



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119039290 A

(43) 申请公布日 2024.11.29

(21) 申请号 202411099037.4

(22) 申请日 2021.02.12

(30) 优先权数据

62/977,008 2020.02.14 US

(62) 分案原申请数据

202180028882.0 2021.02.12

(71) 申请人 葛兰素史密斯克莱知识产权(第3号)有限公司

地址 英国斯蒂夫尼奇

(72) 发明人 N·乔雷特 卡瑞妮·维伦纽夫
杰里米·格林

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

专利代理师 贾兆年

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/14 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

A61P 11/04 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

权利要求书2页 说明书120页

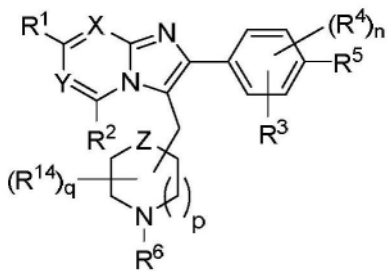
(54) 发明名称

P2X3调节剂

(57) 摘要

本文提供了P2X3调节剂和利用P2X3调节剂治疗疾病、病症或病况的方法。本文还描述了含有此类化合物的药物组合物。

1. 一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式 (I) ;

X为C(R²)或N;

Y为C(R²)或N;

Z为键、CH₂或O;

R¹选自氢、氘、C₃-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂;

R²各自独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;

R³选自氢、氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂;

R⁴各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;或两个R⁴结合形成桥连的杂环烷基环;

R⁵为-C(=O)N(R⁹)(R¹⁰)、-C(=O)OR⁹、-S(=O)R¹⁵、-S(=O)₂R¹⁵、-S(=O)(=NH)R¹⁵、-C₂-C₉杂环烷基-N(R⁹)(R¹⁰)或-C₁-C₆卤代烷基-N(R⁹)(R¹⁰);

R⁶选自-C(=O)OR¹¹、-C(=O)R¹¹和-C(=O)N(R¹²)(R¹³);

R⁷各自独立地选自氢、氘、C₁-C₆烷基和C₁-C₆卤代烷基;

R⁸各自独立地选自C₁-C₆烷基;

R⁹、R¹⁰、R¹²和R¹³各自独立地选自氢、氘和C₁-C₆烷基;

R¹¹为C₁-C₆烷基或-C₁-C₆烷基-O-C₁-C₆烷基;

R¹⁴为C₁-C₆烷基;

R¹⁵为C₁-C₆烷基;

n为0、1、2或3;

p为1、2或3;并且

q为0、1、2、3或4。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为C₁-C₆卤代烷基。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为-OR⁷。

4. 根据权利要求3所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁷为C₁-C₆烷

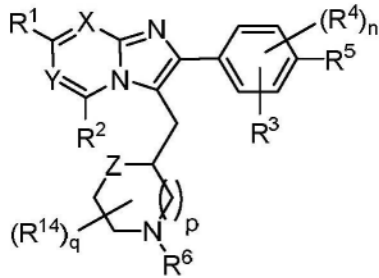
基。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³为卤素。

6. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³为C₁-C₆烷基。

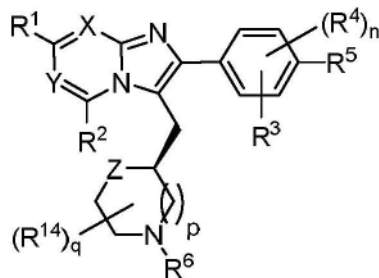
7. 根据权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴各自独立地选自卤素、C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(Ia)的结构:



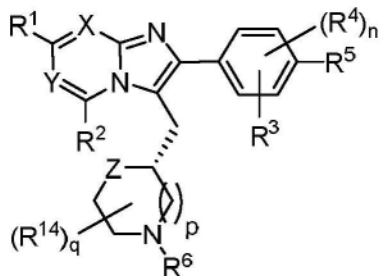
式 (Ia)。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(Ia')的结构:



式 (Ia')。

10. 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(Ia'')的结构:



式 (Ia'')。

P2X3调节剂

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2021年02月12日;申请号:202180028882.0(国际申请号:PCT/IB2021/000091);发明名称:P2X3调节剂)的分案申请。

[0002] 交叉引用

[0003] 本申请要求于2020年2月14日提交的美国临时申请号62/977,008的权益,其全部内容通过引用并入本文。

背景技术

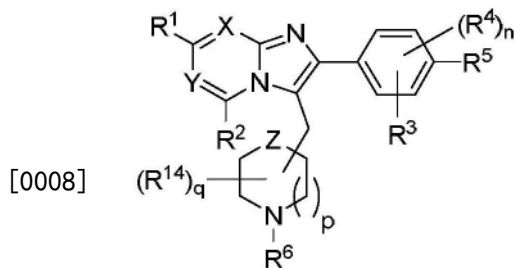
[0004] P2X₃嘌呤受体是由细胞外腺苷三磷酸(ATP)激活的离子通道家族。嘌呤受体涉及多种生物学功能。P2X₃受体亚基是该家族的成员。它最初是从大鼠背根神经节克隆的。Chen等人,Nature,vol.377,pp.428-431(1995)。大鼠和人P2X₃的核苷酸和氨基酸序列现在都是已知的。Lewis等人,Nature,vol.377,pp.432-435(1995);和Garcia-Guzman等人,Brain Res.Mol.Brain Res.,vol.47,pp.59-66(1997)。

[0005] 鉴于前述内容,需要新的P2X₃受体调节剂来治疗与P2X₃受体相关的各种病症。

发明内容

[0006] 本公开提供了例如作为P2X₃调节剂的化合物和组合物、以及它们作为药剂的用途、它们的制备方法、以及包含所公开的化合物作为至少一种活性成分的药物组合物。本公开还提供了所公开的化合物作为药物和/或在制备用于温血动物如人类中P2X₃调节的药物中的用途。在一些实施方案中,P2X₃调节剂是P2X₃拮抗剂。

[0007] 在一方面,提供了式(I)的P2X₃调节剂化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(I);

[0009] 其中:

[0010] X为C(R²)或N;

[0011] Y为C(R²)或N;

[0012] Z为键、CH₂或O;

[0013] R¹选自氢、氘、C₃-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂;

[0014] R²各自独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷

基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_3 - C_6 环烷基；

[0015] R^3 选自氢、氘、卤素、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂； R^4 各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_3 - C_6 环烷基；或两个 R^4 结合形成桥连的杂环烷基环；

[0016] R^5 为-C(=O)N(R⁹)(R¹⁰)、-C(=O)OR⁹、-S(=O)R¹⁵、-S(=O)₂R¹⁵、-S(=O)(=NH)R¹⁵、 C_2 - C_9 杂环烷基-N(R⁹)(R¹⁰)或 C_1 - C_6 卤代烷基-N(R⁹)(R¹⁰)；

[0017] R^6 选自-C(=O)OR¹¹、-C(=O)R¹¹和-C(=O)N(R¹²)(R¹³)；

[0018] R^7 各自独立地选自氢、氘、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 卤代烷基；

[0019] R^8 各自独立地选自 C_1 - C_6 烷基；

[0020] R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、氘和 C_1 - C_6 烷基；

[0021] R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷基-O- C_1 - C_6 烷基；

[0022] R^{14} 为 C_1 - C_6 烷基；

[0023] R^{15} 为 C_1 - C_6 烷基；

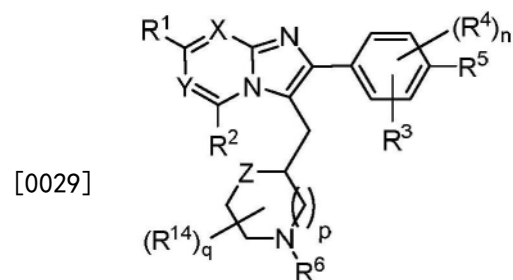
[0024] n为0、1、2或3；

[0025] p为1、2或3；并且

[0026] q为0、1、2、3或4。

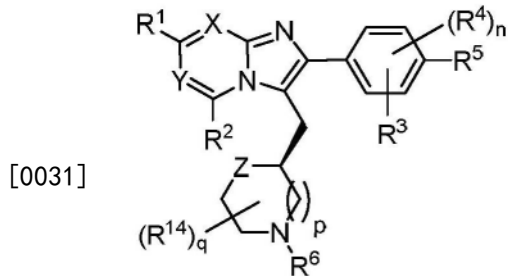
[0027] 在一些实施方案中，提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^1 为 C_1 - C_6 卤代烷基。在一些实施方案中，提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^1 为-OR⁷。在一些实施方案中，提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^7 为 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中，提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^3 为卤素。在一些实施方案中，提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^3 为 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中，提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^4 各自独立地选自卤素、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基。

[0028] 在一些实施方案中，提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其具有式(Ia)的结构：



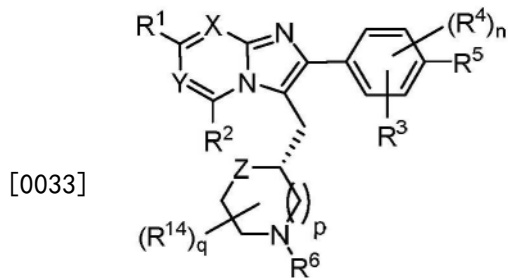
式 (Ia)。

[0030] 在一些实施方案中，提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其具有式(Ia')的结构：



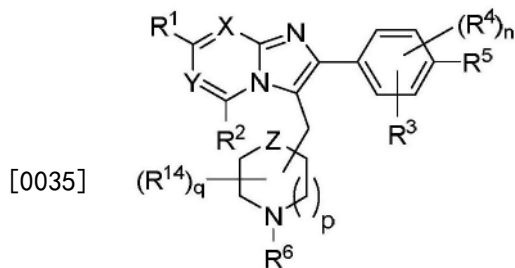
式 (Ia')。

[0032] 在一些实施方案中,提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(Ia'')的结构:



式 (Ia'')。

[0034] 在另一方面,提供了一种式(II)的P2X3调节剂化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。



式 (II) ;

[0036] 其中:

[0037] X为C(R²)或N;

[0038] Y为C(R²)或N;

[0039] Z为键、CH₂或O;

[0040] R¹选自氢、氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-CN、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂; R²各自独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;

[0041] R³选自氘、C₃-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-N(R⁷)₂、-CN、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂;

[0042] R^4 各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_3 - C_6 环烷基；或两个 R^4 结合形成桥连的杂环烷基环；

[0043] R^5 为-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)OR 9 、-S(=O)R 15 、-S(=O) $_2$ R 15 、-S(=O)(=NH)R 15 、 C_2 - C_9 杂环烷基-N(R^9)(R^{10})或 C_1 - C_6 卤代烷基-N(R^9)(R^{10})；

[0044] R^6 选自-C(=O)OR 11 、-C(=O)R 11 和-C(=O)N(R^{12})(R^{13})；

[0045] R^7 各自独立地选自氢、氘、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 卤代烷基；

[0046] R^8 各自独立地选自 C_1 - C_6 烷基；

[0047] R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、氘和 C_1 - C_6 烷基；

[0048] R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷基-O- C_1 - C_6 烷基；

[0049] R^{14} 为 C_1 - C_6 烷基；

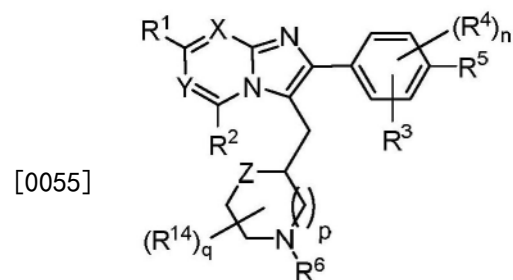
[0050] R^{15} 为 C_1 - C_6 烷基；

[0051] n为0、1、2或3；

[0052] p为1、2或3；并且

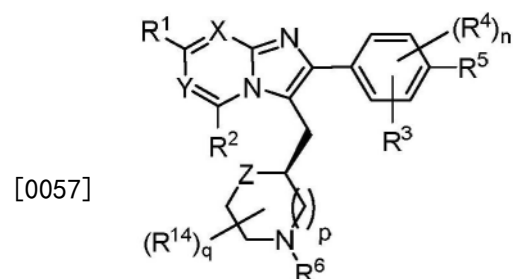
[0053] q为0、1、2、3或4。

[0054] 在一些实施方案中，提供了一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其具有式(IIa)的结构：



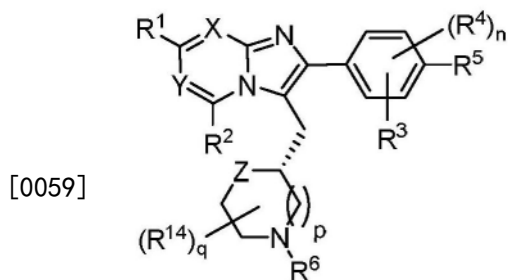
式(IIa)。

[0056] 在一些实施方案中，提供了一种式(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其具有式(IIa')的结构：



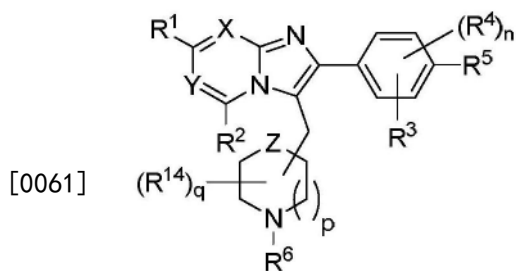
式(IIa')。

[0058] 在一些实施方案中，提供了一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其具有式(IIa'')的结构：



式 (IIa'')。

[0060] 在另一方面,提供了一种式(III)的P2X3调节剂化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。



式 (III) ;

[0062] 其中:

[0063] X为C(R²)或N;

[0064] Y为C(R²)或N;

[0065] Z为CH₂或O;

[0066] R¹选自氢、氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-CN、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂; R²各自独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;

[0067] R³选自氢、氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂; R⁴各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;或两个R⁴结合形成桥连的杂环烷基环;

[0068] R⁵为-C(=O)N(R⁹)(R¹⁰)、-C(=O)OR⁹、-S(=O)R¹⁵、-S(=O)₂R¹⁵、-S(=O)(=NH)R¹⁵、-C₂-C₉杂环烷基-N(R⁹)(R¹⁰)或-C₁-C₆卤代烷基-N(R⁹)(R¹⁰);

[0069] R⁶选自-C(=O)OR¹¹、-C(=O)R¹¹和-C(=O)N(R¹²)(R¹³);

[0070] R⁷各自独立地选自氢、氘、C₁-C₆烷基和C₁-C₆卤代烷基;

[0071] R⁸各自独立地选自C₁-C₆烷基;

[0072] R⁹和R¹⁰独立地选自C₁-C₆烷基;或R⁹和R¹⁰结合形成5元或6元杂环烷基环,其任选被1、2、3或4个选自卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、羟基和C₁-C₆烷氧基的基团取代;

[0073] R¹²和R¹³独立地选自氢、氘和C₁-C₆烷基;

[0074] R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基或 $-C_1$ - C_6 烷基- O - C_1 - C_6 烷基;

[0075] R^{14} 为 C_1 - C_6 烷基;

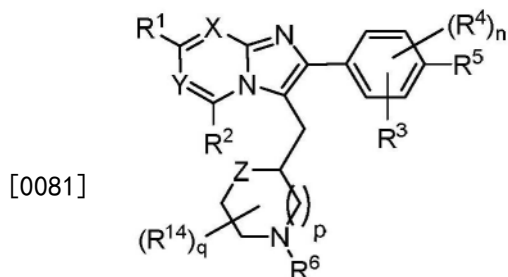
[0076] R^{15} 为 C_1 - C_6 烷基;

[0077] n 为0、1、2或3;

[0078] p 为1、2或3;并且

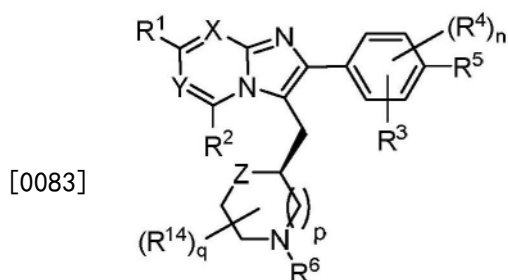
[0079] q 为0、1、2、3或4。

[0080] 在一些实施方案中,提供了一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(IIIa)的结构:



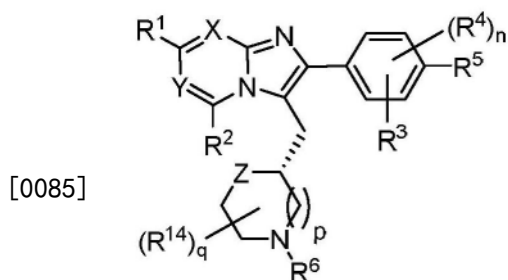
式(IIIa)。

[0082] 在一些实施方案中,提供了一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(IIIa')的结构:



式(IIIa')。

[0084] 在一些实施方案中,提供了一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(IIIa'')的结构:

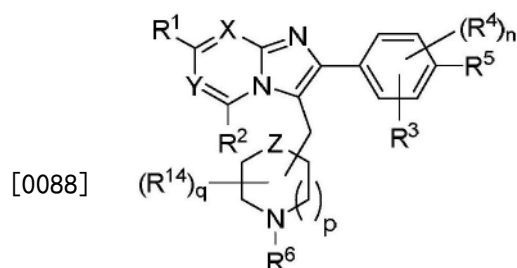


式(IIIa'')。

[0086] 在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^5 为 $-C(O)N(R^9)$ (R^{10})。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

R^9 和 R^{10} 独立地选自 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^9 和 R^{10} 结合形成5元或6元杂环烷基环,其任选地被1、2、3或4个选自卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、羟基和 C_1 - C_6 烷氧基的基团取代。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^5 为 $-C(=O)OR^9$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 为 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 为卤素。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa''), (III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 各自独立地选自卤素、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基。

[0087] 在另一方面,提供了一种式(IV)的P2X3调节剂化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。



式(IV) ;

[0089] 其中:

[0090] X为 $C(R^2)$ 或N;

[0091] Y为 $C(R^2)$ 或N;

[0092] Z为 CH_2 或O;

[0093] R^1 选自氢、氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^8$ 、 $-NR_{10}S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 和 $-S(=O)_2N(R^7)_2$; R^2 各自独立地选自氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_3 - C_6 环烷基;

[0094] R^3 选自卤素、 $-CN$ 、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^8$ 、 $-NR_{10}S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 和 $-S(=O)_2N(R^7)_2$;

[0095] R^4 各自独立地选自氘、 $-CN$ 、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_3 - C_6 环烷基;或两个 R^4 结合形成桥连的杂环烷基环; R^5 为 $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-S(=O)R^{15}$ 、 $-S(=O)_2R^{15}$ 、 $-S(=O)(=NH)R^{15}$ 、 $-C_2$ - C_9 杂环烷基- $N(R^9)(R^{10})$ 或 C_1 - C_6 卤代烷基- $N(R^9)(R^{10})$;

[0096] R^6 选自 $-C(=O)R^{11}$;

[0097] R^7 各自独立地选自氢、氘、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 卤代烷基;

[0098] R^8 各自独立地选自 C_1 - C_6 烷基;

[0099] R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、氘和 C_1 - C_6 烷基;

[0100] R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基或 $-C_1$ - C_6 烷基- O - C_1 - C_6 烷基;

[0101] R^{14} 为 C_1 - C_6 烷基;

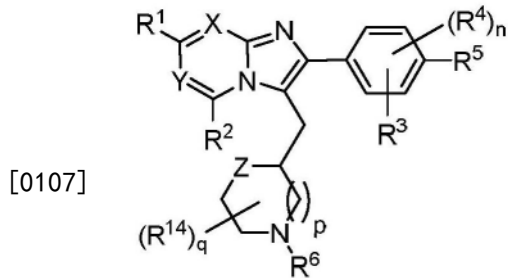
[0102] R^{15} 为 C_1 - C_6 烷基;

[0103] n 为0、1、2或3;

[0104] p 为1、2或3;并且

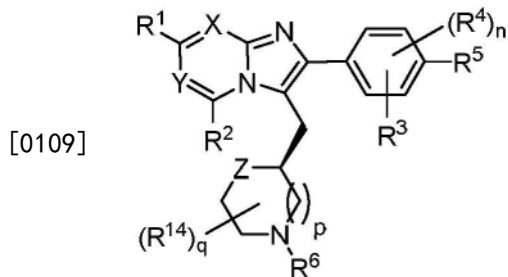
[0105] q 为0、1、2、3或4。

[0106] 在一些实施方案中,提供了一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(IVa)的结构:



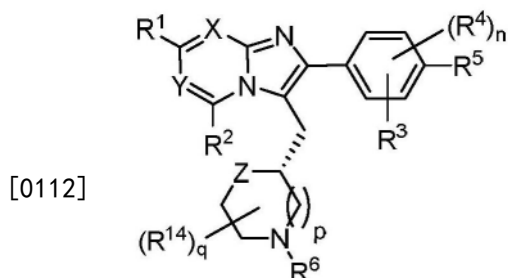
式(IVa)。

[0108] 在一些实施方案中,提供了一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(IVa')的结构:



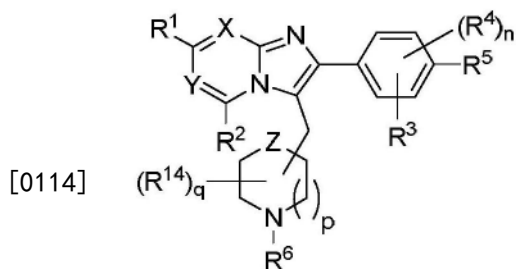
式(IVa')。

[0111] 在一些实施方案中,提供了一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(IVa'')的结构:



式(IVa'')。

[0113] 在另一方面,提供了一种具有化学式(V)的P2X3调节剂化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。



式 (V) ;

[0115] 其中:

[0116] X为C(R²)或N;

[0117] Y为C(R²)或N;

[0118] Z为CH₂或O;

[0119] R¹选自氢、氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-CN、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂;R²各自独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;

[0120] R³选自氢、氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂;R⁴各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;或两个R⁴结合形成桥连的杂环烷基环;

[0121] R⁵为-C(=O)N(R⁹)(R¹⁰)、-C(=O)OR⁹、-S(=O)R¹⁵、-S(=O)₂R¹⁵、

[0122] -S(=O)(=NH)R¹⁵、-C₂-C₉杂环烷基-N(R⁹)(R¹⁰)或-C₁-C₆卤代烷基-N(R⁹)(R¹⁰);

[0123] R⁶选自-C(=O)OR¹¹、-C(=O)R¹¹和-C(=O)N(R¹²)(R¹³);

[0124] R⁷各自独立地选自氢、氘、C₁-C₆烷基和C₁-C₆卤代烷基;

[0125] R⁸各自独立地选自C₁-C₆烷基;

[0126] R⁹、R¹⁰、R¹²和R¹³独立地选自氢、氘和C₁-C₆烷基;

[0127] R¹¹为C₁-C₆烷基或-C₁-C₆烷基-O-C₁-C₆烷基;

[0128] R¹⁴为C₁-C₆烷基;

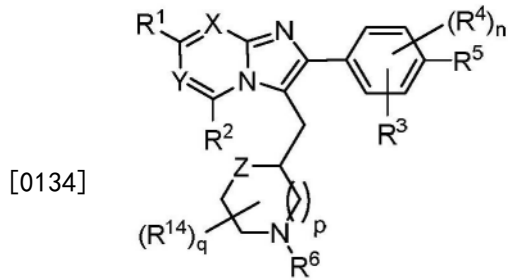
[0129] R¹⁵为C₁-C₆烷基;

[0130] n为0、1、2或3;

[0131] p为2或3;并且

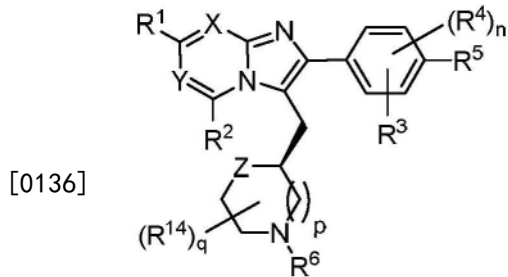
[0132] q为0、1、2、3或4。

[0133] 在一些实施方案中,提供了一种式(V)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(Va)的结构:



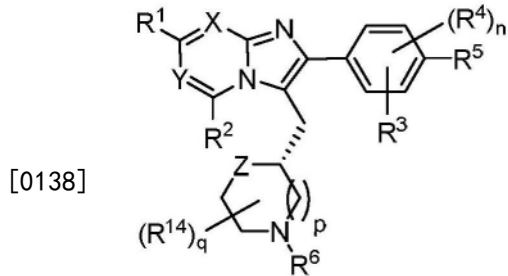
式 (Va)。

[0135] 在一些实施方案中,提供了一种式(V)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(Va')的结构:



式 (Va')。

[0137] 在一些实施方案中,提供了一种式(V)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(Va'')的结构:



式 (Va'')。

[0139] 在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')或(IVa'')中的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为0且p为1。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')或(IVa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为0且p为2。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')或(IVa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为CH₂且p为1。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')或(IVa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为CH₂且p为2。在一些实施方案中,提供了一种式(IV)、(IVa)、

(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³为卤素。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为卤素。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为C(R²)且Y为N。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为N且Y为C(R²)。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为C(R²)且Y为C(R²)。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²各自为氢。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为2。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为0。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为0。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁵为-C(O)N(R⁹)(R¹⁰)。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中的R¹⁰为氢。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁵为-C(O)OR⁹。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁹为C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受

的盐或溶剂化物,其中的 R^9 为氢。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 选自 $-C(O)OR^{11}$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 为 $-C(O)R^{11}$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{11} 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{11} 为 $-CH_3$ 。

[0140] 在另一方面,提供了一种药物组合物,其包含式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种选自药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂的无活性成分。在一些实施方案中,药物组合物被配制用于通过静脉内施用、皮下施用、口服施用、吸入、经鼻施用、局部施用或眼部施用向哺乳动物施用。在一些实施方案中,药物组合物呈片剂、丸剂、胶囊、液体、悬浮液、凝胶、分散液、溶液、乳液、软膏或洗涤剂的形式。

[0141] 在另一方面,提供了一种用于在有需要的哺乳动物中治疗与P2X3活性相关的病症的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0142] 在另一方面,提供了一种用于在有需要的哺乳动物中治疗疼痛的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0143] 在另一方面,提供了一种用于在有需要的哺乳动物中治疗尿路病症的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,尿路病症包括神经源性膀胱过度活动症、非神经源性膀胱过度活动症、间质性膀胱炎、前列腺炎、前列腺痛和良性前列腺增生。

[0144] 在另一方面,提供了一种减少或预防有需要的哺乳动物中不受控制的尿液损失的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,不受控制的尿液损失与急迫性尿失禁、咳嗽性尿失禁、压迫性尿失禁、溢流性尿失禁、功能性尿失禁、神经源性尿失禁、前列腺切除术后尿失禁、尿急、夜尿症和遗尿症有关。

[0145] 在另一方面,提供了一种用于在有需要的哺乳动物中治疗咳嗽的方法,其包括向

有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,咳嗽是急性咳嗽或慢性咳嗽。在一些实施方案中,咳嗽与选自以下的疾病、病症或病况相关:慢性阻塞性肺病、哮喘、结核病、支气管炎、支气管扩张、化脓性肺病、呼吸道恶性肿瘤、过敏反应、囊性纤维化、肺纤维化、呼吸道炎症、肺气肿、肺炎、肺癌、肺肿瘤形成(lung neoplasia)、咽喉痛、普通感冒、流感、呼吸道感染、支气管收缩、结节病、上呼吸道的病毒或细菌感染、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂疗法、吸烟者咳嗽、慢性非生产性咳嗽、肿瘤性咳嗽、由于胃食管反流以及吸入刺激物、烟雾、雾霾、灰尘或空气污染物引起的咳嗽。

[0146] 在另一方面,提供了一种用于在有需要的哺乳动物中治疗瘙痒症的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,瘙痒症与炎性皮肤病、感染性皮肤病、自身免疫性皮肤病或妊娠相关皮肤病相关。在一些实施方案中,瘙痒症与选自以下的炎性皮肤病相关:特应性皮炎、变应性、刺激性接触性皮炎、干燥性皮炎、钱币状和出汗不良性皮炎(nummular and dyshidrotic dermatitis)、扁平苔癣、硬化萎缩性苔癣(lichen sclerosus et atrophicus)、多形性日光疹银屑病(polymorphous light eruption psoriasis)、Grover病、黏蛋白沉积症、肥大细胞增多症和荨麻疹。在一些实施方案中,瘙痒症与选自以下的感染性皮肤病相关:真菌病、细菌和病毒感染、疥疮、虱病、昆虫叮咬和毛囊炎。在一些实施方案中,瘙痒症与选自以下的自身免疫性皮肤病相关:疱疹样皮炎(Duhring病)、大疱性类天疱疮;遗传性皮肤病、Darier病和Hailey-Hailey病。在一些实施方案中,瘙痒症与选自以下的妊娠相关皮肤病相关:妊娠多形性疹(PEP)、妊娠特应性皮炎、妊娠性类天疱疮、瘤形成和皮肤T细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,瘙痒症与结节性痒疹相关。在一些实施方案中,瘙痒症与肾病或治疗肾病的治疗程序相关。在一些实施方案中,瘙痒症与慢性肾病相关。在一些实施方案中,瘙痒症与治疗肾病的治疗程序相关,其中治疗肾病的治疗程序选自血液透析和腹膜透析。在一些实施方案中,瘙痒症与医疗程序或治疗相关。在一些实施方案中,瘙痒症与使用选自阿片类药物、抗疟疾药物、抗癌疗法和表皮生长因子受体抑制剂的药物进行的药物治疗相关。

[0147] 在另一方面,提供了一种在有需要的哺乳动物中治疗子宫内膜异位症、子宫内膜异位症相关疼痛和子宫内膜异位症相关症状的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,提供了一种用于在有需要的哺乳动物中治疗子宫内膜异位症的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,提供了一种用于在有需要的哺乳动物中治疗子宫内膜异位症相关疼痛的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、

(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一方面,提供了一种用于在有需要的哺乳动物中治疗子宫内膜异位症相关症状的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,子宫内膜异位症相关症状选自痛经、性交困难、排尿困难和大便困难。

[0148] 在本文所述方法的一些实施方案中,哺乳动物是人。在本文所述方法的一些实施方案中,该方法还包括施用第二治疗剂。在一些实施方案中,第二治疗剂为NK-1拮抗剂。在一些实施方案中,NK-1拮抗剂选自司洛匹坦(serlopitant)、阿瑞匹坦(aprepitant)、卡索匹坦(casopitant)、达匹坦(dapitant)、依洛匹坦(ezlopitant)、福沙匹坦(fosaprepitant)、拉奈匹坦(lanepitant)、马罗匹坦(maropitant)、奈妥匹坦(netupitant)、nolpitant、奥维匹坦(orvepitant)、罗拉匹坦(rolapitant)、维替匹坦(vestipitant)、沃氟匹坦、AV-818、BIIF 1149CL、CP122,721、DNK-333、GSK-424887、L-733060、L-759274、LY-686017、M516102和TA-5538。在一些实施方案中,第二治疗剂选自激素避孕药、非甾体抗炎剂(NSAID)、前列腺素E合酶(PTGES)抑制剂、白介素-1受体相关激酶4(IRAK4)抑制剂、前列腺素类EP4受体拮抗剂、醛酮还原酶1C3(AKR1C3)抑制剂和催乳素受体(PRLR)拮抗剂。

[0149] 援引并入

[0150] 在本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请都通过引用并入本文,其程度与每个单独的出版物、专利或专利申请被具体地和单独地指出通过引用并入的程度相同。

具体实施方式

[0151] 如本文和所附权利要求中使用的,除非上下文另外明确指出,否则单数形式一个“a”、“一种(an)”和“该(the)”包括复数指示物。因此,例如,提及“一种试剂”包括多种这样的试剂,提及“该细胞”包括提及一种或多种细胞(或提及多个细胞)及其等价物,等等。当范围在本文中用于物理性质(例如分子量)或化学性质(例如化学式)时,意图包括范围和其中的具体实施方案的所有组合和子组合。当提及数字或数值范围时,术语“约”意指所提及的数字或数值范围是在实验可变性内(或在统计实验误差内)的近似值,并且因此数字或数值范围在该数字或数值范围的1%与15%之间变化。术语“包含(comprising)”(和相关术语如“包含(comprise,comprises)”或“具有(having)”或“包括(including)”)不旨在排除在其他某些实施方案中,例如,本文所述的任何物质组合物、组合物、方法或过程等的实施方案“由所述特征组成”或“基本上由所述特征组成”。

[0152] 定义

[0153] 如在说明书和所附权利要求中所使用的,除非有相反的说明,否则以下术语具有以下指示的含义。

[0154] 如本文所用,C₁-C_x包括C₁-C₂、C₁-C₃...C₁-C_x。C₁-C_x是指构成其指定部分的碳原子数(不包括任选的取代基)。

[0155] “氨基”是指-NH₂基团。

[0156] “氰基”是指-CN基团。

[0157] “硝基”是指-NO₂基团。

[0158] “氧杂”是指-O-基团。

[0159] “氧代”是指=O基团。

[0160] “硫代”是指=S基团。

[0161] “亚氨基”是指=N-H基团。

[0162] “肟基”是指=N-OH基团。

[0163] “烷基”或“亚烷基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团,不包含不饱和度,具有1至15个碳原子(例如,C₁-C₁₅烷基)。在某些实施方案中,烷基包含1至13个碳原子(例如,C₁-C₁₃烷基)。在某些实施方案中,烷基包含1至8个碳原子(例如,C₁-C₈烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至6个碳原子(例如,C₁-C₆烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至5个碳原子(例如,C₁-C₅烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至4个碳原子(例如,C₁-C₄烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至3个碳原子(例如,C₁-C₃烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至2个碳原子(例如,C₁-C₂烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1个碳原子(例如,C₁烷基)。在其他实施方案中,烷基包含5至15个碳原子(例如,C₅-C₁₅烷基)。在其他实施方案中,烷基包含5至8个碳原子(例如,C₅-C₈烷基)。在其他实施方案中,烷基包含2至5个碳原子(例如,C₂-C₅烷基)。在其他实施方案中,烷基包含3至5个碳原子(例如,C₃-C₅烷基)。在其他实施方案中,烷基选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)和1-戊基(正戊基)。烷基通过单键与分子的其余部分连接。除非在说明书中另有具体说明,否则烷基任选地被一个或多个以下取代基取代:卤素、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^f、-OC(O)-NR^aR^f、-N(R^a)C(O)R^f、-N(R^a)S(O)_tR^f(其中t为1或2)、-S(O)_tOR^a(其中t为1或2)、-S(O)_tR^f(其中t为1或2)和-S(O)_tN(R^a)(其中t为1或2),其中R^a各自独立地为氢、烷基、氟代烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且R^f各自独立地为烷基、氟代烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基。“烷氧基”是指通过氧原子键合的式-O-烷基的基团,其中烷基是如上定义的烷基链。

[0164] “烯基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团,其含有至少一个碳-碳双键且具有2至12个碳原子。在某些实施方案中,烯基包含2至8个碳原子。在其他实施方案中,烯基包含2至4个碳原子。烯基通过单键与分子的其余部分连接,例如次乙基(即乙烯基)、丙-1-烯基(即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非在说明书中另有具体说明,否则烯基任选地被一个或多个以下取代基取代:卤素、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^f、-OC(O)-NR^aR^f、-N(R^a)C(O)R^f、-N(R^a)S(O)_tR^f(其中t为1或2)、-S(O)_tOR^a(其中t为1或2)、-S(O)_tR^f(其中t为1或2)和-S(O)_tN(R^a)(其中t为1或2),其中R^a各自独立地为氢、烷基、氟代烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且R^f各自独立地为烷基、氟代烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基。“炔基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团,其含有至少一个碳-碳三键且具有2至12个碳原子。在某些实施方案中,炔基包含2至8个碳原子。在其他实施方案中,炔基具有2至4个碳原子。炔基通过单键与分子的其余部分连接,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、

己炔基等。除非在说明书中另有具体说明,否则炔基任选地被一个或多个以下取代基取代:卤素、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)-NR^aR^f$ 、 $-N(R^a)C(O)R^f$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-S(O)_tR^f$ (其中 t 为1或2)和 $-S(O)_tN(R^a)$ (其中 t 为1或2),其中 R^a 各自独立地为氢、烷基、氟代烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且 R^f 各自独立地为烷基、氟代烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0165] “芳基”是指通过从环碳原子除去氢原子而衍生自芳族单环或多环烃环体系的基团。芳族单环或多环烃环体系仅含有氢和6至18个碳原子的碳,其中环体系中的至少一个环是完全不饱和的,即,根据休克尔理论(Hückel theory),其含有环状、离域的 $(4n+2)\pi$ -电子体系。衍生出芳基的环体系包括但不限于诸如苯、茚、茚满、茚、萘满和萘的基团。除非在说明书中另有具体说明,否则术语“芳基”或前缀“芳-(ar-)” (如在“芳烷基”中)旨在包括任选地被一个或多个取代基取代的芳基基团,所述取代基独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、氟烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2),其中 R^a 各自独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基(任选地被一个或多个卤素基团取代)、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基, R^b 各自独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且 R^c 各自为直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0166] “芳氧基”是指通过氧原子键合的式 $-O$ -芳基的基团,其中芳基如上所定义。“芳烷基”是指式 $-R^c$ -芳基的基团,其中 R^c 为如上定义的亚烷基链,例如亚甲基、亚乙基等。芳烷基的亚烷基链部分任选地被如上所述的亚烷基链取代。芳烷基的芳基部分任选地被如上所述的芳基取代。

[0167] “芳烷氧基”是指通过氧原子键合的式 $-O$ -芳烷基的基团,其中芳烷基如上所定义。

[0168] “芳烯基”是指式 $-R^d$ -芳基的基团,其中 R^d 是如上定义的亚烯基链。芳烯基基团的芳基部分任选地被如上所述的芳基取代。芳烯基基团的亚烯基链部分任选地被如上所述的亚烯基取代。

[0169] “芳炔基”是指式 $-R^e$ -芳基的基团,其中 R^e 是如上定义的亚炔基链。芳炔基基团的芳基部分任选地被如上所述的芳基取代。芳炔基基团的亚炔基链部分任选地被如上所述的亚炔基链取代。

[0170] “环烷基”是指仅由碳和氢原子组成的稳定的非芳族单环或多环烷基,其包括稠环或桥环体系,具有3至15个碳原子。在某些实施方案中,环烷基包含3至10个碳原子。在其他实施方案中,环烷基包含5至7个碳原子。环烷基通过单键与分子的其余部分连接。环烷基是饱和的(即,仅含有单个C-C键)或部分不饱和的(即,含有一个或多个双键或三键)。单环环烷基的实例包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在某些实施方案中,环烷基包含3至8个碳原子(例如, C_3 - C_8 环烷基)。在其他实施方案中,环烷基包含3至7个碳原子(例如, C_3 - C_7 环烷基)。在其他实施方案中,环烷基包含3至6个碳原子(例如, C_3 - C_6 环

烷基)。在其他实施方案中,环烷基包含3至5个碳原子(例如,C₃-C₅环烷基)。在其他实施方案中,环烷基包含3至4个碳原子(例如,C₃-C₄环烷基)。部分不饱和的环烷基也称为“环烯基”。单环环烯基的实例包括例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。多环环烷基基团包括例如金刚烷基、降冰片基(即双环[2.2.1]庚烷基)、降冰片烯基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基等。除非在说明书中另有具体说明,否则术语“环烷基”旨在包括任选地被一个或多个取代基取代的环烷基基团,所述取代基独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、氟烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳烷基、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t为1或2)、-R^b-S(O)_tOR^a(其中t为1或2)、-R^b-S(O)_tR^a(其中t为1或2)和-R^b-S(O)_tN(R^a)₂(其中t为1或2),其中R^a各自独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基(任选地被一个或多个卤素基团取代)、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,R^b各自独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且R^c各自为直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0171] “卤代”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘取代基。

[0172] “卤代烷基”是指被一个或多个如上定义的卤代基团取代的如上定义的烷基基团。

[0173] “氟代烷基”是指被一个或多个如上定义的卤代基团取代的如上定义的烷基基团,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。氟烷基基团的烷基部分任选地被如上所定义的烷基取代。“卤代烷氧基”是指被一个或多个如上定义的卤代基团取代的如上定义的烷氧基基团。

[0174] “杂环烷基”是指包含2至12个碳原子和1至6个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的3元至18元非芳香族环基。除非在说明书中另有具体说明,否则杂环烷基为单环、双环、三环或四环环系,其包括稠环、螺环或桥环体系。杂环烷基中的杂原子任选地被氧化。如果存在,一个或多个氮原子任选地被季铵化。杂环烷基基团是部分或完全饱和的。在一些实施方案中,杂环烷基通过环的任何原子连接至分子的其余部分。此类杂环烷基的实例包括但不限于二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噁唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫代吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。除非在说明书中另有具体说明,否则术语“杂环烷基”旨在包括任选地被一个或多个取代基取代的如上定义的杂环烷基,所述取代基选自烷基、烯基、炔基、卤素、氟烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳烷基、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t为1或2)、-R^b-S(O)_tOR^a(其中t为1或2)、-R^b-S(O)_tR^a(其中t为1或2)和-R^b-S(O)_tN(R^a)₂(其中t为1或2),其中R^a各自独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基(任选地被一个或多个卤素基团取代)、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,R^b各自独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且R^c各自为直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0175] “杂芳基”是指衍生自包含1至17个碳原子和1至6个选自氮、氧和硫的杂原子的5至18元芳族环基团的基团。如本文所用,杂芳基为单环、双环、三环或四环环系,其中环体系中的至少一个环是完全不饱和的,即,根据休克尔理论,其含有环状、离域的 $(4n+2)$ -电子体系。杂芳基包括稠环或桥环体系。杂芳基基团中的杂原子任选地被氧化。如果存在,一个或多个氮原子任选地被季铵化。杂芳基通过环的任何原子与分子的其余部分连接。除非说明书中另有具体说明,否则术语“杂芳基”旨在包括任选被一个或多个选自以下的取代基取代的如上定义的杂芳基:烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 为1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为1或2),其中 R^a 各自独立地为氢、烷基、氟烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基, R^b 各自独立地为直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且 R^c 为直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0176] “N-杂芳基”是指含有至少一个氮的如上定义的杂芳基,其中杂芳基与分子其余部分的连接点是通过杂芳基中的氮原子。N-杂芳基任选地被如上所述的杂芳基取代。

[0177] “C-杂芳基”是指如上所定义的杂芳基,其中杂芳基与分子其余部分的连接点是通过杂芳基中的碳原子。C-杂芳基任选地被如上所述的杂芳基取代。

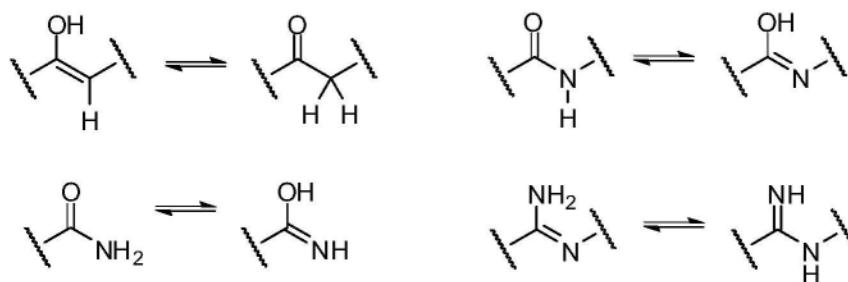
[0178] “杂芳氧基”是指通过式-O-杂芳基的氧原子键合的基团,其中杂芳基如上所定义。

[0179] “杂芳基烷基”是指式- R^c -杂芳基的基团,其中 R^c 是如上定义的亚烷基链。如果杂芳基为含氮杂芳基,则杂芳基任选地在氮原子处连接至烷基。杂芳基烷基的亚烷基链任选地被如上所定义的亚烷基链取代。杂芳基烷基的杂芳基部分任选地被如上所定义的杂芳基取代。

