



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103649056 B

(45) 授权公告日 2016. 04. 27

(21) 申请号 201280030042. 9

C07D 253/08(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 05. 08

C07D 265/22(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 401/04(2006. 01)

61/484, 500 2011. 05. 10 US

C07D 401/06(2006. 01)

61/503, 543 2011. 06. 30 US

C07D 401/12(2006. 01)

C07D 403/04(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 403/06(2006. 01)

2013. 12. 18

C07D 403/08(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07D 403/12(2006. 01)

PCT/US2012/036976 2012. 05. 08

C07D 403/14(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

C07D 413/06(2006. 01)

W02012/154760 EN 2012. 11. 15

C07D 413/12(2006. 01)

C07D 413/14(2006. 01)

(73) 专利权人 吉利德科学公司

C07D 417/06(2006. 01)

地址 美国加利福尼亚州

(56) 对比文件

(72) 发明人 布里顿·肯尼思·科肯

WO 2008094909 A2, 2008. 08. 07,

埃尔费斯·埃尔蔡恩

US 2004038974 A1, 2004. 02. 26,

罗伯特·H·姜 拉奥·V·卡拉

CN 1805965 A, 2006. 07. 19,

小林哲也 德米特里·库尔顿

CN 101258134 A, 2008. 09. 03,

李晓芬 鲁本·马丁内斯

EP 1182195 A1, 2002. 02. 27,

格雷戈里·诺特

CN 101848896 A, 2010. 09. 29,

埃里克·Q·帕克希尔 涛·佩里

WO 2006048727 A1, 2006. 05. 11,

杰夫·扎布洛基

Joachim Rudolph, 等. Quinazolinone

钱德拉塞凯尔·文卡塔拉马尼

derivatives as orally available ghrelin

迈克尔·格劳普 胡安·格雷罗

receptor antagonists for the treatment of

(74) 专利代理机构 广州华进联合专利商标代理

diabetes and obesity. 《J. Med. Chem. 》. 2007,

有限公司 44224

第 50 卷 (第 21 期), 5202-5216.

代理人 郑小粤

审查员 府莹

(51) Int. Cl.

C07D 237/32(2006. 01)

权利要求书2页 说明书214页

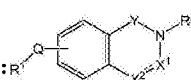
(54) 发明名称

作为离子通道调节剂的耦合杂环化合物

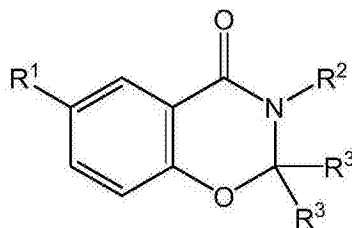
Q、R¹、X¹、X²、Y 和 R²如本文中定义, 并且涉及所述化合物的制备方法和用途, 以及涉及含有所述化合物的药物组合物。

(57) 摘要

本发明涉及是钠通道抑制剂的化合物, 并且涉及它们在各种病状的治疗中的用途, 所述病状包括心血管疾病和糖尿病。在特定的实施方案中, 通过

通式 I 给出了化合物的结构:  其中

1. 以下通式的化合物,或其药物学上可接受的盐:



其中:

R¹是苯基;

其中所述苯基被一个或两个独立地选自由卤素、-O-R²⁰或C₁-₄烷基组成的组中的取代基取代;和

其中所述C₁-₄烷基被三个卤素取代;

R²是-C₁-₆亚烷基-R⁶;

每个R³独立地是氢或C₁-₆烷基;

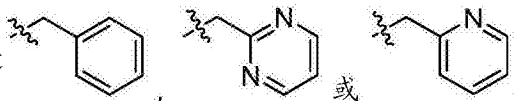
R⁶是苯基、吡啶基、嘧啶基、噁二唑基或异恶唑基;

其中所述苯基、吡啶基、嘧啶基、噁二唑基或异恶唑基任选被C₁-₆烷基或C₃-₆环烷基取代;

R²⁰是C₁-₆烷基;

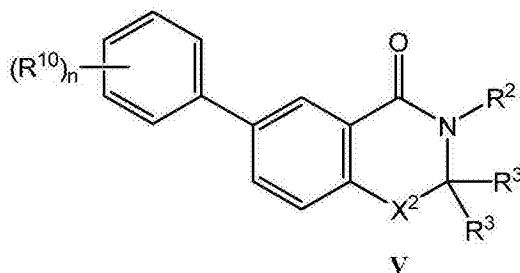
其中C₁-₆烷基被三个卤素取代。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中R²是



3. 根据权利要求1所述的化合物,其中R¹是被三氟甲氧基或三氟甲基取代的苯基。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中通过通式V来表示所述化合物:



其中X²是-O-;

R²是-C₁-₆亚烷基-R⁶;

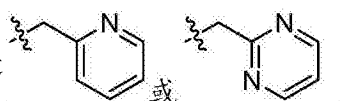
R³独立地是氢或甲基;

R⁶是苯基、吡啶基或嘧啶基;

n是1;和

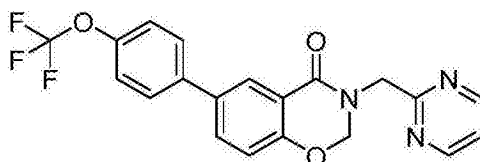
R¹⁰是三氟甲基或三氟甲氧基。

5. 根据权利要求4所述的化合物,其中R²是



6. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自以下组成的组:

- 3-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
3-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
2-甲基-3-(嘧啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
2,2-二甲基-3-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
6-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-3-(嘧啶-2-基甲基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
3-(嘧啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
3-(嘧啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
3-苄基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
3-苄基-6-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
3-苄基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
或其药物学上可接受的盐。
7. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物是



- 或其药物学上可接受的盐
8. 一种药物组合物, 其含有根据权利要求1-7中任一项所述的化合物和一种或多种药物学上可接受的载体。
9. 权利要求1-7中任一项所述的化合物的用途, 用于制造治疗哺乳动物中通过用能够降低晚期钠电流的药剂治疗可缓解的病状的药物。
10. 根据权利要求9所述的用途, 其中所述病状是选自以下的一种或多种心血管疾病: 房性心律失常、室性心律失常、充血性心力衰竭、舒张性心力衰竭、收缩性心力衰竭、急性心力衰竭、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、运动诱发的心绞痛、充血性心脏病、局部缺血、复发性缺血、再灌注损伤、心肌梗塞、急性冠脉综合征、外周动脉疾病、肺动脉高压和间歇性跛行。
11. 根据权利要求9所述的用途, 其中所述病状是糖尿病或糖尿病性周围神经病变。
12. 根据权利要求9所述的用途, 其中所述病状导致神经性疼痛、癫痫、癫痫发作或瘫痪中的一种或多种。
13. 根据权利要求1-7任一项所述的化合物用于制造用于治疗心血管疾病的药物的用途。
14. 一种组合物, 其包含根据权利要求1-7中任一项所述的化合物、另外的活性药剂和一种或多种载体。

作为离子通道调节剂的稠合杂环化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2011年5月10日提交的U.S.临时申请No.61/484,500和2011年6月30日提交的U.S.临时申请No.61/503,543的优先权,通过引用将这两个申请的全部内容并入本申请中。

技术领域

[0003] 本发明涉及新型化合物及其在治疗各种疾病中的用途,所述疾病包括心血管疾病和糖尿病。本发明还涉及所述化合物的制备方法,以及含有这样的化合物的药物组合物。

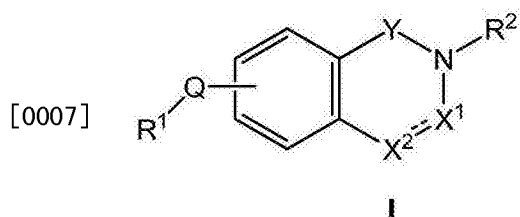
背景技术

[0004] 晚钠电流(I_{NaL})是心肌细胞和神经元的快速 Na^+ 电流的持续组分。许多常见神经和心脏病症与异常 I_{NaL} 增强有关,其造成哺乳动物中电和收缩功能障碍的发病。参见,例如,心脏的“晚钠电流”的病理生理学和药理学(Pathophysiology and Pharmacology of the Cardiac “Late Sodium Current”),药理学和治疗学(Pharmacology and Therapeutics)119(2008)326-339。因此,在哺乳动物中选择性地抑制 I_{NaL} 的化合物在治疗这样的病症中是有用的。

[0005] I_{NaL} 的选择性抑制剂的一种实例是RANEXA®,一种FDA批准用于治疗慢性稳定型心绞痛的化合物。RANEXA®已经也显示了对于治疗各种心血管疾病是有用的,所述心血管疾病包括局部缺血、再灌注损伤、心律失常和不稳定型心绞痛和糖尿病。希望提供在哺乳动物中选择性地抑制 I_{NaL} 并具有与RANEXA®对峰值 I_{Na} 抑制相同选择性的新型化合物。

发明内容

[0006] 因此,在一些实施方案中,本发明提供了作为晚钠通道阻断剂功能的新型化合物。在一个实施方案中,提供了通式I的化合物:



[0008] 其中:

[0009] 虚线表示任意的双键;

[0010] Y是 $-C(R^5)_2-$ 或 $-C(O)-$;

[0011] X^1 是N且 X^2 是N, X^1 是N且 X^2 是 CR^3 ,或 X^1 是 CR^3 且 X^2 是N,并且虚线是双键;或

[0012] X^1 是 $C(R^3)_2$ 且 X^2 是 NR^4 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$,或 X^1 和 X^2 都是 $C(R^3)_2$,并且虚线是单键;

[0013] 如果:

[0014] 当虚线是单键时, Y是 $-\text{C}(\text{R}^5)_2-$; 则 X^1 和 X^2 都是 $\text{C}(\text{R}^3)_2$; 和

[0015] 当虚线是双键时; Y是 $-\text{C}(\text{O})-$;

[0016] Q是共价键或 C_{2-4} 亚炔基;

[0017] R^1 是 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、芳基、杂环基或杂芳基;

[0018] 其中所述 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、芳基、杂环基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 CN 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中的取代基取代; 和

[0019] 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0020] R^2 是 $-\text{R}^6$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基 $-\text{R}^6$ 、 $-\text{C}_{2-6}$ 亚烯基 $-\text{R}^6$ 、 $-\text{C}_{2-6}$ 亚炔基 $-\text{R}^6$ 、 $-\text{L}-\text{R}^6$ 、 $-\text{L}-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基 $-\text{R}^6$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基 $-\text{L}-\text{R}^6$ 或 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基 $-\text{L}-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基 $-\text{R}^6$;

[0021] L是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{20}\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{20}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}-$ 或 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})-$; 如果当Y是 $-\text{C}(\text{R}^5)_2-$ 时, 则L是 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$, 且 R^2 是 $-\text{L}-\text{R}^6$ 、 $-\text{L}-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基 $-\text{R}^6$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基 $-\text{L}-\text{R}^6$ 或 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基 $-\text{L}-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基 $-\text{R}^6$;

[0022] 每个 R^3 独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[0023] 其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个、两个或单个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0024] 其中所述 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂环基和杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、芳烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代; 和

[0025] 其中所述 C_{1-6} 烷基、芳烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂环基和杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0026] 或当 X^1 是 $\text{C}(\text{R}^3)_2$ 时, 两个 R^3 可以与其连接的碳原子结合在一起, 以形成 C_{3-6} 环烷基或杂环基;

[0027] R^4 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[0028] 其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0029] 其中所述 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、芳烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代; 和

[0030] 其中所述C₁₋₆烷基、芳烷基、C₃₋₆环烷基、芳基、杂环基、杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、-NO₂、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代；

[0031] 每个R⁵独立地是氢或C₁₋₆烷基；

[0032] R⁶是C₃₋₆环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0033] 其中所述C₃₋₆环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由C₁₋₆烷基、C₂₋₄炔基、卤素、-NO₂、C₃₋₆环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、-N(R²⁰)(R²²)、-N(R²⁰)-S(O)₂-R²⁰、-N(R²⁰)-C(O)-R²²、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-S(O)₂-R²⁰、-CN和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代；

[0034] 其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、-NO₂、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代；和

[0035] 其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由C₁₋₆烷基、卤素、芳基、-NO₂、-CF₃、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、S(O)₂-R²⁰和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代；

[0036] R²⁰和R²²在每种情况中独立地是氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；和

[0037] 其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、C₁₋₄烷基、芳烷基、-N(R²⁶)(R²⁸)、氨基、-NO₂、-S(O)₂-R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-C(O)-NH₂、-C(O)-R²⁶、-C(O)-OR²⁶、芳基、C₃₋₆环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组中的取代基取代；

[0038] 其中所述芳烷基、杂环基或杂芳基任选进一步被C₁₋₄烷基、-CF₃、芳基或C₃₋₆环烷基取代；或

[0039] 当R²⁰和R²²连接共同的氮原子时，R²⁰和R²²可以连接形成杂环或杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、芳烷氧基、杂芳氧基、取代的氨基、氨基、-NO₂、-S(O)₂-R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、羟甲基、-CF₃、-OCF₃、芳基、杂芳基和C₃₋₆环烷基组成的组中的取代基取代；和

[0040] R²⁶和R²⁸在每种情况中独立地是氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烯基、C₃₋₆环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；和

[0041] 其中C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被1至3个独立地选自由羟基、卤素、C₁₋₄烷氧基、-CF₃、-OCF₃和C₃₋₆环烷基组成的组中的取代基取代；

[0042] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物(solvate)、立体异构体、互变异构体、多形体和/或前药。

[0043] 一些实施方案提供了在治疗哺乳动物中顺从通过晚钠通道阻断剂治疗的疾病或病症中使用通式I的化合物的方法。本发明的化合物及其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或前药形式潜在地作为用于治疗特定疾病的药物的用途，所述疾病如心血管疾病，如房性和室性心律失常、心力衰竭(包括充血性心力衰竭、舒张性心力衰竭、收缩性心力衰竭、急性心力衰竭)、普林兹迈托(变体)心绞痛、稳定型和不稳定型心绞痛、运动诱发的心绞痛、充血性心脏病、局部缺血、复发性缺血、再灌注

