



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103249723 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201180055224. 7

C07D 487/10(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 09. 16

A61K 31/497(2006. 01)

A61P 11/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/383, 985 2010. 09. 17 US

61/524, 495 2011. 08. 17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 05. 16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/066151 2011. 09. 16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/035158 EN 2012. 03. 22

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 G·巴莱 L·爱德华兹 C·豪沙姆

P·亨特 N·史密斯

(56) 对比文件

CN 101341137 A, 2009. 01. 07, 全文.

WO 2009074575 A2, 2009. 06. 18, 权利要求 11、说明书第 2 页倒数第 1-7 行、第 3 页第 1-5 行、第 4 页第 3-9 行、第 18 行、第 7 页倒数第 1-2 行、第 8 页第 1-5 行、第 50 页倒数第 1 段、第 51 页第 1 段、说明书第 60 页第 2 段.

WO 2009150137 A2, 2009. 12. 17, 全文.

J H Li, 等. Stereoselective blockade of amphibian epithelial sodium channels by amiloride analogs. 《Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics》. 1993, 第 267 卷 (第 3 期), 第 1081-1084 页.

审查员 黄晓静

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 胡晨曦 黄革生

(51) Int. Cl.

C07D 241/26(2006. 01)

C07D 403/12(2006. 01)

权利要求书3页 说明书59页

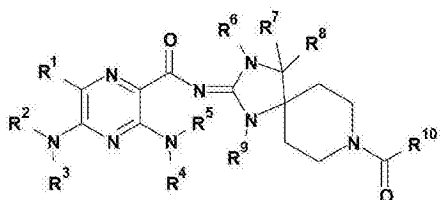
(54) 发明名称

作为 ENAC 阻断剂的吡嗪衍生物

(57) 摘要

式 (I) 化合物及其可药用盐和溶剂化物, 其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 具有如说明书中所指出的含义, 其可用于治疗由上皮钠通道阻断所介导的疾病。还描述了包含该化合物的药物组合物以及制备该化合物的方法。

CN 103249723 B



(I)

1. 化合物,其选自:

3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯;

[4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸环己基氧基羰基甲基酯;

3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸环己基氧基羰基甲基酯;

[4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯;

[4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸叔丁氧基羰基甲基酯;

[2-氯-4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯;

[2-氯-4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸2-(2-氧代-哌啶-1-基)-乙基酯;

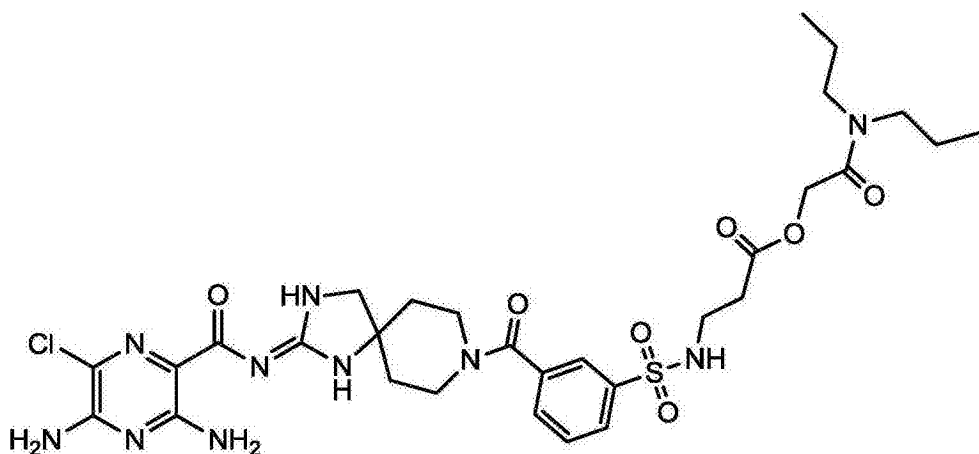
[4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸2-吗啉-4-基-2-氧代-乙基酯;

1-[(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-甲基]-环丁烷甲酸二丙基氨基甲酰基甲基酯;和

3-[3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯基)-脲基]-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯;

或其可药用盐。

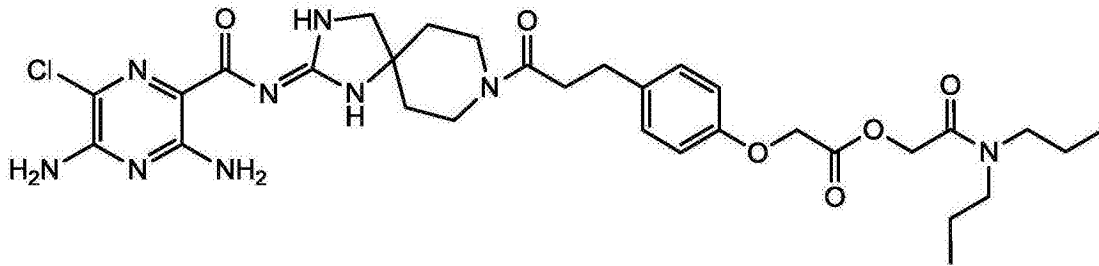
2. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯,具有以下结构:



或其可药用盐。

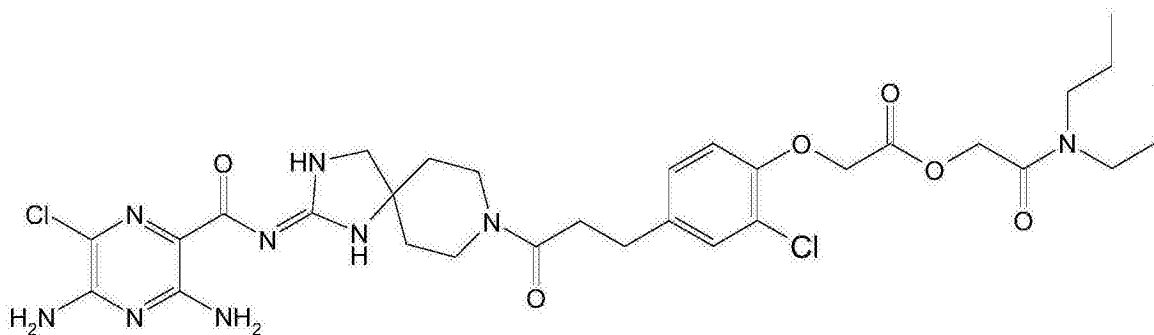
3. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为[4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]

癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯,具有以下结构:



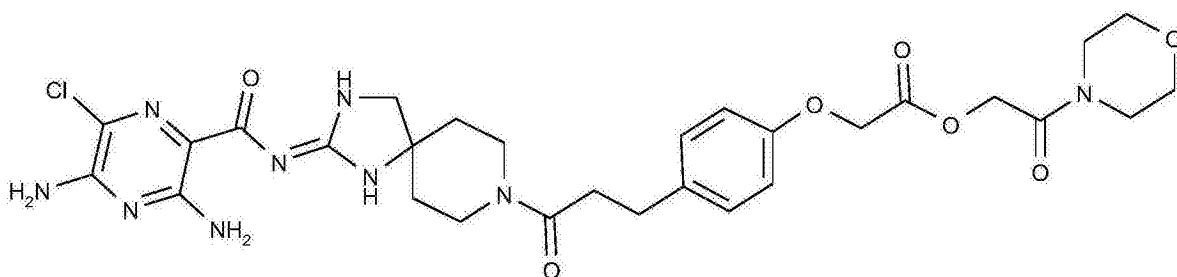
或其可药用盐。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为[2-氯-4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯,具有以下结构:



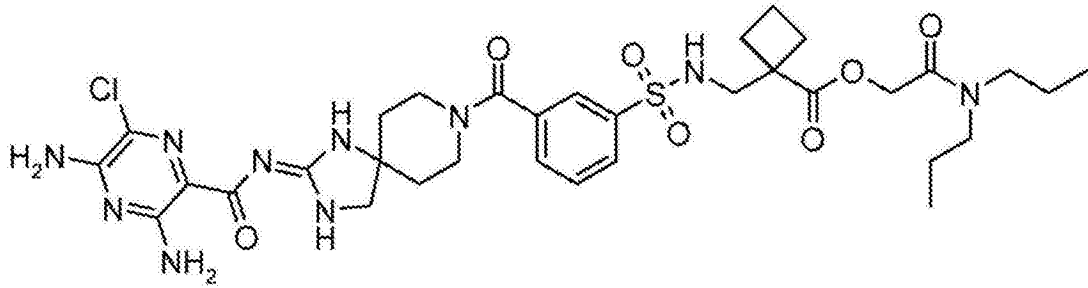
或其可药用盐。

5. 根据权利要求1所述的化合物或可药用盐,其中所述化合物为[4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸2-吗啉-4-基-2-氧代-乙基酯,具有以下结构:



或其可药用盐。

6. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐,其中所述化合物为1-[(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-甲基]-环丁烷甲酸二丙基氨基甲酰基甲基酯,具有以下结构:



或其可药用盐。

7. 药物组合物,其包含根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或其可药用盐和一种或多种可药用赋形剂、稀释剂和 / 或载体。

8. 根据权利要求 7 所述的药物组合物,其与一种或多种其它治疗药物组合,其中所述其它治疗药物选自 CFTR 功能调节剂和大环内酯类抗生素。

9. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或其可药用盐在制备药物中的用途。

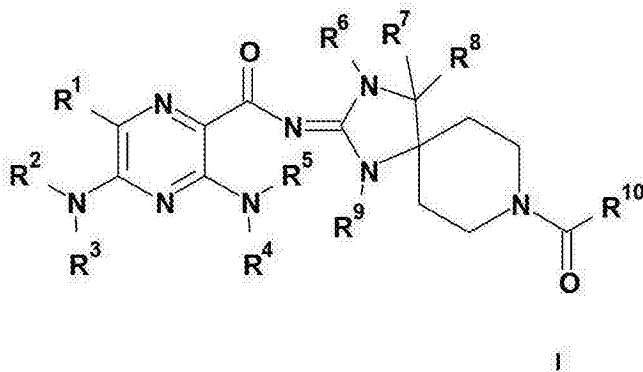
10. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或其可药用盐在制备用于治疗选自囊性纤维化、原发性纤毛运动障碍和慢性阻塞性肺病的疾病或病症的药物中的用途。

作为 ENAC 阻断剂的吡嗪衍生物

[0001] 本发明涉及有机化合物及其作为药物的用途,具体而言是用于治疗炎症、阻塞性或过敏性疾病和病症,特别是炎症性或阻塞性气道疾病或粘膜水化。

[0002] 一方面,本发明提供了式 I 的化合物,或其可药用盐或溶剂化物,

[0003]



[0004] 其中,

[0005] R^1 是 H、卤素、 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -卤代烷基、 C_1-C_8 -卤代烷氧基、 C_3-C_{15} -碳环基、硝基、氰基、 C_6-C_{15} -元芳香碳环基,或被 C_6-C_{15} -元芳香碳环基取代的 C_1-C_8 -烷基;

[0006] R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基;

[0007] R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H; SO_2R^{16} ; 芳基,其任选被一个或多个 Z 基团取代; C_3-C_{10} 碳环基,其任选被一个或多个 Z 基团取代; C_3-C_{14} 杂环基,其任选被一个或多个 Z 基团取代; C_1-C_8 烷基,其任选被下述基团取代: 任选被一个或多个 Z 基团取代的芳基、任选被一个或多个 Z 基团取代的 C_3-C_{10} 碳环基、或任选被一个或多个 Z 基团取代的 C_3-C_{14} 杂环基;

[0008] R^{10} 通过式 2 来表示:

[0009] $-(C_0-C_3 \text{ 亚烷基})-B-X-(CR^{11a}R^{12a})_m-(CR^{11b}R^{12b})_n-(CR^{11c}R^{12c})_p-C(O)OR^{13}$,

[0010] 其中所述亚烷基任选被一个或多个 Z 基团取代;

[0011] B 是芳基,其任选被一个或多个 Z 基团取代;

[0012] X 是选自键、 $-NR^{15}(SO_2)-$ 、 $-(SO_2)NR^{15}-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-NR^{15}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{15}-$ 、 $-NR^{15}C(O)NR^{17}-$ 、 $-NR^{15}C(O)O-$ 、 $-NR^{15}-$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)$ 、O 和 S;

[0013] R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 和 R^{12c} 各自独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基;或

[0014] R^{11a} 和 R^{12a} 与它们所连接的碳原子一起形成 3-8 元环烷基;或

[0015] R^{11b} 和 R^{12b} 与它们所连接的碳原子一起形成 3-8 元环烷基;或

[0016] R^{11c} 和 R^{12c} 与它们所连接的碳原子一起形成 3-8 元环烷基;

[0017] R^{13} 是选自 $(C_1-C_3 \text{ 烷基})-C(O)NR^{22}R^{23}$; $(C_1-C_3 \text{ 烷基})-C(O)OR^{23}$; 和 $(C_1-C_3 \text{ 烷基})-NR^{23}C(O)R^{22}$

[0018] R^{15} 和 R^{17} 各自独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基;

[0019] R^{16} 是选自 C_1-C_8 烷基、芳基和 3-14 元杂环基,该杂环基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子;

[0020] Z 独立地选自 -OH、芳基、-O-芳基、 C_7-C_{14} 芳烷基、-O- C_7-C_{14} 芳烷基、 C_1-C_6 烷基、

C_1-C_6 烷氧基、 $-NR^{19}(SO_2)R^{21}$ 、 $-(SO_2)NR^{19}R^{21}$ 、 $-(SO_2)R^{20}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)NR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{19}C(O)NR^{20}R^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)OR^{20}$ 、 $-NR^{19}R^{21}$ 、 $C(O)OR^{19}$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 SR^{19} 、 $-OR^{19}$ 、氧代、CN、 NO_2 和卤素，其中所述烷基、烷氧基、芳烷基和芳基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：OH、卤素、 C_1-C_4 卤代烷基和 C_1-C_4 烷氧基；

[0021] R^{18} 、 R^{20} 和 R^{22} 各自独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基；

[0022] R^{19} 、 R^{21} 和 R^{23} 各自独立地选自 H； C_1-C_8 烷基； C_3-C_8 环烷基； C_1-C_4 烷氧基- C_1-C_4 烷基； $(C_6-C_4$ 烷基)-芳基，其任选地被一个或多个选自以下的基团取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基和卤素； $(C_6-C_4$ 烷基)-3 至 14 元杂环基，该杂环基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子，任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、氧代、 C_1-C_6 烷基和 $-C(O)C_1-C_6$ 烷基； $-(C_6-C_4$ 烷基)-O-芳基，任选地被一个或多个选自以下的基团取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基和卤素；和 $(C_6-C_4$ 烷基)-O-3 至 14 元杂环基，该杂环基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子，任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、 C_1-C_6 烷基和 $-C(O)C_1-C_6$ 烷基；其中所述的烷基任选地被一个或多个卤素原子、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1-C_6$ 烷基或 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基)₂取代；或者

[0023] R^{19} 和 R^{20} 与它们所连接的氮原子一起形成 5-10 元杂环基，该杂环基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的其它杂原子，该杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：OH；卤素；芳基；5-10 元杂环基，其包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子； $-S(O)_2$ -芳基； $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基； C_1-C_6 烷基，其任选地被一个或多个卤素原子取代； C_1-C_6 烷氧基，其任选地被一个或多个 OH 基团或 C_1-C_4 烷氧基取代；以及 $C(O)OC_1-C_6$ 烷基，其中所述芳基和杂环取代基自身任选地被 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代；或者

[0024] R^{19} 和 R^{21} 与它们所连接的氮原子一起形成 5-10 元杂环基，该杂环基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的其它杂原子，该杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：OH；卤素；芳基；5-10 元杂环基，其包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子； $-S(O)_2$ -芳基； $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基； C_1-C_6 烷基，其任选地被一个或多个卤素原子取代； C_1-C_6 烷氧基，其任选地被一个或多个 OH 基团或 C_1-C_4 烷氧基取代；以及 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基，其中所述芳基和杂环取代基自身任选地被 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代；或者

[0025] R^{18} 和 R^{20} 与它们所连接的氮原子一起形成 5-10 元杂环基，该杂环基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的其它杂原子，该杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：OH；卤素；芳基；5-10 元杂环基，其包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子； $-S(O)_2$ -芳基； $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基； C_1-C_6 烷基，其任选地被一个或多个卤素原子取代； C_1-C_6 烷氧基，其任选地被一个或多个 OH 基团或 C_1-C_4 烷氧基取代；以及 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基，其中所述芳基和杂环取代基自身任选地被 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代；或者

[0026] R^{22} 和 R^{23} 与它们所连接的原子一起形成 5-10 元杂环基，该杂环基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的其它杂原子，该杂环基任选地被一个或多个 Z 基团取代；

[0027] m 是 0、1、2 或 3；

[0028] n 是 0、1、2 或 3；

[0029] p 是 0、1、2 或 3；

[0030] 其中 m、n 或 p 中至少一个不是 0。

[0031] 在如上文任何地方所定义的本发明的另一项实施方案中， R^1 是卤素。

- [0032] 在进一步的实施方案中, R¹是氯。
- [0033] 在如上文任何地方所定义的本发明的另一项实施方案中, R²、R³、R⁴和 R⁵是 H。
- [0034] 在如上文任何地方所定义的本发明的另一项实施方案中, R⁶、R⁷、R⁸和 R⁹是 H。
- [0035] 在如上文任何地方所定义的本发明的另一项实施方案中, R¹⁰是 -B-X-(CR^{11a}R^{12a})-(CR^{11b}R^{12b})-C(O)OR¹³。
- [0036] 在其它实施方案中, R¹⁰是 -B-(SO₂)NR¹⁵-(CR^{11a}R^{12a})-(CR^{11b}R^{12b})-C(O)OR¹³。
- [0037] 在其它可选择的实施方案中, R¹⁰是 -B-NR¹⁵C(O)NR¹⁷-(CR^{11a}R^{12a})-(CR^{11b}R^{12b})-C(O)OR¹³。
- [0038] 在如上文任何地方所定义的本发明其它可选择的实施方案中, R¹⁰是 -(C₂亚烷基)-B-X-(CR^{11a}R^{12a})-C(O)OR¹³, 其中所述亚烷基任选被一个或多个 Z 基团取代。在其它实施方案中, 该亚烷基是未取代的。而在其它实施方案中, X 是 O。
- [0039] 在其它实施方案中, R¹⁰是 -(CH₂)₂-B-O-(CR^{11a}R^{12a})-C(O)OR¹³。
- [0040] 在如上文任何地方所定义的本发明的另一项实施方案中, B 是苯基, 其任选被一个或多个 Z 基团取代。
- [0041] 在进一步的实施方案中, B 是苯基, 其任选地被卤素取代; 在进一步的实施方案中, 该卤素是氯。
- [0042] 在如上文任何地方所定义的本发明的另一项实施方案中, X 是选自 -(SO₂)NR¹⁵-、-NR¹⁵C(O)NR¹⁷- 和 O。
- [0043] 在如上文任何地方所定义的本发明的另一项实施方案中, R¹⁵和 R¹⁷是 H。
- [0044] 在如上文任何地方所定义的本发明的另一项实施方案中, R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{12a}、R^{12b}和 R^{12c}各自独立地选自 H 和 C₁-C₃烷基; 或者
- [0045] R^{11a}和 R^{12a}与它们所连接的碳原子一起形成 3-、4- 或 5- 元环烷基基团; 或者
- [0046] R^{11b}和 R^{12b}与它们所连接的碳原子一起形成 3-、4- 或 5- 元环烷基基团; 或者
- [0047] R^{11c}和 R^{12c}与它们所连接的碳原子一起形成 3-、4- 或 5- 元环烷基基团。
- [0048] 在如上文任何地方所定义的本发明的其它实施方案中, m 是 0 或 1。
- [0049] 在如上文任何地方所定义的本发明的其它实施方案中, n 是 0 或 1。
- [0050] 在如上文任何地方所定义的本发明的其它实施方案中, p 是 0 或 1。
- [0051] 在如上文任何地方所定义的本发明的另一项实施方案中, m、n 和 p 之和是 0、1、2 或 3; 在其它实施方案中, 该和是 1、2 或 3; 在其它实施方案中, 该和是 1 或 2。
- [0052] 在如上文任何地方所定义的本发明的另一项实施方案中, 其中 X 是选自 -(SO₂)NR¹⁵- 和 -NR¹⁵C(O)NR¹⁷-, m、n 和 p 之和是 2。
- [0053] 在如上文任何地方所定义的本发明的另一项实施方案中, 其中 X 是 O, 且 m、n 和 p 之和是 1。
- [0054] 在如上文任何地方所定义的本发明的另一项实施方案中, R¹³是选自 (C₁烷基)-C(O)NR²²R²³; (C₁烷基)-C(O)OR²³; 和 (C₂烷基)-NR²³C(O)R²²。
- [0055] 在如上文任何地方所定义的本发明的其它实施方案中, R¹³是选自 (C₁烷基)-C(O)NR²²R²³和 (C₁烷基)-C(O)OR²³。
- [0056] 在如上文任何地方所定义的本发明的其它实施方案中, R¹³是 (C₁烷基)-C(O)NR²²R²³。

[0057] 在如上文任何地方所定义的本发明的其它实施方案中,

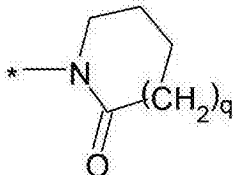
[0058] R^{22} 是选自 H 和 C_1-C_3 烷基;

[0059] R^{23} 是选自 H; C_1-C_8 烷基; C_3-C_8 环烷基; C_1-C_4 烷氧基- C_1-C_4 烷基; $(C_0-C_4$ 烷基)-芳基, 其任选被一个或多个选自以下的基团取代: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基和卤素; $(C_0-C_4$ 烷基)-3 至 14 元杂环基, 该杂环基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子, 任选被一个或多个选自以下的基团取代: 卤素、氧代、 C_1-C_6 烷基和 $C(O)C_1-C_6$ 烷基; $(C_0-C_4$ 烷基)-O-芳基, 任选被一个或多个选自以下的基团取代: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基和卤素; 以及 $(C_0-C_4$ 烷基)-O-3 至 14 元杂环基, 该杂环基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子, 其任选被一个或多个选自以下的基团取代: 卤素、 C_1-C_6 烷基和 $C(O)C_1-C_6$ 烷基; 其中所述烷基基团任选地被一个或多个卤素原子、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_1-C_6$ 烷基或 $C(O)N(C_1-C_6$ 烷基)₂ 取代; 或者

[0060] R^{22} 和 R^{23} 与它们所连接的原子一起形成 5- 至 7- 元杂环烷基基团, 该杂环烷基基团包含一个或多个选自 N、O 和 S 的其它杂原子, 该杂环烷基基团任选被一个或多个 Z 基团取代。

[0061] 在如上文任何地方所定义的本发明的另一项实施方案中, 其中 R^{13} 是 $(C_1-C_3$ 烷基)- $NR^{23}C(O)R^{22}$, R^{22} 和 R^{23} 与它们所连接的原子一起形成被氧代取代的 5- 至 7- 元杂环烷基基团, 该杂环烷基基团包含一个或多个选自 N、O 和 S 的其它杂原子, 该杂环烷基基团任选地进一步被一个或多个 Z 基团取代。在其它实施方案中, R^{13} 是 $(C_1-C_3$ 烷基)- $NR^{23}C(O)R^{22}$, 其中 $-NR^{23}C(O)R^{22}$ 通过式 3 来表示

[0062]



[0063] 其中 q 是 0、1 或 2, 且星号代表与 $(C_1-C_3$ 烷基)- 部分的连接点。

[0064] 在如上文任何地方所定义的本发明的另一项实施方案中, 其中 R^{13} 是选自 $(C_1-C_3$ 烷基)- $C(O)NR^{22}R^{23}$ 和 $(C_1-C_3$ 烷基)- $C(O)OR^{23}$;

[0065] R^{22} 是选自 H 和 C_1-C_3 烷基;

[0066] R^{23} 是选自 H; C_1-C_8 烷基; C_3-C_8 环烷基; C_1-C_4 烷氧基- C_1-C_4 烷基; $(C_0-C_4$ 烷基)-芳基, 其任选被一个或多个选自以下的基团取代: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基和卤素; $(C_0-C_4$ 烷基)-3 至 14 元杂环基, 该杂环基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子, 任选被一个或多个选自以下的基团取代: 卤素、氧代、 C_1-C_6 烷基和 $C(O)C_1-C_6$ 烷基; $(C_0-C_4$ 烷基)-O-芳基, 任选被一个或多个选自以下的基团取代: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基和卤素; 以及 $(C_0-C_4$ 烷基)-O-3 至 14 元杂环基, 该杂环基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子, 其任选被一个或多个选自以下的基团取代: 卤素、 C_1-C_6 烷基和 $C(O)C_1-C_6$ 烷基; 其中该烷基基团任选地被一个或多个卤素原子、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_1-C_6$ 烷基或 $C(O)N(C_1-C_6$ 烷基)₂ 取代; 或者

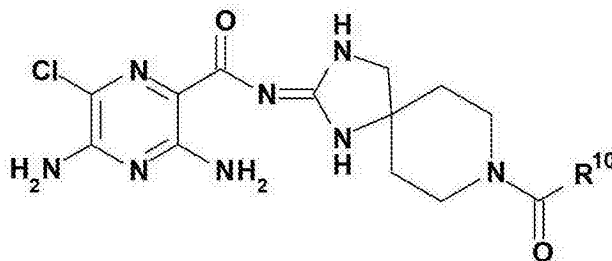
[0067] R^{22} 和 R^{23} 与它们所连接的氮原子一起形成 5- 至 7- 元杂环烷基基团, 该杂环烷基基团包含一个或多个选自 N、O 和 S 的其它杂原子, 该杂环烷基基团任选被一个或多个 Z 基

