



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105669552 A

(43) 申请公布日 2016. 06. 15

(21) 申请号 201510866565. 2 *C07D 403/10*(2006. 01)
(22) 申请日 2010. 08. 18 *C07D 403/04*(2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61K 31/55*(2006. 01)
61/234971 2009. 08. 18 US *A61P 37/02*(2006. 01)
(62) 分案原申请数据 *A61P 29/00*(2006. 01)
201080047962. 2 2010. 08. 18 *A61P 37/00*(2006. 01)
(71) 申请人 文蒂雷克斯药品公司 *A61P 35/00*(2006. 01)
地址 美国加利福尼亚州 *A61P 37/06*(2006. 01)
申请人 阿雷生物药品公司
(72) 发明人 J·J·豪伯特 G·迪特施
R·赫什伯格 L·E·伯盖斯
G·A·多赫蒂 C·T·伊里
R·D·格隆伯格 Z·琼斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
司 72001
代理人 万雪松

(51) Int. Cl.
C07D 223/16(2006. 01)
C07D 403/06(2006. 01)
C07D 401/12(2006. 01)
C07D 401/04(2006. 01)

权利要求书14页 说明书82页

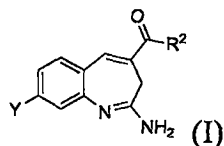
(54) 发明名称

作为 TOLL 样受体调节剂的取代的苯并氮杂
萘

(57) 摘要

本申请提供用于调节通过 Toll- 样受体 TLR7 和 / 或 TLR8 介导的信号转导的组合物和方法。所述组合物和方法具有治疗或预防疾病, 包括癌症、自身免疫性疾病、感染性疾病、炎性疾病、移植排斥和移植物抗宿主病。

1. 具有式I的化合物:



或其互变异构体、对映体或盐, 其中:

Y为取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基, 其中所述取代的芳基或取代的杂芳基被一个或多个独立选自CN、OH、 $-C(=O)R^9$ 、卤素和 $-CH=CHC(=O)R^9$ 的基团取代;

R^9 选自烷基、 OR^{15} 和 $NR^{10}R^{11}$;

R^{15} 选自H、烷基和 $-CH_2O$ (烷基),

R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为烷基, 其中所述烷基被-OH任选取代或者 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环, 其中所述杂环被一个或多个-OH任选取代;

R^2 选自 OR^{14} 和 NR^6R^7 ;

R^6 和 R^7 各自独立地选自H、烷基、环烷基、杂环或苄基, 其中所述烷基、环烷基或苄基被一个或多个独立地选自-F、 $-OR^8$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 的基团任选取代或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成杂环, 更进一步地, 其中所述杂环被一个或多个-OH任选取代;

R^8 选自氢和烷基, 和

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自H和烷基, 其中所述烷基被-OH任选取代;

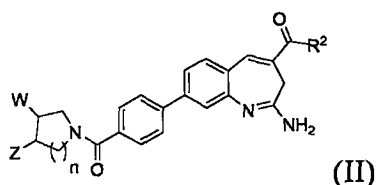
条件是

a) 当Y为被 或 取代的芳基时, 那么 R^2 不为-OEt,

或

b) 当Y为被 $-C(=O)R^9$ 取代的芳基, 和 $R^9=NR^{10}R^{11}$, 并且 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的吡咯烷环时, 那么 R^2 不为-OEt或-N(丙基)₂。

2. 依据权利要求1的化合物, 所述化合物具有式II:

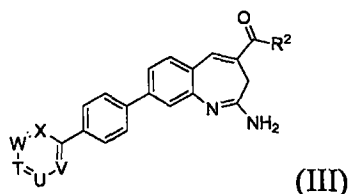


或其互变异构体、对映体或盐, 其中W为H或-OH; Z为H或-OH;

并且n为1或2,

条件是当W和Z两者均为H和n为1时, 那么 R^2 不为-OEt或-N(丙基)₂。

3. 依据权利要求1的化合物, 所述化合物具有式III:



或其互变异构体、对映体或盐, 其中

T为CH、CZ或N;

U为CH、CZ或N;

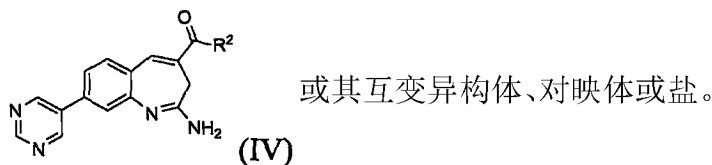
V为CH、CZ或N;

X为CH、CZ或N;

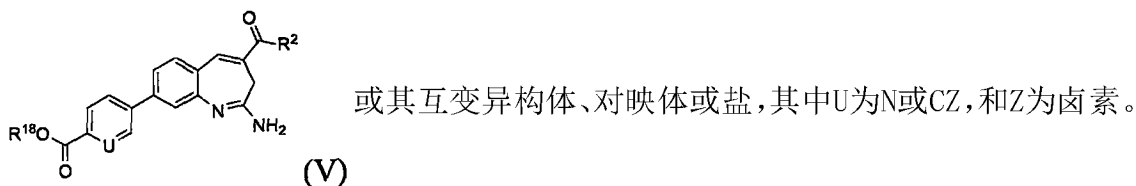
W为CH、CZ或N;

Z选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{COOR}^{18}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCOOR}^{18}$ 和 $-\text{OR}^{19}$;和
 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地选自H、烷基和 $-\text{CH}_2\text{O}$ (烷基)。

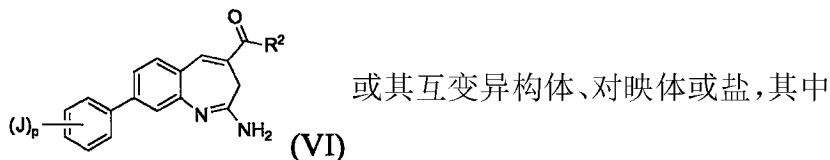
4. 依据权利要求5的化合物,所述化合物具有式IV:



5. 依据权利要求5的化合物,所述化合物具有式V:



6. 依据权利要求1的化合物,所述化合物具有式VI:



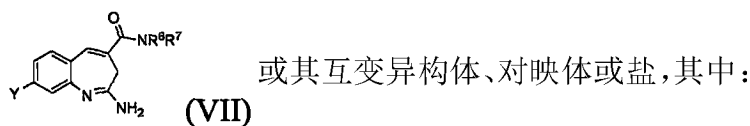
J独立地选自卤素、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 和 $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{R}^9$;

p选自1、2和3;

条件是当p为1和J为连接在芳环4-位的  时,那么 R^2 不为 $-\text{OEt}$,并且进一步地条件

是当p为1和J为连接在芳环4-位的  时,那么 R^2 不为 $-\text{OEt}$ 或 $-\text{N}(\text{丙基})_2$ 。

7. 依据权利要求1的化合物,所述化合物具有式VII:



Y为取代的芳基或取代的杂芳基,其中所述芳基或杂芳基被一个或多个独立地选自 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 、卤素和 $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{R}^9$ 的基团取代;

R^9 选自烷基、 OR^{15} 和 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;

R^{15} 选自H、烷基和 $-\text{CH}_2\text{O}$ (烷基);

R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为烷基,其中所述烷基被 $-\text{OH}$ 任选取代或者 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环,其中所述杂环被一个或多个 $-\text{OH}$ 任选取代;和

R^6 和 R^7 各自独立地选自H、烷基或链烯基,其中所述烷基或链烯基被一个或多个独立地选自 $-\text{F}$ 或 $-\text{OH}$ 的基团任选取代;

条件是当Y为被 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ 取代的芳基,和 $\text{R}^9=\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,并且 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的吡咯烷环时,那么 R^6 和 R^7 两者不都为丙基。

8. 依据权利要求7的化合物, 其中:

Y为取代的芳基或取代的杂芳基, 其中所述芳基或杂芳基被一个或多个独立地选自-C(=O)R⁹、卤素和-CH=CHC(=O)R⁹的基团取代;

R⁹为OR¹⁵;

R¹⁵选自H、烷基和-CH₂O(烷基); 和

R⁶和R⁷各自独立地选自H、烷基或链烯基, 其中所述烷基或链烯基被一个或多个独立地选自-F或-OH的基团任选取代。

9. 依据权利要求7的化合物, 其中:

Y为取代的芳基, 其中所述芳基被-C(=O)R⁹取代;

R⁹选自烷基、OR¹⁵和NR¹⁰R¹¹;

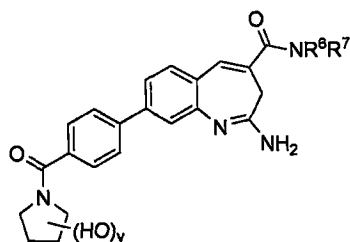
R¹⁵选自H、烷基和-CH₂O(烷基);

R¹⁰和R¹¹与它们所连接的氮原子一起形成杂环, 其中所述杂环被一个或多个-OH任选取代; 和

R⁶和R⁷各自独立地选自H、烷基或链烯基, 其中所述烷基或链烯基被一个或多个独立地选自-F或-OH的基团任选取代;

条件是当R⁹=NR¹⁰R¹¹, 并且R¹⁰和R¹¹与它们所连接的氮原子一起形成未取代的吡咯烷环时, 那么R⁶和R⁷两者不都为丙基。

10. 依据权利要求7的化合物, 所述化合物具有式VIIa:



或其互变异构体、对映体或盐, 其中:

(VIIa)

v为0、1或2;

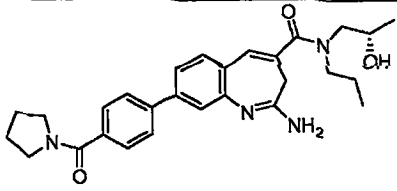
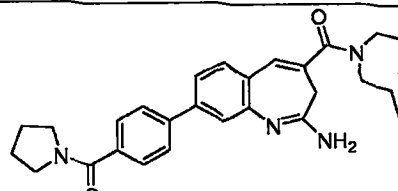
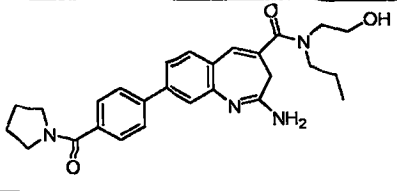
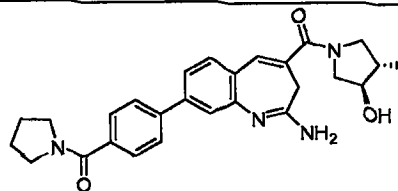
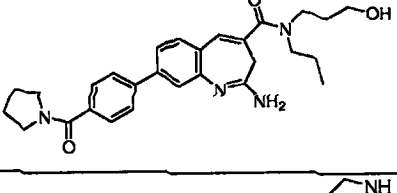
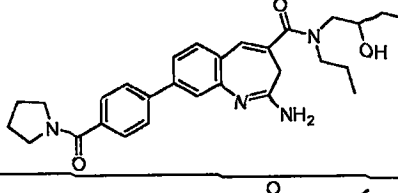
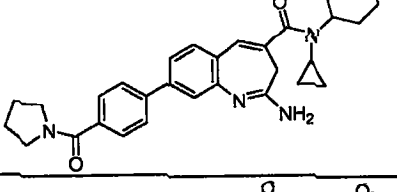
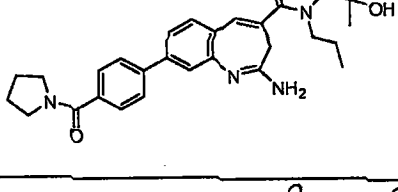
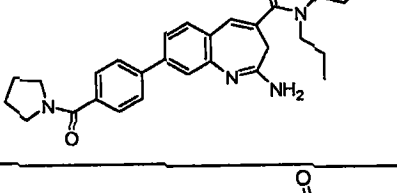
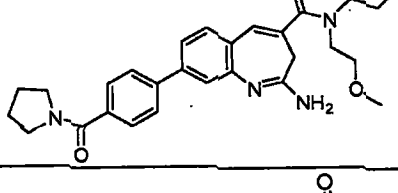
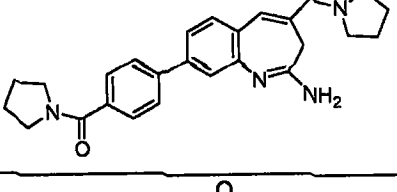
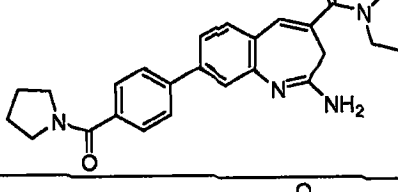
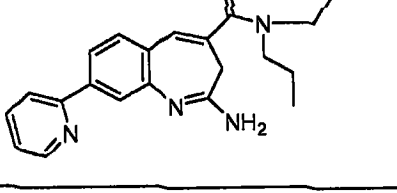
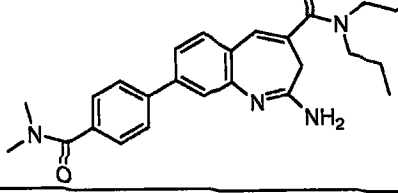
R⁶选自H、烯丙基、丙-1-烯基和丙基, 其中所述丙基被一个或多个-OH任选取代;

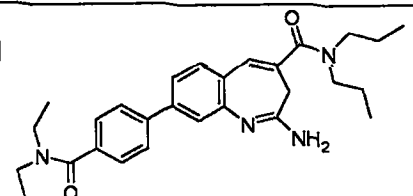
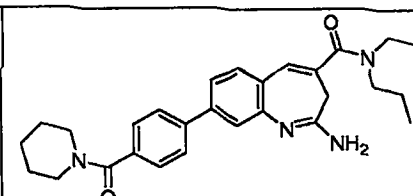
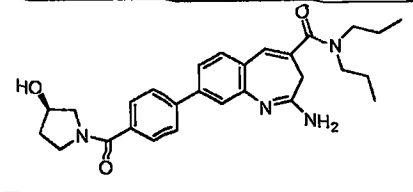
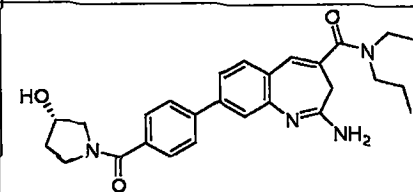
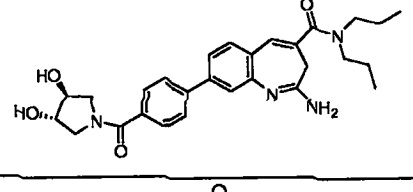
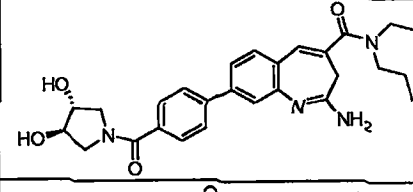
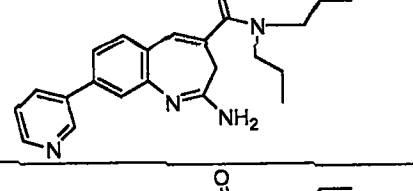
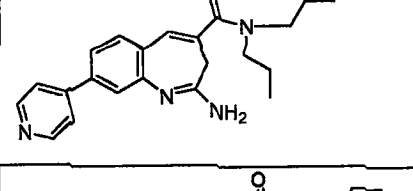
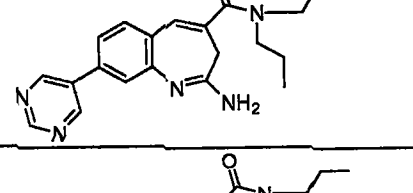
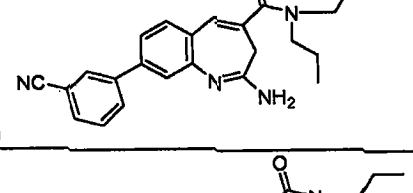
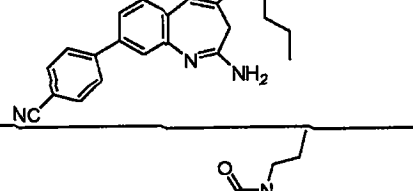
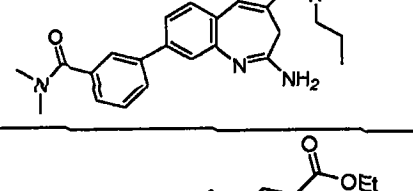
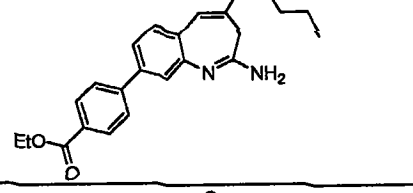
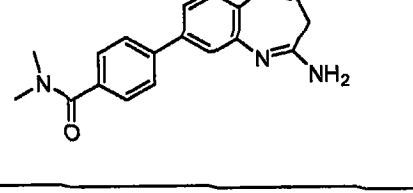
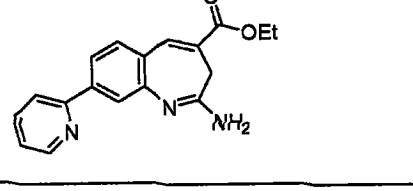
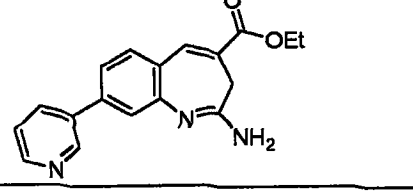
R⁷选自烯丙基、丙-1-烯基和丙基, 其中所述丙基被一个或多个-OH任选取代;

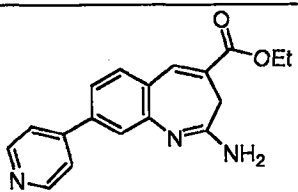
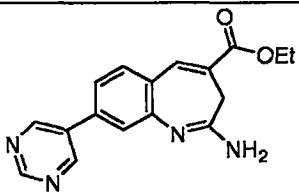
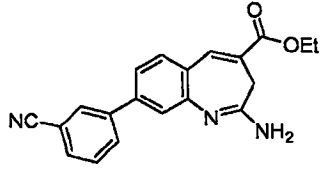
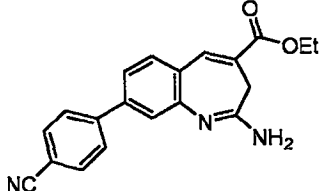
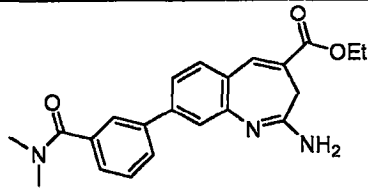
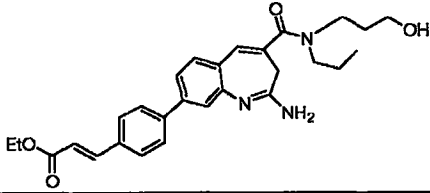
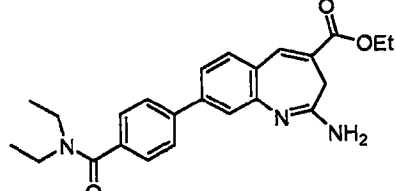
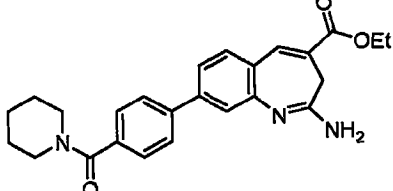
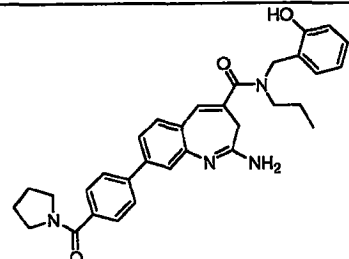
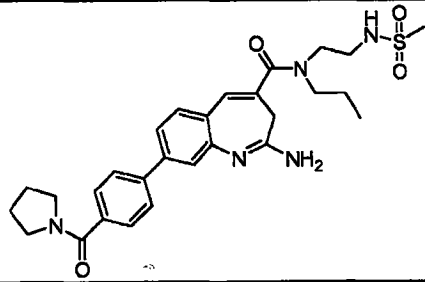
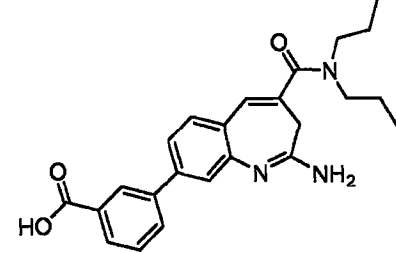
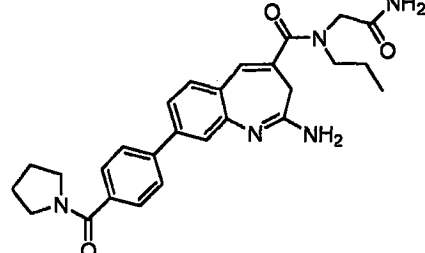
条件是当v为0时, 那么R⁶和R⁷两者不都为丙基。

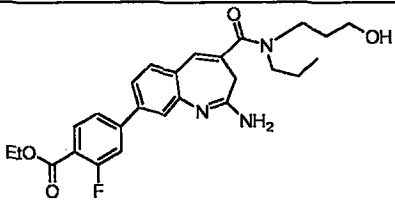
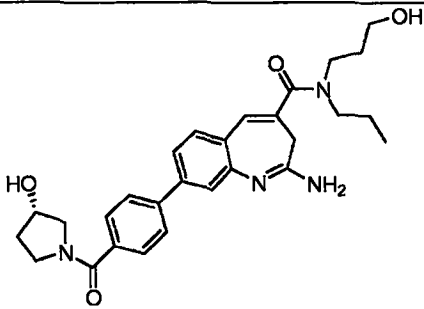
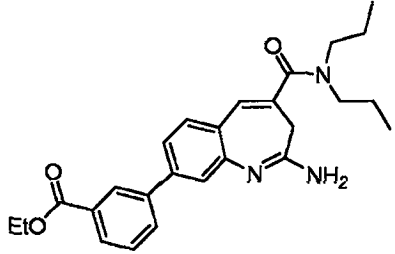
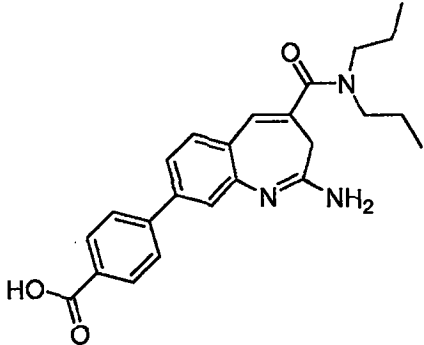
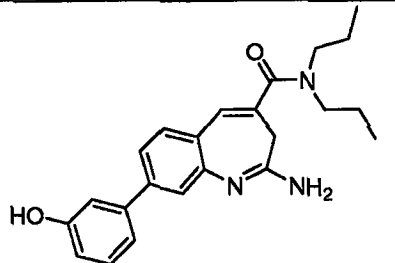
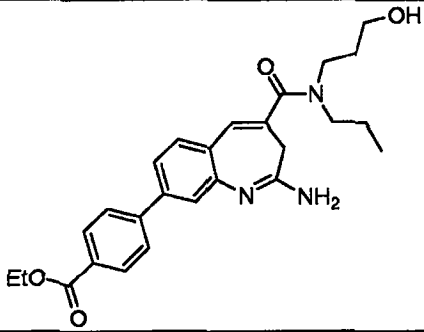
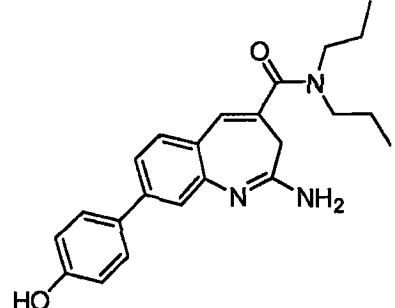
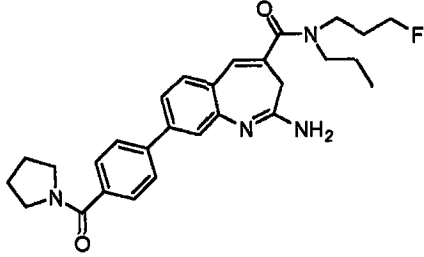
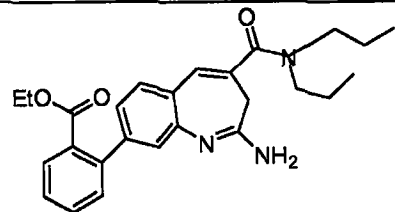
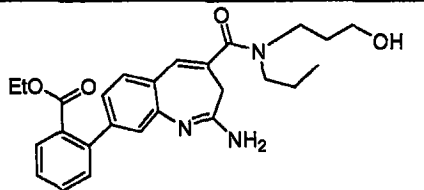
11. 依据权利要求1的化合物, 所述化合物选自:

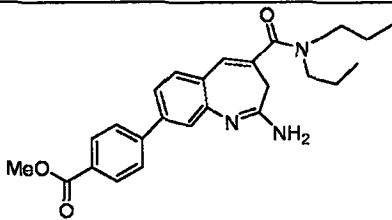
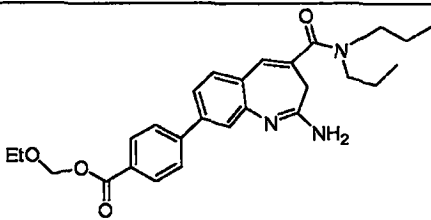
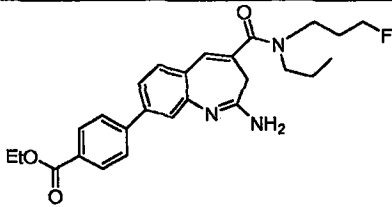
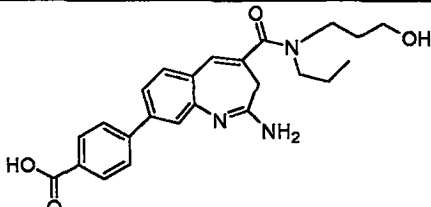
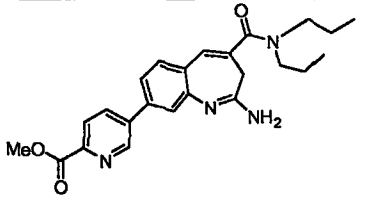
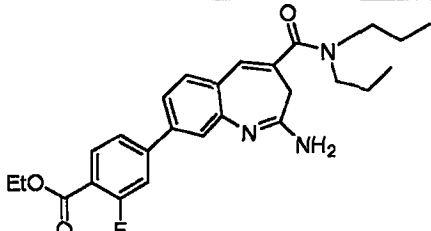
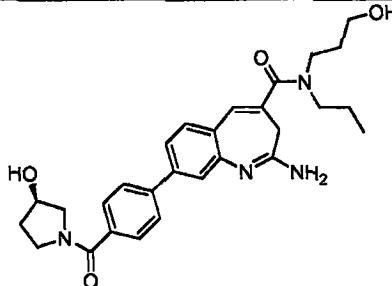
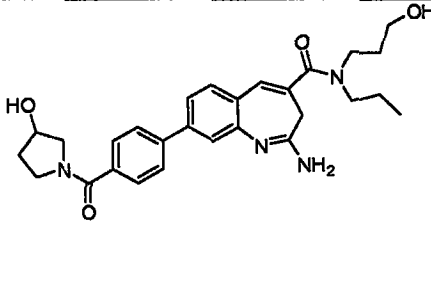
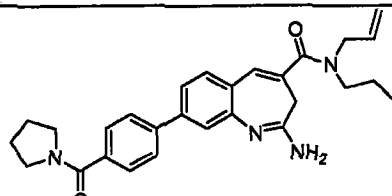
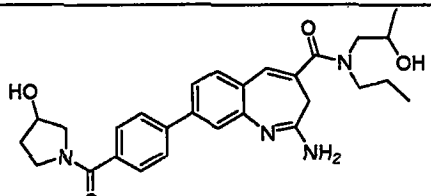
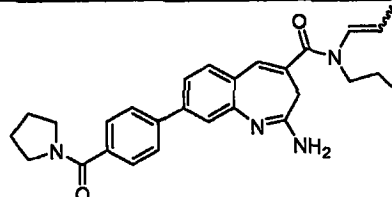
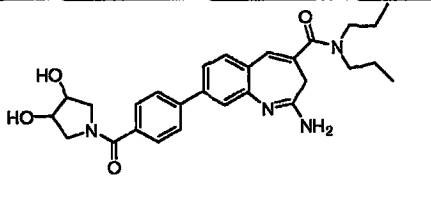
101		102	
103		104	

105		106	
107		112	
109		110	
115		117	
119		120	
121		122	
132		124	

125		126	
127		128	
129		130	
133		134	
135		136	
137		138	
139		154	
141		142	

143		144	
145		146	
147		220	
155		156	
174		176	
186		178	

211		182	
187		188	
194		190	
195		202	
203		204	

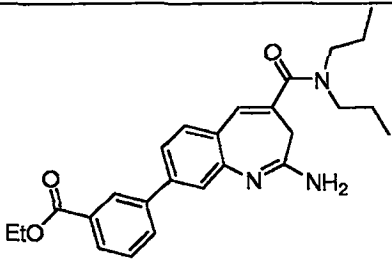
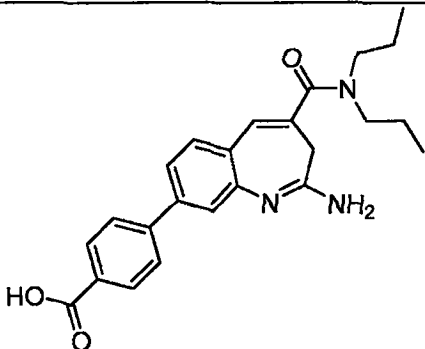
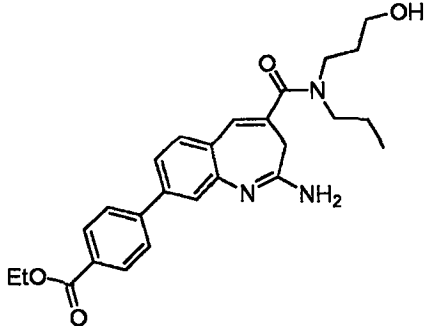
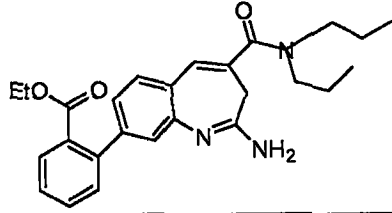
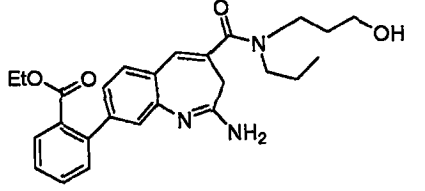
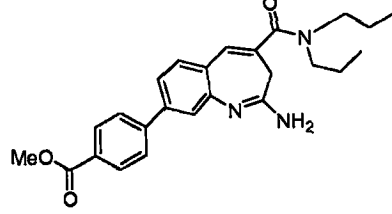
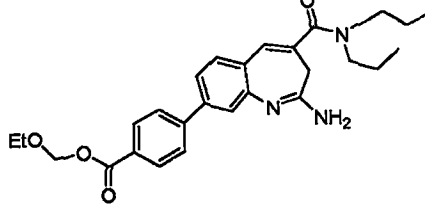
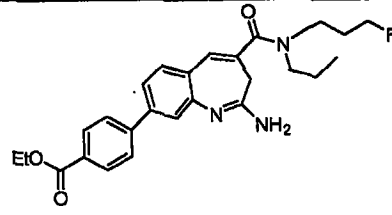
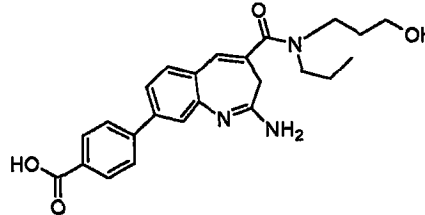
206		207	
208		209	
212		210	
227		228	
229		230	
231		232	

233		234	
235		236	
237		238	
239			

及其互变异构体、对映体和盐。

12. 依据权利要求11的化合物, 所述化合物选自:

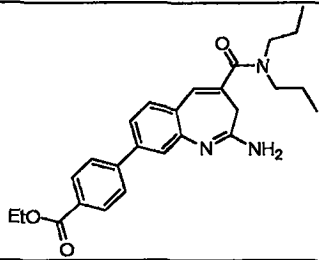
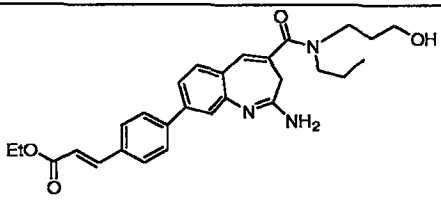
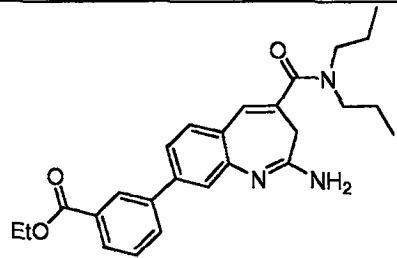
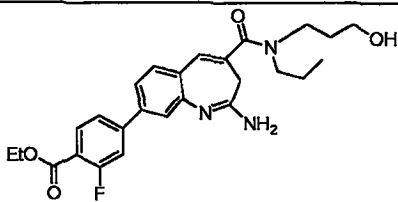
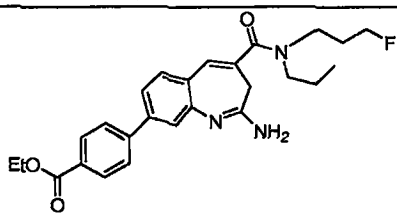
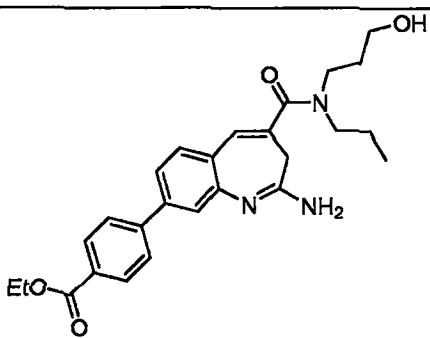
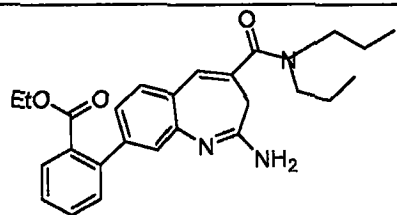
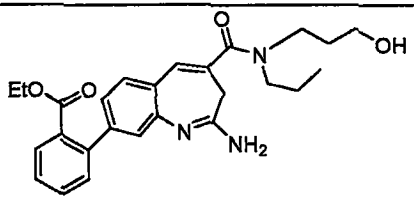
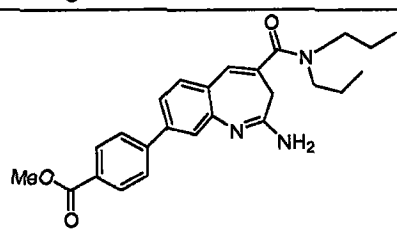
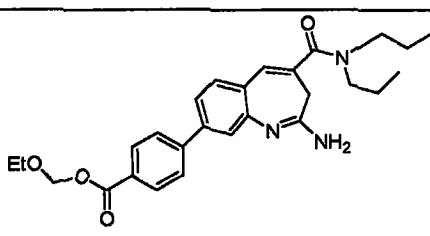
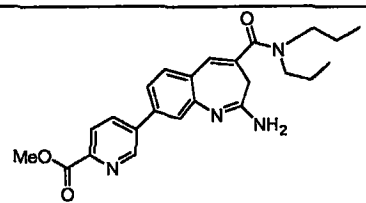
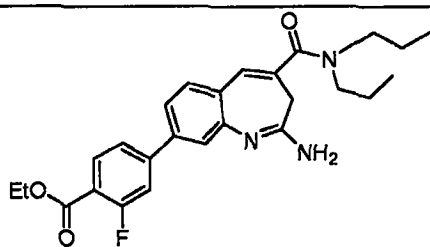
139		220	
186		211	

