

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D223/18



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01807233.X

C07D243/24 C07D401/12

C07D223/12 C07D403/12

C07D223/16 C07D243/14

C07D401/06 A61K 31/55

A61K 31/551 A61K 31/5513

A61P 25/28 C07K 5/06

[11] 公开号 CN 1436175A

[43] 公开日 2003 年 8 月 13 日

[22] 申请日 2001.4.3 [21] 申请号 01807233.X

[30] 优先权

[32] 2000. 4. 3 [33] US [31] 60/194,503

[86] 国际申请 PCT/US01/10667 2001.4.3

[87] 国际公布 WO01/74783 英 2001.10.11

[85] 进入国家阶段日期 2002.9.26

[71] 申请人 布里斯托尔 - 迈尔斯斯奎布药品公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 R·E·奥尔森 M·G·杨

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 马崇德

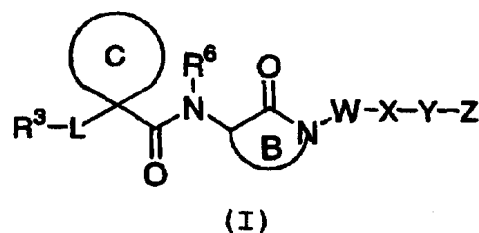
C07K 5/08 A61K 38/00

权利要求书 66 页 说明书 133 页

[54] 发明名称 作为 A β - 蛋白生产抑制剂的环状内酰胺

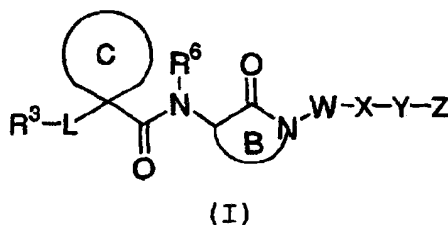
[57] 摘要

本发明涉及式(I)的新型环状丙二酰胺、其药物组合物和使用方法。这些新型化合物能抑制淀粉样前体蛋白的加工,更具体说,能抑制 A β - 肽的生产,从而起着防止淀粉样蛋白神经沉积的形成。更具体说,本发明涉及与 β - 淀粉样蛋白生产有关的神经学障碍如阿尔茨海默病和唐氏综合征的治疗。



ISSN 1008-4274

1. 式 (I) 的化合物或其立体异构体、药物上可接受的盐或其前药：



5

其中：

L 是 $-\text{NR}^{26}\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{26}-$ 、 $-\text{NR}^{26}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{26}$ ，或 $-\text{NR}^{26}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{26}-$ ；

R^3 是 $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_n-\text{R}^4$ ，

10

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{S}-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{R}^4$ ，

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{O}-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{R}^4$ ，

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{N}(\text{R}^{7b})-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{R}^4$ ，

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{S}(=\text{O})-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{R}^4$ ，

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{R}^4$ ，

15

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{R}^4$ ，

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{N}(\text{R}^{7b})\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{R}^4$ ，

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{7b})-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{R}^4$ ，

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{N}(\text{R}^{7b})\text{S}(=\text{O})_2-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{R}^4$ ，或

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{7b})-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{R}^4$ ；

20

n 是 0、1、2、或 3；

m 是 0、1、2、或 3；

l 是 1、2、或 3；

环 C 是 1 个 3-8 元的碳环，

其中该碳环是饱和或部分饱和的；

25

任选地，该碳环含有 1 个选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{20})-$ 的杂原子；和

其中该碳环是被 0-4 个 R^{21} 取代的；

- R^4 是 H, OH, OR^{14a} ,
 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_8 烷基,
 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_8 链烯基,
 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_8 炔基,
 5 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环,
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基, 或
 5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代;
 R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, F, Cl, Br, I,
 10 $NR^{15}R^{16}$, CF_3 ,
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环,
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基, 和
 5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代;
 15 R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;
 R^6 是 H,
 20 被 0-3 个 R^{6a} 取代的 C_1-C_6 烷基;
 被 0-3 个 R^{6b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或
 被 0-3 个 R^{6b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;
 R^{6a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, C_1-C_6 烷基, OR^{14} , Cl, F, Br, I, =O, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, 芳基和 CF_3 ;
 25 R^{6b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基和 C_1-C_4 卤代烷氧基;
 R^7 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , CF_3 , C_1-C_4 烷基, 被 0-5 个 R^{7c} 取代的苯基;
 30 R^{7a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, Cl, F, Br, I, CN, CF_3 和 C_1-C_4 烷基;
 R^{7b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H 和 C_1-C_4 烷基;

- R^{7c} 在每次出现时独立地选自下列基团：H, OH, Cl, F, Br, I, CN, CF_3 , $C_1 - C_4$ 烷氧基和 $C_1 - C_4$ 烷基；
- B 是 5 - 10 元的内酰胺；
- 其中该内酰胺是饱和的、部分饱和的或不饱和的；
- 5 其中每个额外的内酰胺碳被 0 - 2 个 R^{11} 取代；和
- 任选地，该内酰胺含有 1 个选自 -O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-N=、-NH- 和 -N(R^{10})- 的额外的杂原子；
- R^{10} 是 H, $C(=O)R^{17}$, $C(=O)OR^{17}$, $C(=O)NR^{18}R^{19}$, $S(=O)_2NR^{18}R^{19}$, $S(=O)_2R^{17}$ ；
- 10 任选地被 0 - 3 个 R^{10a} 取代的 $C_1 - C_6$ 烷基；
- 被 0 - 4 个 R^{10b} 取代的 $C_6 - C_{10}$ 芳基；
- 被 0 - 3 个 R^{10b} 取代的 $C_3 - C_{10}$ 碳环；或
- 5 - 10 元杂环，含 1 - 4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5 - 10 杂环被 0 - 3 个 R^{10b} 取代；
- 15 R^{10a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H, $C_1 - C_6$ 烷基, OR^{14} , Cl, F, Br, I, =O, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 ，
- 被 0 - 4 个 R^{10b} 取代的芳基，
- 被 0 - 3 个 R^{10b} 取代的 $C_3 - C_{10}$ 碳环，或
- 5 - 10 元杂环，含 1 - 4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5 - 10 杂环被 0 - 3 个 R^{10b} 取代；
- 20 R^{10b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H, OH, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, $C_1 - C_4$ 卤烷基, $C_1 - C_4$ 卤代烷氧基和 $C_1 - C_4$ 卤烷基 - S - ；
- 25 R^{11} 在每次出现时独立地选自下列基团：H, $C_1 - C_4$ 烷氧基, Cl, F, Br, I, =O, CN, NO_2 , $NR^{18}R^{19}$, $C(=O)R^{17}$, $C(=O)OR^{17}$, $C(=O)NR^{18}R^{19}$, $S(=O)_2NR^{18}R^{19}$, CF_3 ；
- 任选地被 0 - 3 个 R^{11a} 取代的 $C_1 - C_6$ 烷基；
- 被 0 - 3 个 R^{11b} 取代的 $C_6 - C_{10}$ 芳基；
- 30 被 0 - 3 个 R^{11b} 取代的 $C_3 - C_{10}$ 碳环；和
- 5 - 10 元杂环，含 1 - 4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5 - 10 杂环被 0 - 3 个 R^{11b} 取代；

R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, C_1-C_6 烷基, OR^{14} , Cl, F, Br, I, $=O$, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 ,

被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基;

被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_3-C_6 环烷基; 和

- 5 5-6 元杂环, 含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代;

R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

10 另外, 相邻原子上的两个 R^{11} 取代基可以连接在一起形成一个 5-6 元的杂芳基稠合基团, 其中所述 5-6 元杂芳基稠合基团含有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中所述 5-6 元杂芳基稠合基团被 0-3 个 R^{13} 取代;

- 15 另外, 在同一个或相邻的碳原子上的两个 R^{11} 取代基可以连接在一起形成一个被 0-3 个 R^{13} 取代的 C_3-C_6 碳环;

另外, 相邻原子上的两个 R^{11} 取代基可以连接在一起形成一个苯并稠合基团, 其中所述苯并稠合基团被 0-4 个 R^{13} 取代;

W 是 $-(CR^8R^{8a})_p-$;

- 20 p 是 0、1、2、3 或 4;

R^8 和 R^{8a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、F、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 链烯基、 C_2-C_4 炔基和 C_3-C_8 环烷基;

X 是一个键;

被 0-3 个 R^{xb} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

- 25 被 0-3 个 R^{xb} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 5-10 元杂环;

R^{xb} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

- 30 Y 是一个键或 $-(CR^9R^{9a})_t-V-(CR^9R^{9a})_u-$;

t 是 0、1、2 或 3;

u 是 0、1、2 或 3；

R^9 和 R^{9a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、F、 C_1-C_6 烷基和 C_3-C_8 环烷基；

V 是一个键， $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、
5 $-N(R^{19})-$ 、 $-C(=O)NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}C(=O)-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)_2-$ 、
 $-S(=O)_2NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^{19b}-$ 、 $-C(=O)O-$ 、
或 $-OC(=O)-$ ；

Z 是 H；

被 1-3 个 R^{12} 取代的 C_1-C_8 烷基；
10 被 1-3 个 R^{12} 取代的 C_2-C_4 链烯基；
被 1-3 个 R^{12} 取代的 C_2-C_4 炔基；
被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基；
被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_4 链烯基；
被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_4 炔基；
15 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；
被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或
5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

R^{12} 在每次出现时独立地选自下列基团：

20 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；
被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；和
5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，
25 CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基，SCH₃， $S(=O)CH_3$ ，
 $S(=O)_2CH_3$ ，

C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，
30 CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基，SCH₃， $S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ， C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 和 CF_3 ；

R^{14} 是 H，

被 0-4 个 R^{14b} 取代的苯基，

5 被 0-4 个 R^{14b} 取代的苄基，

C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烷氧基烷基，或 C_3-C_6 环烷基；

R^{14a} 是 H、 C_6-C_{10} 芳基、苄基、杂环或 C_1-C_4 烷基；

R^{14b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，
10 CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ， C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基，芳基-
(C_1-C_6 烷基)，其中该芳基被 0-4 个 R^{15b} 取代，(C_1-C_6 烷基)- $C(=O)$ -
和(C_1-C_6 烷基)- $S(=O)_2$ -；

15 R^{15b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，
CN， NO_2 ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ， C_1-C_6 烷基，
 C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基，苄基、
20 苯乙基、(C_1-C_6 烷基)- $C(=O)$ -和(C_1-C_6 烷基)- $S(=O)_2$ -；

R^{17} 是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烷氧基烷基、被 0-4 个 R^{17a} 取代
的芳基或被 0-4 个 R^{17a} 取代的- CH_2 -芳基；

R^{17a} 是 H、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、
丁氧基、-OH、-F、Cl、Br、I、 CF_3 、 OCF_3 、 SCH_3 、 $S(O)CH_3$ 、 SO_2CH_3 、
25 - NH_2 、- $N(CH_3)_2$ 或 C_1-C_4 卤烷基；

R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基，苯基、
苄基、苯乙基、(C_1-C_6 烷基)- $C(=O)$ -和(C_1-C_6 烷基)- $S(=O)_2$ -；

R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、 C_1-C_6 烷基，苯
基、苄基、苯乙基、(C_1-C_6 烷基)- $C(=O)$ -和(C_1-C_6 烷基)- $S(=O)_2$ -；

30 R^{20} 是 H、 $C(=O)R^{17}$ 、 $C(=O)OR^{17}$ 、 $C(=O)NR^{18}R^{19}$ 、 $S(=O)_2NR^{18}R^{19}$ 、
 $S(=O)_2R^{17}$ ；

任选地被 0-2 个 R^{20a} 取代的 C_1-C_6 烷基；

- 被 0-4 个 R^{20b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；
 被 0-3 个 R^{20b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或
 5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{20b} 取代；
- 5 R^{20a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基、 OR^{14} 、F、=O、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、被 0-4 个 R^{20b} 取代的芳基和被 0-4 个 R^{20b} 取代杂环；
 R^{20b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH， C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、Cl，F，Br，I，CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ，
 10 $S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ， C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；
 R^{21} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_4 烷氧基、Cl、F、Br、I、=O、CN、 NO_2 、 $NR^{18}R^{19}$ 、 $C(=O)R^{17}$ 、 $C(=O)OR^{17}$ 、 $C(=O)NR^{18}R^{19}$ 、 $S(=O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 CF_3 ；
- 15 任选地被 0-3 个 R^{21a} 取代的 C_1-C_6 烷基；
 被 0-3 个 R^{21b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；
 被 0-3 个 R^{21b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；和
 5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{21b} 取代；
- 20 R^{21a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基、 OR^{14} 、Cl、F、Br、I、=O、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 ；
 被 0-3 个 R^{21b} 取代的苯基；
 被 0-3 个 R^{21b} 取代的 C_3-C_6 环烷基；和
 5-6 元杂环，含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{21b} 取代；
- 25 R^{21b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ， C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；
- 30 另外，相邻原子上的两个 R^{21} 取代基可以连接在一起形成一个 5-6 元的杂芳基稠合基团，其中所述 5-6 元杂芳基稠合基团含有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子，其中所述 5-6 元杂芳基稠合基团被 0-3

个 R^{23} 取代；

另外，在同一个或相邻的碳原子上的两个 R^{21} 取代基可以连接在一起形成一个被 0-3 个 R^{23} 取代的 C_3-C_6 碳环；

另外，相邻原子上的两个 R^{21} 取代基可以连接在一起形成一个苯并稠合基团，其中所述苯并稠合基团被 0-4 个 R^{23} 取代；

R^{23} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 和 CF_3 ；

R^{26} 是 H；

被 0-3 个 R^{26a} 取代的 C_1-C_6 烷基；

10 被 0-3 个 R^{26b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或

被 0-3 个 R^{26b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

R^{26a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基、 OR^{14} 、Cl、F、Br、I、 $=O$ 、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 、芳基和 CF_3 ；和

15 R^{26b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤烷基和 C_1-C_4 卤代烷氧基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中：

L 是 $-NR^{26}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{26}-$ 或 $-OC(=O)NR^{26}-$ ；

R^3 是 $-(CHR^7)_n-R^4$ ，

20 $-(CHR^7)_l-N-(CR^7R^{7a})_m-R^4$ ，或

$-(CHR^7)_l-O-(CR^7R^{7a})_m-R^4$ ；

n 是 0、1 或 2；

m 是 0、1 或 2；

l 是 1；

25 环 C 是一个被 0-4 个 R^{21} 取代的 3-8 元碳环，任选地，该碳环含有一个选自 $-O-$ 和 $-N(R^{20})-$ 的杂原子；

R^4 是 H、OH、 OR^{14a} 、

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_6 烷基，

被 0-2 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 链烯基，

30 被 0-1 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 炔基，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基，或

5-6元杂环,含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述5-6元杂环被0-3个 R^{4b} 取代;

R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, F, Cl, Br, I, $NR^{15}R^{16}$, CF_3 ,

5 被0-3个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环,

被0-3个 R^{4b} 取代的苯基, 和

5-6元杂环,含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述5-6元杂环被0-3个 R^{4b} 取代;

R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, 10 CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_4 烷基, C_1-C_3 烷氧基, C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基;

R^6 是H;

R^7 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、F、 CF_3 、甲基和乙基;

15 环B是一个7元内酰胺,

其中该内酰胺是饱和的、部分饱和的或不饱和的;

其中每个额外的内酰胺碳被0-2个 R^{11} 取代; 和

任选地, 该内酰胺含有1个选自-O-、-S-、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、-N=、-NH-和-N(R^{10})-的杂原子;

20 R^{10} 是 H, $C(=O)R^{17}$, $C(=O)OR^{17}$, $C(=O)NR^{18}R^{19}$, $S(=O)_2NR^{18}R^{19}$, $S(=O)_2R^{17}$;

任选地被0-2个 R^{10a} 取代的 C_1-C_6 烷基;

被0-4个 R^{10b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被0-3个 R^{10b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或

25 5-10元杂环,含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述5-10元杂环被0-3个 R^{10b} 取代;

R^{10a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, C_1-C_6 烷基, OR^{14} , Cl, F, Br, I, =O, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 ,

被0-4个 R^{10b} 取代的苯基, 或

30 5-10元杂环,含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述5-10元杂环被0-3个 R^{10b} 取代;

R^{10b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, C_1-C_6 烷基, C_1-

C_4 烷氧基, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$ 和 CF_3 ;

R^{11} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, C_1-C_4 烷氧基, Cl, F, Br, I, =O, CN, NO_2 , $NR^{18}R^{19}$, $C(=O)R^{17}$, $C(=O)OR^{17}$, $C(=O)NR^{18}R^{19}$, $S(=O)_2NR^{18}R^{19}$, CF_3 ;

5 任选地被 0-3 个 R^{11a} 取代的 C_1-C_6 烷基;

被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 和

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代;

10 R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, C_1-C_6 烷基, OR^{14} , Cl, F, Br, I, =O, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 或被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基;

R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基和 C_1-C_4 卤代烷氧基;

15 另外, 相邻原子上的两个 R^{11} 取代基可以连接在一起形成一个苯并稠合基团, 其中所述苯并稠合基团被 0-2 个 R^{13} 取代;

另外, 相邻原子上的两个 R^{11} 取代基可以连接在一起形成一个 5-6 元的杂芳基稠合基团, 其中所述 5-6 元杂芳基稠合基团含有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中所述 5-6 元杂芳基稠合基团被 0-2 个 R^{13} 取代;

20 另外, 在同一个或相邻的碳原子上的两个 R^{11} 可以连接在一起形成一个被 0-2 个 R^{13} 取代的 C_3-C_6 碳环;

W 是一个键、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH(CH_3)CH_2-$;

25 X 是一个键;

被 0-2 个 R^{xb} 取代的苯基;

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 C_3-C_6 环烷基;

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 5-6 元杂环;

R^{xb} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、
30 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基;

Y 是一个键、 $-CH_2-V-$ 、 $-V-$ 或 $-V-CH_2-$;

- V 是一个键、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$;
- Z 是 H; C_1-C_6 烷基; C_2-C_4 链烯基; C_2-C_4 炔基;
- 被 1-2 个 R^{12} 取代的 C_1-C_3 烷基;
- 5 被 1-2 个 R^{12} 取代的 C_2-C_3 链烯基;
- 被 1-2 个 R^{12} 取代的 C_2-C_3 炔基;
- 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;
- 被 0-3 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_6 碳环; 或
- 被 0-3 个 R^{12b} 取代的 5-10 元杂环;
- 10 R^{12} 在每次出现时独立地选自下列基团:
- 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;
- 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 和
- 5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;
- 15 R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;
- R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 和 CF_3 ;
- 20 R^{14} 是 H、苯基、苄基、 C_1-C_4 烷基或 C_2-C_4 烷氧基烷基;
- R^{14a} 是 H、苯基、苄基或 C_1-C_4 烷基;
- R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、 C_1-C_4 烷基、苄基、苯乙基、 $(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})-\text{C}(=\text{O})-$ 和 $(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})-\text{S}(=\text{O})_2-$;
- 25 R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、 C_1-C_4 烷基、苄基、苯乙基、 $(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})-\text{C}(=\text{O})-$ 和 $(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})-\text{S}(=\text{O})_2-$;
- R^{17} 是 H、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、被 0-3 个 R^{17a} 取代的苯基或被 0-3 个 R^{17a} 取代的 $-\text{CH}_2-$ 苯基;
- 30 R^{17a} 是 H、甲基、甲氧基、 $-\text{OH}$ 、F、Cl、 CF_3 或 OCF_3 ;
- R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、甲基、乙基、丙基、丁基、苯基、苄基和苯乙基;

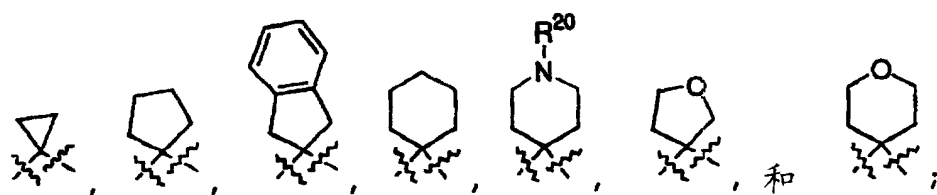
R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基和乙基；

R^{20} 是 H 或 $C(=O)OR^{17}$ ；

R^{26} 是 H、甲基或乙基。

3. 权利要求 2 的化合物，其中：

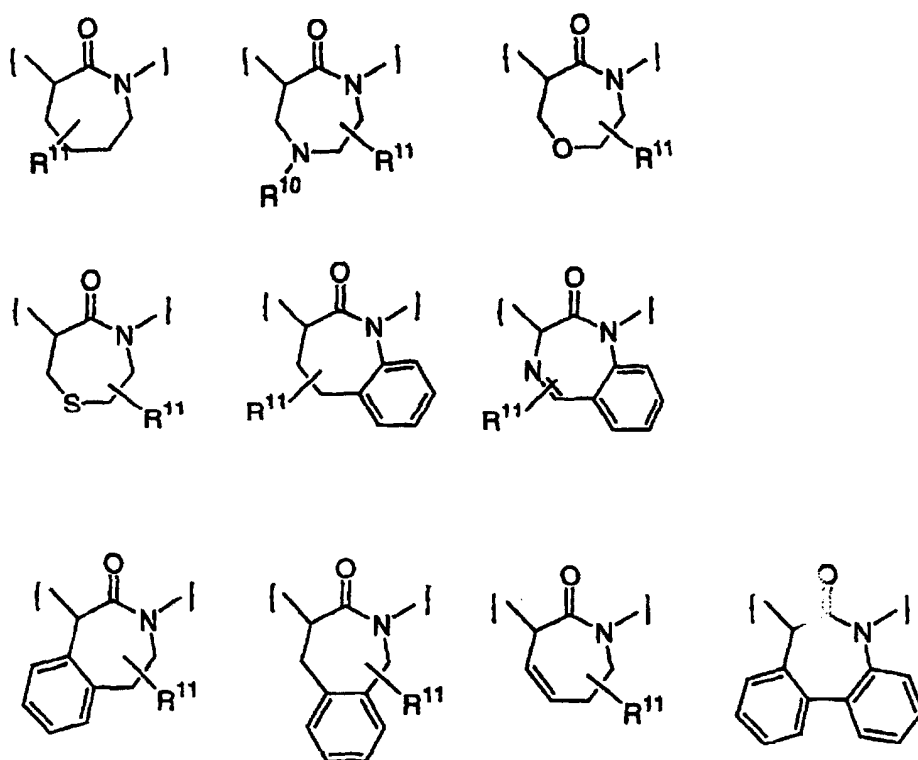
5 环 C 选自：



其中环 C 被 0-2 个 R^{21} 取代；和

环 B 选自：

10



4. 权利要求 3 的化合物，其中：

L 是 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 或 $-OC(=O)NH-$ ；

15 R^3 是 R^4 、 $-CH_2OR^4$ 或 $-CH_2CH_2OR^4$ ；

- R^4 是被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_6 烷基,
 被 0-1 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 链烯基, 或
 被 0-1 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 炔基;
 R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、
 5 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环,
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的苯基, 和
 5-6 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-
 6 元杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代; 其中所述 5-6 元杂环选自: 吡啶基、嘧
 啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、
 10 吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基;
 R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、
 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、甲基、乙基、丙基、丁
 基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基;
 W 是一个键、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH(CH_3)CH_2-$;
 15 X 是一个键、苯基、 C_3-C_6 环烷基或 5-6 元杂环;
 Y 是一个键、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$
 或 $-N(CH_2CH_3)-$;
 Z 是 H; C_1-C_6 烷基; C_2-C_4 链烯基; C_2-C_4 炔基;
 被 1-2 个 R^{12} 取代的 C_1-C_3 烷基;
 20 被 1-2 个 R^{12} 取代的 C_2-C_3 链烯基;
 被 1-2 个 R^{12} 取代的 C_2-C_3 炔基;
 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;
 被 0-3 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_6 碳环; 或
 5-6 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-
 25 6 元杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代; 其中所述 5-6 元杂环选自: 吡啶基、嘧
 啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、
 吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基;
 R^{12} 在每次出现时独立地选自下列基团:
 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;
 30 被 0-3 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_6 碳环; 和
 5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-
 -10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代; 其中所述 5-6 元杂环选自: 吡啶基、

嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基；

R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基；

R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、Cl、F、Br、CN、 $NR^{15}R^{16}$ 和 CF_3 ；

R^{14} 是 H、苯基、甲基、乙基、丙基或丁基；

R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基、乙基、丙基或丁基；

R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基、苯乙基、甲基- $C(=O)-$ 、乙基- $C(=O)-$ 、甲基- $S(=O)_2-$ 、乙基- $S(=O)_2-$ 和 丙基- $S(=O)_2-$ ；

R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基、乙基、丙基、丁基、苯基、苄基和苯乙基；

R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基和乙基；

R^{20} 是 H。

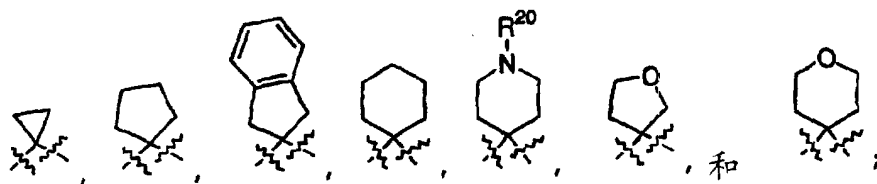
5. 权利要求 3 的化合物，其中：

L 是 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 或 $-OC(=O)NH-$ ；

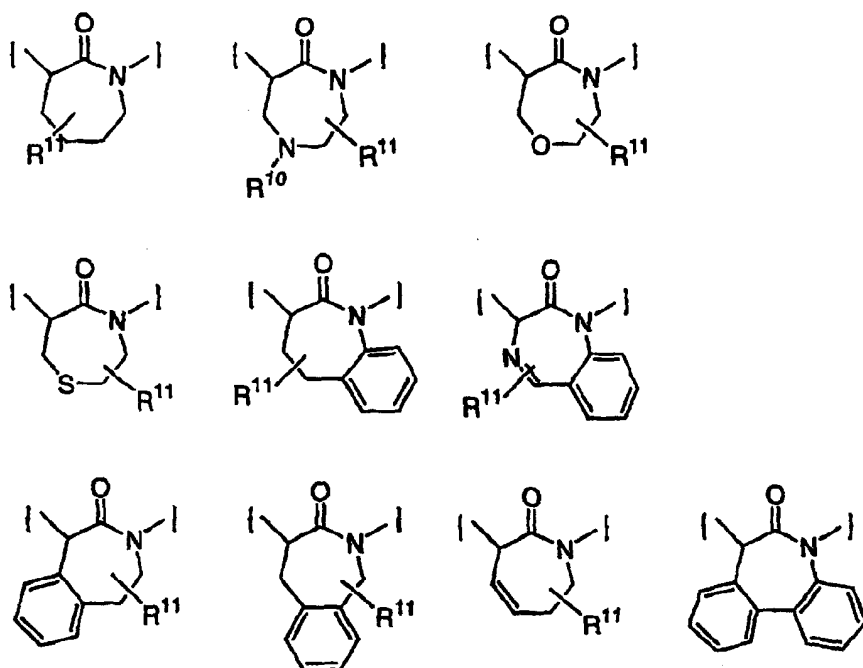
R^3 是 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH(OH)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(NH_2)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CF_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(NHCH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(NHSO_2CH_2CH_2CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ 、环己基-、环戊基-、环丙基- CH_2- 、环丁基- CH_2- 、环戊基- CH_2- 、环己基- CH_2- 、环丙基- CH_2CH_2- 、环丁基- CH_2CH_2- 、环戊基- CH_2CH_2- 、环己基- $CH(OH)-$ 、环己基- CH_2CH_2- 、1- NH_2 -环戊基、苯基- CH_2- 、(2-F-苯基) CH_2- 、(3-F-苯基) CH_2- 、(4-F-苯基) CH_2- 、(2-Cl-苯基) CH_2- 、(3-Cl-苯基) CH_2- 、(4-Cl-苯基) CH_2- 、(2,3-二F-苯基) CH_2- 、(2,4-二F-苯基) CH_2- 、(2,5-二F-苯基) CH_2- 、(2,6-二F-苯基) CH_2- 、(3,4-二F-苯基) CH_2- 、(3,5-二F-苯基) CH_2- 、(2,3

- 二 Cl- 苯基)CH₂-、(2, 4- 二 Cl- 苯基)CH₂-、(2, 5- 二 Cl- 苯基)CH₂-、(2, 6- 二 Cl- 苯基)CH₂-、(3, 4- 二 Cl- 苯基)CH₂-、(3, 5- 二 Cl- 苯基)CH₂-、(3- F- 4- Cl- 苯基)CH₂-、(3- F- 5- Cl- 苯基)CH₂-、(3- Cl- 4- F- 苯基)CH₂-、苯基-CH₂CH₂-、(2- F- 苯基)CH₂CH₂-、(3- F- 苯基)CH₂CH₂-、(4- F- 苯基)CH₂CH₂-、(2- Cl- 苯基)CH₂CH₂-、(3- Cl- 苯基)CH₂CH₂-、(4- Cl- 苯基)CH₂CH₂-、(2, 3- 二 F- 苯基)CH₂CH₂-、(2, 4- 二 F- 苯基)CH₂CH₂-、(2, 5- 二 F- 苯基)CH₂CH₂-、(2, 6- 二 F- 苯基)CH₂CH₂-、(3, 4- 二 F- 苯基)CH₂CH₂-、(3, 5- 二 F- 苯基)CH₂CH₂-、(2, 3- 二 Cl- 苯基)CH₂CH₂-、(2, 4- 二 Cl- 苯基)CH₂CH₂-、(2, 5- 二 Cl- 苯基)CH₂CH₂-、(2, 6- 二 Cl- 苯基)CH₂CH₂-、(3, 4- 二 Cl- 苯基)CH₂CH₂-、(3, 5- 二 Cl- 苯基)CH₂CH₂-、(3- F- 4- Cl- 苯基)CH₂CH₂-、(3- F- 5- Cl- 苯基)CH₂CH₂-、4- 哌啶基-CH₂CH₂-、苯基-CH₂CH₂CF₂-、苯基-CH₂CH(OH)-、咪唑基-CH₂CH(OH)或
- 15 苯基-CH₂OCH₂-；

环 C 选自：



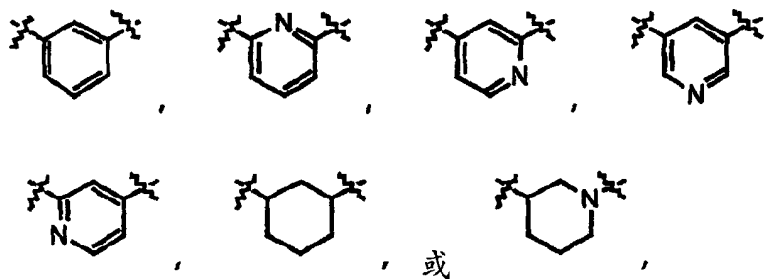
环 B 选自：



其中各个苯并稠环被 0-1 个 R^{13} 取代；

5 W 是一个键或 $-\text{CH}_2-$ ；

X 是一个键；



Y 是一个键、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ；

10 Z 是苯基、2-F-苯基、3-F-苯基、4-F-苯基、2-Cl-苯基、3-Cl-苯基、4-Cl-苯基、2,3-二F-苯基、2,4-二F-苯基、2,5-二F-苯基、2,6-二F-苯基、3,4-二F-苯基、3,5-二F-苯基、2,3-二Cl-苯基、2,4-二Cl-苯基、2,5-二Cl-苯基、2,6-二Cl

- 苯基、3, 4-二 Cl-苯基、3, 5-二 Cl-苯基、3-F-4-Cl-苯基、3-F-5-Cl-苯基、3-Cl-4-F-苯基、2-MeO-苯基、3-MeO-苯基、4-MeO-苯基、2-Me-苯基、3-Me-苯基、4-Me-苯基、2-MeS-苯基、3-MeS-苯基、4-MeS-苯基、2-CF₃O-苯基、3-CF₃O-苯基、4-CF₃O-苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、2-Me-吡啶基、3-Me-吡啶基、4-Me-吡啶基、1-咪唑基、噁唑基、异噁唑基、1-苯并咪唑基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吗啉代、N-哌啶基、苯基-CH₂-、(2-F-苯基)-CH₂-、(3-F-苯基)-CH₂-、(4-F-苯基)-CH₂-、(2-Cl-苯基)-CH₂-、(3-Cl-苯基)-CH₂-、(4-Cl-苯基)-CH₂-、(2, 3-二 F-苯基)-CH₂-、(2, 4-二 F-苯基)-CH₂-、(2, 5-二 F-苯基)-CH₂-、(2, 6-二 F-苯基)-CH₂-、(3, 4-二 F-苯基)-CH₂-、(3, 5-二 F-苯基)-CH₂-、(2, 3-二 Cl-苯基)-CH₂-、(2, 4-二 Cl-苯基)-CH₂-、(2, 5-二 Cl-苯基)-CH₂-、(2, 6-二 Cl-苯基)-CH₂-、(3, 4-二 Cl-苯基)-CH₂-、(3, 5-二 Cl-苯基)-CH₂-、(3-F-4-Cl-苯基)-CH₂-、(3-F-5-Cl-苯基)-CH₂-、(3-Cl-4-F-苯基)-CH₂-、(2-MeO-苯基)-CH₂-、(3-MeO-苯基)-CH₂-、(4-MeO-苯基)-CH₂-、(2-Me-苯基)-CH₂-、(3-Me-苯基)-CH₂-、(4-Me-苯基)-CH₂-、(2-MeS-苯基)-CH₂-、(3-MeS-苯基)-CH₂-、(4-MeS-苯基)-CH₂-、(2-CF₃O-苯基)-CH₂-、(3-CF₃O-苯基)-CH₂-、(4-CF₃O-苯基)-CH₂-、(呋喃基)-CH₂-、(噻吩基)-CH₂-、(吡啶基)-CH₂-、(2-Me-吡啶基)-CH₂-、(3-Me-吡啶基)-CH₂-、(4-Me-吡啶基)-CH₂-、(1-咪唑基)-CH₂-、(噁唑基)-CH₂-、(异噁唑基)-CH₂-、(1-苯并咪唑基)-CH₂-、(环丙基)-CH₂-、(环丁基)-CH₂-、(环戊基)-CH₂-、(环己基)-CH₂-、(吗啉代)-CH₂-、(N-哌啶基)-CH₂-、苯基-CH₂CH₂-、(苯基)₂CHCH₂-、(2-F-苯基)-CH₂CH₂-、(3-F-苯基)-CH₂CH₂-、(4-F-苯基)-CH₂CH₂-、(2-Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(3-Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(4-Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(2, 3-二 F-苯基)-CH₂CH₂-、(2, 4-二 F-苯基)-CH₂CH₂-、(2, 5-二 F-苯基)-CH₂CH₂-、(2, 6-二 F-苯基)-CH₂CH₂-、(3, 4-二 F-苯基)-

CH_2CH_2- 、(3, 5-二 F-苯基) - CH_2CH_2- 、(2, 3-二 Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(2, 4-二 Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(2, 5-二 Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(2, 6-二 Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(3, 4-二 Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(3, 5-二 Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(3-F-4-Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(3-F-5-Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(3-Cl-4-F-苯基) - CH_2CH_2- 、(2-MeO-苯基) - CH_2CH_2- 、(3-MeO-苯基) - CH_2CH_2- 、(4-MeO-苯基) - CH_2CH_2- 、(2-Me-苯基) - CH_2CH_2- 、(3-Me-苯基) - CH_2CH_2- 、(4-Me-苯基) - CH_2CH_2- 、(2-MeS-苯基) - CH_2CH_2- 、(3-MeS-苯基) - CH_2CH_2- 、(4-MeS-苯基) - CH_2CH_2- 、(2-CF₃O-苯基) - CH_2CH_2- 、(3-CF₃O-苯基) - CH_2CH_2- 、(4-CF₃O-苯基) - CH_2CH_2- 、(呋喃基) - CH_2CH_2- 、(噻吩基) - CH_2CH_2- 、(吡啶基) - CH_2CH_2- 、(2-Me-吡啶基) - CH_2CH_2- 、(3-Me-吡啶基) - CH_2CH_2- 、(4-Me-吡啶基) - CH_2CH_2- 、(1-咪唑基) - CH_2CH_2- 、(噁唑基) - CH_2CH_2- 、(异噁唑基) - CH_2CH_2- 、(1-苯并咪唑基) - CH_2CH_2- 、(环丙基) - CH_2CH_2- 、(环丁基) - CH_2CH_2- 、(环戊基) - CH_2CH_2- 、(环己基) - CH_2CH_2- 、(吗啉代) - CH_2CH_2- 或(N-哌啶基) - CH_2CH_2- ；或

R^{10} 是 H、甲基、乙基、苯基、苄基、苯乙基、4-F-苯基、(4-F-苯基) CH_2- 、(4-F-苯基) - CH_2CH_2- 、4-Cl-苯基、(4-Cl-苯基) CH_2- 、(4-Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、4-CH₃-苯基、(4-CH₃-苯基) CH_2- 、(4-CH₃-苯基) - CH_2CH_2- 、4-CF₃-苯基、(4-CF₃-苯基) CH_2- 或(4-CF₃-苯基) - CH_2CH_2- ；

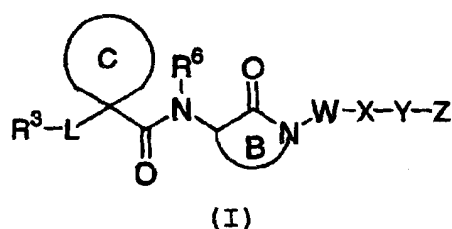
R^{11} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、=O、甲基、乙基、苯基、苄基、苯乙基、4-F-苯基、(4-F-苯基) CH_2- 、(4-F-苯基) - CH_2CH_2- 、3-F-苯基、(3-F-苯基) CH_2- 、(3-F-苯基) - CH_2CH_2- 、2-F-苯基、(2-F-苯基) CH_2- 、(2-F-苯基) - CH_2CH_2- 、4-Cl-苯基、(4-Cl-苯基) CH_2- 、(4-Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、3-Cl-苯基、(3-Cl-苯基) CH_2- 、(3-Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、4-CH₃-苯基、(4-CH₃-苯基) CH_2- 、(4-CH₃-苯基) - CH_2CH_2- 、3-CH₃-苯基、(3-CH₃-苯基) CH_2- 、(3-CH₃-苯基) - CH_2CH_2- 、4-CF₃-苯基、(4-CF₃-苯基)

CH₂-、(4-CF₃-苯基)-CH₂CH₂-、环戊基、吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基；

R¹³ 在每次出现时独立地选自下列基团：H、F、Cl、OH、-CH₃、-CH₂CH₃、OCH₃和-CF₃；和

5 R²⁰ 是 H。

6. 式 (I) 的化合物或其立体异构体、药物上可接受的盐或其前药：



10 其中：

L 是 -NR²⁶C(=O)-、-C(=O)NR²⁶-、-NR²⁶C(=O)O-、-OC(=O)NR²⁶ 或 -NR²⁶C(=O)NR²⁶-；

R³ 是 -(CR⁷R^{7a})_n-R⁴，

-(CR⁷R^{7a})_l-S-R⁴，

15 -(CR⁷R^{7a})_l-O-R⁴，

-(CR⁷R^{7a})_l-N(R^{7b})-R⁴，

-(CR⁷R^{7a})_l-S(=O)-R⁴，或

-(CR⁷R^{7a})_l-S(=O)₂-R⁴；

n 是 0、1 或 2；

20 l 是 1 或 2；

R₄ 是 H。

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C₁-C₈ 烷基，

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C₂-C₈ 链烯基，

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C₂-C₈ 炔基，

25 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C₃-C₁₀ 碳环，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C₆-C₁₀ 芳基，或

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5

- 10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代;

R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, F, Cl, Br, I, $NR^{15}R^{16}$, CF_3 ,

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环,

5 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基, 和

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代;

R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

环 C 是一个 3-8 元碳环;

其中所述 3-8 元碳环是饱和的或部分不饱和的;

其中所述 3-8 元碳环被 0-4 个 R^{21} 取代; 和

15 任选地, 该碳环含有一个选自 -O- 和 -N(R^{20})- 的杂原子;

另外, 相邻原子上的两个 R^{21} 取代基可以连接在一起形成一个苯并稠合基团, 其中所述苯并稠合基团被 0-4 个 R^{23} 取代;

另外, 相邻原子上的两个 R^{21} 取代基可以连接在一起形成一个 5-6 元杂芳基稠合基团, 其中所述 5-6 元杂芳基稠合基团含有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子; 其中所述 5-6 元杂芳基稠合基团被 0-3 个 R^{23} 取代;

另外, 在同一个或相邻的碳原子上的两个 R^{21} 取代基可以连接在一起形成一个被 0-3 个 R^{23} 取代的 C_3-C_6 碳环;

R^{21} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 OR^{14a} 、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 链烯基、炔基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤烷基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-、 C_3-C_6 碳环、苯基; 和

5-6 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子;

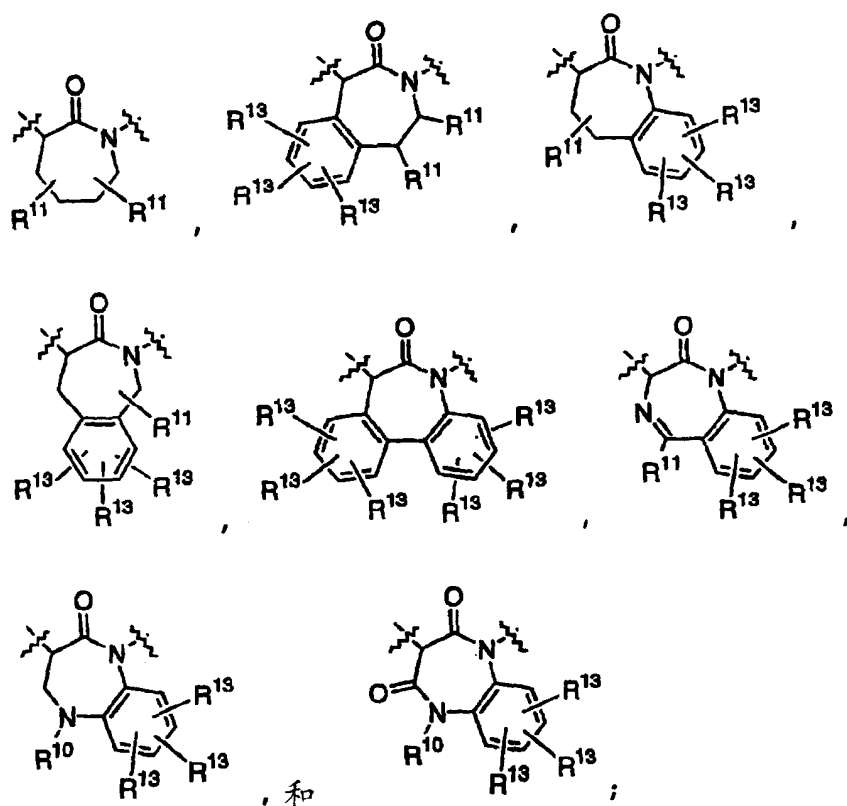
R^6 是 H、甲基或乙基;

30 R^7 在每次出现时独立地选自下列基团: H 或 C_1-C_4 烷基;

R^{7a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H 或 C_1-C_4 烷基;

R^{7b} 是 H 或 C_1-C_4 烷基;

环 B 选自：



R^{10} 是 H, $C(=O)R^{17}$, $C(=O)OR^{17}$, $C(=O)NR^{18}R^{19}$, $S(=O)_2NR^{18}R^{19}$,
5 $S(=O)_2R^{17}$;

任选地被 0-3 个 R^{10a} 取代的 C_1-C_6 烷基;

被 0-4 个 R^{10b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-3 个 R^{10b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5
10 -10 杂环被 0-3 个 R^{10b} 取代;

R^{10a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、 C_1-C_6 烷基、 OR^{14} 、
Cl、F、Br、I、 $=O$ 、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 或被 0-4 个 R^{10b} 取代的
芳基;

R^{10b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I,
15 CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1 - C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1 - C_4 卤烷基-S-;

R^{11} 在每次出现时独立地选自下列基团：H， C_1-C_4 烷氧基，Cl，F，Br，I，=O，CN， NO_2 ， $NR^{18}R^{19}$ ， $C(=O)R^{17}$ ， $C(=O)OR^{17}$ ， $C(=O)NR^{18}R^{19}$ ， $S(=O)_2NR^{18}R^{19}$ ， CF_3 ；

任选地被 0-3 个 R^{11a} 取代的 C_1-C_6 烷基；

5 被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；和

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代；

R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H， C_1-C_6 烷基， OR^{14} ，

10 Cl，F，Br，I，=O，CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，

被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基；

被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_3-C_6 环烷基；和

5-6 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代；

15 R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ， C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

W 是一个键或 $-(CH_2)_p-$ ；

20 p 是 1 或 2；

X 是一个键；

被 0-2 个 R^{xb} 取代的苯基；

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 C_3-C_6 碳环；或

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 5-6 元杂环；

25 R^{xb} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ， C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 卤烷基、 C_1-C_3 卤代烷氧基和 C_1-C_3 卤代烷硫基；

Y 是一个键、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2$

30 $-$ 、 $-N(R^{19})-$ 、 $-C(=O)NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}C(=O)-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^{19b}-$ 、 $-C(=O)O-$ 或 $-OC(=O)-$ ；

Z 是 H;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 链烯基;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 炔基;

5 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$,

C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

15 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;

R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 和 CF_3 ;

R^{14} 是 H、苯基、苄基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烷氧基烷基或 C_3-C_6 环烷基;

R^{14a} 是 H、苯基、苄基或 C_1-C_4 烷基;

R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、 C_1-C_6 烷基、苄基、苯乙基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(=O)-$ 和 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-S(=O)_2-$;

R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、 C_1-C_6 烷基、苄基、苯乙基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(=O)-$ 和 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-S(=O)_2-$;

R^{17} 是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烷氧基烷基、被 0-4 个 R^{17a} 取代的芳基或被 0-4 个 R^{17a} 取代的 $-CH_2-$ 芳基;

R^{17a} 是 H、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 OCF_3 、 SCH_3 、 S(O)CH_3 、 SO_2CH_3 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N(CH}_3)_2$ 或 C_1-C_4 卤烷基；

R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基，苯基、
5 苄基、苯乙基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C(=O)}-$ 和 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S(=O)}_2-$ ；

