



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102958937 B

(45) 授权公告日 2016.03.30

(21) 申请号 201180031069.5

A61K 31/443(2006.01)

(22) 申请日 2011.06.24

A61P 11/00(2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 17/00(2006.01)

61/358,209 2010.06.24 US

A61P 9/00(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 35/00(2006.01)

2012.12.24

A61P 37/00(2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/DK2011/000069 2011.06.24

CN 101631792 A, 2010.01.20,

(87) PCT国际申请的公布数据

WO 2008104175 A2, 2008.09.04,

WO2011/160632 EN 2011.12.29

EP 0771794 A1, 1997.05.07,

(73) 专利权人 利奥制药有限公司

CN 1219171 A, 1999.06.09,

地址 丹麦巴勒鲁普

EP 0943613 A1, 1999.09.22,

B Kevin Park, 等 . METABOLISM OF

(72) 发明人 S · F · 尼尔森

FLUORINE-CONTAINING DRUGS. 《annual review of pharmacology and toxicology》. 2001, 第 41 卷 (第 1 期), 第 447 页第 2-3 段 .

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

Frederic Leroux, 等 . α -Fluorinated Ethers, Thioethers, and Amines: Anomerically Biased Species. 《Chem. Rev.》. 2005, 第 105 卷 (第 3 期), 第 848 页 - 第 849 页 6.3.3 节 .

11247

代理人 安佩东 黄革生

审查员 黄凯

(51) Int. Cl.

C07D 493/10(2006.01)

C07D 495/10(2006.01)

A61K 31/4433(2006.01)

A61K 31/4436(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 23 页

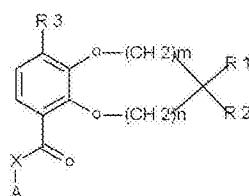
(54) 发明名称

作为磷酸二酯酶抑制剂的苯并二氧杂环戊烯或苯并二氧杂环庚烯杂环化合物

抑制活性, 因此可用于治疗炎症疾病和病症。

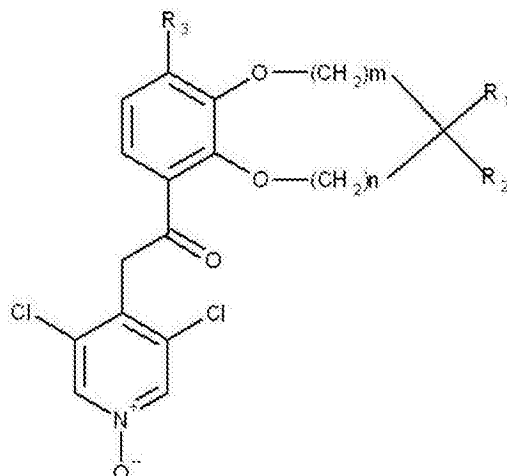
(57) 摘要

式 (I) 化合物或其可药用盐、水合物或溶剂化物, 其中 m 和 n 彼此独立地是 0 或 1; R_1 和 R_2 与它们所连接的碳原子一起形成包含 1 或 2 个选自氧、硫、 $-S(O)-$ 和 $-S(O)_2-$ 的杂原子的杂环; R_3 是 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCHF_2$ 或 $-SCF_3$; X 是键、 $-CH_2-$ 或 $-NH-$; A 是芳基、环烷基、环烯基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基或杂环烯基, 它们任选地被一个或多个、相同或不同的选自 R_4 的取代基所取代; 并且 R_4 是氢、氨基、硫代、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氧代、硫杂或羟基; 已发现该化合物表现出 PDE4



(I)

1. 通式 IIb 化合物或其可药用盐



IIb

其中

m 和 n 都是 0 或者 m 和 n 都是 1；

R₁ 和 R₂ 与它们所连接的碳原子一起形成包含一个选自氧、硫、-S(0)- 和 -S(0)₂- 的杂原子的 4- 或 6- 元杂环；

R₃ 是 -OCHF₂、-OCF₃、-SCHF₂ 或 -SCF₃。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 m 和 n 都是 0。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 m 和 n 都是 1。

4. 根据权利要求 1-3 中的任一项所述的化合物，其中 R₃ 是 -OCHF₂ 或 -OCF₃。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物，其中 R₃ 是 -OCHF₂。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中杂环是四氢吡喃、氧杂环丁烷、四氢噻喃、四氢噻喃-1,1-二氧化物、四氢噻喃-1-氧化物、硫杂环丁烷、硫杂环丁烷-1-氧化物或硫杂环丁烷-1,1-二氧化物。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中的杂原子是氧或 -S(0)₂。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物，该化合物选自：

2-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3(4H),3'-氧杂环丁烷]-6-基}乙酮、

2-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3(4H),4'-四氢吡喃]-6-基}乙酮、

2-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-吡喃]-4-基)乙酮、和

2-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃-1',1'-二氧化物]-4-基)乙酮。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物，其中所述化合物是 2-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3(4H),3'-氧杂环丁烷]-6-基}乙酮。

10. 根据权利要求 8 所述的化合物，其中所述化合物是 2-(3,5-二氯-1-氧化-吡

啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3(4H),4'-四氢吡喃]-6-基}乙酮。

11. 根据权利要求8所述的化合物,其中所述化合物是2-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-吡喃]-4-基)乙酮。

12. 根据权利要求8所述的化合物,其中所述化合物是2-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃-1',1'-二氧化物]-4-基)乙酮。

13. 包含作为治疗活性成分的根据权利要求1-12中任一项所述的化合物和可药用载体或介质的药物组合物。

14. 根据权利要求13所述的组合物,其中可药用载体或介质是适于口服给药的载体或介质。

15. 根据权利要求13或14所述的组合物,其还包含一种或多种其他的治疗活性成分。

16. 根据权利要求1-12中任一项所述的化合物在制备用于预防、治疗或改善炎性疾病或状况的药物中的用途。

17. 根据权利要求1-12中任一项所述的化合物在制备用于预防、治疗或改善选自下列的疾病或状况的药物中的用途:自身免疫性疾病;中枢神经系统疾病;与由心力衰竭、中风和脑血管病引起的缺血回流有关的器官病;胰岛素抵抗性糖尿病;创伤;癌症;增生性和炎性皮肤病;和其它皮肤状况。

18. 根据权利要求16所述的用途,其中所述的疾病或状况选自支气管哮喘、COPD、过敏性鼻炎和肾炎。

19. 根据权利要求17所述的用途,其中所述的疾病或状况选自类风湿性关节炎、多发性硬化、克罗恩氏病和系统性红斑狼疮。

20. 根据权利要求17所述的用途,其中所述的疾病或状况选自抑郁症、健忘症和痴呆。

21. 根据权利要求17所述的用途,其中所述的疾病或状况选自牛皮癣、痤疮、皮炎、荨麻疹和瘙痒。

22. 根据权利要求17所述的用途,其中所述的疾病或状况选自表皮炎症、特应性皮炎、脂溢性皮炎、接触性皮炎和湿疹。

23. 根据权利要求17所述的用途,其中所述的疾病或状况选自脱发、皮肤萎缩和皮肤老化。

24. 根据权利要求23所述的用途,其中所述的疾病或状况选自类固醇诱导的皮肤萎缩和皮肤光老化。

25. 根据权利要求16至24任意一项所述的用途,其中化合物通过口服途径给药。

作为磷酸二酯酶抑制剂的苯并二氧杂环戊烯或苯并二氧杂 环庚烯杂环化合物

发明领域

[0001] 本发明涉及新的具有磷酸二酯酶抑制活性的化合物,以及它们作为治疗剂在治疗炎症性疾病和状况中的应用。

[0002] 发明背景

[0003] 磷酸二酯酶是催化细胞中的环 AMP 和 / 或环 GMP 分别水解为 5-AMP 和 5-GMP 的酶,因此它们对于 cAMP 或 cGMP 水平的细胞调控非常重要。在目前已确认的 11 种磷酸二酯酶中,磷酸二酯酶 (PDE)4、PDE7 和 PDE8 是选择性针对 cAMP 的。PDE4 是免疫细胞和炎症细胞如中性白细胞、巨噬细胞和 T- 淋巴细胞表达的 cAMP 的最重要的调节物 (Z. Huang 和 J. A. Mancini, Current Med. Chem. 13, 2006, 3253-3262 页)。由于 cAMP 是调节炎症应答中的关键的第二信使,已经发现 PDE4 通过调节促炎细胞因子例如 TNF α 、IL-2、IFN- γ 、GM-CSF 和 LTB4 来调控炎症细胞的炎症应答。因此,抑制 PDE4 就成为治疗炎症性疾病如哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD)、类风湿性关节炎、特应性皮炎、克罗恩氏病等的有吸引力的靶点 (M. D. Houslay 等人, Drug Discovery Today 10(22), 2005, 1503-1519 页)。由于特应性皮炎 (AD) 患者的 PDE 活性升高, PDE4 的抑制也将成为 AD 的可行的治疗 (Journal of Investigative Dermatology(1986), 87(3), 372-6)。

[0004] PDE4 基因家族由至少 4 种基因 A、B、C 和 D 组成,它们具有高度的同源性 (V. Boswell Smith 和 D. Spina, Curr. Opinion Investig. Drugs 6(11), 2006, 1136-1141 页)。这四种 PDE4 亚型在不同的组织和细胞型中差异表达。因此, PDE4B 主要在单核细胞和中性白细胞中表达,但不在皮质细胞和上皮细胞中表达,而 PDE4D 在肺、皮质、小脑和 T 细胞中表达 (C. Kroegel 和 M. Foerster, Exp. Opinion Investig. Drugs 16(1), 2007, 109-124 页)。推测脑中 PDE4D 的抑制与临床上施用 PDE4 抑制剂时所发现的副作用有关,主要是恶心和呕吐,然而 PDE4B 的抑制则与抗炎作用有关 (B. Lipworth, Lancet 365, 2005, 167-175 页)。但是,目前已开发的 PDE 抑制剂不能被视为对这四种 PDE4 亚型中的任何一种是非特异性的。

