(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115956077 A
(43)申请公布日 2023.04.11

(21)申请号 202180050343.7
(22)申请日 2021.08.18
(30)优先权数据
63/067,389 2020.08.19 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.02.15
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/046475 2021.08.18
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/040293 EN 2022.02.24
(71)申请人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 刘春健 A·雷古尔罗-伦
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)

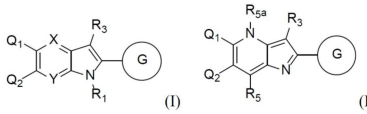
权利要求书9页 说明书68页

(54)发明名称

可做为TLR9抑制剂的经取代杂芳基化合物

(57)摘要

本发明公开式(I)及(II)的化合物：

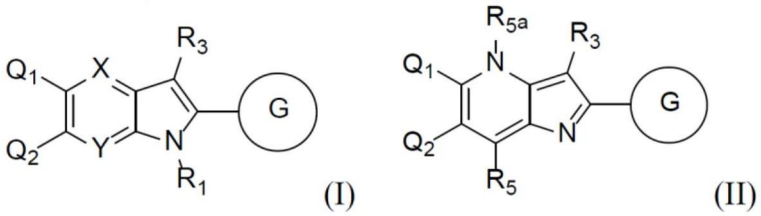

(I)

(II)

或其盐，其中X、Y、Q_1、Q_2、G、R_1及R_3在本文中定义。亦公开使用此类化合物作为TLR9抑制剂的方法及包含此类化合物的药物组合物。这些化合物适用于治疗、预防或减缓纤维化疾病。

CN 115956077 A

1.一种式(I)或式(II)的化合物：



(I)　　(II)

或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中：

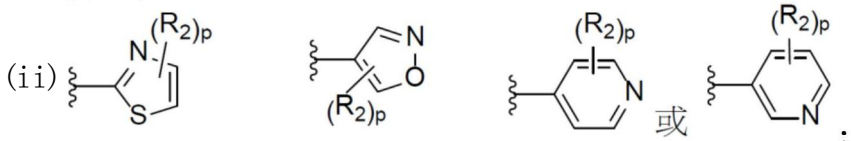
X及Y中之一者为N，且X及Y中的另一者为CR_5；

Q_1及Q_2中之一者为A，且Q_1及Q_2中的另一者为R_5；

G为：

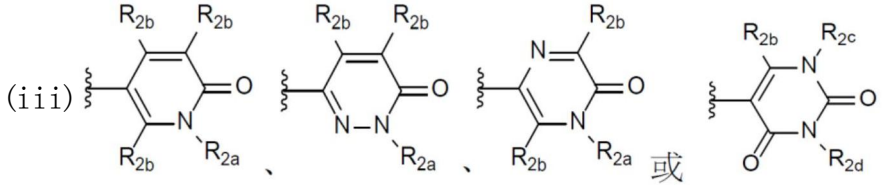
(i)经1至3个独立地选自以下的取代基取代的苯基：F、Cl、Br、-CN、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、C_{3-4}环烷基、-C(O)NR_yR_y、-S(O)$_2CH_3$、-S(O)$_2$(苯基)、-S(O)$_2$(环丙基)、-S(O)$_2NR_xR_x$及-S(O)(NH)NR_xR_x；

(ii)



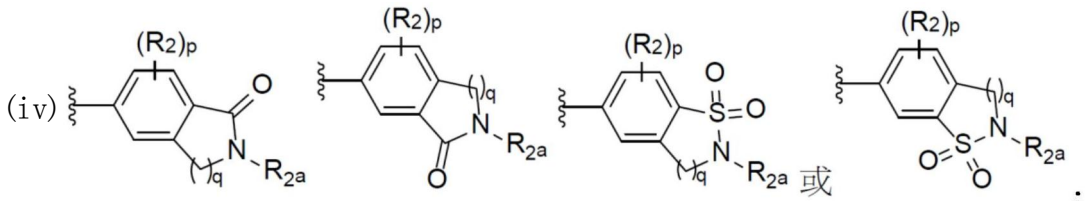
；

(iii)



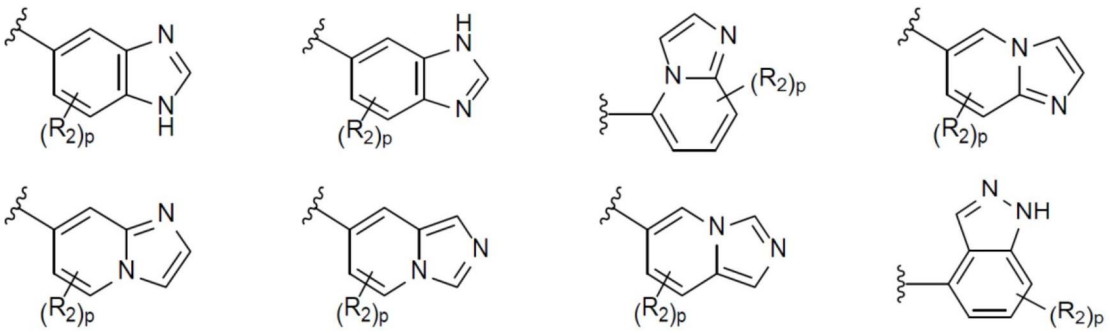
；

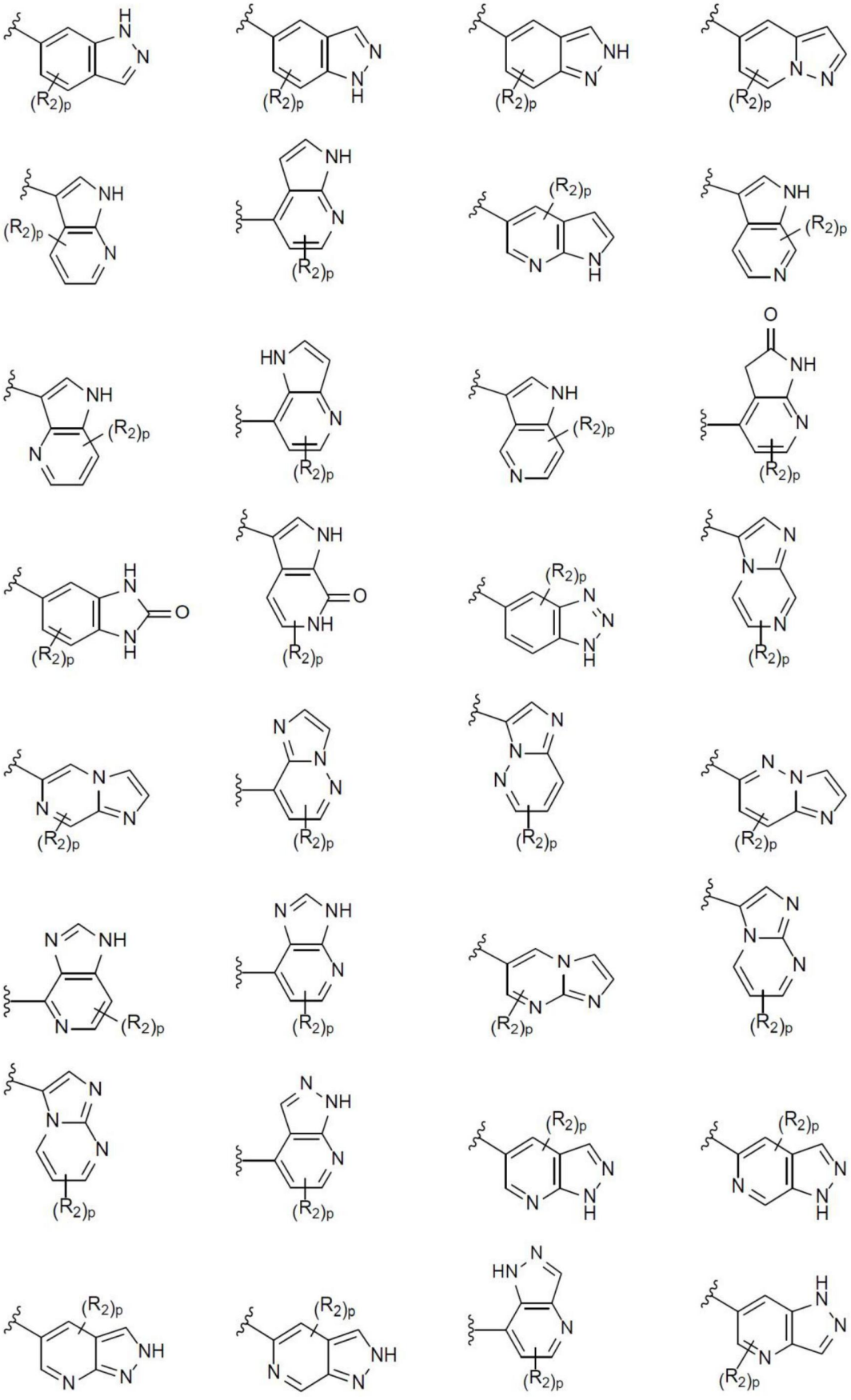
(iv)

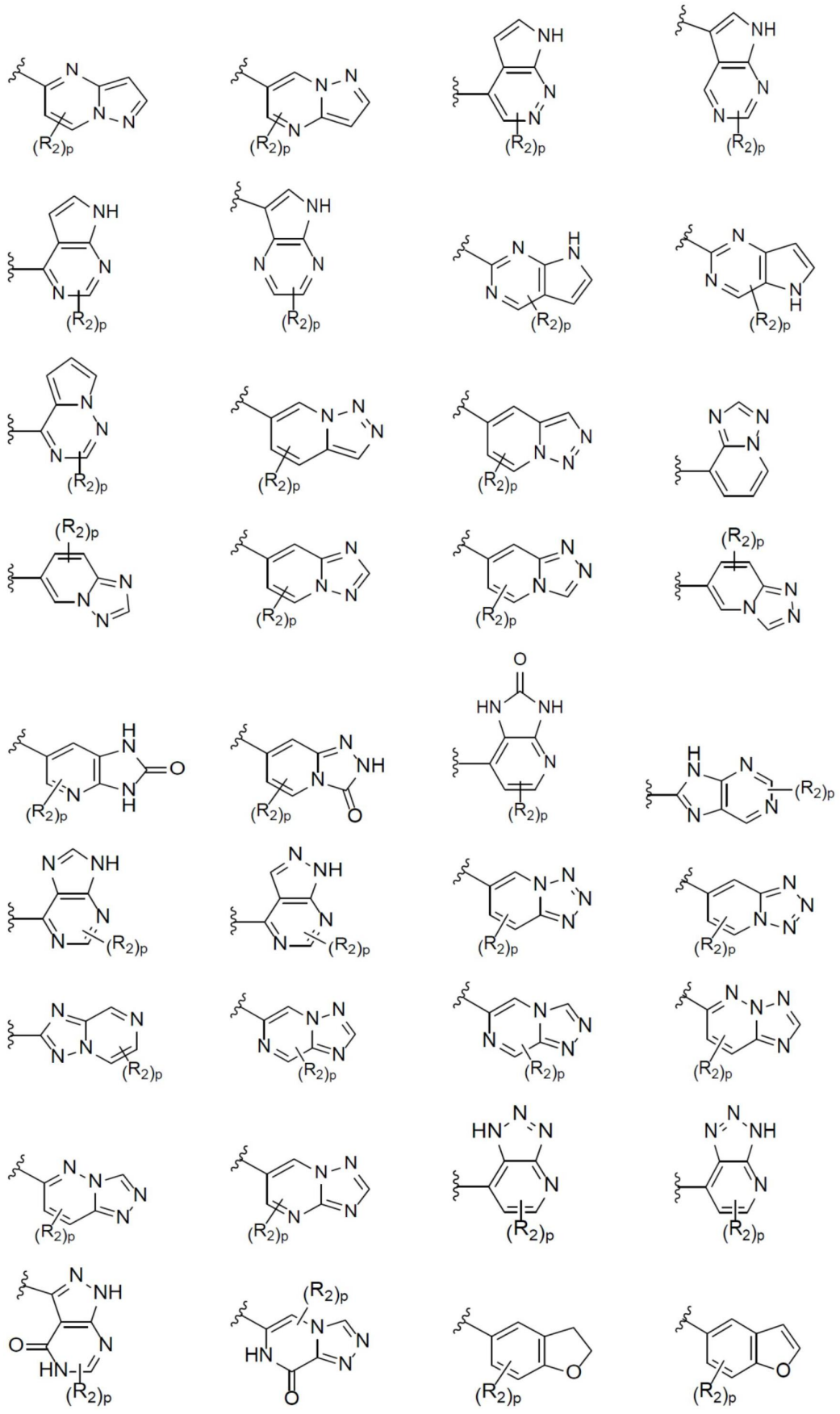


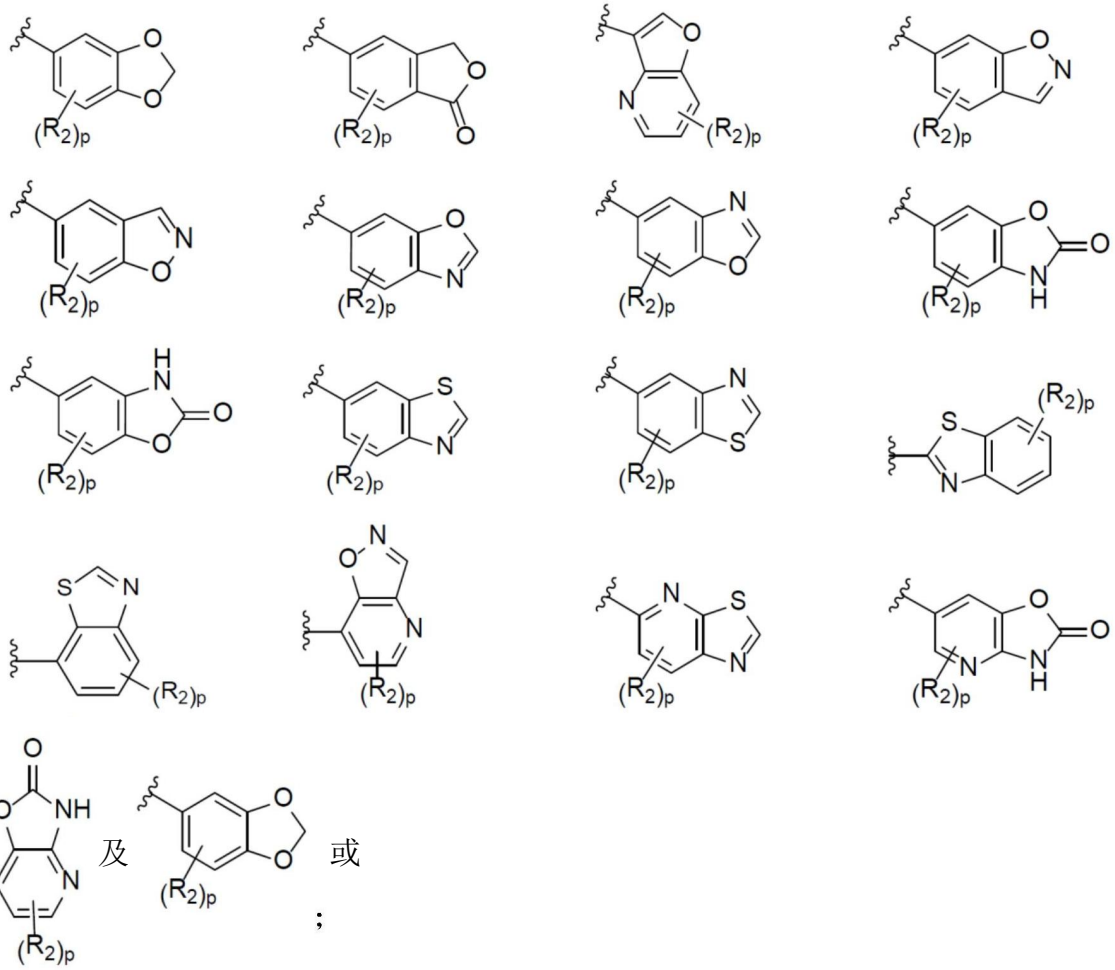
；

(v)选自以下的9元杂环：



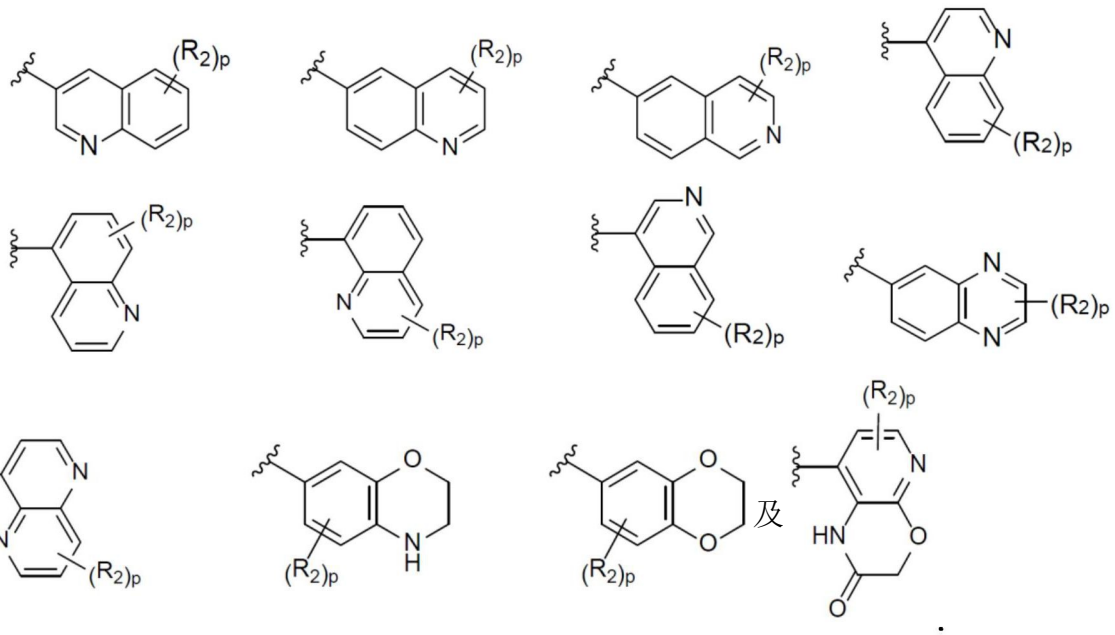






及 或 ；

(vi)选自以下的10元杂环：



；

A为哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、6-氮杂双环[3.2.1]辛烷基或氮杂双环[3.2.1]辛烷基，各自经-L-R_4及零至1个R_{4b}取代；

L为键、-CR_xR_x-或-C(O)$(CR_xR_x)_{0-2}$-；

R_1为氢、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基或C_{3-4}环烷基；

各R_2独立地为卤基、-CN、-OH、$-NO_2$、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氨基烷基、$-O(CH_2)_{1-2}OH$、$-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、$-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3}$烷基)、$-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$、$-C(O)O(C_{1-3}$烷基)、$-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$、$-C(O)NR_x(C_{1-5}$羟烷基)、$-C(O)NR_x(C_{2-6}$烷氧基烷基)、$-C(O)NR_x(C_{3-6}$环烷基)、$-NR_yR_y$、$-NR_y(C_{1-3}$氟烷基)、$-NR_y(C_{1-4}$羟烷基)、$-NR_xCH_2$(苯基)、$-NR_xS(O)_2(C_{3-6}$环烷基)、$-NR_xC(O)(C_{1-3}$烷基)、$-NR_xCH_2(C_{3-6}$环烷基)、$-S(O)_2(C_{1-3}$烷基)、$-S(O)_2N(C_{1-3}$烷基)$_2$、$-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$环烷基)、$-(CH_2)_{0-2}$(苯基)、吗啉基、二氧硫代吗啉基、二甲基吡唑基、甲基哌啶基、甲基哌嗪基、氨基-噁二唑基、咪唑基、三唑基或-C(O)(噻唑基)；

R_{2a}为C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-3}氨基烷基、$-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$烷基)、C_{3-6}环烷基、$-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$、$-CH_2(C_{3-6}$环烷基)、$-CH_2$(苯基)、四氢呋喃基、四氢吡喃基或苯基；

各R_{2b}独立地为氢、卤基、-CN、$-NR_xR_x$、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氟烷氧基、$-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$烷基)、$-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_xR_x$、$-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}$环烷基)、$-C(O)O(C_{1-3}$烷基)、$-C(O)NR_x(C_{1-3}$烷基)、$-CR_x=CR_xR_x$或$-CR_x=CH(C_{3-6}$环烷基)；

R_{2c}为R_{2a}或R_{2b}；

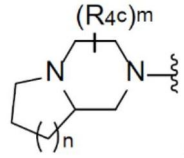
R_{2d}为R_{2a}或R_{2b}；限制条件为R_{2c}及R_{2d}中之一者为R_{2a}，且R_{2c}及R_{2d}中的另一者为R_{2b}；

R_3为氢、F、Cl、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基或C_{3-4}环烷基；

R_4为：

(i)$-N(CH_3)_2$；

(ii)吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、氮杂螺[3.3]庚烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基或二氮杂双环[3.2.1]辛烷基，各自经零至3个R_{4a}及零至2个$-CH_3$取代；或

(iii) 

；

各R_{4a}独立地为-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-6}环烷基、$-CH_2(C_{3-6}$环烷基)、$-C(O)(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)(C_{3-6}$环烷基)、$-C(O)$(苯基)、$-C(O)CH_2(C_{3-6}$环烷基)、$-C(O)CH_2$(苯基)或$-C(O)O(C_{1-4}$烷基)；

R_{4b}为F、Cl或$-CH_3$；

各R_{4c}独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、$-CH_2(C_{3-6}$环烷基)、$-C(O)(C_{1-4}$烷基)、$-C(O)$(苯基)、$-C(O)CH_2$(苯基)、$-C(O)OCH_2CH_3$或C_{3-6}环烷基；

各R_5独立地为氢、F、Cl、C_{1-2}烷基、C_{1-2}氟烷基或环丙基；

R_{5a}为氢、C_{1-2}烷基、C_{1-2}氟烷基或环丙基；

各R_x独立地为氢或$-CH_3$；

各R_y独立地为氢或C_{1-6}烷基；

m为零、1或2；

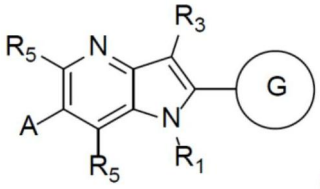
n为零、1或2；

p为零、1、2、3或4；且

q为1或2。

2.根据权利要求1的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中X为N且Y为CR_5。

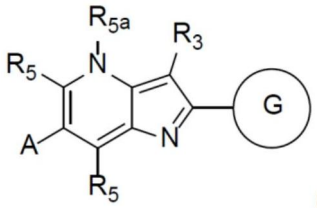
3.根据权利要求1的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其具有式(Ia-2)的结构：



(Ia-2)。

4.根据权利要求1的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中X为CR_5且Y为N。

5.根据权利要求1的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其具有式(IIb)的结构：



(IIb)。

6.根据权利要求1至4中任一项的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中：

R_1为氢或$-CH_3$；

各R_5为氢；

G为经1至2个独立地选自以下的取代基取代的苯基：F、-CN、$-OCH_3$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2$(环丙基)或$-S(O)_2N(CH_3)_2$；

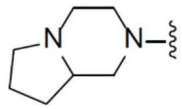
A为哌啶基、苯基或吡啶基，各自经$-L-R_4$取代；

L为键、$-CH_2-$或-C(O)-；

R_3为氢；

R_4为：

(i)哌啶基、哌嗪基、吡啶基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基或二氮杂双环[3.2.1]辛烷基，各自经零至1个R_{4a}及零至2个$-CH_3$取代；或

(ii)  ；

R_{4a}为$-OH$、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$、$-CH_2$(环丙基)或环丙基；且

各R_5为氢或$-CH_3$。

7.根据权利要求1的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中该化合物为：

2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-

b]吡啶(1)；

6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(2)；

1-(4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(4)；

(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮(5)；

6-(4-(4-异丁基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(6)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7)；

6-(4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(8)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(9)；

2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(10)；

6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(11)；

4-(4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁-2-醇(12)；

2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-6-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(13)；

6-(4-(4-异丁基哌嗪-1-基)苯基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(14)；

2-甲基-1-(4-(4-(1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯基)哌嗪-1-基)丙-2-醇(15)；

2-甲基-4-(4-(4-(1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯基)哌嗪-1-基)丁-2-醇(16)或

6-(4-(4-异丁基哌嗪-1-基)苯基)-4-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4H-吡咯并[3,2-b]吡啶(18)；

6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(19)；

1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-6-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(20)；

2-甲基-1-(4-(4-(1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯甲基)哌嗪-1-基)丙-2-醇(21)；

4-甲基-1-(4-(1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯甲基)哌啶-4-醇(22)；

6-(4-((4-异丙基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(23)；

N,N-二甲基-1-(4-(1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯甲基)哌啶-4-胺(24)；

6-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(25)；

6-(4-(8-异丙基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(26)；

6-(4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(27)；

(R)-6-(4-(4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(28)；

(S)-6-(4-(4-异丙基-3-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(29)；

(S)-6-(4-(4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(30)；

6-(4-((2S,6S)-4-异丙基-2,6-二甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(31)；

(R)-6-(4-(4-异丙基-3-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(32)；

6-(4-((2R,6S)-4-异丙基-2,6-二甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(33)；

6-(4-((3S,5R)-4-异丙基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(34)；

6-(4-((3R,5R)-4-异丙基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(35)；

6-(1-((1R,5S)-8-异丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(36)；

2-(4-环丙基磺酰基苯基)-1-甲基-6-[1-[外消旋-(1S,5R)-8-异丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-4-哌啶基]吡咯并[3,2-b]吡啶(37)；

4-[6-[4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基]-1-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]-2-甲氧基-苯甲腈(38)；

5-(6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲氧基苯甲腈(39)；

3-(6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(40)；

2-(2-氟-4-(甲基磺酰基)苯基)-6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(41)；

2-(2-氟-4-(甲基磺酰基)苯基)-6-(4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基)-1-

甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(42)；

2-(2-氟-4-(甲基磺酰基)苯基)-6-(4-(8-异丙基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(43)；

3-(6-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺(44)；或

6-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-4-(甲基磺酰基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(45)。

8.根据权利要求1的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中该化合物为：

6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-4-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4H-吡咯并[3,2-b]吡啶(3)；或

6-(4-(4-异丁基哌嗪-1-基)苯基)-4-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4H-吡咯并[3,2-b]吡啶(17)。

9.一种药物组合物，其包含一种或多种根据权利要求1至7中任一项的化合物，及药学上可接受的载剂或稀释剂。

10.一种药物组合物，其包含一种或多种根据权利要求1至8中任一项的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐；及药学上可接受的载剂。

11.根据权利要求1至8中任一项的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐，其用于治疗病理性纤维化。

12.根据权利要求10所用的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐，其中该病理性纤维化为肝纤维化、肾纤维化、胆纤维化或胰纤维化。

13.根据权利要求1至8中任一项的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐，其用于治疗非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、慢性肾病、糖尿病性肾病、原发性硬化性胆管炎(PSC)或原发性胆汁性肝硬化症(PBC)。

14.根据权利要求1至8中任一项的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或药学上可接受的盐，其用于治疗特发性肺纤维化(IPF)。

可做为TLR9抑制剂的经取代杂芳基化合物

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请案主张2020年8月19日申请的美国临时申请案第63/067,389号的权益,该申请案全文并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明大体上涉及适用作Toll样受体9(TLR9)信号传导的抑制剂的经取代杂芳基化合物。本文提供经取代杂芳基化合物、包含此类化合物的组合物及其使用方法。本发明进一步涉及含有根据本发明的至少一种化合物的药物组合物,该药物组合物可用于治疗与TLR9调节相关的病况,诸如炎性及自体免疫疾病;及抑制哺乳动物的TLR9活性的方法。

背景技术

[0004] Toll样受体(TLR)为能够在识别病原相关分子模式(PAMP)或微生物相关分子模式(MAMP)后引发发炎反应的跨膜蛋白。已鉴别出总共10种人类TLR,且所述人类TLR可位于细胞表面或就TLR7、TLR8及TLR9而言位于内溶酶体中。TLR9识别含有通常发现于细菌及粒线体DNA(mtDNA)中的胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG)模体的未甲基化单股DNA。TLR9可通过经由MyD88依赖性信号传导路径促进发炎,最终介导IL-6、IFN-α、IL-1β及TNF-α以及其他细胞因子的活化而促进纤维生成。(Barton GM、Kagan JC(2009)Nat.Rev.Immunol.9(8),535-42;Li X、Jiang S、Tapping RI(2010)Cytokine 49(1),1-9)。

[0005] 特发性肺纤维化(IPF)快速进展者的肺活体组织切片中的TLR9含量比健康或稳定IPF进展者高(Sci.Transl.Med.2010,2(57):57ra82)。近期已将TLR9的配体循环mtDNA鉴别为基于机制的IPF预后生物标记(Am J.Resp.and Crit.Care Med.2017,196(12),1502)。另外,已观察到,TLR9在人类及鼠类非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)中上调(Clin.Sci.2017,131(16),2145),而肝细胞粒线体DNA经由TLR9的活化而造成NASH(J.Clin.Inv.2016,126(3),859)。因此,预测TLR9的抑制剂/拮抗剂具有作为治疗纤维化疾病的新颖治疗剂的功效。

[0006] 已认识到TLR9抑制是一种治疗纤维化疾病的潜在途径,所述纤维化疾病包括特发性肺纤维化(Trujillo等人Sci.Transl.Med.2010,2(57):57ra82;Yoshizaki等人Ann Rheum Dis.2016年10月;75(10):1858-65)、非酒精性脂肪变性肝炎(Garcia-Martinez等人J Clin Invest 2016 126:859-864;Gabele等人Biochem Biophys Res Commun.2008;376:271-276)、肝损伤(Shaker等人Biochem Pharmacol.2016.112:90-101;Hoeque等人J.Immun.2013,190:4297-304)及硬皮病(全身性硬化症或SSc)(Yoshizaki等人Ann Rheum Dis.2016年10月;75(10):1858-65);以及心脏衰竭(Oka等人Nature 485,第251-255页(2012))及高血压(McCarthy等人Cardiovascular Research,2015,第119-130页)。

[0007] 仍需要适用作TLR9抑制剂的化合物。另外,仍需要适用作对TLR7或TLR8具有选择性的TLR9抑制剂的化合物。

[0008] 鉴于可能受益于涉及调节Toll样受体的治疗的病况,能够抑制TLR9的新颖化合物

及使用这些化合物的方法显然可为各种患者提供实质性治疗益处。

[0009] 申请人已经发现了具有TLR9抑制剂活性的强效化合物。此外，申请人还发现了具有作为TLR9抑制剂活性，并且对TLR7或TLR8具有选择性的化合物。提供的这些化合物适用作具有对于其可用药性至关重要的所需稳定性、生物可用性、治疗指数及毒性值的药品。

