



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107635992 A

(43)申请公布日 2018.01.26

(21)申请号 201680025154.3

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2016.03.17

C07D 471/14(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 31/5025(2006.01)

62/134,779 2015.03.18 US

A61K 31/506(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 37/02(2006.01)

2017.10.31

A61P 1/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61P 1/04(2006.01)

PCT/US2016/022738 2016.03.17

A61P 11/06(2006.01)

A61P 37/06(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61P 11/00(2006.01)

W02016/149437 EN 2016.09.22

A61P 19/02(2006.01)

(71)申请人 百时美施贵宝公司

A61P 13/12(2006.01)

地址 美国新泽西州

A61P 17/00(2006.01)

(72)发明人 S·T·弗罗布莱斯基 G·D·布朗

A61P 25/00(2006.01)

S·林 J·端 Z·鲁

A61P 19/06(2006.01)

T·G·M·达尔 H·肖

A61P 35/00(2006.01)

A·J·泰本

A61P 35/02(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

权利要求书6页 说明书57页 附图4页

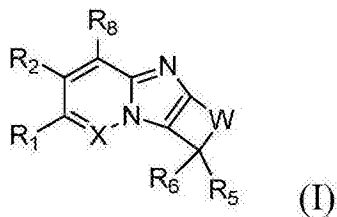
(54)发明名称

用作TNF抑制剂的三环杂环化合物

(57)摘要

本申请公开了式(I)的化合物或其盐,其中:
 X 为N; W 为: $-(CR_3R_3)_{2-5}-$, $-(CR_3R_3)_x-Y-$, $(CR_3R_3)_y-$, $-Y-(CR_3R_3)_{2-3}-Y-$, $-CR_3R_3-Y-(CR_3R_3)_{2-5}-$, $-Y-(CR_3R_3)_{2-5}-Y-CR_3R_3-$; 且 Y 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 x 和 y 在本文中定义。本申请还公开了使用所述化合物作为TNF α 调节剂的方法,以及包含所述化合物的药物组合物。这些化合物用于治疗炎症性疾病和自身免疫性疾病。

1. 式 (I) 的化合物或其盐



其中:

X为N;

W为:

(i) $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_{2-5}-$;

(ii) $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_x-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_y-$; 或

(iii) $-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_{2-3}-\text{Y}-$, $-\text{CR}_3\text{R}_3-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2-\text{Y}-$ 或 $-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2-\text{Y}-\text{CR}_3\text{R}_3-$;

每个Y独立地为O、NR₄或S(O)_p;

x为0、1、2、3或4;

y为0、1、2、3或4,条件是(x+y)为1、2、3或4;

R₁为H、R_{1a}、卤代C₁₋₆烷基、经0至6个R_{1a}取代的C₂₋₆烯基、经0至4个R_{1a}取代的C₂₋₆炔基、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的3-14元碳环基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的芳基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的5-7元杂环基) 或 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的单环或二环杂芳基);

R₂为H、卤素、-CN、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、经0至6个R_{1a}取代的C₁₋₆烷基、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OR}_e$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的3-14元碳环基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的芳基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的5-7元杂环基) 或 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的单环杂芳基);

每个R₃独立地为H、卤素、-CN、-OH、-OCF₃、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OR}_e$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OC}(\text{O})\text{OR}_d$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{R}_d$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{OR}_d$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_b\text{S}(\text{O})_p\text{R}_d$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的3-14元碳环基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的芳基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的5-7元杂环基) 或 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的单环或二环杂芳基); 或两个R₃与它们所连接的碳原子一起形成C=O、C=NOR_b、螺碳环基或螺杂环基;

每个R₄独立地为H、经0至6个R_{1a}取代的C₁₋₆烷基、经0至6个R_{1a}取代的C₃₋₇环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的3-14元碳环基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的芳基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的5-7元杂环基) 或 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的单环杂芳基);

R₅为 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的3-14元碳环基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的芳基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的5-10元杂环基) 或 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的单环或二环杂芳基);

R₆为H、C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷基;

或R₅和R₆与它们所连接的碳原子一起形成5至6元螺碳环或螺杂环,其各自经0至6个R_{5a}

取代;

每个 R_{5a} 独立地选自H、卤素、-CN、-OH、 C_{1-3} 烷基、氟 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;或连接到螺碳环或螺杂环的相邻碳原子的两个 R_{5a} 与它们所连接的碳原子一起形成苯并环,所述苯并环经0至4个 R_f 取代;或连接到螺碳环或螺杂环的同一碳原子的两个 R_{5a} 形成=O;

R_8 为H、卤素、-CN、卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;

每个 R_{1a} 独立地为F、Cl、-CN、经0至6个 R_a 取代的 C_{1-6} 烷基、经0至6个 R_a 取代的 C_{3-6} 环烷基、经0至6个 R_a 取代的 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、经0至6个 R_a 取代的杂环烷基、经0至6个 R_a 取代的芳基、经0至6个 R_a 取代的单环或二环杂芳基、-OCH₂(经0至6个 R_a 取代的芳基)、-C(O) R_b 、-C(O)OR_b、-C(O)NR_cR_c、-OC(O) R_b 、-OC(O)NR_cR_c、-OC(O)OR_d、-NR_cR_c、-NR_bC(O) R_d 、-NR_bC(O)OR_d、-NR_bS(O)_p R_d 、-NR_bC(O)NR_cR_c、-NR_bS(O)_pNR_cR_c、-S(O)_p R_b 、-S(O)_pNR_cR_c或-C(O)NR_b(CH₂)₁₋₃NR_cR_c;

每个 R_a 独立地为卤素、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、 C_{1-3} 烷基、氟 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、氟 C_{1-3} 烷氧基、-C(O)OH、-CH₂C(O)OH、-C(O)(C_{1-3} 烷基)、-C(O)O(C_{1-4} 烷基)、-OC(O)(C_{1-3} 烷基)、-NH(C_{1-3} 烷基)、-N(C_{1-3} 烷基)₂、-C(O)NH(C_{1-3} 烷基)、-OC(O)NH(C_{1-3} 烷基)、-NHC(O)NH(C_{1-3} 烷基)、-C(=NH)(NH₂)、 C_{3-7} 碳环基、芳基、5-7元杂环基、单环或二环杂芳基、-O(芳基)、-O(苄基)、-O(杂环基)、-S(C_{1-3} 烷基)、-S(芳基)、-S(杂环基)、-S(O)(芳基)、-S(O)(杂环基)、S(O)₂(芳基)、-S(O)₂(杂环基)、-NHS(O)₂(芳基)、-NHS(O)₂(杂环基)、-NHS(O)₂NH(芳基)、-NHS(O)₂NH(杂环基)、-NH(芳基)-NH(杂环基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(C_{1-3} 烷基)、-NHC(O)(杂环基)、-OC(O)(芳基)、-OC(O)(杂环基)、-NHC(O)NH(芳基)、-NHC(O)NH(杂环基)、-OC(O)O(C_{1-3} 烷基)、-OC(O)O(芳基)、-OC(O)O(杂环基)、-OC(O)NH(芳基)、-OC(O)NH(杂环基)、-NHC(O)O(芳基)、-NHC(O)O(杂环基)、-NHC(O)O(C_{1-3} 烷基)、-C(O)NH(芳基)、-C(O)NH(杂环基)、-C(O)O(芳基)、-C(O)O(杂环基)、-N(C_{1-3} 烷基)S(O)₂(芳基)、-N(C_{1-3} 烷基)S(O)₂(杂环基)、-N(C_{1-3} 烷基)S(O)₂NH(芳基)、-N(C_{1-3} 烷基)S(O)₂NH(杂环基)、-N(C_{1-3} 烷基)(芳基)、-N(C_{1-3} 烷基)(杂环基)、-N(C_{1-3} 烷基)C(O)(芳基)、-N(C_{1-3} 烷基)C(O)(杂环基)、-N(C_{1-3} 烷基)C(O)NH(芳基)、-(CH₂)₀₋₃C(O)NH(杂环基)、-OC(O)N(C_{1-3} 烷基)(芳基)、-OC(O)N(C_{1-3} 烷基)(杂环基)、-N(C_{1-3} 烷基)C(O)O(芳基)、-N(C_{1-3} 烷基)C(O)O(杂环基)、-C(O)N(C_{1-3} 烷基)(芳基)、-C(O)N(C_{1-3} 烷基)(杂环基)、-NHS(O)₂N(C_{1-3} 烷基)(芳基)、-NHS(O)₂N(C_{1-3} 烷基)(杂环基)、-NHP(O)₂N(C_{1-3} 烷基)(芳基)、-NHC(O)N(C_{1-3} 烷基)(芳基)、-NHC(O)N(C_{1-3} 烷基)(杂环基)、-N(C_{1-3} 烷基)S(O)₂N(C_{1-3} 烷基)(芳基)、-N(C_{1-3} 烷基)S(O)₂N(C_{1-3} 烷基)(杂环基)、-N(C_{1-3} 烷基)C(O)N(C_{1-3} 烷基)(芳基)、-N(C_{1-3} 烷基)C(O)N(C_{1-3} 烷基)(杂环基)或-Si(C_{1-3} 烷基)₃;

每个 R_b 独立地为H、经0至6个 R_f 取代的 C_{1-6} 烷基、经0至6个 R_f 取代的 C_{3-7} 环烷基、经0至6个 R_f 取代的杂环烷基、经0至3个 R_f 取代的芳基或经0至3个 R_f 取代的单环或二环杂芳基;

每个 R_c 独立地为H、经0至6个 R_f 取代的 C_{1-6} 烷基、经0至6个 R_f 取代的 C_{3-7} 环烷基、经0至6个 R_f 取代的杂环烷基、经0至3个 R_f 取代的芳基或经0至3个 R_f 取代的单环或二环杂芳基;或当连接到同一氮时,两个 R_c 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 R_g 取代的4-8元杂环;

每个 R_d 独立地为H、经0至6个 R_f 取代的 C_{1-6} 烷基、经0至6个 R_f 取代的 C_{3-7} 环烷基、经0至6个 R_f 取代的杂环烷基、经0至3个 R_f 取代的芳基或经0至3个 R_f 取代的单环或二环杂芳基;

每个 R_e 独立地为H、经0至6个 R_f 取代的 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、经0至6个 R_f 取代的 C_{3-7} 环

烷基、经0至6个 R_f 取代的杂环烷基、经0至3个 R_f 取代的芳基或经0至3个 R_f 取代的单环或二环杂芳基；

每个 R_f 独立地为H、卤素、-OH、-CN、经0至6个 R_a 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、经0至6个 R_a 取代的 C_{3-7} 环烷基、经0至6个 R_a 取代的杂环烷基、经0至3个 R_a 取代的芳基或经0至3个 R_a 取代的单环或二环杂芳基；

每个 R_g 独立地为H、F、-OH、-CN、 C_{1-3} 烷基、-CF₃或苯基；

每个p独立地为0、1或2；和

每个R独立地为0、1、2、3或4。

2. 权利要求1的化合物或其盐，其中：

W为-(CR₃R₃)₂-、-Y-CR₃R₃-或-CR₃R₃-Y-。

3. 权利要求1的化合物或其盐，其中：

W为-(CR₃R₃)₃-、-Y-(CR₃R₃)₂-、-CR₃R₃-Y-CR₃R₃-或-(CR₃R₃)₂-Y-。

4. 权利要求1的化合物或其盐，其中：

W为-(CR₃R₃)₄-、-Y-(CR₃R₃)₃-、-CR₃R₃-Y-(CR₃R₃)₂-、-(CR₃R₃)₂-Y-CR₃R₃-、-(CR₃R₃)₃-Y-或-Y-(CR₃R₃)₂-Y-。

5. 权利要求1的化合物或其盐，其中：

W为-(CR₃R₃)₅-、-Y-(CR₃R₃)₄-、-CR₃R₃-Y-(CR₃R₃)₃-、-(CR₃R₃)₂-Y-(CR₃R₃)₂-、-(CR₃R₃)₃-Y-CR₃R₃-、-(CR₃R₃)₄-Y-、-Y-(CR₃R₃)₃-Y-、-CR₃R₃-Y-(CR₃R₃)₂-Y-或-Y-(CR₃R₃)₂-Y-CR₃R₃-。

6. 权利要求1的化合物或其盐，其中每个R₃独立地为H、F、-OH、-CH₃、-CF₃或吡啶基。

7. 权利要求1的化合物或其盐，其中：

W为-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂O-、-CH(OH)CH₂O-、-C(CH₃)(OH)CH₂O-、-C(OH)(吡啶基)CH₂O-、-CH₂CH₂NH-、-CHFCH₂NH-或-CH(OH)CH₂NH-；

R₁为苯基、吡啶基或嘧啶基，其各自经1至2个独立地选自C1、-CH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(CH₂CH₃)₂OH、-C(CH₃)(CH₂CH₃)OH、-CH(CH₃)OCH₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH₂C(CH₃)₃、-OCH₂CH(CH₃)₂、-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂C(CH₃)₂OH、-OCH₂(甲氧基苯基)、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)、-C(O)NH₂、-C(O)(吗啉基)、-C(O)(甲氧基氮杂环丁烷基)、-C(O)NH(环丙基)、羟基环丙基、吗啉基和羧基甲基哌嗪基的取代基取代；

R₂为H；

R₅为经1至2个独立地选自F、Cl、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCHF₂和-OCF₃的取代基取代的苯基；

R₆为H或-CH₃；和

R₈为H。

8. 权利要求1的化合物或其盐，其中所述化合物为：(+/-)-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪(1)；(+/-)-2-(4-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯基)丙-2-醇(2)；(+/-)-2-(5-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(3)；(+/-)-顺和反-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(4和5)；顺-(6R,9R)-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-

基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(6); 顺-(6S,9S)-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(7); (+/-)-顺-2-(4-(6S,9S)-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-氟-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 苯基) 丙-2-醇(8); (+/-)-反-2-(4-(9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-氟-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 苯基) 丙-2-醇(9); (+/-)-顺-2-(5-(9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-氟-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 嘧啶-2-基) 丙-2-醇(10); (+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-氟-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪(11); 顺-(1S,4S)-2-(4-(9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-氟-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 苯基) 丙-2-醇(12); 顺-(1R,4R)-2-(4-(9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-氟-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 苯基) 丙-2-醇(13); 反-(6R,9S)-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(14); 反-(6S,9R)-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(15); 顺-(6R,9S)-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(16); 9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(2-(2-羟基丙-2-基) 嘧啶-5-基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(17); (4-(9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-羟基-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 苯基) (3-甲氧基氮杂环丁-1-基) 甲酮(18); (4-(9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-羟基-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 苯基) (吗啉代) 甲酮(19); N-环丙基-4-(9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-羟基-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 苯甲酰胺(20); N-环丙基-5-(9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-羟基-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 吡啶-2-甲酰胺(21); 2-(4-(5-(9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-羟基-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 嘧啶-2-基) 哌嗪-1-基) 乙酸(22); (+/-)-反-9-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(23); (+/-)-反-9-(2-乙基苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(24); (+/-)-顺-9-(2-乙基苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(25); 2-(4-(2-羟基丙-2-基) 苯基)-9-(2-(三氟甲氧基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(26); (+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(4-异丁氧基苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(27); (+/-)-反-9-(5-氯-2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(28); (+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(4-(2-羟基-2-甲基丙氧基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(29); (+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧基苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(30); (+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(4-乙氧基苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(31); (+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(4-异丙氧基苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':

4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(32);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-丙氧基苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(33);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(34);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(1-乙氧基乙基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(35);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(1-羟基环丙基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(36);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-((2-甲氧基苄基)氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(37);(+/-)-反-9-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(38);(+/-)-顺-9-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(39);(+/-)-顺-4-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6-羟基-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-N-甲基苯磺酰胺(40);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(41);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(新戊基氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(42);(+/-)-顺-9-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(43);(+/-)-反-9-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(44);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-吗啉代苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(45);(+/-)-顺-4-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6-羟基-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯磺酰胺(46);(+/-)-顺-(2-氯-4-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6-羟基-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯基)(吗啉代)甲酮(47);(+/-)-顺-2-氯-4-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6-羟基-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯甲酰胺(48);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(3-羟基戊-3-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(49);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丁-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(50);(+/-)-反-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(51);(+/-)-反-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(52);(+/-)-反-9-(2,5-二甲基苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(53);(+/-)-顺-9-(5-氯-2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(54);(+/-)-反-9-(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(55);(+/-)-反-9-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(56);rac-(6S,9S)-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(57);顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇

(58); 9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6-甲基-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(59); 9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6-(吡啶-4-基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(60); 顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(61); 顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(61); 2-(4-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯基)丙-2-醇(62); 2-(5-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(63); 或9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪(64)。

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

10. 权利要求1的化合物,其用于治疗炎性疾病或自身免疫性疾病的疗法中。

11. 权利要求10的化合物,其中所述疾病选自克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、移植物抗宿主病、同种异体移植排斥、慢性阻塞性肺病、格雷夫斯病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、皮肤狼疮、银屑病、冷吡啶相关周期综合征、TNF受体相关周期综合征、家族性地中海热、成人发作斯蒂尔病、全身性发作青少年特发性关节炎、多发性硬化、神经性疼痛、痛风和痛风性关节炎。

12. 权利要求1的化合物在制备用于治疗炎性疾病或自身免疫性疾病的药物中的用途。

用作TNF抑制剂的三环杂环化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年3月18日提交的美国申请62/134,779的权益,其全部内容并入本文。

技术领域

[0003] 本发明大体上涉及用作TNF α 信号传导调节剂的三环杂环化合物。本文提供的是三环杂环化合物、包含所述化合物的组合物及其使用方法。本发明进一步涉及含有至少一种本发明化合物的药物组合物,其用于治疗与TNF α 活性相关的病症,包括炎症性疾病和自身免疫性疾病。

背景技术

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

[0005] 基于其生理和病理生理功能,TNF和TNFSF配体涉及许多炎性和自身免疫性疾病的发病机制(参见例如Keystone,E.C.等人,J.Rheumatol.,37:27-39(2010);和Sedger,L.M.等人,Cytokine Growth Factor Rev.,25(4):453-472(2014))。迄今为止,许多TNF α 调节剂已经得到开发和可商购获得。临床证实的针对TNF α 的基于蛋白质的治疗剂的作用机制是作为抑制TNF α 与TNFR1和TNFR2结合的竞争性拮抗剂。这些药物包括TNF α 特异性抗体,包括阿达木单抗、戈利木单抗、赛妥珠单抗(certolizumab pegol)和英夫利昔单抗。用于治疗TNF α 介导的病症的另一种批准的药物是依那西普,其是一种免疫球蛋白分子和TNFR2胞外域的嵌合体,其也防止TNF α 与细胞受体结合。

[0006] 作为人TNF α 活性的调节剂,该三环杂环化合物有益于治疗和/或预防许多人类疾病。这些包括炎性和自身免疫性疾病、神经和神经变性疾病、疼痛和伤害性感受障碍、心血管疾病、代谢紊乱、眼部疾病和肿瘤疾病。

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

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

[0009] 本发明涉及一类新的三环杂环化合物,其被认为是TNF α 活性的有效抑制剂。这些化合物经提供可用作具有期望稳定性、生物利用度、治疗指数和对其可药性(drugability)

重要的毒性值的药物。

发明内容

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0019] 本发明的这些和其他特征将随着本公开继续以扩展形式进行阐述。

附图说明

[0020] 本发明通过参考下面描述的附图进行说明。

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

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

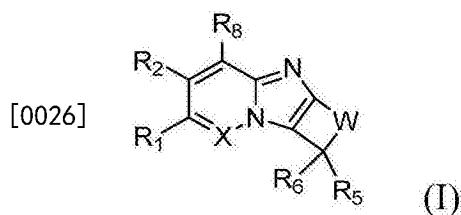
[0023] 图3显示式(IV-a)、式(IV-b)、式(IV-c)、式(IV-d)、式(IV-e)和式(IV-f)的化合物的结构。

[0024] 图4显示式(V-a)、式(V-b)、式(V-c)、式(V-d)、式(V-e)、式(V-f)、式(V-g)、式(V-

h) 和式 (V-i) 的化合物的结构。

具体实施方式

[0025] 本发明的第一方面提供至少一种式 (I) 的化合物



[0027] 或其盐, 其中:

[0028] X为N;

[0029] W为:

[0030] (i) $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_{2-5}-$;

[0031] (ii) $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_x-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_y-$; 或

[0032] (iii) $-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_{2-3}-\text{Y}-$, $-\text{CR}_3\text{R}_3-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2-\text{Y}-$ 或 $-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2-\text{Y}-\text{CR}_3\text{R}_3-$;

[0033] 每个Y独立地为O、NR₄或S(O)_p;

[0034] x为0、1、2、3或4;

[0035] y为0、1、2、3或4, 条件是(x+y)为1、2、3或4;

[0036] R₁为H、R_{1a}、卤代C₁₋₆烷基、经0至6个R_{1a}取代的C₂₋₆烯基、经0至4个R_{1a}取代的C₂₋₆炔基、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的3-14元碳环基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的芳基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的5-7元杂环基) 或 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的单环或二环杂芳基);

[0037] R₂为H、卤素、-CN、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、经0至6个R_{1a}取代的C₁₋₆烷基、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OR}_e$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的3-14元碳环基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的芳基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的5-7元杂环基) 或 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的单环杂芳基);

[0038] 每个R₃独立地为H、卤素、-CN、-OH、-OCF₃、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OR}_e$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{OC}(\text{O})\text{OR}_d$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{R}_d$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{OR}_d$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{NR}_b\text{S}(\text{O})_p\text{R}_d$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的3-14元碳环基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的芳基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的5-7元杂环基) 或 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的单环或二环杂芳基); 或两个R₃与它们所连接的碳原子一起形成C=O、C=NOR_b、螺碳环基或螺杂环基;

[0039] 每个R₄独立地为H、经0至6个R_{1a}取代的C₁₋₆烷基、经0至6个R_{1a}取代的C₃₋₇环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的3-14元碳环基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的芳基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的5-7元杂环基) 或 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的单环杂芳基);

[0040] R₅为 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的3-14元碳环基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的芳基)、 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的5-10元杂环基) 或 $-(\text{CR}_g\text{R}_g)_r$ (经0至3个R_{1a}取代的单环

或二环杂芳基)；

[0041] R_6 为H、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基；

[0042] R_6 为H、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基；

[0043] 或 R_5 和 R_6 与它们所连接的碳原子一起形成5至6元螺碳环或螺杂环，其各自经0至6个 R_{5a} 取代；

[0044] 每个 R_{5a} 独立地选自H、卤素、-CN、-OH、 C_{1-3} 烷基、氟 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基；或连接到螺碳环或螺杂环的相邻碳原子的两个 R_{5a} 与它们所连接的碳原子一起形成苯并环，所述苯并环经0至4个 R_f 取代；或连接到螺碳环或螺杂环的同一碳原子的两个 R_{5a} 形成=O；

[0045] R_8 为H、卤素、-CN、卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

[0046] 每个 R_{1a} 独立地为F、Cl、-CN、经0至6个 R_a 取代的 C_{1-6} 烷基、经0至6个 R_a 取代的 C_{3-6} 环烷基、经0至6个 R_a 取代的 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-3} 烷氧基、经0至6个 R_a 取代的杂环烷基、经0至6个 R_a 取代的芳基、经0至6个 R_a 取代的单环或二环杂芳基、-OCH₂ (经0至6个 R_a 取代的芳基)、-C(O) R_b 、-C(O) OR_b、-C(O) NR_cR_c、-OC(O) R_b 、-OC(O) NR_cR_c、-OC(O) OR_d、-NR_cR_c、-NR_bC(O) R_d 、-NR_bC(O) OR_d、-NR_bS(O)_pR_d、-NR_bC(O) NR_cR_c、-NR_bS(O)_pNR_cR_c、-S(O)_pR_b、-S(O)_pNR_cR_c或-C(O) NR_b(CH₂)₁₋₃NR_cR_c；

[0047] 每个 R_a 独立地为卤素、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、 C_{1-3} 烷基、氟 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、氟 C_{1-3} 烷氧基、-C(O) OH、-CH₂C(O) OH、-C(O) (C_{1-3} 烷基)、-C(O) O (C_{1-4} 烷基)、-OC(O) (C_{1-3} 烷基)、-NH (C_{1-3} 烷基)、-N (C_{1-3} 烷基)₂、-C(O) NH (C_{1-3} 烷基)、-OC(O) NH (C_{1-3} 烷基)、-NHC(O) NH (C_{1-3} 烷基)、-C(=NH) (NH₂)、 C_{3-7} 碳环基、芳基、5-7元杂环基、单环或二环杂芳基、-O (芳基)、-O (苄基)、-O (杂环基)、-S (C_{1-3} 烷基)、-S (芳基)、-S (杂环基)、-S(O) (芳基)、-S(O) (杂环基)、S(O)₂ (芳基)、-S(O)₂ (杂环基)、-NHS(O)₂ (芳基)、-NHS(O)₂ (杂环基)、-NHS(O)₂NH (芳基)、-NHS(O)₂NH (杂环基)、-NH (芳基)-NH (杂环基)、-NHC(O) (芳基)、-NHC(O) (C_{1-3} 烷基)、-NHC(O) (杂环基)、-OC(O) (芳基)、-OC(O) (杂环基)、-NHC(O) NH (芳基)、-NHC(O) NH (杂环基)、-OC(O) O (C_{1-3} 烷基)、-OC(O) O (芳基)、-OC(O) O (杂环基)、-OC(O) NH (芳基)、-OC(O) NH (杂环基)、-NHC(O) O (芳基)、-NHC(O) O (杂环基)、-NHC(O) O (C_{1-3} 烷基)、-C(O) NH (芳基)、-C(O) NH (杂环基)、-C(O) O (芳基)、-C(O) O (杂环基)、-N (C_{1-3} 烷基) S(O)₂ (芳基)、-N (C_{1-3} 烷基) S(O)₂ (杂环基)、-N (C_{1-3} 烷基) S(O)₂NH (芳基)、-N (C_{1-3} 烷基) S(O)₂NH (杂环基)、-N (C_{1-3} 烷基) (芳基)、-N (C_{1-3} 烷基) (杂环基)、-N (C_{1-3} 烷基) C(O) (芳基)、-N (C_{1-3} 烷基) C(O) (杂环基)、-N (C_{1-3} 烷基) C(O) NH (芳基)、-(CH₂)₀₋₃C(O) NH (杂环基)、-OC(O) N (C_{1-3} 烷基) (芳基)、-OC(O) N (C_{1-3} 烷基) (杂环基)、-N (C_{1-3} 烷基) C(O) O (芳基)、-N (C_{1-3} 烷基) C(O) O (杂环基)、-C(O) N (C_{1-3} 烷基) (芳基)、-C(O) N (C_{1-3} 烷基) (杂环基)、-NHS(O)₂N (C_{1-3} 烷基) (芳基)、-NHS(O)₂N (C_{1-3} 烷基) (杂环基)、-NHP(O)₂N (C_{1-3} 烷基) (芳基)、-NHC(O) N (C_{1-3} 烷基) (芳基)、-NHC(O) N (C_{1-3} 烷基) (杂环基)、-N (C_{1-3} 烷基) S(O)₂N (C_{1-3} 烷基) (芳基)、-N (C_{1-3} 烷基) S(O)₂N (C_{1-3} 烷基) (杂环基)、-N (C_{1-3} 烷基) C(O) N (C_{1-3} 烷基) (芳基)、-N (C_{1-3} 烷基) C(O) N (C_{1-3} 烷基) (杂环基)或-Si (C_{1-3} 烷基)₃；

