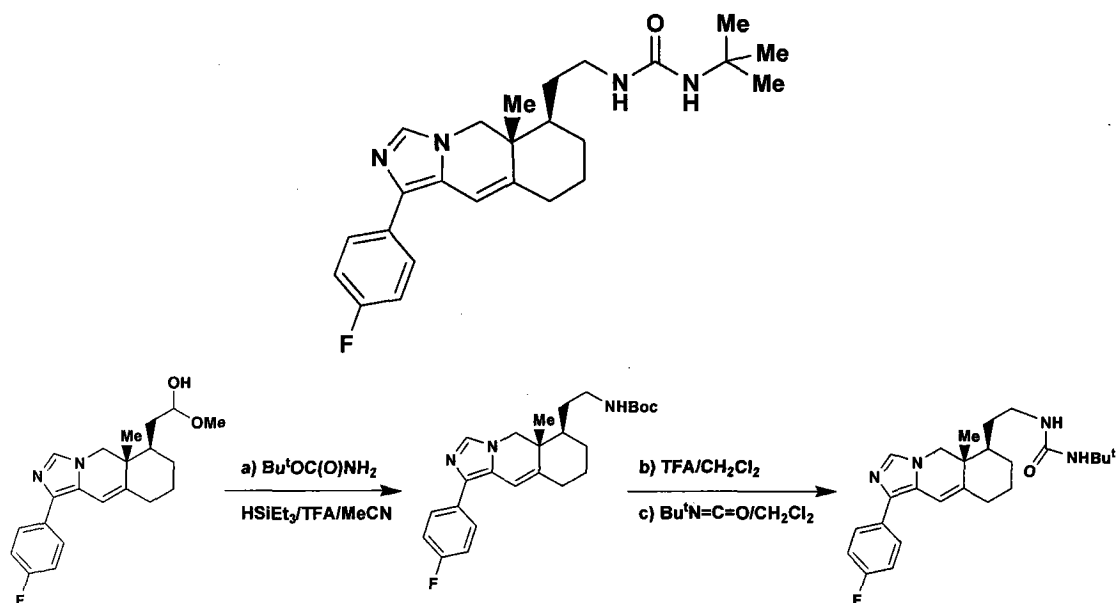
[0561] (b) 将上述 2-((5aR,6R)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)乙酸(40mg,0.05mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(8mg,0.05mmol)、无水乙腈(1mL)、EDCI(100mg,0.52mmol)和二异丙基乙基胺(0.1mL)的混合物在室温搅拌 5 分钟,然后加入 1,3,4-噻二唑-2-胺(15mg,0.15mmol)。在室温搅拌 2 天后,将混合物浓缩,与饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)混合,并用乙酸乙酯(2×1mL)萃取。将合并的有机溶液干燥(Na₂SO₄)并浓缩。使用反相 HPLC(YMC S520×100mm,运行 10 分钟,溶剂 A:10% MeOH:90% H₂O:0.1% TFA,溶剂 B:90% MeOH:10% H₂O:0.1% TFA)进行纯化,得到 2-((5aR,6R)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)-N-(1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺,其为三氟乙酸盐(6.5mg,0.012mmol,24%收率[两步])。

[0562] MS 实测值:(M+H)⁺ = 424.2。¹H NMR(500MHz,甲醇-d₃) δ ppm 8.97(1H, s), 8.77(1H, s), 7.53-7.59(2H, m), 7.22(2H, t, J = 8.80Hz), 6.42(1H, d, J = 1.92Hz), 4.52(1H, d, J = 12.92Hz), 3.91(1H, d, J = 13.20Hz), 2.65(1H, dd, J = 15.12, 3.02Hz), 2.34-2.50(3H, m), 2.12-2.20(1H, m), 1.78-1.85(1H, m), 1.68(1H, d, J = 13.47Hz), 1.34-1.53(2H, m), 1.07(3H, s)。

[0563] 实施例 7

[0564] 1-叔丁基-3-(2-((5aR,6R)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)乙基)脲

[0565]



[0566] (a) 向搅拌的 2-((5aR,6R)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)-1-甲氧基乙醇(实施例 5a, 36mg, 0.1mmol)、氨基甲酸叔丁酯(35mg, 0.3mmol)、三乙基甲硅烷(0.1mL)和乙腈(0.5mL)的混合物中加入三氟乙酸(0.03mL)。将混合物在室温搅拌 40 小时。浓缩并使用反相 HPLC(YMC S5 20×100mm, 运行 10 分钟, 溶剂 A :10% MeOH : 90% H₂O : 0.1% TFA, 溶剂 B :90% MeOH : 10% H₂O : 0.1% TFA) 进行纯化, 得到 2-((5aR,6R)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)乙基氨基甲酸叔丁酯, 其为三氟乙酸盐(23mg, 0.043mmol, 43% 收率)。MS 实测值:(M+H)⁺ = 426.3。

[0567] (b) 向搅拌的 2-((5aR,6R)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)乙基氨基甲酸叔丁酯(三氟乙酸盐, 20mg, 0.037mmol) 在二氯甲烷(2mL) 中的溶液中加入三氟乙酸(1mL)。将混合物在室温搅拌 2 小时。浓缩, 得到固体(20mg), 其不经进一步纯化即用于以下步骤。

[0568] (c) 向搅拌的上述固体(10mg, 0.018mmol) 和二异丙基乙基胺(0.1mL) 在二氯甲烷(1mL) 中的溶液中加入异氰酸叔丁酯(0.01mL, 0.088mmol)。将混合物在室温搅拌 1 小时, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)。分离水层并用乙酸乙酯(2×1mL) 萃取。将合并的有机溶液干燥(Na₂SO₄)。浓缩并使用反相 HPLC(YMC S520×100mm, 运行 10 分钟, 溶剂 A :10% MeOH : 90% H₂O : 0.1% TFA, 溶剂 B :90% MeOH : 10% H₂O : 0.1% TFA) 进行纯化, 得到 1-叔丁基-3-(2-((5aR,6R)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)乙基)脲, 其为三氟乙酸盐(7.7mg, 0.014mmol, 76% 收率 [步骤 (b)+(c)])。

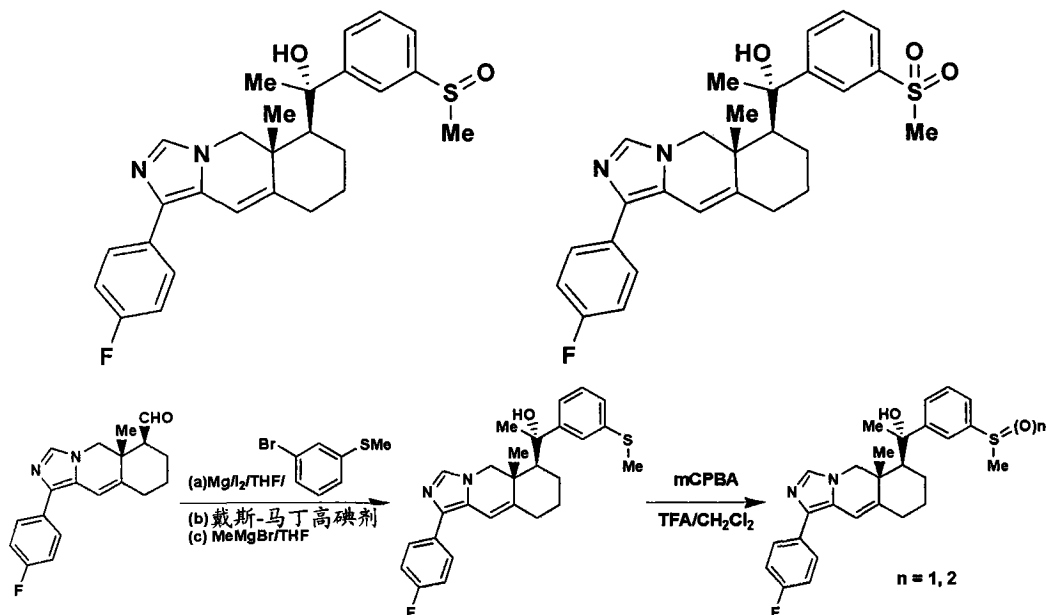
[0569] MS 实测值:(M+H)⁺ = 425.3。¹H NMR(500MHz, 甲醇-d₃) δ ppm 8.85(1H, s), 7.58-7.69(2H, m), 7.30(2H, t, J = 8.80Hz), 6.45(1H, d, J = 2.20Hz), 4.60(1H, d, J = 13.20Hz), 3.83(1H, d, J = 12.92Hz), 3.22(1H, ddd, J = 13.47, 8.52, 4.67Hz), 3.08(1H, dt, J = 13.54, 7.80Hz), 2.43-2.55(2H, m), 1.92(2H, dd, J = 10.17, 1.65Hz), 1.64-1.72(1H,

m), 1.49-1.57 (1H, m), 1.38-1.46 (2H, m), 1.33 (1H, s), 1.30 (9H, s), 1.08 (3H, s)。

[0570] 实施例 8

[0571] (5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-6-((S)-1-甲氧基-1-(噻吩-2-基)乙基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉

[0572]



[0573] (a) 在室温和氮气下向搅拌的镁刨花 (magnesium turning) (24mg, 1mmol) 和无水 THF (1mL) 的混合物中加入少量碘和 3-溴苯基甲基硫醚 (0.14mL, 1mmol)。将混合物缓慢加热至 65°C, 然后在 65°C 搅拌 1 小时。在 0°C 加入 (5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-甲醛 (实施例 1g, 40mg, 0.13mmol)。将混合物在 0°C 搅拌 30min 并在室温搅拌 30min。加入饱和氯化铵水溶液 (2mL) 以淬灭反应并用乙酸乙酯 (3×1mL) 萃取反应混合物。将合并的有机溶液干燥 (Na₂SO₄), 过滤通过硅胶垫, 并浓缩, 得到液体混合物, 其不经进一步纯化即用于以下步骤。

[0574] (b) 将上述液体溶解在无水二氯甲烷 (1mL) 中。加入吡啶 (0.06mL, 0.74mmol) 和戴斯-马丁高碘剂 (180mg, 0.42mmol)。将混合物在室温搅拌 1 小时, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液 (3mL) 和饱和硫代硫酸钠水溶液 (1.5mL)。将混合物在室温搅拌 30 分钟。分离水层并用二氯甲烷 (2×1mL) 萃取。将合并的有机溶液干燥 (Na₂SO₄)。进行硅胶快速色谱 (10-100% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到酮中间体, 其不经进一步纯化即用于以下步骤。

