



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103038229 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 11

(21) 申请号 201180036842. 7

C07D 471/04(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 05. 26

C07D 401/06(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/498(2006. 01)

61/348, 683 2010. 05. 26 US

A61K 31/519(2006. 01)

61/411, 410 2010. 11. 08 US

A61P 25/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2013. 01. 28

US 2010/0028299 A1, 2010. 02. 04,

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 2010/054067 A1, 2010. 05. 14,

PCT/US2011/038057 2011. 05. 26

WO 2010/054078 A1, 2010. 05. 14,

(87) PCT国际申请的公布数据

审查员 李帅

W02011/150156 EN 2011. 12. 01

(73) 专利权人 桑诺维恩药品公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 约翰·埃默森·坎贝尔

迈克尔·查尔斯·赫维特

菲利普·琼斯 凌宏·谢

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限

责任公司 11287

代理人 章蕾

(51) Int. Cl.

C07D 403/06(2006. 01)

权利要求书19页 说明书199页

(54) 发明名称

杂芳基化合物及其使用方法

(57) 摘要

本发明提供了杂芳基化合物、其合成方法、包含该化合物的药物组合物及其使用方法。在一个实施方式中,本发明提供的化合物可用于治疗、预防和/或控制各种紊乱,例如,CNS障碍和代谢紊乱,包括但不限于,如神经紊乱、精神病、精神分裂症、肥胖和糖尿病。

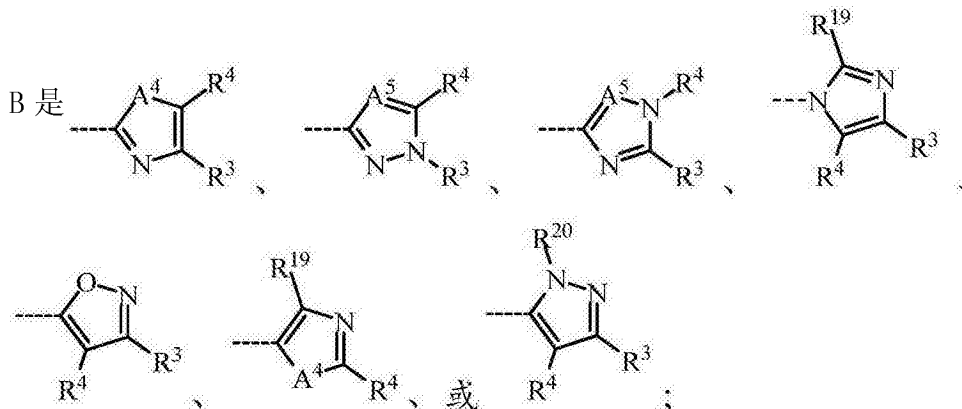
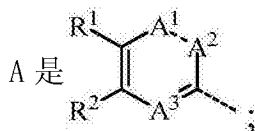
1. 式 (I) 的化合物：

A-L-B

(I)，

或其药学可接受的盐或立体异构体，其中

L 是 $-\text{C}(\text{R}^6)_2-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{C}(\text{R}^6)-$ 或 $-(\text{CH}_2)_u-$ ；



$-\text{A}^1--\text{A}^2-$ 是 $-\text{NR}^7-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^7-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{N}=\text{CR}^8-$ 、 $-\text{CR}^8=\text{N}-$ 、 $-\text{CR}^8=\text{CR}^8-$ 或 $-\text{N}=\text{N}-$ ；

A^3 是 N；

A^4 是 NR^5 或 O；

A^5 是 CR^5 或 N；

R^1 和 R^2 与它们连接的碳原子一起形成 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、(6-10 元) 芳基、具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基或具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (3-10 元) 杂环，各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代；

R^3 和 R^4 各自独立地是 (i) 氢、氰基或卤素；或 (ii) $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 烯基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 氨基烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 杂烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、(6-10 元) 芳基、具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基、具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (3-12 元) 杂环基、羟基、氨基、亚氨基、酰胺基、或巯基，其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代；或 (iii) R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、(6-10 元) 芳基、具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基或具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (3-10 元) 杂环，各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代；

R^5 是 (i) 氢、氰基或卤素；或 (ii) 羟基、氨基、亚氨基、酰胺基、巯基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 烯基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 氨基烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 杂烷基、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、(6-10 元) 芳基、具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基或具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (3-12 元) 杂环基、，其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代；或 (iii) R^4 和 R^5 与它们连接的原子一起形成 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 环烷基、(6-10 元) 芳基、具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基或具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (3-10 元) 杂环，各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代；

R^{19} 是(i)氢、氰基或卤素;或(ii)羟基、氨基、亚氨基、酰胺基、巯基、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_{10}) 烯基、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、 (C_1-C_{10}) 氨基烷基、 (C_1-C_{10}) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、(6-10元)芳基、具有一个或多个独立选自O、S和N的杂原子的(5-10元)杂芳基或具有一个或多个独立选自O、S和N的杂原子的(3-12元)杂环基,其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代;

R^{20} 是(i)氢;或(ii) (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_{10}) 烯基、 (C_1-C_{10}) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、(6-10元)芳基、具有一个或多个独立选自O、S和N的杂原子的(5-10元)杂芳基、或具有一个或多个独立选自O、S和N的杂原子的(3-12元)杂环基,其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代;

R^6 每次存在时独立地是氢、卤素或可选地被一个或多个卤素取代的 (C_1-C_6) 烷基;

R^7 是氢或可选地被一个或多个卤素取代的 (C_1-C_6) 烷基;

R^8 每次存在时独立地是(i)氢、氰基或卤素;或(ii)羟基、氨基、亚氨基、酰胺基、巯基、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_{10}) 烯基、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、 (C_1-C_{10}) 氨基烷基、 (C_1-C_{10}) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、(6-10元)芳基、具有一个或多个独立选自O、S和N的杂原子的(5-10元)杂芳基或具有一个或多个独立选自O、S和N的杂原子的(3-12元)杂环基,其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代;

R^{11} 每次存在时独立地是氢、卤素、氰基、 $=O$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_1-C_{10}) 杂烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_3-C_{10}) 环烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_7-C_{12}) 芳烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_3-C_{12}) 杂芳烷基、或可选地被一个或多个 R^{12} 取代的具有一个或多个独立选自O、S和N的杂原子的(3-12元)杂环基;

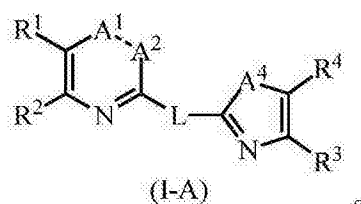
R^{12} 每次存在时独立地是氢、可选地被一个或多个 R^{13} 取代的 (C_1-C_6) 烷基、可选地被一个或多个 R^{13} 取代的 (C_3-C_6) 环烷基、卤素、氰基、 $=O$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 或 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$;

R^{13} 和 R^{14} 每次存在时独立地是氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 杂烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_7-C_{10}) 芳烷基; (C_3-C_{12}) 杂芳烷基、(6-10元)芳基、具有一个或多个独立选自O、S和N的杂原子的(5-10元)杂芳基或具有一个或多个独立选自O、S和N的杂原子的(3-12元)杂环基;且u是2或3。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中L是 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH=CH-$ 。

3. 如权利要求2所述的化合物,其中L是 $-CH_2-CH_2-$ 。

4. 如权利要求1-3任意一项所述的化合物或其药学可接受的盐或立体异构体,其具有式(I-A):



5. 如权利要求4所述的化合物,其中 A^4 是 NR^5 ;且 R^5 是(i)氢;或(ii) (C_1-C_{10}) 烷基、

(C₂-C₁₀) 烯基、(C₁-C₁₀) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(6-10 元) 芳基、具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基、或具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (3-12 元) 杂环基, 其各自可选地被一个或多个 R¹¹ 取代; 或 (iii) R⁴ 和 R⁵ 与它们连接的原子一起形成被一个或多个 R¹¹ 可选地取代的 (C₃-C₁₀) 环烷基、(6-10 元) 芳基、具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基或具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (3-10 元) 杂环。

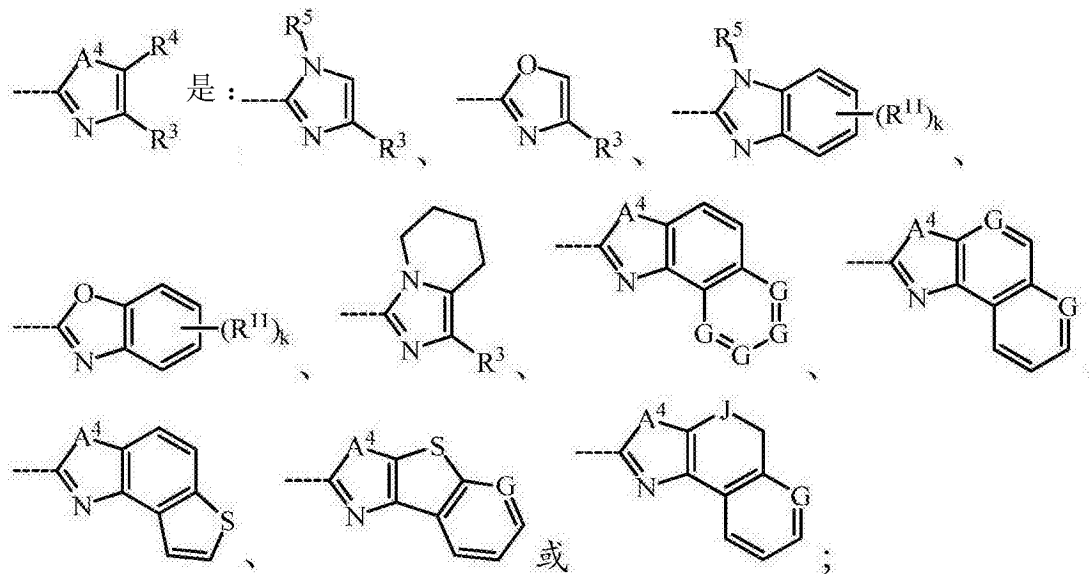
6. 如权利要求 5 所述的化合物, 其中 R⁵ 是 H 或 CH₃。

7. 如权利要求 4 所述的化合物, 其中 A⁴ 是 NR⁵。

8. 如权利要求 7 所述的化合物, 其中 A⁴ 是 NH。

9. 如权利要求 4 所述的化合物, 其中 A⁴ 是 O。

10. 如权利要求 4 所述的化合物, 其中



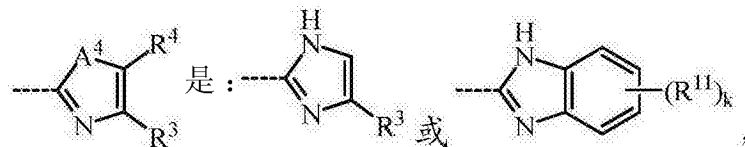
其中

k 是 0、1、2、3 或 4;

G 每次存在时独立地是 CH 或 N; 且

J 是 O、S、NH 或 CH₂。

11. 如权利要求 4 所述的化合物, 其中



其中

k 是 0、1、2、3 或 4; 且

G 每次存在时独立地是 CH 或 N。

12. 如权利要求 7 所述的化合物, 其中 R³ 是 (i) 氢; 或 (ii) (C₁-C₁₀) 烷基、(6-10 元) 芳基或具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基, 其各自可选地被一个或多个 R¹¹ 取代。

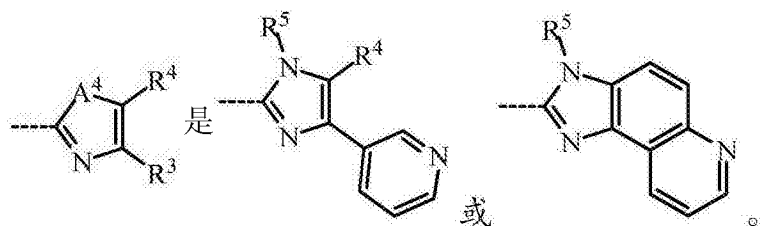
13. 如权利要求 7 所述的化合物, 其中 R⁴ 是 (i) 氢; 或 (ii) (C₁-C₁₀) 烷基、(6-10 元)

芳基或具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基, 其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代。

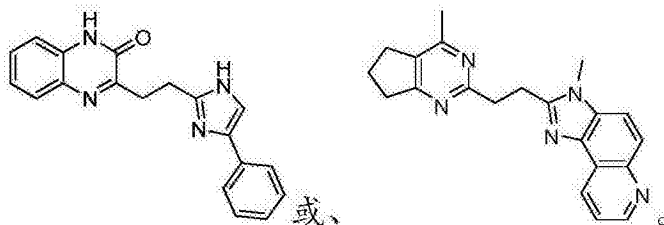
14. 如权利要求 7 所述的化合物, 其中 R^5 是 (i) 氢; 或 (ii) (C_1-C_{10}) 烷基、(6-10 元) 芳基或具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基, 其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代。

15. 如权利要求 7 所述的化合物, 其中 R^{11} 每次存在时独立地是 (i) 氢; 或 (ii) (C_1-C_{10}) 烷基, 其各自可选地被一个或多个 R^{12} 取代。

16. 如权利要求 4 所述的化合物, 其中

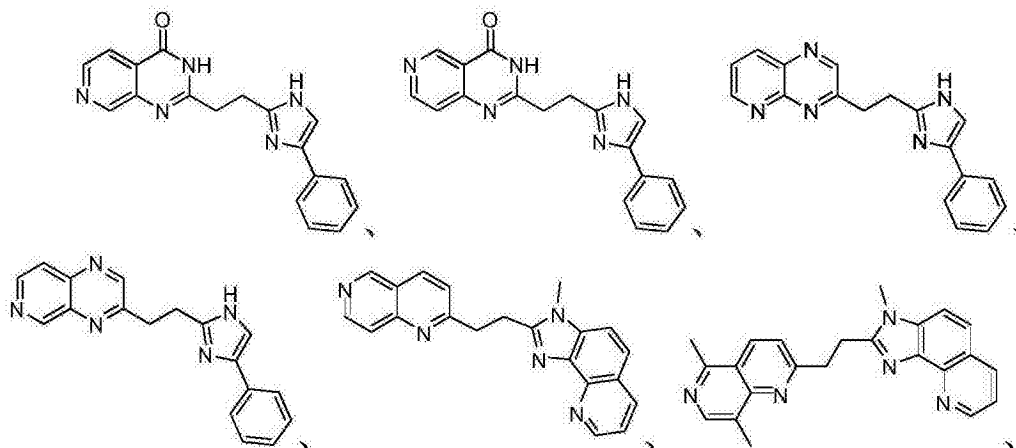


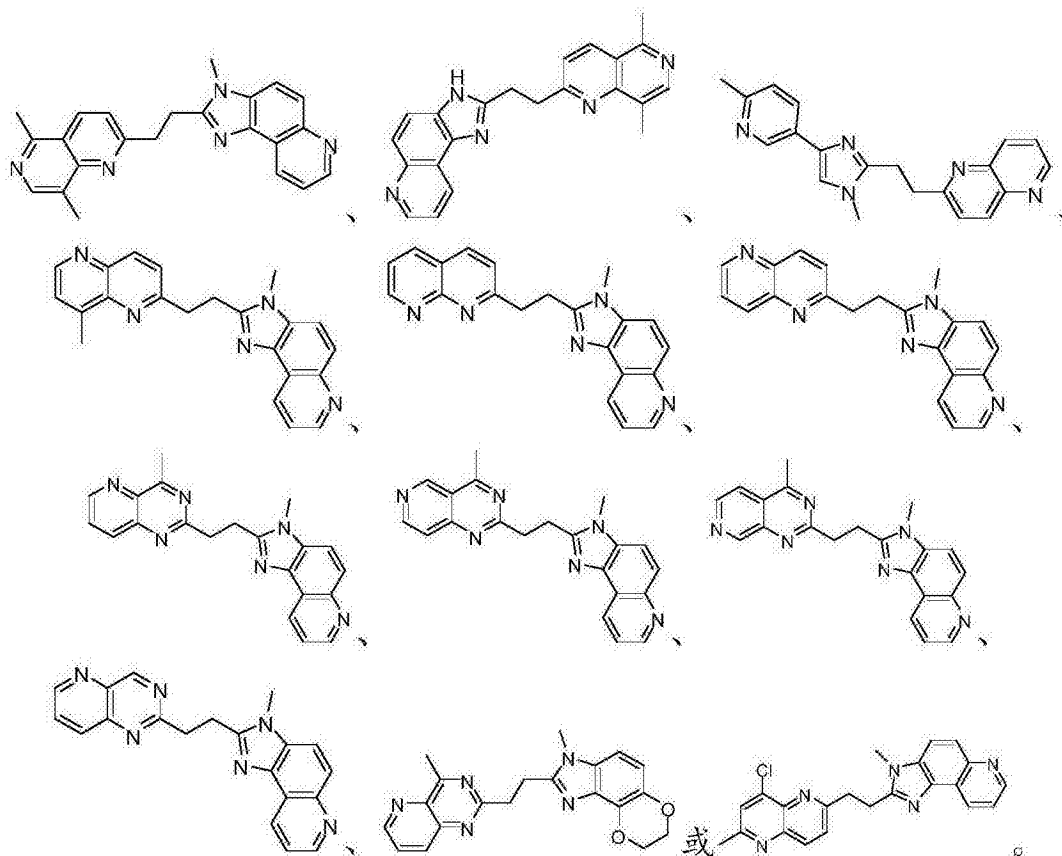
17. 如权利要求 4 所述的化合物, 其中该化合物是:



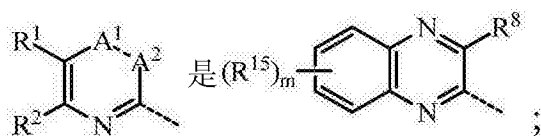
18. 如权利要求 4 所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 与它们连接的碳原子形成被一个或多个 R^{11} 可选地取代的吡啶环。

19. 如权利要求 18 所述的化合物, 其中该化合物是:





20. 如权利要求 4 所述的化合物, 其中

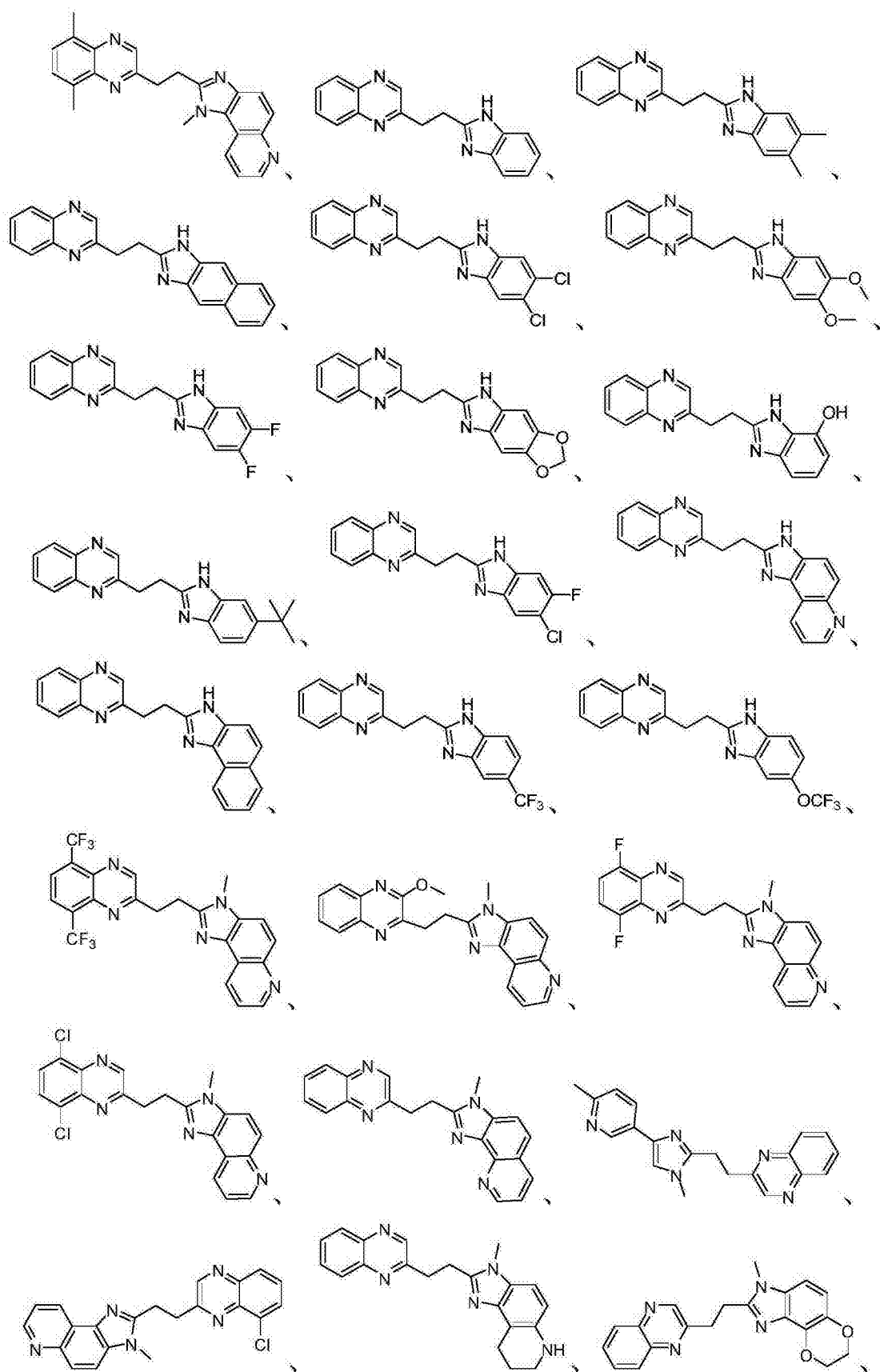


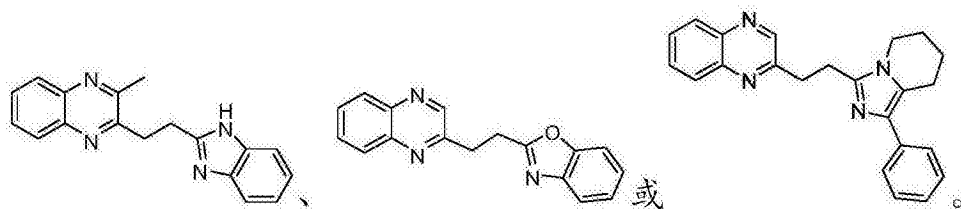
R^{15} 每次存在时独立地是: (i) 氢、卤素、氰基、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_1-C_{10}) 杂烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_3-C_{10}) 环烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_7-C_{12}) 芳烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_3-C_{12}) 杂芳烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (6-10 元) 芳基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基或可选地被一个或多个 R^{12} 取代的具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (3-12 元) 杂环基; 或 (ii) 当两个存在的 R^{15} 连接至相邻碳原子时, 该两个相邻存在的 R^{15} 与它们连接的碳原子一起形成 (C_3-C_{10}) 环烷基、(6-10 元) 芳基、具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基或具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (3-10 元) 杂环, 各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代; 且

m 是 0、1、2、3 或 4。

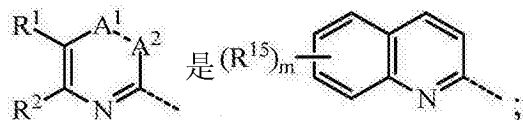
21. 如权利要求 20 所述的化合物, 其中 R^8 是氢或甲基。

22. 如权利要求 20 所述的化合物, 其中该化合物是:





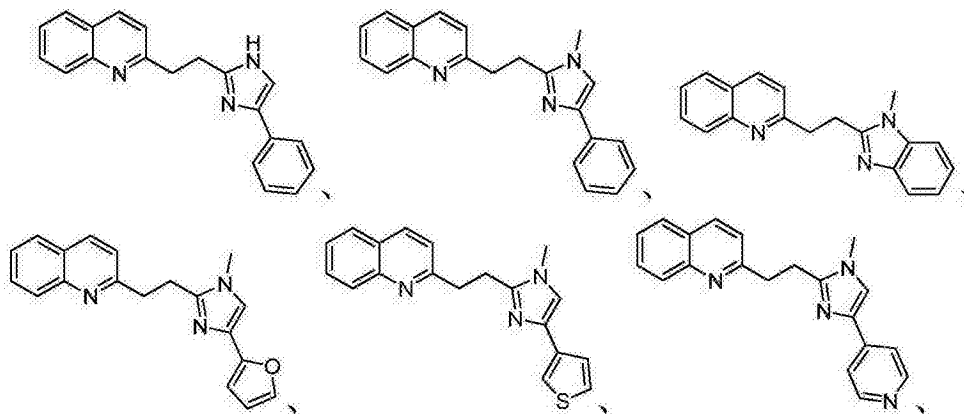
23. 如权利要求 4 所述的化合物, 其中

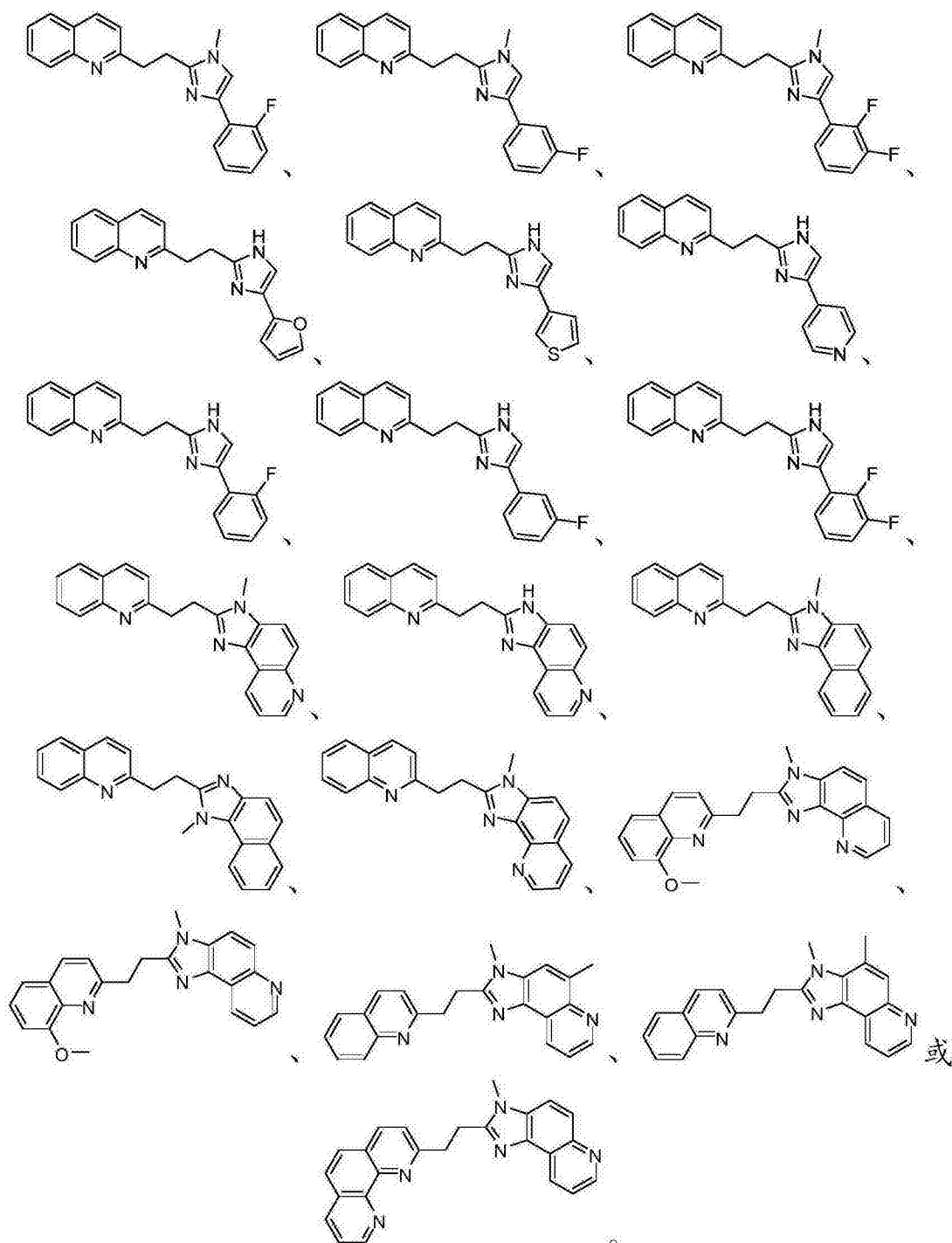


R^{15} 每次存在时独立地是: (i) 氢、卤素、氰基、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_1-C_{10}) 杂烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_3-C_{10}) 环烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_7-C_{12}) 芳烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_3-C_{12}) 杂芳烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (6-10 元) 芳基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基或可选地被一个或多个 R^{12} 取代的具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (3-12 元) 杂环基; 或 (ii) 当两个存在的 R^{15} 连接至相邻碳原子时, 该两个相邻存在的 R^{15} 与它们连接的碳原子一起形成 (C_3-C_{10}) 环烷基、(6-10 元) 芳基、具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基或具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (3-10 元) 杂环, 各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代; 且

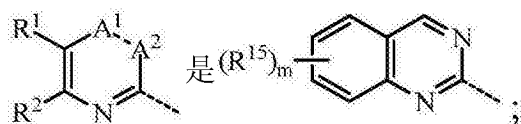
m 是 0、1、2、3 或 4。

24. 如权利要求 23 所述的化合物, 其中该化合物是:





25. 如权利要求 4 所述的化合物, 其中

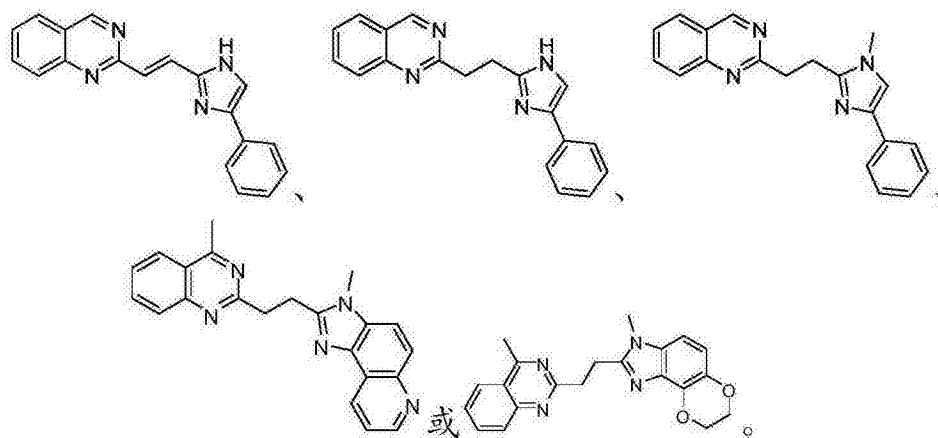


R^{15} 每次存在时独立地是: (i) 氢、卤素、氰基、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_1-C_{10}) 杂烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_3-C_{10}) 环烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_7-C_{12}) 芳烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_3-C_{12}) 杂芳烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (6-10

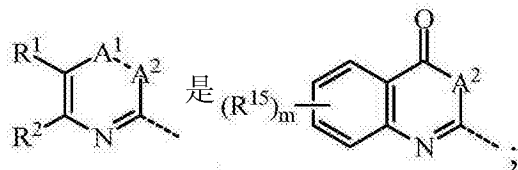
元)芳基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基或可选地被一个或多个 R^{12} 取代的具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (3-12 元) 杂环基;或 (ii) 当两个存在的 R^{15} 连接至相邻碳原子时,该两个相邻存在的 R^{15} 与它们连接的碳原子一起形成 (C_3 - C_{10}) 环烷基、(6-10 元) 芳基、具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基或具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (3-10 元) 杂环,各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代;且

m 是 0、1、2、3 或 4。

26. 如权利要求 25 所述的化合物,其中该化合物是:



27. 如权利要求 4 所述的化合物,其中

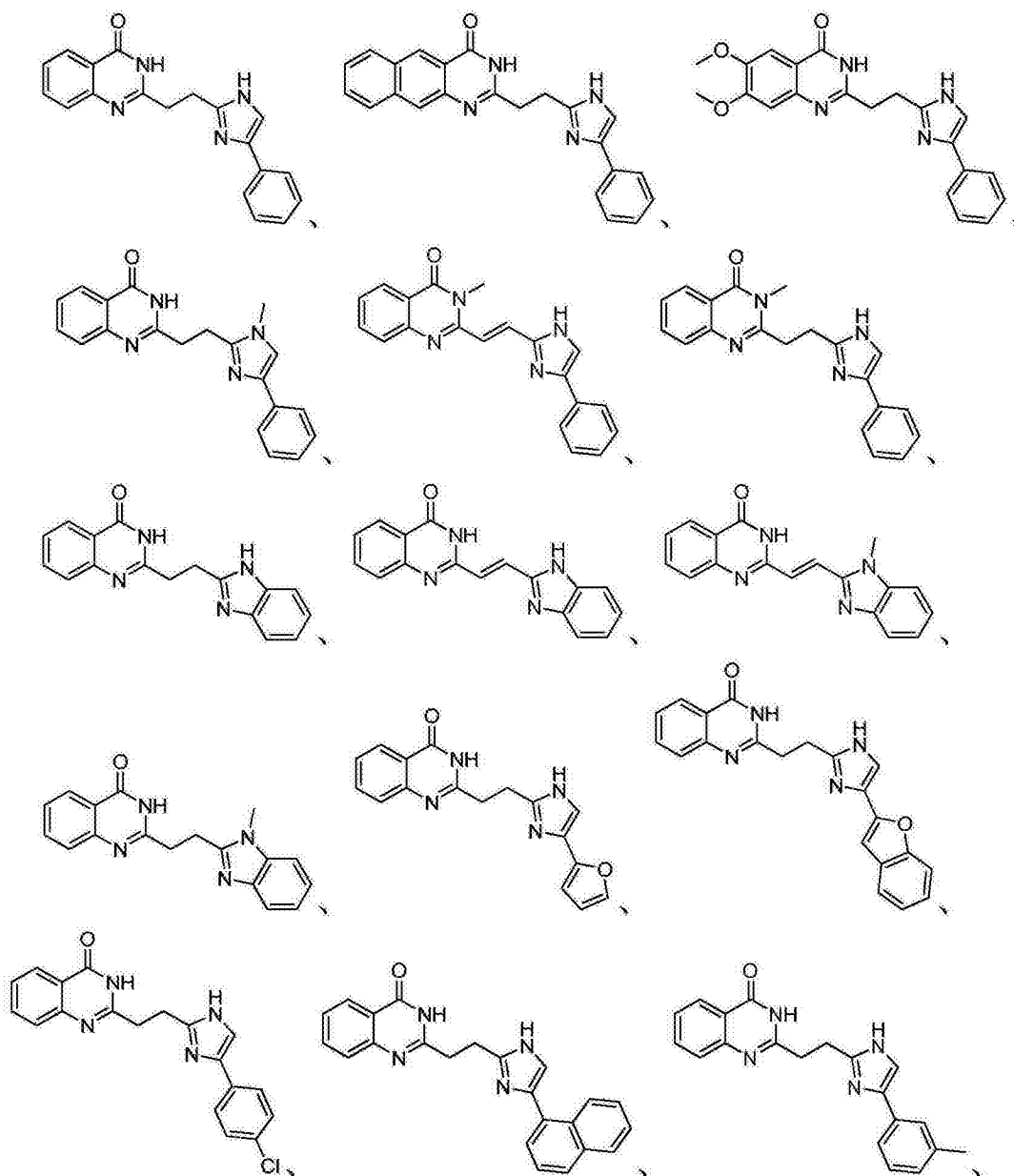


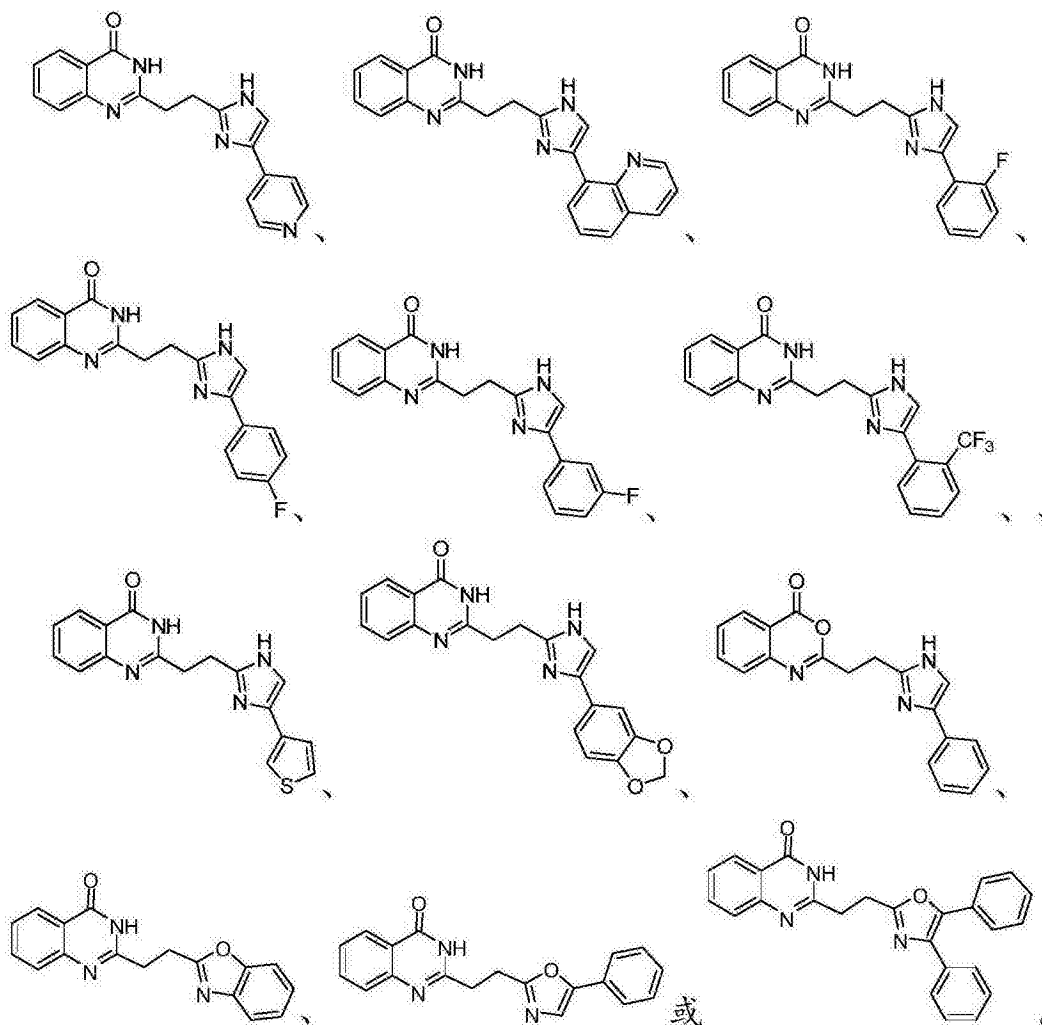
A^2 是 NH、NCH₃ 或 O;

R^{15} 每次存在时独立地是: (i) 氢、卤素、氰基、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_1 - C_{10}) 烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_1 - C_{10}) 杂烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_3 - C_{10}) 环烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_7 - C_{12}) 芳烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_3 - C_{12}) 杂芳烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (6-10 元) 芳基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基或可选地被一个或多个 R^{12} 取代的具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (3-12 元) 杂环基;或 (ii) 当两个存在的 R^{15} 连接至相邻碳原子时,该两个相邻存在的 R^{15} 与它们连接的碳原子一起形成 (C_3 - C_{10}) 环烷基、(6-10 元) 芳基、具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基或具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (3-10 元) 杂环,各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代;且

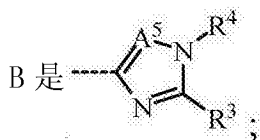
m 是 0、1、2、3 或 4。

28. 如权利要求 27 所述的化合物,其中该化合物是:





29. 如权利要求 1-3 任意一项所述的化合物, 其中

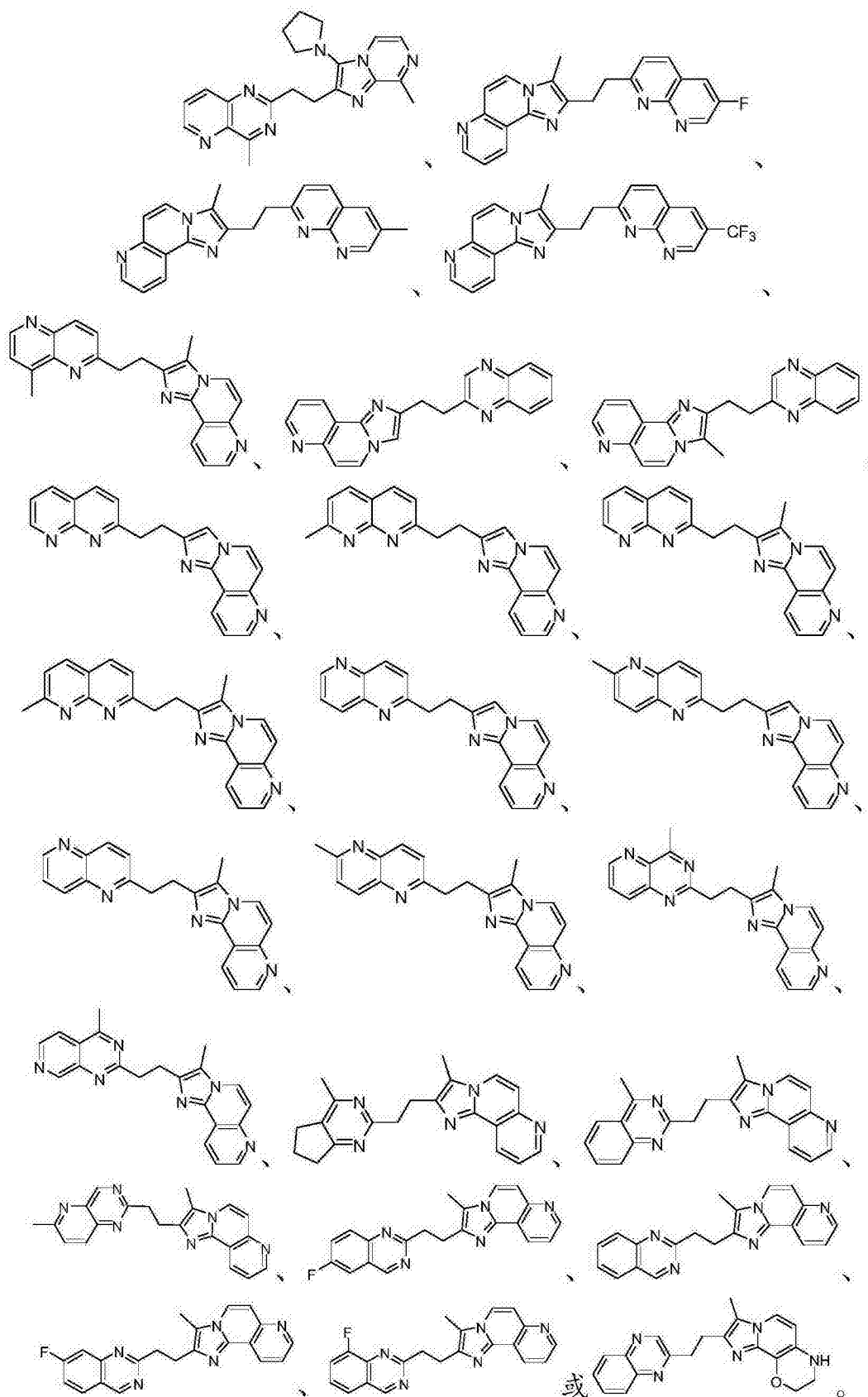


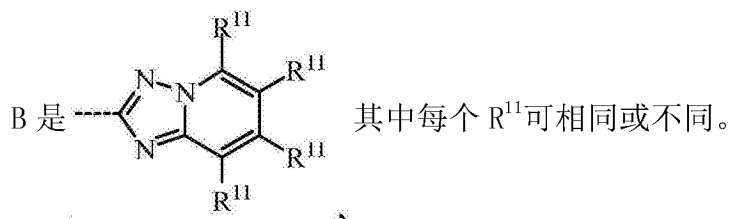
A^5 是 CR^5 ; 以及

R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成 (C_3-C_{10}) 环烷基、(6-10 元) 芳基、具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基或具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (3-10 元) 杂环, 各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代。

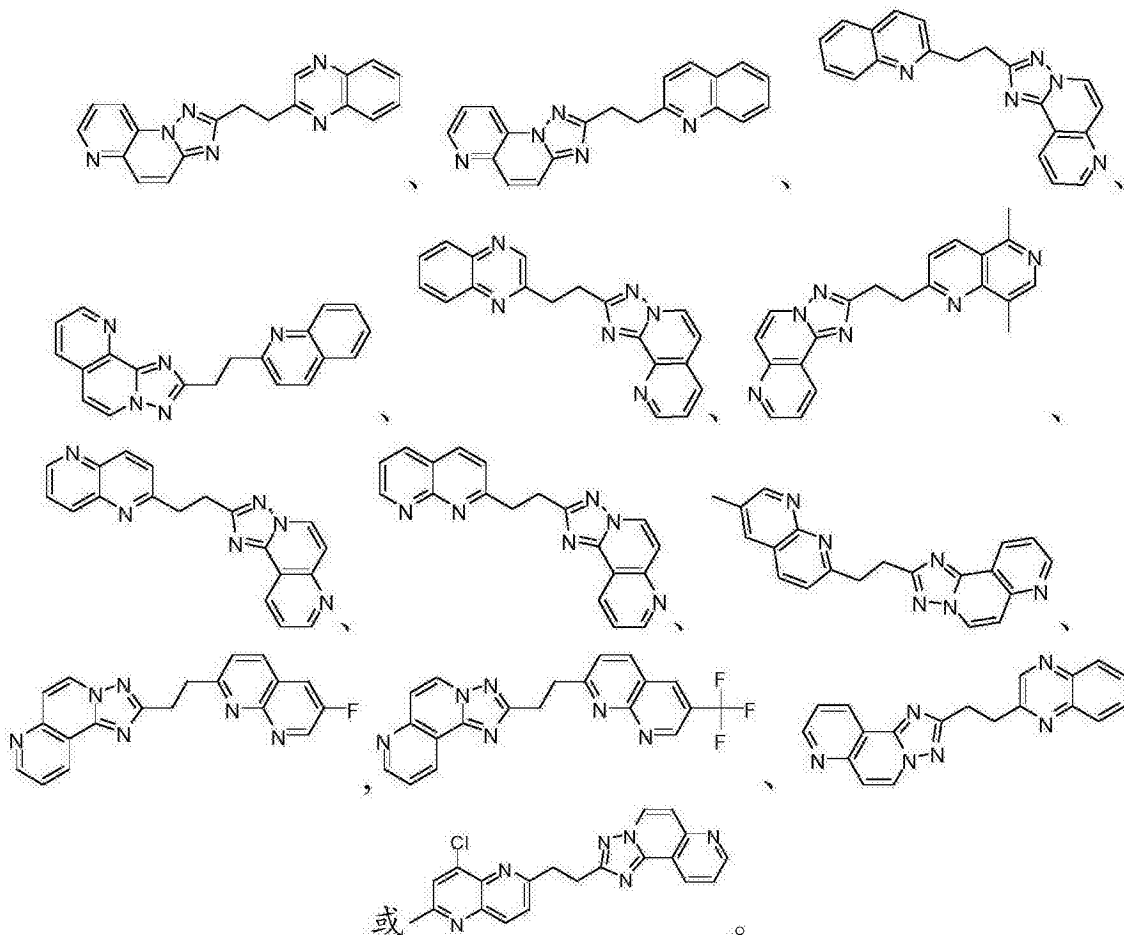
30. 如权利要求 29 所述的化合物, 其中 R^5 是 H 或 CH_3 。

31. 如权利要求 29 所述的化合物, 其中该化合物是:





33. 如权利要求 32 所述的化合物,其中该化合物是:



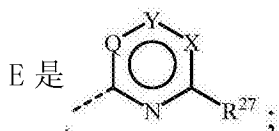
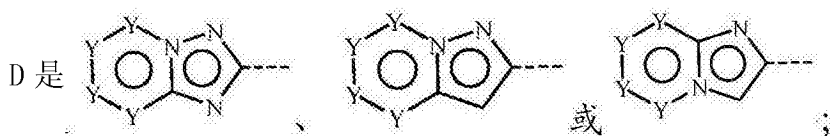
34. 如权利要求 1 所述的化合物,其具有式 (I-B):

D-L-E

(I-B),

或其药学可接受的盐或立体异构体,其中

L 是 $-(CH_2)_u-$ 或 $-CH=CH-$;



X 是 CR²⁶;

每个 Y 独立地是 N 或 CR;

每个 Z 独立地是 N 或 C；

Q 独立地是 N 或 CR²⁵；

条件是 D 包含 2、3 或 4 个氮环原子；

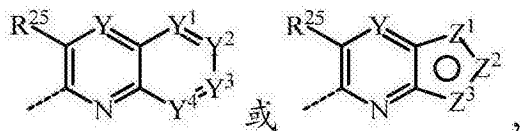
R 每次存在时独立地是氢、卤素、氰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 羟烷基、(6-10 元) 芳基或具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基；

R²⁵ 是氢、卤素、氰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 羟烷基、CH₂CN 或 CH₂C(O)NH₂；

R²⁶ 和 R²⁷ 与它们连接的原子一起形成 (C₃-C₁₀) 环烷基、(6-10 元) 芳基、具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基或具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (3-10 元) 杂环, 可选地被卤素、氰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 杂烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 氨基烷基、(C₁-C₆) 羟烷基、CH₂CN、CH₂C(O)NH₂、(C₃-C₈) 环烷基、具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (3-10 元) 杂环基、(C₆-C₁₀) 芳基 (C₁-C₆) 烷基或 (5-10 元) 杂芳基 (C₁-C₆) 烷基取代；且

u 是 2 或 3。

35. 如权利要求 34 所述的化合物, 其中 E 是：



其中

Y¹ 是 N 或 CR²¹; Y² 是 N 或 CR²²; Y³ 是 N 或 CR²³; 且 Y⁴ 是 N 或 CR²⁴; 条件是 Y¹、Y²、Y³ 和 Y⁴ 中至少一个不是 N；且

Z¹ 是 N、O、S、CR²¹ 或 NR²¹; Z² 是 N、O、S、CR²² 或 NR²²; 且 Z³ 是 N、O、S、CR²³ 或 NR²³; 条件是 Z¹、Z² 和 Z³ 与它们连接的碳原子一起形成稳定的具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-元杂芳基；

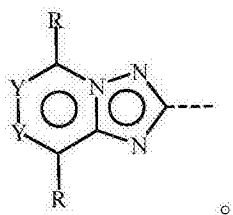
R²¹、R²²、R²³ 和 R²⁴ 每次存在时独立地是氢、卤素、氰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 杂烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 氨基烷基、(C₁-C₆) 羟烷基、CH₂CN、CH₂C(O)NH₂、(C₃-C₈) 环烷基、具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (3-10 元) 杂环基、(C₆-C₁₀) 芳基 (C₁-C₆) 烷基或 (5-10 元) 杂芳基 (C₁-C₆) 烷基；且

两个相邻的 R²¹、R²²、R²³ 和 R²⁴ 可与它们连接的原子一起形成 (C₃-C₁₀) 环烷基、(6-10 元) 芳基、具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (5-10 元) 杂芳基或具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 (3-10 元) 杂环。

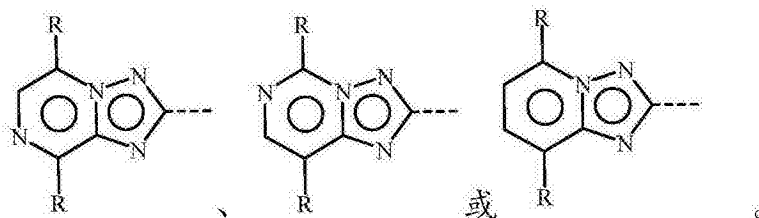
36. 如权利要求 34 或 35 所述的化合物, 其中 L 是 -CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂- 或 -CH=CH-。

37. 如权利要求 36 所述的化合物, 其中 L 是 -CH₂-CH₂-。

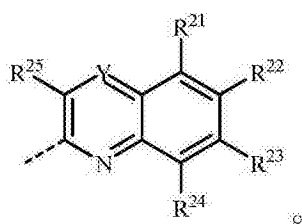
38. 如权利要求 34 所述的化合物, 其中 D 是：



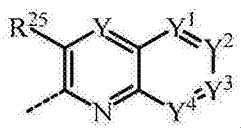
39. 如权利要求 38 所述的化合物, 其中 D 是 :



40. 如权利要求 35 所述的化合物, 其中 E 是 :

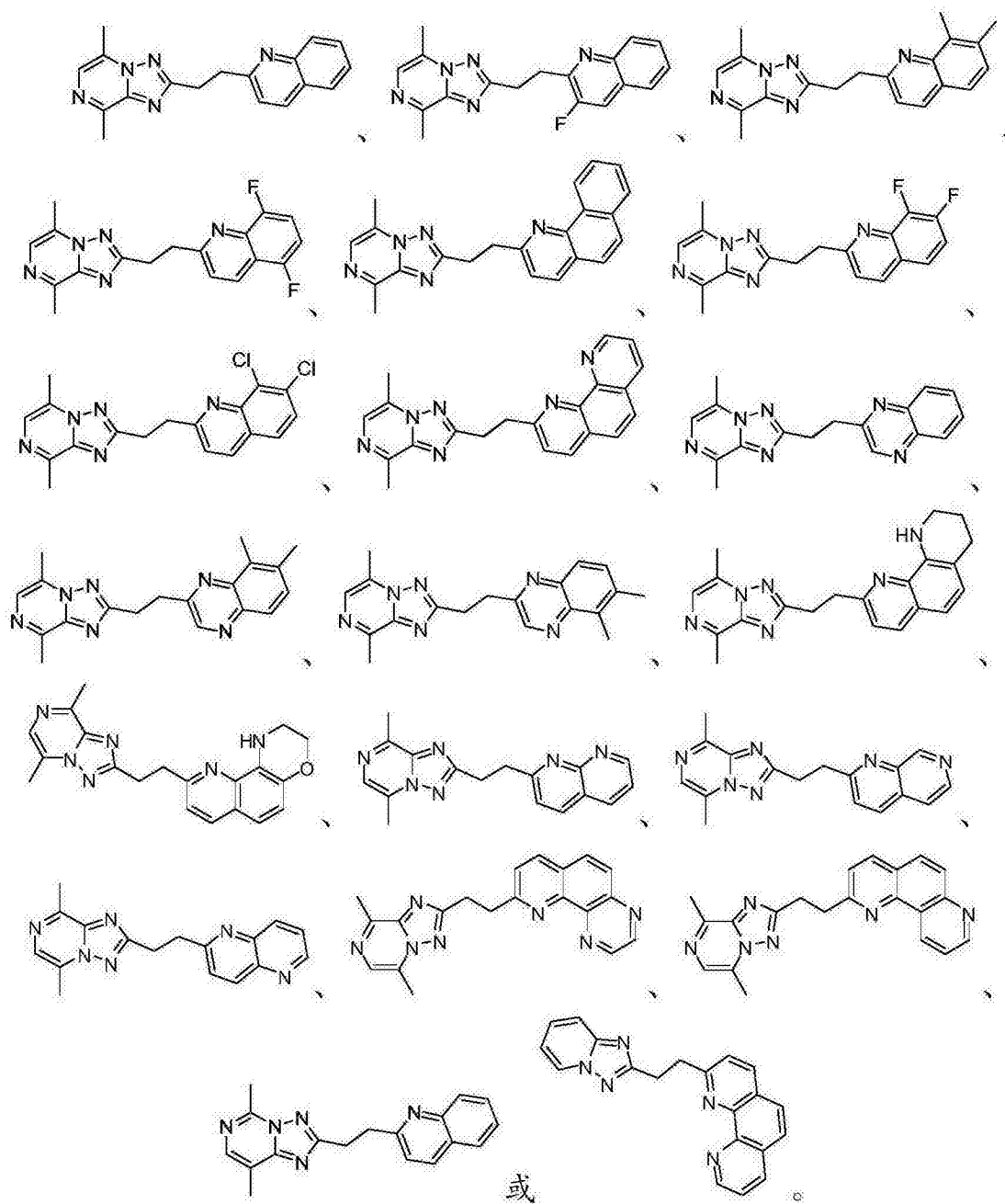


41. 如权利要求 34 所述的化合物, 其中 E 是 :

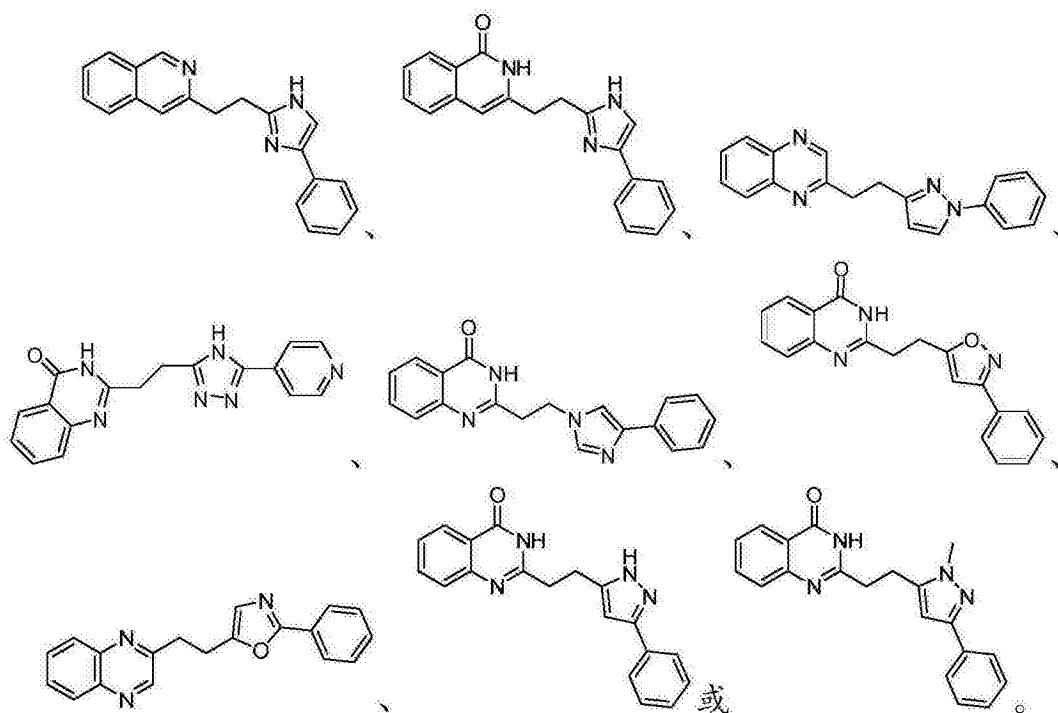


其中 Y¹、Y²、Y³和 Y⁴之一是氮, Y¹、Y²、Y³和 Y⁴中另外三个是取代的碳。

42. 如权利要求 34 所述的化合物, 其中该化合物是 :



43. 化合物或其药学可接受的盐或立体异构体, 其中该化合物是:



44. 包含如权利要求 1-43 任意一项所述化合物或其药学可接受的盐或立体异构体的药物组合物。

45. 权利要求 44 的药物组合物,其进一步包含一种或多种额外活性剂。

46. 如权利要求 44 或 45 所述的药物组合物,其进一步包含一种或多种药学可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

47. 一种如权利要求 1-43 任意一项的化合物或其药学可接受的盐或立体异构体在制备用于治疗、预防或控制对象的紊乱的一种或多种症状的药物中的用途。

48. 如权利要求 47 所述的用途,其中所述对象是人。

49. 如权利要求 47 所述的用途,其中所述紊乱是 CNS 障碍。

50. 如权利要求 47 所述的用途,其中所述紊乱是代谢紊乱。

51. 如权利要求 50 所述的用途,其中所述代谢紊乱是糖尿病、肥胖、代谢综合症、高血糖、葡萄糖耐量降低或不良体重保持或增加。

52. 如权利要求 47 所述的用途,其中所述紊乱是神经紊乱、疼痛、具有精神病成分的疾病、成瘾、进食障碍、孤独症、多发性硬化、睡眠障碍、物质滥用或依赖、精神激动、创伤后应激障碍、行为错乱、眩晕或惊厥。

53. 如权利要求 52 所述的用途,其中所述神经紊乱是神经变性疾病、Alzheimer 病、Parkinson 病、精神分裂症、情感性精神病、焦虑、Huntington 病、痴呆、运动失调、精神病、认知缺损、情感障碍或癫痫发作。

54. 如权利要求 52 所述的用途,其中所述具有精神病成分的疾病是敌对情绪、谵妄、精神障碍、心理情感障碍、躁狂性障碍或 Tourette 综合症。

55. 如权利要求 53 所述的用途,其中所述精神分裂症是精神分裂症相关紊乱、精神分裂症谱群疾病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、妄想痴呆、偏执型人格障碍、精神分裂样人格障碍、分裂型人格障碍或 NOS 精神分裂症。

56. 如权利要求 54 所述的用途,其中所述精神障碍是情感分裂性精神障碍、精神分裂

症样精神障碍、妄想性精神障碍、短时精神障碍、分享性精神障碍、物质诱发性精神障碍、由一般医学状况引起的精神障碍、双相性精神障碍或严重的抑郁性障碍。

57. 如权利要求 53 所述的用途,其中所述精神病是 Alzheimer 精神病、Parkinson 精神病、刺激性精神病、器官性精神病、NOS 精神病或情感性精神病。

58. 如权利要求 57 所述的用途,其中所述情感性精神病是抑郁症、注意力缺陷障碍、注意力缺陷多动障碍或季节性情感性精神病。

59. 如权利要求 58 所述的用途,其中所述抑郁症是单相抑郁症、抗治疗抑郁症或情绪不良。

60. 如权利要求 52 所述的用途,其中所述疼痛是神经病性疼痛、伴敏化神经病性疼痛、炎症性疼痛、纤维肌痛或偏头痛。

61. 如权利要求 53 所述的用途,其中所述认知缺损是与精神分裂症相关的认知缺损、Alzheimer 病中的认知缺陷或 Parkinson 病中的认知缺陷。

62. 如权利要求 51 所述的用途,其中所述糖尿病是非胰岛素依赖型糖尿病。

杂芳基化合物及其使用方法

[0001] 本申请主张于 2010 年 5 月 26 日提交的美国临时申请 61/348,683 以及于 2010 年 11 月 8 日提交的美国临时申请 61/411,410 的优先权,其披露的内容在此全文引用作为参考。

I. 技术领域

[0002] 本发明提供了可用于治疗各种紊乱或疾病(例如中枢神经系统的障碍或疾病以及代谢紊乱)的杂芳基化合物。本发明还提供了包含该化合物的组合物,及其使用方法。

II. 背景技术

[0003] 中枢神经系统(CNS)障碍不同程度地影响着广大人群。例如,精神分裂症是一种来源不明的精神病理障碍,其通常在较早的成年阶段首次显现,其特征有,例如,精神病症状、阶段前进和发展以及社会行为和专业能力上的退化。特征性的精神病症状包括思想内容的病症(例如,重复的、片段化的、不连贯的、不真实的或妄想的内容,或者受虐的幻想)和智力病症(例如,关联能力、想象力的丧失,不连贯至无法理解),以及感觉力(例如,幻觉)、情绪(例如,表面或不充分的情绪)、自体知觉、意向、冲动以及人际关系的病症,以及精神运动病症(例如,紧张症)。还有其它的症状与该病症相关。例如,参见 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., American Psychiatric Association(1997) (DSM-IVTM)。

[0004] 精神分裂症可被分类为不同的小类。例如,偏执型(paranoid type)的特征在于妄想和幻觉且不存在思维障碍、分裂的行为以及情感冷淡。紊乱型(disorganized type),也被称为青春型精神分裂症,其特征为同时存在思维障碍和情感冷淡。僵直型(cataconic type)的特征在于突出的精神运动失调,包括紧张性木僵和蜡样屈曲的症状。在未分化型(undifferentiated type)中存在精神病症状,但未达到偏执型、紊乱型或僵直型的标准。

[0005] 精神分裂症的症状通常体现为三个大类,即,阳性症状、阴性症状和认知症状。阳性症状是表现了过量正常体验的症状,例如,幻觉、语言混乱和妄想。阴性症状是那些患者缺失了正常体验的症状,例如,快感缺乏、缺乏动力、无法体验快感和社会相互作用的缺乏。认知症状与精神分裂症的认知缺损有关,例如,缺乏持续的注意力、记忆损伤和决策力不足。目前的抗精神病治疗对于阳性症状有一定效果,但对于阴性或认知症状的作用较小。例如,目前典型或非典型的抗精神病治疗无法解决精神分裂症的认知或阴性症状,且仅能治疗约 40% 患者的阳性症状。

[0006] 认识损伤包括认知功能或认知领域的衰退,例如,工作记忆、注意力和警觉性、语言学习和记忆、视觉学习和记忆、推理和解决问题(例如,执行功能、处理速度和 / 或社会认知)。具体而言,认知缺损可显示为注意力缺陷、思维紊乱、思维迟缓、理解困难、集中差、问题解决能力的损伤、记忆力差、思维表达困难、思维、感觉和行为结合困难或者无关思维难以消退。

[0007] 精神激动是一种众所周知的行为失常,其具有多种症状,包括敌意、极度兴奋、冲

动控制力差、紧张和不合作。精神激动在年长人群中较为常见,且常常与痴呆相伴,例如由 Alzheimer 病、Parkinson 病和 Huntington 病引起以及由影响血管的疾病(例如中风或由脑部多次中风引起的多发梗塞性痴呆)引起的痴呆。据估计 5% 的 65 岁以上人群中以及高达 20% 的 80 岁以上人群受到痴呆影响。在这些患者中,接近一半显示了行为障碍,例如精神激动、精神错乱和猛烈爆发。激动行为也可在认知完整的老年人中显现,以及在患有除了痴呆的精神病的患者中显现。

[0008] 痴呆的特征在于多种认知缺损,包括明显的记忆缺陷,其可单独存在,或者可以是各种疾病(包括,但不限于, Alzheimer 病、Parkinson 病、Huntington 病和多发性硬化)的潜在特征。

[0009] 因此,对于各类 CNS 障碍的有效治疗存在着巨大需求。

[0010] 环核苷酸磷酸二酯酶(PDEs)是由二十一个基因编码的酶的超家族,其可基于结构和功能分为十一个已知的家族。PDEs 是具有蛋白的 C-末端部分中的催化结构域和 N-末端部分中的调节元件的模块酶(modular enzymes)。PDEs 水解环核苷酸(例如,环一磷酸腺苷(cAMP)和环一磷酸鸟苷(cGMP))的磷酸二酯键,将其转化为相应的一磷酸。cAMP 和 cGMP 可作为调节各种胞内过程的胞内第二信使。例如, cAMP 和 cGMP 在神经元中激活环核苷酸依赖型激酶以及涉及突触传导和神经元内分化和存活快速调节的蛋白的后续磷酸化。因此, PDEs 是各类生理过程中重要的调节因子。PDEs 在整个有机体内有差异地表达,且环核苷酸信号转导在单个细胞内是高度分隔的。因此,不同的 PDE 同工酶可具有不同的生理功能。能够选择性抑制 PDE 家族或同工酶的化合物可提供额外的治疗益处、更少的副作用或提供两者。

[0011] PDE-10 首次报道于 1999 年(Soderling 等人, Proc. Natl. Acad. Sci., 1999, 96, 7071-76; Loughney 等人, Gene, 1999, 234, 109-17; Fujishige 等人, J. Biol. Chem., 1999, 274, 18438-45)。同源性筛选揭示小鼠 PDE-10A 是 PDE-10 酶家族的首个成员。人 PDE-10 序列与大鼠和小鼠 PDE-10 酶均高度同源。与之前鉴定的 PDE 家族相比, PDE-10 酶家族具有更低的序列同源度。PDE-10 可水解 cAMP ($K_m=0.26 \mu M$) 和 cGMP ($K_m=7.2 \mu M$) 两者,其对 cGMP 的 V_{max} 是对 cAMP 的五倍。

[0012] PDE-10A 主要在大脑中表达,也在睾丸中被发现。PDE-10A mRNA 和蛋白在脑组织中非常丰富,并主要在纹状体的中型多棘神经元(MSN)中检测到较高水平,其在哺乳动物物种之间保守分布。纹状体 MSN 向基底神经节回路提供输入,影响作用选择和执行,并抑制对感觉刺激物的不想要的应答。PDE-10A 已成为新型抗精神病治疗的开发中的新靶标。已显示对 PDE-10A 的抑制能够增加纹状体组织中的 cAMP 和 cGMP 水平,其已证实不仅对动物精神分裂症的阳性症状具有效力,对阴性和认知症状也均具有效力。PDE-10A 还可用于治疗代谢紊乱,例如糖尿病、肥胖和代谢综合症。

[0013] 在本申请的本节中对任何参考文献的引用不应解释为承认该参考文献是本申请的现有技术。

[0014] III. 发明综述

[0015] 本发明提供了式(I)的化合物或其药学可接受的盐或其立体异构体:

[0016] A-L-B

[0017] (I),

[0018] 其中 A、L 和 B 在本文别处定义。该化合物可用于治疗各种疾病或紊乱，例如 CNS 障碍和代谢紊乱。

[0019] 本发明还提供了包含本发明提供的化合物以及一种或多种药学可接受的赋形剂的组合物和剂型。本文提供的组合物或剂型还可包括一种或多种附加活性剂。

[0020] 本发明还提供了采用本发明提供的化合物和组合物治疗、预防和 / 或控制各种紊乱 (例如 CNS 障碍或代谢紊乱) 的方法，例如，治疗、预防和 / 或减缓紊乱的一种或多种症状。在一个实施方式中，本发明提供的紊乱包括，但不限于，精神分裂症、精神病、认知障碍、情感障碍、注意力缺陷障碍和神经变性疾病。在一个实施方式中，该紊乱包括，但不限于，神经紊乱、精神分裂症、精神分裂症相关紊乱、精神分裂症谱群疾病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS 精神分裂症、情感分裂性精神障碍、精神分裂症样精神障碍、妄想痴呆、偏执型人格障碍、精神分裂样人格障碍、分裂型人格障碍、妄想性 (精神) 障碍、精神病、具有精神病成分的疾病、精神障碍、短时精神障碍、Alzheimer 精神病、Parkinson 精神病、分享性精神障碍、物质诱发性精神障碍 (例如，可卡因、酒精、苯丙胺)、由一般医学状况引起的精神障碍、心理情感障碍、敌对情绪、谵妄、刺激性精神病、Tourette 综合症、躁狂性障碍、器官性精神病、NOS 精神病、惊厥、癫痫发作、精神激动、创伤后应激障碍、行为错乱、神经变性疾病、Huntington 病、Alzheimer 病、Parkinson 病、运动障碍、痴呆、情感障碍、双相性精神障碍、焦虑、抑郁症、严重的抑郁性障碍、单相抑郁症、抗治疗抑郁症、情绪不良、情感性精神病、季节性情感性精神病、强迫性障碍、注意力缺陷障碍 (ADD)、注意力缺陷多动障碍 (ADHD)、眩晕、疼痛、神经病性疼痛、伴敏化神经病性疼痛、炎症性疼痛、纤维肌痛、偏头痛、认知缺损、与精神分裂症相关的认知缺损、Alzheimer 病中的认知缺陷、Parkinson 病中的认知缺陷、运动失调、腿多动综合症 (RLS)、多发性硬化、睡眠障碍、物质滥用或依赖 (例如，烟碱、可卡因)、成瘾、进食障碍、孤独症、肥胖、不良体重保持或增加、代谢综合症、糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、葡萄糖耐量降低和高血糖。

[0021] 在一个实施方式中，本发明提供了治疗、预防和 / 或控制如下疾病和紊乱的方法：精神分裂症和相关紊乱，包括但不限于，情感分裂性精神障碍、精神分裂症样精神障碍、妄想痴呆、偏执型人格障碍、精神分裂样人格障碍和分裂型人格障碍；具有精神病成分的疾病，包括但不限于，Alzheimer 精神病、Parkinson 精神病、分享性精神障碍和物质诱发性精神障碍；认知缺损，包括但不限于，与精神分裂症相关的认知缺损、Alzheimer 病中的认知缺陷和 Parkinson 病中的认知缺陷；情感障碍，包括但不限于，双相性精神障碍；注意力缺陷障碍，包括但不限于，注意力缺陷多动障碍；神经变性疾病，包括但不限于，Huntington 病；或抑郁症，包括但不限于，严重的抑郁性障碍、单相抑郁症和抗治疗抑郁症。在一个实施方式中，本发明提供了治疗、预防和 / 或控制对象 (例如，哺乳动物，如，人、啮齿动物 (如小鼠和大鼠)、猫、狗、非人灵长动物等) 的本文别处提供的紊乱 (例如，CNS 障碍或代谢紊乱) 的方法。在一个实施方式中，本发明提供了治疗、预防和 / 或控制对象 (例如，哺乳动物，如，人、啮齿动物 (如小鼠和大鼠)、猫、狗、非人灵长动物等) 的本文别处提供的紊乱 (例如，CNS 障碍或代谢紊乱) 相关的一种或多种症状的方法。在一个实施方式中，该方法包括将本发明提供的化合物与 PDE 酶接触。在一个实施方式中，该方法包括将本发明提供的化合物与中枢神经系统中表达的 PDE 酶相接触。在一个实施方式中，该方法包括将本发明提供的化合物与 PDE-10A 接触。在一个实施方式中，该方法包括将细胞与本发明提供的化合物接触。

在示范性的实施方式中,该细胞是脑细胞,例如,MSN 细胞、神经元细胞或神经胶质细胞。

[0022] IV. 发明详述

[0023] 除非另行指明,此处所用的技术和科学术语的含义等同于本领域普通技术人员的普遍理解。此处提及的所有出版物和专利在此全文引用作为参考。

[0024] A. 定义

[0025] 除非上下文另行指明,在本说明书和权利要求书中的不定冠词“一个”和“一种”以及定冠词“该”包括复数和单数形式。

[0026] 除非另行指明,此处所用的术语“烷基”指线性或带支链的饱和单价烃基,其中该烷基可以可选地被一个或多个取代基取代。在特定的实施方式中,烷基是具有 1 至 20 (C_{1-20})、1 至 15 (C_{1-15})、1 至 12 (C_{1-12})、1 至 10 (C_{1-10}) 或 1 至 6 (C_{1-6}) 个碳原子的线性饱和单价烃基,或者具有 3 至 20 (C_{3-20})、3 至 15 (C_{3-15})、3 至 12 (C_{3-12})、3 至 10 (C_{3-10}) 或 3 至 6 (C_{3-6}) 个碳原子的带支链饱和单价烃基。此处所用的线性 C_{1-6} 和带支链 C_{3-6} 烷基基团也称为“低级烷基”。烷基基团的范例包括,但不限于,甲基、乙基、丙基(包括所有同分异构形式)、正丙基、异丙基、丁基(包括所有同分异构形式)、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(包括所有同分异构形式)以及己基(包括所有同分异构形式)。例如, C_{1-6} 烷基指具有 1 至 6 个碳原子的线性饱和单价烃基或者具有 3 至 6 个碳原子的带支链饱和单价烃基。在一个实施方式中,该烷基是本文别处描述的可选地取代的烷基。在部分实施方式中,该烷基可选地被一个或多个卤素取代。

[0027] 除非另行指明,此处所用的术语“烯基”指线性或带支链的单价烃基,其具有一个或多个(在一个实施方式中具有一至五个)碳碳双键。烯基可选地被一个或多个取代基所取代。本领域普通技术人员可以理解,术语“烯基”还可包括具有“顺式”和“反式”构型的基团,或者替代性地,“E”和“Z”构型的基团。除非另行指明,此处所用的术语“烯基”同时包括了线性和带支链的烯基。例如, C_{2-6} 烯基指具有 2 至 6 个碳原子的线性不饱和单价烃基或者具有 3 至 6 个碳原子的带支链不饱和单价烃基。在特定的实施方式中,烯基是具有 2 至 20 (C_{2-20})、2 至 15 (C_{2-15})、2 至 12 (C_{2-12})、2 至 10 (C_{2-10}) 或 2 至 6 (C_{2-6}) 个碳原子的线性单价烃基,或者具有 3 至 20 (C_{3-20})、3 至 15 (C_{3-15})、3 至 12 (C_{3-12})、3 至 10 (C_{3-10}) 或 3 至 6 (C_{3-6}) 个碳原子的带支链单价烃基。烯基基团的范例包括,但不限于,乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、烯丙基、丁烯基和 4-甲基丁烯基。在一个实施方式中,该烯基是本文别处描述的可选地取代的烯基。在部分实施方式中,该烯基可选地被一个或多个卤素取代。

[0028] 除非另行指明,此处所用的术语“炔基”指线性或带支链的单价烃基,其具有一个或多个(在一个实施方式中具有一至五个)碳碳三键。炔基可选地被一个或多个取代基所取代。在特定的实施方式中,炔基是具有 2 至 20 (C_{2-20})、2 至 15 (C_{2-15})、2 至 12 (C_{2-12})、2 至 10 (C_{2-10}) 或 2 至 6 (C_{2-6}) 个碳原子的线性单价烃基,或者具有 3 至 20 (C_{3-20})、3 至 15 (C_{3-15})、3 至 12 (C_{3-12})、3 至 10 (C_{3-10}) 或 3 至 6 (C_{3-6}) 个碳原子的带支链单价烃基。炔基基团的范例包括,但不限于,乙炔基 ($-C \equiv CH$) 和炔丙基 ($-CH_2C \equiv CH$)。例如, C_{2-6} 炔基指具有 2 至 6 个碳原子的线性不饱和单价烃基或者具有 3 至 6 个碳原子的带支链不饱和单价烃基。在一个实施方式中,该炔基是本文别处描述的可选地取代的炔基。在部分实施方式中,该炔基可选地被一个或多个卤素取代。

[0029] 除非另行指明,此处所用的术语“环烷基”指环状完全或部分饱和的桥连和 / 或非

桥连的烃基或环系统,其可以可选地被一个或多个取代基取代。在特定的实施方式中,该环烷基具有 3 至 20 (C_{3-20})、3 至 15 (C_{3-15})、3 至 12 (C_{3-12})、3 至 10 (C_{3-10}) 或 3 至 7 (C_{3-7}) 个碳原子。环烷基的范例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环戊二烯基、环己基、环庚基、十氢萘基和金刚烷基。在一个实施方式中,该环烷基是本文别处描述的可选地取代的环烷基。在部分实施方式中,该环烷基可选地被一个或多个卤素取代。

[0030] 除非另行指明,此处所用的术语“杂烷基”指稳定的直链或支链,其由所示数量的碳原子组成,并具有选自 O、N、Si 和 S 的一个或多个(在一个实施方式中,一至三个)杂原子,且其中氮和硫原子可选地被氧化,该氮杂原子可以可选地被季铵化。在一个实施方式中,杂原子 O、N 和 S 可被放在杂烷基基团的任意内部位置。在一个实施方式中,杂原子 S 和 Si 可被放在杂烷基基团的任意位置(例如,内部或末端位置),包括烷基基团与分子的剩余部分连接的位置。范例包括,但不限于, $-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 和 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 。最多两个杂原子可以是连续的,例如, $-CH_2-NH-O-CH_3$ 和 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 。在特定的实施方式中,该杂烷基是本文别处描述的可选地取代的杂烷基。在部分实施方式中,该杂烷基可选地被一个或多个卤素取代。

[0031] 除非另行指明,此处所用的术语“烷氧基”指稳定的直链或支链,或者环状的烃基,或其组合,其由所示数量的碳原子和一个或多个(在一个实施方式中为一至三个)O 原子组成,其中至少一个 O 原子位于该烷氧基基团与该分子剩余部分的连接处。烷氧基的范例包括,但不限于 $-O-CH_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-O-CH-(CH_3)_2$ 和 $-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 。在一个实施方式中,该烷氧基是本文别处描述的可选地取代的烷氧基。在部分实施方式中,该烷氧基可选地被一个或多个卤素取代。

[0032] 除非另行指明,此处所用的术语“氨基烷基”或“烷基氨基”指稳定的直链或支链,或者环状的烃基,或其组合,其由所示数量的碳原子和一个或多个(在一个实施方式中为一至三个)N 原子组成,其中至少一个 N 原子位于该氨基烷基或烷基氨基基团与该分子剩余部分的连接处。氨基烷基的范例包括,但不限于, $-NH-CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH-CH_2-CH_3$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-CH_3$ 、 $-NH-CH-(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 和 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ 。在一个实施方式中,该氨基烷基是本文别处描述的可选地取代的氨基烷基。在部分实施方式中,该氨基烷基可选地被一个或多个卤素取代。

[0033] 除非另行指明,此处所用的术语“芳基”指可选地取代的单环和 / 或多环基团或环系统,其包含至少一个芳香族烃环。在特定的实施方式中,芳基具有 6 至 20 个、6 至 15 个或者 6 至 10 个环原子。芳基基团包括,但不限于,苯基、萘基、苄基、甘菊环基、蒽基、菲基、芘基、联苯基和三联苯基。在特定的实施方式中,芳基也指双环、三环或四环的碳环,其中一个环是芳香族环,而其它的环可以是饱和的、部分不饱和的或者芳香族的,例如,二氢萘基、茛基、茛满基或四氢萘基(萘满基)。在特定的实施方式中,芳基指双环、三环或四环的环系统,其中至少一个环是芳香族环,且一个或多个环是饱和的或部分不饱和的,其可选地包含一个或多个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子。在特定的实施方式中,该芳基被本文别处所述的一个或多个取代基可选地取代。

[0034] 除非另行指明,此处所用的术语“芳基烷基”或“芳烷基”指被芳基取代的单价烷基基团。芳烷基的范例包括,但不限于,苄基。在特定的实施方式中,烷基和芳基两者都可

被本文别处所述的一个或多个取代基可选地取代。

[0035] 除非另行指明,此处所用的术语“杂芳基烷基”或“杂芳烷基”指被杂芳基取代的单价烷基基团。在特定的实施方式中,烷基和杂芳基两者都可被本文别处所述的一个或多个取代基可选地取代。