发明内容

[0010] 本发明涉及一种新颖类别的经取代杂芳基化合物，发现其为TLR9信号传导的有效抑制剂。提供的这些化合物适用作具有对于其可用药性至关重要的所需稳定性、生物可用性、治疗指数及毒性值的药物品。

[0011] 本发明提供适用作Toll样受体9信号传导的抑制剂且适用于治疗纤维化疾病的式(I)化合物，或其立体异构体、N-氧化物、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0012] 本发明亦提供药物组合物，其包含药学上可接受的载剂及至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0013] 本发明亦提供一种抑制Toll样受体9的方法，其包含向需要此治疗的主体施用治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0014] 本发明亦提供一种治疗纤维化疾病的方法，其包含向需要此治疗的主体施用治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0015] 本发明亦提供一种治疗与Toll样受体9活性相关的疾病或病症的方法，该方法包含向有需要的哺乳动物施用至少一种式(I)化合物或其盐、溶剂合物及前药。

[0016] 本发明亦提供用于制成式(I)化合物(包括其盐、溶剂合物及前药)的方法及中间体。

[0017] 本发明亦提供至少一种式(I)化合物或其盐、溶剂合物及前药，其用于疗法中。

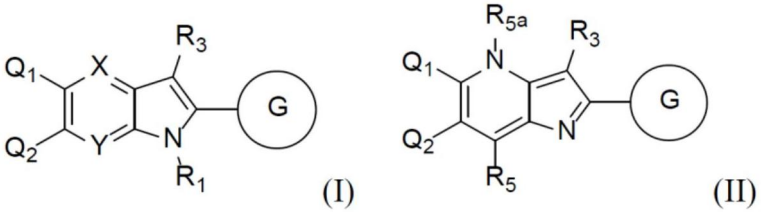
[0018] 本发明亦提供至少一种式(I)化合物或其盐、溶剂合物及前药的用途，其用于制造治疗或预防Toll样受体9相关病况，诸如过敏性疾病、自体免疫疾病、炎性疾病及增生性疾病的药物。

[0019] 式(I)化合物及包含式(I)化合物的组合物可用于治疗、预防或治愈各种Toll样受体9相关病况。包含这些化合物的药物组合物适用于治疗、预防或减缓多种治疗领域中的疾病或病症的进展，诸如过敏性疾病、自体免疫疾病、炎性疾病及增生性疾病。

[0020] 本发明的这些及其他特征将随着本发明继续而以扩展形式阐述。

具体实施方式

[0021] 本发明的第一方面提供至少一种式(I)或式(II)的化合物：

[0022] 

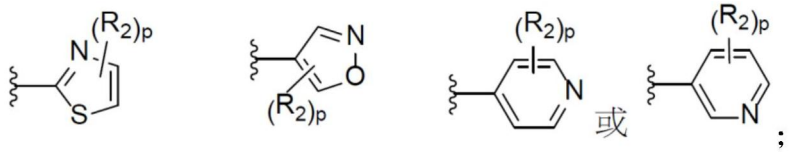
[0023] 或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中：

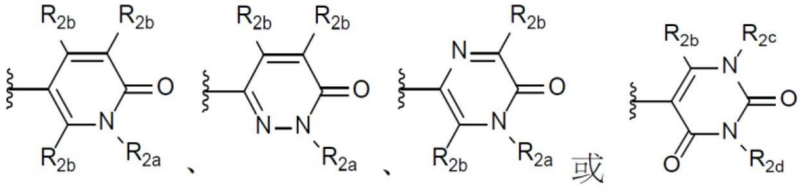
[0024] X及Y中之一者为N，且X及Y中的另一者为-CR_5；

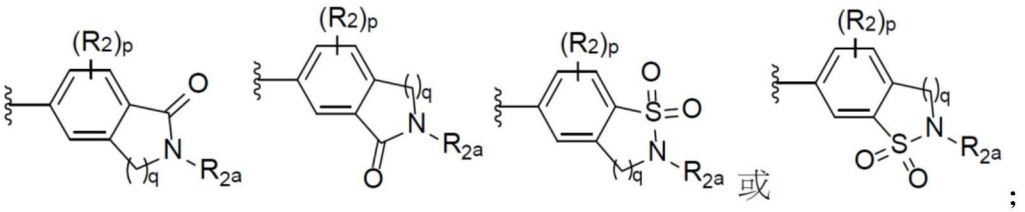
[0025] Q_1及Q_2中之一者为A，且Q_1及Q_2中的另一者为R_5；

[0026] G为：

[0027] (i)经1至3个独立地选自以下的取代基取代的苯基：F、Cl、Br、-CN、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、C_{3-4}环烷基、-C(O)NR_yR_y、-$S(O)_2CH_3$、-$S(O)_2$(苯基)、-$S(O)_2$(环丙基)、-$S(O)_2NR_xR_x$及-S(O)(NH)NR_xR_x；

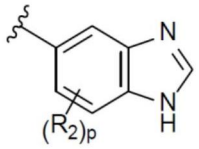
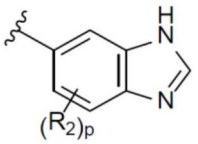
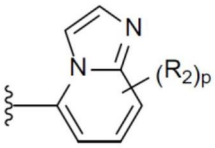
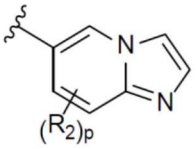
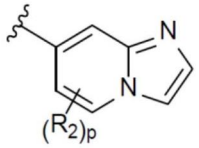
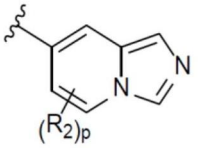
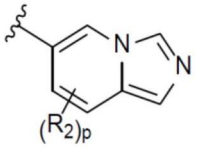
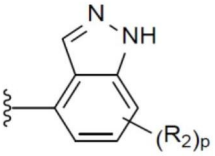
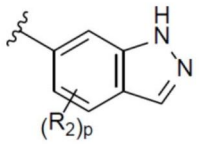
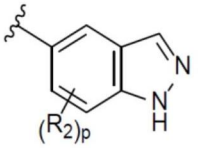
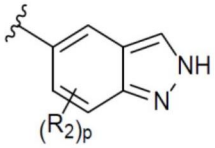
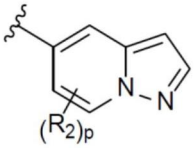
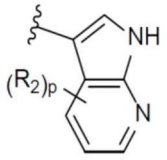
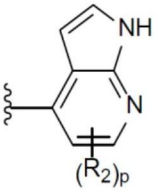
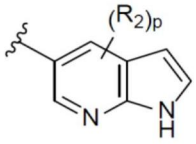
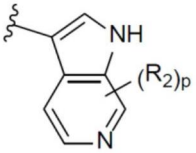
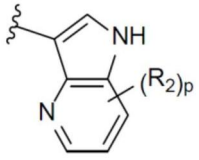
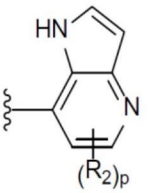
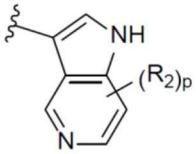
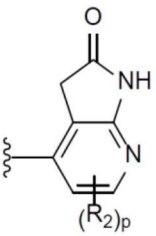
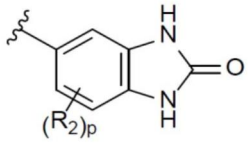
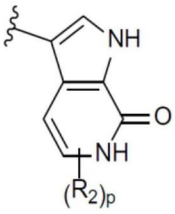
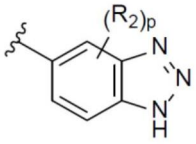
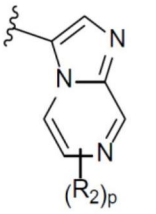
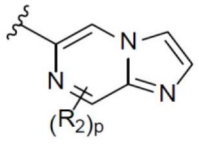
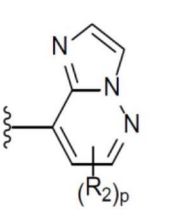
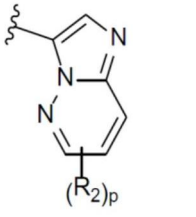
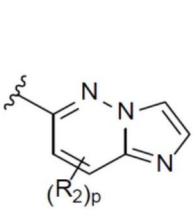
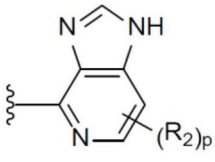
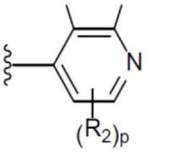
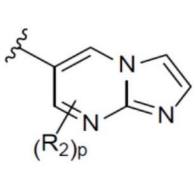
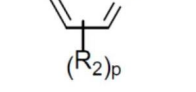
[0028] (ii)  ；

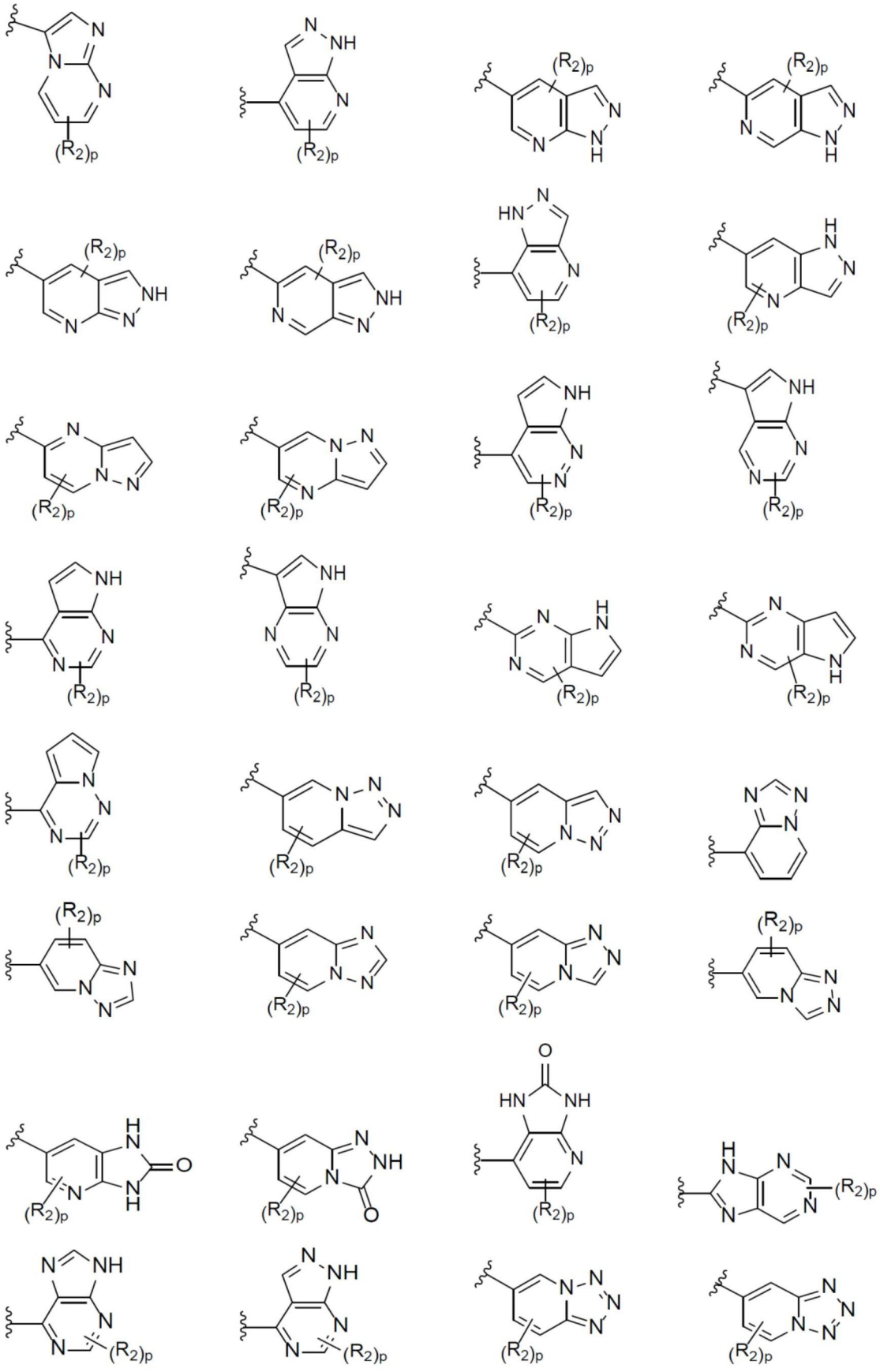
[0029] (iii)  ；

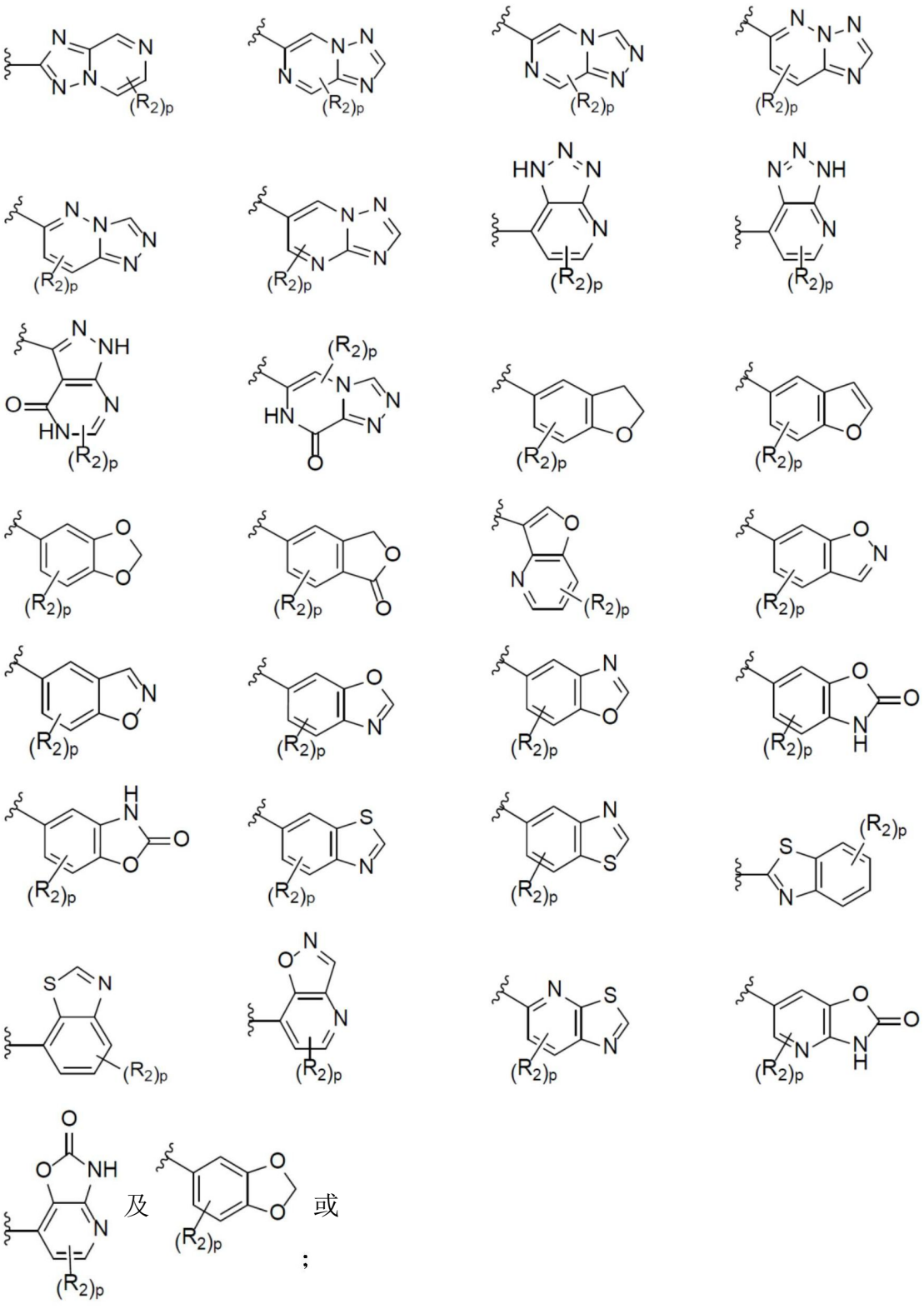
[0030] (iv)  ；

[0031] (v)选自以下的9元杂环：

[0032]

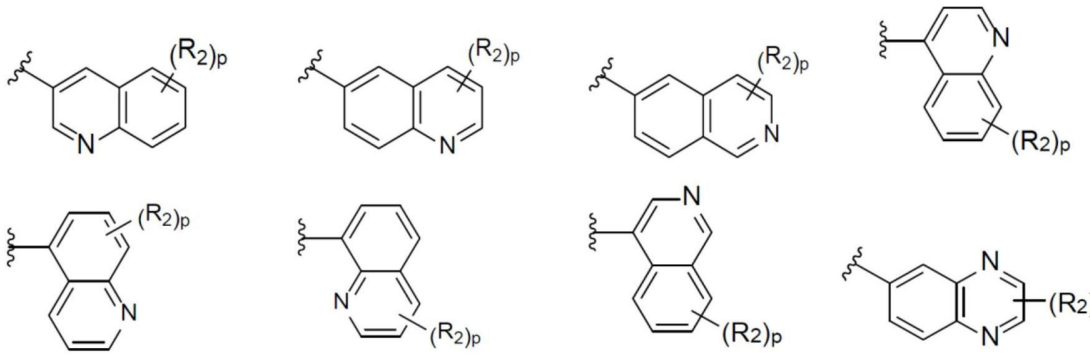

































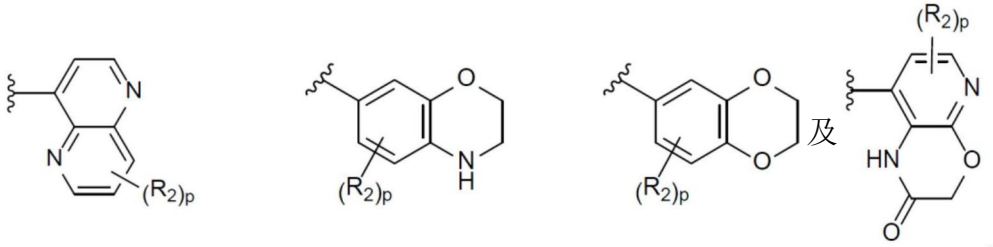
[0033] 



及 或 ；

[0034] (vi)选自以下的10元杂环：

[0035] 

[0036] 

；

[0037] A为哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、6-氮杂双环[3.2.1]辛烷基或氮杂双环[3.2.1]辛烷基，各自经-L-R_4及零至1个R_{4b}取代；

[0038] L为键、-CR_xR_x-或-C(O)$(CR_xR_x)_{0-2}$-；

[0039] R_1为氢、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基或C_{3-4}环烷基；

[0040] 各R_2独立地为卤基、-CN、-OH、-NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氨基烷基、-O$(CH_2)_{1-2}$OH、-$(CH_2)_{0-4}$O(C_{1-4}烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、-$(CH_2)_{1-4}$O(C_{1-3}烷基)、-O$(CH_2)_{1-2}$OC(O)(C_{1-3}烷基)、-O$(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$、-C(O)O(C_{1-3}烷基)、-$(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$、-C(O)NR_x(C_{1-5}羟烷基)、-C(O)NR_x(C_{2-6}烷氧基烷基)、-C(O)NR_x(C_{3-6}环烷基)、-NR_yR_y、-NR_y(C_{1-3}氟烷基)、-NR_y(C_{1-4}羟烷基)、-NR_xCH_2(苯基)、-$NR_xS(O)_2$(C_{3-6}环烷基)、-$NR_xC(O)$(C_{1-3}烷基)、-NR_xCH_2(C_{3-6}环烷基)、-$S(O)_2$(C_{1-3}烷基)、-$S(O)_2N$(C_{1-3}烷基)$_2$、-S(O)(NH)N(C_{1-3}烷基)$_2$、-$(CH_2)_{0-2}$(C_{3-6}环烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$(苯基)、吗啉基、二氧硫代吗啉基、二甲基吡唑基、甲基哌啶基、甲基哌嗪基、氨基-噁二唑基、咪唑基、三唑基或-C(O)(噻唑基)；

[0041] R_{2a}为C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-3}氨基烷基、-$(CH_2)_{0-4}$O(C_{1-3}烷基)、C_{3-6}环烷基、-$(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$、-CH_2(C_{3-6}环烷基)、-CH_2(苯基)、四氢呋喃基、四氢吡喃基或苯基；

[0042] 各R_{2b}独立地为氢、卤基、-CN、-NR_xR_x、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氟烷氧基、-$(CH_2)_{0-2}$O(C_{1-3}烷基)、-$(CH_2)_{0-3}C(O)NR_xR_x$、-$(CH_2)_{1-3}$(C_{3-6}环烷基)、-C(O)O(C_{1-3}烷基)、-C(O)NR_x(C_{1-3}烷基)、-CR_x=CR_xR_x或-CR_x=CH(C_{3-6}环烷基)；

[0043] R_{2c}为R_{2a}或R_{2b}；

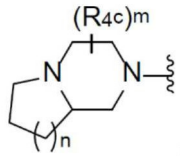
[0044] R_{2d}为R_{2a}或R_{2b}；限制条件为R_{2c}及R_{2d}中之一者为R_{2a}，且R_{2c}及R_{2d}中的另一者为R_{2b}；

[0045] R_3为氢、F、Cl、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基或C_{3-4}环烷基；

[0046] R_4为：

[0047] (i)-$N(CH_3)_2$；

[0048] (ii)吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、氮杂螺[3.3]庚烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基或二氮杂双环[3.2.1]辛烷基，各自经零至3个R_{4a}及零至2个-CH_3取代；或

[0049] (iii) ;

[0050] 各R_{4a}独立地为-OH、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{3-6}环烷基、-CH_2(C_{3-6}环烷基)、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-C(O)(C_{3-6}环烷基)、-C(O)(苯基)、-C(O)CH_2(C_{3-6}环烷基)、-C(O)CH_2(苯基)或-C(O)O(C_{1-4}烷基);

[0051] R_{4b}为F、Cl或-CH_3;

[0052] 各R_{4c}独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、-CH_2(C_{3-6}环烷基)、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-C(O)(苯基)、-C(O)CH_2(苯基)、-C(O)OCH_2CH_3或C_{3-6}环烷基;

[0053] 各R_5独立地为氢、F、Cl、C_{1-2}烷基、C_{1-2}氟烷基或环丙基;

[0054] R_{5a}为氢、C_{1-2}烷基、C_{1-2}氟烷基或环丙基;

[0055] 各R_x独立地为氢或-CH_3;

[0056] 各R_y独立地为氢或C_{1-6}烷基;

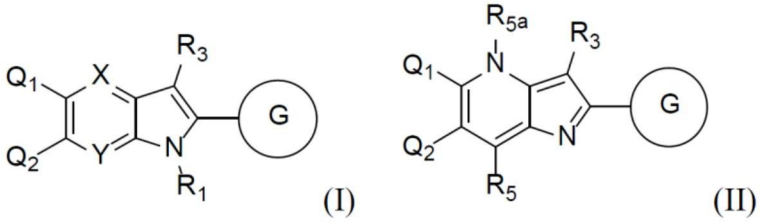
[0057] m为零、1或2;

[0058] n为零、1或2;

[0059] p为零、1、2、3或4;且

[0060] q为1或2。

[0061] 本发明的第二方面提供至少一种式(I)或式(II)的化合物:

[0062] 

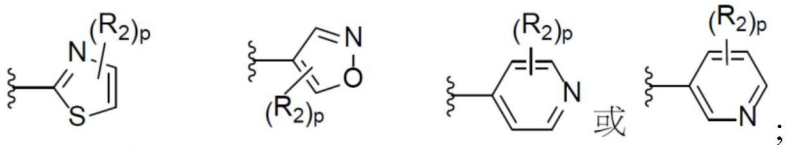
[0063] 或其盐,其中:

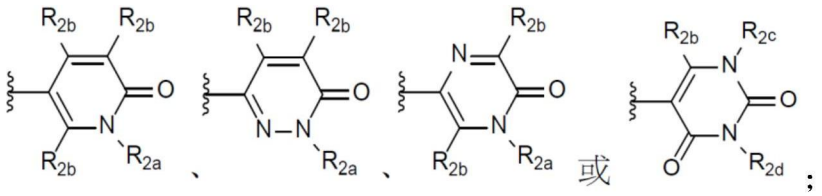
[0064] X及Y中之一者为N,且X及Y中的另一者为-CR_5;

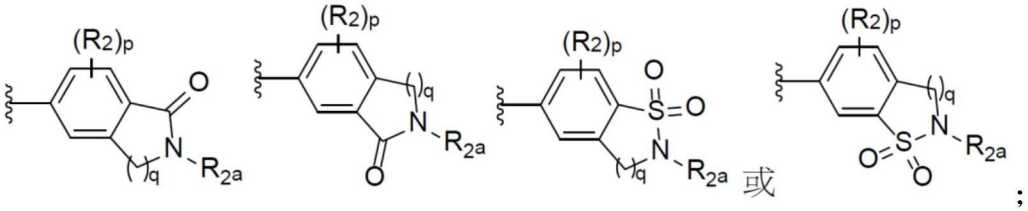
[0065] Q_1及Q_2中之一者为A,且Q_1及Q_2中的另一者为R_5;

[0066] G为:

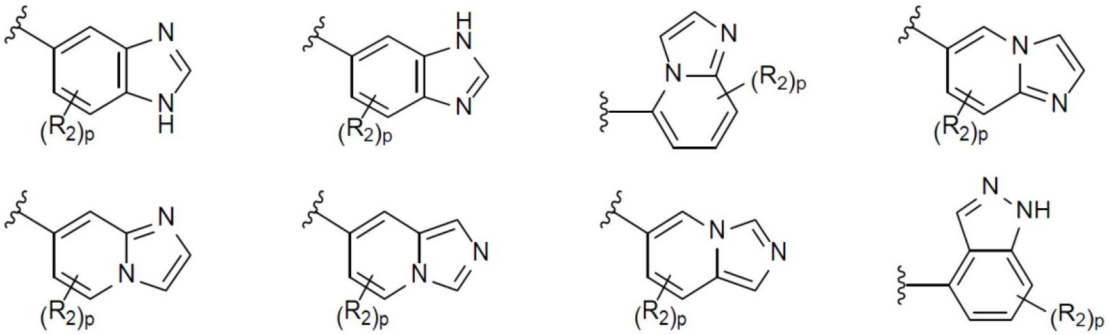
[0067] (i)经1至3个独立地选自以下的取代基取代的苯基:F、Cl、Br、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、C_{3-4}环烷基、-C(O)NR_yR_y、-S(O)$_2CH_3$、-S(O)$_2$(苯基)、-S(O)$_2NR_xR_x$及-S(O)(NH)NR_xR_x;

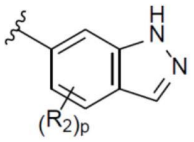
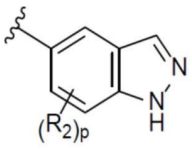
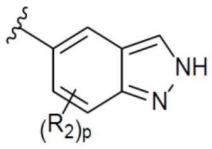
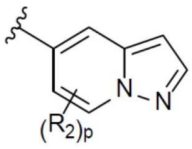
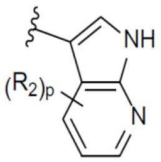
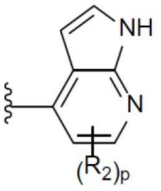
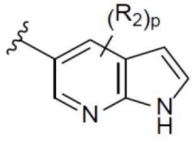
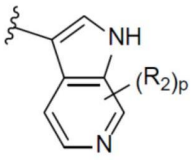
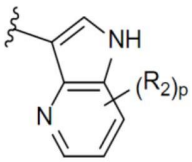
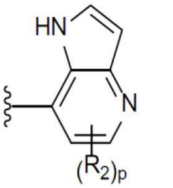
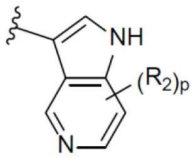
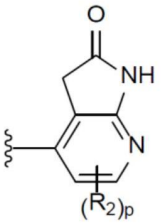
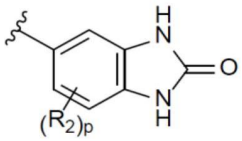
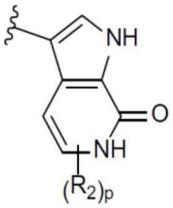
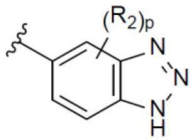
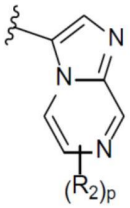
[0068] (ii) ;

[0069] (iii) ;

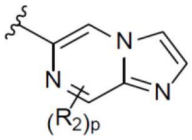
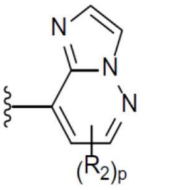
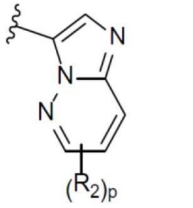
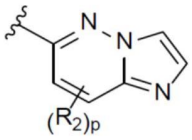
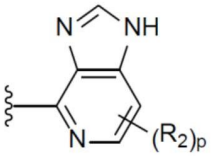
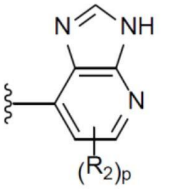
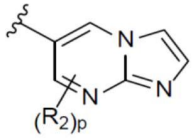
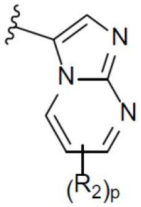
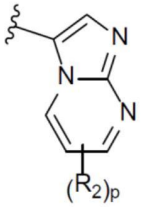
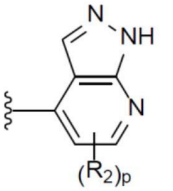
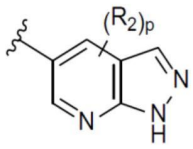
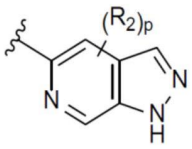
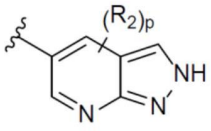
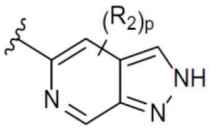
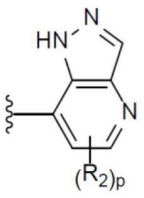
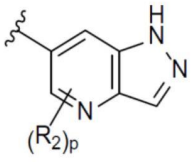
[0070] (iv)  ;

