



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108137609 B

(45) 授权公告日 2021.07.16

(21) 申请号 201680057965.1

C07D 487/04 (2006.01)

(22) 申请日 2016.08.02

A61P 37/00 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108137609 A

(56) 对比文件

(43) 申请公布日 2018.06.08

WO 2015/086525 A1, 2015.06.18

(30) 优先权数据

62/200,415 2015.08.03 US

KR 10-2015-0037712 A, 2015.04.08

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2018.03.30

William J. Houlihan et al.. Benzo- and

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/045104 2016.08.02

Cyclohexanomazindol Analogues as
Potential Inhibitors of the Cocaine
Binding Site at the Dopamine Transporter.
《J. Med. Chem.》.2002, 第45卷第4110-4118页.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02017/023902 EN 2017.02.09

Mateo Alajarin et al.. Formal [4+2]
Intramolecular Cycloaddition Ketenimine-
Imine. Synthesis of Benzimidazo[1,2-b]
isoquinolines.《Tetrahedron Letters》.1999,
第40卷(第33期), 第6127-6130页.

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

Marcel K. Eberle et al.. Preparation
of 11-aryl-11H-isoindolo[2,1-a]
benzimidazol-11-ols.《J. Org. Chem.》.1973,
第38卷(第22期), 第3872-3874页.

地址 美国新泽西州

Gerald Dyker et al.. Oxidative

(72) 发明人 肖海云 M·T·G·达尔 江斌

Heterocyclization of 2-
Alkynylbenzaldehydes with 1,2-
Phenylenediamine.《Eur. J. Org. Chem.》
.2000, 第1433-1441页.

段敬武

审查员 吴凤意

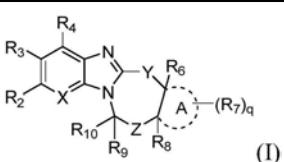
(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

权利要求书3页 说明书54页 附图8页

代理人 封新琴

(51) Int.Cl.

C07D 487/14 (2006.01)



A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

(54) 发明名称

用作TNF α 的调节剂的环状化合物

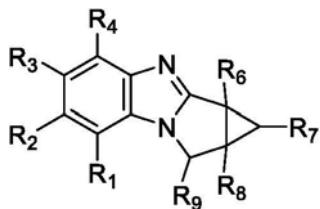
(57) 摘要

本申请公开了式(I)化合物或其盐，其中：环A为3-至6-元碳环或杂环；X为CR₁或N；Y为-(CR₅R₅)_m；Z为-(CR₅R₅)_n；且q、R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀在本申请中定义。本申请还公开了使用所述化合物作为TNF α 调节剂的方法，以及包含所述化合物的药物组合物。这些化合物用于治疗炎性疾病和自身免疫性疾病。

CN

B 108137609

1. 下式化合物或其盐



其中：

R₁为H；

R₂为Br；或苯基、吡啶基、嘧啶基或二氢吡啶基，其各自取代有-CN、-C(0)NH₂、-C(0)NH(CH₃)、-C(0)OC(CH₃)₃、-C(CH₃)₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(0)OH、-S(0)₂NH₂、吗啉基、羟基氧杂环丁烷基、二氧化硫吗啉基、羧基甲基哌嗪基和哌嗪酮基；

R₃为F；

R₄为H；

R₆为H；

R₇为H或苯基；

R₈为H；且

R₉为取代有0至2个独立选自以下的取代基的苯基：-CH₃、-OCHF₂、-O(苯基)、-O(氟苯基)、-OCH₂(苯基)和-OCH₂(吡啶基)。

2. 化合物或其盐，其中所述化合物为：

rac-2-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(1); 2-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(2); 2-((1aS,8S,8aR)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(3); 2-(4-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(4); 4-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)苯磺酰胺(5); 4-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)吗啉(6); 5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)吡啶-2-甲酰胺(7); 5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)吗啉(8); 4-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)哌嗪-2-酮(9); 5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)吡啶-2-甲腈(10); rac-((1aR,8S,8aS)-5-溴-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑(11); 2-(4-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)苯基)丙-2-醇(12); 2-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]

吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)吡啶-2-基)丙-2-醇(13);3-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氧杂环丁-3-醇(14);4-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)硫吗啉1,1-二氧化物(15);1-(4-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇(16);4-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(17);2-(4-((1aS,8S,8aR)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(18);5-((1aS,8S,8aR)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)哌嗪-1-基)乙酸(19);rac-2-(5-((1aR,8S,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(20);2-(5-((1aS,8R,8aR)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(21);5-((1aS,8R,8aR)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)哌嗪-1-基)丙-2-醇(22);rac-2-(5-((1aR,8S,8aS)-4-氟-8-(2-苯氧基苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(23);rac-2-(5-((1aR,8R,8aS)-4-氟-8-(2-苯氧基苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(24);rac-2-(5-((1aR,8S,8aS)-8-(2-(苄基氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(25);rac-2-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(苄基氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(26);2-(5-((1aS,8R,8aR)-4-氟-8-(2-苯氧基苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(27);2-(5-((1aS,8S,8aR)-4-氟-8-(2-苯氧基苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(28);2-(5-((1aS,8R,8aR)-4-氟-8-(2-(2-氟苯氧基)苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(29);2-(5-((1aS,8S,8aR)-4-氟-8-(2-(2-氟苯氧基)苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(30);4-(5-((1aS,8R,8aR)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)吗啉(31);4-(5-((1aS,8S,8aR)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)吗啉(32);2-(4-(5-((1aS,8R,8aR)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(33);2-(5-((1aS,8R,8aR)-4-氟-8-(2-(吡啶-4-基甲氧基)苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(34);和2-(5-((1aS,8S,8aR)-4-氟-8-(2-(吡啶-4-基甲氧基)苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(35)。

3. 药物组合物,其包含一种或多种权利要求1的化合物或其盐;和药用载体或稀释剂。

4. 权利要求1或2中任一项的化合物或其盐或权利要求3的组合物在制备用于疗法的药

物中的用途。

5. 权利要求1或2中任一项的化合物或其盐或权利要求3的组合物在制备用于治疗炎性疾病或自身免疫性疾病的药物中的用途。

6. 权利要求5的用途,其中所述疾病选自克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、移植植物抗宿主病、同种异体移植排斥、慢性阻塞性肺病、格雷夫斯病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、皮肤狼疮、银屑病、冷吡啉相关周期综合征、TNF受体相关周期综合征、家族性地中海热、成人发作斯蒂尔病、全身性发作青少年特发性关节炎、多发性硬化、神经性疼痛、痛风和痛风性关节炎。

用作TNF α 的调节剂的环状化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年8月3日提交的美国临时申请62/200145的权益,其全部内容通过引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明大体上涉及用作TNF α 信号传导的调节剂的杂环化合物。本文提供的是杂环化合物、包含所述化合物的组合物及其使用方法。本发明进一步涉及含有至少一种本发明化合物的药物组合物,其用于治疗与TNF α 活性相关的病症,包括炎性疾病和自身免疫性疾病。

背景技术

[0004] TNF α 是配体的TNF超家族(TNFSF)的第一个和典型的成员。TNFSF配体参与了几个关键生物过程的调节,所述生物过程包括细胞分化、细胞存活、细胞死亡和炎症。TNF超家族的配体在多个水平的免疫和炎症响应的调节和编排中起关键作用。TNFSF配体的常见结构特征是可以结合并激活特异性TNFSF受体的三聚体复合物的形成。与其他几个家族成员类似,TNF α 是II型跨膜蛋白,可以在通过金属蛋白酶蛋白水解切割后作为可溶性形式分泌。跨膜和可溶性形式的TNF α 均形成通过TNF受体1和2发出信号的生物活性三聚体复合物。TNF α 可以通过TNFR作用于多种细胞类型(T细胞、单核细胞、内皮细胞)以诱导免疫系统的活化、炎性细胞因子的产生、破骨细胞发生和细胞死亡。

[0005] 基于其生理和病理生理功能,TNF和TNFSF配体涉及许多炎性和自身免疫性疾病的发病机制(参见例如E.C.Keystone et al., J Rheumatol, 2010, 37, 27-39; 和L.M.Sedger& M.F.McDermott,Cytokine Growth Factor Rev, 2014, 25 (4), 453-72)。迄今为止,许多TNF α 调节剂已经得到开发和可商购获得。临床证实的针对TNF α 的基于蛋白质的治疗剂的作用机制是作为抑制TNF α 与TNFR1和TNFR2结合的竞争性拮抗剂。这些药物包括TNF α 特异性抗体,包括阿达木单抗(adalimumab)、戈利木单抗(golimumab)、赛妥珠单抗(certolizumab pegol)和英夫利昔单抗(infliximab)。用于治疗TNF α 介导的病症的另一种批准的药物是依那西普(etanercept),其是一种免疫球蛋白分子和TNFR2胞外域的嵌合体,其也防止TNF α 与细胞受体结合。

[0006] 作为人TNF α 活性的调节剂,该杂环化合物有益于治疗和/或预防许多人类疾病。这些包括炎性和自身免疫性疾病、神经和神经变性疾病、疼痛和伤害性感受障碍、心血管疾病、代谢紊乱、眼部疾病和肿瘤疾病。

[0007] WO 2013/186229、WO 2014/009295和WO 2014/009296公开了用作TNF α 调节剂的化合物。

[0008] 鉴于通过涉及调节TNF的治疗而受益的众多疾病,即刻显而易见的是,能够调节TNF α 的信号传导的新化合物和使用这些化合物的方法应当为多种患者提供实质的治疗益处。

[0009] 本发明涉及一类新的杂环化合物，其被认为是TNF α 活性的有效抑制剂。这些化合物经提供可用作具有对其可药性(drugability)重要的期望稳定性、生物利用度、治疗指数和毒性值的药物。

发明内容

[0010] 本发明提供用作TNF α 抑制剂，并且用于治疗炎性和自身免疫性疾病、神经和神经变性疾病、心血管疾病、代谢紊乱、眼部疾病和肿瘤疾病的式(I)的化合物；或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药。

[0011] 本发明还提供包含药用载体和至少一种式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药的药物组合物。

[0012] 本发明还提供一种调节TNF α 的方法，其包括向需要所述治疗的宿主给予治疗有效量的至少一种式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药。

[0013] 本发明还提供一种治疗增殖性、代谢性、过敏性、自身免疫性和炎性疾病的方法，其包括向需要所述治疗的宿主给予治疗有效量的至少一种式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药。

[0014] 一个实施方案提供一种治疗炎性和自身免疫性疾病的方法。具体地，炎性和自身免疫性疾病包括但不限于系统性红斑狼疮、银屑病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、移植抗宿主病、同种异体移植排斥、慢性阻塞性肺病、格雷夫斯病、类风湿性关节炎、狼疮性肾炎、皮肤狼疮、强直性脊柱炎、冷吡啉相关周期综合征(cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS)、TNF受体相关周期综合征(TRAPS)、韦格纳肉芽肿病、结节病、家族性地中海热(FMF)、成人发作斯蒂尔病(adult onset stills)、全身性发作青少年特发性关节炎、银屑病关节炎、多发性硬化、神经性疼痛、痛风和痛风性关节炎。

[0015] 本发明还提供用于治疗的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药。

[0016] 本发明还提供本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药在制备用于治疗炎性和自身免疫性疾病的药物中的用途。

[0017] 本发明还提供试剂盒中的式(I)的化合物或药物组合物，所述试剂盒具有使用所述化合物或组合物的说明书。

[0018] 本发明还提供用于制备本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药的方法和中间体。

[0019] 本发明的这些和其他特征将随着本公开继续以扩展形式进行阐述。

附图说明

[0020] 本发明通过参考下面描述的附图进行说明。

[0021] 图1显示式(I)、式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(I-d)、式(I-e)和式(I-f)的化合物的结构。

[0022] 图2显示式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)、式(III)、式(III-a)、式(III-b)、式(III-c)和式(III-d)的化合物的结构。

[0023] 图3显示式(IV)、式(IV-a)、式(IV-b)、式(IV-c)、式(IV-d)、式(V)、式(V-a)、式(V-

b)、式(V-c)和式(V-d)的化合物的结构。

[0024] 图4显示式(VI)、式(VII-a)、式(VII-b)、式(VIII-a)、式(VIII-b)、式(VIII-c)和式(VIII-d)的化合物的结构。

[0025] 图5显示式(IX-a)、式(IX-b)、式(IX-c)、式(IX-d)、式(IX-e)、式(IX-f)和式(IX-g)的化合物的结构。

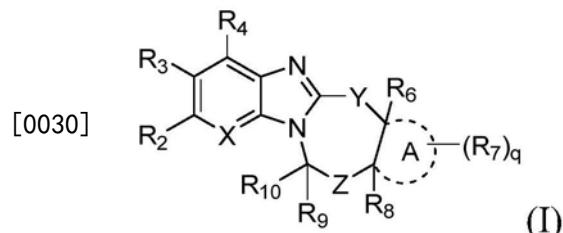
[0026] 图6显示根据方案1的式(I)化合物的一般合成。

[0027] 图7显示根据方案2的式(I)化合物的一般合成。

[0028] 图8显示根据方案3的式(I)化合物的一般合成。

具体实施方式

[0029] 本发明的第一方面提供至少一种式(I)的化合物或其盐：



[0031] 其中：

[0032] 环A为3-至6-元碳环或杂环；

[0033] X为CR₁或N；

[0034] Y为-(CR₅R₅)_m-；

[0035] Z为-(CR₅R₅)_n-；

[0036] m为0、1或2；

[0037] n为0、1或2；条件是m+n为0、1或2；

[0038] R₁为H、卤素、-CN、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基；

[0039] R₂为H、R_{1a}、卤代C₁₋₆烷基、取代有0至6个R_{1a}的C₂₋₆烯基、取代有0至4个R_{1a}的C₂₋₆炔基、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的3-至14-元碳环基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的芳基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至7-元杂环基)或-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基)；

[0040] R₃为H、卤素、-CN、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、取代有0至6个R_{1a}的C₁₋₆烷基、-(CR_gR_g)_rOR_e、-(CR_gR_g)_rNR_cR_c、-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的3-至14-元碳环基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的芳基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至7-元杂环基)或-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的单环或二环杂芳基)；

[0041] R₄为H、卤素、-CN、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基；

[0042] 每个R₅独立为H、卤素、-CN、取代有0至6个R_h的C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-(CR_gR_g)_rC(O)R_b、-(CR_gR_g)_rC(O)OR_b、-(CR_gR_g)_rC(O)NR_cR_c、-(CR_gR_g)_rOR_e、-(CR_gR_g)_rOC(O)R_b、-(CR_gR_g)_rOC(O)NR_cR_c、-(CR_gR_g)_rOR_d、-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)R_d、-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)OR_d、-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)NR_cR_c、-(CR_gR_g)_rNR_bS(O)_pR_d、-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b、-(CR_gR_g)_rS(O)_pNR_cR_c、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的3-至14-元碳环基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的芳基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至7-元杂环基)或-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基)；

二环杂芳基) ; 或两个R₅连同与它们所连接的碳原子形成C=O、C=NOR_b或取代有0至3个R_i的3-至6-元螺碳环或螺杂环基;

[0043] R₆和R₈独立为H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₅烷基、羟基C₁₋₅烷基、卤代C₁₋₅烷基、C₁₋₅烷氧基、-NR_xR_x、-OC(O)NR_xR_x、-NR_xC(O)OR_y、-NR_xC(O)R_y、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的3-至14-元碳环基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的芳基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至10-元杂环基)或-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基);

[0044] 每个R₇独立为卤素、-OH、-CN、C₁₋₅烷基、羟基C₁₋₅烷基、卤代C₁₋₅烷基、-NR_xR_x、C₁₋₅烷氧基、-OC(O)NR_xR_x、-NR_xC(O)OR_y、-NR_xC(O)R_y、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的3-至14-元碳环基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的芳基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至10-元杂环基)或-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基);

[0045] R₉为-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的3-至14-元碳环基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的芳基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至10-元杂环基)或-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基);

[0046] R₁₀为H、C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基;

[0047] 或R₉和R₁₀与它们所连接的碳原子一起形成取代有0至6个R_i的5-至6-元螺碳环或螺杂环;

[0048] 每个R_{1a}独立为F、Cl、Br、-CN、取代有0至6个R_a的C₁₋₆烷基、取代有0至6个R_a的C₃₋₆环烷基、取代有0至6个R_a的C₁₋₃烷氧基、卤代C₁₋₃烷氧基、取代有0至6个R_a的5-至7-元杂环基、取代有0至6个R_a的芳基、取代有0至6个R_a的单-或二环杂芳基、-C(O)R_b、-C(O)OR_b、-C(O)NR_cR_c、-OC(O)R_b、-OC(O)NR_cR_c、-OC(O)OR_d、-NR_cR_c、-NR_bC(O)R_d、-NR_bC(O)OR_d、-NR_bS(O)_pR_d、-NR_bC(O)NR_cR_c、-NR_bS(O)_pNR_cR_c、-S(O)_pR_b、-S(O)_pNR_cR_c或-C(O)NR_b(CH₂)₁₋₃NR_cR_c;

[0049] 每个R_a独立为卤素、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₃烷基、氟C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、氟C₁₋₃烷氧基、-(CH₂)_rC(O)OH、-C(O)(C₁₋₃烷基)、-C(O)O(C₁₋₄烷基)、-OC(O)(C₁₋₃烷基)、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-C(O)NH(C₁₋₃烷基)、-OC(O)NH(C₁₋₃烷基)、-NHC(O)NH(C₁₋₃烷基)、-C(=NH)(NH₂)、C₃₋₇碳环基、芳基、5-至7-元杂环基、单-或二环杂芳基、-O(芳基)、-O(苄基)、-O(杂环基)、-S(O)_p(C₁₋₃烷基)、-S(O)_p(芳基)、-S(O)_p(杂环基)、-NHS(O)₂(芳基)、-NHS(O)₂(杂环基)、-NHS(O)₂NH(芳基)、-NHS(O)₂NH(杂环基)、-NH(芳基)-NH(杂环基)、-NHC(O)芳基)、-NHC(O)(C₁₋₃烷基)、-NHC(O)(杂环基)、-OC(O)(芳基)、-OC(O)(杂环基)、-NHC(O)NH(芳基)、-NHC(O)NH(杂环基)、-OC(O)O(C₁₋₃烷基)、-OC(O)O(芳基)、-OC(O)O(杂环基)、-OC(O)NH(芳基)、-OC(O)NH(杂环基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(杂环基)、-NHC(O)O(C₁₋₃烷基)、-C(O)NH(芳基)、-C(O)NH(杂环基)、-C(O)O(芳基)、-C(O)O(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂(芳基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂NH(芳基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂NH(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-N(C₁₋₃烷基)(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)CO₂H、-N(C₁₋₃烷基)C(O)NH(芳基)、-(CH₂)₀₋₃C(O)NH(杂环基)、-OC(O)N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-OC(O)N(C₁₋₃烷基)(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)(芳基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)O(杂环基)、-C(O)N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-C(O)N(C₁₋₃烷基)(杂环基)、-NHS(O)₂N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-NHS(O)₂N(C₁₋₃烷基)(杂环基)、-NHP(O)₂N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-NHC(O)N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-NHC(O)N(C₁₋₃烷基)(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂N(C₁₋₃烷基)(芳基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂N(C₁₋₃烷基)(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)N(C₁₋₃烷基)(芳基)

基)、-N(C₁₋₃烷基)C(0)N(C₁₋₃烷基)(杂环基)或-Si(C₁₋₃烷基)₃;或与同一碳原子相连的两个R_a形成=0;

[0050] 每个R_b独立为H、取代有0至6个R_f的C₁₋₆烷基、取代有0至6个R_f的C₃₋₇环烷基、取代有0至6个R_f的单-或二环杂环基、取代有0至3个R_f的芳基或取代有0至3个R_f的单-或二环杂芳基;

[0051] 每个R_c独立为H、取代有0至6个R_f的C₁₋₆烷基、取代有0至6个R_f的C₃₋₇环烷基、取代有0至6个R_f的单-或二环杂环基、取代有0至3个R_f的芳基或取代有0至3个R_f的单-或二环杂芳基;或当与同一氮相连时,两个R_c连同与它们所连接的氮原子形成取代有0至3个R_g的4-至8-元杂环;

[0052] 每个R_d独立为H、取代有0至6个R_f的C₁₋₆烷基、取代有0至6个R_f的C₃₋₇环烷基、取代有0至6个R_f的单-或二环杂环基、取代有0至3个R_f的芳基或取代有0至3个R_f的单-或二环杂芳基;

[0053] 每个R_e独立为H、取代有0至6个R_f的C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₃烷基、取代有0至6个R_f的C₃₋₇环烷基、取代有0至6个R_f的单-或二环杂环基、取代有0至3个R_f的芳基或取代有0至3个R_f的单-或二环杂芳基;

[0054] 每个R_f独立为H、卤素、-OH、-CN、取代有0至6个R_a的C₁₋₆烷基、C₁₋₃烷氧基、取代有0至6个R_a的C₃₋₇环烷基、取代有0至6个R_a的单-或二环杂环基、取代有0至3个R_a的芳基或取代有0至3个R_a的单-或二环杂芳基;

[0055] 每个R_g独立为H、F、-OH、-CN、C₁₋₃烷基、-CF₃或苯基;

[0056] 每个R_h独立为-OH或卤素;

[0057] 每个R_i独立为H、卤素、-CN、-OH、C₁₋₃烷基、氟C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基;或与螺碳环或螺杂环的同一碳原子相连的两个R_i形成=0;或与螺碳环或螺杂环的相邻碳原子相连的两个R_i连同与它们所连接的碳原子形成苯并环,所述苯并环取代有0至4个R_f;

[0058] 每个R_x独立为H或C₁₋₅烷基;

[0059] 每个R_y独立为C₁₋₅烷基;

[0060] 每个p独立为0、1或2;

[0061] q为0、1或2;且

[0062] 每个r独立为0、1、2、3或4。

[0063] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中X为CR₁且环A、Y、Z、q、R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中R₁为H。

[0064] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中X为N且环A、Y、Z、q、R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀如在第一方面所定义。

[0065] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中环A为3-至6-元碳环;且X、Y、Z、q、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀如在第一方面所定义。在该实施方案中包括具有式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)的结构的化合物。在该实施方案中还包括这样的化合物,其中环A为3-至5-元碳环;以及这样的化合物,其中环A为3-至4-元碳环。

[0066] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中环A为环丙基且X、Y、Z、q、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀如在第一方面所定义。在该实施方案中包括具有式(II)的结构的化合物。

[0067] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中环A为环丁基且X、Y、Z、q、R₂、R₃、R₄、

- R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 如在第一方面所定义。在该实施方案中包括具有式(III)的结构的化合物。
- [0068] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中环A为环戊基且X、Y、Z、q、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 如在第一方面所定义。在该实施方案中包括具有式(IV)的结构的化合物。
- [0069] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中环A为环己基且X、Y、Z、q、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 如在第一方面所定义。在该实施方案中包括具有式(V)的结构的化合物。
- [0070] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中m为0,n为0且环A、X、Y、Z、q、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 如在第一方面所定义。在该实施方案中包括具有式(I-a)的结构的化合物。
- [0071] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中m和n的总和为1;且环A、X、Y、Z、q、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 如在第一方面所定义。在该实施方案中包括具有的式(I-b)或式(I-c)结构的化合物。
- [0072] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中m为1且n为0;且环A、X、Y、Z、q、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 如在第一方面所定义。在该实施方案中包括具有式(I-b)的结构的化合物。
- [0073] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中m为0且n为1;且环A、X、Y、Z、q、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 如在第一方面所定义。在该实施方案中包括具有式(I-c)的结构的化合物。
- [0074] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中m和n的总和为2;且环A、X、Y、Z、q、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 如在第一方面所定义。在该实施方案中包括具有式(I-d)、式(I-e)或式(I-f)的结构的化合物。
- [0075] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中m为2且n为0;且环A、X、Y、Z、q、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 如在第一方面所定义。在该实施方案中包括具有式(I-d)的结构的化合物。
- [0076] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中m为1且n为1;且环A、X、Y、Z、q、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 如在第一方面所定义。在该实施方案中包括具有式(I-e)的结构的化合物。
- [0077] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中m为0且n为2;且环A、X、Y、Z、q、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 如在第一方面所定义。在该实施方案中包括具有式(I-f)的结构的化合物。
- [0078] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中环A为3-至6-元杂环;且X、Y、Z、q、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中环A为3-至5-元杂环;以及这样的化合物,其中环A为3-至4-元杂环。
- [0079] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中环A为3-元杂环;且X、Y、Z、q、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 如在第一方面所定义。在该实施方案中包括具有式(VI)的结构的化合物,其中W为O、S、NH或NR₇。
- [0080] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中环A为4-元杂环;且X、Y、Z、q、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 如在第一方面所定义。在该实施方案中包括具有式(VII-a)或式(VII-b)的结构的化合物,其中W为O、S、NH或NR₇;且条件是当W为NR₇时,q为0或1。
- [0081] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中环A为5-元杂环;且X、Y、Z、q、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 如在第一方面所定义。在该实施方案中包括具有式(VIII-a)、式(VIII-

b) 或式(VIII-c)的结构的化合物,其中W为O、S、NH或NR₇;且条件是当W为NR₇时,q为0或1。在该实施方案中还包括具有式(VIII-d)的结构的化合物,其中每个W独立为O、S、NH或NR₇;且条件是当一个W为NH时,q为0或1;且当两个W均为NH时,q为0。

[0082] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中环A为6-元杂环;且X、Y、Z、q、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀如在第一方面所定义。在该实施方案中包括具有式(IX-a)、式(IX-b)、式(IX-c)或式(IX-d)的结构的化合物,其中W为O、S、NH或NR₇;且条件是当W为NR₇时,q为0或1。在该实施方案中还包括具有式(IX-e)、式(IX-f)或式(IX-g)的结构的化合物,其中W为O、S、NH或NR₇;且条件是当一个W为NH时,q为0或1;且当两个W均为NH时,q为0。

[0083] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中X为CR₁;R₁为H、F、Cl、Br、-CN、C₁₋₄烷基、氟C₁₋₄烷基、氯C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基;且环A、Y、Z、q、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中R₁为H、F、Cl、-CN、C₁₋₃烷基、氟C₁₋₃烷基、氯C₁₋₂烷基和C₁₋₃烷氧基。在该实施方案中还包括这样的化合物,其中R₁为H、F、-CN、C₁₋₃烷基、氟C₁₋₂烷基和C₁₋₂烷氧基。