[0036] 除非另行指明,此处所用的术语“杂芳基”指包含至少一个芳香族环的可选地取代的单环或多环基团或环系统,其中该芳香族环具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子。在一个实施方式中,杂芳基基团的每个环可具有一个或两个 O 原子、一个或两个 S 原子和/或一至四个 N 原子,条件是每个环中杂原子的总数小于或等于四个,且每个环至少具有一个碳原子。在特定的实施方式中,杂芳基具有 5 至 20 个、5 至 15 个或者 5 至 10 个环原子。在特定的实施方式中,杂芳基指双环、三环或四环状环,其中一个环是具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的芳香族环,且其他的环可以是饱和的、部分不饱和的或者芳香族的环,且可以是碳环或包含一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子。单环杂芳基的范例包括,但不限于,呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、三嗪基和三唑基。二环杂芳基基团的范例包括,但不限于,苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并吡喃基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并苯硫基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁唑基、氟代吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡嗪基、吡啶基、吡唑基、异苯并呋喃基、异苯并噻吩基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、萘啶基、噁唑并吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并吡啶基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、噻二唑并嘧啶基和噻吩并吡啶基。三环杂芳基基团的范例包括,但不限于,吡啶基、苯并吡啶基、吡啶基、联苯并呋喃基、白啶基、菲咯啉基、菲啶基、吩吡嗪基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基和咕吨基。在一个实施方式中,该杂芳基是本文别处描述的可选地取代的杂芳基。

[0037] 除非另行指明,此处所用的术语“杂环烷基”或“杂环基”指包含至少一个非芳香族饱和或部分饱和环的可选地取代的单环或多环基团或环系统,其中该非芳香族环具有一个或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子。在一个实施方式中,该杂环基或杂环烷基基团具有 3-20 个、3-15 个、3-10 个、3-8 个、4-7 个或 5-6 个环原子。在特定的实施方式中,该杂环基或杂环烷基为单环、二环、三环或四环的环系统,其可包括稠合或桥连环系统,其中该氮或硫原子可被可选地氧化,氮原子可被可选地季铵化,环碳原子可以可选地被氧取代,且一些环可以是部分或完全饱和的或是芳香族的。该杂环烷基或杂环基可在任意杂原子或碳原子处连接至主结构,从而得到稳定化合物。范例包括,但不限于,氮杂卓基、苯并二噁烷基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃酮基、苯并吡喃酮基、苯并吡喃基、苯并四氢呋喃基、苯并四氢噻吩基、苯并硫代吡喃基、苯并噁嗪基、 β -吡啶基、色满基、色酮基、噌啉基、香豆素基、十氢异喹啉基、二氢苯并异噻嗪基、二氢苯并异噁嗪基、二氢呋喃基、二氢异吡啶基、二氢吡喃基、二氢吡唑基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氧戊环基、1,4-二噻烷基、呋喃酮基、咪唑啉基、咪唑基、吡啶满基、异苯并四氢呋喃基、异苯并四氢噻吩基、异色满基、异香豆素基、异吡啶满基、异噻唑烷基、异噁唑啉基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、噁唑烷酮基、噁唑烷基、环氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、噻吗啉基、噻唑烷基、四氢喹啉基和 1,3,5-三噻烷基。在特定的实施方式中,当该杂环基或杂环

烷基环包含一个或多个 O 时,该杂环基或杂环烷基可被称为“环烷氧基”。在一个实施方式中,该杂环基或杂环烷基是本文别处描述的可选地取代的杂环基或杂环烷基。

[0038] 除非另行指明,此处所用的术语“卤素”、“卤化物”或“卤代”指氟、氯、溴和 / 或碘。

[0039] 除非另行指明,此处所用的术语“氢”包括质子 (^1H)、氘 (^2H)、氚 (^3H) 和 / 或其混合物。在此处所述的化合物中,一个或多个被氢占据的位置可被氘和 / 或氚富集。该种同位素富集类似物可通过由商业来源获得的合适的同位素标记起始原料制备得到或者由已知的文献步骤制备得到。

[0040] 除非另行指明,此处所用的术语“可选地取代的”意在表示一个基团(例如烷基、烯基、炔基、环烷基、杂烷基、烷氧基、氨基烷基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、杂芳基或杂环基)可被例如一个或多个独立选自如下的取代基所取代:(a) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基,其各自可选地被一个或多个(在一个实施方案中,一个、两个、三个或四个)取代基 Q^1 取代;和 (b) 卤素、氰基 ($-\text{CN}$)、硝基 ($-\text{NO}_2$)、oxo ($=\text{O}$)、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, 其中各个 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地是 (i) 氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基,其各自可选地被一个或多个(在一个实施方案中,一个、两个、三个或四个)取代基 Q^1 取代;或 (iii) R^b 和 R^c 与它们相连的 N 原子一起形成杂芳基或杂环基,其可选地被一个或多个(在一个实施方案中,一个、两个、三个或四个)取代基 Q^1 取代。除非另行指明,此处使用的所有可被取代的基团都是“可选地取代的”。

[0041] 在一个实施方案中,各个 Q^1 独立地选自由以下组成的基团:(a) 氰基、卤素、氧和硝基;和 (b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基和杂环基;和 (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$; 其中各个 R^e 、 R^f 、 R^g 和 R^h 独立地是 (i) 氢;(ii) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-15} 芳烷基、杂芳基或杂环基;或 (iii) R^f 和 R^g 与它们相连的 N 原子一起形成杂芳基或杂环基。

[0042] 除非另行指明,此处所用的术语“药学可接受的盐”指由药学可接受的无毒性酸(包括无机酸和有机酸)或由药学可接受的无毒性碱(包括无机碱和有机碱)制备的盐。在一个实施方式中,适用的无毒性酸包括,但不限于,醋酸、褐藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲基磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸以及对甲苯磺酸。

[0043] 除非另行指明,此处所用的术语“溶剂化物”指进一步包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的溶剂的本发明提供的化合物或其盐。当该溶剂为水时,该溶剂化物是水合物。

[0044] 除非另行指明,此处所用的术语“立体异构体”包含了所有的对映异构 / 立体异构纯和对映异构 / 立体异构富集的本发明化合物。

[0045] 除非另行指明,此处所用的术语“立体异构纯”指一种包含某化合物的一种立体异构体而基本没有该化合物的另一立体异构体的组合物。例如,一种具有一个手性中心的化合物的立体异构纯组合物将基本没有该化合物的相对的对映异构体。一种具有两个手性中心的化合物的立体异构纯组合物将基本不含该化合物的其它非对映异构体。典型的立体异构纯化合物包含质量含量大于约 80% 的该化合物的一种立体异构体和质量含量少于约 20% 的该化合物另一立体异构体、质量含量大于约 90% 的该化合物的一种立体异构体和质量含量少于约 10% 的该化合物另一立体异构体、质量含量大于约 95% 的该化合物的一种立体异构体和质量含量少于约 5% 的该化合物另一立体异构体、质量含量大于约 97% 的该化合物的一种立体异构体和质量含量少于约 3% 的该化合物另一立体异构体或者质量含量大于约 99% 的该化合物的一种立体异构体和质量含量少于约 1% 的该化合物另一立体异构体。

[0046] 除非另行指明,此处所用的术语“立体异构富集”指包含了质量含量大于约 55%、质量含量大于约 60%、质量含量大于约 70% 或质量含量大于约 80% 的某化合物的一种立体异构体的组合物。

[0047] 除非另行指明,此处所用的术语“对映异构纯”指一种具有一个手性中心的化合物的立体异构纯组合物。类似地,术语“立体异构富集”指一种具有一个手性中心的化合物的立体异构富集组合物。

[0048] 在一个实施方式中,除非另行指明,此处所用的“光学活性”和“对映异构活性”指一个分子组合,其具有不少于约 50%、不少于约 70%、不少于约 80%、不少于约 90%、不少于约 91%、不少于约 92%、不少于约 93%、不少于约 94%、不少于约 95%、不少于约 96%、不少于约 97%、不少于约 98%、不少于约 99%、不少于约 99.5% 或不少于约 99.8% 的对映体过量。在特定的实施方式中,该化合物包含了占外消旋物总重约 95% 或更多的所需对映异构体和约 5% 或更少的次优选对映异构体。

[0049] 在描述光学活性化合物时,前缀 R 和 S 被用于表示该分子相对于其手性中心的绝对构型。(+) 和 (-) 被用于表示该化合物的光学旋转,即,经该光学活性化合物旋转的偏振光的平面的方向。前缀 (-) 表示该化合物是左旋的,即,该化合物将偏振光的平面向左或逆时针旋转。前缀 (+) 表示该化合物是右旋的,即,该化合物将偏振光的平面向右或顺时针旋转。然而,光学旋转的符号 (+) 和 (-) 与分子的绝对构型 R 和 S 无关。

[0050] 除非另行指明,此处所用的术语“约”或“大约”表示本领域普通技术人员能够确定的一个具体值的可接受的误差,该误差部分取决于该值是如何被测定或确定的。在特定的实施方式中,术语“约”或“大约”表示在 1、2、3 或 4 标准偏差之内。在特定的实施方式中,术语“约”或“大约”表示在给定值或范围的 50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5% 或 0.05% 之内。

[0051] 除非另行指明,此处所用的术语“药学可接受的载体”、“药学可接受的赋形剂”、“生理可接受的载体”或“生理可接受的赋形剂”指药学可接受的材料、组合物或溶媒,例如液体或固体填充剂、稀释剂、溶剂或胶囊化材料。在一个实施方式中,每种成分都是“药学可接受的”,即表示其与药物制剂中的其它成分相容,并适于与人和动物的组织

或器官接触而没有过多毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或者其它问题或并发症,具有合理的利益/风险比例。参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, Rowe 等人, Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; 以及 Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd Edition, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009。

[0052] 除非另行指明, 此处所用的术语“活性成分”和“活性物质”指单独或与一种或多种药学可接受的赋形剂组合被施用至对象以治疗、预防或缓和病症、紊乱或疾病的一种或多种症状的化合物。此处所用的“活性成分”和“活性物质”可以是此处所述化合物的光学活性异构体。

[0053] 除非另行指明, 此处所用的术语“药物”和“治疗剂”指被施用至以治疗、预防、控制或缓和病症、紊乱或疾病的一种或多种症状的化合物或其药物组合物。

[0054] 除非另行指明, 此处所用的术语“治疗”指根除或改善疾病或紊乱, 或者与该疾病或紊乱相关的一种或多种症状。在特定的实施方式中, 该术语指通过向患有该疾病或紊乱的对象施用一种或多种预防性或治疗性药剂而使疾病或紊乱的扩散或恶化最小化。在部分实施方式中, 该术语指在特定疾病的症状发作后, 联合或不联合其它附加活性剂施用本发明的化合物。

[0055] 除非另行指明, 此处所用的术语“预防”指预防疾病或紊乱, 或其一种或多种症状的发作、复发或扩散。在特定的实施方式中, 该术语指针对具有罹患此处所述的疾病或障碍的风险的患者, 在症状发作前联合或不联合其它附加活性剂施用本发明提供的化合物。该术语包括了特定疾病的症状的抑制和减少。在特定的实施方式中, 具有一种疾病的家族史的患者被特别作为候选者。此外, 具有复发病状史的患者也是潜在的预防候选者。就此而言, 术语“预防”可与术语“预防性处理”互换使用。

[0056] 除非另行指明, 此处所用的术语“控制”指预防或减缓疾病或紊乱, 或其一种或多种症状的进展、扩散或恶化。对象由预防性和/或治疗性药剂获得的有益效果通常不会导致该疾病或障碍的治愈。就此而言, 术语“控制”包括为了试图防止或减少特定疾病的复发而对已患有该疾病的患者进行治疗。

[0057] 除非另行指明, 此处所用的通过施用特定药物组合物对特定紊乱的症状的“改善”指, 可被归结为与该组合物的施用相关的减轻, 不管该减轻是永久或暂时的, 持续或是短暂的。

[0058] 除非另行指明, 此处所用的化合物的“治疗有效量”指在疾病或紊乱的治疗或控制中足以提供治疗性效果、或者足以延缓或最小化与该疾病或紊乱相关的一种或多种症状的化合物的数量。化合物的治疗有效量指单用或联合其它疗法使用时可在疾病或紊乱的治疗或控制中提供治疗性效果的治疗性药剂的数量。术语治疗“有效量”可包括改善总体疗法、减少或避免疾病或紊乱的症状或起因、或者增强另一治疗性药剂的治疗效力的数量。

[0059] 除非另行指明, 此处所用的化合物的“预防有效量”指足以预防疾病或紊乱, 或者预防其复发的数量。化合物的预防有效量指单用或联合其它疗法使用时可在疾病的预防中

提供预防性效果的预防性药剂的数量。术语“预防有效量”可包括改善总体预防方法或增强另一预防性药剂的预防效果的数量。

[0060] 除非另行指明,此处所用的术语“对象”在此定义为包括动物,如哺乳动物,包括但不限于,灵长动物(例如,人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。在特定的实施方式中,该对象为人。

[0061] 除非另行指明,此处所用的术语“神经紊乱”指哺乳动物中枢或外周神经系统的病症。术语“神经紊乱”包括,但不限于,神经变性疾病(例如,Alzheimer 病、Parkinson 病和肌萎缩性(脊髓)侧索硬化)、神经精神疾病(例如,精神分裂症和焦虑,例如泛化性焦虑症)以及情感性精神病(例如,抑郁症和注意力缺陷障碍)。示范性的神经紊乱包括,但不限于,MLS(小脑共济失调)、Huntington 病、Down 综合症、多发梗塞性痴呆、抑郁症(例如,严重的抑郁性障碍、情绪不良和双相抑郁症)、痴呆、运动失调、精神病、酗酒、创伤后应激障碍等。“神经紊乱”还包括与该紊乱相关的任意病症。例如,治疗神经变性病症的方法包括治疗与神经变性病症相关的记忆丧失和/或认知受损的方法。示范性的方法还包括治疗或预防神经变性病症的神经元功能特征丧失的方法。

[0062] 除非另行指明,此处所用的术语“精神病”、“精神分裂症”、“强制性障碍”、“物质滥用”、“焦虑”、“进食障碍”、“偏头痛”以及本文别处所述的 CNS 障碍具有被本领域接受的含义。参见,例如,Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., American Psychiatric Association(1997) (DSM-IV™)。

[0063] 除非另行指明,此处所用的术语“情感性精神病”包括抑郁症、注意力缺陷障碍、注意力缺陷多动障碍、双相性精神障碍和躁狂症等。此处所用的术语“注意力缺陷障碍”(ADD) 和“注意力缺陷多动障碍”(ADHD) 或者注意力缺陷/多动性障碍(AD/HD) 采用了 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., American Psychiatric Association(1997) (DSM-IV™) 中的可接受的含义。

[0064] 除非另行指明,此处所用的术语“抑郁症”包括了所有形式的抑郁症,包括,但不限于,严重的抑郁性障碍(MDD)、双相性精神障碍、季节性情感性精神病(SAD)、情绪不良和抗治疗抑郁症。“严重的抑郁性障碍”此处可与“单相抑郁症”和“严重抑郁症”互换使用。“抑郁症”还可包括通常伴随抑郁症的任意病症,例如所有形式的疲劳(例如,慢性疲劳综合症)和认知缺陷。

[0065] 除非另行指明,此处所用的术语“疼痛”指一种不愉快的感官和情绪体验。本文使用的术语“疼痛”指所有类别的疼痛,包括在刺激或神经应答中描述的疼痛,例如身体疼痛(对有害刺激物的正常神经应答)和神经性疼痛(对于受损或变化的感觉途径的异常应答,通常没有明显的有害输入);按时间分类的疼痛,例如,慢性疼痛和急性疼痛;根据严重性分类的疼痛,例如轻度、中度或重度;以及作为疾病状态或综合症的症状或结果的疼痛,例如,炎症性疼痛、癌症疼痛、AIDS 疼痛、关节病、偏头痛、三叉神经痛、心脏缺血和糖尿病周围神经性疼痛(参见,例如 Harrison's Principles of Internal Medicine, pp. 93-98(Wilson 等人, eds., 12th ed. 1991); Williams 等人, J. of Med. Chem. A1:1481-1485(1999), 在此全文引入作为参考)。“疼痛”还意在包括混合的病原学疼痛、双重机制疼痛、异常性疼痛、灼痛、中枢疼痛、感觉过敏、痛觉过敏、触物感痛和痛觉增敏。此外,术语“疼痛”包括由神经系统的机能障碍导致的疼痛:具有神经性疼痛的临床特征和可

能的常见病理生理学机制,但并非由神经系统任意部分的可识别的病损所引发的器官疼痛状态。

[0066] 除非另行指明,此处所用的术语“纤维肌痛”指一种慢性病症,其特征在于弥散性或特异性肌肉、关节或骨疼痛,伴随疲劳和各种其它症状。纤维肌痛之前曾有多种名称,例如纤维组织炎、慢性肌肉疼痛综合症、精神性风湿病和张力性肌痛。

[0067] 除非另行指明,此处所用的术语“超重”和“肥胖”指 18 岁或以上的成年个体具有通过体重指数 (BMI) 测得的大于理想体重(例如,大于理想身体脂肪)的体重,体重指数通常与总身体脂肪相关,且与遭受由超重或肥胖状态引起的疾病所导致的早产儿死亡或残疾的风险相关。BMI 可通过如下方式计算:以公斤计的体重除以以平方米计的身高 (kg/m^2),或者以磅计算的体重乘以 703 再除以以平方英寸计的身高 ($\text{lbs} \times 703 / \text{in}^2$)。超重个体通常具有介于约 25 和约 29 的 BMI,而肥胖个体通常具有约 30 或更高的 BMI (参见,例如, National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, D. C., U. S. Department of Health and Human Services, NIH publication no. 98-4083, 1998)。其它用于指示过高体重、过高身体脂肪和肥胖的方式包括直接测量身体脂肪和 / 或测量腰臀比。

[0068] 除非另行说明,此处所用的术语“代谢综合症”采用本领域常用的含义。美国心脏病协会将代谢综合症表征为具有如下症状的至少三种或更多种:1) 腰围增加 [男性 $>102\text{cm}$ (40 英寸); 女性 $>88\text{cm}$ (35 英寸)]; 2) 甘油三酯上升 [$\geq 150\text{mg}/\text{dL}$ ($>1.695\text{mmol}/\text{L}$) 或对上升的甘油三酯进行药物治疗]; 3) HDL 胆固醇下降 [男性 $<40\text{mg}/\text{dL}$ ($1.036\text{mmol}/\text{L}$); 女性 $<50\text{mg}/\text{dL}$ ($1.295\text{mmol}/\text{L}$); 或针对 HDL-C 下降进行药物治疗]; 4) 血压上升 [$\geq 130/85\text{mmHg}$ 或对高血压进行药物治疗]; 和 5) 空腹血糖上升 [$\geq 110\text{mg}/\text{dL}$ 或对上升的血糖进行药物治疗]。根据世界卫生组织,代谢综合症包括患有糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖异常或抗胰岛素性加上如下症状中的两种或更多种的个体:1) 高血压 [$\geq 160/90\text{mmHg}$]; 2) 高脂血症 [甘油三酯浓度 $\geq 150\text{mg}/\text{dL}$ ($1.695\text{mmol}/\text{L}$) 和 / 或男性 HDL 胆固醇 $<35\text{mg}/\text{dL}$ ($0.9\text{mmol}/\text{L}$) 和女性 $<39\text{mg}/\text{dL}$ ($1.0\text{mmol}/\text{L}$)]; 3) 躯干性肥胖 [男性腰臀比 >0.90 和女性 >0.85 和 / 或 $\text{BMI} >30\text{kg}/\text{m}^2$]; 以及 4) 微白蛋白尿 [尿白蛋白分泌率 $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$ 或白蛋白对肌酸酐比例 $\geq 20\text{mg}/\text{kg}$]。

[0069] B. 化合物

[0070] 在一个实施方式中,本发明提供了式 (I) 的化合物:

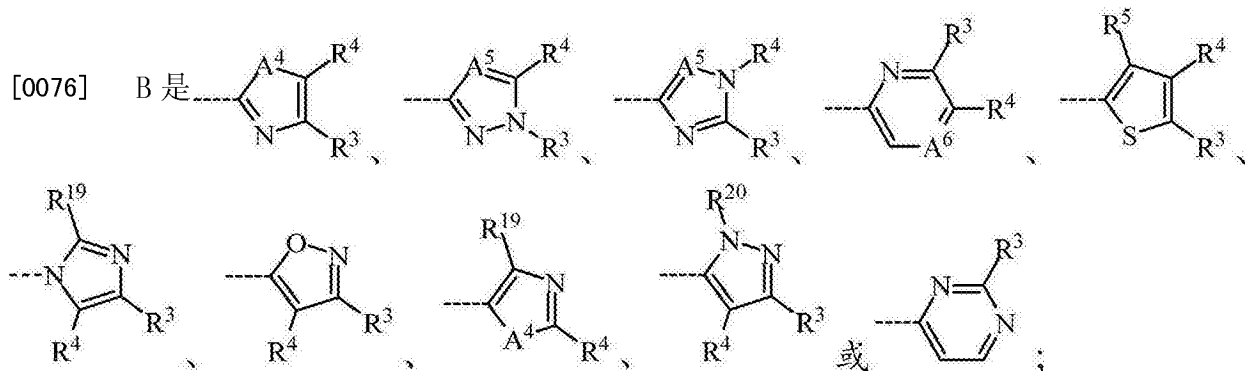
[0071] A-L-B

[0072] (I),

[0073] 或其药学可接受的盐或立体异构体,其中

[0074] L 是 $-\text{C}(\text{R}^6)_2-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{C}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2-\text{N}(\text{R}^{10})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{S}-(\text{CH}_2)_q-$ 或 $-(\text{CH}_2)_u-$;

[0075] A 是 ;



[0077] $-A^1--A^2-$ 是 $-NR^7-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^7-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-N=CR^8-$ 、 $-CR^8=N-$ 、 $-CR^8=CR^8-$ 或 $-N=N-$ ；

[0078] A^3 是 N 或 CR^9 ；

[0079] A^4 是 NR^5 、O 或 S；

[0080] A^5 是 CR^5 或 N；

[0081] A^6 是 N 或 CR^5 ；

[0082] R^1 和 R^2 各自独立地是 (i) 氢、氰基或卤素；或 (ii) (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_{10}) 烯基、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、 (C_1-C_{10}) 氨基烷基、 (C_1-C_{10}) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、(6-10 元) 芳基、(5-10 元) 杂芳基、(3-12 元) 杂环基、羟基、氨基、亚氨基、酰胺基、羰基、硫醇、亚磺酰基或磺酰基，其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代；或 (iii) R^1 和 R^2 与它们连接的碳原子一起形成被一个或多个 R^{11} 可选地取代的环；

[0083] R^3 和 R^4 各自独立地是 (i) 氢、氰基或卤素；或 (ii) (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_{10}) 烯基、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、 (C_1-C_{10}) 氨基烷基、 (C_1-C_{10}) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、(6-10 元) 芳基、(5-10 元) 杂芳基、(3-12 元) 杂环基、羟基、氨基、亚氨基、酰胺基、羰基、硫醇、亚磺酰基或磺酰基，其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代；或 (iii) R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成被一个或多个 R^{11} 可选地取代的环；

[0084] R^5 是 (i) 氢、氰基或卤素；或 (ii) (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_{10}) 烯基、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、 (C_1-C_{10}) 氨基烷基、 (C_1-C_{10}) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、(6-10 元) 芳基、(5-10 元) 杂芳基、(3-12 元) 杂环基、羟基、氨基、亚氨基、酰胺基、羰基、硫醇、亚磺酰基或磺酰基，其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代；或 (iii) R^4 和 R^5 与它们连接的原子一起形成被一个或多个 R^{11} 可选地取代的环；

[0085] R^{19} 是 (i) 氢、氰基或卤素；或 (ii) (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_{10}) 烯基、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、 (C_1-C_{10}) 氨基烷基、 (C_1-C_{10}) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、(6-10 元) 芳基、(5-10 元) 杂芳基、(3-12 元) 杂环基、羟基、氨基、亚氨基、酰胺基、羰基、硫醇、亚磺酰基或磺酰基，其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代；

[0086] R^{20} 是 (i) 氢；或 (ii) (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_{10}) 烯基、 (C_1-C_{10}) 杂烷基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、(6-10 元) 芳基、(5-10 元) 杂芳基、(3-12 元) 杂环基、羰基或磺酰基，其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代；

[0087] R^6 每次存在时独立地是氢、卤素或可选地被一个或多个卤素取代的 (C_1-C_6) 烷基；

[0088] R^7 是氢或可选地被一个或多个卤素取代的 (C_1-C_6) 烷基；

[0089] R^8 每次存在时独立地是 (i) 氢、氰基或卤素；或 (ii) (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_{10}) 烯基、

(C₁-C₁₀) 烷氧基、(C₁-C₁₀) 氨基烷基、(C₁-C₁₀) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(6-10 元) 芳基、(5-10 元) 杂芳基、(3-12 元) 杂环基、羟基、氨基、亚氨基、酰胺基、羰基、硫醇、亚磺酰基或磺酰基，其各自可选地被一个或多个 R¹¹ 取代；

[0090] R⁹ 是氢、氰基、卤素、可选地被一个或多个卤素取代的 (C₁-C₆) 烷基或可选地被一个或多个卤素取代的 (C₁-C₆) 烷氧基；

[0091] R¹⁰ 是氢或可选地被一个或多个卤素取代的 (C₁-C₆) 烷基；

[0092] R¹¹ 每次存在时独立地是氢、卤素、氰基、=O、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴、-N(R¹³)C(O)R¹⁴、-C(O)NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-OC(O)R¹³、-SR¹³、-S(O)R¹³、-S(O)₂R¹³、-S(O)₂NR¹³R¹⁴、可选地被一个或多个 R¹² 取代的 (C₁-C₁₀) 烷基、可选地被一个或多个 R¹² 取代的 (C₁-C₁₀) 杂烷基、可选地被一个或多个 R¹² 取代的 (C₃-C₁₀) 环烷基、可选地被一个或多个 R¹² 取代的 (C₇-C₁₂) 芳烷基、可选地被一个或多个 R¹² 取代的 (C₃-C₁₂) 杂芳烷基、可选地被一个或多个 R¹² 取代的 (6-10 元) 芳基、可选地被一个或多个 R¹² 取代的 (5-10 元) 杂芳基或可选地被一个或多个 R¹² 取代的 (3-12 元) 杂环基；

[0093] R¹² 每次存在时独立地是氢、可选地被一个或多个 R¹³ 取代的 (C₁-C₆) 烷基、可选地被一个或多个 R¹³ 取代的 (C₃-C₆) 环烷基、卤素、氰基、=O、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴、-N(R¹³)C(O)R¹⁴、-C(O)NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-OC(O)R¹³、-SR¹³、-S(O)R¹³、-S(O)₂R¹³ 或 -S(O)₂NR¹³R¹⁴；

[0094] R¹³ 和 R¹⁴ 每次存在时独立地是氢、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 杂烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₇-C₁₀) 芳烷基、(C₃-C₁₂) 杂芳烷基、(6-10 元) 芳基、(5-10 元) 杂芳基或 (3-12 元) 杂环基；或 R¹³ 和 R¹⁴ 一起可形成 3-10 元环；且

[0095] u 是 2 或 3；和

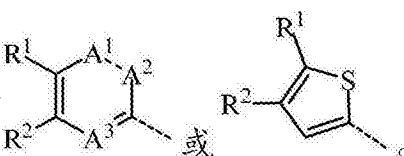
[0096] p 和 q 各自独立地是 0、1 或 2，条件是当 p 和 q 之一是 0 时，另一个是 1 或 2。

[0097] 在一个实施方式中，L 是 -C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-、-C(R⁶)=C(R⁶)-、-N(R¹⁰)-C(R⁶)₂-、-O-C(R⁶)₂-、-C(R⁶)₂-N(R¹⁰)-、-C(R⁶)₂-O-、-C(R⁶)₂-S- 或 -S-。

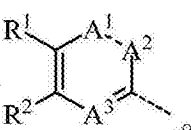
[0098] 在一个实施方式中，L 是 -C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-。在一个实施方式中，L 是 -C(R⁶)=C(R⁶)-。在一个实施方式中，L 是 -N(R¹⁰)-C(R⁶)₂-。在一个实施方式中，L 是 -O-C(R⁶)₂-。在一个实施方式中，L 是 -C(R⁶)₂-N(R¹⁰)-。在一个实施方式中，L 是 -C(R⁶)₂-O-。在一个实施方式中，L 是 -C(R⁶)₂-S-。在一个实施方式中，L 是 -S-。

[0099] 在一个实施方式中，L 是 -(CH₂)_p-S-(CH₂)_q-、-CH=CH- 或 -(CH₂)_u-。在一个实施方式中，L 是 -(CH₂)_p-S-(CH₂)_q-。在一个实施方式中，L 是 -CH=CH-。在一个实施方式中，L 是 -(CH₂)_u-。

[0100] 在一个实施方式中，A 是



[0101] 在一个实施方式中，A 是



[0102] 在一个实施方式中，-A¹--A²- 是 -NR⁷-C(=O)-。在一个实施方式中，-A¹--A²- 是 -C(=O)-NR⁷-。在一个实施方式中，-A¹--A²- 是 -O-C(=O)-。在一个实施方式中，-A¹--A²- 是 -C(=O)-O-。在一个实施方式中，-A¹--A²- 是 -N=CR⁸-。在一个实施方式中，

式中, $-A^1--A^2-$ 是 $-CR^8=N-$ 。在一个实施方式中, $-A^1--A^2-$ 是 $-CR^8=CR^8-$ 。在一个实施方式中, $-A^1--A^2-$ 是 $-N=N-$ 。

[0103] 在一个实施方式中, A^3 是 N。在一个实施方式中, A^3 是 CR^9 。

[0104] 在一个实施方式中, A^4 是 NR^5 。在一个实施方式中, A^4 是 O。在一个实施方式中, A^4 是 S。

[0105] 在一个实施方式中, A^5 是 N。在一个实施方式中, A^5 是 CR^5 。

[0106] 在一个实施方式中, A^6 是 N。在一个实施方式中, A^6 是 CR^5 。

[0107] 在一个实施方式中, R^1 是氢。在一个实施方式中, R^1 是氰基。在一个实施方式中, R^1 是卤素。在一个实施方式中, R^1 是可选地取代的 (C_1-C_{10}) 烷基。在一个实施方式中, R^1 是可选地取代的 (C_2-C_{10}) 烯基。在一个实施方式中, R^1 是可选地取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基。在一个实施方式中, R^1 是可选地取代的 (C_1-C_{10}) 氨基烷基。在一个实施方式中, R^1 是可选地取代的 (C_1-C_{10}) 杂烷基。在一个实施方式中, R^1 是可选地取代的 (C_3-C_{10}) 环烷基。在一个实施方式中, R^1 是可选地取代的 $(6-10)$ 元芳基。在一个实施方式中, R^1 是可选地取代的 $(5-10)$ 元杂芳基。在一个实施方式中, R^1 是可选地取代的 $(3-12)$ 元杂环基。在一个实施方式中, R^1 是可选地取代的羟基。在一个实施方式中, R^1 是可选地取代的氨基。在一个实施方式中, R^1 是可选地取代的亚氨基。在一个实施方式中, R^1 是可选地取代的酰胺基。在一个实施方式中, R^1 是可选地取代的羰基。在一个实施方式中, R^1 是可选地取代的硫醇。在一个实施方式中, R^1 是可选地取代的亚磺酰基。在一个实施方式中, R^1 是可选地取代的磺酰基。在一个实施方式中, R^1 可选地被一个或多个 R^{11} 取代。

[0108] 在一个实施方式中, R^2 是氢。在一个实施方式中, R^2 是氰基。在一个实施方式中, R^2 是卤素。在一个实施方式中, R^2 是可选地取代的 (C_1-C_{10}) 烷基。在一个实施方式中, R^2 是可选地取代的 (C_2-C_{10}) 烯基。在一个实施方式中, R^2 是可选地取代的 (C_1-C_{10}) 烷氧基。在一个实施方式中, R^2 是可选地取代的 (C_1-C_{10}) 氨基烷基。在一个实施方式中, R^2 是可选地取代的 (C_1-C_{10}) 杂烷基。在一个实施方式中, R^2 是可选地取代的 (C_3-C_{10}) 环烷基。在一个实施方式中, R^2 是可选地取代的 $(6-10)$ 元芳基。在一个实施方式中, R^2 是可选地取代的 $(5-10)$ 元杂芳基。在一个实施方式中, R^2 是可选地取代的 $(3-12)$ 元杂环基。在一个实施方式中, R^2 是可选地取代的羟基。在一个实施方式中, R^2 是可选地取代的氨基。在一个实施方式中, R^2 是可选地取代的亚氨基。在一个实施方式中, R^2 是可选地取代的酰胺基。在一个实施方式中, R^2 是可选地取代的羰基。在一个实施方式中, R^2 是可选地取代的硫醇。在一个实施方式中, R^2 是可选地取代的亚磺酰基。在一个实施方式中, R^2 是可选地取代的磺酰基。在一个实施方式中, R^2 可选地被一个或多个 R^{11} 取代。

[0109] 在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成被一个或多个 R^{11} 可选地取代的环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的芳香族环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的非芳香族环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的部分饱和环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的 5-元环 (其进一步稠合至相邻的 6-元环以形成 9-元稠合环系统)。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的 6-元环 (其进一步稠合至相邻的 6-元环以形成 10-元稠合环系统)。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的 9-元环 (其进一步稠

合至相邻的 6-元环以形成 13-元稠合环系统)。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的 10-元环(其进一步稠合至相邻的 6-元环以形成 14-元稠合环系统)。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的苯环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的吡啶环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的嘧啶环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的吡嗪环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的苯并硫苯环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的苯并呋喃环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的吡咯环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的苯并咪唑环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的苯并噁唑环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的苯并噻唑环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的噻吩并吡啶环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的呋喃并吡啶环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的吡咯并吡啶环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的萘环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的喹啉环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的喹唑啉环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的噌啉环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的萘啶环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的喹啉环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的 5-元杂芳环(例如, 吡咯、吡唑、咪唑、三唑、噁唑、噻唑、异噁唑、异噻唑、呋喃和噻吩)。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的环, 其具有一个或多个(在一个实施方式中, 一个、两个、三个或四个)额外的选自 O、S 和 N 的杂原子。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成可选地取代的环, 其不具有额外的杂原子。

[0110] 在一个实施方式中, R^3 是氢。在一个实施方式中, R^3 是氰基。在一个实施方式中, R^3 是卤素。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的 (C_1 - C_{10}) 烷基。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的 (C_2 - C_{10}) 烯基。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的 (C_1 - C_{10}) 烷氧基。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的 (C_1 - C_{10}) 氨基烷基。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的 (C_1 - C_{10}) 杂烷基。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的 (C_3 - C_{10}) 环烷基。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的 (6-10 元) 芳基。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的 (5-10 元) 杂芳基。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的 (3-12 元) 杂环基。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的羟基。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的氨基。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的亚氨基。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的酰胺基。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的羰基。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的硫醇。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的亚磺酰基。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的磺酰基。在一个实施方式中, R^3 是可选地被一个或多个取代的 R^{11} 。

[0111] 在一个实施方式中, R^3 是 (i) 氢; 或 (ii) (C_1 - C_{10}) 烷基、(C_2 - C_{10}) 烯基、(C_1 - C_{10}) 杂

烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(6-10 元) 芳基、(5-10 元) 杂芳基、(3-12 元) 杂环基、羰基或磺酰基,其各自可选地被一个或多个 R¹¹取代。

[0112] 在一个实施方式中, R⁴是氢。在一个实施方式中, R⁴是氰基。在一个实施方式中, R⁴是卤素。在一个实施方式中, R⁴是可选地取代的 (C₁-C₁₀) 烷基。在一个实施方式中, R⁴是可选地取代的 (C₂-C₁₀) 烯基。在一个实施方式中, R⁴是可选地取代的 (C₁-C₁₀) 烷氧基。在一个实施方式中, R⁴是可选地取代的 (C₁-C₁₀) 氨基烷基。在一个实施方式中, R⁴是可选地取代的 (C₁-C₁₀) 杂烷基。在一个实施方式中, R⁴是可选地取代的 (C₃-C₁₀) 环烷基。在一个实施方式中, R⁴是可选地取代的 (6-10 元) 芳基。在一个实施方式中, R⁴是可选地取代的 (5-10 元) 杂芳基。在一个实施方式中, R⁴是可选地取代的 (3-12 元) 杂环基。在一个实施方式中, R⁴是可选地取代的羟基。在一个实施方式中, R⁴是可选地取代的氨基。在一个实施方式中, R⁴是可选地取代的亚氨基。在一个实施方式中, R⁴是可选地取代的酰胺基。在一个实施方式中, R⁴是可选地取代的羰基。在一个实施方式中, R⁴是可选地取代的硫醇。在一个实施方式中, R⁴是可选地取代的亚磺酰基。在一个实施方式中, R⁴是可选地取代的磺酰基。在一个实施方式中, R⁴可选地被一个或多个 R¹¹取代。

[0113] 在一个实施方式中, R⁴是 (i) 氢;或 (ii) (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₁₀) 烯基、(C₁-C₁₀) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(6-10 元) 芳基、(5-10 元) 杂芳基、(3-12 元) 杂环基、羰基或磺酰基,其各自可选地被一个或多个 R¹¹取代。

[0114] 在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成被一个或多个 R¹¹可选地取代的环。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的 5- 元环 (其进一步稠合至相邻的 5- 或 6- 元环)。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的 6- 元环 (其进一步稠合至相邻的 5- 或 6- 元环)。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的 9- 元环 (其进一步稠合至相邻的 5- 或 6- 元环)。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的 10- 元环 (其进一步稠合至相邻的 5- 或 6- 元环)。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的芳香族环。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的非芳香族环。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的部分饱和的环。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的苯环。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的吡啶环。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的嘧啶环。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的吡嗪环。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的苯并硫苯环。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的苯并呋喃环。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的吡啶环。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的苯并咪唑环。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的苯并噁唑环。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的苯并噻唑环。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的噻吩并吡啶环。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的呋喃并吡啶环。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的吡咯并吡啶环。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的萘环。在一个实施方式中,

式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成可选地取代的喹啉环。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成可选地取代的喹唑啉环。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成可选地取代的噌啉环。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成可选地取代的萘啶环。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成可选地取代的喹啉环。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成可选地取代的苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯环。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成可选地取代的5-元非芳香族环。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成可选地取代的6-元非芳香族环。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成可选地取代的9-元非芳香族环。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成可选地取代的10-元非芳香族环。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成可选地取代的9-元部分饱和的环。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成可选地取代的10-元部分饱和的环。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成可选地取代的环, 其具有一个或多个(在一个实施方式中, 一个、两个、三个或四个)额外的选自O、S和N的杂原子。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成可选地取代的环, 其不具有额外的杂原子。

[0115] 在一个实施方式中, R^5 是氢。在一个实施方式中, R^5 是氰基。在一个实施方式中, R^5 是卤素。在一个实施方式中, R^5 是可选地取代的(C_1 - C_{10})烷基。在一个实施方式中, R^5 是可选地取代的(C_2 - C_{10})烯基。在一个实施方式中, R^5 是可选地取代的(C_1 - C_{10})烷氧基。在一个实施方式中, R^5 是可选地取代的(C_1 - C_{10})氨基烷基。在一个实施方式中, R^5 是可选地取代的(C_1 - C_{10})杂烷基。在一个实施方式中, R^5 是可选地取代的(C_3 - C_{10})环烷基。在一个实施方式中, R^5 是可选地取代的(6-10元)芳基。在一个实施方式中, R^5 是可选地取代的(5-10元)杂芳基。在一个实施方式中, R^5 是可选地取代的(3-12元)杂环基。在一个实施方式中, R^5 是可选地取代的羟基。在一个实施方式中, R^5 是可选地取代的氨基。在一个实施方式中, R^5 是可选地取代的亚氨基。在一个实施方式中, R^5 是可选地取代的酰胺基。在一个实施方式中, R^5 是可选地取代的羰基。在一个实施方式中, R^5 是可选地取代的硫醇。在一个实施方式中, R^5 是可选地取代的亚磺酰基。在一个实施方式中, R^5 是可选地取代的磺酰基。在一个实施方式中, R^5 可选地被一个或多个 R^{11} 取代。

[0116] 在一个实施方式中, R^5 是(i)氢;或(ii)(C_1 - C_{10})烷基、(C_2 - C_{10})烯基、(C_1 - C_{10})杂烷基、(C_3 - C_{10})环烷基、(6-10元)芳基、(5-10元)杂芳基、(3-12元)杂环基、羰基或磺酰基, 其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代。

[0117] 在一个实施方式中, R^4 和 R^5 与它们连接的原子一起形成被一个或多个 R^{11} 可选地取代的环。在一个实施方式中, R^4 和 R^5 与它们连接的原子一起形成可选地取代的5-元环(其进一步稠合至相邻的5-或6-元环)。在一个实施方式中, R^4 和 R^5 与它们连接的原子一起形成可选地取代的6-元环(其进一步稠合至相邻的5-或6-元环)。在一个实施方式中, R^4 和 R^5 与它们连接的原子一起形成可选地取代的9-元环(其进一步稠合至相邻的5-或6-元环)。在一个实施方式中, R^4 和 R^5 与它们连接的原子一起形成可选地取代的10-元环(其进一步稠合至相邻的5-或6-元环)。在一个实施方式中, R^4 和 R^5 与它们连接的原子一起形成可选地取代的芳香族环。在一个实施方式中, R^4 和 R^5 与它们连接的原子一起形成可选地取代的非芳香族环。在一个实施方式中, R^4 和 R^5 与它们连接的原子一起形成可选地

取代的部分饱和的环。在一个实施方式中， R^4 和 R^5 与它们连接的原子一起形成可选地取代的环，其具有一个或多个（在一个实施方式中，一个、两个、三个或四个）额外的选自O、S和N的杂原子。在一个实施方式中， R^4 和 R^5 与它们连接的原子一起形成可选地取代的环，其不具有额外的杂原子。

[0118] 在一个实施方式中， R^{19} 是氢。在一个实施方式中， R^{19} 是氰基。在一个实施方式中， R^{19} 是卤素。在一个实施方式中， R^{19} 是可选地取代的(C_1 - C_{10})烷基。在一个实施方式中， R^{19} 是可选地取代的(C_2 - C_{10})烯基。在一个实施方式中， R^{19} 是可选地取代的(C_1 - C_{10})烷氧基。在一个实施方式中， R^{19} 是可选地取代的(C_1 - C_{10})氨基烷基。在一个实施方式中， R^{19} 是可选地取代的(C_1 - C_{10})杂烷基。在一个实施方式中， R^{19} 是可选地取代的(C_3 - C_{10})环烷基。在一个实施方式中， R^{19} 是可选地取代的(6-10元)芳基。在一个实施方式中， R^{19} 是可选地取代的(5-10元)杂芳基。在一个实施方式中， R^{19} 是可选地取代的(3-12元)杂环基。在一个实施方式中， R^{19} 是可选地取代的羟基。在一个实施方式中， R^{19} 是可选地取代的氨基。在一个实施方式中， R^{19} 是可选地取代的亚氨基。在一个实施方式中， R^{19} 是可选地取代的酰胺基。在一个实施方式中， R^{19} 是可选地取代的羰基。在一个实施方式中， R^{19} 是可选地取代的硫醇。在一个实施方式中， R^{19} 是可选地取代的亚磺酰基。在一个实施方式中， R^{19} 是可选地取代的磺酰基。在一个实施方式中， R^{19} 可选地被一个或多个 R^{11} 取代。

[0119] 在一个实施方式中， R^{20} 是氢。在一个实施方式中， R^{20} 是可选地取代的(C_1 - C_{10})烷基。在一个实施方式中， R^{20} 是可选地取代的(C_2 - C_{10})烯基。在一个实施方式中， R^{20} 是可选地取代的(C_1 - C_{10})杂烷基。在一个实施方式中， R^{20} 是可选地取代的(C_3 - C_{10})环烷基。在一个实施方式中， R^{20} 是可选地取代的(6-10元)芳基。在一个实施方式中， R^{20} 是可选地取代的(5-10元)杂芳基。在一个实施方式中， R^{20} 是可选地取代的(3-12元)杂环基。在一个实施方式中， R^{20} 是可选地取代的羰基。在一个实施方式中， R^{20} 是可选地取代的磺酰基。在一个实施方式中， R^{20} 可选地被一个或多个 R^{11} 取代。

[0120] 在一个实施方式中， R^6 是氢。在一个实施方式中， R^6 是卤素。在一个实施方式中， R^6 是可选地被一个或多个卤素取代的(C_1 - C_6)烷基。

[0121] 在一个实施方式中， R^7 是氢。在一个实施方式中， R^7 是可选地被一个或多个卤素取代的(C_1 - C_6)烷基。

[0122] 在一个实施方式中， R^8 是氢。在一个实施方式中， R^8 是氰基。在一个实施方式中， R^8 是卤素。在一个实施方式中， R^8 是可选地取代的(C_1 - C_{10})烷基。在一个实施方式中， R^8 是可选地取代的(C_2 - C_{10})烯基。在一个实施方式中， R^8 是可选地取代的(C_1 - C_{10})烷氧基。在一个实施方式中， R^8 是可选地取代的(C_1 - C_{10})氨基烷基。在一个实施方式中， R^8 是可选地取代的(C_1 - C_{10})杂烷基。在一个实施方式中， R^8 是可选地取代的(C_3 - C_{10})环烷基。在一个实施方式中， R^8 是可选地取代的(6-10元)芳基。在一个实施方式中， R^8 是可选地取代的(5-10元)杂芳基。在一个实施方式中， R^8 是可选地取代的(3-12元)杂环基。在一个实施方式中， R^8 是可选地取代的羟基。在一个实施方式中， R^8 是可选地取代的氨基。在一个实施方式中， R^8 是可选地取代的亚氨基。在一个实施方式中， R^8 是可选地取代的酰胺基。在一个实施方式中， R^8 是可选地取代的羰基。在一个实施方式中， R^8 是可选地取代的硫醇。在一个实施方式中， R^8 是可选地取代的亚磺酰基。在一个实施方式中， R^8 是可选地取代的磺酰基。在一个实施方式中， R^8 可选地被一个或多个 R^{11} 取代。

[0123] 在一个实施方式中, R^9 是氢。在一个实施方式中, R^9 是氰基。在一个实施方式中, R^9 是卤素。在一个实施方式中, R^9 是可选地被一个或多个卤素取代的 (C_1-C_6) 烷基。在一个实施方式中, R^9 是可选地被一个或多个卤素取代的 (C_1-C_6) 烷氧基。

[0124] 在一个实施方式中, R^{10} 是氢。在一个实施方式中, R^{10} 是可选地被一个或多个卤素取代的 (C_1-C_6) 烷基。

[0125] 在一个实施方式中, R^{11} 是氢。在一个实施方式中, R^{11} 是卤素。在一个实施方式中, R^{11} 是氰基。在一个实施方式中, R^{11} 是 $=O$ 。在一个实施方式中, R^{11} 是 $-OR^{13}$ 。在一个实施方式中, R^{11} 是 $-NR^{13}R^{14}$ 。在一个实施方式中, R^{11} 是 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 。在一个实施方式中, R^{11} 是 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 。在一个实施方式中, R^{11} 是 $-C(O)R^{13}$ 。在一个实施方式中, R^{11} 是 $-C(O)OR^{13}$ 。在一个实施方式中, R^{11} 是 $-OC(O)R^{13}$ 。在一个实施方式中, R^{11} 是 $-SR^{13}$ 。在一个实施方式中, R^{11} 是 $-S(O)R^{13}$ 。在一个实施方式中, R^{11} 是 $-S(O)_2R^{13}$ 。在一个实施方式中, R^{11} 是 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 。在一个实施方式中, R^{11} 是可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_1-C_{10}) 烷基。在一个实施方式中, R^{11} 是可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_1-C_{10}) 杂烷基。在一个实施方式中, R^{11} 是可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_3-C_{10}) 环烷基。在一个实施方式中, R^{11} 是可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_7-C_{12}) 芳烷基。在一个实施方式中, R^{11} 是可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_3-C_{12}) 杂芳烷基。在一个实施方式中, R^{11} 是可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (6-10 元) 芳基。在一个实施方式中, R^{11} 是可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (5-10 元) 杂芳基。在一个实施方式中, R^{11} 是可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (3-12 元) 杂环基。

[0126] 在一个实施方式中, R^{12} 是氢。在一个实施方式中, R^{12} 是可选地被一个或多个 R^{13} 取代的 (C_1-C_6) 烷基。在一个实施方式中, R^{12} 是可选地被一个或多个 R^{13} 取代的 (C_3-C_6) 环烷基。在一个实施方式中, R^{12} 是卤素。在一个实施方式中, R^{12} 是氰基。在一个实施方式中, R^{12} 是 $=O$ 。在一个实施方式中, R^{12} 是 $-OR^{13}$ 。在一个实施方式中, R^{12} 是 $-NR^{13}R^{14}$ 。在一个实施方式中, R^{12} 是 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 。在一个实施方式中, R^{12} 是 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 。在一个实施方式中, R^{12} 是 $-C(O)R^{13}$ 。在一个实施方式中, R^{12} 是 $-C(O)OR^{13}$ 。在一个实施方式中, R^{12} 是 $-OC(O)R^{13}$ 。在一个实施方式中, R^{12} 是 $-SR^{13}$ 。在一个实施方式中, R^{12} 是 $-S(O)R^{13}$ 。在一个实施方式中, R^{12} 是 $-S(O)_2R^{13}$ 。在一个实施方式中, R^{12} 是 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 。

[0127] 在一个实施方式中, R^{13} 是氢。在一个实施方式中, R^{13} 是 (C_1-C_6) 烷基。在一个实施方式中, R^{13} 是 (C_1-C_6) 杂烷基。在一个实施方式中, R^{13} 是 (C_3-C_6) 环烷基。在一个实施方式中, R^{13} 是 (C_7-C_{10}) 芳烷基。在一个实施方式中, R^{13} 是 (C_3-C_{12}) 杂芳烷基。在一个实施方式中, R^{13} 是 (6-10 元) 芳基。在一个实施方式中, R^{13} 是 (5-10 元) 杂芳基。在一个实施方式中, R^{13} 是 (3-12 元) 杂环基。

[0128] 在一个实施方式中, R^{14} 是氢。在一个实施方式中, R^{14} 是 (C_1-C_6) 烷基。在一个实施方式中, R^{14} 是 (C_1-C_6) 杂烷基。在一个实施方式中, R^{14} 是 (C_3-C_6) 环烷基。在一个实施方式中, R^{14} 是 (C_7-C_{10}) 芳烷基。在一个实施方式中, R^{14} 是 (C_3-C_{12}) 杂芳烷基。在一个实施方式中, R^{14} 是 (6-10 元) 芳基。在一个实施方式中, R^{14} 是 (5-10 元) 杂芳基。在一个实施方式中, R^{14} 是 (3-12 元) 杂环基。

[0129] 在一个实施方式中, R^{13} 和 R^{14} 一起形成 3-10 元环。

[0130] 在一个实施方式中, u 是 2。在一个实施方式中, u 是 3。

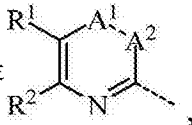
[0131] 在一个实施方式中, p 是 0。在一个实施方式中, p 是 1。在一个实施方式中, p 是

2。在一个实施方式中, q 是 0。在一个实施方式中, q 是 1。在一个实施方式中, q 是 2。在一个实施方式中, p 是 0 且 q 是 1 或 2。在一个实施方式中, q 是 0 且 p 是 1 或 2。

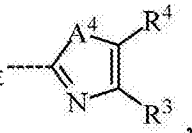
[0132] A、B、L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁹、R²⁰、A¹、A²、A³、A⁴、A⁵、A⁶、u、p 和 q 的任意组合包含在本发明中并在此特别披露。

[0133] 在一个实施方式中, L 是 -CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-CH₂-、-NH-CH₂-、-CH₂-O-、-CH₂-NH-、-CH₂-S- 或 -S-。在一个实施方式中, L 是 -CH₂-CH₂-。在一个实施方式中, L 是 -CH=CH-。在一个实施方式中, L 是 -O-CH₂-。在一个实施方式中, L 是 -NH-CH₂-。在一个实施方式中, L 是 -CH₂-O-。在一个实施方式中, L 是 -CH₂-NH-。在一个实施方式中, L 是 -CH₂-S-。在一个实施方式中, L 是 -S-。

[0134] 在一个实施方式中, 本发明提供的是式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或立体

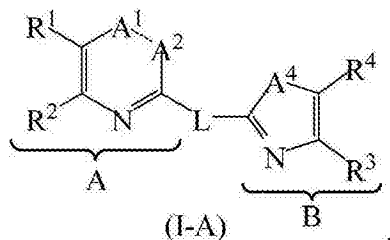
异构体, 其中 A 是  , 其中 R¹、R²、A¹和 A²如本文别处所定义。

[0135] 在一个实施方式中, 本发明提供的是式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或立体

异构体, 其中 B 是  , 其中 R³、R⁴和 A⁴如本文别处所定义。

[0136] 在一个实施方式中, 本发明提供的是式 (I-A) 的化合物或其药学可接受的盐或立体异构体

[0137]

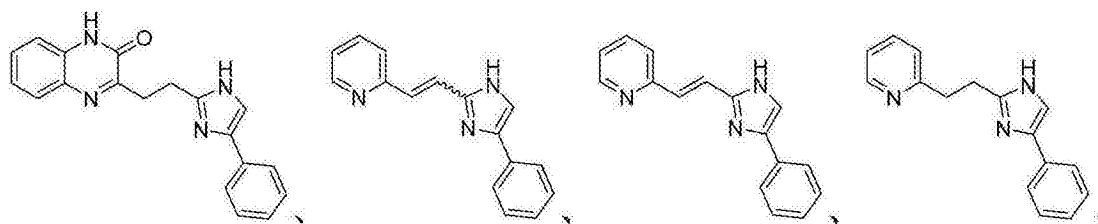


[0138] 其中 R¹、R²、R³、R⁴、A¹、A²、A⁴和 L 如本文别处所定义。

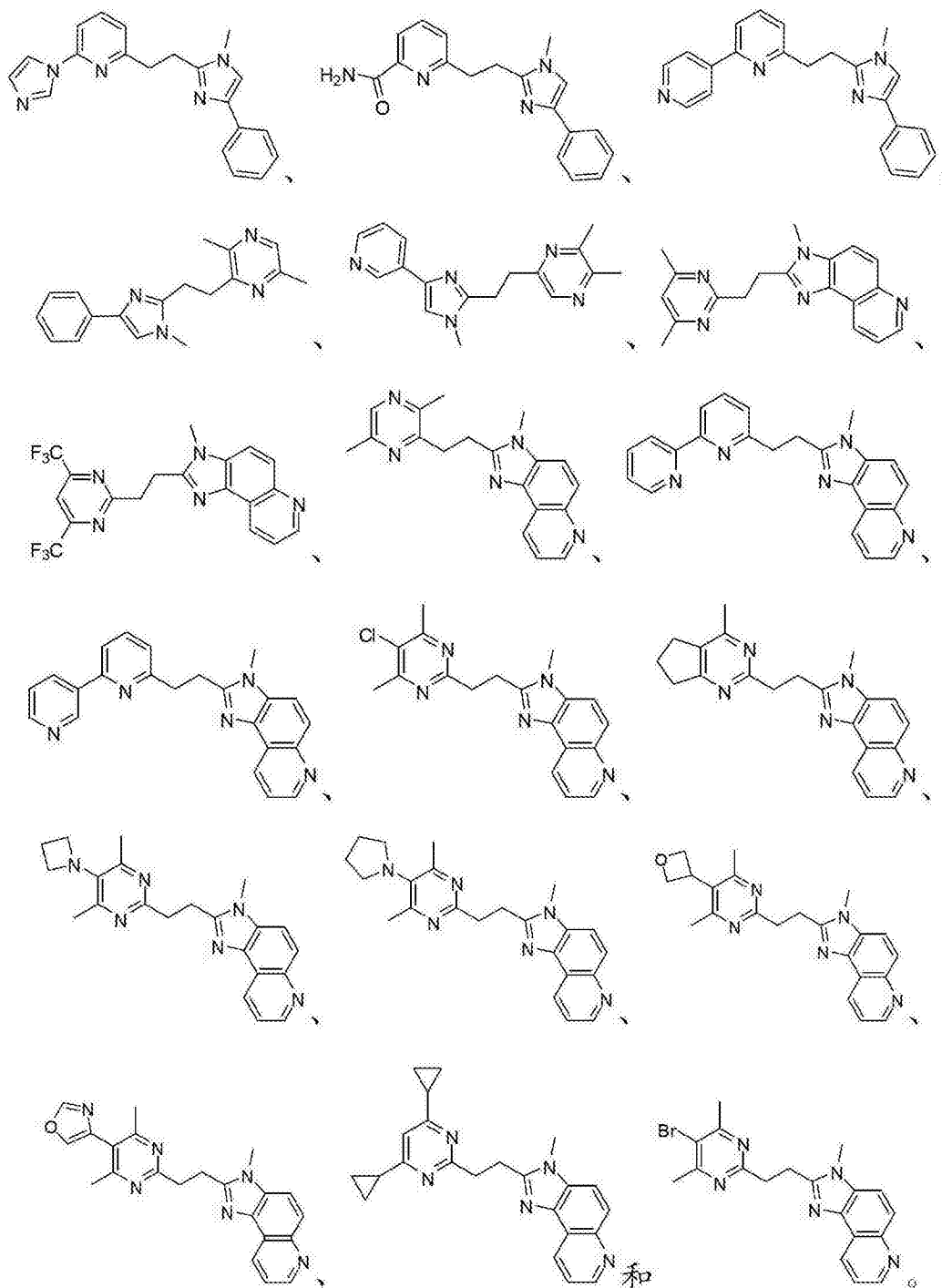
[0139] 在一个实施方式中, L 是 -(CH₂)₂- 或 -CH=CH-。在一个实施方式中, A¹-A²是 CR⁸=CR⁸从而使得 A 是吡啶、CR⁸=N 从而使得 A 是嘧啶或 N=CR⁸从而使得 A 是吡嗪, 可选地被一个或多个选自 R¹、R²和 R⁸的取代基所取代, 其中 R¹、R²和 R⁸如本文别处所定义。在一个实施方式中, A 是吡啶、嘧啶或吡嗪, 可选地被一个或多个甲基、乙基、CF₃、卤素 (例如, F、Cl 或 Br)、氰基、羧酰胺基、咪唑基或吡啶基取代; 或两个相邻的取代基与它们连接的原子一起形成 5- 或 6- 元环。在一个实施方式中, A 是可选地取代的喹啉-2(1H)-酮。在一个实施方式中, R³是可选地取代的苯基或吡啶基。在一个实施方式中, A⁴是 NR⁵和 R⁵是 (i) 氢; 或 (ii) (C₁-C₁₀) 烷基、(C₂-C₁₀) 烯基、(C₁-C₁₀) 杂烷基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(6-10 元) 芳基、(5-10 元) 杂芳基、(3-12 元) 杂环基、羰基或磺酰基, 其各自可选地被一个或多个 R¹¹取代; 或 (iii) R⁴和 R⁵与它们连接的原子一起形成被一个或多个 R¹¹可选地取代的环。在一个实施方式中, R⁵是氢或甲基。在一个实施方式中, R⁴是 H。在一个实施方式中, R³和 R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的芳基或杂芳基 (例如, 苯、吡啶、蔡撑或喹啉)。在一个实施方式中, A 是可选地取代的吡啶基。在一个实施方式中, A 是可选地取代的嘧啶基。在一个实施方式

中,A 是可选地取代的吡嗪基。在一个实施方式中,A 是可选地被一个或多个卤素取代的、氰基、羟基、甲基、乙基、 CF_3 、甲氧基、乙氧基、 OCF_3 、酰胺基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环基。特别的范例包括但不限于如下:

[0140]



[0141]



其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{11} 和 A^4 如本文别处所定义；

[0151] k 是 0、1、2、3 或 4； G 每次存在时独立地是 CH 或 N；且 J 是 O、S、NH 或 CH_2 。

[0152] 在一个实施方式中， R^3 是氢。在一个实施方式中， R^3 是烷基、芳基或杂芳基，其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代。在一个实施方式中， R^3 是 (i) 氢；或 (ii) 烷基、芳基或杂芳基，其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代。

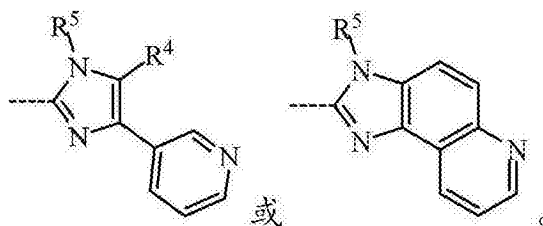
[0153] 在一个实施方式中， R^4 是氢。在一个实施方式中， R^4 是烷基、芳基或杂芳基，其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代。在一个实施方式中， R^4 是 (i) 氢；或 (ii) 烷基、芳基或杂芳基，其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代。

[0154] 在一个实施方式中， R^5 是氢。在一个实施方式中， R^5 是烷基、芳基或杂芳基，其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代。在一个实施方式中， R^5 是 (i) 氢；或 (ii) 烷基、芳基或杂芳基，其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代。

[0155] 在一个实施方式中， R^{11} 是氢。在一个实施方式中， R^{11} 是烷基、芳基或杂芳基，其各自可选地被一个或多个 R^{12} 取代。在一个实施方式中， A^4 是 O、S、NH 或 NR^5 。在一个实施方式中， R^{11} 每次存在时独立地是 (i) 氢；或 (ii) 烷基、芳基或杂芳基，其各自可选地被一个或多个 R^{12} 取代。

[0156] 在一个实施方式中， B 是

[0157]



[0158] 在一个实施方式中，本发明提供的是式 (I) 或式 (I-A) 的化合物或其药学可接受的盐或立体异构体，其中 L 是 $-CH_2-CH_2-$ 。

[0159] 在一个实施方式中，本发明提供的是式 (I) 或式 (I-A) 的化合物或其药学可接受的盐或立体异构体，其中 A^4 是 NR^5 。

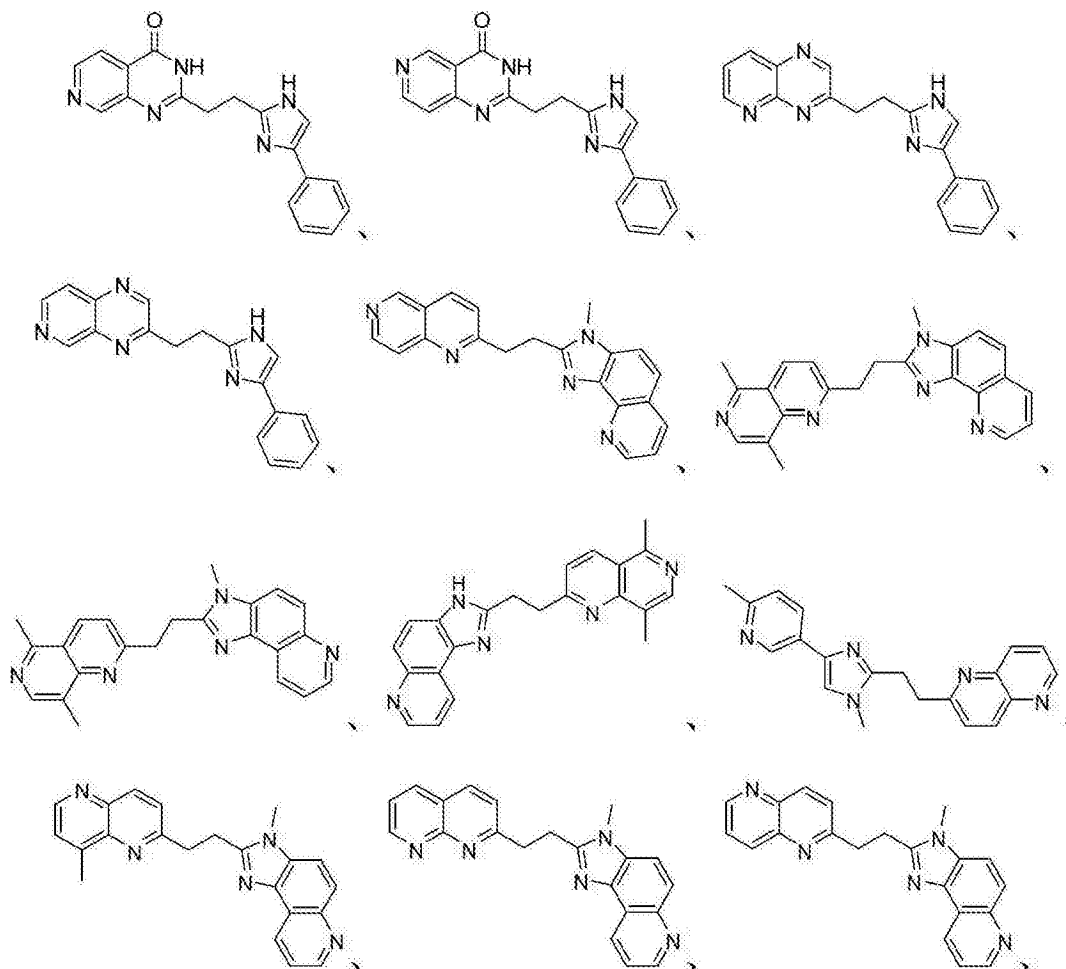
[0160] 在一个实施方式中，本发明提供的是式 (I) 或式 (I-A) 的化合物或其药学可接受的盐或立体异构体，其中 A^4 是 NR^5 和 L 是 $-CH_2-CH_2-$ 。

[0161] 在一个实施方式中， $-A^1--A^2-$ 是 $-NR^7-C(O)-$ 。在一个实施方式中， $-A^1--A^2-$ 是 $-C(O)-NR^7-$ 。在一个实施方式中， $-A^1--A^2-$ 是 $-N=CH-$ 。在一个实施方式中， $-A^1--A^2-$ 是 $-CH=N-$ 。在一个实施方式中， $-A^1--A^2-$ 是 $-CH=CH-$ 。在一个实施方式中， $-A^1--A^2-$ 是 $-N=N-$ 。在一个实施方式中， R^7 是氢。在一个实施方式中， R^7 是甲基。在一个实施方式中， R^7 是烷基。在一个实施方式中， R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成苯环，可选地被一个或多个 R^{11} 取代。在一个实施方式中， R^1 和 R^2 与它们连接的原子一起形成吡啶环，可选地被一个或多个 R^{11} 取代。

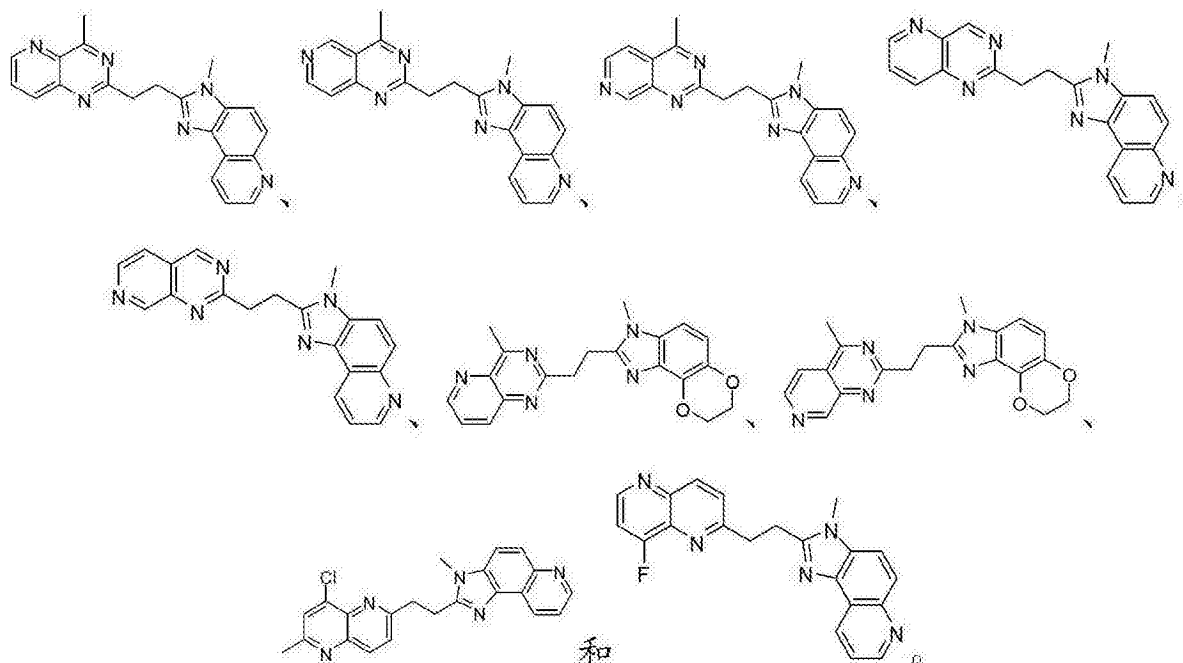
[0162] 在一个实施方式中，本发明提供的是式 (I) 或式 (I-A) 的化合物或其药学可接受的盐或立体异构体，其中 R^1 和 R^2 与它们连接的碳原子形成可选地取代的吡啶环。在一个实施方式中， A 是可选地取代的吡啶并 [4, 3-d] 嘧啶-4(3H)-酮或吡啶并 [3, 4-d] 嘧啶-4(3H)-酮。在一个实施方式中， A 是吡啶并 [2, 3-b] 吡嗪、吡啶并 [3, 4-b] 吡嗪或萘啶。

基,其各自被可选地取代。在一个实施方式中,A是吡啶基嘧啶基或萘啶基,其各自被可选地取代。在一个实施方式中,A是可选地被一个或多个卤素取代的(例如,F、Cl或Br)、氰基、甲基或 CF_3 。在一个实施方式中,L是 $-(\text{CH}_2)_2-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的苯基或吡啶基(例如,可选地被一个或多个F、Cl、Br、氰基、甲基或 CF_3 取代)。在一个实施方式中, R^4 是H。在一个实施方式中, A^4 是 NR^5 和 R^5 是氢或甲基。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成可选地取代的芳基或杂芳基(例如,苯、吡啶、萘撑或喹啉)。特别的范例包括但不限于如下:

[0163]



[0164]



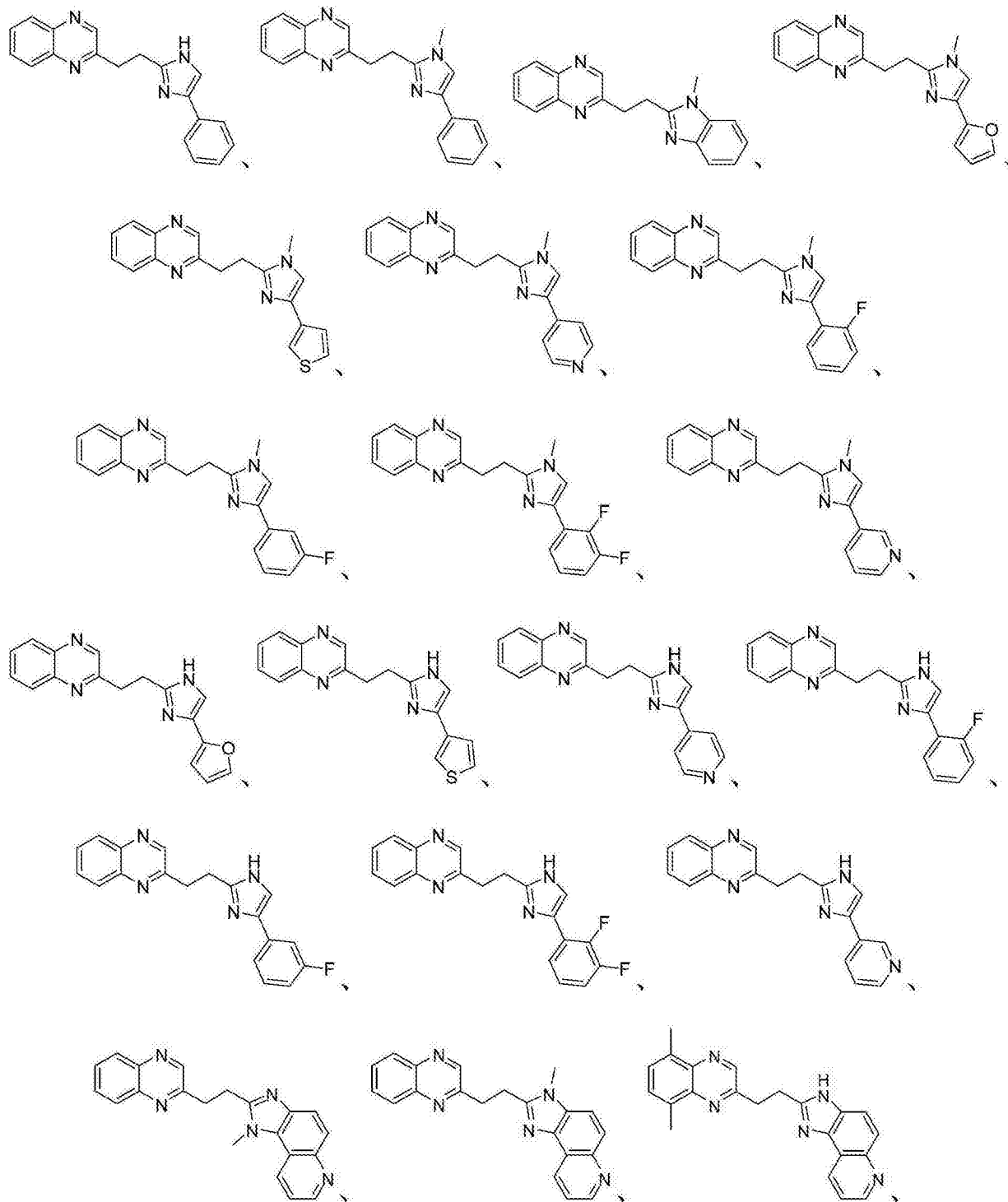
[0165] 在一个实施方式中,本发明提供的是式 (I) 或式 (I-A) 的化合物或其药学可接

受的盐或立体异构体,其中

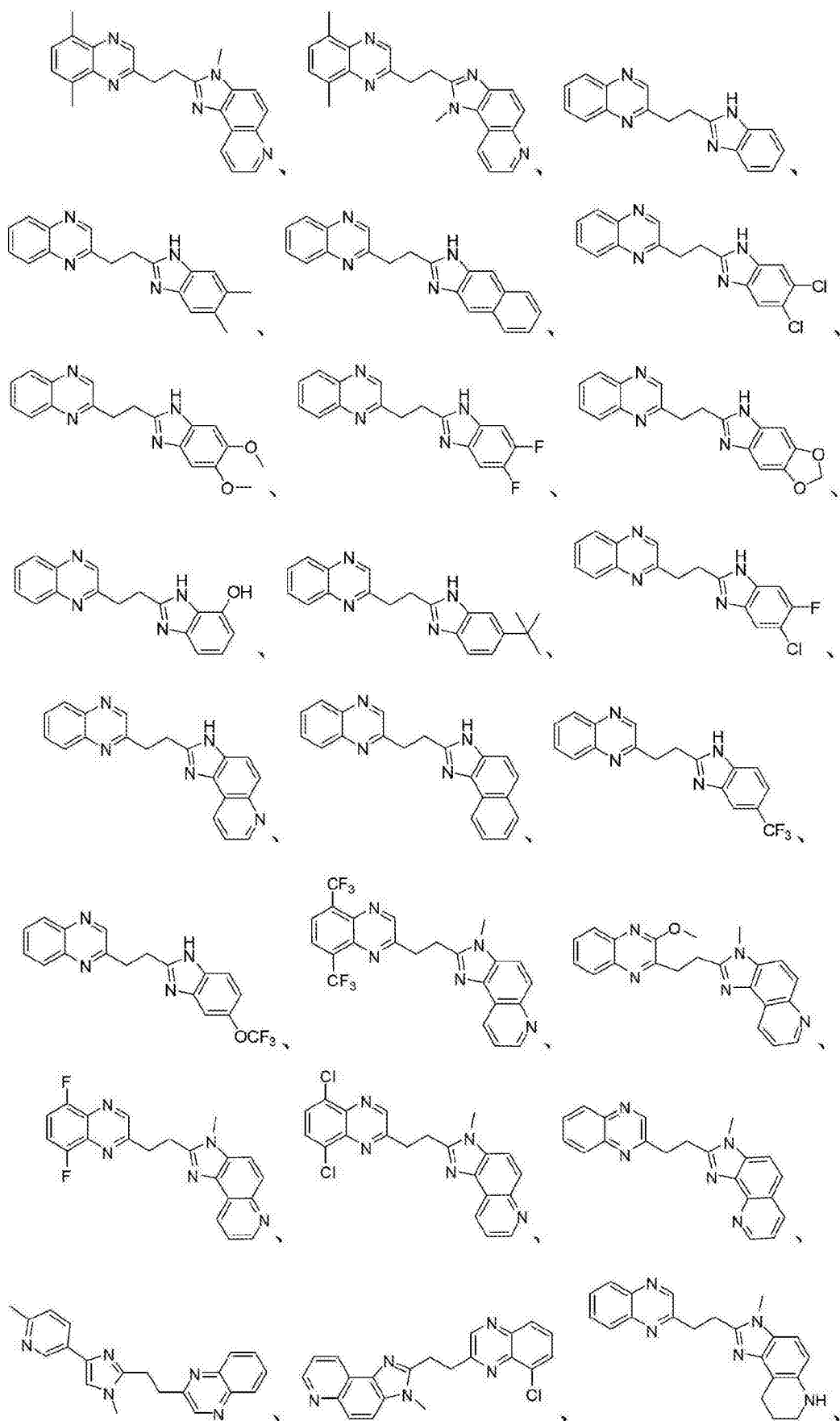
$$\begin{array}{c} R^1 \\ | \\ A^1 \\ | \\ R^2 \end{array} \begin{array}{c} A^2 \\ | \\ R^3 \end{array} \text{ 是 } (R^{15})_m \begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{c} R^8 \\ | \\ \text{N} \end{array} \text{ 其中 } R^8 \text{ 如本文别处所}$$

定义; R^{15} 每次存在时独立地是:(i) 氢、卤素、氰基、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的(C_1 - C_{10})烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的(C_1 - C_{10})杂烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的(C_3 - C_{10})环烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的(C_7 - C_{12})芳烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的(C_3 - C_{12})杂芳烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的(6-10元)芳基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的(5-10元)杂芳基或可选地被一个或多个 R^{12} 取代的(3-12元)杂环基;或(ii)当两个存在的 R^{15} 连接至相邻碳原子时,该两个相邻存在的 R^{15} 与它们连接的碳原子一起形成环,可选地被一个或多个 R^{11} 取代;其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 如本文别处所定义;且 m 是0、1、2、3或4。在一个实施方式中, R^8 是氢或甲基。在一个实施方式中, L 是 $-(CH_2)_2-$ 或 $-CH=CH-$ 。在一个实施方式中, L 是 $-O-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ 或 $-S-$ 。在一个实施方式中, A 是可选地被一个或多个卤素(例如,F、Cl或Br)、氰基、甲基、乙基、 CF_3 、 OCH_3 或 OCF_3 取代的喹啉基。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基或环己基)、苯基、吡啶基、呋喃基或噻吩基(例如,可选地被一个或多个F、Cl、Br、氰基、甲基或 CF_3 取代)。在一个实施方式中, R^4 是H。在一个实施方式中, A^4 是 NR^5 和 R^5 是氢或甲基。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成可选地取代的芳基或杂芳基(例如,苯基、吡啶基、萘基、喹啉基、四氢喹啉基、二氢苯并二噁英基或苯并间二氧杂环戊烯环,在一个实施方式中,其各自可选地被一个或多个F、Cl、Br、氰基、甲基、乙基、丙基、丁基、OH、 OCH_3 、 CF_3 或 OCF_3)取代。在一个实施方式中, R^4 和 R^5 与它们连接的原子一起形成可选地取代的5-或6-元环。在一个实施方式中, A^4 是O或S。特别的范例包括但不限于如下:

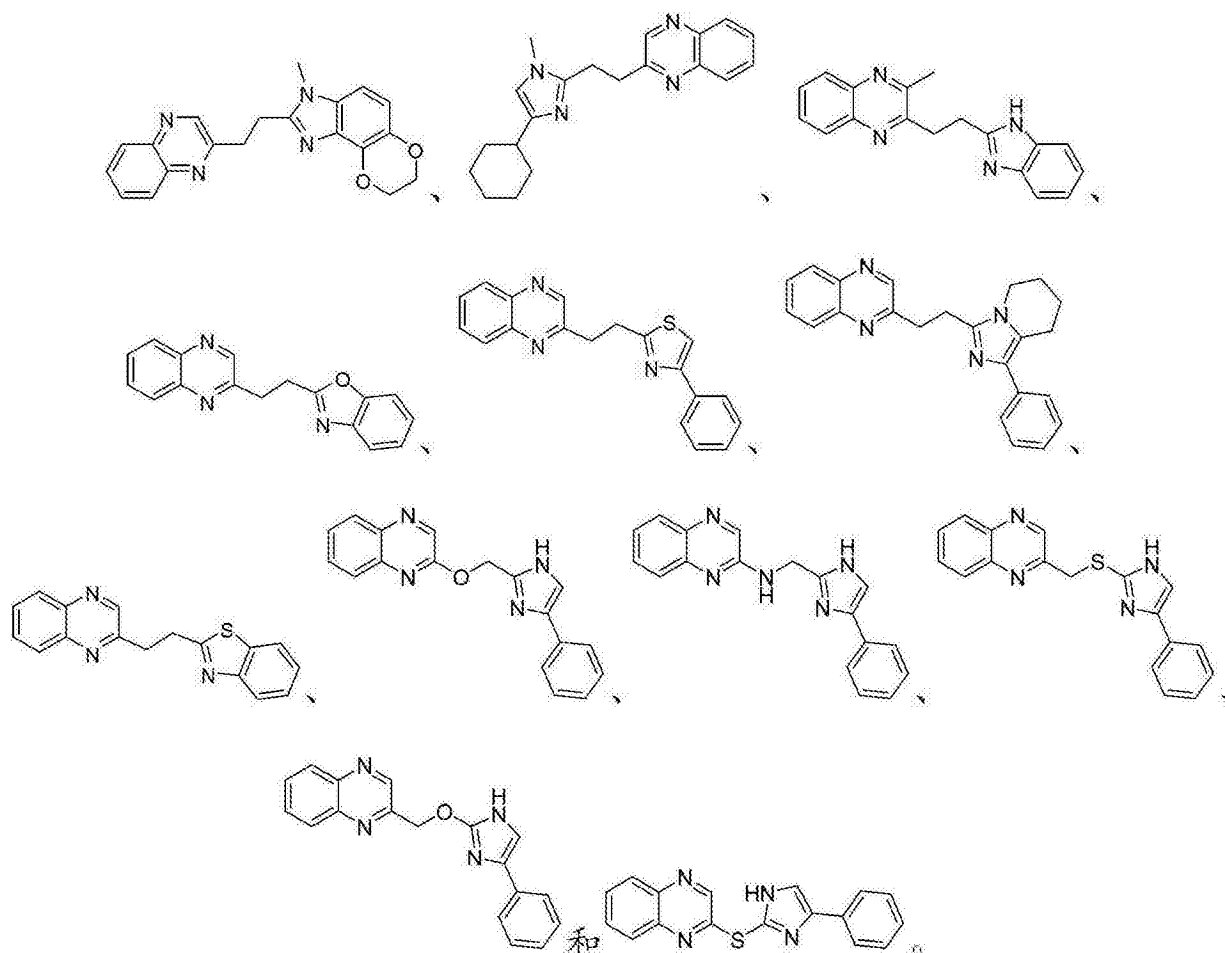
[0166]