团取代。

[0068] 在如上文任何地方所定义的本发明的另一项实施方案中, Z 是羟基、氰基、硝基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、卤素、 C_1-C_4 -烷基羰基、羧基、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、氨基、 C_1-C_4 -烷基氨基、二- C_1-C_4 -烷基氨基、 C_1-C_4 -烷基氨基羰基、二- C_1-C_4 -烷基氨基羰基、 C_1-C_4 -烷基羰基氨基、 C_1-C_4 -烷基羰基(C_1-C_4 -烷基)氨基, 其中所述烷基和烷氧基团各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 羟基、卤素、 C_1-C_4 -卤代烷基和 C_1-C_4 -烷氧基团。

[0069] 在其它实施方案中, 本发明提供了式 Ia 化合物或其可药用盐或溶剂化物,

[0070]

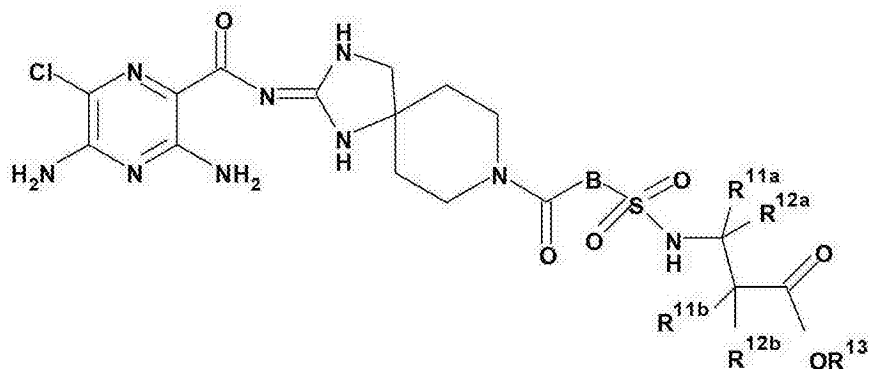


[0071] Ia

[0072] 其中 R^{10} 如上文任何地方关于式 I 化合物所定义。

[0073] 在其它实施方案中, 本发明提供了式 Ib 化合物或其可药用盐或溶剂化物,

[0074]

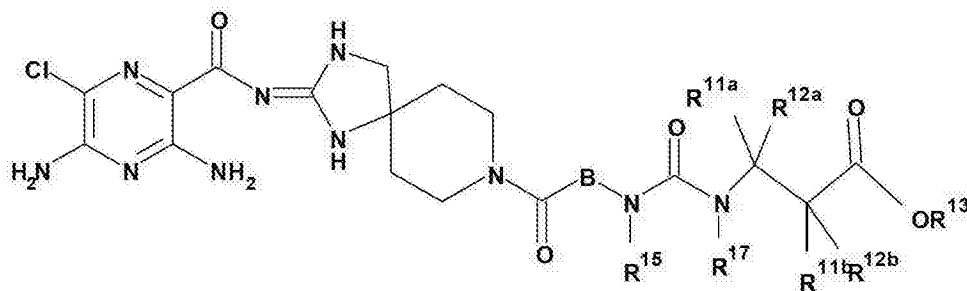


Ib

[0075] 其中 B、 R^{11a} 、 R^{12a} 、 R^{11b} 、 R^{12b} 和 R^{13} 如上文任何地方关于式 I 化合物所定义。

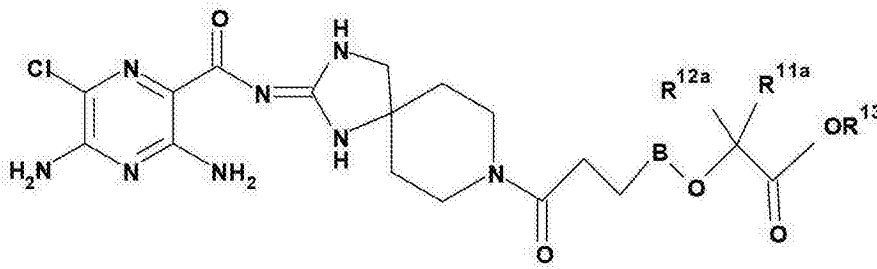
[0076] 在其它实施方案中, 本发明提供了式 Ic 化合物或其可药用盐或溶剂化物,

[0077]



Ic

- [0078] 其中 B、R^{11a}、R^{12a}、R^{11b}、R^{12b}、R¹³和 R¹⁵和 R¹⁷如上文任何地方关于式 I 化合物所定义。
 [0079] 在其它实施方案中,本发明提供了式 Id 化合物或其可药用盐或溶剂化物,
 [0080]



Id

- [0081] 其中 B、R^{11a}、R^{12a}和 R¹³如上文任何地方关于式 I 化合物所定义。
 [0082] 在另一项实施方案中,本发明的各个化合物是如下文实施例部分所列出的那些。
 [0083] 在本发明的另一项实施方案中,提供了式 I 化合物,其选自以下:
 [0084] 3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯;
 [0085] [4-(3-{2-[(Z)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基甲酰基]-甲基酯;
 [0086] [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸环己基氧基羰基甲基酯;
 [0087] 3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸环己基氧基羰基甲基酯;
 [0088] [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二甲基氨基甲酰基甲基酯;
 [0089] [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯;
 [0090] [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸叔丁氧基羰基甲基酯;
 [0091] [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸苄基氧基羰基甲基酯;
 [0092] [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二乙基氨基甲酰基甲基酯;
 [0093] [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸2-氧代-2-哌啶-1-基-乙基酯;
 [0094] [2-氯-4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯;
 [0095] 3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸2-氧代-2-(2-三氟甲基-吡咯烷-1-基)-乙基酯;

[0096] [2-氯-4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸2-(2-氧代-哌啶-1-基)-乙基酯；

[0097] [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸2-吗啉-4-基-2-氧代-乙基酯；

[0098] 1-[(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-甲基]-环丁烷甲酸二丙基氨基甲酰基甲基酯；

[0099] 3-[3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯基)-脲基]-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯；和

[0100] 1-[(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-甲基]-环丁烷甲酸2-氧代-2-(2-三氟甲基-吡咯烷-1-基)-乙基酯；

[0101] 或其可药用盐或溶剂化物。

[0102] 在本文提到的实施方案中,当其中仅定义了某些变量时,其含义是剩余的变量如本文任何实施方案中所定义。因此,本发明提供了变量的有限的或任选的定义的组合。

[0103] 如本文所用的以下术语具有以下含义：

[0104] 本文所用的“任选取代的”是指可以是未取代的、或者在一个或两个或三个位置上被下面所列出的任何一种基团或其任何组合所取代的基团。

[0105] 本文所用的“卤代”或“卤素”是氟、氯、溴或碘。

[0106] 本文所用的“C₁-C₃烷基”、“C₁-C₆烷基”、“C₁-C₈烷基”等,表示包含1至3、6或8(或相关数字)个碳原子的直链或支链烷基基团,且其可以是如所定义的被取代的。

[0107] 本文所用的“芳基”,表示具有6-15个碳原子的芳香碳环系统。其可以是单环、双环或三环,且可以任选地如所定义的被取代。C₆-C₁₅-芳基基团的实例包括但不限于苯基、亚苯基、苯三基(benzenetriyl)、茚满基、萘基、亚萘基、萘三基(naphthalenetriyl)和蒽基。

[0108] “杂环基”或“杂环”是指包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的4-至14-元杂环环系,其可以是饱和的、部分饱和的或芳香的(即杂芳基)。4-14元杂环基的实例包括但不限于:呋喃、吡啶、吡咯、吡咯烷、吡唑、咪唑、三唑、异三唑、四唑、噁二唑、异噁二唑、吡啶、哌啶、吡嗪、噁唑、异噁唑、吡嗪、哒嗪、嘧啶、哌嗪、吡咯烷、吡咯烷酮、吡啶酮、吗啉、三嗪、噁嗪、四氢呋喃、四氢噁吩、四氢噁喃、四氢吡喃、1,4-二噁烷、1,4-噁噻烷、吡啶、喹啉、喹唑啉、喹喔啉、吡啶、二氢吡啶、噁唑、噁吩、异喹啉、异吡啶、异二氢吡啶、苯并噁吩、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并呋喃、二氢苯并呋喃、二氢异苯并呋喃、苯并间二氧杂环戊烯、苯并咪唑、苯并三唑、吡啶并吡啶、吡啶并嘧啶、咪唑并吡啶、嘌呤、茶啶或四氢茶啶。“杂环基”或“杂环”还包含桥联的杂环基,例如3-羟基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基和稠环系统例如吡啶并嘧啶。4-至14-元杂环基可以是未取代或被取代的。

[0109] “杂环基”包括杂芳基和杂环烷基基团。

[0110] “杂芳基”是包含5-15个环原子的芳香环系,其中一个或多个环原子是选自O、N或S的杂原子。优选地,其包含一个或两个杂原子。杂芳基(杂环芳基)表示,例如:吡啶

基、吡啶基、异吡啶基、吡啶基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、萘啶基、吡啶并喹啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、苯并三唑基、吡啶并吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、咪唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基。该杂芳基基团可以是取代或未取代的。

[0111] “C₃-C₁₀-环烷基”是指包含 3-10 个环碳原子的全饱和碳环,例如单环基团,如环丙基、环丁基、环戊基或环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基;或者二环基团,如二环庚基或二环辛基。可以指明不同的碳原子数量,从而修改该定义。该环烷基基团可以是取代或未取代的。

[0112] “C₅-C₁₀-环烯基”是指包含 5-10 个环碳原子的部分饱和的碳环,例如单环基团,如环戊烯基或环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环壬烯基;或二环基团,如二环庚烯基、二环辛烯基。该环或环系可以包含超过一个碳碳双键。可以指明不同的碳原子数量,从而修改该定义。该环烯基基团可以是取代或未取代的。

[0113] 本文所用的“C₁-C₈-卤代烷基”是指如上文所定义的 C₁-C₈-烷基,其被一个或多个卤素原子取代,优选被一个、两个或三个卤素原子取代。可以指明不同的碳原子数量,从而修改该定义。

[0114] 本文所用的“C₁-C₈-烷基氨基”是指氨基,其被一个或两个如上文所定义的可以是相同或不同的 C₁-C₈-烷基基团取代。可以指明不同的碳原子数量,从而修改该定义。

[0115] 本文所用的“C₁-C₈-烷氧基”是指包含 1-8 个碳原子的直链或支链烷氧基。可以指明不同的碳原子数量,从而修改该定义。

[0116] 除非上下文中另有需要,否则在本说明书和权利要求中自始至终出现的术语“包含”或变化形式,诸如“含有”或“包括”应理解为意指包括所述的整体或步骤或整体或步骤的组,但并不排除任意其它的整体或步骤或整体或步骤的组。

[0117] 如本文所用的,术语“可药用盐”是指保留了本发明化合物的生物学效应和特性的盐,其通常不是生物学上或其它方面不希望的。在许多情况下,本发明化合物可以由于氨基和/或羧基或与其类似的基团的存在而形成酸和/或碱盐。

[0118] 可药用酸加成盐可以与无机酸和有机酸形成,例如乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化物/盐酸盐、氯茶碱酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘化物/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八酸盐、油酸盐、草酸盐、软脂酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0119] 可以由其衍生出盐的无机酸包括,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0120] 可以由其衍生出盐的有机酸包括,例如乙酸、丙酸、羟乙酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸等。可药用碱加成盐可以与无机或有机碱形成。

[0121] 可以由其衍生出盐的无机碱包括,例如铵盐和周期表中 I 至 XII 栏的金属。在某些实施方案中,所述盐是衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜;特别合适的盐包括铵盐、

钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0122] 可以由其衍生出盐的有机碱包括,例如伯胺、仲胺和叔胺,取代的胺包括天然存在的取代胺、环胺、碱性离子交换树脂等。某些有机胺类包括异丙胺、苜星、胆碱盐、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪和氨丁三醇。

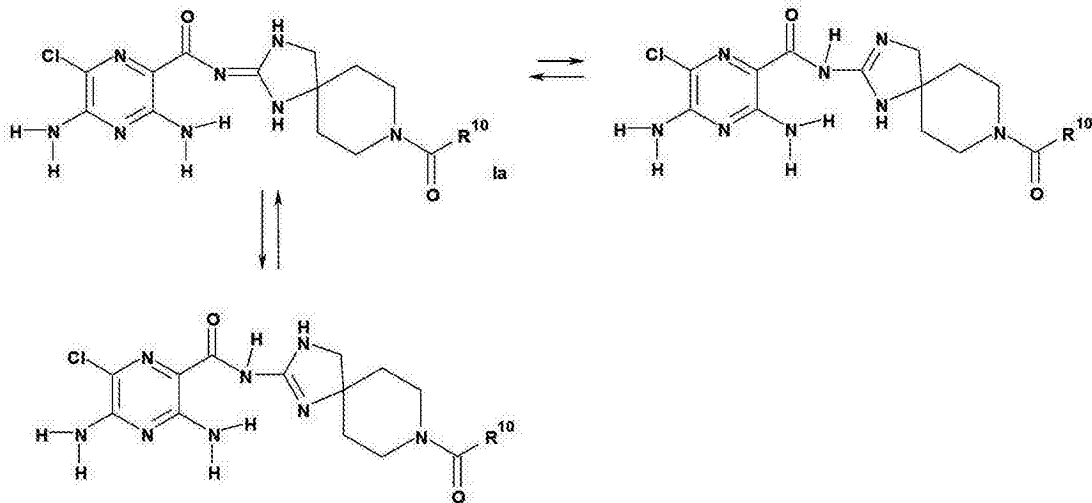
[0123] 本发明的可药用盐可以通过常规化学方法从母体化合物的碱性或酸性部分进行合成。一般而言,此类盐可以通过将这些化合物的游离酸形式与化学量的合适的碱(例如 Na、Ca、Mg 或 K 的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应,或者将这些化合物的游离碱与化学量的合适的酸反应来制备。此类反应通常在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中进行。一般而言,如果可行的话,希望使用非水介质,例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。其它适合的盐的列表可以例如在“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第 20 版, Mack 出版公司, Easton, Pa., (1985); 和 Stahl 和 Wermuth 编写的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” (Wiley-VCH, Weinheim, 德国, 2011) 中找到。

[0124] 此外,本发明化合物,包含其盐,还可以以其水合物的形式获得,或者包含用于其结晶的其它溶剂。

[0125] 包含能够作为用于氢键的供体和 / 或受体的基团的本发明化合物,即式 (I) 化合物,可以与适合的共结晶形成体一起形成共结晶。这些共结晶可以从式 (I) 化合物经已知的共结晶形成方法制备。此类方法包括研磨、加热、共升华、共熔,或者在溶液中将式 (I) 化合物与共结晶形成体在结晶条件下接触,并随后分离形成的共结晶。适合的共结晶形成体包括如 W02004/078163 所述的那些。因此,本发明还提供了包含式 (I) 化合物的共结晶。

[0126] 如本文所用的,术语“旋光异构体”或“立体异构体”是指所提供的的本发明化合物可能存在的所有不同的立体异构构型,且包含几何异构体。应当理解,取代基可以连接在碳原子的手性中心。因此,本发明包含化合物的对映异构体、非对映异构体或外消旋物。“对映异构体”是不能重叠的互为镜像的一对立体异构体。一对对映异构体的 1:1 混合物是“外消旋”混合物。该术语酌情用于命名外消旋混合物。“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子,但互相不为镜像的立体异构体。根据 Cahn-Ingold-Prelog R-S 系统来指定绝对立体化学。当化合物是纯的对映异构体时,在各个手性碳的立体化学可以由 R 或 S 来指定。绝对构型未知的拆分的化合物可以根据它们在钠 D 线波长下旋转平面偏振光的方向(右旋 - 或左旋)来指定为 (+) 或 (-)。某些本文所述的化合物包含一个或多个不对称中心或轴线,并因此产生对映异构体、非对映异构体以及其它立体异构形式,其可以以绝对立体化学定义,如 (R)- 或 (S)-。本发明的含义是包含全部可能的异构体,包含外消旋混合物、光学纯的形式和中间体混合物。光学活性 (R)- 和 (S)- 异构体可以使用手性合成元或手性试剂制备,或者使用常规技术拆分。如果所述化合物包含双键,取代基可以是 E 或 Z 构型。如果所述化合物包含二取代的环烷基,该环烷基取代基可以具有顺式 - 或反式 - 构型。还包含全部互变异构形式。互变异构体是存在于平衡中的两种或多种结构异构体之一,并且容易地从一种异构体形式转化为另一种。更加特别地,例如,式 Ia 化合物可以以以下互变异构体形式的一种或两种形式存在:

[0127]



[0128] 互变异构体的实例包括但不限于在权利要求中定义的那些化合物。

[0129] 任何本发明化合物的不对称原子（例如碳等）都可以以外消旋或对映异构体富集的形式存在，例如 (R)-、(S)- 或 (R, S)- 构型。在某些实施方案中，各个不对称原子在 (R)- 或 (S)- 构型中具有至少 50% 的对映异构体过量，至少 60% 的对映异构体过量，至少 70% 的对映异构体过量，至少 80% 的对映异构体过量，至少 90% 的对映异构体过量，至少 95% 的对映异构体过量，或至少 99% 的对映异构体过量。在带有不饱和键的原子上的取代基，如果可能，可以以顺式 (Z)- 或反式 (E)- 形式存在。

[0130] 因此，如本文所用的本发明化合物可以以可能的异构体、旋转异构体、阻转异构体、互变异构体或其混合物的形式，例如，作为基本上纯的几何异构（顺式或反式）异构体、非对映异构体、旋光异构体（对称异构体）、外消旋物或其混合物。

[0131] 任何所得异构体的混合物都可以基于其组分的理化性质差异（例如通过色谱和/或分段结晶法）进行分离，分离成纯的或基本上纯的几何或旋光异构体、非对映异构体、外消旋物。

[0132] 任何所得终产物或中间体的外消旋物都可以通过已知的方法拆分成旋光对映体，例如通过分离其非对映异构体的盐（用旋光活性的酸或碱获得），并释放旋光活性的酸性或碱性化合物。具体而言，碱性部分可以因此用于将本发明化合物拆分为其旋光对映体，例如，通过将与旋光活性的酸形成的盐进行分段结晶，所述酸例如酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二乙酰基酒石酸、二-*o*, *o'*-对甲苯酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸。外消旋产物还可以用手性色谱法拆分，例如使用手性吸附剂的高压液相色谱 (HPLC)。

[0133] 由于本发明化合物是预期用于药物组合物，应当容易地理解，它们各自优选地以基本上纯的形式提供，例如至少 60% 纯，最适合地是至少 75% 纯，且优选至少 85% 纯，尤其是至少 98% 纯（% 是基于重量与重量）。所述化合物的不纯的制品可以用于制备药物组合物中所用的更加纯的形式；这些化合物不纯的制品应包含至少 1%，更加适合地是至少 5%，且优选 10-59% 的本发明化合物。

[0134] 本发明化合物是以游离形式、其盐、或其前药衍生物获得。

[0135] 当同一分子中同时存在碱性基团和酸性基团时，本发明化合物还可以形成内盐，例如两性离子的分子。

[0136] 本发明还提供了在体内转化为本发明化合物的本发明化合物的前药。前药是活

性或惰性的化合物,在向个体施用前药后,其经体内生理作用(例如水解、代谢等)进行化学修饰,转化为本发明化合物。制备和使用前药所涉及的适合性和技术是本领域技术人员熟知的。前药可以概念性的划分为非排他性的两类,生物前体前药和载体前药。参见 *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (编辑 Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)。一般而言,生物前体前药是相对于活性药物化合物惰性或具有低活性的化合物,其包含一个或多个保护基团并经代谢或溶剂解转化为活性形式。活性药物形式和任何释放的代谢产物都应具有可接受的低毒性。

[0137] 载体前药是包含运输部分(例如其促进吸收和/或向作用位点的集中递送)的药物化合物。期望地,该载体前药中药物部分和运输部分的连接是共价键,该前药比药物化合物惰性或低活性,且任何所释放的运输部分都是可接受的无毒性。对于运输部分是为了促进吸收的前药,通常该运输部分的释放是快速的。在其它情况下,期望使用提供缓慢释放的部分,例如某些聚合物或其它部分,例如环糊精类。载体前药可以例如用于提高以下特性的一种或多种:增强的亲脂性、延长的药理作用的持续时间、改善的位点特异性、降低的毒性和不良反应,和/或改良的药物制剂(例如稳定性、水溶性、抑制不期望的器官感觉或生理化学特性)。例如,可以通过(a)羟基基团与亲脂的羧酸类(例如具有至少一个亲脂性部分的羧酸),或者(b)羧酸基团与亲脂的醇类(例如具有至少一个亲脂性部分的醇类,如脂肪族醇类)的酯化作用来增强亲脂性。

[0138] 示例的前药是例如游离羧酸的酯类和硫醇类的 S-酰基衍生物以及醇类或酚类的 O-酰基衍生物,其中酰基具有如本文所定义的含义。适合的前药通常是在生理条件下经溶剂解可转化为母体羧酸的可药用酯衍生物,例如低级烷基酯、环烷基酯、低级烯基酯、苄基酯、单或二取代的低级烷基酯,例如 ω -(氨基、单或二低级烷基氨基、羧基、低级烷氧基羰基)-低级烷基酯、 α -(低级烷酰基氧基、低级烷氧基羰基或二低级烷基氨基羰基)-低级烷基酯,例如特戊酰氧基甲基酯以及本领域常规使用的那些。此外,作为芳基羰基氧基甲基取代的衍生物进行保护的胺类,其经体内酯酶作用裂解,释放游离药物和甲醛 (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989))。此外,包含酸性 NH 基团例如咪唑、亚酰胺、吡啶等的药物,其用 N-酰基氧基甲基基团保护 (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985))。羟基基团作为酯类和醚类进行保护。EP039, 051 (Sloan 和 Little) 公开了 Mannich 碱异羟肟酸前药、其制备和用途。

[0139] 本文所提供的任何式都预期代表所述化合物的未标记形式和同位素标记的形式。同位素标记的化合物具有本文所提供的式所描述的结构,除了其一个或多个原子被具有所选择的原子质量或质量数的原子代替。可以引入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如分别是 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。本发明包含如本文所定义的多种同位素标记化合物,例如那些存在放射性的同位素,如 ^3H 、 ^{13}C 和 ^{14}C 。此类同位素标记的化合物是用于代谢研究(用 ^{14}C)、反应动力学研究(用例如 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术,例如包含药物或底物组织分布分析的正电子成像术 (PET) 或单光子发射计算体层摄影 (SPECT),或者患者的放射性治疗。具体而言, ^{18}F 或标记的化合物对于 PET 或 SPECT 研究是特别需要的。同位素标记的本发明化合物及其前药通常可以通过流程图或实施例中公开的方法以及如下文所述的制备方法,用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来进行制备。

[0140] 此外,用较重的同位素,特别是氘(即 ^2H 或 D) 来代替可以提供源自于更强的代谢稳定性的某些治疗优势,例如延长体内半衰期或减少剂量需求或提高治疗指数。应当理解,本文中的氘是视为式 (I) 化合物的取代基。该较重同位素,特别是氘的浓度可以由同位素富集因子定义。本文所用的“同位素富集因子”的含义是特定同位素的同位素丰度与天然丰度之间的比率。如果本发明化合物中的取代基是指示的氘,该化合物对于各个指定的氘原子具有至少 3500(在各个指定的氘原子有 52.5% 氘引入)、至少 4000(60% 氘引入)、至少 4500(67.5% 氘引入)、至少 5000(75% 氘引入)、至少 5500(82.5% 氘引入)、至少 6000(90% 氘引入)、至少 6333.3(95% 氘引入)、至少 6466.7(97% 氘引入)、至少 6600(99% 氘引入),或至少 6633.3(99.5% 氘引入) 的同位素富集因子。

[0141] 同位素标记的式 (I) 化合物一般而言可以经本领域技术人员已知的常规技术或者经与所附实施例和制备方法中所述那些类似的方法,使用合适的同位素标记的试剂代替之前所用的非同位素标记的试剂来进行制备。

[0142] 本发明的可药用的溶剂化物包括其中结晶的溶剂可以是同位素取代的那些,例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