[0084] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中R₂为H、R_{1a}、卤代C₁₋₃烷基、取代有0至6个R_{1a}的C₂₋₄烯基、取代有0至4个R_{1a}的C₂₋₄炔基、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的3-至14-元碳环基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的芳基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至7-元杂环基)或-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基);且环A、X、Y、Z、q、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R_{1a}、R_g和r如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中R₂为H、R_{1a}、氟C₁₋₃烷基、取代有0至6个R_{1a}的C₂₋₄烯基、取代有0至4个R_{1a}的C₂₋₄炔基、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的3-至14-元碳环基)、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的芳基)、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至7-元杂环基)或-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基)。在该实施方案中还包括这样的化合物,其中R₂为H、R_{1a}、氟C₁₋₂烷基、取代有0至4个R_{1a}的C₂₋₃烯基、取代有0至3个R_{1a}的C₂₋₃炔基、-CH₂(取代有0至3个R_{1a}的3-至14-元碳环基)、-CH₂(取代有0至3个R_{1a}的芳基)、-CH₂(取代有0至3个R_{1a}的5-至7-元杂环基)或-CH₂(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基)。

[0085] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中R₃为H、F、Cl、Br、-CN、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、取代有0至6个R_{1a}的C₁₋₄烷基、-(CR_gR_g)_rOR_e、-(CR_gR_g)_rNR_cR_c、-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的C₃₋₈环烷基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的芳基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至7-元杂环基)或-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的单环或二环杂芳基);且环A、X、Y、Z、q、p、r、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R_b、R_c、R_d、R_e、R_g和r如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中R₃为H、F、Cl、-CN、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、取代有0至6个R_{1a}的C₁₋₃烷基、-(CR_gR_g)_rOH、-(CR_gR_g)_rO(C₁₋₃烷基)、-(CR_gR_g)_rNH₂、-(CR_gR_g)_rNH(C₁₋₃烷基)、-(CR_gR_g)_rN(C₁₋₃烷基)₂、-(CR_gR_g)_rS(O)_p(C₁₋₃烷基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的C₃₋₈环烷基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的苯基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至7-元杂环基)或-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的单环或二环杂芳基)。还包括这样的化合物,其中R₃为H、F、Cl、-CN、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、取代有0至6个R_{1a}的C₁₋₃烷基、-(CH₂)_rOH、-(CH₂)_rO(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)_rNH₂、-(CH₂)_rNH(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)_rN(C₁₋₃烷基)₂、-(CH₂)_rS(O)_p(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的C₃₋₆环烷基)、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的苯基)、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至7-元杂环基)或-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的单环或二环杂芳基)。

[0086] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中R₄为H、F、Cl、Br、-CN、C₁₋₃烷基、卤代

C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基;且环A、X、Y、Z、q、R₂、R₃、R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中R₄为H、F、Cl、-CN、C₁₋₃-烷基、氟C₁₋₃-烷基或C₁₋₃-烷氧基。还包括这样的化合物,其中R₄为H、F、-CN、C₁₋₂-烷基、氟C₁₋₂-烷基或C₁₋₂-烷氧基。

[0087] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中m+n的总和为1或2;每个R₅独立为H、F、Cl、Br、-CN、取代有0至6个R_h的C₁₋₄-烷基、卤代C₁₋₄-烷基、C₂₋₄-烯基、C₂₋₄-炔基、-(CR_gR_g)_rC(0)R_b、-(CR_gR_g)_rC(0)OR_b、-(CR_gR_g)_rC(0)NR_cR_c、-(CR_gR_g)_rOR_e、-(CR_gR_g)_rOC(0)R_b、-(CR_gR_g)_rOC(0)NR_cR_c、-(CR_gR_g)_rOC(0)OR_d、-(CR_gR_g)_rNR_cR_c、-(CR_gR_g)_rNR_bC(0)R_d、-(CR_gR_g)_rNR_bC(0)OR_d、-(CR_gR_g)_rNR_bC(0)NR_cR_c、-(CR_gR_g)_rNR_bS(0)_pR_d、-(CR_gR_g)_rS(0)_pR_b、-(CR_gR_g)_rS(0)_pNR_cR_c、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的3-至14-元碳环基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的芳基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至7-元杂环基)或-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基);或两个R₅连同与它们所连接的碳原子形成C=O、C=NOR_b或取代有0至3个R_i的3-至6-元螺碳环或螺杂环;且环A、X、Y、Z、q、p、r、R_{1a}、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R_b、R_c、R_d、R_e、R_g、R_h和R_i如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中每个R₅独立为H、F、Cl、-CN、取代有0至6个R_h的C₁₋₃-烷基、氟C₁₋₄-烷基、C₂₋₄-烯基、C₂₋₄-炔基、-(CH₂)_rC(0)R_b、-(CH₂)_rC(0)OR_b、-(CH₂)_rC(0)NR_cR_c、-(CH₂)_rOR_e、-(CH₂)_rOC(0)R_b、-(CH₂)_rOC(0)NR_cR_c、-(CH₂)_rOC(0)OR_d、-(CH₂)_rNR_cR_c、-(CH₂)_rNR_bC(0)R_d、-(CH₂)_rNR_bC(0)OR_d、-(CH₂)_rNR_bC(0)NR_cR_c、-(CH₂)_rNR_bS(0)_pR_d、-(CH₂)_rS(0)_pNR_cR_c、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的3-至14-元碳环基)、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的芳基)、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至7-元杂环基)或-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基);或两个R₅连同与它们所连接的碳原子形成C=O、C=NOR_b或取代有0至3个R_i的3-至6-元螺碳环或螺杂环。在该实施方案中还包括这样的化合物,其中每个R₅独立为H、F、Cl、-CN、取代有0至6个R_h的C₁₋₃-烷基、氟C₁₋₃-烷基、-(CH₂)_rC(0)(C₁₋₃-烷基)、-(CH₂)_rC(0)O(C₁₋₃-烷基)、-(CH₂)_rC(0)NH₂、-(CH₂)_rC(0)NH(C₁₋₃-烷基)、-(CH₂)_rC(0)N(C₁₋₃-烷基)₂、-(CH₂)_rOH、-(CH₂)_rO(C₁₋₃-烷基)、-(CH₂)_rOC(0)(C₁₋₃-烷基)、-(CH₂)_rOC(0)NH₂、-(CH₂)_rOC(0)NH(C₁₋₃-烷基)、-(CH₂)_rOC(0)N(C₁₋₃-烷基)₂、-(CH₂)_rOC(0)O(C₁₋₃-烷基)、-(CH₂)_rONH₂、-(CH₂)_rONH(C₁₋₃-烷基)、-(CH₂)_rN(C₁₋₃-烷基)₂、-(CH₂)_rNR_bC(0)(C₁₋₃-烷基)、-(CH₂)_rNR_bC(0)O(C₁₋₃-烷基)、-(CH₂)_rNR_bC(0)NH₂、-(CH₂)_rNR_bC(0)NH(C₁₋₃-烷基)、-(CH₂)_rNR_bC(0)N(C₁₋₃-烷基)₂、-(CH₂)_rNR_bS(0)_p(C₁₋₃-烷基)、-(CH₂)_rS(0)_p(C₁₋₃-烷基)、-(CH₂)_rS(0)_pNH₂、-(CH₂)_rS(0)_pNH(C₁₋₃-烷基)、-(CH₂)_rS(0)_pN(C₁₋₃-烷基)₂、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的C₃₋₆环烷基)、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的苯基)、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至7-元杂环基)或-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基)。

[0088] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中m+n的总和为1或2;每个R₅独立为H、F、Cl、Br、-CN、取代有0至6个R_h的C₁₋₄-烷基、卤代C₁₋₄-烷基、C₂₋₄-烯基、C₂₋₄-炔基、-(CR_gR_g)_rC(0)R_b、-(CR_gR_g)_rC(0)OR_b、-(CR_gR_g)_rC(0)NR_cR_c、-(CR_gR_g)_rOR_e、-(CR_gR_g)_rOC(0)R_b、-(CR_gR_g)_rOC(0)NR_cR_c、-(CR_gR_g)_rOC(0)OR_d、-(CR_gR_g)_rNR_bC(0)NR_cR_c、-(CR_gR_g)_rNR_bS(0)_pR_d、-(CR_gR_g)_rS(0)_pR_b、-(CR_gR_g)_rS(0)_pNR_cR_c、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的3-至14-元碳环基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的芳基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至7-元杂环基)或-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基);且环A、X、Y、Z、q、p、r、R_{1a}、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R_b、R_c、R_d、R_e、R_g、R_h和R_i如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中每个R₅独立为H、F、Cl、-CN、取代有

0至6个R_h的C₁₋₃烷基、氟C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、-(CH₂)_rC(0)R_b、-(CH₂)_rC(0)OR_b、-(CH₂)_rC(0)NR_cR_c、-(CH₂)_rOR_e、-(CH₂)_rOC(0)R_b、-(CH₂)_rOC(0)NR_cR_c、-(CH₂)_rOC(0)OR_d、-(CH₂)_rNR_cR_c、-(CH₂)_rNR_bC(0)R_d、-(CH₂)_rNR_bC(0)OR_d、-(CH₂)_rNR_bC(0)NR_cR_c、-(CH₂)_rNR_bS(0)R_d、-(CH₂)_rS(0)R_b、-(CH₂)_rS(0)NR_cR_c、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的3-至14-元碳环基)、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的芳基)、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至7-元杂环基)或-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基)；或两个R₅连同与它们所连接的碳原子形成C=O、C=NOR_b或取代有0至3个R_i的3-至6-元螺碳环或螺杂环。在该实施方案中还包括这样的化合物，其中每个R₅独立为H、F、Cl、-CN、取代有0至6个R_h的C₁₋₃烷基、氟C₁₋₃烷基、-(CH₂)_rC(0)(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)_rC(0)O(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)_rC(0)NH₂、-(CH₂)_rC(0)NH(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)_rN(C₁₋₃烷基)₂、-(CH₂)_rOH、-(CH₂)_rO(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)_rOC(0)(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)_rOC(0)NH₂、-(CH₂)_rOC(0)NH(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)_rOC(0)N(C₁₋₃烷基)₂、-(CH₂)_rOC(0)O(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)_rNH₂、-(CH₂)_rNH(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)_rN(C₁₋₃烷基)₂、-(CH₂)_rNR_bC(0)(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)_rNR_bC(0)O(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)_rNR_bC(0)NH₂、-(CH₂)_rNR_bC(0)NH(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)_rNR_bS(0)R_p(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)_rS(0)R_p(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)_rS(0)NH₂、-(CH₂)_rS(0)NH(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)_rS(0)N(C₁₋₃烷基)₂、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的C₃₋₆环烷基)、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的苯基)、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至7-元杂环基)或-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基)。

[0089] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中m+n的总和为1或2；两个R₅连同与它们所连接的碳原子形成C=O、C=NOR_b或取代有0至3个R_i的3-至6-元螺碳环或螺杂环；且环A、X、Y、Z、q、R_{1a}、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R_b和R_i如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物，其中两个R₅连同与它们所连接的碳原子形成C=O、C=NOH、C=NO(C₁₋₃烷基)或取代有0至3个R_i的3-至6-元螺碳环或螺杂环。还包括这样的化合物，其中两个R₅连同与它们所连接的碳原子形成C=O、C=NOH、C=NO(C₁₋₃烷基)或取代有0至3个独立选自以下的取代基的3-至6-元螺碳环或螺杂环：H、F、Cl、-CN、-OH、C₁₋₃烷基、氟C₁₋₃烷基和C₁₋₃烷氧基。

[0090] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中R₆和R₈独立为H、F、Cl、Br、-OH、-CN、C₁₋₄烷基、羟基C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、-NR_xR_x、C₁₋₃烷氧基、-OC(0)NR_xR_x、-NR_xC(0)OR_y、-NR_xC(0)R_y、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的3-至14-元碳环基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的芳基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至10-元杂环基)或-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基)；且环A、X、Y、Z、q、r、R₂、R₃、R₄、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R_{1a}、R_r、R_x和R_y如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物，其中R₆和R₈独立为H、F、Cl、-OH、-CN、C₁₋₃烷基、羟基C₁₋₃烷基、卤代C₁₋₃烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-NH(C₁₋₃烷基)₂、C₁₋₃烷氧基、-OC(0)NH₂、-OC(0)NH(C₁₋₃烷基)、-OC(0)N(C₁₋₃烷基)₂、-NR_xC(0)O(C₁₋₃烷基)、-NR_xC(0)(C₁₋₃烷基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的C₃₋₈环烷基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的苯基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至10-元杂环基)或-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基)。在该实施方案中还包括这样的化合物，其中R₆和R₈独立为H、F、Cl、-OH、-CN、C₁₋₃烷基、羟基C₁₋₃烷基、氟C₁₋₃烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-NH(C₁₋₃烷基)₂、C₁₋₃烷氧基、-OC(0)NH₂、-OC(0)NH(C₁₋₃烷基)、-OC(0)N(C₁₋₃烷基)₂、-NHC(0)O(C₁₋₃烷基)、-NHC(0)(C₁₋₃烷基)、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的C₃₋₆环烷基)、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的苯基)、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至10-元杂环基)或-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基)。

[0091] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中每个R₇独立为F、Cl、Br、-OH、-CN、C₁₋₅烷基、羟基C₁₋₅烷基、氟C₁₋₅烷基、-NR_xR_x、C₁₋₅烷氧基、-OC(0)NR_xR_x、-NR_xC(0)OR_y、-NR_xC(0)R_y、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的3-至14-元碳环基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的芳基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至10-元杂环基)或-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基);且环A、X、Y、Z、q、r、R₂、R₃、R₄、R₆、R₈、R₉、R₁₀、R_{1a}、R_g、R_r、R_x和R_y如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中每个R₇独立为F、Cl、-OH、-CN、C₁₋₃烷基、羟基C₁₋₃烷基、氟C₁₋₃烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、C₁₋₃烷氧基、-OC(0)NH₂、-OC(0)NH(C₁₋₃烷基)、-OC(0)N(C₁₋₃烷基)₂、-NR_xC(0)OC₁₋₃烷基、-NR_xC(0)C₁₋₃烷基、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的C₃₋₈环烷基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的苯基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至10-元杂环基)或-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基)。还包括这样的化合物,其中R₇独立为F、Cl、-OH、-CN、C₁₋₃烷基、羟基C₁₋₃烷基、氟C₁₋₃烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、C₁₋₃烷氧基、-OC(0)NH₂、-OC(0)NH(C₁₋₃烷基)、-OC(0)N(C₁₋₃烷基)₂、-NR_xC(0)OC₁₋₃烷基、-NR_xC(0)C₁₋₃烷基、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的C₃₋₆环烷基)、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的苯基)、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至10-元杂环基)或-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基)。

[0092] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中R₉为-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的C₃₋₈环烷基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的苯基)、-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至10-元杂环基)或-(CR_gR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基);且环A、X、Y、Z、q、r、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₁₀、R_{1a}和R_g如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中R₉为-(CHR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的C₃₋₈环烷基)、-(CHR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的苯基)、-(CHR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至10-元杂环基)或-(CHR_g)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基)。还包括这样的化合物,其中R₉为-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的C₃₋₈环烷基)、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的苯基)、-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的5-至10-元杂环基)或-(CH₂)_r(取代有0至3个R_{1a}的单-或二环杂芳基)。在该实施方案中所包括的其他化合物中,每个R_g独立为H、F、-OH、-CN、-CH₃、-CF₃或苯基。

[0093] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中R₁₀为H、C₁₋₄烷基或卤代C₁₋₄烷基;且环A、X、Y、Z、q、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈和R₉如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中R₁₀为H、C₁₋₃烷基、氟C₁₋₃烷基或氯C₁₋₃烷基。还包括这样的化合物,其中R₁₀为H、C₁₋₂烷基或氟C₁₋₂烷基。

[0094] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中R₉和R₁₀与它们所连接的碳原子一起形成5-至6-元螺碳环或螺杂环,其取代有0至6个R_i;且环A、X、Y、Z、q、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈和R_i如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中R₉和R₁₀与它们所连接的碳原子一起形成5-至6-元螺碳环,其取代有0至6个R_i。还包括这样的化合物,其中R₉和R₁₀与它们所连接的碳原子一起形成5-至6-元螺杂环基环,其取代有0至6个R_i。

[0095] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中每个R_{1a}独立为F、Cl、Br、-CN、取代有0至6个R_a的C₁₋₄烷基、取代有0至6个R_a的C₃₋₆环烷基、取代有0至6个R_a的C₁₋₃烷氧基、卤代C₁₋₃烷氧基、取代有0至6个R_a的5-至7-元杂环基、取代有0至6个R_a的芳基、取代有0至6个R_a的单-或二环杂芳基、-C(0)R_b、-C(0)OR_b、-C(0)NR_cR_c、-OC(0)R_b、-OC(0)NR_cR_c、-OC(0)OR_d、-NR_cR_c、-NR_bC(0)R_d、-NR_bC(0)OR_d、-NR_bS(0)_pR_d、-NR_bC(0)NR_cR_c、-NR_bS(0)_pNR_cR_c、-S(0)R_b、-S(0)OR_c

或 $-C(O)NR_b(CH_2)_{1-3}NR_cR_c$;且环A、X、Y、Z、p、q、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R_a、R_b、R_c、R_d和R_i如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中每个R_{1a}独立为F、Cl、Br、-CN、取代有0至6个R_a的C₁₋₃烷基、取代有0至6个R_a的C₃₋₆环烷基、取代有0至6个R_a的C₁₋₃烷氧基、氟C₁₋₃烷氧基、取代有0至6个R_a的5-至7-元杂环基、取代有0至6个R_a的苯基、取代有0至6个R_a的单-或二环杂芳基、-C(O)R_b、-C(O)OR_b、-C(O)NR_cR_c、-OC(O)R_b、-OC(O)NR_cR_c、-OC(O)OR_d、-NR_cR_c、-NR_bC(O)R_d、-NR_bC(O)OR_d、-NR_bS(O)_pR_d、-NR_bC(O)NR_cR_c、-NR_bS(O)_pNR_cR_c、-S(O)_pR_b、-S(O)_pNR_cR_c或-C(O)NR_b(CH₂)₁₋₃NR_cR_c。还包括这样的化合物,其中每个R_{1a}独立为F、Cl、Br、-CN、取代有0至6个R_a的C₁₋₃烷基、取代有0至6个R_a的C₃₋₆环烷基、取代有0至6个R_a的C₁₋₃烷氧基、氟C₁₋₃烷氧基、取代有0至6个R_a的5-至7-元杂环基、取代有0至6个R_a的苯基、取代有0至6个R_a的单-或二环杂芳基、-C(O)(C₁₋₃烷基)、-C(O)O(C₁₋₃烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₃烷基)、-C(O)N(C₁₋₃烷基)₂、-C(O)OH、-OC(O)O(C₁₋₃烷基)、-NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-NR_bC(O)(C₁₋₃烷基)、-NR_bC(O)O(C₁₋₃烷基)、-NR_bC(O)NH(C₁₋₃烷基)、-NR_bC(O)N(C₁₋₃烷基)₂、-NR_bS(O)_pNH₂、-NR_bS(O)_pNH(C₁₋₃烷基)、-NR_bS(O)_pN(C₁₋₃烷基)₂、-S(O)_p(C₁₋₃烷基)、-S(O)_pNH(C₁₋₃烷基)、-S(O)_pN(C₁₋₃烷基)₂、-C(O)NR_b(CH₂)₁₋₃NH₂、-C(O)NR_b(CH₂)₁₋₃NH(C₁₋₃烷基)或-C(O)NR_b(CH₂)₁₋₃N(C₁₋₃烷基)₂。

[0096] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中每个R_a独立为F、Cl、Br、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₃烷基、氟C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、氟C₁₋₃烷氧基、-(CH₂)_rC(O)OH、-C(O)(C₁₋₃烷基)、-C(O)O(C₁₋₄烷基)、-OC(O)(C₁₋₃烷基)、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-C(O)NH(C₁₋₃烷基)、-OC(O)NH(C₁₋₃烷基)、-NHC(O)NH(C₁₋₃烷基)、-C(=NH)(NH₂)、C₃₋₇环烷基、苯基、5-至7-元杂环基、单-或二环杂芳基、-O(苯基)、-O(苄基)、-O(杂环基)、-S(O)_p(C₁₋₃烷基)、-S(O)_p(苯基)、-S(O)_p(杂环基)、-NHS(O)₂(苯基)、-NHS(O)₂(杂环基)、-NHS(O)₂NH(苯基)、-NHS(O)₂NH(杂环基)、-NH(C₁₋₃烷基)、-NH(苯基)、-NH(杂环基)、-NHC(O)(苯基)、-NHC(O)(C₁₋₃烷基)、-NHC(O)(杂环基)、-OC(O)(苯基)、-OC(O)(杂环基)、-NHC(O)NH(苯基)、-NHC(O)NH(杂环基)、-OC(O)O(C₁₋₃烷基)、-OC(O)O(苯基)、-OC(O)O(杂环基)、-OC(O)NH(苯基)、-OC(O)NH(杂环基)、-NHC(O)O(苯基)、-NHC(O)O(杂环基)、-NHC(O)O(C₁₋₃烷基)、-C(O)NH(苯基)、-C(O)NH(杂环基)、-C(O)O(苯基)、-C(O)O(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂(苯基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂NH(苯基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂NH(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-N(C₁₋₃烷基)(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)(苯基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)CO₂H、-N(C₁₋₃烷基)C(O)NH(苯基)、-(CH₂)₀₋₃C(O)NH(杂环基)、-OC(O)N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-OC(O)N(C₁₋₃烷基)(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)(苯基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)(杂环基)、-C(O)N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-C(O)N(C₁₋₃烷基)(杂环基)、-NHS(O)₂N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-NHS(O)₂N(C₁₋₃烷基)(杂环基)、-NHP(O)₂N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-NHC(O)N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-NHC(O)N(C₁₋₃烷基)(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂N(C₁₋₃烷基)(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-N(C₁₋₃烷基)C(O)N(C₁₋₃烷基)(杂环基)或-Si(C₁₋₃烷基)₃;或与同一碳原子相连的两个R_a形成=O;且环A、X、Y、Z、p、q、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中每个R_a独立为F、Cl、Br、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁₋₃烷基、氟C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、氟C₁₋₃烷氧基或C₃₋₇环烷基。在该实施方案中还包括这样的化合物,其中每个R_a独立为-(CH₂)_rC(O)OH、-C(O)

(C₁₋₂烷基)、-C(0)O(C₁₋₃烷基)、-OC(0)(C₁₋₂烷基)、-NH(C₁₋₂烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、-C(0)NH(C₁₋₃烷基)、-OC(0)NH(C₁₋₃烷基)、-NHC(0)NH(C₁₋₃烷基)、-C(=NH)(NH₂)、-S(0)_p(C₁₋₃烷基)、-NHC(0)(C₁₋₃烷基)、-NHC(0)O(C₁₋₃烷基)或-N(C₁₋₃烷基)CO₂H。此外，在该实施方案中包括这样的化合物，其中每个R_a独立为苯基、5-至7-元杂环基、单-或二环杂芳基、-O(苯基)、-O(苄基)、-O(杂环基)、-S(0)_p(苯基)、-S(0)_p(杂环基)、-NHS(0)₂(苯基)、-NHS(0)₂(杂环基)、-NHS(0)₂NH(苯基)、-NHS(0)₂NH(杂环基)、-NH(苯基)、-NH(杂环基)、-NHC(0)(苯基)、-NHC(0)(杂环基)、-OC(0)(苯基)、-OC(0)(杂环基)、-NHC(0)NH(苯基)、-NHC(0)NH(杂环基)、-OC(0)O(C₁₋₃烷基)、-OC(0)O(苯基)、-OC(0)O(杂环基)、-OC(0)NH(苯基)、-OC(0)NH(杂环基)、-NHC(0)O(苯基)、-NHC(0)O(杂环基)、-C(0)NH(苯基)、-C(0)NH(杂环基)、-C(0)O(苯基)、-C(0)O(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)S(0)₂(苯基)、-N(C₁₋₃烷基)S(0)₂(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)S(0)₂NH(苯基)、-N(C₁₋₃烷基)S(0)₂NH(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-N(C₁₋₃烷基)(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)C(0)(苯基)、-N(C₁₋₃烷基)C(0)(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)C(0)NH(苯基)、-(CH₂)₀₋₃C(0)NH(杂环基)、-OC(0)N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-OC(0)N(C₁₋₃烷基)(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)C(0)O(苯基)、-N(C₁₋₃烷基)C(0)O(杂环基)、-C(0)N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-C(0)N(C₁₋₃烷基)(杂环基)、-NHS(0)₂N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-NHS(0)₂N(C₁₋₃烷基)(杂环基)、-NHP(0)₂N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-NHC(0)N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-NHC(0)N(C₁₋₃烷基)(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)S(0)₂N(C₁₋₃烷基)(苯基)、-N(C₁₋₃烷基)S(0)₂N(C₁₋₃烷基)(杂环基)、-N(C₁₋₃烷基)C(0)N(C₁₋₃烷基)(苯基)或-N(C₁₋₃烷基)C(0)N(C₁₋₃烷基)(杂环基)。

[0097] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中每个R_b独立为H、取代有0至6个R_f的C₁₋₄烷基、取代有0至6个R_f的C₃₋₆环烷基、取代有0至6个R_f的单-或二环杂环基、取代有0至3个R_f的苯基或取代有0至3个R_f的单-或二环杂芳基；且环A、X、Y、Z、q、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀和R_f如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物，其中每个R_b独立为H、取代有0至6个R_f的C₁₋₄烷基或取代有0至6个R_f的C₃₋₆环烷基。在该实施方案中还包括这样的化合物，其中每个R_b为H、取代有0至6个R_f的单-或二环杂环基、取代有0至3个R_f的苯基或取代有0至3个R_f的单-或二环杂芳基。

[0098] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中每个R_c独立为H、取代有0至6个R_f的C₁₋₄烷基、取代有0至6个R_f的C₃₋₇环烷基、取代有0至6个R_f的单-或二环杂环基、取代有0至3个R_f的苯基或取代有0至3个R_f的单-或二环杂芳基；或当与同一氮相连时，两个R_c连同与它们所连接的氮原子形成取代有0至3个R_g的4-至8-元杂环；且环A、X、Y、Z、p、q、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R_f和R_g如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物，其中每个R_c独立为H或取代有0至6个R_f的C₁₋₄烷基。还包括这样的化合物，其中每个R_c独立为H、取代有0至6个R_f的C₃₋₇环烷基、取代有0至6个R_f的单-或二环杂环基、取代有0至3个R_f的苯基或取代有0至3个R_f的单-或二环杂芳基。

[0099] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中两个R_c连同与它们所连接的氮原子形成取代有0至3个R_g的4-至8-元杂环；且环A、X、Y、Z、p、q、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀和R_g如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物，其中所述两个R_c连同与它们所连接的氮原子形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑啉基、哌嗪基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基或吗啉基，其各自取代有0至3个R_g。在该实施方案中还包括这样的化合物，其中所述两个R_c连同与它们所连接的氮原子形成吡咯烷基、哌啶