损伤、心肌梗塞、急性冠脉综合征、外周动脉疾病和间歇性跛行。这样的疾病还可以包括糖尿病和糖尿病相关病症,例如,糖尿病性周围神经病变。这样的疾病还可以包括影响神经肌系统导致疼痛、癫痫发作或瘫痪的病症。

[0044] 在特定的实施方案中,本发明提供了包含治疗有效量的本发明的化合物(例如,通式I的化合物)和至少一种药物学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0045] 在特定的实施方案中,本发明提供了:

[0046] 3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]

[0047] II-3

[0048] 三嗪-4(3H)-酮

[0049] 3-((5-氯嘧啶-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-

[0050] II-4

[0051] 酮

[0052] 3-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]

[0053] II-6

[0054] 三嗪-4(3H)-酮

[0055] 3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-苯氧基苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪

[0056] II-7

[0057] -4(3H)-酮

[0058] 3-((3-苯基异噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪

[0059] II-10

[0060] -4(3H)-酮

[0061] 3-((3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]

[0062] II-12

[0063] 三嗪-4(3H)-酮

[0064] 3-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪

[0065] II-13

[0066] -4(3H)-酮

[0067] 3-((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并

[0068] II-14

[0069] [d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮

[0070] II-153-(2-(吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮

[0071] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)苯并[d][1,2,3]

[0072] II-16

- [0073] 三嗪-4(3H)-酮
- [0074] II-173-(2-(嘧啶-4-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0075] II-183-(2-(嘧啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0076] 3-((5-苯基-1H-四唑-1-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪
- [0077] II-21
- [0078] -4(3H)-酮
- [0079] II-223-环丙基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0080] 3-((4,5-二甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪
- [0081] II-23
- [0082] -4(3H)-酮
- [0083] II-243-(嘧啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0084] 3-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪
- [0085] II-25
- [0086] -4(3H)-酮
- [0087] 3-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪
- [0088] II-26
- [0089] -4(3H)-酮
- [0090] 3-((2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并
- [0091] II-28
- [0092] [d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0093] 3-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-
- [0094] II-29
- [0095] 酮
- [0096] 3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-
- [0097] II-32
- [0098] 酮
- [0099] II-331-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)环丙烷脒
- [0100] 3-((1-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯
- [0101] II-34
- [0102] 并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮

- [0103] 2-(2-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙氧基)嘧啶
- [0104] II-36
- [0105] 啉-4-腈
- [0106] II-383-(哌啶-4-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0107] 3-(1-(嘧啶-2-基)哌啶-4-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪
- [0108] II-39
- [0109] -4(3H)-酮
- [0110] 3-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三
- [0111] II-40
- [0112] 嗪-4(3H)-酮
- [0113] 3-(2-氧-2-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并
- [0114] II-41
- [0115] [d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0116] II-423-苄基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0117] 3-((4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三
- [0118] II-44
- [0119] 嗪-4(3H)-酮
- [0120] 3-((5-(吡啶-2-基)异噁唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]
- [0121] II-47
- [0122] 三嗪-4(3H)-酮
- [0123] 1-(4-(4-氧-3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-3,4-二氢苯并[d][1,2,3]三嗪-6-基)苯基)
- [0124] II-50
- [0125] 环丙烷腈
- [0126] 2-(2-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙氧基)嘧啶
- [0127] II-51
- [0128] 啉-5-腈
- [0129] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙基)苯并
- [0130] II-52
- [0131] [d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0132] 3-(1-(3-(嘧啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并
- [0133] II-53
- [0134] [d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0135] 3-((5-(吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并

- [0136] II-54
- [0137] [d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0138] 甲基1-((4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)甲基)环
- [0139] II-55
- [0140] 丙烷羧酸酯
- [0141] II-563-(嘧啶-2-基甲氧基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0142] 3-((1-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯
- [0143] II-57
- [0144] 并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0145] 3-((1-((1H-咪唑-1-基)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并
- [0146] II-58
- [0147] [d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0148] II-593-(吡啶-3-基甲氧基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0149] 3-(2-(4-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)基)
- [0150] II-60
- [0151] 苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0152] 3-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并
- [0153] II-63
- [0154] [d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0155] 3-((1-((3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯
- [0156] II-64
- [0157] 基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0158] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-3-(2-氧-2-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)苯并
- [0159] II-65
- [0160] [d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0161] 3-((5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并
- [0162] II-66
- [0163] [d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0164] 3-((5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并
- [0165] II-67
- [0166] [d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0167] 3-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪
- [0168] II-71

- [0169] -4(3H)-酮
- [0170] 乙基4-氧-3-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)哌
- [0171] II-72
- [0172] 啉-1-羧酸酯
- [0173] 6-(4-环丙基苯基)-3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪
- [0174] II-73
- [0175] -4(3H)-酮
- [0176] 3-((1-(羟基甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪
- [0177] II-75
- [0178] -4(3H)-酮
- [0179] 3-(1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并
- [0180] II-79
- [0181] [d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0182] 3-((1-((噻啉-2-基氧)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并
- [0183] II-80
- [0184] [d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮
- [0185] 3-(2,2-二甲基-3-(噻啉-2-基氧)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]
- [0186] II-84
- [0187] 三嗪-4(3H)-酮
- [0188] 3-((2-甲基噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪
- [0189] II-95
- [0190] -4(3H)-酮
- [0191] 3-((5-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪
- [0192] II-96
- [0193] -4(3H)-酮
- [0194] 3-((4-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪
- [0195] II-97
- [0196] -4(3H)-酮
- [0197] 3-((2-环丁基噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪
- [0198] II-98
- [0199] -4(3H)-酮
- [0200] 3-((2-甲基噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪
- [0201] II-99
- [0202] -4(3H)-酮
- [0203] 3-((2-环丙基噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪
- [0204] II-100
- [0205] -4(3H)-酮
- [0206] 3-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)

苯并

[0207] V-2

[0208] [d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮

[0209] 3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并[d][1,2,3]三嗪

[0210] V-11

[0211] -4(3H)-酮

[0212] 6-(2-(哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)苯并[d][1,2,3]三嗪

[0213] V-12

[0214] -4(3H)-酮

[0215] 3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-6-((4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯并[d][1,2,3]

三

[0216] VII-1

[0217] 嗪-4(3H)-酮

[0218] III-22-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮

[0219] III-32-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮

[0220] III-52-(嘧啶-2-基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮

[0221] III-62-苄基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮

[0222] III-82-苯乙基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮

[0223] III-92-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮

[0224] III-102-(2-(1H-吡咯-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮

[0225] III-112-((4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮

[0226] 6-((1-氧-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-2(1H)-基)甲基)2-吡啶甲腈

[0227] III-12

[0228] (picolinonitrile)

[0229] III-142-((2-溴吡啶-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮

[0230] III-172-(2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮

[0231] III-182-(2-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮

[0232] III-192-((4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮

[0233] III-202-((2-环丙基吡啶-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮

[0234] III-222-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮

[0235] III-232-((4-环丙基嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮

[0236] 2-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-

[0237] III-24

- [0238] 酮
- [0239] 2-(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪
- [0240] III-25
- [0241] -1(2H)-酮
- [0242] III-262-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮
- [0243] 2-((4-(环丙基甲氧基)嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-
- [0244] III-27
- [0245] 酮
- [0246] III-282-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮
- [0247] III-292-(2-(4-环丙基嘧啶-2-基氧)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮
- [0248] III-302-((4-甲氧基嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮
- [0249] III-312-(2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮
- [0250] III-322-(2-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮
- [0251] 2-(2-(4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)
- [0252] III-34
- [0253] 酞嗪-1(2H)-酮
- [0254] III-352-((5-氯嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮
- [0255] III-362-(2-(嘧啶-4-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮
- [0256] III-372-(2-(5-氯嘧啶-2-基氧)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮
- [0257] III-382-(2-(1H-吡唑-1-基)丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮
- [0258] III-392-(2-(吡嗪-2-基氧)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮
- [0259] III-402-(2-(吡啶-2-基氧)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮
- [0260] III-412-((5-(吡啶-2-基)异噁唑-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮
- [0261] 3-((4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-
- [0262] IV-3
- [0263] 酮
- [0264] 3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-
- [0265] IV-6
- [0266] 酮
- [0267] 3-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-
- [0268] IV-9

- [0269] 酮
- [0270] VIII-13-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
- [0271] VIII-33-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
- [0272] 2-甲基-3-(嘧啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪
- [0273] VIII-7
- [0274] -4(3H)-酮
- [0275] 2,2-二甲基-3-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁
- [0276] VIII-13
- [0277] 嗪-4(3H)-酮
- [0278] 6-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-3-(嘧啶-2-基甲基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-
- [0279] VIII-18
- [0280] 酮
- [0281] VIII-193-(嘧啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
- [0282] VIII-203-(嘧啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
- [0283] VIII-213-苄基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
- [0284] VIII-223-苄基-6-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
- [0285] VIII-233-苄基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
- [0286] X-13-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
- [0287] X-23-(嘧啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
- [0288] X-33-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
- [0289] X-43-(嘧啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
- [0290] X-53-(2-氯苄基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮
- [0291] 3-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-
- [0292] X-6
- [0293] 酮
- [0294] 3-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪
- [0295] X-9
- [0296] -4(3H)-酮
- [0297] IX-12-(嘧啶-2-基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮

- [0298] IX-22-(吡啶-2-基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮
- [0299] IX-32-(嘧啶-2-基甲基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮
- [0300] IX-42-(嘧啶-2-基甲基)-7-((4-(三氟甲基)苯基)乙炔基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮
- [0301] 2-(嘧啶-2-基甲基)-7-((4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-
- [0302] IX-5
- [0303] 酮
- [0304] IX-6吡啶-2-基(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮
- [0305] IX-7嘧啶-2-基(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮
- [0306] IX-11嘧啶-2-基(7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮
- [0307] IX-17哒嗪-3-基(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮
- [0308] IX-22(7-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)(嘧啶-2-基)甲酮
- [0309] IX-23(7-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)(嘧啶-2-基)甲酮
- [0310] IX-24(7-(4-氯-3-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)(嘧啶-2-基)甲酮
- [0311] IX-25(3-氟吡啶-2-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮
- [0312] (7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-
- [0313] IX-26
- [0314] 基)甲酮
- [0315] (1-异丙基-1H-吡唑-4-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)
- [0316] IX-27
- [0317] 甲酮
- [0318] (1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-
- [0319] IX-28
- [0320] 基)甲酮
- [0321] IX-292-(吡啶-2-基)-1-(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酮
- [0322] IX-302-(嘧啶-2-基)-1-(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酮
- [0323] IX-31(2-异丙基嘧啶-4-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮
- [0324] IX-32嘧啶-4-基(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮
- [0325] IX-33嘧啶-5-基(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮
- [0326] (2-氨基-6-甲基嘧啶-4-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)
- [0327] IX-34

- [0328] 甲酮
- [0329] IX-36(1H-吡唑-5-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮
- [0330] (1-甲基-1H-咪唑-4-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲
- [0331] IX-39
- [0332] 酮
- [0333] IX-41N-苄基-7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-氨甲酰
- [0334] IX-42N-苄基-7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-氨甲酰
- [0335] IX-44N-环丙基-7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-氨甲酰
- [0336] IX-48N-(呋喃-2-基甲基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-氨甲酰
- [0337] IX-50N-甲基-N-苄基-7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-氨甲酰
- [0338] IX-52吗啉代(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮
- [0339] IX-53吡咯烷-1-基(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮
- [0340] (1-甲基-1H-咪唑-5-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲
- [0341] IX-56
- [0342] 酮
- [0343] IX-57(1H-咪唑-2-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮
- [0344] IX-59(4-氟-1H-咪唑-5-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮
- [0345] IX-77N-环苯基-7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-氨甲酰
- [0346] (1-甲基-1H-咪唑-2-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲
- [0347] IX-80
- [0348] 酮
- [0349] IX-88吡啶-1-基(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮
- [0350] IX-89N-(嘧啶-2-基甲基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-氨甲酰
- [0351] IX-90(3-甲基吡咯烷-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮IX-91(3-羟基吡咯烷-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮
- [0352] (3,3-二氟吡啶-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲
- [0353] IX-92
- [0354] 酮
- [0355] (3-(吡啶-3-基氧)吡啶-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮
- [0356] IX-93
- [0357] 基)甲酮
- [0358] IX-94(3-氟吡咯烷-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮
- [0359] IX-95(3-氟吡啶-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)

甲酮

[0360] IX-982-(1-甲基-1H-咪唑-4-基磺酰)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉

[0361] (R)-(3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉

[0362] IX-101

[0363] -2(1H)-基)甲酮

[0364] (S)-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉

[0365] IX-102

[0366] -2(1H)-基)甲酮

[0367] (3-(甲基磺酰)吡啶-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-

[0368] IX-104

[0369] 基)甲酮

[0370] ((2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉

[0371] IX-105

[0372] -2(1H)-基)甲酮

[0373] ((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉

[0374] IX-106

[0375] -2(1H)-基)甲酮

[0376] IX-107(3-甲基吡啶-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮

[0377] IX-108(3-羟基吡啶-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮

[0378] (3-氨基-1H-1,2,4-三唑-5-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-

[0379] IX-111

[0380] 基)甲酮

[0381] (3-羟基-3-甲基吡啶-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-

[0382] IX-112

[0383] 基)甲酮

[0384] (3-(羟基甲基)吡啶-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-

[0385] IX-113

[0386] 基)甲酮

[0387] (R)-叔-丁基2-(7-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)吡咯烷

[0388] IX-114

[0389] e-1-羧酸酯

[0390] (1-苯基-1H-1,2,3-三唑-5-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-