R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、苯基、苄基和苯乙基；

R^{19b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H 或 C_1-C_4 烷基；

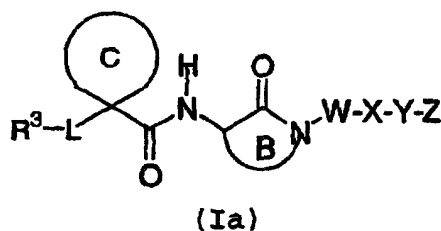
R^{20} 是 H、 C_1-C_4 烷基或 C(=O)OR^{17} ；

10 R^{23} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 和 CF_3 ；和

R^{26} 是 H 或 C_1-C_4 烷基。

7. 权利要求 6 的式 (Ia) 的化合物或其立体异构体、药物上可接受的盐或其前药：

15



其中：

L 是 $-\text{NR}^{26}\text{C(=O)}-$ 、 $-\text{C(=O)NR}^{26}-$ 、 $-\text{NR}^{26}\text{C(=O)O}-$ 、 $-\text{OC(=O)NR}^{26}$ 或 $-\text{NR}^{26}\text{C(=O)NR}^{26}-$ ；

20 R^3 是 $-(\text{CHR}^7)_n-\text{R}^4$ ，

$-(\text{CHR}^7)_l-\text{S}-\text{R}^4$ ，

$-(\text{CHR}^7)_l-\text{O}-\text{R}^4$ ，

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{N}(\text{R}^{7b})-\text{R}^4$ ，

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{S(=O)}-\text{R}^4$ ，或

25 $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{S(=O)}_2-\text{R}^4$ ；

n 是 0、1 或 2；

l 是 1 或 2；

R_4 是 H。

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_8 烷基，

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_8 链烯基，

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_8 炔基，

5 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基，或

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代；

R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，F，Cl，Br，I，

10 $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基，和

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代；

15 R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ， C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

环 C 是一个 3-8 元碳环；

20 其中所述 3-8 元碳环是饱和的或部分不饱和的；

其中所述 3-8 元碳环被 0-4 个 R^{21} 取代；和

任选地，该碳环含有一个选自 -O- 和 -N(R^{20})- 的杂原子；

另外，相邻原子上的两个 R^{21} 取代基可以连接在一起形成一个苯并稠合基团，其中所述苯并稠合基团被 0-4 个 R^{23} 取代；

25 另外，在同一个或相邻的碳原子上的两个 R^{21} 可以连接在一起形成一个被 0-3 个 R^{23} 取代的碳环；

R^{21} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 OR^{14a} 、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 链烯基、炔基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤烷基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-、 C_3-C_6 碳环、苯基；和

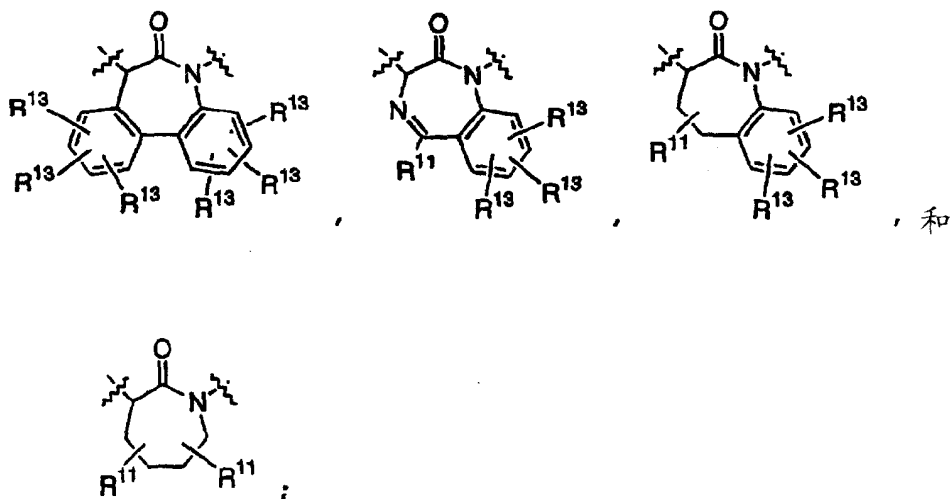
30 C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-、 C_3-C_6 碳环、苯基；和

5-6 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子；

R^7 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基或乙基；

R^{7b} 是 H、甲基或乙基；

环 B 选自：



5

R^{11} 在每次出现时独立地选自下列基团：H， $C_1 - C_4$ 烷基，Cl，F，Br，I， $=O$ ，CN， NO_2 ， $NR^{18}R^{19}$ ， $C(=O)R^{17}$ ， $C(=O)OR^{17}$ ， $C(=O)NR^{18}R^{19}$ ， $S(=O)_2NR^{18}R^{19}$ ， CF_3 ；

任选地被 0-3 个 R^{11a} 取代的 $C_1 - C_6$ 烷基；

10 被 0-3 个 R^{11b} 取代的 $C_6 - C_{10}$ 芳基；

被 0-3 个 R^{11b} 取代的 $C_3 - C_{10}$ 碳环；和

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代；

R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H， $C_1 - C_6$ 烷基， OR^{14} ，

15 Cl，F，Br，I， $=O$ ，CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，

被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基；

被 0-3 个 R^{11b} 取代的 $C_3 - C_6$ 环烷基；和

5-6 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代；

20 R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ， $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_4$ 烷氧基， $C_1 - C_4$ 卤烷基， $C_1 - C_4$ 卤代烷氧基和 $C_1 - C_4$ 卤烷基-S-；

W 是一个键或 $-(CH_2)_p-$;

p 是 1 或 2;

X 是一个键;

被 0-2 个 R^{xb} 取代的苯基;

5 被 0-2 个 R^{xb} 取代的 C_3-C_6 碳环; 或

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 5-6 元杂环;

R^{xb} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 卤烷基、 C_1-C_3 卤代烷氧基和 C_1-C_3 卤代烷硫基;

Y 是一个键、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^{19})-$ 、 $-C(=O)NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}C(=O)-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^{19b}-$ 、 $-C(=O)O-$ 或 $-OC(=O)-$;

15 Z 是 H;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 链烯基;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 炔基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

20 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$,

25 C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或

30 5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;

R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I,

CN, NO₂, NR¹⁵R¹⁶, CF₃, 乙酰基, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, C₁-C₆烷基, C₁-C₄烷氧基, C₁-C₄卤烷基, C₁-C₄卤代烷氧基和 C₁-C₄卤烷基-S-;

5 R¹³在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₄烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NR¹⁵R¹⁶和 CF₃;

R¹⁴是 H、苯基、苄基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烷氧基烷基或 C₃-C₆环烷基;

R^{14a}是 H、苯基、苄基或 C₁-C₄烷基;

10 R¹⁵在每次出现时独立地选自下列基团: H、C₁-C₆烷基、苄基、苯乙基、(C₁-C₆烷基)-C(=O)-和 (C₁-C₆烷基)-S(=O)₂-;

R¹⁶在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、C₁-C₆烷基、苄基、苯乙基、(C₁-C₆烷基)-C(=O)-和 (C₁-C₆烷基)-S(=O)₂-;

R¹⁷是 H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烷氧基烷基、被 0-4 个 R^{17a}取代的芳基或被 0-4 个 R^{17a}取代的-CH₂-芳基;

15 R^{17a}是 H、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、-OH、-F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、SCH₃、S(O)CH₃、SO₂CH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂或 C₁-C₄卤烷基;

R¹⁸在每次出现时独立地选自下列基团: H、C₁-C₆烷基, 苯基、苄基、苯乙基、(C₁-C₆烷基)-C(=O)-和 (C₁-C₆烷基)-S(=O)₂-;

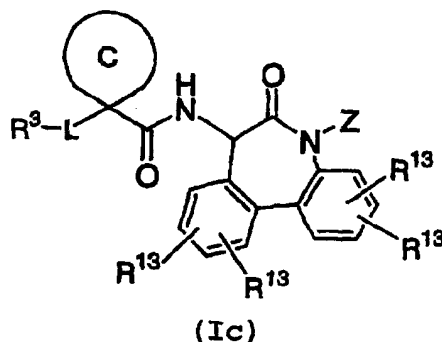
20 R¹⁹在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、苯基、苄基和苯乙基;

R²⁰是 H、C₁-C₄烷基或 C(=O)OR¹⁷;

R²³在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₄烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NR¹⁵R¹⁶和 CF₃; 和

25 R²⁶是 H 或 C₁-C₄烷基。

8. 权利要求 7 的式 (Ic) 的化合物或其立体异构体、药物上可接受的盐或其前药;



其中：

L 是 -NHC(=O)- 、 -C(=O)NH- 或 -OC(=O)NH- ；

- 5 R^3 是 $\text{-(CH}_2)_n\text{-R}^4$ ，
 $\text{-(CH}_2)_1\text{-S-R}^4$ ，
 $\text{-(CH}_2)_1\text{-O-R}^4$ ，或
 $\text{-(CH}_2)_1\text{-N(R}^{7b})\text{-R}^4$ ，

n 是 0、1 或 2；

- 10 l 是 1 或 2；

R^4 是被 0-3 个 R^{4a} 取代的 $C_1\text{-C}_8$ 烷基，

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 $C_2\text{-C}_8$ 链烯基，

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 $C_2\text{-C}_8$ 炔基，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 $C_3\text{-C}_{10}$ 碳环，

- 15 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 $C_6\text{-C}_{10}$ 芳基，或

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代；

R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，F，Cl，Br，I，
 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ， CF_3 ，

- 20 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 $C_3\text{-C}_{10}$ 碳环，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 $C_6\text{-C}_{10}$ 芳基，和

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代；

R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，

- 25 CN， NO_2 ， $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， S(=O)CH_3 ， $\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$ ， C_1

-C₆ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, C₁-C₄ 卤烷基, C₁-C₄ 卤代烷氧基和 C₁-C₄ 卤烷基-S-;

R^{7b} 是 H、甲基或乙基;

环 C 是一个 3-8 元碳环;

5 其中所述 3-8 元碳环是饱和的或部分不饱和的;

其中所述 3-8 元碳环被 0-3 个 R²¹ 取代; 和

任选地, 该碳环含有一个选自 -O- 和 -N(R²⁰)- 的杂原子;

R²¹ 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、CF₃、乙酰基、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、NR¹⁵R¹⁶、OR^{14a}、

10 C₁-C₄ 烷基、C₂-C₄ 链烯基、C₂-C₄ 炔基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 卤烷基、C₁-C₄ 卤代烷氧基和 C₁-C₄ 卤烷基-S-;

W 是一个键、-CH₂- 或 -CH₂CH₂-;

X 是一个键;

被 0-2 个 R^{xb} 取代的苯基;

15 被 0-2 个 R^{xb} 取代的 C₃-C₆ 环烷基; 或

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 5-6 元杂环;

R^{xb} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、Cl、F、NR¹⁵R¹⁶、CF₃、乙酰基、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₂ 卤烷基和 C₁-C₂ 卤代烷氧基;

20 Y 是一个键、-C(=O)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-N(R¹⁹)-、-C(=O)NR^{19b}-、-NR^{19b}C(=O)-、-NR^{19b}S(=O)₂-、-S(=O)₂NR^{19b}-、-NR^{19b}S(=O)-、-S(=O)NR^{19b}-、-C(=O)O- 或 -OC(=O)-;

Z 是 H;

25 被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C₁-C₈ 烷基;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C₂-C₆ 链烯基;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C₂-C₆ 炔基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C₆-C₁₀ 芳基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C₃-C₁₀ 碳环; 或

30 5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I,

CN, NO₂, NR¹⁵R¹⁶, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, CF₃, 乙酰基, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃,

C₁-C₆ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, C₁-C₄ 卤烷基, C₁-C₄ 卤代烷氧基和 C₁-C₄ 卤烷基-S-;

5 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C₆-C₁₀ 芳基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C₃-C₁₀ 碳环; 或

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;

R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I,

10 CN, NO₂, NR¹⁵R¹⁶, CF₃, 乙酰基, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, C₁-C₄ 卤烷基, C₁-C₄ 卤代烷氧基和 C₁-C₄ 卤烷基-S-;

R¹³ 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NR¹⁵R¹⁶ 和 CF₃;

15 R^{14a} 是 H、苯基、苄基或 C₁-C₄ 烷基;

R¹⁵ 在每次出现时独立地选自下列基团: H、C₁-C₆ 烷基、苄基、苯乙基、(C₁-C₆ 烷基)-C(=O)- 和 (C₁-C₆ 烷基)-S(=O)₂-;

R¹⁶ 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、C₁-C₆ 烷基、苄基、苯乙基、(C₁-C₆ 烷基)-C(=O)- 和 (C₁-C₆ 烷基)-S(=O)₂-;

20 和

R²⁰ 是 H 或 C₁-C₄ 烷基。

9. 权利要求 8 的化合物, 其中:

L 是 -NHC(=O)-、-C(=O)NH- 或 -OC(=O)NH-;

R³ 是 -R⁴、-CH₂R⁴、-CH₂CH₂R⁴、-CH₂OR⁴ 或 -CH₂CH₂OR⁴;

25 R⁴ 是被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C₁-C₆ 烷基,

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C₂-C₆ 链烯基,

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C₂-C₆ 炔基,

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C₃-C₆ 碳环,

被 0-3 个 R^{4b} 取代的苯基, 或

30 5-6 元杂环, 含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代;

R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团:

- H、OH、F、Cl、Br、I、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 CF_3 、
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环，
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的苯基，和
 5-6 元杂环，含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-
 5 6 元杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代；
 R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团：
 H，OH，Cl，F，Br，I，CN， NO_2 ， $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ，
 S(=O)CH_3 ， $\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$ ， C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基，
 C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；
 10 环 C 是一个 3-6 元碳环；
 其中所述 3-6 元碳环是饱和的或部分不饱和的；
 其中所述 3-6 元碳环被 0-2 个 R^{21} 取代；
 任选地，该碳环含有 1 个选自 -O- 和 -N(R^{20})- 的杂原子；
 R^{21} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、Br、I、
 15 CN、 NO_2 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、烯
 丙基、-OCF₃ 和 -SCF₃；
 W 是一个键、-CH₂-、-CH₂CH₂-；
 X 是一个键；
 被 0-1 个 R^{xb} 取代的苯基；
 20 被 0-1 个 R^{xb} 取代的 C_3-C_6 环烷基；或
 被 0-1 个 R^{xb} 取代的 5-6 元杂环；
 R^{xb} 选自 H，OH，Cl，F， $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， S(=O)CH_3 ，
 $\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和 OCF₃；
 Y 是一个键、-C(=O)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-N(CH₃)-、
 25 或 -N(CH₂CH₃)-；
 Z 是 H；
 被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基；
 被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 链烯基；
 被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 炔基；
 30 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；
 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或
 5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5

- 10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$,

5 C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5

10 - 10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;

R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

15 R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 和 CF_3 ;

R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、 C_1-C_4 烷基和苄基;

R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基、苯乙基、甲基- $C(=O)-$ 、乙基- $C(=O)-$ 、甲基- $S(=O)_2$

20 -、乙基- $S(=O)_2-$ 和丙基- $S(=O)_2-$; 和

R^{20} 是 H 或 C_1-C_4 烷基。

10. 权利要求 9 的化合物, 其中:

L 是 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 或 $-OC(=O)NH-$;

R^3 是 $-R^4$ 、 $-CH_2R^4$ 、 $-CH_2CH_2R^4$ 、 $-CH_2OR^4$ 或 $-CH_2CH_2OR^4$;

25 R^4 是被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_6 烷基,

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 链烯基, 或

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 炔基;

R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团:

H、OH、F、Cl、Br、I、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、

30 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环,

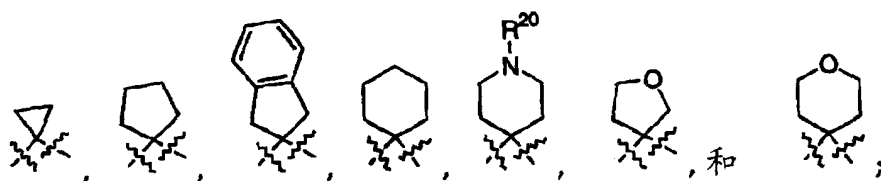
被 0-3 个 R^{4b} 取代的苯基, 和

5-6 元杂环, 含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-

6 元杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代, 其中所述 5-6 元杂环选自: 吡啶基、嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基;

- R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

环 C 是一个 3-6 元杂环, 选自:



10

其中所述 3-6 元杂环被 0-1 个 R^{21} 取代;

R^{21} 选自 H、OH、Cl、F、CN、 CF_3 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、烯丙基和 $-OCF_3$;

W 是一个键或 $-CH_2-$;

- 15 X 是一个键、苯基、 C_3-C_6 环烷基或 5-6 元杂环;

Y 是一个键、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 或 $-N(CH_2CH_3)-$;

Z 是 H;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基;

- 20 被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 链烯基;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 炔基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5

- 25 -10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的苯基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_6 碳环；和

5-6 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

- 5 R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基；

R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、Cl、F、Br、CN、 $NR^{15}R^{16}$ 和 CF_3 ；

- 10 R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基、乙基、丙基和丁基；

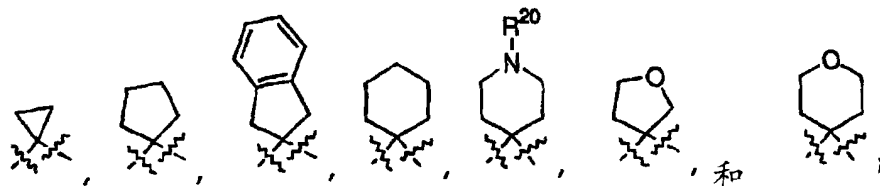
R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基和苯乙基；和

R^{20} 是 H、甲基或乙基。

- 15 11. 权利要求 10 的化合物，其中：

L 是 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 或 $-OC(=O)NH-$ ；

环 C 选自：

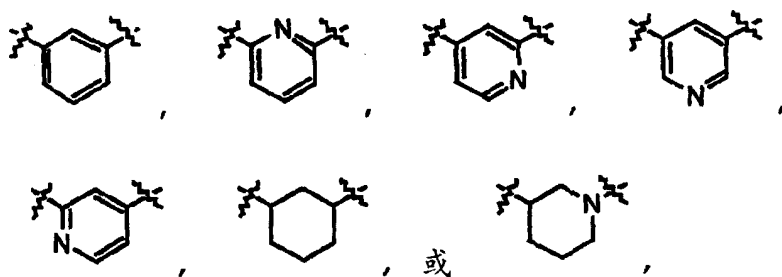


- 20 R^3 是 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、
 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、
 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CF_3$ 、
 $-CH(OH)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(NH_2)CH_2CH(CH_3)_2$ 、
 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CF_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、
 25 $-CH(NHCH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(NHSO_2CH_2CH_2CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ 、
 环己基-、环戊基-、环丙基- CH_2- 、环丁基- CH_2- 、环戊基- CH_2- 、环己基-
 CH_2- 、环丙基- CH_2CH_2- 、环丁基- CH_2CH_2- 、环戊基- CH_2CH_2- 、环己基-
 $CH(OH)-$ 、环己基- CH_2CH_2- 、1- NH_2 -环戊基、苄基- CH_2- 、(2-F-苄基) CH_2- 、

(3-F-苯基)CH₂-、(4-F-苯基)CH₂-、(2-Cl-苯基)CH₂-、(3-Cl-苯基)CH₂-、(4-Cl-苯基)CH₂-、(2,3-二F-苯基)CH₂-、(2,4-二F-苯基)CH₂-、(2,5-二F-苯基)CH₂-、(2,6-二F-苯基)CH₂-、(3,4-二F-苯基)CH₂-、(3,5-二F-苯基)CH₂-、(2,3-二Cl-苯基)CH₂-、(2,4-二Cl-苯基)CH₂-、(2,5-二Cl-苯基)CH₂-、(2,6-二Cl-苯基)CH₂-、(3,4-二Cl-苯基)CH₂-、(3,5-二Cl-苯基)CH₂-、(3-F-4-Cl-苯基)CH₂-、(3-F-5-Cl-苯基)CH₂-、(3-Cl-4-F-苯基)CH₂-、苯基-CH₂CH₂-、(2-F-苯基)CH₂CH₂-、(3-F-苯基)CH₂CH₂-、(4-F-苯基)CH₂CH₂-、(2-Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3-Cl-苯基)CH₂CH₂-、(4-Cl-苯基)CH₂CH₂-、(2,3-二F-苯基)CH₂CH₂-、(2,4-二F-苯基)CH₂CH₂-、(2,5-二F-苯基)CH₂CH₂-、(2,6-二F-苯基)CH₂CH₂-、(3,4-二F-苯基)CH₂CH₂-、(3,5-二F-苯基)CH₂CH₂-、(2,3-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(2,4-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(2,5-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(2,6-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3,4-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3,5-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3-F-4-Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3-F-5-Cl-苯基)CH₂CH₂-、4-吡啶基-CH₂CH₂-、苯基-CH₂CH₂CF₂-、苯基-CH₂CH(OH)-、咪唑基-CH₂CH(OH)-或苯基-CH₂OCH₂-；

W 是一个键或 $-\text{CH}_2-$;

20 X 是一个键；



Y 是一个键、-C(=O)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-或-N(CH₃)-;

25 Z 是苯基、2-F-苯基、3-F-苯基、4-F-苯基、2-Cl-苯基、3-Cl-苯基、4-Cl-苯基、2,3-二F-苯基、2,4-二F-苯基、2,5-二F-苯基、2,6-二F-苯基、3,4-二F-苯基、3,5-二F-苯基、

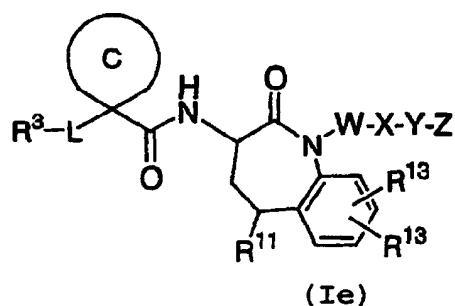
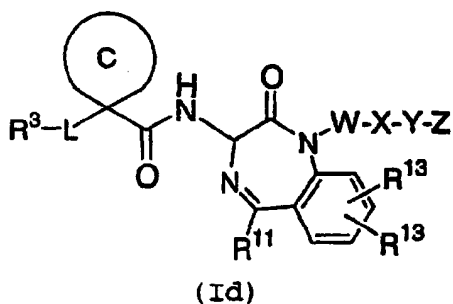
- 2,3-二 Cl-苯基、2,4-二 Cl-苯基、2,5-二 Cl-苯基、2,6-二 Cl-苯基、3,4-二 Cl-苯基、3,5-二 Cl-苯基、3-F-4-Cl-苯基、3-F-5-Cl-苯基、3-Cl-4-F-苯基、2-MeO-苯基、3-MeO-苯基、4-MeO-苯基、2-Me-苯基、3-Me-苯基、4-Me-苯基、2-MeS-苯基、3-MeS-苯基、4-MeS-苯基、2-CF₃O-苯基、3-CF₃O-苯基、4-CF₃O-苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、2-Me-吡啶基、3-Me-吡啶基、4-Me-吡啶基、1-咪唑基、噁唑基、异噁唑基、1-苯并咪唑基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吗啉代、N-哌啶基、苯基-CH₂-、(2-F-苯基)-CH₂-、(3-F-苯基)-CH₂-、(4-F-苯基)-CH₂-、(2-Cl-苯基)-CH₂-、(3-Cl-苯基)-CH₂-、(4-Cl-苯基)-CH₂-、(2,3-二 F-苯基)-CH₂-、(2,4-二 F-苯基)-CH₂-、(2,5-二 F-苯基)-CH₂-、(2,6-二 F-苯基)-CH₂-、(3,4-二 F-苯基)-CH₂-、(3,5-二 F-苯基)-CH₂-、(2,3-二 Cl-苯基)-CH₂-、(2,4-二 Cl-苯基)-CH₂-、(2,5-二 Cl-苯基)-CH₂-、(2,6-二 Cl-苯基)-CH₂-、(3,4-二 Cl-苯基)-CH₂-、(3,5-二 Cl-苯基)-CH₂-、(3-F-4-Cl-苯基)-CH₂-、(3-F-5-Cl-苯基)-CH₂-、(3-Cl-4-F-苯基)-CH₂-、(2-MeO-苯基)-CH₂-、(3-MeO-苯基)-CH₂-、(4-MeO-苯基)-CH₂-、(2-Me-苯基)-CH₂-、(3-Me-苯基)-CH₂-、(4-Me-苯基)-CH₂-、(2-MeS-苯基)-CH₂-、(3-MeS-苯基)-CH₂-、(4-MeS-苯基)-CH₂-、(2-CF₃O-苯基)-CH₂-、(3-CF₃O-苯基)-CH₂-、(4-CF₃O-苯基)-CH₂-、(呋喃基)-CH₂-、(噻吩基)-CH₂-、(吡啶基)-CH₂-、(2-Me-吡啶基)-CH₂-、(3-Me-吡啶基)-CH₂-、(4-Me-吡啶基)-CH₂-、(1-咪唑基)-CH₂-、(噁唑基)-CH₂-、(异噁唑基)-CH₂-、(1-苯并咪唑基)-CH₂-、(环丙基)-CH₂-、(环丁基)-CH₂-、(环戊基)-CH₂-、(环己基)-CH₂-、(吗啉代)-CH₂-、(N-哌啶基)-CH₂-、苯基-CH₂CH₂-、(苯基)₂CHCH₂-、(2-F-苯基)-CH₂CH₂-、(3-F-苯基)-CH₂CH₂-、(4-F-苯基)-CH₂CH₂-、(2-Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(3-Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(4-Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(2,3-二 F-苯基)-CH₂CH₂-、(2,4-二 F-苯基)-CH₂CH₂-、(2,5-二 F-苯基)-CH₂CH₂-、(2,6-二

F-苯基)-CH₂CH₂-、(3,4-二F-苯基)-CH₂CH₂-、(3,5-二F-苯基)-CH₂CH₂-、(2,3-二Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(2,4-二Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(2,5-二Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(2,6-二Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(3,4-二Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(3,5-二Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(3-F-4-Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(3-F-5-Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(3-Cl-4-F-苯基)-CH₂CH₂-、(2-MeO-苯基)-CH₂CH₂-、(3-MeO-苯基)-CH₂CH₂-、(4-MeO-苯基)-CH₂CH₂-、(2-Me-苯基)-CH₂CH₂-、(3-Me-苯基)-CH₂CH₂-、(4-Me-苯基)-CH₂CH₂-、(2-MeS-苯基)-CH₂CH₂-、(3-MeS-苯基)-CH₂CH₂-、(4-MeS-苯基)-CH₂CH₂-、(2-CF₃O-苯基)-CH₂CH₂-、(3-CF₃O-苯基)-CH₂CH₂-、(4-CF₃O-苯基)-CH₂CH₂-、(咪喃基)-CH₂CH₂-、(噻吩基)-CH₂CH₂-、(吡啶基)-CH₂CH₂-、(2-Me-吡啶基)-CH₂CH₂-、(3-Me-吡啶基)-CH₂CH₂-、(4-Me-吡啶基)-CH₂CH₂-、(1-咪唑基)-CH₂CH₂-、(噁唑基)-CH₂CH₂-、(异噁唑基)-CH₂CH₂-、(1-苯并咪唑基)-CH₂CH₂-、(环丙基)-CH₂CH₂-、(环丁基)-CH₂CH₂-、(环戊基)-CH₂CH₂-、(环己基)-CH₂CH₂-、(吗啉代)-CH₂CH₂-或(N-哌啶基)-CH₂CH₂-;

R¹³在每次出现时独立地选自下列基团：H、F、Cl、OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃或-CF₃;

R²⁰是H、甲基或乙基。

〔12〕权利要求7的式(Id)和(Ie)的化合物或其立体异构体、药物上可接受的盐或其前药:



其中：

L 是 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$ ；

R^3 是 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^4$ ，

$-(\text{CH}_2)_l-\text{S}-\text{R}^4$ ，

5 $-(\text{CH}_2)_l-\text{O}-\text{R}^4$ ，或

$-(\text{CH}_2)_l-\text{N}(\text{R}^{7b})-\text{R}^4$ ，

n 是 0、1 或 2；

l 是 1 或 2；

R^4 是被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_8 烷基，

10 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_8 链烯基，

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_8 炔基，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基，或

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5

15 -10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代；

R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，F，Cl，Br，I，
 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ， CF_3 ，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基，和

20 5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5
-10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代；

R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，
CN， NO_2 ， $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ ， $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ ， C_1
- C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-
25 C_4 卤烷基-S-；

R^{7b} 是 H、甲基和乙基；

环 C 是一个 3-8 元碳环；

其中所述 3-8 元碳环是饱和的或部分饱和的；

其中所述 3-8 元碳环被 0-3 个 R^{21} 取代；和

30 任选地，该碳环含有一个选自 $-\text{O}-$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{20})-$ 的杂原子；

R^{21} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、Br、I、
CN、 NO_2 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 OR^{14a} 、

C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 链烯基、 C_2-C_4 炔基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤烷基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

R^{11} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、=O、 $NR^{18}R^{19}$ 、 CF_3 ；

任选地被 0-1 个 R^{11a} 取代的 C_1-C_4 烷基；

5 被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基；

被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_3-C_6 碳环；和

5-7 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-7 杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代；其中所述 5-7 元杂环选自：吡啶基、嘧啶基、三嗪基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、
10 吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基；

R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_4 烷基、 OR^{14} 、F、Cl、=O、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 或被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基；

R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤
15 烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基；

W 是一个键、 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ；

X 是一个键；

被 0-2 个 R^{xb} 取代的苯基；

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 C_3-C_6 环烷基；或

20 被 0-2 个 R^{xb} 取代的 5-6 元杂环；

R^{xb} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基；

Y 是一个键、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2$
25 $-$ 、 $-N(R^{19})-$ 、 $-C(=O)NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}C(=O)-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^{19b}-$ 、 $-C(=O)O-$ 或 $-OC(=O)-$ ；

Z 是 H；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基；

30 被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 链烯基；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 炔基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，
5 CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ，

C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

10 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；和

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，
CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ， C_1
15 $-C_6$ 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 和 CF_3 ；

R^{14} 是 H、苯基、苄基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烷氧基烷基或 C_3-C_6
20 环烷基；

R^{14a} 是 H、苯基、苄基或 C_1-C_4 烷基；

R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基、苄基、苯乙基、 $(C_1-C_6$ 烷基)- $C(=O)-$ 和 $(C_1-C_6$ 烷基)- $S(=O)_2-$ ；

R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、 C_1-C_6 烷基、苄基、苯乙基、 $(C_1-C_4$ 烷基)- $C(=O)-$ 和 $(C_1-C_4$ 烷基)- $S(=O)_2-$ ；
25

R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基、苯基、苄基、苯乙基、 $(C_1-C_6$ 烷基)- $C(=O)-$ 和 $(C_1-C_6$ 烷基)- $S(=O)_2-$ ；

R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、苯基、苄基、苯乙基；和

30 R^{20} 是 H 或 C_1-C_4 烷基。

13. 权利要求 12 的化合物，其中：

L 是 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 或 $-OC(=O)NH-$ ；

- R^3 是 $-R^4$ 、 $-\text{CH}_2R^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2R^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^4$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^4$;
 R^4 是被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_6 烷基,
 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 链烯基,
 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 炔基,
 5 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环,
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的苯基, 或
 5-6 元杂环, 含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-
 6 元杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代;
 R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团:
 10 H 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 CF_3 、
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环,
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的苯基, 和
 5-6 元杂环, 含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-
 6 元杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代;
 15 R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团:
 H 、 OH 、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、
 $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤烷基、
 C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;
 环 C 是一个 3-6 元碳环;
 20 其中所述 3-6 元碳环是饱和的或部分不饱和的;
 其中所述 3-6 元碳环被 0-2 个 R^{21} 取代;
 任选地, 该碳环含有 1 个选自 $-\text{O}-$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{20})-$ 的杂原子;
 R^{21} 在每次出现时独立地选自下列基团: H 、 OH 、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、
 CN 、 NO_2 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、烯
 25 丙基、 $-\text{OCF}_3$ 和 $-\text{SCF}_3$;
 W 是一个键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 R^{11} 在每次出现时独立地选自下列基团: H 、 $=\text{O}$ 、 $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 CF_3 ;
 任选地被 0-1 个 R^{11a} 取代的 C_1-C_4 烷基;
 被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基;
 30 被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_3-C_6 碳环; 和
 5-7 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-
 7 杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代; 其中所述 5-7 元杂环选自: 吡啶基、嘧啶

基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基；

R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯氧基、F、Cl、=O、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 或被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基；

R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基；

W 是一个键、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ ；

10 X 是一个键；

被 0-1 个 R^{xb} 取代的苯基；

被 0-1 个 R^{xb} 取代的 C_3-C_6 环烷基；或

被 0-1 个 R^{xb} 取代的 5-6 元杂环；

R^{xb} 选自 H, OH, Cl, F, $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$ 、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和 OCF_3 ；

Y 是一个键、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、或 $-N(CH_2CH_3)-$ ；

Z 是 H；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基；

20 被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 链烯基；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 炔基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$ ，

C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或

5-10元杂环,含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述5-10杂环被0-3个 R^{12b} 取代;

R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 和 CF_3 ;

R^{14} 是H、苯基、苄基、 C_1-C_4 烷基或 C_2-C_4 烷氧基烷基;

10 R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基和苯乙基;

R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基、苯乙基、甲基-C(=O)-、乙基-C(=O)-、甲基-S(=O)₂-和乙基-S(=O)₂-;

15 R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、甲基、乙基、丙基、丁基、苯基、苄基和苯乙基;

R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、甲基、乙基、丙基和丁基;

R^{20} 是H或 C_1-C_4 烷基。

20 14. 权利要求13的化合物, 其中:

L是-NHC(=O)-、-C(=O)NH-或-OC(=O)NH-;

R^3 是- R^4 、- CH_2R^4 、- $CH_2CH_2R^4$ 、- CH_2OR^4 或- $CH_2CH_2OR^4$;

R^4 是被0-3个 R^{4a} 取代的 C_1-C_6 烷基,

被0-3个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 链烯基, 或

25 被0-3个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 炔基;

R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团:

H、OH、F、Cl、Br、I、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、

被0-3个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环,

被0-3个 R^{4b} 取代的苯基, 或

30 5-6元杂环,含1-3个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述5-6元杂环被0-3个 R^{4b} 取代,其中所述5-6元杂环选自: 吡啶基、嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、

Z 是 H;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 链烯基;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 炔基;

5 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、
10 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 , $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的苯基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_6 碳环; 或

5-6 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-
15 6 元杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;

R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、
 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 , $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基;

R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、甲基、乙基、丙
20 基、丁基、甲氧基、乙氧基、Cl、F、Br、CN、 $NR^{15}R^{16}$ 和 CF_3 ;

R^{14} 是 H、苯基、苄基、甲基、乙基、丙基或丁基;

R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、甲基、乙基、丙基和
丁基;

R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、甲基、乙基、丙
25 基、丁基、苄基和苯乙基;

R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、甲基、乙基、丙基、
丁基、苯基、苄基和苯乙基;

R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、甲基、乙基、丙基和
丁基; 和

30 R^{20} 是 H、甲基或乙基。

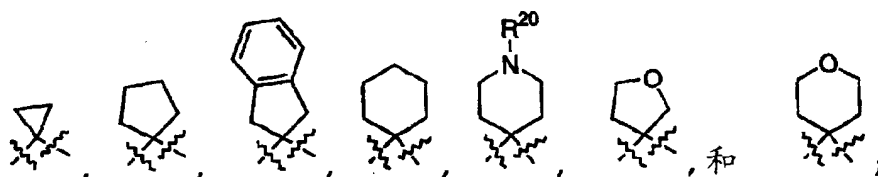
15. 权利要求 14 的化合物, 其中:

L 是 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 或 $-OC(=O)NH-$;

吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基；

- R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ， C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

环 C 是一个 3-6 元杂环，选自：



其中所述 3-6 元杂环被 0-1 个 R^{21} 取代；

- R^{21} 选自 H、OH、Cl、F、CN、 CF_3 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、烯丙基和 $-OCF_3$ ；

R^{11} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、=O、 $NR^{15}R^{16}$ ；

任选地被 0-1 个 R^{11a} 取代的烷基；

被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基；

- 5-7 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-7 杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代；其中所述 5-7 元杂环选自：吡啶基、嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基；

- R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯氧基、F、Cl、=O、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 或被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基；

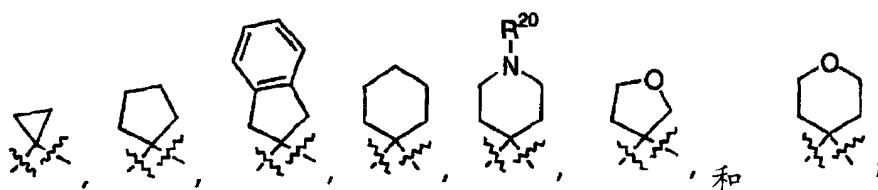
R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基；

- W 是一个键或 $-CH_2-$ ；

X 是一个键、苯基、 C_3-C_6 环烷基或 5-6 元杂环；

Y 是一个键、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、或 $-N(CH_2CH_3)-$ ；

环 C 选自：

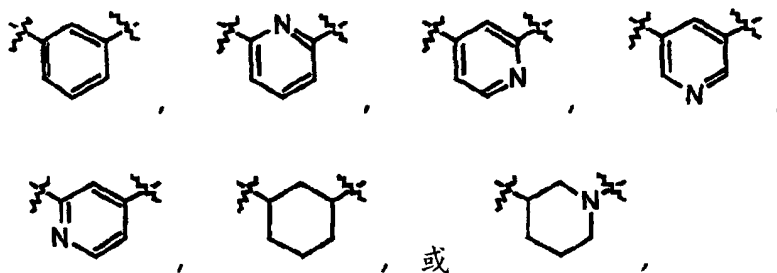


- R^3 是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 5 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、
 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{CH}(\text{NHCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、
 10 环己基-、环戊基-、环丙基- CH_2 -、环丁基- CH_2 -、环戊基- CH_2 -、环己基-
 CH_2 -、环丙基- CH_2CH_2 -、环丁基- CH_2CH_2 -、环戊基- CH_2CH_2 -、环己基-
 $\text{CH}(\text{OH})$ -、环己基- CH_2CH_2 -、1- NH_2 -环戊基、苯基- CH_2 -、(2-F-苯基) CH_2 -
 -、(3-F-苯基) CH_2 -、(4-F-苯基) CH_2 -、(2-Cl-苯基) CH_2 -、
 (3-Cl-苯基) CH_2 -、(4-Cl-苯基) CH_2 -、(2,3-二F-苯基) CH_2 -、
 15 (2,4-二F-苯基) CH_2 -、(2,5-二F-苯基) CH_2 -、(2,6-二F-苯基)
 CH_2 -、(3,4-二F-苯基) CH_2 -、(3,5-二F-苯基) CH_2 -、(2,3-
 二Cl-苯基) CH_2 -、(2,4-二Cl-苯基) CH_2 -、(2,5-二Cl-苯基)
 CH_2 -、(2,6-二Cl-苯基) CH_2 -、(3,4-二Cl-苯基) CH_2 -、(3,5-
 二Cl-苯基) CH_2 -、(3-F-4-Cl-苯基) CH_2 -、(3-F-5-Cl-
 20 苯基) CH_2 -、(3-Cl-4-F-苯基) CH_2 -、苯基- CH_2CH_2 -、(2-F-苯基)
 CH_2CH_2 -、(3-F-苯基) CH_2CH_2 -、(4-F-苯基) CH_2CH_2 -、(2-
 Cl-苯基) CH_2CH_2 -、(3-Cl-苯基) CH_2CH_2 -、(4-Cl-苯基)
 CH_2CH_2 -、(2,3-二F-苯基) CH_2CH_2 -、(2,4-二F-苯基) CH_2CH_2 -
 -、(2,5-二F-苯基) CH_2CH_2 -、(2,6-二F-苯基) CH_2CH_2 -、(3,4-
 25 -二F-苯基) CH_2CH_2 -、(3,5-二F-苯基) CH_2CH_2 -、(2,3-二Cl-
 苯基) CH_2CH_2 -、(2,4-二Cl-苯基) CH_2CH_2 -、(2,5-二Cl-苯基)
 CH_2CH_2 -、(2,6-二Cl-苯基) CH_2CH_2 -、(3,4-二Cl-苯基)
 CH_2CH_2 -、(3,5-二Cl-苯基) CH_2CH_2 -、(3-F-4-Cl-苯基)

CH_2CH_2- 、(3-F-5-Cl-苯基) CH_2CH_2- 、4-哌啶基- CH_2CH_2- 、
苯基- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2-$ 、苯基- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ 、咪唑基- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ 或
苯基- CH_2OCH_2- ;

W 是一个键或 $-\text{CH}_2-$;

5 X 是一个键;



Y 是一个键、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$;

Z 是苯基、2-F-苯基、3-F-苯基、4-F-苯基、2-Cl-苯基、
10 3-Cl-苯基、4-Cl-苯基、2,3-二F-苯基、2,4-二F-苯基、2,5-
-二F-苯基、2,6-二F-苯基、3,4-二F-苯基、3,5-二F-苯基、
2,3-二Cl-苯基、2,4-二Cl-苯基、2,5-二Cl-苯基、2,6-二Cl-
-苯基、3,4-二Cl-苯基、3,5-二Cl-苯基、3-F-4-Cl-苯基、
3-F-5-Cl-苯基、3-Cl-4-F-苯基、2-MeO-苯基、3-MeO-
15 -苯基、4-MeO-苯基、2-Me-苯基、3-Me-苯基、4-Me-苯
基、2-MeS-苯基、3-MeS-苯基、4-MeS-苯基、2-CF₃O-苯
基、3-CF₃O-苯基、4-CF₃O-苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、2-
-Me-吡啶基、3-Me-吡啶基、4-Me-吡啶基、1-咪唑基、噁唑
基、异噁唑基、1-苯并咪唑基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、
20 吗啉代、N-哌啶基、苯基- CH_2- 、(2-F-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(3-F-
苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(4-F-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(2-Cl-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(3-
-Cl-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(4-Cl-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(2,3-二F-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、
 CH_2- 、(2,4-二F-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(2,5-二F-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(2,
6-二F-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(3,4-二F-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(3,5-二F-
25 苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(2,3-二Cl-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(2,4-二Cl-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、
 CH_2- 、(2,5-二Cl-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(2,6-二Cl-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、

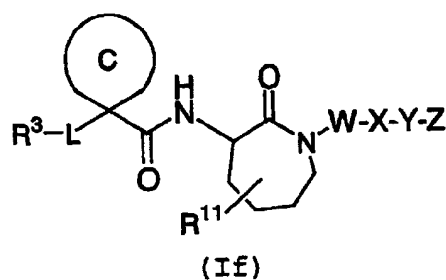
- (3, 4-二 Cl-苯基) -CH₂-、(3, 5-二 Cl-苯基) -CH₂-、(3-F-4-Cl-苯基) -CH₂-、(3-F-5-Cl-苯基) -CH₂-、(3-Cl-4-F-苯基) -CH₂-、(2-MeO-苯基) -CH₂-、(3-MeO-苯基) -CH₂-、(4-MeO-苯基) -CH₂-、(2-Me-苯基) -CH₂-、(3-Me-苯基) -CH₂-、(4-Me-苯基) -CH₂-、(2-MeS-苯基) -CH₂-、(3-MeS-苯基) -CH₂-、(4-MeS-苯基) -CH₂-、(2-CF₃O-苯基) -CH₂-、(3-CF₃O-苯基) -CH₂-、(4-CF₃O-苯基) -CH₂-、(呋喃基) -CH₂-、(噻吩基) -CH₂-、(吡啶基) -CH₂-、(2-Me-吡啶基) -CH₂-、(3-Me-吡啶基) -CH₂-、(4-Me-吡啶基) -CH₂-、(1-咪唑基) -CH₂-、(噁唑基) -CH₂-、(异噁唑基) -CH₂-、(1-苯并咪唑基) -CH₂-、(环丙基) -CH₂-、(环丁基) -CH₂-、(环戊基) -CH₂-、(环己基) -CH₂-、(吗啉代) -CH₂-、(N-哌啶基) -CH₂-、苯基-CH₂CH₂-、(苯基)₂CHCH₂-、(2-F-苯基) -CH₂CH₂-、(3-F-苯基) -CH₂CH₂-、(4-F-苯基) -CH₂CH₂-、(2-Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(3-Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(4-Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(2, 3-二 F-苯基) -CH₂CH₂-、(2, 4-二 F-苯基) -CH₂CH₂-、(2, 5-二 F-苯基) -CH₂CH₂-、(2, 6-二 F-苯基) -CH₂CH₂-、(3, 4-二 F-苯基) -CH₂CH₂-、(3, 5-二 F-苯基) -CH₂CH₂-、(2, 3-二 Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(2, 4-二 Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(2, 5-二 Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(2, 6-二 Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(3, 4-二 Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(3, 5-二 Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(3-F-4-Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(3-F-5-Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(3-Cl-4-F-苯基) -CH₂CH₂-、(2-MeO-苯基) -CH₂CH₂-、(3-MeO-苯基) -CH₂CH₂-、(4-MeO-苯基) -CH₂CH₂-、(2-Me-苯基) -CH₂CH₂-、(3-Me-苯基) -CH₂CH₂-、(4-Me-苯基) -CH₂CH₂-、(2-MeS-苯基) -CH₂CH₂-、(3-MeS-苯基) -CH₂CH₂-、(4-MeS-苯基) -CH₂CH₂-、(2-CF₃O-苯基) -CH₂CH₂-、(3-CF₃O-苯基) -CH₂CH₂-、(4-CF₃O-苯基) -CH₂CH₂-、(呋喃基) -CH₂CH₂-、(噻吩基) -CH₂CH₂-、(吡啶基) -CH₂CH₂-、(2-Me-吡啶基) -CH₂CH₂-、(3-Me-吡啶基) -CH₂CH₂-、(4-Me-吡啶基) -CH₂CH₂-、(1-咪唑基) -CH₂CH₂-、(噁唑基) -CH₂CH₂-、(异噁唑基) -CH₂CH₂-

-、(1-苯并咪唑基)-CH₂CH₂-、(环丙基)-CH₂CH₂-、(环丁基)-CH₂CH₂-、(环戊基)-CH₂CH₂-、(环己基)-CH₂CH₂-、(吗啉代)-CH₂CH₂-或(N-哌啶基)-CH₂CH₂-;或

R¹¹在每次出现时独立地选自下列基团: H、=O、甲基、乙基、苯基、苄基、苯乙基、4-F-苯基、(4-F-苯基)CH₂-、(4-F-苯基)CH₂CH₂-、3-F-苯基、(3-F-苯基)CH₂-、(3-F-苯基)CH₂CH₂-、2-F-苯基、(2-F-苯基)CH₂-、(2-F-苯基)CH₂CH₂-、4-Cl-苯基、(4-Cl-苯基)CH₂-、(4-Cl-苯基)CH₂CH₂-、3-Cl-苯基、(3-Cl-苯基)CH₂-、(3-Cl-苯基)CH₂CH₂-、4-CH₃-苯基、(4-CH₃-苯基)CH₂-、(4-CH₃-苯基)CH₂CH₂-、3-CH₃-苯基、(3-CH₃-苯基)CH₂-、(3-CH₃-苯基)CH₂CH₂-、4-CF₃-苯基、(4-CF₃-苯基)CH₂-、(4-CF₃-苯基)CH₂CH₂-、环戊基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基;和