[0048] 每个 R_b 独立地为H、经0至6个 R_f 取代的 C_{1-6} 烷基、经0至6个 R_f 取代的 C_{3-7} 环烷基、经0至6个 R_f 取代的杂环烷基、经0至3个 R_f 取代的芳基或经0至3个 R_f 取代的单环或二环杂芳基；

[0049] 每个 R_c 独立地为H、经0至6个 R_f 取代的 C_{1-6} 烷基、经0至6个 R_f 取代的 C_{3-7} 环烷基、经0至6个 R_f 取代的杂环烷基、经0至3个 R_f 取代的芳基或经0至3个 R_f 取代的单环或二环杂芳基；

或当连接到同一氮时,两个R_c与它们所连接的氮原子一起形成任选经R_g取代的4-8元杂环;

[0050] 每个R_d独立地为H、经0至6个R_f取代的C₁₋₆烷基、经0至6个R_f取代的C₃₋₇环烷基、经0至6个R_f取代的杂环烷基、经0至3个R_f取代的芳基或经0至3个R_f取代的单环或二环杂芳基;

[0051] 每个R_e独立地为H、经0至6个R_f取代的C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₃烷基、经0至6个R_f取代的C₃₋₇环烷基、经0至6个R_f取代的杂环烷基、经0至3个R_f取代的芳基或经0至3个R_f取代的单环或二环杂芳基;

[0052] 每个R_f独立地为H、卤素、-OH、-CN、经0至6个R_a取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₃烷氧基、经0至6个R_a取代的C₃₋₇环烷基、经0至6个R_a取代的杂环烷基、经0至3个R_a取代的芳基或经0至3个R_a取代的单环或二环杂芳基;

[0053] 每个R_g独立地为H、F、-OH、-CN、C₁₋₃烷基、-CF₃或苯基;

[0054] 每个p独立地为0、1或2;并且

[0055] 每个R独立地为0、1、2、3或4。

[0056] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为-(CR₃R₃)₂-;并且X、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式(II-a)的化合物的结构。

[0057] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为-Y-CR₃R₃-;并且X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式(II-b)的化合物的结构。

[0058] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为-CR₃R₃-Y-;并且X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式(II-c)的化合物的结构。

[0059] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为-Y-CR₃R₃-或-CR₃R₃-Y-;并且X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式(II-b)和式(II-c)的化合物的结构。

[0060] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为-(CR₃R₃)₃-;并且X、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式(III-a)的化合物的结构。

[0061] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为-Y-(CR₃R₃)₂-;并且X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式(III-b)的化合物的结构。

[0062] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为-(CR₃R₃)-Y-(CR₃R₃)-;并且X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式(III-c)的化合物的结构。

[0063] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为-(CR₃R₃)₂-Y-;并且X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式(III-d)的化合物的结构。

[0064] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为-Y-(CR₃R₃)₂-、-(CR₃R₃)-Y-(CR₃R₃)-或-(CR₃R₃)₂-Y-;并且X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式(III-b)、式(III-c)和式(III-d)的化合物的结构。

[0065] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为-(CR₃R₃)₄-;并且X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式(IV-a)的化合物的结构。

[0066] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为-Y-(CR₃R₃)₃-;并且X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式(IV-b)的化合物的结构。

[0067] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为-CR₃R₃-Y-(CR₃R₃)₂-;并且X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式(IV-c)的化合物的结

构。

[0068] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中W为 $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-Y-}\text{CR}_3\text{R}_3\text{-}$; 并且X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式 (IV-d) 的化合物的结构。

[0069] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中W为 $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_3\text{-Y-}$; 并且X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式 (IV-e) 的化合物的结构。

[0070] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中W为 $\text{-Y-}(\text{CR}_3\text{R}_3)_3\text{-}$ 、 $\text{-CR}_3\text{R}_3\text{-Y-}(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-}$ 、 $\text{-}(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-Y-}\text{CR}_3\text{R}_3\text{-}$ 或 $\text{-}(\text{CR}_3\text{R}_3)_3\text{-Y-}$; 并且X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式 (IV-b)、式 (IV-c)、式 (IV-d) 和式 (IV-e) 的化合物的结构。

[0071] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中W为 $\text{-Y-}(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-Y-}$; 并且X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式 (IV-f) 的化合物的结构。

[0072] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中W为 $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_5\text{-}$; 并且X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式 (V-a) 的化合物的结构。

[0073] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中W为 $\text{-Y-}(\text{CR}_3\text{R}_3)_4\text{-}$; 并且X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式 (V-b) 的化合物的结构。

[0074] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中W为 $\text{-CR}_3\text{R}_3\text{-Y-}(\text{CR}_3\text{R}_3)_3\text{-}$; 并且X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式 (V-c) 的化合物的结构。

[0075] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中W为 $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-Y-}(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-}$; 并且X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式 (V-d) 的化合物的结构。

[0076] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中W为 $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_3\text{-Y-}\text{CR}_3\text{R}_3\text{-}$; 并且X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式 (V-e) 的化合物的结构。

[0077] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中W为 $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_4\text{-Y-}$; 并且X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式 (V-f) 的化合物的结构。

[0078] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中W为 $\text{-Y-}(\text{CR}_3\text{R}_3)_4\text{-}$ 、 $\text{-CR}_3\text{R}_3\text{-Y-}(\text{CR}_3\text{R}_3)_3\text{-}$ 、 $\text{-}(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-Y-}(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-}$ 、 $\text{-}(\text{CR}_3\text{R}_3)_3\text{-Y-}\text{CR}_3\text{R}_3\text{-}$ 或 $\text{-}(\text{CR}_3\text{R}_3)_4\text{-Y-}$; 并且X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式 (V-b)、式 (V-c)、式 (V-d)、式 (V-e) 和式 (V-f) 的化合物的结构。

[0079] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中W为 $\text{-Y-}(\text{CR}_3\text{R}_3)_3\text{-Y-}$; 并且X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式 (V-g) 的化合物的结构。

[0080] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中W为 $\text{-CR}_3\text{R}_3\text{-Y-}(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-Y-}$; 并且X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式 (V-h) 的化合物的结构。

[0081] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中W为 $\text{-Y-}(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-Y-}\text{CR}_3\text{R}_3\text{-}$; 并且X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式 (V-i) 的化合物的结构。

[0082] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中W为 $-(\text{CR}_3\text{R}_3)_2\text{-}_5\text{-}$; 并且X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式 (II-a)、式 (III-a)、式 (IV-a) 和式 (V-a) 的结构。

[0083] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为 $-(CR_3R_3)_x-Y-(CR_3R_3)_y-$;并且X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式(II-b)、式(II-c)、式(III-b)、式(III-c)、式(III-d)、式(IV-b)、式(IV-c)、式(IV-d)、式(IV-e)、式(V-b)、式(V-c)、式(V-d)、式(V-e)和式(V-f)的结构。

[0084] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为 $-Y-(CR_3R_3)_{2-3}-Y-$ 、 $-CR_3R_3-Y-(CR_3R_3)_2-Y-$ 或 $-Y-(CR_3R_3)_2-Y-CR_3R_3-$;并且X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式(IV-f)、式(V-g)、式(V-h)和式(V-i)的结构。

[0085] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为 $-(CR_3R_3)_2-$ 、 $-Y-CR_3R_3-$ 或 $-CR_3R_3-Y-$;并且X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。在该实施方案中包括式(II-a)、式(II-b)和式(II-c)的化合物。

[0086] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为 $-(CR_3R_3)_3-$ 、 $-Y-(CR_3R_3)_2-$ 、 $-CR_3R_3-Y-CR_3R_3-$ 或 $-(CR_3R_3)_2-Y-$;并且X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。在该实施方案中包括式(III-a)、式(III-b)、式(III-c)和式(III-d)的化合物。

[0087] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为 $-(CR_3R_3)_4-$ 、 $-Y-(CR_3R_3)_3-$ 、 $-CR_3R_3-Y-(CR_3R_3)_2-$ 、 $-(CR_3R_3)_2-Y-CR_3R_3-$ 、 $-(CR_3R_3)_3-Y-$ 或 $-Y-(CR_3R_3)_2-Y-$;并且X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。在该实施方案中包括式(IV-a)、式(IV-b)、式(IV-c)、式(IV-d)、式(IV-e)和式(IV-f)的化合物。

[0088] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为 $-(CR_3R_3)_5-$ 、 $-Y-(CR_3R_3)_4-$ 、 $-CR_3R_3-Y-(CR_3R_3)_3-$ 、 $-(CR_3R_3)_2-Y-(CR_3R_3)_2-$ 、 $-(CR_3R_3)_3-Y-CR_3R_3-$ 、 $-(CR_3R_3)_4-Y-$ 、 $-Y-(CR_3R_3)_3-Y-$ 、 $-CR_3R_3-Y-(CR_3R_3)_2-Y-$ 或 $-Y-(CR_3R_3)_2-Y-CR_3R_3-$;并且X、Y、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。在该实施方案中包括式(V-a)、式(V-b)、式(V-c)、式(V-d)、式(V-e)、式(V-f)、式(V-g)、式(V-h)和式(V-i)的化合物。

[0089] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为 $-(CR_3R_3)_x-Y-(CR_3R_3)_y-$;Y为O;并且X、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₈、x和y在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式(II-b)、式(II-c)、式(III-b)、式(III-c)、式(III-d)、式(IV-b)、式(IV-c)、式(IV-d)、式(IV-e)、式(V-b)、式(V-c)、式(V-d)、式(V-e)和式(V-f)的结构。

[0090] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为 $-(CR_3R_3)_x-Y-(CR_3R_3)_y-$;Y为NR₄;并且X、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₈、x和y在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式(II-b)、式(II-c)、式(III-b)、式(III-c)、式(III-d)、式(IV-b)、式(IV-c)、式(IV-d)、式(IV-e)、式(V-b)、式(V-c)、式(V-d)、式(V-e)和式(V-f)的结构。

[0091] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为 $-(CR_3R_3)_x-Y-(CR_3R_3)_y-$;Y为S(O)_p;并且X、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、R₈、p、x和y在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式(II-b)、式(II-c)、式(III-b)、式(III-c)、式(III-d)、式(IV-b)、式(IV-c)、式(IV-d)、式(IV-e)、式(V-b)、式(V-c)、式(V-d)、式(V-e)和式(V-f)的结构。

[0092] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为 $-Y-(CR_3R_3)_{2-3}-Y-$ 、 $-CR_3R_3-Y-(CR_3R_3)_2-Y-$ 或 $-Y-(CR_3R_3)_2-Y-CR_3R_3-$;每个Y为O;并且X、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式(IV-f)、式(V-g)、式(V-h)和式(V-i)的结构。

[0093] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中W为 $-Y-(CR_3R_3)_{2-3}-Y-$ 、 $-CR_3R_3-Y-(CR_3R_3)_2-Y-$ 或 $-Y-(CR_3R_3)_2-Y-CR_3R_3-$;每个Y为NR₄;并且X、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆和R₈在第一方面

中定义。该实施方案的化合物具有式 (IV-f)、式 (V-g)、式 (V-h) 和式 (V-i) 的结构。

[0094] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中W为 $-Y-(CR_3R_3)_{2-3}-Y-$ 、 $-CR_3R_3-Y-(CR_3R_3)_2-Y-$ 或 $-Y-(CR_3R_3)_2-Y-CR_3R_3-$; 每个Y独立地为O或 NR_4 ; 并且X、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式 (IV-f)、式 (V-g)、式 (V-h) 和式 (V-i) 的结构。

[0095] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中W为 $-Y-(CR_3R_3)_{2-3}-Y-$ 、 $-CR_3R_3-Y-(CR_3R_3)_2-Y-$ 或 $-Y-(CR_3R_3)_2-Y-CR_3R_3-$; 每个Y独立地为 $S(O)_p$; 并且X、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_8 和p在第一方面中定义。该实施方案的化合物具有式 (IV-f)、式 (V-g)、式 (V-h) 和式 (V-i) 的结构。

[0096] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中 R_1 为H、 R_{1a} 、卤代 C_{1-6} 烷基、经0至6个 R_{1a} 取代的 C_{2-6} 烯基或经0至4个 R_{1a} 取代的 C_{2-6} 炔基; 并且X、W、 R_{1a} 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。

[0097] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中 R_1 为 R_{1a} ; 并且X、W、 R_{1a} 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。

[0098] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中 R_1 为:F、Cl、Br或-CN; 并且X、W、 R_{1a} 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。

[0099] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中 R_1 为卤代 C_{1-6} 烷基、经0至6个 R_{1a} 取代的 C_{2-6} 烯基或经0至4个 R_{1a} 取代的 C_{2-6} 炔基; 并且X、W、 R_{1a} 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。

[0100] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中 R_1 为 $-(CR_gR_g)_r$ (经0至3个 R_{1a} 取代的3-14元碳环基)、 $-(CR_gR_g)_r$ (经0至3个 R_{1a} 取代的芳基)、 $-(CR_gR_g)_r$ (经0至3个 R_{1a} 取代的5-7元杂环基) 或 $-(CR_gR_g)_r$ (经0至3个 R_{1a} 取代的单环或二环杂芳基); 并且X、W、 R_{1a} 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_8 、 R_g 和r在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物, 其中R为1。在该实施方案中还包括这样的化合物, 其中 R_1 为 $-CH_2$ (经0至3个 R_{1a} 取代的3-14元碳环基)、 $-CH_2$ (经0至3个 R_{1a} 取代的芳基)、 $-CH_2$ (经0至3个 R_{1a} 取代的5-7元杂环基) 或 $-CH_2$ (经0至3个 R_{1a} 取代的单环或二环杂芳基)。

[0101] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中 R_1 为经0至3个 R_{1a} 取代的3-14元碳环基、经0至3个 R_{1a} 取代的芳基、经0至3个 R_{1a} 取代的5-7元杂环基或经0至3个 R_{1a} 取代的单环或二环杂芳基; 并且X、W、 R_{1a} 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。

[0102] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中 R_1 为 $-(CR_gR_g)_r$ (经0至3个 R_{1a} 取代的芳基) 或 $-(CR_gR_g)_r$ (经0至3个 R_{1a} 取代的单环或二环杂芳基); 并且X、W、 R_{1a} 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_8 、 R_g 和r在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物, 其中R为1。在该实施方案中还包括这样的化合物, 其中 R_1 为 $-CH_2$ (经0至3个 R_{1a} 取代的芳基) 或 $-CH_2$ (经0至3个 R_{1a} 取代的单环或二环杂芳基)。

[0103] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中 R_1 为苯基、吡啶基或嘧啶基, 其各自经1至2个独立地选自Cl、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_2CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)OH$ 、 $-CH(CH_3)OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-OCH_2$ (甲氧基苯基)、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NH(CH_3)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)$ (吗啉基)、 $-C(O)$ (甲氧基氮杂环丁烷基)、 $-C(O)NH$ (环丙基)、羟基环丙基、吗啉基和羧基甲基哌嗪基的取代基取代; 并且X、W、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。

[0104] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中 R_1 为经1至2个独立地选自 $C1$ 、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_2CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)OH$ 、 $-CH(CH_3)OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-OCH_2$ (甲氧基苯基)、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NH(CH_3)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)$ (吗啉基)、 $-C(O)$ (甲氧基氮杂环丁烷基)、 $-C(O)NH$ (环丙基)、羟基环丙基、吗啉基和羧基甲基哌嗪基的取代基取代的苯基; 并且 X 、 W 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物, 其中 R_1 为经1至2个独立地选自 $C1$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_2CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)OH$ 、 $-CH(CH_3)OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-OCH_2$ (甲氧基苯基)、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NH(CH_3)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)$ (吗啉基)、 $-C(O)$ (甲氧基氮杂环丁烷基)、 $-C(O)NH$ (环丙基)、羟基环丙基和吗啉基的取代基取代的苯基。

[0105] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中 R_1 为吡啶基或嘧啶基, 其各自经1至2个独立地选自 $C1$ 、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_2CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)OH$ 、 $-CH(CH_3)OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-OCH_2$ (甲氧基苯基)、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NH(CH_3)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)$ (吗啉基)、 $-C(O)$ (甲氧基氮杂环丁烷基)、 $-C(O)NH$ (环丙基)、羟基环丙基、吗啉基和羧基甲基哌嗪基的取代基取代; 并且 X 、 W 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物, 其中 R_1 为吡啶基或嘧啶基, 每个经选自 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)NH$ (环丙基)和羧基甲基哌嗪基的取代基取代。

[0106] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中 R_2 为 H 、卤素、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 或经0至6个 R_{1a} 取代的 C_{1-6} 烷基; 并且 X 、 W 、 R_{1a} 、 R_1 、 R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_8 在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物, 其中 R_2 为 H 、卤素、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 。在该实施方案中还包括这样的化合物, 其中 R_2 为 H 或 F 。

[0107] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中 R_2 为 $-(CR_gR_g)_rOR_e$ 、 $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$ 、 $-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b$ 、 $-(CR_gR_g)_r$ (经0至3个 R_{1a} 取代的3-14元碳环基)、 $-(CR_gR_g)_r$ (经0至3个 R_{1a} 取代的芳基)、 $-(CR_gR_g)_r$ (经0至3个 R_{1a} 取代的5-7元杂环基)或 $-(CR_gR_g)_r$ (经0至3个 R_{1a} 取代的单环杂芳基); 并且 X 、 W 、 R_1 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_{1a} 、 R_b 、 R_c 、 R_e 、 R_g 、 p 和 r 在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物, 其中 R 为1。在该实施方案中还包括这样的化合物, 其中 R_1 为 $-CH_2$ (经0至3个 R_{1a} 取代的3-14元碳环基)、 $-CH_2$ (经0至3个 R_{1a} 取代的芳基)、 $-CH_2$ (经0至3个 R_{1a} 取代的5-7元杂环基)或 $-CH_2$ (经0至3个 R_{1a} 取代的单环或二环杂芳基)。

[0108] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中每个 R_3 独立地为 H 、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CR_gR_g)_rC(O)R_b$ 、 $-(CR_gR_g)_rC(O)OR_b$ 、 $-(CR_gR_g)_rC(O)NR_cR_c$ 、 $-(CR_gR_g)_rOR_e$ 、 $-(CR_gR_g)_rOC(O)R_b$ 、 $-(CR_gR_g)_rOC(O)NR_cR_c$ 、 $-(CR_gR_g)_rOC(O)OR_d$ 、 $-(CR_gR_g)_rNR_cR_c$ 、 $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)R_d$ 、 $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)OR_d$ 、 $-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)NR_cR_c$ 、 $-(CR_gR_g)_rNR_bS(O)_pR_d$ 、 $-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b$ 、 $-(CR_gR_g)_rS(O)_pNR_cR_c$ 、 $-(CR_gR_g)_r$ (经0至3个 R_{1a} 取代的3-14元碳环基)、 $-(CR_gR_g)_r$ (经0至3个 R_{1a} 取代的芳基)、 $-(CR_gR_g)_r$ (经0至3个 R_{1a} 取代的5-7元杂环基)或 $-(CR_gR_g)_r$ (经0至3个 R_{1a} 取代的单环或二环杂芳基); 并且 X 、 W 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_{1a} 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_g 、 p 和 r 在第一方面中定义。

[0109] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中每个 R_3 独立地为 H 、卤素、 $-CN$ 、

OH、-OCF₃、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基；并且X、W、R₁、R₂、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物，其中R₃为H、-OH、-CN、-OCF₃、C₁₋₃烷基或氟C₁₋₃烷基。在该实施方案中还包括这样的化合物，其中R₃为H、-OH、-CN、-OCF₃、-CH₃和-CF₃。

[0110] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐，其中每个R₃独立地为H、-(CR_gR_g)_rC(O)R_b、-(CR_gR_g)_rC(O)OR_b、-(CR_gR_g)_rC(O)NR_cR_c、-(CR_gR_g)_rOR_e、-(CR_gR_g)_rOC(O)R_b、-(CR_gR_g)_rOC(O)NR_cR_c、-(CR_gR_g)_rOC(O)OR_d、-(CR_gR_g)_rNR_cR_c、-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)R_d、-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)OR_d、-(CR_gR_g)_rNR_bC(O)NR_cR_c、-(CR_gR_g)_rNR_bS(O)_pR_d、-(CR_gR_g)_rS(O)_pR_b或-(CR_gR_g)_rS(O)_pNR_cR_c；并且X、W、R₁、R₂、R₅、R₆、R₈、R_b、R_c、R_d、R_e、R_g、p和r在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物，其中每个R_g为H或-CH₃。

[0111] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐，其中每个R₃独立地为H、-(CR_gR_g)_r(经0至3个R_{1a}取代的3-14元碳环基)、-(CR_gR_g)_r(经0至3个R_{1a}取代的芳基)、-(CR_gR_g)_r(经0至3个R_{1a}取代的5-7元杂环基)或-(CR_gR_g)_r(经0至3个R_{1a}取代的单环或二环杂芳基)；并且X、W、R₁、R₂、R₅、R₆、R₈、R_{1a}、R_g和r在第一方面中定义。

[0112] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐，其中每个R₃独立地为H、卤素、-CN、-OH、-OCF₃、-CH₃、-CF₃或-(CR_gR_g)_r(经0至3个R_{1a}取代的单环杂芳基)；并且X、W、R₁、R₂、R₅、R₆、R₈、R_{1a}、R_g和r在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物，其中每个R₃独立地为H、F、-OH、-CH₃或吡啶基。

[0113] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐，其中两个R₃与它们所连接的碳原子一起形成C=O、C=NOR_b、螺碳环基或螺杂环基；剩余的R₃为H、-OH或-CH₃；并且X、W、R₁、R₂、R₅、R₆、R₈和R_b在第一方面中定义。

[0114] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐，其中每个R₃独立地为H、-OH或-CH₃；并且X、W、R₁、R₂、R₅、R₆和R₈在第一方面中定义。

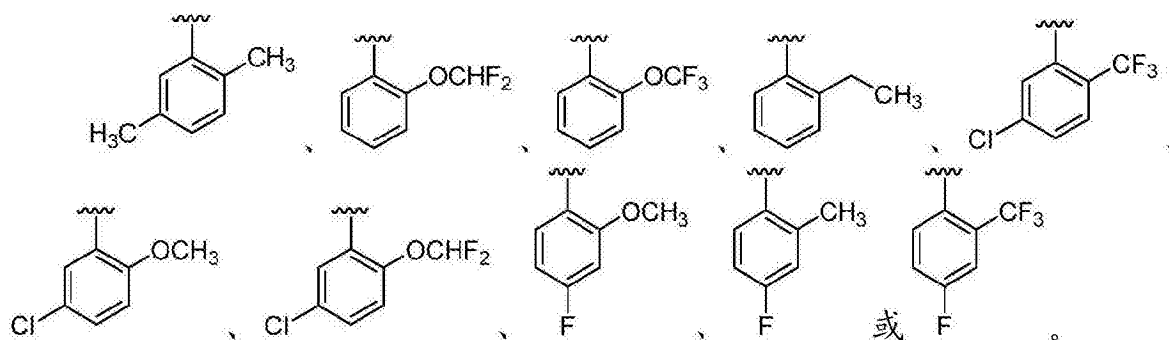
[0115] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐，其中R₅为-(CR_gR_g)_r(经0至3个R_{1a}取代的3-14元碳环基)或-(CR_gR_g)_r(经0至3个R_{1a}取代的芳基)；并且X、W、R₁、R_{1a}、R₂、R₃、R₄、R₆、R₈、R_g和r在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物，其中R₅为-(CR_gR_g)_r(经0至3个R_{1a}取代的芳基)。在该实施方案中还包括这样的化合物，其中每个R_g为H或-OH。

[0116] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐，其中R₅为-(CR_gR_g)_r(经0至3个R_{1a}取代的苯基)；并且X、W、R₁、R_{1a}、R₂、R₃、R₄、R₆、R₈、R_g和r在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物，其中R₅为-(CH₂)_r(经0至3个R_{1a}取代的苯基)。在该实施方案中还包括这样的化合物，其中R₅为经0至3个R_{1a}取代的苯基。