[0071] (v)选自以下的9元杂环：

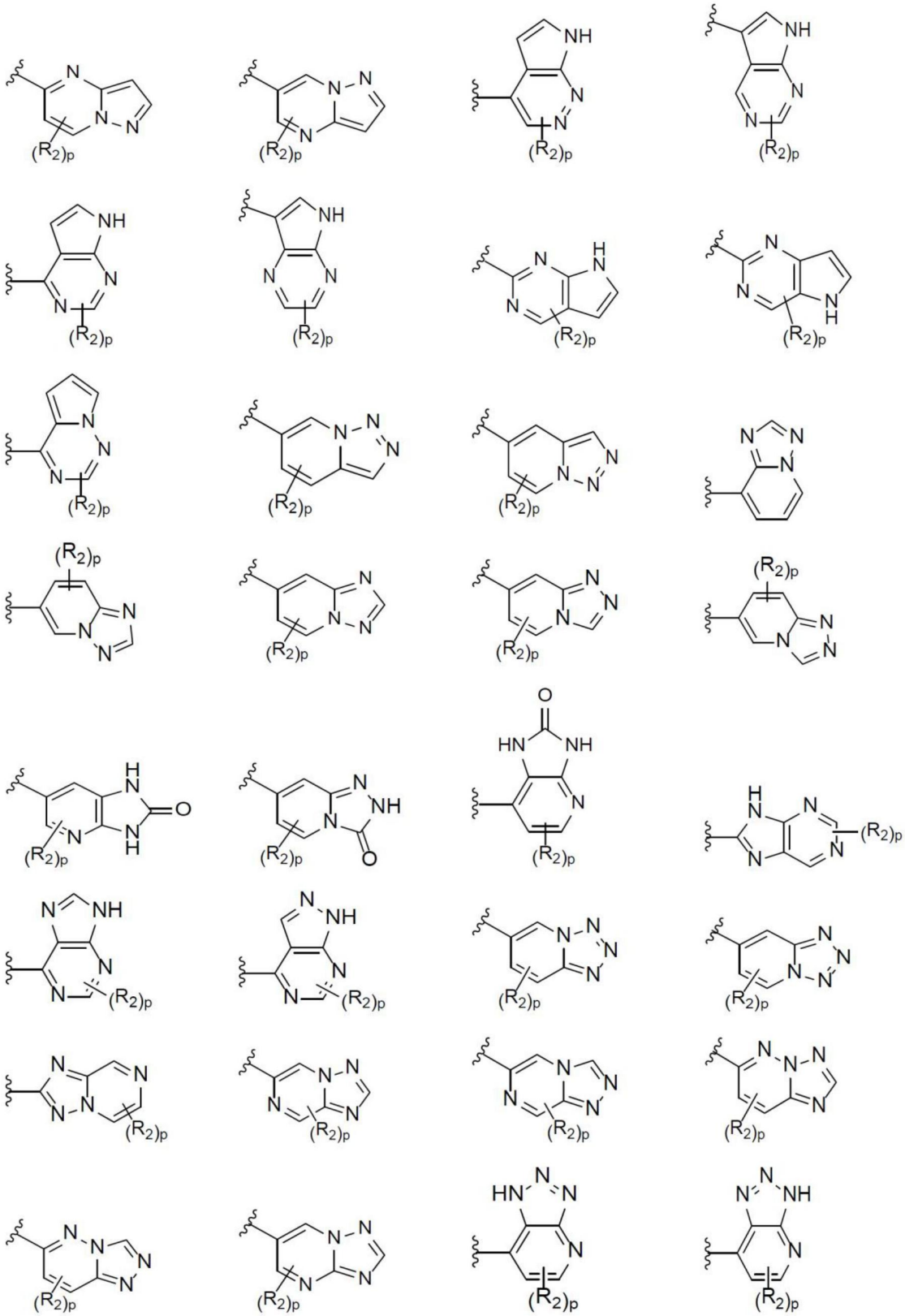
[0072] 

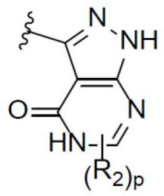
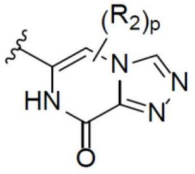
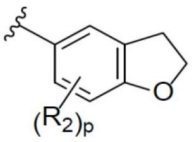
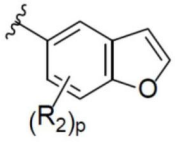
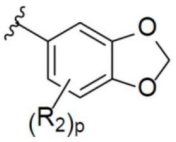
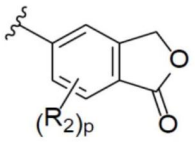
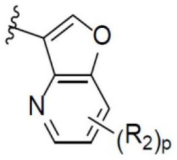
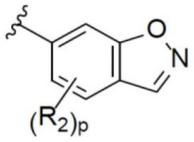
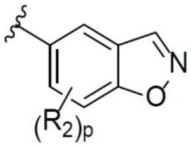
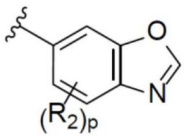
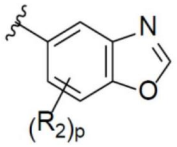
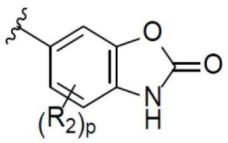
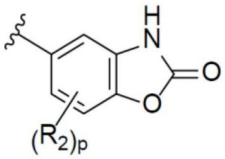
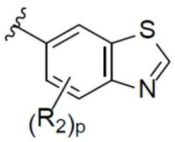
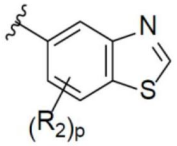

















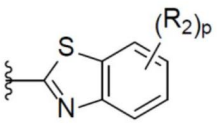
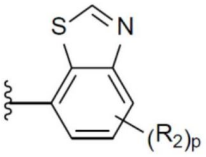
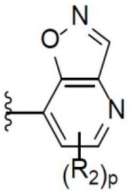
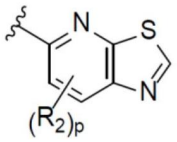
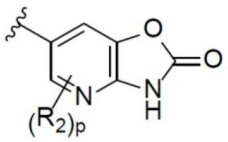
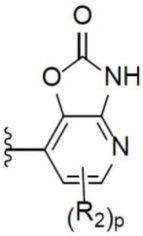
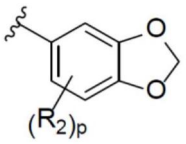
[0073]

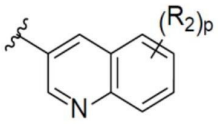
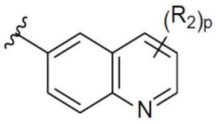
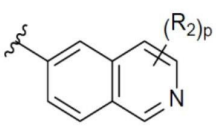
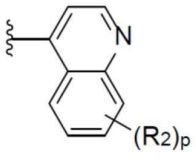
[0074]



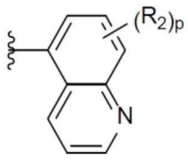
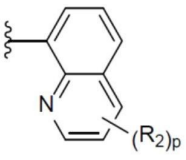
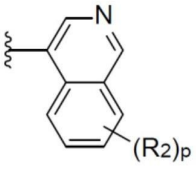
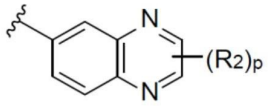
















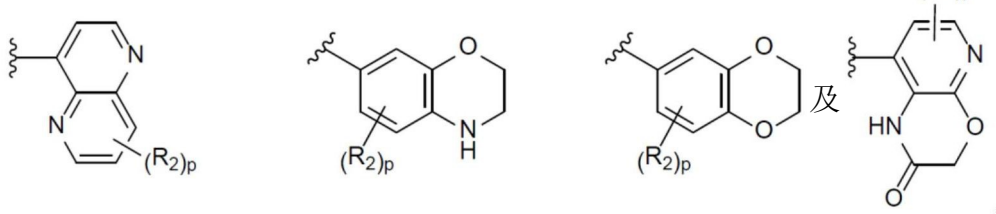






及

或
；

[0075] (vi)选自以下的10元杂环：

[0076]

[0077] 

[0078] A为哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、6-氮杂双环[3.2.1]辛烷基或氮杂双环[3.2.1]辛烷基，各自经-L-R_4及零至1个R_{4b}取代；

[0079] L为键、-CR_xR_x-或-C(O)$(CR_xR_x)_{0-2}$-；

[0080] R_1为氢、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基或C_{3-4}环烷基；

[0081] 各R_2独立地为卤基、-CN、-OH、-NO_2、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氨基烷基、-O$(CH_2)_{1-2}$OH、-$(CH_2)_{0-4}$O(C_{1-4}烷基)、C_{1-3}氟烷氧基、-$(CH_2)_{1-4}$O(C_{1-3}烷基)、-O$(CH_2)_{1-2}$OC(O)(C_{1-3}烷基)、-O$(CH_2)_{1-2}$$NR_xR_x$、-C(O)O($C_{1-3}$烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$C(O)$NR_yR_y$、-C(O)$NR_x$($C_{1-5}$羟烷基)、-C(O)$NR_x$($C_{2-6}$烷氧基烷基)、-C(O)$NR_x$($C_{3-6}$环烷基)、-$NR_yR_y$、-$NR_y$($C_{1-3}$氟烷基)、-$NR_y$($C_{1-4}$羟烷基)、-$NR_xCH_2$(苯基)、-$NR_xS(O)_2$($C_{3-6}$环烷基)、-$NR_xC(O)$($C_{1-3}$烷基)、-$NR_xCH_2$($C_{3-6}$环烷基)、-$S(O)_2$($C_{1-3}$烷基)、-$S(O)_2N$($C_{1-3}$烷基)$_2$、-S(O)(NH)N($C_{1-3}$烷基)$_2$、-$(CH_2)_{0-2}$($C_{3-6}$环烷基)、-$(CH_2)_{0-2}$(苯基)、吗啉基、二氧硫代吗啉基、二甲基吡唑基、甲基哌啶基、甲基哌嗪基、氨基-噁二唑基、咪唑基、三唑基或-C(O)(噻唑基)；

[0082] R_{2a}为C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-6}羟烷基、C_{1-3}氨基烷基、-$(CH_2)_{0-4}$O(C_{1-3}烷基)、C_{3-6}环烷基、-$(CH_2)_{1-3}$C(O)NR_xR_x、-CH_2(C_{3-6}环烷基)、-CH_2(苯基)、四氢呋喃基、四氢吡喃基或苯基；

[0083] 各R_{2b}独立地为氢、卤基、-CN、-NR_xR_x、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-3}氟烷氧基、-$(CH_2)_{0-2}$O(C_{1-3}烷基)、-$(CH_2)_{0-3}$C(O)NR_xR_x、-$(CH_2)_{1-3}$(C_{3-6}环烷基)、-C(O)O(C_{1-3}烷基)、-C(O)NR_x(C_{1-3}烷基)、-CR_x=CR_xR_x或-CR_x=CH(C_{3-6}环烷基)；

[0084] R_{2c}为R_{2a}或R_{2b}；

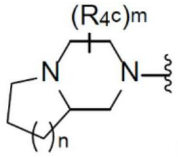
[0085] R_{2d}为R_{2a}或R_{2b}；限制条件为R_{2c}及R_{2d}中之一者为R_{2a}，且R_{2c}及R_{2d}中的另一者为R_{2b}；

[0086] R_3为氢、F、Cl、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基或C_{3-4}环烷基；

[0087] R_4为：

[0088] (i)-$N(CH_3)_2$；

[0089] (ii)吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、氮杂螺[3.3]庚烷基或氮杂双环[3.2.1]辛烷基，各自经零至2个R_{4a}取代；或

[0090] (iii) 

[0091] 各R_{4a}独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{3-6}环烷基、-CH_2(C_{3-6}环烷基)、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-C(O)(C_{3-6}环烷基)、-C(O)(苯基)、-C(O)CH_2(C_{3-6}环烷基)、-C(O)CH_2(苯基)或-C(O)O(C_{1-4}烷基)；

[0092] R_{4b}为F、Cl或-CH_3；

[0093] 各R_{4c}独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、-CH_2(C_{3-6}环烷基)、-C(O)(C_{1-4}烷基)、-C(O)(苯

基)、-C(O)CH_2(苯基)、-C(O)OCH_2CH_3或C_{3-6}环烷基;

[0094] 各R_5独立地为氢、F、Cl、C_{1-2}烷基、C_{1-2}氟烷基或环丙基;

[0095] R_{5a}为氢、C_{1-2}烷基、C_{1-2}氟烷基或环丙基;

[0096] 各R_x独立地为氢或-CH_3;

[0097] 各R_y独立地为氢或C_{1-6}烷基;

[0098] m为零、1或2;

[0099] n为零、1或2;

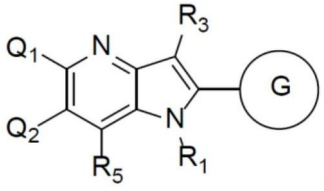
[0100] p为零、1、2、3或4;且

[0101] q为1或2。

[0102] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐。

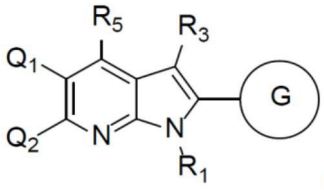
[0103] 在一个实施方案中,提供一种式(II)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐。

[0104] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐,其中X为N且Y为CR_5。此实施方案的化合物具有式(Ia)的结构:

[0105] 

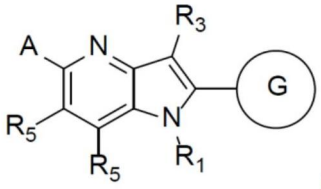
(Ia)。

[0106] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐,其中X为CR_5且Y为N。此实施方案的化合物具有式(Ib)的结构:

[0107] 

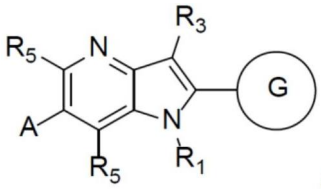
(Ib)。

[0108] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或其盐,其中X为N;Y为CR_5;Q_1为A;且Q_2为R_5。此实施方案的化合物具有式(Ia-1)的结构:

[0109] 

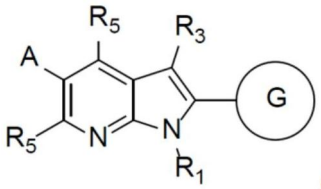
(Ia-1)。

[0110] 在一个实施方案中,提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或其盐,其中X为N;Y为CR_5;Q_1为R_5;且Q_2为A。此实施方案的化合物具有式(Ia-2)的结构:

[0111] 

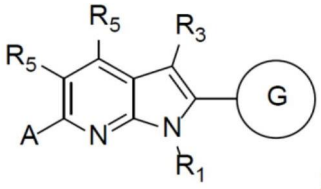
(Ia-2)。

[0112] 在一个实施方案中，提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中X为CR_5；Y为N；Q_1为A；且Q_2为R_5。此实施方案的化合物具有式(Ib-1)的结构：

[0113] 

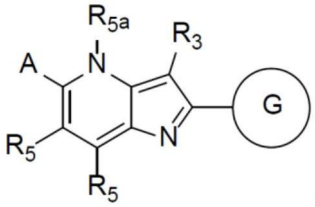
(Ib-1)。

[0114] 在一个实施方案中，提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中X为CR_5；Y为N；Q_1为R_5；且Q_2为A。此实施方案的化合物具有式(Ib-2)的结构：

[0115] 

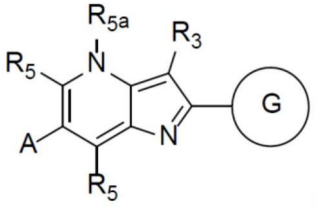
(Ib-2)。

[0116] 在一个实施方案中，提供一种式(II)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中Q_1为A且Q_2为R_5。此实施方案的化合物具有式(IIa)的结构：

[0117] 

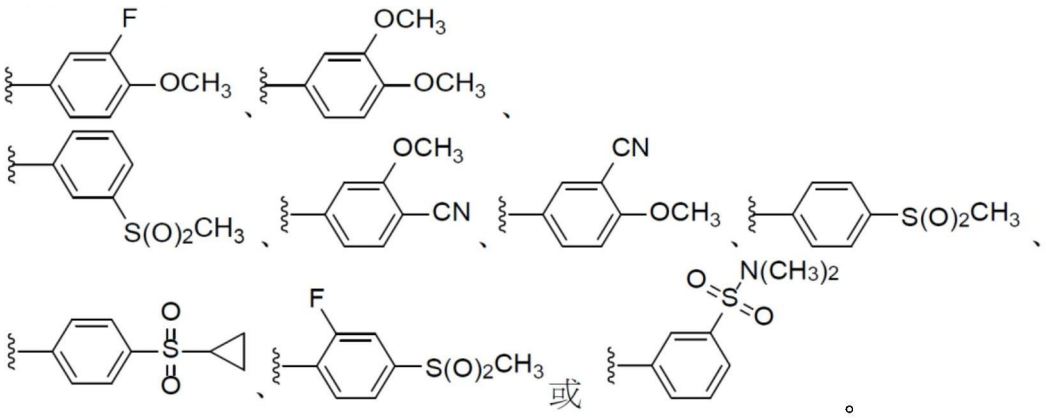
(IIa)。

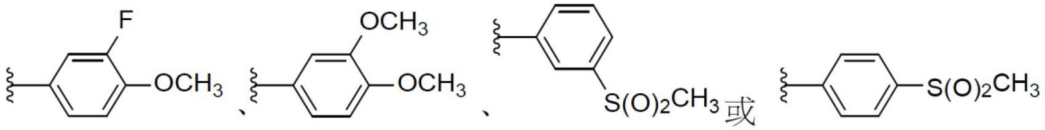
[0118] 在一个实施方案中，提供一种式(II)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中Q_1为R_5且Q_2为A。此实施方案的化合物具有式(IIb)的结构：

[0119] 

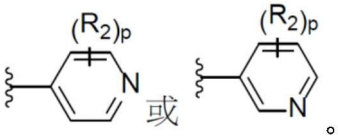
(IIb)。

[0120] 在一个实施方案中，提供一种式(I)或式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中G为经1至3个独立地选自以下的取代基取代的苯基：F、Cl、Br、-CN、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、C_{3-4}环烷基、$-C(O)NR_yR_y$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2$(苯基)、$-S(O)_2$(环丙基)、$-S(O)_2NR_xR_x$及$-S(O)(NH)NR_xR_x$。此实施方案包括如下化合物，其中G为经1至2个独立地选自以下的取代基取代的苯基：F、-CN、$-OCH_3$、$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2$(环丙基)或$-S(O)_2N(CH_3)_2$。此实施方案中亦包括如下化合物，其中G为：



[0121] 在一个实施方案中，提供一种式(I)或式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中G为经1至2个独立地选自以下的取代基取代的苯基：F、-OCH_3、-$S(O)_2CH_3$、-$S(O)_2N(CH_3)_2$及-$S(O)(NH)N(CH_3)_2$。此实施方案包括如下化合物，其中G为经1至2个独立地选自以下的取代基取代的苯基：F、-OCH_3及-$S(O)_2CH_3$。此实施方案中亦包括如下化合物，其中G为：

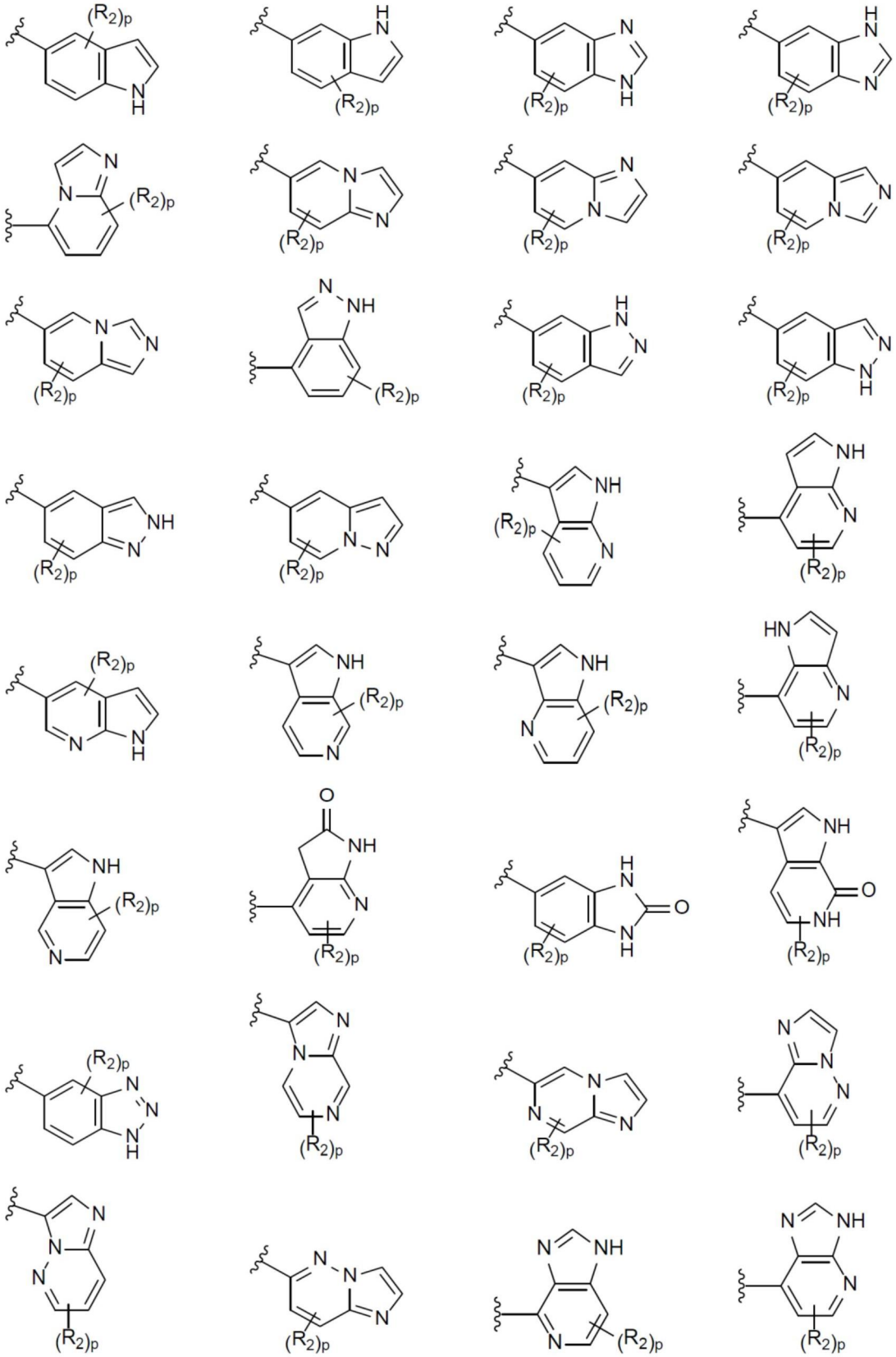
。

[0122] 在一个实施方案中，提供一种式(I)或式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中G为

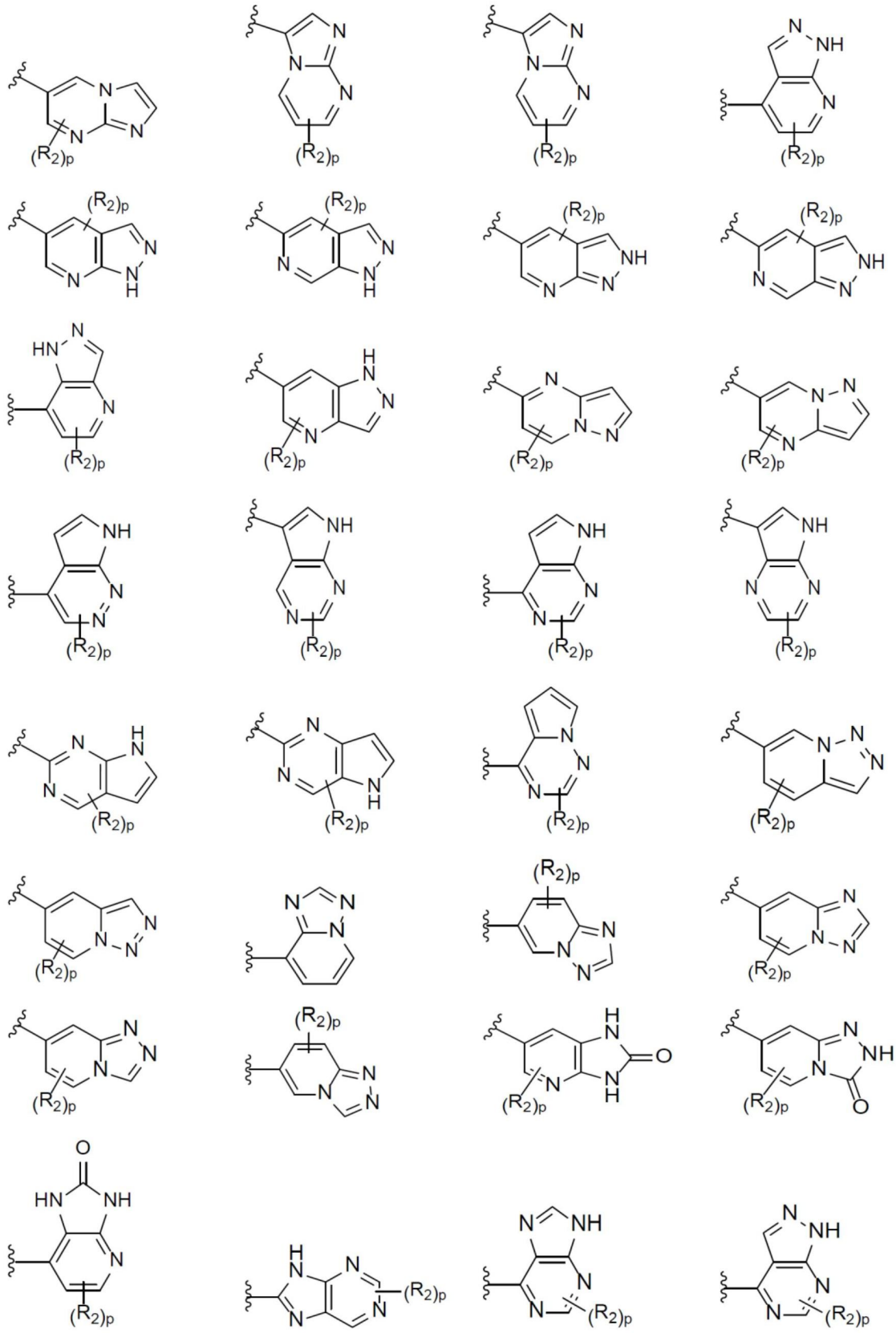
此实施方案包括如下化合物，其中各R_2独立地为F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH_3、-CH_2CH_3、-CF_3、-CH_2OH、-$C(CH_3)_2OH$、-CH_2NH_2、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH(CH_3)_2$、-$OCH_2CH_2OCH_3$、-$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、-$OCHF_2$、-$C(O)OCH_3$、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NH(CH_2CH_3)$、-C(O)(噻唑基)、-NH_2、-$NH(CH_3)$、-$NH(CH_2CH_3)$、-$N(CH_3)_2$、-$NHC(O)CH_3$、-$NHC(O)C(CH_3)_3$、-$NH(CH_2$-环丙基)、环丙基、甲基哌啶基、甲基哌嗪基、氨基-噁二唑基、咪唑基或三唑基。此实施方案亦包括如下化合物，其中各R_2独立地为F、Cl、-CN、-CH_3、-OCH_3、-NH_2或环丙基。另外，此实施方案包括如下化合物，其中p为2；一个R_2为-CH_3；且另一个R_2为F、Cl、-CN、-CH_3、-OCH_3、-NH_2或环丙基。

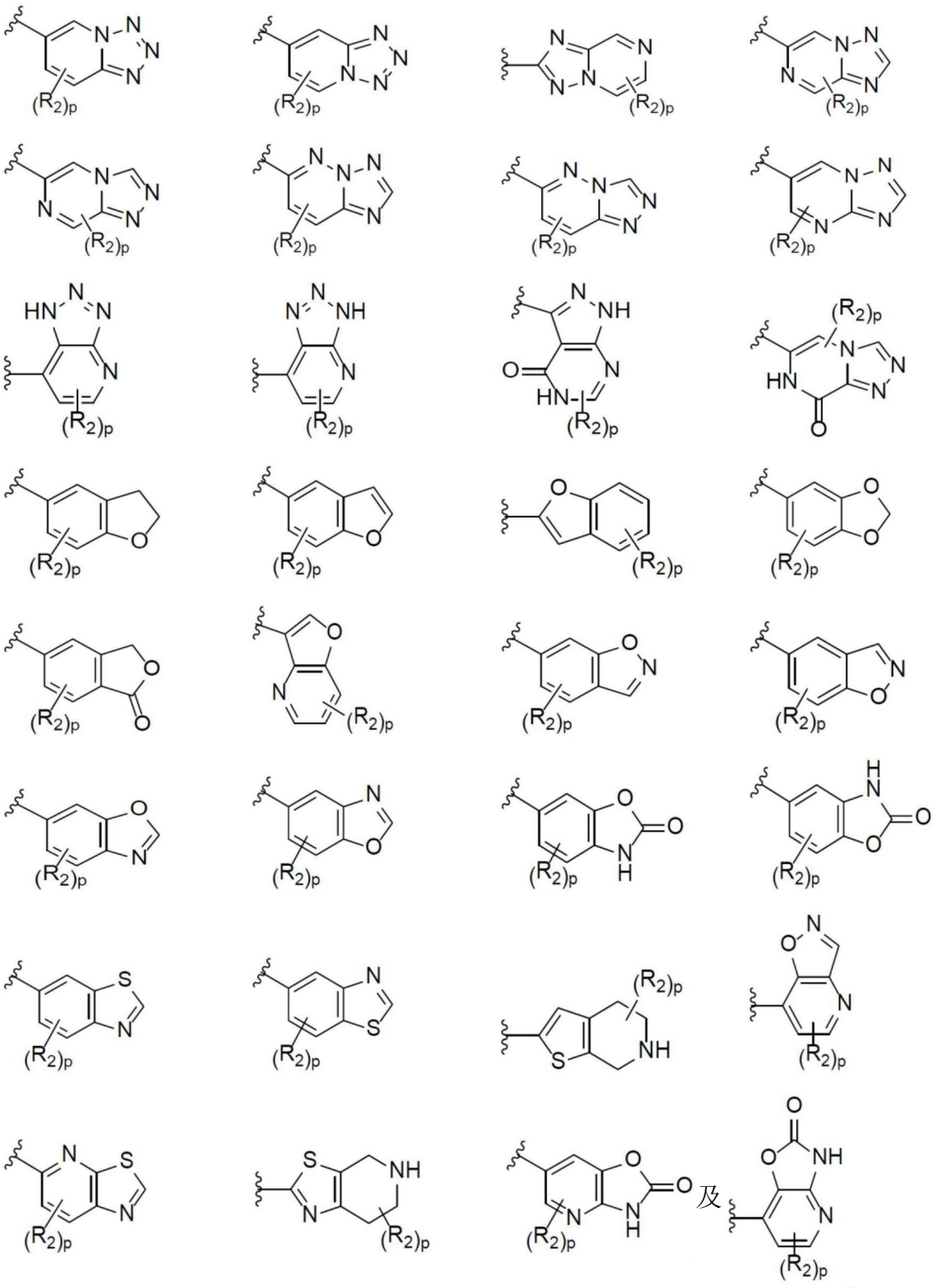
[0123] 在一个实施方案中，提供一种式(I)或式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中G为选自以下的9元杂环：