187		188	
		190	
203		204	
206		207	
208		209	

212		210	
101		104	
105		106	
109		110	
127		128	
129		130	
182		227	

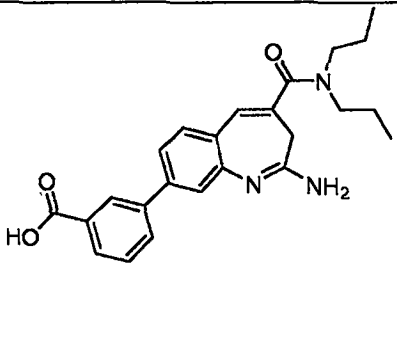
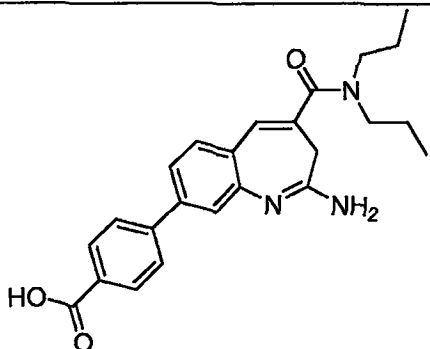
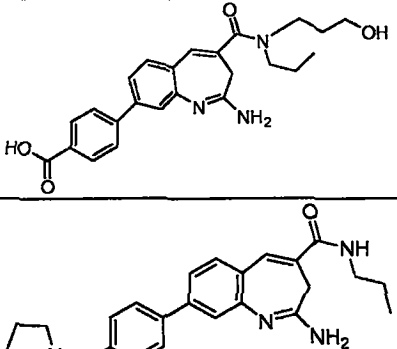
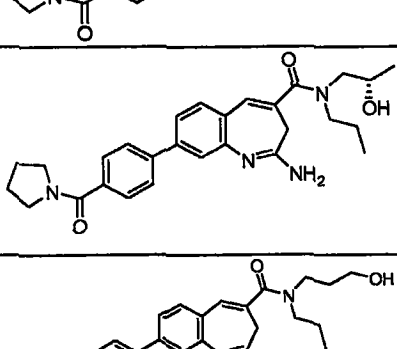
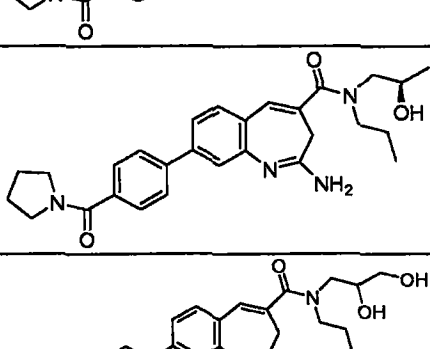
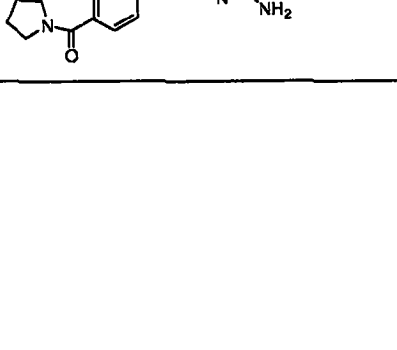
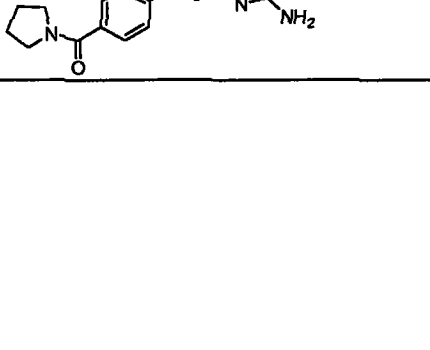
及其互变异构体、对映体和盐。

13. 依据权利要求11的化合物,所述化合物选自:

139		220	
187		211	
208		190	
203		204	
206		207	
212		210	

及其互变异构体、对映体和盐。

14. 依据权利要求11的化合物,所述化合物选自:

186		188	
209			
101		104	
105		106	
109		110	

127		128	
129		130	
182		227	

及其互变异构体、对映体和盐。

15. 依据权利要求1的化合物,其中所述盐为药学上可接受的盐。

16. 用于治疗TLR7-和/或TLR8-介导的病症的药剂盒,其包含:

- a) 包含权利要求1的化合物或其互变异构体、对映体或盐的药用组合物;和
- b) 任选的使用说明书。

17. 药用组合物,其包含与药学上可接受的稀释剂或载体一起的权利要求1的化合物或其互变异构体、对映体或盐。

18. 治疗TLR7-和/或TLR8-介导的病症的方法,其包括给予有此需要的患者有效量的权利要求1的化合物或其互变异构体、对映体或盐。

19. 调节患者免疫系统的方法,其包括给予有此需要的患者有效量的权利要求1的化合物或其互变异构体、对映体或盐。

作为TOLL样受体调节剂的取代的苯并氮杂草

相关申请

本申请是申请日2010年8月18日、申请号201080047962.2、发明名称“作为TOLL样受体调节剂的取代的苯并氮杂草”的中国专利申请的分案申请。

该申请要求2009年8月18日递交的美国临时专利申请第61/234971号的优先权。上述申请的内容通过引用以其全部结合到本文中。

发明领域

本发明涉及用于调节免疫功能的方法和组合物。更具体地讲,本发明涉及用于调节TLR7-和/或TLR8-介导的信号转导的组合物和方法。

背景技术

免疫系统的刺激,其包括先天性免疫与获得性免疫中的任何一种或两者的刺激,为能导致对宿主的保护性或不良生理结果的复杂现象。近年来,基于先天性免疫的机制的兴趣已经增大,其被确认为启动并支持适应性免疫。该兴趣已经部分地受到最近发现的称为Toll样受体(TLRs)的高度保守模式识别受体蛋白家族的推动,其确信作为病原体相关分子模式(PAMPs)的受体参与先天性免疫。因此,用于调节先天性免疫的组合物和方法具有很大的重要性,因为它们可影响对病症包括自体免疫、炎症、过敏、哮喘、移植排斥、移植物抗宿主病(GvHD)、感染、癌症和免疫缺陷的治疗途径。

Toll样受体(TLRs)为I型跨膜蛋白,其使得生物体(包括哺乳动物)能够检测微生物和启动先天性免疫反应(Beutler, B., Nature 2004, 430:257-263)。它们含有同源胞质域和富亮氨酸的胞外域,并且通常形成检测胞外(或内化)信号的同源二聚体并随后借助衔接分子(adaptor molecules)比如MyD88(髓样分化因子88)启动信号转导级联。在TLRs的胞质域内存在这样的高同源性,最初,提示类似的信号传导途径存在于所有的TLRs(Re, F., Strominger, J.L., Immunobiology 2004, 209:191-198)。的确,所有的TLRs可激活NF- κ B和MAP激酶;然而,细胞因子/趋化因子源于TLR激活的释放分布似乎对每一个TLR都是独特的。另外,TLRs刺激的信号转导途径非常类似于细胞因子受体IL-1R诱导的途径。这可能是由于这些受体共有的同源性,即TIR(Toll/IL-1R同源性)域。一旦TIR域在TLRs中被激活并且MyD88被招募,丝氨酸/苏氨酸的IRAK家族的激活导致其最终促进Ik-B的降解和NF- κ B的激活(Means T.K.等, Life Sci. 2000, 68:241-258)。尽管看来该级联被设计为使得胞外刺激能够促进胞内事件,有证据表明,一些TLRs迁移至其中信号转导也可被启动的核内体。该过程可使得与吞噬的微生物密切接触并与这些受体在先天性免疫反应中所起的作用相符(Underhill, D.M.等, Nature 1999, 401:811-815)。该过程也可使宿主核酸由损伤的组织(例如,在炎症性疾病中)释放或者凋亡以借助内体递呈(endosomal presentation)引发反应。在哺乳动物中,存在11种协调该快速应答的TLRs。几年前提出的假设现在已被证实(Janeway, C.A., Jr., Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1989, 54:1-13),即先天性免疫反应通过由微生物引起的TLR激活模式启动获得性免疫反应。因此,由不同群体的传染性

生物体呈现的病原体相关分子模式(PAMPs)导致涉及某些细胞因子、趋化因子和生长因子的先天性免疫反应,随后为借助导致抗体产生和细胞毒T细胞生成的抗原递呈调整适应于感染性病原体的精确获得性免疫反应。

革兰阴性菌脂多糖(LPS)已经长期被理解为佐剂和免疫刺激物和作为用于诱导类似于感染性休克的哺乳动物体内炎症反应的药理学工具。使用遗传学方法,TLR4被确定为LPS的受体。LPS为TLR4激动剂的发现阐明了TLR调节对于疫苗和人类疾病疗法的有用性(Aderem, A.;Ulevitch, R.J., Nature 2000, 406:782-787)。目前已意识到,除了调节某些细胞类型的增殖和凋亡外,各种TLR激动剂还可激活B细胞、中性粒细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、内皮细胞和几种类型的上皮细胞。

迄今,TLR7和TLR8,它们有些类似,已经被鉴定为内体隔室中发现的单链RNA的受体,并因此被认为对病毒挑战的免疫反应是重要的。咪喹莫德,一种被批准的局部抗病毒/抗癌药物,最近已经被描述为已经证实在某些皮肤疾病中具有临床疗效的TLR7激动剂(Miller R.L.等, Int. J. Immunopharm. 1999, 21:1-14)。该小分子药物已经被描述为ssRNA的结构模拟物。TLR8在2000年第一次被描述(Du, X.等, European Cytokine Network 2000(9月), 11(3):362-371)并且迅速归因于参与了对病毒感染的先天性免疫反应(Miettinen, M.等, Genes and Immunity 2001(10月), 2(6):349-355)。

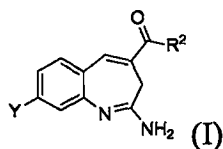
最近报道某些具有抗病毒活性的咪唑并喹啉化合物为TLR7和TLR8的配体(Hemmi H.等.(2002) Nat. Immunol. 3:196-200; Jurk M.等.(2002) Nat. Immunol. 3:499)。咪唑并喹啉为具有抗病毒和抗肿瘤性能的免疫细胞的有效合成激活剂。使用来自野生型和缺乏MyD88小鼠的巨噬细胞, Hemmi等最近报道两种咪唑并喹啉,咪喹莫德和瑞喹莫德(R848)诱导肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介素-12(IL-12)并仅激活野生型细胞内与通过TLR激活一致的NF- κ B(Hemmi H.等.(2002) Nat. Immunol. 3:196-200)。来自缺乏TLR7而非其它TLRs的小鼠的巨噬细胞产生不能检测的应答于这些咪唑并喹啉的细胞因子。另外,咪唑并喹啉诱导的脾脏B细胞的剂量-依赖性增殖并激活来自野生型而非TLR7^{-/-}小鼠的细胞中胞内信号转导级联。荧光素酶分析证实了在人类胚胎肾细胞内表达人TLR7,而非TLR2或TLR4,导致应答于瑞喹莫德的NF- κ B激活。因此, Hemmi等的发现结果提示这些咪唑并喹啉化合物为可通过TLR7诱导信号转导的TLR7的非天然配体。最近报道R848也是人TLR8的配体(Jurk M.等.(2002) Nat. Immunol. 3:499)。

鉴于调节Toll样受体的化合物的巨大治疗潜力,并且不管已经完成的工作,还是存在拓展其用途和治疗益处的实质性持续需要。

发明内容

本文所描述的组合物用于在体外和体内调节免疫反应。这样的组合物将在多种临床应用中,比如在用于治疗或预防涉及不需要的免疫活性,包括炎性和自身免疫性疾病的方法中发现用途。

具体地讲,本发明涉及具有式I的化合物:



或其互变异构体、对映体或盐,其中:

Y为取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基,其中所述取代的芳基或取代的杂芳基被一个或多个独立地选自CN、OH、 $-C(=O)R^9$ 、卤素和 $-CH=CHC(=O)R^9$ 的基团取代;

R^9 选自烷基、 OR^{15} 和 $NR^{10}R^{11}$;

R^{15} 选自H、烷基和 $-CH_2O$ (烷基),

R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为烷基,其中所述烷基被-OH任选取代或者 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环,其中所述杂环被一个或多个-OH任选取代;

R^2 选自 OR^{14} 和 NR^6R^7 ;

R^6 和 R^7 各自独立地选自H、烷基、环烷基、杂环烷基或苄基,其中所述烷基、环烷基或苄基被一个或多个独立地选自-F、 $-OR^8$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 的基团任选取代或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成杂环,进一步地,其中所述杂环被一个或多个-OH任选取代;

R^8 选自氢和烷基,和

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自H和烷基,其中所述烷基被-OH任选取代;

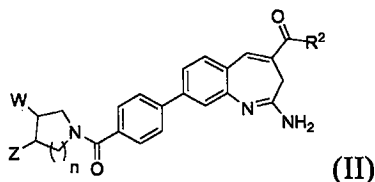
条件是

a)当Y为用 或 取代的芳基,那么 R^2 不为 $-OCH_2CH_3$ (-OEt),

或

b)当Y为被 $-C(=O)R^9$ 取代的芳基,和 $R^9=NR^{10}R^{11}$,并且 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的吡咯烷环,那么 R^2 不为-OEt或-N(丙基)₂。

本发明也涉及具有式II的化合物:

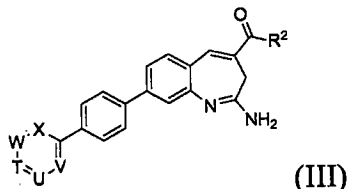


或其互变异构体、对映体或盐,其中W为H或-OH;Z为H或-

OH;n为1或2,并且 R^2 如在式I中定义;

条件是当W和Z两者为H和n为1,那么 R^2 不为-OEt或-N(丙基)₂。

本发明也涉及具有式III的化合物:



或其互变异构体、对映体或盐,其中

T为CH、CZ或N;

U为CH、CZ或N;

V为CH、CZ或N;

X为CH、CZ或N;

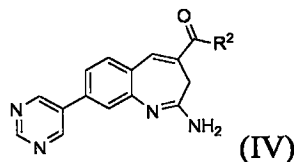
W为CH、CZ或N；

Z选自卤素、-CN、-CONR¹⁶R¹⁷、-COOR¹⁸、-CH=CHCOOR¹⁸和-OR¹⁹；

R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹各自独立地选自H、烷基和-CH₂O(烷基)；和

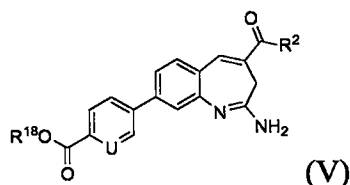
R²如在式I中定义。

本发明也涉及具有式IV的化合物：



或其互变异构体、对映体或盐，其中R²如在式I中定义。

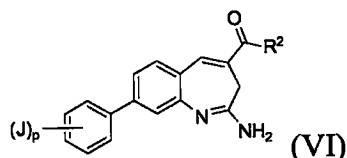
本发明也涉及具有式V的化合物：



或其互变异构体、对映体或盐，其中U为N或CZ，和Z为卤素；并

且R²如在式I中定义。

本发明也涉及具有式VI的化合物：



或其互变异构体、对映体或盐，其中

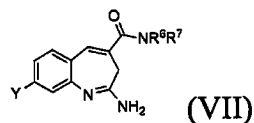
J独立地选自卤素、-C(=O)R⁹和-CH=CHC(=O)R⁹；

p选自1、2和3；和R²如在式I中定义；

条件是当p为1和J为在芳环4-位连接的 ，那么R²不为-OEt，并且进一步的条件是

当p为1和J为在芳环4-位连接的 ，那么R²不为-OEt或-N(丙基)₂。

本发明也涉及具有式VII的化合物：



或其互变异构体、对映体或盐，其中：

Y为取代的芳基或取代的杂芳基，其中所述芳基或杂芳基被一个或多个独立地选自-C(=O)R⁹、卤素和-CH=CHC(=O)R⁹的基团取代；

R⁹选自烷基、OR¹⁵和NR¹⁰R¹¹；

R¹⁵选自H、烷基和-CH₂O(烷基)；

R¹⁰和R¹¹各自独立地为烷基，其中所述烷基被-OH任选取代或者R¹⁰和R¹¹与它们所连接的氮原子一起形成杂环，其中所述杂环被一个或多个-OH任选取代；和

R⁶和R⁷各自独立地选自H、烷基或链烯基，其中所述烷基或链烯基被一个或多个独立地选自-F或-OH的基团任选取代；

条件是当Y为被 $-C(=O)R^9$ 取代的芳基,和 $R^9=NR^{10}R^{11}$,并且 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的吡咯烷环,那么 R^6 和 R^7 两者不都为丙基。

本发明的化合物可与其它已知治疗药物组合使用。因此,本发明也涉及包含治疗有效量的本发明化合物或其盐与第二种治疗药物组合的药用组合物。

本发明还提供调节TLR7-和/或TLR8-介导的信号转导的方法,该方法包括使表达TLR7和/或TLR8的细胞与有效量的本发明化合物或其盐接触。在一个方面,所述方法抑制TLR7-和/或TLR8-介导的免疫刺激性信号转导。

本发明还提供在受试者中调节TLR7-和/或TLR8-介导的免疫刺激的方法,该方法包括以在受试者中有效抑制TLR7-和/或TLR8-介导的免疫刺激的量给予具有或处于发生TLR7-和/或TLR8-介导的免疫刺激风险的患者本发明的化合物或其盐。

本发明还提供在受试者中调节TLR7-和/或TLR8-介导免疫刺激的方法,该方法包括以在受试者中有效促进TLR7-和/或TLR8-介导的免疫刺激的量给予具有或处于发展TLR7-和/或TLR8-介导的免疫刺激风险的患者本发明的化合物或其盐。

本发明还提供通过调节TLR7-和/或TLR8-介导的细胞活性治疗或预防疾病或病症的方法,该方法包括给予具有或处于发展所述疾病或病症风险的温血动物,比如哺乳动物,例如人本发明的化合物或其盐。

本发明还提供调节哺乳动物免疫系统的方法,该方法包括以有效调节所述免疫系统的量给予哺乳动物本发明的化合物或其盐。

进一步提供本发明化合物或其盐用作在患有这样的疾病或病症的哺乳动物例如人中治疗本文所描述疾病或病症(例如癌症、自身免疫性疾病、感染性疾病、炎性疾病、移植排斥和移植物抗宿主病)的药物。也提供本发明化合物、其盐在制备用于在患有这样的疾病或病症的哺乳动物例如人治疗本文所述疾病和病症(例如癌症、自身免疫性疾病、感染性疾病、炎性疾病、移植排斥和移植物抗宿主病)的药物中的用途。

进一步提供本发明的化合物或其盐用作在暴露于或易患所述疾病或病症,但是哺乳动物尚未经历或呈现这样疾病或病症的症状的哺乳动物例如人中预防本文所述疾病或病症(例如癌症、自身免疫性疾病、感染性疾病、炎性疾病、移植排斥和移植物抗宿主病)的药物。也提供本发明的化合物、其盐在制备用于在患有这样疾病或病症的哺乳动物例如人中治疗本文所描述疾病和病症(例如癌症、自身免疫性疾病、感染性疾病、炎性疾病、移植排斥和移植物抗宿主病)的药物中的用途。

疾病或病症选自例如癌症、自身免疫性疾病、感染性疾病、炎性疾病、移植排斥和移植物抗宿主病。

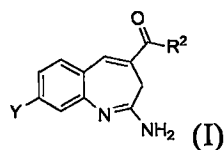
本发明还提供包含一种或多种本发明化合物或其盐的药剂盒。药剂盒可进一步包含第二种化合物或包含第二种药物的制剂。

另一方面提供用于制备式I化合物的中间体。某些式I化合物可用作其它式I化合物的中间体。

本发明的另外的有利条件和新特征将在随后的描述中部分地得到阐述,并且对本领域技术人员在审查以下说明书时将部分地变得显而易见,或者可通过本发明的实践而得知。本发明的有利条件可通过在所附权利要求书中特别指出的设备、组合、组合物和方法来实现和获得。

发明详述

在某些方面,本发明提供用于调节TLR7-和/或TLR8-介导的信号转导的组合物和方法。更具体地讲,本发明的一个方面提供具有式I的化合物:



或其互变异构体、对映体或盐,其中:

Y为取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基,其中所述取代的芳基或取代的杂芳基被一个或多个独立地选自CN、OH、 $-C(=O)R^9$ 、卤素和 $-CH=CHC(=O)R^9$ 的基团取代;

R^9 选自烷基、 OR^{15} 和 $NR^{10}R^{11}$;

R^{15} 选自H、烷基和 $-CH_2O$ (烷基),

R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为烷基,其中所述烷基被-OH任选取代或者 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环,其中所述杂环被一个或多个-OH任选取代;

R^2 选自 OR^{14} 和 NR^6R^7 ;

R^6 和 R^7 各自独立地选自H、烷基、环烷基、杂环烷基或苄基,其中所述烷基、环烷基或苄基被一个或多个独立地选自-F、 $-OR^8$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 的基团任选取代或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成杂环,进一步地,其中所述杂环被一个或多个-OH任选取代;

R^8 选自氢和烷基,和

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自H和烷基,其中所述烷基被-OH任选取代;

条件是

a)当Y为用 或 取代的芳基,那么 R^2 不为 $-OCH_2CH_3$ (-OEt),

或

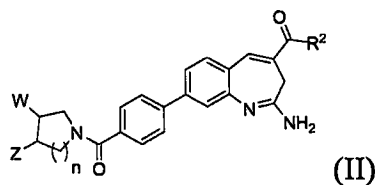
b)当Y为被 $-C(=O)R^9$ 取代的芳基,和 $R^9=NR^{10}R^{11}$,并且 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的吡咯烷环,那么 R^2 不为-OEt或-N(丙基)₂。

例如,本发明的化合物为式I化合物,其中Y为用 或 取代的芳基和 R^2 不为-OEt。

在另一个实施方案中,本发明的化合物为式I化合物,其中Y为用 $-C(=O)R^9$ 取代的芳基, $R^9=NR^{10}R^{11}$,并且 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷环,和 R^2 不为-OEt或-N(丙基)₂。

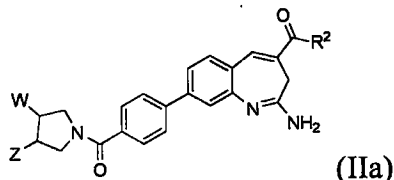
在另一个实施方案中,本发明化合物为式I化合物,其中Y为取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基,其中所述取代的芳基或取代的杂芳基被一个或多个独立地选自 $-C(=O)R^9$ 和 $-CH=CHC(=O)R^9$ 的基团取代。在另一个实施方案中,本发明化合物为式I化合物,其中Y为取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基,其中所述取代的芳基或取代的杂芳基用 $-C(=O)R^9$ 取代。在另一个实施方案中,本发明化合物为式I化合物,其中Y为取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基,其中所述取代的芳基或取代的杂芳基用 $-CH=CHC(=O)R^9$ 取代。

本发明的一个方面涉及具有式II的化合物:



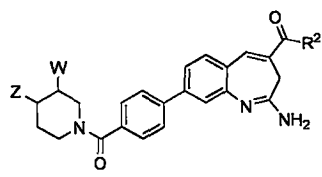
或其互变异构体、对映体或盐,其中W为H或-OH;Z为H或-OH;n为1或2并且R²如式I所述。在一个实施方案中,本发明涉及具有式II的化合物或其盐,条件是当W和Z两者均为H,n为1,那么R²不为-OEt或-N(丙基)₂。

在一个实施方案中,本发明涉及具有式IIa的化合物:



或其互变异构体、对映体或盐,其中W为H或-OH;Z为H或-OH;和R²为如式I所述。在一个实施方案中,本发明涉及具有式IIa的化合物或其盐,条件是当W和Z两者均为H,那么R²不为-OEt或-N(丙基)₂。

在一个实施方案中,本发明涉及具有式IIb的化合物:



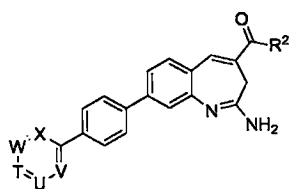
或其互变异构体、对映体或盐,其中W为H或-OH;Z为H或-

OH和R²为如式I描述的那样。

在一个实施方案中,本发明涉及具有式II或IIa的化合物或其盐,其中W为H和Z为H。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中W和Z中的一个为H和另一个为-OH。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中W为H和Z为-OH。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中W为-OH和Z为H。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中W为-OH和Z为-OH。

在一个实施方案中,本发明涉及具有式II或IIa的化合物或其盐,其中邻近于Z的立构(stereogenic)中心的立体化学为R-构型。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中邻近于Z的立构中心的立体化学为S-构型。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中邻近于W的立构中心的立体化学为R-构型。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中邻近于W的立构中心的立体化学为S-构型。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中邻近于Z的立构中心的立体化学为R-构型和邻近于W的立构中心为S-构型。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中邻近于Z的立构中心的立体化学为R-构型和邻近于W的立构中心为R-构型。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中邻近于Z的立构中心的立体化学为S-构型和邻近于W的立构中心为R-构型。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中邻近于Z的立构中心的立体化学为S-构型和邻近于W的立构中心为S-构型。

本发明的一个方面涉及具有以下式III的化合物:



或其互变异构体、对映体或盐,其中

(III)

T为CH、CZ或N;

U为CH、CZ或N;

V为CH、CZ或N;

X为CH、CZ或N;

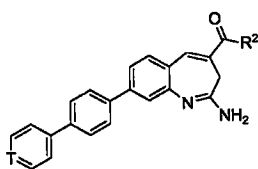
W为CH、CZ或N;

Z选自卤素、-CN、-CONR¹⁶R¹⁷、-COOR¹⁸、-CH=CHCOOR¹⁸和-OR¹⁹;

R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹各自独立地选自H、烷基和-CH₂O(烷基);和

R²如对式I描述的那样。

在一个实施方案中,本发明涉及具有以下式IIIa的化合物:

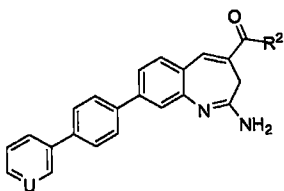


(IIIa)

或其互变异构体、对映体或盐,其中T为CH、CZ或N;Z选自卤

素、-CN、-CONR¹⁶R¹⁷、-COOR¹⁸、-CH=CHCOOR¹⁸和-OR¹⁹;R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹各自独立地选自H、烷基和-CH₂O(烷基);和R²为如对式I描述的那样。

在一个实施方案中,本发明涉及具有以下式IIIb的化合物:

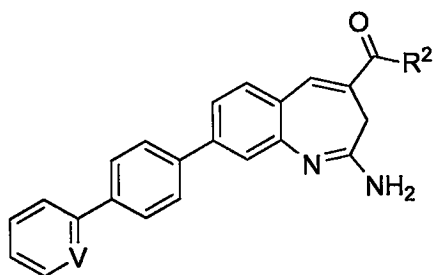


(IIIb)

或其互变异构体、对映体或盐,其中U为CH、CZ或N;Z选自卤

素、-CN、-CONR¹⁶R¹⁷、-COOR¹⁸、-CH=CHCOOR¹⁸和-OR¹⁹;R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹各自独立地选自H、烷基和-CH₂O(烷基);和R²为如对式I描述的那样。

在一个实施方案中,本发明涉及具有以下式IIIc的化合物:

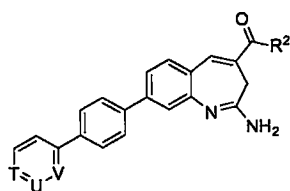


(IIIc)

或其互变异构体、对映体或盐,其中V为CH、CZ或

N;Z选自卤素、-CN、-CONR¹⁶R¹⁷、-COOR¹⁸、-CH=CHCOOR¹⁸和-OR¹⁹;R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹各自独立地选自H、烷基和-CH₂O(烷基);和R²为如对式I描述的那样。

在一个实施方案中,本发明涉及具有以下式IIId的化合物:



(IIIId)

或其互变异构体、对映体或盐,其中T、U和V各自独立地选自

CH、CZ或N;Z选自卤素、-CN、-CONR¹⁶R¹⁷、-COOR¹⁸、-CH=CHCOOR¹⁸和-OR¹⁹;R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹各自独立地选自H、烷基和-CH₂O(烷基);和R²为如对式I描述的那样。

在一个实施方案中,本发明涉及具有式III、IIIa、IIIb、IIIc、IIIId的化合物或其盐,其中Z为CN。

在一个实施方案中,本发明涉及具有式III、IIIa、IIIb、IIIc、IIIId或其盐的化合物或其盐,其中Z为CONR¹⁶R¹⁷。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中R¹⁶和R¹⁷两者均为烷基。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中烷基选自甲基和乙基。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中烷基为甲基。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中烷基为乙基。

在一个实施方案中,本发明涉及具有式III、IIIa、IIIb、IIIc、IIIId或其盐的化合物或其盐,其中Z为COOR¹⁸。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中R¹⁸为H。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中R¹⁸为烷基。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中烷基选自甲基和乙基。

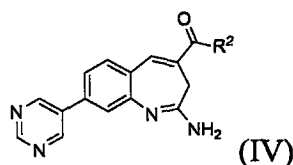
在一个实施方案中,本发明涉及具有式III、IIIa、IIIb、IIIc、IIIId或其盐的化合物或其盐,其中Z为OR¹⁹。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中R¹⁹为H。

在一个实施方案中,本发明涉及具有式III、IIIa、IIIb、IIIc、IIIId或其盐的化合物或其盐,其中Z为-CH₂O(烷基)。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中烷基为乙基。

在一个实施方案中,本发明涉及具有式III、IIIa、IIIb、IIIc、IIIId或其盐的化合物或其盐,其中Z为卤素。

在一个实施方案中,本发明涉及具有式III、IIIa、IIIb、IIIc、IIIId或其盐的化合物或其盐,其中Z为-CH=CHCOOR¹⁸。

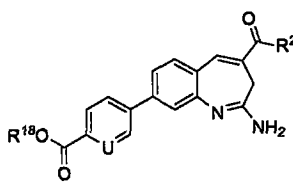
本发明的一个方面涉及具有以下式IV的化合物:



(IV)

或其互变异构体、对映体或盐,其中R²如对式I描述的那样。

本发明的一个方面涉及具有以下式V的化合物:

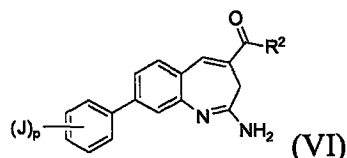


(V)

或其互变异构体、对映体或盐,其中U为N或CZ,Z为卤素;R¹⁸

选自H、烷基和-CH₂O(烷基);和R²为如对式I描述的那样。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中R¹⁸为乙基或甲基。

本发明的一个方面涉及具有以下式VI的化合物：



或其互变异构体、对映体或盐，其中

J独立地选自卤素、 $-C(=O)R^9$ 和 $-CH=CHC(=O)R^9$ ；

p选自1、2和3；

R^2 选自 OR^{14} 和 NR^6R^7 ；

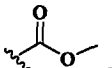
R^6 和 R^7 各自独立地选自H、烷基、环烷基、杂环烷基或苄基，其中所述烷基、环烷基或苄基用一个或多个独立地选自 $-F$ 、 $-OR^8$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 的基团任选取代，或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成杂环，进一步地，其中所述杂环被一个或多个 $-OH$ 任选取代；

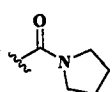
R^8 选自氢和烷基；

R^9 选自烷基、 OR^{15} 和 $NR^{10}R^{11}$ ；

R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为烷基，其中所述烷基被 $-OH$ 任选取代或者 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环，其中所述杂环被一个或多个 $-OH$ 任选取代；

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自H和烷基；和

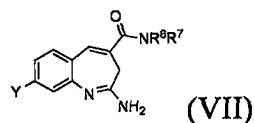
R^{15} 选自H、烷基和 $-CH_2O$ (烷基)。在一个实施方案中，本发明涉及具有式VI的化合物或其盐，条件是当p为1和J为在芳环4-位连接的 ，那么 R^2 不为 $-OEt$ ，并且进一步的条件是

当p为1和J为在芳环4-位连接的 ，那么 R^2 不为 $-OEt$ 或 $-N(丙基)_2$ 。

在一个实施方案中，本发明涉及具有式VI的化合物或其盐，其中J连接在芳环的4-位。在一个实施方案中，本发明涉及化合物或其盐，其中J连接在芳环的3-位。在一个实施方案中，本发明涉及化合物或其盐，其中J连接在芳环的2-位。在一个实施方案中，本发明涉及化合物或其盐，其中J为 $-CH=CHC(=O)R^9$ 。

在一个实施方案中，本发明涉及具有式VI的化合物或其盐，其中J为 $-C(=O)R^9$ 。在一个实施方案中，本发明涉及化合物或其盐，其中p为2，一个J为 $-C(=O)R^9$ ，和另一个J为卤素。在一个实施方案中，本发明涉及化合物或其盐，其中 R^9 为 OR^{15} 。在一个实施方案中，本发明涉及化合物或其盐，其中 R^{15} 为烷基。在一个实施方案中，本发明涉及化合物或其盐，其中 R^{15} 选自乙基和甲基。在一个实施方案中，本发明涉及化合物或其盐，其中一个J为 $-C(=O)R^9$ 和另一个J为F。在一个实施方案中，本发明涉及化合物或其盐，其中 R^9 为 OR^{15} 。在一个实施方案中，本发明涉及化合物或其盐，其中 R^{15} 为 $-CH_2O$ (烷基)。

本发明的一个方面涉及具有以下式VII的化合物：



或其互变异构体、对映体或盐，其中：

Y为取代的芳基或取代的杂芳基，其中所述芳基或杂芳基被一个或多个独立地选自 $-C(=O)R^9$ 、卤素和 $-CH=CHC(=O)R^9$ 的基团取代；

R^9 选自烷基、 OR^{15} 和 $NR^{10}R^{11}$;

R^{15} 选自H、烷基和 $-CH_2O$ (烷基);

R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为烷基,其中所述烷基被 $-OH$ 任选取代或者 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环,其中所述杂环被一个或多个 $-OH$ 任选取代;和