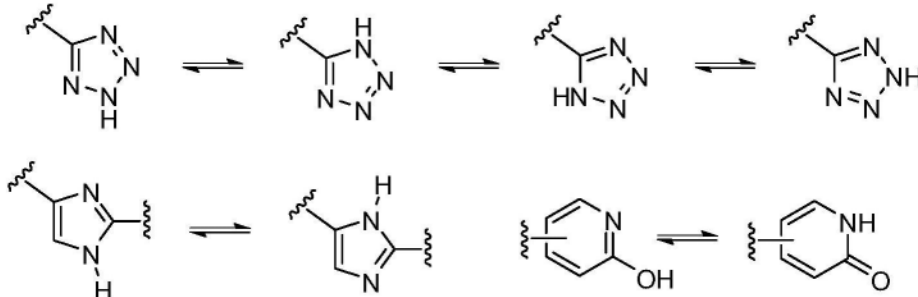
[0180] “杂芳基烷氧基”是指通过氧原子键合的式-O- R^c -杂芳基的基团,其中 R^c 为如上所定义的亚烷基链。如果杂芳基为含氮杂芳基,则杂芳基任选地在氮原子处连接至烷基。杂芳基烷氧基的亚烷基链任选地被如上所定义的亚烷基链取代。杂芳基烷氧基的杂芳基部分任选地被如上所定义的杂芳基取代。

[0181] 在一些实施方案中,本文公开的化合物含有一个或多个不对称中心,因此产生对映异构体、非对映异构体和其他立体异构形式,其根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-。除非另有说明,本文公开的化合物的所有立体异构形式都被本公开考虑。当本文所述的化合物含有烯烃双键时,并且除非另外指明,否则本公开旨在包括E和Z几何异构体(例如,顺式或反式)。同样,所有可能的异构体以及它们的外消旋和光学纯形式以及所有互变异构形式也包括在内。术语“几何异构体”是指烯烃双键的E或Z几何异构体(例如,顺式或反式)。术语“位置异构体”是指围绕中心环的结构异构体,例如围绕苯环的邻位、间位和对位异构体。

[0182] “互变异构体”是指其中质子可以从分子的一个原子移动到同一分子的另一个原子的分子。在某些实施方案中,本文提供的化合物作为互变异构体存在。在可能互变异构化的情况下,将存在互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比例取决于若干因素,包括物理状态、温度、溶剂和pH。互变异构平衡的一些实例包括:



[0183]



[0184] “任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且该描述包括该事件或情况发生的情况和不发生的情况。例如,“任选取代的芳基”是指芳基可以被取代或可以不被取代,并且该描述包括取代的芳基和未取代的芳基。

[0185] “前药”包括在施用后代谢成药理学活性药物的化合物(R.B.Silverman,1992,“The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action,”Academic Press,Chp.8)。前药可用于改善化合物如何被吸收、分布、代谢和排泄。“药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐两者。本文所述的任何一种化合物的药学上可接受的盐旨在涵盖任何和所有药学上合适的盐形式。本文所述的化合物的优选的药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0186] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物有效性和性质的那些盐,其不是生物学上或其他方面不期望的,并且其与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等形成。还包括与有机酸形成的盐,所述有机酸例如脂肪族单羧酸和脂肪族二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸,链烷二酸、芳族酸、脂肪族磺酸和芳族磺酸等,包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。因此,示例性的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还考虑了氨基酸的盐,例如精氨酸盐、葡萄糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见例如Berge S.M.等人,“Pharmaceutical Salts,”Journal of Pharmaceutical Science,66:1-19(1997))。碱性化合物的酸加成盐通过使游离碱形式与足量的所需酸接触以产生盐来制备。

[0187] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留游离酸的生物有效性和性质的那些盐,其不是生物学上或其他方面不期望的。这些盐通过向游离酸中加入无机碱或有机碱来制备。在

一些实施方案中,药学上可接受的碱加成盐与金属或胺形成,例如碱金属和碱土金属或有机胺。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下物质的盐:伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺(包括天然存在的取代的胺)、环胺和碱性离子交换树脂,例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、海巴胺、胆碱、甜菜碱、乙二胺、乙二苯胺、N-甲基葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。参见Berge等人,同上。

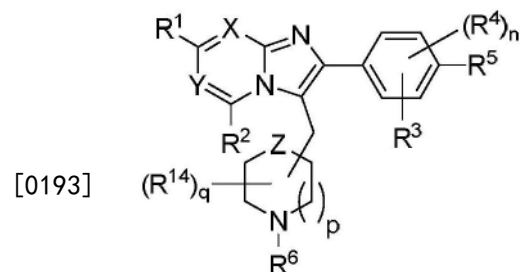
[0188] 术语“哺乳动物”是指人,非人灵长类动物、犬、猫、牛、绵羊、猪、鼠或其他兽医或实验室哺乳动物。本领域技术人员认识到,降低一种哺乳动物中病理严重程度的疗法可预测该疗法对另一种哺乳动物的效果。

[0189] 如本文所用,“治疗(treatment、treating)”或“减轻(palliating)”或“改善(ameliorating)”在本文中可互换使用。这些术语是指获得有益或期望结果的方法,包括但不限于治疗益处和/或预防益处。“治疗益处”是指根除或改善所治疗的潜在病症。此外,通过根除或改善与潜在病症相关的一种或多种生理症状实现治疗益处,使得在患者中观察到改善,尽管患者仍然患有潜在病症。为了预防益处,将组合物施用于处于发展特定疾病的风险中的患者,或施用于报告疾病的一种或多种生理症状的患者,即使尚未作出该疾病的诊断。

[0190] 化合物

[0191] 本文所述的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物为P2X3调节剂。在一些实施方案中,本文所述的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物为P2X3拮抗剂。在一些实施方案中,本文所述的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物和包含这些化合物的组合物可用于治疗疼痛、尿路病症、咳嗽、瘙痒症、子宫内膜异位症、子宫内膜异位症相关疼痛或子宫内膜异位症相关症状。

[0192] 在一些实施方案中,提供了一种式(I)化合物:

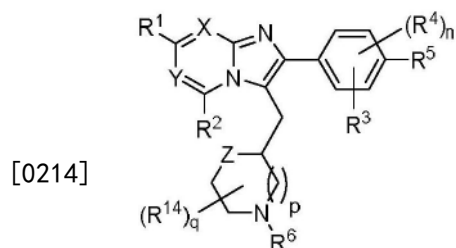


式(I);

[0194] 其中:

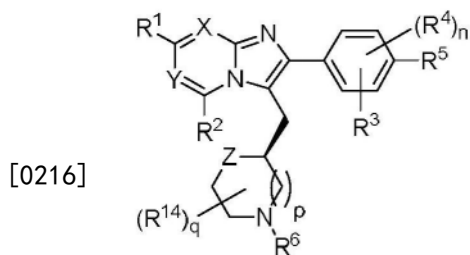
[0195] X为C(R²)或N;

- [0196] Y为C(R²)或N;
- [0197] Z为键、CH₂或O;
- [0198] R¹选自氢、氘、C₃-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂;
- [0199] R²各自独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;
- [0200] R³选自氢、氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂; R⁴各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;或两个R⁴结合形成桥连的杂环烷基环;
- [0201] R⁵为-C(=O)N(R⁹)(R¹⁰)、-C(=O)OR⁹、-S(=O)R¹⁵、-S(=O)₂R¹⁵、-S(=O)(=NH)R¹⁵、-C₂-C₉杂环烷基-N(R⁹)(R¹⁰)或-C₁-C₆卤代烷基-N(R⁹)(R¹⁰);
- [0202] R⁶选自-C(=O)OR¹¹、-C(=O)R¹¹和-C(=O)N(R¹²)(R¹³);
- [0203] R⁷各自独立地选自氢、氘、C₁-C₆烷基和C₁-C₆卤代烷基;
- [0204] R⁸各自独立地选自C₁-C₆烷基;
- [0205] R⁹、R¹⁰、R¹²和R¹³独立地选自氢、氘和C₁-C₆烷基;
- [0206] R¹¹为C₁-C₆烷基或-C₁-C₆烷基-O-C₁-C₆烷基;
- [0207] R¹⁴为C₁-C₆烷基;
- [0208] R¹⁵为C₁-C₆烷基;
- [0209] n为0、1、2或3;
- [0210] p为1、2或3;并且
- [0211] q为0、1、2、3或4;
- [0212] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。
- [0213] 在一些实施方案中,提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(Ia)的结构:



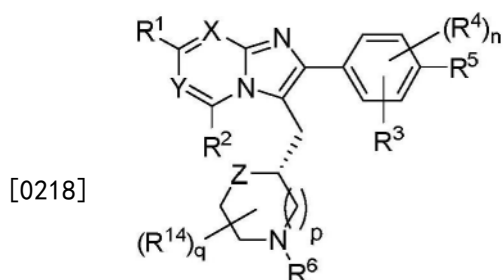
式 (Ia)。

- [0215] 在一些实施方案中,提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(Ia')的结构:



式 (Ia')。

[0217] 在一些实施方案中,提供了一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(Ia'')的结构:



式 (Ia'')。

[0219] 在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为C(R²)。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为C(H)。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为N。

[0220] 在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y为C(R²)。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y为C(H)。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y为N。

[0221] 在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为O。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为CH₂。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为键。

[0222] 在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个R²为氢。

[0223] 在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为0。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为1。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为2。

[0224] 在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 为 $-C(=O)OR^{11}$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 为 $-C(=O)OCH_3$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 为 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 为 $-C(=O)R^{11}$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 为 $-C(=O)CH_3$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 为 $-C(=O)CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 为 $-C(=O)N(R^{12})(R^{13})$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 为 $-C(=O)N(H)(CH_3)$ 。

[0225] 在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^5 为 $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^5 为 $-C(=O)N(H)(CH_3)$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^5 为 $-C(=O)NH_2$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^5 为 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^5 为 $-C(=O)OR^9$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^5 为 $-C(=O)OCH_3$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^5 为 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 。

[0226] 在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为 C_1-C_6 卤代烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为 $-CF_3$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为 $-CHF_2$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为 $-OR^7$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为 $-OR^7$ 并且 R^7 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为 $-OR^7$ 并且 R^7 为 C_1-C_6 卤代烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为氢。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为氘。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为 C_3-C_6 烷基。

[0227] 在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 选自氢、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3

为卤素。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 为 $-OR^7$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 为 $-OCH_3$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 为氢。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 为氧。

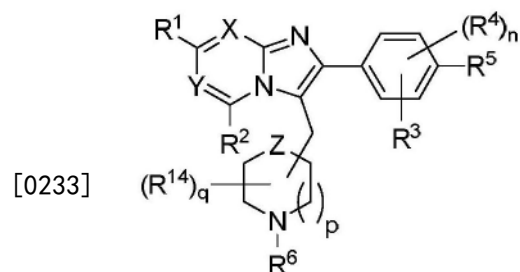
[0228] 在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为2。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为0。

[0229] 在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 各自独立地选自氘、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基和 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 各自独立地选自卤素、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 各自为卤素。

[0230] 在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1或2并且 R^4 各自独立地选自氘、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基和 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1或2并且 R^4 各自独立地选自卤素、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1或2并且 R^4 各自为卤素。

[0231] 在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2。在一些实施方案中,提供了一种式(I)、(Ia)、(Ia')或(Ia'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3。

[0232] 在一些实施方案中,提供了一种式(II)化合物:



式(II);

[0234] 其中:

[0235] X为C(R²)或N;

[0236] Y为C(R²)或N;

[0237] Z为键、CH₂或O;

[0238] R¹选自氢、氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-CN、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂; R²各自独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;

[0239] R³选自氘、C₃-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-N(R⁷)₂、-CN、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂;

[0240] R⁴各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;或两个R⁴结合形成桥连的杂环烷基环;

[0241] R⁵为-C(=O)N(R⁹)(R¹⁰)、-C(=O)OR⁹、-S(=O)R¹⁵、-S(=O)₂R¹⁵、-S(=O)(=NH)R¹⁵、-C₂-C₉杂环烷基-N(R⁹)(R¹⁰)或-C₁-C₆卤代烷基-N(R⁹)(R¹⁰);

[0242] R⁶选自-C(=O)OR¹¹、-C(=O)R¹¹和-C(=O)N(R¹²)(R¹³);

[0243] R⁷各自独立地选自氢、氘、C₁-C₆烷基和C₁-C₆卤代烷基;

[0244] R⁸各自独立地选自C₁-C₆烷基;

[0245] R⁹、R¹⁰、R¹²和R¹³独立地选自氢、氘和C₁-C₆烷基;

[0246] R¹¹为C₁-C₆烷基或-C₁-C₆烷基-O-C₁-C₆烷基;

[0247] R¹⁴为C₁-C₆烷基;

[0248] R¹⁵为C₁-C₆烷基;

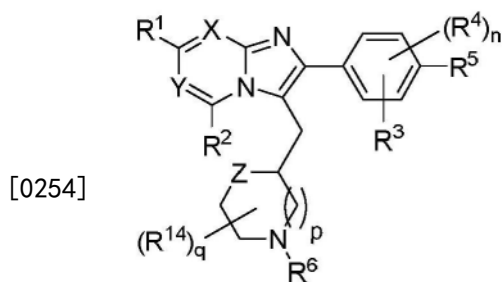
[0249] n为0、1、2或3;

[0250] p为1、2或3;并且

[0251] q为0、1、2、3或4;

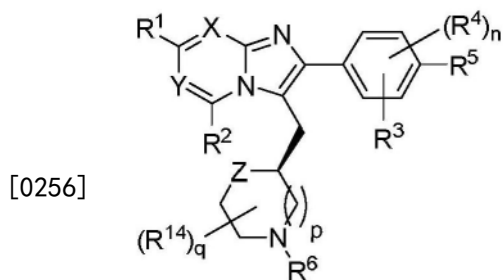
[0252] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0253] 在一些实施方案中,提供了一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(IIa)的结构:



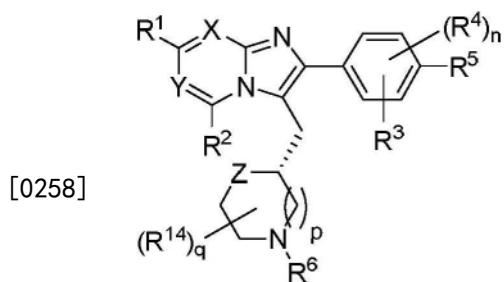
式(IIa)。

[0255] 在一些实施方案中,提供了一种式(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(IIa')的结构:



式 (IIa')。

[0257] 在一些实施方案中,提供了一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式 (IIa'') 的结构:



式 (IIa'')。

[0259] 在一些实施方案中,提供了一种式 (II)、(IIa)、(IIa') 或 (IIa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X 为 $C(R^2)$ 。在一些实施方案中,提供了一种式 (II)、(IIa)、(IIa') 或 (IIa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X 为 $C(H)$ 。在一些实施方案中,提供了一种式 (II)、(IIa)、(IIa') 或 (IIa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X 为 N 。

[0260] 在一些实施方案中,提供了一种式 (II)、(IIa)、(IIa') 或 (IIa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y 为 $C(R^2)$ 。在一些实施方案中,提供了一种式 (II)、(IIa)、(IIa') 或 (IIa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y 为 $C(H)$ 。在一些实施方案中,提供了一种式 (II)、(IIa)、(IIa') 或 (IIa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y 为 N 。

[0261] 在一些实施方案中,提供了一种式 (II)、(IIa)、(IIa') 或 (IIa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Z 为 0 。在一些实施方案中,提供了一种式 (II)、(IIa)、(IIa') 或 (IIa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Z 为 CH_2 。在一些实施方案中,提供了一种式 (II)、(IIa)、(IIa') 或 (IIa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Z 为键。

[0262] 在一些实施方案中,提供了一种式 (II)、(IIa)、(IIa') 或 (IIa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 各自为氢。

[0263] 在一些实施方案中,提供了一种式 (II)、(IIa)、(IIa') 或 (IIa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 q 为 0 。在一些实施方案中,提供了一种式 (II)、(IIa)、(IIa') 或 (IIa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 q 为 1 。在一些实施方案中,提供了一种式 (II)、(IIa)、(IIa') 或 (IIa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化

物,其中q为2。

[0264] 在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁶为-C(=O)OR¹¹。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁶为-C(=O)OCH₃。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁶为-C(=O)OCH₂CH₃。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁶为-C(=O)R¹¹。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁶为-C(=O)CH₃。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁶为-C(=O)CH₂CH₃。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁶为-C(=O)N(R¹²)(R¹³)。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁶为-C(=O)N(H)(CH₃)。

[0265] 在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁵为-C(=O)N(R⁹)(R¹⁰)。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁵为-C(=O)N(H)(CH₃)。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁵为-C(=O)NH₂。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁵为-C(=O)N(CH₃)₂。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁵为-C(=O)OR⁹。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁵为-C(=O)OCH₃。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁵为-C(=O)OCH₂CH₃。

[0266] 在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为-CH₃。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为C₁-C₆卤代烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为-CF₃。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为-CHF₂。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为-OR⁷。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为-OR⁷并且R⁷为C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为-OR⁷并且R⁷为C₁-C₆卤代烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为氢。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为氘。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为C₃-C₆烷基。

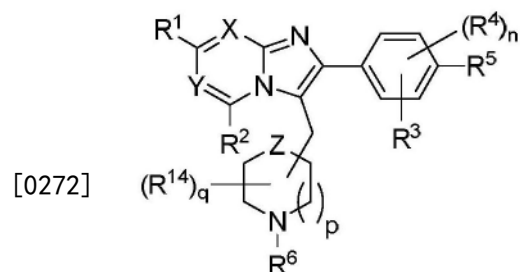
[0267] 在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³选自氘和C₃-C₆烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³为C₃-C₆烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³为氘。

[0268] 在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为2。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为0。

[0269] 在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴各自独立地选自氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆烷氧基。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴各自独立地选自卤素、C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴各自为卤素。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1或2并且R⁴各自独立地选自氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆烷氧基。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1或2并且R⁴各自独立地选自卤素、C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1或2并且R⁴各自为卤素。

[0270] 在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2。在一些实施方案中,提供了一种式(II)、(IIa)、(IIa')或(IIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3。

[0271] 在一些实施方案中,提供了一种式(III)化合物:



式(III);

[0273] 其中:

[0274] X为C(R²)或N;

[0275] Y为C(R²)或N;

[0276] Z为CH₂或O;

[0277] R¹选自氢、氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-CN、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂; R²各自独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;

[0278] R³选自氢、氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂; R⁴各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;或两个R⁴结合形成桥连的杂环烷基环;

[0279] R⁵为-C(=O)N(R⁹)(R¹⁰)、-C(=O)OR⁹、-S(=O)R¹⁵、-S(=O)₂R¹⁵、

[0280] -S(=O)(=NH)R¹⁵、-C₂-C₉杂环烷基-N(R⁹)(R¹⁰)或-C₁-C₆卤代烷基-N(R⁹)(R¹⁰);

[0281] R⁶选自-C(=O)OR¹¹、-C(=O)R¹¹和-C(=O)N(R¹²)(R¹³);

[0282] R⁷各自独立地选自氢、氘、C₁-C₆烷基和C₁-C₆卤代烷基;

[0283] R⁸各自独立地选自C₁-C₆烷基;

[0284] R⁹和R¹⁰独立地选自C₁-C₆烷基;或R⁹和R¹⁰结合形成5元或6元杂环烷基环,其任选被1、2、3或4个选自卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、羟基和C₁-C₆烷氧基的基团取代;

[0285] R¹²和R¹³独立地选自氢、氘和C₁-C₆烷基;

[0286] R¹¹为C₁-C₆烷基或-C₁-C₆烷基-O-C₁-C₆烷基;

[0287] R¹⁴为C₁-C₆烷基;

[0288] R¹⁵为C₁-C₆烷基;

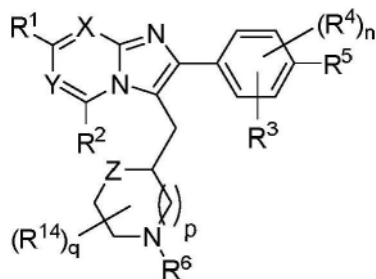
[0289] n为0、1、2或3;

[0290] p为1、2或3;并且

[0291] q为0、1、2、3或4;

[0292] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

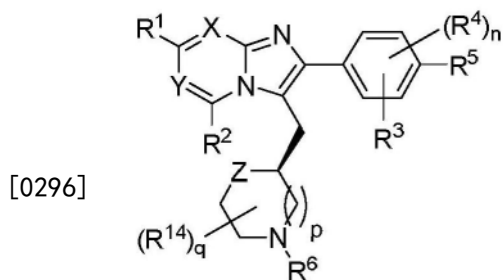
[0293] 在一些实施方案中,提供了一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(IIIa)的结构:



[0294]

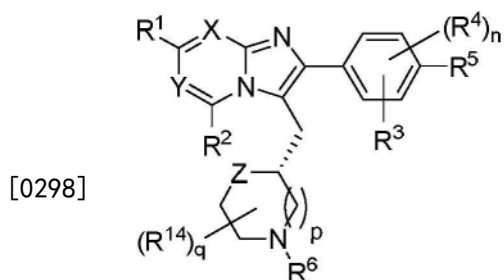
式(IIIa)。

[0295] 在一些实施方案中,提供了一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(IIIa')的结构:



式 (IIIa')。

[0297] 在一些实施方案中,提供了一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(IIIa'')的结构:



式 (IIIa'')。

[0299] 在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X 为 $C(R^2)$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X 为 $C(H)$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X 为 N 。

[0300] 在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y 为 $C(R^2)$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y 为 $C(H)$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Y 为 N 。

[0301] 在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Z 为 0 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Z 为 CH_2 。

[0302] 在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^2 各自为氢。

[0303] 在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 q 为 0 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 q 为 1 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 q 为 2 。

[0304] 在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或

其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 为 $-C(=O)OR^{11}$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 为 $-C(=O)OCH_3$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 为 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 为 $-C(=O)R^{11}$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 为 $-C(=O)CH_3$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 为 $-C(=O)CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 为 $-C(=O)N(R^{12})(R^{13})$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^6 为 $-C(=O)N(H)(CH_3)$ 。

[0305] 在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^5 为 $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^5 为 $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$ 并且 R^9 和 R^{10} 独立地选自 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^5 为 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^5 为 $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$ 并且 R^9 和 R^{10} 结合形成5元或6元杂环烷基环,其任选地被1、2、3或4个选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、羟基和 C_1-C_6 烷氧基的基团取代。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^5 为 $-C(=O)OR^9$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^5 为 $-C(=O)OCH_3$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^5 为 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 。

[0306] 在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为卤素。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为 C_1-C_6 卤代烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为 $-CF_3$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为 $-CHF_2$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为 $-OR^7$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为 $-OR^7$ 并且 R^7 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 为 $-OR^7$ 并且 R^7 为 C_1-C_6 卤代烷基。在一些实施方案中,

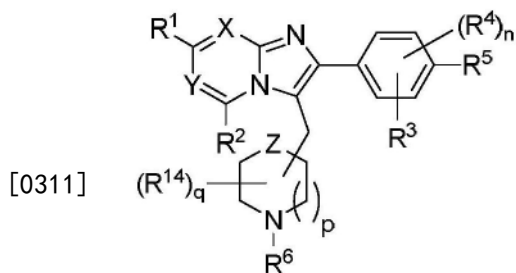
提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为氢。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为氘。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为C₃-C₆烷基。

[0307] 在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³选自氢、氘、卤素、C₁-C₆烷基和-OR⁷。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³为卤素。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³为C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³为-CH₃。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³为-OR⁷。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³为-OCH₃。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³为氢。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³为氘。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为2。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为0。

[0308] 在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴各自独立地选自氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆烷氧基。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴各自独立地选自卤素、C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴各自为卤素。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1或2并且R⁴各自独立地选自氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆烷氧基。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1或2并且R⁴各自独立地选自卤素、C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1或2并且R⁴各自为卤素。

[0309] 在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1。在一些实施方案中,提供了一种式(III)、(IIIa)、(IIIa')或(IIIa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2。

[0310] 在一些实施方案中,提供了一种式(IV)化合物:



式 (IV) ;

[0312] 其中:

[0313] X为C(R²)或N;

[0314] Y为C(R²)或N;

[0315] Z为CH₂或O;

[0316] R¹选自氢、氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-CN、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂;R²各自独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;

[0317] R³选自卤素、-CN、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂;

[0318] R⁴各自独立地选自氘、-CN、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;或两个R⁴结合形成桥连的杂环烷基环;R⁵为-C(=O)N(R⁹)(R¹⁰)、-C(=O)OR⁹、-S(=O)₂R¹⁵、-S(=O)₂R¹⁵、

[0319] -S(=O)₂(=NH)R¹⁵、-C₂-C₉杂环烷基-N(R⁹)(R¹⁰)或-C₁-C₆卤代烷基-N(R⁹)(R¹⁰);

[0320] R⁶选自-C(=O)R¹¹;

[0321] R⁷各自独立地选自氢、氘、C₁-C₆烷基和C₁-C₆卤代烷基;

[0322] R⁸各自独立地选自C₁-C₆烷基;

[0323] R⁹、R¹⁰、R¹²和R¹³独立地选自氢、氘和C₁-C₆烷基;

[0324] R¹¹为C₁-C₆烷基或-C₁-C₆烷基-O-C₁-C₆烷基;

[0325] R¹⁴为C₁-C₆烷基;

[0326] R¹⁵为C₁-C₆烷基;

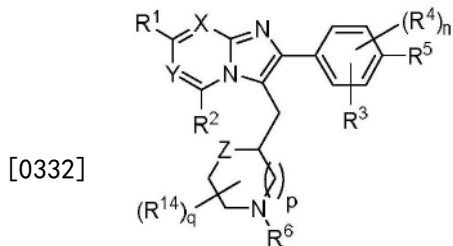
[0327] n为0、1、2或3;

[0328] p为1、2或3;并且

[0329] q为0、1、2、3或4;

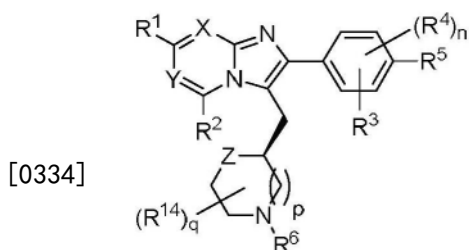
[0330] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0331] 在一些实施方案中,提供了一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(IVa)的结构:



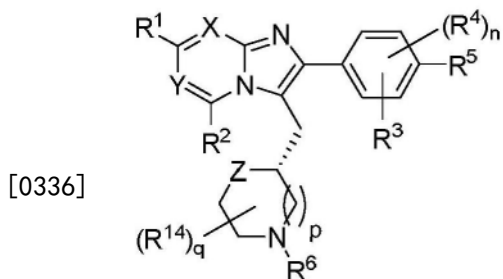
式 (IVa)。

[0333] 在一些实施方案中,提供了一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式 (IVa') 的结构:



式 (IVa')。

[0335] 在一些实施方案中,提供了一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式 (IVa'') 的结构:



式 (IVa'')。

[0337] 在一些实施方案中,提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为C(R²)。在一些实施方案中,提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为C(H)。在一些实施方案中,提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为N。

[0338] 在一些实施方案中,提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y为C(R²)。在一些实施方案中,提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y为C(H)。在一些实施方案中,提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y为N。

[0339] 在一些实施方案中,提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为0。在一些实施方案中,提供了一种式 (IV)、(IVa)、

(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中Z为CH₂。

[0340] 在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R²各自为氢。

[0341] 在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中q为0。在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中q为1。在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中q为2。

[0342] 在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R⁶为-C(=O)CH₃。在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R⁶为-C(=O)CH₂CH₃。

[0343] 在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R⁵为-C(=O)N(R⁹)(R¹⁰)。在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R⁵为-C(=O)N(H)(CH₃)。在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R⁵为-C(=O)NH₂。在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R⁵为-C(=O)N(CH₃)₂。在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R⁵为-C(=O)OR⁹。在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R⁵为-C(=O)OCH₃。在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R⁵为-C(=O)OCH₂CH₃。

[0344] 在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R¹为C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R¹为-CH₃。在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R¹为卤素。在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R¹为C₁-C₆卤代烷基。在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R¹为-CF₃。在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R¹为-CHF₂。在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R¹为-OR⁷。在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R¹为-OR⁷并且R⁷为C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R¹为-OR⁷并且R⁷为C₁-C₆卤代烷基。在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R¹为氢。在一些实施方案中, 提供了一种式 (IV)、(IVa)、(IVa') 或 (IVa'') 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中R¹为氘。在

一些实施方案中,提供了一种式(IV)、(IVa)、(IVa')或(IVa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为C₃-C₆烷基。

[0345] 在一些实施方案中,提供了一种式(IV)、(IVa)、(IVa')或(IVa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³选自卤素和-OR⁷。在一些实施方案中,提供了一种式(IV)、(IVa)、(IVa')或(IVa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³为卤素。在一些实施方案中,提供了一种式(IV)、(IVa)、(IVa')或(IVa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³为-OR⁷。在一些实施方案中,提供了一种式(IV)、(IVa)、(IVa')或(IVa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³为-OCH₃。

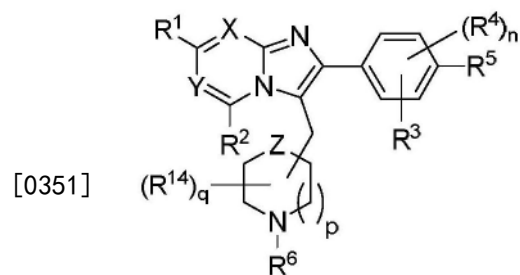
[0346] 在一些实施方案中,提供了一种式(IV)、(IVa)、(IVa')或(IVa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1。在一些实施方案中,提供了一种式(IV)、(IVa)、(IVa')或(IVa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为2。在一些实施方案中,提供了一种式(IV)、(IVa)、(IVa')或(IVa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为0。

[0347] 在一些实施方案中,提供了一种式(IV)、(IVa)、(IVa')或(IVa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴各自独立地选自氘、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆烷氧基。在一些实施方案中,提供了一种式(IV)、(IVa)、(IVa')或(IVa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴各自为C₁-C₆烷氧基。

[0348] 在一些实施方案中,提供了一种式(IV)、(IVa)、(IVa')或(IVa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1或2并且R⁴各自独立地选自氘、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆烷氧基。在一些实施方案中,提供了一种式(IV)、(IVa)、(IVa')或(IVa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1或2并且R⁴各自为C₁-C₆烷氧基。在一些实施方案中,提供了一种式(IV)、(IVa)、(IVa')或(IVa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1或2并且R⁴各自为C₁-C₆卤代烷基。

[0349] 在一些实施方案中,提供了一种式(IV)、(IVa)、(IVa')或(IVa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1。在一些实施方案中,提供了一种式(IV)、(IVa)、(IVa')或(IVa'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2。

[0350] 在一些实施方案中,提供了一种式(V)化合物:



式(V);

[0352] 其中:

[0353] X为C(R²)或N;

[0354] Y为C(R²)或N;

[0355] Z为CH₂或O;

[0356] R^1 选自氢、氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^8$ 、 $-NR_{10}S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 和 $-S(=O)_2N(R^7)_2$;

[0357] R^2 各自独立地选自氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_3 - C_6 环烷基;

[0358] R^3 选自氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-NR^7C(=O)R^8$ 、 $-NR_{10}S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 和 $-S(=O)_2N(R^7)_2$;

[0359] R^4 各自独立地选自氘、卤素、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_3 - C_6 环烷基;或两个 R^4 结合形成桥连的杂环烷基环;

[0360] R^5 为 $-C(=O)N(R^9)(R^{10})$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-S(=O)R^{15}$ 、 $-S(=O)_2R^{15}$ 、 $-S(=O)(=NH)R^{15}$ 、 $-C_2$ - C_9 杂环烷基- $N(R^9)(R^{10})$ 或 $-C_1$ - C_6 卤代烷基- $N(R^9)(R^{10})$;

[0361] R^6 选自 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 和 $-C(=O)N(R^{12})(R^{13})$;

[0362] R^7 各自独立地选自氢、氘、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 卤代烷基;

[0363] R^8 各自独立地选自 C_1 - C_6 烷基;

[0364] R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、氘和 C_1 - C_6 烷基;

[0365] R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基或 $-C_1$ - C_6 烷基- O - C_1 - C_6 烷基;

[0366] R^{14} 为 C_1 - C_6 烷基;

[0367] R^{15} 为 C_1 - C_6 烷基;

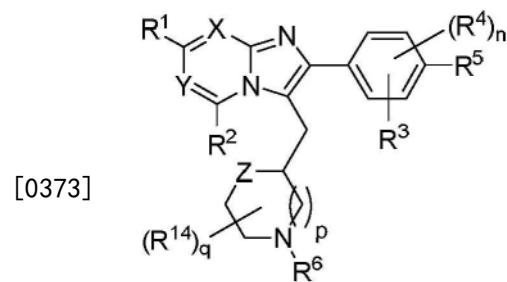
[0368] n 为0、1、2或3;

[0369] p 为2或3;并且

[0370] q 为0、1、2、3或4;

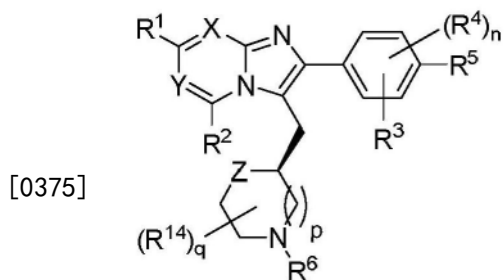
[0371] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0372] 在一些实施方案中,提供了一种式(V)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(Va)的结构:



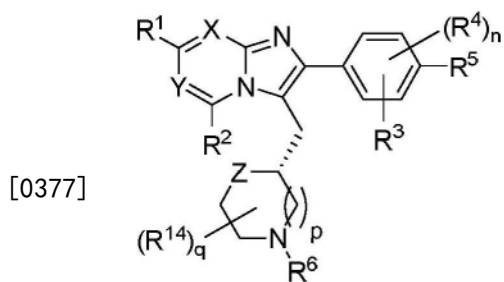
式 (Va)。

[0374] 在一些实施方案中,提供了一种式(V)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(Va')的结构:



式 (Va')。

[0376] 在一些实施方案中,提供了一种式(V)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(Va'')的结构:



式 (Va'')。

[0378] 在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为C(R²)。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为C(H)。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为N。

[0379] 在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y为C(R²)。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y为C(H)。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Y为N。

[0380] 在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为O。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为CH₂。

[0381] 在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²各自为氢。

[0382] 在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为0。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为1。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中q为2。

[0383] 在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁶为-C(=O)OR¹¹。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、

(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁶为-C(=O)OCH₃。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁶为-C(=O)OCH₂CH₃。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁶为-C(=O)R¹¹。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁶为-C(=O)CH₃。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁶为-C(=O)CH₂CH₃。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁶为-C(=O)N(R¹²)(R¹³)。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁶为-C(=O)N(H)(CH₃)。

[0384] 在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁵为-C(=O)N(R⁹)(R¹⁰)。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁵为-C(=O)N(H)(CH₃)。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁵为-C(=O)NH₂。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁵为-C(=O)N(CH₃)₂。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁵为-C(=O)OR⁹。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁵为-C(=O)OCH₃。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁵为-C(=O)OCH₂CH₃。

[0385] 在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为-CH₃。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为卤素。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为C₁-C₆卤代烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为-CF₃。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为-CHF₂。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为-OR⁷。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为-OR⁷并且R⁷为C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为-OR⁷并且R⁷为C₁-C₆卤代烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为氢。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为氘。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为C₃-C₆烷基。

[0386] 在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上

可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 选自氢、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基和 $-OR^7$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 为卤素。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 为 $-CH_3$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 为 $-OR^7$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 为 $-OCH_3$ 。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 为氢。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^3 为氘。

[0387] 在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为2。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为0。

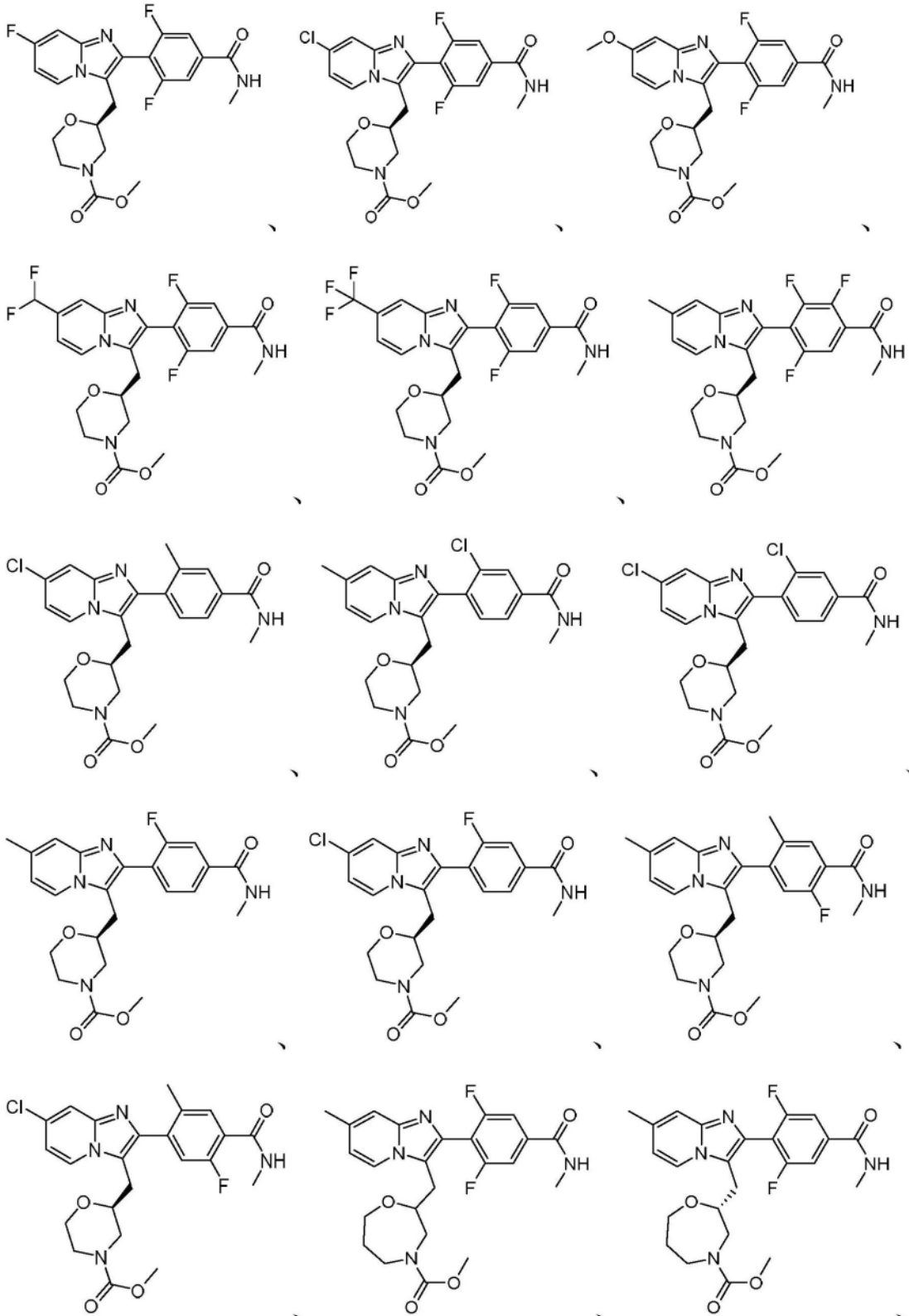
[0388] 在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 各自独立地选自氘、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基和 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 各自独立地选自卤素、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^4 各自为卤素。

[0389] 在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1或2并且 R^4 各自独立地选自氘、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基和 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1或2并且 R^4 各自独立地选自卤素、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1或2并且 R^4 各自为卤素。

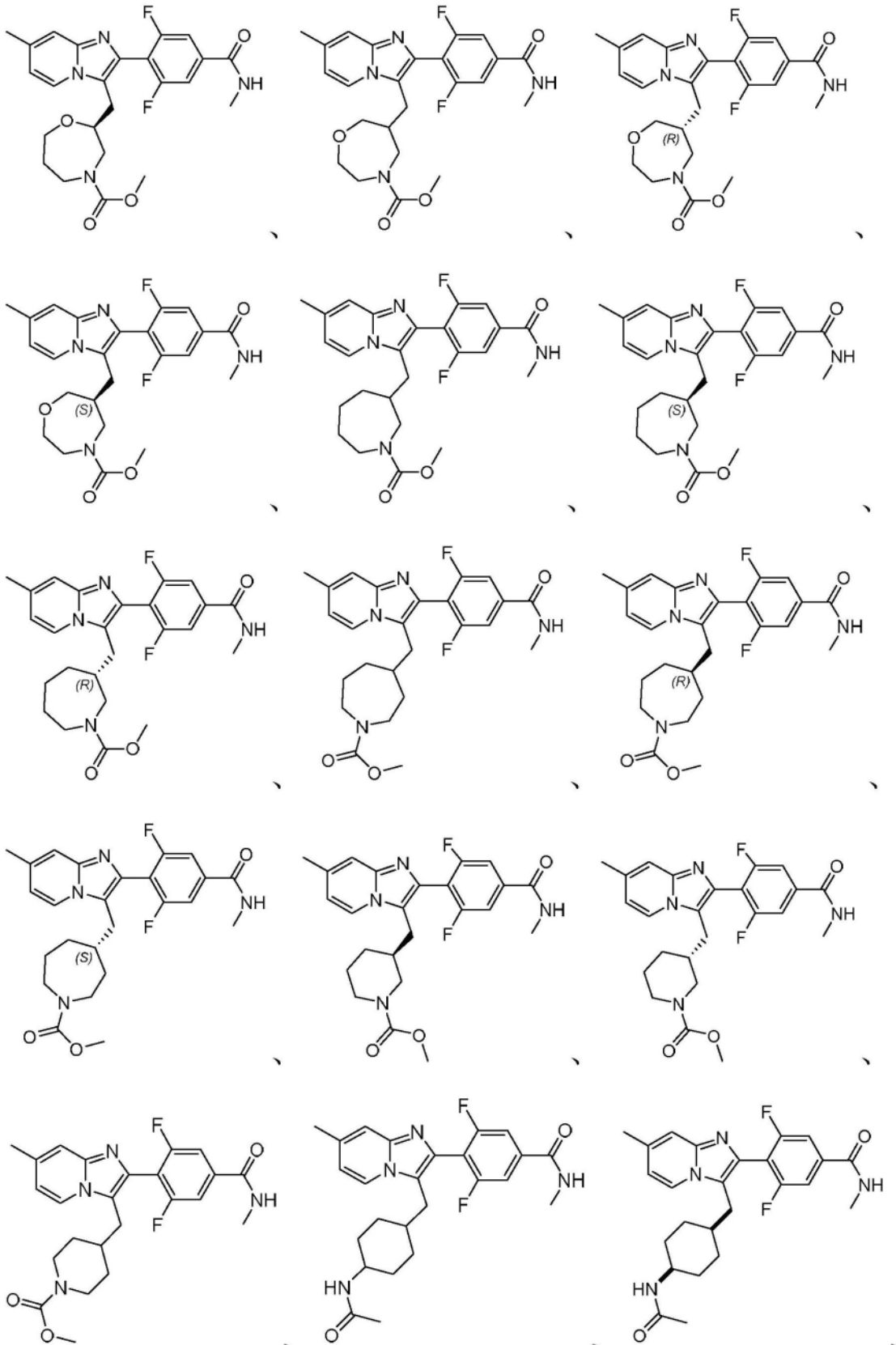
[0390] 在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为2。在一些实施方案中,提供了一种式(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为3。

[0391] 在本文所述的一些实施方案中,P2X3调节剂选自:

