



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 119487003 A

(43) 申请公布日 2025. 02. 18

(21) 申请号 202380048183.1

(22) 申请日 2023.04.21

(30) 优先权数据

63/333,814 2022.04.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.12.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/019474 2023.04.21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/205465 EN 2023.10.26

(71) 申请人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国

(72) 发明人 M·T·米勒 C·V·沃格尔

T·A·贝德尔 D·J·赫雷

T·D·纽伯特 E·内叁萨瓦里尔

U·帕特尔 S·S·哈蒂达鲁哈

J·麦卡特内 J·周

R·M·德莫雷特 R·A·瓦里乌林

A·F·金兹勒 P·韦伯

D·R·斯洛舍维尔

K·阿尔特格特斯 E·M·拜克

R·M·A·科内格特尔

E·I·查迪克 J·L·潘德

A·V·古勒维驰 Y·伊时哈拉

J·A·特兰

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 王贵杰

(51) Int.Cl.

C07D 213/68 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

C07D 213/71 (2006.01)

C07D 213/80 (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

权利要求书33页 说明书267页

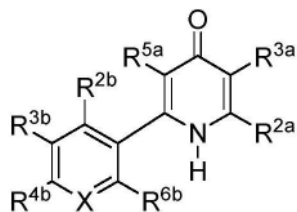
(54) 发明名称

用于治疗疼痛的杂芳基化合物

(57) 摘要

提供了可用作钠通道抑制剂的化合物和其药学上可接受的盐。还提供了包含所述化合物或所述药学上可接受的盐的药物组合物以及使用所述化合物、所述药学上可接受的盐和所述药物组合物治疗包括疼痛在内的各种病症的方法。

1. 一种式(I)的化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐,其中:

X为CR^{5b}或N;

R^{2a}和R^{3a}如下定义:

(i) R^{2a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆卤代烷基)或-N(C₁-C₆卤代烷基)₂;并且

R^{3a}为H、卤代、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆亚烷基)-OH、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂、-(C₁-C₆亚烷基)-NH(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-C(O)NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂CH₃、-S(C₁-C₆烷基)、C₃-C₇环烷基、C₆-C₁₀芳基、4-10元杂环基、4-10元杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选地被1-2个R^a取代;或者

(ii) R^{3a}为-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)(NH)R'、-S(O)(N(C₁-C₆烷基))R'或-S(O)₂NCH₃R';并且

R^{2a}和R'与它们所连接的原子一起接合在一起形成4-7元杂环基;

R^{5a}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-CH₂OH、-CH₂O(C₁-C₆烷基)、-CH₂O(C₁-C₆卤代烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-C(O)O(C₁-C₆卤代烷基)或4-10元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被R^a取代;

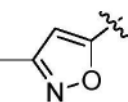
每个R^a独立地为卤代、-CN、-OH、氧代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-C(O)NH₂、-C(O)OH、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、C₃-C₇环烷基、4-10元杂环基或-(4-10元杂环基)-(C₁-C₆烷基);

R^{2b}、R^{3b}和R^{4b}如下定义:

(i) R^{2b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂OCH₃、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

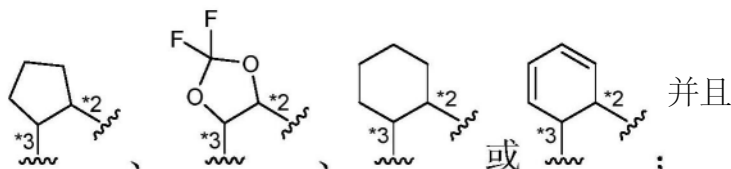
R^{3b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或-(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基),其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

R^{4b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(0) (C_1 - C_6 烷基)、-C(0) (C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) -、(C_1 - C_6

卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 , 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环

基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 或者

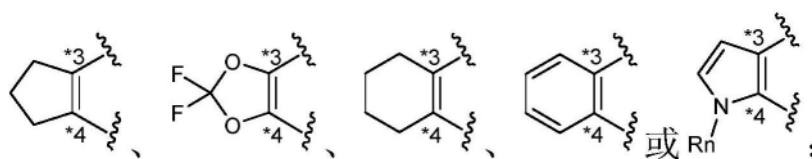
(ii) R^{2b} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



R^{4b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(0) (C_1 - C_6 烷基)、-C(0) (C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 - (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基), 其中所述环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 或者

(iii) R^{2b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(0) (C_1 - C_6 烷基)、-C(0) (C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) -, 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 并且

R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



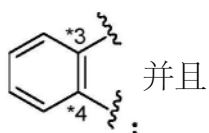
R^{5b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(0) (C_1 - C_6 烷基)、-C(0) (C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) -, 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 并且

R^{6b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(0) (C_1 - C_6 烷基)、-C(0) (C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) -, 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

R_n 为H或 C_1 - C_6 烷基,

条件是:

(i) 如果X为N, 那么 R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



(ii) 如果 R^{2a} 为H, 那么 R^{3a} 为卤代、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、- (C_1 - C_6 亚烷基) -OH、- (C_1 - C_6 亚烷基) - (C_1 - C_6 烷氧基)、- (C_1 - C_6 亚烷基) - NH₂、- (C_1 - C_6 亚烷基) - NH(C_1 - C_6 烷基)、- (C_1 - C_6 亚烷基) - N(C_1 - C_6 烷基)₂、-C(0) (C_1 - C_6 烷基)、-C

(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)；并且

(iii) 如果R^{3a}为-C(O)O(C₁-C₂烷基)，那么R^{4b}为H、氟、氯、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；并且

(iv) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于四个为H；并且

(v) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于一个为氟；并且

(vi) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于一个为氯；并且

(vii) 如果R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的任一者为卤代，那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H；并且

(viii) 如果R^{2b}或R^{6b}为-OCH₃，并且R^{3a}为H，那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H；并且

(ix) 如果R^{3b}为氟，那么R^{6b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；并且

(x) 如果R^{5b}为氟，那么R^{2b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；并且

(xi) 如果R^{3b}或R^{5b}为-CH₃，那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H；并且

(xii) 如果R^{3b}或R^{5b}为C₁卤代烷基，那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H；并且

(xiii) 如果R^{3b}或R^{5b}为-OCH₃，那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H；并且

(xiv) 如果R^{4b}为C₁卤代烷基，那么R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H；并且

(xv) 如果R^{4b}为-OCH₃，那么R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H；并且

(xvi) 如果R^{4b}为C₁卤代烷氧基，那么R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H；并且

(xvii) 如果R^{4b}为氯或溴，那么R^{2b}和R^{6b}各自独立地为H、卤代、C₁-C₆烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；并且

(xviii) 如果R^{4b}和R^{3b}各自为-OCH₃，那么R^{2b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于两个为H；并且

(xix) 如果R^{4b}和R^{5b}各自为-OCH₃，那么R^{2b}、R^{3b}和R^{6b}中的不大于两个为H。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中：

R^{2a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆卤代烷基)或-N(C₁-C₆卤代烷基)₂；

R^{3a} 为H、卤代、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-(C_1 - C_6 亚烷基)-OH、-(C_1 - C_6 亚烷基)-(C_1 - C_6 烷氧基)、-(C_1 - C_6 亚烷基)-NH₂、-(C_1 - C_6 亚烷基)-NH(C_1 - C_6 烷基)、-(C_1 - C_6 亚烷基)-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-C(O)(C_1 - C_6 烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)、-C(O)N(C_1 - C_6 烷基)₂、-C(O)O(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)(NH)(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂C(O)N(C_1 - C_6 烷基)₂、-NHC(O)(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)；并且

R^{5a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、-CH₂OH、-CH₂O(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂O(C_1 - C_6 卤代烷基)、-C(O)O(C_1 - C_6 烷基)或-C(O)O(C_1 - C_6 卤代烷基)。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物，其中X为N。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物，其中X为CR^{5b}，并且R^{5b}为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或-C(O)(C_1 - C_6 烷基)。

5. 根据权利要求4所述的化合物，其中R^{5b}为H、F、Cl、-CH₃、-C(CH₃)₃、-CF₃、-OCH₃或-C(O)CH₃。

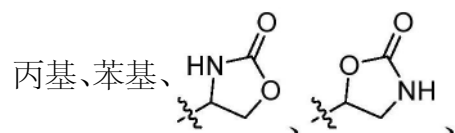
6. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物，其中R^{2a}为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或-N(C_1 - C_6 烷基)₂。

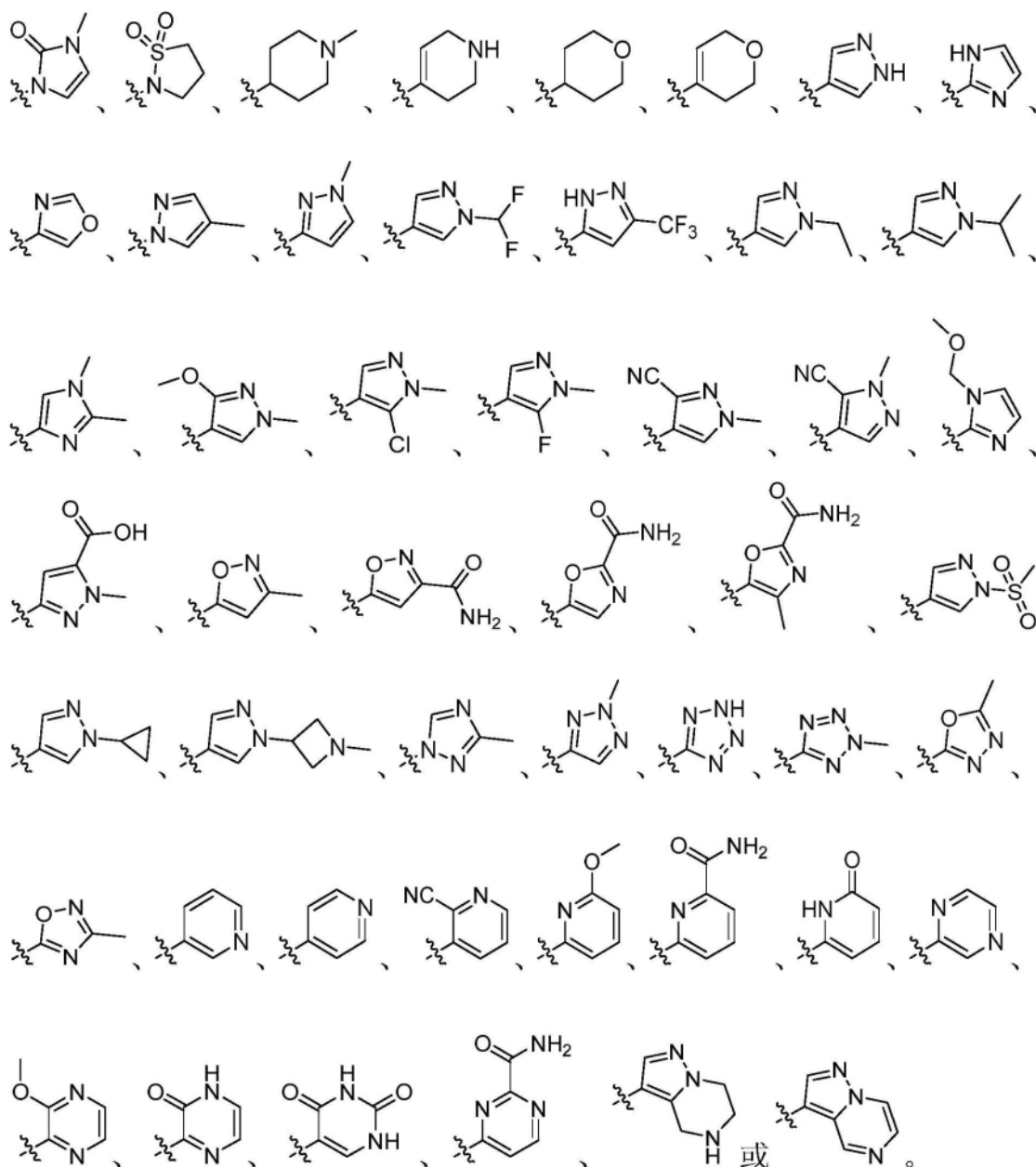
7. 根据权利要求6所述的化合物，其中R^{2a}为H、-CH₃、-CF₃、-OCH₃或-N(CH₃)₂。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物，其中R^{3a}为H、卤代、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-NH₂、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-(C_1 - C_6 亚烷基)-OH、-(C_1 - C_6 亚烷基)-NH₂、-C(O)(C_1 - C_6 烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)O(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)(NH)(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)、-NHC(O)(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-C(O)NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-S(C_1 - C_6 烷基)、 C_3 - C_7 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、4-10元杂环基、4-10元杂芳基，其中所述杂环基或杂芳基任选地被1-2个R^a取代；并且

每个R^a独立地为F、Cl、-CN、-OH、氧代、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CHF₂、-CF₃、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)OH、-S(O)₂CH₃、环丙基、氮杂环丁烷基或1-甲基氮杂环丁烷基。

9. 根据权利要求8所述的化合物，其中R^{3a}为H、Cl、Br、-CN、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-OCH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH(CH₃)(OH)、-C(CH₃)₂(OH)、-CH₂NH₂、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)OCH₂CH₃、-S(O)₂-(CH₃)、-S(O)₂CH(CH₃)₂、-S(O)(NH)(CH₃)、-S(O)(NH)CH(CH₃)₂、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(CH₃)、-NHC(O)CH₃、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-C(O)NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-SCH₃、环





10. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物, 其中 R^{3a} 为H、卤代、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-NH₂、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-(C_1 - C_6 亚烷基)-OH、-(C_1 - C_6 亚烷基)-NH₂、-C(O)(C_1 - C_6 烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)O(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)(NH)(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)、-NHC(O)(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。

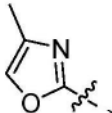
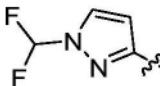
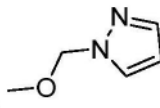
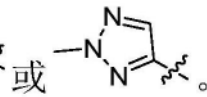
11. 根据权利要求10所述的化合物, 其中 R^{3a} 为H、Cl、-CN、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-OCH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH(CH₃)(OH)、-C(CH₃)₂(OH)、-CH₂NH₂、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)OCH₂CH₃、-S(O)₂-(CH₃)、-S(O)(NH)(CH₃)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(CH₃)、-NHC(O)CH₃、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物, 其中 R^{3a} 为-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)(NH)R'、-S(O)(NCH₃)R'或-S(O)₂NCH₃R'; 并且

R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成6元杂环基。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的化合物,其中 R^{5a} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O$ (C_1 - C_6 烷基)、 $-C(O)O$ (C_1 - C_6 烷基)、4-10元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被 R^a 取代;并且

R^a 为 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2OCH_3$ 。

14. 根据权利要求13所述的化合物,其中 R^{5a} 为H、Br、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、、、或。

15. 根据权利要求1至12中任一项所述的化合物,其中 R^{5a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O$ (C_1 - C_6 烷基)或 $-C(O)O$ (C_1 - C_6 烷基)。

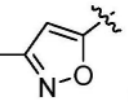
16. 根据权利要求15所述的化合物,其中 R^{5a} 为H、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 或 $-C(O)OCH_2CH_3$ 。

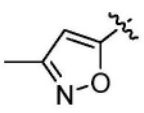
17. 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,其中 R^{2b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 或 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 。

18. 根据权利要求17所述的化合物,其中 R^{2b} 为H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 或 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 。

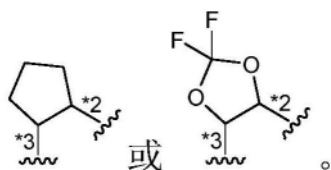
19. 根据权利要求1至18中任一项所述的化合物,其中 R^{3b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。

20. 根据权利要求19所述的化合物,其中 R^{3b} 为H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OC(CH_3)_3$ 。

21. 根据权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中 R^{4b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1$ - C_6 烷基)- $(C_3$ - C_6 环烷基)-、 $(C_1$ - C_6 卤代烷基)- $(C_3$ - C_6 环烷基)-或，其中所述 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1$ - C_6 烷基)- $(C_3$ - C_6 环烷基)-或 $(C_1$ - C_6 卤代烷基)- $(C_3$ - C_6 环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

22. 根据权利要求21所述的化合物,其中 R^{4b} 为H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OCF_3$ 、环丙基、1-三氟甲基环丙基、3,3-二氟环丁基、3,3-二氟-1-甲基环丁基或。

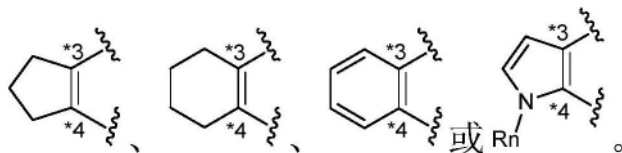
23. 根据权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中 R^{2b} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



24. 根据权利要求23所述的化合物,其中 R^{4b} 为H。

25. 根据权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中 R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一

起形成具有下式的环：



26. 根据权利要求25所述的化合物, 其中 R_n 为 C_1 - C_6 烷基。

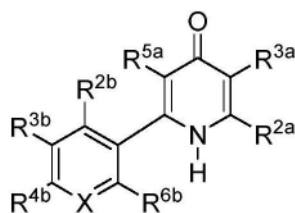
27. 根据权利要求26所述的化合物, 其中 R_n 为 $-CH_3$ 。

28. 根据权利要求25至27中任一项所述的化合物, 其中 R^{2b} 为H。

29. 根据权利要求1至28中任一项所述的化合物, 其中 R^{6b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。

30. 根据权利要求29所述的化合物, 其中 R^{6b} 为H、Cl、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ 。

31. 一种式(I-A-1)的化合物：



(I-A-1)

或其药学上可接受的盐, 其中：

X为 CR^{5b} 或N；

R^{2a} 和 R^{3a} 如下定义：

(i) R^{2a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{卤代烷基})_2$ ；并且

R^{3a} 为H、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-(C_1-C_6\text{烷氧基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 或 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 C_3 - C_7 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、4-10元杂环基、4-10元杂芳基和S, 其中所述杂环基或杂芳基任选地被1-2个 R^a 取代；或者

(ii) R^{3a} 为 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(N(C_1-C_6\text{烷基}))R'$ 或 $-S(O)_2NCH_3R'$ ；并且

R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成4-7元杂环基；

R^{5a} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基； $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 或4-10元杂芳基, 其中所述杂芳基任选地被 R^a 取代；

每个 R^a 独立地为卤代、 $-CN$ 、 $-OH$ 、氧代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-(C_1-C_6$

亚烷基) - (C₁-C₆烷氧基)、-C(O)NH₂、-C(O)OH、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、C₃-C₇环烷基、4-10元杂环基或-(4-10元杂环基)-(C₁-C₆烷基)；

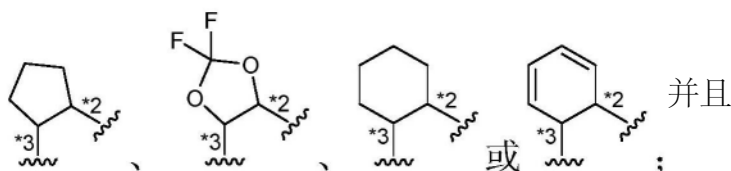
R^{2b}、R^{3b}和R^{4b}如下定义：

(i) R^{2b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；

R^{3b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；并且

R^{4b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；或者

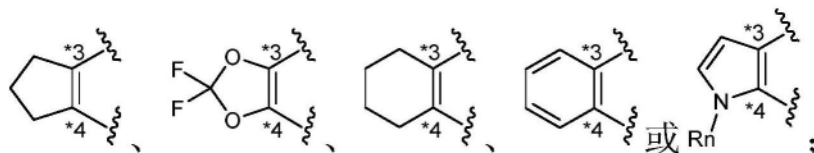
(ii) R^{2b}和R^{3b}与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环：



R^{4b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；或者

(iii) R^{2b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；并且

R^{3b}和R^{4b}与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环：



R^{5b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；并且

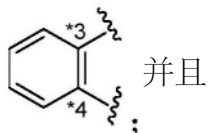
R^{6b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其

中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

R_n为H或C₁-C₆烷基,

条件是:

(i) 如果X为N,那么R^{3b}和R^{4b}与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



(ii) 如果R^{2a}为H,那么R^{3a}为卤代、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆亚烷基)-OH、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂、-(C₁-C₆亚烷基)-NH(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、

-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂);并且

(iii) 如果R^{3a}为-C(O)O(C₁-C₂烷基),那么R^{4b}为H、氟、氯、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

(iv) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于四个为H;并且

(v) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于一个为氟;并且

(vi) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于一个为氯;并且

(vii) 如果R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的任一者为卤代,那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H;并且

(viii) 如果R^{2b}或R^{6b}为-OCH₃,并且R^{3a}为H,那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H;并且

(ix) 如果R^{3b}为氟,那么R^{6b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

(x) 如果R^{5b}为氟,那么R^{2b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

(xi) 如果R^{3b}或R^{5b}为-CH₃,那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H;并且

(xii) 如果R^{3b}或R^{5b}为C₁卤代烷基,那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H;并且

(xiii) 如果R^{3b}或R^{5b}为-OCH₃,那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H;并且

(xiv) 如果 R^{4b} 为 C_1 卤代烷基,那么 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 和 R^{6b} 中的不大于三个为H;并且

(xv) 如果 R^{4b} 为 $-OCH_3$,那么 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 和 R^{6b} 中的不大于三个为H;并且

(xvi) 如果 R^{4b} 为 C_1 卤代烷氧基,那么 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 和 R^{6b} 中的不大于三个为H;并且

(xvii) 如果 R^{4b} 为氯或溴,那么 R^{2b} 和 R^{6b} 各自独立地为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ -,其中所述 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

(xviii) 如果 R^{4b} 和 R^{3b} 各自为 $-OCH_3$,那么 R^{2b} 、 R^{5b} 和 R^{6b} 中的不大于两个为H;并且

(xix) 如果 R^{4b} 和 R^{5b} 各自为 $-OCH_3$,那么 R^{2b} 、 R^{3b} 和 R^{6b} 中的不大于两个为H。

32. 根据权利要求31所述的化合物,其中:

R^{2a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{卤代烷基})_2$;

R^{3a} 为H、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-(C_1-C_6\text{烷氧基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 或 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$;并且

R^{5a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-C(O)O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 。

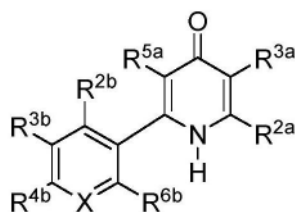
33. 根据权利要求31或32所述的化合物,其中:

X为 CR^{5b} ,并且 R^{5b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$;

R^{2b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-OH$ 或 $-CH_2OH$;并且

R^{4b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ -,其中所述 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

34. 一种式(I-A-2)的化合物:



(I-A-2)

或其药学上可接受的盐,其中:

X为 CR^{5b} 或N;

R^{2a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-$

C₆卤代烷基) 或-N(C₁-C₆卤代烷基)₂;

R^{3a}为H、卤代、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆亚烷基)-OH、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂、-(C₁-C₆亚烷基)-NH(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂) 或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂);

R^{5a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基; -CH₂OH、-CH₂O(C₁-C₆烷基)、-CH₂O(C₁-C₆卤代烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基) 或-C(O)O(C₁-C₆卤代烷基);

R^{2b}、R^{3b}和R^{4b}如下定义:

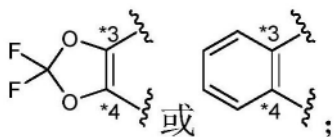
(i) R^{2b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)- 或 (C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-, 其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)- 或 (C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)- 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

R^{3b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)- 或 (C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-, 其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)- 或 (C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)- 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 并且

R^{4b}为C₂-C₆烷基、C₂-C₆卤代烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₄-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)- 或 (C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-, 其中所述C₄-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)- 或 (C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)- 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 或者

(ii) R^{2b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)- 或 (C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-, 其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)- 或 (C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)- 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 并且

R^{3b}和R^{4b}与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:

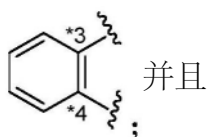


R^{5b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)- 或 (C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-, 其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)- 或 (C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)- 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 并且

R^{6b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)- 或 (C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-, 其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)- 或 (C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)- 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

条件是:

(i) 如果X为N,那么R^{3b}和R^{4b}与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



(ii) 如果R^{2a}为H,那么R^{3a}为卤代、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆亚烷基)-OH、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂、-(C₁-C₆亚烷基)-NH(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂);并且

(iii) R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于一个为氯。

35. 根据权利要求34所述的化合物,其中:

X为CR^{5b},并且R^{5b}为H、卤代、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

R^{2b}为H、卤代、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基;并且

R^{4b}为C₂-C₆烷基、C₂-C₆卤代烷基、C₄-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₄-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

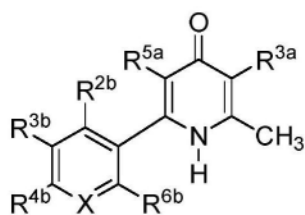
36. 根据权利要求35所述的化合物,其中:

R^{5b}为H、F、Cl、-CH₃或-CF₃;

R^{2b}为H、F、-CH₃、-CH(CH₃)₂或-OCH₃;

R^{4b}为-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-C(CH₃)₂(CH₂CH₃)、-C(CH₃)₂(CF₃)、1-三氟甲基环丙基、3,3-二氟环丁基或3,3-二氟-1-甲基环丁基。

37. 一种式(I-B-1)的化合物:



(I-B-1)

或其药学上可接受的盐,其中:

X为CR^{5b}或N;

R^{3a}为H、卤代、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆亚烷基)-OH、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂、-(C₁-C₆亚烷基)-NH(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N

$(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、4-10元杂环基、4-10元杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选地被1-2个 R^{a} 取代;

$\text{R}^{5\text{a}}$ 为H、卤代、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷氧基; $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})$ 或4-10元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被 R^{a} 取代;

每个 R^{a} 独立地为卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、氧代、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{亚烷基})-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷氧基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、4-10元杂环基或 $-(4\text{-}10\text{元杂环基})-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$;

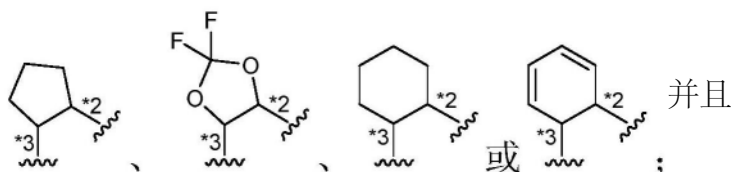
$\text{R}^{2\text{b}}$ 、 $\text{R}^{3\text{b}}$ 和 $\text{R}^{4\text{b}}$ 如下定义:

(i) $\text{R}^{2\text{b}}$ 为H、卤代、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$,其中所述 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

$\text{R}^{3\text{b}}$ 为H、卤代、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$,其中所述 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

$\text{R}^{4\text{b}}$ 为H、卤代、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$,其中所述 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;或者

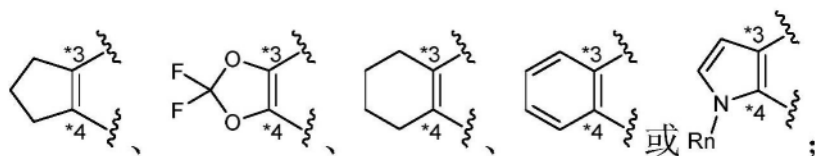
(ii) $\text{R}^{2\text{b}}$ 和 $\text{R}^{3\text{b}}$ 与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



$\text{R}^{4\text{b}}$ 为H、卤代、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$,其中所述 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;或者

(iii) $\text{R}^{2\text{b}}$ 为H、卤代、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$,其中所述 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

$\text{R}^{3\text{b}}$ 和 $\text{R}^{4\text{b}}$ 与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



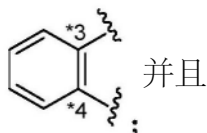
R^{5b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C_1 - C_6 烷基)、-C(O) (C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) -, 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 并且

R^{6b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C_1 - C_6 烷基)、-C(O) (C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) -, 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

R_n 为H或 C_1 - C_6 烷基,

条件是:

(i) 如果X为N, 那么 R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



(ii) 如果 R^{3a} 为-C(O)O(C_1 - C_2 烷基), 那么 R^{4b} 为H、氟、氯、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C_1 - C_6 烷基)、-C(O) (C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) -, 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 并且

(iii) R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 和 R^{6b} 中的不大于四个为H; 并且

(iv) R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 和 R^{6b} 中的不大于一个为氟; 并且

(v) R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 和 R^{6b} 中的不大于一个为氯; 并且

(vi) 如果 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 和 R^{6b} 中的任一者为卤代, 那么 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 和 R^{6b} 中的不大于三个为H; 并且

(vii) 如果 R^{2b} 或 R^{6b} 为-OCH₃, 并且 R^{3a} 为H, 那么 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 和 R^{6b} 中的不大于三个为H; 并且

(viii) 如果 R^{3b} 为氟, 那么 R^{6b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C_1 - C_6 烷基)、-C(O) (C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) -, 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 并且

(ix) 如果 R^{5b} 为氟, 那么 R^{2b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C_1 - C_6 烷基)、-C(O) (C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) -, 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 并且

(x) 如果 R^{3b} 或 R^{5b} 为-CH₃, 那么 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 和 R^{6b} 中的不大于三个为H; 并且

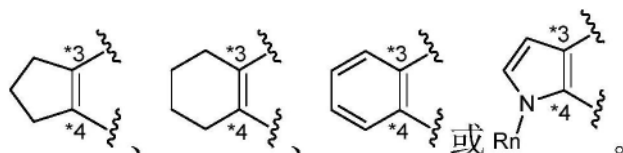
- (xi) 如果 R^{3b} 或 R^{5b} 为 C_1 卤代烷基,那么 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 和 R^{6b} 中的不大于三个为H;并且
- (xii) 如果 R^{3b} 或 R^{5b} 为 $-OCH_3$,那么 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{5b} 和 R^{6b} 中的不大于三个为H;并且
- (xiii) 如果 R^{4b} 为 C_1 卤代烷基,那么 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 和 R^{6b} 中的不大于三个为H;并且
- (xiv) 如果 R^{4b} 为 $-OCH_3$,那么 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 和 R^{6b} 中的不大于三个为H;并且
- (xv) 如果 R^{4b} 为 C_1 卤代烷氧基,那么 R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 和 R^{6b} 中的不大于三个为H;并且
- (xvi) 如果 R^{4b} 为氯或溴,那么 R^{2b} 和 R^{6b} 各自独立地为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ -,其中所述 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且
- (xvii) 如果 R^{4b} 和 R^{3b} 各自为 $-OCH_3$,那么 R^{2b} 、 R^{5b} 和 R^{6b} 中的不大于两个为H;并且
- (xviii) 如果 R^{4b} 和 R^{5b} 各自为 $-OCH_3$,那么 R^{2b} 、 R^{3b} 和 R^{6b} 中的不大于两个为H。

38. 根据权利要求37所述的化合物,其中:

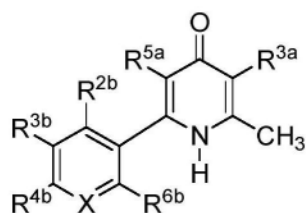
R^{3a} 为H、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-(C_1-C_6\text{烷氧基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 或 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$;并且

R^{5a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基; $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-C(O)O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 。

39. 根据权利要求37或38所述的化合物,其中 R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



40. 一种式(I-B-2)的化合物:



(I-B-2)

或其药学上可接受的盐,其中:

X为 CR^{5b} 或N;

R^{3a} 为H、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-(C_1-C_6\text{烷氧基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C$

(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)；

R^{5a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基；-CH₂OH、-CH₂O(C₁-C₆烷基)、-CH₂O(C₁-C₆卤代烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)或-C(O)O(C₁-C₆卤代烷基)；

R^{2b}、R^{3b}和R^{4b}如下定义：

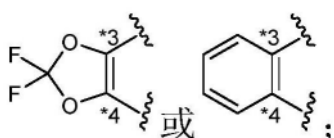
(i) R^{2b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；

R^{3b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；并且

R^{4b}为C₂-C₆烷基、C₂-C₆卤代烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₄-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其中所述C₄-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；或者

(ii) R^{2b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；并且

R^{3b}和R^{4b}与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环：

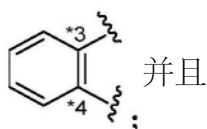


R^{5b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；并且

R^{6b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代，

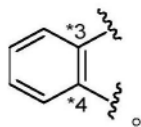
条件是：

(i) 如果X为N，那么R^{3b}和R^{4b}与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环：



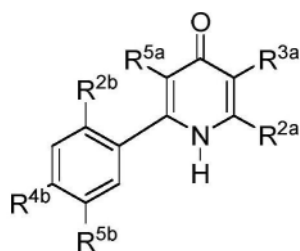
(ii) R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 和 R^{6b} 中的不大于一个为氯。

41. 根据权利要求40所述的化合物, 其中 R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



42. 根据权利要求40或41所述的化合物, 其中 R^{6b} 为H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。

43. 一种式(I-C-1)的化合物:



(I-C-1)

或其药学上可接受的盐, 其中:

R^{2a} 和 R^{3a} 如下定义:

(i) R^{2a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{卤代烷基})_2$; 并且

R^{3a} 为H、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-(C_1-C_6\text{烷氧基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 C_3 - C_7 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、4-10元杂环基、4-10元杂芳基, 其中所述杂环基或杂芳基任选地被1-2个 R^a 取代; 或者

(ii) R^{3a} 为 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(N(C_1-C_6\text{烷基}))R'$ 或 $-S(O)_2NCH_3R'$; 并且

R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成4-7元杂环基;

R^{5a} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基; $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 或4-10元杂芳基, 其中所述杂芳基任选地被 R^a 取代;

每个 R^a 独立地为卤代、 $-CN$ 、 $-OH$ 、氧代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-(C_1-C_6\text{烷氧基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 C_3 - C_7 环烷基、4-10元杂环

基或-(4-10元杂环基)-(C₁-C₆烷基)；

R^{2b}为卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；

R^{4b}为卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；并且

R^{5b}为卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代，

条件是：

(i) 如果R^{2a}为H,那么R^{3a}为卤代、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆亚烷基)-OH、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂、-(C₁-C₆亚烷基)-NH(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)；并且

(ii) R^{2b}、R^{4b}和R^{5b}中的不大于一个为氯。

44. 根据权利要求43所述的化合物,其中：

R^{2a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆卤代烷基)或-N(C₁-C₆卤代烷基)₂；

R^{3a}为H、卤代、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆亚烷基)-OH、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂、-(C₁-C₆亚烷基)-NH(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)；并且

R^{5a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基；-CH₂OH、-CH₂O(C₁-C₆烷基)、-CH₂O(C₁-C₆卤代烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)或-C(O)O(C₁-C₆卤代烷基)。

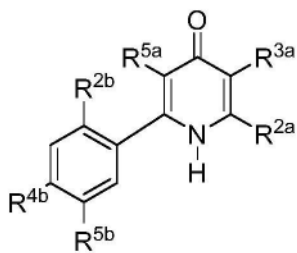
45. 根据权利要求43或44所述的化合物,其中：

R^{2b}为卤代、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基；

R^{4b}为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基；并且

R^{5b}为卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基。

46. 一种式(I-C-2)的化合物：



(I-C-2)

或其药学上可接受的盐,其中:

R^{2a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆卤代烷基)或-N(C₁-C₆卤代烷基)₂;

R^{3a}为H、卤代、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆亚烷基)-OH、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂、-(C₁-C₆亚烷基)-NH(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂);

R^{5a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-CH₂OH、-CH₂O(C₁-C₆烷基)、-CH₂O(C₁-C₆卤代烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)或-C(O)O(C₁-C₆卤代烷基);

R^{2b}为卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

R^{4b}为卤代、C₂-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

R^{5b}为卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代,

条件是:

(i) 如果R^{2a}为H,那么R^{3a}为卤代、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆亚烷基)-OH、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂、-(C₁-C₆亚烷基)-NH(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂);并且

(ii) R^{2b} 、 R^{4b} 和 R^{5b} 中的不大于一个为氯。

47. 根据权利要求46所述的化合物, 其中:

R^{2b} 为 C_1 - C_6 烷基;

R^{4b} 为 C_2 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基; 并且

R^{5b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

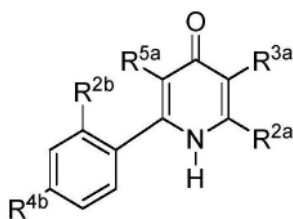
48. 根据权利要求47所述的化合物, 其中:

R^{2b} 为 $-CH_3$;

R^{4b} 为 $-C(CH_3)_3$ 或 $-C(CH_3)_2(CF_3)$; 并且

R^{5b} 为F、Cl、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 。

49. 一种式(I-D-1)的化合物:



(I-D-1)

或其药学上可接受的盐, 其中:

R^{2a} 和 R^{3a} 如下定义:

(i) R^{2a} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{卤代烷基})_2$; 并且

R^{3a} 为H、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-(C_1-C_6\text{烷氧基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})$

基)、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 或 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)-C(O)NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 C_3 - C_7 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、4-10元杂环基、4-10元杂芳基, 其中所述杂环基或杂芳基任选地被1-2个 R^a 取代; 或者

(ii) R^{3a} 为 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(N(C_1-C_6\text{烷基}))R'$ 或 $-S(O)_2NCH_3R'$; 并且

R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成4-7元杂环基;

R^{5a} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-C(O)O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 或4-10元杂芳基, 其中所述杂芳基任选地被 R^a 取代;

每个 R^a 独立地为卤代、 $-CN$ 、 $-OH$ 、氧代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-(C_1-C_6\text{烷氧基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 C_3 - C_7 环烷基、4-10元杂环基或 $-(4-10\text{元杂环基})-(C_1-C_6\text{烷基})$;

R^{2b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C$

(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) -, 其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 并且

R^{4b}为卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) -, 其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代,

条件是:

(i) R^{2b}和R^{4b}中的不大于一个为氯; 并且

(ii) 如果R^{4b}为氯或溴, 那么R^{2b}为卤代、C₁-C₆烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) -, 其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

50. 根据权利要求49所述的化合物, 其中:

R^{2a}为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基) (C₁-C₆卤代烷基) 或 -N(C₁-C₆卤代烷基)₂;

R^{3a}为H、卤代、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆亚烷基)-OH、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂、-(C₁-C₆亚烷基)-NH(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂) 或 -NHC(O)CH(CH₃)(NH₂); 并且

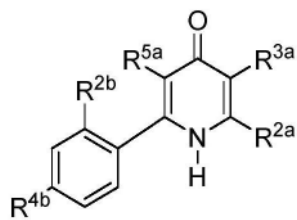
R^{5a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-CH₂OH、-CH₂O(C₁-C₆烷基)、-CH₂O(C₁-C₆卤代烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基) 或 -C(O)O(C₁-C₆卤代烷基)。

51. 根据权利要求49或50所述的化合物, 其中:

R^{2b}为卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或-OH; 并且

R^{4b}为卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) -, 其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

52. 一种式 (I-D-2) 的化合物:



(I-D-2)

或其药学上可接受的盐, 其中:

R^{2a} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{卤代烷基})_2$;

R^{3a} 为H、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-(C_1-C_6\text{烷氧基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 或 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$;

R^{5a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-C(O)O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$;

R^{2b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ ，其中所述 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；并且

R^{4b} 为 C_2 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 C_4 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ ，其中所述 C_4 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

53. 根据权利要求52所述的化合物，其中：

R^{2b} 为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基；并且

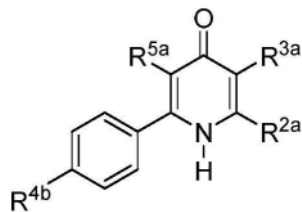
R^{4b} 为 C_2 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 卤代烷基、 C_4 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ ，其中所述 C_4 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

54. 根据权利要求53所述的化合物，其中：

R^{2b} 为 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-OCH_3$ ；并且

R^{4b} 为 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、1-三氟甲基环丙基、3,3-二氟环丁基或3,3-二氟-1-甲基环丁基。

55. 一种式(I-E-1)的化合物：



(I-E-1)

或其药学上可接受的盐，其中：

R^{2a} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{卤代烷基})_2$ ；

R^{3a} 为H、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、

NH_2 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{亚烷基})-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{亚烷基})-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{亚烷基})-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{亚烷基})-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{亚烷基})-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ ；

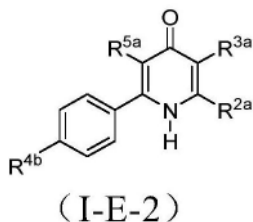
R^{5a} 为H、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷氧基}$ ； $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})$ ；并且

R^{4b} 为 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{卤代烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{烷氧基}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ ，其中所述 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

56. 根据权利要求55所述的化合物，其中 R^{4b} 为 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{卤代烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{烷氧基}$ 或 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ ，其中所述环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

57. 根据权利要求56所述的化合物，其中 R^{4b} 为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 或1-三氟甲基环丙基。

58. 一种式(I-E-2)的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中：

R^{2a} 为 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷氧基}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})$ 或 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})_2$ ；

R^{3a} 为H、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷氧基}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{亚烷基})-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{亚烷基})-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{亚烷基})-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{亚烷基})-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{亚烷基})-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ ；

R^{5a} 为H、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷氧基}$ ； $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})$ ；并且

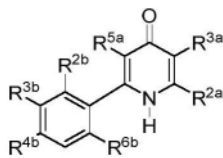
R^{4b} 为 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{卤代烷基}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ ，其中所述 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 或 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

59. 根据权利要求58所述的化合物，其中 R^{4b} 为 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{卤代烷基}$ 或 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{卤代})$

烷基)-(C₃-C₆环烷基),其中所述环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

60. 根据权利要求59所述的化合物,其中R^{4b}为-C(CH₃)₃、-C(CH₃)₂(CF₃)或1-三氟甲基环丙基。

61. 一种式(I-F)的化合物:



(I-F)

或其药学上可接受的盐,其中:

R^{2a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆卤代烷基)或-N(C₁-C₆卤代烷基)₂;

R^{3a}为H、卤代、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆亚烷基)-OH、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂、-(C₁-C₆亚烷基)-NH(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂);

R^{5a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基;-CH₂OH、-CH₂O(C₁-C₆烷基)、-CH₂O(C₁-C₆卤代烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)或-C(O)O(C₁-C₆卤代烷基);

R^{2b}为卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

R^{3b}为卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

R^{4b}为卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

R^{6b}为卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

62. 根据权利要求61所述的化合物,其中:

R^{2b}为卤代;

R^{3b} 为 C_1 - C_6 烷基;

R^{4b} 为 C_1 - C_6 烷基;并且

R^{6b} 为 C_1 - C_6 烷基。

63. 根据权利要求62所述的化合物, 其中:

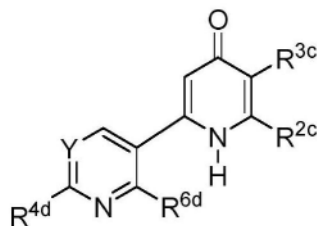
R^{2b} 为F;

R^{3b} 为 $-CH_3$;

R^{4b} 为 $-C(CH_3)_3$; 并且

R^{6b} 为 $-CH_3$ 。

64. 一种式 (II) 的化合物:



(II)

或其药学上可接受的盐, 其中:

Y 为 CR^{3d} 或N;

R^{2c} 为 C_1 - C_6 烷基;

R^{3c} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 $-S(O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 或4-10元杂芳基, 其中所述杂芳基任选地被 C_1 - C_6 烷基取代;

R^{3d} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

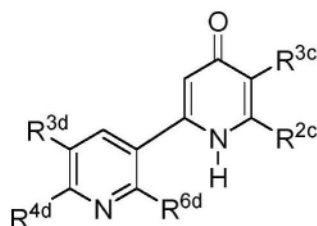
R^{4d} 为H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基; 并且

R^{6d} 为H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。

65. 根据权利要求64所述的化合物, 其中 R^{3c} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基或 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 。

66. 根据权利要求64或65所述的化合物, 其中 Y 为 CR^{3d} , 并且 R^{3d} 为Cl、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 。

67. 一种式 (II-A) 的化合物:



(II-A)

或其药学上可接受的盐, 其中:

R^{2c} 为 C_1 - C_6 烷基;

R^{3c} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基或 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$;

R^{3d} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

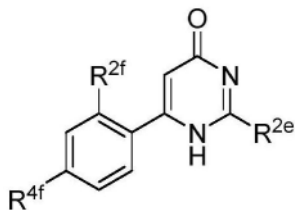
R^{4d} 为H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基; 并且

R^{6d} 为H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。

68. 根据权利要求67所述的化合物, 其中 R^{3d} 为卤代或 C_1 - C_6 烷基。

69. 根据权利要求67或68所述的化合物, 其中 R^{4d} 为 C_1 - C_6 烷基。

70. 一种式 (III) 的化合物:



(III)

或其药学上可接受的盐, 其中:

R^{2e} 为 C_1 - C_6 烷基;

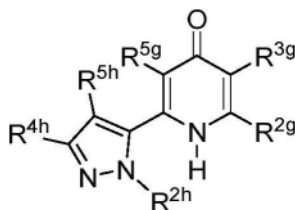
R^{2f} 为 C_1 - C_6 烷基; 并且

R^{4f} 为 C_1 - C_6 烷基。

71. 根据权利要求70所述的化合物, 其中 R^{2e} 为 $-CH_3$ 。

72. 根据权利要求70或71所述的化合物, 其中 R^{4f} 为 $-C(CH_3)_3$ 。

73. 一种式 (IV) 的化合物:



(IV)

或其药学上可接受的盐, 其中:

R^{2g} 和 R^{3g} 如下定义:

(i) R^{2g} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{卤代烷基})_2$; 并且

R^{3g} 为H、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-(C_1-C_6\text{烷氧基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 C_3 - C_7 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、4-10元杂环基、4-10元杂芳基, 其中所述杂环基或杂芳基任选地被1-2个 R^g 取代; 或者

(ii) R^{3g} 为 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(N(C_1-C_6\text{烷基}))R'$ 或 $-S(O)_2NCH_3R'$; 并且

R^{2g} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成4-7元杂环基;

R^{5g} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O$

(C₁-C₆烷基)、-CH₂O(C₁-C₆卤代烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-C(O)O(C₁-C₆卤代烷基)或4-10元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被R^g取代;

每个R^g独立地为卤代、-CN、-OH、氧代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-C(O)NH₂、-C(O)OH、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、C₃-C₇环烷基、4-10元杂环基或-(4-10元杂环基)-(C₁-C₆烷基);

R^{2h}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基),其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

R^{4h}和R^{5h}如下定义:

(i) R^{4h}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)或-(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基),其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

R^{5h}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)或-(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基),其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;或者

(ii) R^{4h}和R^{5h}与它们所连接的C原子一起接合在一起形成C₅-C₆环烷基,其中所述环烷基任选地被1-2个C₁-C₆烷基取代。

74. 根据权利要求73所述的化合物,其中R^{2g}为C₁-C₆烷基。

75. 根据权利要求73或74所述的化合物,其中R^{3g}为C₁-C₆烷基或4-10元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被1个R^g取代;并且

R^g为-CH₃。

76. 根据权利要求73至75中任一项所述的化合物,其中R^{5g}为H。

77. 根据权利要求73至76中任一项所述的化合物,其中R^{2h}为C₁-C₆烷基。

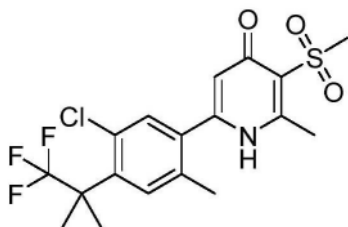
78. 根据权利要求73至77中任一项所述的化合物,其中R^{4h}为C₁-C₆烷基。

79. 根据权利要求73至78中任一项所述的化合物,其中R^{5h}为卤代或C₁-C₆烷基。

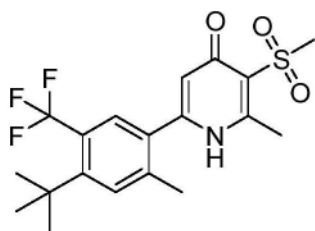
80. 一种选自表A的化合物或其药学上可接受的盐。

81. 一种选自表D的化合物或其药学上可接受的盐。

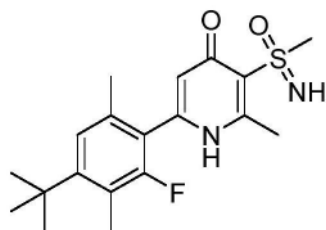
82. 一种化合物,其选自:



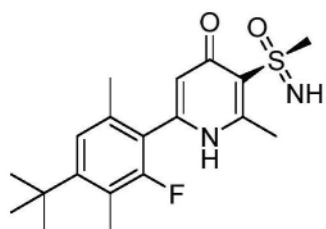
6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-3-甲基磺酰基-1H-吡啶-4-酮;



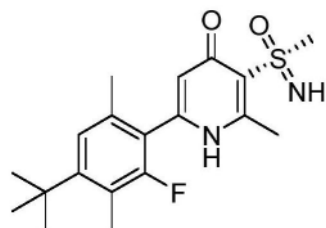
6-[4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-甲基磺酰基-1H-吡啶-4-酮;



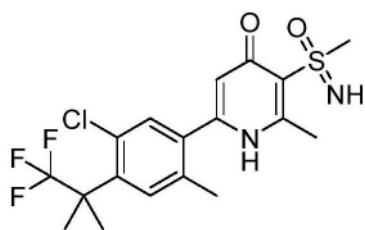
6-(4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;



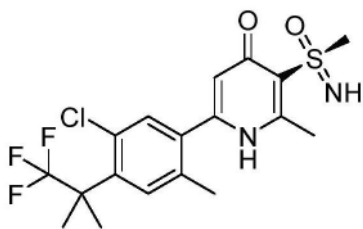
(S)-6-(4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;



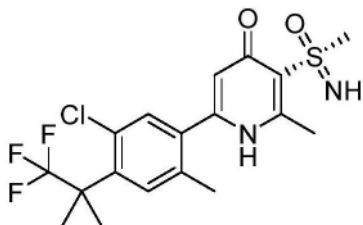
(R)-6-(4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;



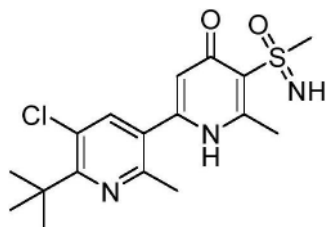
6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;



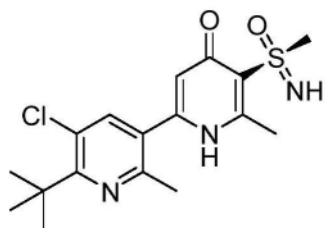
(S)-6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;



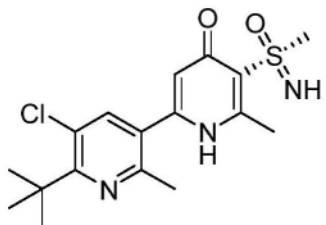
(R)-6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;



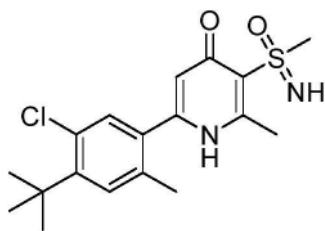
6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;



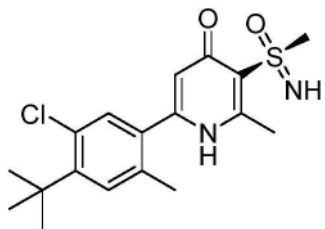
(S)-6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;



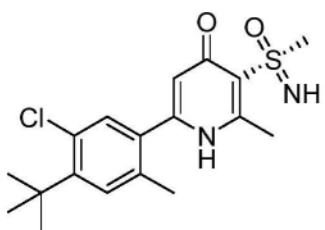
(R)-6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;



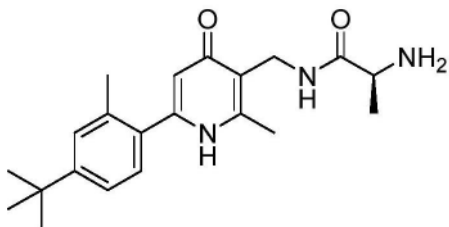
6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;



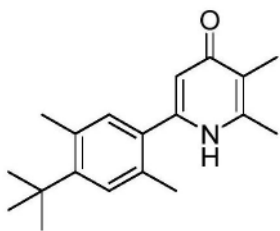
(S)-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;



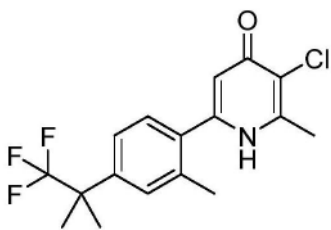
(R)-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;



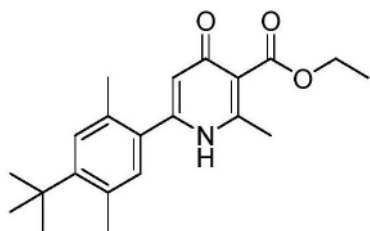
(2S)-2-氨基-N-[[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]甲基]丙酰胺;



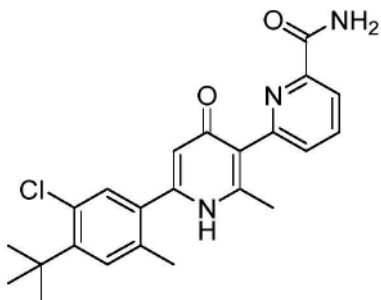
6-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-酮;



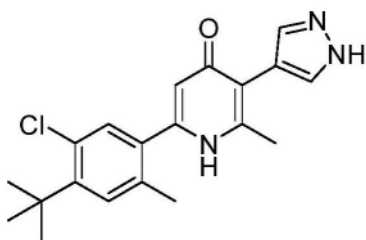
3-氯-2-甲基-6-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-1H-吡啶-4-酮;



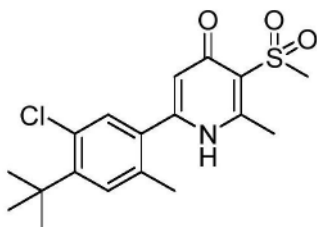
6-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯;



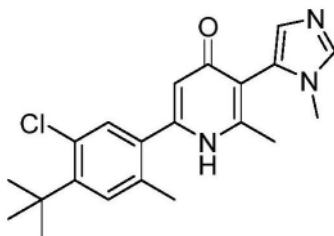
6-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]吡啶-2-甲酰胺;



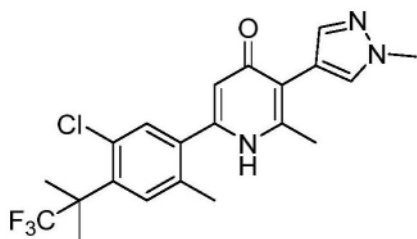
6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-4-酮;



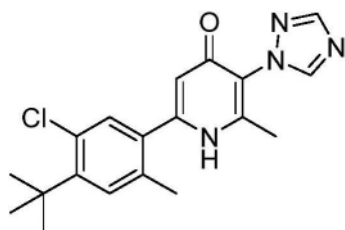
6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-甲基磺酰基-1H-吡啶-4-酮;



6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4(1H)-酮;



6-(5-氯-2-甲基-4-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯基)-2-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4(1H)-酮;以及



6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-4(1H)-酮,

或其药学上可接受的盐。

83. 根据权利要求1至82中任一项所述的化合物,其呈非盐形式。

84. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的以下各项:

- i) 根据权利要求1至82中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;或
 - ii) 根据权利要求83所述的化合物;或
 - iii) 选自表B的化合物或其药学上可接受的盐,
- 以及一种或多种药学上可接受的载体或媒介物。

85. 一种药物组合物,其包含:

- i) 根据权利要求1至82中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;或
 - ii) 根据权利要求83所述的化合物;或
 - iii) 选自表B的化合物或其药学上可接受的盐,
- 以及一种或多种药学上可接受的载体或媒介物。

86. 一种抑制受试者中的电压门控钠通道的方法,所述方法包括向所述受试者施用:

- i) 根据权利要求1至82中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;或
- ii) 根据权利要求83所述的化合物;或
- iii) 选自表B的化合物或其药学上可接受的盐;或
- iv) 根据权利要求84或85所述的药物组合物;或
- v) 选自表C的化合物或其药学上可接受的盐。

87. 根据权利要求86所述的方法,其中所述电压门控钠通道为Na_v1.8。

88. 一种治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌性疼痛、特发性疼痛、术后疼痛、内脏疼痛、多发性硬化症、夏科-马里-图思综合征、失禁、病理性咳嗽或心律失常或减轻其严重程度的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的以下各项:

- i) 根据权利要求1至82中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;或

- ii) 根据权利要求83所述的化合物;或
- iii) 选自表B的化合物或其药学上可接受的盐;或
- iv) 根据权利要求84或85所述的药物组合物;或
- v) 选自表C的化合物或其药学上可接受的盐。

89. 根据权利要求88所述的方法, 其中所述方法包括治疗所述受试者的慢性疼痛或减轻其严重程度。

90. 根据权利要求88所述的方法, 其中所述方法包括治疗所述受试者的神经病理性疼痛或减轻其严重程度。

91. 根据权利要求88所述的方法, 其中所述方法包括治疗所述受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其严重程度。

92. 根据权利要求88所述的方法, 其中所述方法包括治疗所述受试者的急性疼痛或减轻其严重程度。

93. 根据权利要求88至92中任一项所述的方法, 其中所述受试者用一种或多种另外的治疗剂进行治疗, 所述一种或多种另外的治疗剂与用所述化合物、药学上可接受的盐或药物组合物进行的治疗同时施用、在其之前施用或在其之后施用。

94. 以下各项作为药物的用途:

- i) 根据权利要求1至82中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;或
- ii) 根据权利要求83所述的化合物;或
- iii) 选自表B的化合物或其药学上可接受的盐;或
- iv) 根据权利要求84或85所述的药物组合物。

95. 以下各项在制备用于治疗疼痛的药物中的用途:

- i) 根据权利要求1至82中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;或
- ii) 根据权利要求83所述的化合物;或
- iii) 选自表B的化合物或其药学上可接受的盐;或
- iv) 根据权利要求84或85所述的药物组合物。

用于治疗疼痛的杂芳基化合物

[0001] 相关申请交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年4月22日提交的美国临时申请第63/333,814号的权益,所述美国临时申请通过引用以其整体并入本文。

背景技术

[0003] 疼痛是允许健康动物避免组织损伤并防止对受伤组织的进一步损伤的保护机制。尽管如此,在许多情况下,疼痛持续存在超出其作用范围,或者患者会从疼痛的抑制中受益。神经病理性疼痛是一种由感觉神经损伤引起的慢性疼痛形式(Dieleman, J.P. 等人,普通群体中神经病理性疼痛病状的发病率和治疗(Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population).《疼痛(Pain)》,2008.137(3):第681-8页)。神经病理性疼痛可以分为两类:由神经的全身性代谢损伤引起的疼痛和由离散神经损伤引起的疼痛。代谢性神经病包括疱疹后神经病、糖尿病性神经病和药物诱导的神经病。离散性神经损伤适应症包括截肢后疼痛、术后神经损伤疼痛和神经卡压损伤,如神经性背痛。

[0004] 电压门控钠通道(Na_v)参与疼痛信号传导。 Na_v 是电信号传导的生物介质,因为其介导许多可兴奋细胞类型(例如神经元、骨骼肌细胞、心肌细胞)的动作电位的快速上升。这些通道在正常生理学中的作用、由钠通道基因中的突变引起的病理状态、动物模型中的临床前工作以及已知钠通道调节剂的临床药理学的证据都指向 Na_v 在疼痛感知中的核心作用(Rush, A.M. 和 T.R. Cummins, 引起疼痛的研究:鉴定选择性靶向 NaV1.8 钠通道的小分子抑制剂(Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets $\text{Na}_v1.8$ Sodium Channels).《分子介入(Mol. Interv.)》,2007.7(4):第192-5页;England, S., 电压门控钠通道:寻找亚型选择性镇痛药(Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics).《调研药物专家意见(Expert Opin. Investig. Drugs)》17(12),第1849-64页(2008);Krafte, D.S. 和 Bannon, A.W., 钠通道与伤害感受:最新概念和治疗机会(Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities).《当前药理学观点(Curr. Opin. Pharmacol.)》8(1),第50-56页(2008))。 Na_v 介导许多可兴奋细胞类型(例如神经元、骨骼肌细胞、心肌细胞)的动作电位的快速上升,并且因此参与那些细胞中信号传导的起始(Hille, Bertil, 可兴奋膜的离子通道(Ion Channels of Excitable Membranes),第三版(马萨诸塞州桑得兰的辛奥尔联合公司(Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA),2001))。由于 Na_v 在神经元信号的起始和传播中所起的作用,减少 Na_v 电流的拮抗剂可以预防或减少神经信号传导,并且 Na_v 通道已被认为是在其中观察到过度兴奋性的条件中减轻疼痛的可能靶标(Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O. 和 Krupp, J.J., 神经系统病症中的电压门控钠通道(Voltage-gated sodium channels in neurological disorders).《中枢神经系统疾病-药物靶点(CNS Neurol. Disord. Drug Targets)》7(2),第144-58页(2008))。若干种临床上有用的镇痛药已被鉴定为 Na_v 通道的抑制剂。通过抑制 Na_v 通道阻断

疼痛的局部麻醉药物(如利多卡因(lidocaine))和已证明有效减轻疼痛的其它化合物(如卡马西平(carbamazepine)、拉莫三嗪(lamotrigine)和三环抗抑郁剂)也已被建议通过钠通道抑制来起作用(Soderpalm,B.,抗惊厥药:其作用机制的各方面(Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action).《欧洲疼痛杂志(Eur.J.Pain)》6增刊A,第3-9页(2002);Wang,G.K.,Mitchell,J.和Wang,S.Y.,通过抗抑郁药舍曲林和帕罗西汀来阻断持续晚Na⁺电流(Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine).《膜生物学杂志(J.Membr.Biol.)》222(2),第79-90页(2008))。

[0005] Na_v形成电压门控离子通道超家族的亚家族,并且包含9个同种型,命名为Na_v1.1-Na_v1.9。这九种同种型的组织定位不同。Na_v1.4是骨骼肌的主要钠通道,并且Na_v1.5是心肌细胞的主要钠通道。Na_v1.7、1.8和1.9主要定位到周围神经系统,而Na_v1.1、1.2、1.3和1.6是在中枢神经系统和周围神经系统两者中都发现的神经元通道。九种同种型的功能行为在其电压依赖性和动力学行为的细节方面类似但不同(Catterall,W.A.,Goldin,A.L.和Waxman,S.G.,国际药理学联合会(International Union of Pharmacology).XLVII.电压门控钠通道的命名和结构-功能关系(Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels).《药理学评论(Pharmacol.Rev.)》57(4),第397页(2005))。

[0006] 一经发现,Na_v1.8通道就被鉴定为可能的镇痛靶点(Akopian,A.N.,L.Sivilotti和J.N.Wood,一种由感觉神经元表达的抗河豚毒素电压门控钠通道(Atetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons).《自然(Nature)》,1996.379(6562):第257-62页)。此后,Na_v1.8已示出是钠电流的载体,其维持小背根神经节(DRG)神经元中的动作电位放电(Blair,N.T.和B.P.Bean,河豚毒素(TTX)敏感性Na⁺电流、TTX抗性Na⁺电流和Ca²⁺电流在伤害性感觉神经元的动作电位中的作用(Roles of tetrodotoxin(TTX)-sensitive Na⁺current,TTX-resistant Na⁺current,and Ca²⁺current in the action potentials of nociceptive sensory neurons).《神经科学杂志(J.Neurosci.)》,2002.22(23):第10277-90页)。Na_v1.8涉及受损神经元,如驱动神经病理性疼痛的神经元中的自发性放电(Roza,C.等人,抗河豚毒素Na⁺通道NaV1.8对于小鼠的受损感觉轴突中的自发活动的表达至关重要(The tetrodotoxin-resistant Na⁺channel Na_v1.8为essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice).《生理学杂志(J.Physiol.)》,2003.550(Pt 3):第921-6页;Jarvis,M.F.等人,有效和选择性NaV1.8钠通道阻断剂A-803467减轻大鼠中的神经病理性疼痛和炎性疼痛(A-803467,a potent and selective Na_v1.8 sodium channel blocker,attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat).《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.U S A)》,2007.104(20):第8520-5页;Joshi,S.K.等人,TTX抗性钠通道NaV1.8涉及炎性疼痛状态和神经病理性疼痛状态,但不涉及术后疼痛状态(Involvement of the TTX-resistant sodium channel Na_v1.8 in inflammatory and neuropathic,but not post-operative,pain states).《疼痛》,2006.123(1-2):第75-82页;Lai,J.等人,通过抗河豚毒素钠通道NaV1.8的表达减少引起的对神经病理性疼痛的抑制(Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the

tetrodotoxin-resistant sodium channel, $\text{Na}_v1.8$).《疼痛》,2002.95(1-2):第143-52页; Dong, X.W.等人, $\text{Na}_v1.8$ 抗河豚毒素钠通道的由小干扰RNA介导的选择性敲低逆转神经病理性疼痛大鼠中的机械性痛觉过敏 (Small interfering RNA-mediated selective knockdown of $\text{Na}_v1.8$ tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats).《神经科学 (Neuroscience)》,2007.146(2):第812-21页; Huang, H.L.等人, 神经瘤的蛋白质组学分析揭示了过度兴奋神经中的蛋白质组成和局部蛋白质合成的改变 (Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitabile nerves).《分子疼痛 (Mol. Pain)》,2008.4:第33页; Black, J.A.等人, 多种钠通道同种型和丝裂原活化蛋白激酶存在于疼痛的人神经瘤中 (Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas).《神经病学年鉴 (Ann. Neurol.)》,2008.64(6):第644-53页; Coward, K.等人, 在人疼痛状态下 SNS/PN3 和 NaN/SNS2 钠通道的免疫定位 (Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states).《疼痛》,2000.85(1-2):第41-50页; Yiangou, Y.等人, 成年人和新生儿损伤感觉神经中的 SNS/PN3 和 SNS2/NaN 钠通道样免疫反应性 (SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves).《欧洲生物化学学会联合会快报 (FEBS Lett.)》,2000.467(2-3):第249-52页; Ruangsri, S.等人, 大鼠中的轴突电压门控钠通道 1.8 ($\text{Na}_v1.8$) mRNA 积累与由坐骨神经损伤诱导的疼痛性神经病的关系 (Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 ($\text{Na}_v1.8$) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats).《生物化学杂志 (J. Biol. Chem.)》286(46):第39836-47页。其中表达 $\text{Na}_v1.8$ 的小 DRG 神经元包括参与疼痛信号传导的伤害感受器。 $\text{Na}_v1.8$ 介导背根神经节的小神经元中的大振幅动作电位 (Blair, N.T. 和 B.P. Bean, 河豚毒素 (TTX) 敏感性 Na^+ 电流、TTX 抗性 Na^+ 电流和 Ca^{2+} 电流在伤害性感觉神经元的动作电位中的作用《神经科学杂志》,2002.22(23):第10277-90页)。 $\text{Na}_v1.8$ 是伤害感受器中快速重复动作电位和受损神经元自发活动所必需的。(Choi, J.S. 和 S.G. Waxman, $\text{Na}_v1.7$ 和 $\text{Na}_v1.8$ 钠通道之间的生理相互作用: 计算机模拟研究 (Physiological interactions between $\text{Na}_v1.7$ and $\text{Na}_v1.8$ sodium channels: a computer simulation study).《神经生理学杂志 (J. Neurophysiol.)》106(6):第3173-84页; Renganathan, M., T.R. Cummins 和 S.G. Waxman, $\text{Na}_v1.8$ 钠通道对 DRG 神经元中的动作电位产电的贡献 (Contribution of $\text{Na}_v1.8$ sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons).《神经生理学杂志》,2001.86(2):第629-40页; Roza, C.等人, 抗河豚毒素 Na^+ 通道 $\text{Na}_v1.8$ 对于小鼠的受损感觉轴突中的自发活动的表达是至关重要的。《生理学杂志》,2003.550(Pt 3):第921-6页)。在去极化或受损的 DRG 神经元中, $\text{Na}_v1.8$ 似乎是过度兴奋性的驱动因子 (Rush, A.M. 等人, 单个钠通道突变在不同类型的神经元中产生过度兴奋性或低兴奋性 (A single sodium channel mutation produces hyper-or hypoexcitability in different types of neurons).《美国国家科学院院刊》,2006.103(21):第8245-50页)。在一些动物疼痛模型中, $\text{Na}_v1.8$ mRNA 表达水平已示出在 DRG 中增加 (Sun, W. 等人, 多模式伤害感受性 C 纤维的主轴突的降低的传导失败有助于大鼠中的疼痛糖尿病神经病 (Reduced conduction failure of

the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats).《大脑(Brain)》,135(Pt 2):第359-75页;Strickland, I.T.等人,在慢性炎性关节痛的模型中神经支配大鼠膝关节的不同背根神经节群体中的NaV1.7、NaV1.8和NaV1.9的表达的改变(Changes in the expression of Na_v1.7, Na_v1.8 and Na_v1.9 in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain).《欧洲疼痛杂志》,2008.12(5):第564-72页;Qiu,F.等人,在骨癌疼痛的大鼠模型中的背根神经节内的抗河豚毒素钠通道NaV1.8和NaV1.9的表达增加(Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels Na_v1.8 and Na_v1.9 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain).《神经科学快报(Neurosci.Lett.)》512(2):第61-6页)。

[0007] 本发明人已经发现,由于例如较差的治疗窗口(例如,由于缺乏Na_v同种型选择性、低效力和/或其它原因),一些电压门控钠通道抑制剂作为治疗剂具有局限性。因此,仍然需要开发选择性电压门控钠通道抑制剂,如选择性Na_v1.8抑制剂。

发明内容

[0008] 一方面,本发明涉及一种本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐。

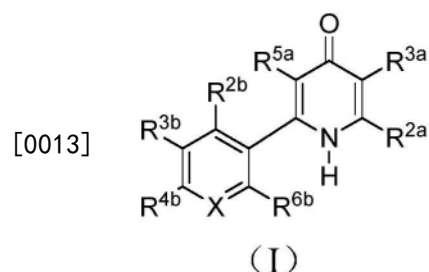
[0009] 另一方面,本发明涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含所述化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体或媒介物。

[0010] 仍另一方面,本发明涉及一种通过向受试者施用所述化合物、所述药学上可接受的盐或所述药物组合物来抑制所述受试者的电压门控钠通道的方法。

[0011] 又一方面,本发明涉及一种通过向受试者施用所述化合物、所述药学上可接受的盐或所述药物组合物来治疗所述受试者的各种疾病、病症或病状或减轻其严重程度的方法,所述疾病、病症或病状包括但不限于慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌性疼痛、特发性疼痛、术后疼痛(例如,拇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛或腹壁成形术疼痛)、内脏疼痛、多发性硬化症、夏科-马里-图思综合征(Charcot-Marie-Tooth syndrome)、失禁、病理性咳嗽和心律失常。

具体实施方式

[0012] 一方面,本发明涉及一种式(I)的化合物:



[0014] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0015] X为CR^{5b}或N;

[0016] R^{2a}和R^{3a}如下定义:

[0017] (i) R^{2a} 为 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基)₂、 $-N(C_1-C_6$ 烷基)(C_1-C_6 卤代烷基) 或 $-N(C_1-C_6$ 卤代烷基)₂; 并且

[0018] R^{3a} 为 H、卤代、 $-CN$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基)₂、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- $-OH$ 、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- $(C_1-C_6$ 烷氧基)、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- NH_2 、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- $NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- $N(C_1-C_6$ 烷基)₂、 $-C(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基)₂、 $-C(O)O(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6$ 烷基)₂、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6$ 烷基)、 C_3-C_7 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、4-10 元杂环基、4-10 元杂芳基, 其中所述杂环基或杂芳基任选地被 1-2 个 R^a 取代; 或者

[0019] (ii) R^{3a} 为 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(N(C_1-C_6$ 烷基)) R' 或 $-S(O)_2NCH_3R'$; 并且

[0020] R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成 4-7 元杂环基;

[0021] R^{5a} 为 H、卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6$ 烷基)、 $-CH_2O(C_1-C_6$ 卤代烷基)、 $-C(O)O(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)O(C_1-C_6$ 卤代烷基) 或 4-10 元杂芳基, 其中所述杂芳基任选地被 R^a 取代;

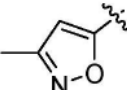
[0022] 每个 R^a 独立地为卤代、 $-CN$ 、 $-OH$ 、氧代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- $(C_1-C_6$ 烷氧基)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 C_3-C_7 环烷基、4-10 元杂环基或 $-(4-10$ 元杂环基)- $(C_1-C_6$ 烷基);

[0023] R^{2b} 、 R^{3b} 和 R^{4b} 如下定义:

[0024] (i) R^{2b} 为 H、卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)(C_1-C_6$ 卤代烷基)、 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)- 或 $(C_1-C_6$ 卤代烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)-, 其中所述 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)- 或 $(C_1-C_6$ 卤代烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)- 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

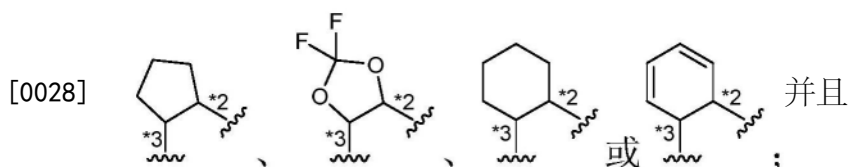
[0025] R^{3b} 为 H、卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)(C_1-C_6$ 卤代烷基)、 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)- 或 $-(C_1-C_6$ 卤代烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基), 其中所述 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)- 或 $(C_1-C_6$ 卤代烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)- 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 并且

[0026] R^{4b} 为 H、卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)(C_1-C_6$ 卤代烷基)、 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)-

基)-、 $(C_1-C_6$ 卤代烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)- 或 , 其中所述 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)-

$(C_3-C_6$ 环烷基)- 或 $(C_1-C_6$ 卤代烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)- 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 或者

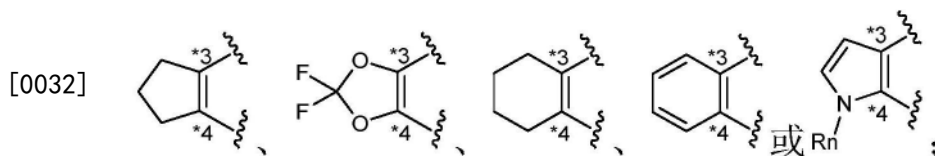
[0027] (ii) R^{2b} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



[0029] R^{4b} 为 H、卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ 、 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ - 或 $-(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})-(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ ，其中所述环烷基任选地被一个或多个卤素取代；或者

[0030] (iii) R^{2b} 为 H、卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ 、 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ - 或 $(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})-(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ -，其中所述 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ - 或 $(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})-(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；并且

[0031] R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环：



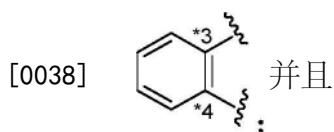
[0033] R^{5b} 为 H、卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ 、 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ - 或 $(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})-(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ -，其中所述 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ - 或 $(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})-(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；并且

[0034] R^{6b} 为 H、卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ 、 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ - 或 $(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})-(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ -，其中所述 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ - 或 $(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})-(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；

[0035] R_n 为 H 或 C_1-C_6 烷基，

[0036] 条件是：

[0037] (i) 如果 X 为 N，那么 R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环：



[0039] (ii) 如果 R^{2a} 为 H，那么 R^{3a} 为卤代、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})-OH$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})-(C_1-C_6 \text{ 烷氧基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 或 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ ；并且

[0040] (iii) 如果 R^{3a} 为 $-C(O)O(C_1-C_2 \text{ 烷基})$ ，那么 R^{4b} 为 H、氟、氯、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧

基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - , 其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 并且

[0041] (iv) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于四个为H; 并且

[0042] (v) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于一个为氟; 并且

[0043] (vi) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于一个为氯; 并且

[0044] (vii) 如果R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的任一者为卤代, 那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H; 并且

[0045] (viii) 如果R^{2b}或R^{6b}为-OCH₃, 并且R^{3a}为H, 那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H; 并且

[0046] (ix) 如果R^{3b}为氟, 那么R^{6b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - , 其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 并且

[0047] (x) 如果R^{5b}为氟, 那么R^{2b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - , 其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 并且

[0048] (xi) 如果R^{3b}或R^{5b}为-CH₃, 那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H; 并且

[0049] (xii) 如果R^{3b}或R^{5b}为C₁卤代烷基, 那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H; 并且

[0050] (xiii) 如果R^{3b}或R^{5b}为-OCH₃, 那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H; 并且

[0051] (xiv) 如果R^{4b}为C₁卤代烷基, 那么R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H; 并且

[0052] (xv) 如果R^{4b}为-OCH₃, 那么R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H; 并且

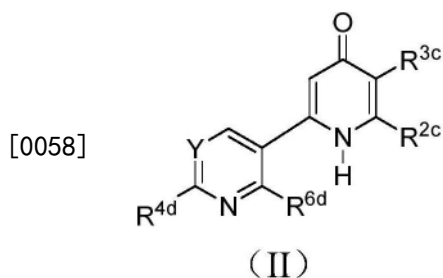
[0053] (xvi) 如果R^{4b}为C₁卤代烷氧基, 那么R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H; 并且

[0054] (xvii) 如果R^{4b}为氯或溴, 那么R^{2b}和R^{6b}各自独立地为H、卤代、C₁-C₆烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - , 其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 并且

[0055] (xviii) 如果R^{4b}和R^{3b}各自为-OCH₃, 那么R^{2b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于两个为H; 并且

[0056] (xix) 如果R^{4b}和R^{5b}各自为-OCH₃, 那么R^{2b}、R^{3b}和R^{6b}中的不大于两个为H。

[0057] 另一方面, 本发明涉及一种式(II)的化合物:



[0059] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0060] Y为CR^{3d}或N;

[0061] R^{2c}为C₁-C₆烷基;

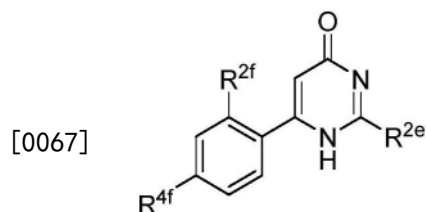
[0062] R^{3c}为H、卤代、C₁-C₆烷基、-S(O)₂(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)或4-10元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被C₁-C₆烷基取代;

[0063] R^{3d}为卤代、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

[0064] R^{4d}为H、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;并且

[0065] R^{6d}为H、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基。

[0066] 仍另一方面,本发明涉及一种式(III)的化合物:



(III)

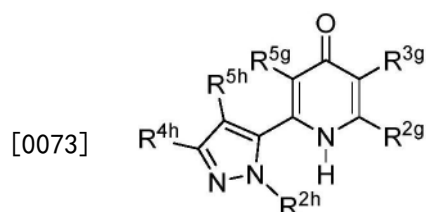
[0068] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0069] R^{2e}为C₁-C₆烷基;

[0070] R^{2f}为C₁-C₆烷基;并且

[0071] R^{4f}为C₁-C₆烷基。

[0072] 又一方面,本发明涉及一种式(IV)的化合物:



(IV)

[0074] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0075] R^{2g}和R^{3g}如下定义:

[0076] (i) R^{2g}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆卤代烷基)或-N(C₁-C₆卤代烷基)₂;并且

[0077] R^{3g}为H、卤代、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆亚烷基)-OH、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂、-(C₁-C₆亚烷基)-NH(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-C(O)NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-NHS(O)₂CH₃、-S(C₁-C₆烷基)、C₃-C₇环烷基、C₆-C₁₀芳基、4-10元杂环基、4-10元杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选地被1-2个R^g取代;或者

[0078] (ii) R^{3g} 为 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(N(C_1-C_6\text{烷基}))R'$ 或 $-S(O)_2NCH_3R'$; 并且

[0079] R^{2g} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成 4-7 元杂环基;

[0080] R^{5g} 为 H、卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 或 4-10 元杂芳基, 其中所述杂芳基任选地被 R^g 取代;

[0081] 每个 R^g 独立地为卤代、 $-CN$ 、 $-OH$ 、氧代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $(C_1-C_6\text{亚烷基})-(C_1-C_6\text{烷氧基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 C_3-C_7 环烷基、4-10 元杂环基或 $-(4-10\text{元杂环基})-(C_1-C_6\text{烷基})$;

[0082] R^{2h} 为 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$, 其中所述 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

[0083] R^{4h} 和 R^{5h} 如下定义:

[0084] (i) R^{4h} 为 H、卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$, 其中所述 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 并且

[0085] R^{5h} 为 H、卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$, 其中所述 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 或者

[0086] (ii) R^{4h} 和 R^{5h} 与它们所连接的 C 原子一起接合在一起形成 C_5-C_6 环烷基, 其中所述环烷基任选地被 1-2 个 C_1-C_6 烷基取代。

[0087] 出于本发明的目的, 化学元素根据元素周期表 (Periodic Table of the Elements), CAS 版, 《化学和物理手册 (Handbook of Chemistry and Physics)》, 第 75 版进行鉴定。此外, 有机化学的一般原理描述于“《有机化学 (Organic Chemistry)》”, Thomas Sorrell, 大学科学书籍出版社 (University Science Books), 索萨利托 (Sausalito): 1999 以及“《玛奇高等有机化学 (March's Advanced Organic Chemistry)》”, 第 5 版, 编辑: Smith, M.B. 和 March, J., 约翰·威立父子出版公司 (John Wiley & Sons), 纽约 (New York): 2001, 所述文献的全部内容通过引用并入本文。

[0088] 如本文所使用的, 术语“本发明的化合物”是指如本文所述的式 (I)、(II)、(III)、(IV) 的化合物及其所有实施例 (例如, 式 (I-A-1)、(I-A-2)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-C-1)、(I-C-2)、(I-D-1)、(I-D-2)、(I-E-1)、(I-E-2)、(I-F)、(II-A) 等), 以及表 A、表 B、表 C 和表 D 中鉴定的化合物。

[0089] 如本文所描述的, 本发明的化合物包含多个可变基团 (例如, X 、 R^{2a} 、 Y 等)。如本领域普通技术人员将认识到的, 本发明设想的基团的组合是使形成稳定的或化学上可行的化合物的那些组合。在此上下文中, 术语“稳定的”是指这样的化合物: 在经受允许其被生产、被检测并且优选地被回收、被纯化并且被用于本文公开的目的中的一个或多个目的条件时,

基本上不会发生变化。在一些实施例中,稳定的化合物或化学上可行的化合物是指在不存在水分或其它化学反应条件的情况下,在40℃或更低的温度下保存至少一周不会发生实质性变化的化合物。

[0090] 本文所描绘的化学结构旨在被理解为本领域普通技术人员将理解的化学结构。例如,在化学结构中描述为“CF₃”或“F₃C”的取代基是指三氟甲基取代基,无论化学结构中出现哪种描述。

[0091] 如本文所使用的,术语“卤代”意指F、Cl、Br或I。

[0092] 如本文所使用的,术语“烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链或支链烃链自由基,所述烷基不含不饱和并且具有指定数量的碳原子,所述烷基通过单键与分子的其余部分连接。例如,“C₁-C₆烷基”是具有一至六个碳原子烷基。

[0093] 如本文所使用的,术语“环烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的、非芳香族、单环或双环(稠合、桥连或螺环)饱和烃自由基,所述环烷基具有指定数量的碳环原子,并且所述环烷基通过单键与分子的其余部分连接。例如,“C₃-C₈环烷基”是具有三至八个碳原子的环烷基。

[0094] 如本文所使用的,术语“烷氧基”是指式-OR_a的基团,其中R_a是具有指定数量的碳原子的烷基。例如,“C₁-C₆烷氧基”是式-OR_a的基团,其中R_a是具有一至六个碳原子的烷基。

[0095] 如本文所使用的,术语“卤代烷基”是指具有指定数量的碳原子的烷基,其中烷基的氢原子中的一个或多个氢原子被卤代基团替代。例如,“C₁-C₆卤代烷基”是具有一至六个碳原子的烷基,其中烷基的氢原子中的一个或多个氢原子被卤代基团替代。

[0096] 如本文所使用的,术语“卤代烷氧基”是指具有指定数量的碳原子的烷氧基,其中烷基的氢原子中的一个或多个氢原子被卤代基团替代。

[0097] 如本文所使用的,术语“亚烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的二价直链或支链烃链自由基,其不含不饱和并且具有指定数量的碳原子,所述亚烷基通过两个单键与分子的其余部分连接。例如,“C₁-C₆亚烷基”是具有一至六个碳原子的亚烷基。

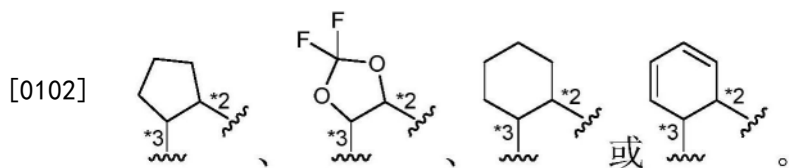
[0098] 如本文所使用的,术语“卤代亚烷基”是指具有指定数量的碳原子的亚烷基,其中亚烷基的氢原子中的一个或多个氢原子被卤代基团替代。例如,“C₁-C₆卤代亚烷基”是具有一至六个碳原子的亚烷基,其中亚烷基的氢原子中的一个或多个氢原子被卤代基团替代。

[0099] 如本文所使用的,术语“杂环基”是指稳定的、非芳香族的、单环的、双环的或三环(稠合、桥连或螺环)自由基,其中一个或多个环原子是杂原子(例如,独立地选自N、O、P和S的杂原子),所述杂环基具有指定数量的环原子,并且所述杂环基通过单键与分子的其余部分连接。杂环可以是饱和的,或者可以包含一个或多个双键或三键。在一些实施例中,“杂环基”具有指定数量的环成员,其中一个或多个环成员是独立地选自氧、硫、氮和磷的杂原子,并且环系统中的每个环都包含3至7个环成员。例如,6元杂环基总共包括6个环成员,所述环成员中的至少一个是杂原子(例如,独立地选自N、O、P和S的杂原子)。

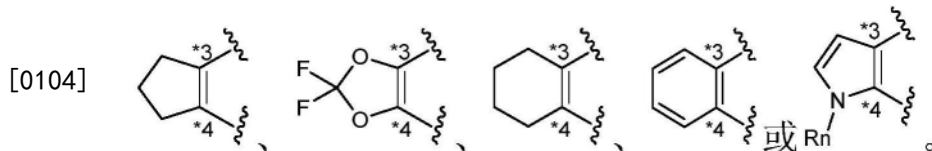
[0100] 如本文所使用的,术语“杂芳基”是指具有指定数量的环原子的稳定的单环、双环或三环自由基,其中系统中的至少一个环是芳香族的,系统中的至少一个芳香族环含有一个或多个杂原子(例如,一个或多个独立地选自N、O、P和S的杂原子)。在一些实施例中,系统中的每个环都包含3至7个环成员。例如,6元杂芳基包括总共6个环成员,所述环成员中的至

少一个是选自N、S、O和P的杂原子。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”或术语“杂芳香族”可互换地使用。

[0101] 如本文所使用的,如“*2”和“*3”等标记,如以下结构中的标记,表示对应R基团(在这种情况下,分别为 R^{2b} 和 R^{3b} 基团)所连接的碳原子:

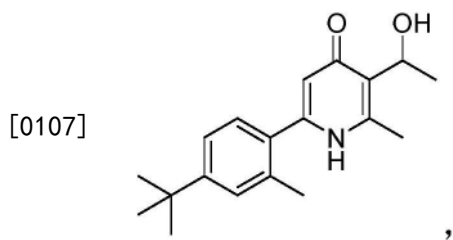


[0103] 类似地,以下结构中的“*3”和“*4”表示分别为 R^{3b} 和 R^{4b} 基团所连接的碳原子:



[0105] 除非另有说明,否则无论是通过化学名称还是化学结构鉴定的本发明的化合物都包括通过本文所提供的化学名称和化学结构鉴定的化合物的所有立体异构体(例如,对映异构体和非对映异构体)、双键异构体(例如,(Z)和(E))、构象异构体和互变异构体。另外,单个立体异构体、双键异构体、构象异构体和互变异构体以及立体异构体、双键异构体、构象异构体和互变异构体的混合物在本发明的范围内。

[0106] 如本文所使用的,在任何化学结构或式中,与化合物的立体中心连接的非粗体直键,如在



[0108] 中表示立体中心的构型未指定。化合物可以具有位于立体中心处的任何构型或构型的混合物。

[0109] 如本文所使用的,前缀“rac-”在与手性化合物结合使用时是指化合物的外消旋混合物。

[0110] 如本文所使用的,前缀“rel-”在与手性化合物结合使用时是指具有未知绝对构型的单一对映异构体。在带有“rel-”前缀的化合物中,化学名称中的(R)-和(S)-指示符反映了所述化合物的相对立体化学,但不一定反映所述化合物的绝对立体化学。在给定立体中心的相对立体化学未知的情况下,不提供立体化学指示符。

[0111] 如本文所使用的,在提及本发明的化合物时,术语“化合物”是指具有相同化学结构的分子的集合,除了分子的组成原子之间可能存在同位素变化之外。术语“化合物”包括此类分子的集合,而不考虑含有分子的集合的给定样品的纯度。因此,术语“化合物”包括呈纯形式、与一种或多种其它物质的混合物(例如,溶液、悬浮液、胶体或药物组合物或剂型)、或呈水合物、溶剂化物或共晶体形式的分子的集合。

[0112] 在说明书和权利要求中,除非另有说明,否则在本发明的任何化合物中,没有被具

体指定为特定同位素的任何原子都意在代表规定元素的任何稳定同位素。在实例中,在本发明的任何化合物中原子未具体指定为特定同位素的情况下,未尽任何努力在特定同位素中富集所述原子,并且因此本领域的普通技术人员将理解,此类原子可能以指定元素的大约天然丰度同位素组成存在。

[0113] 如本文所使用的,当提及同位素时,术语“稳定”意指目前还不知道这种同位素会发生自发的放射性衰变。稳定同位素包括但不限于其中在V.S.Shirley和C.M.Lederer,同位素项目(Isotopes Project),劳伦斯伯克利实验室的核科学部门(Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory),《核素表(Table of Nuclides)》(1980年1月)中未确定衰变模式的同位素。

[0114] 如说明书和权利要求中在本文中所使用的,“H”是指氢并且包括氢的任何稳定同位素,即 ^1H 和D。在其中将原子指定为“H”的实例中,未尽任何努力在氢的特定同位素中富集所述原子,并且因此本领域的普通技术人员将理解,此类氢原子可能以氢的大约天然丰度同位素组成存在。

[0115] 如本文所使用的,“ ^1H ”是指氕。在其中本发明的化合物或其药学上可接受的盐中的原子被指定为氕的情况下,氕以氕的至少天然丰度浓度存在于指定位置处。

[0116] 如本文所使用的,“D”、“d”和“ ^2H ”是指氘。

[0117] 在一些实施例中,本发明的化合物和其药学上可接受的盐包括指定元素的大约天然丰度同位素组成的每个组成原子。

[0118] 在一些实施例中,本发明的化合物和其药学上可接受的盐包括原子质量或质量数不同于指定元素的最丰富的同位素的原子质量或质量数的一个或多个原子(“经同位素标记的”化合物和盐)。市售可得且适于本发明的稳定同位素的实例包括但不限于氢、碳、氮、氧和磷的同位素,例如分别为 ^2H 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 和 ^{31}P 。

[0119] 经同位素标记的化合物和盐可以多种有益的方式使用,包括作为药物。在一些实施例中,经同位素标记的化合物和盐是经氘(^2H)标记的。经氘(^2H)标记的化合物和盐在治疗上可用,并且相较于未经 ^2H 标记的化合物具有潜在的治疗优点。一般来说,相较于未经同位素标记的化合物和盐,经氘(^2H)标记的化合物和盐可以由于以下所述的动力学同位素效应而具有较高的代谢稳定性。较高的代谢稳定性直接转化为增加的体内半衰期或较低的剂量,其在大多数情况下将表示本发明的优选的实施例。经同位素标记的化合物和盐通常可以通过进行合成方案、实例和相关描述中公开的程序来制备,用容易获得的经同位素标记的反应物替代未经同位素标记的反应物。

[0120] 经氘(^2H)标记的化合物和盐可以通过一级动力学同位素效应来操纵化合物的氧化代谢速率。一级动力学同位素效应是由同位素核的交换引起的化学反应的速率的变化,这继而又由参与反应的共价键的基态能量的变化引起。较重同位素的交换通常使化学键的基态能量降低,并且因此使限速键断裂减少。如果沿着多产物反应的坐标在鞍点区域中或附近发生键断裂,则产物分布比率可能大幅改变。例如,如果氘在不可交换位置处与碳原子键合,则 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}=2-7$ 的速率差异是典型的。关于进一步讨论,参见S.L.Harbeson和R.D.Tung,药物发现和开发中的氘(Deuterium In Drug Discovery and Development),《药物化学年度报告(Ann.Rep.Med.Chem.)》2011,46,403-417,所述文献通过引用以其整体并入本文。

[0121] 在本发明的经同位素标记的化合物或其药学上可接受的盐的给定位置处并入的

同位素(例如,氘)的浓度可以由同位素富集因子限定。如本文所使用的,术语“同位素富集因子”意指经同位素标记的化合物(或盐)中给定位置处的同位素的丰度与所述同位素的自然丰度之间的比率。

[0122] 在其中本发明的化合物或其药学上可接受的盐中的原子被指定为氘的情况下,此类化合物(或盐)对于此类原子的同位素富集因子为至少3000(约45%氘并入)。在一些实施例中,所述同位素富集因子为至少3500(约52.5%氘并入)、至少4000(约60%氘并入)、至少4500(约67.5%氘并入)、至少5000(约75%氘并入)、至少5500(约82.5%氘并入)、至少6000(约90%氘并入)、至少6333.3(约95%氘并入)、至少6466.7(约97%氘并入)、至少6600(约99%氘并入)或至少6633.3(约99.5%氘并入)。

[0123] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0124] R^{2a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{卤代烷基})_2$;

[0125] R^{3a} 为H、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-(C_1-C_6\text{烷氧基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 或 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$;并且

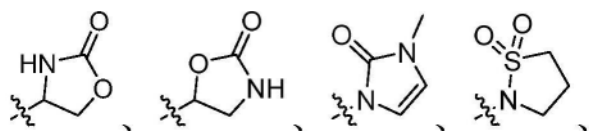
[0126] R^{5a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-C(O)O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 。

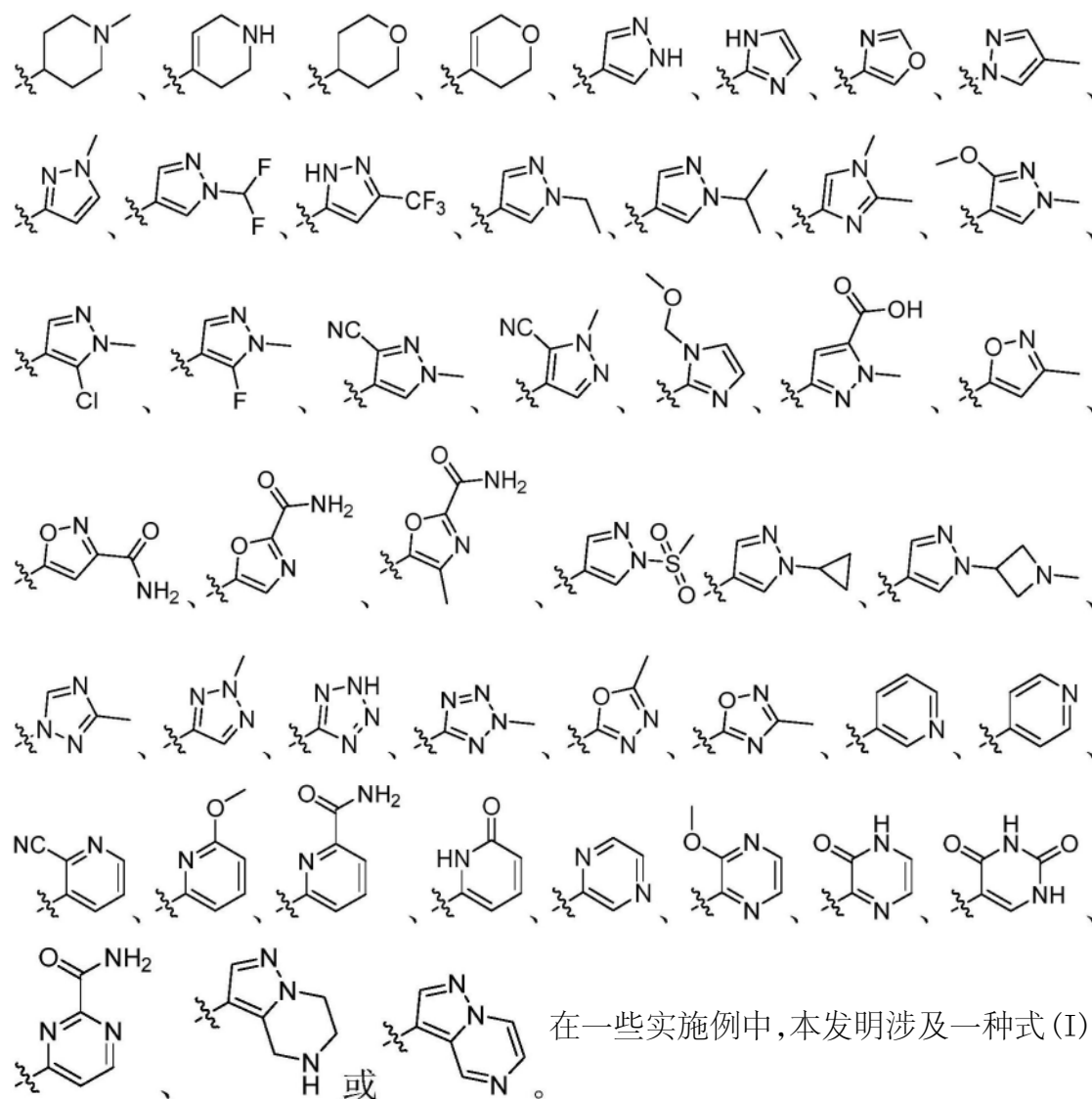
[0127] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为N。在一些实施例中,本发明涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为 CR^{5b} 。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为 CR^{5b} ,并且 R^{5b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中, R^{5b} 为卤代。在其它实施例中, R^{5b} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{5b} 为 C_1 - C_6 卤代烷基。在其它实施例中, R^{5b} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{5b} 为 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为 CR^{5b} ,并且 R^{5b} 为H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-C(O)CH_3$ 。在其它实施例中, R^{5b} 为H。在其它实施例中, R^{5b} 为F。在其它实施例中, R^{5b} 为Cl。在其它实施例中, R^{5b} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{5b} 为 $-C(CH_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{5b} 为 $-CF_3$ 。在其它实施例中, R^{5b} 为 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{5b} 为 $-C(O)CH_3$ 。

[0128] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。在其它实施例中, R^{2a} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{2a} 为 C_1 - C_6 卤代烷基。在其它实施例中, R^{2a} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{2a} 为 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 为H、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。在其它实施例中, R^{2a} 为H。在其它实施例中, R^{2a} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{2a} 为 $-CF_3$ 。在其它实施例中, R^{2a} 为 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{2a} 为 $-N(CH_3)_2$ 。

[0129] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3a}

为H、卤代、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-NH₂、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-(C_1 - C_6 亚烷基)-OH、-(C_1 - C_6 亚烷基)-NH₂、-C(O)(C_1 - C_6 烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)O(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)(NH)(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)、-NHC(O)(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-C(O)NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-S(C_1 - C_6 烷基)、 C_3 - C_7 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、4-10元杂环基、4-10元杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选地被1-2个R^a取代;并且每个R^a独立地为F、Cl、-CN、-OH、氧代、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CHF₂、-CF₃、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)OH、-S(O)₂CH₃、环丙基、氮杂环丁烷基或1-甲基氮杂环丁烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{3a}为H、卤代、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-NH₂、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-(C_1 - C_6 亚烷基)-OH、-(C_1 - C_6 亚烷基)-NH₂、-C(O)(C_1 - C_6 烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)O(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)(NH)(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)、-NHC(O)(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中,R^{3a}为卤代。在其它实施例中,R^{3a}为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中,R^{3a}为 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中,R^{3a}为-N(C_1 - C_6 烷基)₂。在其它实施例中,R^{3a}为-(C_1 - C_6 亚烷基)-OH。在其它实施例中,R^{3a}为-(C_1 - C_6 亚烷基)-NH₂。在其它实施例中,R^{3a}为-C(O)(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中,R^{3a}为-C(O)NH₂。在其它实施例中,R^{3a}为-C(O)O(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中,R^{3a}为-S(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中,R^{3a}为-S(O)(NH)(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中,R^{3a}为-CH₂C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中,R^{3a}为-NHC(O)(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中,R^{3a}为-C(O)NHC(O)CH₃。在其它实施例中,R^{3a}为-NHS(O)₂CH₃。在其它实施例中,R^{3a}为-S(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中,R^{3a}为 C_3 - C_7 环烷基。在其它实施例中,R^{3a}为 C_6 - C_{10} 芳基。在其它实施例中,R^{3a}为4-10元杂环基,其中所述杂环基任选地被1-2个R^a取代;并且每个R^a独立地为F、Cl、-CN、-OH、氧代、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CHF₂、-CF₃、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)OH、-S(O)₂CH₃、环丙基、氮杂环丁烷基或1-甲基氮杂环丁烷基。在其它实施例中,R^{3a}为4-10元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被1-2个R^a取代;并且每个R^a独立地为F、Cl、-CN、-OH、氧代、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CHF₂、-CF₃、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)OH、-S(O)₂CH₃、环丙基、氮杂环丁烷基或1-甲基氮杂环丁烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{3a}为H、Cl、Br、-CN、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-OCH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH(CH₃)(OH)、-C(CH₃)₂(OH)、-CH₂NH₂、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)OCH₂CH₃、-S(O)₂-(CH₃)、-S(O)₂CH(CH₃)₂、-S(O)(NH)(CH₃)、-S(O)(NH)CH(CH₃)₂、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(CH₃)、-NHC(O)CH₃、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-C(O)NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-SCH₃、环丙基、苯基、





例中, R^{3a} 为 $-S(O)_2CH(CH_3)_2$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(O)(NH)CH(CH_3)_2$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-C(O)NHC(O)CH_3$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-NHS(O)_2CH_3$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-SCH_3$ 。在其