R^6 和 R^7 各自独立地选自H、烷基或链烯基,其中所述烷基或链烯基被一个或多个独立地选自 $-F$ 或 $-OH$ 的基团任选取代;

条件是当Y为被 $-C(=O)R^9$ 取代的芳基,和 $R^9=NR^{10}R^{11}$,并且 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的吡咯烷环,那么 R^6 和 R^7 两者不都为丙基。

在另一个实施方案中,本发明涉及具有式VII的化合物,其中:

Y为取代的芳基或取代的杂芳基,其中所述芳基或杂芳基被一个或多个独立地选自 $-C(=O)R^9$ 、卤素和 $-CH=CHC(=O)R^9$ 的基团取代;

R^9 为 OR^{15} ;

R^{15} 选自H、烷基和 $-CH_2O$ (烷基);和

R^6 和 R^7 各自独立地选自H、烷基或链烯基,其中所述烷基或链烯基被一个或多个独立地选自 $-F$ 或 $-OH$ 的基团任选取代。

在另一个实施方案中,本发明涉及具有式VII的化合物,其中:

Y为取代的芳基,其中所述芳基被 $-C(=O)R^9$ 取代;

R^9 选自烷基、 OR^{15} 和 $NR^{10}R^{11}$;

R^{15} 选自H、烷基和 $-CH_2O$ (烷基);

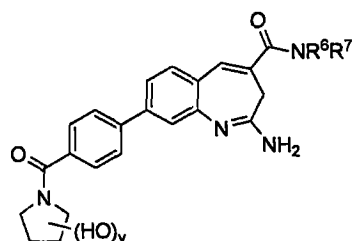
R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮原子一起形成杂环,其中所述杂环被一个或多个 $-OH$ 任选取代;和

R^6 和 R^7 各自独立地选自H、烷基或链烯基,其中所述烷基或链烯基被一个或多个独立地选自 $-F$ 或 $-OH$ 的基团任选取代;

条件是当 $R^9=NR^{10}R^{11}$,并且 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的吡咯烷环,那么 R^6 和 R^7 两者不都为丙基。

在另一个实施方案中,本发明涉及具有式VII的化合物,其中 R^6 和 R^7 各自独立地为烷基,其中所述烷基被一个或多个独立地选自 $-F$ 和 $-OH$ 的基团取代。在另一个实施方案中,本发明涉及具有式VII的化合物,其中 R^6 和 R^7 各自独立地为烷基,其中所述烷基为未取代的。在另一个实施方案中,本发明涉及具有式VII的化合物,其中Y为取代的芳基。在另一个实施方案中,本发明涉及具有式VII的化合物,其中Y为取代的苯基。在另一个实施方案中,本发明涉及具有式VII的化合物,其中Y为取代的杂芳基。

在另一个实施方案中,本发明涉及具有以下式VIIa的化合物:



(VIIa)

或其互变异构体、对映体或盐,其中:

v为0、1或2;

R^6 选自H、烯丙基、丙-1-烯基和丙基,其中所述丙基被一个或多个-OH任选取代;

R^7 选自烯丙基、丙-1-烯基和丙基,其中所述丙基被一个或多个-OH任选取代;

条件是当 v 为0时,那么 R^6 和 R^7 两者不都为丙基。

在另一个实施方案中,本发明涉及具有式VIIa的化合物,其中 R^6 和 R^7 各自独立地为丙基,其中所述丙基被一个或多个-OH任选取代。在另一个实施方案中,本发明涉及具有式VIIa的化合物,其中 R^6 和 R^7 各自独立地为丙基,其中 R^6 和 R^7 中的一个用一个或多个-OH取代,而另一个为未取代的。在另一个实施方案中,本发明涉及具有式VIIa的化合物,其中 R^6 和 R^7 各自为未取代的丙基。在另一个实施方案中,本发明涉及具有式VIIa的化合物,其中 v 为0。在另一个实施方案中,本发明涉及具有式VIIa的化合物,其中 v 为1或2。

本发明的一个方面涉及具有式I、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IV、V或VI的化合物或其盐,其中 R^2 为 $-OR^{14}$ 。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中 R^{14} 为烷基。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中烷基为乙基。

本发明的一个方面涉及具有式I、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IV、V或VI的化合物或其盐,其中 R^2 为 $-NR^6R^7$ 。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中 R^6 或 R^7 中的一个为H和另一个为烷基。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中 R^6 和 R^7 两者各自独立地为烷基。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中每一个烷基独立地选自异丙基、丙基、异丁基和仲丁基。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中烷基被一个或多个-OH任选取代。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中烷基用一个-OH取代。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中邻近于-OH基团的立构中心为S-构型。

在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中邻近于OH基团的立构中心为R-构型。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中烷基用两个-OH取代。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中烷基用一个或多个-O(烷基)任选取代。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中烷基用一个-O(烷基)取代。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中烷基用两个-O(烷基)取代。

本发明的一个方面涉及具有式I、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IV、V或VI的化合物或其盐,其中 R^2 为 $-NR^6R^7$ 。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中 R^6 或 R^7 中的一个为烷基,而另一个为苄基。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中苄基用-OH取代。

本发明的一个方面涉及具有式I、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IV、V或VI的化合物或其盐,其中 R^2 为 $-NR^6R^7$ 。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中 R^6 或 R^7 中至少一个为烷基。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中一个烷基用 $-NR^{12}SO_2R^{13}$ 取代。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中 R^{12} 为H。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中 R^{13} 为甲基。

本发明的一个方面涉及具有式I、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IV、V或VI的化合物或其盐,其中 R^2 为 $-NR^6R^7$ 。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中 R^6 或 R^7 中至少一个为烷基。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中一个烷基用 $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ 取代。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中 R^{12} 和 R^{13} 两者为H。

本发明的一个方面涉及具有式I、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IV、V或VI的

化合物或其盐,其中 R^2 为 $-NR^6R^7$ 。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中 R^6 或 R^7 中至少一个为烷基。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中烷基用卤素取代。

本发明的一个方面涉及具有式I、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IV、V或VI的化合物或其盐,其中 R^2 为 $-NR^6R^7$ 。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中 R^6 和 R^7 两者均为丙基。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中 R^6 或 R^7 中的一个为环烷基和另一个为杂环烷基。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中环烷基为环丙基。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中杂环烷基为哌啶。

本发明的一个方面涉及具有式I、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IV、V或VI的化合物或其盐,其中 R^2 为 $-NR^6R^7$ 。在一个实施方案中,本发明涉及化合物或其盐,其中 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成杂环。在一个实施方案中,本发明涉及化合物,其中杂环选自吡咯烷和哌啶。

本发明的一个方面涉及选自表1中化合物(式I)的化合物或其盐。在一个实施方案中,本发明涉及选自化合物156、101、102、103、104、105、106、107、109、110、112、117、119、120、174、176、178、127、128、129、130、182、115、121、122、126和202(式II)的化合物或其盐。在一个实施方案中,本发明涉及选自化合物101、102、103、104、105、106、107、109、110、112、117、119、120、174、176、178、127、128、129、130、182、115、121、122和202(式IIa)的化合物或其盐。在一个实施方案中,本发明涉及选自化合物126和156(式IIb)的化合物或其盐。在一个实施方案中,本发明涉及选自化合物143、146、154、155、124、125、134、137、139、188、190、195、202、206、207、208、209和220(式IIIa)的化合物或其盐。在一个实施方案中,本发明涉及选自化合物142、145、147、133、136、138、186、187和194(式IIIb)的化合物或其盐。在一个实施方案中,本发明涉及选自化合物141、203和204(式IIIc)的化合物或其盐。在一个实施方案中,本发明涉及选自化合物144和135(式IV)的化合物或其盐。在一个实施方案中,本发明涉及选自化合物210、211和212(式V)的化合物或其盐。在一个实施方案中,本发明涉及选自化合物139、220、211、187、190、203、204、206、207、208、212和210(式VI)的化合物或其盐。在一个实施方案中,本发明涉及选自化合物101、102、103、104、105、106、107、109、110、117、124、125、126、127、128、129、130、138、139、220、186、182、187、188、190、202、203、204、206、207、208、209、212、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238和239(式VII)的化合物或其盐。在一个实施方案中,本发明涉及选自化合物101、104、105、106、109、110、127、128、129、130、182、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238和239(式VIIa)的化合物或其盐。

本发明的一个方面涉及本发明化合物的盐,其中盐为药学上可接受的盐。

本发明的一个方面涉及用于治疗TLR7-和/或TLR8-介导的病症的药剂盒,药剂盒包含:

- a) 包含本发明化合物或其盐的第一种药用组合物;和
- b) 任选的使用说明书。

在一个实施方案中,本发明涉及进一步包含(c)第二种药用组合物的药剂盒,其中第二种药用组合物包含用于治疗TLR7-和/或TLR8-介导的病症的第二种化合物。在一个实施方案中,本发明涉及药剂盒,药剂盒进一步包含用于同时、依序或分开给予有此需要的患者所述第一和第二种药用组合物的说明书。

本发明的一个方面涉及药用组合物,其包含与药学上可接受的稀释剂或载体一起的本

发明化合物或其盐。

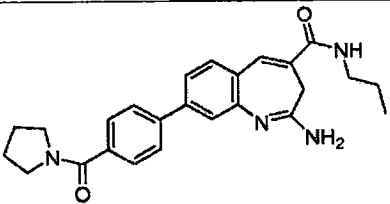
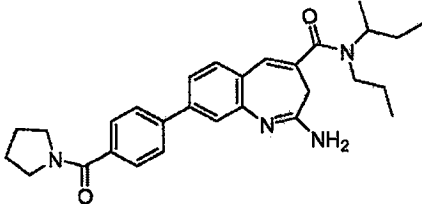
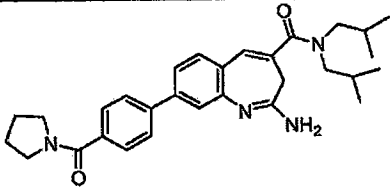
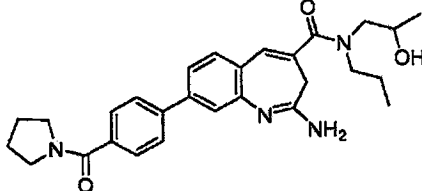
本发明的一个方面涉及用作在人或动物中治疗TLR7-和/或TLR8-介导的病症的药物的本发明化合物。在一个实施方案中,本发明涉及在制备用于在人或动物中治疗异常细胞生长病症的药物中的本发明化合物或其盐。

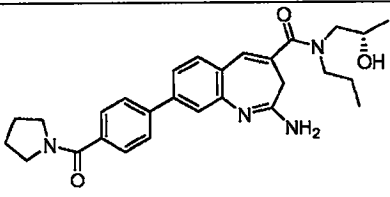
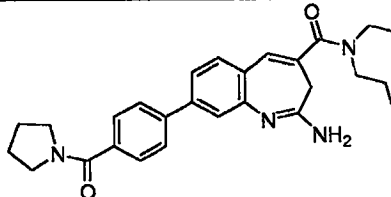
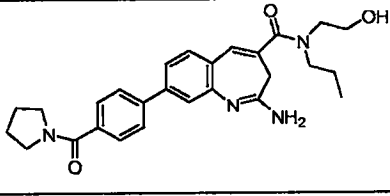
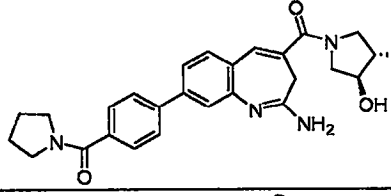
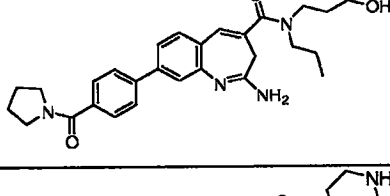
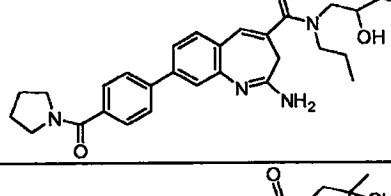
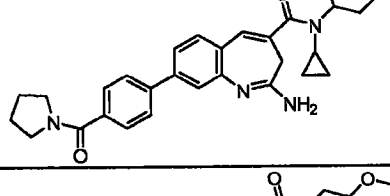
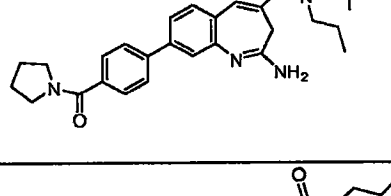
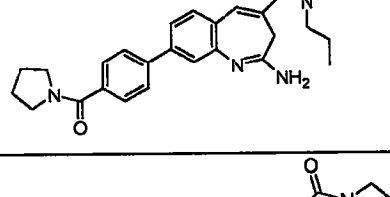
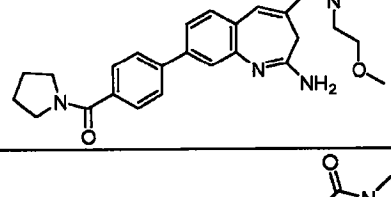
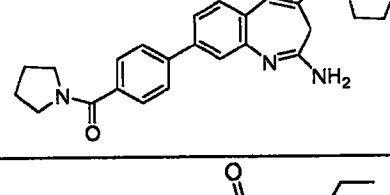
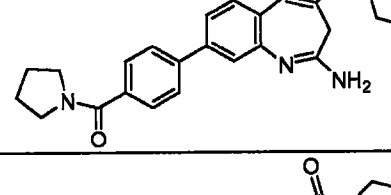
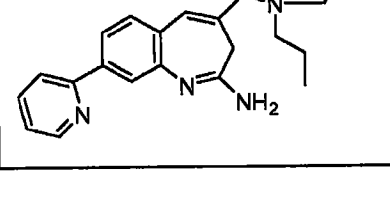
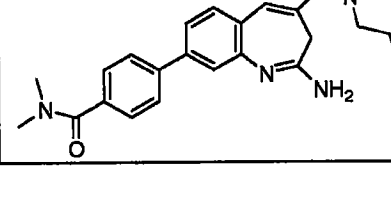
本发明的一个方面涉及治疗TLR7-和/或TLR8-介导的病症的方法,该方法包括给予有此需要的患者有效量的本发明化合物或其盐。

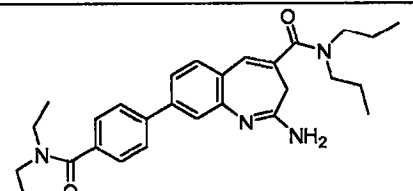
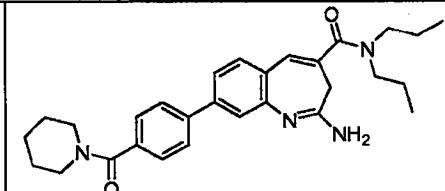
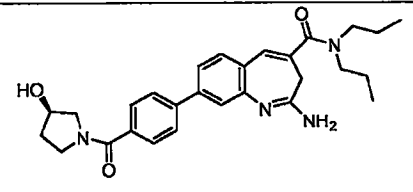
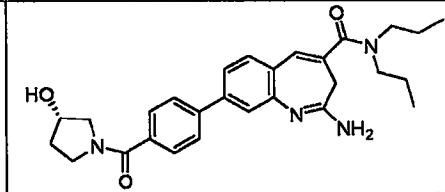
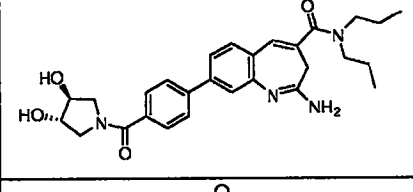
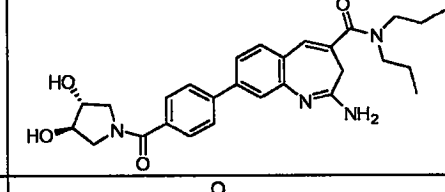
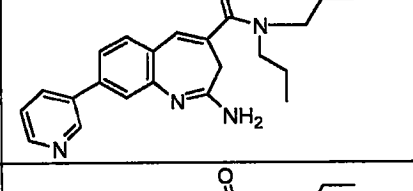
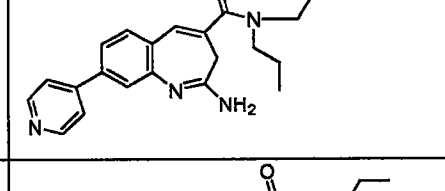
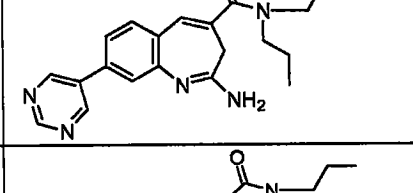
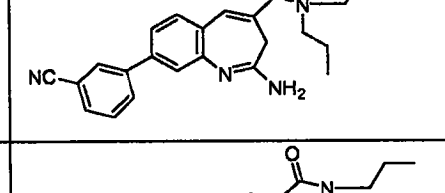
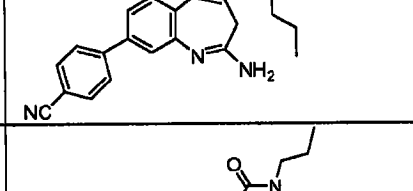
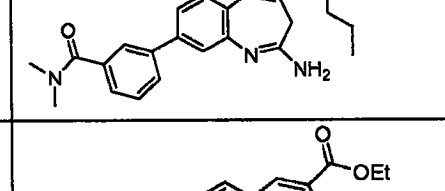
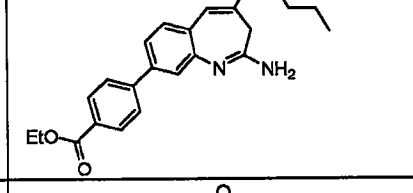
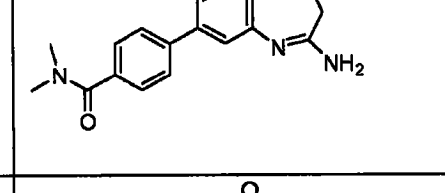
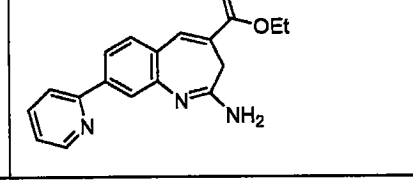
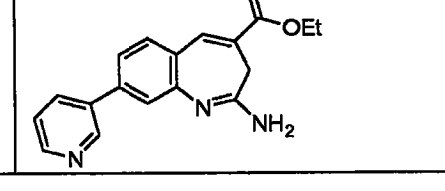
本发明的一个方面涉及调节患者免疫系统的方法,该方法包括给予有此需要的患者有效量的本发明化合物或其盐。

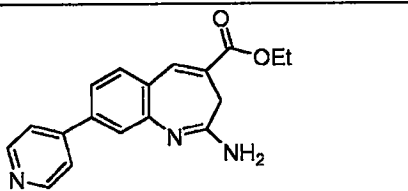
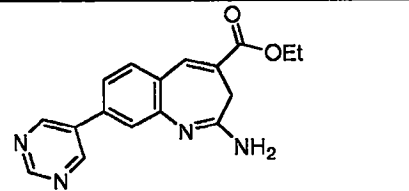
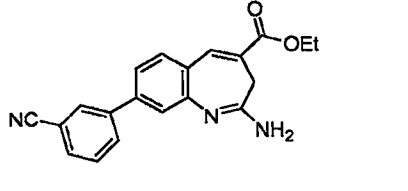
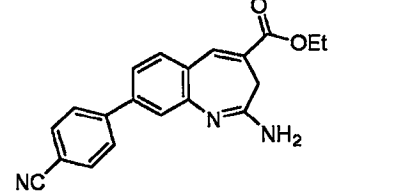
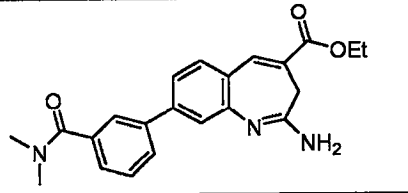
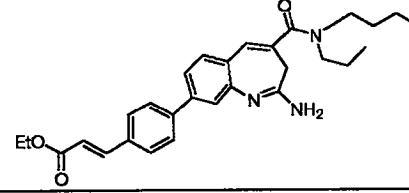
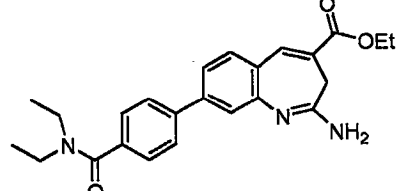
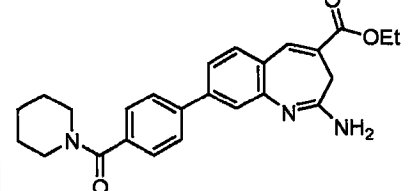
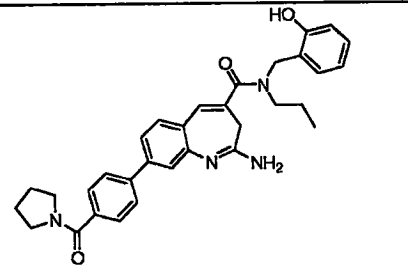
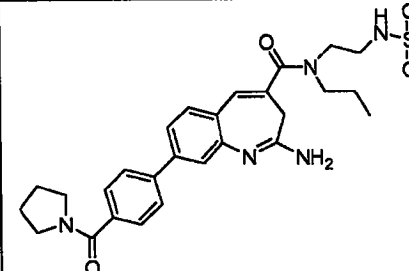
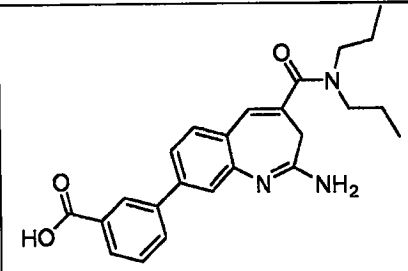
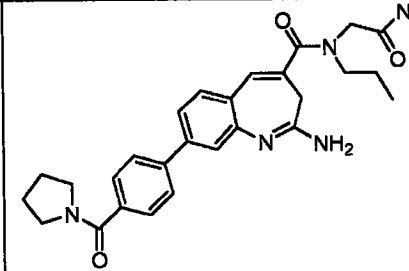
本发明包括选自表1中所列出化合物的化合物。

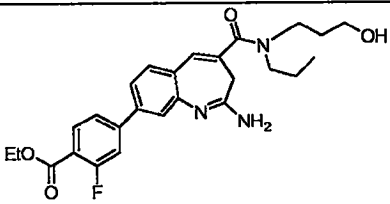
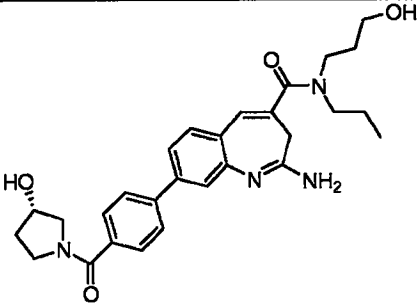
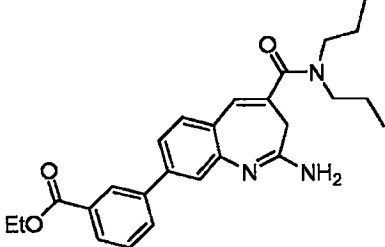
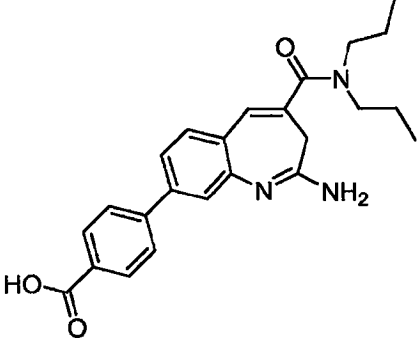
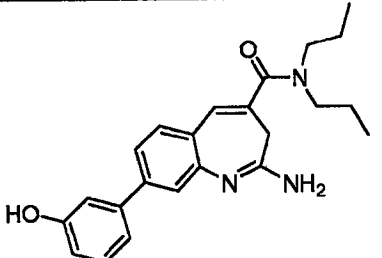
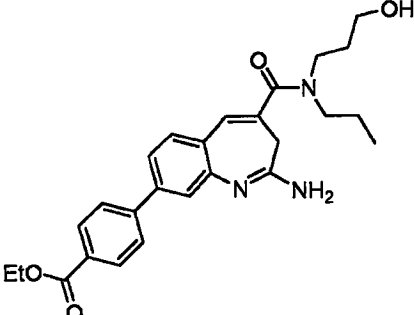
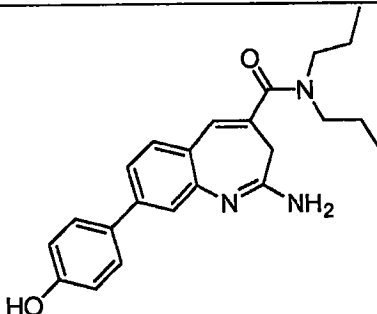
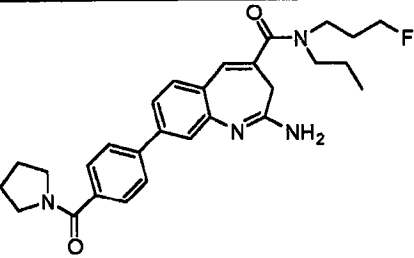
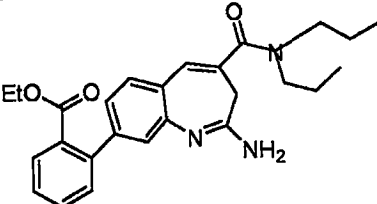
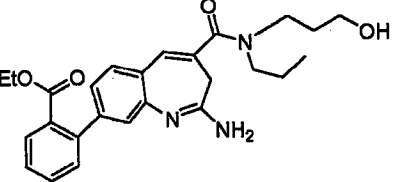
表1

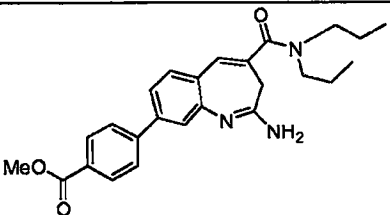
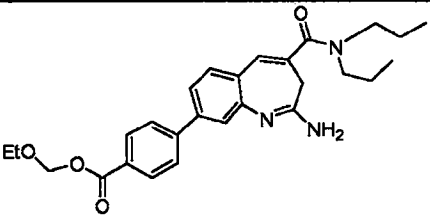
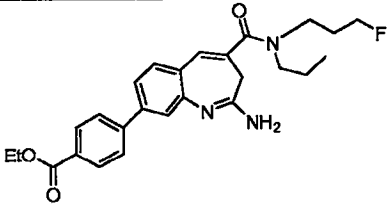
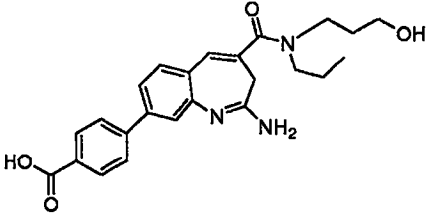
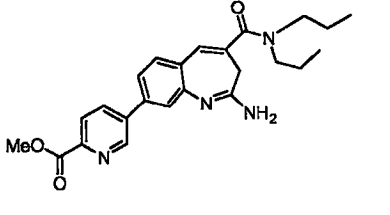
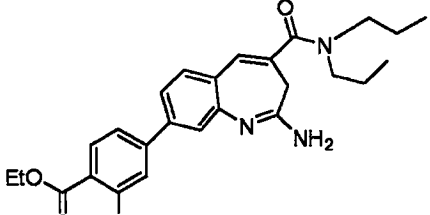
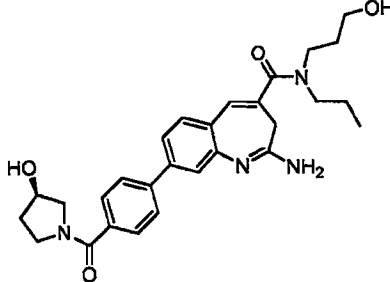
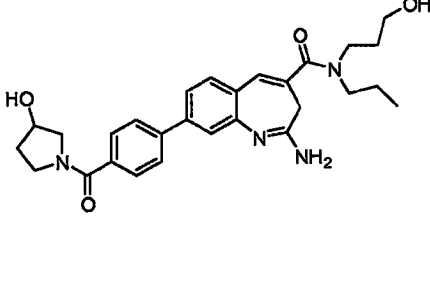
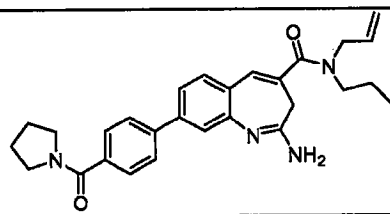
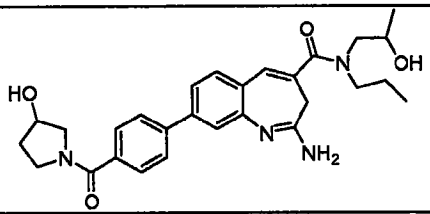
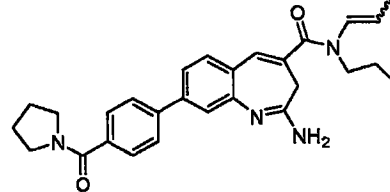
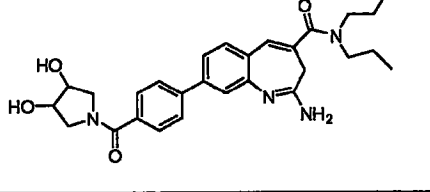
#	化学结构	#	化学结构
101		102	
103		104	

105		106	
107		112	
109		110	
115		117	
119		120	
121		122	
132		124	

125		126	
127		128	
129		130	
133		134	
135		136	
137		138	
139		154	
141		142	

143		144	
145		146	
147		220	
155		156	
174		176	
186		178	

211		182	
187		188	
194		190	
195		202	
203		204	

206		207	
208		209	
212		210	
227		228	
229		230	
231		232	

233		234	
235		236	
237		238	
239			

一方面,本发明包括对于TLR8具有 MC_{50} 值 $\leq 25000nM$ 的化合物或其盐。另一方面,本发明包括对于TLR8具有 MC_{50} 值 $\leq 10000nM$ 的化合物或其盐。另一方面,本发明包括对于TLR8具有 MC_{50} 值 $\leq 1000nM$ 的化合物或其盐。另一方面,本发明包括对于TLR8具有 MC_{50} 值 $\leq 100nM$ 的化合物或其盐。另一方面,本发明包括对于TLR8具有 MC_{50} 值 $\leq 25nM$ 的化合物或其盐。

一方面,本发明包括对于TLR7具有 MC_{50} 值 $\leq 25000nM$ 的化合物或其盐。另一方面,本发明包括对于TLR7具有 MC_{50} 值 $\leq 10000nM$ 的化合物或其盐。另一方面,本发明包括对于TLR7具有 MC_{50} 值 $\leq 1000nM$ 的化合物或其盐。另一方面,本发明包括对于TLR7具有 MC_{50} 值 $\leq 100nM$ 的化合物或其盐。另一方面,本发明包括对于TLR7具有 MC_{50} 值 $\leq 25nM$ 的化合物或其盐。

一方面,本发明不包括对于TLR7具有 $MC_{50} > 25000$ 的化合物或其盐。一方面,本发明不包括对于TLR8具有 $MC_{50} > 25000$ 的化合物或其盐。一方面,本发明不包括对于TLR7和对于TLR8具有 MC_{50} 值 > 25000 的化合物或其盐。

本发明的另一方面涉及软药(也称为“antedrugs”)。“软药”可定义为在它们于其所设计的作用部位达到其治疗作用之后代谢失活的生物活性化学化合物(药物)。使用软药而不是其非可失活类似物,可避免不需要的副作用。一方面,软药的代谢处置以可预测的方式伴随可控制的速率发生。本发明的一个实施方案涉及其为软药的化合物。具体地讲,本发明涉及被设计在达到其治疗作用之后体内裂解为较少活性部分的化合物。本发明涉及被设计在达到其治疗作用之后体内裂解为非毒性部分的化合物。本发明的软药包括化合物比如化合物139、220、211、187、190、203、204、206、207、208、212和210。

术语“本发明化合物”指例证说明的化合物和在本文所描述的结构式下包含的化合物。

本文使用的术语“取代的”意指所指定原子上的任何一个或多个氢原子用选自所指定的基团替代,条件是不超过所指定原子的正常化合价,并且取代导致稳定的化合物。当取代基为酮基(即 $=O$),那么所述原子上的2个氢被替代。本文使用的环双键为在两个相邻环原

子之间形成的双键(例如C=C、C=N或N=N)。

对于化学键显示虚线表示的化学结构指所述键任选地存在。例如,紧挨实线单键画出的虚线表示所述键可为或者单键或者双键。

当与取代基的键合显示与连接环中两个原子的键合相交时,那么这样的取代基可键合于环上的任何原子。

本文使用的术语“烷基”指具有1-12个,包括1-10个碳原子(C₁-C₁₀)、1-6个碳原子(C₁-C₆)和1-4个碳原子(C₁-C₄)的饱和线性或支链一价烃基,其中烷基可独立地用一个或多个以下所描述的取代基任选取代。烷基的实例包括烃部分比如(但不限于):(Me, -CH₃)、乙基(Et, -CH₂CH₃)、1-丙基(n-Pr, 正丙基, -CH₂CH₂CH₃)、2-丙基(i-Pr, 异丙基, -CH(CH₃)₂)、1-丁基(n-Bu, 正丁基, -CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-甲基-1-丙基(i-Bu, 异丁基, -CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(s-Bu, 仲丁基, -CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(t-Bu, 叔丁基, -C(CH₃)₃)、1-戊基(正戊基, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)、1-庚基和1-辛基。

术语“链烯基”指具有2-10个碳原子(C₂-C₁₀),包括2-6个碳原子(C₂-C₆)和2-4个碳原子(C₂-C₄)和至少一个双键的线性或支链一价烃基,并且包括(但不限于)乙烯基、丙烯基、1-丁-3-烯基、1-戊-3-烯基、1-己-5-烯基等,其中链烯基可独立地用一个或多个本文所描述的取代基任选取代,并且包括具有“顺式”和“反式”取向或者“E”和“Z”取向的基团。术语“链烯基”包括烯丙基。

术语“链炔基”指2-12个碳原子(C₂-C₁₂),包括2-10个碳原子(C₂-C₁₀)、2-6个碳原子(C₂-C₆)和2-4个碳原子(C₂-C₄),含有至少一个叁键的线性或分支一价烃基。实例包括(但不限于)乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔-2-基等,其中链炔基可独立地用一个或多个本文所描述的取代基任选取代。

术语“碳环”、“碳环基”或“环烷基”本文可互换使用并且指具有3-12个碳原子(C₃-C₁₂),包括3-10个碳原子(C₃-C₁₀)和3-6个碳原子(C₃-C₆)的饱和或部分不饱和的环烃基。术语“环烷基”包括单环和多环(例如双环和三环)的环烷基结构,其中多环结构任选地包括稠合于饱和或部分不饱和的环烷基或杂环烷基环或芳基或杂芳基环的饱和或部分不饱和的环烷基。环烷基的实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。双环碳环具有7-12个环原子,例如排列为双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统,或者排列为双环[5,6]或[6,6]系统的9或10个环原子,或者排列为桥接系统比如双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷和双环[3.2.2]壬烷。环烷基可独立地在一个或多个可取代的位置用一个或多个本文所描述的取代基任选取代。这样的环烷基可用例如一个或多个独立选自以下的基团任选取代:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、一(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、C₂-C₆链烯基、C₂-C₆链炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、氨基(C₁-C₆)烷基、一(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基和二(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基。