基、哌嗪基、哌嗪基或吗啉基，其各自取代有0至3个R_g。

[0100] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中每个R_d独立为H、取代有0至6个R_f的C₁₋₄烷基、取代有0至6个R_f的C₃₋₇环烷基、取代有0至6个R_f的单-或二环杂环基、取代有0至3个R_f的苯基或取代有0至3个R_f的单-或二环杂芳基；且环A、X、Y、Z、q、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀和R_f如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物，其中每个R_c独立为H或取代有0至6个R_f的C₁₋₄烷基。还包括这样的化合物，其中每个R_c独立为H、取代有0至6个R_f的C₃₋₇环烷基、取代有0至6个R_f的单-或二环杂环基、取代有0至3个R_f的苯基或取代有0至3个R_f的单-或二环杂芳基。

[0101] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中每个R_e独立为H、取代有0至6个R_f的C₁₋₄烷基、氟C₁₋₃烷基、取代有0至6个R_f的C₃₋₇环烷基、取代有0至6个R_f的单-或二环杂环基、取代有0至3个R_f的苯基或取代有0至3个R_f的单-或二环杂芳基；且环A、X、Y、Z、q、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀和R_f如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物，其中每个R_c独立为H或取代有0至6个R_f的C₁₋₄烷基。还包括这样的化合物，其中每个R_c独立为H、取代有0至6个R_f的C₃₋₇环烷基、取代有0至6个R_f的单-或二环杂环基、取代有0至3个R_f的苯基或取代有0至3个R_f的单-或二环杂芳基。

[0102] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中每个R_f独立为H、F、Cl、Br、-OH、-CN、取代有0至6个R_a的C₁₋₄烷基、C₁₋₃烷氧基、取代有0至6个R_a的C₃₋₇环烷基、取代有0至6个R_a的单-或二环杂环基、取代有0至3个R_a的苯基或取代有0至3个R_a的单-或二环杂芳基；且环A、X、Y、Z、q、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀和R_a如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物，其中每个R_f独立为H、F、Cl、-OH、-CN、取代有0至6个R_a的C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基。在该实施方案中还包括这样的化合物，其中每个R_f独立为H、取代有0至6个R_a的C₃₋₆环烷基、取代有0至6个R_a的单-或二环杂环基、取代有0至3个R_a的苯基或取代有0至3个R_a的单-或二环杂芳基。

[0103] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中每个R_g独立为H、F、-OH、-CN、C₁₋₃烷基、-CF₃或苯基；且环A、X、Y、Z、q、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物，其中每个R_g独立为H、F、-OH、-CN、-CH₃、-CF₃或苯基。在该实施方案中还包括这样的化合物，其中每个R_g独立为H或-CH₃。

[0104] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中每个R_h独立为-OH、F、Cl或Br；且环A、X、Y、Z、q、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物，其中每个R_h独立为-OH、F或Cl。在该实施方案中还包括这样的化合物，其中每个R_g为-OH或F。

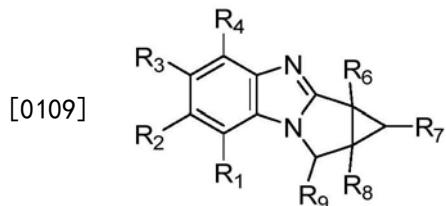
[0105] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中每个R_i独立为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、C₁₋₃烷基、氟C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基；或与螺碳环或螺杂环的同一碳原子相连的两个R_i形成=O；或与螺碳环或螺杂环的相邻碳原子相连的两个R_i连同与它们所连接的碳原子形成苯并环，所述苯并环取代有0至4个R_f；且环A、X、Y、Z、q、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀和R_f如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物，其中每个R_i独立为H、F、Cl、Br，每个R_i独立为H、F、Cl、Br、-CN、-OH、C₁₋₃烷基、氟C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基。在该实施方案中还包括这样的化合物，其中每个R_i独立为H、F、-CN、-OH、-CH₃、-CF₃或-OCF₃。

[0106] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中与螺碳环或螺杂环的同一碳原子相

连的两个R_i形成=0;或与螺碳环或螺杂环的相邻碳原子相连的两个R_i连同与它们所连接的碳原子形成苯并环,所述苯并环取代有0至4个R_f;且环A、X、Y、Z、q、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀和R_f如在第一方面所定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中与螺碳环或螺杂环的同一碳原子相连的两个R_i形成=0。在该实施方案中还包括这样的化合物,其中与螺碳环或螺杂环的相邻碳原子相连的两个R_i连同与它们所连接的碳原子形成苯并环,所述苯并环取代有0至4个R_f。

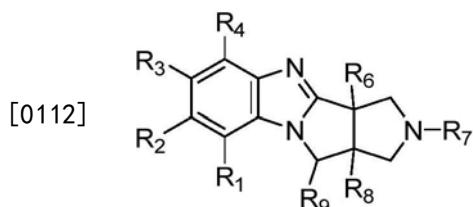
[0107] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中每个R_x独立为H或C₁₋₃烷基;且环A、X、Y、Z、p、q、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R_a、R_b、R_c、R_d和R_i如在第一方面所定义。该实施方案包括这样的化合物,其中每个R_x独立为H或C₁₋₂烷基。在该实施方案中还包括这样的化合物,其中每个R_x为H或-CH₃。

[0108] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,所述化合物具有以下结构:



[0110] 其中:R₁为H;R₂为Br;或苯基、吡啶基、嘧啶基或二氢吡啶基,其各自取代有-CN、-C(0)NH₂、-C(0)NH(CH₃)、-C(0)OC(CH₃)₃、-C(CH₃)₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂C(0)OH、-S(0)₂NH₂、吗啉基、羟基氧杂环丁烷基、二氧化硫吗啉基、羧基甲基哌嗪基和哌嗪酮基;R₃为F;R₄为H;R₆为H;R₇为H或苯基;R₈为H;且R₉为取代有0至2个独立选自以下的取代基的苯基:-CH₃、-OCHF₂、-O(苯基)、-O(氟苯基)、-OCH₂(苯基)和-OCH₂(吡啶基)。

[0111] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,所述化合物具有以下结构:



[0113] 其中:R₁为H;R₂为甲氧基吡啶基;R₃为H;R₄为H;R₆为H;R₇为H、-C(0)CH₃、-C(0)OC(CH₃)₃、-C(0)NH(CH₂CH₃)、-C(0)NH(C(CH₃)₃)或-C(0)(苯基);R₈为H;且R₉为苯基。

[0114] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中每个R_y独立为C₁₋₃烷基;且环A、X、Y、Z、q、R₂、R₃、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀如在第一方面所定义。该实施方案包括这样的化合物,其中每个R_y独立为C₁₋₂烷基。在该实施方案中还包括这样的化合物,其中每个R_y为-CH₃。

[0115] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中所述化合物为:rac-2-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(1);2-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(2);2-(5-((1aS,8S,8aR)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(3);2-(4-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-

醇(28) ;2-((1aS,8R,8aR)-4-氟-8-(2-(2-氟苯氧基)苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(29) ;2-((1aS,8S,8aR)-4-氟-8-(2-(2-氟苯氧基)苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(30) ;4-((1aS,8R,8aR)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)吗啉(31) ;4-((1aS,8S,8aR)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)吗啉(32) ;2-(4-((1aS,8R,8aR)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(33) ;2-((1aS,8R,8aR)-4-氟-8-(2-(吡啶-4-基甲氧基)苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(34) ;2-((1aS,8S,8aR)-4-氟-8-(2-(吡啶-4-基甲氧基)苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(35) ;或rac-5-((1R,1aS,8S,8aR)-8-(2,5-二甲基苯基)-1-苯基-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(43)。

[0116] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中所述化合物为:rac-(3aR,10S,10aS)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-10-苯基-1,2,3,3a,10,10a-六氢苯并[d]吡咯并[3',4':3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑(36);rac-(3aR,10S,10aS)-N-(叔丁基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-10-苯基-3,3a,10,10a-四氢苯并[d]吡咯并[3',4':3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-2(1H)-甲酰胺(37);rac-1-((3aR,10S,10aS)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-10-苯基-3,3a,10,10a-四氢苯并[d]吡咯并[3',4':3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-2(1H)-基)乙-1-酮(38);rac-(3aR,10S,10aS)-N-乙基-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-10-苯基-3,3a,10,10a-四氢苯并[d]吡咯并[3',4':3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-2(1H)-甲酰胺(39);rac-(3aR,10S,10aS)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-10-苯基-3,3a,10,10a-四氢苯并[d]吡咯并[3',4':3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-2(1H)-羧叔丁酸酯(40);或rac-((3aR,10S,10aS)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-10-苯基-3,3a,10,10a-四氢苯并[d]吡咯并[3',4':3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-2(1H)-基)(苯基)甲酮(41)。

[0117] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中所述化合物为:rac-(4aR,11R,11aS)-8-(6-甲氧基吡啶-3-基)-11-苯基-4,4a,11,11a-四氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-a]异吲哚(42)。

[0118] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中所述化合物为:rac-2-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(1);2-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(2);2-((1aS,8S,8aR)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(3);2-(4-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(4);4-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)苯磺酰胺(5);4-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡

咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)吗啉(6);5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)吡啶-2-甲酰胺(7);5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(8);4-(5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)哌嗪-2-酮(9);5-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)吡啶-2-甲腈(10);或rac-(1aR,8S,8aS)-5-溴-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑(11)。

[0119] 定义

[0120] 本领域普通技术人员在阅读以下详细描述后可更容易地理解本发明的特征和优势。应当了解,在单独实施方案的情形下,为了清楚起见,上文和下文所描述的本发明的某些特征也可组合形成单一实施方案。相反地,为简洁起见,描述于单一实施方案的上下文中的本发明的各种特征也可组合形成其亚组合。本文中鉴别为示例性或优选的实施方案意欲是说明性的而非限制性的。

[0121] 除非本文中另有具体陈述,否则以单数形式提及也可包括复数形式。例如,“一(a/an)”可指一个,或者一个或多个。

[0122] 本文所用的短语“化合物”是指至少一种化合物。例如,式(I)的化合物包括式(I)的化合物;以及两种或更多种式(I)的化合物。

[0123] 除非另外指明,否则具有不饱和化合价的任何杂原子假定具有足以使化合价饱和的氢原子。

[0124] 本文所阐述的定义优先于以引用的方式并入本文中的任何专利、专利申请和/或专利申请公开中所阐述的定义。

[0125] 下文列举用于描述本发明的各种术语的定义。这些定义适用于术语,因为其单独地或作为较大群组的一部分而用于整个说明书中(除非在特定情况下以其他方式加以限制)。

[0126] 在整个说明书中,本领域技术人员可选择基团及其取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0127] 根据本领域中所使用的惯例, ξ —用于本文的结构式中以描绘部分或取代基与核心或骨架结构的连接点的键。

[0128] 本文所用的术语“卤代”和“卤素”指F、Cl、Br和I。

[0129] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0130] 术语“氨基”是指基团-NH₂。

[0131] 术语“羟基”是指基团-OH。

[0132] 术语“硝基”是指基团-NO₂。

[0133] 术语“氧代”是指基团=O。

[0134] 本文所用的术语“烷基”是指含有例如1至12个碳原子、1至6个碳原子和1至4个碳原子的支链和直链饱和脂族烃基。烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例

如正丙基和异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)和戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基和4-甲基戊基。当数字以下标形式出现在符号“C”后时,下标更具体地定义特定基团可含有的碳原子的数目。例如,“C₁₋₆烷基”表示具有一至六个碳原子的直链和支链烷基。

[0135] 本文所用的术语“卤代烷基”意欲包括取代有一个或多个卤素原子的支链和直链饱和脂族烃基。例如,“卤代C₁₋₄烷基”意欲包括取代有一个或多个卤素原子的C₁、C₂、C₃和C₄烷基。卤代烷基的代表性实例包括但不限于-CF₃、-CCl₃、-CFC1₂和-CH₂CF₃。

[0136] 本文所用的术语“氟烷基”意欲包括取代有一个或多个氟原子的支链和直链饱和脂族烃基。例如,“氟C₁₋₄烷基”意欲包括取代有一个或多个氟原子的C₁、C₂、C₃和C₄烷基。氟烷基的代表性实例包括但不限于-CF₃和-CH₂CF₃。

[0137] 术语“羟基烷基”包括取代有一个或多个羟基的支链和直链饱和烷基。例如,“羟基烷基”包括-CH₂OH、-CH₂CH₂OH和羟基C₁₋₄烷基。

[0138] 术语“烯基”是指含有2至12个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基。示例性的这种基团包括乙烯基或烯丙基。例如,“C₂₋₆烯基”表示具有二至六个碳原子的直链和支链烯基。

[0139] 术语“炔基”是指含有2至12个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基。示例性的这种基团包括乙炔基。例如,“C₂₋₆炔基”表示具有二至六个碳原子的直链和支链炔基。

[0140] 本文所用的术语“环烷基”是指通过从饱和环碳原子中除去一个氢原子而衍生自非芳族单环或多环烃分子的基团。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环戊基和环己基。当数字以下标形式出现在符号“C”后时,下标更具体地定义特定环烷基可含有的碳原子的数目。例如,“C₃₋₆环烷基”表示具有三至六个碳原子的环烷基。

[0141] 本文所用的术语“烷氧基”是指通过氧原子连接到母体分子部分的烷基,例如甲氧基(-OCH₃)。例如,“C₁₋₃烷氧基”表示具有一至三个碳原子的烷氧基。

[0142] 术语“卤代烷氧基”和“-O(卤代烷基)”表示通过氧键(-O-)连接的如上定义的卤代烷基。例如,“卤代C₁₋₄烷氧基”意欲包括卤代C₁、C₂、C₃和C₄烷氧基。

[0143] 术语“氟烷氧基”和“-O(氟烷基)”表示通过氧键(-O-)连接的如上定义的氟烷基。例如,“氟C₁₋₄烷氧基”意欲包括氟C₁、C₂、C₃和C₄烷氧基。

[0144] 术语“碳环(carbocyclo, carbocyclic)”或“碳环基(carbocycliclyl)”可以互换使用,是指具有至少一个饱和或部分饱和的非芳族环的环状基团,其中所有环的所有原子都是碳。碳环基环可以是未取代的,或者可以含有一个或多个如化合价所允许的取代基。因此,该术语包括非芳族环,例如环烷基、环烯基和环炔基环。示例性二环碳环基包括茚满基、茚基、二氢萘基、四氢萘基、六氢萘基、八氢萘基、十氢萘基、二环庚基、二环辛基和二环壬基。

[0145] 本文所用的术语“芳基”是指通过除去键合到芳族环上的一个氢而衍生自含有芳族环的分子的一组原子。具有两个或更多个环的芳基必须仅包括芳族环。芳基的代表性实例包括但不限于苯基和萘基。芳环可以是未取代的,或者可以含有一个或多个如化合价所允许的取代基。

[0146] 本文所用的术语“苄基”是指其中一个氢原子被苯基取代的甲基。苯环可以是未取

代的,或者可以含有一个或多个如化合价所允许的取代基。

[0147] 术语“杂原子”是指氧(O)、硫(S)和氮(N)。

[0148] 术语“杂环(heterocycle,heterocyclic)”或“杂环基(heterocycl1)”可以互换使用,是指具有至少饱和或部分饱和的非芳族环并且其中一个或多个环具有至少一个杂原子(O,S或N)的环状基团,所述含杂原子的环优选具有1至3个独立地选自O,S和/或N的杂原子。这种含杂原子的基团的环可含有一个或两个氧或硫原子和/或一至四个氮原子,条件是每个环中的杂原子的总数为四个或更少,并且进一步条件是该环含有至少一个碳原子。氮和硫原子可以任选地被氧化,并且氮原子可以任选地被季铵化。杂环基可以连接在任何可用的氮或碳原子上。杂环可以是未取代的,或者可以含有一个或多个如化合价所允许的取代基。

[0149] 示例性单环杂环基包括吡咯烷基、咪唑啉基、噁唑烷基、异噁唑啉基、噻唑烷基、异噻唑基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基(2-oxopyrrolodinyl)、2-氧代氮杂草基(2-oxoazepinyl)、氮杂草基、4-哌啶酮基、四氢吡喃基、吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉基亚砜、硫吗啉基砜、1,3-二氧杂环戊基、四氢-1,1-二氧化噻吩基、二氢异吲哚基和四氢喹啉基。

[0150] 术语“杂芳基”是指在至少一个环中具有至少一个杂原子(O,S或N)的取代和未取代的芳族5-或6-元单环基团和9-或10-元二环基团,所述含杂原子的环优选具有1、2或3个独立地选自O,S和/或N的杂原子。含杂原子的杂芳基的每个环可含有一个或两个氧或硫原子和/或一至四个氮原子,条件是每个环中的杂原子的总数为四个或更少,并且每个环具有至少一个碳原子。构成二环基团的稠环是芳族的并且可以仅含有碳原子。氮和硫原子可以任选地被氧化,并且氮原子可以任选地被季铵化。二环杂芳基必须只包括芳族环。杂芳基可以连接在任何环的任何可用的氮或碳原子上。杂芳基环系可以是未取代的或可以含有一个或多个取代基。

[0151] 示例性单环杂芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基和三嗪基。

[0152] 示例性二环杂芳基包括吲哚基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、苯并噁唑基、苯并噻吩基、噁唑基、四氢异噁唑、异噁唑基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲嗪基、苯并呋喃基、色酮基(chromonyl)、香豆素基(coumarinyl)、苯并吡喃基、噌啉基、噁唑啉基、吲唑基和吡咯并吡啶基。

[0153] 术语“螺碳环(spirocarbocyclo,spirocarbocyclic)”或“螺碳环基(spirocarbocycl1)”是指通过与分子部分共享的碳环基环中的碳原子而连接到分子部分的碳环基。

[0154] 术语“螺杂环(spiroheterocyclo,spiroheterocyclic)”或“螺杂环基(spiroheterocycl1)”是指通过与分子部分共享的杂环基环中的碳原子而连接到分子部分的杂环基。

[0155] 短语“药用”在本文中用于指在合理医学判断范围内,适用于与人类和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理益处/风险比相匹配的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0156] 式(I)的化合物可以无定形固体或结晶固体形式提供。可采用冻干提供呈无定形固体的式(I)的化合物。

[0157] 应进一步理解,式(I)的化合物的溶剂化物(例如水合物)也在本发明的范围内。术语“溶剂化物”意指式(I)的化合物与一个或多个溶剂分子(无论有机或无机)的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情况下,溶剂化物将能够分离,例如一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”涵盖溶液相与可分离溶剂化物。示例性溶剂化物包括水合物、乙醇化物、甲醇化物、异丙醇化物、乙腈溶剂化物和乙酸乙酯溶剂化物。溶剂化方法是本领域已知的。

[0158] 各种形式的前药是本领域公知的且描述于以下中:

[0159] a) The Practice of Medicinal Chemistry,Camille G.Wermuth et al.,Ch 31,(Academic Press,1996);

[0160] b) Design of Prodrugs,edited by H.Bundgaard,(Elsevier,1985);

[0161] c) A Textbook of Drug Design and Development,P.Krogsgaard-Larson and H.Bundgaard,eds.Ch 5,pgs 113-191(Harwood Academic Publishers,1991);和

[0162] d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism,Bernard Testa and Joachim M.Mayer,(Wiley-VCH,2003)。

[0163] 另外,式(I)的化合物在其制备后可经分离和纯化以获得含有以重量计等于或大于99%的量的式(I)的化合物的组合物(“基本上纯的”),其随后如本文所述使用或配制。本文中还涵盖这种“基本上纯的”式(I)的化合物作为本发明的一部分。

[0164] “稳定化合物”和“稳定结构”意指足够稳固以经受自反应混合物分离至可用纯度并配制成有效治疗剂的化合物。本发明意欲体现稳定化合物。

[0165] “治疗有效量”意欲包括有效地充当TNF α 抑制剂或有效地治疗或预防自身免疫性和/或炎性疾病状态,诸如多发性硬化和类风湿性关节炎的单独本发明化合物的量或要求保护的化合物的组合的量或其他活性成分组合的本发明化合物的量。

[0166] 本文所用的“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”涵盖治疗哺乳动物,尤其是人的疾病状态,并且包括:(a)预防哺乳动物发生疾病状态,尤其当这种哺乳动物倾向于疾病状态但尚未诊断为具有该疾病状态时;(b)抑制疾病状态,即阻止其发展;和/或(c)缓解疾病状态,即引起疾病状态消退。

[0167] 本发明化合物意欲包括本发明化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数但质量数不同的那些原子。作为一般实例但非限制性地,氢的同位素包括氘(D)和氚(T)。碳的同位素包括 ^{13}C 和 ^{14}C 。经同位素标记的本发明化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文所述的方法、使用适当经同位素标记的试剂代替以其他方式采用的未经标记的试剂来制备。例如,甲基(-CH₃)还包括氘化甲基,诸如-CD₃。

[0168] 根据式(I)的化合物可通过适用于待治疗病症的任何手段给予,其可取决于位点特异性治疗需要或待递送式(I)的化合物的量。

[0169] 本发明内还涵盖包含式(I)的化合物和一或多种无毒的药用载体和/或稀释剂和/或辅料(在本文中统称为“载体”材料)及(如果需要)其他活性成分的一类药物组合物。式(I)的化合物可通过任何合适的途径给予,优选呈适于这种途径的药物组合物形式且呈对于预期治疗有效的剂量。本发明的化合物和组合物可以含有常规的药用载体、辅料和媒介

物的剂量单位制剂形式例如经口、经黏膜或肠胃外(包括血管内、静脉内、腹膜内、皮下、肌内和胸骨内)给予。例如,药用载体可含有甘露糖醇或乳糖与微晶纤维素的混合物。混合物可含有额外组分,诸如润滑剂,例如硬脂酸镁;和崩解剂,诸如交聚维酮(crospovidone)。载体混合物可填充至明胶胶囊中或压缩为片剂。药物组合物可例如以口服剂型或输注形式给予。

[0170] 对于经口给予,药物组合物可呈例如片剂、胶囊、液体胶囊、混悬液或液体形式。药物组合物优选以含有特定量活性成分的剂量单位形式制得。例如,药物组合物可以包含约0.1至1000mg,优选约0.25至250mg,且更优选约0.5至100mg范围内的一定量的活性成分的片剂或胶囊形式提供。用于人或其他哺乳动物的合适日剂量可取决于患者的病症及其他因素而广泛变化,但可使用常规方法确定。

[0171] 本文中涵盖的任何药物组合物均可例如经由任何可接受且合适的口服制剂经口递送。示例性口服制剂包括但不限于例如片剂、糖锭、锭剂、水性和油性混悬液、可分散粉剂或颗粒剂、乳剂、硬和软胶囊、液体胶囊、糖浆剂和酏剂。意欲经口给予的药物组合物可根据本领域已知的任何方法制备以便制造意欲经口给予的药物组合物。为了提供药学上适口的制剂,本发明的药物组合物可含有至少一种选自增甜剂、矫味剂、着色剂、缓和剂、抗氧化剂和防腐剂的试剂。

[0172] 片剂可例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种适用于制造片剂的无毒的药用赋形剂混合来制备。示例性赋形剂包括但不限于例如惰性稀释剂,诸如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙和磷酸钠;成粒剂和崩解剂,诸如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉和海藻酸;粘合剂,诸如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮和阿拉伯胶;和润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。另外,片剂可为未经涂布的或通过已知技术经涂布以掩蔽口味较差药物的不良味道,或延缓活性成分在胃肠道中的崩解和吸收,从而使活性成分的作用维持较长时间段。示例性水可溶性味觉掩蔽材料包括但不限于羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。示例性延时材料包括但不限于乙基纤维素和乙酸丁酸纤维素。

[0173] 硬明胶胶囊可例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种惰性固体稀释剂,诸如碳酸钙;磷酸钙;和高岭土混合来制备。

[0174] 软明胶胶囊可例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种水可溶性载体,诸如聚乙二醇;和至少一种油介质,诸如花生油、液体石蜡和橄榄油混合来制备。

[0175] 水性混悬液可例如通过将至少一种式(I)的化合物与适用于制造水性混悬液的至少一种赋形剂混合来制备。适用于制造水性混悬液的示例性赋形剂包括但不限于例如助悬剂,诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、海藻酸、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或湿润剂,诸如天然存在的磷脂,例如卵磷脂;环氧烷与脂肪酸的缩合产物,诸如聚氧乙烯硬脂酸酯;环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,诸如十七亚乙基-氧基十六醇;环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,诸如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯;和环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物,诸如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性混悬液还可含有至少一种防腐剂,诸如对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸正丙酯;至少一种着色剂;至少一种矫味剂;和/或至少一种增甜剂,包括但不限于例如蔗糖、糖精和阿斯巴甜。

[0176] 油性混悬液可例如通过使至少一种式(I)的化合物混悬于植物油,诸如花生油;橄

榄油；芝麻油；和椰子油；或矿物油，诸如液体石蜡中来制备。油性混悬液还可含有至少一种增稠剂，诸如蜂蜡；硬石蜡；和鲸蜡醇。为了提供适口的油性混悬液，可将至少一种上文已描述的增甜剂和/或至少一种矫味剂添加至油性混悬液中。油性混悬液可进一步含有至少一种防腐剂，包括但不限于例如抗氧化剂，诸如丁基化羟基茴香醚和 α -生育酚。

[0177] 可分散粉剂和颗粒剂可例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种分散剂和/或湿润剂；至少一种助悬剂；和/或至少一种防腐剂混合来制备。合适的分散剂、湿润剂和混悬剂如上文已描述。示例性防腐剂包括但不限于例如抗氧化剂，例如抗坏血酸。另外，可分散粉剂和颗粒剂还可含有至少一种赋形剂，包括但不限于例如增甜剂；矫味剂；和着色剂。

[0178] 其至少一种式(I)的化合物的乳剂可例如制备为水包油乳剂。包含式(I)的化合物的乳剂的油相可以已知方式由已知成分构成。油相可由例如但不限于以下物质提供：植物油，诸如橄榄油和花生油；矿物油，诸如液体石蜡；及其混合物。虽然该相可仅包含乳化剂，但其还可包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。合适的乳化剂包括但不限于例如天然存在的磷脂，例如大豆卵磷脂；衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的酯或偏酯，诸如脱水山梨糖醇单油酸酯；和偏酯与环氧乙烷的缩合产物，诸如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。优选地，亲水性乳化剂与充当稳定剂的亲脂性乳化剂一起包括在内。还优选包括油和脂肪两者。乳化剂与稳定剂一起或不与稳定剂一起构成所谓的乳化蜡，且蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质(base)，其形成乳膏制剂的油性分散相。乳剂还可含有增甜剂、矫味剂、防腐剂和/或抗氧化剂。适用于本发明制剂中的乳化剂和乳液稳定剂包括例如Tween 60、Span 80、鲸蜡硬脂醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸钠、单独或含蜡的二硬脂酸甘油酯或本领域公知的其他物质。