R¹³在每次出现时独立地选自下列基团: H、F、Cl、OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃或-CF₃。

16. 权利要求7的式(I_f)的化合物或其立体异构体、药物上可接受的盐或其前药:



20

其中:

L 是 -NHC(=O)-、-C(=O)NH- 或 -OC(=O)NH-;

R³ 是 -(CH₂)_n-R⁴,

- (CH₂)₁-S-R⁴,

25 - (CH₂)₁-O-R⁴, 或

- (CH₂)₁-N(R^{7b})-R⁴,

n 是 0、1 或 2；

l 是 1 或 2；

R^4 是被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_8 烷基，

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_8 链烯基，

5 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_8 炔基，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基，或

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代；

10 R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，F，Cl，Br，I， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基，和

15 5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代；

R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ， C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

20 R^{7b} 是 H、甲基或乙基；

环 C 是一个 3-8 元碳环；

其中所述 3-8 元碳环是饱和的或部分饱和的；

其中所述 3-8 元碳环被 0-3 个 R^{21} 取代；和

任选地，该碳环含有一个选自 -O- 和 -N(R^{20})- 的杂原子；

25 R^{21} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 OR^{14a} 、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 链烯基、 C_2-C_4 炔基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤烷基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

R^{11} 选自 H、=O、 $NR^{18}R^{19}$ 、 CF_3 ；

30 任选地被 0-1 个 R^{11a} 取代的 C_1-C_4 烷基；

被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基；

被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_3-C_6 碳环；和

5-7 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-7 杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代; 其中所述 5-7 元杂环选自: 吡啶基、嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基;

- 5 R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、 C_1-C_4 烷基、 OR^{14} 、F、Cl、=O、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 或被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基;

R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基;

- 10 W 是一个键、 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$;

X 是一个键;

被 0-2 个 R^{xb} 取代的苯基;

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 C_3-C_6 环烷基; 或

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 5-6 元杂环;

- 15 R^{xb} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基;

- 20 Y 是一个键、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^{19})-$ 、 $-C(=O)NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}C(=O)-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^{19b}-$ 、 $-C(=O)O-$ 或 $-OC(=O)-$;

Z 是 H;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 链烯基;

- 25 被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 炔基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;

- 30 R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$,

C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 和

- 5 5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;

R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

10 R^{14} 是 H、苯基、苄基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烷氧基烷基或 C_3-C_6 环烷基;

R^{14a} 是 H、苯基、苄基或 C_1-C_4 烷基;

- 15 R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、 C_1-C_6 烷基、苄基、苯乙基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(=O)-$ 和 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-S(=O)_2-$;

R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、 C_1-C_6 烷基、苄基、苯乙基、 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(=O)-$ 和 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})-S(=O)_2-$;

R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、 C_1-C_6 烷基、苯基、苄基、苯乙基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(=O)-$ 和 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-S(=O)_2-$;

- 20 R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、苯基、苄基、苯乙基; 和

R^{20} 是 H 或 C_1-C_4 烷基。

17. 权利要求 16 的化合物, 其中:

L 是 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 或 $-OC(=O)NH-$;

- 25 R^3 是 $-R^4$ 、 $-\text{CH}_2R^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2R^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^4$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^4$;

R^4 是被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_6 烷基,

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 链烯基,

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 炔基,

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环,

- 30 被 0-3 个 R^{4b} 取代的苯基, 或

5-6 元杂环, 含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代;

- R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团：
 H 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环，
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的苯基，和
- 5 5-6 元杂环，含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代；
 R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团：
 H 、 OH 、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤烷基，
 10 C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；
 环 C 是一个 3-6 元碳环；
 其中所述 3-6 元碳环是饱和的或部分不饱和的；
 其中所述 3-6 元碳环被 0-2 个 R^{21} 取代；
 任选地，该碳环含有 1 个选自 -O- 和 -N(R^{20})- 的杂原子；
- 15 R^{21} 在每次出现时独立地选自下列基团： H 、 OH 、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、烯丙基、-OCF₃ 和 -SCF₃；
 W 是一个键、-CH₂-、-CH₂CH₂-；
 R^{11} 选自 H 、=O、 $NR^{18}R^{19}$ 、 CF_3 ；
- 20 任选地被 0-1 个 R^{11a} 取代的 C_1-C_4 烷基；
 被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基；
 被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_3-C_6 碳环；和
 5-7 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-7 杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代；其中所述 5-7 元杂环选自：吡啶基、嘧啶基、三嗪基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基；
- 25 R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团： H 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯氧基、 F 、 Cl 、=O、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 或被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基；
- 30 R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团： H 、 OH 、 Cl 、 F 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基；

W 是一个键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；

X 是一个键；

被 0-1 个 R^{xb} 取代的苯基；

被 0-1 个 R^{xb} 取代的 C_3-C_6 环烷基；或

5 被 0-1 个 R^{xb} 取代的 5-6 元杂环；

R^{xb} 选自 H, OH, Cl, F, $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和 OCF_3 ；

Y 是一个键、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、或 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ；

10 Z 是 H；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 链烯基；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 炔基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

15 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$,

20 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$,

C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或

25 5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-

30 C_4 卤烷基-S-；

R^{14} 是 H、苯基、苄基、 C_1-C_4 烷基或 C_2-C_4 烷氧基烷基；

R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基、乙基、丙基、

丁基、苄基和苯乙基；

R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基、苯乙基、甲基-C(=O)-、乙基-C(=O)-、甲基-S(=O)₂-和乙基-S(=O)₂-；

- 5 R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基、苄基和苯乙基；

R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基、乙基、丙基和丁基；

R^{20} 是 H 或 C₁-C₄ 烷基。

- 10 18 权利要求 17 的化合物，其中：

L 是 -NHC(=O)-、-C(=O)NH- 或 -OC(=O)NH-；

R^3 是 - R^4 、-CH₂ R^4 、-CH₂CH₂ R^4 、-CH₂OR⁴ 或 -CH₂CH₂OR⁴；

R^4 是被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C₁-C₆ 烷基，

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C₂-C₆ 链烯基，或

- 15 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C₂-C₆ 炔基；

R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团：

H、OH、F、Cl、Br、I、NR¹⁵R¹⁶、CF₃、

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C₃-C₆ 碳环，

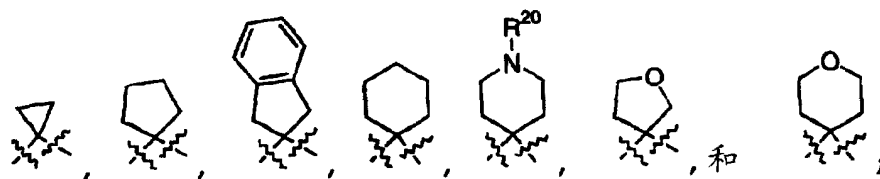
被 0-3 个 R^{4b} 取代的苯基，或

- 20 5-6 元杂环，含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代，其中所述 5-6 元杂环选自：吡啶基、嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基；

R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，

- 25 CN，NO₂，NR¹⁵R¹⁶，CF₃，乙酰基，SCH₃，S(=O)CH₃，S(=O)₂CH₃，C₁-C₆ 烷基，C₁-C₄ 烷氧基，C₁-C₄ 卤烷基，C₁-C₄ 卤代烷氧基和 C₁-C₄ 卤烷基-S-；

环 C 是一个 3-6 元杂环，选自：



其中所述 3-6 元杂环被 0-1 个 R^{21} 取代；

R^{21} 选自 H、OH、Cl、F、CN、 CF_3 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、烯丙基和 $-OCF_3$ ；

R^{11} 选自 H、=O、 $NR^{15}R^{16}$ ；

5 任选地被 0-1 个 R^{11a} 取代的烷基；

被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基；

5-7 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-7 杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代；其中所述 5-7 元杂环选自：吡啶基、嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基；

10 吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基；

R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯氧基、F、Cl、=O、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 或被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基；

R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、
15 CF_3 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基；

W 是一个键或 $-CH_2-$ ；

X 是一个键、苯基、 C_3-C_6 环烷基或 5-6 元杂环；

Y 是一个键、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、
20 或 $-N(CH_2CH_3)-$ ；

Z 是 H；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 链烯基；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 炔基；

25 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、
30 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的苯基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_6 碳环；或

5-6 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、
5 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基；

R^{14} 是 H、苯基、苄基、甲基、乙基、丙基或丁基；

R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基、乙基、丙基和丁基；

10 R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基和苯乙基；

R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基、乙基、丙基、丁基、苯基、苄基和苯乙基；

R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基、乙基、丙基和
15 丁基；和

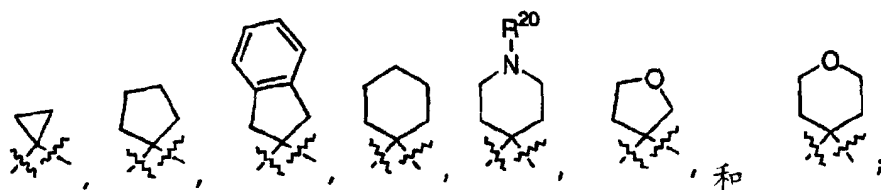
R^{20} 是 H、甲基或乙基。

19. 权利要求 18 的化合物，其中：

L 是 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 或 $-OC(=O)NH-$ ；

环 C 选自：

20

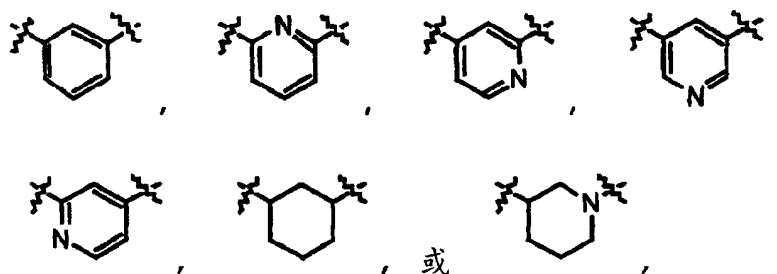


R^3 是 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、
 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、
 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CF_3$ 、
 25 $-CH(OH)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(NH_2)CH_2CH(CH_3)_2$ 、
 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CF_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、
 $-CH(NHCH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(NHSO_2CH_2CH_2CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ 、
 环己基-、环戊基-、环丙基- CH_2 -、环丁基- CH_2 -、环戊基- CH_2 -、环己基-

- CH₂-、环丙基-CH₂CH₂-、环丁基-CH₂CH₂-、环戊基-CH₂CH₂-、环己基-CH(OH)-、环己基-CH₂CH₂-、1-NH₂-环戊基、苯基-CH₂-、(2-F-苯基)CH₂-、(3-F-苯基)CH₂-、(4-F-苯基)CH₂-、(2-Cl-苯基)CH₂-、(3-Cl-苯基)CH₂-、(4-Cl-苯基)CH₂-、(2,3-二F-苯基)CH₂-、
 5 (2,4-二F-苯基)CH₂-、(2,5-二F-苯基)CH₂-、(2,6-二F-苯基)CH₂-、(3,4-二F-苯基)CH₂-、(3,5-二F-苯基)CH₂-、(2,3-二Cl-苯基)CH₂-、(2,4-二Cl-苯基)CH₂-、(2,5-二Cl-苯基)CH₂-、(2,6-二Cl-苯基)CH₂-、(3,4-二Cl-苯基)CH₂-、(3,5-二Cl-苯基)CH₂-、(3-F-4-Cl-苯基)CH₂-、(3-F-5-Cl-苯基)CH₂-、
 10 (3-Cl-4-F-苯基)CH₂-、苯基-CH₂CH₂-、(2-F-苯基)CH₂CH₂-、(3-F-苯基)CH₂CH₂-、(4-F-苯基)CH₂CH₂-、(2-Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3-Cl-苯基)CH₂CH₂-、(4-Cl-苯基)CH₂CH₂-、(2,3-二F-苯基)CH₂CH₂-、(2,4-二F-苯基)CH₂CH₂-、(2,5-二F-苯基)CH₂CH₂-、(2,6-二F-苯基)CH₂CH₂-、(3,4-二F-苯基)CH₂CH₂-、(3,5-二F-苯基)CH₂CH₂-、(2,3-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(2,4-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(2,5-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(2,6-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3,4-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3,5-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3-F-4-Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3-F-5-Cl-苯基)CH₂CH₂-、
 15 4-吡啶基-CH₂CH₂-、
 20 苯基-CH₂CH₂CF₂-、苯基-CH₂CH(OH)-、咪唑基-CH₂CH(OH)-或苯基-CH₂OCH₂-；

W 是一个键或 -CH₂-；

X 是一个键；



25

Y 是一个键、-C(=O)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-或-N(CH₃)-；

Z 是苯基、2-F-苯基、3-F-苯基、4-F-苯基、2-Cl-苯基、
 3-Cl-苯基、4-Cl-苯基、2,3-二F-苯基、2,4-二F-苯基、2,5-
 二F-苯基、2,6-二F-苯基、3,4-二F-苯基、3,5-二F-苯基、
 2,3-二Cl-苯基、2,4-二Cl-苯基、2,5-二Cl-苯基、2,6-二Cl-
 5 苯基、3,4-二Cl-苯基、3,5-二Cl-苯基、3-F-4-Cl-苯基、
 3-F-5-Cl-苯基、3-Cl-4-F-苯基、2-MeO-苯基、3-MeO-
 苯基、4-MeO-苯基、2-Me-苯基、3-Me-苯基、4-Me-苯
 基、2-MeS-苯基、3-MeS-苯基、4-MeS-苯基、2-CF₃O-苯
 基、3-CF₃O-苯基、4-CF₃O-苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、2
 10 -Me-吡啶基、3-Me-吡啶基、4-Me-吡啶基、1-咪唑基、噁唑
 基、异噁唑基、1-苯并咪唑基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、
 吗啉代、N-哌啶基、苯基-CH₂-、(2-F-苯基)-CH₂-、(3-F-
 苯基)-CH₂-、(4-F-苯基)-CH₂-、(2-Cl-苯基)-CH₂-、(3-
 Cl-苯基)-CH₂-、(4-Cl-苯基)-CH₂-、(2,3-二F-苯基)-
 15 CH₂-、(2,4-二F-苯基)-CH₂-、(2,5-二F-苯基)-CH₂-、(2,
 6-二F-苯基)-CH₂-、(3,4-二F-苯基)-CH₂-、(3,5-二F-
 苯基)-CH₂-、(2,3-二Cl-苯基)-CH₂-、(2,4-二Cl-苯基)-
 CH₂-、(2,5-二Cl-苯基)-CH₂-、(2,6-二Cl-苯基)-CH₂-、
 (3,4-二Cl-苯基)-CH₂-、(3,5-二Cl-苯基)-CH₂-、(3-F-
 20 4-Cl-苯基)-CH₂-、(3-F-5-Cl-苯基)-CH₂-、(3-Cl-4-
 F-苯基)-CH₂-、(2-MeO-苯基)-CH₂-、(3-MeO-苯基)-
 CH₂-、(4-MeO-苯基)-CH₂-、(2-Me-苯基)-CH₂-、(3-Me-
 苯基)-CH₂-、(4-Me-苯基)-CH₂-、(2-MeS-苯基)-CH₂-
 -、(3-MeS-苯基)-CH₂-、(4-MeS-苯基)-CH₂-、(2-CF₃O
 25 -苯基)-CH₂-、(3-CF₃O-苯基)-CH₂-、(4-CF₃O-苯基)-CH₂-
 -、(呋喃基)-CH₂-、(噻吩基)-CH₂-、(吡啶基)-CH₂-、
 (2-Me-吡啶基)-CH₂-、(3-Me-吡啶基)-CH₂-、(4-Me-
 吡啶基)-CH₂-、(1-咪唑基)-CH₂-、(噁唑基)-CH₂-、
 (异噁唑基)-CH₂-、(1-苯并咪唑基)-CH₂-、(环丙基)-CH₂-
 30 -、(环丁基)-CH₂-、(环戊基)-CH₂-、(环己基)-CH₂-、(吗啉
 代)-CH₂-、(N-哌啶基)-CH₂-、苯基-CH₂CH₂-、(苯基)₂CHCH₂-、(2-
 F-苯基)-CH₂CH₂-、(3-F-苯基)-CH₂CH₂-、(4-F-苯基)-

CH_2CH_2- 、(2-Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(3-Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、
 (4-Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(2,3-二F-苯基) - CH_2CH_2- 、(2,4-
 二F-苯基) - CH_2CH_2- 、(2,5-二F-苯基) - CH_2CH_2- 、(2,6-二
 F-苯基) - CH_2CH_2- 、(3,4-二F-苯基) - CH_2CH_2- 、(3,5-二F
 5 - 苯基) - CH_2CH_2- 、(2,3-二Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(2,4-二Cl
 - 苯基) - CH_2CH_2- 、(2,5-二Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(2,6-二Cl
 - 苯基) - CH_2CH_2- 、(3,4-二Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(3,5-二Cl
 - 苯基) - CH_2CH_2- 、(3-F-4-Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(3-F-5
 - Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(3-Cl-4-F-苯基) - CH_2CH_2- 、(2-
 10 MeO-苯基) - CH_2CH_2- 、(3-MeO-苯基) - CH_2CH_2- 、(4-MeO
 - 苯基) - CH_2CH_2- 、(2-Me-苯基) - CH_2CH_2- 、(3-Me-苯基) -
 CH_2CH_2- 、(4-Me-苯基) - CH_2CH_2- 、(2-MeS-苯基) - CH_2CH_2
 -、(3-MeS-苯基) - CH_2CH_2- 、(4-MeS-苯基) - CH_2CH_2- 、(2
 - CF_3O -苯基) - CH_2CH_2- 、(3- CF_3O -苯基) - CH_2CH_2- 、(4- CF_3O
 15 - 苯基) - CH_2CH_2- 、(呋喃基) - CH_2CH_2- 、(噻吩基) - CH_2CH_2
 -、(吡啶基) - CH_2CH_2- 、(2-Me-吡啶基) - CH_2CH_2- 、(3
 - Me-吡啶基) - CH_2CH_2- 、(4-Me-吡啶基) - CH_2CH_2- 、(1
 - 咪唑基) - CH_2CH_2- 、(噁唑基) - CH_2CH_2- 、(异噁唑基) - CH_2CH_2
 -、(1-苯并咪唑基) - CH_2CH_2- 、(环丙基) - CH_2CH_2- 、(环
 20 丁基) - CH_2CH_2- 、(环戊基) - CH_2CH_2- 、(环己基) - CH_2CH_2
 -、(吗啉代) - CH_2CH_2- 或(N-哌啶基) - CH_2CH_2- ；和

R^{II} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、=O、甲基、乙基、苯
 基、苄基、苯乙基、4-F-苯基、(4-F-苯基) CH_2- 、(4-F-
 苯基) CH_2CH_2- 、3-F-苯基、(3-F-苯基) CH_2- 、(3-F-苯
 25 基) CH_2CH_2- 、2-F-苯基、(2-F-苯基) CH_2- 、(2-F-苯基)
 CH_2CH_2- 、4-Cl-苯基、(4-Cl-苯基) CH_2- 、(4-Cl-苯基)
 CH_2CH_2- 、3-Cl-苯基、(3-Cl-苯基) CH_2- 、(3-Cl-苯基)
 CH_2CH_2- 、4- CH_3 -苯基、(4- CH_3 -苯基) CH_2- 、(4- CH_3 -苯
 基) CH_2CH_2- 、3- CH_3 -苯基、(3- CH_3 -苯基) CH_2- 、(3- CH_3
 30 - 苯基) CH_2CH_2- 、4- CF_3 -苯基、(4- CF_3 -苯基) CH_2- 、(4-
 CF_3 -苯基) CH_2CH_2- 、环戊基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶
 -4-基。

20. 权利要求1的化合物,选自:

{[N-(3-甲基丁基)氨基甲酰基]环戊基}-N-(5-甲基-6-氧代(7H-二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯(epine)-7-基))甲酰胺;

5 { [N-(3-甲基丁基)氨基甲酰基]环戊基 } - N - (1-甲基-2-氧代-5-苯基((S)-3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基))甲酰胺;

[(N-丁基氨基甲酰基)环戊基] - N - (1-甲基-2-氧代-5-苯基((S)-3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基))甲酰胺;

10 2-(3,5-二氟苯基)-N-{[N-(1-甲基-2-氧代-5-苯基((S)-3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基))氨基甲酰基]环己基}乙酰胺;

2-(3,5-二氟苯基)-N-{[N-(1-甲基-2-氧代-5-苯基((S)-3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基))氨基甲酰基]环戊基}乙酰胺;

15 2-(3,5-二氟苯基)-N-{[N-(1-甲基-2-氧代-5-苯基((S)-3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基))氨基甲酰基]环丙基}乙酰胺;

3-环戊基-N-{[N-(1-甲基-2-氧代-5-苯基((S)-3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基))氨基甲酰基]环己基}丙酰胺;

2-(3,5-二氟苯基)-N-{4-[N-(1-甲基-2-氧代-5-苯基((S)-3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基))氨基甲酰基](4-哌啶基)}乙酰胺;

4-[2-(3,5-二氟苯基)乙酰氨基]-4-[N-(1-甲基-2-氧代-5-苯基((S)-3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基))氨基甲酰基]哌啶羧酸苯酯;

4-甲基-N-{[N-(5-甲基-6-氧代(7H-二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯-7-基))氨基甲酰基]环戊基}戊酰胺;

N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}{[(苯基甲氧基)羰基氨基]环戊基}甲酰胺;

(2S)-N-{[N-(1-{[3-(4-氟苯氧基)苯基]甲基}-2-氧代氮杂全氢化环庚烯-3-基)氨基甲酰基]环丙基}-2-羟基-4-甲基

戊酰胺；

(2S) - N - { [N - (1 - { [3 - (4 - 氟苯氧基)苯基]甲基} - 2 - 氧代氮杂全氢化环庚烯 - 3 - 基) 氨基甲酰基]环戊基} - 2 - 羟基 - 3 - 甲基丁酰胺；

5 2, 2 - 二氟 - N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基)苯基] (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基) }氨基甲酰基) 环戊基] - 4 - 苯基丁酰胺；

10 N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基)苯基] (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基) }氨基甲酰基) 环戊基] - 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰胺；

(2S) - 2 - 羟基 - 4 - 甲基 - N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基)苯基] (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基) }氨基甲酰基) 环戊基]戊酰胺；

15 3 - 环丙基 - N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基)苯基] (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基) }氨基甲酰基) 环戊基]丙酰胺；

(2R) - 2 - 羟基 - 3 - 咪唑 - 2 - 基 - N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基)苯基] (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基) }氨基甲酰基) 环戊基]丙酰胺；

20 2 - 乙氧基 - N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基)苯基] (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基) }氨基甲酰基) 环戊基]乙酰胺；

25 3 - 环戊基 - N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基)苯基] (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基) }氨基甲酰基) 环戊基]丙酰胺；

(2S) - 2 - 羟基 - 3 - 甲基 - N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基)苯基] (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基) }氨基甲酰基) 环戊基]丁酰胺；

30 (2S) - 2 - 环己基 - 2 - 羟基 - N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基)苯基] (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基) }氨基甲酰基) 环戊基]乙酰胺；

(2R) - 2 - 环己基 - 2 - 羟基 - N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5

-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}氨基甲酰基)环戊基]乙酰胺;

(2S)-2-氨基-4-甲基-N-[(N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}氨基甲酰基)环戊基]戊酰胺;

[(环己基羰基氨基)环戊基]-N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}甲酰胺;

{[N-(3-甲基丁基)氨基甲酰基]环戊基}-N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}甲酰胺;

4-甲基-N-[(N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}氨基甲酰基)环戊基]戊酰胺;

(2S)-2-羟基-4-甲基-N-[(N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}氨基甲酰基)环戊基]戊酰胺;

3-甲氧基-N-[(N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}氨基甲酰基)环戊基]丙酰胺;

(2S)-2-羟基-N-[(N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}氨基甲酰基)环戊基]-3-苯基丙酰胺;

N-[(N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}氨基甲酰基)环戊基]-2-苯基甲氧基)乙酰胺;

(2S)-2-羟基-3-甲基-N-{[N-(5-甲基-6-氧代(7H-二苯并[d,f]氮杂全氢化环庚烯-7-基))氨基甲酰基]环戊基}丁酰胺;

(2S)-2-羟基-4-甲基-N-{[N-(5-甲基-6-氧代(7H-二苯并[d,f]氮杂全氢化环庚烯-7-基))氨基甲酰基]环戊基}戊酰胺;

3-环戊基-N- {[N- (5-甲基-6-氧代 (7H-二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯-7-基)) 氨基甲酰基]环戊基}丙酰胺;

(2S)-2-环己基-2-羟基-N- {[N- (5-甲基-6-氧代 (7H-二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯-7-基)) 氨基甲酰基]环戊基}乙酰胺;

3-环丙基-N- {[N- (5-甲基-6-氧代 (7H-二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯-7-基)) 氨基甲酰基]环戊基}丙酰胺;

N- {[N- (1-丁基-5-环戊基-2-氧代 (3H-苯并[f] 1,4-二氮杂革-3-基)) 氨基甲酰基]环戊基}-4-甲基戊酰胺;

N- {[N- (5-环戊基-1-甲基-2-氧代 (3H-苯并[f] 1,4-二氮杂革-3-基)) 氨基甲酰基]环戊基}-4-甲基戊酰胺;

(2S)-2-羟基-3-甲基-N- ({N- [2-氧代-1-苄基 (3H, 4H, 5H-苯并[f]氮杂全氢化环庚烯-3-基)] 氨基甲酰基}环戊基)丁酰胺;

(2S)-4-甲基-N- {[N- (5-甲基-6-氧代 (7H-二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯-7-基)) 氨基甲酰基]环戊基}-2- [(丙基磺酰) 氨基] 戊酰胺;

(2S)-2-氨基-4-甲基-N- {[N- (5-甲基-6-氧代 (7H-二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯-7-基)) 氨基甲酰基]环戊基}戊酰胺;

2,2-二氟-4-甲基-N- {[N- (5-甲基-6-氧代 (7H-二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯-7-基)) 氨基甲酰基]环戊基}戊酰胺;

4-甲基-N- {[N- (6-氧代 (5H, 7H-二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯-7-基)) 氨基甲酰基]环戊基}戊酰胺;

N- ({N- [5- (3,3-二甲基-2-氧代丁基)-6-氧代 (7H-二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯-7-基)] 氨基甲酰基]环戊基}-4-甲基戊酰胺;

4-甲基-N- [(N- {6-氧代-5- [(3-苯氧基苯基) 甲基] (7H-二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯-7-基)) 氨基甲酰基]环戊基]戊酰胺;

N- {[N- (5-丁基-6-氧代 (7H-二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯-7-基)) 氨基甲酰基]环戊基}-4-甲基戊酰胺;

4-甲基-N- ({N- [6-氧代-5-苄基 (7H-二苯并[d, f]氮杂全

氢化环庚烯-7-基)]氨基甲酰基}环戊基)戊酰胺;

N-({N-[5-(叔丁基)-1-甲基-2-氧代(3H-苯并[f]1,4-二氮杂革-3-基)] 氨基甲酰基}环戊基)-4-甲基戊酰胺;

5 N-({N-[5-(叔丁基)-1-丁基-2-氧代(3H-苯并[f]1,4-二氮杂革-3-基)] 氨基甲酰基}环戊基)-4-甲基戊酰胺; 和

N-({N-[5-丁基-2-氧代-1-(2-吡啶基甲基)(3H-苯并[f]1,4-二氮杂革-3-基)] 氨基甲酰基}环戊基)-4-甲基戊酰胺。

21. 一种治疗与 β -淀粉样蛋白生产有关的神经学障碍的方法, 包括对需要这种治疗的宿主给药治疗有效量的权利要求 1-20 之一的化合物或其药物上可接受的盐或其前药。

22. 一种药物组合物, 包含权利要求 1-20 之一的化合物和一种药物上可接受的载体。

23. 一种治疗与 β -淀粉样蛋白生产有关的神经学障碍的方法, 包括对需要这种治疗的宿主给药治疗有效量的权利要求 1-20 之一的化合物。

24. 一种抑制 γ -分泌酶活性的方法, 包括对需要这种抑制的宿主给药治疗有效量的能抑制 γ -分泌酶活性的权利要求 1-20 之一的化合物。

作为 A β -蛋白生产抑制剂的环状内酰胺

发明领域

- 5 本发明涉及具有药物和生物影响性质的新型环状丙二酰胺、其药物组合物和使用方法。这些新型化合物能抑制淀粉样前体蛋白的加工，更具体说，能抑制 A β -肽的生产，从而起着防止淀粉样蛋白神经沉积的形成。更具体说，本发明涉及与 β -淀粉样蛋白生产有关的神经学障碍如阿尔茨海默病和唐氏综合征的治疗。

10 发明背景

- 阿尔茨海默病 (AD) 是一种退化性脑部疾病，其临床特征为记忆力、时间和空间定向力、认知力、推理能力、判断力和情绪稳定性的进行性丧失。AD 是人类进行性痴呆的一种常见原因，并且在美国是主要的死亡原因之一。在全世界的所有人种和种族中都观察到了 AD，它是目前和将来的一种主要健康问题。目前还没有有效预防 AD 或逆转其临床症状和潜在病理生理学机制的有效治疗(综述于 Dennis J. Selkoe; Cell Biology of the amyloid (beta)-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, Annu Rev Cell Biol, 1994, 10: 373-403)。

- 20 来源于受影响个体的尸检或神经外科标本的脑组织的组织病理学检查发现在这些病人的脑皮质有淀粉样斑和神经纤维缠结存在。在 21 三体 (唐氏综合征) 和具有荷兰型淀粉样变性的遗传性脑出血的病人中也发现了相似的改变。神经纤维缠结是不结合细胞膜的异常蛋白性细丝束，生化和免疫化学研究得出结论，它们的主要蛋白亚单位是 tau 蛋白的一种改变的磷酸化形式(综述于 Selkoe, 1994)。

- 25 生化和免疫学研究揭示，淀粉样斑的主要蛋白成分是大约 4.2 千道尔顿 (KD) 的由约 39-43 个氨基酸组成的蛋白。该蛋白被称作 A β ，即 β 淀粉样肽，有时称作 β /A4，此处称作 A β 。除了在淀粉样斑中沉积，也可以在脑膜和脑实质细动脉、小动脉、毛细血管壁，以及有时在静脉壁发现 A β 。在 1984 年，首次纯化了 A β 并报道了其部分氨基酸(Glenner and Wong, Biochem. Biophys. Res. Commun. 120: 885-30 890)。前 28 个氨基酸的分离和序列数据描述于美国专利 4,666,829。

在前 10 年中积累了引人注目的证据，揭示 A β 是一种来自于称作

β 淀粉样前体蛋白(APP)的 1 型膜内在蛋白的内部多肽。BAPP 通常由许多体内细胞和来源于动物和人的培养细胞产生。 $A\beta$ 是通过目前还不知道的酶(蛋白酶)系统的切割形成的, 这些酶统一称作分泌酶(secretases)。

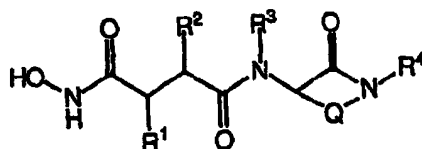
- 5 推测至少存在 4 种蛋白水解活性。它们包括产生 $A\beta$ N 端的 β 分泌酶, 在 $A\beta$ 的 16/17 肽键附近切割的 α 分泌酶, 以及产生终止于 38、39、40、42 和 43 位的 C 端 $A\beta$ 片段或产生随后被截短为上述多肽的延长的 C 端前体的 γ 分泌酶。

- 一些系列的证据表明 $A\beta$ 的异常积聚在 AD 的病理学发生中起关键作用。首先, $A\beta$ 是淀粉样斑中的主要蛋白。其次, $A\beta$ 具有神经毒性并因此可以与 AD 患者中观察到的神经元死亡相关。第三, β APP 770 异构体中 717 位的错义 DNA 突变可以在受影响的成员中发现, 但在一些具有遗传决定型(家族型)AD 的家族中的不受影响的成员中则没有。另外, 在家族型 AD 中也描述了一些其它的 β APP 突变。第四, 15 在过度表达人 β APP 突变型的转基因动物中发现了相似的神经理病理学改变。第五, 具有唐氏综合征的个体 β APP 基因量增加并发生早发性 AD。综上所述, 这些观察结果强烈提示 $A\beta$ 沉积可能导致 AD。

- 据推测, 抑制 $A\beta$ 产生将通过控制淀粉样斑的形成、减少神经毒性, 并通常通过调节 $A\beta$ 产生相关的病理学过程而预防和减少神经退化。因此, 一种治疗方法应该基于抑制体内形成 $A\beta$ 的药物。20

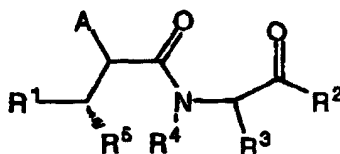
- 治疗方法应该通过作用于参与 β APP 的蛋白水解加工的酶针对 $A\beta$ 的形成。直接或间接抑制 β 或 γ 分泌酶的化合物可以控制 $A\beta$ 的产生。有利地, 特异性针对 γ 分泌酶的化合物可以控制 $A\beta$ 的产生。因此, 这种对 β 或 γ 分泌酶的抑制可以减少 $A\beta$ 的产生, 从而可以减少或预防与 $A\beta$ 蛋白相关的神经病变。25

PCT 公开号 WO 96/29313 公开了通式如下的化合物:



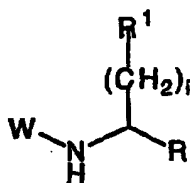
此类化合物涵盖了可用于治疗与过量和/或不需要的基质金属蛋白酶活性，特别是胶原酶和/或基质溶解素活性有关的疾病的金属蛋白酶抑制化合物。

PCT 公开号 WO 95/22966 公开了涉及基质金属蛋白酶抑制剂的如下通式的化合物：



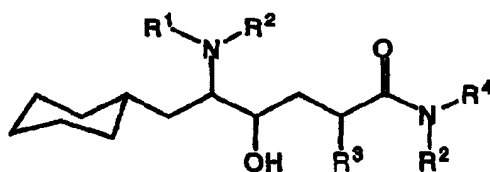
该发明的化合物可用于治疗与软骨损伤，包括角膜溃疡、骨质疏松、牙周炎和癌症有关的症状。

欧洲专利申请 EP 0652009A1 涉及如下通式的化合物：



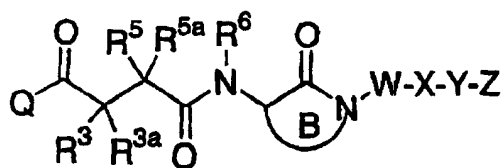
并公开了作为能抑制 Aβ 生产的蛋白酶抑制剂的化合物。

美国专利 5,703,129 公开了如下通式的化合物：



该通式涵盖能抑制 Aβ 生产且可用于治疗阿尔茨海默病的 5-氨基-6-环己基-4-羟基-己酰胺衍生物。

1999 年 8 月 7 日提交的共同转让的未审查美国专利申请序号 09/370089 (相当于国际申请 PCT US99/17717) 公开了如下通式的内酰胺：



其中内酰胺环 B 被琥珀酰胺和碳环、芳基或杂芳基基团取代、这些化合物能抑制淀粉样前体蛋白的加工，更具体说，能抑制 A β -肽的生产，
5 从而起着防止淀粉样蛋白神经沉积的形成。

上述文献中没有任何一篇文献谈及或暗示下面详述的本发明的化合物。

发明简述

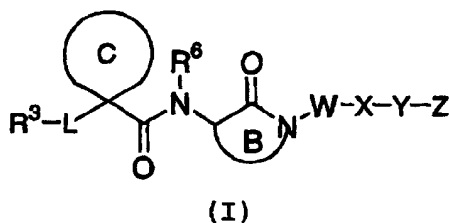
本发明的一个目的是提供可用作 A β 蛋白生产抑制剂的新化合物或其药物上可接受的盐或其前药。
10

本发明的另一个目的是提供药物组合物，其中包含一种药物上可接受的载体和治疗有效量的至少一种本发明的化合物或其药物上可接受的盐或其前药形式。

本发明的再一个目的是提供一种治疗退行性神经学障碍的方法，
15 包含对需要这种治疗的宿主给药治疗有效量的至少一种本发明的化合物或其药物上可接受的盐或其前药形式。

这些及其它目的在下面详细的说明过程中将变得一目了然，并且通过本发明者们的发现已经达到了。所述发现是指式 (I) 化合物或其药物上可接受的盐或其前药形式是 A β 生产的有效抑制剂：

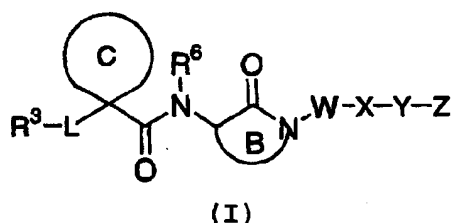
20



式中 R³、R⁶、B、C、W、X、Y 和 Z 在下面定义。

优选的具体实施方案详述

因此，在第一种具体实施方案中，本发明提供一种式 (I) 的化合物或其立体异构体、药物上可接受的盐或其前药：



5 其中：

L 是 $-\text{NR}^{26}\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{26}-$ 、 $-\text{NR}^{26}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{26}$ ，
或 $-\text{NR}^{26}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{26}-$ ；

R^3 是 $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_n-\text{R}^4$ ，

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{S}-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{R}^4$ ，

10 $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{O}-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{R}^4$ ，

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{N}(\text{R}^{7b})-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{R}^4$ ，

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{S}(=\text{O})-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{R}^4$ ，

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{R}^4$ ，

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{R}^4$ ，

15 $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{N}(\text{R}^{7b})\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{R}^4$ ，

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{7b})-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{R}^4$ ，

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{N}(\text{R}^{7b})\text{S}(=\text{O})_2-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{R}^4$ ，或

$-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{7b})-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_m-\text{R}^4$ ；

n 是 0、1、2、或 3；

20 m 是 0、1、2、或 3；

l 是 1、2、或 3；

环 C 是 1 个 3-8 元的碳环，

其中该碳环是饱和或部分饱和的；

任选地，该碳环含有 1 个选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{20})-$

25 的杂原子；和

其中该碳环是被 0-4 个 R^{21} 取代的；

R^4 是 H，OH， OR^{14a} ，

- 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_8 烷基，
 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_8 链烯基，
 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_8 炔基，
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环，
 5 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基，或
 5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代；
 R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H, OH, F, Cl, Br, I, $NR^{15}R^{16}$, CF_3 ，
 10 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环，
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基，和
 5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代；
 R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H, OH, Cl, F, Br, I,
 15 CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；
 R^6 是 H,
 被 0-3 个 R^{6a} 取代的 C_1-C_6 烷基；
 20 被 0-3 个 R^{6b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或
 被 0-3 个 R^{6b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；
 R^{6a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H, C_1-C_6 烷基, OR^{14} , Cl, F, Br, I, =O, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, 芳基和 CF_3 ；
 R^{6b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H, OH, Cl, F, Br, I,
 25 CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基和 C_1-C_4 卤代烷氧基；
 R^7 在每次出现时独立地选自下列基团：H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , CF_3 , C_1-C_4 烷基, 被 0-5 个 R^{7c} 取代的苯基；
 R^{7a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H, Cl, F, Br, I, CN,
 30 CF_3 和 C_1-C_4 烷基；
 R^{7b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H 和 C_1-C_4 烷基；
 R^{7c} 在每次出现时独立地选自下列基团：H, OH, Cl, F, Br, I,

- CN, CF_3 , $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷氧基和 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基;
 B 是 5 - 10 元的内酰胺;
 其中该内酰胺是饱和的、部分饱和的或不饱和的;
 其中每个额外的内酰胺碳被 0 - 2 个 R^{11} 取代; 和
 5 任选地, 该内酰胺含有 1 个选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}=-$ 、 $-\text{NH}-$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{10})-$ 的额外的杂原子;
 R^{10} 是 H , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{17}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{17}$;
 任选地被 0 - 3 个 R^{10a} 取代的 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基;
 10 被 0 - 4 个 R^{10b} 取代的 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ 芳基;
 被 0 - 3 个 R^{10b} 取代的 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ 碳环; 或
 5 - 10 元杂环, 含 1 - 4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5 - 10 杂环被 0 - 3 个 R^{10b} 取代;
 R^{10a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H , $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, OR^{14} ,
 15 Cl , F , Br , I , $=\text{O}$, CN , NO_2 , $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, CF_3 ,
 被 0 - 4 个 R^{10b} 取代的芳基,
 被 0 - 3 个 R^{10b} 取代的 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ 碳环, 或
 5 - 10 元杂环, 含 1 - 4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5 - 10 杂环被 0 - 3 个 R^{10b} 取代;
 20 R^{10b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H , OH , $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷氧基, Cl , F , Br , I , CN , NO_2 , $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷氧基, $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 卤烷基, $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 卤代烷氧基和 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 卤烷基 - $\text{S}-$;
 R^{11} 在每次出现时独立地选自下列基团: H , $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷氧基, Cl , F ,
 25 Br , I , $=\text{O}$, CN , NO_2 , $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{17}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, CF_3 ;
 任选地被 0 - 3 个 R^{11a} 取代的 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基;
 被 0 - 3 个 R^{11b} 取代的 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ 芳基;
 被 0 - 3 个 R^{11b} 取代的 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ 碳环; 和
 30 5 - 10 元杂环, 含 1 - 4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5 - 10 杂环被 0 - 3 个 R^{11b} 取代;
 R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H , $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基, OR^{14} ,

Cl, F, Br, I, =O, CN, NO₂, NR¹⁵R¹⁶, CF₃,

被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基;

被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C₃-C₆ 环烷基; 和

5-6 元杂环, 含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代;

R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NR¹⁵R¹⁶, CF₃, 乙酰基, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, C₁-C₄ 卤烷基, C₁-C₄ 卤代烷氧基和 C₁-C₄ 卤烷基-S-;

10 另外, 相邻原子上的两个 R¹¹ 取代基可以连接在一起形成一个 5-6 元的杂芳基稠合基团, 其中所述 5-6 元杂芳基稠合基团含有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中所述 5-6 元杂芳基稠合基团被 0-3 个 R¹³ 取代;

15 另外, 在同一个或相邻的碳原子上的两个 R¹¹ 取代基可以连接在一起形成一个被 0-3 个 R¹³ 取代的 C₃-C₆ 碳环;

另外, 相邻原子上的两个 R¹¹ 取代基可以连接在一起形成一个苯并稠合基团, 其中所述苯并稠合基团被 0-4 个 R¹³ 取代;

W 是 -(CR⁸R^{8a})_p-;

p 是 0、1、2、3 或 4;

20 R⁸ 和 R^{8a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、F、C₁-C₄ 烷基、C₂-C₄ 链烯基、C₂-C₄ 炔基和 C₃-C₈ 环烷基;

X 是一个键;

被 0-3 个 R^{xb} 取代的 C₆-C₁₀ 芳基;

被 0-3 个 R^{xb} 取代的 C₃-C₁₀ 碳环; 或

25 被 0-2 个 R^{xb} 取代的 5-10 元杂环;

R^{xb} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NR¹⁵R¹⁶, CF₃, 乙酰基, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, C₁-C₄ 卤烷基, C₁-C₄ 卤代烷氧基和 C₁-C₄ 卤烷基-S-;

30 Y 是一个键或 -(CR⁹R^{9a})_t-V-(CR⁹R^{9a})_u-;

t 是 0、1、2 或 3;

u 是 0、1、2 或 3;

R^9 和 R^{9a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、F、 C_1-C_6 烷基和 C_3-C_8 环烷基；

V 是一个键， $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^{19})-$ 、 $-C(=O)NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}C(=O)-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)_2-$ 、
5 $-S(=O)_2NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^{19b}-$ 、 $-C(=O)O-$ 、
或 $-OC(=O)-$ ；

Z 是 H；

被 1-3 个 R^{12} 取代的 C_1-C_8 烷基；

被 1-3 个 R^{12} 取代的 C_2-C_4 链烯基；

10 被 1-3 个 R^{12} 取代的 C_2-C_4 炔基；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_4 链烯基；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_4 炔基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

15 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

R^{12} 在每次出现时独立地选自下列基团：

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

20 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；和

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，CN，NO₂， $NR^{15}R^{16}$ ， $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ ，CF₃，乙酰基，SCH₃，S(=O)CH₃，
25 S(=O)₂CH₃，

C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，CN，NO₂， $NR^{15}R^{16}$ ，CF₃，乙酰基，SCH₃，S(=O)CH₃，S(=O)₂CH₃， C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；
30

R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-

C_4 烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 和 CF_3 ;

R^{14} 是 H,

被 0-4 个 R^{14b} 取代的苯基,

被 0-4 个 R^{14b} 取代的苄基,

5 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烷氧基烷基, 或 C_3-C_6 环烷基;

R^{14a} 是 H、 C_6-C_{10} 芳基、苄基、杂环或 C_1-C_4 烷基;

R^{14b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-

10 C_4 卤烷基-S-;

R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、 C_1-C_6 烷基, 芳基- (C_1-C_6 烷基), 其中该芳基被 0-4 个 R^{15b} 取代, (C_1-C_6 烷基)- $C(=O)$ - 和 (C_1-C_6 烷基)- $S(=O)_2$ -;

R^{15b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, 15 CN, NO_2 , CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、 C_1-C_6 烷基, 苄基、苄乙基、(C_1-C_6 烷基)- $C(=O)$ - 和 (C_1-C_6 烷基)- $S(=O)_2$ -;

20 R^{17} 是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烷氧基烷基、被 0-4 个 R^{17a} 取代的芳基或被 0-4 个 R^{17a} 取代的- CH_2 -芳基;

R^{17a} 是 H、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、-OH、-F、Cl、Br、I、 CF_3 、 OCF_3 、 SCH_3 、 $S(O)CH_3$ 、 SO_2CH_3 、- NH_2 、- $N(CH_3)_2$ 或 C_1-C_4 卤烷基;

25 R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、 C_1-C_6 烷基, 苯基、苄基、苄乙基、(C_1-C_6 烷基)- $C(=O)$ - 和 (C_1-C_6 烷基)- $S(=O)_2$ -;

R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、 C_1-C_6 烷基, 苯基、苄基、苄乙基、(C_1-C_6 烷基)- $C(=O)$ - 和 (C_1-C_6 烷基)- $S(=O)_2$ -;