它实施例中, R^{3a} 为环丙基。在其它实施例中, R^{3a} 为苯基。在其它实施例中, R^{3a} 为  在

其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为


 在其它实施例中, R^{3a}为 
 在其它实施例中, R^{3a}为 
 在其它实施

例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为  在

其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为


 在其它实施例中, R^{3a}为 
 在其它实施例中, R^{3a}为 
 在其它实

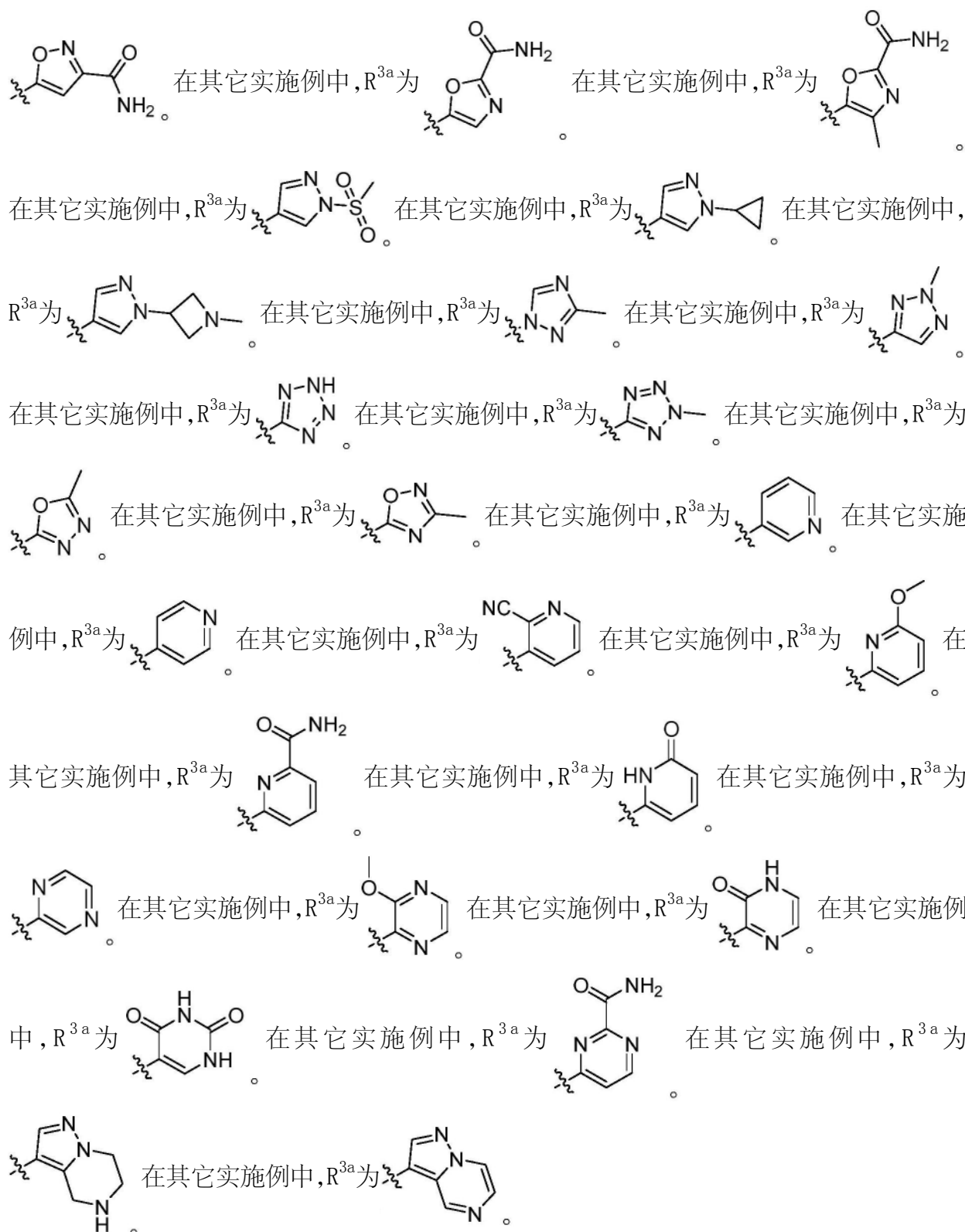
施例中, R^{3a}为  在其它实施例中, R^{3a}为  在其它实施例中, R^{3a}为


 在其它实施例中, R^{3a}为 
 在其它实施例中, R^{3a}为 
 在其

它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为


 在其它实施例中, R^{3a}为
 
 在其它实施例中, R^{3a}为
 
 在其它实

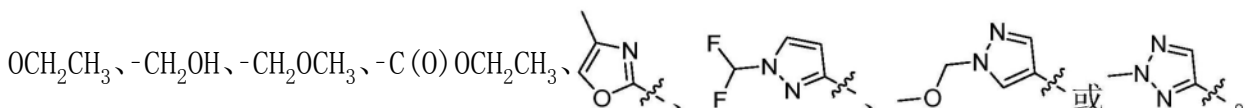
施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为 



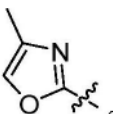
[0132] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{3a} 为 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(NCH_3)R'$ 或 $-S(O)_2NCH_3R'$; 并且 R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成6元杂环基。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(O)R'$; 并且 R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成6元杂环基。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(O)_2R'$; 并且 R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成6元杂环基。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(O)$

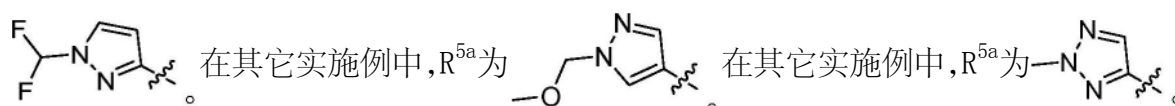
(NH)R'; 并且R^{2a}和R'与它们所连接的原子一起接合在一起形成6元杂环基。在其它实施例中,R^{3a}-S(O)(NCH₃)R'; 并且R^{2a}和R'与它们所连接的原子一起接合在一起形成6元杂环基。在其它实施例中,R^{3a}-S(O)₂NCH₃R'; 并且R^{2a}和R'与它们所连接的原子一起接合在一起形成6元杂环基。

[0133] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5a}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-CH₂OH、-CH₂O(C₁-C₆烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)或4-10元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被R^{a'}取代;并且R^{a'}为-CH₃、-CHF₂或-CH₂OCH₃。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-CH₂OH、-CH₂O(C₁-C₆烷基)或-C(O)O(C₁-C₆烷基)。在其它实施例中,R^{5a}为C₁-C₆烷基。在其它实施例中,R^{5a}为C₁-C₆烷氧基。在其它实施例中,R^{5a}为-CH₂O(C₁-C₆烷基)。在其它实施例中,R^{5a}为-C(O)O(C₁-C₆烷基)。在其它实施例中,R^{5a}为卤代。在其它实施例中,R^{5a}为4-10元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被R^{a'}取代;并且R^{a'}为-CH₃、-CHF₂或-CH₂OCH₃。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5a}为H、Br、-CH₃、-OCH₃、-



在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5a}为H、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂OCH₃或-C(O)OCH₂CH₃。在其它实施例中,R^{5a}为H。在其它实施例中,R^{5a}为-CH₃。在其它实施例中,R^{5a}为-OCH₃。在其它实施例中,R^{5a}为-OCH₂CH₃。在其它实施例中,R^{5a}为-CH₂OH。在其它实施例中,R^{5a}为-CH₂OCH₃。在其它实施例中,R^{5a}为-C(O)OCH₂CH₃。在

其它实施例中,R^{5a}为Br。在其它实施例中,R^{5a}为。在其它实施例中,R^{5a}为

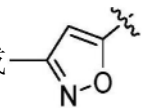


[0134] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-OCH₂CH₂OH或-OCH₂CH₂OCH₃。在其它实施例中,R^{2b}为卤代。在其它实施例中,R^{2b}为C₁-C₆烷基。在其它实施例中,R^{2b}为C₁-C₆烷氧基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2b}为H、F、Cl、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OH、-CH₂OH、-OCH₂CH₂OH或-OCH₂CH₂OCH₃。在其它实施例中,R^{2b}为H。在其它实施例中,R^{2b}为F。在其它实施例中,R^{2b}为Cl。在其它实施例中,R^{2b}为-CH₃。在其它实施例中,R^{2b}为-CH(CH₃)₂。在其它实施例中,R^{2b}为-C(CH₃)₃。在其它实施例中,R^{2b}为-OCH₃。在其它实施例中,R^{2b}为-OCH₂CH₃。在其它实施例中,R^{2b}为-OH。在其它实施例中,R^{2b}为-CH₂OH。在其它实施例中,R^{2b}为-OCH₂CH₂OH。在其它实施例中,R^{2b}为-OCH₂CH₂OCH₃。

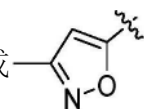
[0135] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{3b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆烷氧基。在其它实施例中,R^{3b}为卤代。在其它实施例中,R^{3b}为C₁-C₆烷基。在其它实施例中,R^{3b}为C₁-C₆卤代烷基。在其它实施例中,R^{3b}为C₁-C₆烷氧基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{3b}为H、F、Cl、-CH₃、-C(CH₃)₃、-CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃或-OC(CH₃)₃。在其它实施例中,R^{3b}为H。在其

它实施例中, R^{3b} 为 F。在其它实施例中, R^{3b} 为 Cl。在其它实施例中, R^{3b} 为 $-\text{CH}_3$ 。在其它实施例中, R^{3b} 为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{3b} 为 $-\text{CF}_3$ 。在其它实施例中, R^{3b} 为 $-\text{OCH}_3$ 。在其它实施例中, R^{3b} 为 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。在其它实施例中, R^{3b} 为 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 。

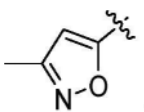
[0136] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{4b} 为 H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 $(\text{C}_1$ - C_6 烷

基) - $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) -、 $(\text{C}_1$ - C_6 卤代烷基) - $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) - 或  , 其中所述 C_3 - C_6 环

基、 $(\text{C}_1$ - C_6 烷基) - $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) - 或 $(\text{C}_1$ - C_6 卤代烷基) - $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中, R^{4b} 为卤代。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_1 - C_6 卤代烷基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_1 - C_6 卤代烷氧基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_3 - C_6 环烷基, 其中所述环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中, R^{4b} 为 $(\text{C}_1$ - C_6 烷基) - $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) - , 其中所述 $(\text{C}_1$ - C_6 烷基) - $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中, R^{4b} 为 $(\text{C}_1$ - C_6 卤代烷基) - $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) - , 其中所述 $(\text{C}_1$ - C_6 卤代烷基) - $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{4b} 为 H、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、环丙基、1-三氟甲基环丙基、3,3-二氟环丁基、3,3-二

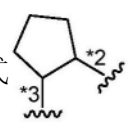
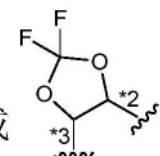
氟-1-甲基环丁基或  在其它实施例中, R^{4b} 为 H。在其它实施例中, R^{4b} 为 F。在其它

实施例中, R^{4b} 为 Cl。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{CH}_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{CF}_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{OCH}_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{OCF}_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为环丙基。在其它实施例中, R^{4b} 为 1-三氟甲基环丙基。在其它实施例中, R^{4b} 为 3,3-二氟环丁基。在其它实施例中, R^{4b} 为 3,3-二氟-1-甲基环丁基。在其它实施例中, R^{4b} 为

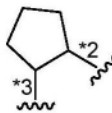
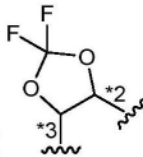
 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

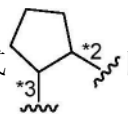
R^{4b} 为 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{4b} 为 $-\text{C}(\text{CD}_3)(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)$ 。

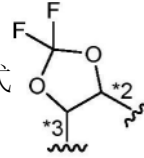
[0137] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{2b}

和 R^{3b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有式  或  的环。在一些实施

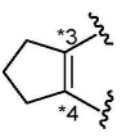
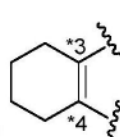
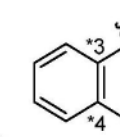
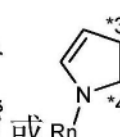
例中, 本发明涉及一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{2b} 和 R^{3b} 与它们所连接的

碳原子一起形成具有式  或  的环, 并且 R^{4b} 为 H。在其它实施例中, R^{2b} 和 R^{3b}

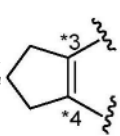
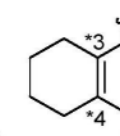
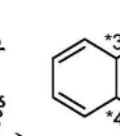
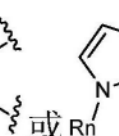
与它们所连接的碳原子一起形成具有式  的环。在其它实施例中, R^{2b} 和 R^{3b} 与它们所

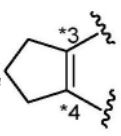
连接的碳原子一起形成具有式  的环。

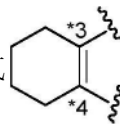
[0138] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{3b}

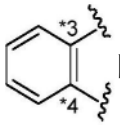
和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有式 、、 或  的

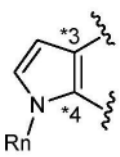
环。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{3b} 和 R^{4b}

与它们所连接的碳原子一起形成具有式 、、 或  的环,

并且 R^{2b} 为 H。在其它实施例中, R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有式  的

环。在其它实施例中, R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有式  的环。在其它

实施例中, R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有式  的环。在其它实施例中,

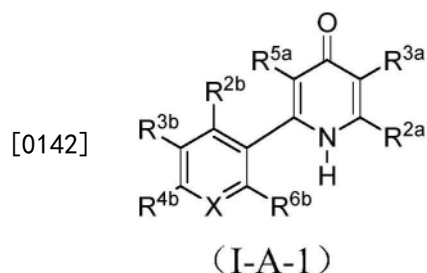
R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有式  的环。

[0139] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_n 为 C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_n 为 $-CH_3$ 。

[0140] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{6b} 为 H、卤代、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{6b} 为卤代。在其它实施例中, R^{6b} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{6b} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{6b} 为 H、Cl、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{6b} 为 H。在其它实

施例中, R^{6b} 为 Cl。在其它实施例中, R^{6b} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{6b} 为 $-OCH_3$ 。

[0141] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-A-1) 的化合物:



[0143] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0144] X 为 CR^{5b} 或 N;

[0145] R^{2a} 和 R^{3a} 如下定义:

[0146] (i) R^{2a} 为 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基)₂、 $-N(C_1-C_6$ 烷基)(C_1 - C_6 卤代烷基) 或 $-N(C_1-C_6$ 卤代烷基)₂; 并且

[0147] R^{3a} 为 H、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基)₂、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- $-OH$ 、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- $(C_1-C_6$ 烷氧基)、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- NH_2 、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- $NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- $N(C_1-C_6$ 烷基)₂、 $-C(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ 烷基)₂、 $-C(O)O(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6$ 烷基)₂、 $-NHC(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 或 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6$ 烷基)、 C_3 - C_7 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、4-10 元杂环基、4-10 元杂芳基和 S, 其中所述杂环基或杂芳基任选地被 1-2 个 R^a 取代; 或者

[0148] (ii) R^{3a} 为 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(N(C_1-C_6$ 烷基)) R' 或 $-S(O)_2NCH_3R'$; 并且

[0149] R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成 4-7 元杂环基;

[0150] R^{5a} 为 H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基; $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6$ 烷基)、 $-CH_2O(C_1-C_6$ 卤代烷基)、 $-C(O)O(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)O(C_1-C_6$ 卤代烷基) 或 4-10 元杂芳基, 其中所述杂芳基任选地被 R^a 取代;

[0151] 每个 R^a 独立地为卤代、 $-CN$ 、 $-OH$ 、氧代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基)- $(C_1-C_6$ 烷氧基)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基)、 C_3 - C_7 环烷基、4-10 元杂环基或 $-(4-10$ 元杂环基)- $(C_1-C_6$ 烷基);

[0152] R^{2b} 、 R^{3b} 和 R^{4b} 如下定义:

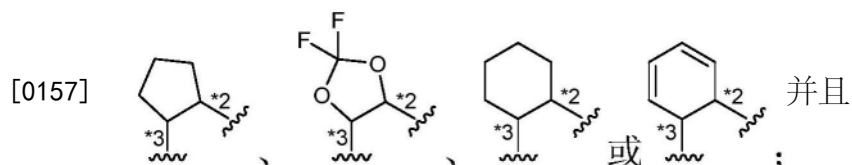
[0153] (i) R^{2b} 为 H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)(C_1-C_6$ 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)- 或 $(C_1-C_6$ 卤代烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)-, 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)- 或 $(C_1-C_6$ 卤代烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)- 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

[0154] R^{3b} 为 H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(O)(C_1-C_6$ 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)- 或 $(C_1-C_6$ 卤代烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)-, 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)- 或 $(C_1-C_6$ 卤代烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)- 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 并且

[0155] R^{4b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) -, 其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 或者

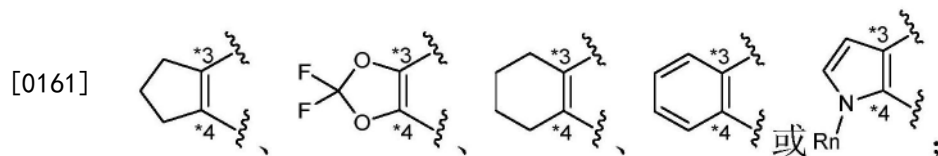
[0156] (ii) R^{2b}和R^{3b}与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



[0158] R^{4b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) -, 其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 或者

[0159] (iii) R^{2b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) -, 其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 并且

[0160] R^{3b}和R^{4b}与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



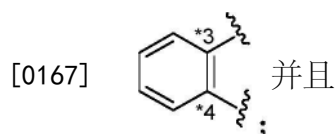
[0162] R^{5b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) -, 其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 并且

[0163] R^{6b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) -, 其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

[0164] R_n为H或C₁-C₆烷基,

[0165] 条件是:

[0166] (i) 如果X为N, 那么R^{3b}和R^{4b}与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



[0168] (ii) 如果R^{2a}为H, 那么R^{3a}为卤代、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH (C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆亚烷基)-OH、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-(C₁-C₆

亚烷基)-NH₂、-(C₁-C₆亚烷基)-NH(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)；并且

[0169] (iii) 如果R^{3a}为-C(O)O(C₁-C₂烷基)，那么R^{4b}为H、氟、氯、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；并且

[0170] (iv) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于四个为H；并且

[0171] (v) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于一个为氟；并且

[0172] (vi) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于一个为氯；并且

[0173] (vii) 如果R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的任一者为卤代，那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H；并且

[0174] (viii) 如果R^{2b}或R^{6b}为-OCH₃，并且R^{3a}为H，那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H；并且

[0175] (ix) 如果R^{3b}为氟，那么R^{6b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；并且

[0176] (x) 如果R^{5b}为氟，那么R^{2b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；并且

[0177] (xi) 如果R^{3b}或R^{5b}为-CH₃，那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H；并且

[0178] (xii) 如果R^{3b}或R^{5b}为C₁卤代烷基，那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H；并且

[0179] (xiii) 如果R^{3b}或R^{5b}为-OCH₃，那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H；并且

[0180] (xiv) 如果R^{4b}为C₁卤代烷基，那么R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H；并且

[0181] (xv) 如果R^{4b}为-OCH₃，那么R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H；并且

[0182] (xvi) 如果R^{4b}为C₁卤代烷氧基，那么R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H；并且

[0183] (xvii) 如果R^{4b}为氯或溴，那么R^{2b}和R^{6b}各自独立地为H、卤代、C₁-C₆烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-，其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；并且

[0184] (xviii) 如果R^{4b}和R^{3b}各自为-OCH₃，那么R^{2b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于两个为H；并且

[0185] (xix) 如果R^{4b}和R^{5b}各自为-OCH₃，那么R^{2b}、R^{3b}和R^{6b}中的不大于两个为H。

[0186] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐，其

中:

[0187] R^{2a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{卤代烷基})_2$;

[0188] R^{3a} 为H、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-(C_1-C_6\text{烷氧基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 或 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$;并且

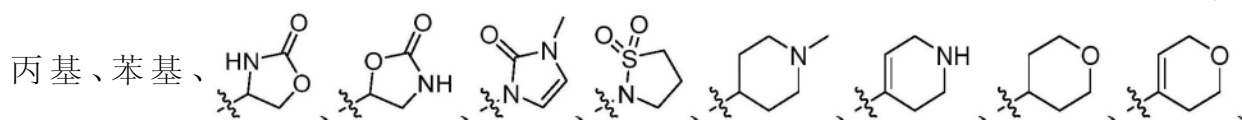
[0189] R^{5a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-C(O)O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 。

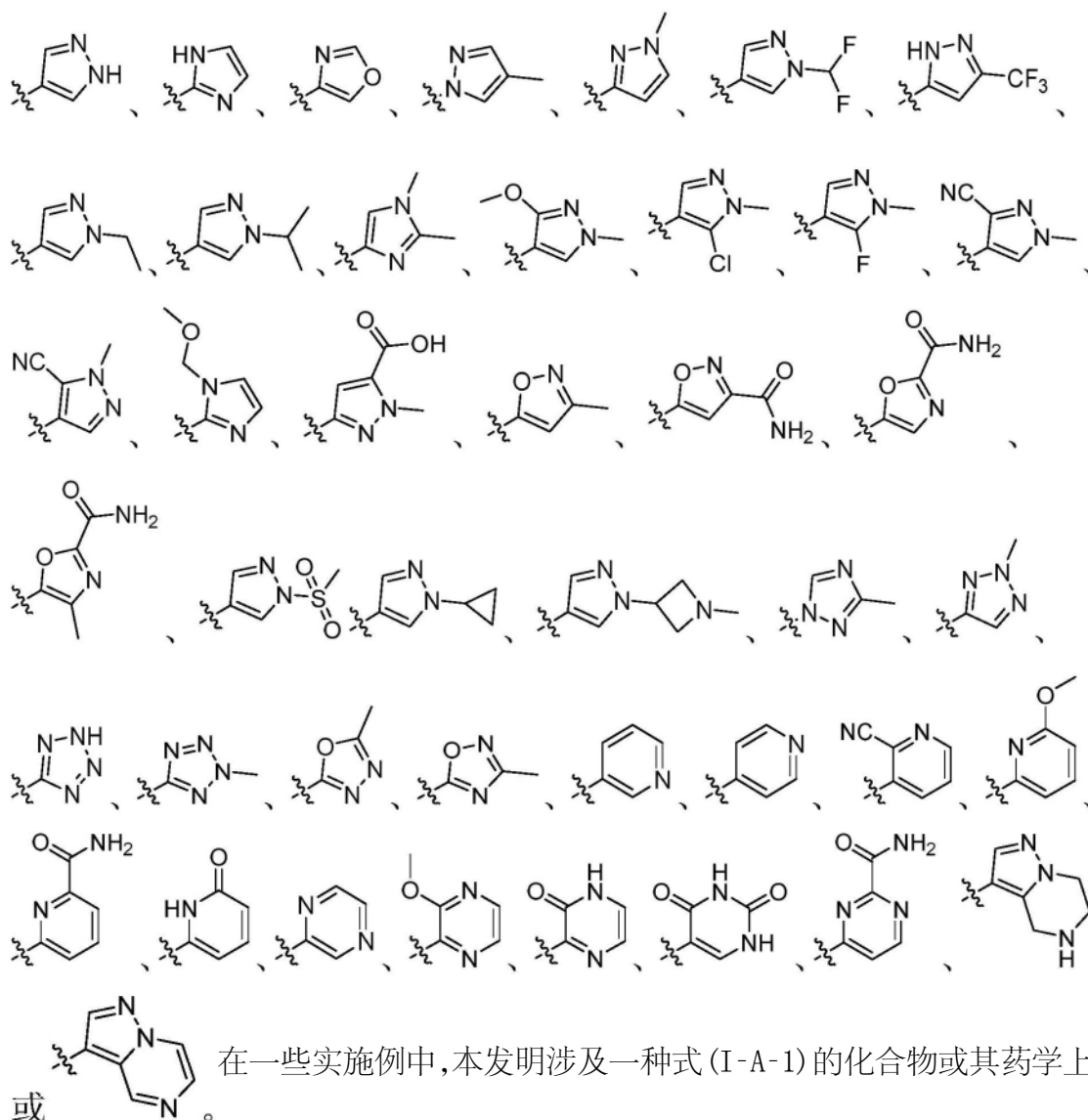
[0190] 在一些实施例中,本发明涉及式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为N。在一些实施例中,本发明涉及式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为 CR^{5b} 。在一些实施例中,本发明涉及式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为 CR^{5b} ,并且 R^{5b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中, R^{5b} 为卤代。在其它实施例中, R^{5b} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{5b} 为 C_1 - C_6 卤代烷基。在其它实施例中, R^{5b} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{5b} 为 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在一些实施例中,本发明涉及式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为 CR^{5b} ,并且 R^{5b} 为H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-C(O)CH_3$ 。在其它实施例中, R^{5b} 为H。在其它实施例中, R^{5b} 为F。在其它实施例中, R^{5b} 为Cl。在其它实施例中, R^{5b} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{5b} 为 $-C(CH_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{5b} 为 $-CF_3$ 。在其它实施例中, R^{5b} 为 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{5b} 为 $-C(O)CH_3$ 。

[0191] 在一些实施例中,本发明涉及式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。在其它实施例中, R^{2a} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{2a} 为 C_1 - C_6 卤代烷基。在其它实施例中, R^{2a} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{2a} 为 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 为H、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。在其它实施例中, R^{2a} 为H。在其它实施例中, R^{2a} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{2a} 为 $-CF_3$ 。在其它实施例中, R^{2a} 为 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{2a} 为 $-N(CH_3)_2$ 。

[0192] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3a} 为H、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 C_3 - C_7 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、4-10元杂环基、4-10元杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选地被1-2个 R^a 取代;并且每个 R^a 独立地为F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、氧代、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、环丙基、氮杂环丁烷基或1-甲基氮杂环丁烷基。在一

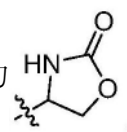
些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3a} 为H、卤代、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-NH₂、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-(C_1 - C_6 亚烷基)-OH、-(C_1 - C_6 亚烷基)-NH₂、-C(O)(C_1 - C_6 烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)O(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)(NH)(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)、-NHC(O)(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中, R^{3a} 为卤代。在其它实施例中, R^{3a} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{3a} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{3a} 为-N(C_1 - C_6 烷基)₂。在其它实施例中, R^{3a} 为-(C_1 - C_6 亚烷基)-OH。在其它实施例中, R^{3a} 为-(C_1 - C_6 亚烷基)-NH₂。在其它实施例中, R^{3a} 为-C(O)(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中, R^{3a} 为-C(O)O(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中, R^{3a} 为-S(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中, R^{3a} 为-S(O)(NH)(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH₂C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中, R^{3a} 为-NHC(O)(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中, R^{3a} 为-C(O)NHC(O)CH₃。在其它实施例中, R^{3a} 为-NHS(O)₂CH₃。在其它实施例中, R^{3a} 为-S(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中, R^{3a} 为 C_3 - C_7 环烷基。在其它实施例中, R^{3a} 为 C_6 - C_{10} 芳基。在其它实施例中, R^{3a} 为4-10元杂环基,其中所述杂环基任选地被1-2个 R^a 取代;并且每个 R^a 独立地为F、Cl、-CN、-OH、氧代、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CHF₂、-CF₃、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)OH、-S(O)₂CH₃、环丙基、氮杂环丁烷基或1-甲基氮杂环丁烷基。在其它实施例中, R^{3a} 为4-10元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被1-2个 R^a 取代;并且每个 R^a 独立地为F、Cl、-CN、-OH、氧代、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CHF₂、-CF₃、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)OH、-S(O)₂CH₃、环丙基、氮杂环丁烷基或1-甲基氮杂环丁烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3a} 为H、Cl、Br、-CN、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-OCH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH(CH₃)(OH)、-C(CH₃)₂(OH)、-CH₂NH₂、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)OCH₂CH₃、-S(O)₂-(CH₃)、-S(O)₂CH(CH₃)₂、-S(O)(NH)(CH₃)、-S(O)(NH)CH(CH₃)₂、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(CH₃)、-NHC(O)(CH₃)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-C(O)NHC(O)CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-SCH₃、环

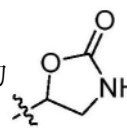
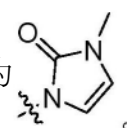
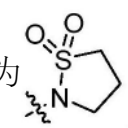


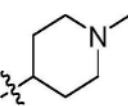
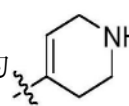


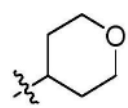
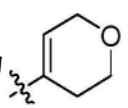
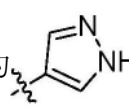
盐,其中 R^{3a} 为H、Cl、-CN、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-OCH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH(CH₃)(OH)-C(CH₃)₂(OH)、-CH₂NH₂、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)OCH₂CH₃、-S(O)₂-(CH₃)、-S(O)(NH)(CH₃)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(CH₃)、-NHC(O)(CH₃)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中, R^{3a} 为H。在其它实施例中, R^{3a} 为Cl。在其它实施例中, R^{3a} 为-CN。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH₃。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH(CH₃)₂。在其它实施例中, R^{3a} 为-OCH₃。在其它实施例中, R^{3a} 为-NH₂。在其它实施例中, R^{3a} 为-N(CH₃)₂。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH₂OH。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH(CH₃)(OH)。在其它实施例中, R^{3a} 为-C(CH₃)₂(OH)。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH₂NH₂。在其它实施例中, R^{3a} 为-C(O)CH₃。在其它实施例中, R^{3a} 为-C(O)NH₂。在其它实施例中, R^{3a} 为-C(O)OCH₂CH₃。在其它实施例中, R^{3a} 为-S(O)₂-(CH₃)。在其它实施例中, R^{3a} 为-S(O)(NH)(CH₃)。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH₂C(O)NH₂。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH₂C(O)NH(CH₃)。在其它实施例中, R^{3a} 为-NHC(O)(CH₃)。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中, R^{3a} 为-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中, R^{3a} 为Br。在其它实施例中, R^{3a}

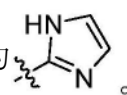
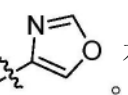
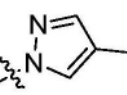
为-S(O)₂CH(CH₃)₂。在其它实施例中,R^{3a}为-S(O)(NH)CH(CH₃)₂。在其它实施例中,R^{3a}为-C(O)NHC(O)CH₃。在其它实施例中,R^{3a}为-NHS(O)₂CH₃。在其它实施例中,R^{3a}为-SCH₃。在其它实施例中,

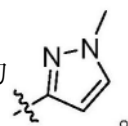
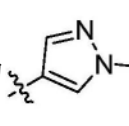
R^{3a}为环丙基。在其它实施例中,R^{3a}为苯基。在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,

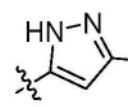
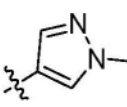
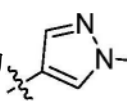
R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,

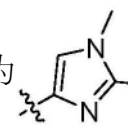
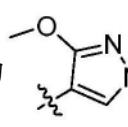
R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为

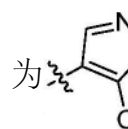
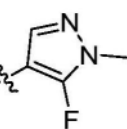
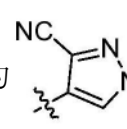
 在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,

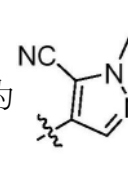
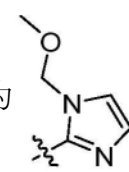
R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,

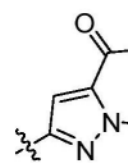
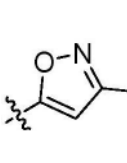
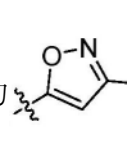
R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为

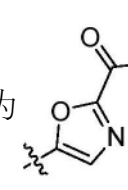
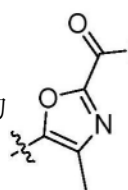
 在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,

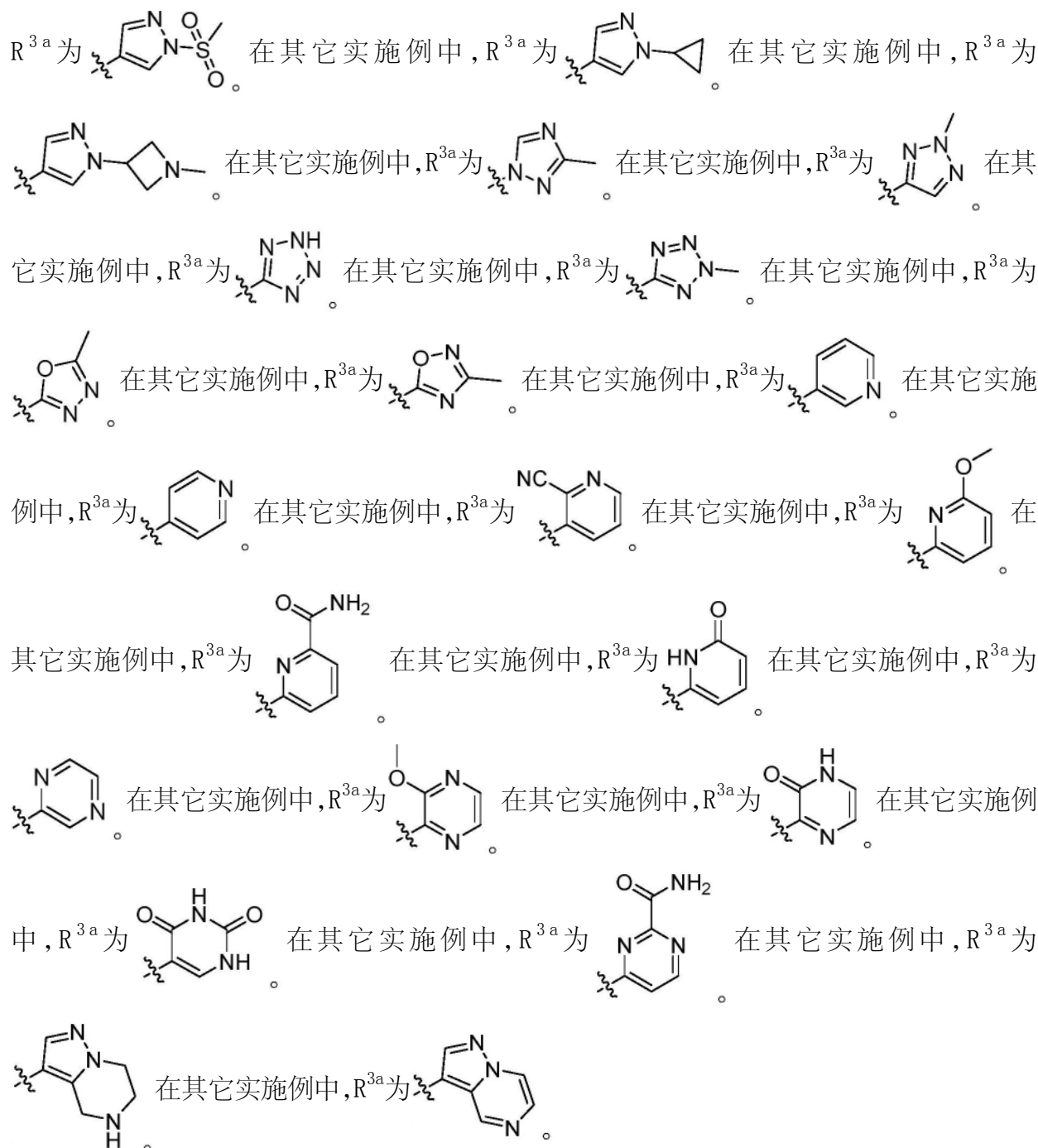
R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为

为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,

R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为

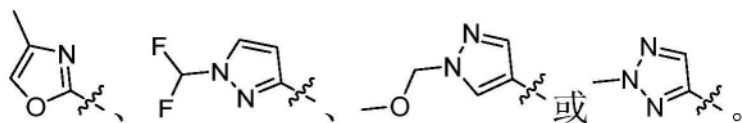
 在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,

其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,



[0193] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-A-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{3a} 为 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(NCH_3)R'$ 或 $-S(O)_2NCH_3R'$; 并且 R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成 6 元杂环基。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(O)R'$; 并且 R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成 6 元杂环基。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(O)_2R'$; 并且 R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成 6 元杂环基。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(O)(NH)R'$; 并且 R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成 6 元杂环基。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(O)(NCH_3)R'$; 并且 R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成 6 元杂环基。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(O)_2NCH_3R'$; 并且 R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成 6 元杂环基。

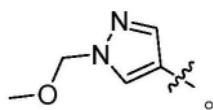
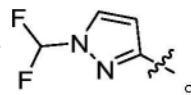
[0194] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5a}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-CH₂OH、-CH₂O(C₁-C₆烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、4-10元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被R^{a'}取代;并且R^{a'}为-CH₃、-CHF₂或-CH₂OCH₃。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-CH₂OH、-CH₂O(C₁-C₆烷基)或-C(O)O(C₁-C₆烷基)。在其它实施例中,R^{5a}为C₁-C₆烷基。在其它实施例中,R^{5a}为C₁-C₆烷氧基。在其它实施例中,R^{5a}为-CH₂O(C₁-C₆烷基)。在其它实施例中,R^{5a}为-C(O)O(C₁-C₆烷基)。在其它实施例中,R^{5a}为卤代。在其它实施例中,R^{5a}为4-10元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被R^{a'}取代;并且R^{a'}为-CH₃、-CHF₂或-CH₂OCH₃。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或药学上可接受的盐,其中R^{5a}为H、Br、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、



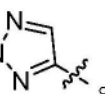
(I-A-1) 的化合物或药学上可接受的盐, 其中 R^{5a} 为H、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 或 $-C(O)OCH_2CH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为H。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-OCH_2CH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-CH_2OH$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-CH_2OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-C(O)OCH_2CH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为Br。在其它实施



例中, R^{5a}为  在其它实施例中, R^{5a}为  在其它实施例中, R^{5a}为




 在其它实施例中, R^{5a}为 



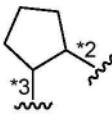
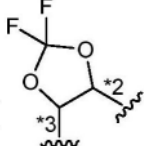
[0195] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-OH或- CH_2OH 。在其它实施例中, R^{2b} 为卤代。在其它实施例中, R^{2b} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{2b} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或药学上可接受的盐,其中 R^{2b} 为H、F、Cl、- CH_3 、- $CH(CH_3)_2$ 、- $C(CH_3)_3$ 、- OCH_3 、- OCH_2CH_3 、-OH或- CH_2OH 。在其它实施例中, R^{2b} 为H。在其它实施例中, R^{2b} 为F。在其它实施例中, R^{2b} 为Cl。在其它实施例中, R^{2b} 为- CH_3 。在其它实施例中, R^{2b} 为- $CH(CH_3)_2$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为- $C(CH_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为- OCH_3 。在其它实施例中, R^{2b} 为- OCH_2CH_3 。在其它实施例中, R^{2b} 为-OH。在其它实施例中, R^{2b} 为- CH_2OH 。

[196] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或药学上可接受的盐,其中 R^{3b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{3b} 为卤代。在其它实施例中, R^{3b} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{3b} 为 C_1 - C_6 卤代烷基。在其它实施例中, R^{3b} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或药学上可接受的盐,其中 R^{3b} 为H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OC(CH_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{3b} 为H。在其它实施例中, R^{3b} 为F。在其它实施例中, R^{3b} 为Cl。在其它实施例中, R^{3b} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{3b} 为 $-C(CH_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{3b} 为 $-CF_3$ 。在其它实施例中, R^{3b} 为 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{3b} 为 $-OCH_2CH_3$ 。在其它实施例中, R^{3b} 为 $-OC(CH_3)_3$ 。

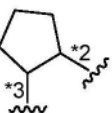
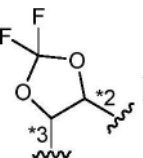
[0197] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其

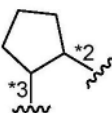
中 R^{4b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1$ - C_6 烷基)- $(C_3$ - C_6 环烷基)-或 $(C_1$ - C_6 卤代烷基)- $(C_3$ - C_6 环烷基)-,其中所述 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1$ - C_6 烷基)- $(C_3$ - C_6 环烷基)-或 $(C_1$ - C_6 卤代烷基)- $(C_3$ - C_6 环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中, R^{4b} 为卤代。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_1 - C_6 卤代烷基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_1 - C_6 卤代烷氧基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_3 - C_6 环烷基,其中所述环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中, R^{4b} 为 $(C_1$ - C_6 烷基)- $(C_3$ - C_6 环烷基)-,其中所述 $(C_1$ - C_6 烷基)- $(C_3$ - C_6 环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中, R^{4b} 为 $(C_1$ - C_6 卤代烷基)- $(C_3$ - C_6 环烷基)-,其中所述 $(C_1$ - C_6 卤代烷基)- $(C_3$ - C_6 环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4b} 为H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-OCF_3$ 、环丙基、1-三氟甲基环丙基、3,3-二氟环丁基或3,3-二氟-1-甲基环丁基。在其它实施例中, R^{4b} 为H。在其它实施例中, R^{4b} 为F。在其它实施例中, R^{4b} 为Cl。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-CH(CH_3)_2$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-C(CH_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-CF_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-OC(CH_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-OC(CH_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-OCF_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为环丙基。在其它实施例中, R^{4b} 为1-三氟甲基环丙基。在其它实施例中, R^{4b} 为3,3-二氟环丁基。在其它实施例中, R^{4b} 为3,3-二氟-1-甲基环丁基。

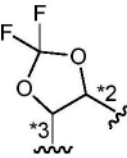
[0198] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其

中 R^{2b} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有式或的环。在一些实施例中,

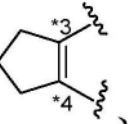
本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2b} 和 R^{3b} 与它们所

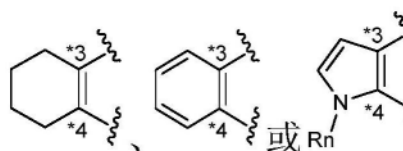
连接的碳原子一起形成具有式或的环,并且 R^{4b} 为H。在其它实施例中,

R^{2b} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有式的环。在其它实施例中, R^{2b} 和 R^{3b} 与

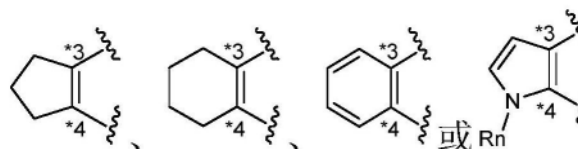
它们所连接的碳原子一起形成具有式的环。

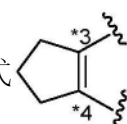
[0199] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其

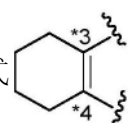
中 R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有式的环。

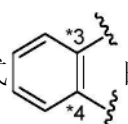

 的环。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物

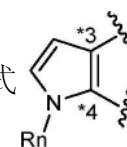
或其药学上可接受的盐,其中 R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有式


 的环,并且 R^{2b} 为H。在其它实施例中, R^{3b} 和 R^{4b} 与

它们所连接的碳原子一起形成具有式
 
 的环。在其它实施例中, R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连

接的碳原子一起形成具有式
 
 的环。在其它实施例中, R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原

子一起形成具有式
 
 的环。在其它实施例中, R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形

成具有式
 
 的环。

[0200] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_n 为 C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_n 为 $-CH_3$ 。

[0201] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{6b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{6b} 为卤代。在其它实施例中, R^{6b} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{6b} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{6b} 为H、Cl、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{6b} 为H。在其它实施例中, R^{6b} 为Cl。在其它实施例中, R^{6b} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{6b} 为 $-OCH_3$ 。

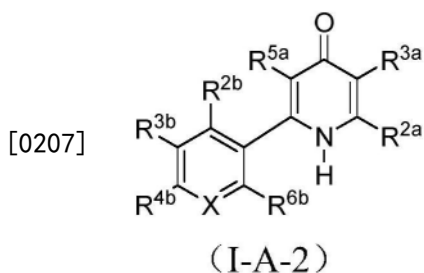
[0202] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0203] X为 CR^{5b} ,并且 R^{5b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 $-C(O)(C_1-C_6$ 烷基);

[0204] R^{2b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-OH$ 或 $-CH_2OH$;并且

[0205] R^{4b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)-或 $(C_1-C_6$ 卤代烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)-,其中所述 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)-或 $(C_1-C_6$ 卤代烷基)- $(C_3-C_6$ 环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[0206] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-2)的化合物:



[0208] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0209] X为CR^{5b}或N;

[0210] R^{2a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆卤代烷基)或-N(C₁-C₆卤代烷基)₂;

[0211] R^{3a}为H、卤代、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆亚烷基)-OH、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂、-(C₁-C₆亚烷基)-NH(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂);

[0212] R^{5a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-CH₂OH、-CH₂O(C₁-C₆烷基)、-CH₂O(C₁-C₆卤代烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)或-C(O)O(C₁-C₆卤代烷基);

[0213] R^{2b}、R^{3b}和R^{4b}如下定义:

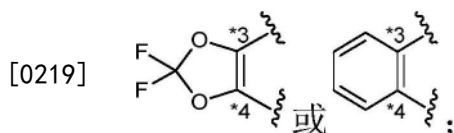
[0214] (i) R^{2b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或所述(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

[0215] R^{3b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或所述(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

[0216] R^{4b}为C₂-C₆烷基、C₂-C₆卤代烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₄-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₄-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或所述(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;或者

[0217] (ii) R^{2b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或所述(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

[0218] R^{3b}和R^{4b}与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:

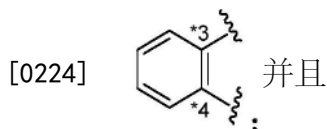


[0220] R^{5b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C_1 - C_6 烷基)、-C(O) (C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) -, 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、所述(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或所述(C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代; 并且

[0221] R^{6b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C_1 - C_6 烷基)、-C(O) (C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) -, 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、所述(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或所述(C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代,

[0222] 条件是:

[0223] (i) 如果X为N, 那么 R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



[0225] (ii) 如果 R^{2a} 为H, 那么 R^{3a} 为卤代、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH (C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、- (C_1 - C_6 亚烷基) -OH、- (C_1 - C_6 亚烷基) - (C_1 - C_6 烷氧基)、- (C_1 - C_6 亚烷基) -NH₂、- (C_1 - C_6 亚烷基) -NH(C_1 - C_6 烷基)、- (C_1 - C_6 亚烷基) -N(C_1 - C_6 烷基)₂、-C(O) (C_1 - C_6 烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)、-C(O)N(C_1 - C_6 烷基)₂、-S(O)₂ - (C_1 - C_6 烷基)、-S(O) (NH) (C_1 - C_6 烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂C(O)N(C_1 - C_6 烷基)₂、-NHC(O) (C_1 - C_6 烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂) 或 -NHC(O)CH(CH₃)(NH₂); 并且

[0226] (iii) R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 和 R^{6b} 中的不大于一个为氯。

[0227] 在一些实施例中, 本发明涉及式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X为N。在一些实施例中, 本发明涉及式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X为 CR^{5b} 。在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X为 CR^{5b} , 并且 R^{5b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在其它实施例中, R^{5b} 为卤代。在其它实施例中, R^{5b} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{5b} 为 C_1 - C_6 卤代烷基。在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X为 CR^{5b} , 并且 R^{5b} 为H、F、Cl、-CH₃或-CF₃。在其它实施例中, R^{5b} 为H。在其它实施例中, R^{5b} 为F。在其它实施例中, R^{5b} 为Cl。在其它实施例中, R^{5b} 为-CH₃。在其它实施例中, R^{5b} 为-CF₃。

[0228] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{2a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或-N(C_1 - C_6 烷基)₂。在其它实施例中, R^{2a} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{2a} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{2a} 为-N(C_1 - C_6 烷基)₂。在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{2a} 为H、-CH₃、-OCH₃或-N(CH₃)₂。在其它实施例中, R^{2a} 为H。在其它实施例中, R^{2a} 为-CH₃。在其它实施例中, R^{2a} 为-OCH₃。在其它实施例中, R^{2a} 为-N(CH₃)₂。

[0229] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐, 其

中 R^{3a} 为H、卤代、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-NH₂、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-(C_1 - C_6 亚烷基)-OH、-(C_1 - C_6 亚烷基)-NH₂、-C(O)(C_1 - C_6 烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)O(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)(NH)(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)、-NHC(O)(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中, R^{3a} 为卤代。在其它实施例中, R^{3a} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{3a} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{3a} 为-N(C_1 - C_6 烷基)₂。在其它实施例中, R^{3a} 为-(C_1 - C_6 亚烷基)-OH。在其它实施例中, R^{3a} 为-(C_1 - C_6 亚烷基)-NH₂。在其它实施例中, R^{3a} 为-C(O)(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中, R^{3a} 为-C(O)O(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中, R^{3a} 为-S(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中, R^{3a} 为-S(O)(NH)(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH₂C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中, R^{3a} 为-NHC(O)(C_1 - C_6 烷基)。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3a} 为H、Cl、-CN、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-OCH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH(CH₃)(OH)、-C(CH₃)₂(OH)、-CH₂NH₂、-C(O)CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)OCH₂CH₃、-S(O)₂-CH₃、-S(O)(NH)(CH₃)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(CH₃)、-NHC(O)(CH₃)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中, R^{3a} 为H。在其它实施例中, R^{3a} 为Cl。在其它实施例中, R^{3a} 为-CN。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH₃。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH(CH₃)₂。在其它实施例中, R^{3a} 为-OCH₃。在其它实施例中, R^{3a} 为-NH₂。在其它实施例中, R^{3a} 为-N(CH₃)₂。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH₂OH。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH(CH₃)(OH)。在其它实施例中, R^{3a} 为-C(CH₃)₂(OH)。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH₂NH₂。在其它实施例中, R^{3a} 为-C(O)CH₃。在其它实施例中, R^{3a} 为-C(O)NH₂。在其它实施例中, R^{3a} 为-C(O)OCH₂CH₃。在其它实施例中, R^{3a} 为-S(O)₂-CH₃。在其它实施例中, R^{3a} 为-S(O)(NH)(CH₃)。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH₂C(O)NH₂。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH₂C(O)NH(CH₃)。在其它实施例中, R^{3a} 为-NHC(O)(CH₃)。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)。在其它实施例中, R^{3a} 为-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中, R^{3a} 为-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。

[0230] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{5a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-CH₂OH、-CH₂O(C_1 - C_6 烷基)或-C(O)O(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中, R^{5a} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{5a} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{5a} 为-CH₂O(C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中, R^{5a} 为-C(O)O(C_1 - C_6 烷基)。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{5a} 为H、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂OCH₃或-C(O)OCH₂CH₃。在其它实施例中, R^{5a} 为H。在其它实施例中, R^{5a} 为-CH₃。在其它实施例中, R^{5a} 为-OCH₃。在其它实施例中, R^{5a} 为-OCH₂CH₃。在其它实施例中, R^{5a} 为-CH₂OH。在其它实施例中, R^{5a} 为-CH₂OCH₃。在其它实施例中, R^{5a} 为-C(O)OCH₂CH₃。

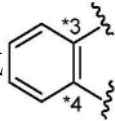
[0231] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{2b} 为卤代。在其它实施例中, R^{2b} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{2b} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2b} 为H、F、-CH₃、-CH(CH₃)₂或-OCH₃。在其它实施例中, R^{2b} 为H。在其它实施例中, R^{2b} 为F。在其它实施例中, R^{2b} 为-CH₃。在其它实施例中, R^{2b} 为-CH(CH₃)₂。在其它实施例中, R^{2b} 为-OCH₃。

[0232] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其

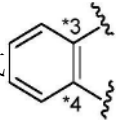
中 R^{3b} 为H或 C_1-C_6 烷基。在其它实施例中， R^{3b} 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中，本发明涉及一种式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{3b} 为H或 $-CH_3$ 。在其它实施例中， R^{3b} 为H。在其它实施例中， R^{3b} 为 $-CH_3$ 。

[0233] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{4b} 为 C_2-C_6 烷基、 C_2-C_6 卤代烷基、 C_4-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基) - $(C_3-C_6$ 环烷基) - 或 $(C_1-C_6$ 卤代烷基) - $(C_3-C_6$ 环烷基) -，其中所述 C_4-C_6 环烷基、所述 $(C_1-C_6$ 烷基) - $(C_3-C_6$ 环烷基) - 或所述 $(C_1-C_6$ 卤代烷基) - $(C_3-C_6$ 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中， R^{4b} 为 C_2-C_6 烷基。在其它实施例中， R^{4b} 为 C_2-C_6 卤代烷基。在其它实施例中， R^{4b} 为 C_4-C_6 环烷基，其中所述环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中， R^{4b} 为 $(C_1-C_6$ 烷基) - $(C_3-C_6$ 环烷基) -，其中所述 $(C_1-C_6$ 烷基) - $(C_3-C_6$ 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中， R^{4b} 为 $(C_1-C_6$ 卤代烷基) - $(C_3-C_6$ 环烷基) -，其中所述 $(C_1-C_6$ 卤代烷基) - $(C_3-C_6$ 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在一些实施例中，本发明涉及一种式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{4b} 为 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、1-三氟甲基环丙基、3,3-二氟环丁基或3,3-二氟-1-甲基环丁基。在其它实施例中， R^{4b} 为 $-CH(CH_3)_2$ 。在其它实施例中， R^{4b} 为 $-C(CH_3)_3$ 。在其它实施例中， R^{4b} 为 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ 。在其它实施例中， R^{4b} 为 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 。在其它实施例中， R^{4b} 为1-三氟甲基环丙基。在其它实施例中， R^{4b} 为3,3-二氟环丁基。在其它实施例中， R^{4b} 为3,3-二氟-1-甲基环丁基。

[0234] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐，其

中 R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有式的环。在一些实施例中，本发明

涉及一种式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子

一起形成具有式的环，并且 R^{2b} 为H。

[0235] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{6b} 为H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基。在其它实施例中， R^{6b} 为 C_1-C_6 烷基。在其它实施例中， R^{6b} 为 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施例中，本发明涉及一种式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{6b} 为H、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ 。在其它实施例中， R^{6b} 为H。在其它实施例中， R^{6b} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中， R^{6b} 为 $-OCH_3$ 。

[0236] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0237] X为 CR^{5b} ，并且 R^{5b} 为H、卤代、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基；

[0238] R^{2b} 为H、卤代、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基；并且

[0239] R^{4b} 为 C_2-C_6 烷基、 C_2-C_6 卤代烷基、 C_4-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6$ 烷基) - $(C_3-C_6$ 环烷基) - 或 $(C_1-C_6$ 卤代烷基) - $(C_3-C_6$ 环烷基) -，其中所述 C_4-C_6 环烷基、所述 $(C_1-C_6$ 烷基) - $(C_3-C_6$ 环烷基) - 或所述 $(C_1-C_6$ 卤代烷基) - $(C_3-C_6$ 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[0240] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I-A-2)的化合物或其药学上可接受的盐，其

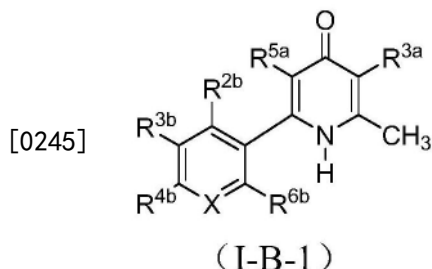
中:

[0241] R^{5b} 为H、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$;

[0242] R^{2b} 为H、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{OCH}_3$;

[0243] R^{4b} 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、1-三氟甲基环丙基、3,3-二氟环丁基或3,3-二氟-1-甲基环丁基。

[0244] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-1)的化合物:



[0246] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0247] X为 CR^{5b} 或N;

[0248] R^{3a} 为H、卤代、 $-\text{CN}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{亚烷基})-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{亚烷基})-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷氧基})$ 、 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{亚烷基})-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{亚烷基})-\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{亚烷基})-\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 C_3 - C_7 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、4-10元杂环基、4-10元杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选地被1-2个 R^a 取代;

[0249] R^{5a} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{卤代烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{卤代烷基})$ 或4-10元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被 R^a 取代;

[0250] 每个 R^a 独立地为卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、氧代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{亚烷基})-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷氧基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 C_3 - C_7 环烷基、4-10元杂环基或 $-(4\text{-}10\text{元杂环基})-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$;

[0251] R^{2b} 、 R^{3b} 和 R^{4b} 如下定义:

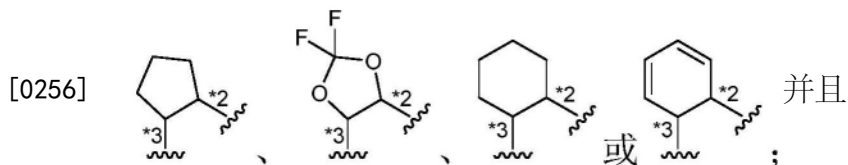
[0252] (i) R^{2b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{卤代烷基})$ 、 C_3 - C_6 环烷基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6\text{环烷基})$ 或 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{卤代烷基})-(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6\text{环烷基})$,其中所述 C_3 - C_6 环烷基、所述 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6\text{环烷基})$ 或所述 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{卤代烷基})-(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

[0253] R^{3b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{卤代烷基})$ 、 C_3 - C_6 环烷基、 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6\text{环烷基})$ 或 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{卤代烷基})-(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6\text{环烷基})$,其中所述 C_3 - C_6 环烷基、所述 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})-(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6\text{环烷基})$ 或所述 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{卤代烷基})-(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

[0254] R^{4b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-\text{OH}$ 、

CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) -, 其中所述C₃-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或所述(C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;或者

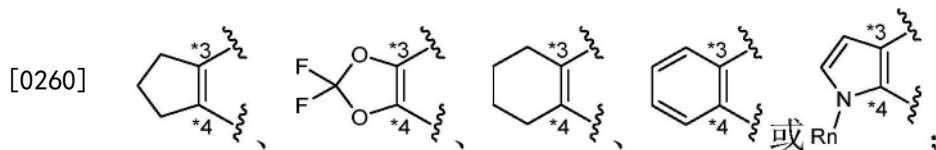
[0255] (ii) R^{2b}和R^{3b}与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



[0257] R^{4b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) -, 其中所述C₃-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或所述(C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;或者

[0258] (iii) R^{2b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) -, 其中所述C₃-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或所述(C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

[0259] R^{3b}和R^{4b}与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



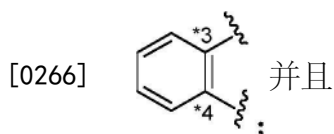
[0261] R^{5b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) -, 其中所述C₃-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或所述(C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

[0262] R^{6b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) -, 其中所述C₃-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或所述(C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

[0263] R_n为H或C₁-C₆烷基,

[0264] 条件是:

[0265] (i) 如果X为N, 那么R^{3b}和R^{4b}与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



[0267] (ii) 如果R^{3a}为-C(O)O(C₁-C₂烷基), 那么R^{4b}为H、氟、氯、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-

C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或所述(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

[0268] (iii) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于四个为H;并且

[0269] (iv) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于一个为氟;并且

[0270] (v) R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于一个为氯;并且

[0271] (vi) 如果R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的任一者为卤代,那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H;并且

[0272] (vii) 如果R^{2b}或R^{6b}为-OCH₃,并且R^{3a}为H,那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H;并且

[0273] (viii) 如果R^{3b}为氟,那么R^{6b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或所述(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

[0274] (ix) 如果R^{5b}为氟,那么R^{2b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或所述(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

[0275] (x) 如果R^{3b}或R^{5b}为-CH₃,那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H;并且

[0276] (xi) 如果R^{3b}或R^{5b}为C₁卤代烷基,那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H;并且

[0277] (xii) 如果R^{3b}或R^{5b}为-OCH₃,那么R^{2b}、R^{3b}、R^{4b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H;并且

[0278] (xiii) 如果R^{4b}为C₁卤代烷基,那么R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H;并且

[0279] (xiv) 如果R^{4b}为-OCH₃,那么R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H;并且

[0280] (xv) 如果R^{4b}为C₁卤代烷氧基,那么R^{2b}、R^{3b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于三个为H;并且

[0281] (xvi) 如果R^{4b}为氯或溴,那么R^{2b}和R^{6b}各自独立地为H、卤代、C₁-C₆烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或所述(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

[0282] (xvii) 如果R^{4b}和R^{3b}各自为-OCH₃,那么R^{2b}、R^{5b}和R^{6b}中的不大于两个为H;并且

[0283] (xviii) 如果R^{4b}和R^{5b}各自为-OCH₃,那么R^{2b}、R^{3b}和R^{6b}中的不大于两个为H。

[0284] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0285] R^{3a}为H、卤代、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆亚烷基)-OH、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂、-(C₁-C₆亚烷基)-NH(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)

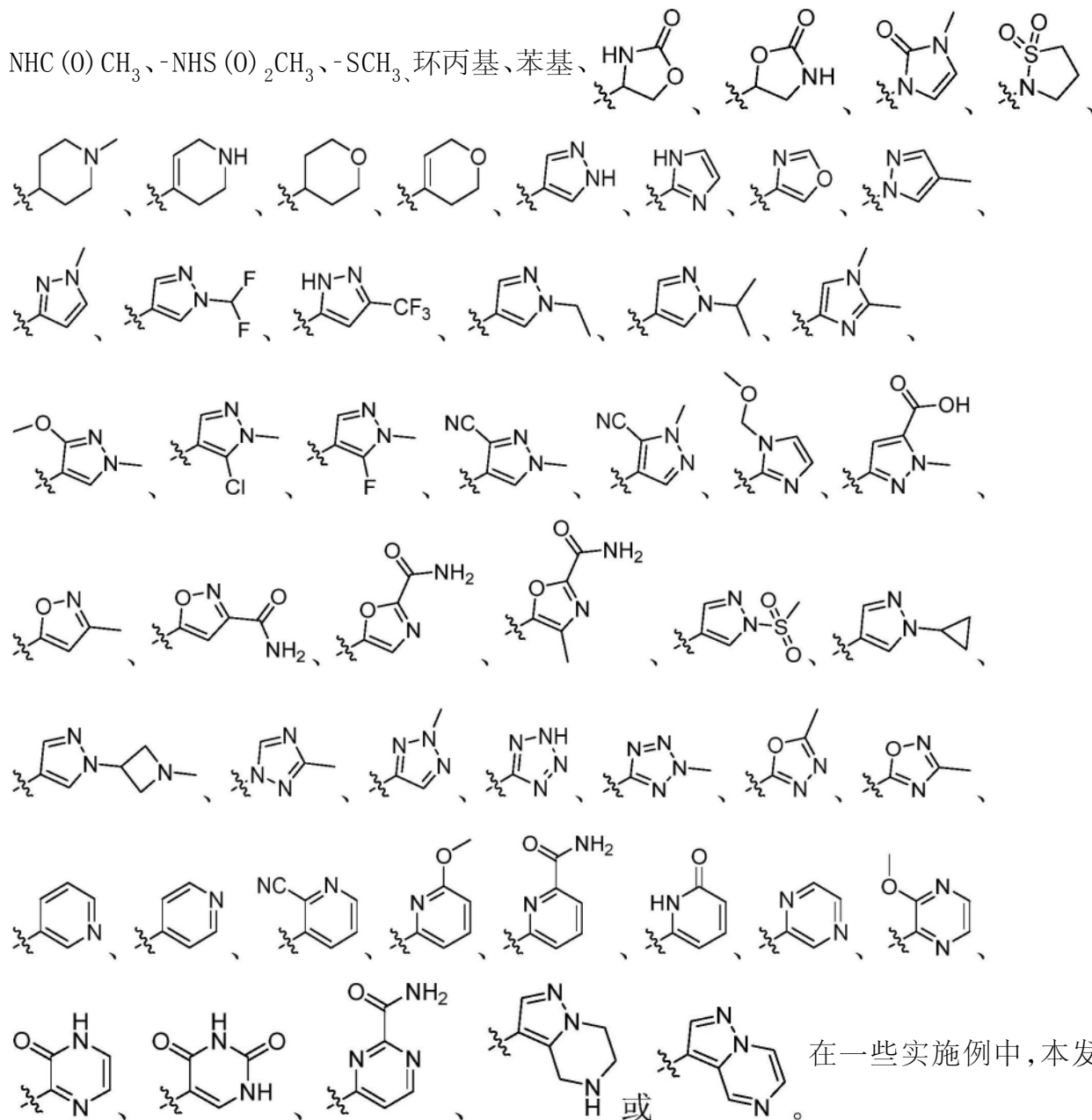
$N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 或 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ ；并且

[0286] R^{5a} 为H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基； $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-C(O)O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 。

[0287] 在一些实施例中，本发明涉及式(I-B-1)的化合物或其药学上可接受的盐，其中X为N。在一些实施例中，本发明涉及式(I-B-1)的化合物或其药学上可接受的盐，其中X为 CR^{5b} 。在一些实施例中，本发明涉及一种式(I-B-1)的化合物或其药学上可接受的盐，其中X为 CR^{5b} ，并且 R^{5b} 为H、卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基或 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中， R^{5b} 为卤代。在其它实施例中， R^{5b} 为 C_1-C_6 烷基。在其它实施例中， R^{5b} 为 C_1-C_6 卤代烷基。在其它实施例中， R^{5b} 为 C_1-C_6 烷氧基。在其它实施例中， R^{5b} 为 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在一些实施例中，本发明涉及一种式(I-B-1)的化合物或其药学上可接受的盐，其中X为 CR^{5b} ，并且 R^{5b} 为H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-C(O)CH_3$ 。在其它实施例中， R^{5b} 为H。在其它实施例中， R^{5b} 为F。在其它实施例中， R^{5b} 为Cl。在其它实施例中， R^{5b} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中， R^{5b} 为 $-C(CH_3)_3$ 。在其它实施例中， R^{5b} 为 $-CF_3$ 。在其它实施例中， R^{5b} 为 $-OCH_3$ 。在其它实施例中， R^{5b} 为 $-C(O)CH_3$ 。

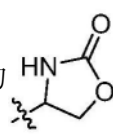
[0288] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(I-B-1)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{3a} 为H、卤代、 $-CN$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 C_3-C_7 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、4-10元杂环基、4-10元杂芳基，其中所述杂环基或杂芳基任选地被1-2个 R^a 取代；并且每个 R^a 独立地为F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、氧代、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、环丙基、氮杂环丁烷基或1-甲基氮杂环丁烷基。在一些实施例中，本发明涉及一种式(I-B-1)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{3a} 为H、卤代、 $-CN$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 或 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 。在其它实施例中， R^{3a} 为卤代。在其它实施例中， R^{3a} 为 C_1-C_6 烷基。在其它实施例中， R^{3a} 为 C_1-C_6 烷氧基。在其它实施例中， R^{3a} 为 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。在其它实施例中， R^{3a} 为 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 。在其它实施例中， R^{3a} 为 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH_2$ 。在其它实施例中， R^{3a} 为 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中， R^{3a} 为 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中， R^{3a} 为 $-S(O)_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中， R^{3a} 为 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中， R^{3a} 为 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中， R^{3a} 为 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中， R^{3a} 为 $-C(O)NHC(O)CH_3$ 。在其它实施例中， R^{3a} 为 $-NHS(O)_2CH_3$ 。在其它实施例中， R^{3a} 为 $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中， R^{3a} 为 C_3-C_7 环烷基。在其它实施例中， R^{3a} 为 C_6-C_{10} 芳基。在其它实施例中， R^{3a} 为4-10元杂环基，其中所述杂环基任选地被1-2个 R^a 取代；并且每个 R^a 独立地为F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、氧代、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、环丙基、氮杂环丁烷基或1-甲基

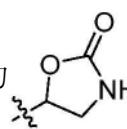
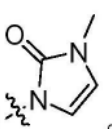
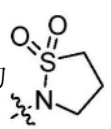
氮杂环丁烷基。在其它实施例中, R^{3a} 为4-10元杂芳基, 其中所述杂芳基任选地被1-2个 R^a 取代; 并且每个 R^a 独立地为 F、Cl、-CN、-OH、氧代、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CHF₂、-CF₃、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)OH、-S(O)₂CH₃、环丙基、氮杂环丁烷基或1-甲基氮杂环丁烷基。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-B-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{3a} 为 H、Cl、Br、-CN、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-OCH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH(CH₃)(OH)、-C(CH₃)₂(OH)、-CH₂NH₂、-C(O)CH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-S(O)₂-(CH₃)、-S(O)₂CH(CH₃)₂、-S(O)(NH)(CH₃)、-S(O)(NH)CH(CH₃)₂、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(CH₃)、-NHC(O)CH₃、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-C(O)

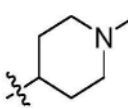
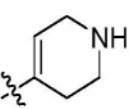


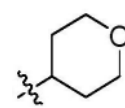
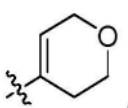
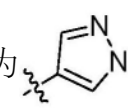
明涉及一种式 (I-B-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{3a} 为 H、Cl、-CN、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-OCH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH(CH₃)(OH)、-C(CH₃)₂(OH)、-CH₂NH₂、-C(O)CH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-S(O)₂-(CH₃)、-S(O)(NH)(CH₃)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(CH₃)、-NHC(O)CH₃、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂) 或-

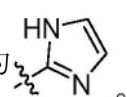
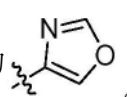
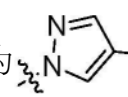
NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中,R^{3a}为H。在其它实施例中,R^{3a}为Cl。在其它实施例中,R^{3a}为-CN。在其它实施例中,R^{3a}为-CH₃。在其它实施例中,R^{3a}为-CH(CH₃)₂。在其它实施例中,R^{3a}为-OCH₃。在其它实施例中,R^{3a}为-NH₂。在其它实施例中,R^{3a}为-N(CH₃)₂。在其它实施例中,R^{3a}为-CH₂OH。在其它实施例中,R^{3a}为-CH(CH₃)(OH)。在其它实施例中,R^{3a}为-C(CH₃)₂(OH)。在其它实施例中,R^{3a}为-CH₂NH₂。在其它实施例中,R^{3a}为-C(O)CH₃。在其它实施例中,R^{3a}为-C(O)OCH₂CH₃。在其它实施例中,R^{3a}为-S(O)₂-(CH₃)。在其它实施例中,R^{3a}为-S(O)(NH)(CH₃)。在其它实施例中,R^{3a}为-CH₂C(O)NH₂。在其它实施例中,R^{3a}为-CH₂C(O)NH(CH₃)。在其它实施例中,R^{3a}为-NHC(O)CH₃。在其它实施例中,R^{3a}为-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中,R^{3a}为-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)。在其它实施例中,R^{3a}为-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中,R^{3a}为-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中,R^{3a}为Br。在其它实施例中,R^{3a}为-S(O)₂CH(CH₃)₂。在其它实施例中,R^{3a}为-S(O)(NH)CH(CH₃)₂。在其它实施例中,R^{3a}为-C(O)NHC(O)CH₃。在其它实施例中,R^{3a}为-NHS(O)₂CH₃。在其它实施例中,R^{3a}为-SCH₃。在其它实施例中,

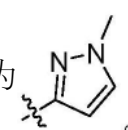
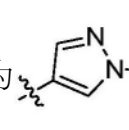
R^{3a}为环丙基。在其它实施例中,R^{3a}为苯基。在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中

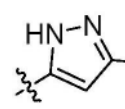
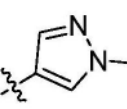
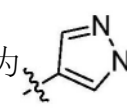
中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它

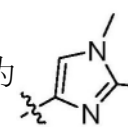
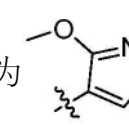
实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为

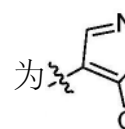
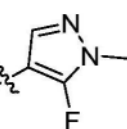
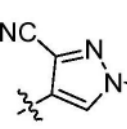
 在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施

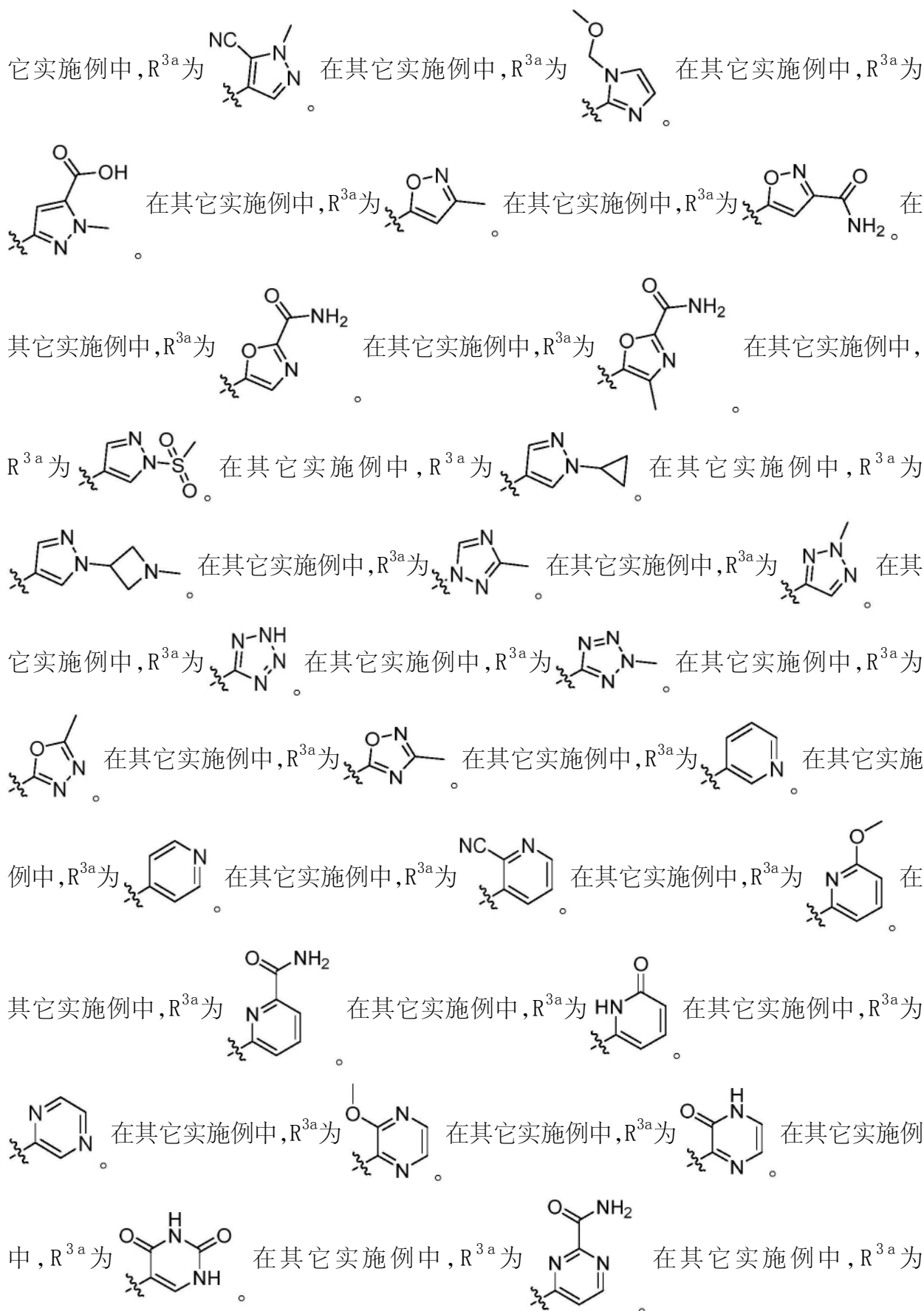
例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在

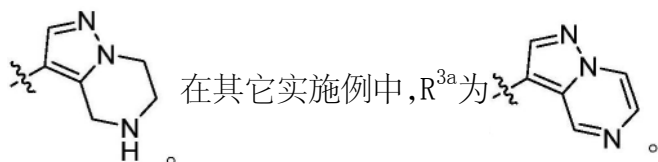
其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为

 在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在

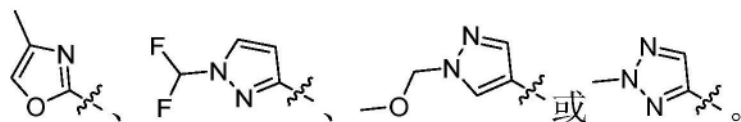
其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为

为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它实施例中,R^{3a}为  在其它



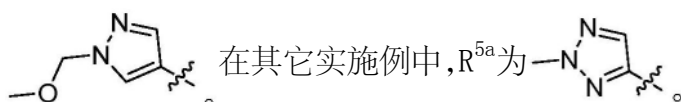


[0289] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-B-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{5a} 为 H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O$ (C_1 - C_6 烷基) 或 $-C(O)O$ (C_1 - C_6 烷基)、4-10 元杂芳基, 其中所述杂芳基任选地被 R^a 取代; 并且 R^a 为 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2OCH_3$ 。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-B-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{5a} 为 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O$ (C_1 - C_6 烷基) 或 $-C(O)O$ (C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中, R^{5a} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{5a} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-CH_2O$ (C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-C(O)O$ (C_1 - C_6 烷基)。在其它实施例中, R^{5a} 为卤代。在其它实施例中, R^{5a} 为 4-10 元杂芳基, 其中所述杂芳基任选地被 R^a 取代; 并且 R^a 为 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2OCH_3$ 。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-B-1) 的化合物或药学上可接受的盐, 其中 R^{5a} 为 H、Br、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、



(I-B-1) 的化合物或药学上可接受的盐, 其中 R^{5a} 为 H、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 或 $-C(O)OCH_2CH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 H。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-OCH_2CH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-CH_2OH$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-CH_2OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-C(O)OCH_2CH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 Br。在其它实施

例中, R^{5a} 为



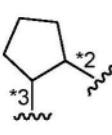
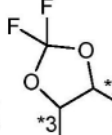
[0290] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-B-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{2b} 为 H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-OH$ 或 $-CH_2OH$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为卤代。在其它实施例中, R^{2b} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{2b} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-B-1) 的化合物或药学上可接受的盐, 其中 R^{2b} 为 H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OH$ 或 $-CH_2OH$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为 H。在其它实施例中, R^{2b} 为 F。在其它实施例中, R^{2b} 为 Cl。在其它实施例中, R^{2b} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为 $-CH(CH_3)_2$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为 $-C(CH_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为 $-OCH_2CH_3$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为 $-OH$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为 $-CH_2OH$ 。

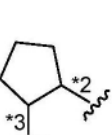
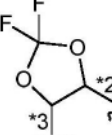
[0291] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-B-1) 的化合物或药学上可接受的盐, 其中 R^{3b} 为 H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{3b} 为卤代。在其它实施例中, R^{3b} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{3b} 为 C_1 - C_6 卤代烷基。在其它实施例中, R^{3b} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-B-1) 的化合物或药学上可接受的盐, 其中 R^{3b} 为 H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OC(CH_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{3b} 为 H。

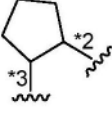
在其它实施例中, R^{3b} 为 F。在其它实施例中, R^{3b} 为 Cl。在其它实施例中, R^{3b} 为 $-\text{CH}_3$ 。在其它实施例中, R^{3b} 为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{3b} 为 $-\text{CF}_3$ 。在其它实施例中, R^{3b} 为 $-\text{OCH}_3$ 。在其它实施例中, R^{3b} 为 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。在其它实施例中, R^{3b} 为 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 。

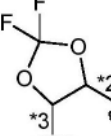
[0292] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-B-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{4b} 为 H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 $(\text{C}_1$ - C_6 烷基) - $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) - 或 $(\text{C}_1$ - C_6 卤代烷基) - $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) -, 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、所述 $(\text{C}_1$ - C_6 烷基) - $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) - 或所述 $(\text{C}_1$ - C_6 卤代烷基) - $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中, R^{4b} 为卤代。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_1 - C_6 卤代烷基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_1 - C_6 卤代烷氧基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_3 - C_6 环烷基, 其中所述环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中, R^{4b} 为 $(\text{C}_1$ - C_6 烷基) - $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) -, 其中所述 $(\text{C}_1$ - C_6 烷基) - $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中, R^{4b} 为 $(\text{C}_1$ - C_6 卤代烷基) - $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) -, 其中所述 $(\text{C}_1$ - C_6 卤代烷基) - $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-B-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{4b} 为 H、F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、环丙基、1-三氟甲基环丙基、3,3-二氟环丁基或 3,3-二氟-1-甲基环丁基。在其它实施例中, R^{4b} 为 H。在其它实施例中, R^{4b} 为 F。在其它实施例中, R^{4b} 为 Cl。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{CH}_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{CF}_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{OCH}_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{OCF}_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为环丙基。在其它实施例中, R^{4b} 为 1-三氟甲基环丙基。在其它实施例中, R^{4b} 为 3,3-二氟环丁基。在其它实施例中, R^{4b} 为 3,3-二氟-1-甲基环丁基。

[0293] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-B-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其

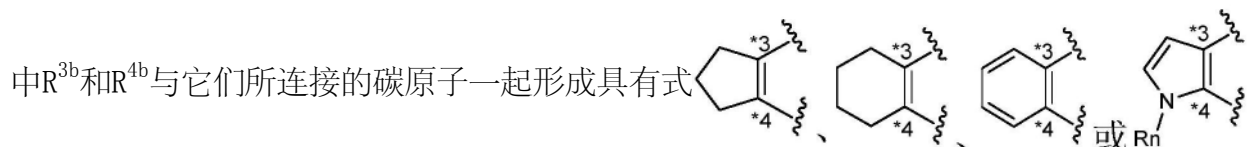
中 R^{2b} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有式  或  的环。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-B-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{2b} 和 R^{3b} 与它们所

连接的碳原子一起形成具有式  或  的环, 并且 R^{4b} 为 H。在其它实施例中,

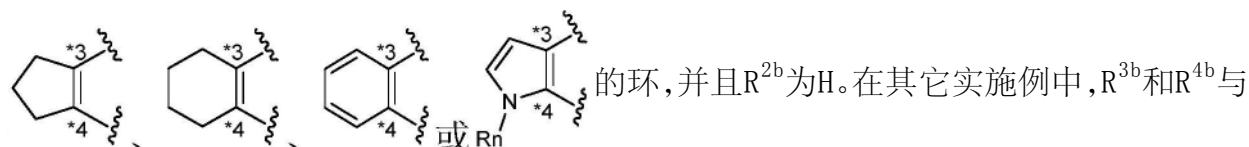
R^{2b} 和 R^{3b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有式  的环。在其它实施例中, R^{2b} 和 R^{3b} 与

它们所连接的碳原子一起形成具有式  的环。

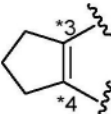
[0294] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其



的环。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中其中 R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有式

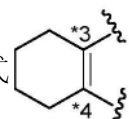


它们所连接的碳原子一起形成具有式



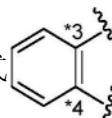
的环。在其它实施例中, R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连

接的碳原子一起形成具有式



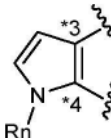
的环。在其它实施例中, R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原

子一起形成具有式



的环。在其它实施例中, R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形

成具有式

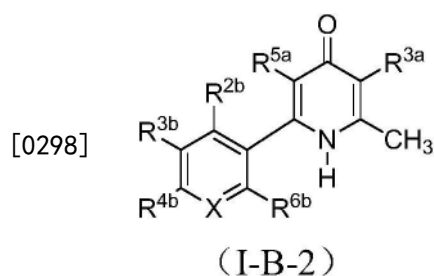


的环。

[0295] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_n 为 C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_n 为 $-CH_3$ 。

[0296] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{6b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{6b} 为卤代。在其它实施例中, R^{6b} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{6b} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{6b} 为H、Cl、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{6b} 为H。在其它实施例中, R^{6b} 为Cl。在其它实施例中, R^{6b} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{6b} 为 $-OCH_3$ 。

[0297] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-2)的化合物:



[0299] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0300] X为CR^{5b}或N;

[0301] R^{3a}为H、卤代、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆亚烷基)-OH、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂、-(C₁-C₆亚烷基)-NH(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂);

[0302] R^{5a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-CH₂OH、-CH₂O(C₁-C₆烷基)、-CH₂O(C₁-C₆卤代烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)或-C(O)O(C₁-C₆卤代烷基);

[0303] R^{2b}、R^{3b}和R^{4b}如下定义:

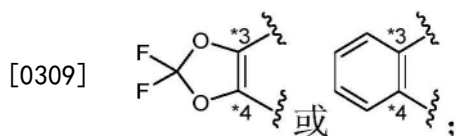
[0304] (i)R^{2b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或所述(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

[0305] R^{3b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或所述(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

[0306] R^{4b}为C₂-C₆烷基、C₂-C₆卤代烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₄-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₄-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或所述(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;或者

[0307] (ii)R^{2b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或所述(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

[0308] R^{3b}和R^{4b}与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:

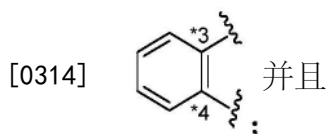


[0310] R^{5b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或所述(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

[0311] R^{6b}为H、卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或所述(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代,

[0312] 条件是:

[0313] (i) 如果X为N,那么 R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有下式的环:



[0315] (ii) R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{5b} 和 R^{6b} 中的不大于一个为氯。

[0316] 在一些实施例中,本发明涉及式(I-B-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为N。在一些实施例中,本发明涉及式(I-B-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为 CR^{5b} 。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为 CR^{5b} ,并且 R^{5b} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在其它实施例中, R^{5b} 为卤代。在其它实施例中, R^{5b} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{5b} 为 C_1 - C_6 卤代烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{5b} 为H、F、Cl、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 。在其它实施例中, R^{5b} 为H。在其它实施例中, R^{5b} 为F。在其它实施例中, R^{5b} 为Cl。在其它实施例中, R^{5b} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{5b} 为 $-CF_3$ 。

[0317] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3a} 为H、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 或 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为卤代。在其它实施例中, R^{3a} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{3a} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH_2$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(O)_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3a} 为H、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)(OH)$ 、 $-C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-(CH_3)$ 、 $-S(O)(NH)(CH_3)$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 或 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为H。在其它实施例中, R^{3a} 为Cl。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-CN$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-CH(CH_3)_2$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-NH_2$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-N(CH_3)_2$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-CH_2OH$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-CH(CH_3)(OH)$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-C(CH_3)_2(OH)$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-CH_2NH_2$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-C(O)CH_3$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-C(O)OCH_2CH_3$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(O)_2-(CH_3)$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(O)(NH)(CH_3)$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-CH_2C(O)NH_2$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-NHC(O)CH_3$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 。

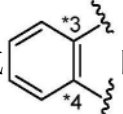
[0318] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{5a} 为H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O$ (C_1-C_6 烷基)或 $-C(O)O$ (C_1-C_6 烷基)。在其它实施例中, R^{5a} 为 C_1-C_6 烷基。在其它实施例中, R^{5a} 为 C_1-C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-CH_2O$ (C_1-C_6 烷基)。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-C(O)O$ (C_1-C_6 烷基)。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{5a} 为H、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 或 $-C(O)OCH_2CH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为H。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-OCH_2CH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-CH_2OH$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-CH_2OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-C(O)OCH_2CH_3$ 。

[0319] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2b} 为H、卤代、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{2b} 为卤代。在其它实施例中, R^{2b} 为 C_1-C_6 烷基。在其它实施例中, R^{2b} 为 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2b} 为H、F、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为H。在其它实施例中, R^{2b} 为F。在其它实施例中, R^{2b} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为 $-CH(CH_3)_2$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为 $-OCH_3$ 。

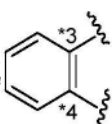
[0320] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3b} 为H或 C_1-C_6 烷基。在其它实施例中, R^{3b} 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3b} 为H或 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{3b} 为H。在其它实施例中, R^{3b} 为 $-CH_3$ 。

[0321] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4b} 为 C_2-C_6 烷基、 C_2-C_6 卤代烷基、 C_4-C_6 环烷基、(C_1-C_6 烷基)-(C_3-C_6 环烷基)-或(C_1-C_6 卤代烷基)-(C_3-C_6 环烷基)-,其中所述 C_4-C_6 环烷基、所述(C_1-C_6 烷基)-(C_3-C_6 环烷基)-或所述(C_1-C_6 卤代烷基)-(C_3-C_6 环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_2-C_6 烷基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_2-C_6 卤代烷基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_4-C_6 环烷基,其中所述环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中, R^{4b} 为(C_1-C_6 烷基)-(C_3-C_6 环烷基)-,其中所述(C_1-C_6 烷基)-(C_3-C_6 环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中, R^{4b} 为(C_1-C_6 卤代烷基)-(C_3-C_6 环烷基)-,其中所述(C_1-C_6 卤代烷基)-(C_3-C_6 环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4b} 为 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、1-三氟甲基环丙基、3,3-二氟环丁基、3,3-二氟-1-甲基环丁基。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-CH(CH_3)_2$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-C(CH_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为1-三氟甲基环丙基。在其它实施例中, R^{4b} 为3,3-二氟环丁基。在其它实施例中, R^{4b} 为3,3-二氟-1-甲基环丁基。

[0322] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-B-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其

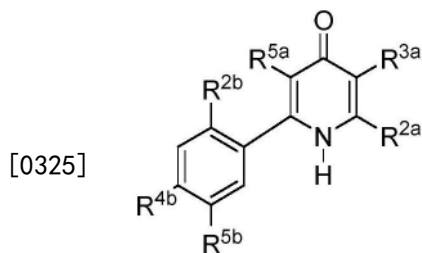
中 R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子一起形成具有式的环。在一些实施例中,本发明

涉及一种式(I-B-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3b} 和 R^{4b} 与它们所连接的碳原子

一起形成具有式  的环, 并且 R^{2b} 为 H。

[0323] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-B-2) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{6b} 为 H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{6b} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{6b} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-B-2) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{6b} 为 H、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{6b} 为 H。在其它实施例中, R^{6b} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{6b} 为 $-OCH_3$ 。

[0324] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-C-1) 的化合物:



(I-C-1)

[0326] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0327] R^{2a} 和 R^{3a} 如下定义:

[0328] (i) R^{2a} 为 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})_2$; 并且

[0329] R^{3a} 为 H、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})-OH$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})-(C_1-C_6 \text{ 烷氧基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 C_3 - C_7 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、4-10 元杂环基、4-10 元杂芳基, 其中所述杂环基或杂芳基任选地被 1-2 个 R^a 取代; 或者

[0330] (ii) R^{3a} 为 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(N(C_1-C_6 \text{ 烷基}))R'$ 或 $-S(O)_2NCH_3R'$; 并且

[0331] R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成 4-7 元杂环基;

[0332] R^{5a} 为 H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基; $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ 卤代烷基})$ 或 4-10 元杂芳基, 其中所述杂芳基任选地被 R^a 取代;

[0333] 每个 R^a 独立地为卤代、 $-CN$ 、 $-OH$ 、氧代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})-(C_1-C_6 \text{ 烷氧基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 C_3 - C_7 环烷基、4-10 元杂环基或 $-(4-10 \text{ 元杂环基})-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$;

[0334] R^{2b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、

CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) -, 其中所述C₃-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或所述(C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

[0335] R^{4b}为卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) -, 其中所述C₃-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或所述(C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

[0336] R^{5b}为卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) -, 其中所述C₃-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或所述(C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

[0337] 条件是:

[0338] (i) 如果R^{2a}为H, 那么R^{3a}为卤代、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆亚烷基)-OH、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂、-(C₁-C₆亚烷基)-NH(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂);并且

[0339] (ii) R^{2b}、R^{4b}和R^{5b}中的不大于一个为氯。

[0340] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-C-1)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

[0341] R^{2a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆卤代烷基)或-N(C₁-C₆卤代烷基)₂;

[0342] R^{3a}为H、卤代、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆亚烷基)-OH、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂、-(C₁-C₆亚烷基)-NH(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂);并且

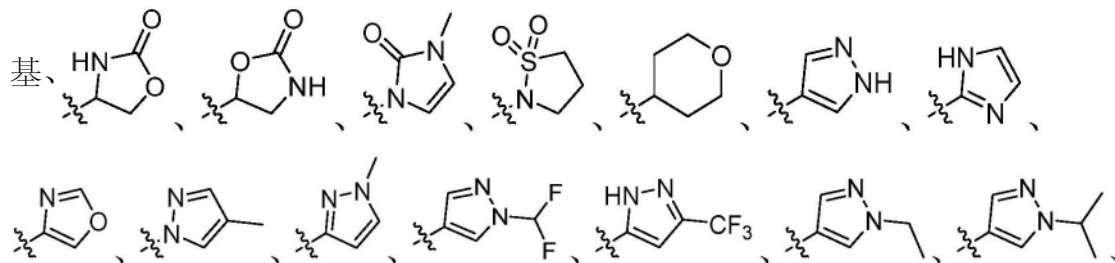
[0343] R^{5a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基; -CH₂OH、-CH₂O(C₁-C₆烷基)、-CH₂O(C₁-C₆卤代烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)或-C(O)O(C₁-C₆卤代烷基)。

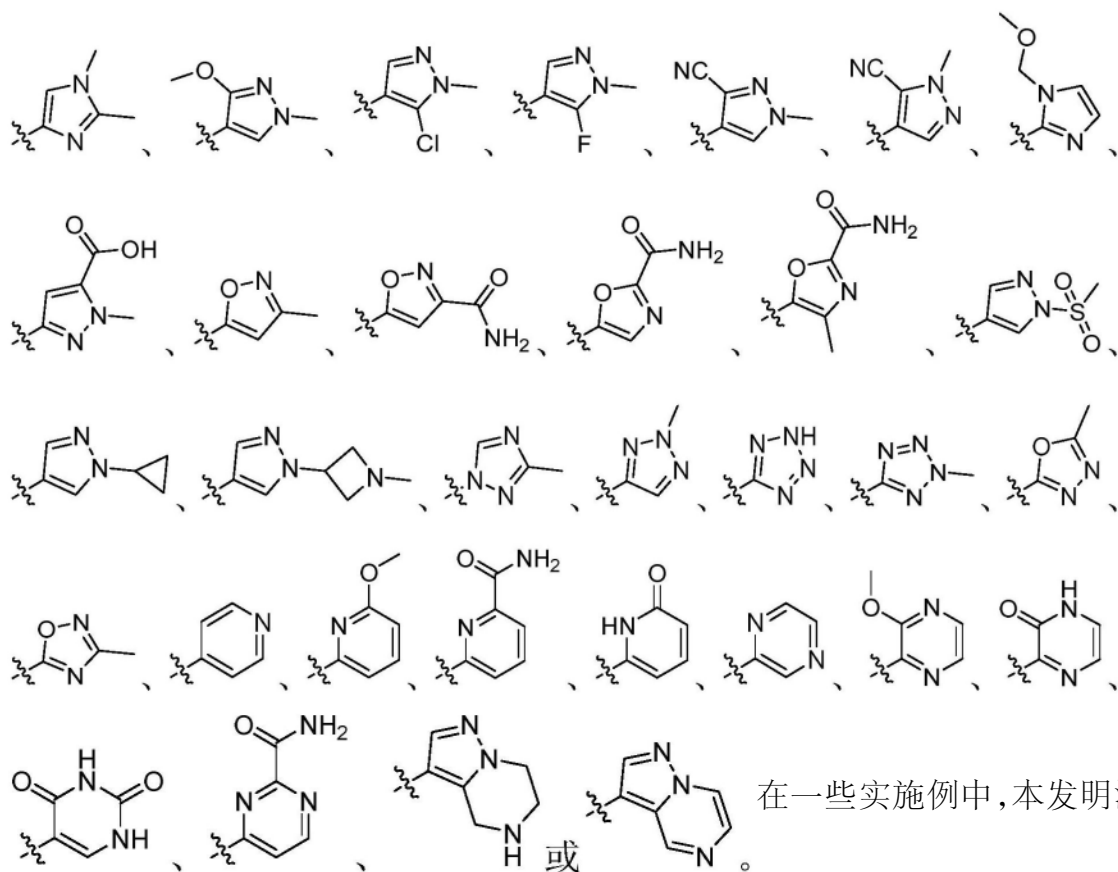
[0344] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-C-1)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{5b}为卤代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C₁-C₆烷基)、-C(O) (C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基) - (C₃-C₆环烷基) - 或 (C₁-C₆卤代烷基) - (C₃-C₆环

烷基)-,其中所述 C_3 - C_6 环烷基、所述 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ -或所述 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ -中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[0345] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-C-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 为H或 C_1-C_6 烷基。在其它实施例中, R^{2a} 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-C-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 为H或 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{2a} 为H。在其它实施例中, R^{2a} 为 $-CH_3$ 。

[0346] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-C-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3a} 为H、卤代、 $-CN$ 、 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 C_3-C_7 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、4-10元杂环基、4-10元杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选地被1-2个 R^a 取代;并且每个 R^a 独立地为F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、氧代、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、环丙基、氮杂环丁烷基或1-甲基氮杂环丁烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-C-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3a} 为H、卤代、 $-CN$ 、 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 或 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为卤代。在其它实施例中, R^{3a} 为 C_1-C_6 烷基。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(O)_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-C(O)NHC(O)CH_3$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-NHS(O)_2CH_3$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 C_3-C_7 环烷基。在其它实施例中, R^{3a} 为 C_6-C_{10} 芳基。在其它实施例中, R^{3a} 为4-10元杂环基,其中所述杂环基任选地被1-2个 R^a 取代;并且每个 R^a 独立地为F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、氧代、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、环丙基、氮杂环丁烷基或1-甲基氮杂环丁烷基。在其它实施例中, R^{3a} 为4-10元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被1-2个 R^a 取代;并且每个 R^a 独立地为F、Cl、 $-CN$ 、 $-OH$ 、氧代、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、环丙基、氮杂环丁烷基或1-甲基氮杂环丁烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-C-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3a} 为H、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2-(CH_3)$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)(NH)(CH_3)$ 、 $-S(O)(NH)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(CH_3)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(N(CH_3)_2)$ 、 $-C(O)NHC(O)CH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、环丙基、苯



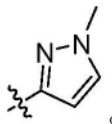
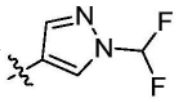


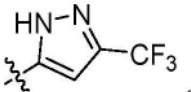
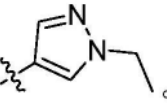
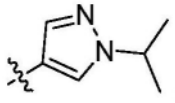
在其它实施例中, R^{3a} 为

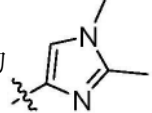
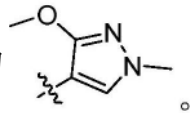
在其它实施例中, R^{3a} 为

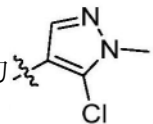
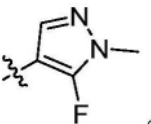
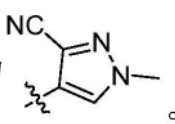
在其它实施例中, R^{3a} 为

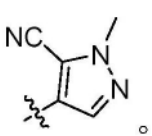
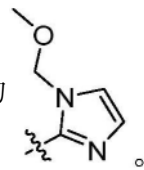
在其它实施例中, R^{3a} 为

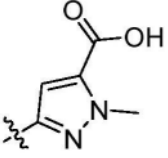
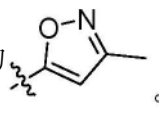
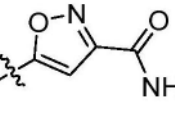
它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为

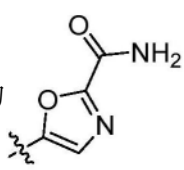
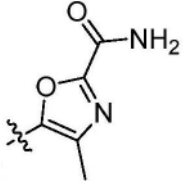
 在其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为  在

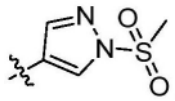
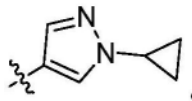
其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为

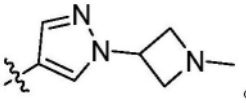
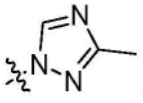
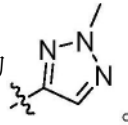
 在其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为  在其

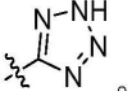
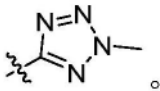
它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为

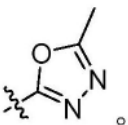
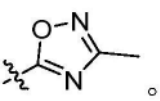
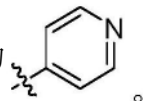
 在其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为  在

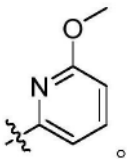
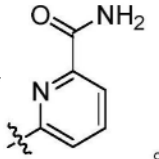
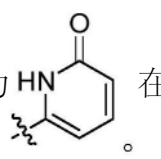
其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中,

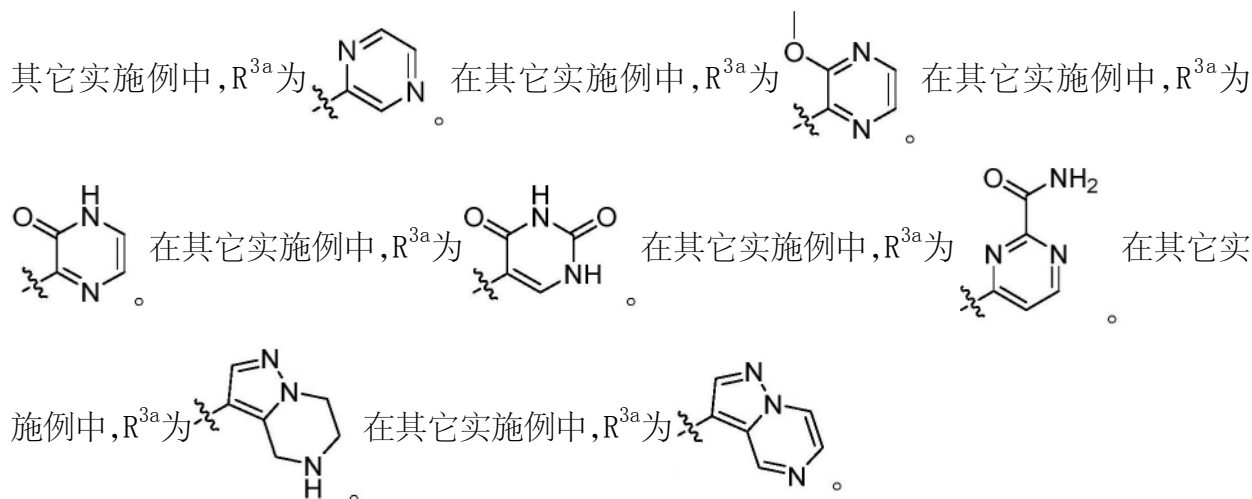
R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为

 在其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为  在其

它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为

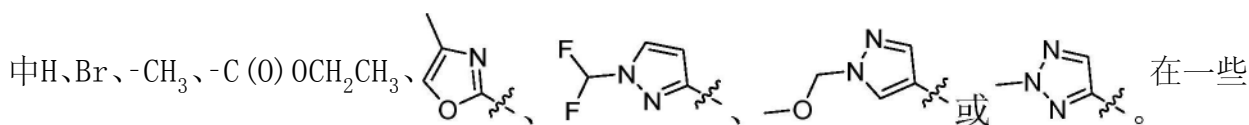
 在其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施

例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为  在其它实施例中, R^{3a} 为  在

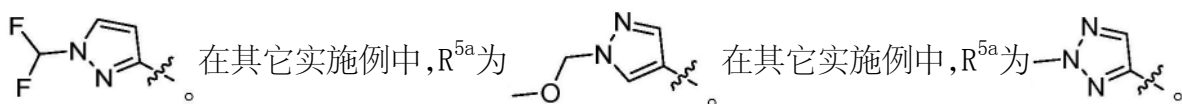
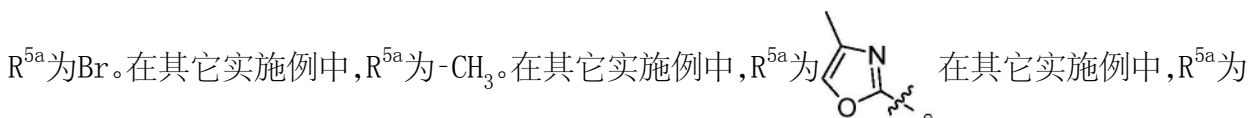


[0347] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-C-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{3a} 为 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)(NH)R'$ 、 $-S(O)(NCH_3)R'$ 或 $-S(O)_2NCH_3R'$; 并且 R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成 6 元杂环基。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(O)R'$; 并且 R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成 6 元杂环基。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(O)_2R'$; 并且 R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成 6 元杂环基。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(O)(NH)R'$; 并且 R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成 6 元杂环基。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(O)(NCH_3)R'$ 。在其它实施例中, R^{3a} 为 $-S(O)_2NCH_3R'$; 并且 R^{2a} 和 R' 与它们所连接的原子一起接合在一起形成 6 元杂环基。

[0348] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-C-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{5a} 为 H、卤代、 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)O(C_1-C_6$ 烷基) 或 4-10 元杂芳基, 其中所述杂芳基任选地被 R^a 取代; 并且 R^a 为 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2OCH_3$ 。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-C-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{5a} 为 H 或 $-C(O)O(C_1-C_6$ 烷基)。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-C(O)O(C_1-C_6$ 烷基)。在其它实施例中, R^{5a} 为卤代。在其它实施例中, R^{5a} 为 C_1-C_6 烷基。在其它实施例中, R^{5a} 为 4-10 元杂芳基, 其中所述杂芳基任选地被 R^a 取代; 并且 R^a 为 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2OCH_3$ 。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-C-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其



实施例中, 本发明涉及一种式 (I-C-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{5a} 为 H 或 $-C(O)OCH_2CH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 H。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-C(O)OCH_2CH_3$ 。在其它实施例中,



[0349] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-C-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{2b} 为卤代、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{2b} 为卤代。在其它实施例中, R^{2b} 为 C_1-C_6 烷基。在其它实施例中, R^{2b} 为 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-C-

1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{2b} 为F、Cl、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为F。在其它实施例中, R^{2b} 为Cl。在其它实施例中, R^{2b} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为 $-OCH_3$ 。

[0350] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-C-1)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{4b} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_1 - C_6 卤代烷基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-C-1)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{4b} 为 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 或 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-C(CH_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-OCH_3$ 。