[0179] 式(I)的化合物还可例如经由任何药学上可接受且合适的可注射形式静脉内、皮下和/或肌内递送。示例性可注射形式包括但不限于例如包含可接受的媒介物和溶剂的无菌水溶液，所述媒介物和溶剂诸如水、林格溶液(Ringer's solution)和等张氯化钠溶液；无菌水包油微乳液；和水性或油性混悬液。

[0180] 用于肠胃外给予的制剂可呈水性或非水性等张无菌注射溶液或混悬液形式。这些溶液和混悬液可自无菌粉剂或颗粒剂，使用针对用于经口给予的制剂所提及的一种或多种载体或稀释剂或通过使用其他合适的分散剂或湿润剂和助悬剂来制备。化合物可溶解于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、麻油、苯醇、氯化钠、西黄蓍胶和/或各种缓冲液中。其他辅料和给予模式在药物领域中广为人知。活性成分还可通过以与合适的载体(包括生理盐水、右旋糖或水)或与环糊精(即Captisol)、共溶剂增溶(即丙二醇)或胶束增溶(即Tween 80)的组合物形式注射来给予。

[0181] 无菌可注射制剂还可为无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液，例如作为于1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的媒介物和溶剂中，可采用的有水、林格溶液和等张氯化钠溶液。另外，无菌不挥发性油常规用作溶剂或混悬介质。出于此目的，可采用任何温和的不挥发性油，包括合成的单甘油酯或二甘油酯。另外，脂肪酸诸如油酸可用于制备注射剂。

[0182] 无菌可注射水包油微乳剂可例如通过以下制备：1)使至少一种式(I)的化合物溶解于油相，诸如大豆油与卵磷脂的混合物中；2)将含有油相的式(I)与水和甘油混合物组

合；和3) 处理组合以形成微乳剂。

[0183] 无菌水性或油性混悬液可根据本领域已知的方法制备。例如，无菌水性溶液或混悬液可用无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂，诸如1,3-丁二醇制备；且无菌油性混悬液可用无菌无毒可接受的溶剂或助悬介质，诸如无菌不挥发性油，例如合成的单甘油酯或二甘油酯；和脂肪酸，诸如油酸制备。

[0184] 可用于本发明的药物组合物中的药用载体、辅料和媒介物包括但不限于离子交换剂；氧化铝；硬脂酸铝；卵磷脂；自乳化药物递送系统 (SEDDS)，诸如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯；用于药物剂型的表面活性剂，诸如Tween、聚乙氧基化蓖麻油（诸如CREMOPHOR表面活性剂(BASF)）或其他类似的聚合递送基质；血清蛋白，诸如人血清白蛋白；缓冲物质，诸如磷酸盐；甘氨酸；山梨酸；山梨酸钾；饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物；水；盐或电解液，诸如硫酸鱼精蛋白；磷酸氢二钠；磷酸氢钾；氯化钠；锌盐；胶态二氧化硅；三硅酸镁；聚乙烯吡咯烷酮；基于纤维素的物质；聚乙二醇；羧甲基纤维素钠；聚丙烯酸酯；蜡；聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物；聚乙二醇和羊毛脂。环糊精（诸如 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精）或经化学改质修饰的衍生物（诸如羟烷基环糊精，包括2-羟丙基-环糊精和3-羟丙基-环糊精）或其他溶解的衍生物也可有利地用于增强本文所述的式的化合物的递送。

[0185] 药物组合物可以呈现于可以含有一种或多种包括式(I)的化合物的单位剂型的包装或分配器装置中。包装可以例如包含金属或塑料箔，诸如泡罩包装。包装或分配器装置可以附有用于给予的说明书。

[0186] 本发明的药学活性化合物可根据药学常规方法加工以产生用于向包括人类和其他哺乳动物的患者给予的药物。药物组合物可经历常规药学操作诸如灭菌和/或可含有常规辅料，诸如防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、缓冲液等。片剂和丸剂可另外用肠溶衣制备。这种组合物还可包含辅料，诸如湿润剂、增甜剂、矫味剂和芳香剂。

[0187] 所给予的化合物的量和用本发明的化合物和/或组合物治疗疾病病症的给药方案取决于多种因素，所述因素包括受试者的年龄、体重、性别、医学病症；疾病类型；疾病严重程度；给予途径和频率；和所采用的具体化合物。因此，给药方案可广泛变化，但可常规地使用标准方法确定。约0.001至100mg/kg体重，优选约0.0025至约50mg/kg体重且最优选约0.005至10mg/kg体重的日剂量可为适当的。日剂量可以每天一至四次剂量给予。其他给药时间表包括每周一次剂量和每两天周期一次剂量。

[0188] 出于治疗目的，本发明的活性化合物通常与一或多种适于指示给予途径的辅料组合。如果经口给予，则化合物可与乳糖、蔗糖、淀粉粉末、烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合，然后经制片或包囊以方便给予。这种胶囊或片剂可含有如活性化合物于羟丙基甲基纤维素中的分散液中可提供的控制释放制剂。

[0189] 本发明的药物组合物包含至少一种式(I)的化合物和任选选自任何药用载体、辅料和媒介物的其他试剂。本发明的替代组合物包含本文所述的式(I)的化合物或其前药和药用载体、辅料或媒介物。

[0190] 药物组合物可以含有其他治疗剂，并且可以例如通过使用常规固体或液体媒介物或稀释剂以及适合于所需给予模式的药物添加剂类型（例如赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、香料等），根据诸如药物制剂领域公知的技术来配制。

[0191] 本发明还包括制品。本申请使用的制品意欲包括但不限于试剂盒及包装。本发明制品包含：(a) 第一容器；(b) 位于第一容器内的药物组合物，其中组合物包含：第一治疗剂，其包括本发明化合物或其药用盐；及(c) 包装说明书，其指出药物组合物可用于治疗心血管和/或炎性病症(如上定义)。在另一个实施方案中，包装说明书指出药物组合物可与第二治疗剂联用(如上定义)以治疗心血管和/或炎性病症。制品可进一步包含：(d) 第二容器，其中组成要素(a) 及(b) 位于第二容器内且组成要素(c) 位于第二容器内或外。位于第一和第二容器内意指各个容器将物品容纳在其边界内。

[0192] 第一容器为用于容纳药物组合物的容器。该容器可用于制造、储存、运输和/或单个/批量销售。第一容器意欲包括瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(例如就乳膏剂而言)或用于制造、容纳、储存或分配药物产品的任何其它容器。

[0193] 第二容器为用于容纳第一容器及任选用于容纳包装说明书的容器。第二容器的实例包括但不限于盒(例如纸板或塑料)、板条箱、硬纸盒、袋(例如纸袋或塑料袋)、囊及罩。包装说明书可经由胶带、胶水、订书钉或其它附着方法物理附着于第一容器的外侧或其可留置于第二容器内而不以任何物理方式附着于第一容器。可选择地，包装说明书位于第二容器的外侧。当位于第二容器的外侧时，包装说明书优选经由胶带、胶水、订书钉或其它附着方法物理附着。可选择地，其可与第二容器的外侧相邻或接触而不物理附着。

[0194] 包装说明书为标签、签条、标记物等，其记载与位于第一容器内的药物组合物相关的信息。所记载的信息通常将由对制品待售地区进行管控的监管机构(例如美国食品与药品监督管理局)确定。在一个实施方案中，包装说明书具体记载药物组合物已被批准的适应症。包装说明书可由人们可读取其中或其上所含信息的任何材料制造。例如，包装说明书为其上已形成所需信息(例如印刷或涂覆)的印刷用材料(例如纸、塑料、纸板、箔、背粘纸或塑料等)。

[0195] 效用

[0196] 本发明化合物调节TNF α 的活性。因此，式(I)的化合物可用于治疗与TNF α 调节相关的病症。

[0197] 本发明的化合物有益于各种人类疾病的治疗和/或预防。本发明的化合物可以作为独立治疗或与治疗上可以提供更大益处的其他疗法组合是有益的。本发明化合物可能有益的疾病包括自身免疫性和炎性疾病；神经和神经变性疾病；疼痛和伤害性疾病；心血管疾病；代谢紊乱；眼部疾病；和肿瘤疾病。

[0198] 炎性和自身免疫性疾病包括全身性自身免疫性疾病、自身免疫性内分泌障碍和器官特异性自身免疫性疾病。全身性自身免疫性疾病包括全身性红斑狼疮、银屑病、银屑病性关节病、血管炎、多发性肌炎、硬皮病、多发性硬化症、全身性硬化症、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、非特异性炎性关节炎、幼年型炎性关节炎、幼年型特发性关节炎(包括其少关节和多关节形式)、慢性疾病贫血、斯蒂尔病(幼年和/或成年发病)、贝切特病和舍格伦综合征。自身免疫性内分泌障碍包括甲状腺炎。器官特异性自身免疫性疾病包括艾迪生病、溶血性贫血或恶性贫血、急性肾损伤、糖尿病性肾病、阻塞性肾病(包括顺铂诱发的阻塞性肾病)、肾小球肾炎(包括古德帕斯丘综合征、免疫复合物介导的肾小球肾炎和抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关性肾小球肾炎)、狼疮性肾炎、微小变化疾病、格雷夫斯病、特发性血小板减少性紫癜、炎性肠病(包括克罗恩病、溃疡性结肠炎、不确定性结肠炎和肠

炎)、天疱疮、特应性皮炎、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肺炎、自身免疫性心脏病、重症肌无力、自发性不育症、骨质疏松症、骨质减少症、侵蚀性骨病、软骨炎、软骨退化和/或破坏、纤维化疾病(包括各种形式的肝纤维化和肝纤维化)、哮喘、鼻炎、慢性阻塞性肺病、呼吸窘迫综合征、败血症、发烧、肌营养不良(包括杜兴氏肌营养不良)和器官移植排斥(包括肾同种异体移植排斥)。

[0199] 神经和神经变性疾病包括阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、缺血、中风、肌萎缩侧索硬化、脊髓损伤、头部创伤、癫痫发作和癫痫。

[0200] 心血管疾病包括血栓形成、心脏肥大、高血压、心脏不规则收缩(例如心力衰竭)和心肌梗塞。

[0201] 代谢紊乱包括糖尿病(包括胰岛素依赖性糖尿病和青少年糖尿病)、血脂异常和代谢综合征。

[0202] 眼部疾病包括视网膜病变(包括糖尿病视网膜病变、增生性视网膜病变、非增生性视网膜病变和早产儿视网膜病变)、黄斑水肿(包括糖尿病性黄斑水肿)、年龄相关性黄斑变性、血管形成(包括角膜血管形成和新生血管形成)、视网膜静脉阻塞和各种形式的葡萄膜炎和角膜炎。

[0203] 可能是急性或慢性的肿瘤疾病包括增殖性疾病,特别是癌症和癌症相关并发症(包括骨骼并发症、恶病质和贫血)。癌症的特殊类别包括血液恶性肿瘤(包括白血病和淋巴瘤)和非血液恶性肿瘤(包括实体瘤、肉瘤、脑膜瘤、多形性成胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、黑色瘤、胃癌和肾细胞癌)。慢性白血病可能是骨髓性的或淋巴性的。

[0204] 一个实施方案提供一种治疗病症的方法,所述病症选自自身免疫性和炎性疾病;神经和神经变性疾病;疼痛和伤害性疾病;心血管疾病;代谢紊乱;眼部疾病;和肿瘤疾病,其包括向需要治疗的哺乳动物患者给予权利要求1的化合物或其药用盐。优选地,患者是人。例如,可以在本实施方案的方法中给予用于治疗病症的治疗有效量。

[0205] 一个实施方案提供一种治疗与TNF α 活性相关的疾病或病症的方法,其包括向需要治疗的哺乳动物患者给予权利要求1的化合物或其药用盐。优选地,患者是人。例如,可以在本实施方案的方法中给予用于治疗病症的治疗有效量。

[0206] 一个实施方案提供用于治疗的式(I)的化合物。在本实施方案中,治疗中的用途可包括给予治疗有效量的式(I)的化合物。

[0207] 本发明还提供式(I)的化合物在制备用于治疗或预防过敏性疾病和/或自身免疫性和/或炎性疾病的药物中的用途。在本实施方案中,用于制备药物的用途可包括给予治疗有效量的式(I)的化合物用于治疗或预防过敏性疾病和/或自身免疫性和/或炎性疾病。

[0208] 本发明还提供式(I)的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。本实施方案可以包括用于制备药物的用途,其包括给予治疗有效量的式(I)的化合物用于治疗癌症。

[0209] 本发明提供式(I)的化合物作为药理学工具在寻找新的药理学试剂或在开发新的生物测定法中的用途。在一个实施方案中,式(I)的化合物可用作放射性配体或可与荧光团偶联并用于鉴定药理活性化合物的测定中。

[0210] 在一个实施方案中,如通过TNF诱导的HEK-Blue测定法所测量,式(I)的化合物抑制TNF α 功能活性的IC₅₀值小于10 μ M,例如0.001至小于10 μ M。优选地,式(I)的化合物抑制TNF α 功能活性的IC₅₀值小于1 μ M,例如0.001至小于1 μ M。其他优选的化合物抑制TNF α 功能活性的

IC_{50} 值为100nM或更小,例如1至100nM。

[0211] 已经在下面描述的一种或多种测定中测试了如下面“实施例”部分中所说明的式(I)的化合物的实例。

[0212] 制备方法

[0213] 本发明化合物可以通过有机化学领域的技术人员可获得的许多方法来合成。制备本发明化合物的一般合成方案如下所述。这些方案是说明性的,并不意味着限制本领域技术人员可用于制备本文公开的化合物的可能技术。制备本发明化合物的不同方法对于本领域技术人员将是显而易见的。另外,合成中的各个步骤可以以交替的顺序进行,以得到所需的一种或多种化合物。在一般方案中描述的方法制备的本发明化合物的实例在下文所述的制备和实施例部分给出。纯手性(homochiral)实施例的制备可以通过本领域技术人员已知的技术进行。例如,可以通过手性相制备型HPLC分离外消旋产物来制备同手性化合物。或者,可以通过已知给出对映体富集的产物的方法制备实施例化合物。

[0214] 本节中描述的反应和技术在适用于所用试剂和材料的溶剂中进行,并且适用于所进行的转化。此外,在下述的合成方法的描述中,应理解,所有提出的反应条件(包括对溶剂、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理程序的选择)被选择为该反应的条件标准,其应该由本领域技术人员容易地认识到。有机合成领域的技术人员应理解,存在于分子各部分上的官能度(functionality)必须与提出的试剂和反应相容。对于与反应条件相容的取代基的这种限制对于本领域技术人员将是显而易见的,然后必须使用替代方法。这有时需要作出判断来修改合成步骤的顺序或选择一种相对于另一种而言特定的方法方案,以获得本发明的所需化合物。还将认识到,在该领域中任何合成路线的规划中的另一主要考虑因素是用于保护本发明所述化合物中存在的反应性官能团的保护基团的合理选择。为技术人员描述许多可选方法的权威文献为Greene等人(Protective Groups in Organic Synthesis,第三版,Wiley and Sons (1999))。

[0215] 方案1(图6)示例说明了类型6和8的化合物的一般合成。使氟硝基化合物1与内酰胺2的阴离子通常使用NaH/DMF反应,可得到偶联产物3。可使用诸如铁粉/乙酸的条件将化合物3中的硝基还原,得到苯胺化合物4。可使用酸性条件诸如乙酸在升高的温度实现4的环化,得到咪唑产物5。5中的溴基团可通过采用文献中良好建立的合成方案用于掺入芳基、杂芳基、烷基、0-取代的或N-取代的基团。例如,采用硼酸或硼酸酯的Suzuki-Miyaura交叉偶联反应允许掺入芳基和杂芳基(Chem.Soc.Rev.2013,42,5270)得到化合物6。可选择地,5中的溴基团可经钯-介导的与二(频哪醇合)二硼的反应转化为硼酸酯(7)。化合物7可继而与容易获得的芳基或杂芳基卤化物进行Suzuki-Miyaura交叉偶联反应得到化合物6。0-和N-取代的类似物8可由溴化物5采用Buchwald-Hartwig方案合成(Aldrichimica Acta 2012, 45,59和Synlett 2011,268)。此外,烷基可使用Greg Fu改良的Suzuki-Miyaura交叉偶联方法引入至5(J.Am.Chem.Soc.2002,124,13662和J.Am.Chem.Soc.2004,126,1340)。

[0216] 获得内酰胺起始物质2的一般合成路线(方案1)示例于方案2(图7)。Grignard加成至环状酰亚胺10,随后原位还原所得的缩醛胺(aminal),可得到 γ -内酰胺的顺式异构体11(J.Organometallic Chem.2001,624,244)。为了合成相应的反式异构体,琥珀酰亚胺10可首先用硼氢化钠还原,随后用乙醇在酸性条件下处理得到半缩醛胺12。随后与Grignard试剂通常在升高的温度反应可得到 γ -内酰胺的反式异构体13。

[0217] 一些琥珀酰亚胺10是可商购得到的或可由可商购得到的琥珀酸酐9使用通常记载的条件制备。更多官能化的琥珀酰亚胺或琥珀酸酐可由马来酸酐或马来酰亚胺使用报道的环丙烷化反应 (Chem. Soc. Rev. 2012, 41, 4631)、光[2+2]环加成反应 (Org. React. 1993, 44, 297)、与三甲基甲烷及其合成等价物的[3+2]环加成 (Org. React. 2004, 61, 1) 或Diels-Alder环加成 (e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis 2001, DOI: 10.1002/047084289X.rn012) 来合成。

[0218] 11和13的类似的 δ -和 ϵ -内酰胺的合成可使用与方案2相似的合成顺序由相应的环状酸酐或环状酰亚胺(其可继而按照在文献中所报道的条件制备)来完成 (e.g., J. Org. Chem. 1989, 54, 4335; J. Chem. Soc. 1958, 4097; J. Chem. Soc. 1953, 3002; J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1973, 2671; J. Org. Chem. 1997, 42, 118)。

[0219] 方案3(图8)示例说明了类型23的化合物的一般合成。适当官能化的醛或酮14可采用E11man方案转化为胺17 (Chem. Rev. 2010, 110, 3600), 即亚磺酰胺亚胺形成得到15, Grignard反应得到16, 且酸水解得到17。胺17可与邻氟硝基化合物1反应得到产物18。用 SnCl_2 处理18和醛19可在一步中得到咪唑20 (Tetrahedron Lett. 2000, 41, 9871)。邻苯二甲酰保护基水解后, 所得的胺(amine1)21可用亚硝酸异戊酯处理以在原位得到重氮中间体, 其可进行与烯部分的铑催化的环丙烷化得到22 (J. Org. Chem. 2001, 66, 8260)。化合物22可采用针对方案1中的化合物所述的方案转化为芳基、杂芳基、烷基、O-取代的和N-取代的类似物23。

[0220] 缩写

[0221]	DCC	1,3-二环己基碳二亚胺
[0222]	DCM	二氯甲烷
[0223]	DIEA	二异丙基乙基胺
[0224]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0225]	DMSO	二甲基亚砜
[0226]	EtOAc	乙酸乙酯
[0227]	EtOH	乙醇
[0228]	h	小时
[0229]	HPLC	高效液相色谱
[0230]	LCMS	液相色谱-质谱
[0231]	MeCN	乙腈
[0232]	MeOH	甲醇
[0233]	min	分钟
[0234]	mmol	毫摩尔
[0235]	NMR	核磁共振光谱
[0236]	NH_4OAc	乙酸铵
[0237]	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
[0238]	TFA	三氟乙酸
[0239]	THF	四氢呋喃
[0240]	实施例	

[0241] 以下实施例说明本发明的具体和优选实施方案，并不限制本发明的范围。化学缩写和符号以及科学缩写和符号具有其通常和惯用的含义，除非另有说明。在本申请的实施例和其他地方使用的其他缩写如上所述。通常的中间体一般可用于制备多于一个实施例并且被顺序鉴定(例如中间体1、中间体2等)并且缩写为Int.1、Int.2等。实施例的化合物通过制备它们的实施例和步骤来鉴定(例如，“1-A”表示实施例1，步骤A)，或通过仅在化合物为该实施例的标题化合物的实施例来鉴定(例如，“1”表示实施例1的标题化合物)。在一些情况下，描述了中间体或实施例的替代制备。通常合成领域的技术人员可以根据一个或多个考虑因素，诸如较短的反应时间、较便宜的起始原料、易于操作、易于催化、避免有毒试剂、专用仪器的可及性和减少线性步数等设计可能需要的替代制备。描述替代制备的目的是进一步能够制备本发明的实施例。在一些情况下，概述的实施例和权利要求中的一些官能团可以由本领域已知的公知生物电子等排取代代替，例如用四唑或磷酸酯部分取代羧酸基团。

[0242] 方法A (LCMS) :柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7μm颗粒；流动相 A:5:95乙腈:水,含有0.05%TFA;流动相B:95:5乙腈:水,含有0.05%TFA;温度:50℃;梯度:2-98%B,历时1分钟,然后0.5-分钟保持在98%;流速:0.80mL/min。产物在220nm波长使用正离子化模式检测。

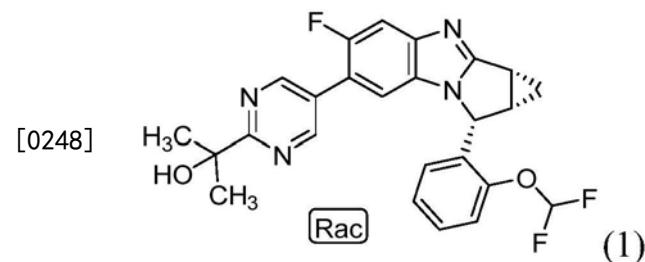
[0243] 方法B (LCMS) :柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7μm颗粒；流动相 A:5:95乙腈:水,含有10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含有10mM乙酸铵;温度:50℃;梯度:0-100%B,历时3分钟,然后0.75-分钟保持在100%;流速:1.0mL/min。产物在220nm波长使用正离子化模式检测。

[0244] 方法C (HPLC) :柱:Phenomenex Kinetex,C18 (2.1x 50) mm, 2.6微米；流动相A:10:90乙腈:水,含有0.1%TFA;流动相B:90:10乙腈:水,含有0.1%TFA;梯度:0-100%B,历时1.5分钟,然后0.5-分钟保持在100%;流速:1mL/min。

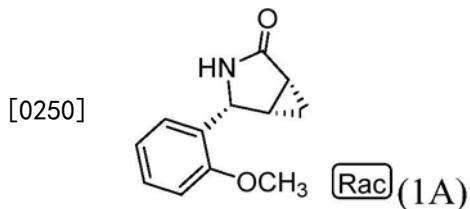
[0245] 方法D (HPLC) :柱:YMC CombiScreen ODS-AS5 (4.6x 50) mm;流动相A:10:90乙腈:水,含有0.1%TFA;流动相B:90:10乙腈:水,含有0.1%TFA;梯度:0-100%B,历时4分钟,然后1-分钟保持在100%;流速:4mL/min。

[0246] 实施例1

[0247] rac-2-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

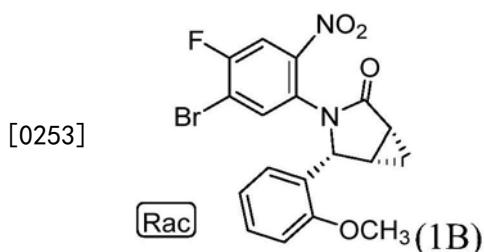


[0249] 中间体1A:rac- (1R,4R,5S)-4-(2-甲氧基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮



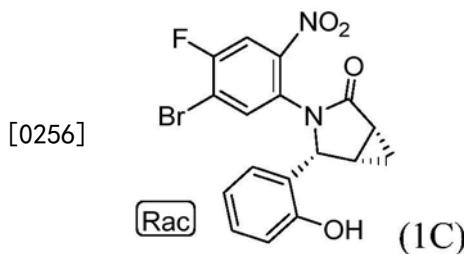
[0251] 在-20℃在氮气下将1-碘-2-甲氧基苯(5.48g, 23.4mmol)加入至搅拌的异丙基氯化镁-氯化锂复合物的1.3M THF溶液(18mL, 23.4mmol)中。将称量小瓶用THF(3mL)淋洗并将淋洗液加入至所述溶液中。将混合物在-20℃搅拌45min, 然后在环境温度搅拌2h。在-10℃将该新鲜制备的Grignard试剂导入至3-氮杂二环[3.1.0]己-2,4-二酮(1g, 9mmol)的THF(20mL)混悬液中。将用于制备Grignard试剂的烧瓶用THF(5mL)淋洗并将淋洗液加入至所述混悬液中。将所得的混合物在环境温度搅拌1h。加入氰基硼氢化钠(1.02g, 16.2mmol), 随后逐滴加入1.5M盐酸(30mL)。混悬液随着氢气释放缓慢溶解。将所得的混合物在环境温度搅拌过夜。分离水相并用EtOAc(2x10mL)萃取。浓缩合并的有机相。将粗物质经ISCO纯化(40g硅胶柱, 0-10%MeOH/CH₂Cl₂)得到标题化合物, 其为白色晶状固体(1.69g, 93%收率)。LCMS(方法A): 保留时间=0.68min, m/z=204(M+H); ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.34-7.28(m, 2H), 6.98(td, J=7.5, 0.7Hz, 1H), 6.93-6.90(m, 1H), 5.46(br. s., 1H), 5.21(d, J=5.6Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 2.36-2.29(m, 1H), 1.98-1.91(m, 1H), 1.02(ddd, J=8.6, 7.7, 5.0Hz, 1H), 0.77-0.72(m, 1H)。

[0252] 中间体1B:rac-(1R,4R,5S)-3-(5-溴-4-氟-2-硝基苯基)-4-(2-甲氧基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮



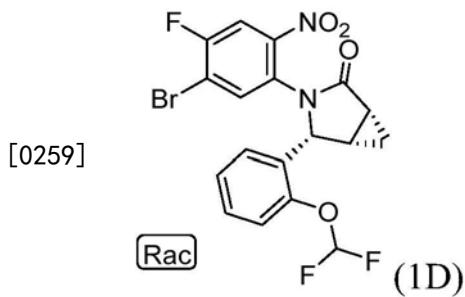
[0254] 在室温将rac-(1R,4R,5S)-4-(2-甲氧基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(1.69g, 8.33mmol)的DMF(20mL)溶液加入至NaH(0.366g, 9.16mmol, 60%在矿物油中的混悬物)中。将称量小瓶用DMF(5mL)淋洗并加入至混合物中。40min后, 将固体1-溴-2,5-二氟-4-硝基苯(2.17g, 9.11mmol)加入至混悬液中。将称量小瓶用DMF(10mL)淋洗并加入至混合物中。将所得的深棕色溶液在氮气下加热至65℃且保持2.5h。LCMS分析表明反应约完成三分之二。将混合物用饱和NH₄Cl(40mL)淬灭, 用水(80mL)稀释并用EtOAc(2x60mL)萃取。浓缩EtOAc溶液。将粗物质经ISCO纯化(12g硅胶柱, 0-100%EtOAc/己烷)得到标题化合物, 其为黄色固体(1.95g, 55%收率)。LCMS(方法A): 保留时间=1.00min, m/z=421, 423(M+H); ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.73(d, J=7.8Hz, 1H), 7.29-7.24(m, 1H), 7.22(d, J=6.0Hz, 1H), 7.17(dd, J=7.6, 1.4Hz, 1H), 6.94(d, J=7.7Hz, 1H), 6.83(t, J=7.5Hz, 1H), 5.99(d, J=5.6Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 2.57-2.49(m, 1H), 2.16(ddd, J=8.7, 5.8, 3.2Hz, 1H), 1.24-1.19(m, 1H), 1.01(td, J=8.2, 5.3Hz, 1H)。