[0124]



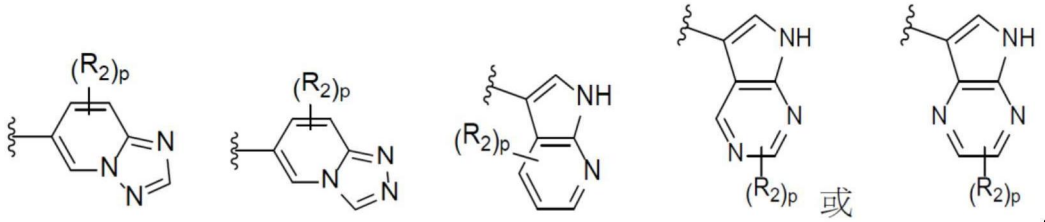
[0125]





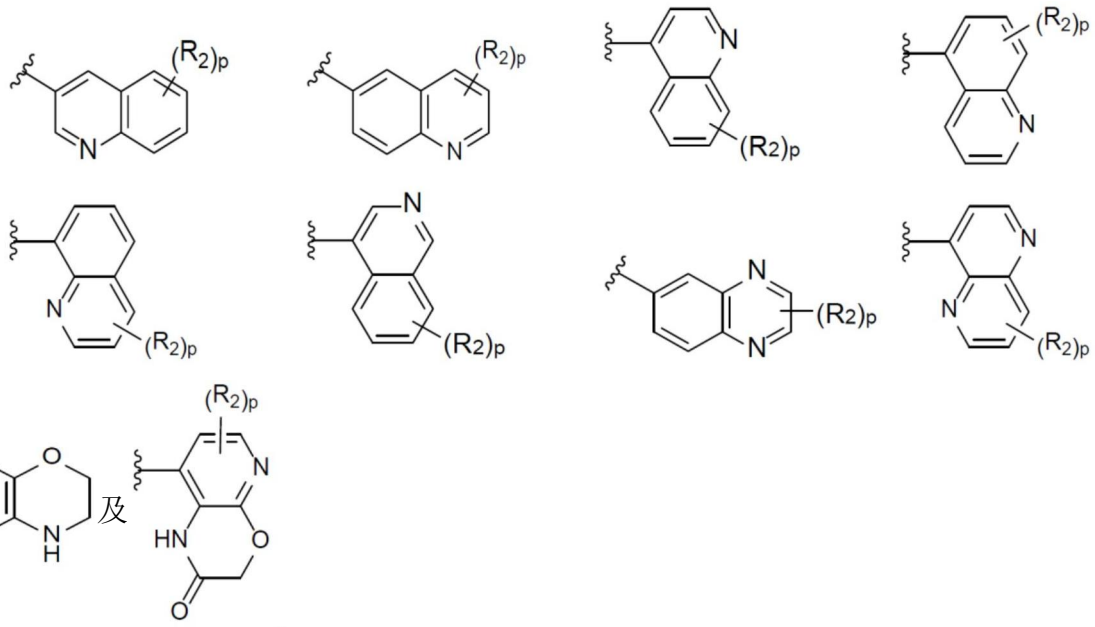
。

[0126] 此实施方案包括如下化合物,其中G为:

[0127] 

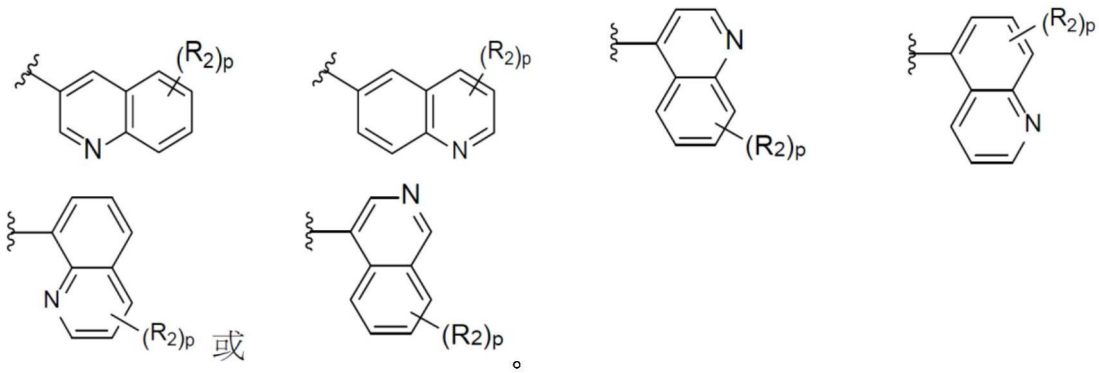
。

[0128] 在一个实施方案中，提供一种式(I)或式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中G为选自以下的10元杂环：

[0129] 

。

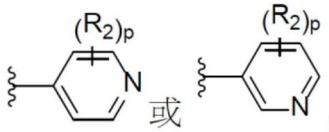
[0130] 此实施方案包括如下化合物，其中G为：

[0131] 

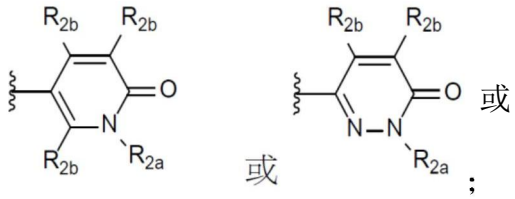
。

[0132] 在一个实施方案中，提供一种式(I)或式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中G为：

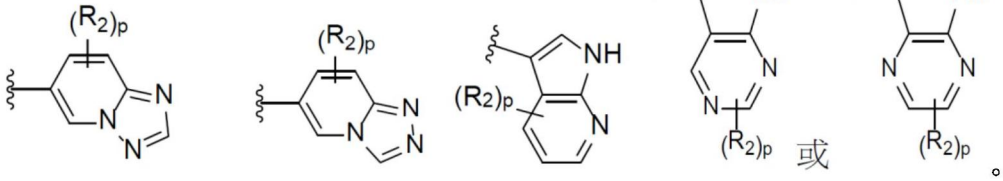
[0133] (i)经1至2个独立地选自以下的取代基取代的苯基：F、-CN、-OCH_3、-$S(O)_2CH_3$、-$S(O)_2$(环丙基)或-$S(O)_2N(CH_3)_2$；

[0134] (ii) 

；

[0135] (iii) 

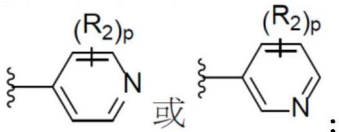
；

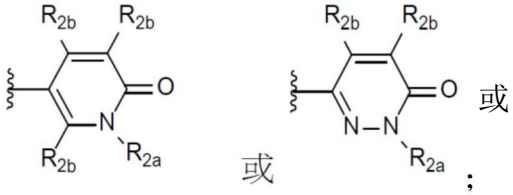
[0136] (iv)  或 。

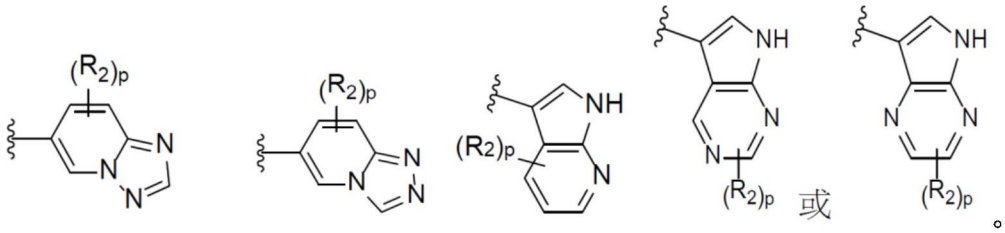
[0137] 此实施方案包括如下化合物，其中各R_2独立地为Cl、-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-CH_2CN、-OCH_3、-CH_2OCH_3或-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$。

[0138] 在一个实施方案中，提供一种式(I)或式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中G为：

[0139] (i)经1至2个独立地选自以下的取代基取代的苯基：F、-OCH_3、-$S(O)_2CH_3$、-$S(O)_2N(CH_3)_2$及-$S(O)(NH)N(CH_3)_2$；

[0140] (ii)  或 ；

[0141] (iii)  或 或 ；

[0142] (iv)  或 。

[0143] 此实施方案包括如下化合物，其中各R_2独立地为Cl、-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-CH_2CN、-OCH_3、-CH_2OCH_3或-$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$。

[0144] 在一个实施方案中，提供一种式(I)或式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中p为零、1、2或3。此实施方案包括如下化合物，其中p为1或2。

[0145] 在一个实施方案中，提供一种式(I)或式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中A为哌啶基、苯基、吡啶基、嘧啶基、6-氮杂双环[3.2.1]辛烷基或氮杂双环[3.2.1]辛烷基，各自经-L-R_4及零至1个R_{4b}取代。此实施方案包括如下化合物，其中A为哌啶基、苯基或吡啶基，各自经-L-R_4及零至1个R_{4b}取代。另外，此实施方案包括如下化合物，其中A为哌啶基或苯基，各自经-L-R_4及零至1个R_{4b}取代。另外，此实施方案包括如下化合物，其中A为苯基或吡啶基，各自经-L-R_4及零至1个R_{4b}取代。

[0146] 在一个实施方案中，提供一种式(I)或式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中A为哌啶基、苯基、吡啶基或嘧啶基，各自经-L-R_4及零至1个R_{4b}取代；且L为键或-C(O)-。此实施方案包括如下化合物，其中A为苯基或吡啶基，各自经-L-R_4及零至1个R_{4b}取代；且L为键。

[0147] 在一个实施方案中，提供一种式(I)或式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构

体、溶剂合物或盐，其中L为键、-CR_xR_x-或-C(O)$(CR_xR_x)_{0-1}$-。此实施方案包括如下化合物，其中L为键、-CH_2-或-C(O)$(CH_2)_{0-1}$-。此实施方案亦包括如下化合物，其中L为-CR_xR_x-或-C(O)$(CR_xR_x)_{0-1}$-。另外，此实施方案包括如下化合物，其中L为-C(O)CH_2-。

[0148] 在一个实施方案中，提供一种式(I)或式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中L为键、-CH_2-或-C(O)-。

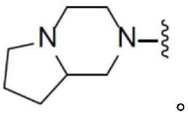
[0149] 在一个实施方案中，提供一种式(I)或式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中L为键、-CH_2-或-C(O)$(CH_2)_{0-2}$-。此实施方案包括如下化合物，其中L为-CH_2-。此实施方案亦包括如下化合物，其中L为-C(O)$(CH_2)_{0-2}$-。

[0150] 在一个实施方案中，提供一种式(I)或式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中L为键。

[0151] 在一个实施方案中，提供一种式(I)或式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中L为-CH_2-。

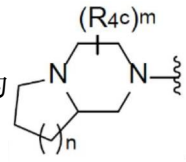
[0152] 在一个实施方案中，提供一种式(I)或式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中L为-C(O)-。

[0153] 在一个实施方案中，提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中R_4为-$N(CH_3)_2$。

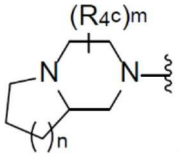
[0154] 在一个实施方案中，提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中R_4为：(i)哌啶基、哌嗪基、吡啶基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基或二氮杂双环[3.2.1]辛烷基，各自经零至1个R_{4a}及零至2个-CH_3取代；或(ii) 。

[0155] 在一个实施方案中，提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中R_4为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、氮杂螺[3.3]庚烷基或氮杂双环[3.2.1]辛烷基，各自经零至2个R_{4a}取代。

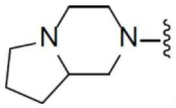
[0156] 在一个实施方案中，提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中R_4为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吡啶基，各自经零至2个R_{4a}取代。此实施方案包括如下化合物，其中R_4为哌啶基、哌嗪基或吡啶基。此实施方案中亦包括如下化合物，其中R_4为哌啶基或哌嗪基。另外，此实施方案包括如下化合物，其中R_4为经零或1个R_{4a}取代的哌嗪基。

[0157] 在一个实施方案中，提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中R_4为  此实施方案包括其中n为1或2的化合物。此实施方案中亦包括其中n为1的化合物。另外，此实施方案包括其中n为2的化合物。

[0158] 在一个实施方案中，提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中R_4为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吡啶基，各自经零至2个R_{4a}取代；或



。

[0159] 在一个实施方案中，提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中R_4为。

[0160] 在一个实施方案中，提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中R_{4b}为F或Cl。此实施方案包括如下化合物，其中R_{4b}为F。

[0161] 在一个实施方案中，提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中各R_{4c}独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、$-CH_2$(C_{3-6}环烷基)、-C(O)(C_{1-3}烷基)、-C(O)(苯基)、$-C(O)CH_2$(苯基)、-C(O)OCH_2CH_3或C_{3-6}环烷基。此实施方案包括如下化合物，其中各R_{4c}独立地为C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、$-CH_2$(C_{3-4}环烷基)、-C(O)(C_{1-2}烷基)、-C(O)(苯基)、$-C(O)CH_2$(苯基)、-C(O)OCH_2CH_3或C_{3-4}环烷基。

[0162] 在一个实施方案中，提供一种式(I)或式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中R_1为氢、C_{1-3}烷基、$-CHF_2$、$-CF_3$或C_{3-4}环烷基。此实施方案包括如下化合物，其中R_1为氢、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CHF_2$、$-CF_3$或环丙基。另外，此实施方案包括如下化合物，其中R_1为氢或$-CH_3$。

[0163] 在一个实施方案中，提供一种式(I)或式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中各R_2独立地为F、Cl、-CN、-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}氰基烷基、C_{1-3}羟烷基、C_{1-2}氨基烷基、$-(CH_2)_{0-2}O$(C_{1-3}烷基)、C_{3-6}环烷基、$-NR_xR_x$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$、$-CH_2$(C_{3-6}环烷基)、$-CH_2$(苯基)或苯基。此实施方案包括如下化合物，其中各R_2独立地为Cl、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2OH$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CN$、$-OCH_3$、$-CH_2OCH_3$或$-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$。另外，此实施方案包括如下化合物，其中各R_2独立地为Cl、$-CH_3$、$-CH_2OH$或$-OCH_3$。

[0164] 在一个实施方案中，提供一种式(I)或式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中R_{2a}为C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-4}羟烷基、$-(CH_2)_{1-3}OCH_3$、C_{3-6}环烷基、$-CH_2C(O)NR_xR_x$、$-CH_2$(C_{3-6}环烷基)、$-CH_2$(苯基)、四氢呋喃基或苯基；且各R_{2b}独立地为H、F、Cl、-CN、$-NR_xR_x$、C_{1-6}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-3}羟烷基、$-(CH_2)_{0-2}O$(C_{1-2}烷基)、$-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$、$-(CH_2)_{1-3}$(环丙基)、-C(O)O(C_{1-2}烷基)、$-C(O)NR_x$(C_{1-3}烷基)、$-CR_x=CH_2$或$-CH=CH$(C_{3-6}环烷基)。此实施方案亦包括如下化合物，其中R_{2a}为$-CH_3$；且各R_{2b}独立地为H、Cl或$-CH_3$。

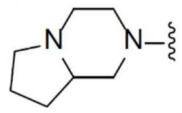
[0165] 在一个实施方案中，提供一种式(I)或式(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中R_3为氢、F、Cl、C_{1-3}烷基、$-CHF_2$、$-CF_3$或C_{3-4}环烷基。此实施方案包括如下化合物，其中R_3为氢、F、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、烷基、$-CHF_2$、$-CF_3$或环丙基。亦包括如下化合物，其中R_3为氢$-CH_3$。另外，包括如下化合物，其中R_3为氢。

[0166] 在一个实施方案中，提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中各R_5独立地为氢、F、Cl、$-CH_3$或环丙基。此实施方案包括如下化合物，其中各R_5独立地为氢、$-CH_3$或环丙基。亦包括如下化合物，其中各R_5为氢或$-CH_3$。

[0167] 在一个实施方案中，提供一种式(II)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中R_{5a}为氢、C_{1-2}烷基、$-CHF_2$、$-CF_3$或环丙基。此实施方案包括如下化合物，其中R_{5a}

为氢、-CH_3、-CHF_2、-CF_3或环丙基。

[0168] 在一个实施方案中，提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中：R_1为氢或-CH_3；各R_5为氢；G为经1至2个独立地选自以下的取代基取代的苯基：F、-CN、-OCH_3、-$S(O)_2CH_3$、-$S(O)_2$(环丙基)或-$S(O)_2N(CH_3)_2$；A为哌啶基、苯基或吡啶基，各自经-L-R_4取代；L为键、-CH_2-或-C(O)-；R_3为氢；R_4为：(i)哌啶基、哌嗪基、吡啶基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基或二氮杂双环[3.2.1]辛烷基，各自经零至1个R_{4a}及零至2个-CH_3取代；或

(ii)  R_{4a}为-OH、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH_2C(CH_3)_2OH$、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$、-CH_2(环丙基)或环丙基；且各R_5为氢或-CH_3。

[0169] 在一个实施方案中，提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中：R_1为氢或-CH_3；各R_5为氢；G为经1至2个独立地选自以下的取代基取代的苯基：F、-OCH_3或-$S(O)_2CH_3$；A为苯基或吡啶基，各自经-L-R_4取代；L为键或-C(O)-；R_3为氢；R_4为经零或1个R_{4a}取代的哌嗪基；R_{4a}为-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH(CH_3)_2$、-$CH_2C(CH_3)_2OH$、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$或-CH_2(环丙基)；且各R_5为氢或-CH_3。此实施方案中亦包括如下化合物，其中X为N且Y为CH。此实施方案亦包括如下化合物，其中X为CH且Y为N。

[0170] 在一个实施方案中，提供一种式(II)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中X为$N(CH_3)$；Y为CH；Q_1为氢；Q_2为A；A为苯基；L为键；R_1为氢；R_3为氢；R_4为哌嗪基；且R_{4a}为-$CH(CH_3)_2$或-$CH_2CH(CH_3)_2$。

[0171] 一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中该化合物为：2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(1)；6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(2)；1-(4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(4)；(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮(5)；6-(4-(4-异丁基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(6)；6-(4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(8)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(9)；2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(10)；6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(11)；4-(4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁-2-醇(12)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-6-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(13)；6-(4-(4-异丁基哌嗪-1-基)苯基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(14)；6-(4-(4-异丁基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(15)；2-甲基-1-(4-(4-(1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯基)哌嗪-1-基)丙-2-醇(15)；2-甲基-4-(4-(4-(1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯基)哌嗪-1-基)丁-2-醇(16)或6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(18)；

[0172] 一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中该化合物为:2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(7)。

[0173] 一个实施方案提供一种式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂合物或盐，其中该化合物为:6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-4-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4H-吡咯并[3,2-b]吡啶(3);或6-(4-(4-异丁基哌嗪-1-基)苯基)-4-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4H-吡咯并[3,2-b]吡啶(17)。

[0174] 一个实施方案提供TLR9 IC_{50}值≤0.6μM的式(I)化合物。

[0175] 一个实施方案提供TLR9 IC_{50}值≤0.1μM的式(I)化合物。

[0176] 一个实施方案提供TLR9 IC_{50}值≤0.05μM的式(I)化合物。

[0177] 一个实施方案提供TLR9 IC_{50}值≤0.025μM的式(I)化合物。

[0178] 一个实施方案提供TLR9 IC_{50}值≤0.015μM的式(I)化合物。

[0179] 一个实施方案提供TLR9 IC_{50}值≤0.01μM的式(I)化合物。

[0180] 在另一实施方案中，本发明提供一种组合物，其包含至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0181] 在另一实施方案中，本发明提供一种药物组合物，其包含药学上可接受的载剂及至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0182] 在另一实施方案中，本发明提供一种药物组合物，其包含药学上可接受的载剂及治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0183] 在另一实施方案中，本发明提供一种制成本发明化合物的方法。

[0184] 在另一实施方案中，本发明提供一种用于制成本发明化合物的中间体。

[0185] 在另一实施方案中，本发明提供一种如上文所定义的药物组合物，其进一步包含一种或多种其他治疗剂。

[0186] 定义

[0187] 一般本领域技术人员在阅读以下详细描述后可更容易地理解本发明的特征及优势。应了解，上文及下文为了清楚起见在分开的实施方案的情形下描述的本发明的某些特征亦可组合形成单一实施方案。相反地，为简洁起见在单一实施方案的情形下描述的本发明的各种特征亦可组合形成其子组合。本文中鉴别为例示性或优选的实施方案意欲具说明性而非限制性。

[0188] 除非本文中另有具体说明，否则提及单数形式亦可包括复数形式。举例而言，“一(a及an)”可指代一个，或一个或多个。

[0189] 如本文所用，词组“化合物”是指至少一种化合物。举例而言，式(I)化合物包括一种式(I)化合物及两种或两种以上式(I)化合物。

[0190] 除非另有指示，否则假定具有不饱和价数的任何杂原子具有足以使价数饱和的氢原子。

[0191] 本文所阐述的定义优先于以引用的方式并入本文中的任何专利、专利申请案和/或专利申请公开案中所阐述的定义。

[0192] 下文列举用于描述本发明的各种术语的定义。当术语在整篇说明书中个别地或作

为较大基团的一部分使用时，这些定义适用于所述术语(除非其在特定情况下以其他方式受到限制)。

[0193] 在整篇说明书中，本领域技术人员可选择基团及其取代基以得到稳定的部分及化合物。

[0194] 根据本领域使用的惯例，

[0195] 

[0196] 在本文的结构式中用于描绘作为部分或取代基与核心或主链结构的连接点的键。

[0197] 如本文所用，术语“卤基”及“卤素”是指F、Cl、Br及I。

[0198] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0199] 术语“氨基”是指基团-NH_2。

[0200] 术语“氧代”是指基团=O。

[0201] 如本文所用，术语“烷基”是指含有例如1至12个碳原子、1至6个碳原子及1至4个碳原子的分支链与直链饱和脂族烃基。烷基的例子包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、二级丁基及叔丁基)及戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基及4-甲基戊基。当数字以下标形式出现在符号“C”之后时，下标更具体地定义特定基团可含有的碳原子数。举例而言，“C_{1-6}烷基”表示具有一至六个碳原子的直链及分支链烷基。

[0202] 如本文所用，术语“氟烷基”意欲包括经一个或多个氟原子取代的分支链及直链饱和脂族烃基。举例而言，“C_{1-4}氟烷基”意欲包括经一个或多个氟原子取代的C_1、C_2、C_3及C_4烷基。氟烷基的代表性实施例包括但不限于-CF_3及-CH_2CF_3。

[0203] 术语“羟烷基”包括经一个或多个羟基取代的分支链及直链饱和烷基。举例而言，“羟烷基”包括-CH_2OH、-CH_2CH_2OH及C_{1-4}羟烷基。

[0204] 术语“氨基烷基”包括经一个或多个氨基取代的分支链与直链饱和烷基。举例而言，“氨基烷基”包括-CH_2NH_2、-$CH_2CH_2NH_2$及C_{1-4}氨基烷基。

[0205] 术语“氰烷基”包括经一个或多个氰基取代的分支链与直链饱和烷基。举例而言，“氰烷基”包括-CH_2CN、-CH_2CH_2CN及C_{1-4}氰烷基。

[0206] 如本文所用，术语“烷氧基”是指经由氧原子连接至母分子部分的烷基，例如甲氧基(-OCH_3)。举例而言，“C_{1-3}烷氧基”表示具有一至三个碳原子的烷氧基。

[0207] 术语“氟烷氧基”及“-O(氟烷基)”表示经由氧键(-O-)连接的如上文所定义的氟烷基。举例而言，“C_{1-4}氟烷氧基”意欲包括C_1、C_2、C_3及C_4氟烷氧基。

[0208] 如本文所用，术语“烷氧基烷基”是指烷氧基经由其氧原子连接至烷基，该烷基经由碳原子连接至母分子部分，例如甲氧基甲基(-CH_2OCH_3)。举例而言，“C_{2-4}烷氧基烷基”表示具有二至四个碳原子的烷氧基烷基，诸如-CH_2OCH_3、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2OCH_2CH_3$及-$CH_2CH_2OCH_2CH_3$。

[0209] 如本文所用，术语“环烷基”是指通过自饱和环碳原子移除一个氢原子而衍生自非芳族单环或多环烃分子的基团。环烷基的代表性实施例包括但不限于环丙基、环戊基及环己基。当数字以下标形式出现在符号“C”之后时，下标更具体地定义特定环烷基可含有的碳原子数。举例而言，“C_{3-6}环烷基”表示具有三至六个碳原子的环烷基。

[0210] 词组“药学上可接受”在本文中用于指代在合理医学判断范畴内，适用于与人类及动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症，与合理益处/风险比相匹配的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0211] 式(I)及式(II)的化合物可以非晶形固体或晶体固体形式提供。可采用冻干提供呈非晶形固体形式的式(I)及式(II)的化合物。

[0212] 应进一步理解，式(I)及式(II)的化合物的溶剂合物(例如水合物)亦在本发明的范畴内。术语“溶剂合物”意谓式(I)化合物或式(II)化合物与一种或多种溶剂分子(有机抑或无机)的物理性缔合。此物理性缔合包括氢键合。在某些情况下，例如当一个或多个溶剂分子并入晶体固体的晶格中时，溶剂合物将能够分离。“溶剂合物”涵盖溶液相及可分离溶剂合物两者。例示性溶剂合物包括水合物、乙醇合物、甲醇合物、异丙醇化物、乙腈溶剂合物及乙酸乙酯溶剂合物。溶剂化方法在本领域已知。

[0213] 前药的各种形式为本领域熟知的且描述于Rautio,J.等人,Nature Review Drug DiscoveR$_y$、17,559-587(2018)中。

[0214] 另外，式(I)及式(II)的化合物在制备之后可经分离及纯化以获得含有量分别等于或大于式(I)及式(II)的化合物(“实质上纯”)的99重量%的组合物，其随后如本文所描述使用或调配。本文中亦考虑此类“实质上纯的”式(I)化合物及“实质上纯的”式(II)化合物作为本发明的一部分。

[0215] “稳定化合物”及“稳定结构”意指足够稳固能经受自反应混合物分离至适用纯度且调配成有效治疗剂的化合物。本发明意欲包括稳定化合物。

[0216] “治疗有效量”意欲包括有效充当TLR9抑制剂或有效治疗或预防与纤维化疾病或病症(胆酸失调)相关的病症，诸如病理性纤维化的单独本发明化合物的量或所主张化合物的组合的量或本发明化合物与其他活性成分组合的量。

[0217] 如本文所用，“治疗(treating或treatment)”涵盖治疗哺乳动物，尤其人类的疾病状态，且其包括：(a)预防哺乳动物出现该疾病状态，尤其在此类哺乳动物易有该疾病状态、但尚未诊断是有该疾病状态时；(b)抑制该疾病状态，亦即遏制其发展；和/或(c)缓解该疾病状态，亦即促使疾病状态消退。

[0218] 本发明化合物意欲包括本发明化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括原子数相同但质量数不同的那些原子。作为一般实施例但非限制性地，氢的同位素包括氘(D)及氚(T)。碳的同位素包括^{13}C及^{14}C。本发明的同位素标记化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文所描述的方法，使用适当同位素标记试剂代替原本采用的未标记试剂来制备。举例而言，甲基(-CH_3)亦包括氘化甲基，诸如-CD_3。

[0219] 实用性

[0220] 本发明的化合物适用于抑制TLR9受体。

[0221] 一个实施方案提供一种用于治疗需要此类治疗的患者的与胆酸失调相关的疾病、病症或病况的方法，且该方法包含向患者施用治疗有效量的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0222] 一个实施方案提供一种用于治疗需要此类治疗的患者的与TLR9受体的活性相关的疾病、病症或病况的方法，其包含向患者施用治疗有效量的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0223] 一个实施方案提供一种用于治疗疾病、病症或病况的方法，其包含单独或任选与另一种本发明化合物和/或至少一种其他类型的治疗剂组合向需要此类治疗的患者施用治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[0224] 一个实施方案提供一种用于引发患者的TLR9受体促效作用的方法，其包含向患者施用治疗有效量的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0225] 在一些实施方案中，疾病、病症或病况与TLR9功能障碍相关，包括病理性纤维化、癌症、炎性病症、代谢性或胆汁郁积性病症。

[0226] 在一些实施方案中，疾病、病症或病况与纤维化相关，包括肝纤维化、胆纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、皮肤纤维化、眼纤维化及胰脏纤维化。

[0227] 在其他实施方案中，疾病、病症或病况与细胞增生性病症相关，诸如癌症。在一些实施方案中，癌症包括实体肿瘤生长或赘瘤形成。在其他实施方案中，癌症包括肿瘤转移。在一些实施方案中，癌症为肝脏、胆囊、小肠、大肠、肾脏、前列腺、膀胱、血液、骨、大脑、乳房、中枢神经系统、子宫颈、结肠、子宫内膜、食道、生殖器、泌尿生殖道、头、喉、肺、肌肉组织、颈、口腔黏膜或鼻黏膜、卵巢、胰脏、皮肤、脾、胃、睾丸或甲状腺的癌症。在其他实施方案中，癌症为癌瘤、肉瘤、淋巴瘤、白血病、黑色素瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤或精原细胞瘤。

[0228] 可根据本发明预防、调节或治疗的与FXR活性相关的疾病、病症或病况的例子包括但不限于移植注射、纤维化病症(例如肝纤维化、肾脏纤维化)、炎性病症(例如急性肝炎、慢性肝炎、非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)、肠激躁综合征(IBS)、炎性肠病(IBD))，以及细胞增生性病症(例如癌症、骨髓瘤、纤维瘤、肝细胞癌、大肠直肠癌、前列腺癌、白血病、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、实体肿瘤)。