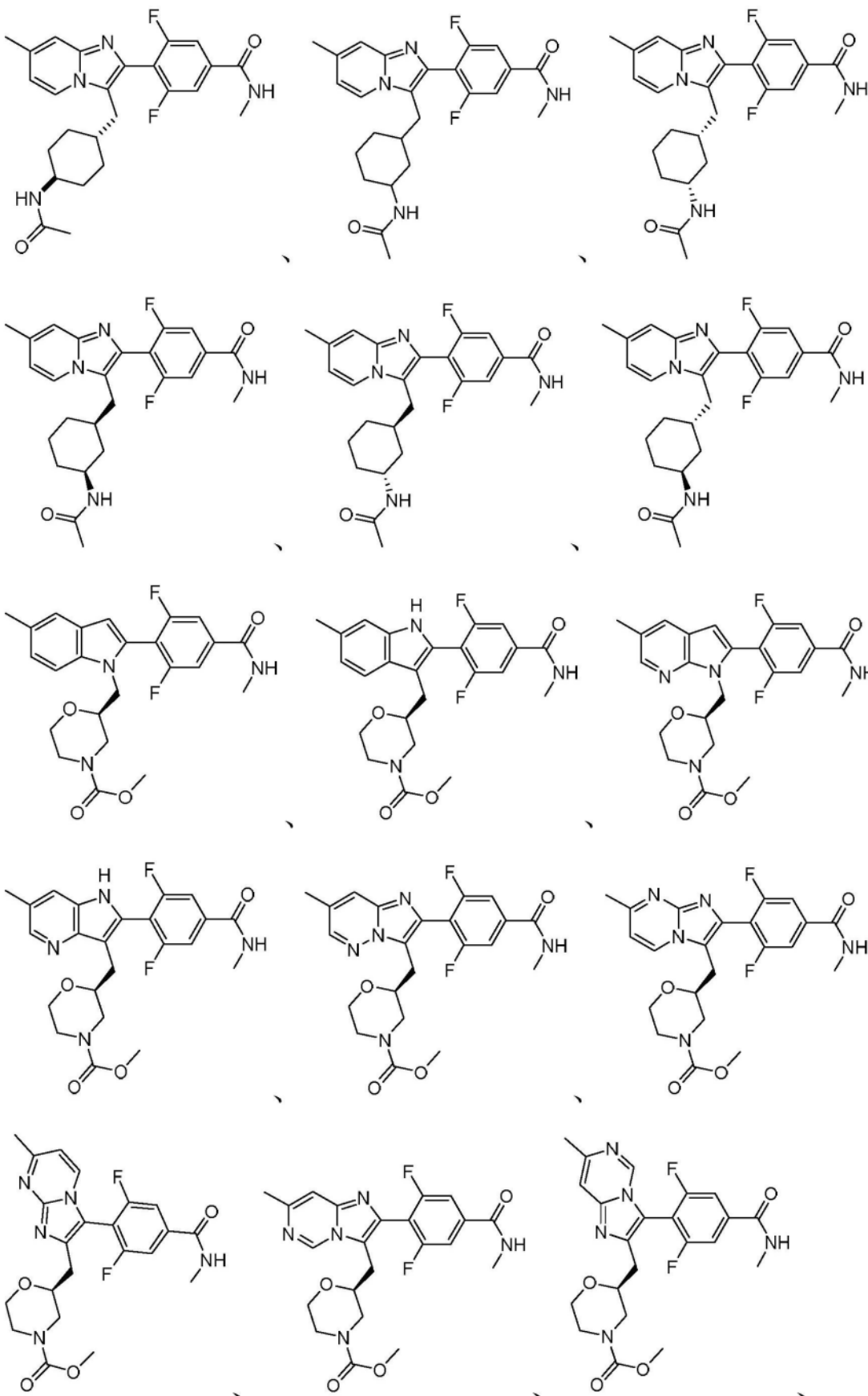
[0392]



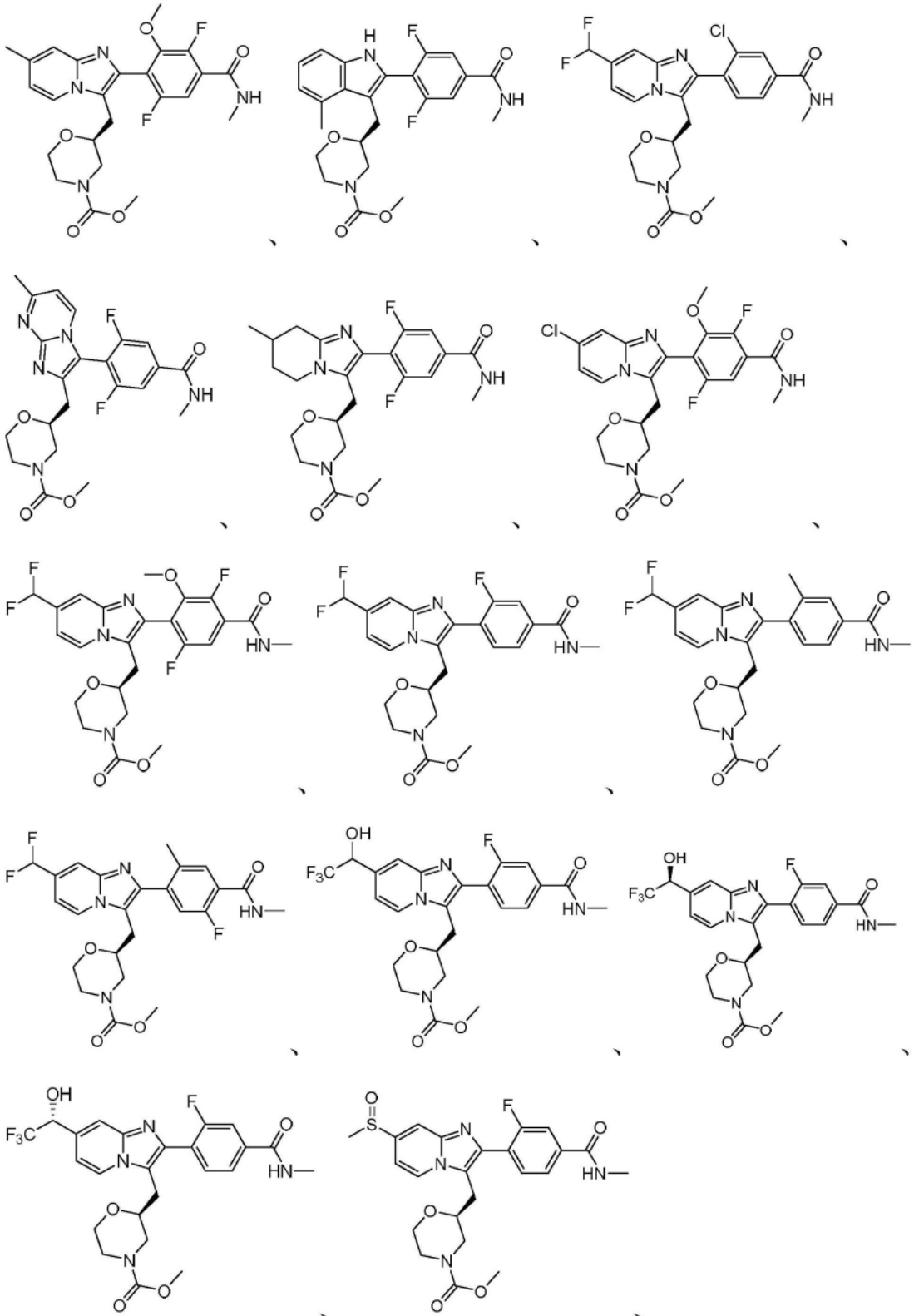
[0393]



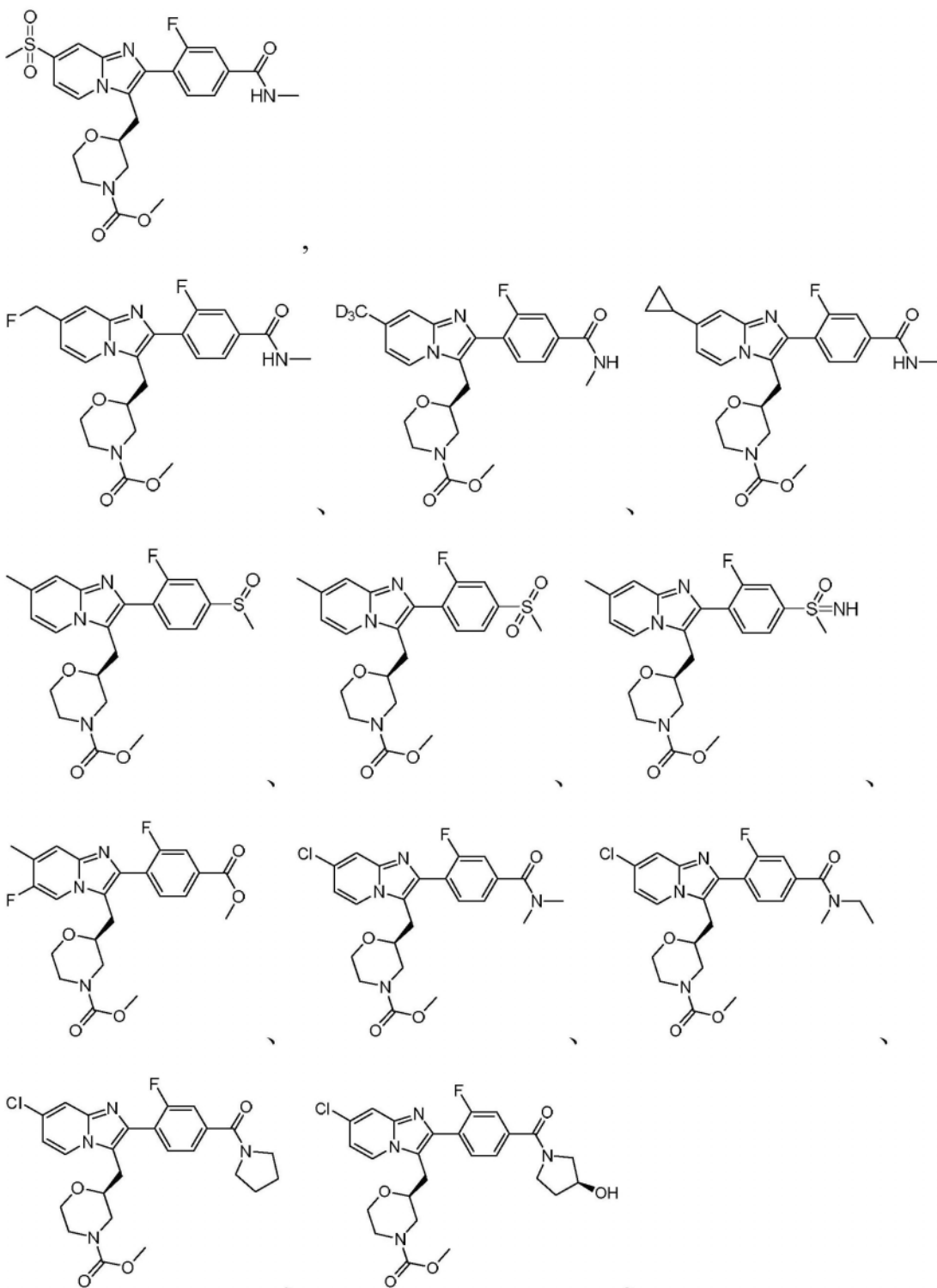
[0394]

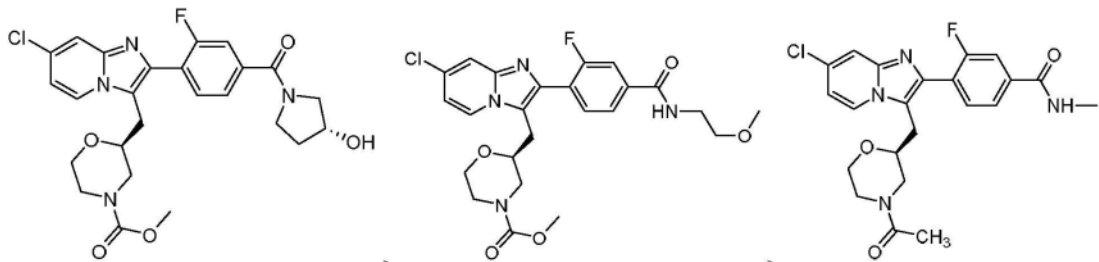


[0395]

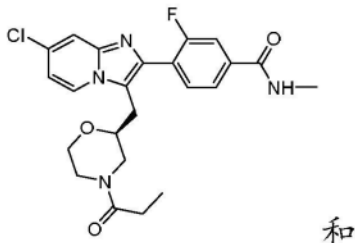


[0396]

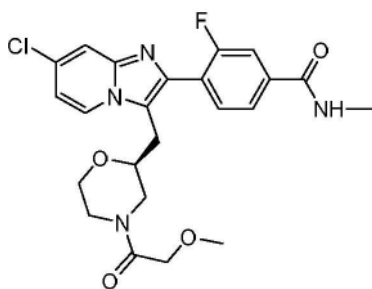




[0397]



和



[0398]

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0399] 在某些实施方案中,通过一种或多种前述方法使用的公开的化合物是本文所述的属化合物、亚属化合物或具体化合物之一,例如本文所述的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物。

[0400] 化合物的制备本文所述方法中使用的化合物是根据美国专利号9,598,409中公开的方法制备的,该专利通过引用整体并入本文,或通过已知的有机合成技术,从可市售的化学品和/或从化学文献中描述的化合物开始。市售化学品获自标准商业来源,包括Acros Organics (Geel,Belgium)、Aldrich Chemical (Milwaukee,WI,包括Sigma Chemical和Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park,UK)、Ark Pharm,Inc. (Libertyville,IL)、Avocado Research (Lancashire,U.K.)、BDH Inc. (Toronto,Canada)、Bionet (Cornwall,U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester,PA)、Combi-blocks (San Diego,CA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge,NY)、eMolecules (San Diego,CA)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh,PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire,UK)、Frontier Scientific (Logan,UT)、ICN Biomedicals,Inc. (Costa Mesa,CA)、Key Organics (Cornwall,U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham,NH)、Matrix Scientific, (Columbia,SC)、Maybridge Chemical Co.Ltd. (Cornwall,U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem,UT)、Pfaltz&Bauer, Inc. (Waterbury,CN)、Polyorganix (Houston,TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford,IL)、Riedel de Haen AG (Hanover,Germany)、Ryan Scientific,Inc. (Mount Pleasant,SC)、Spectrum Chemicals (Gardena,CA)、Sundia Meditech, (Shanghai,China)、TCI America (Portland,OR)、Trans World Chemicals,Inc. (Rockville,MD)和WuXi (Shanghai,China)。

[0401] 详述可用于制备本文所述化合物的反应物的合成或提供对描述制备的文章的参

考的合适参考书和论文包括例如,“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley&Sons, Inc., New York; S.R.Sandler等人,“Organic Functional Group Preparations”, 第二版, Academic Press, New York, 1983; H.O.House,“Modern Synthetic Reactions”, 第二版, W.A.Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T.L.Gilchrist,“Heterocyclic Chemistry”, 第二版, John Wiley&Sons, New York, 1992; J.March,“Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 第四版, Wiley-Interscience, New York, 1992。详述可用于制备本文所述化合物的反应物的合成或提供对描述所述制备的文章的参考的其他合适参考书和论文包括例如Fuhrhop, J.和Penzlin G.“Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, 第二修订和扩大版(1994) John Wiley&Sons ISBN:3-527-29074-5; Hoffman, R.V.“Organic Chemistry, An Intermediate Text”(1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R.C.“Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations”第二版(1999) Wiley-VCH, ISBN:0-471-19031-4; March, J.“Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure”第四版(1992) John Wiley& Sons, ISBN:0-471-60180-2; Otera, J. (editor)“Modern Carbonyl Chemistry”(2000) Wiley-VCH, ISBN:3-527-29871-1; Patai, S.“Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups”(1992) Interscience ISBN:0-471-93022-9; Solomons, T.W.G.“Organic Chemistry”第七版(2000) John Wiley&Sons, ISBN:0-471-19095-0; Stowell, J.C.,“Intermediate Organic Chemistry”第二版(1993) Wiley-Interscience, ISBN:0-471-57456-2;“Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann’s Encyclopedia”(1999) John Wiley&Sons, ISBN:3-527-29645-X, 在8卷中;“Organic Reactions”(1942-2000) John Wiley&Sons, 在超过55卷中;和“Chemistry of Functional Groups” John Wiley&Sons, 在73卷中。

[0402] 具体的和类似的反应物也通过由美国化学学会的化学文摘服务处制备的已知化学品的索引来鉴定,其可在大多数公共和大学图书馆以及通过在线数据库(可联系华盛顿特区的美国化学学会以获得更多细节)获得。目录中已知但不可商购的化学品任选地由定制化学合成机构制备,其中许多标准化学品供应机构(例如,上文列出的那些)提供定制合成服务。本文所述化合物的药用盐的制备和选择的参考文献是P.H.Stahl&C.G.Wermuth“Handbook of Pharmaceutical Salts”, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002。

[0403] 本文公开的化合物的其他形式

[0404] 异构体

[0405] 此外,在一些实施方案中,本文所述的化合物作为几何异构体存在。在一些实施方案中,本文所述的化合物具有一个或多个双键。本文提供的化合物包括所有顺式异构体(cis isomer)、反式异构体(trans isomer)、顺式异构体(syn isomer)、反式异构体(antiisomer)、反式异构体(entgegen isomer)和顺式异构体(zusammen isomer)及其相应的混合物。在一些情况下,化合物作为互变异构体存在。本文所述的化合物包括本文所述式内的所有可能的互变异构体。在一些情况下,本文所述的化合物具有一个或多个手性中心,并且每个中心以R构型或S构型存在。本文所述的化合物包括所有非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式以及其相应的混合物。在本文提供的化合物和方法的另外的实施方案

中,由单个制备步骤、组合或互变产生的对映异构体和/或非对映异构体的混合物可用于本文所述的应用。在一些实施方案中,通过使化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应以形成一对非对映异构化合物,分离非对映异构体并回收光学纯的对映异构体,将本文所述的化合物制备为其单独的立体异构体。在一些实施方案中,优选可离解的络合物(例如,结晶非对映异构体盐)。在一些实施方案中,非对映异构体具有不同的物理性质(例如,熔点、沸点、溶解度、反应性等)并且通过利用这些差异进行分离。在一些实施方案中,非对映体通过手性色谱法分离或优选通过基于溶解度差异的分离/拆分技术分离。在一些实施方案中,然后通过不会导致外消旋化的任何实用方法回收光学纯的对映异构体以及拆分剂。

[0406] 标记的化合物在一些实施方案中,本文所述的化合物以其同位素标记的形式存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用此类同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用作为药物组合物的此类同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。因此,在一些实施方案中,本文公开的化合物包括同位素标记的化合物,其与本文所述的那些相同,但事实上一个或多个原子被具有与自然界中通常发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替代。掺入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,例如,分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有上述同位素和/或其他原子的其他同位素的本文所述的化合物及其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、水合物或衍生物在本发明的范围内。某些同位素标记的化合物,例如掺入放射性同位素如 ^3H 和 ^{14}C 的那些,可用于药物和/或底物组织分布测定。氘化的,即, ^3H 和碳-14,即由于其易于制备和可检测性,特别优选 ^{14}C 同位素。此外,用重同位素例如氘(即 ^2H)取代产生某些治疗优势,这是由于代谢稳定性更高,例如体内半衰期延长或剂量需求降低。在一些实施方案中,通过任何合适的方法制备同位素标记的化合物、其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、水合物或衍生物。

[0407] 在一些实施方案中,本文所述的化合物通过其他方式标记,包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[0408] 药学上可接受的盐

[0409] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以其药学上可接受的盐的形式存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用此类药学上可接受的盐治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用此类药学上可接受的盐作为药物组合物来治疗疾病的方法。

[0410] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有酸性或碱性基团,并且因此与许多无机或有机碱以及无机和有机酸中的任一种反应,以形成药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这些盐在本发明化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或通过使纯化的游离形式的化合物与合适的酸或碱单独反应并分离由此形成的盐来制备。

[0411] 前药

[0412] 在一些实施方案中,本文所述的化合物被配制为在体内转化为活性形式以改变特定药剂的生物分布或药代动力学的药剂。例如,羧酸基团可以例如用甲基或乙基酯化以产生酯。当将酯施用于受试者时,酯被酶促或非酶促、还原性、氧化性或水解性裂解以显露出阴离子基团。阴离子基团可以用部分(例如,酰氧基甲基酯)酯化,这些部分被裂解以显露出中间体试剂,该中间体试剂随后分解以产生活性剂。前药部分可在体内通过酯酶或通过其他

机制代谢成羧酸。或者,可将其他官能团修饰成前药形式。例如,可将胺基转化成可在体内裂解的氨基甲酸酯或酰胺。

[0413] 溶剂化物

[0414] 在一些实施方案中,本文所述的化合物作为溶剂化物存在。本发明提供了通过施用这样的溶剂化物来治疗疾病的方法。本发明还提供了通过以药物组合物的形式施用这样的溶剂化物来治疗疾病的方法。

[0415] 溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且在一些实施方案中,在与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等结晶的过程中形成。当溶剂是水时形成水合物或者当溶剂是醇时形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物在本文所述的方法中方便地制备或形成。仅举例来说,本文所述的化合物的水合物方便地通过使用包括但不限于二噁烷、四氢呋喃或甲醇的有机溶剂从水性/有机溶剂混合物中重结晶来制备。此外,本文提供的化合物以非溶剂化以及溶剂化形式存在。通常,出于本文提供的化合物和方法的目的,溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

[0416] 药物组合物

[0417] 在某些实施方案中,本文所述的化合物作为纯化学品施用。在其他实施方案中,本文所述的化合物与药学上合适的或可接受的载体(本文也称为药学上合适的(或可接受的)赋形剂、生理学上合适的(或可接受的)赋形剂或生理学上合适的(或可接受的)载体)组合,该载体基于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro,第21版.Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))中所述的所选择的施用途径和标准药学实践而选择。

[0418] 因此,本文提供了一种包含至少一种本文所述的化合物或药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物。如果载体与组合物的其他成分相容并且对组合物的接受者(即,受试者)无害,则载体(或赋形剂)是可接受的或合适的。

[0419] 一个实施方案提供了一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐。

[0420] 另一个实施方案提供了一种基本上由药学上可接受的载体和式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐组成的药物组合物。

[0421] 在某些实施方案中,如本文所述的化合物是基本上纯的,因为其含有小于约5%、或小于约1%、或小于约0.1%的其他有机小分子,例如在合成方法的一个或多个步骤中产生的污染性中间体或副产物。

[0422] 这些制剂包括适合于口服、局部、含服、肠胃外(例如,皮下、肌内、皮内或静脉内)或气雾剂施用的那些。

[0423] 示例性的药物组合物以药物制剂的形式使用,例如以固体、半固体或液体形式,其包括一种或多种公开的化合物作为活性成分,与适合于外部、肠内或肠胃外应用的有机或无机载体或赋形剂混合。在一些实施方案中,将活性成分与例如用于片剂、丸剂、胶囊剂、栓剂、溶液剂、乳剂、混悬剂和适合使用的任何其他形式的通常无毒的药学上可接受的载体混合。药物组合物中包含的活性目标化合物的量足以对疾病的过程或状况产生所需的效果。

[0424] 在一些实施方案中,本文所述的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物以适于局部施用以治疗或预防皮肤疾病、病症或病况的生物相容形式施用于受试者。“适于局部施用的生物相容形式”是指待施用的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物的形式,其中抑制剂的治疗效果超过任何毒性作用。本文所述的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物的施用可以是任何药理学形式,包括治疗有效量的单独的或与药学上可接受的载体组合的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物。

[0425] 式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物的局部施用可以以气雾剂、半固体药物组合物、粉末或溶液的形式存在。术语“半固体组合物”是指软膏剂、乳膏剂、油膏剂、胶冻剂或适用于皮肤的基本上类似稠度的其他药物组合物。半固体组合物的实例在由Lea and Febiger(1970)出版的Lachman、Lieberman和Kanig的The Theory and Practice of Industrial Pharmacy的第17章和由Mack出版公司出版的Remington's Pharmaceutical Sciences的第15版(1975)的第67章中给出。

[0426] 表皮或皮肤贴剂是另一种用于透皮递送本文所述的治疗或药物组合物的方法。贴剂可提供吸收增强剂如DMSO以增加化合物的吸收。贴剂可包括控制药物递送至皮肤的速率的那些。贴剂可提供多种给药系统,分别包括储库系统(reservoir system)或整体单层系统(monolithic system)。该储库设计可以例如具有四层:直接接触皮肤的粘合剂层、控制药物分子扩散的控制膜、药物分子储库和防水背衬。这种设计在指定的时间段内递送均匀量的药物,递送速率必须小于不同类型皮肤的饱和极限。例如,整体单层设计通常仅具有三层:粘合剂层、含有所述化合物的聚合物基质和防水背衬。这种设计为皮肤带来了饱和量的药物。因此,递送由皮肤控制。当贴剂中的药物量减少到饱和水平以下时,递送速率下降。在一个实施方案中,局部组合物可以例如采取基于聚丙烯酸或聚丙烯酰胺的水凝胶的形式;作为软膏剂,例如以聚乙二醇(PEG)作为载体,如标准软膏剂DAB8(50% PEG 300,50% PEG 1500);或作为乳剂,尤其是基于油包水或水包油的微乳剂,任选地添加有脂质体。合适的渗透促进剂(夹带剂)包括亚砷衍生物,例如二甲亚砷(DMSO)或癸基甲基亚砷(癸基-MSO)和卡必醇(二甘醇单乙醚)或环糊精;以及吡咯烷酮,例如2-吡咯烷酮、N-甲基-2-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮-5-羧酸或生物可降解的N-(2-羟乙基)-2-吡咯烷酮及其脂肪酸酯;脲衍生物,例如十二烷基脲、1,3-二(十二烷基)脲和1,3-二苯基脲;萜烯,例如D-柠檬烯、薄荷酮、 α -萜品醇、香芹酮、氧化柠檬烯或1,8-桉油醇。

[0427] 软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂还可含有赋形剂,例如淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸和滑石或其混合物。粉剂和喷雾剂还可以含有赋形剂,例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。纳米晶抗微生物金属的溶液可以通过常规用于制备气溶胶药物的任何已知方法转化成气溶胶或喷雾剂。通常,这种方法包括加压或提供用于加压溶液容器的装置,通常使用惰性载气,并使加压气体

通过小孔。喷雾剂可另外含有常规推进剂,例如氯氟烃和挥发性未取代的烃如丁烷和丙烷。

[0428] 在用于制备固体组合物如片剂的一些实施方案中,将主要活性成分与药物载体例如常规压片成分如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶和其他药物稀释剂例如水混合,以形成含有所公开的化合物或其非毒性药学上可接受的盐的均匀混合物的固体预制剂组合物。当将这些预配制组合物称为均质时,是指活性成分均匀地分散在整个组合物中,使得组合物容易细分成同等有效的单位剂型,例如片剂、丸剂和胶囊。

[0429] 在用于口服施用的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、粉剂、颗粒剂等)中,将主题组合物与一种或多种药学上可接受的载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下中的任一种混合:(1)填充剂或增量剂,例如淀粉、纤维素、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,例如羧甲基纤维素、羟丙甲纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)湿润剂,例如甘油;(4)崩解剂,例如交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,例如石蜡;(6)吸收促进剂,例如季铵化合物;(7)湿润剂,例如多库酯钠、鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸收剂,例如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物;以及(10)着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,在一些实施方案中,组合物包含缓冲剂。在一些实施方案中,类似类型的固体组合物也用作使用诸如乳糖或牛奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0430] 在一些实施方案中,片剂通过任选地与一种或多种辅助成分一起压缩或模制来制备。在一些实施方案中,使用粘合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,羟乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂制备压制片剂。在一些实施方案中,通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的主题组合物的混合物来制备模制片剂。在一些实施方案中,片剂和其他固体剂型(例如糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂)用包衣和壳(例如肠溶衣和其他包衣)刻痕或制备。

[0431] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液以及粉末。用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除了对象组合物之外,在一些实施方案中,液体剂型含有惰性稀释剂如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯、环糊精及其混合物。

[0432] 在一些实施方案中,除主题组合物外,悬浮液还含有混悬剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶及其混合物。

[0433] 在一些实施方案中,除主题组合物之外,粉剂和喷雾剂还含有赋形剂,例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。在一些实施方案中,喷雾剂另外含有常规推进剂,例如氯氟烃和挥发性未取代的烃如丁烷和丙烷。

[0434] 本文公开的组合物和化合物可选地通过气雾剂施用。这通过制备含有所述化合物的水性气雾剂、脂质体制剂或固体颗粒来实现。在一些实施方案中,使用非水性(例如,碳氟

化合物推进剂) 悬浮液。在一些实施方案中,使用声波喷雾器是因为它们使药剂暴露于剪切最小化,剪切导致包含在主题组合物中的化合物降解。通常,水性气雾剂通过将主题组合物在水溶液或悬浮液与常规药学上可接受的载体和稳定剂一起配制来制备。载体和稳定剂根据具体主题组合物的要求而变化,但通常包括非离子表面活性剂(吐温、普朗尼克或聚乙二醇)、无害蛋白质如血清白蛋白、脱水山梨糖醇酯、油酸、卵磷脂、氨基酸如甘氨酸、缓冲剂、盐、糖或糖醇。气雾剂通常由等渗溶液制备。

[0435] 适于肠胃外施用的药物组合物包含主题组合物与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液或在临用前重构为无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末的组合,其在一些实施方案中含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质或混悬剂或增稠剂。

[0436] 用于药物组合物的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物、植物油(例如橄榄油)和可注射的有机酯(例如油酸乙酯和环糊精)。例如,通过使用包衣材料如卵磷脂,通过在分散体的情况下保持所需的粒度,以及通过使用表面活性剂来保持适当的流动性。

[0437] 包含至少一种本文所述的化合物的组合物的剂量根据患者(例如人)的病况,即疾病的阶段、一般健康状况、年龄和其他因素而不同。

[0438] 药物组合物以适于待治疗(或预防)的疾病的方式施用。合适的剂量和合适的施用持续时间和频率将由诸如患者的状况、患者疾病的类型和严重性、活性成分的具体形式和施用方法等因素决定。通常,合适的剂量和治疗方案提供了足以提供治疗和/或预防益处(例如,改善的临床结果,例如更频繁的完全或部分缓解,或更长的无病和/或总体存活,或减轻症状严重性)的量的组合物。最佳剂量通常使用实验模型和/或临床试验来确定。在一些实施方案中,最佳剂量取决于患者的身体质量、体重或血容量。

[0439] 口服剂量通常为约1.0mg至约1000mg,每天一至四次或更多次。

[0440] 方法

[0441] 疼痛

[0442] P2X3在伤害感受性、小直径感觉神经元(即,由疼痛或损伤刺激的神元)上选择性表达,这与疼痛敏感性中的作用一致。并且已经报道阻断P2X3受体在慢性炎性和神经性疼痛的动物模型中具有镇痛作用。Jarvis等人,PNAS,99,17179-17184(2002)。因此,认为降低P2X3水平或活性的方法可用于调节受疼痛困扰的对象的痛觉。

[0443] 在一些实施方案中,提供了一种用于在有需要的哺乳动物中治疗疼痛的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,疼痛是炎症和疼痛。在一些实施方案中,疼痛是神经性疼痛。在一些实施方案中,疼痛是慢性疼痛。

[0444] 尿路病症

[0445] 据报道,P2X3参与控制膀胱容量反射的传入通路。因此,抑制P2X3可具有治疗尿液储存和排泄病症如膀胱过度活动症的治疗潜力。Cockayne等人,Nature,vol.407,pp.1011-1015(2000)。最近研究的结果还表明P2X2/3主要在膀胱感觉神经元中表达(超过P2X3),并且可能在膀胱充盈和伤害感受的感知中起作用。Zhong等人,Neuroscience,vol.120,

pp. 667-675 (2003)。

[0446] 在一些实施方案中,提供了一种用于在有需要的哺乳动物中治疗尿路病症的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,尿路病症包括神经源性膀胱过度活动症、非神经源性膀胱过度活动症、间质性膀胱炎、前列腺炎、前列腺痛和良性前列腺增生。

[0447] 在一些实施方案中,提供了一种减少或预防有需要的哺乳动物中不受控制的尿液损失的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,不受控制的尿液损失与急迫性尿失禁、咳嗽性尿失禁、压迫性尿失禁、溢流性尿失禁、功能性尿失禁、神经源性尿失禁、前列腺切除术后尿失禁、尿急、夜尿症和遗尿症有关。

[0448] 咳嗽大多数引发咳嗽的刺激都影响上呼吸道(例如强烈的气味/烟雾、冷空气、鼻后滴漏、胃食管反流的吸入、说话)。此外,咳嗽受体的最大浓度是在喉、隆突和大中型支气管的分叉处。这些观察结果表明上呼吸道在咳嗽中起主要作用。因此,鉴于上呼吸道受主要表达P2X3通道的颈静脉C纤维支配,这表明P2X3同源三聚体受体负责咳嗽反射敏感性的增加。在一些实施方案中,提供了一种用于在有需要的哺乳动物中治疗咳嗽的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,咳嗽是急性咳嗽或慢性咳嗽。在一些实施方案中,咳嗽与选自以下的疾病、病症或病况相关:慢性阻塞性肺病、哮喘、结核病、支气管炎、支气管扩张、化脓性肺病、呼吸道恶性肿瘤、过敏反应、囊性纤维化、肺纤维化、呼吸道炎症、肺气肿、肺炎、肺癌、肺肿瘤形成、咽喉痛、普通感冒、流感、呼吸道感染、支气管收缩、结节病、上呼吸道的病毒或细菌感染、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂疗法、吸烟者咳嗽、慢性非生产性咳嗽、肿瘤性咳嗽、由于胃食管反流以及吸入刺激物、烟雾、雾霾、灰尘或空气污染物引起的咳嗽。

[0449] 瘙痒症

[0450] 可以通过机械、热和化学方法诱导产生瘙痒的刺激,这些刺激由支配皮肤的传入神经元感测并传递至丘脑用于处理和反射启动。刺激和传入传输通过多种传入神经元(瘙痒感受神经元)起作用,这些传入神经元是在分子表型上与皮肤中的疼痛感测神经元部分重叠的群体。瘙痒神经元可对多种刺激作出反应,但病理性瘙痒主要由作用于皮肤中神经元末端的内源性化学试剂(例如组胺、物质P、胃泌素释放肽、白介素、神经生长因子)诱导。这些致痒剂在具有过度炎症的病症(例如,特应性皮炎、银屑病)、全身性疾病(例如,慢性肝脏和肾脏疾病)、神经性病症(例如,疱疹后瘙痒)或精神病况(例如,强迫性障碍、物质滥用)的情况下释放(Yosipovitch等人,N.Engl.J.Med.,2013,1625-1634)。瘙痒性传入神经元的特征为背根神经节的c-或a δ -纤维,其支配皮肤组织并与脊髓形成突触。皮肤中的c-和a δ -纤维末端表达响应致痒化学试剂以引发传递至CNS的动作电位的受体。这些神经元还表达P2X3阳离子通道,其调节神经元对致痒刺激的兴奋的敏感性。值得注意的是,P2X3通道

在MgprA3+神经元的细胞膜上共表达,所述神经元是支配皮肤的主要的瘙痒性神经元表型,并且这些神经元的数量在慢性瘙痒的小鼠模型中增加(Han等人,Nat.Neurosci.,2013,174-182;Zhao等人,J.Clin.Invest.,2013,4769-4780)。

[0451] P2X3通道是神经元兴奋性调节剂,其通过ATP、神经递质和具有促炎性质的细胞外信使的局部释放而活化。ATP作为一种重要的化学信使,在多种病理条件下被神经元和非神经元细胞类型过量释放(Burnstock,Front.Pharmacol.,2017,661;Burnstock,Biochem.Pharmacol.,2017,doi:10.1016/j.bcp.2017.07.016)。因此,ATP释放的增加可导致传入性瘙痒神经元的超兴奋性和对皮肤中病理性释放的任何致痒剂的敏感性提高。总之,通过病理性ATP释放起作用的P2X3通道可能是调节传入神经元对瘙痒感觉的敏感性的潜在相关靶标。它们的抑制作用可以提供一种抑制各种疾病中对瘙痒的外周超敏反应的方法,其具有独立于作用于瘙痒受体的病理刺激的广泛机制。

[0452] 在一些实施方案中,提供了一种用于在有需要的哺乳动物中治疗瘙痒症的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,瘙痒症与炎性皮肤病、感染性皮肤病、自身免疫性皮肤病或妊娠相关皮肤病相关。在一些实施方案中,瘙痒症与选自以下的炎症性皮肤病相关:特应性皮炎、变应性、刺激性接触性皮炎、干燥性皮炎、钱币状和出汗不良性皮炎、扁平苔癣、硬化萎缩性苔癣、多形性日光疹银屑病、Grover病、黏蛋白沉积症、肥大细胞增多症和荨麻疹。在一些实施方案中,瘙痒症与选自以下的感染性皮肤病相关:真菌病、细菌和病毒感染、疥疮、虱病、昆虫叮咬和毛囊炎。在一些实施方案中,瘙痒症与选自以下的自身免疫性皮肤病相关:疱疹样皮炎(Duhring病)、大疱性类天疱疮;遗传性皮肤病、Darier病和Hailey-Hailey病。在一些实施方案中,瘙痒症与选自以下的妊娠相关皮肤病相关:妊娠多形性疹(PEP)、妊娠特应性皮炎、妊娠性类天疱疮、瘤形成和皮肤T细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,瘙痒症与结节性痒疹相关。在一些实施方案中,瘙痒症与肾病或治疗肾病的治疗程序相关。在一些实施方案中,瘙痒症与慢性肾病相关。在一些实施方案中,瘙痒症与治疗肾病的治疗程序相关,其中治疗肾病的治疗程序选自血液透析和腹膜透析。在一些实施方案中,瘙痒症与医疗程序或治疗相关。在一些实施方案中,瘙痒症与使用选自阿片类药物、抗疟疾药物、抗癌疗法和表皮生长因子受体抑制剂的药物进行的药物治疗相关。

[0453] 子宫内膜异位症

[0454] 与子宫内膜异位症相关的疼痛归因于子宫腔外部包埋有神经纤维的功能性子官内膜异位病变。传入感觉纤维和促炎介质与子宫内膜异位症相关的疼痛相关。特别地,患有子宫内膜异位症的女性在腹膜液和子宫内膜异位病变中具有升高水平的促炎性细胞因子,如白介素(IL)-1 β 、IL-6、前列腺素(PG)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和神经生长因子(NGF)。子宫内膜异位腹膜炎性微环境中的炎性介质通过刺激子宫内膜异位损伤内受神经支配的感觉神经纤维(包括C-或A δ -纤维)而激活传入神经元上的伤害感受器(nociceptive receptor),提供感觉神经元的敏化并最终触发疼痛信号级联。在一些情况下,抗炎剂提供疼痛缓解。然而,这些药物通常对疼痛症状的缓解作用很小,并且可能会出现复发和严重的副作用(Ding等人,PloS one,2017,12(9),1-17;Yuan等人,Int.J.Nanomed.,2017,8171-

8183)。

[0455] 在子宫腔外的子宫内膜异位损伤中发现的传入神经元由背根神经节的C-或A δ -纤维组成并与脊髓形成突触。C-或A δ -纤维末端表达响应促炎介质以引发传递至CNS的动作电位的受体。由这些神经元表达的该信号传导途径的重要转导体是P2X3阳离子通道。值得注意的是,P2X3通道在小直径和中等直径感觉神经元的细胞膜上共表达,这些感觉神经元是有害刺激的关键疼痛传感器。此外,P2X3在子宫内膜异位的子宫内膜和子宫内膜异位病变中的表达显著高于正常子宫内膜组织,并且二者均与子宫内膜异位症相关的疼痛呈正相关。(Han等人,Nat.Neurosci.,2013,174-182;Vilotti等人,PloS one,2013,8(11):e81138;Ding等人,PloS one,2017,12(9),1-17)。

[0456] 在病理生理条件下,由炎性介质调节的ATP释放的增加可导致P2X3的活化,导致位于子宫腔外的子宫内膜中的传入神经元的超兴奋性和对子宫内膜异位症相关疼痛的敏感性提高。总之,通过病理性ATP释放起作用的P2X3通道可能是调节与子宫内膜异位症相关疼痛偶联的传入神经元的敏感性的潜在相关靶标。它们的抑制提供了减轻由子宫内膜异位症和子宫内膜异位症样症状引起的疼痛的方法(Yuan等人,Int.J.Nanomed.,2017,8171-8183)。

[0457] 在一些实施方案中,提供了一种在有需要的哺乳动物中治疗子宫内膜异位症、子宫内膜异位症相关疼痛和子宫内膜异位症相关症状的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,提供了一种用于在有需要的哺乳动物中治疗子宫内膜异位症的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,提供了一种用于在有需要的哺乳动物中治疗子宫内膜异位症相关疼痛的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一方面,提供了一种用于在有需要的哺乳动物中治疗子宫内膜异位症相关症状的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,子宫内膜异位症相关症状选自痛经、性交困难、排尿困难和大便困难。

[0458] 药物组合

[0459] 本文还考虑了联合治疗,例如,共同施用所公开的化合物和另外的活性剂,作为旨在提供来自这些治疗剂的共同作用的有益效果的特定治疗方案的一部分。组合的有益效果包括但不限于由治疗剂的组合产生的药代动力学或药效学协同作用。这些治疗剂的组合施用通常在限定的时间段内进行(通常为周、月或年,取决于所选择的组合)。联合治疗旨在包括以顺序方式施用多种治疗剂,即,其中每种治疗剂在不同时间施用以及以基本上同时的方式施用这些治疗剂或至少两种治疗剂。

[0460] 基本上同时施用例如通过向受试者施用单一制剂或组合物(例如,具有固定比率的每种治疗剂的片剂或胶囊)或每种治疗剂的多个单一制剂(例如,胶囊)来实现。通过任何合适的途径,包括但不限于口服途径、静脉内途径、肌内途径和通过粘膜组织直接吸收,实现各治疗剂的顺序或基本上同时施用。治疗剂通过相同途径或不同途径施用。例如,所选择的组合的第一治疗剂通过静脉内注射施用,而组合的其他治疗剂口服施用。或者,例如,口服施用所有治疗剂或通过静脉内注射施用所有治疗剂。

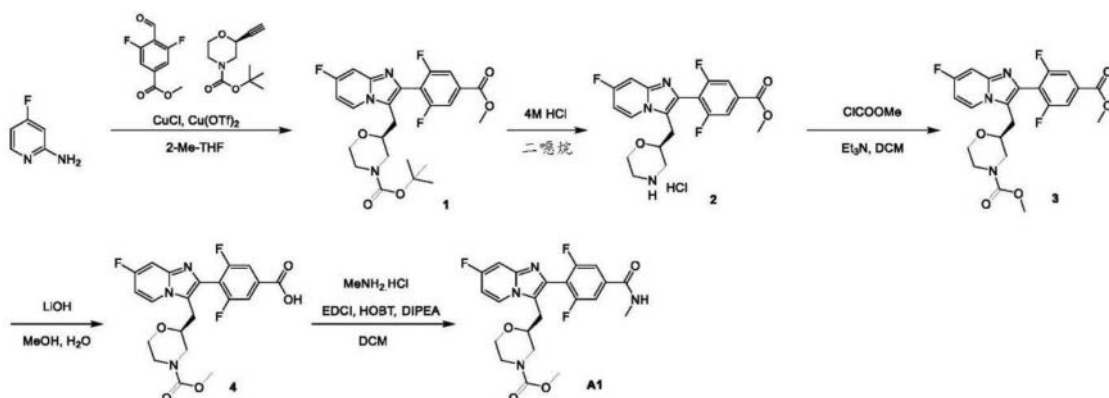
[0461] 在一些实施方案中,提供了一种在有需要的哺乳动物中治疗与P2X3活性相关的病症的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物,其还包括向哺乳动物施用一种或多种另外的药剂。在一些实施方案中,提供了一种在有需要的哺乳动物中治疗疼痛的方法,该方法包括向哺乳动物施用式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物,还包括向哺乳动物施用一种或多种另外的药剂。在一些实施方案中,提供了一种在有需要的哺乳动物中治疗尿路病症的方法,该方法包括向哺乳动物施用式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物,其还包括向哺乳动物施用一种或多种另外的药剂。在一些实施方案中,提供了一种在有需要的哺乳动物中治疗或预防尿液损失的方法,该方法包括向哺乳动物施用式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物,其还包括向哺乳动物施用一种或多种另外的药剂。在一些实施方案中,提供了一种在有需要的哺乳动物中治疗咳嗽的方法,所述方法包括向哺乳动物施用式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物,还包括向哺乳动物施用一种或多种另外的药剂。在一些实施方案中,提供了一种在有需要的哺乳动物中治疗瘙痒症的方法,该方法包括向哺乳动物施用式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物,还包括向哺乳动物施用一种或多种另外的药剂。在一些实施方案中,提供了一种在有需要的哺乳动物中治疗子宫内膜异位症、子宫内膜异位症相关疼痛和子宫内膜异位症相关症状的方法,该方法包括向哺乳动物施用式(I)、(Ia)、(Ia')、(Ia'')、(II)、(IIa)、(IIa')、(IIa'')、(III)、(IIIa)、(IIIa')、(IIIa'')、(IV)、(IVa)、(IVa')、(IVa'')、(V)、(Va)、(Va')或(Va'')的化合物,还包括向哺乳动物施用一种或多种另外的药剂。