[0575] (c) 将上述酮中间体溶解在无水 THF (1mL) 中并在 -78°C 和氮气下用甲基溴化镁溶液 (浓度为 3M 的乙醚溶液, 0.5mL, 1.5mmol) 处理。然后将混合物在室温搅拌 1 小时。在 0°C 加入乙酸乙酯 (0.5mL)。将混合物在室温搅拌 30 分钟, 然后通过加入饱和氯化铵水溶液 (2mL) 来淬灭。水层用乙酸乙酯 (2×1mL) 萃取。将合并的有机溶液干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。进行硅胶快速色谱 (10-100% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到 (S)-1-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)-1-(3-(甲基磺基)苯基)乙醇 (46mg, 0.1mmol, 78% 收率 [步骤 (a)+(b)+(c)]), 其为固体。MS 实测值: (M+H)⁺ = 449.2。

[0576] (d) 在 0°C 向搅拌的 (S)-1-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,

9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)-1-(3-(甲基磺基)苯基)-乙醇(33mg,0.074mmol)和三氟乙酸(0.1mL)在二氯甲烷(1mL)中的溶液中加入m-CPBA(间氯过氧苯甲酸)(约77%,31mg,0.13mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时并在室温搅拌1小时。将混合物浓缩并在乙酸乙酯(2mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)之间分配。分离水层并用乙酸乙酯(2×1mL)萃取。将合并的有机溶液干燥(Na_2SO_4)并浓缩。进行硅胶快速色谱(先后为20-100%乙酸乙酯/庚烷和0-20%甲醇/乙酸乙酯),得到(S)-1-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)-1-(3-(甲基磺酰基)苯基)乙醇和(1S)-1-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)-1-(3-(甲基亚磺酰基)苯基)乙醇。再次使用反相HPLC(YMC S520×100mm,运行10分钟,溶剂A:10% MeOH : 90% H_2O : 0.1% TFA,溶剂B:90% MeOH : 10% H_2O : 0.1% TFA)分别对每种化合物进行纯化,得到(S)-1-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)-1-(3-(甲基磺酰基)苯基)乙醇[其为三氟乙酸盐(6mg,0.01mmol,14%收率)]和(1S)-1-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)-1-(3-(甲基亚磺酰基)苯基)乙醇[其为三氟乙酸盐(10mg,0.017mmol,23%收率)]。

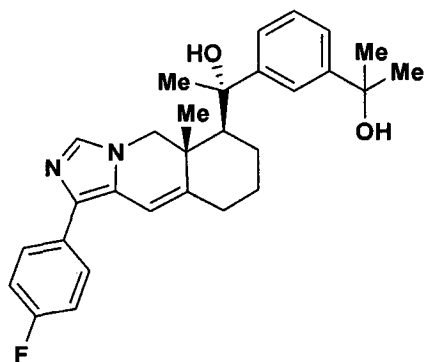
[0577] (S)-1-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)-1-(3-(甲基磺酰基)苯基)乙醇(三氟乙酸盐)的分析数据:MS实测值:(M+H)⁺ = 481.2。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.72(1H, s), 8.05(1H, t, J = 1.76Hz), 7.84(1H, d, J = 7.81Hz), 7.77(1H, d, J = 1.76Hz), 7.51-7.57(3H, m), 7.21(2H, t, J = 8.81Hz), 6.34(1H, s), 5.20(1H, d, J = 13.85Hz), 4.07(1H, d, J = 13.85Hz), 3.04(3H, s), 2.38(2H, dd, J = 7.30, 2.52Hz), 1.85-1.92(1H, m), 1.70-1.78(1H, m), 1.65(3H, s), 1.57-1.66(1H, m), 1.43-1.52(1H, m), 1.35(3H, s), 1.02-1.16(1H, m)。

[0578] (1S)-1-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)-1-(3-(甲基亚磺酰基)苯基)乙醇(三氟乙酸盐/非对映异构体混合物)的分析数据:MS实测值:(M+H)⁺ = 465.2。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.76(1H, s), 7.87(1H, d, J = 19.64Hz), 7.64-7.73(1H, m), 7.51-7.58(2H, m), 7.46-7.51(2H, m), 7.21(2H, t, J = 8.81Hz), 6.34(1H, s), 5.19(1H, dd, J = 16.12, 13.85Hz), 4.07(1H, dd, J = 13.72, 2.90Hz), 2.72(3H, s), 2.38(2H, d, J = 4.53Hz), 1.90(1H, dt, J = 12.21, 3.08Hz), 1.69-1.78(1H, m), 1.65(3H, s), 1.56-1.67(1H, m), 1.44-1.52(1H, m), 1.34(3H, s), 0.99-1.16(1H, m)。

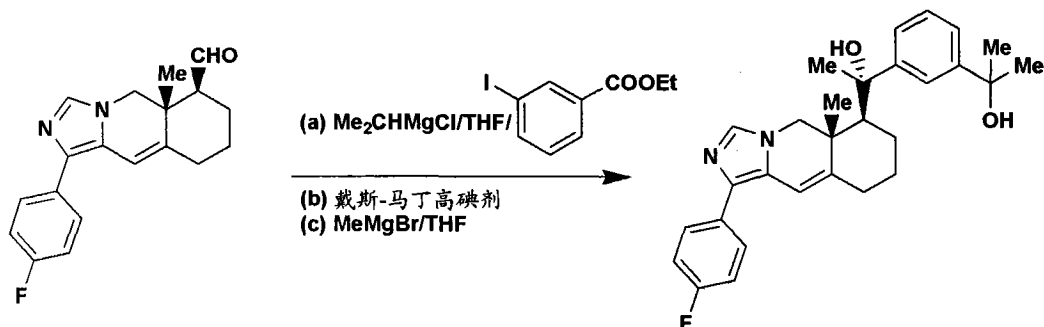
[0579] 实施例9

[0580] 2-(3-((S)-1-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)-1-羟基乙基)苯基)丙-2-醇

[0581]



[0582]



[0583] (a) 在氮气下向搅拌的在乙腈-干冰浴中冷却的 3-碘苯甲酸乙酯 (0.17mL, 1mmol) 在无水的 THF (2mL) 中的溶液中滴加异丙基氯化镁溶液 (浓度为 2M 的 THF 溶液, 0.5mL, 1mmol)。将反应混合物在相同温度搅拌 30 分钟, 然后加入 (5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5, 5a, 6, 7, 8, 9-六氢咪唑并 [1, 5-b] 异喹啉-6-甲醛 (实施例 1g, 55mg, 0.18mmol)。将混合物在乙腈-干冰浴中搅拌 1 小时, 然后在相同温度通过加入饱和氯化铵水溶液 (3mL) 来淬灭。反应混合物用乙酸乙酯 (3×3mL) 萃取。将合并的有机溶液干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。进行硅胶快速色谱 (先后为 25-100% 乙酸乙酯/庚烷和 0-10% 甲醇/乙酸乙酯), 得到 3-(((5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5, 5a, 6, 7, 8, 9-六氢咪唑并 [1, 5-b] 异喹啉-6-基)(羟基)甲基)苯甲酸乙酯, 其为固体。

[0584] (b) 将上述 3-(((5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5, 5a, 6, 7, 8, 9-六氢咪唑并 [1, 5-b] 异喹啉-6-基)(羟基)甲基)苯甲酸乙酯溶解在无水的二氯甲烷 (5mL) 中。加入吡啶 (0.1mL) 和戴斯-马丁高碘剂 (215mg, 0.51mmol)。将反应混合物在室温搅拌 40min, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液 (6mL) 和饱和硫代硫酸钠水溶液 (3mL)。将混合物在室温搅拌 20min。分离水层并用二氯甲烷 (2×2mL) 萃取。将合并的有机溶液干燥 (Na_2SO_4)。进行硅胶快速色谱 (先后为 20-100% 乙酸乙酯/庚烷和 0-20% 甲醇/乙酸乙酯), 得到 3-((5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5, 5a, 6, 7, 8, 9-六氢咪唑并 [1, 5-b] 异喹啉-6-羰基) 苯甲酸乙酯, 其为固体。

[0585] (c) 将上述 3-((5aR, 6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5, 5a, 6, 7, 8, 9-六氢咪唑并 [1, 5-b] 异喹啉-6-羰基) 苯甲酸乙酯溶解在无水的 THF (5mL) 中并在 -78°C 和氮气下用甲基溴化镁溶液 (浓度为 3M 的乙醚溶液, 1.5mL, 4.5mmol) 处理。将混合物在室温搅拌 20min, 然后缓慢倒入饱和氯化铵水溶液 (5mL) 中。分离水层并用乙酸乙酯 (2×2mL) 萃取。将合并的有机溶液干燥 (Na_2SO_4)。浓缩并使用反相 HPLC (YMC S5 20×100mm, 运行 10 分钟, 溶剂 A : 10% MeOH : 90% H_2O : 0.1% TFA, 溶剂 B : 90% MeOH : 10% H_2O : 0.1% TFA) 进行

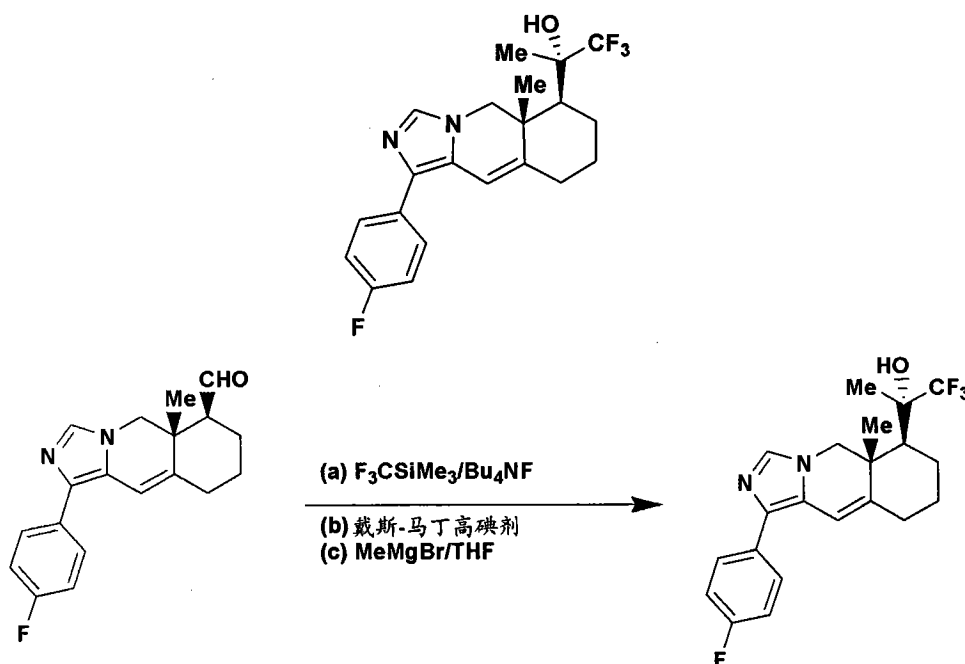
纯化,得到 2-(3-((S)-1-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)-1-羟基乙基)苯基)丙-2-醇,其为三氟乙酸盐(63mg,0.11mmol,61%收率[步骤(a)+(b)+(c)])。