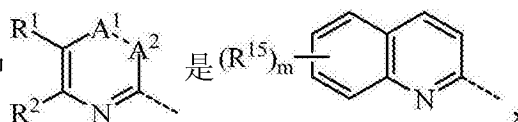
[0167]



[0168]



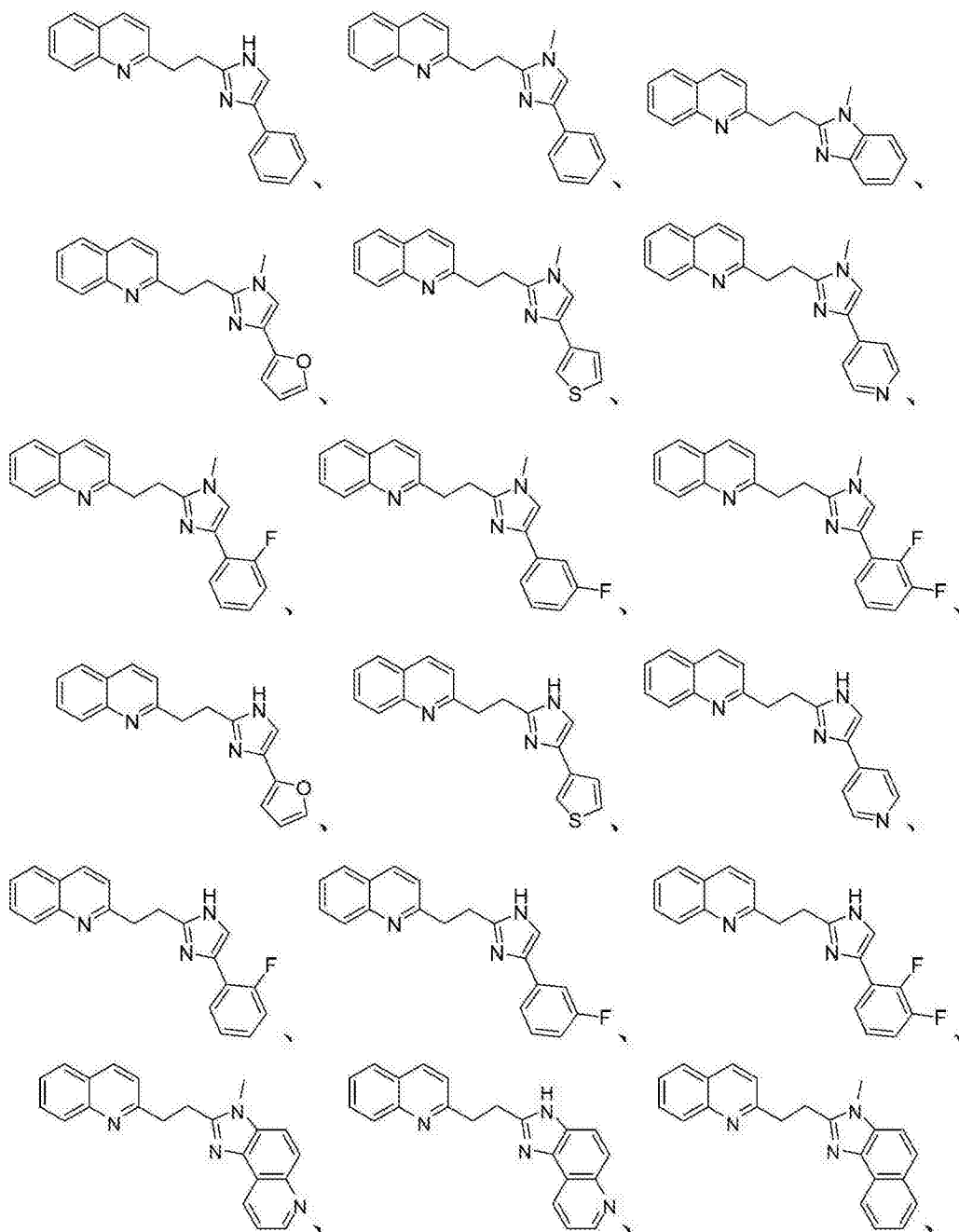
[0169] 在一个实施方式中,本发明提供的是式 (I) 或式 (I-A) 的化合物或其药学可接受的盐或立体异构体,其中



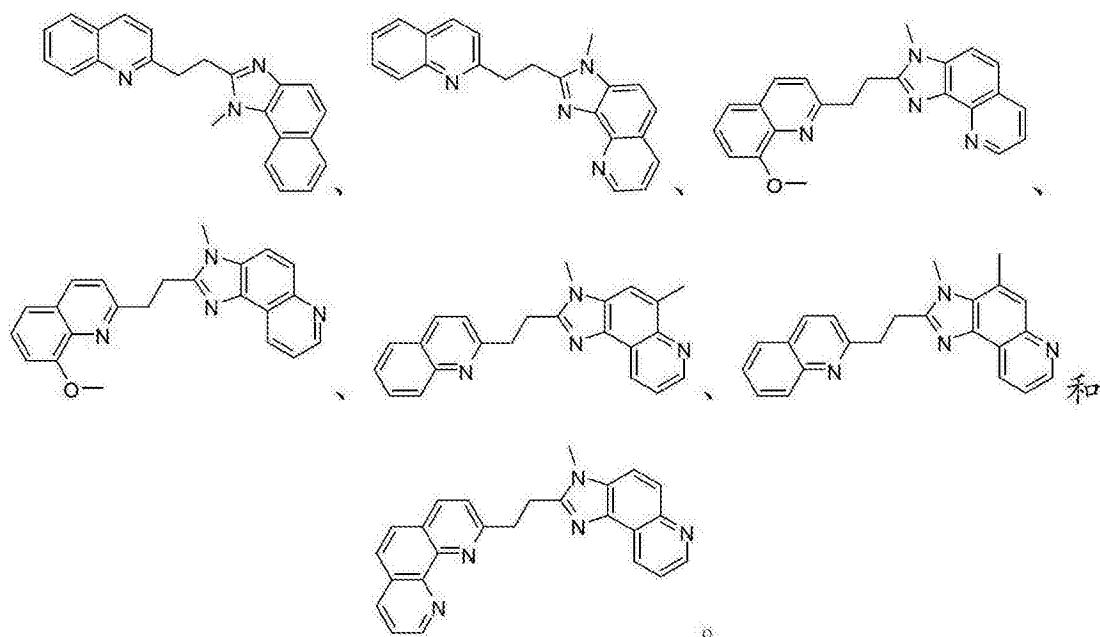
立地是:(i) 氢、卤素、氰基、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_1 - C_{10}) 烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_1 - C_{10}) 杂烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_3 - C_{10}) 环烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_7 - C_{12}) 芳烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_3 - C_{12}) 杂芳烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (6-10 元) 芳基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (5-10 元) 杂芳基或可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (3-12 元) 杂环基;或(ii) 当两个存在的 R^{15} 连接至相邻碳原子时,该两个相邻存在的 R^{15} 与它们连接的碳原子一起形成环,可选地被一个或多个 R^{11} 取代;其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 如本文别处所定义;且 m 是 0、1、2、3 或 4。在一个实施方式中, R^8 是氢或甲基。在一个实施方式中, L 是 $-(\text{CH}_2)_2-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。在一个实施方式中, A 是可选地被一个或多个卤素(例如, F 、 Cl 或 Br)、氰基、甲基、乙基、 CF_3 、 OCH_3 或 OCF_3 取代的喹啉基。在一个实施方式中, A 是可选地取代的菲咯啉基。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的苯基、吡啶基、呋喃基或噻吩基(例如, 可选地被一个或多个 F 、 Cl 、 Br 、氰基、甲基或 CF_3 取代)。在一个实施方式中, R^4 是 H 。在一个实施方式中, A^4 是 NR^5 和 R^5 是氢或甲基。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成可选地取代的芳基或杂芳基(例如, 苯、吡啶、萘撑或喹啉, 在一个实施方式

中,其各自可选地被一个或多个F、Cl、Br、氰基、甲基、乙基、丙基、丁基、OH、OCH₃、CF₃或 OCF₃取代)。特别的范例包括但不限于如下:

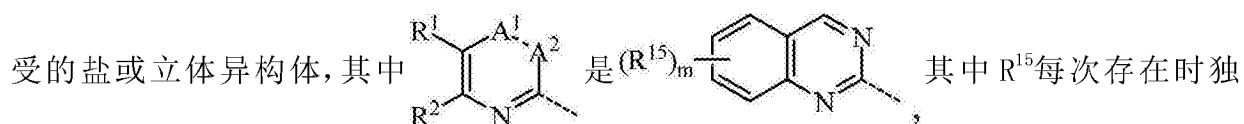
[0170]

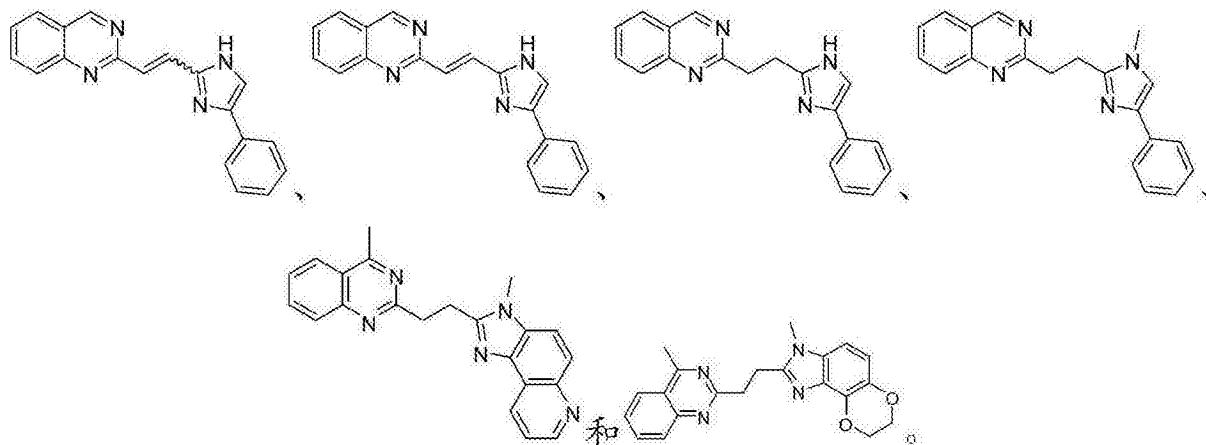


[0171]

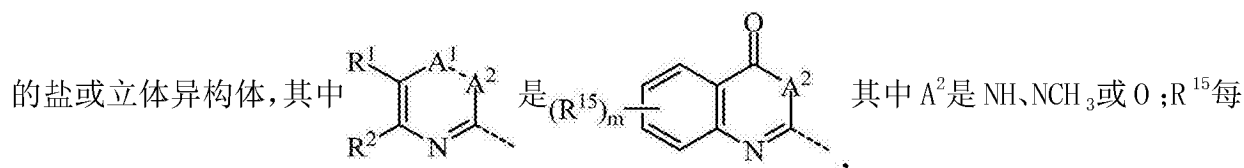


[0172] 在一个实施方式中,本发明提供的是式 (I) 或式 (I-A) 的化合物或其药学可接受的盐或立体异构体,其中



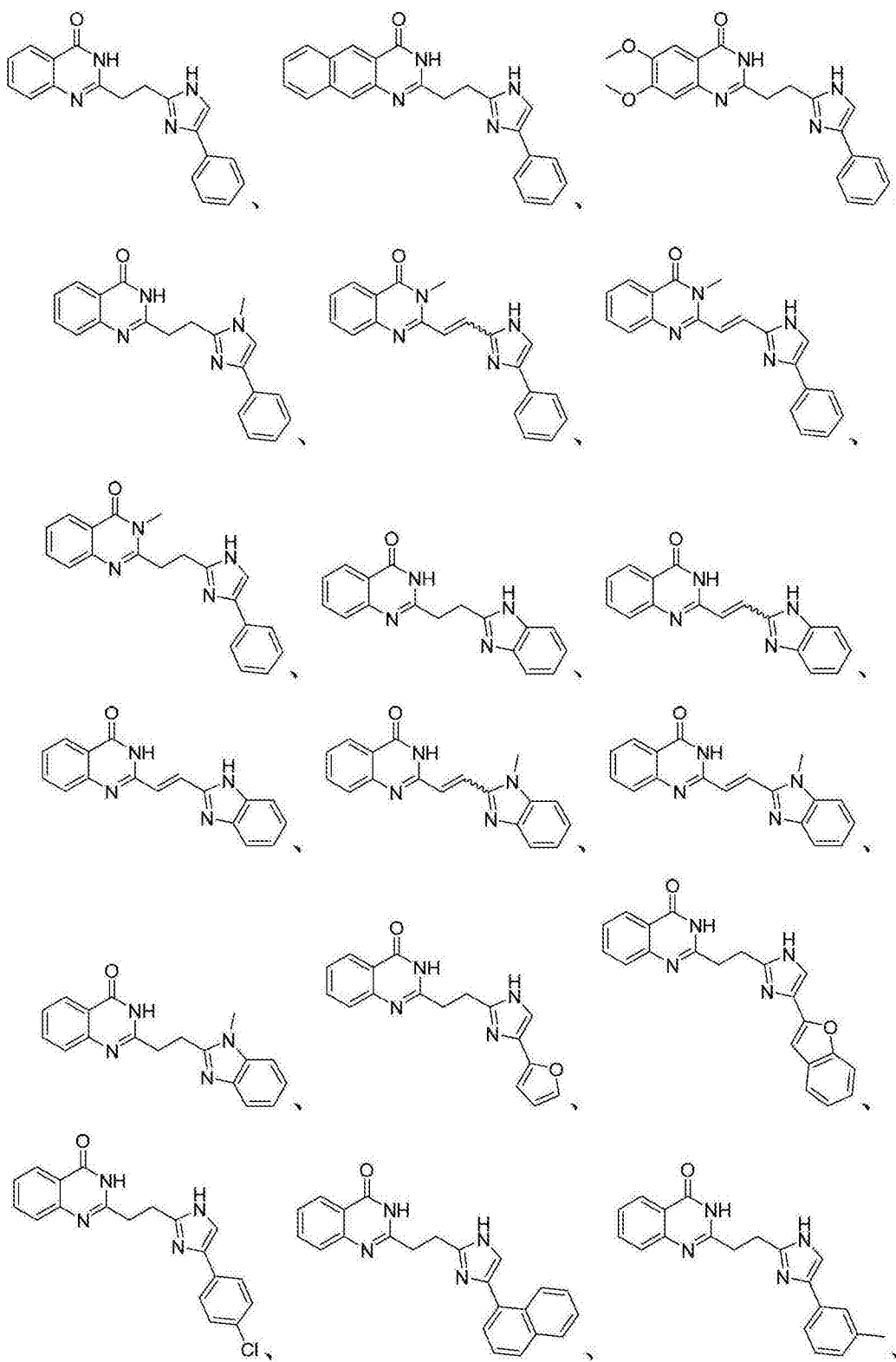


[0174] 在一个实施方式中,本发明提供的是式 (I) 或式 (I-A) 的化合物或其药学可接受的

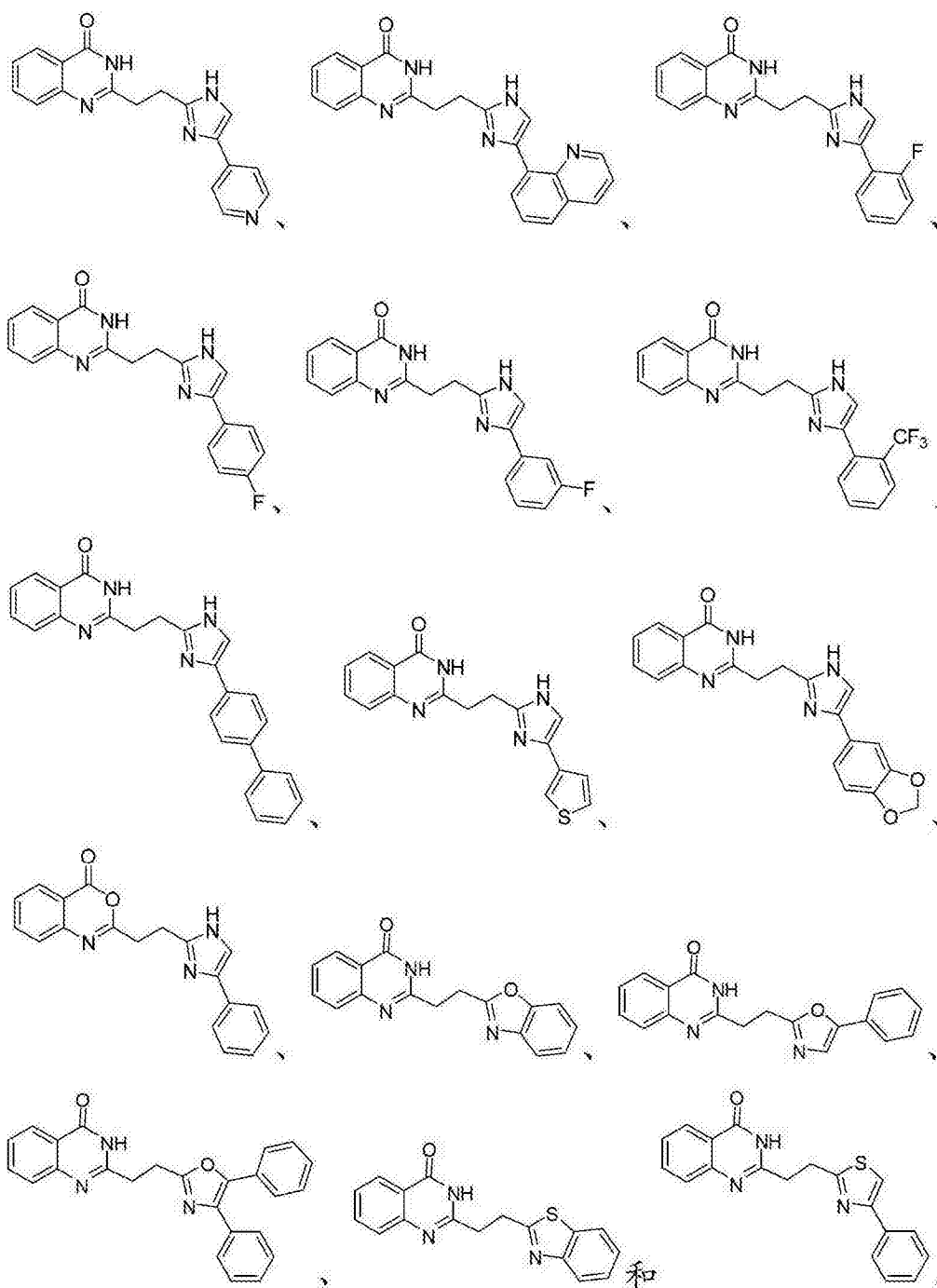


次存在时独立地是: (i) 氢、卤素、氰基、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_1 - C_{10}) 烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_1 - C_{10}) 杂烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_3 - C_{10}) 环烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_7 - C_{12}) 芳烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_3 - C_{12}) 杂芳烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (6-10 元) 芳基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (5-10 元) 杂芳基或可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (3-12 元) 杂环基; 或 (ii) 当两个存在的 R^{15} 连接至相邻碳原子时, 该两个相邻存在的 R^{15} 与它们连接的碳原子一起形成环, 可选地被一个或多个 R^{11} 取代; 其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 如本文别处所定义; 且 m 是 0、1、2、3 或 4。在一个实施方式中, L 是 $-(CH_2)_2-$ 或 $-CH=CH-$ 。在一个实施方式中, 每个 R^{15} 独立地是卤素 (例如, F、Cl 或 Br)、氰基、甲基、乙基、 CF_3 、 OCH_3 或 OCF_3 。在一个实施方式中, 两个相邻存在的 R^{15} 与它们连接的碳原子形成可选地取代的苯基。在一个实施方式中, R^3 是可选地取代的苯基、吡啶基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并二氧杂环戊烯基、萘基或喹啉基 (例如, 可选地被一个或多个 F、Cl、Br、氰基、甲基、 CF_3 或苯基取代)。在一个实施方式中, R^4 是 H。在一个实施方式中, R^4 是苯基。在一个实施方式中, A^4 是 NR^5 和 R^5 是氢或甲基。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成可选地取代的芳基或杂芳基 (例如, 苯、吡啶、萘撑或喹啉、在一个实施方式中, 其各自可选地被一个或多个 F、Cl、Br、氰基、甲基、乙基、丙基、丁基、OH、 OCH_3 、 CF_3 或 OCF_3 取代)。在一个实施方式中, A^4 是 O 或 S。特别的范例包括但不限于如下:

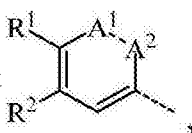
[0175]



[0176]

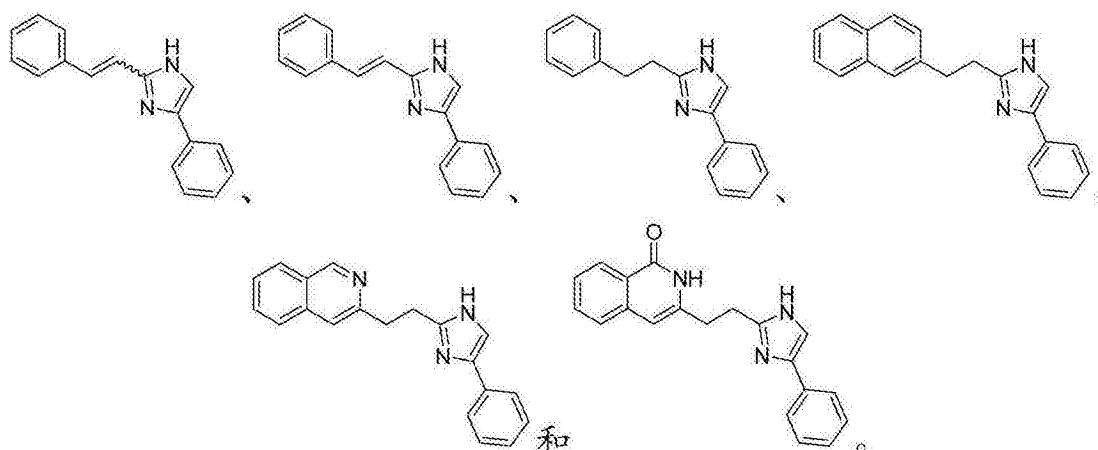


[0177] 在一个实施方式中,本发明提供的是式(I)的化合物或其药学可接受的盐或立

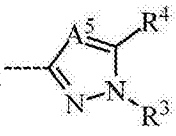
体异构体,其中A是  其中R¹、R²、A¹和A²如本文别处所定义。在一个实施

方式中,A是可选地取代的苯基或萘基。在一个实施方式中,A是可选地取代的异喹啉基。在一个实施方式中,A是可选地取代的异喹啉-1(2H)-酮基。在一个实施方式中,L是-(CH₂)₂-或-CH=CH-。在一个实施方式中,B是可选地取代的苯基咪唑基。特别的范例包括但不限于如下:

[0178]

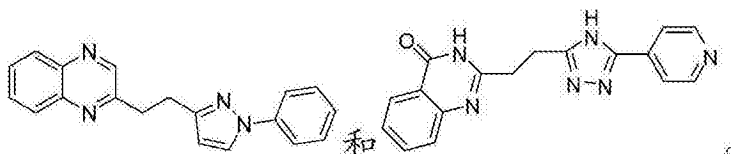


[0179] 在一个实施方式中,本发明提供的是式(I)的化合物或其药学可接受的盐或立体

异构体,其中B是 其中R³、R⁴和A⁵如本文别处所定义。在一个实施方式中,A⁵

是CH。在一个实施方式中,R³是苯基和R⁴是H。在一个实施方式中,A⁵是N。在一个实施方式中,R³是H和R⁴是吡啶基。在一个实施方式中,特别的范例包括但不限于如下:

[0180]

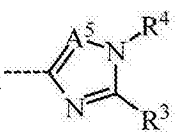


[0181] 在一个实施方式中,A⁵是N。在一个实施方式中,A⁵是CR⁵。在一个实施方式中,R³和R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的环。在一个实施方式中,R³和R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的9-至10-元杂芳环(即,B是可选地取代的12-至13-元杂芳基)。

[0182] 在一个实施方式中,A⁵是CH。在一个实施方式中,R⁴是氢。在一个实施方式中,R³是烷基、芳基或杂芳基,其各自可选地被一个或多个R¹¹取代。

[0183] 在一个实施方式中,A⁵是N。在一个实施方式中,R³是氢。在一个实施方式中,R⁴是烷基、芳基或杂芳基,其各自可选地被一个或多个R¹¹取代。

[0184] 在一个实施方式中,本发明提供的是式(I)的化合物或其药学可接受的盐或立体

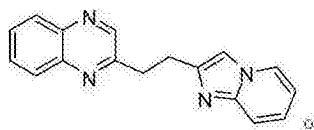
异构体,其中B是 其中R³、R⁴和A⁵如本文别处所定义。

[0185] 在一个实施方式中,A⁵是N。在一个实施方式中,R³和R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的环。在一个实施方式中,R³和R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的9-至10-元杂芳环(即,B是可选地取代的12-至13-元杂芳基)。

[0186] 在一个实施方式中,A⁵是CR⁵。在一个实施方式中,R⁵是H或CH₃。在一个实施方式中,R³和R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的环。在一个实施方式中,R³和R⁴与它们连接的原子一起形成可选地取代的吡啶环。在一个实施方式中,A是可选地取代的6-至10-元环(例如,喹啉基或喹啉基)(可选的取代基的范例在本文别处提供)。特别的范

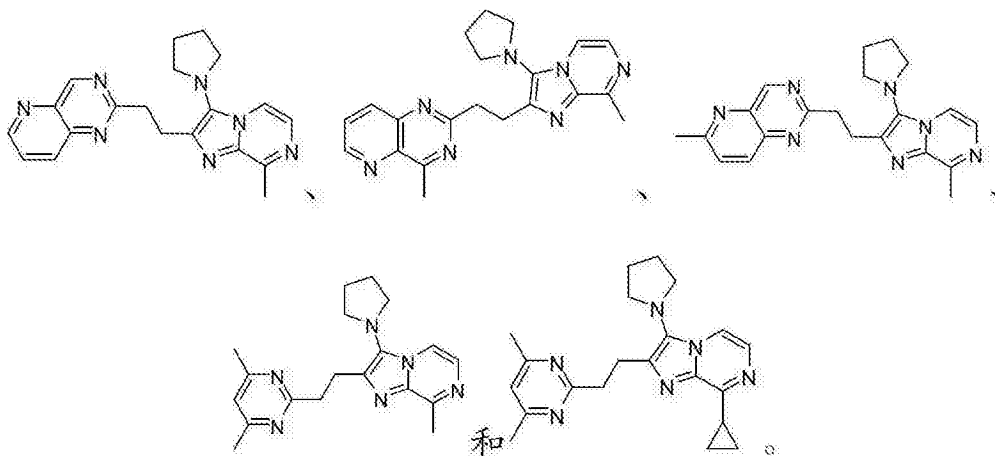
例包括但不限于如下：

[0187]



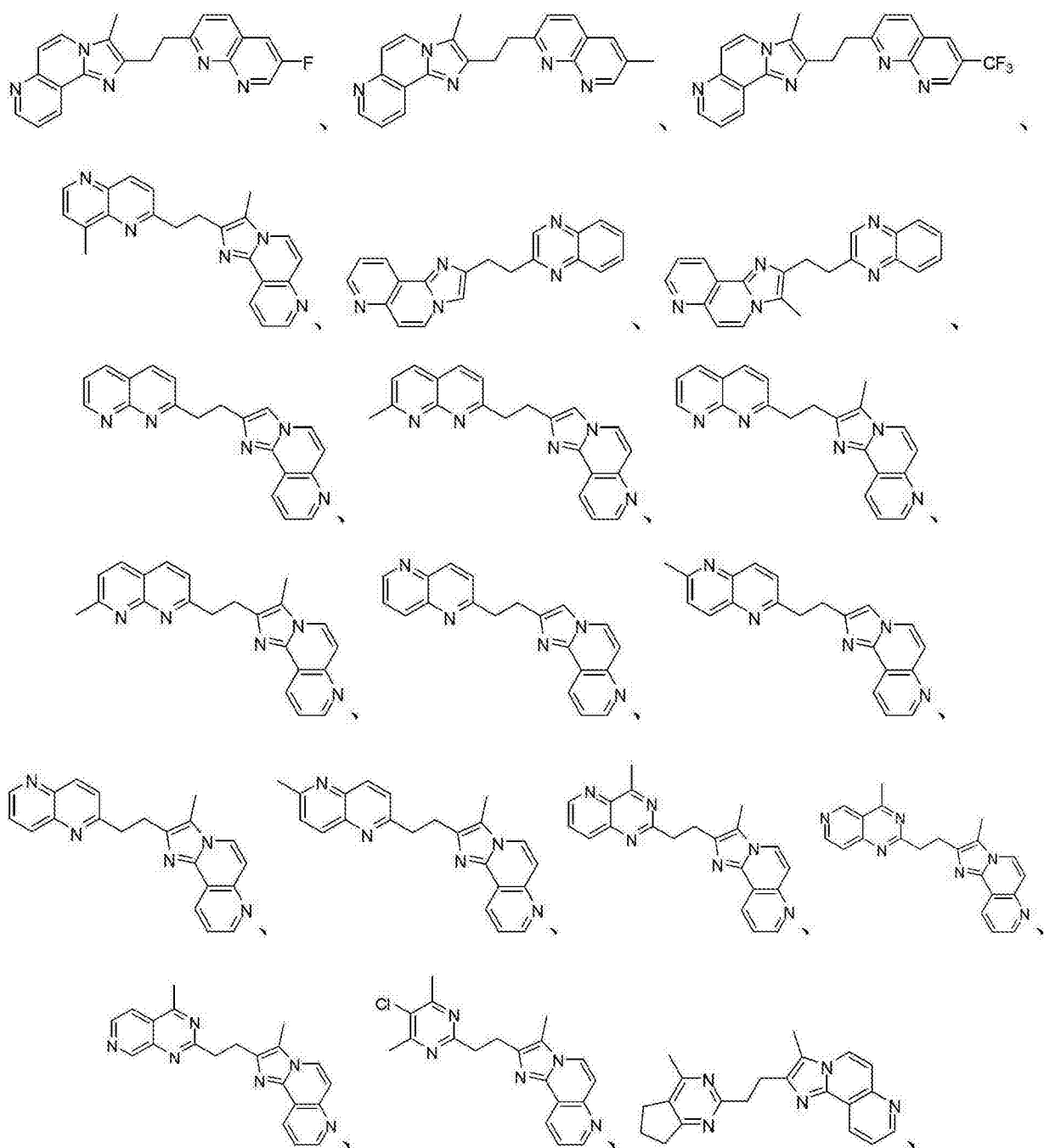
[0188] 在一个实施方式中, A^5 是 CR^5 。在一个实施方式中, R^5 是 H、卤素、 CH_3 、环烷基 (例如, 环丙基) 或杂环基 (例如, 吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基)。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成可选地取代的嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基环。在一个实施方式中, A 是可选地取代的 6- 至 10- 元环 (例如, 嘧啶基、吡啶基嘧啶基、喹喔啉基或喹啉基) (可选的取代基的范例在本文别处提供)。特别的范例包括但不限于如下：

[0189]

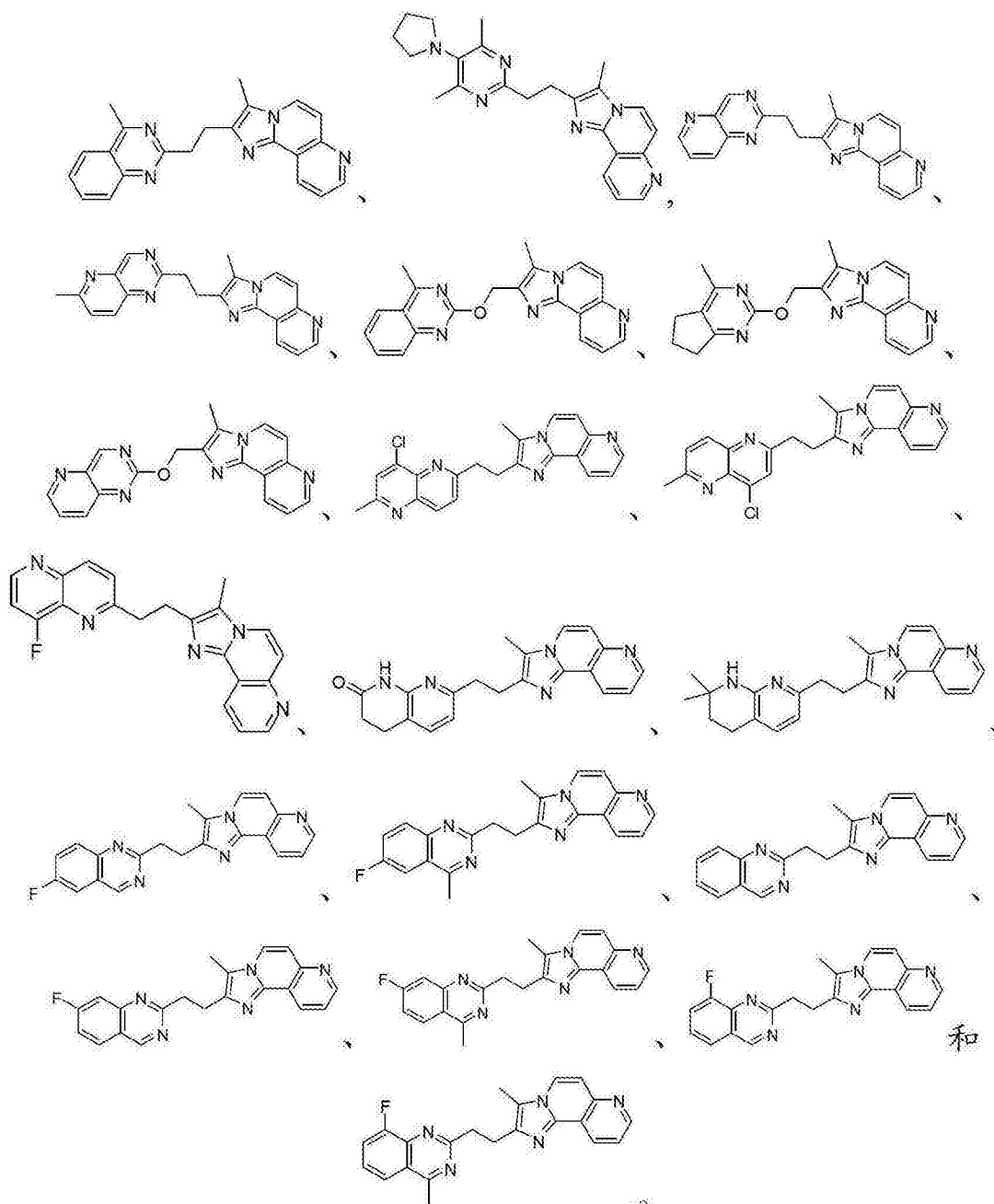


[0190] 在一个实施方式中, A^5 是 CR^5 。在一个实施方式中, R^5 是 H 或 CH_3 。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成 9- 至 10- 元杂芳环 (例如, 具有 1、2 或 3 个氮环原子的 9- 至 10- 元杂芳环)。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成具有至少两个氮环原子的 10- 元杂芳环 (例如, 2、3 或 4 个氮环原子)。在一个实施方式中, L 是 $-(CH_2)_2-$ 或 $-CH=CH-$ 。在一个实施方式中, L 是 $-O-CH_2-$ 或 $-CH_2-O-$ 。在一个实施方式中, A 是可选地取代的 6- 至 10- 元杂芳环。在一个实施方式中, A 是吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基嘧啶基、喹啉基、6, 7- 二氢 -5H- 环戊 [d] 嘧啶基、二氢 - 萘啶酮、四氢 - 萘啶基、喹喔啉基、喹啉基或萘啶基, 其各自是可选地取代的 (例如, 以一个或多个卤素 (如 F、Cl 或 Br)、氰基、甲基、乙基、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 或杂环基取代, 例如, 吡咯烷基)。在一个实施方式中, A 是喹喔啉基、喹啉基或萘啶基, 其各自可选地被一个或多个卤素 (例如, F、Cl 或 Br)、氰基、甲基、乙基、 CF_3 、 OCH_3 或 OCF_3 取代。特别的范例包括但不限于如下：

[0191]

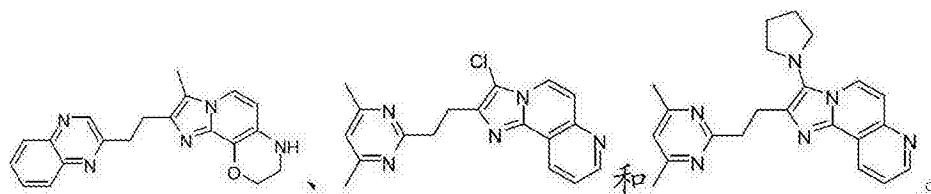


[0192]

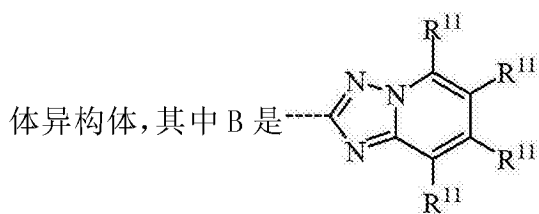


[0193] 在一个实施方式中, A^5 是 CR^5 。在一个实施方式中, R^5 是 H、卤素、 CH_3 、环烷基 (例如, 环丙基) 或杂环基 (例如, 吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基)。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成 9- 至 10- 元杂芳基或杂环 (例如, 具有 1、2、3 或 4 个杂原子的, 如具有一个或多个 N、O 和 / 或 S 的, 9- 至 10- 元环)。特别的范例包括但不限于如下:

[0194]



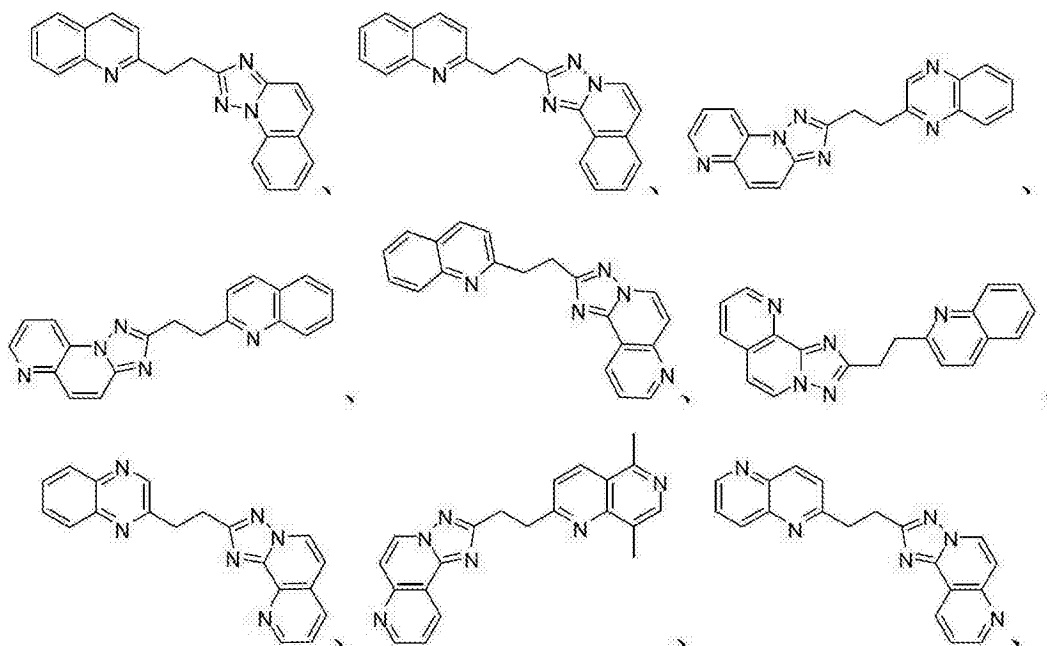
[0195] 在一个实施方式中, 本发明提供的是式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或立



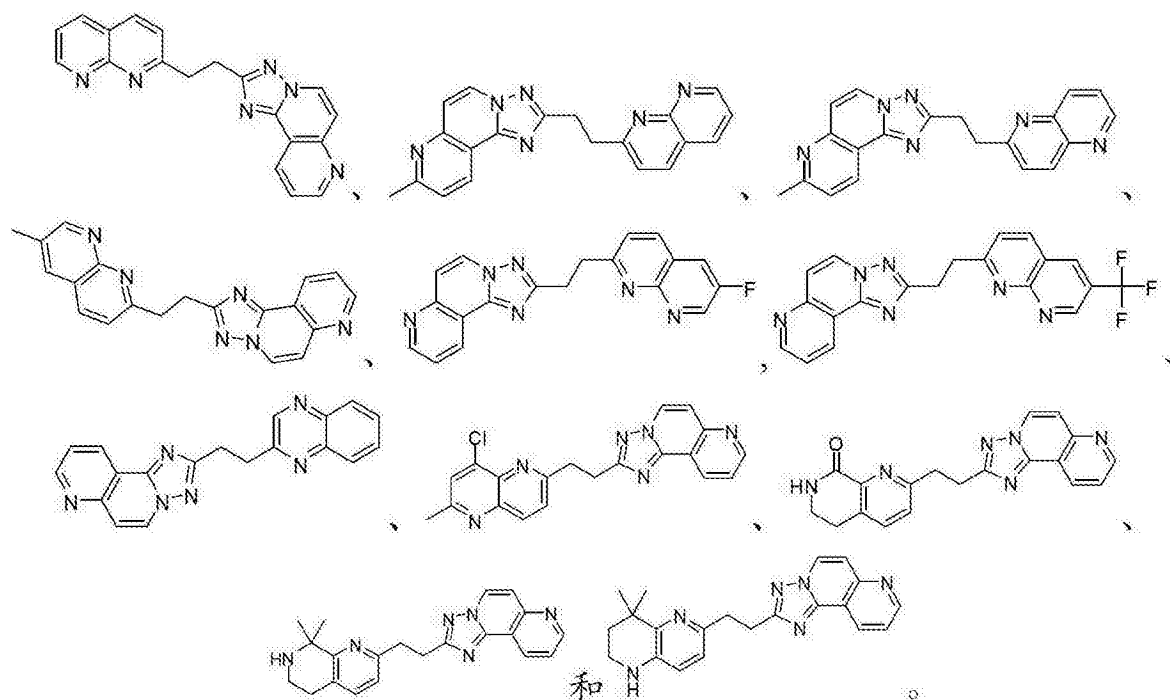
其中 R^{11} 每次存在时可相同或不同, 且如本文别处

所定义。在一个实施方式中, 两个相邻存在的 R^{11} 与它们连接的原子一起形成可选地取代的 5- 或 6- 元芳基或杂芳基 (例如, 苯基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪环, 在一个实施方式中, 可选地被一个或多个 F、Cl、氰基、甲基、 OCH_3 、 CF_3 或 OCF_3 取代)。在一个实施方式中, 另外两个存在的 R^{11} 是 H、卤素 (例如, F、Cl 或 Br)、氰基或甲基。在一个实施方式中, L 是 $-(CH_2)_2-$ 或 $-CH=CH-$ 。在一个实施方式中, A 是可选地取代的 6- 至 10- 元杂芳基或杂环。在一个实施方式中, A 是可选地取代的 10- 元杂芳基或杂环。在一个实施方式中, A 是吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基嘧啶基、喹啉基、6, 7- 二氢 -5H- 环戊 [d] 嘧啶基、二氢 - 萘啶酮、四氢 - 萘啶基、喹喔啉基、喹啉基或萘啶基, 其各自是可选地取代的 (例如, 被一个或多个卤素 (例如, F、Cl 或 Br)、氰基、甲基、乙基、 CF_3 、 OCH_3 或 OCF_3 取代)。在一个实施方式中, A 是喹喔啉基、喹啉基或萘啶基, 其各自可选地被一个或多个卤素 (例如, F、Cl 或 Br)、氰基、甲基、乙基、 CF_3 、 OCH_3 或 OCF_3 取代。特别的范例包括但不限于如下:

[0196]



[0197]

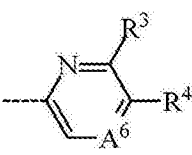


[0198] 在一个实施方式中, A^5 是 CH。在一个实施方式中, R^4 是氢或甲基。在一个实施方式中, R^3 是烷基、芳基或杂芳基, 其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代。

[0199] 在一个实施方式中, A^5 是 N。在一个实施方式中, R^4 是氢。在一个实施方式中, R^3 是烷基、芳基或杂芳基, 其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代。

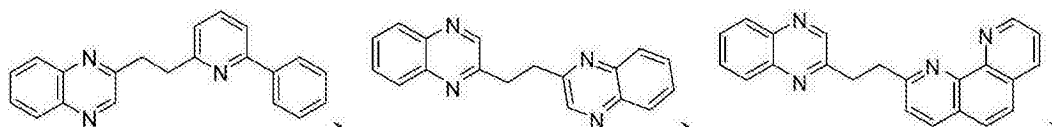
[0200] 在一个实施方式中, A^5 是 N 或 CH。在一个实施方式中, A^5 是 CH。在一个实施方式中, R^3 和 R^4 与它们连接的原子一起形成吡啶环, 其可选地被一个或多个 R^{11} 取代。

[0201] 在一个实施方式中, 本发明提供的是式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或立体

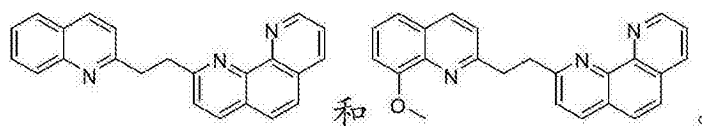
异构体, 其中 B 是  其中 R^3 、 R^4 和 A^6 如本文别处所定义。在一个实施方式中, B

是可选地取代的吡啶基 (例如, 可选地以苯基取代的吡啶基)。在一个实施方式中, B 是可选地取代的喹啉基、喹啉基或菲咯啉基。在一个实施方式中, A 是喹啉基、喹啉基或萘啶基, 其各自可选地被一个或多个卤素 (例如, F、Cl 或 Br)、氰基、甲基、乙基、 CF_3 、 OCH_3 或 OCF_3 取代。在一个实施方式中, L 是 $-(CH_2)_2-$ 或 $-CH=CH-$ 。特别的范例包括但不限于如下:

[0202]

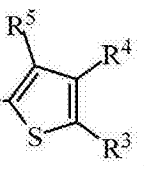


[0203]



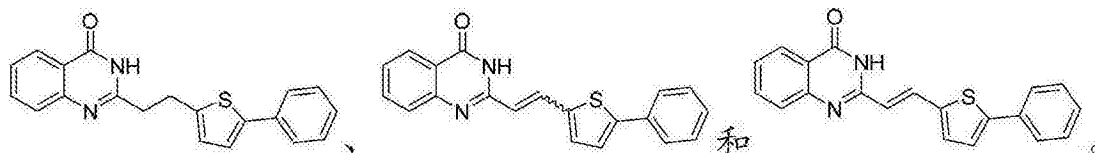
[0204] 在一个实施方式中, A^6 是 CH。在一个实施方式中, A^6 是 N。在一个实施方式中, R^4 是氢。在一个实施方式中, R^3 是烷基、芳基或杂芳基, 其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代。

[0205] 在一个实施方式中,本发明提供的是式(I)的化合物或其药学可接受的盐或立体

异构体,其中 B 是  其中 A、L、R³、R⁴和 R⁵如本文别处所定义。在一个实施方式

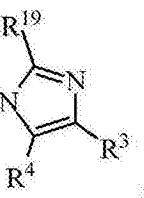
中, L 是 $-(CH_2)_2-$ 或 $-CH=CH-$ 。在一个实施方式中, A 是喹唑啉-4(3H)-酮基。在一个实施方式中, B 是以苯基取代的噻吩基。特别的范例包括但不限于如下:

[0206]



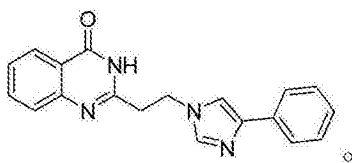
[0207] 在一个实施方式中, R⁴是氢。在一个实施方式中, R⁵是氢。在一个实施方式中, R³是烷基、芳基或杂芳基,其各自可选地被一个或多个 R¹¹取代。

[0208] 在一个实施方式中,本发明提供的是式(I)的化合物或其药学可接受的盐或立体

异构体,其中 B 是  其中 R³、R⁴和 R¹⁹如本文别处所定义。在一个实施方式中, B

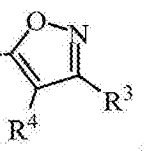
是苯基咪唑基。在一个实施方式中, L 是 $-(CH_2)_2-$ 或 $-CH=CH-$ 。在一个实施方式中, A 是喹唑啉-4(3H)-酮基。特别的范例包括但不限于如下:

[0209]



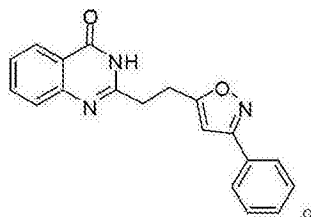
[0210] 在一个实施方式中, R⁴是氢。在一个实施方式中, R³是烷基、芳基或杂芳基,其各自可选地被一个或多个 R¹¹取代。在一个实施方式中, R¹⁹是氢。

[0211] 在一个实施方式中,本发明提供的是式(I)的化合物或其药学可接受的盐或立体

异构体,其中 B 是  其中 R³和 R⁴如本文别处所定义。在一个实施方式中, B 是

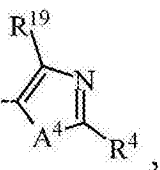
苯基异噁唑基。在一个实施方式中, L 是 $-(CH_2)_2-$ 或 $-CH=CH-$ 。在一个实施方式中, A 是喹唑啉-4(3H)-酮基。特别的范例包括但不限于如下:

[0212]



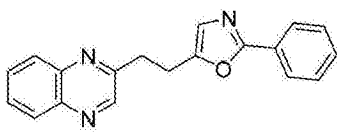
[0213] 在一个实施方式中, R^4 是氢。在一个实施方式中, R^3 是烷基、芳基或杂芳基, 其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代。

[0214] 在一个实施方式中, 本发明提供的是式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或立体

异构体, 其中 B 是  其中 R^4 、 R^{19} 和 A^4 如本文别处所定义。在一个实施方式中, B

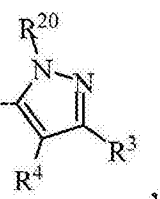
是苯基噁唑基。在一个实施方式中, L 是 $-(CH_2)_2-$ 或 $-CH=CH-$ 。在一个实施方式中, A 是噻啉基。特别的范例包括但不限于如下:

[0215]



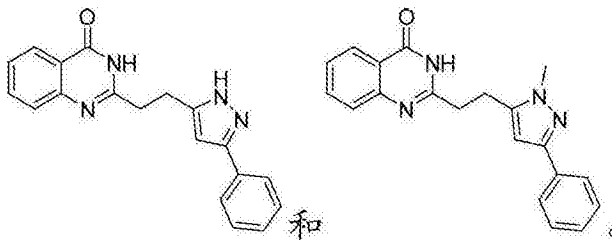
[0216] 在一个实施方式中, R^4 是烷基、芳基或杂芳基, 其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代。在一个实施方式中, R^{19} 是氢。在一个实施方式中, A^4 是 O。

[0217] 在一个实施方式中, 本发明提供的是式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或立体

异构体, 其中 B 是  其中 R^3 、 R^4 和 R^{20} 如本文别处所定义。在一个实施方式中, B

是可选地以甲基取代的苯基-1H-吡唑基。在一个实施方式中, L 是 $-(CH_2)_2-$ 或 $-CH=CH-$ 。在一个实施方式中, A 是噻啉-4(3H)-酮基。特别的范例包括但不限于如下:

[0218]

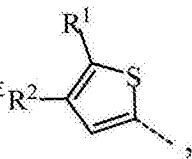


[0219] 在一个实施方式中, R^{20} 是氢或甲基。在一个实施方式中, R^4 是氢。在一个实施方式中, R^3 是烷基、芳基或杂芳基, 其各自可选地被一个或多个 R^{11} 取代。

[0220] 在一个实施方式中, 本发明提供的是式 (I) 的化合物:

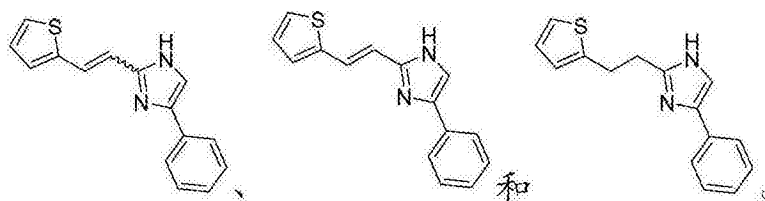
[0221] A-L-B

[0222] (I),

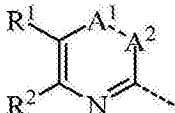
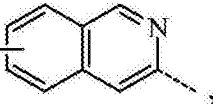
[0223] 或其药学可接受的盐或立体异构体, 其中 A 是  且

[0224] L、B、 R^1 和 R^2 如本文别处所定义。在一个实施方式中, L 是 $-(CH_2)_2-$ 或 $-CH=CH-$ 。在一个实施方式中, B 是苯基咪唑基。特别的范例包括但不限于如下:

[0225]

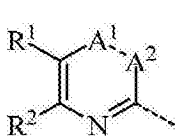
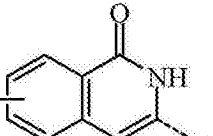


[0226] 在一个实施方式中,本发明提供的是式 (I) 或式 (I-A) 的化合物或其药学可接

受的盐或立体异构体,其中  是 $(R^{15})_m$ , 其中 R^{15} 每次存在时独

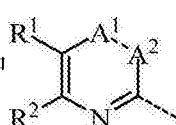
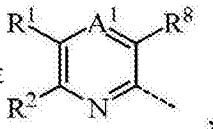
立地是:(i) 氢、卤素、氰基、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_1-C_{10}) 杂烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_3-C_{10}) 环烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_7-C_{12}) 芳烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_3-C_{12}) 杂芳烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (6-10 元) 芳基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (5-10 元) 杂芳基或可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (3-12 元) 杂环基;或(ii) 当两个存在的 R^{15} 连接至相邻碳原子时,该两个相邻存在的 R^{15} 与它们连接的碳原子一起形成环,可选地被一个或多个 R^{11} 取代;其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 如本文别处所定义;且 m 是 0、1、2、3 或 4。

[0227] 在一个实施方式中,本发明提供的是式 (I) 或式 (I-A) 的化合物或其药学可接

受的盐或立体异构体,其中  是 $(R^{15})_m$ , 其中 R^{15} 每次存在时独

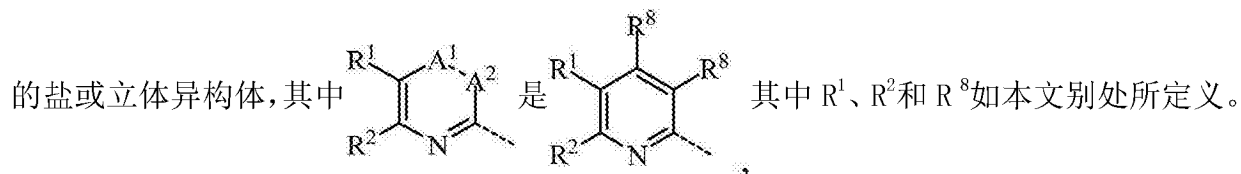
立地是:(i) 氢、卤素、氰基、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-N(R^{13})C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_1-C_{10}) 烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_1-C_{10}) 杂烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_3-C_{10}) 环烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_7-C_{12}) 芳烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (C_3-C_{12}) 杂芳烷基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (6-10 元) 芳基、可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (5-10 元) 杂芳基或可选地被一个或多个 R^{12} 取代的 (3-12 元) 杂环基;或(ii) 当两个存在的 R^{15} 连接至相邻碳原子时,该两个相邻存在的 R^{15} 与它们连接的碳原子一起形成环,可选地被一个或多个 R^{11} 取代;其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 如本文别处所定义;且 m 是 0、1、2、3 或 4。

[0228] 在一个实施方式中,本发明提供的是式 (I) 或式 (I-A) 的化合物或其药学可接受

的盐或立体异构体,其中  是 , 其中 R^1 、 R^2 和 R^8 如本文别处所定义

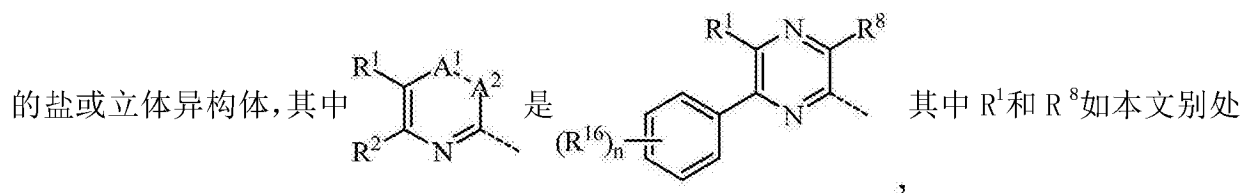
且 A^1 是 N 或 CR^8 。在一个实施方式中, R^8 每次存在时可相同或不同。在一个实施方式中, A^1 是 N 或 CH。在一个实施方式中, R^8 是氢。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的碳原子形成可选地取代的苯环。在一个实施方式中, R^1 和 R^2 与它们连接的碳原子形成可选地取代的吡啶环。

[0229] 在一个实施方式中,本发明提供的是式 (I) 或式 (I-A) 的化合物或其药学可接受



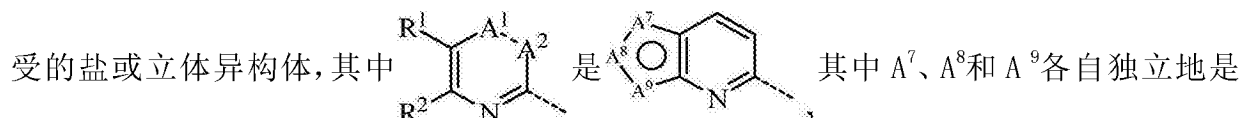
在一个实施方式中,两个存在的 R⁸可相同或不同。在一个实施方式中, R¹和 R²是氢。在一个实施方式中, R¹和 R²与它们连接的碳原子形成可选地取代的苯环。在一个实施方式中, R¹和 R²与它们连接的碳原子形成可选地取代的吡啶环。

[0230] 在一个实施方式中,本发明提供的是式 (I) 或式 (I-A) 的化合物或其药学可接受



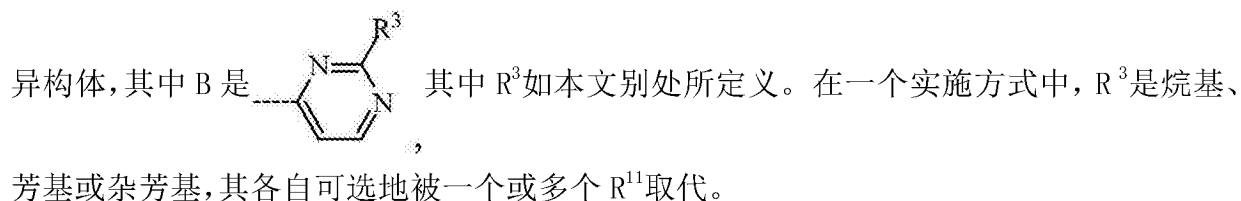
所定义; R¹⁶每次存在时独立地是 R¹¹;其中 R¹¹如本文别处所定义;且 n 是 0、1、2、3、4 或 5。

[0231] 在一个实施方式中,本发明提供的是式 (I) 或式 (I-A) 的化合物或其药学可接受

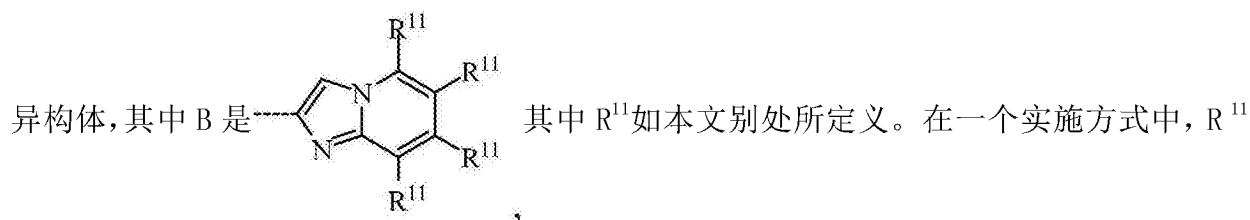


O、S、N、CR¹⁷或 NR¹⁸,其中 A⁷、A⁸和 A⁹与它们连接的两个碳原子形成稳定的五-元杂芳环(例如,本文别处提供的杂芳环);R¹⁷每次存在时独立地是 R¹¹;R¹⁸每次存在时是氢、-C(O)NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-S(O)₂R¹³、可选地被一个或多个 R¹²取代的(C₁-C₁₀)烷基、可选地被一个或多个 R¹²取代的(C₁-C₁₀)杂烷基、可选地被一个或多个 R¹²取代的(C₃-C₁₀)环烷基、可选地被一个或多个 R¹²取代的(C₇-C₁₂)芳烷基、可选地被一个或多个 R¹²取代的(C₃-C₁₂)杂芳烷基、可选地被一个或多个 R¹²取代的(6-10元)芳基、可选地被一个或多个 R¹²取代的(5-10元)杂芳基或可选地被一个或多个 R¹²取代的(3-12元)杂环基;其中 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴如本文别处所定义。

[0232] 在一个实施方式中,本发明提供的是式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或立体



[0233] 在一个实施方式中,本发明提供的是式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或立体



每次存在时可相同或彼此不同。

[0234] A、B、L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、

A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 、 A^7 、 A^8 、 A^9 、m、n、k、G、J、u、p 和 q 的任意组合包含在本发明中并在此特别披露。

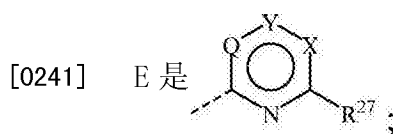
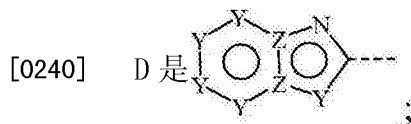
[0235] 在一个实施方式中,本发明提供的是式 (I-B) 的化合物:

[0236] D-L-E

[0237] (I-B),

[0238] 或其药学可接受的盐或立体异构体,其中

[0239] L 是 $-(CH_2)_u-$ 、 $-CH=CH-$ 或 $-(CH_2)_p-S-(CH_2)_q-$;



[0242] X 是 N 或 CR^{26} ;

[0243] 每个 Y 独立地是 N 或 CR;

[0244] 每个 Z 独立地是 N 或 C;

[0245] Q 独立地是 N 或 CR^{25} ;

[0246] 条件是 D 包含 1、2、3 或 4 个氮环原子;

[0247] R 每次存在时独立地是氢、卤素、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 羟烷基、芳基或杂芳基;其各自被可选地取代;

[0248] R^{25} 是氢、卤素、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 羟烷基、 CH_2CN 、 $CH_2C(O)NH_2$ 、 (C_7-C_{12}) 芳烷基或烷基-杂环烷基;其各自被可选地取代;

[0249] R^{26} 和 R^{27} 各自独立地是氢、卤素、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、芳基或杂芳基;其各自被可选地取代;或 R^{26} 和 R^{27} 与它们连接的原子一起形成可选地取代的环烷基、芳基、杂芳基或杂环;

[0250] u 是 2 或 3;且

[0251] p 和 q 各自独立地是 0、1 或 2,条件是当 p 和 q 之一是 0 时,另一个是 1 或 2。

[0252] 在一个实施方式中, L 是 $-(CH_2)_u-$ 。在一个实施方式中, L 是 $-CH=CH-$ 。在一个实施方式中, L 是 $-(CH_2)_p-S-(CH_2)_q-$ 。

[0253] 在一个实施方式中, u 是 2。在一个实施方式中, u 是 3。

[0254] 在一个实施方式中, p 是 0。在一个实施方式中, p 是 1。在一个实施方式中, p 是 2。在一个实施方式中, q 是 0。在一个实施方式中, q 是 1。在一个实施方式中, q 是 2。在一个实施方式中, 当 p 是 0 时, q 是 1 或 2。在一个实施方式中, 当 q 是 0, p 是 1 或 2。

[0255] 在一个实施方式中, L 是 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-S-$ 。在一个实施方式中, L 是 $-CH_2-CH_2-$ 。在一个实施方式中, L 是 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 。在一个实施方式中, L 是 $-S-CH_2-$ 。在一个实施方式中, L 是 $-CH_2-S-$ 。在一个实施方式中, L 是 $-CH=CH-$ 。在一个实施方式中, L 是 $-S-CH_2-CH_2-$ 。在一个实施方式中, L 是 $-CH_2-S-CH_2-$ 。在一个实施方式中, L 是 $-CH_2-CH_2-S-$ 。在一个实施方式中, L 是 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH=CH-$ 。

[0256] 在一个实施方式中, D 包含 1-2 个、1-3 个、1-4 个、2-3 个、2-4 个或 3-4 个氮环原子。在一个实施方式中, D 包含一个氮环原子。在一个实施方式中, D 包含两个氮环原子。在一个实施方式中, D 包含三个氮环原子。在一个实施方式中, D 包含四个氮环原子。

[0257] 在一个实施方式中, D 是:

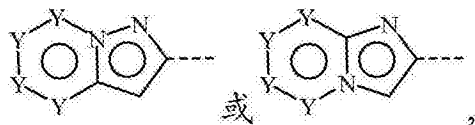
[0258]



[0259] 其中 Y 如本文别处所定义。

[0260] 在一个实施方式中, D 是:

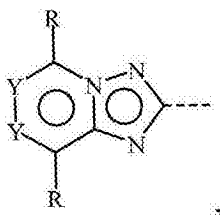
[0261]



[0262] 其中 Y 如本文别处所定义。

[0263] 在一个实施方式中, D 是:

[0264]

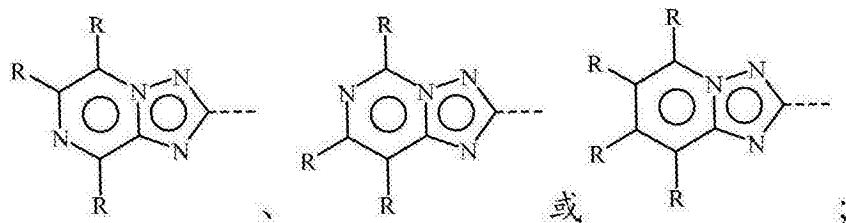


[0265] 其中 R 和 Y 如本文别处所定义。

[0266] 在一个实施方式中, R 是卤素、氰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 羟烷基、芳基或杂芳基;其各自被可选地取代。在一个实施方式中, R 是卤素、氰基、(C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷氧基,其各自被可选地取代。

[0267] 在一个实施方式中, D 是:

[0268]

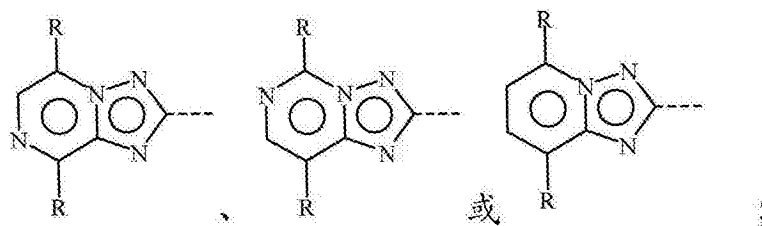


[0269] 其中 R 如本文别处所定义。

[0270] 在一个实施方式中, D 是被最多三个取代基可选地取代。在一个实施方式中, 最多三个取代 D 的 R 不是氢。

[0271] 在一个实施方式中, D 是:

[0272]

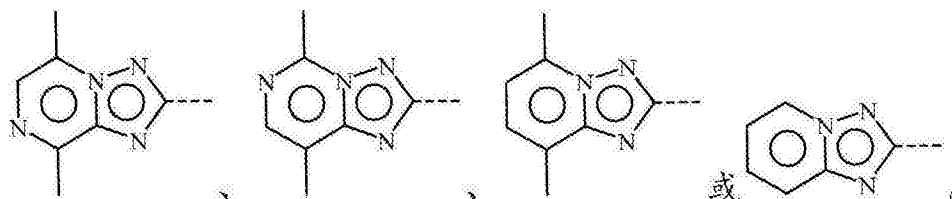


[0273] 其中 R 如本文别处所定义。

[0274] 在一个实施方式中, R 每次存在时独立地是氢或甲基。

[0275] 在一个实施方式中, D 是 :

[0276]

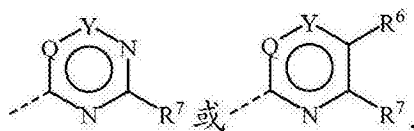


[0277] 在一个实施方式中, E 包含 1-2 个、1-3 个、1-4 个、2-3 个、2-4 个或 3-4 个氮环原子。在一个实施方式中, E 包含一个氮环原子。在一个实施方式中, E 包含两个氮环原子。在一个实施方式中, E 包含三个氮环原子。在一个实施方式中, E 包含四个氮环原子。

[0278] 在一个实施方式中, E 被最多一个、最多两个、最多三个、最多四个或最多五个取代基可选地取代。

[0279] 在一个实施方式中, E 是 :

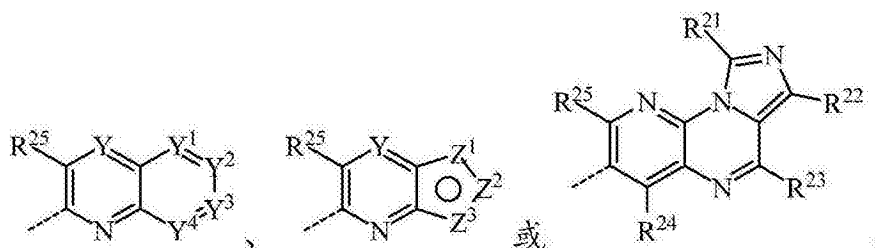
[0280]



[0281] 其中 Q、Y、R²⁶和 R²⁷如本文别处所定义。

[0282] 在一个实施方式中, E 是 :

[0283]



[0284] 其中 Y 和 R²⁵如本文别处所定义 ;

[0285] Y¹是 N 或 CR²¹; Y²是 N 或 CR²²; Y³是 N 或 CR²³; 且 Y⁴是 N 或 CR²⁴; 条件是至少一个 Y¹、Y²、Y³和 Y⁴不是 N ;

[0286] Z¹是 N、O、S、CR²¹或 NR²¹; Z²是 N、O、S、CR²²或 NR²²; 且 Z³是 N、O、S、CR²³或 NR²³; 条件是 Z¹、Z²和 Z³与它们连接的碳原子一起形成稳定的 5-元杂芳基 ;

[0287] R²¹、R²²、R²³和 R²⁴每次存在时独立地是氢、卤素、氰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 杂烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 氨基烷基、(C₁-C₆) 羟烷基、CH₂CN、CH₂C(O)NH₂、(C₃-C₈) 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基或烷基 - 杂环烷基 ; 其

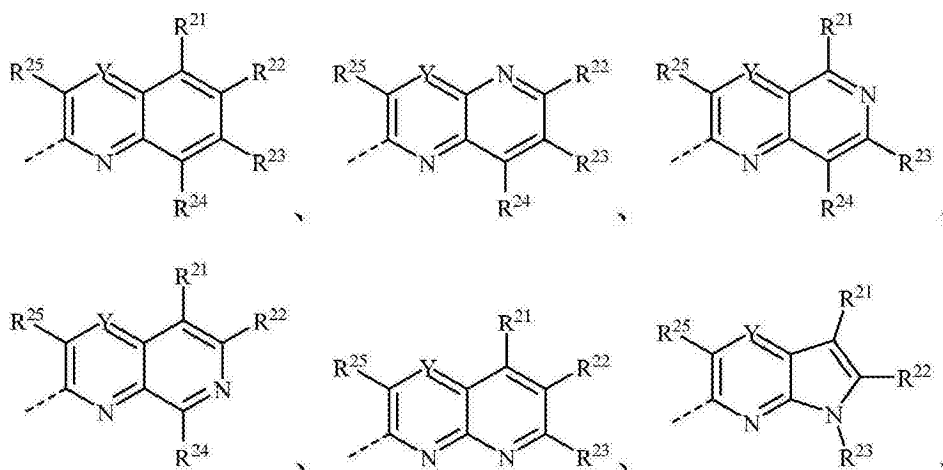
各自被可选地取代；且

[0288] 两个相邻的 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 可与它们连接的原子一起形成可选地取代的芳香族或非芳香族环。

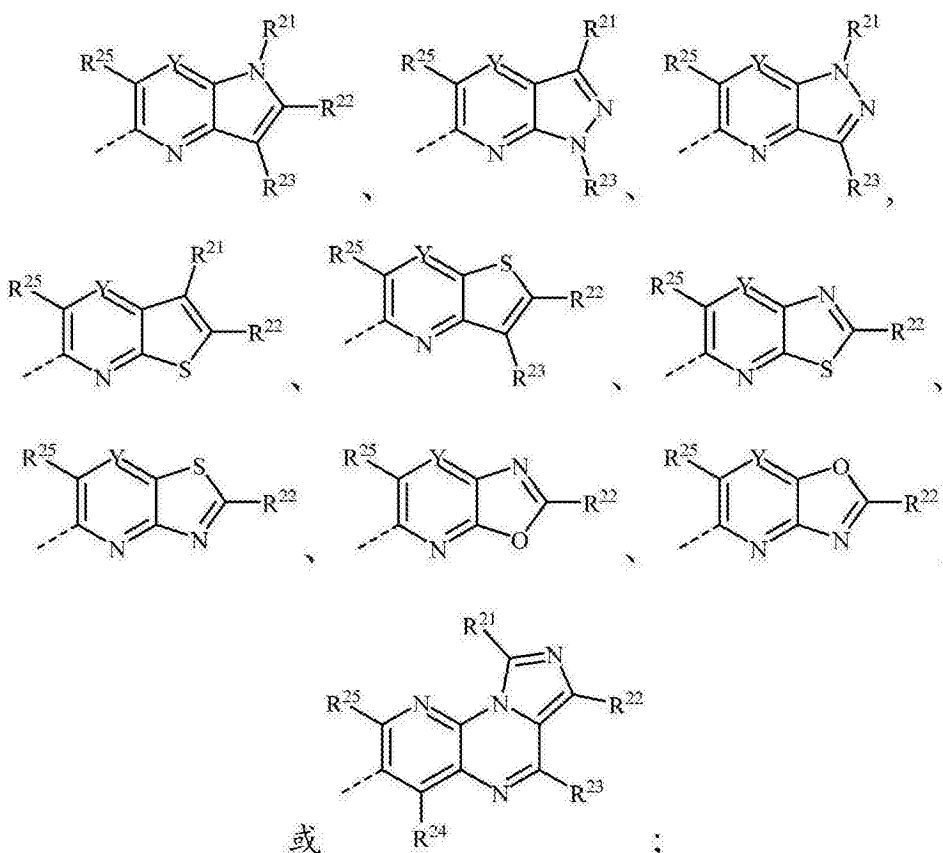
[0289] 在一个实施方式中， Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 之一是 N 且另外三个是碳（例如， CR^{21} 、 CR^{22} 、 CR^{23} 或 CR^{24} ）。在一个实施方式中， Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 中两个是 N 且另外两个是碳（例如， CR^{21} 、 CR^{22} 、 CR^{23} 或 CR^{24} ）。在一个实施方式中， Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 中三个是 N 且另外一个是碳（例如， CR^{21} 、 CR^{22} 、 CR^{23} 或 CR^{24} ）。在一个实施方式中， Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 均为碳（例如， CR^{21} 、 CR^{22} 、 CR^{23} 或 CR^{24} ）。

[0290] 在一个实施方式中，E 是：

[0291]



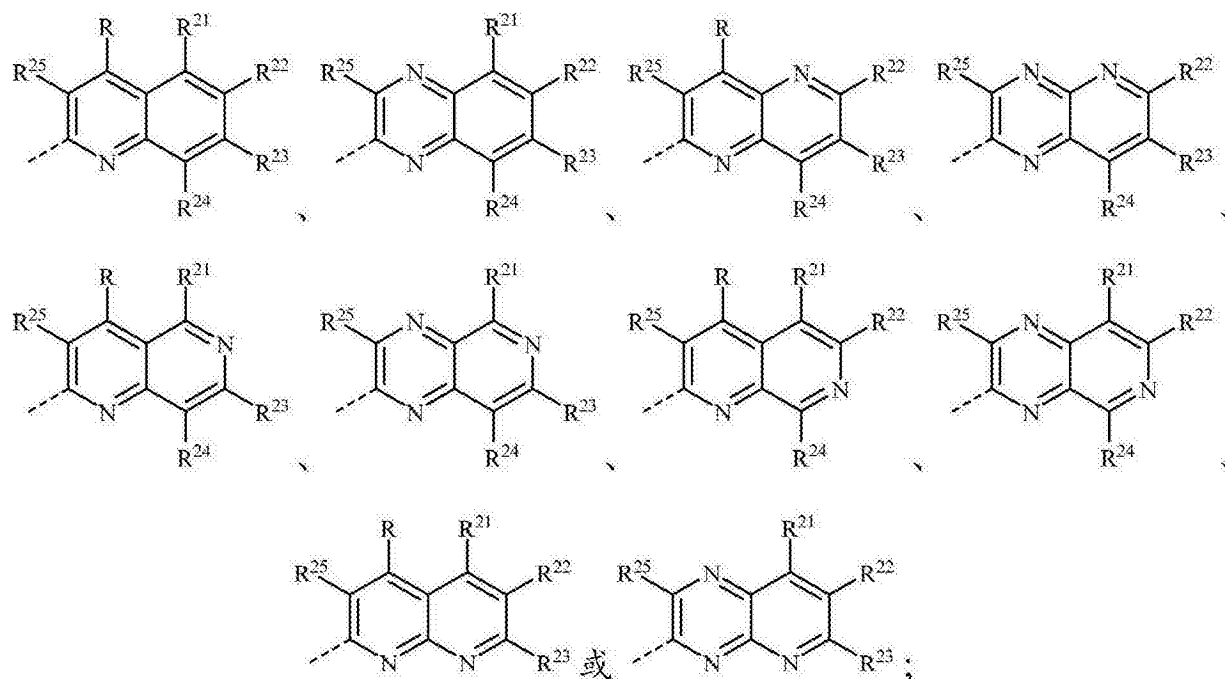
[0292]



[0293] 其中 Y 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 如本文别处所定义。

[0294] 在一个实施方式中, E 是 :

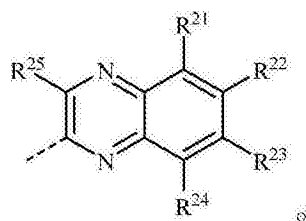
[0295]



[0296] 其中 R、R²¹、R²²、R²³、R²⁴和 R²⁵如本文别处所定义。在部分实施方式中, R 是氢。在部分实施方式中, R²¹、R²²、R²³、R²⁴和 R²⁵各自独立地是氢、卤素 (例如, 氟或氯)、氰基、(C₁-C₄) 烷基 (例如, 甲基或 CF₃) 或 (C₁-C₄) 烷氧基 (例如, 甲氧基或 OCF₃)。在部分实施方式中, R²¹和 R²²、R²²和 R²³或 R²³和 R²⁴与它们连接的碳原子形成可选地取代的环, 例如, 苯、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑或异噻唑环; 或 5- 至 7- 元非芳香族碳环或杂环, 其中该非芳香族杂环包含一至两个独立选自 N、O 和 S 的杂原子。

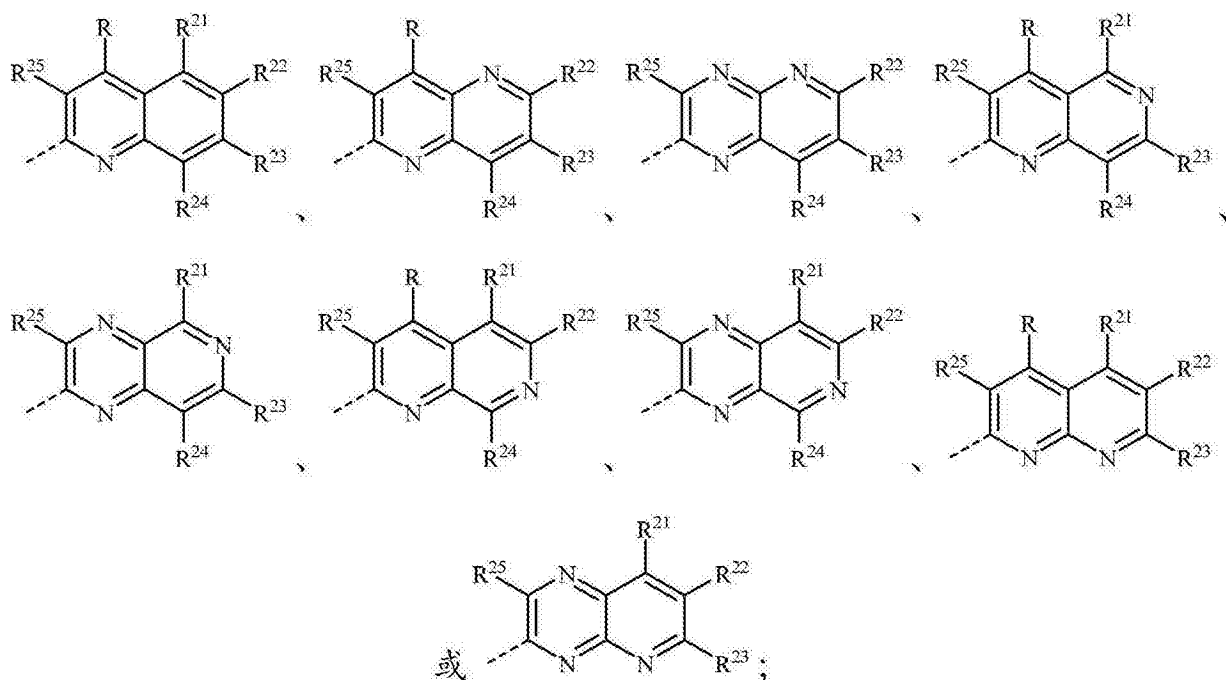
[0297] 在一个实施方式中, E 不是 :