[0391] IX-116

[0392] 基)甲酮

[0393] 乙基2-(4-(7-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1H-1,2,3-三

[0394] IX-119

[0395] 唑-1-基)醋酸酯

[0396] IX-122吡咯烷-1-基(7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮

[0397] IX-123N-(嘧啶-2-基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-氨甲酰

[0398] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或前药。

具体实施方式

[0399] 1. 定义和通用参数

[0400] 如本发明中所用的,以下的词语和短语通常被认为具有如下阐明的含义,除非在使用这些词语或短语的上下文中另有指明。

[0401] 术语“烷基”是指具有1至20个碳原子,或1至15个碳原子,或1至10个碳原子,或1至8个碳原子,或1至6个碳原子,或1至4个碳原子的单价支链或无支链的饱和烃链。该术语通过如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基、正癸基、十四烷基等基团加以举例说明。

[0402] 术语“取代的烷基”是指:

[0403] 1)如上所定义的烷基基团,具有1、2、3、4或5个(在一些实施方案中,1、2或3个取代基)选自以下组成的组中的取代基:烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、环烯氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳基硫、杂芳基硫、杂环基硫、巯基、烷基硫、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-环烷基、-SO-杂环基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-环烷基、-SO₂-杂环基、-SO₂-芳基以及-SO₂-杂芳基。除非通过定义另外限定,否则所有取代基可以任选地进一步被1、2或3个选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、-CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-S(O)_nR^a,其中R^a是烷基、芳基或杂芳基,并且n是0、1或2;或

[0404] 2)如上所定义的烷基基团,被独立地选自氧、硫和NR^a的1-10个原子(例如,1、2、3、4或5个原子)中断,其中R^a选自氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基和杂环基。所有取代基可以任选进一步被以下基团取代:烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、-CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-S(O)_nR^a,其中R^a是烷基、芳基、或杂芳基,并且n是0、1或2;或

[0405] 3)如上所定义的烷基基团,其具有如上所定义的1、2、3、4或5个取代基并且还被如上所定义的1-10个原子(例如,1、2、3、4或5个原子)中断。

[0406] 术语“低级烷基”是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的单价支链或无支链的饱和烃链。该术语通过如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基等基团加以举例说明。

[0407] 术语“取代的低级烷基”是指具有对取代的烷基所定义的1至5个取代基(在一些实施方案中,为1,2或3个取代基)的如上所定义的低级烷基,或者被对取代的烷基所定义的1,2,3,4或5个原子中断的如上所定义的低级烷基基团,或者具有如上所定义的1,2,3,4或5个取代基并且还被如上所定义的1,2,3,4或5个原子中断的如上所定义的低级烷基基团。

[0408] 术语“亚烷基”是指二价的支链或无支链的饱和烃链,在一些实施方案中,具有1至20个碳原子(例如1-10个碳原子,或1,2,3,4,5或6个碳原子)。该术语通过例如亚甲基($-\text{CH}_2-$)、亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、亚丙基异构体(例如, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$)等基团加以举例说明。

[0409] 术语“低级亚烷基”是指二价的支链或无支链饱和烃链,在一些实施方案中,具有1,2,3,4,5或6个碳原子。

[0410] 术语“取代的亚烷基”是指具有对取代的烷基定义的1至5个取代基(在一些实施方案中,1,2或3个取代基)的如上所定义的亚烷基基团。

[0411] 术语“芳烷基”是指共价连接亚烷基基团的芳基基团,其中芳基和亚烷基如本文中所定义。“任选取代的芳烷基”是指共价连接任选取代的亚烷基基团的任选取代的芳基基团。这样的芳烷基基团通过苄基、苯基乙基、3-(4-甲氧基苯基)丙基等加以举例说明。

[0412] 术语“芳烷氧基”是指基团 $-\text{O}-$ 芳烷基。“任选取代的芳烷氧基”是指共价连接任选取代的亚烷基基团的任选取代的芳烷基基团。这样的芳烷基基团通过苯甲氧基、苯基乙氧基等加以举例说明。

[0413] 术语“烯基”是指具有2至20个碳原子(在一些实施方案中,具有2至10个碳原子,例如2至6个碳原子)并具有1至6个碳-碳双键(例如1,2或3个碳-碳双键)的单价支链或无支链的不饱和烃基团。在一些实施方案中,烯基基团包括乙烯基(ethenyl)(或乙烯基(vinyl),即 $-\text{CH}=\text{CH}_2$)、1-丙烯(或烯丙基,即 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、异丙烯($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$)等。

[0414] 术语“低级烯基”是指具有2至6个碳原子的如上所定义的烯基。

[0415] 术语“取代的烯基”是指具有1至5个对取代的烷基定义的取代基(在一些实施方案中,1,2或3个取代基)的如上所定义的烯基基团。

[0416] 术语“亚烯基”是指具有2至20个碳原子(在一些实施方案中,2至10个碳原子,例如,2至6个碳原子)并具有1至6个碳-碳双键(例如,1,2或3个碳-碳双键)的二价支链或无支链的不饱和烃基团。

[0417] 术语“炔基”是指单价的不饱和烃,在一些实施方案中,其具有2至20个碳原子(在一些实施方案中,具有2至10个碳原子,例如,2至6个碳原子)并具有1至6个碳-碳三键,例如1,2或3个碳-碳三键。在一些实施方案中,炔基基团包括乙炔基($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、炔丙基(或丙炔基, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$)等。

[0418] 术语“取代的炔基”是指具有1至5个对取代的烷基定义的取代基(在一些实施方案中,1,2或3个取代基)的如上所定义的炔基。

[0419] 术语“亚炔基”是指具有2至20个碳原子(在一些实施方案中,2至10个碳原子,例如,2至6个碳原子)并具有1至6个碳-碳三键(例如,1,2或3个碳-碳三键)的二价不饱和烃。

[0420] 术语“羟基(hydroxy)”或“氢氧基(hydroxyl)”是指基团 $-\text{OH}$ 。

[0421] 术语“烷氧基”是指基团 $\text{R}-\text{O}-$,其中R是烷基或 $-\text{Y}-\text{Z}-$,其中Y是亚烷基并且Z是烯基或炔基,其中烷基、烯基和炔基如本文中所定义。在一些实施方案中,烷氧基基团是烷基-

O-,并且包括,例如,甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基等。

[0422] 术语“低级烷氧基”是指基团R-O-,其中R是任选取代的低级烷基。该术语通过如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正己氧基等基团加以举例说明。

[0423] 术语“取代的烷氧基”是指基团R-O-,其中R是取代的烷基或-Y-Z,其中Y是取代的亚烷基,并且Z是取代的烯基或取代的炔基,其中取代的烷基、取代的烯基和取代的炔基如本文中所定义。

[0424] 术语“环烷基”是指3至20个碳原子或3至10个碳原子的环烷基基团,其具有单环或多稠环。这样的环烷基基团包括例如单环结构,如环丙基、环丁基、环戊基、环辛基等,或多环结构,如金刚烷基和双环[2.2.1]庚烷,或与芳基基团稠合的环烷基基团,例如茚满等,如果连接点是通过环烷基基团。

[0425] 术语“环烯基”是指具有单环或多稠环并具有至少一个双键并且在一些实施方式中具有1至2个双键的3-20个碳原子的环烷基基团。

[0426] 术语“取代的环烷基”和“取代的环烯基”是指具有1、2、3、4或5个(在一些实施方案中,为1、2或3个取代基)选自以下组成的组中的取代基的环烷基或环烯基基团:烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、环烯氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳基硫、杂芳基硫、杂环基硫、巯基、烷基硫、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-环烷基、-SO-杂环基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-环烷基、-SO₂-杂环基、-SO₂-芳基和-SO₂-杂芳基。术语“取代的环烷基”还包括其中环烷基基团的一个或多个环状碳原子具有与其键合的氧基团的环烷基基团。除非通过定义另外限定,否则所有取代基可以任选进一步被1、2或3个选自以下组成的组中的取代基取代:烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、-CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-S(O)_nR^a,其中R^a是烷基、芳基或杂芳基,并且n是0、1或2。

[0427] 术语“环烷氧基”是指基团环烷基-O-。

[0428] 术语“取代的环烷氧基”是指基团取代的环烷基-O-。

[0429] 术语“环烯氧基”是指基团环烯基-O-。

[0430] 术语“取代的环烯氧基”是指基团取代的环烯基-O-。

[0431] 术语“芳基”是指具有单环(例如,苯基)或多环(例如,联苯基)或多稠(稠合)环(例如,萘基、茚基和蒽基)的6至20个碳原子的芳族碳环基团。在一些实施方案中,芳基包括苯基、茚基、萘基、蒽基等。

[0432] 除非通过定义对芳基取代基另外限定,否则这样的芳基基团可以任选被1、2、3、4或5个(在一些实施方案中,为1、2或3个取代基)选自由以下组成的组中的取代基取代:烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、环烯氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳基硫、杂芳基硫、杂环基硫、巯基、烷基硫、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-环

烷基、-SO-杂环基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-环烷基、-SO₂-杂环基、-SO₂-芳基和-SO₂-杂芳基。除非通过定义另外限定,否则所有取代基可以任选进一步被1、2或3个选自以下组成的组中的取代基取代:烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、-CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-S(O)_nR^a,其中R^a是烷基、芳基或杂芳基,并且n是0、1或2。

[0433] 术语“芳氧基”是指基团芳基-O-,其中芳基基团如上所定义,并且包括同样如上所定义的任选取代的芳基基团。术语“芳基硫”是指基团R-S-,其中R是如对芳基所定义的。

[0434] 术语“杂环基”、“杂环”或“杂环的”是指具有单环或多稠环的单价饱和基团,在环内具有选自氮、硫、磷和/或氧的1至40个碳原子和1至10个杂原子,和1至4个杂原子。

[0435] 除非通过定义对杂环取代基另外限定,否则这样的杂环基团可以任选被1至5个(在一些实施方案中,为1、2或3个取代基)选自以下组成的组中的取代基取代:烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、环烯氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳基硫、杂芳基硫、杂环基硫、巯基、烷基硫、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-环烷基、-SO-杂环基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-环烷基、-SO₂-杂环基、-SO₂-芳基和-SO₂-杂芳基。除非通过定义另外限定,否则所有取代基可以任选进一步被1、2或3个选自以下组成的组中的取代基取代:烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、-CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-S(O)_nR^a,其中R^a是烷基、芳基或杂芳基,并且n是0、1或2。杂环基的实例包括四氢呋喃基、吗啉基、哌啶基等。

[0436] 术语“杂环氧基”是指基团-O-杂环基。

[0437] 术语“杂芳基”是指包含单环或多环的基团,在至少一个环内包含1至15个碳原子和1至4个选自氧、氮和硫的杂原子。术语“杂芳基”是“芳香族杂芳基”和“部分饱和的杂芳基”的总称。术语“芳香族杂芳基”是指其中至少一个环是芳香族的杂芳基,与连接点无关。芳香族杂芳基的实例包括吡咯、噻吩、吡啶、喹啉、蝶啶。

[0438] 术语“部分饱和的杂芳基”是指具有等效于在饱和的基础芳香族杂芳基的芳香环中具有一个或多个双键的基础芳香族杂芳基结构的杂芳基。部分饱和的杂芳基的实例包括二氢吡咯、二氢吡啶、色满、2-氧-1,2-二氢吡啶-4-基等。

[0439] 除非通过定义对杂芳基取代基另外限定,否则这样的杂芳基基团可以任选被1至5个(在一些实施方案中,为1、2或3个取代基)选自以下组成的组中的取代基取代:烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、环烷氧基、环烯氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳基硫、杂芳基硫、杂环基硫、巯基、烷基硫、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-环烷基、-SO-杂环基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-环烷基、-SO₂-杂环基、-SO₂-芳基和-SO₂-杂芳基。除非通过定义另外限定,否则所有取代基可以任选进一步被1、2或3个选自以下组成的组中的取代基取代:烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、-CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-S(O)_nR^a,其中R^a是烷基、芳基或杂芳基,并且n是0、1或2。这样的杂芳基基团可具有单环(例如,吡啶基或呋喃基)或

多稠环(例如,吡嗪基、苯并噻唑或苯并噻吩基)。氮杂环基和杂芳基的实例包括,但不限于,吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡啶、异吡啶、吡啶、吡啶、嘌呤、嘧啶、异噻啉、噻啉、酞嗪、萘基吡啶、噻啉、噻啉、噻啉、蝶啶、咪唑、咪唑、菲啶、吡啶、菲啉、异噻啉、吩嗪、异噻啉、吩噻啉、咪唑烷、咪唑啉等以及含有N-烷氧基-氮的杂芳基化合物。

[0440] 术语“杂芳氧基”是指基团杂芳基-O-。

[0441] 术语“氨基”是指基团-NH₂。

[0442] 术语“取代的氨基”是指基团-NRR,其中每个R独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基以及杂环基,如果两个R基团不都是氢或基团-Y-Z,其中Y是任选取代的亚烷基并且Z是烯基、环烯基或炔基。除非通过定义另外限定,否则所有取代基可以任选进一步被1、2或3个选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、-CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、芳基、杂芳基和-S(O)_nR^a,其中R^a是烷基、芳基、或杂芳基并且n是0、1或2。

[0443] 术语“烷基胺”是指R-NH₂,其中R是任选取代的烷基。

[0444] 术语“二烷基胺”是指RE-NHR,其中每个R独立地是任选取代的烷基。

[0445] 术语“三烷基胺”是指NR₃,其中每个R独立地是任选取代的烷基。

[0446] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0447] 术语“叠氮基”是指基团 $\text{—}\overset{\oplus}{\text{N}}=\overset{\ominus}{\text{N}}=\text{N—}$ 。