[0586] MS 实测值: $(M+H)^+ = 461.3$ 。 1H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.59(1H, s), 7.64(1H, t, $J = 1.64\text{Hz}$), 7.50-7.56(2H, m), 7.33(1H, d, $J = 7.55\text{Hz}$), 7.26-7.29(1H, m), 7.17-7.24(3H, m), 6.31(1H, s), 4.90(1H, d, $J = 13.85\text{Hz}$), 4.00(1H, d, $J = 13.85\text{Hz}$), 2.35-2.41(2H, m), 1.89-1.95(1H, m), 1.71-1.79(1H, m), 1.60(3H, s), 1.56-1.65(1H, m, 重叠), 1.44-1.47(1H, m 重叠), 1.44(6H, s), 1.32(3H, s), 1.06-1.17(1H, m)。

[0587] 实施例 10

[0588] (S)-1,1,1-三氟-2-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)丙-2-醇

[0589]



[0590] (a) 向搅拌的在水浴中冷却的(5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-甲醛(实施例 1g,22mg,0.07mmol)在三甲基(三氟甲基)甲硅烷溶液(浓度为 0.5M 的 THF 溶液,1.5mL,0.75mmol)中的溶液中滴加四丁基氟化铵溶液(浓度为 1M 的 THF 溶液,0.17mL,0.17mmol)。将反应混合物在室温搅拌 30min,然后加入饱和氯化铵水溶液(2mL)。混合物用庚烷(0.5mL)和乙酸乙酯($2 \times 1\text{mL}$)萃取。将合并的有机溶液干燥(Na_2SO_4)。浓缩并使用反相 HPLC(YMC S5 $20 \times 100\text{mm}$,运行 10 分钟,溶剂 A:10% MeOH:90% H_2O :0.1% TFA,溶剂 B:90% MeOH:10% H_2O :0.1% TFA)进行纯化,得到 2,2,2-三氟-1-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)乙醇,其为三氟乙酸盐(25mg,0.051mmol,73%收率)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 381.3$ 。

[0591] (b) 和 (c) 使用就实施例 9(b) 和 9(c) 所述的操作将上述 2,2,2-三氟-1-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)乙醇(三氟乙酸盐,9mg,0.018mmol)转化成(S)-1,1,1-三氟-2-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基-

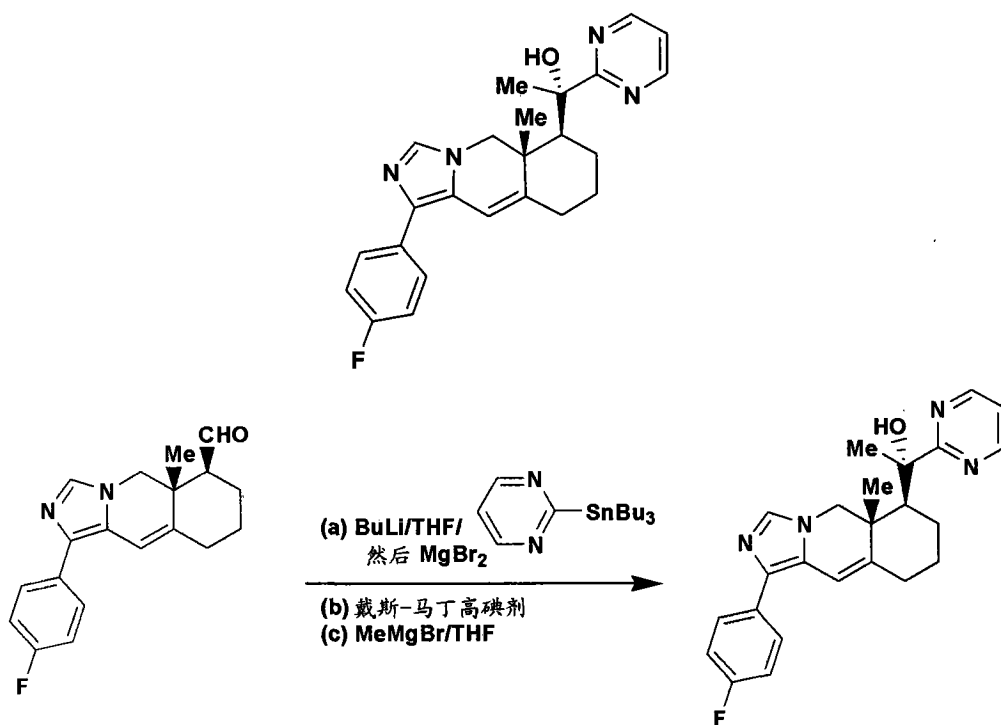
基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)丙-2-醇和(R)-1,1,1-三氟-2-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)丙-2-醇。

[0592] (S)-1,1,1-三氟-2-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)丙-2-醇(三氟乙酸盐)的分析数据:MS实测值:(M+H)⁺ = 395.2。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.96(1H, s), 7.64(2H, dd, J = 8.9, 5.2Hz), 7.31(2H, t, J = 8.8Hz), 6.48(1H, d, J = 2.0Hz), 5.56(1H, d, J = 13.8Hz), 3.93(1H, d, J = 13.8Hz), 2.46-2.56(2H, m), 2.18(1H, dd, J = 12.7, 3.4Hz), 1.86-1.98(2H, m), 1.69-1.78(1H, m), 1.51(3H, s), 1.38-1.45(1H, m), 1.36(3H, s)。

[0593] 实施例 11

[0594] (S)-1-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)-1-(嘧啶-2-基)乙醇

[0595]



[0596] (a) 在-78℃和氮气下向搅拌的2-(三丁基甲锡烷基)嘧啶(185mg, 0.5mmol)在无水THF(1mL)中的溶液中滴加丁基锂溶液(浓度为1.6M的己烷溶液, 0.31mL, 0.5mmol)。将混合物在-78℃搅拌2小时, 然后加入溴化镁(90mg, 0.5mmol)。将反应混合物在-78℃再搅拌30min后, 加入(5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-甲醛(实施例1g, 20mg, 0.065mmol)。将混合物在-78℃搅拌45min并在室温搅拌5min。加入饱和氯化铵水溶液(2mL)。反应混合物用乙酸乙酯(3×1mL)萃取。将合并的有机溶液干燥(Na₂SO₄)并浓缩。进行硅胶快速色谱(先后为50-100%乙酸乙酯/庚烷和0-20%甲醇/乙酸乙酯), 得到((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)(嘧啶-2-基)甲醇, 其不经进一步纯化即用于以下步骤。

[0597] (b) 和 (c) 使用就实施例 9(b) 和 9(c) 所述的操作将上述((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)(嘧啶-2-基)甲醇转

化成 (S)-1-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)-1-(嘧啶-2-基)乙醇。

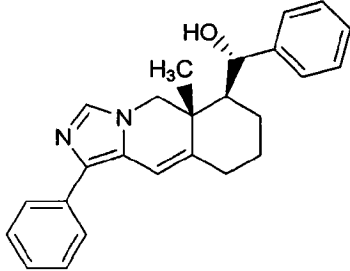
[0598] (S)-1-((5aR,6S)-1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-基)-1-(嘧啶-2-基)乙醇(三氟乙酸盐)的分析数据:MS 实测值: $(M+H)^+ = 405.2$ 。 1H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.81-8.87(3H, m), 7.60-7.68(2H, m), 7.41(1H, t, $J = 4.9$ Hz), 7.31(2H, t, $J = 8.8$ Hz), 6.43(1H, s), 4.96(2H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.03(1H, d, $J = 13.6$ Hz), 2.44-2.53(2H, m), 2.27-2.35(1H, m), 1.81-1.89(1H, m), 1.66-1.79(4H, m), 1.44(3H, s), 1.18-1.34(1H, m)。

[0599] 实施例 12 至 101

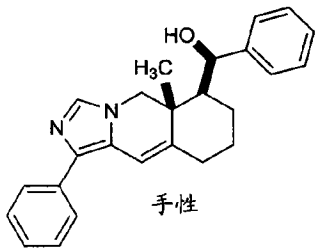
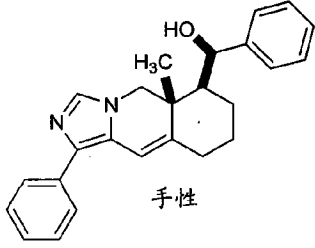
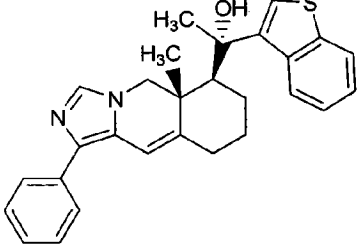
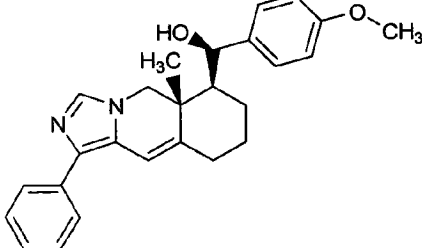
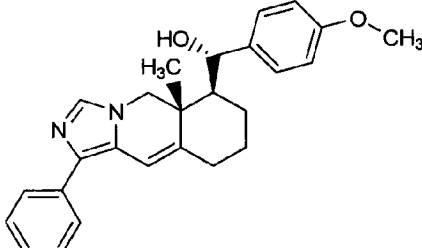
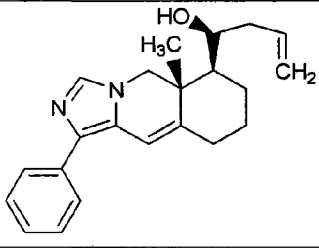
[0600] 表 1(下面)中的化合物使用上述方案来合成。