[0298]



[0299] 在一个实施方式中, E 是 :

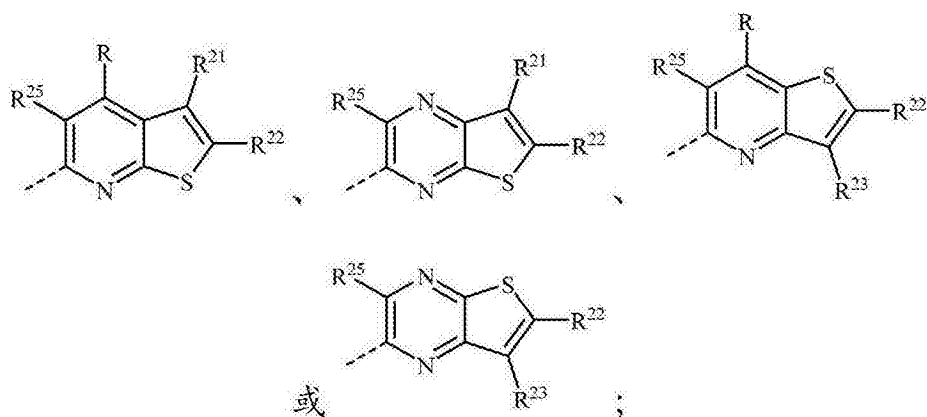
[0300]



[0301] 其中 R 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 如本文别处所定义。在部分实施方式中， R 是氢。在部分实施方式中， R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 各自独立地是氢、卤素（例如，氟或氯）、氰基、 (C_1-C_4) 烷基（例如，甲基或 CF_3 ）或 (C_1-C_4) 烷氧基（例如，甲氧基或 OCF_3 ）。在部分实施方式中， R^{21} 和 R^{22} 、 R^{22} 和 R^{23} 或 R^{23} 和 R^{24} 与它们连接的碳原子形成可选地取代的环，例如，苯、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑或异噻唑环；或 5- 至 7- 元非芳香族碳环或杂环，其中该非芳香族杂环包含一至两个独立选自 N、O 和 S 的杂原子。

[0302] 在一个实施方式中，E 是：

[0303]



[0304] 其中 R 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{25} 如本文别处所定义。在部分实施方式中， R 是氢。在部分实施方式中， R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{25} 各自独立地是氢、卤素（例如，氟或氯）、氰基、 (C_1-C_4) 烷基（例如，甲基或 CF_3 ）或 (C_1-C_4) 烷氧基（例如，甲氧基或 OCF_3 ）。在部分实施方式中， R^{21} 和 R^{22} 或 R^{22} 和 R^{23} 与它们连接的碳原子形成可选地取代的环，例如，苯、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑或异噻唑环；或 5- 至 7- 元非芳香族碳环或杂环，其中该非芳香族杂环包含一至两个独立选自 N、O 和 S 的杂原子。

[0305] 在一个实施方式中，X 是 CR^{26} 。在一个实施方式中，X 是 N。

[0306] 在一个实施方式中，Y 是 N。在一个实施方式中，Y 是 CR。在一个实施方式中，Y 是

CH。在一个实施方式中，Y 是 CMe。一个存在的 Y 可与另一存在的 Y 相同或不同。

[0307] 在一个实施方式中，Z 是 N。在一个实施方式中，Z 是 C。一个存在的 Z 可与另一个存在的 Z 相同或不同。在一个实施方式中，两个存在的 Z 之一是 C 而另一个是 N。在一个实施方式中，两个存在的 Z 之一是 N。在一个实施方式中，两个存在的 Z 之一是 C。在一个实施方式中，两个存在的 Z 中至少一个是 N。在一个实施方式中，两个存在的 Z 都是 C。在一个实施方式中，两个存在的 Z 不都是 N。

[0308] 在一个实施方式中，Q 是 N。在一个实施方式中，Q 是 CR^{25} 。

[0309] 在一个实施方式中，R 是氢。在一个实施方式中，R 是卤素。在一个实施方式中，R 是氰基。在一个实施方式中，R 是 (C_1-C_6) 烷基。在一个实施方式中，R 是甲基。在一个实施方式中，R 是 (C_1-C_6) 烷氧基。在一个实施方式中，R 是 (C_1-C_6) 羟烷基。在一个实施方式中，R 是芳基。在一个实施方式中，R 是杂芳基。在一个实施方式中，R 不是氢。在一个实施方式中，R 是卤素、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 羟烷基、芳基或杂芳基；其各自被可选地取代。在一个实施方式中，R 是单价基（例如，两个相邻存在的 R 不与它们连接的原子一起形成环）。R 每次存在时可被可选地取代。一个存在的 R 可与另一个存在的 R 相同或不同。

[0310] 在一个实施方式中， R^{25} 是氢。在一个实施方式中， R^{25} 是卤素。在一个实施方式中， R^{25} 是氰基。在一个实施方式中， R^{25} 是 (C_1-C_6) 烷基。在一个实施方式中， R^{25} 是 (C_3-C_8) 环烷基。在一个实施方式中， R^{25} 是 (C_1-C_6) 烷氧基。在一个实施方式中， R^{25} 是 (C_1-C_6) 羟烷基。在一个实施方式中， R^{25} 是 CH_2CN 。在一个实施方式中， R^{25} 是 $CH_2C(O)NH_2$ 。在一个实施方式中， R^{25} 是 (C_7-C_{12}) 芳烷基。在一个实施方式中， R^{25} 是烷基-杂环烷基。 R^{25} 的每个实施方式可被可选地取代。

[0311] 在一个实施方式中， R^{26} 是氢。在一个实施方式中， R^{26} 是卤素。在一个实施方式中， R^{26} 是氰基。在一个实施方式中， R^{26} 是 (C_1-C_6) 烷基。在一个实施方式中， R^{26} 是 (C_1-C_6) 烷氧基。在一个实施方式中， R^{26} 是芳基。在一个实施方式中， R^{26} 是杂芳基。 R^{26} 的每个实施方式可被可选地取代。

[0312] 在一个实施方式中， R^{27} 是氢。在一个实施方式中， R^{27} 是卤素。在一个实施方式中， R^{27} 是氰基。在一个实施方式中， R^{27} 是 (C_1-C_6) 烷基。在一个实施方式中， R^{27} 是 (C_1-C_6) 烷氧基。在一个实施方式中， R^{27} 是芳基。在一个实施方式中， R^{27} 是杂芳基。 R^{27} 的每个实施方式可被可选地取代。

[0313] 在一个实施方式中， R^{26} 和 R^{27} 与它们连接的原子一起形成可选地取代的芳香族或非芳香族单环或多环，包括但不限于，苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、喹啉基或苯并硫苯环。该环可如本文别处定义被可选地取代。

[0314] 在一个实施方式中， R^{21} 是氢。在一个实施方式中， R^{21} 是卤素。在一个实施方式中， R^{21} 是氰基。在一个实施方式中， R^{21} 是 (C_1-C_6) 烷基。在一个实施方式中， R^{21} 是 (C_2-C_6) 烯基。在一个实施方式中， R^{21} 是 (C_2-C_6) 炔基。在一个实施方式中， R^{21} 是 (C_1-C_6) 杂烷基。在一个实施方式中， R^{21} 是 (C_1-C_6) 烷氧基。在一个实施方式中， R^{21} 是 (C_1-C_6) 氨基烷基。在一个实施方式中， R^{21} 是 (C_1-C_6) 羟烷基。在一个实施方式中， R^{21} 是 CH_2CN 。在一个实施方式中， R^{21} 是 $CH_2C(O)NH_2$ 。在一个实施方式中， R^{21} 是 (C_3-C_8) 环烷基。在一个实施方式中， R^{21} 是芳基。在一个实施方式中， R^{21} 是杂芳基。在一个实施方式中， R^{21} 是杂环基。在一个实施方式

中, R^{21} 是 (C₇-C₁₂) 芳烷基。在一个实施方式中, R^{21} 是杂芳烷基。在一个实施方式中, R^{21} 是烷基-杂环烷基。 R^{21} 的每个实施方式可被可选地取代。

[0315] 在一个实施方式中, R^{22} 是氢。在一个实施方式中, R^{22} 是卤素。在一个实施方式中, R^{22} 是氰基。在一个实施方式中, R^{22} 是 (C₁-C₆) 烷基。在一个实施方式中, R^{22} 是 (C₂-C₆) 烯基。在一个实施方式中, R^{22} 是 (C₂-C₆) 炔基。在一个实施方式中, R^{22} 是 (C₁-C₆) 杂烷基。在一个实施方式中, R^{22} 是 (C₁-C₆) 烷氧基。在一个实施方式中, R^{22} 是 (C₁-C₆) 氨基烷基。在一个实施方式中, R^{22} 是 (C₁-C₆) 羟烷基。在一个实施方式中, R^{22} 是 CH₂CN。在一个实施方式中, R^{22} 是 CH₂C(O)NH₂。在一个实施方式中, R^{22} 是 (C₃-C₈) 环烷基。在一个实施方式中, R^{22} 是芳基。在一个实施方式中, R^{22} 是杂芳基。在一个实施方式中, R^{22} 是杂环基。在一个实施方式中, R^{22} 是 (C₇-C₁₂) 芳烷基。在一个实施方式中, R^{22} 是杂芳烷基。在一个实施方式中, R^{22} 是烷基-杂环烷基。 R^{22} 的每个实施方式可被可选地取代。

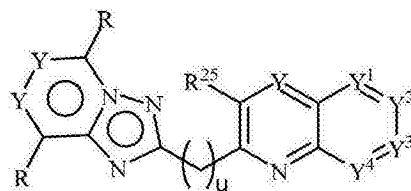
[0316] 在一个实施方式中, R^{23} 是氢。在一个实施方式中, R^{23} 是卤素。在一个实施方式中, R^{23} 是氰基。在一个实施方式中, R^{23} 是 (C₁-C₆) 烷基。在一个实施方式中, R^{23} 是 (C₂-C₆) 烯基。在一个实施方式中, R^{23} 是 (C₂-C₆) 炔基。在一个实施方式中, R^{23} 是 (C₁-C₆) 杂烷基。在一个实施方式中, R^{23} 是 (C₁-C₆) 烷氧基。在一个实施方式中, R^{23} 是 (C₁-C₆) 氨基烷基。在一个实施方式中, R^{23} 是 (C₁-C₆) 羟烷基。在一个实施方式中, R^{23} 是 CH₂CN。在一个实施方式中, R^{23} 是 CH₂C(O)NH₂。在一个实施方式中, R^{23} 是 (C₃-C₈) 环烷基。在一个实施方式中, R^{23} 是芳基。在一个实施方式中, R^{23} 是杂芳基。在一个实施方式中, R^{23} 是杂环基。在一个实施方式中, R^{23} 是 (C₇-C₁₂) 芳烷基。在一个实施方式中, R^{23} 是杂芳烷基。在一个实施方式中, R^{23} 是烷基-杂环烷基。 R^{23} 的每个实施方式可被可选地取代。

[0317] 在一个实施方式中, R^{24} 是氢。在一个实施方式中, R^{24} 是卤素。在一个实施方式中, R^{24} 是氰基。在一个实施方式中, R^{24} 是 (C₁-C₆) 烷基。在一个实施方式中, R^{24} 是 (C₂-C₆) 烯基。在一个实施方式中, R^{24} 是 (C₂-C₆) 炔基。在一个实施方式中, R^{24} 是 (C₁-C₆) 杂烷基。在一个实施方式中, R^{24} 是 (C₁-C₆) 烷氧基。在一个实施方式中, R^{24} 是 (C₁-C₆) 氨基烷基。在一个实施方式中, R^{24} 是 (C₁-C₆) 羟烷基。在一个实施方式中, R^{24} 是 CH₂CN。在一个实施方式中, R^{24} 是 CH₂C(O)NH₂。在一个实施方式中, R^{24} 是 (C₃-C₈) 环烷基。在一个实施方式中, R^{24} 是芳基。在一个实施方式中, R^{24} 是杂芳基。在一个实施方式中, R^{24} 是杂环基。在一个实施方式中, R^{24} 是 (C₇-C₁₂) 芳烷基。在一个实施方式中, R^{24} 是杂芳烷基。在一个实施方式中, R^{24} 是烷基-杂环烷基。 R^{24} 的每个实施方式可被可选地取代。

[0318] 在一个实施方式中, R^{21} 和 R^{22} 、 R^{22} 和 R^{23} 或 R^{23} 和 R^{24} 与它们连接的原子一起形成可选地取代的芳香族或非芳香族环、包括但不限于, 苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、噻吩基、噻唑基或 5- 或 6- 元杂环。可选地取代的芳香族或非芳香族环的其它实施方式在本文别处提供。

[0319] 在一个实施方式中, 本发明提供的是式 (II-A) 的化合物:

[0320]

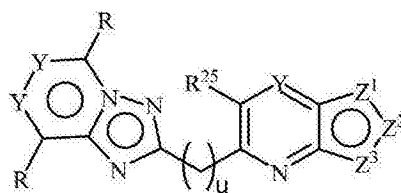


(II-A),

[0321] 或其药学可接受的盐或立体异构体, 其中 Y、R、u、R²⁵、Y¹、Y²、Y³和 Y⁴如本文别处所定义。

[0322] 在一个实施方式中, 本发明提供的是式 (II-B) 的化合物:

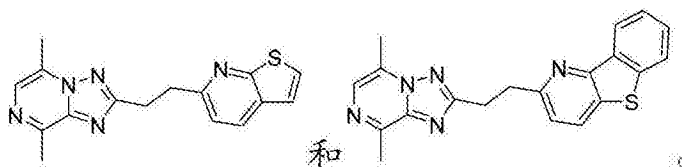
[0323]



(II-B),

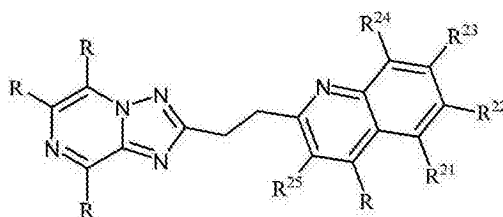
[0324] 或其药学可接受的盐或立体异构体, 其中 Y、R、u、R²⁵、Z¹、Z²和 Z³如本文别处所定义。在一个实施方式中, Z²是 CR²²和 (i) Z¹是 S 且 Z³是 CR²³或 (ii) Z¹是 CR²¹且 Z³是 S; 其中 R²¹、R²²和 R²³如本文别处所定义。在一个实施方式中, R 是 H 或 Me。在一个实施方式中, Y 是 N 或 CH。在一个实施方式中, R²¹、R²²和 R²³是 H; 或 R²²和 R²³或 R²¹和 R²², 与它们连接的碳原子形成可选地取代的苯环。特定的范例包括但不限于如下:

[0325]



[0326] 在一个实施方式中, 本发明提供了式 (III-A) 的化合物:

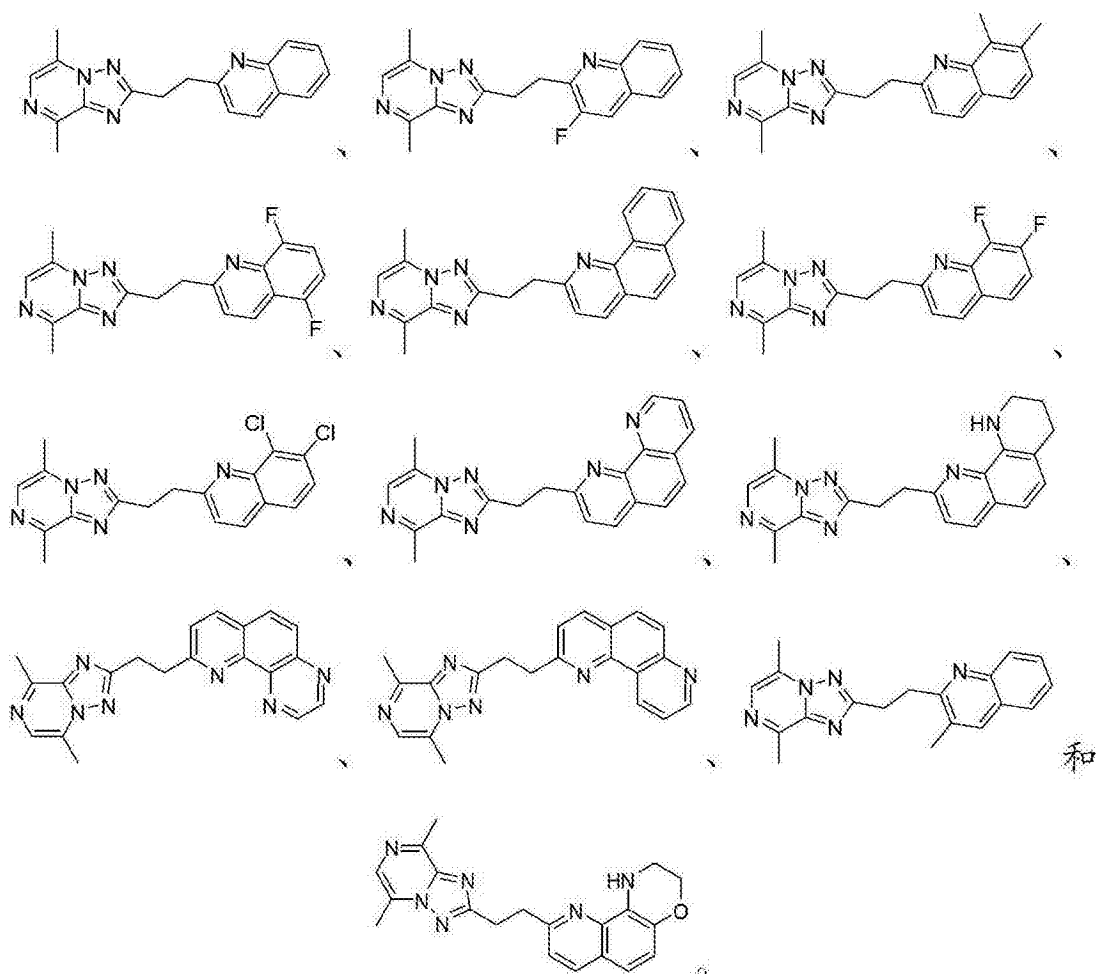
[0327]



(III-A),

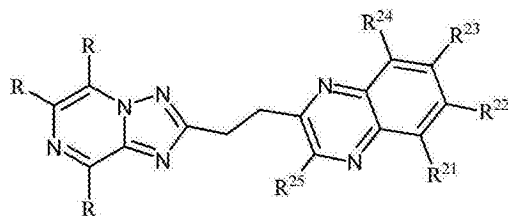
[0328] 或其药学可接受的盐或立体异构体, 其中 R、R²¹、R²²、R²³、R²⁴和 R²⁵如本文别处所定义。在一个实施方式中, R 是 H 或 Me。在一个实施方式中, R²¹、R²²、R²³、R²⁴和 R²⁵各自独立地是 H、卤素 (例如, F、Cl 或 Br)、甲基或 CF₃。在一个实施方式中, R²³和 R²⁴与它们连接的碳原子形成可选地取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、四氢吡啶基或 3, 4-二氢-2H-1, 4-噁嗪基环。特定的范例包括但不限于:

[0329]



[0330] 在一个实施方式中,本发明提供的是式 (III-B) 的化合物:

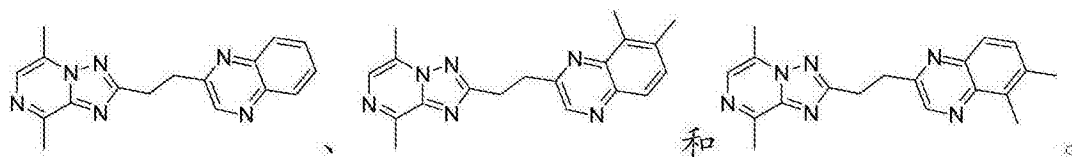
[0331]



(III-B),

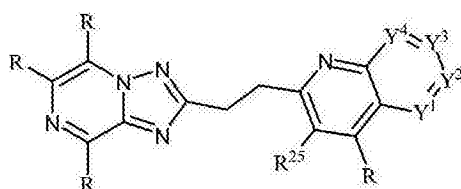
[0332] 或其药学可接受的盐或立体异构体,其中 R、R²¹、R²²、R²³、R²⁴和 R²⁵如本文别处所定义。在一个实施方式中, R 是 H 或 Me。在一个实施方式中, R²¹、R²²、R²³、R²⁴和 R²⁵各自独立地是 H、卤素 (例如, F、Cl 或 Br)、甲基或 CF₃。特定的范例包括但不限于:

[0333]



[0334] 在一个实施方式中,本发明提供的是式 (III-C) 的化合物:

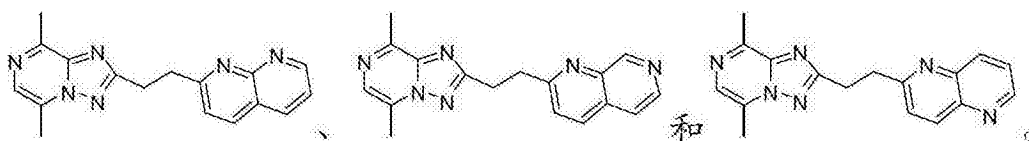
[0335]



(III-C),

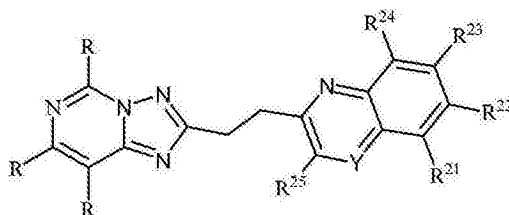
[0336] 或其药学可接受的盐或立体异构体,其中 R、Y¹、Y²、Y³、Y⁴和 R²⁵如本文别处所定义。在一个实施方式中, Y¹、Y²、Y³和 Y⁴中至少一个是 N。在一个实施方式中, Y¹、Y²、Y³和 Y⁴之一是 N 且 Y¹、Y²、Y³和 Y⁴中两外三个是本文别处定义的取代基 C。在一个实施方式中, R 是 H 或 Me。在一个实施方式中, R²¹、R²²、R²³、R²⁴和 R²⁵各自独立地是 H、卤素 (例如, F、Cl 或 Br)、甲基或 CF₃。特定的范例包括但不限于:

[0337]



[0338] 在一个实施方式中, 本发明提供的是式 (III-D) 的化合物:

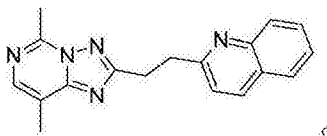
[0339]



(III-D),

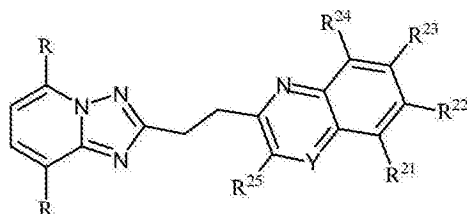
[0340] 或其药学可接受的盐或立体异构体,其中 R、Y、R²¹、R²²、R²³、R²⁴和 R²⁵如本文别处所定义。在一个实施方式中, R 是 H 或 Me。在一个实施方式中, Y 是 CH 或 N。在一个实施方式中, R²¹、R²²、R²³、R²⁴和 R²⁵各自独立地是 H、卤素 (例如, F、Cl 或 Br)、甲基或 CF₃。特定的范例包括但不限于:

[0341]



[0342] 在一个实施方式中, 本发明提供的是式 (III-E) 的化合物:

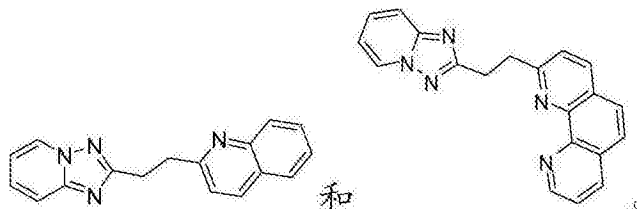
[0343]



(III-E),

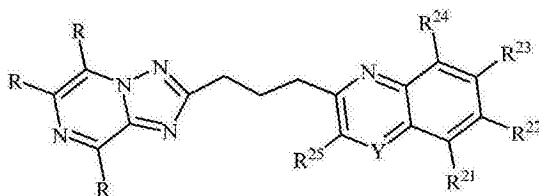
[0344] 或其药学可接受的盐或立体异构体,其中 R、Y、R²¹、R²²、R²³、R²⁴和 R²⁵如本文别处所定义。在一个实施方式中,R 是 H 或 Me。在一个实施方式中,Y 是 N 或 CH。在一个实施方式中,R²¹、R²²、R²³、R²⁴和 R²⁵各自独立地是 H、卤素(例如,F、Cl 或 Br)、甲基或 CF₃。在一个实施方式中,R²³和 R²⁴与它们连接的碳原子形成可选地取代的苯基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基环。特定的范例包括但不限于:

[0345]



[0346] 在一个实施方式中,本发明提供的是式 (III-F) 的化合物:

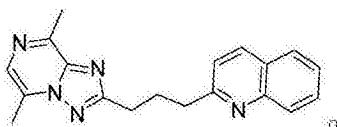
[0347]



(III-F)

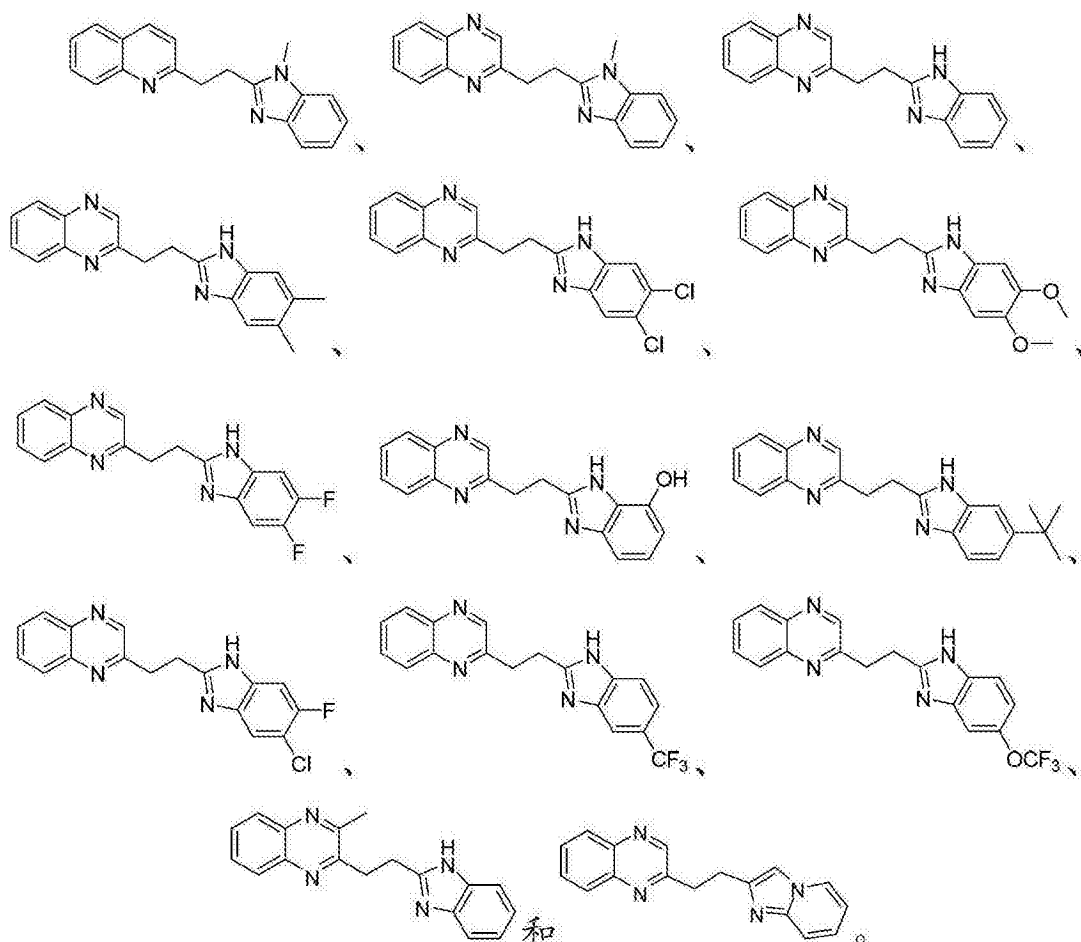
[0348] 或其药学可接受的盐或立体异构体,其中 R、Y、R²¹、R²²、R²³、R²⁴和 R²⁵如本文别处所定义。在一个实施方式中,R 是 H 或 Me。在一个实施方式中,Y 是 N 或 CH。在一个实施方式中,R²¹、R²²、R²³、R²⁴和 R²⁵各自独立地是 H、卤素(例如,F、Cl 或 Br)、甲基或 CF₃。特定的范例包括但不限于:

[0349]



[0350] 在一个实施方式中,该式 (I-B) 的化合物不是:

[0351]



[0352] D、E、L、X、Y、Z、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Z¹、Z²、Z³、Q、R、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、u、p 和 q 的任意组合包含在本文中并在此特别提供。

[0353] 应当指出如果在所示结构和对该结构所给的化学名称之间存在差异,则应当侧重所示的结构。此外,如果一种结构或结构部分的立体化学未通过如粗线或虚线等线条指出,则该结构或结构部分应解释为包含了其所有的立体异构体或其混合物。当本发明提供的化合物包含烯基或亚烯基基团时,该化合物可作为几何(即,顺式/反式)异构体的一种或几何(即,顺式/反式)异构体混合物存在。

[0354] 当结构异构体不能相互转化时,该化合物可作为单种互变异构体或互变异构体混合物存在。这可在包含了例如亚氨基、酮基或肟基团的化合物中采用质子互变异构的形式;或者在包含芳香族部分的化合物中采用所谓的价键互变异构。此外,一种化合物可以存在一种以上的异构类型。除非另行指明,本发明的结构意在包含相应的互变异构体形式。

[0355] 除非另行指明,此处的术语“化合物”指,例如,式(I)、(I-A)、(I-B)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)或(III-F)的化合物,其意在包括如下的一种或多种:化合物的游离碱或其盐、立体异构体或两种或多种立体异构体的混合物、固体形式(例如,晶体形式或无定形形式)或者两种或多种固体形式的混合物或溶剂化物(例如,水合物)。在特定的实施方式中,此处的术语“化合物”意在包括该化合物的药学可接受的形式,包括但不限于,游离碱、药学可接受的盐、立体异构体或者两种或多种立体异构体的混合物、固体形式(例如晶体形式或无定形形式)或是两种或多种固体形式的混合物、溶剂化物(例如,水合物)或共晶。在一个实施方式中,该术语“化合物”指,例如,式(I)、

(I-A)、(I-B)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E) 或 (III-F) 的化合物,其意在包括其溶剂化物(例如,水合物)。

[0356] 本发明提供的化合物可以是对映异构纯的,例如单独的对映异构体或单独的非对映异构体,或者是立体异构体混合物,例如对映体的混合物,如两种对映体的外消旋混合物;或者两种或多种非对映异构体的混合物。在部分实施方式中,本领域技术人员将认识到对于体内进行差向异构化的化合物,该化合物的 (R) 型的施用等同于 (S) 型化合物的施用,反之亦然。制备/分离单独对映异构体的常规技术包括从合适的光学纯前体合成、从手性起始原料不对称合成或者从对映异构混合物拆分(例如,通过手性层析拆分)、重结晶、分解、形成非对映异构盐或者在分离后衍生为非对映异构加合物。

[0357] 当本发明提供的化合物包含酸或碱部分时,它还可作为药学可接受的盐提供(例如,参见 Berge 等人, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; 和“Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use,” Stahl and Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002)。

[0358] 用于制备药学可接受的盐的合适的酸包括,但不限于,乙酸、2, 2- 二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、藻酸、抗坏血酸、L- 天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4- 乙酰胺基苯甲酸、硼酸、(+)- 樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)- 樟脑-10- 磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、仙客来酸、环己氨磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1, 2- 二磺酸、乙烷磺酸、2- 羟基- 乙烷磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D- 葡萄糖酸、D- 葡萄糖醛酸、L- 谷氨酸、 α - 酮戊二酸、羟基乙酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、(+)-1- 乳酸、(±)-DL- 乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、(-)-1- 苹果酸、丙二酸、(±)-DL- 扁桃酸、甲烷磺酸、萘-2- 磺酸、萘-1, 5- 二磺酸、1- 羟基-2- 萘酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、高氯酸、磷酸、L- 焦谷氨酸、糖二酸、水杨酸、4- 氨基- 水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、(+)-1- 酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、十一碳烯酸和戊酸。

[0359] 用于制备药学可接受的盐的合适的碱包括,但不限于,无机碱,例如氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钾、氢氧化锌或氢氧化钠;有机碱,例如伯、仲、叔、季、脂肪族和芳香族胺,包括 L- 精氨酸、苄乙苄胺、苄星青霉素、胆碱、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、二甲胺、二丙胺、二异丙胺、2-(二乙基氨基)- 乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、异丙胺、N- 甲基- 葡萄糖胺、海巴青霉素、1H- 咪唑、L- 赖氨酸、吗啉、4-(2- 羟基乙基)- 吗啉、甲胺、哌啶、哌嗪、丙胺、吡咯烷、1-(2- 羟基乙基)- 吡咯烷、吡啶、喹核碱、喹啉、异喹啉、仲胺、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N- 甲基-D- 葡萄糖胺、2- 氨基-2-(羟基甲基)-1, 3- 丙二醇和氨基丁三醇。

[0360] 本发明提供的化合物还可作为前药提供,前药是该化合物(例如,式 I 的化合物)的功能性衍生物,并可容易地在体内转化为亲代化合物。前药通常比较有用,这是因为在部分情况下,它们比亲代药物更易于施用。例如,它们可以通过口服施用生物相容,而亲代化合物则不能做到。前药还可在药物组合物中比亲代化合物具有更高的溶解度。前药可通过各种机制转化为亲代药物,包括酶催化过程和代谢水解。参见, Harper, Progress in Drug Research 1962, 4, 221-294; Morozowich 等人 in “Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs,” Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; “Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application,” Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; “Design of Prodrugs,” Bundgaard, Elsevier, 1985;

Wang 等人, Curr. Pharm. Design 1999, 5, 265-287; Pauletti 等人, Adv. Drug. Delivery Rev. 1997, 27, 235-256; Mizen 等人, Pharm. Biotech. 1998, 11, 345-365; Gagnault 等人, Pract. Med. Chem. 1996, 671-696; Asgharnejad in "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon 等人, Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant 等人, Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1990, 15, 143-53; Balimane and Sinko, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 183-209; Browne, Clin. Neuropharmacol. 1997, 20, 1-12; Bundgaard, Arch. Pharm. Chem. 1979, 86, 1-39; Bundgaard, Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96; Bundgaard, Adv. Drug Delivery Rev. 1992, 8, 1-38; Fleisher 等人, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130; Fleisher 等人, Methods Enzymol. 1985, 112, 360-381; Farquhar 等人, J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324-325; Freeman 等人, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 875-877; Friis and Bundgaard, Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49-59; Gangwar 等人, Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421; Nathwani and Wood, Drugs 1993, 45, 866-94; Sinhababu and Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241-273; Stella 等人, Drugs 1985, 29, 455-73; Tan 等人, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117-151; Taylor, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131-148; Valentino and Borchardt, Drug Discovery Today 1997, 2, 148-155; Wiebe and Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63-80; 以及 Waller 等人, Br. J. Clin. Pharmac. 1989, 28, 497-507。

[0361] 在一个实施方式中, 本发明提供的化合物是 PDE 酶调节剂。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物是 PDE 酶抑制剂。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物是 PDE-10 抑制剂。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物是 PDE-10A 抑制剂。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物是 PDE-10 的选择性抑制剂。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物是 PDE-10A 的选择性抑制剂。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物在针对本文别处提供的紊乱的一种或多种动物模型中具有活性。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物在针对本文别处提供 CNS 障碍的一种或多种动物模型中具有活性。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物在本领域已知的针对精神病、精神分裂症或抗精神病活性, 包括但不限于, 条件回避反应 (CAR) 测定的一种或多种动物模型中具有活性, 以及在针对精神病、精神分裂症或抗精神病活性的任意其它动物模型中具有活性。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物在针对精神病、精神分裂症或抗精神病活性, 包括但不限于, 条件回避反应 (CAR)、前脉冲抑制 (PPI)、PCP- 诱导快速移动的一种或多种动物模型中具有活性。在一个实施方式中, 在针对精神病、精神分裂症或抗精神病活性 (例如, CAR) 的体外测定 (例如, PDE-10A 抑制) 或体内模型中具有活性的化合物被进一步优化, 以改善在体外和体内测定中的效力以及药物类的特性, 例如, 溶解度和亲油性。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物可用于治疗、预防或减缓精神分裂症的一种或多种症状, 包括, 阳性、阴性和认知症状。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物对用该化合物治疗的对象引发更小的副作用, 例如体重增加。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物对用该化合物治疗的对象引发更小的副作用, 例如锥体外副作用。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物在针对肥胖、不良体重保持或增加、代谢综合症、糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、葡萄糖耐量降低或高血糖, 包括但不限于, 体内葡萄糖耐量试验 (GTT)、饮食诱导的肥胖模型、肥胖食物摄入模型的一种或多种动

物模型中具有活性,且在本领域已知或本文别处提供的任意其它动物模型中具有活性。在一个实施方式中,在针对肥胖,不良体重保持或增加、代谢综合症、糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、葡萄糖耐量降低或高血糖的体外测定(例如,PDE-10A 抑制)或体内模型中具有活性的化合物被进一步优化,以改善在体外和体内测定中的效力以及药物类的特性,例如,溶解度和亲油性。

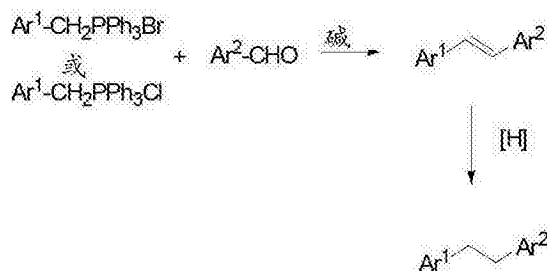
[0362] C. 合成方案

[0363] 以下的方案提供了制备本发明提供的化合物的示范性合成方法。本领域普通技术人员将能理解,可采用类似的方法制备本发明提供的化合物。换言之,本领域普通技术人员可以认识到,可对试剂、保护基团、反应条件以及反应顺序进行适当调整以制备所需的实施方式。该反应可被放大或缩小以适于所需制备的材料量。

[0364] 在一个实施方式中,式(I)的化合物可按照方案1-8并采用本领域已知的和/或可从商业来源获得的合适的起始原料制备得到。在一个实施方式中,方案1-8的起始原料可采用本领域已知的步骤和条件由已有市售的化合物制备得到。

[0365] 方案1

[0366]

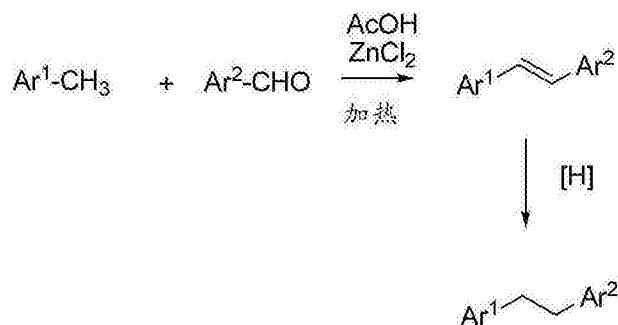


[0367] 在一个实施方式中,将与合适的卤代三苯基膦与醛或酮在碱存在下反应以得到取代的次乙基(方案1),其可进一步还原(例如,通过氢化)得到所示的取代的乙烷化合物,如方案1中所示。在一个实施方式中,Ar¹或Ar²可通过本领域已知的步骤和条件被进一步被转化为Ar¹或Ar²的其它合适的实施方式(例如,取代基的转化)。

[0368] 在一个实施方式中,合适的Ar¹-CH₃与合适醛的在酸(例如,乙酸,氯化锌,加热)存在下反应以得到取代的次乙基(方案2),其可进一步被还原(例如,通过氢化)以得到取代的乙烷化合物,如方案2所示。在一个实施方式中,Ar¹或Ar²可通过本领域已知的步骤和条件被进一步被转化为Ar¹或Ar²的其它合适的实施方式(例如,取代基的转化)。

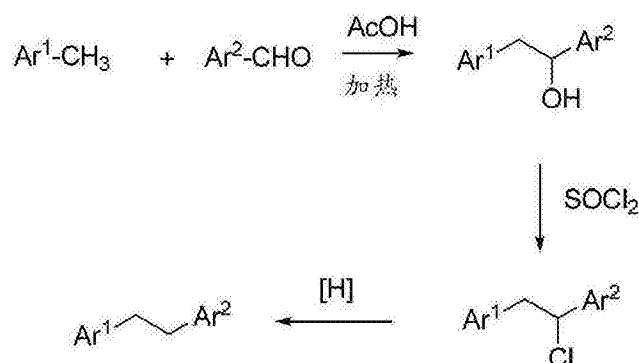
[0369] 方案2

[0370]



[0371] 方案3

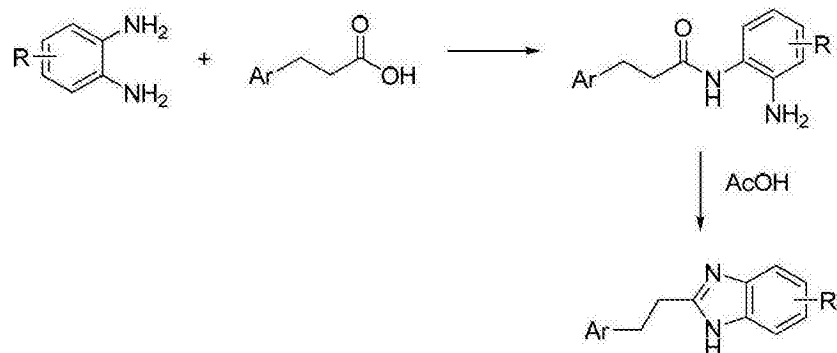
[0372]



[0373] 在另一实施方式中,合适的 $\text{Ar}^1\text{-CH}_3$ 与合适醛的在酸(例如,乙酸,加热)存在下反应以得到取代的羟基次乙基化合物(方案3),其可进转化为相应氯化物(例如,采用 SOCl_2)并被还原(例如,采用披钨碳)以得到取代的乙烷化合物,如方案3所示。在一个实施方式中, Ar^1 或 Ar^2 可通过本领域已知的步骤和条件被进一步被转化为 Ar^1 或 Ar^2 的其它合适的实施方式(例如,取代基的转化)。

[0374] 方案4

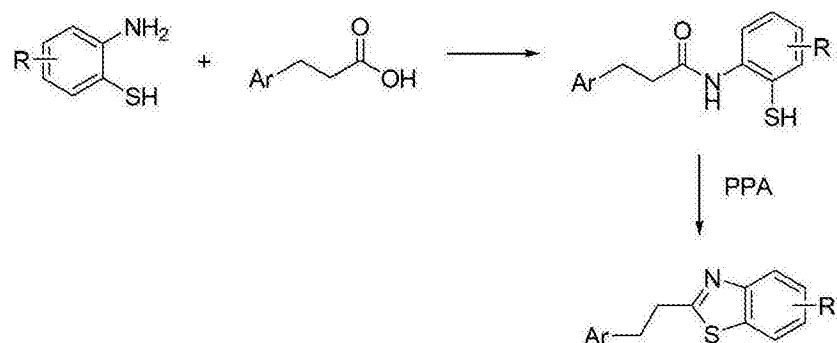
[0375]



[0376] 在一个实施方式中,合适的取代的二氨基芳基或取代的二氨基杂芳基与合适的取代的丙酸在酰胺偶联条件下反应获得相应的酰胺(方案4),其在酸性条件下(例如,乙酸)环化得到取代的乙基-咪唑化合物,如方案4所示。在一个实施方式中,该二氨基芳基或二氨基杂芳基化合物被一个或多个R(合适的取代基,其可相同或不同)所取代。在一个实施方式中,Ar或R可采用本领域已知的步骤和条件被进一步转化为Ar或R其它合适的实施方式(例如,取代基转化)。在一个实施方式中,咪唑环可被进一步烷基化得到取代的N-咪唑化合物。

[0377] 方案5

[0378]

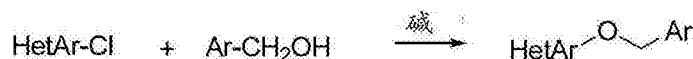


[0379] 在一个实施方式中,合适的取代的氨基硫代芳基或取代的氨基硫代杂芳基与合适

的取代的丙酸在酰胺偶联条件下反应获得相应的酰胺（方案 5），其在酸性条件下（例如，PPA）环化得到取代的乙基-噻唑化合物，如方案 5 所示。在一个实施方式中，该氨基硫代芳基或氨基硫代杂芳基化合物被一个或多个 R（合适的取代基，其可相同或不同）所取代。在一个实施方式中，Ar 或 R 可通过本领域已知的步骤和条件被进一步被转化为 Ar 或 R 的其它合适的实施方式（例如，取代基的转化）。

[0380] 方案 6

[0381]



[0382] 在一个实施方式中，合适的杂芳基氯化物与合适的取代的羟甲基化合物在碱的存在下反应获得相应杂芳基醚化合物，如方案 6 所示。在一个实施方式中，HetAr 或 Ar 可通过本领域已知的步骤和条件被进一步被转化为 HetAr 或 Ar 的其它合适的实施方式（例如，取代基的转化）。

[0383] 方案 7

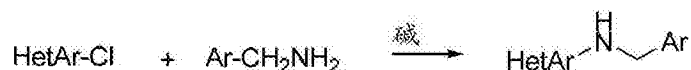
[0384]



[0385] 在一个实施方式中，合适的杂芳基氯化物与合适的取代的硫代芳基或硫代杂芳基化合物在碱的存在下反应获得相应杂芳基硫醚化合物，如方案 7 所示。在一个实施方式中，HetAr 或 Ar 可通过本领域已知的步骤和条件被进一步被转化为 HetAr 或 Ar 的其它合适的实施方式（例如，取代基的转化）。

[0386] 方案 8

[0387]



[0388] 在一个实施方式中，合适的杂芳基氯化物与合适的取代的氨基甲基化合物在碱的存在下反应获得相应氨基杂芳基化合物，如方案 8 所示。在一个实施方式中，HetAr 或 Ar 可通过本领域已知的步骤和条件被进一步被转化为 HetAr 或 Ar 的其它合适的实施方式（例如，取代基的转化）。

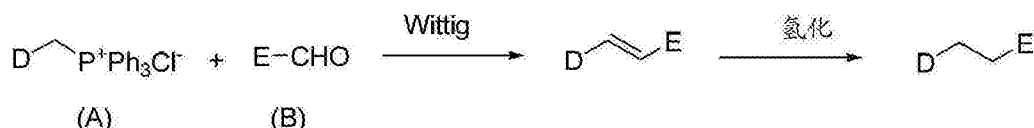
[0389] 在其它实施方式中，本发明提供的化合物可采用下文描述的通用步骤制备。在一个实施方式中，本发明提供的化合物可采用通用步骤 A 制备。在一个实施方式中，本发明提供的化合物可采用通用步骤 B 制备。在一个实施方式中，本发明提供的化合物可采用通用步骤 C 制备。在一个实施方式中，本发明提供的化合物可采用通用步骤 D 制备。在一个实施方式中，本发明提供的化合物可采用通用步骤 E 制备。在一个实施方式中，本发明提供的化合物可采用通用步骤 F 制备。在一个实施方式中，本发明提供的化合物可采用通用步骤 G 制备。在一个实施方式中，本发明提供的化合物可采用通用步骤 H 制备。在一个实施方式中，本发明提供的化合物可采用通用步骤 I 制备。在一个实施方式中，本发明提供的化合物可采用通用步骤 J 制备。在一个实施方式中，本发明提供的化合物可采用通用步骤 K 制备。在一个实施方式中，本发明提供的化合物可采用通用步骤 L 制备。在一个实施方式中，本发明提供的化合物可采用通用步骤 M 制备。在一个实施方式中，本发明提供的化合物可采用通用步骤 N 制备。在一个实施方式中，本发明提供的化合物可采用通用步骤 O 制备。在一

个实施方式中,本发明提供的化合物可采用通用步骤P制备。在一个实施方式中,本发明提供的化合物可采用通用步骤Q制备。在一个实施方式中,本发明提供的化合物可采用通用步骤R制备。在一个实施方式中,本发明提供的化合物可采用通用步骤S制备。在一个实施方式中,本发明提供的化合物可采用通用步骤T制备。在一个实施方式中,本发明提供的化合物可采用通用步骤U制备。在一个实施方式中,本发明提供的化合物可采用通用步骤V制备。在一个实施方式中,本发明提供的化合物可采用通用步骤W制备。在一个实施方式中,本发明提供的化合物可采用通用步骤X制备。在一个实施方式中,本发明提供的化合物可采用通用步骤Y制备。在一个实施方式中,本发明提供的化合物可采用通用步骤Z制备。在一个实施方式中,本发明提供的化合物可采用通用步骤AA至ZZ的任意一个或多个制备。在一个实施方式中,本发明提供的化合物可采用通用步骤制备AAA。在一个实施方式中,本发明提供的化合物可采用通用步骤制备BBB。

[0390] 在一个实施方式中,式(I-B)的化合物可按照方案9-11并采用本领域已知的和/或可从商业来源获得的合适的起始原料制备得到。在一个实施方式中,方案9-11的起始原料可采用本领域已知的步骤和条件由已有市售的化合物制备得到。示例性的步骤和条件在本文别处描述。

[0391] 方案 9

[0392]

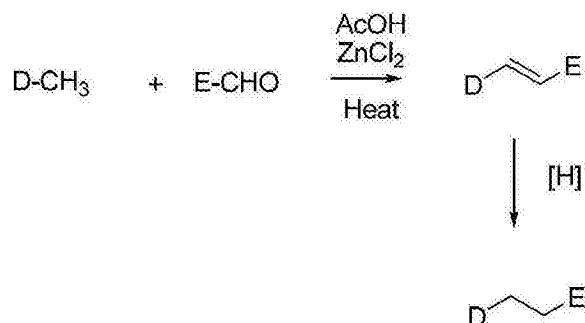


[0393] 在一个实施方式中,将与合适的卤代三苯基磷(例如,甲基三苯基-氯化磷)与合适的醛在碱存在下反应以得到取代的烯烃,其可进一步还原(例如,通过氢化)得到所示的取代的烷烃化合物,如方案9中所示。在一个实施方式中,D或E可通过本领域已知的步骤和条件被进一步被转化为D或E的其它合适的实施方式(例如,取代基的转化)。

[0394] 非 Wittig 反应的条件和起始原料也可用于制备式(I-B)的化合物。例如,在一个实施方式中,合适的D-CH₃与合适醛的在酸(例如,乙酸,氯化锌,加热)存在下反应以得到取代的烯烃,其可进一步被还原(例如,通过氢化)以得到取代的烷烃化合物,如方案10所示。在一个实施方式中,D或E可通过本领域已知的步骤和条件被进一步被转化为D或E的其它合适的实施方式(例如,取代基的转化)。

[0395] 方案 10

[0396]

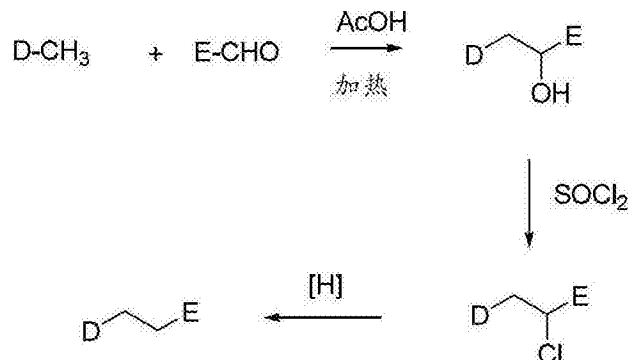


[0397] 在另一实施方式中,合适的D-CH₃与合适醛的在酸(例如,乙酸,加热)存在下反应以得到取代的羟基次乙基化合物(方案11),其可进转化为相应氯化物(例如,采用SOCl₂)

并被还原(例如,采用披钨碳)以得到取代的烷烃化合物,如方案 11 所示。在一个实施方式中, D 或 E 可通过本领域已知的步骤和条件被进一步被转化为 D 或 E 的其它合适的实施方式(例如,取代基的转化)。

[0398] 方案 11

[0399]



[0400] 在特定的实施方式中,本发明提供的化合物被制备为两种或多种立体异构体或非对映异构体的混合物。在一个实施方式中,该立体异构体或非对映异构体采用本领域技术人员已知的技术制备,该技术包括但不限于,手性柱层析和通过与合适的手性平衡离子形成盐进行手性拆分。在特定的实施方式中,本发明提供的化合物可通过一个或多个立体选择性反应制备。在部分实施方式中,本发明提供的化合物被制备为基本纯的立体异构体。

[0401] D. 使用方法

[0402] 1. PDE 酶活性的调节

[0403] 在一个实施方式中,本发明提供的是将本发明提供的化合物结合 PDE 酶,例如, PDE-10,在一个实施方式中, PDE-10A 的方法。该方法包括将 PDE 酶与本发明提供的化合物相接触。在一个实施方式中,与 PDE 酶的结合可采用体外结合测定(例如本领域已知的测定)进行评估。

[0404] 在一个实施方式中,本发明提供的是调节(例如,抑制或增加) PDE 酶,例如, PDE-10,在一个实施方式中, PDE-10A 的活性的方法。在一个实施方式中,本发明提供的是抑制 PDE 酶,例如, PDE-10,在一个实施方式中, PDE-10A 的活性的方法。在一个实施方式中,该方法包括将 PDE 酶,例如 PDE-10A,与本发明提供的化合物在体外或体内接触。在一个实施方式中,通过向对象施用治疗有效量的本发明提供的化合物或其药学可接受的盐或立体异构体以使该 PDE 酶,例如 PDE-10A 与本发明提供的化合物相接触。该对象可以是人。在一个实施方式中,该 PDE 酶是 PDE-10。在一个实施方式中,该 PDE 酶是 PDE-10A。

[0405] 在另一实施方式中,本发明提供的化合物抑制 PDE 酶,例如 PDE-10A 的活性。PDE 酶活性的抑制可通过本领域已知的测定进行测量。在部分实施方式中,与未接触本发明提供的化合物(例如,溶媒条件)的 PDE 酶活性相比, PDE 酶的活性被抑制或减少约 1%、约 5%、约 10%、约 20%、约 30%、约 40%、约 50%、约 60%、约 70%、约 80%、约 90%、约 95%、约 99% 或大于约 99%。在一个实施方式中,酶活性的抑制是剂量依赖型的。示范性的测定方法包括,但不限于,体外结合测定和体外功能测定。在一个实施方式中,该功能测定利用表达所需 PDE 酶,例如 PDE-10A 的合适细胞系。在一个实施方式中,该功能测定利用在以合适重组系统表达后纯化的 PDE 酶。在一个实施方式中, PDE 酶活性的抑制可采用荧光测定(例如,利用荧光

标记 cAMP/cGMP 底物)进行评估。在一个实施方式中,该功能测定采用了从合适生物的脑组织分离的突触小体。在一个实施方式中,该测定是在体内进行的,并涉及通过用本发明提供的化合物处理受试对象(例如,啮齿动物)。在一个实施方式中,以参考化合物或溶媒处理受试对象以作为阳性或阴性对照。在一个实施方式中,在该测定后分离脑组织并离体分析脑组织中的底物(例如, cAMP 或 cGMP) 浓度。在一个实施方式中,在该测定后分离脑微透析液并离体分析该微透析液中的底物(例如, cAMP 或 cGMP) 浓度。

[0406] 在特定的实施方式中,本发明提供了抑制对象(例如人)的 PDE 酶,例如 PDE-10A 受体活性的方法,其包括向该对象施用有效量的本发明提供的化合物。在部分实施方式中,当采用本文别处描述的测定进行测量时,该 PDE 酶的活性被抑制约 1%、约 5%、约 10%、约 20%、约 30%、约 40%、约 50%、约 60%、约 70%、约 80%、约 90%、约 95%、约 99% 或超过约 99%。

[0407] 在一个实施方式中,本发明提供了抑制 PDE 酶以增加环核苷酸底物浓度的方法。在一个实施方式中,该方法包括将细胞与本发明提供的化合物相接触。在一个实施方式中,该细胞是脑细胞,例如中型多棘神经元。在一个实施方式中,该酶的抑制发生在体外。在一个实施方式中,该酶的抑制发生在体内。因此,在特定的实施方式中,本发明提供了提高环核苷酸底物(例如, cAMP 或 cGMP) 水平的方法,其包括向对象(例如,人)施用有效量的本发明提供的化合物。

[0408] PDE 酶的抑制可通过例如进行各种体外功能测定显示,该测定采用了表达某些 PDE 酶类型(例如 PDE-10A) 的细胞类型和合适地标记的环核苷酸底物。在部分实施方式中,本发明提供的化合物以剂量依赖方式抑制 PDE 酶,其在例如本文别处所述的功能 PDE 抑制测定中的 EC_{50} 为,例如,介于约 0.1nM 和约 10 μ M、介于约 1nM 和约 1 μ M、介于约 1nM 和约 500nM 和介于约 1nM 和约 100nM。在一个实施方式中,该 EC_{50} 小于约 0.01nM、小于约 0.1nM、小于约 1nM、小于约 3nM、小于约 10nM、小于约 30nM、小于约 100nM、小于约 300nM、小于约 1000nM、小于约 3000nM 或小于约 10000nM。在一个实施方式中,该 EC_{50} 是约 0.01nM、约 0.1nM、约 1nM、约 3nM、约 10nM、约 30nM、约 100nM、约 300nM、约 1000nM、约 3000nM 或约 10000nM。

[0409] 2. 紊乱的治疗、预防和 / 或控制

[0410] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制各种紊乱(包括中枢神经系统障碍)的方法,其包括施用本发明提供的化合物或组合物。在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或缓解紊乱(例如, CNS 障碍)的一种或多种症状的方法,其包括施用本发明提供的化合物或组合物。在一个实施方式中,本发明提供的紊乱包括,但不限于,精神分裂症、精神病、认知障碍、情感障碍、抑郁症、注意力缺陷障碍和神经变性疾病。在一个实施方式中,该紊乱包括,但不限于,神经紊乱、精神分裂症、精神分裂症相关紊乱、精神分裂症谱群疾病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS 精神分裂症、情感分裂性精神障碍、精神分裂症样精神障碍、妄想痴呆、偏执型人格障碍、精神分裂样人格障碍、分裂型人格障碍、妄想性(精神)障碍、精神病、具有精神病成分的疾病、精神障碍、短时精神障碍、Alzheimer 精神病、Parkinson 精神病、分享性精神障碍、物质诱发性精神障碍(例如,可卡因、酒精、苯丙胺)、由一般医学状况引起的精神障碍、心理情感障碍、敌对情绪、谵妄、刺激性精神病、Tourette 综合症、躁狂性障碍、器官性精神病、NOS 精神病、惊厥、癫痫发作、精神激动、创伤后应激障碍、行为错乱、神经变性疾病、Huntington 病、Alzheimer 病、Parkinson

病、运动障碍、痴呆、情感障碍、双相性精神障碍、焦虑、抑郁症、严重的抑郁性障碍、单相抑郁症、抗治疗抑郁症、情绪不良、情感性精神病、季节性情感性精神病、强迫性障碍、注意力缺陷障碍 (ADD)、注意力缺陷多动障碍 (ADHD)、眩晕、疼痛、神经病性疼痛、伴敏化神经病性疼痛、炎症性疼痛、纤维肌痛、偏头痛、认知缺损、与精神分裂症相关的认知缺损、Alzheimer 病中的认知缺陷、Parkinson 病中的认知缺陷、运动失调、腿多动综合症 (RLS)、多发性硬化、睡眠障碍、物质滥用或依赖 (例如, 烟碱、可卡因)、成瘾、进食障碍、孤独症、肥胖、不良体重保持或增加、代谢综合症、糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、葡萄糖耐量降低和高血糖。在一个实施方式中, 本发明提供的紊乱是本领域已知的影响中枢神经系统的紊乱 (即, CNS 障碍)。

[0411] 在一个实施方式中, 本发明提供了在本领域已知的疾病模型中施用本发明提供的化合物的方法。在一个实施方式中, 该疾病模型是动物模型。在一个实施方式中, 本发明提供了在对人体内特定疾病的治疗效力具有预测性的动物模型中施用本发明提供的化合物的方法。该方法包括在对象中施用本发明提供的化合物。在一个实施方式中, 该方法包括向对象施用治疗有效量的本发明提供的化合物或其药学可接受的盐或立体异构体。在一个实施方式中, 该方法包括用本发明提供的化合物处理受试对象 (例如, 小鼠或大鼠)。在一个实施方式中, 该方法包括用本发明提供的化合物以及参考化合物处理受试对象 (例如, 小鼠或大鼠)。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物的体内活性是剂量依赖性的。在一个实施方式中, 不受限于特定的理论, 本发明提供的方法包括施用有效量的本发明提供的化合物来抑制对象中的 PDE-10 活性。在一个实施方式中, 不受限于特定的理论, 本发明提供的方法包括施用有效量的本发明提供的化合物来抑制对象中的 PDE-10A 活性。

[0412] 在一个实施方式中, 本发明提供的化合物在精神分裂症或精神病的一个或多个动物模型中具有活性, 例如, 条件回避反应 (CAR)、听觉门控 (例如, 苯丙胺诱导的听觉门控缺陷)、苯环利定 (PCP)- 兴奋性运动、刺激剂 - 兴奋性运动 / 活动亢进、PCP- 诱导的活动亢进和苯丙胺 - 诱导的活动亢进的动物模型。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物抑制由多巴胺释放剂 (例如苯丙胺和 / 或 NMDA 受体拮抗剂, 如苯环利定) (PCP) 引起的探索性运动活性和 / 或活动亢进。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物抑制条件回避反应。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物在声惊恐应答模型的前脉冲抑制 (PPI) 中具有活性。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物抑制自发性运动活性。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物改善受试对象的认知功能。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物改善受试对象的社会相互作用。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物改善受试对象的社会认知。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物改善受试对象的执行功能。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物引起受试对象中帕金森病副作用的减少。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物与其它治疗剂相比造成相对低水平的僵直症。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物对受试对象的神经元 (例如, 中型多棘神经元) 提供神经元保护作用。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物在 Huntington 病的纹状体喹啉酸损伤模型中具有活性。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物在精神病的地佐环平 - 诱导的活动亢进和刻板嗅闻模型中具有活性。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物抑制阿朴吗啡 - 诱导的爬行。在一个实施方式中, 本发明提供的化合物在声惊恐应答的前脉冲抑制中抑制 N- 甲基 -D- 天冬氨酸拮抗剂诱导的缺陷。在一个实施方式中, 本发明

提供的化合物改善基线感觉门控。在一个实施方式中,本发明提供的化合物提高趋近社会/回避社会测定中的社交性。在一个实施方式中,本发明提供的化合物提高社群气味认知。在一个实施方式中,本发明提供的化合物改善对新对象的认知。在一个实施方式中,本发明提供的化合物在本文别处提供的本领域已知的紊乱的疾病模型中具有活性。参见,例如, Grauer 等人, Phosphodiesterase 10A Inhibitor Activity in Preclinical Models of the Positive, Cognitive, and Negative Symptoms of Schizophrenia, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2009, 331(2), 574-90; Threlfell 等人, Inhibition of Phosphodiesterase 10A Increases the Responsiveness of Striatal Projection Neurons to Cortical Stimulation, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2009, 328(3), 785-95; Schmidt 等人, Preclinical Characterization of Selective Phosphodiesterase 10A Inhibitors: A New Therapeutic Approach to the Treatment of Schizophrenia, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2008, 325(2), 681-90。

[0413] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和/或控制各种紊乱(包括,但不限于,中枢神经系统障碍)的方法。在一个实施方式中,该方法包括向对象(例如,人)施用治疗或预防有效量的本发明提供的化合物或组合物。在一个实施方式中,该对象是人。在一个实施方式中,该对象是动物。在一个实施方式中,本发明提供的化合物在对象中具有很高的脑穿透性。在特定的实施方式中,本发明提供的化合物的有效浓度小于 10nM、小于 100nM、小于 1 μ M、小于 10 μ M、小于 100 μ M 或小于 1mM。在一个实施方式中,化合物的活性可通过本文别处描述或文献中已知的本领域认可的动物模型进行评估。

[0414] 在一个实施方式中,不希望受限于特定的理论,该治疗、预防和/或控制是通过施用本发明提供的化合物实现的,所述化合物在能预测人体内效力的动物模型中显示了体内效力。

[0415] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和/或控制与 CNS 障碍有关的紊乱、神经紊乱、精神分裂症、精神分裂症-相关紊乱、精神分裂症谱群疾病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS 精神分裂症、情感分裂性精神障碍、精神分裂症样精神障碍、妄想痴呆、偏执型人格障碍、精神分裂样人格障碍、分裂型人格障碍、妄想性(精神)障碍、精神病、具有精神病成分的疾病、精神障碍、短时精神障碍、Alzheimer 精神病、Parkinson 精神病、分享性精神障碍、物质诱发性精神障碍(例如,可卡因、酒精、苯丙胺)、由一般医学状况引起的精神障碍、心理情感障碍、敌对情绪、谵妄、刺激性精神病、Tourette 综合症、躁狂性障碍、器官性精神病、NOS 精神病、惊厥、癫痫发作、精神激动、创伤后应激障碍、行为错乱、神经变性疾病、Huntington 病、Alzheimer 病、Parkinson 病、运动障碍、痴呆、情感障碍、双相性精神障碍、焦虑、抑郁症、严重的抑郁性障碍、单相抑郁症、抗治疗抑郁症、情绪不良、情感性精神病、季节性情感性精神病、强迫性障碍、注意力缺陷障碍(ADD)、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、眩晕、疼痛、神经病性疼痛、伴敏化神经病性疼痛、炎症性疼痛、纤维肌痛、偏头痛、认知缺损、与精神分裂症相关的认知缺损、Alzheimer 病中的认知缺陷、Parkinson 病中的认知缺陷、运动失调、腿多动综合症(RLS)、多发性硬化、睡眠障碍、物质滥用或依赖(例如,烟碱、可卡因)、成瘾、进食障碍、孤独症、肥胖、不良体重保持或增加、代谢综合症、糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、葡萄糖耐量降低或高血糖的方法,其包括向对象施用有效量的本

发明提供的化合物。

[0416] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制本文别处提供的神经紊乱(例如,精神分裂症、精神病、认知缺损、抑郁症、Alzheimer 病、Parkinson 病和注意力缺陷多动障碍(ADHD)等)的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。

[0417] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制精神分裂症或精神分裂症-相关紊乱,包括,但不限于,精神分裂症谱群疾病、急性精神分裂症、慢性精神分裂症、NOS 精神分裂症、情感分裂性精神障碍、精神分裂症样精神障碍、妄想痴呆、偏执型人格障碍、精神分裂样人格障碍、分裂型人格障碍、妄想性(精神)障碍和精神病的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或缓解精神分裂症的一种或多种阳性症状的方法。在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或缓解精神分裂症的一种或多种阴性症状的方法。在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或缓解精神分裂症的一种或多种认知症状的方法。

[0418] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制具有精神病成分的疾病,包括但不限于精神障碍、短时精神障碍、Alzheimer 精神病、Parkinson 精神病、分享性精神障碍、物质诱发性精神障碍(例如,可卡因、酒精或苯丙胺)、由一般医学状况引起的精神障碍、心理情感障碍、敌对情绪、谵妄、刺激性精神病、Tourette 综合症、躁狂性障碍、器官性精神病和 NOS 精神病的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。

[0419] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制认知缺损,包括但不限于,与精神分裂症相关的认知缺损、Alzheimer 病中的认知缺陷、Parkinson 病中的认知缺陷的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。

[0420] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制情感障碍、双相性精神障碍、焦虑、抑郁症、严重的抑郁性障碍、单相抑郁症、抗治疗抑郁症、情绪不良、情感性精神病、季节性情感性精神病或强制性障碍的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。

[0421] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制注意力缺陷障碍(ADD)或注意力缺陷多动障碍(ADHD)的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。

[0422] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制神经变性疾病,包括但不限于, Huntington 病、Alzheimer 病和 Parkinson 病的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制 Huntington 病的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。

[0423] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制精神激动、创伤后应激障碍或行为错乱的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。

[0424] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制痴呆的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。

[0425] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制眩晕的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。

[0426] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制疼痛、神经病性疼痛、伴敏化神经病性疼痛、炎症性疼痛、偏头痛或纤维肌痛的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。

[0427] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制运动失调或腿多动综合症 (RLS) 的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。

[0428] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制多发性硬化、睡眠障碍、物质滥用或依赖 (例如,烟碱、可卡因)、成瘾、进食障碍或孤独症的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。

[0429] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制与认知缺损有关的紊乱,例如与 Alzheimer 病、Parkinson 病、精神分裂症和注意力缺陷多动障碍 (ADHD) 等有关的紊乱的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。例如,不受限于特定的理论,本发明提供的化合物可具有促进认知的作用,例如被动回避、新对象识别、社会认知以及注意力定势转移。此外,不受限于特定的理论,本发明提供的化合物可促进社会记忆、提高环境的获取并逆转莨菪碱诱导的缺陷。本发明提供的化合物还可在被动回避记忆测试中逆转莨菪碱诱导的缺陷。

[0430] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制精神障碍或精神病症,包括但不限于,精神分裂症、妄想性 (精神) 障碍和药物诱导的精神病的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。

[0431] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制焦虑病,包括但不限于恐慌和强迫性障碍的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。

[0432] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制运动失调,包括但不限于, Parkinson 病和 Huntington 病的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。

[0433] 在一个实施方式中,可采用本发明提供的化合物或药物组合物治疗、预防和 / 或控制的精神障碍包括,但不限于,精神分裂症,例如,妄想型、紊乱型、僵直型、未分类型和 / 或剩余型;精神分裂症样精神障碍;情感分裂性精神障碍,例如,妄想型和 / 或抑郁型;妄想性 (精神) 障碍;物质诱发性精神障碍,例如,酒精、苯丙胺、大麻、可卡因、迷幻剂、吸入剂、阿片样物质和 / 或苯环利定诱发的精神病;偏执型人格障碍;以及分裂型人格障碍。

[0434] 在一个实施方式中,可采用本发明提供的化合物或药物组合物治疗、预防和 / 或控制的运动失调包括,但不限于, Huntington 病、与多巴胺激动剂疗法有关的运动障碍、Parkinson 病、腿多动综合症和特发性震颤。

[0435] 在一个实施方式中,可采用本发明提供的化合物或药物组合物治疗、预防和 / 或控制的其它紊乱包括,但不限于,强迫性障碍、Tourette 综合症和抽动障碍。

[0436] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制焦虑障碍,包括但不限于惊恐性障碍、广场恐怖症、特异恐怖、社会恐怖、强迫性障碍、创伤后应激障碍、急性应激障碍以及泛化性焦虑症的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。

[0437] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制药物成瘾,包括但不限于,酒精、苯丙胺、可卡因和 / 或鸦片制剂成瘾的方法,其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。在一个实施方式中,本发明提供的药物成瘾表示对于药物的异常需求,且通常特征为动机性障碍如强迫摄入所需药物和产生对药物的强烈渴望。

[0438] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗、预防和 / 或控制包括注意力和 / 或认知缺陷症状的紊乱的方法,其包括施用有效量的本发明提供的化合物。在一个实施方式中,本发

明提供的注意力和 / 或认知缺陷表示为与相同的一般群落和 / 或年龄组的其它对象相比, 某特定对象在一个或多个认知方面(例如, 记忆力、智力、学习能力和 / 或逻辑能力) 的低于正常的功能。在一个实施方式中, 本发明提供的注意力和 / 或认知缺陷可表示为在一个或多个认知方面的特定子群体功能的减少, 例如, 年龄相关的认知能力下降。

[0439] 在一个实施方式中, 可采用本发明提供的化合物或药物组合物治疗、预防和 / 或控制的包括注意力和 / 或认知缺陷症状的紊乱包括, 但不限于, 痴呆, 例如, Alzheimer 病中的痴呆、多发梗塞性痴呆、酒精性痴呆、药物相关性痴呆、与颅内肿瘤有关的痴呆、与脑外伤有关的痴呆、与 Huntington 病有关的痴呆、与 Parkinson 病有关的痴呆或 AIDS 相关性痴呆; 谵妄; 健忘症; 创伤后应激障碍; 精神发育迟缓; 学习障碍, 例如, 阅读障碍、数学障碍或书面表达障碍; 注意力缺陷 / 活动亢进障碍; 以及年龄相关的认知能力下降。

[0440] 在一个实施方式中, 本发明提供了治疗、预防和 / 或控制情感障碍或情绪发作 (mood episode) 的方法, 其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。在一个实施方式中, 可采用本发明提供的化合物或药物组合物治疗、预防和 / 或控制的情感障碍或情绪发作包括, 但不限于, 轻度、中度或重度严重抑郁性发作; 躁狂性或混合性情绪发作; 轻躁狂性情绪发作; 具有非典型特征的抑郁性发作; 具有忧郁型特征的抑郁性发作; 具有紧张症特征的抑郁性发作; 产后发生的情绪发作; 中风后抑郁症; 严重的抑郁性障碍; 抗治疗抑郁症; 情绪恶劣性障碍; 轻度抑郁障碍; 月经前焦虑障碍; 精神分裂症的后精神病抑郁性障碍; 严重的抑郁性障碍叠加精神障碍如妄想性 (精神) 障碍或精神分裂症; 双相性精神障碍, 例如, I 型双相障碍、II 型双相障碍以及循环情感性 (精神) 障碍。

[0441] 在一个实施方式中, 本发明提供了治疗、预防和 / 或控制神经变性病症或神经变性疾病的方法, 其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。在一个实施方式中, 可采用本发明提供的化合物或药物组合物治疗、预防和 / 或控制的神经变性病症或神经变性疾病表示由中枢神经系统中神经元的机能障碍和 / 或死亡引起的病症或疾病。这些病症或疾病的治疗可通过施用能防止有风险神经元的机能障碍或死亡和 / 或增强受损或健康神经元以补偿有风险神经元的机能障碍或死亡引起的功能损失的药剂的加以促进。在一个实施方式中, 可采用本发明提供的化合物或药物组合物治疗、预防和 / 或控制的神经变性病症或神经变性疾病包括, 但不限于, Parkinson 病; Huntington 病; 痴呆, 例如, Alzheimer 病, 多发梗塞性痴呆, AIDS 相关痴呆以及额颞侧痴呆; 与脑外伤相关的神经变性; 与中风相关的神经变性; 与脑梗塞相关的神经变性; 低血糖 - 诱导的神经变性; 与神经毒素中毒有关的神经变性; 以及多系统萎缩。在一个实施方式中, 本发明提供的神经变性病症或神经变性疾病包括对象的纹状体中型多棘神经元的神经变性。在一个实施方式中, 该神经变性病症或神经变性疾病是 Huntington 病。

[0442] 在一个实施方式中, 本发明提供了治疗、预防和 / 或控制精神障碍、妄想性 (精神) 障碍、药物诱导的精神病、焦虑障碍、运动失调、情感障碍、神经变性病症或药物成瘾的方法, 其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。

[0443] 在一个实施方式中, 本发明提供了治疗、预防和 / 或控制神经性疾病, 包括但不限于, 痴呆、Alzheimer 病、多发梗塞性痴呆、酒精性痴呆、药物相关性痴呆、与颅内肿瘤有关的痴呆、与脑外伤有关的痴呆、与 Huntington 病有关的痴呆、与 Parkinson 病有关的痴呆、AIDS- 相关性痴呆、谵妄、健忘症、创伤后应激障碍、精神发育迟缓、学习障碍、阅读障碍、数

学障碍、书面表达障碍、注意力缺陷 - 活动亢进障碍、年龄相关的认知能力下降、轻度、中度或重度严重抑郁性发作、躁狂性或混合情绪发作、轻躁狂性情情绪发作、具有非典型特征的抑郁性发作、具有忧郁型特征的抑郁性发作、具有紧张症特征的抑郁性发作、产后发生的情绪发作、中风后抑郁症、严重的抑郁性障碍、情绪恶劣性障碍、轻度抑郁障碍、月经前焦虑障碍、精神分裂症的后精神病抑郁性障碍、严重的抑郁性障碍叠加精神障碍包括妄想性（精神）障碍或精神分裂症、双相性精神障碍、I 型双相障碍、II 型双相障碍、循环情感性（精神）障碍、Parkinson 病、Huntington 病、痴呆、Alzheimer 病、多发梗塞性痴呆、AIDS- 相关性痴呆、额颞侧痴呆、与脑外伤相关的神经变性、与中风相关的神经变性、与脑梗塞相关的神经变性、低血糖 - 诱导的神经变性、与神经毒素中毒有关的神经变性、多系统萎缩、妄想型、紊乱型、僵直型、未分类型或剩余型精神分裂症、精神分裂症样精神障碍；妄想型或抑郁型情感分裂性精神障碍、妄想性（精神）障碍、物质诱发性精神障碍、酒精、苯丙胺、大麻、可卡因、迷幻剂、吸入剂、阿片样物质或苯环利定诱导的精神病、偏执型人格障碍以及分裂型人格障碍的方法，其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。

[0444] 在一个实施方式中，本发明提供了治疗、预防和 / 或控制神经性疾病，包括但不限于，精神障碍、妄想性（精神）障碍、药物诱导的精神病、焦虑障碍、运动失调、情感障碍、神经变性病症以及药物成瘾的方法，其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。

[0445] 在一个实施方式中，本发明提供了治疗、预防和 / 或控制物质滥用的方法，其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。例如，不希望受限于特定的理论，本发明提供的化合物可改变大鼠中的甲基苯丙胺的自我给药，因此本发明提供的化合物可改善对成瘾药物的渴求。

[0446] 在一个实施方式中，本发明提供了采用本发明提供的化合物作为精神刺激物的方法，其不具有其它类别精神刺激物伴随的滥用倾向。

[0447] 在一个实施方式中，本发明提供了治疗、预防和 / 或控制运动失调，例如 Parkinson 病、L- 多巴诱导的运动障碍、剂量峰值异动症、腿多动综合症 (RLS) 和 Huntington 病的方法，其包括向对象施用有效量的本发明提供的化合物。

[0448] 在部分实施方式中，本发明提供的化合物在至少一种模型中具有活性，该模型可用于测量化合物的活性并预估其治疗 CNS 障碍中的效力。例如，本发明提供的化合物在至少一种精神分裂症模型（例如，条件回避反应、苯丙胺 - 诱导的听觉门控缺陷、苯环利定 - 兴奋性运动或活动亢进和苯丙胺 - 诱导的活动亢进模型）中具有活性。当本发明的化合物相对于溶媒处理动物诱导了动物（例如，小鼠）的具有统计显著性的所需响应时，该化合物具有活性。

[0449] 在其他实施方式中，本发明提供了产生本文别处所述的治疗效果的方法。该方法包括向对象（例如，哺乳动物）施用治疗有效量的本发明提供的化合物或组合物。具体的治疗效果可通过本领域已知和此处描述的任意模型系统（例如那些涉及疾病的动物模型的系统）进行测量。

[0450] 在部分实施方式中，本发明提供的神经紊乱是：抑郁症（例如，严重的抑郁性障碍、双相性精神障碍、单相障碍、抗治疗抑郁症、情绪不良和季节性情感性精神病）；认知缺陷；纤维肌痛；疼痛（例如，神经病性疼痛）；睡眠相关的障碍（例如，睡眠呼吸暂停、失眠症、发作性睡眠、猝倒）包括由精神病症形成的睡眠障碍；慢性疲劳综合症；注意力缺陷障

碍(ADD);注意力缺陷多动障碍(ADHD);腿多动综合症;精神分裂症;焦虑(例如,泛化性焦虑症、社会焦虑症、惊恐性障碍);强迫性神经失调;创伤后应激障碍;季节性情感性精神病(SAD);月经前张力障碍;绝经后血管舒缩综合症(例如,热潮红、盗汗);神经变性疾病(例如,Parkinson病、Alzheimer病肌萎缩性(脊髓)侧索硬化);躁狂状态;情绪恶劣性障碍;循环情感性(精神)障碍;肥胖;且物质滥用或依赖(例如,可卡因成瘾、烟碱成瘾)。在另一实施方式中,本发明提供的化合物可用于治疗、预防和/或控制两种或多种并存的病症/紊乱,例如精神病和抑郁症。

[0451] 神经紊乱还包括脑功能障碍,包括但不限于,老年性痴呆、Alzheimer型痴呆、认知、记忆丧失、记忆缺失/健忘综合症、注意力下降、言语障碍、孤独症和运动机能亢进综合症。

[0452] 神经性疼痛包括但不限于疱疹后(或带状疱疹后)神经痛、反射交感性营养不良/灼痛或神经外伤、幻肢痛;腕管综合症和外周神经病变(例如糖尿病神经病变或由长期使用酒精引起的神经病变)。

[0453] 可采用本发明提供的方法、化合物和/或组合物治疗、预防和/或控制的其它示范性疾病和病症包括,但不限于:肥胖、超重、代谢综合症、糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、葡萄糖耐量降低和高血糖。