R^{20} 是 H、 $C(=O)R^{17}$ 、 $C(=O)OR^{17}$ 、 $C(=O)NR^{18}R^{19}$ 、 $S(=O)_2NR^{18}R^{19}$ 、30 $S(=O)_2R^{17}$;

任选地被 0-2 个 R^{20a} 取代的 C_1-C_6 烷基;

被 0-4 个 R^{20b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-3 个 R^{20b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{20b} 取代；

R^{20a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基、 OR^{14} 、
5 F、=O、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、被 0-4 个 R^{20b} 取代的芳基和被 0-4 个 R^{20b} 取代杂环；

R^{20b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH， C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、Cl，F，Br，I，CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ， C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基，
10 C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

R^{21} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_4 烷氧基、Cl、F、Br、I、=O、CN、 NO_2 、 $NR^{18}R^{19}$ 、 $C(=O)R^{17}$ 、 $C(=O)OR^{17}$ 、 $C(=O)NR^{18}R^{19}$ 、 $S(=O)_2NR^{18}R^{19}$ 、 CF_3 ；

任选地被 0-3 个 R^{21a} 取代的 C_1-C_6 烷基；

15 被 0-3 个 R^{21b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-3 个 R^{21b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；和

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{21b} 取代；

R^{21a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基、 OR^{14} 、
20 Cl、F、Br、I、=O、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 ；

被 0-3 个 R^{21b} 取代的苯基；

被 0-3 个 R^{21b} 取代的 C_3-C_6 环烷基；和

5-6 元杂环，含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{21b} 取代；

25 R^{21b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ， C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

另外，相邻原子上的两个 R^{21} 取代基可以连接在一起形成一个 5-
30 6 元的杂芳基稠合基团，其中所述 5-6 元杂芳基稠合基团含有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子，其中所述 5-6 元杂芳基稠合基团被 0-3 个 R^{23} 取代；

另外，在同一个或相邻的碳原子上的两个 R^{21} 取代基可以连接在一起形成一个被 0-3 个 R^{23} 取代的 C_3-C_6 碳环；

另外，相邻原子上的两个 R^{21} 取代基可以连接在一起形成一个苯并稠合基团，其中所述苯并稠合基团被 0-4 个 R^{23} 取代；

- 5 R^{23} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 和 CF_3 ；

R^{26} 是 H；

被 0-3 个 R^{26a} 取代的 C_1-C_6 烷基；

被 0-3 个 R^{26b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或

- 10 被 0-3 个 R^{26b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

R^{26a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基、 OR^{14} 、Cl、F、Br、I、=O、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 、芳基和 CF_3 ；和

- 15 R^{26b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤烷基和 C_1-C_4 卤代烷氧基。

〔2〕在一种优选的具体实施方案中，本发明提供式 (I) 的化合物，其中：

L 是 $-NR^{26}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{26}-$ 或 $-OC(=O)NR^{26}-$ ；

R^3 是 $-(CHR^7)_n-R^4$ ，

- 20 $-(CHR^7)_l-N-(CR^7R^{7a})_m-R^4$ ，或

$-(CHR^7)_l-O-(CR^7R^{7a})_m-R^4$ ；

n 是 0、1 或 2；

m 是 0、1 或 2；

l 是 1；

- 25 环 C 是一个被 0-4 个 R^{21} 取代的 3-8 元碳环，任选地，该碳环含有一个选自 $-O-$ 和 $-N(R^{20})-$ 的杂原子；

R^4 是 H、OH、 OR^{14a} 、

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_6 烷基，

被 0-2 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 链烯基，

- 30 被 0-1 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 炔基，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基，或

5-6元杂环, 含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述5-6元杂环被0-3个 R^{4b} 取代;

R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, F, Cl, Br, I, $NR^{15}R^{16}$, CF_3 ,

5 被0-3个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环,

被0-3个 R^{4b} 取代的苯基, 和

5-6元杂环, 含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述5-6元杂环被0-3个 R^{4b} 取代;

R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, 10 CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_4 烷基, C_1-C_3 烷氧基, C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基;

R^6 是H;

R^7 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、F、 CF_3 、甲基和乙基;

15 环B是一个7元内酰胺,

其中该内酰胺是饱和的、部分饱和的或不饱和的;

其中每个额外的内酰胺碳被0-2个 R^{11} 取代; 和

任选地, 该内酰胺含有1个选自-O-、-S-、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、-N=、-NH-和-N(R^{10})-的杂原子;

20 R^{10} 是H, $C(=O)R^{17}$, $C(=O)OR^{17}$, $C(=O)NR^{18}R^{19}$, $S(=O)_2NR^{18}R^{19}$, $S(=O)_2R^{17}$;

任选地被0-2个 R^{10a} 取代的 C_1-C_6 烷基;

被0-4个 R^{10b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被0-3个 R^{10b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或

25 5-10元杂环, 含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述5-10元杂环被0-3个 R^{10b} 取代;

R^{10a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, C_1-C_6 烷基, OR^{14} , Cl, F, Br, I, =O, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 ,

被0-4个 R^{10b} 取代的苯基, 或

30 5-10元杂环, 含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述5-10元杂环被0-3个 R^{10b} 取代;

R^{10b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, C_1-C_6 烷基, C_1-

C_4 烷氧基, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$ 和 CF_3 ;

R^{11} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, C_1-C_4 烷氧基, Cl, F, Br, I, =O, CN, NO_2 , $NR^{18}R^{19}$, $C(=O)R^{17}$, $C(=O)OR^{17}$, $C(=O)NR^{18}R^{19}$, $S(=O)_2NR^{18}R^{19}$, CF_3 ;

5 任选地被 0-3 个 R^{11a} 取代的 C_1-C_6 烷基;

被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 和

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代;

10 R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, C_1-C_6 烷基, OR^{14} , Cl, F, Br, I, =O, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 或被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基;

R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基和 C_1-C_4 卤代烷氧基;

15 另外, 相邻原子上的两个 R^{11} 取代基可以连接在一起形成一个苯并稠合基团, 其中所述苯并稠合基团被 0-2 个 R^{13} 取代;

另外, 相邻原子上的两个 R^{11} 取代基可以连接在一起形成一个 5-6 元的杂芳基稠合基团, 其中所述 5-6 元杂芳基稠合基团含有 1 或 2
20 个选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中所述 5-6 元杂芳基稠合基团被 0-2 个 R^{13} 取代;

另外, 在同一个或相邻的碳原子上的两个 R^{11} 可以连接在一起形成一个被 0-2 个 R^{13} 取代的 C_3-C_6 碳环;

W 是一个键、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH(CH_3)CH_2-$;

25 X 是一个键;

被 0-2 个 R^{xb} 取代的苯基;

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 C_3-C_6 环烷基;

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 5-6 元杂环;

R^{xb} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、
30 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基;

Y 是一个键、 $-CH_2-V-$ 、 $-V-$ 或 $-V-CH_2-$;

- V 是一个键、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$;
- Z 是 H; C_1-C_6 烷基; C_2-C_4 链烯基; C_2-C_4 炔基;
- 被 1-2 个 R^{12} 取代的 C_1-C_3 烷基;
- 5 被 1-2 个 R^{12} 取代的 C_2-C_3 链烯基;
- 被 1-2 个 R^{12} 取代的 C_2-C_3 炔基;
- 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;
- 被 0-3 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_6 碳环; 或
- 被 0-3 个 R^{12b} 取代的 5-10 元杂环;
- 10 R^{12} 在每次出现时独立地选自下列基团:
- 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;
- 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 和
- 5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;
- 15 R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;
- R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 和 CF_3 ;
- 20 R^{14} 是 H、苯基、苄基、 C_1-C_4 烷基或 C_2-C_4 烷氧基烷基;
- R^{14a} 是 H、苯基、苄基或 C_1-C_4 烷基;
- R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、 C_1-C_4 烷基、苄基、苯乙基、 $(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})-\text{C}(=\text{O})-$ 和 $(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})-\text{S}(=\text{O})_2-$;
- 25 R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、 C_1-C_4 烷基、苄基、苯乙基、 $(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})-\text{C}(=\text{O})-$ 和 $(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})-\text{S}(=\text{O})_2-$;
- R^{17} 是 H、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、被 0-3 个 R^{17a} 取代的苯基或被 0-3 个 R^{17a} 取代的 $-\text{CH}_2-$ 苯基;
- 30 R^{17a} 是 H、甲基、甲氧基、 $-\text{OH}$ 、F、Cl、 CF_3 或 OCF_3 ;
- R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、甲基、乙基、丙基、丁基、苯基、苄基和苯乙基;

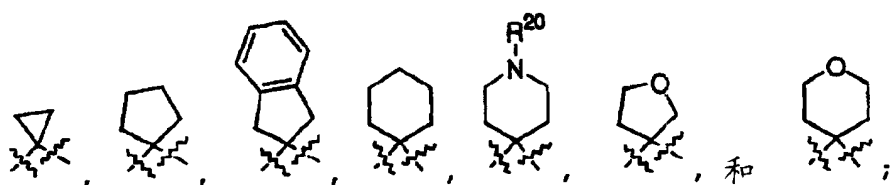
R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基和乙基；

R^{20} 是H或 $C(=O)OR^{17}$ ；

R^{26} 是H、甲基或乙基。

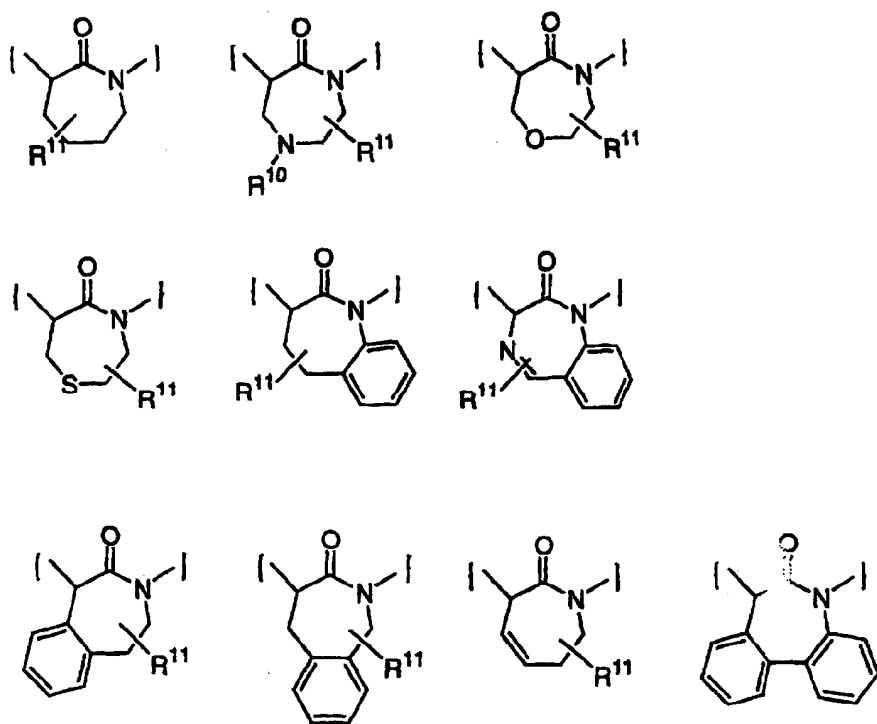
[3] 在另一种优选的具体实施方案中，本发明提供式(I)的化合物，其中：

环C选自：



其中环C被0-2个 R^{21} 取代；和

环B选自：



[4] 在另一种更优选的具体实施方案中，本发明提供式(I)的化合物，其中：

L 是 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$;

R^3 是 R^4 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^4$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^4$;

R^4 是被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_6 烷基,

被 0-1 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 链烯基, 或

5 被 0-1 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 炔基;

R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H 、 OH 、 F 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 CF_3 、

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环,

被 0-3 个 R^{4b} 取代的苯基, 和

5-6 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-

10 6 元杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代; 其中所述 5-6 元杂环选自: 吡啶基、嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基;

R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H 、 OH 、 Cl 、 F 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、丙基、丁

15 基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基;

W 是一个键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$;

X 是一个键、苯基、 C_3-C_6 环烷基或 5-6 元杂环;

Y 是一个键、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$;

20 Z 是 H ; C_1-C_6 烷基; C_2-C_4 链烯基; C_2-C_4 炔基;

被 1-2 个 R^{12} 取代的 C_1-C_3 烷基;

被 1-2 个 R^{12} 取代的 C_2-C_3 链烯基;

被 1-2 个 R^{12} 取代的 C_2-C_3 炔基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

25 被 0-3 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_6 碳环; 或

5-6 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-

6 元杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代; 其中所述 5-6 元杂环选自: 吡啶基、嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基;

30 R^{12} 在每次出现时独立地选自下列基团:

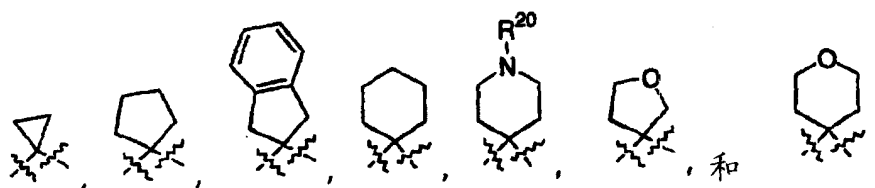
被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-3 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_6 碳环; 和

- (3-Cl-苯基)CH₂-、(4-Cl-苯基)CH₂-、(2,3-二F-苯基)CH₂-、
 (2,4-二F-苯基)CH₂-、(2,5-二F-苯基)CH₂-、(2,6-二F-苯
 基)CH₂-、(3,4-二F-苯基)CH₂-、(3,5-二F-苯基)CH₂-、(2,3
 -二Cl-苯基)CH₂-、(2,4-二Cl-苯基)CH₂-、(2,5-二Cl-苯
 基)CH₂-、(2,6-二Cl-苯基)CH₂-、(3,4-二Cl-苯基)CH₂-、(3,5
 -二Cl-苯基)CH₂-、(3-F-4-Cl-苯基)CH₂-、(3-F-5-Cl-
 苯基)CH₂-、(3-Cl-4-F-苯基)CH₂-、苯基-CH₂CH₂-、(2-F-苯
 基)CH₂CH₂-、(3-F-苯基)CH₂CH₂-、(4-F-苯基)CH₂CH₂-、(2
 -Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3-Cl-苯基)CH₂CH₂-、(4-Cl-苯基)
 10 CH₂CH₂-、(2,3-二F-苯基)CH₂CH₂-、(2,4-二F-苯基)CH₂CH₂
 -、(2,5-二F-苯基)CH₂CH₂-、(2,6-二F-苯基)CH₂CH₂-、(3,4
 -二F-苯基)CH₂CH₂-、(3,5-二F-苯基)CH₂CH₂-、(2,3-二Cl
 -苯基)CH₂CH₂-、(2,4-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(2,5-二Cl-苯
 基)CH₂CH₂-、(2,6-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3,4-二Cl-苯基)
 15 CH₂CH₂-、(3,5-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3-F-4-Cl-苯基)
 CH₂CH₂-、(3-F-5-Cl-苯基)CH₂CH₂-、4-吡啶基-CH₂CH₂-、
 苯基-CH₂CH₂CF₂-、苯基-CH₂CH(OH)-、咪唑基-CH₂CH(OH)或
 苯基-CH₂OCH₂-;

环C选自:

20



环B选自:

25

5-10元杂环,含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述5-10杂环被0-3个 R^{12b} 取代;其中所述5-6元杂环选自:吡啶基、嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基;

5 R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基;

R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、Cl、F、Br、CN、 $NR^{15}R^{16}$ 和 CF_3 ;

10 R^{14} 是H、苯基、甲基、乙基、丙基或丁基;

R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、甲基、乙基、丙基或丁基;

R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基、苯乙基、甲基- $C(=O)-$ 、乙基- $C(=O)-$ 、甲基- $S(=O)_2-$ 、
15 乙基- $S(=O)_2-$ 和丙基- $S(=O)_2-$;

R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、甲基、乙基、丙基、丁基、苯基、苄基和苯乙基;

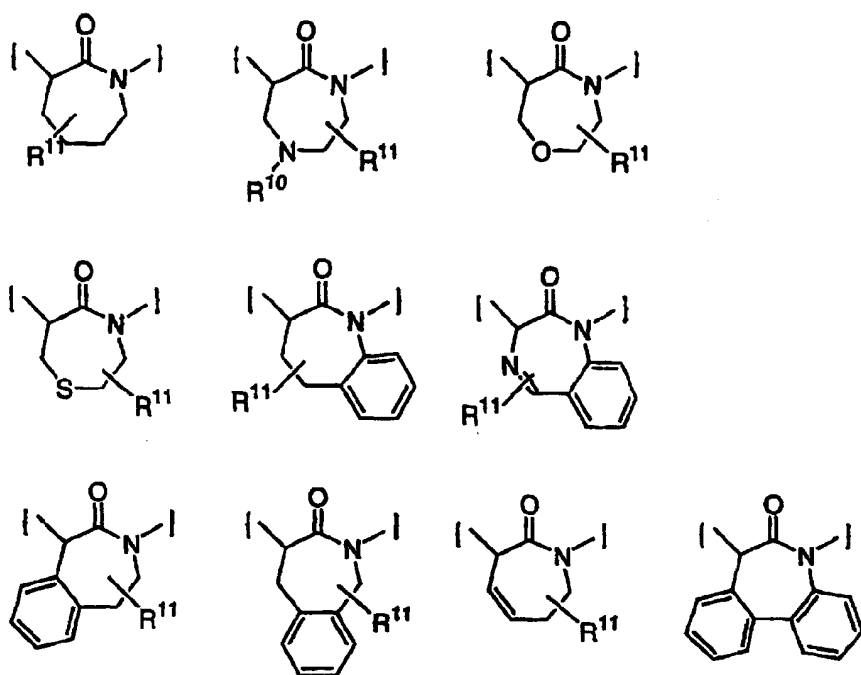
R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、甲基和乙基;

R^{20} 是H。

20 [5]在另一种更优选的具体实施方案中,本发明提供式(I)的化合物,其中:

L是 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 或 $-OC(=O)NH-$;

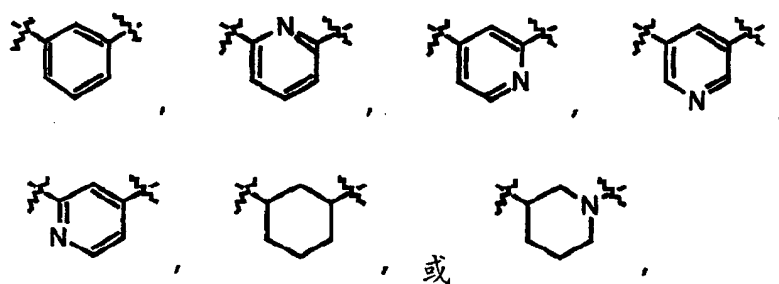
R^3 是 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、
25 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、
 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CF_3$ 、
 $-CH(OH)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(NH_2)CH_2CH(CH_3)_2$ 、
 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CF_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、
 $-CH(NHCH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(NHSO_2CH_2CH_2CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ 、
30 环己基-、环戊基-、环丙基- CH_2- 、环丁基- CH_2- 、环戊基- CH_2- 、环己基-
 CH_2- 、环丙基- CH_2CH_2- 、环丁基- CH_2CH_2- 、环戊基- CH_2CH_2- 、环己基-
 $CH(OH)-$ 、环己基- CH_2CH_2- 、1- NH_2 -环戊基、苯基- CH_2- 、(2-F-苯基) CH_2- 、
(3-F-苯基) CH_2- 、(4-F-苯基) CH_2- 、(2-Cl-苯基) CH_2- 、



其中各个苯并稠环被 0-1 个 R^{13} 取代；

W 是一个键或 $-\text{CH}_2-$ ；

5 X 是一个键；



Y 是一个键、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ；

Z 是苯基、2-F-苯基、3-F-苯基、4-F-苯基、2-Cl-苯基、
 10 3-Cl-苯基、4-Cl-苯基、2,3-二F-苯基、2,4-二F-苯基、2,5-
 二F-苯基、2,6-二F-苯基、3,4-二F-苯基、3,5-二F-苯基、
 2,3-二Cl-苯基、2,4-二Cl-苯基、2,5-二Cl-苯基、2,6-二Cl-
 苯基、3,4-二Cl-苯基、3,5-二Cl-苯基、3-F-4-Cl-苯基、

3-F-5-Cl-苯基、3-Cl-4-F-苯基、2-MeO-苯基、3-MeO-
 -苯基、4-MeO-苯基、2-Me-苯基、3-Me-苯基、4-Me-苯
 基、2-MeS-苯基、3-MeS-苯基、4-MeS-苯基、2-CF₃O-苯
 基、3-CF₃O-苯基、4-CF₃O-苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、2
 5 -Me-吡啶基、3-Me-吡啶基、4-Me-吡啶基、1-咪唑基、噁唑
 基、异噁唑基、1-苯并咪唑基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、
 吗啉代、N-哌啶基、苯基-CH₂-、(2-F-苯基)-CH₂-、(3-F-
 苯基)-CH₂-、(4-F-苯基)-CH₂-、(2-Cl-苯基)-CH₂-、(3
 -Cl-苯基)-CH₂-、(4-Cl-苯基)-CH₂-、(2,3-二F-苯基)-
 10 CH₂-、(2,4-二F-苯基)-CH₂-、(2,5-二F-苯基)-CH₂-、(2,
 6-二F-苯基)-CH₂-、(3,4-二F-苯基)-CH₂-、(3,5-二F-
 苯基)-CH₂-、(2,3-二Cl-苯基)-CH₂-、(2,4-二Cl-苯基)-
 CH₂-、(2,5-二Cl-苯基)-CH₂-、(2,6-二Cl-苯基)-CH₂-、
 (3,4-二Cl-苯基)-CH₂-、(3,5-二Cl-苯基)-CH₂-、(3-F-
 15 4-Cl-苯基)-CH₂-、(3-F-5-Cl-苯基)-CH₂-、(3-Cl-4-
 F-苯基)-CH₂-、(2-MeO-苯基)-CH₂-、(3-MeO-苯基)-
 CH₂-、(4-MeO-苯基)-CH₂-、(2-Me-苯基)-CH₂-、(3-Me
 -苯基)-CH₂-、(4-Me-苯基)-CH₂-、(2-MeS-苯基)-CH₂
 -、(3-MeS-苯基)-CH₂-、(4-MeS-苯基)-CH₂-、(2-CF₃O
 20 -苯基)-CH₂-、(3-CF₃O-苯基)-CH₂-、(4-CF₃O-苯基)-CH₂
 -、(呋喃基)-CH₂-、(噻吩基)-CH₂-、(吡啶基)-CH₂-、
 (2-Me-吡啶基)-CH₂-、(3-Me-吡啶基)-CH₂-、(4-Me
 -吡啶基)-CH₂-、(1-咪唑基)-CH₂-、(噁唑基)-CH₂-、
 (异噁唑基)-CH₂-、(1-苯并咪唑基)-CH₂-、(环丙基)-CH₂
 25 -、(环丁基)-CH₂-、(环戊基)-CH₂-、(环己基)-CH₂-、
 (吗啉代)-CH₂-、(N-哌啶基)-CH₂-、苯基-CH₂CH₂-、(苯
 基)₂CHCH₂-、(2-F-苯基)-CH₂CH₂-、(3-F-苯基)-CH₂CH₂-、
 (4-F-苯基)-CH₂CH₂-、(2-Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(3-Cl-苯
 基)-CH₂CH₂-、(4-Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(2,3-二F-苯基)-
 30 CH₂CH₂-、(2,4-二F-苯基)-CH₂CH₂-、(2,5-二F-苯基)-
 CH₂CH₂-、(2,6-二F-苯基)-CH₂CH₂-、(3,4-二F-苯基)-
 CH₂CH₂-、(3,5-二F-苯基)-CH₂CH₂-、(2,3-二Cl-苯基)-

CH_2CH_2- 、(2, 4-二 Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(2, 5-二 Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(2, 6-二 Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(3, 4-二 Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(3, 5-二 Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(3-F-4-Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(3-F-5-Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、(3-Cl-4-F-苯基) - CH_2CH_2- 、(2-MeO-苯基) - CH_2CH_2- 、(3-MeO-苯基) - CH_2CH_2- 、(4-MeO-苯基) - CH_2CH_2- 、(2-Me-苯基) - CH_2CH_2- 、(3-Me-苯基) - CH_2CH_2- 、(4-Me-苯基) - CH_2CH_2- 、(2-MeS-苯基) - CH_2CH_2- 、(3-MeS-苯基) - CH_2CH_2- 、(4-MeS-苯基) - CH_2CH_2- 、(2-CF₃O-苯基) - CH_2CH_2- 、(3-CF₃O-苯基) - CH_2CH_2- 、(4-CF₃O-苯基) - CH_2CH_2- 、(呋喃基) - CH_2CH_2- 、(噻吩基) - CH_2CH_2- 、(吡啶基) - CH_2CH_2- 、(2-Me-吡啶基) - CH_2CH_2- 、(3-Me-吡啶基) - CH_2CH_2- 、(4-Me-吡啶基) - CH_2CH_2- 、(1-咪唑基) - CH_2CH_2- 、(噁唑基) - CH_2CH_2- 、(异噁唑基) - CH_2CH_2- 、(1-苯并咪唑基) - CH_2CH_2- 、(环丙基) - CH_2CH_2- 、(环丁基) - CH_2CH_2- 、(环戊基) - CH_2CH_2- 、(环己基) - CH_2CH_2- 、(吗啉代) - CH_2CH_2- 或(N-哌啶基) - CH_2CH_2- ；或

R^{10} 是 H、甲基、乙基、苯基、苄基、苯乙基、4-F-苯基、(4-F-苯基) CH_2- 、(4-F-苯基) - CH_2CH_2- 、4-Cl-苯基、(4-Cl-苯基) CH_2- 、(4-Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、4-CH₃-苯基、(4-CH₃-苯基) CH_2- 、(4-CH₃-苯基) - CH_2CH_2- 、4-CF₃-苯基、(4-CF₃-苯基) CH_2- 或(4-CF₃-苯基) - CH_2CH_2- ；

R^{11} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、=O、甲基、乙基、苯基、苄基、苯乙基、4-F-苯基、(4-F-苯基) CH_2- 、(4-F-苯基) - CH_2CH_2- 、3-F-苯基、(3-F-苯基) CH_2- 、(3-F-苯基) - CH_2CH_2- 、2-F-苯基、(2-F-苯基) CH_2- 、(2-F-苯基) - CH_2CH_2- 、4-Cl-苯基、(4-Cl-苯基) CH_2- 、(4-Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、3-Cl-苯基、(3-Cl-苯基) CH_2- 、(3-Cl-苯基) - CH_2CH_2- 、4-CH₃-苯基、(4-CH₃-苯基) CH_2- 、(4-CH₃-苯基) - CH_2CH_2- 、3-CH₃-苯基、(3-CH₃-苯基) CH_2- 、(3-CH₃-苯基) - CH_2CH_2- 、4-CF₃-苯基、(4-CF₃-苯基) CH_2- 、(4-CF₃-苯基) - CH_2CH_2- 、环戊基、吡啶-2-基、吡啶

-3-基和吡啶-4-基;

R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、F、Cl、OH、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 OCH_3 和 $-CF_3$; 和

R^{20} 是 H。

- 5 在另一种优选的具体实施方案中, 本发明提供式 (I) 的化合物, 其中:

R^3 是 $-(CR^7R^{7a})_n-R^4$,

$-(CR^7R^{7a})_l-S-(CR^7R^{7a})_m-R^4$,

$-(CR^7R^{7a})_l-O-(CR^7R^{7a})_m-R^4$, 或

10 $-(CR^7R^{7a})_l-N(R^{7b})-(CR^7R^{7a})_m-R^4$;

n 是 0、1 或 2;

m 是 0、1 或 2;

l 是 1 或 2;

- 15 环 C 是被 0-4 个 R^{21} 取代的 3-8 元碳环, 任选地, 该碳环含有一个选自 $-O-$ 和 $-N(R^{20})-$ 的杂原子;

R^4 是 H、OH、 OR^{14a} 、

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_6 烷基,

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 链烯基,

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 炔基,

20 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环,

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基, 或

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代;

R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、

25 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环,

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基, 或

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代;

- 30 R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基和 C_1-C_4 卤代烷氧基;

R^6 是 H、甲基或乙基;

R^7 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 CF_3 、苯基和 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基；

R^{7a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 CF_3 和 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基；

5 R^{7b} 独立地选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基；

环 B 是一个 7 元内酰胺，

其中该内酰胺是饱和的、部分饱和的或不饱和的；

其中每个额外的内酰胺碳被 0 - 2 个 R^{11} 取代；和

10 任选地，该内酰胺含有 1 个选自 -O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-N=、-NH-和 -N(R^{10})-的杂原子；

R^{10} 是 H， $\text{C}(=\text{O})R^{17}$ ， $\text{C}(=\text{O})OR^{17}$ ， $\text{C}(=\text{O})NR^{18}R^{19}$ ， $\text{S}(=\text{O})_2NR^{18}R^{19}$ ， $\text{S}(=\text{O})_2R^{17}$ ；

任选地被 0 - 2 个 R^{10a} 取代的 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基；

被 0 - 4 个 R^{10b} 取代的 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ 芳基；

15 被 0 - 3 个 R^{10b} 取代的 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ 碳环；或

5 - 10 元杂环，含 1 - 4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5 - 10 杂环被 0 - 3 个 R^{10b} 取代；

R^{10a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H， $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基， OR^{14} ，Cl，F，Br，I，=O，CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，

20 被 0 - 4 个 R^{10b} 取代的苯基，或

5 - 10 元杂环，含 1 - 4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5 - 10 杂环被 0 - 3 个 R^{10b} 取代；

R^{10b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH， $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基， $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷氧基，Cl，F，Br，I，CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ 和 CF_3 ；

25 R^{11} 在每次出现时独立地选自下列基团：H， $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷氧基，Cl，F，Br，I，=O，CN， NO_2 ， $NR^{18}R^{19}$ ， $\text{C}(=\text{O})R^{17}$ ， $\text{C}(=\text{O})OR^{17}$ ， $\text{C}(=\text{O})NR^{18}R^{19}$ ， $\text{S}(=\text{O})_2NR^{18}R^{19}$ ， CF_3 ；

任选地被 0 - 3 个 R^{11a} 取代的 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基；

被 0 - 3 个 R^{11b} 取代的 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ 芳基；

30 被 0 - 3 个 R^{11b} 取代的 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ 碳环；和

5 - 10 元杂环，含 1 - 4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5 - 10 杂环被 0 - 3 个 R^{11b} 取代；

R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H， C_1-C_6 烷基， OR^{14} ，Cl，F，Br，I， $=O$ ，CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，或被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基；

R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，
5 CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ， C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基和 C_1-C_4 卤代烷氧基；

另外，相邻原子上的两个 R^{11} 取代基可以连接在一起形成一个苯并稠合基团，其中所述苯并稠合基团被 0-3 个 R^{13} 取代；

另外，相邻原子上的两个 R^{11} 取代基可以连接在一起形成一个 5-
10 6 元的杂芳基稠合基团，其中所述 5-6 元杂芳基稠合基团含有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子，其中所述 5-6 元杂芳基稠合基团被 0-3 个 R^{13} 取代；

另外，在同一个或相邻的碳原子上的两个 R^{11} 可以连接在一起形成一个被 0-3 个 R^{13} 取代的 C_3-C_6 碳环；

15 W 是 $-(CR^{8a})_p-$ ；

p 是 0、1 或 2；

R^8 和 R^{8a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、F、 C_1-C_3 烷基、 C_2-C_3 链烯基、 C_2-C_3 炔基和 C_3-C_6 环烷基；

X 是一个键；

20 被 0-3 个 R^{xb} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 5-10 元杂环；

R^{xb} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，
CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ， C_1
25 $-C_6$ 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基和 C_1-C_4 卤代烷氧基；

Y 是一个键或 $-(CR^9R^{9a})_t-V-(CR^9R^{9a})_u-$ ；

t 是 0、1 或 2；

u 是 0、1 或 2；

R^9 和 R^{9a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、F、 C_1-C_4 烷基
30 或 C_3-C_6 环烷基；

V 是一个键， $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、
 $-N(R^{19})-$ 、 $-C(=O)NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}C(=O)-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)_2-$ 、

$-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{19b}-$ 、 $-\text{NR}^{19b}\text{S}(=\text{O})-$ 、或 $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{19b}-$ ；

Z 是 H；

被 1-2 个 R^{12} 取代的 C_1-C_3 烷基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

5 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；

被 0-3 个 R^{12b} 取代的 5-10 元杂环；

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基和 C_1-C_4 卤代烷氧基；

10 R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 和 CF_3 ；

R^{14} 是 H、苯基、苄基、 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烷氧基烷基；

R^{14a} 是 H、苯基、苄基、甲基、乙基、丙基或丁基；

15 R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基、苄基、苯乙基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(=\text{O})-$ 和 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S}(=\text{O})_2-$ ；

R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、 C_1-C_6 烷基、苄基、苯乙基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(=\text{O})-$ 和 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S}(=\text{O})_2-$ ；

R^{17} 是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烷氧基烷基、被 0-4 个 R^{17a} 取代的芳基或被 0-4 个 R^{17a} 取代的 $-\text{CH}_2-$ 芳基；

20 R^{17a} 是 H、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、Cl、Br、I、 CF_3 、 OCF_3 、 SCH_3 、 $\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 SO_2CH_3 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 C_1-C_4 卤烷基；

R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基，苯基、苄基、苯乙基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(=\text{O})-$ 和 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S}(=\text{O})_2-$ ；

25 R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、 C_1-C_6 烷基，苯基、苄基、苯乙基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(=\text{O})-$ 和 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S}(=\text{O})_2-$ ；

R^{20} 是 H 或 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$ ；

30 R^{21} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_4 烷氧基、Cl、F、Br、I、 $=\text{O}$ 、CN、 NO_2 、 $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 CF_3 ；

任选地被 0-3 个 R^{21a} 取代的 C_1-C_6 烷基；

被 0-3 个 R^{21b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-3 个 R^{21b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；和

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{21b} 取代；

R^{21a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基、 OR^{14} 、
5 Cl、F、Br、I、=O、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 ；

被 0-3 个 R^{21b} 取代的苯基；

被 0-3 个 R^{21b} 取代的 C_3-C_6 环烷基；和

5-6 元杂环，含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{21b} 取代；

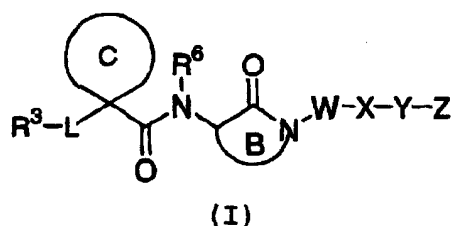
10 R^{21b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ， C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

15 另外，在同一个或相邻的碳原子上的两个 R^{21} 取代基可以连接在一起形成一个被 0-3 个 R^{23} 取代的 C_3-C_6 碳环；

另外，相邻原子上的两个 R^{21} 取代基可以连接在一起形成一个苯并稠合基团，其中所述苯并稠合基团被 0-4 个 R^{23} 取代；

R^{23} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 和 CF_3 。

20 [6] 在另一种优选的具体实施方案中，本发明提供式 (I) 的化合物或其立体异构体、药物上可接受的盐或其前药：



其中：

25 L 是 $-NR^{26}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{26}-$ 、 $-NR^{26}C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR^{26}$ 或 $-NR^{26}C(=O)NR^{26}-$ ；

R^3 是 $-(CR^7R^{7a})_n-R^4$ ，

- $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{S}-\text{R}^4$,
 $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{O}-\text{R}^4$,
 $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{N}(\text{R}^{7b})-\text{R}^4$,
 $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^4$, 或
 5 $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_l-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^4$;
 n 是 0、1 或 2;
 l 是 1 或 2;
 R_4 是 H。
- 10 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_8 烷基,
 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_8 链烯基,
 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_8 炔基,
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环,
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基, 或
 5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5
- 15 -10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代;
 R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, F, Cl, Br, I,
 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, CF_3 ,
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环,
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基, 和
- 20 5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5
 -10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代;
 R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I,
 CN, NO_2 , $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, C_1
 - C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-
- 25 C_4 卤烷基-S-;
 环 C 是一个 3-8 元碳环;
 其中所述 3-8 元碳环是饱和的或部分不饱和的;
 其中所述 3-8 元碳环被 0-4 个 R^{21} 取代; 和
 任选地, 该碳环含有一个选自 -O- 和 - $\text{N}(\text{R}^{20})$ - 的杂原子;
- 30 另外, 相邻原子上的两个 R^{21} 取代基可以连接在一起形成一个苯并
 稠合基团, 其中所述苯并稠合基团被 0-4 个 R^{23} 取代;
 另外, 相邻原子上的两个 R^{21} 取代基可以连接在一起形成一个 5-

6 元杂芳基稠合基团，其中所述 5-6 元杂芳基稠合基团含有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子；其中所述 5-6 元杂芳基稠合基团被 0-3 个 R^{23} 取代；

另外，在同一个或相邻的碳原子上的两个 R^{21} 取代基可以连接在一起形成一个被 0-3 个 R^{23} 取代的 C_3-C_6 碳环；

R^{21} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 OR^{14a} 、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 链烯基、炔基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤烷基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-、 C_3-C_6 碳环、苯基；和

5-6 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子；

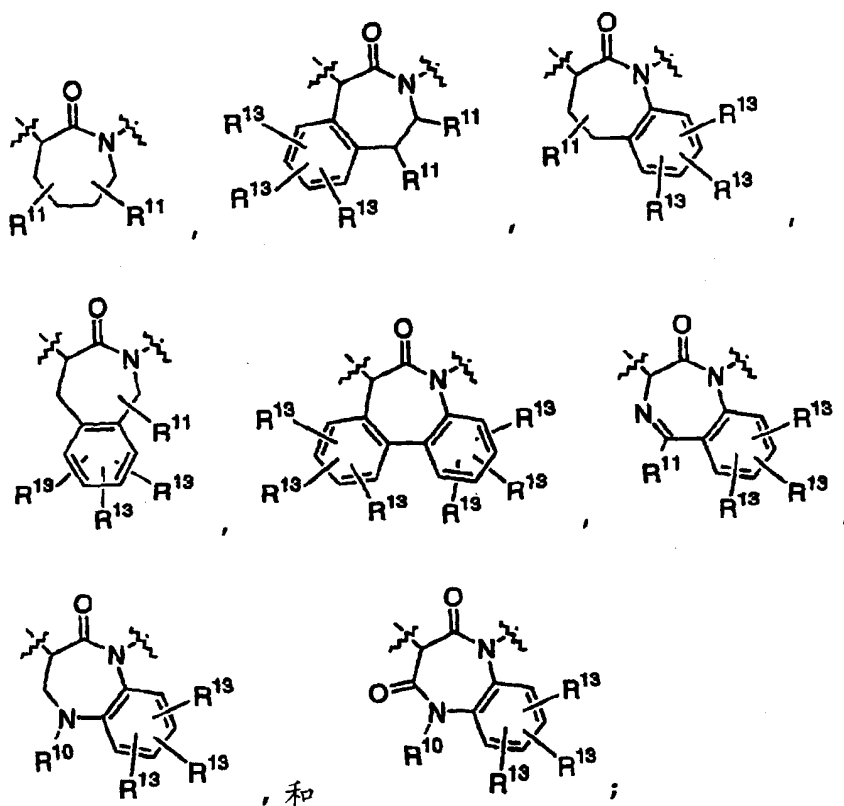
R^6 是 H、甲基或乙基；

R^7 在每次出现时独立地选自下列基团：H 或 C_1-C_4 烷基；

R^{7a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H 或 C_1-C_4 烷基；

R^{7b} 是 H 或 C_1-C_4 烷基；

环 B 选自：



R^{10} 是 H , $C(=O)R^{17}$, $C(=O)OR^{17}$, $C(=O)NR^{18}R^{19}$, $S(=O)_2NR^{18}R^{19}$, $S(=O)_2R^{17}$;

- 任选地被 0-3 个 R^{10a} 取代的 C_1-C_6 烷基;
 被 0-4 个 R^{10b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;
 5 被 0-3 个 R^{10b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或
 5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{10b} 取代;

R^{10a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H 、 C_1-C_6 烷基、 OR^{14} 、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 $=O$ 、 CN 、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 或被 0-4 个 R^{10b} 取代的芳基;

R^{10b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H , OH , Cl , F , Br , I , CN , NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

15 R^{11} 在每次出现时独立地选自下列基团: H , C_1-C_4 烷氧基, Cl , F , Br , I , $=O$, CN , NO_2 , $NR^{18}R^{19}$, $C(=O)R^{17}$, $C(=O)OR^{17}$, $C(=O)NR^{18}R^{19}$, $S(=O)_2NR^{18}R^{19}$, CF_3 ;

- 任选地被 0-3 个 R^{11a} 取代的 C_1-C_6 烷基;
 被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;
 20 被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 和
 5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代;

R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H , C_1-C_6 烷基, OR^{14} , Cl , F , Br , I , $=O$, CN , NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 ,

- 25 被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基;
 被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_3-C_6 环烷基; 和
 5-6 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代;

30 R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H , OH , Cl , F , Br , I , CN , NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

W 是一个键或 $-(CH_2)_p-$;

p 是 1 或 2;

X 是一个键;

被 0-2 个 R^{xb} 取代的苯基;

5 被 0-2 个 R^{xb} 取代的 C_3-C_6 碳环; 或

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 5-6 元杂环;

R^{xb} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 卤烷基、 C_1-C_3 卤代烷氧基和 C_1-C_3 卤代烷硫基;

Y 是一个键、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^{19})-$ 、 $-C(=O)NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}C(=O)-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^{19b}-$ 、 $-C(=O)O-$ 或 $-OC(=O)-$;

15 Z 是 H;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 链烯基;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 炔基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

20 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$,

25 C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或

30 5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;

R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I,

CN, NO₂, NR¹⁵R¹⁶, CF₃, 乙酰基, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, C₁-C₆烷基, C₁-C₄烷氧基, C₁-C₄卤烷基, C₁-C₄卤代烷氧基和 C₁-C₄卤烷基-S-;

R¹³在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₄烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NR¹⁵R¹⁶和 CF₃;

R¹⁴是 H、苯基、苄基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烷氧基烷基或 C₃-C₆环烷基;

R^{14a}是 H、苯基、苄基或 C₁-C₄烷基;

R¹⁵在每次出现时独立地选自下列基团: H、C₁-C₆烷基、苄基、苯乙基、(C₁-C₆烷基)-C(=O)-和 (C₁-C₆烷基)-S(=O)₂-;

R¹⁶在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、C₁-C₆烷基、苄基、苯乙基、(C₁-C₆烷基)-C(=O)-和 (C₁-C₆烷基)-S(=O)₂-;

R¹⁷是 H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烷氧基烷基、被 0-4 个 R^{17a}取代的芳基或被 0-4 个 R^{17a}取代的-CH₂-芳基;

R^{17a}是 H、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、-OH、-F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、SCH₃、S(O)CH₃、SO₂CH₃、-NH₂、-N(CH₃)₂或 C₁-C₄卤烷基;

R¹⁸在每次出现时独立地选自下列基团: H、C₁-C₆烷基, 苯基、苄基、苯乙基、(C₁-C₆烷基)-C(=O)-和 (C₁-C₆烷基)-S(=O)₂-;

R¹⁹在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、苯基、苄基和苯乙基;

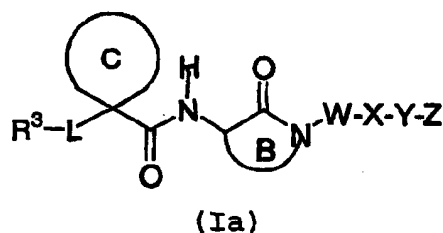
R^{19b}在每次出现时独立地选自下列基团: H或 C₁-C₄烷基;

R²⁰是 H、C₁-C₄烷基或 C(=O)OR¹⁷;

R²³在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₄烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NR¹⁵R¹⁶和 CF₃; 和

R²⁶是 H或 C₁-C₄烷基。

[7] 在另一种优选的具体实施方案中, 本发明提供式 (Ia) 的化合物或其立体异构体、药物上可接受的盐或其前药;



其中：

- L 是 $-\text{NR}^{26}\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{26}-$ 、 $-\text{NR}^{26}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{26}$ 或
- 5 $-\text{NR}^{26}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{26}-$ ；
- R^3 是 $-(\text{CHR}^7)_n-\text{R}^4$ ，
- $-(\text{CHR}^7)_1-\text{S}-\text{R}^4$ ，
- $-(\text{CHR}^7)_1-\text{O}-\text{R}^4$ ，
- $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_1-\text{N}(\text{R}^{7b})-\text{R}^4$ ，
- 10 $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_1-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^4$ ，或
- $-(\text{CR}^7\text{R}^{7a})_1-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^4$ ；
- n 是 0、1 或 2；
- l 是 1 或 2；
- R_4 是 H。
- 15 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_8 烷基，
- 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_8 链烯基，
- 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_8 炔基，
- 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环，
- 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基，或
- 20 5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代；
- R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，F，Cl，Br，I， $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ， CF_3 ，
- 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环，
- 25 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基，和
- 5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代；

R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , S(=O)CH_3 , $\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_4 烷氧基, C_1 - C_4 卤烷基, C_1 - C_4 卤代烷氧基和 C_1 - C_4 卤烷基-S-;

5 环 C 是一个 3-8 元碳环;

其中所述 3-8 元碳环是饱和的或部分不饱和的;

其中所述 3-8 元碳环被 0-4 个 R^{21} 取代; 和

任选地, 该碳环含有一个选自 -O- 和 -N(R^{20})- 的杂原子;

另外, 相邻原子上的两个 R^{21} 取代基可以连接在一起形成一个苯并

10 稠合基团, 其中所述苯并稠合基团被 0-4 个 R^{23} 取代;

另外, 在同一个或相邻的碳原子上的两个 R^{21} 可以连接在一起形成一个被 0-3 个 R^{23} 取代的碳环;

R^{21} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , S(=O)CH_3 , $\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, OR^{14a} ,