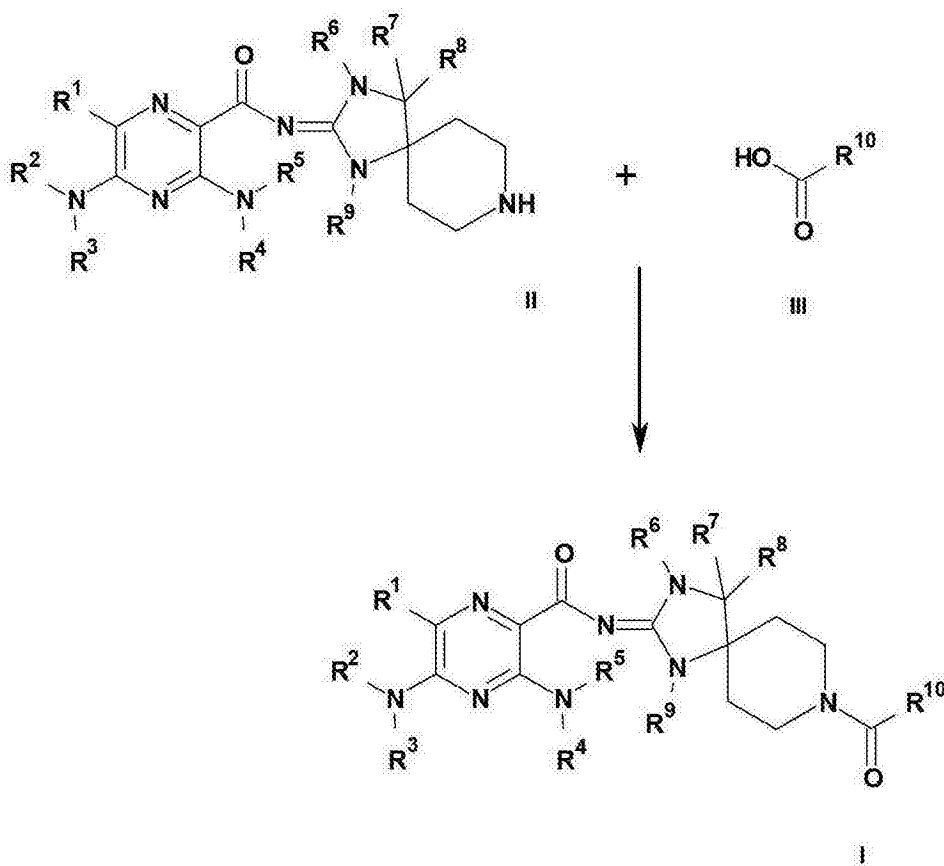
[0143] 合成

[0144] 本发明化合物可以通过下文的一般合成途径合成,其具体实例在实施例中更加详细地描述。

[0145] 式 I 化合物可以按照流程 1 制备。

[0146] 流程 1

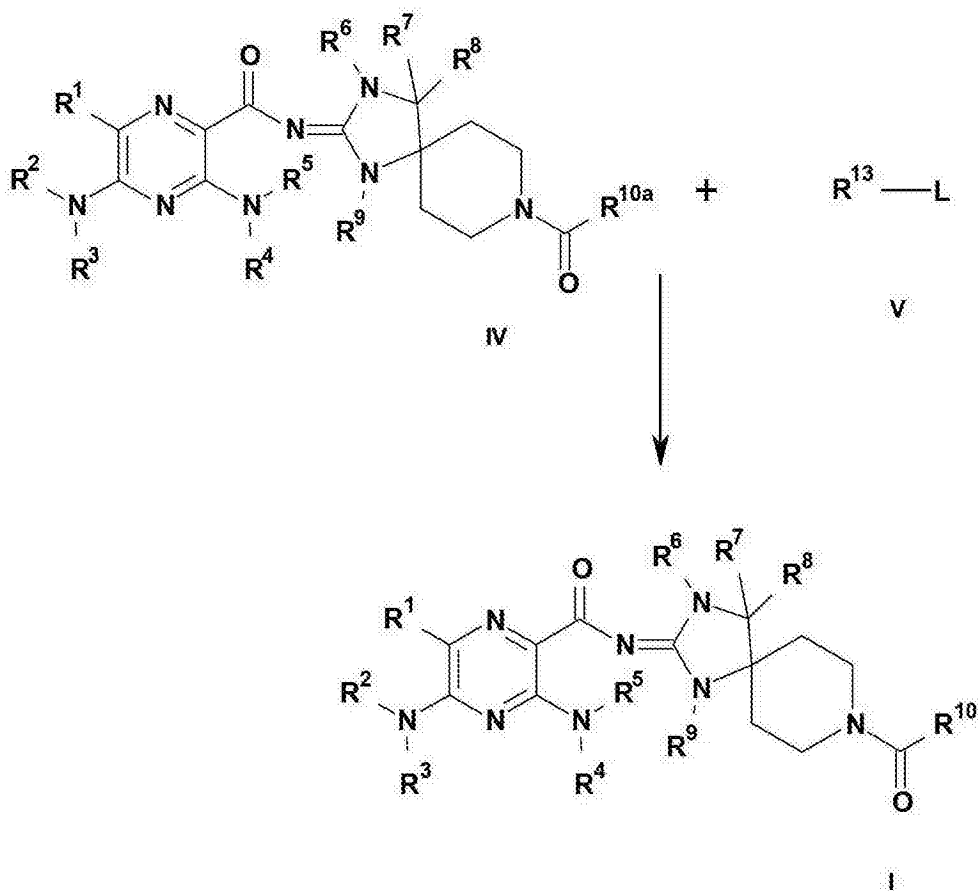
[0147]



[0148] 或者,式 I 化合物可以按照流程 2 制备。

[0149] 流程 2

[0150]



[0151] 其中 R^{10a} 是 $-(C_0-C_3\text{亚烷基})-B-X-(CR^{11a}R^{12a})_m-(CR^{11b}R^{12b})_n-(CR^{11c}R^{12c})_p-C(O)OH$, 且 L 是合适的离去基团。

[0152] 上述一般流程可以同于制备式 I 化合物。所需的特定化合物可以通过选择合适的起始原料、反应物和反应条件进行制备。

[0153] 在上文流程中的起始原料和试剂都是市场可获得的或者可以按照以前文献制备的。具体而言, 式 II 化合物和式 IV 化合物可以按 W02009074575 出版的国际专利申请中所述方法进行制备, 该文档引入本文作为参考。

[0154] 除非本文另外指明, 在本文范围内, 仅不是特别需要的本发明化合物的终产物的组成部分的容易去除的基团被称为“保护基团”。官能团被此类保护基团的保护、保护基团自身、及其裂解反应在例如标准参考文献, 如 J. F. W. McOmie, “Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, 伦敦和纽约 1973, 在 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, 第三版, Wiley, 纽约 1999, 在 “The Peptides”; 第 3 卷 (编辑: E. Gross 和 J. Meienhofer), Academic Press, 伦敦和纽约 1981, 在 “Methoden der organischen Chemie” (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 第 4 版, 第 15 卷 /I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, 在 H. -D. Jakubke 和 H. Jeschkeit, “Aminos äuren, Peptide, Proteine” (氨基酸、肽类、蛋白质), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, 和 Basel 1982, 和在 Jochen Lehmann, “Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate” (Chemistry

of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 中描述。保护基团的特征是它们可以例如通过溶剂解、还原、光解或在生理条件下(例如酶裂解)容易地(即不出现不期望的继发反应)去除。

[0155] 具有至少一个成盐基团的本发明化合物的盐可以按照本领域技术人员已知的方法制备。例如,具有酸性基团的本发明化合物的盐可以例如通过用金属化合物(例如合适有机羧酸的碱金属盐,如 2-乙基己酸的钠盐)、用有机碱金属或碱土金属化合物(例如对应的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐,如氢氧化钠或氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾或用相应的钙化合物)或者氨或合适的有机胺来处理该化合物,优选使用化学量的或仅少量过量的成盐试剂。本发明化合物的酸加成盐是按照惯用方法获得,例如通过用酸或合适的阴离子交换试剂来处理该化合物。包含酸性和碱性成盐基团(如游离羧基基团和游离氨基基团)的本发明化合物的内盐可以例如通过盐如酸加成盐的中和来形成,例如用弱碱或用离子交换剂处理以达到等电点。

[0156] 盐可以根据本领域技术人员已知的方法转化为游离化合物。金属和铵盐可以例如用适合的酸处理进行转化,而酸加成盐,例如用适合的碱性试剂处理进行转化。

[0157] 本发明能够获得的异构体的混合物可以按照本领域技术人员已知的方法分离成单个异构体;非对映异构体可以例如经在多相性溶剂混合物中分配、重结晶和/或色谱分离,例如经硅胶或经例如中压液相色谱经反相柱进行分离,且外消旋物分离可以例如经与光学纯的成盐试剂形成盐并分离所获得的非对映异构体混合物,例如经分段结晶法或经装有旋光活性柱材料的色谱进行分离。

[0158] 中间体和终产物可以按照标准方法进行后处理和/或纯化,例如使用色谱方法、分配方法、(重)结晶等。

[0159] 一般而言,下文适用于本文上下文中所提及的全部方法。

[0160] 全部上文提及的方法步骤都可以在本领域技术人员已知的反应条件下,包括那些具体提及的反应条件下进行,不存在或者通常存在溶剂或稀释剂,包括例如对于所用试剂为惰性并溶解它们的溶剂和稀释剂,不存在或存在催化剂、缩合或中和试剂,例如离子交换剂,如阳离子交换剂,例如以 H^+ 形式,根据反应物和/或在低温、常温或高温下(例如在约 $-100^\circ C$ 至约 $190^\circ C$,包括例如从约 $-80^\circ C$ 至约 $150^\circ C$,例如从约 $-80^\circ C$ 至约 $-60^\circ C$ 、在室温下、约 $-20^\circ C$ 至约 $40^\circ C$ 下或在回流温度下)反应物的性质,在大气压下或在密封的容器中,酌情在压力下,和/或在惰性气体中,例如在氮气或氩气中进行。

[0161] 在反应的所有阶段,形成的异构体的混合物都可以分离成单个的异构体,例如非对映异构体或对映异构体,或分离成任何所需的异构体混合物,例如外消旋物或非对映异构体混合物,例如与“其它方法步骤”中所述方法类似。

[0162] 除非在方法描述中另外指明,可从适合于任何特定反应的那些溶剂中选择的溶剂包括那些特别提及的,或者例如水;酯类,例如低级烷基-低级链烷酸酯,如乙酸乙酯;醚类,例如脂肪族醚类,如乙醚,或者环醚类,如四氢呋喃或二噁烷;液体芳香烃类,例如苯或甲苯;醇类,例如甲醇、乙醇或者 1-或 2-丙醇;腈类,例如乙腈;卤代烃类,例如二氯甲烷或氯仿;酰胺类,例如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺;碱类,例如杂环氮碱,如吡啶或 N-甲基吡咯烷-2-酮;酸酐类,例如低级链烷酸酐类,如乙酸酐;环状、直链或支链烃类,例如环己烷、己烷或异戊烷、甲基环己烷,或这些溶剂的混合物,例如水溶液。此类溶剂混合物还可以

用于后处理,例如色谱或分配。

[0163] 所述化合物(包含其盐)还可以以水合物的形式获得,或者其晶体可以例如包含用于结晶的溶剂。可以存在不同的结晶形式。

[0164] 本发明还涉及所述方法中的那些形式,其中在所述方法的任何阶段作为中间体获得的化合物用作起始原料并进行剩余的方法步骤,或者其中起始原料是在反应条件下形成,或者以衍生物的形式使用,例如以被保护的形式或以盐的形式,或者经本发明方法获得的化合物在方法条件下生成并进一步就地继续进行后续处理。

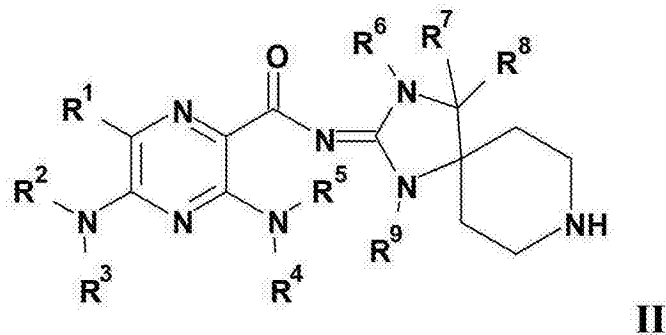
[0165] 所有用于合成本发明化合物的起始原料、结构单元、试剂、酸类、碱类、脱水试剂、溶剂和催化剂是市场可获得的或可以经本领域普通技术人员已知的有机合成方法制备(Houben-Weyl 第4版 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, 第21卷)。

[0166] 如本发明的其它方面,还提供了制备式 I 化合物或其可药用盐或溶剂化物的方法。

[0167] 本发明的其它方面提供了制备式 I 化合物或其可药用盐或溶剂化物的方法,包括步骤:

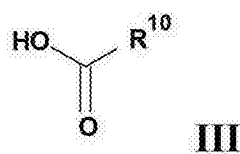
[0168] (a) 将式 II 化合物

[0169]



[0170] 其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和 R⁹如上文任何地方所定义,与式 III 化合物,

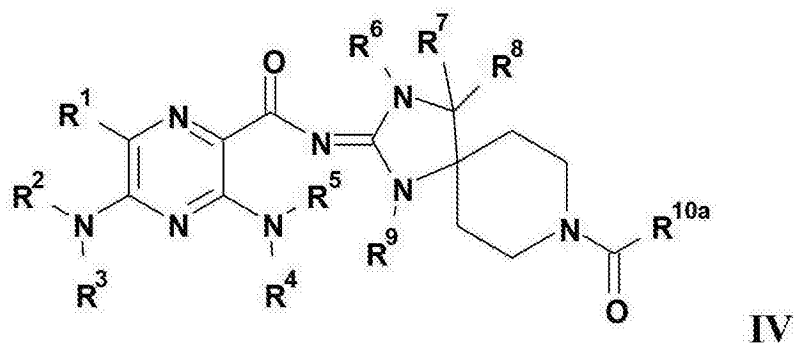
[0171]



[0172] 其中 R¹⁰如上文任何地方所定义,在用于酸-胺偶联的常规反应条件下反应;或者

[0173] (b) 将式 IV 化合物

[0174]



[0175] 与式 V 的化合物 $R^{13}L$ 在常规反应条件下反应,

[0176] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{13} 如上文任何地方所定义; R^{10a} 是 $-(C_0-C_3$ 亚烷基) $-B-X-(CR^{11a}R^{12a})_m-(CR^{11b}R^{12b})_n-(CR^{11c}R^{12c})_p-C(O)OH$, 其中 B 、 X 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{12c} 、 m 、 n 和 p 如上文任何地方所定义; 且 L 是离去基团。

[0177] 本发明还包含本方法的任何变通方法, 其中在其任何阶段获得的中间体产物是用作起始原料并进行剩余的步骤, 或者其中起始原料是在反应条件下就地形成, 或者其中反应成分是以其盐或旋光纯的对映体形式使用。

[0178] 本发明的化合物和中间体还可以根据本领域技术人员通常已知的方法互相转化。

[0179] 本发明的活性剂是通过阻断上皮的钠通道 (ENaC) 来起作用。由于其对上皮的钠通道 (ENaC) 的阻滞作用, 游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (I) 化合物, 或者在下文中称作“本发明的活性剂”, 可用于治疗对阻断上皮钠通道有响应的病症、特别是受益于粘膜水化作用的病症。

[0180] 通过阻断上皮钠通道来介导的疾病包括与调节通过上皮膜的流体体积相关的疾病。例如, 气道表面液体的体积是粘膜纤毛清除和保持肺健康的关键调节因素。阻断上皮钠通道会促进气道上皮粘膜一侧的流体蓄积, 由此促进粘液清除和防止粘液和痰在呼吸组织 (包括肺气道) 中的蓄积。这类疾病包括: 呼吸疾病, 如囊性纤维化、原发性纤毛运动障碍、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺病 (COPD)、哮喘、呼吸道感染 (急性和慢性; 病毒性和细菌性) 和肺癌。通过阻断上皮钠通道介导的疾病除了呼吸疾病, 还包括与异常的通过上皮的流体调节相关的疾病, 可能涉及其表面上的保护性表面液体的异常生理学, 例如口腔干燥症 (口干燥) 或男性角膜结膜炎 (干眼)。此外, 阻断肾的上皮钠通道可以用于促进利尿并由此诱导降血压作用。

[0181] 根据本发明的治疗可以是对症治疗或预防性治疗, 特别是对症治疗。

[0182] 因此, 在本发明的其它方面包含用作药物的本发明的活性剂。

[0183] 因此, 根据其它方面, 本发明提供了用于治疗或预防通过阻断上皮钠通道介导的疾病或病症。

[0184] 因此, 根据其它方面, 本发明提供了本发明的活性剂在制备用于治疗或预防通过阻断上皮钠通道介导的疾病或病症的药物中的用途。

[0185] 因此, 根据其它方面, 本发明提供了预防或治疗通过阻断上皮钠通道介导的疾病或病症的方法, 其中向需要此类治疗的患者施用治疗有效量的本发明的活性剂。

[0186] 哮喘包括内源性 (非过敏性) 哮喘和外源性 (过敏性) 哮喘、轻度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支气管哮喘、运动诱发的哮喘、职业性哮喘和由细菌感染诱发的哮喘。哮喘的治疗还应理解为包括对于例如不足 4 或 5 岁的、显示出哮鸣症状和已诊断或可被诊断为“喘鸣婴儿”、被确立为主要医疗关注类型和现在经常鉴定为初期或早期哮喘的患者的治疗。(为了方便, 将这种特定的哮喘病症称为“喘鸣婴儿综合征”。)

[0187] 治疗哮喘的预防性功效将通过降低例如急性哮喘或支气管收缩的症状发作的频率和严重程度、改善肺功能或改善气道高反应性来证实。还可以通过减少其它的对症治疗 (即当症状发生时用于或试图用来限制或中止症状发作的治疗) 例如抗炎 (如皮质类固醇) 或支气管扩张的需求来证明。哮喘的预防益处对于易发生“晨降”的患者特别明显。“晨降”是已经识别的哮喘综合征, 常见于很大比例的哮喘患者, 其特征在于例如上午 4-6 点的时间

内哮喘发作,即,在进行任何预先给药的哮喘对症疗法通常必要间隔的某段时间内发作。

[0188] 慢性阻塞性肺病包括慢性支气管炎或与之相关的呼吸困难、肺气肿、和其它药物疗法特别是其它吸入性的药物疗法所导致的气道高反应性加重。本发明还可应用于治疗任何类型或起源的支气管炎,包括例如急性支气管炎、花生仁吸入性支气管炎、卡他性支气管炎、格鲁布性支气管炎、慢性或结核性支气管炎。

[0189] 本发明的活性剂还可以用作酸敏感离子通道 (ASIC) 阻断剂。因此,其可以用于治疗对阻断酸敏感离子通道有响应的病症。

[0190] 可以在适当的基于细胞的实验中,通过测定通道阻断剂对 ENaC 的抑制作用,来测试上皮钠通道阻滞剂作为受益于粘膜水化的疾病的疗法的适用性。例如单细胞或融合的上皮细胞,利用内源性表达或控制过表达的 ENaC 可以使用电生理技术或离子流研究来评价通道功能。参见 Hirsh 等人, *J Pharm Exp Ther* (2004); Moody 等人, *Am J Physiol Cell Physiol* (2005) 中所述的方法。

[0191] 按照上文所述,本发明另一方面还提供了预防或治疗对阻断上皮钠通道有响应的病症的方法,所述的病症例如与调节通过上皮膜的流体体积相关的疾病,特别是阻塞性气道疾病,所述方法包括向需要它的个体、特别是人类个体施用式 (I) 化合物,或其可药用盐或溶剂化物。

[0192] 本发明另一方面提供了用于预防或治疗对阻断上皮钠通道有响应的病症的游离形式或其可药用盐或溶剂化物形式的式 (I) 化合物,所述的对阻断上皮钠通道有响应的病症特别是阻塞性气道疾病,例如囊性纤维化和 COPD。

[0193] 本发明另一方面提供了游离形式或其可药用盐或溶剂化物形式的式 (I) 化合物在制备用于预防或治疗对阻断上皮钠通道有响应的病症的药物中的用途,所述的对阻断上皮钠通道有响应的病症特别是阻塞性气道疾病,例如囊性纤维化和 COPD。

[0194] 本发明化合物具有良好的 ENaC 阻断剂活性,且可以在以下试验中进行检测:

[0195] 细胞培养

[0196] 在气-液界面条件下培养人支气管上皮细胞 (HBEC) (Cambrex 公司) 以提供分化良好的粘膜纤毛表型。

[0197] 使用 Gray 和同仁 (Gray 等, 1996) 所述方法的改进方法培养 HBEC。将细胞接种在塑料的 T-162 培养瓶中,并在支气管上皮细胞生长培养基 (BEGM; Cambrex) 中培养,所述培养基添加了牛垂体提取物 (52 μ g/mL)、氢化可的松 (0.5 μ g/mL)、人重组表皮生长因子 (0.5ng/mL)、肾上腺素 (0.5 μ g/mL)、转铁蛋白 (10 μ g/mL)、胰岛素 (5 μ g/mL)、视黄酸 (0.1 μ g/mL)、三碘甲状腺原氨酸 (6.5 μ g/mL)、庆大霉素 (50 μ g/mL) 和两性霉素 B (50ng/mL)。每 48 小时更换一次培养基,直到细胞达到 90% 汇合。然后将细胞传代并接种 (8.25 \times 10⁵个细胞/插入物) 在分化培养基中的聚碳酸酯 Snapwell 插入物 (Costar 公司) 上,所述的分化培养基包含 50% 的溶在 BEGM 中的 DMEM 和如上所述的相同添加物,但不含三碘甲状腺原氨酸,并且视黄酸最终浓度为 50nM (全反式视黄酸)。将细胞最初 7 天在培养基中浸没培养,此后在剩余的培养期中使其暴露于顶层气体界面。此时,将培养基换成用于剩余培养期的包含 2%(v/v) Ultrosor G 的 DMEM:F12 培养基。在用于尤斯灌流室 (Ussing chamber) 之前,从所有培养基的 3 种接种物中除去两性霉素 B。在建立顶层气体界面后第 7-21 天内使用细胞。在所有培养阶段,将细胞维持在 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 的空气培养箱内。

[0198] 短路电流 (ISC) 测定

[0199] 将 Snapwell 插入物固定在立式扩散室 (Costar 公司) 中, 并浸泡在维持于 37°C 下的持续通气的林格溶液 (5%CO₂, 在 O₂ 中 ;pH7.4) 中, 所述林格溶液包含 (以 mM 计): 120NaCl, 25NaHCO₃, 3.3KH₂PO₄, 0.8K₂HPO₄, 1.2CaCl₂, 1.2MgCl₂ 和 10 葡萄糖。该溶液的等渗浓度为用于所有生理盐溶液的 280 到 300mOsmol/kg H₂O 之间。将细胞电压钳调到 0mV (EVC4000 型 ;WPI)。通过以 30 秒的间隔施加 1- 或 2-mV 脉冲并通过欧姆定律计算 RT 来测定 RT。使用 PowerLab 工作站 (AD Instruments 公司) 记录数据。

[0200] 将测试化合物制备为在 DMSO 中的 10mM 储备液 (95%)。用合适的溶媒 (蒸馏水或林格溶液) 新鲜制备 3- 倍的系列稀释液。将在 5 μL 中的 1000× 浓缩液加入到顶室中作为初始浓度, 得到尤斯灌流室的 5mL 体积的最终 1× 浓度。随后加入 3.3 μL 体积的 1000× 的化合物系列稀释储备液。在完成浓度 - 效应实验时, 将阿米洛利 (10 μM) 加入到顶室中以便能够测定总的阿米洛利 - 敏感性电流。在每次实验开始时建立阿米洛利对照的 IC₅₀。

[0201] 将结果表示为抑制阿米洛利 - 敏感性 ISC 的平均百分比 (%)。绘制浓度 - 效应曲线并且使用 GraphPad Prism3.02 或 Graphpad Prism4 得到 IC₅₀ 值。通常按两份重复来使用细胞插入物和根据平均抑制 % 的数据计算 IC₅₀。

[0202] 下文实施例的化合物一般具有低于 10 μM, 通常低于 1 μM 的 IC₅₀ 值。例如, 以下实施例具有所述的 IC₅₀ 值。

[0203]

实施例	HBEC-ENaC/IC50 [umol l ⁻¹]
1.0	0.017
1.1	0.419
1.2	0.010
1.3	0.003
1.4	0.302
2.0	0.032
2.1	0.030
2.2	0.012
2.3	0.089
2.4	0.110
3.0	0.011
4.0	0.101

4.1	0.132
4.2	0.45
5.0	0.012
5.1	0.031
5.2	0.019

[0204] 可以通过任何适宜的途经施用本发明的活性剂,例如,以片剂或胶囊的形式口服给药;例如,通过例如静脉内,进行胃肠外给药;皮肤局部给药;通过鼻内给药,例如用于治疗过敏性鼻炎;或者,优选地通过吸入给药,特别是用于治疗阻塞性或炎症性气道疾病。具体而言,本发明的活性剂可以作为可吸入制剂进行递送,用于治疗 COPD、囊性纤维化或哮喘。

[0205] 另一方面,本发明提供了包含本发明化合物和可药用载体的药物组合物。

[0206] 可将该药物组合物配制用于特定给药途径,例如口服给药、胃肠外给药和直肠给药等。此外,可将本发明的药物组合物制成固体形式(包括但不限于胶囊、片剂、丸剂、颗粒、粉末或栓剂),或液体形式(包括但不限于溶液、混悬液或乳剂)。该药物组合物可进行常规药物操作,例如灭菌和/或可以包含常规的惰性稀释剂、润滑剂或缓冲剂,以及佐剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲剂等。

[0207] 通常情况下,该药物组合物是片剂或明胶胶囊,包含活性成分以及

[0208] a) 稀释剂,例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露糖、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸;

[0209] b) 润滑剂,例如硅石、滑石粉、硬脂酸(其镁或钙盐)和/或聚乙二醇;片剂还包含

[0210] c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮;如果需要,还包含

[0211] d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐,或泡腾合剂;和/或

[0212] e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和增甜剂。

[0213] 根据本领域已知的方法,片剂可以是薄膜包衣或肠溶衣的。

[0214] 用于口服给药的适合的组合物包含有效量的本发明化合物,其是以片剂、锭剂、水性或油性混悬液、可分散粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊,或糖浆剂或酏剂的形式。期望用于口服使用的组合物是按照任何本领域制备药物组合物的已知的方法制备,并且此类组合物可以包含一种或多种选自增甜剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的试剂,目的是为了提供药理学上美观且适口的制剂。片剂可以包含与适用于片剂制备的无毒的可药用赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂是例如惰性稀释剂,如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。所述片剂是不包衣的,或者按照常规技术包衣以延迟其在胃肠道的崩解和吸收,并因此提供较长时期的持续作用。例如,可以使用时间延迟材料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。口服使用的制剂可以以硬明胶胶囊的形式存在,其中活性成分与惰性固体稀释剂混合,惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土,或者软明胶胶囊,其中