[0255] 中间体1C:rac-(1R,4R,5S)-3-(5-溴-4-氟-2-硝基苯基)-4-(2-羟基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮



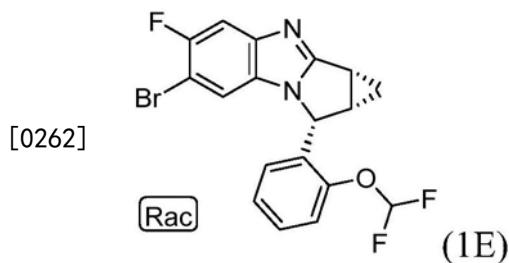
[0257] 在0℃在氮气下将1M $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液(13.9mL, 13.9mmol)加入至搅拌的rac-(1R, 4R, 5S)-3-(5-溴-4-氟-2-硝基苯基)-4-(2-甲氧基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(1.95g, 4.63mmol)的 CH_2Cl_2 (15mL)溶液中。1h后, 将反应混合物用饱和 NaHCO_3 (40mL)淬灭并用 CH_2Cl_2 (10mL)稀释。以小份加入额外的固体 NaHCO_3 直到气泡形成停止。将二相混合物浓缩以除去 CH_2Cl_2 。将所得的水性混悬液滤过。将固体用水(50mL)洗涤并真空干燥得到标题化合物(1.88g, 100%收率), 其为棕色固体。LCMS(方法A): 保留时间=0.88min, m/z =407, 409(M+H); ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.73(d, J =7.7Hz, 1H), 7.28-7.26(m, 1H), 7.20-7.13(m, 2H), 6.86-6.77(m, 2H), 6.00(d, J =5.6Hz, 1H), 5.15(s, 1H), 2.61-2.53(m, 1H), 2.19(ddd, J =8.7, 5.8, 3.1Hz, 1H), 1.30-1.23(m, 1H), 1.04(td, J =8.2, 5.3Hz, 1H)。

[0258] 中间体1D:rac-(1R, 4R, 5S)-3-(5-溴-4-氟-2-硝基苯基)-4-(2-(二氟甲氧基)苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮



[0260] 在-20℃将KOH(1.5g, 26.7mmol)在水(1.5mL)中的溶液加入至搅拌的rac-(1R, 4R, 5S)-3-(5-溴-4-氟-2-硝基苯基)-4-(2-羟基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(1.7g, 4.17mmol)在MeCN(15mL)中的混悬液中。所述混悬液缓慢变为棕色溶液。5min后, 加入膦酸二乙基(溴二氟甲基)酯(2.23g, 8.35mmol)。将称量小瓶用MeCN(3mL)淋洗并加入。反应温度保持在-20至0℃达30min, 在环境温度保持1.5h, 然后用1M盐酸(26mL)淬灭。用EtOAc(20mL)稀释后, 分离有机相并浓缩。将粗物质经ISCO纯化(4g硅胶柱, 0-100% EtOAc/己烷)得到标题化合物, 其为棕色油状物(1.22g, 64%收率)。LCMS(方法A): 保留时间=1.00min, m/z =457, 459(M+H); ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.74(d, J =7.7Hz, 1H), 7.36-7.30(m, 2H), 7.25(d, J =6.0Hz, 1H), 7.19(d, J =7.8Hz, 1H), 7.12(t, J =7.5Hz, 1H), 6.92-6.53(m, 1H), 5.99(d, J =5.6Hz, 1H), 2.56-2.48(m, 1H), 2.21(ddd, J =8.8, 5.9, 3.2Hz, 1H), 1.25-1.20(m, 1H), 1.07-1.00(m, 1H)。

[0261] 中间体1E:rac-(1aR, 8R, 8aS)-5-溴-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1, 1a, 8, 8a-四氢苯并[d]环丙并[3, 4]吡咯并[1, 2-a]咪唑



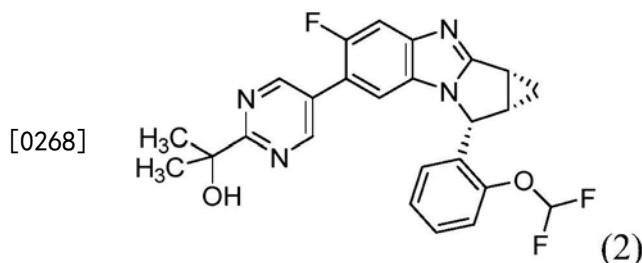
[0263] 将rac- (1R,4R,5S) -3- (5-溴-4-氟-2-硝基苯基) -4- (2- (二氟甲氧基) 苯基) -3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮(1.22g, 2.67mmol) 和铁粉(1.488g, 26.7mmol) 在乙酸(25mL) 中的混悬液在密封小瓶中在120℃搅拌2h。将粗物质经硅胶短垫滤过以除去大部分铁盐。将该垫用10%MeOH-CH₂Cl₂(3x25mL) 淋洗。浓缩合并的滤液。将粗物质经ISCO纯化(40g硅胶柱, 0-10% MeOH/CH₂Cl₂) 得到标题化合物(0.84g, 77% 收率), 其为棕色固体。LCMS(方法A): 保留时间=0.88min, m/z=409, 411(M+H); ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.48-7.41(m, 2H), 7.29-7.27(m, 1H), 7.20(td, J=7.6, 0.9Hz, 1H), 6.96(d, J=6.0Hz, 1H), 6.93-6.53(m, 2H), 5.92(d, J=5.9Hz, 1H), 3.07-2.98(m, 1H), 2.67(ddd, J=8.3, 6.1, 3.7Hz, 1H), 1.20(td, J=8.2, 5.7Hz, 1H), 0.92-0.85(m, 1H)。

[0264] 实施例1:

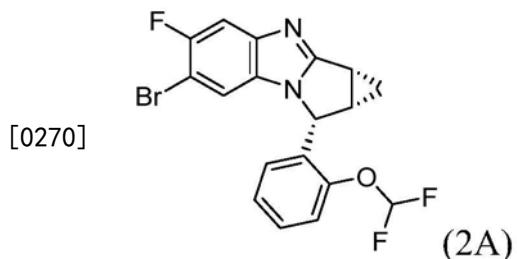
[0265] 将搅拌的实施例1(6.5mg, 0.016mmol)、2- (5- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基) 噻啶-2-基) 丙-2-醇(8.4mg, 0.032mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(1.3mg, 1.6μmol) 和2M K₃PO₄水溶液(0.024mL, 0.048mmol) 在二噁烷(0.5mL) 中的溶液通过真空-氮气重填循环两次来脱气。将密封管在95℃加热40min。将粗物质经ISCO纯化(4g硅胶柱, 0-100% EtOAc/己烷) 得到标题化合物(3.9mg, 50% 收率)。LCMS(方法A): 保留时间=0.77min, m/z=467(M+H); ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 88.79(d, J=1.6Hz, 2H), 7.56(d, J=11.1Hz, 1H), 7.47-7.40(m, 1H), 7.29(s, 1H), 7.18(td, J=7.6, 0.8Hz, 1H), 6.94-6.54(m, 3H), 6.00(d, J=5.9Hz, 1H), 4.63(s, 1H), 3.11-3.02(m, 1H), 2.72(ddd, J=8.3, 6.1, 3.7Hz, 1H), 1.62(s, 6H), 1.25-1.21(m, 1H), 0.96-0.90(m, 1H)。

[0266] 实施例2

[0267] 2- (5- ((1aR,8R,8aS) -8- (2- (二氟甲氧基) 苯基) -4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基) 噻啶-2-基) 丙-2-醇



[0269] 中间体2A: (1aR,8R,8aS) -5-溴-8- (2- (二氟甲氧基) 苯基) -4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑



[0271] 将中间体1A *rac*- (1aR,8R,8aS)-5-溴-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑 (0.84g) 经制备性手性SFC (Lux Cellulose-4 $3 \times 25\text{cm}$, $5\mu\text{m}$, 78:22CO₂/MeOH, 160mL/min, 100巴, 40°C) 分离为两个对映异构体。*(1aR,8R,8aS)*-异构体作为首个洗脱的对映异构体获得 (0.29g, 34% 收率)。分析性手性 SFC (Lux Cellulose-4 $0.46 \times 25\text{cm}$, $5\mu\text{m}$, 70:30CO₂/MeOH, 3mL/min, 100巴, 40°C) : 保留时间 = 2.70min (99.6% e.e.) ; LCMS (方法A) : 保留时间 = 0.88min, m/z = 409, 411 (M+H); ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.49-7.39 (m, 2H), 7.30-7.15 (m, 2H), 6.94 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.92-6.53 (m, 2H), 5.91 (d, J=5.9Hz, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.67 (ddd, J=8.3, 6.1, 3.6Hz, 1H), 1.20 (td, J=8.2, 5.9Hz, 1H), 0.92-0.84 (m, 1H)。

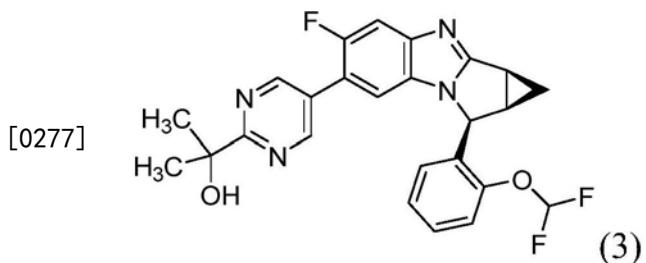
[0272] *(1aS,8S,8aR)*-异构体为第二个洗脱的对映异构体 (0.27g, 32%)。分析性手性SFC (Lux Cellulose-4 $0.46 \times 25\text{cm}$, $5\mu\text{m}$, 70:30CO₂/MeOH, 3mL/min, 100巴, 40°C) : 保留时间 = 3.37min (98.1% e.e.) ; LCMS (方法A) : 保留时间 = 0.88min, m/z = 409, 411 (M+H); ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.50-7.41 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.20 (td, J=7.6, 0.9Hz, 1H), 6.96 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.93-6.53 (m, 2H), 5.91 (d, J=5.7Hz, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.67 (ddd, J=8.3, 6.2, 3.7Hz, 1H), 1.20 (td, J=8.2, 5.8Hz, 1H), 0.92-0.85 (m, 1H)。

[0273] 实施例2:

[0274] 将搅拌的 (1aR,8R,8aS) 对映异构体 (中间体2A, 22.8mg, 0.056mmol)、2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇 (19.6mg, 0.074mmol)、PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ 加合物 (4.6mg, 5.6μmol) 和 2M K₃PO₄ 水溶液 (0.084mL, 0.167mmol) 在二噁烷 (0.5mL) 中的溶液通过真空-氮气重填循环两次来脱气。然后将密封管在 95°C 加热 50min。冷却至室温后, 将反应混合物经 ISCO 纯化 (0-100% EtOAc/己烷)。将含有预期产物的馏分浓缩并将所得的物质进一步经制备性HPLC纯化 (Xbridge C-18, 19x150mm, 5μm 颗粒, 流动相A5: 95乙腈/水, 含有 10mM NH₄OAc, 流动相B 95:5乙腈/水, 含有 10mM NH₄OAc, 梯度 28-68% B, 历时 20min, 流速 20mL/min)。将含有预期产物的馏分经离心蒸发浓缩得到标题化合物 (15.9mg, 61% 收率)。LCMS (方法B) : 保留时间 = 1.726min, m/z = 467 (M+H); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 2H), 7.60 (d, J=11.4Hz, 1H), 7.54-7.21 (m, 3H), 7.17 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.98 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.02 (d, J=5.8Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 2.98 (dt, J=12.3, 6.1Hz, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.24-1.16 (m, 1H), 0.79 (d, J=4.1Hz, 1H)。

[0275] 实施例3

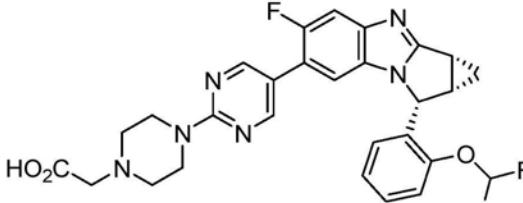
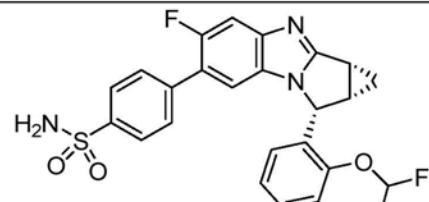
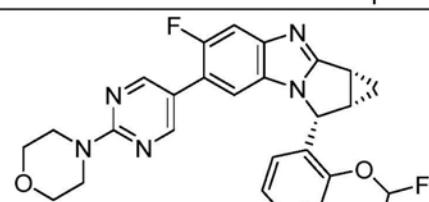
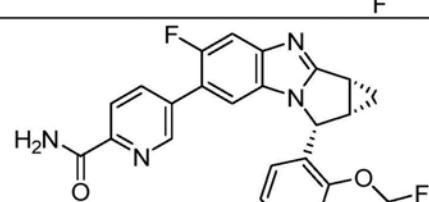
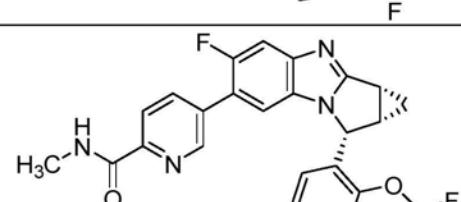
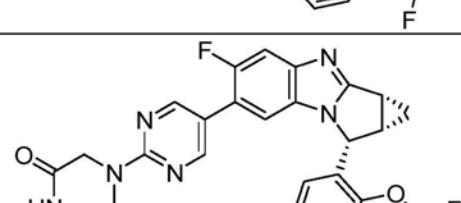
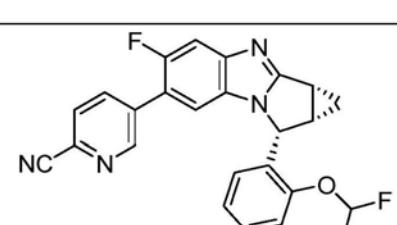
[0276] 2-(5-((1aS,8S,8aR)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



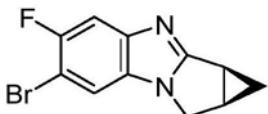
[0278] 通过将 (1aR,8R,8aS) 对映异构体替换为 (1aS,8S,8aR) - 对映异构体, 标题化合物以如在实施例2的最后一步中阐述的相同方式制备。LCMS (方法B) : 保留时间 = 1.731min, m/z = 467 ($M+H$) ; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 2H), 7.62 (d, J =11.4Hz, 1H), 7.57-7.24 (m, 3H), 7.18 (t, J =7.5Hz, 1H), 7.00 (d, J =6.8Hz, 1H), 6.80 (d, J =7.6Hz, 1H), 6.02 (d, J =5.8Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 2.98 (quin, J =6.1Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.25-1.16 (m, 1H), 0.80 (d, J =4.1Hz, 1H)。

[0279] 下表1中的实施例根据在实施例2中公开的一般操作制备, 替换为适当的硼酸或硼酸酯。

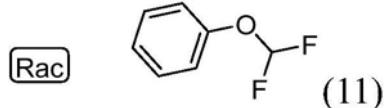
[0280] 表1

实施例 编号	结构	观察到的 MS (M^{+1})	HPLC 保 留时间 (min.)	HPLC 方 法
[0281]	4 	551	1.275	B
	5 	486	1.723	B
	6 	494	1.947	B
	7 	451	1.586	B
	8 	465	1.712	B
	9 	507	1.511	B
[0282]	10 	433	1.853	B
[0283]	实施例11			

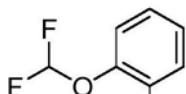
[0284] rac- (1aR,8S,8aS) -5-溴-8- (2- (二氟甲氧基) 苯基) -4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑



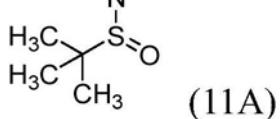
[0285]



[0286] 中间体11A: (E) -N- (2- (二氟甲氧基) 亚苄基) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

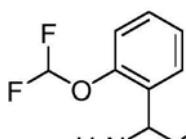


[0287]

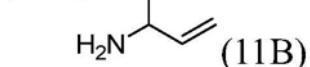


[0288] 在室温在氮气下向搅拌的2- (二氟甲氧基) 苯甲醛(5g, 29.0mmol) 和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.70g, 30.5mmol) 在无水THF(90mL) 中的溶液中加入四异丙醇钛(IV)(17.20mL, 58.1mmol)。将混合物在70℃搅拌2h, 然后冷却。在0℃加入盐水(6mL)、己烷(15mL) 和乙酸乙酯(15mL)。将混合物经硅藻土填料滤过。将滤饼用乙酸乙酯淋洗。分离滤液的水层并用乙酸乙酯(3x 2mL) 萃取。将合并的有机溶液经硫酸钠干燥, 滤过并减压浓缩。使用ISCO进行快速色谱纯化(120g硅胶柱, 5至100%的乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱) 得到(E) -N- (2- (二氟甲氧基) 亚苄基) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(8g, 29.1mmol, 100%收率), 其为液体。LC/MS (M+H) : 276; LC保留时间: 1.168min (分析性HPLC方法C)。

[0289] 中间体11B:1- (2- (二氟甲氧基) 苯基) 丙-2-烯-1-胺



[0290]

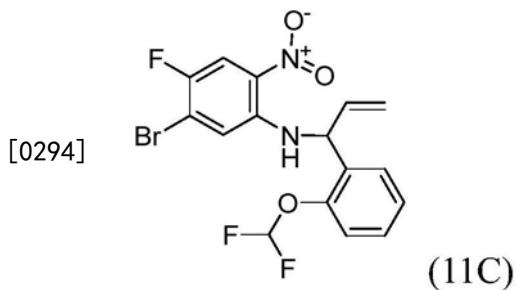


[0291] 历时30min在-78℃在氮气下将1M乙烯基溴化镁在THF中的溶液(72.6mL, 72.6mmol)逐滴加入至搅拌的(E) -N- (2- (二氟甲氧基) 亚苄基) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(8g, 29.1mmol) 在无水DCM(100mL) 中的溶液中。将反应溶液在相同温度搅拌1h, 之后历时60min温度缓慢升至室温。将混合物在室温搅拌1h。在0℃加入饱和NH₄Cl水溶液(30mL) 以淬灭反应混合物。加入水(20mL) 和己烷(50mL)。分离水层并用乙酸乙酯(10mL) 萃取。将合并的有机溶液经硫酸钠干燥, 滤过并减压浓缩得到液体。

[0292] 将液体溶于无水MeOH(60mL)。接下来, 在0℃在氮气下加入4N HCl/二噁烷溶液(18.16mL, 72.6mmol)。将反应溶液在室温搅拌1h, 然后浓缩以除去甲醇。残留物为混合的EtOAc(20mL) 和己烷(40mL)。将混合物用水(3x10mL) 萃取。将合并的水溶液用NaOH碱化为pH=10并用EtOAc(3x 20mL) 萃取。将合并的乙酸乙酯萃取物干燥(Na₂SO₄), 经硅胶填料滤过, 并减压浓缩得到1- (2- (二氟甲氧基) 苯基) 丙-2-烯-1-胺(6g, 30.1mmol, 100%收率), 其为

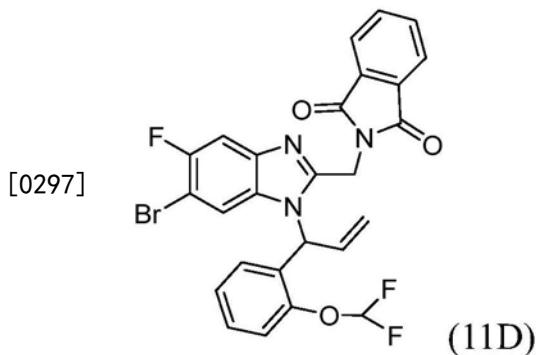
液体。LC/MS ($M+H$) : 200 ($M-NH_2$) : 183; LC保留时间: 0.738min (分析性HPLC方法C)。

[0293] 中间体11C: 5-溴-N-(1-(2-(二氟甲氧基)苯基)烯丙基)-4-氟-2-硝基苯胺



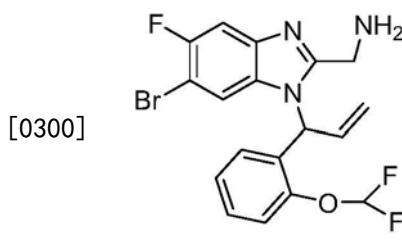
[0295] 在室温在氮气下向搅拌的1-(2-(二氟甲氧基)苯基)丙-2-烯-1-胺(5.78g, 29mmol)在无水DMF(10mL)中的溶液中加入4-溴-2,5-二氟硝基苯(6.90g, 29.0mmol)和DIEA(10.13mL, 58.0mmol)。将反应溶液在110℃在氮气下搅拌1.5h, 然后冷却。加入饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)和水(50mL)以淬灭反应混合物。将混合物用DCM(3x 10mL)和乙酸乙酯(3x 10mL)萃取。将合并的有机溶液经硫酸钠干燥, 滤过并减压浓缩。将所得的固体在EtOAc和一些己烷中重结晶得到5-溴-N-(1-(2-(二氟甲氧基)苯基)烯丙基)-4-氟-2-硝基苯胺(6.96g), 其为黄色固体。LC/MS ($M-NH_2$) : 183; LC保留时间: 1.472min (分析性HPLC方法C)。

[0296] 中间体11D: 2-((6-溴-1-(1-(2-(二氟甲氧基)苯基)烯丙基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮



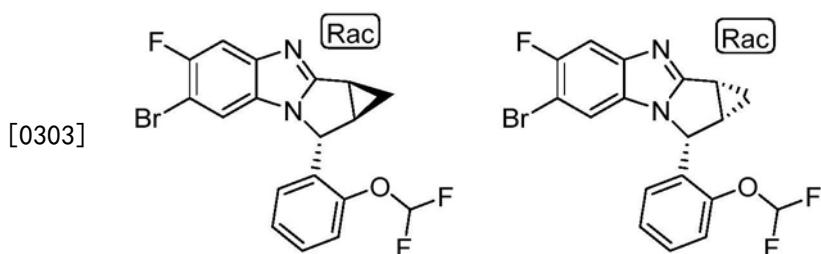
[0298] 在0℃向搅拌的5-溴-N-(1-(2-(二氟甲氧基)苯基)烯丙基)-4-氟-2-硝基苯胺的溶液中加入氨水溶液(2mL)。加入水(10mL)和EtOAc(3mL)。将固体滤过并用EtOAc洗涤。分离合并的滤液。将水层用EtOAc(3x 2mL)萃取。将合并的有机溶液经硫酸钠干燥并减压浓缩。经快速色谱纯化(12g硅胶柱, 5至100%的乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱)得到不纯的2-((6-溴-1-(1-(2-(二氟甲氧基)苯基)烯丙基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(0.087g), 其为固体。LC/MS ($M+H$) : 556, 558; LC保留时间: 1.318min (分析性HPLC方法C)。产物如原样使用而不进一步纯化。

[0299] 中间体11E: (6-溴-1-(1-(2-(二氟甲氧基)苯基)烯丙基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲胺



[0301] 将以上2-((6-溴-1-(1-(2-(二氟甲氧基)苯基)烯丙基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(87mg,0.156mmol)、肼水合物(7.59μl,0.156mmol)和100% EtOH(2mL)的混合物在85℃搅拌3h。将固体滤出。将滤液使用反相HPLC纯化(Phen Luna 5u 30x 100mm (Axia))；溶剂A:10%MeOH:90%H₂O:0.1%TFA；溶剂B:90%MeOH,10%H₂O,0.1%TFA。浓缩，用K₂CO₃碱化，并用EtOAc萃取得到(6-溴-1-(1-(2-(二氟甲氧基)苯基)烯丙基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲胺(18mg)。LC/MS (M+H) :426,428; LC保留时间:0.925min(分析性HPLC方法C)。

[0302] 实施例11:



[0304] 在室温在氮气下向搅拌的(6-溴-1-(1-(2-(二氟甲氧基)苯基)烯丙基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲胺(15mg,0.035mmol)和辛酸铑二聚体(5.48mg,7.04μmol)在无水CH₂Cl₂(4mL)中的溶液中加入亚硝酸异戊酯(5.67μl,0.042mmol)。将混合物在室温搅拌4h。在室温加入额外的亚硝酸异戊酯(5.67μl,0.042mmol)并将反应混合物在室温搅拌6天。将混合物浓缩。使用反相HPLC纯化(柱:C18Phen Luna S50DS 21.20X 100mm;溶剂A:95%H₂O/5%H₂O/10Mm NH₄OAc;溶剂B:5%H₂O/95%H₂O/10Mm NH₄OAc;20%至100%的溶剂B的梯度,历时10min)并冻干得到顺式-和反式-产物。