[0351] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-C-1)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{5b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{5b} 为卤代。在其它实施例中, R^{5b} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{5b} 为 C_1 - C_6 卤代烷基。在其它实施例中, R^{5b} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-C-1)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{5b} 为F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{5b} 为F。在其它实施例中, R^{5b} 为Cl。在其它实施例中, R^{5b} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{5b} 为 $-CF_3$ 。在其它实施例中, R^{5b} 为 $-OCH_3$ 。

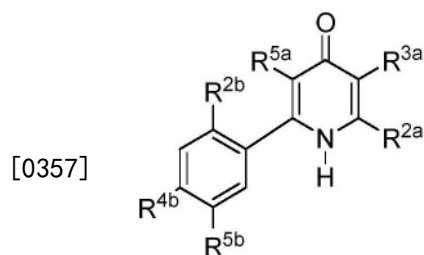
[0352] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-C-1)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

[0353] R^{2b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基;

[0354] R^{4b} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 烷氧基; 并且

[0355] R^{5b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。

[0356] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-C-2)的化合物:



(I-C-2)

[0358] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0359] R^{2a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{卤代烷基})_2$;

[0360] R^{3a} 为H、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-(C_1-C_6\text{烷氧基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2-(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 或 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$;

[0361] R^{5a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-C(O)O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$;

[0362] R^{2b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C_1 - C_6 烷基)、-C(O) (C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - , 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、所述(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或所述(C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

[0363] R^{4b} 为卤代、 C_2 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C_1 - C_6 烷基)、-C(O) (C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - , 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、所述(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或所述(C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

[0364] R^{5b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C_1 - C_6 烷基)、-C(O) (C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - , 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、所述(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或所述(C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

[0365] 条件是:

[0366] (i) 如果 R^{2a} 为H, 那么 R^{3a} 为卤代、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-(C_1 - C_6 亚烷基)-OH、-(C_1 - C_6 亚烷基)-(C_1 - C_6 烷氧基)、-(C_1 - C_6 亚烷基)-NH₂、-(C_1 - C_6 亚烷基)-NH(C_1 - C_6 烷基)、-(C_1 - C_6 亚烷基)-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-C(O) (C_1 - C_6 烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)、-C(O)N(C_1 - C_6 烷基)₂、-S(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)(NH) (C_1 - C_6 烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂C(O)N(C_1 - C_6 烷基)₂、-NHC(O) (C_1 - C_6 烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂);并且

[0367] (ii) R^{2b} 、 R^{4b} 和 R^{5b} 中的不大于一个为氯。

[0368] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-C-2)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{2b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C_1 - C_6 烷基)、-C(O) (C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - , 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、所述(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或所述(C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[0369] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-C-2)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{5b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C_1 - C_6 烷基)、-C(O) (C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - , 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、所述(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或所述(C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[0370] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-C-2)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{2a} 为H或 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{2a} 为 C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-C-2)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{2a} 为H或-CH₃。在其它实施例中, R^{2a} 为H。在其它实施例中, R^{2a} 为-CH₃。

[0371] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-C-2)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{3a} 为H、卤代、-CN、 C_1 - C_6 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)O(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)

(NH) (C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)或-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)。在其它实施例中,R^{3a}为卤代。在其它实施例中,R^{3a}为C₁-C₆烷基。在其它实施例中,R^{3a}为-C(O)O(C₁-C₆烷基)。在其它实施例中,R^{3a}为-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)。在其它实施例中,R^{3a}为-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-C-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{3a}为H、Cl、-CN、-CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)OCH₂CH₃、-S(O)₂-(CH₃)、-S(O)(NH)(CH₃)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(CH₃)或-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)。在其它实施例中,R^{3a}为H。在其它实施例中,R^{3a}为Cl。在其它实施例中,R^{3a}为-CN。在其它实施例中,R^{3a}为-CH₃。在其它实施例中,R^{3a}为-C(O)NH₂。在其它实施例中,R^{3a}为-C(O)OCH₂CH₃。在其它实施例中,R^{3a}为-S(O)₂-(CH₃)。在其它实施例中,R^{3a}为-S(O)(NH)(CH₃)。在其它实施例中,R^{3a}为-CH₂C(O)NH₂。在其它实施例中,R^{3a}为-CH₂C(O)NH(CH₃)。在其它实施例中,R^{3a}为-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)。

[0372] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-C-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5a}为H或-C(O)O(C₁-C₆烷基)。在其它实施例中,R^{5a}为-C(O)O(C₁-C₆烷基)。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-C-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5a}为H或-C(O)OCH₂CH₃。在其它实施例中,R^{5a}为H。在其它实施例中,R^{5a}为-C(O)OCH₂CH₃。

[0373] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-C-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2b}为C₁-C₆烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-C-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2b}为-CH₃。

[0374] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-C-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b}为C₂-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在其它实施例中,R^{4b}为C₂-C₆烷基。在其它实施例中,R^{4b}为C₁-C₆卤代烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-C-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b}为-C(CH₃)₃或-C(CH₃)₂(CF₃)。在其它实施例中,R^{4b}为-C(CH₃)₃。在其它实施例中,R^{4b}为-C(CH₃)₂(CF₃)。

[0375] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-C-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5b}为卤代、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在其它实施例中,R^{5b}为卤代。在其它实施例中,R^{5b}为C₁-C₆烷基。在其它实施例中,R^{5b}为C₁-C₆卤代烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-C-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5b}为F、Cl、-CH₃或-CF₃。在其它实施例中,R^{5b}为F。在其它实施例中,R^{5b}为Cl。在其它实施例中,R^{5b}为-CH₃。在其它实施例中,R^{5b}为-CF₃。

[0376] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-C-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0377] R^{2b}为C₁-C₆烷基;

[0378] R^{4b}为C₂-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;并且

[0379] R^{5b}为卤代、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

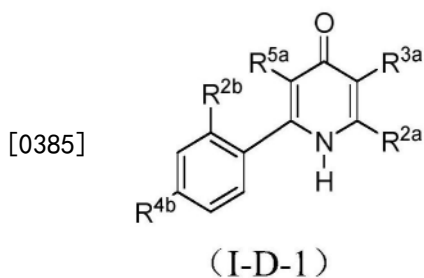
[0380] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-C-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0381] R^{2b}为-CH₃;

[0382] R^{4b}为-C(CH₃)₃或-C(CH₃)₂(CF₃);并且

[0383] R^{5b}为F、Cl、-CH₃或-CF₃。

[0384] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-D-1)的化合物:



[0386] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0387] R^{2a} 和 R^{3a} 如下定义:

[0388] (i) R^{2a} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-N(C_1 - C_6 烷基)(C_1 - C_6 卤代烷基)或-N(C_1 - C_6 卤代烷基)₂;并且

[0389] R^{3a} 为H、卤代、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-(C_1 - C_6 亚烷基)-OH、-(C_1 - C_6 亚烷基)-(C_1 - C_6 烷氧基)、-(C_1 - C_6 亚烷基)-NH₂、-(C_1 - C_6 亚烷基)-NH(C_1 - C_6 烷基)、-(C_1 - C_6 亚烷基)-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-C(O)(C_1 - C_6 烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)、-C(O)N(C_1 - C_6 烷基)₂、-C(O)O(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)(NH)(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂C(O)N(C_1 - C_6 烷基)₂、-NHC(O)(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)-C(O)NHC(O)(C_1 - C_6 烷基)、-NHS(O)₂CH₃、-S(C_1 - C_6 烷基)、 C_3 - C_7 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、4-10元杂环基、4-10元杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选地被1-2个 R^a 取代;或者

[0390] (ii) R^{3a} 为-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)(NH)R'、-S(O)(N(C_1 - C_6 烷基))R'或-S(O)₂NCH₃R';并且

[0391] R^{2a} 和R'与它们所连接的原子一起接合在一起形成4-7元杂环基;

[0392] R^{5a} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、-CH₂OH、-CH₂O(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂O(C_1 - C_6 卤代烷基)、-C(O)O(C_1 - C_6 烷基)或-C(O)O(C_1 - C_6 卤代烷基)或4-10元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被 R^a 取代;

[0393] 每个 R^a 独立地为卤代、-CN、-OH、氧代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-(C_1 - C_6 亚烷基)-(C_1 - C_6 烷氧基)、-C(O)NH₂、-C(O)OH、-S(O)₂(C_1 - C_6 烷基)、 C_3 - C_7 环烷基、4-10元杂环基或-(4-10元杂环基)-(C_1 - C_6 烷基);

[0394] R^{2b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C_1 - C_6 烷基)、-C(O)(C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基)-(C_3 - C_6 环烷基)或(C_1 - C_6 卤代烷基)-(C_3 - C_6 环烷基),其中所述 C_3 - C_6 环烷基、所述(C_1 - C_6 烷基)-(C_3 - C_6 环烷基)或所述(C_1 - C_6 卤代烷基)-(C_3 - C_6 环烷基)中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

[0395] R^{4b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C_1 - C_6 烷基)、-C(O)(C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基)-(C_3 - C_6 环烷基)或(C_1 - C_6 卤代烷基)-(C_3 - C_6 环烷基),其中所述 C_3 - C_6 环烷基、所述(C_1 - C_6 烷基)-(C_3 - C_6 环烷基)或所述(C_1 - C_6 卤代烷基)-(C_3 - C_6 环烷基)中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代,

[0396] 条件是:

[0397] (i) R^{2b} 和 R^{4b} 中的不大于一个为氯;并且

[0398] (ii) 如果 R^{4b} 为氯或溴,那么 R^{2b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基、-OH、- CH_2OH 、-C(O) (C_1 - C_6 烷基)、-C(O) (C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) -, 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、所述(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或所述(C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[0399] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-D-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0400] R^{2a} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-N(C_1 - C_6 烷基) (C_1 - C_6 卤代烷基) 或 -N(C_1 - C_6 卤代烷基)₂;

[0401] R^{3a} 为H、卤代、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-(C_1 - C_6 亚烷基)-OH、-(C_1 - C_6 亚烷基) - (C_1 - C_6 烷氧基)、-(C_1 - C_6 亚烷基)-NH₂、-(C_1 - C_6 亚烷基)-NH(C_1 - C_6 烷基)、-(C_1 - C_6 亚烷基)-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-C(O) (C_1 - C_6 烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)、-C(O)N(C_1 - C_6 烷基)₂、-C(O)O(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)₂ - (C_1 - C_6 烷基)、-S(O)(NH) (C_1 - C_6 烷基)、-CH₂C(O)NH₂、

[0402] -CH₂C(O)NH(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂C(O)N(C_1 - C_6 烷基)₂、-NHC(O) (C_1 - C_6 烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂) 或 -NHC(O)CH(CH₃)(NH₂); 并且

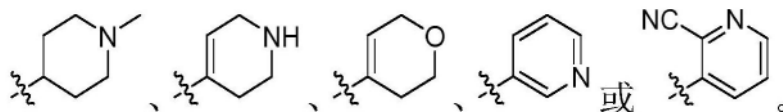
[0403] R^{5a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、-CH₂OH、-CH₂O(C_1 - C_6 烷基)、-CH₂O(C_1 - C_6 卤代烷基)、-C(O)O(C_1 - C_6 烷基) 或 -C(O)O(C_1 - C_6 卤代烷基)。

[0404] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-D-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-OH、-CH₂OH、-C(O) (C_1 - C_6 烷基)、-C(O) (C_1 - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或 (C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) -, 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、所述(C_1 - C_6 烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 或所述(C_1 - C_6 卤代烷基) - (C_3 - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

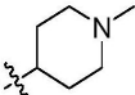
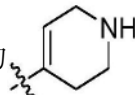
[0405] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-D-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或-N(C_1 - C_6 烷基)₂。在其它实施例中, R^{2a} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{2a} 为 C_1 - C_6 卤代烷基。在其它实施例中, R^{2a} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{2a} 为-N(C_1 - C_6 烷基)₂。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-D-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 为-CH₃、-CF₃、-OCH₃或-N(CH₃)₂。在其它实施例中, R^{2a} 为-CH₃。在其它实施例中, R^{2a} 为-CF₃。在其它实施例中, R^{2a} 为-OCH₃。在其它实施例中, R^{2a} 为-N(CH₃)₂。

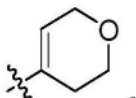
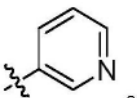
[0406] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-D-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3a} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-NH₂、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-(C_1 - C_6 亚烷基)-OH、-(C_1 - C_6 亚烷基)-NH₂、-C(O) (C_1 - C_6 烷基)、-C(O)O(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)₂ - (C_1 - C_6 烷基)、-NHC(O) (C_1 - C_6 烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-NHS(O)₂CH₃、4-10元杂环基或4-10元杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选地被 R^a 取代; 并且 R^a 为-CN或-CH₃。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-D-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3a} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、-NH₂、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-(C_1 - C_6 亚烷基)-OH、-(C_1 - C_6 亚烷基)-NH₂、-C(O) (C_1 - C_6 烷基)、-C(O)O(C_1 - C_6 烷基)、-S(O)₂ - (C_1 - C_6 烷基)、-NHC(O) (C_1 - C_6 烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂) 或 -NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)

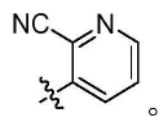
(NH₂)。在其它实施例中, R^{3a}为卤代。在其它实施例中, R^{3a}为C₁-C₆烷基。在其它实施例中, R^{3a}为C₁-C₆烷氧基。在其它实施例中, R^{3a}为-N(C₁-C₆烷基)₂。在其它实施例中, R^{3a}为-(C₁-C₆亚烷基)-OH。在其它实施例中, R^{3a}为-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂。在其它实施例中, R^{3a}为-C(O)(C₁-C₆烷基)。在其它实施例中, R^{3a}为-C(O)O(C₁-C₆烷基)。在其它实施例中, R^{3a}为-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)。在其它实施例中, R^{3a}为-NHC(O)(C₁-C₆烷基)。在其它实施例中, R^{3a}为-NHS(O)₂CH₃。在其它实施例中, R^{3a}为4-10元杂环基, 其中所述杂环基任选地被R^a取代; 并且R^a为-CN或-CH₃。在其它实施例中, R^{3a}为4-10元杂芳基, 其中所述杂芳基任选地被R^a取代; 并且R^a为-CN或-CH₃。在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-D-1)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3a}为H、Cl、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-OCH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH(CH₃)(OH)、-C(CH₃)₂(OH)、-CH₂NH₂、-C(O)CH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-S(O)₂-(CH₃)、-S(O)₂CH(CH₃)₂、-NHC(O)(CH₃)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-NHS(O)₂CH₃、



在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-D-1)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3a}为H、Cl、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-OCH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH(CH₃)(OH)、-C(CH₃)₂(OH)、-CH₂NH₂、-C(O)CH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-S(O)₂-(CH₃)、-NHC(O)(CH₃)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中, R^{3a}为H。在其它实施例中, R^{3a}为Cl。在其它实施例中, R^{3a}为-CH₃。在其它实施例中, R^{3a}为-CH(CH₃)₂。在其它实施例中, R^{3a}为-OCH₃。在其它实施例中, R^{3a}为-NH₂。在其它实施例中, R^{3a}为-N(CH₃)₂。在其它实施例中, R^{3a}为-CH₂OH。在其它实施例中, R^{3a}为-CH(CH₃)(OH)。在其它实施例中, R^{3a}为-C(CH₃)₂(OH)。在其它实施例中, R^{3a}为-CH₂NH₂。在其它实施例中, R^{3a}为-C(O)CH₃。在其它实施例中, R^{3a}为-C(O)OCH₂CH₃。在其它实施例中, R^{3a}为-S(O)₂-(CH₃)。在其它实施例中, R^{3a}为-NHC(O)(CH₃)。在其它实施例中, R^{3a}为-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中, R^{3a}为-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中, R^{3a}为-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中, R^{3a}为-S(O)₂CH(CH₃)₂。在其它实施例中, R^{3a}

为-NHS(O)₂CH₃。在其它实施例中, R^{3a}为。在其它实施例中, R^{3a}为。在其它

实施例中, R^{3a}为。在其它实施例中, R^{3a}为。在其它实施例中, R^{3a}为



[0407] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-D-1)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{5a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-CH₂OH、-CH₂O(C₁-C₆烷基)或-C(O)O(C₁-C₆烷基)。在其它实施例中, R^{5a}为C₁-C₆烷基。在其它实施例中, R^{5a}为C₁-C₆烷氧基。在其它实施例中, R^{5a}为-CH₂O(C₁-C₆烷基)。在其它实施例中, R^{5a}为-C(O)O(C₁-C₆烷基)。在一些实施例中, 本发明涉及一种式(I-D-1)的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{5a}为H、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂OCH₃或-C(O)OCH₂CH₃。在其它实施例中, R^{5a}为H。在其它实施例中, R^{5a}为-CH₃。在其它实施

例中, R^{5a} 为 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-OCH_2CH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-CH_2OH$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-CH_2OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{5a} 为 $-C(O)OCH_2CH_3$ 。

[0408] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-D-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{2b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 $-OH$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为卤代。在其它实施例中, R^{2b} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{2b} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-D-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{2b} 为 F 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OH$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为 F 。在其它实施例中, R^{2b} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为 $-CH(CH_3)_2$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为 $-OCH_2CH_3$ 。在其它实施例中, R^{2b} 为 $-OH$ 。

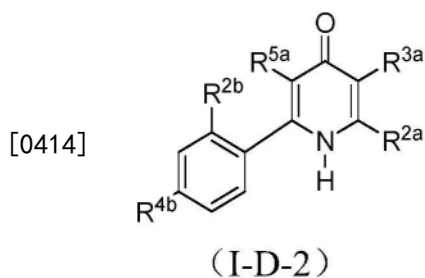
[0409] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-D-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{4b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1$ - C_6 烷基) - $(C_3$ - C_6 环烷基) - 或 $(C_1$ - C_6 卤代烷基) - $(C_3$ - C_6 环烷基) -, 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、所述 $(C_1$ - C_6 烷基) - $(C_3$ - C_6 环烷基) - 或所述 $(C_1$ - C_6 卤代烷基) - $(C_3$ - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中, R^{4b} 为卤代。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_1 - C_6 卤代烷基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_1 - C_6 卤代烷氧基。在其它实施例中, R^{4b} 为 C_3 - C_6 环烷基, 其中所述环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中, R^{4b} 为 $(C_1$ - C_6 烷基) - $(C_3$ - C_6 环烷基) -, 其中所述 $(C_1$ - C_6 烷基) - $(C_3$ - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中, R^{4b} 为 $(C_1$ - C_6 卤代烷基) - $(C_3$ - C_6 环烷基) -, 其中所述 $(C_1$ - C_6 卤代烷基) - $(C_3$ - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-D-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{4b} 为 Cl 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、环丙基、1-三氟甲基环丙基、3,3-二氟环丁基或 3,3-二氟-1-甲基环丁基。在其它实施例中, R^{4b} 为 Cl 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-CH(CH_3)_2$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-C(CH_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-CF_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-C(CH_3)_2(CF_3)$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-OCF_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为环丙基。在其它实施例中, R^{4b} 为 1-三氟甲基环丙基。在其它实施例中, R^{4b} 为 3,3-二氟环丁基。在其它实施例中, R^{4b} 为 3,3-二氟-1-甲基环丁基。

[0410] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-D-1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

[0411] R^{2b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 $-OH$; 并且

[0412] R^{4b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1$ - C_6 烷基) - $(C_3$ - C_6 环烷基) - 或 $(C_1$ - C_6 卤代烷基) - $(C_3$ - C_6 环烷基) -, 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、所述 $(C_1$ - C_6 烷基) - $(C_3$ - C_6 环烷基) - 或所述 $(C_1$ - C_6 卤代烷基) - $(C_3$ - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[0413] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-D-2) 的化合物:



[0415] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0416] R^{2a} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6\text{卤代烷基})_2$;

[0417] R^{3a} 为H、卤代、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-(C_1-C_6\text{烷氧基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)_2(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 或 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$;

[0418] R^{5a} 为H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-C(O)O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$;

[0419] R^{2b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ ，其中所述 C_3 - C_6 环烷基、所述 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或所述 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代;并且

[0420] R^{4b} 为 C_2 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 C_4 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ ，其中所述 C_4 - C_6 环烷基、所述 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或所述 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[0421] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-D-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2b} 为卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 C_3 - C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ ，其中所述 C_3 - C_6 环烷基、所述 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或所述 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[0422] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-D-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。在其它实施例中, R^{2a} 为 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{2a} 为 C_1 - C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{2a} 为 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-D-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 为 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 。在其它实施例中, R^{2a} 为 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{2a} 为 $-OCH_3$ 。在其它实施例中, R^{2a} 为 $-N(CH_3)_2$ 。

[0423] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-D-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3a} 为H、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-(C_1-C_6\text{亚烷基})-OH$ 、 $-(C_1-C_6$

亚烷基)-NH₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中,R^{3a}为卤代。在其它实施例中,R^{3a}为C₁-C₆烷基。在其它实施例中,R^{3a}为C₁-C₆烷氧基。在其它实施例中,R^{3a}为-N(C₁-C₆烷基)₂。在其它实施例中,R^{3a}为-(C₁-C₆亚烷基)-OH。在其它实施例中,R^{3a}为-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂。在其它实施例中,R^{3a}为-C(O)(C₁-C₆烷基)。在其它实施例中,R^{3a}为-C(O)O(C₁-C₆烷基)。在其它实施例中,R^{3a}为-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)。在其它实施例中,R^{3a}为-NHC(O)(C₁-C₆烷基)。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-D-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{3a}为H、Cl、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-OCH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH(CH₃)(OH)、-C(CH₃)₂(OH)、-CH₂NH₂、-C(O)CH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-S(O)₂-(CH₃)、-NHC(O)(CH₃)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中,R^{3a}为H。在其它实施例中,R^{3a}为Cl。在其它实施例中,R^{3a}为-CH₃。在其它实施例中,R^{3a}为-CH(CH₃)₂。在其它实施例中,R^{3a}为-OCH₃。在其它实施例中,R^{3a}为-NH₂。在其它实施例中,R^{3a}为-N(CH₃)₂。在其它实施例中,R^{3a}为-CH₂OH。在其它实施例中,R^{3a}为-CH(CH₃)(OH)。在其它实施例中,R^{3a}为-C(CH₃)₂(OH)。在其它实施例中,R^{3a}为-CH₂NH₂。在其它实施例中,R^{3a}为-C(O)CH₃。在其它实施例中,R^{3a}为-C(O)OCH₂CH₃。在其它实施例中,R^{3a}为-S(O)₂-(CH₃)。在其它实施例中,R^{3a}为-NHC(O)(CH₃)。在其它实施例中,R^{3a}为-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中,R^{3a}为-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。在其它实施例中,R^{3a}为-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)。

[0424] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-D-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-CH₂OH、-CH₂O(C₁-C₆烷基)或-C(O)O(C₁-C₆烷基)。在其它实施例中,R^{5a}为C₁-C₆烷基。在其它实施例中,R^{5a}为C₁-C₆烷氧基。在其它实施例中,R^{5a}为-CH₂O(C₁-C₆烷基)。在其它实施例中,R^{5a}为-C(O)O(C₁-C₆烷基)。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-D-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5a}为H、-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂OCH₃或-C(O)OCH₂CH₃。在其它实施例中,R^{5a}为H。在其它实施例中,R^{5a}为-CH₃。在其它实施例中,R^{5a}为-OCH₃。在其它实施例中,R^{5a}为-OCH₂CH₃。在其它实施例中,R^{5a}为-CH₂OH。在其它实施例中,R^{5a}为-CH₂OCH₃。在其它实施例中,R^{5a}为-C(O)OCH₂CH₃。

[0425] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-D-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2b}为C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基。在其它实施例中,R^{2b}为C₁-C₆烷基。在其它实施例中,R^{2b}为C₁-C₆烷氧基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-D-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2b}为-CH₃、-CH(CH₃)₂或-OCH₃。在其它实施例中,R^{2b}为-CH₃。在其它实施例中,R^{2b}为-CH(CH₃)₂。在其它实施例中,R^{2b}为-OCH₃。

[0426] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-D-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b}为C₂-C₆烷基、C₂-C₆卤代烷基、C₄-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₄-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或所述(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中,R^{4b}为C₂-C₆烷基。在其它实施例中,R^{4b}为C₂-C₆卤代烷基。在其它实施例中,R^{4b}为C₄-C₆环烷基,其中所述环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中,R^{4b}为(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中,R^{4b}为(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在一些实施例中,本发明涉

及一种式 (I-D-2) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{4b} 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、1-三氟甲基环丙基、3,3-二氟环丁基或3,3-二氟-1-甲基环丁基。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 。在其它实施例中, R^{4b} 为1-三氟甲基环丙基。在其它实施例中, R^{4b} 为3,3-二氟环丁基。在其它实施例中, R^{4b} 为3,3-二氟-1-甲基环丁基。

[0427] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-D-2) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

[0428] R^{2b} 为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基; 并且

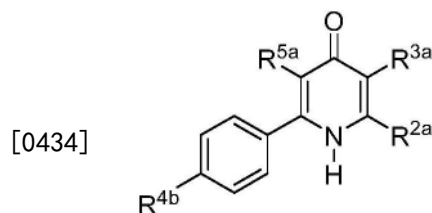
[0429] R^{4b} 为 C_2 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 卤代烷基、 C_4 - C_6 环烷基、 $(\text{C}_1$ - C_6 烷基) - $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) - 或 $(\text{C}_1$ - C_6 卤代烷基) - $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) -, 其中所述 C_4 - C_6 环烷基、所述 $(\text{C}_1$ - C_6 烷基) - $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) - 或所述 $(\text{C}_1$ - C_6 卤代烷基) - $(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[0430] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-D-2) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

[0431] R^{2b} 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{OCH}_3$; 并且

[0432] R^{4b} 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CF}_3)$ 、1-三氟甲基环丙基、3,3-二氟环丁基或3,3-二氟-1-甲基环丁基。

[0433] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (I-E-1) 的化合物:



(I-E-1)

[0435] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0436] R^{2a} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $(\text{C}_1$ - C_6 卤代烷基) 或 $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 卤代烷基) $_2$;

[0437] R^{3a} 为 H、卤代、 $-\text{CN}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-(\text{C}_1$ - C_6 亚烷基) $-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1$ - C_6 亚烷基) $-(\text{C}_1$ - C_6 烷氧基)、 $-(\text{C}_1$ - C_6 亚烷基) $-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}_1$ - C_6 亚烷基) $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $-(\text{C}_1$ - C_6 亚烷基) $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ $(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})$ NH_2 、 $-\text{C}(\text{O})$ $\text{NH}(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})$ $\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2$ $(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $-\text{S}(\text{O})$ (NH) $(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ NH_2 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ $\text{NH}(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ $\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ $(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$ $\text{CH}(\text{CH}_3)$ (NH_2) 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ $\text{C}(\text{O})$ $\text{CH}(\text{CH}_3)$ $(\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$ $\text{CH}(\text{CH}_3)$ (NH_2) 或 $-\text{NHC}(\text{O})$ $\text{CH}(\text{CH}_3)$ (NH_2) ;

[0438] R^{5a} 为 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1$ - C_6 卤代烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1$ - C_6 烷基) 或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1$ - C_6 卤代烷基); 并且

[0439] R^{4b} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ $(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})$ $(\text{C}_1$ - C_6 卤代烷基)、 C_3 - C_6 环烷基、 $(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $-(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) - 或 $(\text{C}_1$ - C_6 卤代烷基) $-(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) -, 其中所述 C_3 - C_6 环烷基、所述 $(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $-(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) - 或所述 $(\text{C}_1$ - C_6 卤代烷基) $-(\text{C}_3$ - C_6 环烷基) -

基) - (C₃-C₆环烷基) - 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

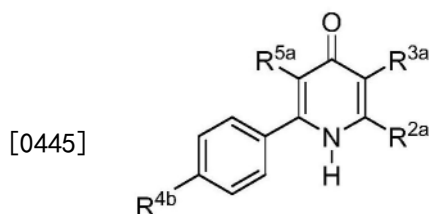
[0440] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-E-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2a}为C₁-C₆烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-E-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2a}为-CH₃。

[0441] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-E-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{3a}为H或C₁-C₆烷基。在其它实施例中,R^{3a}为C₁-C₆烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-E-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{3a}为H或-CH₃。在其它实施例中,R^{3a}为H。在其它实施例中,R^{3a}为-CH₃。

[0442] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-E-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5a}为H或C₁-C₆烷基。在其它实施例中,R^{5a}为C₁-C₆烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-E-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5a}为H或-CH₃。在其它实施例中,R^{5a}为H。在其它实施例中,R^{5a}为-CH₃。

[0443] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-E-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b}为C₁-C₆烷基、C₂-C₆卤代烷基、C₂-C₆烷氧基或-(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基),其中所述环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中,R^{4b}为C₁-C₆烷基。在其它实施例中,R^{4b}为C₂-C₆卤代烷基。在其它实施例中,R^{4b}为C₂-C₆烷氧基。在其它实施例中,R^{4b}为-(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基),其中所述环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-E-1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b}为-C(CH₃)₃、-C(CH₃)₂(CF₃)、-OC(CH₃)₃或1-三氟甲基环丙基。在其它实施例中,R^{4b}为-C(CH₃)₃。在其它实施例中,R^{4b}为-C(CH₃)₂(CF₃)。在其它实施例中,R^{4b}为-OC(CH₃)₃。在其它实施例中,R^{4b}为1-三氟甲基环丙基。

[0444] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-E-2)的化合物:



(I-E-2)

[0446] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0447] R^{2a}为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆卤代烷基)或-N(C₁-C₆卤代烷基)₂;

[0448] R^{3a}为H、卤代、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆亚烷基)-OH、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂、-(C₁-C₆亚烷基)-NH(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(O)(C₁-C₆烷基)、-CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)、-CH₂N(CH₃)C(O)CH(CH₃)(N(CH₃)₂)、-CH₂CH₂NHC(O)CH(CH₃)(NH₂)或-NHC(O)CH(CH₃)(NH₂);

[0449] R^{5a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-CH₂OH、-CH₂O

(C₁-C₆烷基)、-CH₂O(C₁-C₆卤代烷基)、-C(O)O(C₁-C₆烷基)或-C(O)O(C₁-C₆卤代烷基);并且

[0450] R^{4b}为C₁-C₆烷基、C₂-C₆卤代烷基、-OH、-CH₂OH、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆卤代烷基)、C₃-C₆环烷基、(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-,其中所述C₃-C₆环烷基、所述(C₁-C₆烷基)-(C₃-C₆环烷基)-或所述(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基)-中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

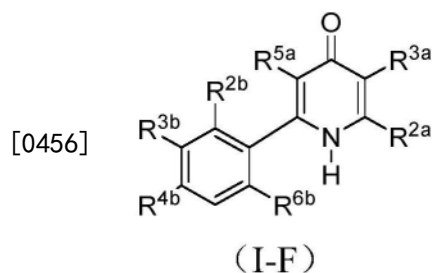
[0451] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-E-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2a}为C₁-C₆烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-E-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{2a}为-CH₃。

[0452] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-E-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{3a}为H或C₁-C₆烷基。在其它实施例中,R^{3a}为C₁-C₆烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-E-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{3a}为H或-CH₃。在其它实施例中,R^{3a}为H。在其它实施例中,R^{3a}为-CH₃。

[0453] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-E-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5a}为H或C₁-C₆烷基。在其它实施例中,R^{5a}为C₁-C₆烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-E-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{5a}为H或-CH₃。在其它实施例中,R^{5a}为H。在其它实施例中,R^{5a}为-CH₃。

[0454] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-E-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b}为C₁-C₆烷基、C₂-C₆卤代烷基或-(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基),其中所述环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在其它实施例中,R^{4b}为C₁-C₆烷基。在其它实施例中,R^{4b}为C₂-C₆卤代烷基。在其它实施例中,R^{4b}为-(C₁-C₆卤代烷基)-(C₃-C₆环烷基),其中所述环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-E-2)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^{4b}为-C(CH₃)₃、-C(CH₃)₂(CF₃)或1-三氟甲基环丙基。在其它实施例中,R^{4b}为-C(CH₃)₃。在其它实施例中,R^{4b}为-C(CH₃)₂(CF₃)。在其它实施例中,R^{4b}为1-三氟甲基环丙基。

[0455] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-F)的化合物:



[0457] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0458] R^{2a}为H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆卤代烷基)或-N(C₁-C₆卤代烷基)₂;

[0459] R^{3a}为H、卤代、-CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-(C₁-C₆亚烷基)-OH、-(C₁-C₆亚烷基)-(C₁-C₆烷氧基)、-(C₁-C₆亚烷基)-NH₂、-(C₁-C₆亚烷基)-NH(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₆亚烷基)-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(O)O(C₁-C₆烷基)、-S(O)₂-(C₁-C₆烷基)、-S(O)(NH)(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NH(C₁-C₆烷基)、-CH₂C(O)

$N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2N(CH_3)C(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ 或 $-NHC(O)CH(CH_3)(NH_2)$ ；

[0460] R^{5a} 为 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-CH_2O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-C(O)O(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ ；

[0461] R^{2b} 为卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ ，其中所述 C_3-C_6 环烷基、所述 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或所述 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；

[0462] R^{3b} 为卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ ，其中所述 C_3-C_6 环烷基、所述 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或所述 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；

[0463] R^{4b} 为卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ ，其中所述 C_3-C_6 环烷基、所述 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或所述 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代；并且

[0464] R^{6b} 为卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ ，其中所述 C_3-C_6 环烷基、所述 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或所述 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[0465] 在一些实施例中，本发明涉及一种式 (I-F) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{2b} 为卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ ，其中所述 C_3-C_6 环烷基、所述 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或所述 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[0466] 在一些实施例中，本发明涉及一种式 (I-F) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{3b} 为卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ ，其中所述 C_3-C_6 环烷基、所述 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或所述 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[0467] 在一些实施例中，本发明涉及一种式 (I-F) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{6b} 为卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_6\text{卤代烷基})$ 、 C_3-C_6 环烷基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ ，其中所述 C_3-C_6 环烷基、所述 $(C_1-C_6\text{烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 或所述 $(C_1-C_6\text{卤代烷基})-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 中的环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[0468] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-F)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-F)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 为 $-CH_3$ 。

[0469] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-F)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3a} 为 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-F)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3a} 为 $-S(O)(NH)(CH_3)$ 。

[0470] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-F)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{5a} 为H。

[0471] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-F)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2b} 为卤代。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-F)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2b} 为F。

[0472] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-F)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3b} 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-F)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3b} 为 $-CH_3$ 。

[0473] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-F)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4b} 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-F)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4b} 为 $-C(CH_3)_3$ 。

[0474] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-F)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{6b} 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-F)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{6b} 为 $-CH_3$ 。

[0475] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-F)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0476] R^{2b} 为卤代;

[0477] R^{3b} 为 C_1-C_6 烷基;

[0478] R^{4b} 为 C_1-C_6 烷基;并且

[0479] R^{6b} 为 C_1-C_6 烷基。

[0480] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(I-F)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0481] R^{2b} 为F;

[0482] R^{3b} 为 $-CH_3$;

[0483] R^{4b} 为 $-C(CH_3)_3$;并且

[0484] R^{6b} 为 $-CH_3$ 。

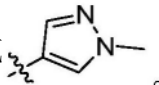
[0485] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3c} 为H、卤代、 C_1-C_6 烷基或 $-S(O)(NH)(C_1-C_6\text{烷基})$ 。

[0486] 在一些实施例中,本发明涉及式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y为N。在一些实施例中,本发明涉及式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y为 CR^{3d} 。在一些实施例中,本发明涉及一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y为 CR^{3d} ,并且 R^{3d} 为卤代、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。在其它实施例中, R^{3d} 为卤代。在其它实施例中, R^{3d} 为 C_1-C_6 烷基。在其它实施例中, R^{3d} 为 C_1-C_6 卤代烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(II)的

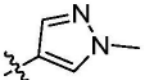
化合物或其药学上可接受的盐,其中Y为 CR^{3d} ,并且 R^{3d} 为Cl、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在其它实施例中, R^{3d} 为Cl。在其它实施例中, $\text{R}^{3d}-\text{CH}_3$ 。在其它实施例中, $\text{R}^{3d}-\text{CF}_3$ 。

[0487] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2c} 为 $-\text{CH}_3$ 。

[0488] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3c} 为H、卤代、 C_1-C_6 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 或4-10元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被 C_1-C_6 烷基取代。在一些实施例中,本发明涉及一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3c} 为H、卤代、 C_1-C_6 烷基或 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中, R^{3c} 为卤代。在其它实施例中, R^{3c} 为 C_1-C_6 烷基。在其它实施例中, R^{3c} 为 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中, R^{3c} 为 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 。在其它实施例中, R^{3c} 为4-10元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被 C_1-C_6 烷基取代。在一些实施例中,本发明涉及一种式(II)的化合物或

其药学上可接受的盐,其中 R^{3c} 为H、Cl、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{CH}_3)$ 或。在

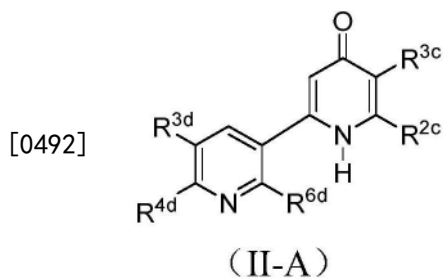
一些实施例中,本发明涉及一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3c} 为H、Cl、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{CH}_3)$ 。在其它实施例中, R^{3c} 为H。在其它实施例中, R^{3c} 为Cl。在其它实施例中, R^{3c} 为 $-\text{CH}_3$ 。在其它实施例中, R^{3c} 为 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})(\text{CH}_3)$ 。在其它实施例中, R^{3c} 为 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 。在其它

实施例中, R^{3c} 为。

[0489] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4d} 为H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。在其它实施例中, R^{4d} 为 C_1-C_6 烷基。在其它实施例中, R^{4d} 为 C_1-C_6 卤代烷基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4d} 为H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。在其它实施例中, R^{4d} 为H。在其它实施例中, R^{4d} 为 $-\text{CH}_3$ 。在其它实施例中, R^{4d} 为 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。在其它实施例中, R^{4d} 为或 $-\text{CF}_3$ 。

[0490] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{6d} 为H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基。在其它实施例中, R^{6d} 为 C_1-C_6 烷基。在其它实施例中, R^{6d} 为 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施例中,本发明涉及一种式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{6d} 为H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 。在其它实施例中, R^{6d} 为H。在其它实施例中, R^{6d} 为 $-\text{CH}_3$ 。在其它实施例中, R^{6d} 为 $-\text{OCH}_3$ 。在其它实施例中, R^{6d} 为 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。在其它实施例中, R^{6d} 为 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0491] 在一些实施例中,本发明涉及一种式(II-A)的化合物:



[0493] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0494] R^{2c} 为 C_1-C_6 烷基;

[0495] R^{3c} 为卤代、 C_1-C_6 烷基或-S(O)(NH)(C_1-C_6 烷基)；

[0496] R^{3d} 为卤代、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基；

[0497] R^{4d} 为H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基；并且

[0498] R^{6d} 为H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基。

[0499] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(II-A)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{2c} 为-CH₃。

[0500] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(II-A)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{3c} 为卤代、 C_1-C_6 烷基或-S(O)(NH)(C_1-C_6 烷基)。在其它实施例中， R^{3c} 为卤代。在其它实施例中， R^{3c} 为 C_1-C_6 烷基。在其它实施例中， R^{3c} 为-S(O)(NH)(C_1-C_6 烷基)。在一些实施例中，本发明涉及一种式(II-A)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{3c} 为Cl、-CH₃或-S(O)(NH)(CH₃)。在其它实施例中， R^{3c} 为Cl。在其它实施例中， R^{3c} 为-CH₃。在其它实施例中， R^{3c} 为-S(O)(NH)(CH₃)。

[0501] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(II-A)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{3d} 为卤代或 C_1-C_6 烷基。在其它实施例中， R^{3d} 为卤代。在其它实施例中， R^{3d} 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中，本发明涉及一种式(II-A)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{3d} 为Cl或-CH₃。在其它实施例中， R^{3d} 为Cl。在其它实施例中， R^{3d} 为-CH₃。

[0502] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(II-A)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{4d} 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中，本发明涉及一种式(II-A)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{4d} 为-C(CH₃)₃。

[0503] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(II-A)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{6d} 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中，本发明涉及一种式(II-A)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{6d} 为-CH₃。

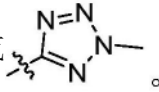
[0504] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{2e} 为-CH₃。

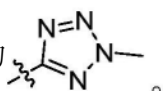
[0505] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{2f} 为-CH₃。

[0506] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(III)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{4f} 为-C(CH₃)₃。

[0507] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{2g} 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中，本发明涉及一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{2g} 为-CH₃。

[0508] 在一些实施例中，本发明涉及一种式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^{3g} 为 C_1-C_6 烷基或4-10元杂芳基，其中所述杂芳基任选地被1个 $R^{8'}$ 取代；并且 $R^{8'}$ 为-CH₃。在其它实施例中， R^{3g} 为 C_1-C_6 烷基。在其它实施例中， R^{3g} 为4-10元杂芳基，其中所述杂芳基任选地被1个 $R^{8'}$ 取代；并且 $R^{8'}$ 为-CH₃。在一些实施例中，本发明涉及一种式(IV)的化合物或其药

学上可接受的盐，其中 R^{3g} 为-CH₃或。在其它实施例中， R^{3g} 为-CH₃。在其它实施例

中, R^{3g} 为 .

[0509] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{5g} 为 H。

[0510] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{2h} 为 C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{2h} 为 $-CH_3$ 。

[0511] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{4h} 为 C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{4h} 为 $-C(CH_3)_3$ 。

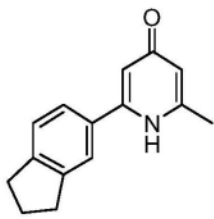
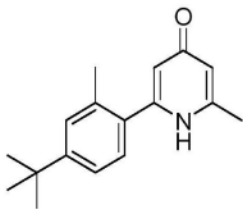
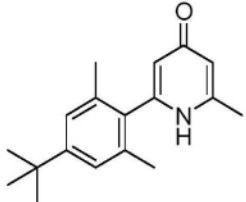
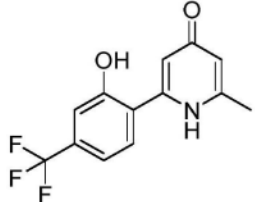
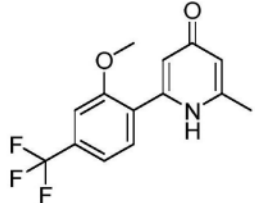
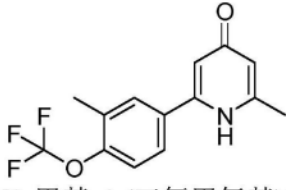
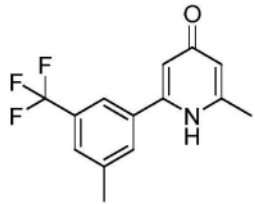
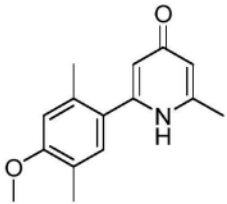
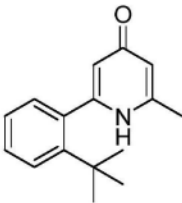
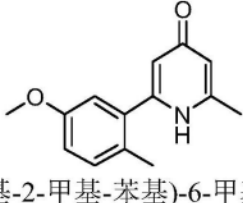
[0512] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{5h} 为卤代或 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, R^{5h} 为卤代。在其它实施例中, R^{5h} 为 C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{5h} 为 Cl 或 $-CH_3$ 。在其它实施例中, R^{5h} 为 Cl。在其它实施例中, R^{5h} 为 $-CH_3$ 。

[0513] 在一些实施例中, 本发明涉及一种式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{4h} 和 R^{5h} 与它们所连接的 C 原子一起接合在一起形成 C_5 - C_6 环烷基, 其中所述环烷基任选地被 1-2 个 C_1 - C_6 烷基取代。在其它实施例中, R^{4h} 和 R^{5h} 与它们所连接的 C 原子一起接合在一起形成 C_6 环烷基, 其中所述环烷基被 2 个甲基取代。

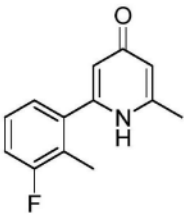
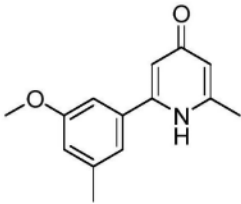
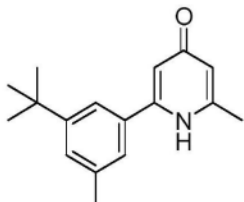
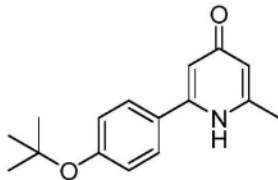
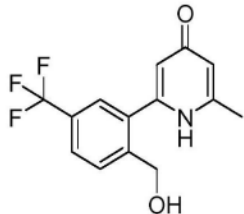
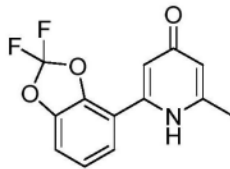
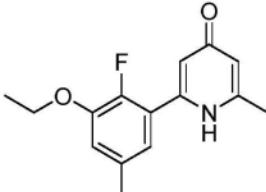
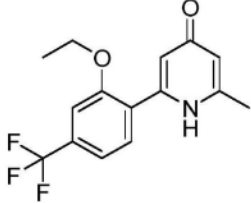
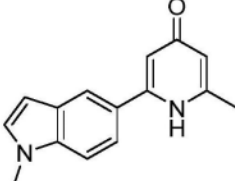
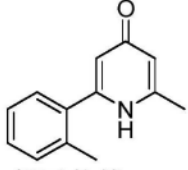
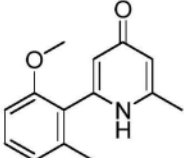
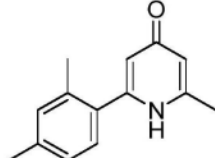
[0514] 在一些实施例中, 本发明涉及一种选自表 A 的化合物或其药学上可接受的盐。在其它实施例中, 本发明涉及一种选自表 A 的化合物, 即, 呈非盐形式的化合物。

[0515] 表 A: 化合物结构和名称。

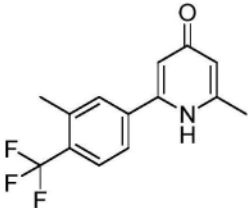
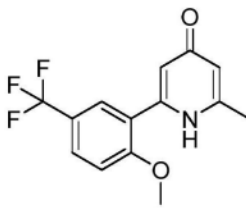
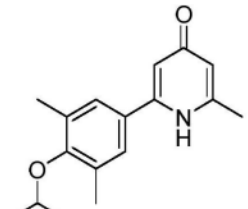
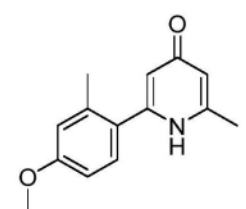
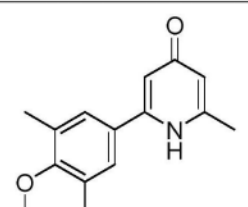
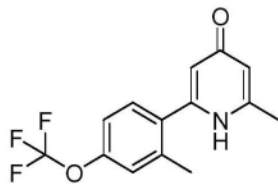
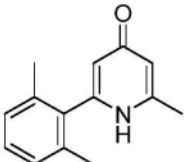
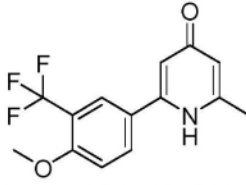
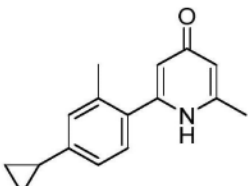
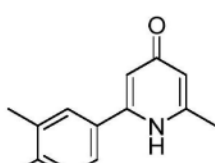
[0516]

 2-(茚满-5-基-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-(4-叔丁基-2,6-二甲基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-甲基-6-[3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-甲基-6-[3-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-(4-甲氧基-2,5-二甲基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-(2-叔丁基苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-(5-甲氧基-2-甲基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮

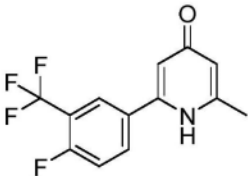
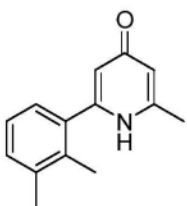
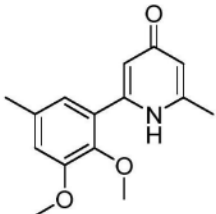
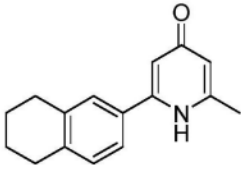
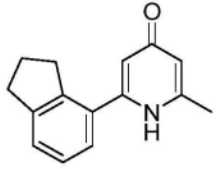
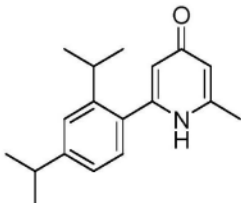
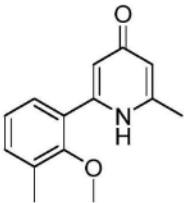
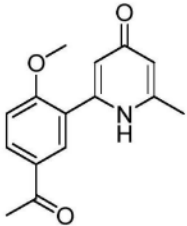
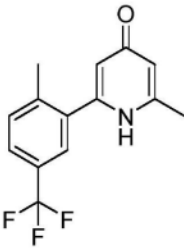
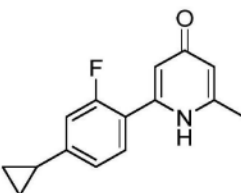
[0517]

 2-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-甲基-1H-吡啶-4-酮	 2-(3-甲氧基-5-甲基-苯基)-6-甲基-1H-吡啶-4-酮
 2-(3-叔丁基-5-甲基-苯基)-6-甲基-1H-吡啶-4-酮	 2-(4-叔丁氧基苯基)-6-甲基-1H-吡啶-4-酮
 2-[2-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮	 2-(2,2-二氟-1,3-苯并二噁茂-4-基)-6-甲基-1H-吡啶-4-酮
 2-(3-乙氧基-2-氟-5-甲基-苯基)-6-甲基-1H-吡啶-4-酮	 2-[2-乙氧基-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮
 2-甲基-6-(1-甲基吲哚-5-基)-1H-吡啶-4-酮	 2-甲基-6-(邻甲苯基)-1H-吡啶-4-酮
	

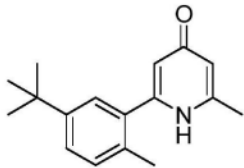
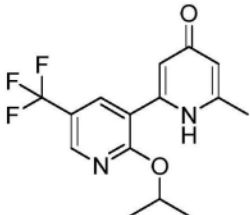
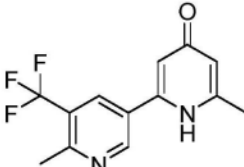
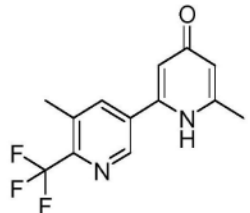
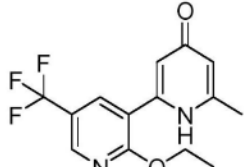
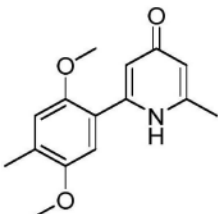
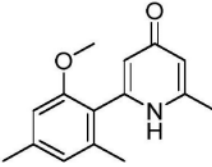
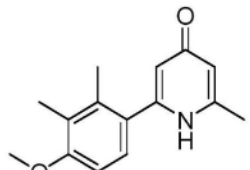
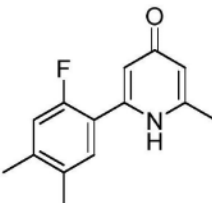
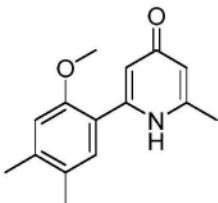
[0518]

2-(2-甲氧基-6-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	2-(2,4-二甲基苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮
	
2-甲基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	2-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮
	
2-(4-异丙氧基-3,5-二甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	2-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮
	
2-(4-甲氧基-3,5-二甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	2-甲基-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮
	
2-(2,6-二甲基苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	2-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮
	
2-(4-环丙基-2-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	2-(3,4-二甲基苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮

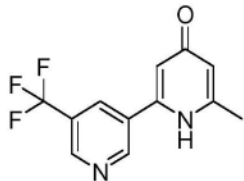
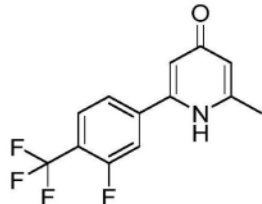
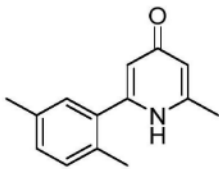
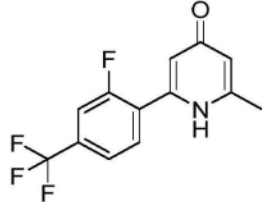
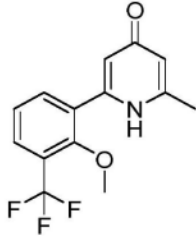
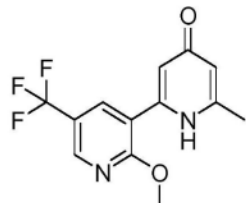
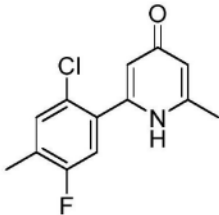
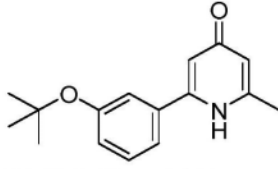
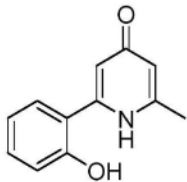
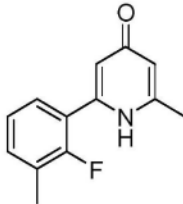
[0519]

 2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-(2,3-二甲基苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-(2,3-二甲氧基-5-甲基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-甲基-6-四氢萘-6-基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-茚满-4-基-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-(2,4-二异丙基苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-(2-甲氧基-3-甲基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-(5-乙酰基-2-甲氧基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-甲基-6-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-(4-环丙基-2-氟-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮

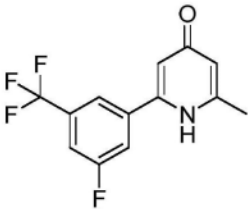
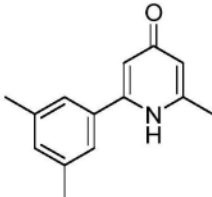
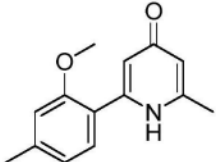
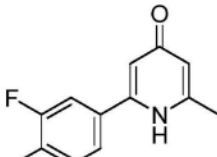
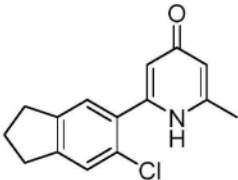
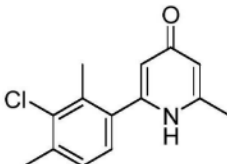
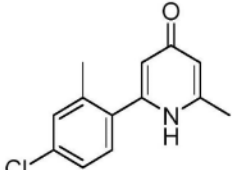
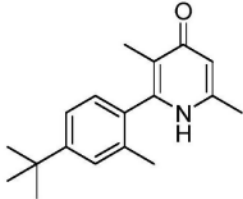
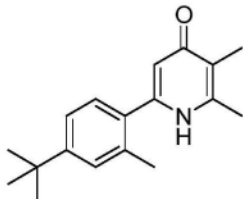
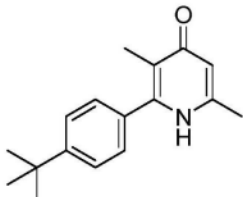
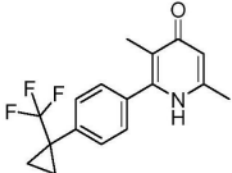
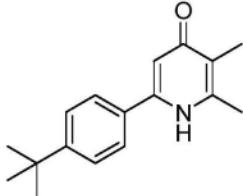
[0520]

 2-(5-叔丁基-2-甲基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-[2-异丙氧基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-甲基-6-[6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-甲基-6-[5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-[2-乙氧基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-(2,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-(2-甲氧基-4,6-二甲基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-(4-甲氧基-2,3-二甲基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-(2-氟-4,5-二甲基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮

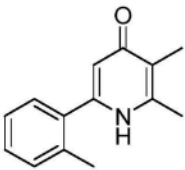
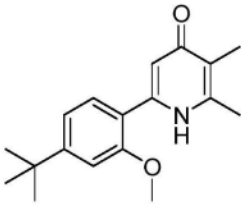
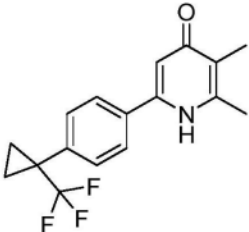
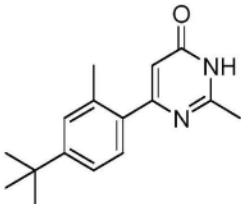
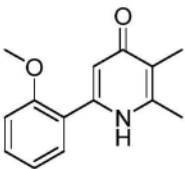
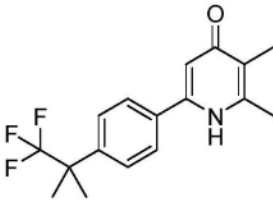
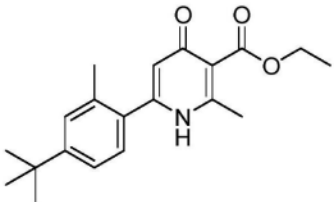
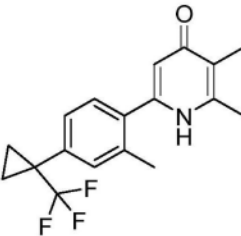
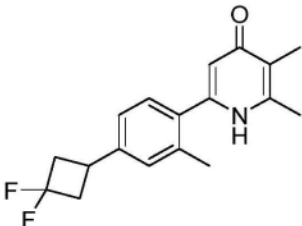
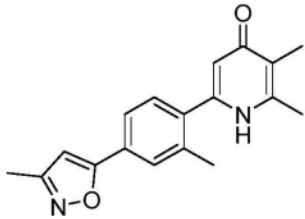
[0521]

 2-甲基-6-[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-(2,5-二甲基苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-(2-氯-5-氟-4-甲基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-(3-叔丁氧基苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-(2-羟基苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-(2-氟-3-甲基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮

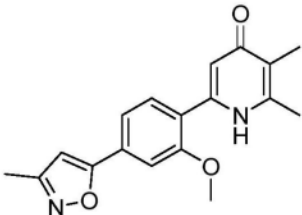
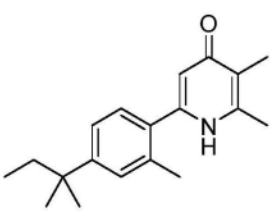
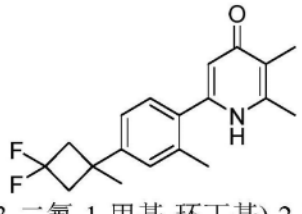
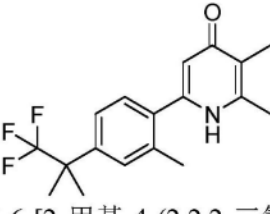
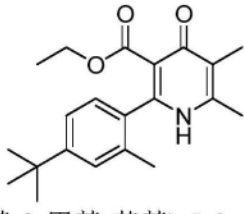
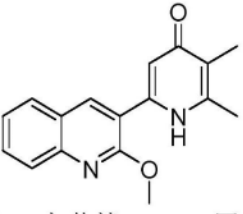
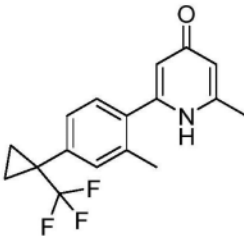
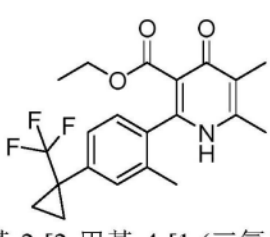
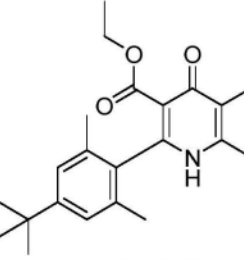
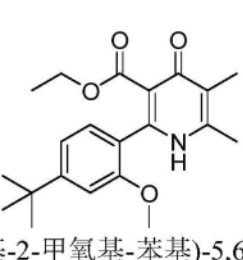
[0522]

 2-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-(3,5-二甲基苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-(2-甲氧基-4-甲基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-(3-氟-4-甲基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-(6-氯茚满-5-基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-(3-氯-2,4-二甲基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-(4-氯-2-甲基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3,6-二甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2,3-二甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-(4-叔丁基苯基)-3,6-二甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 3,6-二甲基-2-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基苯基)-2,3-二甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮

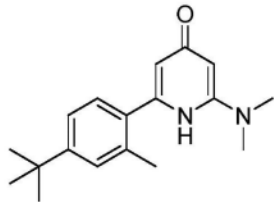
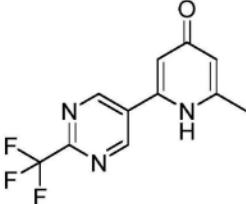
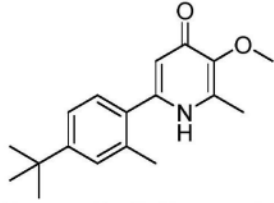
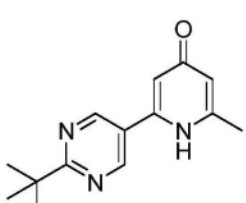
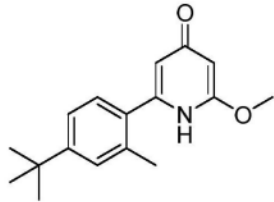
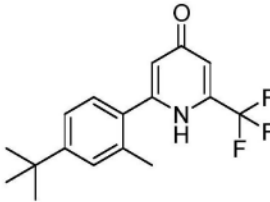
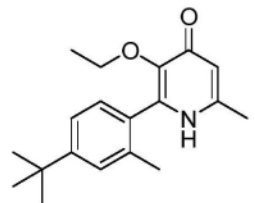
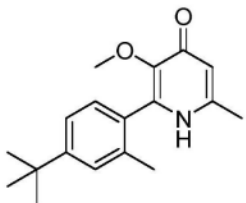
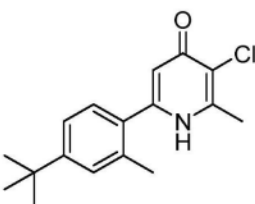
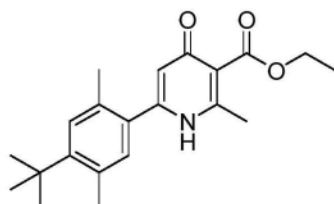
[0523]

基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	
 2,3-二甲基-6-(邻甲苯基)-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-2,3-二甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2,3-二甲基-6-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 4-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-1<i>H</i>-嘧啶-6-酮
 6-(2-甲氧基苯基)-2,3-二甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2,3-二甲基-6-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1<i>H</i>-吡啶-3-甲酸乙酯	 2,3-二甲基-6-[2-甲基-4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 6-[4-(3,3-二氟环丁基)-2-甲基-苯基]-2,3-二甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2,3-二甲基-6-[2-甲基-4-(3-甲基异噁唑-5-基)苯基]-1<i>H</i>-吡啶-4-酮

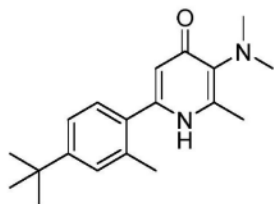
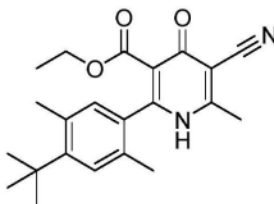
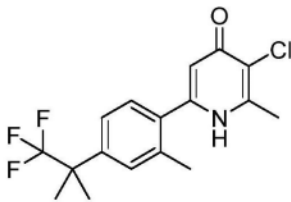
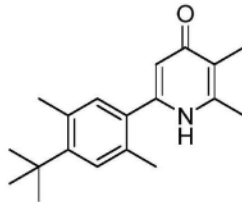
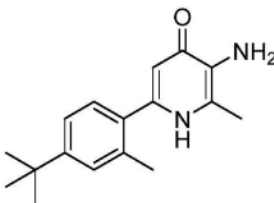
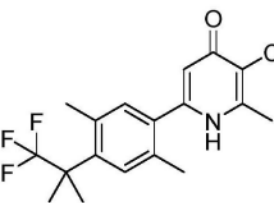
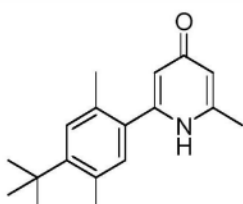
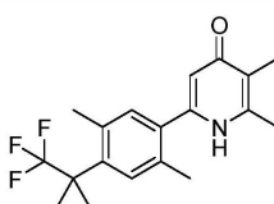
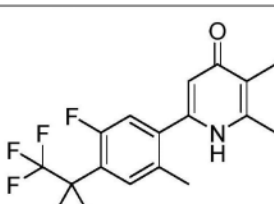
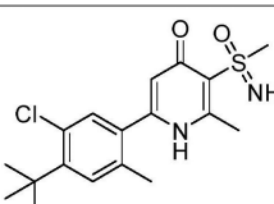
[0524]

 6-[2-甲氧基-4-(3-甲基异噁唑-5-基)苯基]-2,3-二甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 6-[4-(1,1-二甲基丙基)-2-甲基-苯基]-2,3-二甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 6-[4-(3,3-二氟-1-甲基-环丁基)-2-甲基-苯基]-2,3-二甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2,3-二甲基-6-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-4-氧代-1<i>H</i>-吡啶-3-甲酸乙酯	 6-(2-甲氧基-3-喹啉基)-2,3-二甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-甲基-6-[2-甲基-4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 5,6-二甲基-2-[2-甲基-4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]-4-氧代-1<i>H</i>-吡啶-3-甲酸乙酯
 2-(4-叔丁基-2,6-二甲基-苯基)-5,6-二甲基-4-氧代-1<i>H</i>-吡啶-3-甲酸乙酯	 2-(4-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-5,6-二甲基-4-氧代-1<i>H</i>-吡啶-3-甲酸乙酯

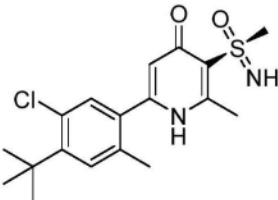
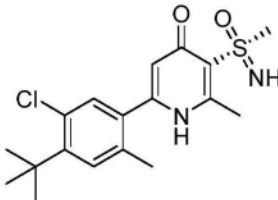
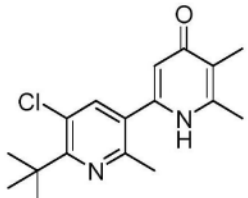
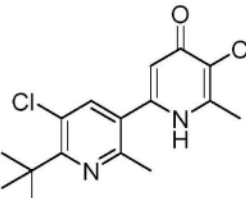
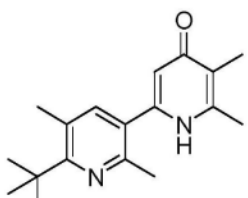
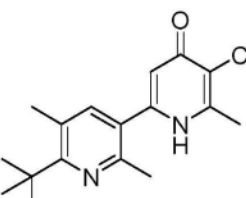
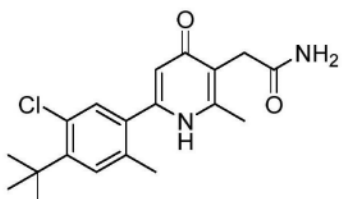
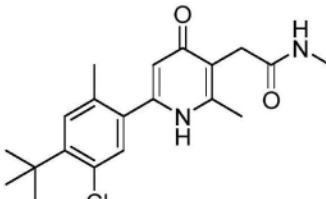
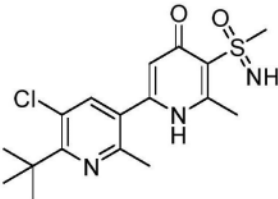
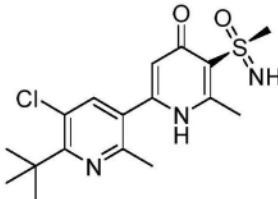
[0525]

 2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-6-(二甲基氨基)-1H-吡啶-4-酮	 2-甲基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1H-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮	 2-(2-叔丁基嘧啶-5-基)-6-甲基-1H-吡啶-4-酮
 2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-6-甲氧基-1H-吡啶-4-酮	 2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-酮
 2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-乙氧基-6-甲基-1H-吡啶-4-酮	 2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-甲氧基-6-甲基-1H-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-氯-2-甲基-1H-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯

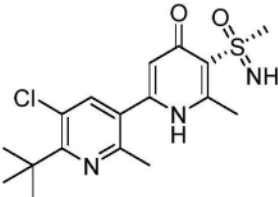
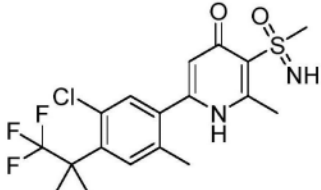
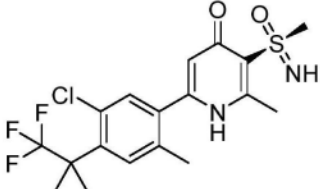
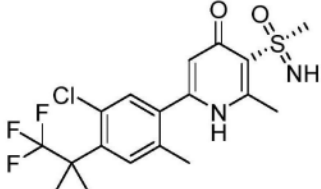
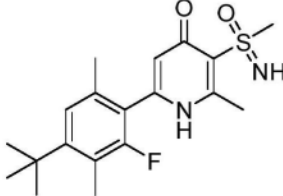
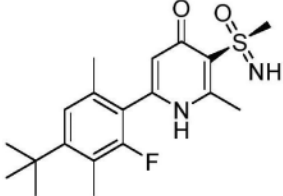
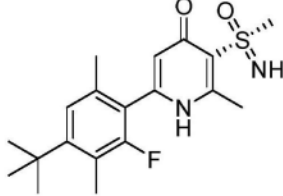
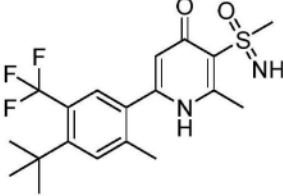
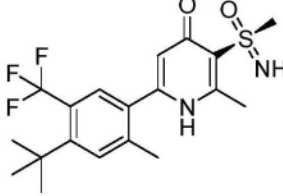
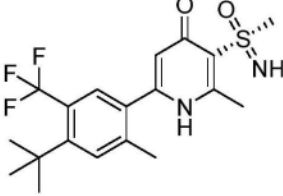
[0526]

 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(二甲基氨基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-5-氰基-6-甲基-4-氧代-1<i>H</i>-吡啶-3-甲酸乙酯
 3-氯-2-甲基-6-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-2,3-二甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 3-氨基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 3-氯-6-[2,5-二甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 6-[2,5-二甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2,3-二甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 6-[5-氟-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2,3-二甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1<i>H</i>-吡啶-4-酮

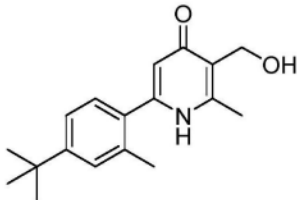
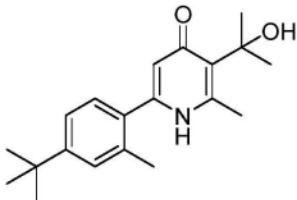
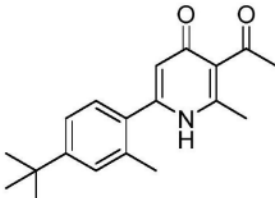
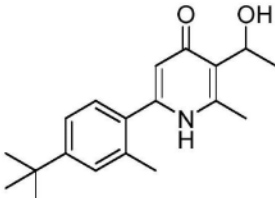
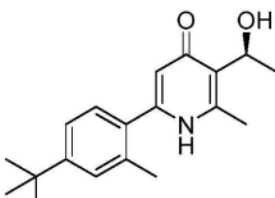
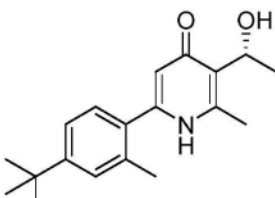
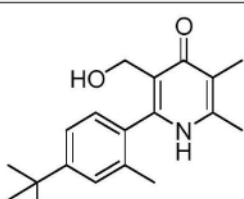
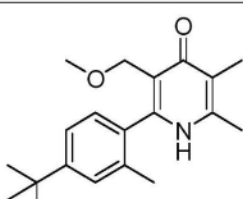
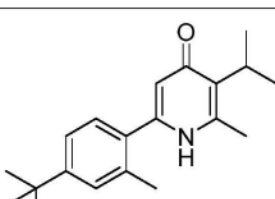
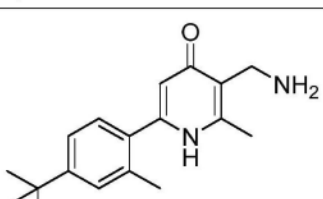
[0527]

 (S)-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚磺酰基)-1H-吡啶-4-酮	 (R)-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚磺酰基)-1H-吡啶-4-酮
 6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-酮	 6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-3-氯-2-甲基-1H-吡啶-4-酮
 6-(6-叔丁基-2,5-二甲基-3-吡啶基)-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-酮	 6-(6-叔丁基-2,5-二甲基-3-吡啶基)-3-氯-2-甲基-1H-吡啶-4-酮
 2-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]乙酰胺	 2-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]-N-甲基-乙酰胺
 6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲基-3-(甲基亚磺酰基)-1H-吡啶-4-酮	 (S)-6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲基-3-(甲基亚磺酰基)-1H-吡啶-4-酮

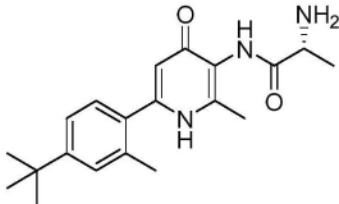
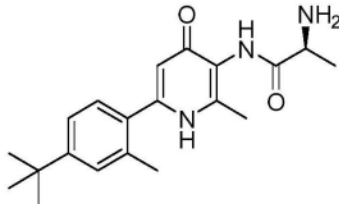
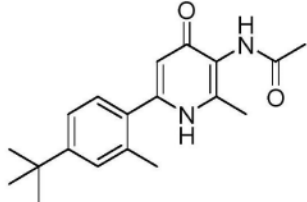
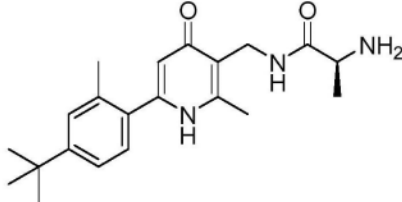
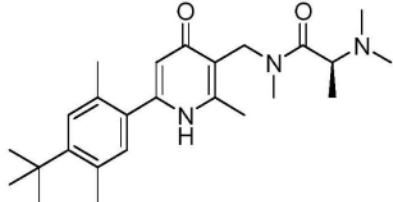
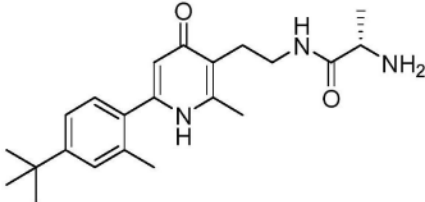
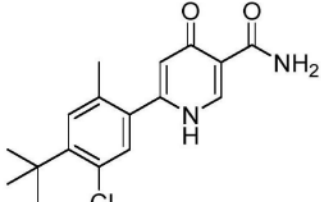
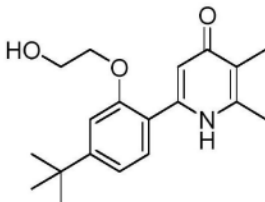
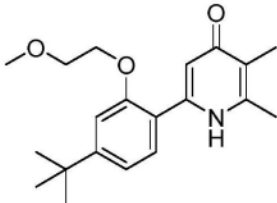
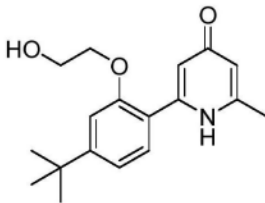
[0528]

 (R)-6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮	 6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮
 (S)-6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮	 (R)-6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮	 (S)-6-(4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮
 (R)-6-(4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮	 6-[4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮
 (S)-6-[4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮	 (R)-6-[4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮

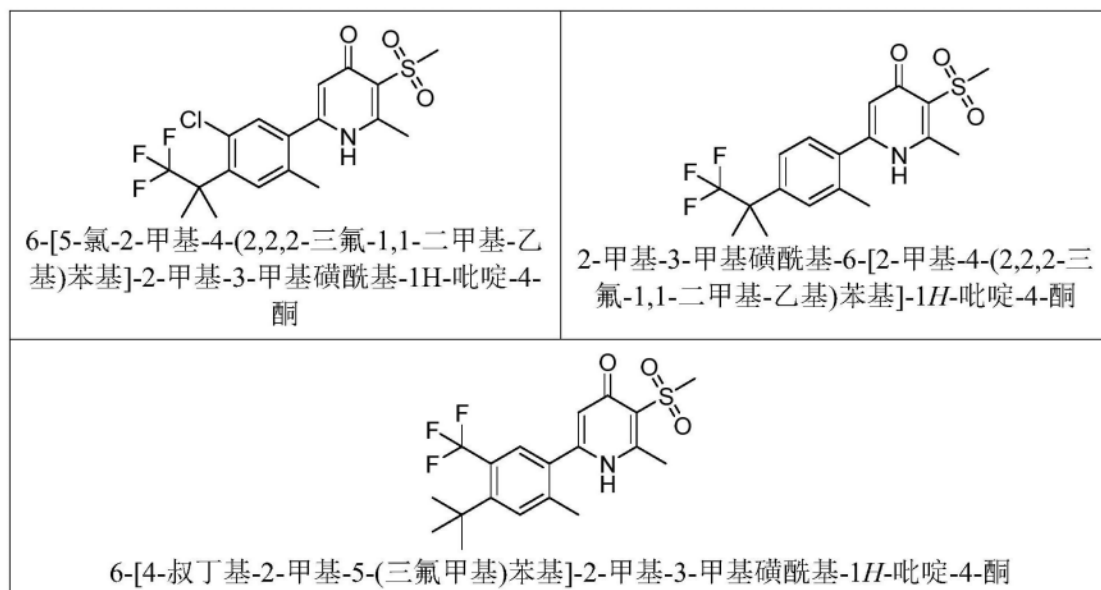
[0529]

 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(羟基甲基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 3-乙酰基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(1-羟基乙基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 (<i>S</i>)-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(1-羟基乙基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 (<i>R</i>)-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(1-羟基乙基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(羟基甲基)-5,6-二甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(甲氧基甲基)-5,6-二甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-异丙基-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 3-(氨基甲基)-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮

[0530]

 (2R)-2-氨基-N-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]丙酰胺	 (2S)-2-氨基-N-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]丙酰胺
 N-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]乙酰胺	 (2S)-2-氨基-N-[[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]甲基]丙酰胺
 (2S)-N-[[[6-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]甲基]-2-(二甲基氨基)-N-甲基]丙酰胺	 (2S)-2-氨基-N-[2-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]乙基]丙酰胺
 6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺	 6-[4-叔丁基-2-(2-羟基乙氧基)苯基]-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-酮
 6-[4-叔丁基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-酮	 2-[4-叔丁基-2-(2-羟基乙氧基)苯基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮

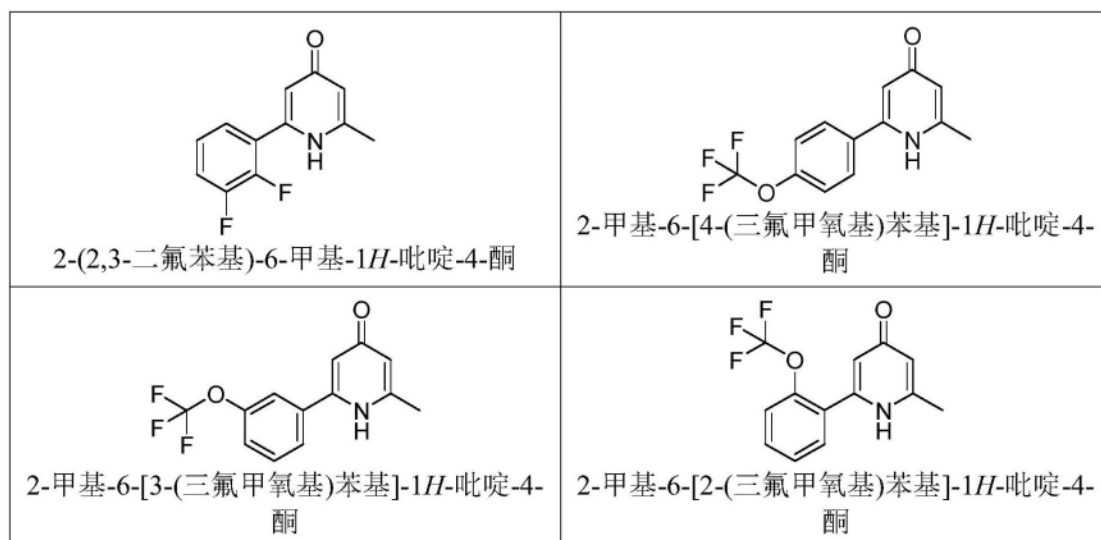
[0531]



[0532] 在一些实施例中,本发明涉及一种选自表B的化合物或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及一种选自表B的化合物,即,呈非盐形式的化合物。

[0533] 表B:化合物结构和名称。

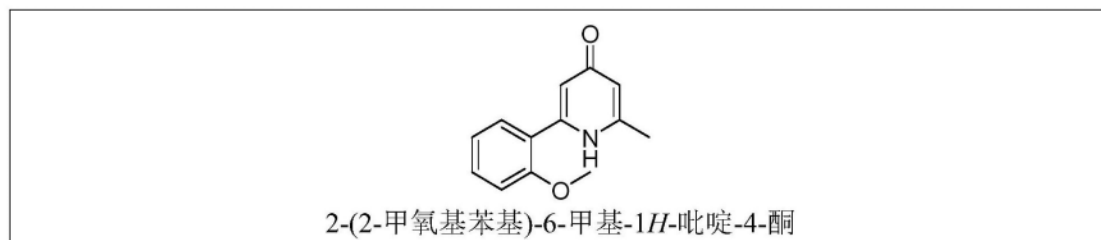
[0534]



[0535] 在一些实施例中,本发明涉及一种选自表C的化合物或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及一种选自表C的化合物,即,呈非盐形式的化合物。

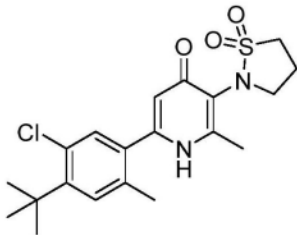
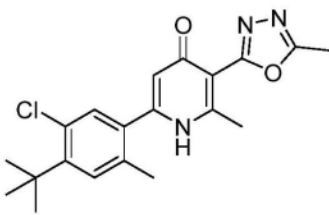
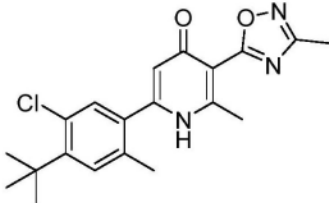
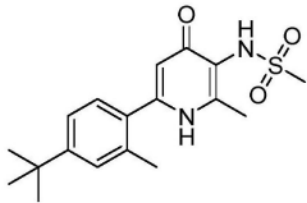
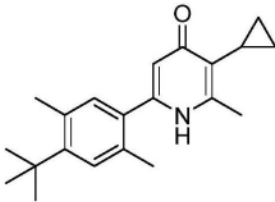
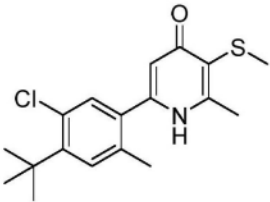
[0536] 表C:化合物结构和名称。

[0537]



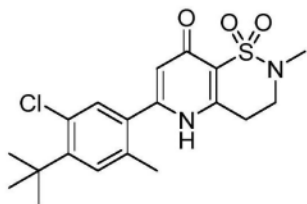
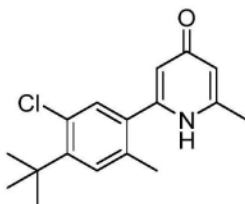
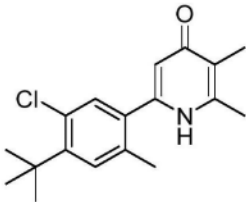
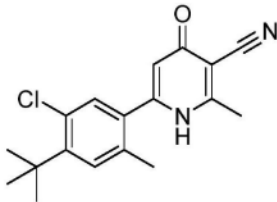
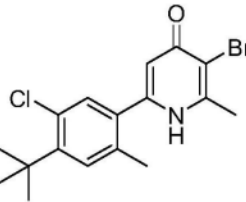
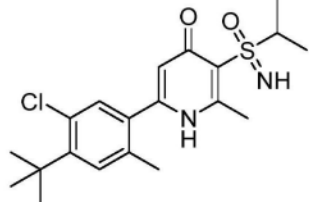
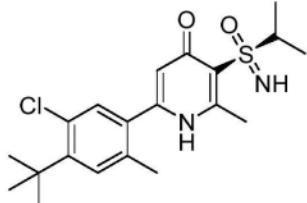
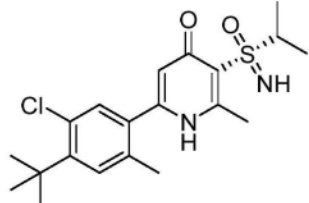
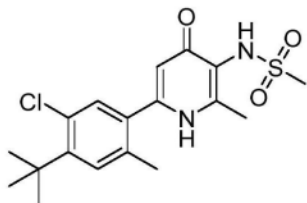
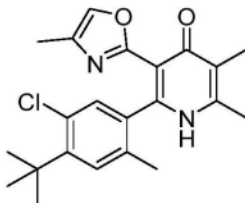
[0538] 在一些实施例中,本发明涉及一种选自表D的化合物或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及一种选自表C的化合物,即,呈非盐形式的化合物。

[0539] 表D:化合物结构和名称。

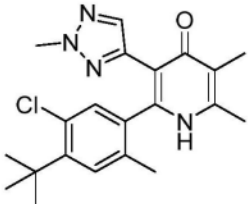
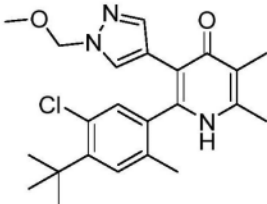
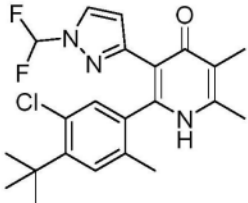
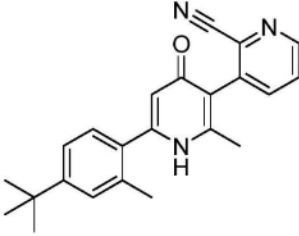
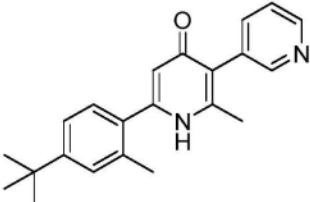
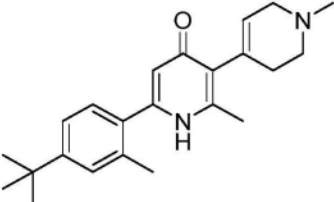
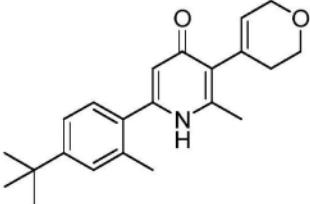
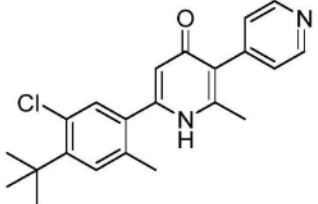
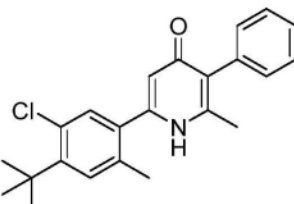
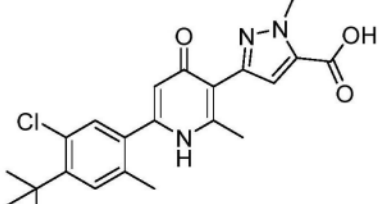
 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(1,1-二氧代-1,2-噻唑烷-2-基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 <i>N</i>-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1<i>H</i>-吡啶-3-基]甲烷磺酰胺
 6-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-3-环丙基-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-甲基硫烷基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮

[0540]

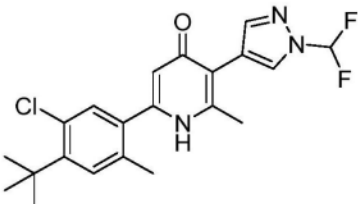
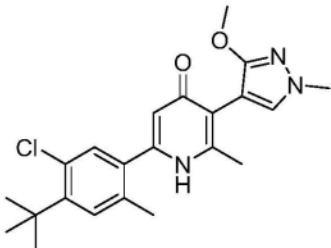
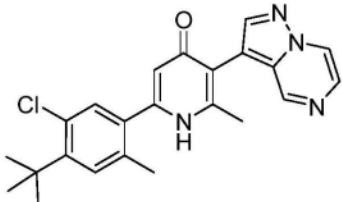
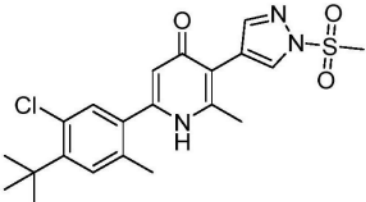
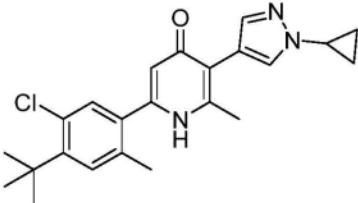
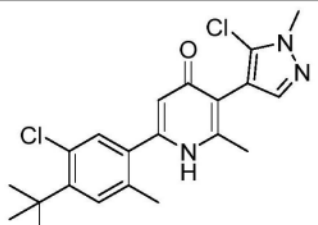
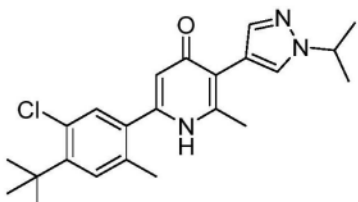
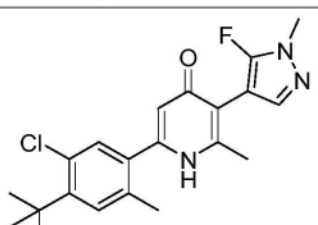
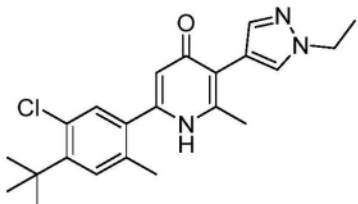
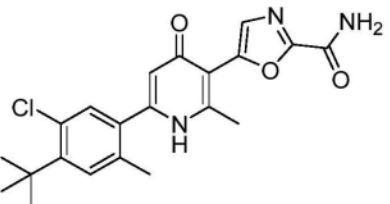
[0541]

 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢-3H-吡啶并[2,3-c]噻嗪-8-酮	 2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-6-甲基-1H-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲腈
 3-溴-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(异丙基亚氨代磺酰基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮
 (S)-6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-3-(丙-2-基亚氨代磺酰基)吡啶-4(1H)-酮	 (R)-6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-3-(丙-2-基亚氨代磺酰基)吡啶-4(1H)-酮
 N-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]甲烷磺酰胺	 2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-3-(4-甲基噁唑-2-基)-1H-吡啶-4-酮

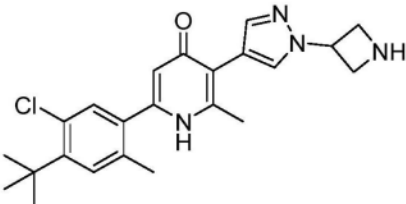
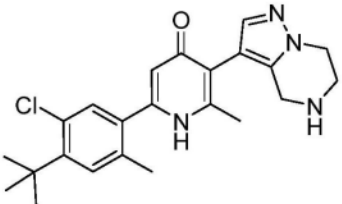
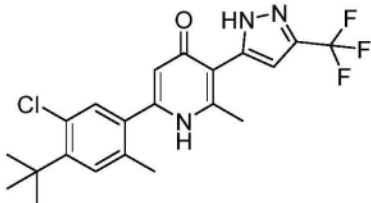
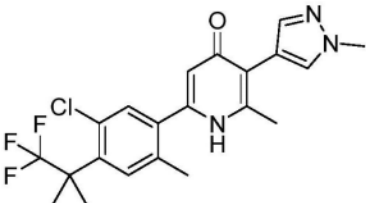
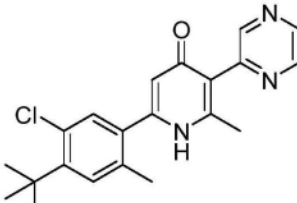
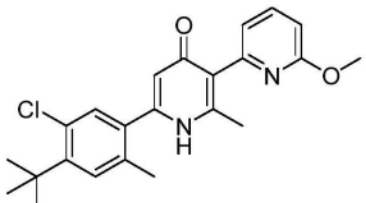
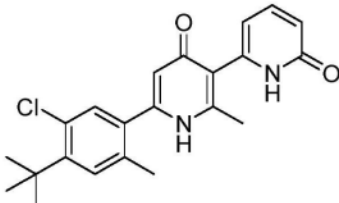
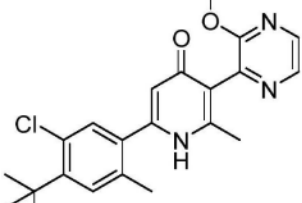
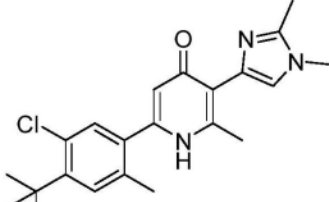
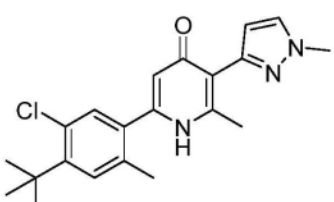
[0542]

 2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-3-(2-甲基三唑-4-基)-1H-吡啶-4-酮	 2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-[1-(甲氧基甲基)吡唑-4-基]-5,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮
 2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-[1-(二氟甲基)吡唑-3-基]-5,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮	 3-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈
 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(3-吡啶基)-1H-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(4-吡啶基)-1H-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-苯基-1H-吡啶-4-酮	 5-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]-2-甲基-吡啶-3-甲酸

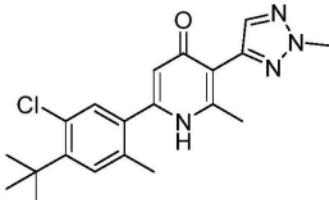
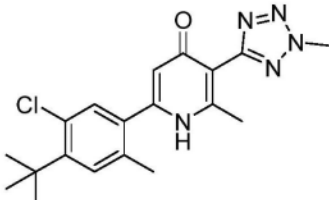
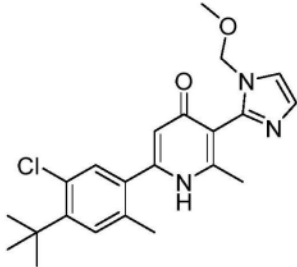
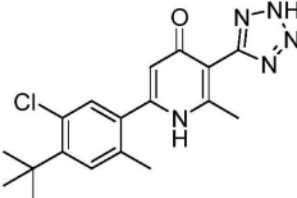
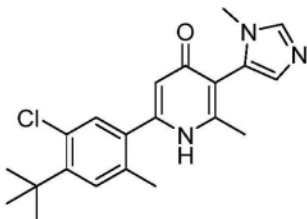
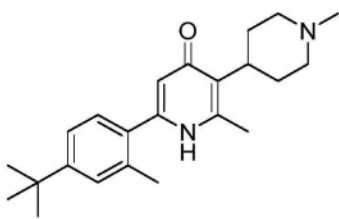
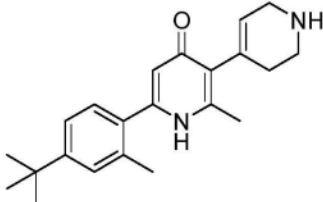
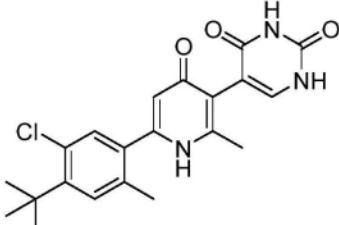
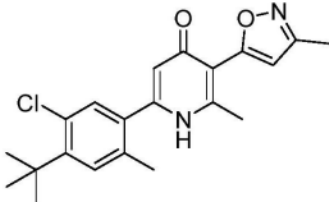
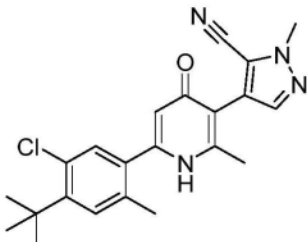
[0543]

 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(3-甲氧基-1-甲基-吡唑-4-基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡唑并[1,5-<i>a</i>]吡嗪-3-基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1-甲基磺酰基吡唑-4-基)-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(1-环丙基吡唑-4-基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(1-异丙基吡唑-4-基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(5-氟-1-甲基-吡唑-4-基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(1-乙基吡唑-4-基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 5-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1<i>H</i>-吡啶-3-基]噁唑-2-甲酰胺

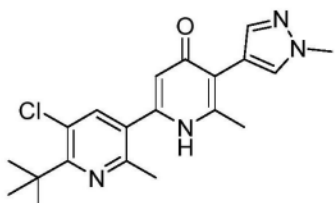
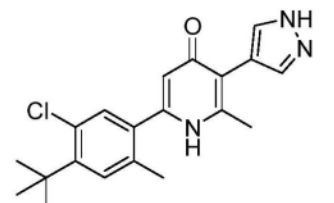
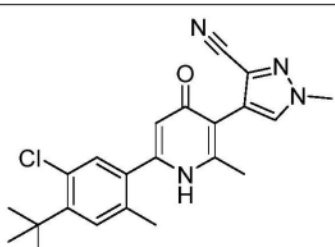
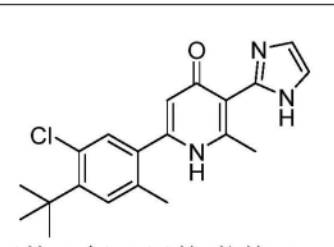
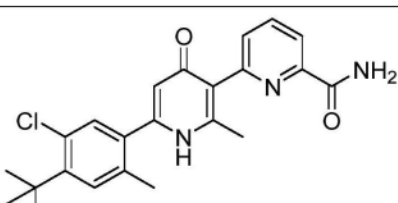
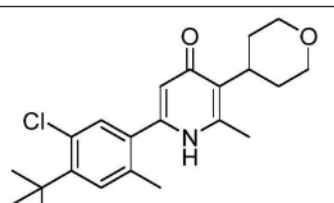
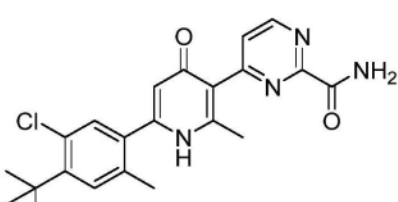
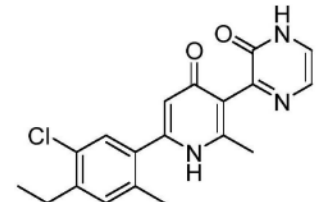
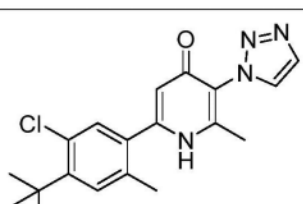
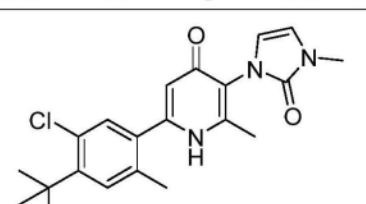
[0544]

 3-[1-(吡啶-3-基)吡唑-4-基]-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1H-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-1H-吡啶-4-酮	 6-(5-氯-2-甲基-4-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯基)-2-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4(1H)-酮
 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡嗪-2-基-1H-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(6-甲氧基-2-吡啶基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(6-氧代-1H-吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(3-甲氧基吡嗪-2-基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(1,2-二甲基咪唑-4-基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1-甲基吡唑-3-基)-1H-吡啶-4-酮

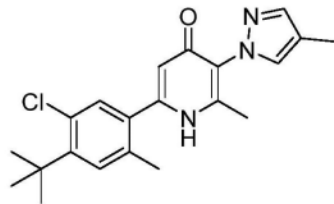
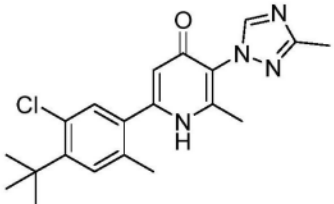
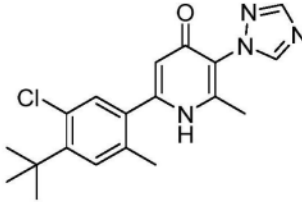
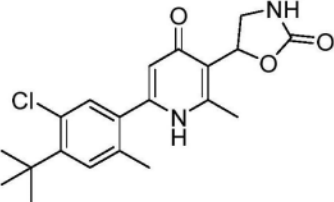
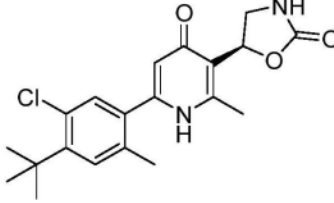
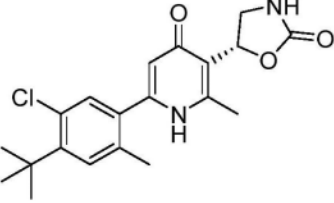
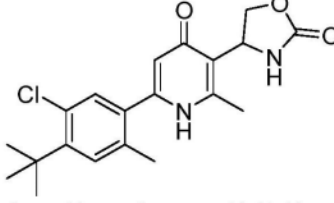
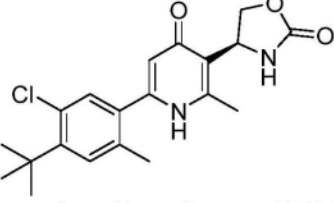
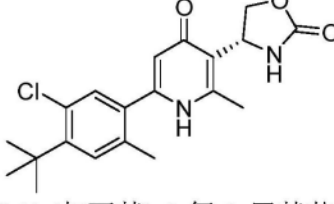
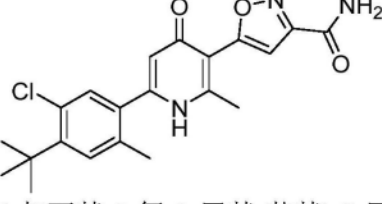
[0545]

 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(2-甲基三唑-4-基)-1H-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)-1H-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-[1-(甲氧基甲基)咪唑-2-基]-2-甲基-1H-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(2H-四唑-5-基)-1H-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4(1H)-酮	 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1-甲基-4-哌啶基)-1H-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-酮	 5-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]-1H-咪唑-2,4-二酮
 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(3-甲基异噁唑-5-基)-1H-吡啶-4-酮	 4-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]-2-甲基-吡唑-3-甲腈