活性成分与水或油性介质混合,油性介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油。

[0215] 某些可注射的组合物是水性等渗溶液或混悬液,且栓剂有利地从脂肪乳状液或混悬液制备。所述组合物可以灭菌和/或包含佐剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。此外,其还可以包含其它治疗有价值的物质。所述组合物是分别按照常规混合、制粒或包衣的方法制备,并且包含约 0.1-75%,或包含约 1-50% 的活性成分。

[0216] 用于透皮应用的适合的组合物包含有效量的本发明化合物和适合的载体。适用于透皮递送的载体包括可吸收的可药用溶剂以辅助通过宿主皮肤。例如,透皮装置是以绷带的形式,其包含衬层、含有任选地带有载体的化合物的贮库、任选地速率控制屏障(使化合物在较长时间期间以可控的或预设的速率向宿主皮肤递送)以及保障该装置附着皮肤的手段。

[0217] 用于局部应用(例如用于皮肤和眼睛)的适合的组合物包括水性溶液、混悬液、软膏、乳剂、凝胶或可喷雾的制剂如用于经气雾剂等递送。该局部递送系统特别适合用于皮肤应用,例如用于治疗皮肤癌,例如用于在防晒乳、洗剂、喷雾等中的预防性使用。因此,它们特别适合用于局部,包括用于化妆品、本领域熟知的制剂中。其可以包含增溶剂、稳定剂、张度增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0218] 如本文所用的局部应用还涉及吸入或经鼻应用。其可以方便地以干粉的形式从干粉吸入器中或以气雾喷雾剂形式从加压的容器、泵、喷雾机、喷雾器或雾化器中(使用或不适用适合的抛射剂)递送。

[0219] 当活性成分的可吸入形式是气雾剂组合物时,该吸入装置可以是具有调节计量(例如 10-100 μ l,如 25-50 μ l)递送组合物的阀门的气雾剂小瓶,即已知作为计量吸入器的装置。在压力下将气雾剂组合物装入其中的适合的气雾剂小瓶和方法是吸入疗法领域内技术人员熟知的。例如,气雾剂组合物可以从包被的小罐中施用,例如 EP-A-0642992 中所述。当活性成分的可吸入形式是可喷雾的水性、有机或水/有机分散体系时,该吸入装置可以是已知的雾化器,例如常规的气动雾化器如空气喷嘴,或超声波雾化器,其可以包含例如 1-50ml,通常 1-10ml 的分散剂体系;或者手持的雾化器,通常是指软的轻雾或软的喷雾吸入器,例如电子控制的装置如 AERx (Aradigm, US) 或 Aerodose (Aerogen),或者机械装置例如 RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) 雾化器,其可以提供比常规雾化器更小的雾化体积,例如 10-100 μ l。当活性成分的可吸入形式是精细化的颗粒形式时,该吸入装置可以是例如干粉吸入装置,其适于从装有包含 (A) 和/或 (B) 的剂量单位的干粉的胶囊或泡罩中递送干粉,或者多剂量干粉吸入 (MDPI) 装置,其适于每次启动递送例如 3-25mg 包含 (A) 和/或 (B) 的剂量单位的干粉。该干粉组合物优选地包含稀释剂或载体,例如乳糖,以及有助于保护避免由于潮湿引起的产品性能变质的化合物,如硬脂酸镁。适合的此类干粉吸入装置包括 US3991761 (包括 AEROLIZER™ 装置)、W005/113042 (包括 BREEZHALER™ 装置)、W097/20589 (包括 CERTIHALER™ 装置)、W097/30743 (包括 TWISTHALER™ 装置)、W005/37353 (包括 GYROHALER™ 装置)、US6536427 (包括 DISKUSTM 装置)、W097/25086 (包括 DISKHALER™ 装置)、W095/14089 (包括 GEMINI™ 装置)、W003/77979 (包括 PROHALERTM 装置) 中公开的装置,以及还有如 W008/51621、W009/117112 和 US2005/0183724 中公开的装置。

[0220] 本发明还包括 (A) 可吸入形式的游离形式或其可药用盐或溶剂化物形式的本发明活性剂 ; (B) 可吸入药物, 其包含可吸入形式的此类化合物以及可吸入形式的可药用载体 ; (C) 包含可吸入形式化合物与吸入装置的药物产品 ; 以及 (D) 包含可吸入形式的此类化合物的吸入装置。

[0221] 在本发明实际中所用的本发明的活性剂剂量当然根据例如治疗的特定病症、期望的效果以及给药模式而不同。一般而言, 吸入给药的适当的每日剂量是 0.0001-30mg/kg 水平, 通常每位患者 0.01-10mg, 而对于口服给药, 适当的每日剂量是 0.01-100mg/kg 水平。

[0222] 由于水可以促进某些化合物的降解, 所以本发明还提供了包含本发明化合物作为活性成分的无水药物组合物和剂型。

[0223] 本发明的无水药物组合物和剂型可以使用无水或低含水量的成分在低湿度条件下制备。可以制备和储存无水药物组合物, 以便可以使其保持无水特性。因此, 无水组合物是使用已知防止暴露于水中的材料进行包装, 所以它们可以包含于适合的制剂盒中。适合的包装的实例包括但不限于密封的铝箔、塑料、单位剂量容器 (如小瓶)、泡罩包装和分条包装。

[0224] 本发明还提供了包含一种或多种降低作为活性成分的本发明化合物的分解速率的试剂的药物组合物或剂型。此类试剂, 其在本文指作“稳定剂”, 包括但不限于抗氧化剂如抗坏血酸、pH 缓冲剂或盐缓冲剂等。

[0225] 本发明化合物可以与一种或多种其它治疗药物同时或在之前或之后施用。本发明化合物可以经相同或不同的给药途径单独施用, 或与其它药物一起在相同的药物组合物中施用。

[0226] 在一项实施方案中, 本发明提供了包含式 (I) 化合物和至少一种其它治疗药物作为组合制剂用于在治疗中同时、分别或依次使用的产品。在一项实施方案中, 所述治疗是由阻断上皮钠通道所介导的疾病或病症的治疗。作为组合制剂提供的产品包括包含式 (I) 化合物和其它治疗药物一起在同一药物组合物中的组合物, 或者式 (I) 化合物与其它治疗药物以独立的形式 (例如以药盒的形式) 的组合物。

[0227] 在一项实施方案中, 本发明提供了包含式 (I) 化合物和其它治疗药物的药物组合物。任选地, 该药物组合物可以包含可药用赋形剂, 如上文所述。

[0228] 在一项实施方案中, 本发明提供了包含两种或多种独立的药物组合物的药盒, 至少其中之一包含式 (I) 化合物。在一项实施方案中, 该药盒包含独立保存所述组合物的用具, 例如容器、分开的小瓶或分开的铝箔包装。该药盒的一项实例是如通常用于包装片剂、胶囊等的泡罩包装。

[0229] 本发明的药盒可以用于施用不同的剂型, 例如口服或胃肠外施用, 用于施用不同剂量间隔的独立的组合物, 或者用于互相增加效价的独立的组合物。为了有助于顺应性, 本发明的药盒通常包含给药说明。

[0230] 式 (I) 化合物及其可药用盐和溶剂化物与现有技术内的化合物相比具有以下优点: 具有更强的选择性; 起效更快速; 更加有效; 更好吸收; 更加稳定; 更能抵抗代谢; 具有降低的“食物效应”; 具有改善的安全性曲线或具有其它更多期望的特性 (例如关于溶解度或吸湿度)。

[0231] 具体而言, 本发明化合物在人血浆中表现出有利的稳定性曲线。除了提供在人血

浆中表现出有利的稳定性曲线的化合物外,本发明提供了具有改善的药代动力学的化合物,其有效地阻断上皮钠通道 (ENaC)。

[0232] 本发明化合物在人血浆中的稳定性可以如下文进行检测:

[0233] 在人血浆中的稳定性

[0234] 将取自健康志愿者的血液置于肝素锂试管中,并在 1500g 经离心分离血液细胞来制备血浆。将来自至少 3 个个体的血浆混合并用于化合物稳定性的检测。

[0235] 将化合物以 10mM 的浓度在 100%DMSO 中制备,并连续稀释至 100 μ M 的浓度。以 1 μ M 的终浓度进行孵育,首先将 3 μ l 的 100 μ M 化合物储备溶液加入 297 μ l 血浆中,在水浴中预加温至 37 $^{\circ}$ C,然后经短暂的涡旋混合。在 1 小时孵育期内的 4 个时间点移出 50 μ l 的等分血浆,并经蛋白沉淀立即猝灭,该猝灭是通过将等分的血浆加至预先制备的装有 150 μ l 包含适合的内标物的乙腈的 96 孔板内来完成。将乙腈猝灭的样品涡旋混合,并随后在 1500g 下离心 20 分钟以除去沉淀的蛋白。最初的化合物水平(时间=0 分钟)通过以孵育中所用的相同浓度掺入预先猝灭的血浆中的示踪化合物来确定。移出上清,用水 1:1 稀释,并用液相色谱-串联质谱(Waters Acquity UPLC, Applied Biosystems API4000)来分析剩余的化合物。通过将化合物:内标物的峰面积比率拟合为指数性衰减函数来计算所述化合物的血浆消除率常数,并通过将 2 的自然对数除以消除率常数来计算半衰期(Microsoft Excel)。

[0236] 以下实施例具有所述的在人血浆中的半衰期值。

[0237]

实施例	人血浆中的半衰期(分钟)
1.0	2
1.2	3
1.3	4
2.0	1
2.1	5
3.0	2
4.0	28
4.1	3
4.2	4
5.0	5
5.1	2

5.2

39

[0238] 在本发明的组合治疗方法中,本发明化合物和其它治疗药物可以由相同或不同的生产商制备和 / 或配制。此外,本发明化合物和其它治疗药物可以通过下述方式一起形成组合治疗:(i) 在向医师提供组合产品之前(例如在包含本发明化合物和其它治疗药物的药盒的情况下);(ii) 在将要施用前由医师自己组合(或在医师的指导下组合);(iii) 患者自己组合,例如在本发明化合物和其它治疗药物的先后给药期间。

[0239] 因此,本发明提供了式(I)化合物用于治疗由阻断上皮钠通道所介导的疾病或病症的用途,其中所述的药物是制备为与其它治疗药物一起给药。本发明还提供了其它治疗药物用于治疗由阻断上皮钠通道所介导的疾病或病症的用途,其中所述的药物是与式(I)化合物一起给药。

[0240] 本发明还提供了用于治疗由阻断上皮钠通道所介导的疾病的方法中的式(I)化合物,其中式(I)化合物制备为与其它治疗药物一起施用。本发明还提供了用于治疗由阻断上皮钠通道所介导的疾病的方法中的其它治疗药物,其中其它治疗药物制备为与式(I)化合物一起施用。本发明还提供了用于治疗由阻断上皮钠通道所介导的疾病或病症的方法中的式(I)化合物,其中式(I)化合物与其它治疗药物一起施用。本发明还提供了用于治疗由阻断上皮钠通道所介导的疾病或病症的方法中的其它治疗药物,其中其它治疗药物与式(I)化合物一起施用。

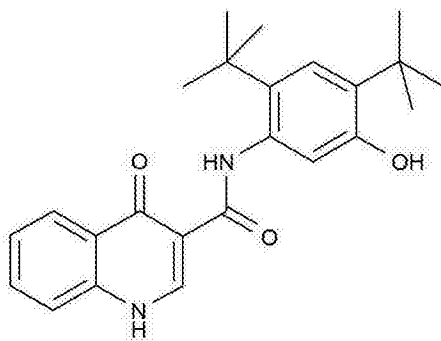
[0241] 本发明还提供了式(I)化合物用于治疗由阻断上皮钠通道所介导的疾病或病症的用途,其中患者已经预先(例如24小时内)用其它治疗药物治疗过。本发明还提供了其它治疗药物用于治疗由阻断上皮钠通道所介导的疾病或病症的用途,其中患者已经预先(例如24小时内)用式(I)化合物治疗过。

[0242] 在一项实施方案中,所述其它治疗药物是选自抗炎药、支气管扩张药、抗组胺药、解充血药和镇咳药物,特别是用于治疗囊性纤维化或阻塞性或炎性气道疾病(例如上文提到的那些疾病)中,例如作为此类药物治疗活性的增强剂或者作为降低此类药物的所需剂量或潜在的副作用的手段。

[0243] 因此,本发明的其它方面包含本发明的上皮钠通道阻断剂与以下试剂的组合:渗透试剂(高张生理盐水、葡聚糖、甘露糖、木糖醇)、野生型和变异性CFTR功能调节剂(修正剂或增强剂)(例如在WO2007/021982、WO 2006/099256、WO2006/127588、WO2004/080972、WO2005/026137、WO2005/035514、WO2005/075435、WO2004/111014、WO2006/101740、WO2004/110352、WO2005/120497和US2005/0176761中所述那些)、抗炎药、支气管扩张药、抗组胺药、镇咳药、抗生素或DNA酶药物,所述上皮钠通道阻断剂和所述药物是在相同或不同的药物组合物中。

[0244] 适合的CFTR功能调节剂包括CFTR增强剂,特别是下式的化合物VX-770

[0245]



[0246] 适合的抗生素包括大环内酯类抗生素,例如妥布霉素(TOBI™)。

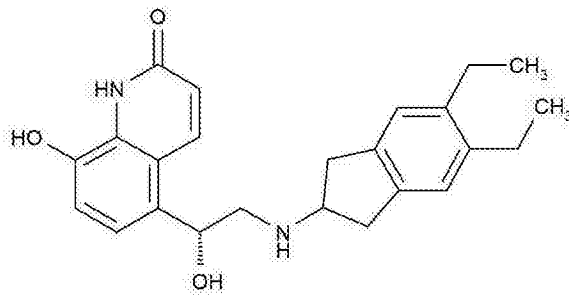
[0247] 适合的DNA酶药物包括阿法链道酶(Pulmozyme™)、高度纯化的重组人脱氧核糖核酸酶I(rh DNase)溶液,其选择性的裂解DNA。阿法链道酶是用于治疗囊性纤维化。

[0248] 其它上皮钠通道阻断剂与抗炎药物的有用的组合是那些与趋化因子受体拮抗剂的组合,所述趋化因子受体例如CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9和CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5,特别是CCR-5拮抗剂,例如先灵-葆雅公司的拮抗剂SC-351125、SCH-55700和SCH-D;武田公司的拮抗剂,例如N-[[4-[[[6,7-二氢-2-(4-甲基-苯基)-5H-苯并-环庚烯-8-基]羰基]氨基]苯基]-甲基]四氢-N,N-二甲基-2H-吡喃-4-氯化铵(TAK-770);和CCR-5拮抗剂,如USP6,166,037(特别是权利要求18和19)、W000/66558(特别是权利要求8)、W000/66559(特别是权利要求9)、W004/018425和W004/026873中所述。

[0249] 适合的抗炎药物包括甾类,具体而言,糖皮质激素,例如布地奈德、丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松、环索奈德或糠酸莫米松,或者甾类,如W002/88167、W002/12266、W002/100879、W002/00679(尤其是在实施例3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99和101中的那些)、W003/35668、W003/48181、W003/62259、W003/64445、W003/72592、W004/39827和W004/66920中所述;非甾类糖皮质激素受体激动剂,如DE10261874、W000/00531、W002/10143、W003/82280、W003/82787、W003/86294、W003/104195、W003/101932、W004/05229、W004/18429、W004/19935和W004/26248中所述的那些;LTD4拮抗剂,例如孟鲁司特和扎鲁司特;PDE4抑制剂,例如西洛司特(Ariflo® GlaxoSmithKline)、罗氟司特(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、阿罗茶碱(Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787(Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801(Celgene)、SelCID(TM)CC-10004(Celgene)、VM554/UM565(Vernalis)、T-440(Tanabe)、KW-4490(Kyowa Hakko Kogyo),和在W092/19594、W093/19749、W093/19750、W093/19751、W098/18796、W099/16766、W001/13953、W003/104204、W003/104205、W003/39544、W004/000814、W004/000839、W004/005258、W004/018450、W004/018451、W004/018457、W004/018465、W004/018431、W004/018449、W004/018450、W004/018451、W004/018457、W004/018465、W004/019944、W004/019945、W004/045607和W004/037805中所述的那些;腺苷A2B受体拮抗剂,如W002/42298中所述的那些;以及β-2肾上腺受体激动剂,例如沙丁胺醇(舒喘灵)、奥西那林、特布他林、沙美特罗、非诺特罗、丙卡特罗,以及尤其是福莫特罗、卡莫特罗及其可药用盐,和W00075114的式(I)化合物(游离或盐或溶剂化物形式),该

文献引入本文作为参考,优选其实施例的化合物,尤其是下式化合物:

[0250]



[0251] 与茚达特罗及其可药用盐相对应,以及 W004/16601 的式 (I) 化合物 (游离或盐或溶剂化物形式), 和 EP1440966、JP05025045、W093/18007、WO 99/64035、USP2002/0055651、W001/42193、W001/83462、W002/66422、W002/70490、W002/76933、W003/24439、W003/42160、W003/42164、W003/72539、W003/91204、W003/99764、W004/16578、W004/22547、W004/32921、W004/33412、W004/37768、W004/37773、W004/37807、W004/39762、W004/39766、W004/45618、W004/46083、W004/80964、W004/108765 和 W004/108676 中的化合物。

[0252] 适合的支气管扩张药包括抗胆碱能药或抗毒蕈碱药, 尤其是异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托溴铵盐和 CHF4226 (Chiesi), 以及格隆溴铵, 还有如 EP424021、USP3, 714, 357、USP5, 171, 744、W001/04118、W002/00652、W002/51841、W002/53564、W003/00840、W003/33495、W003/53966、W003/87094、W004/018422 和 W004/05285 中所述的那些。

[0253] 适合的双重抗炎及支气管扩张药包括双重 β -2 肾上腺受体激动剂 / 毒蕈碱拮抗剂, 如 USP2004/0167167、W004/74246 和 W004/74812 中所公开的那些。

[0254] 适合的抗组胺药物包括盐酸西替利嗪、醋氨酚、富马酸氯马斯汀、异丙嗪、氯雷他定、地氯雷他定、苯海拉明和盐酸非索非那定、阿伐斯汀、阿司咪唑、氮卓斯汀、依巴斯汀、依匹斯汀、咪唑斯汀和特非那定, 以及 JP2004107299、W003/099807 和 W004/026841 中公开的那些。

[0255] 如本文所用的术语“可药用载体”包括任何和全部的溶剂、分散介质、包衣、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂 (例如抗菌剂、抗真菌剂)、等渗试剂、吸收延迟试剂、盐类、防腐剂、药物、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、增甜剂、矫味剂、染料等及其组合, 如本领域技术人员已知 (参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329)。除了任何与活性成分不相容的常规载体外, 其在治疗组合物或药物组合物中的使用都是可考虑的。

[0256] 术语本发明化合物的“治疗有效量”是指导致个体的生物学或医学响应的本发明化合物的量, 所述生物学或医学响应例如降低或抑制酶或蛋白质活性, 或缓解症状、减轻病症、减缓或延迟疾病发展, 或预防疾病等。在一项非限定性的实施方案中, 术语“治疗有效量”是指当向个体施用, 对以下情况是有效的本发明化合物的量, 即: (1) 至少部分地减轻、抑制、预防和 / 或缓解病症、或障碍或疾病, 其是 (i) 由上皮钠通道介导的, 或 (ii) 与上皮钠通道活性相关联的, 或 (iii) 通过上皮钠通道的活性 (正常或异常) 来表征的; 或者 (2) 降低或抑制上皮钠通道的活性。在另一项非限定性的实施方案中, 术语“治疗有效量”是指当向细胞、或组织、或非细胞生物物质、或介质施用, 对至少部分地降低或抑制上皮

钠通道活性有效的本发明化合物的量。

[0257] 如本文所用的术语“个体”是指动物。通常该动物是哺乳动物。个体还指例如，灵长类（如人）、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟类等。在某些实施方案中，该个体是灵长类。在其它实施方案中，该个体是人。

[0258] 如本文所用的术语“抑制”是指减少或压抑既有病症、症状、或障碍、或疾病，或者生物学活性或进程中基线活性的显著降低。

[0259] 如本文所用的术语任何疾病或障碍的“治疗”是指在一项实施方案中，缓解疾病或障碍（即，减缓或阻止或减少疾病或其至少一种临床症状的发展）。在另一项实施方案中，“治疗”是指减缓或缓和至少一种生理学参数，包括那些可能未被患者识别的参数。在另一项实施方案中，“治疗”是指从身体上（例如稳定可识别的症状）、生理上（例如稳定身体参数）、或两者同时来调节疾病或障碍。在另一项实施方案中，“治疗”是指预防或延迟疾病或障碍的发作或发展或进展。

[0260] 如本文所用的，如果该个体将从该治疗中在生物学、医学或在生活质量上受益，则个体是“需要”治疗的。

[0261] 如本文所用的，除非在本文中另外指出或者与本文清楚地相矛盾以外，在本发明（尤其是在权利要求的全文中）的上下文中所用的术语“一种”、“一项”“该”及类似术语是解释为涵盖了单数和复数。

[0262] 除非在本文中另外指出或者与本文清楚地相矛盾以外，本文所述的全部方法都可以以任何适合的次序完成。本文提供的任何和全部实施例、或示例性语言（如“例如”）的使用仅仅是为了更好地阐述本发明，而并非为另外要求的本发明的范围设定限制。

[0263] 本发明通过以下实施例进行说明。

实施例

[0264] 关于下文实施例，优选实施方案的化合物是使用本文所述方法或者本领域已知的其它方法合成。

[0265] 应当理解，优选的实施方案中的化合物可以呈现出互变异构现象。由于本说明书中的化学结构仅能够代表一种可能的互变异构形式，应当理解，在优选的实施方案中涵盖了所画结构的任何互变异构形式。

[0266] 应当理解，本发明不限于本文用于说明所列出的实施方案，而是涵盖了其包含在上述公开的范围内的全部形式。

[0267] 一般条件：

[0268] 使用电喷雾离子化方式在 LCMS 系统上运行质谱。这些是 Agilent1100 HPLC/Micromass Platform 质谱仪组合，或者 Agilent 1200HPLC/Agilent 6130 Quadrupole 质谱仪组合，或者 Waters Acquity UPLC 与 SQD 质谱仪。[M+H]⁺是指单同位素的分子重量。

[0269] NMR 谱是在开放入口的 Bruker AVANCE 400 NMR 波谱仪上使用 ICON-NMR 进行。谱图是在 298K 检测并使用溶剂峰作为参考。由于其可交换的共振态的非常宽的性质，某些质子未能直接观察到。

[0270] 以下实施例是为了解释说明本发明，且不应理解为限制其范围。温度以摄氏度形式提供。如果没有另外提出，所有的蒸发都是在减压条件下进行。终产物、中间体和起始原

料的结构用标准分析方法确定,例如微量分析和光谱特征,如 MS、IR、NMR。所用的缩写是本领域常规使用的那些。如果没有定义,术语具有其通常被接受的含义。

[0271] 缩写:

[0272]

Br 宽峰

d 双峰

[0273]

DCM	二氯甲烷
DSC	差示扫描量热法
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMI	1,3-二甲基-2-咪唑烷酮
DMSO	二甲基亚砷
EDCI	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺
EtOAc	乙酸乙酯
h	小时
HOBt	1-羟基苯并三唑
HPLC	高压液相色谱
LC-MS	液相色谱和质谱
MeOH	甲醇
MS	质谱
m	多重峰
2-meTHF	2-甲基四氢呋喃
min	分钟
ml	毫升
m/z	质荷比
NMR	核磁共振
iPrOH	异丙醇
ppm	百万分之一
PS	多聚物支持的
PEAX	PE-阴离子交换(例如来自 Biotage 的 Isolute® PE-AX 柱)

[0274]

Rt	保留时间
s	单峰
SCX-2	强阳离子交换(例如来自 Biotage 的 Isolute® SCX-2 柱)
t	三重峰
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃

[0275] 关于下文的实施例,优选的实施方案的化合物是使用本文所述方法或者本领域已知的其它方法合成。

[0276] 优选的实施方案中的多种起始原料、中间体和化合物可以酌情使用常规技术进行分离和纯化,常规技术例如沉淀、过滤、结晶、蒸发、蒸馏和色谱法。除非另外说明,全部起始原料都是从市场供应商获得,并且不进一步纯化直接使用。盐类可以用已知的成盐方法从化合物制备。

[0277] 应当理解,优选的实施方案的有机化合物可以呈现出互变异构现象。由于本说明书中的化学结构仅能够代表一种可能的互变异构形式,应当理解,在优选的实施方案中涵盖了所画结构的任何互变异构形式。

[0278] 如果没有另外指明,分析型 HPLC 条件如下文所述:

[0279] 方法 2minLC_v002

[0280]

柱子 Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 μ m

柱温 50 °C

洗脱剂 A: H₂O, B: 甲醇, 二者均包含 0.1% TFA

流速 0.8 ml/min

梯度洗脱 0.20 min 5% B; 5%至 95% B 在 1.30 min 内, 0.25 min 95% B

方法 2minLC_v003

柱子 Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 μ m

[0281]