术语“环烯基”指具有3-10个碳原子(C₃-C₁₀),包括3-6个碳原子(C₃-C₆)并在碳环内具有至少一个双键的部分不饱和和环烯基。

术语“杂烷基”指1-12个碳原子(C₁-C₁₂),包括1-6个碳原子(C₁-C₆)和1-4个碳原子(C₁-C₄)的饱和线性或支链一价烃基,其中碳原子中至少一个用选自N、O或S的杂原子替代,并且其中所述基团可为碳基或杂原子基(即杂原子可出现在所述基团的中部或末端)。杂烷基可独立地用一个或多个本文所描述的取代基任选取代。术语“杂烷基”包括烷氧基和杂烷氧基。

术语“杂环烷基”、“杂环”和“杂环基”本文可互换使用并且指3-8个环原子的饱和或部分不饱和碳环基团,其中至少一个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子,其余环原子为C,其中一个或多个环原子可独立地用一个或多个以下所描述的取代基任选取代。所述基团可为碳基或杂原子基。术语“杂环”包括杂环烷氧基。该术语进一步包括稠合环系统,其包括稠合于芳基的杂环。“杂环烷基”也包括其中杂环基与芳族或杂芳族环稠合的基团。杂环烷基环的实例包括(但不限于)吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶子基、吗啉代、硫代吗啉代、噻噁烷基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基(thietanyl)、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂^草基、二氮杂^草基、硫氮杂^草基、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧六环基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫戊环基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、氮杂双环[2.2.2]己烷基、3H-吲哚基喹啉基和N-吡啶基脒。螺部分也包括在该定义的范围。前述基团,当源于以上所列出的基团时,可为C-连接或N-连接的,当这样为可能时。例如,源于吡咯的基团可为吡咯-1-基(N-连接)或吡咯-3-基(C-连接)。进一步地,源于咪唑的基团可为咪唑-1-基(N-连接)或咪唑-3-基(C-连接)。其中2个环碳原子用氧代(=O)部分取代的杂环基团的实例为1,1-二氧代-硫代吗啉基。本文的杂环基团为未取代的或者如所指定的那样在一个或多个可取代的位置用各种基团取代。例如,这样的杂环基团可用例如一个或多个独立选自以下的基团任选取代:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、一(C₁-C₆)烷基氨基、二(C₁-C₆)烷基氨基、C₂-C₆链烯基、C₂-C₆链炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、氨基(C₁-C₆)烷基、一(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基或二(C₁-C₆)烷基氨基(C₁-C₆)烷基。

术语“芳基”指具有单环(例如苯基)、多环(例如联苯基)或其中至少一个为芳族的多元稠合环(例如1,2,3,4-四氢萘基、萘基等)的一价芳族碳环基团,其被一个或多个独立地选自以下的取代基任选取代:例如卤素、低级烷基、低级烷氧基、三氟甲基、芳基、杂芳基和羟基。在一个实施方案中,芳基为6-元芳基。例如芳基为苯基。

术语“杂芳基”指5-、6-或7-元环的一价芳族基团并且包括含有至少一个和高达4个选自氮、氧和硫的杂原子的5-10个原子的稠合环系统(其中至少一个为芳族)。杂芳基的实例为吡啶基、咪唑基、噻吡基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、异苯并呋喃-1(3H)-酮和呋喃并吡啶基。螺部分也包括在该定义的范围。

围内。杂芳基被一个或多个独立地选自以下的取代基任选取代：例如卤素、低级烷基、低级烷氧基、卤代烷基、芳基、杂芳基和羟基。

术语“卤素”表示氟、溴、氯和碘。

术语“氧代”表示=O。

通常，本发明化合物的各部分或官能团可用一个或多个取代基任选取代。适合于本发明目的的取代基实例包括(但不限于)氧代、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}''$ 、 $-\text{NRC}(\text{NCN})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基和杂环烷基，其中 R' 、 R'' 和 R''' 独立地为H、烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、链烯基、链炔基、芳基或杂芳基。

本文使用的“(烷基)芳基”基团为通过具有1-12个碳原子的直链或分支烷基连接于化合物的芳基取代基。一方面，芳基取代基通过具有1-6个碳原子的直链或分支烷基连接于化合物。(烷基)芳基的烷基部分被任选取代。在一个实施方案中，芳基为6-元芳基。例如，芳基为苯基。

本文使用的“(烷基)杂环烷基”基团为通过具有1-12个碳原子的直链或分支烷基连接于化合物的杂环取代基。一方面，杂环取代基通过具有1-6个碳原子的直链或分支烷基连接于化合物。(烷基)杂环基团的烷基部分被任选取代。

本文使用的“(烷基)环烷基”基团为通过具有1-12个碳原子的直链或分支烷基连接于化合物的环烷基取代基。一方面，环烷基取代基通过具有1-6个碳原子的直链或分支烷基连接于化合物。(烷基)环烷基的烷基部分被任选取代。

本文使用的“(烷基)环烯基”基团为通过具有1-12个碳原子的直链或分支烷基连接于化合物的环烯基取代基。一方面，环烯基取代基通过具有1-6个碳原子的直链或分支烷基连接于化合物。(烷基)环烯基的烷基部分被任选取代。

本发明的化合物可具有一个或多个不对称中心，这样的化合物可因此作为单个(R)-或(S)-立体异构体或作为其混合物产生。除非另外指明，说明书和权利要求中具体化合物的描述或命名打算包括两种单一对映体、其非对映体混合物，外消旋的或其它的等。因此，本发明也包括所有这样的异构体，包括本文所描述的结构式的化合物的非对映体混合物、纯的非对映体和纯的对映体。

非对映体混合物可经本领域技术人员已知的方法，例如经色谱法或分级结晶，基于其物理化学差异分离为其单个非对映体。对映体可经与合适的光学活性化合物(例如醇)反应将对映体混合物转化为非对映体混合物，分离非对映体并转化(例如水解)单个非对映体为相应纯的对映体而分离。对映体也可通过使用手性HPLC柱而分离。用于立体异构体的立体化学测定和分离的方法为本领域熟知的(参见“高等有机化学(Advanced Organic Chemistry)”，第4版，J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992第4章的讨论)。

在本文所显示的结构中，当任何具体手性原子的立体化学未指定时，那么所有立体异构体被考虑并作为本发明化合物包括在内。当立体化学由表示具体构型的实心楔形或虚线指定时，那么所述立体异构体被如此指定并限定。

单一的立体异构体例如对映体，基本上不含其立体异构体，可通过使用方法比如使用光学活性拆分剂形成非对映体拆分外消旋混合物而分离(Eliel, E. 和 Wilen, S. 有机化合物

的立体化学(Stereochemistry of Organic Compounds), John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C.H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302)。本发明手性化合物的外消旋混合物可经任何合适的方法得到分开和分离, 包括: (1) 与手性化合物形成离子的非对映体盐并经分级结晶或其它方法分离, (2) 用手性衍生化试剂形成非对映体化合物, 分离非对映体并转化为纯的立体异构体, 和(3) 直接在手性条件下分离基本上纯的或富集的立体异构体。参见: Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology, Irving W. Wainer 编辑, Marcel Dekker, Inc., New York (1993)。

在方法(1)下, 非对映体盐可通过使对映体纯的手性碱比如马钱子碱、奎宁、麻黄碱、土的宁、 α -甲基-13-苯基乙胺(安非他明)等与具有酸性官能度比如羧酸和磺酸的不对称化合物反应而形成。非对映体盐可经分级结晶或离子色谱法得到诱导分离。为了分离氨基化合物的光学异构体, 加入手性羧酸或磺酸比如樟脑磺酸、酒石酸、扁桃酸或乳酸可导致形成非对映体盐。

或者, 通过方法(2), 使欲拆分的底物与手性化合物的一种对映体反应以形成非对映体对(E. 和 Wilen, S. “有机化合物的立体化学(Stereochemistry of Organic Compounds)”, John Wiley & Sons, Inc., 1994, 第322页)。非对映体化合物可通过使不对称化合物与对映体纯的手性衍生化试剂比如薄荷基衍生物反应, 随后分离非对映体并水解以得到纯的或富集的对映体而形成。测定光学纯度的方法包括制备外消旋混合物的手性酯例如薄荷酯比如在碱存在下的(-)薄荷基氯甲酸酯, 或 Mosher 酯, α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯基乙酸酯(Jacob III, (1982) J. Org. Chem. 47:4165), 并对于两种阻转异构的对映体或非对映体的存在分析 NMR 光谱。阻转异构化合物的稳定非对映体可经正-和反-相色谱法, 随后经分离阻转异构的萘基-异喹啉的方法(WO 96/15111)得到分开和分离。通过方法(3), 两种对映体的外消旋混合物可经使用手性固定相的色谱法(Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough 编辑, Chapman 和 Hall, New York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513:375-378)而分离。富集或纯的对映体可通过用于区分其它手性分子与不对称碳原子的方法比如旋光度和圆二色光谱得到辨别。

“互变异构体”指其结构原子排列明显不同, 但是其以容易和快速平衡状态存在的化合物。应该理解本发明化合物可描绘为不同的互变异构体。也应该理解当化合物具有互变异构形式时, 所有的互变异构形式打算处于本发明范围内, 并且化合物的命名不排除任何互变异构形式。

本发明打算包括在本发明化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数但是不同质量数的那些原子。通过普通实例并且不加以限定, 氢的同位素包括氕和氘, 和碳的同位素包括 C-13 和 C-14。

除了本发明化合物以外, 本发明也包括此类化合物的药学上可接受的盐。

“药学上可接受的盐”, 除非另外指明, 包括保持所指定化合物的游离酸和碱的生物有效性并且不为生物或其它方面不合需要的盐。本发明化合物可具有足够的酸性、足够的碱性或这两种官能团, 并且因此与任何数目的无机或有机碱和无机和有机碱酸反应, 以形成药学上可接受的盐。药学上可接受盐的实例包括通过本发明化合物与矿物或有机酸或无机碱反应而制备的那些盐, 这样的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸

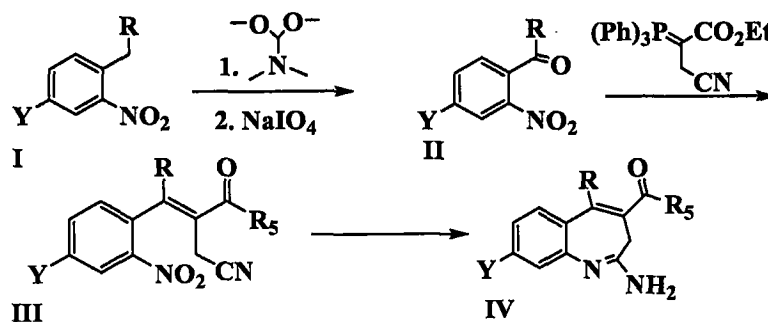
盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、枸橼酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。因为单一的本发明化合物可包括多于一个酸性或碱性部分,本发明化合物可包括单一化合物的一、二或三-盐。

如果本发明化合物为碱,所要求的药学上可接受的盐可通过本领域可得到的任何合适的方法制备,例如用酸性化合物,特别是无机酸,比如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,或用有机酸,比如乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、吡喃糖苷酸(pyranosidyl acid)比如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 α 羟基酸比如枸橼酸或酒石酸、氨基酸比如天冬氨酸或谷氨酸、芳酸比如苯甲酸或肉桂酸、磺酸比如对-甲苯磺酸或乙磺酸等处理游离碱。

如果本发明化合物为酸,所要求的药学上可接受的盐可通过任何合适的方法制备,例如用无机或有机碱处理游离酸。合适无机盐的实例包括用碱和碱土金属比如锂、钠、钾、钡和钙形成的那些盐。合适有机碱盐的实例包括例如铵、二苄基铵、苄基铵、2-羟基乙基铵、双(2-羟基乙基)铵、苄基乙基苄基胺、二苄基乙二胺等盐。酸性部分的其它盐可包括例如用普鲁卡因、奎宁和N-甲基葡萄糖胺形成的那些盐,加上用碱性氨基酸比如甘氨酸、鸟氨酸、组氨酸、苄基甘氨酸、赖氨酸和精氨酸形成的盐。

本发明也提供其不必为药学上可接受的盐,但是其可用作制备和/或纯化本发明化合物和/或分离本发明化合物对映体的中间体的本发明化合物的盐。

本发明化合物可使用如在流程I中描述的反应路线和合成流程,采用本领域可得到的技术,使用可易于得到的起始原料而制备。



流程 I

在流程I中,通过在70-90°C下,于DMF中,伴随使用或不使用吡咯烷,用二甲基甲酰胺缩二甲醇处理(J.Org.Chem.,(1986),51(26),5106-5110),可自式I的烷基芳烃制备式II化合物。粗品中间体(未显示)可在或约室温下用在THF/pH 7.2磷酸盐缓冲液中的NaIO₄裂解为式II的醛。式II的醛可在70-110°C范围内的温度下,用在甲苯中的磷鎓叶立德烯化(1-16小时),得到式III化合物。式IV化合物可使用在乙酸中的铁粉自式III化合物制备。反应可在约90的温度下实施约3-14小时。

需要指出的是本文所描述的本发明化合物的一些制备可需要保护远处官能度。对于这样保护的必要可依官能度的性质和用于制备方法的条件而变化并可易于由本领域技术人

员确定。这样的保护/脱保护方法为本领域技术人员熟知的。

本发明化合物在多种应用中发现具有用途。例如,在本发明的某些方面提供用于调节TLR7-和/或TLR8-介导信号转导的方法。本发明方法例如当需要改变对合适的TLR7和/或TLR8配体或TLR7和/或TLR8信号转导激动剂有反应的TLR7-和/或TLR8-介导的信号转导时为有用的。

本文使用的术语“TLR7和/或TLR8配体”、“针对TLR7和/或TLR8的配体”和“TLR7和/或TLR8信号转导激动剂”指除了本发明化合物外,直接或间接与TLR7和/或TLR8相互作用并诱导TLR7-和/或TLR8-介导的信号转导的分子。在某些实施方案中,TLR7和/或TLR8配体为天然配体,即发现于自然界中的TLR7和/或TLR8配体。在某些实施方案中,TLR7和/或TLR8配体指除了TLR7和/或TLR8的天然配体以外的分子,例如经人类活动制备的分子。

本文使用的关于TLR7和/或TLR8受体的术语“调节”意指在受试者中经以下方式调节药效学反应:(i)抑制或激活受体,或(ii)直接或间接影响受体活性的正常调节。调节受体活性的化合物包括激动剂、拮抗剂、混合型激动剂/拮抗剂和直接或间接影响受体活性调节的化合物。

术语“激动剂”指与受体(例如TLR)组合可产生细胞反应的化合物。激动剂可为直接结合于受体的配体。或者,激动剂可通过例如以下物质间接与受体结合:(a)与直接结合于受体的另一种分子形成复合物,或者(b)否则导致改变另一种化合物以使其它化合物直接结合于受体。激动剂可称为具体TLR的激动剂(例如TLR7和/或TLR8激动剂)。术语“部分激动剂”指产生部分但不是完全细胞反应的化合物。TLR7和TLR8-相关试验为本领域已知(例如Gorden等, *Journal of Immunology* 177, 第8164-8170页(2006)和Zhu等, *Molecular Immunology*, 卷号45(11), 第3238-3242页(2008))。

本文使用的术语“拮抗剂”指与激动剂或部分激动剂竞争对受体的结合,从而阻断激动剂或部分激动剂对受体作用的化合物。更具体地讲,拮抗剂为分别在TLR7或TLR8受体抑制TLR7或TLR8活性的化合物。“抑制”指生物活性的任何可测量的减少。因此,本文使用的“抑制”或“抑制作用”可称为活性正常水平的百分数。

在本发明的一个方面,治疗或预防可通过在患者中调节TLR7-和/或TLR8-介导的细胞活性治疗的病症或障碍的方法包括给予所述患者包含有效治疗或预防所述病症或障碍的量的本发明化合物的组合物。术语“TLR7-和/或TLR8-介导的”指由TLR7-和/或TLR8功能引起的生物或生化活性。

可经本发明方法治疗的病症和障碍包括(但不限于)癌症、免疫复合体相关疾病、自身免疫性疾病或障碍、炎性疾病、免疫缺陷、移植排斥、移植物抗宿主病、过敏、心血管疾病、纤维化疾病、哮喘、感染和脓毒病。

更具体地讲,用于治疗病症包括癌症(治疗剂或癌症疫苗)、过敏性疾病(例如特应性皮炎、过敏性鼻炎、哮喘)、感染性疾病(用疫苗预防和抗病毒)和免疫缺陷的方法将采用抑制TLR7-和/或TLR8-介导信号转导的本发明化合物。

或者,用于治疗涉及自身免疫性疾病、CF、脓毒病、移植排斥和GVHD的病症的方法通常将采用增大TLR7-和/或TLR8-介导的信号转导的本发明化合物。

在一些情况中,组合物可用于抑制或促进对TLR7和/或TLR8配体或信号转导激动剂有反应的TLR7-和/或TLR8-介导的信号转导。在其它情况中,组合物可用于在受试者中抑制或

促进TLR7-和/或TLR8-介导的免疫刺激。

本文使用的术语“治疗”，除非另外指明，意指至少减轻疾病或病症并且包括(但不限于)调节和/或抑制存在的疾病或病症，和/或缓解这样术语应用的疾病或病症，或者这样疾病或病症的一种或多种症状。本文使用的术语“治疗”，除非另外指明，指“治疗”如以上刚刚定义的治疗作用。治疗性治疗指在观察到症状和/或怀疑暴露于疾病或病症致病因子之后开始的治疗。通常，治疗性治疗可减少与疾病或病症相关的症状的严重性和/或持续时间。

本文使用的“预防”意指引起疾病或病症的临床症状不出现，即在可能暴露于或易于发生疾病或病症，但是仍然未经历或呈现疾病或病症的症状的受试者中抑制疾病或病症的起病。预防性治疗意指在观察到症状和/或怀疑暴露于病症致病因子(例如病原体或致癌物质)之前给予受试者本发明化合物。通常，预防性治疗可减少(a)接受治疗的受试者发病的可能性和/或(b)如果受试者出现病症，症状的持续时间和严重性减少。

本文使用的术语“自身免疫性疾病”、“自身免疫性紊乱”和“自身免疫性”指免疫介导的源于宿主的组织或器官急性或慢性损伤。术语包括细胞和抗体介导的自身免疫性现象两者以及器官特异性和器官非特异性自身免疫性。自身免疫性疾病包括胰岛素依赖型糖尿病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症、动脉粥样硬化和炎症肠疾病。自身免疫性疾病也包括(不加限定)强直性脊椎炎、自身免疫性溶血性贫血、白塞氏综合征、古德帕斯丘氏综合征、格雷夫斯氏病、格林巴利综合征(Guillain Barre syndrome)、桥本氏甲状腺炎、特发性血小板减少、重症肌无力、恶性贫血、结节性多动脉炎、多发性肌炎/皮肌炎、原发性胆管硬化、牛皮癣、肉状瘤病、硬化性胆管炎、干燥综合征、系统性硬化症(硬皮病和CREST综合征)、高安(氏)动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎和韦格纳氏肉芽肿。自身免疫性疾病也包括某些免疫复合体相关疾病。

本文使用的术语“纤维化疾病”指在影响肺、肾、眼、心、肝和皮肤的多种慢性疾病中涉及与器官衰竭有关的瘢痕组织过度和持久形成的疾病或障碍。尽管组织重塑和结疤为正常伤口愈合过程的部分，重复伤害或损害可导致持久性和过度结疤并导致最终器官衰竭。

纤维化病症包括弥漫性肺纤维化疾病、慢性肾病，包括糖尿病性肾病；肝纤维化(例如由来自以下病因的连续和反复性肝损害引起的慢性肝病(CLD)：比如病毒性乙型和丙型肝炎、酒精性肝硬化或非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)或原发性硬化性胆管炎(PSC)，一种其特征在于肝内部和外部胆管纤维性炎症破坏的罕见病，导致胆汁郁积，肝纤维化和最终导致肝硬化及终末期肝病)；肺纤维化(例如特发性肺纤维化(IPF))和系统性硬化症(其中过度纤维化发生于多器官系统包括皮肤、血管、心、肺和肾的退行性疾病)。

其它实例包括胰腺和肺的囊性纤维化；注射纤维化，其可作为肌肉注射尤其在儿童的并发症发生；心内膜心肌纤维化、纵隔纤维化、骨髓纤维化、腹膜后纤维化、进行性块状纤维化、煤矿工人尘肺病并发症、肾性系统性纤维化和某些类型外科植入物的并发症(例如发生于试图产生用于治疗糖尿病的人工胰脏)。

本文使用的术语“心血管疾病”指涉及炎性成分和/或斑块积聚的心血管系统疾病或障碍，包括(但不限定)冠状动脉疾病、脑血管疾病、外周动脉疾病、动脉粥样硬化和动脉硬化。

本文使用的术语“癌症”和“肿瘤”指其中宿主起源的异常细胞复制以可检测到的量存在于患者中的病症。癌症可为恶性或非恶性的癌症。癌症或肿瘤包括(但不限于)胆道癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、绒毛膜癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胃(胃)癌、上皮内肿瘤、白血

病、淋巴瘤、肝癌、肺癌(例如小细胞和非小细胞)、黑色素瘤、成神经细胞瘤、口腔癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肾(肾)癌、肉瘤、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌以及其它癌和肉瘤。癌症可为原发性或转移性的。

本文使用的术语“炎性疾病”和“炎症障碍”指其特征在于炎症的病症例如组织对刺激、损伤或感染的局部保护性反应,其特征在于疼痛、发红、肿胀和有时丧失功能。炎性疾病或障碍包括例如过敏、哮喘和过敏性皮疹。

本文使用的术语“免疫复合体相关疾病”指其特征在于免疫复合体的产生和/或组织沉积的任何疾病(即包括抗体和由抗体特异性结合的抗原的任何轭合物),包括(但不限于)系统性红斑狼疮(SLE)和相关结缔组织疾病、类风湿性关节炎、丙型肝炎和乙型肝炎相关的免疫复合体疾病(例如冷球蛋白血症)、白塞氏综合征、自身免疫性肾小球肾炎(glomerulonephritides)和与LDL/抗-LDL免疫复合体的存在相关的血管病变。

本文使用的“免疫缺陷”指其中受试者的免疫系统不起正常能力作用的或其中有用的是提高受试者的免疫反应,例如在受试者中消除肿瘤或癌症(例如脑、肺(例如小细胞和非小细胞)、卵巢、乳腺、前列腺、结肠的肿瘤以及其它癌和肉瘤)或感染的疾病或障碍。免疫缺陷可为获得性或者其可为先天性的。

本文使用的“移植排斥”指对源于除宿主以外来源的组织或器官免疫介导的超急性、急性或慢性损伤。术语因此包括细胞和抗体介导的排斥两者以及同种异体移植物和异种移植物两者的排斥。

“移植抗宿主病”(GvHD)为捐赠骨髓对患者自身组织的反应。GvHD最常见于当血液骨髓捐赠者与患者不相关或者捐赠者与患者相关但是不完全匹配的情况中。存在两种形式的GVHD:称为急性GVHD的早期形式,其发生于移植之后不久白细胞增长时,和称为慢性GVHD的晚期形式。

T_H2 -介导的特应性疾病包括(但不限于)特应性皮炎或湿疹、嗜酸性粒细胞增多、哮喘、过敏、过敏性鼻炎和Ommen氏综合征(Ommen's syndrome)。

本文使用的“过敏”指对物质(过敏原)的获得性过敏。过敏性病症包括湿疹、过敏性鼻炎或鼻炎、枯草热、哮喘、荨麻疹(麻疹)和食物过敏及其它特应性病症。

本文使用的“哮喘”指其特征在于炎症、气道狭窄和对吸入剂气道反应性增大的呼吸系统障碍。哮喘为频发的,尽管不专门与特应性或变应性症状相关。例如,哮喘可通过暴露于过敏原、暴露于冷空气、呼吸道感染和费力促成。

本文使用的术语“感染”和等同地“感染性疾病”指其中传染性生物体或试剂以可检测到的量存在于受试者的血液或通常不育组织或通常无菌室的病症。传染性生物体和试剂包括病毒、细菌、真菌和寄生虫。术语包括急性和慢性感染两者以及脓毒症。

本文使用的术语“脓毒症”指在机体的血液(败血症)或其它组织中存在细菌(菌血症)或其它传染性生物体或其毒素。

进一步提供用作在患有这样疾病或病症的哺乳动物例如人中治疗以上所述疾病或病症的药物的本发明化合物或其盐。也提供本发明化合物或其盐在制备用于在患有这样疾病的哺乳动物例如人中治疗以上所述疾病和病症的药物中的用途。

本发明也包括含有本发明化合物的药用组合物和通过经给予有此需要的患者包含本发明化合物或其盐的药用组合物,调节TLR7-和/或TLR8-介导的细胞活性治疗或预防病症

和障碍的方法。

为了使用本发明的化合物或其盐用于治疗性治疗(包括预防性治疗)包括人在内的哺乳动物,通常根据标准药学实践配制为药用组合物。

依据本发明的该方面,提供包含与药学上可接受的稀释剂或载体结合的如上文所定义的本发明化合物或其盐的药用组合物。

为了制备依据本发明的药用组合物,治疗或预防有效量的本发明化合物或其盐(单独或与如本文所公开的另外治疗药物一起)例如根据产生剂量的常规药物混合技术与药学上可接受的载体紧密混合。载体可依用于给药所要求的制剂形式而定采用广泛种类的形式,例如,口服或非肠道。合适载体的实例包括任何和所有的溶剂、分散介质、辅助剂、包衣剂、抗菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂、甜味剂、稳定剂(以促进长期储存)、乳化剂、粘合剂、增稠剂、盐、防腐剂、溶剂、分散介质、包衣剂、抗菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂、矫味剂和各种各样材料比如为制备具体的治疗组合物可需要的缓冲剂和吸收剂。这样的介质和具有药用活性物质的药物的用途为本领域熟知的。除非只要任何常规介质或药物与本发明化合物不适配,其在治疗组合物和制剂中的用途值得期待。补充活性成分也可加入到如本文所描述的组合物和制剂中。

本发明的组合物可以适合于口服使用(例如作为片剂、锭剂、硬或软胶囊、水或油混悬剂、乳剂、可分散粉末或颗粒剂、糖浆剂或酏剂)、局部使用(例如作为霜剂、软膏剂、凝胶剂或水或油溶液剂或混悬剂)、吸入使用(例如作为细微分散粉末或液体气溶胶)、吹入给药(例如作为细微分散粉末)或非肠道给药(例如作为用于静脉、皮下或肌肉给予的灭菌水或油溶液剂或者作为用于直肠给药的栓剂)的形式存在。例如,打算用于口服使用的组合物可包含例如一种或多种着色剂、甜味剂、矫味剂和/或防腐剂。

用于片剂制剂的合适的药学上可接受的赋形剂包括例如惰性稀释剂比如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙、制粒和崩解剂比如玉米淀粉或藻酸;粘合剂例如淀粉;润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉;防腐剂比如对-羟基苯甲酸乙酯或丙酯和抗氧剂例如抗坏血酸。片剂制剂可为未包衣或包衣以或者改变其崩解和活性成分随后在胃肠道内吸收,或者改进其稳定性和/或外观,在每一种情况下,使用常规包衣剂和本领域熟知的程序。

用于口服使用的组合物可以硬明胶胶囊的形式存在,其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合,或者作为软明胶胶囊的形式,其中活性成分与水或油比如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

水混悬剂通常含有与一种或多种助悬剂比如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或润湿剂比如卵磷脂或环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物例如十七碳亚乙基氧基鲸蜡醇(heptadecaethyleneoxycetanol)、或环氧乙烷与衍生于脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物比如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯、或环氧乙烷与衍生于脂肪酸和己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物例如聚乙烯失水山梨醇单油酸酯一起的以细粉状形式存在的活性成分。水混悬剂也可含有一种或多种防腐剂(比如对-羟基苯甲酸乙酯或丙酯、抗氧剂(比如抗坏血酸)、着色剂、矫味剂和/或甜味剂(比如蔗糖、糖精或阿斯巴甜)。

油混悬剂可通过使活性成分悬浮于植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(比如液体石蜡)中来配制。油混悬剂也可含有增稠剂比如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可

加入甜味剂例如以上列出的那些和矫味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可通过加入抗氧剂比如抗坏血酸得到防腐。

适合于通过加入水制备水混悬剂的可分散粉剂和颗粒剂通常含有与分散或润湿剂、助悬剂和一种或多种防腐剂一起的活性成分。合适的分散或润湿剂和助悬剂通过以上已经提及的那些举例说明。另外的赋形剂比如甜味剂、矫味剂和着色剂也可存在。

本发明的药用组合物也可以水包油乳剂的形式存在。油相可为植物油,比如橄榄油或花生油,或者矿物油,比如液体石蜡或任何这些的混合物。合适的乳化剂可为例如天然来源的树胶比如阿拉伯胶或黄蓍胶、天然来源的磷脂比如大豆、卵磷脂、衍生于脂肪酸和己糖醇酸酐的酯或偏酯(例如失水山梨醇单油酸酯)和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物比如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯。乳剂也可含有甜味剂、矫味剂和防腐剂。

糖浆剂和酏剂可与甜味剂比如甘油、丙二醇、山梨醇、阿斯巴甜或蔗糖一起配制并且也可含有缓和剂、防腐剂、矫味剂和/或着色剂。

药用组合物也可以灭菌注射水或油混悬剂的形式存在,其可按照已知方法使用一种或多种以上已经提及的合适分散剂或润湿剂和助悬剂配制。对于非肠道制剂,载体将通常含有灭菌水、氯化钠水溶液、1,3-丁二醇或任何其它合适的非毒性非肠道可接受的稀释剂或溶剂。其它成分包括帮助分散的那些成分也可被包括在内。当然,当灭菌水打算被使用并保持为灭菌时,组合物和载体也必须灭菌。也可制备注射用混悬剂,在这种情况下可采用合适的液体载体、助悬剂等。

栓剂可通过使活性成分与合适的在常温下为固体但在直肠温度下为液体并因此在直肠融化以释放药物的非刺激性赋形剂混合而制备。合适的赋形剂包括例如可可脂和聚乙二醇。

使用本领域熟知的常规方法,通过使活性成分与常规、局部可接受的媒介物或稀释剂一起配制通常可得到局部制剂,比如霜剂、膏剂、凝胶剂和水或油溶液剂或混悬剂。

用于经吹入给药的组合物可以含有平均直径为例如30微米或更小得多的颗粒的细分散粉末形式存在,粉末本身包含或者单独的活性成分,或者用一种或多种生理学上可接受的载体比如乳糖稀释的活性成分。用于吹入的粉末然后便利地保留在含有例如1-50mg活性成分的胶囊中用于涡轮吸入器(turbo-inhaler)装置,比如用于吹入已知药物色甘酸钠。

用于经吸入给药的组合物可以将活性成分排列分配为含有细分散固体或液滴的气溶胶的常规加压气溶胶形式存在。可使用常规气溶胶抛射剂比如挥发性氟代烃或烃,并且气溶胶装置被便利地安排以分配计量的量的活性成分。

用于经皮给药的组合物可以本领域普通技术人员熟知那些经皮贴剂形式存在。其它传递系统可包括定时释放、延迟释放或持续释放传递系统。这样的系统可避免反复给予化合物,对于受试者和医生增加便利。许多类型的释放传递系统为本领域普通技术人员可得到的和已知的。它们包括聚合物基质系统比如聚(丙交酯-乙交酯)、共聚草酸酯、聚己内酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚羟基丁酸和聚酸酐。含有药物的上述聚合物的微囊在例如美国专利第5075109号中得到描述。传递系统也包括非聚合物系统,它们是:包括甾醇比如胆固醇、胆固醇酯和脂肪酸的类脂或中性脂肪例如单-、二-和三-甘油酸酯;水凝胶释放系统、硅橡胶系统、基于肽的系统、蜡包衣、使用常规粘合剂和赋形剂的压制片剂,部分融合的植入剂等。具体实例包括(但不限于):(a)侵蚀系统,其中本发明药物被包含在基质内的的形式中,例如

在美国专利第4452775、4675189和5736152号中描述的那些基质,和(b)扩散系统,其中活性成分在受控速率下自聚合物比如在美国专利第3854480、5133974和5407686号中描述的聚合物弥散。另外,可使用基于泵的硬件装置系统,其中一些适合于植入。

组合物可以溶液的形式给药,例如水或等渗盐水、缓冲或非缓冲的,或者作为混悬剂用于作为滴剂或作为喷雾剂鼻内给药。优选地,这样的溶液剂或悬浮剂相对于鼻分泌物为等渗的并具有大约相同的pH,范围例如在约pH 4.0-约pH 7.4或在pH 6.0-pH 7.0。缓冲剂应为生理学上适配的并包括,简单地举例的磷酸盐缓冲液。例如,代表性的鼻减充血剂被描述为缓冲至约6.2的pH(Remington's Pharmaceutical Sciences, Arthur Osol编辑,第1445页(1980))。当然,普通技术人员可易于确定用于鼻给药的无害含水载体的合适含盐量和pH。

含有组合物的鼻内剂型的其它非限定性实例包括具有粘度为例如约10-约3000cps、或约2500-6500cps或更大的鼻凝胶剂、霜剂、糊剂或软膏剂,其可提供与鼻粘膜表面更持久的接触。这样的载体粘性制剂可简单地基于例如聚合物载体例如烷基纤维素和/或本领域熟知的其它高粘度生物可适配载体(参见例如Remington's,以上引用)。含有组合物的载体也可浸泡在纤维材料比如纱网(gauze)中,它们可应用于鼻粘膜表面以使得活性物质能够以分开的部分渗透到粘膜。

其它成分,比如本领域已知的防腐剂、着色剂、润滑剂或粘性矿物油或植物油、香味剂、天然或合成植物提取物比如芳香油和湿润剂及粘度增强剂比如甘油,也可包括在内以提供剂型的另外粘度、保湿性和愉快的质地和气味。

此外,为了组合物的溶液剂或混悬剂的鼻给药,用于产生滴剂、液滴和喷雾剂的各种装置为本领域可得到的。例如,包含分开部分的溶液剂可借助包括玻璃、塑料或金属分配管在内的简单滴管(或吸管),从中内容物借助手动力泵例如连接到一端的可伸缩橡皮袋提供的空气压力逐滴驱动给予鼻道。通过本领域熟知的手动或电动鼻内泵分散器或塑料挤瓶可提供细小的液滴和喷雾剂,例如其被设计成将空气和细微液滴的混合物吹入鼻腔。