[0601] 表 1

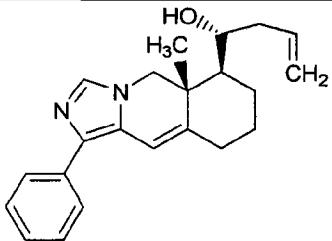
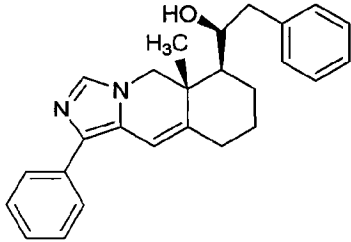
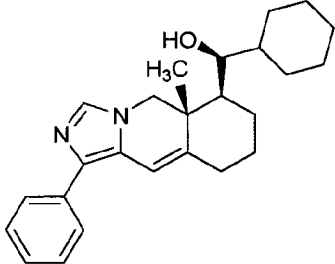
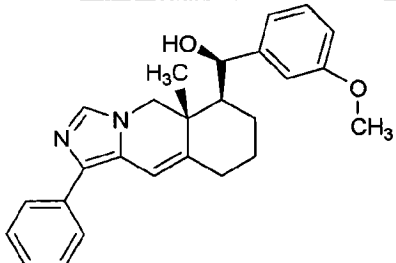
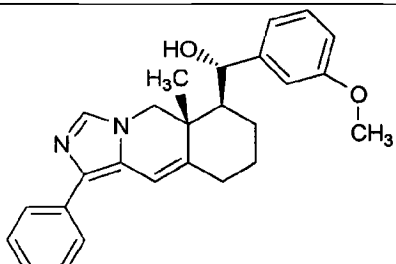
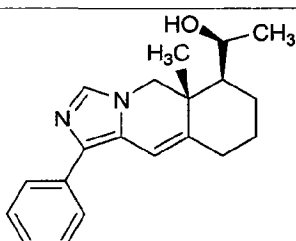
[0602]

实施例编号	结构	LC 保留时间(分钟)/柱*	LC-MS $[M+H]^+$	实施例 X 的操作
12 (±)		3.20	371.3	1

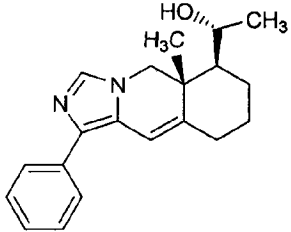
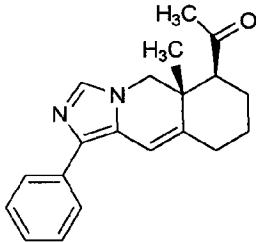
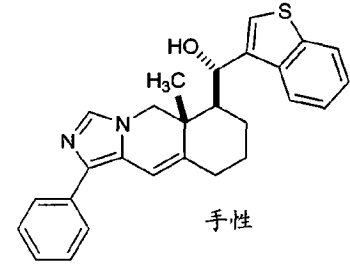
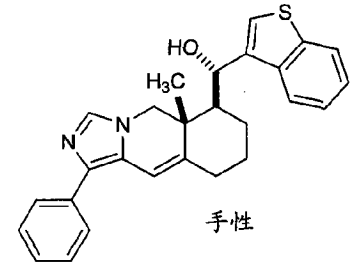
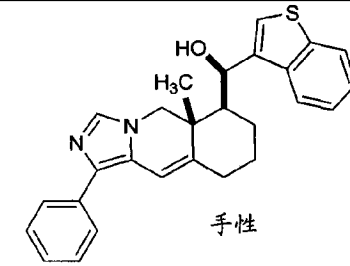
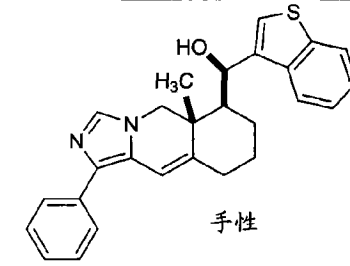
[0603]

实施例编号	结构	LC 保留时间 (分钟)/柱*	LC-MS [M+H] ⁺	实施例 X 的操作
13 对映异构体 1	 <p>手性</p>	3.04	371.3	1
14 对映异构体 2	 <p>手性</p>	3.04	371.3	1
15 (±)		3.42	441.4	8
16 (±)		3.01	401.4	1
17 (±)		3.20	401.4	1
18 (±)		2.75	335.4	1

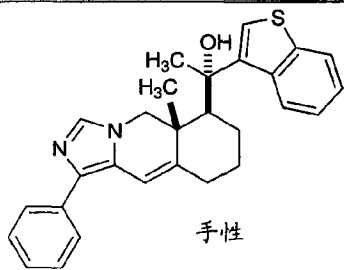
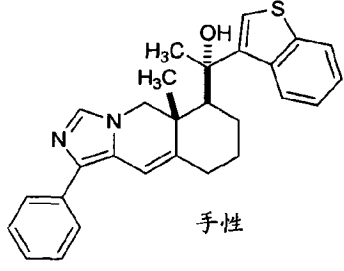
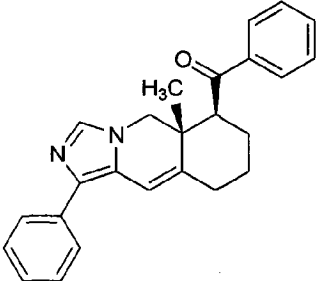
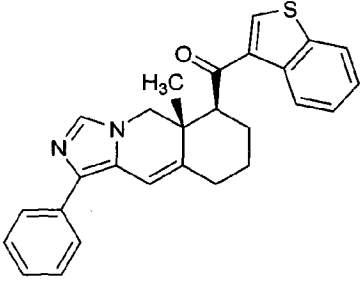
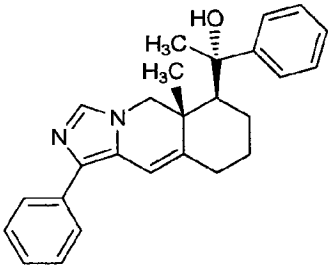
[0604]

实施例 编号	结构	LC 保留时间 (分钟)/柱*	LC-MS [M+H] ⁺	实施例 X 的操作
19 (±)		2.94	335.3	1
20 (±)		3.03	385.4	1
21 (±)		3.21	377.5	1
22 (±)		3.01	401.3	1
23 (±)		3.15	401.3	1
24 (±)		2.44	309.3	1

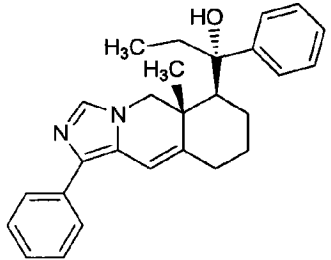
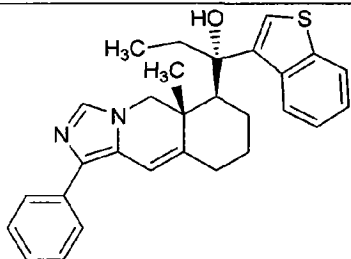
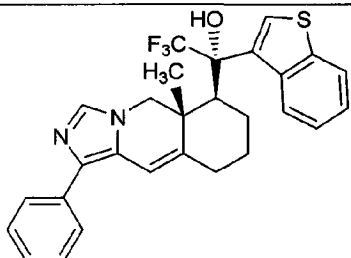
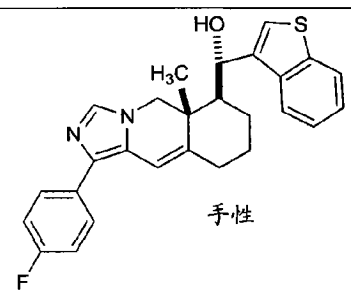
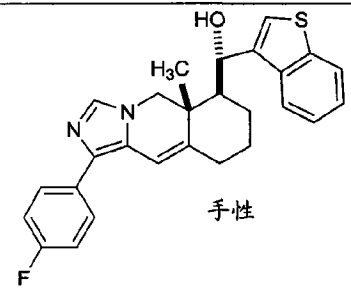
[0605]

实施例 编号	结构	LC 保留时间 (分钟)/柱*	LC-MS [M+H] ⁺	实施例 X 的操作
25 (±)		2.64	309.3	1
26 (±)		2.35	307.4	1
27 对映异构体 1		3.40	371.3	8
28 对映异构体 2		3.40	427.3	8
29 对映异构体 1		3.04	371.3	8
30 对映异构体 2		3.04	427.3	8

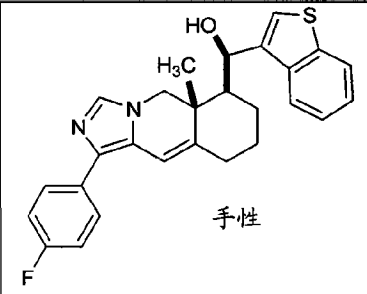
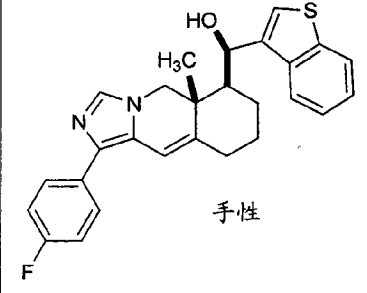
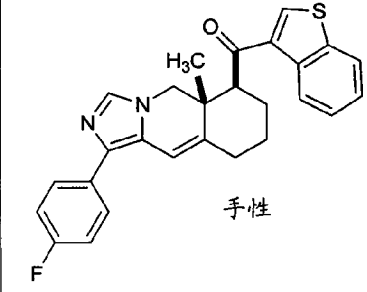
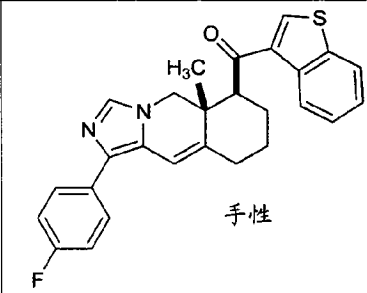
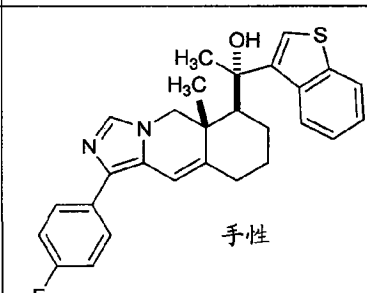
[0606]