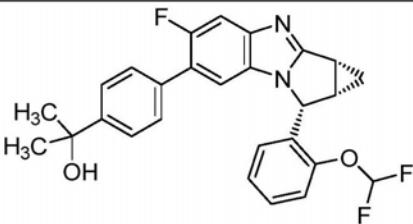
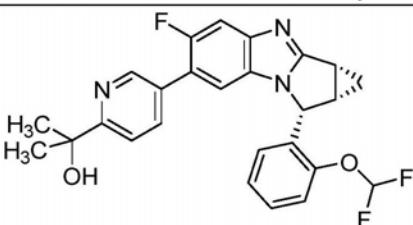
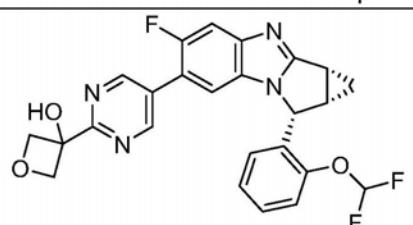
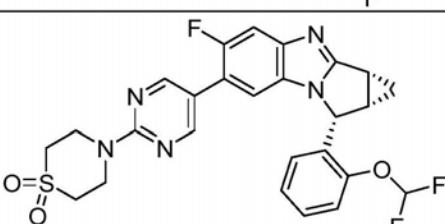
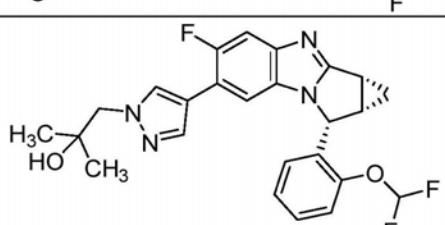
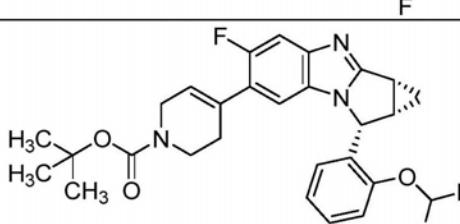
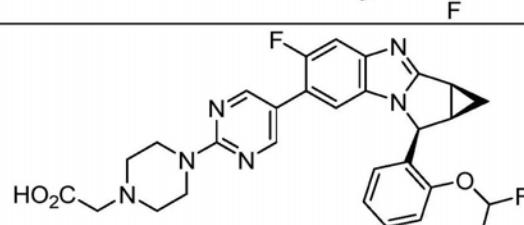
[0305] (1aS,8R,8aR)-5-溴-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑(2mg,4.50μmol,12.78%收率):LC/MS (M+H) :409,411;LC保留时间:1.020min(分析性HPLC方法C);¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δ7.44 (d,J=9.3Hz,1H), 7.37 (td,J=7.8,1.6Hz,1H), 7.28-7.22 (m,1H), 7.12 (td,J=7.6,1.0Hz,1H), 7.04 (d,J=6.0Hz,1H), 6.74 (d,J=8.2Hz,1H), 6.70 (t,J=73.0Hz,1H), 5.72 (s,1H), 2.69 (dd, J=8.3,6.0,3.7,1.2Hz,1H), 2.47-2.39 (m,1H), 1.54-1.47 (m,1H), 1.01 (dd,J=9.5,4.3Hz,1H)

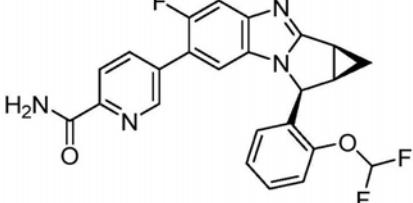
[0306] (1aR,8R,8aS)-5-溴-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑(2mg,4.50μmol,12.78%收率):LC/MS (M+H) :409,411;LC保留时间:1.072min(分析性HPLC方法C);¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δ7.49-7.39 (m,2H), 7.30-7.24 (m,1H), 7.23-7.17 (m,1H), 6.95 (d,J=6.1Hz,1H), 6.77 (dd,J=7.7,1.5Hz,1H), 6.73 (t,J=73.0Hz,1H), 5.91 (d,J=5.9Hz,1H), 3.07-2.98 (m,1H), 2.66 (ddd,J=8.3,6.2,3.7Hz,1H), 1.19 (td,J=8.2,5.8Hz,1H), 0.91-0.83 (m,1H)。

[0307] 下表2中的实施例根据在实施例2中公开的一般操作制备,替换为适当的硼酸或硼酸酯。

[0308] 表2

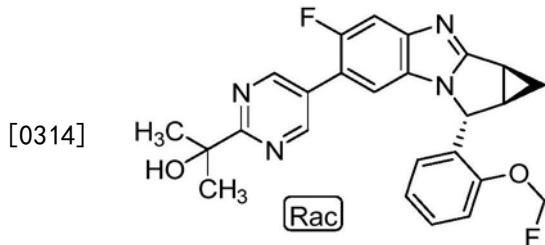
[0309]	实施 例编	结构	观察到的 MS (M^{+1})	HPLC 保 留时间	HPLC 方 法
--------	----------	----	-------------------------	---------------	-------------

号			(min.)	
12		465	1.930	B
13		466	1.797	B
14		481	1.544	B
[0310]		542	1.718	B
16		469	1.608	B
17		512	2.243	B
18		551	1.283	B

[0311]	19		451	1.620	B
--------	----	---	-----	-------	---

[0312] 实施例20

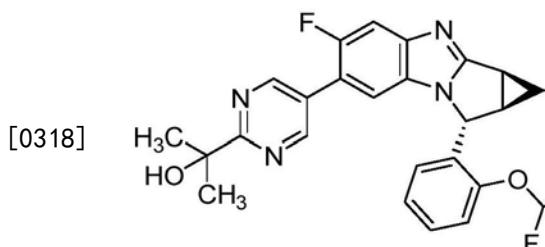
[0313] rac-2-((5-((1aR,8S,8aS)-8-(2-(2-fluoroethyl)phenyl)-4-fluor-1,1a,8,8a-tetrahydrophenanthridin-1(2H)-yl)methyl)pyrimidin-2(1H)-one)



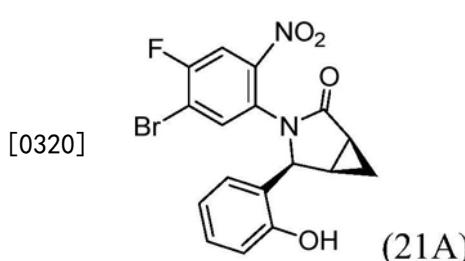
[0315] 按照与实施例2的合成类似的条件,将实施例11的rac-((1aR,8S,8aS)异构体转化为实施例20。LCMS (方法A):保留时间=0.74min, $m/z = 467 (M+H)$; 1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.78 (d, $J=1.5$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.25 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.87-6.55 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.49 (dt, $J=7.9, 5.2$ Hz, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.58-1.54 (m, 1H), 1.10-1.04 (m, 1H)。

[0316] 实施例21

[0317] 2-((5-((1aR,8S,8aS)-8-(2-(2-fluoroethyl)phenyl)-4-fluor-1,1a,8,8a-tetrahydrophenanthridin-1(2H)-yl)methyl)pyrimidin-2(1H)-one)



[0319] 中间体21A: (1S,4S,5R)-3-((5-溴-4-氟-2-硝基苯基)-4-(2-羟基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-2-酮

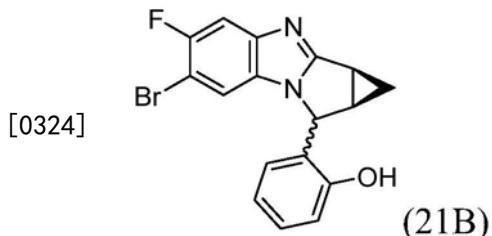


[0321] 通过制备性手性SFC (Lux Cellulose-4 5×25cm, 5μm, 70:30CO₂/MeOH, 300mL/min, 100巴, 35°C) 将中间体1C (8.76g) 分离为两个对映异构体。(1S,4S,5R)-异构体作为首

个洗脱的对映异构体获得(3.98g,45%收率)。分析性手性SFC(Lux Cellulose-4 0.46×25cm,5μm,80:20CO₂/MeOH,3mL/min,140巴,40℃):保留时间=4.773min(>99%e.e.) ;LCMS(方法A):保留时间=0.88min,m/z=407,409(M+H);¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.73(d,J=7.7Hz,1H),7.29-7.26(m,1H),7.20-7.12(m,2H),6.85-6.78(m,2H),6.00(d,J=5.6Hz,1H),2.61-2.53(m,1H),2.19(ddd,J=8.7,5.8,3.2Hz,1H),1.29-1.23(m,1H),1.04(td,J=8.1,5.4Hz,1H)。

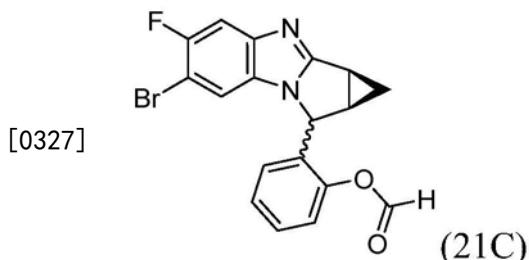
[0322] (1R,4R,5S)-异构体为第二个洗脱的对映异构体(3.97g,45%收率)。分析性手性SFC(Lux Cellulose-4 0.46×25cm,5μm,80:20CO₂/MeOH,3mL/min,140巴,40℃):保留时间=6.047min(98%e.e.) ;LCMS(方法A):保留时间=0.88min,m/z=407,409(M+H);¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.73(d,J=7.8Hz,1H),7.29-7.26(m,1H),7.20-7.12(m,2H),6.85-6.78(m,2H),6.00(d,J=5.6Hz,1H),2.62-2.53(m,1H),2.19(ddd,J=8.7,5.8,3.2Hz,1H),1.29-1.24(m,1H),1.04(td,J=8.1,5.3Hz,1H)。

[0323] 中间体21B:2-((1aS,8aR)-5-溴-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-8-基)苯酚



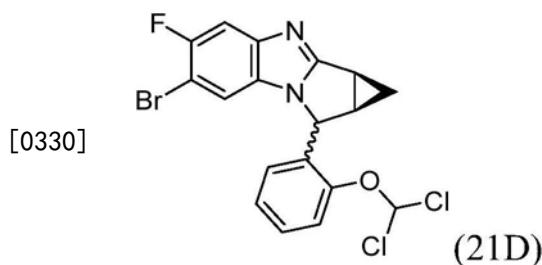
[0325] 按照与中间体1E的合成类似的条件,将中间体21A转化为中间体21B。LCMS(方法A):保留时间=0.75and 0.77min,m/z=359,361(M+H)。

[0326] 中间体21C:甲酸2-((1aS,8aR)-5-溴-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-8-基)苯基酯



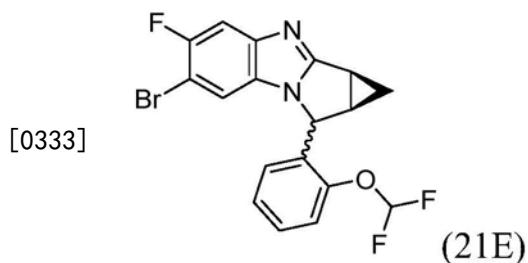
[0328] 在室温向搅拌的中间体21B(200mg,0.557mmol)和DCC(172mg,0.835mmol)的CHCl₃(2mL)混悬液中逐滴加入甲酸(0.214mL,5.57mmol)。混合物缓慢变为澄清溶液。反应略微放热。将混合物在室温搅拌16h。加入额外的DCC(172mg)并将混合物搅拌额外的3h。将所得的混悬液滤过并将滤液浓缩。粗残留物在下一步中使用而不进一步纯化。LCMS(方法A):保留时间=0.77和0.79min,m/z=387,389(M+H)。

[0329] 中间体21D:(1aS,8aR)-5-溴-8-(2-(二氯甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑



[0331] 将中间体21C (277.7mg, 0.717mmol) 和PCl₅ (226mg, 1.085mmol) 的1,2-二氯乙烷(3mL) 溶液在40℃在密封安全瓶中加热3h。将粗溶液逐滴加入至饱和NaHCO₃ (20mL) 并用CH₂Cl₂ (20mL) 稀释。将所得的混合物剧烈振摇,然后分为两层。分离底部CH₂Cl₂溶液,用水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并滤过。将滤液浓缩并将所得的残留物在下一步中使用而不进一步纯化。LCMS (方法A) :保留时间=0.86和0.92min, m/z=443 (M+H)。

[0332] 中间体21E: (1aS,8aR)-5-溴-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑



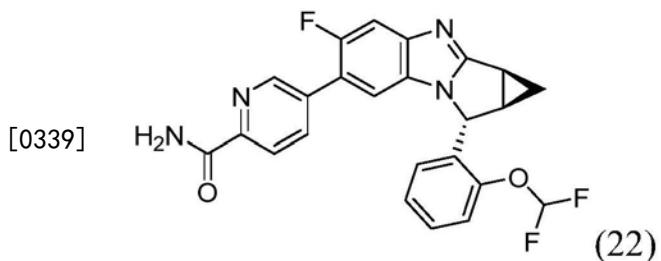
[0334] 在塑料瓶中将HF-吡啶 (354μL, 4mmol) 加入至中间体21D (180mg, 0.407mmol)。将混合物在室温搅拌3天,逐滴加入至饱和NaHCO₃ (5mL) 并用CH₂Cl₂ (10mL) 稀释。将溶液用饱和NaHCO₃ (3x5mL) 洗涤直到水性pH~7,然后浓缩。将残留物经ISC0纯化 (12g硅胶柱, 0-100% EtOAc/己烷) 得到中间体21E (31.3mg, 19% 收率, 历经三步)。LCMS (方法A) :保留时间=0.83和0.87min, m/z=409, 411 (M+H)。

[0335] 实施例21:

[0336] 按照与实施例2的合成类似的条件,将中间体21E (19mg, 0.046mmol) 转化为实施例21 (6.4mg, 30% 收率)。将其经制备性反相HPLC分离 (柱:XBridge C18, 19x 200mm, 5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水, 含有10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水, 含有10mM乙酸铵;梯度:20-60% B, 历时25min, 然后5-min保持在100% B;流速:20mL/min), 作为首个洗脱的异构体。LCMS (方法B) :保留时间=1.833min, m/z=467 (M+H); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.55 (d, J=11.4Hz, 1H), 7.47-7.11 (m, 5H), 6.91-6.76 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.61 (br.s., 1H), 2.72 (br.s., 1H), 1.55-1.45 (m, 7H), 1.02 (d, J=3.9Hz, 1H)。实施例3 (8.4mg, 39% 收率) 也分离作为第二个洗脱的异构体。

[0337] 实施例22

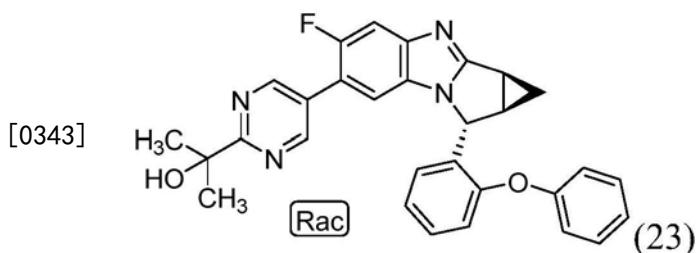
[0338] 5-((1aS,8R,8aR)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)吡啶-2-甲酰胺



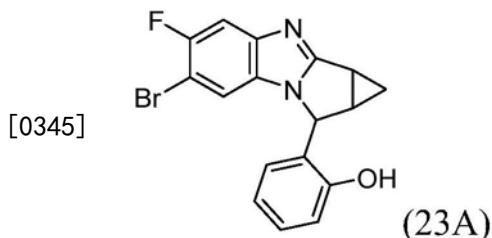
[0340] 按照与实施例21的合成类似的条件,将中间体21E (12mg, 0.029mmol) 转化为实施例22 (2.5mg, 15% 收率) 的TFA盐。将其经制备性反相HPLC分离(柱:XBridge C18, 19x 200mm, 5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水,含有0.1%TFA;流动相B:95:5乙腈:水,含有0.1% TFA;梯度:10-45% B,历时25min,然后5-min保持在100% B;流速:20mL/min),作为首个洗脱的异构体。LCMS (方法B):保留时间=1.488min, m/z = 451 (M+H);¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.12 (br. s., 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 8.00 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.59-7.00 (m, 7H), 5.84 (s, 1H), 2.74 (br. s., 1H), 1.51 (d, J=5.4Hz, 1H), 1.04 (d, J=3.9Hz, 1H)。实施例19 (3.1mg, 23% 收率) 也分离作为第二个洗脱的异构体。

[0341] 实施例23

[0342] rac-2-((1aR,8S,8aS)-4-氟-8-(2-苯氧基苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

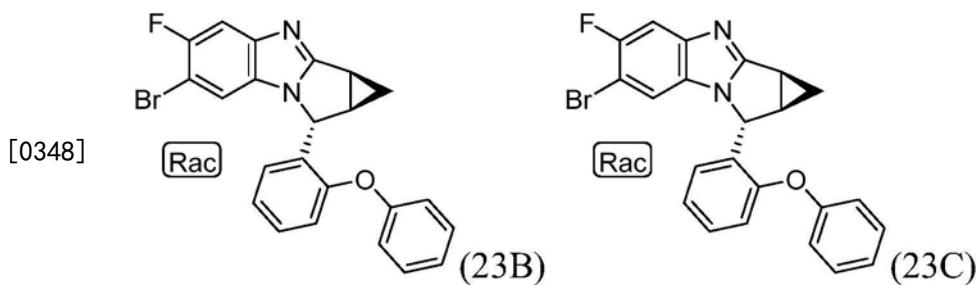


[0344] 中间体23A:2-((5-溴-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-8-基)苯酚



[0346] 按照与中间体1E的合成类似的条件,将中间体1C转化为中间体23A。LCMS (方法A):保留时间=0.72和0.74min, m/z = 359, 361 (M+H)。

[0347] 中间体23B和23C:rac-((1aR,8R,8aS)-5-溴-4-氟-8-(2-苯氧基苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑和rac-((1aR,8S,8aS)-5-溴-4-氟-8-(2-苯氧基苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑



[0349] 将中间体23A (50mg, 0.139mmol)、二苯基碘鎓三氟甲磺酸盐 (180mg, 0.418mmol) 和叔丁醇钾 (46.9mg, 0.418mmol) 的无水THF (1mL) 的溶液在密封小瓶中在40℃加热2h。将所得的混合物经ISCO纯化 (12g硅胶柱, 0-100% EtOAc/己烷) 得到中间体23B (22.4mg, 37% 收率), 作为首个洗脱的异构体。LCMS (方法A) : 保留时间 = 0.97min, m/z = 435, 437 (M+H)。

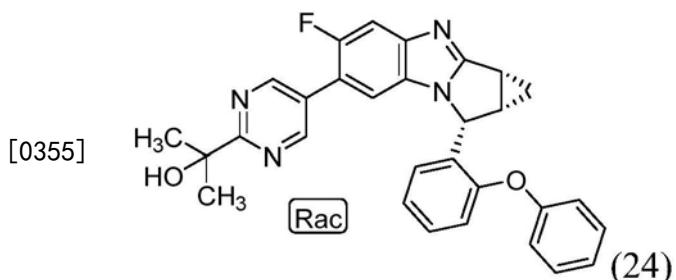
[0350] 中间体23C (5.8mg, 10% 收率) 作为第二个洗脱的异构体获得。LCMS (方法A) : 保留时间 = 0.91min, m/z = 435, 437 (M+H)。也获得中间体23B和23C的1:4混合物 (26.5mg, 44% 收率)。

[0351] 实施例23:

[0352] 按照与实施例2的合成类似的条件, 将中间体23C (26.5mg, 0.061mmol) 转化为实施例23 (7mg, 23% 收率)。LCMS (方法B) : 保留时间 = 2.029min, m/z = 493 (M+H); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 88.81 (s, 2H), 7.50 (d, J=11.4Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 3H), 7.20-6.83 (m, 7H), 5.84 (s, 1H), 2.66 (br.s., 1H), 1.55-1.43 (m, 7H), 0.96 (d, J=3.7Hz, 1H)。

[0353] 实施例24

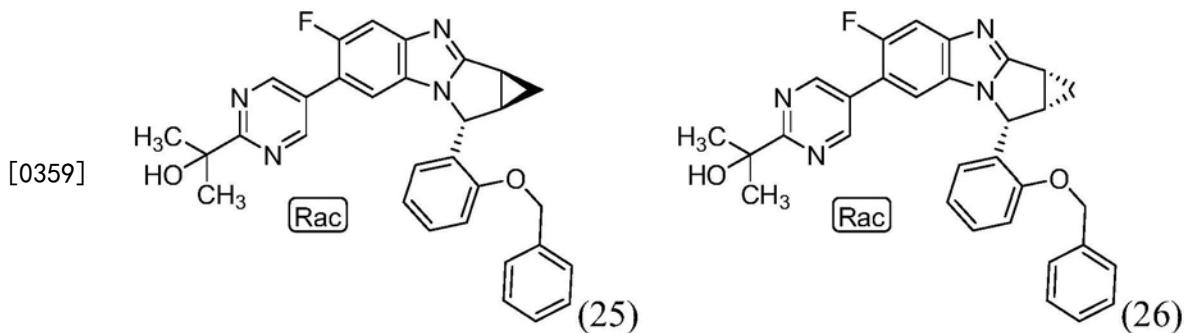
[0354] rac-2-((1aR,8R,8aS)-4-氟-8-(2-苯氧基苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基) 噻啶-2-基) 丙-2-醇



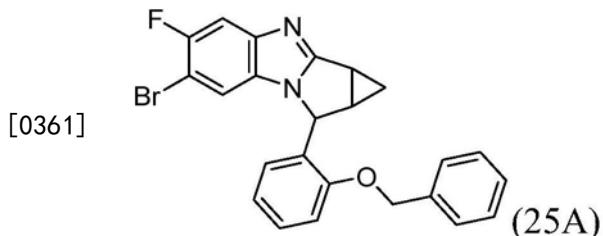
[0356] 按照与实施例2的合成类似的条件, 将中间体23B (22.4mg, 0.051mmol) 转化为实施例24 (9.3mg, 36% 收率)。LCMS (方法B) : 保留时间 = 2.059min, m/z = 493 (M+H); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 88.86 (s, 2H), 7.63 (d, J=11.2Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.36 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.27-7.03 (m, 6H), 6.96 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.82 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.07 (d, J=5.8Hz, 1H), 2.95 (br.s., 1H), 2.72 (br.s., 1H), 1.50 (s, 6H), 1.24 (d, J=5.6Hz, 1H), 0.86 (d, J=4.0Hz, 1H)。

[0357] 实施例25和26

[0358] rac-2-((1aR,8S,8aS)-8-(2-(苄基氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基) 噻啶-2-基) 丙-2-醇和rac-2-((1aR,8R,8aS)-8-(2-(苄基氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基) 噻啶-2-基) 丙-2-醇



[0360] 中间体25A:8- (2- (苄基氧基) 苯基) -5-溴-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑



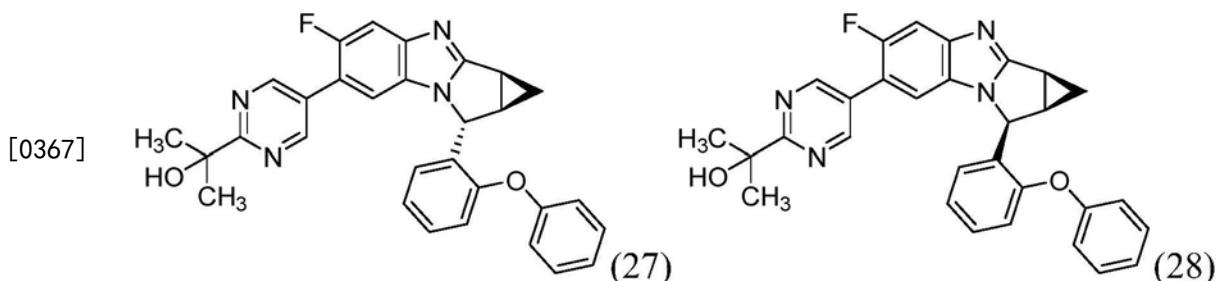
[0362] 将中间体23A (20mg, 0.056mmol)、苄基溴 (0.066mL, 0.557mmol) 和 K_2CO_3 (154mg, 1.114mmol) 的DMF (0.5mL) 溶液在室温搅拌1h。将粗物质用10%LiCl (5mL) 稀释并用EtOAc (3x2mL) 萃取。将合并的EtOAc经 $Na_2S_0_4$ 干燥, 然后滤过。将滤液浓缩并经ISCO纯化 (12g硅胶柱, 0-100%EtOAc/己烷) 得到中间体25A (23mg, 92%收率), 其为两个异构体的混合物。LCMS (方法A): 保留时间=0.91和0.95min, m/z =449, 451 ($M+H$)。

[0363] 实施例25和26

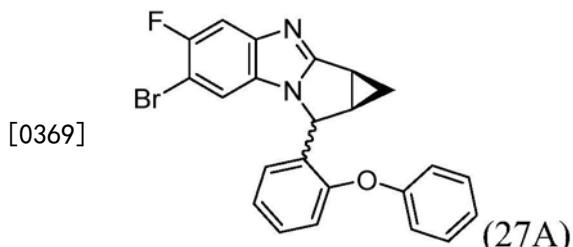
[0364] 按照与实施例2的合成类似的条件, 将中间体25A (23mg, 0.051mmol) 转化为实施例25和26。将粗产物混合物经制备性反相HPLC纯化 (柱:XBridge C18, 19x 200mm, 5- μ m颗粒; 流动相A:5:95乙腈:水, 含有10mM乙酸铵; 流动相B:95:5乙腈:水, 含有10mM乙酸铵; 梯度: 40-100% B, 历时20min, 然后5-min保持在100% B; 流速: 20mL/min) 得到实施例25 (3.9mg, 15%收率), 作为首个洗脱的异构体, 以及实施例26 (8.8mg, ~60%纯的), 作为第二个洗脱的异构体。实施例25的分析性数据:LCMS (方法B): 保留时间=2.054min, m/z =507 ($M+H$) ; 1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.76 (s, 2H), 7.51 (d, J =11.4Hz, 1H), 7.39 (br.s., 2H), 7.34-7.21 (m, 5H), 7.14 (d, J =7.9Hz, 1H), 7.06 (d, J =6.7Hz, 1H), 6.83 (d, J =6.9Hz, 1H), 5.85 (br.s., 1H), 5.19 (br.s., 2H), 2.63 (br.s., 1H), 1.49 (s, 8H), 0.94 (d, J =3.5Hz, 1H)。实施例26的分析性数据:LCMS (方法B): 保留时间=2.112min, m/z =507 ($M+H$)。

[0365] 实施例27和28

[0366] 2- ((1aS,8R,8aR)-4-氟-8- (2-苯氧基苯基) -1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基) 嘧啶-2-基) 丙-2-醇和2- ((1aS,8S,8aR)-4-氟-8- (2-苯氧基苯基) -1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基) 嘧啶-2-基) 丙-2-醇



[0368] 中间体27A: (1aS,8aR)-5-溴-4-氟-8-(2-苯氧基苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑



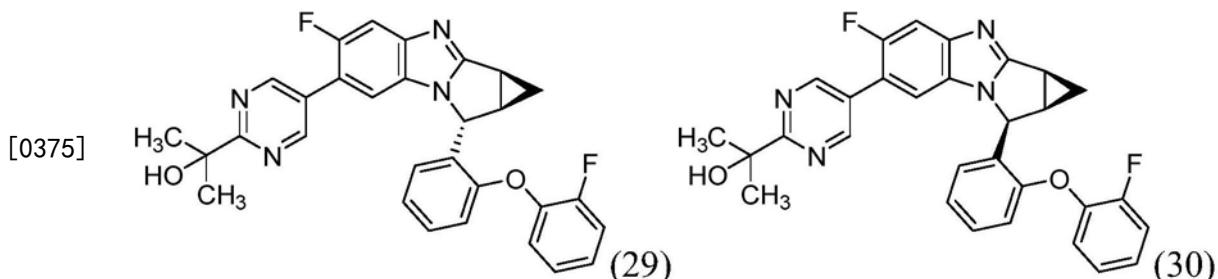
[0370] 按照与中间体23B的合成类似的条件,将中间体21B (20mg, 0.056mmol) 转化为中间体27A (22.7mg, 94% 收率), 其为两个异构体的混合物。LCMS (方法A): 保留时间=0.91和0.97min, m/z=435, 437 (M+H)。