与一种或多种赋形剂联合以产生单一剂型的本发明化合物的量将依所治疗的受试者、障碍或病症的严重性、给药速率、化合物的性质和开具处方医师的判断而进行必要变化。然而,有效剂量在以单次或分开的剂量每天约0.001-约100mg每kg体重每天,例如约0.05-约35mg/kg/天范围内。例如剂量为约0.0005-约2.5g/天。例如,剂量为以单次或分开的剂量的约0.0005-约1g/天。在一些情况下,低于上述范围下限的剂量水平可为更加足够的,而在其它情况下仍可采用更大剂量而不引起任何有害的副作用,条件是这样的更大剂量首先被分为若干小剂量用于全天给药。

关于给药途径和剂量方案的更多信息参见药物化学百科(Comprehensive Medicinal Chemistry)第5卷第25.3章(Corwin Hansch;Chairman of Editorial Board),Pergamon Press 1990,其通过引用特别地结合到本文中。

根据熟知的医学原理,用于本发明化合物治疗或预防目的的剂量大小应根据病症的性质和严重性、动物或患者的年龄和性别及给药途径自然变化。应该理解用于任何具体受试者的具体剂量水平和给药次数可以变化并应依包括本发明具体化合物的活性、受试者物种、年龄、体重、一般健康、性别和饮食、给药方式和次数、排泄速率、药物组合和具体病症的严重性在内的多种因素而定,但是不过可由本领域技术人员常规确定。

本发明化合物或其盐在一些方面与另一种治疗药物组合(例如以相同制剂或以分开的制剂)给予受试者(“组合疗法”)。本发明化合物与另一种治疗药物混合给药或以分开的制剂给药。当以分开的制剂给药时,本发明化合物和另一种治疗药物基本上同时或依序给药。一方面,本发明化合物与另一种用于治疗病症或疾病的治疗药物组合给予受试者。一方面,本发明化合物与另一种用于预防病症或疾病的治疗药物组合给予受试者。一方面,本发明化合物与用于预防病症或疾病的疫苗组合给予受试者。一方面,本发明化合物与感染性疾病疫苗组合给予受试者。一方面,本发明化合物与癌症疫苗组合给予受试者。

本发明化合物可用于与提高体液和/或细胞介导的免疫反应的任何物质比如肝病、细菌或寄生免疫原;灭活病毒、肿瘤衍生的、原生动物、生物体衍生的、真菌或细菌免疫原、类毒素、毒素;自体抗原;多糖、蛋白质,糖蛋白,肽,细胞疫苗、DNA疫苗、重组蛋白、糖蛋白、肽等联合使用,用于与例如BCG、霍乱、鼠疫、伤寒、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、甲型流感、乙型流感、副流感、小儿麻痹症、狂犬病、麻疹、腮腺炎、风疹、黄热病、破伤风、白喉、b型流感嗜血杆菌、肺结核、脑膜炎和肺炎球菌疫苗、腺病毒、HIV、水痘、巨细胞病毒、登革热、猫白血病、家禽瘟疫、HSV-1和HSV-2、猪霍乱、日本脑炎、呼吸道合胞体病毒、轮状病毒、乳头瘤病毒、黄热病和阿尔兹海默病联合使用的疫苗佐剂。

本发明化合物也可有助于具有削弱的免疫功能的个体。例如,本发明化合物可用于治疗或预防例如在移植患者、癌症患者和HIV患者中于抑制细胞介导的免疫力之后发生的机会性感染和肿瘤。

这样的组合疗法除本发明化合物以外还可包括常规手术或放射疗法或化学疗法。这样的化学疗法可包括一种或多种以下种类的抗肿瘤药物:(i)抗增殖/抗肿瘤药及其组合;(ii)细胞生长抑制剂;(iii)抑制癌细胞侵袭的药物;(iv)生长因子功能抑制剂;(v)抗血管生成药物;(vi)血管损伤剂;(vii)反义疗法;(viii)基因治疗方法;(ix)干扰素;和(x)免疫治疗方法。

可在本发明方法中与本发明化合物组合给药的用于治疗或预防呼吸道疾病的治疗药物包括(但不限于) β 肾上腺素能药物,其包括支气管扩张剂包括沙丁胺醇、硫酸异丙肾上腺素、奥西那林、硫酸特布他林、乙酸吡布特罗和沙美特罗、富美特罗;类固醇类包括二丙酸倍氯米松、氟尼缩松、氟替卡松、布地奈德和曲安奈德。与治疗或预防呼吸道疾病联合使用的抗炎药包括甾体类比如二丙酸倍氯米松、曲安奈德、氟尼缩松和氟替卡松。其它抗炎药包括色甘酸盐类例如色甘酸钠。其它作为支气管扩张剂的呼吸道药物包括抗胆碱能药物包括异丙托溴铵。抗组胺药包括(但不限于)苯海拉明、卡比沙明、氯马斯汀、茶苯海明、吡拉明(pryilamine)、曲吡那敏、氯苯那敏、溴苯那敏、羟嗪、赛克利嗪、美克洛嗪、氯环嗪、异丙嗪、多西拉敏、氯雷他定和特非那定。具体的抗组胺药包括氮草斯汀(Astelin®)、氯雷他定(Claritin®)、开瑞坦D(Claritin D®)、非索非那定(Allegra®)、Zyrtec®和二丙酸倍氯米松鼻喷雾剂。

在一些实施方案中,本发明化合物作为与干扰素- γ (IFN- γ)、肾上腺皮质激素比如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、氢化可的松、可的松、地塞米松、倍他米松等或其组合的联合疗法给药,用于治疗或预防间质性肺疾病比如特发性肺纤维化。

在一些实施方案中,本发明化合物以具有用于治疗囊性纤维化(“CF”)的已知治疗药物的联合疗法给药。用于治疗CF的治疗药物包括(但不限于)抗生素、抗炎药、DNAse(例如重组

人DNAse、阿法链道酶、氯化钙和氯化钠溶液(pulmozyme)、阿法链道酶)、粘液溶解药(例如N-乙酰半胱氨酸、Mucomyst™、Mucosil™)、减充血剂、支气管扩张剂(例如茶碱、异丙托溴铵)等。

在一些实施方案中,本发明的化合物被预防性给药用于预防心血管疾病,例如动脉粥样硬化。

在本发明的另一个实施方案中,提供制备的物品,或者含有用于治疗或预防以上述疾病的物质的“药剂盒”。

在一个实施方案中,药剂盒包含含有本发明组合物或其药学上可接受盐的容器。在一个实施方案中,本发明提供用于治疗或预防TLR7-和/或TLR8-介导的障碍的药剂盒。在另一个实施方案中,本发明提供用于可通过选择性调节患者体内免疫系统而治疗的病症或障碍的药剂盒。药剂盒可进一步包含在容器上或与容器有关的标签或包装插页。合适的容器包括例如瓶、小瓶、注射器、泡罩包装等。容器可由多种材料比如玻璃或塑料形成。容器容纳有以有效治疗或预防病症的量存在的本发明化合物或其药用制剂,并可具有灭菌入口(例如容器可为静脉输液袋或具有可经皮下注射针头刺破的塞子的小瓶)。标签或包装插页表明组合物用于治疗或预防选择的病症。在一个实施方案中,标签或包装插页表明包含本发明化合物的组合物可用于例如治疗或预防可通过调节TLR7-和/或TLR8-介导的细胞活性治疗的障碍。标签或包装插页也可表明组合物可用于治疗或预防其它障碍。作为选择,或者另外,药剂盒可进一步包含第二个包含药学上可接受的缓冲剂比如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液和葡萄糖溶液的容器。其可进一步包括自商业和用户观点来看为合乎需要的其它材料,包括其它缓冲剂、稀释剂、滤膜、针和注射器。

药剂盒可进一步包含用于给予本发明化合物的用法说明书,并且如果存在,还包含第二种药物制剂。例如,如果药剂盒包含第一种包含本发明化合物的组合物和第二种药物制剂,药剂盒可进一步包含用于同时、依序或分开给予有此需要的患者第一和第二种药用组合物。

在另一个实施方案中,药剂盒适合于传递本发明化合物的固体口服形式,例如片剂或胶囊剂。这样的药剂盒包括例如一定数目的单位剂量。这样的药剂盒可包括具有按照其所打算的用途导向的剂量的卡片。这样药剂盒的实例为“泡罩包装”。泡罩包装为包装工业熟知的并且广泛用于包装药物单位剂型。如果要求,可提供记忆辅助工具,例如以数字、字母或其它标记的形式存在或用历法插入,指定其中可给予剂量的治疗程序中的日期。

根据一个实施方案,药剂盒可包含(a)具有其中包含的本发明化合物的第一个容器,和任选地(b)具有其中包含的第二种药物制剂的第二个容器,其中第二种药物制剂包含第二种可通过选择性调节TLR7-和/或TLR8-介导的细胞活性有效治疗或预防病症或障碍的化合物。作为选择,或另外地,药剂盒可进一步包含第三个包含药学上可接受的缓冲剂,例如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液和葡萄糖溶液的容器。其可进一步包括自商业和用户的观点来看为合乎需要的其它材料,包括其它缓冲剂、稀释剂、滤膜、针和注射器。

在某些其它的实施方案中,其中药剂盒包含本发明化合物的药物制剂和第二种包含第二种治疗药物的剂型,药剂盒可包含用于含有分开的制剂的容器,比如分开的瓶或分开的铝箔包装;然而,分开的组合物也可包含在单一的、未分开的容器中。通常,药剂盒包含用于

给予分开组分的指导说明书。当分开的组分以不同剂型(例如口服和非肠道)给药时,以不同剂量间隔给药时,或当开具处方的医师要求滴定组合的各组分时,药剂盒形式为特别有利的。

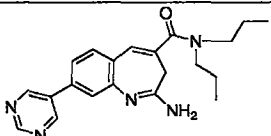
化合物的活性可根据在例如Gorden等,Journal of Immunology 177,第8164-8170页(2006)和Zhu等,Molecular Immunology,卷45(11),第3238-3242页(2008)中描述的方法得到评价。

TLR8活性的 MC_{50} 值例如如下所示:

化合物	结构	TLR8 (MC_{50})
143		45 nM
154		116 nM
106		10 nM
127		4 nM
124		104 nM
190		196 nM

TLR7活性的 MC_{50} 值例如如下所示:

化合物	结构	TLR7 (MC_{50})
178		767 nM

135		744 nM
-----	---	--------

实施例

为阐明本发明,以下实施例被包括在内。然而,应该理解这些实施例不限制本发明并且仅意欲提示实践本发明的方法。本领域技术人员应认识到所描述的化学反应可易于适合于制备许多本发明的其它化合物,并且用于制备本发明化合物的备选方法也视为处于本发明的范围内。例如,依据本发明的非示例性化合物的合成可通过对本领域技术人员显而易见的改进而成功地实施,例如,通过适当保护干扰基团,通过采用除所描述那些的本领域已知的其它合适试剂,和/或通过常规改进反应条件。或者,本文所公开或本领域已知的其它反应对于制备其它本发明的化合物应被视为具有适用性。

在以下所描述的实施例中,除非另外指明,所有温度以摄氏度提出。试剂购自商业供应商比如Aldrich Chemical Company、Lancaster、Acros、TCI、Alfa Aesar或Maybridge,并且无需进一步纯化即可使用,除非另外指明。

在以下所描述的实施例中,术语“实施例编号指的是“化合物编号”。例如,实施例101指的是化合物101和/或与化合物113有关的合成方法。

以下所阐述的反应通常在氮气或氩气的正压下或用干燥管(除非另外指明)在无水溶剂中进行,并且反应瓶通常配备有橡皮隔板用于经注射器引入底物和试剂。玻璃器皿被烘箱干燥和/或加热干燥。

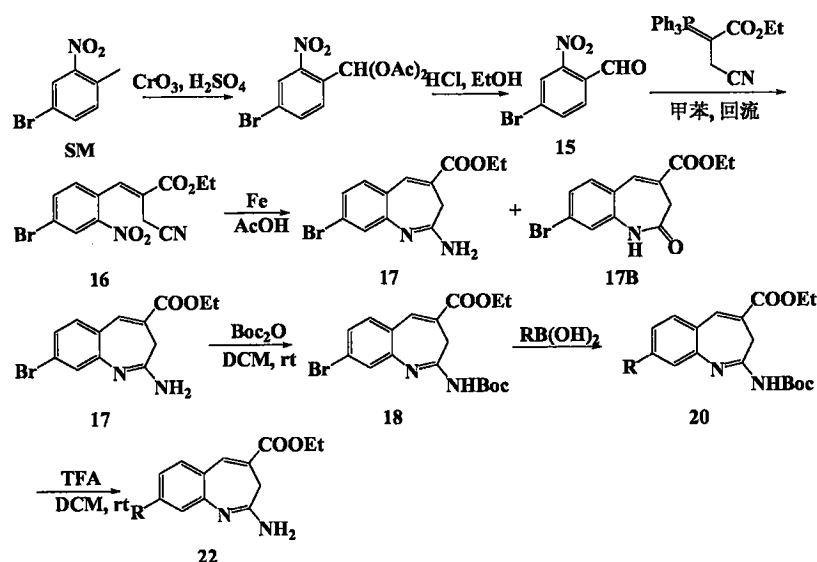
微波反应在Biotage Initiator系统中进行。

柱层析在Biotage系统或具有硅胶柱或硅胶SepPak管柱(Waters)的Isolute Flash Si SPE柱(制造商:Biotage AB)上进行。在分别于400MHz和376MHz下操作的Varian设备上记录¹H和¹⁹F NMR谱。¹H-NMR谱作为CDCl₃或d₆-DMSO溶液得到(以ppm报道),使用氯仿(7.26ppm)或四甲基硅烷(0ppm)作为参照标准。当报道峰多重性时,使用以下缩写:s(单峰),d(双重峰),t(三重峰),q(四重峰),br(宽峰),dd(两个双重峰),dt(两个三重峰),m(多重峰)。

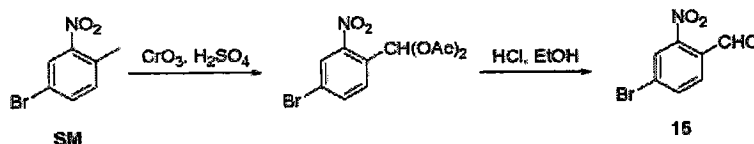
实施例1

合成程序

流程II. 整体合成路线



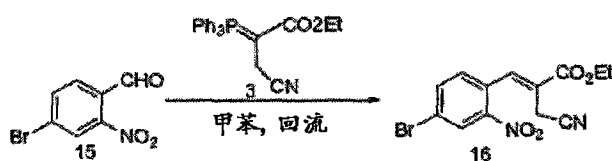
1. 化合物15的合成



在装配有机械搅拌器、滴液漏斗和温度计,用冰盐浴围绕的三颈烧瓶中放置400mL乙酸酐和50g(0.23摩尔)的4-溴-1-甲基-2-硝基苯。伴随搅拌下向该溶液中缓慢加入54mL浓硫酸。当混合物已经冷却至0℃,伴随搅拌下以温度不超过10℃这样的速率缓慢加入64g三氧化铬在360mL乙酸酐中的溶液并在加入完成后于5-10℃下在冰水浴中继续搅拌2小时。将烧瓶的内容物倾入到冰和水的混合物中。过滤固体并用水洗涤直到洗涤物为无色。将产物悬浮于300mL的2%碳酸钠水溶液中并搅拌。在彻底混合后,过滤固体并用水洗涤且干燥。

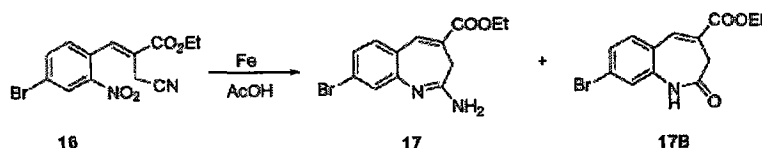
将二乙酸酯在272mL浓盐酸、250mL水和80mL乙醇的混合物中的混悬液搅拌并回流45分钟。然后使混合物冷却至室温并过滤固体且用水洗涤。粗产物经柱纯化(22g,42%)。

2. 化合物16的合成



将醛(0.73g,3.17mmol)和叶立德(1.42g,3.65mmol)在甲苯(8mL)中的混合物轻轻回流2.5小时。使反应混合物冷却至室温并减压浓缩,得到粗物质,其无需进一步纯化即可直接使用。

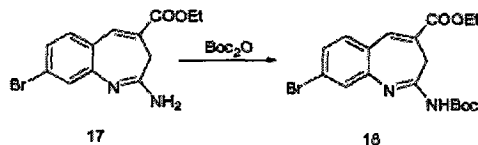
3. 化合物17和17B的合成



在室温下,向粗品腈在AcOH(25ml)中的溶液中加入铁(1.15g,20.61mmol)。生成的混合物在85℃下加热4小时。使反应混合物冷却至室温并用CH₂Cl₂(8mL)稀释。过滤生成的混合物,固体用CH₂Cl₂洗涤。减压浓缩滤液,得到粘稠的油。向粗品物料中加入CH₂Cl₂(8mL)。伴随

搅拌下先后缓慢加入 Na_2CO_3 水溶液和水直到其 $\text{pH}=9-10$ 。滤出混合物并用 CH_2Cl_2 洗涤。分离有机层。水层用 CH_2Cl_2 提取。分离有机层。水层用 CH_2Cl_2 提取。合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩混合物,得到粗物质,其经硅胶快速柱层析法纯化,得到基于 $^1\text{H-NMR}$ 的0.329g(33%对于两步)所需产物。

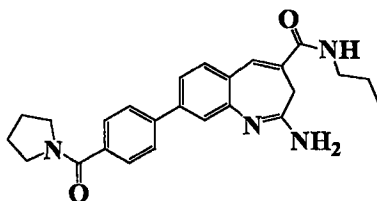
4. 化合物18的合成



在室温下,向在DCM(25mL)中的苯并氮杂**草**(2.34g, 7.57mmol)中加入 Boc_2O (2.06g, 9.46mmol)。搅拌反应混合物20小时。生成的混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水连续洗涤。分离有机层并经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物,其经硅胶快速柱层析法(10% EtOAc在己烷中)纯化,得到1.64g(52.9%)所需产物。

5. 物质的合成

实施例101



(1E, 4E)-2-氨基-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂**草**-4-甲酰胺

步骤A: (E)-1-(4-溴-2-硝基苯乙烯基)吡咯烷的制备: 将4-溴-2-硝基甲苯(100g, 463mmol)、吡咯烷(46.2mL, 565mmol)和N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇(75.6mL, 565mmol)的溶液在 110°C 下回流4小时。使反应混合物冷却至室温并减压浓缩,得到粗品(E)-1-(4-溴-2-硝基苯乙烯基)吡咯烷,其无需进一步纯化即可直接使用。

步骤B: 4-溴-2-硝基苯甲醛的制备: 向高碘酸钠(298g, 1.40mmol)在THF- H_2O (4L, 1:1)中的 0°C 的溶液中加入(E)-1-(4-溴-2-硝基苯乙烯基)吡咯烷(138g, 464mmol)。搅拌混合物15小时,然后过滤以除去固体沉淀。自滤液分离水层并用EtOAc(4x200mL)提取。合并的有机层用 H_2O (2x200mL)洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物,其经硅胶快速柱层析法(5% EtOAc在己烷中)纯化,得到91g(86%)的4-溴-2-硝基苯甲醛。

步骤C: 3-硝基-4'-(吡咯烷-1-羰基)联苯-4-甲醛的制备: 在室温下,向4-溴-2-硝基苯甲醛(20.2g, 87.9mmol)、4-(吡咯烷-1-羰基)苯基硼酸(21.2g, 96.7mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (508mg, 0.440mmol)在甲苯(200mL)中的溶液中先后加入EtOH(40mL)和 Na_2CO_3 (70.0mL, 140mmol, 2M水溶液)。将生成的混合物于 100°C 下加热18小时。使反应混合物冷却至室温并分离有机层。水层用EtOAc(300mL)提取。合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到粗物质,使其与另一批得自以相同反应规模另外进行的粗物质合并。合并的粗物质经硅胶快速柱层析法(CH_2Cl_2 -1% MeOH在 CH_2Cl_2 中)纯化,得到51g(90%)的3-硝基-4'-(吡咯烷-1-羰基)联苯-4-甲醛。

步骤D: (E)-2-(氰基甲基)-3-(3-硝基-4'-(吡咯烷-1-羰基)联苯-4-基)丙烯酸乙酯的

制备:将3-硝基-4'-(吡咯烷-1-羰基)联苯-4-甲醛(20.0g,61.7mmol)和 α -氰基甲基乙氧甲酰基(carboethoxy)亚乙基三苯基膦(26.3g,67.8mmol)在甲苯(200mL)中的混合物轻轻回流2.5小时。使反应混合物冷却至室温并减压浓缩,得到粗品(E)-2-(氰基甲基)-3-(3-硝基-4'-(吡咯烷-1-羰基)联苯-4-基)丙烯酸乙酯,其无需进一步纯化即可直接使用。

步骤E:(1E,4E)-2-氨基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂 $\bar{C}$ -4-羧酸乙酯的制备:在室温下,向粗品(E)-2-(氰基甲基)-3-(3-硝基-4'-(吡咯烷-1-羰基)联苯-4-基)丙烯酸乙酯在AcOH(650mL)中的溶液中加入铁(29.1g,521mmol)。将生成的混合物在85℃下加热4小时。使反应混合物冷却至室温并用CH₂Cl₂(250mL)稀释。滤出固体并用CH₂Cl₂(200mL)洗涤。减压浓缩滤液,得到粗物质,将其用CH₂Cl₂(250mL)再次稀释。伴随剧烈搅拌下向该混合物中缓慢加入饱和Na₂CO₃水溶液(~330mL)直到其变为碱性(pH~9-10)。滤出生成的混合物并用CH₂Cl₂(~250mL)洗涤。分离水层并用CH₂Cl₂(2x150mL)提取。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并过滤,得到粗物质,将其用EtOAc(70mL)稀释。混合物于室温下保持16小时。过滤混悬液。所滤出的固体用EtOAc(100mL)洗涤,得到粗产物,将其用少量CH₂Cl₂洗涤,得到20g(62%基于95%纯度)的(1E,4E)-2-氨基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂 $\bar{C}$ -4-羧酸乙酯。

步骤F:(1E,4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂 $\bar{C}$ -4-羧酸乙酯的制备:在室温下,向(1E,4E)-2-氨基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂 $\bar{C}$ -4-羧酸乙酯(9.60g,23.8mmol)在CH₂Cl₂(100mL)中的混合物中加入Boc₂O(5.97mg,27.4mmol)。将反应混合物搅拌3天。生成的混合物用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。分离有机层并经MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到12.7g的粗品(1E,4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂 $\bar{C}$ -4-羧酸乙酯,其无需进一步纯化即可直接使用。检测到MS APCI(+)m/z 504(M+1)。

步骤G:(1E,4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂 $\bar{C}$ -4-羧酸的制备:在0℃下,向(1E,4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂 $\bar{C}$ -4-羧酸乙酯(12.0g,23.8mmol)在THF-EtOH(60mL/60mL)中的溶液中加入4N LiOH水溶液(23.8mL,95.3mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌21小时。在21和24小时之后两次加入另外的6mL 4N LiOH水溶液。在搅拌另外6小时之后,减压浓缩生成的混合物,得到粗物质,将其用水(50mL)稀释并用1N磷酸水溶液(~450mL)酸化至pH为~3.5。在酸化期间加入~250mL的CH₂Cl₂以自粘性混悬液提取出粗产物。使用塞满C盐的玻璃滤器滤出在酸化期间所形成的固体。分离水层并用CH₂Cl₂(3x100mL)提取。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到10.2g(90%)的粗品(1E,4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂 $\bar{C}$ -4-羧酸,其无需进一步纯化即可直接使用。检测到MS APCI(+)m/z 476(M+1)。

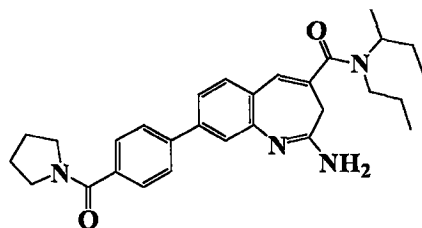
步骤H:(1E,4E)-4-(丙基氨基甲酰基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂 $\bar{C}$ -2-基氨基甲酸叔丁基酯的制备:在室温下,搅拌(1E,4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂 $\bar{C}$ -4-羧酸(200mg,0.42mmol)、HOBt(114mg,0.84mmol)和EDCI(161mg,0.84mmol)在DMF(5mL)中的混合物1小时。在室温下,向该混合物

中加入三乙胺(0.12mL, 0.84mmol)和丙-1-胺(0.043mL, 0.53mmol)。将生成的溶液搅拌另外2小时。反应混合物用EtOAc(5mL)稀释并用饱和NH₄Cl水溶液洗涤。分离水层并用EtOAc(3x5mL)提取。合并的有机层用盐水(5mL)、饱和NaHCO₃水溶液(5mL)和盐水(5mL)洗涤。有机层经MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗品(1E, 4E)-4-(丙基氨基甲酰基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-2-基氨基甲酸叔丁基酯, 其无需进一步纯化即可直接使用。

步骤I: (1E, 4E)-2-氨基-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-甲酰胺的制备: 在0℃下, 向(1E, 4E)-4-(丙基氨基甲酰基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-2-基氨基甲酸叔丁基酯(450mg, 0.87mmol)的CH₂Cl₂(5mL)溶液中加入2, 2, 2-三氟乙酸(1.36mL, 17.4mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌2小时。减压浓缩反应混合物, 得到粗物质, 将其用CH₂Cl₂(10mL)和饱和NaHCO₃水溶液(15mL)再次稀释。将生成的混合物在室温下搅拌30分钟。分离水层并用CH₂Cl₂(1x10mL)提取。合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液(2x10mL)和盐水(1x10mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 再次得到粗物质, 将其经硅胶快速柱层析法(1-5% MeOH在CH₂Cl₂中, 梯度)纯化, 得到27mg(7%)的(1E, 4E)-2-氨基-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-甲酰胺。检测到MSAPCI(+)m/z 417(M+1); ¹H-NMR(400MHz, d₆-DMSO)δ 8.27(t, 1H), 7.75(d, 2H), 7.62(d, 2H), 7.50(d, 2H), 7.41(d, 2H), 3.43-3.51(m, 4H), 3.18(q, 2H), 2.99(s, 2H), 1.81-1.90(m, 4H), 1.48-1.58(m, 2H), 0.90(t, 3H)。

以下实施例102和103通过如在实施例101中描述的步骤(步骤H和I), 使用(1E, 4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-羧酸和N-丙基丁-2-胺或二异丁胺而制备。

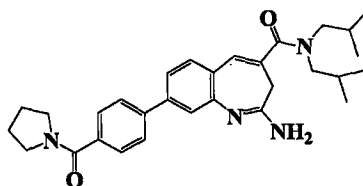
实施例102



(1E, 4E)-2-氨基-N-仲丁基-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-甲酰胺

检测到MS APCI(+)m/z 473(M+1); ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)δ 7.67(d, 2H), 7.60(d, 2H), 7.52(s, 1H), 7.36(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 6.80(s, 1H), 4.21-4.26(m, 1H), 3.67(t, 2H), 3.50(t, 2H), 3.37-3.44(m, 1H), 2.95-3.10(m, 1H), 2.92(d, 1H), 2.79(d, 1H), 1.88-2.00(m, 4H), 1.50-1.77(m, 4H), 1.29(d, 3H), 0.94(t, 3H), 0.86(br s, 3H)。

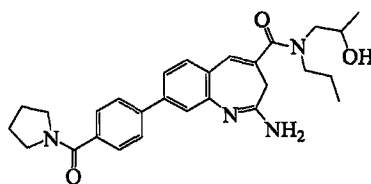
实施例103



(1E,4E)-2-氨基-N,N-二异丁基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-甲酰胺

检测到MS APCI(+)m/z 487(M+1); ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.68(d, 2H), 7.60(d, 2H), 7.51(s, 1H), 7.39(d, 1H), 7.31(dd, 1H), 6.82(s, 1H), 3.67(t, 2H), 3.51(t, 2H), 3.22-3.52(br s, 4H), 2.81(s, 2H), 1.88-2.14(m, 6H), 0.90(br s, 12H)。

实施例104



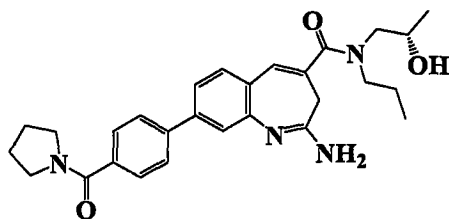
(1E,4E)-2-氨基-N-(2-羟基丙基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-甲酰胺

步骤A: 2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-N-丙基丙-1-胺的制备: 向1-(丙基氨基)丙-2-醇(8.00g, 68.3mmol)、叔丁基氯代二甲基硅烷(10.9g, 72.4mmol)和催化量的DMAP在CH₂Cl₂(68mL)中的0℃下的溶液中滴加TEA(9.61mL, 68.3mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌20小时。加入另外1mL的TEA并搅拌另外20小时。加入水(60mL)。分离这些层。水层用EtOAc(1x)提取。合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗物质, 将其在此过滤, 定量得到2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-N-丙基丙-1-胺, 其无需进一步纯化即可直接使用。

步骤B: (1E,4E)-2-氨基-N-(2-羟基丙基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-甲酰胺的制备: 标题化合物通过如在实施例101中描述的程序(步骤H和I), 使用(1E,4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-羧酸和2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-N-丙基丙-1-胺而制备。检测到MS APCI(+)m/z 475(M+1); ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.67(d, 2H), 7.60(d, 2H), 7.49(s, 1H), 7.29-7.34(m, 2H), 6.87(s, 1H), 4.11(br s, 1H), 3.48-3.71(m, 7H), 3.29(dd, 1H), 2.93(d, 1H), 2.80(d, 1H), 1.86-2.01(m, 4H), 1.61-1.74(m, 2H), 1.22(d, 3H), 0.91(t, 3H)。

以下实施例105和106通过实施例104的手性分离(柱: Chiral Tech IA semi-prep column(10mmx250mm); 流速: 4.8mL/分钟; UV: 220nm, 溶剂: EtOH-异辛烷(50:50))而制备。其绝对构型任意指定。

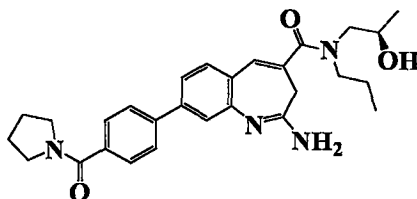
实施例105



(1E,4E)-2-氨基-N-((S)-2-羟基丙基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂**草**-4-甲酰胺

保留时间10.08分钟。

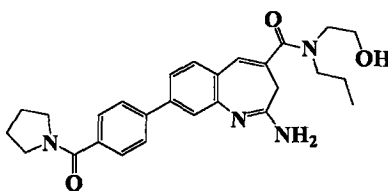
实施例106



(1E,4E)-2-氨基-N-((R)-2-羟基丙基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂**草**-4-甲酰胺

保留时间9.09分钟。

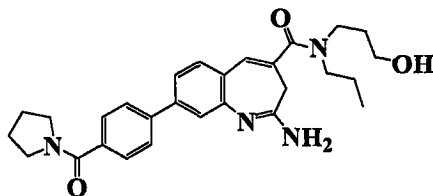
实施例107



(1E,4E)-2-氨基-N-(2-羟基乙基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂**草**-4-甲酰胺

标题化合物通过如在实施例104中描述的步骤,使用(1E,4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂**草**-4-羧酸和N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基)丙-1-胺而制备,N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙基)丙-1-胺通过如在实施例104中描述的程序(步骤A),使用2-(丙基氨基)乙醇而制备。检测到MSAPCI(+) m/z 461($M+1$); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.68(d,2H),7.60(d,2H),7.49(s,1H),7.29-7.35(m,2H),6.88(s,1H),3.84(s,2H),3.67(t,4H),3.50(t,4H),2.84(s,2H),1.88-2.00(m,4H),1.66-1.72(m,2H),0.93(t,3H)。

实施例109



(1E,4E)-2-氨基-N-(3-羟基丙基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]

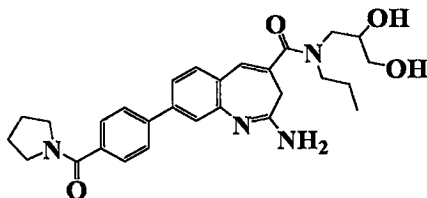
氮杂**草**-4-甲酰胺

步骤A: 3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-N-丙基丙-1-胺的制备: 标题化合物通过如在实施例104中描述的程序(步骤A), 使用3-(丙基氨基)丙-1-醇而制备。

步骤B: (1E, 4E)-4-((3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙基)(丙基)氨基甲酰基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂**草**-2-基氨基甲酸叔丁基酯的制备: 标题化合物通过如在实施例101中描述的程序(步骤H), 使用(1E, 4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂**草**-4-羧酸和3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-N-丙基丙-1-胺而制备。检测到MS APCI(+)m/z 689。

步骤C: (1E, 4E)-2-氨基-N-(3-羟基丙基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂**草**-4-甲酰胺的制备: 向(1E, 4E)-4-((3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙基)(丙基)氨基甲酰基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂**草**-2-基氨基甲酸叔丁基酯(459mg, 0.37mmol)在CH₂Cl₂(4mL)中的0℃的混合物中加入TFA(1.00mL)。使生成的混合物温热至室温并搅拌1小时。减压浓缩反应混合物, 得到粗物质, 将其用甲苯-EtOH(3mL/1mL)共沸两次。将粗物质减压干燥30分钟。使粗物质再次溶于CH₂Cl₂(~3mL)中并在室温下用在MeOH中的NH₃(0.30mL, 2.1mmol, 7N溶液在MeOH中)处理。将生成的混合物搅拌1小时。减压浓缩生成的混合物, 得到粗物质, 将其经硅胶快速柱层析法(3-7% MeOH在CH₂Cl₂中, 梯度)纯化, 得到105mg(59%)的(1E, 4E)-2-氨基-N-(3-羟基丙基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂**草**-4-甲酰胺。检测到MS APCI(+)m/z 475; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)δ 7.67(d, 2H), 7.60(d, 2H), 7.51(br s, 1H), 7.30-7.37(m, 2H), 6.88(s, 1H), 3.60-3.69(m, 6H), 3.48-3.52(m, 4H), 2.83(s, 2H), 1.82-2.00(m, 6H), 1.68-1.74(m, 2H), 0.93(t, 3H)。

实施例110



(1E, 4E)-2-氨基-N-(2,3-二羟基丙基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂**草**-4-甲酰胺