实施例 编号	结构	LC 保留时间 (分钟)/柱*	LC-MS [M+H] ⁺	实施例 X 的操作
31 对映异构体 1	 <p>手性</p>	3.42	441.2	8
32 对映异构体 2	 <p>手性</p>	3.42	441.2	8
33 (±)	 <p>(±)</p>	2.85	369.3	1
34 (±)	 <p>(±)</p>	3.20	425.3	8
35 (±)	 <p>(±)</p>	3.23	385.3	1

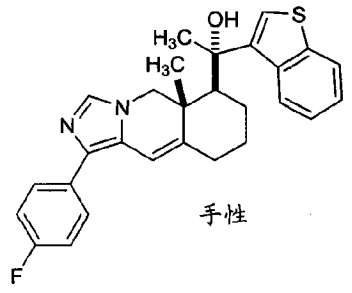
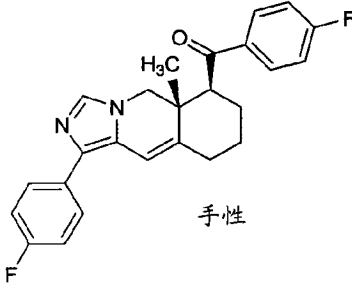
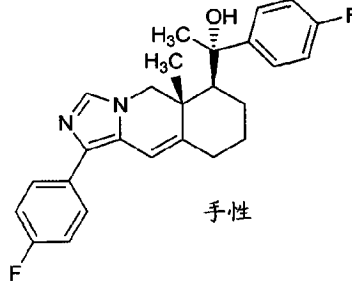
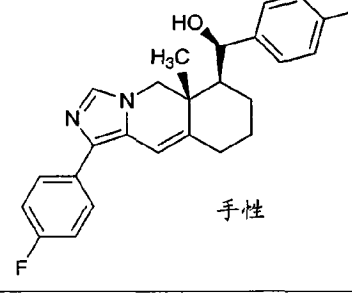
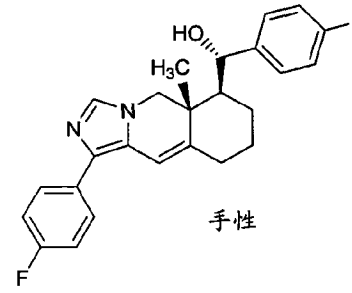
[0607]

实施例编号	结构	LC 保留时间 (分钟)/柱*	LC-MS [M+H] ⁺	实施例 X 的操作
36 (±)		3.25	399.3	1
37 (±)		3.25	455.3	8
38 (±)		3.43	495.2	8
39 对映异构体 1	 手性	3.41	445.3	8
40 对映异构体 2	 手性	3.39	445.3	8

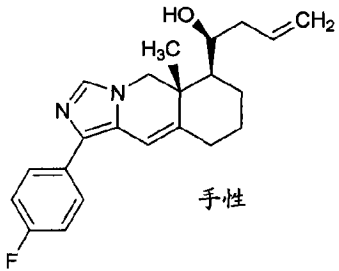
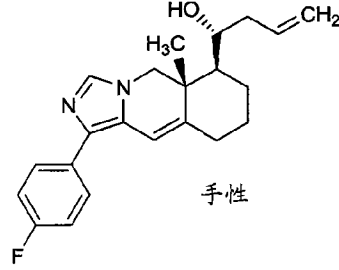
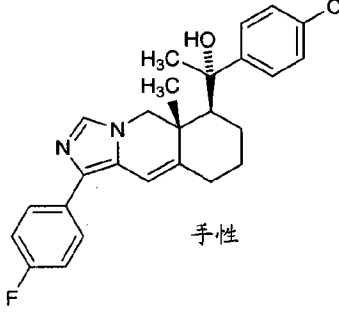
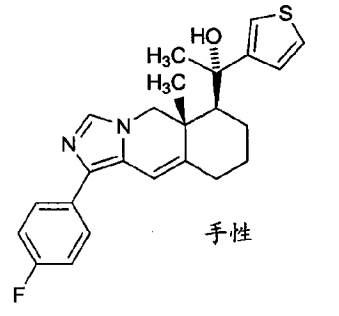
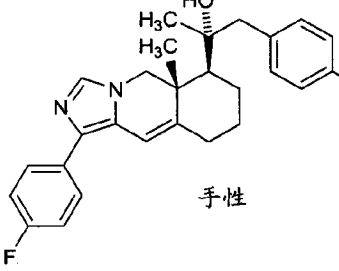
[0608]

实施例 编号	结构	LC 保留时间 (分钟)/柱*	LC-MS [M+H] ⁺	实施例 X 的操作
41 对映异构体 1	 <p>手性</p>	3.34	445.3	8
42 对映异构体 2	 <p>手性</p>	3.33	445.3	8
43 对映异构体 1	 <p>手性</p>	3.19	443.3	8
44 对映异构体 2	 <p>手性</p>	3.19	443.3	8
45 对映异构体 1	 <p>手性</p>	3.44	459.3	8

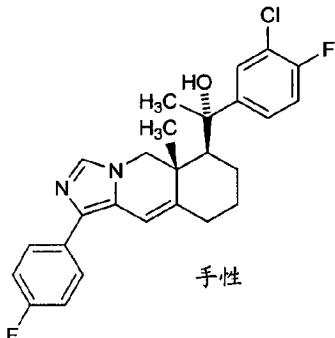
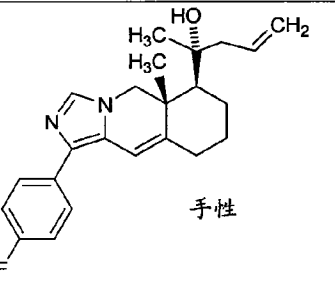
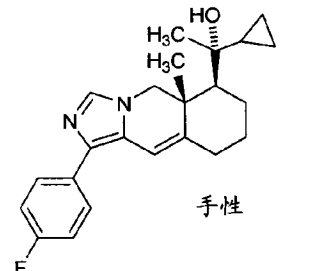
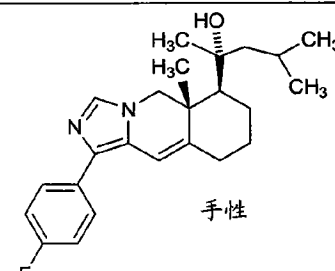
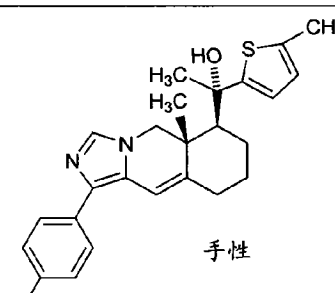
[0609]

实施例 编号	结构	LC 保留时间 (分钟)/柱*	LC-MS [M+H] ⁺	实施例 X 的操作
46 对映异构体 2	 <p>手性</p>	3.43	459.3	8
47	 <p>手性</p>	3.43	405.4	1
48	 <p>手性</p>	3.24	421.4	1
49	 <p>手性</p>	3.11	407.4	1
50	 <p>手性</p>	3.21	407.4	1

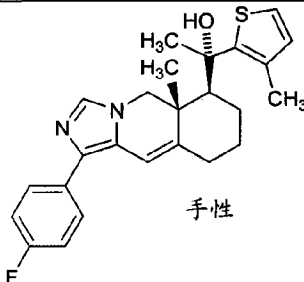
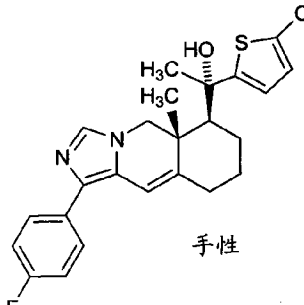
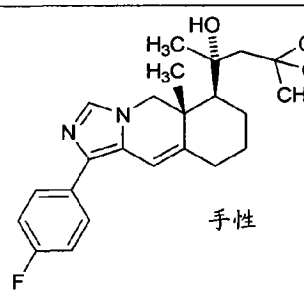
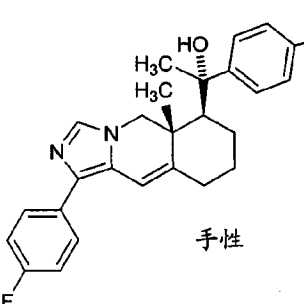
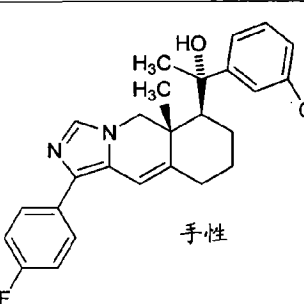
[0610]

实施例 编号	结构	LC 保留时间 (分钟)/柱*	LC-MS [M+H] ⁺	实施例 X 的操作
51	 <p>手性</p>	2.80	353.4	1
52	 <p>手性</p>	2.97	353.4	1
53	 <p>手性</p>	3.40	437.3	1
54	 <p>手性</p>	3.14	409.3	1
55	 <p>手性</p>	3.45	435.4	1

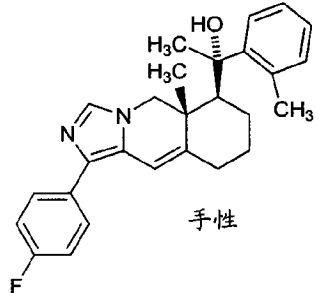
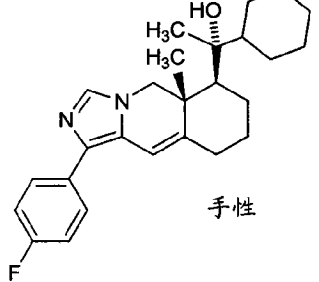
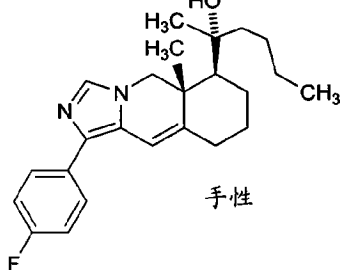
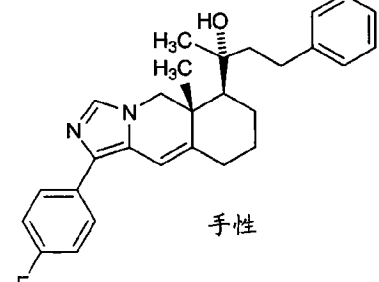
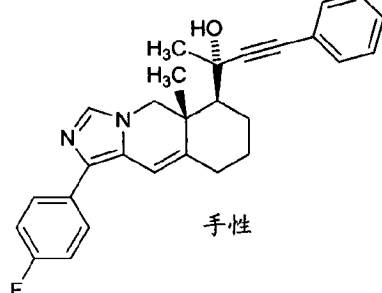
[0611]