[0462] 在一些实施方案中,另外的药剂为NK-1拮抗剂。在一些实施方案中,NK-1拮抗剂选自司洛匹坦、阿瑞匹坦、卡索匹坦、达匹坦、依洛匹坦、福沙匹坦、拉奈匹坦、马罗匹坦、奈妥匹坦、nolpitant、奥维匹坦、罗拉匹坦、维替匹坦、沃氟匹坦、AV-818、BIIF 1149CL、CP122, 721、DNK-333、GSK-424887、L-733060、L-759274、LY-686017、M516102和TA-5538。在一些实施方案中,一种或多种另外的药剂选自激素避孕药、非甾体抗炎剂(NSAID)、前列腺素E合酶(PTGES)抑制剂、白介素-1受体相关激酶4(IRAK4)抑制剂、前列腺素类EP4受体拮抗剂、醛酮还原酶1C3(AKR1C3)抑制剂和催乳素受体(PRLR)拮抗剂。在一些实施方案中,另外的药剂为

Bn	苄基
BOC 或 Boc	氨基甲酸叔丁酯
CDI	1,1'-羰基二咪唑
Cy	环己基
DCE	二氯乙烷 (ClCH ₂ CH ₂ Cl)
DCM	二氯甲烷 (CH ₂ Cl ₂)
DIPEA 或 DIEA	二异丙基乙胺
DMAP	4-(<i>N,N</i> -二甲基氨基)吡啶
DMF	二甲基甲酰胺
DMA	<i>N,N</i> -二甲基乙酰胺
DMSO	二甲亚砷
equiv	当量
Et	乙基
EtOH	乙醇
[0470] EA 或 EtOAc	乙酸乙酯
HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑并 [4,5- <i>b</i>]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐
HPLC	高效液相色谱
LAH	氢化铝锂
Me	甲基
MeOH	甲醇
MS	质谱
NMM	<i>N</i> -甲基吗啉
NMR	核磁共振
PMB	对甲氧基苄基
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱

[0471] I. 化学合成除非另有说明,试剂和溶剂按从商业供应商收到的原样使用。使用无水溶剂和烘干的玻璃器皿进行对水分和/或氧气敏感的合成转化。产率未优化。反应时间是近似的并且不是最优化的。除非另有说明,柱色谱和薄层色谱 (TLC) 在硅胶上进行。光谱以 ppm(δ) 表示,偶合常数 (J) 以赫兹表示。对于质子光谱,溶剂峰用作参考峰。

[0472] 实施例1: (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A1)的合成



[0473]

[0474] 步骤1:向N-Boc-(S)-2-乙炔基吗啉(989mg, 4.68mmol)、3,5-二氟-4-甲酰基苯甲酸甲酯(937mg, 4.68mmol)和4-氟-2-氨基吡啶(500mg, 4.46mmol)的2-Me-THF(10mL)溶液中加入Cu(OTf)₂(242mg, 669μmol)和CuCl(66mg, 669μmol)。在80℃下将混合物在N₂中搅拌16h。将混合物用饱和Na₂CO₃洗涤,并用EA(10mL×2)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物,并浓缩得到化合物1(200mg, 9%)。LCMS(ESI, m/z): 506.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.34-8.32(m, 1H), 7.75-7.66(m, 2H), 7.24(d, J=2.4Hz, 1H), 6.73-6.71(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.78(s, 2H), 3.62-3.53(m, 1H), 3.44-3.31(m, 1H), 3.01-2.95(m, 2H), 2.89-2.76(m, 1H), 2.54-2.50(m, 1H), 1.47(s, 1H), 1.42(s, 9H)。

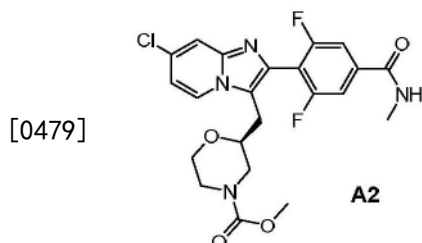
[0475] 步骤2:在20℃下将化合物1(320mg, 633μmol)的4M HCl/二噁烷(4.0mL)溶液搅拌0.5h。将混合物浓缩,得到呈黄色油状的化合物2(300mg),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LCMS(ESI, m/z): 406.2[M+H]⁺。步骤3:在0℃下向化合物2(300mg, 679μmol)的DCM(5.0mL)溶液中加入Et₃N(2.0mmol, 285μL)和氯甲酸甲酯(2.0mmol, 160μL)。在20℃下将混合物搅拌0.5h。将混合物用DCM(5mL)稀释并用H₂O(30mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物,得到化合物3(140mg, 44%)。LCMS(ESI, m/z): 464.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.34-8.31(m, 1H), 7.74-7.64(m, 2H), 7.26-7.21(m, 1H), 6.77-6.68(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.92-3.73(m, 3H), 3.68(s, 3H), 3.58-3.56(m, 1H), 3.38-3.37(m, 1H), 3.02-2.82(m, 3H), 2.64-2.58(m, 1H)。

[0476] 步骤4:向化合物3(140mg, 302μmol)的MeOH(2.0mL)溶液中加入LiOH·H₂O(25mg, 600μmol)的H₂O(0.6mL)溶液。在20℃下搅拌混合物0.5h,通过加入1M HCl水溶液将混合物调节至pH=2-3,浓缩除去MeOH,水层用CHCl₃/IPA=3/1(2×2.0mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩得到化合物4(130mg, 96%)。产品无需进一步纯化即可用于下一步。LCMS(ESI, m/z): 450.1[M+H]⁺。

[0477] 步骤5:向化合物4(130mg, 289μmol)的DCM(2.0mL)溶液中加入EDCI(166mg, 868μmol)、HOBT(117mg, 868μmol)、甲胺盐酸盐(98mg, 1.45mmol)和DIPEA(1.74mmol, 300μL)。在20℃下将混合物搅拌16h。将混合物用H₂O(4.0mL)洗涤,并将水性洗涤液用DCM(2×2.0mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,并将含有产物的级分汇集并冻干,以得到呈白色固体的化合物A1(38mg, 28%)。LCMS(ESI, m/z): 463.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.39-8.26(m, 1H), 7.49-7.36(m, 2H), 7.26-7.22(m,

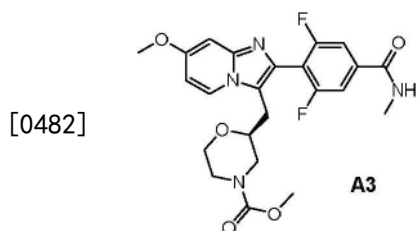
1H), 7.15-6.94 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 4.00-3.73 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.56 (d, J=2.6Hz, 1H), 3.37-3.36 (m, 1H), 3.02 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.98-2.79 (m, 3H), 2.63-2.60 (m, 1H)。

[0478] 实施例2: (S)-2-((7-氯-2-(2,6-二氟-4-(甲基-氨甲酰基)-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A2)的合成



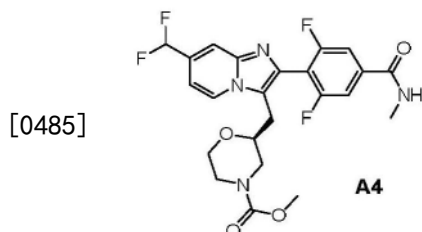
[0480] 由4-氯-2-氨基吡啶开始,通过实施例1步骤1-5中所述的方法制备化合物A2。LCMS (ESI, m/z): 479.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.29 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.61 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 3.98-3.72 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.63-3.51 (m, 1H), 3.44-3.30 (m, 1H), 3.03 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.98-2.81 (m, 3H), 2.69-2.54 (m, 1H)。

[0481] 实施例3: (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A3)的合成



[0483] 由4-甲氧基-2-氨基吡啶通过实施例1步骤1-5中所述的方法制备化合物A3。LCMS (ESI, m/z): 475.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.15 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.23-7.00 (m, 1H), 6.87 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.58-6.55 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 3.55 (br d, J=2.0Hz, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.02 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.99-2.88 (m, 3H), 2.61-2.58 (m, 1H)。

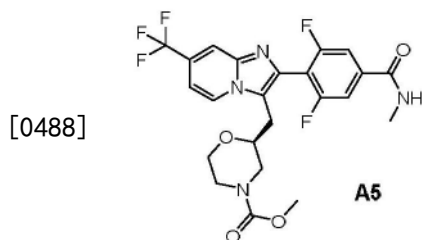
[0484] 实施例4: (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A4)的合成



[0486] 由4-二氟甲基-2-氨基吡啶通过实施例1步骤1-5中所述的方法制备化合物A4。LCMS (ESI, m/z): 495.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.45 (br d, J=7.2Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.44 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.00 (br d, J=7.2Hz, 1H), 6.84-6.56 (m, 2H), 3.86-3.79 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (br d, J=2.4Hz, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 5H), 2.95-

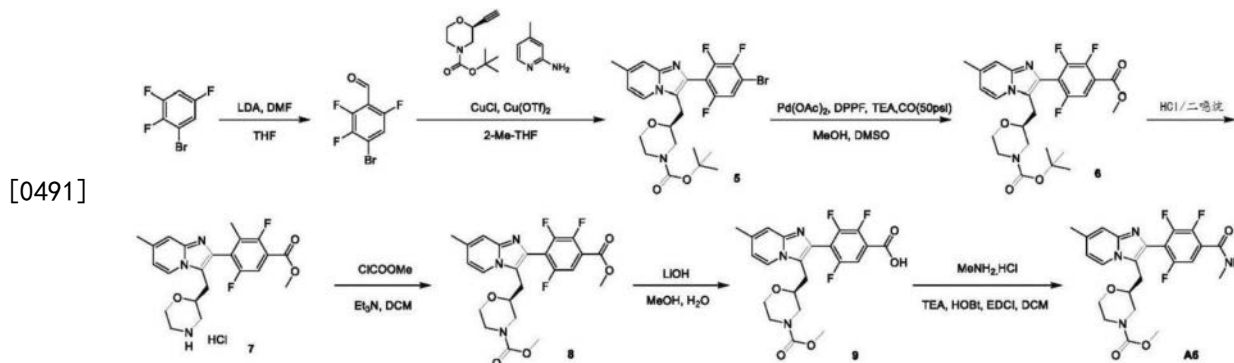
2.87(m, 1H), 2.65-2.62(m, 1H)。

[0487] 实施例5: (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A5)的合成



[0489] 由4-三氟甲基-2-氨基吡啶通过实施例1步骤1-5中所述的方法制备化合物A5。LCMS (ESI, m/z) : 513.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.49(d, J=7.2Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.46-7.44(m, 2H), 7.03-7.01(m, 2H), 3.86-3.78(m, 3H), 3.68(s, 3H), 3.59(br d, J=2.6Hz, 1H), 3.40-3.34(m, 1H), 3.04-2.95(m, 5H), 2.95-2.82(m, 1H), 2.65-2.60(m, 1H)。

[0490] 实施例6: (S)-2-((7-甲基-2-(2,3,6-三氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A6)的合成



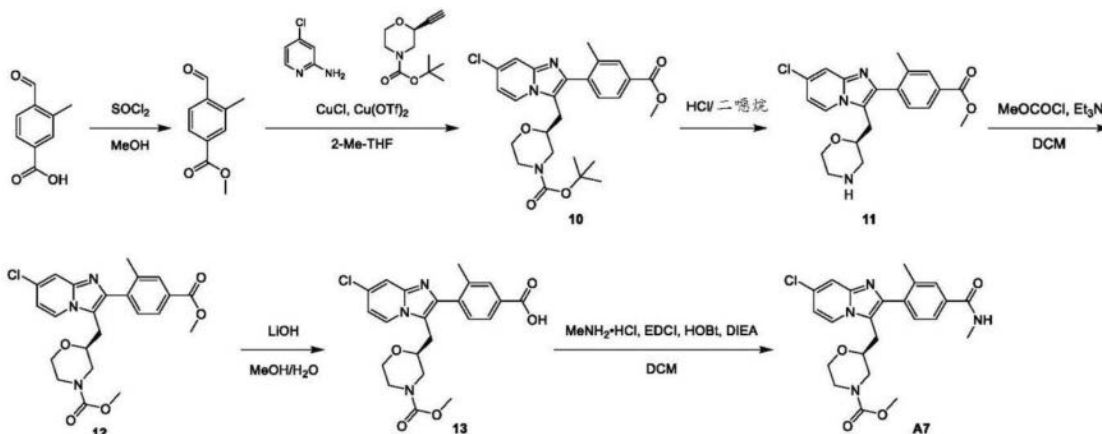
[0492] 步骤1: 在-78℃下在N₂中向2,3,5-三氟溴苯(5.00g, 23.7mmol, 2.8mL)的THF(70mL)溶液中逐滴加入2M LDA(13.0mL)。-78℃下将混合物在搅拌0.5h。然后将DMF(26.1mmol, 2.0mL)的THF(5mL)溶液加入到上述反应混合物中。将所得反应混合物在-78℃下搅拌15min, 然后使其升温至20℃并搅拌1h。通过加入饱和NH₄Cl(200mL)水溶液猝灭混合物, 并用EA(100mL×2)萃取。合并的萃取物用盐水(150mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物, 得到2,3,5-三氟-4-甲酰基-溴苯(4.50g, 79%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 10.29(d, J=0.8Hz, 1H), 7.29(td, J=2.3, 4.6Hz, 1H), 7.26(d, J=2.4Hz, 1H)。

[0493] 步骤2: N-Boc-(S)-2-乙炔基吗啉(2.05g, 9.71mmol)、2,3,5-三氟-4-甲酰基-溴苯(2.32g, 9.71mmol)和4-甲基-2-氨基吡啶(1.00g, 9.25mmol)如实施例1步骤1所述反应, 得到(S)-2-((2-(4-溴-2,3,6-三氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(5)(440mg, 8%)。LCMS (ESI, m/z) : 542.0 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.19(d, J=7.1Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.24(dt, J=2.5, 5.4Hz, 1H), 6.69(br d, J=6.8Hz, 1H), 3.99-3.71(m, 3H), 3.60-3.49(m, 1H), 3.44-3.29(m, 1H), 3.06-2.91(m, 2H), 2.83(br d, J=6.7Hz, 1H), 2.54(dd, J=10.7, 13.0Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 1.43(s, 9H)。

[0494] 步骤3: 向(S)-2-((2-(4-溴-2,3,6-三氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(5)(110mg, 0.20mmol)的MeOH(2.0mL)和DMSO(2.0mL)溶液中加入

Pd(OAc)₂ (5mg, 0.02mmol)、DPPF (23mg, 0.04mol)、TEA (0.61mmol, 85μL)。然后在60°C下将混合物在CO (50psi) 下搅拌16h。将混合物用水 (30mL) 稀释并用EA (15mL×2) 萃取。合并的萃取物用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物, 得到(S)-2-((7-甲基-2-(2,3,6-三氟-4-(甲氧基羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯 (6) (80mg, 66%)。LCMS (ESI, m/z): 520.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.19 (br d, J=7.1Hz, 1H), 7.57 (ddd, J=2.1, 5.2, 9.2Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.75-6.64 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.91-3.66 (m, 3H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.45-3.31 (m, 1H), 3.09-2.92 (m, 2H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.54 (dd, J=10.8, 13.0Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。步骤4-7: 由(S)-2-((7-甲基-2-(2,3,6-三氟-4-(甲氧基羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯 (6) 开始, 通过实施例1步骤2-5中所述的方法制备化合物A6。LCMS (ESI, m/z): 477.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.18 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.73 (ddd, J=2.1, 5.6, 9.6Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.78-6.66 (m, 2H), 4.03-3.72 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.56 (br dd, J=3.7, 6.9Hz, 1H), 3.44-3.32 (m, 1H), 3.09 (d, J=4.4Hz, 3H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.61 (dd, J=11.0, 12.6Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)。

[0495] 实施例7: (S)-2-((7-氯-2-(2-甲基-4-(甲基氨甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯 (A 7) 的合成



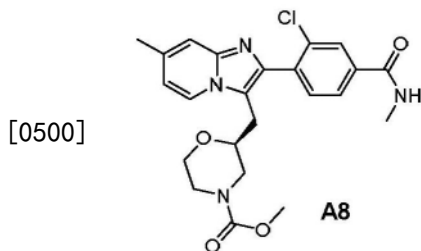
[0496]

[0497] 步骤1: 在0°C下向4-甲酰基-3-甲基-苯甲酸 (900mg, 5.48mmol) 的MeOH (10mL) 溶液中逐滴添加SOCl₂ (0.8mL, 11.0mmol)。在30°C下将混合物搅拌10h。将混合物浓缩, 并通过柱色谱法纯化残余物, 得到呈白色固体状的4-甲酰基-3-甲基苯甲酸甲酯 (510mg, 52%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 10.35 (s, 1H), 8.00 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (d, J=7.9Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)。

[0498] 步骤2-6: 由N-Boc-(S)-2-乙炔基吗啉、4-甲酰基-3-甲基苯甲酸甲酯和4-氯-2-氨基吡啶开始, 通过实施例1步骤1-5中所述的方法制备化合物A7。LCMS (ESI, m/z): 457.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.20 (br d, J=7.3Hz, 1H), 7.71 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.31 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.82 (dd, J=2.1, 7.3Hz, 1H), 6.46 (br d, J=3.9Hz, 1H), 4.03-3.70 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.48 (br d, J=3.5Hz, 1H), 3.36 (br t, J=11.6Hz, 1H), 3.03 (d, J=4.9Hz, 3H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.52 (br t, J=11.6Hz, 1H), 2.29 (s, 3H)。

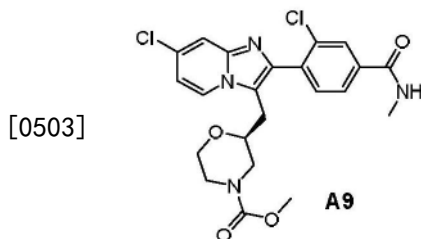
[0499] 实施例8: (S)-2-((2-(2-氯-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡

啉-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A8)的合成



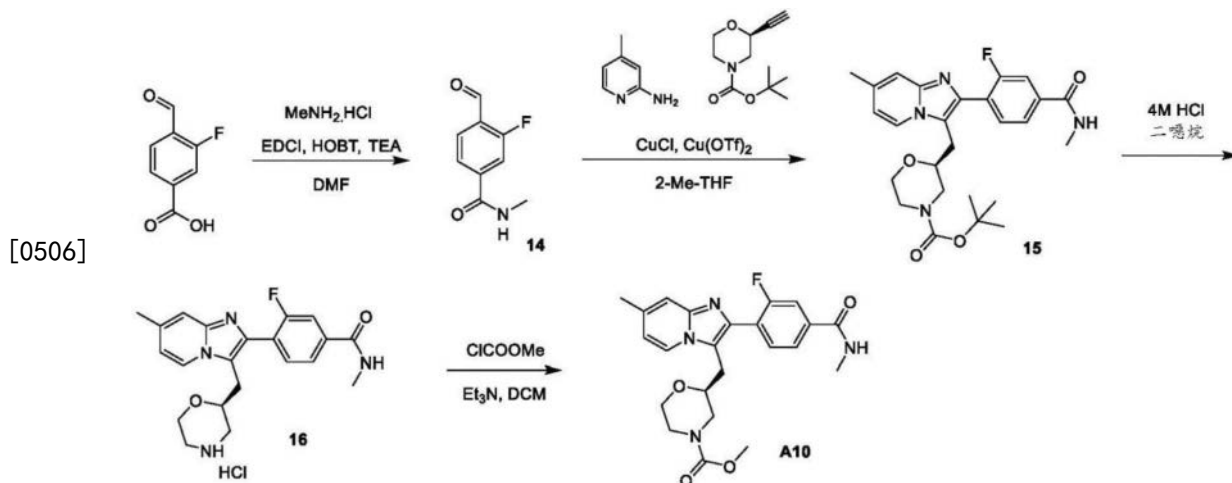
[0501] 由N-Boc-(S)-2-乙炔基吗啉、4-甲酰基-3-氯苯甲酸甲酯和4-甲基-2-氨基吡啉通过实施例1步骤1-5中所述的方法制备化合物A8。LCMS (ESI, m/z): 457.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 8.12 (br d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=1.7$, 7.9Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.69 (dd, $J=1.4$, 7.0Hz, 1H), 6.41 (br s, 1H), 3.96-3.70 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.51 (br dd, $J=2.1$, 5.7Hz, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.05 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 3.03-2.99 (m, 2H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.52 (br t, $J=11.9$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)。

[0502] 实施例9: (S)-2-((2-(2-氯-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A9)的合成



[0504] 由N-Boc-(S)-2-乙炔基吗啉、4-甲酰基-3-氯苯甲酸甲酯和4-氯-2-氨基吡啉通过实施例1步骤1-5中所述的方法制备化合物A9。LCMS (ESI, m/z): 477.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 8.24 (br d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=1.6$, 7.9Hz, 1H), 7.62 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=2.0$, 7.4Hz, 1H), 6.39 (br d, $J=3.8$ Hz, 1H), 3.97-3.72 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.44-3.30 (m, 1H), 3.05 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 3.00 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.88 (br s, 1H), 2.63-2.49 (m, 1H)。

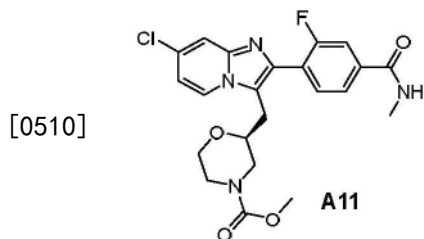
[0505] 实施例10: (S)-2-((2-(2-氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A10)的合成



[0507] 步骤1: 在0℃向3-氟-4-甲酰基苯甲酸(400mg, 2.38mmol)、甲胺盐酸盐(321mg, 4.76mmol)和HOBT(482mg, 3.57mmol)的DMF(8mL)溶液中加入TEA(11.9mmol, 1.7mL, 5.0当量)和EDCI(684mg, 3.57mmol)。在20℃下将混合物温热至20℃并搅拌16h。将混合物过滤并将滤饼用EA(20mL)洗涤。将合并的滤液用盐水(30mL)洗涤, 将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物, 得到呈白色固体状的3-氟-4-甲酰基-N-甲基苯甲酰胺(400mg, 93%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 10.24(s, 1H), 8.72(d, J=3.6Hz, 1H), 7.92(d, J=7.4Hz, 1H), 7.83-7.75(m, 2H), 2.81(d, J=4.6Hz, 3H)。

[0508] 步骤2-4: 由N-Boc-(S)-2-乙炔基吗啉、3-氟-4-甲酰基-N-甲基苯甲酰胺和4-甲基-2-氨基吡啶开始, 通过实施例1步骤1-3中所述的方法制备化合物A10。LCMS(ESI, m/z): 441.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.26(s, 1H), 7.74-7.57(m, 3H), 7.44(s, 1H), 6.78-6.64(m, 2H), 4.01-3.76(m, 3H), 3.68(s, 3H), 3.65-3.57(m, 1H), 3.37-3.34(m, 1H), 3.03(d, J=4.8Hz, 5H), 2.97-2.83(m, 1H), 2.64-2.59(m, 1H), 2.44(s, 3H)。

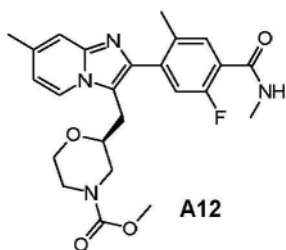
[0509] 实施例11: (S)-2-((2-(2-氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A11)的合成



[0511] 由N-Boc-(S)-2-乙炔基吗啉、4-甲酰基-3-氟苯甲酸甲酯和4-氯-2-氨基吡啶通过实施例1步骤1-5中所述的方法制备化合物A11。LCMS(ESI, m/z): 461.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.33(d, J=7.2Hz, 1H), 7.77-7.73(m, 1H), 7.69-7.59(m, 3H), 6.84-6.82(m, 1H), 6.45(d, J=4.6Hz, 1H), 4.06-3.78(m, 3H), 3.71(s, 3H), 3.66(d, J=2.8Hz, 1H), 3.41-3.40(m, 1H), 3.13-3.03(m, 5H), 2.99-2.87(m, 1H), 2.67(s, 1H)。

[0512] 实施例12: (S)-2-((2-(5-氟-2-甲基-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A12)的合成

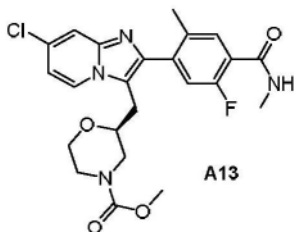
[0513]



[0514] 由N-Boc-(S)-2-乙炔基吗啉、2-氟-4-甲酰基-5-甲基苯甲酸甲酯和4-甲基-2-氨基吡啶通过实施例1步骤1-5中所述的方法制备化合物A12。LCMS (ESI, m/z) : 454.9[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.07 (br d, J=6.8Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.12 (d, J=12.4Hz, 1H), 6.87-6.75 (m, 1H), 6.70 (dd, J=1.4, 7.0Hz, 1H), 4.00-3.73 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.37 (br t, J=9.8Hz, 1H), 3.11-3.04 (m, 3H), 3.04-2.83 (m, 3H), 2.51 (dd, J=10.6, 13.1Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

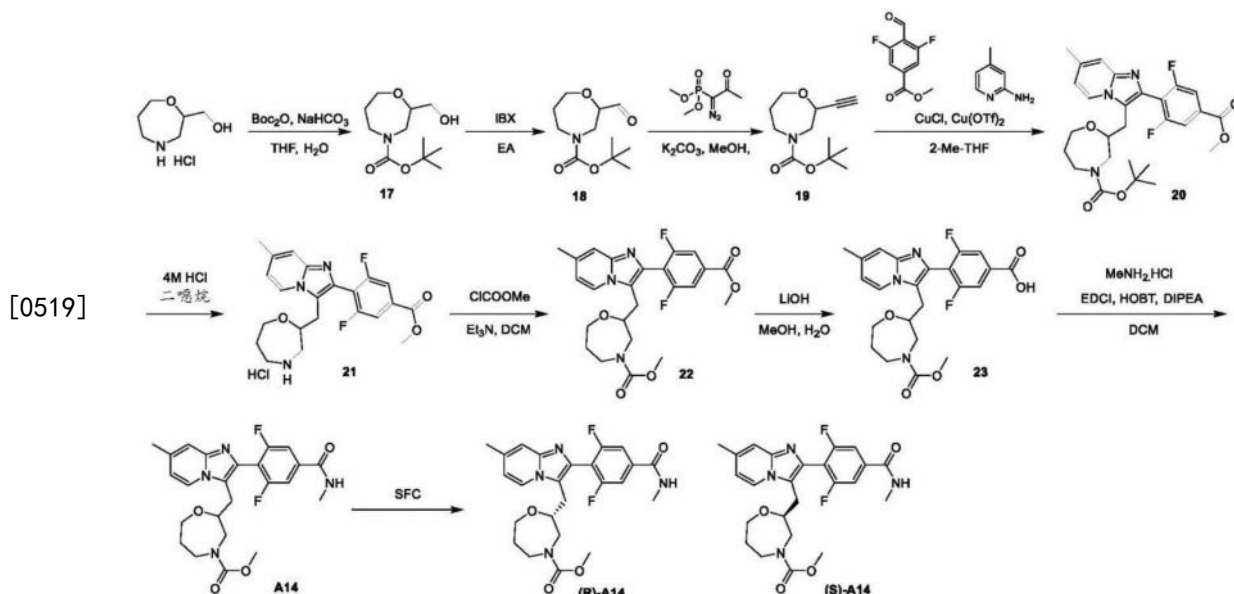
[0515] 实施例13: (S)-2-((7-氯-2-(5-氟-2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯 (A13) 的合成

[0516]



[0517] 由N-Boc-(S)-2-乙炔基吗啉、2-氟-4-甲酰基-5-甲基苯甲酸甲酯和4-氯-2-氨基吡啶通过实施例1步骤1-5中所述的方法制备化合物A13。LCMS (ESI, m/z) : 475.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.18 (br d, J=7.2Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.61 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.10 (d, J=12.2Hz, 1H), 6.85 (dd, J=2.1, 7.3Hz, 1H), 6.78 (br dd, J=4.5, 12.0Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.97-3.77 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.38 (br t, J=10.9Hz, 1H), 3.07 (d, J=4.2Hz, 3H), 3.03-2.94 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.27 (s, 3H)。

[0518] 实施例14: 2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-甲酸甲酯 (A14) 的合成



[0520] 步骤1:向(1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基)甲醇(4.0g,23.9mmol)和 Boc_2O (7.8g,35.8mmol)的THF(80mL)溶液中加入 NaHCO_3 (6.0g,71.6mmol)的 H_2O (20mL)溶液。在 20°C 下将混合物搅拌16h,然后用 H_2O (40mL)稀释,用EA(40mL \times 2)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物,并浓缩获得化合物17(5g,90%)。LCMS(ESI, m/z):132.3[M-100] $^+$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) 4.69-4.66(m,1H),3.94-3.93(m,1H),3.70-3.69(m,1H),3.59-3.35(m,4H),3.31-3.20(m,2H),3.08-2.89(m,1H),1.81-1.69(m,2H),1.40(s,9H)。

[0521] 步骤2:向化合物17(1.5g,6.49mmol)的EA(20mL)溶液中加入2-碘酰基苯甲酸(3.6g,13mmol)。在 80°C 下将混合物搅拌1h。过滤混合物,浓缩滤液,得到呈无色油状的产物化合物18(1.4g,94%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) 9.64(d, $J=13.4\text{Hz}$,1H),4.16-4.03(m,2H),4.00-3.90(m,1H),3.67-3.55(m,2H),3.47-3.41(m,2H),2.00-1.85(m,2H),1.44(s,9H)。

[0522] 步骤3:向化合物18(1.4g,6.1mmol)的MeOH(10mL)溶液中加入 K_2CO_3 (2.1g,15.3mmol)并在 20°C 下将混合物搅拌10min,然后滴加1-重氮基-1-二甲氧基磷酰基-丙-2-酮(1.2g,6.11mmol)的MeOH(5mL)溶液。在 20°C 下将混合物搅拌1h。将混合物用 H_2O 稀释直至固体溶解,用EA(5mL \times 2)萃取。将合并的有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,并通过硅胶色谱法纯化残余物,得到化合物19(500mg,36%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) 4.40-4.39(m,1H),4.14-3.77(m,3H),3.60-3.58(m,1H),3.33-3.03(m,2H),2.48(d, $J=3.0\text{Hz}$,1H),2.01-1.78(m,2H),1.45(s,9H)。

[0523] 步骤4-8:由N-Boc-2-乙炔基-1,4-氧杂氮杂环庚烷(14)、3,5-二氟-4-甲酰基苯甲酸甲酯和4-甲基吡啶-2-胺开始,通过实施例1步骤1-5中所述的方法制备化合物A14。LCMS(ESI, m/z):473.0[M+H] $^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) 8.29-8.16(m,1H),7.44-7.26(m,4H),6.69-6.66(m,1H),3.91-3.80(m,1H),3.69-3.57(m,5H),3.35-3.14(m,2H),3.01(d, $J=4.6\text{Hz}$,3H),2.98-2.82(m,3H),2.42(d, $J=2.4\text{Hz}$,3H),1.91-1.79(m,3H)。

[0524] 步骤9:通过超临界流体色谱法将化合物A14拆分为R-异构体和S-异构体。外消旋A14(40mg)通过手性SFC在Daicel Chiralpak AD-H柱(250 \times 30mm,5微米粒度)上分离,用

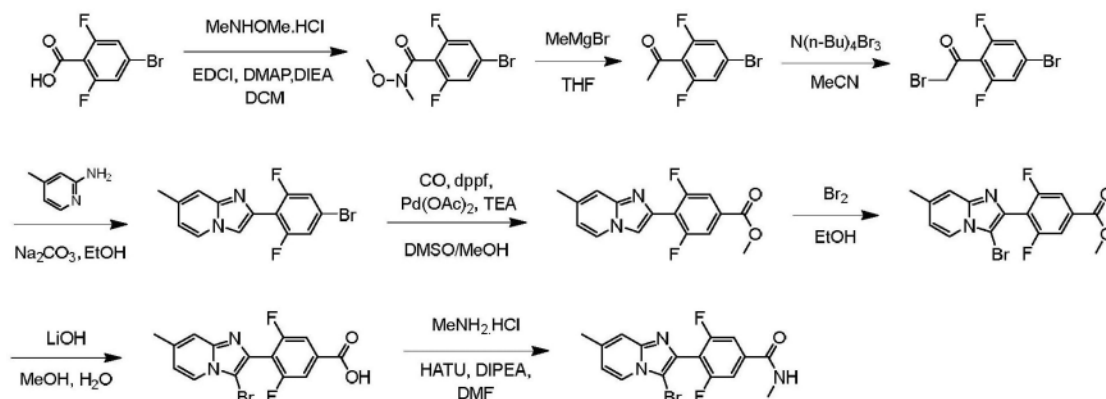
30% IPA(含有0.1% NH_3 水溶液)在超临界 CO_2 中洗脱,流速:60g/min,得到两种对映体A14 (PEAK 1)和A14。将样品通过MeCN(1.0mL)和 H_2O (5.0mL)溶解并冻干(各15mg)。分离出单个的A14对映异构体,但未测定绝对立体化学。LCMS(SFC峰1):M+H=473.0。

[0525] LCMS(SFC峰2):M+H=473.2。

[0526] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) (SFC峰1): 8.22-8.20(m, 1H), 7.48-7.33(m, 3H), 7.23-6.98(m, 1H), 6.68-6.65(m, 1H), 3.97-3.57(m, 7H), 3.34-3.14(m, 2H), 3.02(d, J=4.6Hz, 3H), 2.99-2.83(m, 3H), 2.42(d, J=1.6Hz, 3H), 1.88-1.77(m, 2H)。

[0527] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) (SFC峰2): 8.29-8.17(m, 1H), 7.69-7.30(m, 4H), 6.69-6.66(m, 1H), 3.97-3.53(m, 7H), 3.36-3.16(m, 2H), 3.08-2.82(m, 6H), 2.42(d, J=1.6Hz, 3H), 1.80-1.67(m, 2H)。

[0528] 实施例15:6-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-甲酸甲酯(A16)的合成



[0529] 在 0°C 下向4-溴-2,6-二氟苯甲酸(50g, 211mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(22.6g, 232.1mmol)、DMAP(2.6g, 21.1mmol)、DIEA(316mmol, 55mL)的DCM(600mL)溶液中添加EDCI(50.5g, 264mmol)。在 20°C 下将混合物搅拌16h并浓缩以除去DCM,用 H_2O (400mL)洗涤,用EA(150mL \times 2)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,并通过柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体状的4-溴-2,6-二氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(39g, 66%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) 7.14(d, J=6.6Hz, 2H), 3.54(s, 3H), 3.38(s, 3H)。

[0530] 在 0°C 下在 N_2 中向4-溴-2,6-二氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(35g, 125mmol)的THF(100mL)溶液中逐滴加入甲基溴化镁(3M, 54mL)。在 25°C 下将混合物搅拌0.5,然后倒入饱和 NH_4Cl 溶液(300mL)中,用EA(40mL \times 2)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物。将洗脱液浓缩,得到呈无色油状的1-(4-溴-2,6-二氟苯基)乙-1-酮(28g)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) 7.22-7.08(m, 2H), 2.65-2.50(m, 3H)。

[0531] 向1-(4-溴-2,6-二氟苯基)乙-1-酮(28g, 119mmol)的MeCN(350mL)溶液中加入三溴化四丁基铵(63.2g, 131.1mmol)。在 25°C 下将混合物搅拌2h。将混合物用盐水(500mL)稀释,用EA(200mL \times 2)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,并通过柱色谱法纯化残余物,得到呈无色油状物的2-溴-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)乙-1-酮(35g, 94%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) 7.71-7.67(m, 2H), 4.73(d, J=1.0Hz, 2H)。

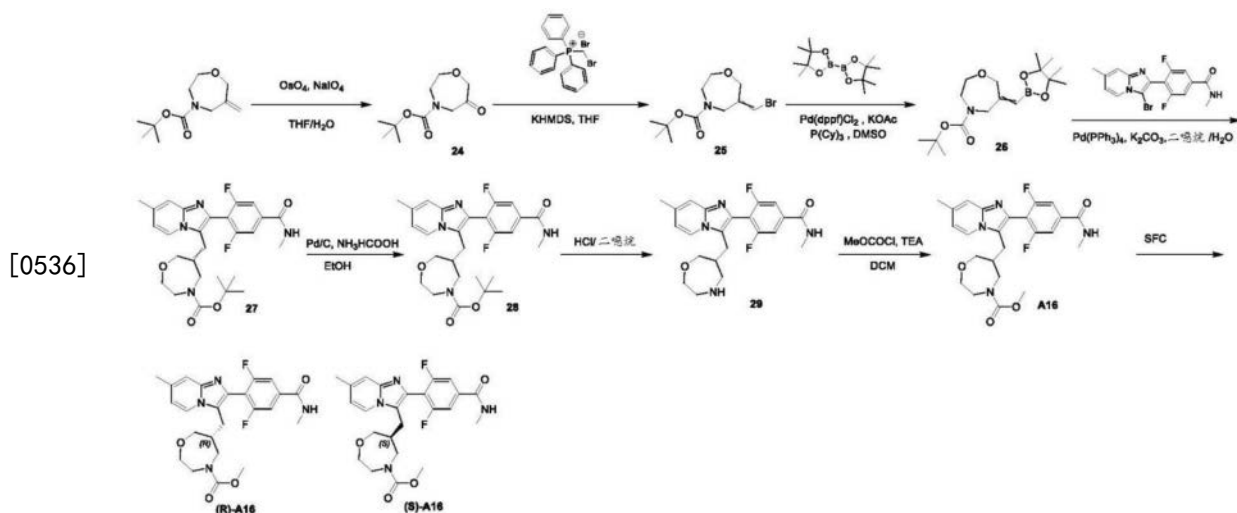
[0532] 向2-溴-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)乙-1-酮(24g, 76.5mmol)和4-甲基-2-氨基吡啶(9.9g, 91.7mmol)的EtOH(250mL)溶液中加入 Na_2CO_3 (16.2g, 153mmol)。在 N_2 中将混合物加热

至120°C持续2h。将混合物与第二反应批次合并,并将混合物浓缩以除去EtOH。将残余物用H₂O(200mL)洗涤,用EA(100mL×2)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,并通过柱色谱法纯化残余物,得到呈棕色固体状的2-(4-溴-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(20g)。LCMS(ESI,m/z):322.9[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 8.01(d,J=7.0Hz,1H), 7.83(s,1H), 7.43(s,1H), 7.24-7.09(m,2H), 6.64(d,J=6.8Hz,1H), 2.39(s,3H)。在N₂中,向2-(4-溴-2,6-二氟苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(20g,61.9mmol)、TEA(187mmol, 26mL)、DPPF(6.9g,12.4mmol)的MeOH(300mL)和DMSO(300mL)溶液中加入Pd(OAc)₂(1.4g, 6.2mmol)。将悬浮液在真空下脱气并用CO吹扫几次。将混合物在CO(50psi)下在80°C下搅拌6h。将混合物过滤,并将滤液浓缩以除去MeOH。然后将残余物用H₂O(2.0L)洗涤,用EA(300mL×3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以除去EA,然后将沉淀的固体过滤并浓缩。将浓缩的滤液通过硅胶色谱法纯化,并将产物与沉淀的固体合并,得到呈黄色固体状的3,5-二氟-4-(7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(15g,80%)。LCMS(ESI,m/z):303.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 8.03(d,J=6.8Hz,1H), 7.94(s,1H), 7.73-7.62(m, 2H), 7.45(s,1H), 6.67-6.65(m,1H), 3.94(s,3H), 2.40(s,3H)。

[0533] 在0°C下向3,5-二氟-4-(7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(14g, 46.3mmol)的EtOH(280mL)搅拌悬浮液中加入Br₂(69.5mmol,3.6mL)。在20°C下将混合物搅拌0.5h,然后浓缩,得到呈黄色固体状的4-(3-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟苯甲酸甲酯(25g),其不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):383.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 8.73(d,J=6.6Hz,1H), 7.99-7.76(m,3H), 7.56(d,J=5.4Hz,1H), 4.00(s,3H), 2.68(s,3H)。

[0534] 向4-(3-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟苯甲酸甲酯(19g, 49.9mmol)的MeOH(240mL)溶液中加入LiOH·H₂O(8.4g,200mmol)的H₂O(80mL)溶液。在20°C下将混合物搅拌0.5h,然后浓缩以除去MeOH,并将残余物用HCl(1M)水溶液调节至pH=2。过滤白色固体沉淀,得到4-(3-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟苯甲酸(14g)。LCMS(ESI,m/z):369.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 14.55-12.79(m,1H), 8.33(d,J=7.0Hz,1H), 7.73(d,J=7.8Hz,2H), 7.50(s,1H), 7.03-7.01(m,1H), 2.42(s,3H)。

[0535] 向4-(3-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟苯甲酸(14g,38.1mmol)的DMF(150mL)溶液中加入DIEA(190.7mmol,33.2mL)和HATU(43.5g,114.4mmol),然后加入甲胺盐酸盐(7.7g,114.40mmol)。在25°C下将混合物搅拌1h。将混合物加入到H₂O(1L)中,并过滤固体沉淀。将固体用EA(30mL)在25°C下研磨10min并过滤。将滤饼浓缩,得到呈黄色固体状的4-(3-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟-N-甲基苯甲酰胺(10g, 69%)。LCMS(ESI,m/z):380.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 8.73(d,J=4.4Hz,1H), 8.32(d,J=7.0Hz,1H), 7.69(d,J=8.3Hz,2H), 7.49(s,1H), 7.02-7.00(m,1H), 2.83(d,J=4.6Hz,3H), 2.42(s,3H)。



[0537] 步骤1:向6-亚甲基-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-甲酸叔丁酯(1.30g,6.10mmol)的THF(13mL)和H₂O(13mL)的混合物中加入OsO₄的t-BuOH溶液[11.92mg,2.5%wt(通过将0.25g的OsO₄溶解于9.75g的t-BuOH中制备)]。将在25℃下混合物搅拌0.5h,然后加入NaIO₄(3.91g,18.29mmol)并在25℃下将混合物搅拌16h。将混合物用H₂O(50mL)稀释并用EA(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物并将洗脱液浓缩以得到呈无色油状物的化合物24(830mg,61%)。LCMS(ESI,m/z):160.2[M-56]⁺。

[0538] 步骤2:将装有(溴甲基)三苯基溴化磷(3.36g,7.71mmol)的烧瓶在真空下脱气,然后在N₂中冷却至-40℃。加入THF(8mL),然后在N₂中加入KHMDS(1M,7.7mL)。将所得黄色悬浮液在-40℃下搅拌0.5h。然后加入化合物24(830mg,3.86mmol)的THF(2mL)溶液。将所得棕色悬浮液温热至25℃并在25℃下搅拌0.5h。将混合物用饱和NH₄Cl猝灭,并用EA(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物以得到化合物25(1g,88%)。LCMS(ESI,m/z):192.0[M-100]⁺。

[0539] 步骤3:在25℃下将P(Cy)₃(0.21mmol,67μL)和Pd(dppf)Cl₂(75mg,0.10mmol)的DMSO(10.0mL)混合物在N₂中搅拌10min。然后依次加入双(频哪醇合)二硼(1.74g,6.85mmol)的DMSO(30mL)溶液、KOAc(1.01g,10.3mmol)和化合物25(1.00g,3.42mmol)。在N₂中将混合物加热至80℃持续12h。然后冷却并用H₂O(100mL)稀释并用EA(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物以得到化合物26(820mg,61%)。LCMS(ESI,m/z):284.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)5.48-5.25(m,1H),4.64-4.32(m,2H),4.18-4.08(m,2H),3.80-3.67(m,2H),3.59-3.47(m,2H),1.52-1.42(m,9H),1.32-1.21(m,24H)。