[0117] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐，其中R₅为经1至2个独立地选自卤素、C₁₋₃烷基、C₁₋₂氟烷基、C₁₋₂烷氧基和C₁₋₂氟烷氧基的取代基取代的苯基；并且X、W、R₁、R₂、R₃、R₄、R₆和R₈在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物，其中R₅为经1至2个独立地选自F、Cl、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCHF₂和-OCF₃的取代基取代的苯基。

[0118] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐，其中R₅为二甲基苯基、二氟甲氧基苯基、三氟甲氧基苯基、乙基苯基、氯、三氟苯基、氯、甲氧基苯基、氯、二氟甲基苯基、氟、甲氧基苯基、氟、甲基苯基、或氟、三氟甲基苯基；并且W、X、R₁、R₂、R₃、R₆和R₈在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物，其中R₅为：

[0119]



[0120] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中 R_5 为 $-(CR_gR_g)_r$ (经0至3个 R_{1a} 取代的5-10元杂环基)或 $-(CR_gR_g)_r$ (经0至3个 R_{1a} 取代的单环或二环杂芳基);并且 X 、 W 、 R_1 、 R_{1a} 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_8 、 R_g 和 r 在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中 R_5 为 $-(CR_gR_g)_r$ (经0至3个 R_{1a} 取代的单环或二环杂芳基)。在该实施方案中还包括这样的化合物,其中每个 R_g 为H。

[0121] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中 R_6 为H或 C_{1-6} 烷基;并且 X 、 W 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 和 R_8 在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中 R_6 为H或 C_{1-3} 烷基。在该实施方案中还包括这样的化合物,其中 R_6 为H或 $-CH_3$ 。

[0122] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中 R_6 为H或卤代 C_{1-6} 烷基;并且 X 、 W 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 和 R_8 在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中 R_6 为H或氟 C_{1-3} 烷基。在该实施方案中还包括这样的化合物,其中 R_6 为H或 $-CF_3$ 。

[0123] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中 R_6 为H或 $-CH_3$;并且 X 、 W 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 和 R_8 在第一方面中定义。

[0124] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中 R_6 为H;并且 X 、 W 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 和 R_8 在第一方面中定义。

[0125] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中 R_6 为 $-CH_3$;并且 X 、 W 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 和 R_8 在第一方面中定义。

[0126] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中 R_5 和 R_6 与它们所连接的碳原子一起形成5至6元螺碳环或螺杂环,其各自经0至6个 R_{5a} 取代;并且 X 、 W 、 Y 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{5a} 和 R_8 在第一方面中定义。在该实施方案中包括具有式(I-a)、式(I-b)和式(I-c)、式(I-d)、式(I-e)、式(I-f)、式(I-g)、式(I-h)、式(I-i)、式(I-j)和式(I-k)的结构化合物。

[0127] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中 R_5 和 R_6 与它们所连接的碳原子一起形成经0至6个 R_{5a} 取代的5至6元螺碳环;并且 X 、 W 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{5a} 和 R_8 在第一方面中定义。在该实施方案中包括具有式(I-a)、式(I-b)、式(I-d)、式(I-f)和式(I-i)的结构化合物。

[0128] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中 R_5 和 R_6 与它们所连接的碳原子一起形成经0至6个 R_{5a} 取代的5至6元螺碳环,其中连接至螺碳环的相邻碳原子的两个 R_{5a} 与它们所连接的碳原子一起形成苯并环,并且所述苯并经0至4个 R_f 取代;并且 X 、 W 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{5a} 、 R_8 和 R_f 在第一方面中定义。在该实施方案中包括具有式(I-d)和式(I-i)的结构化合物。

[0129] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中 R_5 和 R_6 与它们所连接的碳原子一起形成经0至6个 R_{5a} 取代的5至6元螺杂环;并且 X 、 W 、 Y 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{5a} 和 R_8 在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中螺杂环包括选自氧或氮的杂原子。在该实施方案中

还包括这样的化合物,其中螺杂环包括氧杂原子。在该实施方案中包括具有式(I-c)、式(I-e)、式(I-g)、式(I-h)、式(I-j)和式(I-k)的结构的化合物。

[0130] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中R₅和R₆与它们所连接的碳原子一起形成经0至6个R_{5a}取代的5至6元螺杂环,其中连接至螺杂环的相邻碳原子的两个R_{5a}与它们所连接的碳原子一起形成苯并环,并且所述苯并经0至4个R_f取代;并且X、W、Y、R₁、R₂、R₃、R_{5a}、R₈和R_f在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中螺杂环包括选自氧或氮的杂原子。在该实施方案中还包括这样的化合物,其中螺杂环包括氧杂原子。在该实施方案中包括具有式(I-e)、式(I-j)和式(I-k)的结构的化合物。

[0131] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中R₈为H、卤素或-CN;并且X、W、R₁、R₂、R₃、R₅和R₆在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中R₈为H、F、Cl或-CN。在该实施方案中还包括这样的化合物,其中R₈为H、F或-CN。

[0132] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中R₈为H、卤代C₁₋₆烷基或C₁₋₃烷氧基;并且X、W、R₁、R₂、R₃、R₅和R₆在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中R₈为H、卤代C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基。在该实施方案中还包括这样的化合物,其中R₈为卤代C₁₋₆烷基或C₁₋₃烷氧基。

[0133] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中R₈为H、C₁₋₆氟烷基或C₁₋₃烷氧基;并且X、W、R₁、R₂、R₃、R₅和R₆在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中R₈为H、氟C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基。在该实施方案中还包括这样的化合物,其中R₈为C₁₋₆氟烷基或C₁₋₃烷氧基。

[0134] 一个实施方案提供式(I)的化合物或其盐,其中R₈为H、F、Cl、-CN、C₁₋₂氟烷基或C₁₋₃烷氧基;并且X、W、R₁、R₂、R₃、R₅和R₆在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物,其中R₈为H、F、-CN、-CF₃或-OCH₃。在该实施方案中还包括这样的化合物,其中R₈为H、F或-CF₃。

[0135] 一个实施方案提供式(I-a)的化合物或其盐,其中X、W、R₁、R₂、R₃、R_{5a}和R₈在第一方面中定义。

[0136] 一个实施方案提供式(I-b)的化合物或其盐,其中X、W、R₁、R₂、R₃、R_{5a}和R₈在第一方面中定义。

[0137] 一个实施方案提供式(I-c)的化合物或其盐,其中X、W、Y、R₁、R₂、R₃、R_{5a}和R₈在第一方面中定义。

[0138] 一个实施方案提供式(I-d)的化合物或其盐,其中X、W、R₁、R₂、R₃、R_{5a}、R₈和R_f在第一方面中定义。

[0139] 一个实施方案提供式(I-e)的化合物或其盐,其中X、W、Y、R₁、R₂、R₃、R_{5a}、R₈和R_f在第一方面中定义。

[0140] 一个实施方案提供式(I-f)的化合物或其盐,其中X、W、R₁、R₂、R₃、R_{5a}和R₈在第一方面中定义。

[0141] 一个实施方案提供式(I-g)的化合物或其盐,其中X、W、Y、R₁、R₂、R₃、R_{5a}和R₈在第一方面中定义。

[0142] 一个实施方案提供式(I-h)的化合物或其盐,其中X、W、Y、R₁、R₂、R₃、R_{5a}和R₈在第一方面中定义。

[0143] 一个实施方案提供式(I-i)的化合物或其盐,其中X、W、R₁、R₂、R₃、R_{5a}、R₈和R_f在第一方面中定义。

方面中定义。

[0144] 一个实施方案提供式 (I-j) 的化合物或其盐, 其中X、W、Y、R₁、R₂、R₃、R_{5a}、R₈和R_f在第一方面中定义。

[0145] 一个实施方案提供式 (I-k) 的化合物或其盐, 其中X、W、Y、R₁、R₂、R₃、R_{5a}、R₈和R_f在第一方面中定义。

[0146] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中R₅和R₆与它们所连接的碳原子一起形成经0至6个R_{5a}取代的5至6元螺碳环, 其中连接至螺碳环或螺杂环的相同碳原子的两个R_{5a}形成=O; 并且X、W、R₁、R₂、R₃、R_{5a}和R₈在第一方面中定义。在该实施方案中包括式 (I-b)、式 (I-c)、式 (I-d)、式 (I-e)、式 (I-f) 和式 (I-g) 的化合物。

[0147] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中W为-(CR₃R₃)₂-; R₁为-(CR_gR_g)_r (经0至3个R_{1a}取代的单环杂芳基); 并且X、R_{1a}、R₂、R₃、R₅、R₆、R₈、R_g和r在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物, 其中R₁为吡唑基、咪唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基, 每个经0至3个R_{1a}取代。在该实施方案中还包括这样的化合物, 其中W为-CH₂CH₂-; R₁为甲氧基吡啶基; R₂为H; 每个R₃为H; 并且R₅为二甲基苯基、二氟甲氧基苯基或三氟甲氧基苯基。

[0148] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中W为-(CR₃R₃)₂-Y-; Y为NR₄; R₁为-(CR_gR_g)_r (经0至3个R_{1a}取代的单环杂芳基); 并且X、R_{1a}、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₈、R_g和r在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物, 其中R₁为吡唑基、咪唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基, 每个经0至3个R_{1a}取代。在该实施方案中还包括这样的化合物, 其中W为-CH₂CH₂NH-; R₁为甲氧基吡啶基或羟基丙基嘧啶基; R₂为H; R₃为H; R₄为H; R₅为二氟甲氧基苯基或三氟甲氧基苯基; 并且R₆为H或-CH₃。

[0149] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中W为-(CR₃R₃)₂-Y-; Y为O; R₁为-(CR_gR_g)_r (经0至3个R_{1a}取代的单环杂芳基); 并且X、R_{1a}、R₂、R₃、R₅、R₆、R₈、R_g和r在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物, 其中R₁为吡唑基、咪唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基, 每个经0至3个R_{1a}取代。在该实施方案中还包括这样的化合物, 其中W为-CH₂CH₂O-; R₁为吡啶基或嘧啶基, 每个经-CH₃、-OCH₃或-C(CH₃)₂OH取代; R₂为H; R₃为H; 并且R₅为二甲基苯基或二氟甲氧基苯基。

[0150] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中: W为-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂O-、-CH(OH)CH₂O-、-C(CH₃)(OH)CH₂O-、-C(OH)(吡啶基)CH₂O-、-CH₂CH₂NH-、-CHFCH₂NH-或-CH(OH)CH₂NH-; X为N; R₁为苯基、吡啶基或嘧啶基, 其各自经1至2个独立地选自C1、-CH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(CH₂CH₃)₂OH、-C(CH₃)(CH₂CH₃)OH、-CH(CH₃)OCH₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH₂C(CH₃)₃、-OCH₂CH(CH₃)₂、-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂C(CH₃)₂OH、-OCH₂(甲氧基苯基)、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)、-C(O)NH₂、-C(O)(吗啉基)、-C(O)(甲氧基氮杂环丁烷基)、-C(O)NH(环丙基)、羟基环丙基、吗啉基和羧基甲基哌嗪基的取代基取代; R₂为H; R₅为经1至2个独立地选自F、Cl、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCHF₂和-OCF₃的取代基取代的苯基; R₆为H或-CH₃; 并且R₈为H。

[0151] 一个实施方案提供式 (I) 的化合物或其盐, 其中所述化合物为: (+/-)-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪(1); (+/-)-2-(4-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯基)丙-2-醇(2); (+/-)-2-(5-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,7,8,

9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 嘧啶-2-基) 丙-2-醇 (3); (+/-)-顺和反-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇 (4和5); 顺-(6R,9R)-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇 (6); 顺-(6S,9S)-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇 (7); (+/-)-顺-2-(4-((6S,9S)-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-氟-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 苯基) 丙-2-醇 (8); (+/-)-反-2-(4-(9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-氟-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 苯基) 丙-2-醇 (9); (+/-)-顺-2-(5-(9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-氟-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 嘧啶-2-基) 丙-2-醇 (10); (+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-氟-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪 (11); 顺-(1S,4S)-2-(4-(9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-氟-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 苯基) 丙-2-醇 (12); 顺-(1R,4R)-2-(4-(9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-氟-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 苯基) 丙-2-醇 (13); 反-(6R,9S)-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇 (14); 反-(6S,9R)-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇 (15); 顺-(6R,9S)-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇 (16); 9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(2-(2-羟基丙-2-基) 嘧啶-5-基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇 (17); (4-(9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-羟基-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 苯基) (3-甲氧基氮杂环丁-1-基) 甲酮 (18); (4-(9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-羟基-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 苯基) (吗啉代) 甲酮 (19); N-环丙基-4-(9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-羟基-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 苯甲酰胺 (20); N-环丙基-5-(9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-羟基-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 吡啶-2-甲酰胺 (21); 2-(4-(5-(9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6-羟基-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 嘧啶-2-基) 哌嗪-1-基) 乙酸 (22); (+/-)-反-9-(4-氟-2-甲氧基苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇 (23); (+/-)-反-9-(2-乙基苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇 (24); (+/-)-顺-9-(2-乙基苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇 (25); 2-(4-(2-羟基丙-2-基) 苯基)-9-(2-(三氟甲氧基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇 (26); (+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(4-异丁氧基苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇 (27); (+/-)-反-9-(5-氯-2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇 (28); (+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(4-(2-羟基-2-甲基丙氧基) 苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇 (29); (+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-2-(4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-3-

甲氧基苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(30);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-乙氧基苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(31);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-异丙氧基苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(32);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-丙氧基苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(33);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(34);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(1-乙氧基乙基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(35);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(1-羟基环丙基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(36);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-甲氧基苄基)氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(37);(+/-)-反-9-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(38);(+/-)-顺-9-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(39);(+/-)-顺-4-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6-羟基-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-N-甲基苯磺酰胺(40);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(41);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(新戊基氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(42);(+/-)-顺-9-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(43);(+/-)-反-9-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(44);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-吗啉代苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(45);(+/-)-顺-4-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6-羟基-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯磺酰胺(46);(+/-)-顺-(2-氯-4-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6-羟基-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯基)(吗啉代)甲酮(47);(+/-)-顺-2-氯-4-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6-羟基-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯甲酰胺(48);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(3-羟基戊-3-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(49);(+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丁-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(50);(+/-)-反-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(51);(+/-)-反-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(52);(+/-)-反-9-(2,5-二甲基苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(53);(+/-)-顺-9-(5-氯-2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(54);(+/-)-反-9-(5-氯-2-(三氟甲基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(55);(+/-)-反-9-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑

并[1,2-b]哒嗪-6-醇(56);rac-(6S,9S)-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(57);顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(58);9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6-甲基-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(59);9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6-(吡啶-4-基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(60);顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(61);2-(4-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯基)丙-2-醇(62);2-(5-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(63);或9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪(64)。

[0152] 定义

[0153] 本领域普通技术人员在阅读以下详细描述后可更容易地理解本发明的特征和优势。应当了解,在单独实施方案的情形下,为了清楚起见,上文和下文所描述的本发明的某些特征也可组合形成单一实施方案。相反地,为简洁起见,描述于单一实施方案的上下文中的本发明的各种特征也可组合形成其亚组合。本文中鉴别为示例性或优选的实施方案意欲是说明性的而非限制性的。

[0154] 除非本文中另有具体陈述,否则以单数形式提及也可包括复数形式。例如,“一(a/an)”可指一个,或者一个或多个。

[0155] 本文所用的短语“化合物”是指至少一种化合物。例如,式(I)的化合物包括式(I)的化合物;以及两种或更多种式(I)的化合物。

[0156] 除非另外指明,否则具有不饱和化合价的任何杂原子假定具有足以使化合价饱和的氢原子。

[0157] 本文所阐述的定义优先于以引用的方式并入本文中的任何专利、专利申请和/或专利申请公开中所阐述的定义。

[0158] 下文列举用于描述本发明的各种术语的定义。这些定义适用于术语,因为其单独地或作为较大群组的一部分而用于整个说明书中(除非在特定情况下以其他方式加以限制)。

[0159] 在整个说明书中,本领域技术人员可选择基团及其取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0160] 根据本领域中所使用的惯例,—用于本文的结构式中以描绘部分或取代基与核心或骨架结构的连接点的键。

[0161] 本文所用的术语“卤代”和“卤素”指F、Cl、Br和I。

[0162] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0163] 术语“氨基”是指基团-NH₂。

[0164] 术语“氧代”是指基团=O。

[0165] 本文所用的术语“烷基”是指含有例如1至12个碳原子、1至6个碳原子和1至4个碳

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

[0166] 本文所用的术语“卤代烷基”意欲包括经一个或多个卤素原子取代的支链和直链饱和脂族烃基。例如,“卤代C₁₋₄烷基”意欲包括经一个或多个卤素原子取代的C₁、C₂、C₃和C₄烷基。卤代烷基的代表性实例包括但不限于-CF₃、-CCl₃、-CFC1₂和-CH₂CF₃。

[0167] 本文所用的术语“氟烷基”意欲包括经一个或多个氟原子取代的支链和直链饱和脂族烃基。例如,“氟C₁₋₄烷基”意欲包括经一个或多个氟原子取代的C₁、C₂、C₃和C₄烷基。氟烷基的代表性实例包括但不限于-CF₃和-CH₂CF₃。

[0168] 术语“氰基烷基”包括经一个或多个氰基取代的支链和直链饱和烷基。例如,“氰基烷基”包括-CH₂CN、-CH₂CH₂CN和氰基C₁₋₄烷基。

[0169] 术语“羟基烷基”包括经一个或多个羟基取代的支链和直链饱和烷基。例如,“羟基烷基”包括-CH₂OH、-CH₂CH₂OH和羟基C₁₋₄烷基。

[0170] 术语“烯基”是指含有2至12个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基。示例性的这种基团包括乙烯基或烯丙基。例如,“C₂₋₆烯基”表示具有二至六个碳原子的直链和支链烯基。

[0171] 术语“炔基”是指含有2至12个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基。示例性的这种基团包括乙炔基。例如,“C₂₋₆炔基”表示具有二至六个碳原子的直链和支链炔基。

[0172] 本文所用的术语“环烷基”是指通过从饱和环碳原子中除去一个氢原子而衍生自非芳族单环或多环烃分子的基团。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环戊基和环己基。当数字以下标形式出现在符号“C”后时,下标更具体地定义特定环烷基可含有的碳原子的数目。例如,“C₃₋₆环烷基”表示具有三至六个碳原子的环烷基。

[0173] 本文所用的术语“环烯基”是指具有一个双键的非芳族环状烃环。例如,C₅₋₆环烯基表示环戊烯基和环己烯基。

[0174] 本文所用的术语“环炔基”是指具有一个三键的非芳族环状烃环。例如,C₅₋₆环炔基表示环戊炔基和环己炔基。

[0175] 本文所用的术语“烷氧基”是指通过氧原子连接到母体分子部分的烷基,例如甲氧基 (-OCH₃)。例如,“C₁₋₃烷氧基”表示具有一至三个碳原子的烷氧基。

[0176] 术语“卤代烷氧基”和“-O(卤代烷基)”表示通过氧键 (-O-) 连接的如上定义的卤代烷基。例如,“卤代C₁₋₄烷氧基”意欲包括卤代C₁、C₂、C₃和C₄烷氧基。

[0177] 术语“氟烷氧基”和“-O(氟烷基)”表示通过氧键 (-O-) 连接的如上定义的氟烷基。例如,“氟C₁₋₄烷氧基”意欲包括氟C₁、C₂、C₃和C₄烷氧基。

[0178] 术语“碳环(carbocyclo)”或“碳环基(carbocyclyl)”可以互换使用,是指具有至少一个饱和或部分饱和的非芳族环的环状基团,其中所有环的所有原子都是碳。碳环基环可以是未取代的,或者可以含有一个或多个如化合价所允许的取代基。因此,该术语包括非芳族环,例如环烷基、环烯基和环炔基环。示例性二环碳环基包括茛满基、茛基、二氢萘基、

四氢萘基、六氢萘基、八氢萘基、十氢萘基、二环庚基、二环辛基和二环壬基。

[0179] 本文所用的术语“芳基”是指通过除去键合到芳族环上的一个氢而衍生自含有芳族环的分子的一组原子。具有两个或多个环的杂芳基必须仅包括芳族环。芳基的代表性实例包括但不限于苯基和萘基。芳环可以是未取代的,或者可以含有一个或多个如化合价所允许的取代基。

[0180] 本文所用的术语“苄基”是指其中一个氢原子被苯基取代的甲基。苯环可以是未取代的,或者可以含有一个或多个如化合价所允许的取代基。

[0181] 术语“杂原子”是指氧(O)、硫(S)和氮(N)。

[0182] 术语“杂环(heterocyclo)”或“杂环基(heterocyclyl)”可以互换使用,是指具有至少饱和或部分饱和的非芳族环并且其中一个或多个环具有至少一个杂原子(O、S或N)的环状基团,所述含杂原子的环优选具有1至3个独立地选自O、S和/或N的杂原子。这种含杂原子的基团的环可含有一个或两个氧或硫原子和/或一至四个氮原子,条件是每个环中的杂原子的总数为四个或更少,并且进一步条件是该环含有至少一个碳原子。氮和硫原子可以任选地被氧化,并且氮原子可以任选地被季铵化。杂环基可以连接在任何可用的氮或碳原子上。杂环可以是未取代的,或者可以含有一个或多个如化合价所允许的取代基。

[0183] 示例性单环杂环基包括吡咯烷基、咪唑啉基、噁唑烷基、异噁唑啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基(2-oxopyrrolodiny1)、2-氧代氮杂茺基(2-oxoazepiny1)、氮杂茺基、4-哌啶酮基、四氢吡喃基、吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉基亚砷、硫吗啉基砷、1,3-二氧杂环戊基、四氢-1,1-二氧代噻吩基、二氢异吲哚基和四氢喹啉基。

[0184] 术语“杂芳基”是指在至少一个环中具有至少一个杂原子(O、S或N)的取代和未取代的芳族5-或6-元单环基团和9-或10-元二环基团,所述含杂原子的环优选具有1、2或3个独立地选自O、S和/或N的杂原子。含杂原子的杂芳基的每个环可含有一个或两个氧或硫原子和/或一至四个氮原子,条件是每个环中的杂原子的总数为四个或更少,并且每个环具有至少一个碳原子。构成二环基团的稠环是芳族的并且可以仅含有碳原子。氮和硫原子可以任选地被氧化,并且氮原子可以任选地被季铵化。二环杂芳基必须只包括芳族环。杂芳基可以连接在任何环的任何可用的氮或碳原子上。杂芳基环系可以是未取代的或可以含有一个或多个取代基。

[0185] 示例性单环杂芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基和三嗪基。

[0186] 示例性二环杂芳基包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并间二氧杂环戊烯基(benzodioxoly1)、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氢异喹啉、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲哚基、苯并呋喃基、色酮基(chromony1)、香豆素基(coumariny1)、苯并吡喃基、噌啉基、喹喔啉基、吲唑基和吡咯并吡啶基。

[0187] 术语“螺碳环(spirocarbocyclo)”或“螺碳环基(spirocarbocyclyl)”是指通过与分子部分共享的碳环基环中的碳原子而连接到分子部分的碳环基。

[0188] 术语“螺杂环(spiroheterocyclo)”或“螺杂环基(spiroheterocyclyl)”是指通过与分子部分共享的杂环基环中的碳原子而连接到分子部分的杂环基。

[0189] 短语“药学上可接受的”在本文中用于指在合理医学判断范围内,适用于与人类和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理益处/风险相匹配的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0190] 式(I)的化合物可以无定形固体或结晶固体形式提供。可采用冻干提供呈无定形固体的式(I)的化合物。

[0191] 应进一步理解,式(I)的化合物的溶剂化物(例如水合物)也在本发明的范围内。术语“溶剂化物”意指式(I)的化合物与一个或多个溶剂分子(无论有机或无机)的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情况下,溶剂化物将能够分离,例如一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”涵盖溶液相与可分离溶剂化物。示例性溶剂化物包括水合物、乙醇化物、甲醇化物、异丙醇化物、乙腈溶剂化物和乙酸乙酯溶剂化物。溶剂化方法是本领域已知的。

[0192] 各种形式的前药是本领域公知的且描述于以下中:

[0193] a) Wermuth, C.G. 等人, *The Practice of Medicinal Chemistry*, 第31章, Academic Press (1996);

[0194] b) Bundgaard, H. 编, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985);

[0195] c) Bundgaard, H., 第5章:“Design and Application of Prodrugs”, *A Textbook of Drug Design and Development*, 第113-191页, Krogsgaard-Larsen, P. 等人编, Harwood Academic Publishers (1991); 和

[0196] d) Testa, B. 等人, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Wiley-VCH (2003)。

[0197] 另外,式(I)的化合物在其制备后可经分离和纯化以获得含有以重量计等于或大于99%的量的式(I)的化合物的组合物(“基本上纯的”),其随后如本文所述使用或配制。本文中还包括这种“基本上纯的”式(I)的化合物作为本发明的一部分。

[0198] “稳定化合物”和“稳定结构”意指足够稳固以经受自反应混合物分离至可用纯度并配制成有效治疗剂的化合物。本发明意欲体现稳定化合物。

[0199] “治疗有效量”意欲包括有效地充当TNF α 抑制剂或有效地治疗或预防自身免疫性和/或炎症疾病状态,诸如多发性硬化和类风湿性关节炎的单独本发明化合物的量或要求保护的化合物的组合的量或与其他活性成分组合的本发明化合物的量。

[0200] 本文所用的“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”涵盖治疗哺乳动物,尤其是人的疾病状态,并且包括:(a) 预防哺乳动物发生疾病状态,尤其当这种哺乳动物倾向于疾病状态但尚未诊断为具有该疾病状态时;(b) 抑制疾病状态,即阻止其发展;和/或(c) 缓解疾病状态,即引起疾病状态消退。