[0371] 实施例27和28

[0372] 按照与实施例2的合成类似的条件,将中间体27A (22.7mg, 0.052mmol) 转化为实施例27和28。将粗产物混合物经制备性反相HPLC纯化(柱:XBridge C18, 19x 200mm, 5- μ m颗粒; 流动相A:5:95乙腈:水, 含有10mM乙酸铵; 流动相B:95:5乙腈:水, 含有10mM乙酸铵; 梯度:30-100% B, 历时20min, 然后5-min保持在100% B; 流速:20mL/min) 得到实施例27 (1.6mg, 6% 收率), 作为首个洗脱的异构体, 以及实施例28 (8.9mg, 34% 收率), 作为第二个洗脱的异构体。实施例27的分析性数据:LCMS (方法B): 保留时间=2.121min, m/z=493 (M+H); 1 H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 2H), 7.54 (d, J=11.4Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 3H), 7.22 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.08 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.2Hz, 2H), 6.97-6.87 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 2.68 (br.s., 1H), 1.56-1.43 (m, 8H), 0.99 (d, J=3.7Hz, 1H)。实施例28的分析性数据:LCMS (方法B): 保留时间=2.195min, m/z=493 (M+H); 1 H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 2H), 7.60 (d, J=11.4Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.36 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.22-7.06 (m, 5H), 6.97 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.81 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.04 (d, J=5.6Hz, 1H), 2.92 (br.s., 1H), 2.69 (br.s., 1H), 1.50 (s, 6H), 0.81 (d, J=4.0Hz, 1H)。

[0373] 实施例29和30

[0374] 2-((1aS,8R,8aR)-4-氟-8-(2-(2-氟苯氧基)苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇和2-((1aS,8S,8aR)-4-氟-8-(2-(2-氟苯氧基)苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



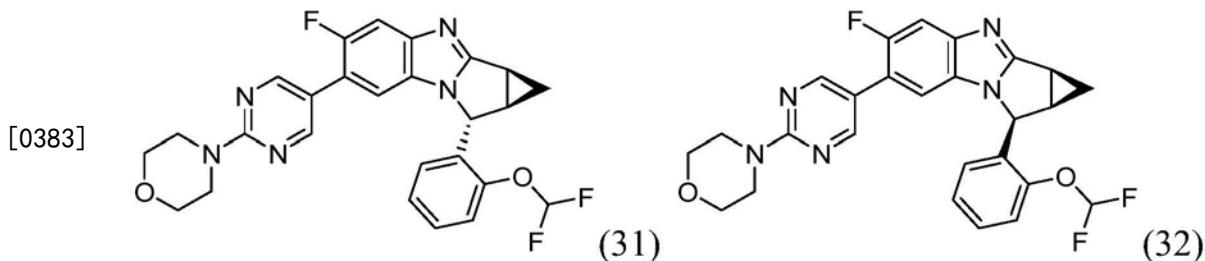
[0378] 按照与中间体23B的合成类似的条件,将中间体21B(20mg,0.056mmol)转化为中间体29A(25.6mg,100%收率)。LCMS(方法A):保留时间=0.91和0.96min,m/z=453,455(M+H)。

[0379] 实施例29和30:

[0380] 按照与实施例2的合成类似的条件,将中间体29A(25.6mg,0.056mmol)转化为实施例29和30。将粗产物混合物经制备性反相HPLC纯化(柱:XBridge C18,19x 200mm,5- μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:水,含有10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含有10mM乙酸铵;梯度:30-70%B,历时19min,然后5-min保持在100%B;流速:20mL/min)得到实施例29(2.7mg,9%收率),作为首个洗脱的异构体,以及实施例30(7.4mg,25%收率),作为第二个洗脱的异构体。实施例29的分析性数据:LCMS(方法B):保留时间=1.981min,m/z=511(M+H);¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ88.83(s,2H),7.52(d,J=11.4Hz,1H),7.40-7.33(m,1H),7.31-7.20(m,3H),7.17(t,J=7.4Hz,1H),7.06(t,J=7.4Hz,2H),6.99(br.s.,1H),6.76(d,J=8.2Hz,1H),5.93(s,1H),2.72(br.s.,1H),2.59(br.s.,1H),1.51(s,7H),1.01(d,J=3.6Hz,1H)。实施例30的分析性数据:LCMS(方法B):保留时间=2.047min,m/z=511(M+H);¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ88.85(s,2H),7.60(d,J=11.4Hz,1H),7.47-7.38(m,1H),7.36-7.22(m,4H),7.11-7.02(m,2H),6.89-6.78(m,2H),6.13(d,J=5.6Hz,1H),3.01(d,J=5.7Hz,1H),2.71(br.s.,1H),1.49(s,6H),1.29-1.19(m,1H),0.83(d,J=3.8Hz,1H)。

[0381] 实施例31和32

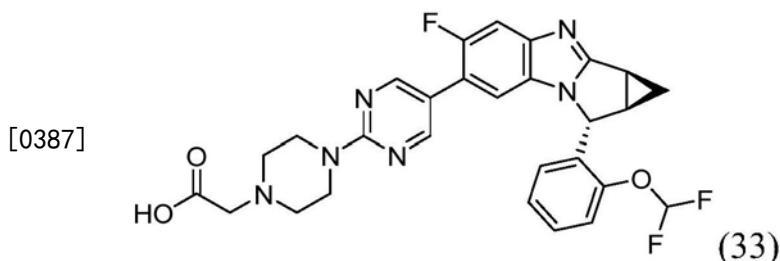
[0382] 4-(5-((1aS,8R,8aR)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)吗啉和4-(5-((1aS,8S,8aR)-8-(2-(二氟甲氧基)苯基)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)吗啉



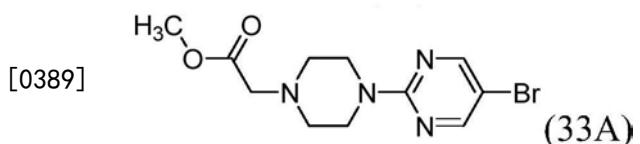
[0384] 按照与实施例2的合成类似的条件,将中间体21E (10mg, 0.024mmol) 与4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基) 嘧啶-2-基) 吡咯 (14mg, 0.049mmol) 偶联得到实施例31和32。将粗产物混合物经制备性反相HPLC纯化 (柱:XBridge C18, 19x 200mm, 5- μ m颗粒; 流动相A:5:95乙腈:水, 含有10mM乙酸铵; 流动相B:95:5乙腈:水, 含有10mM乙酸铵; 梯度:30-70% B, 历时20min, 然后5-min保持在100% B; 流速:20mL/min) 得到实施例31 (2.2mg, 17%收率), 作为首个洗脱的异构体, 以及实施例32 (1mg, 7%收率), 作为第二个洗脱的异构体。实施例31的分析性数据: LCMS (方法B): 保留时间 = 1.939min, m/z = 494 (M+H); 1 H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 88.41 (s, 2H), 7.55-7.22 (m, 4H), 7.16 (t, J = 7.4Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.0Hz, 1H), 6.82 (br.s., 1H), 5.80 (s, 1H), 3.71 (d, J = 4.2Hz, 4H), 3.65 (d, J = 4.2Hz, 4H), 2.72 (br.s., 1H), 1.49 (d, J = 5.2Hz, 1H), 1.02 (d, J = 4.1Hz, 1H)。实施例32的分析性数据: LCMS (方法B): 保留时间 = 1.988min, m/z = 494 (M+H); 1 H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 88.54 (s, 2H), 7.68 (d, J = 7.0Hz, 1H), 7.57-7.23 (m, 4H), 7.19 (t, J = 7.6Hz, 1H), 6.87 (d, J = 10.3Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.73 (d, J = 4.5Hz, 4H), 3.67 (d, J = 4.5Hz, 4H), 2.70 (br.s., 1H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.02 (d, J = 3.9Hz, 1H)。

[0385] 实施例33

[0386] 2- (4- ((1aS,8R,8aR)-4-氟-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基) 噻啶-2-基) 味嗪-1-基) 乙酸

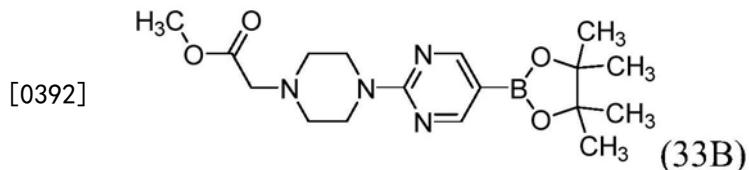


[0388] 中间体33A:2-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯



[0390] 向5-溴2-(哌嗪-1-基)嘧啶(1.0g, 4.11mmol)和碳酸钾(1.137g, 8.23mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入2-溴乙酸甲酯(0.629g, 4.11mmol), 将混合物在80℃搅拌2小时。将混合物用EtOAc(65mL)稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 65mL)洗涤。将乙酸乙酯层经硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物进行ISCO快速色谱纯化(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度)得到2-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(1.15g, 3.47mmol, 84%收率), 其为白色固体。LC/MS ($M+H$): 315; LC保留时间: 0.55min(分析性HPLC方法A)。

[0391] 中间体33B:2-(4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯



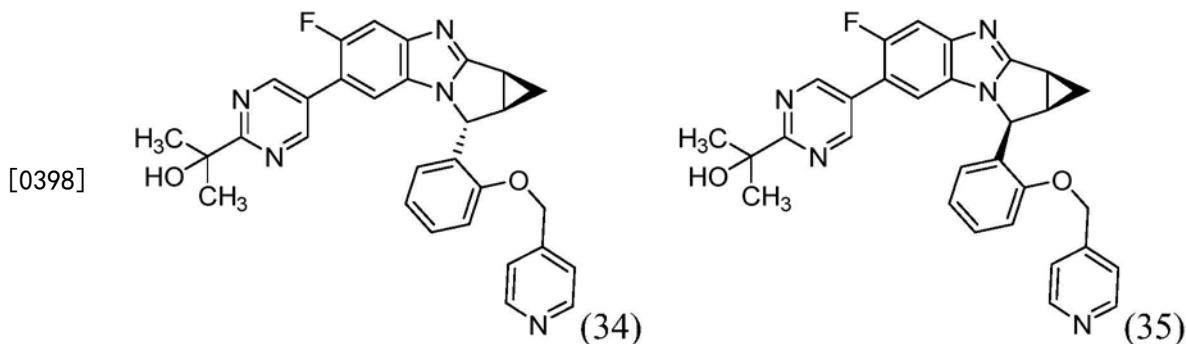
[0393] 将2-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(600mg,1.904mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷)(483mg,1.904mmol)、乙酸钾(374mg,3.81mmol)和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(78mg,0.095mmol)在二噁烷(6.0mL)中的混合物用氮气净化并在80℃搅拌18小时。将混合物用EtOAc(15mL)稀释并用水(15mL)洗涤。将乙酸乙酯层经硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物进行ISCO快速色谱纯化(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度)得到2-(4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(267mg,0.700mmol,36.8%收率),其为白色固体。LC/MS (M+H) : 363; LC保留时间:0.66min(分析性HPLC方法A)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.60 (s, 2H), 4.03-3.90 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.70-2.57 (m, 4H), 1.34 (s, 12H)。

[0394] 实施例33

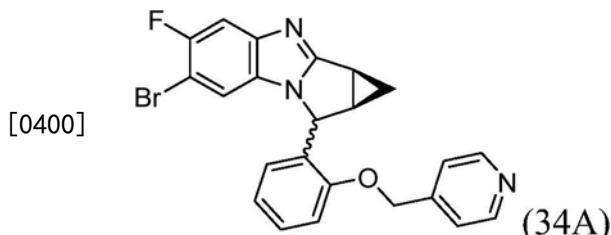
[0395] 按照与实施例2的合成类似的条件,将中间体21E(9mg,0.022mmol)与2-(4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(16mg,0.044mmol)偶联。偶联反应完成后,将MeOH(0.25mL)和1M NaOH(0.25mL)加入至粗混合物中。将混合物在室温搅拌30min,用1M HCl(0.25mL)中和,用MeOH(0.5mL)稀释并滤过。将滤液经制备性反相HPLC纯化(柱:XBridge C18,19x 200mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水,含有10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含有10mM乙酸铵;梯度:10-50% B,历时25min,然后5-min保持在100% B;流速:20mL/min)得到实施例33(4.2mg,34%收率)。LCMS(方法B):保留时间=1.321min,m/z=551 (M+H);¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 2H), 7.52-7.20 (m, 4H), 7.16 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.02 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.83 (br.s., 1H), 5.80 (s, 1H), 3.78 (br.s., 3H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.71 (br.s., 1H), 2.63 (br.s., 4H), 1.49 (d, J=5.0Hz, 1H), 1.01 (d, J=3.8Hz, 1H)。

[0396] 实施例34和35

[0397] 2-(5-((1aS,8R,8aR)-4-氟-8-(2-(吡啶-4-基甲氧基)苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇和2-(5-((1aS,8S,8aR)-4-氟-8-(2-(吡啶-4-基甲氧基)苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇



[0399] 中间体34A: (1aS,8aR)-5-溴-4-氟-8-(2-(吡啶-4-基甲氧基)苯基)-1,1a,8,8a-四氢苯并[d]环丙并[3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑



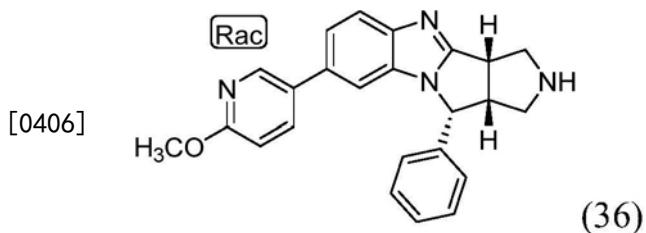
[0401] 按照与中间体25A的合成类似的条件,将中间体21B(20mg,0.056mmol)转化为中间体34A(25mg,100%收率)。LCMS(方法A):保留时间=0.67和0.69min,m/z=450,452(M+H)。

[0402] 实施例34

[0403] 按照与实施例2的合成类似的条件,将中间体34A(25mg,0.056mmol)转化为实施例34和35。将粗产物混合物经制备性反相HPLC纯化(柱:XBridge C18,19x 200mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水,含有10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含有10mM乙酸铵;梯度:15-55%B,历时20min,然后5-min保持在100%B;流速:20mL/min)得到实施例34(4.6mg,16%收率),作为首个洗脱的异构体,以及实施例35(20.2mg,~60%纯的),作为第二个洗脱的异构体。实施例34的分析性数据:LCMS(方法B):保留时间=1.634min,m/z=508(M+H);¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ8.81(s,2H),8.55(d,J=4.5Hz,2H),7.57(d,J=11.4Hz,1H),7.46(br.s.,2H),7.30-7.25(m,1H),7.20(d,J=6.7Hz,1H),7.12(d,J=8.1Hz,1H),6.88(t,J=7.3Hz,1H),6.74(br.s.,1H),5.94(br.s.,1H),5.32(br.s.,2H),2.67(br.s.,1H),1.50(s,7H),1.01(d,J=3.7Hz,1H)。实施例35的分析性数据:LCMS(方法B):保留时间=1.690min,m/z=508(M+H)。

[0404] 实施例36

[0405] rac-(3aR,10S,10aS)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-10-苯基-1,2,3,3a,10,10a-六氢苯并[d]吡咯并[3',4':3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑



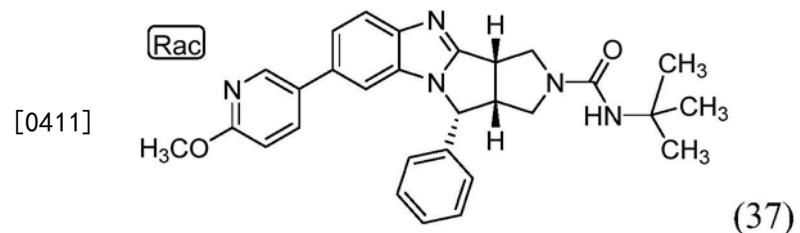
[0407] 将由(3aR,6aS)-5-苄基四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮按照与合成实施例1相似的操作制备的rac-(3aR,10S,10aS)-2-苄基-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-10-苯

基-1,2,3,3a,10,10a-六氢苯并[d]吡咯并[3',4':3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑(440mg,0.931mmol)、20%氢氧化钯/炭(327mg)和1N盐酸(3.72mL,3.72mmol)在CH₂Cl₂(5mL)和MeOH(15mL)中的混合物在40psi氢气下使用Parr-振荡器还原4h。LCMS分析显示反应未完成。加入额外的氢氧化钯/炭(654mg)。在另外的16h后,将混合物滤过。将滤液浓缩并真空干燥得到粗产物,其为黄色固体,认定为三盐酸盐(478mg)。

[0408] 将一部分粗产物(15.5mg)溶于DMF(1mL)并用许尼希碱(0.028mL,0.158mmol)中和。将粗物质经制备性LC/MS采用以下条件纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水,含有0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5乙腈:水,含有0.1%三氟乙酸;梯度:0-60%B,历时15分钟,然后5-分钟保持在100%B;流速:20mL/min。合并含有预期产物的馏分并经离心蒸发干燥得到实施例36,其为三-TFA盐(9.3mg)。LCMS(方法B):保留时间=1.594min,m/z=383.2(M+H);¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ8.23(br.s.,1H),7.84-7.73(m,2H),7.56-7.42(m,4H),7.39(d,J=6.8Hz,2H),7.28(s,2H),7.18(s,2H),7.07(s,2H),6.92-6.78(m,2H),5.99(d,J=7.3Hz,1H),4.33(br.s.,1H),4.18-4.03(m,1H),3.84(s,3H),3.72(br.s.,1H),3.53(d,J=20.6Hz,1H),3.04(br.s.,1H),2.81(br.s.,1H)。

[0409] 实施例37

[0410] rac-(3aR,10S,10aS)-N-(叔丁基)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-10-苯基-3,3a,10,10a-四氢苯并[d]吡咯并[3',4':3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑-2(1H)-甲酰胺



[0412] 将许尼希碱(0.049mL,0.278mmol)加入至搅拌的来自实施例30的粗rac-(3aR,10S,10aS)-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-10-苯基-1,2,3,3a,10,10a-六氢苯并[d]吡咯并[3',4':3,4]吡咯并[1,2-a]咪唑三盐酸盐(18mg)和异氰酸叔丁酯(13.79mg,0.139mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的混合物中。搅拌1h后,将混合物用氢氧化铵(2滴)淬灭,搅拌5min并浓缩。将残留物溶于DMF(1.5mL)并经制备性LC/MS采用以下条件纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:水,含有10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含有10mM乙酸铵;梯度:30-67%B,历时20分钟,然后5-分钟保持在100%B;流速:20mL/min。合并含有预期产物的馏分并经离心蒸发干燥得到实施例37(7.3mg)。LCMS(方法A):保留时间=1.484min,m/z=482.3;¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ8.24(s,1H),7.79(dd,J=8.5,2.1Hz,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.44(d,J=8.5Hz,1H),7.42-7.31(m,3H),7.16(d,J=6.7Hz,2H),6.92(s,1H),6.83(d,J=8.6Hz,1H),5.88(d,J=7.3Hz,1H),5.26(s,1H),4.12-4.03(m,1H),3.99-3.89(m,1H),3.88-3.76(m,4H),3.64(t,J=9.5Hz,1H),3.14-3.03(m,1H),2.90(dd,J=11.5,5.3Hz,1H),1.13(s,9H)。

[0413] 下表3中的实施例38-41根据在实施例37中公开的一般操作制备,替换为适当的异氰酸酯、氯甲酸酯或酰氯。实施例42根据在实施例1中公开的一般操作制备,替换为(3aR,7aS)-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮。实施例43根据在实施例1中公开的一般操作制备,替换为(1R,5S,6s)-6-苯基-3-氮杂二环[3.1.0]己-2,4-二酮,其按照报道的操作

作(WO2012/122391)合成。

[0414] 表3

实施例 编号	结构	观察到的 MS (M+1)	HPLC 保 留时间 (min.)	HPLC 方 法
38		425.1	1.152	A
[0415]		454.3	1.592	B
		483.3	2.047	B
41		487.3	1.788	B
[0416]		394.0	3.603	D
		485.2	2.063	B

[0417] 生物学测定

[0418] 本发明化合物的药理学性质可以通过许多生物学测定来证实。以下的示例性生物学测定已经用本发明化合物进行。

[0419] TNF或CD40L诱导的HEK-Blue测定

[0420] 在DMSO中连续稀释的测试化合物以0.004μm至25μm的终浓度范围置于测定板(LABCYTE, Cat.#LP-0200)中。然后将测定缓冲液[DMEM、4.5g/1葡萄糖(Gibco, Cat. 21063-029)、10%FBS(Sigma, F4135)、1%青霉素-链霉素(Gibco, Cat. 15140-122)、1%Anti-Anti

(Gibco,Cat.15240-112) 和2mM L-谷氨酰胺(Gibco,Cat.25030-081)]中的TNF α (终浓度为0.5ng/ml) 或CD40L(终浓度为30ng/ml) 加入到测定板中。在37℃和5%CO₂预孵育30分钟后, 将含有NF- κ B驱动的分泌性碱性磷酸酶报告基因的HEK-BlueTM-CD40L细胞 (INVIVOGEN, Cat.Code hkb-cd40) 以20,000个细胞/孔的密度接种到测定板中。然后将该板在37℃和5% CO₂孵育18h。根据制造商的说明书使用QUANTI-Blue (INVIVOGEN,Cat.Code rep-qb1) 测量分泌性碱性磷酸酶表达, 并在620nm处在PerkinElmer Envision上读取测定板。

[0421] 将测试化合物在一定浓度范围内的抑制数据作为测试化合物的百分比抑制(100% = 最大抑制)绘制曲线。在校正背景后测定IC₅₀值[(样品读数-低对照平均值)/(高对照平均值-低对照平均值)], 其中低对照为DMSO, 无刺激, 高对照组为DMSO, 进行刺激。IC₅₀定义为产生50%抑制的测试化合物的浓度, 并使用4参数逻辑方程量化以拟合数据。

[0422] 表4列出了在本发明的实施例1至21的TNF诱导的HEK-Blue测定中测量的IC₅₀值。表4中的结果报告为: “A”表示小于1μm的IC₅₀值, “B”表示1μm至小于10μm范围内的IC₅₀值; 并且“C”表示10μm至25μm范围内的IC₅₀值。如实施例1至21所例示的本发明化合物显示在25μm或更小的TNF诱导的HEK-Blue测定中测量的IC₅₀值。

[0423] 表4

实施例 编号	TNF 诱导的 HEK-Blue 测定 IC ₅₀ 值		实施例 编号	TNF 诱导的 HEK-Blue 测定 IC ₅₀ 值
1	A		23	B
2	A		24	B
3	A		25	B
4	A		26	C
5	A		27	B
6	A		28	B
7	A		29	B
8	B		30	C
9	A		31	A
[0424]	10	B	32	B
	11	C	33	A
	12	A	34	B
	13	A	35	C
	14	A	36	C
	15	A	37	B
	16	B	38	C
	17	B	39	B
	18	A	40	C
	19	B	41	C
	20	A	42	C
	21	A	43	C
	22	A	-	-

