



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110809472 B

(45) 授权公告日 2023.05.23

(21) 申请号 201880024791.8

(22) 申请日 2018.02.16

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110809472 A

(43) 申请公布日 2020.02.18

(30) 优先权数据
62/459953 2017.02.16 US
62/459955 2017.02.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.10.12

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/018511 2018.02.16

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/152413 EN 2018.08.23

(73) 专利权人 英安塔制药有限公司
地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 金寅锺 于建明
T·P·布莱斯德尔 J·帕那斯
B·C·舒克 柯日新

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理
有限公司 11280
专利代理师 郭广迅 李渤

(51) Int.Cl.
A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)

(56) 对比文件
US 20170022221 A1, 2017.01.26
US 20070185096 A1, 2007.08.09
Malcolm C. Carter等. 1,4-
Benzodiazepines as Inhibitors of
Respiratory Syncytial Virus.《Journal of
Medicinal Chemistry》.2006,第49卷(第7期),
第23111-2319页.

Elisa A. Henderson等. 1,4-
Benzodiazepines as Inhibitors of
Respiratory Syncytial Virus. The
Identification of a Clinical Candidate.
《Journal of Medicinal Chemistry》.2007,第
50卷(第7期),第1685-1692页.

审查员 洪梦实

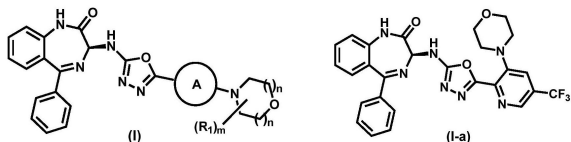
权利要求书3页 说明书21页

(54) 发明名称

用于制备苯二氮草衍生物的方法

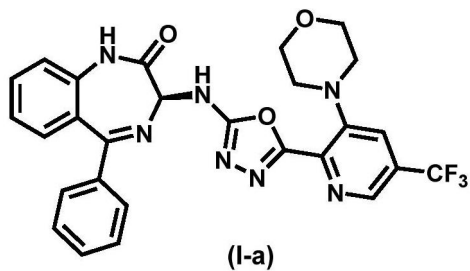
(57) 摘要

本发明涉及用于制备生物活性分子,尤其是合成呼吸道合胞病毒(RSV)抑制剂的方法和中间体。本发明还涉及用于制备式(I)的化合物的方法和中间体。特别地,本发明还涉及用于制备化合物(I-a)的方法和中间体。



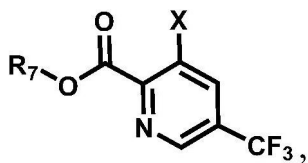
CN 110809472 B

1. 一种用于制备式(I-a)的化合物的方法,

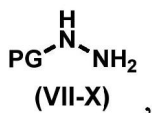


所述方法包括以下步骤:

(a) 使下式的化合物,

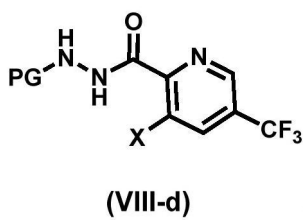


其中 R_7 选自氢、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基和 C_2-C_8 炔基;且X是卤素;与式(VII-X)的化合物反应,

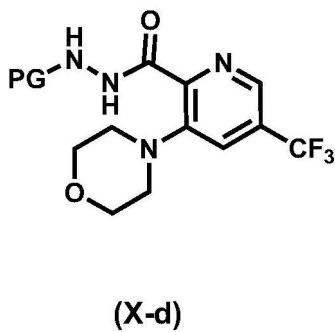


其中PG为氢或胺保护基;

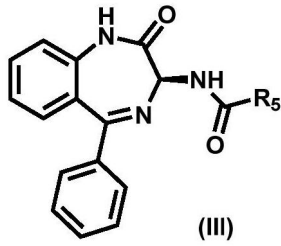
以制备式(VIII-d)的化合物:



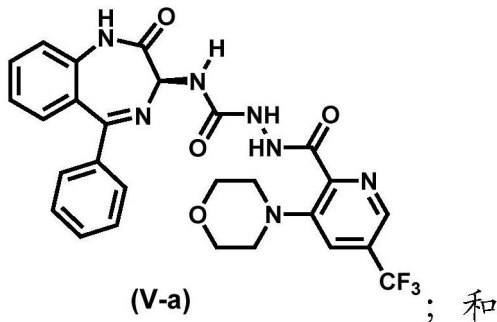
(b) 使式(VIII-d)的化合物与吗啉反应以制备式(X-d)的化合物:



(c) 使式(X-d)的化合物与式(III)的化合物反应



其中R₅是1-咪唑基或硝基苯基-0-；
以制备式(V-a)的化合物，



(d)使式(V-a)的化合物与选自对甲苯磺酰氯、亚硫酸氯、三氯氧磷和0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐的环化试剂反应以形成式(I-a)的化合物。

2. 权利要求1所述的方法,其中步骤(a)在质子溶剂中在10°C至70°C的温度下进行。

3. 权利要求1所述的方法,其中R₇是氢,并且步骤(a)在酰胺偶联剂的存在下进行。

4. 权利要求3所述的方法,其中所述酰胺偶联剂为0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐。

5. 权利要求3或4所述的方法,其中步骤(a)在选自以下的溶剂中进行:乙酸异丙酯、乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、四氢呋喃、1-甲基-2-吡咯烷酮、2-甲基四氢呋喃和乙腈。

6. 权利要求1或2所述的方法,其中R₇是C₁-C₈烷基,并且步骤(a)在质子溶剂的存在下进行。

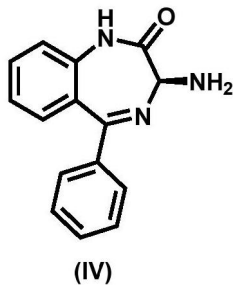
7. 权利要求6所述的方法,其中所述质子溶剂是甲醇、乙醇或异丙醇。

8. 权利要求7所述的方法,其中步骤(a)在10°C至70°C的温度下进行3至12小时。

9. 权利要求1至3中任一项所述的方法,其中步骤(b)在以下条件下进行:(i)无溶剂,或(ii)在非质子溶剂中;在10°C至100°C的温度下。

10. 权利要求1至3中任一项所述的方法,还包括以下步骤:

使化合物(IV),



与1,1'-羰基二咪唑或氯甲酸硝基苯酯反应以制备式(III)的化合物。

11. 权利要求10所述的方法,其中使式IV的化合物与胺活化剂在选自以下的溶剂中反

应:乙腈、四氢呋喃、二甲亚砜和二氯甲烷。

12. 权利要求1至3中任一项所述的方法,其中步骤(c)在乙腈、四氢呋喃、二甲亚砜、二甲基甲酰胺、环丁砜或1-甲基-2-吡咯烷酮中进行。

13. 权利要求12所述的方法,其中步骤(c)在10至50°C的温度下进行6至48小时。

14. 权利要求1至3中任一项所述的方法,其中步骤(d)的环化剂是对甲苯磺酰氯。

用于制备苯二氮草衍生物的方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2017年2月16日提交的第62/459,955号美国临时申请和2017年2月16日提交的第62/459,953号美国临时申请的权益。将上述申请的全部教导通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于制备生物活性分子,尤其是用于呼吸道合胞病毒(RSV)抑制剂的合成的方法和中间体。

[0004] 发明背景

[0005] 人呼吸道合胞病毒(HRSV)是反义单链RNA副粘病毒(KM. Empey等人, Rev. Anti-Infective Agents, 2010, 50(5月1日), 1258-1267)。RSV是急性下呼吸道感染(ALRI)的主要原因,并影响所有年龄的患者。成人的症状通常不严重,通常类似于轻度感冒。然而,在婴儿和幼儿中,病毒可引起下呼吸道感染,包括细支气管炎或肺炎,其中许多需要住院治疗。几乎所有儿童到3岁时都已经被感染过。已知感染RSV更有可能发展为ALRI的高风险群体。患有肺病或心脏病的早产儿和/或婴儿发展成ALRI的风险最高。其他高风险群体包括老年人、患有慢性心脏病和/或肺病的成人、干细胞移植患者和免疫抑制者。

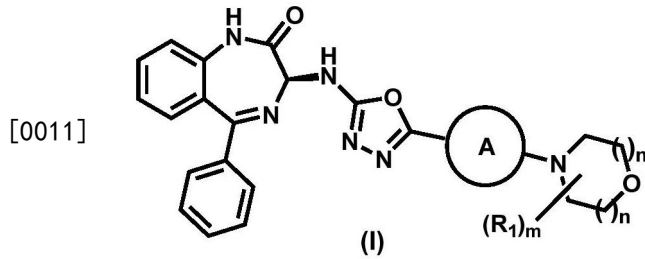
[0006] 目前,没有可用于预防HRSV感染的疫苗。帕利珠单抗是一种单克隆抗体,可预防性地用于预防高风险婴儿,例如早产儿和患有心脏病和/或肺病的婴儿的HRSV感染。帕利珠单抗治疗的高成本限制了其用于一般目的。利巴韦林也被用于治疗HRSV感染,但其有效性有限。对于所有人群类型和年龄都可以广泛使用的新的和有效的HRSV治疗存在重大的医学需求。

[0007] 已经有已在以下出版物中公开的几种RSV融合抑制剂:W02010/103306、W02012/068622、W02013/096681、W02014/060411、W02013/186995、W02013/186334、W02013/186332、W02012/080451、W02012/080450、W02012/080449、W02012/080447、W02012/080446和J. Med. Chem. 2015, 58, 1630-1643。用于治疗HRSV的其他N-蛋白抑制剂的实例已经在以下出版物中公开:W02004/026843、J. Med. Chem. 2006, 49, 2311-2319和J. Med. Chem. 2007, 50, 1685-1692。用于HRSV的L-蛋白抑制剂的实例已经在以下出版物中公开:W02011/005842、W02005/042530、Antiviral Res. 2005, 65, 125-131和Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 23, 6789-6793。核苷/聚合酶抑制剂的实例已在以下出版物中公开:W02013/242525和J. Med. Chem. 2015, 58, 1862-1878。