[0201] 本发明化合物意欲包括本发明化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数但质量数不同的那些原子。作为一般实例但非限制性地,氢的同位素包括氘(D)和氚(T)。碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。经同位素标记的本发明化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文所述的方法、使用适当经同位素标记的试剂代替以其他方式采用的未经标记的试剂来制备。例如,甲基(-CH₃)还包括氘化甲基,诸如-CD₃。

[0202] 根据式(I)的化合物可通过适用于待治疗病症的任何手段给予,其可取决于位点特异性治疗需要或待递送式(I)的化合物的量。

[0203] 本发明内还涵盖包含式(I)的化合物和一或多种无毒的药用载体和/或稀释剂和/或辅料(在本文中统称为“载体”材料)及(如果需要)其他活性成分的一类药物组合物。式(I)的化合物可通过任何合适的途径给予,优选呈适于这种途径的药物组合物形式且呈对于预期治疗有效的剂量。本发明的化合物和组合物可以含有常规的药用载体、辅料和媒介物的剂量单位制剂形式例如经口、经黏膜或肠胃外(包括血管内、静脉内、腹膜内、皮下、肌内和胸骨内)给予。例如,药用载体可含有甘露糖醇或乳糖与微晶纤维素的混合物。混合物可含有额外组分,诸如润滑剂,例如硬脂酸镁;和崩解剂,诸如交聚维酮(croscopovidone)。载体混合物可填充至明胶胶囊中或压缩为片剂。药物组合物可例如以口服剂型或输注形式给予。

[0204] 对于经口给予,药物组合物可呈例如片剂、胶囊、液体胶囊、混悬液或液体形式。药物组合物优选以含有特定量活性成分的剂量单位形式制得。例如,药物组合物可以包含约0.1至1000mg,优选约0.25至250mg,且更优选约0.5至100mg范围内的一定量的活性成分的片剂或胶囊形式提供。用于人或其他哺乳动物的合适日剂量可取决于患者的病症及其他因素而广泛变化,但可使用常规方法确定。

[0205] 本文中涵盖的任何药物组合物均可例如经由任何可接受且合适的口服制剂经口递送。示例性口服制剂包括但不限于例如片剂、糖锭、锭剂、水性和油性混悬液、可分散粉剂或颗粒剂、乳剂、硬和软胶囊、液体胶囊、糖浆剂和酏剂。意欲经口给予的药物组合物可根据本领域已知的任何方法制备以便制造意欲经口给予的药物组合物。为了提供药学上适口的制剂,本发明的药物组合物可含有至少一种选自增甜剂、矫味剂、着色剂、缓和剂、抗氧化剂和防腐剂的试剂。

[0206] 片剂可例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种适用于制造片剂的无毒的药用赋形剂混合来制备。示例性赋形剂包括但不限于例如惰性稀释剂,诸如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙和磷酸钠;成粒剂和崩解剂,诸如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉和海藻酸;粘合剂,诸如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮和阿拉伯胶;和润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。另外,片剂可为未经涂布的或通过已知技术经涂布以掩蔽口味较差药物的不良味道,或延缓活性成分在胃肠道中的崩解和吸收,从而使活性成分的作用维持较长时间段。示例性水可溶性味觉掩蔽材料包括但不限于羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。示例性延时材料包括但不限于乙基纤维素和乙酸丁酸纤维素。

[0207] 硬明胶胶囊可例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种惰性固体稀释剂,诸如碳酸钙;磷酸钙;和高岭土混合来制备。

[0208] 软明胶胶囊可例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种水可溶性载体,诸如聚乙二醇;和至少一种油介质,诸如花生油、液体石蜡和橄榄油混合来制备。

[0209] 水性混悬液可例如通过将至少一种式(I)的化合物与适用于制造水性混悬液的至少一种赋形剂混合来制备。适用于制造水性混悬液的示例性赋形剂包括但不限于例如助悬剂,诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、海藻酸、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或湿润剂,诸如天然存在的磷脂,例如卵磷脂;环氧烷与脂肪酸的缩合产物,诸如聚氧乙烯硬脂酸酯;环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,诸如十七亚乙基-氧基十六醇;环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,诸如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯;和环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物,诸如聚

乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性混悬液还可含有至少一种防腐剂,诸如对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸正丙酯;至少一种着色剂;至少一种矫味剂;和/或至少一种增甜剂,包括但不限于例如蔗糖、糖精和阿斯巴甜。

[0210] 油性混悬液可例如通过使至少一种式(I)的化合物混悬于植物油,诸如花生油;橄榄油;芝麻油;和椰子油;或矿物油,诸如液体石蜡中来制备。油性混悬液还可含有至少一种增稠剂,诸如蜂蜡;硬石蜡;和鲸蜡醇。为了提供适口的油性混悬液,可将至少一种上文已描述的增甜剂和/或至少一种矫味剂添加至油性混悬液中。油性混悬液可进一步含有至少一种防腐剂,包括但不限于例如抗氧化剂,诸如丁基化羟基茴香醚和 α -生育酚。

[0211] 可分散粉剂和颗粒剂可例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种分散剂和/或湿润剂;至少一种助悬剂;和/或至少一种防腐剂混合来制备。合适的分散剂、湿润剂和混悬剂如上文已描述。示例性防腐剂包括但不限于例如抗氧化剂,例如抗坏血酸。另外,可分散粉剂和颗粒剂还可含有至少一种赋形剂,包括但不限于例如增甜剂;矫味剂;和着色剂。

[0212] 其至少一种式(I)的化合物的乳剂可例如制备为水包油乳剂。包含式(I)的化合物的乳剂的油相可以已知方式由已知成分构成。油相可由例如但不限于以下物质提供:植物油,诸如橄榄油和花生油;矿物油,诸如液体石蜡;及其混合物。虽然该相可仅包含乳化剂,但其还可包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。合适的乳化剂包括但不限于例如天然存在的磷脂,例如大豆卵磷脂;衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的酯或偏酯,诸如脱水山梨糖醇单油酸酯;和偏酯与环氧乙烷的缩合产物,诸如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。优选地,亲水性乳化剂与充当稳定剂的亲脂性乳化剂一起包括在内。还优选包括油和脂肪两者。乳化剂与稳定剂一起或不与稳定剂一起构成所谓的乳化蜡,且蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质(base),其形成乳膏制剂的油性分散相。乳剂还可含有增甜剂、矫味剂、防腐剂和/或抗氧化剂。适用于本发明制剂中的乳化剂和乳液稳定剂包括例如Tween 60、Span 80、鲸蜡硬脂醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸钠、单独或含蜡的二硬脂酸甘油酯或本领域公知的其他物质。

[0213] 式(I)的化合物还可例如经由任何药学上可接受且合适的可注射形式静脉内、皮下和/或肌内递送。示例性可注射形式包括但不限于例如包含可接受的媒介物和溶剂的无菌水溶液,所述媒介物和溶剂诸如水、林格溶液(Ringer's solution)和等张氯化钠溶液;无菌水包油微乳液;和水性或油性混悬液。

[0214] 用于肠胃外给予的制剂可呈水性或非水性等张无菌注射溶液或混悬液形式。这些溶液和混悬液可自无菌粉剂或颗粒剂,使用针对用于经口给予的制剂所提及的一种或多种载体或稀释剂或通过使用其他合适的分散剂或湿润剂和助悬剂来制备。化合物可溶解于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、麻油、苜醇、氯化钠、西黄蓍胶和/或各种缓冲液中。其他辅料和给予模式在药物领域中广为人知。活性成分还可通过与合适的载体(包括生理盐水、右旋糖或水)或与环糊精(即CAPTISOL®)、共溶剂增溶(即丙二醇)或胶束增溶(即Tween 80)的组合物形式注射来给予。

[0215] 无菌可注射制剂还可为无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液,例如作为于1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的媒介物和溶剂中,可采用的有水、林格溶液和等张氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油常规用作溶剂或混悬介质。出于此目

的,可采用任何温和的不挥发性油,包括合成的单甘油酯或二甘油酯。另外,脂肪酸诸如油酸可用于制备注射剂。

[0216] 无菌可注射水包油微乳剂可例如通过以下制备:1)使至少一种式(I)的化合物溶解于油相,诸如大豆油与卵磷脂的混合物中;2)将含有油相的式(I)与水和甘油混合物组合;和3)处理组合以形成微乳剂。

[0217] 无菌水性或油性混悬液可根据本领域已知的方法制备。例如,无菌水性溶液或混悬液可用无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂,诸如1,3-丁二醇制备;且无菌油性混悬液可用无菌无毒可接受的溶剂或助悬介质,诸如无菌不挥发性油,例如合成的单甘油酯或二甘油酯;和脂肪酸,诸如油酸制备。

[0218] 可用于本发明的药物组合物中的药用载体、辅料和媒介物包括但不限于离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;自乳化药物递送系统(SEDSS),诸如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯;用于药物剂型的表面活性剂,诸如Tween、聚乙氧基化蓖麻油(诸如CREMOPHOR®表面活性剂(BASF))或其他类似的聚合递送基质;血清蛋白,诸如人血清白蛋白;缓冲物质,诸如磷酸盐;甘氨酸;山梨酸;山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物;水;盐或电解液,诸如硫酸鱼精蛋白;磷酸氢二钠;磷酸氢钾;氯化钠;锌盐;胶态二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;基于纤维素的物质;聚乙二醇;羧甲基纤维素钠;聚丙烯酸酯;蜡;聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物;聚乙二醇和羊毛脂。环糊精(诸如 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精)或经化学改质修饰的衍生物(诸如羟烷基环糊精,包括2-羟丙基-环糊精和3-羟丙基-环糊精)或其他溶解的衍生物也可有利地用于增强本文所述的式的化合物的递送。

[0219] 药物组合物可以呈现于可以含有一种或多种包括式(I)的化合物的单位剂型的包装或分配器装置中。包装可以例如包含金属或塑料箔,诸如泡罩包装。包装或分配器装置可以附有助于给予的说明书。

[0220] 本发明的药学活性化合物可根据药学常规方法加工以产生用于向包括人类和其他哺乳动物的患者给予的药物。药物组合物可经历常规药学操作诸如灭菌和/或可含有常规辅料,诸如防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、缓冲液等。片剂和丸剂可另外用肠溶衣制备。这种组合物还可包含辅料,诸如湿润剂、增甜剂、矫味剂和芳香剂。

[0221] 所给予的化合物的量和用本发明的化合物和/或组合物治疗疾病病症的给药方案取决于多种因素,所述因素包括受试者的年龄、体重、性别、医学病症;疾病类型;疾病严重程度;给予途径和频率;和所采用的具体化合物。因此,给药方案可广泛变化,但可常规地使用标准方法确定。约0.001至100mg/kg体重,优选约0.0025至约50mg/kg体重且最优选约0.005至10mg/kg体重的日剂量可为适当的。日剂量可以每天一至四次剂量给予。其他给药时间表包括每周一次剂量和每两天周期一次剂量。

[0222] 出于治疗目的,本发明的活性化合物通常与一或多种适于指示给予途径的辅料组合。如果经口给予,则化合物可与乳糖、蔗糖、淀粉粉末、烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合,然后经制片或包囊以方便给予。这种胶囊或片剂可含有如活性化合物于羟丙基甲基纤维素中的分散液中可提供的控制释放制剂。

[0223] 本发明的药物组合物包含至少一种式(I)的化合物和任选自任何药用载体、辅

料和媒介物的其他试剂。本发明的替代组合物包含本文所述的式 (I) 的化合物或其前药和药用载体、辅料或媒介物。

[0224] 药物组合物可以含有其他治疗剂,并且可以例如通过使用常规固体或液体媒介物或稀释剂以及适合于所需给予模式的药物添加剂类型(例如赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、香料等),根据诸如药物制剂领域公知的技术来配制。

[0225] 效用

[0226] 本发明化合物调节TNF α 的活性。因此,式(I)的化合物可用于治疗与TNF α 调节相关的病症。

[0227] 本发明的化合物有益于各种人类疾病的治疗和/或预防。本发明的化合物可以作为独立治疗或与治疗上可以提供更大益处的其他疗法组合是有益的。本发明化合物可能有益的疾病包括自身免疫性和炎症性疾病;神经和神经变性疾病;疼痛和伤害性疾病;心血管疾病;代谢紊乱;眼部疾病;和肿瘤疾病。

[0228] 炎症和自身免疫性疾病包括全身性自身免疫性疾病、自身免疫性内分泌障碍和器官特异性自身免疫性疾病。全身性自身免疫性疾病包括全身性红斑狼疮、银屑病、银屑病性关节炎、血管炎、多发性肌炎、硬皮病、多发性硬化症、全身性硬化症、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、非特异性炎性关节炎、幼年型炎性关节炎、幼年型特发性关节炎(包括其少关节和多关节形式)、慢性疾病贫血、斯蒂尔病(幼年和/或成年发病)、贝切特病和舍格伦综合征。自身免疫性内分泌障碍包括甲状腺炎。器官特异性自身免疫性疾病包括艾迪生病、溶血性贫血或恶性贫血、急性肾损伤、糖尿病性肾病、阻塞性肾病(包括顺铂诱发的阻塞性肾病)、肾小球肾炎(包括古德帕斯丘综合征、免疫复合物介导的肾小球肾炎和抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关性肾小球肾炎)、狼疮性肾炎、微小变化疾病、格雷夫斯病、特发性血小板减少性紫癜、炎性肠病(包括克罗恩病、溃疡性结肠炎、不确定性结肠炎和肠炎)、天疱疮、特应性皮炎、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肺炎、自身免疫性心脏病、重症肌无力、自发性不育症、骨质疏松症、骨质减少症、侵蚀性骨病、软骨炎、软骨退化和/或破坏、纤维化疾病(包括各种形式的肝纤维化和肝纤维化)、哮喘、鼻炎、慢性阻塞性肺病、呼吸窘迫综合征、败血症、发烧、肌营养不良(包括杜兴氏肌营养不良)和器官移植排斥(包括肾同种异体移植排斥)。

[0229] 神经和神经变性疾病包括阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、缺血、中风、肌萎缩性侧索硬化、脊髓损伤、头部创伤、癫痫发作和癫痫。

[0230] 心血管疾病包括血栓形成、心脏肥大、高血压、心脏不规则收缩(例如心力衰竭)和心肌梗塞。

[0231] 代谢紊乱包括糖尿病(包括胰岛素依赖性糖尿病和青少年糖尿病)、血脂异常和代谢综合征。

[0232] 眼部疾病包括视网膜病变(包括糖尿病视网膜病变、增生性视网膜病变、非增生性视网膜病变和早产儿视网膜病变)、黄斑水肿(包括糖尿病性黄斑水肿)、年龄相关性黄斑变性、血管形成(包括角膜血管形成和新生血管形成)、视网膜静脉阻塞和各种形式的葡萄膜炎和角膜炎。

[0233] 可能是急性或慢性的肿瘤疾病包括增殖性疾病,特别是癌症和癌症相关并发症(包括骨骼并发症、恶病质和贫血)。癌症的特殊类别包括血液恶性肿瘤(包括白血病和淋巴

瘤)和非血液恶性肿瘤(包括实体瘤、肉瘤、脑膜瘤、多形性成胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、黑色素瘤、胃癌和肾细胞癌)。慢性白血病可能是骨髓性的或淋巴性的。

[0234] 一个实施方案提供一种治疗病症的方法,所述病症选自自身免疫性和炎性疾病;神经和神经变性疾病;疼痛和伤害性疾病;心血管疾病;代谢紊乱;眼部疾病;和肿瘤疾病,其包括向需要治疗的哺乳动物患者给予权利要求1的化合物或其药用盐。优选地,患者是人。例如,可以在本实施方案的方法中给予用于治疗病症的治疗有效量。

[0235] 一个实施方案提供一种治疗与TNF α 活性相关的疾病或病症的方法,其包括向需要治疗的哺乳动物患者给予权利要求1的化合物或其药用盐。优选地,患者是人。例如,可以在本实施方案的方法中给予用于治疗病症的治疗有效量。

[0236] 一个实施方案提供用于治疗的式(I)的化合物。在本实施方案中,治疗中的用途可包括给予治疗有效量的式(I)的化合物。

[0237] 本发明还提供式(I)的化合物在制备用于治疗或预防过敏性疾病和/或自身免疫性和/或炎性疾病的药物中的用途。在本实施方案中,用于制备药物的用途可包括给予治疗有效量的式(I)的化合物用于治疗或预防过敏性疾病和/或自身免疫性和/或炎性疾病。

[0238] 本发明还提供式(I)的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。本实施方案可以包括用于制备药物的用途,其包括给予治疗有效量的式(I)的化合物用于治疗或预防过敏性疾病和/或自身免疫性和/或炎性疾病。

[0239] 本发明提供式(I)的化合物作为药理学工具在寻找新的药理学试剂或在开发新的生物测定法中的用途。在一个实施方案中,式(I)的化合物可用作放射性配体或可与荧光团偶联并用于鉴定药理活性化合物的测定中。

[0240] 在一个实施方案中,如通过TNF诱导的HEK-Blue测定法所测量,式(I)的化合物抑制TNF α 功能活性的IC₅₀值小于10 μ M,例如0.001至小于10 μ M。优选地,式(I)的化合物抑制TNF α 功能活性的IC₅₀值小于1 μ M,例如0.001至小于1 μ M。其他优选的化合物抑制TNF α 功能活性的IC₅₀值为100nM或更小,例如1至100nM。

[0241] 已经在下面描述的一种或多种测定中测试了如下面“实施例”部分中所说明的式(I)的化合物的实例。

[0242] 制备方法

[0243] 本发明化合物可以通过有机化学领域的技术人员可获得的许多方法来合成。制备本发明化合物的一般合成方案如下所述。这些方案是说明性的,并不意味着限制本领域技术人员可用于制备本文公开的化合物的可能技术。制备本发明化合物的不同方法对于本领域技术人员将是显而易见的。另外,合成中的各个步骤可以以交替的顺序进行,以得到所需的一种或多种化合物。在一般方案中描述的方法制备的本发明化合物的实例在下文所述的制备和实施例部分给出。纯手性(homochiral)实施例的制备可以通过本领域技术人员已知的技术进行。例如,可以通过手性相制备型HPLC分离外消旋产物来制备同手性化合物。或者,可以通过已知给出对映体富集的产物的方法制备实施例化合物。

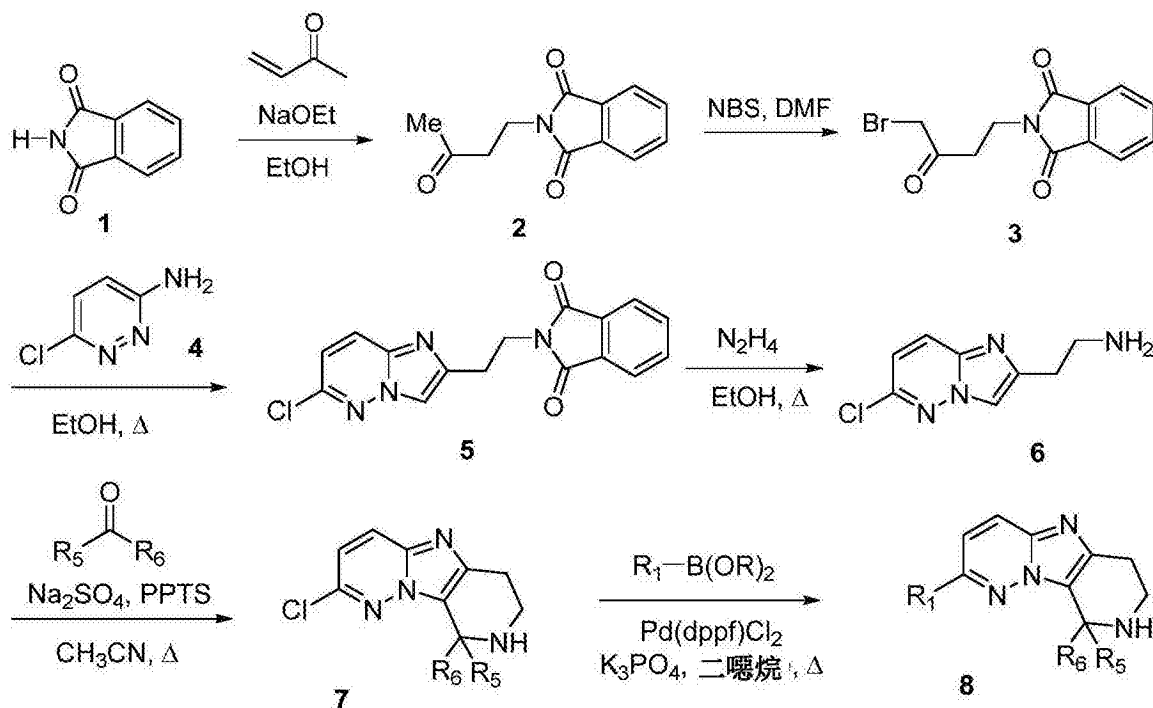
[0244] 本节中描述的反应和技术在适用于所用试剂和材料的溶剂中进行,并且适用于所进行的转化。此外,在下述的合成方法的描述中,应理解,所有提出的反应条件(包括对溶剂、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理程序的选择)被选择为该反应的条件标准,其应该由本领域技术人员容易地认识到。有机合成领域的技术人员应理解,存在于分子各

部分上的官能度(functionality)必须与提出的试剂和反应相容。对于与反应条件相容的取代基的这种限制对于本领域技术人员将是显而易见的,然后必须使用替代方法。这有时需要作出判断来修改合成步骤的顺序或选择一种相对于另一种而言特定的方法方案,以获得本发明的所需化合物。还将认识到,在该领域中任何合成路线的规划中的另一主要考虑因素是用于保护本发明所述化合物中存在的反应性官能团的保护基团的合理选择。为技术人员描述许多可选方法的权威文献为Greene等人(Protective Groups in Organic Synthesis,第三版,Wiley and Sons(1999))。

[0245] 方案1示例说明一般结构8的咪唑并[1,2-b]吡嗪的一般合成。邻苯二甲酰亚胺(1)与甲基乙烯基酮在碱如乙醇钠存在下在合适的溶剂如乙醇中在升高的温度反应得到偶联产物2。可使用合适的溴化试剂如N-溴琥珀酰亚胺(NBS)在合适的溶剂如DMF中在环境温度实现2的溴化得到3。溴化物3与6-氯吡嗪-3-胺(4)在合适的溶剂如乙醇中在升高的温度缩合得到咪唑并[1,2-b]吡嗪5。通过与肼在合适的溶剂如乙醇中在升高的温度反应可以移去邻苯二甲酰亚胺保护基得到胺6。使胺6在过量的醛或酮 $R_5-C(=O)-R_6$ 和酸催化剂如对甲苯磺酸吡啶鎓(PPTS)存在下在合适的溶剂如含有脱水剂如无水硫酸钠的乙腈中环化得到7。然后,所得化合物7可以在标准Suzuki偶联条件下使用钯催化剂如Pd(dppf)Cl₂与不同的硼酸或硼酸酯($R_1-B(OR)_2$)反应,以合成化合物8,其中R₁表示各种芳基和杂芳基。

[0246] 方案1

[0247]

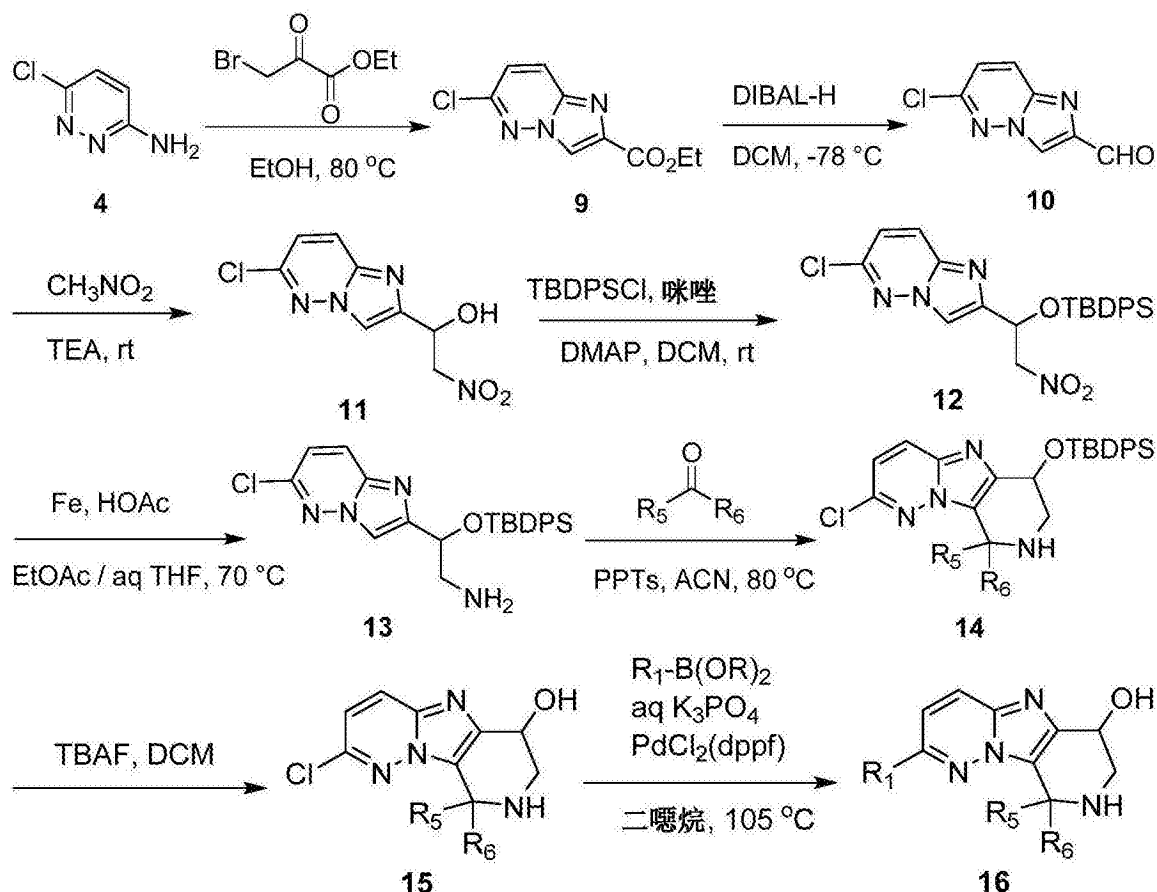


[0248] 方案2示例说明一般结构16的咪唑并[1,2-b]吡嗪的一般合成。以6-氯吡嗪-3-胺(4)为起始物,并在合适的溶剂如乙醇中在升高的温度与3-溴-2-氧代丙酸乙酯反应得到环化产物9。可以使用合适的还原剂如二异丁基氢化铝(DIBAL-H)在合适的溶剂如二氯甲烷(DCM)中在-78℃将9中的酯还原得到醛10。醛10可以在合适的碱如三乙胺存在下与硝基甲烷反应得到醇12。然后,所得醇11可以在合适的碱如咪唑存在下在溶剂如二氯甲烷中用试剂如叔丁基二苯基甲硅烷基氯(TBDPSCl)保护得到经保护的醇12。在酸如乙酸存在下在溶