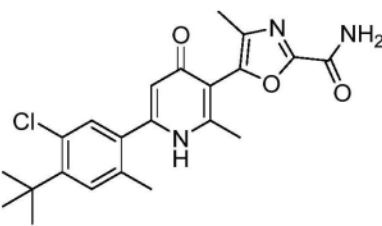
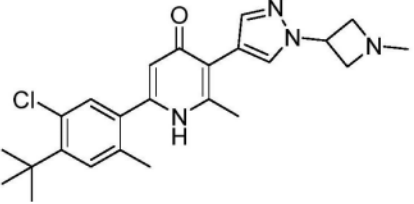
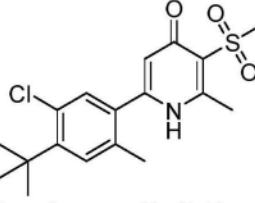
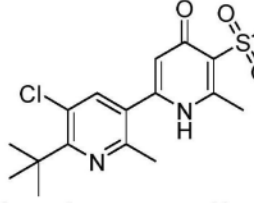
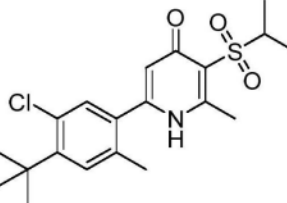
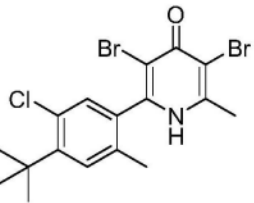
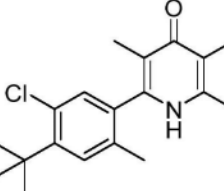
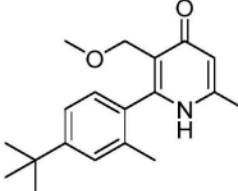
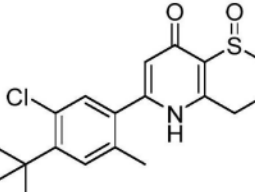
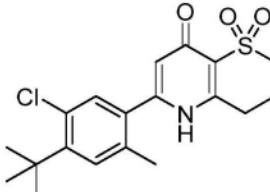
[0546]

 6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲基-3-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-4-酮
 4-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]-1-甲基-吡唑-3-甲腈	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(1H-咪唑-2-基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮
 6-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]吡啶-2-甲酰胺	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-四氢吡喃-4-基-1H-吡啶-4-酮
 4-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]嘧啶-2-甲酰胺	 3-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]-1H-吡唑-2-酮
 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(三唑-1-基)-1H-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代-咪唑-1-基)-1H-吡啶-4-酮

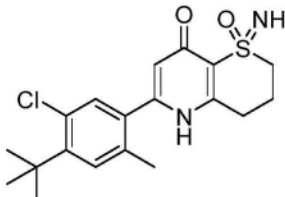
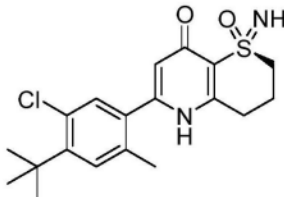
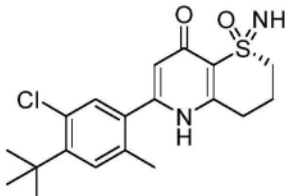
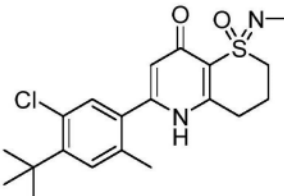
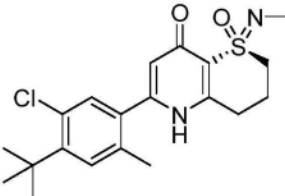
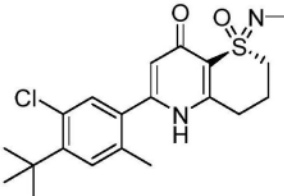
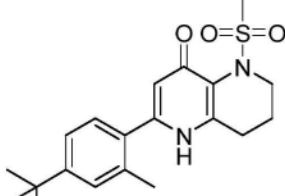
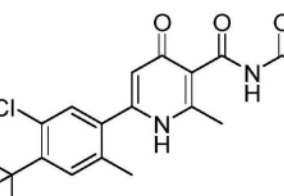
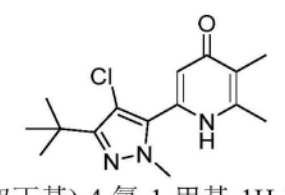
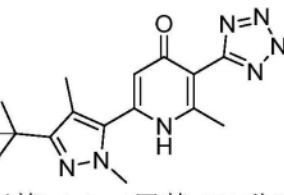
[0547]

 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(4-甲基吡唑-1-基)-1H-吡啶-4-酮	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡啶-4-酮
 6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-4(1H)-酮	 5-(6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-基)噁唑烷-2-酮
 (S)-5-(6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-基)噁唑烷-2-酮	 (R)-5-(6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-基)噁唑烷-2-酮
 4-(6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-基)噁唑烷-2-酮	 (S)-4-(6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-基)噁唑烷-2-酮
 (R)-4-(6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-基)噁唑烷-2-酮	 5-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]异噁唑-3-甲酰胺

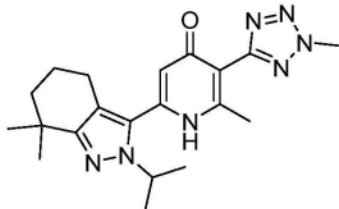
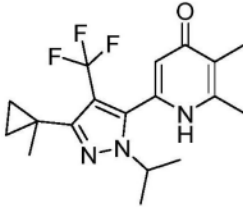
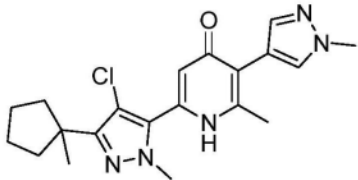
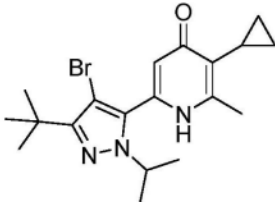
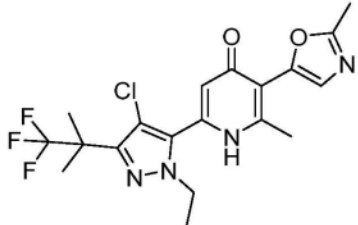
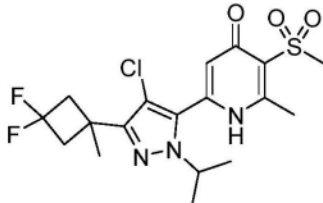
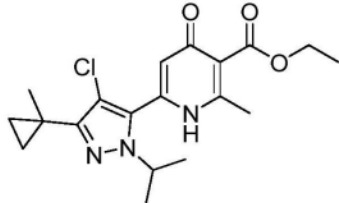
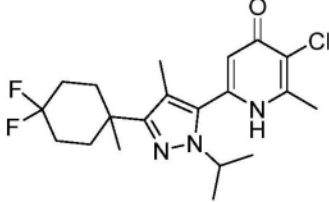
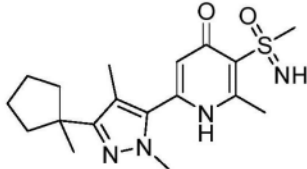
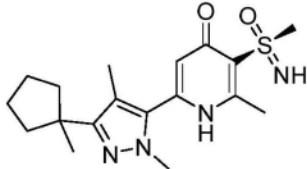
[0548]

 5-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1<i>H</i>-吡啶-3-基]-4-甲基-噁唑-2-甲酰胺	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-[1-(1-甲基吡啶-3-基)吡唑-4-基]-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-甲基磺酰基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 6'-(叔丁基)-5'-氯-2',6-二甲基-5-(甲基磺酰基)-[2,3'-二吡啶]-4(1<i>H</i>)-酮
 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-异丙基磺酰基-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 3,5-二溴-2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3,5,6-三甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮	 2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(甲氧基甲基)-6-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-酮
 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-氧代-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-<i>b</i>]吡啶-8-酮	 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1,1-二氧化-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-<i>b</i>]吡啶-8-酮

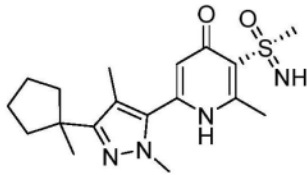
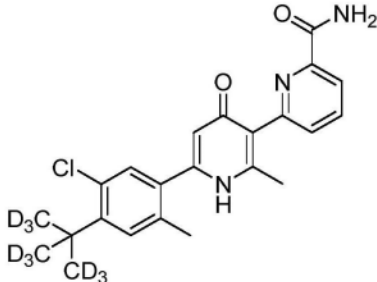
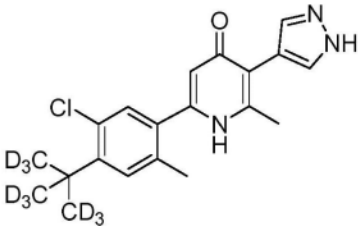
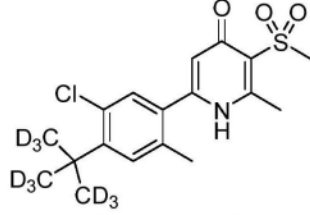
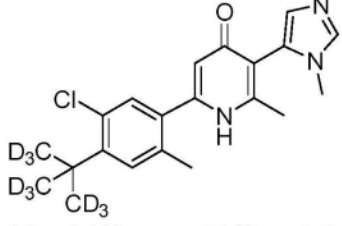
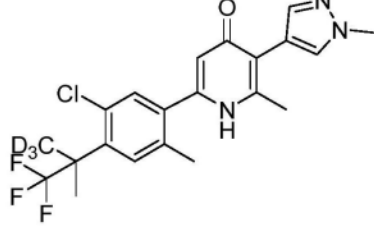
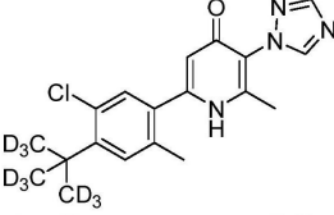
[0549]

 6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基-苯基)-1-亚胺-1-氧代-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-<i>b</i>]吡啶-8-酮	 (S)-6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-1-亚胺-1,3,4,5-四氢-114-硫代吡喃并[3,2-<i>b</i>]吡啶-8(2H)-酮 1-氧化物
 (R)-6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-1-亚胺-1,3,4,5-四氢-114-硫代吡喃并[3,2-<i>b</i>]吡啶-8(2H)-酮 1-氧化物	 6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-1-(甲基亚氨基)-1,3,4,5-四氢-114-硫代吡喃并[3,2-<i>b</i>]吡啶-8(2H)-酮 1-氧化物
 (S)-6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-1-(甲基亚氨基)-1,3,4,5-四氢-114-硫代吡喃并[3,2-<i>b</i>]吡啶-8(2H)-酮 1-氧化物	 (R)-6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-1-(甲基亚氨基)-1,3,4,5-四氢-114-硫代吡喃并[3,2-<i>b</i>]吡啶-8(2H)-酮 1-氧化物
 2-(4-(叔丁基)-2-甲基-苯基)-5-甲基磺酰基-1,6,7,8-四氢-1,5-萘啶-4-酮	 N-乙酰基-6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺
 6-(3-(叔丁基)-4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,3-二甲基吡啶-4(1H)-酮	 6-(3-(叔丁基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-4(1H)-酮

[0550]

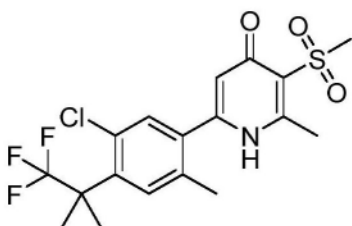
 6-(2-异丙基-7,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-咪唑-3-基)-2-甲基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-4(1H)-酮	 6-(1-异丙基-3-(1-甲基环丙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-2,3-二甲基吡啶-4(1H)-酮
 6-(4-氯-1-甲基-3-(1-甲基环戊基)-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4(1H)-酮	 6-(4-溴-3-(叔丁基)-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-3-环丙基-2-甲基吡啶-4(1H)-酮
 6-(4-氯-1-乙基-3-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-3-(2-甲基噁唑-5-基)吡啶-4(1H)-酮	 6-(4-氯-3-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-3-(甲基磺酰基)吡啶-4(1H)-酮
 6-(4-氯-1-异丙基-3-(1-甲基环丙基)-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酸乙酯	 3-氯-6-(3-(4,4-二氟-1-甲基环己基)-1-异丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基吡啶-4(1H)-酮
 6-(1,4-二甲基-3-(1-甲基环戊基)-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-3-(S-甲基亚氨代磺酰基)吡啶-4(1H)-酮	 (S)-6-(1,4-二甲基-3-(1-甲基环戊基)-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-3-(S-甲基亚氨代磺酰基)吡啶-4(1H)-酮

[0551]

 (R)-6-(1,4-二甲基-3-(1-甲基环戊基)-1H-吡唑-5-基)-2-甲基-3-(S-甲基亚磺酰基)吡啶-4(1H)-酮	 6'-(5-氯-2-甲基-4-(2-(甲基-d3)丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)苯基)-2'-甲基-4'-氧代-1',4'-二氢-[2,3'-二吡啶]-6-甲酰胺
 6-(5-氯-2-甲基-4-(2-(甲基-d3)丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)苯基)-2-甲基-3-(1H-吡啶-4-基)吡啶-4(1H)-酮	 6-(5-氯-2-甲基-4-(2-(甲基-d3)丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)苯基)-2-甲基-3-(甲基磺酰基)吡啶-4(1H)-酮
 6-(5-氯-2-甲基-4-(2-(甲基-d3)丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)苯基)-2-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4(1H)-酮	 6-(5-氯-2-甲基-4-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基-3,3,3-d3)苯基)-2-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4(1H)-酮
 6-(5-氯-2-甲基-4-(2-(甲基-d3)丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)苯基)-2-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-4(1H)-酮	

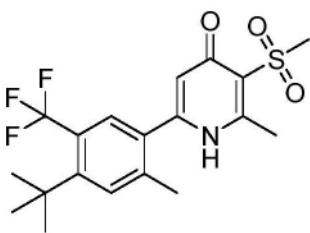
[0552] 在一些实施例中,本发明涉及一种选自以下的化合物:

[0553]



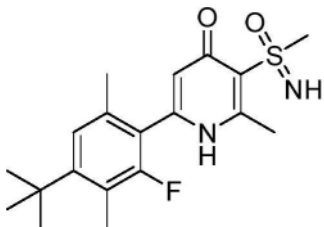
[0554] 6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-3-甲基磺酰基-1H-吡啶-4-酮;

[0555]



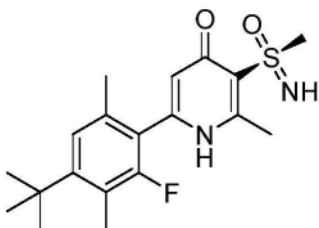
[0556] 6-[4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-甲基磺酰基-1H-吡啶-4-酮;

[0557]



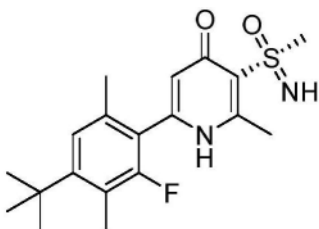
[0558] 6-(4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;

[0559]



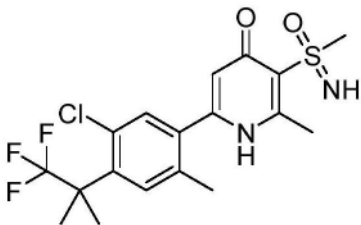
[0560] (S)-6-(4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;

[0561]



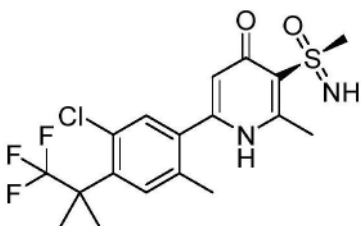
[0562] (R)-6-(4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;

[0563]



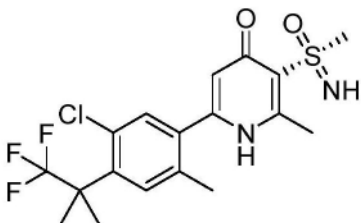
[0564] 6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;

[0565]



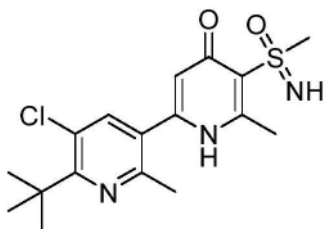
[0566] (S)-6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;

[0567]



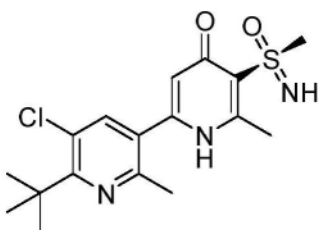
[0568] (R)-6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;

[0569]



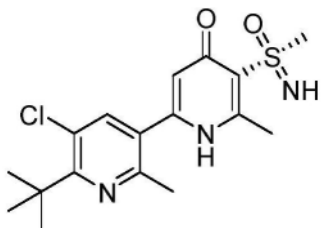
[0570] 6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;

[0571]



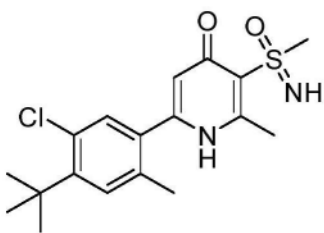
[0572] (S)-6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;

[0573]



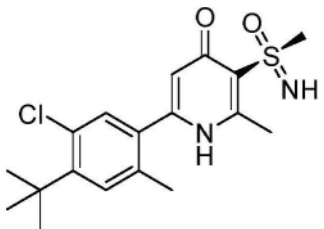
[0574] (R)-6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;

[0575]



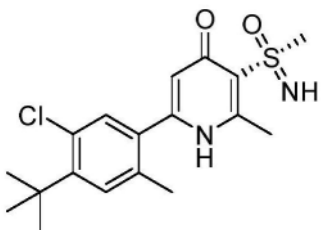
[0576] 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;

[0577]



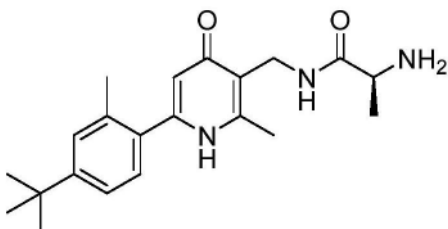
[0578] (S)-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;

[0579]



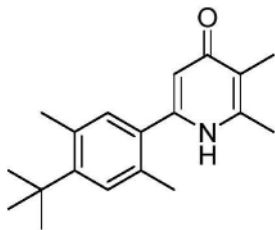
[0580] (R)-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮;

[0581]



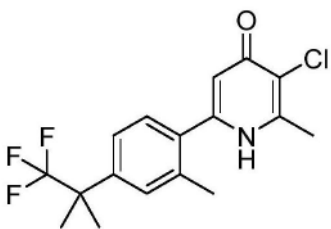
[0582] (2S)-2-氨基-N-[[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]甲基]丙酰胺;

[0583]



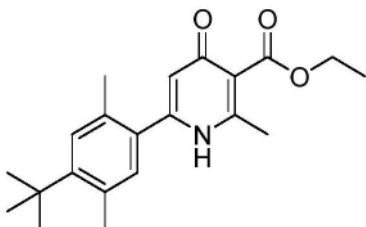
[0584] 6-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-酮;

[0585]



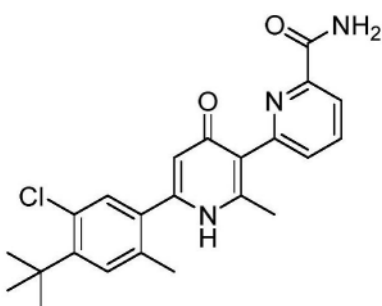
[0586] 3-氯-2-甲基-6-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-1H-吡啶-4-酮;

[0587]



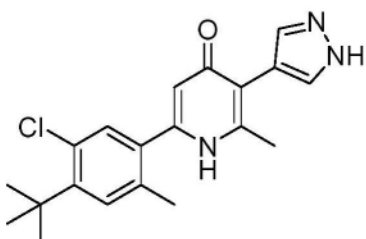
[0588] 6-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯;

[0589]



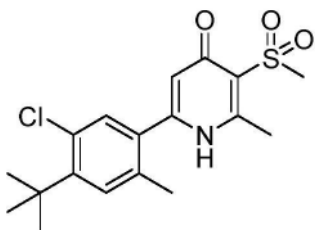
[0590] 6-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]吡啶-2-甲酰胺;

[0591]



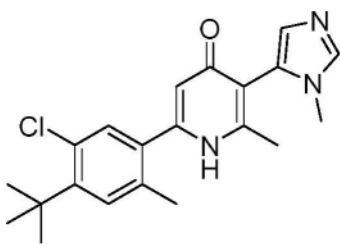
[0592] 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-4-酮;

[0593]



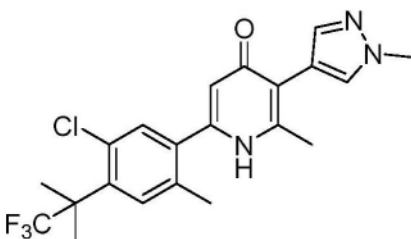
[0594] 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-甲基磺酰基-1H-吡啶-4-酮;

[0595]



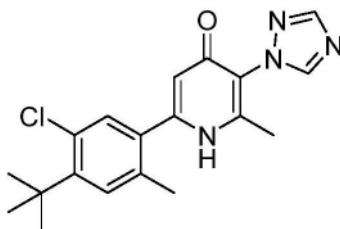
[0596] 6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4(1H)-酮;

[0597]



[0598] 6-(5-氯-2-甲基-4-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯基)-2-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡啶-4(1H)-酮;以及

[0599]

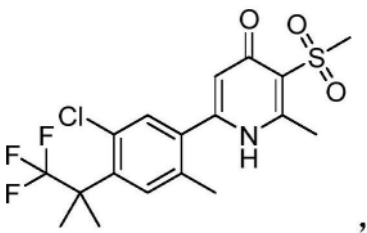


[0600] 6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-4(1H)-酮,

[0601] 或其药学上可接受的盐。

[0602] 在一些实施例中,本发明涉及具有式的化合物

[0603]

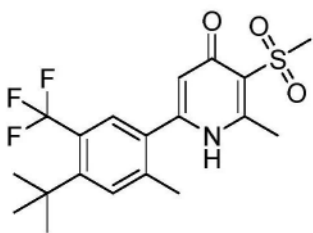


[0604] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0605] 在一些实施例中,本发明涉及化合物6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-3-甲基磺酰基-1H-吡啶-4-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0606] 在一些实施例中,本发明涉及具有式的化合物

[0607]

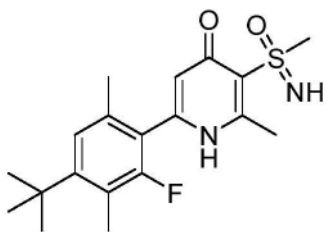


[0608] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0609] 在一些实施例中,本发明涉及化合物6-[4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-甲基磺酰基-1H-吡啶-4-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0610] 在一些实施例中,本发明涉及具有式的化合物

[0611]



[0612] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

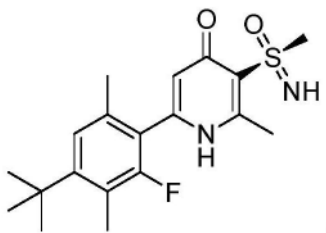
[0613] 在一些实施例中,本发明涉及化合物6-(4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0614] 在一些实施例中,本发明涉及当使用适当的分离技术分辨立体异构体时,化合物6-(4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮的第一洗脱异构体或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0615] 在一些实施例中,本发明涉及当使用适当的分离技术分辨立体异构体时,化合物6-(4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮的第二洗脱异构体或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0616] 在一些实施例中,本发明涉及具有式的化合物

[0617]

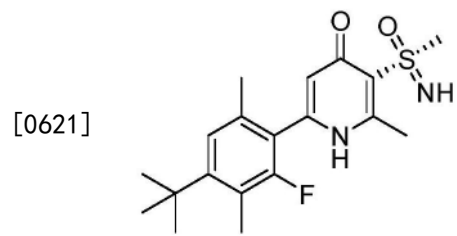


[0618] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。

此类化合物被认为是“本发明的化合物”，因为此术语在本文中使用的。

[0619] 在一些实施例中，本发明涉及化合物 (S) -6- (4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-苯基) -2-甲基-3- (甲基亚氨代磺酰基) -1H-吡啶-4-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”，因为此术语在本文中使用的。

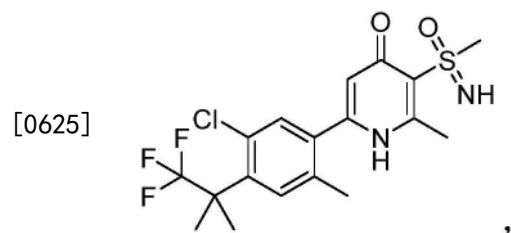
[0620] 在一些实施例中，本发明涉及具有式I的化合物



[0622] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”，因为此术语在本文中使用的。

[0623] 在一些实施例中，本发明涉及化合物 (R) -6- (4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-苯基) -2-甲基-3- (甲基亚氨代磺酰基) -1H-吡啶-4-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”，因为此术语在本文中使用的。

[0624] 在一些实施例中，本发明涉及具有式II的化合物



[0626] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”，因为此术语在本文中使用的。

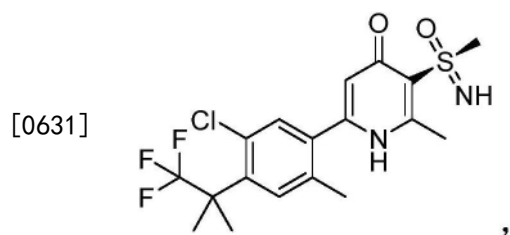
[0627] 在一些实施例中，本发明涉及化合物 6- [5-氯-2-甲基-4- (2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基) 苯基] -2-甲基-3- (甲基亚氨代磺酰基) -1H-吡啶-4-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”，因为此术语在本文中使用的。

[0628] 在一些实施例中，本发明涉及当使用适当的分离技术分辨立体异构体时，化合物 6- [5-氯-2-甲基-4- (2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基) 苯基] -2-甲基-3- (甲基亚氨代磺酰基) -1H-吡啶-4-酮的第一洗脱异构体或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”，因为此术语在本文中使用的。

[0629] 在一些实施例中，本发明涉及当使用适当的分离技术分辨立体异构体时，化合物 6- [5-氯-2-甲基-4- (2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基) 苯基] -2-甲基-3- (甲基亚氨代磺酰基) -1H-吡啶-4-酮的第二洗脱异构体或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”，因为此术语在本文中使用的。

中使用。

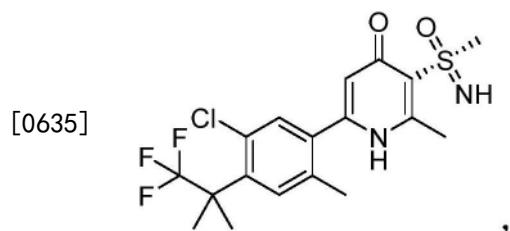
[0630] 在一些实施例中,本发明涉及具有式的化合物



[0632] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0633] 在一些实施例中,本发明涉及化合物 (S) -6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基) 苯基]-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

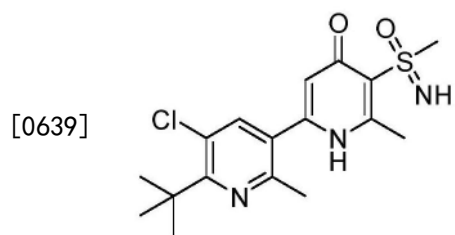
[0634] 在一些实施例中,本发明涉及具有式的化合物



[0636] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0637] 在一些实施例中,本发明涉及化合物 (R) -6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基) 苯基]-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0638] 在一些实施例中,本发明涉及具有式的化合物



[0640] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

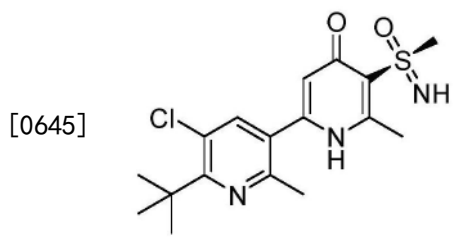
[0641] 在一些实施例中,本发明涉及化合物6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0642] 在一些实施例中,本发明涉及当使用适当的分离技术分辨立体异构体时,化合物

6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮的第一洗脱异构体或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用的。

[0643] 在一些实施例中,本发明涉及当使用适当的分离技术分辨立体异构体时,化合物6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮的第二洗脱异构体或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用的。

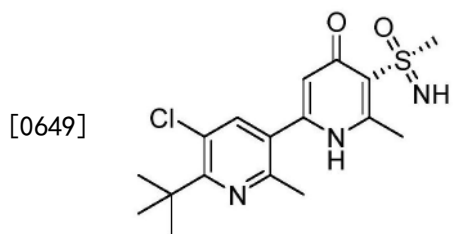
[0644] 在一些实施例中,本发明涉及具有式的化合物



[0646] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用的。

[0647] 在一些实施例中,本发明涉及化合物(S)-6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用的。

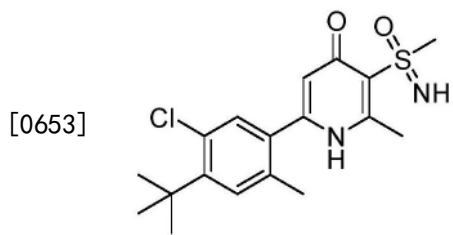
[0648] 在一些实施例中,本发明涉及具有式的化合物



[0650] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用的。

[0651] 在一些实施例中,本发明涉及化合物(R)-6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用的。

[0652] 在一些实施例中,本发明涉及具有式的化合物



[0654] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。

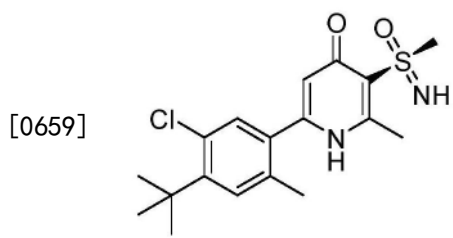
此类化合物被认为是“本发明的化合物”，因为此术语在本文中使用时。

[0655] 在一些实施例中，本发明涉及化合物6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”，因为此术语在本文中使用时。

[0656] 在一些实施例中，本发明涉及当使用适当的分离技术分辨立体异构体时，化合物6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮的第一洗脱异构体或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”，因为此术语在本文中使用时。

[0657] 在一些实施例中，本发明涉及当使用适当的分离技术分辨立体异构体时，化合物6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮的第二洗脱异构体或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”，因为此术语在本文中使用时。

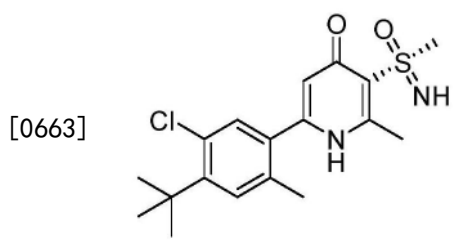
[0658] 在一些实施例中，本发明涉及具有式的化合物



[0660] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”，因为此术语在本文中使用时。

[0661] 在一些实施例中，本发明涉及化合物(S)-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”，因为此术语在本文中使用时。

[0662] 在一些实施例中，本发明涉及具有式的化合物

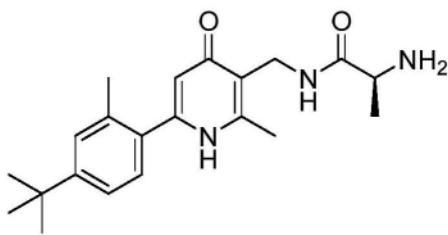


[0664] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”，因为此术语在本文中使用时。

[0665] 在一些实施例中，本发明涉及化合物(R)-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1H-吡啶-4-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中，本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”，因为此术语在本文中使用时。

[0666] 在一些实施例中，本发明涉及具有式的化合物

[0667]

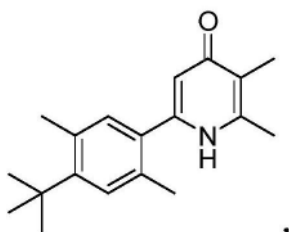


[0668] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用的。

[0669] 在一些实施例中,本发明涉及化合物(2S)-2-氨基-N-[[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]甲基]丙酰胺或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用的。

[0670] 在一些实施例中,本发明涉及具有式的化合物

[0671]

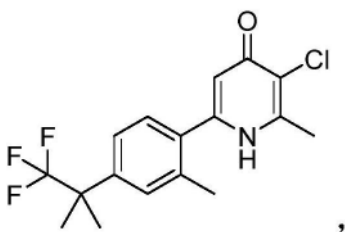


[0672] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用的。

[0673] 在一些实施例中,本发明涉及化合物6-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用的。

[0674] 在一些实施例中,本发明涉及具有式的化合物

[0675]

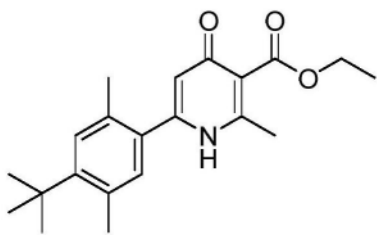


[0676] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用的。

[0677] 在一些实施例中,本发明涉及化合物3-氯-2-甲基-6-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-1H-吡啶-4-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用的。

[0678] 在一些实施例中,本发明涉及具有式的化合物

[0679]

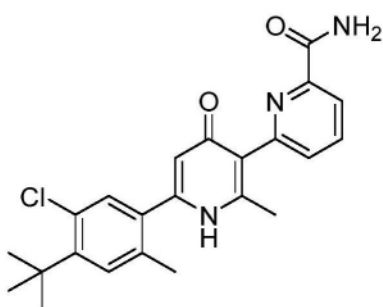


[0680] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0681] 在一些实施例中,本发明涉及化合物6-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0682] 在一些实施例中,本发明涉及具有式的化合物

[0683]

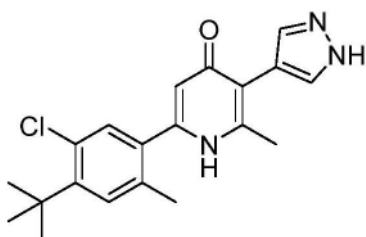


[0684] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0685] 在一些实施例中,本发明涉及化合物乙6-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]吡啶-2-甲酰胺或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0686] 在一些实施例中,本发明涉及具有式的化合物

[0687]

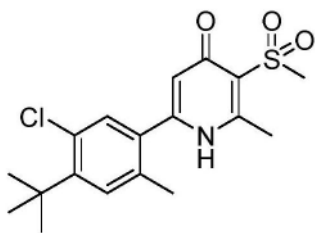


[0688] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0689] 在一些实施例中,本发明涉及化合物6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡啶-4-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0690] 在一些实施例中,本发明涉及具有式的化合物

[0691]

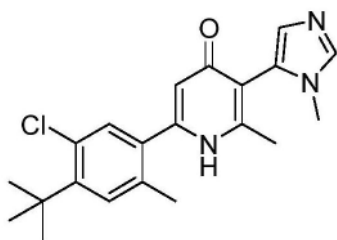


[0692] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0693] 在一些实施例中,本发明涉及化合物6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-甲基磺酰基-1H-吡啶-4-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0694] 在一些实施例中,本发明涉及具有式的化合物

[0695]

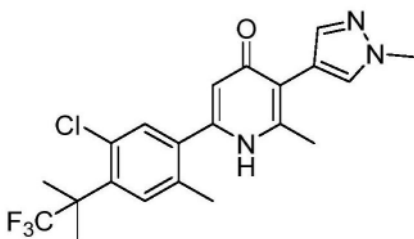


[0696] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0697] 在一些实施例中,本发明涉及化合物6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-3-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4(1H)-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0698] 在一些实施例中,本发明涉及具有式的化合物

[0699]

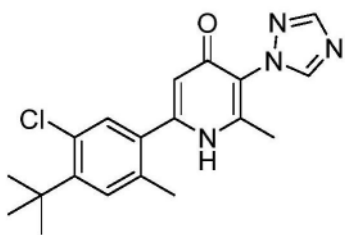


[0700] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0701] 在一些实施例中,本发明涉及化合物6-(5-氯-2-甲基-4-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯基)-2-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4(1H)-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0702] 在一些实施例中,本发明涉及具有式的化合物

[0703]



[0704] 或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0705] 在一些实施例中,本发明涉及化合物6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-4(1H)-酮或其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本发明涉及呈非盐形式的前述化合物。此类化合物被认为是“本发明的化合物”,因为此术语在本文中使用。

[0706] 盐、组合物、用途、调配物、施用和另外的药剂

[0707] 药学上可接受的盐和组合物

[0708] 如本文所讨论的,本发明提供了作为电压门控钠通道抑制剂的化合物和其药学上可接受的盐,并且因此本发明的化合物和其药学上可接受的盐可用于治疗疾病、病症和病状,所述疾病、病症和病状包括但不限于慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌性疼痛、特发性疼痛、术后疼痛(例如,拇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛或腹壁成形术疼痛)、内脏疼痛、多发性硬化症、夏科-马里-图思综合征、失禁、病理性咳嗽或心律失常。因此,在本发明的另一方面中,提供了药物组合物,其中这些组合物包含如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,并且任选地包含药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。在某些实施例中,这些组合物任选地进一步包含一种或多种另外的治疗剂。在一些实施例中,另外的治疗剂是钠通道抑制剂。

[0709] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适用于与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应等,并与合理的利益/风险比相称的盐。本发明的化合物的“药学上可接受的盐”包括任何无毒盐,所述盐在施用于接受者时能够直接或间接提供本发明的化合物或其抑制活性代谢物或残余物。盐可以呈纯形式、在含有一种或多种其它物质的混合物(例如,溶液、悬浮液或胶体)中或呈水合物、溶剂化物或共晶体的形式。如本文所使用的,术语“其抑制活性代谢物或残余物”意指其代谢物或残余物也是电压门控钠通道抑制剂。

[0710] 药学上可接受的盐是本领域中熟知的。例如,S.M.Berge等人在《药物科学杂志(J.Pharmaceutical Sciences)》,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐,所述文献通过引用并入本文。本发明的化合物的药学上可接受的盐包括源自合适的无机和有机酸和碱的盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和过氯酸)或与有机酸(如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐,或通过使用本领域中所使用的其它方法(如离子交换)形成的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果

酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。衍生自适当碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。另外的药学上可接受的盐包括在适当时使用抗衡离子,如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0711] 如本文所述,本发明的药学上可接受的组合物另外地包含如本文所使用的药学上可接受的载体、佐剂或媒介物,所述载体、佐剂或媒介物包括任何和所有溶剂、稀释剂或其它液体媒介物、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等,如适用于期望的特定剂型。《雷明顿氏药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,第十六版,E.W.Martin(宾夕法尼亚州伊斯顿市的马克出版公司(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.),1980)公开了用于调配药学上可接受的组合物的各种载体和其制备的已知技术。除非任何常规的载体介质与本发明的化合物不相容,如通过产生任何不期望的生物学作用或以其它有害的方式与药学上可接受的组合物的任何其它组分进行相互作用,否则设想其将在本发明的范围内使用。可以充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、羊毛脂、糖(如乳糖、葡萄糖和蔗糖);淀粉(如玉米淀粉和马铃薯淀粉);纤维素和其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素);粉状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂(如可可脂和栓剂蜡);油(如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油);二醇类(如丙二醇或聚乙二醇);酯(如油酸乙酯和月桂酸乙酯);琼脂;缓冲剂(如氢氧化镁和氢氧化铝);海藻酸;无热原质水;等渗盐水;林格氏溶液(Ringer's solution);乙醇和磷酸盐缓冲溶液以及其它无毒相容润滑剂(如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁),并且根据调配者的判断,着色剂、脱模剂、包覆剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。

[0712] 另一方面,本发明的特征在于一种药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0713] 另一方面,本发明的特征在于一种药物组合物,其包含治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体或媒介物。

[0714] 化合物和药学上可接受的盐以及组合物的用途

[0715] 另一方面,本发明的特征在于一种抑制受试者的电压门控钠通道的方法,所述方法包括向所述受试者施用本发明的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。另一方面,所述电压门控钠通道是 $Na_v1.8$ 。

[0716] 又一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌性疼痛、特发性疼痛、术后疼痛(例如,拇囊炎切除术疼痛、疝修补术疼痛或腹壁成形术疼痛)、内脏疼痛、多发性硬化症、夏科-马里-图思

综合征、失禁、病理性咳嗽或心律失常或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0717] 又一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌性疼痛、特发性疼痛、术后疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛、多发性硬化症、夏科-马里-图思综合征、失禁或心律失常或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0718] 又一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的肠道疼痛或减轻其严重程度的方法,其中肠道疼痛包括炎性肠病疼痛、克罗恩氏病疼痛(Crohn's disease pain)、肠易激综合征、子宫内膜异位症、红细胞卵巢疾病、输卵管炎、宫颈炎或间质性膀胱炎疼痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0719] 又一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的神经病理性疼痛或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些方面,神经病理性疼痛包括疱疹后神经痛、小纤维神经病、糖尿病性神经病或特发性小纤维神经病。在一些方面,神经病理性疼痛包括糖尿病性神经病(例如,糖尿病性周围神经病)。如本文所使用的,短语“特发性小纤维神经病”应理解为包括任何小纤维神经病。

[0720] 又一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的神经病理性疼痛或减轻其严重程度的方法,其中神经病理性疼痛包括疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、疼痛性HIV相关感觉神经病、三叉神经痛、灼口综合征、截肢后疼痛、幻肢疼痛、疼痛性神经瘤;创伤性神经瘤;莫顿氏神经瘤(Morton's neuroma);神经卡压损伤、脊柱狭窄、腕管综合征、神经根痛、坐骨神经痛;神经撕脱损伤、臂丛神经撕脱损伤;复杂性局部疼痛综合症、药物疗法诱导的神经痛、癌症化疗诱导的神经痛、抗逆转录病毒疗法诱导的神经痛、HIV诱导的神经痛;脊髓损伤后疼痛、脊柱狭窄疼痛、小纤维神经病、特发性小纤维神经病、特发性感觉神经病或三叉神经自主神经性头痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0721] 又一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些方面,肌肉骨骼疼痛包括骨关节炎疼痛。

[0722] 又一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其严重程度的方法,其中肌肉骨骼疼痛包括骨关节炎疼痛、背痛、寒冷疼痛、烧伤疼痛或牙痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0723] 又一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重程度的方法,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎疼痛、强直性脊椎炎或外阴痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0724] 又一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重程度的方法,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎疼痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0725] 又一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的特发性疼痛或减轻其严重程度的

方法,其中特发性疼痛包括纤维肌痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0726] 又一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的特发性疼痛或减轻其严重程度的方法,其中特发性疼痛包括反射性交感神经营养不良疼痛,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0727] 又一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的病理性咳嗽或减轻其严重程度的方法,其中所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0728] 又一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的急性疼痛或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些方面,急性疼痛包括急性术后疼痛。

[0729] 又一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的术后疼痛(例如,关节置换疼痛、软组织手术疼痛、开胸术后疼痛、乳房切除术后疼痛、痔切除术疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁成形术疼痛)或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0730] 又一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的拇囊炎切除术疼痛或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0731] 又一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的肩关节置换术疼痛或肩关节镜检疼痛或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0732] 又一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的疝修补术疼痛或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0733] 又一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的腹壁成形术疼痛或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0734] 又一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的内脏疼痛或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些方面,内脏疼痛包括由腹壁成形术引起的内脏疼痛。

[0735] 又一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的神经退行性疾病或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。在一些方面,神经退行性疾病包含多发性硬化症。在一些方面,神经退行性疾病包含皮特霍普金斯综合征(Pitt Hopkins Syndrome, PTHS)。

[0736] 又一方面,本发明的特征在于其中用一种或多种另外的治疗剂治疗受试者的方法,所述一种或多种另外的治疗剂与用有效量的所述化合物、所述药学上可接受的盐或所述药物组合物进行治疗同时施用、在其之前施用或在其之后施用。在一些实施例中,另外的治疗剂是钠通道抑制剂。

[0737] 另一方面,本发明的特征在于一种抑制生物样品中的电压门控钠通道的方法,所

述方法包括使所述生物样品与有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物接触。另一方面,所述电压门控钠通道是 $Na_v1.8$ 。

[0738] 另一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的急性疼痛、亚急性和慢性疼痛、伤害感受性疼痛、神经病理性疼痛、炎性疼痛、伤害可塑性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、紧张性头痛和所有其它形式的头痛、三叉神经痛、疱疹神经痛、一般神经痛、癫痫、癫痫病状、神经退行性病症、精神障碍、焦虑、抑郁、双相情感障碍、肌强直、心律不齐、运动障碍、神经内分泌障碍、共济失调、多发性硬化症和肠易激综合征的中枢神经病理性疼痛、失禁、病理性咳嗽、内脏疼痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根痛、坐骨神经痛、背痛、非特异性慢性背痛、头痛、颈痛、中度疼痛、严重疼痛、顽固性疼痛、伤害感受性疼痛、爆发性疼痛、术后疼痛(例如,关节置换疼痛、软组织手术疼痛、开胸术后疼痛、乳房切除术后疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁成形术疼痛)、癌性疼痛(包括慢性癌性疼痛和爆发性癌性疼痛)、中风(例如,中风后中枢神经病理性疼痛)、挥鞭样相关病症、脆性骨折、脊椎骨折、强直性脊椎炎、天疱疮、雷诺氏病(Raynaud's Disease)、硬皮病、系统性红斑狼疮、大疱性表皮松解症、痛风、青少年特发性关节炎、蜡油样骨病、风湿性多肌痛、坏疽性脓皮病、慢性广泛疼痛、弥漫性特发性骨质增生、椎间盘退行性变/疝痛、神经根病变、小关节综合征、失败的背部手术综合征、烧伤、腕管综合征、佩吉特氏病(Paget's disease)疼痛、椎管狭窄、椎间盘炎、横贯性脊髓炎、埃勒斯-当洛斯综合征(Ehlers-Danlos syndrome)、法布里病(Fabry's disease)、肥大细胞增多症、神经纤维瘤病、眼部神经病理性疼痛、结节病、椎骨脱离、脊椎前移、化疗诱导的口腔粘膜炎、夏科神经病理性骨关节病(Charcot neuropathic osteoarthropathy)、颞下颌关节障碍、疼痛关节成形术、非心源性胸痛、阴部神经痛、肾绞痛、胆道疾病、血管性腿部溃疡、帕金森氏病(Parkinson's disease)疼痛、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)疼痛、脑缺血、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化症、应激诱导的心绞痛、运动诱导的心绞痛、心悸、高血压或胃肠运动异常或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0739] 另一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的股骨癌性疼痛;非恶性慢性骨痛;类风湿性关节炎;骨关节炎;椎管狭窄;神经病理性下背痛;肌筋膜痛综合征;纤维肌痛;颞下颌关节疼痛;慢性内脏痛;腹痛;胰腺疼痛;IBS疼痛;慢性和急性头痛;偏头痛;紧张性头痛;丛集性头痛;慢性和急性神经病理性疼痛;带状疱疹后神经痛;糖尿病性神经病;HIV相关神经病;三叉神经痛;夏科-马里-图思神经病;遗传性感觉神经病;周围神经损伤;疼痛性神经瘤;异位近端和远端放电;神经根病变;化疗诱导的神经病理性疼痛;放射疗法诱导的神经病理性疼痛;持续性/慢性术后疼痛(例如,截肢后、胸廓切开术后、心脏外科手术后);乳房切除术后疼痛;中枢疼痛;脊髓损伤疼痛;中风后疼痛;丘脑性疼痛;幻肢痛(例如,切除下肢、上肢、乳房后);难治性疼痛;急性疼痛、急性术后疼痛;急性肌肉骨骼疼痛;关节疼痛;机械性下背痛;颈痛;肌腱炎;损伤疼痛;运动疼痛;急性内脏疼痛;肾盂肾炎;阑尾炎;胆囊炎;肠道阻塞;疝;胸痛、心脏疼痛;盆腔疼痛、肾绞痛、急性分娩疼痛、分娩痛;剖宫产疼痛;急性炎性疼痛、烧伤疼痛、创伤疼痛;急性间歇性疼痛、子宫内膜异位;急性带状疱疹疼痛;镰刀细胞贫血;急性胰腺炎;爆发性疼痛;口腔面部疼痛;鼻窦炎疼痛;牙痛;多发性硬化症(MS)疼痛;抑郁症疼痛;麻风病疼痛;贝赫切特氏病疼痛(Behcet's disease pain);痛性肥

胖症;静脉炎疼痛;吉兰-巴雷综合征疼痛(Guillain-Barre pain);腿部和移动脚趾疼痛;哈格隆德综合征(Haglund syndrome);红斑性肢痛;法布瑞氏病疼痛(Fabry's disease pain);膀胱和泌尿生殖系统疾病;尿失禁;病理性咳嗽;膀胱过度活动;膀胱疼痛综合症;间质性膀胱炎(IC);前列腺炎、复杂性局部疼痛综合症(CRPS) I型、复杂性局部疼痛综合症(CRPS) II型;广泛性疼痛、阵发性剧烈疼痛、瘙痒、耳鸣或心绞痛诱导的疼痛或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0740] 另一方面,本发明的特征在于一种治疗受试者的三叉神经痛、用肉毒杆菌治疗的偏头痛、颈椎神经根病变、枕神经痛、腋神经病、桡神经病、尺神经病、臂丛病、胸神经根病变、肋间神经痛、腰骶神经根病变、髂舌神经痛、阴部神经痛、股骨神经病、感觉异常性股痛、隐神经病、坐骨神经病、腓骨神经病、胫骨神经病、腰骶神经丛病变、创伤性神经瘤残端疼痛或截肢后疼痛或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[0741] 供使用的化合物、药学上可接受的盐和组合物

[0742] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用作药物。

[0743] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于抑制受试者的电压门控钠通道的方法。另一方面,所述电压门控钠通道是 $Na_v1.8$ 。

[0744] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌性疼痛、特发性疼痛、术后疼痛(例如,疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁成形术疼痛)、内脏疼痛、多发性硬化症、夏科-马里-图思综合征、失禁、病理性咳嗽或心律不齐或减轻其严重程度的方法。

[0745] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌性疼痛、特发性疼痛、术后疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛、多发性硬化症、夏科-马里-图思综合征、失禁或心律不齐或减轻其严重程度的方法。

[0746] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的肠道疼痛或减轻其严重程度的方法,其中肠道疼痛包括炎性肠病疼痛、克罗恩氏病疼痛、肠易激综合征、子宫内膜异位症、红细胞卵巢疾病、输卵管炎、宫颈炎或间质性膀胱炎疼痛。

[0747] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的神经病理性疼痛或减轻其严重程度的方法。在一些方面,神经病理性疼痛包括疱疹后神经痛、小纤维神经病、糖尿病性神经病或特发性小纤维神经病。在一些方面,神经病理性疼痛包括糖尿病性神经病(例如,糖尿病性周围神经病)。如本文所使用的,短语“特发性小纤维神经病”应理解为包括任何小纤维神经病。

[0748] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的神经病理性疼痛或减轻其严重程度的方法,其中神经病理性疼痛

包括疱疹后神经痛、糖尿病性神经痛、疼痛性HIV相关感觉神经病、三叉神经痛、灼口综合征、截肢后疼痛、幻肢疼痛、疼痛性神经瘤；创伤性神经瘤；莫顿氏神经瘤；神经卡压损伤、脊柱狭窄、腕管综合征、神经根痛、坐骨神经痛；神经撕脱损伤、臂丛神经撕脱损伤；复杂性局部疼痛综合征、药物疗法诱导的神经痛、癌症化疗诱导的神经痛、抗逆转录病毒疗法诱导的神经痛、HIV诱导的神经痛；脊髓损伤后疼痛、脊柱狭窄疼痛、小纤维神经病、特发性小纤维神经病、特发性感觉神经病或三叉神经自主神经性头痛。

[0749] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其严重程度的方法。在一些方面,肌肉骨骼疼痛包括骨关节炎疼痛。

[0750] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其严重程度的方法,其中肌肉骨骼疼痛包括骨关节炎疼痛、背痛、寒冷疼痛、烧伤疼痛或牙痛。

[0751] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重程度的方法,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎疼痛、强直性脊椎炎或外阴痛。

[0752] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重程度的方法,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎疼痛。

[0753] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的特发性疼痛或减轻其严重程度的方法,其中特发性疼痛包括纤维肌痛。

[0754] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的特发性疼痛或减轻其严重程度的方法,其中特发性疼痛包括反射性交感神经营养不良疼痛。

[0755] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的病理性咳嗽或减轻其严重程度的方法。

[0756] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的急性疼痛或减轻其严重程度的方法。在一些方面,急性疼痛包括急性术后疼痛。

[0757] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的术后疼痛(例如,关节置换疼痛、软组织手术疼痛、开胸术后疼痛、乳房切除术后疼痛、痔切除术疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁成形术疼痛)或减轻其严重程度的方法。

[0758] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的拇囊炎切除术疼痛或减轻其严重程度的方法。

[0759] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的肩关节置换术疼痛或肩关节镜检疼痛或减轻其严重程度的方法。

[0760] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的疝修补术疼痛或减轻其严重程度的方法。

[0761] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的腹壁成形术疼痛或减轻其严重程度的方法。

[0762] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的内脏疼痛或减轻其严重程度的方法。在一些方面,内脏疼痛包括由腹壁成形术引起的内脏疼痛。

[0763] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的神经退行性疾病或减轻其严重程度的方法。在一些方面,神经退行性疾病包含多发性硬化症。在一些方面,神经退行性疾病包含皮特霍普金斯综合征(PTHS)。

[0764] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于其中用一种或多种另外的治疗剂治疗受试者的方法,所述一种或多种另外的治疗剂与用有效量的所述化合物、所述药学上可接受的盐或所述药物组合物进行的治疗同时施用、在其之前施用或在其之后施用。在一些实施例中,另外的治疗剂是钠通道抑制剂。

[0765] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于抑制生物样品中的电压门控钠通道的方法,所述方法包括使所述生物样品与有效量的本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物接触。另一方面,所述电压门控钠通道是 $Na_v1.8$ 。

[0766] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,其用于治疗受试者的急性疼痛、亚急性和慢性疼痛、伤害感受性疼痛、神经病理性疼痛、炎性疼痛、伤害可塑性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、紧张性头痛和所有其它形式的头痛、三叉神经痛、疱疹神经痛、一般神经痛、癫痫、癫痫病状、神经退行性病症、精神障碍、焦虑、抑郁、双相情感障碍、肌强直、心律不齐、运动障碍、神经内分泌障碍、共济失调、多发性硬化症和肠易激综合征的中枢神经病理性疼痛、失禁、病理性咳嗽、内脏疼痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根痛、坐骨神经痛、背痛、非特异性慢性背痛、头痛、颈痛、中度疼痛、严重疼痛、顽固性疼痛、伤害感受性疼痛、爆发性疼痛、术后疼痛(例如,关节置换疼痛、软组织手术疼痛、开胸术后疼痛、乳房切除术后疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁成形术疼痛)、癌性疼痛(包括慢性癌性疼痛和爆发性癌性疼痛)、中风(例如,中风后中枢神经病理性疼痛)、挥鞭样相关病症、脆性骨折、脊椎骨折、强直性脊柱炎、天疱疮、雷诺氏病、硬皮病、系统性红斑狼疮、大疱性表皮松解症、痛风、青少年特发性关节炎、蜡油样骨病、风湿性多肌痛、坏疽性脓皮病、慢性广泛疼痛、弥漫性特发性骨质增生、椎间盘退行性变/疝痛、神经根病变、小关节综合征、失败的背部手术综合征、烧伤、腕管综合征、佩吉特氏病疼痛、椎管狭窄、椎间盘炎、横贯性脊髓炎、埃勒斯-当洛斯综合征、法布里病、肥大细胞增多症、神经纤维瘤病、眼部神经病理性疼痛、结节病、椎骨脱离、脊椎前移、化疗诱导的口腔粘膜炎、夏科神经病理性骨关节病、颞下颌关节障碍、疼痛关节成形术、非心源性胸痛、阴部神经痛、肾绞痛、胆道疾病、血管性腿部溃疡、帕金森氏病疼痛、阿尔茨海默氏病疼痛、脑缺血、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化症、应激诱导的心绞痛、运动诱导的心绞痛、心悸、高血压或胃肠运动异常或减轻其严重程度的方法。

[0767] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,其用于治疗受试者的股骨癌性疼痛;非恶性慢性骨痛;类风湿性关节炎;骨关节炎;椎管狭窄;神经病理性下背痛;肌筋膜痛综合征;纤维肌痛;颞下颌关节疼痛;慢性内脏痛;腹

痛;胰腺疼痛;IBS疼痛;慢性和急性头痛;偏头痛;紧张性头痛;丛集性头痛;慢性和急性神经病理性疼痛;带状疱疹后神经痛;糖尿病性神经病;HIV相关神经病;三叉神经痛;夏科-马里-图思神经病;遗传性感觉神经病;周围神经损伤;疼痛性神经瘤;异位近端和远端放电;神经根病变;化疗诱导的神经病理性疼痛;放射疗法诱导的神经病理性疼痛;持续性/慢性术后疼痛(例如,截肢后、胸廓切开后、心脏外科手术后);乳房切除术后疼痛;中枢疼痛;脊髓损伤疼痛;中风后疼痛;丘脑性疼痛;幻肢痛(例如,切除下肢、上肢、乳房后);难治性疼痛;急性疼痛、急性术后疼痛;急性肌肉骨骼疼痛;关节疼痛;机械性下背痛;颈痛;肌腱炎;损伤疼痛;运动疼痛;急性内脏疼痛;肾盂肾炎;阑尾炎;胆囊炎;肠道阻塞;疝;胸痛、心脏疼痛;盆腔疼痛、肾绞痛、急性分娩疼痛、分娩痛;剖宫产疼痛;急性炎性疼痛、烧伤疼痛、创伤疼痛;急性间歇性疼痛、子宫内膜异位;急性带状疱疹疼痛;镰刀细胞贫血;急性胰腺炎;爆发性疼痛;口腔面部疼痛;鼻窦炎疼痛;牙痛;多发性硬化症(MS)疼痛;抑郁症疼痛;麻风病疼痛;贝赫切特氏病疼痛;痛性肥胖症;静脉炎疼痛;吉兰-巴雷综合征疼痛;腿部和移动脚趾疼痛;哈格隆德综合征;红斑性肢痛;法布瑞氏病疼痛;膀胱和泌尿生殖系统疾病;尿失禁;病理性咳嗽;膀胱过度活动;膀胱疼痛综合症;间质性膀胱炎(IC);前列腺炎、复杂性局部疼痛综合症(CRPS) I型、复杂性局部疼痛综合症(CRPS) II型;广泛性疼痛、阵发性剧烈疼痛、瘙痒、耳鸣或心绞痛诱导的疼痛或减轻其严重程度的方法。

[0768] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于治疗受试者的三叉神经痛、用肉毒杆菌治疗的偏头痛、颈椎神经根病变、枕神经痛、腋神经病、桡神经病、尺神经病、臂丛病、胸神经根病变、肋间神经痛、腰骶神经根病变、髂舌神经痛、阴部神经痛、股骨神经病、感觉异常性股痛、隐神经病、坐骨神经病、腓骨神经病、胫骨神经病、腰骶神经丛病变、创伤性神经瘤残端疼痛或截肢后疼痛或减轻其严重程度的方法。

[0769] 药物的制备

[0770] 另一方面,本发明提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物用于制备药物的用途。

[0771] 另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于抑制电压门控钠通道的药物的用途。另一方面,所述电压门控钠通道是 $Na_v1.8$ 。

[0772] 又一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌性疼痛、特发性疼痛、术后疼痛(例如,疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁成形术疼痛)、内脏疼痛、多发性硬化症、夏科-马里-图思综合征、失禁、病理性咳嗽或心律不齐或减轻其严重程度的药物的用途。

[0773] 又一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的慢性疼痛、肠道疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌性疼痛、特发性疼痛、术后疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛、多发性硬化症、夏科-马里-图思综合征、失禁或心律不齐或减轻其严重程度的药物的用途。

[0774] 又一方面,本发明提供了本文所述的化合物、药学上可接受的盐或药物组合物用于制备用于治疗受试者的肠道疼痛或减轻其严重程度的药物的用途,其中肠道疼痛包括炎

性肠病疼痛、克罗恩氏病疼痛、肠易激综合征、子宫内膜异位症、红细胞卵巢疾病、输卵管炎、宫颈炎或间质性膀胱炎疼痛。

[0775] 又一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物,其用于制备用于治疗受试者的神经病理性疼痛或减轻其严重程度的药物。在一些方面,神经病理性疼痛包括疱疹后神经痛、小纤维神经病、糖尿病性神经病或特发性小纤维神经病。在一些方面,神经病理性疼痛包括糖尿病性神经病(例如,糖尿病性周围神经病)。

[0776] 又一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的神经病理性疼痛或减轻其严重程度的药物的用途,其中神经病理性疼痛包括疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、疼痛性HIV相关感觉神经病、三叉神经痛、灼口综合征、截肢后疼痛、幻肢疼痛、疼痛性神经瘤;创伤性神经瘤;莫顿氏神经瘤;神经卡压损伤、脊柱狭窄、腕管综合征、神经根痛、坐骨神经痛;神经撕脱损伤、臂丛神经撕脱损伤;复杂性局部疼痛综合征、药物疗法诱导的神经痛、癌症化疗诱导的神经痛、抗逆转录病毒疗法诱导的神经痛、HIV诱导的神经痛;脊髓损伤后疼痛、脊柱狭窄疼痛、小纤维神经病、特发性小纤维神经病、特发性感觉神经病或三叉神经自主神经性神经病。

[0777] 又一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其严重程度的药物的用途。在一些方面,肌肉骨骼疼痛包括骨关节炎疼痛。

[0778] 又一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的肌肉骨骼疼痛或减轻其严重程度的药物的用途,其中肌肉骨骼疼痛包括骨关节炎疼痛、背痛、寒冷疼痛、烧伤疼痛或牙痛。

[0779] 又一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重程度的药物的用途,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎疼痛、强直性脊椎炎或外阴痛。

[0780] 又一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的炎性疼痛或减轻其严重程度的药物的用途,其中炎性疼痛包括类风湿性关节炎疼痛。

[0781] 又一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的特发性疼痛或减轻其严重程度的药物的用途,其中特发性疼痛包括纤维肌痛。

[0782] 又一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的特发性疼痛或减轻其严重程度的药物的用途,其中特发性疼痛包括反射性交感神经营养不良疼痛。

[0783] 又一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的病理性咳嗽或减轻其严重程度的药物的用途。

[0784] 又一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的急性疼痛或减轻其严重程度的药物的用途。在一些方面,急性疼痛包括急性术后疼痛。

[0785] 又一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的术后疼痛(例如,关节置换疼痛、软组织手术疼痛、开胸术后疼

痛、乳房切除术后疼痛、痔切除术疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁成形术疼痛)或减轻其严重程度的药物的用途。

[0786] 又一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的疝修补术疼痛或减轻其严重程度的药物的用途。

[0787] 又一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的拇囊炎切除术疼痛或减轻其严重程度的药物的用途。

[0788] 又一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的肩关节置换术疼痛或肩关节镜检疼痛或减轻其严重程度的药物的用途。

[0789] 又一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的腹壁成形术疼痛或减轻其严重程度的药物的用途。

[0790] 又一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗受试者的内脏疼痛或减轻其严重程度的药物的用途。在一些方面,内脏疼痛包括由腹壁成形术引起的内脏疼痛。

[0791] 另一方面,本发明的特征在于本发明的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,其用于制备用于治疗受试者的神经退行性疾病或减轻其严重程度的药物。在一些方面,神经退行性疾病包含多发性硬化症。在一些方面,神经退行性疾病包含皮特霍普金斯综合征(PTHS)。

[0792] 又一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备与一种或多种另外的治疗剂组合使用的药物的用途,所述一种或多种另外的治疗剂与用所述化合物或所述药物组合物进行的治疗同时施用、在其之前施用或在其之后施用。在一些实施例中,另外的治疗剂是钠通道抑制剂。

[0793] 另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗急性疼痛、亚急性和慢性疼痛、伤害感受性疼痛、神经病理性疼痛、炎性疼痛、伤害可塑性疼痛、关节炎、偏头痛、丛集性头痛、紧张性头痛和所有其它形式的头痛、三叉神经痛、疱疹神经痛、一般神经痛、癫痫、癫痫病状、神经退行性病症、精神障碍、焦虑、抑郁、双相情感障碍、肌强直、心律不齐、运动障碍、神经内分泌障碍、共济失调、多发性硬化症和肠易激综合征的中枢神经病理性疼痛、失禁、病理性咳嗽、内脏疼痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根痛、坐骨神经痛、背痛、非特异性慢性背痛、头痛、颈痛、中度疼痛、严重疼痛、顽固性疼痛、伤害感受性疼痛、爆发性疼痛、术后疼痛(例如,关节置换疼痛、软组织手术疼痛、开胸术后疼痛、乳房切除术后疼痛、疝修补术疼痛、拇囊炎切除术疼痛或腹壁成形术疼痛)、癌性疼痛(包括慢性癌性疼痛和爆发性癌性疼痛)、中风(例如,中风后中枢神经病理性疼痛)、挥鞭样相关病症、脆性骨折、脊椎骨折、强直性脊椎炎、天疱疮、雷诺氏病、硬皮病、系统性红斑狼疮、大疱性表皮松解症、痛风、青少年特发性关节炎、蜡油样骨病、风湿性多肌痛、坏疽性脓皮病、慢性广泛疼痛、弥漫性特发性骨质增生、椎间盘退行性变/疝痛、神经根病变、小关节综合征、失败的背部手术综合征、烧伤、腕管综合征、佩吉特氏病疼痛、椎管狭窄、椎间盘炎、横贯性脊髓炎、埃勒斯-当洛斯综合征、法布里病、肥大细胞增多症、神经纤维瘤病、眼部神经病理性疼痛、结节病、椎骨脱离、脊椎前移、化疗诱导的口腔粘膜炎、夏科神经病理性骨关节病、颞下颌关节障碍、疼痛关节成形术、非心源性胸痛、

阴部神经痛、肾绞痛、胆道疾病、血管性腿部溃疡、帕金森氏病疼痛、阿尔茨海默氏病疼痛、脑缺血、创伤性脑损伤、肌萎缩性侧索硬化症、应激诱导的心绞痛、运动诱导的心绞痛、心悸、高血压或胃肠运动异常或减轻其严重程度的药物的用途。

[0794] 另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗股骨癌性疼痛;非恶性慢性骨痛;类风湿性关节炎;骨关节炎;椎管狭窄;神经病理性下背痛;肌筋膜痛综合征;纤维肌痛;颞下颌关节疼痛;慢性内脏痛;腹痛;胰腺疼痛;IBS疼痛;慢性和急性头痛;偏头痛;紧张性头痛;丛集性头痛;慢性和急性神经病理性疼痛;带状疱疹后神经痛;糖尿病性神经病;HIV相关神经病;三叉神经痛;夏科-马里-图思神经病;遗传性感觉神经病;周围神经损伤;疼痛性神经瘤;异位近端和远端放电;神经根病变;化学疗法诱导的神经病理性疼痛;放射疗法诱导的神经病理性疼痛;持续性/慢性术后疼痛(例如,截肢后、胸廓切开后、心脏外科手术后)、乳房切除术后疼痛;中枢疼痛;脊髓损伤疼痛;中风后疼痛;丘脑性疼痛;幻肢痛(例如,切除下肢、上肢、乳房后);难治性疼痛;急性疼痛;急性术后疼痛;急性肌肉骨骼疼痛;关节疼痛;机械性下背痛;颈痛;肌腱炎;损伤疼痛;运动疼痛;急性内脏疼痛;肾盂肾炎;阑尾炎;胆囊炎;肠道阻塞;疝;胸痛;心脏疼痛;盆腔疼痛;肾绞痛;急性分娩疼痛;分娩痛;剖宫产疼痛;急性炎性疼痛;烧伤疼痛;创伤疼痛;急性间歇性疼痛;子宫内膜异位;急性带状疱疹疼痛;镰刀细胞贫血;急性胰腺炎;爆发性疼痛;口腔面部疼痛;鼻窦炎疼痛;牙痛;多发性硬化症(MS)疼痛;抑郁症疼痛;麻风病疼痛;贝赫切特氏病疼痛;痛性肥胖症;静脉炎疼痛;吉兰-巴雷综合征疼痛;腿部和移动脚趾疼痛;哈格隆德综合征;红斑性肢痛;法布里病疼痛;膀胱和泌尿生殖系统疾病;尿失禁;病理性咳嗽;膀胱过度活动;膀胱疼痛综合症;间质性膀胱炎(IC);前列腺炎;复杂性局部疼痛综合症(CRPS) I型、复杂性局部疼痛综合症(CRPS) II型;广泛性疼痛、阵发性剧烈疼痛、瘙痒、耳鸣或心绞痛诱导的疼痛或减轻其严重程度的药物的用途。

[0795] 另一方面,本发明提供了本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物用于制备用于治疗三叉神经痛、用肉毒杆菌治疗的偏头痛、颈椎神经根病变、枕神经痛、腋神经病、桡神经病、尺神经病、臂丛病、胸神经根病变、肋间神经痛、腰骶神经根病变、髂舌神经痛、阴部神经痛、股骨神经病、感觉异常性股痛、隐神经病、坐骨神经病、腓骨神经病、胫骨神经病、腰骶神经丛病变、创伤性神经瘤残端疼痛或截肢后疼痛或减轻其严重程度的药物的用途。

[0796] 化合物、药学上可接受的盐和组合物的施用

[0797] 在本发明的某些实施例中,本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物的“有效量”是有效治疗上述病状中的一种或多种病状或减轻其严重程度的量。

[0798] 根据本发明的方法,可以使用有效治疗本文所述的疼痛或非疼痛疾病中的一种或多种或减轻其严重程度的任何量和任何施用途施用于所述化合物、所述盐和所述组合物。需要的精确量将因受试者而异,具体取决于受试者的物种、年龄和一般状况、病状的严重程度、特定药剂、药剂的施用方式等。本发明的化合物、盐和组合物优选地以剂量单位形式调配以便于施用和剂量均一性。如本文所使用的,表达“剂量单位形式”是指适合于待治疗的受试者的物理上离散的药剂单位。然而,应理解的是,本发明的化合物、盐和组合物的总日用量将在合理的医学判断的范围内由主治医师决定。任何特定受试者或生物体的具体有效剂量水平将取决于多种因素,所述因素包括所治疗的病症和病症的严重程度;所采用的特

定化合物或盐的活性;所采用的特定组合物;受试者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;所采用的特定化合物或盐的施用时间、施用途径和排泄率;治疗的持续时间;与所采用的特定化合物或盐组合或同时使用的药物以及医学领域熟知的类似因素。如本文所使用的,术语“受试者”或“患者”意指动物,优选地哺乳动物并且最优选地人。

[0799] 本发明的药学上可接受的组合物可以根据所治疗的病状的严重程度通过口服、经直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹腔内、局部(如通过粉末、软膏或滴剂)、经颊、以口腔喷雾或鼻用喷雾的形式等向人和其它动物施用。在某些实施例中,本发明的化合物、盐和组合物可以有效地获得期望的治疗效果的约0.001mg/kg至约1000mg/kg的剂量水平一天一次或多次口服或肠胃外施用。

[0800] 用于口服施用的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性化合物或盐以外,液体剂型可以含有本领域中常用的惰性稀释剂,如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(具体地,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨醇酐的脂肪酸酯和其混合物。除了惰性稀释剂,口服组合物还可以包括佐剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和香剂。

[0801] 可注射制剂(例如,无菌可注射水性或油性悬浮液)可以根据已知技术、使用适合的分散剂或湿润剂和悬浮剂来调配。无菌可注射制剂还可以是肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如作为1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的媒介物和溶剂有水、林格氏溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的固定油常规用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可以采用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,使用如油酸等脂肪酸来制备可注射剂。

[0802] 可注射调配物可以例如通过滤过细菌截留过滤器,或通过掺入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌,所述无菌固体组合物可以在仅在使用前溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射培养基中。

[0803] 为了延长本发明的化合物的效果,通常期望减缓来自皮下或肌肉注射的化合物的吸收。这可以通过使用水溶性差的晶体或非晶形材料的液体悬浮液来实现。由此,化合物的吸收速率取决于其溶解速率,溶解速率进而可以取决于晶体大小和晶型。可替代地,通过将化合物溶解或悬浮在油性媒介物中来实现肠胃外施用的化合物形式的延迟吸收。通过在可生物降解的聚合物(如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成化合物的微囊基质来制备可注射储库型形式。根据化合物与聚合物的比率以及所采用的特定聚合物的性质,可以对化合物释放速率进行控制。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型可注射调配物还通过将化合物截留在与人体组织相容的脂质体或微乳液中来制备。

[0804] 用于直肠或阴道施用的组合物优选地是栓剂,其可通过将本发明的化合物或盐与合适的非刺激性赋形剂或载体(如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)相混合来制备,所述赋形剂或载体在环境温度下为固体但在体温下为液体并且因此在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物。

[0805] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒。在此类固体剂型中,活性化合物或盐与以下混合:至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体,如柠檬酸钠

或磷酸二钙和/或a) 填充剂或增充剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇以及硅酸;b) 粘合剂,如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c) 保湿剂,如甘油;d) 崩解剂,如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐以及碳酸钠;e) 溶液阻断剂,如石蜡;f) 吸收促进剂,如季铵化合物;g) 湿润剂,如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯;h) 吸附剂,如高岭土和膨润土;以及i) 润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。

[0806] 类似类型的固体组合物还可以用作软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中的填充剂,所述明胶胶囊使用如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等此类赋形剂。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂以及颗粒的固体剂型可以用包衣和外壳,如肠溶包衣和药物调配领域中所熟知的其它包衣来制备。所述剂型可以任选地含有乳浊剂并且其组成还可以使得所述剂型仅或者优先在肠道的特定部分中任选地以延迟的方式释放活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。类似类型的固体组合物还可以用作软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中的填充剂,所述明胶胶囊使用如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等此类赋形剂。

[0807] 活性化合物或盐还可以与如上所述的一种或多种赋形剂一起呈微包囊形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂以及颗粒的固体剂型可以用包衣和外壳,如肠溶包衣、释放控制包衣和药物调配领域中所熟知的其它包衣来制备。在此类固体剂型中,活性化合物或盐可以与如蔗糖、乳糖或淀粉等至少一种惰性稀释剂混合。在正常的情况下,除了惰性稀释剂以外,此类剂型还可以包含另外的物质,例如压片润滑剂和其它压片助剂,如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,所述剂型还可以包含缓冲剂。所述剂型可以任选地含有乳浊剂并且其组成还可以使得所述剂型仅或者优先在肠道的特定部分中任选地以延迟的方式释放活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。

[0808] 用于本发明的化合物或盐的局部或经皮施用的剂型包括软膏、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何所需要的防腐剂或可能需要的缓冲液混合。眼科调配物、滴耳剂和滴眼剂也被考虑处于本发明的范围内。另外,本发明设想了经皮贴剂的用途,所述透皮贴剂具有使化合物以受控方式递送到身体的附加优点。此类剂型通过将化合物溶解或分散于适当介质中来制备。还可以使用吸收增强剂来增加化合物穿过皮肤的通量。速率可以通过提供速率控制膜或将所述化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[0809] 如上文通常描述的,本发明的化合物可用作电压门控钠通道抑制剂。在一个实施例中,所述化合物是 $\text{Na}_v1.8$ 的抑制剂,并且因此在不希望被任何特定理论束缚的情况下,所述化合物、盐和组合物尤其可用于治疗其中 $\text{Na}_v1.8$ 的激活或极度活跃与疾病、病状或病症有关的所述疾病、病状或病症或减轻其严重程度。当 $\text{Na}_v1.8$ 的激活或极度活跃与特定疾病、病状或病症有关时,所述疾病、病状或病症也可被称为“由 $\text{Na}_v1.8$ 介导的疾病、病状或病症”。因此,另一方面,本发明提供了一种用于治疗其中 $\text{Na}_v1.8$ 的激活或极度活跃与疾病状态有关的疾病、病状或病症或减轻其严重程度的方法。

[0810] 在本发明中用作 $\text{Na}_v1.8$ 的抑制剂的化合物的活性可以根据国际公开第W0 2014/120808A9号和美国公开第2014/0213616A1号中概括描述的方法、本文所述的方法以及本领域的普通技术人员已知且可获得的其它方法来测定,所述参考文献中的两者均通过引用整体并入。

[0811] 另外的治疗剂

[0812] 还应当理解,本发明的化合物、盐和药学上可接受的组合物可以用于组合疗法中,即,所述化合物、盐和药学上可接受的组合物可以与一种或多种其它期望的治疗剂或医疗程序同时施用、在其之前施用或在其之后施用。在组合方案中采用的疗法(治疗剂或程序)的特定组合将考虑期望的治疗剂和/或程序的相容性以及要实现的期望的治疗效果。还应当理解,所采用的疗法可以实现对相同病症的期望效果(例如,本发明的化合物可以与用于治疗相同病症的另一种药剂同时施用),或者所采用的疗法可以实现不同的效果(例如,控制任何不良反应)。如本文所使用的,通常为了治疗或预防特定疾病或病状而施用的另外治疗剂被称为“适合于所治疗的疾病或病状”。例如,示例性的另外的治疗剂包括但不限于:非阿片类镇痛药(吡唑,如依托度酸(Etodolac)、茚甲新(Indomethacin)、舒林酸(Sulindac)、托美丁(Tolmetin);萘基烷酮(naphthylalkanone),如萘丁美酮(Nabumetone);昔康类(oxicam),如吡罗昔康(Piroxicam);对氨基苯酚衍生物,如对乙酰氨基酚(Acet氨基phen);丙酸,如非诺洛芬(Fenoprofen)、氟比洛芬(Flurbiprofen)、布洛芬(Ibuprofen)、酮洛芬(Ketoprofen)、萘普生(Naproxen)、萘普生钠(Naproxen sodium)、奥沙普嗪(Oxaprozin);水杨酸盐,如阿司匹林(Aspirin)、三水杨酸胆碱镁(Choline magnesium trisalicylate)、二氟尼柳(Diflunisal);芬那酯(fenamate),如甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(Mefenamic acid);以及吡唑,如保泰松(苯基butazone));或阿片类(麻醉剂)激动剂(如可待因(Codeine)、芬太尼(Fentanyl)、氢吗啡酮(Hydromorphone)、左啡诺(Levorphanol)、哌替啶(Meperidine)、美沙酮(Methadone)、吗啡(Morphine)、羟考酮(Oxycodone)、羟吗啡酮(Oxymorphone)、丙氧芬(Propoxyphene)、丁丙诺啡(Buprenorphine)、布托啡诺(Butorphanol)、地佐辛(Dezocine)、纳布啡(Nalbuphine)和潘他唑新(pentazocine))。另外地,非药物止痛剂方法可以与本发明的一种或多种化合物的施用结合使用。例如,也可以利用麻醉(脊柱内输注、神经阻断)、神经外科(CNS通路的神经溶解)、神经刺激(经皮电神经刺激、脊柱刺激)、生理学(物理疗法、矫形装置、透热法)或心理学(认知方法-催眠、生物反馈或行为方法)方法。另外的适当治疗剂或方法一般描述于《默克手册(The Merck Manual)》,第十九版,编辑Robert S.Porter和Justin L.Kaplan,默沙东公司(Merck Sharp&Dohme Corp.),默克有限公司(Merck&Co.,Inc.)的子公司,2011以及美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration)网站www.fda.gov中,所述文献全部内容通过引用特此并入。

[0813] 在另一个实施例中,另外的适当治疗剂选自以下:

[0814] (1) 阿片类镇痛剂,例如吗啡、海洛因(heroin)、氢吗啡酮、氧吗啡酮、左萘酚、左洛啡烷(levallorphan)、美沙酮、哌替啶、芬太尼、可卡因(cocaine)、可待因、二氢可待因(dihydrocodeine)、羟考酮、氢可酮(hydrocodone)、丙氧芬、纳美芬(nalmefene)、纳洛啡(nalorphine)、纳洛酮(naloxone)、纳曲酮(naltrexone)、丁丙诺啡、布托啡诺、纳布啡、潘他唑新或地非法林(difelikefalin);

[0815] (2) 非甾体抗炎药(NSAID),例如,阿司匹林、双氯芬酸(diclofenac)、二氟尼柳、依托度酸、芬布芬(fenbufen)、非诺洛芬、氟苯柳(flufenisal)、氟比洛芬、布洛芬(包括但不限于静脉内布洛芬(例如,Caldolor®))、茚甲新、酮洛芬、酮咯酸(ketorolac)(包括但不限于酮咯酸氨丁三醇(ketorolac tromethamine)(例如,Toradol®))、甲氯芬那酸、甲芬那

酸、美洛昔康(meloxicam)、IV美洛昔康(例如, **Anjeso®**)、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利(nimesulide)、硝基氟比洛芬(nitroflurbiprofen)、奥沙拉嗪(olsalazine)、奥沙普嗪、保泰松、吡罗昔康、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、舒林酸、托美丁或佐美酸(zomepirac);

[0816] (3) 巴比妥酸盐镇静剂, 例如异戊巴比妥(amobarbital)、阿普比妥(aprobarbital)、仲丁巴比妥(butabarbital)、布他比妥(butalbital)、甲基苯巴比妥(mephobarbital)、美沙比妥(metharbital)、美索比妥(methohexital)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、司可巴比妥(secobarbital)、他布比妥(talbutal)、硫戊巴比妥(thiamylal)或硫喷妥(thiopental);

[0817] (4) 具有镇静作用的苯并二氮杂卓(benzodiazepine), 例如利眠宁(chlordiazepoxide)、氯氮卓(clorazepate)、地西泮(diazepam)、氟安定(flurazepam)、劳拉西泮(lorazepam)、奥沙西泮(oxazepam)、羟基安定(temazepam)或三唑仑(triazolam);

[0818] (5) 具有镇静作用的组胺(H_1)拮抗剂, 例如苯海拉明(diphenhydramine)、比拉明(pyrilamine)、异丙嗪(promethazine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)或氯环嗪(chlorcyclizine);

[0819] (6) 镇静剂, 如格鲁米特(glutethimide)、甲丙氨脂(meproamate)、甲奎酮(methaqualone)或氯醛比林(dichloralphenazone);

[0820] (7) 骨骼肌松弛剂, 例如巴氯芬(baclofen)、卡立普多(carisoprodol)、氯唑沙宗(chlorzoxazone)、环苯扎林(cyclobenzaprine)、美索巴莫(methocarbamol)或邻甲苯海明(orphenadrine);

[0821] (8) NMDA受体拮抗剂, 例如右美沙芬(dextromethorphan)((+)-3-羟基-N-甲基吗啡喃)或其代谢物右啡烷(dextrorphan)((+)-3-羟基-N-甲基吗啡喃)、氯胺酮(ketamine)、美金刚(memantine)、吡咯喹啉酮(pyrroloquinoline quinine)、顺式-4-(磷酸基甲基)-2-哌啶甲酸、布地品(budipine)、EN-3231(**MorphiDex®**)、吗啡与右美沙芬的组合调配物)、托吡酯(topiramate)、包括NR2B拮抗剂的奈拉美生(neramexane)或培净福太(perzinfotel), 例如艾芬地尔(ifenprodil)、曲克索地(traxoprodil)或(-)-(R)-6-{2-[4-(3-氟苯基)-4-羟基-1-哌啶基]-1-羟乙基-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮};

[0822] (9) α -肾上腺素能, 例如多沙唑嗪(doxazosin)、坦索罗辛(tamsulosin)、氯压定(clonidine)、胍法新(guanfacine)、右美托咪定(dexmedetomidine)、莫达非尼(modafinil)或4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷-磺酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹啉;

[0823] (10) 三环抗抑郁剂, 例如地昔帕明(desipramine)、丙咪嗪(imipramine)、阿米替林(amitriptyline)或去甲替林(nortriptyline);

[0824] (11) 抗惊厥剂, 例如卡马西平(**Tegretol®**)、拉莫三嗪、托吡酯(topiramate)、拉科酰胺(lacosamide)(**Vimpat®**)或丙戊酸酯(valproate);

[0825] (12) 速激肽(NK)拮抗剂, 具体地NK-3、NK-2或NK-1拮抗剂, 例如(αR , 9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苄基)-7H-[1,4]二氮芳辛并[2,1-g][1,7]-萘啶-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-双(三氟甲基)苄基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-吗啉基]-甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿

瑞匹坦 (aprepitant)、拉奈匹坦 (lanepitant)、达匹坦 (dapitant) 或 3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基]-甲基氨基]-2-苯基哌啶 (2S,3S);

[0826] (13) 毒蕈碱拮抗剂,例如奥昔布宁 (oxybutynin)、托特罗定 (tolterodine)、丙哌维林 (propiverine)、曲司氯铵 (tropsium chloride)、达非那新 (darifenacin)、索利那新 (solifenacin)、替米维林 (temiverine) 和异丙托铵 (ipratropium);

[0827] (14) COX-2 选择性抑制剂,例如塞来昔布 (celecoxib)、罗非昔布 (rofecoxib)、帕瑞昔布 (parecoxib)、伐地昔布 (valdecoxib)、德拉昔布 (deracoxib)、依托昔布 (etoricoxib) 或罗美昔布 (lumiracoxib);

[0828] (15) 煤焦油镇痛剂,具体地对乙酰氨基酚 (paracetamol);

[0829] (16) 精神抑制剂,如氟哌利多 (droperidol)、氯丙嗪 (chlorpromazine)、氟哌啶醇 (haloperidol)、奋乃静 (perphenazine)、硫利达嗪 (thioridazine)、美索达嗪 (mesoridazine)、三氟拉嗪 (trifluoperazine)、氟非那嗪 (fluphenazine)、氯氮平 (clozapine)、奥氮平 (olanzapine)、利培酮 (risperidone)、齐拉西酮 (ziprasidone)、奎硫平 (quetiapine)、舍吲哚 (sertindole)、阿立哌唑 (aripiprazole)、索纳哌唑 (sonapiprazole)、布南色林 (blonanserin)、伊潘立酮 (iloperidone)、哌罗匹隆 (perospirone)、雷氯必利 (raclopride)、佐替平 (zotepine)、联苯芦诺 (bifeprunox)、阿瑟哌嗪 (asenapine)、卢拉西酮 (lurasidone)、氨磺必利 (amisulpride)、巴潘立酮 (balaperidone)、派林多 (palindore)、依利色林 (eplivanserin)、奥沙奈坦 (osanetant)、利莫那班 (rimonabant)、麦克林坦 (meclintertant)、**Miraxion®** 或沙立佐坦 (sarizotan);

[0830] (17) 香草素受体激动剂 (例如树脂铁毒素 (resiniferatoxin) 或珠卡赛辛 (civamide)) 或拮抗剂 (例如辣椒平 (capsazepine)、GRC-15300);

[0831] (18) β -肾上腺素能,如普萘洛尔 (propranolol);

[0832] (19) 局部麻醉剂,如美西律 (mexiletine);

[0833] (20) 皮质类固醇,如地塞米松 (dexamethasone);

[0834] (21) 5-HT 受体激动剂或拮抗剂,具体地 5-HT_{1B/1D} 激动剂,如依立曲坦 (eletriptan)、舒马曲坦 (sumatriptan)、那拉曲坦 (naratriptan)、佐米曲坦 (zolmitriptan) 或利扎曲坦 (rizatriptan);

[0835] (22) 5-HT_{2A} 受体拮抗剂,如 R(+)- α -(2,3-二甲氧基-苯基)-1-[2-(4-氟苯基乙基)]-4-哌啶甲醇 (MDL-100907);

[0836] (23) 胆碱能 (烟碱) 止痛剂,如异丙克兰 (ispronicline) (TC-1734)、(E)-N-甲基-4-(3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺 (RJR-2403)、(R)-5-(2-氮杂环丁烷基甲氧基)-2-氯吡啶 (ABT-594) 或尼古丁 (nicotine);

[0837] (24) **Tramadol®**、曲马多 (Tramadol) ER (**UltramER®**)、IV 曲马多、他喷他多 ER (**Nucynta®**);

[0838] (25) PDE5 抑制剂,如 5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基-磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮 (西地那非 (sildenafil))、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氢-2-甲基-6-(3,4-亚甲基二氧基苯基)-吡嗪并[2',1':6,1]-吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮 (IC-351 或他达那非 (tadalafil))、2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺酰基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮 (瓦得那非

(vardenafil))、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙酰基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-异丙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)氨基]-2-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-甲酰胺、3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺酰胺;

[0839] (26) α -2- δ 配体,如加巴喷丁(gabapentin)(**Neurontin®**)、加巴喷丁GR(**Gralise®**)、加巴喷丁、恩那卡比(enacarbil)(**Horizant®**)、普瑞巴林(pregabalin)(**Lyrica®**)、3-甲基加巴喷丁、(1[α],3[α],5[α]) (3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯氨酸、(2S,4S)-4-(3-氟苄基)-脯氨酸、[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲基胺、(3S,4S)-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸、(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基-庚酸和(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基-辛酸;

[0840] (27) 大麻素,如KHK-6188;

[0841] (28) 代谢型谷氨酸盐亚型1受体(mGluR1)拮抗剂;

[0842] (29) 血清素再摄取抑制剂,如舍曲林(sertraline)、舍曲林代谢物去甲基舍曲林(demethylsertraline)、氟西汀(fluxoxetine)、诺氟西汀(norfluoxetine)(氟西汀去甲基代谢物)、氟伏沙明(flvoxamine)、帕罗西汀(paroxetine)、西酞普兰(citalopram)、西酞普兰代谢物去甲基西酞普兰(desmethylcitalopram)、依他普仑(escitalopram)、d,1-芬氟拉明(d,1-fenfluramine)、非莫西汀(femoxetine)、伊福西汀(ifoxetine)、氰基硫平(cyanodothiepin)、利托西汀(litoxetine)、达泊西汀(dapoxetine)、奈法唑酮(nefazodone)、西文氯胺(cericlamine)和曲唑酮(trazodone);

[0843] (30) 去甲肾上腺素(noradrenaline)(去甲肾上腺素(norepinephrine))再摄取抑制剂,如马普替林(maprotiline)、洛非帕明(lofepramine)、米氮平(mirtazepine)、羟丙替林(oxaprotiline)、非唑拉明(fezolamine)、托莫西汀(tomoxetine)、米塞林(mianserin)、安非他酮(bupropion)、安非他酮代谢物羟基安非他酮、诺米芬辛(nomifensine)和维洛沙嗪(viloxazine)(**Vivalan®**),尤其是选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,如瑞波西汀(reboxetine),具体地(S,S)-瑞波西汀;

[0844] (31) 双血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂,如文拉法辛(venlafaxine)、文拉法辛代谢物O-去甲基文拉法辛(O-desmethylvenlafaxine)、氯米帕明(clomipramine)、氯米帕明代谢物去甲基氯米帕明(desmethylclomipramine)、度洛西汀(duloxetine)(**Cymbalta®**)、米那普仑(milnacipran)和丙咪嗪(imipramine);

[0845] (32) 诱导型一氧化氮合酶(iNOS)抑制剂,如S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-1-同半胱氨酸、S-[2-[(1-亚氨基乙基)-氨基]乙基]-4,4-二氧-L-半胱氨酸、S-[2-[(1-亚

氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸、(2S,5Z)-2-氨基-2-甲基-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫代]-S-氯-S-吡啶甲腈、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-4-氯苄腈、(2S,4R)-2-氨基-4-[[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]硫代]-5-噻唑丁醇、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-6-(三氟甲基)-3-吡啶甲腈、2-[[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-5-氯苄甲腈、N-[4-[2-(3-氯苄氨基)乙基]苯基]噻吩-2-甲脒、NXN-462或二硫化胍乙基酯;

[0846] (33) 乙酰胆碱酯酶抑制剂,如多奈哌齐(donepezil);

[0847] (34) 前列腺素E2亚型4(EP4)拮抗剂,如N-[(2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基)氨基)-羰基]-4-甲苄磺酰胺或4-[(15)-1-({[5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基)氨基)乙基]苯甲酸;

[0848] (35) 白三烯B4拮抗剂,如1-(3-联苯-4-基甲基-4-羟基-色满-7-基)-环戊烷甲酸(CP-105696)、5-[2-(2-羧乙基)-3-[6-(4-甲氧基苯基)-5E-己烯基]氧基苯氧基]-缬草酸(ONO-4057)或DPC-11870;

[0849] (36) 5-脂氧合酶抑制剂,如齐留通(zileuton)、6-[3-氟-5-[4-甲氧基-3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基]]苯氧基-甲基]-1-甲基-2-喹诺酮(ZD-2138)或2,3,5-三甲基-6-(3-吡啶基甲基)-1,4-苯醌(CV-6504);

[0850] (37) 钠通道阻断剂,如利多卡因、利多卡因加丁卡因乳膏(lidocaine plus tetracaine cream)(ZRS-201)或乙酸艾司利卡西平(eslicarbazepine acetate);

[0851] (38) $\text{Na}_v1.7$ 阻断剂,如XEN-402、XEN403、TV-45070、PF-05089771、CNV1014802、GDC-0276、RG7893 BIIB-074(维索三嗪(Vixotrigine))、BIIB-095、ASP-1807、DSP-3905、OLP-1002、RQ-00432979、FX-301、DWP-1706、DWP-17061、IMB-110、IMB-111、IMB-112以及如W02011/140425(US2011/306607);W02012/106499(US2012196869);W02012/112743(US2012245136);W02012/125613(US2012264749)、W02012/116440(US2014187533)、W02011026240(US2012220605)、US8883840、US8466188、W02013/109521(US2015005304)、CN111217776、W02020/117626、W02021/252822、W02021/252818、W02021/252820、W02014/201173、W02012/125973、W02013/086229、W02013/134518、W02014/201206或W02016/141035中公开的阻断剂,每个申请的全部内容特此通过引用并入;

[0852] (38a) $\text{Na}_v1.7$ 阻断剂,如(2-苄基螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基)-(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酰基]-2,4-二甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(4-异丁氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮、1-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-[2-(3,4-二甲基苯氧基)乙氧基]丙-2-醇、(4-丁氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-(5-异丙氧基-6-甲基-2-吡啶基)甲酮、(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、5-[2-甲基-4-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙酰基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-羰基]苯基]吡啶-2-甲腈、(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-[6-

(三氟甲基)螺[3,4-二氢-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲酰基]-2-甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-异丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-异戊氧基吡啶-2-羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、(4-异丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-异戊氧基吡啶-2-羰基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、1-[(3S)-2,3-二甲基-1'-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯甲酰基]螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[3-甲氧基-4-[(1R)-1-甲基丙氧基]苯基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-异丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]乙酮、1-[1'-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酰基]-2-甲基-螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮、(4-异丙氧基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮、[2-甲基-6-(1-甲基环丙烷羰基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯基]甲酮、4-溴-N-(4-溴苯基)-3-[(1-甲基-2-氧代-4-哌啶基)氨磺酰基]苯甲酰胺或(3-氯-4-异丙氧基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-哌啶]-1'-基]甲酮。

[0853] (39) $\text{Na}_v1.8$ 阻断剂, 如 PF-04531083、PF-06372865, 以及如 W02008/135826 (US2009048306)、W02006/011050 (US2008312235)、W02013/061205 (US2014296313)、US20130303535、W02013131018、US8466188、W02013114250 (US2013274243)、W02014/120808

[0854] (US2014213616)、W02014/120815 (US2014228371) W02014/120820 (US2014221435)、W02015/010065 (US20160152561)、W02015/089361 (US20150166589)、W02019/014352 (US20190016671)、W02018/213426、W02020/146682、W02020/146612、W02020/014243、W02020/014246、W02020/092187、W02020/092667 (US2020140411)、W02020/144375、W02020/261114、W02020/140959、W02020/151728、W02021/032074、W02021/047622 (CN112479996)、W02021/257490、W0/2021/257420、W02021/257418、W02022/263498、W02022/235558、W02022/235859、CN112390745、CN111808019、CN112225695、CN112457294、CN112300051、CN112300069、CN112441969 和 CN114591293 中公开的阻断剂, 每个申请的全部内容特此通过引用并入;

[0855] (39a) $\text{Na}_v1.8$ 阻断剂, 如 4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(全氟乙基) 苯甲酰胺、4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺、4,5-二氯-2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基) 苯甲酰胺、N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基) 苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(全氟乙基) 苯甲酰胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酰胺、N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-

2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、4-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酰胺、2-((5-氟-2-羟基苄基)氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(邻甲苯基氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-2-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、[4-[[2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-2-氧代-1-吡啶基]甲基磷酸二氢酯、2-(4-氟-2-(甲基-d₃)苯氧基)-N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、(4-(2-(4-氟-2-(甲基-d₃)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺)-2-氧代吡啶-1(2H)-基]甲基磷酸二氢酯、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-(甲基磺酰基)苯基)喹喔啉-2-甲酰胺、3-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)喹喔啉-2-甲酰胺、3-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)喹喔啉-2-甲酰胺、3-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)喹喔啉-2-甲酰胺、4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺)吡啶甲酸、2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)喹啉-3-甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)喹啉-3-甲酰胺、3-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)喹喔啉-2-甲酰胺、N-(3-磺酰苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-3-甲酰胺、N-(3-磺酰苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺、3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)喹喔啉-2-甲酰胺、5-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺)吡啶甲酸、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)喹喔啉-2-甲酰胺、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(吡啶-4-基)喹喔啉-2-甲酰胺、3-(4-氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)喹喔啉-2-甲酰胺、N-(3-氰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺、N-(4-氨基甲酰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺、4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺)苯甲酸、N-(4-氰基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹喔啉-2-甲酰胺、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-4,6-双(三氟甲基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺)苯甲酸、5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4,6-双(三氟甲基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺)苯甲酸、5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺)苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、4-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺)苯甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲酰胺)苯甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲酰胺)苯甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯甲酰胺)苯甲酸、5-(4-(叔丁基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲酰胺)苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)苯甲酰

胺)吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)苯甲酰胺)苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2,4-二氟苯氧基)苯甲酰胺)吡啶甲酸、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)-6-(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-(二氟甲基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)-5-(三氟甲基)苯甲酰胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、2,4-二氯-6-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、2,4-二氯-6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)-4,6-双(三氟甲基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)-4,6-双(三氟甲基)苯甲酰胺、5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、5-氟-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-氰基-N-(3-磺酰苯基)苯甲酰胺、N-(3-磺酰苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-(三氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-(三氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺、4-[[2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]吡啶-2-甲酰胺、4-[[3-氯-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲酰]氨基]吡啶-2-甲酰胺、4-[[2-氟-6-[2-(三氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-3-(二氟甲基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲酰胺、4-[[2-氟-6-[2-(三氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲氧基)苯甲酰]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-6-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2,3,4-三氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲酰胺、N-(2-氨基甲酰基-4-吡啶基)-3-氟-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺、4-[[6-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(4-氨基甲酰基-3-氟-苯基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、4-[[2-氟-6-[2-(三氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、N-(3-氨基甲

酰基-4-氟-苯基)-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-5-(1,1,2,2,2-全氟乙基)苯甲酰胺、4-[[4-(二氟甲氧基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲酰]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺、4-[[4-环丙基-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲酰]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-5-氟-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯甲酰胺、5-[[2-氟-6-[2-(三氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]吡啶-2-甲酰胺、N-(3-氨基甲酰基-4-氟-苯基)-2-氟-6-(4-氟苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺或4-[[2-氟-6-[3-氟-2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

[0856] (40) 组合的Na_v1.7和Na_v1.8阻断剂,如DSP-2230、Lohocla201或BL-1021;

[0857] (41) 5-HT₃拮抗剂,如昂丹司琼(ondansetron);

[0858] (42) TPRV 1受体激动剂,如辣椒素(capsaicin)(**NeurogesX®**、**Qutenza®**);以及和其药学上可接受的盐和溶剂化物;

[0859] (43) 烟碱受体拮抗剂,如伐尼克兰(varenicline);

[0860] (44) N型钙通道拮抗剂,如Z-160;

[0861] (45) 神经生长因子拮抗剂,如他尼珠单抗(tanezumab);

[0862] (46) 内肽酶刺激剂,如施日波酶(senrebotase);

[0863] (47) 血管紧张素II拮抗剂,如EMA-401;

[0864] (48) 对乙酰氨基酚(acet氨基phen)(包括但不限于静脉内对乙酰氨基酚(例如,**Ofirmev®**));

[0865] (49) 布比卡因(bupivacaine)(包括但不限于布比卡因脂质体可注射悬浮液(例如,**Exparel®**)布比卡因ER(Posimir)、布比卡因胶原(Xaracoll)和经皮布比卡因(**Eladur®**));以及

[0866] (50) 布比卡因和美洛昔康组合(例如,HTX-011)。

[0867] 在一个实施例中,另外的适当治疗剂选自V-116517、普瑞巴林、控释普瑞巴林、依佐加滨(Ezogabine)(**Potiga®**)、氯胺酮/阿米替林局部用乳膏(**Amiket®**)、AVP-923、吡仑帕奈(Perampanel)(E-2007)、拉非酰胺(Ralfinamide)、经皮布比卡因(**Eladur®**)、CNV1014802、JNJ-10234094(卡立氨酯(Carisbamate))、BMS-954561或ARC-4558。

[0868] 在另一个实施例中,另外的合适治疗剂选自N-(6-氨基-5-(2,3,5-三氯苯基)吡啶-2-基)乙酰胺;N-(6-氨基-5-(2-氯-5-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺;或3-((4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)甲基)氧杂环丁烷-3-胺。

[0869] 在另一个实施例中,另外的治疗剂选自GlyT2/5HT₂抑制剂,如奥派色林(Operanserin)(VVZ149);TRPV调节剂,如CA008、CMX-020、NE06860、FTABS、CNTX4975、MCP101、MDR16523或MDR652;EGR1抑制剂,如布瓦利德(Brivoglide)(AYX1);NGF抑制剂,如他尼珠单抗(Tanezumab)、法司努单抗(Fasimumab)、ASP6294、MEDI7352;Mu阿片类激动剂,如西博帕多(Cebranopadol)、NKTR181(奥考地戈(oxycodogol));CB-1激动剂,如NE01940(AZN1940);咪唑啉12激动剂,如CR4056;或p75NTR-Fc调节剂,如LEVI-04。

[0870] 在另一个实施例中,另外的治疗剂是奥赛利定(oliceridine)或罗哌卡因

(ropivacaine) (TLC590)。

[0871] 在另一个实施例中,另外的治疗剂是 $\text{Na}_v1.7$ 阻断剂,如ST-2427、ST-2578和/或W02010/129864、W02015/157559、W02017/059385、W02018/183781、W02018/183782、W02020/072835和/或W0 2022/036297中公开的阻断剂,每个申请的全部内容特此通过引用并入。

[0872] 在另一个实施例中,另外的治疗剂是ASP18071、CC-8464、ANP-230、ANP-231、NOC-100、NTX-1175、ASN008、NW3509、AM-6120、AM-8145、AM-0422、BL-017881、NTM-006、奥帕西兰(Opiranserin) (UnafrTM)、brivolidide、SR419、NRD.E1、LX9211、LY3016859、ISC-17536、NFX-88、LAT-8881、AP-235、NYX 2925、CNTX-6016、S-600918、S-637880、RQ-00434739、KLS-2031、MEDI 7352或XT-150。

[0873] 在另一个实施例中,另外的治疗剂是奥莱维克(Olinvyk)、再瑞莱福(Zynrelef)、赛格兰特斯(Seglenits)、纽姆特姆(Neumentum)、奈维克(Nevakar)、HTX-034、CPL-01、ACP-044、HRS-4800、塔里格(Tarlige)、BAY2395840、LY3526318、益利阿哌科冉特(Eliapixant)、TRV045、RTA901、NRD1355-E1、MT-8554、LY3556050、AP-325、河豚毒素、奥替那普若日尔若(Otenaproxesul)、CFTX-1554、呋喃柏德(Otenaproxesul)、iN1011-N17、JMKX000623/ODM-111、ETX-801、OLP-1002、ANP-230/DSP-2230、iN1011-N17、DSP-3905或ACD440。

[0874] 在另一个实施例中,另外的治疗剂是钠通道抑制剂(也被称为钠通道阻断剂),如上文鉴定的 $\text{Na}_v1.7$ 和 $\text{Na}_v1.8$ 阻断剂。

[0875] 存在于本发明的组合物中的另外的治疗剂的量可以不超过通常在包含所述治疗剂作为唯一活性剂的组合物中施用的量。本发明公开的组合物中另外的治疗剂的量的范围可以为包含所述药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中通常存在的量的约10%至100%。

[0876] 本发明的化合物和盐或其药学上可接受的组合物还可以掺入到用于涂覆可植入医疗装置(如假体、人工瓣膜、人造血管、支架和导管)的组合物中。因此,另一方面,本发明包括用于涂覆可植入装置的组合物,所述可植入装置包含如上文一般描述的本发明的化合物或盐以及本文的类和亚类以及适于涂覆所述可植入装置的载体。仍另一方面,本发明包括涂覆有组合物的可植入装置,所述组合物包含如上文一般描述的本发明的化合物或盐以及本文的类和亚类以及适于涂覆所述可植入装置的载体。合适的涂层和涂覆的可植入装置的一般制备描述于美国专利6,099,562;5,886,026;和5,304,121中。涂层通常是生物相容性聚合物材料,如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、聚乙烯酸、乙烯酯及其混合物。涂层可以任选地进一步被氟硅酮、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的合适面层涂覆,以赋予组合物控释特性。