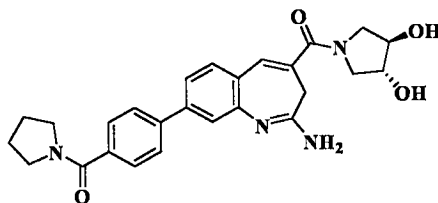
步骤A: 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醛的制备: 在-60℃下, 将无水DMSO(3.41mL, 48mmol)的CH₂Cl₂(5mL)溶液滴加入到**草**酰氯(1.92mL, 22mmol)在CH₂Cl₂(50mL)中的搅拌着的溶液中。向该混合物中加入(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基)-甲醇(2.48mL, 20mmol)的CH₂Cl₂(10mL)溶液。将生成的混合物于-60℃下搅拌15分钟。滴加TEA(13.9mL, 100mmol)。然后使反应混合物温热至室温。加入水(50mL)和CH₂Cl₂(50mL)。分离有机层并用水(25mL)洗涤。水层用CH₂Cl₂(3x 50mL)提取。有机层经MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗品2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醛, 其无需进一步纯化即可直接使用。

步骤B: N-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)丙-1-胺的制备: 向丙胺(0.72mL, 7.7mmol)和2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醛(1.0g, 7.7mmol)在1,2-二氯乙烷(25mL)中的溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.28g, 10.8mmol)。将混合物于室温下搅拌1.5小时。然

后反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液猝灭并用EtOAc提取。有机层经MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到粗物质,将其经硅胶快速柱层析法(CH₂Cl₂-10%MeOH在CH₂Cl₂中,梯度)纯化,得到1.26g(73%)的N-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)丙-1-胺。

步骤C:(1E,4E)-2-氨基-N-(2,3-二羧基丙基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-甲酰胺的制备:标题化合物通过如在实施例101中描述的程序(步骤H和I),使用(1E,4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-羧酸和N-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)丙-1-胺而制备。

实施例112



(4-(((1E,4E)-2-氨基-4-((3R,4R)-3,4-二羟基吡咯烷-1-羰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮

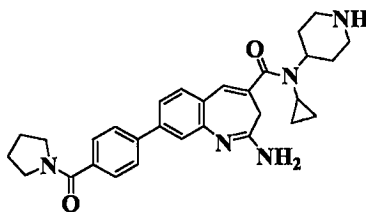
步骤A:(3R,4R)-1-苄基-3,4-双(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)吡咯烷的制备:向(3R,4R)-1-苄基吡咯烷-3,4-二醇(7.00g,36.2mmol)和1H-咪唑(10.9g,159mmol)在DMF(35mL)中的0℃溶液中加入叔丁基氯代二甲基硅烷(12.0g,79.7mmol)。在搅拌10分钟后,将混合物加热至60℃反应4小时。在冷却至室温后,反应物用H₂O(25mL)稀释并用石油醚(pet ether)(3x 20mL)提取。合并的有机层用H₂O(2x 20mL)和饱和NaHCO₃水溶液(2x 20mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品,将其经硅胶塞柱过滤(1%MeOH在CH₂Cl₂中),得到13.4g(88%)的(3R,4R)-1-苄基-3,4-双(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)吡咯烷。

步骤B:(3R,4R)-3,4-双(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)吡咯烷的制备:在H₂气氛(气囊)下,将(3R,4R)-1-苄基-3,4-双(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)吡咯烷(13.4g,31.8mmol)和Pd(OH)₂/C(2.23g,3.18mmol,20%)在MeOH(134mL)中的混合物搅拌20小时。反应混合物通过C盐柱塞过滤并减压浓缩,得到10.5g(91%)的粗品(3R,4R)-3,4-双(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)吡咯烷,其无需进一步纯化即可直接使用。

步骤C:(4-(((1E,4E)-2-氨基-4-((3R,4R)-3,4-二羟基吡咯烷-1-羰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮的制备:标题化合物通过如在实施例101中描述的程序(步骤H和I),用浓HCl替代TFA,使用(1E,4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-羧酸和(3R,4R)-3,4-双(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)吡咯烷而制备。

以下实施例115和117通过如在实施例101中描述的程序(步骤H和I),使用(1E,4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-羧酸和合适的胺(2-甲基-1-(丙基氨基)丙-2-醇通过在J. Am. Chem. Soc. 1939, 61, 3562)中报导的步骤制备)或羟胺而制备。

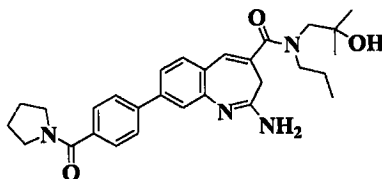
实施例115



(1E,4E)-2-氨基-N-环丙基-N-(哌啶-4-基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-甲酰胺

m/z (APCI-pos) $M+1=481.2$ 。

实施例117

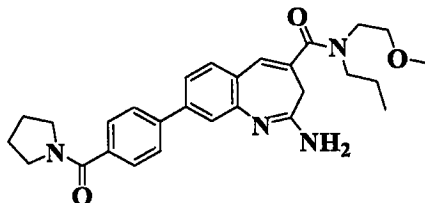


(1E,4E)-2-氨基-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-甲酰胺

m/z (APCI-pos) $M+1=489.2$ 。

以下实施例119、120、121和122通过如在实施例101中描述的程序(步骤H和I),使用(1E,4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-羧酸和合适的胺而制备。

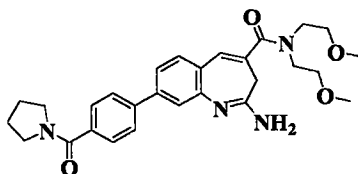
实施例119



(1E,4E)-2-氨基-N-(2-甲氧基乙基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-甲酰胺

检测到MS APCI(+) m/z 475($M+1$); 1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.67(d,2H),7.60(d,2H),7.52(s,1H),7.37(d,1H),7.31-7.33(m,1H),6.91(s,1H),3.68(t,4H),3.58(br s,2H),3.50(t,4H),3.37(s,3H),2.85(s,2H),1.88-2.01(m,4H),1.62-1.70(m,2H),0.93(t,3H)。

实施例120

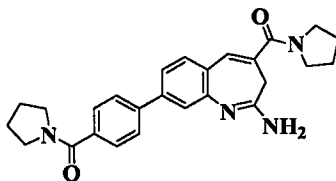


(1E,4E)-2-氨基-N,N-双(2-甲氧基乙基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-甲酰胺

检测到MS APCI(+) m/z 491($M+1$); 1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.67(d,2H),7.60(d,2H),

7.50(s,1H),7.38(d,1H),7.30(dd,1H),6.99(s,1H),3.76(br s,4H),3.67(t,2H),3.60(br s,4H),3.50(t,2H),3.37(s,6H),2.83(s,2H),1.88-2.00(m,4H)。

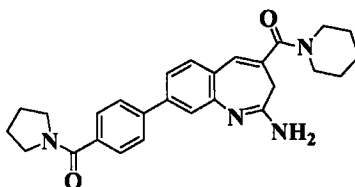
实施例121



(4-((1E,4E)-2-氨基-4-(吡咯烷-1-羰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮

检测到MS APCI(+) m/z 429(M+1);¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.68(d,2H),7.60(d,2H),7.51(s,1H),7.38(d,1H),7.30(d,1H),7.06(s,1H),3.74(br s,2H),3.67(br s,2H),3.60(br s,2H),3.50(br s,2H),2.88(s,2H),1.90-1.97(m,8H)。

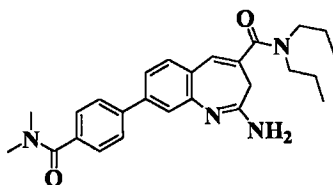
实施例122



(4-((1E,4E)-2-氨基-4-(哌啶-1-羰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯基)(哌啶-1-基)甲酮

检测到MS APCI(+) m/z 443(M+1);¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.68(d,1H),7.62-7.67(m,4H),7.56(dd,1H),7.45(d,1H),6.93(s,1H),3.66-3.70(m,6H),3.49(t,2H),3.23(s,2H),1.90-2.01(m,4H),1.74(m,2H),1.67(m,4H)。

实施例124



(1E,4E)-2-氨基-8-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-甲酰胺

步骤A:(E)-3-(4-溴-2-硝基苯基)-2-(氰基甲基)丙烯酸乙酯的制备:将4-溴-2-硝基苯甲醛(30.0g,130.4mmol)和 α -氰基甲基乙氧甲酰基亚乙基三苯基膦(54.4g,140mmol)在甲苯(480mL)中的混合物于110℃下加热3小时。使反应混合物冷却至室温。滤出固体并用甲苯(50mL)洗涤。滤液再次减压浓缩,得到粗物质,将其在庚烷(100mL)中研磨。滤出沉淀并用庚烷(20mL)洗涤。在减压干燥后将粗产物于室温下用MeOH(250mL)处理并在30分钟期间涡旋几次。混合物于冰箱中保持16小时,过滤并用预冷却的MeOH(2x 20mL)淋洗,得到36.6g(83%)的(E)-3-(4-溴-2-硝基苯基)-2-(氰基甲基)丙烯酸乙酯。

步骤B:(1E,4E)-2-氨基-8-溴-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-羧酸乙酯的制备:将(E)-3-(4-

溴-2-硝基苯基)-2-(氰基甲基)丙烯酸乙酯(20.0g, 59.0mmol)在AcOH(380mL)中的混合物加热至80℃。保持内温低于100℃下,向该混合物中经1小时分批加入铁(19.8g, 354mmol)。在完成加入铁粉后,将反应混合物于80-85℃下加热另外2.5小时,直到起始原料在HPLC上消失。使反应混合物冷却至室温并通过塞满C盐的GF/F滤器过滤,用AcOH淋洗。减压浓缩滤液,得到粗物质,将其用水(150mL)稀释。含水混合物用饱和NaHCO₃水溶液(200mL)处理直到其变为碱性(pH>8)。向混悬液中加入另外的EtOAc(350mL)。使全部混合物通过塞满C盐的滤器过滤。滤出的固体用EtOAc(300mL)稀释,搅拌15分钟并再次过滤。再一次重复伴随固体滤出的该过程。合并所有有机层并先后用饱和NaHCO₃水溶液(300mL)和盐水(300mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤同时用EtOAc淋洗并减压浓缩,得到粗物质,将其用乙醚(100mL)研磨,得到16.5g(91%)的(1E,4E)-2-氨基-8-溴-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-羧酸乙酯。

步骤C:(1E,4E)-8-溴-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-羧酸乙酯的制备:向(1E,4E)-2-氨基-8-溴-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-羧酸乙酯(16.5g, 53.4mmol)在CH₂Cl₂(165mL)中的0℃混悬液中加入TEA(11.2ml, 80.2mmol)。将生成的混合物在0℃下搅拌10分钟。在0℃下,向该混合物中加入在CH₂Cl₂(10mL)中的Boc₂O(17.5g, 80.2mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌24小时。加入另外1.16g(5.32mmol)的Boc₂O和0.75mL(5.35mmol)的TEA。将生成的混合物搅拌另外24小时。反应混合物用水(65mL)猝灭。分离有机层并用CH₂Cl₂(65mL)提取水层。合并的有机层先后用饱和NaHCO₃水溶液(2x 100mL)和盐水(100mL)洗涤。有机层经MgSO₄干燥,过滤并用CH₂Cl₂淋洗且减压浓缩,得到粗物质,将其用庚烷(100mL)处理。将粗物质在庚烷中的混悬液在室温下搅拌1.5小时,过滤并用庚烷淋洗,得到19.0g(87%)的(1E,4E)-8-溴-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-羧酸乙酯。检测到MS APCI(+)m/z 409,411(M+1, Br模式)。

步骤D:(1E,4E)-8-溴-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-羧酸的制备:向(1E,4E)-8-溴-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-羧酸乙酯(15.0g, 36.7mmol)在THF(195mL)中的-15℃溶液中经10分钟缓慢加入1N NaOH水溶液(55.0ml, 55.0mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌18小时。将反应混合物倾入到冰冷的水(500mL)中。混合物的pH用0.5N HCl水溶液(~260mL)小心调节至5-6。生成的混合物用EtOAc提取。水层用EtOAc(1x)提取。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤同时用EtOAc淋洗并减压浓缩,得到粗物质,将其用MeCN(20mL)研磨。滤出固体并减压干燥,得到7.56g(54%)所需产物。再次减压浓缩滤液,得到第二批粗物质,将其再次用MeCN研磨,得到另外1.33g(9.5%)的产物。得到总计8.89g(64%)的(1E,4E)-8-溴-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-羧酸。检测到MS APCI(+)m/z 381,383(M+1, Br模式)。

步骤E:(1E,4E)-8-溴-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-2-基氨基甲酸叔丁基酯的制备:经5分钟向二丙胺(2.16ml, 15.7mmol)在CH₂Cl₂(50mL)中的-10℃溶液中先后加入EDCI(3.02g, 15.7mmol)和二异丙基乙胺(2.97ml, 17.1mmol)。将生成的混合物在-15℃搅拌40分钟。保持反应温度在-15至-12℃,向反应混合物中经5分钟先后加入(1E,4E)-8-溴-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-羧酸(5.00g, 13.1mmol)和HOBt(2.13g, 15.7mmol)。使生成的混合物温热至室温并搅拌19小时。将反应混合物倾入水(50mL)中。分

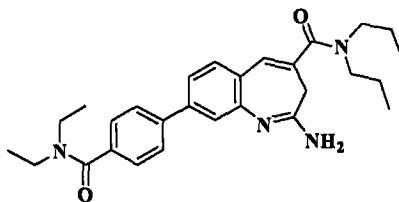
离有机层,水层用CH₂Cl₂(50mL)提取。合并的有机层用饱和NH₄Cl水溶液(75mL)洗涤。分离有机层。饱和NH₄Cl水溶液再次用CH₂Cl₂(50mL)提取。合并的有机层先后用饱和NaHCO₃水溶液(2x 75mL)和盐水(2x 100mL)洗涤。有机层经MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到粗物质,将其溶于乙醚(50mL)并于冰箱中保持16小时。滤出沉淀并减压浓缩滤液,得到(1E,4E)-8-溴-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂²-基氨基甲酸叔丁基酯。检测到MS APCI(+)*m/z* 464,466(M+1,Br模式)。

步骤F:(1E,4E)-8-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-4-二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂²-基氨基甲酸叔丁基酯的制备:向在50mL圆底烧瓶中的Na₂CO₃(129mg,1.214mmol)中加入水(3.7mL),伴随用N₂鼓泡10分钟。在室温下,向该混合物中加入在EtOH(4.9mL)中的(1E,4E)-8-溴-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂²-基氨基甲酸叔丁基酯(200mg,0.40mmol)。生成的混合物用N₂鼓泡10分钟。加入Pd(OAc)₂(9.3mg,0.040mmol)和4,4'-(苯基亚膦基)双苯磺酸二钾水合物(45mg,0.081mmol)。伴随N₂鼓泡下使生成的混合物温热至65℃。向该混合物中加入4-(二甲基氨基甲酰基)苯基硼酸(97mg,0.49mmol)在EtOH(0.6mL)中的溶液。生成的混合物于65℃下搅拌1小时。使反应混合物冷却至室温并减压浓缩,得到粗物质,将其用水(5mL)和EtOAc(10mL)稀释。混合物通过GF/F过滤器过滤。分离水层并用EtOAc(10mL)提取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品产物,将其经硅胶快速柱层析法(CH₂Cl₂-2%MeOH在CH₂Cl₂中)纯化,得到178mg(83%)的(1E,4E)-8-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂²-基氨基甲酸叔丁基酯。检测到MS APCI(+)*m/z* 533(M+1)。

步骤G:(1E,4E)-2-氨基-8-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂²-4-甲酰胺的制备:标题化合物通过如在实施例101中描述的程序(步骤I)而制备。检测到MS APCI(+)*m/z* 433(M+1);¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δ 7.68(d,2H),7.49-7.51(m,3H),7.36(d,1H),7.30(dd,1H),6.83(s,1H),3.47(br s,4H),3.13(br s,3H),3.05(br s,3H),2.81(s,2H),1.62-1.72(m,4H),0.93(t,6H)。

以下实施例通过如在实施例124中描述的步骤(步骤F和G),使用(1E,4E)-8-溴-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂²-基氨基甲酸叔丁基酯和合适的硼酸而制备。

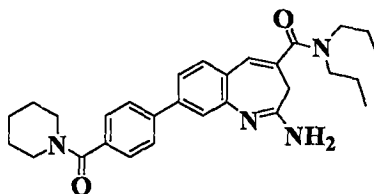
实施例125



(1E,4E)-2-氨基-8-(4-(二乙基氨基甲酰基)苯基)-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂²-4-甲酰胺

检测到MS APCI(+)*m/z* 461(M+1);¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δ 7.68(d,2H),7.50(d,1H),7.45(d,2H),7.36(d,1H),7.30(dd,1H),6.83(s,1H),3.56(br s,2H),3.47(br s,4H),3.33(br s,2H),2.81(s,2H),1.62-1.72(m,4H),1.25(br s,3H),1.17(br s,3H),0.93(t,6H)。

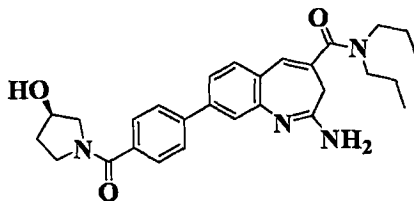
实施例126



(1E,4E)-2-氨基-8-(4-(哌啶-1-羰基)苯基)-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂 草 -4-甲酰胺

检测到MS APCI(+) m/z 473(M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.68(d, 2H), 7.46-7.50(m, 3H), 7.36(d, 1H), 7.29(dd, 1H), 6.83(s, 1H), 3.73(br s, 2H), 3.47(br s, 6H), 2.81(s, 2H), 1.62-1.70(m, 10H), 0.93(t, 6H)。

实施例127



(1E,4E)-2-氨基-8-(4-((R)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基)-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂 草 -4-甲酰胺

步骤A: (R)-1-苄基-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)吡咯烷的制备: 标题化合物通过如在实施例112中描述的程序(步骤A), 使用(R)-1-苄基吡咯烷-3-醇而制备。

步骤B: (R)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)吡咯烷的制备: 标题化合物通过如在实施例112中描述的程序(步骤B), 使用(R)-1-苄基-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)吡咯烷而制备。

步骤C: (R)-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)吡咯烷-1-基)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲酮的制备: 标题化合物通过如在实施例101中描述的程序(步骤H), 使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲酸和(R)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)吡咯烷而制备。

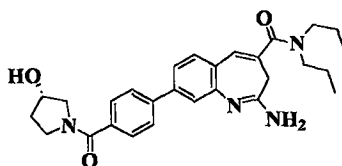
步骤D: (1E,4E)-8-(4-((R)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)吡咯烷-1-羰基)苯基)-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂 草 -2-基氨基甲酸叔丁基酯的制备: 标题化合物通过如在实施例124中描述的步骤(步骤F), 使用(1E,4E)-8-溴-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂 草 -2-基氨基甲酸叔丁基酯和(R)-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)吡咯烷-1-基)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲酮而制备。检测到MS APCI(+) m/z 689(M+1)。

步骤E: (1E,4E)-4-(二丙基氨基甲酰基)-8-(4-((R)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂 草 -2-基氨基甲酸叔丁基酯的制备: 向(1E,4E)-8-(4-((R)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)吡咯烷-1-羰基)苯基)-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂 草 -2-基氨基甲酸叔丁基酯(225mg, 0.327mmol)在THF(4mL)中的0℃溶液中加入TBAF(0.34mL, 0.34mmol, 1M溶液在THF中)的溶液。使生成的混合物温热至室温并搅拌1.5小时。反应混合物用EtOAc稀释并用盐水(2x)洗涤。有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗品(1E,

4E)-4-(二丙基氨基甲酰基)-8-(4-((R)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-2-基氨基甲酸叔丁基酯,其无需进一步纯化即可直接使用。检测到MS APCI(+) m/z 575(M+1)。

步骤F:(1E,4E)-2-氨基-8-(4-((R)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基)-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂^①草-4-甲酰胺的制备:标题化合物通过如在实施例101中描述的程序(步骤I),使用(1E,4E)-4-(二丙基氨基甲酰基)-8-(4-((R)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-2-基氨基甲酸叔丁基酯而制备。检测到MS APCI(+) m/z 475(M+1);¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.65(m,5H),7.33-7.38(m,2H),6.84(s,1H),4.60(br s,0.5H),4.47(br s,0.5H),3.45-3.83(m,8H),2.92(s,2H),1.99-2.12(m,2H),1.62-1.71(m,4H),0.93(t,6H)。

实施例128

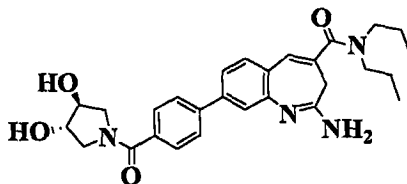


(1E,4E)-2-氨基-8-(4-((S)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基)-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂^①草-4-甲酰胺

标题化合物通过如在实施例127中描述的程序,使用(1E,4E)-8-溴-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-2-基氨基甲酸叔丁基酯和(S)-1-苄基吡咯烷-3-醇而制备。检测到MS APCI(+) m/z 475(M+1);¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.53-7.66(m,5H),7.32-7.38(m,2H),6.84(s,1H),4.60(br s,0.5H),4.47(br s,0.5H),3.46-3.84(m,8H),2.88(s,2H),1.99-2.11(m,2H),1.62-1.71(m,4H),0.93(t,6H)。

以下实施例129和130通过如在实施例124(步骤F)和实施例101(步骤I)中描述的程序,使用(1E,4E)-8-溴-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-2-基氨基甲酸叔丁基酯和((3S,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯基)甲酮或((3R,4R)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯基)甲酮制备。

实施例129



(1E,4E)-2-氨基-8-(4-((3S,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-羰基)苯基)-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂^①草-4-甲酰胺

步骤A:(3S,4S)-吡咯烷-3,4-二醇的制备:标题化合物通过如在实施例112(步骤B)中描述的程序,使用(3S,4S)-1-苄基吡咯烷-3,4-二醇制备。

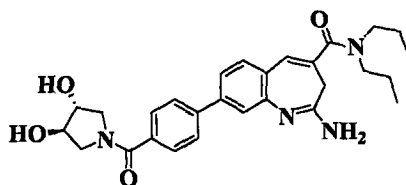
步骤B:((3S,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲酮的制备:标题化合物通过如在实施例101(步骤H)中描述的程序,使用

4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲酸和(3S,4S)-吡咯烷-3,4-二醇制备。

步骤C: (1E,4E)-8-(4-((3S,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-羰基)苯基)-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-2-基氨基甲酸叔丁基酯的制备:标题化合物通过如在实施例124(步骤F)中描述的程序,使用(1E,4E)-8-溴-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-2-基氨基甲酸叔丁基酯和((3S,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲酮制备。检测到MS APCI(+)m/z591(M+1)。

步骤D: (1E,4E)-2-氨基-8-(4-((3S,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-羰基)苯基)-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂^①草-4-甲酰胺的制备:标题化合物通过如在实施例109(步骤C)中描述的程序,使用(1E,4E)-8-(4-((3S,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-羰基)苯基)-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-2-基氨基甲酸叔丁基酯制备。检测到MS APCI(+)m/z 491(M+1);¹H-NMR(400MHz,CDC1₃)d 7.65(d,2H),7.57(d,2H),7.47(s,1H),7.34(d,1H),7.27-7.29(m,1H),6.82(s,1H),4.28(s,1H),4.18(s,1H),3.97-4.00(m,1H),3.85-3.87(m,1H),3.66(d,1H),3.46(br s,5H),2.81(s,2H),1.62-1.71(m,4H),0.93(t,6H)。

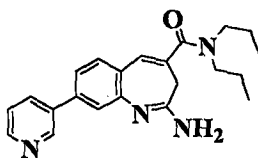
实施例130



(1E,4E)-2-氨基-8-(4-((3R,4R)-3,4-二羟基吡咯烷-1-羰基)苯基)-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂^①草-4-甲酰胺

标题化合物通过如在实施例129中描述的程序,使用(1E,4E)-8-溴-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-2-基氨基甲酸叔丁基酯和(3R,4R)-1-苄基吡咯烷-3,4-二醇制备。检测到MS APCI(+)m/z 491(M+1);¹H-NMR(400MHz,CDC1₃)d 7.62(d,2H),7.54(d,2H),7.45(s,1H),7.32(d,1H),7.24(d,1H),6.80(s,1H),4.25(s,1H),4.14(s,1H),3.94-3.96(m,1H),3.81-3.83(m,1H),3.63(d,1H),3.44(br s,5H),2.79(s,2H),1.62-1.68(m,4H),0.92(t,6H)。

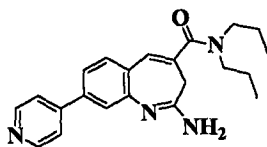
实施例133



(1E,4E)-2-氨基-N,N-二丙基-8-(吡啶-3-基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-4-甲酰胺

检测到MS APCI(+)m/z 363(M+1);¹H-NMR(400MHz,CDC1₃)d 8.91(d,1H),8.59(dd,1H),7.94(dt,1H),7.49(d,1H),7.35-7.40(m,2H),7.29(dd,1H),6.84(s,1H),3.47(br s,4H),2.81(s,2H),1.63-1.72(m,4H),0.94(m,6H)。

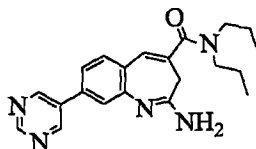
实施例134



(1E,4E)-2-氨基-N,N-二丙基-8-(吡啶-4-基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-甲酰胺

检测到MS APCI(-)m/z 361(M-1); ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.66(d, 2H), 7.55-7.57(m, 3H), 7.39(d, 1H), 7.33(dd, 1H), 6.84(s, 1H), 3.47(br s, 4H), 2.81(s, 2H), 1.63-1.72(m, 4H), 0.94(m, 6H)。

实施例135

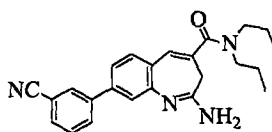


(1E,4E)-2-氨基-N,N-二丙基-8-(嘧啶-5-基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-甲酰胺

步骤A: (1E,4E)-2-氨基-8-溴-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂^草-4-甲酰胺的制备: 标题化合物通过如在实施例101(步骤I)中描述的程序, 使用(1E,4E)-8-溴-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^草-2-基氨基甲酸叔丁基酯制备。检测到MS APCI(+)m/z 364, 366(M+1, Br模式)。

步骤B: (1E,4E)-2-氨基-N,N-二丙基-8-(嘧啶-5-基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-甲酰胺的制备: 标题化合物通过如在实施例124(步骤F)中描述的程序, 使用(1E,4E)-2-氨基-8-溴-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂^草-4-甲酰胺、嘧啶-5-基硼酸和在H₂O-MeCN中的2'-(二环己基膦基)-2,6-二甲氧基联苯基-3-磺酸钠制备。检测到MS APCI(+)m/z 364(M+1); ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.21(s, 1H), 9.01(s, 2H), 7.50(s, 1H), 7.43(d, 1H), 7.27-7.29(m, 1H), 6.84(s, 1H), 3.47(br s, 4H), 2.84(s, 2H), 1.63-1.72(m, 4H), 0.94(t, 6H)。

实施例136

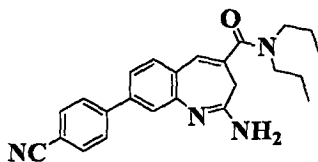


(1E,4E)-2-氨基-8-(3-氰基苯基)-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂^草-4-甲酰胺

标题化合物通过如在实施例124(步骤F)中描述的程序, 使用(1E,4E)-2-氨基-8-溴-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂^草-4-甲酰胺和3-氰基苯基硼酸制备。检测到MS APCI(+)m/z 387(M+1); ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.91(m, 1H), 7.87-7.89(m, 1H), 7.63-7.65(m, 1H), 7.55(t, 1H), 7.51(br s, 1H), 7.40(d, 1H), 7.30(dd, 1H), 6.85(s, 1H), 3.46(br s, 4H), 2.90(s, 2H), 1.62-1.72(m, 4H), 0.94(t, 6H)。

以下实施例137和138通过如在实施例136中描述的程序, 使用(1E,4E)-2-氨基-8-溴-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂^草-4-甲酰胺和4-氰基苯基硼酸或3-(二甲基氨基甲酰基)苯基硼酸制备。

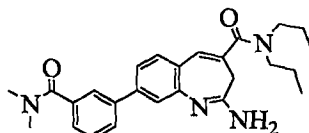
实施例137



(1E,4E)-2-氨基-8-(4-氰基苯基)-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-甲酰胺

检测到MS APCI(+) m/z 387(M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.76(m, 4H), 7.52(s, 1H), 7.39(d, 1H), 7.31(d, 1H), 6.84(s, 1H), 3.46(br s, 4H), 2.86(s, 2H), 1.62-1.72(m, 4H), 0.93(t, 6H)。

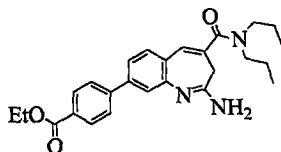
实施例138



(1E,4E)-2-氨基-8-(3-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-甲酰胺

检测到MS APCI(+) m/z 433(M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.69(m, 2H), 7.54(br s, 1H), 7.46-7.50(m, 1H), 7.40-7.42(m, 1H), 7.37(s, 2H), 6.85(s, 1H), 3.46(br s, 4H), 3.14(br s, 3H), 3.03(br s, 3H), 2.92(s, 2H), 1.62-1.71(m, 4H), 0.93(t, 6H)。

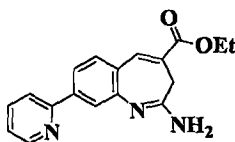
实施例139



4-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯甲酸乙酯

标题化合物通过如在实施例124(步骤F)和实施例101(步骤I)中描述的程序,使用(1E, 4E)-8-溴-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-2-基氨基甲酸叔丁基酯和4-(乙氧基羰基)苯基硼酸制备。检测到MS APCI(+) m/z 434(M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.11(d, 2H), 7.72(d, 2H), 7.54(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.34(dd, 1H), 6.84(s, 1H), 4.40(q, 2H), 3.47(br s, 4H), 2.83(s, 2H), 1.62-1.72(m, 4H), 1.42(t, 3H), 0.94(t, 6H)。

实施例141



(1E,4E)-2-氨基-8-(吡啶-2-基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-羧酸乙酯

步骤A: 2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲醛的制备: 标题化合物通过如在实施例124(步骤F)中描述的程序,使用4-溴-2-硝基苯甲醛、二硼酸二频哪醇酯、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、 PCy_3 和KOAc在二氧六环中(回流)而制备。

步骤B: 2-硝基-4-(吡啶-2-基)苯甲醛的制备: 标题化合物通过如在实施例101(步骤C)中描述的程序,使用2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲醛和

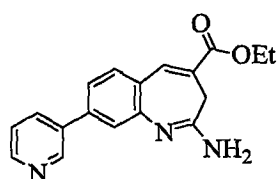
2-溴吡啶在二氧六环中(回流)而制备。

步骤C:(E)-2-(氰基甲基)-3-(2-硝基-4-(吡啶-2-基)苯基)丙烯酸乙酯的制备:标题化合物通过如在实施例101(步骤D)中描述的程序,使用2-硝基-4-(吡啶-2-基)苯甲醛和 α -氰基甲基乙氧甲酰基亚乙基三苯基磷制备。

步骤D:(1E,4E)-2-氨基-8-(吡啶-2-基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-羧酸乙酯的制备:标题化合物通过如在实施例101(步骤E)中描述的程序,使用(E)-2-(氰基甲基)-3-(2-硝基-4-(吡啶-2-基)苯基)丙烯酸乙酯制备。检测到MS APCI(+) m/z 308(M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.70(d,1H),7.85(s,1H),7.73-7.81(m,4H),7.50(d,1H),7.23-7.26(m,1H),4.32(q,2H),2.98(s,2H),1.38(t,3H)。

以下实施例142和143通过如在实施例101(步骤C、D和E)中描述的程序,使用4-溴-2-硝基苯甲醛和吡啶-3-基硼酸或吡啶-4-基硼酸制备。

实施例142

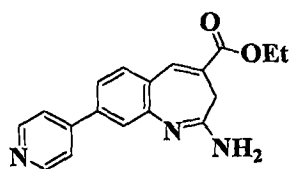


(1E,4E)-2-氨基-8-(吡啶-3-基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-羧酸乙酯

酯

检测到MS APCI(+) m/z 308(M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.92(s,1H),8.58(d,1H),8.11(d,1H),7.80(2,1H),7.58(d,1H),7.49(dd,1H),7.36-7.38(m,2H),4.26(q,2H),2.98(s,2H),1.32(t,3H)。

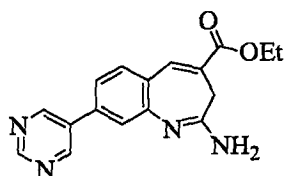
实施例143



(1E,4E)-2-氨基-8-(吡啶-4-基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-羧酸乙酯

检测到MS APCI(+) m/z 308(M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.66-8.68(m,2H),7.84(s,1H),7.49-7.57(m,4H),7.36(dd,1H),4.33(q,2H),2.99(s,2H),1.39(t,3H)。

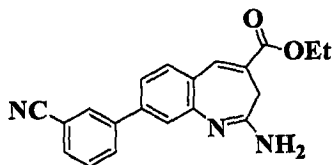
实施例144



(1E,4E)-2-氨基-8-(吡啶-5-基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-羧酸乙酯

标题化合物通过如在实施例124(步骤F)中描述的程序,使用(1E,4E)-2-氨基-8-溴-3H-苯并[b]氮杂^草-4-羧酸乙酯和吡啶-5-基硼酸制备。检测到MS APCI(+) m/z 309(M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.22(s,1H),9.02(s,2H),7.84(s,1H),7.54(d,1H),7.47(d,1H),7.30(dd,1H),4.34(q,2H),2.99(s,2H),1.40(t,3H)。

实施例145



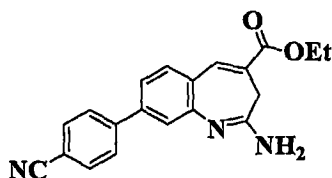
(1E,4E)-2-氨基-8-(3-氰基苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-羧酸乙酯

步骤A: (1E,4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(3-氰基苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-羧酸乙酯的制备: 将(1E,4E)-8-溴-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-羧酸乙酯(2.05g, 5mmol)、3-氰基苯基硼酸(1.47g, 10mmol)、CsF(2.28g, 15mmol)和Pd(PPh₃)₄(0.345g, 0.3mmol)在无水THF(100mL)中的混合物回流12小时。在冷却至室温后, 将反应混合物倾入到水中并用EtOAc提取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗物质, 将其经硅胶快速柱层析法纯化, 得到1.12g(52%)的(1E,4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(3-氰基苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-羧酸乙酯。

步骤B: (1E,4E)-2-氨基-8-(3-氰基苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-羧酸乙酯的制备: 标题化合物通过如在实施例101(步骤I)中描述的程序, 使用(1E,4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(3-氰基苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-羧酸乙酯制备。检测到MS APCI(+)m/z 332(M+1); ¹H-NMR(400MHz, d₆-DMSO)δ8.17(s, 1H), 8.04-8.06(m, 1H), 7.82-7.84(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.67(t, 1H), 7.54(d, 1H), 7.33-7.37(m, 2H), 6.93(s, 2H), 4.25(q, 2H), 2.92(s, 2H), 1.31(t, 3H)。