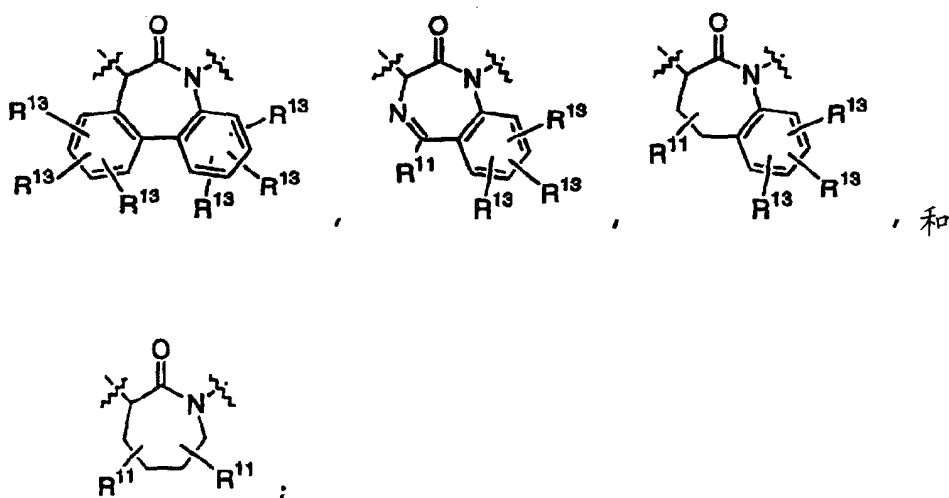
15 C_1 - C_4 烷基, C_2 - C_6 链烯基, 炔基, C_1 - C_4 烷氧基, C_1 - C_4 卤烷基, C_1 - C_4 卤代烷氧基和 C_1 - C_4 卤烷基-S-, C_3 - C_6 碳环、苯基; 和

5-6 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子;

R^7 在每次出现时独立地选自下列基团: H、甲基或乙基;

R^{7b} 是 H、甲基或乙基;

20 环 B 选自:



R^{11} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, C_1-C_4 烷基, Cl, F, Br, I, $=O$, CN, NO_2 , $NR^{18}R^{19}$, $C(=O)R^{17}$, $C(=O)OR^{17}$, $C(=O)NR^{18}R^{19}$, $S(=O)_2NR^{18}R^{19}$, CF_3 ;

任选地被 0-3 个 R^{11a} 取代的 C_1-C_6 烷基;

5 被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 和

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代;

R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, C_1-C_6 烷基, OR^{14} ,

10 Cl, F, Br, I, $=O$, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 ,

被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基;

被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_3-C_6 环烷基; 和

5-6 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代;

15 R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

W 是一个键或 $-(CH_2)_p-$;

20 p 是 1 或 2;

X 是一个键;

被 0-2 个 R^{xb} 取代的苯基;

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 C_3-C_6 碳环; 或

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 5-6 元杂环;

25 R^{xb} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤烷基、 C_1-C_3 卤代烷基和 C_1-C_3 卤代烷基-S-;

30 Y 是一个键、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^{19})-$ 、 $-C(=O)NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}C(=O)-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^{19b}-$ 、 $-C(=O)O-$ 或 $-OC(=O)-$;

Z 是 H;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 链烯基;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 炔基;

5 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$,

C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

15 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;

R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 和 CF_3 ;

R^{14} 是 H、苯基、苄基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烷氧基烷基或 C_3-C_6 环烷基;

R^{14a} 是 H、苯基、苄基或 C_1-C_4 烷基;

R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、 C_1-C_6 烷基、苄基、苯乙基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(=O)-$ 和 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-S(=O)_2-$;

R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、 C_1-C_6 烷基、苄基、苯乙基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(=O)-$ 和 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-S(=O)_2-$;

R^{17} 是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烷氧基烷基、被 0-4 个 R^{17a} 取代的芳基或被 0-4 个 R^{17a} 取代的 $-CH_2-$ 芳基;

R^{17a} 是 H、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 OCF_3 、 SCH_3 、 $\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 SO_2CH_3 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 C_1-C_4 卤烷基；

R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基，苯基、
5 苄基、苯乙基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(=\text{O})-$ 和 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S}(=\text{O})_2-$ ；

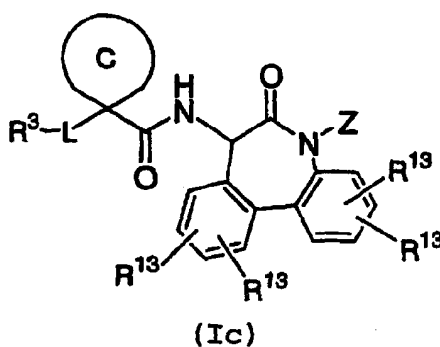
R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、苯基、苄基和苯乙基；

R^{20} 是 H、 C_1-C_4 烷基或 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{17}$ ；

R^{23} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 和 CF_3 ；和
10

R^{26} 是 H 或 C_1-C_4 烷基。

〔8〕在另一种优选的具体实施方案中，本发明提供式 (Ic) 的化合物或其立体异构体、药物上可接受的盐或其前药：



15

其中：

L 是 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$ ；

R^3 是 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^4$ ，

$-(\text{CH}_2)_l-\text{S}-\text{R}^4$ ，

20 $-(\text{CH}_2)_l-\text{O}-\text{R}^4$ ，或

$-(\text{CH}_2)_l-\text{N}(\text{R}^{7b})-\text{R}^4$ ，

n 是 0、1 或 2；

l 是 1 或 2；

R^4 是被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_8 烷基，

25 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_8 链烯基，

- 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_8 炔基,
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环,
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基, 或
 5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5
 5 - 10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代;
 R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, F, Cl, Br, I,
 $NR^{15}R^{16}$, CF_3 ,
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环,
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基, 和
 10 5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5
 - 10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代;
 R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I,
 CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1
 $-C_6$ 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-
 15 C_4 卤烷基-S-;
 R^{7b} 是 H、甲基或乙基;
 环 C 是一个 3-8 元碳环;
 其中所述 3-8 元碳环是饱和的或部分不饱和的;
 其中所述 3-8 元碳环被 0-3 个 R^{21} 取代; 和
 20 任选地, 该碳环含有一个选自 -O- 和 -N(R^{20})- 的杂原子;
 R^{21} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、Cl、F、Br、I、
 CN、 NO_2 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 OR^{14a} 、
 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 链烯基、 C_2-C_4 炔基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤
 烷基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;
 25 W 是一个键、-CH₂- 或 -CH₂CH₂-;
 X 是一个键;
 被 0-2 个 R^{xb} 取代的苯基;
 被 0-2 个 R^{xb} 取代的 C_3-C_6 环烷基; 或
 被 0-2 个 R^{xb} 取代的 5-6 元杂环;
 30 R^{xb} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、
 CF_3 、乙酰基、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、
 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基;

Y 是一个键、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{19})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{19\text{b}}-$ 、 $-\text{NR}^{19\text{b}}\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{19\text{b}}\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{19\text{b}}-$ 、 $-\text{NR}^{19\text{b}}\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{19\text{b}}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})-$ ；

5 Z 是 H；

被 0-3 个 $\text{R}^{12\text{a}}$ 取代的 C_1-C_8 烷基；

被 0-3 个 $\text{R}^{12\text{a}}$ 取代的 C_2-C_6 链烯基；

被 0-3 个 $\text{R}^{12\text{a}}$ 取代的 C_2-C_6 炔基；

被 0-4 个 $\text{R}^{12\text{b}}$ 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

10 被 0-4 个 $\text{R}^{12\text{b}}$ 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 $\text{R}^{12\text{b}}$ 取代；

$\text{R}^{12\text{a}}$ 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，CN， NO_2 ， $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ ，

15 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ ，

C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

被 0-4 个 $\text{R}^{12\text{b}}$ 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-4 个 $\text{R}^{12\text{b}}$ 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或

20 5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 $\text{R}^{12\text{b}}$ 取代；

$\text{R}^{12\text{b}}$ 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，CN， NO_2 ， $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ ， $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ ， C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-

25 C_4 卤烷基-S-；

R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 和 CF_3 ；

$\text{R}^{14\text{a}}$ 是 H、苯基、苄基或 C_1-C_4 烷基；

R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基、苄基、
30 苯乙基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(=\text{O})-$ 和 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S}(=\text{O})_2-$ ；

R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、 C_1-C_6 烷基、苄基、苯乙基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(=\text{O})-$ 和 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{S}(=\text{O})_2-$ ；

和

R^{20} 是 H 或 C_1-C_4 烷基。

[9] 在另一种优选的具体实施方案中, 本发明提供式 (Ic) 的化合物, 其中:

- 5 L 是 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 或 $-OC(=O)NH-$;
 R^3 是 $-R^4$ 、 $-CH_2R^4$ 、 $-CH_2CH_2R^4$ 、 $-CH_2OR^4$ 或 $-CH_2CH_2OR^4$;
 R^4 是被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_6 烷基,
 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 链烯基,
 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 炔基,
- 10 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环,
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的苯基, 或
 5-6 元杂环, 含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代;
 R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团:
- 15 H、OH、F、Cl、Br、I、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环,
 被 0-3 个 R^{4b} 取代的苯基, 和
 5-6 元杂环, 含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代;
- 20 R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团:
 H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 ,
 $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基,
 C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;
 环 C 是一个 3-6 元碳环;
- 25 其中所述 3-6 元碳环是饱和的或部分不饱和的;
 其中所述 3-6 元碳环被 0-2 个 R^{21} 取代;
 任选地, 该碳环含有 1 个选自 -O- 和 $-N(R^{20})-$ 的杂原子;
 R^{21} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、Cl、F、Br、I、
 CN、 NO_2 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、烯
- 30 丙基、 $-OCF_3$ 和 $-SCF_3$;
 W 是一个键、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$;
 X 是一个键;

被 0-1 个 R^{xb} 取代的苯基；

被 0-1 个 R^{xb} 取代的 C_3-C_6 环烷基；或

被 0-1 个 R^{xb} 取代的 5-6 元杂环；

R^{xb} 选自 H, OH, Cl, F, $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$,

5 $S(=O)_2CH_3$ 、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和 OCF_3 ；

Y 是一个键、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、
或 $-N(CH_2CH_3)-$ ；

Z 是 H；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基；

10 被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 链烯基；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 炔基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5

15 -10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$,

20 C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5

-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

25 R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

30 R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 和 CF_3 ；

R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_4 烷基和苄基；

R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、甲基、乙基、丙

基、丁基、苄基、苯乙基、甲基-C(=O)-、乙基-C(=O)-、甲基-S(=O)₂-、乙基-S(=O)₂-和丙基-S(=O)₂-；和

R²⁰ 是 H 或 C₁-C₄ 烷基。

[10] 在另一种优选的具体实施方案中，本发明提供式 (Ic) 的化合物，其中：

L 是 -NHC(=O)-、-C(=O)NH- 或 -OC(=O)NH-；

R³ 是 -R⁴、-CH₂R⁴、-CH₂CH₂R⁴、-CH₂OR⁴ 或 -CH₂CH₂OR⁴；

R⁴ 是被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C₁-C₆ 烷基，

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C₂-C₆ 链烯基，或

10 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C₂-C₆ 炔基；

R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团：

H、OH、F、Cl、Br、I、NR¹⁵R¹⁶、CF₃、

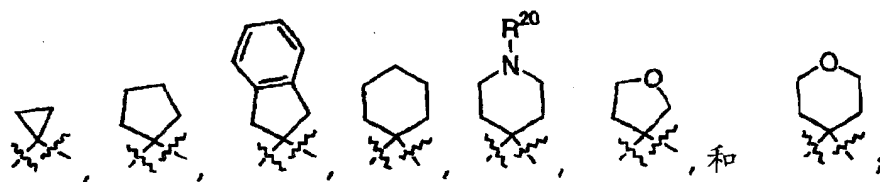
被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C₃-C₆ 碳环，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的苯基，和

15 5-6 元杂环，含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代，其中所述 5-6 元杂环选自：吡啶基、嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基；

20 R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，CN，NO₂，NR¹⁵R¹⁶，CF₃，乙酰基，SCH₃，S(=O)CH₃，S(=O)₂CH₃，C₁-C₆ 烷基，C₁-C₄ 烷氧基，C₁-C₄ 卤烷基，C₁-C₄ 卤代烷氧基和 C₁-C₄ 卤烷基-S-；

环 C 是一个 3-6 元杂环，选自：



25

其中所述 3-6 元杂环被 0-1 个 R²¹ 取代；

R²¹ 选自 H、OH、Cl、F、CN、CF₃、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、烯丙基和 -OCF₃；

W 是一个键或 $-\text{CH}_2-$;

X 是一个键、苯基、 C_3-C_6 环烷基或 5-6 元杂环 ;

Y 是一个键、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$;

5 Z 是 H ;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基 ;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 链烯基 ;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 炔基 ;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基 ;

10 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环 ; 或

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代 ;

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团 : H、OH、Cl、F、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、丙基、丁

15 基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基 ;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的苯基 ;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_6 碳环 ; 和

5-6 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代 ;

20 R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团 : H、OH、Cl、F、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基 ;

R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团 : H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、Cl、F、Br、CN、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 和 CF_3 ;

25 R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团 : H、甲基、乙基、丙基和丁基 ;

R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团 : H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基和苯乙基 ; 和

R^{20} 是 H、甲基或乙基。

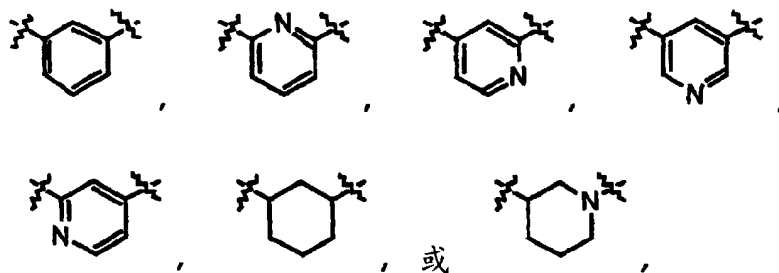
30 [11] 在另一种优选的具体实施方案中, 本发明提供式 (Ic) 的化合物, 其中 :

L 是 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$;

CH_2CH_2- 、(3-F-5-Cl-苯基) CH_2CH_2- 、4-哌啶基- CH_2CH_2- 、
 苯基- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2-$ 、苯基- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ 、咪唑基- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ 或
 苯基- CH_2OCH_2- ；

W 是一个键或 $-\text{CH}_2-$ ；

5 X 是一个键；



Y 是一个键、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ；

Z 是苯基、2-F-苯基、3-F-苯基、4-F-苯基、2-Cl-苯基、
 10 3-Cl-苯基、4-Cl-苯基、2,3-二F-苯基、2,4-二F-苯基、2,5-
 -二F-苯基、2,6-二F-苯基、3,4-二F-苯基、3,5-二F-苯基、
 2,3-二Cl-苯基、2,4-二Cl-苯基、2,5-二Cl-苯基、2,6-二Cl-
 -苯基、3,4-二Cl-苯基、3,5-二Cl-苯基、3-F-4-Cl-苯基、
 3-F-5-Cl-苯基、3-Cl-4-F-苯基、2-MeO-苯基、3-MeO-
 15 -苯基、4-MeO-苯基、2-Me-苯基、3-Me-苯基、4-Me-苯
 基、2-MeS-苯基、3-MeS-苯基、4-MeS-苯基、2-CF₃O-苯
 基、3-CF₃O-苯基、4-CF₃O-苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、2-
 -Me-吡啶基、3-Me-吡啶基、4-Me-吡啶基、1-咪唑基、噁唑
 基、异噁唑基、1-苯并咪唑基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、
 20 吗啉代、N-哌啶基、苯基- CH_2- 、(2-F-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(3-F-
 苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(4-F-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(2-Cl-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(3-
 -Cl-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(4-Cl-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(2,3-二F-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、
 (2,4-二F-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(2,5-二F-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(2,
 6-二F-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(3,4-二F-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(3,5-二F-
 25 苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(2,3-二Cl-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(2,4-二Cl-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、
 (2,5-二Cl-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、(2,6-二Cl-苯基) $-\text{CH}_2-$ 、

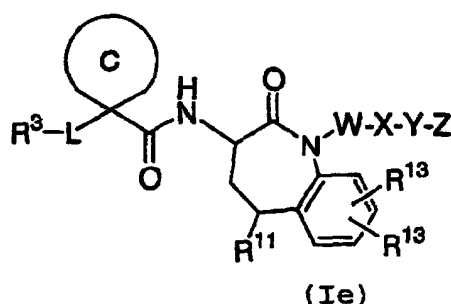
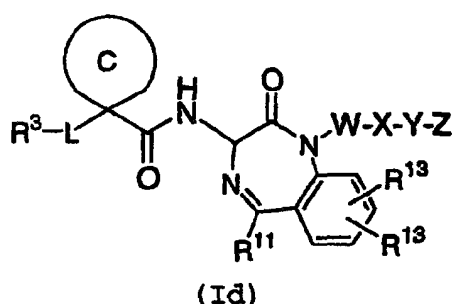
(3, 4-二 Cl-苯基) -CH₂-、(3, 5-二 Cl-苯基) -CH₂-、(3-F-4-Cl-苯基) -CH₂-、(3-F-5-Cl-苯基) -CH₂-、(3-Cl-4-F-苯基) -CH₂-、(2-MeO-苯基) -CH₂-、(3-MeO-苯基) -CH₂-、(4-MeO-苯基) -CH₂-、(2-Me-苯基) -CH₂-、(3-Me-苯基) -CH₂-、(4-Me-苯基) -CH₂-、(2-MeS-苯基) -CH₂-、(3-MeS-苯基) -CH₂-、(4-MeS-苯基) -CH₂-、(2-CF₃O-苯基) -CH₂-、(3-CF₃O-苯基) -CH₂-、(4-CF₃O-苯基) -CH₂-、(呋喃基) -CH₂-、(噻吩基) -CH₂-、(吡啶基) -CH₂-、(2-Me-吡啶基) -CH₂-、(3-Me-吡啶基) -CH₂-、(4-Me-吡啶基) -CH₂-、(1-咪唑基) -CH₂-、(噁唑基) -CH₂-、(异噁唑基) -CH₂-、(1-苯并咪唑基) -CH₂-、(环丙基) -CH₂-、(环丁基) -CH₂-、(环戊基) -CH₂-、(环己基) -CH₂-、(吗啉代) -CH₂-、(N-哌啶基) -CH₂-、苯基-CH₂CH₂-、(苯基)₂CHCH₂-、(2-F-苯基) -CH₂CH₂-、(3-F-苯基) -CH₂CH₂-、(4-F-苯基) -CH₂CH₂-、(2-Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(3-Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(4-Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(2, 3-二 F-苯基) -CH₂CH₂-、(2, 4-二 F-苯基) -CH₂CH₂-、(2, 5-二 F-苯基) -CH₂CH₂-、(2, 6-二 F-苯基) -CH₂CH₂-、(3, 4-二 F-苯基) -CH₂CH₂-、(3, 5-二 F-苯基) -CH₂CH₂-、(2, 3-二 Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(2, 4-二 Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(2, 5-二 Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(2, 6-二 Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(3, 4-二 Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(3, 5-二 Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(3-F-4-Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(3-F-5-Cl-苯基) -CH₂CH₂-、(3-Cl-4-F-苯基) -CH₂CH₂-、(2-MeO-苯基) -CH₂CH₂-、(3-MeO-苯基) -CH₂CH₂-、(4-MeO-苯基) -CH₂CH₂-、(2-Me-苯基) -CH₂CH₂-、(3-Me-苯基) -CH₂CH₂-、(4-Me-苯基) -CH₂CH₂-、(2-MeS-苯基) -CH₂CH₂-、(3-MeS-苯基) -CH₂CH₂-、(4-MeS-苯基) -CH₂CH₂-、(2-CF₃O-苯基) -CH₂CH₂-、(3-CF₃O-苯基) -CH₂CH₂-、(4-CF₃O-苯基) -CH₂CH₂-、(呋喃基) -CH₂CH₂-、(噻吩基) -CH₂CH₂-、(吡啶基) -CH₂CH₂-、(2-Me-吡啶基) -CH₂CH₂-、(3-Me-吡啶基) -CH₂CH₂-、(4-Me-吡啶基) -CH₂CH₂-、(1-咪唑基) -CH₂CH₂-、(噁唑基) -CH₂CH₂-、(异噁唑基) -CH₂CH₂-

-、(1-苯并咪唑基)-CH₂CH₂-、(环丙基)-CH₂CH₂-、(环丁基)-CH₂CH₂-、(环戊基)-CH₂CH₂-、(环己基)-CH₂CH₂-、(吗啉代)-CH₂CH₂-或(N-哌啶基)-CH₂CH₂-;

R¹³在每次出现时独立地选自下列基团: H、F、Cl、OH、-CH₃、
5 -CH₂CH₃、-OCH₃或-CF₃;

R²⁰是H、甲基或乙基。

[12]在另一种优选的具体实施方案中,本发明提供式(Id)和
(Ie)的化合物或其立体异构体、药物上可接受的盐或其前药:



10

其中:

L是-NHC(=O)-、-C(=O)NH-或-OC(=O)NH-;

R³是-(CH₂)_n-R⁴,

- (CH₂)_l-S-R⁴,

15 - (CH₂)_l-O-R⁴, 或

- (CH₂)_l-N(R^{7b})-R⁴,

n是0、1或2;

l是1或2;

R⁴是被0-3个R^{4a}取代的C₁-C₈烷基,

20 被0-3个R^{4a}取代的C₂-C₈链烯基,

被0-3个R^{4a}取代的C₂-C₈炔基,

被0-3个R^{4b}取代的C₃-C₁₀碳环,

被0-3个R^{4b}取代的C₆-C₁₀芳基, 或

5-10元杂环, 含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述5

25 -10杂环被0-3个R^{4b}取代;

R^{4a}在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, F, Cl, Br, I,

$\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, CF_3 ,

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环,

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基, 和

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5

5 - 10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代;

R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H , OH , Cl , F , Br , I , CN , NO_2 , $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , S(=O)CH_3 , $\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

10 R^{7b} 是 H 、甲基和乙基;

环 C 是一个 3-8 元碳环;

其中所述 3-8 元碳环是饱和的或部分饱和的;

其中所述 3-8 元碳环被 0-3 个 R^{21} 取代; 和

任选地, 该碳环含有一个选自 -O- 和 -N(R^{20})- 的杂原子;

15 R^{21} 在每次出现时独立地选自下列基团: H 、 OH 、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 S(=O)CH_3 、 $\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 OR^{14a} 、 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 链烯基、 C_2-C_4 炔基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤烷基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

R^{11} 在每次出现时独立地选自下列基团: H 、 $=\text{O}$ 、 $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 CF_3 ;

20 任选地被 0-1 个 R^{11a} 取代的 C_1-C_4 烷基;

被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基;

被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_3-C_6 碳环; 和

5-7 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-7 杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代; 其中所述 5-7 元杂环选自: 吡啶基、嘧啶

25 基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基;

R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H 、 C_1-C_4 烷基、 OR^{14} 、 F 、 Cl 、 $=\text{O}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 CF_3 或被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基;

R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H 、 OH 、 Cl 、 F 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、
30 CF_3 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基;

W 是一个键、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

X 是一个键；

被 0-2 个 R^{xb} 取代的苯基；

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 C_3-C_6 环烷基；或

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 5-6 元杂环；

- 5 R^{xb} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基；

- Y 是一个键、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^{19})-$ 、 $-C(=O)NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}C(=O)-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)_2-$ 、
10 $-S(=O)_2NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^{19b}-$ 、 $-C(=O)O-$ 或 $-OC(=O)-$ ；

Z 是 H；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 链烯基；

- 15 被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 炔基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

- 20 R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ ，

C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

- 25 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；和

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

- 30 R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 和 CF_3 ；

R^{14} 是 H、苯基、苄基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烷氧基烷基或 C_3-C_6 环烷基；

5 R^{14a} 是 H、苯基、苄基或 C_1-C_4 烷基；

R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基、苄基、苯乙基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(=O)-$ 和 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-S(=O)_2-$ ；

R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、 C_1-C_6 烷基、苄基、苯乙基、 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(=O)-$ 和 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})-S(=O)_2-$ ；

10 R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基、苯基、苄基、苯乙基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(=O)-$ 和 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-S(=O)_2-$ ；

R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、苯基、苄基、苯乙基；和

R^{20} 是 H 或 C_1-C_4 烷基。

15 [13] 在另一种优选的具体实施方案中，本发明提供式 (Id) 和 (Ie) 的化合物，其中：

L 是 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 或 $-OC(=O)NH-$ ；

R^3 是 $-R^4$ 、 $-CH_2R^4$ 、 $-CH_2CH_2R^4$ 、 $-CH_2OR^4$ 或 $-CH_2CH_2OR^4$ ；

R^4 是被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_6 烷基，

20 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 链烯基，

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 炔基，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的苯基，或

5-6 元杂环，含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-

25 6 元杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代；

R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团：

H、OH、F、Cl、Br、I、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的苯基，和

30 5-6 元杂环，含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代；

R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团：

H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NR¹⁵R¹⁶, CF₃, 乙酰基, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, C₁-C₄ 卤烷基, C₁-C₄ 卤代烷氧基和 C₁-C₄ 卤烷基-S-;

环 C 是一个 3-6 元碳环;

5 其中所述 3-6 元碳环是饱和的或部分不饱和的;

其中所述 3-6 元碳环被 0-2 个 R²¹ 取代;

任选地, 该碳环含有 1 个选自 -O- 和 -N(R²⁰)- 的杂原子;

R²¹ 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、CF₃、乙酰基、SCH₃、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、烯丙基、-OCF₃ 和 -SCF₃;

10

W 是一个键、-CH₂-、-CH₂CH₂-;

R¹¹ 在每次出现时独立地选自下列基团: H、=O、NR¹⁸R¹⁹、CF₃;

任选地被 0-1 个 R^{11a} 取代的 C₁-C₄ 烷基;

被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基;

15 被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C₃-C₆ 碳环; 和

5-7 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-7 杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代; 其中所述 5-7 元杂环选自: 吡啶基、嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基;

20 R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯氧基、F、Cl、=O、NR¹⁵R¹⁶、CF₃ 或被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基;

R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、Cl、F、NR¹⁵R¹⁶、CF₃、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、C₁-C₂ 卤烷基和 C₁-C₂ 卤代烷氧基;

25

W 是一个键、-CH₂-、-CH₂CH₂-;

X 是一个键;

被 0-1 个 R^x_b 取代的苯基;

被 0-1 个 R^x_b 取代的 C₃-C₆ 环烷基; 或

30 被 0-1 个 R^x_b 取代的 5-6 元杂环;

R^x_b 选自 H, OH, Cl, F, NR¹⁵R¹⁶, CF₃, 乙酰基, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和 OCF₃;

Y 是一个键、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、或 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$;

Z 是 H;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基;

5 被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 链烯基;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 炔基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5
10 -10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$,

C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基
15 和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5
-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;

20 R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

25 R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 和 CF_3 ;

R^{14} 是 H、苯基、苄基、 C_1-C_4 烷基或 C_2-C_4 烷氧基烷基;

R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基和苯乙基;

30 R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基、苯乙基、甲基- $\text{C}(=\text{O})-$ 、乙基- $\text{C}(=\text{O})-$ 、甲基- $\text{S}(=\text{O})_2-$ 和乙基- $\text{S}(=\text{O})_2-$;

R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、甲基、乙基、丙基、

丁基、苯基、苄基和苯乙基；

R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基、乙基、丙基和丁基；

R^{20} 是 H 或 C_1-C_4 烷基。

- 5 [14] 在另一种优选的具体实施方案中，本发明提供式 (Id) 和 (Ie) 的化合物，其中：

L 是 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 或 $-OC(=O)NH-$ ；

R^3 是 $-R^4$ 、 $-CH_2R^4$ 、 $-CH_2CH_2R^4$ 、 $-CH_2OR^4$ 或 $-CH_2CH_2OR^4$ ；

R^4 是被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_6 烷基，

- 10 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 链烯基，或

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 炔基；

R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团：

H、OH、F、Cl、Br、I、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环，

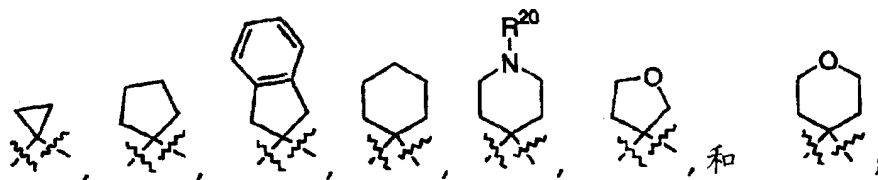
- 15 被 0-3 个 R^{4b} 取代的苯基，或

5-6 元杂环，含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代，其中所述 5-6 元杂环选自：吡啶基、嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基；

- 20 R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤烷基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

环 C 是一个 3-6 元杂环，选自：

25



其中所述 3-6 元杂环被 0-1 个 R^{21} 取代；

R^{21} 选自 H、OH、Cl、F、CN、 CF_3 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧

基、烯丙基和 $-\text{OCF}_3$;

R^{11} 在每次出现时独立地选自下列基团: H 、 $=\text{O}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$;

任选地被 0-1 个 R^{11a} 取代的烷基;

被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基;

- 5 5-7 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-7 杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代; 其中所述 5-7 元杂环选自: 吡啶基、嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基;

- 10 R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H 、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯氧基、 F 、 Cl 、 $=\text{O}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 CF_3 或被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基;

R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H 、 OH 、 Cl 、 F 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 CF_3 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基;

- 15 W 是一个键或 $-\text{CH}_2-$;

X 是一个键、苯基、 C_3-C_6 环烷基或 5-6 元杂环;

Y 是一个键、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、或 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$;

Z 是 H ;

- 20 被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 链烯基;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 炔基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环; 或

- 25 5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代;

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H 、 OH 、 Cl 、 F 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基;

- 30 被 0-4 个 R^{12b} 取代的苯基;

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_6 碳环; 或

5-6 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-

6元杂环被0-3个 R^{12b} 取代;

R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基;

5 R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、Cl、F、Br、CN、 $NR^{15}R^{16}$ 和 CF_3 ;

R^{14} 是H、苯基、苄基、甲基、乙基、丙基或丁基;

R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、甲基、乙基、丙基和丁基;

10 R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基和苯乙基;

R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、甲基、乙基、丙基、丁基、苯基、苄基和苯乙基;

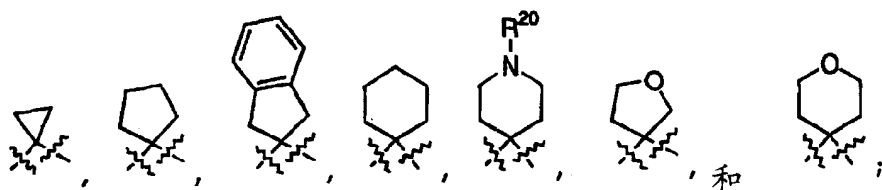
R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、甲基、乙基、丙基和丁基; 和

R^{20} 是H、甲基或乙基。

[15] 在另一种优选的具体实施方案中, 本发明提供式(Id)和(Ie)的化合物, 其中:

L是 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 或 $-OC(=O)NH-$;

20 环C选自:



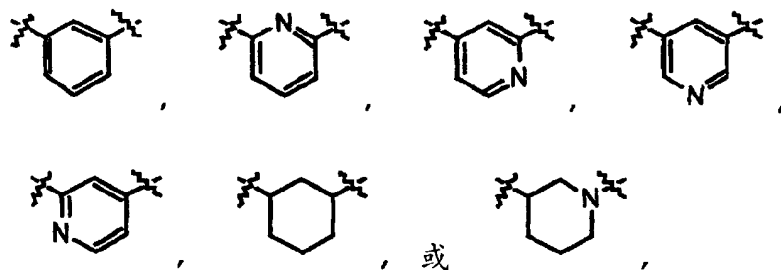
R^3 是 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH(OH)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(NH_2)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CF_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(NHCH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(NHSO_2CH_2CH_2CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ 、

环己基-、环戊基-、环丙基-CH₂-、环丁基-CH₂-、环戊基-CH₂-、环己基-CH₂-、环丙基-CH₂CH₂-、环丁基-CH₂CH₂-、环戊基-CH₂CH₂-、环己基-CH(OH)-、环己基-CH₂CH₂-、1-NH₂-环戊基、苯基-CH₂-、(2-F-苯基)CH₂-、(3-F-苯基)CH₂-、(4-F-苯基)CH₂-、(2-Cl-苯基)CH₂-、
 5 (3-Cl-苯基)CH₂-、(4-Cl-苯基)CH₂-、(2,3-二F-苯基)CH₂-、(2,4-二F-苯基)CH₂-、(2,5-二F-苯基)CH₂-、(2,6-二F-苯基)CH₂-、(3,4-二F-苯基)CH₂-、(3,5-二F-苯基)CH₂-、(2,3-二Cl-苯基)CH₂-、(2,4-二Cl-苯基)CH₂-、(2,5-二Cl-苯基)CH₂-、(2,6-二Cl-苯基)CH₂-、(3,4-二Cl-苯基)CH₂-、(3,5-
 10 -二Cl-苯基)CH₂-、(3-F-4-Cl-苯基)CH₂-、(3-F-5-Cl-苯基)CH₂-、(3-Cl-4-F-苯基)CH₂-、苯基-CH₂CH₂-、(苯基)₂CHCH₂-、(2-F-苯基)CH₂CH₂-、(3-F-苯基)CH₂CH₂-、(4-F-苯基)CH₂CH₂-、(2-Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3-Cl-苯基)CH₂CH₂-、(4-Cl-苯基)CH₂CH₂-、(2,3-二F-苯基)CH₂CH₂-、(2,4-二F-苯基)CH₂CH₂-、(2,5-二F-苯基)CH₂CH₂-、(2,6-二F-苯基)CH₂CH₂-、(3,4-二F-苯基)CH₂CH₂-、(3,5-二F-苯基)CH₂CH₂-、(2,3-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(2,4-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(2,5-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(2,6-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3,4-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3,5-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3-F-4-Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3-F-5-Cl-苯基)CH₂CH₂-、4-哌啶基-CH₂CH₂-、苯基-CH₂CH₂CF₂-、苯基-CH₂CH(OH)-、咪唑基-CH₂CH(OH)或苯基-CH₂OCH₂-；

W 是一个键或 -CH₂-；

X 是一个键；

25



Y 是一个键、-C(=O)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-或-N(CH₃)-;

Z 是苯基、2-F-苯基、3-F-苯基、4-F-苯基、2-Cl-苯基、3-Cl-苯基、4-Cl-苯基、2,3-二F-苯基、2,4-二F-苯基、2,5-二F-苯基、2,6-二F-苯基、3,4-二F-苯基、3,5-二F-苯基、
 5 2,3-二Cl-苯基、2,4-二Cl-苯基、2,5-二Cl-苯基、2,6-二Cl-苯基、3,4-二Cl-苯基、3,5-二Cl-苯基、3-F-4-Cl-苯基、3-F-5-Cl-苯基、3-Cl-4-F-苯基、2-MeO-苯基、3-MeO-苯基、4-MeO-苯基、2-Me-苯基、3-Me-苯基、4-Me-苯基、2-MeS-苯基、3-MeS-苯基、4-MeS-苯基、2-CF₃O-苯基、3-CF₃O-苯基、4-CF₃O-苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、2-
 10 -Me-吡啶基、3-Me-吡啶基、4-Me-吡啶基、1-咪唑基、噁唑基、异噁唑基、1-苯并咪唑基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吗啉代、N-哌啶基、苯基-CH₂-、(2-F-苯基)-CH₂-、(3-F-苯基)-CH₂-、(4-F-苯基)-CH₂-、(2-Cl-苯基)-CH₂-、(3-
 15 -Cl-苯基)-CH₂-、(4-Cl-苯基)-CH₂-、(2,3-二F-苯基)-CH₂-、(2,4-二F-苯基)-CH₂-、(2,5-二F-苯基)-CH₂-、(2,6-二F-苯基)-CH₂-、(3,4-二F-苯基)-CH₂-、(3,5-二F-苯基)-CH₂-、(2,3-二Cl-苯基)-CH₂-、(2,4-二Cl-苯基)-CH₂-、(2,5-二Cl-苯基)-CH₂-、(2,6-二Cl-苯基)-CH₂-、
 20 (3,4-二Cl-苯基)-CH₂-、(3,5-二Cl-苯基)-CH₂-、(3-F-4-Cl-苯基)-CH₂-、(3-F-5-Cl-苯基)-CH₂-、(3-Cl-4-F-苯基)-CH₂-、(2-MeO-苯基)-CH₂-、(3-MeO-苯基)-CH₂-、(4-MeO-苯基)-CH₂-、(2-Me-苯基)-CH₂-、(3-Me-苯基)-CH₂-、(4-Me-苯基)-CH₂-、(2-MeS-苯基)-CH₂-、
 25 -、(3-MeS-苯基)-CH₂-、(4-MeS-苯基)-CH₂-、(2-CF₃O-苯基)-CH₂-、(3-CF₃O-苯基)-CH₂-、(4-CF₃O-苯基)-CH₂-、(呋喃基)-CH₂-、(噻吩基)-CH₂-、(吡啶基)-CH₂-、(2-Me-吡啶基)-CH₂-、(3-Me-吡啶基)-CH₂-、(4-Me-吡啶基)-CH₂-、(1-咪唑基)-CH₂-、(噁唑基)-CH₂-、
 30 (异噁唑基)-CH₂-、(1-苯并咪唑基)-CH₂-、(环丙基)-CH₂-、(环丁基)-CH₂-、(环戊基)-CH₂-、(环己基)-CH₂-、(吗啉代)-CH₂-、(N-哌啶基)-CH₂-、苯基-CH₂CH₂-、(2

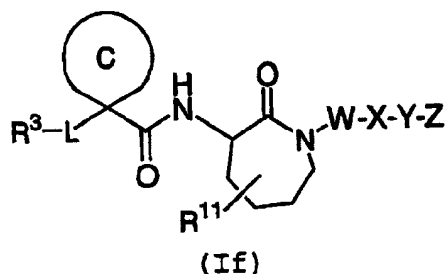
- F-苯基)-CH₂CH₂-、(3-F-苯基)-CH₂CH₂-、(4-F-苯基)-CH₂CH₂-、(2-Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(3-Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(4-Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(2,3-二F-苯基)-CH₂CH₂-、(2,4-二F-苯基)-CH₂CH₂-、(2,5-二F-苯基)-CH₂CH₂-、(2,6-二F-苯基)-CH₂CH₂-、(3,4-二F-苯基)-CH₂CH₂-、(3,5-二F-苯基)-CH₂CH₂-、(2,3-二Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(2,4-二Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(2,5-二Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(2,6-二Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(3,4-二Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(3,5-二Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(3-F-4-Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(3-F-5-Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(3-Cl-4-F-苯基)-CH₂CH₂-、(2-MeO-苯基)-CH₂CH₂-、(3-MeO-苯基)-CH₂CH₂-、(4-MeO-苯基)-CH₂CH₂-、(2-Me-苯基)-CH₂CH₂-、(3-Me-苯基)-CH₂CH₂-、(4-Me-苯基)-CH₂CH₂-、(2-MeS-苯基)-CH₂CH₂-、(3-MeS-苯基)-CH₂CH₂-、(4-MeS-苯基)-CH₂CH₂-、(2-CF₃O-苯基)-CH₂CH₂-、(3-CF₃O-苯基)-CH₂CH₂-、(4-CF₃O-苯基)-CH₂CH₂-、(呋喃基)-CH₂CH₂-、(噻吩基)-CH₂CH₂-、(吡啶基)-CH₂CH₂-、(2-Me-吡啶基)-CH₂CH₂-、(3-Me-吡啶基)-CH₂CH₂-、(4-Me-吡啶基)-CH₂CH₂-、(1-咪唑基)-CH₂CH₂-、(噁唑基)-CH₂CH₂-、(异噁唑基)-CH₂CH₂-、(1-苯并咪唑基)-CH₂CH₂-、(环丙基)-CH₂CH₂-、(环丁基)-CH₂CH₂-、(环戊基)-CH₂CH₂-、(环己基)-CH₂CH₂-、(吗啉代)-CH₂CH₂-或(N-哌啶基)-CH₂CH₂-;或

- R¹¹在每次出现时独立地选自下列基团: H、=O、甲基、乙基、苯基、苄基、苯乙基、4-F-苯基、(4-F-苯基)CH₂-、(4-F-苯基)CH₂CH₂-、3-F-苯基、(3-F-苯基)CH₂-、(3-F-苯基)CH₂CH₂-、2-F-苯基、(2-F-苯基)CH₂-、(2-F-苯基)CH₂CH₂-、4-Cl-苯基、(4-Cl-苯基)CH₂-、(4-Cl-苯基)CH₂CH₂-、3-Cl-苯基、(3-Cl-苯基)CH₂-、(3-Cl-苯基)CH₂CH₂-、4-CH₃-苯基、(4-CH₃-苯基)CH₂-、(4-CH₃-苯基)CH₂CH₂-、3-CH₃-苯基、(3-CH₃-苯基)CH₂-、(3-CH₃-苯基)CH₂CH₂-、4-CF₃-苯基、(4-CF₃-苯基)CH₂-、(4-CF₃-苯基)CH₂CH₂-、环戊基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶

-4-基；和

R^{13} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、F、Cl、OH、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 。

〔16〕在另一种优选的具体实施方案中，本发明提供式 (If) 的化合物或其立体异构体、药物上可接受的盐或其前药：



其中：

L 是 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$ ；

10 R^3 是 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^4$ ，
 $-(\text{CH}_2)_1-\text{S}-\text{R}^4$ ，
 $-(\text{CH}_2)_1-\text{O}-\text{R}^4$ ，或
 $-(\text{CH}_2)_1-\text{N}(\text{R}^{7b})-\text{R}^4$ ，

n 是 0、1 或 2；

15 l 是 1 或 2；

R^4 是被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_8 烷基，

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_8 链烯基，

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_8 炔基，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环，

20 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基，或

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代；

R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，F，Cl，Br，I， $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ， CF_3 ，

25 被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基，和

5-10 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代;

R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $NR^{15}R^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_4 烷氧基, C_1 - C_4 卤烷基, C_1 - C_4 卤代烷氧基和 C_1 - C_4 卤烷基-S-;

R^{7b} 是 H、甲基或乙基;

环 C 是一个 3-8 元碳环;

其中所述 3-8 元碳环是饱和的或部分饱和的;

其中所述 3-8 元碳环被 0-3 个 R^{21} 取代; 和
任选地, 该碳环含有一个选自 -O- 和 -N(R^{20})- 的杂原子;

R^{21} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 OR^{14a} 、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 链烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤烷基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基和 C_1 - C_4 卤烷基-S-;

R^{11} 选自 H、=O、 $NR^{18}R^{19}$ 、 CF_3 ;

任选地被 0-1 个 R^{11a} 取代的 C_1 - C_4 烷基;

被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基;

被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_3 - C_6 碳环; 和

5-7 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-7 杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代; 其中所述 5-7 元杂环选自: 吡啶基、嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基;

R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、 C_1 - C_4 烷基、 OR^{14} 、F、Cl、=O、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 或被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基;

R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1 - C_2 卤烷基和 C_1 - C_2 卤代烷氧基;

W 是一个键、-CH₂- 或 -CH₂CH₂-;

X 是一个键;

被 0-2 个 R^{xb} 取代的苯基;

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 C_3 - C_6 环烷基; 或

被 0-2 个 R^{xb} 取代的 5-6 元杂环；

R^{xb} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基；

- 5 Y 是一个键、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^{19})-$ 、 $-C(=O)NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}C(=O)-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^{19b}-$ 、 $-NR^{19b}S(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^{19b}-$ 、 $-C(=O)O-$ 或 $-OC(=O)-$ ；

Z 是 H；

- 10 被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 链烯基；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 炔基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或

- 15 5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ ，

- 20 C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；和

- 25 5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤烷基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

- 30 R^{14} 是 H、苯基、苄基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烷氧基烷基或 C_3-C_6 环烷基；

R^{14a} 是 H、苯基、苄基或 C_1-C_4 烷基；

R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基、苄基、苯乙基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(=O)-$ 和 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-S(=O)_2-$ ；

R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、 C_1-C_6 烷基、苄基、苯乙基、 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(=O)-$ 和 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})-S(=O)_2-$ ；

- 5 R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、 C_1-C_6 烷基、苄基、苯基、苯乙基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(=O)-$ 和 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-S(=O)_2-$ ；

R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基、苄基、苯乙基；和

R^{20} 是 H 或 C_1-C_4 烷基。

- 10 [17] 在另一种优选的具体实施方案中，本发明提供式 (If) 的化合物，其中：

L 是 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 或 $-OC(=O)NH-$ ；

R^3 是 $-R^4$ 、 $-CH_2R^4$ 、 $-CH_2CH_2R^4$ 、 $-CH_2OR^4$ 或 $-CH_2CH_2OR^4$ ；

R^4 是被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_6 烷基，

- 15 被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 链烯基，

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 炔基，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的苯基，或

5-6 元杂环，含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-

- 20 6 元杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代；

R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团：

H、OH、F、Cl、Br、I、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环，

被 0-3 个 R^{4b} 取代的苯基，和

- 25 5-6 元杂环，含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代；

R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团：

H，OH，Cl，F，Br，I，CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ，

$S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ， C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基，

- 30 C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

环 C 是一个 3-6 元碳环；

其中所述 3-6 元碳环是饱和的或部分不饱和的；

其中所述 3-6 元碳环被 0-2 个 R^{21} 取代;

任选地, 该碳环含有 1 个选自 $-O-$ 和 $-N(R^{20})-$ 的杂原子;

R^{21} 在每次出现时独立地选自下列基团: H 、 OH 、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、烯丙基、 $-OCF_3$ 和 $-SCF_3$;

W 是一个键、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$;

R^{11} 选自 H 、 $=O$ 、 $NR^{18}R^{19}$ 、 CF_3 ;

任选地被 0-1 个 R^{11a} 取代的 C_1-C_4 烷基;

被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基;

10 被 0-3 个 R^{11b} 取代的 C_3-C_6 碳环; 和

5-7 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-7 杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代; 其中所述 5-7 元杂环选自: 吡啶基、嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基;

15 R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团: H 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯氧基、 F 、 Cl 、 $=O$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 或被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基;

R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H 、 OH 、 Cl 、 F 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基;

W 是一个键、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$;

X 是一个键;

被 0-1 个 R^{xb} 取代的苯基;

被 0-1 个 R^{xb} 取代的 C_3-C_6 环烷基; 或

25 被 0-1 个 R^{xb} 取代的 5-6 元杂环;

R^{xb} 选自 H 、 OH 、 Cl 、 F 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和 OCF_3 ;

Y 是一个键、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、或 $-N(CH_2CH_3)-$;

30 Z 是 H ;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基;

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 链烯基;

- 被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 炔基；
 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；
 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或
 5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ，

- C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；
 被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或
 5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

- R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H，OH，Cl，F，Br，I，CN， NO_2 ， $NR^{15}R^{16}$ ， CF_3 ，乙酰基， SCH_3 ， $S(=O)CH_3$ ， $S(=O)_2CH_3$ ， C_1-C_6 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-；

R^{14} 是 H、苯基、苄基、 C_1-C_4 烷基或 C_2-C_4 烷氧基烷基；

- R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基和苯乙基；

R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基、苯乙基、甲基- $C(=O)-$ 、乙基- $C(=O)-$ 、甲基- $S(=O)_2-$ 和乙基- $S(=O)_2-$ ；