[0008] 需要开发HRSV的有效治疗。本发明已经鉴定了作为氨基杂芳基取代的苯二氮草并且抑制HRSV的化合物。本发明包括制备化合物的方法以及使用这些化合物治疗疾病的方法。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明提供了用于制备式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的方法:



[0012] 其中 \textcircled{A} 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基, 优选地, \textcircled{A} 为任选取代的吡啶基; 每个 n 独立地选自 1 和 2; 优选地, 每个 n 为 1; m 为 0、1、2、3 或 4; 优选地, m 为 0;

[0013] R_1 选自:

[0014] 1) 任选取代的 $-C_1-C_8$ 烷基;

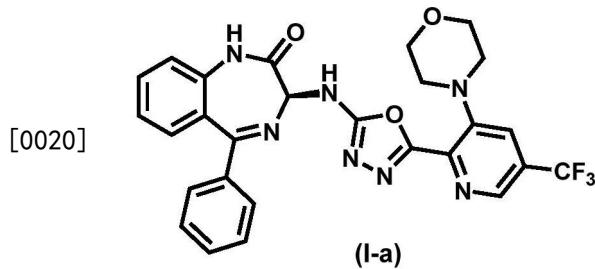
[0015] 2) 任选取代的 $-C_3-C_8$ 环烷基; 和

[0016] 3) 任选取代的 3 至 12 元杂环;

[0017] 供选择地, 两个相邻的 R_1 基团与它们所连接的碳原子一起形成稠环; 两个偕 R_1 基团与它们所连接的碳原子一起形成螺环; 或非相邻碳原子上的两个 R_1 基团一起形成桥连基团, 如 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

[0018] 优选地, 当 m 不为 0 时, 每个 R_1 为甲基。

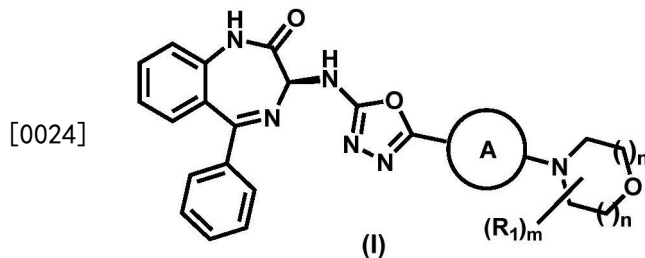
[0019] 优选的式 (I) 的化合物为化合物 (I-a):



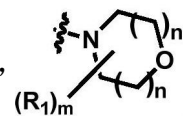
[0021] 本发明还涉及提高产物收率和减少中间体的处理步骤以及大规模制备式 (I) 的化合物, 如化合物 (I-a) 的方法。这些化合物可用作 RSV 抑制剂。

[0022] 发明详述

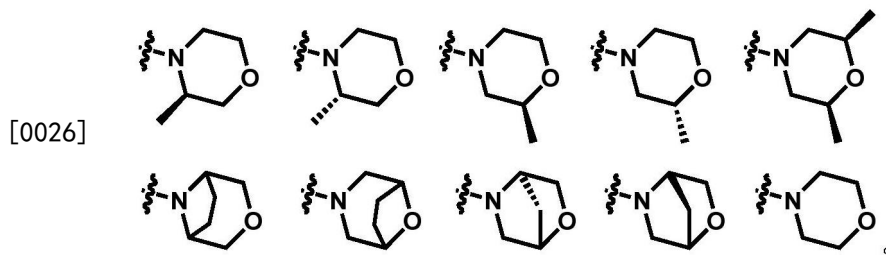
[0023] 在其主要实施方案中, 本发明提供了用于制备式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐的方法:



[0025] 其中 \textcircled{A} 、 R_1 、 m 和 n 是之前定义的。在某些实施方案中,

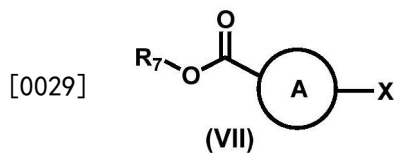


的基团:



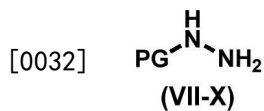
[0027] 方法包括以下步骤:

[0028] 1) 使式(VII)的化合物,



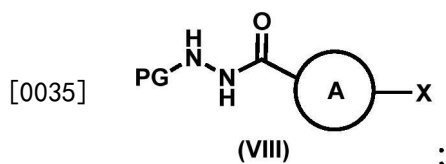
[0030] 其中R₇选自氢、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈环烷基、C₃-C₈环烯基、3至8元杂环、芳基和杂芳基;X是离去基团,例如但不限于卤素或-邻三氟甲磺酸酯;

[0031] 与式(VII-X)的化合物反应,

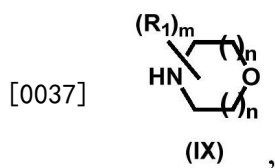


[0033] 其中PG为氢或氨基保护基,例如但不限于cbz、Boc、甲氧羰基、或9-苄基-甲氧羰基;

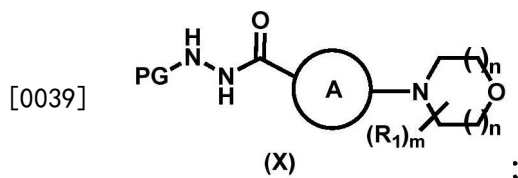
[0034] 以制备式(VIII)的化合物,



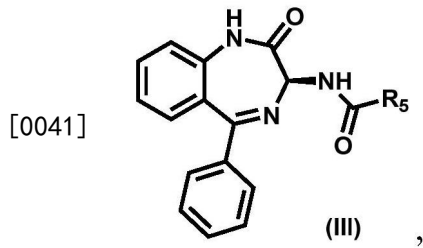
[0036] 2) 使式(VIII)的化合物与式(IX)的化合物反应:



[0038] 其中R₁、m和n如之前所定义的;以制备式(X)的化合物:

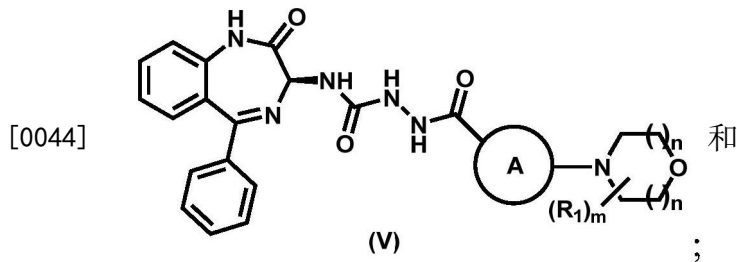


[0040] 3) 使式(X)的化合物与式(III)的化合物反应,



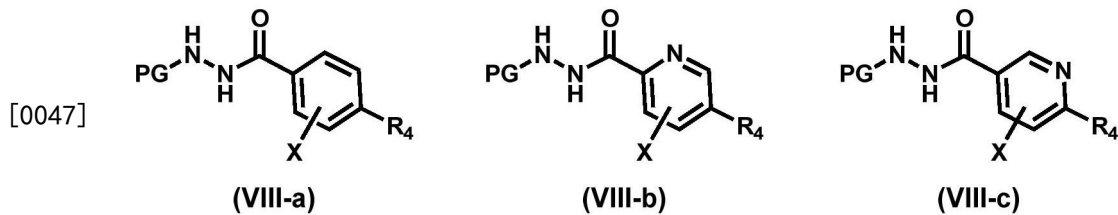
[0042] 其中R₅选自-O(CO)O-R₆、任取代的芳基和任取代的杂芳基；并且R₆选自任取代的C₁-C₈烷基、任取代的C₂-C₈烯基、任取代的C₂-C₈炔基、任取代的C₃-C₈环烷基、任取代的C₃-C₈环烯基、任取代的3至8元杂环、任取代的芳基和任取代的杂芳基；

[0043] 以形成式(V)的化合物，

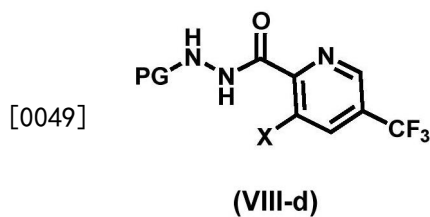


[0045] 4) 使式(V)的化合物与环化试剂反应以形成式(I)的化合物。

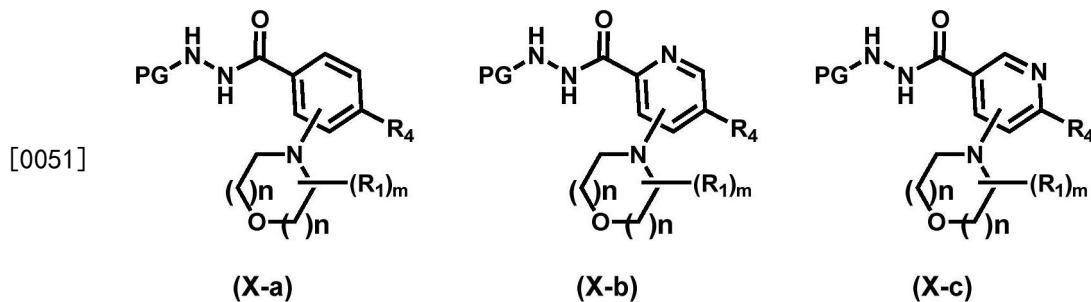
[0046] 式(VIII)的化合物的优选的实施方式为式(VIII-a)、式(VIII-b)或式(VIII-c)的化合物：



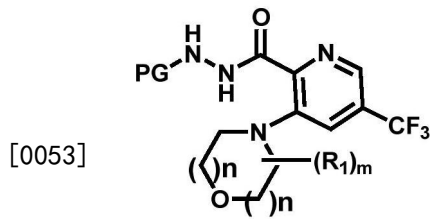
[0048] 其中R₄选自卤素、甲基、CF₃和CN。式(VIII)的化合物的更优选的实施方式为式(VIII-d)的化合物，