柱温 50 °C
洗脱剂 A: H₂O, B: 乙腈, 二者均包含 0.1% TFA
流速 0.8 ml/min
梯度洗脱 0.20 min 5% B; 5%至 95% B 在 1.30 min 内, 0.25 min 95% B

[0282] 方法 10minLC_v002

[0283]

柱子 Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 μm

柱温 50 °C

洗脱剂 A: H₂O, B: 甲醇, 二者均包含 0.1% TFA

流速 0.8 ml/min

梯度洗脱 0.20 min 5% B; 5%至 95% B 在 7.80 min 内, 1.00min 95% B

[0284] 方法 10minLC_v003

[0285]

柱子 Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 μm

柱温 50 °C

洗脱剂 A: H₂O, B: 乙腈, 二者均包含 0.1% TFA

流速 0.8 ml/min

梯度洗脱 0.20 min 5% B; 5%至 95% B 在 7.80 min 内, 1.00 min 95% B

[0286] 方法 (i)

[0287]

柱子 Agilent Zorbax SB-C18 (快速拆分) 30x2.1 mm, 3.5 μm

柱温 30 °C

洗脱剂 B: H₂O, C: 乙腈, 二者均包含 0.1% 甲酸

流速 0.8 ml/min

梯度洗脱 1 min 5% C; 5%至 95% C 在 5 min 内, 3.00 min 95% C

[0288] 方法 (ii)

[0289]

柱子 SB-C18 50x4.6 mm, 1.8 μm

[0290]

柱温 30 °C

洗脱剂 A: H₂O, B: 乙腈, 二者均包含 0.1% 甲酸

流速 1 ml/min

梯度洗脱 1 min 2% B; 2%至 70% B 在 4 min 内, 70%至 90% B 在 0.1 min 内, 4.9 min 95% B

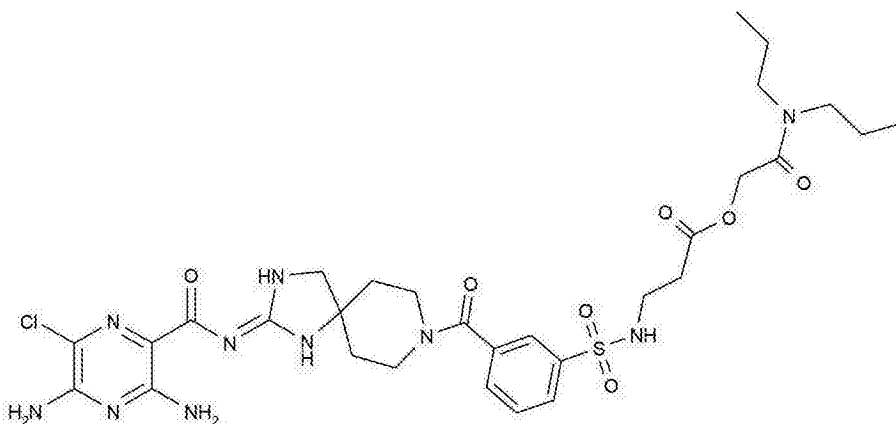
[0291] 本发明的实施例化合物包括:

[0292] 最终化合物的制备

[0293] 实施例 1.0

[0294] 3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯琥珀酸盐

[0295]

[0296] 步骤 1: 3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯

[0297] 标题化合物可以用方法 A 或 B 制备

[0298] 方法 A:

[0299] 室温下向搅拌过的 3-(2-二丙基氨基甲酰基甲氧基羰基-乙基氨磺酰基)-苯甲酸 (中间体 AA) (7.0g, 16.89mmol) 在 DMF 的溶液中加入 3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 [1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-(2E)-亚基]-酰胺盐酸化物 (W009074575, 实施例 38, 第 123 页) (8.20g, 16.89mmol), 然后加入 N-甲基吗啉 (7.43ml, 67.6mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 10min, 并一次性用 HATU (6.42g, 16.89mmol) 处理。将该混合物在室温下再搅拌 10min, 并随后通过加入冰水 (500ml) 猝灭该反应。经过滤收集所得固体, 并溶于 DCM 中。将该溶液用水洗涤 (1x500ml), 干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩, 得到粗的橙色油状物。经色谱在硅胶上用 DCM/iPA (2%TEA) 洗脱纯化, 得到标题化合物, 为六氟磷酸盐; LC-MS Rt3.72 分钟; 721.5[M+H]⁺, 方法 10minLC_v003.; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (1H, br s), 8.35 (1H, br s), 7.88 (2H, dt), 7.77 (1H, s), 7.72-7.65 (2H, m), 6.72 (2H, br s), 4.73 (2H, s), 3.80 (1H, b s), 3.61 (1H, b s), 3.43 (3H, b s), 3.17-3.09 (4H, m), 3.04 (2H, t), 2.53 (2H, 在 DMSO

下), 1.78(2H, b s), 1.69(2H, b s), 1.56-1.38(4H, m), 0.84(3H, t), 0.78(3H, t)

[0300] 方法 B:

[0301] 向搅拌过的 3-(2-二丙基氨基甲酰基甲氧基羰基-乙基氨磺酰基)-苯甲酸(中间体 AA)(6.1g, 12.60mmol) 在 THF(50ml) 的溶液中依次加入水(25ml)、N-甲基吗啉(7ml, 63mmol) 和 HOBt 水合物(2.9g, 18.9mmol)。内部温度保持 $\leq 20^{\circ}\text{C}$ 。加入 3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸[1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-(2E)-亚基]-酰胺盐酸化物(WO09074575, 实施例 38, 第 123 页)(65% 纯度, 6.3g, 12.6mmol), 并搅拌直至形成澄清溶液。加入 EDCI·HCl(3.6g, 18.9mmol), 并将该反应物在室温下搅拌 24h。将 2-MeTHF(200ml) 和 2%Na₂CO₃水溶液(150ml) 加入反应混合物。分离各层, 并将水相用额外的 2-MeTHF(100ml) 洗涤。将合并的有机层用 2%Na₂CO₃水溶液(200ml) 和水(2x200ml) 洗涤。加入乙腈(100ml), 并将该溶液在 30 $^{\circ}\text{C}$ 浓缩至 70ml 体积。加入乙腈(300ml), 并将该溶液 30 $^{\circ}\text{C}$ 再次浓缩至 150ml 体积。将该溶液加热至 50 $^{\circ}\text{C}$, 并将马来酸(1.62g) 加入所得溶液中。立即形成了灰白色沉淀, 将温度历经 1h 冷却至室温。经过滤收集固体, 得到 3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯, 为马来酸盐; 加入 DCM(200ml) 和 2%Na₂CO₃水溶液(200ml), 并搅拌直至固体完全溶解。分离有机层, 用水洗涤(2x100ml) 并真空浓缩, 得到标题化合物。LC-MS722.1[M+H]⁺, 方法(i); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.12-7.57(4H, br), 7.88(1H, m), 7.77(1H, m), 7.70(1H, m), 7.68(1H, m), 7.05-6.50(2H, br s), 6.95-6.20(1H, br s), 4.73(2H, s), 3.81-3.39(2H, m), 3.61-3.31(2H, m), 3.43(2H, br s), 3.15-3.11(4H, m), 3.04(2H, t), 2.51(2H, t), 1.79-1.69(m, 4H), 1.51-1.43(4H, m), 0.84(3H, t), 0.78(3H, t)

[0302] 步骤 2: 3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯琥珀酸盐

[0303] 标题化合物可以用方法 C 或 D 制备

[0304] 方法 C:

[0305] 在 50 $^{\circ}\text{C}$ 下将琥珀酸(409mg, 3.47mmol) 加入 3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯(步骤 1, 方法 B)(2.50g, 3.47mmol) 在乙腈(25ml) 和水(1.5ml) 的溶液中。将所得澄清溶液历经 30mins 冷却至室温。在内部温度 $\sim 30^{\circ}\text{C}$ 下开始出现结晶。将所得浆体在室温下搅拌 16h, 经过滤收集晶体, 并将滤饼用乙腈/水(95:5) 洗涤, 并在 50 $^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥, 得到标题化合物;

[0306] 方法 D:

[0307] 将包含琥珀酸(0.50g, 4.23mmol) 和丙酮(20g) 的混合物加热至 45 $^{\circ}\text{C}$ 直至形成澄清溶液, 并随后过滤(0.2 μm PTFE 过滤器)。

[0308] 在第二个反应瓶中, 将 3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯(步骤 1, 方法 B)(3.00g, 4.16mmol) 和丙酮(30g) 加热至 45 $^{\circ}\text{C}$, 直至形成澄清溶液并随后过滤(0.2 μm PTFE 过滤器)。

[0309] 将琥珀酸(0.50g, 4.23mmol) 在丙酮(20ml) 中的溶液在 45 $^{\circ}\text{C}$ 加热 1h, 并用一部分 3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]

癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯在丙酮(1.62g 溶液)中的溶液处理 10min。将所得混合物用 3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯(如用方法 C 制备,20mg)在丙酮(300mg)中的晶种的混悬液处理,并在 45°C 搅拌 30min。将剩余 3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯在丙酮中的溶液(31.38g)历经 5h 加入该混合物中,并继续在 45°C 加热 1 小时。将该混悬液历经 1h 冷却至 25°C,并再搅拌 1h。将该混悬液经玻璃釉料过滤,并将滤饼用丙酮洗涤(2x5g)。将滤饼在 50°C 干燥,得到标题化合物;HPLC Rt4.02min, 方法 ii; ^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.87(1H, m), 7.78(1H, m), 7.69(1H, m), 7.68(1H, m), 6.85(2H, br s), 4.73(2H, s), 3.84-3.20(6H 和水, 宽峰), 3.17-3.09(4H, m), 3.04(2H, t), 2.53(2H, 在 DMSO 下), 2.39(4H, s), 1.80(2H, br s), 1.70(2H, br s), 1.55-1.37(4H, m), 0.85(3H, t), 0.78(3H, t) (请注意:由于某些可交换的共振态非常宽的特性,两个可交换的琥珀酸盐质子和 3-4 个酸性 NH 共振态未能直接观察到;熔化温度 T_m (DSC)=149°C。

[0310] 下表中列出的实施例(表 1)的化合物是经与实施例 1.0 类似的方法制备,用适合的中间体(其制备方法如下文所述或者是市场可获得的)代替 3-(2-二丙基氨基甲酰基甲氧基羰基-乙基氨磺酰基)-苯甲酸(中间体 AA)。

[0311] 表 1

[0312]

实施例	命名	<u>$[\text{M}+\text{H}]^+$/NMR</u>
-----	----	---

[0313]

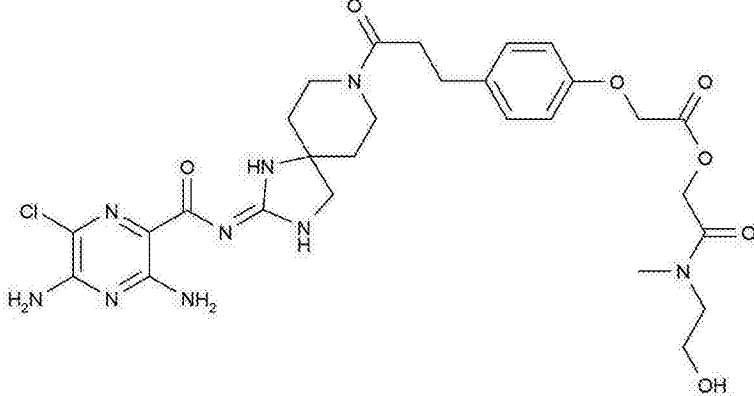
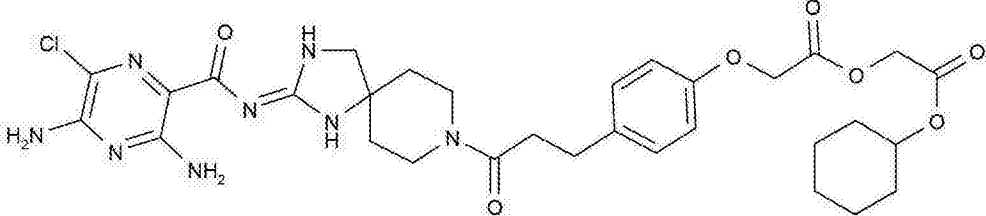
1.1	[4-(3-{2-[(Z)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羧基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基甲酰基]-甲基酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (1H, s), 8.44 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.16 (2H, d), 6.88 (2H, d), 5.76 (1H, s), 4.97 (1H, s), 4.89 (1H, m), 4.81 (2H, d), 3.75 (1H, m), 3.68 - 3.4 (6H, m), 2.96 (1H, s), 2.83 (2H, s), 2.75 (2H, t), 2.61 (2H, t), 1.67 (4H, m). LC-MS Rt 1.04 分钟; 646.5[M+H] ⁺ , 方法 2minLC_v002.
1.2	[4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羧基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸环己基氧基羰基甲基酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.98-8.27 (2H, b s), 7.43-6.40 (NH ₂ , b s), 7.17 (2H, d), 6.86 (2H, d), 4.85 (2H, s), 4.77-4.71 (3H, m), 3.76-3.65 (1H, m), 3.62-3.57 (1H, m), 3.50-3.41 (2H, m), 3.39-3.33 (1H, m), 2.75 (2H, t), 2.59 (2H, t), 1.79-1.74 (2H, m), 1.71-1.59 (6H, m), 1.51-1.19 (7H, m). LC-MS Rt 1.31 分钟; 671.3/673.3[M+H] ⁺ , 方法 2minLC_v002.
1.3	3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羧基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羧基}-苯磺酰基氨基)-丙酸环己基氧基羰基甲基酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (NH, b s), 8.35 (NH, b s), 7.88 (2H, dt), 7.77 (1H, s), 7.72-7.66 (2H, m), 6.71 (NH ₂ , b s), 4.73-4.67 (1H, m), 4.59 (2H, s), 3.79 (1H, b s), 3.61 (1H, b s), 3.43 (3H, b s), 3.02 (2H, t), 2.55 (2H, t), 1.82-1.57 (8H, m), 1.47-1.17 (6H, m). LC-MS Rt 3.99 分钟; 720.5[M+H] ⁺ , 方法 10minLC_v003.

[0314]

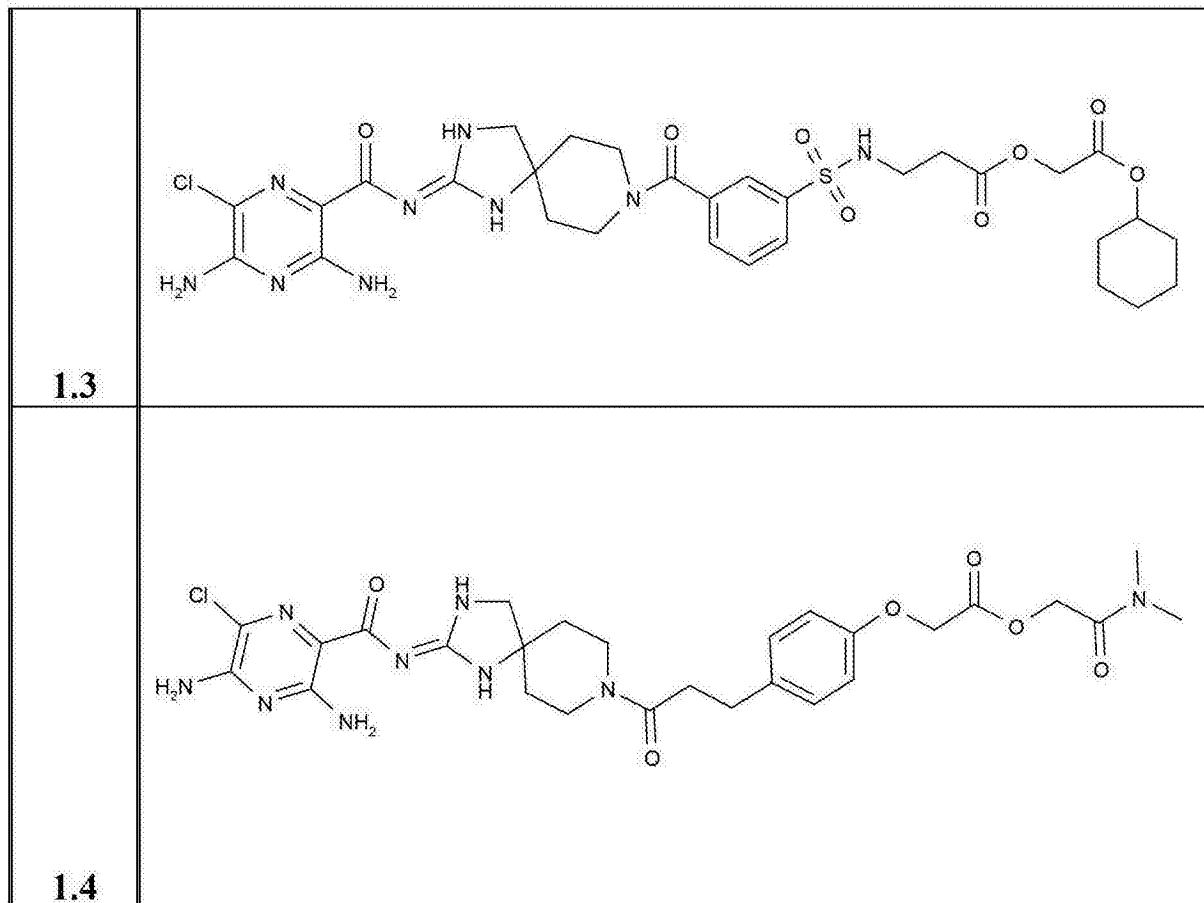
1.4	[4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二甲基氨基甲酰基甲基酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.45 (2H, b s), 7.16 (2H, d), 6.88 (2H, d), 6.77 (NH ₂ , b s), 4.80 (2H, s), 4.01 (2H, s), 3.71-3.62 (1H, m), 3.61-3.52 (1H, m), 3.45-3.35 (4H, m), 2.917 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.75 (2H, t), 2.59 (2H, t), 1.68-1.54 (4H, m). LC-MS Rt 3.07 分钟; 616.4/618.4 [M+H] ⁺ , 方法 10minLC v002.
-----	--	---

[0315] 表 1.1

[0316]

实施例	结构
1.1	
1.2	

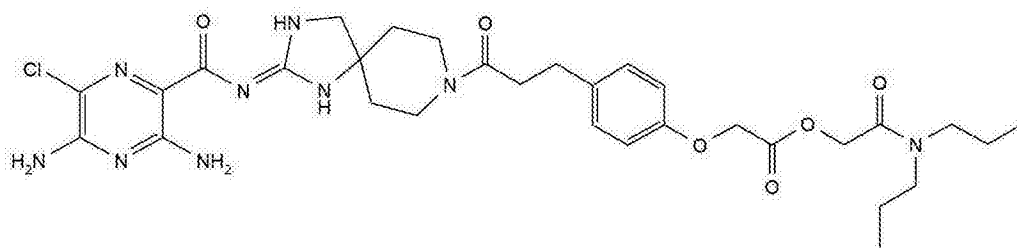
[0317]



[0318] 实施例 2.0

[0319] [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯

[0320]



[0321] 标题化合物可按照方法 A 或 B 制备：

[0322] 方法 A:

[0323] 向 [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸叔丁基酯 (W009074575, 实施例 71, 第 134 页) (6.0g, 8.2mmol) 在 2-MeTHF/水 (60ml/10ml) 的混悬液中分批加入 NaOH (1.0g, 25mmol)。将反应混合物在室温搅拌 2 小时。分离有机层并用水洗涤 (3x10ml)。加入水 (60ml), 并将 2-MeTHF 真空除去。加入 THF (30ml), 然后加入 NaOH (0.68g, 17mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。真空除去有机溶剂, 并将剩余水相用 MTBE 洗涤 (2x30ml)。加入 DMF (30ml), 并用 4N HCl (4.25ml) 将 pH 在室温下调至 7。进行甲苯共沸蒸馏三次。将 NaHCO₃ (1.0g, 11.9mmol) 和 2-氯-N,N-二丙基-乙酰胺 (2.2g, 12.4mmol) 加入剩余的溶液

中,并将所得反应混合物在 60° C 加热过夜。将该混合物在 DCM(60ml) 和水 (30ml) 之间分配。将有机相用水 / 饱和 NaHCO₃水溶液 (10:1, 5x30ml)、水 (30ml) 洗涤,并真空浓缩至 ~20ml 体积。将 5ml 的 DCM 溶液加入乙酸异丙酯 (20ml), 同时在室温下搅拌。真空除去 DCM。重复该方法,直至加入全部 DCM 溶液。将所得混悬液过滤,得到粗的 [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯,为灰白色固体。将该固体悬浮于 iPrOH(50ml) 中,并加热至 60° C 持续 3h。形成白色混悬液,将其冷却至室温,并经过滤收集固体,真空干燥,得到标题化合物;

[0324] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.42(1, s), 8.36(1H, s), 7.15(2H, d), 6.86(2H, d), 6.72(2H, br s), 4.88(2H, s), 4.81(2H, s), 3.62, 3.40(2H, m), 3.56, 3.37(2H, m), 3.38(2H, s), 3.18-3.12(4H, m), 2.74(2H, t), 2.59(2H, t), 1.67-1.54(4H, m), 1.54, 1.45(4H, AB), 0.85(3H, t), 0.80(3H, t). LC-MS Rt5.08 分钟;672.3[M+H]⁺, 方法(i)

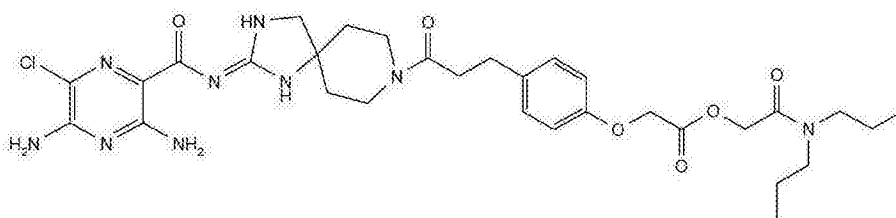
[0325] 方法 B:

[0326] 步骤 1: [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸

[0327] 将 [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸叔丁基酯 (W009074575, 实施例 71, 134 页) (28.4g, 48.4mmol) 在 1,4-二噁烷 (260ml) 中匀浆化,并搅拌 1h。历经 15min 逐滴加入 4N HCl 在二噁烷 (121ml, 484mmol) 中的溶液,并将该反应混合物搅拌过夜。将所得黄色固体过滤,并用乙醚洗涤。将该固体在新鲜乙醚 (500ml) 中匀浆化,并超声处理 30min。将所得固体经过滤收集,并真空干燥,得到标题产物,为单盐酸化物,二-二噁烷溶剂化物; LC-MS Rt0.79 分钟;531.3 和 533.3[M+H]⁺, 方法 2minLC_v003。

[0328] 步骤 2: [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯:

[0329]



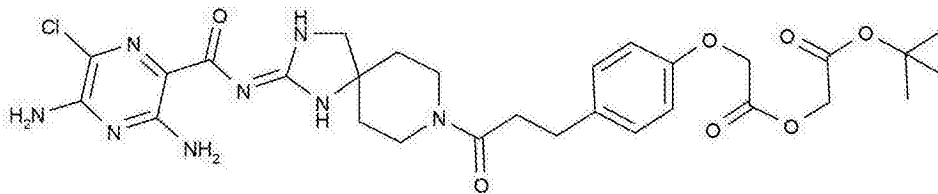
[0330] 将 [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸 (步骤 1) (811mg, 1.53mmol) 在 DMF(30ml) 中的溶液用 2-氯-N,N-二丙基-乙酰胺 (813mg, 4.59mmol) 和碳酸氢钠 (808mg, 8.92mmol) 处理。将反应混合物在 70° C 加热 7 天。将反应物冷却至室温,并用水 (100ml) 稀释。形成白色沉淀,将其萃取入 EtOAc(2x75ml) 和 DCM(2x75ml) 中。合并有机萃取物,用 MgSO₄ 干燥,并真空浓缩,得到褐色油状物。经硅胶色谱用 0-20%EtOH/DCM 梯度洗脱纯化,得到黄色的油状固体,将其溶于 DCM (~5ml),并经 2 μM 注射器式过滤器过滤。将该溶液真空浓缩至 1ml,并加入乙醚 (10ml)。将所得白色沉淀经过滤收集,并在 50° C 真空干燥过夜,得到标题化合物; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.10-7.94(1H br), 8.43(1H br s), 8.36(1H, br

s), 7.15 (2H, d), 6.96-6.45 (1H, br s), 6.86 (2H, d), 6.72 (2H, br s), 4.88 (2H, s), 4.81 (2H, s), 3.62-3.37 (4H, m), 3.38 (2H, s), 3.19-3.14 (4H, m), 2.74 (2H, t), 2.59 (2H, t), 1.67-1.54 (4H, m), 1.54-1.45 (4H, m), 0.85 (3H, t), 0.80 (3H, t). LC-MS Rt 4.45 分钟; 672.5 [M+H]⁺, 方法 10minLC_v003。

[0331] 实施例 2.1

[0332] [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸叔丁氧基羰基甲基酯

[0333]



[0334] 按照与 [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯 (实施例 2.0) 类似的方法制备标题化合物, 将 2-氯-N,N-二丙基-乙酰胺用溴乙酸叔丁基酯代替; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (1H, br), 8.37 (1H, br), 7.16 (2H, d), 6.85 (2H, d), 6.8-6.6 (2H, br), 4.83 (2H, s), 4.64 (2H, s), 3.61 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.39 (2H, s), 3.38 (1H, m), 3.30 (1H, m), 2.75 (2H, t), 2.59 (2H, t), 1.60 (4H, m), 1.42 (9H, s). LC-MS Rt 4.27 分钟; 645.3 [M+H]⁺, 方法 10minLC_v002。