[0540] 步骤4:在N₂中向4-(3-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟-N-甲基苯甲酰胺(600mg,1.58mmol)、化合物26(803mg,2.37mmol)和K₂CO₃(436mg,3.16mmol)的H₂O(3mL)和二噁烷(15mL)的混合物中加入Pd(PPh₃)₄(182mg,0.16mmol)。在90℃下将混合物搅拌12h。将混合物用H₂O(30mL)稀释并用EA(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物以得到化合物27(450mg,50%)。LCMS(ESI,m/z):513.3[M+H]⁺。

[0541] 步骤5:向化合物27(340mg,663μmol)的EtOH(70mL)溶液中加入10% Pd/C(680mg)

和甲酸铵(418mg, 6.6mmol)。然后在20°C下将混合物搅拌16h。将混合物过滤并浓缩,并通过制备型HPLC纯化残余物。将洗脱液用EA(20mL×2)萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以得到化合物28(270mg, 77%)。LCMS(ESI, m/z): 515.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.03-7.89(m, 1H), 7.40(br d, J=4.0Hz, 3H), 7.04-6.92(m, 1H), 6.74(br s, 1H), 3.77-3.46(m, 5H), 3.42-3.15(m, 3H), 3.03(d, J=4.8Hz, 3H), 2.99-2.70(m, 3H), 2.44(s, 3H), 2.33-2.15(m, 1H), 1.44(s, 5H), 1.32(s, 5H)。

[0542] 步骤6和7:由化合物28开始,通过实施例1步骤2和3中所述的方法制备化合物A16。LCMS(ESI, m/z): 473.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.70(br d, J=4.5Hz, 1H), 8.36(br t, J=6.4Hz, 1H), 7.66(br d, J=7.7Hz, 2H), 7.37(s, 1H), 6.87(d, J=7.0Hz, 1H), 3.62-3.44(m, 6H), 3.44-3.36(m, 2H), 3.26-3.08(m, 2H), 3.01-2.87(m, 1H), 2.82(d, J=4.5Hz, 3H), 2.80(br d, J=4.6Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 2.10(br s, 1H)。

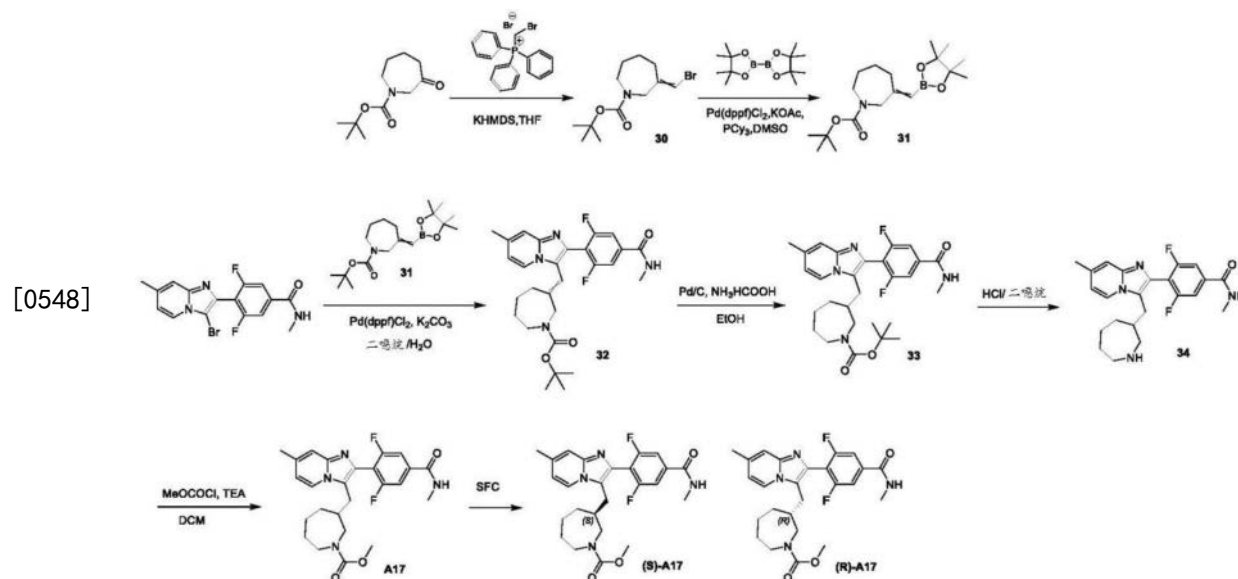
[0543] 步骤8:如实施例14步骤9中所述,通过超临界流体色谱法将化合物A16拆分为R-异构体和S-异构体,得到两种对映异构体A16(峰1)和A16(峰2)。分离出单个的A16对映异构体,但未测定绝对立体化学。LCMS(SFC峰1): M+H=473.2。

[0544] LCMS(SFC峰2): M+H=473.2。

[0545] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (SFC峰1): 8.69(br d, J=4.5Hz, 1H), 8.37(br t, J=6.2Hz, 1H), 7.66(br d, J=7.6Hz, 2H), 7.38(s, 1H), 6.87(br d, J=6.8Hz, 1H), 3.60-3.46(m, 6H), 3.37(s, 2H), 3.25-3.10(m, 2H), 2.99-2.88(m, 1H), 2.84-2.71(m, 5H), 2.39(s, 3H), 2.16-2.04(m, 1H)

[0546] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) (SFC峰2): 8.70(br d, J=4.6Hz, 1H), 8.37(br t, J=6.5Hz, 1H), 7.66(br d, J=7.9Hz, 2H), 7.38(br s, 1H), 6.87(br d, J=7.0Hz, 1H), 3.62-3.43(m, 6H), 3.37(br s, 2H), 3.26-3.08(m, 2H), 3.01-2.87(m, 1H), 2.86-2.69(m, 5H), 2.39(s, 3H), 2.18-2.02(m, 1H)。

[0547] 实施例16: 3-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)氮杂环庚烷-1-甲酸甲酯(A17)的合成



[0549] 步骤1和2:使用实施例15步骤2中所述的方法,从3-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁

酯(4.60g,10.6mmol)以33%产率制备化合物30,并使用实施例15步骤3中所述的方法,进一步转化为化合物31(410mg,41%),分离为黄色油状物。LCMS(ESI,m/z):338.3[M+H]⁺。

[0550] 步骤3:使用实施例15步骤4中所述的方法,将化合物31(404mg,1.20mmol,1.30当量)与4-(3-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟-N-甲基苯甲酰胺(350mg,921 μ mol,1.00当量)偶联,以得到化合物32(300mg,48%)。LCMS(ESI,m/z):511.2[M+H]⁺。

[0551] 步骤4:使用实施例15步骤5中所述的方法还原化合物32(280mg,548 μ mol),得到化合物33(250mg,84%)。LCMS(ESI,m/z):513.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 8.04-7.81(m,1H),7.42(br d,J=7.0Hz,3H),7.11-6.90(m,1H),6.75(dd,J=1.3,7.1Hz,1H),3.79-3.60(m,1H),3.57-3.42(m,1H),3.05-2.87(m,5H),2.79-2.58(m,2H),2.56-2.46(m,1H),2.44(d,J=2.4Hz,3H),1.51-1.14(m,16H)。

[0552] 步骤5和6:使用实施例1步骤2和3中所述的方法由化合物33制备化合物A17。LCMS(ESI,m/z):471.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 8.69(br d,J=4.5Hz,1H),8.33(br t,J=6.5Hz,1H),7.66(br d,J=7.8Hz,2H),7.37(br s,1H),6.86(br d,J=7.0Hz,1H),3.58-3.46(m,2H),3.30(s,3H),3.13-2.97(m,1H),2.82(d,J=4.5Hz,3H),2.79-2.64(m,3H),2.38(s,3H),1.98-1.78(m,1H),1.68-1.32(m,5H),1.11-0.89(m,3H)。

[0553] 步骤7:如实施例14步骤9中所述,化合物17(100mg)通过手性SFC在Daicel Chiralpak AD-H柱(250 \times 30mm,5微米粒度)上拆分为R-异构体和S-异构体,用40% MeOH(0.1% NH₃水溶液)在超临界CO₂中洗脱,得到两种对映体A17(峰1)(28mg)和(S)-A17(峰2)(39mg)。分离出单个的A17对映异构体,但未测定绝对立体化学。

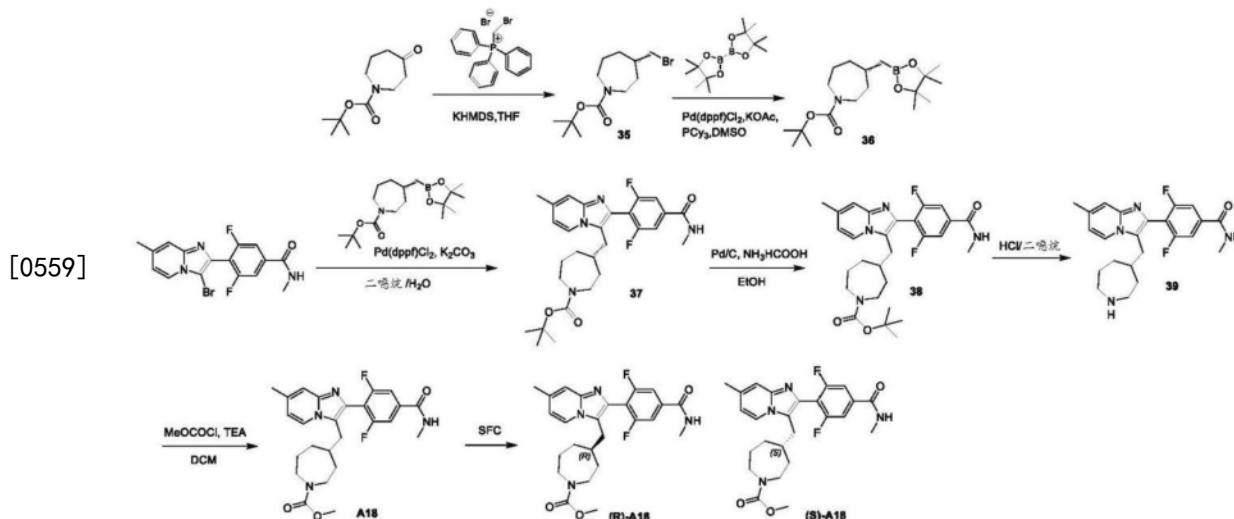
[0554] LCMS(SFC峰1):M+H=471.2。

[0555] LCMS(SFC峰2):M+H=471.2。

[0556] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)(SFC峰1):8.69(q,J=4.2Hz,1H),8.33(t,J=6.9Hz,1H),7.66(br d,J=7.9Hz,2H),7.37(br s,1H),6.91-6.82(m,1H),3.51(s,2H),3.45-3.37(m,1H),3.30(br s,3H),3.11-2.96(m,1H),2.82(d,J=4.5Hz,3H),2.79-2.65(m,3H),2.39(s,3H),2.01-1.79(m,2H),1.70-1.32(m,5H),1.02-0.91(m,2H)。

[0557] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)(SFC峰2):8.69(br d,J=4.6Hz,1H),8.33(br t,J=6.6Hz,1H),7.66(br d,J=7.7Hz,2H),7.37(br s,1H),6.86(br d,J=7.0Hz,1H),3.62-3.48(m,2H),3.30(br s,2H),3.11-2.96(m,1H),2.82(d,J=4.4Hz,3H),2.79(br s,3H),2.39(s,3H),2.06-1.79(m,2H),1.72-1.31(m,5H),1.06-0.89(m,2H)。

[0558] 实施例17:4-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)氮杂环庚烷-1-甲酸甲酯(A18)的合成



[0560] 步骤1-6:由4-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯通过实施例16步骤1-6中所述的方法制备化合物A18。LCMS (ESI, m/z): 471.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.85 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 3H), 6.81-6.69 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.61-3.18 (m, 3H), 3.04 (d, J=4.8Hz, 4H), 2.86-2.68 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.44-1.14 (m, 4H), 1.10-0.93 (m, 1H)。

[0561] 步骤7:化合物A18 (35mg) 通过手性HPLC在Daicel Chiralpak IG柱 (250×30mm, 5微米粒度) 上分离,用30% EtOH (0.1% NH₃水溶液) 在庚烷中洗脱,流速:70g/min,得到两种对映体A18 (峰1) (11mg) 和A18 (峰2) (9mg)。分离出单个的A18对映异构体,但未测定绝对立体化学。

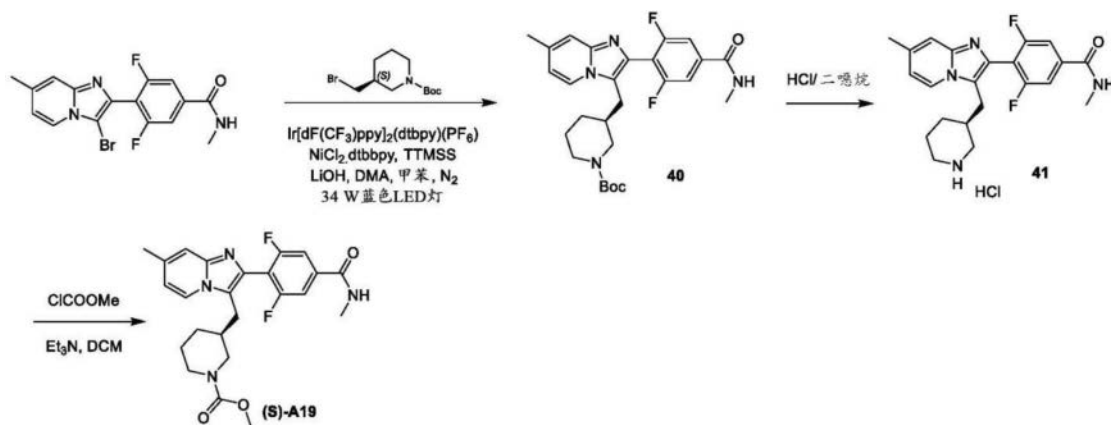
[0562] LCMS (SFC峰1): M+H=471.2。

[0563] LCMS (SFC峰2): M+H=471.2。

[0564] ¹H NMR (400MHz, MeOD) (SFC峰1): 8.47 (dd, J=3.7, 7.0Hz, 1H), 7.71-7.61 (m, 2H), 7.53 (br s, 1H), 7.15 (br t, J=5.3Hz, 1H), 3.61 (d, J=2.6Hz, 3H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.92 (dd, J=1.8, 7.5Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.87-1.57 (m, 4H), 1.51-1.35 (m, 1H), 1.30-1.16 (m, 1H), 1.14-0.99 (m, 1H)。

[0565] ¹H NMR (400MHz, MeOD) (SFC峰2): 8.53 (dd, J=3.5, 7.2Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.22 (br t, J=5.3Hz, 1H), 3.61 (d, J=2.2Hz, 3H), 3.56-3.44 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.91-1.56 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 1H), 1.25 (ddd, J=3.6, 6.7, 14.1Hz, 1H), 1.15-1.00 (m, 1H)。

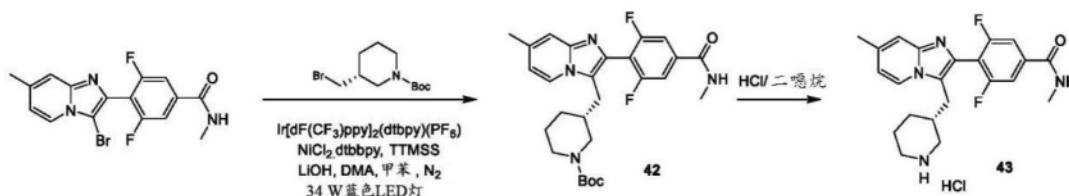
[0566] 实施例18: (S)-3-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸甲酯 ((S)-A19) 的合成



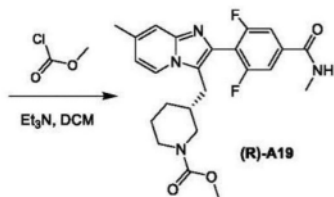
[0567] 步骤1:向配有有搅拌棒的8mL小瓶中加入4-(3-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟-N-甲基苯甲酰胺(50mg,0.13mmol)、(S)-3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(48mg,0.17mmol)、 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})(\text{PF}_6)$ (2mg,1.32 μmol)、 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dtbbpy}$ (0.3mg,0.66 μmol)、TTMS(0.13mmol,40 μL)、LiOH(32mg,1.32mmol)的DMA(0.75mL)溶液和甲苯(0.75mL)。将小瓶在 N_2 下密封,搅拌并用34W蓝色LED灯(7cm远)照射,用冷却风扇将反应温度保持在25 $^\circ\text{C}$ 持续16h。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到呈白色固体状的化合物40(15mg,30%)。

[0568] 步骤2和3:由化合物40开始,通过实施例1步骤2和3中所述的方法制备化合物(S)-A19。LCMS(ESI, m/z):457.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) 7.86(d, $J=7.0\text{Hz}$,1H),7.40(d, $J=7.4\text{Hz}$,3H),7.11-6.84(m,1H),6.73-6.71(m,1H),3.88(d, $J=12.8\text{Hz}$,1H),3.62(s,3H),3.02(d, $J=4.8\text{Hz}$,3H),2.91-2.75(m,1H),2.72-2.59(m,2H),2.43(s,3H),1.73(s,2H),1.61-1.43(m,3H),1.31-1.17(m,1H),0.92-0.74(m,1H)。

[0569] 实施例19:(R)-3-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸甲酯((R)-A19)的合成



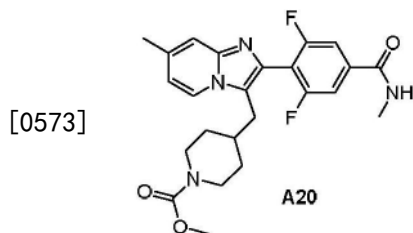
[0570]



[0571] 由4-(3-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟-N-甲基苯甲酰胺和(R)-3-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯通过实施例18步骤1-3中所述的方法制备化合物(R)-A19。LCMS(ESI, m/z):457.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) 8.27-7.79(m,2H),7.66-7.47(m,3H),6.89(d, $J=6.8\text{Hz}$,1H),4.09-3.73(m,2H),3.62(s,3H),3.00(d, $J=4.6\text{Hz}$,3H),2.94(d, $J=4.2\text{Hz}$,1H),2.85-2.76(m,1H),2.72-2.61(m,2H),2.48(s,3H),2.42-2.36(m,1H),1.50(d, $J=14.2\text{Hz}$,2H),1.35-1.15(m,1H),1.01-0.75(m,1H)。

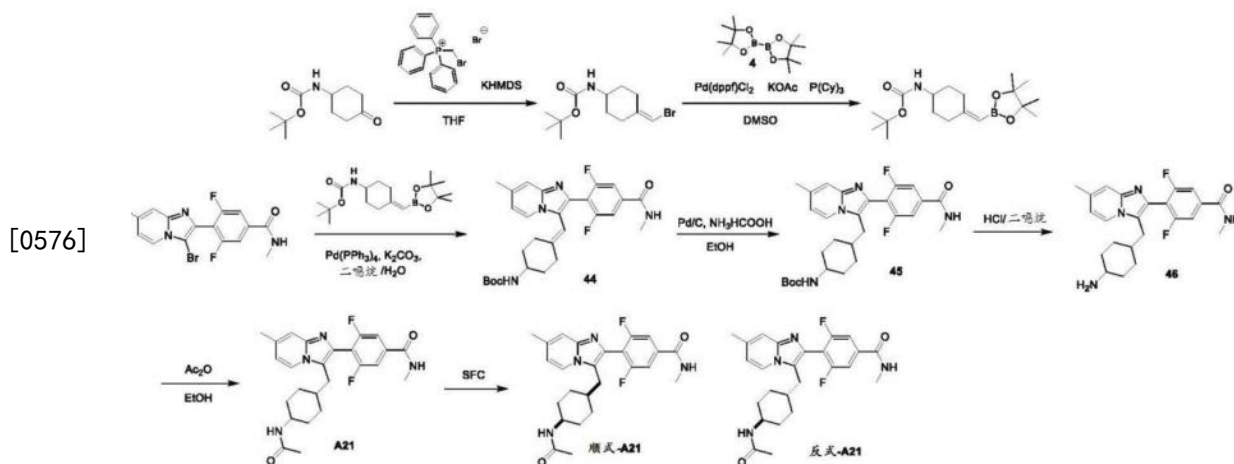
[0572] 实施例20:4-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]

吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸甲酯(A20)的合成



[0574] 由N-Boc-4-乙炔基哌啶、4-甲酰基-3,5-二氟苯甲酸甲酯和4-甲基-2-氨基吡啶通过实施例1中步骤1-5中所述的方法制备化合物A20。LCMS (ESI, m/z): 457.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 7.98 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.68-7.49 (m, 4H), 6.91 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.17-3.91 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.01 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 2.79 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.67-2.51 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.56-1.42 (m, 2H), 1.10-0.89 (m, 2H)。

[0575] 实施例21: 4-(3-((4-乙酰氨基环己基)甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟-N-甲基苯甲酰胺(A21)的合成



[0577] 步骤1和2: 如上所述, 根据实施例15中步骤2和3, 由(4-氧代环己基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g)制备4-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(1.4g)。LCMS (ESI, m/z): 238.1 $[M-100]^+$ 。

[0578] 步骤3: 在 N_2 中向4-(3-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟-N-甲基苯甲酰胺(1.00g, 2.63mmol)、4-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)亚甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(1.33g, 3.95mmol)和 K_2CO_3 (727mg, 5.26mmol)的 H_2O (4mL)和二噁烷(20mL)的混合物中加入 $Pd(PPh_3)_4$ (304mg, 263 μ mol)。在90 $^\circ C$ 下将混合物搅拌12h。将混合物用 H_2O (30mL)稀释并用EA(25mL \times 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 并通过柱色谱法纯化残余物, 得到化合物44(1g, 74%)。LCMS (ESI, m/z): 511.2 $[M+H]^+$ 。步骤4: 使用实施例15步骤5中所述的方法制备化合物45(410mg), 得到化合物44(500mg)。LCMS (ESI, m/z): 513.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) 7.85 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 4H), 6.75-6.68 (m, 1H), 4.31 (br s, 1H), 3.31-3.15 (m, 1H), 3.02 (d, $J=4.6$ Hz, 4H), 2.71 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.43 (s, 4H), 1.88 (br d, $J=9.0$ Hz, 2H), 1.58 (br d, $J=9.6$ Hz, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 0.96-0.80 (m, 4H)。

[0579] 步骤5: 由化合物45(240mg)使用实施例1步骤2中所述的方法制备化合物46。LCMS (ESI, m/z): 413.1 $[M+H]^+$ 。

[0580] 步骤6:向化合物46 (140mg, 339 μ mol) 的EtOH (3mL) 溶液中加入Ac₂O (680 μ mol, 64 μ L)。然后在80 $^{\circ}$ C下将反应物搅拌3h。将混合物用水 (30mL) 稀释并用饱和NaHCO₃调节至pH=8。将混合物用EA (20mL \times 2) 萃取。有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物与第二反应产物合并, 并通过制备型HPLC纯化, 然后冻干, 得到呈白色固体状的化合物A21 (120mg, 77%)。LCMS (ESI, m/z): 455.2 [M+H]⁺。

[0581] 步骤7:在Daicel Chiralpak AD-H柱 (250 \times 30mm, 5微米粒度) 上通过SFC将化合物A21 (100mg) 分离为顺式异构体和反式异构体, 用40% IPA (0.1% NH₃水溶液) 在超临界CO₂中洗脱, 流速:70g/min, 得到呈白色固体状的顺式-A21和反式-A21 (4.6mg, 61mg)。

[0582] 顺式-A21

[0583] LCMS: 455.2 [M+H]⁺。

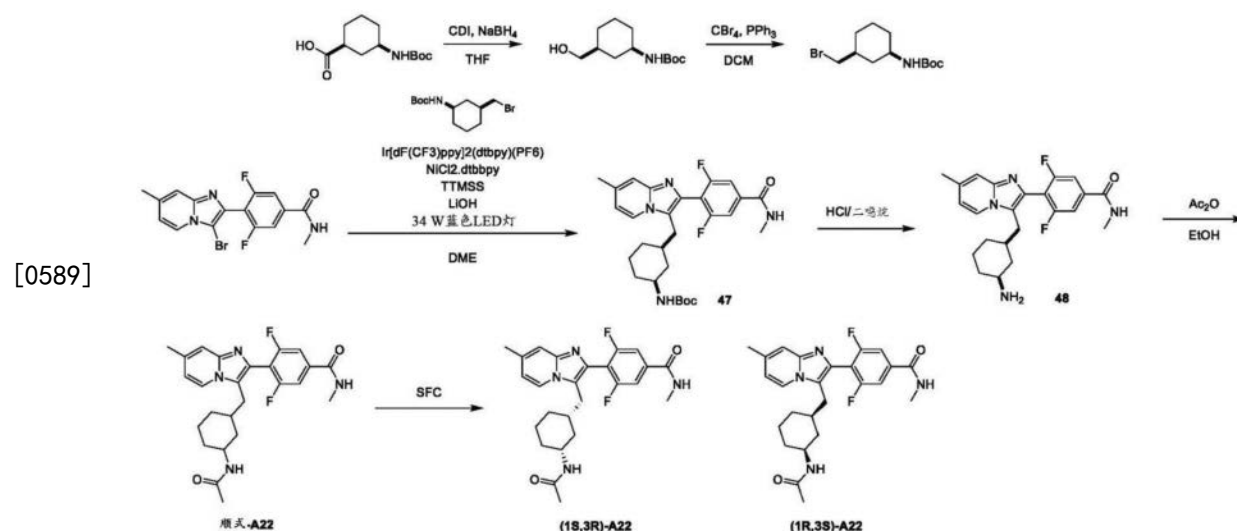
[0584] ¹H NMR (400MHz, MeOD) 8.23 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.90 (d, J=7.1Hz, 1H), 3.76 (br d, J=4.9Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.89 (d, J=7.4Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.44 (br s, 6H), 1.30-1.14 (m, 2H)。

[0585] 反式-A21

[0586] LCMS: 455.2 [M+H]⁺。

[0587] ¹H NMR (400MHz, MeOD) 8.24 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.89 (dd, J=1.5, 7.0Hz, 1H), 3.44 (tt, J=3.8, 11.4Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.81 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.66-1.48 (m, 3H), 1.12-1.00 (m, 2H), 0.99-0.85 (m, 2H)。

[0588] 实施例22:4-(3-((3-乙酰氨基环己基)甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟-N-甲基苯甲酰胺 (顺式-A22) 的合成



[0590] 步骤1:向 (顺式)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环己烷-1-甲酸 (2.00g, 8.22mmol) 的 THF (20mL) 溶液中加入 CDI (2.00g, 12.3mmol)。在20 $^{\circ}$ C下将混合物搅拌16h。然后在0 $^{\circ}$ C下将混合物加入到NaBH₄ (373mg, 9.86mmol) 的H₂O (2mL) 溶液中。将所得反应混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌1h。将混合物通过NH₄Cl水溶液猝灭, 并用EA (20mL \times 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物, 得到呈白色固体状的 (顺式)-3-(羟基甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (1.80g, 95%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 4.42 (br s, 1H), 3.47 (br t, J=5.3Hz, 3H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.60 (dtt, J=

3.1, 6.1, 12.0 Hz, 1H), 1.51 (br s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.39-1.25 (m, 1H), 1.00 (dq, $J=3.8$, 12.4 Hz, 1H), 0.93-0.82 (m, 1H), 0.81-0.72 (m, 1H)。

[0591] 步骤2: 在0°C下在N₂中向((顺式)-3-(羟基甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(800mg, 3.49mmol)和PPh₃(1.37g, 5.23mmol)的DCM(16mL)溶液中加入CBr₄(1.74g, 5.23mmol)。然后在20°C下将反应物搅拌1h, 然后浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物, 得到呈白色固体状的((顺式)-3-(溴甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(800mg, 78%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 4.40 (br d, $J=1.2$ Hz, 1H), 3.57-3.37 (m, 1H), 3.31 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.14 (br d, $J=12.3$ Hz, 1H), 1.97 (br d, $J=11.4$ Hz, 1H), 1.87-1.68 (m, 4H), 1.45 (s, 10H), 1.41-1.32 (m, 1H), 1.03-0.80 (m, 4H)。

[0592] 步骤3: 向配备有搅拌棒的40mL小瓶中加入4-(3-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟-N-甲基苯甲酰胺(400mg, 1.05mmol)、((cis)-3-(溴甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(615mg, 2.10mmol)、Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)(PF₆)(12mg, 10.5μmol)、NiCl₂.dtbbpy(2mg, 5.3μmol)、TMSS(1.05mmol, 325μL)、LiOH(252mg, 10.5mmol)的DME(15mL)溶液。将小瓶密封并置于氮气中。将反应物搅拌并用34W蓝色LED灯(7cm远)照射, 用冷却风扇将反应温度保持在25°C持续14h。将混合物用水(50mL)稀释, 用HCl(1M)水溶液调节至pH=8, 并用EA(20mL×2)萃取。有机层用盐水(30mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物。将合并的级分用饱和NaHCO₃调节至pH=8, 并且用EA(20mL×2)萃取混合物。将有机层用盐水(30mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 得到化合物47(50mg)。LCMS(ESI, m/z): 513.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.85 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 6.93 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J=1.6, 7.1$ Hz, 1H), 4.38-4.24 (m, 1H), 3.34-3.20 (m, 1H), 3.04 (d, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.42 (s, 10H)。

[0593] 步骤4: 由化合物47(50mg)使用实施例1步骤2中所述的方法制备化合物48(33mg, 97%)。LCMS(ESI, m/z): 413.1[M+H]⁺。

[0594] 步骤5: 向化合物48(18.0mg, 43.6μmol)的EtOH(1.0mL)溶液中加入Ac₂O(87μmol, 8μL)。在80°C下将反应物搅拌2h, 然后用水(20mL)稀释并用饱和NaHCO₃调节至pH=8。将混合物用EA(10mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。获得呈浅黄色固体状的化合物顺式-A22(19mg)。LCMS(ESI, m/z): 455.3[M+H]⁺。

[0595] 步骤6: 通过制备型HPLC和SFC方法的组合分离化合物顺式-A22(35.0mg, 77μmol), 得到两种纯的顺式立体异构体——顺式-A22(峰1)(7.9mg)和顺式-A22(峰2)(6.4mg)。分离出单个的顺式-A22立体异构体, 但未测定绝对立体化学。

[0596] 峰1

[0597] LCMS: 455.3[M+H]⁺。

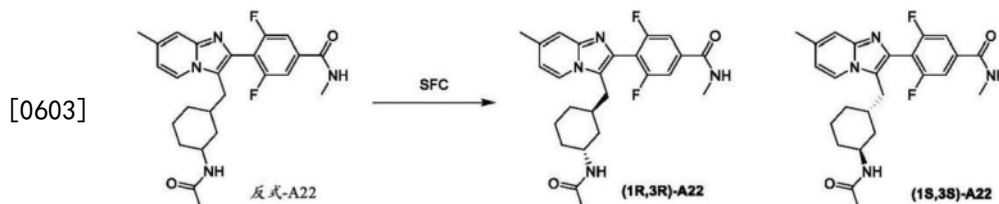
[0598] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.87 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.39 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.95 (br d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J=1.5, 7.0$ Hz, 1H), 5.25 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.63 (ttt, $J=4.1, 7.9, 11.8$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 2.82-2.65 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.49 (br d, $J=11.6$ Hz, 2H), 1.28-1.11 (m, 2H), 0.89 (dq, $J=2.9, 12.2$ Hz, 1H), 0.71-0.52 (m, 2H)。

[0599] 峰2

[0600] LCMS: 455.1[M+H]⁺。

[0601] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.86 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 6.85 (br d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.73 (dd, $J=1.5, 7.0\text{Hz}$, 1H), 5.24 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 3.70-3.57 (m, 1H), 3.04 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 2.81-2.66 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.49 (br d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 1.28-1.12 (m, 2H), 0.95-0.83 (m, 1H), 0.70-0.54 (m, 2H)。

[0602] 实施例23: 4-(3-((3-乙酰氨基环己基)甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3,5-二氟-N-甲基苯甲酰胺(反式-A22)的合成



[0604] 从反式-3-((叔丁氧基羰基)氨基)环己烷-1-甲酸开始,如上针对A22的顺式异构体所述制备A22的两种反式异构体。通过制备型HPLC和SFC方法的组合分离化合物反式-A22 (35.0mg, 77 μmol),得到两种纯反式立体异构体——反式-A22(峰1) (7.8mg)和反式-A22(峰2) (9.7mg)。分离出单个的反式-A22立体异构体,但未测定绝对立体化学。

[0605] 峰1

[0606] LCMS: 455.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

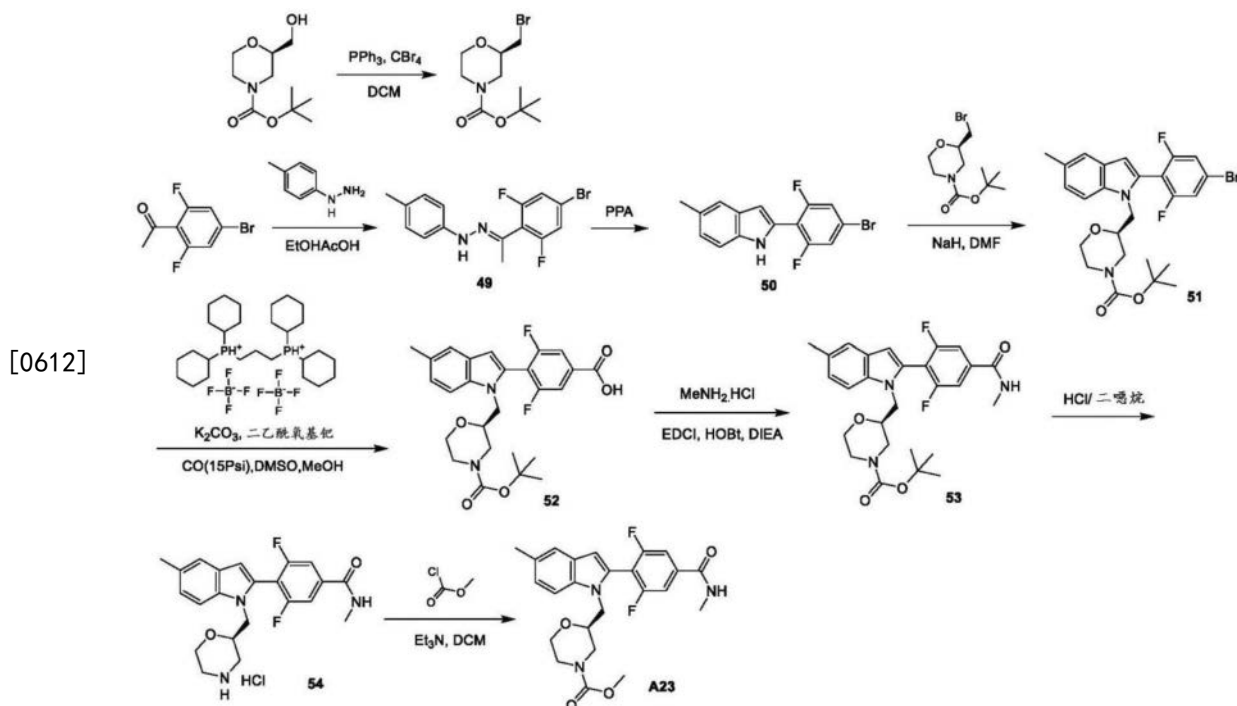
[0607] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD) 8.24 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (dd, $J=1.4, 7.1\text{Hz}$, 1H), 3.82 (br s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.60-1.28 (m, 7H), 1.07-0.93 (m, 1H)。

[0608] 峰2

[0609] LCMS: 455.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0610] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD) 8.29-8.16 (m, 1H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (br d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.82 (br s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.07-1.92 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.56-1.28 (m, 7H), 1.08-0.93 (m, 1H)。

[0611] 实施例24: (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A23)的合成



[0613] 步骤1:在0℃下向(R)-2-(羟基甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(5.00g,23mmol)的DCM(100mL)溶液中加入PPh₃(12.1g,46mmol)和CBr₄(15.3g,46mmol)。然后将反应物在20℃下搅拌1h。通过硅胶色谱法纯化产物,得到(R)-2-(溴甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(5.20g,81%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)4.19-3.98(m,1H),3.92(br dd,J=1.8,11.5Hz,1H),3.83(br d,J=7.9Hz,1H),3.67-3.50(m,2H),3.43-3.30(m,2H),2.97(br t,J=11.5Hz,1H),2.75(br s,1H),1.47(s,9H)。

[0614] 步骤2:向4-溴-2,6-二氟苯乙酮(2.0g,8.51mmol)的EtOH(20mL)溶液中加入对甲苯基胍盐酸盐(1.4g,8.94mmol)和AcOH(50μL)。在80℃下将混合物搅拌4h。将反应物浓缩,得到产物化合物49(2.9g),其不经进一步纯化直接使用。LCMS(ESI,m/z):339.0[M+H]⁺。

[0615] 步骤3:在120℃下将化合物49(2.9g,8.52mmol)的PPA(30mL)溶液搅拌12h。将反应物用水(200mL)和饱和NH₄Cl溶液(500mL)稀释,用EA(300mL×3)萃取。将合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,并通过反相HPLC纯化粗产物。将级分浓缩以除去MeCN,并将剩余的液体用EA(50mL×3)萃取以得到呈油状物的化合物50(1.3g,35%产率)。LCMS(ESI,m/z):322.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)8.84(br s,1H),7.46(d,J=0.4Hz,1H),7.33-7.31(m,1H),7.24-7.21(m,2H),7.10-7.08(m,2H),2.47(s,3H)。

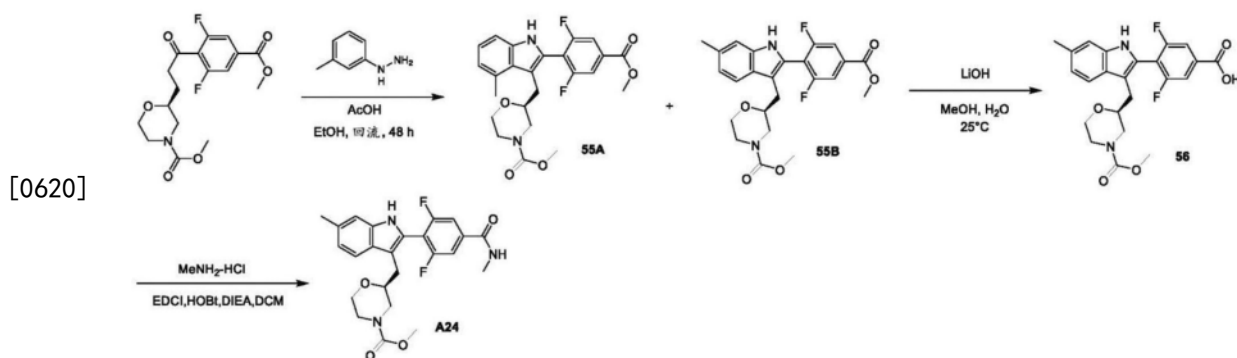
[0616] 步骤4:向化合物50(1.1g,3.41mmol)的DMF(11mL)溶液中加入NaH(273mg,6.8mmol,60%分散体)和(R)-2-(溴甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(1.9g,6.83mmol)。在25℃下将混合物搅拌14h。将反应物用水(50mL)稀释,用EA(20mL×3)萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法纯化,得到化合物51(1.3g,65%)。LCMS(ESI,m/z):523.2[M+H]⁺。

[0617] 步骤5:向化合物51(730mg,1.40mmol)的DMSO(8mL)和MeOH(1.5mL)的溶液中添加K₂CO₃(290mg,2.10mmol)、二乙酰氧基钼(16mg,70μmol)和1,3-双(二环己基膦基)丙烷双四氟硼酸盐(86mg,0.14mmol)。将混合物在100℃在CO(15psi)下搅拌12h。将反应物用水(20mL)稀释,并过滤。用EA(20mL)洗涤滤饼,并用EA(10mL×3)萃取滤液。将合并的有机物用

Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,将粗产物通过反相HPLC纯化并冻干,得到化合物52 (450mg, 59%)。LCMS (ESI, m/z): 487.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.74 (br d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.13 (br d, $J=42\text{Hz}$, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 4H), 3.32 (br s, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。

[0618] 步骤6-8:由化合物52 (230mg, 0.46mmol) 使用实施例1步骤5、2和3中所述的方法制备化合物A23 (88.4mg)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.74 (br d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.32 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.11 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.28 (br d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.71-3.64 (m, 6H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.29 (br s, 1H), 3.06 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 3H), 2.78 (br s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.40-2.34 (m, 1H)。

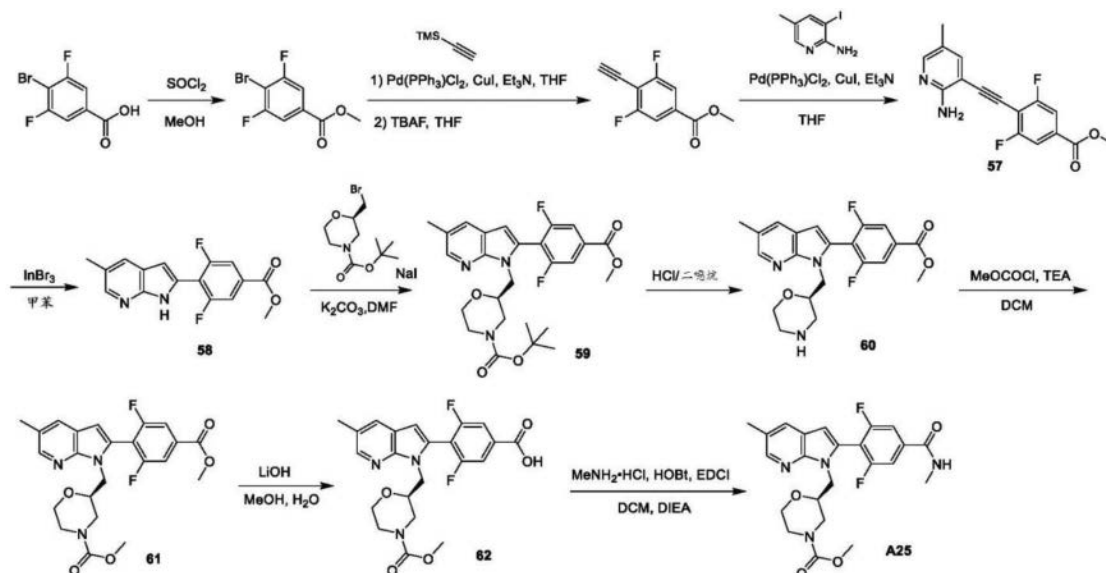
[0619] 实施例25: (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-6-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A24)的合成



[0621] 步骤1:向(S)-2-(3-(2,6-二氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-3-氧代丙基)吗啉-4-甲酸甲酯(1g, 2.69mmol)、间甲苯基胍(395mg, 3.23mmol)的EtOH(10mL)溶液中加入AcOH(15 μL)。在80 $^\circ\text{C}$ 下将混合物搅拌48h。将反应物浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化以分离两个峰。分离出呈黄色固体状的化合物55A(130mg, 10%产率)和化合物55B(150mg, 12%产率)。LCMS (ESI, m/z): 459.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.00 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.53 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.93 (br d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71-3.67 (m, 3H), 3.54-3.49 (m, 4H), 3.35-3.29 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.41-2.35 (m, 4H)。

[0622] 步骤2和3:由化合物55B开始,通过实施例1步骤4和5中所述的方法制备化合物A24。LCMS (ESI, m/z): 458.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.30 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.41 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.01 (br d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.43 (br s, 1H), 3.78 (br d, $J=11.2\text{Hz}$, 3H), 3.61-3.56 (m, 4H), 3.43-3.37 (br t, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 3.04-3.01 (m, 4H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 4H)。