[0050] 式(X)的化合物的优选的实施方式为式(X-a)、式(X-b)或式(X-c)的化合物：

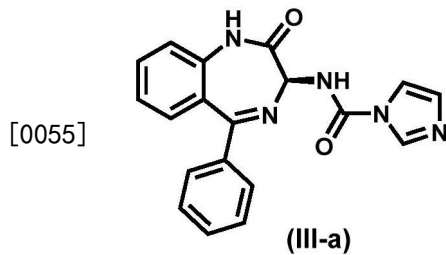


[0052] 式(X)的化合物的更优选的实施方式为式(X-d)的化合物：



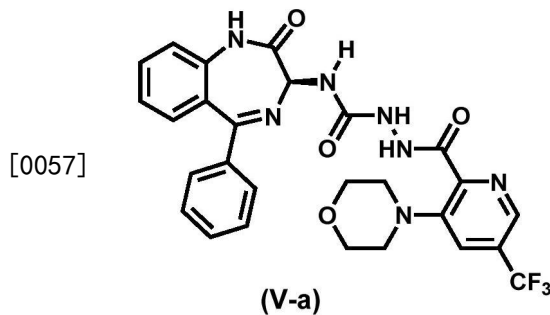
(X-d)

[0054] 在优选的实施方案中,式(III)的化合物为化合物(III-a):



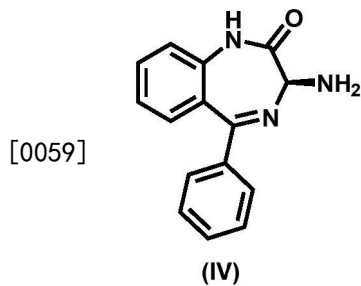
(III-a)

[0056] 式(V)的化合物的优选的实施方案为化合物(V-a)。



(V-a)

[0058] 式(III)的化合物可以通过使化合物(IV),



(IV)

[0060] 与式Y-C(O)R₅的活化剂反应形成,其中Y为离去基团,如卤素或1-咪唑基。

[0061] 化合物(IV)可以例如通过拆分化合物(IV)及其对映体的外消旋混合物来制备。

[0062] 在一个实施方案中,本发明提供了无定形固体形式的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在该实施方案中,式I的化合物优选为化合物(I-a)或其药学上可接受的盐,且更优选地,式(I)的化合物为化合物(I-a)游离碱。

[0063] 在另一个实施方案中,本发明提供了包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的无定形固体形式和用于增强活性的药学上可接受的亲水聚合物的组合物。

[0064] 在本发明该方面的一个实施方案中,亲水聚合物选自N-乙烯基内酰胺的均聚物、N-乙烯基内酰胺的共聚物、纤维素酯、纤维素醚、聚环氧烷、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚乙烯醇、乙酸乙烯酯聚合物、寡糖和多糖。适合的亲水聚合物的非限制性实

例包括N-乙烯基吡咯烷酮的均聚物、N-乙烯基吡咯烷酮的共聚物、N-乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的共聚物、N-乙烯基吡咯烷酮和丙酸乙烯酯的共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、乙基纤维素、羟烷基纤维素、羟丙基纤维素、羟烷基烷基纤维素、羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸纤维素、琥珀酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素、聚环氧乙烷、聚环氧丙烷、环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物、甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸丁酯/甲基丙烯酸2-二甲基氨基乙酯共聚物、聚(丙烯酸羟烷基酯)、聚(甲基丙烯酸羟烷基酯)、乙酸乙烯酯和巴豆酸的共聚物、部分水解的聚乙酸乙烯酯、角叉菜胶、半乳甘露聚糖或黄原胶。

[0065] 在本发明该方面的又一个实施方案中，亲水聚合物是N-乙烯基吡咯烷酮的均聚物或共聚物。优选地，亲水聚合物是共聚维酮。

[0066] 包含无定形固体形式的式(I)的化合物或药学上可接受的盐和药学上可接受的亲水聚合物的组合物可以通过多种技术，例如但不限于熔融挤出、喷雾干燥、共沉淀、冷冻干燥或其它溶剂蒸发技术制备，优选熔融挤出和喷雾干燥。熔融挤出方法通常包括以下步骤：制备包含活性成分(多种活性成分)、亲水聚合物(多种亲水聚合物)和优选的表面活性剂(多种表面活性剂)的熔体，然后冷却所述熔体直至其固化。“熔融”意指向液体或橡胶状态的转变，其中一种组分可以嵌入，优选均匀地嵌入其它组分或多种组分中。在许多情况下，聚合物组分(多种聚合物组分)将熔融，并且包括活性成分(多种活性成分)在内的其他组分将溶解在熔体中，从而形成溶液。熔融通常涉及加热到聚合物(多种聚合物)的软化点以上。熔体的制备可以以多种方式进行。组分的混合可在熔体形成之前、期间或之后进行。例如，可以首先混合组分然后熔融或同时混合和熔融。还可以将熔体均质化以有效地分散活性成分(多种活性成分)。另外，可能便利的是首先熔融聚合物(多种聚合物)，然后混入并均质化活性成分(多种活性成分)。在一个实例中，将除表面活性剂(多种表面活性剂)之外的所有材料共混并进料到挤出机中，同时在外部分熔融表面活性剂(多种表面活性剂)并在挤出过程中泵入。

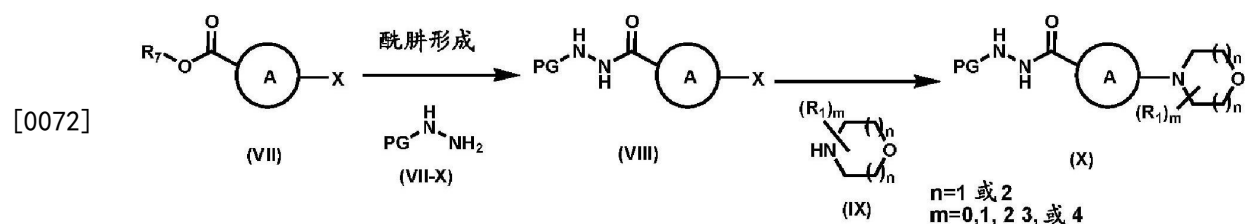
[0067] 合成方案

[0068] 结合方案1-2将更好地理解本发明，其中(A)、R₁、PG、X、m、n和R₅如前所定义，除非另有说明。

[0069] 对于本领域普通技术人员来说显而易见的是，本发明的方法可以通过替换适当的反应物来实施，并且步骤本身的顺序可以改变。

[0070] 合成酰肼，式(X)的化合物的化学途径总结在方案1中。

[0071] 方案1



[0073] R₇选自氢、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈环烷基、C₃-C₈环烯基、3至8元杂

环、芳基和杂芳基。优选地，式(VII)的化合物是3-卤代-5-(三氟甲基)-2-吡啶羧酸或3-卤代-5-(三氟甲基)吡啶甲酸烷基酯，且更优选地为可商购的3-氯-5-(三氟甲基)-吡啶甲酸乙酯。优选的式(VII-X)的化合物包括一水合肼、Boc-肼或Cbz-肼。

[0074] 在一个实施方案中， R_7 为 C_1 - C_8 烷基，优选为甲基或乙基。在该实施方案中，式(VII)的化合物和一水合肼的反应通常在质子溶剂，例如但不限于，甲醇、乙醇或异丙醇或其两种或更多种的混合物中进行。反应温度通常为约 10°C 至约 70°C ，并且反应时间通常为约3至12小时。

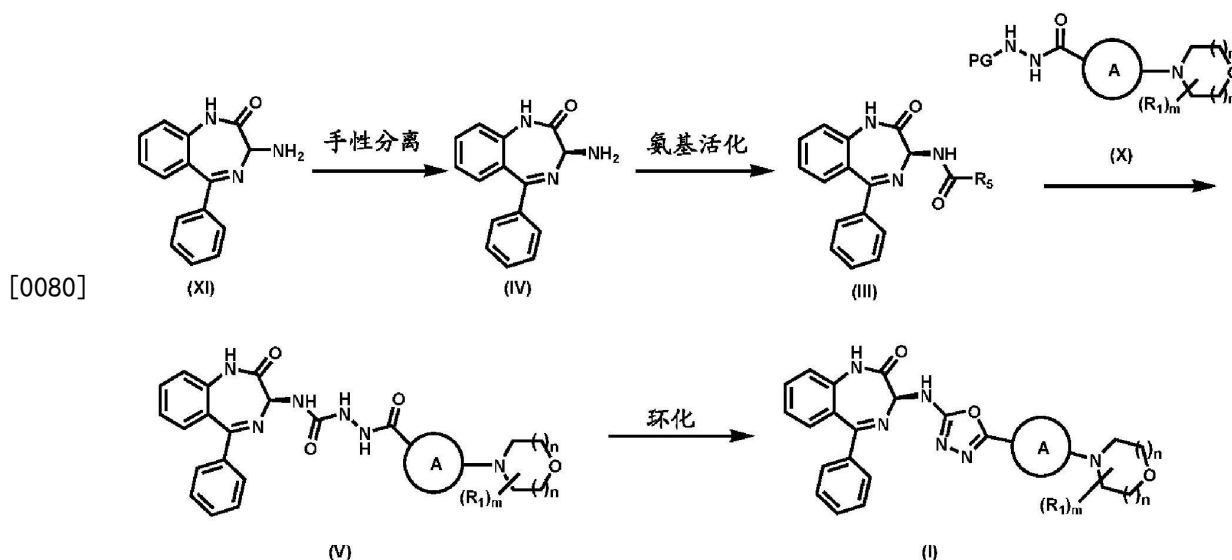
[0075] 在另一个实施方案中， R_7 为氢，并且式(VII)的化合物通过在酰胺偶联剂的存在下与式(VII-X)的化合物偶联转化成式(VIII)的化合物，所述酰胺偶联剂如1,1'-羰基二咪唑、双(2-氧代-3-噁唑烷基)-次膦酰氯、1-羟基-7-氮杂苯并三唑、1-羟基苯并三唑水合物、3-羟基-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、4-硝基苯酚、五氟苯酚、2-羟基吡啶、N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基邻苯二甲酰胺、2-巯基苯并噁唑、三甲基乙酰氯、氯甲酸异丁酯、氯二甲氧基三唑、草酰氯、2-羟基吡啶-N-氧化物、5-硝基-2-羟基吡啶、Boc-L-缬氨酸酐或其混合物。适合该反应的溶剂的实例包括但不限于，乙酸异丙酯、乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、THF、NMP、2-甲基四氢呋喃和乙腈。具体的反应条件将根据偶联试剂的性质变化，并且对于本领域普通技术人员来说是已知的。