[0448] 术语“酮基”或“氧”是指基团=O。

[0449] 术语“羧基”是指基团-C(O)-OH。

[0450] 术语“酯”或“羧基酯”是指基团-C(O)OR,其中R是烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基,其可以任选进一步被以下基团取代:烷基、烷氧基、卤素、-CF₃、氨基、取代的氨基、氰基或-S(O)_nR^a,其中R^a是烷基、芳基或杂芳基,并且n是0、1或2。

[0451] 术语“酰基”表示基团-C(O)R,其中R是氢、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。除非通过定义另外限定,否则所有取代基可以任选进一步被1、2或3个选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、-CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-S(O)_nR^a,其中R^a是烷基、芳基或杂芳基并且n是0、1或2。

[0452] 术语“羧基烷基”是指基团-C(O)O-烷基、-C(O)O-环烷基,其中烷基和环烷基如在本文中所定义并且可以任选进一步被以下基团取代:烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、-CF₃、氨基、取代的氨基、氰基或-S(O)_nR^a,其中R^a是烷基、芳基或杂芳基并且n是0、1或2。

[0453] 术语“氨基羰基”是指基团-C(O)NRR,其中每个R独立地是氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基,或其中两个R基团连接形成杂环基团(例如,吗啉代)。除非通过定义另外限定,否则所有取代基可以任选进一步被1、2或3个选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、-CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和-S(O)_nR^a,其中R^a是烷基、芳基或杂芳基并且n是0、1或2。

[0454] 术语“酰氧基”是指基团-OC(O)-R,其中R是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。除非通过定义另外限定,所有取代基可以任选进一步被1、2或3个选自以下的取代基取代:

烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、杂芳基和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$,其中 R^a 是烷基、芳基或杂芳基,并且 n 是0、1或2。

[0455] 术语“酰氨基”是指基团 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$,其中每个 R 独立地是氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基。除非通过定义另外限定,所有取代基可以任选进一步被1、2或3个选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、杂芳基和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$,其中 R^a 是烷基、芳基或杂芳基,并且 n 是0、1或2。

[0456] 术语“烷氧基羰基氨基”是指基团 $-\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(\text{O})\text{OR}$,其中 R 是烷基,并且 R^d 是氢或烷基。除非通过定义另外限定,所有取代基可以任选进一步被1、2或3个选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、杂芳基和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$,其中 R^a 是烷基、芳基或杂芳基,并且 n 是0、1或2。

[0457] 术语“氨基羰基氨基”指基团 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NRR}$,其中 R^c 是氢或烷基,并且每个 R 独立地是氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基。除非通过定义另外限定,所有取代基可以任选进一步被1、2或3个选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、杂芳基和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$,其中 R^a 是烷基、芳基或杂芳基,并且 n 是0、1或2。

[0458] 术语“巯基”是指基团 $-\text{SH}$ 。

[0459] 术语“硫代羰基”是指基团 $=\text{S}$ 。

[0460] 术语“烷基硫”是指基团 $-\text{S}-$ 烷基。

[0461] 术语“取代的烷基硫”是指基团 $-\text{S}-$ 取代的烷基。

[0462] 术语“杂环硫”是指基团 $-\text{S}-$ 杂环基。

[0463] 术语“芳基硫”是指基团 $-\text{S}-$ 芳基。

[0464] 术语“杂芳基巯基”是指基团 $-\text{S}-$ 杂芳基,其中杂芳基基团如上定义,包括任选取代的杂芳基基团,也如上定义。

[0465] 术语“亚砷”是指基团 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$,其中 R 是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。“取代的亚砷”是指基团 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$,其中 R 是如本文中所定义的取代的烷基、取代的环烷基、取代的杂环基、取代的芳基或取代的杂芳基。

[0466] 术语“砷”是指基团 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$,其中 R 是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。“取代的砷”是指基团 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$,其中 R 是如本文中所定义的取代的烷基、取代的环烷基、取代的杂环基、取代的芳基或取代的杂芳基。

[0467] 术语“氨基磺酰基”是指基团 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NRR}$,其中每个 R 独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基。除非通过定义另外限定,否则所有取代基可以任选进一步被1、2或3个选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、氨基、取代的氨基、氰基、环烷基、杂环基、杂芳基和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$,其中 R^a 是烷基、芳基或杂芳基,并且 n 是0、1或2。

[0468] 术语“羟基氨基”是指基团 $-\text{NHOH}$ 。

[0469] 术语“烷氧基氨基”是指基团 $-\text{NHOR}$,其中 R 是任选取代的烷基。

[0470] 术语“卤素(halogen)”或“卤素(halo)”是指氟、溴、氯和碘。

[0471] 短语“虚线是双键”是指在 X^1 和 X^2 之间具有双键的通式I的化合物。短语“虚线是单

键”是指在 X^1 和 X^2 之间具有单键的通式I的化合物。

[0472] “任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且该描述包括其中所述事件或情况发生的情况以及其中它不发生的情况。

[0473] “取代”的基团包括其中单价取代基结合至取代的基团的单个原子(例如,形成分支)的实施方案,并且还包括其中所述取代基可以是结合至取代的基团的两个相邻原子上的二价桥接基团的实施方案,由此在取代的基团上形成稠环。

[0474] 在本文中给定基团(部分)描述为与第二个基团连接并且并未指明连接位点的情况下,给定基团可在给定基团的任何可利用位点处与第二个基团的任何可利用位点连接。例如,“低级烷基-取代的苯基”,在连接位点未指明的情况下,可以使低级烷基基团的任何可利用位点连接至苯基基团的任何可利用位点。在这点上,“可利用位点”是该基团的氢可以被取代基代替的基团位点。

[0475] 将理解在以上定义的所有取代的基团中,本文中不打算包括通过用自身进一步的取代基来定义取代基以获得的聚合物(例如,具有取代的芳基基团作为取代基(其自身被取代的芳基基团等取代)的取代的芳基)。也不包括无限的取代基数量,不管取代基是相同的或是不同的。在这样的情况中,这样的取代基的最大数量为三个。因此以上的每个限定通过例如取代的芳基基团限于-取代的芳基-(取代的芳基)-取代的芳基的限制来解释。

[0476] 给定通式的化合物(例如,通式I的化合物,其还包括通式II、III、IV、V、VI、IA、IB、IC、ID、IIA、IIIA、IVA、IVB、VA、VIA、VIIA、VIIIA和IXA)旨在涵盖本发明的化合物以及这类化合物的药物学上可接受的盐、药物学上可接受的酯、异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、多形体和前药。此外,本发明的化合物可以拥有一个或多个非对称中心,并且可以产生作为外消旋混合物或单个对映异构体或非对映异构体。在给定通式的任何给定的化合物中存在的立体异构体数目取决于存在的非对称中心的数目(存在 2^n 种可能的立体异构体,其中 n 是非对称中心的数目)。在合成的某些合适阶段通过拆分中间体的外消旋或非消旋混合物,或者通过常规方法通过拆分该化合物,可以获得单独的立体异构体。单独的立体异构体(包括单独的对映异构体和非对映异构体)以及立体异构体的外消旋体和非外消旋体混合物都包含在本发明的范围内,除非另外明确说明,否则所有这些都旨在通过本说明书的结构加以描述。

[0477] “异构体”是具有相同分子式的不同化合物。异构体包括立体异构体、对映异构体和非对映异构体。

[0478] “立体异构体”是差别仅在于原子在空间的排列方式不同的异构体。

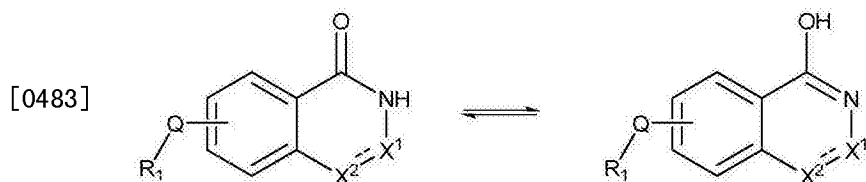
[0479] “对映异构体”是一对立体异构体,其彼此是不能重叠的镜像。一对对映异构体的1:1混合物是“外消旋”混合物。在适宜的情况下,术语“(±)”用来表示外消旋混合物。

[0480] “非对映异构体”是具有至少两个非对称原子,但彼此不是镜像的立体异构体。

[0481] 绝对立体化学是根据Cahn-Ingold-Prelog R-S体系加以说明。当化合物是纯对映异构体时,在每个手性碳的立体化学可以通过R或S加以说明。根据它们在钠D线的波长下旋转偏振光平面的方向(右旋或左旋),将绝对构型未知的拆分化合物可以表示为(+)或(-)。

[0482] 一些化合物以互变异构体形式存在。互变异构体彼此处于平衡状态。例如,含有酰胺的化合物可以与亚胺互变异构体平衡地存在。不管显示的是哪种互变异构体,并且不管互变异构体之间的平衡性质如何,本领域普通技术人员将理解为这些化合物包括酰胺和

亚胺酸二者。因此,将理解为含有酰胺的化合物包括它们的亚胺酸互变异构体。同样,将理解为含有亚胺酸的化合物包括它们的酰胺互变异构体。含酰胺和含亚胺酸的互变异构体的非限制性实例显示如下:



[0484] 术语“多形体”是指结晶化合物的不同晶体结构。不同的多形体可以由晶胞堆积(crystal packing)的差别产生(堆积多晶形),或由在相同分子的不同构象异构体之间堆积的差别产生(构象多晶形)。

[0485] 术语“溶剂化物”是指通过结合通式I或本文中公开的任何其他通式的化合物和溶剂形成的复合物。

[0486] 术语“水合物”是指通过结合通式I或本文中公开的任何其他通式的化合物和水形成的复合物。

[0487] 术语“前药”是指通式I或本文中公开的任何通式的化合物,其包括在体内可被转化和/或可从分子的剩余部分上分离以提供活性药物、其药学上可接受的盐或其生物活性代谢物的化学基团。

[0488] 本文中给出的任何通式或结构,包括通式I或本文中公开的任何通式,还旨在表示化合物的未标记形式以及同位素标记的形式。同位素标记的化合物具有由本文中给出的通式所述的结构,除了一个或多个原子被具有选定的原子质量或质量数的原子代替。可以结合到本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,如,但不限于²H(氘,D)、³H(氚)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶Cl和¹²⁵I。本发明的各种不同同位素标记的化合物,例如其中结合了放射性同位素如³H、¹³C和¹⁴C的那些。这样的同位素标记的化合物可以用在代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术中,例如正电子断层成像术(PET)或单光子发射计算机断层成像术(SPECT),包括药物或底物组织分布测定,或用在病人的放射性治疗中。

[0489] 本发明还包括通式I或本文中公开的任何通式的化合物,其中连接碳原子的1至“n”个氢被氘替代,其中n是分子中氢的数量。这样的化合物呈现处提高的抗代谢性,并且因此用于给药于哺乳动物时提高通式I的任何化合物的半衰期。参见,例如,Foster,“Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism(氘同位素在药物代谢研究中的作用)”,Trends Pharmacol.Sci.5(12):524-527(1984)。这样的化合物通过本领域公知的方法来合成,例如,通过使用其中一个或多个氢原子已经被氘替代的起始材料。

[0490] 氘标记的或取代的本发明的治疗化合物可以具有提高的DMPK(药物代谢和药物动力学)特性,涉及吸收、分布、代谢和排泄(ADME)。用较重的同位素如氘的取代可以提供某些源于更好的代谢稳定性的治疗优点,例如提高的体内半衰期或减少的剂量需求。¹⁸F标记的化合物可用于PET或SPECT研究。通过用容易得到的同位素标记试剂取代非同位素标记的试剂,通常可以通过实施以下所述方案中或以下所述实施例和制备中公开的程序来制备本发明的同位素标记化合物及其前药。此外,用较重的同位素,特别是氘(即,²H或D)取代,可以提供某些源于更好的代谢稳定性的治疗优点,例如,提高的体内半衰期或减少的剂量需求

或提高的治疗指数。应当理解的是在上下文中的氘被认为是通式(I)或本文中公开的任何通式的化合物中的取代基。

[0491] 这样的较重的同位素(具体地是指氘)的浓度,可以通过同位素富集因子来定义。在本发明的化合物中,未明确指示为特定同位素的任何原子意味着表示该原子的任何稳定同位素。除非另有说明,否则当一个位置被明确指定为“H”或“氢”时,认为该位置具有以其天然丰度同位素组成的氢。因此,在本发明的化合物中,明确地指定为氘(D)的任何原子意味着表示氘。

[0492] 术语“治疗(treatment)”或“进行治疗(treating)”是指为了以下目的将本文中公开的化合物给药于哺乳动物:

[0493] (i)预防疾病,即,使疾病的临床症状不发展;

[0494] (ii)抑制疾病,即,阻止临床症状的发展;和/或

[0495] (iii)缓解疾病,即,使临床症状消退。

[0496] 在许多情况中,本发明的化合物借助于氨基和/或羧基基团或与其类似基团的存在能够形成酸式盐和/或碱式盐。

[0497] 术语给定化合物的“药物学上可接受的盐”是指保留给定化合物的生物有效性和特性的盐,并且所述盐不是生物学上或在其他方面不期望的。药物学上可接受的碱式加成盐可以从无机碱和有机碱制得。衍生自无机碱的盐包括(仅举例说明)钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐以及镁盐。衍生自有机碱的盐包括,但不限于,伯胺、仲胺以及叔胺盐,如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、取代的烷基胺、二(取代的烷基)胺、三(取代的烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、取代的烯基胺、二(取代的烯基)胺、三(取代的烯基)胺、环烷基胺、二(环烷基)胺、三(环烷基)胺、取代的环烷基胺、二取代的环烷基胺、三取代的环烷基胺、环烯基胺、二(环烯基)胺、三(环烯基)胺、取代的环烯基胺、二取代的环烯基胺、三取代的环烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、杂芳基胺、二杂芳基胺、三杂芳基胺、杂环胺、二杂环胺、三杂环胺、混合的二胺和三胺,其中胺上的至少两个取代基是不同的并且选自烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、杂芳基、杂环等。还包括其中两个或三个取代基与氨基氮一起形成杂环或杂芳基基团的胺。胺具有通式结构N(R³⁰)(R³¹)(R³²),其中单取代的胺在氮上的3个取代基(R³⁰、R³¹和R³²)有2个是氢,二取代的胺在氮上的3个取代基(R³⁰、R³¹和R³²)有1个是氢,而三取代的胺在氮上的3个取代基(R³⁰、R³¹和R³²)没有一个是氢。R³⁰、R³¹和R³²选自多种取代基,如氢、任选取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环基等。以上提及的胺是指其中在氮上的一个、两个或三个取代基以名称列出的化合物。例如,术语“环烯基胺”是指环烯基-NH₂,其中“环烯基”如本文中所定义。术语“二杂芳基胺”是指NH(杂芳基)₂,其中“杂芳基”如本文中所定义,诸如此类。