[0877] 本发明的另一方面涉及抑制生物样品或受试者中的 $\text{Na}_v1.8$ 活性,所述方法包括向所述受试者施用本发明的化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物或者使所述生物样品与所述化合物、其药学上可接受的盐或其药物组合物接触。如本文所使用的,术语“生物样品”包括但不限于:细胞培养物或其萃取物;从哺乳动物中获得的活检材料或其萃取物;以及血液、唾液、尿液、粪便、精液、眼泪或其它体液或其萃取物。

[0878] 抑制生物样品中的 $\text{Na}_v1.8$ 活性可用于本领域的技术人员已知的各种目的。此类目的实例包括但不限于研究生物和病理现象中的钠通道;以及对新的钠通道抑制剂的比较性评价。

[0879] 本发明的化合物的合成

[0880] 本发明的化合物可以通过实例中描述的方法、其它类似方法和本领域技术人员已知的其它方法由已知材料制备。如本领域技术人员将理解的,下文描述的方法中的中间化合物的官能团可能需要由合适的保护基团保护。可以根据本领域技术人员众所周知的标准技术添加或去除保护基团。保护基团的用途详细地描述于T.G.M.Wuts等人,《格林氏有机合成中的保护基团(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis)》(第4版编辑2006)中。

[0881] 本发明的化合物的放射性标记类似物

[0882] 另一方面,本发明涉及本发明的化合物的放射性标记类似物。如本文所使用的,术语“本发明的化合物的放射性标记类似物”是指与如本文所述的本发明的化合物相同的化合物,包括其所有实施例,不同的是一个或多个原子已被本发明的化合物中存在的原子的放射性同位素替代。

[0883] 如本文所使用的,术语“放射性同位素”是指已知经历自发放射性衰变的元素的同位素。放射性同位素的实例包括 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 等,以及在以下中鉴定出其衰变模式的同位素:V.S.Shirley和C.M.Lederer,同位素项目,劳伦斯伯克利实验室的核科学部门,《核素表》(1980年1月)中确定衰变模式的同位素。

[0884] 放射性标记类似物可以多种有益方式使用,包括用于各种类型的测定,如底物组织分布测定。例如,经氚(^3H)和/或碳-14(^{14}C)标记的化合物因制备相对简单和可检测性优良而可用于各种类型的测定,如底物组织分布测定。

[0885] 另一方面,根据本文结合本发明的化合物描述的实施例中的任何实施例,本发明涉及放射性标记类似物的药学上可接受的盐。

[0886] 另一方面,根据本文结合本发明的化合物描述的实施例中的任何实施例,本发明涉及药物组合物,所述药物组合物包含放射性标记类似物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

[0887] 另一方面,根据本文结合本发明的化合物描述的实施例中的任何实施例,本发明涉及抑制电压门控钠通道的方法以及治疗受试者的各种疾病和病症(包括疼痛)或减轻其严重程度的方法,所述方法包括施用有效量的放射性标记类似物、其药学上可接受的盐和其药物组合物。

[0888] 另一方面,根据本文结合本发明的化合物描述的实施例中的任何实施例,本发明涉及供使用的放射性标记类似物、其药学上可接受的盐和其药物组合物。

[0889] 另一方面,根据本文结合本发明的化合物描述的实施例中的任何实施例,本发明涉及放射性标记类似物或其药学上可接受的盐和其药物组合物用于制备药剂的用途。

[0890] 另一方面,根据本文结合本发明化合物描述的实施例中的任何实施例,放射性标记类似物、其药学上可接受的盐和其药物组合物可用于组合疗法中。

[0891] 实例

[0892] 通用方法。在适当的氘化溶剂,如二甲基亚砜- d_6 (DMSO- d_6)中以溶液形式获得 ^1H NMR光谱。

[0893] LCMS方法。通过LC/MS分析确定化合物纯度、保留时间和电喷雾质谱法(ESI-MS)数据。除非另有说明,否则使用以下色谱条件中的一种进行LC/MS确定:

- [0894] 1) 沃特斯公司(Waters) BEH C_8 (1.7 μ m, 2.1x50mm) 2至98%乙腈/水 (10mM甲酸铵, pH 9), 45℃, 流速为5.0分钟内0.6毫升/分钟;
- [0895] 2) Kinetex EVO C_{18} (2.6 μ m, 2.1x50mm) 2至98%乙腈/水 (10mM甲酸铵, pH 9), 45℃, 流速为4.0分钟内0.7毫升/分钟;
- [0896] 3) Kinetex EVO C_{18} (2.6 μ m, 2.1x50mm) 2至98%乙腈/水 (10mM甲酸铵, pH 9), 45℃, 流速为1.5分钟内1.0毫升/分钟;
- [0897] 4) 沃特斯公司Acquity UPLC BEH C_{18} (1.7 μ m, 30x2.1mm) 1至99%乙腈 (0.035% TFA)/水 (0.05% TFA), 60℃, 流速=3分钟内1.5毫升/分钟;
- [0898] 5) Kinetex Polar C_{18} (2.6 μ m, 3.0x50mm) 5至95%乙腈/水 (0.1%甲酸), 流速为6分钟内1.2毫升/分钟;
- [0899] 6) 骄阳公司(SunFire) C_{18} (3.5 μ m, 75x4.6mm) 初始5至95%乙腈/水 (0.1%甲酸) 持续1分钟, 然后线性梯度至95%乙腈持续5分钟。45℃, 流速为6分钟内1.5毫升/分钟;
- [0900] 7) XBridge C_{18} (5 μ m, 4.6x75mm) 初始梯度5至95%乙腈 (NH_4HCO_3) 运行6分钟, 并且以95%乙腈1分钟平衡梯度0至3分钟, 并保持3分钟, 流速1.5毫升/分钟;
- [0901] 8) 沃特斯公司CSH C_{18} (1.7 μ m, 2.1x50mm) 2至98%乙腈/水 (0.1% TFA, pH 2), 45℃, 流速为5.0分钟内0.6毫升/分钟;
- [0902] 9) 沃特斯公司CSH C_{18} (1.7 μ m, 2.1x50mm) 2至95%乙腈/水 (0.1%甲酸), 40℃, 流速为4.6分钟内0.8毫升/分钟;
- [0903] 10) 沃特斯公司BEH C_{18} (2.5 μ m, 2.1x50mm) 2至95%乙腈/水 (0.1% NH_3), 40℃, 流速为4.6分钟内0.8毫升/分钟;
- [0904] 11) 沃特斯公司BEH C_{18} (3.5 μ m, 75x4.6mm) 初始梯度5至95%乙腈/水 (0.1%甲酸), 然后线性梯度至95%乙腈持续4分钟, 在95%乙腈下保持2分钟, 45℃, 流速为6分钟内1.5毫升/分钟;
- [0905] 12) 沃特斯公司BEH C_{18} (2.5 μ m, 2.1x50mm) 2至50%乙腈/水 (0.1% NH_3), 40℃, 流速为4.6分钟内0.8毫升/分钟;
- [0906] 13) 沃特斯公司CSH C_{18} (1.7 μ m, 2.1x50mm) 2至98%乙腈/水 (0.1% TFA), 45℃, 流速为1.5分钟内1.0毫升/分钟;
- [0907] 14) 沃特斯公司CSH C_{18} (1.7 μ m, 2.1x50mm) 2至95%乙腈/水 (0.1%甲酸), 40℃, 流速为1.4分钟内0.8毫升/分钟;
- [0908] 15) YMC Triart C_{18} (3 μ m, 33x2.1mm) 2至98%乙腈/水 (5mM NH_4OAc), 流速为3分钟内1.0毫升/分钟;
- [0909] 16) 沃特斯公司BEH C_{18} (2.5 μ m, 2.1x50mm) 2至95%乙腈/水 (0.1% NH_3), 40℃, 流速为1.4分钟内0.8毫升/分钟;
- [0910] 17) 沃特斯公司Acquity UPLC BEH C_{18} (1.7 μ m, 30x2.1mm) 1至99%乙腈 (0.035% TFA)/水 (0.05% TFA), 60℃, 流速=5分钟内1.5毫升/分钟;
- [0911] 18) 沃特斯公司BEH C_{18} (2.5 μ m, 2.1x50mm) 20至70%乙腈/水 (0.1% NH_3), 40℃, 流速为4.60分钟内0.8毫升/分钟;
- [0912] 19) Kinetex Polar C_{18} (2.6 μ m, 3.0x50mm) 5至95%乙腈/水 (0.1%甲酸), 流速为3分钟内1.2毫升/分钟;

[0913] 20) 沃特斯公司Acquity UPLC BEH C₁₈柱(1.7μm, 30×2.1mm) 1至99%乙腈(0.035% TFA)/水(0.05% TFA), 60℃, 流速=1分钟内1.5毫升/分钟;

[0914] 21) YMC Triart C₁₈(3μm, 33x2.1mm) 2至98%乙腈/水(0.05%甲酸), 流速为3分钟内1.0毫升/分钟;

[0915] 22) 沃特斯公司Acquity UPLC BEH C₁₈(1.7μm, 30x2.1mm) 1至99%乙腈(0.05%甲酸铵)/水(0.05%甲酸铵), 60℃, 流速=5分钟内1.5毫升/分钟;

[0916] 23) 沃特斯公司CSH C₁₈(1.7μm, 2.1x50mm) 2至98%乙腈/水(0.1% TFA), 45℃, 流速为4.0分钟内0.6毫升/分钟;

[0917] 24) Acquity BEH C₈(1.7μm, 50x2.1mm) 2至98%90:10乙腈:水(0.05%甲酸), 流速为3分钟内0.8毫升/分钟;

[0918] 25) XBridge C₁₈(5μm, 50x4.6mm) 10至90%乙腈/水(10mM NH₄OAc), 流速为6分钟内1.2毫升/分钟;

[0919] 26) YMC Triart C₁₈(3μm, 33x2.1mm) 5至95%乙腈/水(0.05%甲酸), 流速为12分钟内1.0毫升/分钟;

[0920] 27) 沃特斯公司BEH C₈(1.7μm, 2.1x50mm) 50至95%乙腈/水(0.1% NH₃), 40℃, 流速为1.4分钟内0.8毫升/分钟。

[0921] 缩写

[0922] 除非另有说明或上下文另有规定, 否则以下缩写应理解为具有以下含义:

[0923] 缩略语 含义

[0924] NMR 核磁共振

[0925] ESI-MS 电喷雾质谱法

[0926] LC/MS 液相色谱法-质谱法

[0927] UPLC 超高效液相色谱法

[0928] HPLC/MS/MS 高效液相色谱法/串联质谱法

[0929] IS 内标物

[0930] HPLC 高效液相色谱法

[0931] SFC 超临界流体色谱法

[0932] ESI 电喷射离子化

[0933] kg 千克

[0934] g 克

[0935] mg 毫克

[0936] L 升

[0937] mL 毫升

[0938] μL 微升

[0939] nL 纳升

[0940] mol 摩尔

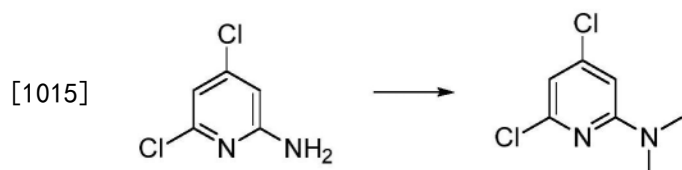
[0941] mmol 毫摩尔

[0942] hr, h 小时

[0943] min 分钟

- [0944] ms 毫秒
[0945] mm 毫米
[0946] μm 微米
[0947] nm 纳米
[0948] MHz 兆赫
[0949] Hz 赫兹
[0950] N 正常(浓度)
[0951] M 摩尔(浓度)
[0952] mM 毫摩尔(浓度)
[0953] μM 微摩尔(浓度)
[0954] ppm 百万分之一
[0955] %w/v 重量-体积浓度
[0956] %w/w 重量-重量浓度
[0957] Ac_2O 乙酸酐
[0958] BnBr 苄基溴
[0959] t-BuOH 叔丁醇
[0960] CDI 1,1'-羰基二咪唑
[0961] DAST (二乙氨基)三氟化硫
[0962] DCM 二氯甲烷
[0963] DCE 二氯乙烷
[0964] DIAD 偶氮二甲酸二异丙酯
[0965] DIBAL 二异丁基氢化铝
[0966] DIEA,DIPEA N,N-二异丙基乙胺
[0967] DMA N,N-二甲基乙酰胺
[0968] DMAP 二甲基氨基吡啶
[0969] DMF N,N-二甲基甲酰胺
[0970] DMSO 二甲基亚砷
[0971] DRG 背根神经节
[0972] EtOH 乙醇
[0973] EtOAc 乙酸乙酯
[0974] HATU 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-六氟磷酸氧化物
[0975] EDCI 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺
[0976] T3P 丙基膦酸酐,即,2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷烷2,4,6-三氧化物
[0977] mCPBA 间氯过氧苯甲酸
[0978] MeOH 甲醇
[0979] MsCl 甲磺酰氯
[0980] MTBE 甲基叔丁基醚
[0981] NCS N-氯代琥珀酰亚胺

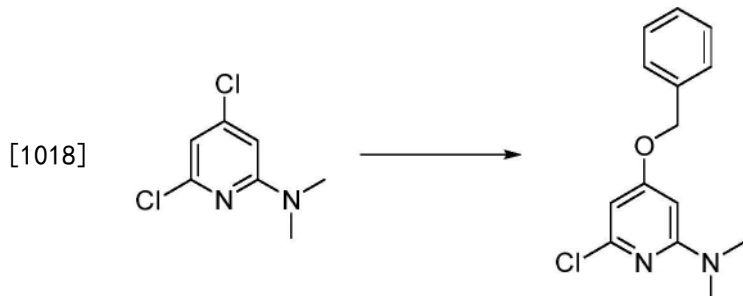
- [0982] NIS N-碘代琥珀酰亚胺
- [0983] NMP N-甲基吡咯烷酮
- [0984] $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ 1,1'-双(二叔丁基膦基)二氯化二茂铁钯
- [0985] PTSA 对甲苯磺酸
- [0986] STAB 三乙酰氧基硼氢化钠
- [0987] TBAF 四丁基氟化铵
- [0988] TBSOTf 三氟甲磺酸叔丁基二甲基甲硅烷基酯
- [0989] TCFH 氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐
- [0990] THF 四氢呋喃
- [0991] TEA 三乙胺
- [0992] Tf_2O 三氟甲磺酸酐
- [0993] TFA 三氟乙酸
- [0994] TMSCl 三甲基氯硅烷
- [0995] TMSCN 三甲基氰硅烷
- [0996] RB 圆底(烧瓶)
- [0997] RT 室温
- [0998] ca. 大约(circa) (大约(approximately))
- [0999] E-VIPR 电刺激电压离子探针读取器
- [1000] HEK 人胚肾
- [1001] KIR2.1 内向整流器钾离子通道2.1
- [1002] DMEM 杜氏改良Eagle培养基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)
- [1003] FBS 胎牛血清
- [1004] NEAA 非必需氨基酸
- [1005] HEPES 2-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]乙磺酸
- [1006] DiSBAC₆(3) 双-(1,3-二己基-硫代巴比妥酸)三次甲基氧杂菁
- [1007] CC2-DMPE 氯香豆素-2-二十四烷酰基磷脂酰乙醇胺
- [1008] VABSC-1 电压测定背景抑制化合物
- [1009] HS 人血清
- [1010] BSA 牛血清白蛋白
- [1011] 实例1——中间体A-1至A-20的制备
- [1012] 中间体A-1
- [1013] 4-苄氧基-6-氯-N,N-二甲基-吡啶-2-胺
- [1014] 步骤1:4,6-二氯-N,N-二甲基-吡啶-2-胺



- [1016] 在0℃下用氢化钠(300mg的60% w/w, 7.50mmol)处理4,6-二氯吡啶-2-胺(300mg, 1.84mmol)于THF(5mL)中的溶液。添加碘化甲烷(732mg, 5.16mmol)并将混合物在室温下搅

拌过夜。将混合物用水淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥,蒸发并通过使用0至30%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法纯化以得到4,6-二氯-N,N-二甲基-吡啶-2-胺(220mg,63%)。ESI-MS m/z 计算值190.01,实验值191.1 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.55 (d, J=1.3Hz, 1H), 6.34 (d, J=1.3Hz, 1H), 3.07 (s, 6H) ppm。

[1017] 步骤2:4-苄氧基-6-氯-N,N-二甲基-吡啶-2-胺(中间体A-1)

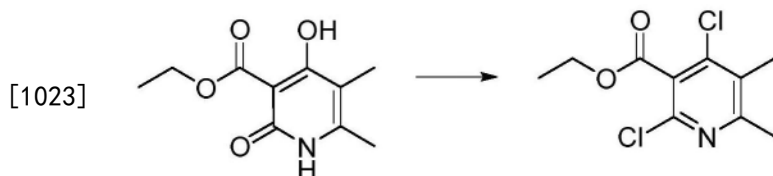


[1019] 向氢化钠(66mg的60%w/w,1.65mmol)于DMF(3mL)中的悬浮液中逐滴添加4,6-二氯-N,N-二甲基-吡啶-2-胺(220mg,1.15mmol)和苄醇(137mg,1.27mmol)的溶液。将混合物搅拌过夜并用水淬灭。将混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取,蒸发并通过使用0至10%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法纯化,以得到4-苄氧基-6-氯-N,N-二甲基-吡啶-2-胺(中间体A-1,170mg,53%)。ESI-MS m/z 计算值262.09,实验值263.3 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.32 (m, 5H), 6.26 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.89 (d, J=1.8Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.03 (s, 6H) ppm。

[1020] 中间体A-2

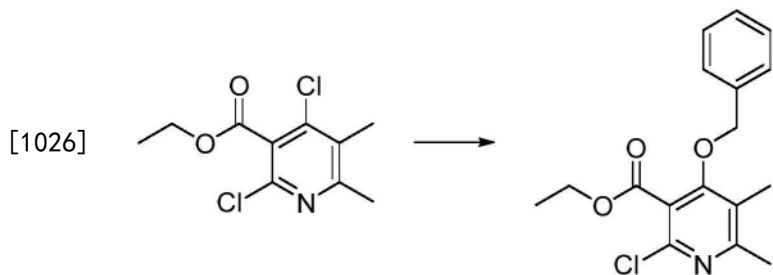
[1021] 4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[1022] 步骤1:2,4-二氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯



[1024] 将4-羟基-5,6-二甲基-2-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(500mg,2.37mmol)溶解于POCl₃(1.5mL,16.1mmol)中,并将溶液在105℃下加热14小时。在冷却到环境温度之后,将混合物倒入冰上并搅拌30分钟。将残余物溶解于乙酸乙酯中,并且用饱和碳酸氢钠溶液(3x5mL)小心洗涤,过滤并在真空中浓缩。将粗材料通过具有0至30%乙酸乙酯/己烷的快速柱色谱法纯化,得到呈白色固体的2,4-二氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(494mg,83%)。ESI-MS m/z 计算值247.02,实验值248.1 (M+1)⁺。

[1025] 步骤2:4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(中间体A-2)

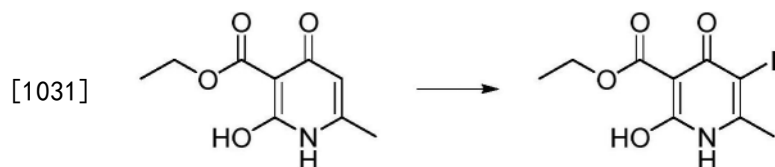


[1027] 向配备有搅拌棒的圆底烧瓶中装入DMF (100mL) 并冷却至0℃。然后添加苄醇 (1.160mL, 11.21mmol), 随后添加氢化钠 (60% w/w 的490mg, 12.25mmol), 并将反应液温热至室温并将其搅拌30分钟。然后将反应液冷却至-40℃, 并添加2,4-二氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯 (3g, 11.97mmol)。将反应液逐渐温热至室温并搅拌过夜。将混合物冷却至0℃并用饱和氯化铵淬灭, 用二乙醚 (3倍) 萃取, 用水、盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将粗材料通过具有0至30%乙酸乙酯/己烷的快速柱色谱法纯化, 以得到呈米白色固体的4-苄氧基-2-氯-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯 (中间体A-2, 1.495g, 41%)。ESI-MS m/z 计算值319.1, 实验值320.0 ($M+1$)⁺。

[1028] 中间体A-3

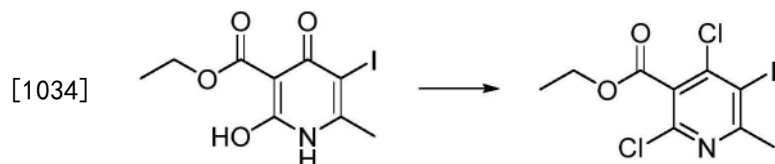
[1029] 4-苄氧基-2-氯-5-氰基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯

[1030] 步骤1: 2-羟基-5-碘-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯



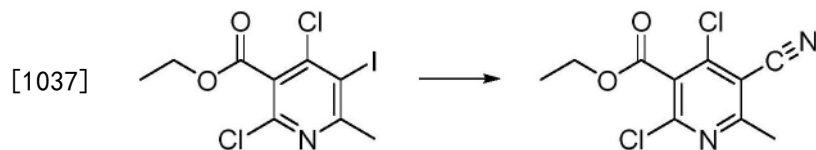
[1032] 将2-羟基-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯 (1g, 5.07mmol) 和碳酸钾 (700mg, 5.06mmol) 于水 (10mL) 中的悬浮液加热至100℃。在10分钟内按份添加碘 (1.29g, 5.08mmol)。30分钟后, 将反应液冷却至室温, 并添加硫酸氢钾水溶液。通过抽吸过滤收集所得固体并用1:1醚/乙腈洗涤, 以得到呈白色固体的2-羟基-5-碘-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯 (1.434g, 83%)。ESI-MS m/z 计算值322.99, 实验值323.84 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.44 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.42 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) ppm。

[1033] 步骤2: 2,4-二氯-5-碘-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯



[1035] 将2-羟基-5-碘-6-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯 (1.43g, 4.22mmol) 于POCl₃ (16.45g, 10mL, 107.28mmol) 中的悬浮液在120℃下加热2小时, 浓缩并且然后用甲苯 (2倍) 共沸。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 并用乙酸乙酯 (2倍) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗材料通过使用0至10%乙酸乙酯/庚烷的硅胶快速色谱法纯化, 以得到呈白色固体的2,4-二氯-5-碘-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯 (1.15g, 73%)。ESI-MS m/z 计算值358.9, 实验值359.79 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.46 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.40 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) ppm。

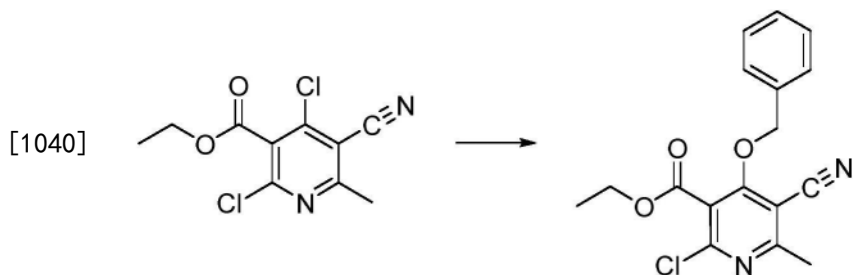
[1036] 步骤3: 2,4-二氯-5-氰基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯



[1038] 在氮气气氛下将装有2,4-二氯-5-碘-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯 (100mg, 0.28mmol)、CuCN (28mg, 0.3126mmol) 和NMP (1mL) 的微波小瓶脱气。将小瓶密封并在100℃下

加热16小时。将混合物过滤并用乙酸乙酯洗涤。将滤液用盐水(3倍)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将粗材料通过使用0至10%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法纯化,以得到2,4-二氯-5-氰基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(49mg,68%)。ESI-MS m/z 计算值258.0,实验值259.1 $(M+1)^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 4.46 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) ppm。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 165.17, 162.35, 149.23, 144.89, 127.34, 114.01, 110.57, 63.79, 24.26, 14.24 ppm。

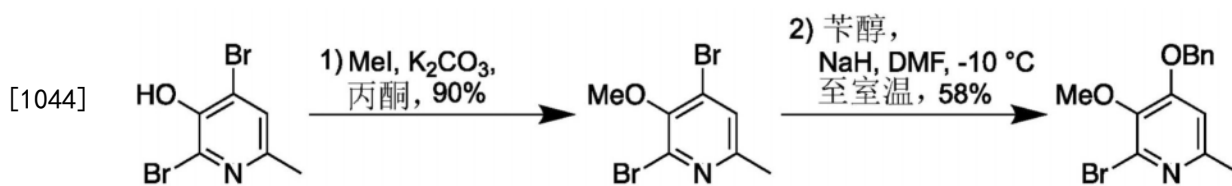
[1039] 步骤4: 4-苄氧基-2-氯-5-氰基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(中间体A-3)



[1041] 向配备有搅拌棒的圆底烧瓶中装入苄醇(170 μ L, 1.64mmol)、THF(4mL)和DMF(150 μ L)。将混合物冷却至0℃并添加氢化钠(70mg的60% w/w, 1.75mmol)。将混合物温热至室温并搅拌30分钟。将混合物再次冷却至0℃,并且逐滴添加2,4-二氯-5-氰基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(395mg, 1.52mmol)作为THF(2mL)中的溶液。将反应液温热至室温并搅拌16小时。将混合物用水淬灭,并且将水层用乙酸乙酯(3倍)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过使用0至10%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法进行纯化,然后通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相柱色谱法(C_{18})进行第二次纯化,得到4-苄氧基-2-氯-5-氰基-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(中间体A-3, 120mg, 24%)。ESI-MS m/z 计算值330.08,实验值331.2 $(M+1)^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.51-7.35 (m, 5H), 5.47 (s, 2H), 4.33 (q, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) ppm。

[1042] 中间体A-4

[1043] 4-(苄氧基)-2-溴-3-甲氧基-6-甲基吡啶



[1045] 步骤1: 2,4-二溴-3-甲氧基-6-甲基吡啶

[1046] 在浸入室温水浴中的2L圆底烧瓶中,经由注射器(无放热)将碘甲烷(37.61g, 16.50mL, 265mmol)缓慢添加到2,4-二溴-6-甲基吡啶-3-醇(50g, 178mmol)和碳酸钾(36.90g, 267mmol)于丙酮(1.24L)中的搅拌悬浮液中。将悬浮液在环境温度下搅拌2天。将混合物过滤,并且将滤饼用丙酮洗涤。收集棕色滤液并在40℃下在真空中浓缩。将残余物在MTBE(400mL)与水(400mL)之间分配,并在环境温度下搅拌。将固体过滤并用水(200mL)冲洗,以得到2,4-二溴-3-甲氧基-6-甲基吡啶(49.72g, 90%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.41 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 计算值280.89,实验值281.8 $(M+1)^+$ 。

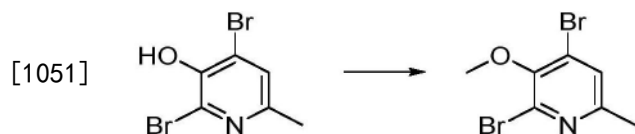
[1047] 步骤2: 4-(苄氧基)-2-溴-3-甲氧基-6-甲基吡啶(中间体A-4)

[1048] 在-10℃下将氢化钠(525mg, 60%分散于矿物油中, 13.08mmol)添加到苄醇

(1.35g, 12.5mmol) 于DMF (24mL) 中的搅拌溶液中, 并将混合物搅拌1小时。添加2,4-二溴-3-甲氧基-6-甲基吡啶 (3.5g, 12.4mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液。将混合物在-10℃下搅拌1小时, 然后在30分钟内温热至环境温度。将混合物在环境温度下搅拌另外1小时。将混合物在水 (75mL) 与乙酸乙酯 (100mL) 之间分配, 并将层分离。将有机相用水 (3x75mL) 和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过使用0至40%乙酸乙酯/庚烷的硅胶快速色谱法进行纯化, 得到呈白色固体的4-(苄氧基)-2-溴-3-甲氧基-6-甲基吡啶 (中间体A-4, 2.25g, 58%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.42-7.33 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 计算值307.02, 实验值308.0 (M+1)⁺。

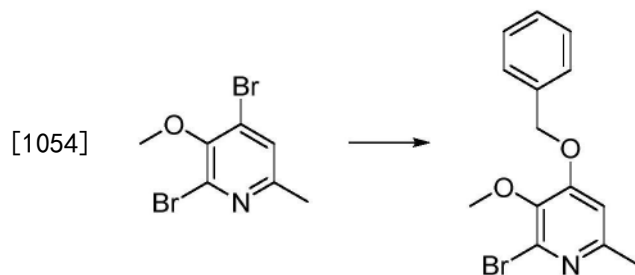
[1049] 可替代地, 4-(苄氧基)-2-溴-3-甲氧基-6-甲基吡啶 (中间体A-4) 可以通过以下方法制备:

[1050] 步骤1: 2,4-二溴-3-甲氧基-6-甲基-吡啶



[1052] 向丙酮 (26mL) 中的2,4-二溴-6-甲基-吡啶-3-醇 (1g, 3.56mmol) 添加碳酸钾 (738mg, 5.34mmol) 和碘甲烷 (752mg, 0.33mL, 5.3mmol)。将反应液在室温下搅拌16小时, 用乙酸乙酯 (40mL) 稀释并过滤。将滤液在真空中浓缩。通过使用0至50%乙酸乙酯/庚烷的硅胶色谱法进行纯化, 得到呈黄色油的2,4-二溴-3-甲氧基-6-甲基-吡啶 (820mg, 82%)。ESI-MS m/z 计算值278.89, 实验值279.75 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.30 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.47 (s, 3H) ppm。

[1053] 步骤2: 4-苄氧基-2-溴-3-甲氧基-6-甲基-吡啶 (中间体A-4)

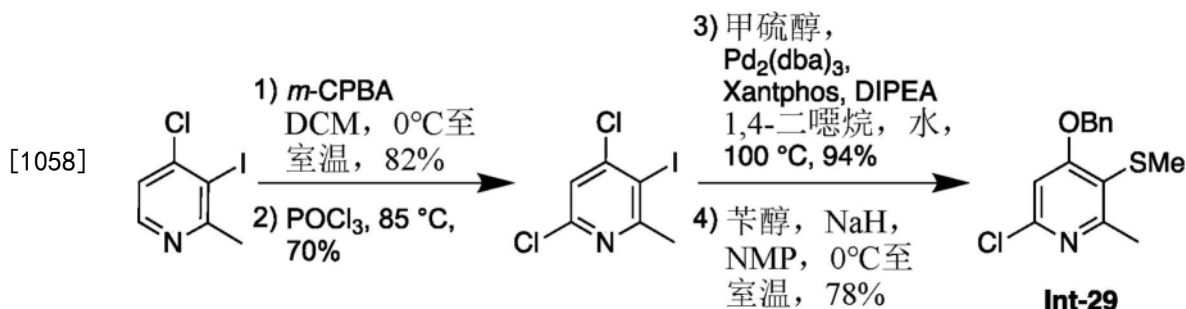


[1055] 向苄醇 (600μL, 5.8mmol) 于2-MeTHF (10mL) 中的冰冷却溶液中添加氢化钠 (200mg, 5mmol), 将此混合物在环境温度下在5℃下搅拌10分钟, 之后逐滴添加2,4-二溴-3-甲氧基-6-甲基-吡啶 (2.569g, 4.024mmol) 于2-MeTHF (10mL) 中的溶液, 并在环境温度下搅拌另外10分钟, 并且然后将混合物在80℃下加热20小时。将混合物冷却至环境温度, 并且然后在冰浴中冷却。向单独的烧瓶中添加苄醇 (600μL, 5.798mmol) 于2-MeTHF (10mL) 中的溶液, 将其冷却至5℃, 并且然后按份添加氢化钠 (200mg, 5.000mmol), 之后在5℃下将此冷却的混合物缓慢添加到主混合物中。将混合物在5℃下搅拌20分钟并温热至环境温度。然后将其加热至80℃持续20小时。将混合物冷却至环境温度, 并且用水 (10mL) 稀释。将水层用乙酸乙酯 (3X 25mL) 萃取。将有机物用盐水 (25mL) 洗涤, 干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过使用0-100%乙酸乙酯/庚烷的硅胶色谱法进行纯化, 得到4-苄氧基-2-溴-3-甲氧基-6-甲基-吡啶 (中间体A-4, 1.76g, 85%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.40 (ddt, J=7.4, 1.3, 0.7Hz, 2H), 7.34-7.21 (m, 3H), 6.86-6.80 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.30 (d, J=0.6Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/

z计算值307.02,实验值308.1 (M+1)⁺。

[1056] 中间体A-5

[1057] (4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-亚氨基-甲基-氧代-λ6-硫烷



[1059] 步骤1: 4-氯-3-碘-2-甲基吡啶1-氧化物

[1060] 在0°C下将*m*-CPBA (23.4g, 70-75% w/w于水中, 102mmol) 按份添加到4-氯-3-碘-2-甲基吡啶 (17.2g, 67.86mmol) 于DCM (250mL) 中的溶液中。将混合物温热至环境温度并搅拌过夜。将混合物用DCM (250mL) 稀释并用水 (250mL) 洗涤。将层分离, 并且将水层用DCM (200mL) 萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物从甲醇 (2x30mL) 研磨, 过滤并干燥, 以得到呈白色固体的4-氯-3-碘-2-甲基吡啶1-氧化物 (15g, 82%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.23 (d, J=6.9Hz, 1H), 2.90 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z计算值268.91, 实验值269.78 (M+1)⁺。

[1061] 步骤2: 4,6-二氯-3-碘-2-甲基吡啶

[1062] 将4-氯-3-碘-2-甲基吡啶1-氧化物 (1.75g, 6.45mmol) 于POCl₃ (16.45g, 10mL, 107.28mmol) 中的溶液在85°C下加热5小时。冷却时, 将混合物在真空中浓缩。将残余物在乙酸乙酯 (50mL) 与水 (20mL) 之间分配。将水层分离并用乙酸乙酯 (2x20mL) 萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到呈棕色固体的4,6-二氯-3-碘-2-甲基吡啶 (2.5g, 70%)。ESI-MS m/z计算值286.88, 实验值287.73 (M+1)⁺。

[1063] 步骤3: 4,6-二氯-2-甲基-3-(甲硫基)吡啶

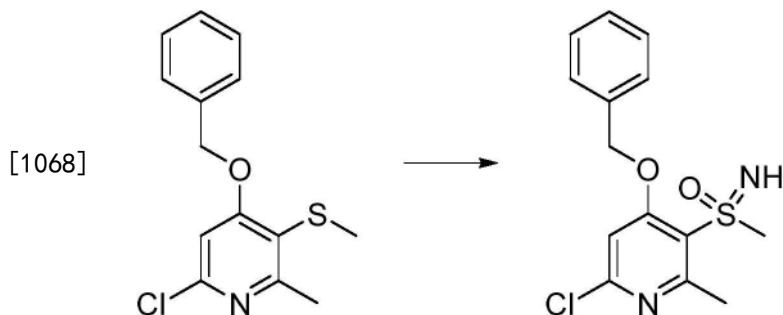
[1064] 将4,6-二氯-3-碘-2-甲基吡啶 (212mg, 0.71mmol)、甲硫醇钠 (50mg, 0.70mmol)、Pd₂(dba)₃ (16mg, 0.02mmol)、Xantphos (20mg, 0.04mmol) 和DIPEA (185mg, 250μL, 1.42mmol) 于1,4-二噁烷 (2mL) 和水 (0.2mL) 的混合物中的混合物在微波辐射下在100°C下搅拌1小时。将混合物在乙酸乙酯与水之间分配。将水相分离并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过使用20%乙酸乙酯/庚烷的硅胶快速色谱法进行纯化, 得到呈淡黄色油的4,6-二氯-2-甲基-3-(甲硫基)吡啶 (186mg, 94%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.30 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.34 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z计算值206.97, 实验值207.94 (M+1)⁺。

[1065] 步骤4: 4-(苄氧基)-6-氯-2-甲基-3-(甲硫基)吡啶

[1066] 在0°C下将苄醇 (160μL, 1.55mmol) 逐滴添加到氢化钠 (88mg, 60%分散于矿物油中, 2.2mmol) 于NMP (3.0mL) 中的搅拌悬浮液中, 并将混合物在环境温度下搅拌15分钟。在0°C下添加4,6-二氯-2-甲基-3-(甲硫基)吡啶 (305mg, 1.47mmol) 于NMP (3.0mL) 中的溶液。将混合物温热至环境温度并且搅拌另外1小时。通过添加饱和NH₄Cl溶液 (5mL) 将混合物淬灭, 并倒入水 (50mL) 上。将混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释。将水层分离并用乙酸乙酯 (20mL) 萃

取。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过使用0至30%乙酸乙酯/庚烷的硅胶柱色谱法进行纯化,得到呈黄色油的4-(苄氧基)-6-氯-2-甲基-3-(甲硫基)吡啶(319mg,78%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.47-7.35(m,5H),6.76(s,1H),5.18(s,2H),2.69(s,3H),2.30(s,3H)ppm。ESI-MS m/z计算值279.05,实验值280.4(M+1)⁺。

[1067] 步骤5:rac-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-亚氨基-甲基-氧代-λ6-硫烷(中间体A-5)



[1069] 将4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-甲基硫烷基-吡啶(2.0g,7.15mmol)溶解于DCM(20mL)和甲醇(20mL)中并冷却至0℃。添加氨基甲酸铵(837mg,10.72mmol)和(二乙酰氧基碘)苯(4.61g,14.31mmol),并将混合物温热至室温并搅拌2小时。添加另外的(二乙酰氧基碘)苯(1.15g,3.570mmol)和氨基甲酸铵(223mg,2.856mmol),并将所得混合物在室温下搅拌1.5小时。将混合物在真空中浓缩,并通过使用0-100%乙酸乙酯/庚烷的硅胶柱色谱法纯化,以得到呈白色固体的(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-亚氨基-甲基-氧代-λ6-硫烷(中间体A-5,1.314g,59%)。ESI-MS m/z计算值310.05,实验值311.2(M+1)⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ7.56-7.54(m,2H),7.45-7.40(m,2H),7.39-7.35(m,2H),5.39(d,J=2.0Hz,2H),4.59(s,1H),3.17(d,J=1.2Hz,3H),2.74(s,3H)ppm。

[1070] 步骤6:(S)-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-亚氨基-甲基-氧代-λ6-硫烷和(R)-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-亚氨基-甲基-氧代-λ6-硫烷(中间体A-5A和A-5B)

[1071] 将对映异构体在40℃下使用Nexera UC Prep(岛津公司(Shimadzu))通过使用ChiralPak IC(250x20mm),5μm,(大赛璐株式会社(DaiceI Corp.))柱的手性SFC分离。使用等度方法实现分离,其中流动相为20%甲醇(20mM NH₃)、80% CO₂,流速为100毫升/分钟。样品浓度为甲醇中的30mg/mL。注射体积为400μL。出口压力为100巴。检测波长为215nm。峰1的保留时间为4.38分钟,并且峰2的保留时间为5.47分钟。

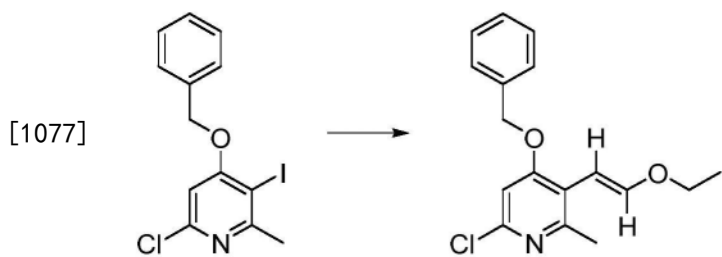
[1072] 峰1:(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-亚氨基-甲基-氧代-λ6-硫烷(中间体A-5A,561mg,51%),ESI-MS m/z计算值310.05,实验值311.1(M+1)⁺。98.1% ee。

[1073] 峰2:(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-亚氨基-甲基-氧代-λ6-硫烷(中间体A-5B,523mg,47%),ESI-MS m/z计算值310.05,实验值311.1(M+1)⁺。91.1% ee。

[1074] 中间体A-6

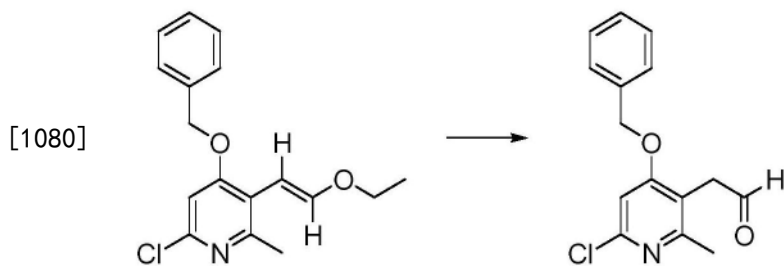
[1075] 2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙酰胺

[1076] 步骤1:4-苄氧基-6-氯-3-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-2-甲基-吡啶



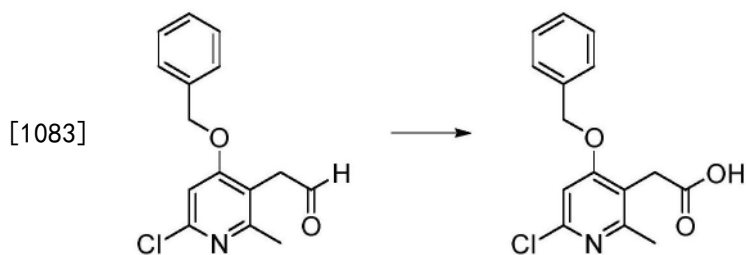
[1078] 向微波小瓶中装入4-苄氧基-6-氯-3-碘-2-甲基-吡啶(314mg, 0.87mmol)、2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(173mg, 0.87mmol)、PdCl₂(dtbpf)(66mg, 0.1mmol)、磷酸钾(550mg, 2.6mmol)、1,4-二噁烷(3mL)和水(1mL)。将混合物脱气5分钟,并置于氮气气氛下。将管密封,并将反应液在110℃下搅拌20小时。将混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵水溶液洗涤,并且然后用盐水洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过使用0至50%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法进行纯化,得到4-苄氧基-6-氯-3-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-2-甲基-吡啶(188mg, 71%)。ESI-MS m/z计算值303.10,实验值304.3 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.46-7.32 (m, 5H), 7.13 (d, J=12.7Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.73 (d, J=12.7Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.81 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.0Hz, 3H) ppm。

[1079] 步骤2: 2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙醛



[1081] 向4-苄氧基-6-氯-3-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-2-甲基-吡啶于丙酮(2mL)中的溶液中添加HCl(2mL的1M, 2mmol),并将混合物在65℃下搅拌3小时。将混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵水溶液洗涤,并且然后用盐水洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤,并且然后在减压下浓缩,以得到2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙醛。

[1082] 步骤3: 2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙酸



[1084] 将来自步骤2的粗2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙醛溶解于DMF(2mL)中,然后添加OXONE®(545mg, 0.89mmol),并将混合物在室温下搅拌1小时,并将所得混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵水溶液洗涤,并且然后用盐水洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过使用0至70%乙酸乙酯/庚烷的硅胶柱色谱法进行纯化,得到2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙酸(125mg, 49%)。ESI-MS m/z计算值291.07,实验值292.3 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.45 (br s, 1H), 7.46-7.30 (m, 5H), 7.09 (s,

1H), 5.24 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.36 (s, 3H) ppm。

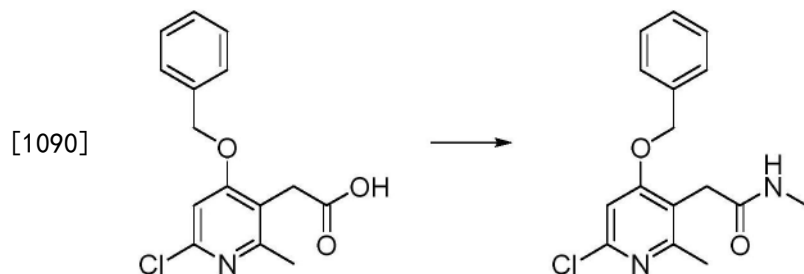
[1085] 步骤4: 2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙酰胺(中间体A-6)

[1086] 将2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙酸(55mg, 0.19mmol)溶解于DMF(550μL)中, 然后添加HATU(80mg, 0.21mmol)、DIPEA(50μL, 0.29mmol)和甲醇中的NH₃(150μL的7M, 1.05mmol), 并将所得混合物搅拌30分钟。将所得混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化铵水溶液洗涤, 并且然后用盐水洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过使用0至100%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法进行纯化, 得到2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙酰胺(中间体A-6, 47mg, 81%)。ESI-MS m/z计算值290.08, 实验值291.3 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.50-7.28 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (br s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.34 (s, 3H) ppm。

[1087] 中间体A-7

[1088] 2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-N-甲基-乙酰胺

[1089] 步骤1: 2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-N-甲基-乙酰胺(中间体A-7)

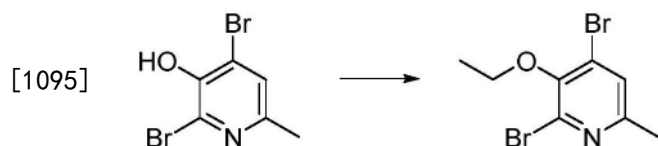


[1091] 将2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙酸(73.2mg, 0.25mmol)(中间体A-6, 步骤3)溶解于DMF(750μL)中, 然后添加HATU(110mg, 0.29mmol)、DIPEA(65μL, 0.37mmol)和EtOH中的甲基胺(120μL的33% w/v, 1.28mmol), 并将所得混合物搅拌30分钟。将所得混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化铵水溶液洗涤, 并且然后用盐水洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过使用0至100%乙酸乙酯/己烷的硅胶色谱法进行纯化, 得到2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-N-甲基-乙酰胺(中间体A-7, 70.1mg, 92%)。ESI-MS m/z计算值304.1, 实验值305.3 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.79 (q, J=4.8Hz, 1H), 7.45-7.29 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.56 (d, J=4.6Hz, 3H), 2.34 (s, 3H) ppm。

[1092] 中间体A-8

[1093] 4-苄氧基-2-溴-3-乙氧基-6-甲基-吡啶

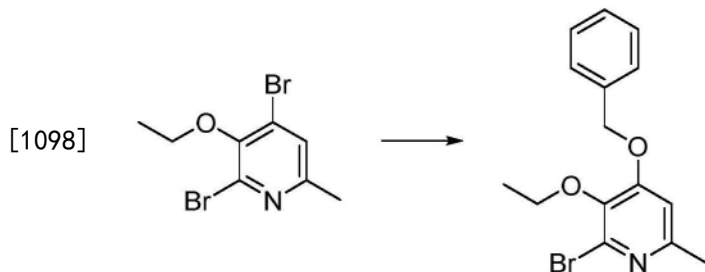
[1094] 步骤1: 2,4-二溴-3-乙氧基-6-甲基-吡啶



[1096] 向DMF(70mL)中的2,4-二溴-6-甲基-吡啶-3-醇(7g, 25.34mmol)添加碳酸钾(10.5g, 75.97mmol)和溴乙烷(4.2g, 38.54mmol)。将反应液在70℃下搅拌90分钟, 然后在30分钟内冷却至室温。将混合物在水(200mL)与乙酸乙酯(200mL)之间分配, 并将各层分离。将有机层用水(3x200mL), 盐水(200mL)洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过使用

0-50%乙酸乙酯/庚烷的硅胶色谱法进行纯化,得到呈白色固体的产物2,4-二溴-3-乙氧基-6-甲基-吡啶 (6.65g, 89%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.29 (s, 1H), 4.08 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.47 (t, J=7.1Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 计算值292.91, 实验值293.88 (M+1)⁺。

[1097] 步骤2: 4-苄氧基-2-溴-3-乙氧基-6-甲基-吡啶 (中间体A-8)

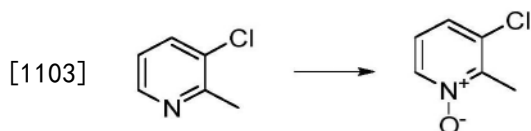


[1099] 在氩气下并且在-10℃下向DMF (44mL) 中的苄醇 (2.4g, 22.19mmol) 中添加氢化钠 (60%在矿物油上) (950mg, 60%w/w, 23.68mmol)。将反应液在-10℃下搅拌1小时, 然后添加DMF (5mL) 中的2,4-二溴-3-乙氧基-6-甲基-吡啶 (6.7g, 22.71mmol)。将反应液在-10℃下搅拌另外1小时, 并在30分钟内逐渐温热至室温并搅拌过夜16小时。将混合物在水 (75mL) 与乙酸乙酯 (100mL) 之间分配。将各层分离, 并将有机层用水 (3x75mL)、盐水 (75mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过使用0-40%乙酸乙酯/庚烷的硅胶柱色谱法进行纯化, 得到呈白色固体的产物4-苄氧基-2-溴-3-乙氧基-6-甲基-吡啶 (中间体A-8, 4.396g, 60%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.43-7.33 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.08 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.39 (t, J=7.1Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 计算值321.04, 实验值322.1 (M+1)⁺。

[1100] 中间体A-9

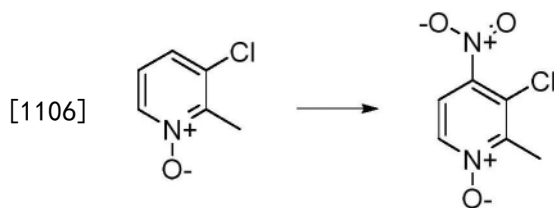
[1101] 4-苄氧基-3,6-二氯-2-甲基-吡啶

[1102] 步骤1: 3-氯-2-甲基-1-氧负离子基-吡啶-1-正离子



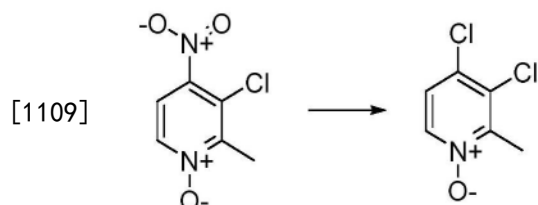
[1104] 在氩气气氛下在0℃下向3-氯-2-甲基-吡啶 (1g, 7.84mmol) 于DCM (20mL) 中的搅拌溶液中添加m-CPBA (2g, 11.6mmol), 并将混合物搅拌12小时。将混合物用硫代硫酸钠溶液淬灭并用DCM萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠溶液 (2倍) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩, 以得到3-氯-2-甲基-1-氧负离子基-吡啶-1-正离子 (1g, 89%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.28 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.46 (s, 3H) ppm。

[1105] 步骤2: 3-氯-2-甲基-4-硝基-1-氧负离子基-吡啶-1-正离子



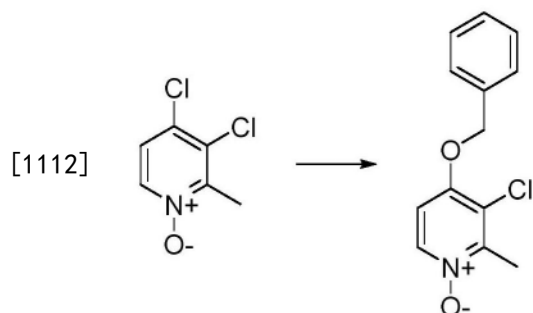
[1107] 在0℃下向3-氯-2-甲基-1-氧负离子基-吡啶-1-正离子(10g, 69.65mmol)于硫酸(91.5g, 50mL, 933mmol)中的溶液中逐滴添加硝酸(发烟)(45.3g, 30mL, 719mmol)。将溶液在95℃下加热4小时。冷却至环境温度后,将混合物冷却至0℃并用10N NaOH溶液(pH约10)处理,用过量DCM(400mL)稀释。将各层分离,并且将有机层在减压下蒸发,以得到粗3-氯-2-甲基-4-硝基-1-氧负离子基-吡啶-1-正离子(8g, 54%)。ESI-MS m/z 计算值188,实验值189.0 ($M+1$)⁺。

[1108] 步骤3: 3,4-二氯-2-甲基-1-氧负离子基-吡啶-1-正离子



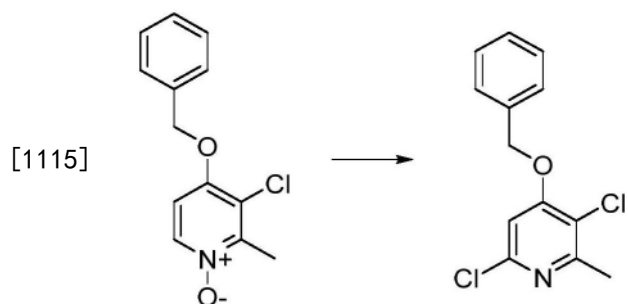
[1110] 向3-氯-2-甲基-4-硝基-1-氧负离子基-吡啶-1-正离子(800mg, 4.24mmol)于EtOH(15mL)中的溶液中逐滴添加乙酰氯(883mg, 0.8mL, 11.25mmol)。将溶液在65℃下加热3小时。在冷却至环境温度之后,将溶剂在减压下去除,用水和DCM(100mL)稀释。逐滴添加NaOH水溶液(50%)(pH约10)。将各层分离,并将有机层用盐水溶液(2x20mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,以得到3,4-二氯-2-甲基-1-氧负离子基-吡啶-1-正离子(700mg, 92%)。ESI-MS m/z 计算值176.97,实验值178.0 ($M+1$)⁺。

[1111] 步骤4: 4-苄氧基-3-氯-2-甲基-1-氧负离子基-吡啶-1-正离子



[1113] 在0℃下向苄醇(520mg, 0.5mL, 4.81mmol)于DMF(7mL)中的搅拌溶液中添加氢化钠(236mg, 60%w/w, 5.9mmol)。10分钟后,添加3,4-二氯-2-甲基-1-氧负离子基-吡啶-1-正离子(700mg, 3.93mmol),并将反应液在80℃下搅拌2小时。将混合物用水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。将有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过使用0-10%甲醇/DCM的硅胶柱色谱法进行纯化,得到4-苄氧基-3-氯-2-甲基-1-氧负离子基-吡啶-1-正离子(700mg, 66%)。ESI-MS m/z 计算值249.06,实验值250.0 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 5H), 6.74 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.68 (s, 3H) ppm。

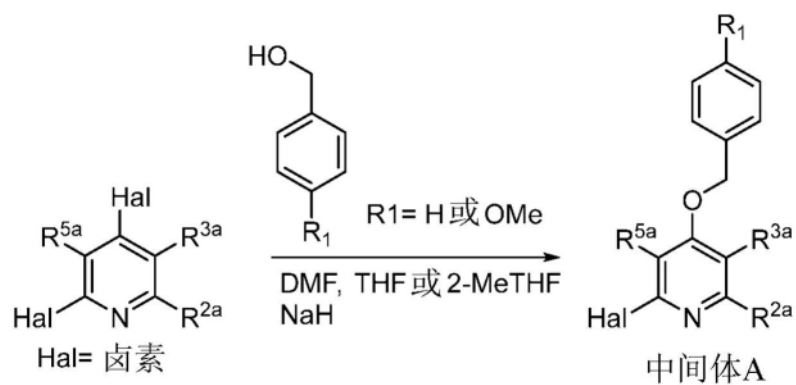
[1114] 步骤5: 4-苄氧基-3,6-二氯-2-甲基-吡啶(中间体A-9)



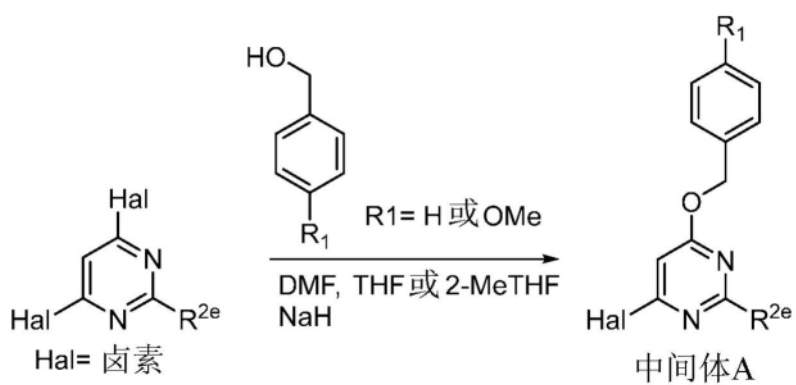
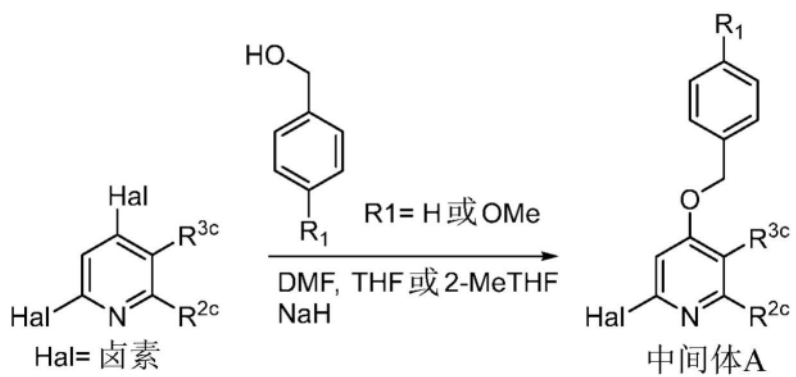
[1116] 将4-苄氧基-3-氯-2-甲基-1-氧负离子基-吡啶-1-正离子(1.2g, 4.81mmol)、 POCl_3 (14.8g, 9mL, 96.56mmol) 和吡啶 (195.60mg, 0.2mL, 2.47mmol) 的混合物在90℃下搅拌4小时。冷却至环境温度后,将溶剂在减压下去除,并将反应液用水和乙酸乙酯稀释。逐滴添加 NaHCO_3 溶液(pH约10)。将各层分离,并将有机层用盐水溶液(2x20mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过使用10-20%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法进行纯化,得到呈白色固体的4-苄氧基-3,6-二氯-2-甲基-吡啶(中间体A-9, 646mg, 44%)。ESI-MS m/z 计算值267.02, 实验值268.0 ($M+1$)⁺. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.50-7.33 (m, 5H), 7.32 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.48 (s, 3H) ppm。

[1117] 中间体A-10至A-20

[1118] 使用适当的二卤代吡啶制备中间体A-10至A-20(参见表1), 并且程序类似于中间体A-1, 步骤2。二氯吡啶从商业来源获得。可以使用苄醇或2-甲氧基苄醇。DMF、THF或2-甲基THF可用作适当的溶剂。

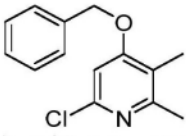
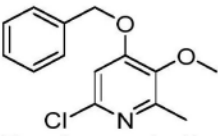
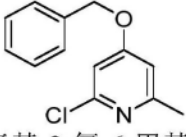
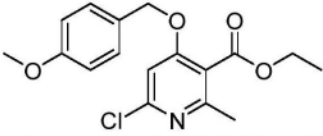
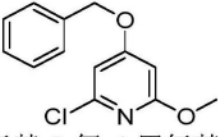
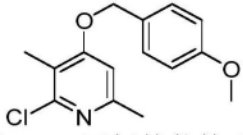
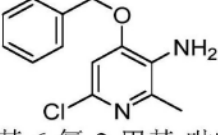


[1119]

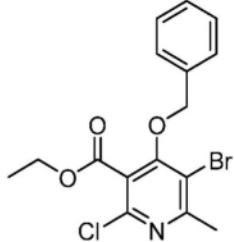


[1120] 表1

[1121]

中间体	化合物名称/结构	LC/MS (m/z 计算值); 实验值 M+H	NMR (以 ppm 为单位的位移)
中间体 A-10	 4-苄氧基-6-氯-2,3-二甲基-吡啶	174.99 176	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。
中间体 A-11	 4-苄氧基-6-氯-3-甲氧基-2-甲基-吡啶	263.07 264.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 - 7.34 (m, 5H), 6.78 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。
中间体 A-12	 4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶	233.06 234.1	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 - 7.34 (m, 5H), 6.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)。
中间体 A-13	 6-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯	335.09 336.2	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。
中间体 A-14	 4-苄氧基-2-氯-6-甲氧基-吡啶	249.05 250.2	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, J = 5.8 Hz, 5H), 6.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.91 (s, 3H)。
中间体 A-15	 2-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,6-二甲基-吡啶	277.08 278.4	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 - 7.29 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。
中间体 A-16	 4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-胺	248.07 249.2	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 2.24 (s, 3H)。

[1122]

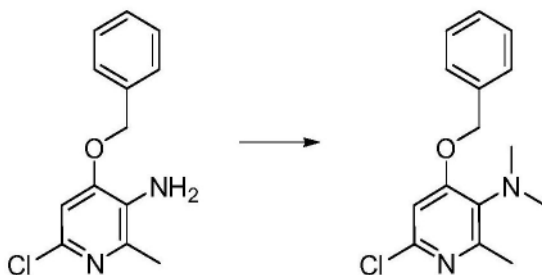
中间体	化合物名称/结构	LC/MS (m/z 计算值); 实验值 M+H	NMR (以 ppm 为单位的位移)
中间体 A-17	4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶	234.06 235.1	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 - 7.31 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.63 (s, 3H)。
中间体 A-18	4-苄氧基-2-氯-6-(三氟甲基)吡啶	287.03 288	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 - 7.37 (m, 5H), 7.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -68.39 (s, 3F)。
中间体 A-19	4-苄氧基-2-溴-6-甲基-吡啶		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 - 7.33 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.46 (s, 3H)。
中间体 A-20	 4-(苄氧基)-5-溴-2-氯-6-甲基烟酸乙酯	430.98 432	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.53 - 7.32 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

[1123] 中间体A-21

[1124] 4-苄氧基-6-氯-N,N,2-三甲基-吡啶-3-胺

[1125] 步骤1:4-苄氧基-6-氯-N,N,2-三甲基-吡啶-3-胺(中间体A-20)

[1126]

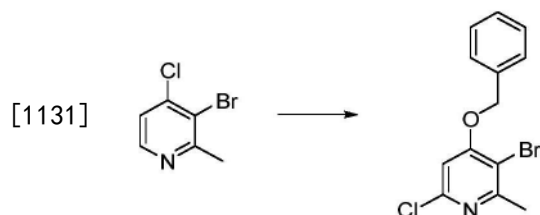


[1127] 在1微量小瓶中,将4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-胺(盐酸盐)(中间体A-16, 130.2mg, 0.46mmol)与AcOH(500 μL)混合,向其中添加甲醛水溶液(250 μL , 9.07mmol)。然后,在3分钟内按份添加氰基硼氢化钠(110.5mg, 1.758mmol)。将所得白色浆液在室温下在空气下剧烈搅拌2.5小时。然后将其用甲醇(2mL)稀释,过滤,并通过反相HPLC(C18, 1-70%乙腈/5mM HCl)纯化,以得到4-苄氧基-6-氯-N,N,2-三甲基-吡啶-3-胺(盐酸盐)(中间体A-20, 86.0mg, 45%)。ESI-MS m/z 计算值276.10,实验值277.2(M+1) $^+$ 。

[1128] 中间体A-22

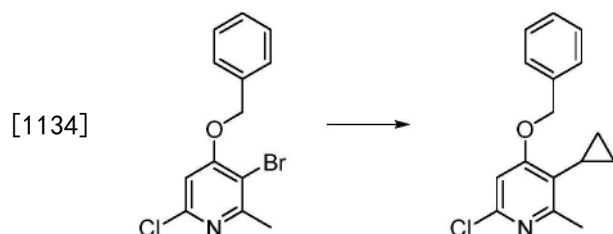
[1129] 4-苄氧基-6-氯-3-环丙基-2-甲基-吡啶

[1130] 步骤1:4-苄氧基-3-溴-6-氯-2-甲基-吡啶



[1132] 4-苄氧基-3-溴-6-氯-2-甲基-吡啶使用与中间体A-9(步骤1至步骤5)中发现的程序类似的程序由3-溴-4-氯-2-甲基-吡啶制备。ESI-MS m/z 计算值310.97, 实验值314.0 ($M+3$)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.52-7.46 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.54 (s, 3H)。

[1133] 步骤2:4-苄氧基-6-氯-3-环丙基-2-甲基-吡啶(中间体A-22)

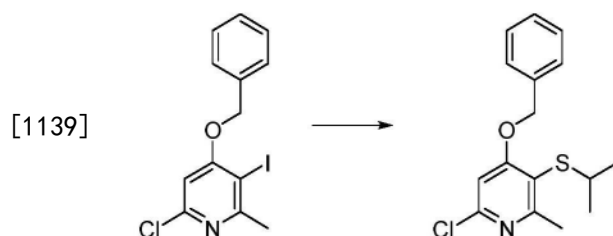


[1135] 将装有来自4-苄氧基-3-溴-6-氯-2-甲基-吡啶(200mg, 0.64mmol)、环丙基硼酸(60mg, 0.7mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(30mg, 0.4mmol)、K₂CO₃(800 μ L的2M, 1.600mmol)和1,2-二甲氧基乙烷(2mL)的微波小瓶密封并在100℃下经受微波辐射16小时。将反应混合物过滤,并且将溶剂蒸发。将粗材料通过使用40至70%乙腈/含有5mM盐酸的水的反相制备型色谱法(C₁₈)进行纯化,以得到4-苄氧基-6-氯-3-环丙基-2-甲基-吡啶(中间体A-22, 75.1mg, 41%)。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.48 (d, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.65-1.53 (m, 1H), 0.98-0.85 (m, 2H), 0.68-0.56 (m, 2H)。ESI-MS m/z 计算值273.09, 实验值274.0 ($M+1$)⁺。

[1136] 中间体A-23

[1137] (4-(苄氧基)-6-氯-2-甲基吡啶-3-基)(亚氨基)(异丙基)-16-磺酮

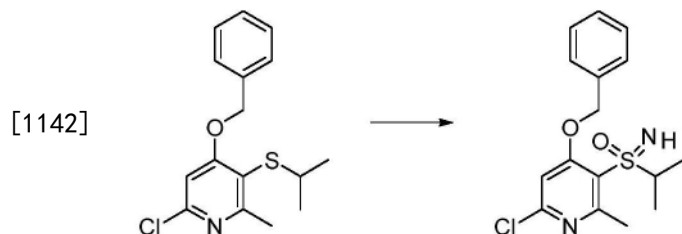
[1138] 步骤1:4-苄氧基-6-氯-3-异丙基硫烷基-2-甲基-吡啶



[1140] 向4-苄氧基-6-氯-3-碘-2-甲基-吡啶(850mg, 2.34mmol)和丙烷-2-硫醇(钠离子(1))(464mg, 4.68mmol)于二噁烷(23mL)中的脱气溶液中添加XantPhos(135mg, 0.23mmol)、Pd₂(dba)₃(107mg, 0.12mmol)和DIPEA(890mg, 1.2mL, 6.9mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,并且用饱和氯化铵溶液(30mL)和水(30mL)淬灭,并且

用EtOAc (2x40mL) 萃取。将合并的萃取物用水 (40mL) 和盐水 (40mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将粗产物通过使用5至10% EtOAc/己烷的硅胶柱色谱法纯化, 以得到4-苄氧基-6-氯-3-异丙基硫烷基-2-甲基-吡啶 (680mg, 90%)。ESI-MS m/z 计算值307.07, 实验值308.03 ($M+1$)⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.33 (5H, m), 6.76 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.18 (d, $J=6.9$ Hz, 6H)。

[1141] 步骤2: (4-(苄氧基)-6-氯-2-甲基吡啶-3-基)(亚氨基)(异丙基)-16-磺酮(中间体A-23)

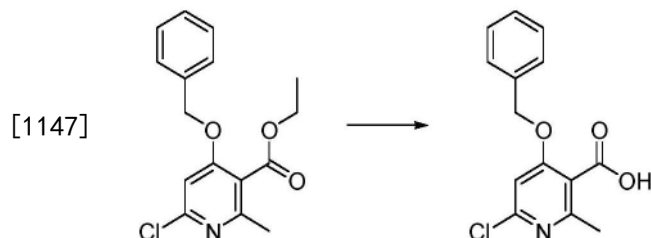


[1143] (4-(苄氧基)-6-氯-2-甲基吡啶-3-基)(亚氨基)(异丙基)-16-磺酮(中间体A-23)使用与中间A-5 (步骤5) 中发现的程序类似的程序由4-苄氧基-6-氯-3-异丙基硫烷基-2-甲基-吡啶制备。ESI-MS m/z 计算值338.08, 实验值339.07 ($M+1$)⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 4H), 5.35 ($J=12.2$ Hz, 2H), 4.48 (br s, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.10 (dd, $J=45.4, 6.5$ Hz, 6H)。

[1144] 中间体A-24

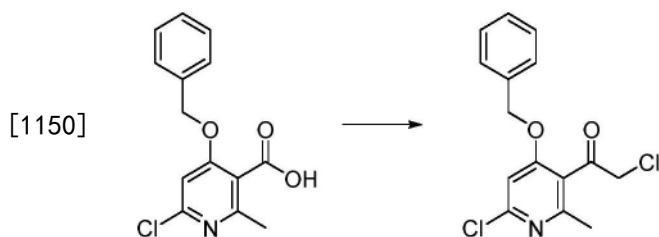
[1145] 5-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)噁唑烷-2-酮

[1146] 步骤1: 4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸



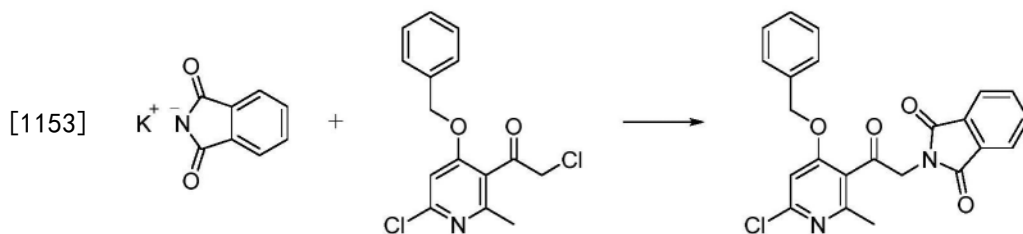
[1148] 在室温下向4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯 (1g, 3.24mmol) 于THF (10mL) 和甲醇 (10mL) 中的溶液中添加氢氧化锂 (700mg, 16.68mmol) 于水 (10mL) 中的溶液, 并将混合物在50℃下搅拌2小时。在室温下添加另一部分的水 (10mL) 中的氢氧化锂 (700mg, 16.681mmol), 并将混合物在50℃下搅拌4天。将反应混合物冷却至室温, 在减压下浓缩, 将残余物溶解于水 (20mL) 中, 并用1M盐酸水溶液酸化至pH约3/4。然后将沉淀物过滤, 用水 (50mL) 冲洗并在高真空下干燥, 以得到呈白色固体的4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸 (1g, 104%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.49 (br. s, 1H), 7.44-7.32 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.37 (s, 3H)。ESI-MS m/z 计算值277.05, 实验值278.2 ($M+1$)⁺。

[1149] 步骤2: 1-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-氯-乙酮



[1151] 在0℃下向4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸(860mg, 2.9mmol)和DMF(19mg, 20 μL, 0.26mmol)于二氯甲烷(7mL)中的搅拌溶液中逐滴添加草酰氯(1.45g, 1mL, 11.46mmol)。使反应液温热至室温并搅拌18小时。将混合物浓缩, 并且然后将残余物装入THF(7mL)中并冷却至0℃, 逐滴添加(己烷中的)(三甲基甲硅烷基)二唑甲烷(4.3mL的2M, 8.6mmol)。将反应混合物逐渐温热至室温, 并搅拌20小时。在0℃下添加另外的(己烷中的)(三甲基甲硅烷基)二唑甲烷(1mL的2M, 2mmol), 并将反应液温热至室温并搅拌18小时。将其浓缩, 并将残余物重新溶解于THF(7mL)中, 冷却至0℃, 并逐滴添加盐酸/二噁烷(1mL的4M, 4mmol)。将反应混合物温热至室温并且搅拌1小时。将反应混合物浓缩, 并将残余物在乙酸乙酯(50mL)与饱和碳酸氢钠(50mL)之间分配。将有机相用盐水(50mL)洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过使用0至20%乙酸乙酯/庚烷的硅胶色谱法进行纯化, 得到呈米白色固体的1-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-氯-乙酮(396mg, 42%)。ESI-MS m/z 计算值309.03, 实验值309.97 ($M+1$)⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.36(m, 5H), 6.86(s, 1H), 4.15(s, 2H), 4.38(s, 2H), 2.46(s, 3H)。

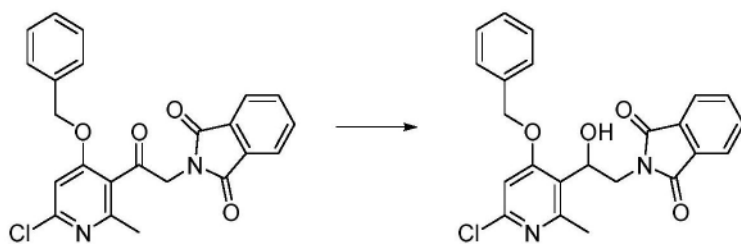
[1152] 步骤3: 2-[2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-氧代-乙基]异吲哚啉-1,3-二酮



[1154] 将1-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-氯-乙酮(9.18g, 28.15mmol)和邻苯二甲酰亚胺钾盐(5.75g, 31mmol)于DMF(200mL)中的混合物在室温下搅拌48小时。将反应混合物在乙酸乙酯(800mL)与水(800mL)之间分配。将有机相用水(2x600mL)洗涤, 然后用盐水(350mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥。过滤和在减压下去除溶剂得到粗产物, 将粗产物使用二乙醚(2x100mL)研磨。将所得沉淀物通过过滤分离并在减压(50℃)下干燥, 以得到呈白色固体的2-[2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-氧代-乙基]异吲哚啉-1,3-二酮(9.77g, 81%)。ESI-MS m/z 计算值420.08, 实验值421. ($M+1$)⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.83(m, 2H), 7.80-7.69(m, 2H), 7.47-7.36(m, 5H), 6.85(s, 1H), 5.23(s, 2H), 4.84(s, 2H), 2.50(s, 3H)。

[1155] 步骤4: 2-[2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-羟基-乙基]异吲哚啉-1,3-二酮

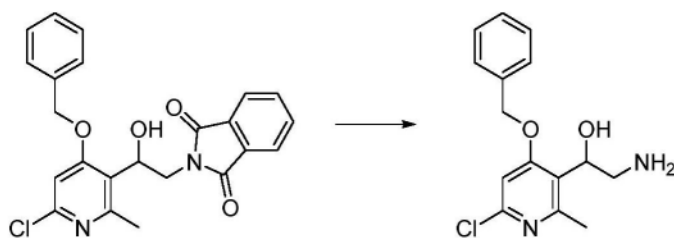
[1156]



[1157] 向2-[2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-氧代-乙基]异吲哚啉-1,3-二酮(50mg, 0.11mmol)于乙酸(5mL)中的溶液中添加氰基硼氢化钠(14mg, 0.22mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。添加另外的氰基硼氢化钠(164mg, 2.62mmol), 并将混合物搅拌3天。将反应液使用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机相用盐水(50mL)洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过使用20至80%乙腈/含有0.1%甲酸的水的反相色谱法(C_{18})进行纯化, 得到呈白色固体的2-[2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-羟基-乙基]异吲哚啉-1,3-二酮(30mg, 61%)。ESI-MS m/z 计算值422.10, 实验值423.13 ($M+1$)⁺。¹H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.83-7.80 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.54-7.40 (m, 5H), 6.86 (s, 1H), 5.35-5.14 (m, 3H), 4.28-4.15 (m, 1H), 3.91 (dd, $J=13.7, 5.3$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H)。

[1158] 步骤5: 2-氨基-1-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙醇

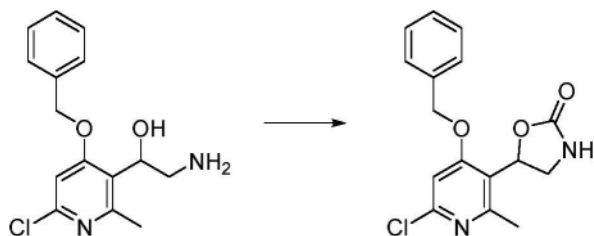
[1159]



[1160] 向2-[2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-羟基-乙基]异吲哚啉-1,3-二酮(2.47g, 5.45mmol)于乙醇(100mL)中的溶液中添加水合肼(2.73g, 2.65mL, 54.5mmol)。将混合物在室温下在周末内搅拌。通过过滤去除沉淀物, 并且将残余物在减压下浓缩。将粗产物通过使用20至70%乙腈/水(0.1%氨)的反相色谱法(C_{18})纯化, 以得到2-氨基-1-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙醇(1.65g, 87%)。ESI-MS m/z 计算值292.09, 实验值293.05 ($M+1$)⁺。¹H-NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.51-7.31 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 5.22-5.17 (m, 2H), 5.16-5.11 (m, 1H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.56 (s, 3H)。(未观察到OH和NH₂可交换质子。)

[1161] 步骤6: 5-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)噁唑烷-2-酮(中间体A-24)

[1162]



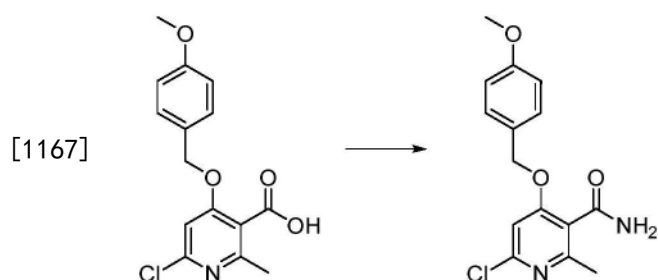
[1163] 向2-氨基-1-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)乙醇(1.55g, 4.43mmol)于DCM(25mL)中的溶液中添加CDI(755mg, 4.65mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。将有机相在DCM(250mL)与水(100mL)之间分配。将有机相用盐水(50mL)洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓

缩。将粗产物通过使用0至3% MeOH/DCM的硅胶柱色谱法纯化,以得到呈白色固体的5-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)噁唑烷-2-酮(中间体A-24,762mg,53%)。ESI-MS m/z 计算值318.07,实验值319.03 ($M+1$)⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 5.89 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.31-5.21 (m, 2H), 3.72 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 2.41 (s, 3H)。

[1164] 中间体A-25

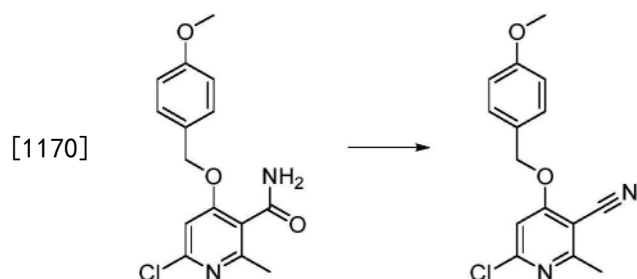
[1165] 6-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-甲腈

[1166] 步骤1:6-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-甲酰胺



[1168] 向6-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-甲酸(1g,3.2496mmol)于DCM (30mL)和DMF (5mL)中的溶液中添加三乙胺(1.1g,1.5mL,10.76mmol),随后添加HATU (1.9g,5mmol)和氯化铵(550mg,10.28mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用水(80mL)淬灭,并用DCM (2x150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到粗6-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-甲酰胺(1.4g,89%)。ESI-MS m/z 计算值306.07,实验值307.16 ($M+1$)⁺。

[1169] 步骤2:6-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-甲腈(中间体A-25)

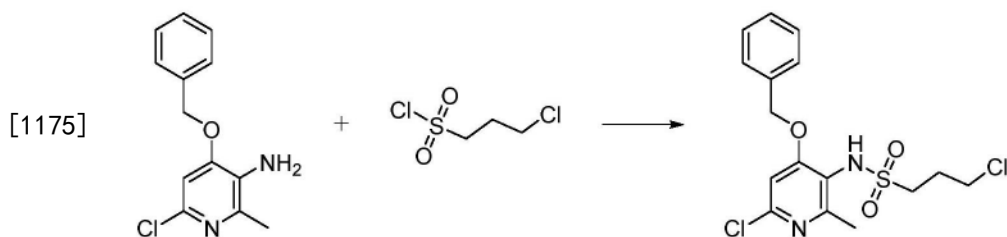


[1171] 向6-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-甲酰胺(4g,13.04mmol)于DCM (30mL)中的经搅拌溶液中添加TEA (4g,5.5mL,39.46mmol)并在0℃下搅拌30分钟。然后在0℃下添加三氯乙酰氯(4.86g,3mL,26.73mmol),并将反应混合物在室温下搅拌12小时。将其用水(50mL)稀释并用DCM (2x20mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过使用10至15%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法进行纯化,得到6-氯-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-甲腈(中间体A-25,2.1g,55%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.29 (m, 2H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)。

[1172] 中间体A-26

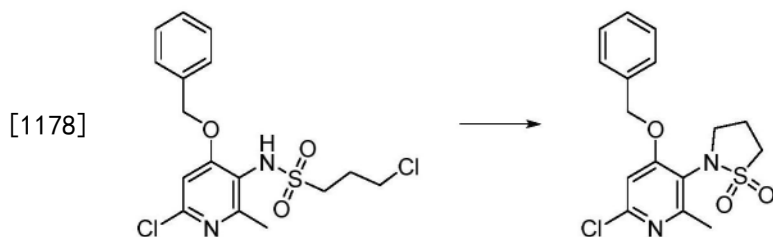
[1173] 2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-1,2-噁唑烷1,1-二氧化物

[1174] 步骤1:N-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-3-氯-丙烷-1-磺酰胺



[1176] 在0℃下向4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-胺(365mg, 1.40mmol)于DCM(14mL)中的溶液中添加DIPEA(890mg, 1.2mL, 6.89mmol), 随后添加3-氯丙烷-1-磺酰氯(291mg, 200μL, 1.64mmol)。当添加另一部分的3-氯丙烷-1-磺酰氯(291mg, 200μL, 1.64mmol)时, 在0℃下继续搅拌1小时, 随后在1小时后添加另一部分的3-氯丙烷-1-磺酰氯(291mg, 200μL, 1.64mmol)。另外1小时后, 将反应液通过添加饱和氯化铵水溶液(20mL)和水(40mL)淬灭。将反应混合物用DCM(2x40mL)萃取, 用水(40mL)和盐水(40mL)洗涤, 经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将其装入到二噁烷(14mL)中, 并且向搅拌混合物中添加NaOH水溶液(700μL的2M, 1.4mmol)。1小时后, 将反应液通过添加饱和氯化铵水溶液(20mL)和水(40mL)淬灭。将反应混合物用DCM(2x40mL)萃取, 用水(40mL)和盐水(40mL)洗涤, 经硫酸钠干燥并在真空中浓缩, 以得到N-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-3-氯-丙烷-1-磺酰胺(848mg, 100%) ESI-MS m/z计算值388.04, 实验值389.07(M+1)⁺。

[1177] 步骤2: 2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-1,2-噻唑烷1,1-二氧化物(中间体A-26)

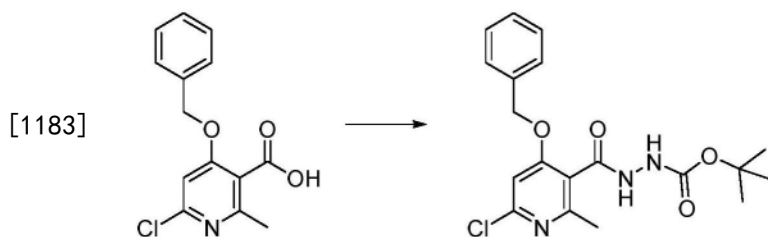


[1179] 在0℃下在氩气下向DMF(14mL)中的粗N-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-3-氯-丙烷-1-磺酰胺(848mg, 1.40mmol)中添加油中的NaH(168mg, 60%w/w, 4.2mmol)。将所得混合物在1小时内温热至室温。然后将混合物在50℃下加热1小时。在冷却时, 将反应混合物通过添加饱和氯化铵溶液(30mL)淬灭。然后将其用水(20mL)稀释, 并用EtOAc(2x35mL)萃取。将合并的有机层用水(35mL)、盐水(35mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将粗产物通过使用40至80% EtOAc/庚烷的硅胶柱色谱法进行的两次连续纯化来进行纯化, 以得到2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-1,2-噻唑烷1,1-二氧化物(中间体A-26, 129mg, 24%)。ESI-MS m/z计算值352.06, 实验值353.09(M+1)⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.47-7.39(m, 5H), 6.85(s, 1H), 5.09(ABq, J=10.8Hz, 2H), 3.58-3.55(m, 2H), 3.11(dq, J=11.8, 3.4Hz, 1H), 2.80(dt, J=11.6, 7.9Hz, 1H), 2.58(s, 3H), 2.53-2.41(m, 1H), 2.32-2.26(m, 1H)。

[1180] 中间体A-27

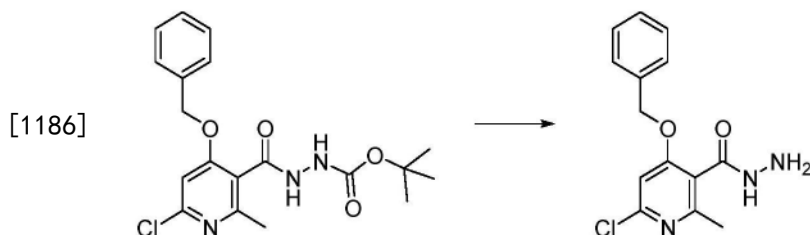
[1181] 2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑

[1182] 步骤1: N-[(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-羰基)氨基]氨基甲酸叔丁酯



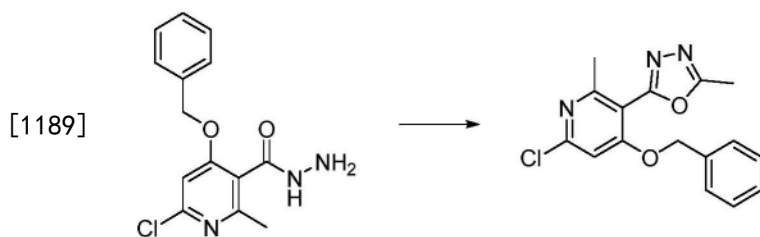
[1184] 在0℃下向4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸(1g, 2.85mmol)和DMF(95mg, 100μL, 1.3mmol)于二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加草酰氯(1.45g, 1mL, 11.46mmol)。使混合物温热至室温并且搅拌18小时。将反应液浓缩, 然后重新溶解在二氯甲烷(10mL)中, 并在0℃下逐滴添加到Hunig碱(1.11g, 1.5mL, 8.61mmol)和氨基甲酸叔丁酯(420mg, 3.18mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液中。将反应液温热至室温并搅拌5小时。添加另外的Hunig碱(1.11g, 1.5mL, 8.61mmol)和氨基甲酸叔丁酯(420mg, 3.18mmol), 并将反应混合物搅拌18小时。将反应液用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。将有机层用1M HCl(100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)、水(100mL)和盐水(100mL)洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过使用0至50%乙酸乙酯/庚烷的硅胶色谱法进行纯化, 得到呈浅黄色固体的N-[(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-羰基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(808mg, 70%)。ESI-MS m/z计算值391.13, 实验值392.15 (M+1)⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.66 (br s, 1H), 7.43-7.34 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。

[1185] 步骤2: 4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-碳酰肼



[1187] 将N-[(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-羰基)氨基]氨基甲酸叔丁酯(808mg, 1.98mmol)于HCl/二噁烷(10mL的4M, 40mmol)中的溶液在室温下搅拌4天。用二乙醚稀释, 将固体滤出并干燥, 以得到呈淡黄色固体的4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-碳酰肼(二盐酸盐)(722mg, 95%)。ESI-MS m/z计算值291.07, 实验值292.04 (M+1)⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.72 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.37 (s, 3H)。

[1188] 步骤3: 2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑(中间体A-27)



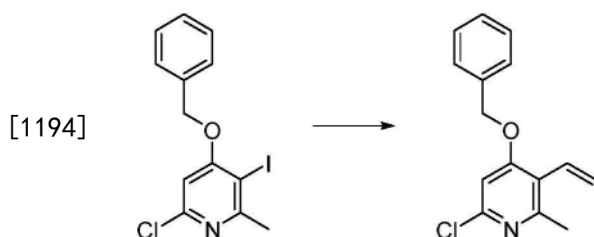
[1190] 使4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-碳酰肼(100mg, 0.27mmol)于原乙酸三乙酯(885mg, 1mL, 5.45mmol)中的溶液在120℃下经受微波辐射1小时。将反应混合物冷却并在乙酸乙酯(10mL)与饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)之间分配。将有机层分离, 并且用盐水(10mL)

洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过使用5至95%乙腈/含有0.1%甲酸的水的反相柱色谱法(C_{18})进行纯化,得到2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑(中间体A-27,45mg,44%)。ESI-MS m/z 计算值315.07,实验值316.04 ($M+1$)⁺。¹H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.30(m, 5H), 6.86(s, 1H), 5.15(s, 2H), 2.58(s, 3H), 2.52(s, 3H)。

[1191] 中间体A-28

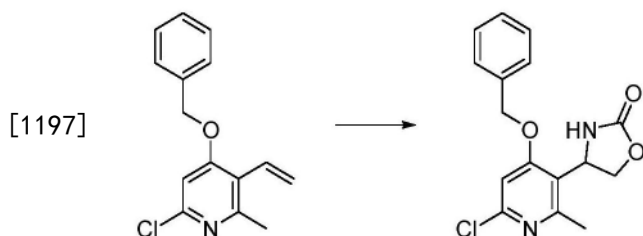
[1192] 4-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)噁唑烷-2-酮

[1193] 步骤1:4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-乙烯基-吡啶



[1195] 在氩气下在70℃下将4-苄氧基-6-氯-3-碘-2-甲基-吡啶(7.13g, 19.44mmol)、乙烯基硼酸频哪醇酯(3.63g, 4mL, 23.58mmol)、Pd(dppf)Cl₂(1.43g, 1.95mmol)和碳酸钠水溶液(30mL的2M, 60mmol)于二噁烷(60mL)中的溶液搅拌20小时。冷却并在乙酸乙酯(200mL)与水(200mL)之间分配,将水层用乙酸乙酯(100mL)进一步萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过使用0至5%乙酸乙酯/庚烷的硅胶柱色谱法进行纯化,得到呈黄色油的4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-乙烯基-吡啶(4.79g, 75%)。ESI-MS m/z 计算值259.07,实验值260.03 ($M+1$)⁺。¹H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.48-7.35(m, 5H), 6.78(s, 1H), 6.72-6.62(m, 1H), 5.75(dd, $J=17.9, 1.8$ Hz, 1H), 5.58(dd, $J=11.4, 1.8$ Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 2.55(s, 3H)。

[1196] 步骤2:4-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)噁唑烷-2-酮(中间体A-28)



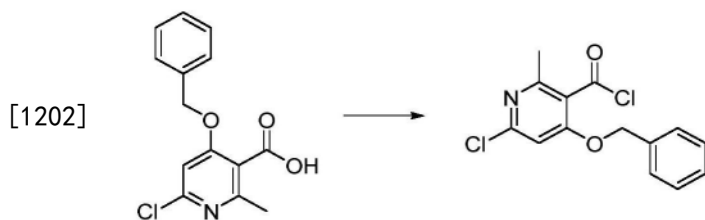
[1198] 向二苯基二硒化物(120mg, 0.38mmol)、过硫酸铵(105mg, 0.46mmol)和三氟甲磺酸(57.664mg, 34 μ L, 0.3842mmol)于二噁烷(1mL)中的溶液中添加4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-乙烯基-吡啶(100mg, 0.38mmol)和氨基甲酸乙酯(102mg, 1.14mmol)于二噁烷(1mL)中的溶液。将反应液温热至100℃并搅拌18小时。将另外的二苯基二硒化物(120mg, 0.38mmol)、过硫酸铵(105mg, 0.46mmol)和三氟甲磺酸(58mg, 34 μ L, 0.38mmol)合并在二噁烷(1mL)中并添加到反应混合物中,将其在100℃下搅拌另外18小时。添加另外的过硫酸铵(105mg, 0.46mmol),并将反应液搅拌另外3小时。冷却至室温并在乙酸乙酯(20mL)与水(20mL)之间分配,将有机层分离,用盐水(20mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过使用5至80%乙腈/含有0.1%甲酸的水的反相柱色谱法(C_{18})进行纯化,得到4-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)噁唑烷-2-酮(中间体A-28, 20mg, 14%)。ESI-MS m/z 计算值318.07,实验值319.07 ($M+1$)⁺。¹H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.36(m, 5H), 6.84(s, 1H), 5.37(dd, $J=10.1$,

6.0Hz, 1H), 5.18 (s, 2H)。

[1199] 中间体A-29

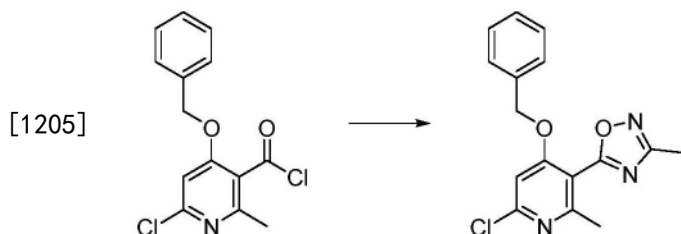
[1200] 5-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑

[1201] 步骤1:4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-羧基氯



[1203] 在0℃下向4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸(200mg, 0.67mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加草酰氯(102mg, 0.07mL, 0.8mmol)和DMF(11mg, 12μL, 0.15mmol), 并将混合物温热至室温4小时。将反应混合物在减压下浓缩, 并与DCM(3x10mL)共蒸发, 以得到呈黄色油的粗4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-羧基氯(200mg, 100%)。

[1204] 步骤2:5-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑(中间体A-29)

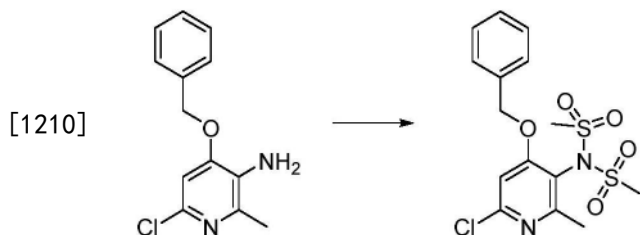


[1206] 将4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-羧基氯(2.22g, 6.37mmol)、碳酸钾(2.65g, 19.17mmol)和乙酰胺脒(710mg, 9.58mmol)于DMF(20mL)中的混合物在室温下搅拌3天。添加另外的乙酰胺脒(350mg, 4.7245mmol)和碳酸钾(1.3g, 9.4062mmol), 将反应液加热至100℃并搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温并在乙酸乙酯(100mL)与水(100mL)之间分配。将各层分离, 并将有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过使用5至95%乙腈/水(0.1%甲酸)的反相柱色谱法(C₁₈)进行纯化, 得到呈米白色固体的5-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑(中间体A-29, 383mg, 18%)。ESI-MS m/z计算值315.07, 实验值316.06 (M+1)⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.41-7.32 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。

[1207] 中间体A-30

[1208] N-苄基-N-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)甲烷磺酰胺

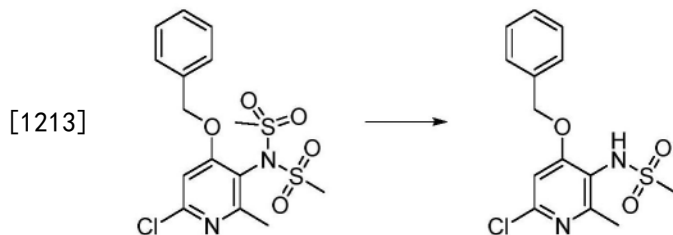
[1209] 步骤1:N-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-N-甲基磺酰基-甲烷磺酰胺



[1211] 在0℃下向DCM(10mL)中的4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-胺(514mg, 2mmol)添加

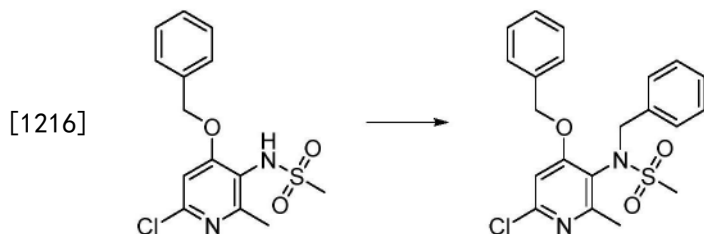
DIPEA (890mg, 1.2mL, 6.9mmol), 随后添加MsCl (266mg, 180 μ L, 2.33mmol)。将所得混合物在此温度下搅拌2小时, 并添加另外的MsCl (222mg, 150 μ L, 1.94mmol)。搅拌1小时后, 将反应混合物通过添加饱和氯化铵水溶液 (20mL) 和水 (40mL) 淬灭。将反应混合物用DCM (2x40mL) 萃取。将合并的有机层用水 (40mL) 和盐水 (40mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将粗产物通过使用20至80% EtOAc/庚烷的硅胶柱色谱法纯化, 以得到N-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-N-甲基磺酰基-甲烷磺酰胺 (503mg, 54%)。ESI-MS m/z 计算值404.03, 实验值405.06 (M+1)⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.36 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.58 (s, 3H)。

[1212] 步骤2: N-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基) 甲烷磺酰胺



[1214] 向二噁烷 (10mL) 中的N-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-N-甲基磺酰基-甲烷磺酰胺 (495mg, 1.06mmol) 中添加NaOH (4.3mL的2M, 8.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 并用2N HCl酸化至pH 5。将其用水 (30mL) 稀释, 然后用DCM (2x40mL) 萃取。将合并的有机层用饱和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 以得到N-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基) 甲烷磺酰胺 (419mg, 96%)。ESI-MS m/z 计算值326.05, 实验值327.02 (M+1)⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.37 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

[1215] 步骤3: N-苄基-N-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基) 甲烷磺酰胺 (中间体A-30)

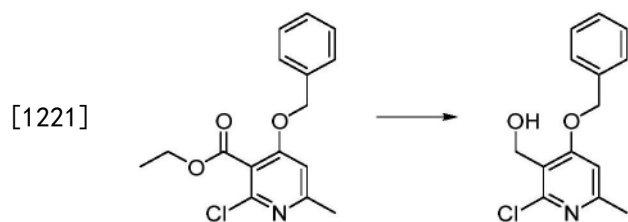


[1217] 在0℃下向N-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基) 甲烷磺酰胺 (419mg, 1.03mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液中添加油中的NaH (50mg, 60% w/w, 1.25mmol)。将混合物在此温度下搅拌20分钟, 并添加苄基溴 (259.20mg, 180 μ L, 1.5155mmol)。在0℃下继续搅拌另外1小时, 并且然后将反应液通过添加饱和氯化铵水溶液 (10mL) 淬灭。将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用EtOAc (2x35mL) 萃取。将合并的有机层用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 然后经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将粗产物通过使用20至80% EtOAc/庚烷的硅胶柱色谱法纯化, 以得到N-苄基-N-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基) 甲烷磺酰胺 (中间体A-30, 275mg, 62%)。ESI-MS m/z 计算值416.09, 实验值417.15 (M+1)⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.37 (m, 5H), 7.29-7.19 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.80&4.37 (ABq, J = 13.7Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

[1218] 中间体A-31

[1219] (4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-吡啶基) 甲醇

[1220] 步骤1: (4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-吡啶基) 甲醇 (中间体A-31)

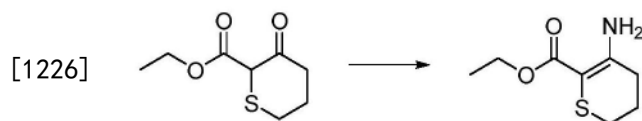


[1222] 将4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯 (150mg, 0.5mmol) 溶解于THF (1.5mL) 中并冷却至0℃。添加THF中的LiAlH₄ (490μL的1M, 0.49mmol), 并将所得溶液在0℃下搅拌4小时, 并且逐渐温热至室温。将所得溶液用EtOAc (20mL) 稀释, 用饱和酒石酸钾钠 (罗谢尔盐) 溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物通过使用10至99%乙腈/水 (5mM HCl) 的反相柱色谱法纯化, 得到呈白色固体的(4-苄氧基-2-氯-6-甲基-3-吡啶基) 甲醇 (中间体A-31, 126.3mg, 98%)。ESI-MS m/z 计算值263.07, 实验值164.122 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.49 (d, J=7.0Hz, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)。

[1223] 中间体A-32

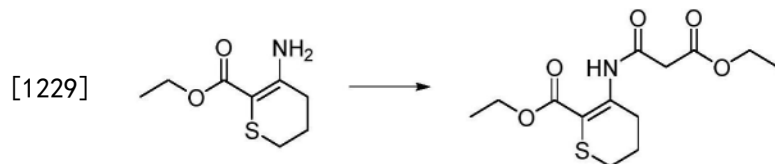
[1224] 8-苄氧基-6-氯-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶

[1225] 步骤1: 5-氨基-3,4-二氢-2H-硫代吡喃-6-甲酸乙酯



[1227] 向乙醇 (15mL) 中的3-氧代四氢硫代吡喃-2-甲酸乙酯 (850mg, 3.94mmol) 添加乙酸铵 (1g, 12.97mmol), 并将反应混合物回流2小时。将反应液在减压下浓缩。将其装入EtOAc (10mL) 中, 用水 (3x5mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到5-氨基-3,4-二氢-2H-硫代吡喃-6-甲酸乙酯 (702mg, 82%)。ESI-MS m/z 计算值187.06, 实验值188.06 (M+1)⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.32 (br s, 2H), 4.21 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.79 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.36 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H)。

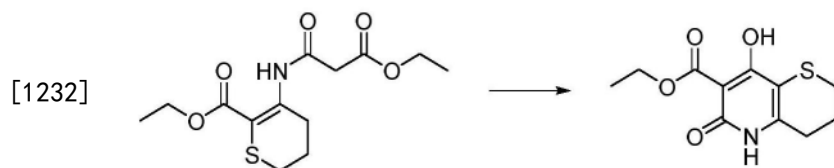
[1228] 步骤2: 5-[(3-乙氧基-3-氧代-丙酰基)氨基]-3,4-二氢-2H-硫代吡喃-6-甲酸乙酯



[1230] 在0℃下向二氯甲烷 (2mL) 中的5-氨基-3,4-二氢-2H-硫代吡喃-6-甲酸乙酯 (127mg, 0.58mmol) 添加碳酸氢钾 (300mg, 3mmol)。将反应混合物搅拌5分钟, 并逐滴添加二氯甲烷 (500μL) 中的3-氯-3-氧代-丙酸乙酯 (130mg, 0.86mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将固体滤出, 并且将滤液在减压下浓缩, 以得到呈黄色胶的5-[(3-乙氧基-3-氧代-丙酰基)氨基]-3,4-二氢-2H-硫代吡喃-6-甲酸乙酯 (190mg, 87%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ11.66 (br s, 1H), 4.30-4.22 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.09 (t, 2H, J=6.4Hz), 2.83-

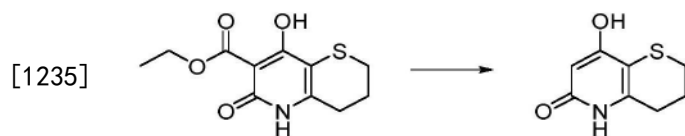
2.80(m, 2H), 2.10-2.04(m, 2H), 1.37-1.30(m, 6H)。

[1231] 步骤3: 8-羟基-6-氧代-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-7-甲酸乙酯