剂如乙酸乙酯/THF水溶液中使用还原剂如铁中还原12得到胺产物13。胺13与 $R_5-C(O)-R_6$ 型酮的偶联和原位环化可以在酸催化剂如PPTs存在下在溶剂如乙腈中在加热条件下进行,得到三环化合物14。随后使用四丁基氟化铵(TBAF)在合适的溶剂如THF中脱保护14得到醇15,然后将其与硼酸或硼酸酯($R_1-B(OR)_2$)在标准Suzuki偶联条件下,使用钯催化剂如 $PdCl_2(dppf)$ 偶联,以合成化合物16,其中 R_1 表示各种芳基和杂芳基。

[0249] 方案2

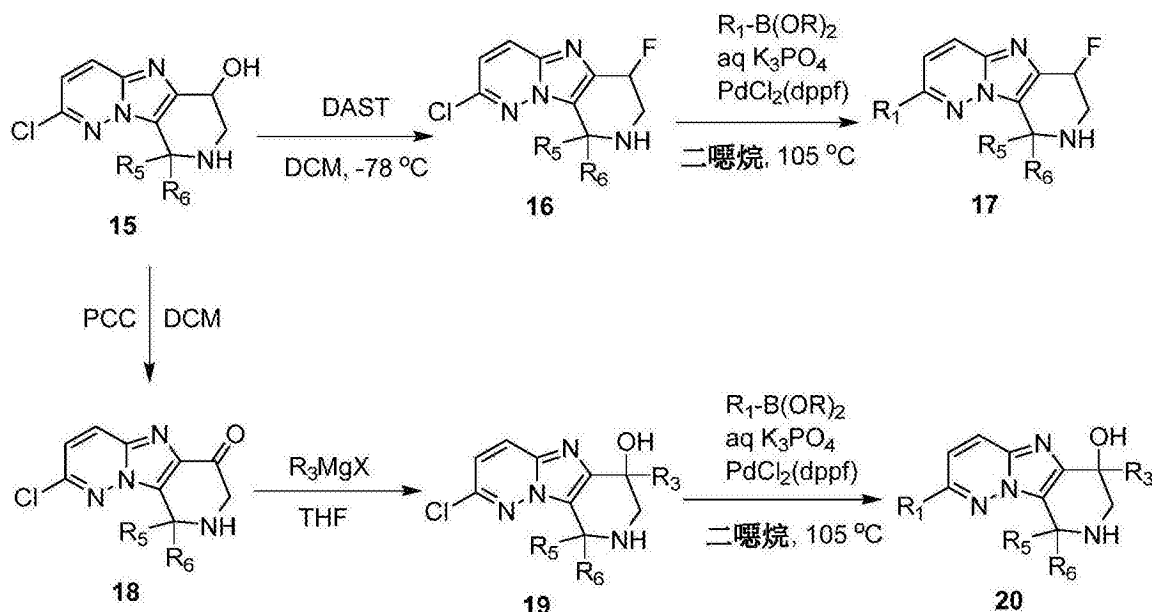
[0250]



[0251] 方案3示例说明一般结构18和21的咪唑并[1,2-b]吡嗪的一般合成。醇中间体15可以在合适的溶剂如DCM中与合适的氟化试剂如二乙基氨基三氟化硫(DAST)反应得到氟化中间体17。然后可以使用钯催化剂如 $PdCl_2(dppf)$ 在标准Suzuki偶联条件下将中间体17与硼酸或硼酸酯($R_1-B(OR)_2$)偶联,以合成化合物18,其中 R_1 表示各种芳基和杂芳基。或者,醇中间体15可以与合适的氧化剂如氯铬酸吡啶鎓(PCC)反应得到酮中间体19,然后将其在合适的溶剂如THF中与合适的有机金属试剂如由 R_3MgX 表示的格氏试剂缩合得到叔醇中间体20。然后可以使用钯催化剂如 $Pd(dppf)Cl_2$ 在标准Suzuki偶联条件下将中间体20与硼酸或硼酸酯($R_1-B(OR)_2$)偶联,以合成化合物21,其中 R_1 表示各种芳基和杂芳基。

[0252] 方案3

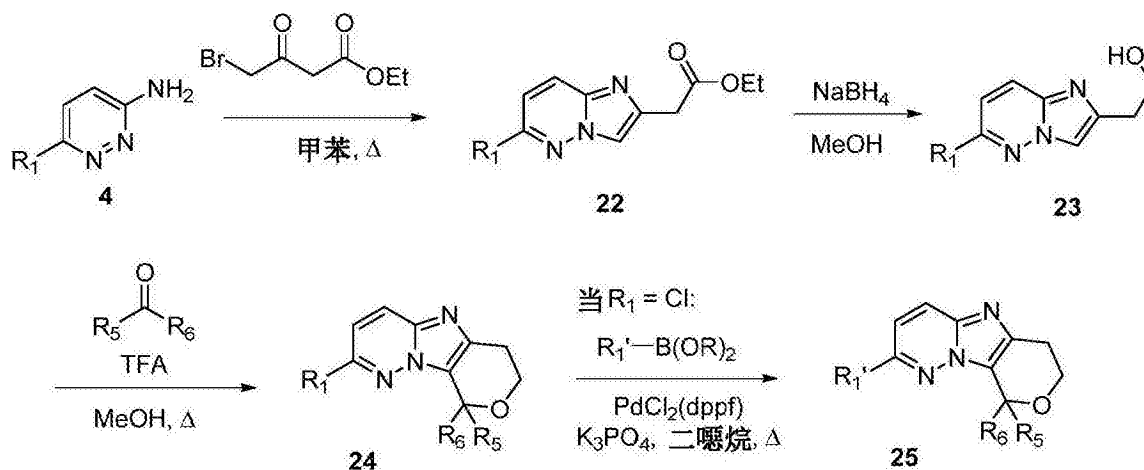
[0253]



[0254] 方案4示例说明一般结构24和25的咪唑并[1,2-b]吡嗪的一般合成。将4与4-溴-3-氧代丁酸乙酯在合适的溶剂如甲苯中在升高的温度反应得到咪唑并[1,2-b]吡嗪22。可以在合适的溶剂如甲醇中在环境温度使用合适的还原剂如硼氢化钠还原22得到醇23。在酸催化剂如三氟乙酸(TFA)存在下在合适的溶剂如甲醇中在升高的温度使醇23与过量的醛或酮[R₅-C(O)-R₆]反应得到环化产物24。当R₁是氯基团时,然后所得化合物24可以在标准Suzuki偶联条件下使用钯催化剂如PdCl₂(dppf)与不同的硼酸或硼酸酯(R₁'-B(OR)₂)反应,以合成化合物25,其中R₁'表示各种芳基和杂芳基。

[0255] 方案4

[0256]

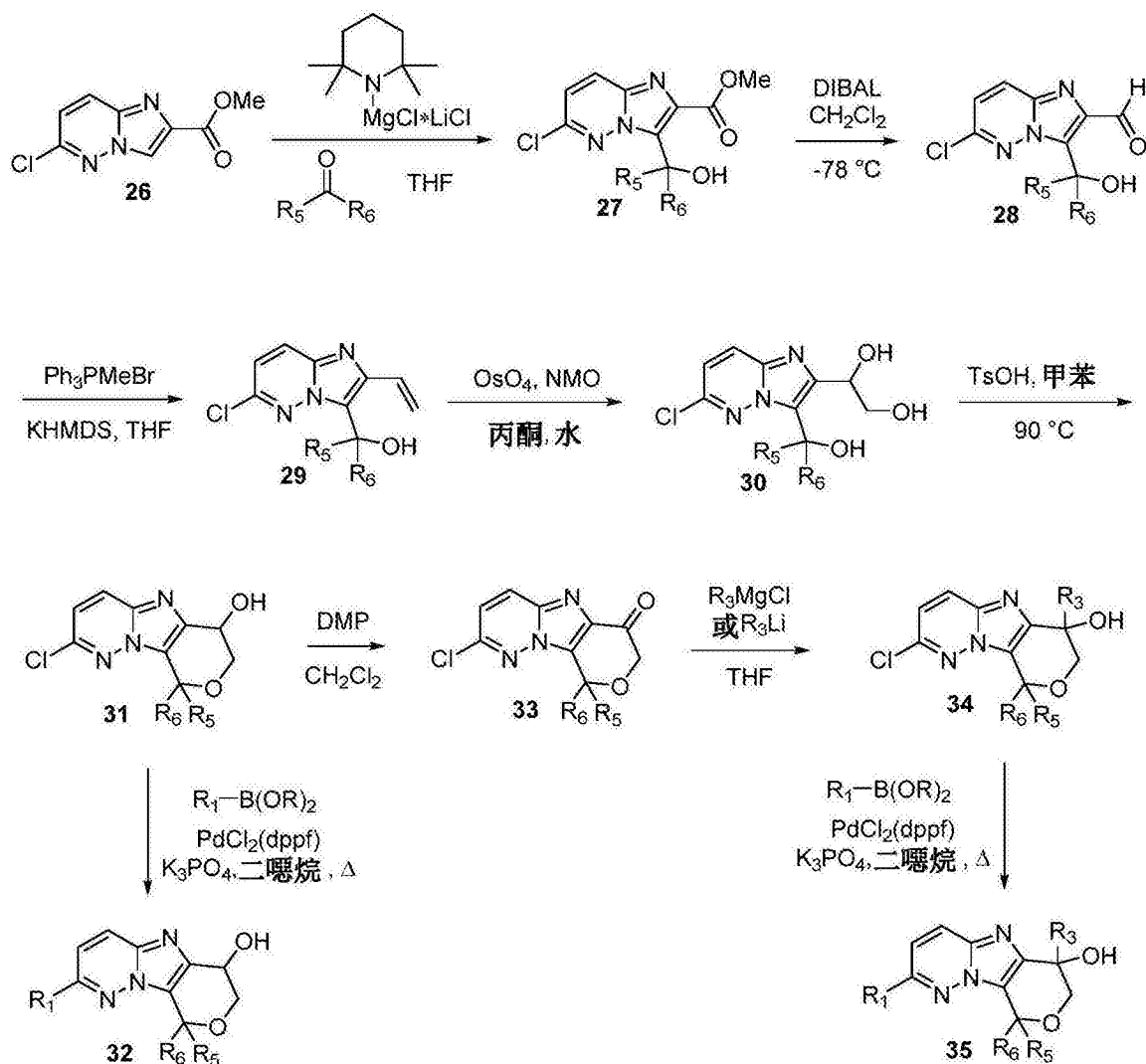


[0257] 方案5示例说明一般结构32和35的咪唑并[1,2-b]吡嗪的一般合成。用二氯化镁(2,2,6,6-四甲基哌啶)锂盐(lithium magnesium 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-ide dichloride)处理6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-羧酸甲酯(26)导致区域选择性镁化(Clososki, G.C.等人, Angew. Chem. Int. Ed., 46:7681 (2007))。随后与醛或酮[R₅-C(O)-R₆]原位偶联可以提供化合物27。可以使用诸如二异丁基氢化铝在二氯甲烷中的条件,将27中的酯基团还原得到醛28。醛28可以通过在溶剂如THF中用碱如双(三甲基甲硅烷基)氨基钾

(KHMDS) 处理甲基三苯基溴化磷而产生的内鎓盐反应提供烯烃29。使用诸如四氧化锇和N-甲基吗啉-N-氧化物在溶剂如丙酮和水中的条件可以实现29的二羟基化。在溶剂如甲苯中在升高的温度用酸如对甲苯磺酸处理所得二醇30可以提供三环化合物31。所得化合物31可以与不同的硼酸或硼酸酯 ($R_1-B(OR)_2$) 在标准Suzuki偶联条件下使用钯催化剂如PdCl₂(dppf) 反应, 以合成化合物32, 其中R₁表示各种芳基和杂芳基。醇31也可以在诸如Dess-Martin高碘烷于二氯甲烷中的条件下氧化成酮33。用格氏试剂 (R_3MgCl) 或有机锂试剂 (RLi) 处理33得到叔醇34, 其可以在类似于32的合成的Suzuki偶联条件下转化为化合物35。

[0258] 方案5

[0259]



[0260] 缩写

[0261] AcOH 乙酸

[0262] aq 含水

[0263] BOP 苯并三唑-1-基氧基三-(二甲基氨基)-磷六氟磷酸盐

[0264] DAST 二乙基氨基三氟化硫

[0265] DCM 二氯甲烷

[0266] DIBAL-H 二异丁基氢化铝

[0267]	DIEA	N,N-二异丙基乙胺
[0268]	DMAP	N,N-二甲基氨基吡啶
[0269]	DMF	二甲基甲酰胺
[0270]	DMSO	二甲基亚砷
[0271]	EtOAc	乙酸乙酯
[0272]	Et ₂ O	乙醚
[0273]	h	小时
[0274]	HPLC	高效液相色谱
[0275]	LC/MS	液相色谱-质谱
[0276]	MeOH	甲醇
[0277]	min	分钟
[0278]	mmol	毫摩尔
[0279]	NBS	N-溴琥珀酰亚胺
[0280]	NMO	N-甲基吗啉-N-氧化物
[0281]	NMR	核磁共振光谱
[0282]	PCC	氯铬酸吡啶鎓
[0283]	PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II),
[0284]	Pd (Ph ₃ P) ₄	四(三苯基膦)钯
[0285]	PPTs	对甲苯磺酸吡啶鎓
[0286]	TBAF	四丁基氟化铵
[0287]	TBDPSCl	叔丁基二苯基甲硅烷基氯
[0288]	TFA	三氟乙酸
[0289]	THF	四氢呋喃

[0290] 实施例

[0291] 以下实施例说明本发明的具体和优选实施方案,并不限制本发明的范围。化学缩写和符号以及科学缩写和符号具有其通常和惯用的含义,除非另有说明。在本申请的实施例和其他地方使用的其他缩写如上所述。通常的中间体一般可用于制备多于一个实施例并且被顺序鉴定(例如中间体1、中间体2等)并且缩写为Int.1、Int.2等。实施例的化合物通过制备它们的实施例和步骤来鉴定(例如,“1-A”表示实施例1,步骤A),或通过仅在化合物为该实施例的标题化合物的实施例来鉴定(例如,“1”表示实施例1的标题化合物)。在一些情况下,描述了中间体或实施例的替代制备。通常合成领域的技术人员可以根据一个或多个考虑因素,诸如较短的反应时间、较便宜的起始原料、易于操作、易于催化、避免有毒试剂、专用仪器的可及性和减少线性步数等设计可能需要的替代制备。描述替代制备的目的是进一步能够制备本发明的实施例。在一些情况下,概述的实施例和权利要求中的一些官能团可以由本领域已知的公知生物电子等排取代代替,例如用四唑或磷酸酯部分取代羧酸基团。

[0292] HPLC条件

[0293] 条件A:柱:YMC COMBISCREEN® ODS-A 4.6×50mm(4min.);线性梯度为0至100%溶剂B经4min,其中在100%B保持1min;在220nm处UV可视化;溶剂A=10%MeOH、90%

H₂O、0.2% H₃PO₄；溶剂B=90% MeOH、10% H₂O、0.2% H₃PO₄；流速：4mL/min。

[0294] 条件B：柱：Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm颗粒；流动相A：5:95乙腈：含10mM乙酸铵的水；流动相B：95:5乙腈：含10mM乙酸铵的水；温度：50℃；梯度：0-100%B经3分钟，然后在100%B保持0.75分钟；流速：1.11mL/min。

[0295] 条件C：柱：Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm颗粒；流动相A：5:95乙腈：含0.05% TFA的水；流动相B：95:5乙腈：含0.05% TFA的水；温度：50℃；梯度：0-100%B经3分钟，然后在100%B保持0.75分钟；流速：1.11mL/min。

[0296] 条件D：柱：XBridge Phenyl, 4.6×150mm, 3.5μ；流动相A：5:95乙腈：含0.05% TFA的水；流动相B：95:5乙腈：含0.05% TFA的水；梯度：10-100%B经25分钟，然后在100%B保持5分钟；流速：1mL/min。

[0297] 条件E：柱：ZORBAX®CN, 4.6×150mm, 5μ；流动相A：5:95乙腈：含10mM乙酸铵的水；流动相B：95:5乙腈：含10mM乙酸铵的水；梯度：10-100%B经25分钟，然后在100%B保持5分钟；流速：1mL/min。

[0298] 条件F：柱：SunFire C18, 4.6×150mm, 3.5μ；流动相A：5:95乙腈：含0.05% TFA的水；流动相B：95:5乙腈：含0.05% TFA的水；梯度：10-100%B经25分钟，然后在100%B保持5分钟；流速：1mL/min。

[0299] 条件G：柱：Ascentis Express C18 (4.6×50) mm, 2.7μm；流动相A：5:95乙腈：含10mM乙酸铵的水；流动相B：95:5乙腈：含10mM乙酸铵的水；温度：45℃；梯度：0-100%B经4分钟；流速：4.00mL/min。

[0300] 条件H：柱：Ascentis Express C18 (2.1×50) mm, 2.7μm；流动相A：5:95乙腈：含10mM乙酸铵的水；流动相B：95:5乙腈：含10mM乙酸铵的水；梯度：0-100%B经3.4分钟；流速：1.11mL/min。

[0301] 条件I：Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50) mm, 1.7μm颗粒；流动相A：5:95乙腈：含0.05% TFA的水；流动相B：95:5乙腈：含0.05% TFA的水；温度：50℃；梯度：2-98%B经1分钟，然后在98%B保持0.5分钟；流速：0.80mL/min。

[0302] 条件J：柱：XBridge Phenyl, 3.0×150mm, 3.5μ；流动相A：5:95乙腈：含0.05% TFA的水；流动相B：95:5乙腈：含0.05% TFA的水；梯度：10-100%B经12分钟，然后在100%B保持3分钟；流速：1mL/min。

[0303] 条件K：柱：PHENOMENEX®Kinetex, C18 (2.1×50) mm, 2.6μ；流动相A：10:90乙腈：含0.1% TFA的水；流动相B：90:10乙腈：含0.1% TFA的水；梯度：0-100%B经1.5分钟，然后在100%B保持0.5分钟；流速：1mL/min。

[0304] 条件L：柱：SunFire C18, 3.0×150mm, 3.5μ；流动相A：5:95乙腈：含0.05% TFA的水；流动相B：95:5乙腈：含0.05% TFA的水；梯度：10-100%B经12分钟，然后在100%B保持3分钟；流速：1mL/min。

[0305] 条件M：柱：Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm颗粒；流动相A：水；流动相B：乙腈；温度：50℃；梯度：2-98%B经1分钟，然后在98%B保持0.75分钟；流速：0.8mL/min。

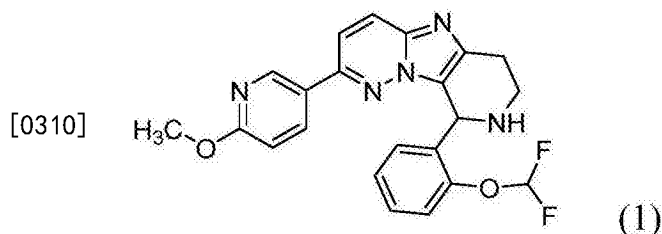
[0306] 条件N：柱：YMC Pro C18 S5 ODS 4.6×50mm；线性梯度为0至100%溶剂B经4min，其中在100%B保持1min；在220nm处UV可视化；溶剂A=10% MeOH、90% H₂O、0.2% H₃PO₄；溶剂

B=90%MeOH、10%H₂O、0.2%H₃PO₄；流速：4mL/min。

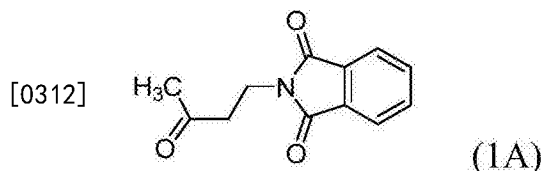
[0307] 条件0:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm颗粒；流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水；流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水；温度:50℃；梯度:0-100%B经3分钟,然后在100%B保持0.75分钟；流速:1.0mL/min。

[0308] 实施例1

[0309] (+/-)-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪

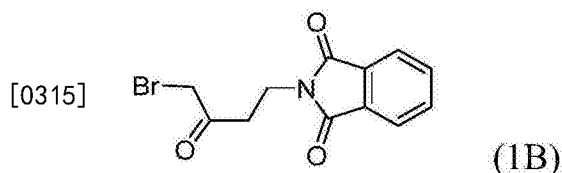


[0311] 中间体1A:2-(3-氧代丁基)异吲哚啉-1,3-二酮



[0313] 在室温向异吲哚啉-1,3-二酮(5.00g,34.0mmol)和丁-3-烯-2-酮(2.38g,34mmol)在乙酸乙酯(40mL)中的浆液中加入乙醇(10mL)中的乙醇钠(0.116g,1.699mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h,并在80℃在油浴中加热过夜。将反应混合物浓缩至干,吸收于DCM(300mL)中,并用1N NaOH水溶液(50mL×6)洗涤。有机物经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈褐色固体状的2-(3-氧代丁基)异吲哚啉-1,3-二酮(2.15g,9.90mmol,产率29%)。LC/MS(M+H):218.2;LC保留时间:1.857min(分析型HPLC方法N);¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δppm 7.85(dd,J=5.4,3.0Hz,2H),7.77-7.70(m,2H),4.07-3.89(m,2H),2.98-2.77(m,2H),2.19(s,3H)。

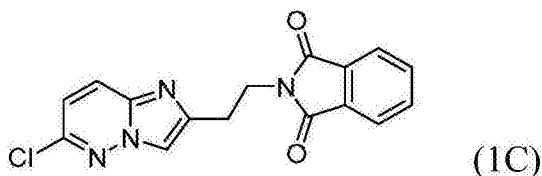
[0314] 中间体1B:2-(4-溴-3-氧代丁基)异吲哚啉-1,3-二酮



[0316] 在0℃向2-(3-氧代丁基)异吲哚啉-1,3-二酮(2.12g,9.76mmol)在MeOH(25mL)中的冷浆液中加入溴(1.006mL,19.52mmol)。将反应混合物缓慢温热至室温过夜。反应混合物最初用10M H₂SO₄水溶液(15mL)淬灭。一旦不再由LCMS可见中间体甲基醚,反应混合物用另外的水(20mL)稀释。收集固体,用水淋洗并在过滤器上空气干燥,得到呈白色固体状的2-(4-溴-3-氧代丁基)异吲哚啉-1,3-二酮(2.13g,7.19mmol,产率73.7%)。LC/MS(弱M+H):295.9;LC保留时间:2.148min(分析型HPLC方法N);¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δppm 7.86(dd,J=5.5,3.1Hz,2H),7.73(dd,J=5.5,3.1Hz,2H),4.02(t,J=7.2Hz,2H),3.93(s,2H),3.13(t,J=7.2Hz,2H)。

[0317] 中间体1C:2-(2-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮

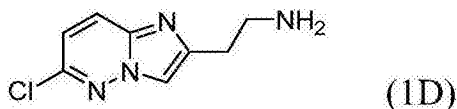
[0318]



[0319] 将反应小瓶中的2-(4-溴-3-氧代丁基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.0g, 3.38mmol)和6-氯哒嗪-3-胺(0.437g, 0.43mmol)在乙醇(5mL)中的浆液在防爆屏蔽后在75℃加热。3h后,将反应混合物冷却至室温并通过过滤收集固体,用乙醇淋洗,得到白色固体,将其用NaHCO₃水溶液浆化1h。收集固体,用水淋洗并真空干燥,得到2-(2-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(0.962g, 2.94mmol, 产率87%)。LC保留时间2.55min。(分析型HPLC方法A)。LC/MS (M+H): 327。

[0320] 中间体1D: 2-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙-1-胺

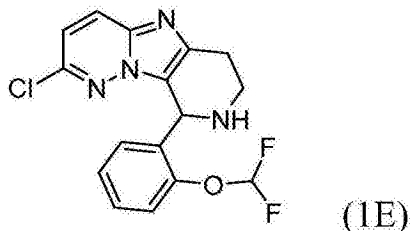
[0321]