实施例 编号	结构	LC 保留时间 (分钟)/柱*	LC-MS [M+H] ⁺	实施例 X 的操作
56	 <p>手性</p>	3.40	455.5	1
57	 <p>手性</p>	3.17	367.4	1
58	 <p>手性</p>	3.14	367.4	1
59	 <p>手性</p>	3.39	383.3	1
60	 <p>手性</p>	3.36	423.1	1

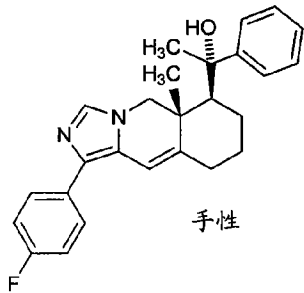
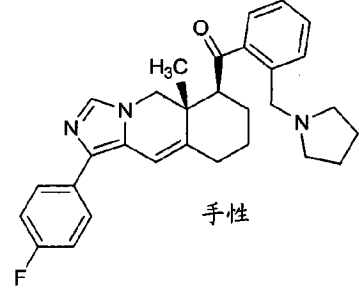
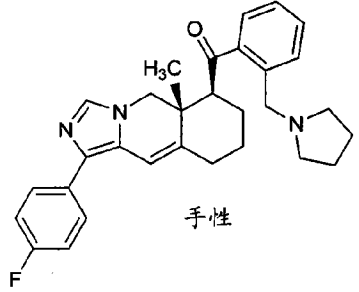
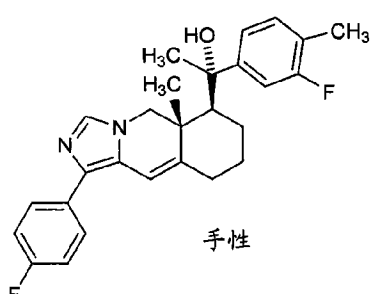
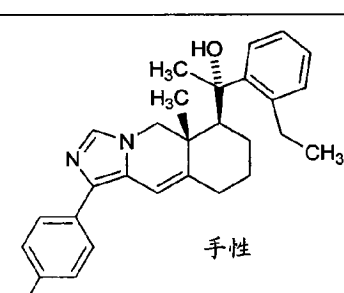
[0612]

实施例 编号	结构	LC 保留时间 (分钟)/柱*	LC-MS [M+H] ⁺	实施例 X 的操作
61	 <p>手性</p>	3.26	423.2	1
62	 <p>手性</p>	3.40	443.1	1
63	 <p>手性</p>	3.51	397.3	1
64	 <p>手性</p>	3.37	417.2	1
65	 <p>手性</p>	3.31	417.2	1

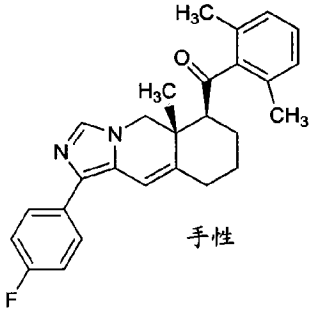
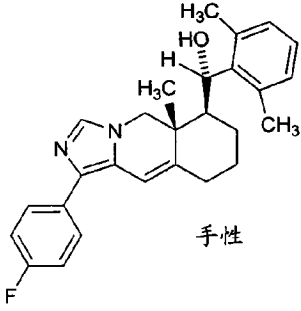
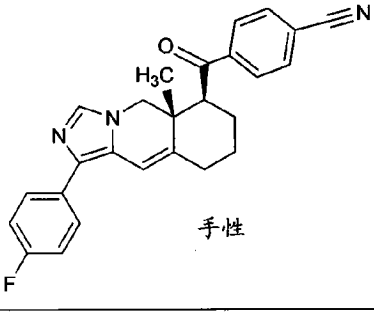
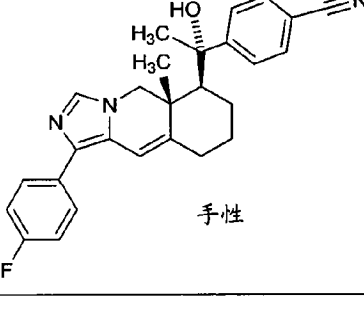
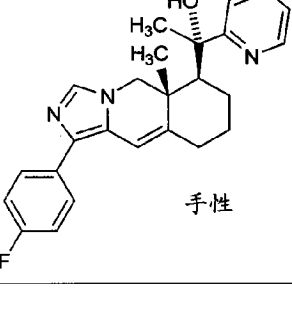
[0613]

实施例 编号	结构	LC 保留时间 (分钟)/柱*	LC-MS [M+H] ⁺	实施例 X 的操作
66	 <p>手性</p>	3.32	417.2	1
67	 <p>手性</p>	3.59	409.2	1
68	 <p>手性</p>	3.41	383.2	1
69	 <p>手性</p>	3.43	431.2	1
70	 <p>手性</p>	3.43	427.2	1

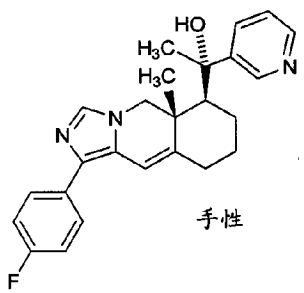
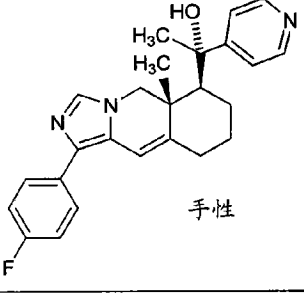
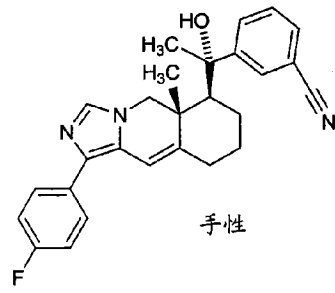
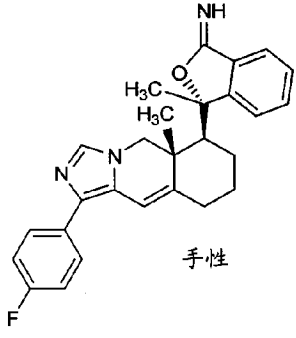
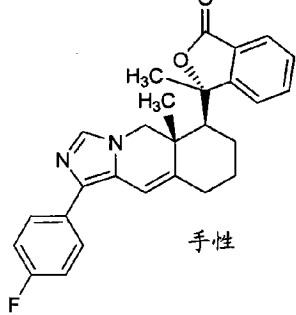
[0614]

实施例 编号	结构	LC 保留时间 (分钟)/柱*	LC-MS [M+H] ⁺	实施例 X 的操作
71	 <p>手性</p>	3.19	403.2	1
72	 <p>手性</p>	2.00	470.2	1
73	 <p>手性</p>	2.38	486.2	1
74	 <p>手性</p>	3.40	435.2	1
75	 <p>手性</p>	3.40	431.2	1

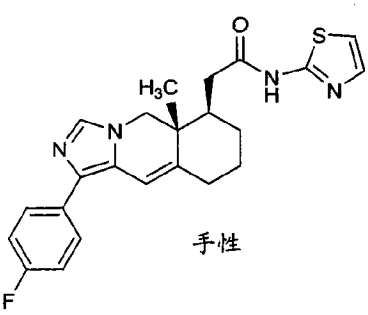
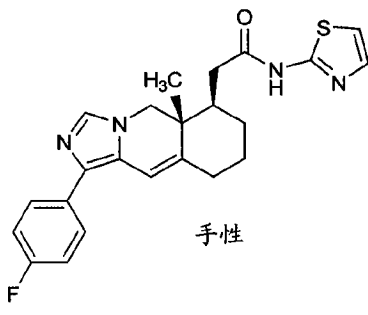
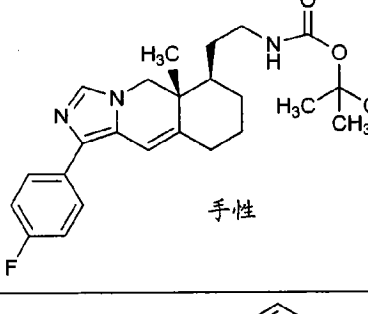
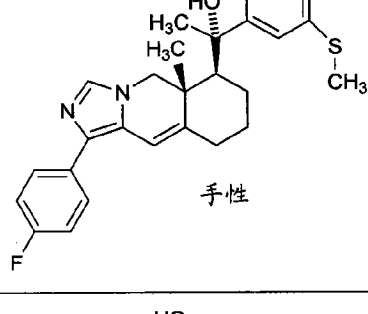
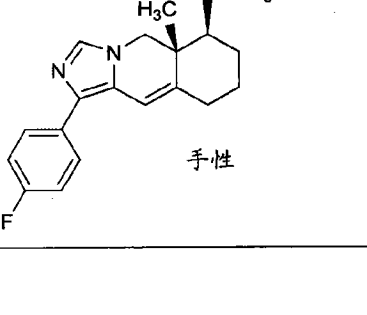
[0615]

实施例 编号	结构	LC 保留时间 (分钟)/柱*	LC-MS [M+H] ⁺	实施例 X 的操作
76	 <p>手性</p>	3.10	415.2	1
77	 <p>手性</p>	3.42	417.3	1
78	 <p>手性</p>	2.75	412.2	3
79	 <p>手性</p>	3.00	428.1	3
80	 <p>手性</p>	2.01	404.1	3