[0005] 已经研究了许多 PDE4 抑制剂对炎症性疾病、主要是哮喘、炎性肠疾病和 COPD 的疗效。其中首先要提到茶碱,它是一种弱的、非选择性的磷酸二酯酶抑制剂,用于治疗呼吸系统疾病如哮喘和 COPD。但是,用茶碱进行治疗可能造成中度和重度的副作用,例如心律失常和惊厥,从而限制了茶碱的临床应用 (Kroegel 和 Foerster, 出处同上)。由于磷酸二酯酶仍然是抗炎治疗的有吸引力的靶点,一些其他的更有选择性的 PDE4 抑制剂已经被开发并在临床环境下进行了研究。很多第一代的 PDE4 抑制剂 (例如咯利普兰) 的临床开发已经由于剂量限制性副作用、主要是恶心和呕吐而中止。第二代的 PDE4 抑制剂具有明显较低的副作用,目前正在临床进行临床试验 (Houslay, 出处同上)。

[0006] 最近研发的 PDE-4 抑制剂例如公开于 EP 0771794 和 EP 0943613。WO 96/31476 公开了结构上不同的 4- 取代的 -3, 5- 二氯吡啶类化合物,其是环 AMP 磷酸二酯酶的抑制剂。

[0007] WO 2008/104175 公开了 4- 取代的 3, 5- 二氯吡啶化合物,其中取代基包含螺苯并

二氧杂环戊烯或苯并二氧杂环庚烯杂环体系。这些化合物被公开为 PDE4 抑制剂,并且可用于局部给药,因为当口服给药时它们可进行降解。

[0008] 最近在 Inflammation&Allergy:Drug Targets, 2007, 6(1), 17-26 中给出了关于选择性 PDE4 抑制剂、包括打算用于治疗特应性皮炎和牛皮癣的那些抑制剂的临床前和临床试验的概述。

[0009] 一直需要开发新的具有更有利的治疗窗、即在口服给药时具有较少的副作用并且同时保留其抗炎治疗效果的 PDE4 抑制剂。

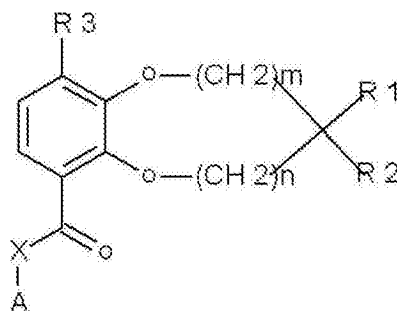
[0010] 发明概述

[0011] 本发明人令人惊奇地发现本发明的化合物在口服给药时显示出 PDE4 抑制活性,且可以用作用于系统性治疗炎性过敏性疾病如支气管哮喘、COPD、变应性鼻炎和肾炎;自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、多发性硬化、克罗恩氏病和系统性红斑狼疮;中枢神经系统疾病如抑郁症、健忘症和痴呆;与由心力衰竭、中风和脑血管病等引起的缺血回流有关的器官病;胰岛素抵抗性糖尿病;创伤;和其中炎症在疾病的病因学或进程中起部分作用的其它疾病的治疗剂。

[0012] 本发明化合物也可有利地用于预防、治疗或缓解多种疾病,例如皮肤疾病或状况,如增生性和炎性皮肤病,特别是银屑病、表皮炎症、脱发、皮肤萎缩、类固醇诱导的皮肤萎缩、皮肤老化、皮肤光老化、痤疮、皮炎、特应性皮炎、脂溢性皮炎、接触性皮炎、荨麻疹、瘙痒和湿疹。

[0013] 因此,本发明涉及通式 I 化合物及其可药用盐、水合物或溶剂化物:

[0014]



I

[0015] 其中

[0016] m 和 n 彼此独立地是 0 或 1;

[0017] R₁和 R₂与它们所连接的碳原子一起形成包含 1 或 2 个选自氧、硫、-S(O)- 和 -S(O)₂- 的杂原子的杂环;

[0018] R₃是 -CHF₂、-CF₃、-OCHF₂、-OCF₃、-SCHF₂或 -SCF₃;

[0019] X 是键、-CH₂- 或 -NH-;

[0020] A 是芳基、环烷基、环烯基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基或杂环烯基,它们任选地被一个或多个、相同或不同的选自 R₄的取代基所取代;并且

[0021] R₄是氢、氨基、硫代、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氧代、硫杂或羟基。

[0022] 类似化学结构的化合物公知于 WO 2008/104175。通常认为这些化合物在系统性

/口服给药后会快速代谢而且失活,因为甲氧基 ($R_3=OCH_3$) 会裂解成羟基 ($R_3=OH$),如实施例 15 所示。然而,在本发明的化合物中,明显减少了 R_3 的代谢以及由此带来的失活。因此,例如,当 A 是 3,5-二氯吡啶时,式 IIa 化合物代谢成代谢上更稳定且具有活性的 N-氧化物 (IIb),并且当 A 是 3,5-二氯吡啶-N-氧化物时,该化合物通常在代谢上更稳定,从而使该化合物适于系统性、尤其是口服给药,参见实施例 15。

[0023] 在另一方面,本发明涉及用于治疗的通式 I 化合物。

[0024] 发明详述

[0025] 定义

[0026] 术语“烃基”用于表示仅包含氢和碳原子的基团,其可以包含一个或多个碳-碳双键和/或三键,并且其可以包含环状部分以及支链或直链部分。所述的烃包含 1-20 个碳原子,优选地包含 1-12 个、例如 1-6、例如 1-4、例如 1-3、例如 1-2 个碳原子。该术语包括烷基、链烯基、环烷基、环烯基、炔基和芳基、芳基烷基。

[0027] 术语“芳基”指芳族碳环基团,其包含 6-20 个碳原子,如 6-14 个碳原子,优选 6-10 个碳原子,尤其是 5-或 6-元环,包括具有至少一个芳环的任选稠合的碳环,如苯基、萘基、茚基和茚满基。

[0028] 术语“杂芳基”指杂环芳环基团,其包含 1-6 个杂原子(选自 O、S 和 N)及 1-20 个碳原子,如 1-5 个杂原子和 1-10 个碳原子,如 1-5 个杂原子和 1-6 个碳原子,如 1-5 个杂原子和 1-3 个碳原子,尤其是具有 1-4 个选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-或 6-元环,或者具有 1-4 个杂原子且其中至少一个环是芳环的任选稠合的二环,例如吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、四唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、吡嗪基、异噻唑基、苯并咪唑基和苯并呋喃基。

[0029] 在本发明上下文中,术语“烷基”指当一个氢原子从烃除去时得到的基团。所述烷基包含 1-20、优选 1-12、如 1-6、如 1-4 个碳原子。该术语包括亚类正烷基(n-烷基)、仲烷基和叔烷基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基和异己基。

[0030] 术语“环烷基”表示饱和的环烷烃基团,其包含 3-20 个碳原子、优选 3-10 个碳原子、特别是 3-8 个碳原子,如 3-6 个碳原子,包括稠合的二环,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0031] 术语“杂环烷基”是指如上文所述的环烷烃基团,其中一个或多个碳原子被杂原子所代替,其包含 1-19 个碳原子、例如 2-4 个碳原子,还包含 1-6 个杂原子、优选 1、2 或 3 个选自 O、N 或 S 的杂原子,其可任选地被氧化一次或两次,例如 [1,3] 二氧杂环戊烯、氧杂环丁烷、[1,3] 二氧杂环戊烷、[1,3] 二氧杂环己烷、四氢噻喃、四氢噻喃-1,1-二氧化物、四氢噻喃-1-氧化物、哌啶、四氢噻吩、[1,3]-二硫杂环戊烷、硫杂环丁烷、[1,3]-二硫杂环戊烷-1,3-二氧化物或硫杂环丁烷-1-氧化物,或包括具有 1-4 个杂原子的稠合的二环,其中至少一个环包含杂原子,并且其中另一个环可以例如是碳环,例如吲哚基。

[0032] 术语“环烯基”指单-、二-、三-或四-不饱和的非芳族环状烃基,包含 3-20 个碳原子,包括稠合的二环,通常包含 3-10 个碳原子,如 3、4 或 6 个碳原子,例如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基。

[0033] 术语“杂环烯基”是指上文所述的环烯基基团,其中一个或多个碳原子被杂原子代

替,包含 1-19 个碳原子、例如 2-4 个碳原子,还包含 1-6 个、优选 1、2 或 3 个选自 O、N 或 S 的杂原子,包括具有 1-4 个杂原子的稠合的二环,其中至少一个环包含杂原子,并且其中另一个环可以例如是碳环,例如二氢呋喃基或 2,5-二氢-1H-吡咯基。

[0034] 术语“芳基烷基”用于表示共价连接到烷基上的以上所定义的芳基,例如苄基。

[0035] 术语“杂芳基烷基”用于表示共价连接到烷基上的以上所定义的杂芳基。

[0036] 术语“卤素”用于表示元素周期表第 7 主族的取代基,例如氟、氯、溴和碘。

[0037] 术语“卤代烷基”用于表示被一个或多个以上所定义的卤素原子所取代的以上所定义的烷基,例如二氟甲基。

[0038] 术语“羟基烷基”用于表示被一个或多个羟基所取代的以上所定义的烷基,例如羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基。

[0039] 术语“烷氧基”用于表示式 $-OR'$ 的基团,其中 R' 是以上所示的烷基,例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、丁氧基等。

[0040] 术语“烷氧基羰基”用于表示式 $-C(O)-OR'$ 的基团,其中 R' 是以上所示的烷基,例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基等。