- R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基、乙基、丙基、丁基、苯基、苄基和苯乙基；

R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基、乙基、丙基和丁基；

R^{20} 是 H 或 C_1-C_4 烷基。

- [18] 在另一种优选的具体实施方案中，本发明提供式 (If) 的化合物，其中：

L 是 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 或 $-OC(=O)NH-$ ；

R^3 是 $-R^4$ 、 $-\text{CH}_2R^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2R^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^4$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^4$;

R^4 是被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_1-C_6 烷基,

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 链烯基, 或

被 0-3 个 R^{4a} 取代的 C_2-C_6 炔基;

5 R^{4a} 在每次出现时独立地选自下列基团:

H、OH、F、Cl、Br、I、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 CF_3 、

被 0-3 个 R^{4b} 取代的 C_3-C_6 碳环,

被 0-3 个 R^{4b} 取代的苯基, 或

5-6 元杂环, 含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-

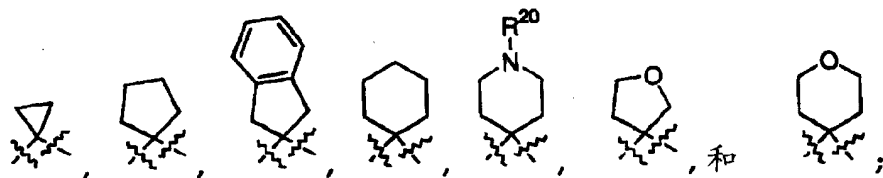
10 6 元杂环被 0-3 个 R^{4b} 取代, 其中所述 5-6 元杂环选自: 吡啶基、嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噁吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基;

R^{4b} 在每次出现时独立地选自下列基团: H, OH, Cl, F, Br, I,

CN, NO_2 , $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, CF_3 , 乙酰基, SCH_3 , S(=O)CH_3 , $\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$, C_1

15 $-\text{C}_6$ 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基和 C_1-C_4 卤烷基-S-;

环 C 是一个 3-6 元杂环, 选自:



20 其中所述 3-6 元杂环被 0-1 个 R^{21} 取代;

R^{21} 选自 H、OH、Cl、F、CN、 CF_3 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、烯丙基和 $-\text{OCF}_3$;

R^{11} 选自 H、 $=\text{O}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$;

任选地被 0-1 个 R^{11a} 取代的烷基;

25 被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基;

5-7 元杂环, 含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述 5-

7 杂环被 0-3 个 R^{11b} 取代; 其中所述 5-7 元杂环选自: 吡啶基、嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噁吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、

吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基和四唑基；

R^{11a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯氧基、F、Cl、=O、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 或被 0-3 个 R^{11b} 取代的苯基；

- 5 R^{11b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基；

W 是一个键或 $-CH_2-$ ；

X 是一个键、苯基、 C_3-C_6 环烷基或 5-6 元杂环；

- 10 Y 是一个键、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、或 $-N(CH_2CH_3)-$ ；

Z 是 H；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_1-C_8 烷基；

被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 链烯基；

- 15 被 0-3 个 R^{12a} 取代的 C_2-C_6 炔基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_6-C_{10} 芳基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_{10} 碳环；或

5-10 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-10 杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

- 20 R^{12a} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基；
被 0-4 个 R^{12b} 取代的苯基；

被 0-4 个 R^{12b} 取代的 C_3-C_6 碳环；或

- 25 5-6 元杂环，含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述 5-6 元杂环被 0-3 个 R^{12b} 取代；

R^{12b} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、Cl、F、 $NR^{15}R^{16}$ 、 CF_3 、乙酰基、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、 C_1-C_2 卤烷基和 C_1-C_2 卤代烷氧基；

- 30 R^{14} 是 H、苯基、苄基、甲基、乙基、丙基或丁基；

R^{15} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基、乙基、丙基和丁基；

R^{16} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、OH、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基和苯乙基；

R^{18} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基、苄基和苯乙基；

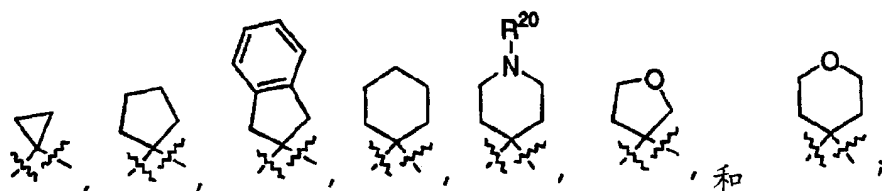
- 5 R^{19} 在每次出现时独立地选自下列基团：H、甲基、乙基、丙基和丁基；和

R^{20} 是 H、甲基或乙基。

〔19〕在另一种优选的具体实施方案中，本发明提供式 (If) 的化合物，其中：

- 10 L 是 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 或 $-OC(=O)NH-$ ；

环 C 选自：

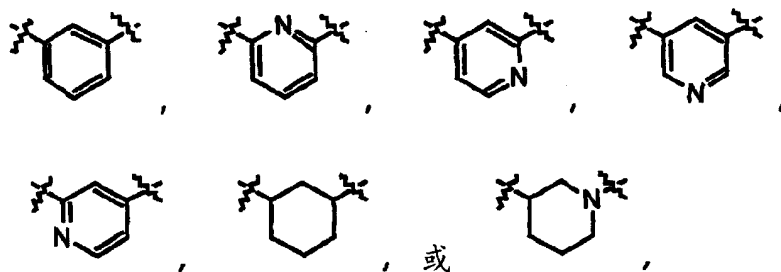


- R^3 是 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、
 15 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、
 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CF_3$ 、
 $-CH(OH)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(NH_2)CH_2CH(CH_3)_2$ 、
 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CF_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、
 $-CH(NHCH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(NHSO_2CH_2CH_2CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ 、
 20 环己基-、环戊基-、环丙基- CH_2 -、环丁基- CH_2 -、环戊基- CH_2 -、环己基-
 CH_2 -、环丙基- CH_2CH_2 -、环丁基- CH_2CH_2 -、环戊基- CH_2CH_2 -、环己基-
 $CH(OH)$ -、环己基- CH_2CH_2 -、1- NH_2 -环戊基、苄基- CH_2 -、(2-F-苄基) CH_2 -、
 (3-F-苄基) CH_2 -、(4-F-苄基) CH_2 -、(2-Cl-苄基) CH_2 -、
 (3-Cl-苄基) CH_2 -、(4-Cl-苄基) CH_2 -、(2,3-二F-苄基) CH_2 -、
 25 (2,4-二F-苄基) CH_2 -、(2,5-二F-苄基) CH_2 -、(2,6-二F-苄基) CH_2 -、
 (3,4-二F-苄基) CH_2 -、(3,5-二F-苄基) CH_2 -、(2,3-二Cl-苄基) CH_2 -、
 (2,4-二Cl-苄基) CH_2 -、(2,5-二Cl-苄基) CH_2 -、(2,6-二Cl-苄基) CH_2 -、
 (3,4-二Cl-苄基) CH_2 -、(3,5

- 二 Cl-苯基)CH₂-、(3-F-4-Cl-苯基)CH₂-、(3-F-5-Cl-苯基)CH₂-、(3-Cl-4-F-苯基)CH₂-、苯基-CH₂CH₂-、(2-F-苯基)CH₂CH₂-、(3-F-苯基)CH₂CH₂-、(4-F-苯基)CH₂CH₂-、(2-Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3-Cl-苯基)CH₂CH₂-、(4-Cl-苯基)CH₂CH₂-、(2,3-二F-苯基)CH₂CH₂-、(2,4-二F-苯基)CH₂CH₂-、(2,5-二F-苯基)CH₂CH₂-、(2,6-二F-苯基)CH₂CH₂-、(3,4-二F-苯基)CH₂CH₂-、(3,5-二F-苯基)CH₂CH₂-、(2,3-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(2,4-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(2,5-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(2,6-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3,4-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3,5-二Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3-F-4-Cl-苯基)CH₂CH₂-、(3-F-5-Cl-苯基)CH₂CH₂-、4-哌啶基-CH₂CH₂-、苯基-CH₂CH₂CF₂-、苯基-CH₂CH(OH)-、咪唑基-CH₂CH(OH)或苯基-CH₂OCH₂-；

W 是一个键或 -CH₂-；

- 15 X 是一个键；



Y 是一个键、-C(=O)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-或-N(CH₃)-；

- Z 是苯基、2-F-苯基、3-F-苯基、4-F-苯基、2-Cl-苯基、3-Cl-苯基、4-Cl-苯基、2,3-二F-苯基、2,4-二F-苯基、2,5-二F-苯基、2,6-二F-苯基、3,4-二F-苯基、3,5-二F-苯基、2,3-二Cl-苯基、2,4-二Cl-苯基、2,5-二Cl-苯基、2,6-二Cl-苯基、3,4-二Cl-苯基、3,5-二Cl-苯基、3-F-4-Cl-苯基、3-F-5-Cl-苯基、3-Cl-4-F-苯基、2-MeO-苯基、3-MeO-苯基、4-MeO-苯基、2-Me-苯基、3-Me-苯基、4-Me-苯基、2-MeS-苯基、3-MeS-苯基、4-MeS-苯基、2-CF₃O-苯基、

基、3- CF_3O -苯基、4- CF_3O -苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、2- Me -吡啶基、3- Me -吡啶基、4- Me -吡啶基、1-咪唑基、噁唑基、异噁唑基、1-苯并咪唑基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吗啉代、N-哌啶基、苯基- CH_2 -、(2-F-苯基)- CH_2 -、(3-F-苯基)- CH_2 -、(4-F-苯基)- CH_2 -、(2-Cl-苯基)- CH_2 -、(3-Cl-苯基)- CH_2 -、(4-Cl-苯基)- CH_2 -、(2,3-二F-苯基)- CH_2 -、(2,4-二F-苯基)- CH_2 -、(2,5-二F-苯基)- CH_2 -、(2,6-二F-苯基)- CH_2 -、(3,4-二F-苯基)- CH_2 -、(3,5-二F-苯基)- CH_2 -、(2,3-二Cl-苯基)- CH_2 -、(2,4-二Cl-苯基)- CH_2 -、(2,5-二Cl-苯基)- CH_2 -、(2,6-二Cl-苯基)- CH_2 -、(3,4-二Cl-苯基)- CH_2 -、(3,5-二Cl-苯基)- CH_2 -、(3-F-4-Cl-苯基)- CH_2 -、(3-F-5-Cl-苯基)- CH_2 -、(3-Cl-4-F-苯基)- CH_2 -、(2-MeO-苯基)- CH_2 -、(3-MeO-苯基)- CH_2 -、(4-MeO-苯基)- CH_2 -、(2-Me-苯基)- CH_2 -、(3-Me-苯基)- CH_2 -、(4-Me-苯基)- CH_2 -、(2-MeS-苯基)- CH_2 -、(3-MeS-苯基)- CH_2 -、(4-MeS-苯基)- CH_2 -、(2- CF_3O -苯基)- CH_2 -、(3- CF_3O -苯基)- CH_2 -、(4- CF_3O -苯基)- CH_2 -、(呋喃基)- CH_2 -、(噻吩基)- CH_2 -、(吡啶基)- CH_2 -、(2-Me-吡啶基)- CH_2 -、(3-Me-吡啶基)- CH_2 -、(4-Me-吡啶基)- CH_2 -、(1-咪唑基)- CH_2 -、(噁唑基)- CH_2 -、(异噁唑基)- CH_2 -、(1-苯并咪唑基)- CH_2 -、(环丙基)- CH_2 -、(环丁基)- CH_2 -、(环戊基)- CH_2 -、(环己基)- CH_2 -、(吗啉代)- CH_2 -、(N-哌啶基)- CH_2 -、苯基- CH_2CH_2 -、(苯基) $_2\text{CHCH}_2$ -、(2-F-苯基)- CH_2CH_2 -、(3-F-苯基)- CH_2CH_2 -、(4-F-苯基)- CH_2CH_2 -、(2-Cl-苯基)- CH_2CH_2 -、(3-Cl-苯基)- CH_2CH_2 -、(4-Cl-苯基)- CH_2CH_2 -、(2,3-二F-苯基)- CH_2CH_2 -、(2,4-二F-苯基)- CH_2CH_2 -、(2,5-二F-苯基)- CH_2CH_2 -、(2,6-二F-苯基)- CH_2CH_2 -、(3,4-二F-苯基)- CH_2CH_2 -、(3,5-二F-苯基)- CH_2CH_2 -、(2,3-二Cl-苯基)- CH_2CH_2 -、(2,4-二Cl-苯基)- CH_2CH_2 -、(2,5-二Cl-苯基)- CH_2CH_2 -、(2,6-二Cl-苯基)- CH_2CH_2 -、(3,4-二Cl-苯基)- CH_2CH_2 -、(3,5-二Cl-苯基)- CH_2CH_2 -、(3-F-4-Cl-苯基)- CH_2CH_2 -、(3-F-5

-Cl-苯基)-CH₂CH₂-、(3-Cl-4-F-苯基)-CH₂CH₂-、(2-MeO-苯基)-CH₂CH₂-、(3-MeO-苯基)-CH₂CH₂-、(4-MeO-苯基)-CH₂CH₂-、(2-Me-苯基)-CH₂CH₂-、(3-Me-苯基)-CH₂CH₂-、(4-Me-苯基)-CH₂CH₂-、(2-MeS-苯基)-CH₂CH₂-、(3-MeS-苯基)-CH₂CH₂-、(4-MeS-苯基)-CH₂CH₂-、(2-CF₃O-苯基)-CH₂CH₂-、(3-CF₃O-苯基)-CH₂CH₂-、(4-CF₃O-苯基)-CH₂CH₂-、(呋喃基)-CH₂CH₂-、(噻吩基)-CH₂CH₂-、(吡啶基)-CH₂CH₂-、(2-Me-吡啶基)-CH₂CH₂-、(3-Me-吡啶基)-CH₂CH₂-、(4-Me-吡啶基)-CH₂CH₂-、(1-咪唑基)-CH₂CH₂-、(噁唑基)-CH₂CH₂-、(异噁唑基)-CH₂CH₂-、(1-苯并咪唑基)-CH₂CH₂-、(环丙基)-CH₂CH₂-、(环丁基)-CH₂CH₂-、(环戊基)-CH₂CH₂-、(环己基)-CH₂CH₂-、(吗啉代)-CH₂CH₂-或(N-哌啶基)-CH₂CH₂-；和

R¹¹在每次出现时独立地选自下列基团：H、=O、甲基、乙基、苯基、苄基、苯乙基、4-F-苯基、(4-F-苯基)CH₂-、(4-F-苯基)CH₂CH₂-、3-F-苯基、(3-F-苯基)CH₂-、(3-F-苯基)CH₂CH₂-、2-F-苯基、(2-F-苯基)CH₂-、(2-F-苯基)CH₂CH₂-、4-Cl-苯基、(4-Cl-苯基)CH₂-、(4-Cl-苯基)CH₂CH₂-、3-Cl-苯基、(3-Cl-苯基)CH₂-、(3-Cl-苯基)CH₂CH₂-、4-CH₃-苯基、(4-CH₃-苯基)CH₂-、(4-CH₃-苯基)CH₂CH₂-、3-CH₃-苯基、(3-CH₃-苯基)CH₂-、(3-CH₃-苯基)CH₂CH₂-、4-CF₃-苯基、(4-CF₃-苯基)CH₂-、(4-CF₃-苯基)CH₂CH₂-、环戊基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基。

[20]在另一种优选的具体实施方案中，本发明提供选自下列的式(I)化合物：

{[N-(3-甲基丁基)氨基甲酰基]环戊基}-N-(5-甲基-6-氧代(7H-二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯(epine)-7-基))甲酰胺；

{[N-(3-甲基丁基)氨基甲酰基]环戊基}-N-(1-甲基-2-氧代-5-苯基((S)-3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基))甲酰胺；

[(N-丁基氨基甲酰基)环戊基]-N- (1-甲基-2-氧代-5-苯基 ((S)-3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)) 甲酰胺;

2- (3,5-二氟苯基) -N- {[N- (1-甲基-2-氧代-5-苯基 ((S)-3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)) 氨基甲酰基]环己基}乙酰胺;

2- (3,5-二氟苯基) -N- {[N- (1-甲基-2-氧代-5-苯基 ((S)-3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)) 氨基甲酰基]环戊基}乙酰胺;

2- (3,5-二氟苯基) -N- {[N- (1-甲基-2-氧代-5-苯基 ((S)-3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)) 氨基甲酰基]环丙基}乙酰胺;

3-环戊基-N- {[N- (1-甲基-2-氧代-5-苯基 ((S)-3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)) 氨基甲酰基]环己基}丙酰胺;

2- (3,5-二氟苯基) -N- {4-[N- (1-甲基-2-氧代-5-苯基 ((S)-3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)) 氨基甲酰基] (4-哌啶基) }乙酰胺;

4-[2- (3,5-二氟苯基) 乙酰氨基]-4-[N- (1-甲基-2-氧代-5-苯基 ((S)-3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)) 氨基甲酰基]哌啶羧酸苯酯;

4-甲基-N- {[N- (5-甲基-6-氧代 (7H-二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯-7-基)) 氨基甲酰基]环戊基}戊酰胺;

N- {1-甲基-2-氧代-5-[4- (三氟甲基) 苯基] (3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基) } {[(苯基甲氧基) 羰基氨基]环戊基}甲酰胺;

(2S)-N- { [N- (1- {[3- (4-氟苯氧基) 苯基] 甲基} -2-氧代氮杂全氢化环庚烯-3-基) 氨基甲酰基]环丙基} -2-羟基-4-甲基戊酰胺;

(2S)-N- { [N- (1- {[3- (4-氟苯氧基) 苯基] 甲基} -2-氧代氮杂全氢化环庚烯-3-基) 氨基甲酰基]环戊基} -2-羟基-3-甲基丁酰胺;

2,2-二氟-N- [N- {1-甲基-2-氧代-5-[4- (三氟甲基) 苯基] (3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基) } 氨基甲酰基]环戊基]-4-苯基丁酰胺;

N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基) 苯基] (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基) } 氨基甲酰基) 环戊基] - 3 - (4 - 哌啶基) 丙酰胺;

5 (2S) - 2 - 羟基 - 4 - 甲基 - N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基) 苯基] (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基) } 氨基甲酰基) 环戊基] 戊酰胺;

3 - 环丙基 - N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基) 苯基] (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基) } 氨基甲酰基) 环戊基] 丙酰胺;

10 (2R) - 2 - 羟基 - 3 - 咪唑 - 2 - 基 - N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基) 苯基] (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基) } 氨基甲酰基) 环戊基] 丙酰胺;

2 - 乙氧基 - N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基) 苯基] (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基) } 氨基甲酰基) 环戊基] 乙酰胺;

3 - 环戊基 - N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基) 苯基] (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基) } 氨基甲酰基) 环戊基] 丙酰胺;

20 (2S) - 2 - 羟基 - 3 - 甲基 - N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基) 苯基] (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基) } 氨基甲酰基) 环戊基] 丁酰胺;

(2S) - 2 - 环己基 - 2 - 羟基 - N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基) 苯基] (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基) } 氨基甲酰基) 环戊基] 乙酰胺;

25 (2R) - 2 - 环己基 - 2 - 羟基 - N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基) 苯基] (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基) } 氨基甲酰基) 环戊基] 乙酰胺;

(2S) - 2 - 氨基 - 4 - 甲基 - N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基) 苯基] (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基) } 氨基甲酰基) 环戊基] 戊酰胺;

30 [(环己基羰基氨基) 环戊基] - N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基) 苯基] (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基) } 甲酰

$N - \{ [N - (1 - \text{丁基} - 5 - \text{环戊基} - 2 - \text{氧代} (3H - \text{苯并}[f] 1, 4 - \text{二氮杂草} - 3 - \text{基})) \text{氨基甲酰基}] \text{环戊基} \} - 4 - \text{甲基戊酰胺};$

$N - \{ [N - (5 - \text{环戊基} - 1 - \text{甲基} - 2 - \text{氧代} (3H - \text{苯并}[f] 1, 4 - \text{二氮杂草} - 3 - \text{基})) \text{氨基甲酰基}] \text{环戊基} \} - 4 - \text{甲基戊酰胺};$

5 $(2S) - 2 - \text{羟基} - 3 - \text{甲基} - N - (\{ [N - [2 - \text{氧代} - 1 - \text{苄基} (3H, 4H, 5H - \text{苯并}[f] \text{氮杂全氢化环庚烯} - 3 - \text{基})] \text{氨基甲酰基} \} \text{环戊基}) \text{丁酰胺};$

$(2S) - 4 - \text{甲基} - N - \{ [N - (5 - \text{甲基} - 6 - \text{氧代} (7H - \text{二苯并}[d, f] \text{氮杂全氢化环庚烯} - 7 - \text{基})) \text{氨基甲酰基}] \text{环戊基} \} - 2 - [(\text{丙基磺酰}) \text{氨基}] \text{戊酰胺};$

10

$(2S) - 2 - \text{氨基} - 4 - \text{甲基} - N - \{ [N - (5 - \text{甲基} - 6 - \text{氧代} (7H - \text{二苯并}[d, f] \text{氮杂全氢化环庚烯} - 7 - \text{基})) \text{氨基甲酰基}] \text{环戊基} \} \text{戊酰胺};$

$2, 2 - \text{二氟} - 4 - \text{甲基} - N - \{ [N - (5 - \text{甲基} - 6 - \text{氧代} (7H - \text{二苯并}[d, f] \text{氮杂全氢化环庚烯} - 7 - \text{基})) \text{氨基甲酰基}] \text{环戊基} \} \text{戊酰胺};$

15

$4 - \text{甲基} - N - \{ [N - (6 - \text{氧代} (5H, 7H - \text{二苯并}[d, f] \text{氮杂全氢化环庚烯} - 7 - \text{基})) \text{氨基甲酰基}] \text{环戊基} \} \text{戊酰胺};$

$N - (\{ [N - [5 - (3, 3 - \text{二甲基} - 2 - \text{氧代丁基}) - 6 - \text{氧代} (7H - \text{二苯并}[d, f] \text{氮杂全氢化环庚烯} - 7 - \text{基})] \text{氨基甲酰基}] \text{环戊基} \} - 4 - \text{甲基戊酰胺};$

20

$4 - \text{甲基} - N - [(N - \{ 6 - \text{氧代} - 5 - [(3 - \text{苯氧基苯基}) \text{甲基}] (7H - \text{二苯并}[d, f] \text{氮杂全氢化环庚烯} - 7 - \text{基}) \} \text{氨基甲酰基}) \text{环戊基}] \text{戊酰胺};$

$N - \{ [N - (5 - \text{丁基} - 6 - \text{氧代} (7H - \text{二苯并}[d, f] \text{氮杂全氢化环庚烯} - 7 - \text{基})) \text{氨基甲酰基}] \text{环戊基} \} - 4 - \text{甲基戊酰胺};$

25 $4 - \text{甲基} - N - (\{ [N - [6 - \text{氧代} - 5 - \text{苄基} (7H - \text{二苯并}[d, f] \text{氮杂全氢化环庚烯} - 7 - \text{基})] \text{氨基甲酰基} \} \text{环戊基}) \text{戊酰胺};$

$N - (\{ [N - [5 - (\text{叔丁基}) - 1 - \text{甲基} - 2 - \text{氧代} (3H - \text{苯并}[f] 1, 4 - \text{二氮杂草} - 3 - \text{基})] \text{氨基甲酰基} \} \text{环戊基}) - 4 - \text{甲基戊酰胺};$

$N - (\{ [N - [5 - (\text{叔丁基}) - 1 - \text{丁基} - 2 - \text{氧代} (3H - \text{苯并}[f] 1, 4 - \text{二氮杂草} - 3 - \text{基})] \text{氨基甲酰基} \} \text{环戊基}) - 4 - \text{甲基戊酰胺};$ 和

30

$N - (\{ [N - [5 - \text{丁基} - 2 - \text{氧代} - 1 - (2 - \text{吡啶基甲基}) (3H - \text{苯并}[f] 1, 4 - \text{二氮杂草} - 3 - \text{基})] \text{氨基甲酰基} \} \text{环戊基}) - 4 - \text{甲基戊酰胺};$

胺；

{[N-(3-甲基丁基)氨基甲酰基]环戊基}-N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}甲酰胺；

5 4-甲基-N-[N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}氨基甲酰基]环戊基]戊酰胺；

(2S)-2-羟基-4-甲基-N-[N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}氨基甲酰基]环戊基]戊酰胺；

3-甲氧基-N-[N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}氨基甲酰基]环戊基]丙酰胺；

(2S)-2-羟基-N-[N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}氨基甲酰基]环戊基]-3-苯基丙酰胺；

N-[N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}氨基甲酰基]环戊基]-2-苯基甲氧基)乙酰胺；

20 (2S)-2-羟基-3-甲基-N-{[N-(5-甲基-6-氧代(7H-二苯并[d,f]氮杂全氢化环庚烯-7-基))氨基甲酰基]环戊基}丁酰胺；

(2S)-2-羟基-4-甲基-N-{[N-(5-甲基-6-氧代(7H-二苯并[d,f]氮杂全氢化环庚烯-7-基))氨基甲酰基]环戊基}戊酰胺；

3-环戊基-N-{[N-(5-甲基-6-氧代(7H-二苯并[d,f]氮杂全氢化环庚烯-7-基))氨基甲酰基]环戊基}丙酰胺；

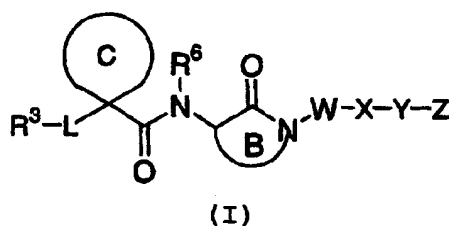
(2S)-2-环己基-2-羟基-N-{[N-(5-甲基-6-氧代(7H-二苯并[d,f]氮杂全氢化环庚烯-7-基))氨基甲酰基]环戊基}乙酰胺；

3-环丙基-N-{[N-(5-甲基-6-氧代(7H-二苯并[d,f]氮杂全氢化环庚烯-7-基))氨基甲酰基]环戊基}丙酰胺；

胺。

在另一种优选的具体实施方案中，本发明提供一种治疗与 β -淀粉样蛋白生产有关的神经学障碍的方法，包括对需要这种治疗的宿主给药治疗有效量的式(I)化合物或其药物上可接受的盐或其前药：

5



应当理解的是本发明的任何一种及所有的具体实施方案可以与任何其它具体实施方案结合在一起用以描述另外的甚至更优选的本发明的具体实施方案。

10 在第二种具体实施方案中，本发明提供一种药物组合物，包含一种式(I)化合物和一种药物上可接受的载体。

在第三种具体实施方案中，本发明提供一种治疗与 β -淀粉样蛋白产生有关的神经学障碍的方法，包括对需要这种治疗的宿主给药治疗有效量的式(I)化合物。

15 在优选的具体实施方案中，所述与 β -淀粉样蛋白产生有关的神经学障碍是阿尔茨海默病。

在第四种具体实施方案中，本发明提供一种抑制 γ -分泌酶活性的方法，用于治疗与抑制 γ -分泌酶活性有关的生理失调，该方法包括对需要这种抑制的宿主给药治疗有效量的能抑制 γ -分泌酶活性的式(I)

20 化合物。

因此，本发明提供一种抑制 γ -分泌酶活性的方法，包括对需要这种抑制的宿主给药治疗有效量的能抑制 γ -分泌酶活性的式(I)化合物。

在一种优选的具体实施方案中，与抑制 γ -分泌酶活性有关的生理失调是阿尔茨海默病。

25 在第五种具体实施方案中，本发明提供一种用于治疗的式(I)化合物。

在一种优选的具体实施方案中，本发明提供一种用于治疗阿尔茨

海默尔病的式 (I) 化合物。

在第六种具体实施方案中，本发明提供一种将式 (I) 化合物用于制造治疗阿尔茨海默尔病的药物的用途。

应当理解的是本发明的任何一种及所有的具体实施方案可以与任何其它具体实施方案结合在一起用以描述另外的甚至更优选的本发明的具体实施方案。

定义

如这里所使用的，术语“ $A\beta$ ”是指本技术中称为 $A\beta$ 的蛋白质、 β -淀粉样肽和有时也指 $\beta/A4$ 。 $A\beta$ 是一种在淀粉样斑中、脑膜和脑实质细动脉、小动脉、毛细血管壁，以及有时在静脉壁发现的具有约 39-43 个氨基酸的大约 4.2 千道尔顿 (kD) 的蛋白质，前 28 个氨基酸的分离和序列数据描述于美国专利 4,666,829 中。这 43 个氨基酸序列是：

```

1
Asp  Ala  Glu  Phe  Arg  His  Asp  Ser  Gly  Tyr
11
Glu  Val  His  His  Gln  Lys  Leu  Val  Phe  Phe
21
Ala  Glu  Asp  Val  Gly  Ser  Asn  Lys  Gly  Ala
31
Ile  Ile  Gly  Leu  Met  Val  Gly  Gly  Val  Val
41
Ile  Ala  Thr

```

如这里所使用的，术语“APP”是指本技术中称为 β 淀粉样前体蛋白的蛋白质。这种蛋白质是 $A\beta$ 的前体，并通过如这里所使用的“分泌酶”的酶被加工成 $A\beta$ 。本技术中已知的不同的分泌酶被称为能产生 $A\beta$ N 端的 β 分泌酶，在 $A\beta$ 的 16/17 肽键附近切割的 α 分泌酶，以及产生终止于 38、39、40、42 和 43 位的 C 端 $A\beta$ 碎片或产生随后被截短成上述多肽的延长的 C 端前体的如这里所使用的“ γ 分泌酶”。

这里所述的化合物可以有不对称中心。含有不对称取代的原子的本发明的化合物可以分离成旋光型或外消旋型。制备旋光型的方法，例如通过外消旋型的拆开或通过从旋光性起始材料合成，这是本技术中众所周知的技术。这里所述的化合物中也可以存在烯烃的许多几何

异构体、C=N 双键等，因此所有这些稳定的异构体都包含在本发明中。这里描述了本发明化合物的顺式和反式的几何异构体，这些异构体可以以异构体的混合物形式，或分开的异构体形式分离。除非具体指明具体的立体化学或异构体形式，否则所有手性、非对映、外消旋形式以及某种结构的所有几何异构体形式都包括在本发明中。

如这里所使用的，术语“取代的”是指在指定原子上任何一个或多个氢被选自指明的基团所取代，其条件是不能超过指定原子的正常价数，而且这种取代应能导致一种稳定的化合物。当取代基是酮（即=O）时，该原子上的 2 个氢被取代。

当任一变量（例如 R^{5b} ）在化合物的任一构成部分或式子中出现不止一次时，其每次出现的定义与其在每个其它出现时的定义无关。因此，例如，如果某一基团表明被 0-2 个 R^{5b} 取代，则所述基团可任选地被至多 2 个 R^{5b} 基团取代，且每个出现的 R^{5b} 独立地选自 R^{5b} 中的定义。同样，只有当取代基和/或变量的组合能导致稳定的化合物时，这种组合才被允许。

如果键合到取代基上的键表明与连接一个环中的 2 个原子的键交叉时，则这样的取代基可以键合到该环上的任何原子上。如果只列出取代基而没有指明该取代基是经过哪个原子键合到给定式子的化合物的其余部分上的，则这样的取代基可以通过该取代基中任何原子键合。只有当取代基和/或变量的组合能导致稳定的化合物时，这种组合才被允许。

如这里所使用的，“烷基”或“亚烷基”意指包括含有规定数目碳原子的支化链或直链饱和脂族烃基；例如“ C_1-C_6 烷基”是指含 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基。烷基的例子包括，但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。除非另有规定，否则优选的“烷基”基团是“ C_1-C_4 烷基”。此外，除非另有规定，否则“丙基”是指正丙基或异丙基，丁基是指正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

如这里所使用的，“链烯基”或“亚链烯基”意指包括含有 1 个或多个不饱和碳-碳双键的直链或支链构型的烃链，所述不饱和双键可出现在沿着链上的任何稳定位置。“ C_2-C_6 链烯基”的例子包括，但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3

- 丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、己烯基等。

如这里所使用的，“链炔基”或“亚链炔基”意指包括含有 1 个或多个碳-碳叁键的直链或支链构型的炔链，所述叁键可出现在沿着链上的任何稳定位置。例如，乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基等。

“烷氧基”或“烷基氧”代表通过 1 个氧桥连接的如上定义的含有指定数目碳原子的烷基基团。烷氧基的例子包括，但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和仲戊氧基。优选的烷氧基是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。类似地，“烷硫基”或“硫代烷氧基”代表通过 1 个硫桥连接的如上定义的含有指定数目碳原子的烷基基团。

如这里所使用的“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。除非另有规定，否则优选的卤是氟和氯。“抗衡离子”用来代表小的、带负电荷的化学种，例如氟根、溴根、氢氧根、乙酸根、硫酸根等。

“卤烷基”用来包括含有规定数目碳原子、被 1 个或多个卤素取代的支化链或直链饱和脂族烃基（例如 $-C_vF_w$ ，其中 $v=1-3$ ， $w=1-(2v+1)$ ）。卤烷基的例子包括，但不限于三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、六氟丙基和七氯丙基。“卤代烷氧基”用来表示通过 1 个氧桥连接的如上定义的含有指定数目碳原子的卤烷基基团；例如三氟甲氧基、五氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基等。“卤硫代烷氧基”用来表示通过 1 个硫桥连接的如上定义的含有指定数目碳原子的卤烷基基团。

“环烷基”用来包括含有规定数目碳原子的饱和环基团。例如“ C_3 - C_6 环烷基”是指如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

如这里所使用的，“碳环”用来表示任何稳定的 3-7 元单环或二环或 7-13 元二环或三环，其中任何一个可以是饱和的、部分不饱和的或芳香环。这种碳环的例子包括，但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、环辛基、[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷、[4.4.0]二环癸烷（萘烷）、[2.2.2]二环辛烷、茛基、苯基、萘基、2,3-二氢化茛基、金刚烷基、或四氢化萘基（四氢化萘）。优选的“碳环”是环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

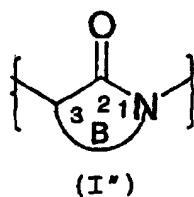
如这里所使用的，术语“杂环”或“杂环式环”用来表示饱和、部分不饱和或不饱和（芳香）的稳定的 5-7 元单环或二环杂环式环，或 7-14 元二环杂环式环，所述杂环由碳原子和独立地选自 N、O 和硫的 1、2、3 或 4 个杂原子构成，并包括任何二环基团，其中任何一个上述定义的杂环式环稠合到 1 个苯环上。氮和硫杂原子可任选地被氧化。该杂环式环可在任何杂原子或碳原子上连接到其侧基上，形成一个稳定结构。这里所述的杂环式环可以在碳上或在氮原子上被取代，只要是所形成的化合物是稳定的。如果有具体说明，杂环中的氮原子可以任选地季铵化。优选的是，如果杂环中 S 和 O 原子的总数超过 1，则这些杂原子不能彼此相邻。优选的是，杂环中 S 和 O 的总数不超过 1。

杂环的例子包括，但不限于 1H-吡唑、2-吡咯烷酮基、2H, 6H-1, 5, 2-二噻嗪基、2H-吡咯基、3H-吡啶基、4-哌啶酮基、4aH-吡唑、4H-噻嗪基、6H-1, 2, 5-噻二嗪基、吡啶基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉酮基、吡唑基、4aH-吡唑基、b-吡啶基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢化喹啉基、2H, 6H-1, 5, 2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2, 3-b]四氢呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、假吡啶基、二氢吡啶基、中氮茛基、吡啶基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异二氢氮茛基、异氮茛基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、吗啉基、1, 5-二氮杂萘基、十氢化异喹啉基、噁二唑基、1, 2, 3-噁二唑基、1, 2, 4-噁二唑基、1, 2, 5-噁二唑基、1, 3, 4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑烷基嘧啶基。菲啶基、菲咯啉基、吩吡嗪基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁噻英基 (phenoxathiinyl)、吩噁噻基、2, 3-二氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、喋啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基 (pyridinyl)、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、噻唑啉基、噻啉基、4H-噻嗪基、噻喔啉基、噻宁环基、吡啶基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1, 2, 5-噻二嗪基、1, 2, 3-噻二唑基、1, 2, 4-噻二唑基、1, 3,

- 4-噻二唑基、噻蒾基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、苯硫基、三嗪基、1, 2, 3-三唑基、1, 2, 4-三唑基、1, 2, 5-三唑基、1, 3, 4-三唑基、咕吨基。优选的 5-10 元杂环包括, 但不限于吡啶基、嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、四唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、1H-吲唑基、噁唑烷基、异噁唑烷基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、羟吲哚基、苯并噁唑啉基、喹啉基和异喹啉基。优选的 5-6 元杂环包括, 但不限于吡啶基、嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、四唑基; 更优选的 5-6 元杂环包括, 但不限于吡啶基、嘧啶基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、咪唑基和四唑基。也包括含有例如上述杂环的稠环和螺环化合物。

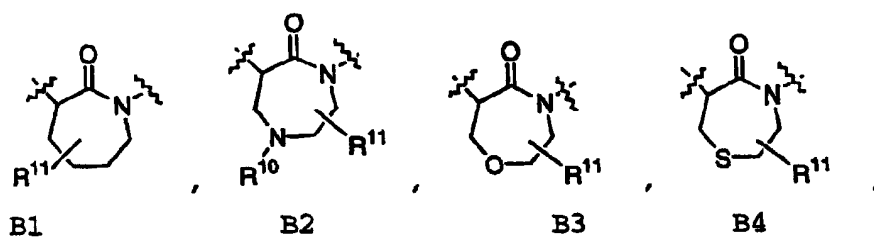
- 如这里所使用的, 术语“芳基”、“ C_6-C_{10} 芳基”或芳族残基是指含有规定数目碳原子的芳族部分; 例如苯基、吡啶基或萘基。优选的“芳基”是苯基。除非另有规定, 否则“芳基”可以是未取代的, 或是被 1-3 个选自下列的基团取代: H、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、氨基、羟基、Cl、F、Br、I、 CF_3 、 SCH_3 、 $S(O)CH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)H$ 、CN、 NO_2 、 OCF_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 CO_2H 、 CO_2CH_3 或 C_1-C_4 卤烷基。

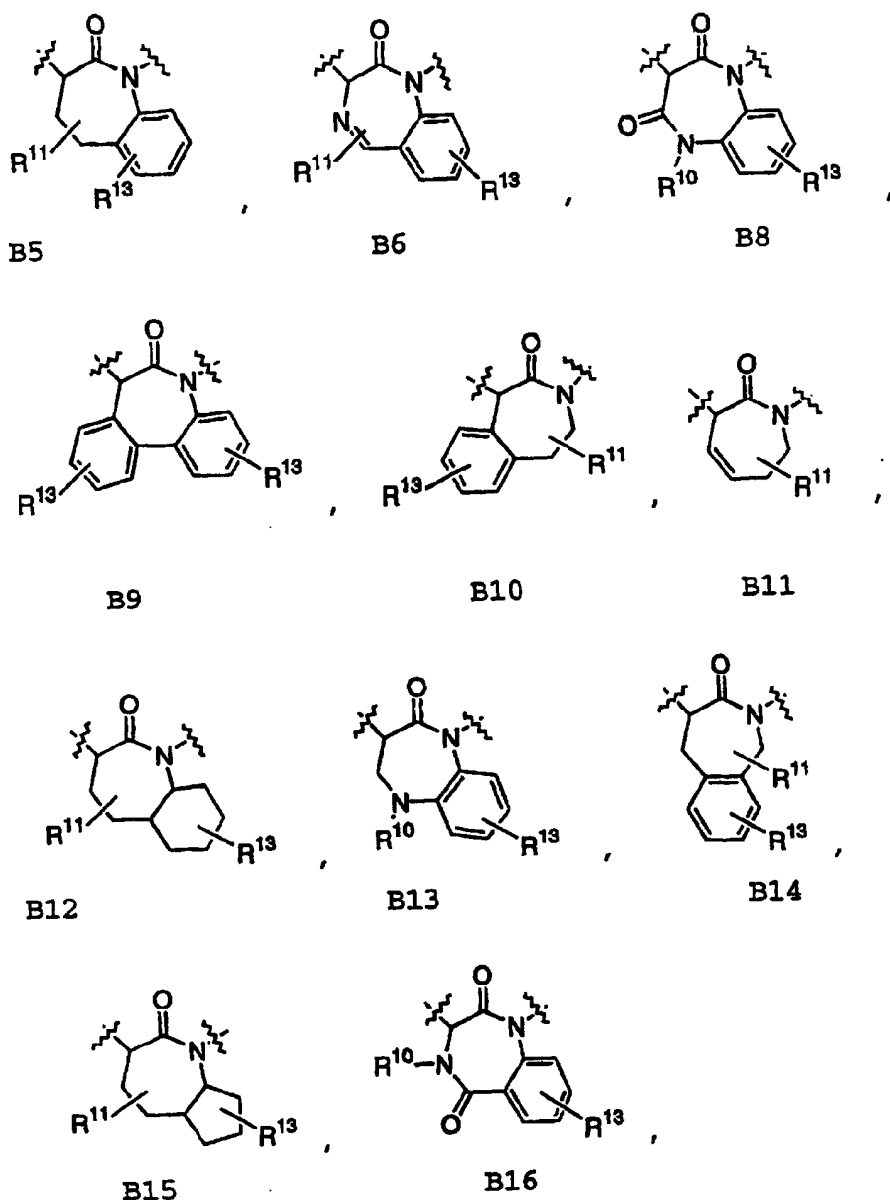
如这里所使用的短语“额外的内酰胺碳”是指式 (I) 的内酰胺环 B 中任选的碳原子的数目。式 (I'') 代表式 (I) 的内酰胺环 B:



- 25 额外的内酰胺碳是除了式 (I'') 骨架中编号 2 和 3 的碳以外的内酰胺环 B 中的碳。该额外的内酰胺碳可以任选地被 1 个选自氧、氮和硫的杂原子替换。内酰胺环 B 含有 1、2、3、4、5、6 或 7 个任选的碳, 其中 1 个任选的碳可以任选地被 1 个杂原子替换, 这样内酰胺环 B 中环原

子的总数，包括骨架中编号 1、2 和 3 的原子，就不会超过 10 个。优选的是，内酰胺环 B 中原子的总数为 6、7 或 8 个；更优选的是，内酰胺环 B 中原子的数为 7 个。应当进一步理解的是，内酰胺环 B 可以任意地是不饱和的或部分不饱和的（即环中 2 个相邻的原子形成 1 个双键），其中该内酰胺环 B 骨架可以含有 1、2 或 3 个双键。内酰胺环 B 的例子包括：

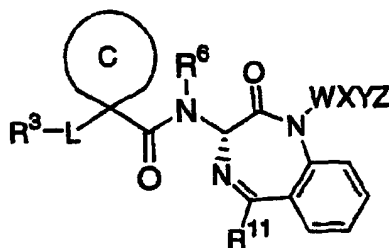




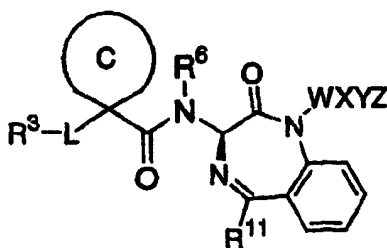
但无意限制本发明。优选的内酰胺环 B 的例子是 B1、B2、B5、B6、B8、
 5 B9、B13 和 B16；更优选的内酰胺环 B 的例子是 B1、B6、B9 和 B13。
 内酰胺 B 上优选的取代基 R^{10} 或 R^{11} 的例子是甲基、乙基、苯基、4-
 氟苯基、4-氯苯基、4-三氟甲基苯基、(4-氟苯基)甲基、(4-
 氯苯基)甲基、(4-三氟甲基苯基)甲基和 2-、3-及 4-吡啶基。
 内酰胺环 B 上优选的 R^{13} 的例子是 F、Cl、OH、甲基、乙基、甲氧基
 10 和三氟甲基。

这里所述的化合物可以有不对称中心。式(I)化合物的一种对映体可显示出比相反的对映体更优异的生物活性。例如内酰胺环B式(I'')的碳3可以以S或R构型存在。因此式(I'')中碳3的R或S构型应被认为是本发明的一部分。这种构型的例子包括：

5



和



但无意被限制到环B的这个例子。必要时，可通过本技术中已知的方法将外消旋体分离。

这里所使用的短语“药物上可接受的”是指在正常的医学鉴定范围内适用于与人类和动物的组织接触，没有过分的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的效益/风险比成比例的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

如这里所使用的，“药物上可接受的盐”是指这里所公开的化合物的衍生物，其中母体化合物通过制成其酸或碱加成盐而被改性。药物上可接受的盐包括，但不限于碱性残基如胺的无机或有机酸盐；酸性残基如羧酸的碱金属盐或有机盐；等。药物上可接受的盐包括例如从无毒的无机或有机酸形成的母体化合物的传统的无毒盐或季铵盐。例如，这样的传统无毒盐包括从无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸等衍生的盐；以及从有机酸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈

酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸和羟乙磺酸等制备的盐。

5 本发明的药物上可接受的盐可从含有碱性或酸性部分的母体化合物通过常规化学方法合成。通常，这样的盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量量的适当的碱或酸在水中或在有机溶剂中，或在这两者的混合物中进行反应来制备，通常非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。合适的盐的一览表可参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, Mack 出版公司, Easton, 10 PA, 1985, 第1418页, 其公开内容并入本文作为参考。

“前药”意在包括任何共价键合的载体，当将这样的前药对哺乳动物对象给药时在体内载体就会释放出式(I)的活性母体药物。式(I)化合物的前药可通过按这样的方式将存在于化合物中的官能基团进行改性来制备，即改性物会在常规操作中或在体内裂解成母体化合物。15 前药包括这样的式(I)化合物，其中羟基、氨基或巯基基团键合到任何基团上，当该前药或式(I)化合物施用到哺乳动物对象时，这样的基团就会分别形成羟基、游离氨基或游离巯基基团。前药的例子包括，但不限于式(I)化合物中的醇官能基和胺官能基与乙酸、甲酸和苯甲酸形成的衍生物等。