[0322] 向2-(2-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(960mg, 2.94mmol)在乙醇(10mL)中的浆液中加入胍水合物(735mg, 14.7mmol),并将所得混合物在室温搅拌2h,此时溶液最初变得澄清,随后形成白色沉淀。将所得浆液过滤,滤饼用另外的乙醇洗涤。将含有产物的滤液浓缩,得到浅褐色油状物,将其用DCM研磨,再次过滤,用另外的DCM洗涤滤饼。将滤液浓缩,得到近白色固体,为纯的产物,为2-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙-1-胺(356mg, 1.810mmol, 产率62%)。LC保留时间0.39min(分析型HPLC方法A)。LC/MS (M+H): 197。

[0323] 中间体1E: (+/-)-2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0324]



[0325] 向2-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙-1-胺(100mg, 0.509mmol)、2-(二氟甲氧基)苯甲醛(105mg, 0.610mmol)和无水硫酸钠(361mg, 2.54mmol)在乙腈(1.0mL)中的溶液中加入PPTs(958mg, 3.81mmol)。通过将氮气鼓泡通过混合物~5min将所得混合物脱氧,然后在小瓶中在80℃加热~16h。将反应混合物冷却并减压浓缩,得到澄清油状物,将其在EtOAc(60mL)和饱和NaHCO₃水溶液(20mL)之间分配。分离各层,水部分用EtOAc(40mL)萃取,合并的有机萃取液用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到呈褐色油状的粗产物。最初使用EtOAc/己烷混合物,随后使用DCM/MeOH的线性梯度,通过硅胶快速色谱法(4g硅胶柱)纯化,得到无色油状物,为(+/-)-2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪(78mg, 0.22mmol, 产率44%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d₃): δ7.84(d, J=9.4Hz, 1H), 7.36-7.29(m, 2H), 7.25-7.20(m, 1H), 7.07(td, J=7.5, 1.1Hz, 1H), 6.99-6.94(m, 1H), 6.82(dd, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 5.85(s, 1H), 3.30-2.94(m, 4H)。LC保

留时间:1.73min(分析型HPLC方法A)。LC/MS (M+H):351。

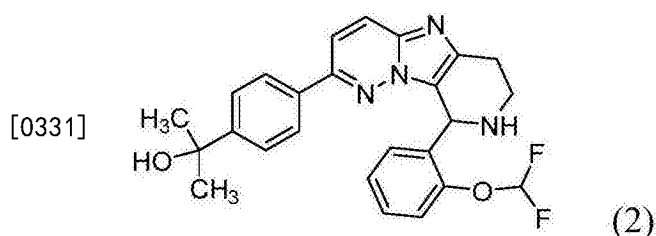
[0326] 实施例1

[0327] 向反应小瓶中装入(+/-)-2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪(15mg,0.043mmol)、(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸(8.50mg,0.056mmol)、2M磷酸钾水溶液(0.064mL,0.128mmol)和二噁烷(0.3mL)。通过将氮气鼓泡通过混合物~5min将所得混合物脱氧。接下来,加入PdCl₂(dppf)(1.565mg,2.138μmol),将小瓶盖盖,并将混合物在90℃加热45min。冷却至室温后,将反应混合物真空浓缩,粗物质通过制备型LC/MS纯化,条件如下:柱:XBridge C18,19×200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:10-50%B经19分钟,然后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分,并通过离心蒸发干燥。

[0328] 通过制备型LC/MS进一步纯化该物质,条件如下:柱:XBridge C18,30×150mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:10-60%B经20分钟,然后在100%B保持2分钟;流速:40mL/min。合并含有产物的馏分,并通过离心蒸发干燥,得到6.8g(38%)的(+/-)-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]-咪唑并[1,2-b]哒嗪。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆):δ8.50(s,1H),8.09(d,J=9.4Hz,1H),7.89(d,J=8.7Hz,1H),7.68(d,J=9.4Hz,1H),7.44-7.33(m,1H),7.32-7.23(m,1H),7.14-7.06(m,1H),6.90(d,J=7.4Hz,1H),6.86(d,J=8.8Hz,1H),5.71(s,1H),3.87(s,3H),3.47(br.s.,1H),3.21-3.00(m,2H),2.98-2.76(m,2H)。LC保留时间:1.12min(分析型HPLC方法A)。LC/MS (M+H):424。

[0329] 实施例2

[0330] (+/-)-2-(4-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯基)丙-2-醇

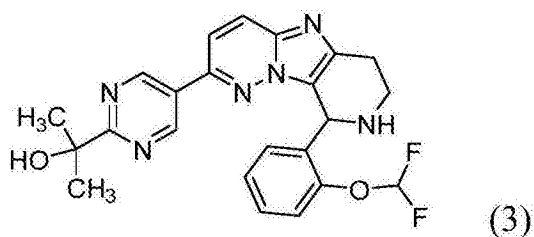


[0332] 实施例2根据针对实施例1所述的一般方法在最后一步中使用(+/-)-2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪制备,得到(+/-)-2-(4-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯基)丙-2-醇(18mg,0.040mmol,产率77%)。LC/MS (M+H):451;LC保留时间:1.00min(E)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.21(d,J=9.6Hz,1H),7.84(d,J=9.6Hz,1H),7.64-7.58(m,2H),7.58(m,1H),7.49(d,J=8.6Hz,2H),7.43(d,J=8.2Hz,1H),7.36(t,J=73.2Hz,1H),7.28-7.21(m,1H),7.18(m,1H),6.41(s,1H),3.73-3.51(m,2H),3.29(dt,J=17.0,5.9Hz,1H),3.16(dt,J=17.0,5.9Hz,1H),1.41(s,6H)。

[0333] 实施例3

[0334] (+/-)-2-(5-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

[0335]

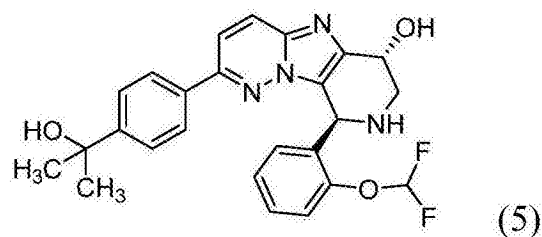
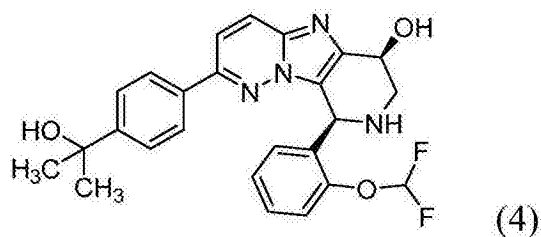


[0336] 实施例3根据针对实施例1所述的一般方法在最后一步中使用(+/-)-2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]-咪唑并[1,2-b]哒嗪制备,得到(+/-)-2-(5-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(13mg,0.029mmol,产率56%)。LC/MS(M+H):453;LC保留时间:1.29min(E);¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆):δ8.96(s,2H),8.16(d,J=9.4Hz,1H),7.78(d,J=9.4Hz,1H),7.41-7.19(m,3H),7.16-7.01(m,1H),6.90(d,J=6.9Hz,1H),5.70(s,1H),3.19-2.98(m,2H),2.97-2.79(m,2H),1.90(s,1H),1.47(s,6H)。

[0337] 实施例4和5

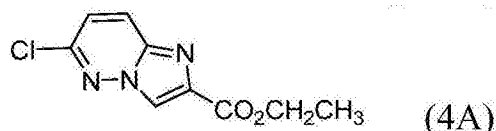
[0338] (+/-)-顺和反-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇

[0339]



[0340] 中间体4A:6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-羧酸乙酯

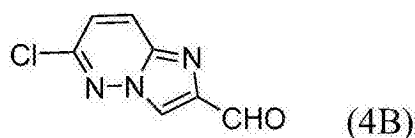
[0341]



[0342] 在0℃向6-氯咪唑-3-胺(10.00g,77mmol)在乙醇(30mL)中的浆液中通过吸管加入乙醇(5mL)中的3-溴-2-氧代丙酸乙酯(20.07g,93mmol)。加完后,移去冷却浴,并将反应混合物在室温搅拌15min,然后在80℃加热30min,得到澄清溶液。加热2h后,将混合物冷却至室温,并收集所得沉淀固体,用冷乙醇淋洗,得到米色固体。将固体悬浮于饱和NaHCO₃水溶液中并搅拌30min。然后通过真空过滤收集固体。将滤饼用水淋洗,在过滤器上干燥,并进一步真空干燥,得到褐色固体,为6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-羧酸乙酯(8.8g,39.0mmol,产率51%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d₃):δ8.46(s,1H),8.13(d,J=9.5Hz,1H),7.23(d,J=9.5Hz,1H),4.49(q,J=7.2Hz,2H),1.46(t,J=7.1Hz,3H)。LC保留时间2.29min(分析型HPLC方法A)。LC/MS(M+H):226/228(~3:1)。

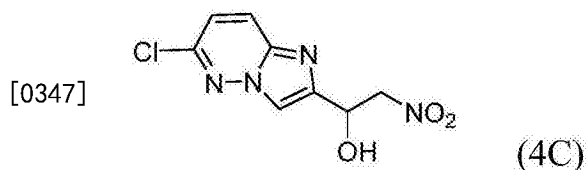
[0343] 中间体4B:6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲醛

[0344]



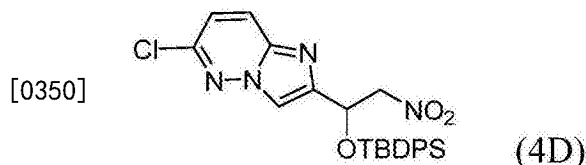
[0345] 在氮气下在-78℃向6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-羧酸乙酯(2.95g, 13.07mmol)在二氯甲烷(40mL)中的澄清溶液中经~20min滴加DIBAL-H在甲苯(19.61mL, 19.61mmol)中的1M溶液。将所得混合物在该温度搅拌2h。通过缓慢滴加10mL乙醇淬灭反应混合物,随后在-78℃继续搅拌45min。用0℃冰浴代替冷却浴,并将混合物再搅拌1h,随后用150mL EtOAc稀释。然后将混合物在0℃搅拌下倒入冷饱和NaHCO₃水溶液(60mL)中,随后温热至室温。加入CELITE®(10g),混合物通过CELITE®过滤,滤饼用几份温热的EtOAc彻底淋洗。所得滤液经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到褐色固体,为6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲醛(2.16g, 11.9mmol, 产率91%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d₃): δ10.22-10.10(m, 1H), 8.45(s, 1H), 8.01(dd, J=9.6, 0.6Hz, 1H), 7.20(d, J=9.5Hz, 1H)。LC保留时间1.11min(分析型HPLC方法A)。LC/MS(M+H): 182。

[0346] 中间体4C: (+/-)-1-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-2-硝基乙-1-醇



[0348] 在室温向6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲醛(2.85g, 15.7mmol)在硝基甲烷(25mL)中的浆液中加入TEA(3.72mL, 26.7mmol)。将所得混合物在室温搅拌3h,然后浓缩,得到褐色固体,为(+/-)-1-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-2-硝基乙醇(3.80g, 15.66mmol, 产率100%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d₃): δ8.01(s, 1H), 7.86(d, J=9.4Hz, 1H), 7.12(d, J=9.5Hz, 1H), 5.67(dd, J=8.5, 3.1Hz, 1H), 4.96-4.90(m, 1H), 4.86-4.78(m, 1H)。LC保留时间1.11min(分析型HPLC方法A)。LC/MS(M+H): 243。

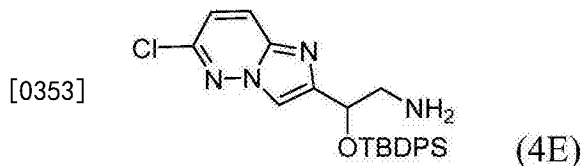
[0349] 中间体4D: (+/-)-2-(1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-硝基乙基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪



[0351] 在室温向(+/-)-1-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-2-硝基乙醇(3.70g, 15.25mmol)和咪唑(2.08g, 30.5mmol)在DCM(30mL)中的溶液中加入TBDPS-Cl(4.70mL, 18.30mmol),随后加入DMAP(0.093g, 0.763mmol)。将所得混合物在室温搅拌~16h。将混合物浓缩以除去DCM,用EtOAc(300mL)稀释,用水、盐水洗涤,并经无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂,残余物用乙醚研磨,通过过滤收集固体,用乙醚淋洗,得到褐色固体,为(+/-)-2-(1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-硝基乙基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(4.50g, 9.36mmol, 产率61%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d₃): δ7.79(dd, J=9.5, 0.6Hz, 1H), 7.69-7.64(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.51-7.44(m, 3H), 7.43-7.38(m, 2H), 7.35-7.29(m, 1H), 7.25-7.18(m, 2H), 7.05(d, J=9.5Hz, 1H), 5.64(dd, J=7.4, 4.0Hz, 1H), 4.99(dd, J=12.3, 7.5Hz, 1H), 4.72-4.53(m, 1H), 1.05(s, 9H)。LC保留时间4.21min(分析型HPLC方法A)。LC/MS(M+H): 481。

[0352] 中间体4E: (+/-)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒

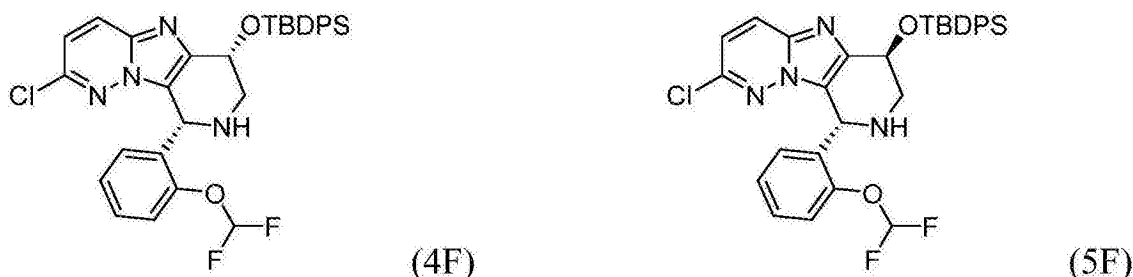
噻-2-基)乙-1-胺



[0354] 在室温向 (+/-)-2-(1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-硝基乙基)-6-氯咪唑并[1,2-b]呋喃 (1.68g, 3.49mmol) 在乙酸 (2.00mL, 34.9mmol)、乙酸乙酯 (12mL)、THF (2.000mL) 和水 (12.00mL) 的混合物中的浆液中加入铁 (粉末, <10 μ) (1.950g, 34.9mmol)。将所得混合物在室温搅拌15min, 然后加热至70 $^{\circ}$ C。45min后, 将混合物冷却至室温, 通过 **CELITE®** 过滤, 用EtOAc (120mL) 淋洗, 将所得滤液用冰浴冷却, 并用固体NaHCO₃ (20eq, 4.10g) 处理。然后, 加入50mL盐水并分离各相, 有机部分经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到深褐色混合物。粗产物通过硅胶色谱法使用4g硅胶柱纯化 (最初用Hex/EtOAc的线性梯度洗脱, 然后切换至DCM/MeOH洗脱产物)。含有产物的馏分的浓度最初得到泡沫, 其在真空下固化, 得到固体, 为 (+/-)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(6-氯咪唑并[1,2-b]呋喃-2-基)乙-1-胺 (1.29g, 2.86mmol, 产率82%)。LC保留时间3.55min (分析型HPLC方法A)。LC/MS (M+H): 451。

[0355] 中间体4F和5F: (+/-)-顺和反-6-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]呋喃

[0356]



[0357] 向 (+/-)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-(6-氯咪唑并[1,2-b]呋喃-2-基)乙-1-胺 (1.29g, 2.86mmol)、2-(二氟甲氧基)苯甲醛 (1.477g, 8.58mmol) 和无水硫酸钠 (2.03g, 14.3mmol) 在乙腈 (6mL) 中的浆液中加入PPTs (5.39g, 21.4mmol), 并通过将氮气鼓泡通过混合物~5min将所得混合物脱氧, 然后将所得混合物在80 $^{\circ}$ C加热~16h。将反应混合物冷却并减压浓缩, 得到褐色固体, 为粗产物混合物。将该物质在EtOAc (120mL) 和饱和NaHCO₃水溶液 (20mL) 之间分配, 分离, 水层用EtOAc (40mL) 萃取, 合并的有机萃取物用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到褐色油状物, 为粗产物。通过快速色谱法使用4g硅胶柱和Hex/EtOAc混合物的线性梯度纯化该物质, 分别得到 (+/-)-顺和反-6-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]呋喃的~1:2非对映异构体混合物 (1.12g, 1.851mmol, 产率64.7%)。LC保留时间3.56和3.72min (分析型HPLC方法A)。LC/MS (M+H): 605。

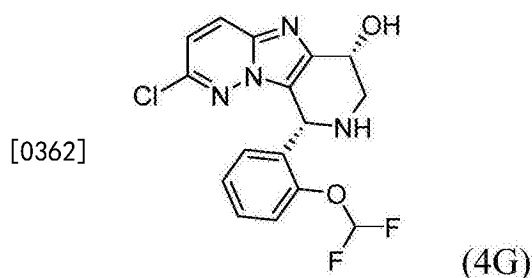
[0358] 可以通过SFC色谱法使用以下条件拆分纯的非对映异构体: 制备柱: 4-乙基吡啶 (5 $\times$ 25cm, 5 μ m, #16664); BPR压力: 100bars; 温度: 40 $^{\circ}$ C; 流速: 250mL/min; 流动相: CO₂/MeOH w 0.1% NH₄OH (90/10); 检测器波长: 220nm; 分离程序: 叠层式注射; 注射: 0.5mL, 循环时间:

2.5min;样品制备:1.05g/20mL MeOH,52.5mg/mL;产量:630mg/hr。

[0359] 中间体4F: ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.06 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.88 (dd, $J=7.9$, 1.6Hz, 2H), 7.81 (dd, $J=7.9$, 1.6Hz, 2H), 7.57–7.39 (m, 6H), 7.31 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.23–7.19 (m, 1H), 7.12 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.11–6.70 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.09 (t, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 3.07 (dd, $J=13.8$, 4.3Hz, 1H), 2.93 (dd, $J=13.7$, 3.3Hz, 1H), 1.14 (s, 9H)。LC保留时间3.72min (分析型HPLC方法A)。LC/MS (M+H): 605。

[0360] 中间体5F: ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.02 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.86–7.76 (m, 4H), 7.50–7.31 (m, 7H), 7.29–7.20 (m, 2H), 7.01 (td, $J=7.5$, 1.1Hz, 1H), 7.16–6.73 (m, 1H), 6.55 (dd, $J=7.7$, 1.6Hz, 1H), 5.81–5.72 (m, 1H), 5.09 (t, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 3.07–2.95 (m, 2H), 1.16–1.08 (m, 9H)。LC保留时间3.56min (分析型HPLC方法A)。LC/MS (M+H): 605。

[0361] 中间体4G: (+/-)-顺-2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇



[0363] 在氮气下在室温向 (+/-)-顺-6-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-氯-9-(2-(二氟-甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪 (269mg, 0.445mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液中加入TBAF (1.0在THF中) (0.667mL, 0.667mmol), 随后在室温搅拌~15h。然后将混合物浓缩并溶于EtOAc (50mL) 中, 用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法使用4g硅胶柱和DCM/MeOH的线性梯度纯化。将含有主要产物的馏分浓缩, 得到白色固体, 为 (+/-)-2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇 (156mg, 0.425mmol, 产率96%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d_3): δ 7.88 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.38–7.32 (m, 2H), 7.25–7.20 (m, 1H), 7.15–7.09 (m, 1H), 7.09–7.05 (m, 1H), 6.99 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 6.95–6.53 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.99 (br. s., 1H), 3.36–3.26 (m, 2H)。LC保留时间1.48min (分析型HPLC方法A)。LC/MS (M+H): 367。

[0364] 实施例4

[0365] 向反应小瓶中装入 (+/-)-顺-6-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-氯-9-(2-(二氟-甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪 (10mg, 0.027mmol)、(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)硼酸 (6.38mg, 0.035mmol)、2M磷酸钾水溶液 (0.041mL, 0.082mmol) 和二噁烷 (0.3mL)。通过将氮气鼓泡通过混合物~5min将所得混合物脱氧, 然后加入PdCl₂(dppf) (0.998mg, 1.363 μ mol), 将小瓶盖上, 并将混合物在105℃加热2h。将反应混合物冷却, 用MeOH稀释, 通过Millipore (0.45 μ m) 过滤器过滤, 并通过制备型LC/MS进一步纯化, 条件如下: 柱: XBridge C18, 19×200mm, 5 μ m颗粒; 流动相A: 5:95乙腈: 含10mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈: 含10mM乙酸铵的水; 梯度: 10–50%B经20分钟, 然后在100%B保持5分钟; 流速: 20mL/min, 浓缩后得到含有产物 (+/-)-顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯

基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇的馏分。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ8.09 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.69 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.22 (br.s., 1H), 7.14-7.06 (m, 1H), 7.02 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.71 (br.s., 1H), 3.18-3.04 (m, 1H), 2.99 (dd, J=14.2, 4.8Hz, 1H), 1.39 (s, 6H)。LC保留时间1.41min (Method E)。LC/MS (M+H): 467。

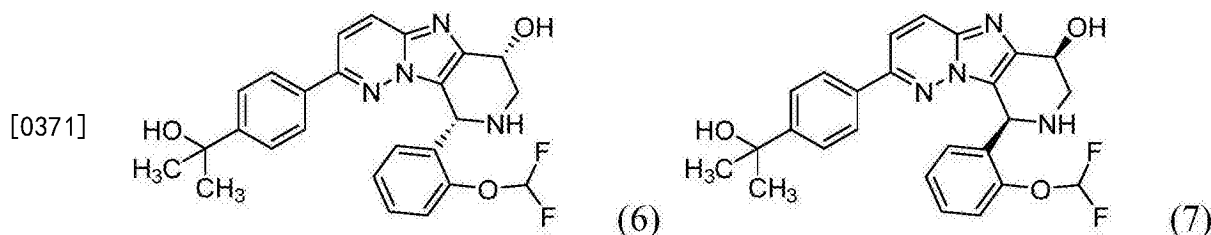
[0366] 实施例5

[0367] 实施例5根据实施例4所述的一般方法从反-6-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪制备。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.13 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.43-7.09 (m, 1H), 7.06 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.37 (d, J=6.1Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.74 (br.s., 1H), 3.13 (d, J=11.4Hz, 1H), 2.85 (d, J=9.1Hz, 1H), 1.41 (s, 6H)。LC保留时间1.44min (方法E)。LC/MS (M+H): 467。

[0368] 实施例6和7

[0369] 顺-(6R,9R)-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇和

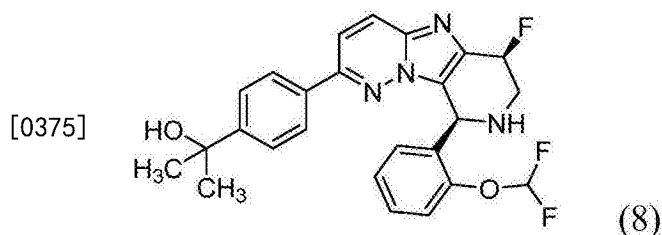
[0370] 顺-(6S,9S)-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇



[0372] 外消旋顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇使用SFC色谱法在以下条件下拆分成其对映异构体:仪器:Berger Prep SFC MGII;柱:手性AD 25×3cm ID, 5μm;流速:85.0mL/min;流动相:85/15 CO₂/MeOH w/0.1%二乙胺;检测器波长:220nm;样品制备和注射体积:2000μL, 9.1mg, 溶于2.5mL甲醇。

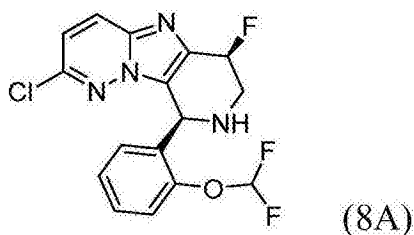
[0373] 实施例8

[0374] (+/-)-顺-2-(4-((6S,9S)-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6-氟-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯基)丙-2-醇



[0376] 中间体8A: (+/-)-顺-2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6-氟-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0377]



[0378] 在-78℃向(+/-)-2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(231mg,0.63mmol,根据中间体4G的一般方法制备)在DCM(5mL)中的溶液中通过注射器加入DAST(0.42mL,3.15mmol)。将所得混合物在-78℃搅拌2h。在该温度通过缓慢加入20%碳酸钠水溶液(w/w,10mL)淬灭反应混合物,并搅拌30min,随后温热至室温。所得混合物用DCM(15mL×3)萃取,合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗油状物,其通过硅胶色谱法使用4g硅胶柱和Hex/EtOAc的线性梯度纯化。将含有主要产物的馏分合并并浓缩,得到白色固体(69mg,8.14μmol,产率26%),为(+/-)-顺-2-(4-((6S,9S)-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6-氟-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]-咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯基)丙-2-醇。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.98(d,J=9.5Hz,1H),7.38-7.32(m,1H),7.30(s,1H),7.09(d,J=9.5Hz,1H),7.01(td,J=7.4,1.3Hz,1H),6.96-6.55(m,1H),6.42(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),5.93(d,J=3.8Hz,1H),5.75-5.53(m,1H),3.43(td,J=14.9,2.1Hz,1H),3.28-3.08(m,1H)。LC保留时间1.49min(分析型HPLC方法A)。LC/MS(M+H):369。

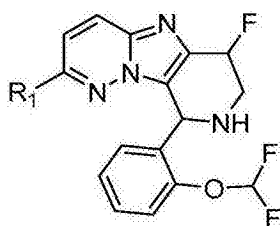
[0379] 实施例8

[0380] 实施例8使用如实施例4所述的方法从(+/-)-顺-2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6-氟-6,7,8,9-四氢吡啶并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪和(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)硼酸制备。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.21(d,J=9.6Hz,1H),7.80(d,J=9.7Hz,1H),7.69(d,J=8.3Hz,2H),7.51(d,J=8.2Hz,2H),7.45-7.10(m,3H),7.01(t,J=7.3Hz,1H),6.55(d,J=7.5Hz,1H),5.83(d,J=3.8Hz,1H),5.75-5.55(m,1H),3.35-3.00(m,2H),1.40(s,6H)。LC保留时间1.50min(方法E)。LC/MS(M+H):469。