[0498] 合适胺的具体实例包括(仅以举例说明)异丙胺、三甲胺、二乙胺、三(异丙)胺、三(正丙)胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、缓血酸胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、N-烷基葡糖胺、可可碱、嘌呤、嘧啶、吗啉、N-乙基哌啶等。

[0499] 药物学上可接受的酸式加成盐可以从无机酸和有机酸制得。从无机酸衍生的盐包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。从有机酸衍生的盐包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺

酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0500] 如在本文中所使用的,“药物学上可接受的载体”或“药物学上可接受的赋形剂”包括任何一种和所有的稀释剂、溶剂、分散介质、涂层料、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。这样的介质和制剂用于药物活性物质是本技术领域公知的。除非任何常规介质或制剂与活性成分不相容,否则可以考虑将其用于药物组合物中。也可以将补充的活性组分加入到组合物中。

[0501] 术语“治疗有效量”是指如下面所定义的,给药于需要这样治疗的哺乳动物时,足以有效治疗的量。治疗有效量将根据治疗的缓征和病症、患者的体重和年龄、病症的严重性、给药方式等而变化,这可以容易地由本领域技术人员来确定。

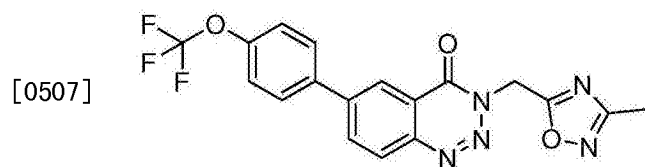
[0502] “冠状动脉疾病”或“心血管疾病”是指由以下任何一种或多种引起的心血管系统的疾病,例如,心力衰竭(包括充血性心力衰竭、舒张性心力衰竭和收缩性心力衰竭)、急性心力衰竭、局部缺血、复发性局部缺血、心肌梗塞、心律失常、心绞痛(包括运动诱发的心绞痛、变异型心绞痛、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛)、急性冠脉综合征、糖尿病和间歇性跛行。

[0503] “间歇性跛行”是指外周动脉疾病相关的疼痛。“周围动脉疾病”或PAD是一种阻塞性周围血管疾病(PVD)。PAD会影响心脏和大脑外的动脉。PAD的最常见症状是当步行、爬楼梯或运动时臀部、大腿或小腿疼痛抽筋。这种疼痛称为间歇性跛行。当列出症状性间歇性跛行时,其旨在包括PAD和PVD二者。

[0504] 心律失常是指任何不正常的心率。心动过缓是指异常缓慢的心率,而心动过速是指异常快速的心率。如本文中所使用的,心律失常的治疗旨在包括治疗室上性心动过速,如心房纤维性颤动、心房扑动、AV房室结折返性心动过速、房性心动过速和室性心动过速(VT),包括特发性室性心动过速、心室纤维性颤动、预激综合征和尖端扭转型室性心动过速(TdP)的治疗。

[0505] 2. 命名法

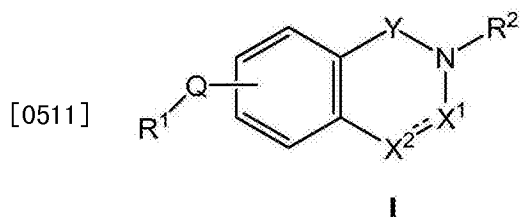
[0506] 使用用于命名化合物的ACD/命名软件(Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto)提供本发明的化合物名称。其他化合物或基团可以用通用名,或系统名或非系统名进行命名。用通式I的代表性化合物来说明本发明化合物的命名和编号:



[0508] 其命名为3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮。

[0509] 3. 通式I的化合物

[0510] 因此,在本发明的典型实施方案中,提供了作为钠通道阻断剂功能的化合物。在典型的实施方案中,本发明涉及通式I的化合物:



[0512] 其中：

[0513] 虚线表示任选的双键；

[0514] Y是 $-C(R^5)_2-$ 或 $-C(O)-$ ；

[0515] X^1 是N且 X^2 是N, X^1 是N且 X^2 是 CR^3 , 或 X^1 是 CR^3 且 X^2 是N, 并且虚线是双键；或

[0516] X^1 是 $C(R^3)_2$ 且 X^2 是 NR^4 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$, 或 X^1 和 X^2 都是 $C(R^3)_2$, 并且虚线是单键；

[0517] 如果：

[0518] 当虚线是单键时, Y是 $-C(R^5)_2-$; 则 X^1 和 X^2 都是 $C(R^3)_2$; 和

[0519] 当虚线是双键时; Y是 $-C(O)-$;

[0520] Q是共价键或 C_{2-4} 亚炔基；

[0521] R^1 是 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、芳基、杂环基或杂芳基；

[0522] 其中所述 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、芳基、杂环基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{22}$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中的取代基取代；和

[0523] 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[0524] R^2 是 $-R^6$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基 $-R^6$ 、 $-C_{2-6}$ 亚烯基 $-R^6$ 、 $-C_{2-6}$ 亚炔基 $-R^6$ 、 $-L-R^6$ 、 $-L-C_{1-6}$ 亚烷基 $-R^6$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基 $-L-R^6$ 或 $-C_{1-6}$ 亚烷基 $-L-C_{1-6}$ 亚烷基 $-R^6$ ；

[0525] L是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{20}S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{20}-$ 、 $-C(O)NR^{20}-$ 或 $-NR^{20}C(O)-$ ；如果当Y是 $-C(R^5)_2-$ 时, 则L是 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$, 且 R^2 是 $-L-R^6$ 、 $-L-C_{1-6}$ 亚烷基 $-R^6$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基 $-L-R^6$ 或 $-C_{1-6}$ 亚烷基 $-L-C_{1-6}$ 亚烷基 $-R^6$ ；

[0526] 每个 R^3 独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0527] 其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个、两个或单个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[0528] 其中所述 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂环基和杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；和

[0529] 其中所述 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂环基和杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$

(R^{22})、-CN和-O- R^{20} 组成的组中的取代基取代；

[0530] 或当 X^1 是 $C(R^3)_2$ 时，两个 R^3 可以与其连接的碳原子结合在一起，以形成 C_{3-6} 环烷基或杂环基；

[0531] R^4 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R^{20})(R^{22})、-N(R^{20})-S(O)₂- R^{20} 、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0532] 其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、-NO₂、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、-N(R^{20})(R^{22})、-C(O)- R^{20} 、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R^{20})(R^{22})、-CN和-O- R^{20} 组成的组中的取代基取代；

[0533] 其中所述 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、-NO₂、 C_{1-6} 烷基、芳烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、-N(R^{20})(R^{22})、-C(O)- R^{20} 、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R^{20})(R^{22})、-CN和-O- R^{20} 组成的组中的取代基取代；和

[0534] 其中所述 C_{1-6} 烷基、芳烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、-NO₂、-N(R^{20})(R^{22})、-C(O)- R^{20} 、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R^{20})(R^{22})、-CN和-O- R^{20} 组成的组中的取代基取代；

[0535] 每个 R^5 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基；

[0536] R^6 是 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0537] 其中所述 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 炔基、卤素、-NO₂、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、-N(R^{20})(R^{22})、-N(R^{20})-S(O)₂- R^{20} 、-N(R^{20})-C(O)- R^{22} 、-C(O)- R^{20} 、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R^{20})(R^{22})、-S(O)₂- R^{20} 、-CN和-O- R^{20} 组成的组中的取代基取代；

[0538] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、-NO₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、-N(R^{20})(R^{22})、-C(O)- R^{20} 、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R^{20})(R^{22})、-CN和-O- R^{20} 组成的组中的取代基取代；和

[0539] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由 C_{1-6} 烷基、卤素、芳基、-NO₂、-CF₃、-N(R^{20})(R^{22})、-C(O)- R^{20} 、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R^{20})(R^{22})、-CN、S(O)₂- R^{20} 和-O- R^{20} 组成的组中的取代基取代；

[0540] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；和

[0541] 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、芳烷基、-N(R^{26})(R^{28})、氨基、-NO₂、-S(O)₂- R^{26} 、-CN、 C_{1-3} 烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-C(O)-NH₂、-C(O)- R^{26} 、-C(O)-OR²⁶、芳基、 C_{3-6} 环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组中的取代基取代；

[0542] 其中所述芳烷基、杂环基或杂芳基任选进一步被 C_{1-4} 烷基、-CF₃、芳基或 C_{3-6} 环烷基取代；或

[0543] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接共同的氮原子时， R^{20} 和 R^{22} 可以连接以形成杂环或杂芳基环，杂环或杂芳基环然后任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、芳烷氧基、杂芳氧基、取代的氨基、氨基、-NO₂、-S(O)₂- R^{26} 、-CN、 C_{1-3} 烷氧基、羟甲基、-CF₃、-OCF₃、芳基、杂芳基和 C_{3-6} 环烷基组成的组中的取代基取代；和

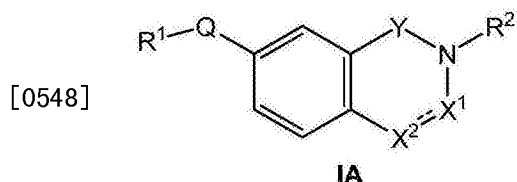
[0544] R^{26} 和 R^{28} 在每种情况中独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、杂环基、芳基或

杂芳基;和

[0545] 其中C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被1至3个独立地选自由羟基、卤素、C₁₋₄烷氧基、-CF₃、-OCF₃和C₃₋₆环烷基组成的组中的取代基取代;

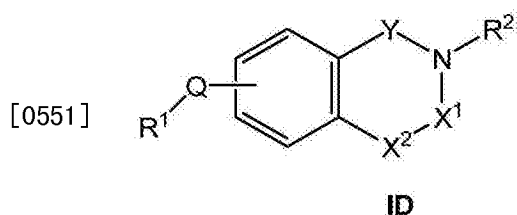
[0546] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或前药。

[0547] 在特定的实施方案中,通过通式IA来表示通式I的化合物:



[0549] 其中虚线、Q、Y、R¹、R²、X¹和X²如通式I中所定义。

[0550] 在特定的实施方案中,通过通式ID来表示通式I的化合物:



[0552] 其中Q、Y、R¹、R²、X¹和X²如通式I中所定义。

[0553] 在通式I或IA的特定实施方案中,Q是键。

[0554] 在通式I或IA的特定实施方案中,R²是-R⁶、-C₁₋₆亚烷基-R⁶、-L-R⁶、-L-C₁₋₆亚烷基-R⁶、-C₁₋₆亚烷基-L-R⁶或-C₁₋₆亚烷基-L-C₁₋₆亚烷基-R⁶。

[0555] 在通式I或IA的特定实施方案中,R²是-R⁶、-C₁₋₆亚烷基-R⁶、-L-R⁶、-L-C₁₋₆亚烷基-R⁶或-C₁₋₆亚烷基-L-R⁶。

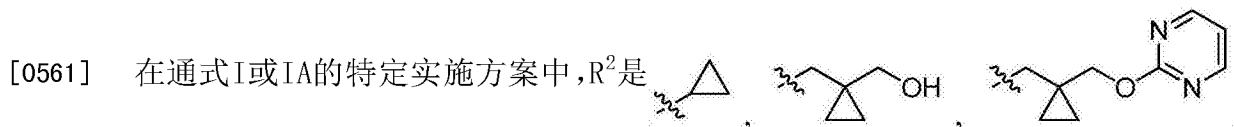
[0556] L是O-、-C(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR²⁰-或-C(O)NR²⁰-;如果Y是-C(R⁵)₂-时,则L是-C(O)-或-S(O)₂-,并且R²是-L-R⁶、-L-C₁₋₆亚烷基-R⁶或-C₁₋₆亚烷基-L-R⁶;和

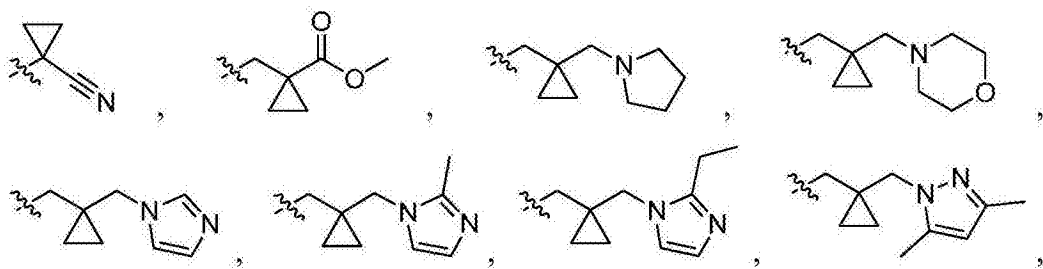
[0557] R⁶是C₃₋₆环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