20 “稳定的化合物”和“稳定的结构”是指稳定得足以经受从反应混合物中分离成有用的纯度和配制成一种有效治疗剂的化合物。

合成

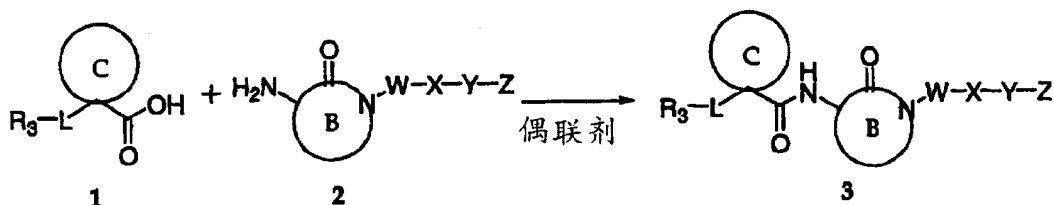
本发明化合物可用有机合成技术中技术人员熟知的许多方法制备。本发明化合物可用下述方法，并结合合成有机化学技术中已知的25 合成方法或如本领域技术人员所知道的对这些方法的变换来合成。优选的方法包括，但不限于下面所述的那些。这里引用的所有参考文献全部并入本文作为参考。

30 本发明的新化合物可用本节中所述的反应和技术制备。这些反应在适合于所用试剂和材料并适合于进行相变的溶剂中进行。在下述合成方法的描述中，应当理解的是所有提出的反应条件，包括溶剂的选择，反应气氛、反应温度、实验时间和后处理操作程序等都选择成各反应的标准条件，本领域技术人员应当容易认识这样的条件。有机合

成技术领域中的技术人员理解分子中各部分存在的官能度必须与所建议使用的试剂和反应条件相容。本领域技术人员很容易明白这种对与反应条件相容的取代基的限制，否则必须采用替代的方法。

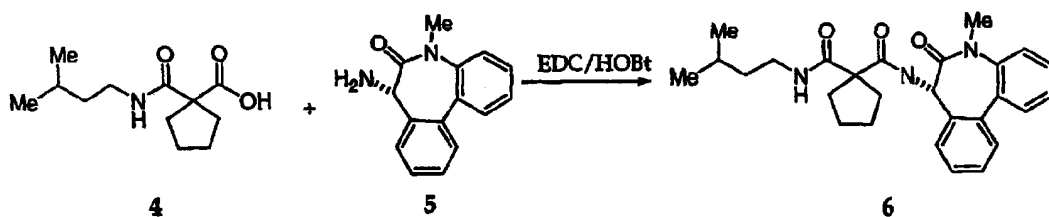
在一种优选的合成方法中，本发明的式 (I) 化合物可从羧酸 1 和
5 胺 2，采用本技术中公知的酰胺键合成法，包括肽合成中常用的方法，如 HATU、TBTU、BOP、EDC、CDI 和 DCC 介导的偶联反应法，如方案 1 所述。依据最终产物的结构，本领域技术人员知道，保护基或可转化成所需基团的前体官能团可能是理想的。保护基及其在合成中的应用可参见 Green 和 Wuts 的《有机合成中的保护基》(Protective
10 Groups in Organic Synthesis) 一书，(Wiley 1991)。

方案 1

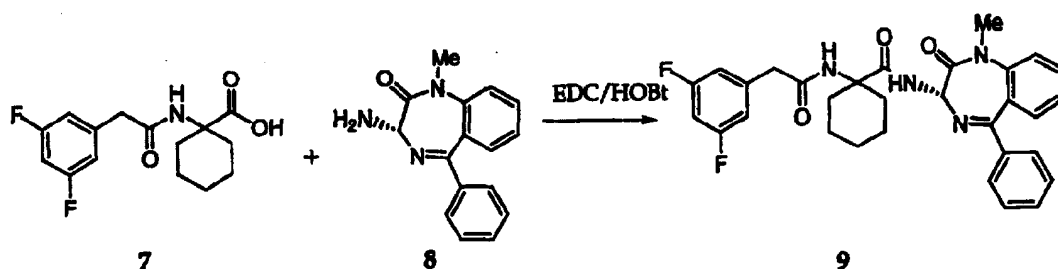


此外，式 (I) 的有代表性的丙二酰胺和有代表性的乙酰胺分别图
15 示于方案 2 和方案 3 中。正如本领域普通技术人员所容易理解的，方案 2 和 3 中所阐明的合成程序和下述的反应条件可以通过选择适当的起始材料和试剂加以修改，使之允许制备本发明的其它化合物。

方案 2



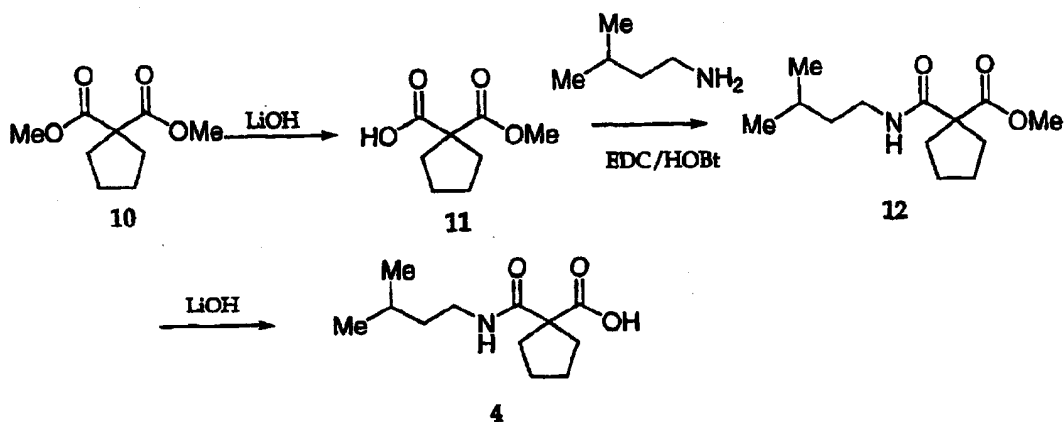
方案 3



合成可用作本发明化合物合成中的中间体，包括氨基二苯并二氮
 5 杂草 5 和氨基苯并二氮杂草 8 的方法在本技术中是已知的，且公开在
 许多文献中，包括 PCT 公开号 WO 98/28268、WO 99/66934 和 WO
 00/07995，这些文献并入本文作为参考。另一些文献包括 Bock，等人，
 J. Org. Chem., 1987, 52, 3232 - 3239; Sherrill 等人, J. Org. Chem.,
 1995, 60, 730 - 734; Walsh, D. A., Synthesis, September 1980, p. 677;
 10 和 Brown, 等人, Tetrahedron Letters, 1971, 8, 667 - 670。

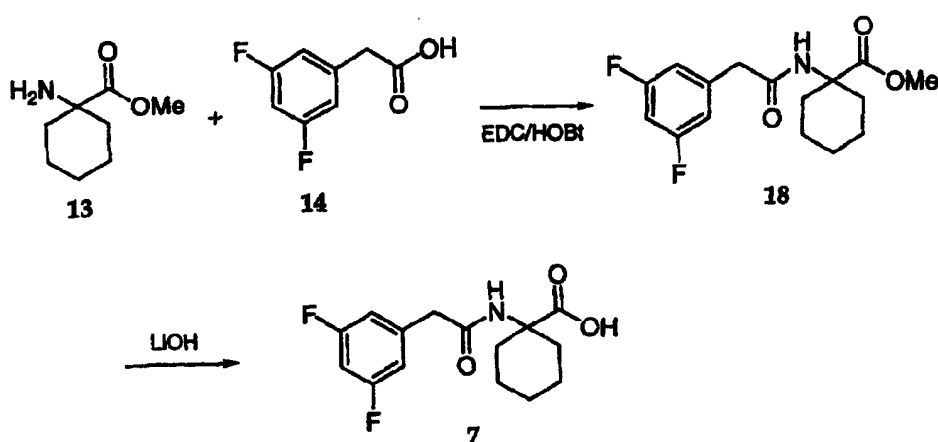
环状羧酸中间体，如 4，对于本发明的合成是有用的，该中间体
 可用本技术中熟知的许多方法来合成。本发明化合物的一种优选的合
 成方法示于方案 4。典型地采用了会聚路线，这种路线采用标准成键程
 序 (Synthesis 1989, 37 - 38) 将酸 11 和胺连接在一起，得到主要中
 15 间体 12。所需的羧酸 4 可从已知的丙二酸酯 10 (例如 Chung, S. K. Korean
 J. Med. Chem. 1995, 5, 94 - 111) 经过如方案 4 所示的 3 步骤方案制
 备。

方案 4



用于制备式 (I) 化合物的环状氨基酸, 如 7 的一种优选的合成方法概括于方案 5 中。正如对合成羧酸 7 所阐明的, 所需的中间体 18 是通过酸 14 和胺 13 在采用 EDC 和 HOBt 的标准条件下进行初始偶联反应制备的。本发明中作为起始材料所用的酸和胺可以市购, 或者也可以
5 可以用常规程序和试剂从易得的商品材料制备。正如本领域中普通技术人员所明白的, 采用方案 5 中阐明的合成程序和所述的反应条件, 通过选择适当的起始材料和试剂, 可以制备许多化合物 7 的类似物。

方案 5



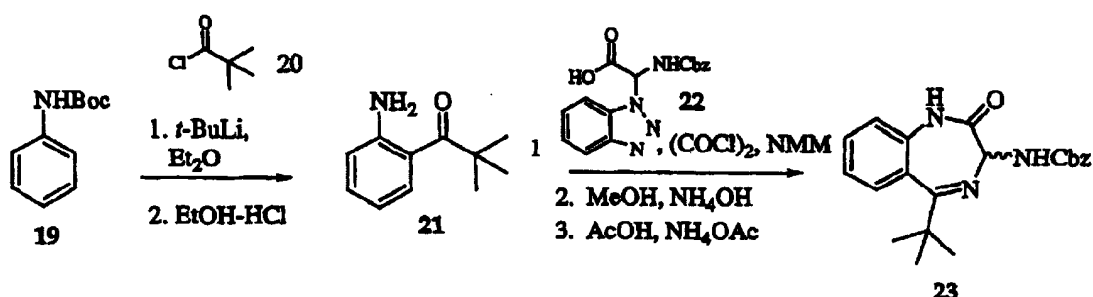
10

用作合成本发明化合物的中间体的内酰胺的合成方法在本技术中是已知的, 且公开于许多文献中, 包括 PCT 公开号 WO 98/28268、WO 99/66934 和 WO 00/07995, 这些文献并入本文作为参考。另一些文献包括 Bock, 等人, J. Org. Chem., 1987, 52, 3232 - 3239; Sherrill 等
15 人, J. Org. Chem., 1995, 60, 730 - 734; Walsh, D. A., Synthesis, September 1980, p. 677; 和 Brown, 等人, Tetrahedron Letters, 1971, 8, 667 - 670。

内酰胺中间体, 如 23 的一种优选合成方法概括于方案 6 中。

20

方案 6



a) 21 的制备

- 5 在 -70°C 、在 N_2 保护下往 19 (30.0g, 155mmol) 在无水 Et_2O (300ml) 中的悬浮液中加入 $t\text{-BuLi}$ (205ml, 1.7M 戊烷溶液)，在 $-20^{\circ}\text{C} \sim -10^{\circ}\text{C}$ 之间搅拌 4 小时。将反应混合物冷却至 -70°C ，然后通过套管转移到装有 20 (23.0ml, 186mmol) 和无水 Et_2O (150ml) 的、在 N_2 保护下的 -70°C 的圆底烧瓶中。反应混合物一边搅拌一边温热至室温，保持 14 小时，
- 10 然后用 20% 柠檬酸终止反应。分离所形成的各层，有机层用饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤及浓缩后得到一种黄色的油。将该油溶解在 $\text{EtOH}-\text{HCl}$ (200ml) 中，搅拌过夜。在 70°C 在真空下脱除溶剂，所得油用 Et_2O 研制。过滤收集所得固体，用 Et_2O 洗涤后得到 21 HCl (23.9g, 64%) 橙色固体： ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 1.41 (s, 9H); ESI MS $m/z = 178 [\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}+\text{H}]^+$ 。
- 15

将该橙色固体溶解在 1 N NaOH 和 EtOAc 中，分离各层。有机层用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤及浓缩后得到黄色油状的 21 (21g, 99%)： ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.59 (t, 1H), 1.38 (s, 9H)。

20

b) 实施例 23 的制备

- 在 0°C 往 22 (5.5g, 17.0mmol) 的无水 THF (50ml) 溶液中加入草酰氯 (1.47ml, 17.0mmol) 和 DMF (0.2ml)，搅拌 1.25 小时。往该反应混合物中滴加 21 (3.3g, 15.4mmol) 和 N-甲基吗啉 (4.7ml, 42.4mmol) 的无水 THF (20ml) 溶液，反应混合物在室温下搅拌 1.5
- 25 小时。将反应混合物过滤，往滤液中加入 MeOH (100ml) 和 NH_4OH

(50ml)，然后将反应密封。45 分钟后，将反应混合物浓缩至其体积的一半，然后将其滴加到乙酸铵 (5.75g) 的乙酸 (120ml) 冷溶液 (15 °C) 中。反应混合物在室温下搅拌过夜，溶于 Et₂O (100ml) 中，用 6N NaOH 调节成碱性，然后在冰上冷却，同时搅拌 1 小时。过滤收集所得固体，用水和 Et₂O 洗涤，在 30 °C 真空烘箱中干燥，得到白色固体的 23 (3.5g, 63 %) : ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.78-7.16 (m, 10H), 5.12 (s, 2H), 1.27 (s, 9H)。

在化学描述和实施例中使用的缩写词如下：

Ac	乙酰基或乙酸乙酯
aq	含水
Bn	苄基
Boc	叔丁氧羰基
Cbz	苄氧羰基
DIEA	N,N-二异丙基乙胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DME	乙二醇二甲醚
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜或甲基亚砜
EDC · HCl	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亚胺
HOBT	1-羟基苯并三唑
HPLC	高效液相色谱
LiHMDS	六甲基二硅叠氮化锂
MeCN	乙腈
MS	质谱
satd	饱和的
rt or RT	室温
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱

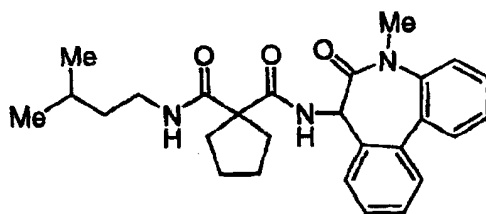
实施例

- 10 所提供的实施例用于帮助进一步理解本发明。所用的具体材料、化学种和条件用于进一步说明本发明，而不限其合理的范围。

本发明的化合物通常通过 HPLC 用本领域技术人员所知道的条件进行精制。但是，除非另有指明，否则一般采用下述条件。HPLC 条件 A：逆相 HPLC 可用 Vydac C-18 柱进行，用从 10% - 100% 缓冲液 B 在缓冲液 A 中的洗脱剂进行梯度洗脱（缓冲液 A：含 0.1% 三氟乙酸的水，缓冲液 B：10% 水，90% 含 0.1% 三氟乙酸的乙腈）。替代地，
 5 HPLC 条件 B：逆相 HPLC 可用 Vydac C-18 柱进行，用从 10% - 90% 乙腈在水中的洗脱剂进行梯度洗脱。

实施例 1

{[N- (3-甲基丁基) 氨基甲酰基]环戊基} - N- (5-甲基-6-
 10 氧代 (7H-二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯-7-基)) 甲酰胺



(a) 1- [N- (3-甲基丁基) 氨基甲酰基] 环戊烷羧酸甲酯

在 0℃ 往 1- (甲氧羰基) 环戊烷羧酸 (630mg, 3.7mmol) 在
 15 CH₂Cl₂/DMF (5:1, 37ml) 中的混合物中加入 HOBt (730mg, 4.8mmol) 和 EDC (920mg, 4.8mmol)。将混合物搅拌 10 分钟，然后加入 3-甲基丁胺 (640mg, 7.4mmol)，继续搅拌 1 小时。将所得溶液倒入水中，分离各层。水层用二氯甲烷萃取，合并的萃取物用水、1 N HCl、饱和 NaHCO₃ 洗涤，用硫酸镁干燥，浓缩后得到玻璃状固体 (800mg, 90%)。MS [M+H]⁺ 243。
 20

(b) 1- [N- (3-甲基丁基) 氨基甲酰基] 环戊烷羧酸

往冷却至 0℃ 的 1- [N- (3-甲基丁基) 氨基甲酰基] 环戊烷羧酸甲酯 (820mg, 3.4mmol) 的 THF (25ml) 溶液中滴加氢氧化锂一水合物 (260mg, 6.12mmol) 的水 (5.0ml) 溶液。反应混合物在室温下搅拌 16 小时。减压脱除 THF 后得到一种黄色油，用 10ml 1 N HCl 将其稀释。水相用 CH₂Cl₂ (8×15ml) 萃取，将萃取物合并，用 Na₂SO₄ 干燥，浓缩后得到白色固体的 1- [N- (3-甲基丁基) 氨基甲酰基] 环戊烷羧酸。MS [M+H]⁺ 228。
 25

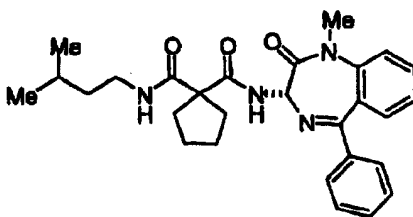
(c) {[N-(3-甲基丁基)氨基甲酰基]环戊基}-N-(5-甲基-6-氧代(7H-二苯并[d,f]氮杂全氢化环庚烯-7-基))甲酰胺

在 0℃ 往 1-[N-(3-甲基丁基)氨基甲酰基]环戊烷羧酸 (38mg, 0.16mmol) 在 CH₂Cl₂/DMF (5:1, 15ml) 中的混合物中加入 HOBT (28mg, 0.18mmol) 和 EDC (34mg, 0.18mmol)。将混合物搅拌 10 分钟, 然后加入 7-氨基-5-甲基-7H-二苯并氮杂全氢化环庚烯-6-酮 (40mg, 0.16mmol) (作为外消旋混合物在 CHIRALCEL OD 柱上用含乙二胺的 20% iPrOH/己烷洗脱的第一洗出峰得到), 继续搅拌 1 小时。将所得溶液倒入水中, 分离各层。水层用二氯甲烷萃取, 合并的萃取物用水、1 N HCl、饱和 NaHCO₃ 洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩后得到玻璃状固体 (67mg, 94%)。¹H NMR (300

MHz, CD₃OD) δ 7.20-7.80 (m, 9H), 6.25 (m, 1H), 5.25 (d, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.58-2.05 (m, 5H), 1.80-1.25 (m, 8H), 0.95, (m, 6H). MS [M + H]⁺ 448.

实施例 2

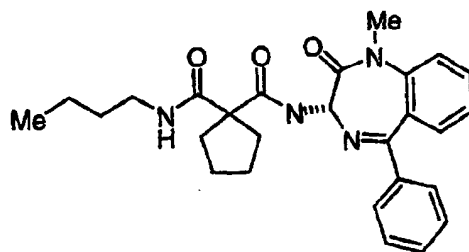
{[N-(3-甲基丁基)氨基甲酰基]环戊基}-N-(1-甲基-2-氧代-5-苯基((S)-3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基))甲酰胺



用类似于实施例 1 所述的方法制备了该标题化合物。得到固体形式的产物。MS [M+H]⁺ 475。

实施例 3

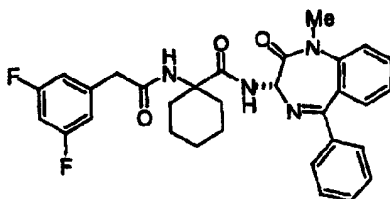
[(N-丁基氨基甲酰基)环戊基]-N-(1-甲基-2-氧代-5-苯基((S)-3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基))甲酰胺



用类似于实施例 1 所述的方法制备了该标题化合物。得到固体形式的产物。MS $[M+H]^+$ 461。

5 实施例 4

2- (3, 5-二氟苯基) -N- {[N- (1-甲基-2-氧代-5-苯基 (S)-3H-苯并[f]1, 4-二氮杂草-3-基)) 氨基甲酰基]环己基}乙酰胺



10

(a) {[(叔丁氧) 羰基氨基] 环己基} -N- (1-甲基-2-氧代-5-苯基 (S)-3H-苯并[f]1, 4-二氮杂草-3-基)) 甲酰胺

二异丙基乙胺 (2.5ml, 15.0mmol) 和 HATU (2.85g, 7.5mmol) 加入到 1- [(叔丁氧) 羰基氨基] 环己烷羧酸 (1.75g, 7.2mmol) 的 CH_2Cl_2 (10ml) 0℃ 溶液中, 搅拌 10 分钟。然后加入 (S)-3-氨基-1-甲基-5-苯基-3H-苯并呋庚因-2-酮 (3.0g, 6.0mmol)。让所得溶液温热至室温, 搅拌过夜。用水终止反应。分离出有机层, 用饱和 $NaHCO_3$ 溶液、20% 柠檬酸、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤及浓缩后得到一种白色固体 (2.89g, 99%)。该化合物不进行进一步精制。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.33-7.13 (m, 9H), 5.35 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.21-1.29 (m, 10H), 1.50 (s, 9H)。

(b) (氨基环己基) -N- (1-甲基-2-氧代-5-苯基 (S)-3H-苯并[f]1, 4-二氮杂草-3-基)) 甲酰胺

HCl 在 EtOAc (50ml) 中的饱和溶液加入到{[(叔丁氧)羰基氨基]环己基} - (S) - 3 - N - (1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - 苯基 (3H - 苯并吡啶因 - 3 - 基)) 甲酰胺 (2.9g, 5.9mmol) 的 EtOAc (75ml) 溶液中, 然后在室温下搅拌。用 1 N NaOH (100ml) 终止反应。分离出有机层, 5 水层用 EtOAc 萃取。将有机层合并, 用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤及浓缩后得到一种白色固体 (1.76g, 77%)。

mp 106-110 °C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.33-7.13 (m, 9 H), 5.32 (s, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 1.98-1.25 (m, 10 H); CI MS m/z = 391 [C₂₃H₂₆N₄O₂+H]⁺; HPLC 100%, t_r = 9.17 min. (HPLC 条件 A)。

(c) 2 - (3, 5 - 二氟苯基) - N - {[N - (1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - 苯基 ((S) - 3H - 苯并[f]1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基)) 氨基甲酰基]环己基}乙酰胺

二异丙基乙胺 (0.87ml, 5.15mmol) 和 HATU (979mg, 2.58mmol) 加入到 2 - (3, 5 - 二氟苯基) 乙酸 (426g, 2.47mmol) 的 CH₂Cl₂ (40ml) 0°C 溶液中, 搅拌 5 分钟。然后加入 (氨基环己基) - (S) - 3 - N - 15 (1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - 苯基 (3H - 苯并吡啶因 - 3 - 基)) 甲酰胺 (800mg, 2.06mmol)。让所得溶液温热至室温, 搅拌过夜。用水终止反应。分离出有机层, 用饱和 NaHCO₃ 溶液、20% 柠檬酸、盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤及浓缩后得到一种白色固体用快速柱色谱法进行进一步精制, 得到白色固体的标题化合物 (659mg, 60%) :

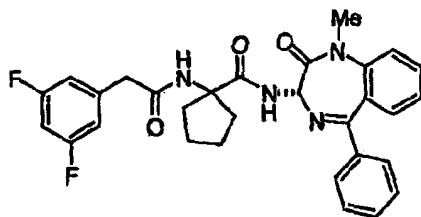
20

mp 126-129°C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.72-7.32 (m, 9 H), 6.97 (d, 2 H), 6.80 (t, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 2.24-1.30 (m 10 H); API MS m/z = 545 [C₃₁H₃₀F₂N₄O₃+H]⁺; HPLC 99.5%, t_r = 22.26 min. (HPLC 条件 A)。

实施例 5

2 - (3, 5 - 二氟苯基) - N - {[N - (1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - 苯基 ((S) - 3H - 苯并[f]1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基)) 氨基甲酰基]环戊

基}乙酰胺

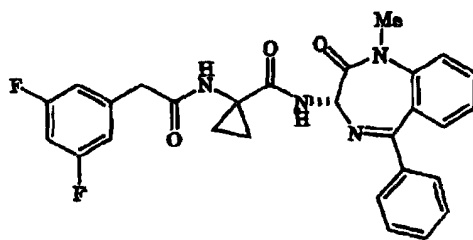


用类似于实施例 4 所述的方法制备了该标题化合物。得到固体形
5 式的产物。

mp 112-117°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.72-
7.31(m, 9 H), 6.96 (d, 2 H), 6.81 (t, 1 H) 5.33 (s, 1 H),
3.63 (s, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 2.41-1.72 (m, 8 H); API MS
 m/z = 531 [$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$; HPLC 99.4%, t_r = 21.23 min.
(HPLC 条件 A).

实施例 6

2 - (3, 5 - 二氟苯基) - N - {[N - (1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - 苯
10 基 ((S) - 3H - 苯并[f]1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基)) 氨基甲酰基]环丙
基}乙酰胺

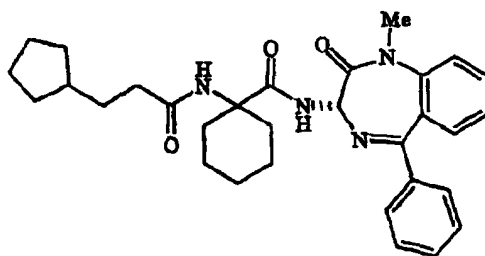


用类似于实施例 4 所述的方法制备了该标题化合物。得到固体形
15 式的产物。

mp 212-214°C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.71-7.30 (m, 9 H), 6.98 (d, 2 H), 6.81 (t, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 3.65 (s, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 1.48 (m, 2 H), 1.08 (m, 2 H); API MS m/z = 503 [$\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$; HPLC 97.7%, t_r = 19.48 min. (HPLC 条件 A).

实施例 7

3-环戊基-N-{[N-(1-甲基-2-氧代-5-苯基((S)-3H-5-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基))氨基甲酰基]环己基}丙酰胺



用类似于实施例 4 所述的方法制备了该标题化合物。得到固体形式的产物。

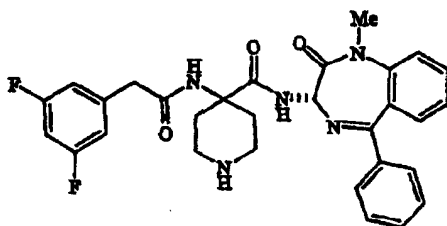
10

mp 88-103 °C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.71-7.30 (m, 9 H), 5.28 (d, 1 H), 3.51 (d, 3 H), 2.39-0.82 (m, 23 H); CI MS m/z = 516 [$\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$; HPLC 96.5%, t_r = 14.79 min. (HPLC 条件 A).

实施例 8

2-(3,5-二氟苯基)-N-{4-[N-(1-甲基-2-氧代-5-苯基((S)-3H-5-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基))氨基甲酰基](4-哌啶基)}乙酰胺

15



用类似于实施例 4 所述的方法制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

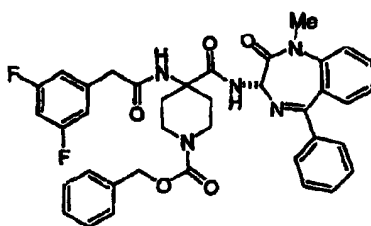
5

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.15-7.60 (m, 10H), 6.05-6.80 (m, 3H), 5.40 (d, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.05, (m, 4H). $\text{MS } [\text{M} + \text{H}]^+$ 546.

实施例 9

4-[2-(3,5-二氟苯基)乙酰氨基]-4-[N-(1-甲基-2-氧代-5-苯基((S)-3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基))氨基甲酰基]哌啶羧酸苯酯

10



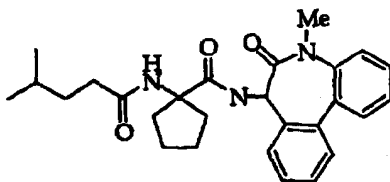
用类似于实施例 4 所述的方法制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

15

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.20-7.40 (m, 15H), 6.45-6.80 (m, 3H), 5.40 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.85 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.20, (m, 4H). $\text{MS } [\text{M} + \text{H}]^+$ 680.

实施例 10

4-甲基-N-{[N-(5-甲基-6-氧代(7H-二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯-7-基))氨基甲酰基]环戊基}戊酰胺



5

用类似于实施例 4 所述的方法制备了该标题化合物。该化合物是从作为外消旋混合物在 CHIRALCEL OD 柱上用含乙二胺的 20% iPrOH/己烷洗脱的第一洗出峰得到的氨基二苯并吡庚因制得的。得到油形式的产物。

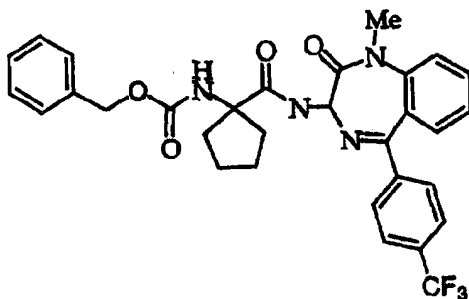
10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.20–7.60 (m, 8H), 6.59 (s, 1H), 5.20 (d, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.40–1.60 (m, 13H), 0.9, (d, 6H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 448.

实施例 11

N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}{[(苯基甲氧基)羰基氨基]环戊基}甲酰胺

15



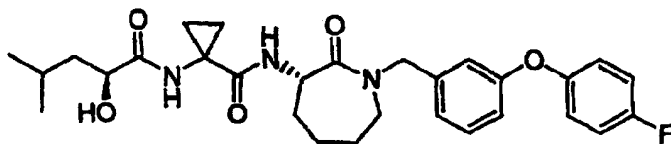
用类似于实施例 4 所述的方法制备了该标题化合物。该化合物是从相应的氨基苯并二氮杂草制得的，后者是外消旋混合物在 CHIRALCEL AD 柱上用乙腈洗脱得到的第一洗出峰的 CBz 保护形式。

得到油形式的产物。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ

7.20-7.40 (m, 13H), 5.2 (s, 2H), 5.60 (m, 1H), 5.40 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 6H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 579.

实施例 12

- 5 (2S) - N - { [N - (1 - { [3 - (4 - 氟苯氧基) 苯基] 甲基 } - 2 - 氧代氮杂全氢化环庚烯 - 3 - 基) 氨基甲酰基] 环丙基 } - 2 - 羟基 - 4 - 甲基戊酰胺

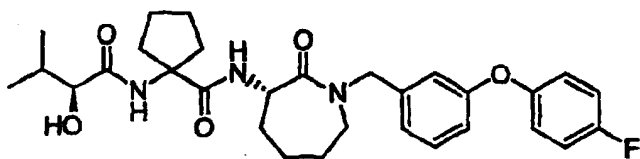


- 10 用类似于实施例 4 所述的方法制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.00-6.70 (m, 8H), 4.45 (m, 5H), 4.15 (m, 1H), 3.10-3.40 (m, 2H), 2.00-1.00 (m, 12H), 0.90, (m, 6H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 526.

实施例 13

- 15 (2S) - N - { [N - (1 - { [3 - (4 - 氟苯氧基) 苯基] 甲基 } - 2 - 氧代氮杂全氢化环庚烯 - 3 - 基) 氨基甲酰基] 环戊基 } - 2 - 羟基 - 3 - 甲基丁酰胺

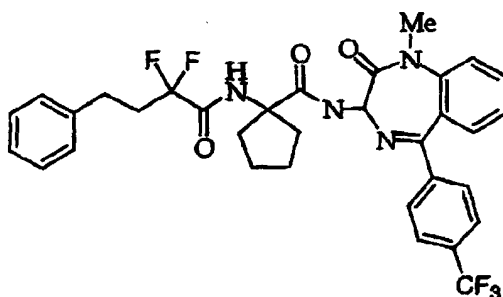


用类似于实施例 4 所述的方法制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.20-6.80 (m, 8H), 4.60 (m, 3H), 4.00 (d, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.40-1.05 (m, 17H), 1.00 (d, 3H), 0.90 (d, 3H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 540.

5 实施例 14

2, 2-二氟-N-[(N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}氨基甲酰基)环戊基]-4-苯基丁酰胺



10

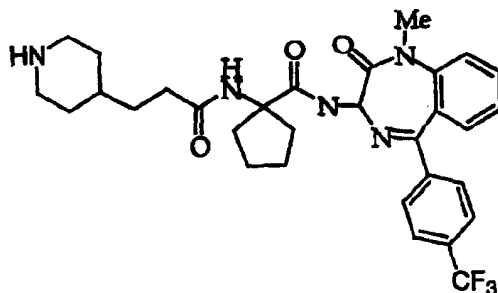
按类似于实施例 4 所述方法, 用实施例 1 中所用的氨基苯并二氮杂草制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.90-7.00 (m, 13H), 5.45 (d, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.60-2.20 (m, 6H), 1.80-1.90 (m, 8H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 627.

15 实施例 15

N-[(N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}氨基甲酰基)环戊基]-3-(4-哌啶基)丙酰胺

20



按类似于实施例 4 所述方法, 用实施例 1 中所用的氨基苯并二氮杂草制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

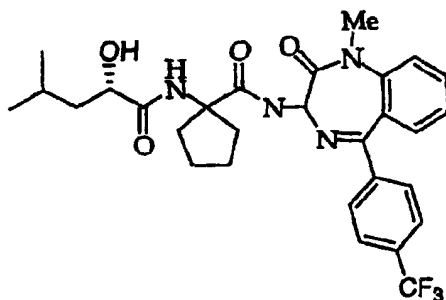
5

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.00-7.20 (m, 9H), 6.10 (s, 1H), 5.40 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.60-1.20 (m, 14H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 584.

实施例 16

(2S)-2-羟基-4-甲基-N-[(N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}氨基甲酰基)环戊基]戊酰胺

10



按类似于实施例 4 所述方法, 用实施例 1 中所用的氨基苯并二氮杂草制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

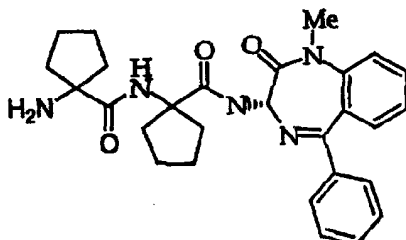
15 MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 559.

实施例 17

3-环丙基-N-[(N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)

实施例 19

{[(氨基环戊基)羰基氨基]环戊基}-N-((S)-1-甲基-2-氧代-5-苯基(3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基))甲酰胺



5

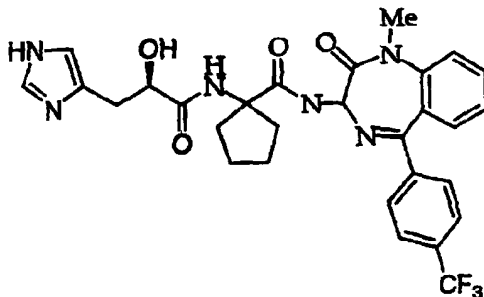
用类似于实施例 4 所述的方法制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.20-7.60 (m, 9H), 5.45 (d, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.80-2.00 (m, 8H), 1.90-1.50 (m, 8H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 445.

10

实施例 20

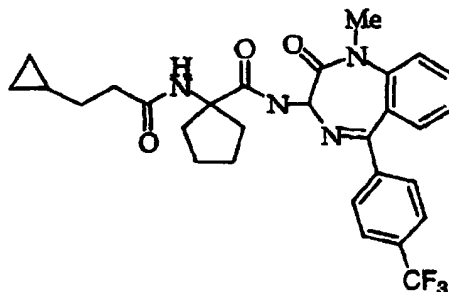
(2R)-2-羟基-3-咪唑-2-基-N-[(N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}氨基甲酰基)环戊基]丙酰胺



15

按类似于实施例 4 所述方法，用实施例 1 中所用的氨基苯并二氮杂草制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

苯基] (3H-苯并[f] 1,4-二氮杂草-3-基) }氨基甲酰基) 环戊基] 丙酰胺

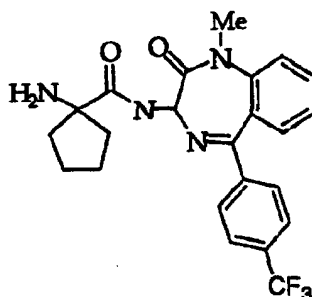


- 5 按类似于实施例 4 所述方法, 用实施例 1 中所用的氨基苯并二氮杂草制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.60-7.20 (m, 8H), 5.40 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.70 (s, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.05-1.09 (m, 14H), 0.4 (m, 1H), 0.00 (m, 1H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 541.

实施例 18

- 10 (氨基环戊基) -N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基] (3H-苯并[f] 1,4-二氮杂草-3-基) }甲酰胺

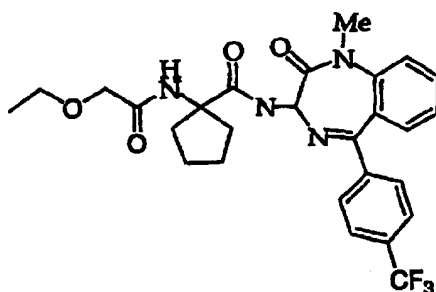


- 15 用类似于实施例 4 所述的方法制备了该标题化合物。该化合物是从 BZD 胺制得的, 后者是外消旋混合物在 CHIRALCEL AD 柱上用乙腈洗脱得到的第一洗出峰的 CBz 保护形式。得到油形式的产物。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.20-7.80 (m, 8H), 5.45 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.20 (m, 3H), 2.00-1.60 (m, 5H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 445.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 9.16 (d, 1H), 7.69 - 7.52 (m, 5H), 7.33 (d, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 5.45 (d, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.24 - 2.14 (m, 3H), 2.11 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 4H), 1.66 - 1.56 (m, 2H); MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 583.

实施例 21

2-乙氧基-N-[(N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂萘-3-基)}氨基甲酰基)环戊基]乙酰胺

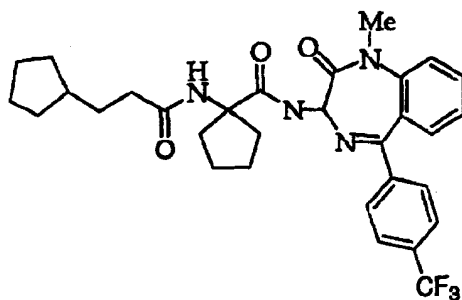


按类似于实施例 4 所述方法, 用实施例 1 中所用的氨基苯并二氮杂萘制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.17 (d, 1H), 7.76 - 7.60 (m, 5H), 7.40 (d, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.52 (d, 1H), 4.01 (d, 2H), 3.67 - 3.60 (q, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 2.14 - 2.08 (m, 2H), 1.89 - 1.83 (m, 3H), 1.64 (s, 2H), 1.29 (s, 3H); MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 531.

实施例 22

3-环戊基-N-[(N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂萘-3-基)}氨基甲酰基)环戊基]丙酰胺



按类似于实施例 4 所述方法, 用实施例 1 中所用的氨基苯并二氮杂草制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

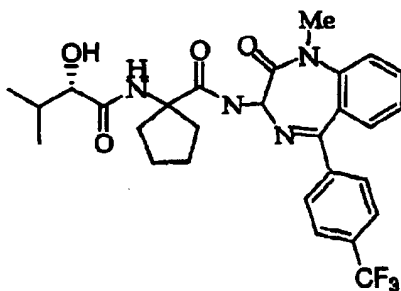
5

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.00 (d, 1H), 7.68 - 7.51 (m, 5H), 7.32 (d, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.41 (d, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.42 - 2.22 (m, 2H), 2.20 (t, 2H), 2.10 - 1.90 (m, 2H), 1.76 - 1.44 (m, 13H), 1.10 - 1.0 (m, 2H); MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 569.

实施例 23

(2S)-2-羟基-3-甲基-N-[(N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}氨基甲酰基)环戊基]丁酰胺

10



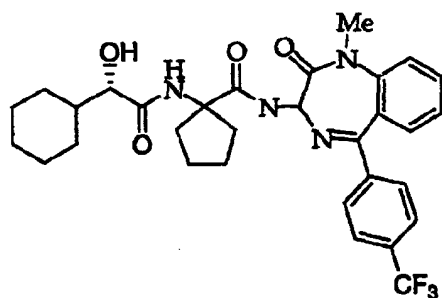
按类似于实施例 4 所述方法, 用实施例 1 中所用的氨基苯并二氮杂草制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

15

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.50 (d, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 4H), 7.41 (d, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.53 - 5.51 (m, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.57 - 2.35 (m, 2H), 2.30 - 2.10 (m, 2H), 2.09 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 5H), 1.05 (d, 3H), .94 (d, 3H); MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 545.

实施例 24

(2S) - 2 - 环己基 - 2 - 羟基 - N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基) 苯基] (3H - 苯并[f] 1,4 - 二氮杂草 - 3 - 基) } 氨基甲酰基) 环戊基] 乙酰胺

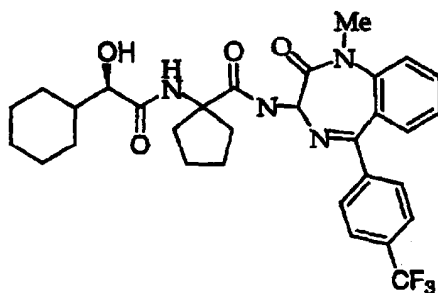


按类似于实施例 4 所述方法, 用实施例 1 中所用的氨基苯并二氮杂草制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.04 (d, 1H), 7.67 - 7.51 (m, 4H), 7.31 (d, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.42 (d, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.42 - 2.25 (m, 2H), 2.18 - 1.90 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 9H), 1.30 - 1.00 (m, 6H); MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 585.

实施例 25

(2R) - 2 - 环己基 - 2 - 羟基 - N - [(N - {1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基) 苯基] (3H - 苯并[f] 1,4 - 二氮杂草 - 3 - 基) } 氨基甲酰基) 环戊基] 乙酰胺



按类似于实施例 4 所述方法，用实施例 1 中所用的氨基苯并二氮杂草制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

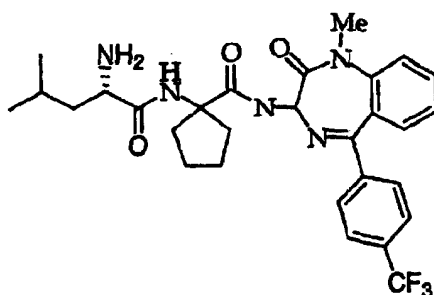
5

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.17 (d, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 4H), 7.32 (d, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.45 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.45 - 2.25 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.80 - 1.50 (m, 10H), 1.25 - 1.00 (m, 6H); MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 585.

实施例 26

(2S)-2-氨基-4-甲基-N-[(N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}氨基甲酰基)环戊基]戊酰胺

10



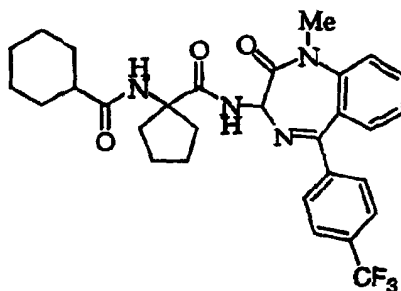
按类似于实施例 4 所述方法，用实施例 1 中所用的氨基苯并二氮杂草制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

15

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.95 (s, 1H), 7.79 - 7.63 (m, 5H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.20 (d, 2H), 4.0 - 3.90 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.40 - 2.20 (m, 2H), 2.10 2.00 (m, 2H), 1.90 - 1.70 (m, 4H), 1.40 - 1.20 (m, 2H), 1.10 - 1.00 (m, 3H), 1.00 - .90 (m, 3H); MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 559.

实施例 27

〔(环己基羰基氨基)环戊基〕-N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-
5 - (三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂革-3-基)}甲酰胺

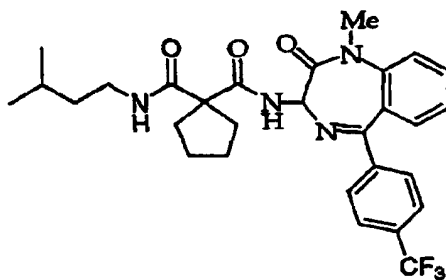


按类似于实施例 4 所述方法,用实施例 1 中所用的氨基苯并二氮
10 杂革制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.10 (d, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 3H), 7.42 - 7.39 (m, 3H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.47 (d, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.50 - 2.45 (m, 2H), 2.30 - 2.10 (m, 1H), 2.09-1.75 (m, 9H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 2H), 1.39 - 1.20 (m, 3H); MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 555.

实施例 29

〔[N-(3-甲基丁基)氨基甲酰基]环戊基〕-N-{1-甲基-2-
15 氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂革-3-基)}甲酰胺



按类似于实施例 4 所述方法, 用实施例 1 中所用的氨基苯并二氮杂革制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

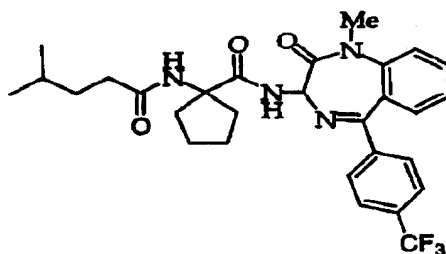
5

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) 7.78-7.60 (m, 5H), 7.48-7.22 (m, 3H), 5.47 (d, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.38-2.22 (m, 4H), 1.84-1.38 (m, 7H), 0.90 (d, 6H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 543.

实施例 30

4-甲基-N-[(N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂革-3-基)}氨基甲酰基)环戊基]戊酰胺

10



按类似于实施例 4 所述方法, 用实施例 1 中所用的氨基苯并二氮杂革制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

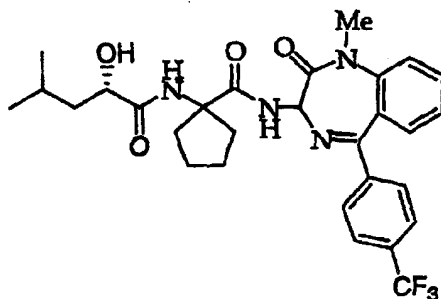
15

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) 7.78-7.56 (m, 5H), 7.42-7.20 (m, 3H), 5.46 (d, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.48-2.20 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.58 (m, 3H), 0.88 (d, 6H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 543.

实施例 31

(2S)-2-羟基-4-甲基-N-[(N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}氨基甲酰基)环戊基]戊酰胺

5



按类似于实施例 4 所述方法, 用实施例 1 中所用的氨基苯并二氮杂草制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

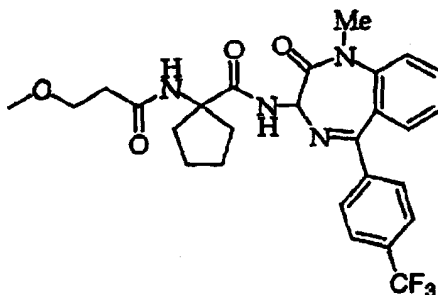
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz CDCl_3) 7.78-7.58 (m, 5H), 7.43-7.20 (m, 3H), 5.49 (d, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.92-1.50 (m, 8H), 0.92 (m, 6H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 559.