[0076] 可以通过用式(IX)的化合物胺化将式(VIII)的化合物转化为式(X)的化合物。式(IX)的化合物可以是但不限于吗啉、2-甲基吗啉及其立体异构体、3-甲基吗啉及其立体异构体、3,5-二甲基吗啡及其立体异构体、2,6-二甲基吗啡及其立体异构体、3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷、8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷。反应通常在没有溶剂的条件下或在非质子溶剂中进行，所述非质子溶剂例如但不限于甲苯、THF或二氯甲烷。反应温度通常为约 10°C 至约 100°C ，并且反应时间通常为3至12小时。

[0077] 在一个实施方案中，其中PG不为氢，通过除去PG使式(X)的化合物脱保护。适合的脱保护条件取决于PG的特性，并且是本领域技术人员已知的，例如通常在T.H.Greene和P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley&Sons, New York(1999)中所描述的。

[0078] 方案2说明了式(I)的化合物的合成。

[0079] 方案2

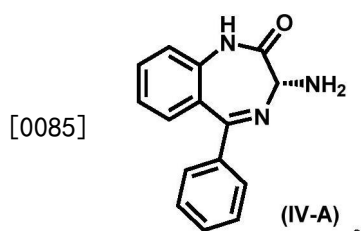


[0081] 化合物(XI)可商购或可通过本领域普通技术人员已知的方法合成。外消旋化合物(XI)的手性分离可以使用以下方法进行以提供手性化合物(IV), S-异构体,所述方法例如但不限于,用手性酸处理并通过结晶或色谱法分离非对映异构体盐,毛细管电泳(CE),超临界流体色谱法(SFC),毛细管电色谱(CEC),气相色谱(GC),高效液相色谱(HPLC),和采用手性盐结晶,然后分离非对映异构体类似物。在一个实施方案中,使用在第62/585,192号美国临时申请中公开的方法,由外消旋化合物(XI)制备化合物(IV)。

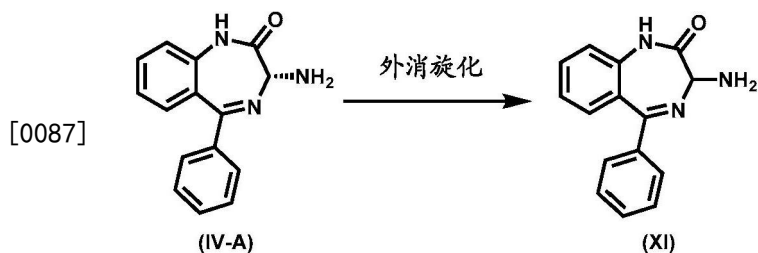
[0082] 在一个实施方案中,使用SFC获得手性化合物(IV),流动相为二氧化碳(CO₂)或二氧化碳和极性有机共溶剂的混合物,所述极性有机共溶剂例如但不限于,甲醇、乙醇或2-丙醇;温度范围限制在5至40-50℃,优选地,温度为室温(约25℃)。SFC的程序和条件将变化并且取决于外消旋化合物的性质,并且对于本领域普通技术人员是已知的。

[0083] 一方面,在SFC分离后获得具有大于约90%对映异构体过量纯度(ee)的手性化合物(IV)。一方面,在SFC分离后获得具有大于约95%对映异构体过量纯度(ee)的手性化合物(IV)。一方面,在SFC分离后获得具有大于约98%对映异构体过量纯度(ee)的手性化合物(IV)。

[0084] 在一个实施方案中,在手性分离后,除了手性化合物(IV)之外,还获得另一种差向异构体,即手性化合物(IV-A), R-异构体:



[0086] 在一个实施方案中,手性化合物(IV-A)在碱性条件下外消旋化以获得外消旋化合物(XI)。外消旋化在碱的存在下在质子溶剂中进行,所述质子溶剂例如但不限于甲醇、乙醇、^tBuOH或异丙醇,所述碱例如但不限于NaOMe或^tBuOK。反应温度通常为约10℃至约70℃,并且反应时间通常为约3至24小时。



[0088] 在一个实施方案中,通过与氨基活化剂反应将手性化合物(IV)转化为式(III)的化合物,所述氨基活化剂例如但不限于1,1'-羰基二咪唑、氯甲酸硝基苯酯、三光气或光气。该方法通常在质子或非质子溶剂,例如但不限于乙腈、THF、DMSO或二氯甲烷中进行。典型的反应温度为约0°C至30°C,并且反应时间通常为约6至15小时。一方面,化合物(IV)与氨基活化剂的摩尔比为约1:1。一方面,化合物(IV)与氨基活化剂的摩尔比为约1:2。一方面,手性化合物(IV)与氨基活化剂的摩尔比为约1:3。优选地,手性化合物(IV)与氨基活化剂的摩尔比为约1:3。

[0089] 在一个实施方案中,PG为氢,式(III)的化合物与式(X)的化合物的反应在质子溶剂中进行,所述质子溶剂例如但不限于乙腈、THF、DMSO、DMF、环丁砜或1-甲基-2-吡咯烷酮。典型的反应温度为约10至50°C,并且反应时间通常为6至48小时。反应通常在式(III)的化合物的浓度为约1M至3M,优选式(III)的化合物的浓度为1.5M的条件下进行。式(III)的化合物与式(X)的化合物的摩尔比为1:1。

[0090] 在有机碱的存在下,通过与环化剂反应,可以将式(V)的化合物环化成式(I)的化合物,所述环化剂例如但不限于,对甲苯磺酰氯、亚硫酸氯、三氯氧磷或HATU。适合的有机碱包括但不限于三乙胺和二异丙基乙胺。该方法在非质子溶剂中进行,所述非质子溶剂例如但不限于乙腈、THF、DMF、DMSO、NMP、丙酮、二氯甲烷、乙酸乙酯或乙酸异丙酯。反应温度为约0°C至约30°C,并且反应时间通常为3至15小时。

[0091] 定义

[0092] 下面列出的是用于描述本发明的各个术语的定义。这些定义应用于贯穿本说明书和权利要求书使用的术语,除非在特定情况下单独或作为较大群组的一部分另外限定。

[0093] 本文所使用的术语“芳基”是指包含至少一个芳环的单环或多环碳环系统,包括但不限于苯基、萘基、四氢萘基、茚满基和茚基。多环芳基是包含至少一个芳环的多环体系。多环芳基可以包括稠环、共价连接的环或其组合。

[0094] 如本文所使用,术语“杂芳基”是指具有一个或多个选自S、O和N的环原子的单环或多环芳族基团;并且剩余的环原子是碳,其中环内包含的任何N或S可任选被氧化。杂芳基包括但不限于吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、喹喔啉基。多环杂芳基可以包括稠环、共价连接的环或其组合。

[0095] 根据本发明,芳族基团可以是取代或未取代的。

[0096] 术语“双环芳基”或“双环杂芳基”是指由两个环组成的环系统,其中至少一个环是芳环;并且这两个环可以稠合或共价连接。

[0097] 本文所使用的术语“烷基”是指饱和的直链或支链烃基。“C₁-C₄烷基”、“C₁-C₆烷基”、“C₁-C₈烷基”、“C₁-C₁₂烷基”、“C₂-C₄烷基”或“C₃-C₆烷基”是指分别含有1至4个、1至6个、1

至8个、1至12个、2至4个和3至6个碳原子的烷基。 C_1 - C_8 烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、新戊基、正己基、庚基和辛基。

[0098] 本文所用的术语“烯基”是指通过除去单个氢原子而具有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基。“ C_2 - C_8 烯基”、“ C_2 - C_{12} 烯基”、“ C_2 - C_4 烯基”、“ C_3 - C_4 烯基”或“ C_3 - C_6 烯基”是指分别含有2至8个、2至12个、2至4个、3至4个或3至6个碳原子的烯基。烯基包括但不限于例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、庚烯基、辛烯基等。

[0099] 本文所使用的术语“炔基”是指通过除去单个氢原子而具有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基。“ C_2 - C_8 炔基”、“ C_2 - C_{12} 炔基”、“ C_2 - C_4 炔基”、“ C_3 - C_4 炔基”或“ C_3 - C_6 炔基”是指分别含有2至8个、2至12个、2至4个、3至4个或3至6个碳原子的炔基。代表性的炔基包括但不限于例如乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、庚炔基、辛炔基等。

[0100] 本文所使用的术语“环烷基”是指单环或多环饱和碳环或双环或三环基团稠合、桥接或螺环系统,并且碳原子可以任选地被氧代取代或任选被环外烯属双键取代。优选的环烷基的实例包括 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_8 环烷基和 C_4 - C_7 环烷基。 C_3 - C_{12} 环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、4-亚甲基-环己基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.1.0]己基、螺[2.5]辛基、3-亚甲基双环[3.2.1]辛基、螺[4.4]壬基等。

[0101] 本文所使用的术语“环烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的单环或多环碳环或双环或三环基团稠合、桥接或螺环系统,并且碳原子可以任选地被氧代取代或任选被环外烯属双键取代。优选的环烯基包括 C_3 - C_{12} 环烯基、 C_3 - C_8 环烯基或 C_5 - C_7 环烯基。 C_3 - C_{12} 环烯基的实例包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、双环[2.2.1]庚-2-烯基、双环[3.1.0]己-2-烯基、螺[2.5]辛-4-烯基、螺[4.4]壬-1-烯基、双环[4.2.1]壬-3-烯-9-基等。