以下实施例146和147通过如在实施例145中描述的程序制备。在实施例146的情况中, Cs₂CO₃用作铃木(Suzuki)偶联的碱。

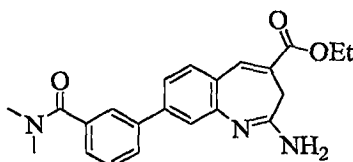
实施例146



(1E,4E)-2-氨基-8-(4-氰基苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-羧酸乙酯

检测到MS APCI(+)m/z 332(M+1); ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)δ7.83(s, 1H), 7.72-7.77(m, 4H), 7.49(d, 1H), 7.47(d, 1H), 7.30(dd, 1H), 4.33(q, 2H), 2.98(s, 2H), 1.39(t, 3H)。

实施例147



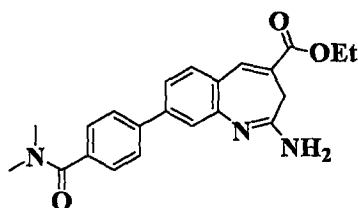
(1E,4E)-2-氨基-8-(3-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-羧酸乙酯

检测到MS APCI(+)m/z 378(M+1); ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)δ7.83(s, 1H), 7.69-7.71(m, 2H), 7.45-7.50(m, 3H), 7.40-7.42(m, 1H), 7.32(dd, 1H), 4.32(q, 2H), 3.14(br s, 3H), 3.02

(br s, 3H), 2.98(s, 2H), 1.39(t, 3H)。

以下实施例154、155和158通过如在实施例101(步骤C、D和E)中描述的程序,使用4-溴-2-硝基苯甲醛和合适的硼酸制备。

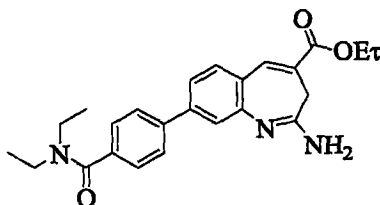
实施例154



(1E,4E)-2-氨基-8-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-羧酸乙酯

检测到MS APCI(+)m/z 378(M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.84(s, 1H), 7.69(d, 2H), 7.46-7.51(m, 4H), 7.32(dd, 1H), 4.32(q, 2H), 3.14(br s, 3H), 3.05(br s, 3H), 2.98(s, 2H), 1.39(t, 3H)。

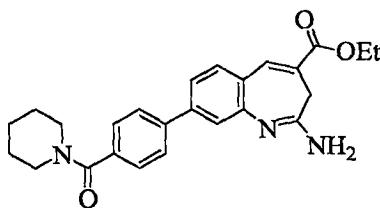
实施例155



(1E,4E)-2-氨基-8-(4-(二乙基氨基甲酰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-羧酸乙酯

检测到MS APCI(+)m/z 406(M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.84(s, 1H), 7.68(d, 2H), 7.44-7.49(m, 4H), 7.32(dd, 1H), 4.33(q, 2H), 3.57(br s, 2H), 3.33(br s, 2H), 2.98(s, 2H), 1.39(t, 3H), 1.25(br s, 3H), 1.17(br s, 3H)。

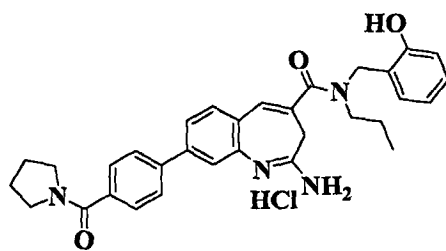
实施例156



(1E,4E)-2-氨基-8-(4-(哌啶-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-羧酸乙酯

检测到MS APCI(+)m/z 418(M+1); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.84(s, 1H), 7.68(d, 2H), 7.46-7.48(m, 4H), 7.32(dd, 1H), 4.33(q, 2H), 3.73(br s, 2H), 3.42(br s, 2H), 2.98(s, 2H), 1.62-1.70(m, 6H), 1.39(t, 3H)。

实施例174



(1E,4E)-2-氨基-N-(2-羟基苄基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-甲酰胺盐酸盐

步骤A: 2-羟基苯甲酸甲酯的制备: 向2-羟基苯甲酸(110g, 796mmol)的MeOH(400mL)溶液中鼓泡通入HCl(气体)1小时。将生成的混合物于50℃下搅拌过夜。使反应混合物冷却至室温并减压浓缩, 得到粗品2-羟基苯甲酸甲酯, 其无需进一步纯化即可直接使用。

步骤B: 2-羟基-N-丙基苯甲酰胺的制备: 使粗品2-羟基苯甲酸甲酯溶于正丙基胺(400mL)中。将于密封反应器中的反应混合物在80℃下搅拌过夜。减压浓缩反应混合物, 得到粗物质, 将其经硅胶快速柱层析法纯化, 得到120g(84%)的2-羟基-N-丙基苯甲酰胺。检测到LCMS ESI(+)/m/z 180(M+1)。

步骤C: 2-羟基苄基(丙基)氨基甲酸叔丁基酯的制备: 向LiAlH₄(35g, 0.92mol)在THF(500mL)中的0℃溶液中滴加在THF(200mL)中的2-羟基-N-丙基苯甲酰胺(66g, 0.37mol)。将反应混合物在80℃下加热过夜。反应混合物通过加入0℃的H₂O(300mL)猝灭。然后, 滴加在THF(200mL)中的Boc₂O(96.5g, 0.44mol)。在搅拌5小时之后, 加入饱和NaHCO₃水溶液(200mL)。分离水层并用EtOAc(2x 300mL)提取。合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗物质, 将其经硅胶快速柱层析法纯化, 得到89g(91%)的2-羟基苄基(丙基)氨基甲酸叔丁基酯。

步骤D: 2-((丙基氨基)甲基)苯酚盐酸盐的制备: 向2-羟基苄基(丙基)氨基甲酸叔丁基酯(89g, 0.34mol)在MeOH(400mL)中的溶液中鼓泡通入HCl气体。在室温下搅拌5小时之后, 减压浓缩反应混合物, 得到61g(90%)为HCl盐的2-((丙基氨基)甲基)苯酚。

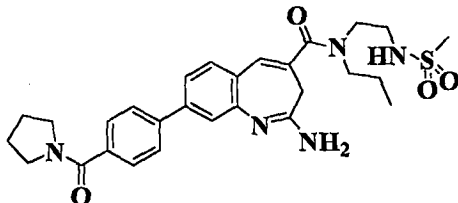
步骤E: (1E,4E)-4-((2-羟基苄基)(丙基)氨基甲酰基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-2-基氨基甲酸叔丁基酯的制备: 标题化合物通过如在实施例101(步骤H)中描述的程序, 使用(1E,4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-羧酸和2-((丙基氨基)甲基)苯酚盐酸盐制备。

步骤F: (1E,4E)-2-氨基-N-(2-羟基苄基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-甲酰胺盐酸盐的制备: 将粗品(1E,4E)-4-((2-羟基苄基)(丙基)氨基甲酰基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-2-基氨基甲酸叔丁基酯的无水CH₂Cl₂(15mL)溶液于0℃下用HCl(气体)鼓泡4小时。使生成的混合物温热至室温并搅拌, 直到反应完成。减压浓缩反应混合物, 得到粗物质, 将其经硅胶快速柱层析法(EtOAc)纯化, 得到为盐酸盐的(1E,4E)-2-氨基-N-(2-羟基苄基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-甲酰胺。检测到MS APCI(+)/m/z 523(M+1); ¹H-NMR(400MHz, d₆-DMSO) δ 9.68(br s, 1H), 7.76(d, 2H), 7.64(d, 2H), 7.59(br s, 3H), 7.10-7.14(m, 2H), 7.03(br s, 1H), 6.80-6.87(m, 2H), 4.62(br s, 2H), 3.44-3.49(m, 6H), 3.19(br s, 2H), 1.83-1.89(m,

4H), 1.56-1.57(m, 2H), 0.77-0.83(m, 3H)。

以下实施例176通过如在实施例101(步骤H)和实施例178(步骤C)中描述的程序,使用(1E,4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-4-羧酸和N-(2-(丙基氨基)乙基)甲磺酰胺或3-(丙基氨基)丙-1-磺酰胺制备。

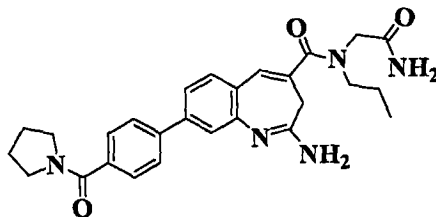
实施例176



(1E,4E)-2-氨基-N-(2-(甲基磺酰氨基)乙基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-4-甲酰胺

检测到MS APCI(+)m/z 538(M+1); ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.67(d, 2H), 7.60(d, 2H), 7.47(s, 1H), 7.35(d, 1H), 7.28(dd, 1H), 6.86(s, 1H), 3.66-3.69(m, 4H), 3.51(t, 2H), 3.42(t, 4H), 2.90(s, 5H), 1.89-2.00(m, 4H), 1.60-1.68(m, 2H), 0.87(t, 3H)。

实施例178



(1E,4E)-2-氨基-N-(2-氨基-2-氧代乙基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-4-甲酰胺

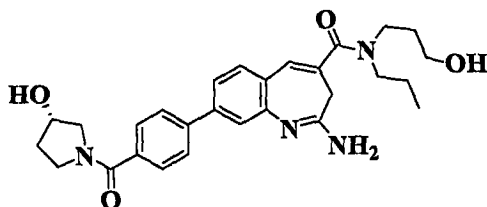
步骤A: 2-(丙基氨基)乙酰胺盐酸盐的制备: 向丙-1-胺(236g, 3.99mol)在乙腈(100mL)中的0℃溶液中经3小时加入2-氯乙酰胺(93.6g, 1.00mol)在乙腈(1500mL)中的溶液。使生成的混合物温热至室温并搅拌过夜。减压浓缩反应混合物, 得到粗物质, 将其经重结晶(MeOH和CH₂Cl₂)纯化, 得到80g(69%)为HCl盐的2-(丙基氨基)乙酰胺。检测到LCMS ESI(+) m/z 117(M+1)。

步骤B: (1E,4E)-4-((2-氨基-2-氧代乙基)(丙基)氨基甲酰基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-2-基氨基甲酸叔丁基酯的制备: 标题化合物通过如在实施例101(步骤H)中描述的程序, 使用(1E,4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-4-羧酸和2-(丙基氨基)乙酰胺盐酸盐制备。

步骤C: (1E,4E)-2-氨基-N-(2-氨基-2-氧代乙基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-4-甲酰胺的制备: 将(1E,4E)-4-((2-氨基-2-氧代乙基)(丙基)氨基甲酰基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-2-基氨基甲酸叔丁基酯在无水CH₂Cl₂(15mL)中的溶液于0℃下用HCl(气体)鼓泡4小时。使生成的混合物温热至室温并搅拌, 直到反应完成。在0℃下向该混合物中加入饱和NaHCO₃。分离水层并用CH₂Cl₂提取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗品化合物, 将其经硅胶快速柱层析法(MeOH

:CH₂Cl₂=1:50)纯化,得到225mg(45%)的(1E,4E)-2-氨基-N-(2-氨基-2-氧代乙基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-4-甲酰胺。检测到MS APCI(+)m/z 474(M+1);¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δ 7.67(d,2H),7.60(d,2H),7.50(br s,1H),7.30-7.36(m,2H),6.93(s,1H),4.11(s,2H),3.67(t,2H),3.58(br s,2H),3.50(t,2H),2.87(s,2H),1.89-2.00(m,4H),1.69-1.74(m,2H),0.93(t,3H)。

实施例182



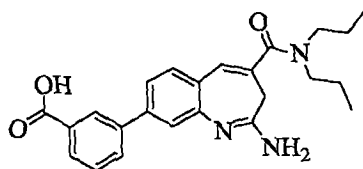
(1E,4E)-2-氨基-N-(3-羟基丙基)-8-(4-((S)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基)-N-丙基-3H-苯并[b]氮杂^①草-4-甲酰胺

步骤A:(1E,4E)-8-溴-4-((3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-2-基氨基甲酸叔丁基酯的制备:标题化合物通过如在实施例101(步骤H)中描述的程序,使用(1E,4E)-8-溴-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-4-羧酸和3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-N-丙基丙-1-胺而制备。检测到MS APCI(+)m/z 594,596(M+1,Br模式)。

步骤B:(1E,4E)-4-((3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙基)(丙基)氨基甲酰基)-8-(4-((S)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-2-基氨基甲酸叔丁基酯的制备:标题化合物通过如在实施例124(步骤F)中描述的程序,使用(1E,4E)-8-溴-4-((3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-2-基氨基甲酸叔丁基酯和(S)-(3-羟基吡咯烷-1-yl)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基)甲酮制备,后者通过如在实施例101(步骤H)中描述的程序,使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲酸和(S)-吡咯烷-3-醇而制备。检测到MS APCI(+)m/z 705(M+1)。

步骤C:(1E,4E)-2-氨基-N-(3-羟基丙基)-8-(4-((S)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基)-N-丙基-3H-苯并[b]氮杂^①草-4-甲酰胺的制备:标题化合物通过如在实施例109(步骤C)中描述的程序,使用(1E,4E)-4-((3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙基)(丙基)氨基甲酰基)-8-(4-((S)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^①草-2-基氨基甲酸叔丁基酯制备。检测到MS APCI(+)m/z 491(M+1);¹H-NMR(400MHz,CDCl₃)δ 7.59-7.66(m,4H),7.50(s,1H),7.36(d,1H),7.31(d,1H),6.88(s,1H),4.61(br s,0.5H),4.48(br s,0.5H),3.75-3.84(m,2H),3.62-3.70(m,6H),3.46-3.50(m,2H),2.84(s,2H),1.96-2.15(m,4H),1.82-1.87(m,2H),1.65-1.72(m,2H),0.93(t,3H)。

实施例186

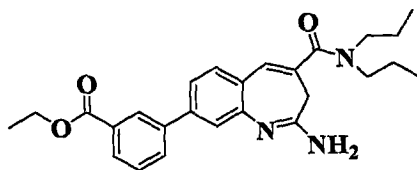


3-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯甲酸

步骤A:3-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯甲酸苄基酯按照实施例206步骤B制备(52%),用3-(苄氧基羰基)苯基硼酸替代4-(甲氧基羰基)苯基硼酸。 m/z (APCI-pos) $M+1=496.2$ 。

步骤B:3-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯甲酸按照实施例188步骤B制备(61%),使用3-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯甲酸苄基酯替代4-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯甲酸苄基酯。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.37-8.42(m, 1H), 8.00-8.06(m, 1H), 7.81-7.87(m, 1H), 7.68-7.73(m, 1H), 7.51-7.63(m, 3H), 6.96(s, 1H), 3.51(s, 2H), 3.15-3.41(m, 4H, 部分被水峰掩盖), 1.53-1.68(m, 4H), 0.75-0.94(m, 6H); m/z (APCI-pos) $M+1=406.2$ 。

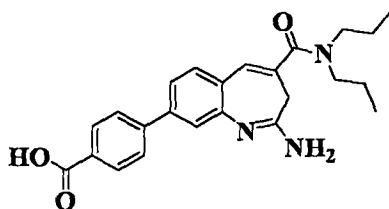
实施例187



3-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯甲酸乙酯

步骤A:3-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯甲酸乙酯按照实施例206步骤B制备,使用3-(甲氧基羰基)苯基硼酸替代4-(甲氧基羰基)苯基硼酸。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.34-8.37(m, 1H), 8.02-8.05(m, 1H), 7.82-7.86(m, 1H), 7.49-7.55(m, 2H), 7.33-7.39(m, 2H), 6.84(s, 1H), 5.17(br s, 1H), 4.37-4.45(m, 2H), 3.36-3.55(m, 4H), 2.84(s, 2H), 1.62-1.72(m, 4H), 1.38-1.45(m, 3H), 0.89-0.98(m, 6H); m/z (APCI-pos) $M+1=434.3$ 。

实施例188



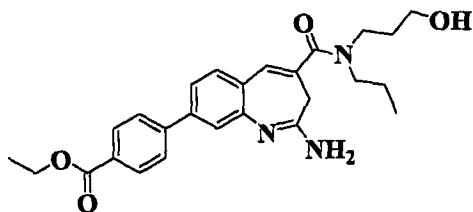
4-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯甲酸

步骤A:4-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯甲酸苄基酯按照实施例206步骤B制备(31%),使用4-(苄氧基羰基)苯基硼酸替代4-(甲氧基羰基)苯基硼酸。 m/z (APCI-pos) $M+1=496.2$ 。

步骤B:把4-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯

甲酸苄基酯(0.025g, 0.0504mmol)悬浮于1ml的甲醇中, 并加入25mgs的10%Pd/C(Degussa型)且在氢气球下将混合物氢化1小时。然后通过GF/F滤纸过滤该混合物并浓缩滤液, 得到16mgs的4-((1E, 4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^草-8-基)苯甲酸(78%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.98-8.03(m, 2H), 7.76-7.82(m, 2H), 7.38-7.43(m, 1H), 7.33-7.37(m, 1H), 7.27-7.31(m, 1H), 6.92(br s, 1H), 6.76(s, 1H), 3.28-3.36(m, 4H, 部分被水峰掩盖), 2.74(s, 2H), 1.51-1.62(m, 4H), 0.71-0.97(m, 6H); m/z(APCI-pos)M+1=406.2。

实施例190

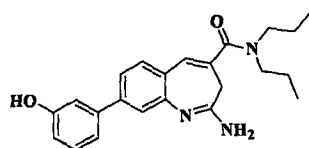


4-((1E, 4E)-2-氨基-4-((3-羟基丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^草-8-基)苯甲酸乙酯

步骤A: 4-((1E, 4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-((3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^草-8-基)苯甲酸乙酯按照实施例206步骤B制备(44%), 使用(1E, 4E)-8-溴-4-((3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^草-2-基氨基甲酸叔丁基酯替代(1E, 4E)-2-氨基-8-溴-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂^草-4-甲酰胺和4-(乙氧基羰基)苯基硼酸替代4-(甲氧基羰基)苯基硼酸。m/z(APCI-pos)M+1=664.0。

步骤B: 将4-((1E, 4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-((3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^草-8-基)苯甲酸乙酯(0.050g, 0.075mmol)溶于2mls的二氯甲烷和0.5ml的TFA中。在约1小时后, 减压浓缩混合物, 然后把生成的残余物重新溶于二氯甲烷中并加入1ml的浓氢氧化铵, 且把混合物剧烈搅拌15分钟。该混合物然后用水稀释, 用二氯甲烷(2X)提取, 提取液经硫酸钠干燥并减压浓缩。制备型薄层层析法(2x 0.5mm板, 10%MeOH/DCM/0.5%NH₄OH)得到0.012g(35%)的4-((1E, 4E)-2-氨基-4-((3-羟基丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^草-8-基)苯甲酸乙酯。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.08-8.14(m, 2H), 7.69-7.74(m, 2H), 7.52-7.55(m, 1H), 7.32-7.40(m, 2H), 6.89(s, 1H), 4.35-4.44(m, 2H), 3.58-3.71(m, 5H), 3.45-3.53(m, 2H), 2.85(s, 2H), 1.81-1.88(m, 2H), 1.64-1.77(m, 2H), 1.36-1.44(m, 3H), 0.90-0.97(m, 3H); m/z(APCI-pos)M+1=450.2。

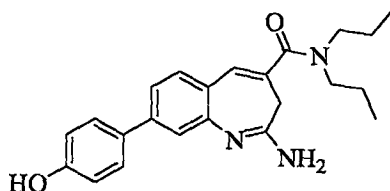
实施例194



(1E, 4E)-2-氨基-8-(3-羟基苯基)-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂^草-4-甲酰胺

步骤A: (1E,4E)-2-氨基-8-(3-羟基苯基)-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-甲酰胺按照实施例206步骤B制备(39%),使用3-羟基苯基硼酸替代4-(甲氧基羰基)苯基硼酸。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.59-7.64(m,1H),7.24-7.38(m,4H),7.08-7.14(m,1H),6.81-6.86(m,2H),5.10(br s,2H),3.35-3.35(m,4H),2.86(s,2H),1.58-1.71(m,4H),0.80-0.98(m,6H);m/z(APCI-pos)M+1=378.2。

实施例195

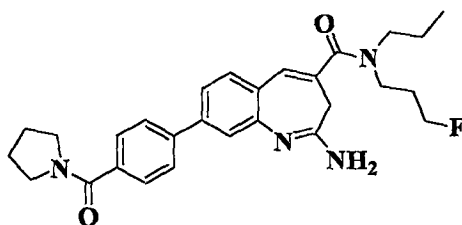


(1E,4E)-2-氨基-8-(4-羟基苯基)-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-甲酰胺

步骤A:将(1E,4E)-8-溴-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-2-基氨基甲酸叔丁基酯(0.095g,0.205mmol)、4-羟基苯基硼酸(0.040g,0.286mmol)、Pd(OAc)₂(0.0045g,0.020mmol)、4,4'-(苯基亚膦基)双苯磺酸二钾水合物(0.022g,0.041mmol)、2M碳酸钠溶液(0.307mls,0.614mmol)合并于2mls的乙醇中并且该混合物用氩气吹洗5分钟,然后在氩气下温热至65℃反应1.5小时。混合物然后用枸橼酸稀释,用EtOAc(2X)提取,提取液用饱和碳酸钠溶液洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩。Flash 40Biotage(40S管柱,30%EtOAc/己烷)得到0.040g的(1E,4E)-4-(二丙基氨基甲酰基)-8-(4-羟基苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-2-基氨基甲酸叔丁基酯(41%)。m/z(APCI-pos)M+1=478.0。

步骤B:将(1E,4E)-4-(二丙基氨基甲酰基)-8-(4-羟基苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-2-基氨基甲酸叔丁基酯(0.040g,0.084mmol)溶于1ml的二氯甲烷中。然后加入0.5ml的TFA并于室温下搅拌混合物1小时。然后通过加入饱和碳酸氢钠溶液猝灭反应并搅拌15分钟,然后用二氯甲烷提取2次,提取液经硫酸钠干燥并浓缩。制备型薄层层析法(0.5mm板,7%MeOH/DCM)得到6mgs(19%)为黄色固体的(1E,4E)-2-氨基-8-(4-羟基苯基)-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-甲酰胺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.47-7.53(m,2H),7.41-7.44(m,1H),7.30-7.33(m,1H),6.88-6.93(m,2H),6.83(s,2H),3.42-3.54(m,4H),2.81(s,2H),1.61-1.72(m,4H),0.89-0.97(m,6H);m/z(APCI-pos)M+1=378.2。

实施例202



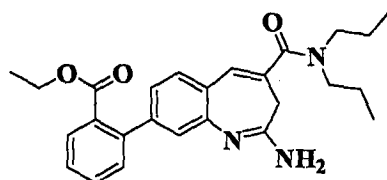
(1E,4E)-2-氨基-N-(3-氟丙基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-甲酰胺

步骤A: (1E,4E)-4-((3-氟丙基)(丙基)氨基甲酰基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-2基氨基甲酸叔丁基酯按照实施例208步骤D制备(19%),使用(1E,4E)-

2-(叔丁氧基羰基氨基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-甲酸替代(1E,4E)-8-溴-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-甲酸。 m/z (APCI-pos) $M+1=577.0$ 。

步骤B: (1E,4E)-2-氨基-N-(3-氟丙基)-N-丙基-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-4-甲酰胺按照实施例208步骤F制备(45%),使用(1E,4E)-4-((3-氟丙基)(丙基)氨基甲酰基)-8-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)-3H-苯并[b]氮杂^草-2-基氨基甲酸叔丁基酯替代4-((1E,4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-((3-氟丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^草-8-基)苯甲酸乙酯。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.70-7.76(m, 2H), 7.57-7.64(m, 2H), 7.36-7.42(m, 1H), 7.24-7.34(m, 2H), 6.78-6.84(m, 3H), 4.40-4.61(m, 2H), 3.43-3.52(m, 6H), 2.75(s, 2H), 1.79-1.96(m, 6H), 1.53-1.63(m, 2H), 0.79-0.90(m, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1=477.3$ 。

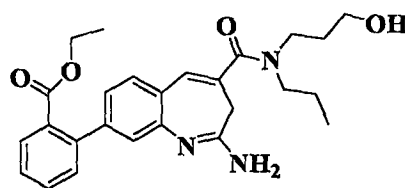
实施例203



2-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^草-8-基)苯甲酸乙酯

步骤A: 2-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^草-8-基)苯甲酸乙酯按照实施例206步骤B制备(24%),使用2-(甲氧基羰基)苯基硼酸替代4-(甲氧基羰基)苯基硼酸。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.83-7.86(m, 1H), 7.49-7.55(m, 1H), 7.38-7.45(m, 2H), 7.23-7.29(m, 2H), 6.98-7.01(m, 1H), 6.83(s, 1H), 5.28(br s, 1H), 4.08-4.16(m, 2H), 3.41-3.51(m, 4H), 2.82(s, 2H), 1.61-1.72(m, 4H), 1.00-1.05(m, 3H), 0.90-0.97(m, 6H); m/z (APCI-pos) $M+1=434.2$ 。

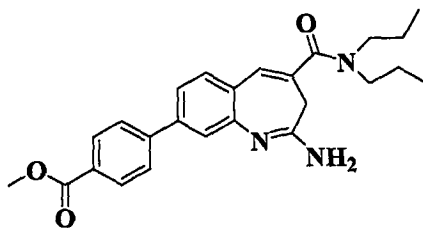
实施例204



2-((1E,4E)-2-氨基-4-((3-羟基丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^草-8-基)苯甲酸乙酯

步骤A: 2-((1E,4E)-2-氨基-4-((3-羟基丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^草-8-基)苯甲酸乙酯按照实施例190步骤A和B制备(30%),用2-(乙氧基羰基)苯基硼酸替代4-(乙氧基羰基)苯基硼酸。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.57-7.76(m, 2H), 7.43-7.56(m, 2H), 7.28-7.39(m, 1H), 6.74-7.01(m, 5H), 4.43-4.55(m, 1H), 3.98-4.14(m, 2H), 3.26-3.55(m, 6H, 部分被水峰掩盖), 2.74(s, 2H), 1.67-1.82(m, 2H), 1.49-1.66(m, 2H), 0.71-1.02(m, 6H); m/z (APCI-pos) $M+1=450.2$ 。

实施例206

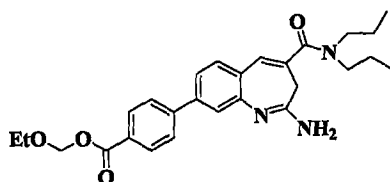


4-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯甲酸甲酯

步骤A:向配有搅拌棒和氮气入口的50ml圆底烧瓶中加入15mls的干燥甲苯和二丙胺(0.44ml,3.24mmol)。使其冷却至0℃,然后加入AlMe₃(4.04mls,8.09mmol,2M在甲苯中)。一旦加入完成,使混合物温热至室温(~20-30分钟)。然后分批加入(1E,4E)-2-氨基-8-溴-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-羧酸乙酯(0.5g,1.62mmol),生成深色溶液。使混合物温热至100℃约16小时,然后冷却至室温。然后将该混合物倾入到50mls的30%罗谢尔盐水溶液中并剧烈搅拌20分钟,然后用EtOAc(2X)提取,提取液经硫酸钠干燥并减压浓缩。Flash 40Biotage(40M筒柱,5%MeOH/DCM)得到201mgs(32%)的(1E,4E)-2-氨基-8-溴-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-甲酰胺。 m/z (APCI-pos) $M+1=364.2, 366.2$ 。

步骤B:在微波反应瓶中把(1E,4E)-2-氨基-8-溴-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-甲酰胺(75.0mgs,0.206mmol)、4-(甲氧基羰基)苯基硼酸(55.6mgs,0.309mmol)、四(三苯膦)钯(0)(23.8mgs,0.021mmol)、2M碳酸钾水溶液(0.309ml,0.618mmol)在2mls乙腈中合并。把该混合物于微波下加热至100℃30分钟。混合物然后用EtOAc稀释,用盐水洗涤2次,经硫酸钠干燥并减压浓缩。制备型薄层层析法(2x 0.5mm板,7%MeOH/DCM)得到20mgs(23%)的4-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯甲酸甲酯。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.08-8.13(m,2H),7.68-7.74(m,2H),7.52-7.56(m,1H),7.33-7.39(m,2H),6.84(s,1H),3.94(s,3H),3.60-3.68(m,2H),3.37-3.51(m,4H),2.86(s,2H),1.60-1.72(m,4H),0.88-0.98(m,6H); m/z (APCI-pos) $M+1=420.2$ 。

实施例207



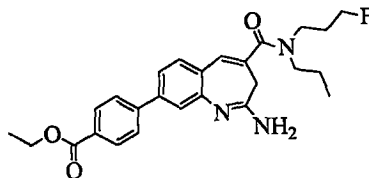
4-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯甲酸乙氧基甲基酯

步骤A:把4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)苯甲酸(0.50g,2.02mmol)溶于20mls的干燥乙腈中。向该溶液中先后加入粉状碳酸钾(0.42g,3.02mmol)和氯甲基乙基醚(0.24mls,2.42mmol)。使该混合物温热至65℃2小时,然后使冷却至室温,过滤并浓缩滤液,得到为固体的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)苯甲酸乙氧基甲基酯(84%)。该物料无需进一步纯化即可用于下一步。

步骤B:4-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯甲酸乙氧基甲基酯按照实施例206步骤B制备(17%),4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼

烷-2-基)苯甲酸乙氧基甲基酯替代4-(甲氧基羰基)苯基硼酸。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.12-8.17(m,2H),7.72-7.76(m,2H),7.54-7.56(m,1H),7.33-7.40(m,2H),6.84(s,1H),5.57(s,2H),3.78-3.85(m,2H),3.61-3.70(m,2H),3.36-3.53(m,4H),2.84(s,2H),1.58-1.74(m,4H),1.26-1.31(m,3H),0.89-0.99(m,6H);m/z(APCI-pos)M+1=464.2。

实施例208



4-((1E,4E)-2-氨基-4-((3-氟丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯甲酸乙酯

步骤A:将3-氟丙-1-胺盐酸盐(1.00g,8.81mmol)溶于90mls的干燥二氯甲烷。向其中加入二-叔丁基二碳酸酯(2.11g,9.69mmol)和三乙胺(2.70mls,19.37mmol)。将该混合物于室温下搅拌16小时,然后用1N HCl水溶液(1X)、饱和碳酸氢钠溶液(1X)冲洗,经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到1.6g(100%)为澄清和无色油的3-氟丙基氨基甲酸叔丁基酯。

步骤B:将3-氟丙基氨基甲酸叔丁基酯(1.6g,9.03mmol)溶于90mls的干燥DMF中。向该溶液中加入氢化钠(1.44g,36.12mmol,60%分散在矿物油中)并于室温下搅拌混合物20分钟。然后加入碘丙烷(3.17mls,27.09mmol)并使混合物温热至65℃10小时,然后用饱和氯化铵溶液猝灭。用EtOAc(2X)提取,提取液用盐水洗涤2次,经硫酸钠干燥并浓缩,得到2g(100%)为澄清油的3-氟丙基(丙基)氨基甲酸叔丁基酯。

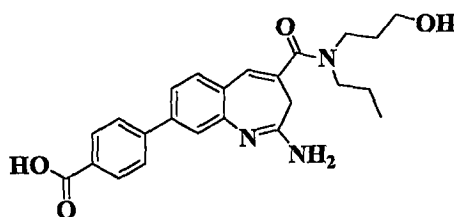
步骤C:把3-氟丙基(丙基)氨基甲酸叔丁基酯(2.00g,9.12mmol)溶于90mls的乙醚中。将该混合物冷却至0℃并把HCl气体鼓泡通入反应混合物15分钟,将反应容器封口并使混合物温热至室温,且搅拌6小时。然后把混合物浓缩至粘性固体,得到1.6g(99%)的3-氟-N-丙基丙烷-1-胺盐酸盐。

步骤D:把(1E,4E)-8-溴-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-羧酸(0.275g,0.721mmol)溶于7mls的干燥DMF中。向该溶液中加入HOBt(0.107g,0.794mmol)和EDCI(0.152mmol,0.794mmol),并且该混合物在室温下搅拌20分钟。然后先后加入3-氟-N-丙基丙-1-胺盐酸盐(0.124mmol,0.794mmol)和三乙胺(0.211mls,1.515mmol)并于室温下搅拌反应混合物16小时。混合物然后用EtOAc稀释,用盐水冲洗几次,经硫酸钠干燥并减压浓缩。Flash 40Biotage(40S管柱,25%EtOAc/己烷)得到0.089g(26%)的(1E,4E)-8-溴-4-((3-氟丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-2-基氨基甲酸叔丁基酯。m/z(APCI-pos)M+1=481.8和483.8。

步骤E:4-((1E,4E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-((3-氟丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)苯甲酸乙酯按照实施例206步骤B制备,使用(1E,4E)-8-溴-4-((3-氟丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-2-基氨基甲酸叔丁基酯替代(1E,4E)-2-氨基-8-溴-N,N-二丙基-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-4-甲酰胺和使用4-(乙氧基羰基)苯基硼酸替代4-(甲氧基羰基)苯基硼酸。m/z(APCI-pos)M+1=551.9。

步骤F:然后把得自步骤E的粗产物溶于2mls的二氯甲烷和1ml的TFA中,并于室温下搅拌1小时。减压浓缩混合物并把生成的粗产物溶于DCM(10mls)和浓氢氧化铵(5mls)中,且于室温下搅拌15分钟,然后用二氯甲烷提取。提取液经硫酸钠干燥并减压浓缩。制备型薄层层析法(2x 0.5mm板,7%MeOH/DCM/0.5%NH₄OH)得到17mgs(36%)的4-((1E,4E)-2-氨基-4-((3-氟丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^草-8-基)苯甲酸乙酯。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.14(m, 2H), 7.70-7.74(m, 2H), 7.52-7.55(m, 1H), 7.32-7.41(m, 2H), 6.87(m, 1H), 5.11(br s, 1H), 4.57-4.63(m, 1H), 4.46-4.52(m, 1H), 4.37-4.45(m, 2H), 3.57-3.73(m, 2H), 3.42-3.55(m, 2H), 2.82(s, 2H), 1.99-2.15(m, 2H), 1.62-1.76(m, 2H), 1.38-1.45(m, 3H), 0.89-0.98(m, 3H); m/z(APCI-pos)M+1=452.2。

实施例209

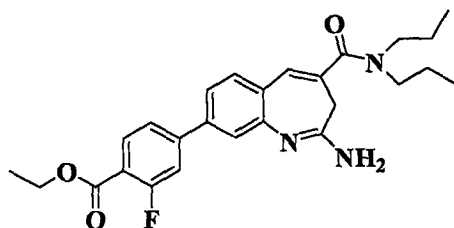


4-((1E,4E)-2-氨基-4-((3-羟基丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^草-8-基)苯甲酸