[0454] 在一个实施方式中,该神经紊乱是白天睡眠过度。在另一实施方式中,该神经紊乱是认知缺损。在另一实施方式中,该神经紊乱是情感障碍。在另一实施方式中,该神经紊乱是运动失调。在另一实施方式中,该神经紊乱是精神分裂症。在另一实施方式中,该神经紊乱是注意力障碍。在另一实施方式中,该神经紊乱是焦虑障碍。在另一实施方式中,该神经紊乱是癫痫发作。在另一实施方式中,该神经紊乱是精神病。在另一实施方式中,该神经紊乱是眩晕。在另一实施方式中,该神经紊乱是疼痛。在另一实施方式中,该神经紊乱是神经病性疼痛。在另一实施方式中,该神经病性疼痛是糖尿病性神经病。

[0455] 在一个实施方式中,该神经紊乱是神经变性疾病。在一个实施方式中,该神经变性疾病是Parkinson病。在另一实施方式中,该神经变性病症是Alzheimer病。

[0456] 在一个实施方式中,本发明提供的化合物治疗、预防和/或控制中枢神经障碍,但不引起对所述化合物的成瘾。

[0457] 任意合适的施用途径均可用于向患者提供活性成分的治疗或预防有效剂量。例如,可采用口服、粘膜(例如,鼻部、舌下、口腔、直肠、阴道)、肠胃外(例如,静脉内、肌肉内)、透皮或经皮途径。示范性的施用途径包括口服、透皮或粘膜。用于该种途径的合适剂型包括,但不限于,透皮贴剂、眼科溶液、喷雾剂和气雾剂。透皮组合物还可采用乳剂、涂剂和/或乳液的形式,其可包含在合适的粘合剂中以应用在皮肤上或者可包含在本领域常规用于该目的的基质或贮库类型的透皮贴剂中。示范性的透皮剂型包括“贮库型”或“基质型”药膏,其可应用于皮肤并附着一定的时间以允许预期的活性成分数量的穿透。在需要时可用新鲜贴剂替换该贴剂,从而向患者恒定施用活性成分。

[0458] 向患者施用以治疗、预防和/或控制此处所述的病症的量将取决于多种因素,包括,所用的特定化合物或其酯、盐或酰胺的活性、施用途径、施用时间、所用的特定化合物的排出或代谢、治疗周期、与所用的特定化合物联用的其它药物、化合物和/或物质,待治疗患者的年龄、性别、体重、状态、一般健康和先前的医疗史以及医疗领域公知的类似因素。

[0459] 具有本领域普通技术的医师或兽医可容易地确定并开出所需的有效期量。例如,该医师或兽医可开始给用低于实现所需治疗效果的所需水平的化合物剂量,并逐渐提高该剂量直至所需的效果被实现。

[0460] 一般而言,本发明提供的化合物的合适的每日剂量将是产生治疗或预防效果的最低剂量下化合物的量。该种有效剂量通常取决于上述因素。该剂量可配制为单一或多种单位剂量剂型。在一个实施方式中,该化合物每天以单一或多次剂量给用。

[0461] 在部分实施方式中,此处披露的化合物可与一种或多种第二活性剂联用以治疗、预防和/或控制此处所述的病症。

[0462] 在特定的实施方式中,该第二活性剂是抗精神病药。在特定的实施方式中,该第二活性剂是抗精神病药。在特定的实施方式中,该第二活性剂是能用于治疗 Alzheimer 病的药物。在特定的实施方式中,该第二活性剂是胆碱酯酶抑制剂。在特定的实施方式中,该第二活性剂是抗抑郁剂,包括,但不限于, SNRI、SSRI、TCA 或 MAOI。

[0463] 在特定的实施方式中,该第二活性剂是鲁拉西酮、奥氮平、利哌利酮、阿立哌唑、氨磺必利、阿莫沙平、布南色林、氯氮平、氯噻平、伊潘立酮、莫沙帕明、帕潘立酮、喹硫平、瑞莫必利、舍吡啶、舒必利、齐拉西酮、佐替平、pimavanserin、洛沙平、多奈哌齐、利凡斯的明、美金刚、加兰他敏、他克林、苯丙胺、哌醋甲酯、阿托西汀、莫达非尼、舍曲林、氟西汀、度洛西汀、文拉法辛、苯乙肼、司来吉兰、丙咪嗪、地昔帕明、氯米帕明或 L-DOPA。

[0464] 3. 药物组合物和剂型

[0465] 药物组合物可用于制备个体、单独单位剂型。本发明提供的药物组合物和剂型包含了本发明提供的化合物,或其药学可接受的盐、立体异构体、溶剂化物、笼形化物或前药。药物组合物或剂型可进一步包含一种或多种赋形剂。

[0466] 本发明提供的药物组合物或剂型还可包括一种或多种附加活性剂。任选的第二或附加活性成分的范例也在本文进行了描述。

[0467] 本发明提供的单一单位剂型适用于通过口服、粘膜(例如,鼻部、舌下、阴道、口腔或直肠)、肠胃外(例如,皮下、静脉内、弹丸注射、肌肉内或动脉内)、局部(例如,眼部滴剂或其它眼药)、透皮或经皮向患者给药。剂型的非限制性范例包括但不限于:片剂;囊片;胶囊(如软凝胶胶囊);扁囊剂;锭剂;糖锭;分散剂;栓剂;粉末;气溶胶(例如,鼻腔喷雾剂或吸入器);凝胶;适于向患者进行口服或黏膜施用的液体剂型,包括悬浮剂(例如,水或非水液体悬浮剂,水包油型乳剂,或油包水型乳剂),溶液和酞剂;适于肠胃外施用至患者的液体剂型;适于局部施用的滴眼液或其他眼科制剂;以及可以复原为可通过肠胃外施用至患者的液体剂型的无菌固体(例如,结晶或非晶质固体)。

[0468] 剂型的组成、形状和类型通常取决于其用途。例如,用于短期治疗一种疾病的剂型可比用于长期治疗同种疾病的剂型包含了更大量的一种或多种活性成分。类似地,一种肠胃外剂型可比用于治疗同种疾病的口服剂型包含更少量的一种或多种其所包含的活性成分。特定剂型的各种使用方式彼此不同,并对本领域的技术人员而言是显而易见的。例如,参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)。

[0469] 典型的药物组合物和剂型包含一种或多种赋形剂。适用的赋形剂已为制药领域技术人员所公知,且不限于本发明提供的适用赋形剂的范例。一种特定赋形剂是否适合用于

药物组合物或剂型取决于本领域公知的多种因素,其包括但不限于,该剂型向患者施用的途径。例如,如片剂等口服剂型可包含不适用于肠胃外剂型的赋形剂。特定赋形剂的适用性还取决于剂型中的特定活性成分。例如,某些活性成分可通过如乳糖等赋形剂或在暴露至水中时加速分解。包含伯胺或仲胺的活性成分特别容易产生该种加速分解。因此,本发明提供了可包含极少量乳糖或其它单或双糖的药物组合物和剂型。此处所用的术语“无乳糖”指当存在乳糖时其数量不足以提高活性成分的降解速率。

[0470] 无乳糖组合物可包含本领域公知的以及如在美国药典 (USP) 25-NF20 (2002) 中列举的赋形剂。一般而言,无乳糖组合物包含药学相容且药学可接受量的活性成分、结合剂/填充剂以及润滑剂。在一个实施方式中,无乳糖剂型包含活性成分、微晶纤维素、预胶化淀粉以及硬脂酸镁。

[0471] 由于水可以促进一些化合物的降解,此处还提供了包含活性成分的无水药物组合物和剂型。例如,水的添加(例如,5%)是制药领域广泛采用的一种模拟长期贮存以测定如保质期或制剂长期稳定性等特性的方法。例如,参见 Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80。实际上,水和热可加速一些化合物的分解。因此,水的作用对制剂可能具有非常重要的影响,因为在制剂的生产、处理、包装、贮存、运输以及使用中常遇到水分和/或湿气。

[0472] 无水药物组合物和剂型可采用无水或低含水量的成分并在低水分或低湿度条件下制备。包含了乳糖和至少一种具有伯胺或仲胺的活性成分的药物组合物和剂型在生产、包装和/或贮存过程中可能遇到水分和/或湿气时优选无水。

[0473] 无水药物组合物的制备和贮存应当保持其无水性质。相应的,在一个实施方式中,无水组合物使用本领域已知的防水材料进行包装从而可包含在适当的制剂试剂盒中。适当包装的范例包括,但不限于,密封箔、塑胶、单位剂量容器(例如,小药水瓶)、泡罩包装以及条状包装。

[0474] 此外提供了包含一种或多种能降低活性成分分解速率的化合物的药物组合物和剂型。该种在此成为“稳定剂”的化合物包括,但不限于,如抗坏血酸等抗氧化剂、pH 缓冲液或盐缓冲液。

[0475] 与赋形剂的数量和类型相似,一种剂型中活性成分的数量和特定类型可取决于多种因素,例如,但不限于,它向患者给用的途径。

[0476] 在另一实施方式中,剂型包含第二活性剂。第二活性剂的具体量将取决于所用的第二活性剂、被治疗或控制的疾病或病症以及本发明提供的化合物和任意可选地同时施用给患者的额外的活性剂的量。

[0477] (a) 口服剂型

[0478] 可进行口服给药的药物组合物可作为分散剂型提供,例如,但不限于,片剂(例如,咀嚼片)、囊片、胶囊和液体(例如,果露糖浆)。该种剂型包含了预定量的活性成分,并可通过本领域技术人员公知的方法制备。一般可参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA (2005)。

[0479] 本发明提供的口服剂型可通过将活性成分与至少一种赋形剂参照传统药物配制技术充分混合进行制备。赋形剂可根据待施用的制剂形式采取多种形式。例如,适用于口服液体或气雾剂剂型的赋形剂包括,但不限于,水、乙二醇、油、醇、增味剂以及着色剂。适用

于固体口服剂型的赋形剂(例如,粉末、片剂、胶囊和囊片)的范例包括,但不限于,淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、结合剂以及崩解剂。

[0480] 在一个实施方式中,口服剂型是片剂或胶囊,其采用固体赋形剂。在另一实施方式中,片剂可通过标准的水性或非水性技术进行涂层。该种剂型可通过任何制药方法进行制备。一般而言,药物组合物和剂型可通过将活性成分与液体载体、细颗粒固体载体或两种载体均匀充分混合后根据需要将产物定形得到制备。

[0481] 例如,片剂可通过压制或成型进行制备。压制片可通过将活性成分以粉末或颗粒等自由流动形式(根据需要与赋形剂混合)在合适的机器中压制进行制备。成型片可通过将惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物在合适的机器中成型进行制备。

[0482] 可用于本发明提供的口服剂型的赋形剂的范例包括,但不限于,结合剂、填充剂、崩解剂和润滑剂。适用于药物组合物和剂型的结合剂包括,但不限于,玉米淀粉、马铃薯淀粉或其它淀粉、凝胶、阿拉伯树胶等天然和合成树胶、藻酸钠、海藻酸、其它藻酸盐、粉状黄芪胶、瓜儿胶、纤维素及其衍生物(例如,乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素(例如, 2208, 2906, 2910),细晶纤维素及其混合物。

[0483] 适用的微晶纤维素包括,但不限于,商品名为 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105 (可从 FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA 购得)的材料及其混合物。一种特定结合剂为商品名为 AVICEL RC-581 的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物。适用的无水或低水分赋形剂或添加剂包括 AVICEL-PH-103TM和淀粉 1500LM。

[0484] 适用于此处披露的药物组合物和剂型的填充剂的范例包括,但不限于,滑石、碳酸钙(例如,颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉末状纤维素、葡聚糖、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉及其混合物。该药物组合物的结合剂或填充剂通常占该药物组合物或剂型的重量百分比的约 50 至约 99。

[0485] 该组合物中采用了崩解剂以提供在水环境中崩解的片剂。含有过多崩解剂的片剂可能在贮存时崩解,而包含过少崩解剂的片剂在目标条件下不能以目标速率崩解。因此,固体口服剂型中应采用既不过多也不多少的足量崩解剂以利于改变活性成分的释放。崩解剂的数量取决于制剂的类型且本领域的普通技术人员可简单确定。在一个实施方式中,药物组合物包含质量百分比为从约 0.5 至约 15 的崩解剂或质量百分比为从约 1 至约 5 的崩解剂。

[0486] 可用于药物组合物和剂型的崩解剂包括,但不限于,琼脂、海藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、波拉克林钾、羟乙酸淀粉钠、马铃薯或木薯淀粉、其它淀粉、预胶化淀粉、其它淀粉、粘土、其它褐藻胶、其它纤维素、树胶及其混合物。

[0487] 可用于药物组合物和剂型的润滑剂包括,但不限于,硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻矿物油、丙三醇、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其它乙二醇、硬脂酸、十二醇硫酸钠、滑石、氢化植物油(例如,花生油、棉花籽油、葵花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油以及大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂及其混合物。附加润滑剂包括,例如, sylloid 硅胶(AEROSIL200, 由 Baltimore, MD 的 W. R. Grace Co. 生产)、合成二氧化硅的凝结气雾剂(由 Piano, TX 的 Degussa Co. 销售)、CAB-O-SIL (由 Boston, MA 的 Cabot Co. 销售的一种焦化

二氧化硅产品)及其混合物。在使用时,润滑剂在药物组合物或剂型中的用量以少于约 1 的重量百分比。

[0488] 在一个实施方式中,该固体口服剂型包含本发明提供的化合物和任选的赋形剂如无水乳糖、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸、胶状无水二氧化硅以及凝胶。

[0489] (b) 控释剂型

[0490] 本发明提供的活性成分可通过本领域普通技术人员公知的缓释方式或给药装置进行给药。其范例包括,但不限于,披露于美国专利 3,845,770 ;3,916,899 ;3,536,809 ;3,598,123 ;以及 4,008,719,5,674,533,5,059,595,5,591,767,5,120,548,5,073,543,5,639,476,5,354,556 和 5,733,566 的内容,其内容在此引用作为参考。该剂型可通过使用如羟丙基甲基纤维素、其它聚合物、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层涂层、微颗粒、脂质体、微球体或其组合以不同比例提供所需的释放曲线从而用于提供一种或多种活性成分的缓释或控释。本领域技术人员已知的适用控释剂型(包括此处所述的剂型)可简便的选用于本发明提供的活性剂。在一个实施方式中,本发明提供了适用于口服给药的单独单位剂型,例如,但不限于,采用控释的片剂、胶囊、粒状胶囊以及囊片。

[0491] 在一个实施方式中,控释药物产品相对于非控释的对应产品改善药物疗效。在另一实施方式中,控释制剂在药物治疗中的使用以通过最小量的药物治愈或在最短的时间内控制症状为特征。控释制剂的优点包括延长药物的活性、减少用药频率以及提高患者适应性。此外,控释制剂可用于影响作用发生的时间以及其它特征,例如药物的血液水平以及从而影响副(例如,不良)作用的发生。

[0492] 在另一实施方式中,该控释制剂通过设计在最初释放能够迅速产生所需的疗效的药物(活性成分)量,然后逐渐地并且持续地释放另一药物量以在更长的时间内维持该种治疗或预防效果的水平。在一个实施方式中,为在体内维持该种药物的恒定水平,该药物可从该剂型中以一定速率释放从而能够取代被代谢或从体内排泄的药物量。活性成分的控释可受到各种条件刺激,包括,但不限于,pH、温度、酶、水或其它生理条件或化合物。

[0493] (c) 肠胃外剂型

[0494] 肠胃外剂型可通过多种途径向患者给药,其包括,但不限于,皮下、静脉内(包括弹丸注射)、肌肉内以及动脉内。在部分实施方式中,肠胃外剂型的施用可绕开患者对污染物的天然防御,因而,在这些实施方式中,肠胃外剂型是无菌的或者能在向患者施用前灭菌。肠胃外剂型的范例包括,但不限于,便于注射的溶液、便于溶解或悬浮于供注射的药学可接受载体中的干燥产品、便于注射的悬浮液以及乳状液。

[0495] 可用于提供肠胃外剂型的使用载体已为本领域技术人员公知。范例包括,但不限于,注射用水《美国药典》;水载体例如,但不限于,氯化钠注射液、林格注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液以及乳酸林格注射液;水溶性载体例如,但不限于,乙醇、聚乙二醇以及聚丙二醇;以及非水载体例如,但不限于,玉米油、棉花籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯以及苯甲酸苄酯。

[0496] 肠胃外剂型还可包含能够提高此处披露的一种或多种活性成分的溶解性的化合物。例如,环糊精及其衍生物可用于提高本发明提供的化合物的溶解度。例如,参见,美国专利 5,134,127,其内容在此引用作为参考。

[0497] (d) 局部及粘膜剂型

[0498] 本发明提供的局部和粘膜剂型包括,但不限于,喷雾剂、气雾剂、溶液、乳剂、悬浮剂、眼部滴剂或其它眼部制剂、或其它本领域技术人员已知的形式。例如,参见 Remington' s Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); 以及 Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)。适用于在口腔内治疗粘膜组织的剂型可制成漱剂或口服凝胶剂。

[0499] 可用于提供局部和粘膜剂型的使用赋形剂(例如,载体和稀释剂)以及其它原料已为制药领域技术人员所公知,并且取决于将采用给定药物组合物或剂型的特定组织。在一个实施方式中,赋形剂包括,但不限于,水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁烷基-1,3-二醇、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、矿物油及其混合物,从而形成无毒和药学可接受的溶液、乳剂或凝胶。也可向药物组合物和剂型添加保湿剂或润湿剂。附加成分的范例已为本领域公知。例如,参见, Remington' s Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990)。

[0500] 也可对药物组合物或剂型的 pH 进行调整以提高一种或多种活性成分的传递。此外,可调整溶剂载体的剂型、其离子强度或渗透压以促进传递。也可通过向药物组合物或剂型添加如硬脂酸盐等化合物改变一种或多种活性成分的亲水性或亲脂性以促进传递。在其它实施方式中,硬脂酸盐可用作制剂的脂质载体、用作乳化剂或表面活性剂以及用作传递增强或渗透增强剂。在其它实施方式中,活性成分的盐、溶剂化物、前药、笼形化合物或立体异构体也可用于进一步调整所得组合物的性质。

[0501] 4. 试剂盒

[0502] 在一个实施方式中,本发明提供的活性成分不被同时施用至患者或以相同途径施用。在另一实施方式中,本发明提供了能够简化合适量的活性成分的施用的试剂盒。

[0503] 在一个实施方式中,试剂盒包含本发明提供的化合物的剂型。试剂盒可进一步包括此处所述的一种或多种第二活性成分或其药学可接受的活性变体或衍生物或其组合。

[0504] 在其它实施方式中,试剂盒可进一步包含用于使用活性成分的装置。该种装置的范例包括,但不限于,注射器、滴灌袋、斑贴和吸入器。

[0505] 试剂盒可进一步包括用于移植的细胞或血液以及用于施用一种或多种活性成分的药学可接受的溶媒。例如,如果活性成分提供为必须被复原以进行肠胃外施用的固体形式,该试剂盒可包含合适溶媒的密封容器,该活性成分可溶解在该溶媒中以形成适于肠胃外施用的无颗粒无菌溶液。药学可接受的溶媒的范例包括,但不限于,注射用水《美国药典》;水载体例如,但不限于,氯化钠注射液、林格注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液以及乳酸林格注射液;水溶性载体例如,但不限于,乙醇、聚乙二醇以及聚丙二醇;以及非水载体例如,但不限于,玉米油、棉花籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯以及苯甲酸苄酯。

[0506] V. 实施例

[0507] 特定实施例通过以下非限制性范例得以阐述。

[0508] A. 化合物合成的通用步骤

[0509] 在下文的实施例中,除非另行指明,所有的温度以摄氏度表示,所有的份数为重量百分比。试剂可从商业供应商(例如Sigma-Aldrich®化学品公司)够买,且若非另行指明

可不经纯化直接使用。试剂也可通过本领域技术人员已知的标准文献步骤制备。溶剂可从Aldrich 够得,其于Sure-Seal®瓶中,并直接使用。除非另行指明,所有的溶剂均可通过本领域技术人员已知的标准方法纯化。

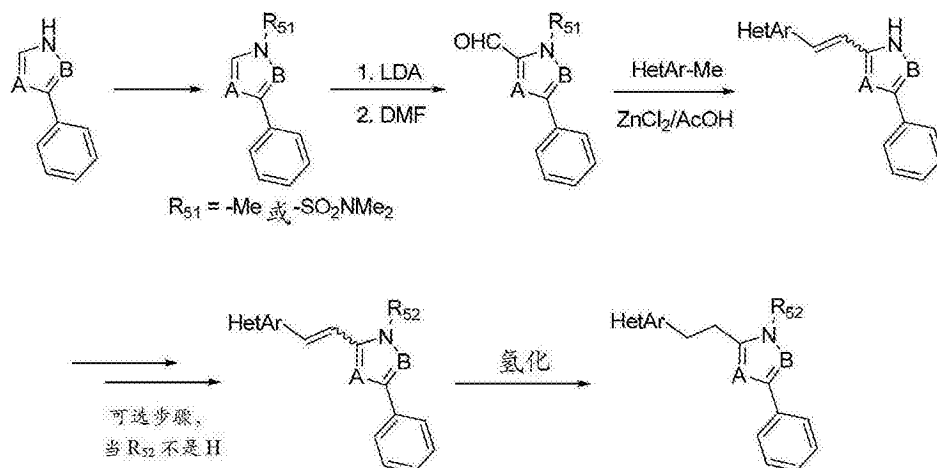
[0510] 除非另行指明,下文所述的反应通常在室温下进行。反应烧瓶配备了用于通过注射器引入底物和试剂的橡胶隔膜。分析薄层层析(TLC)在玻璃衬底的硅胶预涂布板上进行,并用合适的溶剂比例(v/v)稀释。通过TLC或液相色谱质谱(LCMS)分析反应,并通过原料的消耗来判断终点。通过UV光(254波长)或合适的TLC显像溶剂(例如通过加热活化的KMnO₄碱性水溶液)使TLC板显像。采用硅胶60或各种中压液相色谱(MPLC)系统(如Biotage®或ISCO®分离系统)进行快速柱层析(参见,例如Still等人,J.Org.Chem., 43:2923(1978))。

[0511] 下文实施例中的化合物的结构可通过如下一种或多种方法确认:磁共振质子波谱、质谱、元素微量分析和熔点。采用在特定场强下操作的NMR光谱仪测定质子核磁共振(¹H-NMR)光谱。化学位移表示为自内标(例如四甲基硅烷(TMS))低磁场的百万分之一(ppm, δ)。替代性地,¹H-NMR光谱指从如下氘化溶剂的残留质子的信号:CDCl₃=7.25ppm; DMSO-d₆=2.49ppm; C₆D₆=7.16ppm; CD₃OD=3.30ppm。峰多重性按如下表示:s,单峰;d,双峰;dd,双重的双峰;t,三重峰;dt,双重的三重峰;q,四重峰;br,宽峰;m,多重峰。偶联常数以赫兹(Hz)表示。质谱(MS)数据采用具有APCT或ESI离子化的质谱仪获得。

[0512] 在一个实施方式中,该下文所示的方案中,R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹和R⁶²各自独立地是合适的取代基;HetAr是杂芳基;且Ar、Ar¹和Ar²各自独立地是芳基或杂芳基。在针对通用步骤A的方法中,A和B各自独立地是N或CR⁶¹。在一个实施方式中,R⁶¹是H。在针对通用步骤I的方案中,X¹和X²各自独立地是N或CR⁶²。在一个实施方式中,R⁶²是H。

[0513] 1. 通用步骤A

[0514]



[0515] (a) N, N-二甲基-4-苯基-1H-咪唑-1-磺酰胺

[0516] 向含于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(20mL)的5-苯基-1H-咪唑(5g,34.7mmol)和K₂CO₃(6g,41.6mmol)的溶液在室温下逐滴添加二甲基氨磺酰氯(4.11mL,38.2mmol)。将所得的混合物室温搅拌4h,然后用水(500mL)稀释。真空过滤收集所得固体,并干燥得到所需产物(7g)。LC-MS:m/z 252(M+H⁺)。

[0517] (b) 2-甲酰基-N,N-二甲基-4-苯基-1H-咪唑-1-磺酰胺

[0518] 向含于四氢呋喃 (THF) (50mL) 的二异丙胺 (12mL, 85.3mmol) 溶液在 0° C 下逐滴添加正丁基锂 (n-BuLi) (34mL, 85.3mmol)。将反应混合物搅拌 0.5h 以形成的二异丙基酰胺锂 (LDA) 溶液。制备含于无水 THF (40mL) 的 N,N-二甲基-5-苯基-1H-咪唑-1-磺酰胺 (10.7g, 42.6mmol) 溶液并冷却至 -78° C。在 -78° C 下向该溶液逐滴添加 LDA 溶液, 将反应混合物在 -78° C 下额外搅拌 0.5h。然后快速添加无水 DMF (9.9mL, 128mmol), 并将混合物在 -60° C 至 -30° C 下搅拌 2h。在剧烈搅拌该混合物的同时, 逐滴添加 10% HCl 直至 pH 5。用 EtOAc (200mLx3) 萃取水层。用 Na₂SO₄ 干燥合并的有机层, 过滤, 并浓缩得到所需的固体产物 (12.5g)。LC-MS: m/z 280 (M+H⁺)。

[0519] (c) (E, Z)-2-(2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)喹啉

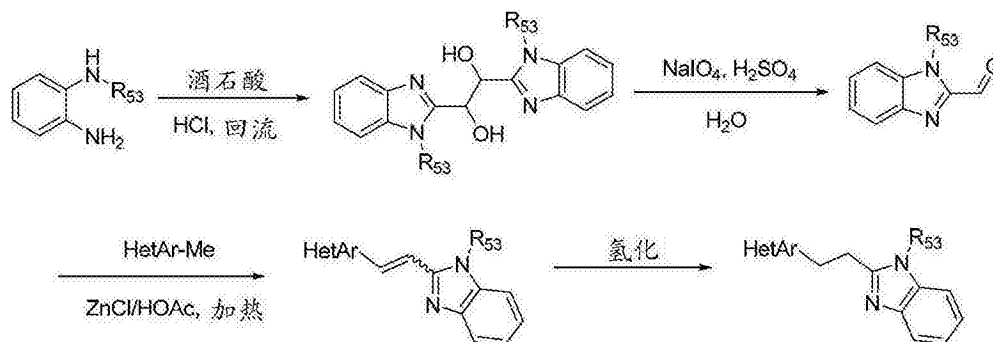
[0520] 将 2-甲酰基-N,N-二甲基-4-苯基-1H-咪唑-1-磺酰胺 (500mg, 1.79mmol)、2-甲基喹啉 (258mg, 1.79mmol) 和含于冰醋酸 (10mL) 的催化量 ZnCl₂ 的在 110° C 下搅拌 18h。将反应混合物冷却至室温, 用 Na₂CO₃ 将 pH 调节至 8, 并用 EtOAc (50mLx3) 萃取。用 Na₂SO₄ 干燥有机层, 过滤, 并浓缩。通过柱层析纯化所得的粗制产物以得到 90mg 的所需产物。LC-MS: m/z 299 (M+H⁺)。

[0521] (d) 2-(2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)喹啉

[0522] 将 (E, Z)-2-(2-(5-苯基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)喹啉 (90mg) 溶解于 MeOH (5mL)。向该混合物添加催化量的披钨碳。施加真空, 将含反应混合物的反应容器用氢气回填三次。反应完成后, 过滤该混合物, 用甲醇洗涤固体。浓缩滤出液, 通过柱层析纯化得到所需的产物 (21.6mg)。LC-MS: m/z 301 (M+H⁺)。

[0523] 2. 通用步骤 B

[0524]



[0525] (a) 1,2-双(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙烷-1,2-二醇

[0526] 将 N-甲基苯-1,2-二胺 (13.5g, 85.4mmol) 和酒石酸 (6.4g, 42.6mmol) 溶解于 4N HCl 水溶液 (100mL), 并将该溶液回流搅拌过夜。冷却至室温后, 真空过滤收集沉淀物并重溶解于水 (200mL) 中, 用 NH₄OH 水溶液将所得混合物的 pH 调节至 8。通过真空过滤收集沉淀物, 干燥得到 6.86g 所需的产物, 其可不经进一步纯化用于下一步骤。LC-MS: m/z 323 (M+H⁺)。

[0527] (b) 1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-醛

[0528] 向含于水 (150mL) 的 1,2-双(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙烷-1,2-二醇 (4.9g, 15.2mmol) 和 NaIO₄ (3.3g, 15.2mmol) 的溶液逐滴添加 3N H₂SO₄ (18mL) 水溶液。环境温度搅拌过夜后, 用 Na₂CO₃ 水溶液将混合物调节至 pH 8。真空过滤收集沉淀物, 用水和

乙醇洗涤。干燥固体得到 3.11g 所需产物。LC-MS:m/z 161 (M+H⁺)。

[0529] (c) 2-((E,Z)-2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙烯基)喹唑啉-4(3H)-酮

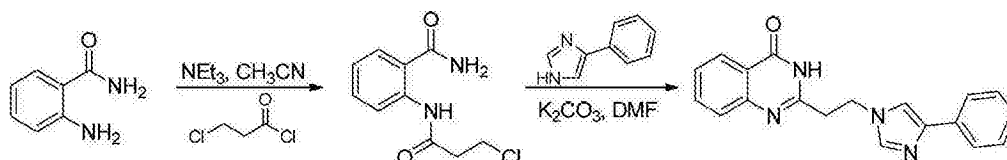
[0530] 该标题化合物可参照通用步骤 A-(c) 由 1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-醛和 2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮制备得到。LC-MS:m/z 303 (M+H⁺)。

[0531] (d) 2-(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮

[0532] 该标题化合物可参照通用步骤 A-(d) 由 2-((E,Z)-2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙烯基)喹唑啉-4(3H)-酮制备得到。LC-MS:m/z 305.1 (M+H⁺)。

[0533] 3. 通用步骤 C

[0534]



[0535] (a) 2-(3-氯丙酰胺基)苯甲酰胺

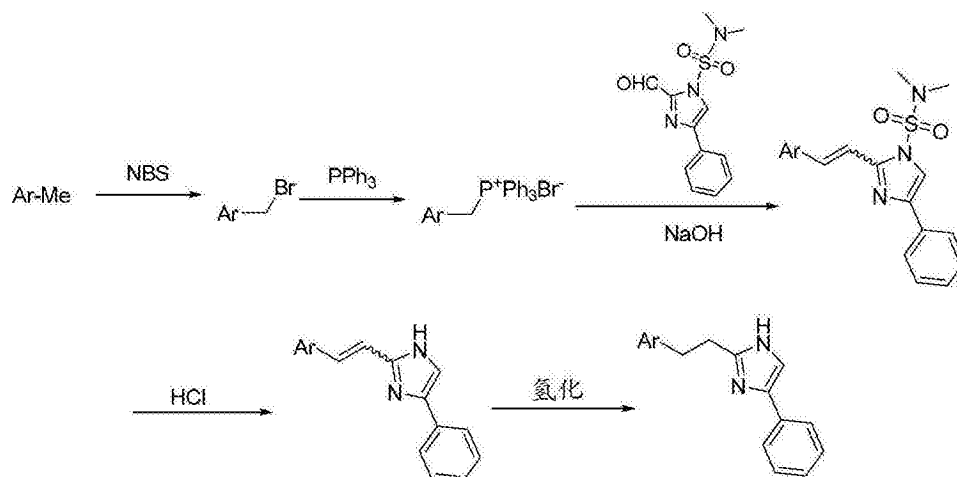
[0536] 向含于 CH₃CN(30mL) 的 2-氨基苯甲酰胺 (500mg, 3.68mmol) 和三乙胺 (NEt₃) (450mg, 4.41mmol) 的溶液在室温下逐滴添加 3-氯丙酰氯 (0.45mL, 4.41mmol)。搅拌过夜后, 浓缩反应混合物得到所需固体产物 (800mg), 其可不经进一步纯化用于下一步骤。LC-MS:m/z 227 (M+H⁺)。

[0537] (b) 2-(2-(4-苯基-1H-咪唑-1-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮

[0538] 将含于 DMF(50mL) 的 4-苯基-1H-咪唑 (500mg, 3.47mmol), 2-(3-氯丙酰胺基)苯甲酰胺 (1.17g, 5.21mmol) 和 K₂CO₃(717mg, 5.20mmol) 的溶液在 110° C 下搅拌过夜。冷却至室温后, 用水 (200mL) 稀释反应混合物, 并用 EtOAc(100mLx3) 萃取。用 Na₂SO₄ 干燥有机层, 过滤并浓缩。用洗涤所得产物 EtOAc 并过滤得到所需产物 (60mg)。LC-MS:m/z 317 (M+H⁺)。

[0539] 4. 通用步骤 D

[0540]



[0541] (a) 3-(溴甲基)异喹啉-1(2H)-酮

[0542] 向含于 CCl₄(30mL) 的 3-甲基异喹啉-1(2H)-酮 (1.7g, 10.69mmol) 和 2-(4-联苯基)-5-苯基噁唑 (120mg) 的回流溶液分批添加 N-溴琥珀酰亚胺 (1.9g, 10.7mmol)。将反应混合物搅拌回流 2h。冷却至室温后, 用 EtOAc 稀释反应混合物, 过滤并浓缩得到粗制产物, 其可不经进一步纯化用于下一步骤。LC-MS:m/z 238 (M+H⁺)。

[0543] (b) ((1-氧-1,2-二氢异喹啉-3-基)甲基)三苯基溴化磷

[0544] 将含于 1,4-二噁烷 (50mL) 的 3-(溴甲基)异喹啉-1(2H)-酮和 PPh_3 (1.8g, 6.87mmol) 的溶液回流 2h。冷却至室温后,过滤反应混合物得到所需产物 (317mg)。LC-MS:m/z 420 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0545] (c) (E, Z)-N, N-二甲基-2-(2-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙烯基)-4-苯基-1H-咪唑-1-磺酰胺

[0546] 将 2-甲酰基-N, N-二甲基-4-苯基-1H-咪唑-1-磺酰胺 (210mg, 0.753mmol) 和 ((1-氧-1,2-二氢异喹啉-3-基)甲基)三苯基溴化磷 (317mg, 0.635mmol) 溶解于 CHCl_3 (10mL)。历时 5 分钟逐滴添加氢氧化钠 (2mL, 50%w/w 含于 H_2O) 溶液,并在用 H_2O (30mL) 稀释前室温搅拌所得溶液 0.5h。用 CHCl_3 (50mLx2) 洗涤所得混合物,用 Na_2SO_4 干燥有机层,并过滤。浓缩滤出液,通过柱层析纯化得到所需的产物 (80mg)。LC-MS:m/z 421 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0547] (d) (E, Z)-3-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)异喹啉-1(2H)-酮

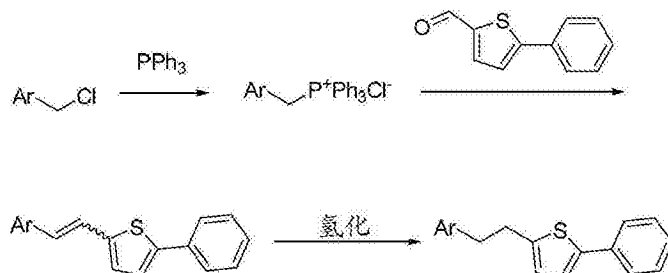
[0548] 将含于 1,4-二噁烷 (3mL) 的 (E, Z)-N, N-二甲基-2-(2-(1-氧-1,2-二氢异喹啉-3-基)乙烯基)-4-苯基-1H-咪唑-1-磺酰胺 (80mg, 0.19mmol) 和 HCl (37% 含于水中, 0.1mL) 的溶液在 90°C 下搅拌 2 小时。冷却至室温后,过滤反应混合物得到所需的产物 (40mg)。LC-MS:m/z 314 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0549] (e) 3-(2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮

[0550] 参照通用步骤 A-(d) 制备本标题化合物。LC-MS:m/z 316 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0551] 5. 通用步骤 E

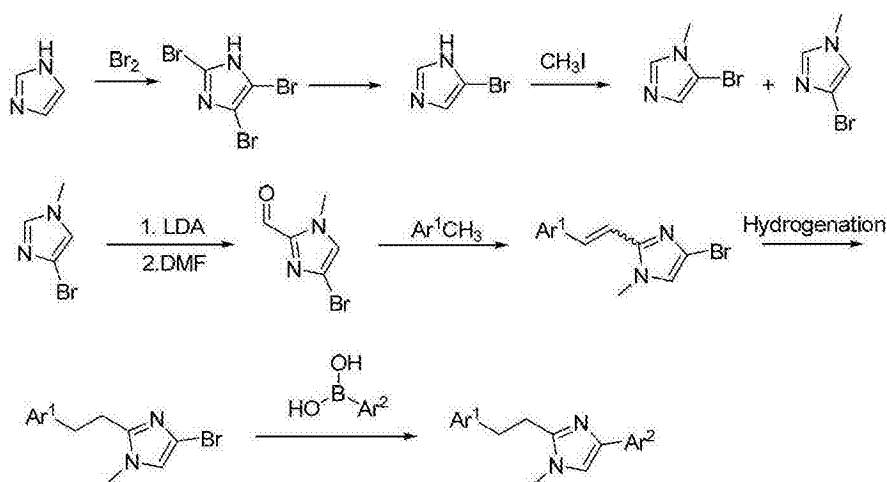
[0552]



[0553] (a) 参照通用步骤 D-(b) 制备 ((4-氧-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)三苯基氯化磷。LC-MS:m/z 421 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 (b) 参照通用步骤 D-(c) 制备 (E, Z)-2-(2-(5-苯基噻吩-2-基)乙烯基)喹唑啉-4(3H)-酮。LC-MS:m/z 331 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 (c) 参照通用步骤 D-(e) 制备 2-(2-(5-苯基噻吩-2-基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮。LC-MS:m/z 333 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0554] 6. 通用步骤 F

[0555]



[0556] (a) 2, 4, 5- 三溴 -1H- 咪唑

[0557] 向含于氯仿 (360mL) 的咪唑 (60g, 0.88mol) 溶液在室温下逐滴添加含于氯仿 (100mL) 的溴 (138g, 1mol)。然后将混合物搅拌 1 小时。去除溶剂后, 将残留物悬浮于热水中, 过滤并真空干燥得到成为白色固体的 64g 所需产物。GC-MS :304 (M^+)。

[0558] (b) 5- 溴 -1H- 咪唑

[0559] 用 20% 亚硫酸钠 (66.34g, 0.527mol) 水溶液将 2, 4, 5- 三溴 -1H- 咪唑 (32g, 0.105mol) 回流 8 小时。固体产物在冷却时沉淀并通过真空过滤收集以得到 12.5g 所需产物。LC-MS:147, 149 ($M+H^+$)。

[0560] (c) 4- 溴 -1- 甲基 -1H- 咪唑

[0561] 向冰浴中含于 THF (220mL) 的 5- 溴 -1H- 咪唑 (70g, 0.48mol) 溶液添加 25% NaOH (70mL)。然后在 7-8° C 下逐滴添加 MeI (81g, 0.57mol)。将混合物在环境温度下搅拌 5 分钟后, 减压去除该溶剂。通过分馏获得标题化合物 (15g)。GC-MS:160 (M^+)。

[0562] (d) 4- 溴 -1- 甲基 -1H- 咪唑 -2- 醛

[0563] 参照通用步骤 A-(b) 制备本标题化合物。GC-MS:188 (M^+)。

[0564] (e) 2-((E, Z)-2-(4- 溴 -1- 甲基 -1H- 咪唑 -2- 基) 乙烯基) 喹啉

[0565] 参照通用步骤 A-(c) 制备本标题化合物。LC-MS:m/z 314 ($M+H^+$)。

[0566] (f) 2-(2-(4- 溴 -1- 甲基 -1H- 咪唑 -2- 基) 乙基) 喹啉

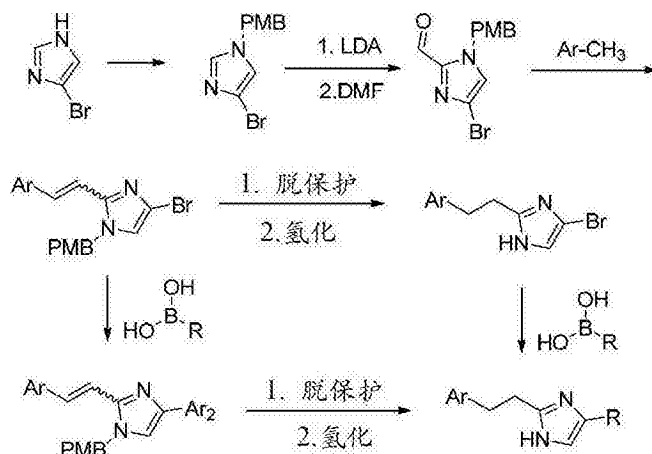
[0567] 向含于 MeOH (150mL) 和 THF (150mL) 的 2-((E, Z)-2-(4- 溴 -1- 甲基 -1H- 咪唑 -2- 基) 乙烯基) 喹啉 (8.3g, 26.4mmol) 溶液添加 1g Raney-Ni 催化剂, 并将混合物在氢气气氛下搅拌 2 小时。然后过滤催化剂, 浓缩滤出液并通过柱层析纯化得到成为固体的 3.8g 所需产物。LC-MS:m/z 316 ($M+H^+$)。

[0568] (g) 2-(2-(1- 甲基 -4-(噻吩 -3- 基) -1H- 咪唑 -2- 基) 乙基) 喹啉

[0569] 将含于 1, 4- 二噁烷 (6mL) 的 2-(2-(4- 溴 -1- 甲基 -1H- 咪唑 -2- 基) 乙基) 喹啉 (0.31g, 0.980mmol)、噻吩-3-基硼酸 (0.25g, 1.960mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (0.022g, 0.441mmol) 的悬浮液在 N_2 下室温搅拌 0.5 小时, 然后添加含于水 (1mL) 的 Na_2CO_3 (0.3105g, 2.94mmol)。将混合物回流过夜。然后将混合物冷却至室温, 并在水和乙酸乙酯 (EtOAc) 之间分配。干燥分离的有机层, 过滤并减压浓缩。通过柱层析纯化残留物得到 55.6mg 所需化合物。LC-MS:m/z 320 ($M+H^+$)。

[0570] 7. 通用步骤 G

[0571]



[0572] (a) 1-(4-甲氧基苄基)-4-溴-1H-咪唑

[0573] 向含有 DMF (100mL) 的 5- 溴 -1H- 咪唑 (10g, 68.5mmol) 和 K_2CO_3 (37.8g, 274mmol) 的悬浮液在室温下逐滴添加 1-(氯甲基)-4- 甲氧基苯 (11.8g, 75.4mmol)。将所得混合物搅拌 16 小时, 然后添加二氯甲烷 (DCM)。依次用水和盐水洗涤混合物, 干燥并浓缩得到残留物, 该残留物通过柱层析纯化得到成为固体的 12.3g 所需化合物。LC-MS: m/z 267 ($M+H^+$)。

[0574] (b) 1-(4-甲氧基苯甲基)-4-溴-1H-咪唑-2-醛

[0575] 参照通用步骤 A-(b) 制备本标题化合物。LC-MS: m/z 295 ($M+H^+$)。

[0576] (c) 2-((E, Z)-2-(1-(4-甲氧基苯基)-4-溴-1H-咪唑-2-基)乙烯基)喹啉

[0577] 参照通用步骤 A-(c) 制备本标题化合物。LC-MS: m/z 420 ($M+H^+$)。

[0578] (d) 2-((E,Z)-2-(4-溴-1H-咪唑-2-基)乙烯基)喹啉

[0579] 将含于 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (70mL) 的 2-((E, Z)-2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-4-溴-1H-咪唑-2-基)乙烯基)喹啉 (8.5g, 0.02mol) 溶液回流过夜。冷却至室温后, 用水 (200mL) 稀释反应混合物, 并用 Na_2CO_3 水溶液将 pH 调节至 8-9。过滤所得的固体, 通过柱层析纯化得到所需的产物 (4.3g)。LC-MS: m/z 300 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0580] (e) 2-(2-(4-溴-1H-咪唑-2-基)乙基)喹啉

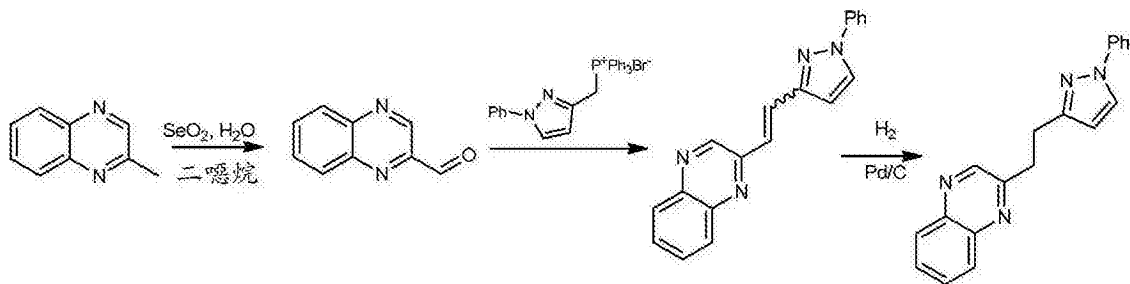
[0581] 参照通用步骤 F-(f) 制备本标题化合物。LC-MS: m/z 302 ($M+H^+$)。

[0582] (f) 2-(2-(4-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)乙基)喹啉

[0583] 参照通用步骤 F-(g) 合成本标题化合物。LC-MS: m/z 301 ($M+H^+$)。

[0584] 8. 通用步骤 H

[0585]



[0586] (a) 喹喔啉-2-醛

[0587] 向回流下的含于 1,4-二噁烷 (25mL) 的 SeO_2 (2.3g, 20.9mmol) 和水 (1mL) 的溶液添加含于 1,4-二噁烷 (4mL) 的 2-甲基喹喔啉 (2g, 13.9mmol)。回流 4 小时后, 过滤反应混

合物。浓缩滤出液,通过柱层析纯化得到 500mg 所需的产物。LC-MS:m/z 159 ($M+H^+$)。

[0588] (b) (E, Z)-2-(2-(1- 苯基 -1H- 吡唑 -3- 基) 乙烯基) 喹啉

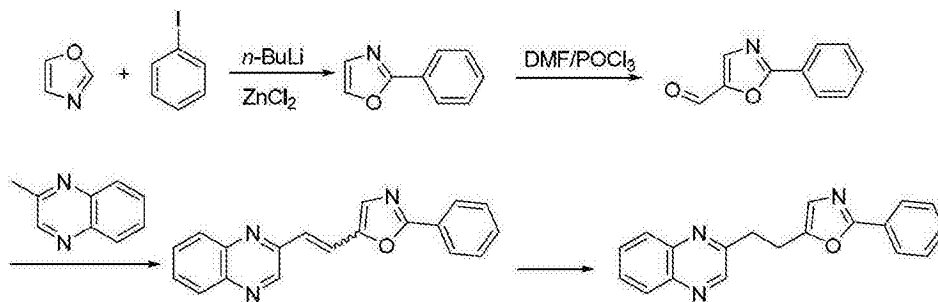
[0589] 参照通用步骤 D-(c) 合成本标题化合物。LC-MS:m/z299 ($M+H^+$)。

[0590] (c) 2-(2-(1- 苯基 -1H- 吡唑 -3- 基) 乙基) 喹啉

[0591] 参照通用步骤 A-(d) 合成本标题化合物。LC-MS:m/z301 ($M+H^+$)。

[0592] 9. 通用步骤 I

[0593]



[0594] (a) 2- 苯基噁唑

[0595] 向含于无水 THF(10mL) 的噁唑 (0.5g, 7mmol) 溶液在 -65°C 下逐滴添加 $n\text{-BuLi}$ (3.5mL, 8.8mmol)。搅拌 10 分钟后,添加无水 ZnCl_2 (2g, 14.7mmol)。使反应混合物升温至室温。然后添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.3g, 0.26mmol) 和碘苯 (2g, 9.8mmol)。将反应混合物在 60°C 下加热 1 小时。用水 (20mL) 淬灭后,用 EtOAc (20mLx3) 萃取溶液。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层并过滤。浓缩滤出液,通过柱层析纯化得到 600mg 所需的产物。LC-MS:m/z 146 ($M+H^+$)。

[0596] (b) 2- 苯基噁唑 -5- 醛

[0597] 向 50mL 装有 DMF(5mL) 的烧瓶在 0°C 下逐滴添加 POCl_3 (0.7g, 4.6mmol)。搅拌 10 分钟后,逐滴添加含于 DMF(5mL) 的 2- 苯基噁唑 (0.6g, 4.1mmol) 溶液。将反应混合物加热至 100°C , 并搅拌 48 小时。冷却至室温后,将反应混合物倒入冰水中,并用 10% NaOH 水溶液将 pH 调节至 10。用 EtOAc (20mLx3) 萃取水性混合物。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层并过滤。浓缩滤出液,通过柱层析纯化得到 240mg 所需的产物。LC-MS:m/z 174 ($M+H^+$)。

[0598] (c) (E, Z)-2- 苯基 -5-(2-(喹啉 -2- 基) 乙烯基) 噁唑

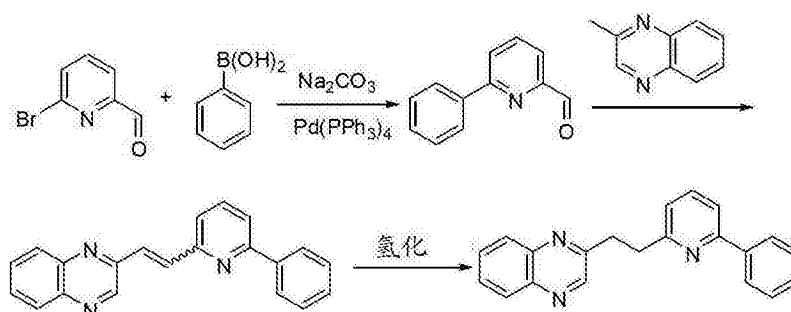
[0599] 参照通用步骤 A-(c) 制备本标题化合物。LC-MS:m/z300 ($M+H^+$)。

[0600] (d) 2- 苯基 -5-(2-(喹啉 -2- 基) 乙基) 噁唑

[0601] 参照通用步骤 A-(d) 制备本标题化合物。LC-MS:m/z302 ($M+H^+$)。

[0602] 10. 通用步骤 J

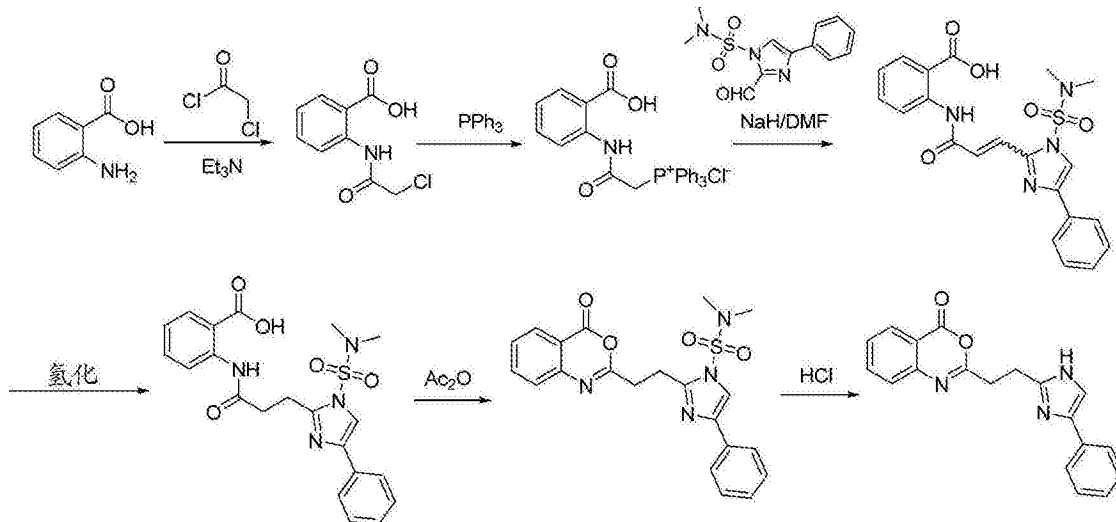
[0603]



[0604] (a) 参照通用步骤F-(g) 制备6-苯基吡啶甲醛。GC-MS:183(M⁺)。 (b) 参照通用步骤A-(c) 制备 (E,Z)-2-(2-(6-苯基吡啶-2-基) 乙烯基) 喹喔啉。LC-MS:m/z310(M+H⁺)。 (c) 参照通用步骤A-(d) 制备 2-(2-(6-苯基吡啶-2-基) 乙基) 喹喔啉。LC-MS:m/z 312(M+H⁺)。

[0605] 11. 通用步骤 K

[0606]



[0607] (a) 2-(2-氯乙酰胺基)苯甲酸

[0608] 参照通用步骤 C-(a) 合成本标题化合物。LC-MS: m/z 214 ($M+H^+$)。

[0609] (b) (2-(2-羧基苯基氨基)-2-氧乙基)三苯基氯化磷

[0610] 参照通用步骤 D-(b) 制备本标题化合物。LC-MS: m/z 440 ($M+H^+$).

[0611] (c) (E, Z)-2-(3-(1-(N, N-二甲基氨磺酰)-4-苯基-1H-咪唑-2-基)丙烯酰胺基)苯甲酸

[0612] 参照通用步骤D-(c) 制备本标题化合物。LC-MS: m/z 441 ($M+H^+$)。

[0613] (d) 2-(3-(1-(N, N-二甲基氨磺酰)-4-苯基-1H-咪唑-2-基)丙酰胺基)苯甲酸

[0614] 参照通用步骤A-(d) 制备本标题化合物。LC-MS:m/z 443 (M+H⁺)。

[0615] (e)N,N-二甲基-2-(2-(4-氧-4H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-基)乙基)-4-苯基-1H-咪唑-1-磺酰胺

[0616] 将含于 Ac_2O (10mL) 的 2-(3-(1-(N,N-二甲基氨磺酰)-4-苯基-1H-咪唑-2-基)丙酰胺基)苯甲酸 (150mg, 0.339mmol) 溶液回流搅拌 5 小时。然后将反应混合物浓缩得到白色固体 (100mg), 其可不经进一步纯化用于下一步骤。LC-MS: m/z 425 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

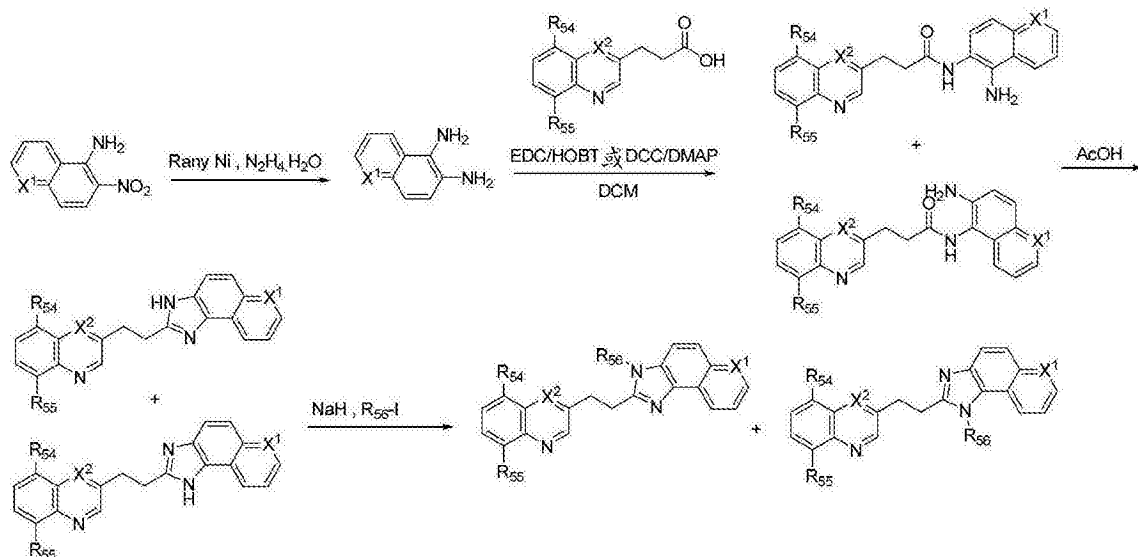
[0617] (f) 2-(2-(4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 基) 乙基)-4H- 苯并 [d] [1, 3] 噁嗪 -4- 酮

[0618] 参照通用步骤 D-(d) 制备本标题化合物。LC-MS: m/z 318 ($M+H^+$)。

[0619] 12. 通用步骤 L

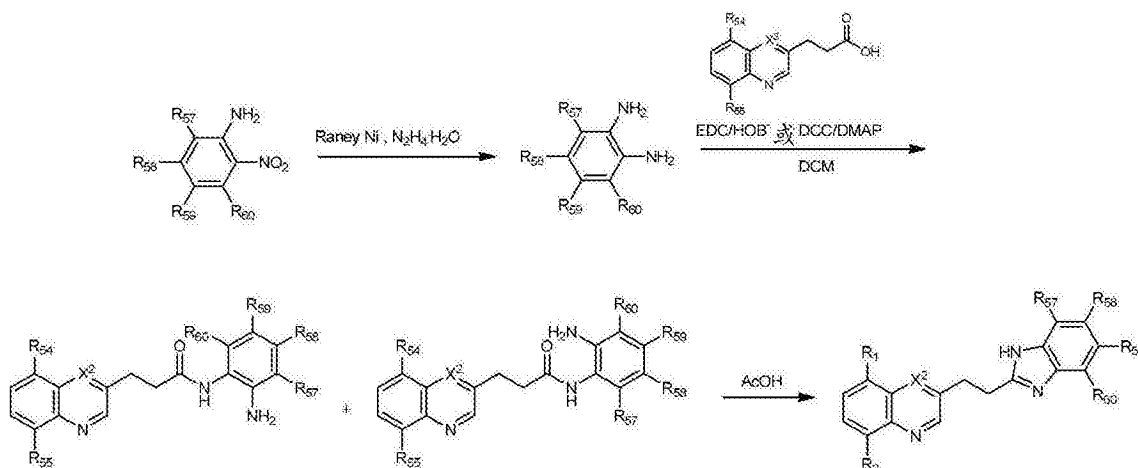
[0620] 通用步骤 L-1

[0621]



[0622] 通用步骤 L-2

[0623]



[0624] (a) 喹啉-5,6-二胺

[0625] 向含于乙醇 (20mL) 的 5-氨基-6-硝基喹啉 (500mg, 2.7mmol) 溶液室温添加水合肼 (200mg, 4mmol)。然后逐滴添加 Raney Ni, 直至反应混合物变澄清。过滤该混合物, 收集滤出液, 并浓缩得到成为绿色固体的喹啉-5,6-二胺 (430mg), 其可不经进一步纯化用于下一步骤。MS (ESI) m/z 159 ($M+H^+$)。

[0626] (b) N-(5-氨基喹啉-6-基)-3-(喹喔啉-2-基)丙酰胺和 N-(6-氨基喹啉-5-基)-3-(喹喔啉-2-基)丙酰胺

[0627] 向含于 DCM (30mL) 的 3-(喹喔啉-2-基)丙酸 (550mg, 2.7mmol) 溶液添加 HOBt (550mg, 4mmol) 和 EDCI (780mg, 4mmol)。搅拌 30 分钟后, 添加喹啉-5,6-二胺 (430mg, 2.7mmol), 并将反应物搅拌 3 小时。用水 (10mL) 洗涤该混合物, 并用 DCM (30mLx3) 萃取。用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤, 浓缩得到黄色混合物, 其可通过反相层析纯化。分离 N-(5-氨基喹啉-6-基)-3-(喹喔啉-2-基)丙酰胺 (180mg) 和 N-(6-氨基喹啉-5-基)-3-(喹喔啉-2-基)丙酰胺 (80mg)。MS (ESI) m/z 343 ($M+H^+$)。

[0628] (c) 2-(2-(喹喔啉-2-基)乙基)-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉

[0629] 将含于乙酸 (分别为 5mL 或 2mL) 的 N-(5-氨基喹啉-6-基)-3-(喹喔啉-2-基)

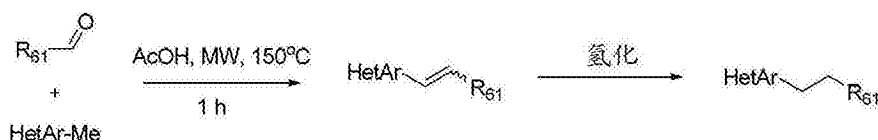
丙酰胺 (180mg, 0.5mmol) 或 N-(6-氨基喹啉-5-基)-3-(喹喔啉-2-基)丙酰胺 (80mg, 0.23mmol) 加热至 60°C, 并搅拌 2 小时。真空去除过量乙酸, 通过柱层析纯化残留物得到 2-(2-(喹喔啉-2-基)乙基)-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉 (150mg) 和 2-(2-(喹喔啉-2-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-f]喹啉 (60mg)。MS (ESI) m/z 325 ($M+H^+$)。

[0630] (d) 3-甲基-2-(2-(喹喔啉-2-基)乙基)-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉和 1-甲基-2-(2-(喹喔啉-2-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-f]喹啉

[0631] 向在冰浴中冷却的含于 DMF (分别为 3mL 或 2mL) 的 2-(2-(喹喔啉-2-基)乙基)-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉 (100mg, 0.31mmol) 或 2-(2-(喹喔啉-2-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-f]喹啉 (60mg, 0.18mmol) 溶液添加氢化钠 (分别为 12mg, 0.31mmol; 或 7mg, 0.18mmol)。搅拌 30 分钟后, 添加碘甲烷 (分别为 44mg, 0.31mmol; 或 25mg, 0.18mmol), 并将混合物在室温下搅拌 2 小时。用水淬灭该反应物, 用饱和碳酸氢钠 (10mL) 洗涤, 并用 DCM (30mLx3) 萃取。干燥合并的有机层, 浓缩得到成为游离碱的黄色固体。该游离碱可以可选地被转化为盐。例如, 将该游离碱在含于甲醇的 HCl 溶液中搅拌 30 分钟, 以得到成为浅黄色固体的 3-甲基-2-(2-(喹喔啉-2-基)乙基)-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉盐酸盐 (20mg) 或 1-甲基-2-(2-(喹喔啉-2-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-f]喹啉盐酸盐 (25mg)。

[0632] 13. 通用步骤 M

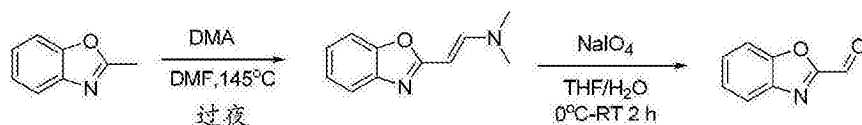
[0633]



[0634] (a) 参照通用步骤 A-(c) 制备 (E/Z)-2-(2-(苯并[d]噁唑-2-基)乙烯基)喹啉-4(3H)-酮并在微波反应器中加热。MS (ESI) m/z 290 ($M+H^+$)。 (b) 参照通用步骤 A-(d) 以甲醇/THF 作为溶剂制备 2-(2-(苯并[d]噁唑-2-基)乙基)喹啉-4(3H)-酮。MS (ESI) m/z 292 ($M+H^+$)。

[0635] 14. 醛中间体的制备:

[0636]



[0637] (a) (E)-2-(苯并[d]噁唑-2-基)-N,N-二甲基乙胺

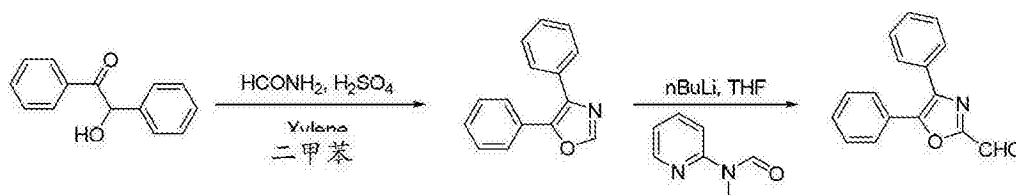
[0638] 将含于 DMF (3.2g) 的 2-甲基苯并[d]噁唑 (3g, 22.6mmol) 与二甲基乙酰胺 (3.5g, 29.3mmol) 的混合物在 N_2 下和 145°C 下搅拌过夜。然后将溶液倒入冰水中, 并用 EtOAc (100mLx2) 萃取。洗涤有机相, 干燥并浓缩。通过柱层析纯化残留物得到标题化合物 (2.2g)。MS (ESI) m/z 134 ($M+H^+$)。

[0639] (b) 苯并[d]噁唑-2-醛

[0640] 在 0°C 下向含于 THF (15mL) 的 (E)-2-(苯并[d]噁唑-2-基)-N,N-二甲基乙胺 (1g, 5.32mmol) 添加水 (15mL) 和 $NaIO_4$ (3.4g, 16mmol)。将所得混合物在 0°C 下搅拌 10 分钟, 然后在室温下搅拌 2 小时。向该溶液添加 H_2O 和 EtOAc, 然后过滤该混合物。用 EtOAc 萃取澄清溶液, 用 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤有机相。浓缩干燥有机相, 通过柱层析纯化残留物得

到标题化合物 (120mg)。MS (ESI) m/z 148 ($M+H^+$)。

[0641]



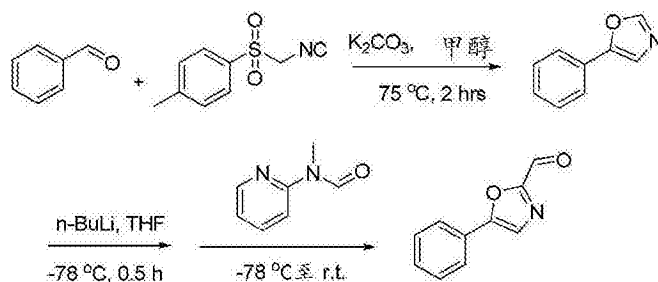
[0642] (c) 4,5-二苯基噁唑

[0643] 将安息香 (2.65g, 12.5mmol)、甲酰胺 (10mL)、二甲苯 (40mL) 和浓 H_2SO_4 (1mL) 的混合物回流 14 小时, 并以 dean-stark 捕集器去除水。冷却至室温后, 向该混合物添加水。分离有机层, 洗涤, 干燥 (用 $MgSO_4$), 然后减压蒸馏得到成为黄色固体的 4,5-二苯基噁唑 (1.93g)。

[0644] (d) 4,5-二苯基噁唑-2-醛

[0645] 将 $n-BuLi$ (361mg, 5.65mmol) 添加至搅拌和冷却 ($-78^\circ C$) 的含于干 THF 的 4,5-二苯基噁唑 (500mg, 2.26mmol) 溶液。在 $-78^\circ C$ 下继续搅拌 30 分钟, 添加 N -甲基- N -(吡啶-2-基)甲酰胺 (461mg, 3.39mmol)。将所得溶液在 $-78^\circ C$ 下搅拌小时, 然后用 H_2O 淬灭。用 $EtOAc$ (3x20mL) 萃取混合物, 干燥 ($MgSO_4$) 合并的有机萃取物并浓缩。通过柱层析纯化粗制产物以提供成为橙色油的所需产物 4,5-二苯基噁唑-2-醛 (372mg)。

[0646]



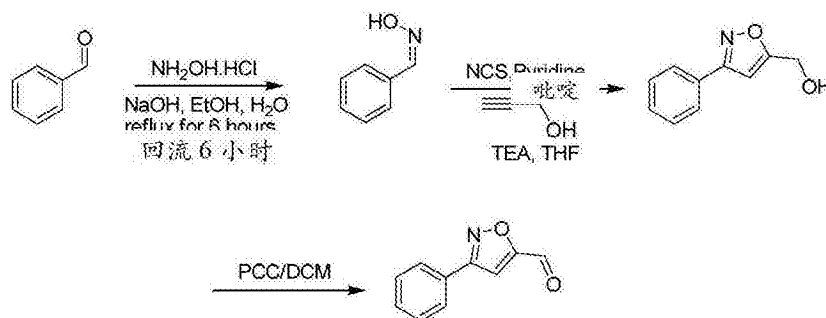
[0647] (e) 5-苯基噁唑

[0648] 将含于 60mL 甲醇的苯甲醛 (3g, 28.3mmol)、1-(异氰基甲基磺酰基)-4-甲基苯 (5.5g, 28.3mmol) 和 K_2CO_3 (5.9g, 42.5mmol) 的混合物回流 2 小时, 然后浓缩。添加 250mL $EtOAc$, 用水和盐水洗涤该混合物, 浓缩得到 5-苯基噁唑 (3.4g)。MS (ESI) m/z 145 ($M+H^+$)。

[0649] (f) 5-苯基噁唑-2-醛

[0650] 参照合成步骤 14-(d) 合成本标题化合物。MS (ESI) m/z 174 ($M+H^+$)。

[0651]



[0652] (g) (Z)-苯甲醛肟

[0653] 向搅拌中的含于乙醇 (50mL) 的苯甲醛 (3g, 28.3mmol) 溶液添加水 (30mL)、 NH_2OH 盐酸盐 (3.9g, 56.6mmol) 和氢氧化钠 (2.26g, 56.6mmol)。将该混合物加热回流 6 小时。将所得混合物冷却至室温, 并用 EtOAc 萃取, 用无水硫酸钠干燥有机层。然后真空浓缩该溶液以得到成为油状固体的标题化合物 (3.4g), 其可不经进一步纯化用于下一步骤。MS (ESI) m/z 121 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

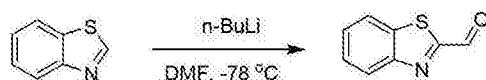
[0654] (h) (3- 苯基异噻唑 -5- 基) 甲醇

[0655] 将 (Z)- 苯甲醛肟 (3.4g, 28.2mmol) 溶解于无水 THF (50mL) 并冷却至 0°C 。添加 N- 氯琥珀酰亚胺 (5.63g, 42.3mmol) 和吡啶 (221mg, 2.8mmol), 并将该混合物室温搅拌 1 小时。添加丙 -2- 炔 -1- 醇 (1.89g, 33.4mmol) 和 NEt_3 (286mg, 2.8mmol), 并将混合物回流加热 2 小时。冷却反应物并用水淬灭, 用 EtOAc 萃取并用无水硫酸钠干燥。真空浓缩该溶液以得到粗制产物, 其通过柱层析纯化得到成为白色固体的 (3- 苯基异噻唑 -5- 基) 甲醇 (1.8g)。

[0656] (i) 3- 苯基异噻唑 -5- 醛

[0657] 向含于 DCM (10mL) 的 (3- 苯基异噻唑 -5- 基) 甲醇 (0.9g, 5.1mmol) 添加氯铬酸吡啶鎓 (PCC) (2.1g, 10.2mmol), 将该混合物室温搅拌 2 小时。将反应物并用水淬灭, 用 EtOAc 萃取并用无水硫酸钠干燥。真空浓缩该溶液以得到成为浅黄色固体的 3- 苯基异噻唑 -5- 醛 (600mg)。

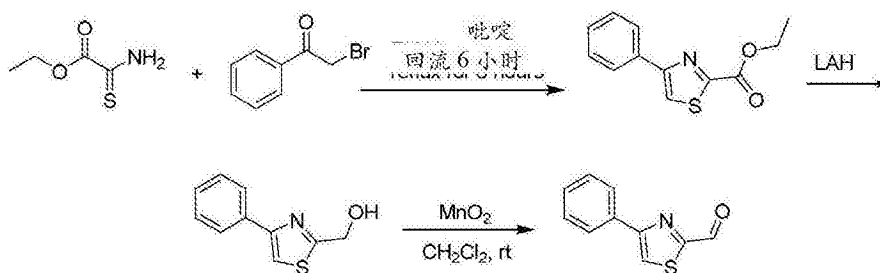
[0658]



[0659] (j) 苯并 [d] 噻唑 -2- 醛

[0660] 向含于 DMF (10mL) 的苯并 [d] 噻唑 (1g, 7mmol) 溶液在 -78°C 下历时 15 分钟添加 $n\text{-BuLi}$ (8.4mL, 21mmol), 将该混合物在该温度下搅拌 1 小时。将反应物并用水淬灭, 用 EtOAc 萃取并用无水硫酸钠干燥。真空浓缩该溶液以得到成为浅黄色固体的苯并 [d] 噻唑 -2- 醛 (500mg)。

[0661]



[0662] (k) 4- 苯基噻唑 -2- 羧酸乙酯

[0663] 向含于乙醇 (50mL) 的 2- 氨基 -2- 硫代乙酸乙酯 (4g, 30mmol) 中添加吡啶 (0.24g, 3mmol)。10 分钟后添加 2- 溴 -1- 苯基乙酮 (5g, 25mmol), 然后将混合物回流加热 6 小时。用水洗涤所得混合物, 用 EtOAc 萃取并用无水硫酸钠干燥。然后真空浓缩该溶液以得到粗制产物, 其通过柱层析纯化得到成为白色固体的标题化合物 (4.4g)。MS (ESI) m/z 233 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0664] (l) (4- 苯基噻唑 -2- 基) 甲醇

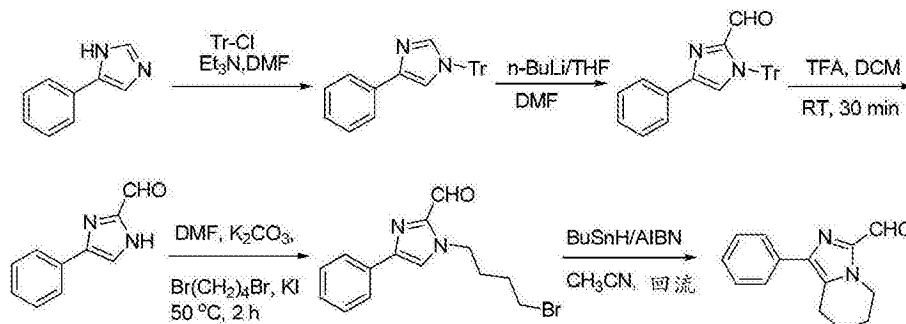
[0665] 向含于无水 THF 的添加 4- 苯基噻唑 -2- 羧酸乙酯 (1g, 4.3mmol), 并将混合物搅拌 1 小时。将反应物并用水淬灭, 用 EtOAc 萃取并用无水硫酸钠干燥。真空下浓缩该溶液

得到成为白色固体的 (4- 苯基咪唑 -2- 基) 甲醇 (0.9g)。MS(ESI) m/z 191 ($M+H^+$)。

[0666] (m) 4- 苯基咪唑 -2- 醛

[0667] 向含于 DCM(10mL) 的 (4- 苯基咪唑 -2- 基) 甲醇 (900mg, 4.7mmol) 添加 MnO_2 (4g, 47mmol), 将该混合物室温搅拌 3 小时。过滤该反应混合物, 用水洗涤, 用 EtOAc 萃取并用无水硫酸钠干燥。然后真空浓缩该溶液以得到粗制产物, 其通过柱层析纯化得到成为黄色固体的标题化合物 (360mg)。

[0668]



[0669] (n) 4- 苯基 -1- 三苯甲基 -1H- 咪唑

[0670] 将含于 DMF (10mL) 的 5- 苯基 -1H- 咪唑 (504mg, 3.5mmol) 溶液冷却至 0° C, 然后添加 NEt_3 (530mg, 5.25mmol), 再分小份添加 (氯甲烷三基) 三苯 (1.17g, 4.2mmol)。将所得浆液在室温下搅拌 2 小时。将混合物注入冰水 (50mL), 并搅拌至冰融化。收集所得的沉淀物, 并溶解于 DCM (100mL)。用硫酸钠干燥溶液, 过滤, 浓缩, 然后通过柱层析纯化得到成为白色固体的 4- 苯基 -1- 三苯甲基 -1H- 咪唑 (1.0g)。MS(ESI): m/z 387 ($M+H^+$)⁺。

[0671] (o) 4- 苯基 -1- 三苯甲基 -1H- 咪唑 -2- 醛

[0672] 参照合成步骤 14-(j) 制备本标题化合物。MS(ESI): m/z 415 ($M+H^+$)⁺。

[0673] (p) 4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 醛

[0674] 向含于 DCM (10mL) 的 4- 苯基 -1- 三苯甲基 -1H- 咪唑 -2- 醛 (414mg, 1mmol) 溶液添加 2, 2, 2- 三氟乙酸 (1mL)。室温搅拌 30 分钟后, 真空去除溶剂。用 DCM (50mL) 和饱和碳酸氢钠 (50mL) 稀释所得残留物。用 DCM (2x50mL) 萃取水层。用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤, 浓缩, 然后通过柱层析纯化得到成为白色固体的 4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 醛 (160mg)。MS(ESI): m/z 173 ($M+H^+$)⁺。

[0675] (q) 1-(4- 溴丁基) -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 醛

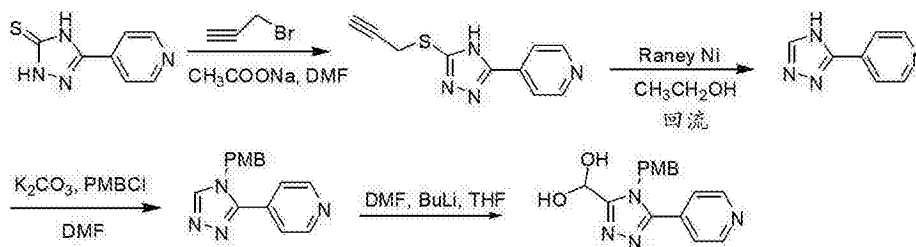
[0676] 将含于干 DMF (35mL) 的 4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 醛 (1.79g, 10.4mmol)、碳酸钾 (2.87g, 20.8mmol)、碘化钾 (2.94g, 17.7mmol) 和 1, 4- 二溴丁烷 (4.49g, 20.8mmol) 的混合物加热至 50° C 并搅拌 4 小时。将混合物倒入冰水 (100mL), 并用 EtOAc (2x80mL) 洗涤。用盐水 (2x100mL) 洗涤合并的有机层。用硫酸钠干燥有机层, 过滤, 浓缩, 然后通过柱层析纯化得到成为无色油的 1-(4- 溴丁基) -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 醛 (2.1g)。MS(ESI): m/z 308 ($M+H^+$)⁺。

[0677] (r) 1- 苯基 -5, 6, 7, 8- 四氢咪唑并 [1, 5-a] 吡啶 -3- 醛

[0678] 将含于干乙腈 (300mL) 的 1-(4- 溴丁基) -4- 苯基 -1H- 咪唑 -2- 醛 (918mg, 3mmol) 溶液回流加热。在 2 小时中添加 (E)-2, 2'-(二氮烯-1, 2-二基) 双 (2- 甲基丁腈) (AIBN) (288mg, 1.5mmol), 然后添加三丁基氢化锡 (1.93g, 6.6mmol)。在反应开始后 1 小时添加额

外部分的 AIBN(288mg, 1.5mmol)。将该混合物回流搅拌 2 小时。减压去除乙腈。通过柱层析纯化所得的残留物得到成为白色固体的 1-苯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡啶-3-醛(250mg)。MS(ESI): m/z 227(M+H)⁺。

[0679]



[0680] (s)4-(5-(丙-2-炔基硫)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶

[0681] 将含于 DMF(20mL) 的 3-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-硫酮(2g, 11.2mmol)、3-溴丙-1-炔(1.47g, 12.3mmol) 和乙酸钠(5.34g, 65.1mmol) 混合物室温搅拌 6 小时。然后将反应混合物注入水(50mL), 并以 DCM 萃取。用水洗涤合并的有机层三次, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩得到标题化合物(1.5g)。

[0682] (t)4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶

[0683] 将含于乙醇(30mL) 的 4-(5-(丙-2-炔基硫)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(1.6g, 7.4mmol) 和 Raney Ni 的混合物回流搅拌 8 小时。然后通过 Celite 垫过滤反应混合物, 浓缩该溶液得到粗制化合物。通过柱层析纯化粗制产物得到 4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(0.4g)。

[0684] (u)4-(4-(4-甲氧基苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶

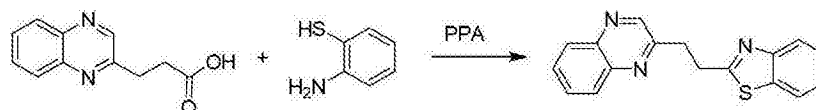
[0685] 将含于 DMF(10mL) 的 4-(4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(0.56g, 3.8mmol)、PMBCl(0.66g, 4.2mmol) 和 K₂CO₃(2.12g, 15.3mmol) 的混合物室温搅拌 4 小时。然后用水稀释反应混合物, 用 DCM 萃取。用水洗涤合并的有机层三次, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过柱层析纯化粗制产物得到 4-(4-(4-甲氧基苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(0.60g)。

[0686] (v)4-(4-(4-甲氧基苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲烷二醇

[0687] 参照合成步骤 14-(j) 制备本标题化合物。

[0688] 15.2-(2-(喹喔啉-2-基)乙基)苯并[d]噻唑

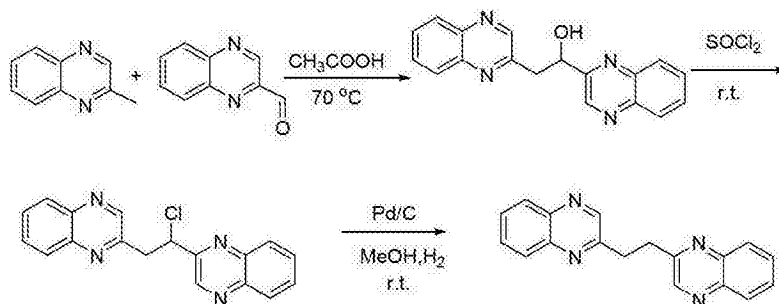
[0689]



[0690] 将含于 PPA(7g) 的 3-(喹喔啉-2-基)丙酸(530mg, 2.6mmol) 和 2-氨基苯硫醇(390mg, 3.12mmol) 的混合物加热至 120°C, 并搅拌 10 分钟。冷却反应混合物, 添加 NaOH(20mL) 水溶液。用 DCM(2x20mL) 萃取混合物。用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤, 浓缩, 然后通过制备-TLC 纯化得到成为黄色固体的 2-(2-(喹喔啉-2-基)乙基)苯并[d]噻唑。(38mg)。MS(ESI) m/z 318(M+H)⁺。

[0691] 16.1,2-二(喹喔啉-2-基)乙烷

[0692]