[0229] 适合于通过本发明化合物预防或治疗的纤维化病症、炎性病症以及细胞增生性病症包括但不限于非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、酒精性或非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、药物诱发性肝炎、胆汁性肝硬化、门静脉高血压、再生障碍、肝机能减退、肝血流失调、肾病变、肠激躁综合征(IBS)、炎性肠病(IBD)、胰脏分泌异常、良性前列腺增生、神经病变性膀胱疾病、糖尿病性肾病变、局灶节段性肾小球硬化、IgA肾病变、由药物或移植诱发的肾病变、自体免疫性肾病变、狼疮性肾炎肝纤维化、肾脏纤维化、慢性肾病(CKD)、糖尿病性肾病(DKD)、皮肤纤维化、瘢痕瘤、全身性硬化症、硬皮病、病毒诱发的纤维化、特发性肺纤维化(IPF)、间质性肺病、非特异性间质性肺炎(NSIP)、普通间质性肺炎(UIP)、放射线诱发的纤维化、家族性肺纤维化、气道纤维化、慢性阻塞性肺病(COPD)、脊髓肿瘤、椎间盘突出、椎管狭窄、心脏衰竭、心脏纤维化、血管纤维化、血管周纤维化、口蹄疫、癌症、骨髓瘤、纤维瘤、肝细胞癌、大肠直肠癌、前列腺癌、白血病、慢性淋巴球性白血病、卡波西氏肉瘤、实体肿瘤、脑梗塞、脑出血、神经性疼痛、周边神经病变、老年性黄斑部病变(AMD)、青光眼、眼纤维化、角膜瘢痕、糖尿病性视网膜病变、增生性玻璃体视网膜病变(PVR)、瘢痕性类天疱疮、青光眼滤过术瘢痕、克罗恩氏病(Crohn's disease)或全身性红斑狼疮；由创伤愈合异常引起的瘢痕瘤形成；器官移植后出现的纤维化、骨髓纤维化及肌瘤。在一个实施方案中，本发明提供一种用于治疗纤维化病症、炎性病症或细胞增生性病症的方法，其包含单独或任选与另一本发明化合物和/或至少一种其他类型的治疗剂组合向需要此类治疗的患者施用治疗有效量的至少一种本发明化

合物。

[0230] 在另一实施方案中,本发明提供一种用于疗法中的本发明化合物。

[0231] 在另一实施方案中,本发明提供一种用于疗法中的本发明化合物,该疗法为用于治疗其纤维化病症、炎性病症或细胞增生性病症。

[0232] 在另一实施方案中,本发明亦提供本发明化合物的用途,其用于制造治疗其纤维化病症、炎性病症或细胞增生性病症的药物。

[0233] 在另一实施方案中,本发明提供一种用于治疗纤维化病症、炎性病症或细胞增生性病症的方法,其包含向有需要的患者施用治疗有效量的第一及第二治疗剂,其中该第一治疗剂为本发明化合物。

[0234] 在另一实施方案中,本发明提供同时、分开或依序用于疗法中的本发明化合物与其他治疗剂的组合制剂。

[0235] 在另一实施方案中,本发明提供同时、分开或依序用于治疗纤维化病症、炎性病症或细胞增生性病症的本发明化合物与其他治疗剂的组合制剂。

[0236] 本发明的化合物可与其他治疗剂组合使用,该(等)其他治疗剂诸如一种或多种抗纤维化和/或抗炎性治疗剂。

[0237] 在一个实施方案中,用于组合药物组合物或组合方法或组合用途的其他治疗剂为选自以下治疗剂中之一或多者(优选一至三者):TGFβ受体抑制剂(例如高伦替布(galunisertib));TGFβ合成抑制剂(例如吡非尼酮(pirfenidone));血管内皮生长因子(VEGF)、血小板源生长因子(PDGF)及纤维母细胞生长因子(FGF)受体激酶的抑制剂(例如尼达尼布(nintedanib));人源化抗$\alpha_V\beta6$整合素单克隆抗体(例如3G9);人类重组正五聚素蛋白-2;重组人类血清类淀粉蛋白P;针对TGFβ-1、TGFβ-2及TGFβ-3的重组人类抗体;内皮素受体拮抗剂(例如马西替坦(macitentan));干扰素γ;c-Jun氨基端激酶(JNK)抑制剂(例如4-[[9-[(3S)-四氢-3-呋喃基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]-9H-嘌呤-2-基]氨基]-反-环己醇);3-戊基苯乙酸(PBI-4050);含有锰(III)的经四取代卟啉衍生物;靶向伊红趋素-2的单克隆抗体;介白素-13(IL-13)抗体(例如雷布瑞奇单抗(lebrikizumab)、塔罗金单抗(tralokinumab));靶向介白素4(IL-4)及介白素13(IL-13)的双特异性抗体;NK1速激肽受体激动剂(例如Sar^9、$Met(O_2)^{11}$-Substance P);辛曲德开贝舒托(Cintredekin Besudotox);针对结缔组织生长因子的人类重组DNA源性IgG1κ单克隆抗体;及对CC-趋化介素配体2具选择性的全人类IgG1κ抗体(例如卡鲁单抗(carlumab)、CCX140);抗氧化剂(例如N-乙酰半胱氨酸);磷酸二酯酶5(PDE5)抑制剂(例如西地那非(sildenafil));用于治疗阻塞性气道疾病的药剂,诸如蕈毒碱拮抗剂(例如噻托铵(tiotropium)、溴化丙托铵(ipatropium bromide));肾上腺素β2激动剂(例如舒喘灵(salbutamol)、沙美特罗(salmeterol));皮质类固醇(例如曲安西龙(triamcinolone)、地塞米松(dexamethasone)、氟替卡松(fluticasone));免疫抑制剂(例如他克莫司(tacrolimus)、雷帕霉素(rapamycin)、吡美莫司(pimecrolimus));及适用于治疗纤维化病况(诸如肝纤维化、胆纤维化及肾纤维化)、非酒精性脂肪肝病(NALFD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、心脏纤维化、特发性肺纤维化(IPF)及全身性硬化症的治疗剂。适用于治疗这些纤维化病况的治疗剂包括但不限于FXR激动剂(例如OCA、GS-9674及LJN452);LOXL2抑制剂(例如辛图珠单抗(simtuzumab));LPA1拮抗剂(例如BMS-986020及SAR 100842);PPAR调节剂(例如埃菲卟啉

(elafibrinor)、吡格列酮(pioglitazone)及沙格列让(saroglitazar)、IVA337);SSAO/VAP-1抑制剂(例如PXS-4728A及SZE5302);ASK-1抑制剂(例如GS-4997或司隆色替(selonsertib));ACC抑制剂(例如CP-640186及NDI-010976或GS-0976);FGF21模拟物(例如LY2405319及BMS-986036);凋亡蛋白酶抑制剂(例如恩利卡生(emricasan));NOX4抑制剂(例如GKT137831);MGAT2抑制剂(例如BMS-963272);αV整合素抑制剂(例如阿吐珠单抗(abituzumab));及胆酸/脂肪酸结合物(例如,阿雷美罗(aramchol))。本发明的各种实施方案的FXR激动剂亦可与一种或多种治疗剂组合使用,该一种或多种治疗剂诸如CCR2/5抑制剂(例如西尼韦罗(cenicriviroc));半乳糖凝集素-3抑制剂(例如TD-139、GR-MD-02);白三烯受体拮抗剂(例如泰鲁司特(tipelukast)、孟鲁司特(montelukast));SGLT2抑制剂(例如达格列净(dapagliflozin)、瑞格列净(remogliflozin));GLP-1受体激动剂(例如利拉鲁肽(liraglutide)及司美鲁肽(semaglutide));FAK抑制剂(例如GSK-2256098);CB1反向激动剂(例如JD-5037);CB2激动剂(例如APD-371及JBT-101);自分泌运动因子(autotaxin)抑制剂(例如GLPG1690);脯氨酰基t-RNA合成酶抑制剂(例如卤夫酮(halofugenone));FPR2激动剂(例如ZK-994);及THR激动剂(例如MGL:3196)。在另一实施方案中,用于组合药物组合物或组合方法或组合用途中的其他治疗剂为选自免疫肿瘤剂中之一或多者(优选一至三者),所述免疫肿瘤剂诸如阿仑单抗(Alemtuzumab)、阿特珠单抗(Atezolizumab)、伊匹木单抗(Ipilimumab)、纳武单抗(Nivolumab)、奥伐木单抗(Ofatumumab)、帕博利珠单抗(Pembrolizumab)及利妥昔单抗(Rituximab)。

[0238] 当本文使用术语“TLR9相关病况”或“TLR9相关疾病或病症”时,各意欲涵盖所有以上鉴别的病况,如同详细重复一样,以及受TLR9抑制影响的任何其他病况。

[0239] 当与本发明化合物组合使用时,以上其他治疗剂可例如以Physicians'Desk Reference(PDR)中所指示或如一般本领域技术人员以其他方式测定的那些量使用。在本发明的方法中,此类其他治疗剂可在施用本发明化合物之前、同时或之后施用。本发明亦提供能够治疗与TLR9相关的病况的药物组合物。

[0240] 本发明组合物可含有如上文所描述的其他治疗剂,且可例如根据诸如药物调配的技术中所熟知的技术通过采用常规固体或液体媒剂或稀释剂以及适于所需施用模式之一类药物添加剂(例如:赋形剂、黏合剂、防腐剂、稳定剂、调味剂等)调配。

[0241] 因此,本发明进一步包括包含一种或多种式(I)化合物及药学上可接受的载剂的组合物。

[0242] “药学上可接受的载剂”是指用于将生物活性剂递送至动物,尤其哺乳动物的技术中普遍接受的介质。药学上可接受的载剂为根据一般本领域技术人员的领域内的多个因素调配。这些因素包括但不限于:所调配的活性剂的类型及性质;要施用含该试剂的组合物的个体;组合物的预期施用途径;以及所靶向的治疗适应症。药学上可接受的载剂包括水性与非水性液体介质两者,以及多种固体及半固体剂型。除活性剂以外,此类载剂还可包括多种不同成分及添加剂,此类另外的成分出于一般本领域技术人员熟知的各种原因(例如使活性剂、黏合剂等稳定)而包括于调配物中。适合的药学上可接受的载剂及参与其选择的因素的描述见于各种可容易获得的来源中,诸如Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版(1985)中,其以全文引用的方式并入本文中。

[0243] 根据式(I)的化合物可通过适合于待治疗病况的任何手段施用,其可视定点治疗

的需要或待递送的式(I)化合物的量而定。

[0244] 根据式(II)的化合物可通过适合于待治疗的病况的任何手段施用,其可视定点治疗的需要或待递送的式(II)化合物的量而定。

[0245] 本发明亦包涵一类药物组合物,所述药物组合物包含式(I)化合物和/或式(II)化合物,及一种或多种无毒的药学上可接受的载剂和/或稀释剂和/或佐剂(在本文中统称为"载剂"材料)以及(视需要)其他活性成分。式(I)及式(II)的化合物可通过任何适合途径施用,优选呈适于此途径的药物组合物形式且以对预期治疗有效的剂量施用。本发明的化合物及组合物可例如以含有药学上可接受的常规载剂、佐剂及媒剂的剂量单位调配物形式,经口、经黏膜或非经肠(包括血管内、静脉内、腹膜内、皮下、肌肉内及胸骨内)施用。举例而言,药物载剂可含有甘露糖醇或乳糖与微晶纤维素的混合物。混合物可含有另外的组分,诸如润滑剂,例如硬脂酸镁;及崩解剂,诸如交联聚维酮(crospovidone)。可将载剂混合物填充至明胶胶囊中或压缩为片剂。药物组合物可例如呈口服剂型或输注形式施用。

[0246] 对于经口施用,药物组合物可呈例如片剂、胶囊、液体胶囊、悬浮液或液体形式。药物组合物优选以含有特定量活性成分的剂量单元形式制得。举例而言,药物组合物可呈包含约0.1至1000mg、优选约0.25至250mg及更优选约0.5至100mg范围内之一定量的活性成分的片剂或胶囊形式提供。用于人类或其他哺乳动物的适合的每日剂量可视患者的病况及其他因素而广泛变化,但可使用常规方法确定。

[0247] 本文中考虑的任何药物组合物均可例如经由任何可接受且适合的口服制剂经口递送。例示性口服制剂包括但不限于例如片剂、糖衣片、口含片、水性及油性悬浮液、可分散粉剂或颗粒、乳液、硬胶囊及软胶囊、液体胶囊、糖浆及酏剂。意欲经口施用的药物组合物可根据本领域已知用于制造意欲经口施用的药物组合物的任何方法制备。为了提供药学上适口的制剂,根据本发明的药物组合物可含有至少一种选自甜味剂、调味剂、着色剂、缓和剂、抗氧化剂及防腐剂的试剂。

[0248] 片剂可例如通过将至少一种式(I)和/或式(II)的化合物与至少一种适用于制造片剂的药学上可接受的无毒赋形剂掺和来制备。例示性赋形剂包括但不限于例如惰性稀释剂,诸如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙及磷酸钠;粒化剂及崩解剂,诸如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉及褐藻酸;黏合剂,诸如淀粉、明胶、聚乙烯-吡咯烷酮及阿拉伯胶;及润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸及滑石。另外,片剂可为未包覆包衣或通过已知技术包覆包衣以掩蔽口味不适药物的较差味道,或延迟活性成分在胃肠道中的崩解及吸收,从而使活性成分的作用维持较长时间段。例示性水溶性味道掩蔽材料包括但不限于羟丙基-甲基纤维素及羟丙基-纤维素。例示性延时材料包括但不限于乙基纤维素及乙酸丁酸纤维素。

[0249] 硬明胶胶囊可例如通过将至少一种式(I)和/或式(II)的化合物与至少一种惰性固体稀释剂,诸如碳酸钙、磷酸钙及高岭土混合来制备。

[0250] 软明胶胶囊可例如通过将至少一种式(I)和/或式(II)的化合物与至少一种水溶性载剂(诸如聚乙二醇)及至少一种油性介质(诸如花生油、液体石蜡及橄榄油)混合来制备。

[0251] 水性悬浮液可例如通过将至少一种式(I)和/或式(II)的化合物与适合于制造水性悬浮液的至少一种赋形剂掺合来制备。适合于制造水性悬浮液的例示性赋形剂包括但不限于例如悬浮剂,诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基-纤维素、海藻酸钠、褐藻

酸、聚乙烯-吡咯烷酮、黄蓍胶及阿拉伯胶;分散剂或湿润剂,诸如天然存在的磷脂,例如卵磷脂;环氧烷与脂肪酸的缩合产物,诸如聚氧乙烯硬脂酸酯;环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,诸如十七伸乙基-氧基十六醇;环氧乙烷与衍生自脂肪酸及己糖醇的偏酯的缩合产物,诸如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯;及环氧乙烷与衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物,诸如聚乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。水性悬浮液亦可含有至少一种防腐剂,诸如对羟基苯甲酸乙酯及对羟基苯甲酸正丙酯;至少一种着色剂;至少一种调味剂;和/或至少一种甜味剂,包括但不限于例如蔗糖、糖精及阿斯巴甜糖。

[0252] 油性悬浮液可例如通过使至少一种式(I)和/或式(II)的化合物悬浮于植物油(诸如花生油、橄榄油、芝麻油及椰子油)或矿物油(诸如液体石蜡)中来制备。油性悬浮液亦可含有至少一种增稠剂,诸如蜂蜡、硬石蜡及鲸蜡醇。为了提供适口的油性悬浮液,可向油性悬浮液中添加上文已描述的至少一种甜味剂和/或至少一种调味剂。油性悬浮液可另外含有至少一种防腐剂,包括但不限于例如抗氧化剂,诸如丁基化羟基大茴香醚及α-生育酚。

[0253] 可分散粉剂及颗粒可例如通过将至少一种式(I)和/或式(II)的化合物与至少一种分散剂和/或湿润剂、至少一种悬浮剂和/或至少一种防腐剂掺合来制备。适合的分散剂、湿润剂及悬浮剂如上文已描述。例示性防腐剂包括但不限于例如抗氧化剂,例如抗坏血酸。此外,可分散粉剂及颗粒亦可含有至少一种赋形剂,包括但不限于例如甜味剂、调味剂及着色剂。

[0254] 至少一种式(I)和/或式(II)的化合物的乳液可例如制备成水包油乳液。包含式(I)和/或式(II)的化合物的乳液的油相可由已知成分以已知方式构成。油相可由(但不限于)以下提供:例如,植物油,诸如橄榄油及花生油;矿物油,诸如液体石蜡;及其混合物。虽然该相可仅包含乳化剂,但其亦可包含至少一种乳化剂与脂肪或油或脂肪及油两者的混合物。适合乳化剂包括但不限于例如天然存在的磷脂,例如大豆卵磷脂;衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐的酯或偏酯,诸如山梨糖醇酐单油酸酯;及偏酯与环氧乙烷的缩合产物,诸如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。优选地,亲水性乳化剂与充当稳定剂的亲脂性乳化剂一起包括在内。亦优选包括油及脂肪两者。总之乳化剂在存在或不存在稳定剂的情况下构成所谓乳化蜡,且该蜡与油及脂肪一起构成所谓乳化软膏基剂,其形成乳膏调配物的油性分散相。乳液亦可含有甜味剂、调味剂、防腐剂和/或抗氧化剂。适合用于本发明调配物中的乳化剂及乳液稳定剂包括Tween 60、Span 80、鲸蜡硬脂醇、肉豆寇醇、单硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸钠、单独或含蜡的二硬脂酸甘油酯或本领域所熟知的其他物质。

[0255] 式(I)和/或式(II)的化合物亦可例如经由任何药学上可接受且适合的可注射形式静脉内、皮下和/或肌肉内递送。例示性可注射形式包括但不限于例如包含可接受的媒剂及溶剂的无菌水溶液,所述媒剂及溶剂诸如水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等张氯化钠溶液;无菌水包油微乳液;及水性或油性悬浮液。

[0256] 用于非经肠施用的调配物可呈水性或非水性等张无菌注射溶液或悬浮液形式。这些溶液及悬浮液可使用用于经口施用调配物的所提及载剂或稀释剂中之一或多者或通过使用其他适合的分散剂或湿润剂及悬浮剂,由无菌粉剂或颗粒制备。化合物可溶解于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化钠、黄蓍胶和/或各种缓冲液中。其他佐剂及施用模式在药物技术中为广泛熟知。活性成分亦可通过呈含适合载剂(包括生理盐水、右旋糖或水)或含环糊精(亦即Captisol)、共溶剂增溶(亦即丙二醇)或

胶束增溶(亦即Tween 80)的组合物形式注射来施用。

[0257] 无菌可注射制剂亦可为无毒非经肠可接受稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如于1,3-丁二醇中的溶液。可接受媒剂及溶剂可采用水、林格氏溶液及等张氯化钠溶液。另外,常规地采用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。出于此目的,可采用任何温和不挥发性油,包括合成单甘油酯或二甘油酯。另外,诸如油酸的脂肪酸可用于制备可注射剂。

[0258] 无菌可注射水包油微乳液可例如通过以下制备:1)使至少一种式(I)和/或式(II)的化合物溶解于油相,诸如大豆油与卵磷脂的混合物中;2)将含有油相的式(I)和/或式(II)的与水及甘油混合物组合;及3)处理组合以形成微乳液。

[0259] 无菌水性或油性悬浮液可根据本领域已知的方法制备。举例而言,无菌水性溶液或悬浮液可用非经肠可接受的无毒稀释剂或溶剂,诸如1,3-丁二醇制备;且无菌油性悬浮液可用可接受的无菌无毒溶剂或悬浮介质,诸如无菌不挥发性油(例如合成单甘油酯或二甘油酯)及脂肪酸(诸如油酸)制备。

[0260] 可用于本发明的药物组合物中的药学上可接受的载剂、佐剂及媒剂包括但不限于离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;自乳化药物递送系统(SEDDS),诸如d-α-生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯;用于药物剂型中的表面活性剂,诸如Tween、聚乙氧基化蓖麻油(诸如CREMOPHOR表面活性剂(BASF))或其他类似聚合递送基质;血清蛋白,诸如人血清白蛋白;缓冲物质,诸如磷酸盐;甘氨酸;山梨酸;山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水;盐或电解液,诸如鱼精蛋白硫酸盐;磷酸氢二钠;磷酸氢钾;氯化钠;锌盐;胶态二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;基于纤维素的物质;聚乙二醇;羧甲基纤维素钠;聚丙烯酸酯;蜡;聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段聚合物;聚乙二醇;及羊毛脂。环糊精(诸如α-环糊精、β-环糊精及γ-环糊精)或经化学改质的衍生物(诸如羟烷基环糊精,包括2-羟丙基-环糊精及3-羟丙基-环糊精)或其他经溶解衍生物亦可有利地用于增强本文所描述的式的化合物的递送。

[0261] 本发明的药学活性化合物可根据药学常规方法经处理以产生用于向包括人类及其他哺乳动物的患者施用的药剂。药物组合物可经历诸如灭菌的常规药学操作和/或可含有常规佐剂,诸如防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、缓冲剂等。片剂及丸剂可另外制备有肠溶包衣。此类组合物亦可包含佐剂,诸如湿润剂、甜味剂、调味剂及芳香剂。

[0262] 所施用化合物的量及用本发明的化合物和/或组合物治疗疾病病况的给药方案视多种因素而定,所述因素包括个体的年龄、体重、性别、医学病况;疾病类型;疾病严重程度;施用途径及频率;及所采用的特定化合物。因此,给药方案可广泛变化,但可使用标准方法常规地确定。每公斤体重约0.001至100mg/kg,优选每公斤体重约0.0025与约50mg/kg体重之间且最佳每公斤体重约0.005至10mg/kg之间的每日剂量可为适当的。每日剂量可以每天一至四次剂量施用。其他给药时程包括每周一次剂量及每两天一次剂量的循环。

[0263] 出于治疗目的,本发明的活性化合物一般与一种或多种适合于指定施用途径的佐剂组合。若经口施用,则可将化合物与乳糖、蔗糖、淀粉粉末、烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸及硫酸的钠盐及钙盐、明胶、阿拉伯树胶、褐藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇掺合且随后制片'或囊封以方便施用。这些胶囊或片剂可含有如可以于羟丙基甲基纤维素中的活性化合物的分散液形式提供的控制释放制剂。

[0264] 本发明的药物组合物包含至少一种式(I)化合物且任选包含另外的选自药学上可

接受的载剂、佐剂及媒剂的试剂。本发明的替代组合物包含本文所描述的式(I)化合物或其前药及药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。

[0265] 本发明的药物组合物包含至少一种式(II)化合物及任选选自任何药学上可接受的载剂、佐剂及媒剂的额外试剂。本发明的替代组合物包含本文所描述的式(II)化合物或其前药,及药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。

[0266] 本发明亦涵盖一种制品。如本文所用,制品意欲包括但不限于试剂盒及包装。本发明的制品包含:(a)第一容器;(b)位于第一容器内的药物组合物,其中组合物包含第一治疗剂,该第一治疗剂包含本发明化合物或其药学上可接受的盐形式;以及(c)药品说明书,其陈述药物组合物可用于治疗心血管病症、多尿症和/或钠尿。在另一实施方案中,药品说明书阐述药物组合物可与治疗心血管病症、多尿症和/或钠尿的第二治疗剂组合使用(如上文所定义)。制品可进一步包含:(d)第二容器,其中组分(a)及(b)位于第二容器中,且组分(c)位于第二容器内或外。位于第一及第二容器内意谓各别容器将物品容纳于其边界内。

[0267] 第一容器为用于容纳药物组合物的盛器。此容器可用于制造、储存、运送和/或个别/整体出售。第一容器意欲涵盖瓶子、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(例如用于乳膏制剂)或用以制造、容纳、储存或分配药物产品的任何其他容器。

[0268] 第二容器为用于容纳第一容器及任选存在的包装说明书的容器。第二容器的例子包括但不限于盒(例如卡纸板或塑料)、板条箱、纸盒、袋(例如纸袋或塑料袋)、小袋及大袋。药品说明书可经由胶带、胶、U形钉或另一附着方法物理附着于第一容器之外部,或其可留在第二容器内部而不借助于任何物理方式附着于第一容器。或者,药品说明书位于第二容器外部上。当位于第二容器之外部上时,药品说明书优选经由胶带、胶、U形钉或另一附着方法以物理方式附着。或者,其可与第二容器外部相邻或接触但不物理附着。

[0269] 药品说明书为叙述与位于第一容器内的药物组合物相关的信息的标记、卷标、标志或其他书写纸片。所叙述信息通常将由控管出售制品的地区的监管机构(例如美国食品与药物管理局(the United States Food and Drug Administration))确定。优选地,药品说明书具体叙述药物组合物已经批准用于的适应症。药品说明书可由任何材料制成,个人可从上面读取其中或其上所含的信息。优选地,药品说明书为上面已形成(例如印刷或涂覆)所需信息的可印刷材料(例如纸、塑料、卡纸板、箔、黏着剂背衬纸或塑料)。

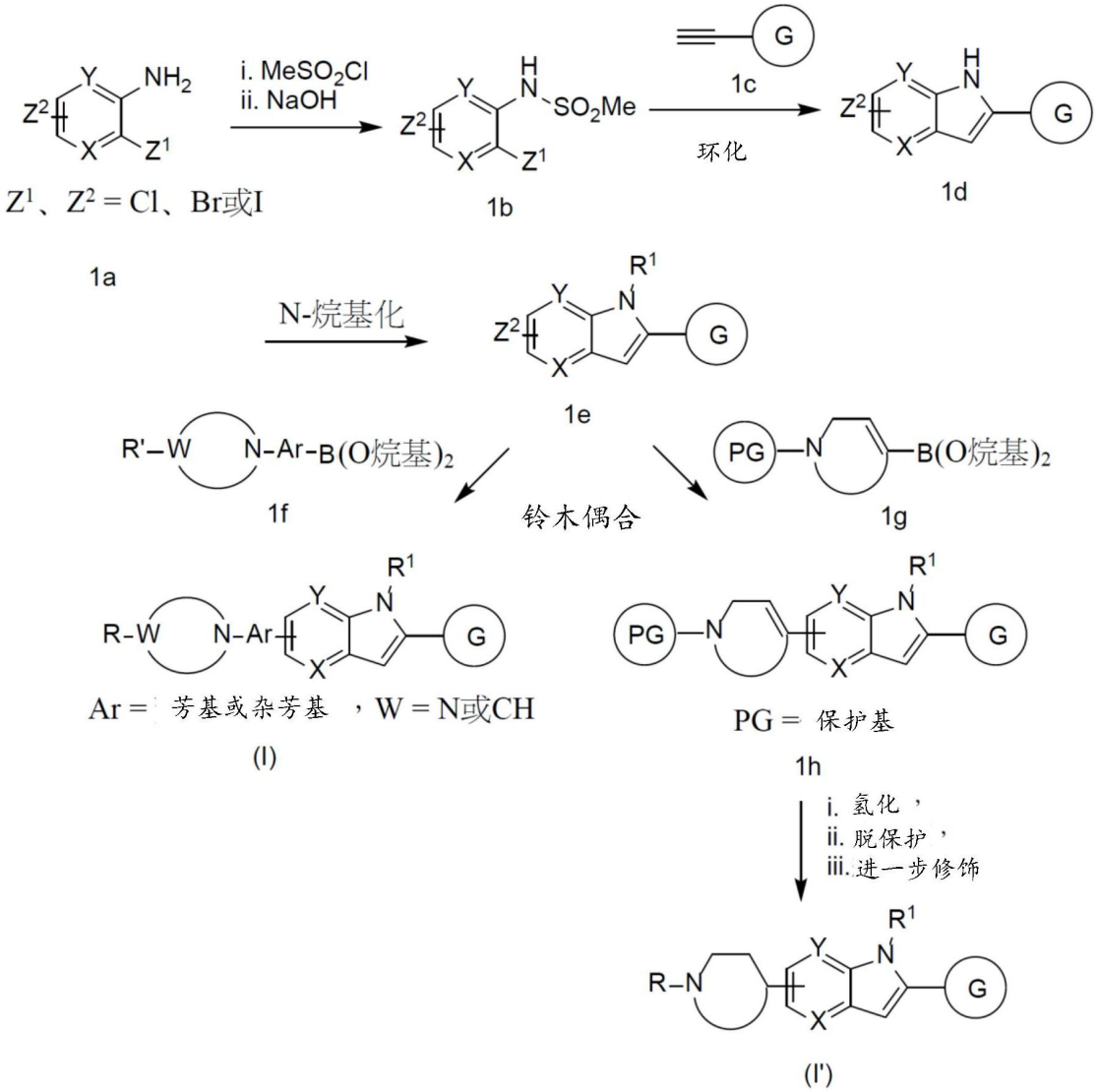
[0270] 制备方法

[0271] 本发明的化合物可以有机合成领域技术人员熟知的多种方式制备。本发明的化合物可使用下文所描述的方法以及有机合成化学技术中已知的合成方法或如本领域技术人员所了解的其变化形式合成。优选方法包括但不限于下文所描述的那些方法。

[0272] 此章节中描述的反应及技术在适于所用试剂及材料的溶剂中进行且适合于所实现的转化。另外,在下文所描述的合成方法的描述中,应理解所提出的所有反应条件(包括溶剂选择、反应氛围、反应温度、实验持续时间及处理程序)均选择本领域技术人员将容易识别的该反应的标准条件。有机合成领域技术人员应理解,分子的各个部分上所存在的官能基须与所提出的试剂及反应相容。对与反应条件兼容的取代基的这些限制对于本领域技术人员而言将显而易见,于是必须使用替代方法。有时将需要作出判断以修改合成步骤的次序或选择一种特定方法流程而非另一种,从而获得本发明的所需化合物。亦将认识到,在本领域中,任何合成途径的规划中的另一主要考虑因素为审慎选择用于保护本发明所描述

化合物中存在的反应性官能基的保护基。向经培训的从业者描述多种替代方式的权威性说明为Greene等人(Protective Groups in Organic Synthesis,第三版,Wiley and Sons (1999))。