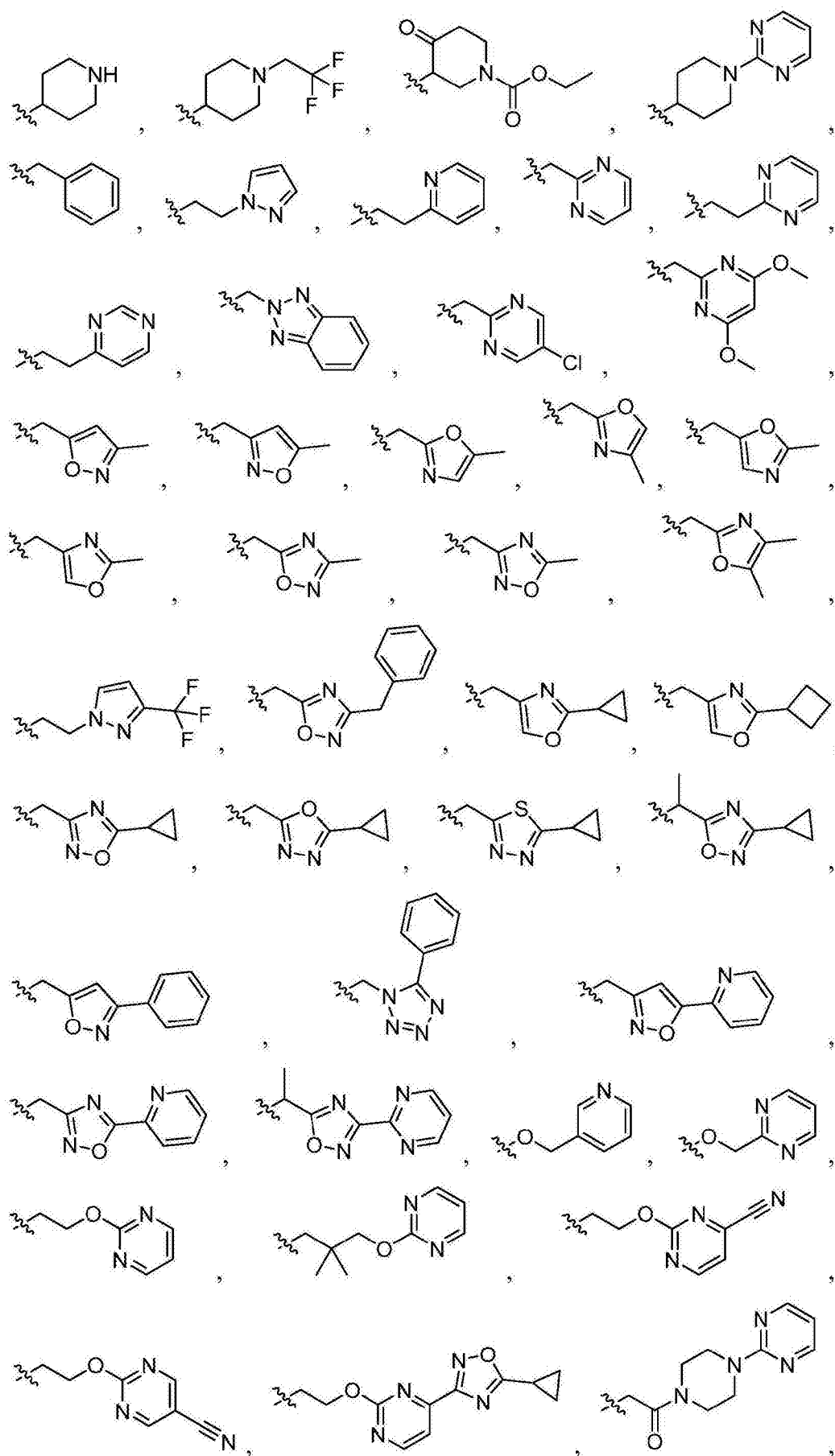
[0558] 其中所述C₃₋₆环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由C₁₋₆烷基、卤素、C₃₋₆环烷基、芳基、杂芳基、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-OR²⁰、-S(O)₂-R²⁰、-CN和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代;

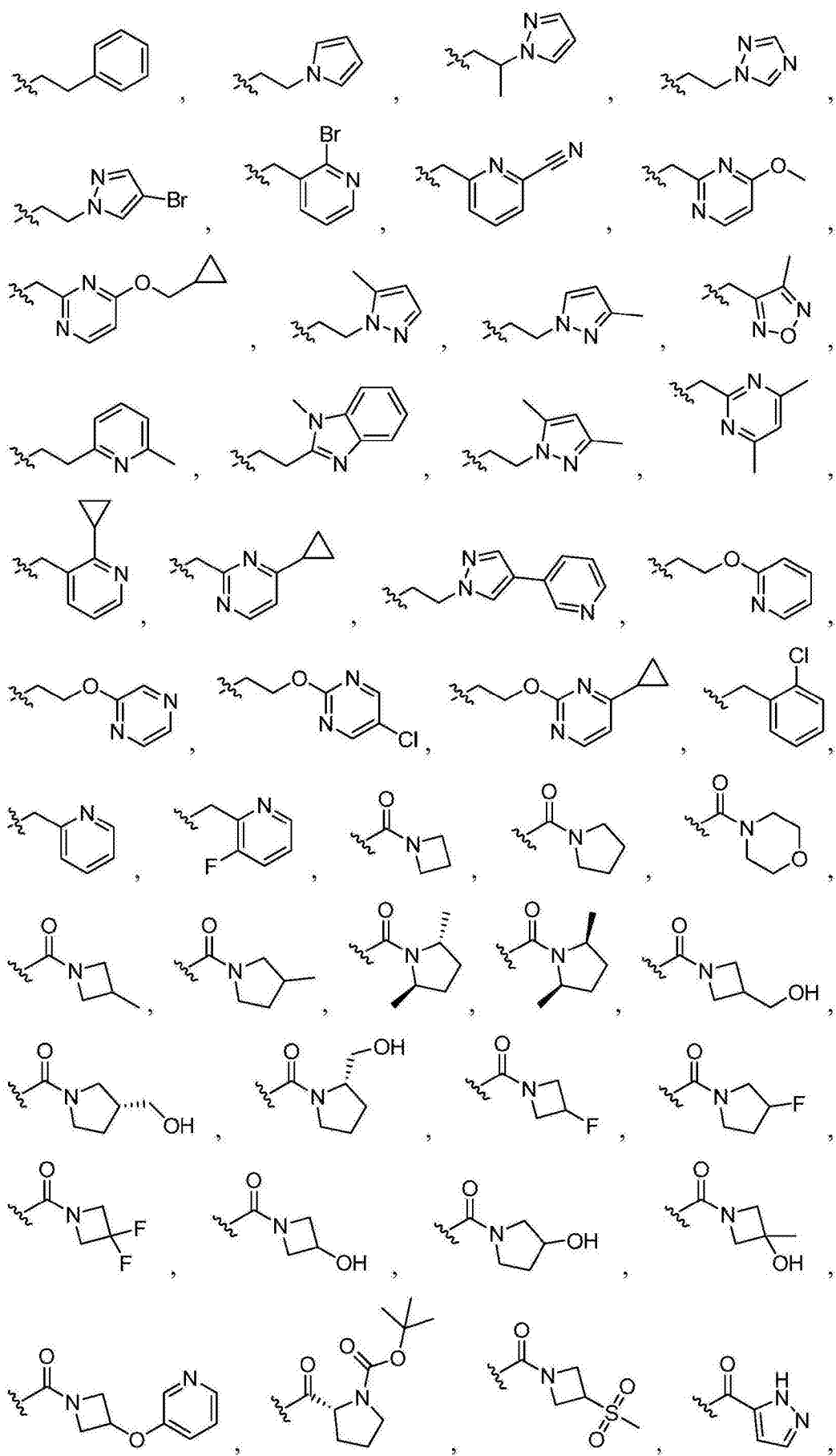
[0559] 其中所述C₁₋₆烷基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、C₃₋₆环烷基、芳基、杂芳基、-C(O)-OR²⁰和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代;和

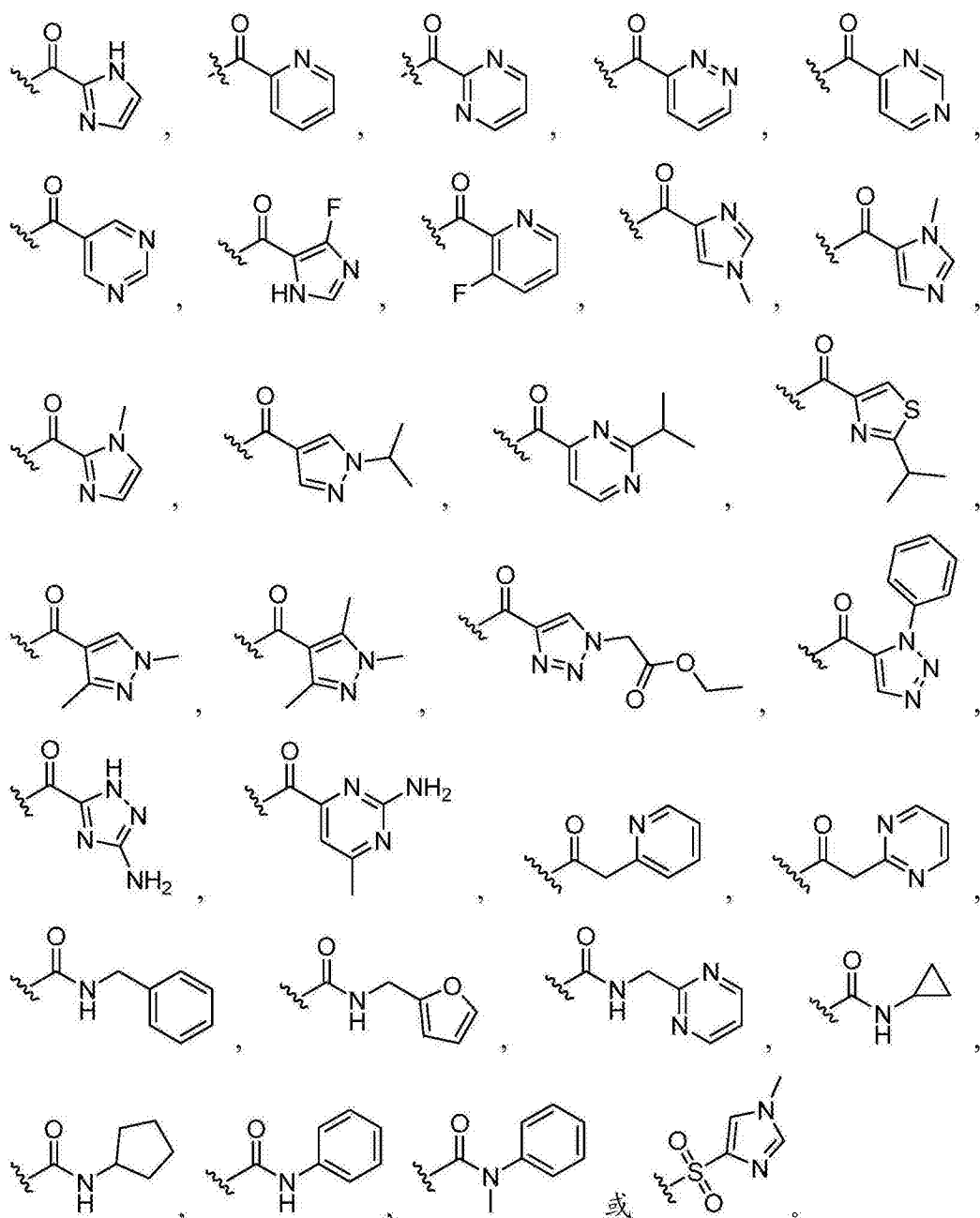
[0560] 其中所述杂芳基任选进一步被一个、两个或三个C₁₋₆烷基取代。











[0562] 在通式I或IA的特定实施方案中, R^1 是芳基或杂芳基。

[0563] 在通式I或IA的特定实施方案中, R^1 是芳基或杂芳基；

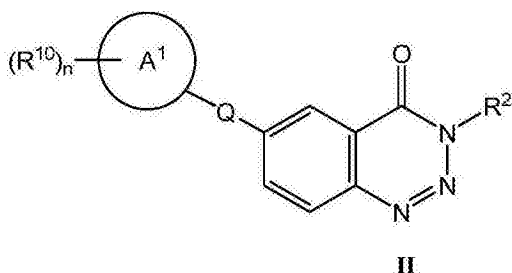
[0564] 其中所述芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-O-R^{20}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和杂环基组成的组中的取代基取代；和

[0565] 其中所述 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素和-CN的取代基取代。

[0566] 在通式I或IA的特定实施方案中, R^1 是任选被三氟甲氧基或三氟甲基取代的芳基或杂芳基。

[0567] 在特定的实施方案中,通过通式II来表示通式I的化合物：

[0568]



[0569] 其中Q和R²如通式I中所定义；

[0570] A¹是芳基或杂芳基；

[0571] N是0、1、2或3；和

[0572] R¹⁰是卤素、-NO₂、CN、-SF₅、-Si(CH₃)₃、-O-R²⁰、-S-R²⁰、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-N(R²⁰)-C(O)-R²²、-N(R²⁰)-S(O)₂-R²²、-S(O)₂-R²⁰、-S(O)₂-N(R²⁰)(R²²)、C₁-₄烷基、C₂-₄烯基、C₂-₄炔基、C₃-₆环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；和

[0573] 其中所述C₁-₄烷基、C₂-₄烯基、C₂-₄炔基、C₃-₆环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、-NO₂、芳基、杂环基、杂芳基、C₁-₄烷基、C₃-₆环烷基、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代。