[0041] 术语“烷基羰基”用于表示式 $-C(O)-R'$ 的基团,其中 R' 是以上所示的烷基,例如乙酰、乙酰基。

[0042] 术语“杂环”用于表示杂芳基、杂环烷基和杂环烯基,其中一个或多个碳原子被杂原子代替,其包含 1-19 个碳原子、例如 2-4 个碳原子,还包含 1-6 个、优选 1、2 或 3 个选自 O、N 或 S 的杂原子,其可任选地被氧化一次或两次,例如 [1,3] 二氧杂环戊烯、氧杂环丁烷、[1,3] 二氧杂环戊烷、[1,3] 二氧杂环己烷、四氢噻喃、四氢噻喃-1,1-二氧化物、四氢噻喃-1-氧化物、哌啶、四氢噻吩、[1,3]-二硫杂环戊烷、硫杂环丁烷、[1,3]-二硫杂环戊烷-1,3-二氧化物或硫杂环丁烷-1-氧化物,或包括具有 1-4 个杂原子的稠合的二环,其中至少一个环包含杂原子,并且其中另一个环可以例如是碳环,例如吡啶基。

[0043] 术语“可药用盐”指式 I 化合物与适当的无机酸或有机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲酸、乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、L-谷氨酸、半乳糖二酸、乳酸、马来酸、L-苹果酸、邻苯二甲酸、柠檬酸、丙酸、苯甲酸、戊二酸、葡糖酸、D-葡糖醛酸、甲磺酸、水杨酸、琥珀酸、丙二酸、酒石酸、苯磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、2-羟基乙磺酸、甲苯磺酸、氨基磺酸或富马酸反应制备的盐。式 I 化合物的可药用盐也可通过与适当的碱如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化银、氨等,或者适当的无毒胺如低级烷基胺例如三乙胺,羟基-低级烷基胺,例如 2-羟基乙胺、二-(2-羟基乙基)-胺,环烷基胺,例如二环己基胺,或苄基胺,例如 N,N'-二苄基乙二胺和二苄基胺,或者 L-精氨酸或 L-赖氨酸反应制备。通过与适当的碱反应得到的盐包括但不限于钠盐、胆碱盐、2-(二甲氨基)-乙醇盐、4-(2-羟基乙基)-吗啉盐、L-赖氨酸盐、N-(2-羟基乙基)-吡咯烷盐、乙醇胺盐、钾盐、四丁基铵盐、苄基三甲基铵盐、十六烷基三甲基铵盐、四甲基铵盐、四丙基铵盐、三(羟甲基)氨基甲烷盐、N-甲基-D-葡萄糖胺盐、银盐、苯索铵 (benzethonium) 盐和三乙醇胺盐。

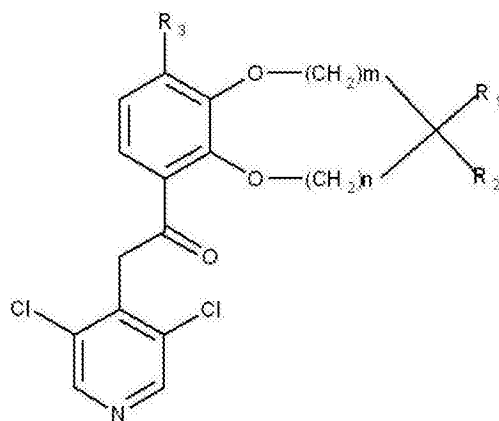
[0044] 术语“溶剂化物”指由化合物例如式 I 化合物和溶剂例如醇、甘油或水相互作用形成的物质,其中所述物质是固体形式。当水是溶剂时,所述物质是指水合物。

[0045] 本发明的实施方案

[0046] 在目前优选的实施方案中,本发明涉及通式 I 化合物,其中 X 是 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{NH}-$ 。

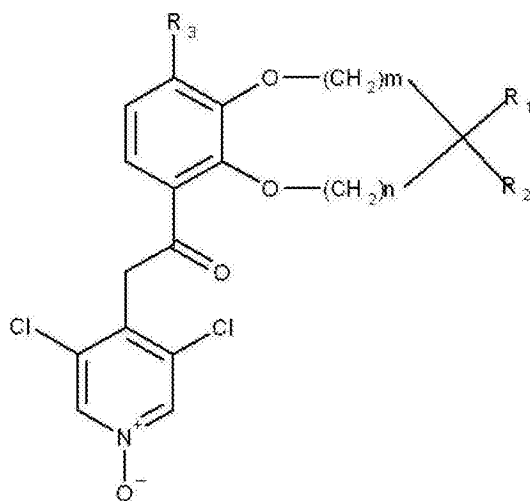
[0047] 在另一个实施方案中,本发明涉及通式 IIa 或 IIb 的化合物

[0048]



IIa

[0049]



IIIb

[0050] 其中 m 、 n 、 R_1 、 R_2 和 R_3 如以上所述。

[0051] 在一个实施方案中,式 IIa 和 IIb 中的 m 和 n 都是 0。在另一个实施方案中,式 IIa 和 IIb 中的 m 和 n 都是 1。

[0052] 在一个实施方案中, R₃是 -OCHF₂或 -OCF₃, 例如 -OCHF₂。

[0053] 在另一个实施方案中, R₃是 -SCHF₂ 或 -SCF₃。

[0054] 在一个实施方案中, R_1 和 R_2 与它们所连接的碳原子一起形成 4-、5- 或 6- 元杂环。杂环可包含 1 个杂原子, 例如选自氧或 $-S(O)_2$ 。杂环的具体实例是四氢吡喃、氧杂环丁烷、[1, 3] 二氧杂环戊烷、[1, 3] 二氧杂环己烷、四氢噻喃、四氢噻喃-1, 1- 二氧化物、四氢噻喃-1- 氧化物、四氢噻吩、[1, 3]- 二硫杂环戊烷、硫杂环丁烷、[1, 3]- 二硫杂环戊烷-1, 3- 二氧化物、硫杂环丁烷-1- 氧化物或硫杂环丁烷-1, 1- 二氧化物。

[0055] 本发明化合物的具体实例是：

[0056] 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3(4H),3'-氧杂环丁烷]-6-基}乙酮(化合物101)

[0057] 2-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3(4H),3'-氧杂环丁烷]-6-基}乙酮(化合物102)

[0058] 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3(4H),4'-四氢吡喃]-6-基}乙酮(化合物103)

[0059] 2-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3(4H),4'-四氢吡喃]-6-基}乙酮(化合物104)

[0060] 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-吡喃]-4-基)乙酮(化合物105)

[0061] 2-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-吡喃]-4-基)乙酮(化合物106)

[0062] 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃]-4-基)乙酮(化合物107)

[0063] 2-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃-1',1'-二氧化物]-4-基)乙酮(化合物108)

[0064] 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃-1',1'-二氧化物]-4-基)乙酮(化合物109)

[0065] N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃]-4-甲酰胺(化合物110)

[0066] N-(3,5-二氯-1-氧代-4-吡啶基)-7-(二氟甲氧基)-1',1'-二氧代-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-硫杂环戊烷]-4-甲酰胺(化合物111)

[0067] 本发明化合物通常具有低于800道尔顿的分子量,例如低于750道尔顿,例如低于700道尔顿,或低于650、600、550或500道尔顿。

[0068] 本发明化合物可以以结晶形式获得,其可以通过直接从有机溶剂中浓缩或通过从有机溶剂或所述溶剂与共溶剂的混合物中结晶或重结晶获得,所述的共溶剂可以是有机或无机的,例如水。晶体可以以基本不含溶剂的形式或溶剂化物如水合物的形式分离。本发明涵盖所有的晶型和结晶形式以及其混合物。

[0069] 本发明化合物可能包含或可能不包含不对称取代的(手性)碳原子,其造成异构形式的存在,例如对映异构体和可能的非对映异构体。本发明涉及所有这些纯的形式或其混合物形式(例如外消旋物)的异构体。纯的立体异构体形式的本发明化合物和中间体可以采用本领域已知的方法获得。不同的异构形式可以通过物理分离方法,例如选择性的结晶和色谱技术,例如使用手性固定相的液相色谱进行分离。对映异构体可以通过其与光学活性的胺(例如L-麻黄碱)形成的非对映异构盐的选择性结晶而彼此分离。或者,对映异构体可以通过使用手性固定相的色谱技术进行分离。所述的纯立体异构体形式也可从相应的纯立体异构形式的适宜原料衍生得到,条件是反应的发生是立体选择性或立体特异性的。优选地,如果需要特定的立体异构体,所述化合物通过立体选择性或立体特异性的制备方法进行合成。这些方法有利地使用手性纯的原料。

[0070] 本发明的化合物,任选地与其它活性化合物组合,可用于治疗皮肤疾病或状况,或

者急性或慢性皮肤创伤病症,特别是治疗增生性和炎性皮肤病、银屑病、癌症、表皮炎症、脱发、皮肤萎缩、类固醇诱导的皮肤萎缩、皮肤老化、皮肤光老化、痤疮、皮炎、特应性皮炎、脂溢性皮炎、接触性皮炎、荨麻疹、瘙痒和湿疹。

[0071] 除了用于人类治疗,本发明化合物也可用于动物的兽医治疗,包括哺乳动物,如马、牛、绵羊、猪、狗和猫。

[0072] 对于治疗应用而言,本发明的化合物通常是药物组合物的形式。因此本发明涉及包含式 Ia 或 Ib 化合物,任选地包含一种或多种其他治疗活性化合物,以及可药用的赋形剂或介质的药物组合物。所述赋形剂必须是“可药用的”,其是指与组合物的其它成分相容并且对其受者无毒。

[0073] 方便地,活性成分占制剂重量的 0.05-99.9%。

[0074] 化合物可以以剂量单位形式,每天以适当的间隔施用一次或多次,但是其通常取决于患者的情况并且依照医师给出的处方。方便地,制剂的剂量单位包含 0.1mg 到 1000mg、优选 1mg 到 100mg、例如 5-50mg 的式 I 化合物。

[0075] 本发明化合物的适宜剂量特别取决于患者的年龄和状况、所治疗疾病的严重性以及主治医师所熟知的其它因素。化合物可以根据不同的给药方案经口、胃肠外或局部给药,例如每日给药或按星期间隔给药。一般而言,单次剂量的范围为 0.01-400mg/kg 体重。化合物可以推注给药(即,一次施用全部的日剂量),或者以分份剂量每日两次或多次给药。