[0693] (a) 1,2-二(喹啉-2-基)乙醇

[0694] 将含于 AcOH(2mL) 的 2-甲基喹啉 (0.11g, 0.76mmol) 和喹啉-2-醛 (0.16g, 0.63mmol) 的溶液在 70 °C 下搅拌 1 小时。浓缩反应混合物, 用反相柱层析纯化得到成为黄色固体的 1,2-二(喹啉-2-基)乙醇 (0.05g)。MS(ESI) m/z 303.1 ($M+H^+$)。

[0695] (b) 2,2'-(1-氯乙烷-1,2-二基)二喹啉

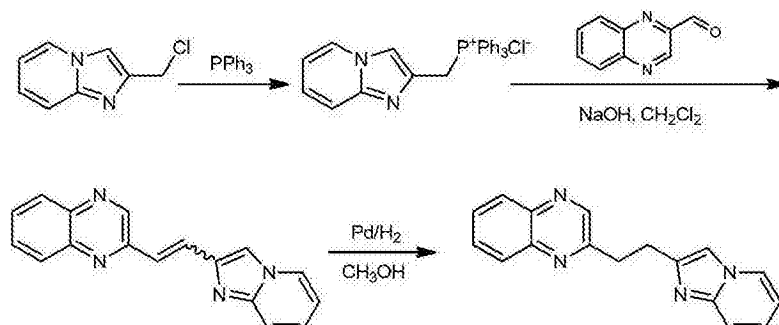
[0696] 将含于 $SOCl_2$ (2mL) 的 1,2-二(喹啉-2-基)乙醇 (0.05g, 0.166mmol) 溶液室温搅拌 1 小时。然后浓缩该溶液得到成为黄色固体的 2,2'-(1-氯乙烷-1,2-二基)二喹啉 (0.05g)。MS(ESI) m/z 321.1 ($M+H^+$)。

[0697] (c) 1,2-二(喹啉-2-基)乙烷

[0698] 参照通用步骤 A-(d) 制备本标题化合物。MS(ESI) m/z 287.1 ($M+H^+$)。

[0699] 17.2-(2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)喹啉

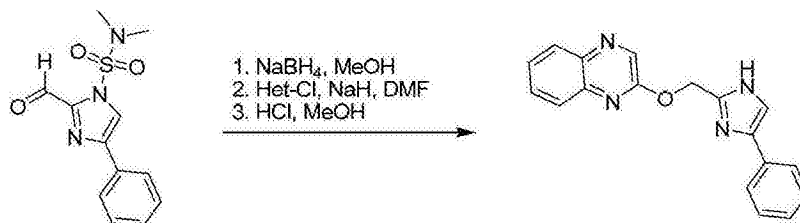
[0700]



[0701] (a) 参照通用步骤 D-(b) 制备 (咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)三苯基氯化磷。MS(ESI) m/z 393 ($M+H^+$)。 (b) 参照通用步骤 D-(c) 制备 (E/Z)-2-(2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙烯基)喹啉。MS(ESI) m/z : 272.32 ($M+H^+$)。 (c) 参照通用步骤 A-(d) 制备 2-(2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)喹啉。MS(ESI) m/z 274.32 ($M+H^+$)。

[0702] 18.2-((4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲氧基)喹啉

[0703]



[0704] (a) 2-(羟甲基)-N,N-二甲基-4-苯基-1H-咪唑-1-磺酰胺

[0705] 将 2-甲酰基-N,N-二甲基-4-苯基-1H-咪唑-1-磺酰胺 (221mg, 0.79mmol) 溶解于无水 MeOH(10mL), 分批添加 $NaBH_4$ (89mg, 2.37mmol)。产生气体, 室温搅拌悬浮液。30

分钟后,将粗制反应混合物倒入 H_2O ,并用 $EtOAc$ (3x20mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层,干燥 (Na_2SO_4),过滤并浓缩得到粗制 2-(羟甲基)-N,N-二甲基-4-苯基-1H-咪唑-1-磺酰胺,其可直接用于下一反应。

[0706] (b) N,N-二甲基-4-苯基-2-((喹啉-2-氧基)甲基)-1H-咪唑-1-磺酰胺

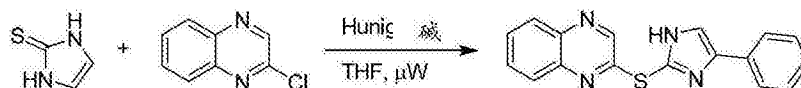
[0707] 将 2-(羟甲基)-N,N-二甲基-4-苯基-1H-咪唑-1-磺酰胺 (0.79mmol) 溶解于无水 DMF (5mL),并冷却至 $0^\circ C$ 。添加悬浮于矿物油的 NaH (60%, 47mg, 1.19mmol),并将悬浮液搅拌 2 分钟。逐滴添加含于无水 DMF (3mL) 的 2-氯喹啉 (195mg, 1.19mmol),将所得悬浮液升温至室温。2 小时后,缓慢添加 MeOH (10mL)。将粗制反应混合物注入 H_2O (30mL),用 Et_2O (3x30mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层,干燥 (Na_2SO_4),过滤并浓缩得到粗制 N,N-二甲基-4-苯基-2-((喹啉-2-氧基)甲基)-1H-咪唑-1-磺酰胺,其可直接用于下一反应。

[0708] (c) 2-((4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲氧基)喹啉

[0709] 参照通用步骤 D-(d) 制备本标题化合物。LC-MS m/z 303 ($M+H^+$)。

[0710] 19. 2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基硫)喹啉

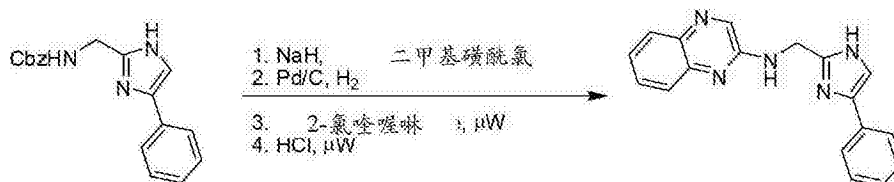
[0711]



[0712] 在微波管中于无水 THF (10mL) 中合并 1H-咪唑-2(3H)-硫酮 (241mg, 0.92mmol) 和 2-氯喹啉 (166mg, 1.01mmol)。向该悬浮液添加 Hunig 碱 (320 μL , 1.84mmol)。在微波中 ($130^\circ C$, 30min) 加热所得的澄清黄色溶液,然后浓缩并通过柱层析纯化。获得成为黄色油的 2-(4-苯基-1H-咪唑-2-基硫)喹啉。LC-MS m/z 305 ($M+H^+$)。

[0713] 20. N-((4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)喹啉-2-胺

[0714]



J. Med. Chem. **2007**, 50, 4710

[0715] (a) (1-(N,N-二甲基氨基磺酰)-4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基氨基甲酸苯甲酯

[0716] 本标题化合物可参照 Kitigawa 等人, *J. Med. Chem.*, 2007, 50, 4710 制备。

[0717] (b) 2-(氨基甲基)-N,N-二甲基-4-苯基-1H-咪唑-1-磺酰胺

[0718] 将 (1-(N,N-二甲基氨基磺酰)-4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基氨基甲酸苯甲酯 (235mg, 0.56mmol) 溶解于无水 DMF (5mL),添加披钨碳(约 5mg, 催化)。向含有该溶液的容器鼓入 H_2 ,并密封该容器。连接 H_2 球。8 小时后再添加另 10mg 披钨碳,将悬浮液室温搅拌 48 小时(总)。通过 Celite 过滤悬浮液,用 $EtOAc$ (30mL) 洗涤,浓缩洗液得到粗制 2-(氨基甲基)-N,N-二甲基-4-苯基-1H-咪唑-1-磺酰胺。

[0719] (c) N,N-二甲基-4-苯基-2-((喹啉-2-基氨基)甲基)-1H-咪唑-1-磺酰胺

[0720] 在微波管中将 2-(氨基甲基)-N,N-二甲基-4-苯基-1H-咪唑-1-磺酰胺 (0.56mmol)、2-氯喹啉 (138mg, 0.84mmol) 和 Hunig 碱 (195 μL , 1.12mmol) 溶解于无水

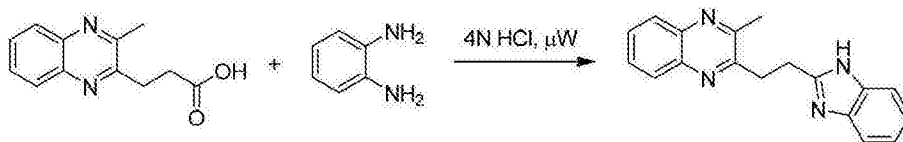
THF (4.5mL)。将管在微波 (180° C, 40min) 中加热, 然后倒入饱和 K_2CO_3 (50mL) 水溶液。分层, 用 EtOAc (3x30mL) 萃取水相。用饱和 NaCl (1x50mL) 水溶液洗涤合并的有机相, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩得到 N, N-二甲基-4-苯基-2-((喹啉-2-基氨基)甲基)-1H-咪唑-1-磺酰胺。

[0721] (d) N-((4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)喹啉-2-胺

[0722] 将 N, N-二甲基-4-苯基-2-((喹啉-2-基氨基)甲基)-1H-咪唑-1-磺酰胺溶解于 MeOH (5mL) 并添加 1M HCl (4.5mL) 水溶液。在微波中加热悬浮液 (120° C, 40min), 然后倒入分液漏斗。进行相分离, 用 Et₂O (2x20mL) 洗涤水相 (pH 约为 2)。丢弃合并的有机层, 通过缓慢添加 K_2CO_3 (10mL) 饱和水溶液使水相呈碱性 (pH 约为 10)。用 EtOAc (3x40mL) 萃取碱性水相。用饱和 NaCl (1x50mL) 水溶液洗涤合并的有机相, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩得到粗制的 N-((4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)喹啉-2-胺。通过反相 HPLC (Gilson) 纯化该物质得到成为无色油的 N-((4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)喹啉-2-胺。LC-MS m/z 302 ($M+H^+$)。

[0723] 21. 2-(2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙基)-3-甲基喹啉

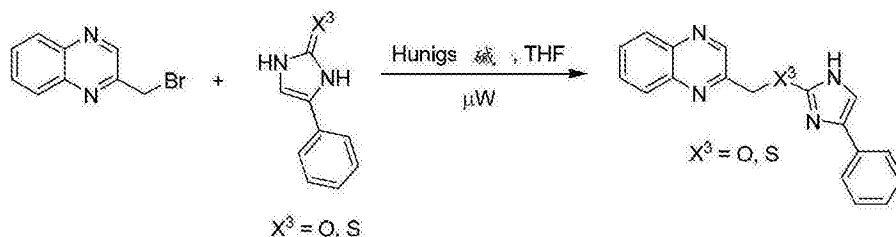
[0724]



[0725] 将 3-(3-甲基喹啉-2-基)丙酸 (98mg, 0.45mmol) 和苯-1,2-二胺 (98mg, 0.45mmol) 悬浮于含于 1,4-二噁烷 (6mL) 的 4M HCl 中, 在微波中加热 (150° C, 2.5h)。将粗制反应物倒入饱和 Na_2CO_3 (30mL) 水溶液, 用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并有机层, 用盐水 (1x50mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。通过 RPLC (Gilson) 纯化粗制物质。合并含化合物的组分, 用 EtOAc 稀释, 用 Na_2CO_3 饱和水溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩得到成为橙色油的 2-(2-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙基)-3-甲基喹啉 (8mg)。LC-MS m/z 289 ($M+H^+$)。

[0726] 22. 2-((4-苯基-1H-咪唑-2-氧基)甲基)喹啉和 2-((4-苯基-1H-咪唑-2-基硫)甲基)喹啉

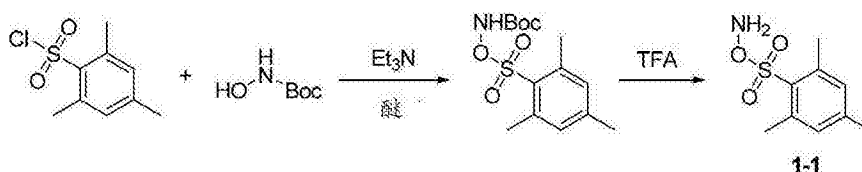
[0727]



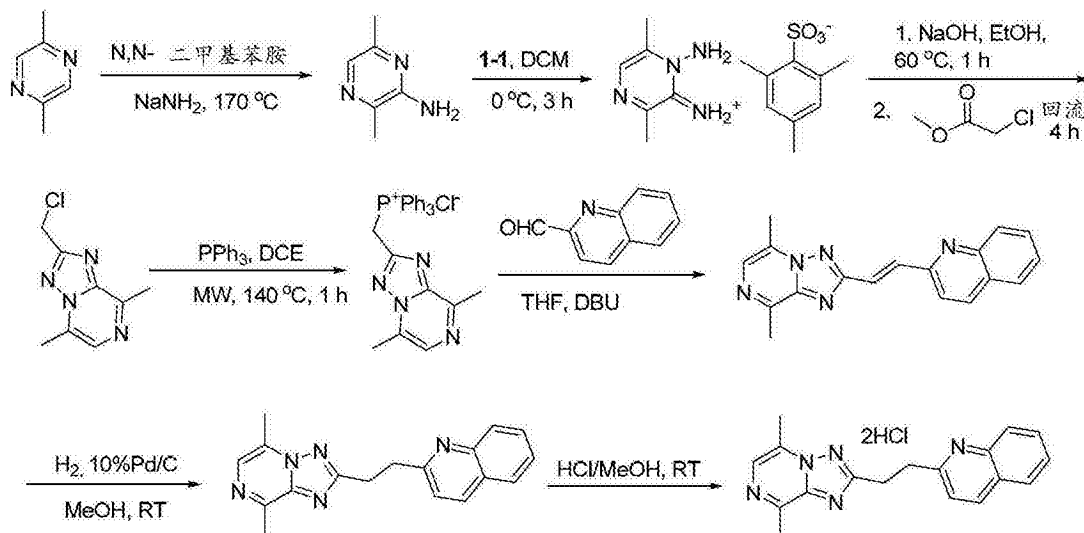
[0728] 该标题化合物可参照合成步骤 19 制备。通过反相 HPLC 纯化得到该标题化合物。

[0729] 23. 通用步骤 N; 2-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)乙基)喹啉 (化合物 125)

[0730]



[0731]



[0732] (a) 0-(2,4,6-三甲苯基磺酰基)羟胺

[0733] 向含于醚 (500mL) 的 2,4,6-三甲苯基磺酰氯 (30g, 0.148mol) 和羟基氨基甲酸叔丁酯 (18g, 0.148mol) 的溶液历时 1 小时逐滴添加 Et_3N (15g, 0.148mol)。将反应混合物室温搅拌 4 小时, 然后过滤。然后减压浓缩该滤出液。柱纯化该产物得到成为白色固体的 2,4,6-三甲苯基磺酰氧基氨基甲酸叔丁酯 (31g)。MS (ESI): m/z 338 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0734] 将含于三氟乙酸 (7mL) 的 2,4,6-三甲苯基磺酰氧基氨基甲酸叔丁酯 (3g, 9.5mmol) 溶液在 10°C 下搅拌 40 分钟, 然后倒入冰/水 (10mL) 中, 并过滤收集所得固体。将固体溶解于 DCM (12mL), 用 Na_2SO_4 干燥, 并过滤。含 0-(2,4,6-三甲苯基磺酰基)羟胺的溶液可不经进一步纯化进行使用。

[0735] (b) 3,6-二甲基吡嗪-2-胺

[0736] 将含于 N,N-二甲基苯胺 (50mL) 的 2,5-二甲基吡嗪 (14g, 0.13mol) 混合物加热至 170°C , 分批添加 NaNH_2 (22g, 0.56mol)。将反应混合物在 170°C 下搅拌 1 小时, 并去除溶剂。通过柱层析纯化该产物得到成为褐色固体的 3,6-二甲基吡嗪-2-胺 (1.6g)。MS (ESI): m/z 124 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0737] (c) 1-氨基-3,6-二甲基吡嗪-2(1H)-亚胺鎓 2,4,6-三甲苯基磺酸酯

[0738] 将含于 DCM (20mL) 的 3,6-二甲基吡嗪-2-胺 (1.23g, 10mmol) 混合物冷却至 0°C , 缓慢添加 0-(2,4,6-三甲苯基磺酰基)羟胺 (4.3g, 20mmol) 溶液。将反应混合物升温至室温, 搅拌 3 小时, 然后过滤。用 DCM (50mL) 洗涤收集的固体以得到成为褐色固体的 1-氨基-3,6-二甲基吡嗪-2(1H)-亚胺鎓 2,4,6-三甲苯基磺酸酯 (2.0g)。MS (ESI): m/z 139 $[\text{M}-199]^+$ 。

[0739] (d) 2-(氯甲基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

[0740] 将含于乙醇 (20mL) 的 1-氨基-3,6-二甲基吡嗪-2(1H)-亚胺鎓 2,4,6-三甲苯基磺酸酯 (2.0g, 5.9mmol) 和氢氧化钠 (480mg, 12mmol) 的混合物在 60°C 下搅拌 1 小时;

然后缓慢添加 2-氯乙酸甲酯 (1.34g, 12.4mmol)。将反应混合物回流加热 4 小时, 然后去除溶剂。通过柱层析纯化该产物得到成为黄色固体的 2-(氯甲基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪 (420mg)。MS(ESI): m/z 197[M+H]⁺。(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)三苯基氯化磷

[0741] 参照通用步骤 D-(b) 制备本标题化合物。MS(ESI): m/z 424[M-35]⁺。

[0742] (f) (E)-2-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)乙烯基)喹啉

[0743] 参照通用步骤 D-(c) 制备本标题化合物, 以得到成为黄色固体的化合物 (386mg)。MS(ESI): m/z 302[M+H]⁺。

[0744] (g) 2-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)乙基)喹啉

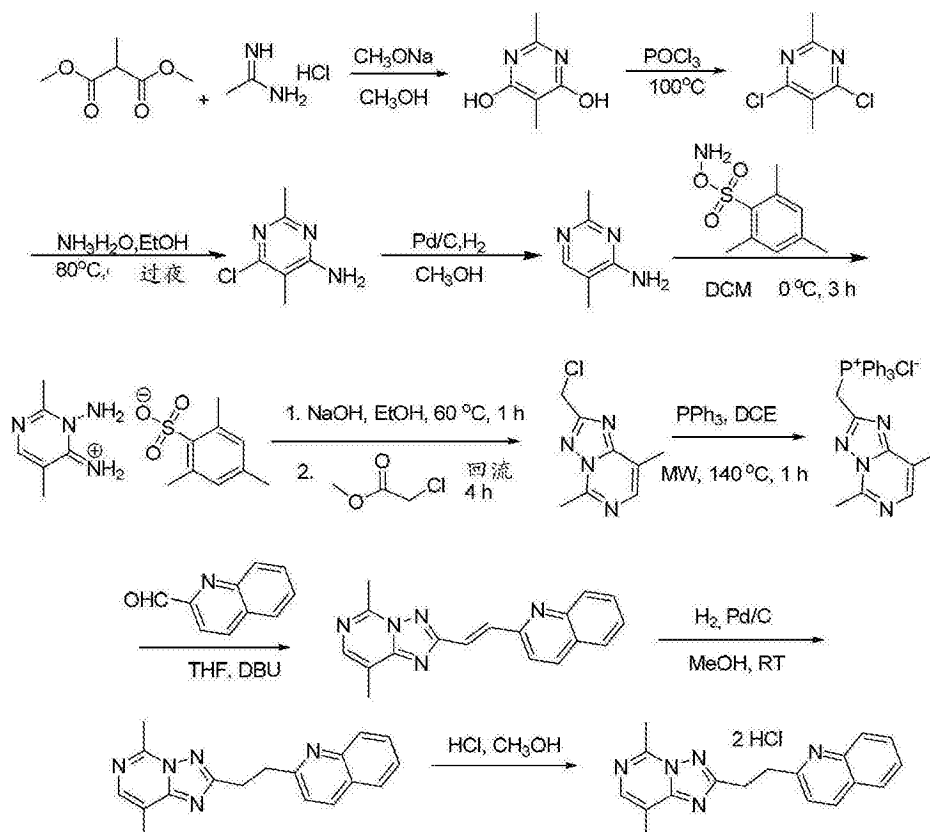
[0745] 参照通用步骤 A-(d) 制备本标题化合物。MS(ESI): m/z 304[M+H]⁺。

[0746] (h) 2-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)乙基)喹啉的二盐酸盐

[0747] 将 2-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)乙基)喹啉 (390mg, 1.28mmol) 溶解于 5mL 含于甲醇的盐酸溶液, 搅拌 1 小时, 浓缩得到成为淡黄色固体的二盐酸盐 (480mg)。MS(ESI): m/z 304[M+H]⁺。

[0748] 24. 2-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基)乙基)喹啉 (化合物 126)

[0749]



[0750] (a) 2,5-二甲基嘧啶-4,6-二醇

[0751] 将含于 CH₃OH (31mL) 的 CH₃ONa (5.02g, 93mmol) 溶液冷却至 0°C。缓慢添加乙醚盐酸盐 (3.21g, 34mmol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟。然后添加 2-甲基丙二酸二甲酯 (4.5g, 31mmol)。将混合物在 75°C 下搅拌 4 小时, 在此过程中形成沉淀物。过滤

固体并溶解于水中,添加 HCl (浓) 直至 pH 1-2。过滤白色沉淀物,真空干燥得到成为白色固体的 2,5-二甲基嘧啶-4,6-二醇 (3.41g)。MS (ESI): m/z 141 $[M+H]^+$ 。

[0752] (b) 4,6-二氯-2,5-二甲基嘧啶

[0753] 将含于 $POCl_3$ (40mL) 的 2,5-二甲基嘧啶-4,6-二醇 (3.41g, 24.4mmol) 混合物加热至 $100^\circ C$, 并搅拌过夜。冷却至室温后,将反应混合物倒入水 (50mL) 中,添加氢氧化钠水溶液 (饱和) 至混合物达 pH 8-9。用萃取该混合物 EtOAc (150mLx3)。用盐水 (100mL) 洗涤合并的有机层,用 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩得到成为黄色固体的粗制 4,6-二氯-2,5-二甲基嘧啶 (2.80g)。MS (ESI): m/z 178 $[M+H]^+$ 。

[0754] (c) 6-氯-2,5-二甲基嘧啶-4-胺

[0755] 向微波管中装入含于乙醇 (4mL) 的 4,6-二氯-2,5-二甲基嘧啶 (523mg, 2.95mmol) 和氢氧化铵 (8mL)。将该管加热至 $80^\circ C$, 并搅拌 8 小时。减压浓缩后,用 EtOAc (15mLx8) 萃取反应混合物。用盐水 (300mL) 洗涤合并的有机层,用 Na_2SO_4 干燥,浓缩得到成为黄色固体的 6-氯-2,5-二甲基嘧啶-4-胺 (411mg)。MS (ESI): m/z 158 $[M+H]^+$ 。

[0756] (d) 2,5-二甲基嘧啶-4-胺

[0757] 参照通用步骤 A-(d) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 124 $[M+H]^+$ 。

[0758] (e) 3-氨基-2,5-二甲基嘧啶-4(3H)-亚胺鎓 2,4,6-三甲基苯磺酸酯

[0759] 参照通用步骤 N-(d) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 139 $[M-199]^+$ 。

[0760] (f) 2-(氯甲基)-5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶

[0761] 参照通用步骤 N-(e) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 197 $[M+H]^+$ 。

[0762] (g) ((5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基)甲基)三苯基氯化磷

[0763] 参照通用步骤 D-(b) 制备本标题化合物。该粗制产物不经进一步纯化用于下一步骤。

[0764] (h) (E/Z)-2-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基)乙烯基)喹啉

[0765] 参照通用步骤 D-(c) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 302 $[M+H]^+$ 。

[0766] (i) 2-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基)乙基)喹啉

[0767] 参照通用步骤 A-(d) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 304 $[M+H]^+$ 。

[0768] (j) 2-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基)乙基)喹啉盐酸盐

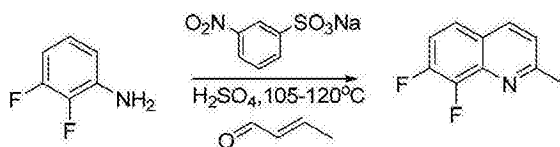
[0769] 参照通用步骤 N-(h) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 304 $[M+H]^+$ 。

[0770] 25. 喹啉和喹喔啉衍生物的合成 (化合物 127-142)

[0771] 上述用于合成 2-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)乙基)喹啉和 2-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基)乙基)喹啉的实施例 23 和 24 概述的步骤也可采用其它合适的醛实施 (包括但不限于,取代的喹啉 2-醛以及取代的或未取代的喹喔啉 2-醛,其已有市售或者可采用文献记载的条件制备),从而制备此处披露的化合物的其它实施方式。示例性的醛的合成在下文描述。然后将该醛用作制备本文别处提供的化合物的各种实施方式的起始原料。

[0772] (a) 7,8-二氟-2-甲基喹啉

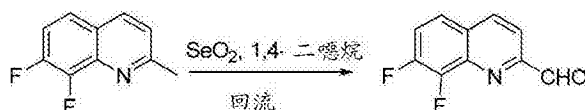
[0773]



[0774] 将 3-硝基苯磺酸钠 (2.7g, 12mmol) 溶解于 H_2O (3mL), 然后向该混合物添加发烟硫酸 (4mL)。然后向该混合物添加 2,3-二氟苯胺。将混合物加热至 $105^{\circ}C$, 逐滴添加 (E)-丁-2-烯醛 (2.34g, 33.4mmol)。将混合物在 $120^{\circ}C$ 下搅拌 1 小时。然后将混合物倒入冰 (50g) 中, 添加固体 NaOH 至 pH 12。用萃取该混合物 EtOAc (50mLx3)。用无水 Na_2SO_4 干燥该合并的有机层, 过滤, 并减压浓缩。通过柱层析纯化粗制产物得到成为白色固体的 7,8-二氟-2-甲基喹啉 (1.5g)。

[0775] (b) 7,8-二氟喹啉-2-醛

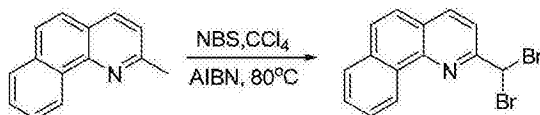
[0776]



[0777] 参照通用步骤 H-(a) 制备本标题化合物。

[0778] (c) 2-(二溴甲基)苯并[h]喹啉

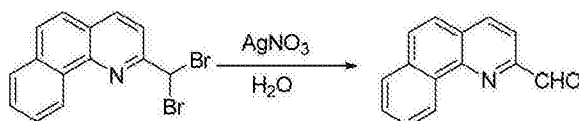
[0779]



[0780] 将含于 CCl_4 (5mL) 的 2-甲基苯并[h]喹啉 (0.193g, 1.0mmol)、1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (NBS) (600mg, 3.3mmol) 和 AIBN (50mg, 0.3mmol) 的混合物在 $80^{\circ}C$ 下搅拌 1 小时。向该混合物添加 H_2O (20mL) 和 DCM (20mL), 并分层。用 DCM (20mLx2) 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机相, 并用无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩有机层, 通过柱层析纯化得到成为白色固体的 2-(二溴甲基)苯并[h]喹啉 (0.2g)。

[0781] (d) 苯并[h]喹啉-2-醛

[0782]



[0783] 向含于 EtOH (2mL) 和 THF (1mL) 的 2-(二溴甲基)苯并[h]喹啉 (52mg, 0.148mmol) 的混合物中添加含于 H_2O (1mL) 的 $AgNO_3$ (75mg, 0.444mmol) 溶液。将混合物回流搅拌 2 小时。过滤固体, 加压去除有机溶剂。添加 DCM (5mL), 分层。用 DCM (5mLx2) 萃取水层。用盐水 (2mL) 洗涤合并的有机相, 并用无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩有机层得到成为黄色固体的苯并[h]喹啉-2-醛 (30mg)。

[0784] (e) 2-甲基-1,8-萘啶

[0785]

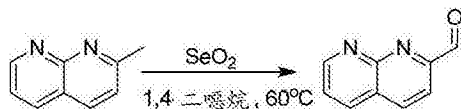


[0786] 向含于 EtOH (15mL) 的 2-氨基烟碱醛 (732mg, 6mmol) 和 L-脯氨酸 (69mg, 0.6mmol)

的悬浮液添加丙酮 (1.74g, 30mmol)。然后将该混合物回流加热并搅拌 8 小时。减压浓缩所得的混合物以得到残留物, 将残留物用水 (10mL) 洗涤并用 DCM (15mLx3) 萃取。用盐水 (10mL) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到成为黄色固体的粗制产品 2-甲基-1,8-萘啉 (768mg)。MS (ESI) m/z : 145 ($M+H^+$)。参见例如, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, 2679-84。

[0787] (f) 1,8-萘啉-2-醛

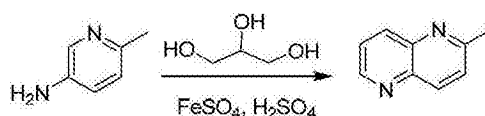
[0788]



[0789] 参照通用步骤 H-(a) 制备本标题化合物。MS (ESI) m/z 159 [$M+H^+$]⁺。

[0790] (g) 2-甲基-1,5-萘啉

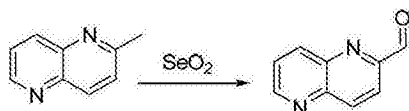
[0791]



[0792] 将浓硫酸 (14mL)、硼酸 (1.55g, 39mmol)、间硝基苯磺酸钠 (11.30g, 50mmol) 和硫酸亚铁七水合物 (0.90g, 3.23mmol) 的混合物室温搅拌。向该混合物添加甘油 (8mL), 然后添加 3-氨基-6-甲基吡啶 (2.79g, 25mmol) 和水 (14mL)。将混合物在 135°C 下加热 18 小时。将反应混合物冷却至室温, 用 4N 氢氧化钠水溶液碱化至 pH 8, 用 EtOAc (50mLx3) 萃取。合并有机萃取物, 浓缩, 柱层析纯化残留物得到成为浅褐色结晶固体的 2-甲基-1,5-萘啉 (2.01g)。MS (ESI) m/z 145 [$M+H^+$]⁺。参见, 例如, J. Med. Chem. 2004, 47, 4494-4506。

[0793] (h) 1,5-萘啉-2-醛

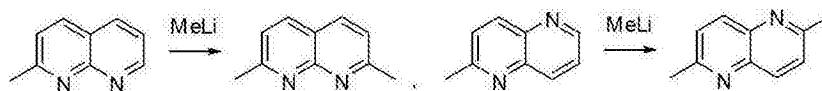
[0794]



[0795] 参照通用步骤 H-(a) 制备本标题化合物。MS (ESI) m/z 159 [$M+H^+$]⁺。

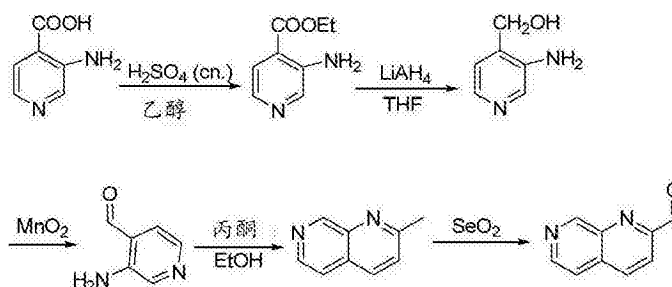
[0796] (i) 2,7-二甲基-1,8-萘啉和 2,6-二甲基-1,5-萘啉

[0797]



[0798] 参照 J. Org. Chem. 1990, 55, 2838-2842 制备该标题化合物。

[0799]



[0800] (j) 3-氨基异烟酸乙酯

[0801] 向含于乙醇 (36mL) 和甲苯 (36mL) 的冰冷 3-氨基异烟酸 (8g, 58mmol) 悬浮液中添加浓硫酸 (6.4mL), 然后将混合物搅拌 24 小时。减压去除溶剂, 将残留物溶解于水中, 用浓氢氧化铵将溶液调节至 pH 8, 以得到 3-氨基异烟酸乙酯 (6.5g)。MS (ESI): m/z 167 $[M+H]^+$ 。

[0802] (k) (3-氨基吡啶-4-基) 甲醇

[0803] 参照通用步骤 14-(1) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 125 $[M+H]^+$ 。

[0804] (1) 3-氨基异烟碱醛

[0805] 参照通用步骤 14-(m) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 123 $[M+H]^+$ 。参见, 例如, Aust. J. Chem., 1993, 46, 987-93。

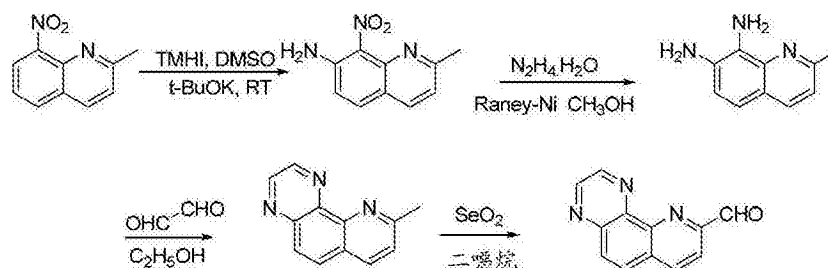
[0806] (m) 2-甲基-1,7-萘啶

[0807] 参照通用步骤 25-(e) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 145 $[M+H]^+$ 。

[0808] (n) 1,7-萘啶-2-醛

[0809] 参照通用步骤 H-(a) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 159 $[M+H]^+$ 。

[0810]



[0811] (o) 2-甲基-8-硝基喹啉-7-胺

[0812] 向含于无水二甲亚砜 (20mL) 的 2-甲基-8-硝基喹啉 (1.88g, 10mmol) 和 1,1,1-三甲基碘化胍 (3.03g, 15mmol) 的溶液添加固体叔丁醇钾 (3.36g, 30mmol)。将混合物室温搅拌 1 小时。然后将混合物倒入饱和氯化铵水溶液, 并用 EtOAc 萃取。浓缩有机层, 通过柱层析纯化得到成为黄色固体的 2-甲基-8-硝基喹啉-7-胺 (300mg)。MS (ESI): m/z 204 $(M+H)^+$ 。

[0813] (p) 2-甲基喹啉-7,8-二胺

[0814] 参照通用步骤 L-(a) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 174 $(M+H)^+$ 。

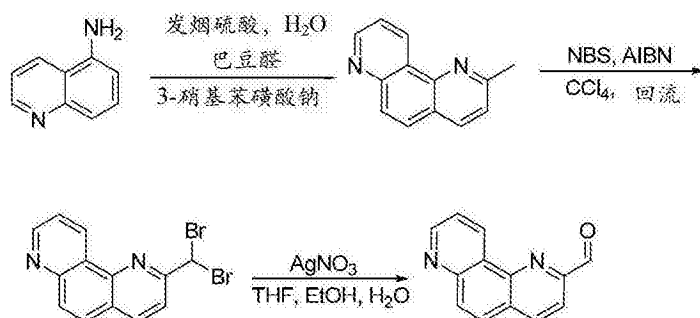
[0815] (q) 9-甲基吡啶并 [2,3-f] 喹啉

[0816] 向含于乙醇 (3mL) 的 2-甲基喹啉-7,8-二胺 (255mg, 1.48mmol) 溶液添加乙二醛 (103mg, 1.78mmol)。将混合物室温搅拌 2 小时。然后将混合物浓缩得到成为黄色固体的 9-甲基吡啶并 [2,3-f] 喹啉 (300mg)。MS (ESI): m/z 196 $(M+H)^+$ 。

[0817] (r) 吡啶并 [2,3-f] 喹啉-9-醛

[0818] 参照通用步骤 H-(a) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 210 $(M+H)^+$ 。

[0819]



[0820] (s) 2-甲基-1,7-菲咯啉

[0821] 向含于发烟硫酸 (12mL) 和水 (12mL) 的 3-硝基苯磺酸钠 (2.88g, 12.8mmol) 混合物添加喹啉-5-胺 (3.09g, 21.4mmol)。搅拌该混合物并加热至 105° C。历时 15 分钟逐滴添加巴豆醛 (3.00g, 42.8mmol)。将所得混合物在 105° C 下搅拌 16 小时。然后将混合物倒入冰 (50g) 中, 用 1N 氢氧化钠水溶液将 pH 值调节为 11。用 EtOAc (3x20mL) 萃取混合物, 用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物并减压浓缩。通过柱层析纯化残留物得到成为黄色固体的 2-甲基-1,7-菲咯啉 (2.10g)。MS (ESI) m/z 195.1 (M+H)⁺。

[0822] (t) 2-(二溴甲基)-1,7-菲咯啉

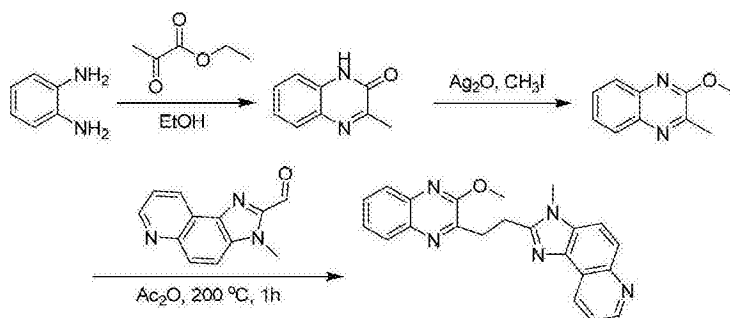
[0823] 向含于四氯甲烷 (20mL) 的 2-甲基-1,7-菲咯啉 (582mg, 3.0mmol) 溶液添加 N-溴琥珀酰亚胺 (2.14g, 12.0mmol) 和 2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈) (100mg)。将混合物回流搅拌 5 小时。然后添加碳酸氢钠饱和水溶液 (20mL)。用 DCM (3x20mL) 萃取所得混合物。用无水硫酸钠干燥萃取物, 减压浓缩得到成为黄色固体的 2-(二溴甲基)-1,7-菲咯啉 (1.2g)。MS (ESI) m/z 350.9 (M+H)⁺。

[0824] (u) 1,7-菲咯啉-2-醛

[0825] 参照通用步骤 25-(d) 制备本标题化合物。MS (ESI) m/z 209.0 (M+H)⁺。

[0826] 26. 通用步骤 0

[0827]



[0828] (a) 3-甲基喹啉-2(1H)-酮

[0829] 在 0° C 下缓慢用 2-氧丙酸乙酯 (11.22g, 110mmol) 溶液处理含于乙醇 (500mL) 的苯-1,2-二胺 (10.8g, 100mmol) 溶液, 将所得悬浮液在室温下搅拌 1 小时, 然后过滤。收集米白色固体 (15.85g)。MS (ESI) m/z 161 [M+H]⁺。

[0830] (b) 2-甲氧基-3-甲基喹啉

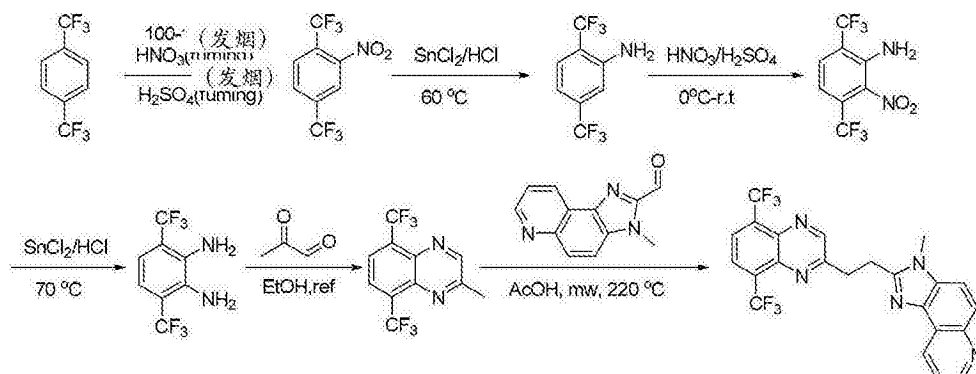
[0831] 将含于甲苯 (100mL) 的 3-甲基喹啉-2(1H)-酮 (3.2g, 20mmol)、氧化银 (5.56g, 24mmol) 和碘代甲烷 (5.68g, 40mmol) 悬浮液加热至 100° C 达 16 小时。冷却至室温后, 过滤反应混合物, 浓缩, 通过柱层析纯化得到成为橙色固体的标题化合物 (2.11g)。MS (ESI) m/z 175 [M+H]⁺。

[0832] (c) 2-(2-(3-甲氧基喹啉-2-基)乙基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉

[0833] 参照通用步骤 A-(c) 制备本标题化合物。

[0834] 27. 通用步骤 P

[0835]



[0836] (a) 2-硝基-1,4-双(三氟甲基)苯

[0837] 将含于发烟硫酸 (20g) 的 1,4-双(三氟甲基)苯 (10.06g, 47mmol) 冷却至 0° C。小心添加发烟硝酸 (8g)。将混合物加热至 100° C, 并搅拌 1 小时。添加发烟硝酸 (6g) 和发烟硫酸 (12g), 将混合物加热至 110° C, 并搅拌 6 小时。冷却至室温后, 将混合物小心倒入冰水 (150g), 并用氯仿 (100mLx3) 萃取。用水 (100mLx2)、10% 氢氧化钠水溶液 (100mLx2), 然后再用水 (100mLx2) 洗涤合并的有机层。用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤, 浓缩得到成为油的 2-硝基-1,4-双(三氟甲基)苯 (3.3g)。

[0838] (b) 2,5-双(三氟甲基)苯胺

[0839] 在室温下向含于甲醇 (15mL) 的 2-硝基-1,4-双(三氟甲基)苯 (3.3g, 12.7mmol) 溶液添加含于浓 HCl (15mL) 的 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (8.57g, 38.1mmol) 溶液, 并将该混合物加热至 50° C, 搅拌 4 小时。去除甲醇, 用浓 NaOH 溶液碱化该水溶液至 pH 10。用 EtOAc (100mL) 稀释该悬浮液, 将混合物室温搅拌 30 分钟, 并过滤。丢弃固体, 用盐水 (50mL) 洗涤滤出液, 用硫酸钠干燥, 并过滤。浓缩该溶液得到成为黄色固体的 2,5-双(三氟甲基)苯胺 (2.5g)。MS (ESI): m/z 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0840] (c) 2-硝基-3,6-双(三氟甲基)苯胺

[0841] 在 0° C 下向硫酸 (10mL) 中小心添加硝酸 (7mL)。在 0° C 下历时 20 分钟分小份添加 2,5-双(三氟甲基)苯胺 (2g, 8.7mmol), 将所得浆液在 0° C 至室温下搅拌 3 小时。将混合物注入冰水 (100mL) 中, 用氢氧化钠溶液碱化, 并用 EtOAc (80mLx3) 萃取。用盐水 (80mL) 洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗制产物 2-硝基-3,6-双(三氟甲基)苯胺(含异构体), 其可不经进一步纯化用于下一步骤 (2.3g)。MS (ESI): m/z 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0842] (d) 3,6-双(三氟甲基)苯-1,2-二胺

[0843] 向含于甲醇 (10mL) 的 2-硝基-3,6-双(三氟甲基)苯胺 (2.3g, 8.4mmol) 溶液添加含于浓 HCl (15mL) 的 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (7.56g, 33.6mmol) 溶液。将混合物加热至 50° C, 并搅拌 2 小时。真空去除甲醇, 用氢氧化钠溶液碱化水溶液。用 EtOAc (150mL) 稀释悬浮液, 将混合物室温搅拌 30 分钟, 并过滤。用盐水 (100mL) 洗涤滤出液, 用硫酸钠干燥, 并过滤。浓缩该溶液得到粗制产物 3,6-双(三氟甲基)苯-1,2-二胺 (1.5g)。MS (ESI): m/z 245 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0844] (e) 2-甲基-5,8-双(三氟甲基)喹啉

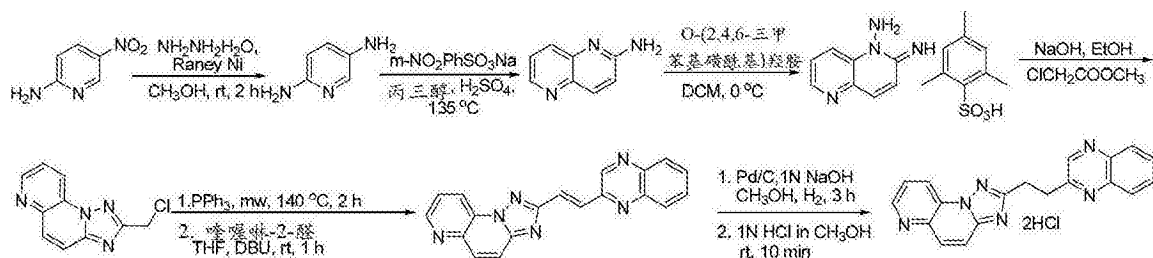
[0845] 参照通用步骤 25-(q) 由 2-氧丙醛在回流加热 2 小时后制备该标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.94(s, 1H), 8.14(d, 1H, J=7.6Hz), 8.10(d, 1H, J=8.0Hz), 2.87(s, 3H)。MS(ESI): m/z 281 [M+H]⁺。

[0846] (f) 2-(2-(5,8-双(三氟甲基)喹啉-2-基)乙基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉

[0847] 参照通用步骤 A-(c) 制备本标题化合物。

[0848] 28. 通用步骤 Q

[0849]



[0850] (a) 吡啶-2,5-二胺

[0851] 参照通用步骤 L-(a) 制备本标题化合物。MS(ESI): m/z 110.1 [M+H]⁺。

[0852] (b) 1,5-萘啶-2-胺

[0853] 将吡啶-2,5-二胺 (5.2g, 71% 纯, 33.9mmol)、甘油 (15.6g, 169.5mmol)、3-硝基苯磺酸钠 (15.2g, 67.8mmol)、硫酸 (20mL) 和水 (30mL) 的混合物加热至 135°C 并在该温度下搅拌 16 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后倒入冰水 (150g) 中。用饱和氢氧化钠水溶液将反应混合物的 pH 调节至 9。然后用 EtOAc (3x100mL) 萃取该混合物。用硫酸钠干燥萃取物, 减压浓缩得到粗制产物。通过柱层析纯化该粗制产物得到成为黄色固体的 2.0g 1,5-萘啶-2-胺。MS(ESI): m/z 146.1 [M+H]⁺。

[0854] (c) 2-亚氨基-1,5-萘啶-1(2H)-胺 2,4,6-三甲基苯磺酸酯

[0855] 参照通用步骤 N-(d) 制备该标题化合物。MS(ESI): m/z 161.1 [M+H]⁺。

[0856] (d) 2-(氯甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a][1,5]萘啶

[0857] 参照通用步骤 N-(e) 制备该标题化合物。MS(ESI): m/z 219.0 [M+H]⁺。

[0858] (e) (E)-2-(2-(喹啉-2-基)乙烯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a][1,5]萘啶

[0859] 参照通用步骤 D-(c) 制备本标题化合物。MS(ESI): m/z 325.1 [M+H]⁺。

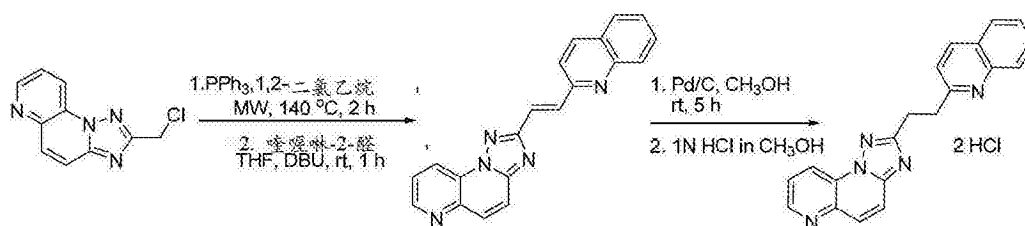
[0860] (f) 2-(2-(喹啉-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a][1,5]萘啶盐酸盐

[0861] 向含有 1N 氢氧化钠水溶液 (1mL) 和甲醇 (2mL) 的 (E)-2-(2-(喹啉-2-基)乙烯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a][1,5]萘啶 (32mg, 0.099mmol) 溶液添加 Pd/C (10%, 5mg)。在氢气氛围下和室温下将混合物搅拌 16 小时。过滤该混合物, 浓缩滤出液, 通过反相制备-HPLC 纯化得到成为黄色固体的 15mg 2-(2-(喹啉-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a][1,5]萘啶。

[0862] 将含于在甲醇中的 1N HCl 的 2-(2-(喹啉-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a][1,5]萘啶 (15mg, 0.046mmol) 溶液室温搅拌 10 分钟。减压去除溶剂得到成为黄色固体的 18mg 2-(2-(喹啉-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a][1,5]萘啶盐酸盐。MS(ESI): m/z 327.1 [M+H]⁺。

[0863] 29. 通用步骤 R

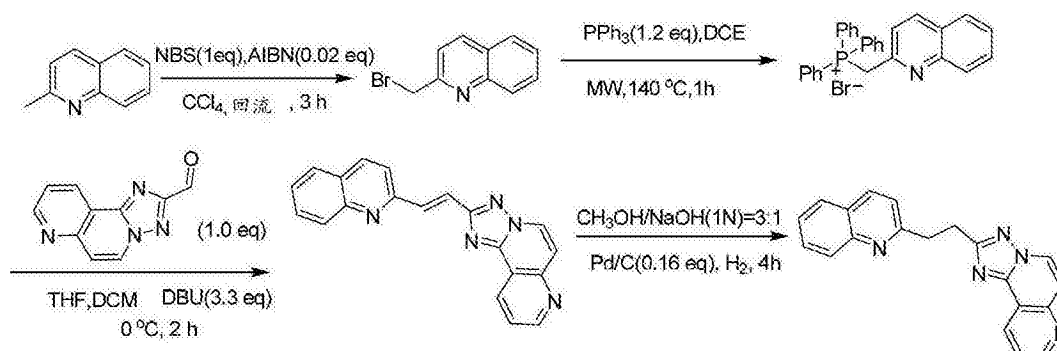
[0864]



[0865] (a) 参照通用步骤 D-(b) 和 D-(c) 制备 (E)-2-(2-(喹啉-2-基)乙烯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a][1,5]萘啶。MS(ESI): m/z 324.1 $[M+H]^+$ 。(b) 参照通用步骤 A-(d) 和 A-(h) 制备 2-(2-(喹啉-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a][1,5]萘啶。MS(ESI): m/z 326.1 $[M+H]^+$ 。

[0866] 30. 通用步骤 S

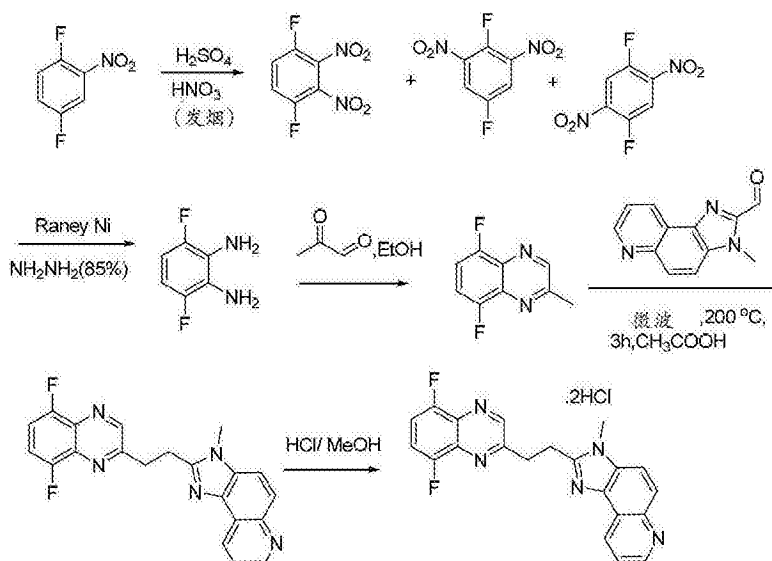
[0867]



[0868] (a) 参照通用步骤 25-(c) 采用 NBS 制备 2-(溴甲基)喹啉。MS(ESI): m/z = 222.1 $[M+H]^+$ 。(b) 参照通用步骤 D-(b) 制备三苯基(喹啉-2-基甲基)溴化磷。MS(ESI): m/z = 404.1 $[M+H]^+$ 。(c) 参照通用步骤 H-(b) 制备 (E)-2-(2-(喹啉-2-基)乙烯基)-[1,2,4]三唑并[5,1-f][1,6]萘啶。MS(ESI): m/z = 324.1 $[M+H]^+$ 。(d) 参照通用步骤 Q-(f) 制备 2-(2-(喹啉-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[5,1-f][1,6]萘啶。

[0869] 31. 通用步骤 T

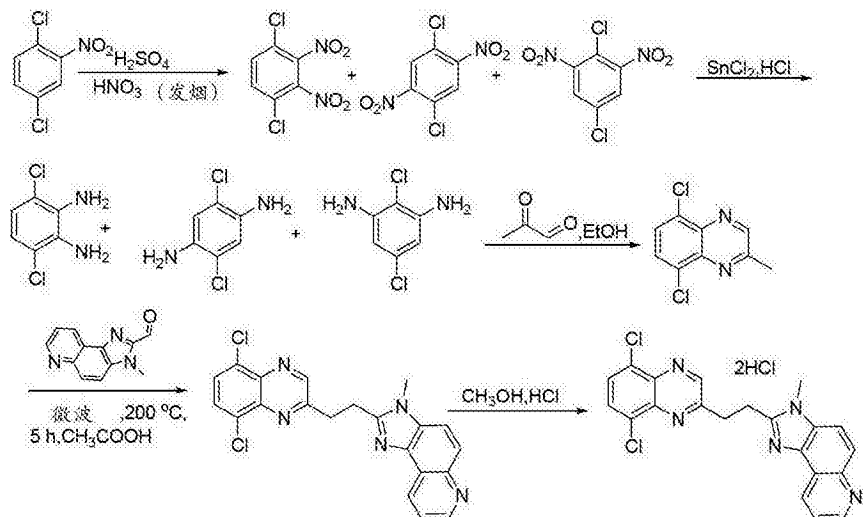
[0870]



[0871] (a) 1,4-二氟-2,3-二硝基苯: 参照通用步骤 P-(c) 制备该标题化合物。MS(ESI): m/z 205 $[M+H]^+$ 。(b) 参照通用步骤 L-(a) 制备 3,6-二氟苯-1,2-二胺。MS(ESI): m/z 145 $[M+H]^+$ 。(c) 参照通用步骤 25-(q) 由 2-氧丙醛制备 5,8-二氟-2-甲基喹啉。MS(ESI): m/z 181 $[M+H]^+$ 。(d) 参照通用步骤 A-(c) 在微波中 200°C 下加热 3 小时后制备 2-(2-(5,8-二氟喹啉-2-基)乙基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉。

[0872] 32. 通用步骤 U

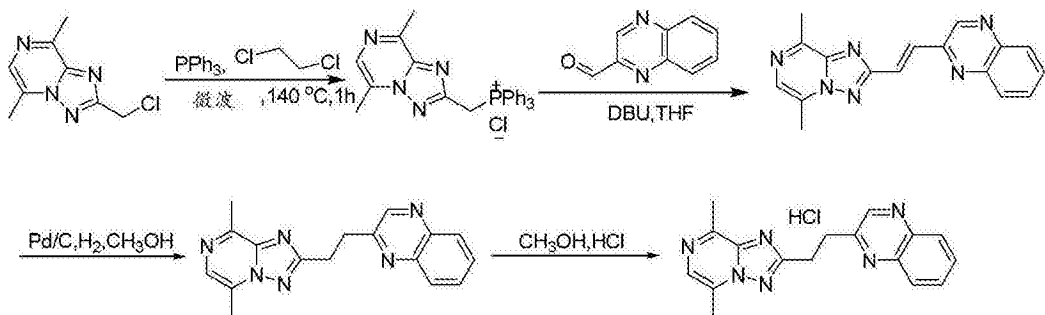
[0873]



[0874] (a) 参照通用步骤 P-(c) 制备 1,4-二氯-2,3-二硝基苯。MS(ESI): m/z 238 $[M+H]^+$ 。(b) 参照通用步骤 P-(b) 制备 3,6-二氯苯-1,2-二胺。MS(ESI): m/z 178 $[M+H]^+$ 。(c) 参照通用步骤 25-(q) 由 2-氧丙醛制备 5,8-二氯-2-甲基喹啉。MS(ESI): m/z 213 $[M+H]^+$ 。(d) 参照通用步骤 A-(c) 在微波中 200°C 下加热 3 小时后制备 2-(2-(5,8-二氯喹啉-2-基)乙基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉。

[0875] 33. 通用步骤 V

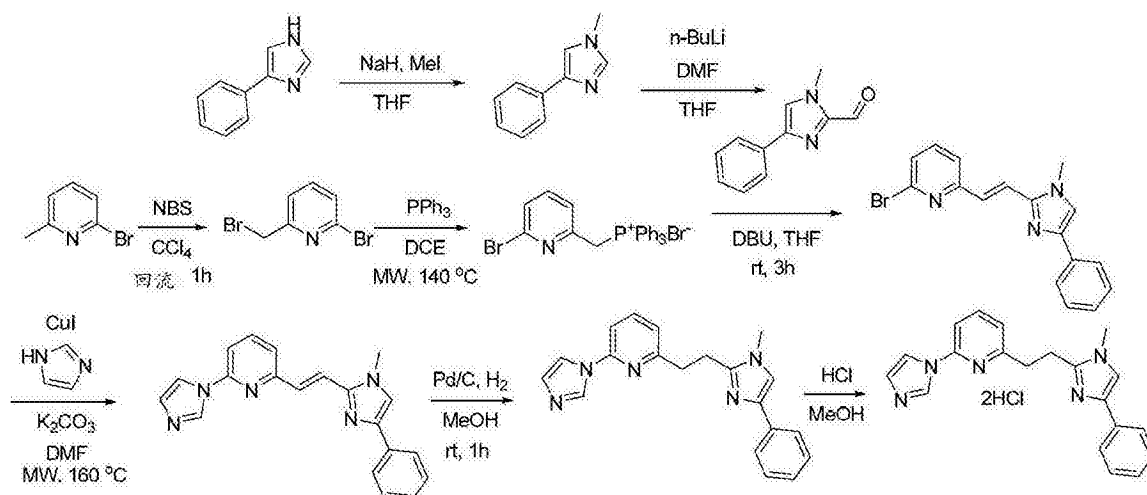
[0876]



[0877] (a) 参照通用步骤 D-(b) 制备 (5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲基)三苯基氯化磷。MS(ESI): m/z 423 $[M]^+$ 。(b) 参照通用步骤 D-(c) 制备 (E)-2-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)乙烯基)喹啉。MS(ESI): m/z 303 $[M+H]^+$ 。(c) 参照通用步骤 A-(d) 制备 2-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)乙基)喹啉。参见,例如,Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, 1963, (82), 988-995。

[0878] 34. 通用步骤 W

[0879]



[0880] (a) 1-甲基-4-苯基-1H-咪唑

[0881] 参照通用步骤 L-(d) 制备该标题化合物。MS (ESI): m/z 159 $[M+H]^+$ 。

[0882] (b) 1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-醛

[0883] 参照通用步骤 14-(j) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 187 $[M+H]^+$ 。

[0884] (c) 2-溴-6-(溴甲基)吡啶

[0885] 参照通用步骤 25-(c) 采用 1 当量 NBS 制备该标题化合物。MS (ESI): m/z 250 $[M+H]^+$ 。

[0886] (d) ((6-溴吡啶-2-基)甲基)三苯基溴化磷

[0887] 参照通用步骤 D-(b) 制备本标题化合物。

[0888] (e) 2-溴-6-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)吡啶

[0889] 参照通用步骤 D-(c) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 340 $[M+H]^+$ 。

[0890] (f) 2-(1H-咪唑-1-基)-6-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)吡啶

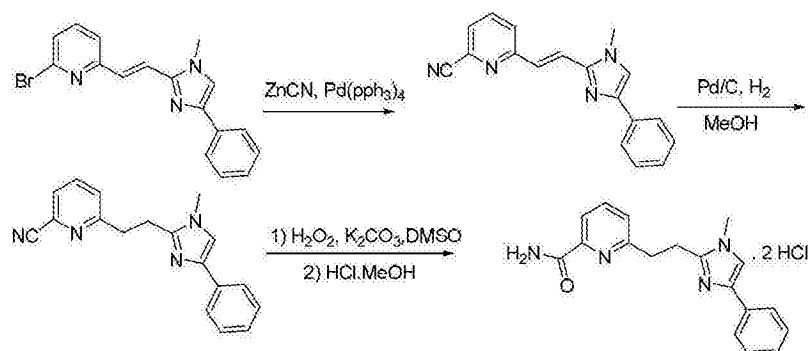
[0891] 在二甲基甲酰胺 (2mL) 中混合 2-溴-6-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)吡啶 (102mg, 0.3mmol)、咪唑 (41mg, 0.6mmol)、CuI (6mg, 0.03mmol) 和 K_2CO_3 (124mg, 0.9mmol)。将所得在微波中保持在 160 °C 的恒定温度下溶液加热 5 小时。采用反相柱层析纯化粗制产物得到 2-(1H-咪唑-1-基)-6-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-乙烯基)吡啶 (57mg)。MS (ESI): m/z 328 $[M+H]^+$ 。

[0892] (g) 2-(1H-咪唑-1-基)-6-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)吡啶

[0893] 参照通用步骤 A-(d) 制备该标题化合物。

[0894] 35. 通用步骤 X

[0895]



[0896] (a) 6-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)-氰基吡啶

[0897] 向含于干 DMF (3mL) 的 2-溴-6-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)吡啶 (120mg, 0.354mmol) 溶液添加氰基锌 (97mg, 1.062mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (41mg, 0.035mmol)。将混合物在微波中 130°C 下搅拌 3 小时。然后过滤残留物。浓缩滤出液, 通过反相柱层析纯化得到成为黄色固体的 6-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)-氰基吡啶 (100mg)。MS (ESI): m/z 287 $[M+H]^+$ 。

[0898] (b) 6-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-氰基吡啶

[0899] 参照通用步骤 A-(d) 制备该标题化合物。MS (ESI): m/z 289 $[M+H]^+$ 。

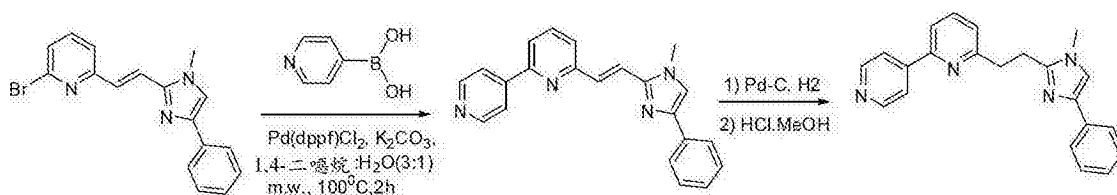
[0900] (c) 6-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)吡啶酰胺

[0901] 在 0°C 下向含于二甲亚砜 (2mL) 的 6-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-氰基吡啶 (10mg, 0.035mmol) 溶液添加碳酸钾 (24mg, 0.175mmol) 和过氧化氢 (12mg, 0.350mmol)。室温搅拌 1 小时后, 用饱和 NaHSO_4 (aq.) 淬灭该混合物, 并用 EtOAc (30mLx2) 萃取。干燥有机相, 减压浓缩。通过制备-HPLC 纯化残留物得到白色固体 (3mg)。MS (ESI): m/z 307 $[M+H]^+$ 。

[0902] 将固体溶解于 3mL HCl/MeOH , 并室温搅拌 1 小时。减压浓缩该混合物得到黄色固体 (3.3mg)。MS (ESI): m/z 307 $[M+H]^+$ 。

[0903] 36. 通用步骤 Y

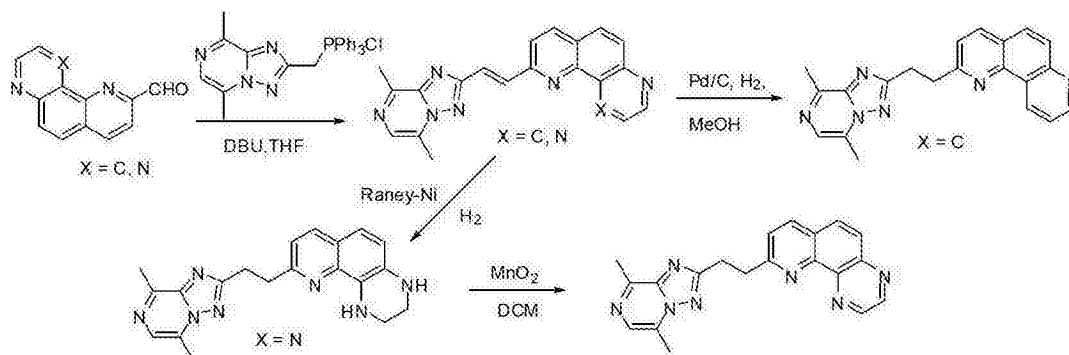
[0904]



[0905] (a) 参照通用步骤 F-(g) 制备 6-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙烯基)-2,4'-双吡啶。MS (ESI): m/z 339 $[M+H]^+$ 。(b) 参照通用步骤 A-(d) 和 N-(h) 制备 6-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)乙基)-2,4'-双吡啶盐酸盐。MS (ESI): m/z 341 $[M+H]^+$ 。

[0906] 37. 通用步骤 Z

[0907]

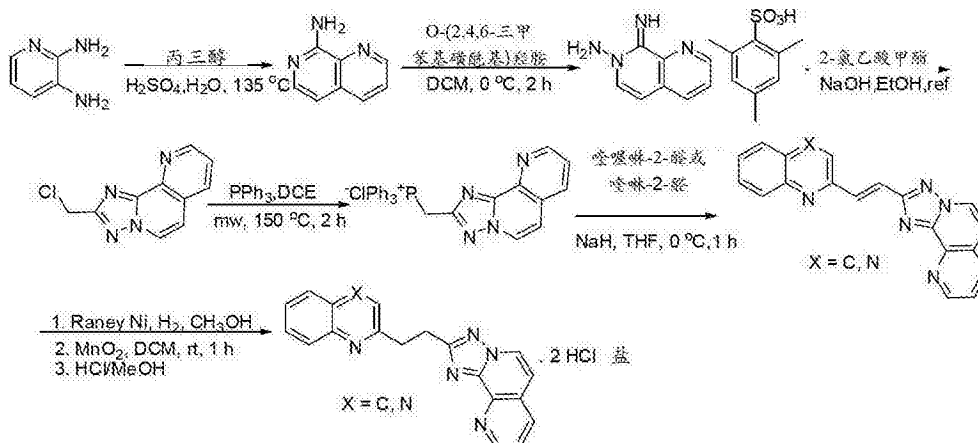


[0908] (a) 参照通用步骤 D-(c) 制备 (E)-2-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙烯基)-1,7-菲咯啉和 (E)-9-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙烯基)吡啶并[2,3-f]喹啉。MS (ESI): m/z 353 $[M+H]^+$ 。(b) 参照通用步

骤 A-(d) 制备 2-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)乙基)-1,7-菲咯啉。MS(ESI): m/z 355[M+H]⁺。(c) 参照通用步骤 F-(f) 和 14-(m) 制备 9-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)乙基)吡啶并[2,3-f]喹啉。

[0909] 38. 通用步骤 AA

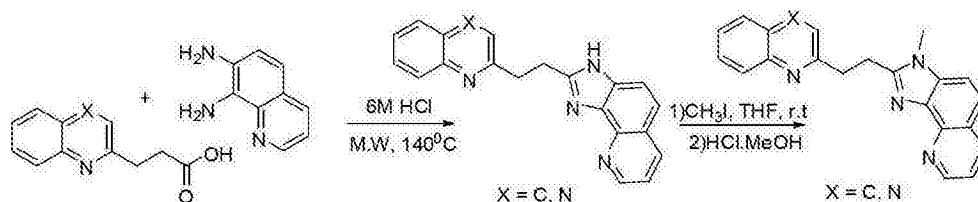
[0910]



[0911] (a) 参照通用步骤 Q-(b) 制备 1,7-萘啶-8-胺。MS(ESI): m/z 146.1[M+H]⁺。(b) 参照通用步骤 N-(d) 制备 8-亚氨基-1,7-萘啶-7(8H)-胺 2,4,6-三甲基苯磺酸酯。MS(ESI): m/z 161.1[M+H]⁺。(c) 参照通用步骤 N-(e) 制备 2-(氯甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-h][1,7]萘啶。MS(ESI): m/z 219.0[M+H]⁺。(d) 参照通用步骤 D-(b) 制备 ([1,2,4]三唑并[1,5-h][1,7]萘啶-2-基甲基)三苯基氯化磷。MS(ESI): m/z 445[M]⁺。(e) 参照通用步骤 D-(c) 制备 (E)-2-(2-(喹啉-2-基)乙烯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-h][1,7]萘啶和 (E)-2-(2-(喹啉-2-基)乙烯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-h][1,7]萘啶。MS(ESI): m/z 324.1[M+H]⁺。(f) 参照通用步骤 A-(d) 和 N-(h) 制备 2-(2-(喹啉-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-h][1,7]萘啶盐酸盐和 2-(2-(喹啉-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-h][1,7]萘啶盐酸盐。

[0912] 39. 通用步骤 BB

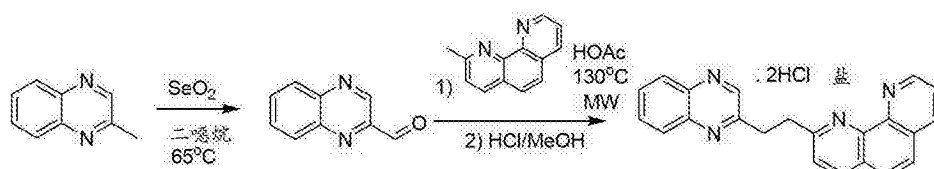
[0913]



[0914] (a) 参照合成步骤 21 采用 6M HCl 并在微波反应器中 140 °C 下加热后制备 2-(2-(喹啉-2-基)乙基)-3H-咪唑并[4,5-h]喹啉和 2-(2-(喹啉-2-基)乙基)-3H-咪唑并[4,5-h]喹啉。MS(ESI): m/z 326[M+H]⁺。(b) 参照通用步骤 L-(d) (以 THF 作为溶剂) 和通用步骤 N-(h) 制备 3-甲基-2-(2-(喹啉-2-基)乙基)-3H-咪唑并[4,5-h]喹啉和 3-甲基-2-(2-(喹啉-2-基)乙基)-3H-咪唑并[4,5-h]喹啉盐酸盐。

[0915] 40. 通用步骤 CC

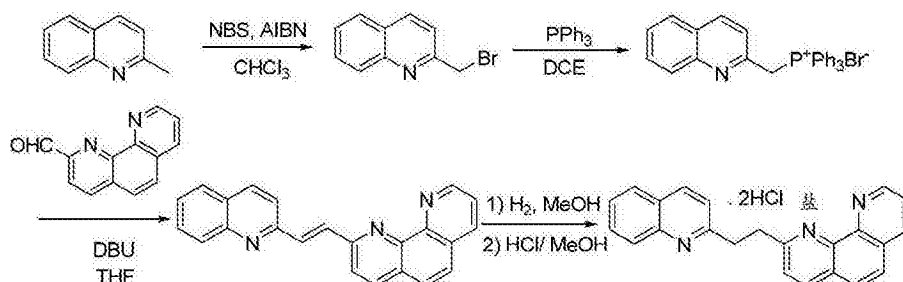
[0916]



[0917] (a) 参照通用步骤 H-(a) 制备喹啉-2-醛。MS(ESI): m/z 159.1 $[M+H]^+$ 。(b) 参照通用步骤 A-(c) 和 N-(h) 制备 2-(2-(喹啉-2-基)乙基)-1,10-菲咯啉盐酸盐。

[0918] 41. 通用步骤 DD

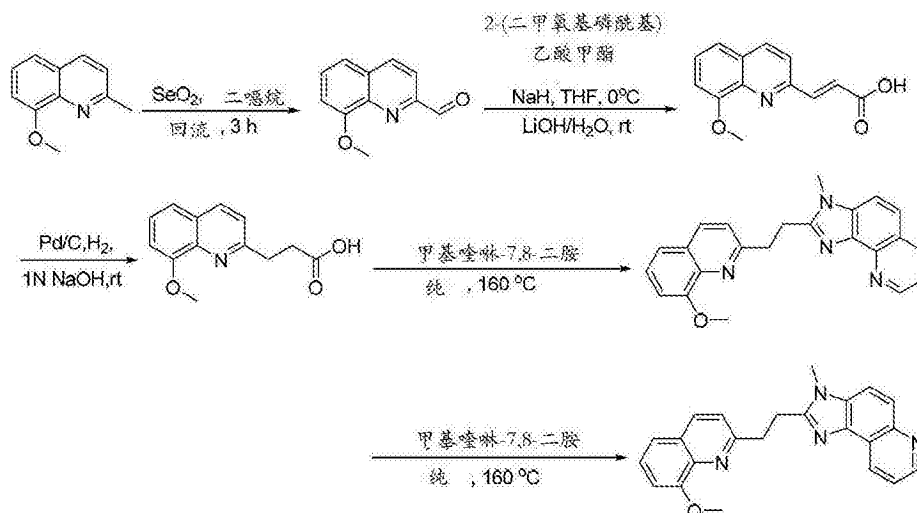
[0919]



[0920] (a) 参照通用步骤 25-(c) 采用 1 当量 NBS 制备 2-(溴甲基)喹啉。MS(ESI): m/z 221 $[M+H]^+$ 。(b) 参照通用步骤 D-(b) 制备三苯基(喹啉-2-基甲基)溴化磷。MS(ESI): m/z 404 $[M]^+$ 。(c) 参照通用步骤 D-(c) 制备 (E)-2-(2-(喹啉-2-基)乙烯基)-1,10-菲咯啉。MS(ESI): m/z 334.1 $[M+H]^+$ 。(b) 参照通用步骤 F-(f) 和 N-(h) 制备 2-(2-(喹啉-2-基)乙基)-1,10-菲咯啉盐酸盐。

[0921] 42. 通用步骤 EE

[0922]



[0923] (a) 8-甲氧基喹啉-2-醛

[0924] 参照通用步骤 H-(a) 制备本标题化合物。MS(ESI): m/z 188.1 $[M+H]^+$ 。

[0925] (b) (E)-3-(8-甲氧基喹啉-2-基)丙烯酸

[0926] 向含于四氢呋喃 (80mL) 的氢化钠 (60%) (0.8mg, 20.0mmol) 悬浮液在 0°C 下逐滴添加 2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯 (2.65mg, 12mmol)。添加完成后,将混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟。然后在 50 分钟的期间内逐滴添加含于四氢呋喃 (20mL) 的 8-甲氧基喹啉-2-醛 (1.87g, 10.0mmol) 溶液。将混合物在 0°C 下搅拌 1 小时。向该溶液小心添加含

于水 (20mL) 的氢氧化锂水合物 (1.26g, 30.0mmol) 溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜。减压浓缩该反应混合物。向该残留物添加水 (20mL), 然后用 1N 氯化氢溶液将水层的 pH 调节至 4。通过过滤收集沉淀物, 然后真空干燥得到成为白色固体的 1.9g 产物。MS (ESI): m/z 230.1 $[M+H]^+$ 。

[0927] (c) 3-(8-甲氧基喹啉-2-基) 丙酸

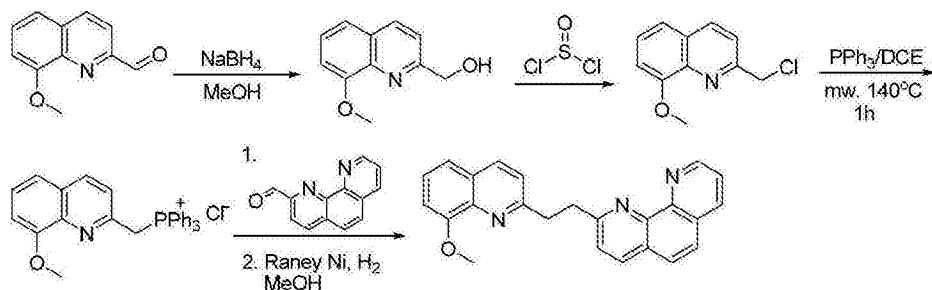
[0928] 参照通用步骤 Q-(f) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 232.1 $[M+H]^+$ 。

[0929] (d) 2-(2-(8-甲氧基喹啉-2-基) 乙基)-3-甲基-3H-咪唑并 [4,5-h] 喹啉和 2-(2-(8-甲氧基喹啉-2-基) 乙基)-3-甲基-3H-咪唑并 [4,5-f] 喹啉

[0930] 将 3-(8-甲氧基喹啉-2-基) 丙酸 (116mg, 0.5mmol) 和甲基喹啉-7,8-二胺 (260mg, 1.5mmol) 或甲基喹啉-5,6-二胺 (70mg, 0.4mmol) 的混合物在 160°C 下和氮气下搅拌 1 小时。冷却至室温后, 通过柱层析纯化残留物。

[0931] 43. 通用步骤 FF

[0932]



[0933] (a) (8-甲氧基喹啉-2-基) 甲醇

[0934] 参照通用步骤 18-(a) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 190.1 $[M+H]^+$ 。

[0935] (b) 2-(氯甲基)-8-甲氧基喹啉

[0936] 将溶于二氯化硫 (20mL) 的 (8-甲氧基喹啉-2-基) 甲醇 (1.0g, 5.3mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (39mg, 0.53mmol) 的混合物室温搅拌 2 小时。浓缩反应混合物并添加冰水。用 10N 氢氧化钠溶液将水层的 pH 调节至 7。用 DCM (30mLx3) 萃取混合物。用无水硫酸钠干燥合并的有机层, 浓缩, 柱层析纯化得到成为黄色固体的 0.66g 产物。MS (ESI): m/z 208.0 $[M+H]^+$ 。

[0937] (c) ((8-甲氧基喹啉-2-基) 甲基) 三苯基氯化磷

[0938] 参照通用步骤 D-(b) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 434.2 $[M]^+$ 。

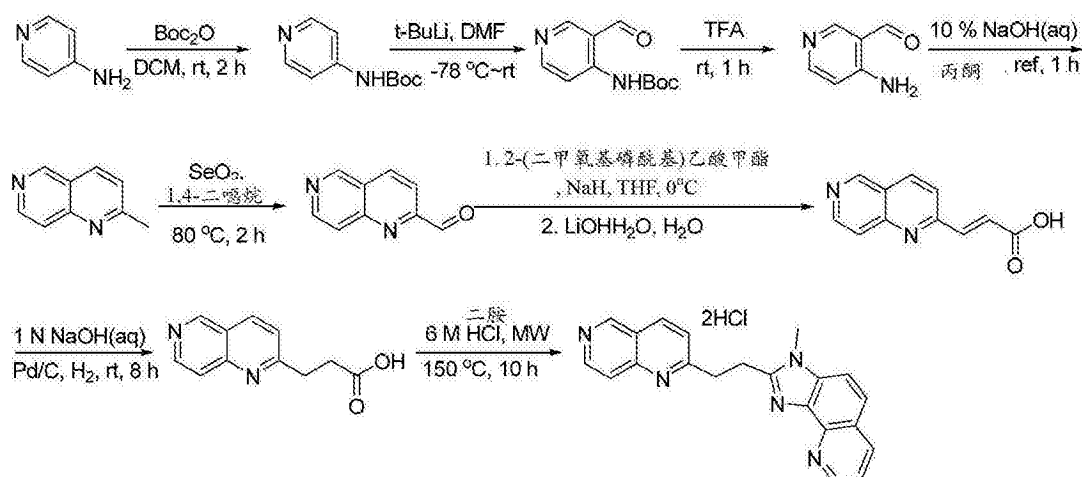
[0939] (d) (E)-2-(2-(8-甲氧基喹啉-2-基) 乙烯基)-1,10-菲咯啉

[0940] 参照通用步骤 D-(c) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 364.1 $[M+H]^+$ 。

[0941] (e) 2-(2-(8-甲氧基喹啉-2-基) 乙基)-1,10-菲咯啉参照通用步骤 F-(f) 制备本标题化合物。

[0942] 44. 通用步骤 GG

[0943]



[0944] (a) 吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

[0945] 向含于 DCM(150mL) 的吡啶-4-胺 (2.35g, 25.0mmol) 溶液添加二碳酸二叔丁酯 (5.40g, 25.0mmol)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。减压去除该溶剂。通过柱层析纯化残留物得到成为白色固体的 3.6g 产物。MS(ESI): m/z 195.1 $[M+H]^+$ 。

[0946] (b) 3-甲酰基吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

[0947] 参照通用步骤 A-(b) 制备本标题化合物。MS(ESI): m/z 223.1 $[M+H]^+$ 。

[0948] (c) 4-氨基烟碱醛

[0949] 参照通用步骤 N-(a) 制备本标题化合物。MS(ESI): m/z 123.1 $[M+H]^+$ 。

[0950] (d) 2-甲基-1,6-萘啶

[0951] 参照通用步骤 25-(e) 制备该标题化合物。MS(ESI): m/z 145.1 $[M+H]^+$ 。

[0952] (e) 1,6-萘啶-2-醛

[0953] 参照通用步骤 H-(a) 制备本标题化合物。MS(ESI): m/z 177.1 $[M+H]^+$ 。

[0954] (f) (E)-3-(1,6-萘啶-2-基)丙烯酸

[0955] 参照通用步骤 EE-(b) 制备本标题化合物。MS(ESI): m/z 201.1 $[M+H]^+$ 。

[0956] (g) 3-(1,6-萘啶-2-基)丙酸

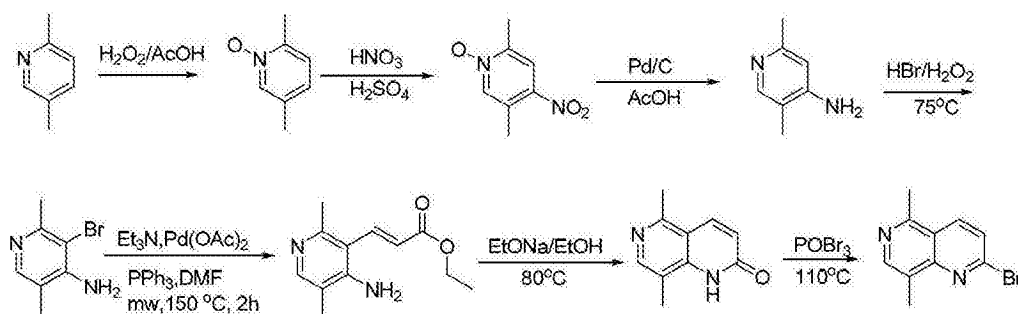
[0957] 将含于 1N 氢氧化钠水溶液 (8mL) 的 (E)-3-(1,6-萘啶-2-基)丙烯酸 (300mg, 1.50mmol) 和 Pd/C (30mg, 10%) 的混合物在 H_2 下室温搅拌 8 小时, 然后过滤。用 1N 氯化氢水溶液将溶液酸化至 pH4。通过过滤收集沉淀物, 真空干燥得到成为黄色固体的 220mg 产物。MS(ESI): m/z 203.1 $[M+H]^+$ 。