10

实施例 32

3-甲氧基-N-[(N-{1-甲基-2-氧代-5-[4-(三氟甲基)苯基](3H-苯并[f]1,4-二氮杂草-3-基)}氨基甲酰基)环戊基]丙酰胺

15



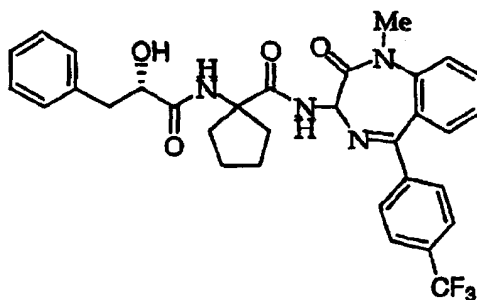
按类似于实施例 4 所述方法, 用实施例 1 中所用的氨基苯并二氮

杂草制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) 7.78-7.56 (m, 5H), 7.40-7.20 (m, 3H), 5.51 (d, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.58-2.30 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 1.88 (m, 4H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 531.

实施例 33

- 5 (2S) - 2-羟基 - N - [(N - {1-甲基 - 2-氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基) 苯基] (3H-苯并[f] 1, 4-二氮杂草-3-基) } 氨基甲酰基) 环戊基] - 3-苯基丙酰胺

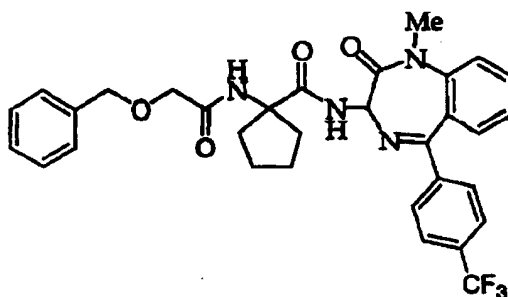


- 10 按类似于实施例 4 所述方法，用实施例 1 中所用的氨基苯并二氮杂草制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) 7.72-7.57 (m, 5H), 7.40-7.20 (m, 3H), 5.48 (d, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.20 (q, 1H), 2.97 (q, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.80-1.52 (m, 4H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 593.

实施例 34

- 15 N - [(N - {1-甲基 - 2-氧代 - 5 - [4 - (三氟甲基) 苯基] (3H-苯并[f] 1, 4-二氮杂草-3-基) } 氨基甲酰基) 环戊基] - 2-苯基甲氧基) 乙酰胺



按类似于实施例 4 所述方法, 用实施例 1 中所用的氨基苯并二氮杂革制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

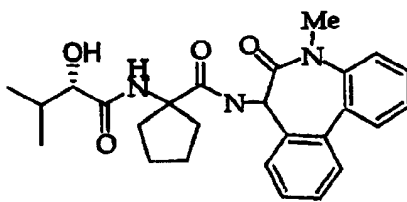
5

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz CDCl_3) 7.74-7.55 (m, 5H), 7.40-7.20 (m, 3H), 5.48 (d, 1H), 4.61 (q, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.80 (m, 4H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 593.

实施例 35

(2S) - 2 - 羟基 - 3 - 甲基 N - {[N - (5 - 甲基 - 6 - 氧代 (7H - 二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯 - 7 - 基)) 氨基甲酰基]环戊基}丁酰

10 胺



按类似于实施例 4 所述方法, 用实施例 10 中所用的氨基二苯并吡庚因制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

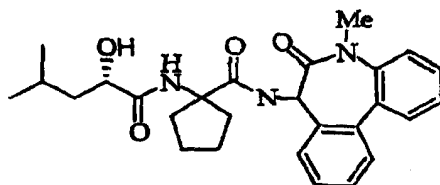
15

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz CDCl_3) 7.64-7.35 (m, 8H), 5.25 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.42-2.05 (m, 6H), 1.80 (m, 4H), 1.05 (d, 3H), 0.95 (d, 3H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 450.

实施例 36

(2S) - 2 - 羟基 - 4 - 甲基 N - { [N - (5 - 甲基 - 6 - 氧代 (7H - 二苯并 [d , f] 氮杂全氢化环庚烯 - 7 - 基)) 氨基甲酰基] 环戊基 } 戊酰胺

5



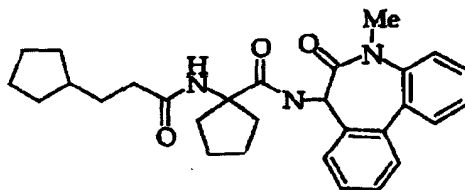
按类似于实施例 4 所述方法, 用实施例 10 中所用的氨基二苯并呋庚因制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) 7.64-7.32 (m, 8H), 5.24 (d, 1H), 4.20 (q, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.20-1.60 (m, 9H), 0.97 (m, 6H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 464.

10

实施例 37

3 - 环戊基 - N - { [N - (5 - 甲基 - 6 - 氧代 (7H - 二苯并 [d , f] 氮杂全氢化环庚烯 - 7 - 基)) 氨基甲酰基] 环戊基 } 丙酰胺



15

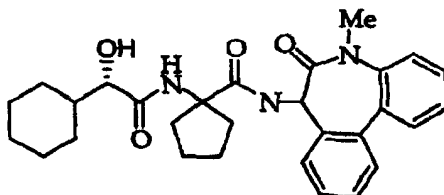
按类似于实施例 4 所述方法, 用实施例 10 中所用的氨基二苯并呋庚因制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) 7.64-7.35 (m, 8H), 5.25 (d, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.42-1.45 (m, 21H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 474.

实施例 38

(2S)-2-环己基-2-羟基-N-{[N-(5-甲基-6-氧代(7H-二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯-7-基))氨基甲酰基]环戊基}乙酰胺

5



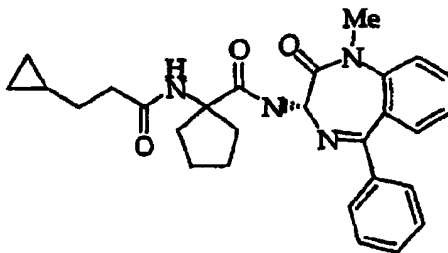
按类似于实施例 4 所述方法, 用实施例 10 中所用的氨基二苯并吡庚因制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) 7.62-7.36 (m, 8H), 5.24 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.42-1.04 (m, 19 H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 490.

10

实施例 39

3-环丙基-N-{[N-(5-甲基-6-氧代(7H-二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯-7-基))氨基甲酰基]环戊基}丙酰胺



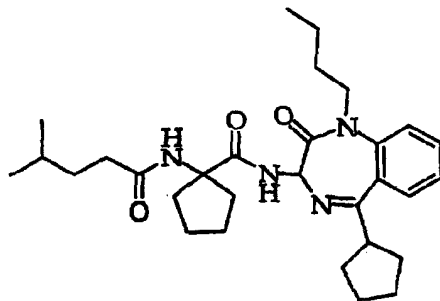
15

用类似于实施例 4 所述的方法制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) 7.56-7.24 (m, 8H), 5.16 (d, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.38-2.15 (m, 4H), 2.10-1.82 (m, 2H), 1.78-1.42 (m, 6H), 0.64 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), 0.02 (m, 2H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 446.

实施例 40

N - {[N - (1 - 丁基 - 5 - 环戊基 - 2 - 氧代 (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基)) 氨基甲酰基]环戊基} - 4 - 甲基戊酰胺



按类似于方案 6 中所述方法制备氨基苯并二氮杂草芯。用类似于实施例 4 所述的方法制备了该标题化合物。得到油形式的产物。 ^1H NMR

10

(300 MHz CDCl_3) 7.60-7.22 (m, 4H), 5.25 (d, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.40-0.78 (m, 34H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 509.

实施例 41

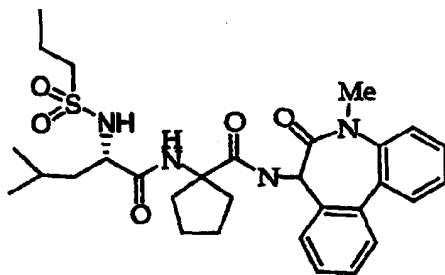
N - {[N - (5 - 环戊基 - 1 - 甲基 - 2 - 氧代 (3H - 苯并[f] 1, 4 - 二氮杂草 - 3 - 基)) 氨基甲酰基]环戊基} - 4 - 甲基戊酰胺

15

实施例 43

(2S) - 4 - 甲基 - N - { [N - (5 - 甲基 - 6 - 氧代 (7H - 二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯 - 7 - 基)) 氨基甲酰基] 环戊基} - 2 - [(丙基磺酰) 氨基] 戊酰胺

5



按类似于实施例 4 所述方法, 用实施例 10 中所用的氨基二苯并呋庚因制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

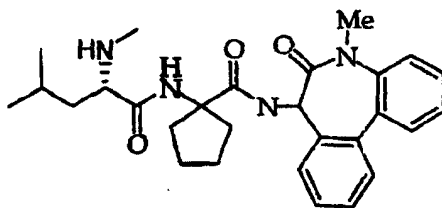
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz CDCl_3) 7.62-7.32 (m, 8H), 5.40 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 2.42-1.58 (m, 13H), 0.94-0.85 (m, 9H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 569.

10

实施例 44

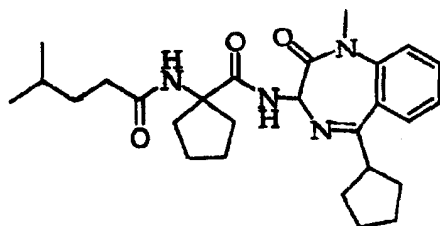
(2S) - 2 - 氨基 - 4 - 甲基 - N - { [N - (5 - 甲基 - 6 - 氧代 (7H - 二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯 - 7 - 基)) 氨基甲酰基] 环戊基} 戊酰胺

15



按类似于实施例 4 所述方法, 用实施例 10 中所用的氨基二苯并呋庚因制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

20



按类似于方案 6 中所述方法制备氨基苯并二氮杂萘芯。用类似于
实施例 4 所述的方法制备了该标题化合物。得到油形式的产物。¹H NMR

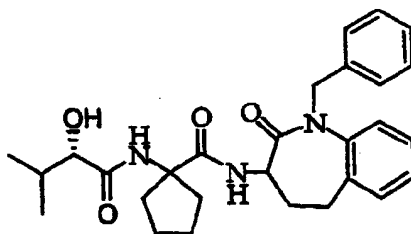
5

(300 MHz CDCl₃) 7.58-7.20 (m, 4H), 5.30 (d, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.40-1.20 (m, 21H), 0.89 (d, 6H). MS [M + H]⁺ 467.

实施例 42

(2S)-2-羟基-3-甲基-N-({N-[2-氧代-1-苄基(3H, 4H, 5H-苯并[f]氮杂全氢化环庚烯-3-基)]氨基甲酰基}环戊基)丁酰

10 胺



按类似于 J. Med. Chem. 1999, 42, 2621 页中所述的方法制备氨基
苯并吡庚因芯。用类似于实施例 4 所述的方法制备了该标题化合物。

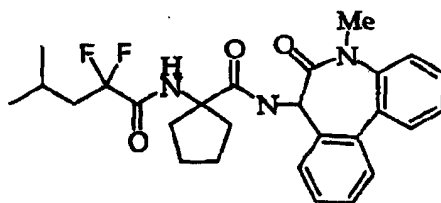
15 得到油形式的产物。

¹H NMR (300 MHz CDCl₃) 7.34-7.10 (m, 9H), 5.16 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 2.64-1.64 (m, 13H), 1.00-0.86 (m, 6H). MS [M + H]⁺ 478.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) 7.60-7.30 (m, 8H), 5.22 (d, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.46-1.45 (m, 11H), 0.98-0.92 (q, 6H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 477.

实施例 45

2, 2-二氟-4-甲基-N-{[N-(5-甲基-6-氧代(7H-二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯-7-基))氨基甲酰基]环戊基}戊酰胺



按类似于实施例 4 所述方法, 用实施例 10 中所用的氨基二苯并吡庚因制备了该标题化合物。得到油形式的产物。

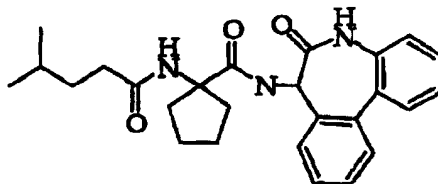
10

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) 7.62-7.30 (m, 8H), 5.23 (d, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.42-1.80 (m, 11H), 1.00 (d, 6H). MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ 484.

实施例 56

4-甲基-N-{[N-(6-氧代(5H, 7H-二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯-7-基))氨基甲酰基]环戊基}戊酰胺

15

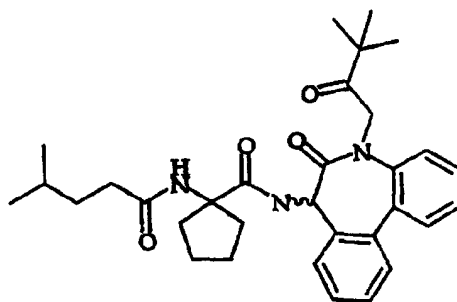


用类似于实施例 4 所述的方法制备了该标题化合物。得到油形式的产物。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.91 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.51 - 7.28 (m, 7H), 7.08 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.25 (d, $J =$

6.7Hz, 1H), 2.41 - 0.89 (m, 19H); ESI MS $m/z = 434 [C_{26}H_{31}N_3O_3+H]^+$ 。

实施例 57

N - ({N - [5 - (3, 3 - 二甲基 - 2 - 氧代丁基) - 6 - 氧代 (7H - 二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯 - 7 - 基)]氨基甲酰基}环戊基) - 4 - 甲基戊酰胺



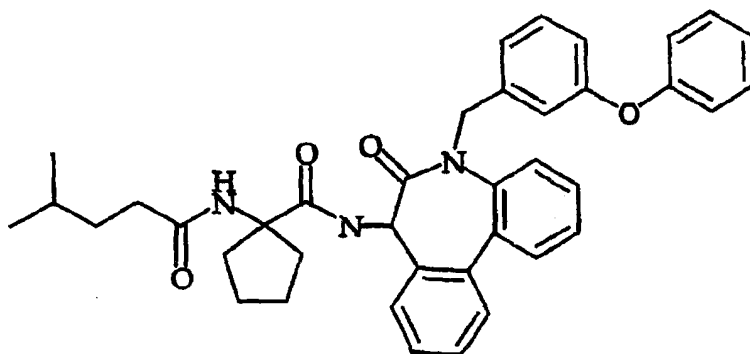
往 4 - 甲基 - N - {[N - (6 - 氧代 (5H, 7H - 二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯 - 7 - 基)) 氨基甲酰基}环戊基}戊酰胺 (540mg, 1.3mmol) 的 DMF (25ml) 溶液中加入 K_2CO_3 (0.52g, 3.7mmol) 和溴频哪酮 (0.45g, 2.5mmol), 该溶液在室温下搅拌 40 小时。让烧瓶中的内含物在 EtOAc 与 5% LiCl 溶液 (各 150ml) 之间进行分配, 有机相用 5% LiCl 溶液 (2 × 50ml) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩后得到一种白色固体。该固体用柱色谱 [硅胶, EtOAc/己烷 (35 : 65)] 进一步精制, 得到白色固体标题化合物 (340mg, 51%)。该标题化合物在下列条件下用手性 HPLC 进行分离: 柱: Chiralpak AD 柱 (5cm × 50cm); 洗脱剂: 96 : 4 的己烷/2 - 丙醇; 流量: 100ml/分钟; 监测波长: 220nm。

对映体 **A**: 158 mg: mp 126-130 °C; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 7.62-7.13 (m, 8 H), 5.82 (s, 1 H), 5.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 4.62 (q_{ab}, $J = 14.1$ Hz, 2 H), 2.47-1.59 (m, 13 H), 1.22 (s, 9 H), 0.92 (d, $J = 5.8$ Hz, 6 H); IR (KBr) 3410, 2958, 2475, 1724, 1663 cm^{-1} ; ESI MS $m/z = 532 [C_{32}H_{41}N_3O_4+H]^+$; HPLC 97.8 %, $t_r = 24.83$ min. (HPLC 条件 A)。

对映体 **B**: 165 mg; mp 126-130 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 7.62-7.13 (m, 8 H), 5.82 (s, 1 H), 5.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 4.62 (q_{ab}, $J = 14.1$ Hz, 2 H), 2.47-1.59 (m, 13 H), 1.22 (s, 9 H), 0.92 (d, $J = 5.8$ Hz, 6 H); IR (KBr) 3410, 2958, 2475, 1724, 1663 cm^{-1} ; ESI MS $m/z = 532$ [$\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}$] $^+$; HPLC 97.8 %, $t_r = 24.83$ min. (HPLC 条件 A).

实施例 58

4-甲基-N-[(N-{6-氧代-5-[(3-苯氧基苯基)甲基] (7H-5 二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯-7-基)}氨基甲酰基)环戊基]戊酰胺



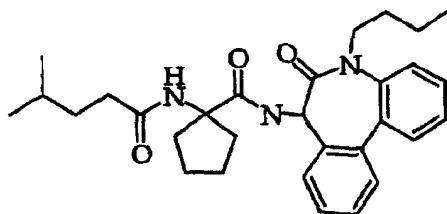
用类似于实施例 57 所述的方法制备了该标题化合物。得到白色固体的产物。

10

mp 94-100 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 7.58-6.43 (m, 17 H), 5.82 (s, 1 H), 5.39 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 5.12 (q_{ab}, $J = 14.5$ Hz, 2 H), 2.47-1.57 (m, 13 H), 0.82 (d, $J = 6.1$ Hz, 6 H); IR (KBr) 3332, 2955, 1660, 1584, 1487 cm^{-1} ; ESI MS $m/z = 616$ [$\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}$] $^+$; HPLC 99.4%, $t_r = 19.54$ min. (HPLC 条件 A).

实施例 59

N - {[N - (5 - 丁基 - 6 - 氧代 (7H - 二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯 - 7 - 基)) 氨基甲酰基]环戊基} - 4 - 甲基戊酰胺



5

用类似于实施例 57 所述的方法制备了该标题化合物。得到白色固体的产物。在下列条件下用手性 HPLC 将对映体分离: 柱: Chiralcel OD 柱 (5cm × 50cm); 洗脱剂: 95 : 5 的己烷/2 - 丙醇; 流量: 100ml/分钟; 监测波长: 270nm。

10

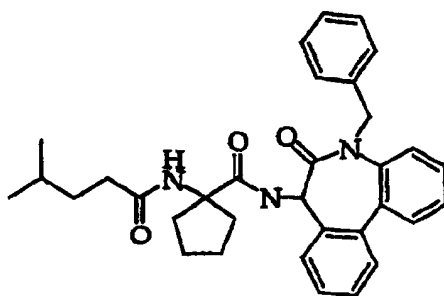
对映体 **A**: 197 mg: mp 123-126 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.58-6.43 (m, 8 H), 5.91 (s, 1 H), 5.26 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 4.29 (m, 2 H), 3.52 (m, 2 H), 2.43-1.19 (m, 15 H), 0.95 (d, J = 6.1 Hz, 6 H), 0.62 (m, 3 H); IR (KBr) 3325, 2957, 2871, 1655, 1498 cm⁻¹; ESI MS m/z = 490 [C₃₀H₃₉N₃O₃+H]⁺; HPLC 100 %, t_r = 20.25 min. (HPLC 条件 A)。

对映体 **B**: 167 mg: mp 110-115 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.58-6.43 (m, 8 H), 5.91 (s, 1 H), 5.26 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 4.29 (m, 2 H), 3.52 (m, 2 H), 2.43-1.19 (m, 15 H), 0.95 (d, J = 6.1 Hz, 6 H), 0.62 (m, 3 H); IR (KBr) 3325, 2957, 2871, 1655, 1498 cm⁻¹; ESI MS m/z = 490 [C₃₀H₃₉N₃O₃+H]⁺; HPLC 100 %, t_r = 20.26 min. (HPLC 条件 A)。

实施例 60

4 - 甲基 - N - ({N - [6 - 氧代 - 5 - 苄基 (7H - 二苯并[d, f]氮杂全氢化环庚烯 - 7 - 基)]氨基甲酰基}环戊基)戊酰胺

15



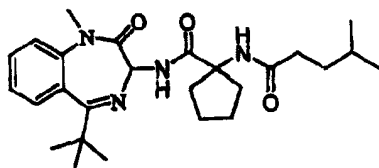
用类似于实施例 57 所述的方法制备了该标题化合物。得到白色固体的产物。

5

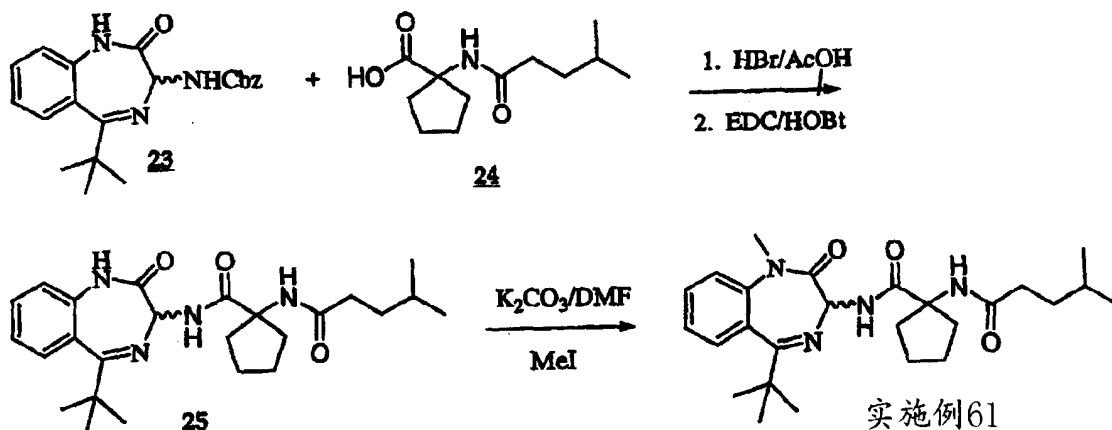
mp 103-106 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.52-7.25 (m, 8 H), 7.05 (m, 3 H), 6.78 (m, 2 H), 5.84 (s, 1 H), 5.36 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 5.04 (q_{ab}, $J = 14.7$ Hz, 2 H), 2.41-1.26 (m, 13 H), 0.91 (d, $J = 5.8$ Hz, 6 H); IR (KBr) 3325, 2956, 1655, 1498, 1396 cm^{-1} ; ESI MS $m/z = 524$ [$\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$; HPLC 100 %, $t_r = 27.04$ min. (HPLC 条件 A).

实施例 61

N-({N-[5-(叔丁基)-1-甲基-2-氧代(3H-苯并[f]1,4-二氮杂革-3-基)]氨基甲酰基}环戊基)-4-甲基戊酰胺



方案7



(c) 25 的制备

在搅拌下往 23 (参见方案 6) (1.0 当量) 的 CH_2Cl_2 溶液 (0.1 M) 中加入 30% 的 HBr 乙酸溶液 (16 当量)。将混合物搅拌 14 小时。反应混合物经真空浓缩后溶解在 EtOAc 和水中, 分离各层。水层用 6N NaOH 碱化, 然后用 CH_2Cl_2 萃取。有机萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤后进行浓缩。所得固体物溶解在 CH_2Cl_2 中, 然后在搅拌下加入到酸 24 (1.2 当量)、EDC-HCl (1.5 当量)、HOBt (1.5 当量) 和 DIPEA (5.0 当量) 在 CH_2Cl_2 中的溶液 (0.15M) 中。将反应搅拌过夜, 用水终止反应, 用 20% 柠檬酸 (3 次)、饱和 $NaHCO_3$ (2 次)、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤后进行浓缩。粗产物用 EtOAc 和 Et_2O 进行重结晶, 得到白色粉末状的 25 (4.4g, 95%)。

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71–6.98 (m, 6 H), 5.87 (s, 1 H), 5.29 (d, 1 H), 2.38 (m, 2 H), 2.21 (t, 2 H) 2.01 (m, 2 H), 1.52 (m, 7 H), 1.23 (s, 9 H), 0.88 (d, 6 H)。

d) 实施例 61 的制备

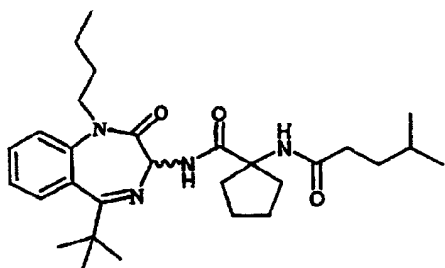
往 **25** (1 当量) 和新鲜粉末状的 K_2CO_3 (3.0 当量) 在 DMF 中的悬浮液 (0.05M) 中加入甲基碘 (1.5 当量)。将混合物搅拌 5 小时。往反应混合物中加入 EtOAc 和水, 将各层分离。有机层用 5% LiCl (2 次)、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤后进行浓缩。所得产物溶解在 Et_2O 中, 经真空浓缩后得到白色粉末状的 N-({N- (5-叔丁基) -1-甲基-2-氧代 (3H-苯并[f]1,4-二氮杂革-3-基)] 氨基甲酰基}环戊基) -4-甲基戊酰胺 (60mg, 66%)。mp 175 -

178 °C; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71-7.17 (m, 5 H), 5.89 (s, 1 H), 5.23 (d, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 2.41-2.29 (m, 3 H), 2.21 (m, 2 H), 2.04 (m, 3 H), 1.80 (m, 4 H), 1.60 (m, 1 H), 1.18 (s, 9 H), 0.90 (d, 6 H); ESI MS m/z = 455 $[C_{26}H_{38}N_4O_3+H]^+$; IR (KBr) = 3324, 2958, 1677, 1508, 1366, 1197 cm^{-1} ; HPLC 96.8%, t_r = 15.75 min. (HPLC 条件 A)。

10

实施例 62

N-({N- [5- (叔丁基) -1-丁基-2-氧代 (3H-苯并[f]1,4-二氮杂革-3-基)] 氨基甲酰基}环戊基) -4-甲基戊酰胺



15

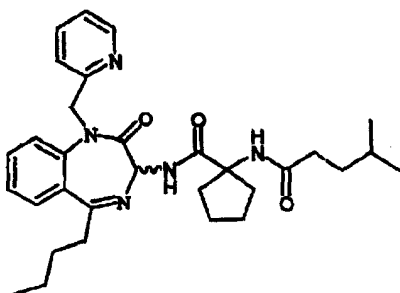
用类似于实施例 61 所述的方法制备了该标题化合物。得到白色粉末状的产物 (450mg, 70%)。mp 175 - 177 °C; ^1H NMR (500

20

mp 175-177 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.13 (m, 5 H), 5.89 (s, 1 H), 5.20 (d, 1 H), 4.36 (m, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 2.32 (m, 3 H) 2.20 (m, 2 H), 2.02 (m, 3 H), 1.80 (m, 4 H), 1.57 (m, 1 H), 1.35 (m, 2 H) 1.26 (s, 9 H), 1.21 (m, 2 H), 0.89 (d, 6 H), 0.83 (t, 3 H); ESI MS m/z = 497 $[\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_3+\text{H}]^+$; IR (KBr) = 3321, 2959, 2363, 1676, 1508, 1365 cm^{-1} ; HPLC 95.4%, t_r = 19.69 min. (HPLC 条件 A).

实施例 63

5 N-({N-[5-丁基-2-氧代-1-(2-吡啶基甲基)(3H-苯并[f]1,4-二氮杂革-3-基)]氨基甲酰基}环戊基)-4-甲基戊酰胺

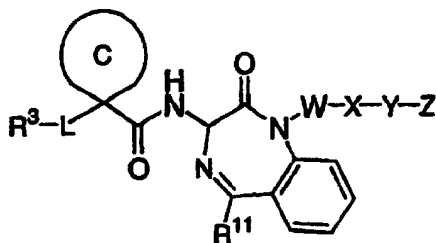


10 用类似于实施例 61 所述的方法制备了该标题化合物。得到白色粉末状的产物:

mp 63-67 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.46-7.11 (m, 8 H), 5.89 (s, 1 H), 5.40 (d, J = 6.87 Hz, 1 H), 5.28 (d, J = 15.77 Hz, 1 H), 5.12 (d, J = 15.82 Hz, 1 H), 2.74 (m, 2 H), 2.43-0.77 (m, 27 H); ESI MS m/z = 532 $[\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_3+\text{H}]^+$; IR (KBr) 3310 (br.), 1670 cm^{-1} ; HPLC >95% t_r = 17.07 min. (HPLC 条件 A). 元素分析计算值 $[\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}]$: C, 68.86; H, 7.83; N, 12.95. 实测值: C, 68.73; H, 7.86; N, 12.79.

下面的表 1-4 提供了本发明式 (I) 化合物的有代表性的例子。

表 1

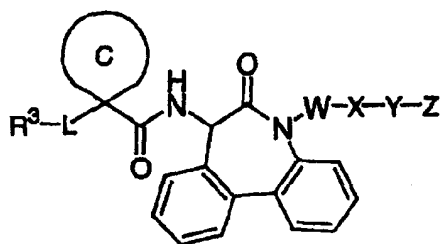


实施 例号	R ³	L	C	-WXYZ	R ¹¹
2	3-Me-丁基	NHC(=O)	环戊基	Me	苯基
3	正丁基	NHC(=O)	环戊基	Me	苯基
4	3,5-二F-苄基	C(=O)NH	环己基	Me	苯基
5	3,5-二F-苄基	C(=O)NH	环戊基	Me	苯基
6	3,5-二F-苄基	C(=O)NH	环丙基	Me	苯基
7	环戊基乙基	C(=O)NH	环己基	Me	苯基
8	3,5-二F-苄基	C(=O)NH	4-哌啶基	Me	苯基
9	3,5-二F-苄基	C(=O)NH	N-苄氧基-羰基 -4-哌啶基	Me	苯基
11	苄基	O-C(=O)NH	环戊基	Me	4-CF ₃ -苯基
14	3-苯基-1,1-二F -丙基	C(=O)NH	环戊基	Me	4-CF ₃ -苯基
15	2-(4-哌啶基)乙基	C(=O)NH	环戊基	Me	4-CF ₃ -苯基
16	1-羟基-3-Me- 丁基	C(=O)NH	环戊基	Me	4-CF ₃ -苯基
17	2-环丙基-乙基	C(=O)NH	环戊基	Me	4-CF ₃ -苯基
19	1-氨基环戊基	C(=O)NH	环戊基	Me	苯基
20	1-羟基-2-咪唑- 2-基-乙基	C(=O)NH	环戊基	Me	4-CF ₃ -苯基
21	乙氧基-甲基	C(=O)NH	环戊基	Me	4-CF ₃ -苯基
22	2-环戊基-乙基	C(=O)NH	环戊基	Me	4-CF ₃ -苯基

23	1-羟基-2-Me-丙基	C(=O)NH	环戊基	Me	4-CF ₃ -苯基
24*	1-羟基-1-环己基-甲基	C(=O)NH	环戊基	Me	4-CF ₃ -苯基
25*	1-羟基-1-环己基-甲基	C(=O)NH	环戊基	Me	4-CF ₃ -苯基
26	1-NH ₂ -3-Me-丁基	C(=O)NH	环戊基	Me	4-CF ₃ -苯基
27	环己基	C(=O)NH	环戊基	Me	4-CF ₃ -苯基
29	3-Me-丁基	NHC(=O)	环戊基	Me	4-CF ₃ -苯基
30	3-Me-丁基	C(=O)NH	环戊基	Me	4-CF ₃ -苯基
31	1-羟基-3-Me-丁基	C(=O)NH	环戊基	Me	4-CF ₃ -苯基
32	2-甲氧基-乙基	C(=O)NH	环戊基	Me	4-CF ₃ -苯基
33	1-羟基-2-苯基-乙基	C(=O)NH	环戊基	Me	4-CF ₃ -苯基
34	苄氧基-甲基	C(=O)NH	环戊基	Me	4-CF ₃ -苯基
39	2-环丙基-乙基	C(=O)NH	环戊基	Me	苯基
40	3-Me-丁基	C(=O)NH	环戊基	正丁基	环戊基
41	3-Me-丁基	C(=O)NH	环戊基	Me	环戊基
61	3-Me-丁基	C(=O)NH	环戊基	Me	叔丁基
62	3-Me-丁基	C(=O)NH	环戊基	正丁基	叔丁基
63	3-Me-丁基	C(=O)NH	环戊基	2-吡啶基-甲基	正丁基

*立体异构体

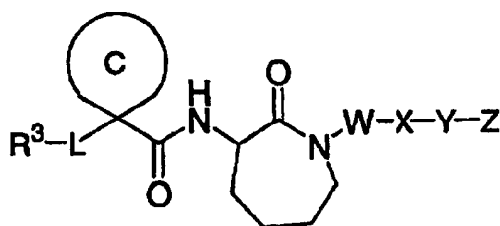
表 2



实施 例号	R ³	L	C	Z-Y-X-W-
1	3-Me-丁基	NHC(=O)	环戊基	Me
10	3-Me-丁基	C(=O)NH	环戊基	Me
35	1-羟基-2-Me-丙基	C(=O)NH	环戊基	Me
36	1-羟基-3-Me-丁基	C(=O)NH	环戊基	Me
37	2-环戊基-乙基	C(=O)NH	环戊基	Me
38	1-羟基-1-环己基-甲 基	C(=O)NH	环戊基	Me
43	1-丙基-磺酰胺-3-Me -丁基	C(=O)NH	环戊基	Me
44	1-(N-Me-氨基)-3 -Me-丁基	C(=O)NH	环戊基	Me
45	1,1-二F-3-Me-丁基	C(=O)NH	环戊基	Me
56	3-Me-丁基	C(=O)NH	环戊基	H
57	3-Me-丁基	C(=O)NH	环戊基	3,3-二甲基-2 -氧代丁基
58	3-Me-丁基	C(=O)NH	环戊基	3-苯氧基-苄基
59	3-Me-丁基	C(=O)NH	环戊基	正丁基
60	3-Me-丁基	C(=O)NH	环戊基	苄基

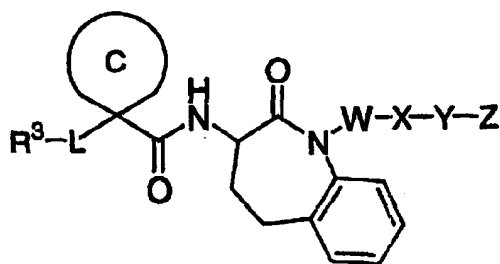
表 3

5



实施 例号	R ³	L	C	Z-Y-X-W-
12	1-羟基-3-Me-丁基	C(=O)NH	环丙基	3-(4-F-苯 氧基)-苄基
13	1-羟基-3-Me-丙基	C(=O)NH	环戊基	3-(4-F-苯 氧基)-苄基

表 4



实施 例号	R ³	L	C	Z-Y-X-W-
42	1-羟基-2-Me-丙基	C(=O)NH	环戊基	苄基

效用

- 5 A β 的产生与阿尔茨海默病 (AD) 的病理学有关。本发明的化合物具有通过抑制 A β 的产生而预防和治疗 AD 的效用。治疗方法通过作用于参与 β 淀粉样前体蛋白的蛋白水解加工的酶而针对 A β 的形成。直接或间接抑制 β 或 γ 分泌酶的化合物可以控制 A β 的产生。有利地, 特异性针对 γ 分泌酶的化合物可以控制 A β 的产生。这种对
- 10 β 或 γ 分泌酶的抑制可以减少 A β 的产生, 从而可以减少或预防与 A β 蛋白相关的神经病变, 如阿尔茨海默病。

- A β 产生的抑制剂的细胞筛选方法、A β 产生的体内抑制的检验方法、以及检测分泌活性的测定方法是本领域公知的, 公开于许多出版物, 包括 J.Med.Chem. 1999, 42,3889-3898, PCT 公开 WO 98/22493,
- 15 EPO 公开 0652009, 美国专利 703129 和美国专利 5593846; 所有这些均在此引入作为参考。

本发明的化合物具有预防和治疗涉及 A β 产生的疾病, 如脑血管疾病的效用。

预计式(I)的化合物具有 γ 分泌酶抑制活性。本发明化合物的 γ 分泌酶抑制活性是用这种活性的测定方法，如下面所述的测定方法来证明的。已经证明本发明的化合物抑制 γ 分泌酶的活性，这是通过 A β 免疫沉淀测定所判断的。

5 本发明所提供的化合物也应该可以作为判断一种潜在药物抑制 A β 产生的能力的标准和试剂。这可以由含有本发明的化合物的商业化试剂盒提供。

这里所用到的" μ g"表示微克，"mg"表示毫克、"g"表示克，" μ L"表示微升，"ml"表示毫升，"L"表示升，"nM"表示纳摩尔，" μ M"表示微摩尔，"mM"表示毫摩尔，"M"表示摩尔，"nm"表示纳米，"SDS"表示十二烷基硫酸钠、"DMSO"表示二甲基亚砷，"EDTA"表示乙二胺四乙酸。

如果化合物抑制 A β 产生的 IC₅₀ 或 K_i 值小于 100 μ M，则认为该化合物有活性。IC₅₀ 或 K_i 值优选小于 10 μ M；更优选小于 0.1 μ M。本发明证明抑制 A β 产生的 IC₅₀ 或 K_i 值小于 100 μ M。

β 淀粉样前体蛋白积聚测定

为检测分泌酶的潜在抑制剂，开发了一种新型测定方法，用于评估 A β 蛋白的积聚。该测定采用 N9 细胞系，用于通过免疫印迹和免疫沉淀鉴定 APP 的外源性表达。

20 通过免疫沉淀检验试验化合物在条件培养基中对 A β 积聚的作用。简言之，使 N9 细胞在 6 孔板上生长至汇合，并用 1x Hank's 缓冲盐水洗涤两次。在缺乏甲硫氨酸/半胱氨酸的培养基上使细胞饥饿 30 分钟，然后替代以新鲜的含有 150uCi S35 Translabel (Amersham) 的缺陷培养基。将试验化合物溶解于 DMSO(终浓度为 1%)中，同时加入放射性标记。在组织培养物孵育器中将细胞在 37℃ 下孵育 4 小时。

25 在孵育结束时，收获条件培养基，通过加入 5 μ L 正常小鼠血清和 50 μ L 蛋白 A 琼脂糖(Pharmacia)使其预澄清，在 4℃ 下上下颠倒旋转 30 分钟进行混合。然后收获上清液并转移到含 5 μ g 单克隆抗体(克隆 1101.1；直接抗 A β 中的一种内部肽序列)和 50 μ l 蛋白 A 琼脂糖的新试管中。然后在微量离心管中进行短暂离心。在 4℃ 下孵育过夜后，用高盐洗涤缓冲液(50mM Tris, pH 7.5, 500mM NaCl, 50mM EDTA, 0.5% Nonidet P-40)将样品洗涤三次，再用低盐洗涤缓冲液(50mM Tris, pH 7.5,

150mM NaCl, 5mM EDTA, 0.5% Nonidet P-40)将样品洗涤三次, 再用 pH 7.5 的 10mM Tris 洗涤三次。将最后一次洗涤后的沉淀重悬 SDS 样品缓冲液(Laemmli, 1970)并煮沸 3 分钟。然后将上清液在 10-20% Tris/Tricine SDS 凝胶或 16.5% Tris/Tricine SDS 凝胶上分级分离。干燥凝胶并曝光于 X 线胶片或通过磷显像进行分析。将产生的图像用于分析 A β 多肽的存在。将试验化合物存在时 A β 的稳态水平与单独用 DMSO (1%) 处理的加样孔进行比较。典型的试验化合物阻断 A β 在条件培养基中的积聚, 因此被认为是有活性的, 其 IC₅₀ 值小于 100 μ M。

C-端 β 淀粉样前体蛋白积聚测定

10 通过来自于细胞裂解物的 APP 和其片段的免疫沉淀测定试验化合物对 C-端片段积聚的作用。按上述方法在试验化合物存在或不存在时对 N9 细胞进行代谢标记。在孵育结束时, 收获条件培养基, 在 RIPA 缓冲液(10 mM Tris, pH 8.0, 含 1% Triton X-100, 1% 脱氧胆酸, 0.1% SDS, 150mM NaCl, 0.125% NaN₃)中裂解细胞。同样, 通过加入 5 μ L 正常小鼠血清/50 μ L 蛋白 A 琼脂糖使裂解物预澄清, 然后加入 BC-1 抗血清(15 μ L) 和 50 μ L 蛋白 A 琼脂糖, 在 4 $^{\circ}$ C 下孵育 16 小时。按上述方法洗涤免疫物, 通过在 SDS 样品缓冲液中煮沸来洗脱结合蛋白, 并通过 Tris/Tricine SDS-PAGE 进行分级分离。在曝光于 X 线胶片或通过磷显像仪后, 用所得图像分析 C-端 APP 片段的存在。将试验化合物存在时的 C-端 APP 片段稳态水平与单独用 DMSO (1%) 处理的加样孔进行比较。典型的试验化合物刺激 C-端片段在细胞裂解物中积聚, 因此被认为是有活性的, 其 IC₅₀ 值小于 100 μ M。

A β 免疫沉淀测定

25 此免疫沉淀测定特异于 γ 分泌酶 (即, 通过直接剪切产生 A β 的 C 端所或产生随后进一步被蛋白水解的 C 端延伸种要求的蛋白水解活性)。N9 细胞在报道的 γ 分泌酶抑制剂(MDL 28170)存在下被脉冲标记 1 小时, 然后洗涤除去放射性标记和 MDL 28170。替换培养基并加入试验化合物。细胞被追踪更长时间, 并且从条件培养基中分离出 A β , 从细胞裂解物中分离出 C 端片段 (见上文)。鉴定试验化合物是否能观察到对 C 端片段的稳定和这些积聚的前体是否产生 A β 。典型的试验化合物阻止从积聚的 C 端片段中产生 A β , 被认为是有活性的, 其 IC₅₀ 值小于 100 μ M。

剂量及制剂

本发明的化合物可用本技术中公知的任何给药用的药物上可接受的剂型经口给药。活性成分可用固体剂型如干粉、颗粒、片剂或胶囊提供，或用液体剂型如糖浆或水悬浮液提供。活性成分可单独给药，
5 但通常是与药物载体一起给药。关于药物剂型的有用的参考书是 Remington's Pharmaceutical Sciences (药物科学)，Mack 出版公司。

本发明的化合物可用诸如片剂、胶囊（其中每种包括持续释放或定时释放制剂）、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酞剂、酞剂、悬浮液、糖浆和乳剂等这样的口服剂型给药。同样，本发明的化合物也可以通过静脉（点滴或输注）、会阴内、皮下或肌肉注射给药，所有这些给药方
10 法均可采用药物技术中普通技术人员熟知的剂型。某一有效但无毒量的所需化合物可以用来预防或治疗与 β -淀粉样蛋白生产或积累有关的神经学障碍如阿尔茨海默病和唐氏综合征。

本发明化合物可通过任何能使该活性药剂与宿主如人或哺乳动物体内药剂作用点接触的方法给药。该化合物可通过任何能有效与药物结合的传统方法，无论是作为单一治疗剂，还是多种治疗剂的组合的方法给药。该化合物可以单独给药，但通常是与根据所选择的给药途径和标准药物实践选择的药物载体一起给药。

当然，对本发明化合物而言，剂量范围将依已知的因素而变化，
20 例如具体药剂的药物动力学特性及其给药方式和途径；受者的种族、年龄、性别、健康状况、医学条件和体重；症状的性质和程序；同时治疗的种类；治疗频率；给药途径、病人的肾和肝功能以及所期望的效果。

普通医生或兽医很容易确定和规定预防、抵抗或抑制病情发展所需药物的有效量。
25

有利的是，本发明的化合物可以以单日剂量给药，或者总日剂量可以分成每日二、三或四次的分剂量给药。

本发明化合物可以通过局部使用适当的鼻内赋形剂以鼻内形式给药，或用经皮的皮肤贴剂通过经皮途径给药，这些都是本领域普通技
30 术人员所熟悉的。

作为经皮输送系统形式，在整个剂量给药过程中，剂量给药当然是连续的，而不是间断的。

在本发明的方法中，这里详述的化合物可以构成活性成分，并且典型地以和适当的药物稀释剂、赋形剂或载体（这里统称为载体物质）一起形成的混合物形式给药，载体物质可根据预期的给药剂型，即口服片剂、胶囊、酏剂、糖浆等适当加以选择，并与传统药物实践相一致。

例如，对于以片剂或胶囊形式口服给药来说，活性药物成分可以与口服、无毒、药物上可接受的、惰性载体如乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、甘露糖醇、山梨糖醇等结合；对于以液体形式口服给药来说，口服药物成分可以与任何口服、无毒、药物上可接受的惰性载体如乙醇、甘油、水等结合。此外，如果希望或需要的话，也可以在混合物中加入适当的粘结剂、润滑剂、崩解剂和着色剂。合适的粘结剂包括淀粉、明胶、天然糖类如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然或合成胶如阿拉伯树胶、黄蓍胶或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇和蜡等。这些剂型中所用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括，但不限于淀粉、甲基纤维素、鲸脂、膨润土和黄原胶等。

本发明的化合物也可以以微脂粒输送系统形式给药，例如小单蜜剂囊、大单蜜剂囊和多蜜剂囊脂粒可从各种磷脂如胆甾醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱形成。

本发明的化合物也可以与作为目标药物载体的可溶性聚合物偶合。这种聚合物包括聚乙烯基吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酯胺一苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或棕榈酰残基取代的聚氧乙烯一聚赖氨酸。此外，本发明化合物可以偶合到一类可生物降解的聚合物上，用以获得控释药物，例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸与聚乙醇酸的共聚物、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基 acylates 和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。

明胶胶囊可以包含活性成分和粉状载体，例如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁和硬脂酸等。类似的稀释剂可用来制造压缩片剂。片剂和胶囊都可以制成持续释放产品，以提供数小时内的连续释放药物。压缩片剂可包覆糖衣或薄以掩盖任何不愉快的味道，并保护药片不受大气侵蚀，或者包覆肠溶衣以便在胃肠道中选择性地崩解。

口服给药的液体剂型可包含着色剂和香味剂用以提高病人接纳性。一般而言，水、合适的油、盐水、含水右旋糖（葡萄糖）及相关的糖溶液和二醇，例如丙二醇或乙二醇都是非经肠溶液的合适载体。非经肠给药用溶液优选包含活性化合物的一种水溶性盐、合适的稳定剂，以及视需要，还可包含缓冲剂物质。抗氧化剂如亚硫酸氢钠、硫酸氢钠或抗坏血酸，单独或其组合，都是合适的稳定剂。也还可使用柠檬酸及其盐和 EDTA 钠盐。此外，非经肠溶液可包含防腐剂，例如氯化苄烷铵、对羟基苯甲酸甲酯、丙酯以及氯丁醇。

合适的药物载体可参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack 出版公司，此书是本领域的标准参考教科书。