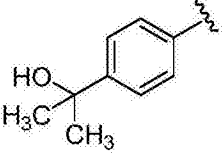
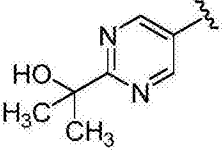
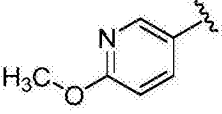
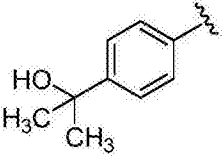
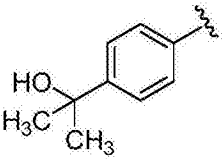
[0381] 类似于实施例8制备表1中的以下实施例。

[0382] 表1

[0383]



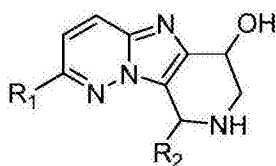
[0384]

实施例 编号	异构体	R ¹	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
9	(+/-)-反式		1.32 [E]	469
10	(+/-)-顺式		1.32 [E]	471
11	(+/-)-顺式		1.65 [E]	442
12	顺-(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)		1.56 [E]	469
13	顺-(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)		1.50 [E]	469

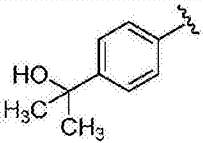
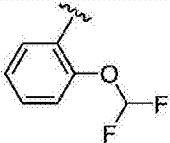
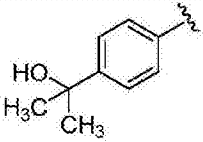
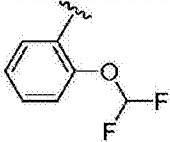
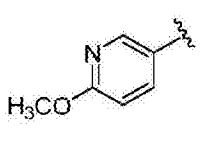
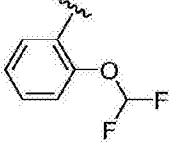
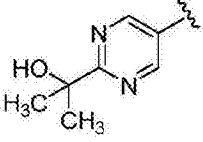
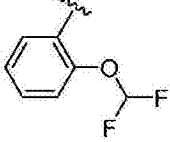
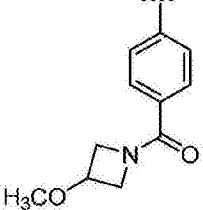
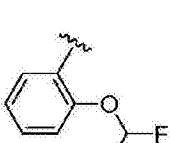
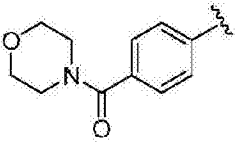
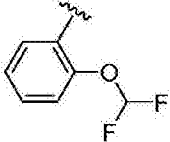
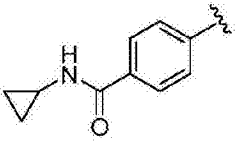
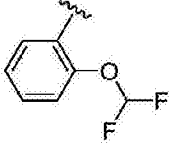
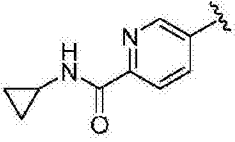
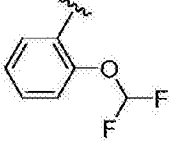
[0385] 类似于实施例4和5制备表2中的以下实施例。使用实施例6和7的条件拆分对映异构体(注意到时)。

[0386] 表2

[0387]



[0388]

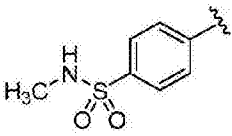
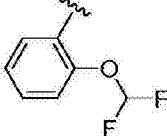
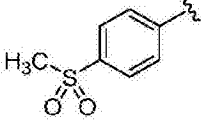
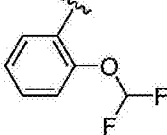
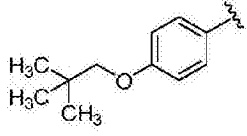
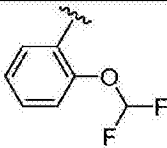
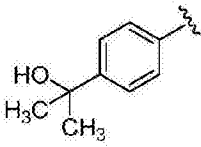
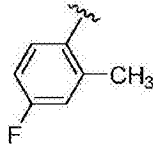
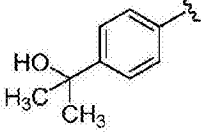
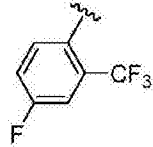
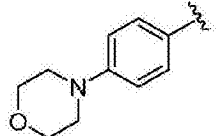
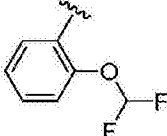
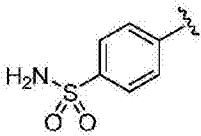
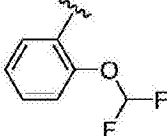
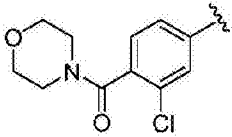
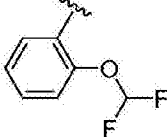
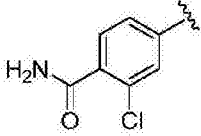
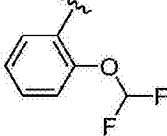
实施例 编号	异构体	R ¹	R ²	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
14	反-(6R,9S)			1.30 [E]	467
15	反-(6S,9R)			1.31 [E]	467
16	顺-(6R,9S)			1.37 [E]	440
17	~ 1:2 非对映 异构体混合物			1.10/1.13 [E]	469
18	~ 1:2 非对映 异构体混合物			1.28 [E]	522
19	~ 1:2 非对映 异构体混合物			1.12/1.14 [E]	522
20	~ 1:2 非对映 异构体混合物			0.88/0.90 [E]	492
21	~ 1:2 非对映 异构体混合物			0.89/0.92 [E]	493

[0389]

[0390]

实施例 编号	异构体	R ¹	R ²	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
22	~ 1:2 非对映 异构体混合物			0.73/0.77 [E]	553
23	(+/-)-反式			1.08 [O]	449
24	(+/-)-反式			1.07 [O]	429
25	(+/-)-顺式			1.21 [O]	429
26	~ 1:2 非对映 异构体混合物			1.07/1.09 [O]	485
27	(+/-)-顺式			1.98 [E]	481
28	(+/-)-反式			1.12 [O]	502
29	(+/-)-顺式			1.35 [E]	497
30	(+/-)-顺式			1.31 [E]	527

实施例 编号	异构体	R ¹	R ²	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
31	(+/-)-顺式			1.64 [E]	453
32	(+/-)-顺式			1.84 [E]	467
33	(+/-)-顺式			1.94 [E]	467
34	(+/-)-顺式			1.65 [E]	483
[0391] 35	(+/-)-顺式			1.84 [E]	481
36	(+/-)-顺式			1.62 [E]	465
37	(+/-)-顺式			2.10 [E]	545
38	(+/-)-反式			1.19 [O]	433
39	(+/-)-顺式			1.23 [O]	487

实施例 编号	异构体	R ¹	R ²	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
40	(+/-)-顺式			1.31 [E]	502
41	(+/-)-顺式			1.29 [E]	487
42	(+/-)-顺式			2.01 [E]	495
43	(+/-)-顺式			1.51 [E]	494
44	(+/-)-反式			1.18 [E]	488
45	(+/-)-顺式			1.42 [E]	495
46	(+/-)-顺式			1.23 [E]	488
47	(+/-)-顺式			1.71 [E]	557
48	(+/-)-顺式			1.51 [E]	487

[0393]

实施例 编号	异构体	R ¹	R ²	Rt (min) [方法]	m/z [M+H] ⁺
49	(+/-)-顺式			1.18 [E]	496
50	(+/-)-顺式			1.63 [E]	482
51	(+/-)-反式			1.04/1.24 [E]	440
52	(+/-)-反式			1.45/1.30 [E]	498
53	(+/-)-反式			1.30 [O]	430
54	(+/-)-顺式			1.12 [O]	502
55	(+/-)-反式			1.33 [O]	504
56	(+/-)-反式			1.29 [O]	466

[0394] 实施例57

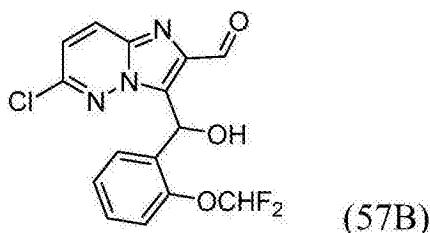
[0395] Rac-(6S,9S)-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇



[0398]



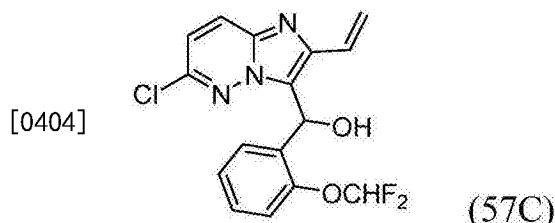
[0400] 中间体57B: 6-氯-3-((2-(二氟甲氧基)苯基)(羟基)甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-甲 醛



53

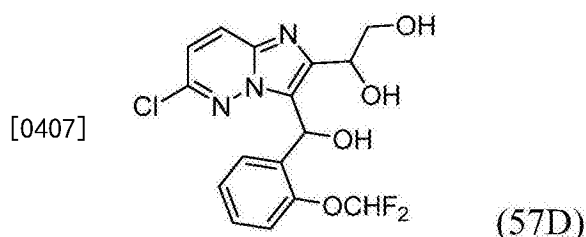
HPLC保留时间:0.78min (分析型HPLC方法C); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.31 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.89 (dd, $J=7.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.24 (m, 2H), 7.17-6.95 (m, 2H), 6.81 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 6.66 (br.s., 1H)。

[0403] 中间体57C: (6-氯-2-乙烯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基) (2-(二氟甲氧基) 苯基) 甲醇



[0405] 在室温将0.5M KHMDS的甲苯溶液 (6.03mL, 3.01mmol) 滴加到甲基三苯基溴化磷 (994mg, 2.78mmol) 在四氢呋喃 (20mL) 中的搅拌混合物中。搅拌30分钟后, 加入6-氯-3-((2-(二氟甲氧基) 苯基) (羟基) 甲基) 咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-甲醛 (410mg, 1.16mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液。搅拌1h后, 用饱和氯化铵 (10mL) 淬灭混合物, 用乙酸乙酯 (200mL) 稀释, 用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (硫酸镁), 过滤并减压浓缩。采用硅胶色谱法, 用20-70% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 (6-氯-2-乙烯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基) (2-(二氟甲氧基) 苯基) 甲醇 (265mg, 产率65%)。LC/MS (M+1): 352.0; HPLC保留时间: 0.81min (分析型HPLC方法C); ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.98-7.83 (m, 2H), 7.40-7.14 (m, 3H), 7.08 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.88-6.73 (m, 2H), 6.71-6.26 (m, 1H), 6.10 (dd, $J=17.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 5.29 (dd, $J=11.1, 1.8\text{Hz}$, 1H)。

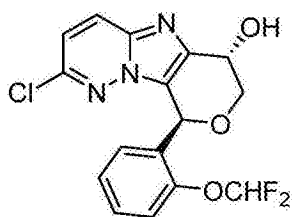
[0406] 中间体57D: 1-(6-氯-3-((2-(二氟甲氧基) 苯基) (羟基) 甲基) 咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基) 乙烷-1,2-二醇



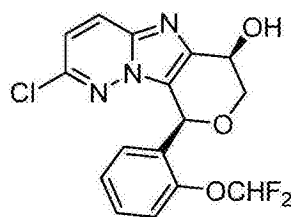
[0408] 在室温将四氧化锇 (0.139mL, 0.011mmol) 和NMO (195mg, 1.66mmol) 的2.5% 2-丙醇溶液加入到 (6-氯-2-乙烯基咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基) (2-(二氟甲氧基) 苯基) 甲醇 (195mg, 0.554mmol) 在丙酮 (6mL) 和水 (1mL) 中的混合物中。搅拌15h后, 用饱和氯化铵 (2mL) 淬灭反应混合物, 用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用水 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (硫酸镁), 过滤并减压浓缩。采用硅胶色谱法, 用0-10% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到1-(6-氯-3-((2-(二氟甲氧基) 苯基) (羟基) 甲基) 咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基) 乙烷-1,2-二醇 (97mg, 产率45%)。LC/MS (M+1): 386.1; HPLC保留时间: 0.67min (分析型HPLC方法C); ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.05-7.96 (m, 1H), 7.92-7.71 (m, 1H), 7.41-7.23 (m, 3H), 7.22-6.98 (m, 1H), 6.86-6.35 (m, 2H), 4.94 (dd, $J=7.5, 4.6\text{Hz}$, 1H), 3.83-3.65 (m, 2H)。

[0409] 中间体57E-反式和57E-顺式: 反-2-氯-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-醇和顺-2-氯-9-(2-(二氟甲氧基) 苯基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-醇

[0410]



(57E-反式)



(57E-顺式)

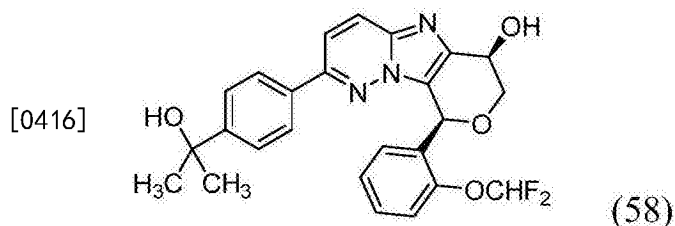
[0411] 将1-(6-氯-3-((2-(二氟甲氧基)苯基)(羟基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙烷-1,2-二醇(90mg,0.233mmol)和对甲苯磺酸(4.44mg,0.023mmol)在甲苯(2mL)中的混合物加热至90℃且保持3h。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(60mL)稀释,用饱和碳酸氢钠(10mL)、水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,干燥(硫酸镁),过滤并减压浓缩。采用超临界流体色谱法(4-乙基吡啶柱,35℃,CO₂/MeOH(90/10)),得到顺-2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(20mg,产率23%)。LC/MS(M+1):368.0;HPLC保留时间:0.78min(分析型HPLC方法C);¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.04(d,J=9.5Hz,1H),7.44(td,J=7.8,1.7Hz,1H),7.33-7.24(m,3H),7.23-7.16(m,1H),7.16-6.72(m,1H),6.40(s,1H),4.92-4.88(m,1H),4.24-4.00(m,2H)。还获得反-2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(30mg,产率35%):LC/MS(M+1):368.0;HPLC保留时间:0.76min(分析型HPLC方法C);¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.08(d,J=9.5Hz,1H),7.51-7.38(m,1H),7.33-7.26(m,2H),7.14(t,J=7.5Hz,1H),7.11-6.67(m,2H),6.51(s,1H),4.94(t,J=3.9Hz,1H),4.12(dd,J=12.2,3.5Hz,1H),3.86(dd,J=12.2,4.2Hz,1H)。

[0412] 实施例57

[0413] 将反-2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(6mg,0.016mmol)、(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)硼酸(3.52mg,0.020mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(2.66mg,3.26μmol)和2.0M磷酸钾水溶液(0.016mL,0.033mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.8mL)中的混合物在密封的小瓶中用氮气脱气并加热至90℃且保持2h。将混合物冷却至室温,并通过制备型LC/MS纯化,条件如下:柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:25-100%B经20分钟,然后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有产物的馏分,并通过离心蒸发干燥,得到rac-(6S,9S)-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(2.6mg,产率34%)。LC/MS(M+1):468.1;HPLC RT=1.48min(分析型HPLC方法A)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.18(d,J=9.6Hz,1H),7.76(d,J=9.7Hz,1H),7.64(d,J=8.2Hz,2H),7.55-7.42(m,3H),7.42-7.20(m,2H),7.20-7.10(m,1H),6.93(d,J=7.3Hz,1H),6.44(s,1H),4.87(d,J=4.6Hz,1H),4.11-3.98(m,1H),3.73(dd,J=11.9,5.2Hz,1H),1.41(s,6H)。

[0414] 实施例58

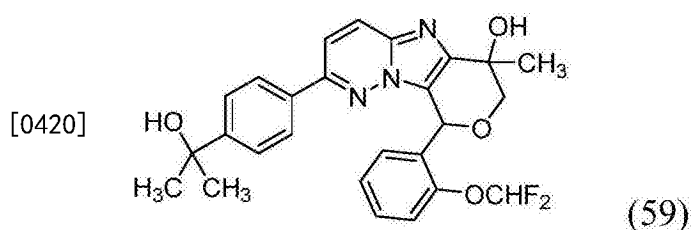
[0415] 顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇



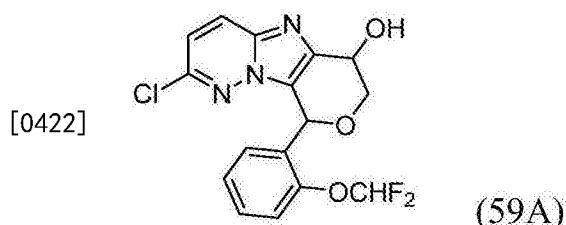
[0417] 实施例58根据制备中间体57F所述的一般操作制备。顺-2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇用(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)硼酸(3.52mg,0.020mmol)处理,得到顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(1.8mg,产率24%)。LC/MS (M+1):468.1;HPLC RT=1.46min(分析型HPLC方法A)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.15(d,J=9.5Hz,1H),7.75(d,J=9.4Hz,1H),7.64(d,J=8.1Hz,2H),7.52-7.41(m,3H),7.41-7.22(m,3H),7.22-7.14(m,1H),6.34(s,1H),5.70(d,J=6.1Hz,1H),4.74(br.s.,1H),4.04(br.s.,2H),1.42(s,6H)。

[0418] 实施例59

[0419] 9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6-甲基-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇



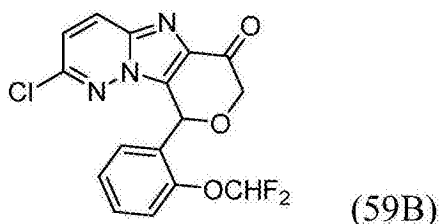
[0421] 中间体59A:2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇



[0423] 将1-(6-氯-3-((2-(二氟甲氧基)苯基)(羟基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙烷-1,2-二醇(90mg,0.233mmol)和对甲苯磺酸(4.44mg,0.023mmol)在甲苯(2mL)中的混合物加热至90℃且保持3h。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(60mL)稀释,用饱和碳酸氢钠(10mL)、水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,干燥(硫酸镁),过滤并减压浓缩。采用硅胶色谱法,用0-10%甲醇/二氯甲烷洗脱,得到2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(60mg,产率70%)。LC/MS (M+1):368.0;HPLC保留时间:0.78min(分析型HPLC方法C);¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.04(d,J=9.5Hz,1H),7.44(td,J=7.8,1.7Hz,1H),7.33-7.24(m,3H),7.23-7.16(m,1H),7.16-6.72(m,1H),6.40(s,1H),4.92-4.88(m,1H),4.24-4.00(m,2H)。

[0424] 中间体59B:2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(9H)-酮

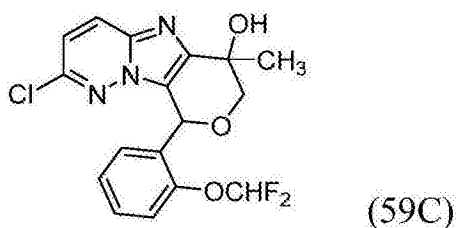
[0425]



[0426] 在室温将Dess-Martin高碘烷(69.2mg, 0.163mmol)加入到2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-醇(40mg, 0.109mmol)在二氯甲烷(2mL)中的混合物中。搅拌2h后,用饱和碳酸氢钠(1mL)淬灭反应混合物。混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,干燥(硫酸镁),过滤并减压浓缩。采用硅胶色谱法,用20-80%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]噻嗪-6(9H)-酮(30mg, 产率75%)。LC/MS (M+1): 366.0; HPLC保留时间: 0.83min(分析型HPLC方法C); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.06-7.95 (m, 1H), 7.49-7.34 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.24-7.07 (m, 2H), 7.01 (dd, $J=7.7, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.85-6.39 (m, 2H), 4.49-4.26 (m, 2H)。

[0427] 中间体59C: 2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6-甲基-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-醇

[0428]



[0429] 在0℃将甲基溴化镁(0.027mL, 0.082mmol)的3.0M乙醚溶液加入到2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-酮(10mg, 0.027mmol)在四氢呋喃(1mL)中的混合物中。在该温度搅拌30分钟后,用饱和碳酸氢钠(1mL)淬灭反应混合物。混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,干燥(硫酸镁),过滤并减压浓缩。采用硅胶色谱法,用0-10%甲醇/二氯甲烷洗脱,得到2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6-甲基-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-醇,为两种非对映异构体的3:2混合物(6mg, 产率58%)。LC/MS (M+1): 382.0; HPLC保留时间: 0.80min(分析型HPLC方法C); ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.20-7.93 (m, 1H), 7.57-7.37 (m, 1H), 7.41-7.23 (m, 2H), 7.16 (dd, $J=7.6, 6.5\text{Hz}$, 1H), 7.05-6.65 (m, 2H), 6.54-6.38 (m, 1H), 4.06-3.73 (m, 2H), 1.67 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 3H)。

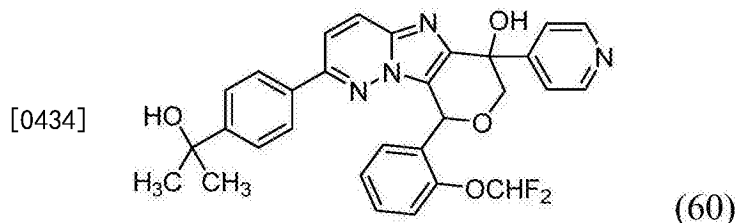
[0430] 实施例59

[0431] 实施例59根据制备实施例57所述的一般操作制备。2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6-甲基-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-醇(6mg, 0.016mmol)用(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)硼酸(3.39mg, 0.019mmol)处理,得到9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6-甲基-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-醇,为两种非对映异构体的3:2混合物(4.6mg, 产率49%)。LC/MS (M+1): 482.1; HPLC RT=0.74min(分析型HPLC方法C); ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.46-8.22 (m, 1H), 8.20-8.01 (m, 1H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.64-7.46 (m, 3H), 7.46-7.32 (m, 2H), 7.32-7.14 (m, 2H),

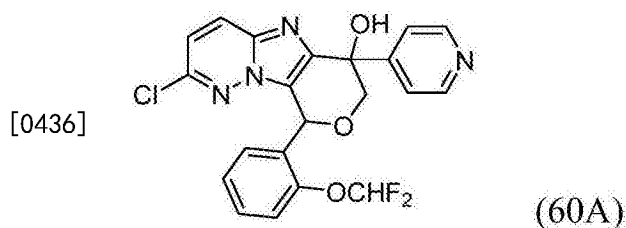
7.12-6.68 (m, 1H), 6.53 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 4.24-3.86 (m, 2H), 1.86-1.65 (m, 3H), 1.55 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 6H)。

[0432] 实施例60

[0433] 9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6-(吡啶-4-基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇

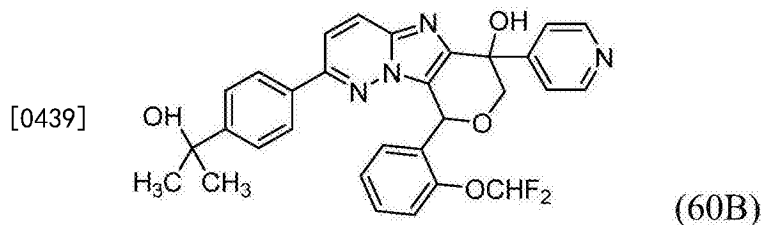


[0435] 中间体60A:2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6-(吡啶-4-基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇



[0437] 在 -78°C 将正丁基锂(0.051mL, 0.082mmol)的1.0M己烷溶液加入到4-碘吡啶(16.7mg, 0.082mmol)在四氢呋喃(1mL)中的混合物中。在 -78°C 搅拌10分钟后,将所得混合物加入到2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-酮(10mg, 0.027mmol)在四氢呋喃(0.5mL)中的溶液中。将所得混合物在 -78°C 搅拌30分钟,用甲醇(0.5mL)淬灭,温热至室温并浓缩。采用硅胶色谱法,用0-5%甲醇/二氯甲烷洗脱,得到2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6-(吡啶-4-基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇,为两种非对映异构体的4:1混合物(6mg, 产率49%)。LC/MS ($M+1$): 445.1; HPLC保留时间: 0.67min (分析型HPLC方法C); ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.61-8.50 (m, 2H), 8.04 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.56-7.44 (m, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.21 (td, $J=7.5, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.04 (m, 1H), 7.00-6.67 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 4.03-3.89 (m, 1H)。

[0438] 中间体60B:9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6-(吡啶-4-基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇

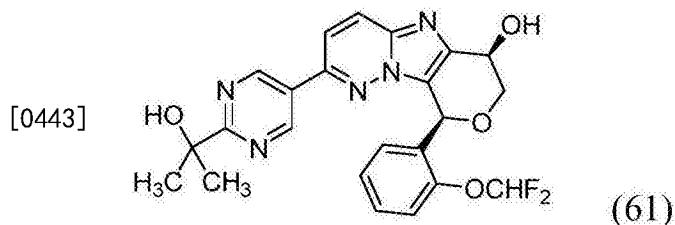


[0440] 按照如制备实施例57所述类似的条件,2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-6-(吡啶-4-基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(6mg, 0.013mmol)用(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)硼酸(2.91mg, 0.016mmol)处理,得到9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-6-(吡啶-4-基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,