[0102] 如本文所使用,术语“芳烷基”意指其中亚烷基链连接到芳基的官能团,例如- CH_2CH_2 -苯基。术语“取代的芳烷基”意指其中芳基被取代的芳烷基官能团。类似地,术语“杂芳烷基”意指其中亚烷基链连接到杂芳基的官能团。术语“取代的杂芳烷基”意指其中杂芳基被取代的杂芳烷基官能团。

[0103] 如本文所用,除非另有说明,单独使用或与其它术语组合使用的术语“烷氧基”意指具有指定数目的通过氧原子连接到分子的其余部分的碳原子的烷基,例如甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基(异丙氧基)和高级同系物和异构体。优选的烷氧基是(C_1 - C_3)烷氧基。

[0104] 应理解,本文所述的任何烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基和环烯基部分也可以是脂族基团或脂环族基团。

[0105] “脂族”基团是由碳原子、氢原子、卤素原子、氧、氮或其他原子的任何组合组成的非芳族部分,并且任选地含有一个或多个不饱和单元,例如双键和/或三键。脂族基团的实例是官能团,如烷基、烯基、炔基、O、OH、NH、 NH_2 、C(O)、S(O)₂、C(O)O、C(O)NH、OC(O)O、OC(O)NH、OC(O)NH₂、S(O)₂NH、S(O)₂NH₂、NHC(O)NH₂、NHC(O)C(O)NH、NHS(O)₂NH、NHS(O)₂NH₂、C(O)NHS(O)₂、C(O)NHS(O)₂NH或C(O)NHS(O)₂NH₂等;包含一个或多个官能团的基团,非芳族烃基(任选取代的),和其中非芳族烃基(任选取代的)的一个或多个碳原子被官能团替代的基团。脂族基团的碳原子可以任选地被氧代取代。脂族基团可以是直链、支链、环状或其组合,并且

优选地含有约1至约24个碳原子,更通常含有约1至约12个碳原子。除了脂族烃基之外,如本文所使用,脂族基团明确地包括例如烷氧基烷基、聚烷氧基烷基如聚亚烷基二醇、多胺和多亚胺。脂族基团可以是任选取代的。

[0106] 术语“杂环”或“杂环烷基”可互换使用,并且是指非芳族环或双环或三环基团稠合、桥连或螺环系统,其中(i)每个环系统包含至少一个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,(ii)每个环系统可以是饱和的或不饱和的,(iii)氮和硫杂原子可以任选地被氧化,(iv)氮杂原子可以任选被季铵化,(v)任何上述环可以稠合到芳环,和(vi)剩余的环原子是碳原子,其可以任选地被氧取代的或任选地被环外烯属双键取代。代表性的杂环烷基包括但不限于,1,3-二氧戊环、吡咯烷基、吡啶基、吡啶烷基、咪唑基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、喹啉基、哒嗪酮基(pyridazinonyl)、2-氮杂双环[2.2.1]-庚基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、5-氮杂螺[2.5]辛基、1-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、7-氧代氧杂环庚-4-基和四氢呋喃基。这些杂环基可以进一步被取代。杂芳基或杂环基可以是C-连接的或N-连接的(如果可能的话)。

[0107] 应当理解,当用作可以在相同或不同原子处连接两个或更多个基团或取代基的键时,本文所述的任何烷基、烯基、炔基、脂环基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、脂族部分等也可以是二价或多价基团。本领域技术人员可以容易地从其出现的上下文中确定任何这样的基团的化合价。

[0108] 术语“取代的”是指通过用取代基独立地替代一个、两个或三个或更多个氢原子的取代,所述取代基包括但不限于-F、-Cl、-Br、-I、-OH、 C_1 - C_{12} -烷基; C_2 - C_{12} -烯基、 C_2 - C_{12} -炔基、 C_3 - C_{12} -环烷基、保护的羟基、-NO₂、-N₃、-CN、-NH₂、保护的氨基、氧代、硫代、-NH- C_1 - C_{12} -烷基、-NH- C_2 - C_8 -烯基、-NH- C_2 - C_8 -炔基、-NH- C_3 - C_{12} -环烷基、-NH-芳基、-NH-杂芳基、-NH-杂环烷基、-二烷基氨基、-二芳基氨基、-二杂芳基氨基、-O- C_1 - C_{12} -烷基、-O- C_2 - C_8 -烯基、-O- C_2 - C_8 -炔基、-O- C_3 - C_{12} -环烷基、-O-芳基、-O-杂芳基、-O-杂环烷基、-C(O)- C_1 - C_{12} -烷基、-C(O)- C_2 - C_8 -烯基、-C(O)- C_2 - C_8 -炔基、-C(O)- C_3 - C_{12} -环烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-杂芳基、-C(O)-杂环烷基、-CONH₂、-CONH- C_1 - C_{12} -烷基、-CONH- C_2 - C_8 -烯基、-CONH- C_2 - C_8 -炔基、-CONH- C_3 - C_{12} -环烷基、-CONH-芳基、-CONH-杂芳基、-CONH-杂环烷基、-OCO₂- C_1 - C_{12} -烷基、-OCO₂- C_2 - C_8 -烯基、-OCO₂- C_2 - C_8 -炔基、-OCO₂- C_3 - C_{12} -环烷基、-OCO₂-芳基、-OCO₂-杂芳基、-OCO₂-杂环烷基、-CO₂- C_1 - C_{12} -烷基、-CO₂- C_2 - C_8 -烯基、-CO₂- C_2 - C_8 -炔基、CO₂- C_3 - C_{12} -环烷基、-CO₂-芳基、CO₂-杂芳基、CO₂-杂环烷基、-OCONH₂、-OCONH- C_1 - C_{12} -烷基、-OCONH- C_2 - C_8 -烯基、-OCONH- C_2 - C_8 -炔基、-OCONH- C_3 - C_{12} -环烷基、-OCONH-芳基、-OCONH-杂芳基、-OCONH-杂环烷基、-NHC(O)H、-NHC(O)- C_1 - C_{12} -烷基、-NHC(O)- C_2 - C_8 -烯基、-NHC(O)- C_2 - C_8 -炔基、-NHC(O)- C_3 - C_{12} -环烷基、-NHC(O)-芳基、-NHC(O)-杂芳基、-NHC(O)-杂环烷基、-NHC(O)- C_1 - C_{12} -烷基、-NHC(O)- C_2 - C_8 -烯基、-NHC(O)- C_2 - C_8 -炔基、-NHC(O)- C_3 - C_{12} -环烷基、-NHC(O)-芳基、-NHC(O)-杂芳基、-NHC(O)-杂环烷基、-NHC(S)NH₂、-NHC(S)NH- C_1 - C_{12} -烷基、-NHC(S)NH- C_2 - C_8 -烯基、-NHC(S)NH- C_2 - C_8 -炔基、-NHC(S)NH- C_3 - C_{12} -环烷基、-NHC(S)NH-芳基、-NHC(S)NH-杂芳基、-NHC(S)NH-杂环烷基、-NHC(NH)NH₂、-NHC(NH)NH- C_1 - C_{12} -烷基、-NHC(NH)NH- C_2 - C_8 -烯基、-NHC(NH)NH- C_2 - C_8 -炔基、-NHC(NH)NH- C_3 - C_{12} -环烷基、-NHC(NH)NH-芳基、-NHC(NH)NH-杂芳基、-NHC(NH)NH-杂环烷基、-

NHC(NH)-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(NH)-C₂-C₈-烯基、-NHC(NH)-C₂-C₈-炔基、-NHC(NH)-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(NH)-芳基、-NHC(NH)-杂芳基、-NHC(NH)-杂环烷基、-C(NH)NH-C₁-C₁₂-烷基、-C(NH)NH-C₂-C₈-烯基、-C(NH)NH-C₂-C₈-炔基、-C(NH)NH-C₃-C₁₂-环烷基、-C(NH)NH-芳基、-C(NH)NH-杂芳基、-C(NH)NH-杂环烷基、-S(O)-C₁-C₁₂-烷基、-S(O)-C₂-C₈-烯基、-S(O)-C₂-C₈-炔基、-S(O)-C₃-C₁₂-环烷基、-S(O)-芳基、-S(O)-杂芳基、-S(O)-杂环烷基、-SO₂NH₂、-SO₂NH-C₁-C₁₂-烷基、-SO₂NH-C₂-C₈-烯基、-SO₂NH-C₂-C₈-炔基、-SO₂NH-C₃-C₁₂-环烷基、-SO₂NH-芳基、-SO₂NH-杂芳基、-SO₂NH-杂环烷基、-NHSO₂-C₁-C₁₂-烷基、-NHSO₂-C₂-C₈-烯基、-NHSO₂-C₂-C₈-炔基、-NHSO₂-C₃-C₁₂-环烷基、-NHSO₂-芳基、-NHSO₂-杂芳基、-NHSO₂-杂环烷基、-CH₂NH₂、-CH₂SO₂CH₃、-芳基、-芳烷基、-杂芳基、-杂芳烷基、-杂环烷基、-C₃-C₁₂-环烷基、聚烷氧基烷基、聚烷氧基、-甲氧基甲氧基、-甲氧基乙氧基、-SH、-S-C₁-C₁₂-烷基、-S-C₂-C₈-烯基、-S-C₂-C₈-炔基、-S-C₃-C₁₂-环烷基、-S-芳基、-S-杂芳基、-S-杂环烷基或甲硫基甲基。应理解，芳基、杂芳基、烷基、环烷基等可以进一步被取代。

[0109] 如本文所使用，术语“卤代”或“卤素”单独或作为另一取代基的一部分是指氟、氯、溴或碘原子。

[0110] 如本文所使用，术语“任选取代的”意指提及的基团可以是取代的或未取代的。在一个实施方案中，提及的基团任选地被0个取代基取代，即提及的基团是未取代的。在另一个实施方案中，提及的基团任选地被一个或多个另外的基团取代，所述另外的基团单独且独立地选自本文所述的基团。

[0111] 术语“氢”包括氢和氘。此外，对原子的叙述包括该原子的其他同位素，只要得到的化合物是药学上可接受的即可。

[0112] 如本文所使用，术语“羟基活化基团”是指本领域已知的不稳定化学部分，其活化羟基以使其在合成过程中例如在取代或消除反应中脱离。羟基活化基团的实例包括但不限于甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基、对硝基苯甲酸酯基、磷酸酯基等。