[0958] (h) 2-(2-(1,6-萘啶-2-基)乙基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-h]喹啉盐酸盐

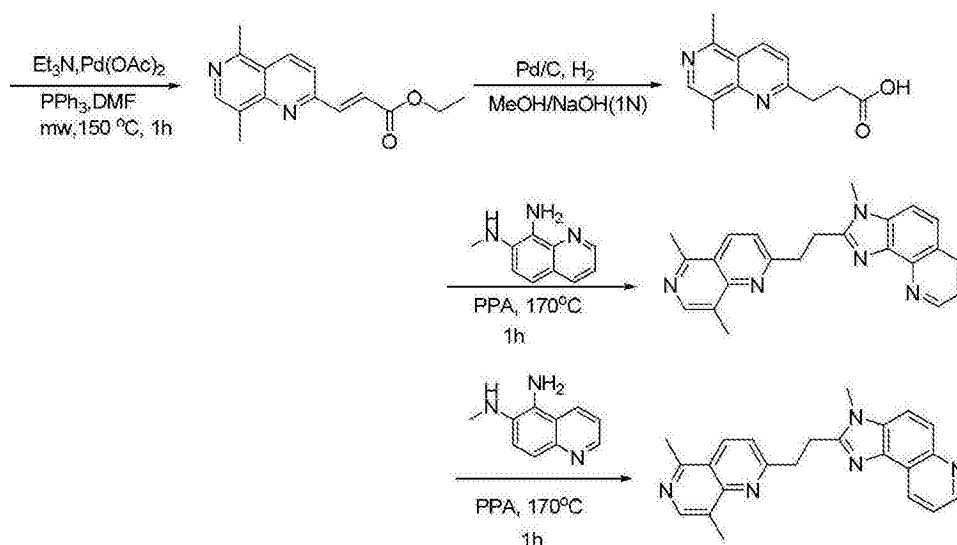
[0959] 参照合成步骤 21 和通用步骤 N-(h) 制备本标题化合物。MS(ESI): m/z 340.1 $[M+H]^+$ 。

[0960] 45. 通用步骤 HH

[0961]



[0962]



[0963] (a) 2,5-二甲基吡啶 N-氧化物

[0964] 将含于乙酸 (25mL) 的 2,5-二甲基吡啶 (12.5g, 0.12mol) 和 30% 过氧化氢 (30mL) 的混合物在 90° C 下搅拌 48 小时。用水 (50mL) 稀释反应混合物并浓缩至约 25mL 的体积。用固体碳酸钠中和浓缩溶液, 用 DCM(100mLx3) 萃取, 用无水硫酸钠干燥, 并浓缩得到成为黄色油的 14.4g 产物。MS(ESI): m/z 124.1 $[M+H]^+$ 。

[0965] (b) 2,5-二甲基-4-硝基吡啶 N-氧化物

[0966] 在 0° C 下向 75mL 浓硫酸逐滴添加 2,5-二甲基吡啶 N-氧化物 (10g, 0.08mol)。向该混合物添加 5.6mL 发烟硝酸 (0.13mol)。将混合物在 90° C 下加热 6 小时, 冷却, 倾倒在 500mg 冰上, 并用 120mL 50% 氢氧化钠溶液中和。用 DCM(250mLx5) 萃取该溶液, 用无水硫酸钠干燥合并的有机相, 浓缩得到 7.0g 成为黄色固体的粗制产物, 其可不经进一步纯化用于下一步骤。MS(ESI): m/z 169.1 $[M+H]^+$ 。

[0967] (c) 2,5-二甲基吡啶-4-胺

[0968] 在氢气和 60° C 下将含于乙酸 (60mL) 的 2,5-二甲基-4-硝基吡啶 N-氧化物 (7.0g, 41.7mmol) 和 10% Pd/C(1.2g) 的混合物搅拌 18 小时。冷却该溶液, 过滤, 用水 (100mL) 稀释。用固体碳酸钠中和水性混合物。用 DCM(250mLx5) 萃取该溶液, 用无水硫酸钠干燥合并的有机相, 浓缩得到成为黄色固体的 4.6g 产物。MS(ESI): m/z 123.1 $[M+H]^+$ 。

[0969] (d) 3-溴-2,5-二甲基吡啶-4-胺

[0970] 将含于 48% 溴化氢水溶液 (40mL) 的 2,5-二甲基吡啶-4-胺 (3.57g, 29.3mmol) 混合物加热至 75° C。然后历时 30 分钟逐滴添加 15% 过氧化氢 (7mL)。将反应混合物在 75° C 下搅拌 1 小时, 并减压浓缩。用 1N 氢氧化钠溶液将溶液的 pH 调节至 9。用 DCM(250mLx3)

萃取水性混合物,用饱和氯化钠溶液(250mLx1)洗涤合并的有机相,用硫酸钠干燥,浓缩得到成为黄色固体的 5.0g 产物。MS(ESI):m/z 203.1[M+H]⁺。

[0971] (e) (E)-3-(4-氨基-2,5-二甲基吡啶-3-基)丙烯酸乙酯

[0972] 将含于 DMF(50mL) 的 3-溴-2,5-二甲基吡啶-4-胺(5.0g, 25mmol)、丙烯酸乙酯(5.0g, 50mmol)、双乙酸钡(1.12g, 5.0mmol)、PPh₃(3.28g, 12.5mmol) 和 NEt₃(7.6g, 75mmol) 的混合物在微波反应器中 150° C 下加热 2 小时。冷却反应混合物,用水(100mL)稀释,用 DCM(250mLx3)萃取。用饱和氯化钠溶液(100mLx3)洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱层析纯化得到成为黄色固体的 5.0g 产物。MS(ESI):m/z 221.2[M+H]⁺。

[0973] (f) 5,8-二甲基-1,6-萘啶-2(1H)-酮

[0974] 将含于乙醇(100mL)的 (E)-3-(4-氨基-2,5-二甲基吡啶-3-基)丙烯酸乙酯(5g, 22.7mmol) 和乙酸钠(6.2g, 91mmol) 的混合物加热至 80° C 达 2 小时。浓缩反应混合物并用水(50mL)稀释。用 EtOAc(100mLx3)萃取水相,用饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,浓缩得到成为黄色固体的 2.3g 产物。MS(ESI):m/z 175.1[M+H]⁺。

[0975] (g) 2-溴-5,8-二甲基-1,6-萘啶

[0976] 将 5,8-二甲基-1,6-萘啶-2(1H)-酮(2.1g, 12mmol) 和磷酰三溴(5g) 的混合物加热至 110° C 达 1 小时,冷却,用冰水稀释,用饱和碳酸氢钠溶液中和。用 DCM(100mLx3)萃取水相,用硫酸钠干燥合并的有机层,通过柱层析纯化得到成为淡黄色固体的 0.63g 产物。MS(ESI):m/z 237.0[M+H]⁺。

[0977] (h) (E)-3-(5,8-二甲基-1,6-萘啶-2-基)丙烯酸乙酯

[0978] 将含于 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)的 2-溴-5,8-二甲基-1,6-萘啶(0.63g, 2.7mmol)、丙烯酸乙酯(0.53g, 5.4mmol)、双乙酸钡(121mg, 0.5mmol)、PPh₃(0.35g, 1.4mmol) 和 NEt₃(0.82g, 8.1mmol) 的混合物在微波反应器中 150° C 下加热 1 小时。用水(20mL)稀释反应混合物,用 EtOAc(50mLx3)萃取。用饱和氯化钠溶液(50mLx3)洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,浓缩得到成为黄色固体的 0.6g 粗制产物,其可不经进一步纯化用于下一步骤。MS(ESI):m/z 257.1[M+H]⁺。

[0979] (i) 3-(5,8-二甲基-1,6-萘啶-2-基)丙酸

[0980] 参照通用步骤 Q-(f) 制备本标题化合物。MS(ESI):m/z 231.1[M+H]⁺。

[0981] (j) 2-(2-(5,8-二甲基-1,6-萘啶-2-基)乙基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-h]喹啉

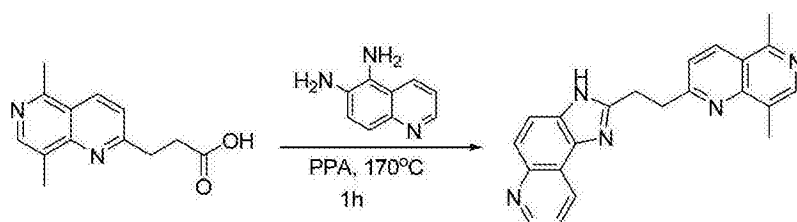
[0982] 参照通用步骤 EE-(d) 采用多磷酸在 170° C 下加热 1 小时后制备该标题化合物。

[0983] (k) 2-(2-(5,8-二甲基-1,6-萘啶-2-基)乙基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉

[0984] 参照通用步骤 EE-(d) 采用多磷酸在 170° C 下加热 1 小时后制备该标题化合物。

[0985] (l) 2-(2-(5,8-二甲基-1,6-萘啶-2-基)乙基)-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉

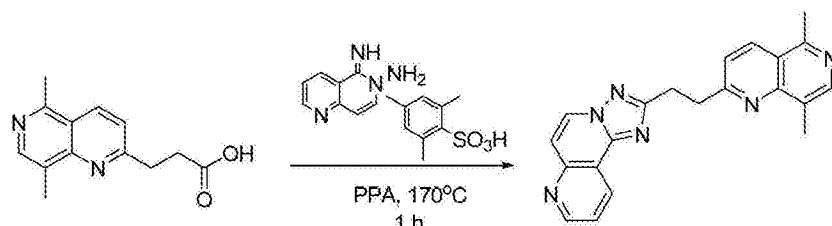
[0986]



[0987] 参照通用步骤 EE-(d) 采用多磷酸在 170° C 下加热 1 小时后制备该标题化合物。

[0988] (m) 2-(2-(5,8-二甲基-1,6-萘啶-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[5,1-f][1,6]萘啶

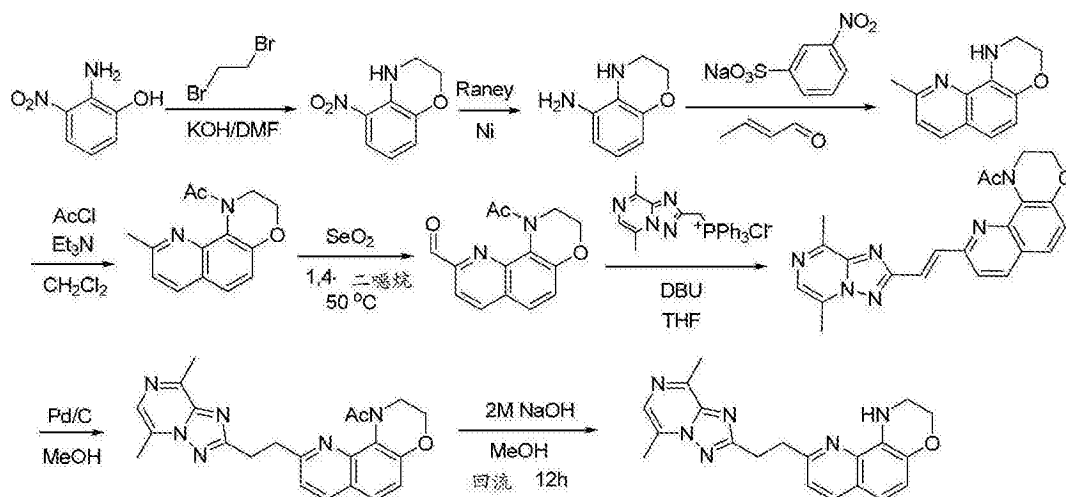
[0989]



[0990] 参照通用步骤 N-(e) 制备该标题化合物。

[0991] 46. 通用步骤 II

[0992]



[0993] (a) 5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪

[0994] 在 180° C 下向含于二甲基甲酰胺 (80mL) 的 2-氨基-3-硝基苯酚 (15.0g, 97mmol) 和 1,2-二溴乙烷 (29.1g, 155mmol) 的溶液添加 KOH (10.9g, 194mmol)。在 200° C 下搅拌 2 天后, 将混合物倒入 150g 水中。减压浓缩该混合物。采用柱层析纯化粗制产物得到成为红色固体的标题化合物 (2.50g)。MS (ESI): m/z 181 $[M+H]^+$ 。

[0995] (b) 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-胺

[0996] 参照通用步骤 L-(a) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 151 $[M+H]^+$ 。

[0997] (c) 9-甲基-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[2,3-h]喹啉

[0998] 参照通用步骤 25-(a) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 201 $[M+H]^+$ 。

[0999] (d) 1-(9-甲基-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3-h]喹啉-1-基)乙酮

[1000] 向含于 DCM (5mL) 的 9-甲基-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[2,3-h]喹啉 (200mg, 1.0mmol) 和 NEt_3 (304mg, 3.0mmol) 的溶液室温添加乙酰氯 (157mg, 2.0mmol)。室

温搅拌 1 小时后,用水 (10mLx3) 洗涤该混合物。用无水 Na_2SO_4 干燥有机相并过滤。浓缩滤出液得到成为黄色固体的标题化合物 (170mg)。MS (ESI): m/z 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1001] (e) 1-乙酰基-2,3-二氢-1H-[1,4] 噁嗪并 [2,3-h] 喹啉-9-醛

[1002] 参照通用步骤 H-(a) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1003] (f) (E)-1-(9-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡嗪-2-基) 乙烯基)-2,3-二氢-[1,4] 噁嗪并 [2,3-h] 喹啉-1-基) 乙酮

[1004] 参照通用步骤 D-(c) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1005] (g) 1-(9-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡嗪-2-基) 乙基)-2,3-二氢-[1,4] 噁嗪并 [2,3-h] 喹啉-1-基) 乙酮

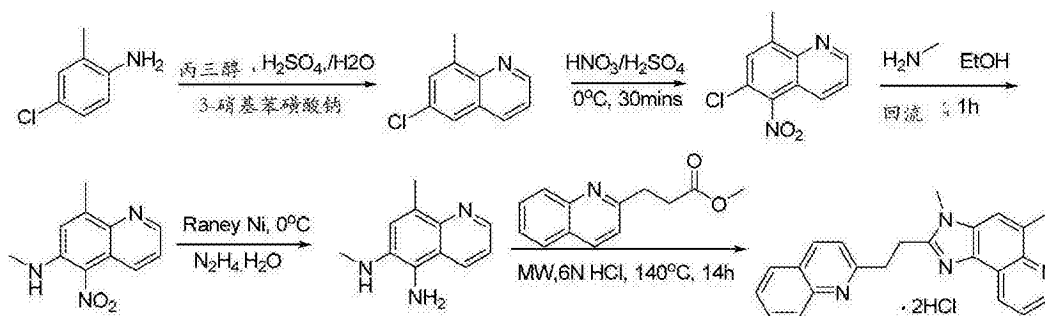
[1006] 参照通用步骤 A-(d) 制备该标题化合物。MS (ESI): m/z 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1007] (h) 9-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡嗪-2-基) 乙基)-2,3-二氢-1H-[1,4] 噁嗪并 [2,3-h] 喹啉

[1008] 向含于甲醇 (1mL) 的 1-(9-(2-(5,8-二甲基-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡嗪-2-基) 乙基)-2,3-二氢-[1,4] 噁嗪并 [2,3-h] 喹啉-1-基) 乙酮 (10mg, 0.025mmol) 溶液室温添加 2M NaOH (0.05mL, 0.1mmol)。在 100°C 下搅拌 12 小时后,去除溶剂。采用反相柱层析纯化粗制产物 (7mg)。

[1009] 47. 通用步骤 JJ

[1010]



[1011] (a) 6-氯-8-甲基喹啉

[1012] 参照通用步骤 Q-(b) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 178 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1013] (b) 6-氯-8-甲基-5-硝基喹啉

[1014] 参照通用步骤 P-(c) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 223 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1015] (c) N,8-二甲基-5-硝基喹啉-6-胺

[1016] 将作为在乙醇 (30mL) 中的溶液的含于甲酰胺的 6-氯-8-甲基-5-硝基喹啉 (420mg, 1.9mmol) 混合物加热至 80°C , 并搅拌 1 小时。减压浓缩后,用 DCM (50mL) 萃取反应混合物。用水 (20mLx2) 洗涤有机层,用 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩得到成为黄色固体的 410mg N,8-二甲基-5-硝基喹啉-6-胺。MS (ESI): m/z 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1017] (d) N⁶,8-二甲基喹啉-5,6-二胺

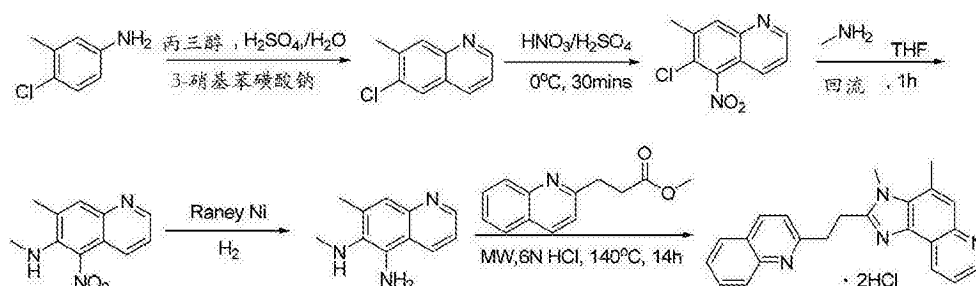
[1018] 参照通用步骤 L-(a) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 188 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1019] (e) 3,5-二甲基-2-(2-(喹啉-2-基) 乙基)-3H-咪唑并 [4,5-f] 喹啉盐酸盐

[1020] 参照合成步骤 21 (采用微波反应器) 和通用步骤 N-(h) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1021] 48. 通用步骤 KK

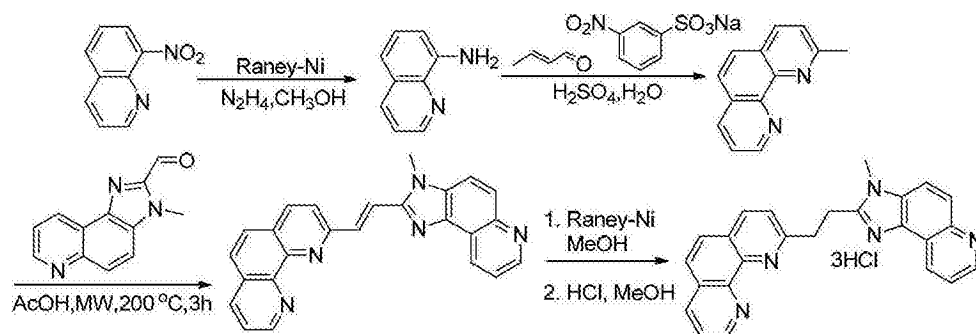
[1022]



[1023] (a) 参照通用步骤 Q-(b) 制备 6-氯-7-甲基喹啉。MS(ESI): m/z 178 $[M+H]^+$ 。(b) 参照通用步骤 P-(c) 制备 6-氯-7-甲基-5-硝基喹啉。MS(ESI): m/z 223 $[M+H]^+$ 。(c) 参照通用步骤 JJ-(c) 制备 N,7-二甲基-5-硝基喹啉-6-胺。MS(ESI): m/z 218 $[M+H]^+$ 。(d) 参照通用步骤 L-(a) 制备 N⁶,7-二甲基喹啉-5,6-二胺。MS(ESI): m/z 188 $[M+H]^+$ 。(e) 参照合成步骤 21 (采用微波反应器) 和通用步骤 N-(h) 制备 3,4-二甲基-2-(2-(喹啉-2-基)乙基)-3H-咪唑并 [4,5-f] 喹啉盐酸盐。MS(ESI): m/z 353 $[M+H]^+$ 。

[1024] 49. 通用步骤 LL

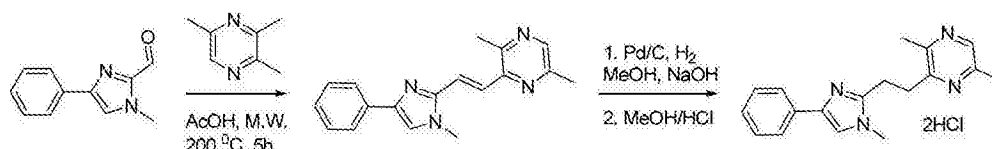
[1025]



[1026] (a) 参照通用步骤 L-(a) 制备喹啉-8-胺。MS(ESI): m/z 145 $[M+H]^+$ 。(b) 参照通用步骤 25-(a) 制备 2-甲基-1,10-菲咯啉。MS(ESI): m/z 195 $[M+H]^+$ 。(c) 参照通用步骤 A-(c) 制备 (E)-2-(2-(3-甲基-3H-咪唑并 [4,5-f] 喹啉-2-基) 乙烯基)-1,10-菲咯啉。MS(ESI): m/z 388 $[M+H]^+$ 。(d) 参照通用步骤 F-(f) 和 N-(h) 制备 2-(2-(3-甲基-3H-咪唑并 [4,5-f] 喹啉-2-基) 乙基)-1,10-菲咯啉盐酸盐。MS(ESI): m/z 390 $[M+H]^+$ 。

[1027] 50. 通用步骤 MM

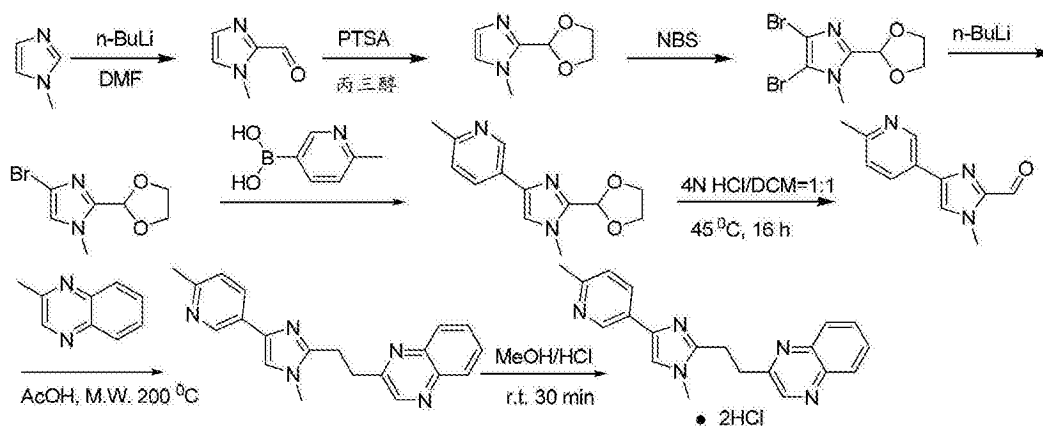
[1028]



[1029] (a) 参照通用步骤 A-(c) 制备 2,5-二甲基-3-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基) 乙烯基) 吡嗪。MS(ESI): m/z 291 $[M+H]^+$ 。(b) 参照通用步骤 Q-(f) 和 N-(h) 制备 2,5-二甲基-3-(2-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基) 乙基) 吡嗪盐酸盐。MS(ESI): m/z 293.1 $[M+H]^+$ 。

[1030] 51. 通用步骤 NN

[1031]



[1032] (a) 1-甲基-1H-咪唑-2-醛

[1033] 参照通用步骤 A-(b) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 111.1 $[M+H]^+$ 。

[1034] (b) 2-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基-1H-咪唑

[1035] 将 1-甲基-1H-咪唑-2-醛 (24g, 218mmol)、p-TsOH (16.2g, 87mmol)、乙二醇 (27g, 437mmol) 和甲苯 (700mL) 的混合物在 Dean-Stark 装置中加热至 120°C 达 16 小时。然后将混合物冷却至室温, 用饱和碳酸氢钠溶液在 0°C 下将 pH 调节至 9, 并用 EtOAc (500mLx2) 萃取该混合物。用水 (200mL) 和盐水 (100mL) 洗涤有机层, 干燥, 过滤, 然后浓缩得到红色的油 (12g)。MS (ESI): m/z 155.1 $[M+H]^+$ 。

[1036] (c) 4,5-二溴-2-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基-1H-咪唑

[1037] 将 2-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基-1H-咪唑 (9g, 58.4mmol)、NBS (20.8g, 116.8mmol)、2,2'-偶氮基双(2-甲基丙腈) (478mg, 2.92mmol) 和氯仿 (200mL) 的混合物在 N_2 下加热至 62°C 达 16 小时。将混合物冷却至室温, 过滤, 并浓缩; 通过柱层析纯化残留物得到浅黄色固体 (3.6g)。MS (ESI): m/z 313 $[M+H]^+$ 。

[1038] (d) 4-溴-2-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基-1H-咪唑

[1039] 向含于干 THF (20mL) 的 4,5-二溴-2-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基-1H-咪唑 (1g, 3.2mmol) 溶液在 -68°C 下历时 30 分钟逐滴添加 n-BuLi (2.5M 含于己烷, 1.28mL, 3.2mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌 2 小时, 然后历时 1 小时升温至室温。在 0°C 下缓慢添加 10mL 水以淬灭反应。用 EtOAc (50mLx2) 萃取残留物, 用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤合并的有机层, 干燥, 并浓缩得到黄色油 (678mg)。MS (ESI): m/z 233 $[M+H]^+$ 。

[1040] (e) 5-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-乙基吡啶

[1041] 参照通用步骤 F-(g) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 245 $[M+H]^+$ 。

[1042] (f) 1-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-醛

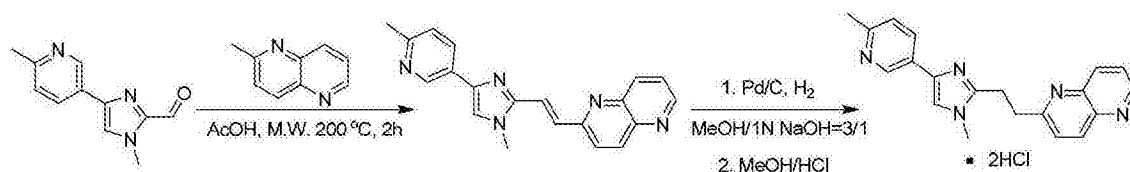
[1043] 将 5-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-乙基吡啶 (140mg, 0.571mmol)、DCM (5mL) 和 4N HCl (5mL) 的混合物加热至 45°C 达 16 小时。然后将混合物冷却至室温, 在 0°C 下用饱和碳酸氢钠溶液将 pH 调节至 6, 浓缩混合物以得到粗制产物。添加 30mL CH_3CN , 并过滤混合物。然后浓缩滤出液提供白色固体 (90mg)。MS (ESI): m/z 202.1 $[M+H]^+$ 。

[1044] (g) 2-(2-(1-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)乙基)喹喔啉盐酸盐

[1045] 参照通用步骤 A-(c) 和 N-(h) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 293.1 $[M+H]^+$ 。

[1046] 52. 通用步骤 00

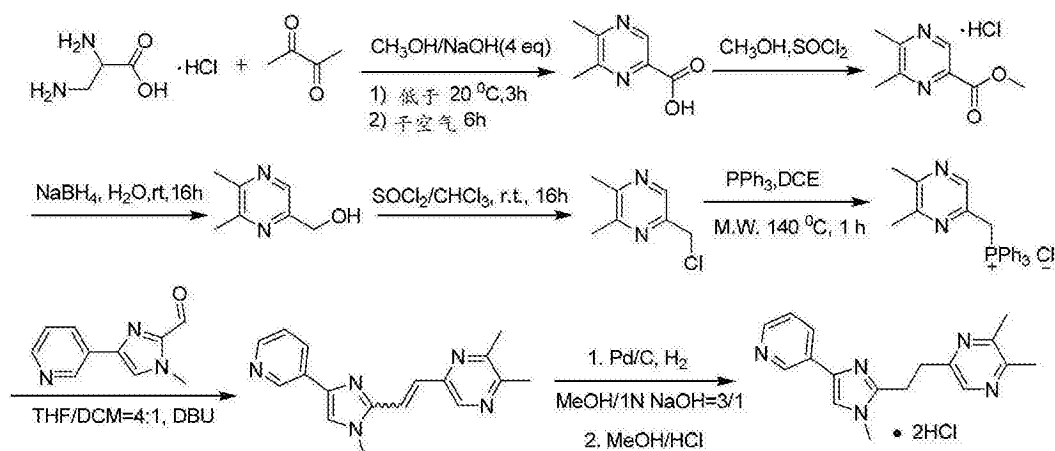
[1047]



[1048] (a) 参照通用步骤 A-(c) 制备 (E)-2-(2-(1-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)乙烯基)-1,5-萘啶。(b) 参照通用步骤 A-(d) 和 N-(h) 制备 2-(2-(1-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)乙基)-1,5-萘啶盐酸盐。

[1049] 53. 通用步骤 PP

[1050]



[1051] (a) 5,6-二甲基吡嗪-2-羧酸

[1052] 向含于甲醇 (63mL) 的 2,3-二氨基丙酸盐 (1g, 7.11mmol) 溶液在 10 ° C 下添加氢氧化钠 (1.42g, 28.4mmol), 然后将混合物用 N₂ 脱气。30 分钟后, 添加联乙酰 (612mg, 7.11mmol), 并将反应混合物在相同温度下搅拌 3 小时。将干空气通过该反应混合物 16 小时。然后减压去除溶剂, 将残留物溶解在水 (7mL) 中, 在 0 ° C 下用浓 HCl 缓慢将溶液调节至 pH 2, 并过滤混合物。该黄色固体 (580mg) 不经进一步纯化用于下一步骤。MS (ESI): m/z 153.1 $[M+H]^+$ 。

[1053] (b) 5,6-二甲基吡嗪-2-羧酸盐甲酯

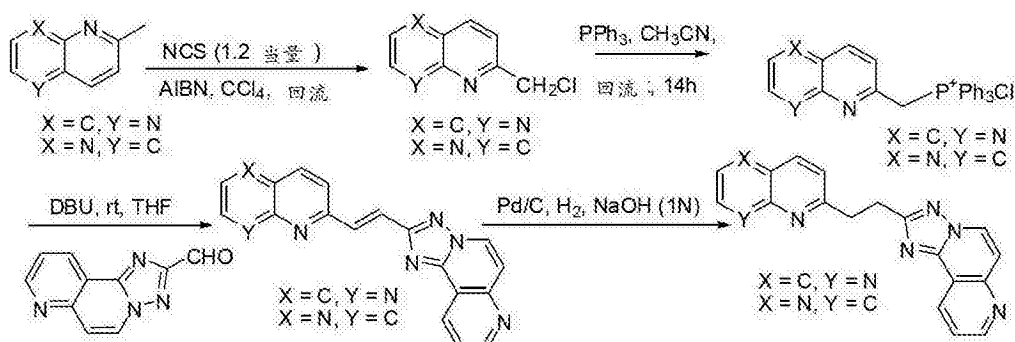
[1054] 向含于甲醇 (20mL) 的 5,6-二甲基吡嗪-2-羧酸 (580mg, 3.82mmol) 溶液在 0 ° C 下缓慢添加亚硫酸氯 (1.82g, 15.3mmol), 并将混合物搅拌 2 小时, 然后加热至回流达 16 小时。然后见反应物冷却至室温, 浓缩得到成为黄色固体的粗制产物 (700mg)。MS (ESI): m/z 167.1 $[M+H]^+$ 。

[1055] (c) (5,6-二甲基吡嗪-2-基) 甲醇

[1056] 向含于水 (10mL) 的 5,6-二甲基吡嗪-2-羧酸盐甲酯 (340mg, 1.68mmol) 溶液在 0 ° C 下分 5 份添加硼氢化钠 (320mg, 8.4mmol)。然后将混合物升温至室温, 并搅拌 16 小时。减压去除溶剂, 添加氯仿 (30mL), 过滤混合物, 减压浓缩滤出液得到米白色固体 (125mg)。MS (ESI): m/z 139.1 $[M+H]^+$ 。

[1057] (d) 5-(氯甲基)-2,3-二甲基吡嗪盐酸盐

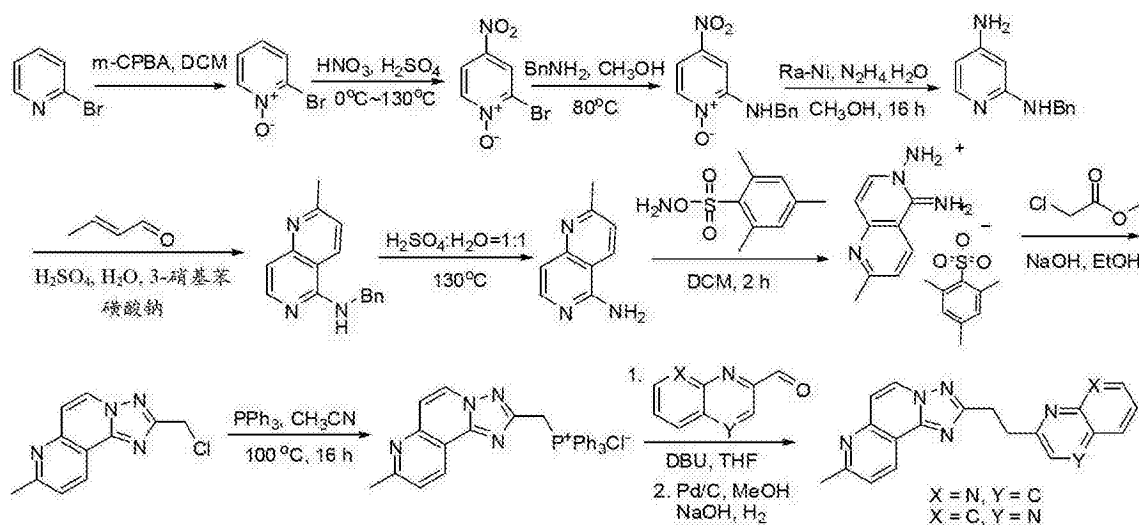
- [1058] 参照通用步骤 FF-(b) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 157.1 $[M+H]^+$ 。
- [1059] (e) ((5,6-二甲基吡啶-2-基)甲基)三苯基氯化磷
- [1060] 参照通用步骤 D-(b) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 383.1 $[M-Cl]^+$ 。
- [1061] (f) 2,3-二甲基-5-(2-(1-甲基-4-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)乙烯基)吡啶
- [1062] 参照通用步骤 D-(c) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 292.1 $[M+H]^+$ 。
- [1063] (g) 2,3-二甲基-5-(2-(1-甲基-4-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)乙基)吡啶
- [1064] 参照通用步骤 Q-(f) 制备本标题化合物。参见,例如,Chem. Ber., 1967, 100, 555-559。
- [1065] 54. 通用步骤 QQ
- [1066]



- [1067] (a) 参照通用步骤 25-(c) 采用 1 当量的 NCS 制备 2-(氯甲基)-1,5-萘啶和 2-(氯甲基)-1,8-萘啶。MS (ESI): m/z 179 $[M+H]^+$ 。(b) 参照通用步骤 D-(b) 制备 ((1,5-萘啶-2-基)甲基)三苯基氯化磷和 ((1,8-萘啶-2-基)甲基)三苯基氯化磷。MS (ESI): m/z 405 $[M-Cl]^+$ 。(c) 参照通用步骤 D-(c) 制备 2-(2-(1,5-萘啶-2-基)乙烯基)-[1,2,4]三唑并[5,1-f]-[1,6]萘啶和 2-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙烯基)-[1,2,4]三唑并[5,1-f]-[1,6]萘啶。MS (ESI): m/z 325 $[M+H]^+$ 。(d) 参照通用步骤 Q-(f) 制备 2-(2-(1,5-萘啶-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[5,1-f]-[1,6]萘啶和 2-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[5,1-f]-[1,6]萘啶。

[1068] 55. 通用步骤 RR

[1069]



- [1070] (a) N-氧化物-2-溴吡啶

[1071] 向含于 DCM(60mL) 的 2- 溴吡啶 (4.74g, 30.0mmol) 混合物添加 3- 氯苯并过氧酸 (7.22g, 42.0mmol)。将混合物在室温下搅拌 16 小时。添加水 (200mL), 并以 DCM(200x3mL) 萃取该混合物。分离有机层, 用无水硫酸钠干燥。减压浓缩该溶液。通过柱层析纯化粗制产物。所得产物 (5.06g) 为白色固体。MS (ESI): m/z 172, 174 $[M+H]^+$ 。

[1072] (b) N- 氧化物 -2- 溴 -4- 硝基吡啶

[1073] 向含于发烟硫酸 (100mL) 的 N- 氧化物 -2- 溴吡啶 (5.06g, 29.6mmol) 溶液在 0° C 下添加发烟硝酸 (2.84g, 44.4mmol)。将所得混合物加热至 135° C。在该温度下搅拌 3 小时后, 添加发烟硝酸 (0.95g, 14.8mmol), 并将混合物搅拌 1 小时。将混合物冷却至室温, 并倒在冰水 (300mL) 上。用 EtOAc (300mLx2) 萃取水层。用饱和碳酸氢钠 (200mLx5) 洗涤合并的有机层。减压浓缩有机相, 获得褐色固体 (2.73g)。MS (ESI): m/z 219, 221 $[M+H]^+$ 。

[1074] (c) N₂- 苯甲基吡啶 -2, 4- 二胺

[1075] 参照通用步骤 L-(a) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 200 $[M+H]^+$ 。

[1076] (d) N- 苯甲基 -2- 甲基 -1, 6- 萘啶 -5- 胺

[1077] 参照通用步骤 25-(a) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 250 $[M+H]^+$ 。

[1078] (e) 2- 甲基 -1, 6- 萘啶 -5- 胺

[1079] 将 N- 苯甲基 -2- 甲基 -1, 6- 萘啶 -5- 胺 (1.42g, 5.7mmol) 溶解于硫酸 (6mL) 和水 (3mL) 中。将溶液加热至 130° C, 并搅拌 3 小时。将反应混合物倒在冰水上, 用氢氧化钠中和调节 pH 至 8-10。然后减压浓缩该溶液。将固体在乙醇 (30mLx2) 中研碎并过滤。将滤出液浓缩至干燥并通过反相柱层析纯化, 获得褐色固体 (485mg)。MS (ESI): m/z 160 $[M+H]^+$ 。

[1080] (f) 6- 氨基 -2- 甲基 -1, 6- 萘啶 -5 (6H)- 亚胺鎓

[1081] 参照通用步骤 N-(d-e) 制备该标题化合物。MS (ESI): m/z 233 $[M+H]^+$ 。

[1082] (g) ((8- 甲基 -[1, 2, 4] 三唑并 [5, 1-f] [1, 6] 萘啶 -2- 基) 甲基) 三苯基氯化磷

[1083] 参照通用步骤 D-(b) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 459 $[M+H]^+$ 。

[1084] (h) (E)-2-(2-(1, 8- 萘啶 -2- 基) 乙烯基)-8- 甲基 -[1, 2, 4] 三唑并 [5, 1-f] [1, 6] 萘啶

[1085] 参照通用步骤 D-(c) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 339 $[M+H]^+$ 。

[1086] (i) 2-(2-(1, 8- 萘啶 -2- 基) 乙基)-8- 甲基 -[1, 2, 4] 三唑并 [5, 1-f] [1, 6] 萘啶

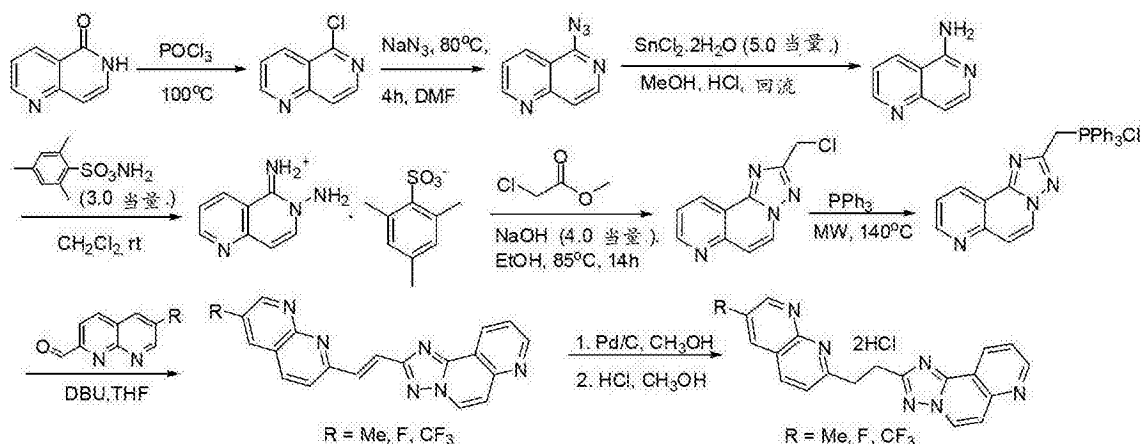
[1087] 参照通用步骤 Q-(f) 制备本标题化合物。

[1088] (j) 2-(2-(1, 5- 萘啶 -2- 基) 乙基)-8- 甲基 -[1, 2, 4] 三唑并 [5, 1-f] [1, 6] 萘啶

[1089] 参照通用步骤 D-(c) 和 Q-(f) 制备本标题化合物。参见, 例如, J. Mol. Structure, 1997, 415, 53-63。

[1090] 56. 通用步骤 SS

[1091]



[1092] (a) 5-氯-1,6-萘啶

[1093] 将含于三氯磷酸 (50mL) 的 1,6-萘啶-5(6H)-酮 (3.2g, 21.9mmol) 溶液在 100°C 下搅拌过夜。真空去除溶剂。将残留物冷却至 0°C。添加氢氧化钠 (饱和水溶液) 以将 pH 调节至 9。用 EtOAc (200mLx3) 萃取该混合物。用硫酸钠干燥合并的有机层, 并真空浓缩得到成为黄色固体的 3.3g 粗制产物。MS (ESI): m/z 165 [M+H]⁺。

[1094] (b) 5-叠氮基-1,6-萘啶

[1095] 向含于 DMF (40mL) 的 5-氯-1,6-萘啶 (3.3g, 20.1mmol) 溶液添加叠氮化钠 (6.0g, 88.5mmol)。将混合物在 80°C 下搅拌过夜。将混合物注入水中 (120mL)。用 EtOAc (150mLx4) 萃取水相。用盐水 (100mLx3) 洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩得到成为褐色固体的 3.4g 粗制产物。MS (ESI): m/z 172 [M+H]⁺。

[1096] (c) 1,6-萘啶-5-胺

[1097] 向含于甲醇 (40mL) 的 5-叠氮基-1,6-萘啶 (3.4g, 19.9mmol) 悬浮液添加盐酸 (30mL)。添加氯化亚锡二水合物 (22.5g, 99.5mmol)。将混合物在 75°C 下搅拌 3.5 小时。形成黄色沉淀物。过滤该混合物得到黄色固体。将固体悬浮于 EtOAc (200mL) 中。添加氢氧化钠 (饱和水溶液) 调节 pH 至 9。形成白色沉淀物。过滤混合物, 用 EtOAc (200mLx6) 萃取滤除液。用硫酸钠干燥有机相, 减压浓缩得到成为黄色固体的 2.0g 粗制产物。MS (ESI): m/z 146 [M+H]⁺。

[1098] (d) 6-氨基-1,6-萘啶-5(6H)-亚胺鎓 2,4,6-三甲基苯磺酸酯

[1099] 参照通用步骤 N-(d) 制备该标题化合物。MS (ESI): m/z 161 [M+H]⁺。

[1100] (e) 2-(氯甲基)-[1,2,4]三唑并[5,1-f][1,6]萘啶

[1101] 参照通用步骤 N-(e) 制备该标题化合物。MS (ESI): m/z 219 [M+H]⁺。

[1102] (f) ([1,2,4]三唑并[5,1-f][1,6]萘啶-2-基甲基)三苯基氯化磷

[1103] 参照通用步骤 D-(b) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 445 [M]⁺。

[1104] (g) (E)-2-(2-(6-甲基-1,8-萘啶-2-基)乙烯基)-[1,2,4]三唑并[5,1-f][1,6]萘啶

[1105] 参照通用步骤 D-(c) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 339 [M+H]⁺。

[1106] (h) 2-(2-(6-甲基-1,8-萘啶-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[5,1-f][1,6]萘啶盐酸盐

[1107] 参照通用步骤 A-(d) 和 N-(h) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 341 [M+H]⁺。

[1108] (i) 2-(2-(6-氟-1,8-萘啶-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[5,1-f][1,6]萘啶盐

酸盐

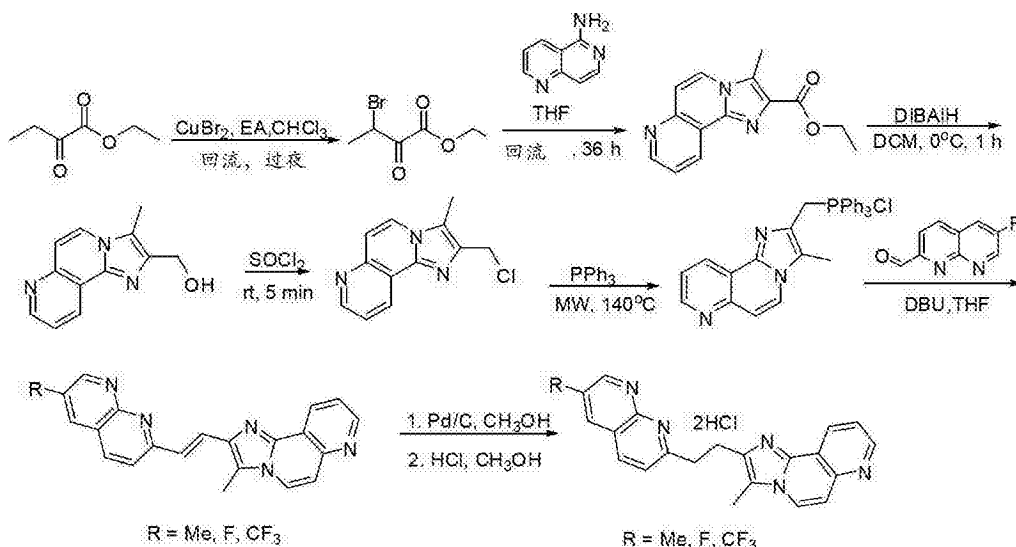
[1109] 参照通用步骤 D-(c)、A-(d) 和 N-(h) 制备本标题化合物。MS(ESI):m/z 345[M+H]⁺。

[1110] (j) 2-(2-(6-(三氟甲基)-1,8-萘啶-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[5,1-f][1,6]萘啶盐酸盐

[1111] 参照通用步骤 D-(c)、A-(d) 和 N-(h) 制备本标题化合物。MS(ESI):m/z 395[M+H]⁺。

[1112] 57. 通用步骤 TT

[1113]



[1114] (a) 3-溴-2-氧丁酸乙酯

[1115] 向含于 EtOAc(500mL) 的 CuBr₂(20.6g, 92.3mmol) 悬浮液添加含于 250mL 氯仿的 2-氧丁酸乙酯(4.0g, 30.7mmol) 溶液。回流加热该混合物 18 小时, 冷却, 并通过短硅胶垫过滤。减压去除溶剂以得到成为浅绿色液体的产物(3.8g)。

[1116] (b) 3-甲基咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-2-羧酸甲酯

[1117] 向含于四氢呋喃(25mL) 的 1,6-萘啶-5-胺(700mg, 4.83mmol) 溶液添加 3-溴-2-氧丁酸乙酯(1.51g, 7.24mmol)。将混合物回流搅拌 36 小时。然后减压浓缩该混合物, 并通过柱层析纯化得到成为黄色固体的 740mg 产物。MS(ESI):m/z 256.1[M+H]⁺。

[1118] (c) (3-甲基咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-2-基) 甲醇

[1119] 将含于 DCM(8mL) 的 3-甲基咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-2-羧酸甲酯(100mg, 0.39mmol) 溶液冷却至 0°C。历时 10 分钟逐滴添加二异丁基氢化铝(1M 含于环己烷, 1.2mL, 1.2mmol)。然后将混合物在 0°C 下搅拌 1 小时。缓慢添加 2mL 饱和氯化铵水溶液以淬灭该反应。添加 5mL 饱和碳酸氢钠水溶液。用 DCM(3x10mL) 萃取混合物。用硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并浓缩得到粗制产物。通过柱层析纯化粗制产物得到成为黄色固体的 42mg 产物。MS(ESI)m/z 214.1[M+H]⁺。

[1120] (d) 2-(氯甲基)-3-甲基咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶

[1121] 参照通用步骤 FF-(b) 制备本标题化合物。MS(ESI):m/z 232.1[M+H]⁺。

[1122] (e) ((3-甲基咪唑并[2,1-f][1,6]萘啶-2-基) 甲基) 三苯基氯化磷

[1123] 参照通用步骤 D-(b) 制备本标题化合物。MS(ESI):m/z 458[M]⁺。

[1124] (f) 2-(2-(6-氟-1,8-萘啉-2-基)乙基)-3-甲基咪唑并[2,1-f][1,6]萘啉

[1125] 参照通用步骤 D-(c)、A-(d) 和 N-(h) 制备本标题化合物。MS(ESI): m/z 358.1 $[M+H]^+$ 。

[1126] (g) 3-甲基-2-(2-(6-甲基-1,8-萘啉-2-基)乙基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啉盐酸盐

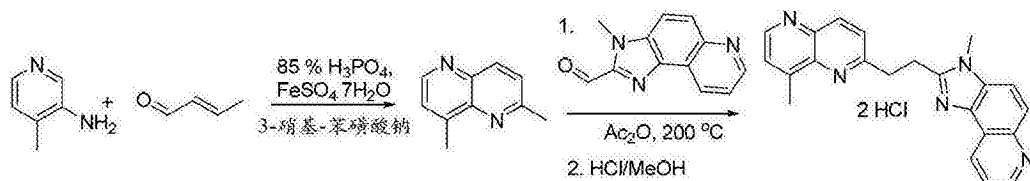
[1127] 参照通用步骤 A-(d) 和 N-(h) 制备本标题化合物。MS(ESI): m/z 354.1 $[M+H]^+$ 。

[1128] (h) 3-甲基-2-(2-(6-(三氟甲基)-1,8-萘啉-2-基)乙基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啉盐酸盐

[1129] 参照通用步骤 A-(d) 和 N-(h) 制备本标题化合物。MS(ESI): m/z 408.1 $[M+H]^+$ 。参见, 例如, W02010/126163; J. Org. Chem. 2002, 67, 1102-1108。

[1130] 58. 通用步骤 UU

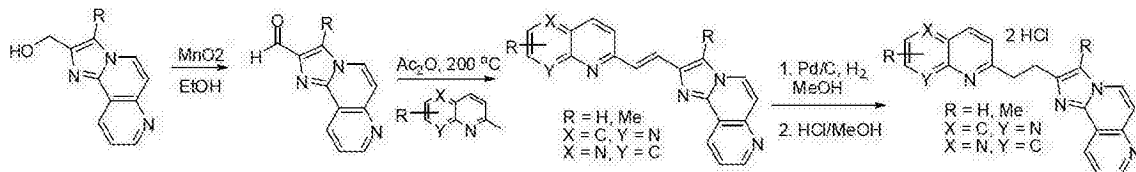
[1131]



[1132] (a) 参照通用步骤 25-(g) 制备 2,8-二甲基-1,5-萘啉。MS(ESI): m/z 159.7 $[M+H]^+$ 。(b) 参照通用步骤 A-(c) 和 N-(h) 制备 3-甲基-2-(2-(8-甲基-1,5-萘啉-2-基)乙基)-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉盐酸盐。

[1133] 59. 通用方案 VV

[1134]

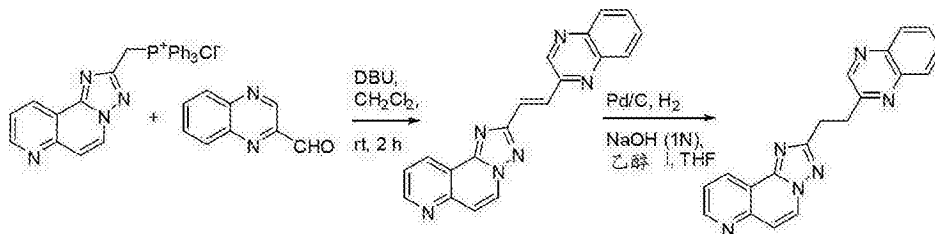


[1135] (a) 参照通用步骤 14-(m) 制备 3-甲基咪唑并[2,1-f][1,6]萘啉-2-醛。MS(ESI): m/z 212.0 $[M+H]^+$ 。(b) 参照通用步骤 A-(c) 制备 3-甲基-2-(2-(8-甲基-1,5-萘啉-2-基)乙烯基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啉。MS(ESI): m/z 352.1 $[M+H]^+$ 。(c) 参照通用步骤 A-(d) 和 N-(h) 制备 3-甲基-2-(2-(8-甲基-1,5-萘啉-2-基)乙基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啉。ESI MS: m/z 354.1 $[M+H]^+$ 。(d) 参照通用步骤 A-(c)、A-(d) 和 N-(i) 制备 2-(2-(1,8-萘啉-2-基)乙基)咪唑并[2,1-a]异喹啉。ESI MS: m/z 326 $[M+H]^+$ 。(e) 参照通用步骤 A-(c)、A-(d) 和 N-(h) 制备 2-(2-(7-甲基-1,8-萘啉-2-基)乙基)咪唑并[2,1-a]异喹啉。ESI MS: m/z 340 $[M+H]^+$ 。(f) 参照通用步骤 A-(c)、A-(d) 和 N-(h) 制备 2-(2-(1,8-萘啉-2-基)乙基)-3-甲基咪唑并[2,1-a]异喹啉。ESI MS: m/z 340 $[M+H]^+$ 。(g) 参照通用步骤 A-(c)、A-(d) 和 N-(h) 制备 3-甲基-2-(2-(7-甲基-1,8-萘啉-2-基)乙基)咪唑并[2,1-a]异喹啉。ESI MS: m/z 354.5 $[M+H]^+$ 。(h) 参照通用步骤 A-(c)、A-(d) 和 N-(h) 制备 2-(2-(1,5-萘啉-2-基)乙基)咪唑并[2,1-a]异喹啉。ESI MS: m/z 326 $[M+H]^+$ 。(i) 参照通用步骤 A-(c)、A-(d) 和 N-(h) 制备 2-(2-(6-甲基-1,5-萘啉-2-基)乙基)咪唑并[2,1-a]异喹啉。ESI MS: m/z 340 $[M+H]^+$ 。(j) 参照通用步骤 A-(c)、A-(d) 和 N-(h) 制备

2-(2-(1,5-萘啉-2-基)乙基)-3-甲基咪唑并[2,1-a]异喹啉。ESI MS: m/z 340 $[M+H]^+$ 。
(k) 参照通用步骤 A-(c)、A-(d) 和 N-(h) 制备 3-甲基-2-(2-(6-甲基-1,5-萘啉-2-基)乙基)咪唑并[2,1-a]异喹啉。ESI MS: m/z 354.5 $[M+H]^+$ 。

[1136] 60. 通用步骤 WW

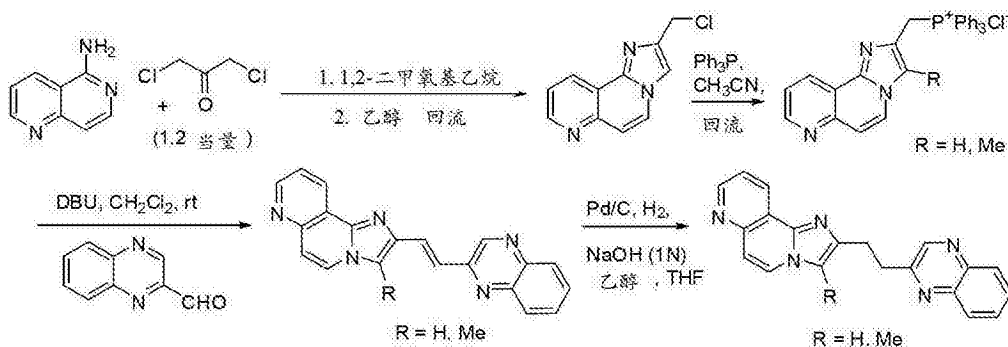
[1137]



[1138] 参照通用步骤 D-(c) 和 Q-(f) 制备 2-(2-(喹啉-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[5,1-f][1,6]萘啉。

[1139] 61. 通用步骤 XX

[1140]



[1141] (a) 2-(氯甲基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啉

[1142] 向含于 1,2-二甲氧基乙烷 (5mL) 的 1,6-萘啉-5-胺 (145mg, 1mmol) 溶液添加 1,3-二氯丙-2-酮 (140mg, 1.1mmol)。立即溶解固体并观察到白色沉淀物。将混合物室温搅拌 1 小时,然后冷却至 0° C 达 20 分钟。过滤所得混合物以得到白色固体。将沉淀物悬浮于 EtOH(40mL) 中并回流加热。回流 2 小时后,减压浓缩反应混合物。将残留物溶解于水中,添加饱和 NaHCO_3 水溶液将值调节 pH 至 7。在添加过程中形成白色沉淀物。将所得混合物搅拌 20 分钟,然后过滤得到成为白色固体的 2-(氯甲基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啉 (130mg)。MS(ESI): m/z 218 $[M+H]^+$ 。

[1143] (b) (咪唑并[2,1-f][1,6]萘啉-2-基甲基)三苯基氯化磷

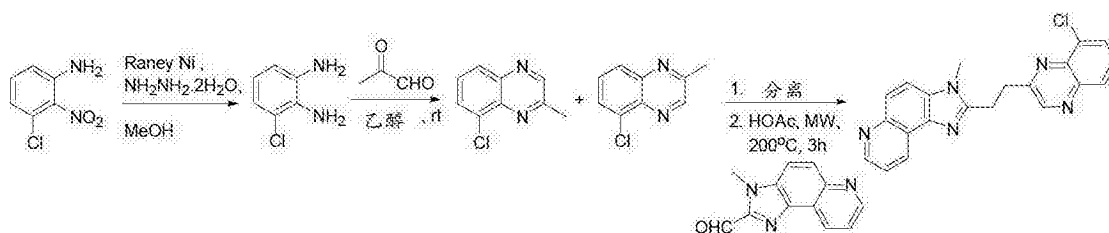
[1144] 参照通用步骤 D-(b) 制备本标题化合物。MS(ESI): m/z 444 $[M-35]^+$ 。

[1145] (c) 2-(2-(喹啉-2-基)乙基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啉和 3-甲基-2-(2-(喹啉-2-基)乙基)咪唑并[2,1-f][1,6]萘啉

[1146] 参照通用步骤 D-(c) 和 Q-(f) 制备本标题化合物。

[1147] 62. 通用步骤 YY

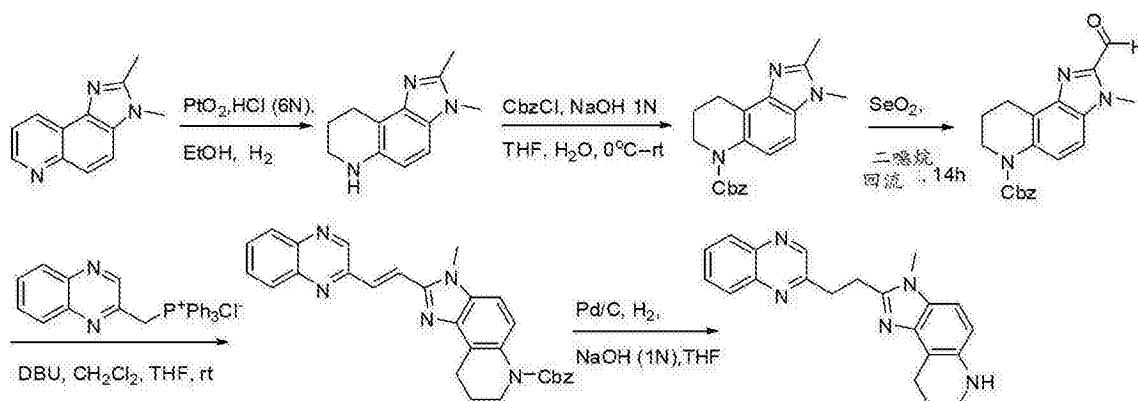
[1148]



[1149] (a) 参照通用步骤 L-(a) 制备 3-氯苯-1,2-二胺。MS (ESI): m/z 143 $[M+H]^+$ 。(b) 参照通用步骤 25-(p) 制备 8-氯-2-甲基喹啉和 5-氯-2-甲基喹啉。MS (ESI): m/z 179 $[M+H]^+$ 。(c) 参照通用步骤 A-(d) 制备 2-(2-(8-氯喹啉-2-基)乙基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉。

[1150] 63. 通用步骤 ZZ

[1151]



[1152] (a) 2,3-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉

[1153] 将含于 HCl (6N, 2mL) 和乙醇 (10mL) 的 2,3-二甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉 (0.40g, 2.03mmol) 和氧化铂 (IV) (24mg, 0.11mmol) 的混合物在 H_2 下室温搅拌 24 小时。然后减压去除乙醇,并将残留物溶解于 EtOAc (20mL) 和饱和 $NaHCO_3$ (3mL),通过 Celite 过滤,用 EtOAc (10mLx3) 洗涤,并分离。用 EtOAc (10mLx3) 萃取水层。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层并过滤,减压去除溶剂以提供黄色固体。该残留物不经进一步纯化用于下一步骤 (320mg)。MS (ESI): m/z 202 $[M+H]^+$ 。

[1154] (b) 2,3-二甲基-8,9-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉-6(7H)-羧酸苯甲酯

[1155] 将含于四氢呋喃 (10mL) 的 2,3-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉 (400mg, 2mmol) 溶液在 $0^\circ C$ 下搅拌。然后将 NaOH (1N, 10mL, 10mmol) 添加至该溶液,并将该混合物在 $0^\circ C$ 下搅拌 10 分钟。然后添加氯甲酸苯酯 (1.02g, 6mmol),并将混合物在 $0^\circ C$ 下搅拌 1 小时。分层,用 EtOAc (10mLx3) 萃取水层。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层并过滤,减压去除溶剂。通过制备-TLC 纯化残留物得到成为黄色油的产物 (0.53g)。MS (ESI): m/z 336 $[M+H]^+$ 。

[1156] (c) 2-甲酰基-3-甲基-8,9-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉-6(7H)-羧酸苯甲酯

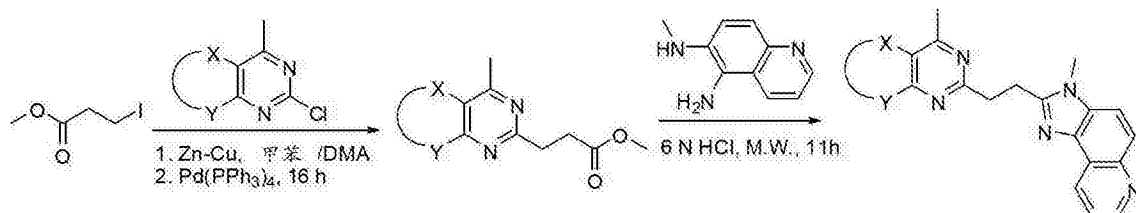
[1157] 参照通用步骤 H-(a) 制备本标题化合物。MS (ESI): m/z 350 $[M+H]^+$ 。

[1158] (d) 3-甲基-2-(2-(喹啉-2-基)乙基)-6,7,8,9-四氢-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉

[1159] 参照通用步骤 D-(c) 和 Q-(f) 制备本标题化合物。

[1160] 64. 通用步骤 AAA

[1161]



[1162] (a) 3-碘丙酸甲酯

[1163] 向含于丙酮 (40mL) 的 3-溴丙酸甲酯 (20g, 0.12mol) 溶液添加碘化钠 (23.4g, 0.156mol), 将所得混合物加热至 55° C 达 16 小时。然后过滤该混合物, 用乙醚 (50mL) 洗涤滤饼, 减压浓缩滤出液。将残留物溶解于乙醚 (100mL), 用冰水 (2x50mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并过滤; 浓缩该溶液得到红色的油 (11g)。

[1164] (b) 3-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)丙酸甲酯

[1165] 将含于甲苯 /N,N-二甲基乙酰胺 (14:1, 30mL) 的 Zn-Cu 偶合物 (3.45g) 悬浮液鼓入 15 分钟 N₂ 进行脱气。然后将添加 3-碘丙酸甲酯 (1.96g, 9.14mmol) 至该悬浮液, 将所得混合物在 110° C 下加热 6 小时。将反应混合物冷却至 70° C, 添加 2-氯-4,6-二甲基嘧啶 (961mg, 6.77mmol) 和四(三苯基膦)钯 (235mg, 0.203mmol)。将反应混合物保持在 70° C 达 22 小时。冷却至室温时立即过滤混合物, 用醚 (10mLx3) 洗涤滤饼。用 1M 盐酸 (75mLx2) 萃取滤出液。通过添加碳酸氢钠碱化酸性萃取物, 用醚 (75mLx2) 萃取所得的溶液。用无水硫酸钠干燥合并的有机层, 浓缩该溶液得到残留物, 将其通过制备-TLC 纯化得到成为淡黄色固体的 3-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)丙酸甲酯 (120mg)。MS(ESI): m/z 195 [M+H]⁺。

[1166] (c) 2-(2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)乙基)-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉

[1167] 参照合成步骤 21 制备本标题化合物。

[1168] (d) 3-甲基-2-(2-(4-甲基喹啉-2-基)乙基)-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉

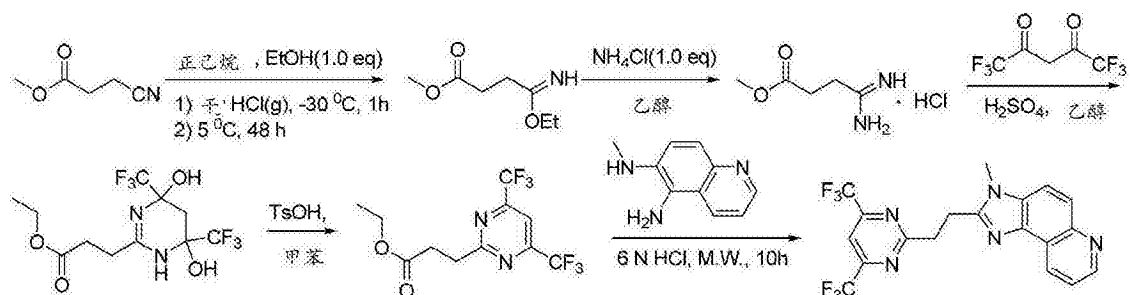
[1169] 参照通用步骤 AAA(a-c) 制备本标题化合物。

[1170] (e) 3-甲基-2-(2-(4-甲基-6,7-二氢-5H-环戊[d]嘧啶-2-基)乙基)-3H-咪唑并[4,5-f]喹啉

[1171] 参照通用步骤 AAA(a-c) 制备本标题化合物。

[1172] 65. 通用步骤 BBB

[1173]



[1174] (a) 4-乙氧基-4-亚氨基丁酸甲酯

[1175] 将含于正己烷 (15mL) 的 3-氰基丙酸甲酯 (1.5g, 13.3mmol) 和乙醇 (0.61g, 13.3mmol) 的溶液冷却至 -30° C, 将无水氯化氢鼓入该溶液达 1 小时。将混合物在约 -15° C 下静置过夜, 然后在 5-10° C 下静置 16 小时。倾析溶剂, 用二乙醚 (30mLx2) 和

含于水 (25mL) 的 K_2CO_3 (3.67g, 26.6mmol) 溶液洗涤残留物, 用水 (20mL) 和盐水 (10mL) 洗涤有机层, 干燥, 浓缩得到无色油 (1.34g)。MS (ESI): m/z 160 $[M+H]^+$ 。

[1176] (b) 4-乙氧基-4-亚氨基丁酸甲酯

[1177] 向含于乙醇 (25mL) 的 4-乙氧基-4-亚氨基丁酸甲酯 (1.34g, 8.4mmol) 溶液添加氯化铵 (450mg, 8.4mmol), 将反应混合物回流加热 16 小时。然后将反应物冷却至室温并过滤, 浓缩滤出液得到成为白色固体的 4-氨基-4-亚氨基丁酸酯盐酸甲酯 (1g)。MS (ESI): m/z 131 $[M+H]^+$ 。

[1178] (c) 3-(4,6-二羟基-4,6-双(三氟甲基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基)丙酸乙酯

[1179] 向含于乙醇 (40mL) 的 4-乙氧基-4-亚氨基丁酸甲酯 (800mg, 4.8mmol) 和 1,1,1,5,5,5-六氟戊烷-2,4-二酮 (1.2g, 4.8mmol) 的溶液添加浓缩 H_2SO_4 (2 滴)。然后将所得混合物回流加热 16 小时。然后将反应物冷却至室温, 将用饱和碳酸氢钠将混合物中和至 pH7, 然后用 EtOAc (50mLx3) 萃取。用盐水 (30mL) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到成为白色固体的粗制产品 (400mg), 其可不经进一步纯化用于下一步骤。MS (ESI): m/z 353.1 $[M+H]^+$ 。

[1180] (d) 3-(4,6-双(三氟甲基)嘧啶-2-基)丙酸乙酯

[1181] 将 3-(4,6-二羟基-4,6-双(三氟甲基)-1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基)丙酸乙酯 (400mg, 1.14mmol)、对甲苯磺酸 (210mg, 1.14mmol) 和甲苯的混合物加热至 $110^\circ C$ 达 2 小时。然后将反应物冷却至室温, 用饱和碳酸氢钠溶液将混合物中和至 pH7, 然后用 EtOAc (50mLx3) 萃取。用盐水 (30mL) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩; 通过制备 -TLC 纯化残留物得到标题化合物 (100mg)。MS (ESI): m/z 317 $[M+H]^+$ 。

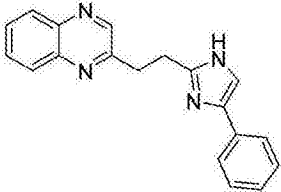
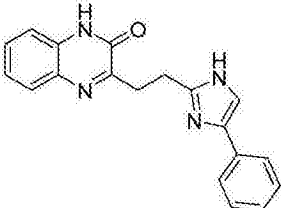
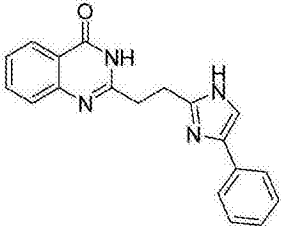
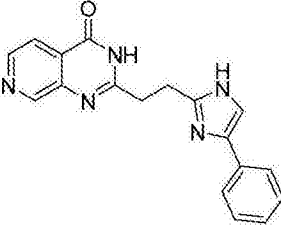
[1182] (e) 2-(2-(4,6-双(三氟甲基)嘧啶-2-基)乙基)-3-甲基-3H-咪唑并 [4,5-f] 喹啉

[1183] 参照通用步骤 21 制备本标题化合物。参见, 例如, Chem. Commun., 2009, 2145-2147。

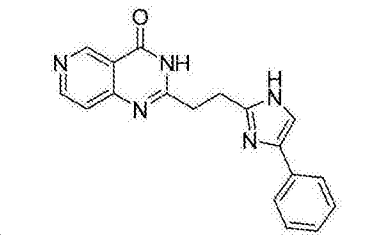
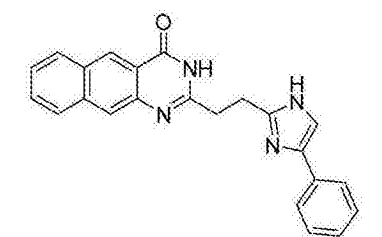
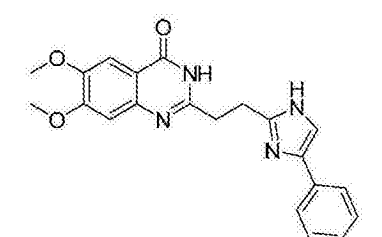
[1184] B. 化合物

[1185] 如下化合物可采用上述步骤制备得到。

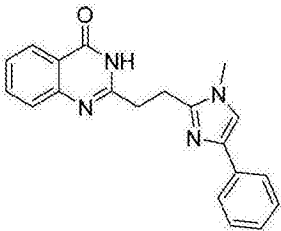
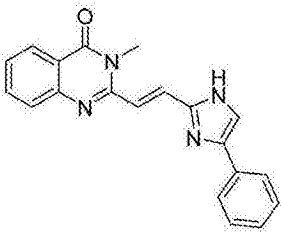
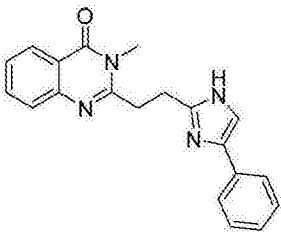
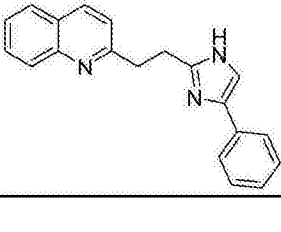
[1186]

化合物 编号	结构	制备方法	分析数据
1		A	LC-MS: m/z 301.4 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.80 (s, 1H), 8.14-8.08 (m, 2H), 7.84-7.65 (m, 3H), 7.40-7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 7.24-7.23 (m, 2H), 3.55-3.41 (m, 4H).
2		A	LC-MS: m/z 317.1 ($M+H^+$); 1H NMR (CD_3OD): δ 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.38-7.19 (m, 6H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H).
3		A	MS (ESI) m/z 317.4 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.93 (s, 1H), 12.56 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 3H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 2H), 3.10-3.07 (m, 2H).
4		A	MS (ESI) m/z 318.4 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 15.24 (brs, 1H), 14.63 (brs, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.04 (q, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 3.51 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.37 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H).

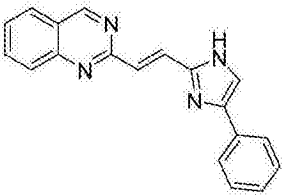
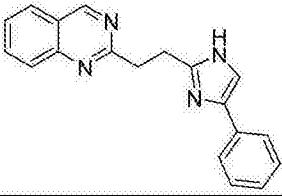
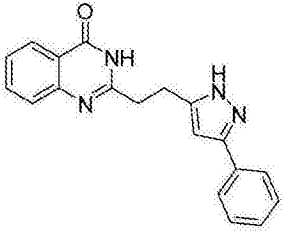
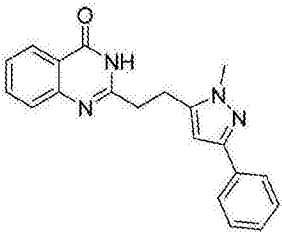
[1187]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
5		A	MS (ESI) m/z 318.4 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.25 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.51 (dd, 1J = 4.8 Hz, 2J = 0.4 Hz, 1H), 7.45 (brs, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.12-3.17 (m, 4H).
6		A	MS (ESI) m/z 367.4 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.4 (s, 1H), 11.97 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.12 (m, 2H).
7		A	MS (ESI) m/z 377.41 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.14 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.02 (q, J = 3.8 Hz, 2H), 2.84 (q, J = 3.8 Hz, 2H).

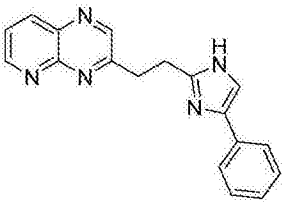
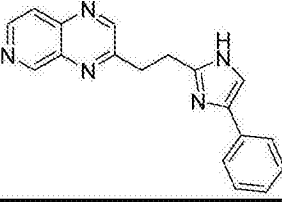
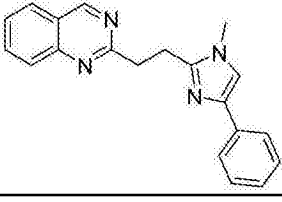
[1188]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
8		A	LC-MS: m/z 331.4 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 13.79 (s, 1H), 8.32-8.29 (dd, $^1J = 7.9$ Hz, $^2J = 1.1$ Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.49-7.43 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 7.31-7.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 2H).
9		A	LC-MS: m/z 329.4 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.32-8.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.78-7.67 (m, 3H), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.35-7.33 (m, 2H), 3.82 (s, 3H).
10		A	LC-MS: m/z 331.4 ($M+H^+$); 1H NMR (CD_3OD): δ 8.22-8.19 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 3H), 7.53-7.47 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.38-7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.37 (s, 4H).
11		A	LC-MS: m/z 300.4 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 11.30 (s, 1H), 8.16-8.14 (m, 2H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.24-7.21 (m, 2H), 3.50-3.44 (m, 4H).

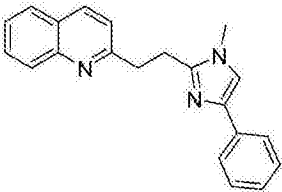
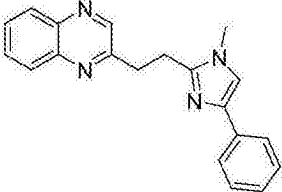
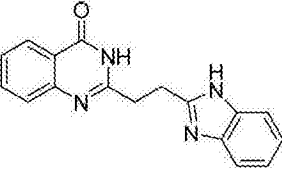
[1189]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
12		A	LC-MS: m/z 299.3 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 12.80 (s, 1H), 13.05 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.03-7.86 (m, 6H), 7.74 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (s, 1H).
13		A	LC-MS: m/z 301.3 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.44 (s, 1H), 8.08-7.97 (m, 3H), 7.72-7.67 (m, 3H), 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 2H).
14		A	LC-MS: m/z 317 ($M+H^+$); 1H NMR (CD_3OD): δ 8.20 (dd, $^1J = 7.6$ Hz, $^2J = 1.1$ Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.42-7.29 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 3.22-3.20 (m, 2H), 3.10-3.08 (m, 2H).
15		A	LC-MS: m/z 331 ($M+H^+$); 1H NMR (CD_3OD): δ 8.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39-7.26 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.13-3.08 (m, 2H).

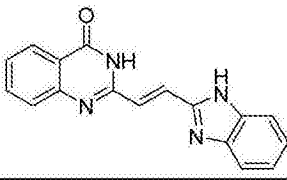
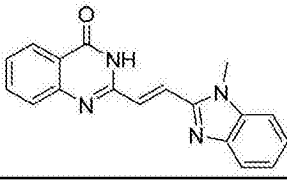
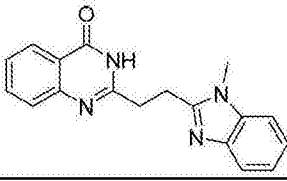
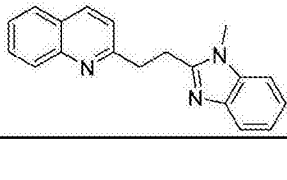
[1190]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
16		A	LC-MS: m/z 302.4 ($M+H^+$); 1H NMR (CD_3OD): δ 9.12 (dd, $^1J = 4.3$ Hz, $^2J = 1.8$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.57 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 1.7$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 4.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.37-7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.26-7.19 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H).
17		A	LC-MS: m/z 302.4 ($M+H^+$).
18		A	LC-MS: m/z 315 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.35 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.71-3.66 (m, 5H), 3.42-3.38 (m, 2H).

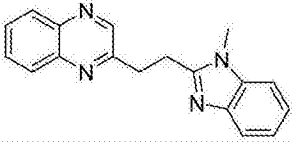
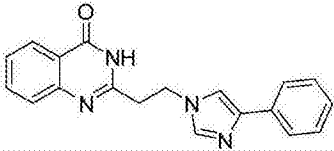
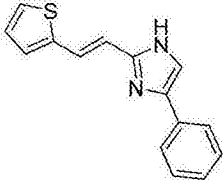
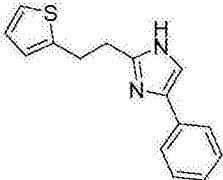
[1191]

化合物 编号	结构	制备方法	分析数据
19		A	LC-MS: m/z 314 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 3H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.30-3.26 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 161.4, 148.3, 148.1, 140.2, 136.4, 134.7, 129.5, 128.9, 128.7, 127.8, 127.0, 126.5, 126.0, 124.9, 122.1, 116.4, 37.48, 32.86, 26.34.
20		A	LC-MS: m/z 315 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.82 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.75-7.69 (m, 4H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.75-3.57 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.31-3.28 (m, 2H).
21		B	LC-MS: m/z 291.1 ($M+H^+$); 1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 12.36 (s, 1H), 12.28 (s, 1H), 8.09 (dd, 1J = 7.8 Hz, 2J = 1.1 Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.36 (m, 3H), 7.11 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H).

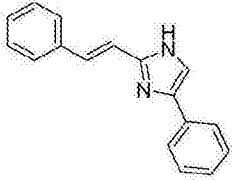
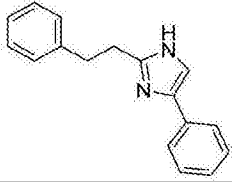
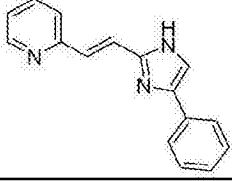
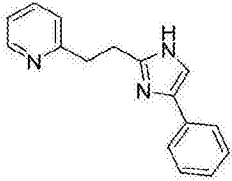
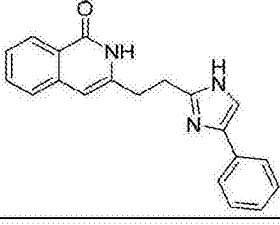
[1192]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
22		B	LC-MS: m/z 289.1 (M+H ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 12.95 (s, 1H), 12.60 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.44 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H).
23		B	LC-MS: m/z 303.2 (M+H ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 12.55 (s, 1H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.66 (dd, ¹ J = 11.9 Hz, ² J = 1.5 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 2H), 3.98 (s, 3H).
24		B	LC-MS: m/z 305.1 (M+H ⁺); ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 12.34 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.60-7.43 (m, 4H), 7.21-7.11 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H).
25		B	LC-MS: m/z 288 (M+H ⁺); ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.05-8.03 (m, 2H), 7.79-7.68 (m, 3H), 7.50 (t, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H).