[0574] 在通式I、IA或II的一些实施方案中，Q是键。

[0575] 在通式I、IA或II的一些实施方案中，R²是-R⁶，-C₁-₆亚烷基-R⁶、-C₁-₆亚烷基-R⁶或-L-C₁-₆亚烷基-R⁶；

[0576] L是-O-、-C(O)-或-C(O)NR²⁰-；

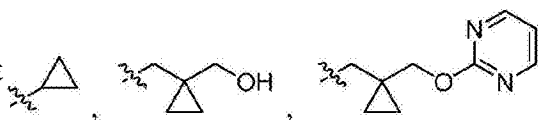
[0577] R⁶是C₃-₆环烷基、芳基或杂芳基；

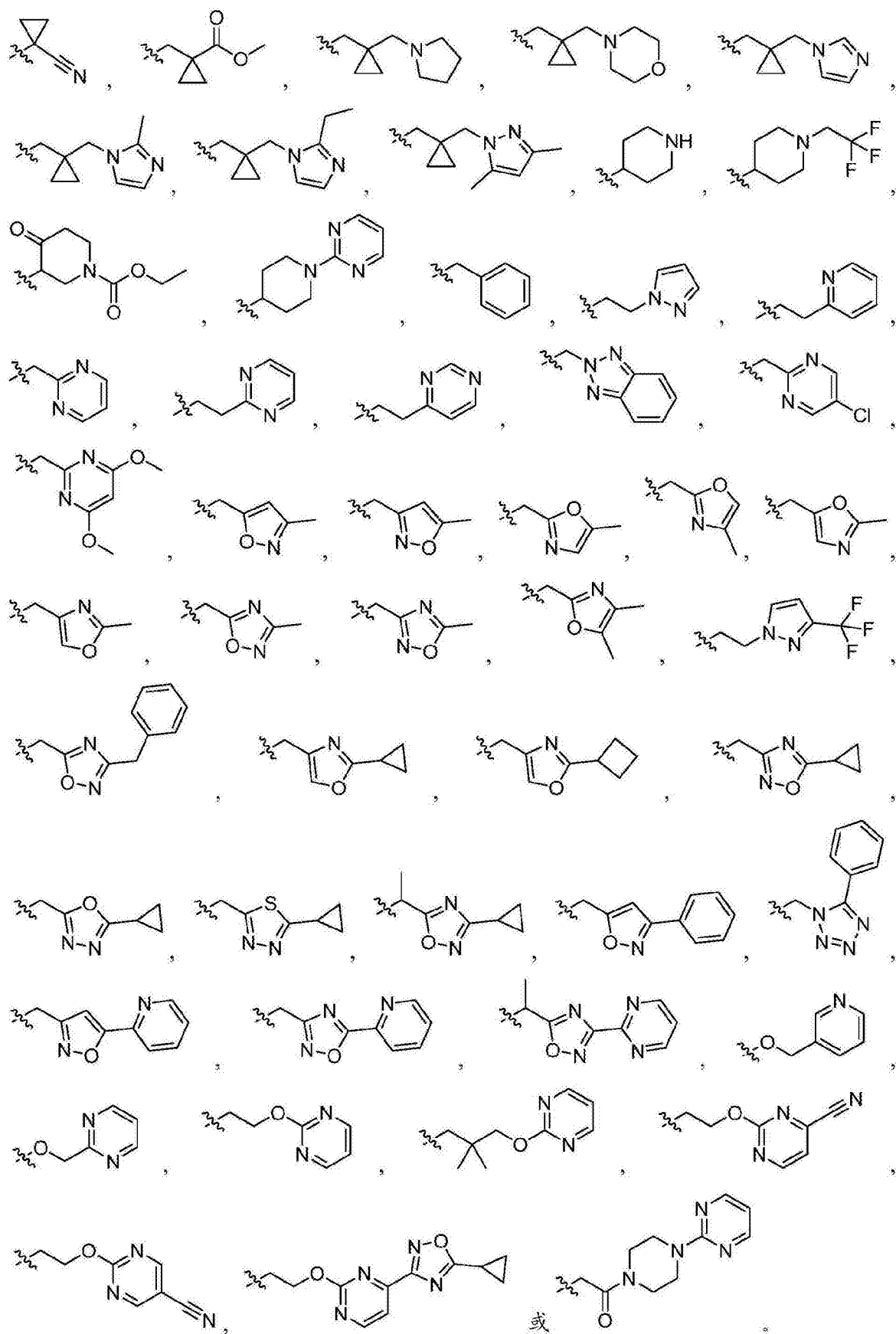
[0578] 其中所述环烷基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由C₁-₆烷基、卤素、C₃-₆环烷基、芳基、杂芳基、-C(O)-OR²⁰、-CN和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代；

[0579] 其中所述C₁-₆烷基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、C₃-₆环烷基、芳基、杂环基、杂芳基和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代；和

[0580] 其中所述杂芳基任选进一步被一个、两个或三个C₁-₆烷基取代。

[0581] 在通式I、IA或II的一些实施方案中，R²是





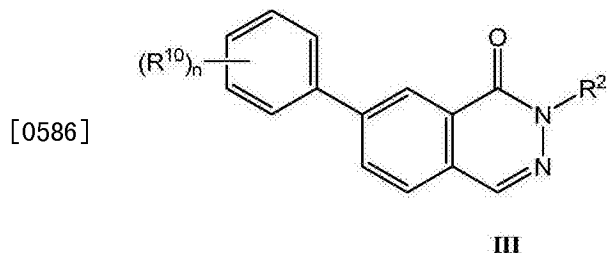
[0582] 在通式II的一些实施方案中, R^{10} 是 $-O-R^{20}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或杂环基; 和

[0583] 其中所述 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素

和-CN组成的组中的取代基取代。

[0584] 在通式II的一些实施方案中, R^{10} 是1-氰基环丙基、2,2,2-三氟乙氧基、4-氯苯氧基、环丙基、苯氧基、哌啶-1-基、三氟甲氧基或三氟甲基。

[0585] 在特定的实施方案中, 通过通式III来表示通式I的化合物:



[0587] 其中 R^2 如通式I中所定义;

[0588] n 是0、1、2或3; 和

[0589] R^{10} 是卤素、 $-NO_2$ 、CN、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{22}$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基; 和

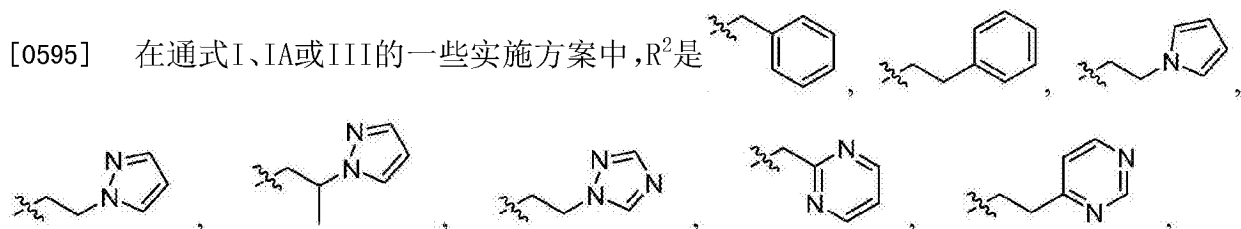
[0590] 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代。

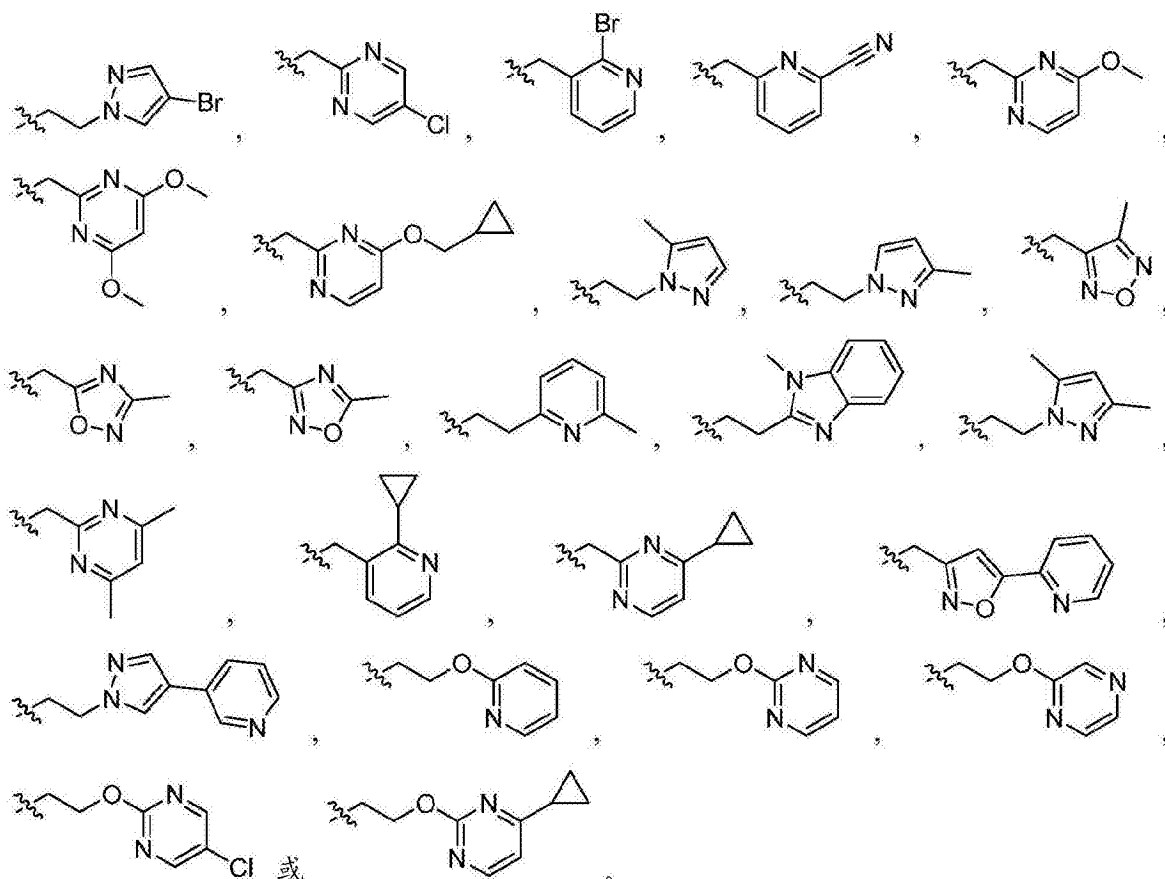
[0591] 在通式I、IA或III的一些实施方案中, R^2 是 $-C_{1-6}$ 亚烷基- R^6 或 $-C_{1-6}$ 亚烷基-L- R^6 ;

[0592] L是-O-; 和

[0593] R^6 是芳基或杂芳基;

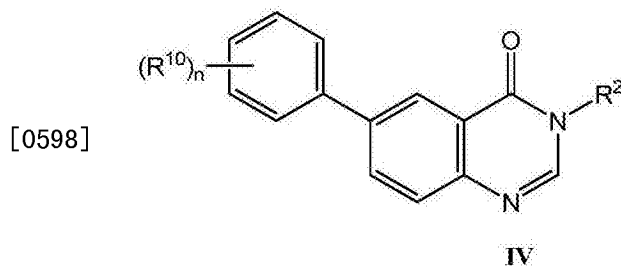
[0594] 其中所述杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{3-6} 环烷基、杂芳基、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代。





[0596] 在通式Ⅲ的一些实施方案中, R^{10} 是三氟甲氧基。

[0597] 在一些实施方案中, 通过通式Ⅳ来表示通式Ⅰ的化合物:



[0599] 其中 R^2 如通式Ⅰ所定义;

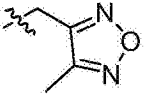
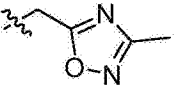
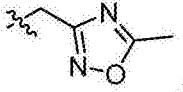
[0600] n 是 0、1、2 或 3; 和

[0601] R^{10} 是卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 CN 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基或杂环基; 和

[0602] 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代。

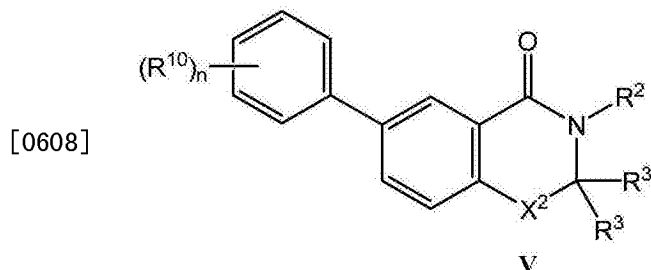
[0603] 在通式Ⅰ、ⅠA 或 Ⅳ 的一些实施方案中, R^2 是 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- R^6 ; 和 R^6 是杂芳基;

[0604] 其中所述杂芳基任选被 C_{1-6} 烷基取代。

[0605] 在通式I、IA或IV的一些实施方案中, R^2 是  ,  或 。

[0606] 在通式IV的一些实施方案中, R^{10} 是三氟甲氧基。

[0607] 在特定的实施方案中, 通过通式V来表示通式I的化合物:



[0609] 其中 R^2 和 R^3 如通式I所定义;

[0610] X^2 是 -O- 或 -S-;

[0611] n 是 0、1、2 或 3; 和

[0612] R^{10} 是卤素、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(O)_2-R^{22}$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 、 $-S(O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基或杂环基; 和

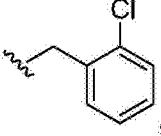
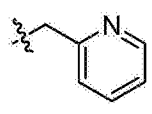
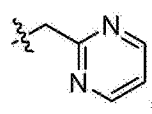
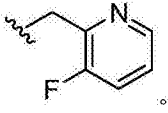
[0613] 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自自由卤素、 $-NO_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代。