[0076] 在局部治疗的情况下,更适宜的是指“使用单位”,其表示一种可以对患者施用的单次剂量,其可以容易地进行加工和包装并保持为物理和化学上稳定的单位剂量,该剂量包含活性物质本身或其与固体或液体的药用稀释剂或载体的混合物。

[0077] 与局部应用有关的术语“使用单位”是指一种单元的、即单次的剂量,其能够以每平方厘米的受感染区域应用 0.1mg-10mg、优选 0.2mg-1mg 所述活性成分的量对患者局部给药。

[0078] 也可推断,在某些治疗方案中,以较长的间隔给药可能是有益的,例如每隔一天、每周或甚至更长的间隔。

[0079] 如果治疗涉及施用另一种治疗活性化合物,那么对于所述化合物的有效剂量,推荐查阅 Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(治疗学的药理学基础),第 9 版, J. G. Hardman 和 L. E. Limbird(主编), McGraw-Hill 1995。

[0080] 本发明化合物与一种或多种其它活性化合物的给药可以是同时的或先后给药。

[0081] 制剂包括例如以适合于口服(包括持续释放或延时释放)、直肠、胃肠外(包括皮下、腹膜内、肌内、关节内和静脉内)、透皮、眼部、局部、皮肤、经鼻或含服给药的形式制剂。所要求制剂的局部施用是特别适宜的。

[0082] 制剂可以方便地以剂量单位呈递,并且可以通过药学领域众所周知的任何方法制备,例如在 Remington, The Science and Practice of Pharmacy(药学的科学与实践),第 20 版, 2000 中所公开的方法。所有方法都包括将活性成分与载体混合的步骤,所述载体构成一种或多种助剂。一般而言,制剂通过将活性成分与液体载体或精细粉碎的固体载体或与二者均匀而且紧密地混合,随后如果需要的话将产物成型为所需制剂来制备。

[0083] 适合于口服给药的本发明的制剂可以是离散的单元形式,例如胶囊剂、小药囊、片剂或锭剂,其各自包含预定量的活性成分;可以是散剂或颗粒剂的形式;可以是在水性液

体或非水性液体如乙醇或甘油中的溶液或混悬液的形式;或者是水包油型乳剂或油包水型乳剂的形式。所述的油可以是食用油,例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油。对于水性混悬液而言,适合的分散剂或助悬剂包括合成或天然的树胶,例如黄蓍胶、藻酸盐、阿拉伯胶、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、明胶、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、卡波姆和聚乙烯吡咯烷酮。活性成分也可以以大丸剂、药糖剂或糊剂的形式给药。

[0084] 片剂可以通过压制或模制活性成分以及任选的一种或多种助剂而制备。压制片剂可以通过在合适的机器中将自由流动形式的活性成分如粉末或颗粒进行压制来制备,所述活性成分可任选地与下述成分混合:粘合剂,例如乳糖、葡萄糖、淀粉、明胶、阿拉伯胶、黄蓍胶、藻酸钠、羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、聚乙二醇、蜡类等;润滑剂,例如油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等;崩解剂,例如淀粉、甲基纤维素、琼脂、皂土、交联羧甲基纤维素钠、淀粉羟乙酸钠、交联聚维酮等;或者分散剂,例如聚山梨酯 80。模制片可以通过在合适的机器中将粉末状的活性成分与已用惰性液体稀释剂润湿的适宜载体的混合物模制而制备。

[0085] 用于直肠给药的制剂可以是栓剂的形式,其中本发明化合物与低熔点的水溶性或水不溶性的固体如可可脂、氢化植物油、聚乙二醇或聚乙二醇的脂肪酸酯混合,而酞剂可以使用肉豆蔻基棕榈酸酯制备。

[0086] 适合于胃肠外给药的制剂方便地包括活性成分的无菌的油性或水性制剂,其优选地与受者的血液等渗,例如等渗盐水、等渗葡萄糖溶液或缓冲溶液。该制剂可以方便地通过例如拦截细菌的滤器过滤、向制剂中加入灭菌剂、照射制剂或加热制剂来灭菌。在例如 Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 第 9 卷,1994 中公开的脂质体制剂也适合于胃肠外给药。

[0087] 或者,式 I 化合物可以以无菌的固体制剂形式呈递,例如冻干粉,其可在临用之前容易地溶于无菌溶剂中。

[0088] 透皮制剂可以是硬膏剂或贴剂的形式。

[0089] 适合于眼部给药的制剂可以是活性成分的无菌水性制剂形式,其可以是微晶形式,例如水性的微晶混悬液形式。脂质体制剂或可生物降解的聚合物系统,例如 Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 第 2 卷,1989 中所公开的,也可用来呈递用于眼部给药的活性成分。

[0090] 适合于局部或眼部给药的制剂包括液体或半液体的制剂,例如搽剂、洗剂、凝胶剂、喷雾剂、泡沫剂、水包油型或油包水型乳剂,如霜剂、软膏剂或糊剂;或溶液剂或混悬剂,例如滴剂。用于眼部治疗的组合物优选还包含环糊精。

[0091] 对于局部给药,式 I 化合物通常可以以占组合物重量 0.01-20%,例如 0.1%-约 10% 的量存在,但也可以以占组合物最多约 50% 的量存在。

[0092] 适合于鼻内或含服给药的制剂包括散剂、自抛射和喷雾制剂,例如气雾剂和喷雾剂。这些制剂详细地公开于例如 Modern Pharmaceuticals, 第二版, G. S. Banker 和 C. T. Rhodes(主编), 427-432 页, Marcel Dekker, 纽约; Modern Pharmaceuticals, 第三版, G. S. Banker 和 C. T. Rhodes(主编), 618-619 和 718-721 页, Marcel Dekker, 纽约; 和 Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 第 10 卷, J. Swarbrick 和 J. C. Boylan(主编), 191-221 页, Marcel Dekker, 纽约。

[0093] 除了上述成分外,式 I 化合物的制剂还可以包含一种或多种其他成分,如稀释剂、缓冲剂、矫味剂、着色剂、表面活性剂、增稠剂、防腐剂例如羟基苯甲酸甲酯(包括抗氧化剂)、乳化剂等。

[0094] 当活性成分以可药用的无毒酸或碱的盐形式给药时,优选的盐是例如易溶于水或微溶于水的盐,以获得特定的和适宜的吸收速率。

[0095] 药物组合物还可以包含一种或多种常规用于治疗皮肤疾病或状况的其他活性成分,例如选自糖皮质激素、维生素 D 和维生素 D 类似物、抗组胺药、血小板活化因子 (PAF) 拮抗剂、抗胆碱药、甲基黄嘌呤、 β -肾上腺素能药物、COX-2 抑制剂、水杨酸盐/酯、吲哚美辛、氟芬那酸酯、萘普生、替美加定、金盐、青霉胺、降血清胆固醇药、维甲类、锌盐、柳氮磺吡啶和钙调磷酸酶抑制剂。

[0096] 在下面的实施例中进一步详细地描述本发明,所述实施例决非想要限制所要求保护的本发明的范围。

[0097] 制备方法

[0098] 本发明化合物可以通过合成领域技术人员所熟知的多种方法进行制备。式 I 化合物可以例如使用下文概述的反应和技术以及合成有机化学领域已知的方法或本领域技术人员所能理解的其变通方法进行制备。优选的方法包括但不限于下文所述的方法。反应在适合于所用试剂和原料并且适合于所进行的转化的溶剂中进行。而且,在下文所述的合成方法中,应当理解,所有提出的实验条件(包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验的持续时间以及后处理的方法)都选择为该反应的标准条件,这是本领域技术人员容易确定的。并不是所有落入所述类型的化合物都可以与某些所述方法中所需要的某些实验条件相容。对与反应条件相容的取代基的这些限制对于本领域技术人员而言是显而易见的,并且可以使用备选的方法。

[0099] 原料是已知化合物或市售化合物,或者它们可以通过本领域技术人员熟知的常规合成方法制备。

[0100] 如果需要的话,本发明化合物或任何中间体可利用有机合成化学家已知的标准方法纯化,例如“实验室化学药品的纯化”,第 5 版,2003 所述的方法纯化。起始原料要么是已知的化合物,要么是可购买的,或者它们可通过本领域技术人员已知的常规合成方法来制备。

[0101] 通用方法、制备和实施例

[0102] ^1H 核磁共振 (NMR) 谱在 300MHz 下记录, ^{13}C NMR 谱在 75.6MHz 下记录。所给出的化学位移值(δ , 单位为 ppm)是在指定溶剂中相对于内标四甲基硅烷($\delta=0.00$)或氯仿($\delta=7.25$)或氘代氯仿($\delta=76.81$,对 ^{13}C NMR 而言)标准品而记录的。除非给出了范围,否则都给出在大约中点处的多重峰的值,无论其是被限定的(双峰(d)、三重峰(t)、四重峰(q))还是未限定的(m)。(bs)表示宽单峰。所用有机溶剂通常是无水的。在 Merck 硅胶 60(0.040-0-063mm)上进行色谱。除非另有说明,否则所述溶剂比例是指 v:v。

[0103] 通篇使用以下缩写:

[0104] DCM 二氯甲烷

[0105] DMF N,N'-二甲基甲酰胺

[0106] DMSO 二甲基亚砷

[0107]	Et	乙基
[0108]	EtOAc	乙酸乙酯
[0109]	h	小时
[0110]	L	升
[0111]	LDA	二异丙氨基锂
[0112]	LiHMDS	六甲基二硅烷基氨基锂
[0113]	m	毫
[0114]	Me	甲基
[0115]	MeOH	甲醇
[0116]	NMR	核磁共振
[0117]	ppt	沉淀物
[0118]	rt	室温
[0119]	TsCl	对甲苯磺酰氯
[0120]	THF	四氢呋喃
[0121]	v	体积
[0122]	<u>制备型 HPLC/MS</u>	