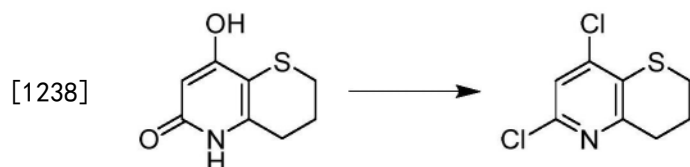
[1233] 向乙醇(120mL)中的5-[(3-乙氧基-3-氧代-丙酰基)氨基]-3,4-二氢-2H-硫代吡喃-6-甲酸乙酯(12.11g, 37.95mmol)按份添加乙醇钠(13.6g, 199.85mmol)。将反应液在70℃下搅拌1小时,然后冷却至0℃,并使用2摩尔HCl水溶液达到pH 4。将反应混合物过滤,将沉淀物用冷水洗涤并在减压下干燥,以得到8-羟基-6-氧代-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-7-甲酸乙酯(10.2g, 100%)。ESI-MS m/z 计算值255.05,实验值256.01(M+1)⁺。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.67(s, 1H), 11.46(s, 1H), 4.31(q, J=7.1Hz, 2H), 2.92-2.89(m, 2H), 2.60(t, J=6.3Hz, 2H), 2.04-1.98(m, 2H), 1.29(t, J=7.1Hz, 3H)。

[1234] 步骤4: 8-羟基-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-6-酮



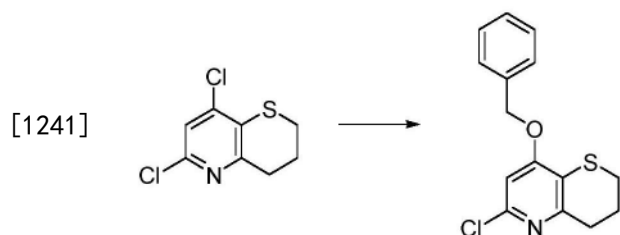
[1236] 将氢氧化钠水溶液(3.1mL的2M, 6.2mmol)中的8-羟基-6-氧代-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-7-甲酸乙酯(160mg, 0.58mmol)回流3小时。将反应液冷却至5℃,并使用柠檬酸水溶液调节至pH 7。将反应混合物过滤,并将沉淀物用冷水洗涤在减压下浓缩,以得到呈米白色固体的粗8-羟基-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-6-酮(106.97mg, 100%)。ESI-MS m/z 计算值183.03,实验值184.0(M+1)⁺。

[1237] 步骤5: 6,8-二氯-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶



[1239] 向氧氯化磷(197.40g, 120mL, 1.29mol)中按份添加8-羟基-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-6-酮(6.9445g, 37.901mmol)。将反应液在回流下搅拌16小时。将反应液冷却至室温并在减压下浓缩,并且用甲苯(2x15mL)共沸。将粗混合物按份添加到冰水(100mL)中,然后用EtOAc(3x100mL)萃取。通过使用0至100% EtOAc/庚烷的硅胶色谱法进行纯化,得到6,8-二氯-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶(4.25g, 42%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.20(s, 1H), 3.10-3.07(m, 2H), 3.03-2.99(m, 2H), 2.28-2.19(m, 2H)。

[1240] 步骤6: 8-苄氧基-6-氯-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶(中间体A-32)

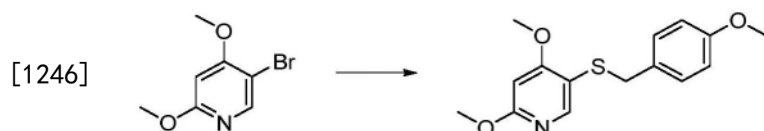


[1242] 在氩气下向干燥DMF (20mL) 中添加苄醇 (490mg, 4.53mmol)。将溶液冷却至0℃, 并添加氢化钠 (60%在矿物油上) (183mg, 4.57mmol)。将混合物搅拌1小时, 然后添加6,8-二氯-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶 (950mg, 4.25mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌4小时。将反应液用饱和氯化铵水溶液 (20mL) 淬灭, 用EtOAc (40mL) 萃取, 用水 (3x30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过使用0至20% EtOAc/庚烷的硅胶色谱法进行纯化, 得到呈米白色固体的产物8-苄氧基-6-氯-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶 (中间体A-32, 900mg, 72%)。ESI-MS m/z 计算值291.05, 实验值292.03 (M+1)⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.43 (m, 4H), 7.41-7.35 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.97 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.26-2.20 (m, 2H)。ESI-MS m/z 计算值291.05, 实验值292.03 (M+1)⁺。

[1243] 中间体A-33

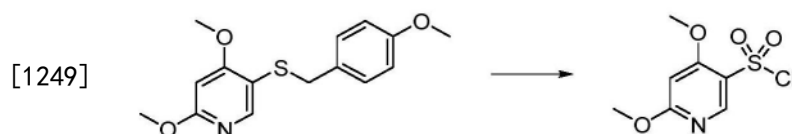
[1244] 8-苄氧基-6-氯-2-甲基-3,4-二氢吡啶并[2,3-e]噻嗪1,1-二氧化物

[1245] 步骤1: 2,4-二甲氧基-5-[(4-甲氧基苯基)甲基硫烷基]吡啶



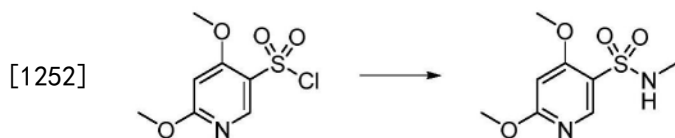
[1247] 将5-溴-2,4-二甲氧基-吡啶 (6.04g, 27.67mmol)、Xantphos (640mg, 1.11mmol)、DIPEA (11.13g, 15mL, 86.12mmol) 和 (4-甲氧基苯基) 甲硫醇 (5.56g, 5mL, 36.05mmol) 于二噁烷 (120mL) 中的混合物在火焰干燥烧瓶中用氮气鼓泡10分钟。添加Pd₂(dba)₃ (508mg, 0.55mmol), 并将反应混合物在100℃下用韦氏柱搅拌17小时。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯 (250mL) 稀释。将有机层用水 (3x75mL) 和盐水 (75mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过使用0至40% EtOAc/庚烷的硅胶柱色谱法进行纯化, 得到呈橙色油的2,4-二甲氧基-5-[(4-甲氧基苯基)甲基硫烷基]吡啶 (8.34g, 98%)。ESI-MS m/z 计算值291.09, 实验值292.2 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。

[1248] 步骤2: 4,6-二甲氧基吡啶-3-磺酰氯



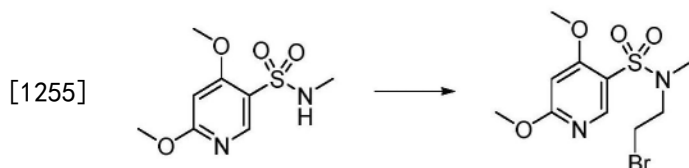
[1250] 将NCS (7g, 52.42mmol) 添加到2,4-二甲氧基-5-[(4-甲氧基苯基)甲基硫烷基]吡啶 (3.95g, 12.55mmol) 于乙酸 (70mL) 和水 (17mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时并用乙酸乙酯 (400mL) 稀释。将有机层用水 (2x100mL)、水/盐水1/1 (200mL)、饱和KHCO₃水溶液 (3x100mL)、饱和KHCO₃水溶液/10% Na₂S₂O₃水溶液1/1 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过具有0至50%乙酸乙酯/庚烷的硅胶柱色谱法进行纯化, 然后用庚烷/MTBE 9/1 (10mL) 研磨, 得到呈白色固体的4,6-二甲氧基吡啶-3-磺酰氯 (2.51g, 84%)。ESI-MS m/z 计算值236.98, 实验值238.1 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.02 (s, 3H)。

[1251] 步骤3: 4,6-二甲氧基-N-甲基-吡啶-3-磺酰胺



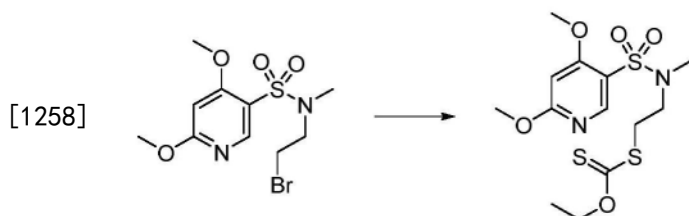
[1253] 向4,6-二甲氧基吡啶-3-磺酰氯(1g, 4.19mmol)于二氯甲烷(25mL)中的溶液中添加(四氢呋喃中的)甲胺(6.5mL的2M, 13mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌1.5小时。将其用二氯甲烷(100mL)稀释。将有机层用水(2x30mL)和盐水(30mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 以得到呈米白色固体的4,6-二甲氧基-N-甲基-吡啶-3-磺酰胺(920mg, 94%)。ESI-MS m/z 计算值232.05, 实验值233.1 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.63 (q, J=5.4Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.62 (d, J=5.4Hz, 3H)。

[1254] 步骤4: N-(2-溴乙基)-4,6-二甲氧基-N-甲基-吡啶-3-磺酰胺



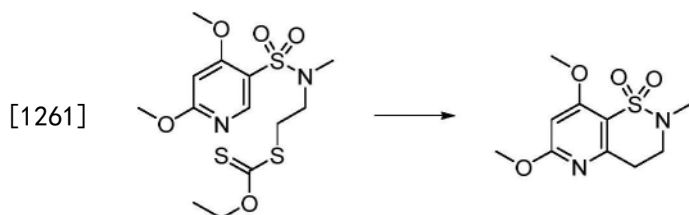
[1256] 将4,6-二甲氧基-N-甲基-吡啶-3-磺酰胺(1g, 4.31mmol)、1,2-二溴乙烷(12.21g, 5.6mL, 64.98mmol)和碳酸钾(1.8g, 13.024mmol)于乙腈(40mL)中的混合物在120℃下搅拌27小时。将混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(100mL)稀释。将有机层用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过使用0至40%乙酸乙酯/庚烷的硅胶柱色谱法纯化, 得到N-(2-溴乙基)-4,6-二甲氧基-N-甲基-吡啶-3-磺酰胺(1.12g, 72%)。ESI-MS m/z 计算值337.99, 实验值339.0 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.51-3.44 (m, 2H), 2.90 (s, 3H)。

[1257] 步骤5: 2-[(4,6-二甲氧基-3-吡啶基)磺酰基-甲基-氨基]乙基硫烷基硫代甲酸O-乙酯



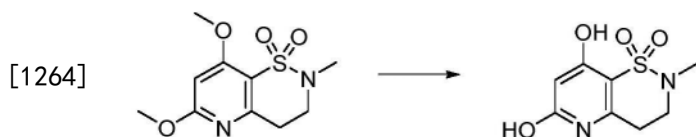
[1259] 将N-(2-溴乙基)-4,6-二甲氧基-N-甲基-吡啶-3-磺酰胺(4.67g, 13.57mmol)和乙氧基硫代羰基硫烷基钾(3.26g, 20.34mmol)于丙酮中的混合物在室温下搅拌21小时。将溶剂在减压下蒸发, 并且将所得残余物用乙酸乙酯(200mL)稀释。将有机层用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过使用0至40%乙酸乙酯/庚烷的硅胶柱色谱法进行纯化, 得到2-[(4,6-二甲氧基-3-吡啶基)磺酰基-甲基-氨基]乙基硫烷基硫代甲酸O-乙酯(4.3g, 82%)。ESI-MS m/z 计算值380.05, 实验值381.1 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.64 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.35-3.28 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.43 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[1260] 步骤6: 6,8-二甲氧基-2-甲基-3,4-二氢吡啶并[2,3-e]噻嗪1,1-二氧化物



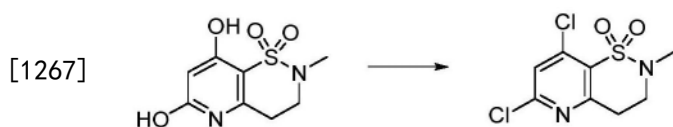
[1262] 将2-[(4,6-二甲氧基-3-吡啶基)磺酰基-甲基-氨基]乙基硫烷基硫代甲酸O-乙酯(1g, 2.5mmol)和TFA(740mg, 0.5mL, 6.5mmol)于乙酸乙酯(40mL)中的溶液回流15分钟。在4小时内按份添加过氧化月桂酰(1.96gmg, 4.9mmol)。在最后一次添加后一小时,将反应混合物冷却至室温并浓缩。将残余物用乙腈(75mL)稀释,并用庚烷(3x50mL)洗涤。将溶剂蒸发,并且将粗产物通过使用0至50% EtOAc/庚烷的硅胶柱色谱法纯化,以得到6,8-二甲氧基-2-甲基-3,4-二氢吡啶并[2,3-e]噻嗪1,1-二氧化物(305mg, 46%)。ESI-MS m/z 计算值258.06, 实验值259.1 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.16 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.99-2.94 (m, 5H)。

[1263] 步骤7: 2-甲基-1,1-二氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-e]噻嗪-6,8-二醇



[1265] 将6,8-二甲氧基-2-甲基-3,4-二氢吡啶并[2,3-e]噻嗪1,1-二氧化物(20mg, 0.07mmol)和(水中的)HBr(745mg, 0.5mL的48%w/v, 2.96mmol)的混合物在100℃下搅拌23小时。将其冷却至室温,并按份添加固体氢氧化钠(170mg)。添加几滴2N NaOH水溶液,直到达到pH 3-4。将溶剂在减压下蒸发。将残余物与甲苯(2x3mL)共蒸发并在高真空下干燥,以得到2-甲基-1,1-二氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-e]噻嗪-6,8-二醇(615mg, 100%)。ESI-MS m/z 计算值230.03, 实验值231.1 ($M+1$)⁺。

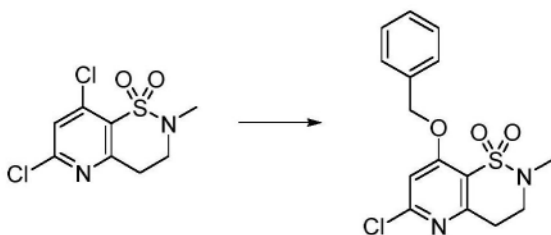
[1266] 步骤8: 6,8-二氯-2-甲基-3,4-二氢吡啶并[2,3-e]噻嗪-1,1-二氧化物



[1268] 在40℃下向搅拌POCl₃(82.25g, 50mL, 536.42mmol)中按份添加粗2-甲基-1,1-二氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-e]噻嗪-6,8-二醇(10.9g, 1.85mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌3.5小时,并且在100℃下搅拌2.5小时。将其冷却至室温,并在减压下去除过量的POCl₃。将残余物与甲苯(25mL)共蒸发,并倒入乙酸乙酯(100mL)、水(200mL)和碳酸钠(20g)的搅拌混合物上。将各层分离。将水层用乙酸乙酯(2X 200mL)萃取。将有机层合并,并且用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。将粗产物通过使用0-50%乙酸乙酯/庚烷的硅胶色谱法纯化,以得到呈白色固体的6,8-二氯-2-甲基-3,4-二氢吡啶并[2,3-e]噻嗪-1,1-二氧化物(288mg, 49%)。ESI-MS m/z 计算值265.97, 实验值267.0 ($M+1$)⁺。

[1269] 步骤9: 8-苄氧基-6-氯-2-甲基-3,4-二氢吡啶并[2,3-e]噻嗪-1,1-二氧化物(中间体A-33)

[1270]



[1271] 向6,8-二氯-2-甲基-3,4-二氢吡啶并[2,3-e]噻嗪-1,1-二氧化物(288mg, 0.90mmol)和苯甲醇(1.25g, 1.2mL, 11.6mmol)于THF(6mL)和水(1.5mL)中的溶液添加一水氢氧化锂(47mg, 1.12mmol),并将反应混合物在室温下搅拌72小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)和水(10mL)稀释。将水层用MTBE(3x15mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过使用5至100%乙腈/含有0.1%甲酸的水的反相色谱法纯化,以得到呈白色固体的8-苄氧基-6-氯-2-甲基-3,4-二氢吡啶并[2,3-e]噻嗪1,1-二氧化物(中间体A-33, 46mg, 13%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.54-7.49(m, 2H), 7.46-7.40(m, 2H), 7.40-7.34(m, 1H), 6.87(s, 1H), 5.34(s, 2H), 3.89(t, J=6.1Hz, 2H), 3.09(t, J=6.1Hz, 2H), 2.99(s, 3H)。¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ164.3, 156.5, 154.4, 134.1, 128.9, 128.6, 126.8, 122.6, 107.7, 71.4, 46.0, 35.2, 26.3。ESI-MS m/z计算值338.05, 实验值339.1(M+1)⁺。

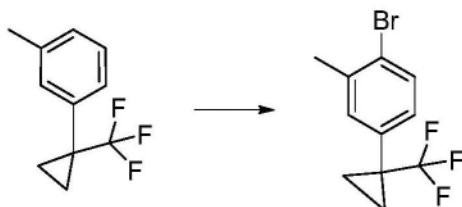
[1272] 实例2—中间体B-1至B-17的制备

[1273] 中间体B-1

[1274] 4,4,5,5-四甲基-2-[2-甲基-4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]-1,3,2-二氧杂戊硼烷

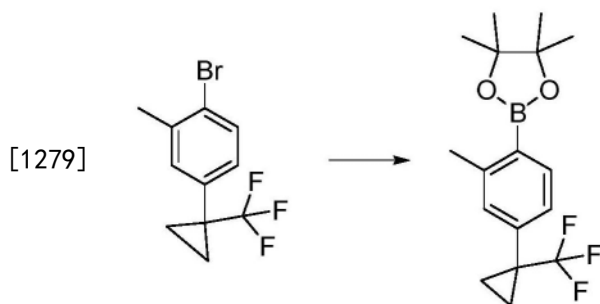
[1275] 步骤1: 1-溴-2-甲基-4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯

[1276]



[1277] 在惰性气氛下,将乙酸(10mL)置于50mL烧瓶中,并添加1-甲基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]苯(1g, 5mmol)。然后,添加溴(310μL, 6mmol),并将混合物在15至20℃下搅拌18小时。将混合物添加到冰中并搅拌20分钟。添加乙酸乙酯,并将各层分离。将有机层用碳酸氢钠(3倍)洗涤,然后用水(2倍)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将粗材料通过使用0至5%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法纯化,以得到1-溴-2-甲基-4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯(1.12g, 80%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.49(d, J=8.2Hz, 1H), 7.32(d, J=2.2Hz, 1H), 7.13(dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 2.39(s, 3H), 1.36-1.31(m, 2H), 1.03-0.96(m, 2H) ppm。

[1278] 步骤2: 4,4,5,5-四甲基-2-[2-甲基-4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-1)

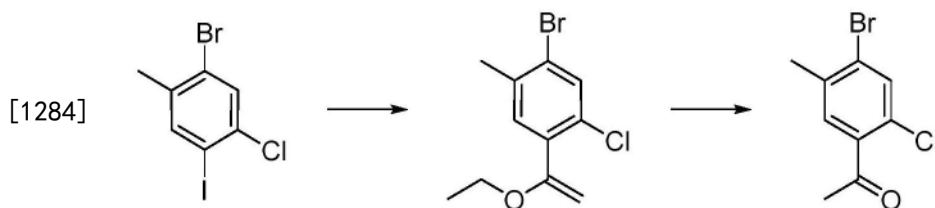


[1280] 将装有1-溴-2-甲基-4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯(3.1g, 11.11mmol)、双(频哪醇)二硼(8.7g, 34.26mmol)、乙酸钾(2.3g, 23.20mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂•DCM(910mg, 1.11mmol)和1,4-二噁烷(30mL)的微波小瓶在氮气下脱气,密封并在90℃下加热16小时。将混合物通过Celite®塞过滤,将溶剂蒸发,并且将粗材料通过使用0至10%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法纯化,以得到呈淡黄色固体的4,4,5,5-四甲基-2-[2-甲基-4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-1, 2.86g, 79%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.74(d, J=8.1Hz, 1H), 7.26-7.24(m, 2H), 2.54(s, 3H), 1.36-1.30(m, 14H), 1.04-0.98(m, 2H) ppm。

[1281] 中间体B-2

[1282] 2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷

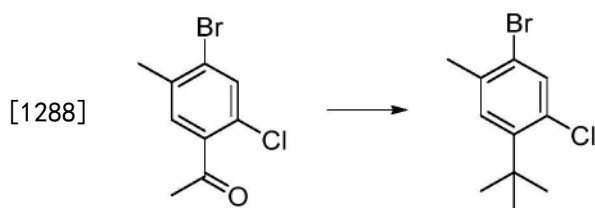
[1283] 步骤1: 1-(4-溴-2-氯-5-甲基-苯基)乙酮



[1285] 向含有1-溴-5-氯-4-碘-2-甲基-苯(21g, 63.37mmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(21.4mL, 63.34mmol)于1,4-二噁烷(105mL)中的溶液的微波小瓶中添加PdCl₂(PPh₃)₂(2.25g, 3.21mmol)。将混合物用氮气脱气30-60秒,密封并在100℃下加热17小时。将混合物冷却至室温,并用水淬灭。将水层用DCM(3倍)萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,以得到1-溴-5-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-2-甲基-苯。ESI-MS m/z计算值273.98,实验值277.07(M+2)⁺。

[1286] 将上述中间体装入THF(100mL)中,并添加HCl(95mL的1M, 95mmol),并将混合物在室温下搅拌1小时。将水层用DCM(3倍)萃取,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将粗材料通过使用0至15%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法纯化,以得到呈白色固体的1-(4-溴-2-氯-5-甲基-苯基)乙酮(12.62g, 80%)。ESI-MS m/z计算值247.94,实验值248.95(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.83(s, 1H), 7.74(s, 1H), 2.58(s, 3H), 2.38(s, 3H) ppm。

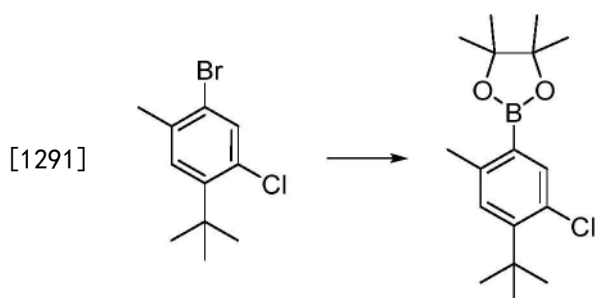
[1287] 步骤2: 1-溴-4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯



[1289] 在-40℃下向四氯化钛/甲苯(50mL的1M, 50mmol)于DCM(35mL)中的溶液中缓慢地添

加二甲基锌/甲苯 (33mL的2M, 66mmol), 从而将温度维持在-40℃以下 (内部温度)。将混合物在-40℃下搅拌30分钟, 并且然后逐滴添加1-(4-溴-2-氯-5-甲基-苯基) 乙酮 (6.3g, 25.45mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液, 从而将内部温度维持在-40℃以下。将混合物逐渐温热至室温并搅拌2小时。通过将混合物缓慢倒入冰和饱和碳酸氢钠溶液中来淬灭所述混合物。将水相用浓HCl酸化, 并且然后用DCM萃取。将有机相合并, 经硫酸镁干燥, 过滤并在真空中浓缩。将粗材料通过使用己烷的硅胶柱色谱法纯化, 以得到1-溴-4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯 (5.8g, 87%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.41 (s, 9H) ppm。

[1290] 步骤3: 2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷 (中间体B-2)

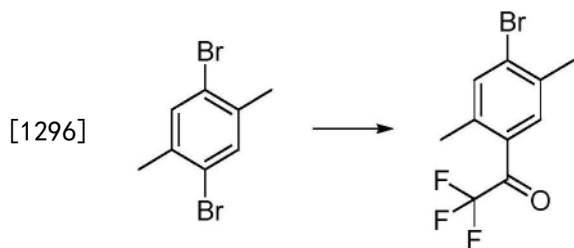


[1292] 2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷 (中间体B-2) 使用与中间体B-1, 步骤2中发现的程序类似的程序由1-溴-4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯制备为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.33 (s, 12H) ppm。

[1293] 中间体B-3

[1294] 2-[2,5-二甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基) 苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷

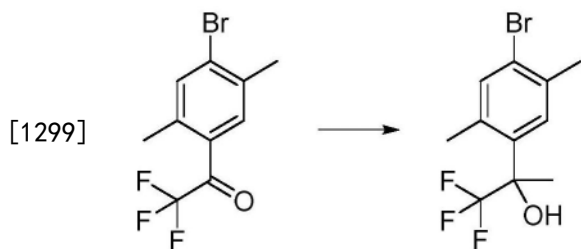
[1295] 步骤1: 1-(4-溴-2,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮



[1297] 在40分钟内在氮气气氛下向冷却至-78℃的1,4-二溴-2,5-二甲基-苯 (9.5g, 36mmol) 于四氢呋喃 (180mL) 中的溶液中逐滴添加n-BuLi (己烷中的2.5M) (16mL的2.5M, 40mmol)。将混合物在-74℃下搅拌40分钟。在15分钟内逐滴添加2,2,2-三氟乙酸乙酯 (5.73g, 4.8mL, 40.34mmol), 并将混合物在-74℃下搅拌另外30分钟。通过逐滴添加预冷却至-78℃的盐酸 (8.9mL的37% w/v, 90mmol) 和乙醇 (6mL) 的混合物来小心地淬灭混合物。搅拌20分钟后, 将混合物温热至室温。将混合物用水 (100mL) 稀释。将有机层分离, 经硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗产物使用使用100%庚烷的硅胶色谱法纯化, 以得到呈无色油的1-(4-溴-2,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮 (8.55g, 79%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。¹⁹F NMR (377MHz, CDCl₃) δ -71.21 (s, 3F)

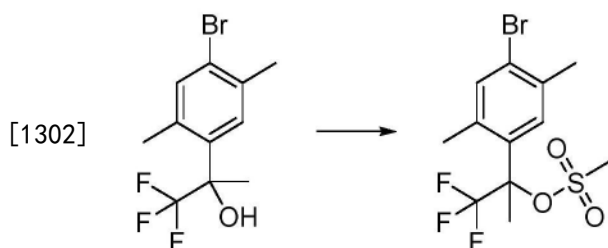
ppm。

[1298] 步骤2: 2-(4-溴-2,5-二甲基-苯基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇



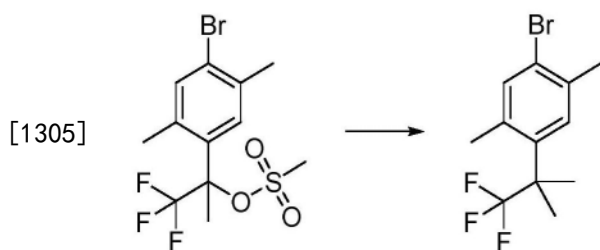
[1300] 向冷却至0℃的1-(4-溴-2,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙酮(945mg, 3.36mmol)于四氢呋喃(15mL)中的溶液中缓慢添加甲基溴化镁于二乙醚中的溶液(3.3mL的3M, 9.9mmol), 并将混合物在50℃下搅拌1小时。将混合物冷却至0℃, 并且用水, 然后用饱和氯化铵溶液缓慢淬灭。将有机层分离, 并且将水层用乙酸乙酯(3x25mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到粗产物。通过使用0至10%乙酸乙酯/庚烷的硅胶色谱法进行纯化, 得到2-(4-溴-2,5-二甲基-苯基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇(812mg, 78%)。ESI-MS m/z 计算值296, 实验值279.0 (M-17)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.39 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 1.87-1.84 (m, 3H) ppm。¹⁹F NMR (377MHz, CDCl₃) δ -80.01 (s, 3F) ppm。

[1301] 步骤3: [1-(4-溴-2,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]甲磺酸酯



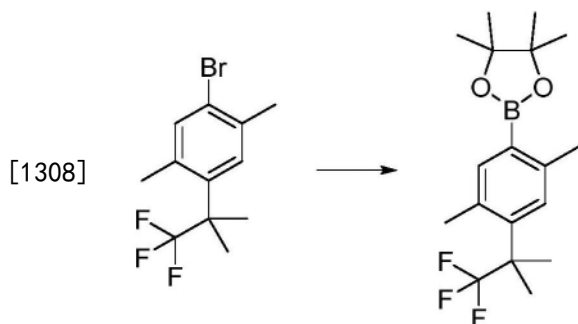
[1303] 在室温下将2-(4-溴-2,5-二甲基-苯基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇(2g, 6.32mmol)于四氢呋喃(6mL)中的溶液逐滴添加到氢化钠/矿物油(770mg, 60% w/w, 19.25mmol)于四氢呋喃(12mL)中的悬浮液中。将混合物在40℃下搅拌90分钟。将混合物冷却至室温, 并逐滴添加甲磺酰氯(2.22g, 1.5mL, 19.38mmol)于四氢呋喃(12mL)中的溶液。将混合物在40℃下加热并且搅拌90分钟。冷却至室温后, 将混合物用水(20mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)淬灭。将水层用乙酸乙酯(2X 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将粗产物在乙腈(100mL)与庚烷(100mL)之间分配, 并将庚烷层用乙腈(50mL)萃取。将合并的乙腈层在减压下浓缩, 以得到粗[1-(4-溴-2,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]甲磺酸酯(2.75g, 96%)。ESI-MS m/z 计算值373.98, 实验值279.2 (M-95)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (d, J=0.7Hz, 3H) ppm。¹⁹F NMR (377MHz, CDCl₃) δ -79.08 (s, 3F) ppm。

[1304] 步骤4: 1-溴-2,5-二甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯



[1306] 在5分钟的时间段内,向在0℃下冷却的[1-(4-溴-2,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]甲磺酸酯(2.75g,6.08mmol)于DCM(40mL)中的溶液中逐滴添加三甲基铝(己烷中的2M)(8.2mL的2M,16.4mmol)的溶液。将混合物逐渐温热至室温并搅拌2小时。将混合物用饱和碳酸氢钠溶液(60mL)缓慢淬灭,并在盐水(60mL)与DCM(60mL)之间分配。将各层分离,并且将水层用DCM(2x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到黄色液体。将粗产物通过使用庚烷的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈黄色油的1-溴-2,5-二甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯(1.48g,79%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.35(s,1H),7.31(s,1H),2.50(s,3H),2.38(s,3H),1.67(s,6H)ppm。¹⁹F NMR(377MHz,CDCl₃) δ-75.18(s,3F)ppm。

[1307] 步骤5:2-[2,5-二甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-3)

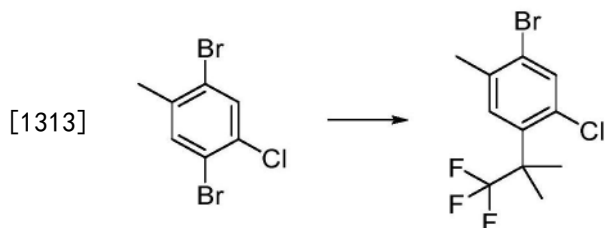


[1309] 2-[2,5-二甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-3)使用与中间体B-1,步骤2中发现的程序类似的程序由1-溴-2,5-二甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯制备。ESI-MS m/z计算值342.19,实验值343.2(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.42(s,1H),7.28(s,1H),2.45(s,3H),2.42(s,3H),1.65(s,6H),1.29(s,12H)ppm。¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆) δ-73.86(s,3F)ppm。

[1310] 中间体B-4

[1311] 2-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷

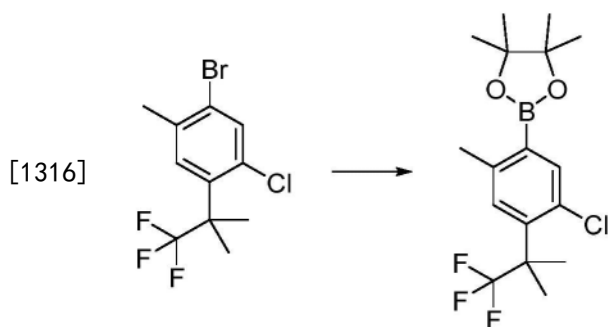
[1312] 步骤1:1-溴-5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯



[1314] 1-溴-5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯使用与中间体B-3(步骤

1至步骤4)中发现的程序类似的程序由1,4-二溴-2-氯-5-甲基-苯制备。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.59(s, 1H), 7.38(s, 1H), 2.38(s, 3H), 1.75(s, 6H) ppm。

[1315] 步骤2: 2-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-4)

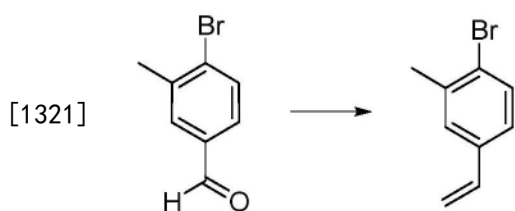


[1317] 2-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-4)使用与中间体B-1,步骤2中发现的程序类似的程序制备为米白色固体。ESI-MS m/z 计算值362.14, 实验值363.2(M+1) $^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.77(s, 1H), 7.32(s, 1H), 2.50(s, 3H), 1.75(s, 6H), 1.34(s, 12H) ppm。 $^{19}\text{F NMR}$ (377MHz, CDCl_3) δ -73.72(s, 3F) ppm。

[1318] 中间体B-5

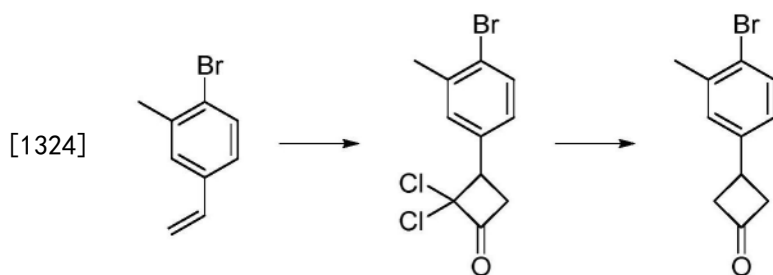
[1319] 2-[4-(3,3-二氟环丁基)-2-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷

[1320] 步骤1: 1-溴-2-甲基-4-乙烯基-苯



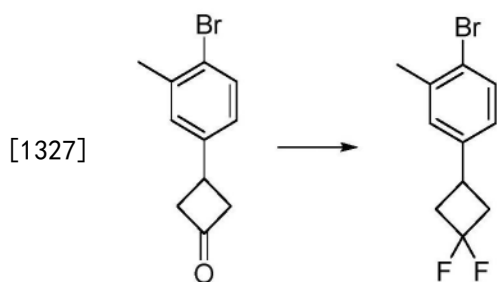
[1322] 向甲基(三苯基)溴化磷(14.5g, 40.59mmol)于THF(100mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(16mL的2.5M, 40mmol),并在0℃下在氮气流下搅拌90分钟。在-20℃下逐滴添加THF(10mL)中的4-溴-3-甲基-苯甲醛(5g, 25.12mmol),并将混合物搅拌2小时。将混合物温热至室温并用饱和氯化铵溶液淬灭。将水层用乙酸乙酯(3倍)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过使用0至30%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法纯化,得到1-溴-2-甲基-4-乙烯基-苯(2.1g, 42%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.47(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.25(d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.09(dd, $J=8.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.63(dd, $J=17.6, 10.8\text{Hz}$, 1H), 5.73(dd, $J=17.6, 0.8\text{Hz}$, 1H), 5.25(dd, $J=10.9, 0.8\text{Hz}$, 1H), 2.39(s, 3H) ppm。

[1323] 步骤2: 3-(4-溴-3-甲基-苯基)环丁酮



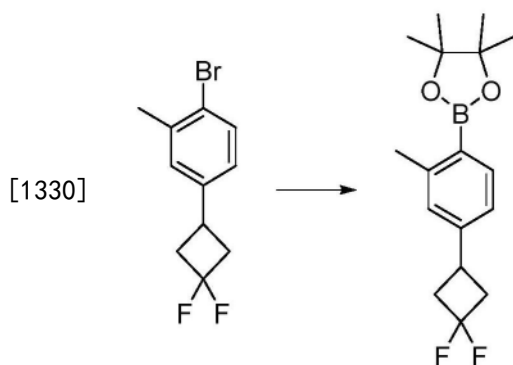
[1325] 通过加料漏斗向活化铜-锌(3.5g, 27.14mmol)和1-溴-2-甲基-4-乙烯基-苯(2.1g, 10.66mmol)于干醚(30mL)中的搅拌悬浮液中逐滴添加2,2,2-三氯乙酰氯(2.4mL, 21.50mmol)和POCl₃(2mL, 21.46mmol)于醚(15mL)中的溶液。将悬浮液在回流下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,并通过**Celite®**垫过滤。将滤液通过缓慢倒入水中来淬灭。将各层分离,并将有机层用碳酸氢钠洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到3-(4-溴-3-甲基-苯基)-2,2-二氯-环丁酮,将其溶解于乙酸(7mL)中。缓慢按份添加锌(3.15g, 48.16mmol),并将浆液在室温下搅拌30分钟,然后在115℃下加热16小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,通过**Celite®**过滤并且浓缩。将所得油通过用0至25%乙酸乙酯/庚烷洗脱的硅胶色谱法进行纯化,然后进行反相纯化(1-70%乙腈/含HCl改性剂的水),以得到3-(4-溴-3-甲基-苯基)环丁酮(620mg, 24%)。ESI-MS m/z 计算值237.99,实验值238.95 (M+1)⁺。

[1326] 步骤3:1-溴-4-(3,3-二氟环丁基)-2-甲基-苯



[1328] 将3-(4-溴-3-甲基-苯基)环丁酮(620mg, 2.59mmol)于DCM(15mL)中的溶液冷却至-70℃(外部温度),并缓慢添加DAST(2mL, 15.14mmol)。将混合物逐渐温热至室温并搅拌3天。添加1N氢氧化钠(20mL)并将混合物剧烈搅拌30分钟。添加DCM并将层分离。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过使用0至10%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法进行纯化,得到1-溴-4-(3,3-二氟环丁基)-2-甲基-苯(400mg, 59%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.48(d, J=8.2Hz, 1H), 7.09(d, J=2.3Hz, 1H), 6.92(dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H), 3.38-3.24(m, 1H), 3.05-2.92(m, 2H), 2.71-2.55(m, 2H), 2.39(s, 3H) ppm。

[1329] 步骤4:2-[4-(3,3-二氟环丁基)-2-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-5)



[1331] 2-[4-(3,3-二氟环丁基)-2-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-5使用与中间体B-1,步骤2中发现的程序类似的程序由1-溴-4-(3,3-二氟环丁基)-2-甲基-苯制备。Pd(dppf)Cl₂·DCM被用作催化剂。ESI-MS m/z 计算值308.18,实验值309.17 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.75-7.68(m, 1H), 7.06-6.99(m, 2H), 3.41-3.27(m,

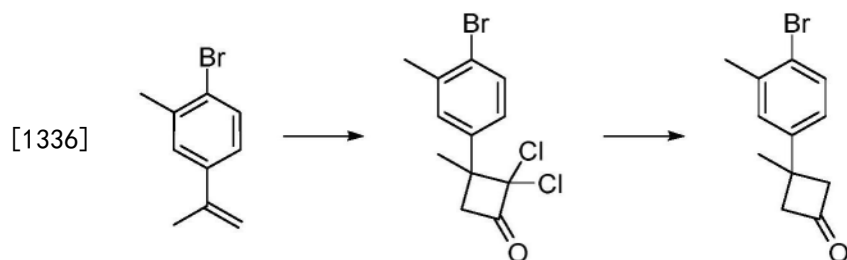
1H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.78

[1332] -2.59 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.33 (s, 12H) ppm。

[1333] 中间体B-6

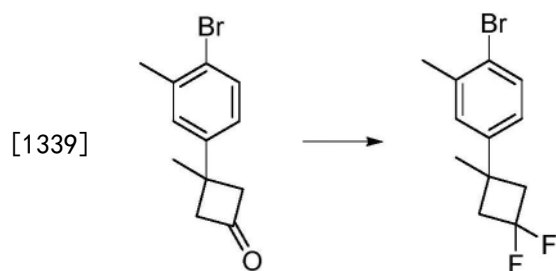
[1334] 2-[4-(3,3-二氟-1-甲基-环丁基)-2-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷

[1335] 步骤1: 3-(4-溴-3-甲基-苯基)-2,2-二氯-3-甲基-环丁酮和3-(4-溴-3-甲基-苯基)-3-甲基-环丁酮



[1337] 通过加料漏斗向活化铜-锌 (5.75g, 44.8mmol) 和1-溴-4-异丙烯基-2-甲基-苯 (通过与中间体B-5, 步骤1类似的方法由1-(4-溴-3-甲基-苯基) 乙酮制备, 3.68g, 17.43mmol) 于干Et₂O (50mL) 中的搅拌悬浮液中逐滴添加2,2,2-三氯乙酰氯 (4mL, 35.84mmol) 和POCl₃ (3.3mL, 35.40mmol) 于醚 (25mL) 中的溶液。将悬浮液在回流下搅拌过夜。将混合物冷却至室温, 并且然后通过**Celite®**垫过滤, 并且通过缓慢倒入水中淬灭。去除水层, 并将剩余的有机层用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到3-(4-溴-3-甲基-苯基)-2,2-二氯-3-甲基-环丁酮。将其溶解于乙酸 (13mL) 中, 然后缓慢地以小份添加锌 (5.2g, 79.50mmol)。将浆液在室温下搅拌30分钟, 然后在115℃下加热16小时。在那之后, 将反应液冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 通过**Celite®**过滤并且浓缩。将所得油通过用0至20% 庚烷/乙酸乙酯洗脱的硅胶色谱法来纯化, 以得到3-(4-溴-3-甲基-苯基)-3-甲基-环丁酮 (2.03g, 46%)。ESI-MS m/z 计算值252.015, 实验值254.98 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.2, 2.5Hz, 1H), 3.50-3.33 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.59 (s, 3H) ppm。

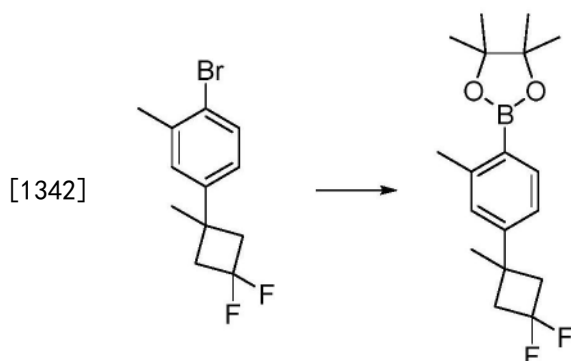
[1338] 步骤2: 1-溴-4-(3,3-二氟-1-甲基-环丁基)-2-甲基-苯



[1340] 将3-(4-溴-3-甲基-苯基)-3-甲基-环丁酮 (2g, 7.901mmol) 于DCM (50mL) 中的溶液冷却至-70℃ (外部温度), 并且缓慢添加DAST (6mL, 45.41mmol)。将混合物逐渐温热至室温并搅拌3天。添加1N NaOH (20mL), 并将混合物剧烈搅拌30分钟。添加DCM并将各层分离。将有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过使用0至10% 乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法进行纯化, 得到1-溴-4-(3,3-二氟-1-甲基-环丁基)-2-甲基-苯 (515mg, 24%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.87 (dd, J=8.2, 2.5Hz, 1H), 3.00-

2.81 (m, 2H), 2.76-2.62 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.50 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 3H) ppm。 ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -84.43 (dtt, $J=195.9, 12.9, 6.2\text{Hz}$), -91.91 (dp, $J=195.9, 15.2\text{Hz}$) ppm。

[1341] 步骤3: 2-[4-(3,3-二氟-1-甲基-环丁基)-2-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-6)

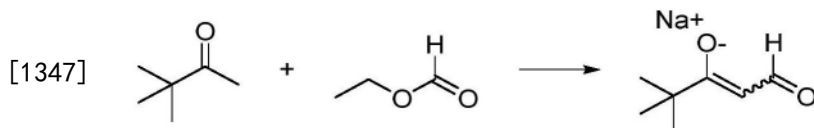


[1343] 2-[4-(3,3-二氟-1-甲基-环丁基)-2-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-6, 506mg, 85%) 使用与中间体B-1, 步骤2类似的程序制备。ESI-MS m/z 计算值322.19, 实验值323.2 ($M+1$)⁺。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.72 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.76-2.61 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.53-1.48 (m, 3H), 1.33 (s, 12H) ppm。 ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -83.95 (td, $J=12.9, 6.5\text{Hz}$), -84.48 (tt, $J=12.9, 5.8\text{Hz}$), -91.71 (p, $J=15.6\text{Hz}$), -92.23 (p, $J=15.6\text{Hz}$) ppm。

[1344] 中间体B-7

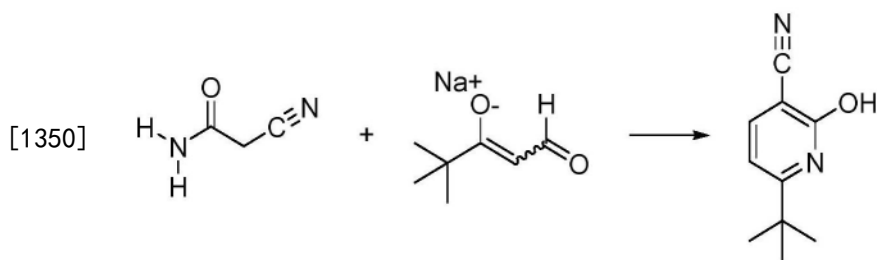
[1345] 2-叔丁基-3,6-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡啶

[1346] 步骤1: 4,4-二甲基-1-氧代-戊-2-烯-3-醇酸钠



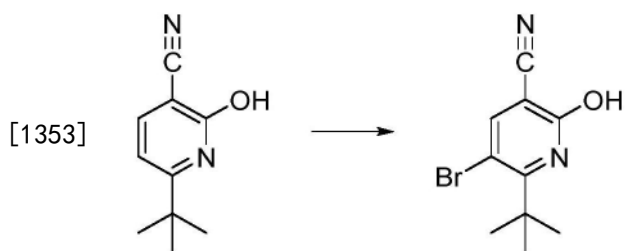
[1348] 在0℃下在35分钟内向氢化钠/矿物油(8.4g, 60% w/w, 210.02mmol)于二乙醚(120mL)中的悬浮液中逐滴添加3,3-二甲基丁-2-酮(20.83g, 26mL, 207.93mmol)和甲酸乙酯(15.47g, 16.8mL, 208.87mmol)于二乙醚(30mL)中的溶液。将混合物逐渐温热至室温并搅拌过夜。将其用二乙醚(250mL)稀释, 并剧烈搅拌30分钟, 过滤, 用二乙醚(2x500mL)冲洗并风干, 以得到呈米白色固体的4,4-二甲基-1-氧代-戊-2-烯-3-醇酸钠的Z/E异构体的3.7:1粗混合物(16.05g, 49%)。主要异构体: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.05 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 4.77 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 0.94 (s, 9H) ppm。次要异构体: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.21 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 4.82 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 1.01 (s, 9H) ppm。

[1349] 步骤2: 6-叔丁基-2-羟基-吡啶-3-甲腈



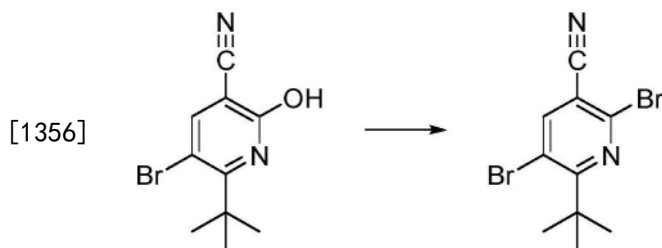
[1351] 在室温下将乙酸哌啶 (8.85g, 60.95mmol) 于水 (6.1mL) 中的溶液添加到4,4-二甲基-1-氧代-戊-2-烯-3-醇酸钠 (16.05g, 101.55mmol) 和2-氰基乙酰胺 (8.54g, 101.57mmol) 于水 (85mL) 中的溶液中。将溶液在回流下搅拌5小时。将混合物冷却至室温,并用冰乙酸酸化 (pH 4)。将所得沉淀物过滤,用水 (3x500mL) 冲洗,并在高真空下干燥,以得到呈浅黄色固体的6-叔丁基-2-羟基-吡啶-3-甲腈 (10.9g, 61%)。ESI-MS m/z 计算值176.09,实验值177.2 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.18 (br s, 1H), 8.06 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.24 (br d, J=7.3Hz, 1H), 1.27 (s, 9H) ppm。ESI-MS m/z 计算值176.09,实验值177.2 (M+1)⁺。

[1352] 步骤3:5-溴-6-叔丁基-2-羟基-吡啶-3-甲腈



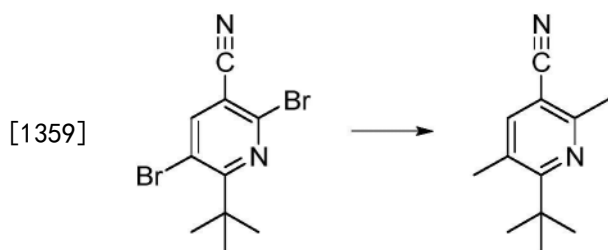
[1354] 将6-叔丁基-2-羟基-吡啶-3-甲腈 (430mg, 2.44mmol) 和NBS (651mg, 3.66mmol) 于无水1,2-二氯乙烷 (5mL) 中的溶液在回流下搅拌2.5小时。冷却至室温后,添加水 (10mL),并将水层用DCM (2x10mL) 萃取。将合并的有机层用水 (15mL) 洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过使用0至10%甲醇/DCM的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈黄色油的5-溴-6-叔丁基-2-羟基-吡啶-3-甲腈 (480mg, 77%)。ESI-MS m/z 计算值254.0,实验值255.0 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 1H), 1.45 (s, 9H) ppm。

[1355] 步骤4:2,5-二溴-6-叔丁基-吡啶-3-甲腈



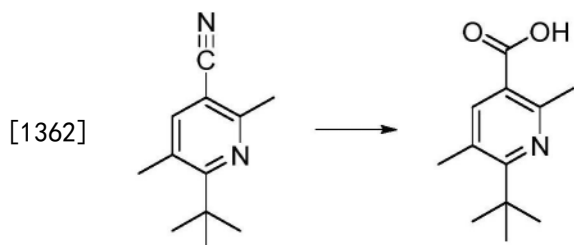
[1357] 向5-溴-6-叔丁基-2-羟基-吡啶-3-甲腈 (16.11g, 61.76mmol) 于甲苯 (200mL) 中的搅拌悬浮液中添加氧溴化磷 (26.6g, 92.79mmol)。将混合物在95℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,并用水 (800mL) 淬灭,并且用乙酸乙酯 (500mL) 和盐水 (200mL) 稀释。将各层分离,并且将水层用乙酸乙酯 (2x400mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (400mL) 洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过使用0至10%乙酸乙酯/庚烷的硅胶快速色谱法纯化,以得到呈橙色固体的2,5-二溴-6-叔丁基-吡啶-3-甲腈 (15.44g, 79%)。ESI-MS m/z 计算值254.01,实验值255.0 (M+1)⁺。

[1358] 步骤5:6-叔丁基-2,5-二甲基-吡啶-3-甲腈



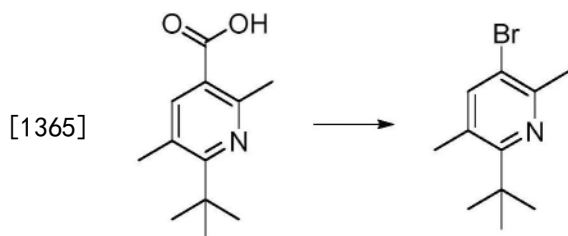
[1360] 将2,5-二溴-6-叔丁基-吡啶-3-甲腈(2g,6.28mmol)、三甲基硼氧烷(2.42g,2.7mL,19.31mmol)和碳酸钾(5.21g,37.7mmol)于无水1,4-二噁烷(20mL)中的悬浮液用氮气吹扫10分钟,将Pd(dppf)₂Cl₂•DCM(515mg,0.63mmol)添加到混合物中,并且将其用氮气吹扫另外10分钟。将混合物在100℃下加热并搅拌过夜。将其冷却至室温,通过Celite®过滤,用甲醇(150mL)冲洗,并且将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过反相色谱法(C₁₈,0-100%乙腈/水,含有0.1%甲酸)纯化,以得到6-叔丁基-2,5-二甲基-吡啶-3-甲腈(841mg,71%)。ESI-MS m/z计算值188.13,实验值189.2(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.93(s,1H),2.58(s,3H),2.47(s,3H),1.37(s,9H)ppm。

[1361] 步骤6:6-叔丁基-2,5-二甲基-吡啶-3-甲酸



[1363] 向6-叔丁基-2,5-二甲基-吡啶-3-甲腈(840mg,4.46mmol)于乙醇(10mL)中的溶液中添加NaOH水溶液(5mL的10M,50mmol)。将混合物在100℃下加热并搅拌过夜。将混合物冷却至室温,并且在减压下去除乙醇。添加6M HCl水溶液(pH 7)。将混合物水溶液用水(150mL)稀释,并将其用2-MeTHF(10x150mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过反相色谱法(C₁₈,5-45%乙腈/水,含有0.1%甲酸)纯化,以得到呈白色固体的6-叔丁基-2,5-二甲基-吡啶-3-甲酸(851mg,92%)。ESI-MS m/z计算值207.13,实验值208.2(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.97(br s,1H),7.87(s,1H),2.64(s,3H),2.47(s,3H),1.37(s,9H)ppm。

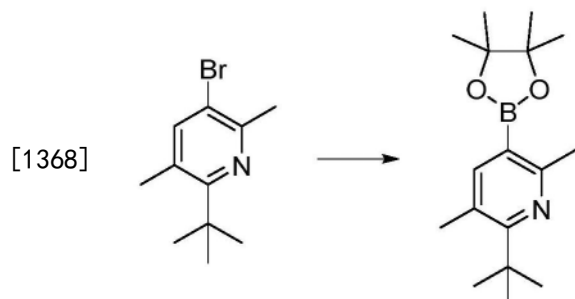
[1364] 步骤7:5-溴-2-叔丁基-3,6-二甲基-吡啶



[1366] 将6-叔丁基-2,5-二甲基-吡啶-3-甲酸(5.62g,27.09mmol)、三溴化四丁基铵(39.9g,82.75mmol)和磷酸钾(5.86g,27.61mmol)于乙腈(120mL)中的悬浮液用氮气吹扫20分钟。将混合物在100℃下加热并搅拌48小时,然后在室温下搅拌72小时。将混合物过滤,用乙腈(200mL)冲洗,并且在减压下浓缩。将粗产物通过使用0至5%乙酸乙酯/庚烷的硅胶快

速色谱法纯化,以得到呈浅黄色油的5-溴-2-叔丁基-3,6-二甲基-吡啶(3.91g,59%)。ESI-MS m/z 计算值241.05,实验值242.1 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.47 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.40 (s, 9H) ppm。

[1367] 步骤8:2-叔丁基-3,6-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡啶(中间体B-7)

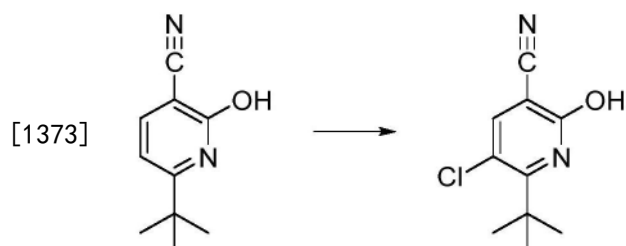


[1369] 2-叔丁基-3,6-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡啶(中间体B-7)使用与中间体B-1,步骤2中发现的程序类似的程序由5-溴-2-叔丁基-3,6-二甲基-吡啶制备。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.34 (s, 12H) ppm。

[1370] 中间体B-8

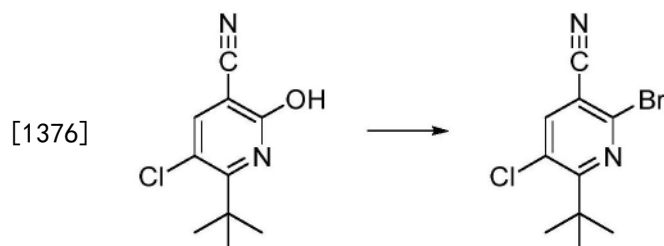
[1371] 2-叔丁基-3-氯-6-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡啶

[1372] 步骤1:6-叔丁基-5-氯-2-羟基-吡啶-3-甲腈



[1374] 将6-叔丁基-2-羟基-吡啶-3-甲腈(5g,28.35mmol)和NCS(4.7g,35.2mmol)于无水1,2-二氯乙烷(25mL)中的溶液在80℃下搅拌4小时。一旦冷却至室温,就将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)处理。将其用水(100mL)稀释,并将水层用DCM(2x300mL)萃取。将合并的有机层用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈浅褐色固体的6-叔丁基-5-氯-2-羟基-吡啶-3-甲腈(5.99g,100%)。ESI-MS m/z 计算值210.06,实验值211.2 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.94 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 1.53 (s, 9H) ppm。

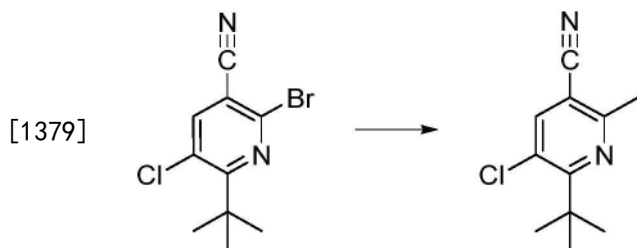
[1375] 步骤2:2-溴-6-叔丁基-5-氯-吡啶-3-甲腈



[1377] 向6-叔丁基-5-氯-2-羟基-吡啶-3-甲腈(5.9g,27.98mmol)于甲苯(90mL)中的搅

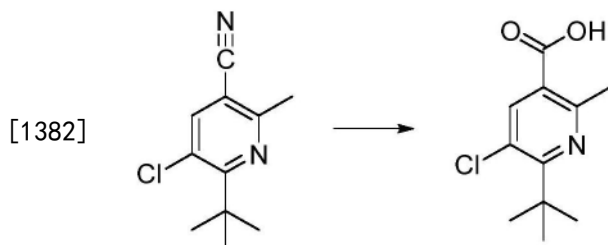
拌悬浮液中添加氧溴化磷(11g, 38.37mmol)。将混合物在95℃下搅拌16小时。混合物冷却至室温后,通过缓慢添加饱和碳酸氢钠水溶液(150mL)将其淬灭。将混合物倒入分液漏斗中并用水(200mL)稀释。将水层用乙酸乙酯(2X 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过使用0至10%乙酸乙酯/庚烷的硅胶柱色谱法纯化,以得到呈暗橙色油的2-溴-6-叔丁基-5-氯-吡啶-3-甲腈(6.29g, 82%)。ESI-MS m/z 计算值271.97,实验值273.0 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 1.48 (s, 9H) ppm。

[1378] 步骤3:6-叔丁基-5-氯-2-甲基-吡啶-3-甲腈



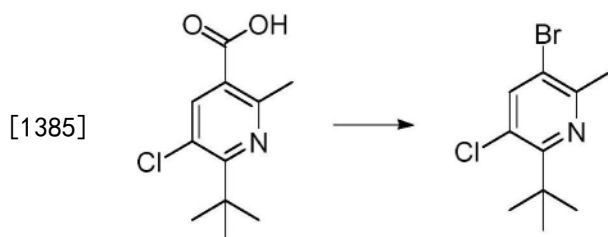
[1380] 将2-溴-6-叔丁基-5-氯-吡啶-3-甲腈(3.85g, 14.1mmol)于1,4-二噁烷(50mL)中的溶液用氮气喷射10分钟,然后添加2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷(1.8g, 2mL, 14.3mmol)、碳酸钾(5.8g, 42mmol)和Pd(dppf)Cl₂·DCM(580mg, 0.710mmol)。将混合物在100℃下搅拌4小时。将溶剂在减压下去除。将残余物在真空下吸附在硅胶上,并通过硅胶色谱法(80g二氧化硅, 5-70%乙酸乙酯/庚烷)纯化,以得到6-叔丁基-5-氯-2-甲基-吡啶-3-甲腈和2-溴-6-叔丁基-5-氯-吡啶-3-甲腈起始材料的混合物。将混合物重新经受上述反应条件并纯化,以得到6-叔丁基-5-氯-2-甲基-吡啶-3-甲腈。ESI-MS m/z 计算值208.07,实验值209.2 (M+1)⁺。

[1381] 步骤4:6-叔丁基-5-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸



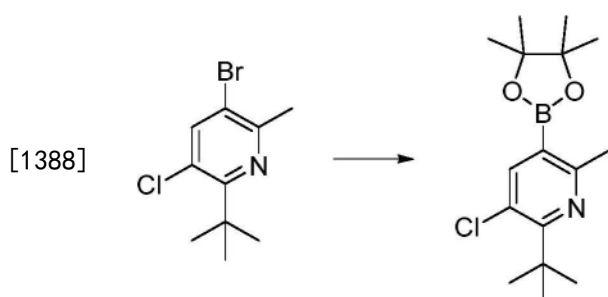
[1383] 向6-叔丁基-5-氯-2-甲基-吡啶-3-甲腈(2.09g, 10mmol)于乙醇(32mL)中的溶液中添加NaOH水溶液(15mL的10M, 150mmol)。将淡黄色溶液在密封管中在100℃下搅拌24小时。将溶剂在减压下去除,并且将残余物水溶液用水(100mL)稀释。形成不溶性白色固体沉淀,将其通过过滤去除,并用水(50mL)冲洗。将滤液用MTBE(2x50mL)洗涤。通过添加3M HCl水溶液(约15mL)将pH调节至约4,并且将水层用DCM(3x100mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈白色固体的粗6-叔丁基-5-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸(2.13g, 93%)。ESI-MS m/z 计算值227.07,实验值228.2 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.50 (s, 9H) ppm。

[1384] 步骤5:5-溴-2-叔丁基-3-氯-6-甲基-吡啶



[1386] 向火焰干燥的圆底烧瓶中装入6-叔丁基-5-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸(2.02g, 8.86mmol)、磷酸三氢钾(3.7g, 17.43mmol)、三溴化四丁基铵(19g, 39.41mmol)和无水乙腈(40mL)。将所得混合物在100℃下回流95小时。将混合物冷却至室温,并且在减压下浓缩。将残余物通过使用0至15%乙酸乙酯/庚烷的硅胶柱色谱法纯化,以得到呈无色油的5-溴-2-叔丁基-3-氯-6-甲基-吡啶(1.24g, 53%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.72 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.45 (s, 9H) ppm。

[1387] 步骤6: 2-叔丁基-3-氯-6-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡啶(中间体B-8)

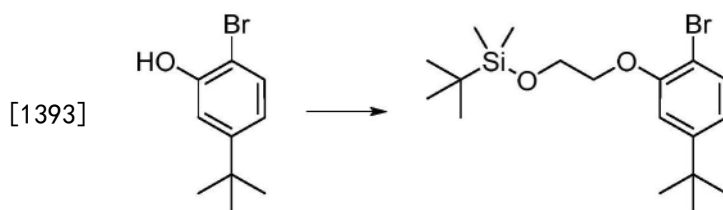


[1389] 2-叔丁基-3-氯-6-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡啶(中间体B-8)使用与中间体B-1,步骤2中发现的程序类似的程序由5-溴-2-叔丁基-3-氯-6-甲基-吡啶制备为白色固体。ESI-MS *m/z* 计算值309.17, 实验值310.1 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.89 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.33 (s, 12H) ppm。

[1390] 中间体B-9

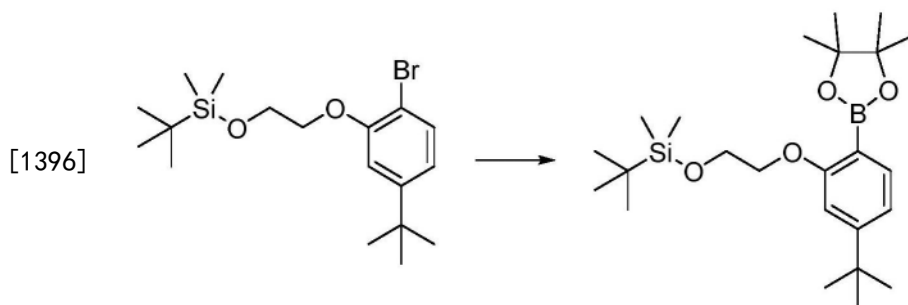
[1391] 叔丁基-[2-[5-叔丁基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯氧基]乙氧基]-二甲基-硅烷

[1392] 步骤1: 2-(2-溴-5-叔丁基-苯氧基)乙氧基-叔丁基-二甲基-硅烷



[1394] 向装有2-溴乙氧基-叔丁基-二甲基-硅烷(95mg, 0.4mmol)的20mL小瓶中添加2-溴-5-叔丁基-苯酚(74mg, 0.32mmol)、碳酸钾(106mg, 0.77mmol)和DMF(2mL)。将小瓶加盖,并且将混合物在70℃下搅拌16小时。冷却至室温后,将粗混合物用DCM(约40mL)稀释,用水(约10mL)、盐水(约10mL)洗涤,将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过使用0至30%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法进行纯化,得到2-(2-溴-5-叔丁基-苯氧基)乙氧基-叔丁基-二甲基-硅烷(104mg, 83%)。ESI-MS *m/z* 计算值388.13, 实验值389.4 (M+1)⁺。

[1395] 步骤2:叔丁基-[2-[5-叔丁基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯氧基]乙氧基]-二甲基-硅烷(中间体B-9)

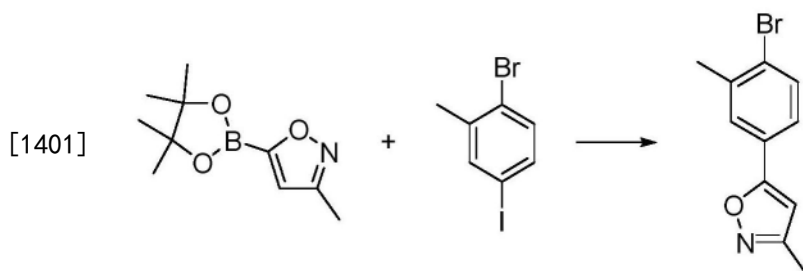


[1397] 叔丁基-[2-[5-叔丁基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯氧基]乙氧基]-二甲基-硅烷(中间体B-9)使用与中间体B-1,步骤2类似的程序合成。其随后无需纯化即可使用。

[1398] 中间体B-10

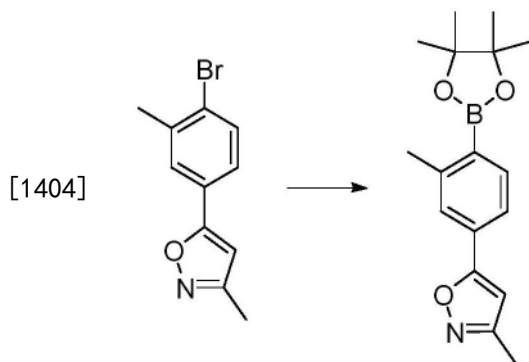
[1399] 3-甲基-5-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基]异噁唑

[1400] 步骤1:5-(4-溴-3-甲基-苯基)-3-甲基-异噁唑



[1402] 向装有1-溴-4-碘-2-甲基-苯(590mg, 2mmol)的20mL小瓶中添加3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异噁唑(201mg, 0.96mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂·DCM(65mg, 0.08mmol)、碳酸钾(402mg, 2.9mmol)、1,4-二噁烷(5mL)和水(1mL)。将反应液用氮气吹扫30秒,加盖并且将混合物在50℃下搅拌18小时。冷却至室温后,添加水(10mL)。将水层用DCM(3x25mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过使用0至10%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法进行纯化,得到5-(4-溴-3-甲基-苯基)-3-甲基-异噁唑(34mg, 14%)。ESI-MS m/z计算值250.99,实验值252.2(M+1)⁺。

[1403] 步骤2:3-甲基-5-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基]异噁唑(中间体B-10)

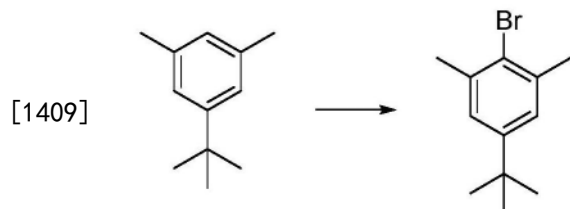


[1405] 3-甲基-5-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基]异噻唑(中间体B-10)使用类似于中间体B-1,步骤2的程序制备。中间体B-10无需进一步纯化即可使用。ESI-MS m/z 计算值299.17,实验值300.5(M+1)⁺。

[1406] 中间体B-11

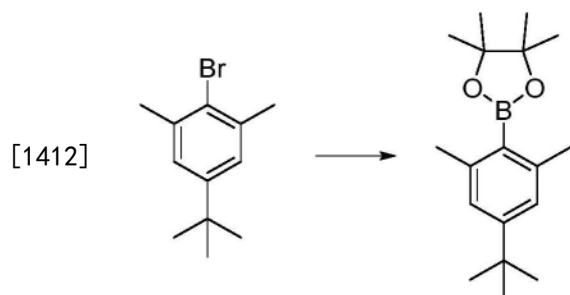
[1407] 2-(4-叔丁基-2,6-二甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷

[1408] 步骤1:2-溴-5-叔丁基-1,3-二甲基-苯



[1410] 在惰性气氛下,将乙酸(30mL)置于烧瓶中并添加1-叔丁基-3,5-二甲基-苯(3g, 18.49mmol),然后添加溴(1.25mL,24.26mmol)。将混合物在环境温度下搅拌3小时,并且添加水(500mL)。产物坠下(crash out),将其过滤并用水(2x250mL)洗涤。通过使用0至30%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法进行纯化,得到2-溴-5-叔丁基-1,3-二甲基-苯(3.97g, 89%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ7.19(s,2H),2.35(s,6H),1.26(s,9H) ppm。

[1411] 步骤2:2-(4-叔丁基-2,6-二甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-11)

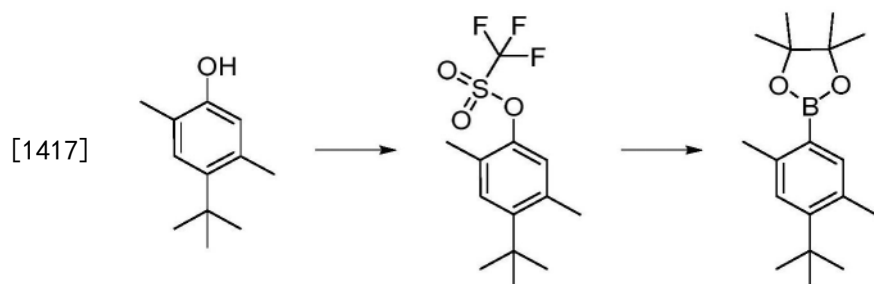


[1413] 2-(4-叔丁基-2,6-二甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-11)使用类似于中间体B-1,步骤2的程序制备。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ6.96(s,2H),2.31(s,6H),1.32(s,12H),1.24(s,9H) ppm。

[1414] 中间体B-12

[1415] 2-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷

[1416] 步骤1:(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)三氟甲磺酸酯和2-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-12)



[1418] 向4-叔丁基-2,5-二甲基-苯酚(2.568g,14.41mmol)于DCM(29mL)中的溶液中添加

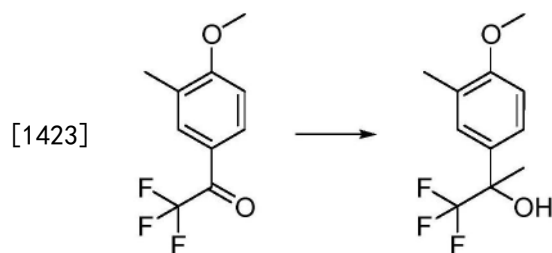
吡啶 (2.33mL, 28.81mmol), 并将混合物冷却至0℃。逐滴添加三氟甲磺酸酯 (2.9mL, 17.24mmol), 并将反应液逐渐温热至室温。在室温下搅拌1.5小时后, 将混合物用醚稀释, 并且用1N HCl洗涤。将有机层用饱和碳酸氢钠溶液 (3倍) 和盐水进一步洗涤。将有机层分离, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发至干燥。将粗材料通过使用0至10%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法纯化。将中间体三氟甲磺酸酯回收为澄清油, 并且无需进一步纯化即可用于下一步。

[1419] 在反应小瓶中, 将来自步骤1的中间体 (4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基) 三氟甲磺酸酯 (4.223g) 与三乙胺 (5.7mL, 40.82mmol) 和频哪醇硼烷 (5.9mL, 40.83mmol) 于1,4-二噁烷 (68mL) 中混合。将混合物用氮气吹扫并添加Pd (dppf) Cl₂ (300mg, 0.41mmol)。将混合物回流过夜。将反应液用水淬灭, 并用乙酸乙酯萃取。将各层分离, 并且将有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过使用5至20%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法进行纯化, 得到呈白色固体的2- (4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基) -4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷 (中间体B-12, 2.31g, 56%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.32 (s, 12H) ppm。

[1420] 中间体B-13

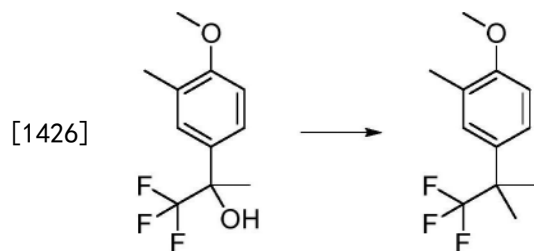
[1421] 4,4,5,5-四甲基-2- [2-甲基-4- (2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基) 苯基] -1,3,2-二氧杂戊硼烷

[1422] 步骤1: 1,1,1-三氟-2- (4-甲氧基-3-甲基-苯基) 丙-2-醇



[1424] 向冷却至0℃的2,2,2-三氟-1- (4-甲氧基-3-甲基-苯基) 乙酮 (1.7g, 7.79mmol) 于四氢呋喃 (28mL) 中的溶液中缓慢添加甲基溴化镁 (7.8mL的3M, 23.4mmol) 作为二乙醚中的溶液, 并将混合物在50℃下搅拌2小时。将混合物冷却至0℃, 并且用水和饱和氯化铵溶液缓慢淬灭。将各层分离, 并且将水层用乙酸乙酯 (3x25mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤, 在真空中浓缩, 并在高真空中干燥, 以得到呈浅橙色油的1,1,1-三氟-2- (4-甲氧基-3-甲基-苯基) 丙-2-醇 (1.81g, 98%)。ESI-MS m/z 计算值234.09, 实验值216.4 (M-18)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.64 (s, 3H) ppm。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆) δ -79.85 (s, 3F) ppm。

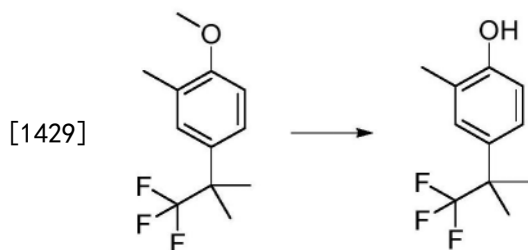
[1425] 步骤2: 1-甲氧基-2-甲基-4- (2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基) 苯



[1427] 向冷却至0℃的1,1,1-三氟-2- (4-甲氧基-3-甲基-苯基) 丙-2-醇 (2.7g,

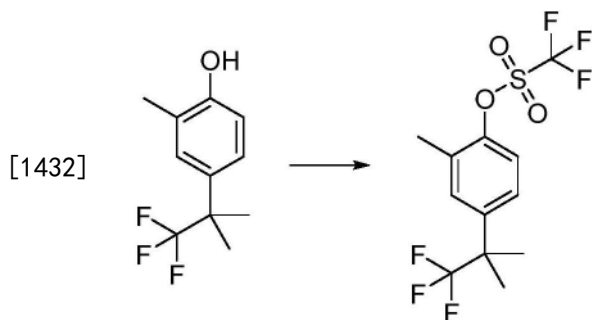
11.53mmol) 于DCM(108mL)中的溶液中添加氯化钛(IV) (11.9mL的1M, 11.9mmol) 于甲苯中的溶液, 并将混合物在相同温度下搅拌2小时。添加冰冷却水和DCM, 并且将各层分离。将水层用DCM (2x100mL) 萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将残余物溶解于DCM (108mL) 中并冷却至-70℃, 并且逐滴添加氯化钛(IV) (11.9mL的1M, 11.9mmol) 于甲苯中的溶液, 随后逐滴添加二甲基锌 (9.8mL的2M, 19.6mmol) 于甲苯中的溶液。将混合物逐渐温热至室温, 并搅拌68小时。添加冰冷却水和DCM, 并且将混合物经Celite®过滤。将各层分离, 并且将水层用DCM (2x50mL) 萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤, 在真空中浓缩, 并在高真空下干燥, 以得到呈橙色油的1-甲氧基-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基) 苯 (2.55g, 44%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.24 (m, 2H), 6.84-6.78 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.56 (s, 6H) ppm。¹⁹F NMR (377MHz, CDCl₃) δ -76.41 (s, 3F) ppm。

[1428] 步骤3: 2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基) 苯酚



[1430] 向冷却至0℃的1-甲氧基-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基) 苯 (2.18g, 5.39mmol) 于DCM (34mL) 中的溶液中逐滴添加三溴化硼 (5.4mL的1M, 5.4mmol) 于DCM中的溶液。将混合物温热至室温, 并搅拌1小时。将溶液再次冷却至0℃, 并添加三溴化硼 (5.4mL的1M, 5.4mmol) 于DCM中的另外的溶液。在室温下搅拌16小时后, 将混合物再次冷却至0℃, 并添加三溴化硼 (2.7mL的1M, 2.7mmol) 于DCM中的溶液。将混合物温热至室温, 并搅拌0.5小时。将混合物冷却至0℃, 并通过缓慢添加水 (50mL) 淬灭。将各层分离, 并且将水层用DCM (3x50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥并在真空中浓缩。通过使用0至5% 乙酸乙酯/庚烷的硅胶色谱法进行纯化, 随后通过使用反相色谱法 (C18, 5-100% 甲醇/水, 含有0.1% 甲酸) 进行第二次纯化, 得到呈棕色油的2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基) 苯酚 (1.21g, 99%)。ESI-MS m/z 计算值218.09, 实验值219.1 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.17 (m, 2H), 6.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.84 (br. s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.55 (s, 6H) ppm。¹⁹F NMR (377MHz, CDCl₃) δ -76.43 (s, 3F) ppm。

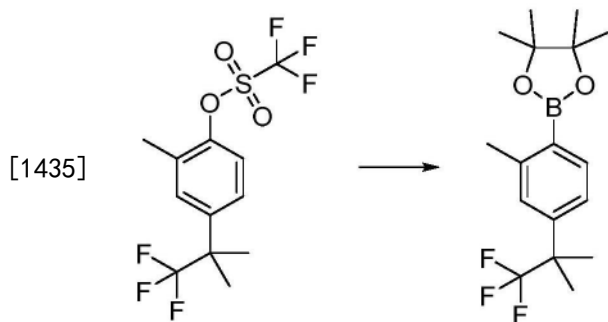
[1431] 步骤4: [2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基) 苯基] 三氟甲磺酸酯



[1433] 在氮气气氛下向在-50℃下冷却的2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基) 苯

酚(1.21g, 5.35mmol)和吡啶(850.86mg, 0.87mL, 10.76mmol)于DCM(25mL)中的溶液中逐滴添加三氟甲磺酸酐(2g, 1.2mL, 7.1mmol)。在1小时内将混合物温热至室温。将混合物用水(25mL)和1N HCl水溶液(25mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。通过使用0至20%乙酸乙酯/庚烷的硅胶色谱法进行纯化,得到呈黄色油的[2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]三氟甲磺酸酯(1.68g, 89%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.44-7.36 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.6Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.58 (s, 6H) ppm。¹⁹F NMR (377MHz, CDCl₃) δ-73.85 (s, 3F), -76.15 (s, 3F) ppm。

[1434] 步骤5: 4,4,5,5-四甲基-2-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-13)

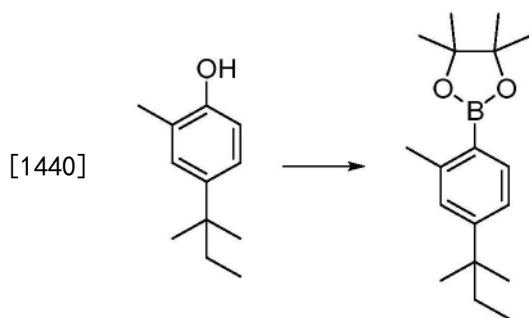


[1436] 向[2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]三氟甲磺酸酯(5.94g, 16.941mmol)于1,4-二噁烷(35mL)中的溶液中添加双(频哪醇)二硼(5.2g, 20.47mmol)和乙酸钾(5g, 50.95mmol)。将混合物用氮气脱气10分钟,并且添加PdCl₂(dppf)·DCM(1.4g, 1.71mmol),并将所得混合物在氮气下脱气另外10分钟。将管密封并在120℃下加热2小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(50mL)稀释,并且通过Celite®过滤。添加饱和氯化铵溶液(25mL),并且将各层分离。将水层用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过使用庚烷的硅胶色谱法进行纯化,得到呈白色粉末的4,4,5,5-四甲基-2-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-13, 4.42g, 79%)。ESI-MS m/z计算值328.18,实验值329.2(M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.63 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.29 (s, 12H) ppm。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆) δ-74.75 (s, 3F) ppm。

[1437] 中间体B-14

[1438] 2-[4-(1,1-二甲基丙基)-2-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷

[1439] 步骤1: 2-[4-(1,1-二甲基丙基)-2-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-14)



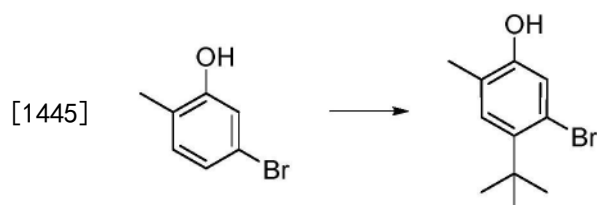
[1441] 2-[4-(1,1-二甲基丙基)-2-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷

(中间体B-14)通过在120℃下使用微波辐射1小时使用与中间体B-13(步骤4和步骤5)中发现的程序类似的程序由2-甲基-4-(叔丁基)苯酚制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ7.64-7.45 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.5Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.60 (q, J=7.4Hz, 2H), 1.28 (s, 12H), 1.21 (s, 6H), 0.60 (t, J=7.4Hz, 3H) ppm。

[1442] 中间体B-15

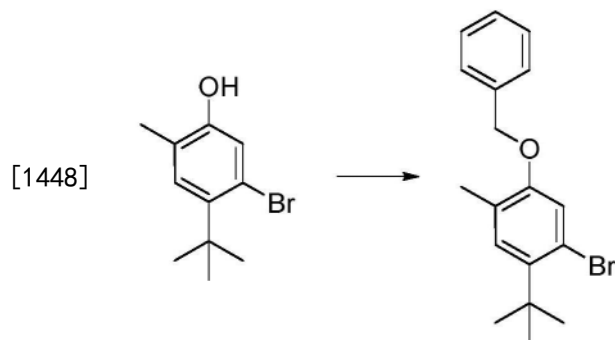
[1443] 2-[4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷

[1444] 步骤1: 5-溴-4-叔丁基-2-甲基-苯酚



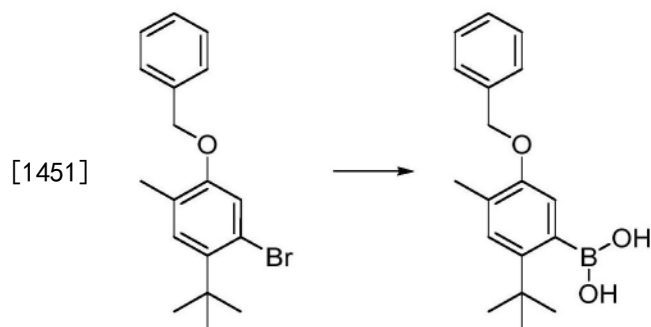
[1446] 向冷却至0℃的5-溴-2-甲基-苯酚(1g, 5.35mmol)和2-甲基丙-2-醇(1.6mL, 16.73mmol)于庚烷(5mL)中的溶液中添加硫酸(570μL, 10.69mmol), 并将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用水淬灭, 并添加乙酸乙酯。将各层分离, 并且将水层用乙酸乙酯(2倍)萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过使用0至5%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法进行纯化, 得到5-溴-4-叔丁基-2-甲基-苯酚(760mg, 58%)。ESI-MS *m/z* 计算值242.03, 实验值243.0 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ9.51 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.41 (s, 9H) ppm。

[1447] 步骤2: 1-苄氧基-5-溴-4-叔丁基-2-甲基-苯



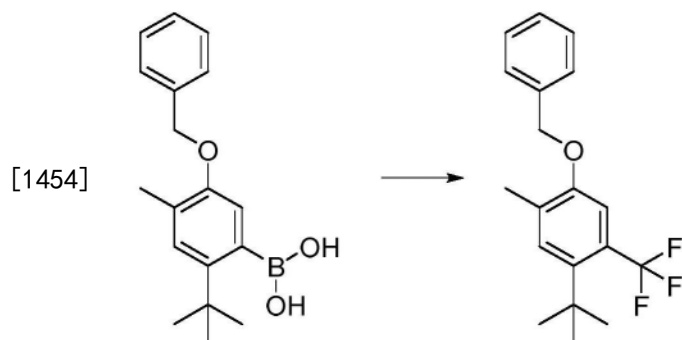
[1449] 将5-溴-4-叔丁基-2-甲基-苯酚(658mg, 2.706mmol)苄基溴(355μL, 2.99mmol)和碳酸钾(450mg, 3.26mmol)于乙腈(7mL)中的溶液在回流下加热16小时。将混合物用水淬灭, 并且将水层用DCM(3倍)萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过使用己烷的硅胶柱色谱法进行纯化, 得到1-苄氧基-5-溴-4-叔丁基-2-甲基-苯(750mg, 83%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ7.48-7.37 (m, 4H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.25 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.43 (s, 9H) ppm。

[1450] 步骤3: (5-苄氧基-2-叔丁基-4-甲基-苯基)硼酸



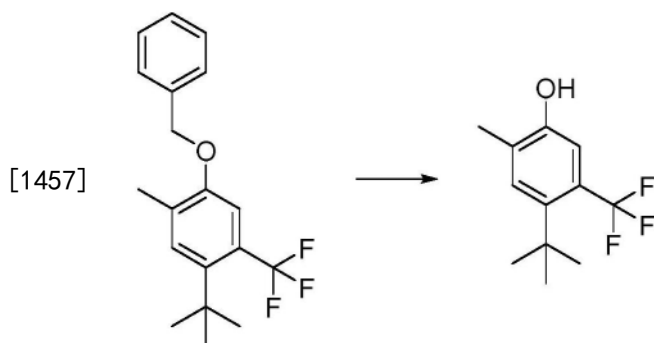
[1452] 向管中装入1-苄氧基-5-溴-4-叔丁基-2-甲基-苯(100mg, 0.27mmol)、XPhos Pd G4 (20mg, 0.02mmol)、XPhos (22mg, 0.05mmol)、二硼酸(102mg, 1.14mmol)、乙酸钾(115mg, 1.17mmol)和乙醇(2mL)。将溶液用氮气鼓泡5分钟,密封并在85℃下搅拌18小时。将粗产物在水(20mL)与乙酸乙酯(20mL)之间分配。将水相用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过反相色谱法(C_{18} , 2-60%乙腈/水, 含有0.1%甲酸)纯化,以得到呈白色固体的(5-苄氧基-2-叔丁基-4-甲基-苯基)硼酸(62mg, 74%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.51-7.43 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.39 (s, 9H) ppm。

[1453] 步骤4: 1-苄氧基-4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯



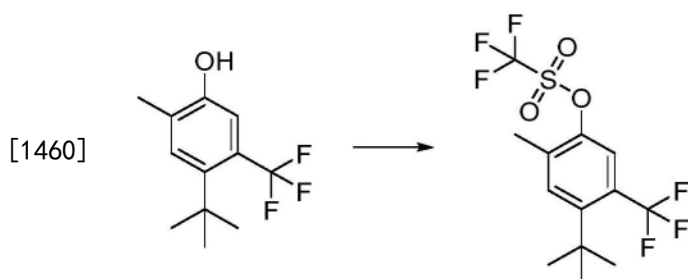
[1455] 在室温下向(5-苄氧基-2-叔丁基-4-甲基-苯基)硼酸(1.58g, 5.29mmol)、氯化铜(I) (580mg, 5.86mmol)和三氟甲磺酸钠(2.7g, 17.3mmol)于甲醇(21mL)、DCM(21mL)和水(17mL)的混合物中的溶液中缓慢添加水中的过氧化氢叔丁酯(4.3mL的70% w/v, 33.4mmol),并将反应液在室温下搅拌18小时。添加另外的水中的过氧化氢叔丁酯(2mL的70% w/v, 15.54mmol)、氯化铜(I) (270mg, 2.73mmol)和三氟甲磺酸钠(1.7g, 10.89mmol),并将反应液搅拌另外18小时。将混合物用水(50mL)稀释并用DCM(2x50mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过使用庚烷的硅胶色谱法纯化,以得到呈无色油的1-苄氧基-4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯(1.01g, 58%)。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.51-7.31 (m, 6H), 7.23 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.45 (s, 9H) ppm。 ^{19}F NMR (377MHz, $CDCl_3$) δ -52.61 (s, 3F) ppm。

[1456] 步骤5: 4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯酚



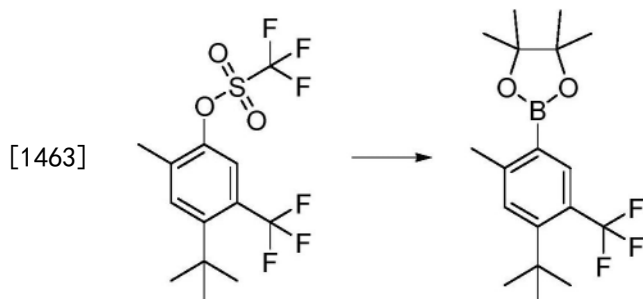
[1458] 将1-苄氧基-4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯(210mg, 0.65mmol)于甲醇(5mL)中的溶液用10% Pd/C(69mg, 0.065mmol)处理并用氢气喷射1小时。将混合物过滤并浓缩, 以得到4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯酚(150mg, 99%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.36 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.41 (s, 9H) ppm。 ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -52.94ppm。

[1459] 步骤6: [4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]三氟甲基磺酸酯



[1461] 在0℃下,用三氟甲基磺酰基三氟甲磺酸酯(550 μL , 3.27mmol)小心处理4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯酚(500mg, 2.15mmol)和吡啶(530 μL , 6.55mmol)于DCM(15mL)中的混合物。将混合物在室温下搅拌过夜,并且用水和DCM淬灭。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中蒸发。将获得的材料通过使用0至5%乙酸乙酯/己烷的硅胶色谱法纯化,以得到[4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]三氟甲基磺酸酯(732mg, 93%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.45 (s, 9H) ppm。 ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -53.38, -73.62ppm。

[1462] 步骤7: 2-[4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-15)



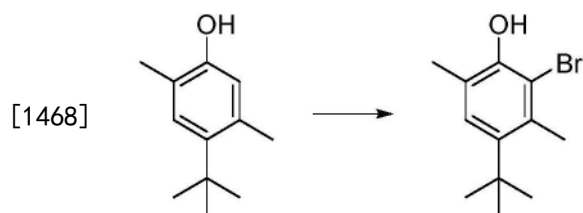
[1464] 在氮气气氛下将装有[4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]三氟甲基磺酸酯(730mg, 2.004mmol)、Pd(dppf) Cl_2 DCM(82mg, 0.1mmol)、 Et_3N (850 μL , 6.1mmol)和1,4-二噁烷(10mL)的微波反应小瓶用添加的氮气和频哪醇硼烷(870 μL , 6mmol)吹扫,并将小瓶密封。

使混合物在140℃下经受微波辐射持续1小时。将混合物用水淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过使用己烷的硅胶柱色谱法纯化,以得到呈黄色油的2-[4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-15,500mg,69%)。ESI-MS m/z 计算值342.19,实验值343.3(M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.33 (s, 12H) ppm。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -52.36 ppm。

[1465] 中间体B-16

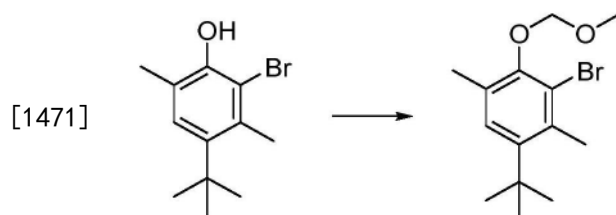
[1466] 2-(4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷

[1467] 步骤1:2-溴-4-叔丁基-3,6-二甲基-苯酚



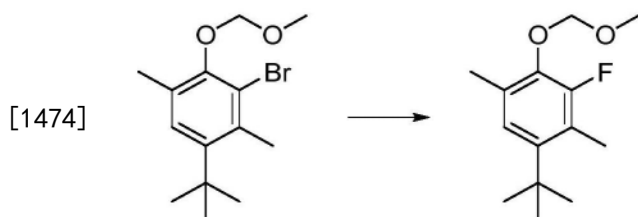
[1469] 向4-叔丁基-2,5-二甲基-苯酚(10.1g,48.16mmol)于乙腈(100mL)中的溶液中添加NBS(11g,61.80mmol)。将混合物在室温下搅拌17小时。添加另外的NBS(8g,44.95mmol)。将混合物在室温下搅拌6小时。将混合物倒入饱和碳酸氢钠(100mL)、硫代硫酸钠(100mL)和MTBE(200mL)的搅拌混合物上。将各层分离,并将有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物用庚烷(30mL)研磨。将固体通过过滤去除,并且用庚烷洗涤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过使用0至10%乙酸乙酯/庚烷的硅胶柱色谱法纯化,以得到呈浅黄色固体的2-溴-4-叔丁基-3,6-二甲基-苯酚(12.3g,99%)。GCMS m/z 计算值256.04,实验值255.80(M)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.07-7.04 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.99 (d, J=1.3Hz, 3H), 1.15 (s, 9H) ppm。

[1470] 步骤2:3-溴-1-叔丁基-4-(甲氧基甲氧基)-2,5-二甲基-苯



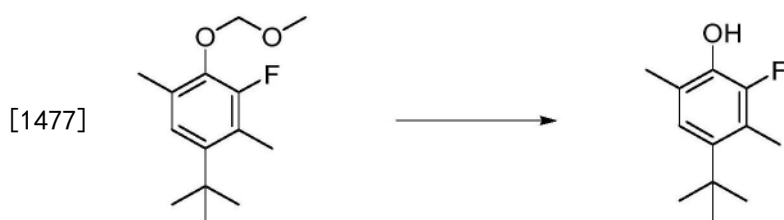
[1472] 向2-溴-4-叔丁基-3,6-二甲基-苯酚(66mg,0.26mmol)和DIPEA(103.88mg,0.14mL,0.80mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加氯甲基甲醚(53mg,0.05mL,0.66mmol)。将混合物在室温下搅拌21小时,并且用DCM(80mL)稀释。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发,以得到呈棕色油的3-溴-1-叔丁基-4-(甲氧基甲氧基)-2,5-二甲基-苯(70mg,80%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.40 (s, 9H) ppm。

[1473] 步骤3:1-叔丁基-3-氟-4-(甲氧基甲氧基)-2,5-二甲基-苯



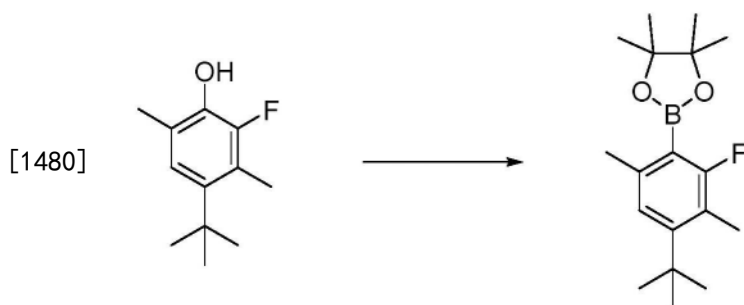
[1475] 在氮气气氛下在 -78°C 下向3-溴-1-叔丁基-4-(甲氧基甲氧基)-2,5-二甲基-苯(1.09g, 3.61mmol)于THF(20mL)中的溶液中缓慢添加n-BuLi于己烷(1.7mL的2.5M, 4.25mmol)中的溶液。然后将混合物在此温度下搅拌30分钟,之后在20分钟内逐滴添加N-氟苯磺酰亚胺(1.3g, 4.12mmol)于THF(20mL)中的溶液。在 -78°C 下将所得混合物搅拌1小时。将混合物温热至室温,用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(2x40mL)萃取。将合并的有机层用水(40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过使用0至20%乙酸乙酯/庚烷的硅胶柱色谱法纯化,以得到呈澄清油的1-叔丁基-3-氟-4-(甲氧基甲氧基)-2,5-二甲基-苯(827mg, 72%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.93 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.39 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.40 (s, 9H) ppm。 ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -131.65 (s, 1F) ppm。

[1476] 步骤4: 4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-苯酚



[1478] 将盐酸(3mL的6M, 18mmol)添加到1-叔丁基-3-氟-4-(甲氧基甲氧基)-2,5-二甲基-苯(827mg, 2.62mmol)于四氢呋喃(10mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌18小时。将混合物用水(50mL)稀释,并使用MTBE(3x50mL)萃取。将有机层合并,用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。将粗产物通过使用0至20%乙酸乙酯/庚烷的硅胶色谱法纯化,以得到呈澄清油的4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-苯酚(508mg, 99%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.89 (s, 1H), 4.95 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 2.40 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.39 (s, 9H) ppm。 ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -142.65 (s, 1F) ppm。

[1479] 步骤5: 2-(4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-16)



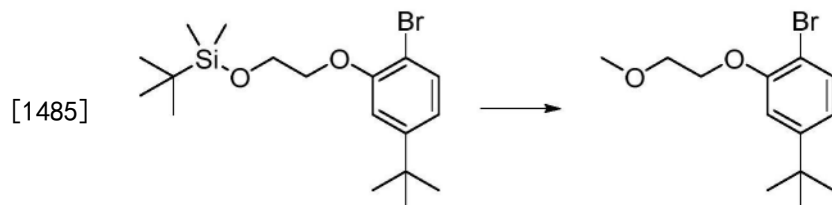
[1481] 2-(4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-16)使用与中间体B-12中发现的程序类似的程序由4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-

苯酚制备。ESI-MS m/z 计算值306.22, 实验值307.3 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.96 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (d, $J=3.4$ Hz, 3H), 1.43-1.38 (m, 21H) ppm。

[1482] 中间体B-17

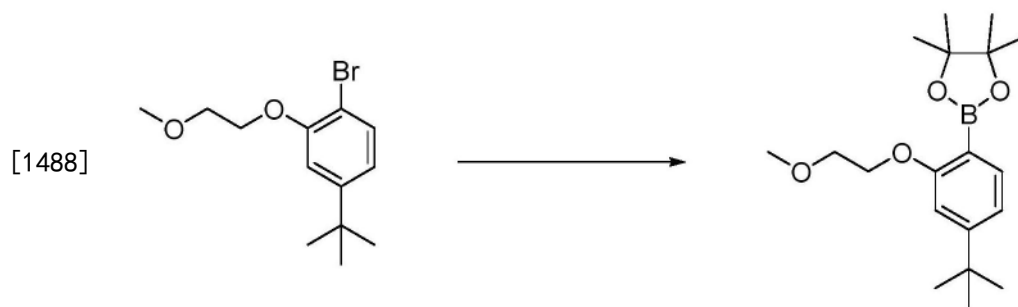
[1483] 2-[4-叔丁基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷

[1484] 步骤1: 1-溴-4-叔丁基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯



[1486] 将2-(2-溴-5-叔丁基-苯氧基)乙氧基-叔丁基-二甲基-硅烷 (93mg, 0.24mmol) 于 DCM (4mL) 中的混合物用四丁基氟化铵 (THF 中的 1mL 的 1M, 1mmol) 的溶液处理并在室温下在密封小瓶中搅拌 2 小时。将混合物用水 (约 10mL) 稀释, 并用 DCM (2x30mL) 萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到 2-(2-溴-5-叔丁基-苯氧基)乙醇。将 2-(2-溴-5-叔丁基-苯氧基)乙醇溶解于 THF (4mL) 中, 并将溶液冷却至 0℃。添加 NaH (50mg, 60% w/w, 1.3mmol), 并将混合物在 0℃ 下搅拌 15 分钟。逐滴添加碘甲烷 (50μL, 0.80mmol), 并将混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 然后温热至室温并搅拌 1.5 小时。将混合物用饱和氯化铵水溶液 (约 10mL) 淬灭, 并用 DCM (3x20mL) 萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法 (0-30% 乙酸乙酯/己烷) 进行纯化, 得到 1-溴-4-叔丁基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯 (45mg, 65%)。¹H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.45 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.27 (s, 9H) ppm。

[1487] 步骤2: 2-[4-叔丁基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷 (中间体B-17)

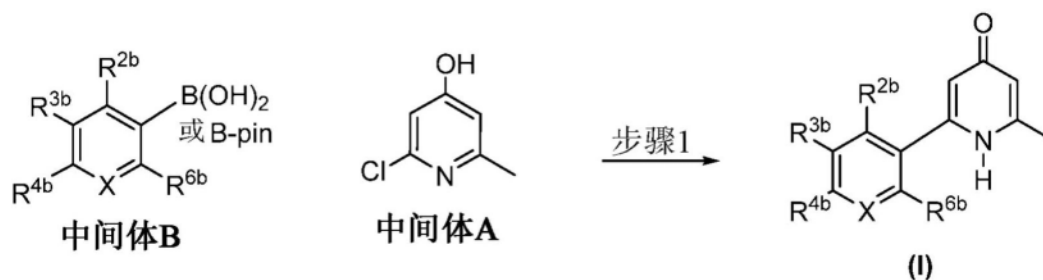


[1489] 将含有 1-溴-4-叔丁基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯 (45mg, 0.16mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂戊硼烷 (85mg, 0.34mmol)、乙酸钾 (90mg, 0.92mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂·DCM (34mg, 0.042mmol) 于 1,4-二噁烷 (5mL) 中的混合物的小瓶用氮气冲洗 30 秒, 加盖并在 85℃ 下搅拌 2.5 小时。将混合物冷却, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到 2-[4-叔丁基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷 (中间体B-17)。ESI-MS m/z 计算值334.2, 实验值335.4 ($M+1$)⁺。

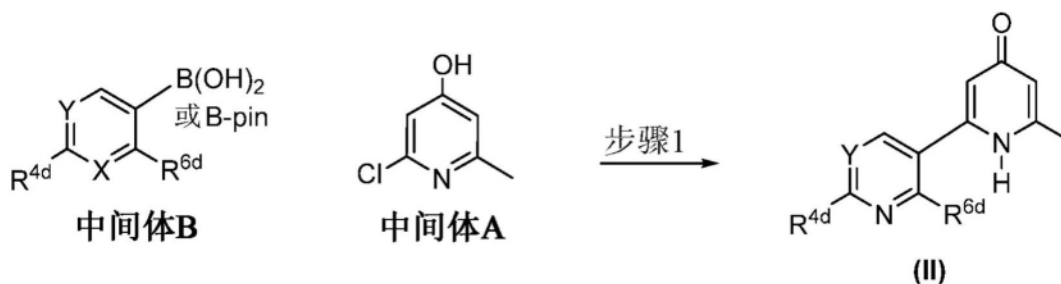
[1490] 实例3:

[1491] 2-氯-6-甲基吡啶-4-醇与中间体B的铃木偶联(Suzuki Coupling)的通用程序

[1492] 方法-A



[1493]



[1494] 在氮气气氛下将装有中间体A (1当量)、中间体B (1-2当量、定制或市售硼酸或硼酯)、XPhos Pd G3 (1-5mol%)、X-Phos (1-10mol%)、碳酸钾 (2-3当量)、乙醇和水的微波小瓶脱气1-2分钟。将小瓶密封并在100至120℃下经受微波辐射30分钟或在60至100℃下加热16小时。将混合物过滤并通过反相HPLC纯化以获得所需产物。

[1495] 使用市售可得硼酸或硼酯经由方法A合成以下化合物(表2)。

[1496] 表2。

化合物 编号	化学名称	LC/MS (<i>m/z</i> 计算值); 实验值 (<i>m</i> + <i>H</i>)	NMR (以 ppm 为单位的位移)
1	2-茚满-5-基-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	225.29 226.17	
2	2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	255.35 256.3	
3	2-(4-叔丁基-2,6-二甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	269.38 270.28	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.30 (s, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H),

[1497]

[1498]