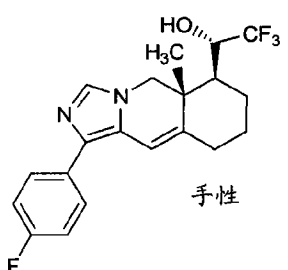
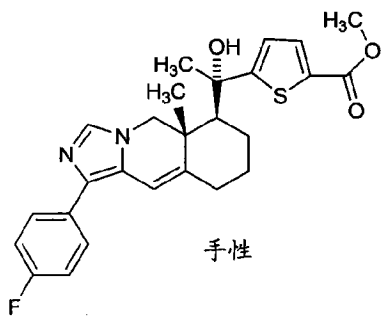
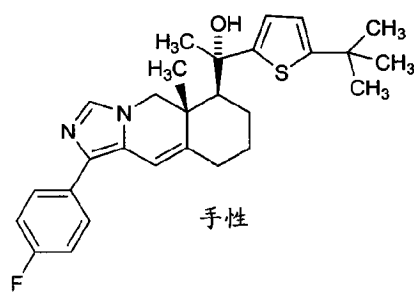
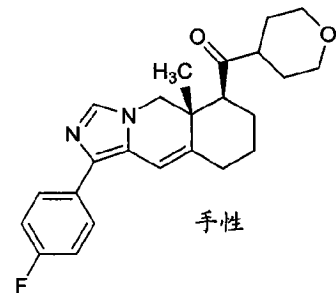
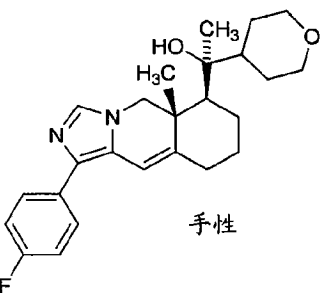
[0616]

实施例 编号	结构	LC 保留时间 (分钟)/柱*	LC-MS [M+H] ⁺	实施例 X 的操作
81	 <p>手性</p>	1.95	404.1	3
82	 <p>手性</p>	1.96	404.1	3
83	 <p>手性</p>	2.98	428.3	3
84	 <p>手性</p>	1.91	428.3	3
85	 <p>手性</p>	2.74	429.3	3

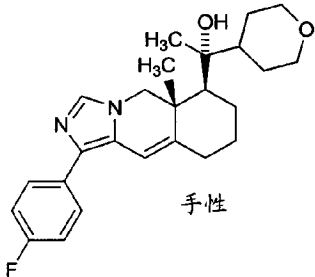
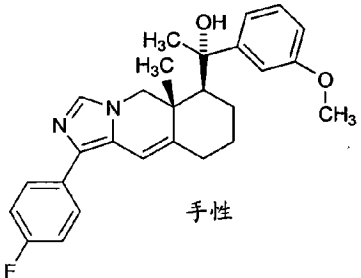
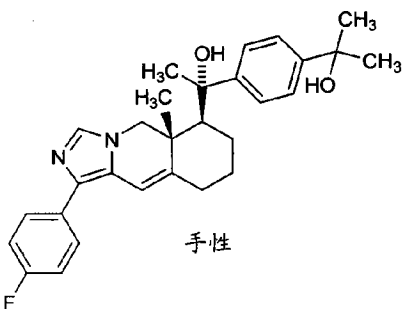
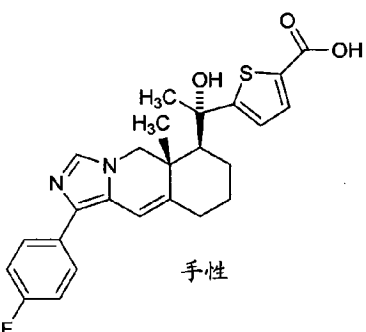
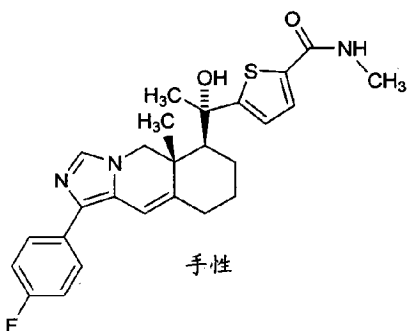
[0617]

实施例 编号	结构	LC 保留时间 (分钟)/柱*	LC-MS [M+H] ⁺	实施例 X 的操作
86	 <p>手性</p>	2.77	423.2	6
87	 <p>手性</p>	2.09	409.2	5
88	 <p>手性</p>	3.05	426.3	7
89	 <p>手性</p>	3.28	449.2	8
90	 <p>手性</p>	2.73	381.3	10

[0618]

实施例 编号	结构	LC 保留时间 (分钟)/柱*	LC-MS [M+H] ⁺	实施例 X 的操作
91	 <p>手性</p>	2.84	381.2	10
92	 <p>手性</p>	3.13	467.1	3
93	 <p>手性</p>	3.10	467.1	9
94	 <p>手性</p>	2.50	395.3	8
95	 <p>手性</p>	2.61	411.3	8

[0619]

实施例 编号	结构	LC 保留时间 (分钟)/柱*	LC-MS [M+H] ⁺	实施例 X 的操作
96	 <p>手性</p>	2.93	411.3	8
97	 <p>手性</p>	3.13	433.2	1
98	 <p>手性</p>	3.08	461.2	9
99	 <p>手性</p>	2.94	453.1	3
100	 <p>手性</p>	2.80	466.1	3

[0620] *HPLC 条件：

[0621] 柱：YMC S5 CombiScreen ODS 柱 4.6×50mm

[0622] 溶剂:历时 4 分钟的 10-90% 甲醇水溶液 (含有 0.2% 磷酸)

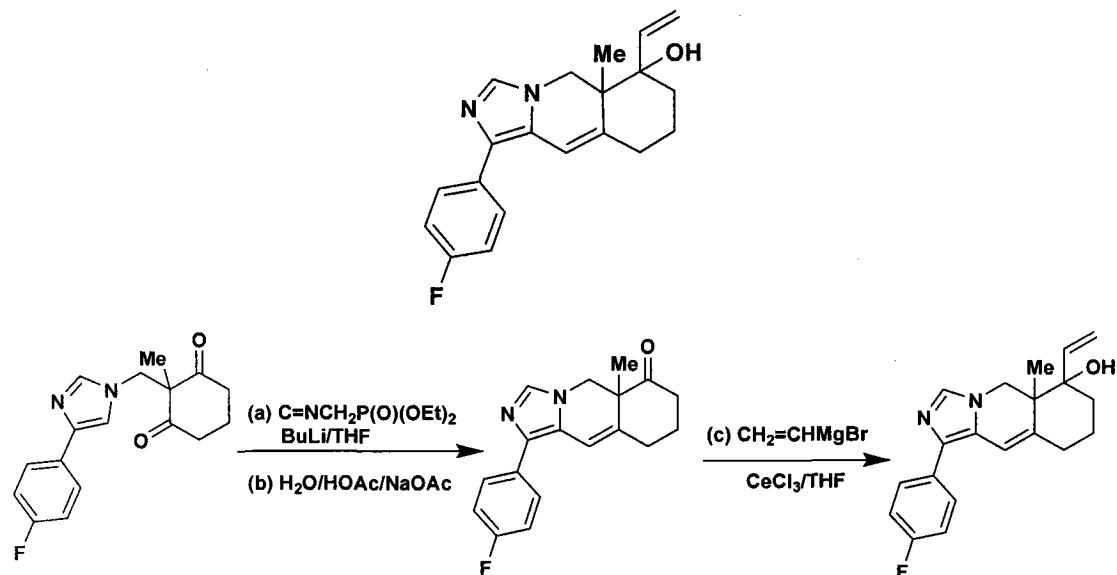
[0623] 流速:4mL/min

[0624] 检测:UV(220nm)

[0625] 实施例 101

[0626] 1-(4-氟苯基)-5a-甲基-6-乙烯基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-醇

[0627]



[0628] (a) 在 -50 至 -60°C 和氩气下向搅拌的异氰基甲基磷酸二乙酯 (0.19mL, 1.2mmol) 在无水 THF (4mL) 中的溶液中滴加正丁基锂溶液 (浓度为 2.5M 的己烷溶液, 0.48mL, 1.2mmol)。将混合物在相同温度搅拌 30min, 然后在 -70°C 加入 2-((4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-1-基)甲基)-2-甲基环己烷-1,3-二酮 (实施例 1 步骤 d, 430mg, 1.4mmol) 在无水 THF (30mL) 中的溶液。将混合物在相同温度搅拌 2 小时, 在 -20°C 搅拌 2 小时, 并在室温搅拌 2 小时。将混合物减压浓缩, 溶解在乙酸乙酯中, 过滤通过硅胶垫, 然后所述硅胶垫用乙酸乙酯淋洗。减压浓缩滤液, 得到固体, 所述固体不经进一步纯化即用于以下步骤。

[0629] (b) 将上述固体与乙酸钠 (0.48g)、乙酸 (2mL) 和水 (2mL) 混合并在 CEM 微波反应器中在 170°C 和氮气下加热 30min。减压浓缩反应混合物以除去溶剂。使用饱和碳酸氢钠水溶液 (15mL) 使残留物变为碱性, 并用乙酸乙酯 (4×3mL) 萃取。将合并的有机溶液干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。进行硅胶快速色谱 (10-100% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到 1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,8,9-四氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6(7H)-酮 (92mg, 0.23mmol, 19% 收率)。MS 实测值: (M+H)⁺ = 297.2。

[0630] (c) 在氮气下向无水三氯化铈 (III) (274mg, 1.1mmol) 中加入无水 THF (4mL)。将混合物在室温搅拌 30min, 然后在 -78°C 和氮气气氛下滴加乙烯基溴化镁 (1.1mL, 1.1mmol)。将反应混合物在 -78°C 搅拌 30min, 然后在相同温度滴加 1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,8,9-四氢咪唑并 [1,5-b] 异喹啉-6(7H)-酮 (步骤 b, 66mg, 0.22mmol) 在无水 THF (2mL) 中的溶液。将反应混合物在 -78°C 搅拌 30min 并在室温搅拌 1 小时。加入浓氢氧化铵水溶液 (1.5mL)。固体通过硅藻土垫来滤出并用乙酸乙酯 (3×2mL) 洗涤。将有机滤液干燥 (Na₂SO₄), 减压浓缩, 并溶解在甲醇 (2mL) 中。使用反相 HPLC (YMC S520×100mm, 运行 10 分