[0273] 流程1

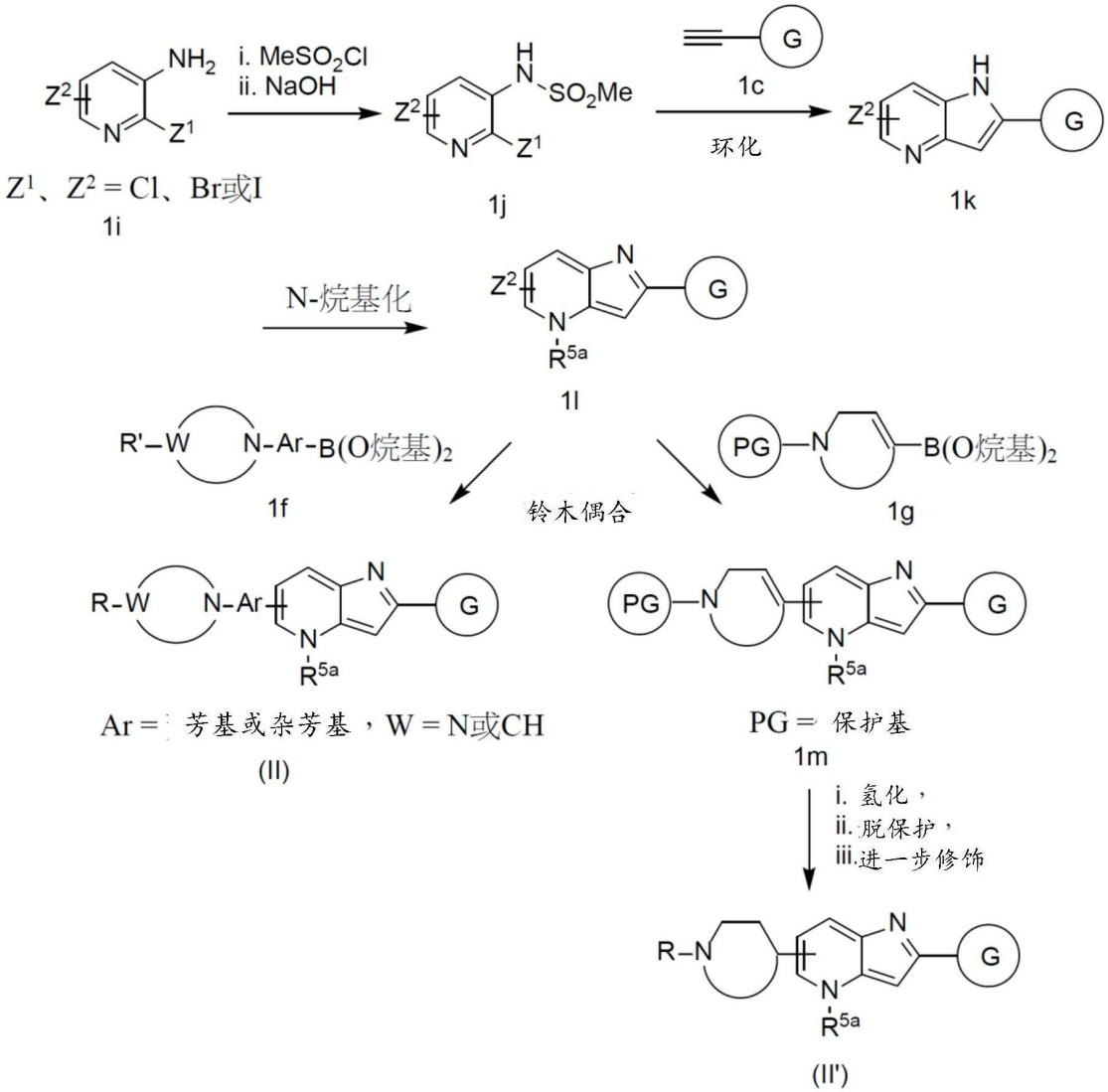


[0274]

[0275] 流程1描述式(I)及(I')的化合物的合成。1a与甲磺酰氯反应,接着在存在诸如氢氧化钠的碱的情况下水解,可得到1b。1b及炔烃1c在存在诸如双(三苯膦)氯化钯(II)的钯催化剂以及碘化铜(I)的情况下进行环化可提供1d,该1d可进行烷基化以得到1e。1e与硼酸酯1f的铃木偶合可得到式(I)化合物或(I)之前驱物。同样地,1e与硼酸酯1g的铃木偶合可产生1h,该1h可通过氢化、去保护及进一步修饰而转化成式(I')化合物。

[0276] 流程2

[0277]



[0278] 流程2描述式(II)及(II')的化合物的合成。1i与甲磺酰氯反应，接着在存在诸如氢氧化钠的碱的情况下水解，可得到1bj。1j及炔烃1c在存在诸如双(三苯膦)钯(II)的钯催化剂以及碘化铜(I)的情况下进行环化可提供1k，该1k可进行烷基化以得到1l。1l与硼酸酯1f的铃木偶合可得到式(II)化合物或(II)之前驱物。同样地，1l与硼酸酯1g的铃木偶合可产生1m，该1m可通过氢化、去保护及进一步修饰而转化成式(II')化合物。

[0279] 实施例

[0280] 本发明的化合物及用于制备本发明的化合物的中间体可使用以下实施例中所展示的程序及相关程序制备。这些实施例中所使用的方法及条件及在这些实施例中制备的实际化合物并不意欲为限制性的，而是意欲展示可如何制备本发明的化合物。当不通过本文所描述的程序制备时，这些实施例中所使用的起始物质及试剂通常为可商购的或在化学文献中报导或可通过使用化学文献中所描述的程序制备。本发明在以下实施例中进一步定义。应理解，仅以说明方式提供所述实施例。依据以上论述及实施例，本领域技术人员可确定本发明的基本特征，且在不背离其精神及范畴的情况下，可进行各种改变及修改以使本发明适于各种用途及条件。因此，本发明不受下文所阐述的说明性实施例限制，而是由其随附权利要求书界定。

[0281] 在所给出的例子中，词组“干燥且浓缩”一般是指在有机溶剂中经硫酸钠或硫酸镁对溶液进行干燥，接着自滤液过滤及移除溶剂(一般在减压下及在适合于材料稳定性的温度下)。

[0282] 使用Isco中压色谱设备(Teledyne Corporation)，用预装填的硅胶滤筒，用指定溶剂或溶剂混合物洗脱进行柱色谱。使用大小适于待分离物质的量的反相柱(Waters Sunfire C_{18}、Waters XBridge C_{18}、PHENOMENEX®Axia C_{18}、YMC S5ODS或其类似柱)，通常用亦含有0.05％或0.1％三氟乙酸或10mM乙酸铵的递增浓度的甲醇或乙腈/水梯度洗脱，在适合于柱大小及待实现的分离的洗脱速率下进行制备型高效液相色谱(HPLC)。使用ChemDraw Ultra,9.0.5版(CambridgeSoft)确定化学名称。使用以下缩写：

[0283] ACN 乙腈

[0284] aq. 水溶液

[0285] BOP 六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三-(二甲氨基)-鏻

[0286] 盐水 饱和氯化钠水溶液

[0287] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0288] DMSO 二甲亚砜

[0289] DPPF 1,1’-双(二苯膦基)二茂铁

[0290] Et_3N 三乙胺

[0291] EtOAc 乙酸乙酯

[0292] g 公克

[0293] h 小时

[0294] HPLC 高效液相色谱

[0295] LCMS 液相色谱-质谱

[0296] MeI 碘甲烷

[0297] MeOH 甲醇

[0298] $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 双(三苯基膦)二氯化钯(II)

[0299] pet ether 石油醚

[0300] t-BuOK 叔丁醇钾

[0301] TBAF 氟化四丁铵

[0302] TFA 三氟乙酸

[0303] THF 四氢呋喃

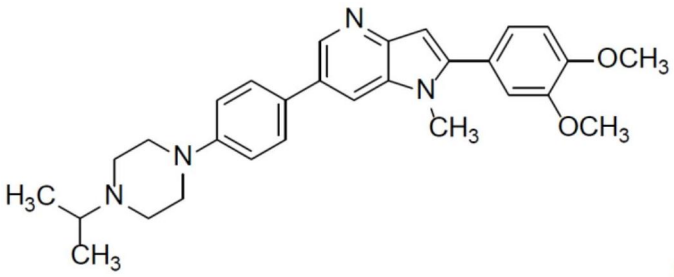
[0304] 制备

[0305] 除非另外指出，否则所有购自商业来源的试剂皆不经进一步纯化即使用。所有涉及空气敏感或湿气敏感试剂的反应均在惰性氛围下进行。在Bruker Avance 400或JEOL Eclipse 500光谱仪上记录质子磁共振波谱。在与Waters TUV及SQ质量检测器耦接的Waters Acquity UPLC系统上进行LCMS分析(柱：BEH C18 2.1×50mm；移动相A：水，含0.05％TFA；移动相B：乙腈，含0.05％TFA；梯度：2-98％B历时1.6分钟；流量：0.8mL/min)；在与SPD-10AV UV检测器耦接的Shimadzu LC10-AT HPLC系统上进行HPLC分析(柱YMC S5 Combiscreen ODS 4.6×50mm；移动相A：5:95乙腈:水，含0.1％TFA；移动相B：95:5乙腈:水，含0.1％TFA；梯度：0-100％B历时40分钟，随后在100％B保持1分钟；流量：1mL/min)；在与

SPD 20UV检测器耦接的Shimadzu LC-8制备型HPLC系统上进行制备型HPLC纯化。详细条件描述于实验程序中。

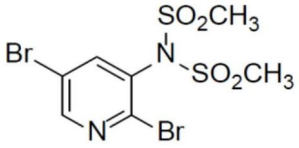
[0306] 实施例1

[0307] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0308] 

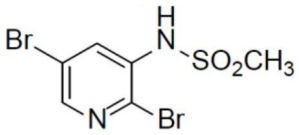
(1)

[0309] 步骤1.N-(2,5-二溴吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺

[0310] 

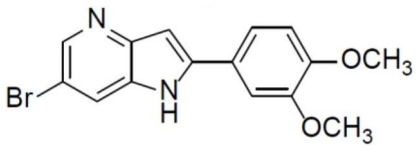
[0311] 在0℃下历时10min向2,5-二溴吡啶-3-胺(3.0g,11.91mmol)及三乙胺(8.30mL,59.5mmol)于二氯甲烷(40mL)中的溶液中添加含甲磺酰氯(4.61mL,59.5mmol)的二氯甲烷(40mL)。在室温下搅拌混合物24h。混合物用二氯甲烷(80mL)稀释,用水(2×30mL)及盐水(30mL)洗涤,且用无水$MgSO_4$干燥。通过ISCO色谱(220g硅胶,10-50%乙酸乙酯/己烷)分离出呈白色固体状的产物N-(2,5-二溴吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺(3.69g,9.04mmol,76%产率)。LCMS(M+H)$^+$=406.9。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.74(d,J=2.2Hz,1H),8.64(d,J=2.5Hz,1H),3.68(s,6H)。

[0312] 步骤2.N-(2,5-二溴吡啶-3-基)甲磺酰胺

[0313] 

[0314] 在室温下历时3min向N-(2,5-二溴吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺(3.68g,9.02mmol)于四氢呋喃(16mL)中的溶液中添加10%氢氧化钠(16ml,44.0mmol)。在室温下搅拌混合物15h,且接着在真空下浓缩至大致10mL的体积。将残余物用水(5mL)稀释,且用浓盐酸中和至pH 6-7。通过抽滤收集呈白色固体状的沉淀产物N-(2,5-二溴吡啶-3-基)甲磺酰胺(2.79g,8.45mmol,94%产率),且将其在50℃下在真空下干燥。LCMS(M+H)$^+$=328.9.^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.85(br s,1H),8.42(d,J=2.2Hz,1H),8.04(d,J=2.2Hz,1H),3.19(s,3H)。

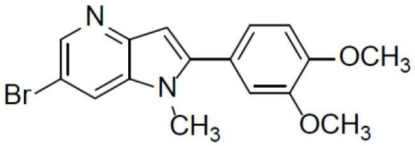
[0315] 步骤3. 6-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0316] 

[0317] 将N-(2,5-二溴吡啶-3-基)甲磺酰胺(1.00g,3.03mmol)、4-乙炔基-1,2-二甲氧基

苯(0.614g,3.79mmol)、双(三苯膦)氯化钯(II)(0.128g,0.182mmol)及碘化铜(I)(0.035g,0.182mmol)于DMF(12mL)中的混合物脱气且在100℃下在密封小瓶中加热15h。冷却至室温后,将混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释且经由硅藻土过滤。滤液用乙酸乙酯(150mL)进一步稀释,用水(3×40mL)及盐水(40mL)洗涤,且经无水$MgSO_4$干燥。在真空下移除溶剂之后,将残余物进行ISCO色谱(80g硅胶,固体负载,0-5%甲醇/二氯甲烷)。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna AXIA 5u C18 30.0×100,溶剂A:90%H_2O-10%甲醇-0.1%TFA;溶剂B:10%甲醇-90%H_2O 0.1%TFA,流速:40mL/min,梯度时间:12分钟,开始%B:15;最终%B:100)纯化产物。将正确的洗脱份进行合并,在真空下浓缩,用饱和$NaHCO_3$溶液碱化至pH 10,且用二氯甲烷(3×50mL)萃取。合并的萃取物经无水$MgSO_4$干燥。在真空下移除溶剂,得到呈白色固体状的6-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(178mg,0.534mmol,17.63%产率)。LCMS(M+H)$^+$=333.4。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.33(d,J=1.9Hz,1H),7.90(d,J=1.4Hz,1H),7.56-7.47(m,2H),7.09(d,J=8.3Hz,1H),7.04(s,1H),3.89(s,3H),3.83(s,3H)。

[0318] 步骤4. 6-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0319] 

[0320] 在0℃下向6-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(170mg,0.510mmol)及碘甲烷(181mg,1.276mmol)于DMF(5mL)中的溶液中一次性添加氢化钠(60%分散液)(51.0mg,1.276mmol)。在室温下搅拌混合物1h。反应物用乙酸(0.5mL)淬灭。反应混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释,用1N K_2HPO_4溶液(2×35mL)、水(2×35mL)及盐水(35mL)洗涤。有机溶液随后经无水$MgSO_4$干燥。通过ISCO色谱(40g硅胶,10-50%乙酸乙酯)分离出呈白色固体状的产物6-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(75mg,0.216mmol,42.3%产率)。LCMS(M+H)$^+$=347.9。

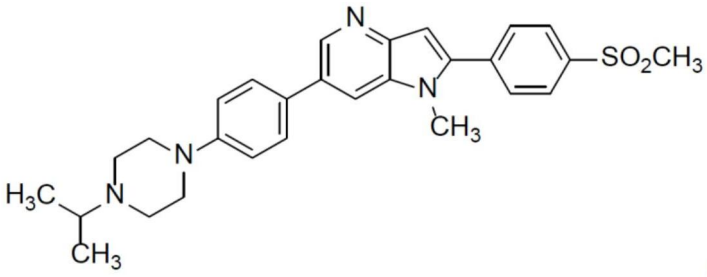
[0321] 步骤5. 2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0322] 将6-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(35mg,0.101mmol)、1-异丙基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪(46.6mg,0.141mmol)、(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)(XPhos-Pd-G3)(8.53mg,10.08μmol)及磷酸三钾(0.176mL,0.353mmol)于1,4-二噁烷(1.2mL)中的混合物脱气且在85℃下在闭合小瓶中加热15h。冷却至室温之后,反应混合物用甲醇稀释,经由针头式过滤器(acrodisc)过滤,且注射至制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2×100,溶剂A:90%H_2O-10%甲醇-0.1%TFA;溶剂B:10%甲醇-90%H_2O 0.1%TFA,流速:20mL/min,梯度时间:15分钟,开始%B:14;最终%B:100)中。将正确的洗脱份在真空下浓缩,用1N NaOH溶液碱化,且用二氯甲烷(4×40mL)萃取。合并的萃取物经无水Na_2SO_4干燥。在真空下移除溶剂得到呈淡黄色固体状的产物2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(34.5mg,0.073mmol,72.0%产率)。LCMS(M+H)$^+$=471.2。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.73(d,J=1.4Hz,1H),7.76(s,1H),7.62(d,J=8.8Hz,2H),7.12(dd,J=8.3,1.7Hz,1H),7.10-

7.06(m,3H),7.03(d,J＝8.3Hz,1H),6.75(s,1H),3.99(s,3H),3.98(s,3H),3.81(s,3H),3.35-3.28(m,4H),2.80-2.73(m,5H),1.14(d,J＝6.6Hz,6H)。

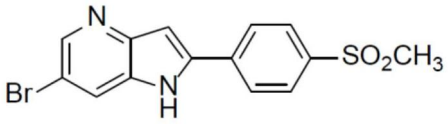
[0323] 实施例2

[0324] 6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0325] 

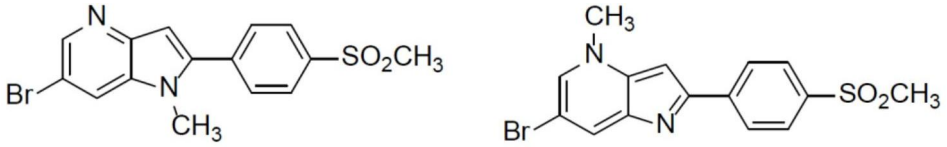
(2)

[0326] 步骤1. 6-溴-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0327] 

[0328] 将N-(2,5-二溴吡啶-3-基)甲磺酰胺(0.48g,1.455mmol)、1-乙炔基-4-(甲基磺酰基)苯(0.328g,1.818mmol)、双(三苯膦)氯化钯(II)(0.061g,0.087mmol)及碘化铜(I)(0.017g,0.087mmol)于DMF(5mL)中的混合物脱气且在100℃下在密封小瓶中加热15h。冷却至室温后,将混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释且经由硅藻土过滤。滤液用乙酸乙酯(150mL)进一步稀释,用水(3×40mL)及盐水(40mL)洗涤,且经无水$MgSO_4$干燥。在真空下移除溶剂之后,将残余物进行ISCO色谱(80g硅胶,固体负载,0-5%甲醇/二氯甲烷)。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna AXIA 5u C18 30.0×100,溶剂A:90%H_2O-10%甲醇-0.1%TFA;溶剂B:10%甲醇-90%H_2O 0.1%TFA,流速:40mL/min,梯度时间:12分钟,开始%B:15;最终%B:100)纯化产物(0.275g)。将正确的洗脱份进行合并,在真空下浓缩,用饱和$NaHCO_3$溶液碱化至pH 10,且用二氯甲烷(3×50mL)萃取。合并的萃取物经无水$MgSO_4$干燥。在真空下移除溶剂得到呈白色固体状的6-溴-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(119mg,0.339mmol,23.29%产率)。LCMS(M+H)$^+$＝351.1。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.21(s,1H),8.43(d,J＝2.2Hz,1H),8.24-8.18(m,2H),8.08-8.03(m,2H),8.02(dd,J＝1.9,0.8Hz,1H),7.34(s,1H),3.28(s,3H)。

[0329] 步骤2. 6-溴-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶及6-溴-4-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0330] 

[0331] 在0℃下向6-溴-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(454mg,1.293mmol)及碘甲烷(459mg,3.23mmol)于DMF(10mL)中的溶液中一次性添加氢化钠(60%油分散液)(129mg,3.23mmol)。在室温下搅拌混合物1h。反应物用乙酸(0.370mL,6.46mmol)淬灭。将混合物在真空下浓缩至大致5mL的体积。残余物用甲醇(10mL)稀释且与多种注射剂

注射至制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna AXIA 5u C18 30.0×100,溶剂A:90%H_2O-10%甲醇-0.1%TFA;溶剂B:10%甲醇-90%H_2O 0.1%TFA,流速:40mL/min,梯度时间:12分钟,开始%B:12;最终%B:100)中。含有相同产物的洗脱份经合并,在真空下浓缩,用饱和$NaHCO_3$溶液碱化,且用二氯甲烷(4×30mL)萃取。合并的萃取物经无水Na_2SO_4干燥。在真空下移除溶剂得到6-溴-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(154mg,0.422mmol,32.6%产率)及6-溴-4-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4H-吡咯并[3,2-b]吡啶(64mg,0.175mmol,13.56%产率)。两种产物均为淡黄色固体。

[0332] 6-溴-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶:LCMS(M+H)$^+$=365.0。^{1}H NMR(500MHz,乙腈-d_3)δ8.50(d,J=1.9Hz,1H),8.11-8.06(m,3H),7.90-7.84(m,2H),6.85(d,J=0.6Hz,1H),3.79(s,3H),3.16(s,3H)。

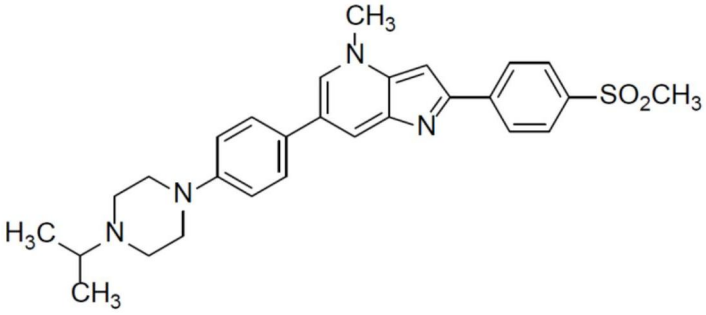
[0333] 6-溴-4-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4H-吡咯并[3,2-b]吡啶:LCMS(M+H)$^+$=365.1。^{1}H NMR(500MHz,乙腈-d_3)δ8.42-8.37(m,2H),8.25(s,1H),8.05(d,J=1.3Hz,1H),8.02-7.98(m,2H),7.09(d,J=0.6Hz,1H),4.19(s,3H),3.12(s,3H)。

[0334] 步骤3. 6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0335] 将6-溴-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(21mg,0.057mmol)、1-异丙基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪(26.6mg,0.080mmol)、(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)(XPhos-Pd-G3)(4.87mg,5.75μmol)及磷酸三钾(0.101mL,0.201mmol)于1,4-二噁烷(0.8mL)中的混合物脱气且在85℃下在闭合小瓶中加热15h。冷却至室温之后,反应混合物用甲醇稀释,经由针头式过滤器过滤,且注射至制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2×100,溶剂A:90%H_2O-10%甲醇-0.1%TFA;溶剂B:10%甲醇-90%H_2O 0.1%TFA,流速:20mL/min,梯度时间:15分钟,开始%B:14;最终%B:100)中。将正确的洗脱份在真空下浓缩,用1N NaOH溶液碱化,且用二氯甲烷(4×40mL)萃取。合并的萃取物经无水Na_2SO_4干燥。在真空下移除溶剂得到呈淡黄色固体状的6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(14mg,0.028mmol,49.3%产率)。LCMS(M+H)$^+$=489.5。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.71(d,J=1.9Hz,1H),8.18(d,J=1.1Hz,1H),8.09(d,J=8.3Hz,2H),7.97(d,J=8.5Hz,2H),7.70(d,J=8.8Hz,2H),7.07(d,J=8.8Hz,2H),6.90(s,1H),3.90(s,3H),3.30(m,3H),3.24-3.18(m,4H),2.70(dt,J=13.1,6.4Hz,1H),2.64-2.59(m,4H),1.03(d,J=6.6Hz,6H)。

[0336] 实施例3

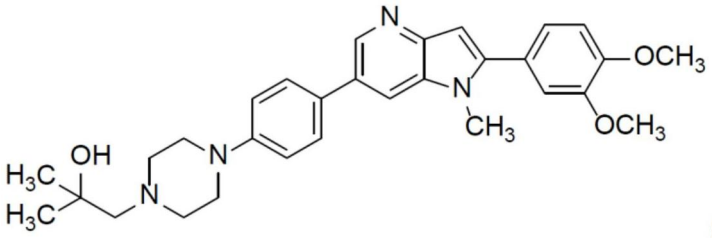
[0337] 6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-4-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0338] 

[0339] 将6-溴-4-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4H-吡咯并[3,2-b]吡啶(实施例2中的步骤2)(22mg,0.060mmol)、1-异丙基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪(26.9mg,0.081mmol)、(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)(XPhos-Pd-G3)(5.10mg,6.02μmol)及磷酸三钾(0.105mL,0.211mmol)于1,4-二噁烷(0.8mL)中的混合物脱气且在85℃下在闭合小瓶中加热15h。冷却至室温之后,反应混合物用甲醇稀释,经由针头式过滤器过滤,且注射至制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2×100,溶剂A:90%H_2O-10%甲醇-0.1%TFA;溶剂B:10%甲醇-90%H_2O 0.1%TFA,流速:20mL/min,梯度时间:15分钟,开始%B:10;最终%B:100)中。将正确的洗脱份在真空下浓缩,用1N NaOH碱化,且用二氯甲烷(4×40mL)萃取。合并的萃取物经无水Na_2SO_4干燥。在真空下移除溶剂得到呈浅黄色固体状的产物6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-4-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-4H-吡咯并[3,2-b]吡啶(12mg,0.024mmol,40.0%产率)。LCMS(M+H)$^+$=489.4。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.45(d,J=0.9Hz,1H),8.40(d,J=8.5Hz,2H),8.36(s,1H),7.98(d,J=8.5Hz,2H),7.65(d,J=8.8Hz,2H),7.16(s,1H),7.07(d,J=8.8Hz,2H),4.28(s,3H),3.26(s,3H),3.23-3.17(m,4H),2.70(quin,J=6.5Hz,1H),2.63-2.58(m,4H),1.03(d,J=6.6Hz,6H)。

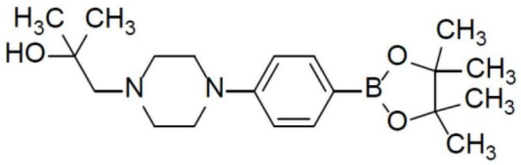
[0340] 实施例4

[0341] 1-(4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇

[0342] 

(4)

[0343] 步骤1. 2-甲基-1-(4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙-2-醇

[0344] 

[0345] 在0℃下向1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪(150mg,0.520mmol)及碳酸钾(108mg,0.781mmol)于MeOH(2mL)中的混合物中一次性添加含2,2-二甲基环氧乙烷(56.3mg,0.781mmol)的DMF(0.2mL)。在室温下搅拌混合物28h,用乙酸乙酯

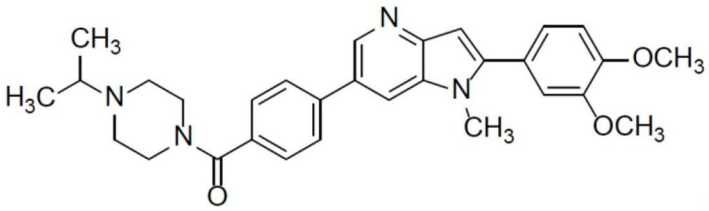
(10mL)稀释,且经由硅藻土过滤。滤液用乙酸乙酯(60mL)稀释,用水(2×20mL)及盐水(20mL)洗涤,且经无水$MgSO_4$干燥。通过ISCO色谱(24g硅胶,固体负载,1-10%乙酸乙酯/己烷)分离出呈白色固体状的产物2-甲基-1-(4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙-2-醇(113mg,0.314mmol,60.3%产率)。LCMS(M+H)$^+$=361.3。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.73(d,J=8.8Hz,2H),6.91(d,J=8.5Hz,2H),3.35-3.25(m,4H),2.88-2.76(m,4H),2.41(s,2H),1.35(s,12H),1.22(s,6H)。

[0346] 步骤2. 1-(4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇

[0347] 将6-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(20mg,0.058mmol)、2-甲基-1-(4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪-1-基)丙-2-醇(28.0mg,0.078mmol)、(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)(XPhos-Pd-G3)(4.88mg,5.76μmol)及磷酸三钾(0.101mL,0.202mmol)于1,4-二噁烷(0.8mL)中的混合物脱气且在85℃下在闭合小瓶中加热15h。冷却至室温之后,反应混合物用甲醇稀释,经由针头式过滤器过滤,且注射至制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2×100,溶剂A:90%H_2O-10%甲醇-0.1%TFA;溶剂B:10%甲醇-90%H_2O 0.1%TFA,流速:20mL/min,梯度时间:15分钟,开始%B:15;最终%B:100)中。将正确的洗脱份在真空下浓缩,用1N NaOH碱化,且用二氯甲烷(4×40mL)萃取。合并的萃取物经无水Na_2SO_4干燥。在真空下移除溶剂得到呈淡色固体状的1-(4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙-2-醇(18mg,0.036mmol,61.8%产率)。LCMS(M+H)$^+$=501.5。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.73(d,J=1.9Hz,1H),7.76(d,J=1.1Hz,1H),7.62(d,J=8.8Hz,2H),7.13(dd,J=8.3,1.9Hz,1H),7.10-7.05(m,3H),7.03(d,J=8.3Hz,1H),6.75(s,1H),3.99(s,3H),3.98(s,3H),3.82(s,3H),3.33-3.28(m,4H),2.90-2.85(m,4H),2.45(s,2H),1.24(s,6H)。

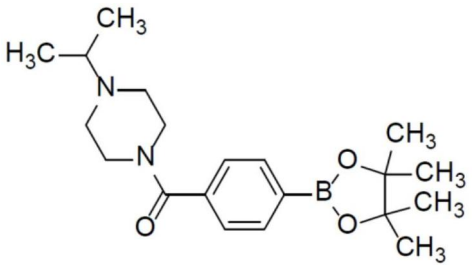
[0348] 实施例5

[0349] (4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮

[0350] 

(5)

[0351] 步骤1.(4-异丙基哌嗪-1-基)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯基)甲酮

[0352] 

[0353] 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯甲酸(100mg,0.403mmol)、1-异丙基哌嗪(64.6mg,0.504mmol)、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基参(二甲氨基)鏻(BOP)(267mg,0.605mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.282mL,1.612mmol)于DMF(1mL)中的混合物在室温下搅拌2h。混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水(3×15mL)及盐水(15mL)连续洗涤,且经无水$MgSO_4$干燥。通过ISCO色谱(24g硅胶,固体负载,0-8%甲醇/二氯甲烷)分离出呈白色固体状的产物(4-异丙基哌嗪-1-基)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯基)甲酮(92mg,0.257mmol,63.7%产率)。LCMS(M+H)$^+$=359.1。

[0354] 步骤2.(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮

[0355] 将6-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(15mg,0.043mmol)、(4-异丙基哌嗪-1-基)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯基)甲酮(19.35mg,0.054mmol)、(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)(XPhos-Pd-G3)(3.66mg,4.32μmol)及磷酸三钾(0.076mL,0.151mmol)于1,4-二噁烷(0.8mL)中的混合物脱气且在85℃下在闭合小瓶中加热15h。冷却至室温之后,反应混合物用甲醇稀释,经由针头式过滤器过滤,且注射至制备型HPLC(柱:Waters Symmetry Shield 5u 19×100mm,溶剂A:90%H_2O-10%甲醇-0.1%TFA;溶剂B:10%甲醇-90%H_2O 0.1%TFA,流速:20mL/min,梯度时间:15分钟,开始%B:14;最终%B:100)中。将正确的洗脱份合并,在真空下浓缩,用1N NaOH溶液碱化,且用二氯甲烷(4×35mL)萃取。合并的萃取物经无水Na_2SO_4干燥。在真空下移除溶剂得到呈无色薄膜状的(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮(2.4mg,4.67μmol,10.81%产率)。LCMS(M+H)$^+$=499.3。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ 8.76(d,J=1.7Hz,1H),7.81(d,J=0.8Hz,1H),7.74(d,J=8.3Hz,2H),7.57(d,J=8.3Hz,2H),7.14(dd,J=8.1,1.8Hz,1H),7.09(d,J=1.7Hz,1H),7.04(d,J=8.3Hz,1H),6.78(s,1H),4.00(s,3H),3.98(s,3H),3.91-3.85(m,2H),3.84(s,3H),3.56(br s,2H),2.78(dt,J=12.9,6.4Hz,1H),2.70-2.48(m,4H),1.10(d,J=6.6Hz,6H)。