[0113] 如本文所使用，术语“活化的羟基”是指用如上所定义的羟基活化基团活化的羟基，所述羟基活化基团例如包括甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基、对硝基苯甲酸酯基、磷酸酯基。

[0114] 如本文所使用，术语“羟基保护基团”是指本领域已知的不稳定化学部分，其在合成过程中保护羟基免于不希望的反应。在所述合成过程（多个合成过程）之后，可以选择性地除去如本文所述的羟基保护基团。本领域已知的羟基保护基团一般描述于T.H.Greene和P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley&Sons, New York (1999) 中。羟基保护基团的实例包括苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、叔丁氧羰基、异丙氧羰基、二苯基甲氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、烯丙氧羰基、乙酰基、甲酰基、氯乙酰基、三氟乙酰基、甲氧基乙酰基、苯氧基乙酰基、苯甲酰基、甲基、叔丁基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、烯丙基、苄基、三苯基甲基（三苯甲基）、甲氧基甲基、甲硫基甲基、苄氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)-乙氧基甲基、甲磺酰基、三甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基等。

[0115] 如本文所使用，术语“保护的羟基”是指用如上定义的羟基保护基团保护的羟基，所述羟基保护基团包括例如苯甲酰基、乙酰基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、甲氧基甲基。

[0116] 如本文所使用,术语“羟基前药基团”是指本领域已知的前体部分(promoiety)基团,其通过覆盖或掩蔽羟基以瞬时方式改变母体药物的物理化学性质,从而改变其生物学性质。在所述合成过程(多个合成过程)之后,如本文所述的羟基前药基团必须能够在体内回复至羟基。本领域已知的羟基前药基团一般描述于Kenneth B.Sloan,Prodrugs, Topical and Ocular Drug Delivery, (Drugs and the Pharmaceutical Sciences;第53卷), Marcel Dekker, Inc., New York (1992)中。

[0117] 如本文所使用,术语“氨基保护基团”是指本领域已知的不稳定化学部分,其在合成过程中保护氨基免于不希望的反应。在所述合成过程(多个合成过程)之后,可以选择性地除去本文所述的氨基保护基团。本领域已知的氨基保护基团一般描述于T.H.Greene和P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley&Sons, New York (1999)中。氨基保护基团的实例包括但不限于甲氧羰基、叔丁氧羰基、9-苄基-甲氧羰基、苄氧羰基等。

[0118] 如本文所使用,术语“保护的氨基”是指用如上定义的氨基保护基团保护的氨基。

[0119] 术语“离去基团”意指在取代反应,例如亲核取代反应中可以被另一个官能团或原子替换的官能团或原子。举例来说,代表性的离去基团包括氯、溴和碘基团;磺酸酯基,如甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、溴苯磺酸酯基、硝基苯磺酸酯基等;和酰氧基,如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等。

[0120] 如本文所使用,术语“非质子溶剂”是指对质子活性相对惰性的溶剂,即不充当质子给体的溶剂。实例包括但不限于烃,如己烷和甲苯;例如卤代烃,例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等;杂环化合物,例如四氢呋喃和N-甲基吡咯烷酮;和醚,例如二乙醚,双甲氧基甲基醚。这些化合物是本领域技术人员熟知的,并且对于本领域技术人员来说显而易见的是,根据例如试剂的溶解度、试剂的反应性和优选的温度范围的因素,对于特定的化合物和反应条件,单个溶剂或其混合物可能是优选的。在有机化学教科书或专业专著中可以找到对非质子溶剂的进一步讨论,例如:Techniques of Chemistry Series, John Wiley&Sons, NY, 1986中的Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 第4版, John A.Riddick等人编,第II卷。

[0121] 如本文所使用,术语“质子溶剂”是指倾向于提供质子的溶剂,例如醇,例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇等。这样的溶剂是本领域技术人员熟知的,并且对于本领域技术人员来说显而易见的是,根据例如试剂的溶解度、试剂的反应性和优选的温度范围的因素,对于特定的化合物和反应条件,单个溶剂或其混合物可能是优选的。在有机化学教科书或专业专著中可以找到对给质子溶剂的进一步讨论,例如:Techniques of Chemistry Series, John Wiley&Sons, NY, 1986中的Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 第4版, John A.Riddick等人编,第II卷。

[0122] 本发明所设想的取代基和变量的组合仅是导致形成稳定化合物的那些。如本文所使用,术语“稳定的”是指具有足以实现制备的稳定性并且使化合物的完整性保持足够的时间段以用于本文详述的目的(例如,向受试者治疗性或预防性给予)的化合物。

[0123] 合成的化合物可以从反应混合物分离出来,并通过诸如柱色谱、高压液相色谱或重结晶的方法进一步纯化。如本领域技术人员可以理解的,合成本文通式化合物的另外的方法对于本领域普通技术人员将是显而易见的。另外,各种合成步骤可以以交替的顺序或

次序进行,以得到期望的化合物。可用于合成本文所述化合物的合成化学转化和保护基团方法(保护和脱保护)是本领域已知的,包括例如在R.Larock,Comprehensive Organic Transformations,第2版,Wiley-VCH(1999);T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley and Sons(1999);L.Fieser和M.Fieser,Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1994);和L.Paquette编,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1995)及其后续版本中描述的那些。

[0124] 如本文所使用,术语“受试者”是指动物。优选地,动物是哺乳动物。更优选地,哺乳动物是人。受试者还指例如狗、猫、马、牛、猪、豚鼠、鱼、鸟等。

[0125] 可以通过增加适当的官能团来修饰本发明的化合物以增强选择性生物学性质。这样的修饰是本领域已知的,并且可以包括增加向给定生物系统(例如,血液、淋巴系统、中枢神经系统)的生物渗透,增加口服利用度,增加溶解度以允许通过注射给予,改变代谢和改变排泄速率的那些。

[0126] 本文所述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体形式,其就绝对立体化学而言可以定义为(R)-或(S)-,或对于氨基酸可以定义为(D)-或(L)-。本发明意在包括所有这样的可能的异构体,以及它们的外消旋和光学纯形式。光学异构体可以通过上述过程,由它们相应的光学活性前体制备,或者通过拆分外消旋混合物制备。拆分可以在拆分剂的存在下进行,通过色谱法或通过重复结晶或通过本领域技术人员已知的这些技术的某些组合进行。关于拆分的更多细节可以在Jacques等人,Enantiomers, Racemates, and Resolutions(John Wiley&Sons,1981)中找到。当本文所述的化合物含有烯属双键、其他不饱和度或其他几何不对称中心时,除非另有说明,所述化合物旨在包括E和Z几何异构体或顺式和反式异构体。同样,也旨在包括所有互变异构形式。互变异构体可以是环状或非环状的。本文中出现的任何碳碳双键的构型仅是为方便起见而选择的,并不旨在指定具体构型,除非文本如此陈述;因此,本文随意描述为反式的碳碳双键或碳-杂原子双键可以是顺式、反式或两者的任何比例的混合物。

[0127] 本发明的某些化合物也可以以不同的稳定构象形式存在,其可以是可分离的。由于围绕不对称单键的旋转受限,例如由于空间位阻或环张力而引起的扭转不对称性可以允许分离不同构象异构体。本发明包括这些化合物的每种构象异构体及其混合物。

[0128] 如本文所使用,术语“药学上可接受的盐”是指这样的盐,其在合理的医学判断范围内适合用于与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应等,并且与合理的利益/风险比相称。药学上可接受的盐在本领域中是熟知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,66:1-19(1977)中详细描述了药学上可接受的盐。盐可以在本发明化合物的最终分离和纯化过程中原位制备,或者通过使游离碱官能团与适合的有机酸反应而单独制备。药学上可接受的盐的实例包括但不限于无毒酸加成盐,其是与无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或与有机酸如乙酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸或通过使用本领域中使用的其他方法如离子交换形成的氨基的盐。其他药学上可接受的盐包括但不限于己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸

盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基磺酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。在适当时，其它药学上可接受的盐包括使用抗衡离子形成的无毒铵、季铵和胺阳离子，所述抗衡离子例如卤素离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有1至6个碳原子的烷基、磺酸根和芳基磺酸根。

[0129] 如本文所使用，术语“药学上可接受的酯”是指在体内水解的酯，包括在人体中容易分解而留下母体化合物或其盐的那些。适合的酯基包括例如衍生自药学上可接受的脂族羧酸，特别是烷酸、烯酸、环烷酸和烷二酸的那些，其中每个烷基或烯基部分有利地具有不超过6个碳原子。特定酯的实例包括但不限于甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基丁二酸酯。

[0130] 用于本发明的合成方法的反应物的适合浓度为0.01M至10M，通常为0.1M至1M。适合的温度包括-10℃至250℃，通常为-78℃至150℃，更通常为-78℃至100℃，仍然更通常为0℃至100℃。反应容器优选地由基本上不干扰反应的任何材料制成。实例包括玻璃、塑料和金属。反应压力可以有利地在大气压下操作。对于氧或水不敏感的反应，气氛包括例如空气，对于氧和水敏感的反应，气氛包括例如氮或氩。