[0123] 制备型 HPLC/MS 在带有两个 Shimadzu PP150 制备泵和一个 ThermoMSQ Plus 质谱仪的 Dionex APS- 系统上进行。柱子 :Waters XTerra C-18, 150mm×19mm, 5 μm ;溶剂系统 :A= 水 (0.1% 甲酸) 和 B= 乙腈 (0.1% 甲酸) ;流速 =18mL/min ;方法 (10 分钟) :线性梯度洗脱方法,在 6 分钟内从 10% 的 B 到 100% 的 B,并在 100%B 时再持续洗脱 2 分钟。根据相关离子的离子痕迹和 PDA 信号 (240-400nm) 收集级分。

[0124] 分析型 HPLC/MS

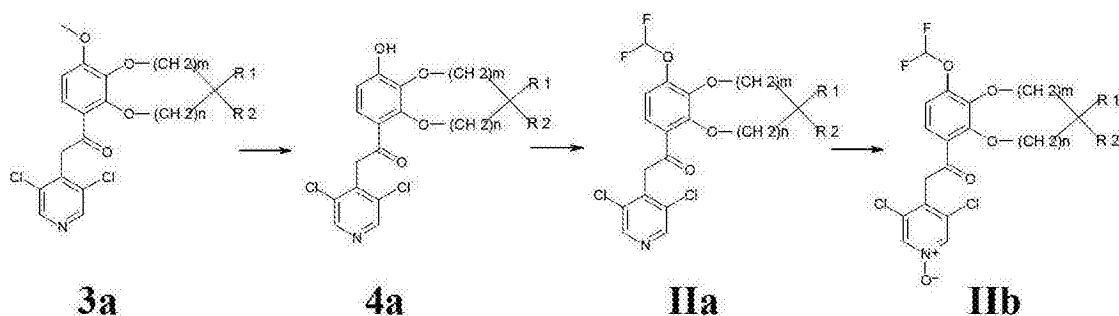
[0125] 方法 A :分析型 HPLC/MS 在带有 P680A 分析泵和 Thermo MSQ Plus 质谱仪的 Dionex APS- 系统上进行。柱子 :Waters XTerra C-18, 150mm×4.6mm, 5 μm ;溶剂系统 :A= 水 (0.1% 甲酸) 和 B= 乙腈 (0.1% 甲酸) ;流速 =1.0mL/min ;方法 (10 分钟) :线性梯度洗脱方法,在 6.6 分钟内从 10% 的 B 到 100% 的 B,并在 100%B 时持续洗脱 1.5 分钟。

[0126] 方法 B :分析型 HPLC/MS 在由 Waters 2795HPLC、Micromass ZQ 质谱仪、Waters 996PDA 组成的系统上进行。柱子 :Waters XTerra C-18, 50mm×3.0mm, 5 μm ;溶剂系统 :A= 水 :乙腈 95:5 (0.05% 甲酸) 和 B= 乙腈 (0.05% 甲酸) ;流速 =1.0mL/min ;方法 (8 分钟) :线性梯度洗脱方法,在 6.0 分钟内从 10% 的 B 到 100% 的 B,并在 100%B 时持续洗脱 1 分钟。

[0127] 通用制备方法:

[0128] 本发明化合物可以例如通过以下通用方法制备。通式 IIa 和 IIb 化合物 (其中 n、m、R₁、R₂ 如以上所定义并且 R₃=OCF₂H) 可按照以下方法制备:

[0129]



[0130] 式 3a 的原料按照本领域技术人员已知的标准方法制备 (W02008/104175)。将 3a 用硫亲核试剂例如叔十二烷基硫醇选择性脱烷基化得到 4a。

[0131] 式 4a 化合物与氯二氟乙酸钠在碱例如 K_2CO_3 的存在下在适当的溶剂例如 DMF 中在室温至 $140^\circ C$ 下的反应得到式 IIa 化合物。

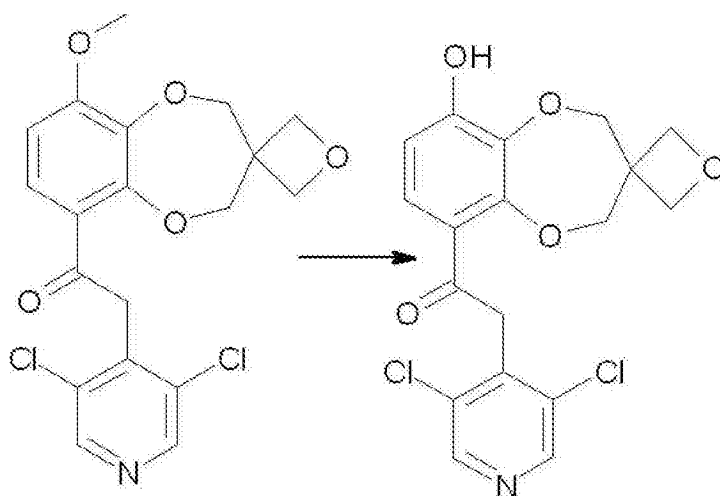
[0132] 将 IIa 用 3-氯过苯甲酸或 H_2O_2 / 甲基三氧代铈 (VII) 在适当的溶剂例如 DCM 中氧化得到通式 IIb 化合物。

[0133] 其中 $X=-NH-$ 的通式 I 化合物可以例如按照 W0 2008/104175 (在此将其引入作为参考) 所述的方法制备, 并且按照本申请的实施例 10 和实施例 11 所述的方法制备。

[0134] 制备例 1:

[0135] 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-羟基-螺[2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3(4H),3'-氧杂环丁烷]-6-基}乙酮 (化合物 401)

[0136]



[0137] 向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3(4H),3'-氧杂环丁烷]-6-基}乙酮 (272mg, 0.7mmol) 的无水 DMF (4mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (916mg, 7mmol) 和叔十二烷基硫醇 (3.12ml, 13mmol)。将混合物在搅拌下在 $140^\circ C$ 下在密封试管中加热 16 小时。将混合物冷却至室温并加入水 (20ml)。用 4N HCl 中和后, 将混合物用 DCM 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并减压蒸发至干。进行色谱得到产物 401。

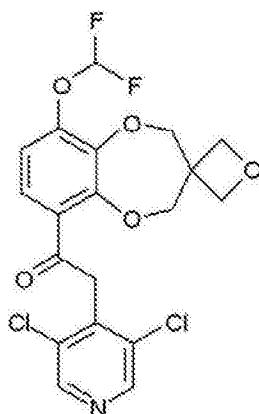
[0138] 1H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 2H), 7.36 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.53-4.42 (m, 4H), 4.33 (s, 2H)。

[0139] 实施例 1

[0140] 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧杂环庚

烯-3(4H), 3'-氧杂环丁烷]-6-基}乙酮(化合物 101)

[0141]

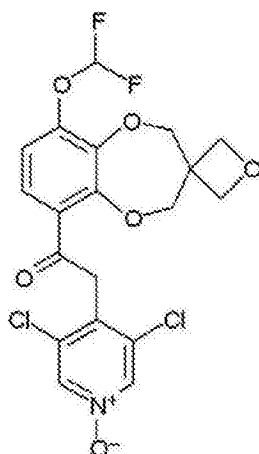


[0142] 向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-羟基-螺[2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3(4H), 3'-氧杂环丁烷]-6-基}乙酮 [401] (1.66g, 4.2mmol) 的 DMF (12mL) 和水 (1.3mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (1.45g, 10.5mmol) 和氯二氟乙酸钠 (1.28g, 8.4mmol)。将混合物在氩气氛及搅拌下在 100°C 下在密封试管中加热 1.5 小时。补加 950mg 氯二氟乙酸钠并继续加热 1 小时。补加 950mg 氯二氟乙酸钠和 1.45g K_2CO_3 , 继续加热 5 小时。加入另一份 950mg 氯二氟乙酸钠和 1.45g K_2CO_3 , 继续加热 2 小时。将混合物冷却至室温, 加入水 (200mL) 并将 pH 用 4N HCl 调节至 3。将混合物用 DCM 萃取并将合并的有机相用盐水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并减压蒸发至干。进行色谱得到 793mg 产物 101。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 2H), 7.46 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 8H), 4.56 - 4.46 (bs, 2H)。

[0143] 实施例 2:

[0144] 2-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3(4H), 3'-氧杂环丁烷]-6-基}乙酮(化合物 102)

[0145]



[0146] 向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3(4H), 3'-氧杂环丁烷]-6-基}乙酮 [101] (792mg, 1.8mmol) 的 DCM (15mL) 溶液中加入 3-氯过苯甲酸 (1.2g, 7mmol) 并将混合物在室温下搅拌 4 小时。补加 3-氯过苯甲酸 (0.6g, 3.5mmol) 并继续搅拌 16 小时。将反应混合物用 Na_2CO_3 洗涤, 随后用盐水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并减压蒸发至干。进行色谱得到几乎纯净的产物, 随后将其悬浮在 EtOAc 中并过

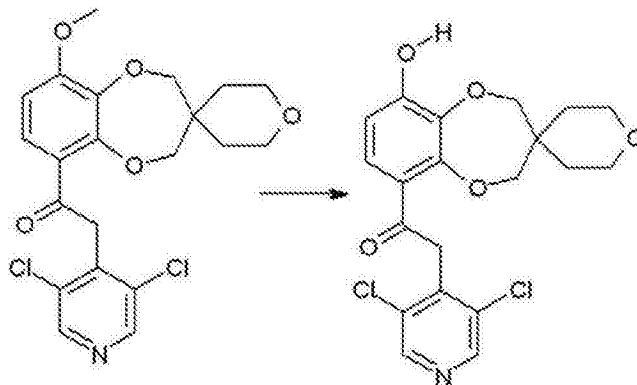
滤得到 464mg 的 102。

[0147] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 2H), 7.47 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.63 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 6H), 4.56 (bs, 2H), 4.52 (bs, 2H)。

[0148] 制备例 2:

[0149] 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-羟基-螺[2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3(4H),4'-四氢吡喃]-6-基}乙酮(化合物 402)