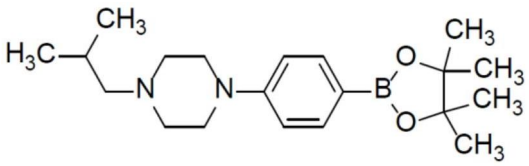
[0356] 实施例6

[0357] 6-(4-(4-异丁基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0358] 

(6)

[0359] 步骤1. 1-异丁基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪

[0360] 

[0361] 在室温下向1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪

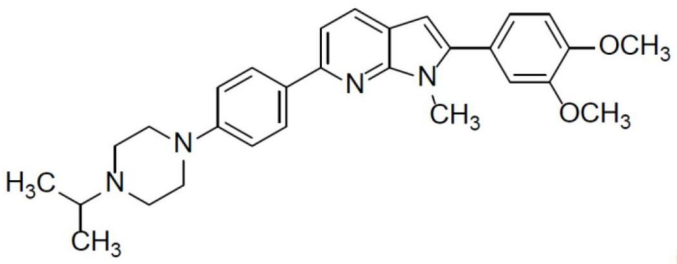
(0.715g,2.481mmol)、异丁醛(0.789mL,8.68mmol)、硫酸镁(5.97g,49.6mmol)及乙酸(1.420mL,24.81mmol)于DMF(15mL)中的溶液中一次性添加三乙酰氧基硼氢化钠(2.366g,11.16mmol)。在室温下搅拌混合物60h。非均匀混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释且经由硅藻土过滤。滤液用乙酸乙酯(80mL)进一步稀释,用饱和$NaHCO_3$溶液(25mL)、水(2×25mL)及盐水(25mL)洗涤,且经无水$MgSO_4$干燥。通过ISCO色谱(40g硅胶,固体负载,0-5%甲醇/二氯甲烷)分离出呈白色固体状的产物1-异丁基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪(0.444g,1.290mmol,52.0%产率)。LCMS(M+H)$^+$=345.3。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.72(d,J=8.3Hz,2H),6.91(d,J=8.3Hz,2H),3.37-3.20(m,4H),2.65-2.49(m,4H),2.15(d,J=7.4Hz,2H),1.84(dt,J=13.5,6.7Hz,1H),1.35(s,12H),0.95(d,J=6.6Hz,6H)。

[0362] 步骤2. 6-(4-(4-异丁基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0363] 将6-溴-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(40mg,0.110mmol)、1-异丙基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪(52.8mg,0.153mmol)、(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)(XPhos-Pd-G3)(9.27mg,10.95μmol)及磷酸三钾(0.192mL,0.383mmol)于1,4-二噁烷(1.5mL)中的混合物脱气且在85℃下在闭合小瓶中加热15h。冷却至室温之后,反应混合物用甲醇稀释,经由针头式过滤器过滤,且注射至制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2×100,溶剂A:90%H_2O-10%甲醇-0.1%TFA;溶剂B:10%甲醇-90%H_2O 0.1%TFA,流速:20mL/min,梯度时间:15分钟,开始%B:11;最终%B:100)中。将正确的洗脱份在真空下浓缩,用1N NaOH溶液碱化,且用二氯甲烷(4×40mL)萃取。合并的萃取物经无水Na_2SO_4干燥。在真空下移除溶剂得到呈浅黄色固体状的产物6-(4-(4-异丁基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(30mg,0.058mmol,53.4%产率)。LCMS(M+H)$^+$=503.4。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.78(d,J=1.8Hz,1H),8.13-8.07(m,2H),7.82-7.76(m,3H),7.62(d,J=8.6Hz,2H),7.08(d,J=8.8Hz,2H),6.89(s,1H),3.85(s,3H),3.33-3.28(m,4H),3.16(s,3H),2.65-2.58(m,4H),2.19(d,J=7.4Hz,2H),1.86(dt,J=13.5,6.7Hz,1H),0.97(d,J=6.7Hz,6H)。

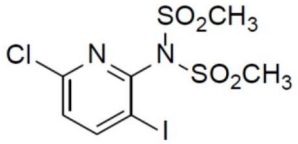
[0364] 实施例7

[0365] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[0366] 

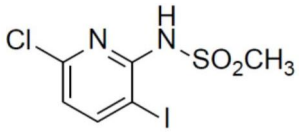
(7)

[0367] 步骤1.N-(6-氯-3-碘吡啶-2-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺

[0368] 

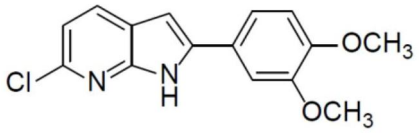
[0369] 在0℃下历经10min向6-氯-3-碘吡啶-2-胺(2.0g,7.86mmol)于吡啶(20mL)中的溶液中添加甲磺酰氯(3.04mL,39.3mmol)。在室温下搅拌混合物36h。混合物用二氯甲烷(50mL)稀释且经由硅藻土过滤。滤液在真空下浓缩至干燥。向残余物中添加乙酸乙酯(180mL)且经由硅藻土过滤混合物。滤液用水(3×40mL)及盐水(40mL)连续洗涤,且经无水$MgSO_4$干燥。通过ISCO色谱(220g硅胶,10-50%乙酸乙酯/己烷)分离出呈米色固体状的产物N-(6-氯-3-碘吡啶-2-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺(1.89g,4.60mmol,58.6%产率)。LCMS $(M+H)^+$=410.9。

[0370] 步骤2.N-(6-氯-3-碘吡啶-2-基)甲磺酰胺

[0371] 

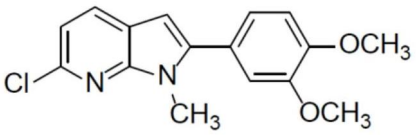
[0372] 在室温下历经3min向N-(6-氯-3-碘吡啶-2-基)-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺(1.89g,4.60mmol)于THF(11mL)中的悬浮液中添加10%氢氧化钠(11mL,30.3mmol)。在室温下搅拌混合物14h,且接着在真空下浓缩至大致10mL的体积。残余物用水(10mL)稀释且用浓盐酸中和至pH 6-7。通过抽滤收集呈米色固体状的沉淀产物N-(6-氯-3-碘吡啶-2-基)甲磺酰胺(1.46g,4.39mmol,95%产率),且将其在50℃下在真空下干燥。LCMS $(M+H)^+$=332.8。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.06(br s,1H),8.28(d,J=8.3Hz,1H),7.08(d,J=8.3Hz,1H),3.34(s,3H)。

[0373] 步骤3. 6-氯-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[0374] 

[0375] 将N-(6-氯-3-碘吡啶-2-基)甲磺酰胺(600mg,1.804mmol)、4-乙炔基-1,2-二甲氧基苯(439mg,2.71mmol)、双(三苯膦)氯化钯(II)(76mg,0.108mmol)及碘化铜(I)(20.62mg,0.108mmol)于DMF(8mL)中的混合物脱气且在100℃下在密封小瓶中加热15h。冷却至室温后,混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释且经由硅藻土过滤。滤液在真空下浓缩至几乎干燥。残余物用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水(2×30mL)及盐水(30mL)连续洗涤,且经无水$MgSO_4$干燥。通过ISCO色谱(80g硅胶,0-5%甲醇/二氯甲烷)分离出呈茶色固体状的产物6-氯-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(154mg,0.533mmol,29.6%产率)。LCMS $(M+H)^+$=289.1。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.30(s,1H),7.95(d,J=8.3Hz,1H),7.52(d,J=1.9Hz,1H),7.48(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),7.10(d,J=8.3Hz,1H),7.06(d,J=8.3Hz,1H),6.90(d,J=1.9Hz,1H),3.87(s,3H),3.81(s,3H)。

[0376] 步骤4. 6-氯-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[0377] 

[0378] 在0℃下向6-氯-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(152mg,0.526mmol)及碘甲烷(187mg,1.316mmol)于DMF(5mL)中的溶液中一次性添加氢化钠(60%油分散液)(52.6mg,1.316mmol)。在室温下搅拌混合物1h。反应物用乙酸(0.5mL)淬灭。混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释。所得溶液用1N K_2HPO_4溶液(2×35mL)、水(2×35mL)及盐水(35mL)连续洗涤,且经无水$MgSO_4$干燥。通过ISCO色谱(40g硅胶,10-50%乙酸乙酯)分离出呈茶色固体状的产物6-氯-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(175mg,0.578mmol,110%产率)。LCMS $(M+H)^+$=303.3。

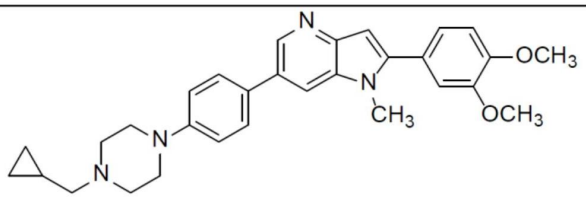
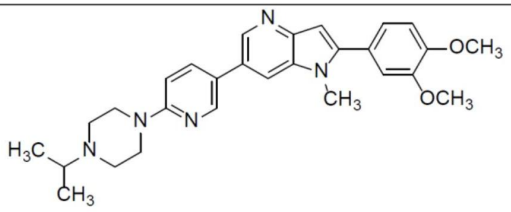
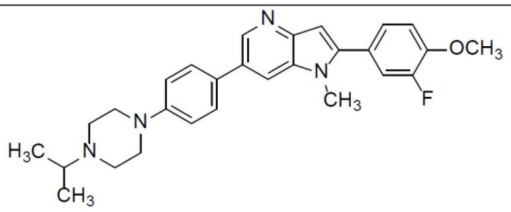
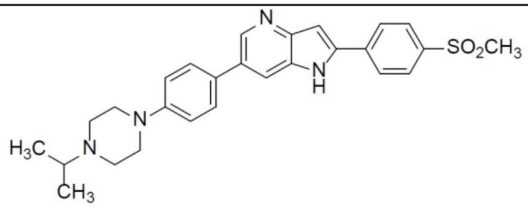
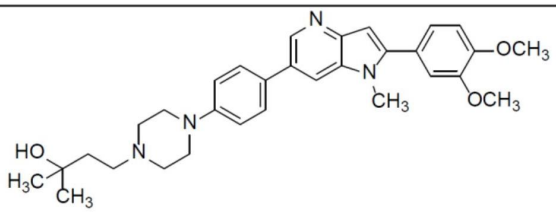
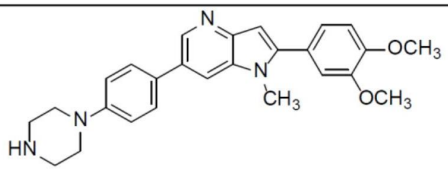
[0379] 步骤5. 2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[0380] 将6-氯-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(25mg,0.074mmol)、1-异丙基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪(30.7mg,0.093mmol)、(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)(XPhos-Pd-G3)(6.29mg,7.43μmol)及磷酸三钾(0.130mL,0.260mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物脱气且在80℃下在闭合小瓶中加热15h。冷却至室温之后,反应混合物用甲醇稀释,经由针头式过滤器过滤,且注射至制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2×100,溶剂A:90%H_2O-10%甲醇-0.1%TFA;溶剂B:10%甲醇-90%H_2O 0.1%TFA,流速:20mL/min,梯度时间:15分钟,开始%B:22;最终%B:100)中。将正确的洗脱份在真空下浓缩,用1N NaOH溶液碱化,且用二氯甲烷(4×40mL)萃取。合并的萃取物经无水Na_2SO_4干燥。在真空下移除溶剂得到呈淡色固体状的产物2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(19mg,0.040mmol,53.8%产率)。LCMS $(M+H)^+$=471.4。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.06(d,J=9.1Hz,2H),7.95(d,J=8.2Hz,1H),7.62(d,J=8.2Hz,1H),7.24-7.19(m,2H),7.12(d,J=8.2Hz,1H),7.04(d,J=9.1Hz,2H),6.56(s,1H),3.89(s,3H),3.86(s,3H),3.84(s,3H),3.25-3.19(m,4H),2.74-2.66(m,1H),2.63-2.58(m,4H),1.03(d,J=6.6Hz,6H)。

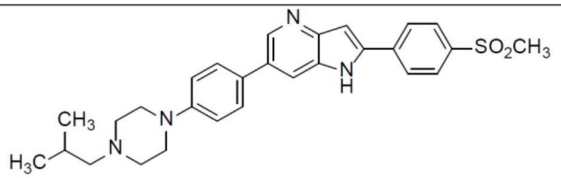
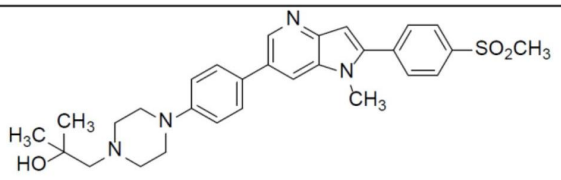
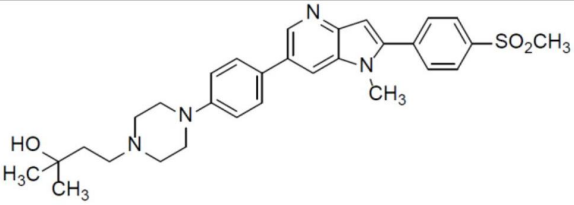
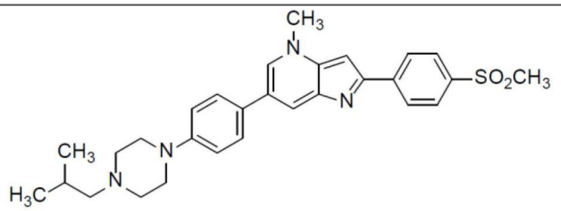
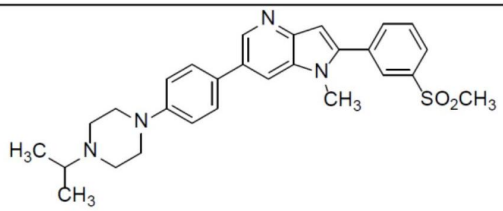
[0381] 根据针对实施例1至7的制备所描述的合成途径来制备表1中的例子8至19。

[0382] 表1

[0383]

实施例编号	结构
8	
9	
10	
11	
12	
13	

[0384]

14	
15	
16	
17	
18	

[0385]

实施例编号	分析资料
8	LCMS $(M+H)^+$ = 483.2。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.73 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J*=8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.10-7.07 (m, 3H), 7.03 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.40-3.31 (m, 4H), 2.81-2.73 (m, 4H), 2.37 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 1.01-0.91 (m, 1H), 0.65-0.55 (m, 2H), 0.19 (q, *J*=5.0 Hz, 2H)
9	LCMS $(M+H)^+$ = 472.5。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.68 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.54 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.03

[0386]

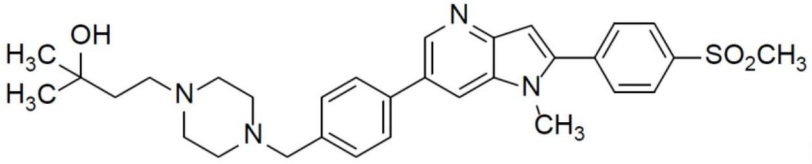
	(d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.69-3.63 (m, 4H), 2.78 (dt, *J*=13.0, 6.6 Hz, 1H), 2.73-2.68 (m, 4H), 1.14 (d, *J*=6.3 Hz, 6H)
10	LCMS $(M+H)^+$ = 459.4。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.74 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 4H), 2.78-2.74 (m, 4H), 1.15 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)
11	LCMS $(M+H)^+$ = 475.4. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 8.04 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.88 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.07 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.23-3.17 (m, 4H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 4H), 1.03 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)
12	LCMS $(M+H)^+$ = 515.5。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.73 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J*=8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.34-3.26 (m, 4H), 2.76 (br d, *J*=5.2 Hz, 6H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.29 (s, 6H)
13	LCMS $(M+H)^+$ = 529.4。^{1}H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.57 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.27-3.24 (m, 4H), 3.07-3.04 (m, 4H)
14	LCMS $(M+H)^+$ = 489.4。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 8.04 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.88 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.07 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 4H), 2.54-2.50 (m, 4H), 2.11 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.83 (dt, *J*=13.5, 6.8 Hz, 1H), 0.90 (d, *J*=6.3 Hz, 6H)
15	LCMS $(M+H)^+$ = 519.4。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.78 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.85-7.73 (m, 3H), 7.62 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.36-3.26 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.92-2.83 (m, 4H), 2.45 (s, 2H), 1.24 (s, 6H)
16	LCMS $(M+H)^+$ = 533.4。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.78 (d, *J*=1.9

[0387]

	Hz, 1H), 8.14-8.07 (m, 2H), 7.82-7.76 (m, 3H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.06 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.75 (br t, *J*=5.7 Hz, 6H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.29 (s, 6H)
17	LCMS $(M+H)^+$ = 503.4。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.46-8.38 (m, 3H), 8.03 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.63-2.57 (m, 4H), 2.18 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.86 (dt, *J*=13.4, 6.9 Hz, 1H), 0.96 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)
18	LCMS $(M+H)^+$ = 489.3。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.62 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13-8.06 (m, 2H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.67 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.88 (d, *J*=2.0 Hz, 3H), 3.39 (br s, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.08-2.98 (m, 5H), 1.26 (d, *J*=6.5 Hz, 6H)

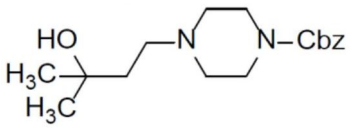
[0388] 实施例19

[0389] 2-甲基-4-(4-(4-(1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯甲基)哌嗪-1-基)丁-2-醇

[0390] 

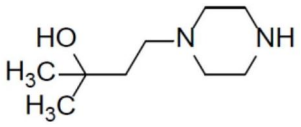
(19)

[0391] 步骤1. 4-(3-羟基-3-甲基丁基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯

[0392] 

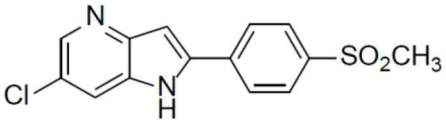
[0393] 在0℃下向哌嗪-1-甲酸苯甲酯(150mg,0.681mmol)及碳酸钾(188mg,1.362mmol)于DMF(2mL)中的混合物中一次性添加含4-溴-2-甲基丁-2-醇(143mg,0.858mmol)的DMF(0.2mL)。将混合物在室温下搅拌60h,用乙酸乙酯(10mL)稀释且经由硅藻土过滤。滤液用乙酸乙酯(60mL)稀释,用水(2×20mL)及盐水(20mL)洗涤,且经无水$MgSO_4$干燥。通过ISCO色谱(24g硅胶,固体负载,1-8%乙酸乙酯/己烷)分离出呈白色固体状的标题中间体(110mg,0.359mmol,52.7%产率)。LCMS $(M+H)^+$=307.4。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.39-7.29(m,5H),5.13(s,2H),3.55-3.48(m,4H),2.68-2.60(m,2H),2.49(br s,4H),1.66-1.61(m,2H),1.23(s,6H)。

[0394] 步骤2. 2-甲基-4-(哌嗪-1-基)丁-2-醇

[0395] 

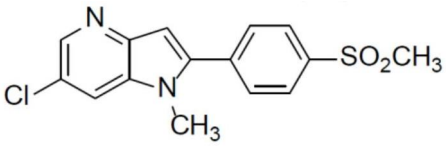
[0396] 将4-(3-羟基-3-甲基丁基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯(105mg,0.343mmol)及10%Pd/C(22.98mg,0.022mmol)于MeOH(9mL)及THF(3mL)中的混合物在室温下在具备有H_2气囊的H_2下搅拌3.5h。通过经由硅藻土的抽滤移除催化剂。在真空下移除溶剂得到呈白色固体状的标题中间体(56mg,0.325mmol,95%产率),该标题中间体未经进一步纯化即用于下一步骤中。LCMS(M+H)$^+$=173.2。

[0397] 步骤3. 6-氯-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0398] 

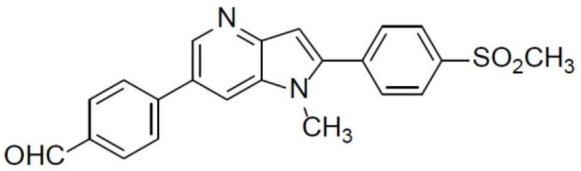
[0399] 在室温下向2-溴-5-氯-吡啶-3-胺(5.0g,24.1mmol)于DMF(50mL)中的溶液中逐份添加1-乙炔基-4-甲基磺酰基-苯(6.0g,33.74mmol)、CuI(459mg,2.41mmol)、t-BuOK(5.4g,48.2mmol)及Pd$(PPh_3)_2Cl_2$(500mg,0.43mmol)。所得混合物用氮脱气三次且在100℃下搅拌3小时。冷却至室温后,混合物用EtOAc稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥。在真空下移除溶剂之后,残余物通过硅胶急骤色谱用1:1石油醚/EtOAc作为洗脱剂来纯化,得到呈黄色固体状的标题中间体(1.937g,5.8mmol,24%产率)。LCMS(M+H)$^+$=307.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.22(s,1H),8.37(s,1H),8.20(d,J=8.4Hz,2H),8.05(d,J=8.8Hz,2H),7.89(s,1H),7.35(s,1H),3.28(s,3H)。

[0400] 步骤4. 6-氯-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0401] 

[0402] 在室温下向6-氯-2-(4-甲基磺酰基苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(5.0g,纯度约80%,13.07mmol)及MeI(2.03g,14.38mmol)于DMF(60mL)中的搅拌溶液中逐份添加Cs_2CO_3(8.52g,26.14mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h,随后用EtOAc(100mL)稀释,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,且在真空下浓缩。残余物通过反相色谱法(柱:XSelect CSH Prep C18 OBD柱,19×250mm,5μm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:50mL/min;梯度:25%B至40%B,15min;在254/210nm下进行UV检测)纯化,得到呈灰白色固体状的6-氯-1-甲基-2-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯并[3,2-b]吡啶(1.73g,5.22mmol,41.4%产率)。LCMS(M+H)$^+$=321.1。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.40(s,1H),8.23(s,1H),8.09(d,J=6.9Hz,2H),7.95(d,J=8.4Hz,2H),6.92(s,1H),3.83(s,3H),3.29(s,3H)。

[0403] 步骤5. 4-(1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯甲醛

[0404] 

[0405] 将6-氯-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(300mg,0.935mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯甲醛(271mg,1.169mmol)、(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯

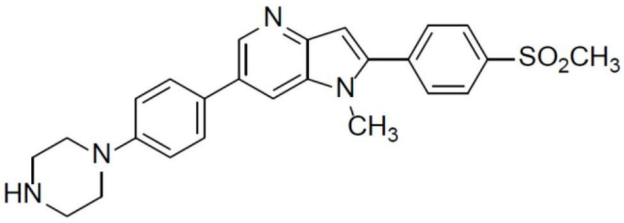
(II)(XPhos-Pd-G3)(79mg,0.094mmol)及磷酸三钾(1.637mL,3.27mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的混合物脱气且在110℃下在闭合小瓶中加热8h。冷却至室温之后,混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释且经由硅藻土过滤。滤液在真空下浓缩至几乎干燥。将残余物溶解于乙酸乙酯(150mL)中,用盐水(25mL)洗涤,且经无水$MgSO_4$干燥。通过ISCO色谱(40g硅胶,固体负载,40-100%乙酸乙酯)分离出呈黄色固体状的标题中间体(261mg,0.668mmol,71.5%产率)。LCMS(M+H)$^+$=391.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.09(s,1H),8.87(d,J=2.0Hz,1H),8.45(d,J=1.4Hz,1H),8.15-8.08(m,4H),8.08-8.03(m,2H),8.00(d,J=8.4Hz,2H),6.97(s,1H),3.94(s,3H),3.33(s,3H)。

[0406] 步骤6. 2-甲基-4-(4-(4-(1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯甲基)哌嗪-1-基)丁-2-醇

[0407] 在室温下向4-(1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯甲醛(40mg,0.102mmol)、2-甲基-4-(哌嗪-1-基)丁-2-醇(52.9mg,0.307mmol)、硫酸镁(247mg,2.049mmol)及乙酸(0.059mL,1.024mmol)于DMF(1.2mL)中的溶液中一次性添加三乙酰氧基硼氢化钠(87mg,0.410mmol)。在室温下搅拌混合物18h。非均匀混合物用乙酸乙酯(5mL)稀释且经由硅藻土过滤。滤液在真空下浓缩至干燥。将残余物溶解于MeOH中且注射至制备型HPLC。将正确的洗脱份合并,在真空下浓缩,用1N NaOH溶液碱化,且用二氯甲烷(4×35mL)萃取。合并的萃取物经无水Na_2SO_4干燥。在真空下移除溶剂得到呈白色固体状的标题产物(22.5mg,0.040mmol,39.4%产率)。LCMS(M+H)$^+$=547.2。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.80(d,J=2.0Hz,1H),8.15-8.09(m,2H),7.87-7.84(m,1H),7.82-7.76(m,2H),7.67(d,J=8.0Hz,2H),7.48(br d,J=6.7Hz,2H),6.92(d,J=0.8Hz,1H),3.87(s,3H),3.69(br s,2H),3.16(s,3H),3.01-2.61(m,6H),1.97-1.50(m,6H),1.27(s,6H)。

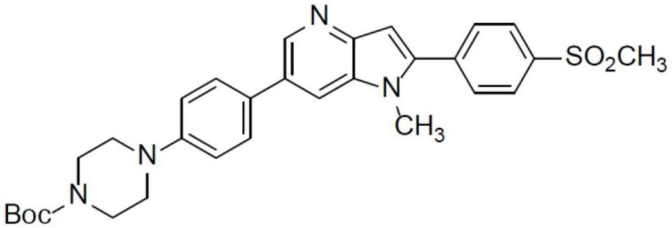
[0408] 实施例20

[0409] 1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-6-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0410] 

(20)

[0411] 步骤1. 4-(4-(1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0412] 

[0413] 将6-氯-1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(实施例19,步骤4)(80mg,0.249mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(121mg,0.312mmol)、(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-

(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)(XPhos-Pd-G3)(21.11mg,0.025mmol)及磷酸三钾(0.436mL,0.873mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的混合物脱气且在110℃下在闭合小瓶中加热7h。冷却至室温之后,混合物用乙酸乙酯(60mL)稀释,用盐水(15mL)洗涤,且经无水$MgSO_4$干燥。通过ISCO色谱(40g硅胶,0-4%甲醇/二氯甲烷)分离出呈淡黄色固体状的标题产物(95mg,0.170mmol,68.3%产率)。LCMS(M+H)$^+$=547.2。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.76(d,J=2.0Hz,1H),8.09(d,J=8.4Hz,2H),7.80-7.74(m,3H),7.61(d,J=8.8Hz,2H),7.06(d,J=8.8Hz,2H),6.88(s,1H),3.83(s,3H),3.66-3.59(m,4H),3.26-3.18(m,4H),3.14(s,3H),1.50(s,9H)。

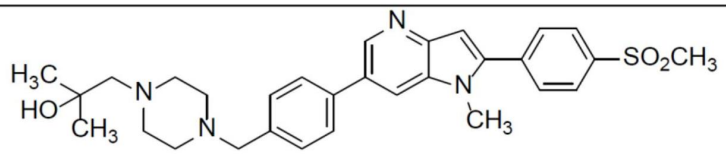
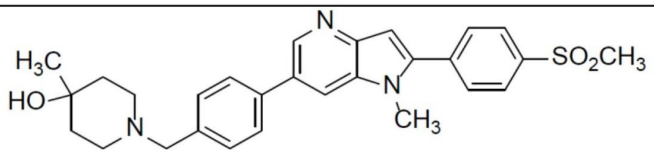
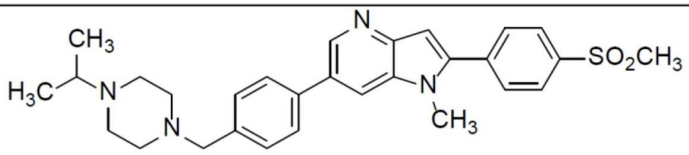
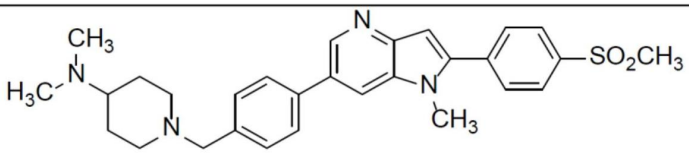
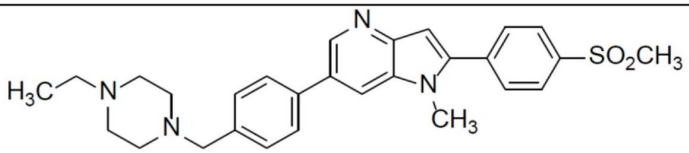
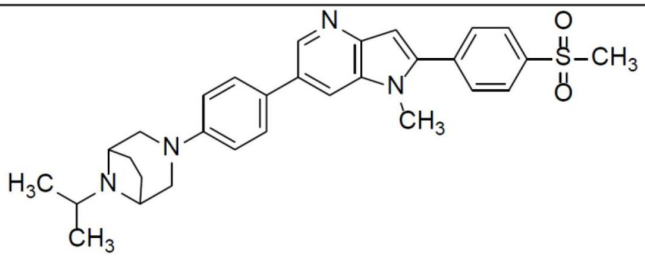
[0414] 步骤2. 1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-6-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0415] 在0℃下历经1min向4-(4-(1-甲基-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(90mg,0.165mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中添加TFA(2mL)。将混合物在0℃下搅拌1h,且接着在真空下浓缩至干燥。向残余物中添加饱和$NaHCO_3$溶液。混合物用二氯甲烷(4×40mL)萃取。合并的萃取物经无水Na_2SO_4干燥。在真空下移除溶剂得到呈黄色固体状的标题产物(61mg,0.134mmol,81%产率)。LCMS(M+H)$^+$=447.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.71(d,J=2.0Hz,1H),8.19(d,J=1.2Hz,1H),8.09(d,J=8.4Hz,2H),7.97(d,J=8.4Hz,2H),7.73(d,J=8.8Hz,2H),7.09(d,J=9.0Hz,2H),6.90(s,1H),3.90(s,3H),3.32(s,3H),3.27-3.22(m,4H),3.07-2.99(m,4H)。