化合物 编号	化学名称	LC/MS (<i>m/z</i> 计算值); 实验值 (<i>m</i> + <i>H</i>)	NMR (以 ppm 为单位的位移)
			6.98 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 1.36 (s, 9H)。
4	2-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	269.22 269.98	
5	2-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	283.25 284.33	
6	2-甲基-6-[3-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	283.25 284.38	
7	2-甲基-6-[3-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	267.25 268.33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.98 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。
8	2-(4-甲氧基-2,5-二甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	243.3 244.42	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.98 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。
9	2-(2-叔丁基苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	241.33 242.42	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.32 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.18 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.18 (s, 9H)。
10	2-(5-甲氧基-2-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	229.27 230.1	
11	2-(3-氟-2-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	217.24 218.02	
12	2-(3-甲氧基-5-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	229.27 230.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.35 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。
13	2-(3-叔丁基-5-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	255.35 256.47	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.86 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)。
14	2-(2-甲氧基苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	215.25 216.02	

[1499]

化合物 编号	化学名称	LC/MS (<i>m/z</i> 计算值); 实验值 (<i>m</i> + <i>H</i>)	NMR (以 ppm 为单位的位移)
15	2-(4-叔丁氧基苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	257.33 258.07	
16	2-[2-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	283.25 283.98	
17	2-(2,2-二氟-1,3-苯并二噁茂-4-基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	265.21 265.93	
18	2-(3-乙氧基-2-氟-5-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	261.29 262.43	
19	2-[2-乙氧基-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	297.27 298.29	
20	2-甲基-6-(1-甲基吡啶-5-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	238.28 239	
21	2-甲基-6-(邻甲苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	199.25 200.43	
22	2-(2-甲氧基-6-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	229.27 230.18	
23	2-(2,4-二甲基苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	213.28 214	
24	2-甲基-6-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	267.25 268.33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.42 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (q, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。
25	2-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	283.25 284.28	
26	2-(2,3-二氟苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	221.2 221.97	
27	2-(4-异丙氧基-3,5-二甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	271.35 272.43	
28	2-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	229.27 230.37	
29	2-(4-甲氧基-3,5-二甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	243.3 244.07	
30	2-甲基-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	283.25 284.33	

[1500]

化合物 编号	化学名称	LC/MS (<i>m/z</i> 计算值); 实验值 (<i>m</i> + <i>H</i>)	NMR (以 ppm 为单位的位移)
31	2-(2,6-二甲基苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	213.27 214.07	
32	2-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	283.25 284.28	
33	2-甲基-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	269.22 270.03	
34	2-(4-环丙基-2-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	239.31 240.42	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.02 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.05 - 0.95 (m, 2H), 0.78 - 0.67 (m, 2H)。
35	2-(3,4-二甲基苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	213.28 214.07	
36	2-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	271.21 272.28	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.57 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H)。
37	2-(2,3-二甲基苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	213.28 214.07	
38	2-甲基-6-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	269.22 270.33	
39	2-甲基-6-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	269.22 269.98	
40	2-(2,3-二甲氧基-5-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	259.3 260.13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.88 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。
41	2-甲基-6-四氢萘-6-基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	239.31 240.42	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.15 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 1.83 - 1.72 (m, <i>J</i> = 3.8, 3.1 Hz, 4H)。
42	2-茚满-4-基-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶	225.29	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ

[1501]

化合物 编号	化学名称	LC/MS (<i>m/z</i> 计算值); 实验值 (<i>m</i> + <i>H</i>)	NMR (以 ppm 为单位的位移)
	-4-酮	226.07	13.75 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.96 (q, <i>J</i> = 7.7 Hz, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.04 (p, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H)。
43	2-(2,4-二异丙基苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	269.38 270.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.86 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 7.09 - 6.97 (m, 2H), 2.99 (hept, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H)。
44	2-(2-甲氧基-3-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	229.27 230.07	
45	2-(5-乙酰基-2-甲氧基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	257.28 257.97	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.05 (s, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。
46	2-甲基-6-[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	267.25 268.38	
47	2-(4-环丙基-2-氟-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	243.28 244.02	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.74 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.13 - 1.02 (m, 2H), 0.87 - 0.78 (m, 2H)。
48	2-(5-叔丁基-2-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	255.35 256.47	
49	2-[2-异丙氧基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	312.29 313.56	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.76 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.44 (hept, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.35 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 6H)。
50	2-甲基-6-[6-甲基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	268.23 269.51	
51	2-甲基-6-[5-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	268.23 269.51	

[1502]

化合物 编号	化学名称	LC/MS (<i>m/z</i> 计算值); 实验值 (<i>m</i> + <i>H</i>)	NMR (以 ppm 为单位的位移)
52	2-[2-乙氧基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	298.26 299.53	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.57 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.49 (q, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.34 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)。
53	2-(2,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	259.3 260.54	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.82 (s, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。
54	2-(2-甲氧基-4,6-二甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	243.3 244.59	
55	2-(4-甲氧基-2,3-二甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	243.3 244.59	
56	2-(2-氟-4,5-二甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	231.27 232	
57	2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	243.3 244.59	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.70 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。
58	2-甲基-6-[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	254.21 255.48	
59	2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	271.21 272.2	
60	2-(2,5-二甲基苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	213.27 214	
61	2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	271.21 272.2	
62	2-[2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	283.25 284.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.30 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)。

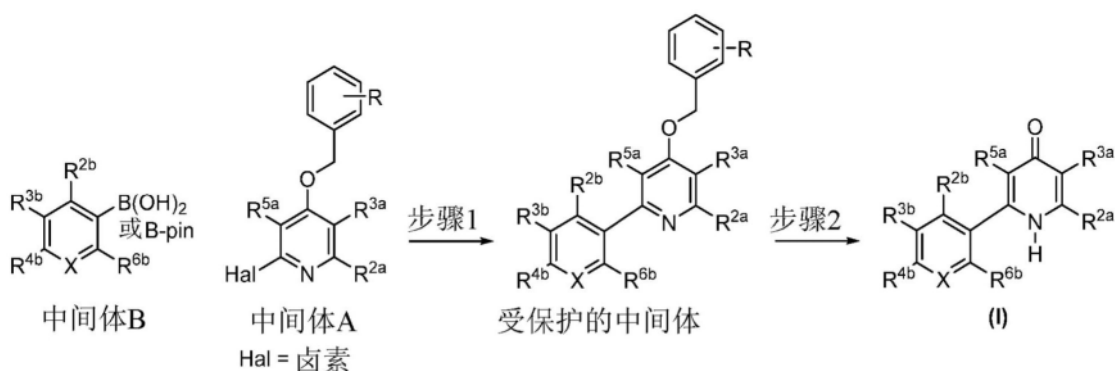
[1503]

化合物 编号	化学名称	LC/MS (<i>m/z</i> 计算值); 实验值 (<i>m</i> + <i>H</i>)	NMR (以 ppm 为单位的位移)
63	2-[2-甲氧基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	284.23 284	
64	2-(2-氯-5-氟-4-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	251.68 252.1	
65	2-(3-叔丁氧基苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	257.33 258.2	
66	2-(2-羟基苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	201.22 202.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.84 (s, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.99 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)。
67	2-(2-氟-3-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	217.24 218.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.70 (s, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。
68	2-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	271.21 272.1	
69	2-(3,5-二甲基苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	213.27 214.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.68 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 2.62 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 3H), 2.38 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 6H)。
70	2-(2-甲氧基-4-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	229.27 230.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.78 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。
71	2-(3-氟-4-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	217.24 218.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.80 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。
72	2-(6-氯茚满-5-基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	259.73 260.2	
73	2-(3-氯-2,4-二甲基-苯基)-6-	247.72	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ

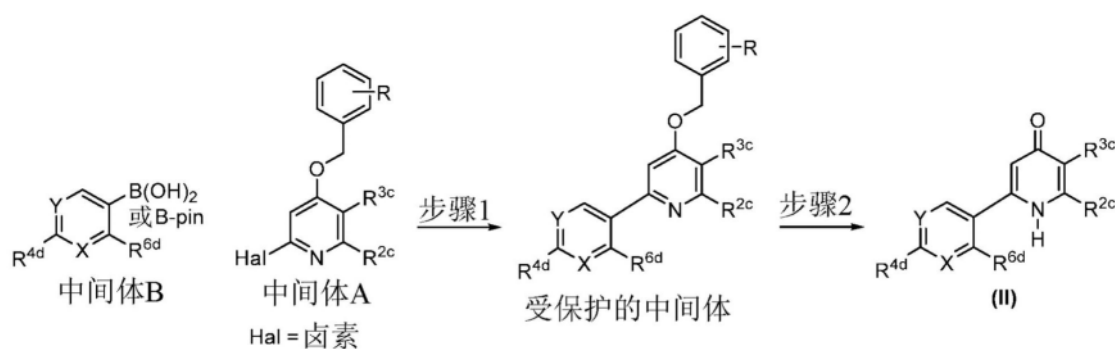
化合物编号	化学名称	LC/MS (<i>m/z</i> 计算值); 实验值 (<i>m</i> + <i>H</i>)	NMR (以 ppm 为单位的位移)
[1504]	甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	248.2	14.16 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。
74	2-(4-氯-2-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	233.69 234.1	

[1505] 实例4:

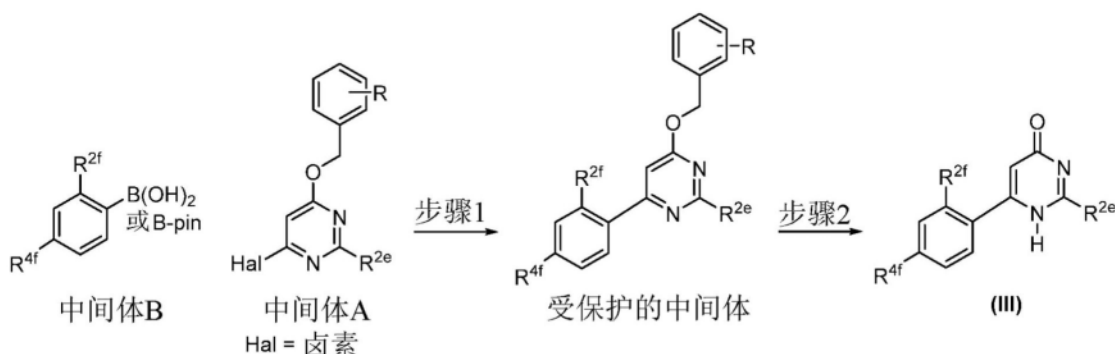
[1506] 受苄基保护的中间体A与中间体B的铃木偶联的通用程序方法C:



[1507]



[1508]



[1509] 步骤1:将中间体A(1当量)、中间体B(1-2当量、定制或市售硼酸或硼酯)、钯源(1-5mol%,例如PdCl₂(dppf)或PdCl₂(dtbpf)、碱(2-3当量,例如磷酸钾)于有机溶剂(例如1,4-二噁烷、DMSO、甲苯)和水中的混合物用氮气鼓泡氮气脱气,并在氮气气氛下在室温至120℃的范围内的温度下搅拌。将混合物过滤并通过硅胶柱色谱法或反相HPLC纯化,以获得指示

的受保护的中间体。

[1510] 步骤2: 将受保护的中间体和Pd/C的混合物在氢气气氛下在适当的溶剂(例如甲醇、乙醇或乙酸乙酯)中搅拌。将混合物过滤, 浓缩并通过硅胶柱色谱法或反相柱色谱法纯化, 以提供如表3中概述的式(I)、(II)或(III)的所需产物。

[1511] 可替代地, 受保护的中间体于适当溶剂(DCM、1,4-二噁烷或甲苯)中的溶液用酸(例如HCl或TFA)进行处理, 并在室温下或60-70°C下搅拌。随后将混合物中和并通过硅胶柱色谱法或反相柱色谱法纯化, 以提供如表3中概述的式(I)、(II)或(III)的所需产物。

[1512] 表3。

[1513]

化合物 编号	化学名称	LC/MS (<i>m/z</i> 计算值); 实验值 (<i>m</i> + <i>H</i>)	NMR (以 ppm 为单位的位移)
75	2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3,6-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	269.38 270.3	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.05 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。
76	6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	269.38 270.4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.45 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.27

[1514]

化合物 编号	化学名称	LC/MS (<i>m/z</i> 计算值); 实验值 (<i>m</i> + <i>H</i>)	NMR (以 ppm 为单位的位移)
			(s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)。
77	2-(4-叔丁基苯基)-3,6-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	255.35 256.3	
78	3,6-二甲基-2-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	307.31 308.3	
79	6-(4-叔丁基苯基)-2,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	255.35 256.32	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.85 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)。
80	2,3-二甲基-6-(邻甲苯基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	213.27 214.3	
81	6-(4-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-2,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	285.38 286.3	
82	2,3-二甲基-6-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	307.31 308.46	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.02 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.42 (t, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H), 1.27 - 1.19 (m, 2H)。
83	4-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -嘧啶-6-酮	256.34 257.5	
84	6-(2-甲氧基苯基)-2,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	229.27 230.23	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.20 (s, 1H), 7.52 (td, <i>J</i> = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。
85	2,3-二甲基-6-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	309.33 310.33	
86	6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1 <i>H</i> -吡啶-3-甲酸乙酯	327.42 328.36	
87	2,3-二甲基-6-[2-甲基-4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	321.34 322.55	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.14 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.40 - 1.32 (m,

[1515]

化合物 编号	化学名称	LC/MS (<i>m/z</i> 计算值); 实验值 (<i>m</i> + <i>H</i>)	NMR (以 ppm 为单位的位移)
			2H), 1.15 (s, 2H)。
88	6-[4-(3,3-二氟环丁基)-2-甲基-苯基]-2,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	303.35 304.28	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 5.88 - 5.83 (m, 1H), 3.44 (p, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.10 - 2.94 (m, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)。
89	2,3-二甲基-6-[2-甲基-4-(3-甲基异噁唑-5-基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	294.35 295.4	
90	6-[2-甲氧基-4-(3-甲基异噁唑-5-基)苯基]-2,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	310.35 311.4	
91	6-[4-(1,1-二甲基丙基)-2-甲基-苯基]-2,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	283.41 284.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.70 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.31 (s, 6H), 0.69 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。
92	6-[4-(3,3-二氟-1-甲基-环丁基)-2-甲基-苯基]-2,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	317.37 318.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.09 (s, 1H), 7.28 - 7.10 (m, 3H), 5.87 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 2H), 2.85 - 2.71 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.48 (s, 3H)。
93	2,3-二甲基-6-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	323.35 324.02	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.65 - 1.53 (m, 6H)。
94	2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-4-氧代-1 <i>H</i> -吡啶-3-甲酸乙酯	341.44 342.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.0 - 3.90 (m, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 3H), 1.33 (s, 9H), 0.81 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)。
95	6-(2-甲氧基-3-喹啉基)-2,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	280.32 281.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.82 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.56

[1516]

化合物 编号	化学名称	LC/MS (<i>m/z</i> 计算值); 实验值 (<i>m</i> + <i>H</i>)	NMR (以 ppm 为单位的位移)
			(ddd, <i>J</i> = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。N-H 质子缺失/与溶剂重叠。
96	2-甲基-6-[2-甲基-4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	307.31 308.4	
97	5,6-二甲基-2-[2-甲基-4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]-4-氧代-1 <i>H</i> -吡啶-3-甲酸乙酯	393.4 394.6	
98	2-(4-叔丁基-2,6-二甲基-苯基)-5,6-二甲基-4-氧代-1 <i>H</i> -吡啶-3-甲酸乙酯	355.47 356.98	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.35 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 3.81 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.88 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 0.65 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)。
99	2-(4-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-5,6-二甲基-4-氧代-1 <i>H</i> -吡啶-3-甲酸乙酯	357.44 358.7	
100	2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-6-(二甲基氨基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮 (盐酸盐)	284.4 285.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.46 (s, 1H), 12.00 (s, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.14 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。
101	2-甲基-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	255.2 256.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.39 (s, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 2.71 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)。
102	6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-甲氧基-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	285.38 286.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.03 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。
103	2-(2-叔丁基嘧啶-5-基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	243.3 244.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.12 (s, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.40 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.42 (s,

[1517]

化合物 编号	化学名称	LC/MS (<i>m/z</i> 计算值); 实验值 (<i>m</i> + <i>H</i>)	NMR (以 ppm 为单位的位移)
			9H)。
104	2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-6-甲氧基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	271.35 272.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.36 - 7.29 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)。
105	2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-6-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	309.33 310.3	
106	2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-乙氧基-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	299.41 300.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.97 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.51 - 2.50 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 0.95 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)。
107	2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-甲氧基-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	285.38 286.1	
108	6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-氯-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	289.8 290.3	
109	6-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1 <i>H</i> -吡啶-3-甲酸乙酯	341.44 342.6	
110	6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(二甲基氨基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	298.42 299.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.06 - 13.61 (br s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)
111	2-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-5-氰基-6-甲基-4-氧代-1 <i>H</i> -吡啶-3-甲酸乙酯	366.45 367.5	
112	3-氯-2-甲基-6-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	343.77 344.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.28 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.59 (s, 6H)。
113	6-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-3-甲氧基-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	283.41 284.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ

[1518]

化合物 编号	化学名称	LC/MS (<i>m/z</i> 计算值); 实验值 (<i>m</i> + <i>H</i>)	NMR (以 ppm 为单位的位移)
	基)-2,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮		13.81 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。
114	3-氨基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	270.37 271.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.80 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。
115	3-氯-6-[2,5-二甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	357.8 358.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.50 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。N-H 质子缺失。
116	2-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	269.38 270.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.32 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。
117	6-[2,5-二甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	337.38 338.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.47 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.71 (s, 6H)。
118	6-[5-氟-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	341.34 342.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.00 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。
119	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	366.91 367.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.68 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.47 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 9H)。
120	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	366.91 367.35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.66 (s, 1H), 7.54 - 7.28 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。
121	6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	304.81 305.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.24 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。

[1519]

化合物 编号	化学名称	LC/MS (<i>m/z</i> 计算值); 实验值 (<i>m</i> + <i>H</i>)	NMR (以 ppm 为单位的位移)
122	6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-3-氯-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	325.23 325.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.88 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。
123	6-(6-叔丁基-2,5-二甲基-3-吡啶基)-2,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	284.4 285.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.25 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。
124	6-(6-叔丁基-2,5-二甲基-3-吡啶基)-3-氯-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	304.81 305.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.61 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。
125	2-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1 <i>H</i> -吡啶-3-基]乙酰胺	346.85 347.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.45 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。
126	2-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1 <i>H</i> -吡啶-3-基]- <i>N</i> -甲基-乙酰胺	360.88 361.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.31 (br s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.26 (s, 2H), 2.55 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 2.29 - 2.24 (m, 6H), 1.47 (s, 9H)。
127	6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	367.89 368.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.75 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。
128	6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	367.89 368.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.75 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。
129	6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	420.88 421.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.72 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.79 (s, 6H)。
130	6-(4-叔丁基-2-氟-3,6-二甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	364.48 365.9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.19 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.42 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。
131	6-[4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-	400.46 401.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.72 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.93

[1520]

化合物 编号	化学名称	LC/MS (<i>m/z</i> 计算值); 实验值 (<i>m</i> + <i>H</i>)	NMR (以 ppm 为单位的位移)
	酮		(s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。
132	6-[4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-(甲基亚氨代磺酰基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	400.46 401.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.30 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。
133	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(1,1-二氧化-1,2-噻唑烷-2-基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	408 13 409	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.73 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.30 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。
134	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	371.4 372.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。
135	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	371.4 372.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.89 (br s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。
136	<i>N</i> -[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1 <i>H</i> -吡啶-3-基]甲烷磺酰胺	348.15 349	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.17 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。
137	6-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-3-环丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	309.21 310.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.68 - 1.59 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.02 - 0.96 (m, 2H), 0.83 - 0.78 (m, 2H)。
138	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-甲基硫烷基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	335.11 336.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.45 (br s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。
139	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-1,1-二氧化-4,5-二氢-3 <i>H</i> -吡啶并[2,3- <i>c</i>]噻嗪-8-酮	394.11 395.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.54 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.54 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.70 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

化合物 编号	化学名称	LC/MS (<i>m/z</i> 计算值); 实验值 (<i>m</i> + <i>H</i>)	NMR (以 ppm 为单位的位移)
140	2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-6-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	289.12 290.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.53 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。
141	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	303.14 304.3	
142	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1 <i>H</i> -吡啶-3-甲腈	314.12 315.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.49 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。
[1521] 143	3-溴-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	367.03 368.19	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.45 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。
144	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(异丙基亚氨代磺酰基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	394.15 395	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.92 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.70 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.23 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。
145	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(异丙基亚氨代磺酰基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	394.15 395	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.10 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.77 - 3.62 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.24 (s, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。
146	<i>N</i> -[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1 <i>H</i> -吡啶-3-基]甲烷磺酰胺	382.11 383	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.70 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

[1522] 对于化合物119和化合物120,外消旋OBn前体[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]-亚氨基-甲基-氧代-λ⁶-硫烷通过手性SFC(ChiralPak IC柱, 250×21.2mm, 5μm粒度, 等度为9分钟内70%CO₂/30% MeOH (20mM NH₃), 流速=70毫升/分钟, 柱温=40℃)纯化,以提供分离的受OBn保护的对应异构体:

[1523] 将峰1(保留时间为5.5分钟)分离并使用标准氢化条件去苄化,以得到化合物119。

[1524] 将峰2(保留时间为7.0分钟)分离并使用标准氢化条件去苄化,以得到化合物120。

[1525] 化合物127由中间体A-5A制备,并且化合物128由中间体A-5B制备。

[1526] 化合物129由中间体A-5A制备。

[1527] 化合物130由中间体A-5A制备。

[1528] 对于化合物131和化合物132,外消旋OBn前体[4-苄氧基-6-[4叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-吡啶基]-亚氨基-甲基-氧代- λ 6-硫烷通过手性SFC (ChiralPak IC柱, 250×21.2mm, 5 μ m粒度, 等度为10分钟内82% CO₂/18% MeOH (20mM NH₃), 流速=70毫升/分钟, 柱温=40℃) 纯化, 以提供分离的受OBn保护的的对映异构体:

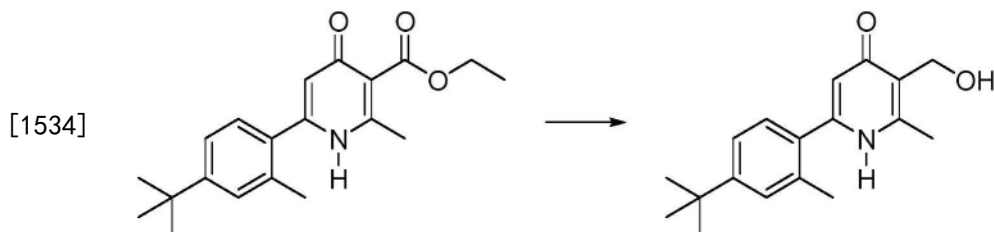
[1529] 将峰1 (保留时间为6.0分钟) 分离并使用标准氢化条件去苄化, 以得到化合物131。

[1530] 将峰2 (保留时间为7.9分钟) 分离并使用标准氢化条件去苄化, 以得到化合物132。

[1531] 实例5:

[1532] 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(羟基甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮 (147)

[1533] 步骤1: 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(羟基甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮 (147)

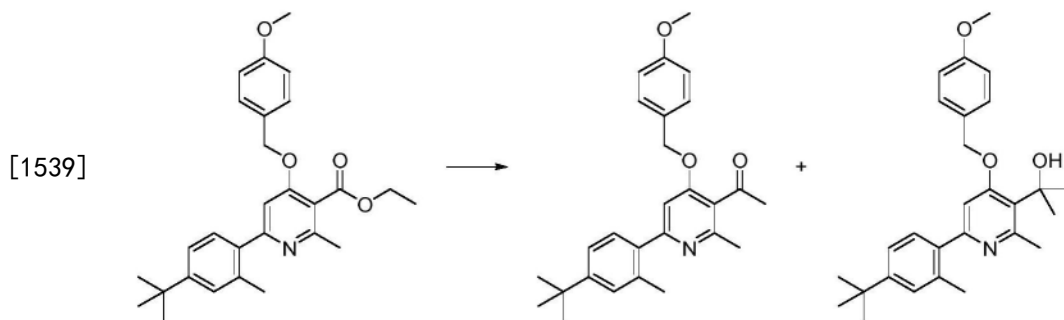


[1535] 在0℃下, 向6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯 (15mg, 0.05mmol) 于THF (2mL) 中的溶液中添加固体LiBH₄ (10mg, 0.46mmol)。将混合物逐渐温热至室温并搅拌16小时。将混合物用水淬灭, 并将水层用DCM萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将粗产物通过使用1至60%乙腈/水的反相HPLC (C₁₈) 纯化, 以得到6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(羟基甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮 (147, 6mg, 46%)。ESI-MS m/z 计算值 285.17, 实验值 286.15 (M+1)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.18 (s, 1H), 7.37 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.33 (dd, J=7.9, 2.1Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.31 (s, 9H) ppm。

[1536] 实例6:

[1537] 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮 (148)

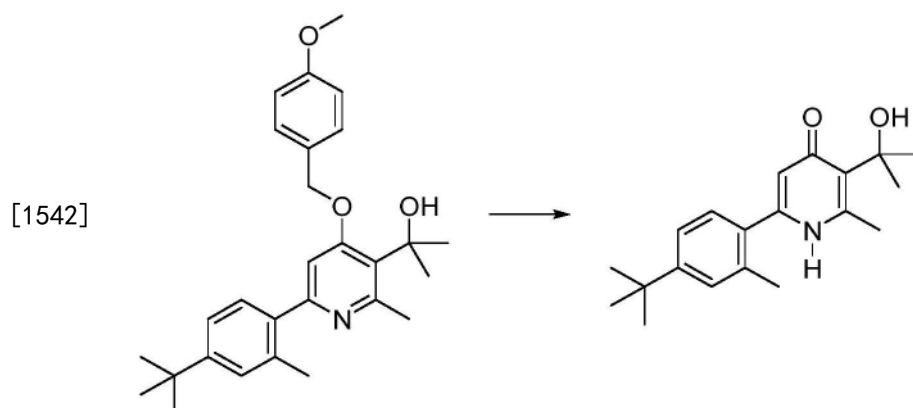
[1538] 步骤1: 2-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-3-吡啶基]丙-2-醇



[1540] 在氮气气氛下在0℃下, 将6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯 (250mg, 0.56mmol) 于THF (5mL) 中的溶液用甲基溴化镁 (600 μ L的3M, 1.8mmol) 处理。将混合物在室温下搅拌过夜, 并且用氯化铵水溶液淬灭。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发并通过使用0至20%乙酸乙酯的硅胶色谱法在中纯化, 以得到两种产物1-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-3-吡啶基]丙-2-醇

基]-2-甲基-3-吡啶基]乙酮(89.7mg, 38%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.32-7.26 (m, 5H), 6.91 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.33 (s, 9H) ppm。ESI-MS m/z 计算值417.23, 实验值418.7 (M+1)⁺和2-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-3-吡啶基]丙-2-醇(86.0mg, 36%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.34 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.30-7.26 (m, 3H), 6.93 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.71 (s, 6H), 1.33 (s, 9H) ppm。ESI-MS m/z 计算值433.26, 实验值434.7 (M+1)⁺。

[1541] 步骤2: 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(148)

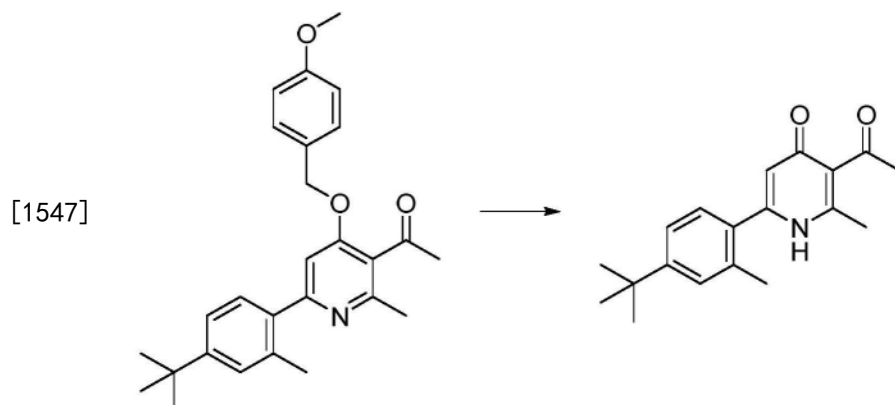


[1543] 在50℃下将2-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-3-吡啶基]丙-2-醇(20mg, 0.05mmol)和10% Pd/C(5mg, 0.005mmol)于甲醇(1.5mL)中的溶液用氢气喷射30分钟。然后将混合物过滤并通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC(C₁₈)纯化,以得到6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(148, 8.2mg, 56%)。ESI-MS m/z 计算值313.20, 实验值314.5 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.59 (s, 1H), 7.46 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.0, 1.9Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.32 (s, 9H) ppm。

[1544] 实例7:

[1545] 3-乙酰基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(149)

[1546] 步骤1: 3-乙酰基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(149)



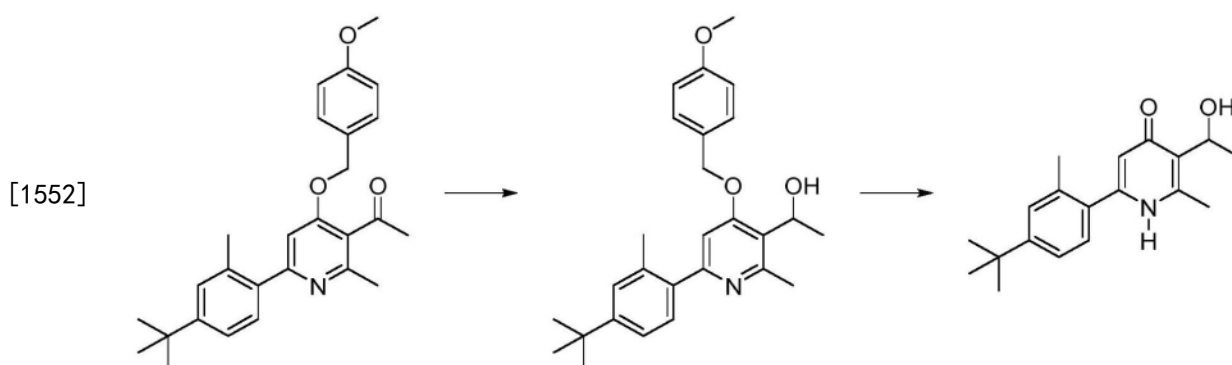
[1548] 在50℃下将1-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲

基-3-吡啶基]乙酮(17mg, 0.04mmol)和Pd/C(5mg的10%w/w, 0.005mmol)于甲醇(1.5mL)中的溶液用氢气(10mg, 4.96mmol)喷射30分钟。然后将混合物过滤并通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC(C₁₈)纯化,以得到3-乙酰基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(149, 6.8mg, 56%)。ESI-MS m/z计算值297.17, 实验值298.5(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ13.16(s, 1H), 7.47-7.37(m, 2H), 7.34(d, J=8.0Hz, 1H), 6.77(s, 1H), 2.53(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.32(s, 9H) ppm。

[1549] 实例8:

[1550] rac-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(1-羟基乙基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(150)

[1551] 步骤1: rac-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(1-羟基乙基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(150)

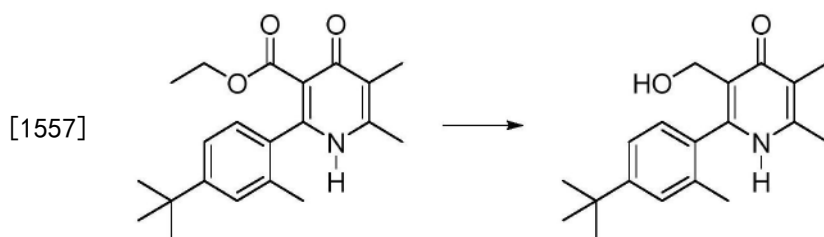


[1553] 将1-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-3-吡啶基]乙酮(66mg, 0.16mmol)于甲醇(5mL)中的溶液用硼氢化钠(6mg, 0.16mmol)处理并在室温下搅拌过夜。然后将混合物蒸发并通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC(C₁₈)纯化,以得1-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-2-甲基-3-吡啶基]乙醇(52.3mg, 79%)。ESI-MS m/z计算值419.24, 实验值420.8(M+1)⁺。将获得的中间体(13mg, 0.03mmol)用甲醇(2mL)中的Pd/C(8.5mg的10%w/w, 0.008mmol)处理,并在氢气气氛下在50℃下搅拌20分钟。将混合物过滤并通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC(C₁₈)纯化,以得到rac-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(1-羟基乙基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(150, 5.3mg, 11%)。ESI-MS m/z计算值299.18, 实验值300.5(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ13.81(s, 1H), 7.48-7.40(m, 2H), 7.37(d, J=8.0Hz, 1H), 7.08(d, J=10.8Hz, 1H), 5.29-5.25(m, 1H), 2.72(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.42(d, J=6.7Hz, 3H), 1.32(s, 9H) ppm。

[1554] 实例9:

[1555] 2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(羟基甲基)-5,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮(151)

[1556] 步骤1: 2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(羟基甲基)-5,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮(151)

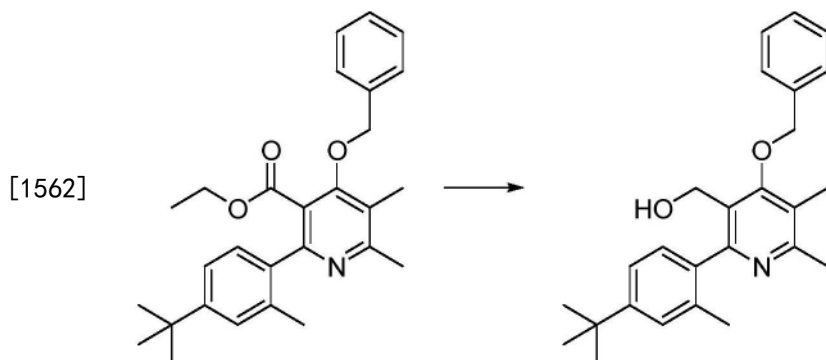


[1558] 将2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(40mg, 0.12mmol)于THF(1.1mL)中的溶液冷却至0℃,随后添加LiBH₄(18mg, 0.83mmol)。将反应液温热至室温过夜。将反应液冷却回0℃并用水淬灭,然后用饱和氯化铵淬灭,用乙酸乙酯(3倍)萃取,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将产物通过使用1至60%乙腈/含5mM HCl的水的反相HPLC(C₁₈)纯化,然后使用使用0至20%甲醇/DCM的硅胶色谱法进行第二次纯化,以得到呈白色固体的2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(羟基甲基)-5,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮(151, 4.6mg, 13%)。ESI-MS m/z计算值299.19,实验值300.5(M+1)⁺。

[1559] 实例10:

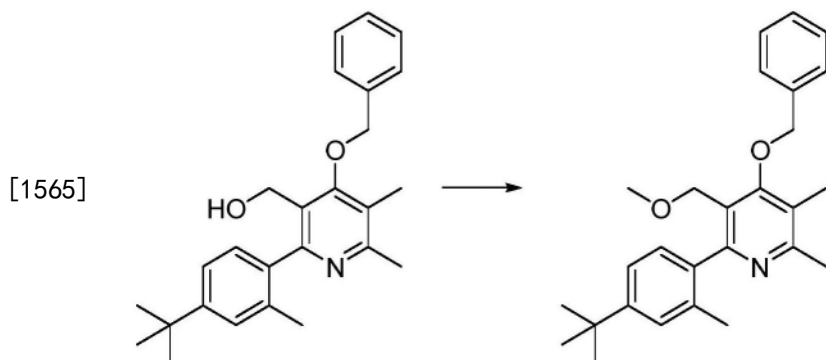
[1560] 2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(甲氧基甲基)-5,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮(152)

[1561] 步骤1:[4-苄氧基-2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-3-吡啶基]甲醇



[1563] 向配备有搅拌棒的小瓶中装入4-苄氧基-2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(85mg, 0.2mmol)和THF(2.0mL),然后冷却至-40℃。逐滴添加LiAlH₄(400μL的2.0M, 0.8mmol),并将反应液逐渐温热至室温并搅拌5小时。将反应液冷却至0℃并通过添加水(30μL),然后添加4M NaOH(30μL),然后添加水(90μL)淬灭,并使其在室温下搅拌15分钟。然后将反应液用乙酸乙酯经Celite®过滤并在真空中浓缩。通过具有0至40%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法进行纯化,得到呈澄清油的[4-苄氧基-2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-3-吡啶基]甲醇(47mg, 58%)。ESI-MS m/z计算值389.23,实验值390.5(M+1)⁺。

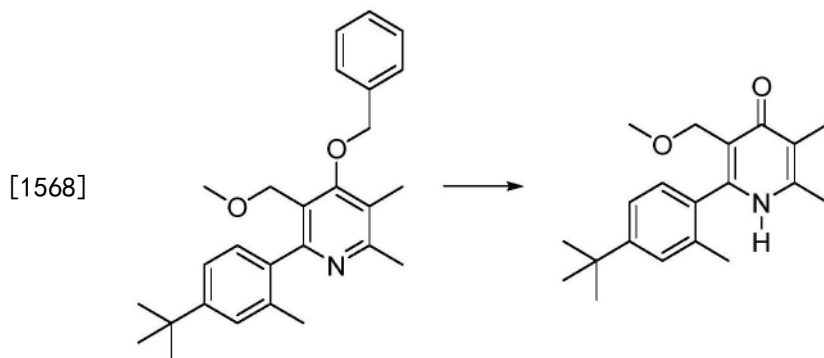
[1564] 步骤2:4-苄氧基-2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(甲氧基甲基)-5,6-二甲基-吡啶



[1566] 在0℃下向[4-苄氧基-2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-3-吡啶基]甲醇(47mg, 0.11mmol)于DMF(1.2mL)中的溶液中添加氢化钠(6.9mg的60%w/w, 0.17mmol),并将混合物温热至室温持续30分钟。然后将反应液冷却至0℃,并添加碘甲烷(22μL, 0.35mmol)。

将反应液逐渐温热至室温并搅拌过夜。将反应液用饱和氯化铵淬灭,用乙酸乙酯(3倍)萃取,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗材料通过具有0至30%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法纯化,以得到呈澄清油的4-苄氧基-2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(甲氧基甲基)-5,6-二甲基-吡啶(39.4mg,85%)。ESI-MS m/z 计算值403.25,实验值404.0(M+1)⁺。

[1567] 步骤3:2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(甲氧基甲基)-5,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮(152)

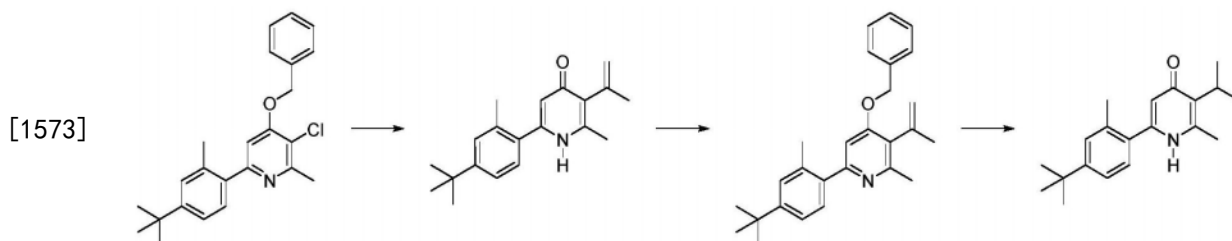


[1569] 在氮气下将钯/碳(6.5mg的10%w/w,0.006mmol)添加到4-苄氧基-2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(甲氧基甲基)-5,6-二甲基-吡啶(40mg,0.1mmol)于甲醇(1.0mL)中的溶液中,然后将反应液用氢气喷射5分钟,并在氢气气氛下搅拌20分钟。将反应液通过Celite®过滤,用甲醇冲洗并在真空中浓缩。将粗材料通过具有0至15%甲醇/DCM的硅胶快速柱色谱法纯化,以得到呈白色固体的2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(甲氧基甲基)-5,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮(152,25mg,81%)。ESI-MS m/z 计算值313.20,实验值314.6(M+1)⁺。¹H NMR (400MHz,DMSO- d_6) δ 11.02(s,1H),7.36(s,1H),7.31(d,J=8.1Hz,1H),7.17(d,J=7.9Hz,1H),4.00(d,J=9.8Hz,1H),3.74(d,J=9.8Hz,1H),3.01(s,3H),2.20(s,3H),2.12(s,3H),1.88(s,3H),1.31(s,9H)ppm。

[1570] 实例11:

[1571] 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-异丙基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(153)

[1572] 步骤1:6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-异丙基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(153)



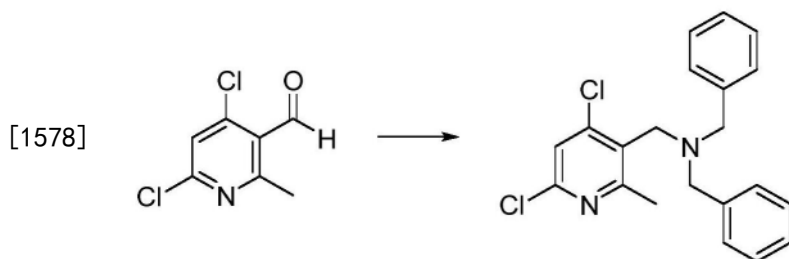
[1574] 在2mL微波小瓶中,将4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-氯-2-甲基-吡啶(40mg,0.11mmol)、碳酸钾(44mg,0.32mmol)、2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(27mg,0.16mmol)和Sphos钯环Gen 3(9mg,0.01mmol)于EtOH(1mL)和水(0.3 μ L)中的溶液用氮气喷射,密封并在100℃下辐射10分钟。将混合物过滤并通过使用2至80%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC(C₁₈)纯化,以得到6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-异丙基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(10.6mg,34%)。ESI-MS m/z 计算值295.19,实验值296.6(M+1)⁺和4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-异丙基-2-甲基-吡啶(15.0mg,37%)。ESI-MS m/z 计算

值385.24,实验值386.7 (M+1)⁺。将获得的中间体合并并在甲醇(3mL)中,用Pd/C(12mg的10% w/w,0.01mmol)处理并用氢气喷射。在氢气气氛下在50℃下将混合物搅拌1小时。将混合物过滤,并且通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC(C₁₈)纯化,以得到6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-异丙基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(153,14.4mg,46%)。ESI-MS m/z计算值297.21,实验值298.5 (M+1)⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ13.86(s,1H),7.46(d,J=1.9Hz,1H),7.42(dd,J=8.1,2.0Hz,1H),7.36(d,J=8.0Hz,1H),7.21(s,1H),3.26(q,J=7.0Hz,1H),2.64(s,3H),2.27(s,3H),1.35(s,3H),1.33(d,J=2.6Hz,12H) ppm。

[1575] 实例12:

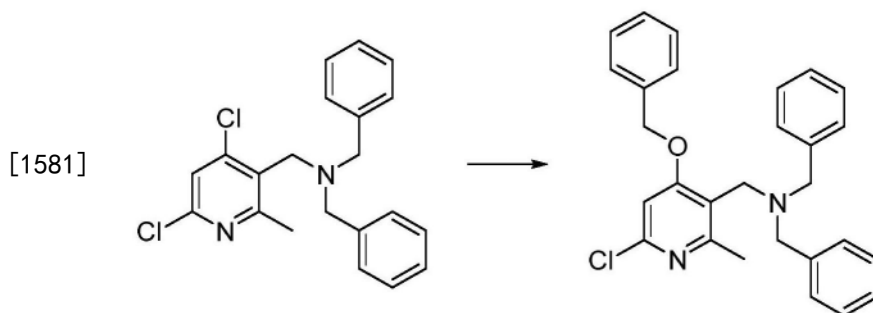
[1576] 3-(氨基甲基)-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(154)

[1577] 步骤1:N-苄基-N-[(4,6-二氯-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-1-苯基-甲胺



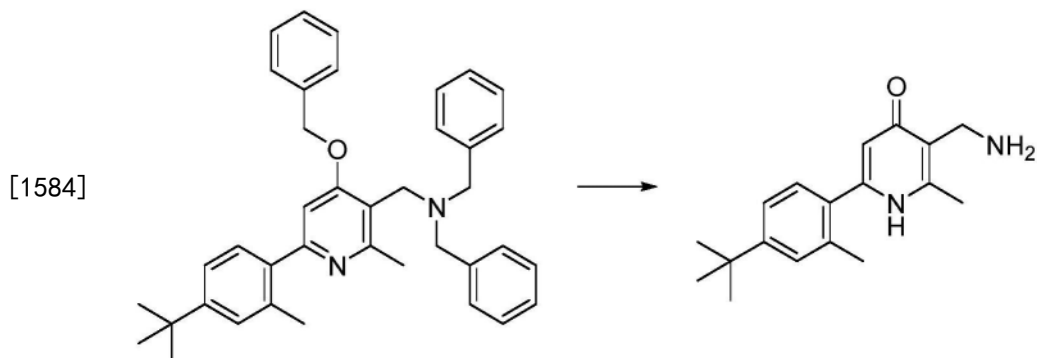
[1579] 将4,6-二氯-2-甲基-吡啶-3-甲醛(680mg,3.58mmol)和N-苄基-1-苯基-甲胺(1.5g,7.60mmol)于DCE(5mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。添加甲醇(10mL),并且将混合物使用冰浴冷却。按份添加三乙酰氧基硼氢化钠(2.3g,10.85mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水淬灭并且用乙酸乙酯(3x20 mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将其通过使用0至10%乙酸乙酯/己烷的硅胶色谱法纯化,以得到N-苄基-N-[(4,6-二氯-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-1-苯基-甲胺(208mg,16%)。ESI-MS m/z计算值370.10,实验值373.2 (M+1)⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.45-7.31(m,10H),7.26(s,1H),3.81(s,2H),3.61(s,4H),2.55(s,3H) ppm。

[1580] 步骤2:N-苄基-N-[(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-1-苯基-甲胺



[1582] 将氢化钠(33mg的60%w/w,0.83mmol)于DMF(3mL)中的溶液用N-苄基-N-[(4,6-二氯-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-1-苯基-甲胺(205mg,0.55mmol)和苄醇(78mg,0.72mmol)于少量DMF中的溶液进行处理。将混合物在室温下搅拌2小时,用少量甲醇淬灭,过滤并通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC(C₁₈)纯化,以得到N-苄基-N-[(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-1-苯基-甲胺(140mg,57%)。ESI-MS m/z计算值442.18,实验值444.4 (M+2)⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.48-7.37(m,5H),7.27-7.19(m,10H),6.66(s,1H),5.06(s,2H),3.57(s,2H),3.46(s,4H),2.36(s,3H) ppm。

[1583] 步骤3: 3-(氨基甲基)-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(154)

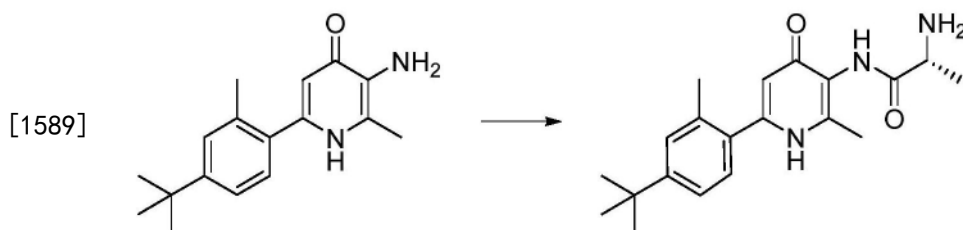


[1585] 将EtOH(1.5mL)中的N-苄基-N-[4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基]甲基-1-苄基-甲胺(15mg,0.03mmol)、甲酸铵(15mg,0.24mmol)和Pd/C(5mg的10%w/w,0.005mmol)在80℃下搅拌1小时。将混合物过滤,并且通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC(C₁₈)纯化,以得到3-[苄氨基]甲基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(盐酸盐)(15.4mg,12%,)。ESI-MS m/z计算值374.23,实验值375.6(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.44(s,1H),9.31(s,2H),7.60-7.53(m,2H),7.49-7.35(m,5H),7.27(d,J=8.0Hz,1H),6.47(s,1H),4.24(s,2H),3.99(s,2H),2.42(s,3H),2.26(s,3H),1.31(s,9H)。和3-(氨基甲基)-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(盐酸盐)(154,8mg,77%)。ESI-MS m/z计算值284.19,实验值285.3(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ13.27(s,1H),8.24(br s,3H),7.45(s,1H),7.43-7.39(m,1H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),6.90(s,1H),3.98-3.94(m,2H),2.63(s,3H),2.27(s,3H),1.32(s,9H)。

[1586] 实例13:

[1587] (2R)-2-氨基-N-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]丙酰胺(155)

[1588] 步骤1: (2R)-2-氨基-N-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]丙酰胺(155)



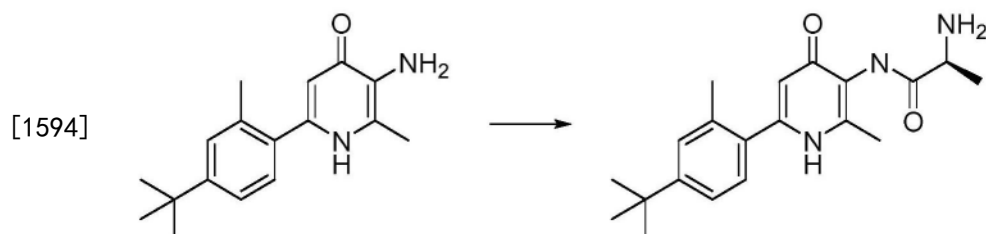
[1590] 小瓶装有DMF(1mL)中的3-氨基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(50mg,0.19mmol)、(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸(35mg,0.19mmol)、DIEA(48mg,65μL,0.37mmol)和HATU(92mg,0.24mmol)。将水层用DCM(2倍)萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将粗材料装入1,4-二噁烷中的DCM和HCl(230μL的4M,0.92mmol)中并搅拌1小时。将溶剂蒸发,并且将粗材料装入DMSO中,并且通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC(C₁₈)纯化,以得到(2R)-2-氨基-N-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]丙酰胺(盐酸盐)(155,35mg,55%)。ESI-MS m/z计算值341.21,实验值342.2(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.51-7.43(m,2H),7.37(d,J=8.0Hz,1H),7.08(s,1H),4.29(q,J=7.1Hz,1H),3.66(s,3H),2.56(s,3H),2.35(s,3H),1.71(d,J=7.1Hz,3H),

1.36 (s, 9H) ppm。

[1591] 实例14:

[1592] (2S)-2-氨基-N-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]丙酰胺 (156)

[1593] 步骤1: (2S)-2-氨基-N-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]丙酰胺 (156)

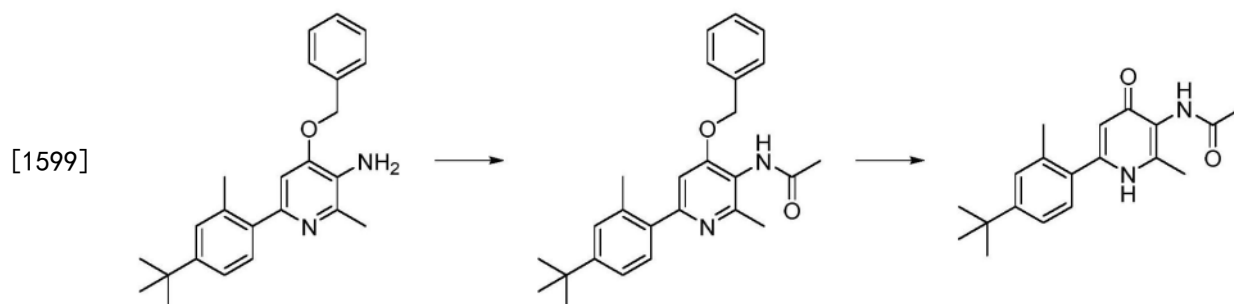


[1595] (2S)-2-氨基N-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]丙酰胺(盐酸盐) (156) 使用与实例13中发现的程序类似的程序由(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸制备。ESI-MS m/z 计算值341.21, 实验值342.2 ($M+1$)⁺。

[1596] 实例15:

[1597] N-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]乙酰胺 (157)

[1598] 步骤1: N-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]乙酰胺 (157)



[1600] 将DCM中的乙酰氯(100 μ L的1M, 0.1mmol)逐滴添加到在干冰浴中冷却的4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-吡啶-3-胺(化合物114的OBn前体, 30mg, 0.08mmol)于DCM(1mL)中的溶液。去除冷浴, 并且将溶液在室温下搅拌1小时。然后将混合物在真空中浓缩, 并将残余物倒入水(5mL)上并用乙酸乙酯(2 $\times$ 5mL)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并在真空下浓缩以得到油, 所述油通过使用0至30%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法纯化, 以得到N-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]乙酰胺(20mg, 60%)。

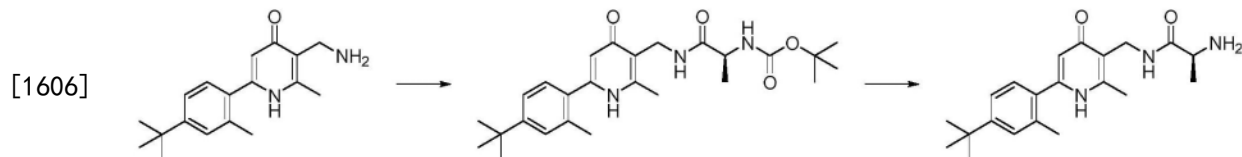
[1601] 然后将N-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]乙酰胺装入乙醇(1mL)中, 并在氢气气氛下与Pd/C(6mg, 0.06mmol)搅拌30分钟。将混合物通过Celite® 塞过滤并用甲醇洗涤。通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相色谱法(C_{18})纯化, 得到N-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]乙酰胺(157, 11mg, 41%)。ESI-MS m/z 计算值312.18, 实验值313.13 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 14.17 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.50-7.36 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.33 (s, 9H) ppm。

[1602] 实例16:

[1603] (2S)-2-氨基-N-[[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]甲基]

[1604] 丙酰胺 (158)

[1605] 步骤1: (2S)-2-氨基-N-[[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]甲基]丙酰胺 (158)



[1607] 将(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸(17mg, 0.09mmol)、DIPEA(25mg, 0.19mmol)和HATU(40mg, 0.1mmol)于DMF(1mL)中的溶液在室温下搅拌10分钟,并将其添加到3-(氨基甲基)-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮(盐酸盐)(29mg, 0.09mmol)中。将混合物在室温下搅拌2小时,过滤并通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC(C₁₈)纯化,以得到N-[(1S)-2-[[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]甲基氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯(4.7mg, 12%)。ESI-MS m/z计算值455.28,实验值456.5(M+1)⁺。

[1608] 将所得材料用HCl的1,4-二噁烷溶液(500μL的6M, 3mmol)和甲醇(1mL)处理。将混合物在室温下搅拌2小时,并且通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC(C₁₈)纯化,以得到(2S)-2-氨基-N-[[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]甲基]丙酰胺(盐酸盐)(158, 20.0mg, 56%)。ESI-MS m/z计算值355.23,实验值356.4(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ13.76(s, 1H), 8.80(d, J=5.2Hz, 1H), 8.17(d, J=5.4Hz, 3H), 7.47(d, J=1.9Hz, 1H), 7.42(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.34(d, J=8.0Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 4.39-4.27(m, 2H), 3.83(t, J=6.3Hz, 1H), 2.67(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.32(s, 9H) ppm。

[1609] 实例17:

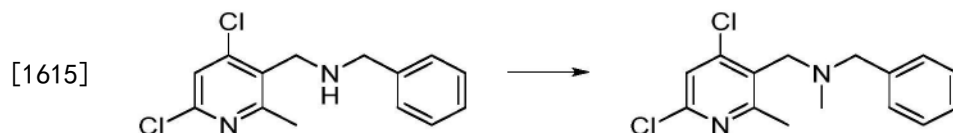
[1610] (2S)-N-[[6-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]甲基]-2-(二甲基氨基)-N-甲基-丙酰胺 (159)

[1611] 步骤1: N-[(4,6-二氯-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-1-苯基-甲胺



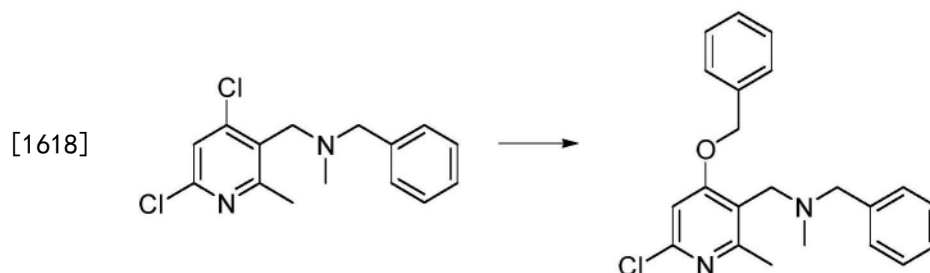
[1613] 将4,6-二氯-2-甲基-吡啶-3-甲醛(300mg, 1.58mmol)和苄胺(220mg, 2.05mmol)于DCE(3mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。添加甲醇(5mL),并且使用冰浴冷却混合物,并且按份添加三乙氧基硼氢化钠,并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应液用水淬灭并且用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,蒸发并通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC(C₁₈)纯化,以得到N-[(4,6-二氯-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-1-苯基-甲胺(盐酸盐)(133.1mg, 27%)。ESI-MS m/z计算值280.05,实验值281.0(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.63(s, 2H), 7.75(s, 1H), 7.62(dd, J=7.4, 2.2Hz, 2H), 7.47(dd, J=7.2, 4.8Hz, 3H), 4.33(t, J=5.2Hz, 2H), 4.20(t, J=5.9Hz, 2H), 2.59(s, 3H) ppm。

[1614] 步骤2:N-[(4,6-二氯-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-N-甲基-1-苯基-甲胺



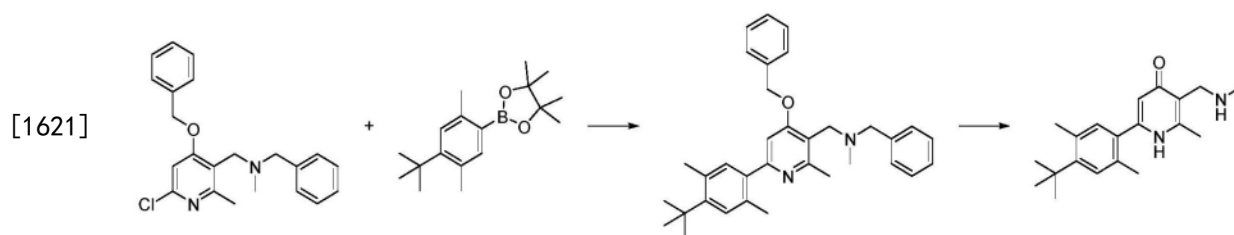
[1616] 在0℃下,将N-[(4,6-二氯-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-1-苯基-甲胺(133mg, 0.47mmol)于DMF(3mL)中的溶液用氢化钠(38mg的60%w/w,0.94mmol)处理,随后用MeI(90μL,1.42mmol)处理。将混合物在60℃下搅拌1小时,并且用少量甲醇淬灭,过滤并通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC(C₁₈)纯化,以得到N-[(4,6-二氯-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-N-甲基-1-苯基-甲胺(103.3mg,74%)。ESI-MS m/z计算值294.07,实验值295.1 (M+1)⁺。

[1617] 步骤3:N-[(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-N-甲基-1-苯基-甲胺



[1619] 在0℃下,向氢化钠(22mg的60%w/w,0.55mmol)于DMF(1.5mL)中的悬浮液中逐滴添加N-[(4,6-二氯-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-N-甲基-1-苯基-甲胺(103mg,0.35mmol)和苄醇(51mg,0.47mmol)的溶液。然后将混合物在70℃下搅拌2小时,用少量甲醇淬灭,过滤并通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC(C₁₈)纯化,以得到N-[(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-N-甲基-1-苯基-甲胺(52.3mg,41%)。ESI-MS m/z计算值366.15,实验值367.3 (M+1)⁺。

[1620] 步骤4:6-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基氨基甲基)-1H-吡啶-4-酮

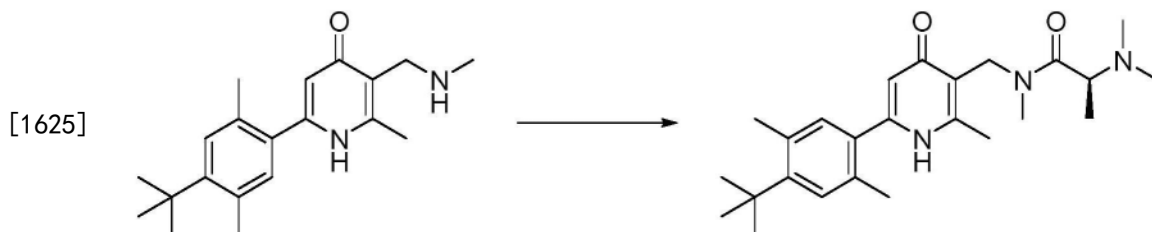


[1622] 在2mL微波小瓶中,将N-[(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)甲基]-N-甲基-1-苯基-甲胺(52mg,0.14mmol)、碳酸钾(41mg,0.3mmol)、2-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(63mg,0.22mmol)和Pd(dppf)Cl₂·DCM(6mg,0.007mmol)于EtOH(1mL)和水(0.3mL)中的溶液用氮气喷射,密封并在100℃下辐射10分钟。将混合物过滤,并且通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC(C₁₈)纯化,以得到N-[[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]甲基]-N-甲基-1-苯基-甲胺(34.2mg,49%)。ESI-MS m/z计算值492.31,实验值493.6 (M+1)⁺。

[1623] 将所得材料溶解于EtOH(3mL)中,并添加Pd/C(16mg的10%w/w,0.015mmol)和甲酸

铵 (35mg, 0.55mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物过滤并浓缩,以得到6-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基氨基甲基)-1H-吡啶-4-酮 (20mg, 45%)。ESI-MS m/z 计算值312.22, 实验值313.6(M+1)⁺。

[1624] 步骤5: (2S)-N-[[6-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]甲基]-2-(二甲基氨基)-N-甲基-丙酰胺 (159)

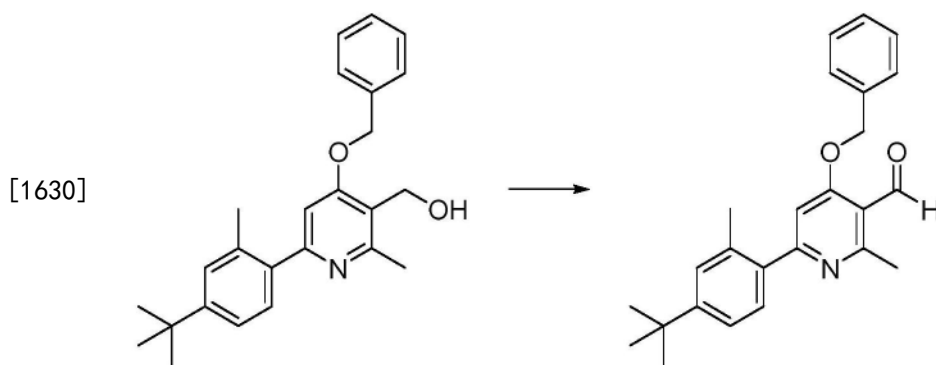


[1626] 将(2S)-2-(二甲基氨基)丙酸 (5mg, 0.043mmol)、DIPEA (12mg, 0.09mmol) 和HATU (14mg, 0.04mmol) 于DMF (1mL) 中的溶液在室温下搅拌10分钟,并添加到6-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-2-甲基-3-(甲基氨基甲基)-1H-吡啶-4-酮 (10mg, 0.032mmol) 中。将混合物在室温下搅拌2小时,过滤,并且通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC (C₁₈) 纯化,以得到(2S)-N-[[6-(4-叔丁基-2,5-二甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]甲基]-2-(二甲基氨基)-N-甲基-丙酰胺 (盐酸盐) (159, 6.2mg, 42%)。ESI-MS m/z 计算值411.29, 实验值412.6(M+1)⁺。

[1627] 实例18:

[1628] (2S)-2-氨基-N-[2-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]乙基]丙酰胺 (160)

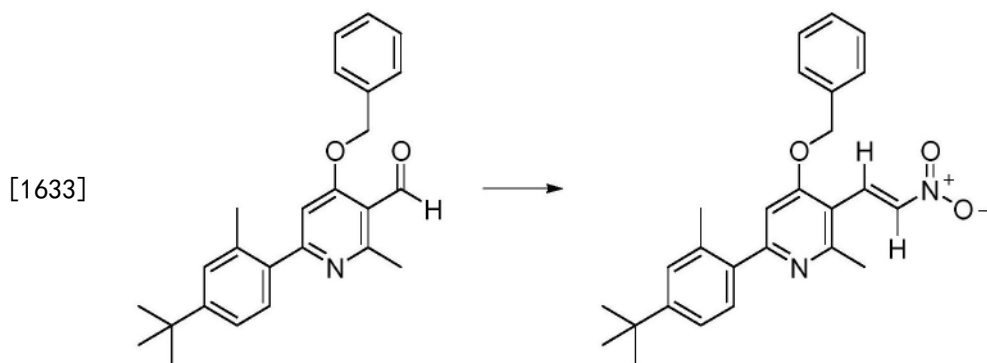
[1629] 步骤1: 4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-吡啶-3-甲醛



[1631] 向[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]甲醇(化合物160的OBn前体, 580mg, 0.21mmol) 于乙酸乙酯 (3mL) 中的溶液中添加2-碘氧基苯甲酸 (304mg, 1.08mmol), 并将反应液在80℃下搅拌2小时。将混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 通过Celite®过滤并用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤。将溶液用饱和碳酸氢钠水溶液 (2x50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下蒸发, 从而得到呈浅黄色固体的4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-吡啶-3-甲醛 (68mg, 84%)。ESI-MS m/z 计算值373.20, 实验值374.4 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 5.41 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.31 (s, 9H) ppm。

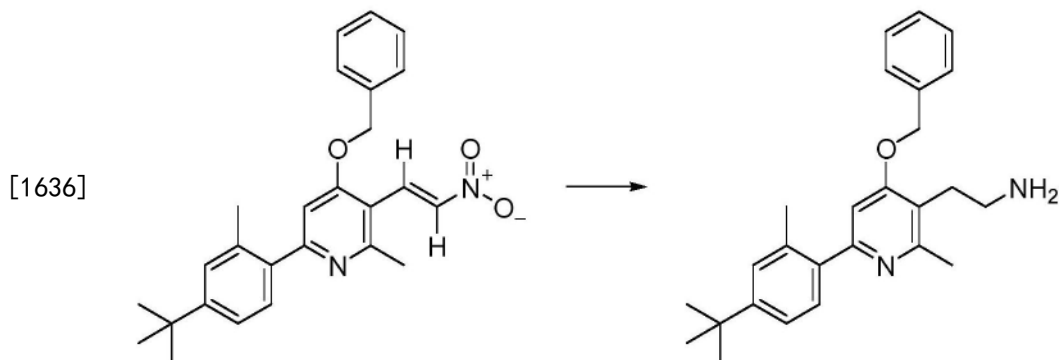
[1632] 步骤2: 4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-[(E)-2-硝基乙烯基]吡

啉



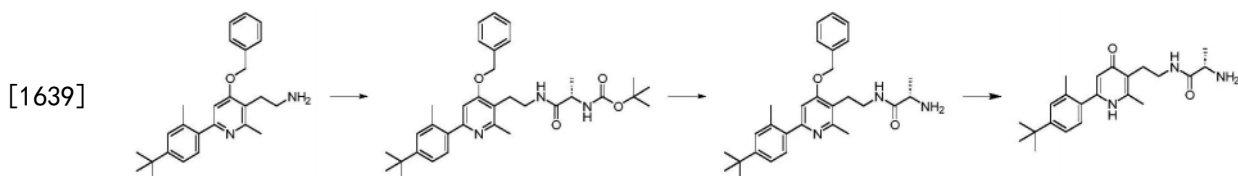
[1634] 在氮气气氛下在室温下向烧瓶中装入4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-吡啶-3-甲醛(780mg, 1.97mmol)、硝基甲烷(18.03g, 16mL, 295.41mol)和乙酸铵(156mg, 2.02mmol),并搅拌90分钟,然后将其在50℃下加热1小时,随后在70℃下加热90分钟。将混合物在水(30mL)与乙酸乙酯(30mL)之间分配。将有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。通过使用0-10%乙酸乙酯/庚烷的硅胶色谱法纯化,得到呈黄色固体的4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-[(E)-2-硝基乙烯基]吡啶(780mg, 90%)。ESI-MS m/z 计算值416.21,实验值417.4 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 5H), 7.33-7.28 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.34 (s, 9H) ppm。

[1635] 步骤3: 2-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]乙胺



[1637] 在0℃下向4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-[(E)-2-硝基乙烯基]吡啶(50mg, 0.1154mmol)于THF(1mL)中的溶液中添加THF中的LiAlH₄(0.12mL的2M, 0.24mmol)。将混合物在0℃下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌1小时。将混合物用DCM(30mL)和水(30mL)稀释。将各层分离,并将有机层用5%柠檬酸水溶液/1M HCl的1:1溶液(30mL)、水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相柱色谱法(C₁₈)纯化,得到呈白色固体的2-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]乙胺(20mg, 44%)。ESI-MS m/z 计算值388.25,实验值389.2 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD-d₄) δ 7.60-7.52 (m, 3H), 7.50-7.37 (m, 6H), 5.52 (s, 2H), 3.18 (s, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm。

[1638] 步骤4: (2S)-2-氨基-N-[2-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]乙基]丙酰胺(160)

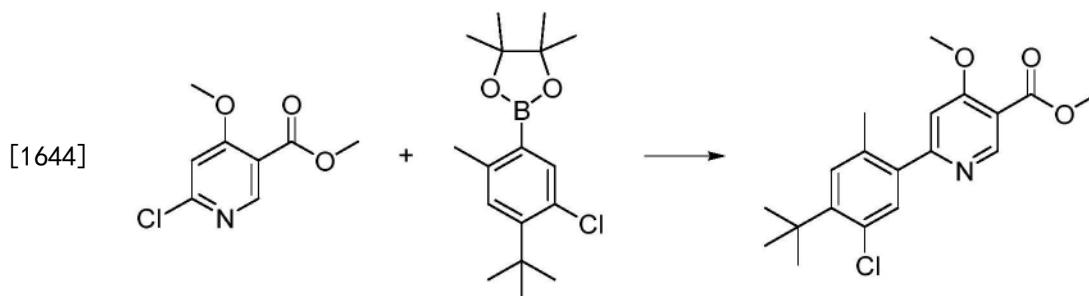


[1640] 将(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸(15mg, 0.079mmol)、DIPEA(20mg, 0.15mmol)和HATU(30mg, 0.08mmol)于DMF(1mL)中的溶液在室温下搅拌10分钟,并将其添加到2-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]乙胺(盐酸盐)(30mg, 0.07mmol)中。将混合物在室温下搅拌2小时,过滤并通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC(C_{18})纯化,以得到N-[(1S)-2-[2-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]乙胺基]-1-甲基-2-氧代-乙基]氨基甲酸叔丁酯(26.7mg, 68%)。ESI-MS m/z 计算值559.34,实验值560.9($M+1$)⁺。将其用HCl的1,4-二噁烷溶液(1mL的6M, 6mmol)处理并在室温下搅拌2小时。将其蒸发,以得到(2S)-2-氨基-N-[2-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]乙基]丙酰胺(盐酸盐)(23mg, 66%)。ESI-MS m/z 计算值459.29,实验值460.7($M+1$)⁺。将其溶解于甲醇(2mL)中,并添加Pd/C(3mg的60%w/w, 0.017mmol)。将混合物搅拌并用氢气喷射30分钟。将混合物过滤并通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC(C_{18})纯化,以得到(2S)-2-氨基-N-[2-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]乙基]丙酰胺(盐酸盐)(160, 12.3mg, 42%)。ESI-MS m/z 计算值369.24,实验值370.5($M+1$)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.98(s, 1H), 8.73(t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.1-8.3(m, 3H), 7.46(s, 1H), 7.43(dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.34(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 3.79(t, $J=6.2$ Hz, 1H), 3.2-3.33(m, 2H), 2.81(t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.63(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.33(s, 9H), 1.31(s, 3H) ppm。

[1641] 实例19:

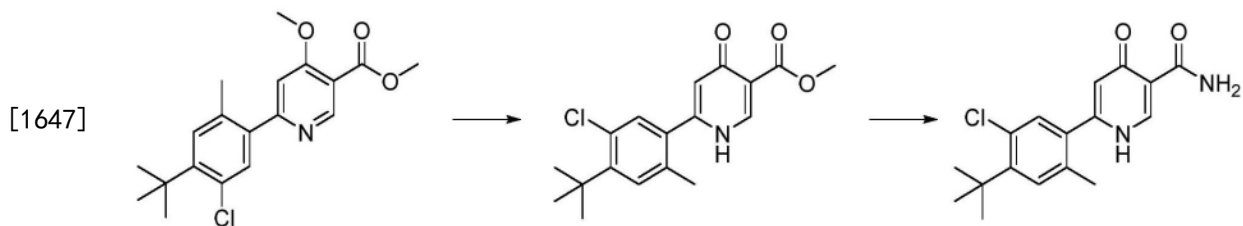
[1642] 6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺(161)

[1643] 步骤1: 6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基-苯基)-4-甲氧基-吡啶-3-甲酸甲酯(161)



[1645] 将6-氯-4-甲氧基-吡啶-3-甲酸甲酯(80mg, 0.39mmol)、2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-2, 100mg, 0.32mmol)、Pd(dppf) Cl_2 ·DCM(10.6mg, 0.016mmol)和磷酸钾(1mL的1M, 1mmol)的1,4-二噁烷(9mL)溶液用氮气喷射5分钟,并且然后在室温下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯稀释,并用水和盐水洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过使用0至30%乙酸乙酯/己烷的硅胶色谱法进行纯化,得到6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-4-甲氧基-吡啶-3-甲酸甲酯(60mg, 53%)。ESI-MS m/z 计算值347.13,实验值348.2($M+1$)⁺。

[1646] 步骤2: 6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基-苯基)-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺(161)

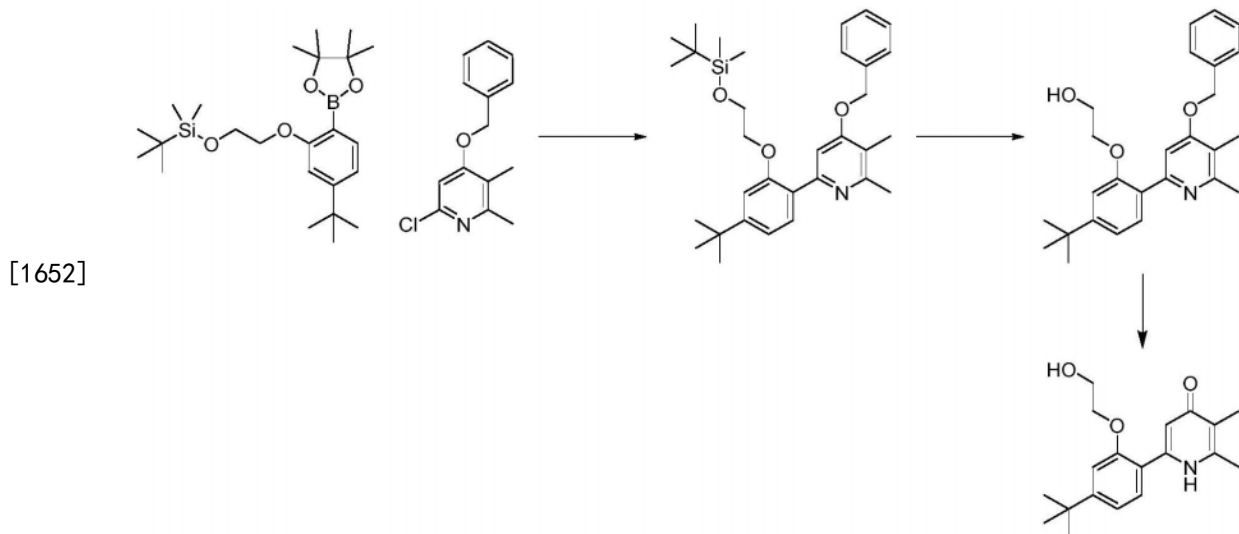


[1648] 将6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-4-甲氧基-吡啶-3-甲酸甲酯(12mg, 0.03mmol)于DCM(250 μ L)中的溶液在干冰-丙酮浴中冷却,并在氮气气氛下添加DCM中的三溴化硼(100 μ L的1M, 0.1mmol)。5分钟后,移除浴,并将混合物搅拌15分钟。将混合物用甲醇缓慢淬灭。将溶剂蒸发,并且将粗材料通过使用0至10%甲醇/DCM的硅胶柱色谱法纯化,以得到吡啶酮酯中间体,将其用NH₃(1mL的7M, 7mmol)(甲醇溶液)处理并在60℃下搅拌16小时。将反应液在真空中浓缩,并且通过使用1至100%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC(C₁₈)纯化,以得到6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-4-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺(161, 1.1mg, 10%)。ESI-MS *m/z*计算值318.11,实验值319.2(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.57(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.39(s, 1H), 6.53(s, 1H), 2.31(s, 3H), 1.51(s, 9H) ppm。

[1649] 实例20:

[1650] 6-[4-叔丁基-2-(2-羟基乙氧基)苯基]-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-酮(162)

[1651] 步骤1:6-[4-叔丁基-2-(2-羟基乙氧基)苯基]-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-酮(162)



[1653] 向粗叔丁基-[2-[5-叔丁基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯氧基]乙氧基]-二甲基-硅烷中添加4-苄氧基-6-氯-2,3-二甲基-吡啶(106mg, 0.43mmol)、Pd(PPh₃)₄(39mg, 0.03mmol)、碳酸钾(134mg, 0.97mmol)、1,4-二噁烷(5mL)和水(1mL)。将反应液用氮气吹扫30秒,加盖并且在95℃下搅拌16小时。冷却至室温后,将粗混合物用DCM(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(约10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到4-(苄氧基)-6-(4-(叔丁基)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)苯基)-2,3-二甲基吡啶。

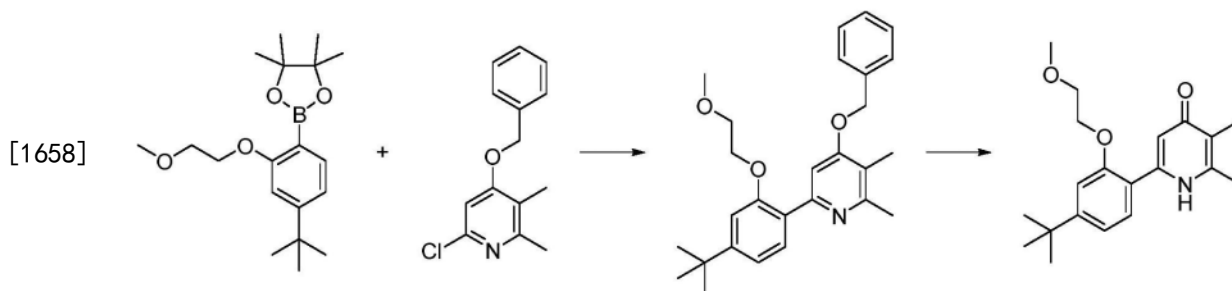
[1654] 将粗4-(苄氧基)-6-(4-(叔丁基)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)苯基)-2,3-二甲基吡啶装入DCM(5mL)和TFA(250 μ L, 3.24mmol)中,并将混合物在室温下搅拌4小时。将挥发物在真空中去除,并且向其中添加钨/碳(38mg的10%w/w, 0.036mmol)和乙

酸乙酯(10mL)。将混合物用氢气喷射5分钟,并且将混合物在氢气气氛下在室温下搅拌12小时。将固体经**Celite®**过滤,并将所得溶液在真空中浓缩。使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的HPLC纯化(C_{18})得到6-[4-叔丁基-2-(2-羟基乙氧基)苯基]-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-酮(162,2mg,2%)。ESI-MS m/z 计算值315.18,实验值316.4(M+1)⁺。

[1655] 实例21:

[1656] 6-[4-叔丁基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-酮(163)

[1657] 步骤1:6-[4-叔丁基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-酮(163)

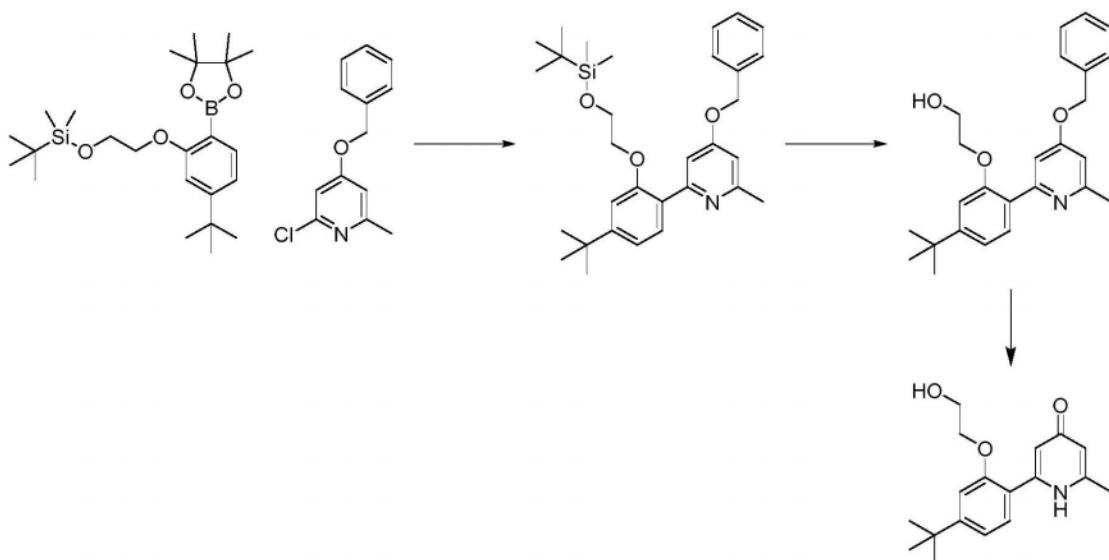


[1659] 小瓶中装有4-苄氧基-6-氯-2,3-二甲基-吡啶(中间体A-10,38mg,1mmol)、粗2-[4-叔丁基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-17)、XPhos Pd G2(12mg,0.02mmol)、XPhos(12mg,0.03mmol)、碳酸钾(75mg,0.54mmol)、EtOH(4mL)和水(1mL)。将反应液用氮气吹扫30秒,加盖并且将混合物在95℃下搅拌18小时。冷却至室温后,将挥发物在真空中去除,并添加乙酸乙酯。将有机层用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到4-苄氧基-6-[4-叔丁基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2,3-二甲基-吡啶。向其中添加Pd/C(30mg的10%w/w,0.03mmol)和乙酸乙酯(10mL)。将混合物用氢气喷射1分钟,并将混合物在氢气气氛下搅拌16小时。将反应液经**Celite®**过滤,并在真空中浓缩。通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的HPLC(C_{18})进行的纯化得到6-[4-叔丁基-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-酮(163,6mg,12%)。ESI-MS m/z 计算值329.2,实验值330.4(M+1)⁺。

[1660] 实例22:

[1661] 2-[4-叔丁基-2-(2-羟基乙氧基)苯基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮(164)

[1662] 步骤1:2-[4-叔丁基-2-(2-羟基乙氧基)苯基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮(164)



[1663]

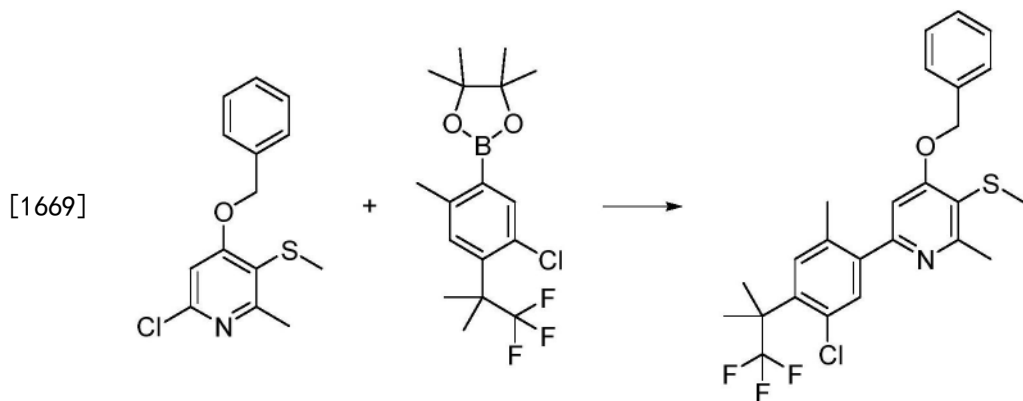
[1664] 向20mL小瓶中的粗叔丁基-[2-[5-叔丁基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯氧基]乙氧基]-二甲基-硅烷(中间体B-9)中添加4-苄氧基-2-氯-6-甲基-吡啶(中间体A-12,95mg,0.41mmol)、Pd(PPh₃)₄(35mg,0.03mmol)、碳酸钾(185mg,1.339mmol)、1,4-二噁烷(4mL)和水(1mL)。将混合物用氮气吹扫30秒,加盖并在95℃下搅拌16小时。冷却至室温后,将粗混合物用DCM(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(约10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到粗4-(苄氧基)-2-(4-(叔丁基)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)苯基)-6-甲基吡啶。

[1665] 将粗4-(苄氧基)-2-(4-(叔丁基)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)苯基)-6-甲基吡啶装入DCM(5mL)和TFA中,并在室温下搅拌4小时。将挥发物在真空中去除,从而得到2-[2-(4-苄氧基-6-甲基-2-吡啶基)-5-叔丁基-苯氧基]乙醇。将其添加到装有钯/碳(55mg的10%w/w,0.05mmol)的烧瓶中作为乙酸乙酯(10mL)中的溶液。将混合物用氢气喷射5分钟,并且将混合物在氢气气氛下在室温下搅拌12小时。将其经Celite®过滤,并在真空中浓缩。通过使用1至99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC(C₁₈)进行的纯化得到2-[4-叔丁基-2-(2-羟基乙氧基)苯基]-6-甲基-1H-吡啶-4-酮(164,2mg,2%)。ESI-MS m/z计算值301.17,实验值302.4(M+1)⁺。

[1666] 实例23:

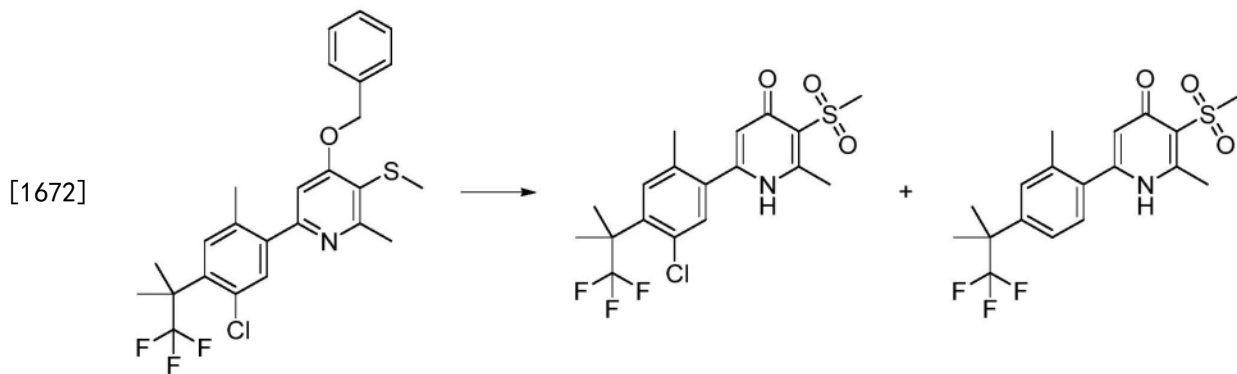
[1667] 6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-3-甲基磺酰基-1H-吡啶-4-酮(165)和2-甲基-3-甲基磺酰基-6-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-1H-吡啶-4-酮(166)

[1668] 步骤1:4-苄氧基-6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-3-甲基磺烷基-吡啶



[1670] 将4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-甲基硫烷基-吡啶(中间体A-5,步骤4,135mg, 0.46mmol)、2-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-4,180mg,0.5mmol)和磷酸钾水溶液(1.5mL的1M,1.5mmol)合并并在1,4-二噁烷(3mL)中,并且用氮气吹扫5分钟,添加 $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (32mg,0.05mmol),并且将反应液用氮气吹扫另外5分钟。将混合物在室温下搅拌16小时。将反应液在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层分离,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗材料通过使用0至8%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱色谱法纯化,以得到4-苄氧基-6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-3-甲基硫烷基-吡啶(107.7mg,48%)。ESI-MS m/z 计算值479.13,实验值480.3($\text{M}+1$)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.40(m,4H),7.40-7.33(m,3H),6.77(s,1H),5.24(s,2H),2.77(s,3H),2.40(s,3H),2.22(s,3H),1.76(s,6H)ppm。¹⁹F NMR(376MHz, CDCl_3) δ -73.84ppm。

[1671] 步骤2:6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-3-甲基磺酰基-1H-吡啶-4-酮(165)和2-甲基-3-甲基磺酰基-6-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-1H-吡啶-4-酮(166)



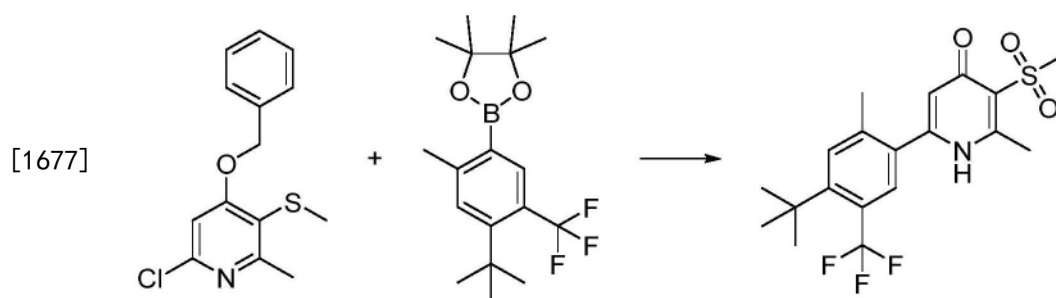
[1673] 在0℃下向4-苄氧基-6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-3-甲基硫烷基-吡啶(100mg,0.21mmol)于DCM(4mL)中的溶液中一次性添加 $m\text{-CPBA}$ (100mg,0.45mmol),并将反应液在此温度下搅拌2小时。将混合物用饱和碳酸氢钠溶液(2mL)淬灭。将混合物用DCM(3x5 mL)萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解于甲醇(5mL)中,并添加10% Pd/C (20mg,0.19mmol)。在氢气气氛下在室温下搅拌混合物。将混合物在减压下浓缩,过滤,并通过使用20至60%乙腈/含有5mM HCl 的水的反相色谱法(C_{18})纯化,以得到6-[5-氯-2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-2-甲基-3-甲基磺酰基-1H-吡啶-4-酮(165,45.5mg,52%)。ESI-MS m/z 计算值

421.07, 实验值422.2 (M+1)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.86 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.78 (s, 6H) ppm. ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-70.72ppm; 以及2-甲基-3-甲基磺酰基-6-[2-甲基-4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]-1H-吡啶-4-酮(166, 3.8mg, 5%)。ESI-MS m/z计算值387.11, 实验值388.2 (M+1)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.88 (s, 1H), 7.56 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.39 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.59 (s, 6H) ppm. ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-74.67ppm。

[1674] 实例24:

[1675] 6-[4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-甲基磺酰基-1H-吡啶-4-酮

[1676] (167)

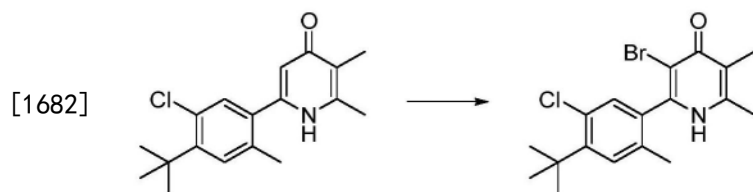


[1678] 6-[4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-甲基磺酰基-1H-吡啶-4-酮 (167, 13.8mg, 35%) 使用2-[4-叔丁基-2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(中间体B-15)使用与实例23(步骤1和步骤2)类似的程序制备。ESI-MS m/z计算值401.13, 实验值402.3 (M+1)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.85 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.29 (d, J=1.8Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.45 (s, 9H) ppm. ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-51.53ppm。

[1679] 实例25:

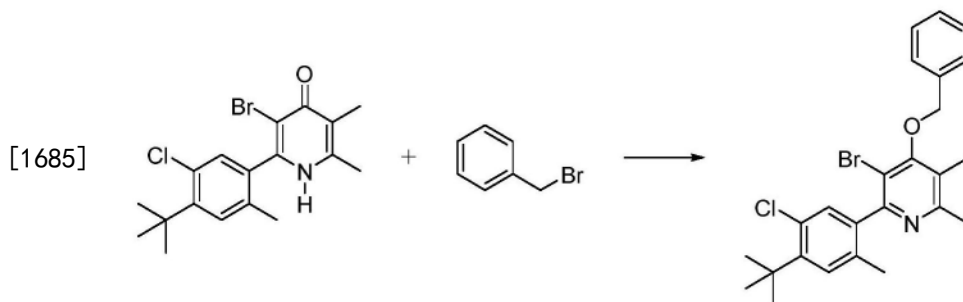
[1680] 2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-3-(4-甲基噁唑-2-基)-1H-吡啶-4-酮(168)

[1681] 步骤1:3-溴-2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮



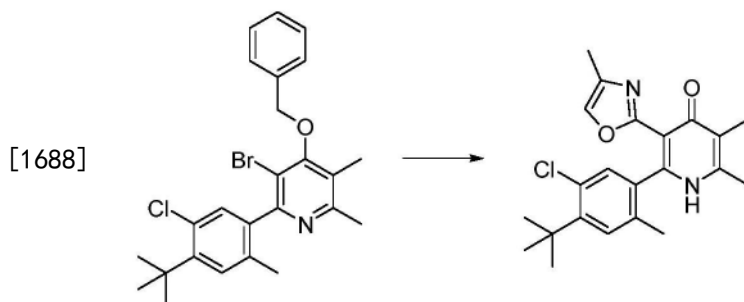
[1683] 将6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2,3-二甲基-1H-吡啶-4-酮(465mg, 1.53mmol)溶解于DCM(9.3mL)中。向其添加NBS(300mg, 1.69mmol),并在室温下搅拌过夜。将挥发物在减压下去除,并且通过使用0至100%EtOAc/己烷的硅胶柱色谱法的纯化得到呈白色固体的3-溴-2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮(480mg, 82%)。ESI-MS m/z计算值381.05, 实验值382.2 (M+1)⁺。

[1684] 步骤2:4-苄氧基-3-溴-2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-吡啶



[1686] 将3-溴-2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮(130mg, 0.34mmol)溶解于THF(10mL)中。向搅拌溶液中添加溴甲基苯(581mg, 404.0 μ L, 3.4mmol)和碳酸钾(470mg, 3.4mmol)并加热至45℃持续2小时。将挥发物在减压下去除,并且将粗残余物通过使用0至100% DCM/己烷的硅胶柱色谱法纯化,以得到呈澄清无色固体的4-苄氧基-3-溴-2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-吡啶(155mg, 97%)。ESI-MS m/z 计算值471.09,实验值472.4(M+1)⁺。

[1687] 步骤3: 2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-3-(4-甲基噁唑-2-基)-1H-吡啶-4-酮(168)



[1689] 向微波小瓶中装入4-苄氧基-3-溴-2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-吡啶(32mg, 0.07mmol)、三丁基-(4-甲基噁唑-2-基)锡烷(76mg, 0.20mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(10mg, 0.013mmol)和碘化铜(I)(13mg, 0.07mmol)。添加甲苯(640 μ L),并将反应混合物在氮气下脱气。将管密封并在110℃下搅拌20小时。使用使用1至100% ACN/含有5mM盐酸的水的高压反相色谱法进行的纯化得到呈黄色油的2-[4-苄氧基-2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-3-吡啶基]-4-甲基-噁唑。ESI-MS m/z 计算值474.20,实验值475.77(M+1)⁺。将其溶解于乙醇(4mL)中,并向其中添加Pd/C(10mg的10%w/w, 0.009mmol)。将反应混合物在氢气气氛下搅拌10分钟。将反应混合物过滤并通过使用1至100% ACN/含有5mM盐酸的水的高压反相色谱法进行纯化,以得到呈白色固体的2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-3-(4-甲基噁唑-2-基)-1H-吡啶-4-酮(168, 1.7mg, 6%)。ESI-MS m/z 计算值384.16,实验值385.41(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.54(d, J=1.5Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.33(s, 1H), 2.53(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.15(d, J=1.2Hz, 3H), 2.10(s, 3H), 1.50(s, 9H)。

[1690] 使用适当的杂环锡烷使用实例25(步骤1和步骤2)中所示的途径合成以下化合物。施蒂勒偶联(Stille coupling)随后脱保护提供了以下化合物。

[1691] 表4。

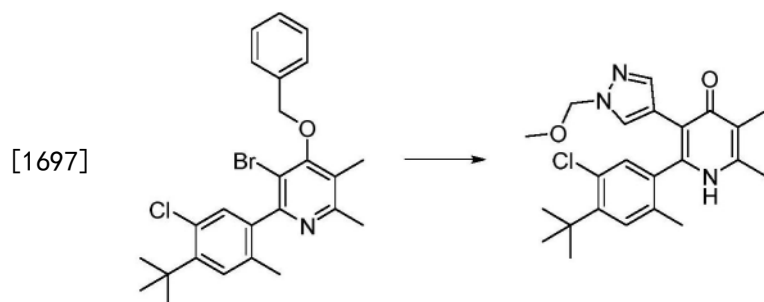
化合物 编号	化合物名称	LC/MS (m/z 计算值) 实验值[M+H] ⁺	NMR (以 ppm 为单 位的位移)
[1692] 169	2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-3-(2-甲基三唑-4-基)-1H-吡啶-4-酮	384.17 385.6	

[1693] 实例26:

[1694] 2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-[1-(甲氧基甲基)吡唑-4-基]-5,6-二甲基-1H-

[1695] 吡啶-4-酮 (170)

[1696] 步骤1: 2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-[1-(甲氧基甲基)吡唑-4-基]-5,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮 (170)



[1698] 向微波小瓶中装入4-苄氧基-3-溴-2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-吡啶 (25mg, 0.05mmol)、[1-(甲氧基甲基)吡唑-4-基]硼酸 (18mg, 0.12mmol)、PdCl₂(dtbpf) (10mg, 0.015mmol) 和磷酸钾 (46mg, 0.22mmol)。添加二噁烷 (1mL) 和水 (290μL), 并将反应混合物在氮气下脱气5分钟。将管密封, 并在45℃下搅拌30分钟。将所得混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过使用0至20%甲醇/DCM的硅胶色谱法纯化, 得到4-苄氧基-2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-[1-(甲氧基甲基)吡唑-4-基]-5,6-二甲基-吡啶。ESI-MS m/z 计算值 503.23, 实验值 504.5 (M+1)⁺。将其溶解于乙醇 (4mL) 中, 并添加Pd/C (10mg的10% w/w, 0.009mmol)。将反应混合物在氢气气氛下搅拌10分钟。将反应混合物过滤并通过使用1至100% ACN/水 (5mM盐酸) 的高压反相色谱法进行纯化, 以得到2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-[1-(甲氧基甲基)吡唑-4-基]-5,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮 (170, 3mg, 13%) 澄清无色固体。ESI-MS m/z 计算值 413.187, 实验值 414.5 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.71 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

[1699] 使用适当的杂环硼酸盐使用实例26 (步骤1和步骤2) 中所示的途径合成以下化合物。铃木偶联随后脱保护提供了以下化合物。

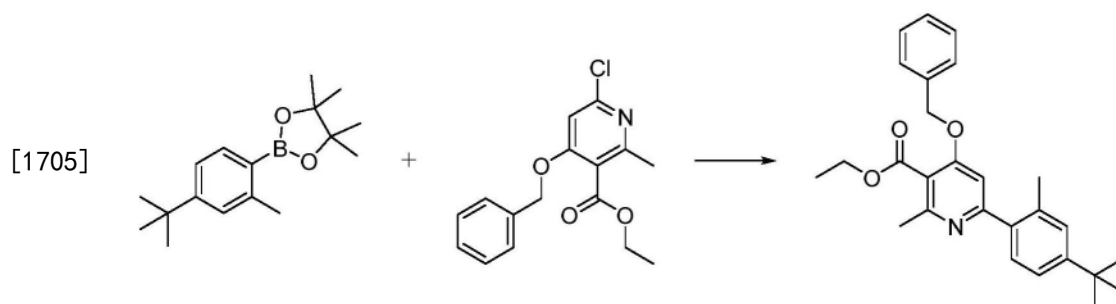
[1700] 表5。

化合物编号	化合物名称	LC/MS (m/z 计算值); 实验值[M+H] ⁺	NMR (以 ppm 为单 位的位移)
[1701] 171	2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-[1-(二氟甲基)吡唑-3-基]-5,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮	419.16 420.36	

[1702] 实例27:

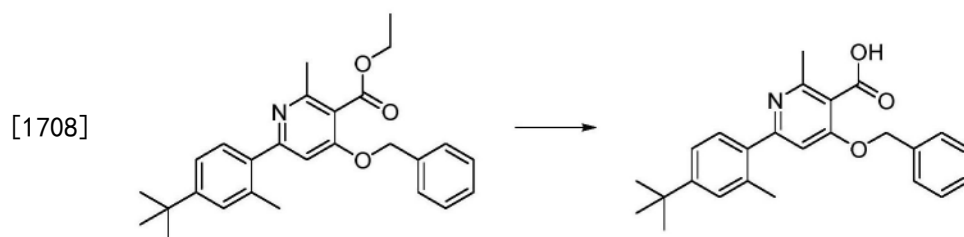
[1703] 3-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈 (172)

[1704] 步骤1:4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯



[1706] 在密封管中,将2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(524mg,1.91mmol)、4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(630mg,1.88mmol)、碳酸氢钠水溶液(7.9mL的1.1M,8.69mmol)和二噁烷(10mL)的混合物用氮气鼓泡5分钟。添加Pd(dppf)Cl₂·DCM(160mg,0.2mmol)并将反应混合物用氮气吹扫10分钟。将管密封,并将反应混合物在110℃下搅拌16小时。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释。将有机层用水(2x30mL)和盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过使用0至20%乙酸乙酯/庚烷的硅胶柱色谱法进行的纯化得到呈无色油的4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(702mg,89%)。ESI-MS m/z 计算值417.23,实验值418.4(M+1)⁺。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 7.41-7.31(m,5H),7.30-7.24(m,3H),6.82(s,1H),5.18(s,2H),4.44(q,J=7.1Hz,2H),2.58(s,3H),2.26(s,3H),1.37(t,J=7.2Hz,3H),1.33(s,9H)。

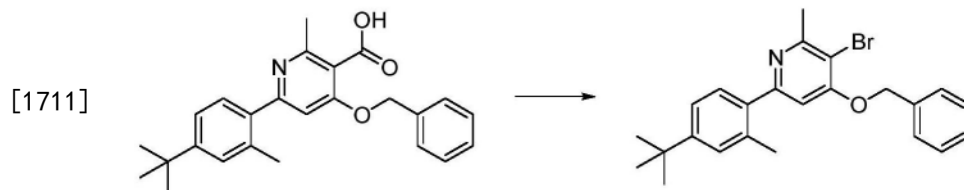
[1707] 步骤2:4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-吡啶-3-甲酸



[1709] 在室温下向4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(2.64g,6.32mmol)于THF(18mL)和甲醇(6mL)中的悬浮液中添加水(6mL),随后添加NaOH(1.27g,31.75mmol),并将所得混合物在室温下搅拌3天。将反应混合物用5%柠檬酸水溶液淬灭直至pH=4,并且将水层用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈白色固体的4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-吡啶-3-甲酸(2.39g,93%)。ESI-MS m/z 计算值389.19,实验值