[0131] 如本文所使用，术语“原位”是指在其中制备中间体的溶剂或多种溶剂中使用中间体，而不除去溶剂。

[0132] 缩写

[0133] 可以在以下方案和实施例的描述中使用的缩写是：

[0134] Ac为乙酰基；

[0135] AcOH为乙酸；

[0136] Boc₂O为二碳酸二叔丁酯；

[0137] Boc为叔丁氧羰基；

[0138] Bz为苯甲酰基；

[0139] Bn为苄基；

[0140] Brine为氯化钠水溶液；

[0141] t-BuOH为叔丁醇；

[0142] t-BuOK为叔丁醇钾；

[0143] Bu₄NBr为四丁基溴化铵；

[0144] Cbz为苄氧羰基；

[0145] CDI为1,1'-羰基二咪唑；

[0146] CH₂Cl₂为二氯甲烷；

[0147] CH₃为甲基；

[0148] CH₃CN为乙腈；

[0149] Cs₂CO₃为碳酸铯；

[0150] DIBAL-H为二异丁基氢化铝；

[0151] DIPEA或(I-Pr)₂EtN为N,N-二异丙基乙胺；

- [0152] DMAP为4-二甲氨基-吡啶；
- [0153] DME为1,2-二甲氧基乙烷；
- [0154] DMF为N,N-二甲基甲酰胺；
- [0155] DMSO为二甲基亚砷；
- [0156] EDC为N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺；
- [0157] EDC·HCl为N-(3-二甲氨基-丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；
- [0158] EtOAc为乙酸乙酯；
- [0159] EtOH为乙醇；
- [0160] Et₂O为二乙醚；
- [0161] HATU为O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐；
- [0162] HCl为氯化氢；
- [0163] K₂CO₃为碳酸钾；
- [0164] MeOH为甲醇；
- [0165] MTBE为甲基叔丁基醚；
- [0166] NaCl为氯化钠；
- [0167] NaH为氢化钠；
- [0168] NaHCO₃为碳酸氢钠(sodium bicarbonate)或碳酸氢钠(sodium hydrogen carbonate)；
- [0169] Na₂CO₃为碳酸钠；
- [0170] NaOH为氢氧化钠；
- [0171] NaOMe为甲醇钠；
- [0172] Na₂SO₄为硫酸钠；
- [0173] Na₂S₂O₃为硫代硫酸钠；
- [0174] NH₄HCO₃为碳酸氢铵；
- [0175] NH₄Cl为氯化铵；
- [0176] NMP为N-甲基-2-吡咯烷酮；
- [0177] o/n为过夜；
- [0178] OH为羟基；
- [0179] Pd为钯；
- [0180] PDC为重铬酸吡啶鎓；
- [0181] i-PrOAc为乙酸异丙酯；
- [0182] Ph为苯基；
- [0183] PMB为对甲氧基苄基；
- [0184] rt为室温；
- [0185] TBS为叔丁基二甲基甲硅烷基；
- [0186] TEA或Et₃N为三乙胺；
- [0187] THF为四氢呋喃；
- [0188] TPP或PPh₃为三苯基膦；
- [0189] Ts为甲苯磺酰基或-SO₂-C₆H₄CH₃；

[0190] TsOH为对甲苯磺酸；

[0191] TMS为三甲基甲硅烷基；

[0192] TMSCl为三甲基氯硅烷。

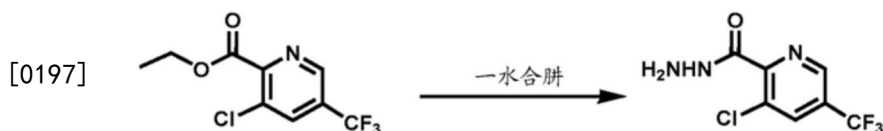
[0193] 未在上具体描述的本文使用的所有其他缩写应符合本领域普通技术人员将要附加的含义。

实施例

[0194] 结合以下实施例将更好地理解本发明的化合物和方法，这些实施例意在仅作为说明而不是对本发明的范围的限制。对所公开的实施方案的各种改变和修改对于本领域技术人员而言是显而易见的，并且这样的包括但不限于涉及本发明的化学结构、取代基、衍生物、制剂和/或方法的那些的改变和修饰可以在不背离本发明的精神和所附权利要求的范围的情况下作出。

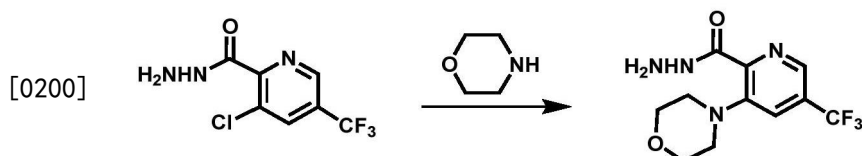
[0195] 实施例1. 3-吗啉基-5-(三氟甲基)吡啶甲酰肼的制备

[0196] 步骤1. 3-氯-5-(三氟甲基)吡啶甲酰肼的合成



[0198] 在用惰性氮气氛吹扫并保持的50-L 4颈圆底烧瓶中加入3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸乙酯(4.0kg, 15.81mol, 1.00当量)的乙醇(12L)溶液，并用一水合肼(1.98kg, 2.00当量)处理。得到的溶液在水浴中在20℃下搅拌2h。将得到的溶液淬灭到24L冰水中，搅拌30min。滤出固体。用7x8.5L MTBE(7x 8.8L)萃取得到的溶液并且合并有机层，用硫酸钠干燥，过滤并在真空下浓缩得到题述化合物(3.65kg)，为黄色固体。LC-MS(ESI, m/z): 240.0 [M+H]⁺。

[0199] 步骤2. 3-吗啉基-5-(三氟甲基)吡啶甲酰肼的合成

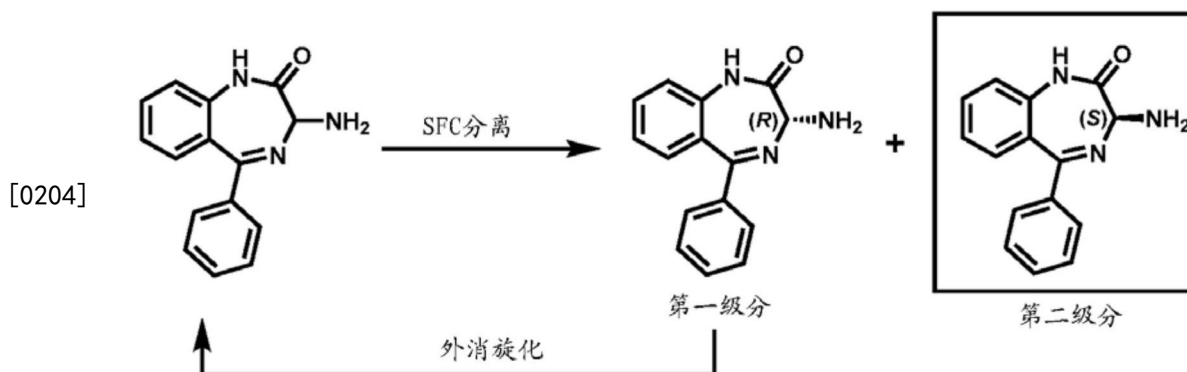


[0201] 在用惰性氮气氛吹扫并保持的50-L 4颈圆底烧瓶中加入3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-碳酰肼(3.5kg, 14.61mol, 1.00当量)的甲苯溶液(17.5L)、吗啉(6.38kg, 73.22mol, 5.00当量)。将得到的溶液在96℃下在油浴中搅拌18小时。用水浴将反应混合物冷却至25℃。通过过滤收集固体。将得到的混合物在真空下浓缩。将残余物用四氢呋喃(9x 4.5L)洗涤。滤出固体。将滤液在真空下浓缩。将残余物用MTBE(10L)制浆并搅拌2小时。通过过滤收集固体。在相同条件和相同程序下，用另一3kg的量的SM重复该反应。合并两批粗产物，用MTBE(4L)洗涤并在真空下干燥，得到标题化合物(6.1kg)，为浅黄色固体。LC-MS(ES, m/z): 291.0 [MS+H]⁺。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 9.63(s, 1H), 8.49(s, 1H), 7.71(s, 1H), 4.54(m, 2H), 3.77-3.68(m, 4H), 3.18-3.06(m, 4H)。

[0202] 实施例2. (S)-3-((5-(3-吗啉基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)

氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]-二氮草-2-酮(化合物(I-a))的制备

[0203] 步骤1:3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H苯并[e][1,4]-二氮草-2-酮的SFC手性分离

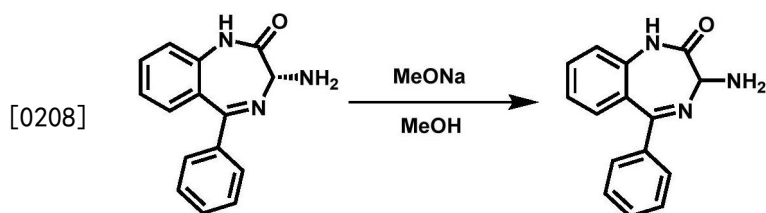


[0205] 通过SFC分离3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]-二氮草-2-酮(13.0kg)

[仪器:Waters 200制备型SFC,色谱柱:Chiral Pak AD,250×50mm I.D.,10 μ m。流动相:A为CO₂,B为2-丙醇(0.1%NH₃H₂O),梯度:B 45%,流动速率:180mL/min]。收集第一级分((R)-3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]-二氮草-2-酮,5.0kg,产率38.5%),为浅黄色固体。将第二级分((S)-3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]-二氮草-2-酮)减压浓缩,在高真空下干燥,得到题述化合物(5.13kg,产率39.5%),为浅黄色固体。¹H NMR:(DMSO-d₆400MHz): δ 10.68(br,1H),7.60-7.56(m,1H),7.48-7.40(m,5H),7.27-7.24(m,2H),7.21-7.17(m,1H),4.24(s,1H)。HPLC纯度:100%;手性纯度:99.94% ee。

[0206] LC-MS(ESI,m/z):252.0[M+H]⁺。

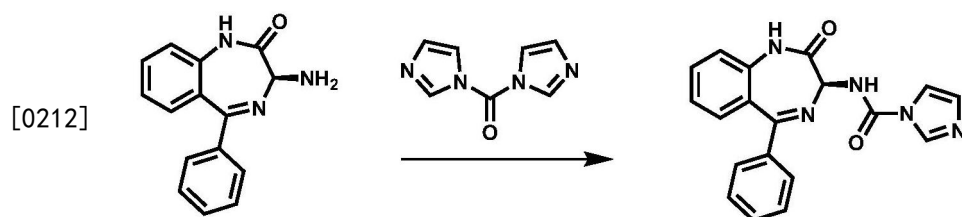
[0207] 步骤2:(R)-3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H苯并[e][1,4]-二氮草-2-酮到3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H苯并[e][1,4]-二氮草-2-酮的外消旋化