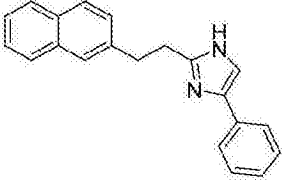
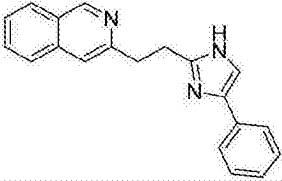
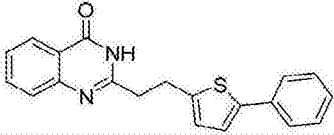
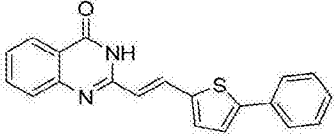
[1193]

化合物 编号	结构	制备方法	分析数据
26		B	LC-MS: m/z 289 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.82 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 2H).
27		C	LC-MS: m/z 317 ($M+H^+$); 1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 12.27 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.82-7.64 (m, 6H), 7.49 (t, $J = 14.7$ Hz, 1H), 7.35-7.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 4.49-4.45 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.17-3.12 (t, $J = 13.5$ Hz, 2H).
28		D	LC-MS: m/z 253.3 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.02-7.01 (m, 1H), 6.80-6.93 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H).
29		D	LC-MS: m/z 255.3 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.68-7.65 (m, 2H), 7.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 6.89 (dd, $^1J = 5.1$ Hz, $^2J = 3.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.11-3.06 (m, 2H).

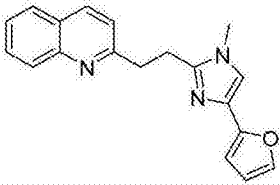
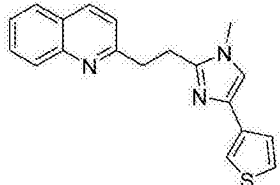
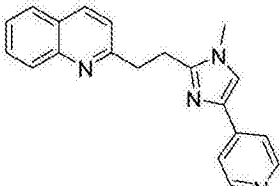
[1194]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
30		D	LC-MS: m/z 247.3 ($M+H^+$); 1H NMR (CD_3OD): δ 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 6H), 7.31 (dd, 1J = 12.3 Hz, 2J = 7.2 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 16.6 Hz, 1H).
31		D	LC-MS: m/z 249.3 ($M+H^+$); 1H NMR (CD_3OD): δ 7.82-7.75 (m, 3H), 7.67-7.64 (m, 3H), 7.47-7.33 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H).
32		D	LC-MS: m/z 248.3 ($M+H^+$); 1H NMR (CD_3OD): δ 8.60 (dd, 1J = 4.9 Hz, 2J = 0.8 Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.48-7.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H).
33		D	LC-MS: m/z 250.3 ($M+H^+$); 1H NMR (CD_3OD): δ 8.50-8.47 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 4H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H).
34		D	LC-MS: m/z 316.3 ($M+H^+$); 1H NMR ($DMSO-d_6 + D_2O$): δ 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 3H), 7.52-7.38 (m, 5H), 6.31 (s, 1H), 3.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

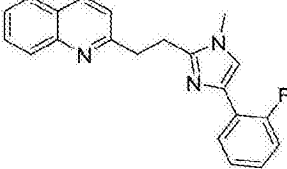
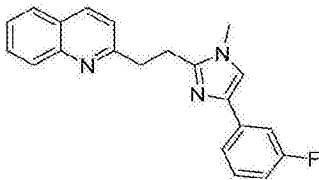
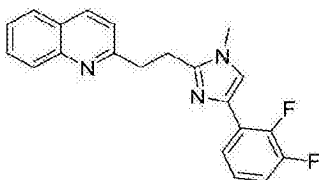
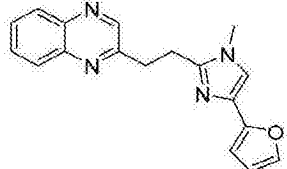
[1195]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
35		D	LC-MS: m/z 299.1 ($M+H^+$); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.87-7.82 (m, 3H), 7.75-7.70 (m, 3H), 7.50 (m, 4H), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H).
36		D	LC-MS: m/z 300.1 ($M+H^+$); 1H NMR (CD $_3$ OD): δ 9.23 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.75 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 4H), 7.38-7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 2H).
37		E	LC-MS: m/z 333 ($M+H^+$); 1H NMR (DMSO- d_6) δ , 12.25 (s, 1H), 8.09 (dd, $^1J = 7.9$ Hz, $^2J = 1.3$ Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.50-7.45 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H).
38		E	LC-MS: m/z 331 ($M+H^+$); 1H NMR (DMSO- d_6): δ , 12.31 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.67-7.45 (m, 5H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H).

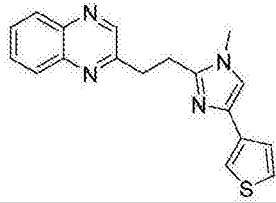
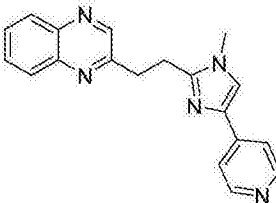
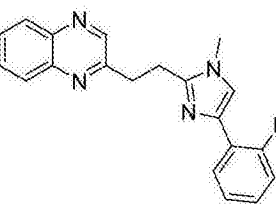
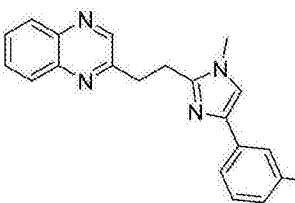
[1196]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
39		F	LC-MS: m/z 304.4 ($M+H^+$); 1H NMR (DMSO- d_6 + D_2O): δ 8.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.94 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.73 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 6.48-6.46 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H).
40		F	LC-MS: m/z 320.4 ($M+H^+$); 1H NMR (DMSO- d_6 + D_2O): δ 8.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $^1J = 12.0$ Hz, $^2J = 8.5$ Hz, 2H), 7.73 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.53-3.30 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H).
41		F	LC-MS: m/z 315.4 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.57-8.55 (m, 2H), 8.09-8.04 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H).

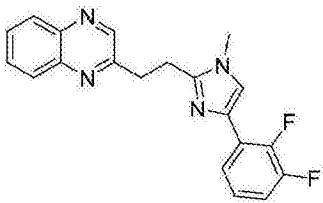
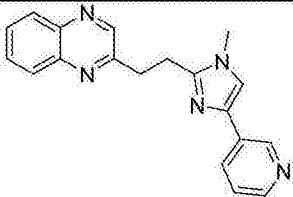
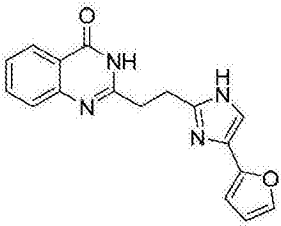
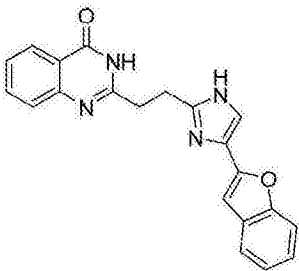
[1197]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
42		F	LC-MS: m/z 332.4 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.20-8.14 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.52 (t, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.11-7.04 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 5H), 3.34-3.29 (m, 2H).
43		F	LC-MS: m/z 332.4 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74-7.68 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.90 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.55-3.50 (m, 5H), 3.33-3.28 (m, 2H).
44		F	LC-MS: m/z 350.2 ($M+H^+$); 1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 8.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.81 (t, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.54-7.41 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.56-3.47 (m, 4H).
45		F	LC-MS: m/z 305.2 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.81 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.47 (dd, $^1J = 3.4$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H).

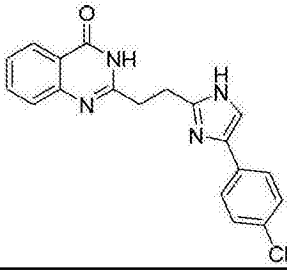
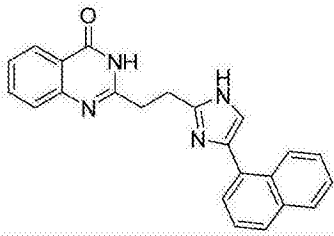
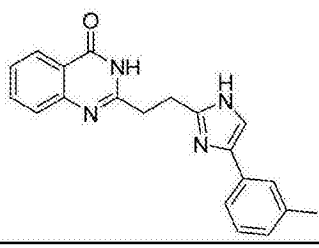
[1198]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
46		F	LC-MS: m/z 321.1 (M+H ⁺); ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.83 (s, 1H), 8.11-8.03 (m, 2H), 7.79-7.70 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 3.63-3.59 (m, 5H), 3.35-3.30 (m, 2H).
47		F	LC-MS: m/z 316.4 (M+H ⁺); ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.86 (s, 1H), 8.57-8.55 (m, 2H), 8.12-8.03 (m, 2H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.76-7.59 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 3.65-3.59 (m, 5H), 3.37-3.32 (m, 2H).
48		F	LC-MS: m/z 333.3 (M+H ⁺); ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.87 (s, 1H), 8.17-8.04 (m, 3H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 5H), 3.37-3.31 (m, 2H).
49		F	LC-MS: m/z 333.4 (M+H ⁺); ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.12-8.03 (m, 3H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.90 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.65-3.60 (m, 5H), 3.36 (t, J = 14.9 Hz, 1H).

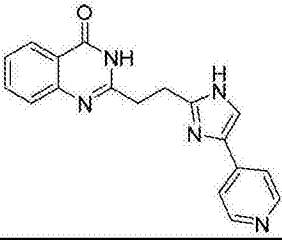
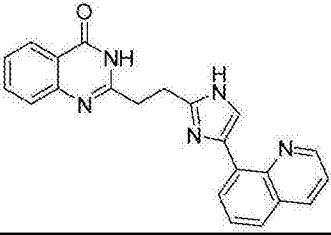
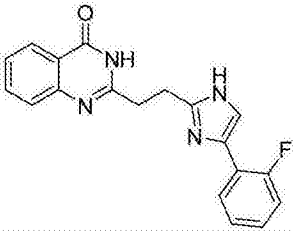
[1199]

化合物 编号	结构	制备方法	分析数据
50		F	LC-MS: m/z 351.4 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.86 (s, 1H), 8.11-8.03 (m, 2H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.75 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 7.14-7.07 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 5H), 3.34 (t, $J = 14.7$ Hz, 2H).
51		F	LC-MS: m/z 316.4 ($M+H^+$).
52		G-1	MS (ESI) m/z 307 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.21-8.17 (m, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.46 (t, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.48-6.46 (m, 1H), 3.26 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.13 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H).
53		G-1	MS (ESI) m/z 357 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.09-8.08 (m, 2H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 3H), 3.44 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.23 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H).

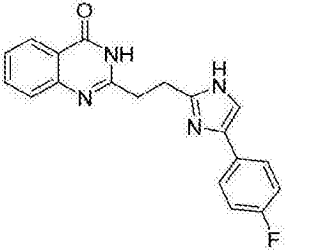
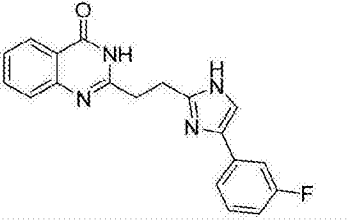
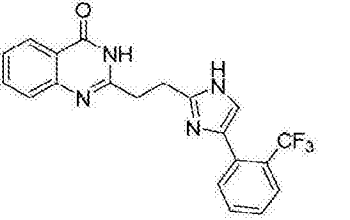
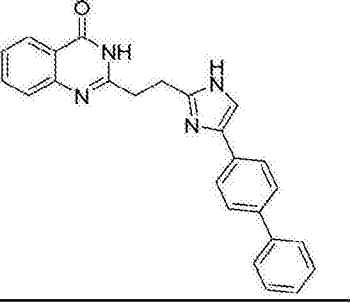
[1200]

化合物 编号	结构	制备方法	分析数据
54		G-1	MS (ESI) m/z 351 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 3H), 7.62-7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.16-3.13 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 2H).
55		G-1	MS (ESI) m/z 367.1 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.12-8.05 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 3H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 3.49 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).
56		G-1	MS (ESI) m/z 331.4 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 12.58 (s, 1H), 11.93 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.78 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.62-7.45 (m, 5H), 7.21 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.15 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.08 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H).

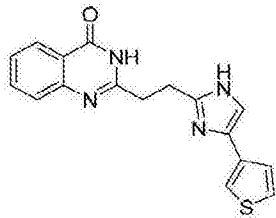
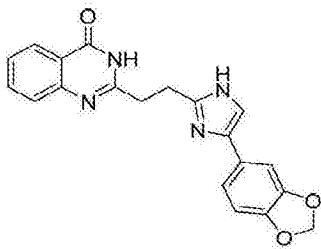
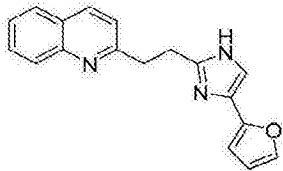
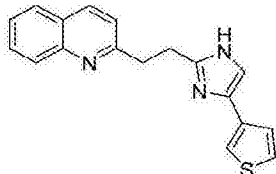
[1201]

化合物 编号	结构	制备方法	分析数据
57		G-2	MS (ESI) m/z 318.1 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.19 (t, $J = 13.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H).
58		G-2	MS (ESI) m/z 368 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.00-8.98 (m, 1H), 8.55-8.52 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 8.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.70 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 4.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.55 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).
59		G-2	MS (ESI) m/z 335.1 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (dd, $^1J = 7.6$ Hz, $^2J = 0.8$ Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 3.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).

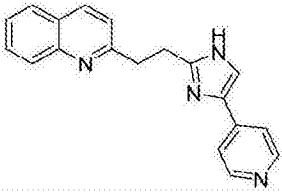
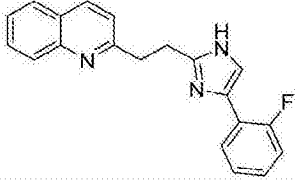
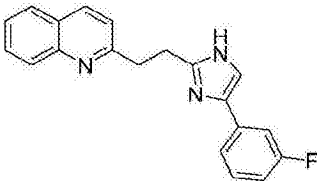
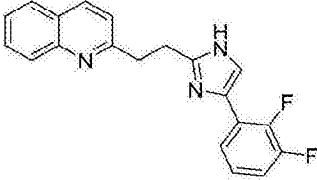
[1202]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
60		G-2	MS (ESI) m/z 335.1 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.17 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 0.4$ Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 4H), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 3.57 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).
61		G-2	MS (ESI) m/z 335.1 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.18 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.09-7.08 (m, 1H), 3.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).
62		G-2	MS (ESI) m/z 385.1 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.19 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.62-7.50 (m, 4H), 3.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.33-3.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).
63		G-2	MS (ESI) m/z 393.2 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.19 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 5H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.41-7.38 (m, 1H), 3.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).

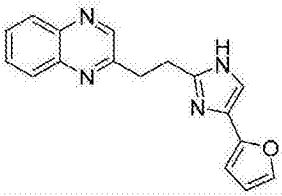
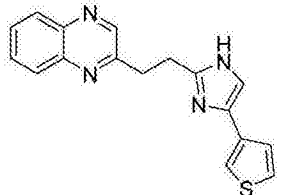
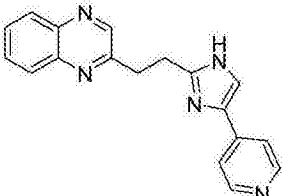
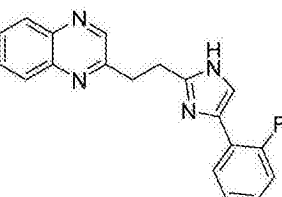
[1203]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
64		G-1	MS (ESI) m/z 323 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 12.58 (s, 1H), 11.97 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.29 (brs, 1H), 3.19-3.10 (m, 2H), 3.10-3.04 (m, 2H).
65		G-1	MS (ESI) m/z 361 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.15-3.10 (m, 2H), 3.08-3.04 (m, 2H).
66		G-1	LC-MS: m/z 290.3 ($M+H^+$); 1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 8.27-8.24 (m, $J = 8.4$, 1H), 7.94 (dd, $^1J = 11.6$ Hz, $^2J = 8.3$ Hz, 2H), 7.73 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H).
67		G-1	LC-MS: m/z 306.4 ($M+H^+$); 1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 8.27-8.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $^1J = 12.1$ Hz, $^2J = 8.3$ Hz, 2H), 7.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.56-7.37 (m, 6H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 2H).

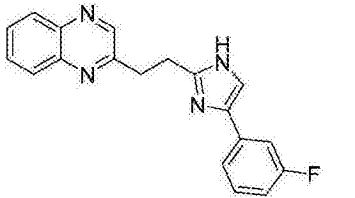
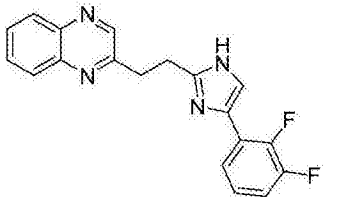
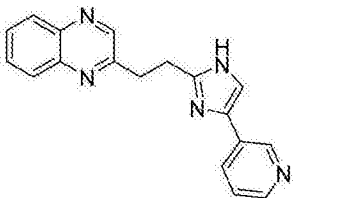
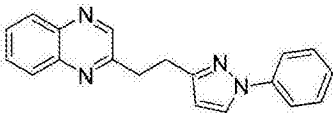
[1204]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
68		G-1	LC-MS: m/z 301.4 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.47 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.27-3.24 (m, 2H).
69		G-1	LC-MS: m/z 318.1 ($M+H^+$); 1H NMR (CD_3OD): δ 8.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.91-7.83 (m, 2H), 7.75 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.26-7.10 (m, 3H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H).
70		G-1	LC-MS: m/z 318.2 ($M+H^+$); 1H NMR (CD_3OD): δ 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.75 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.48-7.32 (m, 5H), 6.96 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.33-3.25 (m, 2H).
71		G-1	LC-MS: m/z 336.4 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.15 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.87-7.77 (m, 3H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 4H).

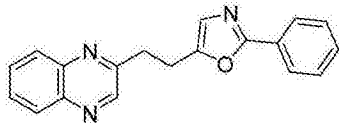
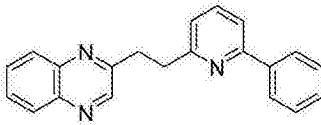
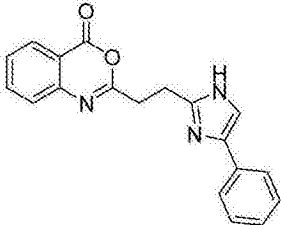
[1205]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
72		G-1	LC-MS: m/z 291.4 (M+H ⁺); ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.81 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.87-7.77 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H).
73		G-1	LC-MS: m/z 307.1 (M+H ⁺); ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.82 (s, 1H), 8.16-8.09 (t, J = 19.0 Hz, 2H), 7.86-7.77 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.34-7.33 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H).
74		G-1	LC-MS: m/z 302 (M+H ⁺); ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 8.78 (s, 1H), 8.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 8.06 (dd, ¹ J = 6.5 Hz, ² J = 2.1 Hz, 2H), 7.85-7.78 (m, 5H), 3.31-3.52 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H).
75		G-1	LC-MS: m/z 319.4 (M+H ⁺); ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.83 (s, 1H), 8.15 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 7.87-7.76 (m, 2H), 7.42-7.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.21-7.10 (m, 3H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 2H).

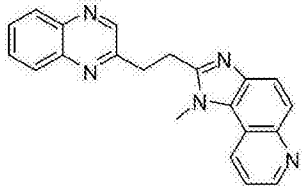
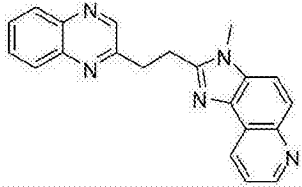
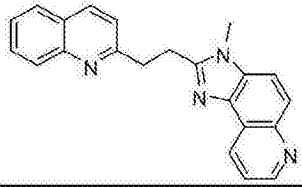
[1206]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
76		G-1	LC-MS: m/z 319.2 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.83 (s, 1H), 8.16-8.10 (m, 2H), 7.87-7.77 (m, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.95-6.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 2H).
77		G-1	LC-MS: m/z 337.1 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.84 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.88-7.77 (m, 3H), 7.46 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.13-7.01 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 2H).
78		G-1	LC-MS: m/z 302.4 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.94 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $^1J = 8.7$ Hz, $^2J = 1.7$ Hz, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.65 (dd, $^1J = 8.1$ Hz, $^2J = 5.0$ Hz, 1H), 3.67 (t, $J = 3.5$ Hz, 3H), 3.62 (s, 1H).
79		H	LC-MS: m/z 301 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.79 (s, 1H), 8.09 (dd, $^1J = 6.1$ Hz, $^2J = 2.0$ Hz, 2H), 7.82-7.70 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.26-6.25 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 2H).

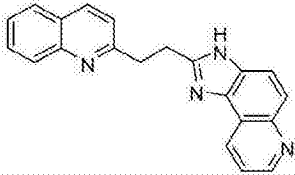
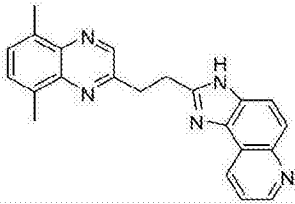
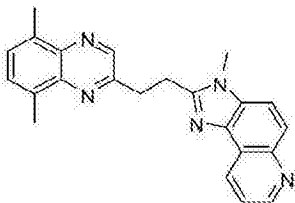
[1207]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
80		I	LC-MS: m/z 302 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.78 (s, 1H), 8.13-8.07 (m, 2H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H).
81		J	LC-MS: m/z 312 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.77 (s, 1H), 8.09 (dd, $^1J = 6.4$ Hz, $^2J = 2.0$ Hz, 2H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.50-7.39 (m, 3H), 7.12 (d, $J =$ 7.4 Hz, 1H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 2H).
82		K	LC-MS: m/z 318 ($M+H^+$); 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 11.63 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $^1J = 7.9$ Hz, $^2J = 1.5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.33 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.19 (m, 2H), 3.04-2.99 (m, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H).

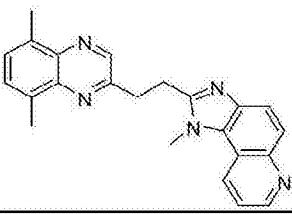
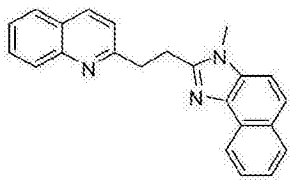
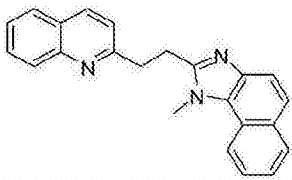
[1208]

化合物 编号	结构	制备方法	分析数据
83		L-1	MS (ESI): m/z 340 ($M+H^+$); HCl salt; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.07-9.05 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 3.80-3.77 (m, 5H), 3.54 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).
84		L-1	MS (ESI): m/z 340 ($M+H^+$); HCl salt; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.93-8.89 (m, 3H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).
85		L-1	MS (ESI): m/z 339 ($M+H^+$); HCl salt; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.97-8.95 (m, 1H), 8.90 (dd, $^1J = 3.2$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H), 8.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H).

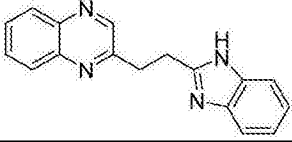
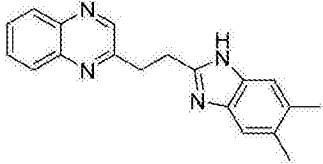
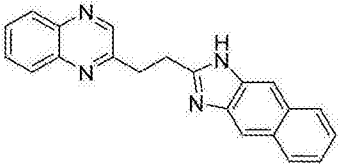
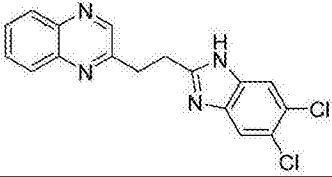
[1209]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
86		L-1	MS (ESI): m/z 325 ($M+H^+$); HCl salt; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 8.90-8.82 (m, 2H), 8.21 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.94-7.82 (m, 4H), 7.61 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.66 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H).
87		L-1	MS (ESI): m/z 354 ($M+H^+$); HCl salt; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$), δ 9.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.17 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 8.01 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 4.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.81 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).
88		L-1	MS (ESI): m/z 368 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.95-8.92 (m, 1H), 8.89 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 4.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). 1D NOESY: δ 3.87 和 7.67 具有 NOE.

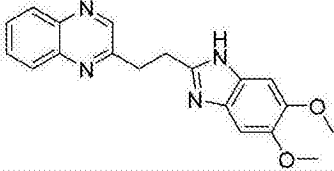
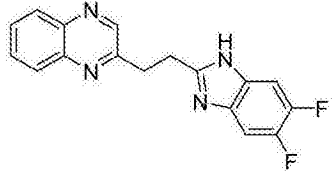
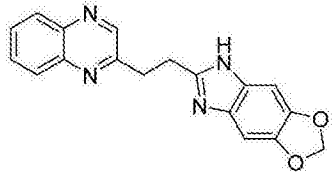
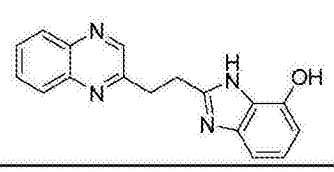
[1210]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
89		L-1	MS (ESI): m/z 368 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.90 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.71 (s, 3H). 1D NOESY: δ 8.70 和 4.23 具有 NOE.
90		L-1	MS (ESI): m/z 338 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 2H).
91		L-1	MS (ESI): m/z 338 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.57-7.44 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 2H).

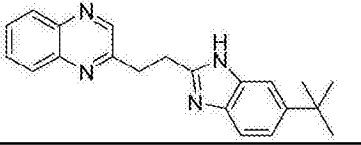
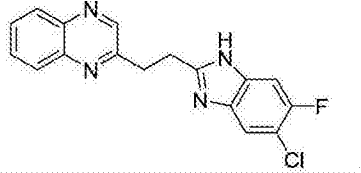
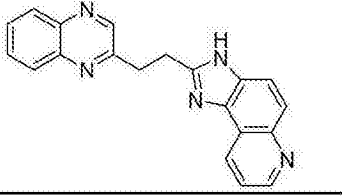
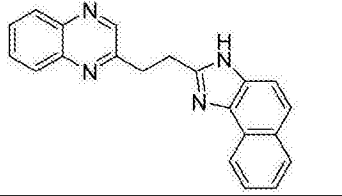
[1211]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
92		L-2	LC-MS: m/z 275 ($M+H^+$); HCl salt; 1H NMR (CD_3OD): δ 8.94 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 3H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 2H), 3.78 (s, 4H).
93		L-2	MS (ESI): m/z 303.2 ($M+H^+$); HCl salt; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.32 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.34 (s, 6H).
94		L-2	MS (ESI): m/z 325.1 ($M+H^+$); HCl salt; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.85 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.94 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 3.66 (m, 4H).
95		L-2	MS (ESI): m/z 343.0 ($M+H^+$); HCl salt; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.79 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.48 (m, 2H).

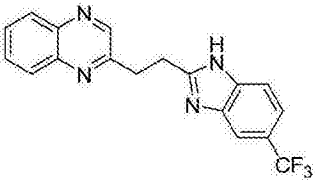
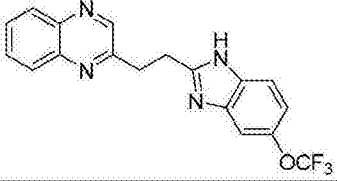
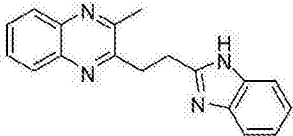
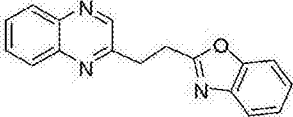
[1212]

化合物 编号	结构	制备方法	分析数据
96		L-2	MS (ESI): m/z 335.0 ($M+H^+$); HCl salt; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 7.23 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.54 (s, 4H).
97		L-2	MS (ESI): m/z 311.0 ($M+H^+$); HCl salt; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.78 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.56 (m, 2H).
98		L-2	MS (ESI): m/z 319.1 ($M+H^+$); HCl salt; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.78 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.56 (m, 2H).
99		L-2	MS (ESI): m/z 291.1 ($M+H^+$); HCl salt; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.44 (m, 2H).

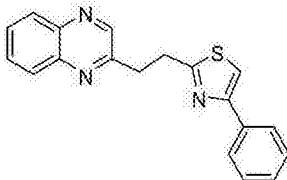
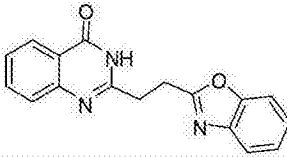
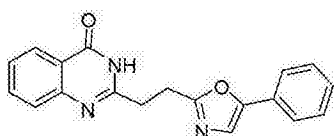
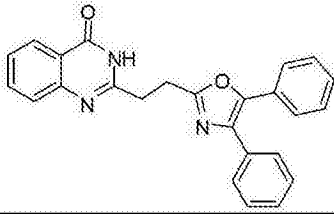
[1213]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
100		L-2	MS (ESI): m/z 331.2 ($M+H^+$); HCl salt; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 3.61 (m, 4H), 1.37 (m, 9H).
101		L-2	MS (ESI): m/z 327.0 ($M+H^+$); HCl salt; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.76 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).
102		L-2	MS (ESI): m/z 326.1 ($M+H^+$); HCl salt; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.91 (m, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 3.68 (m, 4H).
103		L-2	MS (ESI): m/z 325.1 ($M+H^+$); HCl salt; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.70 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (m, 4H), 7.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.60 (m, 4H).

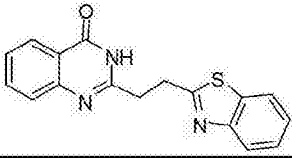
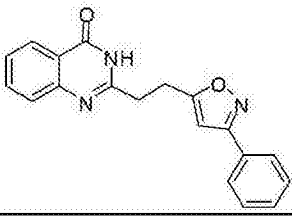
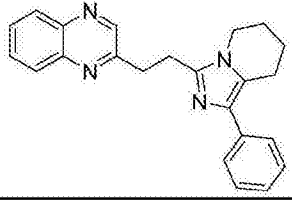
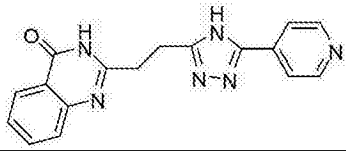
[1214]

化合物 编号	结构	制备方法	分析数据
104		L-2	MS (ESI): m/z 343.1 (M+H ⁺); HCl salt; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.91 (m, 1H), 8.41 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H).
105		L-2	MS (ESI): m/z 359.1 (M+H ⁺); HCl salt; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.32 (s, 1H), 9.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.11 (m, 2H), 3.60 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H).
106		#21	LC-MS: m/z 289 (M+H ⁺); ¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 7.96-7.92 (m, 2H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 2H), 3.57 (s, 4H), 2.71 (s, 3H).
107		M	MS (ESI): m/z 276 (M+H ⁺); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.86 (s, 1H), 8.12-8.04 (m, 2H), 7.78-7.68 (m, 3H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 3.71-3.60 (m, 4H).

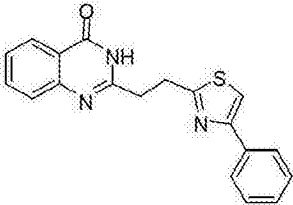
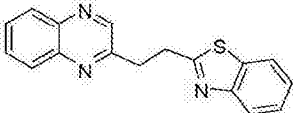
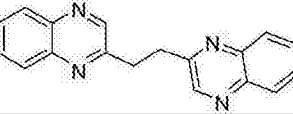
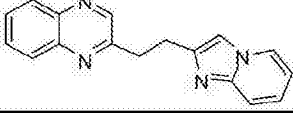
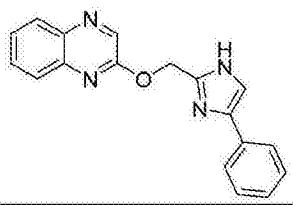
[1215]

化合物 编号	结构	制备方法	分析数据
108		M	MS (ESI): m/z 318 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.80 (s, 1H), 8.10-8.07 (m, 2H), 7.87-7.86 (m, 2H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 3.69 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.61 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H).
109		M	MS (ESI): m/z 292 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.06 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 3.40 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H).
110		M	MS (ESI): m/z 318 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.07 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.27 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.32 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H).
111		M	MS (ESI): m/z 394 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.09 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.36 (m, 6H), 3.16 (m, 2H), 3.37 (m, 2H).

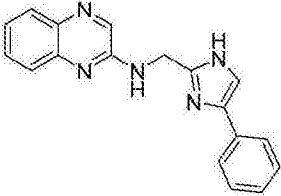
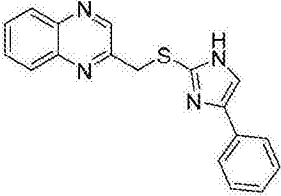
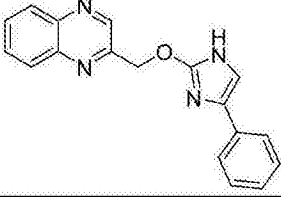
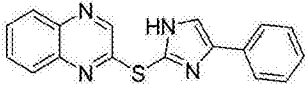
[1216]

化合物 编号	结构	制备方 法	分析数据
112		M	MS (ESI): m/z 308 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.62-7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 3.63 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).
113		M	MS (ESI): m/z 318 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 3H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 4H), 6.86 (s, 1H), 3.34-3.32 (m, 2H), 3.10-3.06 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H).
114		M	MS (ESI): m/z 355 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.86 (s, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.76-7.66 (m, 4H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 3.90 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.95-1.93 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H).
115		M	MS (ESI): m/z 318 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.66-8.65 (m, 2H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.87-7.88 (m, 2H), 7.79 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.28 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.13 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H).

[1217]

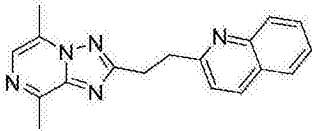
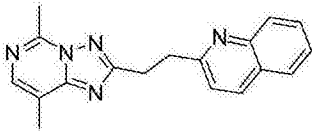
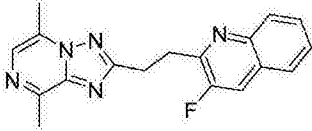
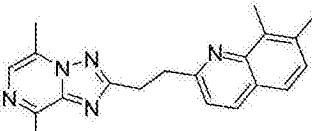
化合物 编号	结构	制备方法	分析数据
116		M	MS (ESI): m/z 334 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 3H), 7.46-7.26 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.37-3.34 (m, 2H).
117		#15	MS (ESI): m/z 292 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (s, 1H), 8.10-8.06 (m, 2H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.83-7.72 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.68-3.64 (m, 2H).
118		#16	MS (ESI): m/z 287.1 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.84 (s, 2H), 8.05 (m, 4H), 7.73 (m, 4H), 3.68 (s, 4H).
119		#17	MS (ESI) m/z 275.0 ($M+H^+$); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.68 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.31 (m, 2H).
120		#18	LC-MS: m/z 303 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.38 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.70-7.56 (m, 4H), 7.35-7.20 (m, 4H), 5.58 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H).

[1218]

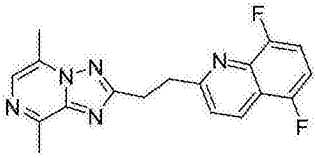
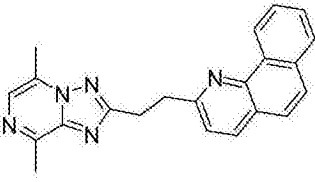
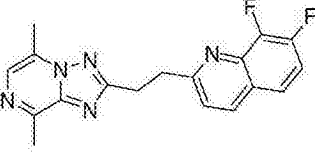
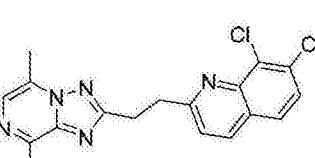
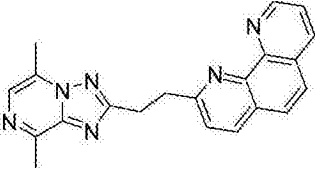
化合物 编号	结构	制备方法	分析数据
121		#20	LC-MS: m/z 302 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.25 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 3H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 4.78 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H).
122		#22	1H NMR (CD_3OD): δ 9.18 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 5.65 (s, 2H).
123		#22	1H NMR (CD_3OD): δ 8.99-8.98 (m, 1H), 8.09-8.08 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.44-7.23 (m, 3H), 5.23 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.91-4.90 (m, 1H).
124		#19	LC-MS: m/z 305 ($M+H^+$); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.56 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.72-7.63 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 1H).

[1219] 化合物 127-142 可参照用于合成化合物 125 和 126 的示例性步骤并采用合适的醛作为起始原料制备得到。除非另行指明,这些化合物被制备为游离碱。这些化合物的合适的盐可采用合适的酸以及本领域已知的方法(例如,针对化合物 125 和 126 所示的那些)制备。

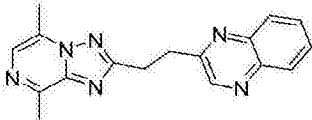
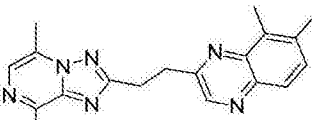
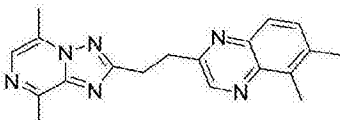
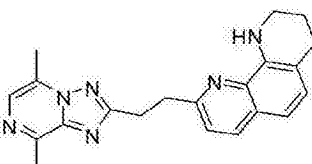
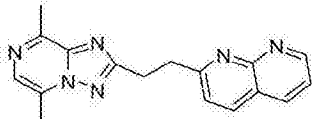
[1220]

化合物编号	结构	分析数据
125		MS (ESI) m/z : 304.1 (M+H) ⁺ ; HCl salt; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.06 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, 1J = 8.0 Hz, 2J = 0.8 Hz, 1H), 7.69 (ddd, 1J = 8.4 Hz, 2J = 7.2 Hz, 3J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (ddd, 1J = 8.4 Hz, 2J = 6.8 Hz, 3J = 0.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.61-3.58 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).
126		MS (ESI) m/z : 304.2 (M+H) ⁺ ; HCl salt; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (dt, 1J = 8.4 Hz, 2J = 0.8 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 3.50-3.33 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).
127		MS (ESI) m/z : 322.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 3.63 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).
128		MS (ESI) m/z : 332.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.99-7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54-7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

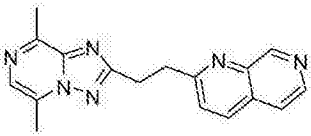
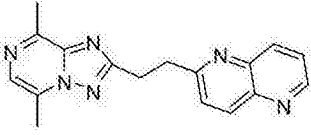
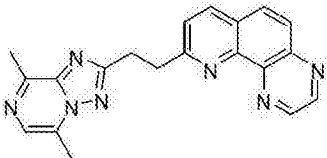
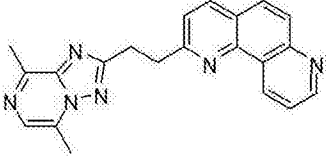
[1221]

化合物编号	结构	分析数据
129		MS (ESI) m/z 340.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.34-8.31 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52-7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).
130		MS (ESI) m/z 354.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.34 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).
131		MS (ESI) m/z 340.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.08-8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 3.66-3.59 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).
132		MS (ESI) m/z : 372.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.66 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).
133		MS (ESI) m/z : 355.2 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.25 (dd, ¹ J = 4.4 Hz, ² J = 1.2 Hz, 1H), 8.28 (dd, ¹ J = 8.0 Hz, ² J = 1.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

[1222]

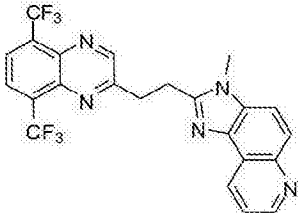
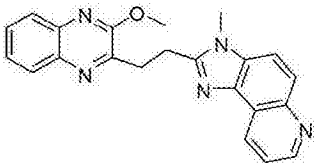
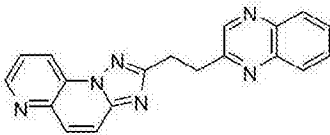
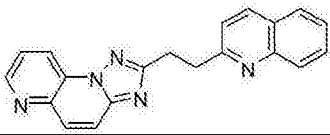
化合物编号	结构	分析数据
134		MS (ESI): m/z 305 ($M+H$) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.82 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.82 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 3.67-3.62 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).
135		MS (ESI) m/z 333.2 ($M+H$) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.86 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.57-3.50 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).
136		MS (ESI) m/z 333.2 ($M+H$) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.93 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.54-3.49 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).
137		MS (ESI): m/z : 359.2 ($M+H$) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.23 (m, 2H).
138		MS (ESI): m/z 305 [$M+H$] ⁺ ; ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.09 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 4H), 2.87 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.69 (s, 3H).

[1223]

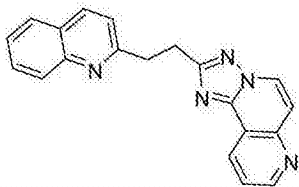
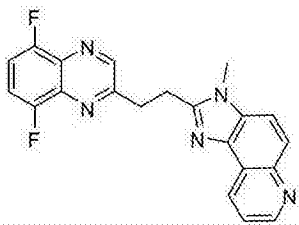
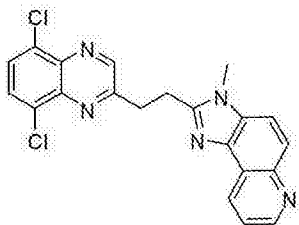
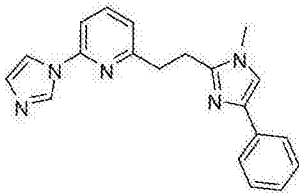
化合物编号	结构	分析数据
139		MS (ESI): m/z 305 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.47 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.66-3.63 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).
140		MS (ESI): m/z 305 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.92 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.35 (q, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.63-3.60 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).
141		MS (ESI): m/z 356 $(M+H)^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.07 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).
142		MS (ESI): m/z 355 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.03 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 9.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 4.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.72 (s, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

[1224] 在其它实施方式中,如下化合物可采用上述步骤制备得到。

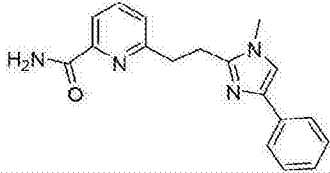
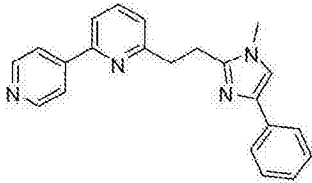
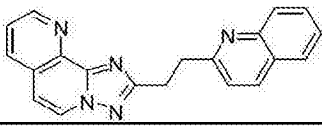
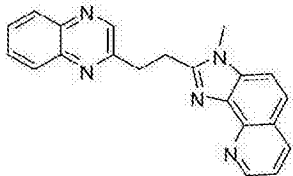
[1225]

化合物编号	结构	分析数据
143		MS (ESI): m/z 476 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.15 (s, 1H), 8.87-8.83 (m, 2H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 4.4$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).
144		MS (ESI): m/z 370 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.47-3.45 (m, 4H).
145		MS (ESI): m/z 327.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.90 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.73 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 0.8$ Hz, 1H), 8.09-8.05 (m, 3H), 7.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.66 (dd, $^1J = 8.8$ Hz, $^2J = 4.8$ Hz, 1H), 3.70-3.62 (m, 4H).
146		MS (ESI): m/z 326.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.90 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.08-8.06 (m, 3H), 7.85 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.66-3.56 (m, 4H).

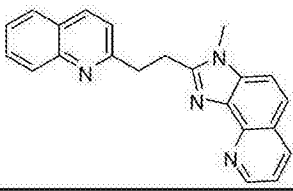
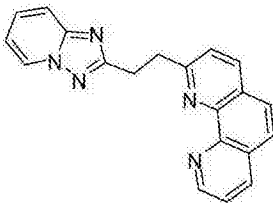
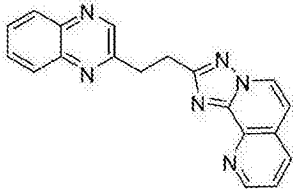
[1226]

化合物编号	结构	分析数据
147		MS (ESI): m/z 326 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.04 (dd, $^1J = 1.6$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H), 8.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $^1J = 4.8$ Hz, $^2J = 4.4$ Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H), 3.62-3.31 (m, 4H).
148		MS (ESI): m/z 376 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.06 (s, 1H), 8.87 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H).
149		MS (ESI): m/z 409 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.08 (s, 1H), 8.89-8.87 (m, 2H), 7.94-7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.77-7.71 (dd, $^1J = 14.8$ Hz, $^2J = 6.8$ Hz, 2H), 7.67-7.65 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90-3.87 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 2H).
150		MS (ESI): m/z 330 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.46 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 3H), 7.64 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 4.56 (s, 3H), 3.56-3.32 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 2H).

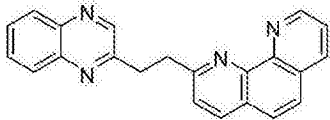
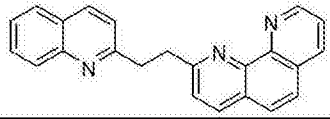
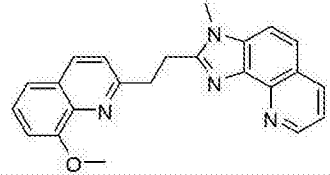
[1227]

化合物编号	结构	分析数据
151		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (dd, $^1J = 7.6$ Hz, $^2J = 0.8$ Hz, 1H), 7.94 (brs, 1H), 7.77-7.72 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.57 (brs, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H).
152		MS (ESI): m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.71 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 2.0$ Hz, 2H), 7.91 (dd, $^1J = 4.0$ Hz, $^2J = 2.0$ Hz, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $^1J = 7.6$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H).
153		MS (ESI): m/z 326.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.50 (dt, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 0.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H).
154		MS (ESI): m/z 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.03 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 3.91 (m, 5H), 3.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H).

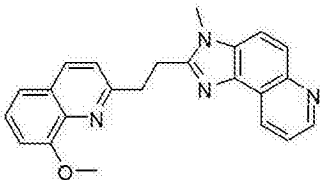
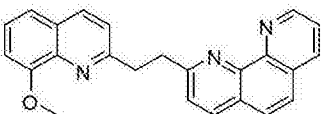
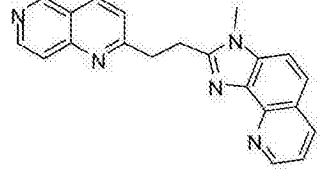
[1228]

化合物编号	结构	分析数据
155		MS (ESI): m/z 339.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.02 (dd, $^1J = 4.0$ Hz, $^2J = 2.0$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 2.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 6.8$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 6.8$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 4.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 2H).
156		MS (ESI): m/z 326 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.97 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.03 (td, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.59 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H).
157		MS (ESI) m/z 327 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.07 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.08-8.03 (m, 2H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.64 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 4.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.66-3.62 (m, 2H).

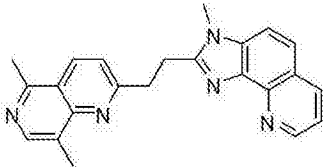
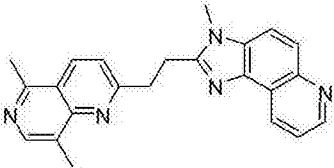
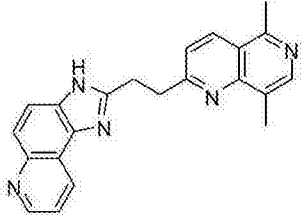
[1229]

化合物编号	结构	分析数据
158		MS (ESI): m/z 337.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.26 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.10-8.06 (m, 2H), 7.78-7.70 (m, 4 H), 7.65 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 4.4$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H).
159		MS (ESI): m/z 336 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.14 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.17-8.07 (m, 5H), 7.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).
160		MS (ESI): m/z 369.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.03 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 2.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 4H), 7.07 (dd, $^1J = 7.6$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H).

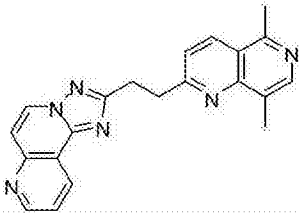
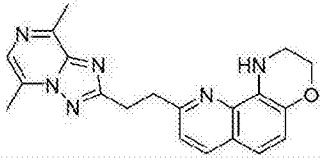
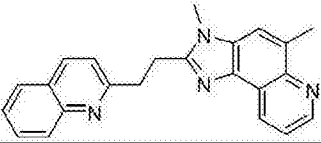
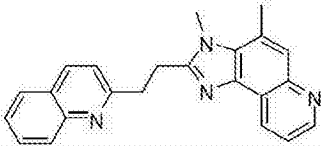
[1230]

化合物编号	结构	分析数据
161		MS (ESI): m/z 369.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.95 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.89 (dd, $^1J = 4.0$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $^1J = 8.8$ Hz, $^2J = 4.8$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).
162		MS (ESI): m/z 366.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.25 (dd, $^1J = 4.0$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 2.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $^1J = 12.8$ Hz, $^2J = 8.8$ Hz, 2H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 3H), 7.07 (dd, $^1J = 7.2$ Hz, $^2J = 0.8$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 2H).
163		MS (ESI): m/z 340.1 $[M+H]^+$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.21 (s, 1H), 9.03 (dd, $^1J = 1.2$ Hz, $^2J = 4.0$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $^1J = 1.2$ Hz, $^2J = 8.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $^1J = 4.0$ Hz, $^2J = 8.0$ Hz, 1H), 3.91-3.87 (m, 5H), 3.63-3.59 (m, 2H).

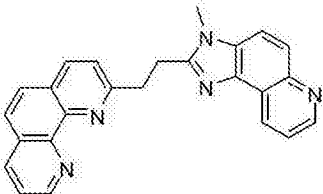
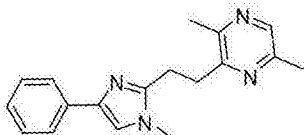
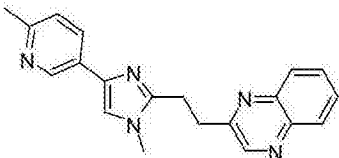
[1231]

化合物编号	结构	分析数据
164		MS (ESI): m/z 368.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.01 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 4.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (dd, $^1J = 5.6$ Hz, $^2J = 3.2$ Hz, 2H), 3.63 (dd, $^1J = 8.8$ Hz, $^2J = 6.4$ Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).
165		MS (ESI): m/z 368.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.91 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 4.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72-3.63 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).
166		MS (ESI): m/z 354.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.70 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.71-3.63 (m, 4H), 3.14 (s, 6H).

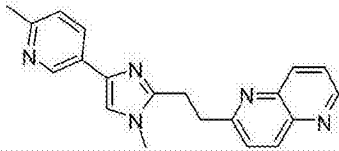
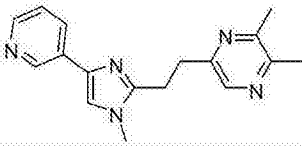
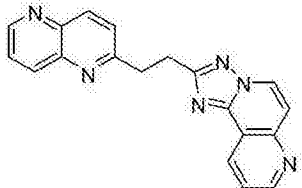
[1232]

化合物编号	结构	分析数据
167		MS (ESI): m/z 355.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.05 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 4.8$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 7.6$ Hz, 2H), 3.67 (s, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).
168		MS (ESI): m/z 361 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.11 (brs, 1H), 4.27 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.52-3.44 (m, 6H), 2.76 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).
169		MS (ESI): m/z 353 $[M+H]^+$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.97-8.93 (m, 2H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66-3.54 (m, 4H), 2.89 (s, 3H).
170		MS (ESI): m/z 353 $[M+H]^+$; 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.87 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H), 8.73 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.54 (s, 4H), 2.87 (s, 3H).

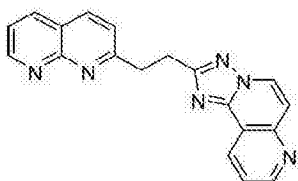
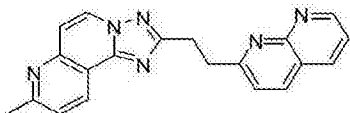
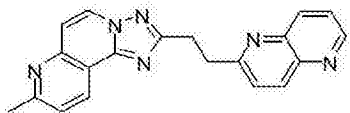
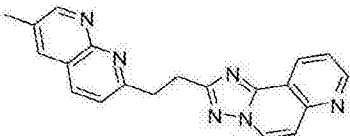
[1233]

化合物编号	结构	分析数据
171		MS (ESI): m/z 390 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.23 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 2.0$ Hz, 1H), 8.98 (td, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 0.8$ Hz, 1H), 8.89 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 2H), 3.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H).
172		MS (ESI): m/z 293.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.16 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).
173		MS (ESI): m/z 330.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.83 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.09-8.03 (m, 2H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).

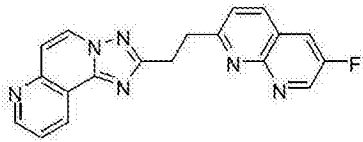
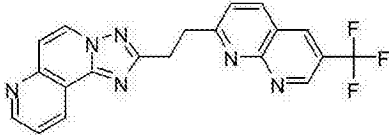
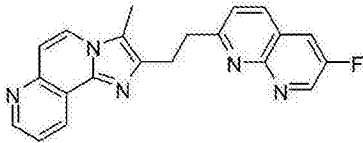
[1234]

化合物编号	结构	分析数据
174		MS (ESI): m/z 330.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.93 (dd, $^1J = 4.0$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.80 (brd, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.34 (brd, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $^1J = 4.0$ Hz, $^2J = 2.8$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 4.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.31 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 6.4$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H).
175		MS (ESI): m/z 294.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.91 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $^1J = 4.8$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).
176		MS (ESI): m/z 327 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.04 (dd, $^1J = 4.8$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.93 (dd, $^1J = 4.8$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.89 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.37-8.35 (m, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 3H), 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 2H).

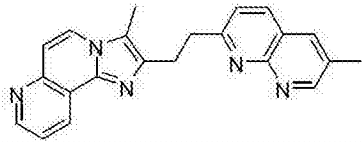
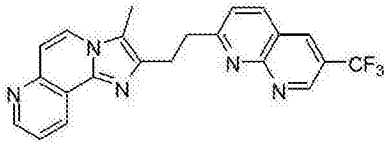
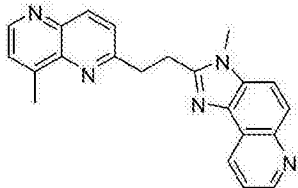
[1235]

化合物编号	结构	分析数据
177		MS (ESI): m/z 327 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.10 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 2.0$ Hz, 1H), 9.03 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 2.0$ Hz, 1H), 8.92-8.89 (m, 1H), 8.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 2.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.46 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 4H).
178		MS (ESI): m/z 341 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.27 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.65 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.78 (s, 3H).
179		MS (ESI): m/z 341 $[M+H]^+$; 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.92 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.79 (s, 3H).
180		MS (ESI): m/z 341 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.03 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.91-8.89 (m, 1H), 8.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 4.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.67 (s, 4H), 2.54 (s, 3H).

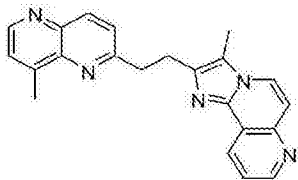
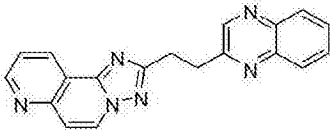
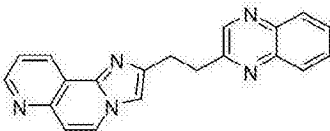
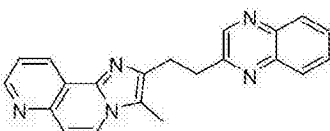
[1236]

化合物编号	结构	分析数据
181		MS (ESI): m/z 345 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.04 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.89 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $^1J = 7.2$ Hz, $^2J = 2.8$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 4.4$ Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 4H).
182		MS (ESI): m/z 395 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.04 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H), 8.89 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 2.4$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.76-3.67 (m, 4H).
183		MS (ESI): m/z 358.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.98 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.89 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.84 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $^1J = 7.6$ Hz, $^2J = 3.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 4.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 2H), 2.34 (s, 3H).

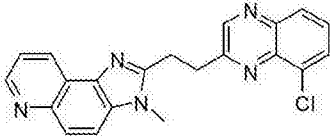
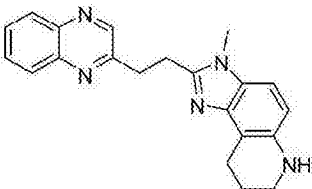
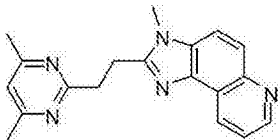
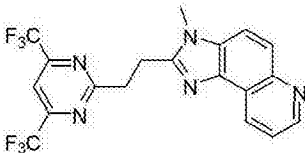
[1237]

化合物编号	结构	分析数据
184		MS (ESI): m/z 354.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.91 (dd, $^1J = 7.6$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 4.4$ Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).
185		MS (ESI): m/z 408.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.30 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.91-8.86 (m, 2H), 8.46 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.48-3.44 (m, 2H), 2.34 (s, 3H).
186		MS (ESI): m/z 354.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72-3.62 (m, 4H), 2.78 (s, 3H).

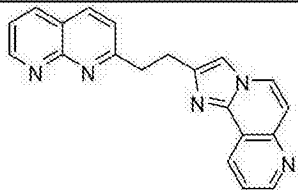
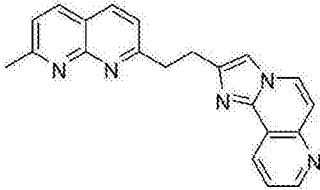
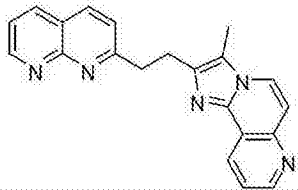
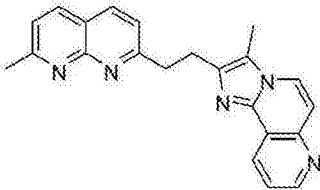
[1238]

化合物编号	结构	分析数据
187		MS (ESI): m/z 354.1 $[M+H]^+$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.57-7.43 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).
188		MS (ESI): m/z 327 $[M+H]^+$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.04 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.87 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $^1J = 7.2$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 2H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.62 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 4.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.70-3.61 (m, 4H).
189		MS (ESI): m/z 326 $[M+H]^+$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.94-8.89 (m, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 2H), 8.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.55 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 4.4$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.57 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).
190		MS (ESI): m/z 340 $[M+H]^+$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.86 (dd, $^1J = 4.8$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.09-8.04 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.53 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 4.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H).

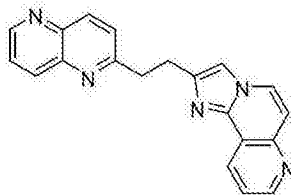
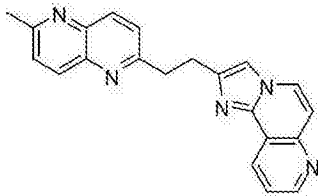
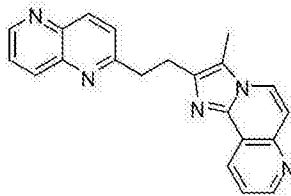
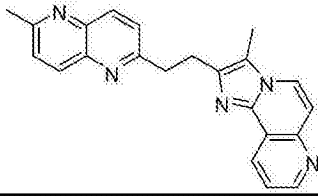
[1239]

化合物编号	结构	分析数据
191		MS (ESI): m/z 374 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.96 (s, 1H), 8.90-8.88 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 4.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).
192		MS (ESI): m/z 344 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.83 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.77-7.70 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.32 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H).
193		MS (ESI): m/z 318 $[M+H]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.93 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 0.8$ Hz, 1H), 8.88 (dd, $^1J = 4.0$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 4.0$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.57-3.49 (m, 4H), 2.43 (s, 6H).
194		MS (ESI): m/z 426 $[M+H]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.88-8.85 (m, 2H), 7.98 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).

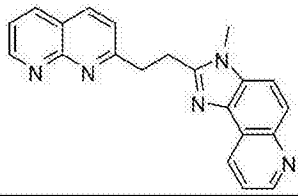
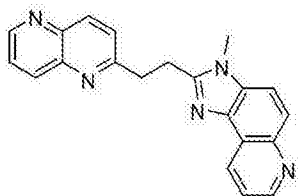
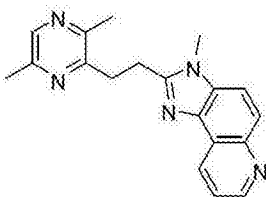
[1240]

化合物编号	结构	分析数据
195		MS (ESI): m/z 326 $[M+H]^+$.
196		MS (ESI): m/z 340 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.91-8.87 (m, 2H), 8.06-8.01 (m, 3H), 7.54 (dd, $^1J = 8.1$ Hz, $^2J = 1.8$ Hz, 1H), 7.40-7.26 (m, 3H), 7.28-7.24 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 4H), 2.84 (s, 3H).
197		MS (ESI): m/z 340 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.12 (dd, $^1J = 4.2$ Hz, $^2J = 2.1$ Hz, 1H), 8.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.87 (dd, $^1J = 4.5$ Hz, $^2J = 1.5$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.87-7.45 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.59-3.42 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).
198		MS (ESI): m/z 354.5 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $^1J = 10.5$ Hz, $^2J = 8.7$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $^1J = 8.1$ Hz, $^2J = 4.5$ Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 3.52-3.43 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

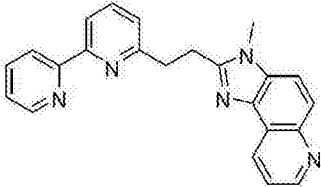
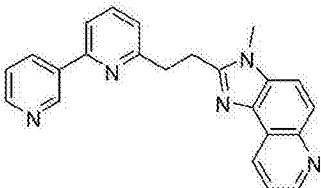
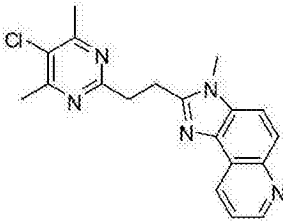
[1241]

化合物编号	结构	分析数据
199		MS (ESI): m/z 326 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.96-8.89 (m, 2H), 8.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.67-7.53 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.44 (m, 2H).
200		MS (ESI): m/z 340 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.93-8.87 (m, 2H), 8.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.35-7.25 (m, 2H), 3.55-3.39 (m, 4H), 2.78 (s, 3H).
201		MS (ESI): m/z 340 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.93-8.85 (m, 3H), 8.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 4.2$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $^1J = 8.1$ Hz, $^2J = 4.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).
202		MS (ESI): m/z 354.4 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.95-8.88 (m, 1H), 8.88 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

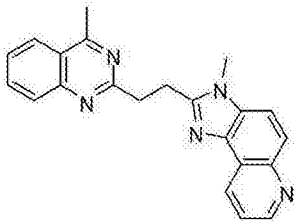
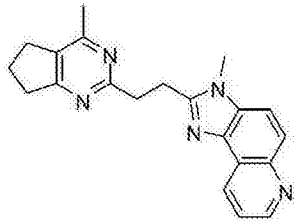
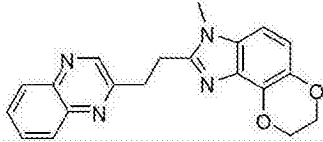
[1242]

化合物编号	结构	分析数据
203		MS (ESI): m/z 340 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.12 (m, 1H), 8.97 (brd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.91 (m, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.79-3.70 (m, 4H).
204		MS (ESI): m/z 340.1 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.83 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H), 8.80 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 1.5$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.28 (brd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.22 (brd, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 4.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.59-3.50 (m, 4H).
205		MS (ESI): m/z 318.2 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.81 (ddd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 2.2$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $^1J = 4.0$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $^1J = 8.8$ Hz, $^2J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 4.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42-3.20 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

[1243]

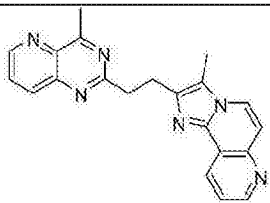
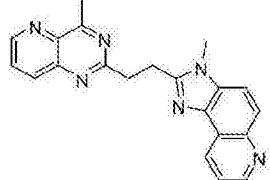
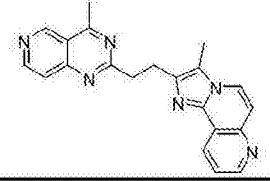
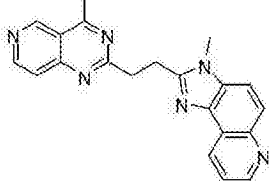
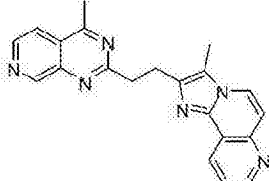
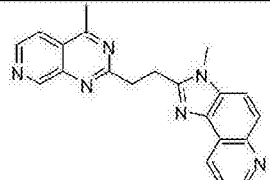
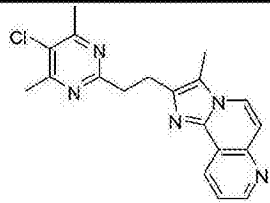
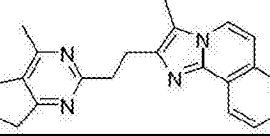
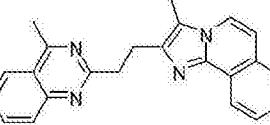
化合物编号	结构	分析数据
206		MS (ESI): m/z 366.2 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.87 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 0.8$ Hz, 1H), 8.72 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.47 (brd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.38 (m, 2H).
207		MS (ESI): m/z 366.1 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.99 (m, 1H), 8.86 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.72 (dd, $^1J = 8.8$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $^1J = 4.8$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.15 (dt, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.53 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 4.4$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 4.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $^1J = 7.6$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.39 (m, 2H).
208		MS (ESI): m/z 352.1 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.93-8.87 (m, 2H), 7.95 (dd, $^1J = 9.2$ Hz, $^2J = 0.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $^1J = 8.0$ Hz, $^2J = 4.4$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.56-3.48 (m, 4H), 2.54 (s, 6H).

[1244]

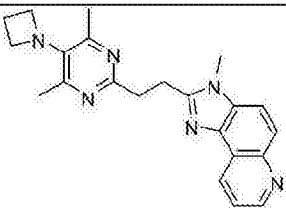
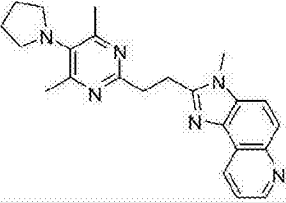
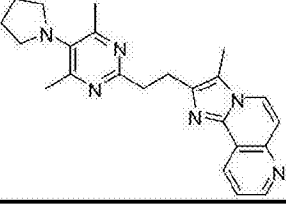
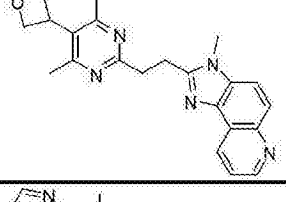
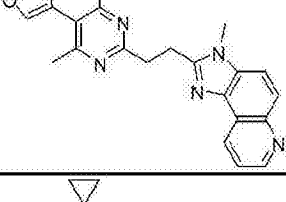
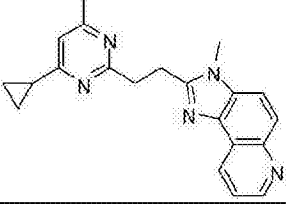
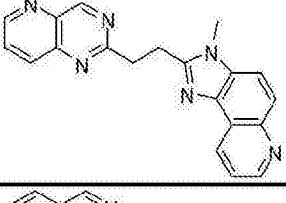
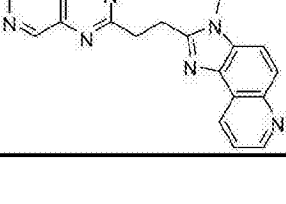
化合物编号	结构	分析数据
209		MS (ESI): m/z 354.1 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.96 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H), 8.89 (dd, $^1J = 4.4$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, 1H), 8.05 (brd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84 (ddd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 6.8$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.58 (ddd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 7.2$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 4.4$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.91 (s, 3H).
210		MS (ESI): m/z 344.1 $[M+H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.91 (brd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.87 (dd, $^1J = 4.0$ Hz, $^2J = 1.2$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $^1J = 8.4$ Hz, $^2J = 4.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.57-3.49 (m, 4H), 2.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.10 (quin, $J = 7.6$ Hz, 2H).
211		MS (ESI): m/z 347.1 $[M + H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.80 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.77-7.69 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H).

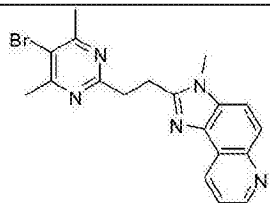
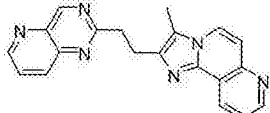
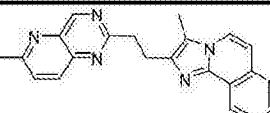
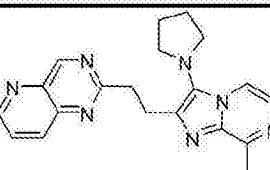
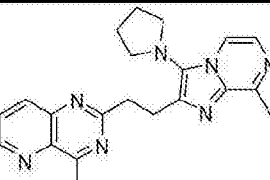
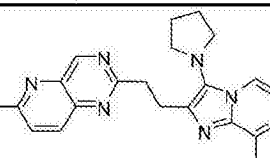
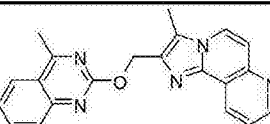
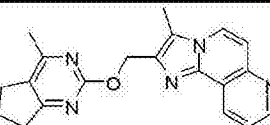
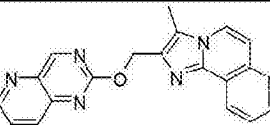
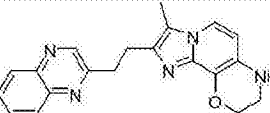
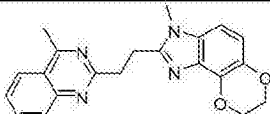
[1245] 以下化合物可采用本发明披露的合成方法制备。适当时可采用Buchwald偶联(参见,例如, W02010/034500)(通用方法: Buch)。

[1246]

化合物编号	结构	制备方法
212		TT, AAA
213		AAA
214		TT, AAA
215		AAA
216		TT, AAA
217		AAA
218		TT, AAA
219		TT, AAA
220		TT, AAA

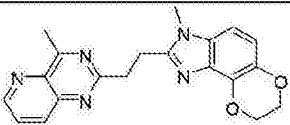
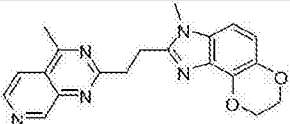
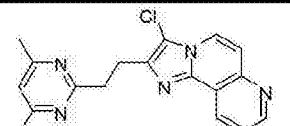
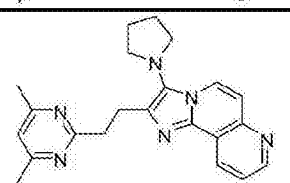
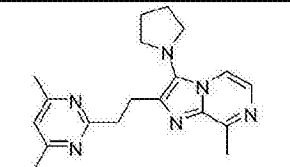
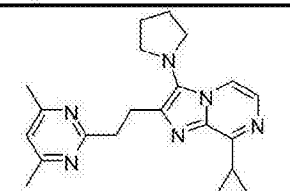
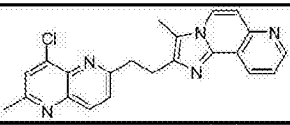
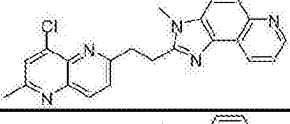
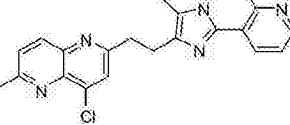
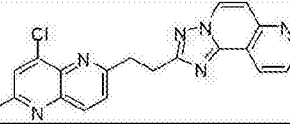
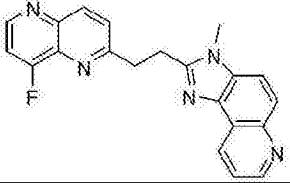
[1247]

化合物编号	结构	制备方法
221		AAA
222		AAA
223		TT, AAA
224		AAA
225		AAA
226		AAA
227		AAA
228		AAA

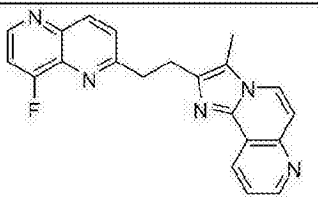
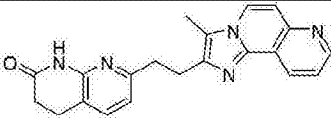
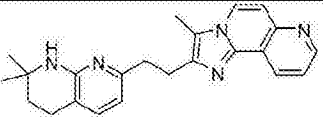
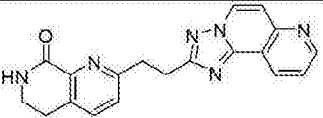
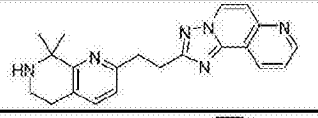
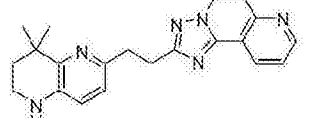
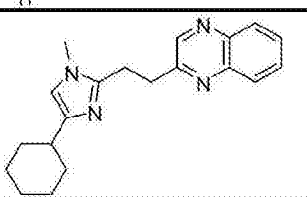
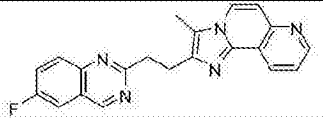
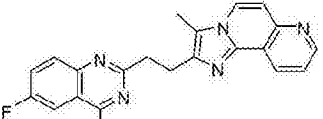
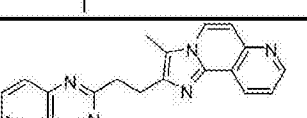
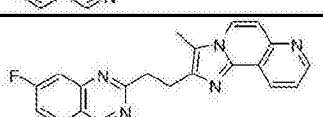
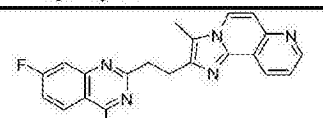
化合物编号	结构	制备方法
229		AAA
230		TT, AAA
231		TT, AAA
232		XX, NN, Buch, AAA
233		XX, NN, Buch, AAA
234		XX, NN, Buch, AAA
235		TT, #18
236		TT, #18
237		TT, #18
238		II, #16
239		II, AAA

[1248]

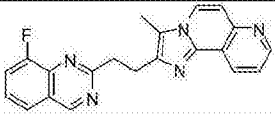
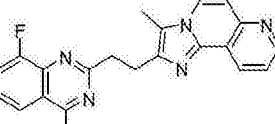
[1249]

化合物编号	结构	制备方法
240		II, AAA
241		II, AAA
242		XX, NN
243		XX, NN, Buch, AAA
244		XX, NN, Buch, AAA
245		XX, NN, Buch, AAA
246		TT, #25
247		L1, #25
248		TT, #25
249		SS, #25
250		T

[1250]

化合物编号	结构	制备方法
251		I, TT
252		TT
253		TT
254		SS
255		SS
256		SS
257		G
258		TT, AAA
259		TT, AAA
260		TT, AAA
261		TT, AAA
262		TT, AAA

[1251]

化合物编号	结构	制备方法
263		TT, AAA
264		TT, AAA

[1252] C. 体外药理学

[1253] 在一个实施方式中测定了本发明提供的化合物抑制人 PDE-10A 的能力。在一个实施方式中,这些化合物的活性可通过 Molecular Devices IMAP PDE 荧光偏振测定采用在杆状病毒系统中表达的重组人 PDE-10 酶进行测定。简言之,将 10 μ L 化合物 (0.2 nM - 20 μ M) 添加至 96-孔半区黑板或 384-孔黑板,同时根据生产商的说明添加 10 μ L 荧光素标记的 cAMP/cGMP 底物以及 10 μ L PDE 酶 (0.1 U 活性)。然后在 37 $^{\circ}$ C 下孵育 40 分钟,添加 60 μ L IMAP 结合试剂。然后在 Perkin Elmer Victor (480-535nm) 上读板。采用 Prism 软件 (GraphPad Inc, San Diego, CA) 分析数据。在一个实施方式中,通过全细胞 PDE-10 测定评估本发明提供的化合物在 PDE-10 阻断后提高胞内 cAMP 浓度的能力。简言之,在基于细胞的测定中测量过量表达 PDE-10A 的 HEK293 细胞中的胞内 cAMP 水平。以每孔 100,000 细胞的密度将细胞涂布进入 96-孔板并在 37 $^{\circ}$ C 下孵育过夜。在随后一天,在新鲜培养基中用本发明提供的化合物处理细胞 30 分钟。然后从 5x 储液添加硝普酸钠至 200 μ M 终浓度,将细胞孵育正好 2 分钟。通过添加 200 μ L 溶解试剂 A (GE Healthcare) 终止反应,参照生产商的说明通过 cGMP EIA 试剂盒 (GE Healthcare) 测量胞内 cGMP 浓度。数据被报道为 EC₃₀₀,其为将胞内 cAMP 浓度提高至基线水平以上 300% 的测试化合物的浓度。

[1254] PDE-10A 酶催化测定中的 IC₅₀ (μ M) 和基于细胞的测定中的 EC₃₀₀ (μ M)。

[1255] 本发明提供的化合物在人 PDE-10 抑制测定 (酶测定 IC₅₀) 和全细胞 PDE-10 测定 (EC₃₀₀) 中的效力总结于下表。

[1256] IC₅₀或 EC₃₀₀ < 0.5 μ M +++++;

[1257] 0.5 < IC₅₀或 EC₃₀₀ < 1 μ M +++;

[1258] 1 < IC₅₀或 EC₃₀₀ < 10 μ M ++;

[1259] IC₅₀或 EC₃₀₀ > 10 μ M +。

[1260]

化合物编号	PDE-10IC ₅₀ (μ M)	PDE-10EC ₃₀₀ (μ M)
1	++++	++++
2	++++	
3	++++	+
4	++++	++

5	++++	+++
6	+	
7	+	
8	+	++++
9	+	
10	++	
11	++++	++++
12	++++	++
13	++++	
14	++	
15	++	
16	++++	+++
17	++++	+++
18	++++	
19	++++	++++
20	++++	+++
21	++	
22	+	
23	++	
24	+	
25	++	
26	++	
27	++	
28	+	

29	+	
30	+	+
31	++	+
32	+	
33	+	
34	++++	++++
35	+	
36	++++	++
37	+	
38	+	
39	++++	++++
40	++++	++++

[1261]

化合物编号	PDE-10 IC ₅₀ (μ M)	PDE-10 EC ₃₀₀ (μ M)
41	++	
42	++++	++++
43	++++	++
44	+++	
45	++++	++++
46	++++	++++
47	+	
48	++++	++++
49	++++	++++
50	++++	++++

51	++++	++
52	++++	++++
53	++	
54	++	
55	++	
56	++++	++++
57	++	+
58	+++	++
59	++++	++
60	+++	++
61	++++	++
62	++	
63	+	
64	++++	++++
65	++	++
66	+++	
67	++++	++++
68	++	
69	++++	++
70	++++	++
71	+++	
72	++++	++++
73	++++	++++
74	++	

75	++++	++++
76	++++	++++
77	++++	++++
78	++++	
79	+++	++
80	+	
81	+	

[1262]

化合物编号	PDE-10 IC ₅₀ (μ M)	PDE-10 EC ₃₀₀ (μ M)
82	++	+
83	++	
84	++++	
85	++++	
86	++++	
87	++++	
88	++++	
89	++++	
90	++++	
91	++	
92	++++	+
93	++	
94	++++	
95	++	
96	++	

97	++	
98	++	
99	+++	
100	++	
101	+++	
102	++++	++
103	++++	+
104	++	
105	++	
106	+++	
107	+	
108	++++	
109	+	
110	+	+
111	++	
112	+	
113	+	
114	++++	
115	++	
116	++++	
117	++	
118	++	
119	++	
120	++++	++

121	++	
-----	----	--

[1263]

化合物编号	PDE-10 IC ₅₀ (μ M)	PDE-10 EC ₃₀₀ (μ M)
122	+	
123	++++	++
124	++++	++
125	++++	++++
126	++++	
127	++++	
128	++++	
129	+++	
130	+++	
131	++++	
132	+++	
133	++++	
134	++++	++
135	++++	
136	++++	
137	++++	
138	++++	
139	++	
140	++++	
141	++++	
142	++++	++++

143	++++	
144	++++	++
145	+++	+
146	++++	++++
147	++++	
148	++++	
149	++++	++++
150	++	
151	+	
152	++	
153	++++	
154	++++	
155	++++	+++
156	++++	
157	++++	
158	++++	
159	++++	
160	+++	
161	++++	
162	++	
163	++++	

[1264]

化合物编号	PDE-10 IC ₅₀ (μ M)	PDE-10 EC ₃₀₀ (μ M)
164	++++	

165	++++	
166	++++	
167	++++	
168	++	
169	+	
170	++++	
171	++++	
172	++++	
173	+	
174	+++	
175	++	
176	++++	
177	+++	
178		
179		
180	++++	
181	++++	
182	+	
183	++++	
184	++++	
185	+++	
186	++++	
187	++++	
188	++++	

189	++++	
190	++++	
191	++++	
192	++++	
193	++++	++++
194	++++	
195	++	
196	+++	
197	++++	
198	+++	
199	++++	
200	++++	
201	++++	
202	++++	++++
203	++++	
204	++++	++++
205	++++	

[1265]

化合物编号	PDE-10 IC ₅₀ (μ M)	PDE-10 EC ₃₀₀ (μ M)
206	+++	
207	++	
208	++++	++++
209	++++	
210	++++	++++

211	++++	++++
-----	------	------

[1266] 以上所述的实施例目的仅在于进行示范,且本领域的技术人员采用不超出常规的试验将可以识别、或能够确定许多等等的特定化合物、材料和方法。所有的该种等效物被认为在本发明的范围内且包含在附加权利要求书中。

[1267] 此处提及的专利、专利申请和公开在此全文引入作为参考。在本申请中对该参考文献的引用和确认并不意味着承认该参考文献属于本申请的现有技术。本申请的完整范围可参考权利要求书得到更好的认识。