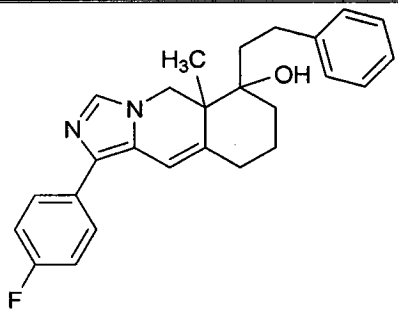
钟,溶剂 A :10% MeOH : 90% H₂O : 0.1% TFA,溶剂 B :90% MeOH : 10% H₂O : 0.1% TFA) 进行纯化,得到 1-(4-氟苯基)-5a-甲基-6-乙烯基-5,5a,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6-醇(40mg,0.12mmol,55%收率),其为玻璃状固体(在使用饱和碳酸氢钠水溶液中和并用乙酸乙酯萃取后)。MS 实测值:(M+H)⁺ = 325.2。

[0631] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.05(宽单峰,1H)7.69-7.76(m,2H)7.16(t, J = 8.56Hz,2H)6.49(d, J = 1.76Hz,1H)6.13(dd, J = 17.37,10.83Hz,1H)5.45(d, J = 17.12Hz,1H)5.19(d, J = 11.08Hz,1H)4.28(d, J = 13.60Hz,1H)3.97(d, J = 13.35Hz,1H)2.47-2.63(m,1H)2.41(dd, J = 15.74,4.66Hz,1H)2.06-2.16(m,1H)1.78-1.89(m,1H)1.59-1.71(m,2H)1.34(s,3H)。

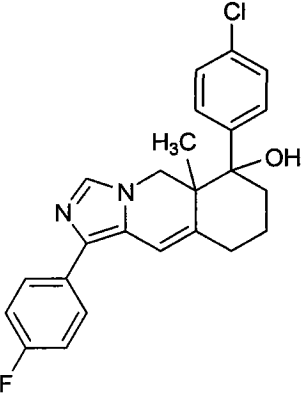
[0632] 实施例 102 至 103

[0633] 以下实施例根据实施例 101 中所述的一般操作来制备。

[0634] 表 2

实施例编号	结构	LC 保留时间(分钟)/柱*	LC-MS [M+H] ⁺	实施例 X 的操作
[0635] 102 (±)		3.06	403.2	102

[0636]

实施例编号	结构	LC 保留时间(分钟)/柱*	LC-MS [M+H] ⁺	实施例 X 的操作
103 (±)		2.97	409.2	102

[0637] *HPLC 条件:

[0638] 柱:YMC S5 CombiScreen ODS 柱 4.6×50mm

[0639] 溶剂:历时 4 分钟的 10-90% 甲醇水溶液(含有 0.2% 磷酸)

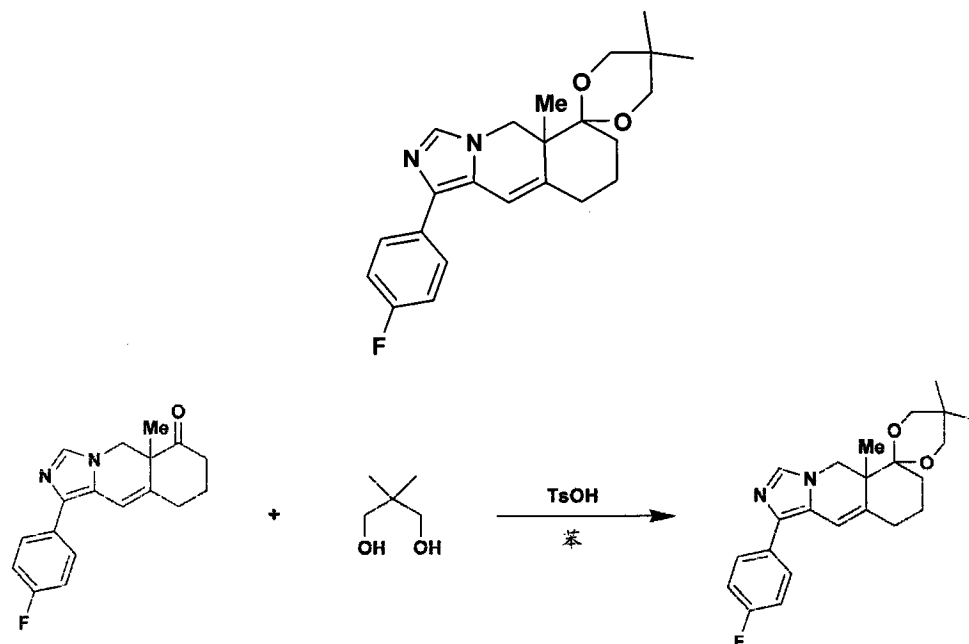
[0640] 流速:4mL/min

[0641] 检测:UV(220nm)

[0642] 实施例 104

[0643] 1'-(4-氟苯基)-5,5,5a'-三甲基-5a',7',8',9'-四氢-5'H-螺[[1,3]二氧杂环己烷-2,6'-咪唑并[1,5-b]异喹啉]

[0644]



[0645] 将搅拌的

[0646] 1-(4-氟苯基)-5a-甲基-5,5a,8,9-四氢咪唑并[1,5-b]异喹啉-6(7H)-酮(实施例 101 步骤 b, 11mg, 0.037mmol)、2,2-二甲基丙-1,3-二醇(12mg, 0.11mmol)、对甲苯磺酸一水合物(9.6mg, 0.056mmol)和无水苯(15mL)的混合物加热 2 小时[使用共沸装置]。然后将混合物浓缩并溶解在 MeOH(2mL)中。使用反相 HPLC(YMC S5 20×100mm, 运行 10 分钟, 溶剂 A:10% MeOH:90% H₂O:0.1% TFA, 溶剂 B:90% MeOH:10% H₂O:0.1% TFA)进行纯化, 得到 1'-(4-氟苯基)-5,5,5a'-三甲基-5a',7',8',9'-四氢-5'H-螺[[1,3]二氧杂环己烷-2,6'-咪唑并[1,5-b]异喹啉], 其为 TFA 盐(13mg, 0.026mmol, 71%收率)。

[0647] MS 实测值:(M+H)⁺ = 383.3。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.92(s, 1H)7.60-7.66(m, 2H)7.30(t, J = 8.69Hz, 2H)6.47(s, 1H)4.91(d, J = 13Hz, 1H)4.38(d, J = 13.35Hz, 1H)3.89(d, J = 11.58Hz, 1H)3.76(d, J = 11.33Hz, 1H)3.41(dd, 1H)3.36(dd, J = 11.33, 2.52Hz, 1H)2.84-2.91(m, 1H)2.45-2.62(m, 2H)1.71-1.79(m, 1H)1.50-1.64(m, 2H)1.26(s, 3H)1.22(s, 3H)0.78(s, 3H)。

[0648] 生物学活性数据

[0649] 给出实施例 1 至 104 的 AP-1 活性, 其中 AP-1 EC₅₀ 小于 1 μM。同时也给出 AP-1 最大抑制值。当 AP-1 EC₅₀ 大于 1 μM 和 / 或者最大抑制小于 20% 时, 给出糖皮质激素受体 (GR) 结合亲和力 (K_i)。

[0650] 下面提供的数据通过在表中提及并在本申请上述测定章节中描述的测定来得到。

[0651]

实施例 编号	GR(Ki) (nM) (GR 结合测定 (I) ^a)	AP-1EC ₅₀ (nM) (细胞反式阻抑测定)	AP-1 最大抑制百分数 (细胞反式阻抑测定)
1		21.43	38.08
2	69.82		
3		267.30	29.48
4a	111.40		
4b	214.50		
5		97.97	22.59
6	7.13		
7	95.71		
8a	2.12		
8b		236.10	40.74
9		144.40	34.30
10		30.94	31.27
11	68.21		
12	86.34		
13	> 1154.00		
14	65.00		
15		145.30	42.73
16	90.07		

[0652]

实施例 编号	GR(Ki) (nM) (GR 结合测定 (I) ^a)	AP-1EC ₅₀ (nM) (细胞反式阻抑测定)	AP-1 最大抑制百分数 (细胞反式阻抑测定)
17	93.39		

18	26.89		
19	22.32		
20	18.28		
21	20.22		
22	94.40		
23	57.54		
24	363.80		
25	201.50		
26	> 1154.00		
27	9.09		
28	492.80		
29	> 1154.00		
30	22.48		
31		181.10	41.16
32	> 1154.00		
33	> 1154.00		
34	> 1154.00		
35	6.40		
36	8.71		
37	208.60		
38	111.30		
39	129.70		
40	7.85		

41	> 1154.00		
42	36.07		
43	> 1154.00		
44	> 1154.00		
45	73.25		
46	1.43		
47	878.20		
48		11.93	35.60
49	35.31		
50	29.74		
51	7.38		
52	8.67		
53		63.23	44.64
54		4.67	42.67
55		84.19	53.72
56		19.31	39.57
57		56.60	55.86
58		36.80	35.81

[0653]

实施例 编号	GR(Ki) (nM) (GR 结合测定 (I) ^a)	AP-1EC ₅₀ (nM) (细胞反式阻抑测定)	AP-1 最大抑制百分数 (细胞反式阻抑测定)
59	9.67		
60		31.33	48.34
61		11.60	58.76

62		5.48	61.21
63		31.52	47.46
64		4.26	41.86
65		9.75	46.70
66		4.60	42.10
67		1.99	44.30
68		33.87	40.78
69	47.16		
70	59.85		
71		3.02	32.50
72	> 1154.00		
73	87.08		
74		14.31	34.51
75		41.64	47.06
76	207.10		
77	8.41		
78			
79	3.42		
80	7.09		
81	2.29		
82	0.69		
83		19.20	35.61
84	201.30		

85	177.20		
86	67.10		
87	38.34		
88	11.37		
89		20.78	45.30
90	103.10		
91	85.50		
92		24.71	47.38
93		9.83	42.52
94	343.80		
95	210.80		
96		56.45	42.00
97		95.03	39.56
98	4.45		
99		471.80	43.87
100		572.80	30.66

[0654]

实施例 编号	GR(Ki) (nM) (GR 结合测定 (I) ^a)	AP-1EC ₅₀ (nM) (细胞反式阻抑测定)	AP-1 最大抑制百分数 (细胞反式阻抑测定)
101	754.80		
102	19.66		
103	216.30		
104		877.30	32.42