[0150]



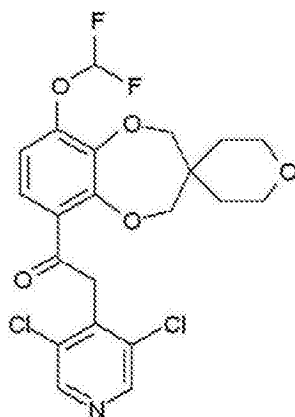
[0151] 向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3(4H),4'-四氢吡喃]-6-基}乙酮 (351mg, 0.8mmol) 的无水 DMF (6mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (1.1g, 8mmol) 和叔十二烷基硫醇 (3.8mL, 16mmol)。将混合物在搅拌下在 140°C 下在密封试管中加热 22 小时。将混合物冷却至室温并加入水。用 4N HCl 中和后,将混合物用 DCM 萃取 (2x50mL)。将合并的有机相用 2N NaOH 萃取两次。将水相用 DCM 洗涤两次,用 4N HCl 中和,最后用 DCM 萃取。将有机相用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥并减压蒸发至干。进行色谱得到产物 402,为黄色粉末 (118mg)。

[0152] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 2H), 7.51 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.91 - 3.55 (m, 4H), 1.76 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 4H)。

[0153] 实施例 3:

[0154] 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3(4H),4'-四氢吡喃]-6-基}乙酮(化合物 103)

[0155]



[0156] 向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-羟基-螺[2H-1,5-苯并二氧杂环庚

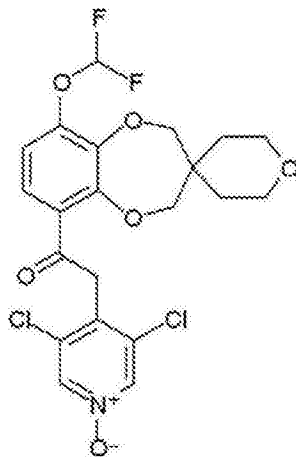
烯-3(4H), 4'-四氢吡喃]-6-基} 乙酮 [402] (118mg, 0.28mmol) 的无水 DMF (6mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (76mg, 0.55mmol) 和氯二氟乙酸钠 (84mg, 0.55mmol)。将混合物在氩气氛及搅拌下在 100° C 下在密封试管中加热 1.5 小时。补加 K_2CO_3 (76mg, 0.55mmol) 和氯二氟乙酸钠 (84mg, 0.55mmol) 并在 80° C 下继续搅拌 6 小时。将混合物冷却至室温, 加入水并将混合物用 4N HCl 中和。将混合物用 DCM 萃取并将合并的有机相用盐水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并减压蒸发至干。进行色谱得到 40mg 产物 103。

[0157] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 2H), 7.44 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.63 (t, J=7.4Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.87 - 3.58 (m, 4H), 1.85 - 1.62 (m, 4H)。

[0158] 实施例 4:

[0159] 2-(3, 5-二氯-1-氧化-吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1, 5-苯并二氧杂环庚烯-3(4H), 4'-四氢吡喃]-6-基} 乙酮 (化合物 104)

[0160]



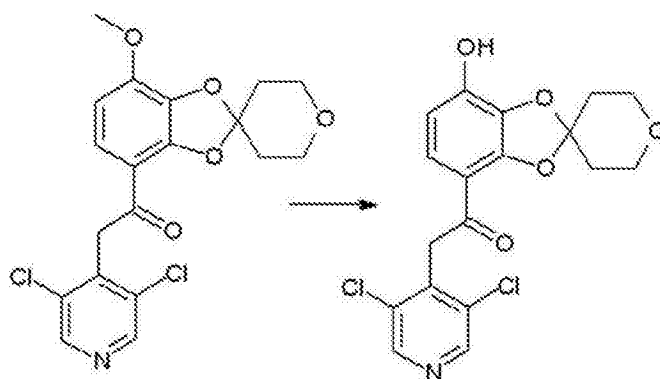
[0161] 向 2-(3, 5-二氯吡啶-4-基)-1-{9-二氟甲氧基-螺[2H-1, 5-苯并二氧杂环庚烯-3(4H), 4'-四氢吡喃]-6-基} 乙酮 [103] (37mg, 0.08mmol) 的 DCM (3ml) 溶液中加入 3-氯过苯甲酸 (54mg, 0.3mmol) 并将混合物在室温下搅拌 16 小时。补加 3-氯过苯甲酸 (27mg, 0.18mmol) 并继续搅拌 5 小时。将反应混合物用 Na_2CO_3 洗涤, 随后用盐水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥并减压蒸发至干。进行色谱得到 33mg 产物 104。

[0162] 1H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 2H), 7.45 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.64 (t, J=7.4Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.86 - 3.61 (m, 4H), 1.89 - 1.64 (m, 4H)。

[0163] 制备例 3:

[0164] 2-(3, 5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-羟基-2', 3', 5', 6'-四氢-螺[1, 3-苯并二氧杂环戊烯-2, 4'-(4H)-吡喃]-4-基) 乙酮 (化合物 403)。

[0165]



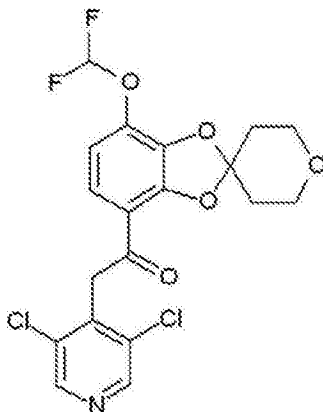
[0166] 向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-吡喃]-4-基)乙酮 (325mg, 0.8mmol) 的无水 DMF (5mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (1.1g, 8mmol) 和叔十二烷基硫醇 (3.7mL, 16mmol)。将混合物在搅拌下在 140° C 下在密封试管中加热 16 小时。将混合物冷却至室温并加入水。用 4N HCl 中和后,将混合物用 DCM 萃取 (2x50mL)。将合并的有机相用 2N NaOH 萃取两次。将水相用 DCM 洗涤两次,用 4N HCl 中和并最后用 DCM 萃取 (3x75mL)。将有机相用 $MgSO_4$ 干燥并减压蒸发至干。进行色谱得到产物 403, 为白色粉末 (192mg)。

[0167] 1H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.25 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.92 - 3.67 (m, 4H), 2.21 - 1.94 (m, 4H)。

[0168] 实施例 5:

[0169] 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-吡喃]-4-基)乙酮 (化合物 105)

[0170]



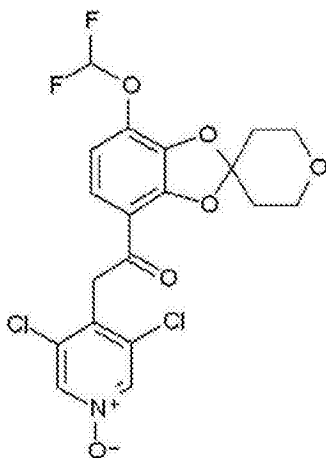
[0171] 向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-羟基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-吡喃]-4-基)乙酮 [403] (188mg, 0.47mmol) 的无水 DMF (10mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (98mg, 0.7mmol) 和氯二氟乙酸钠 (108.5mg, 0.7mmol)。将混合物在氩气氛及搅拌下在 100° C 下在密封试管中加热 45 分钟。补加 K_2CO_3 (65mg, 0.47mmol) 和氯二氟乙酸钠 (72mg, 0.47mmol) 并在 100° C 下继续搅拌 30 分钟。将混合物冷却至室温,过滤并减压蒸发至干。进行 HPLC 纯化得到 89mg 产物 105。

[0172] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 2H), 7.46 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=9.0$, 1H), 6.74 (t, $J=73$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.05 - 3.83 (m, 4H), 2.21 (t, $J=5.5$ Hz, 4H)。

[0173] 实施例 6:

[0174] 2-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-吡喃]-4-基)乙酮(化合物106)

[0175]



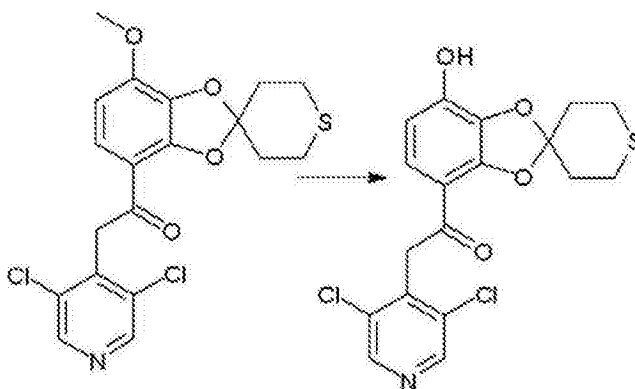
[0176] 向2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-吡喃]-4-基)乙酮[105](89mg,0.2mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液中加入30% H_2O_2 (68 μL ,0.6mmol)和甲基三氧化铷(VII)(25mg)。将混合物在室温下搅拌过夜,加入 MnO_2 (5mg)并搅拌10分钟。过滤后并减压蒸发至干后,进行标准HPLC纯化得到33mg产物106。

[0177] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.22(s, 2H), 7.46(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 6.81(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 6.74(t, $J=73\text{Hz}$, 1H), 4.53(s, 2H), 4.08-3.88(m, 4H) 2.21(t, $J=5.5\text{Hz}$, 4H)。

[0178] 制备例4:

[0179] 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-羟基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃]-4-基)乙酮(化合物404)

[0180]



[0181] 向2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃]-4-基)乙酮(8.3g,19.5mmol)的无水DMF(80mL)溶液中加入 K_2CO_3 (27g,195mmol)和叔十二烷基硫醇(92mL,390mmol)。将混合物在搅拌下在 140°C 下在密封试管中加热21小时。补加 K_2CO_3 (13g)和叔十二烷基硫醇(45mL)。继续搅拌5小时。将混合物冷却至室温并加入水。用4N HCl中和后,将混合物用DCM萃取(3x200mL)。将合并的有机相用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥并减压蒸发至干。进行快速色谱得到粗产物,将其重新溶于DCM,随后用2N NaOH萃取两次。将水相用DCM洗涤两次,