[0623] 实施例26: (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A25)的合成



[0624] 步骤1:向4-溴-3,5-二氟苯甲酸(5.00g, 21.1mmol)的MeOH(60mL)溶液中加入SOCl₂(138mmol, 10mL)。在80℃下将混合物搅拌2h。浓缩混合物且产物4-溴-3,5-二氟苯甲酸甲酯(5.00g, 93%)未经进一步纯化即用于下一步骤中。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.62(d, J=6.6Hz, 2H), 3.95(s, 3H)。

[0625] 步骤2:向4-溴-3,5-二氟苯甲酸甲酯(2.50g, 9.96mmol)的THF(30mL)溶液中加入三甲基甲硅烷基乙炔(10mmol, 1.4mL)、CuI(94.8mg, 500μmol)、TEA(39.8mmol, 5.5mL)和Pd(PPh₃)₂Cl₂(349mg, 500μmol)。然后在60℃下将反应物搅拌3h。将混合物用水(100mL)稀释并用EA(50mL×2)萃取。有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物并将残余物(2.00g)溶于THF(20mL)中。在0℃下加入TBAF(1M, 9mL)并在20℃下将反应物搅拌1h。将混合物用水(100mL)稀释并用EA(30mL×3)萃取。有机层用盐水(90mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物,得到呈浅黄色固体状的4-乙炔基-3,5-二氟苯甲酸甲酯(600mg, 39%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.59-7.53(m, 2H), 3.94(s, 3H), 0.30(s, 9H)。

[0626] 步骤3:向4-乙炔基-3,5-二氟苯甲酸甲酯(599mg, 3.06mmol)和3-碘-5-甲基吡啶-2-胺(715mg, 3.06mmol)的THF(10mL)和TEA(10mL)溶液中加入CuI(29.1mg, 153μmol)和Pd(PPh₃)₂Cl₂(107mg, 153μmol)。在60℃下将混合物在N₂中搅拌2h。将混合物用水(100mL)稀释并用EA(30mL×3)萃取。有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物,得到化合物57(700mg, 73%)。LCMS(ESI, m/z): 303.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.95(d, J=1.7Hz, 1H), 7.67-7.59(m, 2H), 7.51(d, J=2.0Hz, 1H), 5.02(br s, 2H), 3.96(s, 3H), 2.21(s, 3H)。

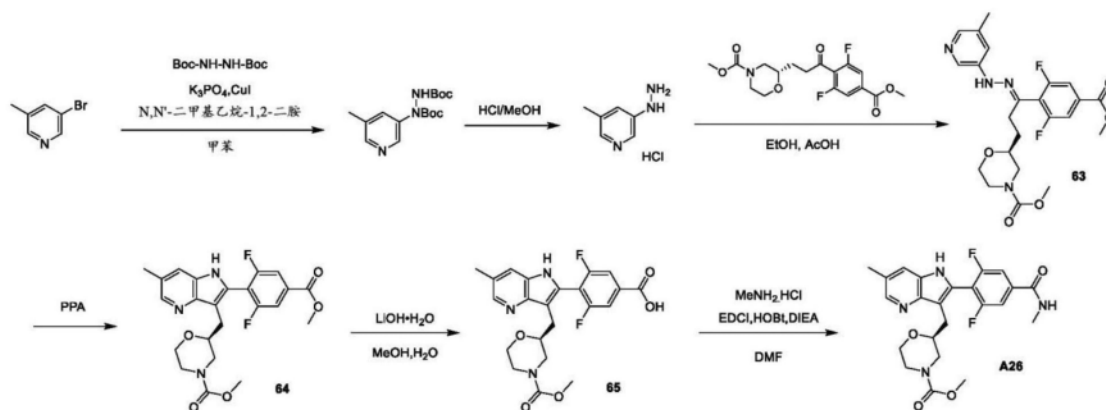
[0627] 步骤4:向化合物57(550mg, 1.82mmol)的甲苯(35mL)溶液中加入三溴化铟(129mg, 364μmol)。然后在125℃下将混合物在N₂中搅拌72h。将混合物用水(150mL)稀释并用NaHCO₃水溶液调节至pH=8。将混合物用EA(50mL×3)萃取。有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物溶解在MeOH(45mL)中并用HCl(1M)水溶液调节至pH=4。然后加入30mL水。将固体沉淀并过滤。用PE(10mL)洗涤滤饼。获得呈浅黄色固体状的化合物58(250mg, 41%)。LCMS(ESI, m/z): 303.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 9.68-9.45(m, 1H), 8.24(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.75-7.69(m, 2H), 7.16(d, J=1.3Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 2.46(s,

3H)。

[0628] 步骤5:向化合物58(110mg, 364 μ mol)的DMF(3.5mL)溶液中加入(R)-2-(溴甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(204mg, 728 μ mol)、Cs₂CO₃(296mg, 910 μ mol)和NaI(27.3mg, 182 μ mol)。然后在60 $^{\circ}$ C下将混合物搅拌16h。将混合物用水(20mL)稀释并用EA(10mL \times 3)萃取。有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物,得到化合物59(130mg, 69%)。LCMS(ESI, m/z): 502.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.23(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.70(br d, J=7.7Hz, 2H), 6.53(s, 1H), 4.38-4.23(m, 2H), 3.99(s, 3H), 3.89-3.62(m, 2H), 3.61-3.50(m, 2H), 3.24(br t, J=11.5Hz, 1H), 2.77-2.64(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.38-2.26(m, 1H), 1.39(s, 9H)。

[0629] 步骤6-9:由化合物59(130mg, 259 μ mol)使用实施例1步骤2-5中所述的方法制备化合物A25(46mg)。LCMS(ESI, m/z): 459.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.22(d, J=1.6Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.47-7.39(m, 2H), 6.52(s, 1H), 6.27-6.15(m, 1H), 4.30(br s, 2H), 3.92-3.69(m, 2H), 3.64(s, 3H), 3.63-3.52(m, 2H), 3.30-3.19(m, 1H), 3.07(d, J=4.9Hz, 3H), 2.84-2.70(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.43-2.34(m, 1H)。

[0630] 实施例27: (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-6-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A26)的合成



[0631] 步骤1:向3-溴-5-甲基吡啶(8g, 46.5mmol)和胍-1,2-二甲酸二叔丁酯(10.8g, 46.5mmol)的二噁烷(80mL)溶液中加入CuI(1.77g, 9.3mmol)和K₃PO₄(29.6g, 140mmol)和N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(1.64g, 2.00mL)。在100 $^{\circ}$ C下将混合物搅拌3h。将反应物用水(300mL)稀释并用EA(100mL \times 3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物并将产物浓缩,得到呈白色固体状的1-(5-甲基吡啶-3-基)胍-1,2-二甲酸二叔丁酯(9g, 60%)。

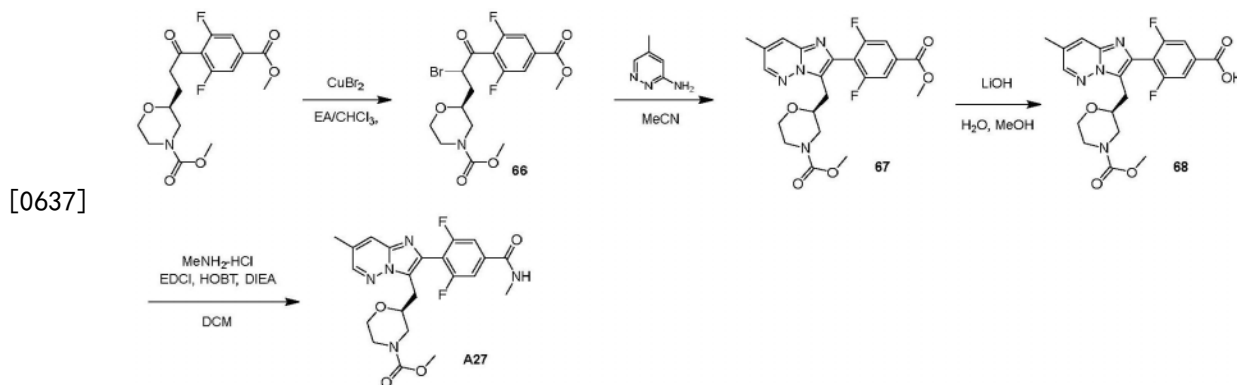
[0632] 步骤2:在30 $^{\circ}$ C下将1-(5-甲基吡啶-3-基)胍-1,2-二甲酸二叔丁酯(3g, 9.28mmol)的4M HCl MeOH(30mL)溶液搅拌0.5h。将反应混合物浓缩,得到3-胍基-5-甲基吡啶盐酸盐(1.48g),其不经进一步纯化而使用。LCMS(ESI, m/z): 124.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.39(s, 1H), 8.36(d, J=2.4Hz, 1H), 8.00(m, 1H), 2.58(s, 3H)。

[0633] 步骤3:向(S)-2-(3-(2,6-二氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-3-氧代丙基)吗啉-4-甲酸甲酯(1.2g, 3.23mmol)和3-胍基-5-甲基吡啶盐酸盐(1.44g, 9.05mmol)的EtOH(13mL)溶液中加入AcOH(18.5 μ L)。在80 $^{\circ}$ C下将混合物搅拌15h。将反应混合物浓缩,产物化合物63,直接使用而无需进一步纯化。LCMS(ESI, m/z): 477.1[M+H]⁺。

[0634] 步骤4:在110°C下将化合物63(1.54g,3.23mmol)的PPA(20mL)混合物搅拌1h。将反应混合物加入饱和 Na_2CO_3 (1.5L),并用EA(500mL×3)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,并通过反相色谱法纯化残余物,得到化合物64(300mg,20%)。LCMS(ESI,m/z):460.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl_3)8.32-8.28(m,3H),7.73-7.66(m,2H),3.99-3.97(m,3H),3.94-3.69(m,4H),3.64(s,3H),3.41-3.27(m,1H),3.04-2.79(m,3H),2.61-2.55(m,1H),2.44(s,3H)。

[0635] 步骤5和6:由化合物64(140mg)使用实施例1步骤4和5中所述的方法制备化合物A26(57mg)。LCMS(ESI,m/z):459.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl_3)8.47-8.31(m,1H),7.59(br s,1H),7.46-7.38(m,2H),7.19-7.12(m,1H),3.78-3.66(m,4H),3.62-3.60(m,3H),3.33-3.31(m,1H),3.05(br s,2H),2.99(br d,J=4.0Hz,3H),2.88-2.84(m,2H),2.45(br s,3H)。

[0636] 实施例28:(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A27)的合成

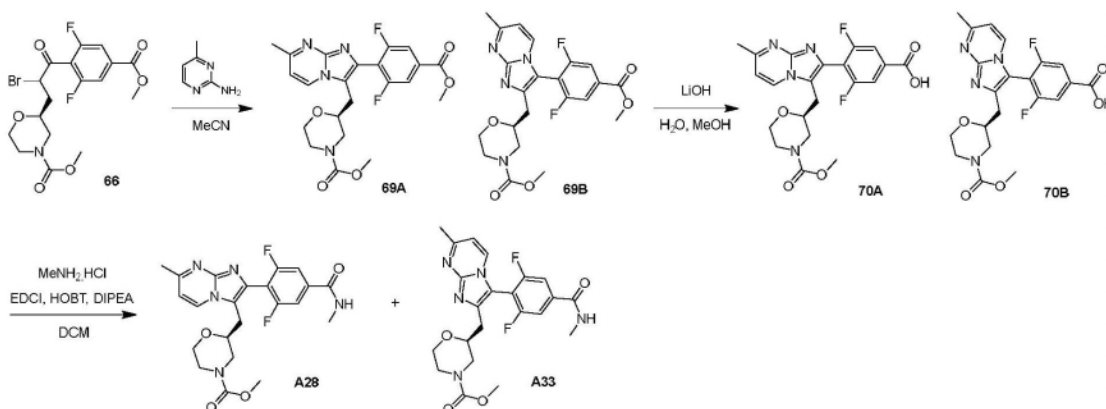


[0638] 步骤1:向(S)-2-(3-(2,6-二氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-3-氧代丙基)吗啉-4-甲酸甲酯(5g,13.5mmol)的 CHCl_3 (30mL)和 EtOAc (30mL)溶液中加入 CuBr_2 (6g,26.9mmol)。在85°C下将混合物搅拌3h。将混合物过滤,并将滤液浓缩并通过柱色谱法纯化残余物,得到化合物66(5.6g,87%)。LCMS(ESI,m/z):449.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl_3)7.69-7.61(m,2H),5.26-5.10(m,1H),4.04-3.83(m,6H),3.76-3.71(m,3H),3.70-3.42(m,2H),2.98(br d,J=11.0Hz,1H),2.87-2.25(m,2H),2.24-2.10(m,1H)。

[0639] 步骤2:将化合物66(1g,2.22mmol)和3-氨基-5-甲基咪唑(727mg,6.66mmol)的二氯甲烷(20mL)混合物加热至80°C持续3天。将混合物用 H_2O (50mL)稀释并用EA(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩得到残余物。通过制备型TLC纯化残余物,得到化合物67(96mg,9%)。LCMS(ESI,m/z):461.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl_3)8.48(d,J=2.0Hz,1H),7.82(dd,J=1.2,1.8Hz,1H),7.79-7.72(m,2H),3.99(s,3H),3.85(br d,J=12.3Hz,1H),3.78-3.71(m,2H),3.65(s,4H),3.31-3.17(m,3H),2.94-2.80(m,1H),2.66-2.54(m,1H),2.51(d,J=1.0Hz,3H)。

[0640] 步骤3和4:由化合物67(90mg)使用实施例1步骤4和5中所述的方法制备化合物A27(20mg)。LCMS(ESI,m/z):460.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl_3)8.24(d,J=1.8Hz,1H),7.78-7.63(m,1H),7.42(br d,J=7.4Hz,2H),7.36(br d,J=13.1Hz,1H),3.95-3.65(m,4H),3.63(s,3H),3.37-3.19(m,2H),3.16-3.06(m,1H),2.99(d,J=4.6Hz,3H),2.92-2.78(m,1H),2.54(br dd,J=10.7,12.8Hz,1H),2.45(s,3H)。

[0641] 实施例29: (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A28)的合成

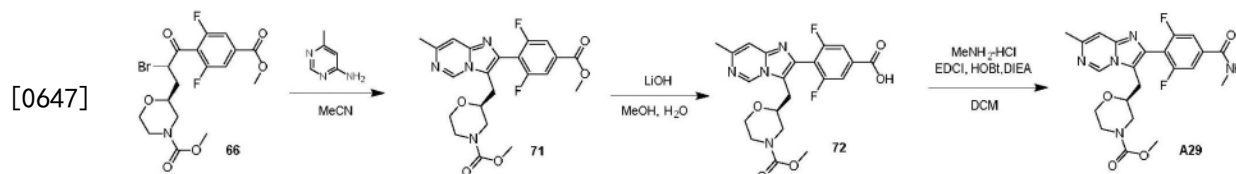


[0643] 步骤1:向化合物66(1g,2.22mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入2-氨基-4-甲基咪唑(727mg,6.66mmol)。在80℃下将混合物搅拌3天。将反应物浓缩,并通过制备型HPLC纯化残余物。冻干洗脱液,得到呈白色固体状的化合物69A和69B的混合物(350mg)。LCMS(ESI, m/z):461.1[M+H]⁺;461.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 8.55(d,J=7.2Hz,1H),7.70-7.68(d,J=7.7Hz,2H),6.77(d,J=7.2Hz,1H),3.99(s,3H),3.97-3.86(m,1H),3.84-3.75(m,2H),3.69(s,3H),3.59-3.57(m,1H),3.39(br t,J=9.7Hz,1H),3.00-2.80(m,4H),2.65(s,3H)。

[0644] 步骤2:向化合物69A和69B(270mg,0.59mmol)的MeOH(3.0mL)和H₂O(0.6mL)溶液中加入LiOH·H₂O(49mg,1.17mmol)。在25℃下将混合物搅拌1h。将反应混合物用水(10mL)稀释,用HCl(1M)水溶液调节至pH=7-8。将溶液冻干,得到化合物70A和70B的混合物(261mg,99.7%),其原样使用。

[0645] 步骤3和4:如实施例1步骤5中所述处理化合物70A和70B的混合物(260mg,0.58mmol),得到A28(151mg,56%)。LCMS(ESI, m/z):460.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 8.62-8.57(m,2H),7.43(br d,J=7.6Hz,2H),6.81(d,J=6.8Hz,1H),3.78-3.76(m,3H),3.66(s,3H),3.53(br s,1H),3.39-3.34(m,1H),3.03(br s,3H),2.88(br s,3H),2.66-2.57(m,4H)。

[0646] 实施例30: (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A29)的合成



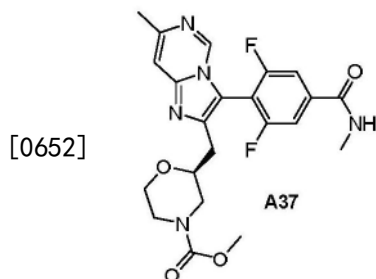
[0648] 步骤1:在80℃下将化合物66(900mg,2.00mmol)和4-氨基-6-甲基咪唑(654mg,6.00mmol)的二氯甲烷(18mL)混合物搅拌3天。将混合物用水(50mL)稀释并用EA(20mL×3)萃取。有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到化合物71(100mg)。LCMS(ESI, m/z):461.1[M+H]⁺。

[0649] 步骤2:由化合物71(80mg)使用实施例1步骤4中所述的方法制备化合物72(75mg)。

[0650] 步骤3和4:如以上通用方法5中所述,用甲胺盐酸盐(34mg,0.50mmol)、EDCI(64mg,

0.34mmol)、HOBt (45mg, 0.34mmol) 和DIEA (1.68mmol, 0.3mL) 的DCM(3mL) 溶液处理化合物72 (75mg, 0.17mmol)。通过制备型HPLC纯化粗产物并通过手性SFC进一步纯化, 得到A29 (2.6mg, 3%)。此外, 还获得异构化合物A37 (18mg, 24%)。该异构体在第一步中形成但未分离; 直接使用混合物并在最后步骤中分离异构体。LCMS (ESI, m/z): 460.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.49 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.52 (dd, J=1.9, 7.8Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.23 (br s, 1H), 4.08-3.93 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 2H), 3.76 (dd, J=2.6, 11.6Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.08 (d, J=4.9Hz, 3H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.57 (s, 3H)。

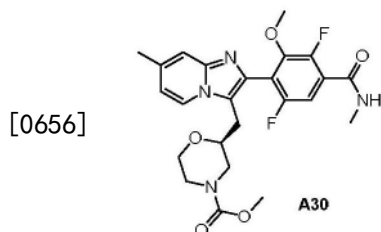
[0651] 化合物A37



[0653] LCMS: 460.1 [M+H]⁺。

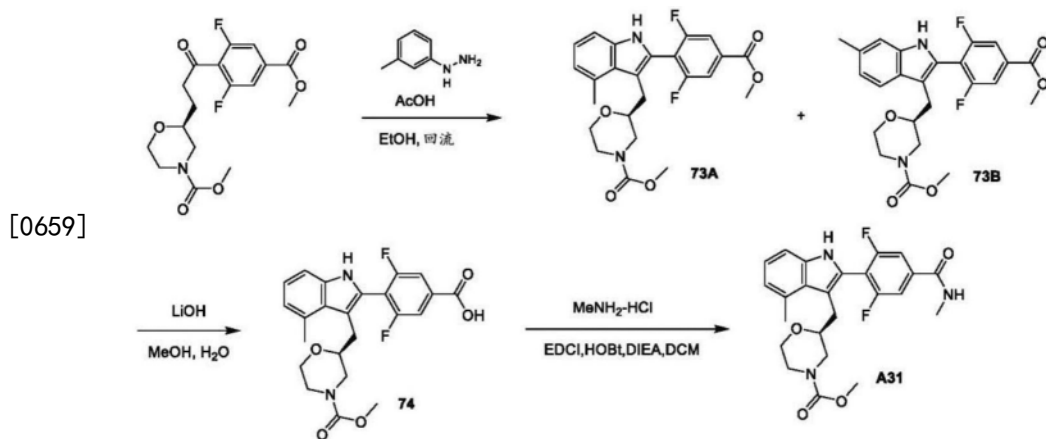
[0654] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 9.21 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.35 (br d, J=4.9Hz, 1H), 4.05-3.78 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (dt, J=3.2, 6.6Hz, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H), 3.06 (d, J=4.9Hz, 3H), 3.03 (br d, J=7.4Hz, 2H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.56 (s, 3H)。

[0655] 实施例31: (S)-2-((2-(3,6-二氟-2-甲氧基-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯 (A30) 的合成



[0657] 由2,3,5-三氟溴苯通过实施例1步骤1-5中所述的方法制备化合物A30。LCMS (ESI, m/z): 489.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.16 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.61 (dd, J=5.8, 9.5Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.76 (br dd, J=4.6, 10.9Hz, 1H), 6.68 (dd, J=1.3, 7.1Hz, 1H), 3.76 (d, J=0.8Hz, 5H), 3.67 (s, 3H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.44-3.30 (m, 1H), 3.08 (d, J=4.5Hz, 3H), 3.03-2.93 (m, 2H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 3H)。

[0658] 实施例32: (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-4-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯 (A31) 的合成



[0660] 步骤1:向(S)-2-(3-(2,6-二氟-4-(甲氧基羰基)苯基)-3-氧代丙基)吗啉-4-甲酸甲酯(1g,2.69mmol)、间甲苯基胍(395mg,3.23mmol)的EtOH(10mL)溶液中加入AcOH(16 μ L,270 μ mol)。在80 $^{\circ}$ C下将混合物搅拌48h。将反应物浓缩并通过制备型HPLC纯化残余物,获得两个产物峰,冻干后分离。获得呈黄色固体状的化合物73A(130mg,10%)和化合物73B(150mg,12%)。LCMS(ESI,m/z):461.1[M+H]⁺。

[0661] 化合物73ALCMS:459.2[M+H]⁺。

[0662] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 8.14(s,1H),7.71(d,J=8.0Hz,2H),7.16-7.12(m,1H),6.92(br d,J=6.8Hz,1H),3.99(s,3H),3.77-3.71(m,3H),3.61(s,3H),3.48-3.23(m,3H),2.83-2.75(m,5H),2.26-2.21(m,1H)。

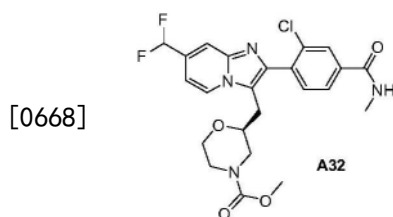
[0663] 化合物73B

[0664] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 8.00(s,1H),7.64-7.60(m,2H),7.53(d,J=8.4Hz,1H),7.12(s,1H),6.93(br d,J=8.0Hz,1H),3.90(s,3H),3.71-3.67(m,3H),3.54-3.49(m,4H),3.35-3.29(m,1H),2.98-2.94(m,1H),2.74-2.67(m,2H),2.41-2.35(m,4H)。

[0665] 步骤2:向化合物73A(130mg,284 μ mol)的MeOH(0.2mL)和H₂O(0.1mL)溶液中加入LiOH·H₂O(24mg,570 μ mol)。在25 $^{\circ}$ C下将混合物搅拌2h。将反应物用水(5mL)稀释,用HCl(1M)水溶液将pH调节至3-4,并用EA(3mL \times 3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,得到化合物74(120mg,95%),其原样用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):445.1[M+H]⁺。

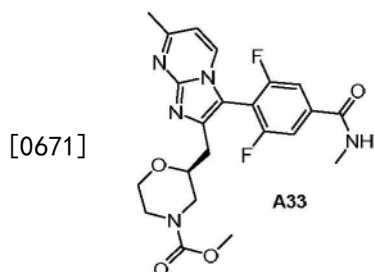
[0666] 步骤3:将化合物74(80mg,180 μ mol)和甲胺盐酸盐(37mg,540 μ mol)的DCM(2.0mL)溶液如以上一般方法5中所述偶联,得到A31(54mg,65%)。LCMS(ESI,m/z):458.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 8.48(br s,1H),7.42(br d,J=7.6Hz,2H),7.24(s,1H),7.15-7.11(m,1H),6.91(br d,J=6.8Hz,1H),6.41(br s,1H),3.76-3.73(m,3H),3.60(s,3H),3.50-3.48(m,1H),3.41-3.35(m,1H),3.27-3.23(m,1H),3.05(d,J=4.8Hz,3H),2.82-2.75(m,5H),2.25-2.19(m,1H)。

[0667] 实施例33:(S)-2-((2-(2-氯-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-7-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A32)的合成



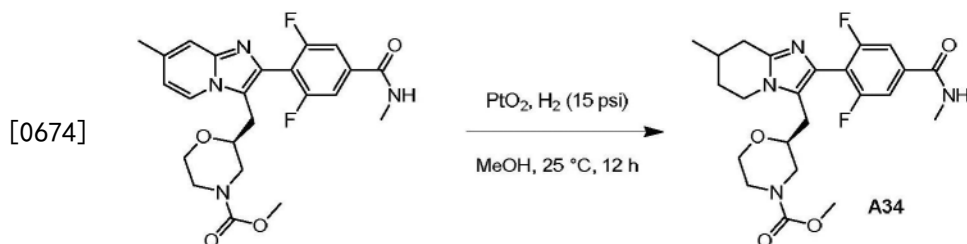
[0669] 由N-Boc-(S)-2-乙炔基吗啉、3-氯-4-甲酰基苯甲酸甲酯和2-氨基-4-(二氟甲基)吡啶通过实施例1步骤1-5中所述的方法制备化合物A32。LCMS (ESI, m/z): 493.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 8.38 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.81-7.66 (m, 2H), 7.52 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.87-6.55 (m, 1H), 6.45 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 3.94-3.72 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.53-3.52 (m, 1H), 3.35-3.34 (m, 1H), 3.04 (d, $J=4.6$ Hz, 5H), 2.95-2.75 (m, 1H), 2.56 (s, 1H)。

[0670] 实施例34: (S)-2-((3-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯 (A33) 的合成



[0672] 从化合物A28 (实施例29) 的合成中分离化合物A33。LCMS (ESI, m/z): 460.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 7.85 (br d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.45-6.42 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.07 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 2.94-2.84 (m, 4H), 2.66 (s, 3H)。

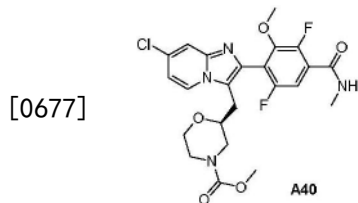
[0673] 实施例35: (2S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯 (A34) 的合成



[0675] 在 N_2 中向(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯 (50mg, 109 μ mol) 的MeOH (2.5mL) 溶液中添加 PtO_2 (13mg, 55 μ mol)。将悬浮液在真空下脱气并用 H_2 吹扫几次。在25 $^{\circ}C$ 下将混合物在 H_2 (15psi) 气氛下搅拌16h。然后将混合物过滤并浓缩, 并通过HPLC纯化残余物, 得到呈白色固体状的A34 (16mg, 30%)。LCMS (ESI, m/z): 463.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 7.63 (br s, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 4.26-3.98 (m, 1H), 3.93-3.68 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.33 (br s, 2H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.97 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.73-2.57 (m, 2H), 2.54-2.39 (m, 2H), 2.07 (br d, $J=11.5$ Hz, 2H), 1.80-1.61 (m, 1H), 1.17 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) s, 1H, 7.33 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.69-4.55 (m, 1H), 4.25-3.98 (m, 1H), 3.95-3.68 (m, 4H), 3.65

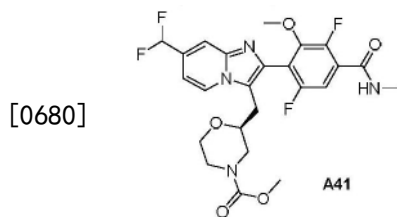
(s, 3H), 3.33 (br s, 2H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.97 (d, J=4.6Hz, 3H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.74-2.59 (m, 2H), 2.55-2.39 (m, 2H), 2.07 (br d, J=11.5Hz, 2H), 1.81-1.59 (m, 1H), 1.17 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0676] 实施例36: (S)-2-((7-氯-2-(3,6-二氟-2-甲氧基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A40)的合成



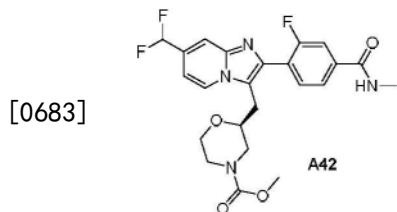
[0678] 由2,3,5-三氟溴苯和2-氨基-4-(二氟甲基)吡啶如实施例31中所述制备化合物A40。LCMS (ESI, m/z): 509.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.27 (br d, J=7.4Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 6.83 (dd, J=1.7, 7.4Hz, 1H), 6.74 (td, J=4.0, 7.7Hz, 1H), 3.98-3.73 (m, 6H), 3.69 (s, 3H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.44-3.31 (m, 1H), 3.09 (d, J=4.6Hz, 3H), 3.00-2.83 (m, 3H), 2.66-2.54 (m, 1H)。

[0679] 实施例37: (S)-2-((2-(3,6-二氟-2-甲氧基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-7-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A41)的合成



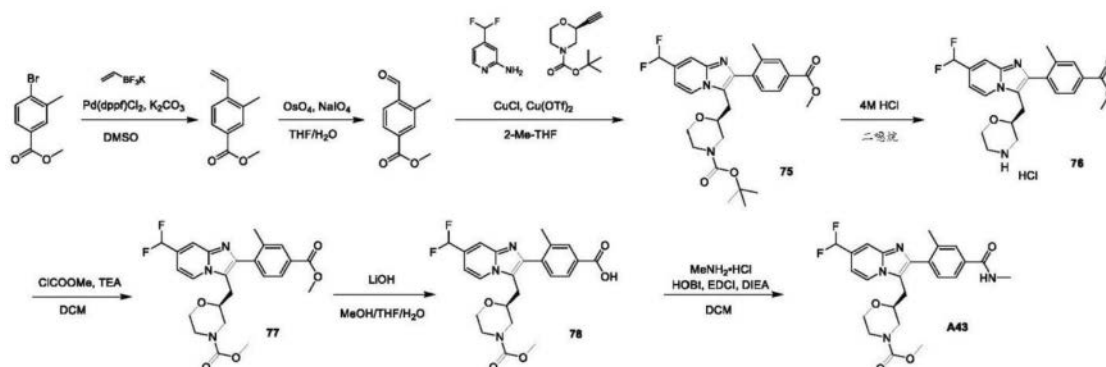
[0681] 由2-氨基-4-(二氟甲基)吡啶使用实施例1步骤1-5中所述的方法制备化合物A41。LCMS (ESI, m/z): 525.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.41 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.76-6.75 (m, 1H), 6.83-6.55 (t, J=56Hz, 1H), 3.78 (d, J=1.2Hz, 6H), 3.67 (s, 3H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.43-3.28 (m, 1H), 3.08 (d, J=4.4Hz, 3H), 3.03-2.79 (m, 3H), 2.63-2.61 (m, 1H)。

[0682] 实施例38: (S)-2-((7-(二氟甲基)-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A42)的合成



[0684] 由2-氨基-4-二氟甲基吡啶、N-Boc-(S)-2-乙炔基吗啉和3-氟-4-甲酰基苯甲酸甲酯使用实施例1步骤1-5中所述的方法制备化合物A42。LCMS (ESI, m/z): 477.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.45 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 7.70-7.55 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.87-6.53 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.09-3.75 (m, 3H), 3.74-3.57 (m, 4H), 3.38-3.37 (m, 1H), 3.16-2.99 (m, 5H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.66 (s, 1H)。

[0685] 实施例39: (S)-2-((7-(二氟甲基)-2-(2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A43)的合成

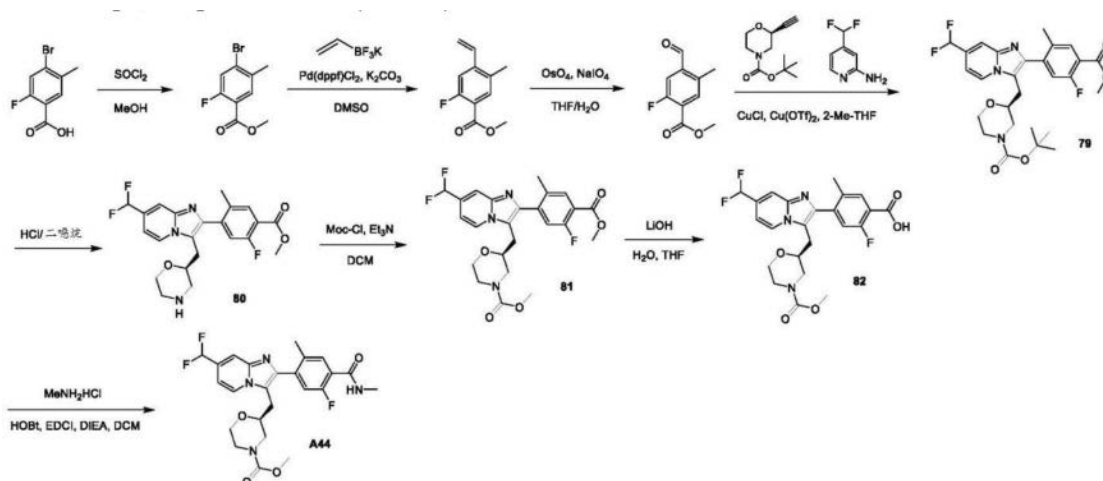


[0686] 步骤1: 向4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯(2.00g, 8.73mmol)和乙烯基三氟硼酸钾(5.85g, 43.7mmol)的DMSO(10mL)溶液中加入 K_2CO_3 (3.62g, 26mmol)。将混合物用 N_2 脱气并加入Pd(dppf) Cl_2 (319mg, 0.44mmol)。在80℃下将混合物在 N_2 中搅拌16h, 然后用 H_2O 洗涤, 用EA($\times 3$)萃取并将合并的萃取物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物, 得到3-甲基-4-乙炔基苯甲酸甲酯(1.00g, 64%)。LCMS(ESI, m/z): 177.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, $CDCl_3$) 7.83-7.82(m, 2H), 7.52(d, J=8.6Hz, 1H), 6.97-6.90(m, 1H), 5.75-5.71(m, 1H), 5.41-5.38(m, 1H), 3.90(s, 3H), 2.38(s, 3H)。

[0687] 步骤2: 向3-甲基-4-乙炔基苯甲酸甲酯(1.00g, 5.58mmol)的THF(15mL)和 H_2O (15mL)的混合物中加入 OsO_4 的t-BuOH溶液[2.89g, 2.5%wt(通过将0.25g的 OsO_4 溶解于9.75g的t-BuOH中制备)]。在25℃下将混合物搅拌0.5h, 然后加入 $NaIO_4$ (3.64g, 17.0mmol)并在25℃下将混合物搅拌16h。将混合物加入到饱和 $Na_2S_2O_3$ 溶液(120mL)中并用EA(50mL $\times 3$)萃取。合并的萃取物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。通过柱色谱法纯化残余物, 得到3-甲基-4-甲酰基苯甲酸甲酯(0.70g, 67%)。LCMS(ESI, m/z): 179.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, $CDCl_3$) 10.33(s, 1H), 7.98-7.96(m, 1H), 7.92(s, 1H), 7.85(d, J=8.2Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 2.70(s, 3H)。

[0688] 步骤3-7: 由2-氨基-4-二氟甲基吡啶、N-Boc-(S)-2-乙炔基吗啉和3-氟-4-甲酰基苯甲酸甲酯使用实施例1步骤1-5中所述的方法制备化合物A43。LCMS(ESI, m/z): 473.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, $CDCl_3$) 8.35(br d, J=7.1Hz, 1H), 7.73(s, 2H), 7.63(br d, J=7.6Hz, 1H), 7.35(d, J=7.9Hz, 1H), 7.00(d, J=7.5Hz, 1H), 6.86-6.55(t, J=56.0Hz, 1H), 6.24(br d, J=4.0Hz, 1H), 3.97-3.74(m, 3H), 3.68(s, 3H), 3.52(br d, J=1.8Hz, 1H), 3.43-3.31(m, 1H), 3.05(d, J=4.9Hz, 3H), 3.03-2.98(m, 2H), 2.94-2.82(m, 1H), 2.54(br t, J=11.8Hz, 1H), 2.31(s, 3H)。

[0689] 实施例40: (S)-2-((7-(二氟甲基)-2-(5-氟-2-甲基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A44)的合成



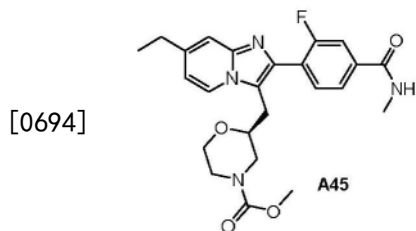
[0690] 步骤1:在0℃下向4-溴-2-氟-5-甲基苯甲酸(2.00g,8.58mmol)的MeOH(20mL)溶液中逐滴添加SOCl₂(43mmol,3.1mL),并将混合物在80℃下搅拌2h。将混合物浓缩,然后用EA(10mL)溶解,并逐滴加入到H₂O(30mL)中。分离有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到4-溴-2-氟-5-甲基苯甲酸甲酯(2.0g,94%),其直接用于下一步骤。LCMS(ESI,m/z):246.9[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)7.86-7.69(m,1H),7.43-7.29(m,1H),4.00-3.81(m,3H),2.38(d,J=2.8Hz,3H)。

[0691] 步骤2:向4-溴-2-氟-5-甲基苯甲酸甲酯(2.00g,8.10mmol)和乙烯基三氟硼酸钾(5.42g,40.5mmol)的DMSO(10mL)溶液中加入K₂CO₃(3.36g,24.3mmol)。将混合物用N₂吹扫/脱气并加入Pd(dppf)Cl₂(296mg,0.40mmol)。在80℃下将混合物在N₂中搅拌16h。将混合物用H₂O(100mL)洗涤并用EA(20mL×3)萃取。将合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,并通过硅胶色谱纯化残余物,得到2-氟-5-甲基-4-乙烯基苯甲酸甲酯(1.20g,76%)。LCMS(ESI,m/z):195.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)7.71(d,J=7.4Hz,1H),7.21(d,J=12.0Hz,1H),6.89-6.82(m,1H),5.73(d,J=17.4Hz,1H),5.45(d,J=11.0Hz,1H),3.91(s,3H),2.32(s,3H)。

[0692] 步骤3:向2-氟-5-甲基-4-乙烯基苯甲酸甲酯(1.20g,6.15mmol)的THF(15mL)和H₂O(15mL)的混合物中加入OsO₄的t-BuOH溶液[3.14g,0.31mmol,0.05当量,2.5%wt(通过将0.25g的OsO₄溶解于9.75g的t-BuOH中制备)]。在25℃下将混合物搅拌0.5h,然后加入NaIO₄(3.96g,18.5mmol,1.0mL)并在25℃下将混合物搅拌16h。将混合物加入到饱和Na₂S₂O₃(120mL)中并用EA(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,并通过硅胶色谱纯化残余物,得到2-氟-4-甲酰基-5-甲基苯甲酸甲酯(1.00g,82%)。LCMS(ESI,m/z):197.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)10.28(d,J=1.6Hz,1H),7.82(d,J=6.6Hz,1H),7.56(d,J=10.4Hz,1H),3.96(s,3H),2.66(s,3H)。步骤4-8:由2-氨基-4-二氟甲基吡啶、N-Boc-(S)-2-乙炔基吗啉和和2-氟-4-甲酰基-5-甲基苯甲酸甲酯使用实施例1步骤1-5中所述的方法制备化合物A44。LCMS(ESI,m/z):491.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)8.33(br d,J=7.3Hz,1H),8.05(d,J=8.0Hz,1H),7.74(s,1H),7.12(d,J=12.1Hz,1H),7.01(d,J=6.9Hz,1H),6.83-6.73(m,1H),6.72-6.55(m,J=55.6Hz,1H),4.00-3.76(m,3H),3.69(s,3H),3.59-3.47(m,1H),3.45-3.31(m,1H),3.08(d,J=4.6Hz,3H),3.05-2.99(m,2H),2.95-2.84(m,1H),2.57(br t,J=11.9Hz,1H),2.27(s,3H)。

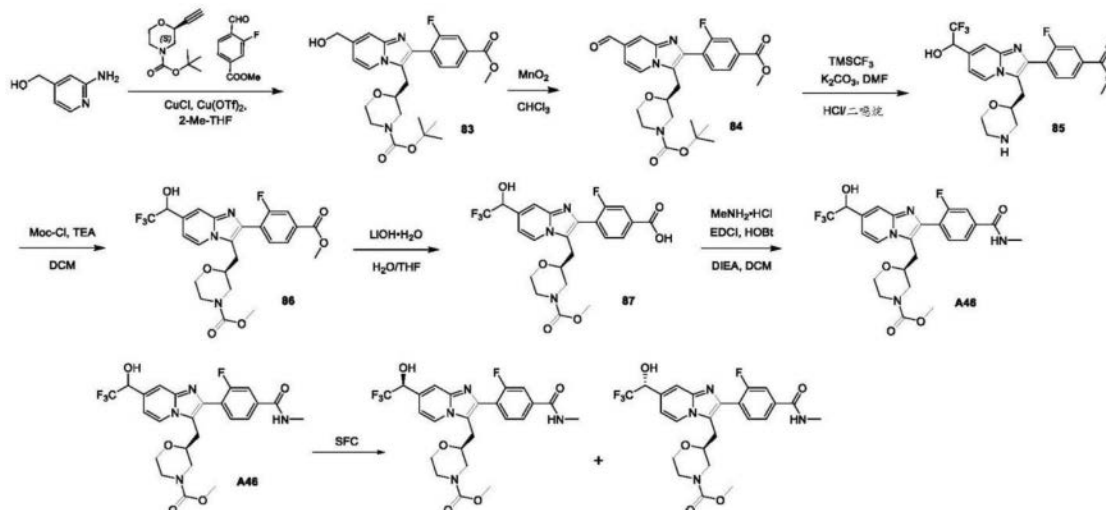
[0693] 实施例41:(S)-2-((7-乙基-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]

吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A45)的合成



[0695] 由3-氟-4-甲酰基苯甲酸甲酯、N-Boc-(S)-2-乙炔基吗啉和2-氨基-4-乙基吡啶通过实施例1步骤1-5中所述的方法制备化合物A45。LCMS (ESI, m/z): 455.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 8.23 (br d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.73 (dd, $J=1.4, 7.1$ Hz, 1H), 6.51 (br d, $J=3.9$ Hz, 1H), 4.05-3.75 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.46-3.33 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 5H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.73 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.68-2.53 (m, 1H), 1.31 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。

[0696] 实施例42: (2S)-2-((2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-7-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A46)的合成



[0697] 步骤1: 2-氨基-4-羟甲基吡啶、N-Boc-(S)-2-乙炔基吗啉和3-氟-4-甲酰基苯甲酸甲酯如实施例1步骤1所述反应, 制备型HPLC后得到化合物83 (300mg, 28%)。LCMS (ESI, m/z): 500.5 $[M+H]^+$ 。

[0698] 步骤2: 在70°C下将化合物83 (50mg, 100 μ mol) 和 MnO_2 (87mg, 1.00mmol) 的 $CHCl_3$ (1.0mL) 的混合物搅拌2h。过滤混合物, 滤饼用 $CHCl_3$ (3mL \times 3) 洗涤。将滤液浓缩, 得到化合物84 (200mg), 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS (ESI, m/z): 498.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 10.02 (s, 1H), 8.44 (br d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (dd, $J=1.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.91-7.78 (m, 2H), 7.35 (dd, $J=1.5, 7.2$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88-3.73 (m, 2H), 3.66 (dt, $J=3.7, 6.9$ Hz, 1H), 3.37 (br t, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.86 (br s, 1H), 2.60 (br t, $J=11.1$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H)。

[0699] 步骤3: 向化合物84 (200mg, 402 μ mol) 的DMF (2.0mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (0.5mg, 4 μ mol) 和 $TMSCF_3$ (171mg, 1.21mmol)。在25°C下将混合物搅拌3h。将混合物用 H_2O (20mL) 稀释并用EA (5mL \times 3) 萃取。合并的萃取物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物溶解于HCl/二噁烷 (2.0mL) 中, 并在25°C下将混合物搅拌16h。将混合物浓缩, 得到呈黄色固体状