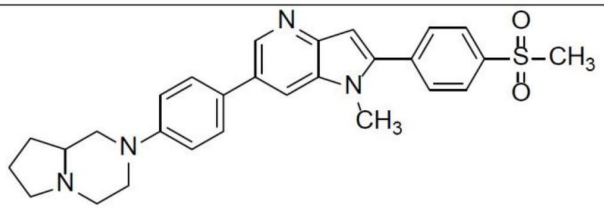
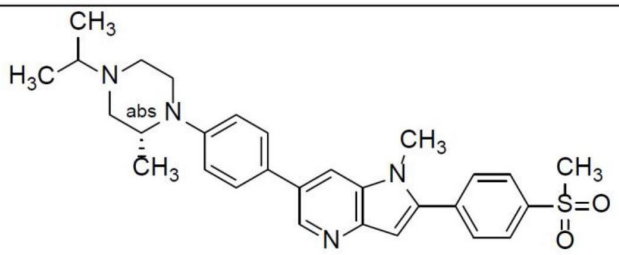
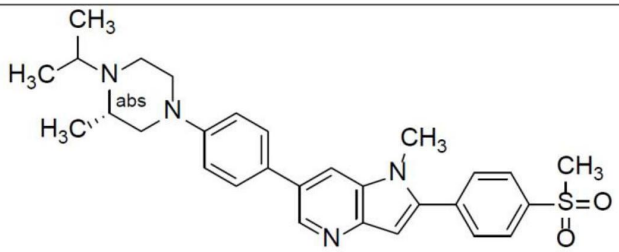
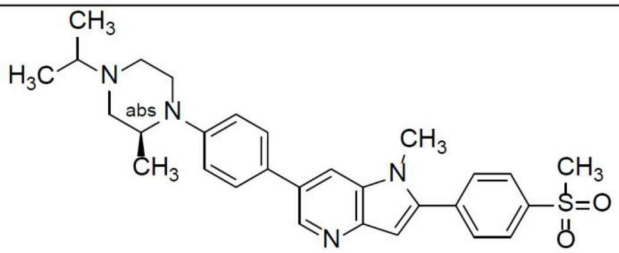
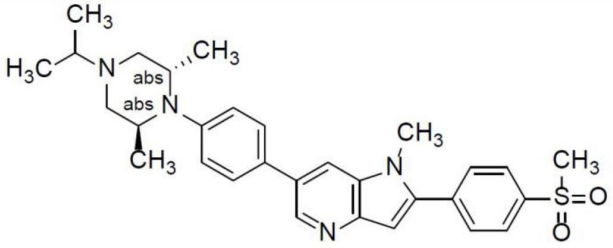
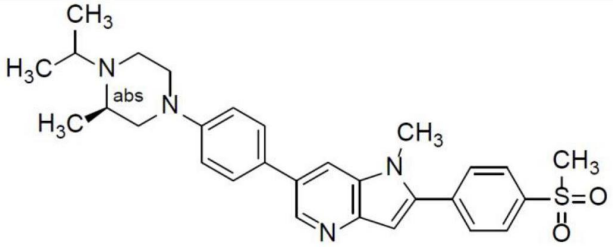
[0416] 根据本文所描述的通用方法,使用适当起始物质、试剂及条件来制备以下实施例。

[0417] 表2

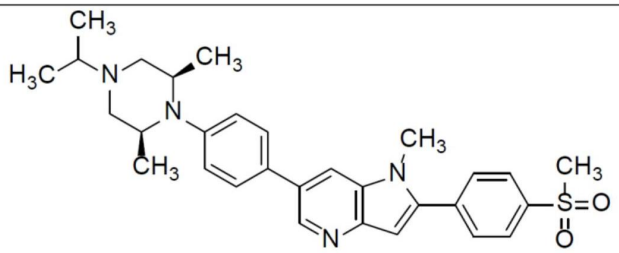
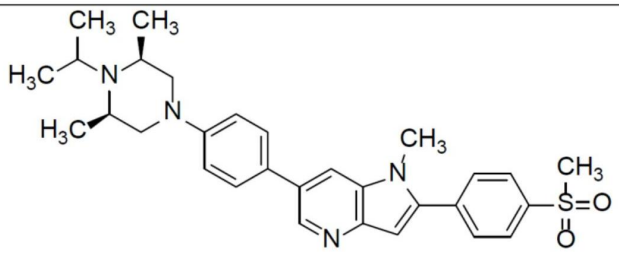
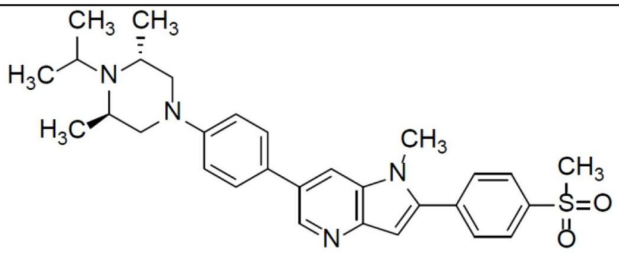
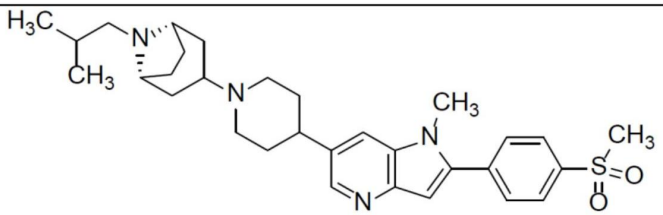
[0418]

实施例编号	结构
21	
22	
23	
24	
25	
26	

[0419]

27	
28	
29	
30	
31	
32	

[0420]

33	
34	
35	
36	

[0421]

实施例编号	分析资料
21	LCMS $(M+H)^+ = 533.2$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.84-8.77 (m, 1H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.86 (br s, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.52 (br s, 2H), 6.92 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 3.87 (d, J=4.1 Hz, 3H), 3.67 (br s, 2H), 3.17 (d, J=3.9 Hz, 3H), 2.94-2.34 (m, 10H), 1.22 (br s, 6H).
22	LCMS $(M+H)^+ = 490.3$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.84-8.77 (m, 1H), 8.12 (br dd, J=7.4, 2.5 Hz, 2H), 7.86 (br d, J=2.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=4.3, 2.2 Hz, 2H), 7.68 (br s, 2H), 7.54 (br s, 2H), 6.92 (br d, J=2.5 Hz, 1H), 3.91-3.83 (br s, 3H), 3.76-3.57 (br s, 2H), 3.21-3.11 (br s, 3H), 2.31 -2.46 (m, 4H), 1.91-1.54 (m, 4H), 1.31 (br s, 3H).
23	LCMS $(M+H)^+ = 503.3$。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.80 (d, J=2.0 Hz,

[0422]

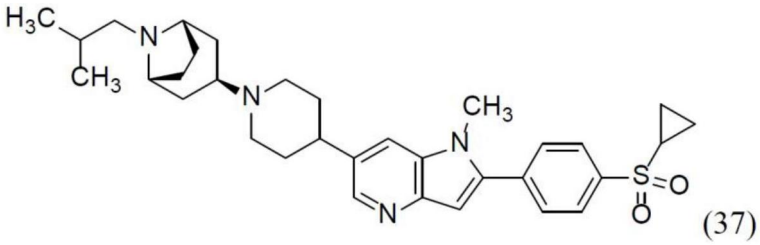
	1H), 8.15-8.08 (m, 2H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.92 (d, J=0.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.81-2.56 (m, 5H), 1.72-1.55 (m, 4H), 1.14 (br s, 6H).
24	LCMS $(M+H)^+$ = 503.2。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.81 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.14-8.08 (m, 2H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.03 - 2.98 (m, 1H), 2.32 (s, 6H). 2.08 - 2.02 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 4H).
25	LCMS $(M+H)^+$ = 489.1。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.80 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.14-8.09 (m, 2H), 7.85 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.79-2.47 (m, 6H), 1.74 - 1.56 (m, 4H), 1.17 (br s, 3H).
26	LCMS $(M+H)^+$ = 515.1。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.15-8.00 (m, 2H), 7.92-7.73 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.02-6.80 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.48-3.30 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 5H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 6H)
27	LCMS $(M+H)^+$ = 487.1。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.78 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.16-8.06 (m, 2H), 7.83-7.74 (m, 3H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.15-7.04 (m, 2H), 6.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.91-3.80 (m, 4H), 3.74 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.21-3.09 (m, 5H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.65 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.45 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.00-1.79 (m, 3H), 1.59-1.49 (m, 1H)
28	LCMS $(M+H)^+$ = 503.2。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79-7.76 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.99-3.83 (m, 4H), 3.36 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.25-3.11 (m, 4H), 2.89-2.65 (m, 5H), 1.16-1.09 (m, 9H)
29	LCMS $(M+H)^+$ = 503.3。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.78 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.84-7.74 (m, 3H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70-3.51 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.10-2.46 (m, 5H), 1.22 (s, 6H), 1.00 (s, 3H)
30	LCMS $(M+H)^+$ = 503.2。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.78 (d, J = 1.9 Hz,

[0423]

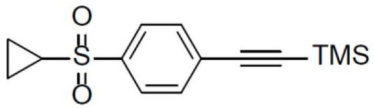
	1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78-7.60 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.98-3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.42-3.28 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 4H), 2.95-2.48 (m, 5H), 1.18-1.00 (m, 9H)
31	LCMS $(M+H)^+$ = 517.2。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.81 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88-7.72 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.90-2.65 (m, 3H), 2.64-2.38 (m, 2H), 1.20-0.90 (m, 12H)
32	LCMS $(M+H)^+$ = 503.2。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.92-7.68 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.67-3.48 (m, 2H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.06-2.68 (m, 4H), 2.60-245 (m, 1H), 1.30-1.10 (m, 6H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3H)
33	LCMS $(M+H)^+$ = 517.2。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.98-7.74 (m, 3H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.40-3.21 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.98-2.68 (m, 3H), 2.38-2.18 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 6H)
34	LCMS $(M+H)^+$ = 517.1。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.62 (s, 1H), 8.18-8.07 (m, 3H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.08-6.99 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67-3.61 (m, 5H), 3.21 (s, 5H), 1.39-1.33 (m, 12H).
35	LCMS $(M+H)^+$ = 517.3。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.16-8.04 (m, 2H), 7.88-7.78 (m, 3H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.90 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.31 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 1.33-1.18 (m, 9H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
36	LCMS $(M+H)^+$ = 535.3。^{1}H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17-8.08 (m, 2H), 7.95-7.86 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.41-3.27 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 4H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.92-2.74 (m, 1H), 2.74-2.59 (m, 1H), 2.42-2.19 (m, 4H), 2.10-1.89 (m, 5H), 1.89-1.72 (m, 6H), 1.71- 1.52 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

[0424] 实施例37

[0425] 2-(4-环丙基磺酰基苯基)-1-甲基-6-[1-[反消旋-(1S,5R)-8-异丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-4-哌啶基]吡咯并[3,2-b]吡啶

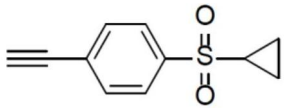
[0426] 
(37)

[0427] 步骤1.((4-(环丙基磺酰基)苯基)乙炔基)三甲基硅烷

[0428] 

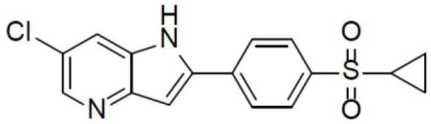
[0429] 在0℃下向1-溴-4-环丙基磺酰基-苯(2.6g,9.96mmol)及Et_3N(4.16mL,29.87mmol)于THF(20mL)中的搅拌溶液中添加CuI(189.6mg,1mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(697.94mg,1mmol)及乙炔基(三甲基)硅烷(1.47g,14.93mmol)。所得溶液用氮脱气三次且在室温下在氮气氛围下搅拌2h。混合物随后经浓缩且通过柱色谱法用石油醚/EtOAc(2:1)作为洗脱剂来纯化,得到呈棕色固体状的标题化合物(1.7g,6.1mmol,61.3%产率)。LCMS$(M+H)^+$=279.1。

[0430] 步骤2. 1-(环丙基磺酰基)-4-乙炔基苯

[0431] 

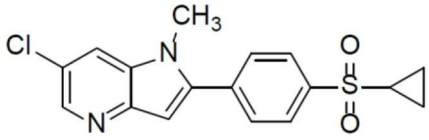
[0432] 向2-(4-环丙基磺酰基苯基)乙炔基-三甲基-硅烷(1.7g,6.11mmol)于THF(20mL)中的搅拌溶液中添加TBAF(1M溶液于THF中)(2.44mL,2.44mmol)。将所得溶液在室温下在氮气氛围下搅拌10min。混合物随后经浓缩且通过柱色谱法用石油醚/EtOAc(2:1)作为洗脱剂来纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物(720mg,3.49mmol,57.2%产率)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.91-7.85(m,2H),7.70-7.65(m,2H),3.30(s,1H),2.51-2.44(m,1H),1.40-1.30(m,2H),1.10-1.03(m,2H)。

[0433] 步骤3. 6-氯-2-(4-(环丙基磺酰基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0434] 

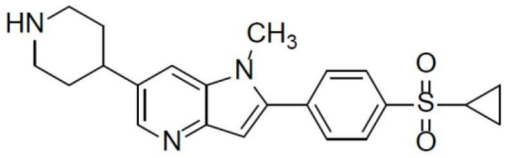
[0435] 向2-溴-5-氯-吡啶-3-胺(350mg,1.69mmol)及1-环丙基磺酰基-4-乙炔基-苯(348mg,1.69mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加CuI(32.1mg,0.17mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(118.2mg,0.17mmol)及Et_3N(0.71mL,5.06mmol)。所得溶液用氮脱气三次且在90℃下在氮气氛围下搅拌隔夜。反应物随后用水淬灭且用EtOAc(3×30mL)萃取混合物。有机层用NaCl溶液洗涤且经Na_2SO_4干燥,且浓缩。将粗产物溶解于DMF(5mL)中且添加t-BuOK(566.7mg,5.06mmol)。所得溶液用氮脱气三次且在90℃下搅拌隔夜。反应物随后用水淬灭且用EtOAc(3×30mL)萃取混合物。有机层用NaCl溶液洗涤,且经Na_2SO_4干燥且浓缩。粗产物通过柱色谱用石油醚/EtOAc(1:1)作为洗脱剂来纯化,得到呈棕色固体状的标题化合物(281mg,0.76mmol,63.8%产率)。LCMS$(M+H)^+$=333.1。

[0436] 步骤4. 6-氯-2-(4-环丙基磺酰基苯基)-1-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0437] 

[0438] 在室温下向6-氯-2-(4-环丙基磺酰基苯基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(350mg,1.05mmol)于DMF(8mL)中的溶液中添加CH_3I(0.2mL,1.09mmol)及Cs_2CO_3(700mg,2.15mmol)。搅拌1h之后,混合物用水稀释,用EtOAc(3×50mL)萃取,用水(3×50mL)洗涤,且经无水Na_2SO_4干燥且浓缩。残余物随后通过硅胶色谱纯化,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(150mg,41.1%产率)。LCMS(M+H)$^+$=347.1.

[0439] 步骤5. 2-(4-环丙基磺酰基苯基)-1-甲基-6-(4-哌啶基)吡咯并[3,2-b]吡啶

[0440] 

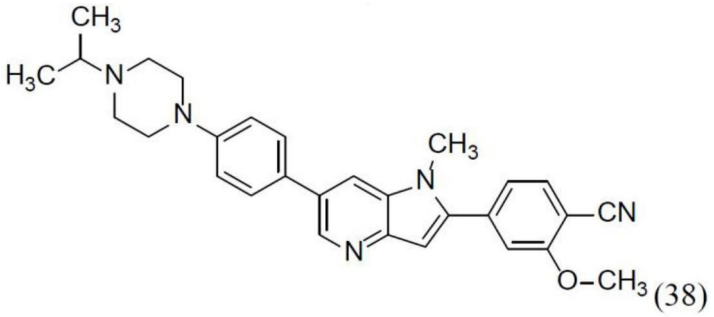
[0441] 向6-氯-2-(4-环丙基磺酰基苯基)-1-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶(140mg,0.4mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(190mg,0.61mmol)于1,4-二噁烷(8mL)中的混合物中添加K_3PO_4(260mg,1.23mmol)于水(2mL)中的溶液。向以上混合物中添加Xphos Pd G_3(70mg,0.08mmol)。所得混合物用氮脱气三次且在90℃下搅拌隔夜。混合物随后经冷却,用水(100mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机相用水(3×50mL)洗涤且经无水Na_2SO_4干燥。过滤之后,有机层在减压下浓缩且通过硅胶色谱纯化残余物。将获得的中间体溶解于MeOH(8mL)中,且用氮脱气三次。向此混合物中添加Pd/C(20mg),将反应容器抽成真空且用氮回填三次,随后用氢(1atm)回填。搅拌3h之后,过滤催化剂且浓缩滤液。随后将残余物溶解于DCM(8mL)及HCl(4M溶液于1,4-二噁烷中)(2mL)中。1h之后,浓缩溶剂且将产物在真空中干燥,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(70mg粗物质)。LCMS(M+H)$^+$=396.5。

[0442] 步骤6.实施例37

[0443] 向$ZnCl_2$(2mL)于THF中的溶液中添加$NaBH_3CN$(320mg,5mmol)。将以上混合物在室温下搅拌30分钟。向此混合物中添加2-(4-环丙基磺酰基苯基)-1-甲基-6-(4-哌啶基)吡咯并[3,2-b]吡啶(100mg,0.25mmol)及8-异丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-酮(600mg,3.31mmol)于甲醇(8mL)中的溶液。在60℃下搅拌所得混合物。18h之后,浓缩溶剂,且粗混合物通过反相急骤色谱及制备型HPLC(10mmol/L NH_4HCO_3)及B:ACN(40%B至50%B,5.5min);流速:20mL/min;检测器:UV 254/210nm)来纯化,得到呈灰白色固体状的标题化合物(19.2mg,13.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.31(d,J=1.8Hz,1H),8.09-8.07(m,2H),7.90-7.86(m,3H),6.79(s,1H),3.86(s,3H),3.21(d,J=11.4Hz,2H),2.81-2.75(m,2H),2.71-2.61(m,1H),2.33-2.26(m,4H),2.05-1.75(m,13H),1.72-1.63(m,2H),1.32-1.29(m,2H),1.15-1.12(m,2H),0.97(d,J=6.6Hz,6H)。LCMS(M+H)$^+$=561.2。

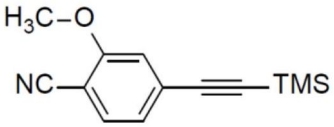
[0444] 实施例38

[0445] 4-[6-[4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基]-1-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基]-2-甲氧基-苯甲腈

[0446] 

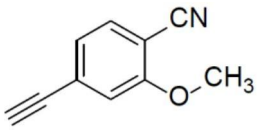
(38)

[0447] 步骤1. 2-甲氧基-4-(2-三甲基硅基乙炔基)苯甲腈

[0448] 

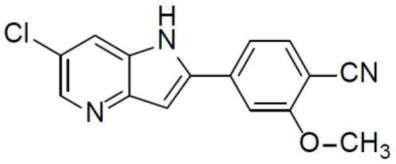
[0449] 向4-溴-2-甲氧基-苯甲腈(1g,4.72mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加乙炔基(三甲基)硅烷(2.3g,23.58mmol)、TEA(3.3mL,23.58mmol)、Pd(pph$_3$)$_2$Cl$_2$(0.33g,0.47mmol)及CuI(0.09g,0.47mmol)。所得混合物用氮脱气三次且在室温下搅拌。2h之后,混合物用水稀释且用乙酸乙酯(3×)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,且在减压下浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱用石油醚/乙酸乙酯(10:1)作为洗脱剂来纯化,得到呈黄色油状的标题化合物(1g,92.5%产率)。LCMS(M+H)$^+$=230.2。

[0450] 步骤2. 4-乙炔基-2-甲氧基-苯甲腈

[0451] 

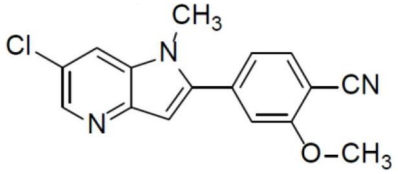
[0452] 在0℃下向2-甲氧基-4-(2-三甲基硅基乙炔基)苯甲腈(1g,4.36mmol)于甲醇(10mL)中的溶液中添加K_2CO_3(1.2g,8.72mmol)。在室温下搅拌5min之后,混合物通过硅胶柱色谱用石油醚/乙酸乙酯(10:1)作为洗脱剂来纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物(600mg,87.6%产率)。LCMS(M+H)$^+$=158.2。

[0453] 步骤3. 4-(6-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲氧基-苯甲腈

[0454] 

[0455] 向2-溴-5-氯-吡啶-3-胺(655mg,3.16mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加4-乙炔基-2-甲氧基-苯甲腈(600mg,3.82mmol)、t-BuOK(855.1mg,7.64mmol)、CuI(72.5mg,0.38mmol)及Pd(pph$_3$)$_2$Cl$_2$(267.6mg,0.38mmol)。所得混合物用氮脱气三次且在100℃下搅拌2小时。反应物随后在真空下浓缩且用水(30mL)稀释且用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(2×30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。粗物质通过Prep-Flash(柱:SunFire Prep C18 OBD柱,19×150mm,5um 10nm;移动相A:水(0.05%NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:60%B至80%B,5min;254/210nm)来纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物(160mg,14.8%产率)。LCMS(M+H)$^+$=284。

[0456] 步骤4. 4-(6-氯-1-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲氧基-苯甲腈

[0457] 

[0458] 在0℃下向4-(6-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲氧基-苯甲腈(160mg,0.56mmol)及CH_3I(0.13mL,0.68mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(367.5mg,1.13mmol)。在室温下搅拌混合物1h。所得混合物随后用水(30mL)稀释,且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,且在真空下浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱用乙酸乙酯作为洗脱剂来纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物(40mg,23.8%产率)。LCMS$(M+H)^+$=298.1。

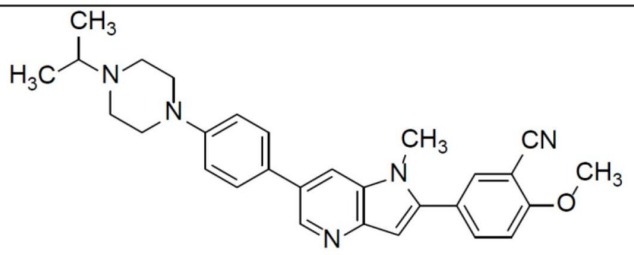
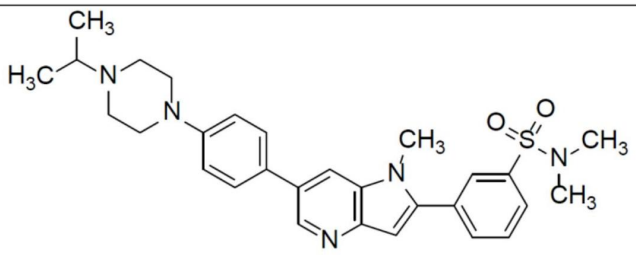
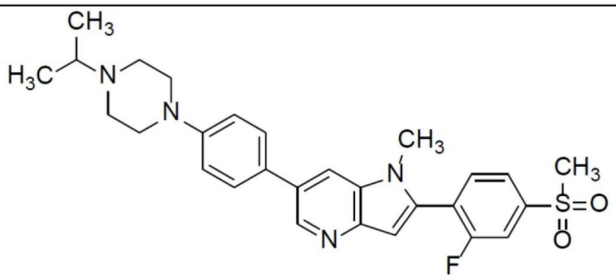
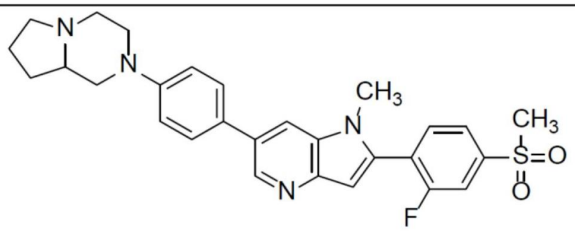
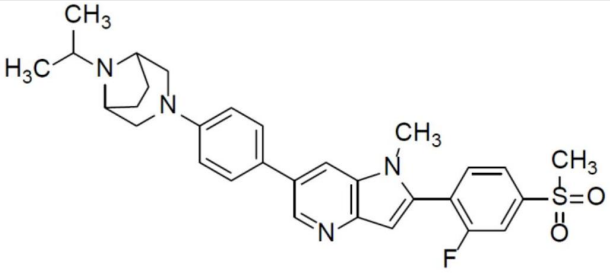
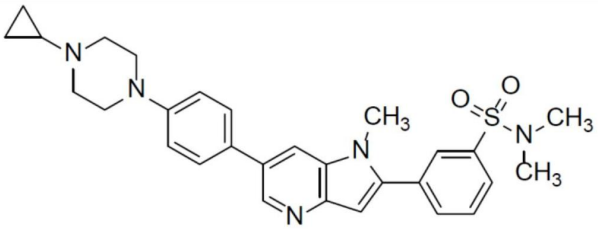
[0459] 步骤5.实施例38

[0460] 向4-(6-氯-1-甲基-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)-2-甲氧基-苯甲腈(30mg,0.1mmol)及1-异丙基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊硼烷-2-基)苯基]哌嗪(66.6mg,0.2mmol)于1,4-二噁烷(2.5mL)及水(0.5mL)中的溶液中添加K_3PO_4(64.2mg,0.3mmol)及XPhos Pd G_3(8.5mg,0.01mmol)。所得混合物用氮脱气三次且在90℃下搅拌2小时。随后使混合物冷却至室温,用水稀释且用乙酸乙酯(3×)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,且在减压下浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱用DCM/甲醇(10:1)作为洗脱剂来纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物(25.1mg,53.2%)。^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.76(s,1H),7.77(s,1H),7.69(d,J=7.9Hz,1H),7.59(d,J=8.4Hz,2H),7.22-7.12(m,2H),7.07(d,J=8.7Hz,2H),6.85(s,1H),4.03(s,3H),3.82(s,3H),3.38-3.25(m,4H),2.83-2.66(m,5H),1.13(d,J=6.5Hz,6H).LCMS$(M+H)^+$=466.2。

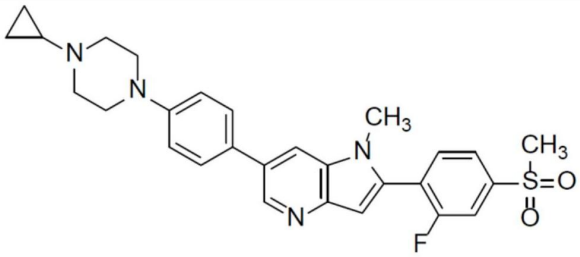
[0461] 根据本文其他地方所描述的通用方法,使用适当起始物质、试剂及条件来制备以下实施例。

[0462] 表3

[0463]

实施例编号	结构
39	
40	
41	
42	
43	
44	

[0464]

45	

[0465]

实施例编号	分析资料
39	LCMS $(M+H)^+$ = 466.2。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.72 (s, 1H), 7.78-7.68 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.17 -7.00 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.38-3.30 (m, 4H), 2.90-2.71 (m, 5H), 1.16 (d, J = 5.7 Hz, 6H)
40	LCMS $(M+H)^+$ = 518.2。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90-7.75 (m, 3H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 4H), 2.85-2.68 (m, 11H), 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 6H)
41	LCMS $(M+H)^+$ = 507.2。^{1}H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.77 (s, 1H), 7.93-7.70 (m, 4H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.37-3.25 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.84-2.65 (m, 5H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
42	LCMS $(M+H)^+$ = 505.2。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.76 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 4H), 3.23-3.12 (m, 5H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.63 (t, J = 10.4, 11.2 Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 1H)
43	LCMS $(M+H)^+$ = 533.2。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.76 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.38 (dd,

[0466]

	J = 11.2, 2.4 Hz, 2H), 3.21-3.12 (m, 5H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 6H)
44	LCMS $(M+H)^+$ = 516.2。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05-7.97 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 10H), 1.75-1.65 (m, 1H), 0.60-0.18 (m, 4H)
45	LCMS $(M+H)^+$ = 505.2。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.78 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.0, 6.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.32-3.20 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.95-2.83 (m, 4H), 1.72-1.68 (m, 1H), 0.60-0.45 (m, 4H)

[0467] 生物分析

[0468] 本发明的化合物的药理学特性可通过多种生物分析确认。已对本发明化合物进行下文所例示的生物分析。

[0469] TLR7/8/9抑制报导子分析

[0470] 将过度表达人类TLR7、TLR8或TLR9受体的HEK-Blue™细胞(Invivogen)用于使用诱导型SEAP(分泌的胚胎碱性磷酸酶)报导基因在与五个NF-κB及AP-1结合位点融合的IFN-β最小启动子的控制下筛选这些受体的抑制剂。简言之,将细胞接种至Greiner 384孔盘(对于TLR7而言15000个细胞/孔;对于TLR8而言20,000个细胞/孔;且对于TLR9而言25,000个细胞/孔)中且随后用含测试化合物的DMSO处理,得到0.05nM至50μM的最终剂量反应浓度范围。在室温下预处理化合物30分钟后,随后用TLR7配体(最终浓度为7.5μM的加德莫特(gardiquimod))、TLR8配体(最终浓度为15.9μM的R848)或TLR9配体(最终浓度为5nM的ODN2006)刺激细胞以使诱导SEAP产生的NF-κB及AP-1活化。在37℃、5%CO_2下培育22小时后,通过根据制造商的规范添加允许检测SEAP的细胞培养基HEK-Blue™检测试剂(Invivogen)来测定SEAP含量。以相较于用已知抑制剂处理的孔仅用激动剂加DMSO处理的孔中存在的HEK-Blue信号以降低%形式测定抑制百分比。

[0471]

实施例编号	TLR9 IC50 (μM)	TLR7 IC50 (μM)	TLR8 IC50 (μM)
1	0.094	7.0	7.2
2	0.139	2.7	7.6
3	0.018	9.7	11.1
4	0.256	-	-
5	nd	7.2	10.2

[0472]

6	0.139	-	-
7	4.576	50	50
8	nd	14.4	5.6
9	nd	4.7	8.7
10	nd	15.5	41.7
11	nd	1.9	> 50
12	nd	4.8	1.3
13	nd	3.0	3.6
14	nd	29.6	> 50
15	nd	50	11.2
16	nd	8.7	4.7
17	nd	-	-
18	nd	-	-
19	0.663	7.9	4.3
20	0.171	2.0	2.4
21	0.206	9.6	8.1
22	0.339	7.9	14.6
23	0.069	> 50	23.2
24	0.014	4.9	> 50
25	0.212	> 50	43.8
26	0.094	-	-
27	0.275	-	-
28	0.236	3.2	5.0
29	0.722	3.3	2.3
30	0.576	4.8	5.3
31	0.480	2.5	4.5
32	0.243	11.4	15.1
33	0.383	3.8	4.2
34	0.244	> 50	> 50
35	0.091	-	-

[0473]

36	0.022	10.5	> 50
37	0.41	1.1	> 50
38	0.505	> 25	> 25
39	0.101	> 25	> 25
40	0.076	8.1	2.1
41	0.157	10.0	1.6
42	0.436	> 50	2.8
43	0.292	> 50	7.8
44	0.700	-	-
45	> 50	-	-

[0474] nd:未测得