步骤A:4-((1E,4E)-2-氨基-4-((3-羟基丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^草-8-基)苯甲酸苄基酯按照实施例190步骤A和B制备(8%),使用4-(苄氧基羰基)苯基硼酸替代4-(乙氧基羰基)苯基硼酸。

步骤B:4-((1E,4E)-2-氨基-4-((3-羟基丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^草-8-基)苯甲酸按照实施例188步骤B制备(63%),使用4-((1E,4E)-2-氨基-4-((3-羟基丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^草-8-基)苯甲酸苄基酯替代4-((1E,4E)-2-氨基-4-((二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^草-8-基)苯甲酸苄基酯。m/z(APCI-pos)M+1=422.3。

实施例210

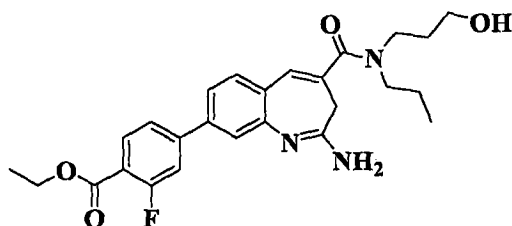


4-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^草-8-基)-2-氟苯甲酸乙酯

步骤A:4-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂^草-8-基)-2-氟苯甲酸乙酯按照实施例206步骤B制备(32%),使用3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基硼酸替代4-(甲氧基羰基)苯基硼酸。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.97-8.02(m, 1H), 7.47-7.53(m, 2H),

7.29-7.43(m, 3H), 6.89(s, 1H), 4.36-4.46(m, 2H), 3.56-3.68(m, 2H), 3.38-3.50(m, 4H), 2.84(s, 2H), 1.60-1.71(m, 4H), 1.38-1.44(m, 3H), 0.90-0.97(m, 6H); m/z (APCI-pos) M+1 = 452.2。

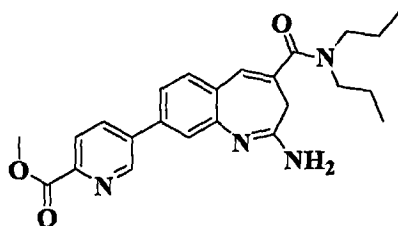
实施例211



4-((1E,4E)-2-氨基-4-((3-羟基丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)-2-氟苯甲酸乙酯

步骤A: 4-((1E,4E)-2-氨基-4-((3-羟基丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)-2-氟苯甲酸乙酯按照实施例190步骤A和B制备(19%), 使用4-(乙氧基羰基)-3-氟苯基硼酸替代4-(乙氧基羰基)苯基硼酸。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.97-8.04(m, 1H), 7.47-7.52(m, 2H), 7.36-7.45(m, 2H), 7.29-7.33(m, 1H), 6.88(s, 1H), 5.19(br s, 1H), 4.38-4.47(m, 2H), 3.59-3.72(m, 5H), 3.45-3.52(m, 2H), 2.84(s, 2H), 1.79-1.90(m, 2H), 1.67-1.76(m, 2H), 1.40-1.42(m, 3H), 0.89-0.97(m, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 468.2。

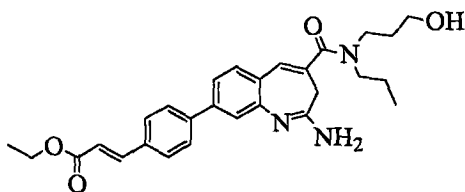
实施例212



5-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)吡啶甲酸甲酯

步骤A: 5-((1E,4E)-2-氨基-4-(二丙基氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂~~草~~-8-基)吡啶甲酸甲酯按照实施例206步骤B制备(17%), 使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)吡啶甲酸甲酯替代4-(甲氧基羰基)苯基硼酸。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.89(s, 1H), 8.98-9.10(s, 1H), 8.32-8.36(m, 1H), 8.18-8.22(m, 1H), 7.71-7.89(m, 3H), 7.06(s, 1H), 3.93(s, 3H), 3.23-3.40(m, 4H), 1.53-1.63(m, 4H), 0.75-0.97(m, 6H); m/z (APCI-pos) M+1 = 421.2。

实施例220



(E)-3-(4-((1E,4E)-2-氨基-4-((3-羟基丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂

草-8-基)苯基)丙烯酸乙酯

步骤A:(E)-3-(4-((1E,4E)-2-氨基-4-((3-羟基丙基)(丙基)氨基甲酰基)-3H-苯并[b]氮杂草-8-基)苯基)丙烯酸乙酯按照实施例190步骤A和B制备(40%),使用(E)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯基)苯基硼酸替代4-(乙氧基羰基)苯基硼酸。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.67-7.75(m,3H),7.58-7.62(m,2H),7.51-7.53(m,1H),7.30-7.39(m,2H),6.88(s,1H),6.48(d,1H),5.11(br s,1H),4.24-4.32(m 2H),3.58-3.70(m,4H),2.82(s,2H),1.78-1.89(m,2H),1.66-1.78(m,2H),1.30-1.40(m,3H),0.89-0.99(m,3H);m/z(APCI-pos)M+1=476.2。

实施例2

HEK/TLR试验

本发明化合物的活性可通过以下试验测量。

HEK-293hTLR转染试验采用各种hTLRs稳定转染的HEK293细胞并经含有NF- κ B驱动分泌胚胎碱性磷酸(SEAP)报道基因的质粒暂时共转染。刺激TLRs激活其向下游的信号转导途径并诱导转录因子NF- κ B核易位。然后报道基因活性使用分光光度法试验测定。

为了测定激动剂活性,稳定表达各种人TLR基因包括TLR7和TLR8的人类胚胎肾(HEK)细胞和NF κ B-荧光素酶报道基因(例如可得自InvivoGen, San Diego, CA的293XL-hTLR8细胞)按照供应商操作说明制备并用各种浓度的受试化合物温育过夜。所诱导的荧光素酶量通过于650nm下吸收读数来测定。本发明的激动剂化合物具有25 μ M或更少的MC₅₀,其中MC₅₀定义为观察到最大诱导的50%的浓度。

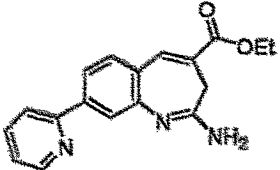
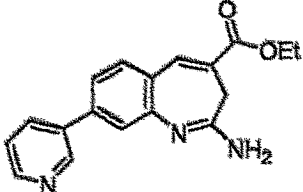
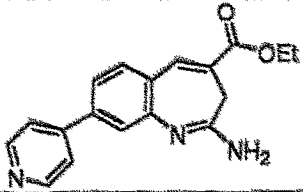
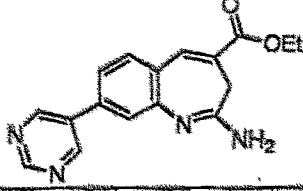
实施例3

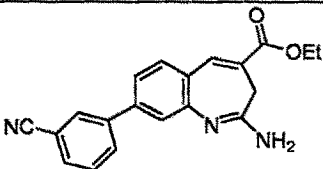
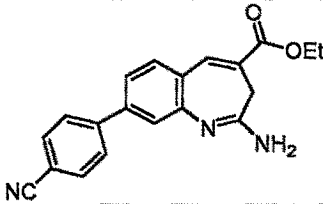
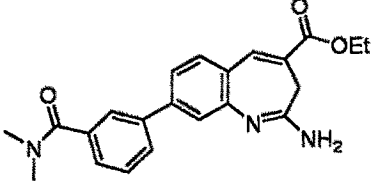
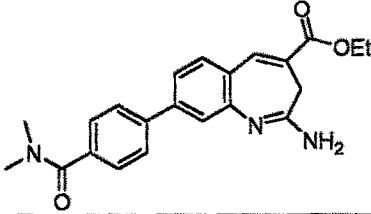
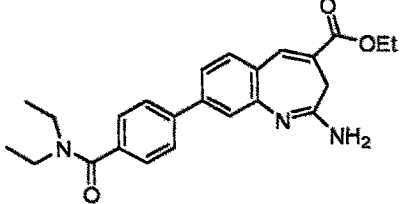
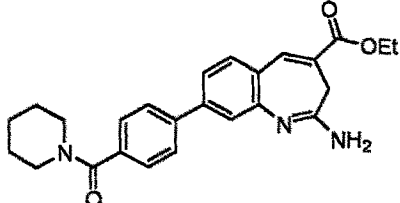
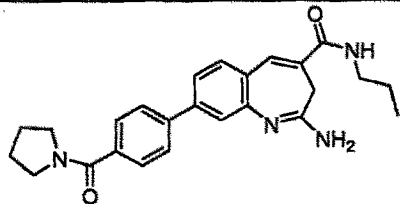
TLR7和TLR8的PBMC试验。

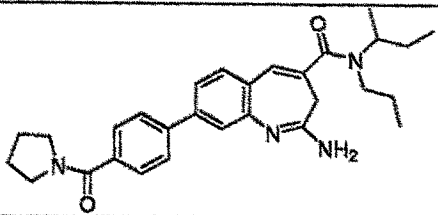
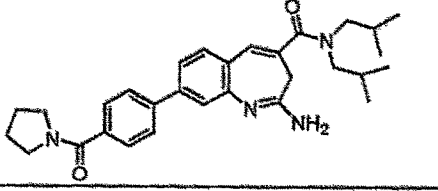
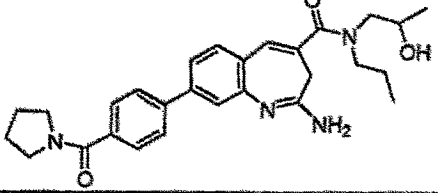
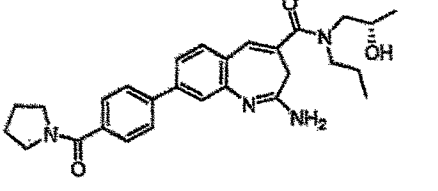
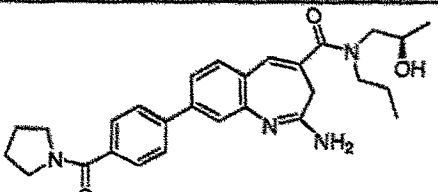
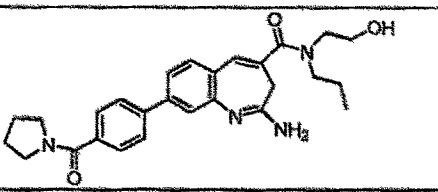
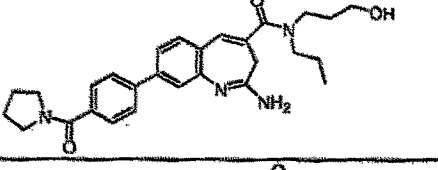
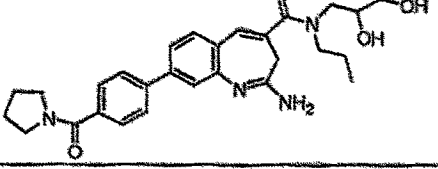
得自人血的外周血单核细胞(PBMCs)使用含有枸橼酸钠的BD Vacutainer Cell Preparation Tubes而分离。细胞用化合物温育过夜。通过经ELISA测定上清液中TNF α 的量测试TLR8活性。通过经ELISA(R&D Systems)测定上清液中IFN α 的量测试TLR7活性。本发明化合物具有100或更少的MC₅₀,其中MC₅₀为观察到最大诱导的50%的浓度。该试验的结果显示在以下表2和3中。

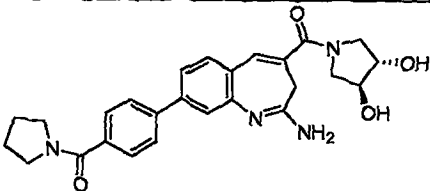
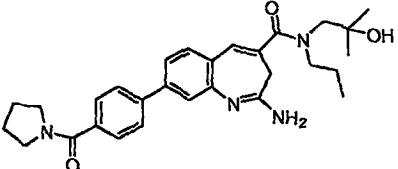
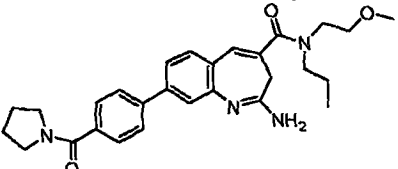
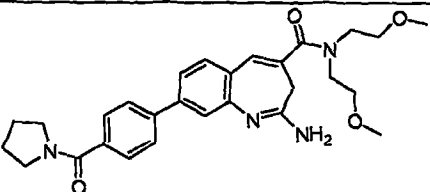
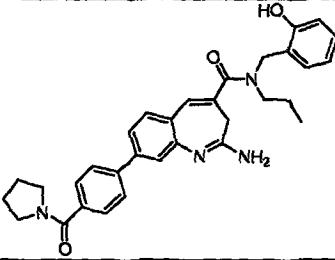
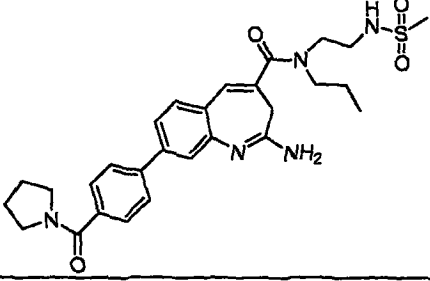
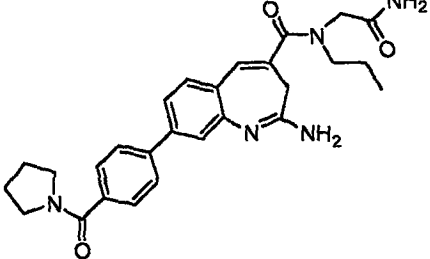
MC₅₀数目被表示为因子为10,例如,+指明MC₅₀值为 $\times 10^4$,或为纳摩尔的千分之十数值(nM范围);++指明MC₅₀值为 $\times 10^3$,或者以千表示的数值;+++指明MC₅₀值为 $\times 10^2$,或者以百表示的数值;和++++指明MC₅₀值 $\times 10^1$ 或 10^0 ,或者以10或1表示的数值。

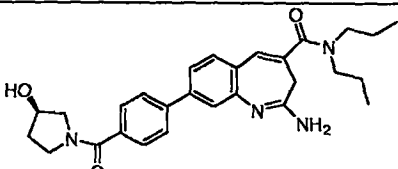
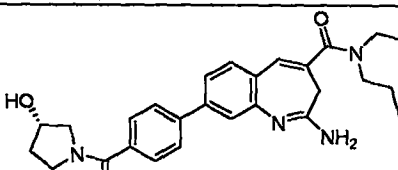
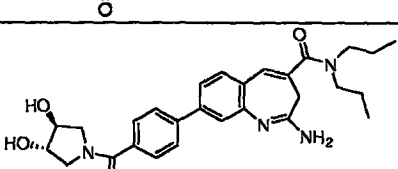
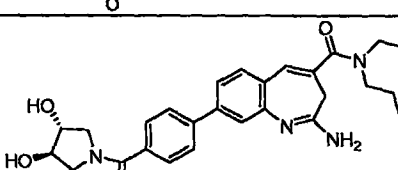
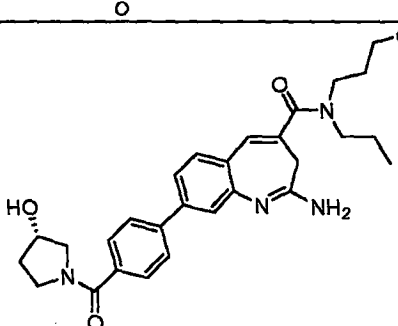
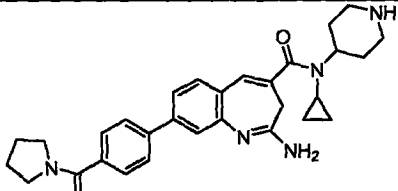
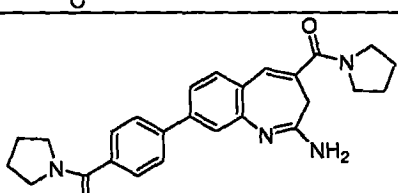
表2

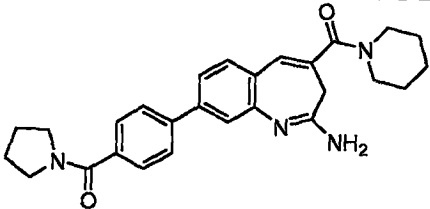
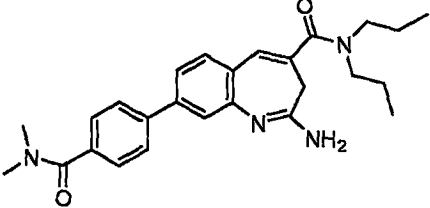
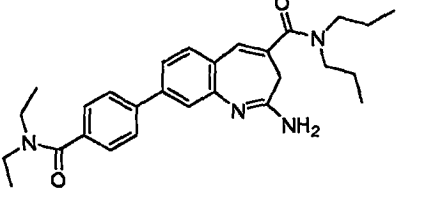
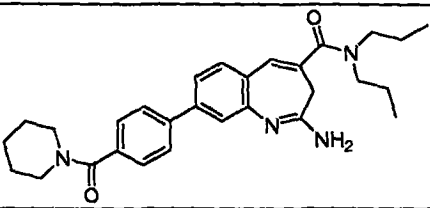
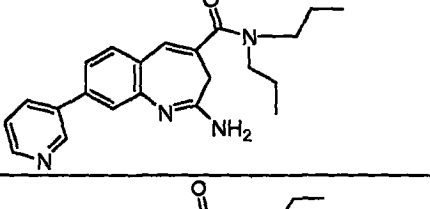
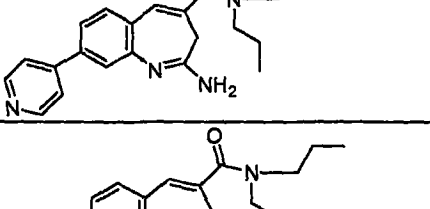
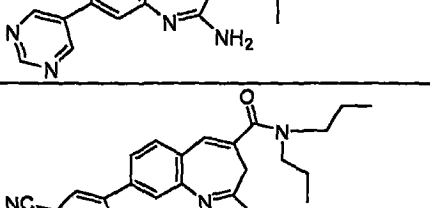
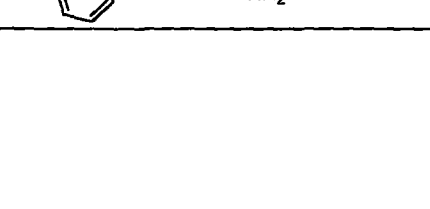
Cmpd #	Structure	TLR8 MC ₅₀
141		+++
142		++++
143		++++
144		++++

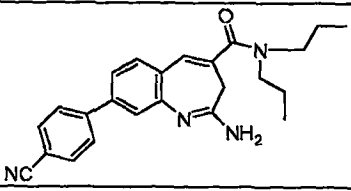
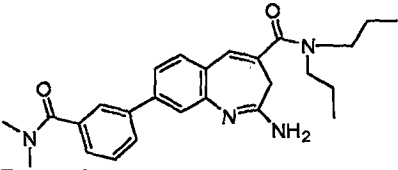
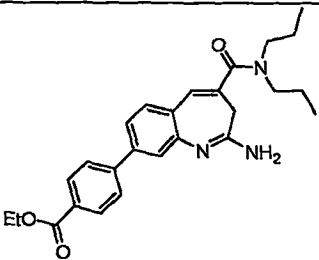
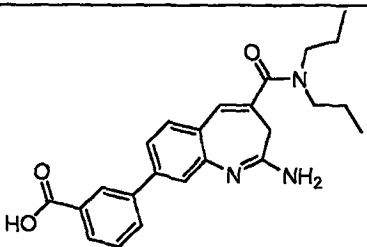
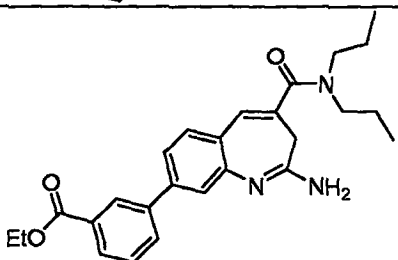
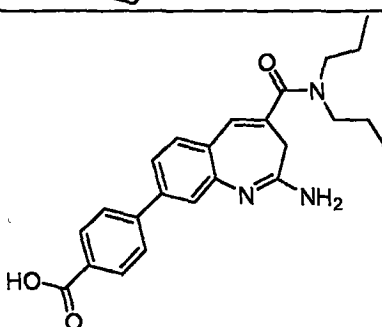
145		++++
146		+++
147		+++
154		+++
155		+++
156		+++
101		+++

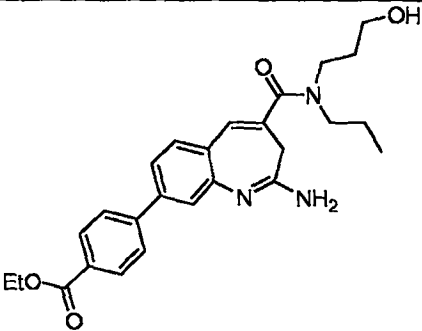
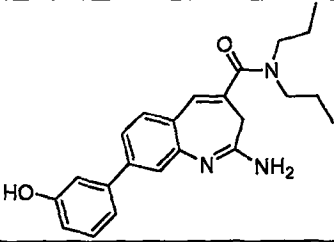
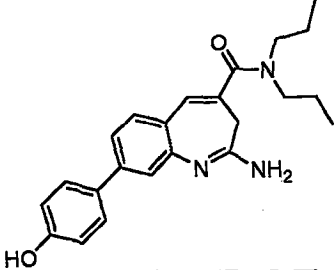
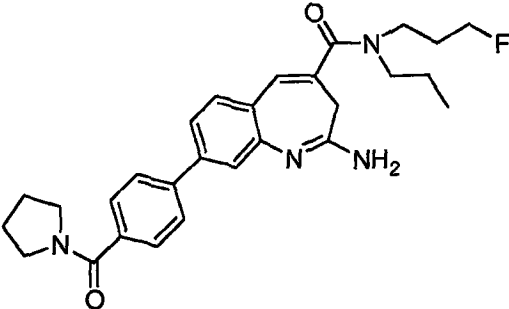
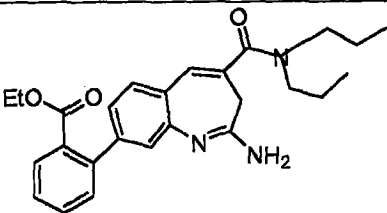
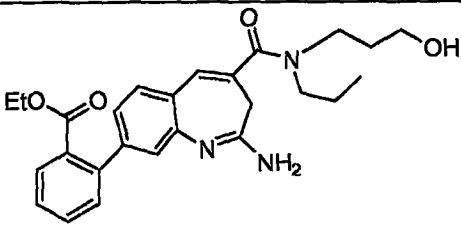
102		+++
103		++
104		++++
105	 *立体化学任意	++++
106	 *立体化学任意	++++
107		++++
109		++++
110		++

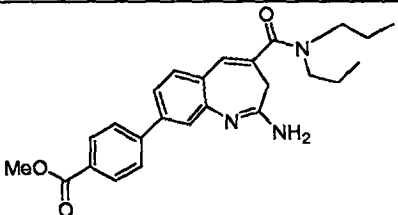
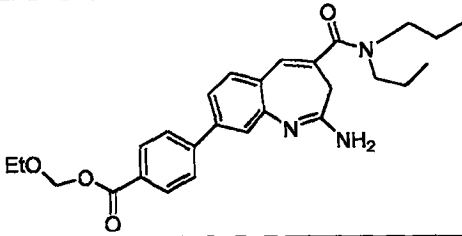
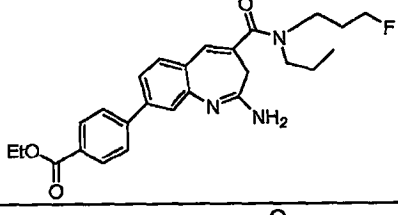
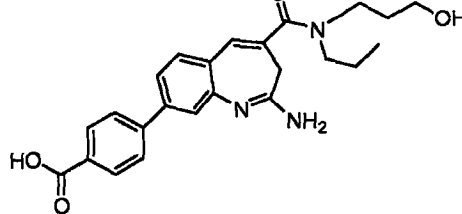
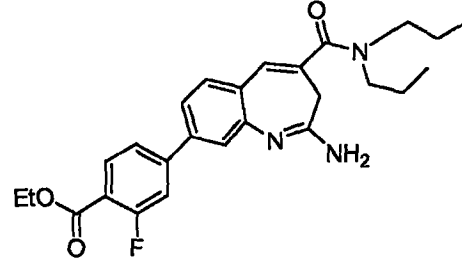
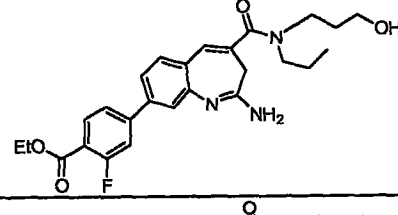
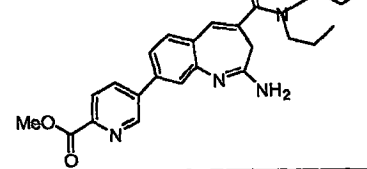
112		++
117		+++
119		+++
120		++
174		+++
176		++
178		+++

127		++++
128		++++
129		+++
130		+++
182		++++
115		++
121		+

122		++
124		+++
125		+++
126		+++
133		++++
134		+++
135		++++
136		++++

137		++++
138		++++
139		+++
186		+
187		+++
188		++

190		+++
194		+++
195		+++
202		+++
203		+++
204		+++

206		+++
207		++
208		++
209		+
210 g		+++
211		+++
212		+++

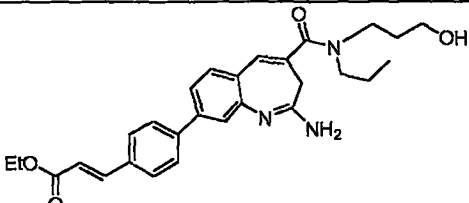
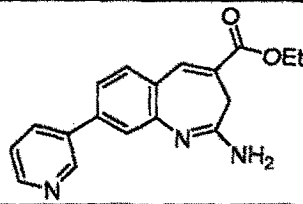
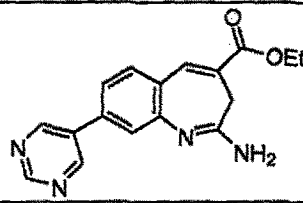
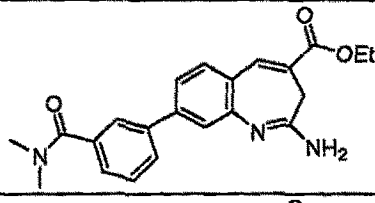
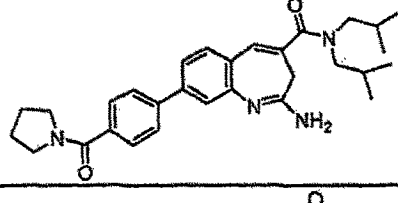
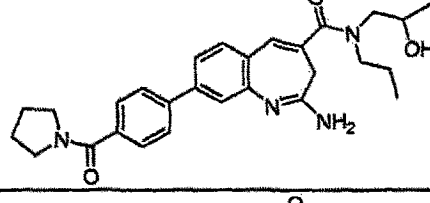
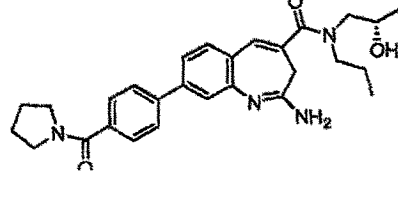
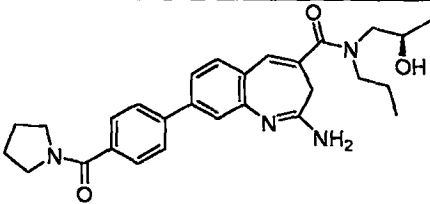
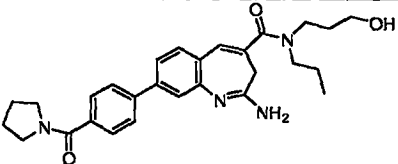
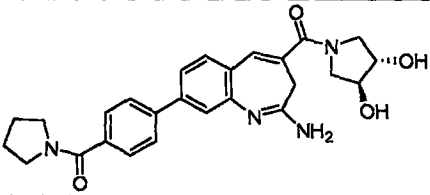
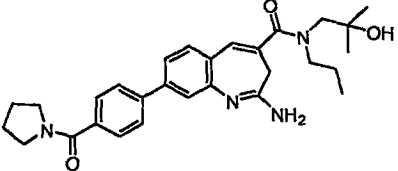
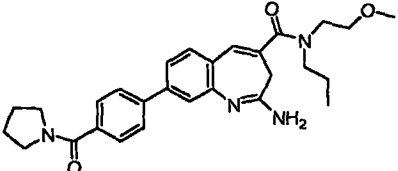
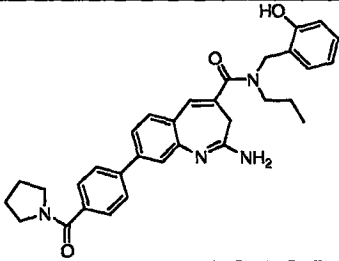
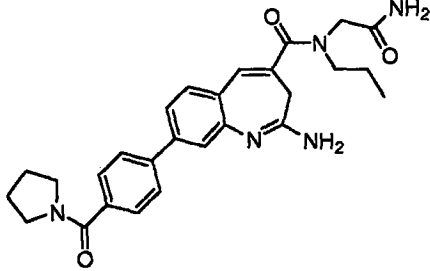
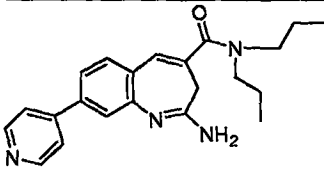
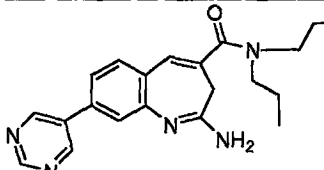
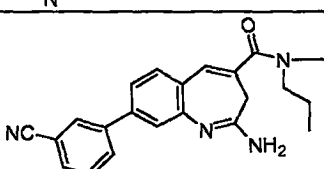
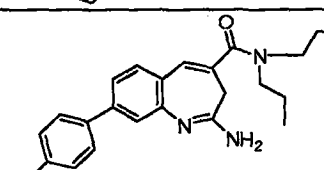
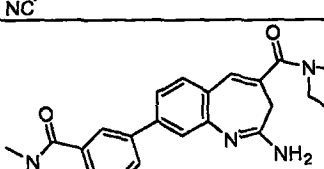
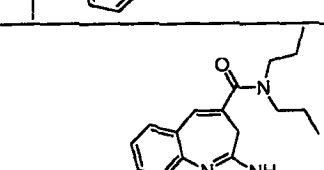
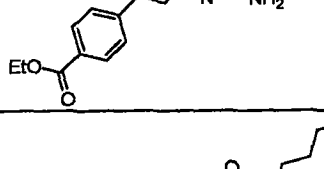
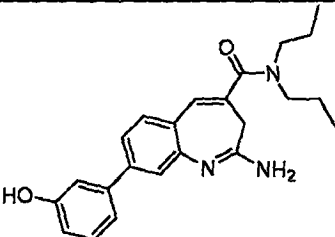
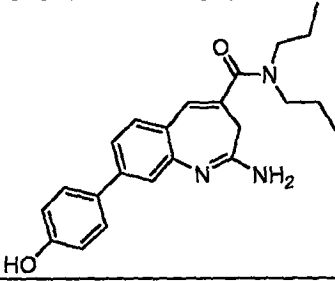
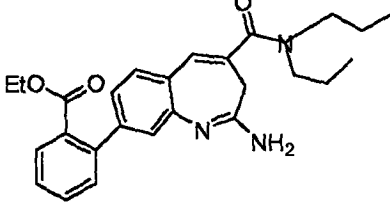
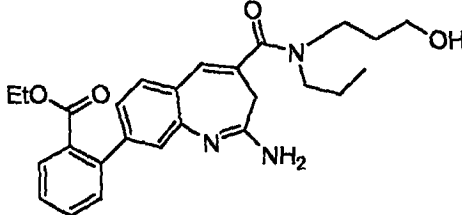
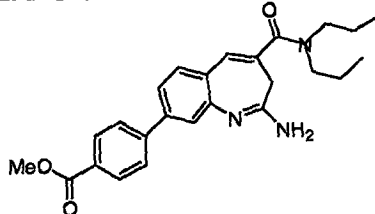
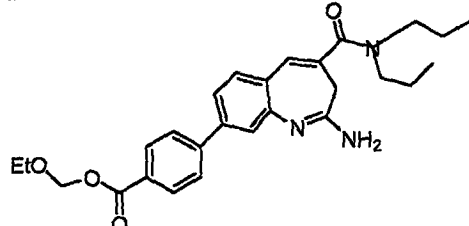
220		+++
-----	---	-----

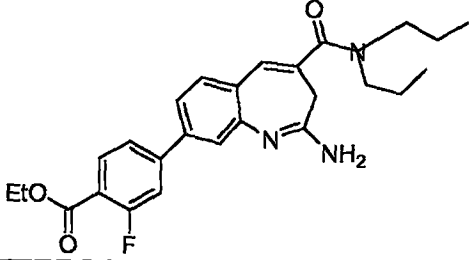
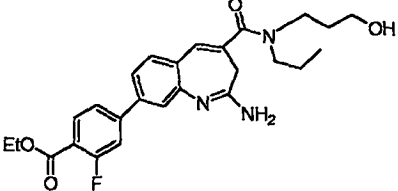
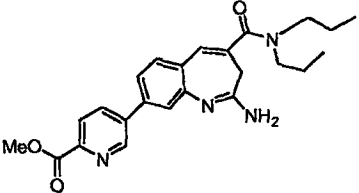
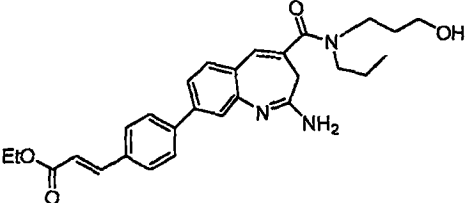
表3

化合物号	结构	TLR7 MC ₅₀
142		++
144		++
147		++
103		++
104		++
105		++

106		++
109		++
112		+
117		+
119		++
174		++
178		+++

134		++
135		+++
136		++
137		+
138		++
139		++
190		+

194		++
195		+++
203		++
204		++
206		++
207		++

210		++
211		++
212		++
220		+

上述描述被视为仅举例说明修饰明的原理。另外,由于众多的变体和变化对本领域技术人员而言是显而易见的,因此不打算使本发明局限于如以上所描述的准确构架和方法。因此,所有合适的修饰和等价物可诉诸于落入如以下权利要求书限定的本发明范围内。

[0345] 单词“包含”、“含有”、“包括”、“含”和“涵盖”当用于该说明书和以下权利要求书中时打算说明存在所陈述的特征、整体(integers)、组分或步骤,但是它们不排除存在或增加其一个或多个其它特征、整体、组分、步骤或组。

除非另外指明,本文列出的所有参考文献通过引用而特别地结合到本文中。