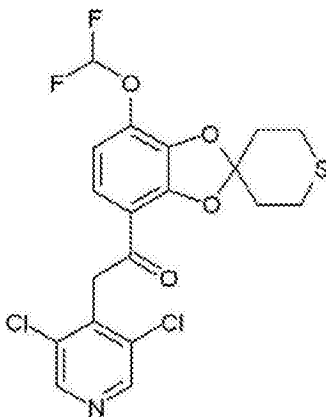
用 4N HCl 中和并最后用 DCM 萃取 (3x150ml)。将有机相用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥并减压蒸发至干。进行色谱得到 2.56g 产物 404。

[0182] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 2H), 7.38 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.94 – 2.77 (m, 4H), 2.46 – 2.15 (m, 4H)。

[0183] 实施例 7:

[0184] 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃]-4-基)乙酮 (化合物 107)

[0185]



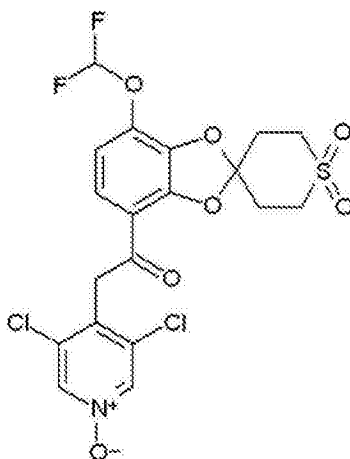
[0186] 向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-羟基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃]-4-基)乙酮 [404] (4.27g, 10.4mmol) 的无水 DMF (120mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (2.16g, 15.6mmol) 和氯二氟乙酸钠 (2.47g, 15.6mmol)。将混合物在氩气氛及搅拌下在 100°C 下加热 40 分钟。将混合物冷却至室温,加入水 (500mL) 并用 EtOAc 萃取 (2x400mL)。将合并的有机相用水 (500mL) 和饱和 NaCl 溶液 (150mL) 洗涤,然后用 Na_2SO_4 干燥并减压蒸发至干。进行色谱得到 2.64g 产物 107,为黄白色粉末。

[0187] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 2H), 7.61 – 7.09 (m, 2H), 6.93 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.05 – 2.74 (m, 4H), 2.42 – 2.16 (m, 4H)。

[0188] 实施例 8:

[0189] 2-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃-1',1'-二氧化物]-4-基)乙酮 (化合物 108)。

[0190]



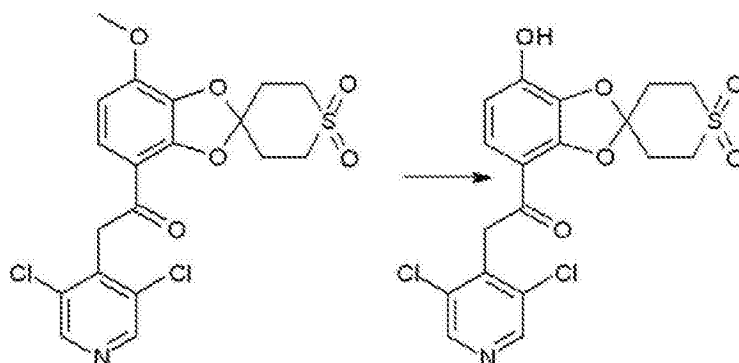
[0191] 向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃]-4-基)乙酮 [107] (2.64g, 5.7mmol) 的氯仿 (40ml) 溶液中缓慢加入 3-氯过苯甲酸 (5.76g, 25.7mmol) 的氯仿 (50ml) 溶液, 将温度保持在 21°C 至 24°C。将混合物在室温下搅拌 19 小时并将其加入到 NaHCO₃ 水溶液中。将有机相用 NaCl 水溶液洗涤。将水相用 DCM 萃取。将合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥并减压蒸发至干。进行色谱得到 1.95g 产物 108, 为白色粉末。

[0192] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 2H), 7.52 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.89 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.70 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.50 - 3.18 (m, 4H), 2.83 - 2.55 (m, 4H)。

[0193] 制备例 5:

[0194] 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-羟基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃-1',1'-二氧化物]-4-基)乙酮 (化合物 405)

[0195]

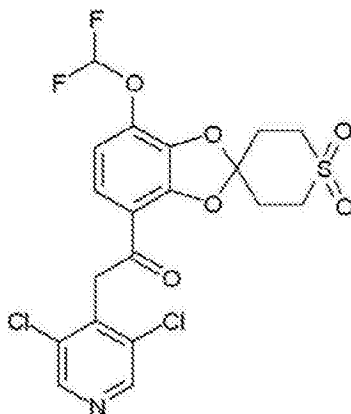


[0196] 向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃-1',1'-二氧化物]-4-基)乙酮 (415mg, 0.91mmol) 的无水 DMF (10mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (1.25g, 9.1mmol) 和叔十二烷基硫醇 (4.3ml, 18mmol)。将混合物在搅拌下在 140°C 下在密封试管中加热 16 小时。将混合物冷却至室温并加入水。用 4N HCl 中和后, 将混合物用 EtOAc 萃取 (2x50ml)。将合并的有机相用 2N NaOH 萃取两次。将水相用 EtOAc 洗涤两次, 用 4N HCl 中和, 最后用 EtOAc 萃取 (2x100ml)。将有机相用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并减压蒸发至干。进行色谱得到 204mg 产物 405。¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.65 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.28 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.6-3.3 (m, 4H), 2.65 - 2.50 (m, 4H)。

[0197] 实施例 9:

[0198] 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃-1',1'-二氧化物]-4-基)乙酮 (化合物 109)

[0199]



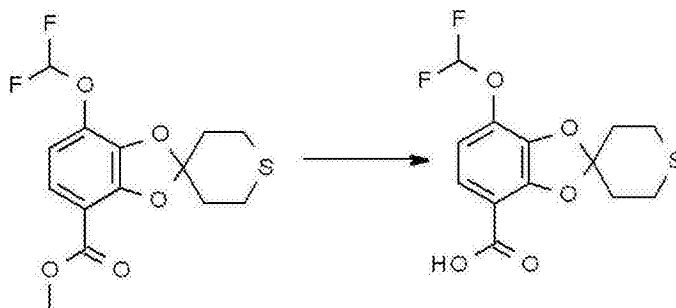
[0200] 向 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(7-羟基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃-1',1'-二氧化物]-4-基)乙酮 [405] (202mg, 0.45mmol) 的无水 DMF (10mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (126mg, 0.9mmol) 和氯二氟乙酸钠 (139mg, 0.9mmol)。将混合物在氩气氛及搅拌下在 100°C 下加热 1 小时。补加 K_2CO_3 (63mg, 0.45mmol) 和氯二氟乙酸钠 (69mg, 0.45mmol) 并将反应液继续加热 1 小时。将混合物冷却至室温, 过滤并减压蒸发至干。进行色谱得到 69mg 产物 109。

[0201] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 2H), 7.52 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.69 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.56 - 3.15 (m, 4H), 2.91 - 2.50 (m, 4H)。

[0202] 制备例 6

[0203] 7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃]-4-甲酸

[0204]

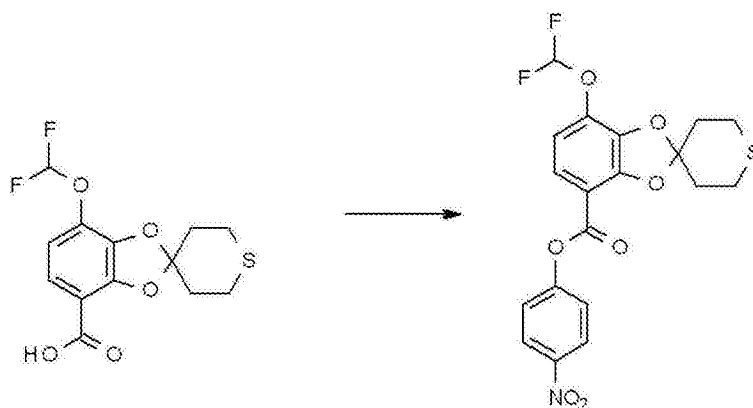


[0205] 将 7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃]-4-甲酸甲酯 (437mg) 溶于甲醇 (5mL) 和 THF (5mL) 的混合物并加入 1M 氢氧化锂水溶液 (3.9mL)。酯在 50°C 下 1 小时后裂解。将溶液冷却至室温并用 2N 硫酸 (1.95mL) 酸化, 然后将产物用 EtOAc 萃取。减压除去溶剂后得到 7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃]-4-甲酸。

[0206] 制备例 7

[0207] 4-硝基苯基 7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃]-4-甲酸酯

[0208]

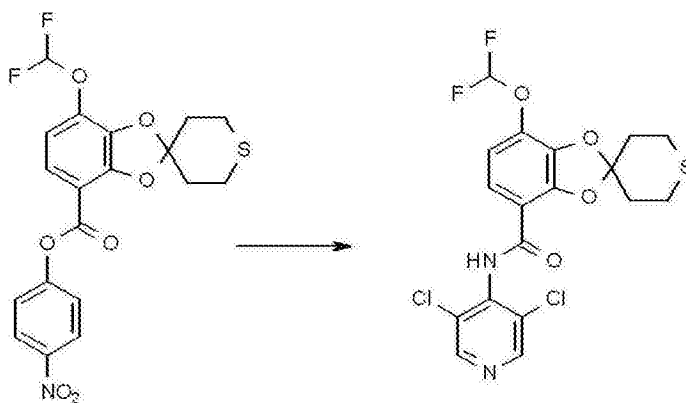


[0209] 将 7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃]-4-甲酸 (344mg) 溶于干燥的 DMF (3mL)。加入 4-硝基苯酚 (226mg)、乙基-二甲基氨基丙基碳二亚胺盐酸盐 (312mg) 和 N,N-二甲基-4-氨基吡啶 (198mg)。在室温下搅拌 20 小时后,用叔丁基甲基醚进行水性后处理,将有机物进行色谱,用 0 至 40%EtOAc 的戊烷溶液梯度洗脱得到油状标题化合物。