[0209] 将第一级分((R)-3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]-二氮草-2-酮)外消旋化并用于如下的SFC分离:用NaOMe(171g)处理在MeOH(10L)中的(R)-3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]-二氮草-2-酮(1.0kg),并在60 $^{\circ}$ C下加热16小时。在冷却至25 $^{\circ}$ C后,通过在25 $^{\circ}$ C下加入冰水(10L)淬灭得到的混合物,并在压力下浓缩以除去大部分MeOH,得到沉淀物。将残余物用另外的5L水研磨,过滤并在真空下干燥,得到外消旋的3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H苯并[e][1,4]-二氮草-2-酮(0.9kg),为淡黄色固体。¹H NMR:(DMSO-d₆400MHz): δ 10.66(br,1H),7.58-7.54(m,1H),7.46-7.38(m,5H),7.25-7.22(m,2H),7.19-7.15(m,1H),4.22(s,1H)。HPLC纯度:99.7%;LC-MS(ESI,m/z):252.2[M+H]⁺。

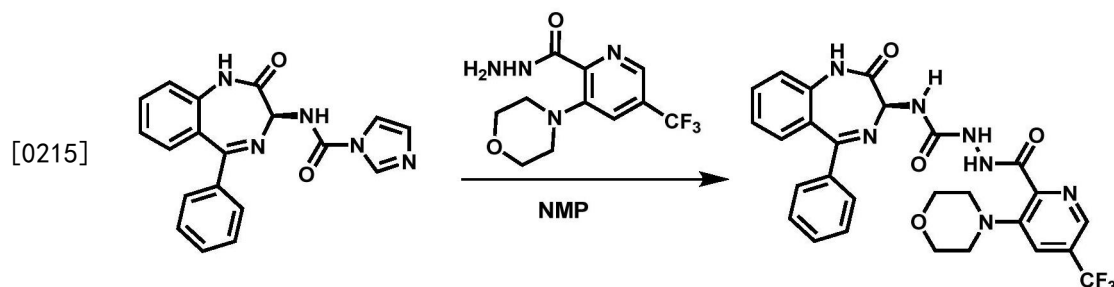
[0210] 通过使用制备型SFC再次分离上面获得的外消旋胺。

[0211] 步骤3: (S)-N-(2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]-二氮草-3-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺的制备



[0213] 在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下,在装有MeCN(12.7L)的反应器中加入1,1'-羰基二咪唑(1.65kg,3.0当量),搅拌15分钟并冷却至 $0 \pm 3^\circ\text{C}$ 。分批加入(S)-3-氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]-二氮草-2-酮(0.85kg,1.0当量),在加入期间保持在 5°C 以下。将反应在 $2 \pm 3^\circ\text{C}$ 下搅拌2小时,并升温至 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 并搅拌6小时。然后,将反应冷却至 $0 \pm 3^\circ\text{C}$,用低于 8°C 的纯净水(365.5g,6.0当量)的MeCN溶液(4.25L)在1.5小时内处理并升温至 20°C 。过滤固体并用(1.7L,2V)洗涤两次。将收集的固体在 $\leq 25^\circ\text{C}$ 的真空烘箱中干燥,得到题述化合物(1.16kg,HPLC纯度98.6%),为白色固体。LC-MS(ESI,m/z):278.10,346.13[M+H]⁺。

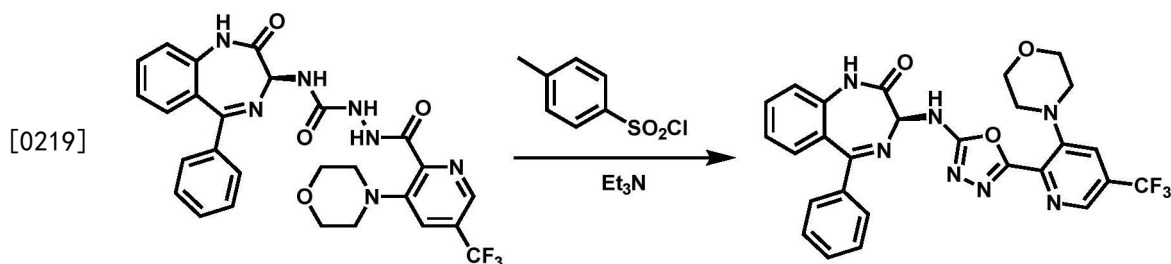
[0214] 步骤4: (S)-2-((5-(3-咪啉基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮草-3-基)肼-1-甲酰胺



[0216] 在 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 下,将3-咪啉基-5-(三氟甲基)吡啶甲酰肼(0.84kg,1.0当量)加入装有NMP(2L)的5L烧瓶中,并搅拌10分钟。

[0217] 在 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 下,将(S)-N-(2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]-二氮草-3-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺(1.0kg,1.0当量)分批加入反应,并在 45°C 下加热10小时。将反应混合物冷却至 15°C ,倒入20L烧瓶中的冰水(15L, 3°C)中,搅拌30分钟,过滤并用纯净水(2X 3L)洗涤。将收集的滤饼用纯净水(10L)在 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 下搅拌1小时,过滤并用纯净水(2X 3L)洗涤。将收集的滤饼在真空烘箱中在 27°C 下干燥40小时,得到粗产物(1.640kg)。将粗产物(1.64kg)溶解在DCM(10L)中,搅拌30分钟,加入活性炭(0.15kg)并搅拌30分钟,通过硅藻土(1wt/wt)过滤,用DCM(2X 2.5L)洗涤。在 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 下,在50L圆底烧瓶中,向滤液中加入正庚烷(30L)并搅拌1小时。过滤固体,用正庚烷(2X 2L)洗涤滤饼,在 27°C 的真空烘箱中干燥30小时,得到题述化合物(1.43kg,HPLC纯度95.3%),为浅黄色固体。LC-MS(ESI,m/z):568.19[M+H]⁺。

[0218] 步骤5: (S)-3-((5-(3-咪啉基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]-二氮草-2-酮



[0220] 向烧瓶中的(S)-2-(3-吗啉基-5-(三氟甲基)吡啶甲酰基)-N-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮草-3-基)肼-1-甲酰胺(1.4kg,1当量)在DCM(11.2L)中的混合物中加入4Å-MS(1.4kg)并在 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌2小时。然后将其冷却至 0°C ,加入三乙胺(0.62Kg,2.5当量)并搅拌10分钟。将对甲苯磺酰氯(0.7kg,1.5当量)的DCM(1.4L)溶液滴加到反应混合物中,同时保持在 5°C 以下,并在 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌5小时。过滤反应混合物并用DCM(2X 4.2L)洗涤。将滤液在 0°C 下用水(4.2L)处理并在0至 10°C 搅拌5分钟。分离后,依次用5%NaHCO₃水溶液(7L)、水(7L)和盐水(7L)洗涤有机相并分离。将DCM层在 30°C 以下真空浓缩,得到~7L有机层。将MTBE(7L)加入有机层中并真空浓缩,得到~7L有机层(该步骤重复一次)。向有机层中加入水(7L)并在 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌4小时。过滤固体,用MTBE(3X 2.1L)和纯净水(2.8L)洗涤。将湿滤饼用乙酸乙酯(7L)搅拌12小时,加入正庚烷(14L)并在 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌5小时。过滤固体,用正庚烷(2X 2.8L)洗涤,在环境温度下真空干燥,得到题述化合物(0.776kg,HPLC纯度99.6%,手性HPLC手性纯度97.8%),为浅淡黄色固体。LC-MS(ESI,m/z):550.17[M+H]⁺; ¹H NMR:(DMSO-d₆,400MHz): δ 10.98(br-s,1H),9.40(d,J=8.0Hz,1H),8.69(br-d,J=4.0Hz,1H),7.89(d,J=4.0Hz,1H),7.68(dt,J=8.0and 4.0Hz,1H),7.56~7.51(m,3H),7.49~7.45(m,2H),7.38~7.35(m,2H),7.29(br-t,J=8.0Hz,1H),5.22(d,J=8.0Hz,1H),3.75~3.72(m,4H),3.09~3.07(m,4H); ¹³C(DMSO-d₆,100MHz): δ 167.3,167.0,162.8,156.4,147.2,139.2,138.7,138.4,138.3,138.0,132.30,130.7,130.5,129.5,128.4,126.2,124.5,123.4,121.5,71.8,65.9,51.0。

[0221] 实施例3.无定形形式的(S)-3-((5-(3-吗啉基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]-二氮草-2-酮)的制备

[0222] 将(S)-3-((5-(3-吗啉基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]-二氮草-2-酮(60.0g)溶于乙酸(170mL)中,搅拌10分钟,通过多孔漏斗过滤到3L烧瓶中并冻干。以真空泵在室温下进一步干燥3天。将其在研钵中研磨并在真空下用N₂流干燥3天,得到无定形形式的(S)-3-((5-(3-吗啉基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]-二氮草-2-酮,为淡黄色固体。

[0223] 实施例4.无定形化合物(I-a)[(S)-3-((5-(3-吗啉基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]-二氮草-2-酮]与共聚维酮的复合物的制备。

[0224] 将(S)-3-((5-(3-吗啉基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基-

5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]-二氮草-2-酮(6.4g)和共聚维酮(聚(1-乙基吡咯烷酮-共-乙酸乙烯酯),1.6g)的混合物溶于丙酮(160mL)中。将溶液真空浓缩,并在高真空泵下进一步干燥2天。将得到的固体用研钵和研杵研磨,并在45°C的真空烘箱中进一步干燥过夜,得到无定形形式的(S)-3-((5-(3-吗啉基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基-5-苯基-1,3-二氢-2H-苯并[e][1,4]-二氮草-2-酮/共聚维酮复合物,为淡黄色固体。

[0225] 虽然已经参考其优选实施方案具体示出和描述了本发明,但是本领域技术人员将理解,在不脱离所附权利要求所涵盖的本发明的范围的情况下,可以在其中作出各种形式和细节上的改变。