的化合物85 (200mg, 99%), 其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS (ESI, m/z): 468.2[M+H]⁺。步骤4-6: 使用实施例1步骤3-5中所述的程序将化合物85 (200mg, 397 μ mol) 转化成A46 (13mg)。LCMS (ESI, m/z): 525.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.31 (br s, 1H), 7.69-7.53 (m, 4H), 6.97 (br t, J=6.0Hz, 1H), 6.86-6.75 (m, 1H), 6.50-5.89 (m, 1H), 5.09-4.95 (m, 1H), 4.01-3.75 (m, 3H), 3.61 (br s, 1H), 3.36 (dt, J=2.4, 11.8Hz, 1H), 3.02 (br d, J=4.0Hz, 2H), 2.98 (br d, J=4.6Hz, 3H), 2.91 (br d, J=1.6Hz, 1H), 2.73-2.57 (m, 1H)。

[0700] 步骤7: 化合物A46通过SFC (柱: Daicel Chiralcel OD (250 \times 30mm, 10微米) 分离为两种立体异构体, 得到两种产物A46 (峰1) (4.34mg) 和A46 (峰2) (4.28mg)。立体化学未分配洗脱的峰顺序。分离出单个的A46立体异构体, 但未测定绝对立体化学。

[0701] A46 (峰1)

[0702] LCMS: 525.2[M+H]⁺。

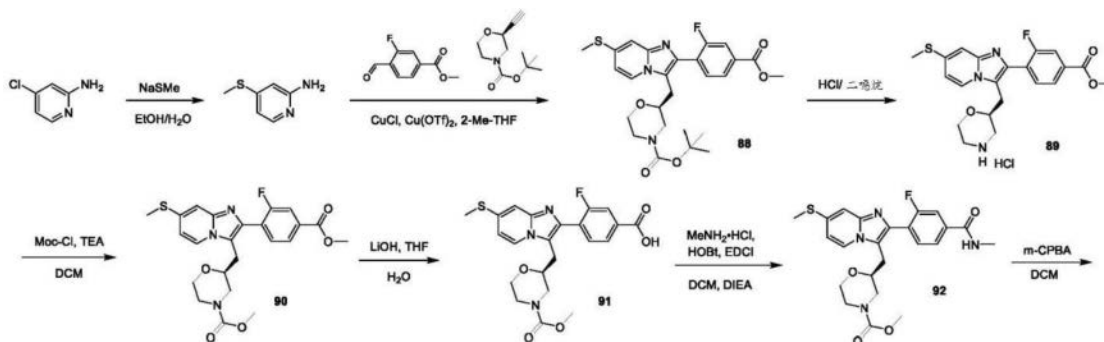
[0703] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.31 (br d, J=5.4Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 3H), 6.97 (br d, J=6.9Hz, 1H), 6.77 (br d, J=1.4Hz, 1H), 5.01 (q, J=6.7Hz, 1H), 4.02-3.76 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (dt, J=1.5, 2.3Hz, 1H), 3.42-3.30 (m, 1H), 3.11-2.96 (m, 5H), 2.91 (br d, J=2.4Hz, 1H), 2.73-2.56 (m, 1H)。

[0704] A47 (峰2)

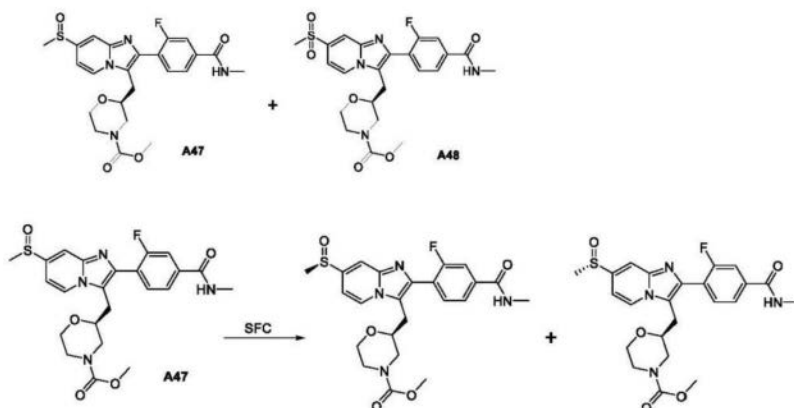
[0705] LCMS: 525.2[M+H]⁺。

[0706] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.32 (br dd, J=1.5, 3.8Hz, 1H), 7.70-7.52 (m, 4H), 6.98 (br d, J=7.3Hz, 1H), 6.78 (br d, J=1.0Hz, 1H), 5.07-4.95 (m, 1H), 4.01-3.74 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (br d, J=2.9Hz, 1H), 3.37 (dt, J=2.6, 11.8Hz, 1H), 3.09-2.96 (m, 5H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.73-2.56 (m, 1H)。

[0707] 实施例43: (2S)-2-((2-(2-氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-(甲基磺酰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯 (A47) 和 (S)-2-((2-(2-氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-(甲基磺酰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯 (A48) 的合成



[0708]



[0709] 步骤1:在140℃下将4-氯-2-氨基吡啶(3.00g,23.3mmol)和NaSMe(4.91g,70mmol)的EtOH(37mL)和H₂O(9mL)的混合物在密封管中搅拌18h。将混合物用水(150mL)稀释,并用HCl(1M)水溶液调节至pH=3。将混合物用DCM(30mL)萃取并弃去有机层。用饱和NaHCO₃将水层调节至pH=8。将混合物用DCM(50mL×3)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,将残余物用5:1PE/EA(20mL)研磨,得到4-(甲硫基)-2-氨基吡啶(2.8g,85%)。LCMS(ESI,m/z):141.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)7.88(d,J=5.5Hz,1H),6.50(br d,J=4.5Hz,1H),6.29(s,1H),4.43(br s,2H),2.43(s,3H)。

[0710] 步骤2:如实施例1步骤1所述,使3-氟-4-甲酰基苯甲酸甲酯(341mg,1.87mmol)、4-(甲硫基)-2-氨基吡啶(250mg,1.78mmol)和N-Boc-(S)-2-乙炔基吗啉(396mg,1.87mmol)的2-Me-THF(12mL)溶液反应,得到化合物88(330mg,36%)。LCMS(ESI,m/z):516.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)8.21(d,J=7.5Hz,1H),7.94(dd,J=1.5,8.0Hz,1H),7.88-7.78(m,2H),7.30(d,J=1.5Hz,1H),6.69(dd,J=1.8,7.3Hz,1H),3.97(s,3H),3.91-3.74(m,3H),3.68-3.57(m,1H),3.45-3.33(m,1H),3.13-2.98(m,2H),2.94-2.77(m,1H),2.63-2.53(m,4H),1.44(s,9H)。

[0711] 步骤3-6:由化合物88使用实施例1步骤2-5中所述的方法制备化合物92(160mg)。LCMS(ESI,m/z):473.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)8.19(br d,J=7.7Hz,1H),7.79(t,J=7.7Hz,1H),7.70-7.57(m,2H),7.29(d,J=1.5Hz,1H),6.69(dd,J=1.8,7.3Hz,1H),6.31-6.24(m,1H),4.02-3.77(m,3H),3.70(s,3H),3.64(dt,J=4.2,6.8Hz,1H),3.46-3.34(m,1H),3.06(d,J=4.9Hz,4H),2.98-2.84(m,1H),2.71-2.59(m,1H),2.55(s,3H),2.41-2.33(m,2H),2.25(s,5H)。

[0712] 步骤7:在0℃下向化合物92(110mg,233μmol)的DCM(3.5mL)溶液中加入m-CPBA(61.4mg,303μmol,85%纯度)的DCM(0.5mL)溶液。然后在20℃下将反应物搅拌1h。将混合物

用饱和NaHCO₃ (30mL) 猝灭,并用EA (10mL×3) 萃取。通过制备型HPLC纯化残余物并将洗脱的级分冻干。分离出两种产品:产物A47 (60mg, 53%) 和化合物A48 (6.1mg, 5%)。通过制备型SFC将化合物A47进一步分离为两种非对映异构体,得到A47 (峰1) (22.4mg, 37%) 和A47 (峰2) (23.3mg, 39%)。分离出单个A47非对映异构体,但未测定绝对立体化学。

[0713] A47 (峰1):

[0714] LCMS (ESI, m/z): 489.2 [M+H]⁺。

[0715] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) 8.55 (br d, J=7.2Hz, 1H), 7.92 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.77 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 1H), 6.37 (br d, J=4.6Hz, 1H), 4.08-3.77 (m, 3H), 3.73-3.63 (m, 4H), 3.40 (br t, J=12.1Hz, 1H), 3.17-3.08 (m, 2H), 3.06 (d, J=4.9Hz, 3H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.76-2.61 (m, 1H)。

[0716] A47 (峰2):

[0717] LCMS (ESI, m/z): 489.2 [M+H]⁺。

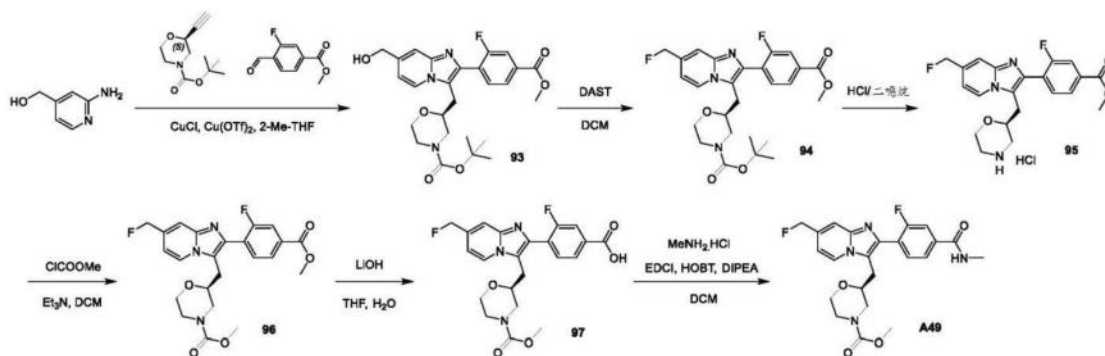
[0718] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) 8.61-8.46 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.71-7.59 (m, 2H), 7.12 (dd, J=1.6, 7.3Hz, 1H), 6.30 (br d, J=4.6Hz, 1H), 4.07-3.76 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.46-3.35 (m, 1H), 3.10 (br d, J=8.1Hz, 2H), 3.07 (d, J=4.9Hz, 3H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.77-2.60 (m, 1H)。

[0719] A48:

[0720] LCMS (ESI, m/z): 505.4 [M+H]⁺。

[0721] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) 8.57 (br d, J=6.9Hz, 1H), 8.29 (dd, J=0.8, 1.8Hz, 1H), 7.79 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.29 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.26-6.18 (m, 1H), 4.10-3.77 (m, 3H), 3.75-3.65 (m, 4H), 3.46-3.34 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 5H), 3.07 (d, J=4.9Hz, 3H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.80-2.58 (m, 1H)。

[0722] 实施例44: (S)-2-((2-(2-氟-4-(甲基氨甲酰基)苯基)-7-(氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯 (A49) 的合成

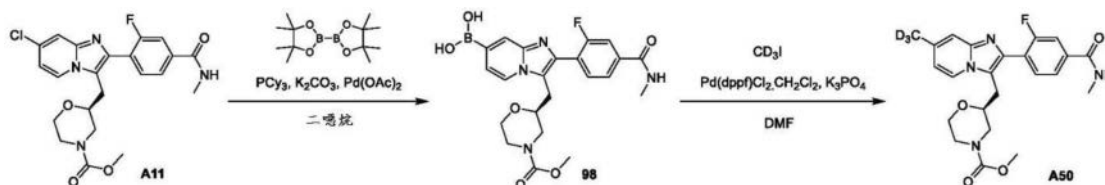


[0723] 步骤1:使4-羟基甲基-2-氨基吡啶 (600mg, 4.83mmol)、N-Boc-(S)-2-乙炔基吗啉 (1.07g, 5.07mmol) 和3-氟-4-甲酰基苯甲酸甲酯 (924mg, 5.07mmol) 如通用方法1中所述反应,得到化合物93 (720mg, 25%)。LCMS (ESI, m/z): 500.3 [M+H]⁺。

[0724] 步骤2:在0°C下向化合物93 (300mg, 0.60mmol) 的DCM (10mL) 溶液中加入DAST (145mg, 0.90mmol, 0.1mL), 并将混合物在0°C下搅拌2h。将混合物倒入冰 (20g) 中并分离。将水相用DCM (10mL×2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,并通过柱色谱法纯化残余物,得到化合物94 (130mg, 39%)。LCMS (ESI, m/z): 502.1 [M+H]⁺。

[0725] 步骤3-6:由化合物94使用实施例1步骤2-5中所述的方法制备化合物A49 (32mg)。LCMS (ESI, m/z): 459.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 8.36 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.67-7.50 (m, 3H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.66 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.07-3.73 (m, 3H), 3.72-3.55 (m, 4H), 3.37-3.36 (m, 1H), 3.12-2.99 (m, 5H), 2.92 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 2.64 (s, 1H)。

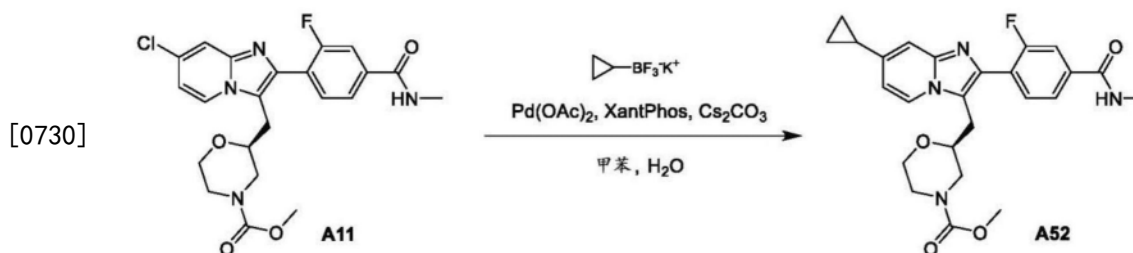
[0726] 实施例45: (S)-2-((2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-7-(甲基-d3)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A50)的合成



[0727] 步骤1:在 N_2 中向化合物A11 (20mg, 43 μ mol)的二噁烷(1.0mL)的脱气(N_2 鼓泡)溶液中加入双-(频哪醇合)二硼(55mg, 217 μ mol)、 PCy_3 (1mg, 4 μ mol)、 K_2CO_3 (18mg, 130 μ mol)和 $Pd(OAc)_2$ (2mg, 9 μ mol)。在110 $^\circ C$ 下将混合物搅拌12h。将混合物过滤,并将滤饼用MeOH (2.0mL \times 3)洗涤。浓缩合并的滤液。粗产物化合物98 (20mg)不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS (ESI, m/z): 471.4 $[M+H]^+$ 。

[0728] 步骤2:在 N_2 中向化合物98 (20mg)和三氘代(碘)甲烷(85 μ mol, 5.3uL)的DMF (1.0mL)的混合物中加入2M K_3PO_4 (85 μ L)和 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (4mg)。在100 $^\circ C$ 下将混合物在 N_2 中搅拌12h。将混合物用 H_2O (10mL)稀释并用EA (4.0mL \times 3)萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到呈深色油状物的粗A50 (20mg)。通过制备型HPLC纯化产物,得到A50 (1.9mg, 8%)。LCMS (ESI, m/z): 444.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 8.26-8.14 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.69 (dd, $J=1.4, 7.2$ Hz, 1H), 6.36-6.19 (m, 1H), 3.96-3.78 (m, 3H), 3.71-3.68 (m, 3H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 5H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H)。

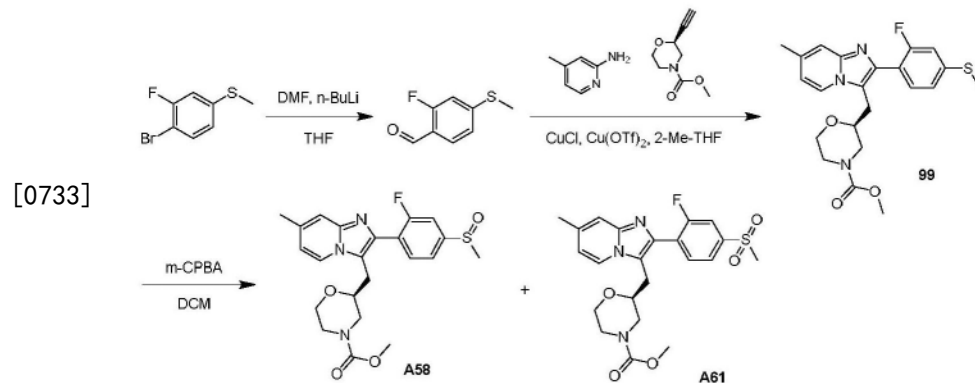
[0729] 实施例46: (S)-2-((7-环丙基-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A52)的合成



[0731] 在含有 $Pd(OAc)_2$ (0.19mg, 0.9 μ mol)、XantPhos (1.00mg, 1.74 μ mol)、环丙基三氟硼酸钾(6.49mg, 44 μ mol)和 Cs_2CO_3 (42.4mg, 130 μ mol)的Schlenk管中加入化合物A11 (20mg, 40 μ mol)的甲苯(0.9mL)和 H_2O (0.1mL)溶液。在120 $^\circ C$ 下将混合物在 N_2 中搅拌16h。将混合物过滤,并将滤液用 H_2O (5.0mL)洗涤,用EA (2.0mL \times 3)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱法纯化残余物并通过制备型HPLC进一步纯化,得到A52 (4.87mg, 23%)。LCMS (ESI, m/z): 467.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 8.48-8.24 (m, 1H), 7.91-7.56 (m, 4H), 7.18-6.80 (m, 1H), 6.76 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.12-3.83 (m, 2H), 3.83-3.76 (m, 1H),

3.69 (s, 4H), 3.38-3.37 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 5H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.22-1.00 (m, 2H), 0.96-0.72 (m, 2H)。

[0732] 实施例47: (2S)-2-((2-(2-氟-4-(甲基磺酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A58)和(S)-2-((2-(2-氟-4-(甲基磺酰基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A61)的合成



[0734] 步骤1:根据实施例6步骤1中所述的方法使(4-溴-3-氟苯基)(甲基)硫烷(700mg, 3.17mmol)反应,得到2-氟-4-(甲磺基)苯甲醛(400mg, 66%)。LCMS (ESI, m/z): 171.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 10.24 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 2.52 (s, 3H)。

[0735] 步骤2:根据实施例1步骤1中所述的方法使N-Boc-(S)-2-乙炔基吗啉、4-甲基-2-氨基吡啶和2-氟-4-(甲磺基)苯甲醛反应,得到化合物99(300mg, 35%)。LCMS (ESI, m/z): 430.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.17 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.045-7.04 (m, 1H), 6.63-6.61 (m, 1H), 4.05-3.77 (m, 3H), 3.71-3.57 (m, 4H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.63-2.60 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

[0736] 步骤3:在0℃下向化合物99(100mg, 0.23mmol)的DCM(3.5mL)溶液中加入m-CPBA(37mg, 0.18mmol, 85%纯度)的DCM(0.5mL)溶液。在20℃下将反应混合物搅拌1h。将混合物用H₂O(5mL)洗涤,用DCM(3mL×3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到化合物A58(15.2mg)和A61(6.4mg)。

[0737] A58:

[0738] LCMS (ESI, m/z): 446.2[M+H]⁺。

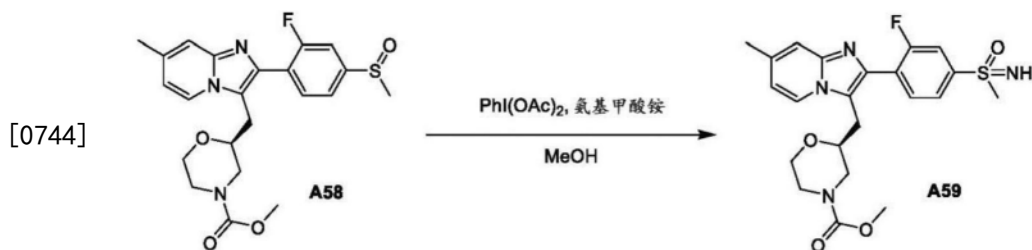
[0739] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) 8.62-8.42 (m, 1H), 8.16-7.99 (m, 2H), 7.80-7.63 (m, 1H), 7.61-7.48 (m, 1H), 7.08 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.11-3.76 (m, 3H), 3.75-3.62 (m, 4H), 3.50-3.32 (m, 1H), 3.08 (d, J=7.8Hz, 2H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.83 (d, J=1.8Hz, 3H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.56 (s, 3H)。

[0740] A61:

[0741] LCMS (ESI, m/z): 462.2[M+H]⁺。

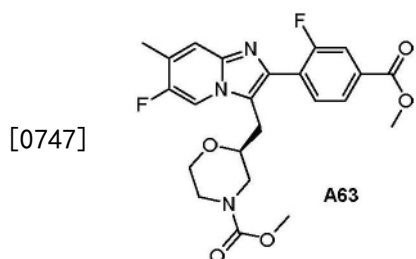
[0742] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) 8.50 (s, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.10 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.10-3.76 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.46-3.31 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.07 (d, J=4.4Hz, 2H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.72 (d, J=9.2Hz, 1H), 2.57 (s, 3H)。

[0743] 实施例48: (2S)-2-((2-(2-氟-4-(S-甲基磺酰亚氨基)苯基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A59)的合成



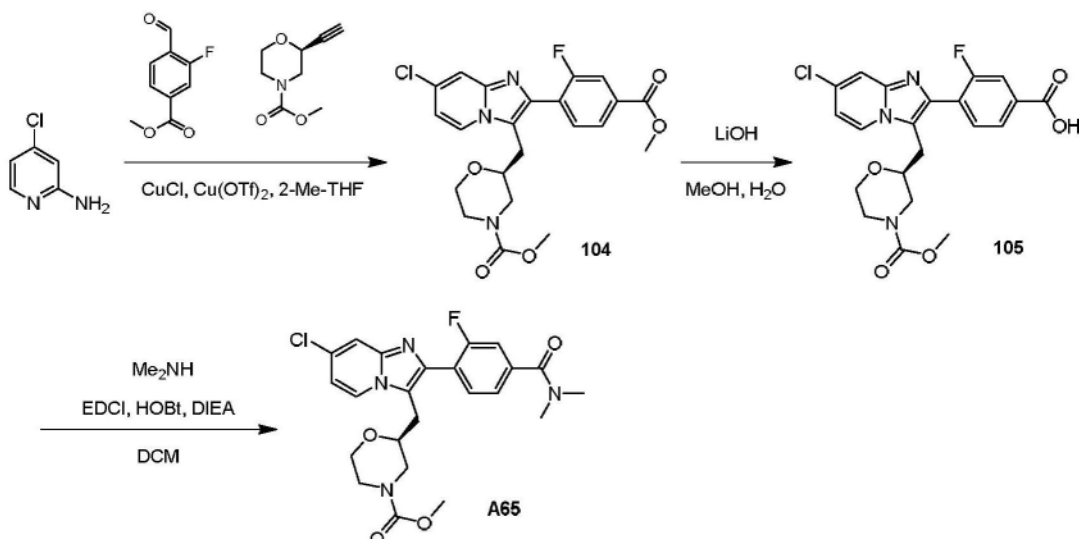
[0745] 向化合物A58 (60mg, 0.13mmol)、PhI(OAc)₂ (125mg, 0.39mmol) 和氨基甲酸铵 (40mg, 0.52mmol) 的混合物中加入MeOH(0.3mL)。在30°C下将混合物搅拌0.5h。通过制备型HPLC纯化反应混合物,得到A59 (31.0mg)。LCMS (ESI, m/z): 461.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.24 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.73 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.05-3.76 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.39-3.38 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.06 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.82-2.59 (m, 2H), 2.44 (s, 3H)。

[0746] 实施例49: (S)-2-((7-乙基-2-(2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A63)的合成



[0748] 由3-氟-4-甲酰基苯甲酸甲酯、N-Boc-(S)-2-乙炔基吗啉和2-氨基-4-甲基-5-氟吡啶通过实施例1步骤1、4和5中所述的方法制备化合物A63。LCMS (ESI, m/z): 459.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.28 (d, J=4.6Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.67-7.55 (m, 2H), 7.41 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.31 (d, J=4.3Hz, 1H), 4.02-3.76 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.65-3.64 (m, 1H), 3.55-3.34 (m, 1H), 3.09-2.90 (m, 6H), 2.65 (d, J=3.2Hz, 1H), 2.39 (s, 3H)。

[0749] 实施例50: (S)-2-((7-氯-2-(4-(二甲基氨基甲酰基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A65)的合成



[0750]

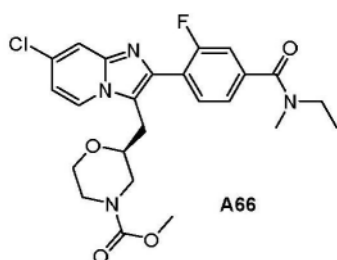
[0751] 步骤1:如实施例1步骤1所述,使4-氯-2-氨基吡啶(1.10g,8.56mmol)、N-Moc-(S)-2-乙炔基吗啉(1.52g,8.98mmol)和3-氟-4-甲酰基苯甲酸甲酯(1.64g,8.98mmol)反应,得到化合物104(800mg,18%)。LCMS(ESI,m/z):462.4。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 8.31(d,J=7.3Hz,1H),7.95-7.92(m,1H),7.86-7.84(m,1H),7.79-7.78(m,1H),7.63-7.59(m,1H),6.82-6.79(m,1H),3.96(s,3H),3.86-3.76(m,2H),3.72-3.60(m,5H),3.41-3.39(m,1H),3.11-2.98(m,2H),2.97-2.84(m,1H),2.73-2.58(m,1H)。

[0752] 如实施例1步骤4所述进行步骤2,得到化合物105。LCMS(ESI,m/z):448.2。¹H NMR(400MHz,d₆-DMSO) 14.05-12.72(m,1H),8.75(d,J=7.6Hz,1H),7.92-7.89(m,2H),7.88-7.79(m,2H),7.30(d,J=7.2Hz,1H),3.87(d,J=12.6Hz,1H),3.80-3.74(m,1H),3.71-3.63(m,2H),3.58(s,4H),3.31-3.10(m,3H),2.95-2.70(m,1H)。

[0753] 步骤3:由105使用实施例1步骤5中所述的方法制备化合物A65。LCMS(ESI,m/z):475.3。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 8.33(d,J=7.2Hz,1H),7.73-7.71(m,1H),7.64(s,1H),7.36-7.26(m,2H),6.83-6.81(m,1H),4.02-3.77(m,3H),3.70(s,3H),3.65(s,1H),3.39-3.36(m,1H),3.14(s,3H),3.06-2.82(m,6H),2.69(d,J=10.8Hz,1H)。

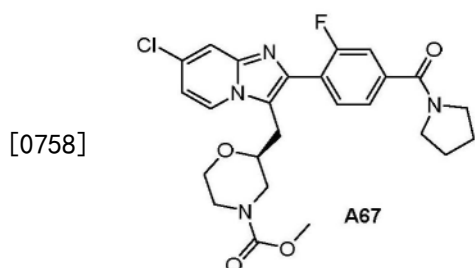
[0754] 实施例51:(S)-2-((7-氯-2-(4-(乙基(甲基)氨基甲酰基)-2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A66)的合成

[0755]



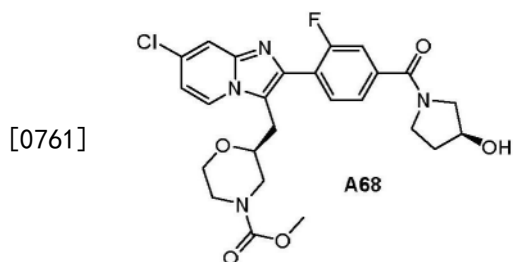
[0756] 使用实施例50中所述的方法由化合物105制备化合物A66。LCMS(ESI,m/z):489.3。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 8.31(d,J=7.2Hz,1H),7.73-7.69(m,1H),7.59(d,J=1.6Hz,1H),7.29(d,J=7.8Hz,1H),7.23(s,1H),6.81-6.79(m,1H),4.12-3.77(m,3H),3.70(s,3H),3.68-3.53(m,2H),3.45-3.29(m,2H),3.15-2.86(m,6H),2.75-2.61(m,1H),1.30-1.13(m,3H)。

[0757] 实施例52: (S)-2-((7-氯-2-(2-氟-4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A67)的合成



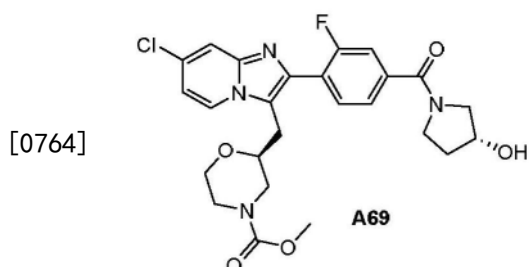
[0759] 使用实施例50中所述的方法由化合物105制备化合物A67。LCMS (ESI, m/z) : 501.2。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.31 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.60 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.45-7.34 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 1H), 4.11-3.76 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.69-3.65 (m, 3H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.12-2.84 (m, 3H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 4H)。

[0760] 实施例53: (S)-2-((7-氯-2-(2-氟-4-((S)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A68)的合成



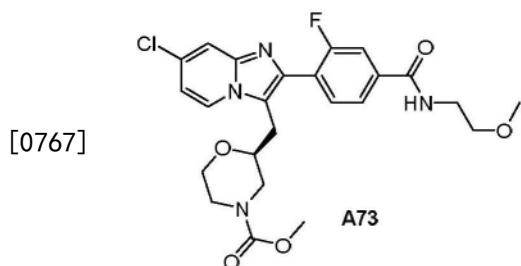
[0762] 使用实施例50中所述的方法由化合物105制备化合物A68。LCMS (ESI, m/z) : 517.3。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.41-8.17 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48-7.35 (m, 2H), 6.81 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.67-4.43 (m, 1H), 3.99-3.74 (m, 5H), 3.72-3.60 (m, 5H), 3.54-3.33 (m, 2H), 3.17-2.97 (m, 2H), 2.96-2.81 (m, 1H), 2.78-2.57 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.13-1.99 (m, 2H)。

[0763] 实施例54: (S)-2-((7-氯-2-(2-氟-4-((R)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A69)的合成



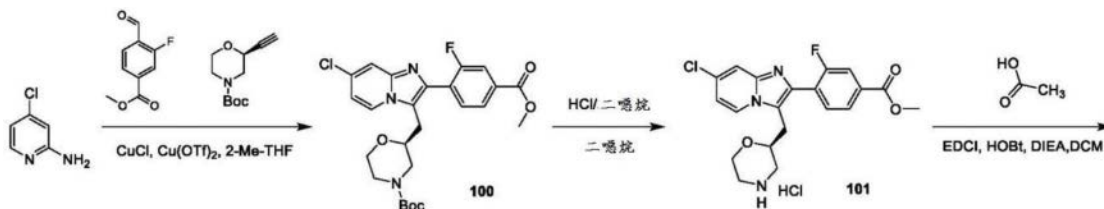
[0765] 使用实施例50中所述的方法由化合物105制备化合物A69。LCMS (ESI, m/z) : 517.3。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.34 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51-7.34 (m, 2H), 6.83 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.67-4.45 (m, 1H), 3.92-3.75 (m, 5H), 3.71-3.68 (m, 3H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.16-3.00 (m, 2H), 2.95-2.81 (m, 2H), 2.77-2.60 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.01 (s, 1H)。

[0766] 实施例55: (S)-2-((7-氯-2-(2-氟-4-((2-甲氧基乙基)氨基甲酰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯(A73)的合成

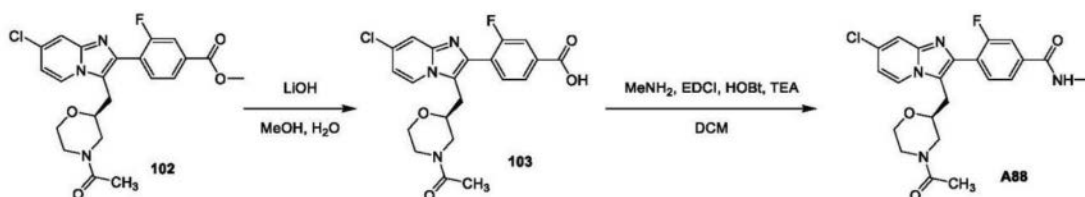


[0768] 使用实施例50中所述的方法由化合物105制备化合物A73。LCMS (ESI, m/z): 505.2。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 8.30 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.70-7.59 (m, 3H), 6.81-6.79 (m, 1H), 6.61-6.60 (m, 1H), 4.06-3.76 (m, 3H), 3.72-3.62 (m, 6H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.42 (s, 4H), 3.12-2.85 (m, 3H), 2.65 (s, 1H)。

[0769] 实施例56: (S)-4-(3-((4-乙酰基吗啉-2-基)甲基)-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺(A88)的合成



[0770]



[0771] 步骤1: 如实施例1步骤1所述, 使4-氯-2-氨基吡啶 (2.30g, 17.9mmol)、N-Boc-(S)-2-乙炔基吗啉 (3.97g, 18.8mmol) 和3-氟-4-甲酰基苯甲酸甲酯 (3.42g, 18.8mmol) 反应, 得到化合物100 (2.1g, 22%)。LCMS (ESI, m/z): 504.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 8.32 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.61 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 3.96 (s, 4H), 3.79 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.38-3.37 (m, 1H), 3.14-2.98 (m, 2H), 2.92-2.76 (m, 1H), 2.58-2.57 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

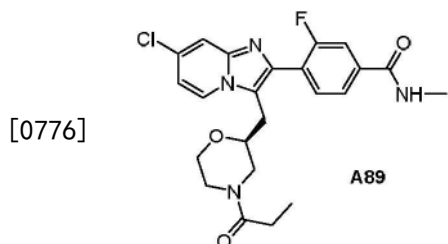
[0772] 步骤2: 根据实施例1步骤2中所述的方法将化合物100脱保护, 得到化合物101, 其不经纯化直接用于下一步骤。LCMS (ESI, m/z): 404.3 $[M+H]^+$ 。

[0773] 步骤3: 向化合物101 (1.00当量) 的DCM (3mL) 溶液中加入EDCI (3.0当量)、HOBt (3.0当量) 乙酸 (3.0当量) 和DIEA (5.0当量)。在30°C下将混合物搅拌16h。将反应混合物浓缩, 并通过快速硅胶色谱法纯化残余物, 得到化合物102。LCMS (ESI, m/z): 446.2 $[M+H]^+$ 。

[0774] 步骤4和5: 使用实施例1步骤4和5中所述的方法由化合物102制备化合物A88。LCMS (ESI, m/z): 445.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 8.46-8.21 (m, 1H), 7.83-7.54 (m, 4H), 6.83-6.89 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 3.93-3.80 (m, 1H), 3.72-3.51 (m, 2H), 3.39-3.38 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 3.09-2.90 (m, 5H), 2.80-2.37 (m, 1H), 2.05 (d, $J=$

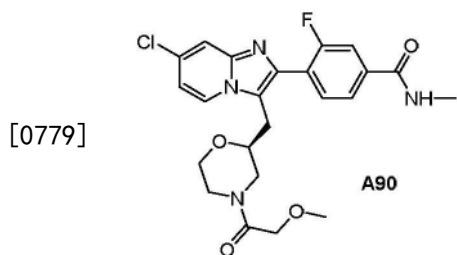
7.0Hz, 3H)。

[0775] 实施例57: (S)-4-(7-氯-3-((4-丙酰基吗啉-2-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺 (A89) 的合成



[0777] 使用实施例56中所述的方法由化合物101制备化合物A89。LCMS (ESI, m/z) : 459.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.42-8.22 (m, 1H), 7.82-7.54 (m, 4H), 6.86-6.76 (m, 1H), 6.58-6.57 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 3.94-3.78 (m, 1H), 3.73-3.53 (m, 2H), 3.46-3.32 (m, 1H), 3.15-3.34 (m, 1H), 3.09-2.88 (m, 5H), 2.76-2.39 (m, 1H), 2.37-2.17 (m, 2H), 1.13-1.09 (m, 3H)。

[0778] 实施例58: (S)-4-(7-氯-3-((4-(2-甲氧基乙酰基)吗啉-2-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺 (A90) 的合成



[0780] 使用实施例56中所述的方法由化合物101制备化合物A90。LCMS (ESI, m/z) : 475.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.40-8.20 (m, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.69-7.53 (m, 3H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.15-3.97 (m, 2H), 3.92-3.60 (m, 3H), 3.46-3.33 (m, 4H), 3.19-2.88 (m, 6H), 2.83-2.41 (m, 1H)。

[0781] 实施例59: P2X3拮抗剂测定

[0782] 如第1部分所示,用人离子通道cDNA瞬时或稳定转染HEK293。通过与整合到表达质粒中的抗生素抗性基因共表达来选择稳定的转染子。通过在培养基中包括选择抗生素来维持选择压力。将HEK293细胞培养在补充有10%胎牛血清、100U/mL的青霉素G钠、100J..Lg/mL的硫酸链霉素和适当的选择抗生素的Dulbecco改良型Eagle培养基/营养混合物F-12 (D-MEM/F-12) 中。

[0783] 评价了各供试品作为拮抗剂的作用。在8个浓度 (0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1和3 μ M, n=3) 下评价各供试品,每个浓度重复4次。用FLIPR钙敏感染料试剂盒 (Fluo-8染料, AAT, Bioquest) 根据制造商的说明书进行实验。

[0784] -染料负载: 移除生长培养基,并在37 $^{\circ}$ C下加入20 μ L含有Fluo-8的无Mg⁺⁺的HBPS,持续30min。

[0785] -预孵育 (FLIPR步骤1): 在室温避光条件下,将5 \times (5 μ L) 在无Mg⁺⁺的HBPS中的供试品、溶剂或对照溶液加入到每个孔中,持续20分钟。-刺激 (FLIPR步骤2): 预孵育后,在无Mg⁺⁺的HBPS中制备的终浓度为3 μ M的6 \times (5 μ L) $\alpha\beta$ -meATP刺激细胞。

[0786] -非特异性钙内流 (FLIPR步骤3):加入刺激溶液5分钟后,通过加入终浓度为5 μ M的7 \times (5 μ L) 离子霉素激活非特异性钙内流。在FLIPR步骤2和3期间连续记录荧光。

[0787] -阳性对照拮抗剂:PPADS (1mM)。

[0788] 通过FLIPR系统 (MDS-AT) 随附的FLIPRControl软件进行数据采集,并使用Microsoft Excel2003 (Microsoft Corp., Redmond, WA) 分析数据。测试化合物的IC₅₀数据示于下表中。

[0789]

化合物 ID	P2X3 IC ₅₀	化合物 ID	P2X3 IC ₅₀	化合物 ID	P2X3 IC ₅₀
A1	B	反式-A21	C	A46 (峰 2)	C
A2	A	顺式-A22 (峰 1)	A	A47 (峰 1)	5% @ 1 μ M
A3	A	顺式-A22 (峰 2)	A	A47 (峰 2)	C
A4	A	反式-A22 (峰 1)	22% @ 1 μ M	A48	C
A5	B	反式-A22 (峰 2)	17% @ 1 μ M	A49	B
A6	A	A23	B	A50	NT
A7	A	A24	10% @ 1 μ M	A52	50% @ 1 μ M
A8	A	A25	C	A53	16% @ 1 μ M
A9	A	A26	C	A54	16% @ 1 μ M

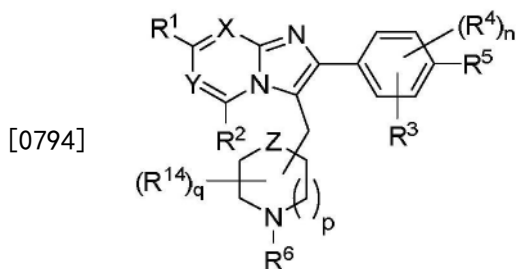
A10	A	A27	6% @ 1 μM	A55	NT
A11	A	A28	A	A56	NT
A12	A	A29	A	A58	16% @ 1 μM
A13	A	A30	A	A59	NT
A14 (峰 1)	39% @ 1 μM	A31	C	A60	NT
A14 (峰 2)	A	A32	A	A61	B
A16 (峰 1)	29% @ 1 μM	A33	5% @ 1 μM	A63	A
A16 (峰 2)	23% @ 1 μM	A34	B	A65	B
A17 (峰 1)	30% @ 1 μM	A37	B	A66	A
A17 (峰 2)	21% @ 1 μM	A40	A	A67	B
A18 (峰 1)	A	A41	B	A68	B
A18 (峰 2)	B	A42	A	A69	C
(S)-A19	A	A43	A	A73	C
(R)-A19	A	A44	A	A88	B
A20	A	A45	A	A89	B
顺式-A21	20% @ 1 μM	A46 (峰 1)	C	A90	NT

[0790]

[0791] A:<100nM;B:100-1000nM;C:>1000nM;NT:未测试。

[0792] 本发明还涉及以下实施方案:

[0793] 1.一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0795] 式(I)；

[0796] X为C(R²)或N；

[0797] Y为C(R²)或N；

[0798] Z为键、CH₂或O；

[0799] R¹选自氢、氘、C₃-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂；

[0800] R²各自独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基；

[0801] R³选自氢、氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂；

[0802] R⁴各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基；或两个R⁴结合形成桥连的杂环烷基环；

[0803] R⁵为-C(=O)N(R⁹)(R¹⁰)、-C(=O)OR⁹、-S(=O)R¹⁵、-S(=O)₂R¹⁵、-S(=O)(=NH)R¹⁵、-C₂-C₉杂环烷基-N(R⁹)(R¹⁰)或-C₁-C₆卤代烷基-N(R⁹)(R¹⁰)；

[0804] R⁶选自-C(=O)OR¹¹、-C(=O)R¹¹和-C(=O)N(R¹²)(R¹³)；

[0805] R⁷各自独立地选自氢、氘、C₁-C₆烷基和C₁-C₆卤代烷基；

[0806] R⁸各自独立地选自C₁-C₆烷基；

[0807] R⁹、R¹⁰、R¹²和R¹³独立地选自氢、氘和C₁-C₆烷基；

[0808] R¹¹为C₁-C₆烷基或-C₁-C₆烷基-O-C₁-C₆烷基；

[0809] R¹⁴为C₁-C₆烷基；

[0810] R¹⁵为C₁-C₆烷基；

[0811] n为0、1、2或3；

[0812] p为1、2或3；并且

[0813] q为0、1、2、3或4。

[0814] 2. 根据实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R¹为C₁-C₆卤代烷基。

[0815] 3. 根据实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R¹为-OR⁷。

[0816] 4. 根据实施方案3所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R⁷为C₁-C₆烷基。

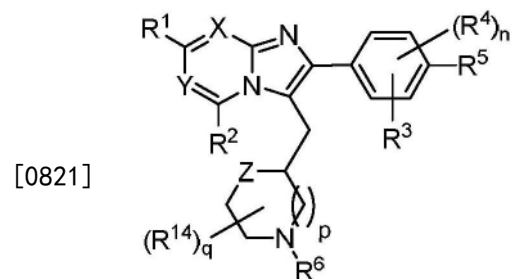
[0817] 5. 根据实施方案1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，

其中R³为卤素。

[0818] 6. 根据实施方案1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R³为C₁-C₆烷基。

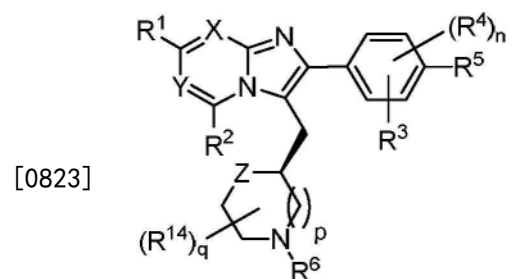
[0819] 7. 根据实施方案1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R⁴各自独立地选自卤素、C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基。

[0820] 8. 根据实施方案1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其具有式 (Ia) 的结构：