[0335] 下表中列出的实施例 (表 2) 的化合物是经与实施例 2.0 类似的方法从 [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸和适合的中间体 (其是市场可获得的) 制备。

[0336] 表 2

[0337]

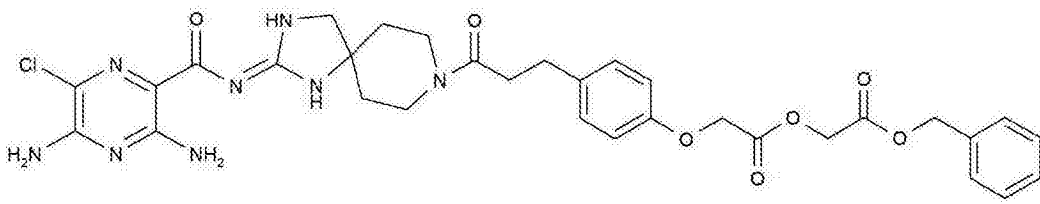
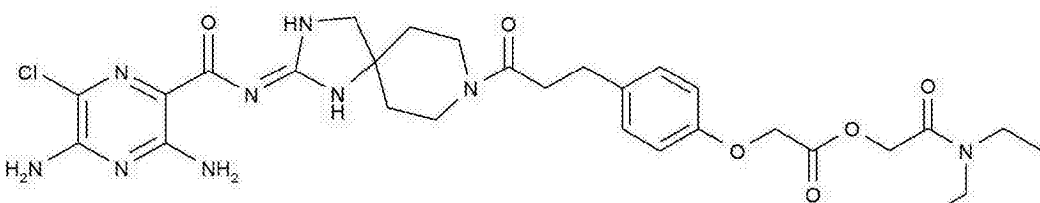
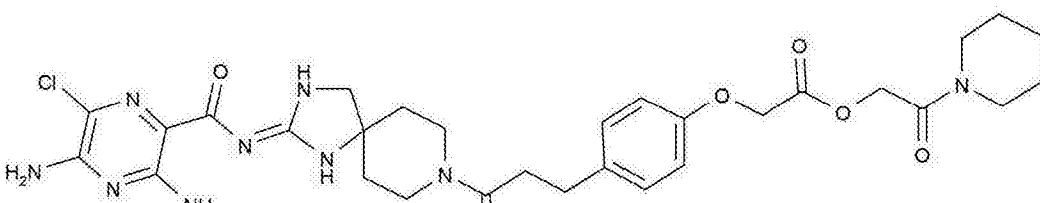
实施例	命名	[M+H] ⁺ /NMR
2.2	[4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸苄基氧基羰基甲基酯	1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (2H, b s), 7.38-7.31 (5H, m), 7.14 (2H, d), 6.84 (2H, d), 5.19 (2H, s), 4.87 (4H, s), 3.75-3.40 (4H, m), 3.43 (2H, s), 2.75 (2H, t), 2.60 (2H, t), 1.63 (4H, m). LC-MS Rt 1.29 分钟; 679.4[M+H]⁺, 方法 2minLC_v002

[0338]

2.3	<p>[4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二乙基氨基甲酸甲基酯</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (2H, b s), 7.16 (2H, d), 6.87 (2H, d), 4.88 (2H, s), 4.82 (2H, s), 3.75-3.55 (2H, m), 3.46 (2H, br s), 3.30-3.18 (4H, m, hidden by D₂O peak), 2.76 (2H, t), 2.61 (2H, t), 1.64 (4H, br s), 1.12 (3H, t), 1.03 (3H, t). LC-MS Rt 1.13 分钟; 644.5[M+H]⁺, 方法 2minLC_v002.</p>
2.4	<p>[4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸 2-氧代-2-哌啶-1-基-乙基酯</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (2H, br s), 7.16 (2H, d), 7.20-7.00 (2H, br s), 6.87 (2H, d), 4.91 (2H, s), 4.81 (2H, s), 3.69 (1H, m), 3.57 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.41 (2H, t), 3.40-3.00 (4H, hidden by D₂O peak), 2.75 (2H, t), 2.51 (2H, t), 1.63 - 1.43 (10H, m). LC-MS Rt 1.16 分钟; 656.5 [M+H]⁺, 方法 2minLC_v002.</p>

[0339] 表 2.2

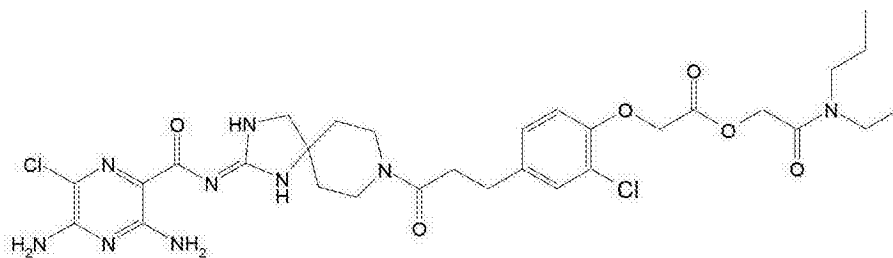
[0340]

实施例	结构
2.2	
2.3	
2.4	

[0341] 实施例 3.0

[0342] [2-氯-4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯

[0343]



[0344] 步骤 1: [2-氯-4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸叔丁基酯

[0345] 室温下将搅拌过的 3-(4-叔丁氧基羰基甲氧基-3-氯-苯基)-丙酸 (中间

体 B) (4g, 12.71mmol) 在 DMF(80ml) 中的溶液用 HATU(4.83g, 12.71mmol)、N-甲基吗啉 (5.73ml, 52.1mmol) 处理, 然后用 3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 [1,3,8-三氮杂-螺 [4.5] 癸-(2E)-亚基]-酰胺 (W009074575, 实施例 38, 第 123 页) (5.31g, 13.34mmol) 处理。将所得混合物在室温下搅拌 1h, 并随后用水 (500ml) 稀释。将所得固体经过滤收集, 并用水冲洗。经硅胶色谱用 0-7%7N 氨在 MeOH 中的溶液 /DCM 洗脱纯化, 得到标题产物; ^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.53(2H, 宽峰), 7.34(1H, d), 7.14(1H, dd), 6.90(1H, d), 6.87(2H, 宽峰), 4.74(2H, s), 3.65(1H, m), 3.57(1H, m), 3.43(2H, s), 3.37(2H, m), 2.75(2H, t), 2.62(2H, t), 1.62(4H, m), 1.43(9H, s)。

[0346] LC-MS Rt1.30 分钟; 621.4[M+H]⁺, 方法 2minLC_v002。

[0347] 步骤 2: [2-氯-4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺 [4.5] 癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸

[0348] 将 [2-氯-4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺 [4.5] 癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸叔丁基酯 (步骤 1) (5.3g, 8.53mmol) 悬浮于 1,4-二噁烷 (25ml) 中, 并用 4N HCl 的二噁烷 (30ml) 溶液处理。将反应混合物在室温下搅拌 24h 并过滤。将该固体用异己烷 (300ml) 洗涤, 得到标题化合物, 为盐酸盐;

[0349] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.00(1H, s), 9.39(1H, s), 9.07(1H, s), 7.46(2H, br s), 7.34(1H, d), 7.14(1H, dd), 6.92(1H, d), 4.89(2H, s), 3.83(1H, m), 3.75(1H, m), 3.70(2H, s), 3.30(1H, m), 3.16(1H, m), 2.75(2H, t), 2.64(2H, t), 1.78(4H, m). LC-MS Rt1.10 分钟; 565.3[M+H]⁺, 方法 2minLC_v002。

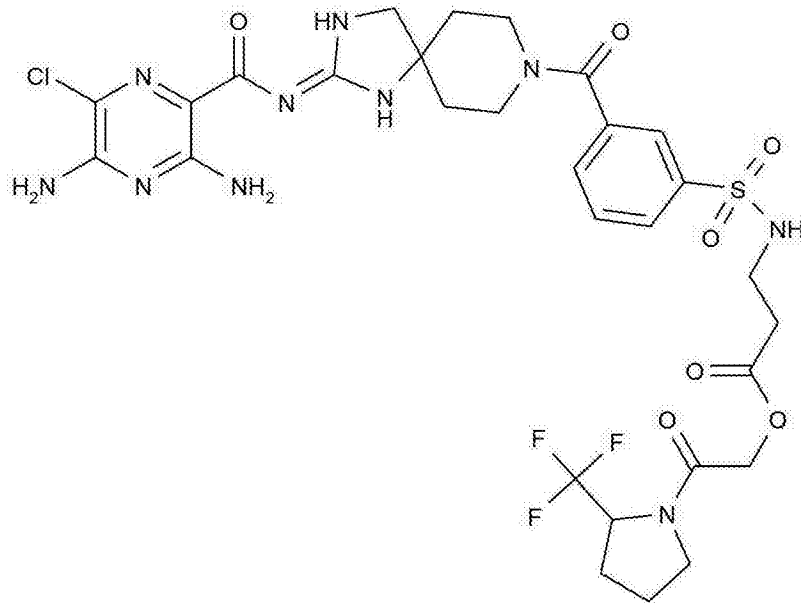
[0350] 步骤 3: [2-氯-4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺 [4.5] 癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯

[0351] 将 [2-氯-4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺 [4.5] 癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸 (步骤 2) (4.82g, 8.52mmol) 在 DMF(70ml) 中的溶液用 2-氯-N,N-二丙基-乙酰胺 (3.18g, 17.9mmol) 处理, 然后用碳酸氢钠 (2.26g, 26.9mmol) 处理, 并将所得混悬液加热至 60°C 过夜。将水 (500ml) 加入反应混合物中, 并将产物用 EtOAc(1000ml) 萃取。将有机萃取物用水 (500ml) 和盐水 (500ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并真空浓缩。经硅胶色谱用 0-12%2N 氨在乙醇中的溶液 /DCM 洗脱纯化, 然后进一步经 C18 反相色谱用 MeCN/ 水洗脱纯化, 得到标题产物; ^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.43(1H, br s), 8.36(1H, br s), 7.34(1H, d), 7.14(1H, dd), 7.02(1H, s), 6.71(2H, br s), 4.95(2H, s), 4.89(2H, s), 3.67-3.53(2H, m), 3.39(3H, br s), 3.19(2H, t), 3.13(2H, t), 2.75(2H, t), 2.62(2H, t), 1.65-1.41(8H, m), 0.85(3H, t), 0.80(3H, t). LC-MS Rt4.11 分钟; 706.5[M+H]⁺, 方法 10minLC_v003。

[0352] 实施例 4

[0353] 3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺 [4.5] 癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸 2-氧代-2-(2-三氟甲基-吡咯烷-1-基)-乙基酯

[0354]



[0355] **步骤 1:** 3-(3-{2-[*E*]-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基}-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸叔丁基酯

[0356] 标题化合物是从 3-(2-叔丁氧基羰基-乙基氨磺酰基)-苯甲酸(中间体 AD)和 3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸[1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-(2*E*)-亚基]-酰胺盐酸化物,按照与实施例 1 类似的方法制备;LC-MS Rt0.93 分钟;636.3[M+H]⁺,方法 2minLC_v003。

[0357] **步骤 2:** 3-(3-{2-[*E*]-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基}-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸

[0358] 室温下将 3-(3-{2-[*E*]-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基}-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基)-苯磺酰基氨基)-丙酸叔丁基酯(步骤 1)(900mg, 1.415mmol)在 4N HCl 的二噁烷溶液(10ml)中的溶液搅拌 16h。将异己烷(10ml)加入反应混合物中,并将所得混悬液在室温下超声处理 1 小时。倒去溶剂,并将固体用异己烷(10x25ml)洗涤。将所得浅黄色晶体在 45°C 真空干燥 36h,得到标题化合物;LC-MS Rt0.80 分钟;580.0[M+H]⁺,方法 2minLC_v003。

[0359] **步骤 3:** 3-(3-{2-[*E*]-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基}-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基)-苯磺酰基氨基)-丙酸 2-氧代-2-(2-三氟甲基-吡咯烷-1-基)-乙基酯

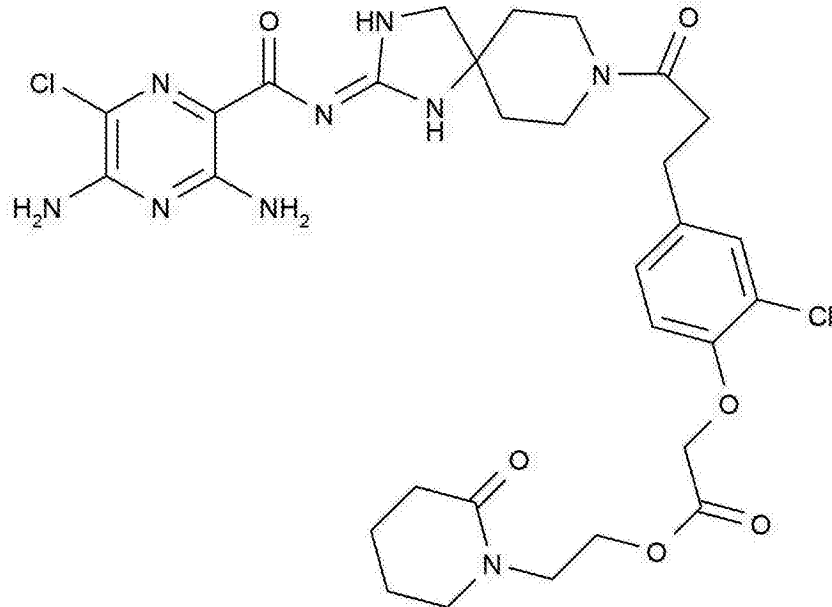
[0360] 向搅拌过的 3-(3-{2-[*E*]-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基}-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基)-苯磺酰基氨基)-丙酸(步骤 2)(400mg, 0.690mmol)和 *N,N*-二异丙基乙基胺(357mg, 2.76mmol)在 DMF(4ml)的溶液中加入 HATU(262mg, 0.690mmol)。将该溶液在室温下搅拌 15min,然后加入 2-羟基-1-(2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)乙酮(中间体 D)(262mg, 0.690mmol)在 DMF(2ml)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌 6 天,然后将其倒在水上(10ml)。形成白色沉淀,将其经过滤收集,并用异己烷(20ml)洗涤,并用 C18 反相色谱用 MeCN/水/0.1%TFA 洗脱纯化,得到标题产物;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.03(1H, s), 9.37(1H, s), 9.02(1H, s), 7.92-7.29(4H, m), 7.24(¹⁴N, s) 7.12(¹⁴N, s), 6.96(¹⁴N, s), 4.95-3.90(11H, m), 3.66(2H, t), 3.41(2H, t), 3.35(2H

, m), 3.07(2H, t) 2.20-1.61(7H, m); LC-MS Rt0.91 分钟; 759.0[M+H]⁺, 方法 2minLC_v003。

[0361] 实施例 4.1

[0362] [2-氯-4-(3-{2-[*E*]-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基}-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸 2-(2-氧代-哌啶-1-基)-乙基酯

[0363]

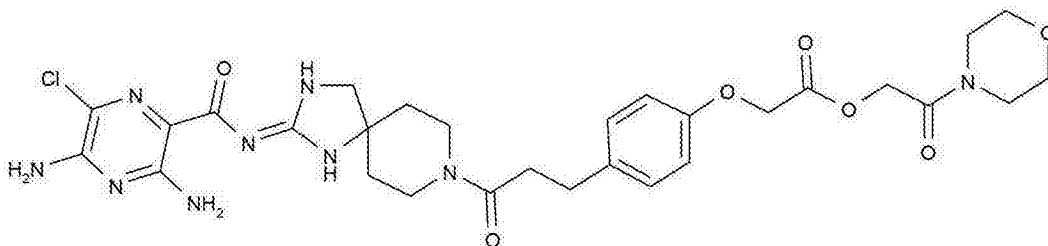


[0364] 标题化合物是按照与实施例 4.0 类似的方法制备, 将 3-(3-{2-[*E*]-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基}-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基)-苯磺酰基氨基)-丙酸用 [2-氯-4-(3-{2-[*E*]-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基}-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸 (实施例 3, 步骤 2) 代替, 并将 2-羟基-1-(2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)乙酮 (中间体 D) 用 1-(2-羟基-乙基)哌啶-2-酮代替; ¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆) δ 11.1(1H, s), 9.34(1H, s), 9.06(1H, s), 7.55-6.9(4H, m), 4.84(4H, s), 4.22(2H, m), 3.95-3.41(10H, m), 3.29(2H, s), 2.77(2H, m), 2.64(2H, m), 2.59(2H, m), 2.21(2H, t), 1.88-1.59(4H, m); LC-MS Rt0.91 分钟; 690.4[M+H]⁺, 方法 2minLC_v003。

[0365] 实施例 4.2

[0366] [4-(3-{2-[*E*]-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基}-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸 2-吗啉-4-基-2-氧代-乙基酯

[0367]

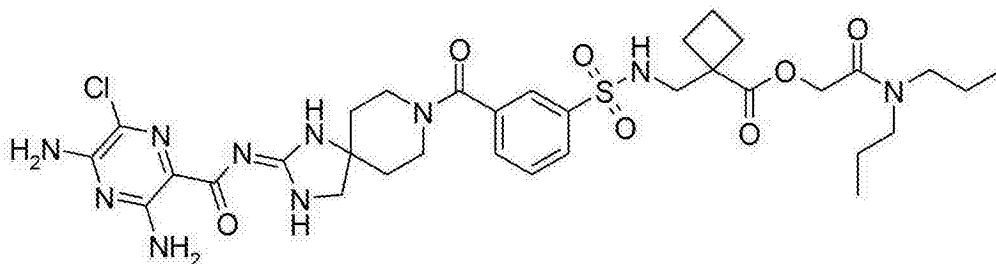


[0368] 标题化合物是按照与实施例 4.0 类似的方法制备, 将 3-(3-{2-[*E*]-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基}-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基)-苯磺酰基

氨基)-丙酸用 [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸(中间体 B) 代替,并将 2-羟基-1-(2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)乙酮(中间体 D) 用 2-羟基-1-吗啉-4-基-乙酮代替;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.40(2H, 宽峰), 7.15(2H, d), 6.87(2H, d), 6.72(2H, br s), 4.93(2H, s), 4.82(2H, s), 3.63(2H, m), 3.56(4H, m), 3.42(2H, m), 3.40(8H, m), 2.74(2H, t), 2.59(2H, t), 1.59(4H, m)。LC-MS Rt3.10 分钟;658.4[M+H]⁺, 方法 10minLC_v002。

[0369] 实施例 5.0

[0370] 1-[(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-甲基]-环丁烷甲酸二丙基氨基甲酰基甲基酯
[0371]



[0372] 步骤 1: 1-[(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-甲基]-环丁烷甲酸叔丁基酯

[0373] 将 3-[(1-叔丁氧基羰基-环丁基甲基)-氨磺酰基]-苯甲酸(中间体 AC)(1.37g, 3.71mmol) 在 DMF(20ml) 中的溶液用 N-甲基吗啉(1.631ml, 14.83mmol) 和 HATU(1.41g, 3.71mmol) 处理,然后用 3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸[1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-(2E)-亚基]-酰胺(1.27g, 3.89mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌 2h,并随后在 EtOAc 和水之间分配。分离有机部分,并用 0.5M 的 1,5,7-三氮杂二环[4.4.0]癸-5-烯水溶液、盐水洗涤,用 MgSO₄干燥,并真空浓缩。将所得油状物经硅胶色谱用 5-8%MeOH 在异己烷中的溶液洗脱纯化,得到标题化合物;LC-MS Rt1.03 分钟;676.4[M+H]⁺, 方法 2minLC_v003。

[0374] 步骤 2: 1-[(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-甲基]-环丁烷甲酸

[0375] 将 1-[(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-甲基]-环丁烷甲酸叔丁基酯(步骤 1)(730mg, 1.080mmol) 在 4N HCl 的二噁烷(10ml, 40.0mmol) 溶液中的混悬液在室温下搅拌 1h。将反应混合物在水和 EtOAc 之间分配,并通过加入 2N NaOH 将水部分的 pH 调至 14。将该碱性水溶液用 EtOAc 洗涤,并真空浓缩。将该干燥残余物在水中匀浆化,并通过逐滴加入 2N HCl 将 pH 调至 6。过滤所得固体,并用水(20ml)、乙醚(20ml)洗涤,并在 50 ° C 真空干燥,得到标题产物;LC-MS Rt2.29 分钟;620.3[M+H]⁺, 方法 10minLC_v003。

[0376] 步骤 3: 1-[(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-甲基]-环丁烷甲酸二丙基氨基甲酰基甲基酯

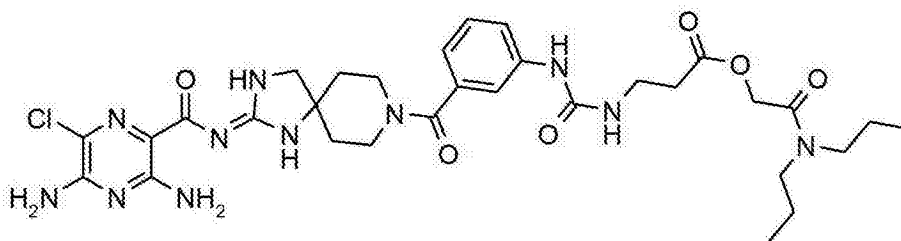
[0377] 在 50 ° C 下将 1-[(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基

基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基)-苯磺酰基氨基)-甲基]-环丁烷甲酸(步骤2)(350mg, 0.564mmol)在DMF(10ml)中的溶液与预先活化的分子筛一起搅拌30min。加入2-氯-N,N-二丙基乙酰胺(100mg, 0.564mmol)、碳酸氢钠(142mg, 1.693mmol)和NaI(8.46mg, 0.056mmol),并在50°C继续搅拌。3.5h后,将该混合物冷却至室温,并除去分子筛。将该混合物倒入水中,并将所得白色沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥。将该固体溶于DCM中,并加入乙醚,得到白色沉淀,将其经过滤收集,并真空干燥过夜,得到标题产物;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.30-7.74(4H, 宽峰), 7.88(1H, d), 7.79(1H, br s), 7.69(1H, dd), 7.66(1H, m), 7.11-6.67(1H, 宽峰), 6.84-6.61(2H, br s), 4.76(2H, s), 3.82-3.29(4H, m), 3.44(2H, s), 3.18-3.14(4H, m), 3.15(2H, br s), 2.31-1.95(4H, m), 1.81(2H, m), 1.83-1.65(4H, m), 1.54-1.45(4H, m), 0.86(3H, t), 0.80(3H, t); LC-MS Rt 3.62分钟; 761.7[M+H]⁺, 方法10minLC_v003。

[0378] 实施例 5.1

[0379] 3-[3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基)-苯基)-脲基]-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯

[0380]



[0381] 步骤1: 3-[3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基)-苯基)-脲基]-丙酸乙酯

[0382] 标题是从3-[3-(2-乙氧基羰基-乙基)-脲基]-苯甲酸(中间体F)和3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸[1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-(2E)-亚基]-酰胺盐酸化物,用与实施例1类似的方法制备; LC-MS Rt 0.81分钟; 587.4和589.3[M+H]⁺, 方法2minLC_v003。

[0383] 步骤2: 3-[3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基)-苯基)-脲基]-丙酸

[0384] 将3-[3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基)-苯基)-脲基]-丙酸乙酯(步骤1)(2.17g, 3.70 mmol)在THF(20 ml)中的溶液用LiOH(0.167g, 4.07 mmol)处理,并将反应混合物在室温下搅拌1h。将该混合物在EtOAc和水之间分配,并将水部分酸化至中性pH,并真空浓缩。将残余物悬浮于水(100 ml)中,并将所得混悬液过滤,用冷水(100 ml)洗涤,并干燥,得到标题产物; LC-MS Rt 0.73分钟; 559.3[M+H]⁺, 方法2minLC_v003。

[0385] 步骤3: 3-[3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基)-苯基)-脲基]-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯

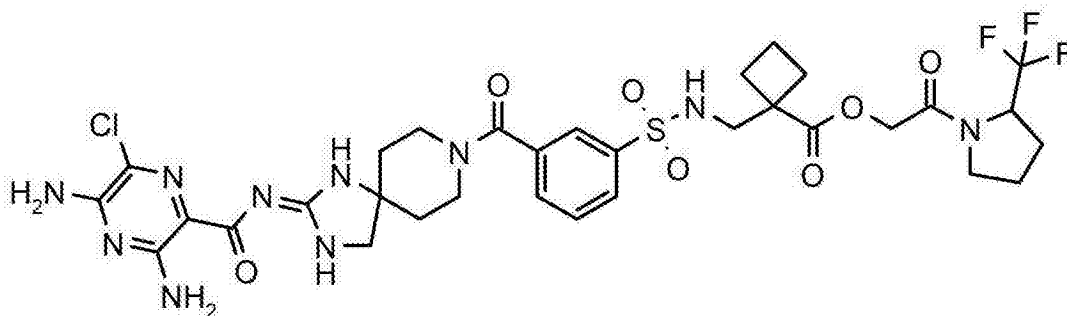
[0386] 标题化合物是按照与实施例5.0类似的方法制备,将1-[(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基)-苯磺酰基氨基)-甲基]-环丁烷甲酸(实施例4.0,步骤3)用3-[3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡

噻-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯基)-脲基]-丙酸(实施例 5.1, 步骤 2) 代替;¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75(1H, s), 8.50-8.40(4H, 宽峰), 7.54(1H, s), 7.30(2H, m), 6.88(1H, d), 6.72(2H, brs), 6.31(1H, t), 4.78(2H, s), 3.80-3.50(4H, 宽峰), 3.43(2H, s), 3.40(2H, brs), 3.35-3.16(4H, m), 2.56(2H, t), 1.80-1.60(4H, brm), 1.54-1.45(4H, m), 0.86(3H, t), 0.80(3H, t); LC-MSRt2.85mins; 700.5[M+H]⁺, 方法 10minLC_v003。

[0387] 实施例 5.2

[0388] 1-[(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-甲基]-环丁烷甲酸 2-氧代-2-(2-三氟甲基-吡咯烷-1-基)-乙基酯

[0389]



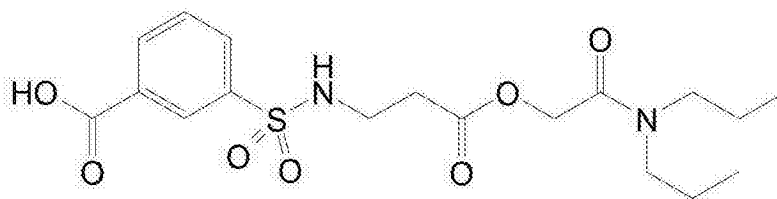
[0390] 标题化合物是按照与实施例 5.0 类似的方法制备, 将 2-氯-N,N-二丙基乙酰胺(实施例 5.0 步骤 3) 用 2-氯-1-(2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)乙酮(中间体 E) 代替;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.54(1H, br), 8.37(1H, br), 7.89(1H, m), 7.84(1H, m), 7.79(1H, m), 7.70(1H, m), 6.73(2H, br), 4.87(1H, m), 4.74(2H, m), 3.82-3.36(8H, brm), 3.70(2H, m), 3.15(2H, brs), 2.10-1.63(12H, brm); LC-MSRt3.27 分钟; 799.4[M+H]⁺, 方法 10minLC_v003。

[0391] 制备中间体化合物

[0392] 中间体 AA

[0393] 3-(2-二丙基氨基甲酰基甲氧基羰基-乙基氨磺酰基)-苯甲酸

[0394]



[0395] 标题化合物是按照方法 A 或 B 制备:

[0396] 方法 A:

[0397] 步骤 1: 3-苄基氧基羰基氨基-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯

[0398] 向苄基氧基羰基氨基-丙酸(22.3g, 99.9mmol) 在 DMF(150ml) 的溶液中加入碳酸钾(19.3g, 139.9mmol)。历经 30min 加入 2-氯-N,N-二丙基-乙酰胺(17.7g, 99.9mmol), 并将反应混合物加热至 60°C, 并搅拌 2.5h。将反应混合物冷却至室温, 并用水(500ml) 稀释, 并用乙酸异丙酯萃取(共 500ml)。将合并的有机相用水(3x200ml) 洗涤, 得到 3-苄基氧基羰基氨基-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯在乙酸异丙酯中的溶液, 其不经进一步分

离。LC-MS ;365.2[M+H]⁺方法 (i)

[0399] 步骤 2:3-氨基-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯三氟乙酸盐

[0400] 将 3-苄基氧基羰基氨基-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯在乙酸异丙酯 (33.2g, 91.0mmol, 129.9g 总溶液质量) 中的溶液用 TFA (7.05ml, 92.0mmol) 处理, 同时保持内部温度在 20° C, 然后用 10%Pd/C (3.3g, 50% 湿重) 处理, 并在 H₂ (3atm) 下搅拌 3.5h, 得到 3-氨基-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯三氟乙酸盐。将该溶液不经分离直接用于下一反应。

[0401] 步骤 3:苄基 3-(2-二丙基氨基甲酰基甲氧基羰基-乙基氨磺酰基)-苯甲酸苄基酯

[0402] 将 3-氨基-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯三氟乙酸盐 (25.4g/73.8mmol) 在乙酸异丙酯中的溶液冷却至 0° C, 并用 N-甲基吗啉 (26.3g, 221.5mmol)、水 (40ml) 和 DMAP (90.4mg, 0.74mmol) 处理。加入 3-氯磺酰基-苯甲酸苄基酯 (24.1g, 77.5mmol) 在乙酸异丙酯 (44ml) 中的溶液, 并将该反应混合物在 0-5° C 搅拌 2h。分离各层, 并将有机相用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (3x26ml) 洗涤, 用水稀释 (10ml), 用 1N HCl 溶液将 pH 调至 6, 并用盐水洗涤。将所得溶液浓缩, 得到苄基 3-(2-二丙基氨基甲酰基甲氧基羰基-乙基氨磺酰基)-苯甲酸苄基酯在乙酸异丙酯中的溶液, 其不经分离直接用于其它反应。LC-MS ;[M+H]⁺505.1 方法 (i)

[0403] 步骤 4:合成 3-(2-二丙基氨基甲酰基甲氧基羰基-乙基氨磺酰基)-苯甲酸

[0404] 将苄基 3-(2-二丙基氨基甲酰基甲氧基羰基-乙基氨磺酰基)-苯甲酸苄基酯 (5g, 33.25mmol) 在乙酸异丙酯 (82ml) 中的溶液用 10%Pd/C (0.84g, 50% 湿重) 处理, 并在 H₂ (3atm) 下搅拌过夜。经过滤除去催化剂。向滤液中加入 10%Pd/C (1.68g, 50% 湿重), 并将反应物在 H₂ (3atm) 下搅拌 18h。经过滤除去催化剂, 并再次加入 10%Pd/C (1.68g, 50% 湿重), 并将反应物在 H₂ (1atm) 下搅拌 18h。经过滤除去催化剂, 并用乙酸异丙酯 (20ml) 洗涤。将合并的滤液真空浓缩, 并将庚烷加入该溶液中, 并在室温下搅拌 2 小时, 然后在 -2° C 搅拌 4h。经过滤收集形成的固体, 并在 40° C 真空干燥, 得到标题化合物; LC-MS ;415.1[M+H]⁺, 方法 (i)。

[0405] 方法 B:

[0406] 步骤 1:3-叔丁氧基羰基氨基-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯

[0407] 在 60° C 下在 N₂ 中向搅拌过的 Boc-β-Ala-OH (40.0g, 211mmol) 在 DMF (200ml) 的混悬液中加入碳酸钾 (40.0g, 289mmol)。向该混合物中加入 2-氯-N,N-二丙基-乙酰胺 (36.7g, 207mmol) 的 DMF (75ml) 溶液。将该反应混合物在 60° C 搅拌过夜。将反应物冷却至室温, 并用 DCM (400ml) 稀释, 然后用水 (500ml) 稀释。分离有机层, 并用盐水 (200ml) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 并真空浓缩, 得到浅黄色油状物。向该油状物中加入正庚烷 (500ml) (DMF 的共沸物), 将其真空浓缩, 得到标题化合物; LC-MS Rt 1.14 分钟; 331.3[M+H]⁺, 方法 2minLC_v003。

[0408] 步骤 2:3-氨基-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯

[0409] 在 N₂ 中向冷却的搅拌过的 3-叔丁氧基羰基氨基-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯 (步骤 1) (36.5g, 110mmol) 在无水二噁烷的溶液中逐滴加入 4NHCl 的二噁烷溶液 (18.12ml, 597mmol)。将所得混合物加温至室温, 并搅拌过夜。真空除去溶剂, 并将粗产物悬浮于 EtOAc (500ml) 中, 并超声处理 1h。将所得白色沉淀经过滤分离, 并在 40° C 真

空干燥 1h, 得到浅黄色固体。在 EtOAc 中重结晶, 得到标题化合物; LC-MS Rt0.77 分钟; 231.2[M+H]⁺, 方法 2minLC_v003。

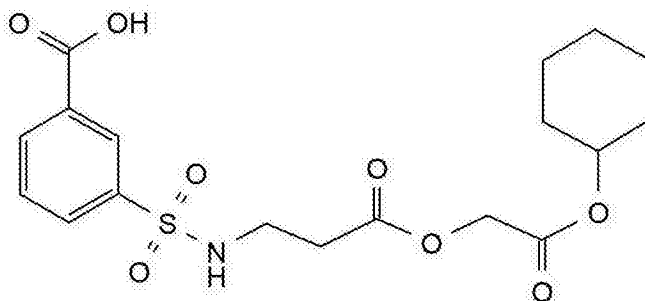
[0410] 步骤 3: 3-(2-二丙基氨基甲酰基甲氧基羰基-乙基氨磺酰基)-苯甲酸

[0411] 在 0° C 下在 N₂ 中, 向搅拌过的 3-氨基-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯 (步骤 2) (20.1g, 75mmol) 在 DCM(240ml) 的溶液中加入 DMAP(0.46g, 3.76mmol), 随后加入 TEA(38.8ml, 278mmol)。将反应混合物用 3-氯磺酰基苯甲酸 (16.6g, 75mmol) 在 DCM(200ml) 中的溶液处理。将该混合物在 0° C 搅拌 1h, 并随后加温至室温持续 1h。加入水 (200ml), 并用 1N HCl(100ml) 调整 pH。分离有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 并真空浓缩。经 C18 反相色谱, 用 MeCN/水 (1%HCl) 洗脱纯化, 得到标题产物; LC-MS Rt1.01 分钟; 415.2[M+H]⁺, 方法 2minLC_v003。

[0412] 中间体 AB

[0413] 3-(2-环己基氧基羰基甲氧基羰基-乙基氨磺酰基)-苯甲酸

[0414]



[0415] 步骤 1: 3-叔丁氧基羰基氨基-丙酸环己基氧基羰基甲基酯

[0416] 该化合物是从 2-氯乙酸环己基酯和 Boc-β-Ala-OH, 按照与 3-叔丁氧基羰基氨基-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯 (中间体 AA 步骤 1) 类似的方法制备。用碳酸铯代替碳酸钾; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 6.83(1H, br s), 4.76-4.70(1H, m), 4.62(2H, s), 3.20-3.12(2H, m), 2.53(2H, 在 DMSO 峰下), 1.28-1.72(2H, m), 1.68-1.60(2H, m), 1.53-1.18(15H, m)。

[0417] 步骤 2: 3-氨基-丙酸环己基氧基羰基甲基酯

[0418] 标题化合物是从 3-叔丁氧基羰基氨基-丙酸环己基氧基羰基甲基酯 (步骤 1), 按照与 3-氨基-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯 (中间体 AA, 步骤 2) 类似的方法制备; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.86(3H, brs), 4.76-4.71(1H, m), 4.69(2H, s), 3.04(2H, m), 2.77(2H, m), 1.82-1.75(2H, m), 1.70-1.60(2H, m), 1.53-1.19(6H, m)。

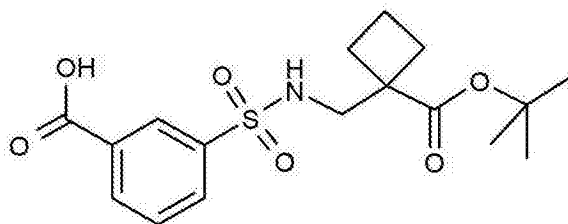
[0419] 步骤 3: 3-(2-环己基氧基羰基甲氧基羰基-乙基氨磺酰基)-苯甲酸

[0420] 室温下将搅拌过的 3-氨基-丙酸环己基氧基羰基甲基酯 (步骤 2) (2.30g, 10.03mmol) 在 DCM(200ml) 中的溶液用 3-氯磺酰基-苯甲酸 (3.64g, 16.50mmol) 处理, 随后用 N,N-二异丙基乙基胺 (3.04ml, 17.45mmol) 处理。将所得混合物在室温下搅拌 1h。将反应混合物用 2N HCl(200ml) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并真空浓缩, 得到标题化合物; LC-MS Rt1.34 分钟; 414.2[M+H]⁺, 方法 2minLC_v002。

[0421] 中间体 AC

[0422] 3-[(1-叔丁氧基羰基-环丁基甲基)-氨磺酰基]-苯甲酸

[0423]



[0424] **步骤 1:** 1-氰基-环丁烷甲酸叔丁基酯

[0425] 将 2-氰基乙酸叔丁基酯 (4.0g, 28.3mmol)、1,3-二溴丙烷 (6.29g, 31.2mmol) 在甲基乙基酮 (100ml) 中的溶液用碳酸钾 (11.75g, 85mmol) 处理。将反应混合物加热至 80° C 持续 17h, 并随后加入 NaI (催化剂) (0.21g, 1.42mmol)。将该混合物在 80° C 加热 6 天, 并随后冷却至室温。将该混合物经 **Celite®** (滤材) 过滤, 并将滤液真空浓缩。经硅胶色谱用 10%EtOAc 在异己烷中的溶液洗脱纯化, 得到标题产物, 为无色油状物; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.64 (4H, m), 2.22 (2H, m), 1.53 (9H, s)。

[0426] **步骤 2:** 1-氨基甲基-环丁烷甲酸叔丁基酯

[0427] 在氢化钢制压力瓶中将兰尼镍 (0.6g, 13.19mmol) 在 MeOH (30ml) 中的混悬液用 1-氰基-环丁烷甲酸叔丁基酯 (2.39g, 13.19mmol) 处理。将反应混合物置于氢气 (3 巴) 中过夜。将该混合物过滤并真空浓缩。将残余物溶于 MeOH, 并通过 20g **Isolute®** SCX-2 柱子。将该柱子用 MeOH 洗涤, 随后用产物 7M 氨的 MeOH 溶液洗涤。将氨溶液的洗涤物真空浓缩, 得到标题产物, 其不经进一步纯化直接使用。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.45 (2H, m), 2.01-1.67 (6H, m), 0.49 (9H, s)。

[0428] **步骤 3:** 3-[(1-叔丁氧基羰基-环丁基甲基)-氨磺酰基]-苯甲酸甲基酯

[0429] 将 1-氨基甲基-环丁烷甲酸叔丁基酯 (步骤 2) (1.47g, 7.38mmol) 在 DCM (40ml) 中的溶液用 TEA (2.57ml, 18.44mmol) 处理, 随后用 3-(氯磺酰基)苯甲酸甲基酯 (1.91g, 8.11mmol) 和 DMAP (0.09g, 0.74mmol) 处理。将该混合物在室温下搅拌 2h, 并随后在 DCM 和水之间分配。将水部分用 DCM 萃取, 并将合并的有机萃取物用 0.1N HCl、盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 并真空浓缩。将所得油状物经硅胶色谱用 0-40%EtOAc 在异己烷中的溶液洗脱纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.56 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.08 (1H, d), 7.64 (1H, t), 5.21 (1H, brt), 3.98 (3H, s), 3.20 (2H, d), 2.37 (2H, m), 1.96 (4H, m), 1.46 (9H, s)。

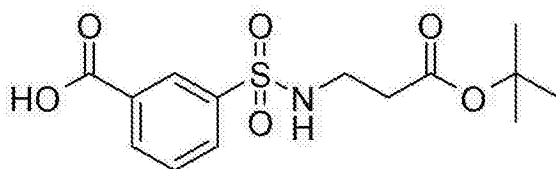
[0430] **步骤 4:** 3-[(1-叔丁氧基羰基-环丁基甲基)-氨磺酰基]-苯甲酸

[0431] 将 3-[(1-叔丁氧基羰基-环丁基甲基)-氨磺酰基]-苯甲酸甲基酯 (步骤 3) (1.87g, 4.88mmol) 在 THF (25ml) 中的溶液用 2M NaOH (水溶液) (24.38ml, 48.8mmol) 处理, 并在室温下搅拌 2h。将反应混合物在乙醚和水之间分配。分离水部分, 并用 2N HCl 酸化至 pH1, 并用 EtOAc 萃取, 将合并的有机部分用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 并真空浓缩, 得到标题产物; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.64 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.12 (1H, d), 7.67 (1H, t), 5.40 (1H, t), 3.24 (2H, d), 2.38 (2H, m), 1.97 (4H, m), 1.48 (9H, s)。LC-MS Rt1.13 分钟; 314.1 [M+H]⁺ (-tBu), 方法 2minLC_v003。

[0432] 中间体 AD

[0433] 3-(2-叔丁氧基羰基-乙基氨磺酰基)-苯甲酸

[0434]



[0435] 步骤 1: 3-(2-叔丁氧基羰基-乙基氨磺酰基)-苯甲酸甲基酯

[0436] 在 0° C 下向搅拌过的 3-(氯磺酰基)苯甲酸甲基酯 (5.0g, 21.31mmol) 在吡啶 (50ml) 的溶液中逐滴加入 3-氨基丙酸叔丁基酯盐酸化物 (5.11g, 23.44mmol) 在吡啶 (10ml) 中的溶液。将所得溶液加温至室温, 并搅拌 4h。将 1N HCl (50ml) 加入反应混合物中, 并分离水相, 用 DCM 萃取 (3x20ml)。将合并的有机部分干燥 (MgSO₄), 并真空浓缩, 得到粘稠的琥珀色油状物。经硅胶色谱用 0-100%EtOAc 在异己烷中的溶液洗脱纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.53 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.08 (1H, d), 7.63 (1H, t), 5.38 (1H, t), 3.97 (3H, s), 3.20 (2H, m), 2.48 (2H, t), 1.43 (9H, s)。

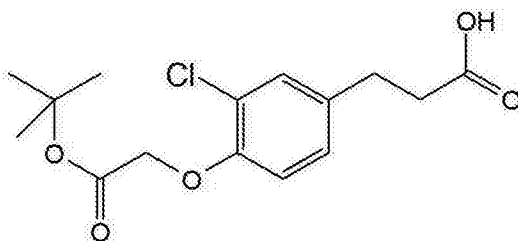
[0437] 步骤 2: 3-(2-叔丁氧基羰基-乙基氨磺酰基)-苯甲酸

[0438] 将 3-(2-叔丁氧基羰基-乙基氨磺酰基)-苯甲酸甲基酯 (步骤 1) (5.0g, 14.56mmol) 和碘化锂 (2.53g, 18.93mmol) 在吡啶 (60ml) 中的溶液回流加热 16h。将反应混合物真空浓缩, 用 DCM (60ml) 稀释, 并倒入 1.5N HCl (60ml) 中。分离水相, 并用 DCM (6x60ml) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO₄), 并真空浓缩。将粗的残余物经 **Isolute®** PE-AX10g 柱子 (阴离子交换柱), 用 MeOH (200ml) 以及随后用 MeOH/AcOH 的 1:1 混合物 (200ml) 洗脱纯化, 得到标题化合物, 为白色晶体; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.63 (1H, s), 8.32 (1H, d), 8.14 (1H, d), 7.68 (1H, t), 5.63 (1H, t), 3.22 (2H, m), 2.51 (2H, t), 1.43 (9H, s)。

[0439] 中间体 B

[0440] 3-(4-叔丁氧基羰基甲氧基-3-氯-苯基)-丙酸

[0441]



[0442] 步骤 1: 3-(3-氯-4-羟基-苯基)-丙酸苄基酯

[0443] 将 3-(4-羟基-苯基)-丙酸苄基酯 (13.36g, 52.1mmol) 在 MeCN (100ml) 中的溶液冷却至 0° C。加入三氯异氰尿酸 (4.00g, 17.2mmol), 并将所得白色混悬液逐步加温至室温, 并搅拌过夜。将反应混合物用水 (200ml) 稀释, 并将该产物萃取入 EtOAc (250ml) 中, 并干燥 (MgSO₄)。经硅胶色谱用 0-20%EtOAc 在异己烷中的溶液洗脱纯化, 得到标题产物; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (1H, s), 7.32 (3H, m), 7.29 (2H, d), 7.18 (1H, d), 6.97 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 5.07 (2H, s), 2.76 (2H, t), 2.64 (2H, t)。LC-MS Rt 1.46 分钟; 313.2 [M+H]⁺, 方法 2minLC_v002。

[0444] 步骤 2: 3-(4-叔丁氧基羰基甲氧基-3-氯-苯基)-丙酸苄基酯

[0445] 将 3-(3-氯-4-羟基-苯基)-丙酸苄基酯 (步骤 1) (5.9g, 20.3mmol) 在 DMF (60ml)

中的溶液用碳酸钾 (5.61g, 40.6mmol) 处理, 随后用溴乙酸叔丁基酯 (4.49ml, 30.4mmol) 处理, 并将该混合物在 60° C 加热过夜。将反应混合物用水 (500ml) 稀释, 并将该产物萃取入 EtOAc (450ml) 中。将有机部分用水 (200ml)、盐水 (200ml) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 并真空除去溶剂, 得到黄色油状物。经硅胶色谱用 0-20%EtOAc 在异己烷中的溶液洗脱纯化, 得到标题产物; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.34 (6H, m), 7.11 (1H, d), 6.89 (1H, d), 5.07 (2H, s), 4.74 (2H, s), 2.81 (2H, t), 2.68 (2H, t), 1.42 (9H, s). LC-MS Rt1.64 分钟; 427.3 [M+Na]⁺, 方法 2minLC_v002。

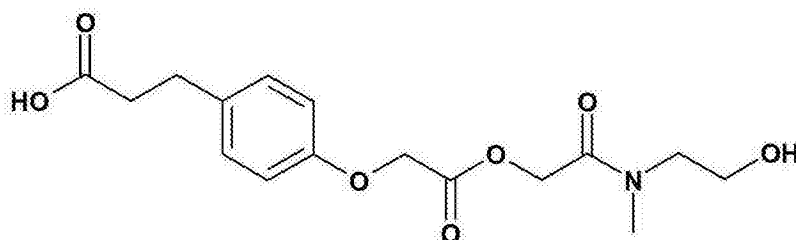
[0446] 步骤 3: 3-(4-叔丁氧基羰基甲氧基-3-氯-苯基)-丙酸

[0447] 在惰性气体中将 3-(4-叔丁氧基羰基甲氧基-3-氯-苯基)-丙酸苄基酯 (步骤 2) (6.35g, 15.7mmol) 在 THF (60ml) 中的溶液加入活性炭上的钯在 THF (35ml) 的混悬液 (10% 重量, 0.84g, 0.78mmol) 中。将所得混合物置于氢气 (0.35 巴) 中 3h。将反应混合物经 **Celite®** (滤材) 过滤, 并用 THF (100ml) 洗涤。将滤液真空浓缩, 得到标题化合物, 为黄色油状物; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.15 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.12 (1H, dd), 6.91 (1H, d), 4.74 (2H, s), 2.75 (2H, t), 2.51 (2H, t), 1.38 (9H, s)。

[0448] 中间体 CA

[0449] 3-(4-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基甲酰基]-甲氧基羰基甲氧基)-苯基)-丙酸

[0450]



[0451] 步骤 1: 3-(4-叔丁氧基羰基甲氧基-苯基)-丙酸苄基酯

[0452] 该化合物是按照与 3-(4-叔丁氧基羰基甲氧基-3-氯-苯基)-丙酸苄基酯 (中间体 B 步骤 2) 类似的方法制备, 将 3-(3-氯-4-羟基-苯基)-丙酸苄基酯用 3-(4-羟基-苯基)-丙酸苄基酯 (市场可获得) 代替。

[0453] 步骤 2: 3-(4-羧基甲氧基-苯基)-丙酸苄基酯

[0454] 将 3-(4-叔丁氧基羰基甲氧基-苯基)-丙酸苄基酯 (步骤 1) (10g, 27mmol) 在 DCM (100ml) 中的溶液用 TFA (20ml) 处理, 并在回流下加热 4h。将所得混合物真空浓缩。将该残余物溶于 DCM 中, 并进一步真空浓缩 4 次, 直至得到粘稠油状的标题化合物。

[0455] 步骤 3: 3-(4-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基甲酰基]-甲氧基羰基甲氧基)-苯基)-丙酸苄基酯

[0456] 将包含 3-(4-羧基甲氧基-苯基)-丙酸苄基酯 (步骤 2) (0.65g, 1.93mmol) 和 2-氯-N-(2-羟基-乙基)-N-甲基-乙酰胺 (0.35g, 2.31mmol) 在 DMF (10ml) 中的溶液和碳酸氢钠 (2.5 当量) 的混合物在室温下搅拌 2 天, 并真空浓缩。将该粗的残余物经硅胶色谱用 0-5%MeOH 在 DCM 中的溶液洗脱纯化, 得到标题产物, 为粘稠油状物。

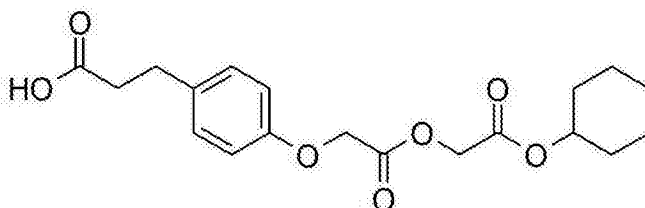
[0457] 步骤 4: 3-(4-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基甲酰基]-甲氧基羰基甲氧基)-苯基)-丙酸

[0458] 将 3-(4-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基甲酰基]-甲氧基羰基甲氧基)-苯基)-丙酸苄基酯(步骤 3)(0.44g, 1.02mmol) 在 MeOH(20ml) 中的溶液用在活性炭上的钯(10%重量, 50mg, 0.047mmol) 处理, 并在氢气中于室温下搅拌 20h。将反应混合物经 **Celite®** (滤材) 过滤, 并用 EtOAc 通过洗涤。将滤液真空浓缩, 并将粗产物经硅胶色谱用 0-10%MeOH 在 DCM 中的溶液洗脱纯化, 得到标题化合物; LC-MS: 340.2 [M+H]⁺