[0210] 实施例 10:

[0211] N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃]-4-甲酰胺

[0212]

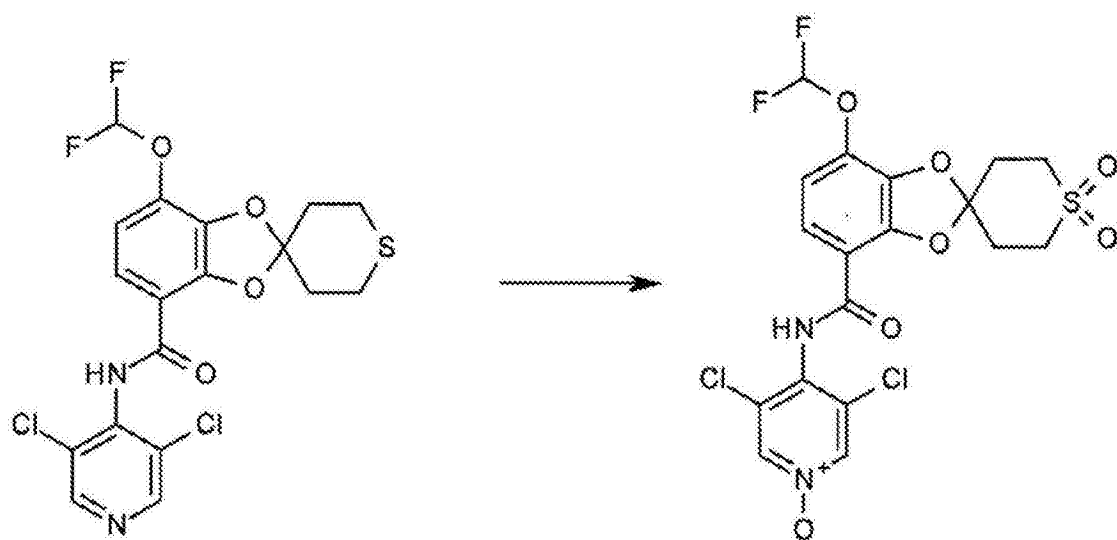


[0213] 将 4-硝基苯基 7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃]-4-甲酸酯 (250mg) 和 3,5-二氯-4-氨基吡啶 (129mg) 在氩气下溶于干燥的 THF (5mL)。加入 40mg 氢化钠 (50% 的油悬浮液) 并将混合物搅拌过夜。用 EtOAc 进行水性后处理并进行色谱,用 0 至 60%EtOAc 的戊烷溶液梯度洗脱得到标题化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 7.63 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.86 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.73 (t, J=7.2Hz, 1H), 3.03 - 2.81 (m, 4H), 2.49 - 2.29 (m, 4H)。

[0214] 实施例 11:

[0215] N-(3,5-二氯-1-氧代-4-吡啶基)-7-(二氟甲氧基)-1',1'-二氧代-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-硫杂环戊烷]-4-甲酰胺

[0216]



[0217] 将N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-7-二氟甲氧基-2',3',5',6'-四氢-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-(4H)-噻喃]-4-甲酰胺(157mg)溶于甲酸(1mL)并在冰上冷却。在搅拌下滴加过氧化氢(~50%)(0.260mL)。将形成的溶液在室温下保持过夜。将溶液倒入水中并用DCM萃取三次。将萃取液减压浓缩并通过色谱纯化,以0至10%甲醇的DCM溶液梯度洗脱得到标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO) δ 9.46(s, 1H), 8.76(s, 2H), 7.46(d, J=8.9Hz, 1H), 7.39(t, J=73, 5Hz, 1H), 6.98(d, J=9.1Hz, 1H), 3.76-3.56(m, 2H), 3.34(m, 2H), 2.75-2.53(m, 4H)。

[0218] 实施例 12:

[0219] 下列化合物(其中X=-NH-)可以例如按照WO 2008/104175所述的方法以及按照本申请的实施例10和实施例11所述的方法制备:N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-(二氟甲氧基)螺[2,4-二氢-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3,3'-氧杂环丁烷]-9-甲酰胺

[0220] N-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-1-鎓盐-4-基)-6-(二氟甲氧基)螺[2,4-二氢-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3,3'-氧杂环丁烷]-9-甲酰胺

[0221] N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-(二氟甲氧基)螺[2,4-二氢-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3,4'-四氢吡喃]-9-甲酰胺

[0222] N-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-1-鎓盐-4-基)-6-(二氟甲氧基)螺[2,4-二氢-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3,4'-四氢吡喃]-9-甲酰胺

[0223] N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-7-(二氟甲氧基)螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-四氢吡喃]-4-甲酰胺

[0224] N-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-1-鎓盐-4-基)-7-(二氟甲氧基)螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-四氢吡喃]-4-甲酰胺

[0225] N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-7-(二氟甲氧基)-1',1'-二氧代-螺[1,3-苯并二氧杂环戊烯-2,4'-硫杂环戊烷]-4-甲酰胺

[0226] N-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-1-鎓盐-4-基)-6-(二氟甲氧基)-1',1'-二氧代-螺[2,4-二氢-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3,3'-硫杂环丁烷]-9-甲酰胺

[0227] N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-(二氟甲氧基)-1',1'-二氧代-螺[2,4-二氢-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3,3'-硫杂环丁烷]-9-甲酰胺

[0228] N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-(二氟甲氧基)螺[2,4-二氢-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3,3'-硫杂环丁烷]-9-甲酰胺

[0229] N-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-1-鎓盐-4-基)-6-(二氟甲氧基)螺[2,4-二氢-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3,3'-硫杂环丁烷]-9-甲酰胺

[0230] N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-6-(二氟甲氧基)螺[2,4-二氢-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3,3'-硫杂环丁烷]-9-甲酰胺

[0231] 实施例 13

[0232] 下列化合物可按照本申请的一般制备方法所述的方法来合成：

[0233] 2-(3,5-二氯-4-吡啶基)-1-[6-(二氟甲氧基)螺[2,4-二氢-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3,3'-硫杂环丁烷]-9-基]乙酮

[0234] 2-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-1-鎓盐-4-基)-1-[6-(二氟甲氧基)-1',1'-二氧代-螺[2,4-二氢-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3,3'-硫杂环丁烷]-9-基]乙酮

[0235] 2-(3,5-二氯-4-吡啶基)-1-[6-(二氟甲氧基)-1',1'-二氧代-螺[2,4-二氢-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3,3'-硫杂环丁烷]-9-基]乙酮

[0236] 2-(3,5-二氯-1-氧化-吡啶-1-鎓盐-4-基)-1-[6-(二氟甲氧基)螺[2,4-二氢-1,5-苯并二氧杂环庚烯-3,3'-硫杂环丁烷]-9-基]乙酮

[0237] 实施例 14:

[0238] PDE4 试验

[0239] 将人重组 PDE4 (Genbank 登录号 NM_006203) 与浓度最高至 10 μ M 的待测化合物、cAMP (1×10^{-5} M) 和低含量 (0.021MBq) 的放射性标记的 cAMP 孵育 1 小时。孵育结束时,通过 AMP 产物与 SPA 小珠 (当其与放射性示踪剂结合时会产生化学发光) 的结合来评价底物的裂解。AMP 产物抑制放射性示踪剂与小珠的结合,并竞争发光信号。

[0240] 结果计算为与对照样品相比导致底物裂解 50% 抑制的摩尔浓度,并以 IC_{50} (nM) 表示。

[0241] 结果如下表 1 所示。

[0242] 表 1

[0243]

化合物	IC_{50} (PDE4)
101	6nM
102	13nM
103	6nM
104	4nM
105	7nM
106	5nM

108	16nM
109	13nM
110	2nM
111	106nM

[0244] 实施例 15:

[0245] 体内药动学分析:

[0246] 将一只大鼠口服给药 (5mg/kg - 溶于 DMSO/H₂O/ 丙二醇 [1:5:4]), 然后在 30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时和 6 小时从舌下静脉提取血样。将血样加入到 BD Vacutainer SST 血清分离试管中, 通过离心分离血清, 转移到微试管中, 随后进行分析。

[0247] 优化质谱 (API5000 系列) 参数以分析特定化合物, 并且进行试验注射以确认所建立的通用色谱方法的有效性。通用方法是基于在 C18 柱上的快速梯度 (2.5 分钟) 分析, 流动相由甲醇、乙酸铵、甲酸和水组成。

[0248] 在大鼠血清中制备标准物, 以覆盖分析范围 0.1 至 300ng/ml。将标准物、空白血清和待研究样品上样到 96 孔深孔板中, 然后通过加入含内标的乙腈来沉淀蛋白质。将样品在 LC-MS/MS 上分析过夜。利用 Analyst 软件 1.5 版, 对分析物和内标之间的比进行积分和定量。药动学参数利用标准化的 Excel 电子表格进行计算。

[0249] 在大鼠内, W0 2008/104175 公开的化合物 101 和实施例 5 和 6 公开的化合物 105 和 106 的体内药动学参数分别是:

[0250] W0 2008/104175 的化合物 101 的口服剂量 - 5mg/kg: 母体化合物的血清 C_{max}<3ng/ml, 而代谢物 (R₃=OH) 的血清 C_{max}~2000ng/ml。代谢物 (化合物 403) 的 PDE4 活性是 5000nM, 即, 与母体化合物 (PDE4=20nM) 相比是失活的。

[0251] 化合物 105 的口服剂量 - 5mg/kg: 母体化合物的血清 C_{max}<3ng/ml, 而活性代谢物化合物 106 的血清 C_{max} 是 93ng/ml。

[0252] 化合物 106 的口服剂量 - 5mg/kg: 血清 C_{max} 是 133ng/ml, 生物利用度是 22%。