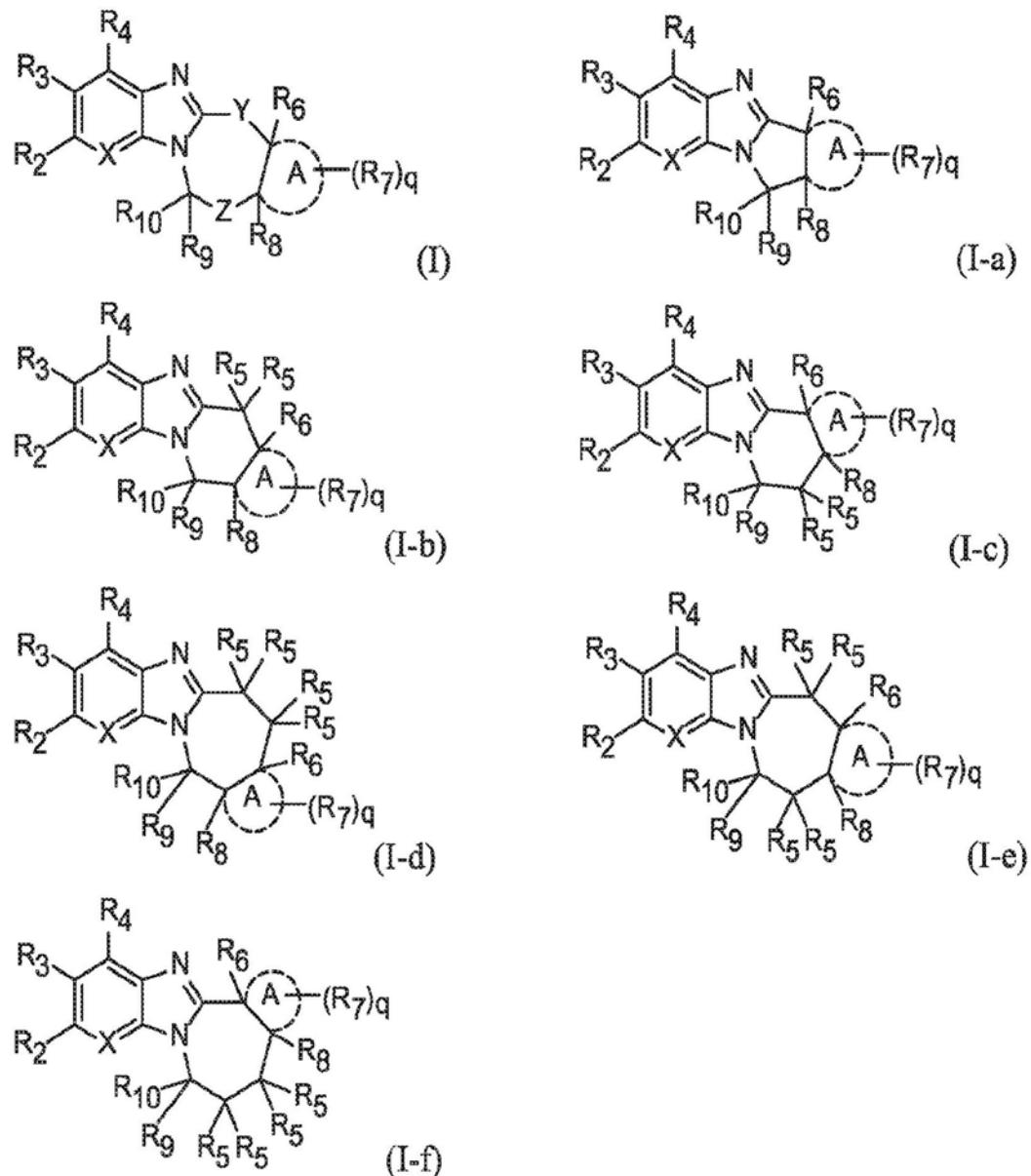


图1

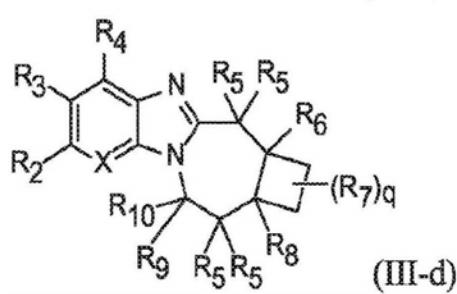
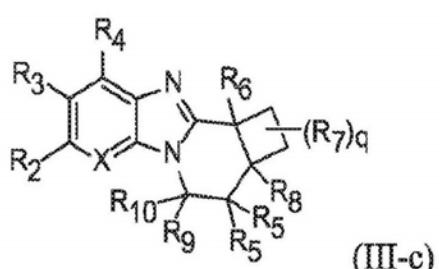
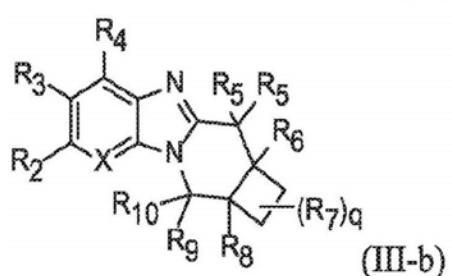
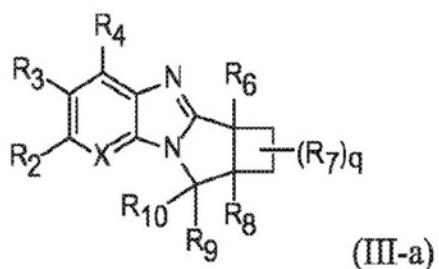
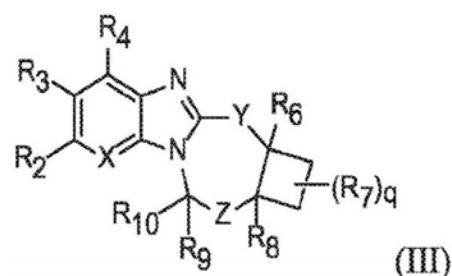
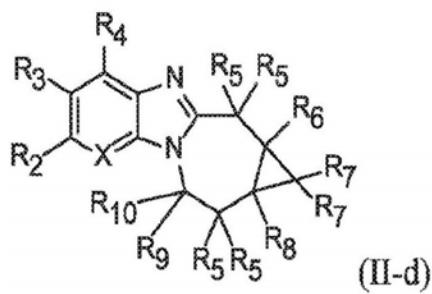
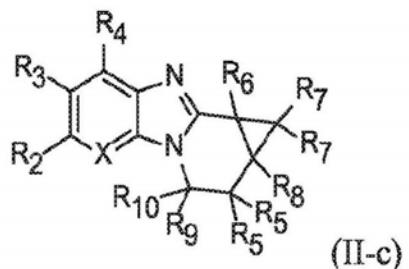
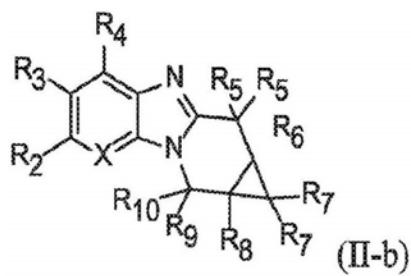
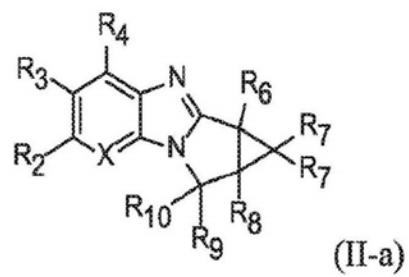
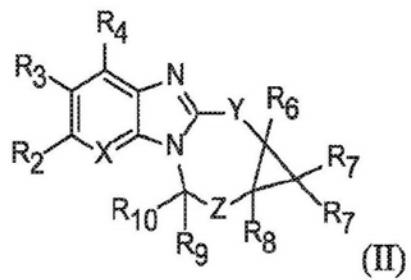


图2

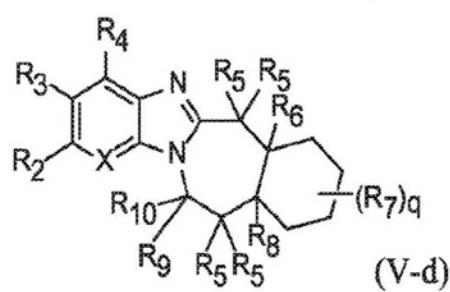
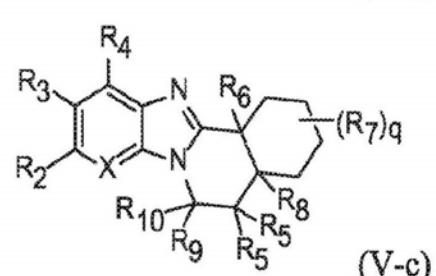
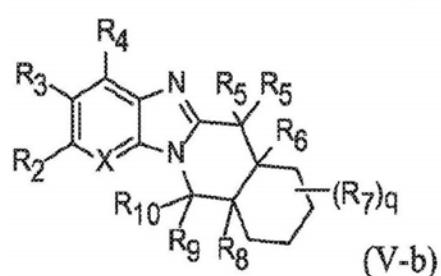
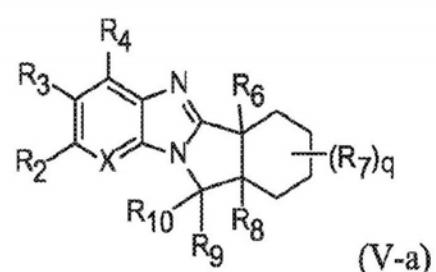
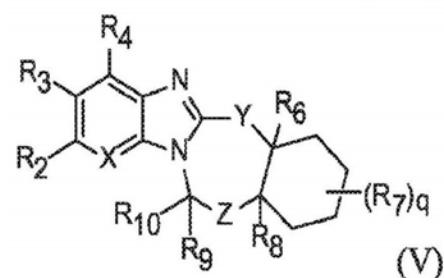
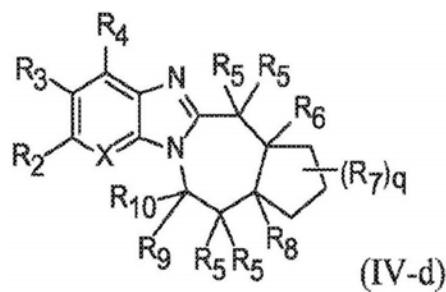
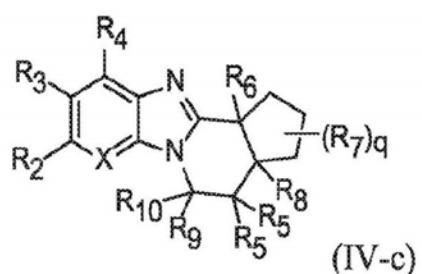
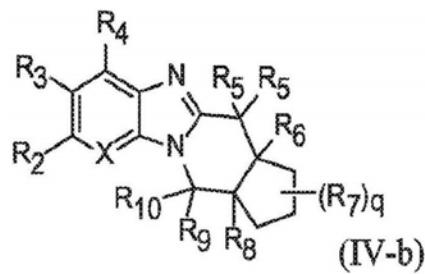
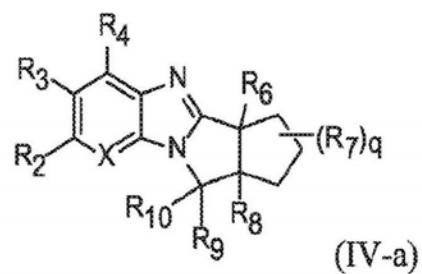
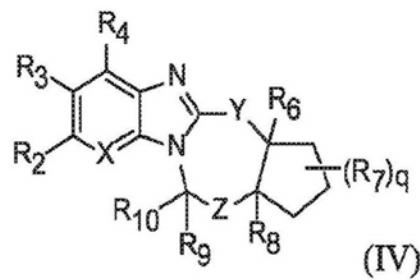


图3

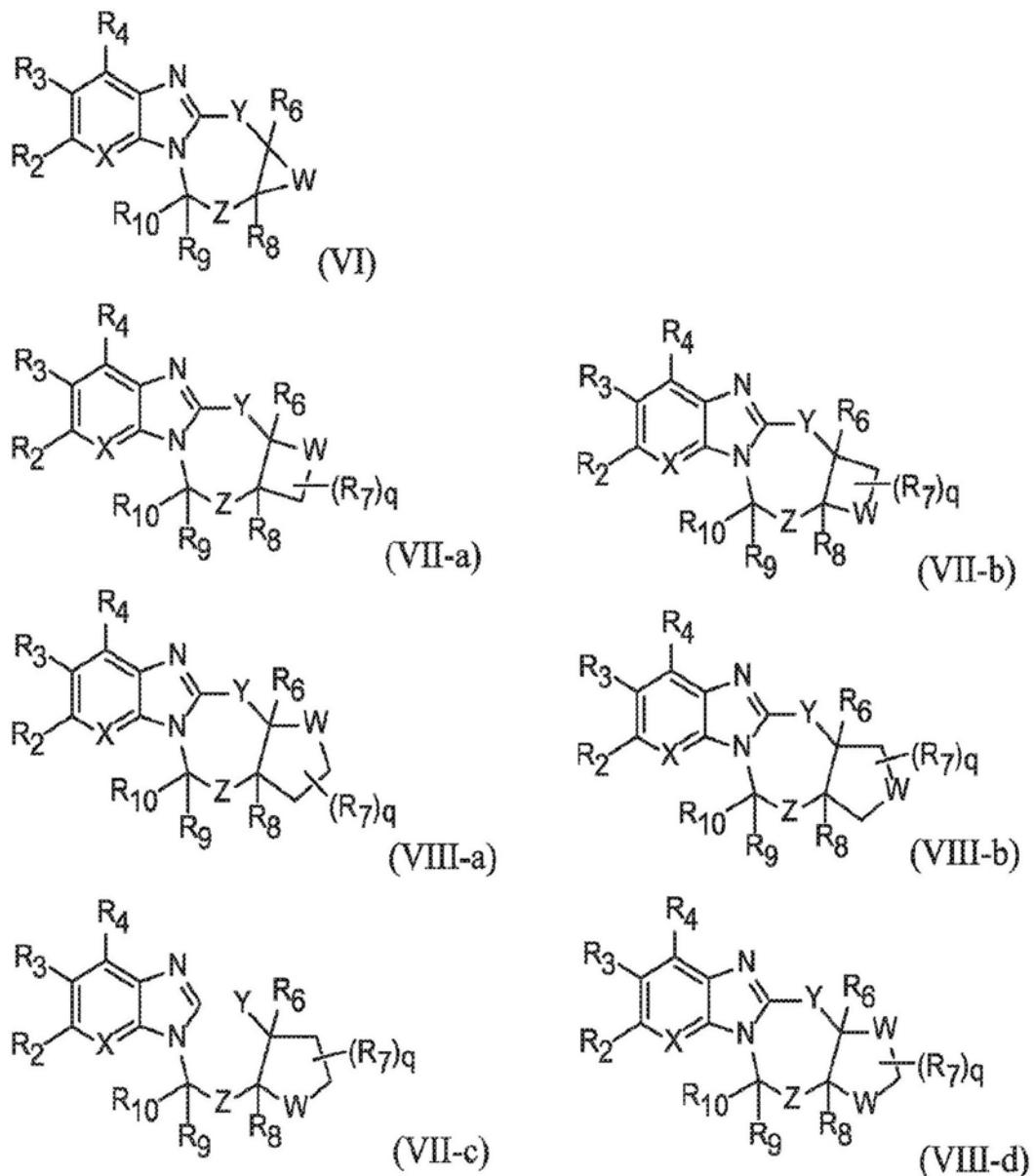


图4

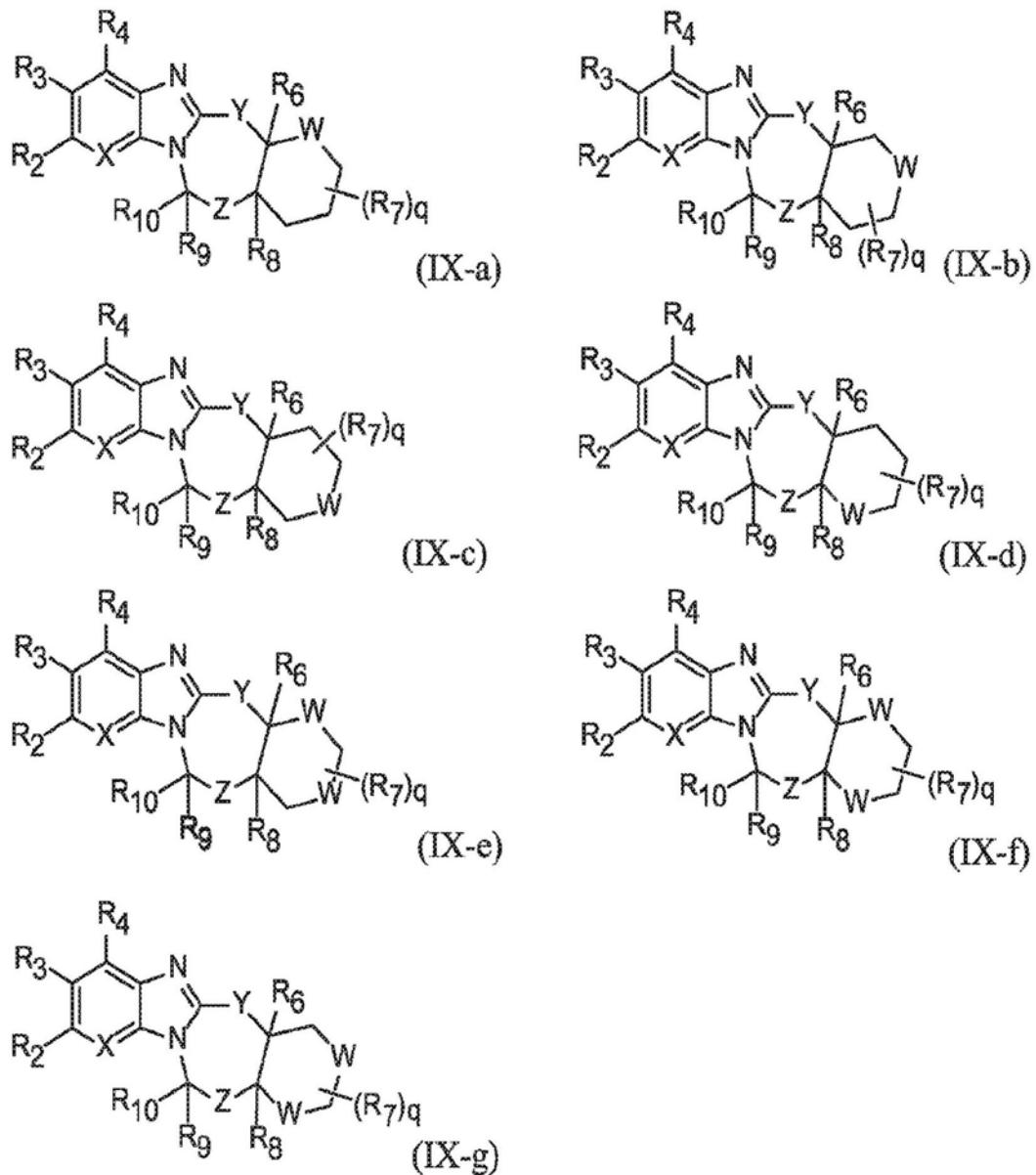


图5

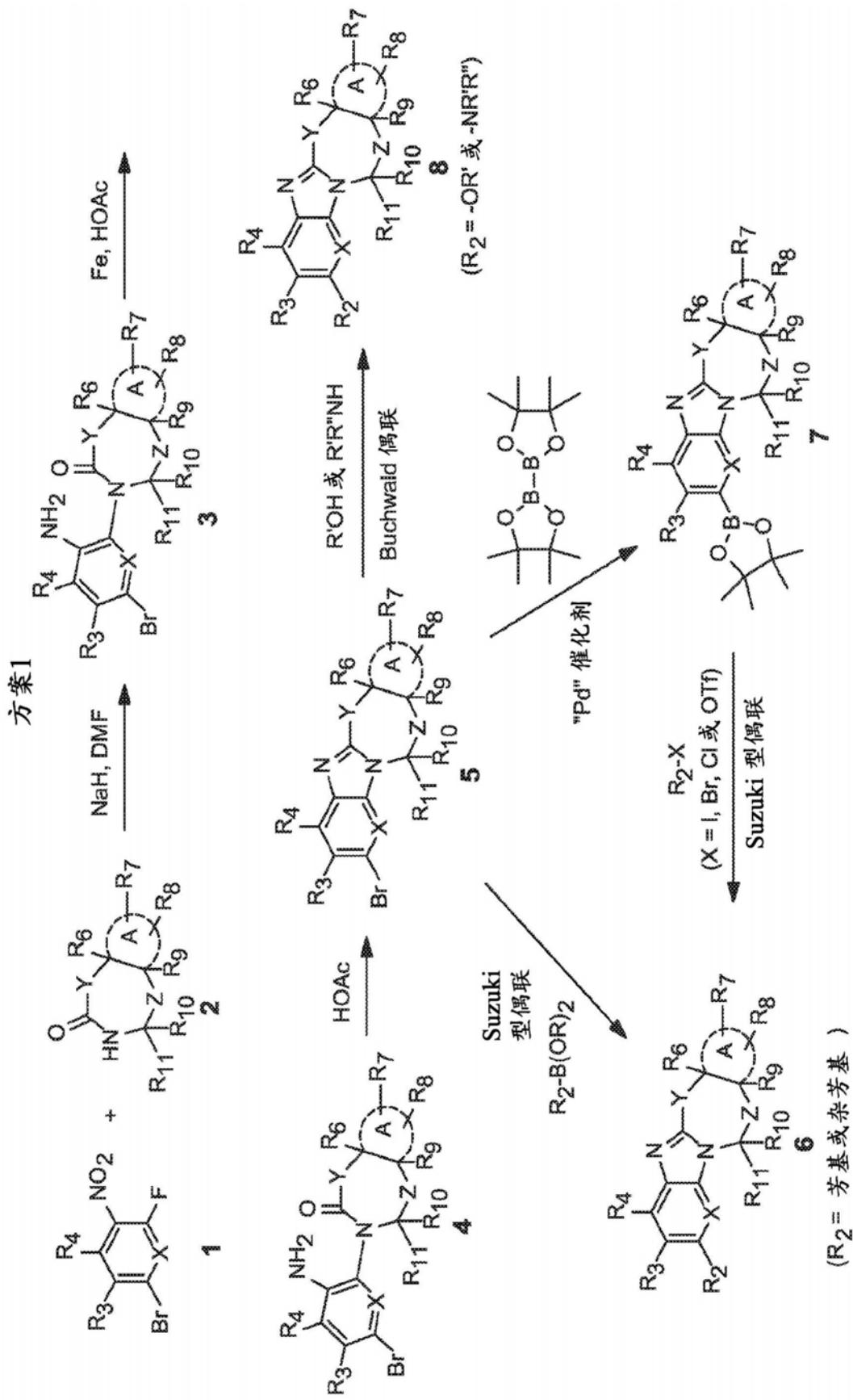


图6

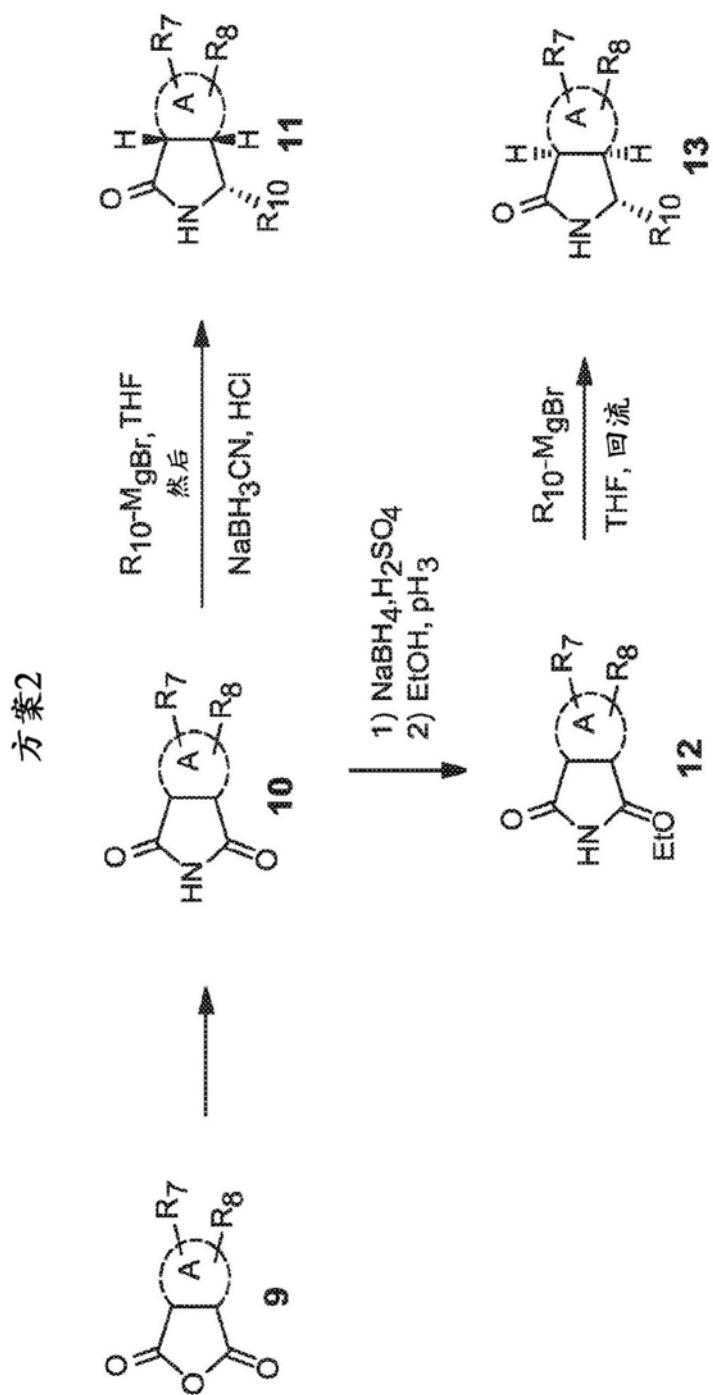
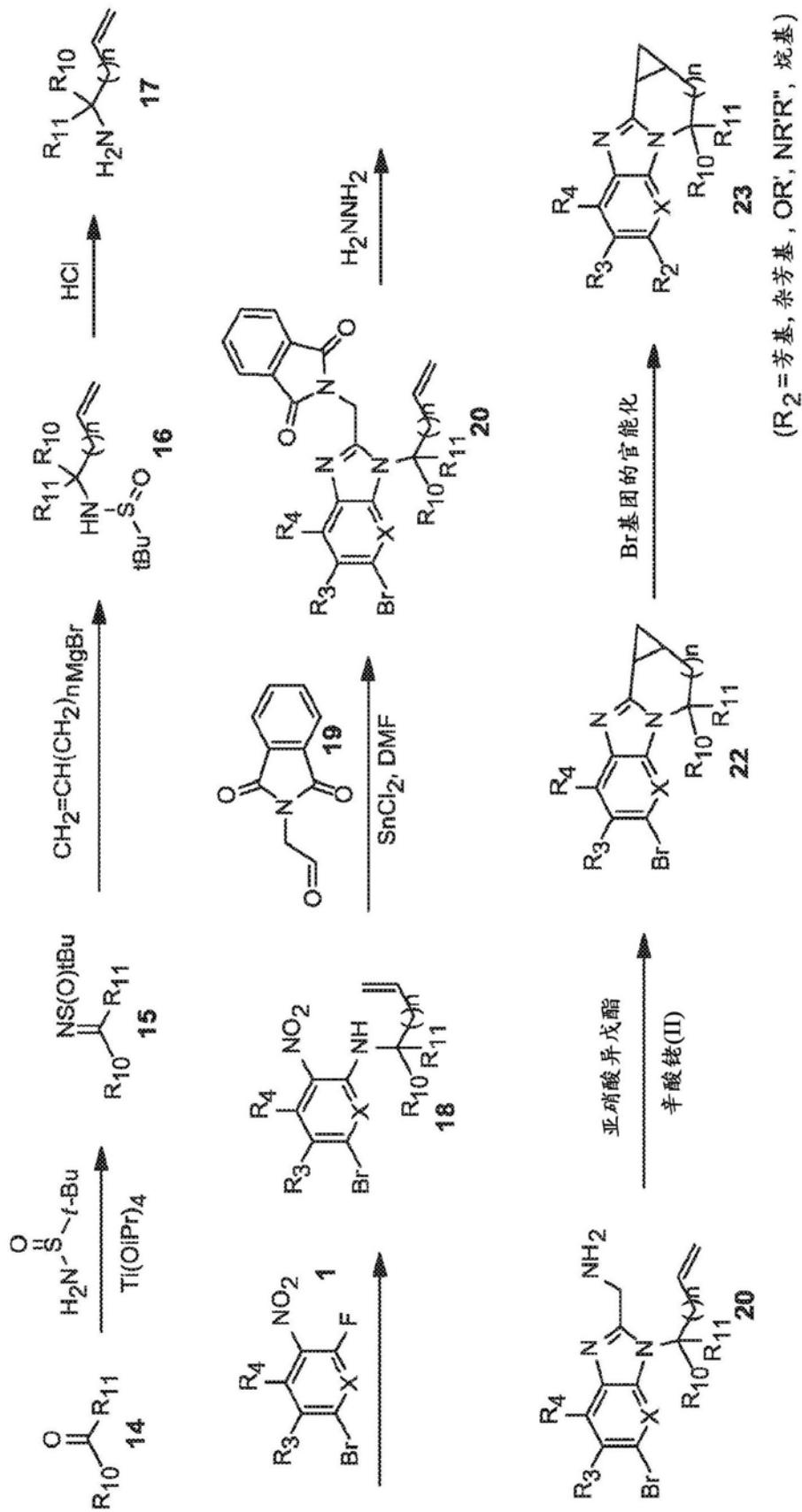


图7

方案3



(R₂=芳基, 杂芳基, OR', NRR'', 烷基)