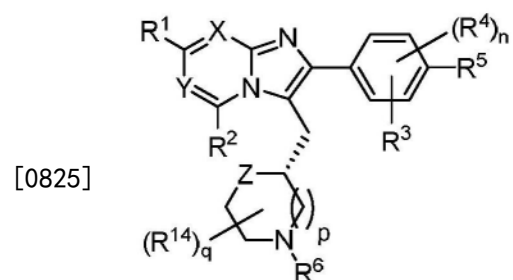
式 (Ia)。

[0822] 9. 根据实施方案1-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其具有式 (Ia') 的结构：



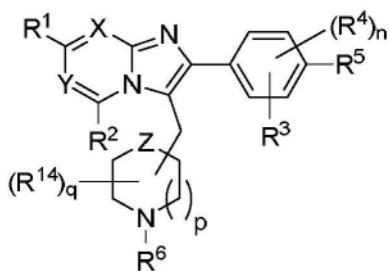
式 (Ia')。

[0824] 10. 根据实施方案1-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其具有式 (Ia'') 的结构：



式 (Ia'')。

[0826] 11. 一种式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：



式 (II) ;

[0827] X为C(R²)或N;

[0828] Y为C(R²)或N;

[0829] Z为键、CH₂或O;

[0830] R¹选自氢、氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-CN、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂;

[0831] R²各自独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;

[0832] R³选自氘、C₃-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-N(R⁷)₂、-CN、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂;

[0833] R⁴各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;或两个R⁴结合形成桥连的杂环烷基环;

[0834] R⁵为-C(=O)N(R⁹)(R¹⁰)、-C(=O)OR⁹、-S(=O)R¹⁵、-S(=O)₂R¹⁵、-S(=O)(=NH)R¹⁵、-C₂-C₉杂环烷基-N(R⁹)(R¹⁰)或-C₁-C₆卤代烷基-N(R⁹)(R¹⁰);

[0835] R⁶选自-C(=O)OR¹¹、-C(=O)R¹¹和-C(=O)N(R¹²)(R¹³);

[0836] R⁷各自独立地选自氢、氘、C₁-C₆烷基和C₁-C₆卤代烷基;

[0837] R⁸各自独立地选自C₁-C₆烷基;

[0838] R⁹、R¹⁰、R¹²和R¹³独立地选自氢、氘和C₁-C₆烷基;

[0839] R¹¹为C₁-C₆烷基或-C₁-C₆烷基-O-C₁-C₆烷基;

[0840] R¹⁴为C₁-C₆烷基;

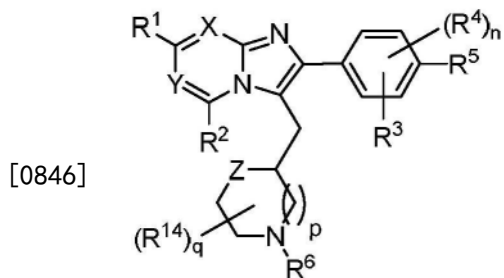
[0841] R¹⁵为C₁-C₆烷基;

[0842] n为0、1、2或3;

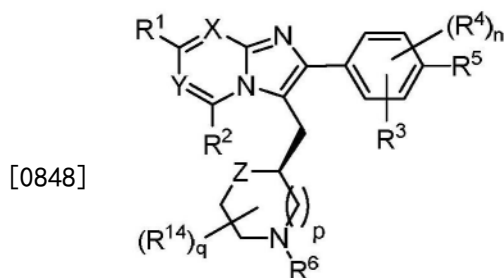
[0843] p为1、2或3;并且

[0844] q为0、1、2、3或4。

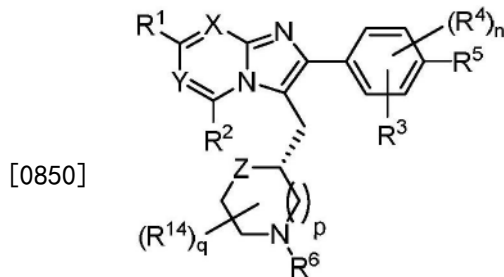
[0845] 12. 根据实施方案11所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(IIa)的结构:



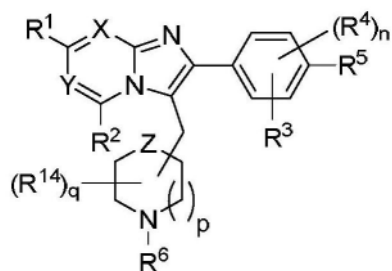
[0847] 13. 根据实施方案11或实施方案12所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(IIa')的结构:



[0849] 14. 根据实施方案11或实施方案12所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(IIa'')的结构:



[0851] 15. 一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

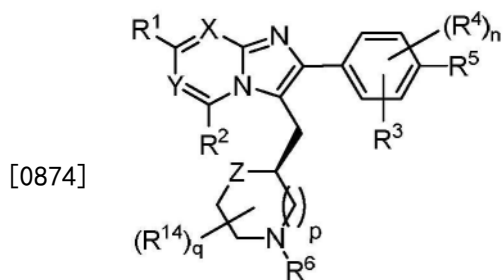


[0852] X为C(R²)或N;

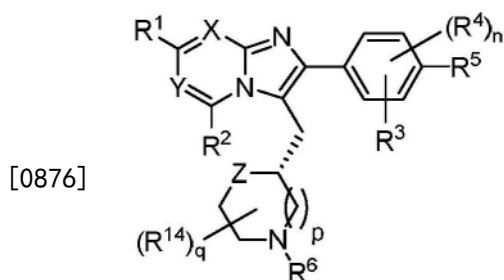
[0853] Y为C(R²)或N;

[0854] Z为CH₂或O;

[0855] R¹选自氢、氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷



[0875] 18. 根据实施方案15或实施方案16所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(IIIa'')的结构:



[0877] 19. 根据实施方案15-18中任一项所述的化合物,其中R⁵为-C(O)N(R⁹)(R¹⁰)。

[0878] 20. 根据实施方案15-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁹和R¹⁰独立地选自C₁-C₆烷基。

[0879] 21. 根据实施方案15-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁹和R¹⁰结合形成5元或6元杂环烷基环,其任选地被1、2、3或4个选自卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、羟基和C₁-C₆烷氧基的基团取代。

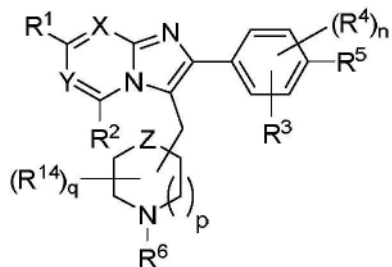
[0880] 22. 根据实施方案15-18中任一项所述的化合物,其中R⁵为-C(O)OR⁹。

[0881] 23. 根据实施方案15-22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³为C₁-C₆烷基。

[0882] 24. 根据实施方案15-22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³为卤素。

[0883] 25. 根据实施方案11-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R⁴各自独立地选自卤素、C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基。

[0884] 26. 一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0885] X为C(R²)或N;

[0886] Y为C(R²)或N;

[0887] Z为CH₂或O;

[0888] R¹选自氢、氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-CN、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂;

[0889] R²各自独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;

[0890] R³选自卤素、-CN、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂;

[0891] R⁴各自独立地选自氘、-CN、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;或两个R⁴结合形成桥连的杂环烷基环;R⁵为-C(=O)N(R⁹)(R¹⁰)、-C(=O)OR⁹、-S(=O)₂R¹⁵、-S(=O)(=NH)R¹⁵、-C₂-C₉杂环烷基-N(R⁹)(R¹⁰)或-C₁-C₆卤代烷基-N(R⁹)(R¹⁰);

[0892] R⁶选自-C(=O)R¹¹;

[0893] R⁷各自独立地选自氢、氘、C₁-C₆烷基和C₁-C₆卤代烷基;

[0894] R⁸各自独立地选自C₁-C₆烷基;

[0895] R⁹、R¹⁰、R¹²和R¹³独立地选自氢、氘和C₁-C₆烷基;

[0896] R¹¹为C₁-C₆烷基或-C₁-C₆烷基-O-C₁-C₆烷基;

[0897] R¹⁴为C₁-C₆烷基;

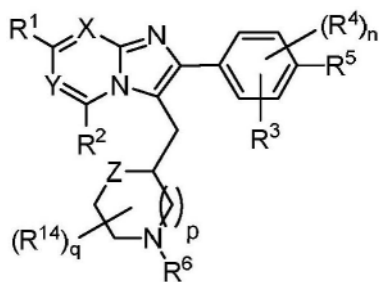
[0898] R¹⁵为C₁-C₆烷基;

[0899] n为0、1、2或3;

[0900] p为1、2或3;并且

[0901] q为0、1、2、3或4。

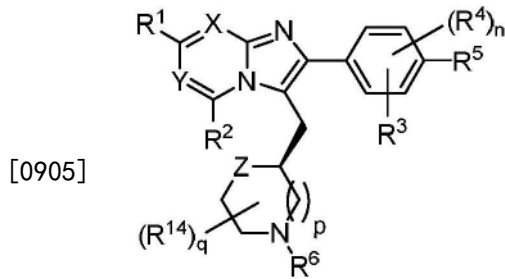
[0902] 27. 根据实施方案26所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(IVa)的结构:



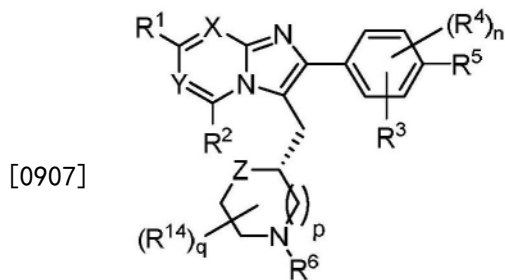
[0903]

式(IVa)。

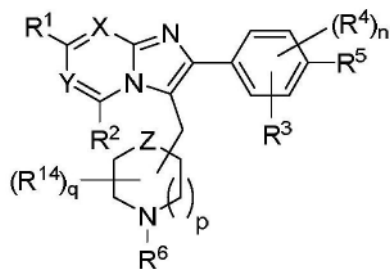
[0904] 28. 根据实施方案26或实施方案27所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(IVa')的结构:



[0906] 29. 根据实施方案26或实施方案27所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(IVa'')的结构:



[0908] 30. 一种式(V)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0909] X为C(R²)或N;

[0910] Y为C(R²)或N;

[0911] Z为CH₂或O;

[0912] R¹选自氢、氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-CN、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂;

[0913] R²各自独立地选自氢、氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;

[0914] R³选自氢、氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁸、-NR₁₀S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂R⁸和-S(=O)₂N(R⁷)₂;

[0915] R⁴各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₃-C₆环烷基;或两个R⁴结合形成桥连的杂环烷基环;

[0916] R⁵为-C(=O)N(R⁹)(R¹⁰)、-C(=O)OR⁹、-S(=O)R¹⁵、-S(=O)₂R¹⁵、-S(=O)(=NH)

R^{15} 、 $-C_2-C_9$ 杂环烷基- $N(R^9)$ (R^{10}) 或 $-C_1-C_6$ 卤代烷基- $N(R^9)$ (R^{10}) ;

[0917] R^6 选自 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 和 $-C(=O)N(R^{12})$ (R^{13}) ;

[0918] R^7 各自独立地选自氢、氘、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 卤代烷基;

[0919] R^8 各自独立地选自 C_1-C_6 烷基;

[0920] R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、氘和 C_1-C_6 烷基;

[0921] R^{11} 为 C_1-C_6 烷基或 $-C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基;

[0922] R^{14} 为 C_1-C_6 烷基;

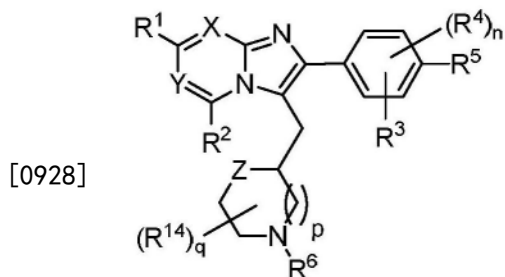
[0923] R^{15} 为 C_1-C_6 烷基;

[0924] n 为0、1、2或3;

[0925] p 为2或3;并且

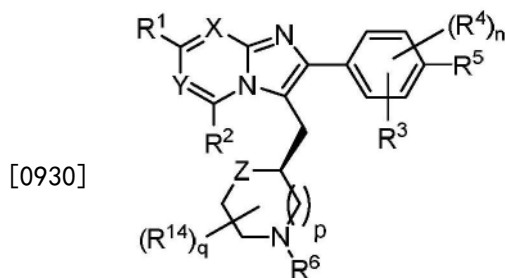
[0926] q 为0、1、2、3或4。

[0927] 31. 根据实施方案30所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式 (Va) 的结构:



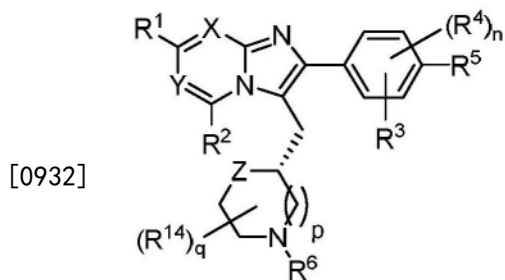
式 (Va)。

[0929] 32. 根据实施方案30或实施方案31所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式 (Va') 的结构:



式 (Va')。

[0931] 33. 根据实施方案30或实施方案31所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式 (Va'') 的结构:



[0933] 34. 根据实施方案1-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为0并且p为1。

[0934] 35. 根据实施方案1-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为0并且p为2。

[0935] 36. 根据实施方案1-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为CH₂并且p为1。

[0936] 37. 根据实施方案1-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为CH₂并且p为1。

[0937] 38. 根据实施方案26-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³为卤素。

[0938] 39. 根据实施方案11-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为C₁-C₆烷基。

[0939] 40. 根据实施方案11-38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为卤素。

[0940] 41. 根据实施方案1-40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为C(R²)并且Y为N。

[0941] 42. 根据实施方案1-40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为N并且Y为C(R²)。

[0942] 43. 根据实施方案1-40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中X为C(R²)并且Y为C(R²)。

[0943] 44. 根据实施方案1-43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²各自为氢。

[0944] 45. 根据实施方案1-44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1。

[0945] 46. 根据实施方案1-44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为2。

[0946] 47. 根据实施方案1-44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为0。

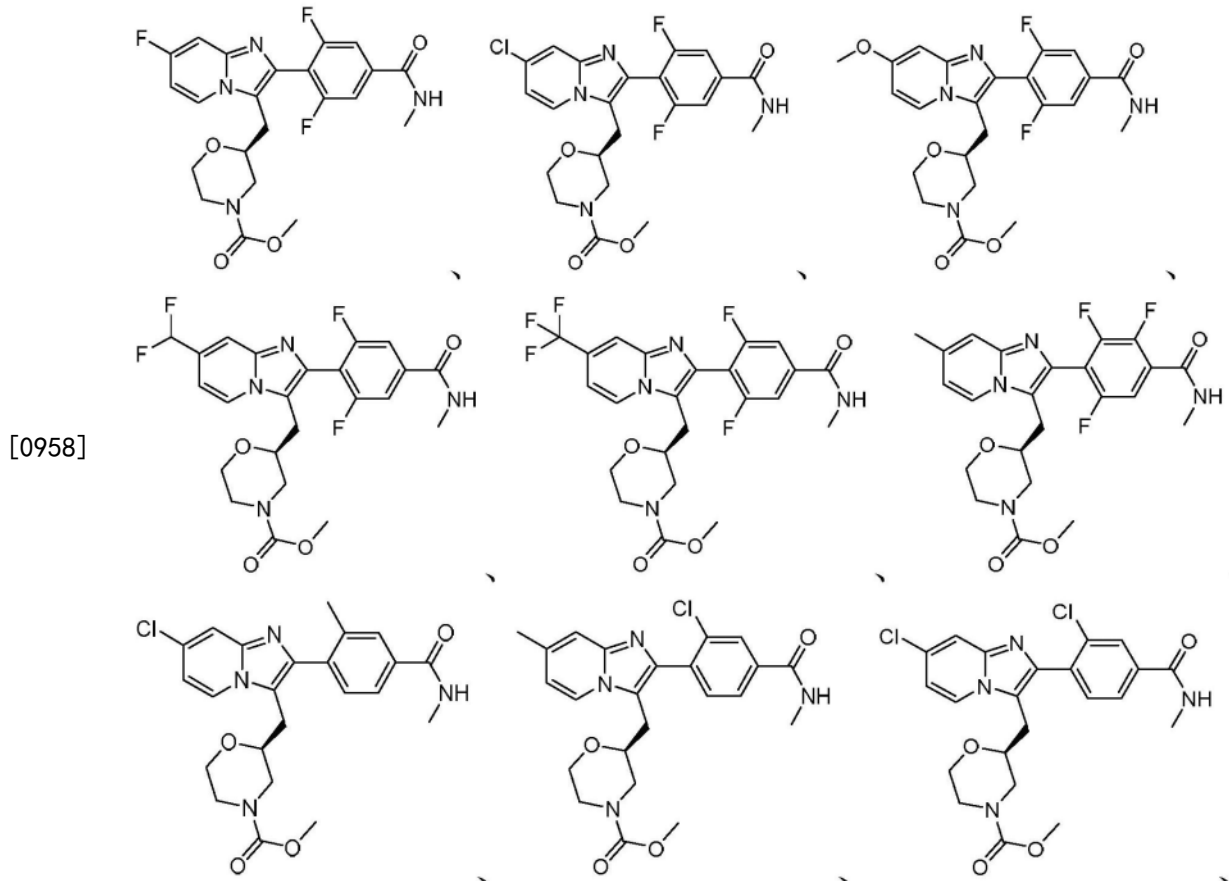
[0947] 48. 根据实施方案1-47中任一项所述的化合物,其中q为0。

[0948] 49. 根据实施方案1-14和26-48中任一项所述的化合物,其中R⁵为-C(O)N(R⁹)(R¹⁰)。

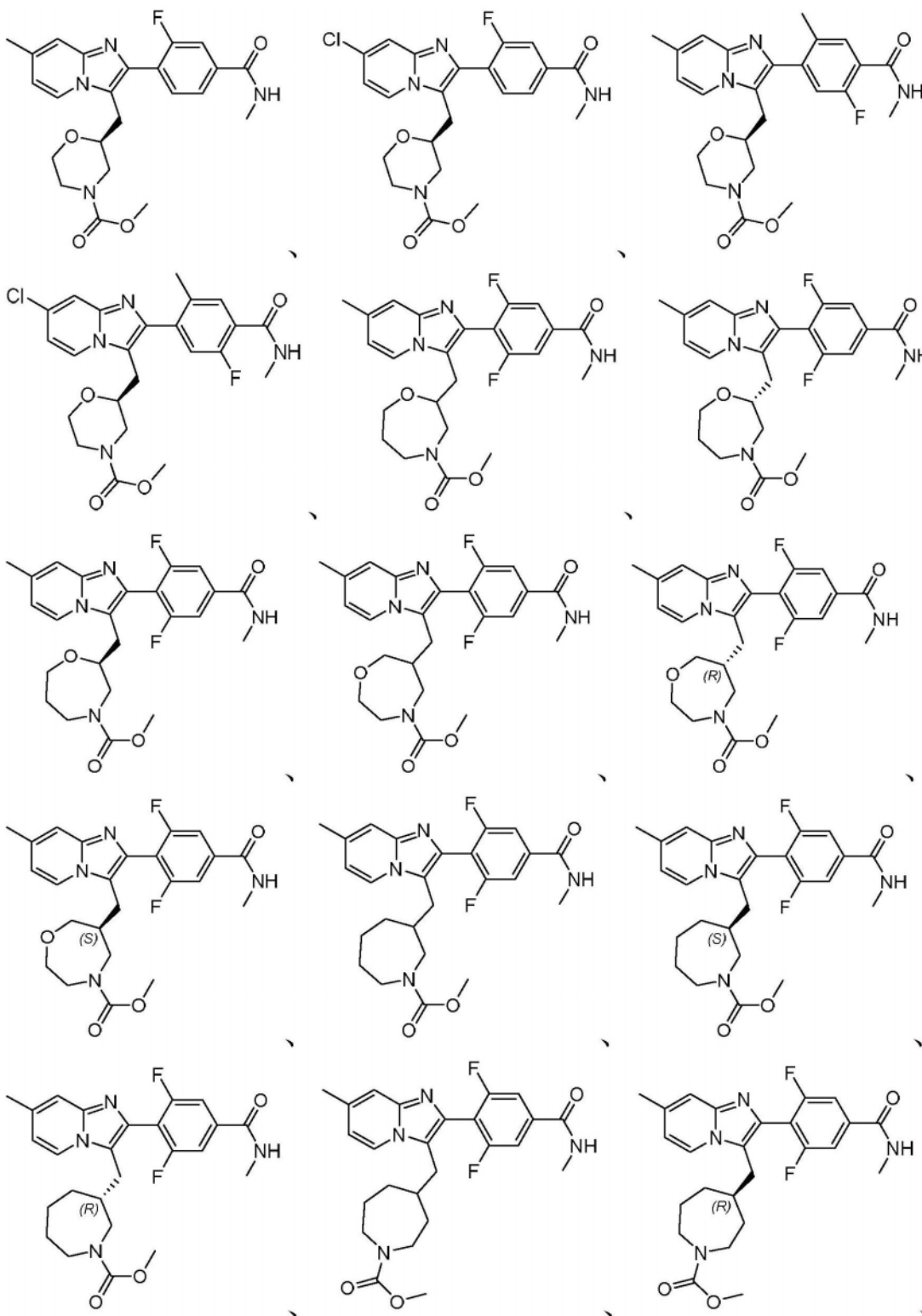
[0949] 50. 根据实施方案49所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹⁰为

氢。

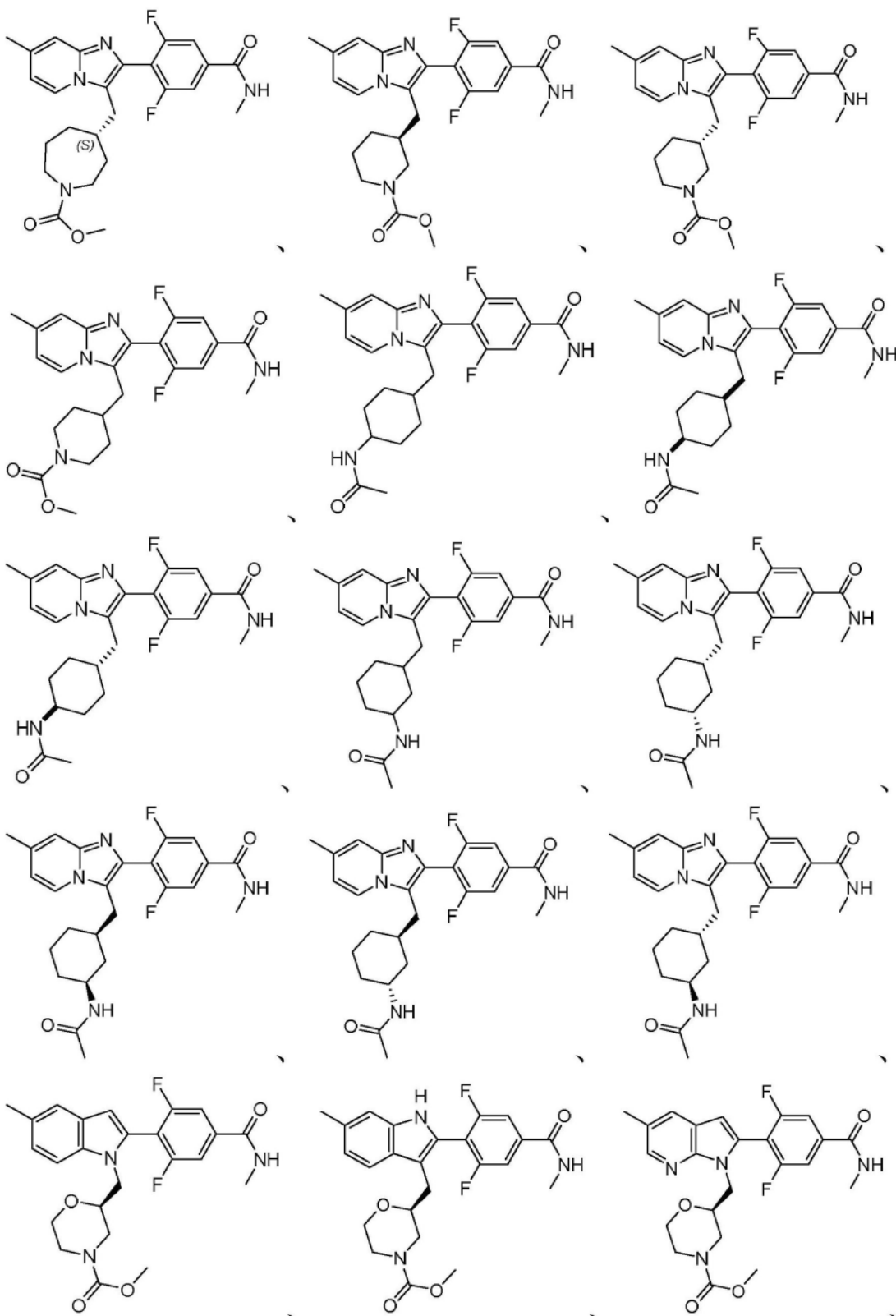
- [0950] 51. 根据实施方案1-14和26-48中任一项所述的化合物,其中R⁵为-C(O)OR⁹。
 [0951] 52. 根据实施方案51所述的化合物,其中R⁹为C₁-C₆烷基。
 [0952] 53. 根据实施方案51所述的化合物,其中R⁹为氢。
 [0953] 54. 根据实施方案1-25和30-53中任一项所述的化合物,其中R⁶为-C(O)OR¹¹。
 [0954] 55. 根据实施方案1-25和30-53中任一项所述的化合物,其中R⁶为-C(O)R¹¹。
 [0955] 56. 根据实施方案1-55中任一项所述的化合物,其中R¹¹为C₁-C₆烷基。
 [0956] 57. 根据实施方案1-56中任一项所述的化合物,其中R¹¹为-CH₃。
 [0957] 58. 一种化合物,其选自:



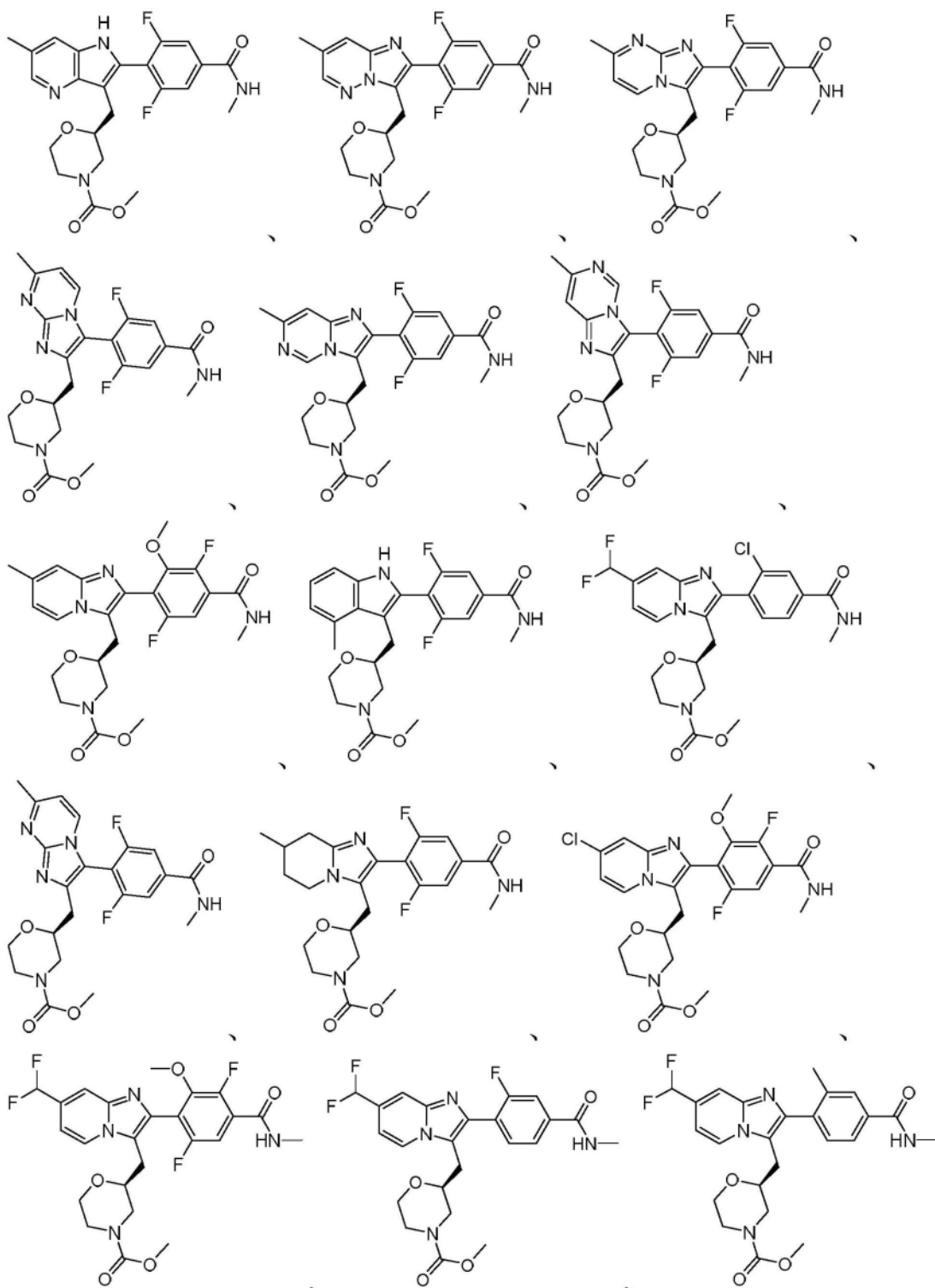
[0959]

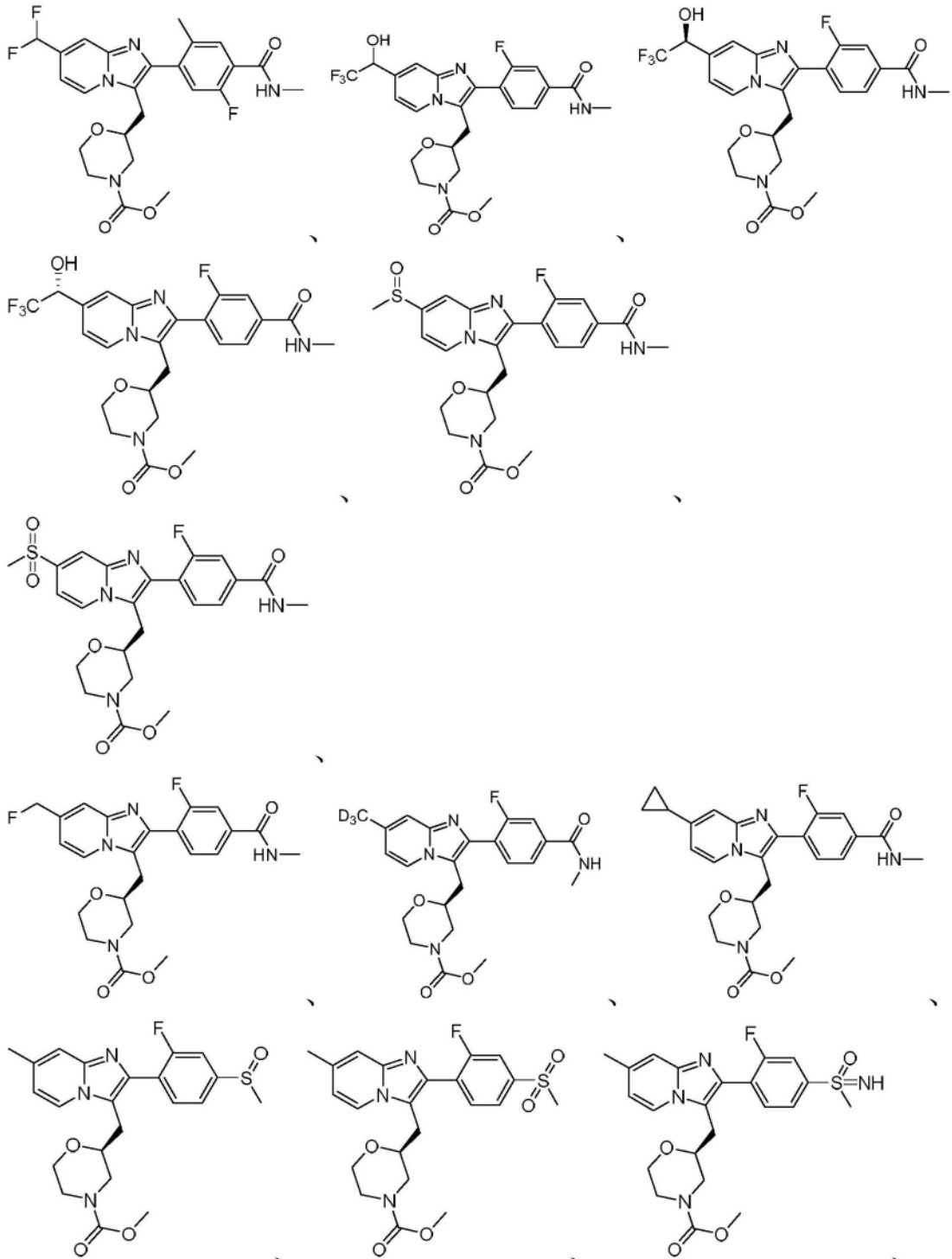


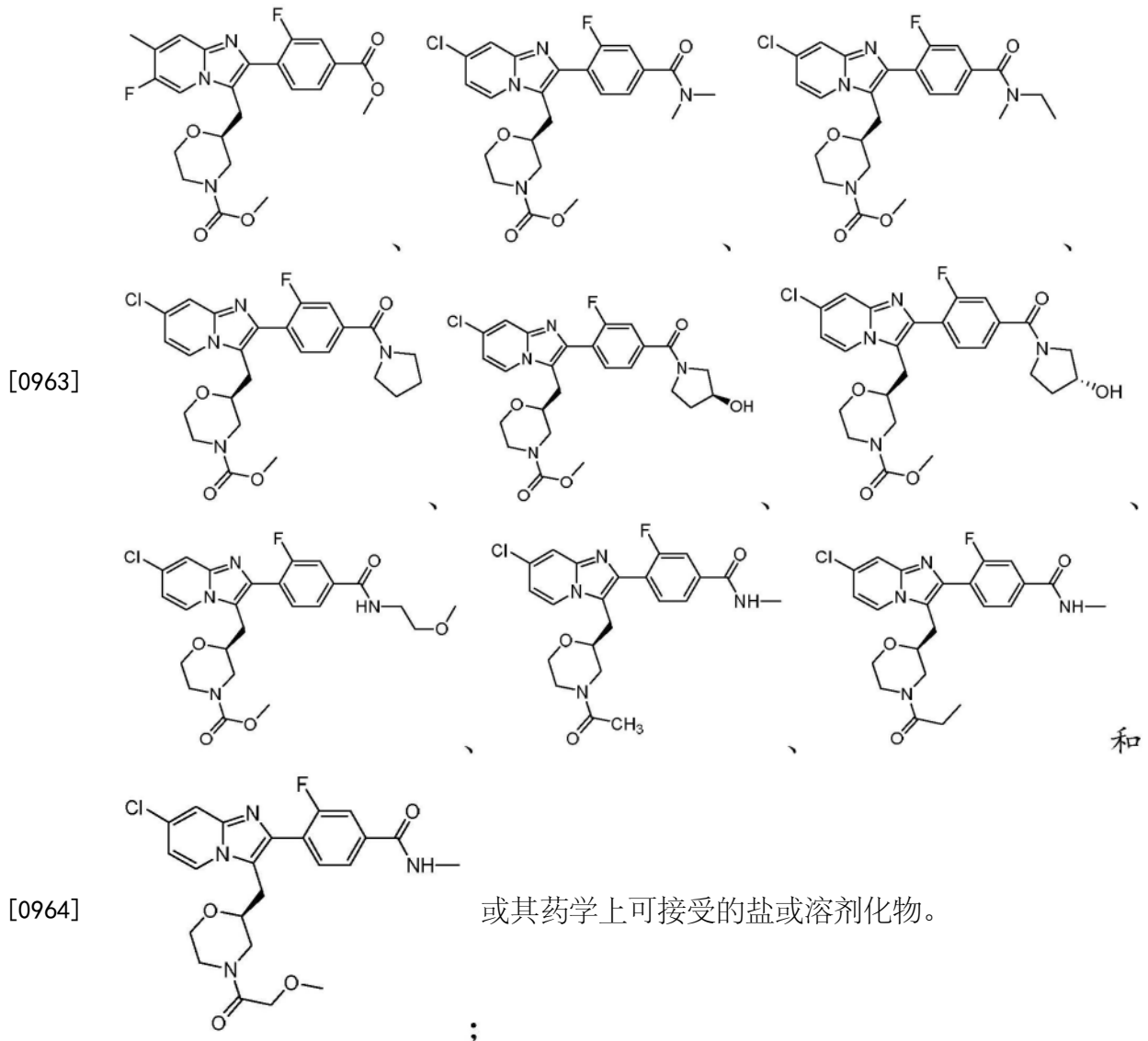
[0960]



[0961]







[0965] 59. 一种药物组合物,其包含实施方案1-58中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及至少一种选自药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂的非活性成分。

[0966] 60. 根据实施方案59所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制用于通过静脉内施用、皮下施用、口服施用、吸入、经鼻施用、局部施用或眼部施用向哺乳动物施用。

[0967] 61. 根据实施方案59所述的药物组合物,其中所述药物组合物呈片剂、丸剂、胶囊、液体、悬浮液、凝胶、分散液、溶液、乳液、软膏或洗涤剂的形式。

[0968] 62. 一种在有需要的哺乳动物中治疗与P2X3活性相关的病症的方法,其包括向所述有需要的哺乳动物施用治疗有效量的根据实施方案1-58中任一项所述的化合物。

[0969] 63. 一种在有需要的哺乳动物中治疗疼痛的方法,其包括向所述有需要的哺乳动物施用治疗有效量的根据实施方案1-58中任一项所述的化合物。

[0970] 64. 一种在有需要的哺乳动物中治疗尿路病症的方法,其包括向所述有需要的哺乳动物施用治疗有效量的根据实施方案1-58中任一项所述的化合物。

[0971] 65. 根据实施方案64所述的方法,其中所述尿路病症包括神经源性膀胱过度活动症、非神经源性膀胱过度活动症、间质性膀胱炎、前列腺炎、前列腺痛和良性前列腺增生。

- [0972] 66. 一种在有需要的哺乳动物中减少或预防不受控制的尿液损失的方法,其包含向所述有需要的哺乳动物施用治疗有效量的根据实施方案1-58中任一项所述的化合物。
- [0973] 67. 根据实施方案66所述的方法,其中所述不受控制的尿液损失与急迫性尿失禁、咳嗽性尿失禁、压迫性尿失禁、溢流性尿失禁、功能性尿失禁、神经源性尿失禁、前列腺切除术后尿失禁、尿急、夜尿症和遗尿症有关。
- [0974] 68. 一种在有需要的哺乳动物中治疗咳嗽的方法,其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的根据实施方案1-58中任一项所述的化合物。
- [0975] 69. 根据实施方案68所述的方法,其中所述咳嗽是急性咳嗽或慢性咳嗽。
- [0976] 70. 根据实施方案68或69所述的方法,其中所述咳嗽与选自以下的疾病、病症或病况相关:慢性阻塞性肺病、哮喘、结核病、支气管炎、支气管扩张、化脓性肺病、呼吸道恶性肿瘤、过敏反应、囊性纤维化、肺纤维化、呼吸道炎症、肺气肿、肺炎、肺癌、肺肿瘤形成、咽喉痛、普通感冒、流感、呼吸道感染、支气管收缩、结节病、上呼吸道的病毒或细菌感染、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂疗法、吸烟者咳嗽、慢性非生产性咳嗽、肿瘤性咳嗽、由于胃食管反流以及吸入刺激物、烟雾、雾霾、灰尘或空气污染物引起的咳嗽。
- [0977] 71. 一种在有需要的哺乳动物中治疗瘙痒症的方法,其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的根据实施方案1-58中任一项所述的化合物。
- [0978] 72. 根据实施方案71所述的方法,其中所述瘙痒症与炎性皮肤病、感染性皮肤病、自身免疫性皮肤病或妊娠相关皮肤病相关。
- [0979] 73. 根据实施方案71所述的方法,其中所述瘙痒症与选自以下的炎症性皮肤病相关:特应性皮炎、变应性、刺激性接触性皮炎、干燥性皮炎、钱币状和出汗不良性皮炎、扁平苔癣、硬化萎缩性苔癣、多形性日光疹银屑病、Grover病、黏蛋白沉积症、肥大细胞增多症和荨麻疹。
- [0980] 74. 根据实施方案71所述的方法,其中所述瘙痒症与选自以下的感染性皮肤病相关:真菌病、细菌和病毒感染、疥疮、虱病、昆虫叮咬和毛囊炎。
- [0981] 75. 根据实施方案71所述的方法,其中所述瘙痒症与选自以下的自身免疫性皮肤病相关:疱疹样皮炎(Duhring病)、大疱性类天疱疮;遗传性皮肤病、Darier病和Hailey-Hailey病。
- [0982] 76. 根据实施方案71所述的方法,其中所述瘙痒症与选自以下的妊娠相关皮肤病相关:妊娠多形性疹(PEP)、妊娠特应性皮炎、妊娠性类天疱疮、瘤形成和皮肤T细胞淋巴瘤。
- [0983] 77. 根据实施方案71所述的方法,其中所述瘙痒症与结节性痒疹相关。
- [0984] 78. 根据实施方案71所述的方法,其中所述瘙痒症与肾病或治疗肾病的治疗程序相关。
- [0985] 79. 根据实施方案78所述的方法,其中所述瘙痒症与慢性肾病有关。
- [0986] 80. 根据实施方案78所述的方法,其中所述瘙痒症与治疗肾病的治疗程序相关,其中所述治疗肾病的治疗程序选自血液透析和腹膜透析。
- [0987] 81. 根据实施方案71所述的方法,其中所述瘙痒症与医疗程序或治疗相关。
- [0988] 82. 根据实施方案81所述的方法,其中所述瘙痒症与使用选自阿片类药物、抗疟疾药物、抗癌疗法和表皮生长因子受体抑制剂的药物进行的药物治疗相关。
- [0989] 83. 一种在有需要的哺乳动物中治疗子宫内膜异位症、子宫内膜异位症相关疼痛

和子宫内膜异位症相关症状的方法,其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的根据实施方案1-58中任一项所述的化合物。

[0990] 84. 根据实施方案83所述的方法,其用于在有需要的哺乳动物中治疗子宫内膜异位症。

[0991] 85. 根据实施方案83所述的方法,其用于在有需要的哺乳动物中治疗子宫内膜异位症相关疼痛。

[0992] 86. 根据实施方案83所述的方法,其用于在有需要的哺乳动物中治疗子宫内膜异位症相关症状。

[0993] 87. 根据实施方案86所述的方法,其中所述子宫内膜异位症相关症状选自痛经、性交困难、排尿困难和大便困难。

[0994] 88. 根据实施方案62-87中任一项所述的方法,其中所述哺乳动物是人。

[0995] 89. 根据实施方案62-88中任一项所述的方法,还包括施用第二治疗剂。

[0996] 90. 根据实施方案89所述的方法,其中所述第二治疗剂为NK-1拮抗剂。

[0997] 91. 根据实施方案90所述的方法,其中所述NK-1拮抗剂选自司洛匹坦、阿瑞匹坦、卡索匹坦、达匹坦、依洛匹坦、福沙匹坦、拉奈匹坦、马罗匹坦、奈妥匹坦、nolpitant、奥维匹坦、罗拉匹坦、维替匹坦、沃氟匹坦、AV-818、BIIF 1149CL、CP122,721、DNK-333、GSK-424887、L-733060、L-759274、LY-686017、M516102和TA-5538。

[0998] 92. 根据实施方案89所述的方法,其中所述第二治疗剂选自激素避孕药、非甾体抗炎剂(NSAID)、前列腺素E合酶(PGES)抑制剂、白介素-1受体相关激酶4(IRAK4)抑制剂、前列腺素类EP4受体拮抗剂、醛酮还原酶1C3(AKR1C3)抑制剂和催乳素受体(PRLR)拮抗剂。