[0459] 中间体 CB

[0460] 3-(4-环己基氧基羰基甲氧基羰基甲氧基-苯基)-丙酸

[0461]



[0462] 该化合物是按照与中间体 CA 类似的方法制备, 将 2-氯-N-(2-羟基-乙基)-N-甲基-乙酰胺(步骤 3) 用氯-乙酸环己基酯代替; LC-MS: 363 [M+H]⁺。

[0463] 中间体 CC

[0464] 3-(4-二甲基氨基甲酰基甲氧基羰基甲氧基-苯基)-丙酸 LE

[0465] 该化合物是按照与中间体 CA 类似的方法制备, 将 2-氯-N-(2-羟基-乙基)-N-甲基-乙酰胺(步骤 3) 用 2-氯-N,N-二甲基乙酰胺代替; LC-MS: 400.2 [M+H]⁺。

[0466] 中间体 D

[0467] 2-羟基-1-(2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)乙酮

[0468] 将 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-酮(0.57g, 5.05mmol) 和 (+/-)-2-(三氟甲基)吡咯烷(1.0g, 7.19mmol) 在 PhMe(20ml) 中的溶液回流加热 16h。将反应混合物倒入 1N HCl(20ml) 和 DCM(20ml) 中。分离水相, 并用 DCM(3x20ml) 萃取, 将合并的有机流分干燥(MgSO₄), 并真空浓缩, 得到标题化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 4.83(1H, m), 4.20(2H, s), 3.5(1H, m), 3.40(1H, m), 3.22(1H, s), 2.21(2H, m), 2.10(2H, m)。

[0469] 中间体 E

[0470] 2-氯-1-(2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)乙酮

[0471] 将 2-(三氟甲基)吡咯烷(500mg, 3.59mmol) 在 DCM(10ml) 中的溶液用氯乙酰氯(0.31ml, 3.77mmol) 处理, 并在室温下搅拌 1h。将所得混合物真空浓缩, 得到标题化合物, 为黄色油状物, 其不经进一步纯化直接使用; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 4.84(1H, m), 4.11(2H, s), 3.71(2H, m), 2.23(2H, m), 2.07(2H, m)。

[0472] 中间体 F

[0473] 3-[3-(2-乙氧基羰基-乙基)-脲基]-苯甲酸

[0474] 将 3-氨基苯甲酸(5.0g, 36.5mmol) 在 THF(250ml)/DCM(250ml) 中的溶液冷却至 0°C, 并用三光气(3.79g, 12.76mmol)、TEA(12.70ml, 91mmol) 处理。5min 后, 加入 β-丙氨酸乙酯盐酸化物(11.20g, 72.9mmol) 和 TEA(12.70ml, 91.00mmol) 在 THF(10ml)/DCM(10ml) 中的混悬液, 并将所得混合物加温至室温, 搅拌过夜。将反应混合物用 DCM(100ml) 稀释, 并通过加入饱和 NaHCO₃ 水溶液将 pH 调至 8。将该混合物用水萃取(2x250ml)。通过加入

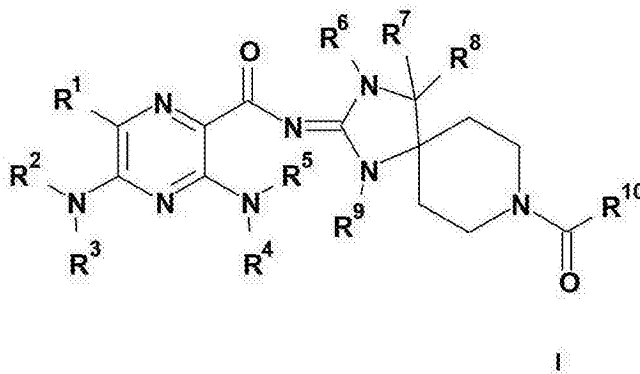
2N HCl 将合并的水萃取物酸化至 pH1, 用 DCM 萃取, 并将合并的有机部分用盐水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 真空浓缩, 得到标题产物, 为灰白色固体; LC-MS Rt0.84 分钟; $281.2[M+H]^+$, 方法 2minLC_v003。

[0475] 根据上文, 应当理解, 尽管本文出于解释说明的目的已经描述了本发明的具体实施方案, 但仍可以在不偏离本发明的主旨和范围的条件下做出多种修改。因此, 除了所附权利要求书以外, 本发明并不限于此。

[0476] 实施方案 / 法律条款

[0477] 实施方案 1. 式 I 的化合物, 或其可药用盐或溶剂化物:

[0478]



[0479] 其中,

[0480] R^1 是 H、卤素、 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -卤代烷基、 C_1-C_8 -卤代烷氧基、 C_3-C_{15} -碳环基、硝基、氰基、 C_6-C_{15} -元芳香碳环基, 或被 C_6-C_{15} -元芳香碳环基取代的 C_1-C_8 -烷基;

[0481] R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基;

[0482] R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自 H; SO_2R^{16} ; 芳基, 其任选被一个或多个 Z 基团取代; C_3-C_{10} 碳环基, 其任选被一个或多个 Z 基团取代; C_3-C_{14} 杂环基, 其任选被一个或多个 Z 基团取代; C_1-C_8 烷基, 其任选被下述基团取代: 任选被一个或多个 Z 基团取代的芳基、任选被一个或多个 Z 基团取代的 C_3-C_{10} 碳环基、或任选被一个或多个 Z 基团取代的 C_3-C_{14} 杂环基;

[0483] R^{10} 通过式 2 来表示:

[0484] $-(C_0-C_3\text{亚烷基})-B-X-(CR^{11a}R^{12a})_m-(CR^{11b}R^{12b})_n-(CR^{11c}R^{12c})_p-C(O)OR^{13}$,

[0485] 其中所述亚烷基任选被一个或多个 Z 基团取代;

[0486] B 是芳基, 其任选被一个或多个 Z 基团取代;

[0487] X 是选自键、 $-NR^{15}(SO_2)-$ 、 $-(SO_2)NR^{15}-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-NR^{15}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{15}-$ 、 $-NR^{15}C(O)NR^{17}-$ 、 $-NR^{15}C(O)O-$ 、 $-NR^{15}-$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)$ 、O 和 S;

[0488] R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 和 R^{12c} 各自独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基; 或

[0489] R^{11a} 和 R^{12a} 与它们所连接的碳原子一起形成 3-8 元环烷基; 或

[0490] R^{11b} 和 R^{12b} 与它们所连接的碳原子一起形成 3-8 元环烷基; 或

[0491] R^{11c} 和 R^{12c} 与它们所连接的碳原子一起形成 3-8 元环烷基;

[0492] R^{13} 是选自 $(C_1-C_3\text{烷基})-C(O)NR^{22}R^{23}$; $(C_1-C_3\text{烷基})-C(O)OR^{23}$; 和 $(C_1-C_3\text{烷基})-NR^{23}C(O)R^{22}$

[0493] R^{15} 和 R^{17} 各自独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基;

[0494] R^{16} 是选自 C_1-C_8 烷基、芳基和 3-14 元杂环基, 该杂环基包含一个或多个选自 N、O

和 S 的杂原子；

[0495] Z 独立地选自 -OH、芳基、-O-芳基、 C_7-C_{14} 芳烷基、-O- C_7-C_{14} 芳烷基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-NR^{19}(SO_2)R^{21}$ 、 $-(SO_2)NR^{19}R^{21}$ 、 $-(SO_2)R^{20}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)NR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{19}C(O)NR^{20}R^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)OR^{20}$ 、 $-NR^{19}R^{21}$ 、 $C(O)OR^{19}$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 SR^{19} 、 $-OR^{19}$ 、氧代、CN、 NO_2 和卤素，其中所述烷基、烷氧基、芳烷基和芳基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：OH、卤素、 C_1-C_4 卤代烷基和 C_1-C_4 烷氧基；

[0496] R^{18} 、 R^{20} 和 R^{22} 各自独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基；

[0497] R^{19} 、 R^{21} 和 R^{23} 各自独立地选自 H； C_1-C_8 烷基； C_3-C_8 环烷基； C_1-C_4 烷氧基- C_1-C_4 烷基； $(C_0-C_4$ 烷基)-芳基，其任选地被一个或多个选自以下的基团取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基和卤素； $(C_0-C_4$ 烷基)-3 至 14 元杂环基，该杂环基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子，任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、氧代、 C_1-C_6 烷基和 $-C(O)C_1-C_6$ 烷基； $-(C_0-C_4$ 烷基)-O-芳基，任选地被一个或多个选自以下的基团取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基和卤素；和 $(C_0-C_4$ 烷基)-O-3 至 14 元杂环基，该杂环基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子，任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、 C_1-C_6 烷基和 $-C(O)C_1-C_6$ 烷基；其中所述的烷基任选地被一个或多个卤素原子、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_1-C_6$ 烷基或 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基)₂取代；或者

[0498] R^{19} 和 R^{20} 与它们所连接的氮原子一起形成 5-10 元杂环基，该杂环基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的其它杂原子，该杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：OH；卤素；芳基；5-10 元杂环基，其包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子； $-S(O)_2$ -芳基； $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基； C_1-C_6 烷基，其任选地被一个或多个卤素原子取代； C_1-C_6 烷氧基，其任选地被一个或多个 OH 基团或 C_1-C_4 烷氧基取代；以及 $C(O)OC_1-C_6$ 烷基，其中所述芳基和杂环取代基自身任选地被 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代；或者

[0499] R^{19} 和 R^{21} 与它们所连接的氮原子一起形成 5-10 元杂环基，该杂环基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的其它杂原子，该杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：OH；卤素；芳基；5-10 元杂环基，其包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子； $-S(O)_2$ -芳基； $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基； C_1-C_6 烷基，其任选地被一个或多个卤素原子取代； C_1-C_6 烷氧基，其任选地被一个或多个 OH 基团或 C_1-C_4 烷氧基取代；以及 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基，其中所述芳基和杂环取代基自身任选地被 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代；或者

[0500] R^{18} 和 R^{20} 与它们所连接的氮原子一起形成 5-10 元杂环基，该杂环基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的其它杂原子，该杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：OH；卤素；芳基；5-10 元杂环基，其包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子； $-S(O)_2$ -芳基； $-S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基； C_1-C_6 烷基，其任选地被一个或多个卤素原子取代； C_1-C_6 烷氧基，其任选地被一个或多个 OH 基团或 C_1-C_4 烷氧基取代；以及 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基，其中所述芳基和杂环取代基自身任选地被 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代；或者

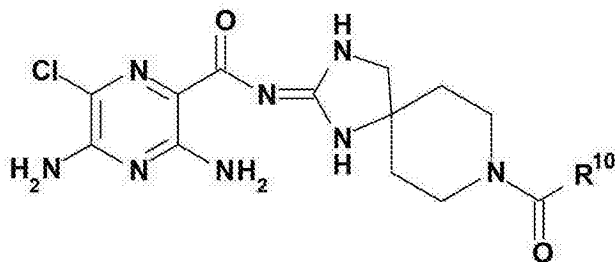
[0501] R^{22} 和 R^{23} 与它们所连接的原子一起形成 5-10 元杂环基，该杂环基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的其它杂原子，该杂环基任选地被一个或多个 Z 基团取代；

[0502] m 是 0、1、2 或 3；

[0503] n 是 0、1、2 或 3；

[0504] p 是 0、1、2 或 3；

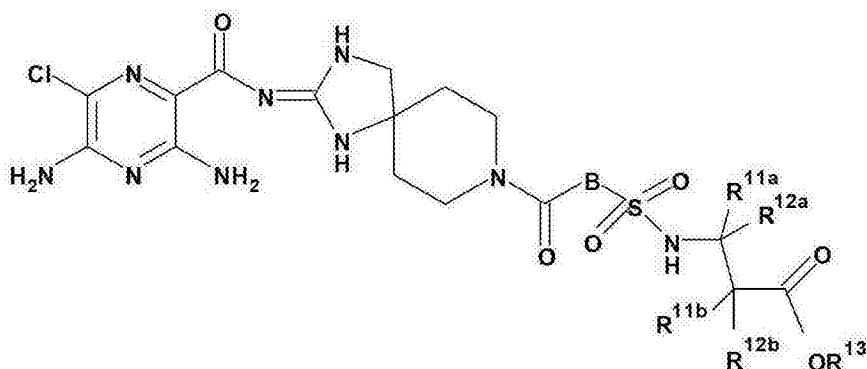
- [0505] 其中 m、n 或 p 中至少一个不是 0。
- [0506] 实施方案 2. 如实施方案 1 所述的化合物, 其中 R¹ 是卤素。
- [0507] 实施方案 3. 如实施方案 1 或 2 所述的化合物, 其中 R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 是 H。
- [0508] 实施方案 4. 如上述权利要求中任一项所述的化合物, 其中 R⁶、R⁷、R⁸ 和 R⁹ 是 H。
- [0509] 实施方案 5. 如上述权利要求中任一项所述的化合物, 其中 B 是苯基, 其任选地被卤素取代。
- [0510] 实施方案 6. 如上述权利要求中任一项所述的化合物, 其中 X 是选自 -(SO₂)NR¹⁵-、-NR¹⁵C(O)NR¹⁷- 和 O。
- [0511] 实施方案 7. 如上述权利要求中任一项所述的化合物, 其中 R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{12a}、R^{12b} 和 R^{12c} 各自独立地选自 H 和 C₁-C₃ 烷基; 或者
- [0512] R^{11a} 和 R^{12a} 与它们所连接的碳原子一起形成 3, 4- 或 5- 元环烷基基团; 或
- [0513] R^{11b} 和 R^{12b} 与它们所连接的碳原子一起形成 3, 4- 或 5- 元环烷基基团; 或
- [0514] R^{11c} 和 R^{12c} 与它们所连接的碳原子一起形成 3, 4- 或 5- 元环烷基基团。
- [0515] 实施方案 8. 如上述权利要求中任一项所述的化合物, 其中 m、n 和 p 之和是 1、2 或 3。
- [0516] 实施方案 9. 如上述权利要求中任一项所述的化合物, 其中 R¹³ 是选自 (C₁ 烷基)-C(O)NR²²R²³; (C₁ 烷基)-C(O)OR²³; 和 (C₂ 烷基)-NR²³C(O)R²²
- [0517] 实施方案 10. 如上述权利要求中任一项所述的化合物, 其中 R¹³ 是选自 (C₁-C₃ 烷基)-C(O)NR²²R²³ 和 (C₁-C₃ 烷基)-C(O)OR²³; 且其中
- [0518] R²² 是选自 H 和 C₁-C₃ 烷基;
- [0519] R²³ 是选自 H; C₁-C₈ 烷基; C₃-C₈ 环烷基; C₁-C₄ 烷氧基-C₁-C₄ 烷基; (C₀-C₄ 烷基)-芳基, 其任选被一个或多个选自以下的基团取代: C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基和卤素; (C₀-C₄ 烷基)-3 至 14 元杂环基, 该杂环基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子, 任选被一个或多个选自以下的基团取代: 卤素、氧代、C₁-C₆ 烷基和 C(O)C₁-C₆ 烷基; (C₀-C₄ 烷基)-O-芳基, 任选被一个或多个选自以下的基团取代: C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基和卤素; 以及 (C₀-C₄ 烷基)-O-3 至 14 元杂环基, 该杂环基包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子, 其任选被一个或多个选自以下的基团取代: 卤素、C₁-C₆ 烷基和 C(O)C₁-C₆ 烷基; 其中所述烷基基团任选地被一个或多个卤素原子、羟基、C₁-C₄ 烷氧基、C(O)NH₂、C(O)NHC₁-C₆ 烷基或 C(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂ 取代; 或者
- [0520] R²² 和 R²³ 与它们所连接的氮原子一起形成 5- 至 7- 元杂环烷基基团, 该杂环烷基基团包含一个或多个选自 N、O 和 S 的其它杂原子, 该杂环烷基基团任选被一个或多个 Z 基团取代。
- [0521] 实施方案 11. 如实施方案 1-9 中任一项所述的化合物, 其中 R¹³ 是 (C₁-C₃ 烷基)-NR²³C(O)R²², 且其中 R²² 和 R²³ 与它们所连接的原子一起形成被氧取代的 5- 至 7- 元杂环烷基基团, 该杂环烷基基团包含一个或多个选自 N、O 和 S 的其它杂原子, 该杂环烷基基团任选地进一步被一个或多个 Z 基团取代。
- [0522] 实施方案 12. 如上述权利要求中任一项所述的化合物, 其是式 Ia 化合物或其可药用盐或溶剂化物,
- [0523]

**Ia**

[0524] 其中 R^{10} 如上述权利要求中任一项所定义。

[0525] 实施方案 13. 如上述实施方案中任一项所述的化合物, 其是式 Ib 化合物或其可药用盐,

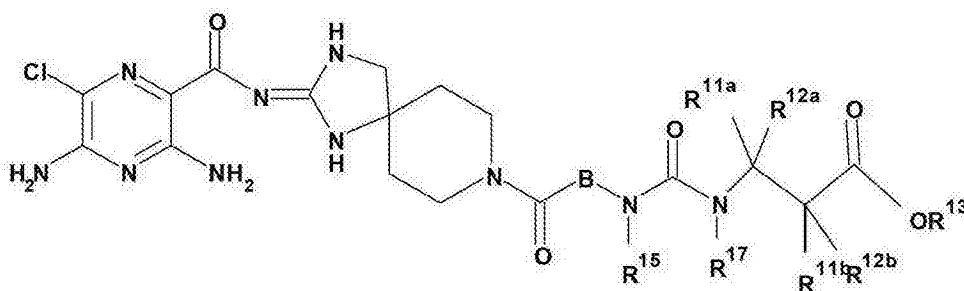
[0526]

**Ib**

[0527] 其中, B、 R^{11a} 、 R^{12a} 、 R^{11b} 、 R^{12b} 和 R^{13} 如上文任何地方关于式 I 化合物所定义。

[0528] 实施方案 14. 如实施方案 1-12 中所述的化合物, 其是式 Ic 化合物或其可药用盐或溶剂化物,

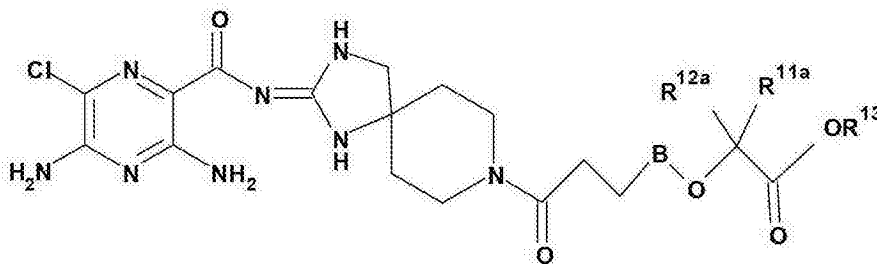
[0529]

**Ic**

[0530] 其中 B、 R^{11a} 、 R^{12a} 、 R^{11b} 、 R^{12b} 、 R^{13} 和 R^{15} 和 R^{17} 如上文任何地方关于式 I 化合物所定义。

[0531] 实施方案 15. 如实施方案 1-12 中所述的化合物, 其是式 I 化合物或其可药用盐或溶剂化物,

[0532]



Id

[0533] 其中 B、 R^{11a} 、 R^{12a} 和 R^{13} 如上文任何地方关于式 I 化合物所定义。

[0534] 实施方案 16. 如实施方案 1 所述的化合物, 选自:

[0535] 3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯;

[0536] [4-(3-{2-[(Z)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基甲酰基]-甲基酯;

[0537] [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸环己基氧基羰基甲基酯;

[0538] 3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸环己基氧基羰基甲基酯;

[0539] [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二甲基氨基甲酰基甲基酯;

[0540] [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯;

[0541] [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸叔丁氧基羰基甲基酯;

[0542] [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸苄基氧基羰基甲基酯;

[0543] [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二乙基氨基甲酰基甲基酯;

[0544] [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸 2-氧代-2-哌啶-1-基-乙基酯;

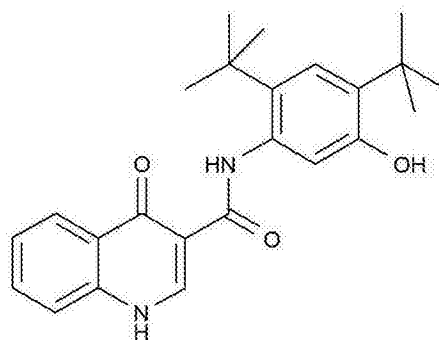
[0545] [2-氯-4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯;

[0546] 3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸 2-氧代-2-(2-三氟甲基-吡咯烷-1-基)-乙基酯;

[0547] [2-氯-4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸 2-(2-氧代-哌啶-1-基)-乙基酯;

[0548] [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺

- [4.5] 癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸 2-吗啉-4-基-2-氧代-乙基酯；
- [0549] 1-[(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-甲基]-环丁烷甲酸二丙基氨基甲酰基甲基酯；
- [0550] 3-[3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯基)-脲基]-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯；和
- [0551] 1-[(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-甲基]-环丁烷甲酸 2-氧代-2-(2-三氟甲基-吡咯烷-1-基)-乙基酯；
- [0552] 或其可药用盐或溶剂化物。
- [0553] 实施方案 17. 如实施方案 16 所述的化合物,选自：
- [0554] 3-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基}-苯磺酰基氨基)-丙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯；
- [0555] [4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯；和
- [0556] [2-氯-4-(3-{2-[(E)-3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基亚氨基]-1,3,8-三氮杂-螺[4.5]癸-8-基}-3-氧代-丙基)-苯氧基]-乙酸二丙基氨基甲酰基甲基酯；
- [0557] 或其可药用盐或溶剂化物。
- [0558] 实施方案 18. 药物组合物,包含：
- [0559] 如实施方案 1-16 中任一项所述的化合物和
- [0560] 一种或多种可药用赋形剂、稀释剂和 / 或载体。
- [0561] 实施方案 19. 如实施方案 18 所述的药物组合物,包含：
- [0562] 一种或多种其它治疗药物。
- [0563] 实施方案 20. 如权利要求 15 所述的药物组合物,其包含第二种药物,其中第二种药物是下式的 CFTR 增强剂
- [0564]



- [0565] 实施方案 21. 如实施方案 1-17 中所述的化合物,其用于治疗或预防由上皮钠通道阻断所介导的疾病或病症。
- [0566] 实施方案 22. 如实施方案 21 所述的化合物,其中所述疾病或病症是囊性纤维化或 COPD。
- [0567] 实施方案 23. 如实施方案 22 所述的化合物,其中所述疾病或病症是囊性纤维化。
- [0568] 实施方案 24. 如实施方案 1-17 中任一项所述的化合物在制备用于预防或治疗由

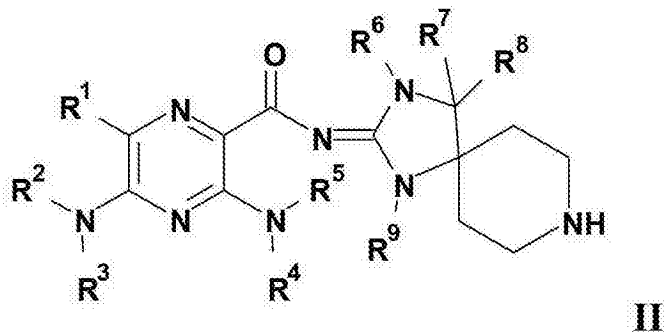
上皮钠通道阻断所介导的疾病或病症的药物中的用途。

[0569] 实施方案 25. 用于预防或治疗由上皮钠通道阻断所介导的疾病或病症的方法, 其中向需要此种治疗的患者施用有效量的如实施方案 1-17 中任一项所述的化合物。

[0570] 实施方案 26. 制备式 I 化合物或其可药用盐或溶剂化物的方法, 包括以下步骤:

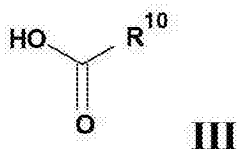
[0571] (a). 将式 II 化合物

[0572]



[0573] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如实施方案 1-9 中任一项所定义, 与式 III 化合物,

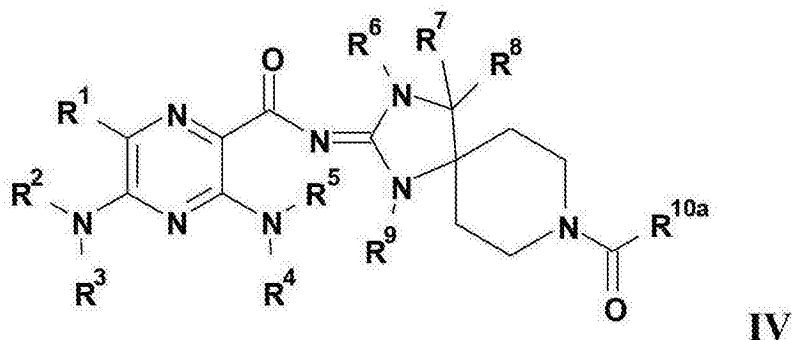
[0574]



[0575] 在用于酸-胺偶联的常规反应条件下反应, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 如实施方案 1-9 中任一项所定义; 或者

[0576] (b) 将式 IV 化合物

[0577]



[0578] 与式 V 的化合物 R^{13} -L 在常规反应条件下反应,

[0579] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{13} 如任何实施方案所定义; R^{10a} 是 $-(C_0-C_3\text{亚烷基})-B-X-(CR^{11a}R^{12a})_m-(CR^{11b}R^{12b})_n-(CR^{11c}R^{12c})_p-C(O)OH$, 其中 B、X、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{12c} 、m、n 和 p 如权利要求 1-9 中任一项所定义; 且 L 是离去基团。