2-*b*] 哒嗪-6-醇, 为两种非对映异构体的4:1混合物(3.6mg, 产率37%)。LC/MS (M+1): 545.3; HPLC RT=0.69min (分析型HPLC方法C); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.83 (d, J=5.4Hz, 2H), 8.55-8.20 (m, 2H), 8.11-7.98 (m, 1H), 7.91-7.79 (m, 1H), 7.73-7.48 (m, 5H), 7.42-7.21 (m, 3H), 6.91-6.55 (m, 2H), 4.44-4.12 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 6H)。

[0441] 实施例61

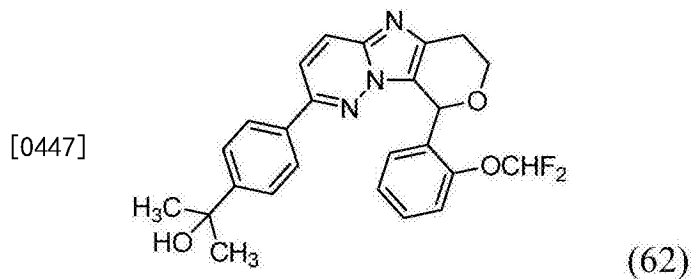
[0442] 顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇



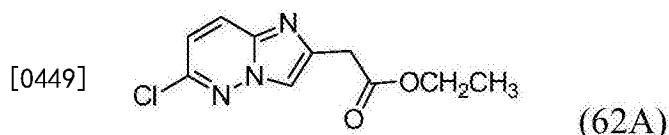
[0444] 实施例61根据制备实施例57的一般操作制备:顺-2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(8mg,0.022mmol)用2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(6.90mg,0.026mmol)处理,得到顺-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(2-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-5-基)-6,9-二氢-7H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-醇(1.0mg,产率10%)。LC/MS(M+1):470.1;HPLC RT=1.18min(分析型HPLC方法A)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.00(br.s,2H),8.39-8.22(m,1H),7.94-7.81(m,1H),7.55-6.98(m,6H),6.36(br.s.,1H),4.88-4.69(m,1H),4.11-3.96(m,2H),1.49(br.s,6H)。

[0445] 实施例62

[0446] 2-(4-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]呋嗪-2-基)苯基)丙-2-醇



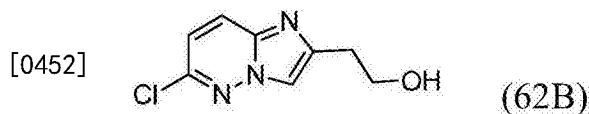
[0448] 中间体62A:2-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙酸乙酯



[0450] 将6-氯哒嗪-3-胺(1.01g, 7.80mmol)和4-溴-3-氧代丁酸乙酯(2.12g, 10.1mmol)在乙醇(10mL)中的混合物加热至80℃且保持4h。将反应混合物冷却至室温,用1.0N氢氧化钠水溶液(8mL)碱化,用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,干燥(硫酸镁),过滤并减压浓缩。采用硅胶色谱法,用0至60%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到所需的2-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙酸乙酯(805mg, 产率43%)。LC/MS (M+1): 240.0; HPLC保留时间: 0.69min (分析型HPLC方法C); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.10 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.97 (dd, J

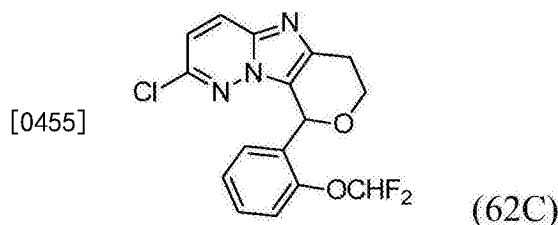
=9.5, 0.6Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.21 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 1.31-1.23 (m, 3H)。

[0451] 中间体62B: 2-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙醇



[0453] 在0℃将硼氢化钠(339mg, 8.97mmol)加入到2-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙酸乙酯(430mg, 1.794mmol)在乙醇(5mL)中的混合物中。在室温搅拌2h后,混合物用饱和氯化铵(5mL)猝灭,用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,干燥(硫酸镁),过滤并减压浓缩。采用硅胶色谱法,用0-10%甲醇/二氯甲烷洗脱,得到所需的2-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙醇(130mg, 产率37%)。LC/MS (M+1): 198.1; HPLC保留时间: 0.45min (分析型HPLC方法C)。NMR表明含有~30%的杂质。将不纯物质不经进一步纯化转到下一步骤。

[0454] 中间体62C: 2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪



[0456] 将2-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙醇(105mg, 0.531mmol)、2-(二氟甲氧基)苯甲醛(137mg, 0.797mmol)、对甲苯磺酸吡啶鎓(1001mg, 3.98mmol)和硫酸钠(377mg, 2.66mmol)在乙腈(2mL)中的混合物在密封的小瓶中在80℃加热15h。冷却至室温后,反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,干燥(硫酸镁),过滤并减压浓缩。采用硅胶色谱法,用0-5%甲醇/二氯甲烷洗脱,得到所需的2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪(48mg, 产率26%)。LC/MS (M+1): 351.9; HPLC保留时间: 0.83min (分析型HPLC方法C)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.99 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.43 (ddd, J=8.2, 7.4, 1.8Hz, 1H), 7.35-7.11 (m, 3H), 7.13-6.60 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.22 (dt, J=11.6, 5.1Hz, 1H), 4.04 (ddd, J=11.8, 7.4, 4.4Hz, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 3.05-2.91 (m, 1H)。

[0457] 实施例62

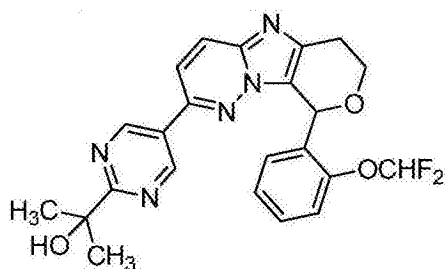
[0458] 将2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪(10mg, 0.028mmol)、(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)硼酸(6.14mg, 0.034mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(4.64mg, 5.69μmol)和2.0M磷酸钾水溶液(0.028mL, 0.057mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.8mL)中的混合物在密封的小瓶中用氮气脱气,并加热至90℃且保持2h。将混合物冷却至室温,并通过制备型LC/MS纯化,条件如下:柱:Waters XBridge C18, 19×200mm, 5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:25-100%B经20分钟,然后在100%B保持5分钟;流速:20mL/min。合并含有所需产物的馏分,并通过离心蒸发干燥,得到2-(4-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)丙-2-基)苯基)硼酸。

喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯基)丙-2-醇(11.8mg,产率90%)。LC/MS(M+1):452.0;HPLC RT=1.60min(分析型HPLC方法B)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ8.11(d,J=9.5Hz,1H),7.71(d,J=9.4Hz,1H),7.62(d,J=8.1Hz,2H),7.55-7.41(m,3H),7.41-7.22(m,2H),7.22-7.06(m,2H),6.40(s,1H),4.18(d,J=11.1Hz,1H),4.00(m,1H),3.11(d,J=16.6Hz,1H),3.01-2.81(m,1H),1.42(s,6H)。

[0459] 实施例63

[0460] 2-(5-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇

[0461]



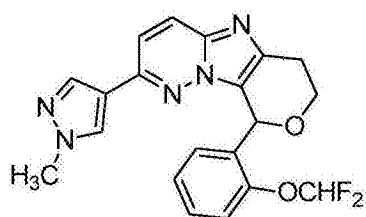
(63)

[0462] 按照与实施例11的步骤D类似的操作,2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪(12mg,0.034mmol)用2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(10.8mg,0.041mmol)处理,得到2-(5-(9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)嘧啶-2-基)丙-2-醇(5.7mg,产率35%)。LC/MS(M+1):454.0;HPLC RT=1.17min(分析型HPLC方法B)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ9.00(s,2H),8.28(d,J=9.4Hz,1H),7.90(d,J=9.6Hz,1H),7.57-7.41(m,1H),7.37-6.96(m,4H),6.41(s,1H),4.18(d,J=11.3Hz,1H),4.01(m,1H),3.18-3.03(m,1H),2.96(d,J=16.3Hz,1H),1.46(s,6H)。

[0463] 实施例64

[0464] 9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0465]



(64)

[0466] 按照与实施例11的步骤D类似的操作,2-氯-9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪(12mg,0.034mmol)用1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑(8.52mg,0.041mmol)处理,得到9-(2-(二氟甲氧基)苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7,9-二氢-6H-吡喃并[4',3':4,5]咪唑并[1,2-b]哒嗪(9.2mg,产率65%)。LC/MS(M+1):398.0;HPLC RT=1.08min(分析型HPLC方法B)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ8.13-7.96(m,2H),7.61(s,1H),7.49-7.39(m,2H),7.34-7.24(m,2H),7.20-7.02(m,2H),6.35(s,1H),4.15(m,1H),3.97(m,1H),3.48(s,3H),3.09-3.01(m,1H),2.88(d,J=16.2Hz,1H)。

[0467] 生物学测定

[0468] 本发明化合物的药理学性质可以通过许多生物学测定来证实。以下的示例性生物学测定已经用本发明化合物进行。

[0469] TNF或CD40L诱导的HEK-Blue测定

[0470] 在DMSO中连续稀释的测试化合物以0.004 μ m至25 μ m的终浓度范围置于测定板(Labcyte, Cat. #LP-0200)中。然后将测定缓冲液[DMEM、4.5g/l葡萄糖(Gibco, Cat. 21063-029)、10%FBS(Sigma, F4135)、1%青霉素-链霉素(Gibco, Cat. 15140-122)、1%Anti-Anti(Gibco, Cat. 15240-112)和2mM L-谷氨酰胺(Gibco, Cat. 25030-081)]中的TNF α (终浓度为0.5ng/ml)或CD40L(终浓度为30ng/ml)加入到测定板中。在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下预孵育30分钟后,将含有NF- κ B驱动的分泌性碱性磷酸酶报告基因的HEK-Blue-CD40L细胞(InvivoGen, Cat. Code hkb-cd40)以20,000个细胞/孔的密度接种到测定板中。然后将该板在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下孵育18h。根据制造商的规范使用QUANTI-Blue(InvivoGen, Cat. Code rep-qbl)测量分泌性碱性磷酸酶表达,并在620nm处在PerkinElmer Envision上读取测定板。

[0471] 将测试化合物在一定浓度范围内的抑制数据作为测试化合物的百分比抑制(100%=最大抑制)绘制曲线。在校正背景后测定IC₅₀值[(样品读数-低对照平均值)/(高对照平均值-低对照平均值)],其中低对照为DMSO,无刺激,高对照组为DMSO,进行刺激。IC₅₀定义为产生50%抑制的测试化合物的浓度,并使用4参数对数方程量化以拟合数据。

[0472] 表3列出了在本发明的实施例1至64的TNF诱导的HEK-Blue测定中测量的IC₅₀值。表3中的结果报告为:“A”表示小于1 μ m的IC₅₀值,“B”表示1 μ m至小于10 μ m范围内的IC₅₀值;并且“C”表示10 μ m至25 μ m范围内的IC₅₀值。如实施例1至64所例示的本发明化合物显示在25 μ m或更小的TNF诱导的HEK-Blue测定中测量的IC₅₀值。

[0473] 表3

[0474]

实施例 编号	TNF 诱导的 HEK-Blue 测定 IC ₅₀ 值
1	A
2	A
3	B
4	A
5	B
6	A
7	B
8	A
9	B
10	B
11	C
12	A
13	A
14	B
15	B

实施例 编号	TNF 诱导的 HEK-Blue 测定 IC ₅₀ 值
33	A
34	B
35	B
36	B
37	B
38	B
39	A
40	B
41	B
42	A
43	B
44	A
45	B
46	B
47	B

[0475]

实施例 编号	TNF 诱导的 HEK-Blue 测定 IC ₅₀ 值
16	B
17	B
18	C
19	B
20	C
21	B
22	B
23	B
24	A
25	B
26	A
27	B
28	B
29	B
30	B
31	B
32	B

实施例 编号	TNF 诱导的 HEK-Blue 测定 IC ₅₀ 值
48	C
49	B
50	B
51	C
52	B
53	B
54	B
55	B
56	B
57	B
58	A
59	B
60	B
61	C
62	A
63	A
64	B

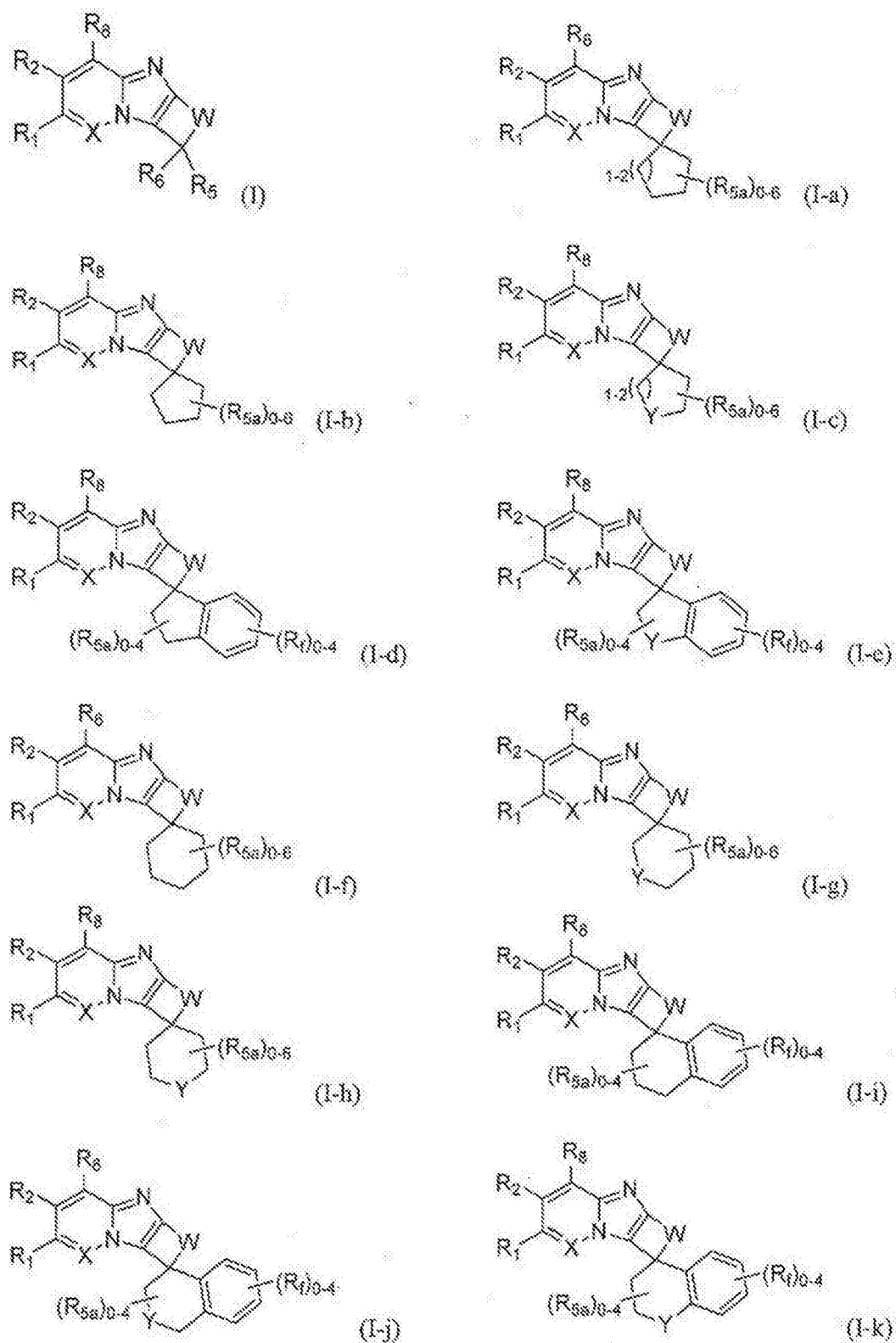


图1

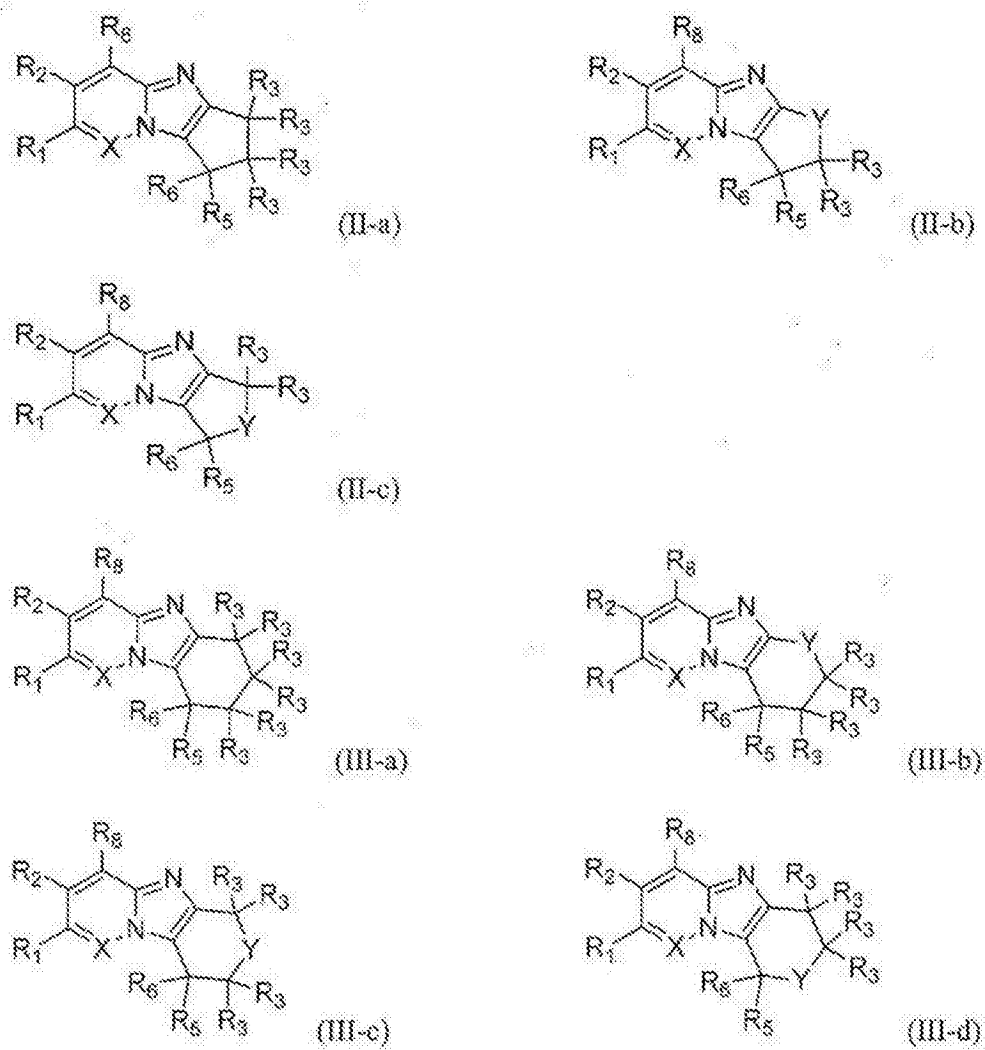


图2

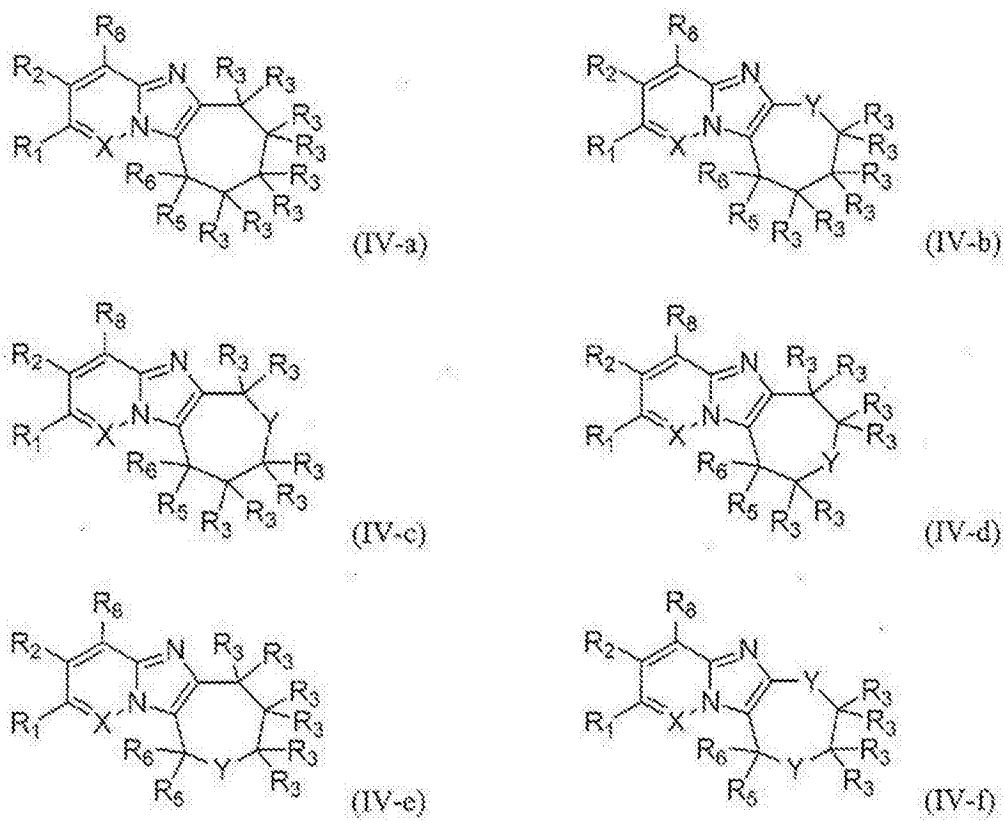


图3

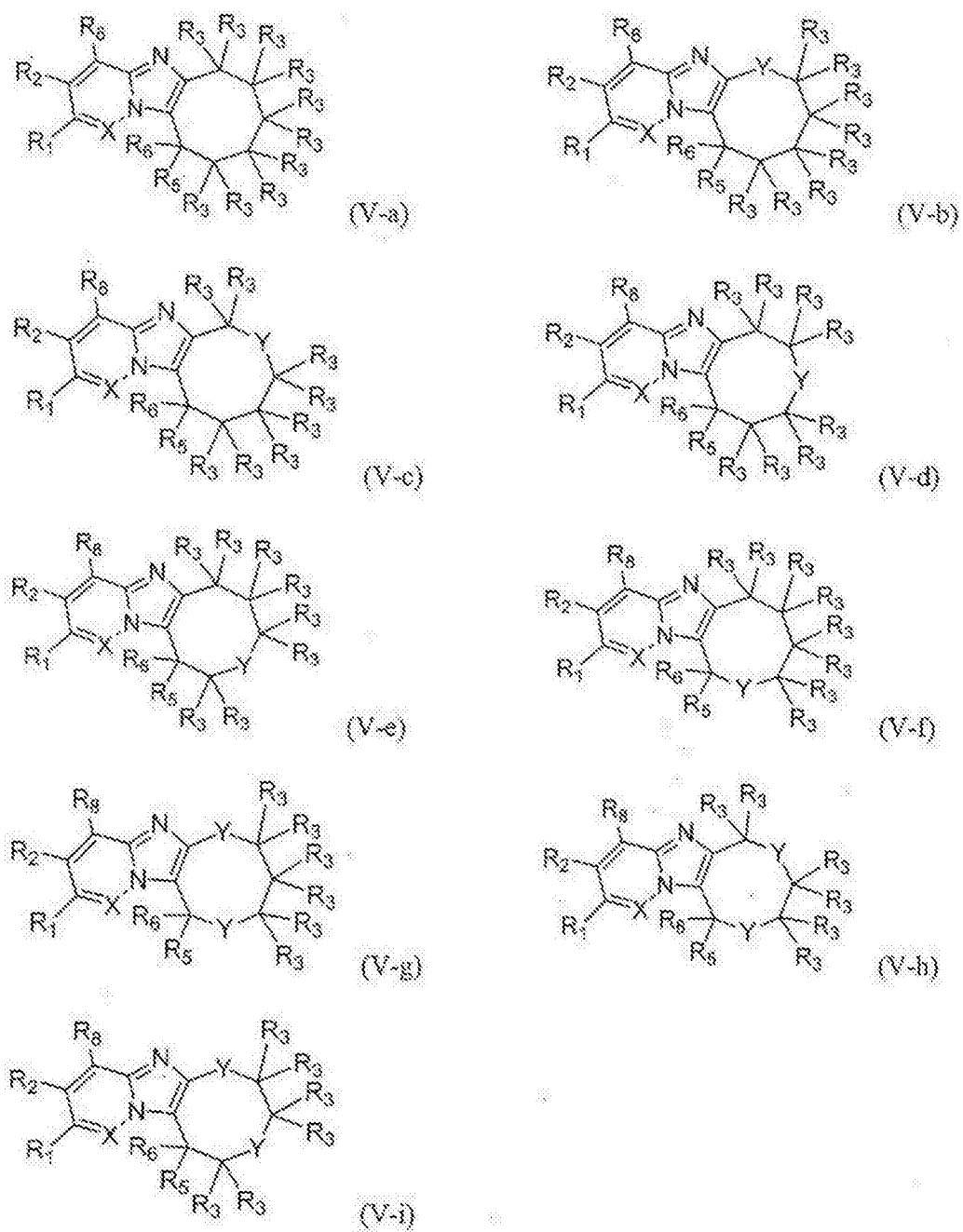


图4