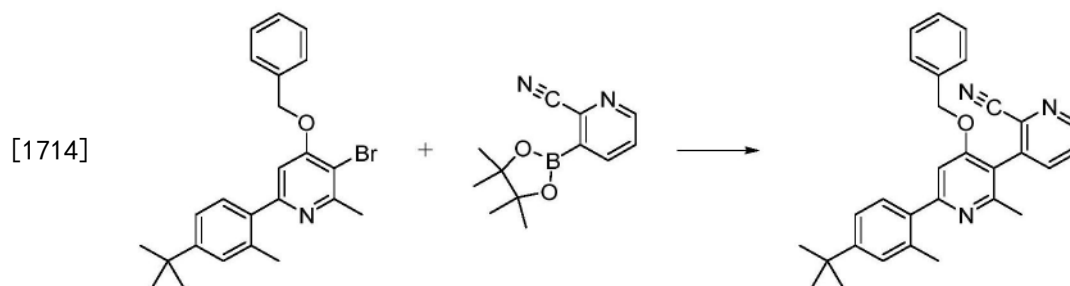
390.2 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.28 (br. s, 1H), 7.45-7.37 (m, 4H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.28 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。

[1710] 步骤3: 4-苄氧基-3-溴-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-吡啶



[1712] 将装有4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-吡啶-3-甲酸 (50mg, 0.13mmol)、磷酸三钾 (29mg, 0.14mmol) 和三溴化四丁基铵 (98mg, 0.20mmol) 的小瓶加盖并用氮气吹扫。通过注射器向反应小瓶中添加乙腈 (1mL), 并将反应液在100℃下搅拌3小时。将反应混合物用MeOH (3mL) 稀释, 过滤并在减压下浓缩, 以得到呈橙色固体的4-苄氧基-3-溴-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-吡啶 (80mg, 100%)。ESI-MS m/z计算值423.12, 实验值424.2 (M+1)⁺。

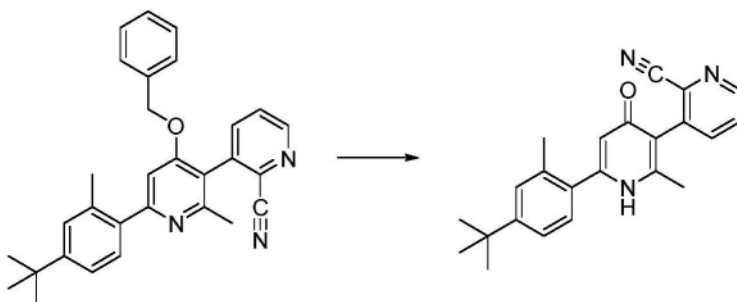
[1713] 步骤4: 3-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]吡啶-2-甲腈



[1715] 在小瓶中, 添加4-苄氧基-3-溴-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-吡啶 (20mg, 0.047mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲腈 (21mg, 0.09mmol)、SPhos Pd G3 (8mg, 0.01mmol)、磷酸三钾 (33mg, 0.15mmol)、二噁烷 (600μL) 和水 (60μL)。将所得混合物在氮气下脱气, 并将小瓶密封并在80℃下搅拌16小时。将其冷却至室温, 在其上添加第二部分的3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲腈 (21mg, 0.09mmol) 和SPhos Pd G3 (8mg, 0.01mmol)。将此混合物在80℃下搅拌3天。然后将其冷却至室温, 并且用EtOAc (2mL) 稀释。将此混合物用水 (1mL) 和盐水 (1mL) 洗涤, 然后经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中蒸发, 以得到3-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]吡啶-2-甲腈 (3.2mg, 15%)。ESI-MS m/z计算值447.23, 实验值448.5 (M+1)⁺。

[1716] 步骤5: 3-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈 (172)

[1717]



[1718] 将3-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]吡啶-2-甲腈(14mg, 0.03mmol)和德固赛公司(Degussa)的湿Pd/C(11mg的10%w/w, 0.01mmol)装入EtOH(1mL)中。将反应混合物在真空下脱气,并将填充有氢气的球囊置于烧瓶上,并将反应混合物在氢气气氛下搅拌15分钟。将反应混合物通过硅藻土塞过滤并用甲醇洗涤。将溶剂蒸发,并且将粗材料通过使用0至5% MeOH/DCM的硅胶柱色谱法纯化,以得到3-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈(172, 7mg, 61%)。ESI-MS m/z 计算值357.18, 实验值358.2 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.71 (dd, $J=4.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=8.0, 4.7$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。

[1719] 如果需要,使用具有保护基的适当硼酸盐使用实例27(步骤1至步骤5)中所示的途径合成以下化合物。铃木偶联随后脱保护提供了以下化合物。

[1720] 表6。

[1721]

化合物编号	化合物名称	LC/MS (m/z 计算值); 实验值 $[M+H]^+$	NMR (以 ppm 为单位的位移)
173	6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(3-吡啶基)-1H-吡啶-4-酮	332.19 333.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.73 (s, 1H), 8.73 (dd, $J=5.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=7.9, 5.1$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H),

[1722]

化合物编号	化合物名称	LC/MS (m/z 计算值); 实验值[M+H] ⁺	NMR (以 ppm 为单位的位移)
			1.36 (s, 9H)。
174	6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-酮	350.24 351.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.05 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.82 - 2.68 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)。
175	6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮	337.2 338.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.03 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.21 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 3.84 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.27 - 2.24 (m, 2H), 1.32 (s, 9H)。
176	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(4-吡啶基)-1H-吡啶-4-酮	366.15 367.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.57 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。
177	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-苯基-1H-吡啶-4-酮	365.15 366.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.42 (s, 1H), 7.50-7.36 (m, 4H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。 [1]
178	5-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]-2-甲基-吡唑-3-甲酸	413.15 414.4	
179	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]-2-甲基-1H-吡啶-4-酮	405.14 406.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 59.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H) and 7.41 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。
180	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(4-吡啶基)-1H-吡啶-4-酮	399.17 400.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 (s, 1H),

[1723]

化合物编号	化合物名称	LC/MS (m/z 计算值); 实验值[M+H] ⁺	NMR (以 ppm 为单位的位移)
	基)-3-(3-甲氧基-1-甲基-吡唑-4-基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮		7.02 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。
181	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪-3-基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	406.16 407.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.05 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。
182	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1-甲基磺酰基吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	433.12 434.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.39 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。
183	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(1-环丙基吡唑-4-基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	395.18 396.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.21 - 1.03 (m, 4H)。
184	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	404.12 404.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.64 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。
185	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(1-异丙基吡唑-4-基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	397.19 398.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.63 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.53 (s, 9H)。
186	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(5-氟-1-甲基-吡唑-4-基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	387.15 388.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.57 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.83 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。
187	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	383.18 384.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (s, 1H),

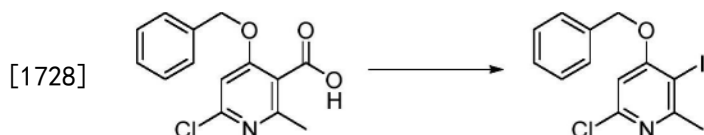
[1724]

化合物编号	化合物名称	LC/MS (m/z 计算值); 实验值 $[M+H]^+$	NMR (以 ppm 为单位的位移)
	基)-3-(1-乙基吡唑-4-基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮		7.52 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.29 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.57 - 1.48 (m, 12H)。
188	5-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]噁唑-2-甲酰胺	399.13 400.55	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。
189	3-[1-(吡啶-3-基)吡唑-4-基]-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮	410.19 411.4	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.56 (p, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。
190	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1H-吡啶-4-酮	410.19 411.4	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.55 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.89 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。
191	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-1H-吡啶-4-酮	423.13 424.4	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.50 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。
192	6-(5-氯-2-甲基-4-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)苯基)-2-甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4(1H)-酮	423.13 424.4	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.84 (s, 6H)。

[1725] 实例28:

[1726] 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡嗪-2-基-1H-吡啶-4-酮 (193)

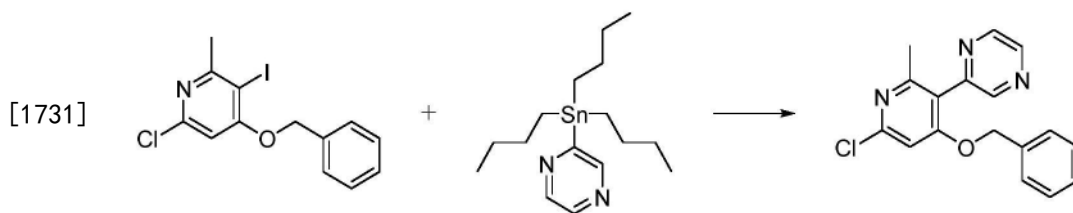
[1727] 步骤1: 4-苄氧基-6-氯-3-碘-2-甲基-吡啶



[1729] 将4-苄氧基-6-氯-2-甲基-吡啶-3-甲酸 (25mg, 0.09mmol)、碘 (91mg, 0.36mmol) 和磷酸钾 (19mg, 0.09mmol) 于无水乙腈 (0.6mL) 中的混合物在100℃下加热2天。冷却至室温后, 将反应混合物用10% 硫代硫酸钠水溶液稀释并用DCM (2倍) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到4-苄氧基-6-氯-3-碘-2-甲基-吡啶。ESI-MS m/z 计算值358.95, 实验值359.9 ($M+1$)⁺。 ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.28 (m, 5H),

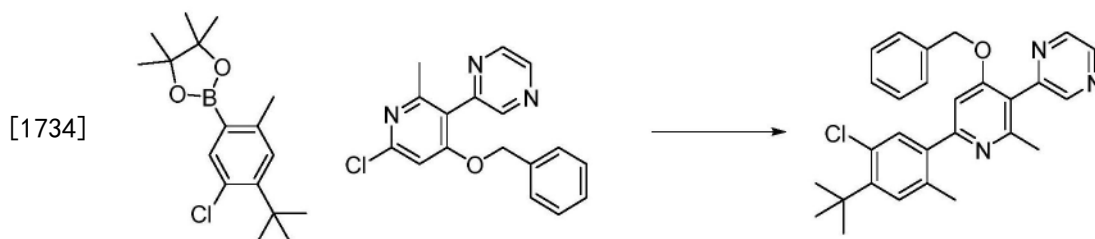
6.61 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.74 (s, 3H)。

[1730] 步骤2: 2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)吡嗪



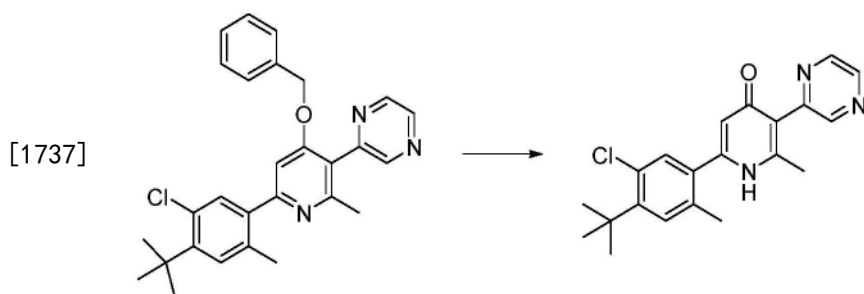
[1732] 在氮气气氛下将装有4-苄氧基-6-氯-3-碘-2-甲基-吡啶 (50mg, 0.14mmol)、三丁基(吡嗪-2-基)锡烷 (66mg, 0.18mmol)、Pd(PPh₃)₄ (30mg, 0.026mmol) 和CuI (15mg, 0.08mmol) 和甲苯 (1.5mL) 的微波小瓶脱气30-60秒。将小瓶密封并在110℃下搅拌20小时。将所得混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化铵水溶液以及然后盐水洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过使用0至50%的EtOAc/己烷的硅胶柱色谱法进行的纯化得到2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)吡嗪 (38mg, 88%)。ESI-MS m/z 计算值311.08, 实验值312.3(M+1)⁺。

[1733] 步骤3: 2-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]吡嗪



[1735] 将2-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)吡嗪 (37mg, 0.12mmol)、2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷 (40mg, 0.13mmol) 和磷酸三钾 (350μL的1M, 0.35mmol) 合并并在二噁烷 (1mL) 中并用氮气吹扫1分钟。添加PdCl₂(dtbpf) (16mg, 0.02mmol), 并将反应液用氮气吹扫另外1分钟, 然后密封并在室温下搅拌30分钟。将反应液在乙酸乙酯与水之间分配。将有机物分离, 用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将粗材料通过使用0至30% EtOAc/己烷的硅胶柱色谱法纯化, 得到2-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]吡嗪 (27mg, 50%)。ESI-MS m/z 计算值457.19, 实验值458.5(M+1)⁺。

[1736] 步骤4: 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡嗪-2-基-1H-吡啶-4-酮 (193)



[1738] 向2-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]吡嗪 (37mg, 0.08mmol) 于EtOH (1mL) 中的溶液中添加德固赛公司的湿Pd/C (18mg的10% w/w,

0.017mmol), 并将反应混合物在真空下脱气并用氮气回填。使用球囊将反应混合物在氢气气氛下搅拌10分钟。将反应混合物通过硅藻土塞过滤并用甲醇洗涤。将溶剂蒸发, 并且将粗材料通过使用0至5% MeOH/DCM的硅胶柱色谱法纯化, 以得到6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶-2-基-1H-吡啶-4-酮(193, 29mg, 94%)。ESI-MS m/z 计算值367.14, 实验值368.1 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.73 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

[1739] 使用适当的锡烷使用与实施例28 (步骤2至步骤4) 中所示的途径类似的途径合成以下化合物。施蒂勒偶联随后是铃木偶联和脱保护提供了以下化合物。

[1740] 表7。

化合物 编号	化合物名称	LC/MS (m/z 计 算值); 实验值[M+H] ⁺	NMR (以 ppm 为单位的位移)
[1741] 194	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(6-甲氧基-2-吡啶基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮	396.16 397.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.76 (dd, $J=8.4, 7.3$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.08 (dd, $J=7.3, 0.8$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J=8.4, 0.8$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)

[1742]

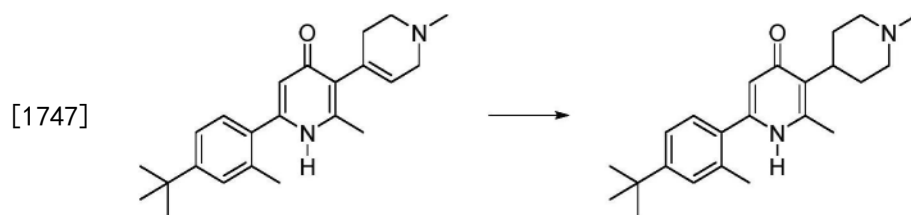
化合物 编号	化合物名称	LC/MS (m/z 计 算值); 实验值[M+H] ⁺	NMR (以 ppm 为单位的位移)
195	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(6-氧代-1 <i>H</i> -吡啶-2-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	382.14 383.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (dd, $J = 9.2, 6.9$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.78 (dd, $J = 9.2, 1.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 6.9, 1.0$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)
196	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(3-甲氧基吡嗪-2-基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	397.16 398.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.34 - 8.27 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。
197	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(1,2-二甲基咪唑-4-基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	383.18 384.52	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.80 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。
198	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1-甲基吡唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	369.16 370.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。
199	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(2-甲基三唑-4-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	370.16 371.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.02 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.26 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。
200	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(2-甲基四唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	371.15 372.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.51 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)
201	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-[1-(甲氧基甲基)咪唑-2-基]-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	399.17 400.66	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。
202	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(2 <i>H</i> -四唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	357.14 358.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.49 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。
203	6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-3-(1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)吡啶	369.16 370.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.48 (s,

[1743] 化合物编号	化合物名称	LC/MS (m/z 计算值); 实验值 $[M+H]^+$	NMR (以 ppm 为单位的位移)
	-4(1H)-酮		3H), 2.37 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

[1744] 实例29:

[1745] 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1-甲基-4-哌啶基)-1H-吡啶-4-酮 (204)

[1746] 步骤1: 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1-甲基-4-哌啶基)-1H-吡啶-4-酮 (204)



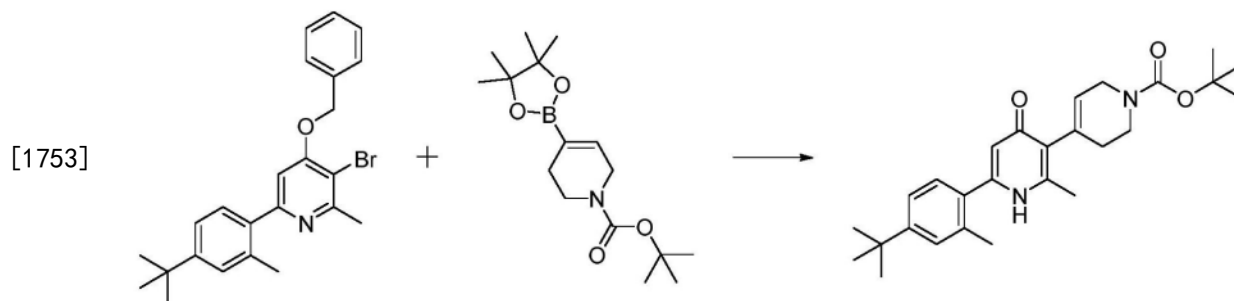
[1748] 向6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-酮 (15mg, 0.04mmol) 于甲醇 (5mL) 中的搅拌溶液中添加Pd/C (5mg的10% w/v)。使用球囊将反应混合物在氢气气氛下在室温下搅拌3天。将反应混合物过滤, 并且通过使用5至50%乙腈/含有5mM盐酸的水的反相制备型色谱法 (C_{18}) 纯化, 以得到6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1-甲基-4-哌啶基)-1H-吡啶-4-酮 (204, 大约11.3mg, 75%)。ESI-MS m/z 计算值352.25, 实验值353.4 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.03 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.50 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.12-3.02 (m, 3H), 2.77 (d, $J=4.3$ Hz, 3H), 2.70 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.78 (d, $J=13.9$ Hz, 2H), 1.34 (s, 9H)。

[1749] 实例30:

[1750] 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-酮

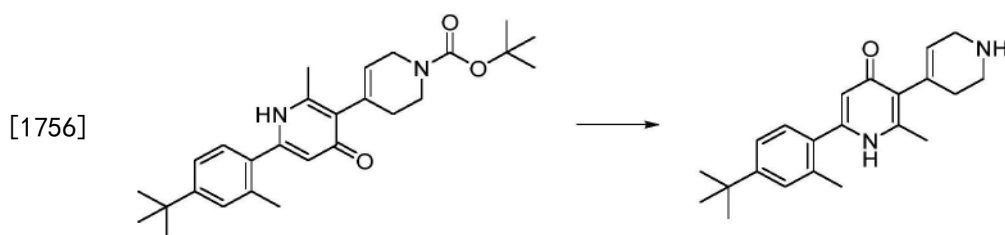
[1751] (205)

[1752] 步骤1: 4-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[1754] 4-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯使用与实例27 (步骤4和步骤5) 中发现的程序类似的程序由4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯制备。ESI-MS m/z 计算值526.32, 实验值527.0 ($M+1$)⁺。

[1755] 步骤2: 6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-酮 (205)



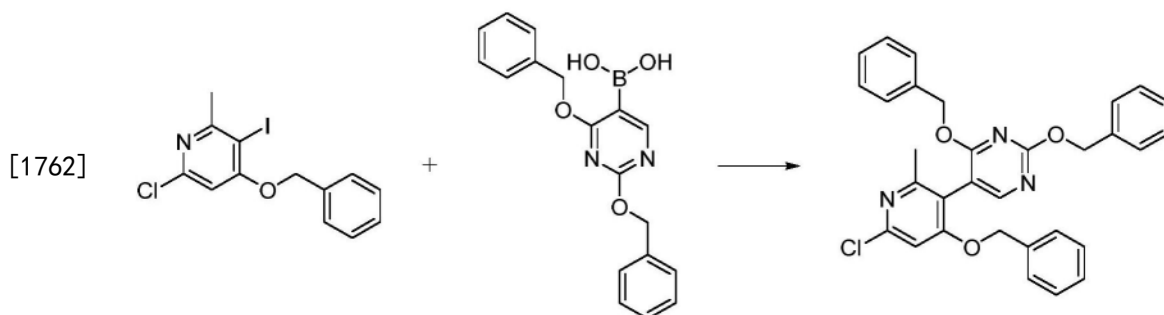
[1757] 4-[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (20mg, 0.045mmol) 添加TFA/DCM(1:1) (5mL)。将混合物在室温下搅拌30分钟。将反应液浓缩,并且通过使用5至40%乙腈/含有5mM盐酸的水的反相制备型色谱法(C_{18})纯化,以得到6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-酮 (205, 2.3mg, 7%)。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.52-7.41 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.52 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 3H), 2.66 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.36 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 9H)。ESI-MS m/z 计算值336.22, 实验值337.3 ($M+1$) $^+$ 。

[1758] 实例31:

[1759] 5-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]-1H-嘧啶-2,4-

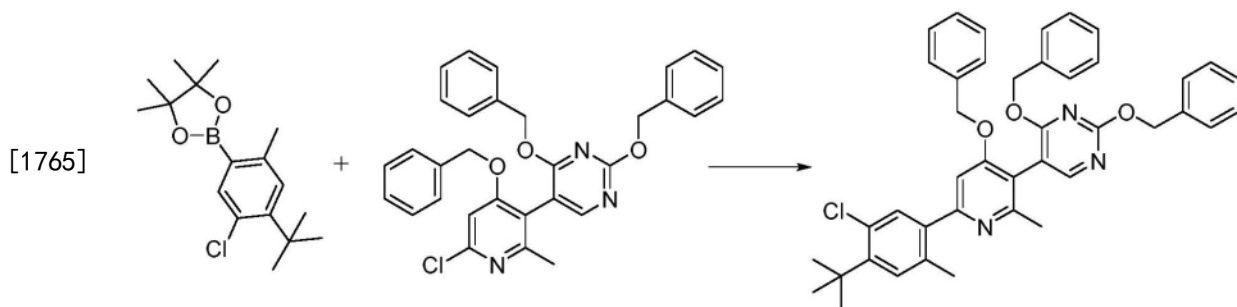
[1760] 二酮 (206)

[1761] 步骤1: 2,4-二苄氧基-5-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)嘧啶



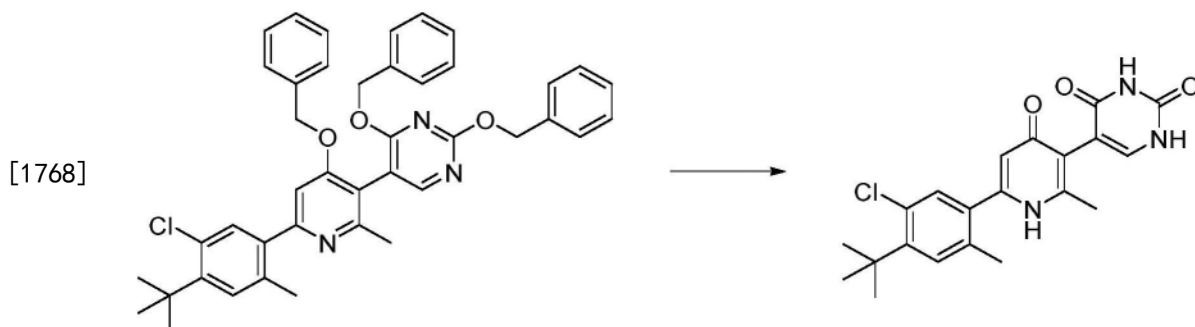
[1763] 向微波小瓶中装入4-苄氧基-6-氯-3-碘-2-甲基-吡啶 (115mg, 0.32mmol)、(2,4-二苄氧基嘧啶-5-基)硼酸 (125mg, 0.35mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (38mg, 0.06mmol) 和磷酸钾 (325mg, 1.53mmol)。添加二噁烷 (3mL) 和水 (1mL), 并将反应混合物在氮气下脱气。将管密封并在45℃下搅拌7小时。将所得混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化铵水溶液以及然后盐水洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过使用0至50% EtOAc/己烷的硅胶色谱法进行的纯化得到2,4-二苄氧基-5-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)嘧啶 (120mg, 65%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.29-7.20 (m, 8H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.48-5.38 (m, 4H), 5.15 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 5.06 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 2.20 (s, 3H)。ESI-MS m/z 计算值523.16, 实验值524.6 ($M+1$) $^+$ 。

[1764] 步骤2: 2,4-二苄氧基-5-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]嘧啶



[1766] 向微波小瓶中装入2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(20mg,0.06mmol)、2,4-二苄氧基-5-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)嘧啶(30mg,0.05mmol)、PdCl₂(dtbpf)(7mg,0.01mmol)和磷酸钾(55mg,0.26mmol)。然后添加二噁烷(1μL)和水(300μL),并将反应混合物在氮气下脱气。将管密封并在45℃下搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵水溶液以及然后盐水洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过使用0至70% EtOAc/己烷的硅胶色谱法进行的纯化得到2,4-二苄氧基-5-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]嘧啶。ESI-MS m/z计算值669.27,实验值670.8(M+1)⁺。

[1767] 步骤3:5-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]-1H-嘧啶-2,4-二酮(206)



[1769] 将2,4-二苄氧基-5-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]嘧啶溶解于MeOH(4mL)中。然后添加10%钨/C(湿)(8mg,0.004mmol),并将所得混合物置于氢气气氛下并在25℃下搅拌15分钟。将溶剂去除,并且将反应混合物通过使用10-99%乙腈/含有5mM HCl的水的反相HPLC(C₁₈)纯化,以得到5-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]-1H-嘧啶-2,4-二酮(206,12mg,58%)。ESI-MS m/z计算值399.13,实验值400.4(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.53(s,1H),7.51(s,1H),7.46(s,1H),6.78(s,1H),2.43(s,3H),2.33(s,3H),1.52(s,9H)。

[1770] 如果需要,使用具有保护基的适当硼酸盐使用与实例31(步骤1至步骤3)中所示的途径类似的途径合成以下化合物。铃木偶联随后进行第二铃木偶联和脱保护提供了以下化合物。

[1771] 表8。

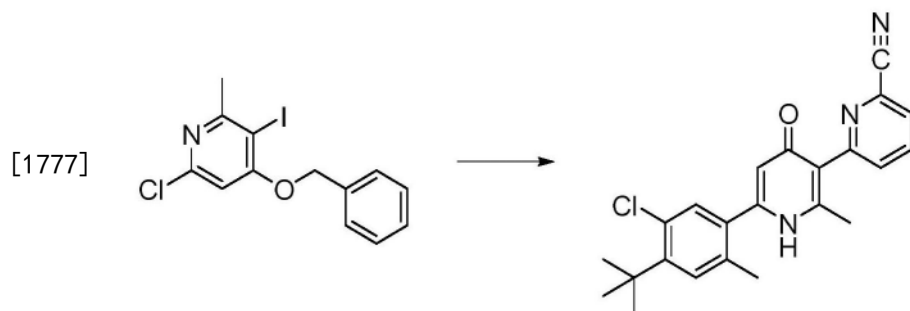
化合物编号	化合物名称	LC/MS (m/z 计算值); 实验值[M+H] ⁺	NMR (以 ppm 为单位的位移)
[1772] 207	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(3-甲基异噁唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	370.14 371.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)
208	4-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1 <i>H</i> -吡啶-3-基]-2-甲基-吡唑-3-甲腈	394.16 395.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.64 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)

化合物编号	化合物名称	LC/MS (m/z 计算值); 实验值[M+H] ⁺	NMR (以 ppm 为单位的位移)
[1773] 209	6-(6-叔丁基-5-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-甲基-3-(1-甲基吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	370.16 371.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。
210	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	355.15 356.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.88 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)
211	4-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1 <i>H</i> -吡啶-3-基]-1-甲基-吡唑-3-甲腈	394.16 395.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.35 - 2.30 (m, 6H), 1.51 (s, 9H)
212	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(1 <i>H</i> -咪唑-2-基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	355.15 356.52	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.78 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

[1774] 实例32:

[1775] 6-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]吡啶-2-甲酰胺 (213)

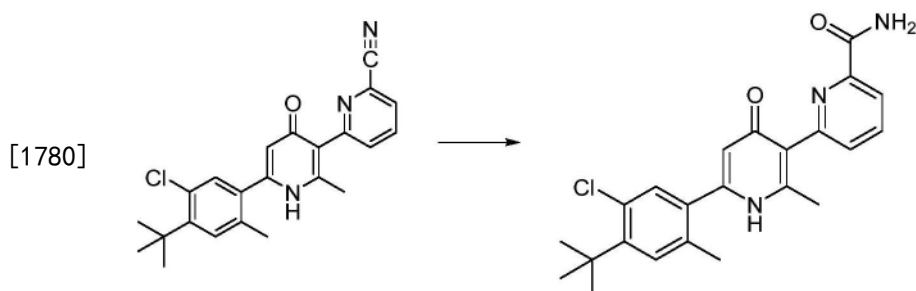
[1776] 步骤1: 6-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈



[1778] 6-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1*H*-吡啶-3-基]吡啶-2-甲

腈使用与实例31(步骤1至步骤3)中发现的程序类似的程序由6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡啶-2-甲腈制备。

[1779] 步骤2:6-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]吡啶-2-甲酰胺(213)

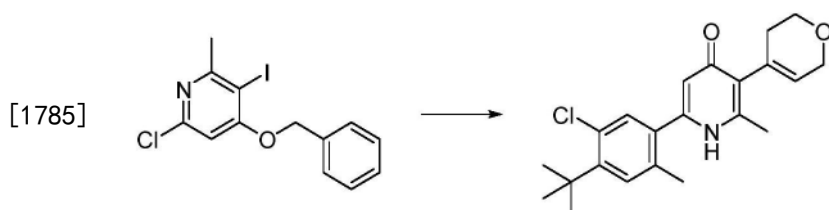


[1781] 将6-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]吡啶-2-甲腈溶解于DMSO(875 μ L)中,并添加碳酸钾(43mg,0.31mmol)和过氧化氢(150 μ L的30%w/v,1.32mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。通过使用1至100% ACN/含有5mM盐酸的水的高压反相色谱法(C_{18})进行的纯化得到呈白色固体的6-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]吡啶-2-甲酰胺(213,6mg,19%)。ESI-MS m/z 计算值409.15,实验值410.7($M+1$)⁺。¹H NMR(400MHz,MeOD) δ 8.23(dd, $J=7.9,1.2$ Hz,1H),8.16(t, $J=7.7$ Hz,1H),7.82(dd, $J=7.6,1.2$ Hz,1H),7.58(s,1H),7.57(s,1H),7.19(s,1H),2.55(s,3H),2.38(s,3H),1.54(s,9H)。

[1782] 实例33:

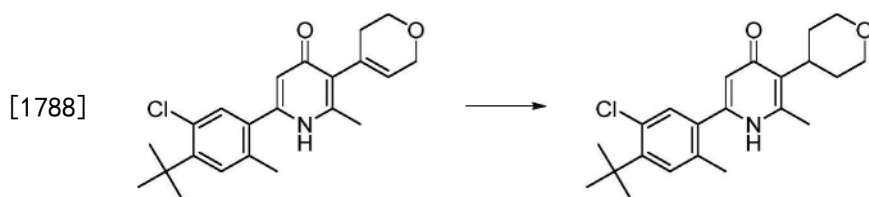
[1783] 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-四氢吡喃-4-基-1H-吡啶-4-酮(214)

[1784] 步骤1:6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮



[1786] 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮使用与实例31(步骤1至步骤3)中发现的程序类似的程序由2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷制备。ESI-MS m/z 计算值371.16,实验值372.6($M+1$)⁺。

[1787] 步骤2:6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-四氢吡喃-4-基-1H-吡啶-4-酮(214)

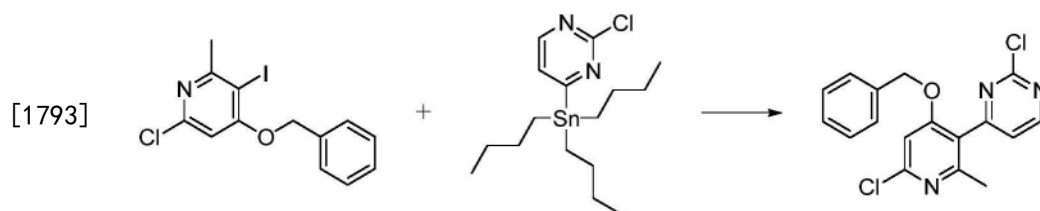


[1789] 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-四氢吡喃-4-基-1H-吡啶-4-酮(214)使用与实例29中发现的程序类似的程序由6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮制备。ESI-MS m/z 计算值373.18, 实验值374.4 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.06 (dd, $J=11.4, 4.4$ Hz, 2H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.64-2.49 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

[1790] 实例34:

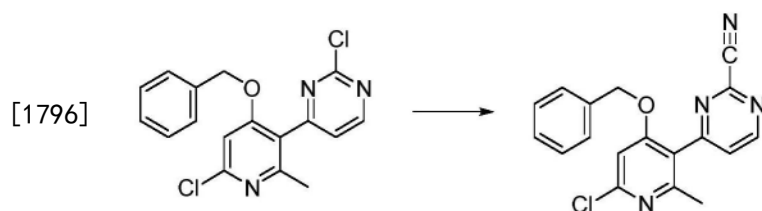
[1791] 4-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]嘧啶-2-甲酰胺(215)

[1792] 步骤1: 4-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-氯-嘧啶



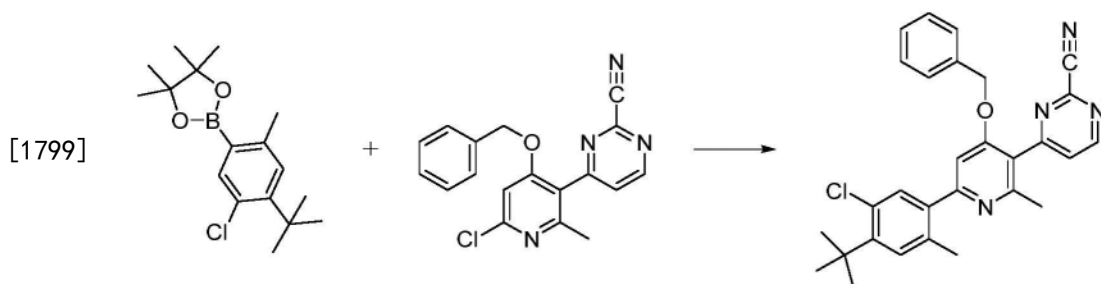
[1794] 向微波小瓶中装入4-苄氧基-6-氯-3-碘-2-甲基-吡啶(200mg, 0.55mmol)、三丁基-(2-氯嘧啶-4-基)锡烷(293mg, 0.72mmol)、Pd(PPh₃)₄(115mg, 0.1mmol) CuI(22mg, 0.11mmol)和甲苯(6mL)。将反应混合物在氮气气氛下脱气30-60秒。将小瓶密封并在110℃下搅拌20小时。将所得混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过使用0至50% EtOAc/己烷的硅胶色谱法进行的纯化得到所需产物4-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-氯-嘧啶(126mg, 65%)。ESI-MS m/z 计算值345.04, 实验值348.2 ($M+3$)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 6H), 5.26 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。

[1795] 步骤2: 4-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)嘧啶-2-甲腈



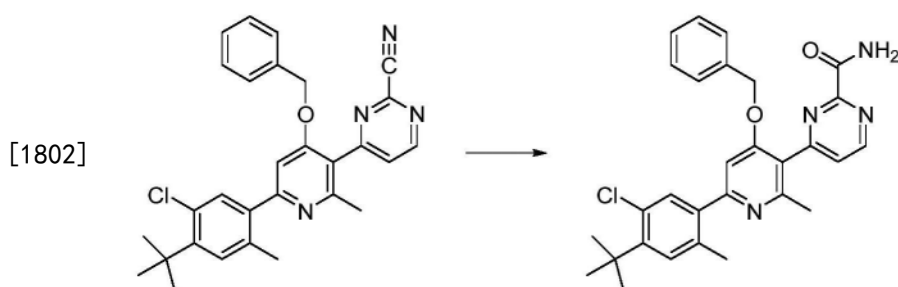
[1797] 将装入4-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)-2-氯-嘧啶(110mg, 0.32mmol)、氰化钠(25mg, 0.51mmol)、DABCO(5mg, 0.04mmol)、DMSO(500 μ L)和水(250mL)的小瓶在室温下搅拌16小时。将反应混合物用水淬灭,并将水层用乙酸乙酯(2倍)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过使用0至50% EtOAc/己烷的硅胶柱色谱法进行的纯化得到4-(4-苄氧基-6-氯-2-甲基-3-吡啶基)嘧啶-2-甲腈(93mg, 87%)。ESI-MS m/z 计算值336.07, 实验值338.3 ($M+1$)⁺。

[1798] 步骤3: 4-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]嘧啶-2-甲腈



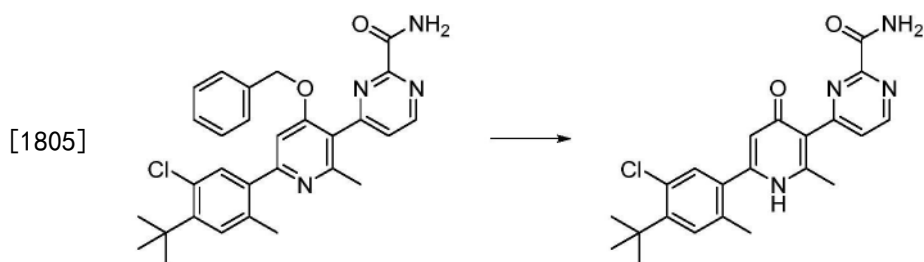
[1800] 4-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]嘧啶-2-甲腈使用与实例28(步骤3)中发现的程序类似的程序由2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷制备。ESI-MS m/z 计算值482.18, 实验值483.5 ($M+1$)⁺。

[1801] 步骤4: 4-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]嘧啶-2-甲酰胺



[1803] 向4-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]嘧啶-2-甲腈(50mg, 0.10mmol)和碳酸钾(45mg, 0.32mmol)于DMSO(1mL)中的溶液中添加水中的过氧化氢(160 μ L的30%w/v, 1.41mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将粗材料通过使用0至100% EtOAc/己烷的硅胶柱色谱法纯化, 得到4-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]嘧啶-2-甲酰胺(37mg, 71%)。ESI-MS m/z 计算值500.19, 实验值501.5 ($M+1$)⁺。

[1804] 步骤5: 4-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]嘧啶-2-甲酰胺(215)



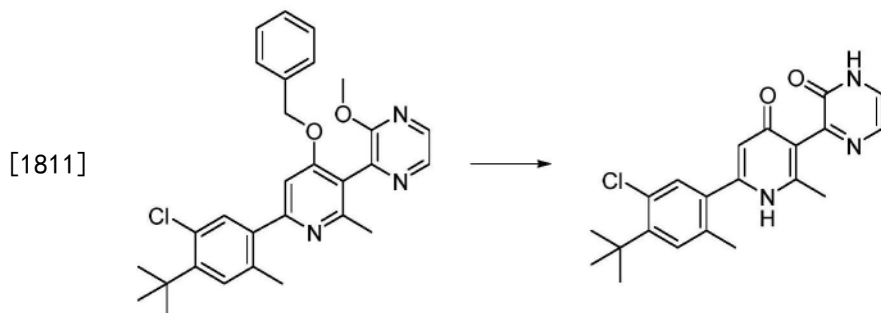
[1806] 4-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]嘧啶-2-甲酰胺(215)使用与实例28(步骤4)类似的程序由4-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]嘧啶-2-甲酰胺制备。ESI-MS m/z 计算值410.15, 实验值411.5 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.91 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.19-8.10 (m, 1H), 7.81 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

[1807] 实例35:

[1808] 3-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]-1H-吡嗪-2-

[1809] 酮(216)

[1810] 步骤1:3-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]-1H-吡嗪-2-酮(216)

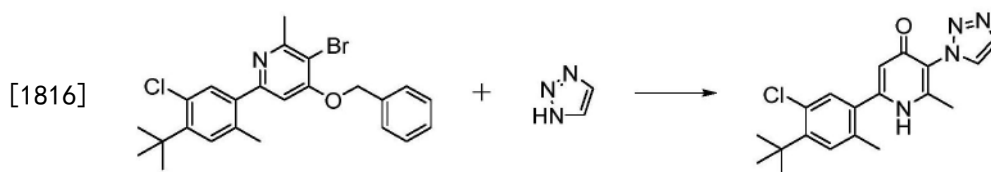


[1812] 将2-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]-3-甲氧基-吡嗪溶解于1,4-二噁烷(1mL)中,并添加HCl水溶液(1.5mL的1M,1.5mmol),并将所得混合物在100℃下搅拌过夜。部分完成后,将所得混合物用乙酸乙酯稀释,碱化,用饱和氯化铵水溶液洗涤,并且然后用盐水洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过使用10至99%乙腈/水(HCl改性剂)的反相HPLC(C₁₈)进行的纯化得到3-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]-1H-吡嗪-2-酮(216,4mg,14%)。ESI-MS m/z计算值397.15,实验值398.5(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.68(d,J=4.0Hz,1H),7.60(d,J=4.0Hz,1H),7.57-7.53(m,2H),7.09(s,1H),2.49(s,3H),2.36(s,3H),1.53(s,9H)。ESI-MS m/z计算值397.15,实验值398.5(M+1)⁺。

[1813] 实例36:

[1814] 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(三唑-1-基)-1H-吡啶-4-酮(217)

[1815] 步骤1:6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(三唑-1-基)-1H-吡啶-4-酮(217)



[1817] 向微波小瓶中装入4-苄氧基-3-溴-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-吡啶(45mg,0.1mmol)、1H-三唑(30μL)、CuI(19mg,1mmol)、N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(30μL,0.28mmol)和DMSO(1μL)。然后将反应混合物在氮气下脱气5分钟。将管密封并在150℃下搅拌过夜。将反应混合物过滤,并且通过使用10-99%乙腈/含有5nM HCl的水的反相HPLC(C₁₈)纯化两次,以得到6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(三唑-1-基)-1H-吡啶-4-酮(217,5mg,14%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.23(d,J=1.1Hz,1H),7.99(d,J=1.2Hz,1H),7.54(s,1H),7.53(s,1H),6.90(s,1H),2.37(s,3H),2.33(s,3H),1.53(s,9H)。ESI-MS m/z计算值356.14,实验值357.3(M+1)⁺。

[1818] 使用适当异环使用与实例36中所示的途径类似的途径合成以下化合物。乌尔曼偶

联(Ullmann coupling)提供了以下化合物。(N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺或碳酸铯用作碱)。

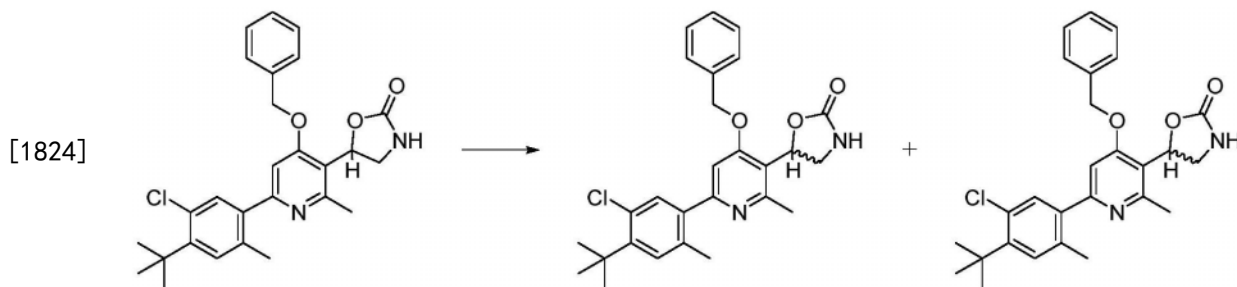
[1819] 表9。

化合物编号	化合物名称	LC/MS (m/z 计算值); 实验值[M+H] ⁺	NMR (以 ppm 为单位的位移)
218	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代-咪唑-1-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	385.16 386.46	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.55 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。
219	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(4-甲基吡唑-1-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	369.16 370.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.50 - 12.50 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。
220	6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)-1 <i>H</i> -吡啶-4-酮	370.16 371.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.89 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。
221	6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-1-基)吡啶-4(1 <i>H</i>)-酮	356.14 357.12	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.89 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

[1821] 实例37

[1822] rel- (S) -5- (6- (4- (叔丁基) -5-氯-2-甲基苯基) -2-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-基) 噁唑烷-2-酮 (222) 和rel- (R) -5- (6- (4- (叔丁基) -5-氯-2-甲基苯基) -2-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-基) 噁唑烷-2-酮 (223)

[1823] 步骤1:SFC分离:rac-5- [4-苄氧基-6- (4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基) -2-甲基-3-吡啶基] 噁唑烷-2-酮

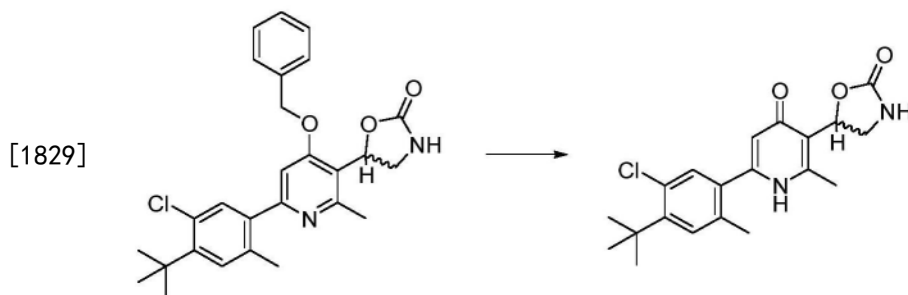


[1825] 使用以下条件使rac-5- [4-苄氧基-6- (4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基) -2-甲基-3-吡啶基] 噁唑烷-2-酮经受SFC分离:ChiralPak IG柱5 μ m,40 $^{\circ}$ C下(250x21.2mm),洗脱液:28% MeOH(20mM NH₃),72% CO₂;流速:70毫升/分钟,浓度:甲醇中的26.7mg/mL(无改性剂),注射体积:500 μ L,压力:152巴,波长:210nm,10分钟运行。基于这些条件确定对映异构体的保留时间。

[1826] 峰1(对映异构体1):rel-(S)-5-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]噁唑烷-2-酮。ESI-MS m/z 计算值464.18,实验值465.28($M+1$)⁺;保留时间:6.17分钟。

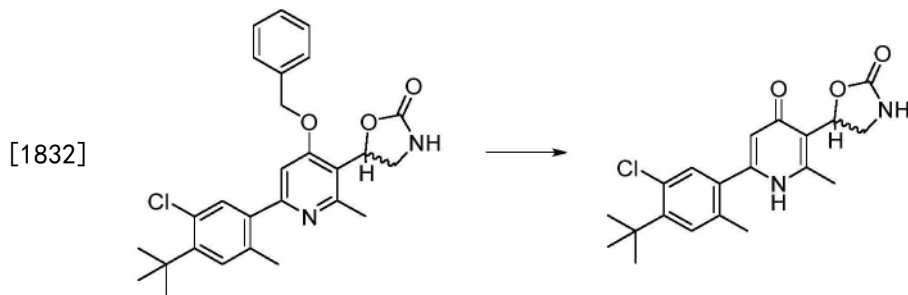
[1827] 峰2(对映异构体2):rel-(R)-5-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]噁唑烷-2-酮。ESI-MS m/z 计算值464.18,实验值465.27($M+1$)⁺;保留时间:7.27分钟。

[1828] 步骤2a:rel-(S)-5-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]噁唑烷-2-酮(222)



[1830] rel-(S)-5-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]噁唑烷-2-酮(222)使用与实例31(步骤3)中发现的程序类似的程序由rel-(S)-5-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]噁唑烷-2-酮制备。ESI-MS m/z 计算值374.14,实验值375.4($M+1$)⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ 7.45(s,1H),7.35(s,1H),6.26(s,1H),6.00(dd, $J=9.6,8.5$ Hz,1H),3.85(dd, $J=9.7,8.4$ Hz,1H),3.74(t, $J=8.4$ Hz,1H),2.47(s,3H),2.28(s,3H),1.50(s,9H)。

[1831] 步骤2b:rel-(R)-5-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]噁唑烷-2-酮(223)

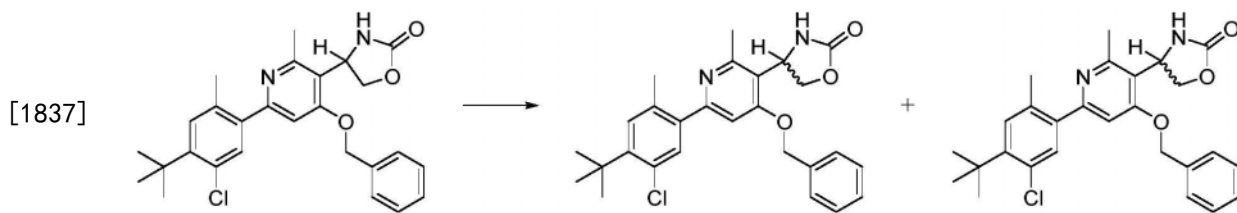


[1833] rel-(R)-5-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]噁唑烷-2-酮(223)使用与实例31(步骤3)中发现的程序类似的程序由rel-(R)-5-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]噁唑烷-2-酮制备。ESI-MS m/z 计算值374.14,实验值375.4($M+1$)⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ 7.45(s,1H),7.35(s,1H),6.26(s,1H),6.00(dd, $J=9.6,8.5$ Hz,1H),3.85(dd, $J=9.7,8.4$ Hz,1H),3.74(t, $J=8.4$ Hz,1H),2.47(s,3H),2.28(s,3H),1.50(s,9H)。

[1834] 实例38

[1835] rel-(S)-4-(6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-基)噁唑烷-2-酮(224)和rel-(R)-4-(6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-基)噁唑烷-2-酮(225)

[1836] 步骤1:SFC分离:rac-4-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]噁唑烷-2-酮

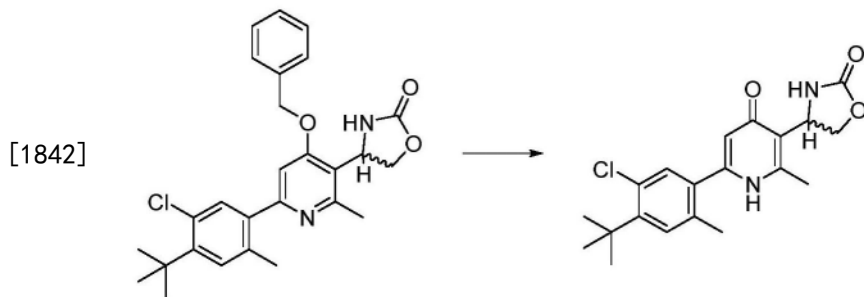


[1838] 使用以下条件使rac-4-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]噁唑烷-2-酮经受SFC分离:ChiralPak IG柱5 μ m,40℃下(250x21.2mm),使用5至80% MeOH(20mM NH₃),流速:可变,浓度:甲醇中的24mg/mL(无改性剂),注射体积:500 μ L,压力:可变,波长:210nm,10分钟运行。基于这些条件确定对映异构体的保留时间。

[1839] 峰1(对映异构体1):rel-(S)-4-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]噁唑烷-2-酮(18mg,99%)。ESI-MS m/z计算值464.18,实验值465.27(M+1)⁺;保留时间:5.43分钟。

[1840] 峰2(对映异构体2):rel-(R)-4-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]噁唑烷-2-酮(18mg,99%)。ESI-MS m/z计算值464.18,实验值465.27(M+1)⁺;保留时间:8.52。

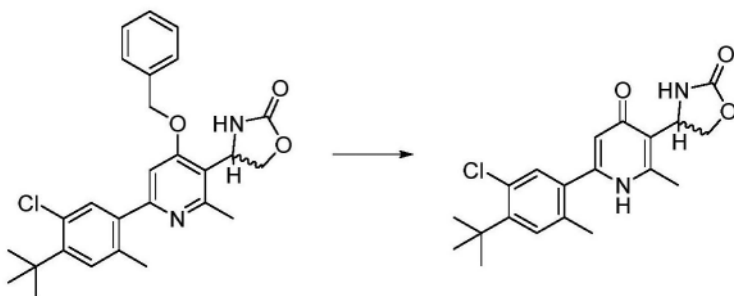
[1841] 步骤2a:rel-(S)-4-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]噁唑烷-2-酮(224)



[1843] rel-(S)-4-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]噁唑烷-2-酮(224)使用与实例31(步骤3)中发现的程序类似的程序由rel-(S)-4-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]噁唑烷-2-酮(峰1)制备。ESI-MS m/z计算值374.14,实验值375.4(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.44(s,1H),7.32(s,1H),6.24(s,1H),5.34(dd,J=10.0,6.0Hz,1H),4.69(dd,J=10.0,8.3Hz,1H),4.46(dd,J=8.2,6.0Hz,1H),2.45(s,3H),2.27(s,3H),1.50(s,9H)。

[1844] 步骤2b:rel-(R)-4-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]噁唑烷-2-酮(225)

[1845]



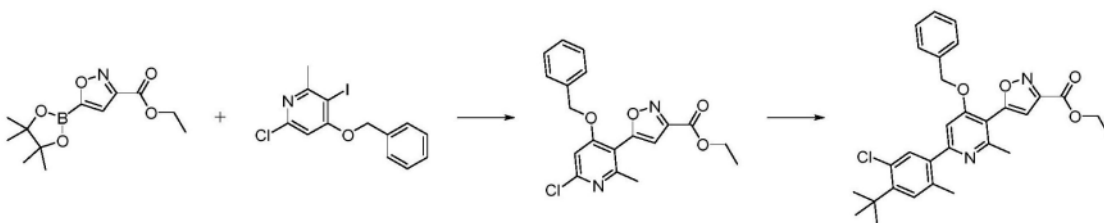
[1846] rel- (R) -4-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]噁唑烷-2-酮 (225) 使用与实例31 (步骤3) 中发现的程序类似的程序由rel- (R) -4-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]噁唑烷-2-酮 (峰2) 制备。ESI-MS m/z 计算值374.14, 实验值375.4 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.44 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.34 (dd, $J=10.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J=10.0, 8.3$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J=8.2, 6.0$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。

[1847] 实例39

[1848] 5-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]异噁唑-3-甲酰胺 (226)

[1849] 步骤1: 5-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]异噁唑-3-甲酸乙酯

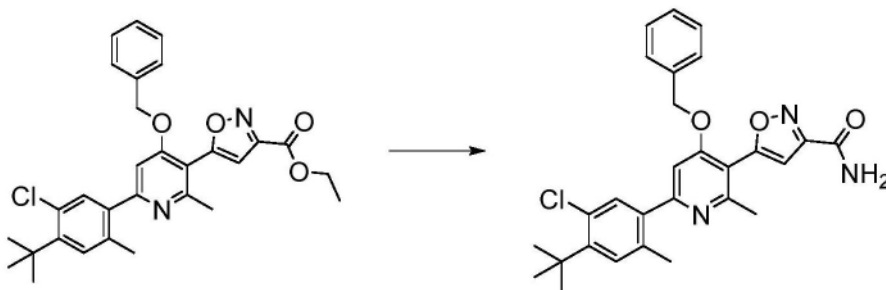
[1850]



[1851] 5-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]异噁唑-3-甲酸乙酯使用与实例31 (步骤1和步骤2) 中发现的程序类似的程序由4-苄氧基-6-氯-3-碘-2-甲基-吡啶和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)异噁唑-3-甲酸乙酯制备。ESI-MS m/z 计算值518.19, 实验值519.5 ($M+1$)⁺。

[1852] 步骤2: 5-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]异噁唑-3-甲酰胺

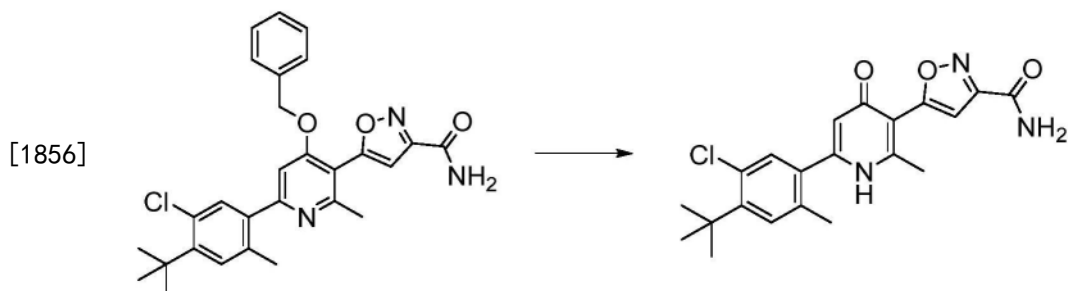
[1853]



[1854] 将5-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]异噁唑-3-甲酸乙酯溶解于1,4-二噁烷 (550 μ L) 和MeOH (550 μ L) 的混合物中, 随后是 NH_4OH (600 μ L的30% w/v, 5.13mmol), 并在45 $^{\circ}C$ 下搅拌35分钟。将所得混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化铵水溶液以及然后盐水洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到5-

[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]异噁唑-3-甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值489.18, 实验值490.5 ($M+1$)⁺。

[1855] 步骤3: 5-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]异噁唑-3-甲酰胺 (226)



[1857] 5-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]异噁唑-3-甲酰胺 (226) 使用与实例31 (步骤3) 中发现的程序类似的程序由5-[4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-吡啶基]异噁唑-3-甲酰胺制备。ESI-MS m/z 计算值399.13, 实验值400.3 ($M+1$)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。

[1858] 使用适当的硼酸盐使用与实例39 (步骤1至步骤3) 中所示的程序类似的程序合成以下化合物。铃木偶联, 随后水解和脱保护提供了以下化合物。

[1859] 表10。

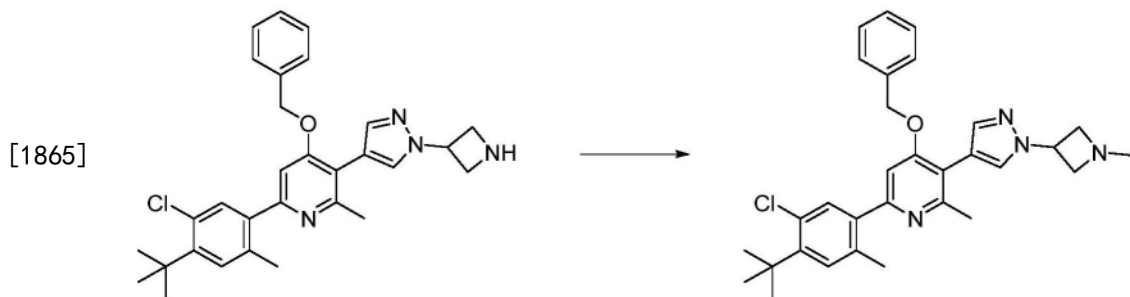
化合物编号	化合物名称	LC/MS (m/z 计算值); 实验值[M+H] ⁺	NMR (以 ppm 为单位的位移)
[1860] 227	5-[6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-4-氧代-1H-吡啶-3-基]-4-甲基-噁唑-2-甲酰胺	413.15 414.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。

[1861] 实例40

[1862] 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-[1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)吡唑-4-

[1863] 基]-1H-吡啶-4-酮 (二盐酸盐) (228)

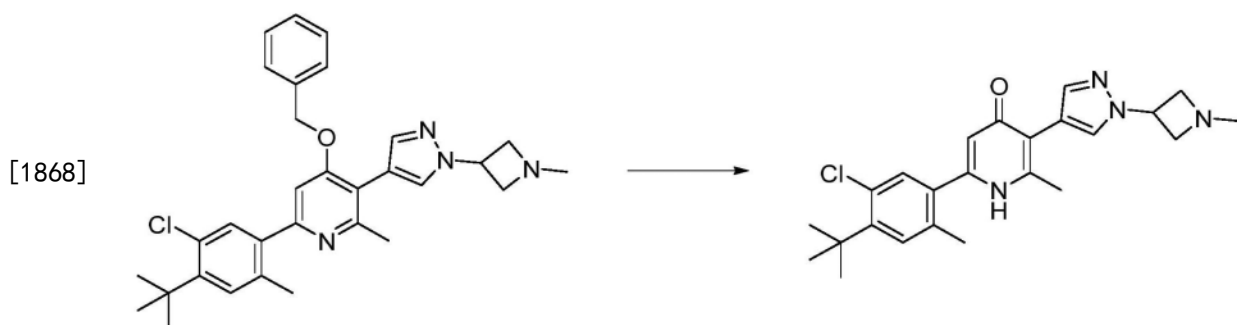
[1864] 步骤1: 4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-[1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)吡唑-4-基]吡啶



[1866] 向微波小瓶中装入3-[1-(氮杂环丁烷-3-基)吡唑-4-基]-4-苄氧基-6-(4-叔丁

基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-吡啶(117mg,0.2335mmol)、甲醛(36mg,1.2mmol)和MeOH(5mL)、氰基硼酸根(钠盐)(32mg,0.51mmol),然后添加AcOH(30 μ L,0.52mmol)。将管密封并在25℃下搅拌24小时。添加另外的甲醛(36mg,1.2mmol)和氰基硼酸根(钠盐)(32mg,0.51mmol)和AcOH(30 μ L,0.53mmol),并将反应混合物在室温下搅拌24小时。将所得混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵水溶液以及然后盐水洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。通过使用0至10%的MeOH/二氯甲烷的硅胶柱色谱法进行的纯化得到4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-[1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)吡唑-4-基]吡啶。ESI-MS m/z 计算值514.25,实验值515.6(M+1)⁺。

[1867] 步骤2:6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-[1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)吡唑-4-基]-1H-吡啶-4-酮(228)

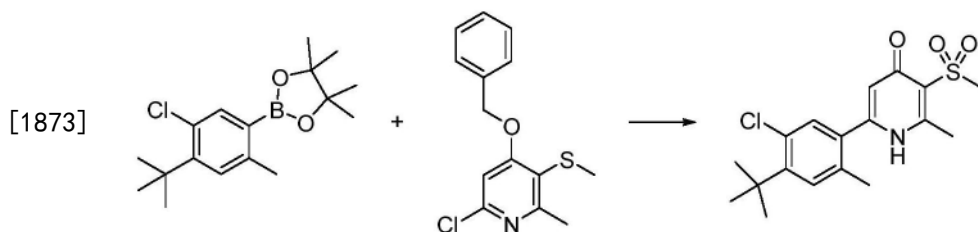


[1869] 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-[1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)吡唑-4-基]-1H-吡啶-4-酮(二盐酸盐)(228)使用与实例31(步骤3)中发现的程序类似的程序由4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-[1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)吡唑-4-基]吡啶制备。ESI-MS m/z 计算值424.20,实验值425.5(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.06(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.50(s, 1H), 6.98(s, 1H), 5.56-5.44(m, 1H), 4.97-4.89(m, 1H), 4.80-4.47(m, 3H), 3.26-2.98(m, 3H), 2.63(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.53(s, 9H)。

[1870] 实例41

[1871] 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-甲基磺酰基-1H-吡啶-4-酮(229)

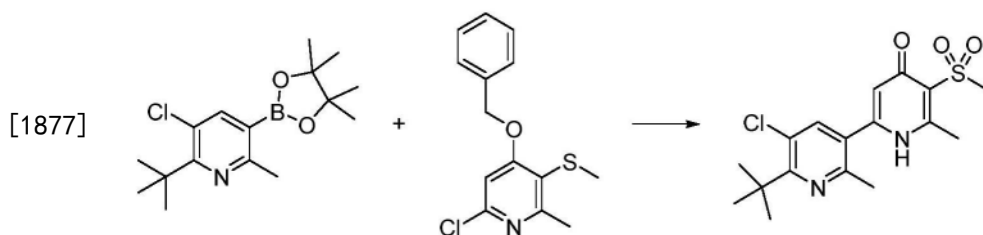
[1872] 步骤1:6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-甲基磺酰基-1H-吡啶-4-酮(229)



[1874] 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-甲基磺酰基-1H-吡啶-4-酮(229,大约39.9mg,26%)使用与实例23(步骤1和步骤2)中发现的程序类似的程序由4-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-3-甲基硫烷基-吡啶制备。ESI-MS m/z 计算值367.10,实验值368.0(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.85(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.42(s, 1H), 6.27(s, 1H), 3.30(s, 3H), 2.62(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.47(s, 9H)。

[1875] 实例42

[1876] 6'-(叔丁基)-5'-氯-2',6-二甲基-5-(甲基磺酰基)-[2,3'-二吡啶]-4(1H)-酮 (230)

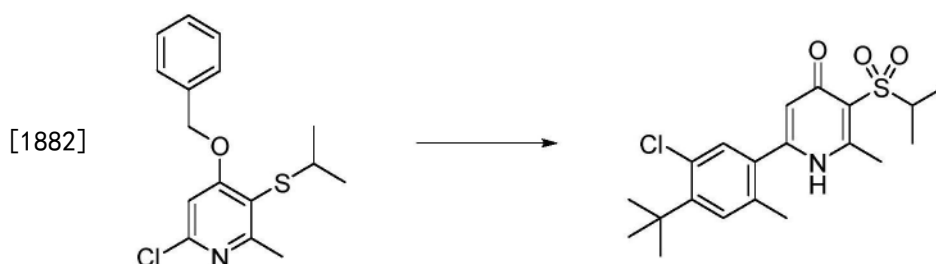


[1878] 6'-(叔丁基)-5'-氯-2',6-二甲基-5-(甲基磺酰基)-[2,3'-二吡啶]-4(1H)-酮 (230) 使用与实例23(步骤1和步骤2)中发现的程序类似的程序由4-(苄氧基)-6'-(叔丁基)-5'-氯-2',6-二甲基-5-(甲硫基)-2,3'-二吡啶制备。ESI-MS m/z 计算值368.10, 实验值369.0 $(M+1)^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.81 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

[1879] 实例43

[1880] 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-异丙基磺酰基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮 (231)

[1881] 步骤1: 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-异丙基磺酰基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮 (231)

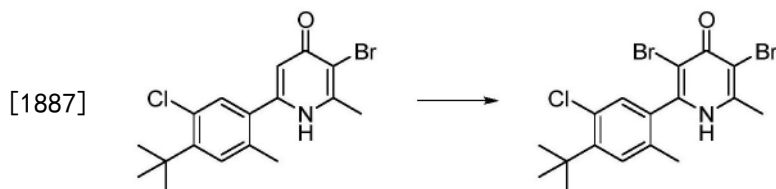


[1883] 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3-异丙基磺酰基-2-甲基-1H-吡啶-4-酮 (231) 使用与实例23(步骤1和步骤2)中发现的程序类似的程序由4-苄氧基-6-氯-3-异丙基硫烷基-2-甲基-吡啶制备。ESI-MS m/z 计算值395.13, 实验值396.0 $(M+1)^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.73 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.07 (h, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。

[1884] 实例44

[1885] 3,5-二溴-2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-6-甲基-1H-吡啶-4-酮 (232)

[1886] 步骤1: 3,5-二溴-2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-6-甲基-1H-吡啶-4-酮 (232)

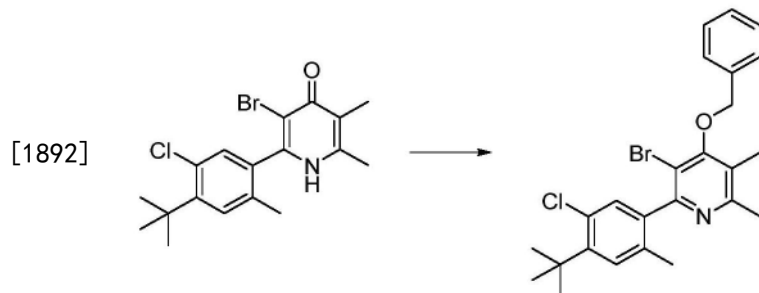


[1888] 3,5-二溴-2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-6-甲基-1H-吡啶-4-酮 (232) 使用与实例25(步骤1)类似的程序由3-溴-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-2-甲基-1H-吡啶-4-酮制备。ESI-MS m/z 计算值367.03, 实验值368.19 $(M+1)^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.45 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。

[1889] 实例45

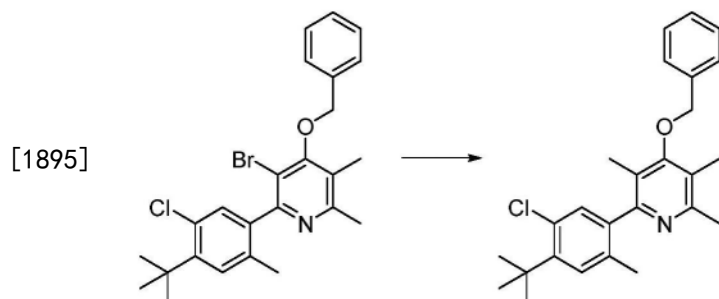
[1890] 2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3,5,6-三甲基-1H-吡啶-4-酮(233)

[1891] 步骤1:4-苄氧基-3-溴-2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-吡啶



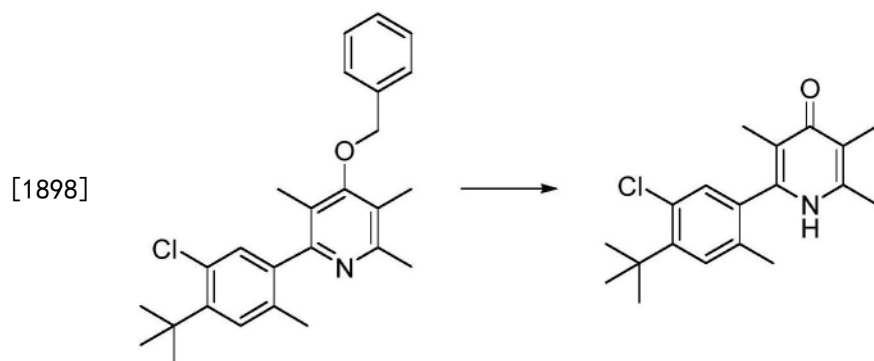
[1893] 4-苄氧基-3-溴-2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-吡啶使用与实施例25(步骤2)中发现的程序类似的程序由3-溴-2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-1H-吡啶-4-酮制备。ESI-MS m/z 计算值471.09,实验值472.4(M+1)⁺。

[1894] 步骤2:4-苄氧基-2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3,5,6-三甲基-吡啶



[1896] 向微波小瓶中添加4-苄氧基-3-溴-2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-5,6-二甲基-吡啶(26mg,0.05mmol)、甲基硼酸(8mg,0.13mmol)、碳酸钾(30mg,0.21mmol)、二噁烷(350 μ L)和水(50 μ L)。将反应混合物用氩气脱气5分钟,添加Pd(dppf)Cl₂•DCM(6mg,0.007mmol),加盖并在微波辐射下加热至80℃持续30分钟。通过使用0-100% EtOAc/己烷的硅胶柱色谱法进行的纯化得到4-苄氧基-2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3,5,6-三甲基-吡啶。ESI-MS m/z 计算值407.20,实验值408.635(M+1)⁺。

[1897] 步骤3:2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3,5,6-三甲基-1H-吡啶-4-酮(233)



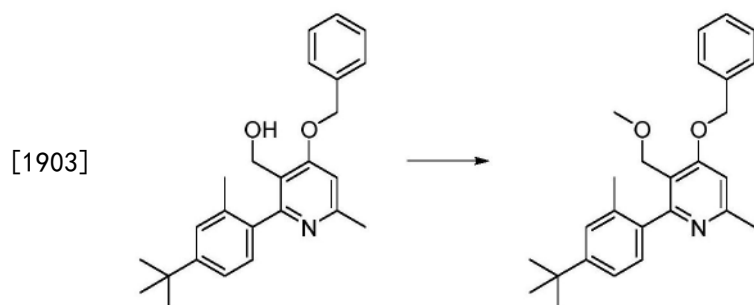
[1899] 2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3,5,6-三甲基-1H-吡啶-4-酮(233)使用与实例4(方法C,步骤2)中发现的程序类似的程序由4-苄氧基-2-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3,5,6-三甲基-吡啶制备。ESI-MS m/z 计算值317.15,实验值318.33(M+1)⁺; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.47(s,1H),7.24(s,1H),2.33(s,3H),2.12(s,3H),2.08(s,3H),1.79(s,

3H), 1.51 (s, 9H)。

[1900] 实例46

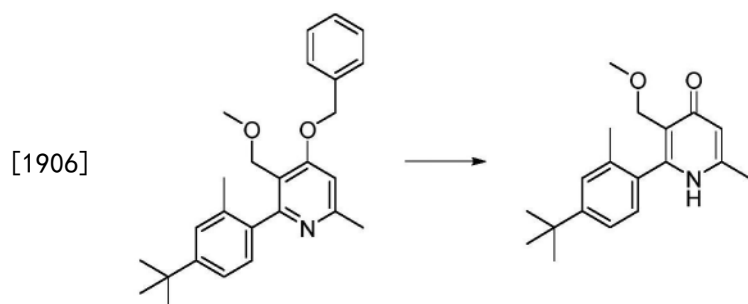
[1901] 2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(甲氧基甲基)-6-甲基-1H-吡啶-4-酮 (234)

[1902] 步骤1: 4-苄氧基-2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(甲氧基甲基)-6-甲基-吡啶



[1904] 在0℃下将[4-苄氧基-2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-6-甲基-3-吡啶基]甲醇于DMF (5mL) 中的溶液用氢化钠 (60%分散于矿物油中) (30mg的60%w/w, 0.75mmol) 处理, 并使混合物在30分钟内温热至室温。然后将反应液冷却至0℃, 并添加碘甲烷 (80μL, 1.28mmol)。将反应液温热至室温并搅拌2小时。然后将反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 用水稀释, 用EtOAc (3倍) 萃取, 用水和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将粗材料通过使用1-60% ACN/水 (5mM HCl) 的反相制备型HPLC (C₁₈) 纯化, 以得到呈米白色固体的4-苄氧基-2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(甲氧基甲基)-6-甲基-吡啶 (80mg, 30%)。ESI-MS m/z计算值389.23, 实验值390.57 (M+1)⁺。

[1905] 步骤2: 2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(甲氧基甲基)-6-甲基-1H-吡啶-4-酮 (234)



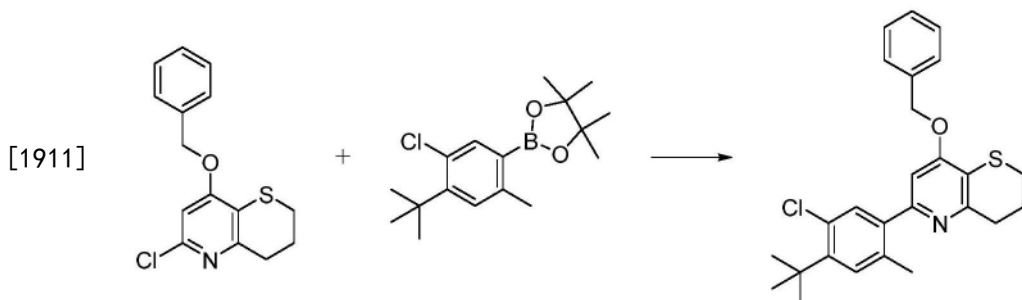
[1907] 2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(甲氧基甲基)-6-甲基-1H-吡啶-4-酮 (盐酸盐) (234) 使用与实例4 (方法C, 步骤2) 中发现的程序类似的程序由4-苄氧基-2-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-3-(甲氧基甲基)-6-甲基-吡啶制备。ESI-MS m/z计算值299.18, 实验值300.3 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.50-7.47 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.28 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.09 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。

[1908] 实例47

[1909] 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-氧代-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8-酮 (235) 和6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1,1-二氧化代-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8-酮 (236)

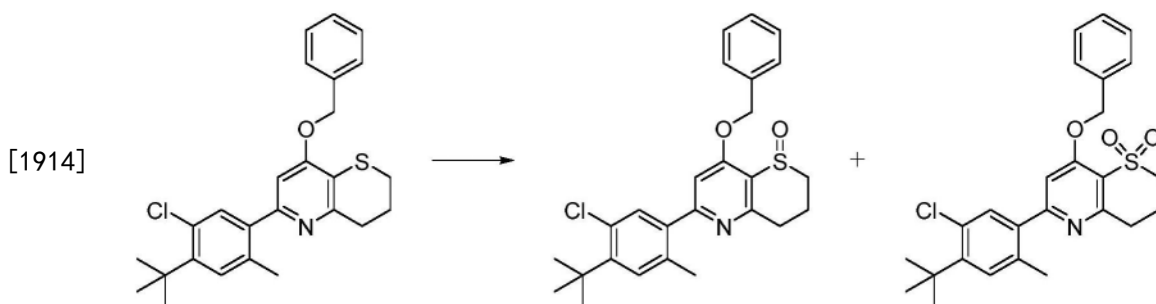
[1910] 步骤1: 8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并

[3,2-b]吡啶



[1912] 8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶使用与实例4(方法C,步骤1)中发现的程序类似的程序由8-苄氧基-6-氯-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶制备。ESI-MS m/z 计算值437.15,实验值438.2(M+1)⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.30(m, 6H), 7.24(s, 1H), 6.68(s, 1H), 5.20(s, 2H), 3.06-3.00(m, 4H), 2.29-2.23(m, 2H), 2.20(s, 3H), 1.46(s, 9H)。

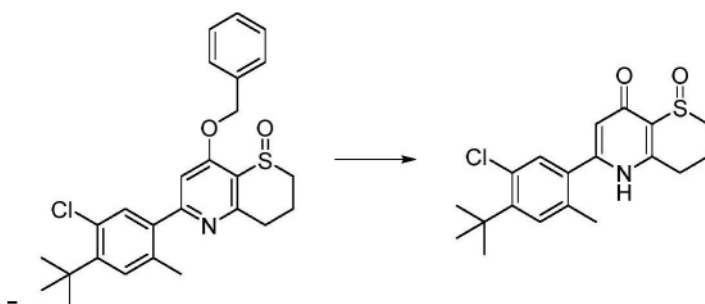
[1913] 步骤2: 8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1-氧化物和8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1,1-二氧化物



[1915] 在0℃下向8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶(120mg, 1mmol)于DCM(4mL)中的溶液中添加间氯过氧苯甲酸(63mg, 75% w/w, 0.27mmol), 并将反应混合物搅拌1小时。将DCM(40mL)添加到反应混合物中, 并用饱和碳酸氢钠水溶液(2x30mL)、水、(30mL)和盐水(30mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过使用0至100% EtOAc/庚烷的硅胶柱色谱法纯化, 得到8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1,1-二氧化物(16mg, 13%)。(ESI-MS m/z 计算值469.15, 实验值470.18(M+1)⁺。)以及8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1-氧化物(100mg, 86%) (ESI-MS m/z 计算值453.15, 实验值454.18(M+1)⁺。)

[1916] 步骤3a: 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-氧代-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(235)

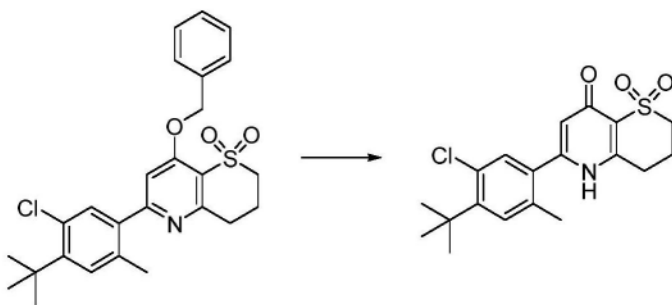
[1917]



[1918] 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-氧代-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(235)使用与实例4(方法C,步骤2)中发现的程序类似的程序由8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1-氧化物制备。ESI-MS m/z 计算值363.11,实验值364.16 ($M+1$)⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.8 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.83-2.59 (m, 3H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

[1919] 步骤3b: 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1,1-二氧化-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(236)

[1920]



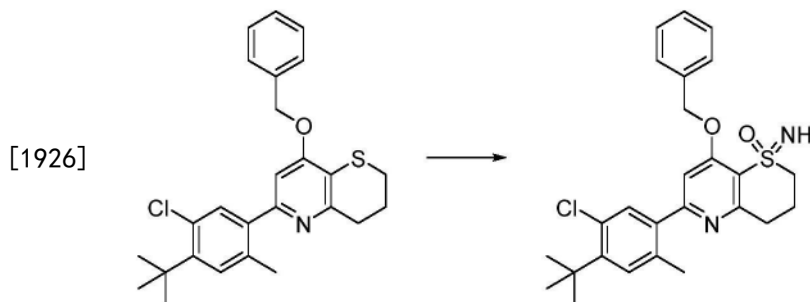
[1921] 6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1,1-二氧化-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(236)使用与实例4(方法C,步骤2)中发现的程序类似的程序由8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1,1-二氧化物制备。ESI-MS m/z 计算值379.1,实验值380.16 ($M+1$)⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.30-3.27 (m, 2H), 2.85 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[1922] 实例48

[1923] rac-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-亚氨基-1-氧代-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并

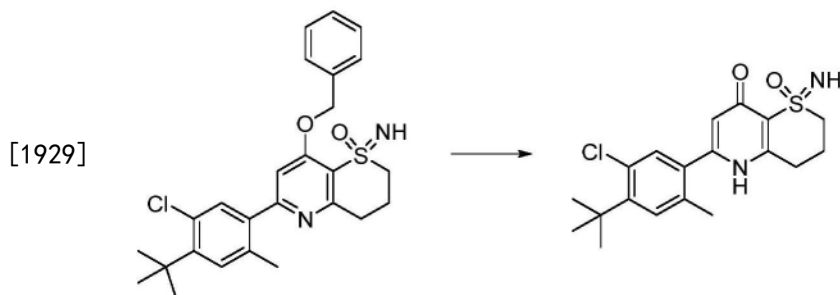
[1924] [3,2-b]吡啶-8-酮(237)

[1925] 步骤1: rac-8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-亚氨基-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1-氧化物



[1927] 向DCM (16mL) 和MeOH (16mL) 中的8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶 (722mg, 1.63mmol) 中添加氨基甲酸铵 (217mg, 2.78mmol) 和(二乙酰氧基碘) 苯 (660mg, 2.05mmol), 并将反应混合物在40℃下加热2小时。添加另外的氨基甲酸铵 (277.54mg, 3.55mmol) 和(二乙酰氧基碘) 苯 (660mg, 2.05mmol), 并将反应混合物在40℃下加热2小时。将反应混合物冷却至室温并在真空中浓缩。通过使用20至100% EtOAc/庚烷的硅胶柱色谱法进行的纯化得到rac-8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-亚氨基-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1-氧化物 (680mg, 88%)。ESI-MS m/z 计算值468.16, 实验值469.21 ($M+1$)⁺。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.36 (m, 5H), 7.28 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.32 (ABq, $J=12.2$ Hz, 2H), 3.77 (br s, 1H), 3.58-3.40 (m, 2H), 3.27-3.04 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

[1928] 步骤2: rac-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-亚氨基-1-氧代-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8-酮 (237)

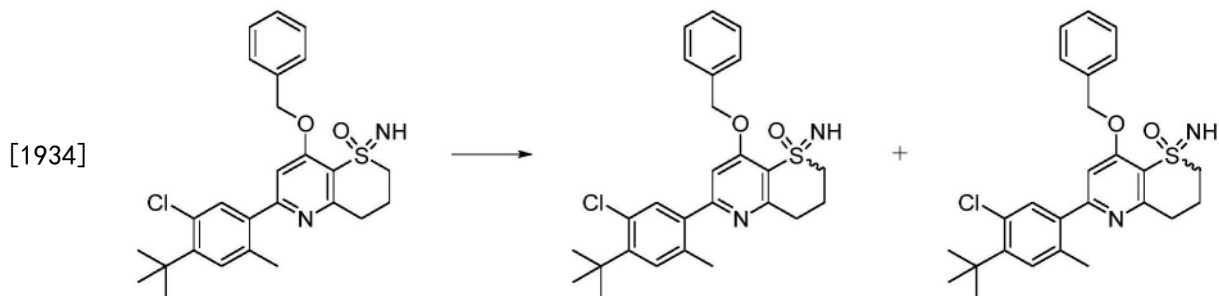


[1930] rac-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-亚氨基-1-氧代-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8-酮 (237) 使用与实例4 (方法C, 步骤2) 中发现的程序类似的程序由rac-8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-亚氨基-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1-氧化物制备。ESI-MS m/z 计算值378.12, 实验值379.17 ($M+1$)⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (td, $J=9.6, 4.9$ Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[1931] 实例49

[1932] rel-(S)-6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-1-(甲基亚氨基)-1,3,4,5-四氢-114-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8(2H)-酮1-氧化物 (238) 和rel-(R)-6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-1-(甲基亚氨基)-1,3,4,5-四氢-114-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8(2H)-酮1-氧化物 (239)

[1933] 步骤1: SFC分离: rac-8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-亚氨基-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1-氧化物

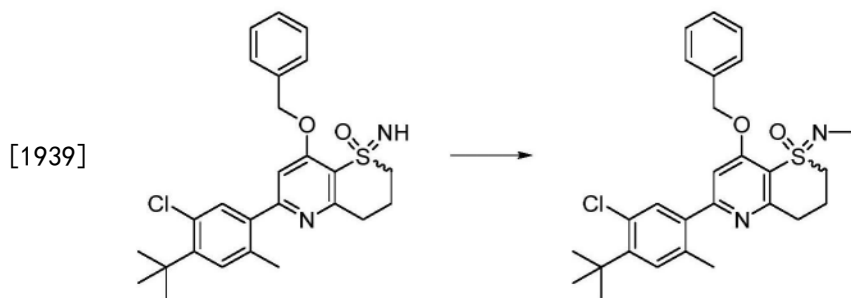


[1935] 使用以下条件使rac-8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-亚氨基-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1-氧化物(434mg,0.91mmol)经受SFC分离:ChiralPak IH柱5 μ m,60℃下(250×21mm),洗脱液:50% MeOH,50% CO₂,流速:50毫升/分钟,注射体积:1000 μ L,压力:110巴,波长:210nm,8分钟运行。使用Biace1 I-H分析柱,5至20%甲醇洗脱液(15分钟运行)测量保留时间。

[1936] 峰1(异构体1):rel-(S)-8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-亚氨基-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1-氧化物(104mg,24%)。¹H-NMR(400MHz,CDC1₃) δ 7.48-7.34(m,5H),7.28(s,1H),7.27(s,1H),6.87(s,1H),5.32(ABq,J=12.2Hz,2H),3.76(s,1H),3.53(td,J=13.0,2.3Hz,1H),3.43(td,J=6.9,4.6Hz,1H),3.22(dt,J=18.3,4.6Hz,1H),3.13-3.04(m,1H),2.64-2.55(m,1H),2.42-2.38(m,1H),2.18(s,3H),1.47(s,9H)。ESI-MS m/z计算值468.16,实验值469.11(M+1)⁺。SFC保留时间9.16分钟

[1937] 峰2(异构体2):rel-(R)-8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-亚氨基-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1-氧化物(148mg,35%)。¹H-NMR(400MHz,CDC1₃) δ 7.48-7.34(m,5H),7.28(s,1H),7.27(s,1H),6.87(s,1H),5.32(ABq,J=12.2Hz,2H),3.76(s,1H),3.53(td,J=13.0,2.3Hz,1H),3.43(td,J=6.9,4.6Hz,1H),3.22(dt,J=18.3,4.6Hz,1H),3.13-3.04(m,1H),2.64-2.55(m,1H),2.42-2.38(m,1H),2.18(s,3H),1.47(s,9H)。ESI-MS m/z计算值468.16,实验值469.11(M+1)⁺。保留时间:0.63分钟(第二洗脱异构体)。SFC保留时间8.86分钟

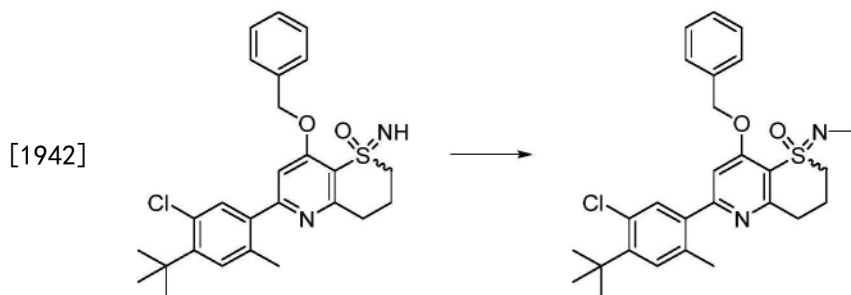
[1938] 步骤2a:rel-(S)-8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-甲基亚氨基-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1-氧化物(异构体1)



[1940] 在0℃下在氩气下向rel-(S)-8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-亚氨基-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1-氧化物(98mg,0.21mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加油中的NaH(17mg,60%w/w,0.43mmol)。将反应混合物在此温度下搅拌20分钟,并且添加MeI(171mg,75 μ L,1.20mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌另外90分钟。通过小心添加饱和氯化铵溶液(15mL)和水(15mL)来淬灭反应。将水层用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗产物通过

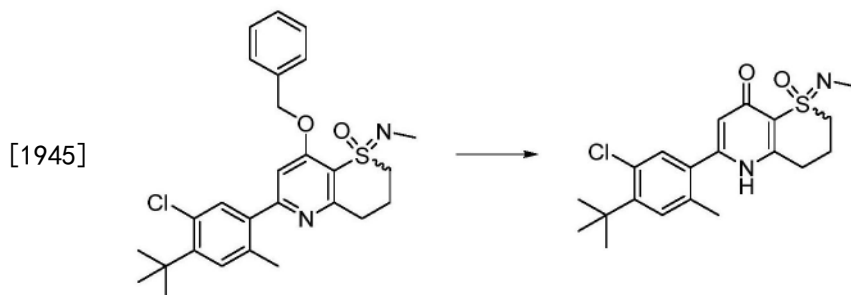
使用35至100% EtOAc/庚烷的硅胶柱色谱法纯化,以得到rel-(S)-8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-甲基亚氨基-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1-氧化物(87mg,76%)。ESI-MS m/z 计算值482.18,实验值483.16(M+1)⁺。

[1941] 步骤2b:rel-(R)-8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-甲基亚氨基-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1-氧化物(异构体2)



[1943] rel-(R)-8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-甲基亚氨基-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1-氧化物使用与实例48(步骤2a)中发现的程序类似的程序由rel-(R)-8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-亚氨基-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1-氧化物制备。ESI-MS m/z 计算值482.18,实验值483.16(M+1)⁺。

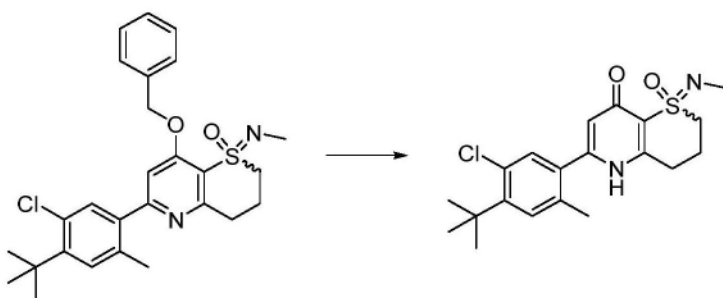
[1944] 步骤3a:rel-(S)-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-甲基亚氨基-1-氧代-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(238)



[1946] 将rel-(S)-8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-甲基亚氨基-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1-氧化物(87mg,0.16mmol)和TFA(1.48g,1mL,13mmol)于DCM(10mL)中的混合物在45℃下加热10小时。将挥发物在真空中去除,并且将粗产物通过使用5至20% MeCN/含有0.1%甲酸的水的反相色谱法(C₁₈)纯化1分钟,然后将梯度改变为20至60% MeCN/含有0.1%甲酸的水,以得到rel-(S)-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-甲基亚氨基-1-氧代-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(238,55mg,87%)。ESI-MS m/z 计算值392.13,实验值393.09(M+1)⁺。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.43(s,1H),7.39(s,1H),6.21(s,1H),3.57-3.50(m,1H),3.43-3.30(m,1H),2.93-2.82(m,5H),2.27(s,3H),2.25-2.17(m,2H),1.46(s,9H)。SFC分析方法:ChiralPak IH柱5 μ m,55℃下(250x4.6mm),洗脱液:30% MeOH(20mM NH₃),70% CO₂,流速:2.5毫升/分钟,浓度0.6mg/mL(甲醇/无改性剂),注射体积:3 μ L,压力:204巴,波长:220nm,10分钟运行。保留时间8.17分钟。

[1947] 步骤3b:rel-(R)-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-甲基亚氨基-1-氧代-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(239)

[1948]

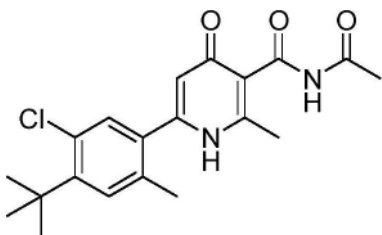


[1949] rel-(R)-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-甲基亚氨基-1-氧代-2,3,4,5-四氢硫代吡喃并[3,2-b]吡啶-8-酮(239)使用与实例48(步骤3a)中发现的程序类似的程序由rel-(R)-8-苄氧基-6-(4-叔丁基-5-氯-2-甲基-苯基)-1-甲基亚氨基-3,4-二氢-2H-硫代吡喃并[3,2-b]吡啶1-氧化物制备。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.41(s,1H),7.37(s,1H),6.15(s,1H),3.20-3.10(m,1H),3.43-3.30(m,1H),2.89-2.76(m,5H),2.27(s,3H),2.19-2.12(m,2H),1.46(s,9H)。ESI-MS m/z计算值392.13,实验值393.08(M+1)⁺。SFC分析方法:ChiralPak IH柱5 μ m,55°C下(250x4.6mm),洗脱液:30% MeOH(20mM NH₃),70% CO₂,流速:2.5毫升/分钟,浓度0.6mg/mL(甲醇/无改性剂),注射体积:3 μ L,压力:204巴,波长:220nm,10分钟运行。保留时间5.27分钟。

[1950] 实例50

[1951] N-乙酰基-6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺(240)

[1952]



[1953] 将N-乙酰基-6-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺(240)在化合物135的合成期间分离。ESI-MS m/z计算值374.14,实验值375.4(M+1)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.47(s,1H),7.39(s,1H),6.45(s,1H),2.72(s,3H),2.37(s,3H),2.29(s,3H),1.51(s,9H)。

[1954] 实例51

[1955] E-VIPR测定检测和测量Na_v抑制特性

[1956] 钠离子通道是电压依赖性蛋白质,其可以通过施加电场来诱导膜电压变化而被激活。被称为E-VIPR的电刺激仪器和使用方法描述于国际公开第W0 2002/008748A3号和C.-J. Huang等人通过电刺激和膜电位荧光检测表征电压门控钠通道阻断剂(Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential),24《自然生物科学(Nature Biotech.)》439-46(2006)中,所述文献中的两者均通过引用以其整体并入。所述仪器包含微量滴定板处理器、用于激发香豆素染料同时记录香豆素和氧杂菁(oxonol)排放的光学系统、波形发生器、电流或电压受控的放大器以及插入到测定板孔中的并联电极对。在集成式计算机控制下,此仪器将用户编程的电刺激方案传递到微量滴定板的孔内的细

胞。

[1957] 在对E-VIPR进行测定之前16-20小时,将表达具有全通道活性的截短形式的人 $\text{Na}_v1.8$ 的HEK细胞以每孔25,000个细胞的密度接种到用基质胶预涂覆的384孔微量滴定板中。在接种到细胞板中之前,将2.5%-5% KIR2.1BacMam病毒添加到最终细胞悬浮液中。使HEK细胞在补充有10% FBS(胎牛血清,合格;西格玛(Sigma),编号F4135)、1% NEAA(非必需氨基酸,吉博科(Gibco),编号11140)、1% HEPES(吉博科,编号15630)、1% Pen-Strep(青霉素-链霉素;吉博科,编号15140)和5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 杀稻瘟菌素(吉博科,编号R210-01)的杜氏改性伊格尔培养基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium,DMEM)中生长。使细胞在具有90%-95%湿度和5% CO_2 的具有通气盖的5层CellSTACK培养箱或细胞培养瓶中扩增。

[1958] 试剂和储备溶液:

[1959] 100mg/mL普朗尼克(Pluronic)F-127(西格玛,编号P2443),于干燥DMSO中

[1960] 化合物板:康宁(Corning)384孔聚丙烯圆底,编号3656

[1961] 细胞板:384孔组织培养物处理的板(葛莱纳(Greiner),编号781091-2B)

[1962] 2.5%-5% KIR 2.1Bacmam病毒(在内部产生)如在J.A.Fornwald等人,使用改良的杆状病毒系统BacMam在哺乳动物细胞中表达基因(Gene Expression in Mammalian Cells Using BacMam,a Modified Baculovirus System),1350《分子生物学方法(Methods in Molecular Biology)》95-116(2016)的第3.3章中所描述进行制备,所述文献的全部内容通过引用并入。使用的浓度可以取决于每批次的病毒滴度。

[1963] 5mM DiSBAC₆(3),电压敏感性氧杂萜受体(CAS号169211-44-3;5-[3-(1,3-二己基六氢-4,6-二氧化-2-硫氧代-5-嘧啶基)-2-丙烯-1-亚基]-1,3-二己基二氢-2-硫氧代-4,6(1H,5H)-嘧啶二酮),于干燥DMSO中。DiSBAC₆(3)制备与DiSBAC₄(3)的制备类似,如在通过单细胞中的荧光共振能量转移进行电压传感(Voltage Sensing by Fluorescence Resonance Energy Transfer in Single Cells),Gonzalez,J.E.和Tsien,R.Y.(1995)《生物物理杂志(Biophys.J.)》69,1272-1280中所描述进行制备。

[1964] 在干燥DMSO中制备5mM CC2-DMPE,其为一种可商购获得的膜结合香豆素磷脂FRET供体(赛默飞世尔科技公司(ThermoFisher Scientific)目录号K1017,CAS编号393782-57-5;十四烷酸,1,1'-[(1R)-1-[8-(6-氯-7-羟基-2-氧代-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-羟基-3-氧负离子基-8-氧代-2,4-二氧杂-7-氮杂-3-磷杂辛-1-基]-1,2-乙烷二基]酯)。还参见,使用荧光共振能量转移改善细胞膜电位的指标(Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer),Gonzalez,J.E.和Tsien,R.Y.(1997)《化学生物(Chem.Biol.)》4,269-277。

[1965] 电压测定背景抑制化合物(VABSC-1)在 H_2O (89-363mM,此范围用于保持溶解度)中制备

[1966] 人血清(HS,密理博(Millipore),编号S1P1-01KL,或西格玛SLBR5469V和SLBR5470V作为50%/50%混合物,用于25%测定最终浓度)

[1967] 浴1缓冲液:

[1968] 水中的氯化钠160mM(9.35g/L)、氯化钾,4.5mM(0.335g/L)、葡萄糖10mM(1.8g/L)、氯化镁(无水)1mM(0.095g/L)、氯化钙2mM(0.222g/L)、HEPES10mM(2.38g/L)。

[1969] Na/TMA C1浴1缓冲液:

[1970] 水中的氯化钠96mM(5.61g/L)、氯化钾4.5mM(0.335g/L)、四甲基铵(TMA)-Cl 64mM(7.01g/L)、葡萄糖10mM(1.8g/L)、氯化镁(无水)1mM(0.095g/L)、氯化钙2mM(0.222g/L) HEPES10mM(2.38g/L)。

[1971] 己基染料溶液(2倍浓度)：

[1972] 含0.5%β-环糊精(每次使用前新鲜制备,西格玛,编号C4767)、8μMCC2-DMPE和2μM DiSBAC₆(3)的浴1缓冲液。通过添加等于CC2-DMPE和DiSBAC₆(3)的合并体积的10%普朗尼克F127储备液来制备此溶液。制备顺序是首先将普朗尼克和CC2-DMPE混合,然后添加DiSBAC₆(3),然后在涡旋的同时添加浴1/β-环糊精。

[1973] 化合物负载缓冲液(2倍浓度):含有HS(在不存在人血清(HS)的情况下运行的实验中省略)50%、VABSC-1 1mM、BSA 0.2mg/ml(在浴1中)、KCl 9mM、DMSO 0.625%的Na/TMA Cl浴1缓冲液。

[1974] 测定方案(7个关键步骤)：

[1975] 1)为了在每个孔中达到最终浓度,将375nL的每种化合物以240倍期望最终浓度从0.075mM的中间体储备液浓度以11点剂量响应、3倍稀释预灌注(在纯DMSO中)到聚丙烯化合物板中,从而实现细胞板中300nM最终浓度的最高剂量。将媒介物对照(纯DMSO)和阳性对照(已确定的Na_v1.8抑制剂,在测定中在DMSO中最终25μM)分别手动添加到每个板的最外柱中。将化合物板用每孔45μL的化合物负载缓冲液回填,从而在将化合物1:1转移到细胞板中之后使化合物稀释240倍(参见步骤6)。测定中的所有孔的最终DMSO浓度为0.625%(将0.75% DMSO补充到化合物负载缓冲液中,最终DMSO浓度为0.625%)。调整此测定稀释方案,使得能够在存在HS的情况下或在最终测定体积改变的情况下测试更高的剂量范围。

[1976] 2)制备己基染料溶液。

[1977] 3)制备细胞板。在测定当天,抽吸培养基,并且将细胞用80μL的浴1缓冲液洗涤三次,在每个孔中维持25μL残余体积。

[1978] 4)将每孔25μL的己基染料溶液分配到细胞板中。将细胞在室温下或环境条件下在黑暗中温育20分钟。

[1979] 5)将每孔45μL的化合物负载缓冲液分配到化合物板中。

[1980] 6)将细胞板用80μL/孔的浴1缓冲液洗涤三次,留下25μL残余体积。然后,将每孔25μL从化合物板转移到每个细胞板。将混合物在室温/环境条件下温育30分钟。

[1981] 7)使用电流受控的放大器在E-VIPR上读取含有化合物的细胞板,以使用对称双相波形递送刺激波脉冲。用户编程的电刺激方案为1.25-4安培,并且以10Hz递送4毫秒脉冲宽度(取决于电极组成)持续10秒。对每个孔进行0.5秒预刺激记录,以获得未刺激强度基线。刺激波形随后是0.5秒的刺激后记录,以检查松弛至静止状态。所有E-VIPR响应均以200Hz采集速率测量。

[1982] 数据分析：

[1983] 对数据进行分析并将其报告为在460nm和580nm通道中测量的归一化发射强度比率。将响应随时间的变化报告为使用下式获得的比率：

$$[1984] \quad R(t) = \frac{(\text{强度}_{460 \text{ nm}})}{(\text{强度}_{580 \text{ nm}})}$$

[1985] 通过计算初始 (R_i) 比率和最终 (R_f) 比率来将数据归一化。这些是在刺激前时间段的一部分或全部期间以及在刺激时间段期间的样品点期间的平均比率值。然后计算荧光比率 (R_f/R_i), 并报告其随时间的变化。

[1986] 通过在存在阳性对照的情况下和不存在药剂 (DMSO媒介物阴性对照) 的情况下进行测定来获得对照响应。如上所述计算对阴性 (N) 和阳性 (P) 对照的响应。然后将化合物拮抗剂活性 %A 定义为:

$$[1987] \quad A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

[1988] 其中X是在存在测试化合物的情况下脉冲串开始时的响应比率或动作电位峰的数量最大振幅。使用此分析方案绘制了如下在表C中报告的本发明的各种化合物的剂量响应曲线, 并生成 IC_{50} 值。

[1989] 在上文所描述的E-VIPR测定中测得的 IC_{50} 值小于 $0.5\mu M$ 的化合物包括: 2、76、81、85-88、91-94、97、99、102、108-138、140-144、146-153、158-161、165-171、173、175-190、192-196、198-200、202、203、206-211和213-240。

[1990] 在上述E-VIPR测定中测得的 IC_{50} 值小于 $2\mu M$ 并且大于或等于 $0.5\mu M$ 的化合物包括: 3、75、77、79、82、96、98、100、106、107、139、145、154、155、157、172、197、204、205和212。

[1991] 在上述E-VIPR测定中测得的 IC_{50} 值小于 $5\mu M$ 并且大于或等于 $2\mu M$ 的化合物包括: 43、78、83、95、104、156、174和201。

[1992] 在上文所描述的E-VIPR测定中测得的 IC_{50} 值大于或等于 $5\mu M$ 的化合物包括: 1、4-42、44-74、80、84、89、90、101、103、105和162-164。

[1993] 未确定 IC_{50} 值的化合物包括: 191。

[1994] 如对本领域技术人员显而易见的, 在不脱离范围的情况下, 可以对本文所描述的实施例进行许多修改和变型。本文中所描述的具体实施例仅以实例的方式给出。