[0614] 在通式I、IA或V的一些实施方案中, X^2 是 -O-。

[0615] 在通式I、IA或V的一些实施方案中, X^2 是 -S-。

[0616] 在通式I、IA或V的一些实施方案中, R^2 是 $-C_{1-6}$ 亚烷基- R^6 ; 和 R^6 是芳基或杂芳基;

[0617] 其中所述芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个卤素取代。

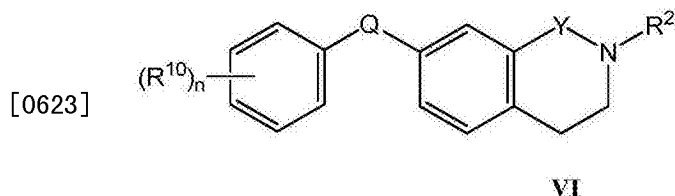
[0618] 在通式I、IA或V的一些实施方案中, R^2 是  ,  ,  或 。

[0619] 在通式I、IA或V的一些实施方案中, R^3 是氢或 C_{1-6} 烷基。

[0620] 在通式I、IA或V的一些实施方案中, R^3 是氢或甲基。

[0621] 在通式V的一些实施方案中, R^{10} 是三氟甲基或三氟甲氧基。

[0622] 在特定的实施方案中, 通过通式VI来表示通式I的化合物:



[0624] 其中Q、Y和 R^2 如通式I所定义；

[0625] n 是0、1、2或3；和

[0626] R^{10} 是卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 CN 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；和

[0627] 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代。

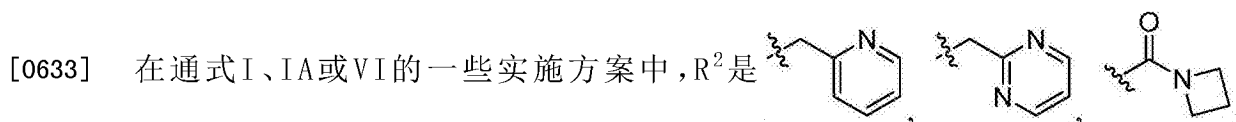
[0628] 在通式I、IA或III的一些实施方案中， R^2 是 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- R^6 、 $-\text{L}-\text{R}^6$ 或 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- $\text{L}-\text{R}^6$ ；如果Y是 $-\text{C}(\text{R}^5)_2$ 时，则 R^2 是 $-\text{L}-\text{R}^6$ 或 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- $\text{L}-\text{R}^6$ ；

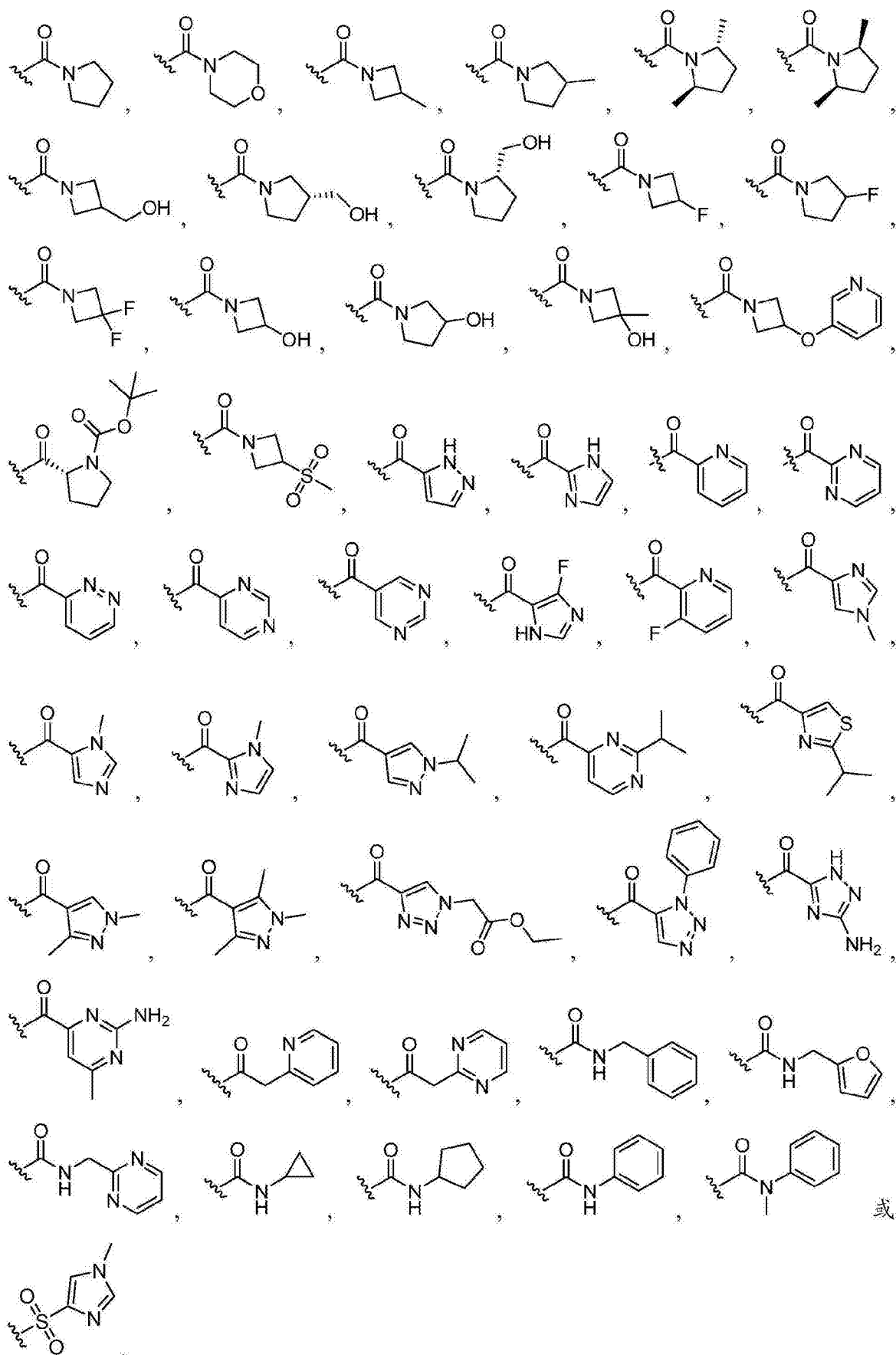
[0629] L是 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}-$ ；

[0630] R^6 是 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0631] 其中所述杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[0632] 其中所述 C_{1-6} 烷基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由芳基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代。

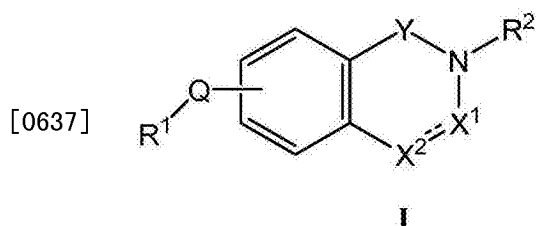




[0634] 在通式VI的一些实施方案中,每个 R^{10} 独立地是氯、氟、三氟甲基和三氟甲氧基。

[0635] 其他实施方案

[0636] 因此,在其他实施方案中,本发明提供了作为钠通道阻断剂功能的化合物。在典型的实施方案中,本发明涉及通式I的化合物:



[0638] 其中:

[0639] 虚线表示任意的双键;

[0640] R^1 选自环烷基、环烯基、芳基、杂环基和杂芳基;

[0641] 其中所述环烷基、环烯基、芳基、杂环基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-S(=O)_2-R^{20}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中的取代基取代;和

[0642] 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-OR^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0643] R^2 选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(O)-R^{26}$ 、 $-C(O)-OR^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基组成的组中;

[0644] 其中所述 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 炔基、卤素、 $-NO_2$ 、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、氧和 $-OR^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0645] 其中所述 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-OR^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0646] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 和 $-OR^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0647] Q 选自由共价键和 C_{2-4} 亚炔基组成的组中;

[0648] Y 选自由 $-C(R^5)_2-$ 和 $-C(O)-$ 组成的组中;如果当 Y 是 $-C(R^5)_2-$ 时,则 R^2 是 $-C(O)-R^{26}$ 、 $-C(O)-OR^{26}$ 或 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 。

[0649] X^1 是 N 且 X^2 是 N , X^1 是 N 且 X^2 是 CR^3 ,或 X^1 是 CR^3 且 X^2 是 N ,并且虚线是双键;或

[0650] X^1 是 $C(R^3)_2$ 且 X^2 是 NR^4 , X^1 是 $C(R^3)_2$ 且 X^2 是 $-O-$,或 X^1 和 X^2 都是 $C(R^3)_2$,并且虚线是单键;

[0651] 每个 R^3 独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中;其

中所述C₁₋₁₅烷基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、-NO₂、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代；

[0652] 其中所述环烷基、芳基、杂环基和杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、-NO₂、C₁₋₆烷基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代；和

[0653] 其中所述C₁₋₆烷基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基和杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、-NO₂、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代；

[0654] 或当X¹是C(R³)₂时，两个R³可以与它们连接的碳原子结合在一起形成环烷基或杂环基；

[0655] R⁴选自由氢、C₁₋₁₅烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)-O-R²⁶、-C(O)-N(R²⁶)(R²⁸)、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁰、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中；

[0656] 其中所述C₁₋₁₅烷基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、-NO₂、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代；

[0657] 其中所述环烷基、芳基、杂环基和杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、-NO₂、C₁₋₆烷基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代；和

[0658] 其中所述C₁₋₆烷基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基和杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、-NO₂、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代；

[0659] 每个R⁵独立地选自由氢和C₁₋₁₅烷基组成的组中；

[0660] R²⁰和R²²在每种情况中独立地选自由氢、C₁₋₁₅烷基、C₂₋₁₅烯基、C₂₋₁₅炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[0661] 其中C₁₋₁₅烷基、C₂₋₁₅烯基、C₂₋₁₅炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、C₁₋₄烷基、取代的氨基、氨酰基、-NO₂、-SO₂R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-C(O)-NH₂、芳基、环烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代；

[0662] 其中所述杂芳基任选进一步被C₁₋₄烷基或环烷基取代；或

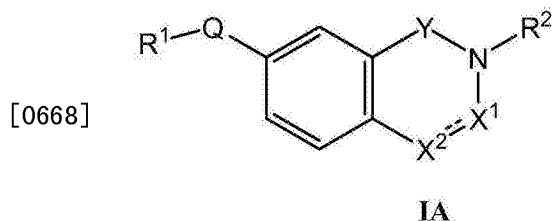
[0663] 当R²⁰和R²²连接共同的氮原子时，R²⁰和R²²可以连接以形成杂环或杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、C₁₋₄烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、芳烷氧基、取代的氨基、氨酰基、-NO₂、-S(O)₂-R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、-CF₃、-OCF₃、芳基、杂芳基和环烷基组成的组中的取代基取代；和

[0664] R²⁶和R²⁸在每种情况中独立地选自由氢、C₁₋₁₅烷基、环烷基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[0665] 其中C₁₋₁₅烷基、环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被1至3个独立地选自由羟基、卤素、C₁₋₄烷氧基、-CF₃和-OCF₃组成的组中的取代基取代；

[0666] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或其前药。

[0667] 在特定的实施方案中,通过通式IA来表示通式I的化合物:



[0669] 其中:

[0670] 虚线表示任选的双键;

[0671] R^1 选自由环烷基、环烯基、芳基和杂芳基组成的组中;

[0672] 其中所述环烷基、环烯基、芳基和杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-S(=O)_2-R^{20}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中的取代基取代;和

[0673] 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 CN 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0674] R^2 选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(O)-R^{26}$ 、 $-C(O)-OR^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基组成的组中;

[0675] 其中所述 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 炔基、卤素、 $-NO_2$ 、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 CN 、氧和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0676] 其中所述 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 CN 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0677] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 CN 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0678] Q 选自由共价键和 C_{2-4} 亚炔基组成的组中;

[0679] Y 选自由 $-C(R^5)_2$ -和 $-C(O)-$ 组成的组中;如果当 Y 是 $-C(R^5)_2$ -时,则 R^2 是 $-C(O)-R^{26}$ 、 $-C(O)-OR^{26}$ 或 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 。

[0680] X^1 是 N 且 X^2 是 N , X^1 是 N 且 X^2 是 CR^3 ,或 X^1 是 CR^3 且 X^2 是 N ,并且虚线是双键;或

[0681] X^1 是 $C(R^3)_2$ 且 X^2 是 NR^4 , X^1 是 $C(R^3)_2$ 且 X^2 是 $-O-$,或 X^1 和 X^2 都是 $C(R^3)_2$,并且虚线是单键;

[0682] 每个 R^3 独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中;

[0683] 其中所述 C_{1-15} 烷基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 CN 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0684] 其中所述环烷基、芳基、杂环基和杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；和

[0685] 其中所述 C_{1-6} 烷基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基和杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[0686] 或当 X^1 是 $\text{C}(\text{R}^3)_2$ 时，两个 R^3 可以与它们连接的碳原子结合在一起形成环烷基或杂环基；

[0687] R^4 选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{28})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中；

[0688] 其中所述 C_{1-15} 烷基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[0689] 其中所述环烷基、芳基、杂环基和杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；和

[0690] 其中所述 C_{1-6} 烷基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基和杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[0691] 每个 R^5 独立地选自由氢和 C_{1-15} 烷基组成的组中；

[0692] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[0693] 其中 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、取代的氨基、氨酰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、芳基、环烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代；

[0694] 其中所述杂芳基任选进一步被 C_{1-4} 烷基或环烷基取代；或

[0695] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接共同的氮原子时， R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成杂环或杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、芳烷氧基、取代的氨基、氨酰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、芳基、杂芳基和环烷基组成的组中的取代基取代；和

[0696] R^{26} 和 R^{28} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基、环烷基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[0697] 其中 C_{1-15} 烷基、环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被1至3个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$ 组成的组中的取代基取代；

[0698] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或其前药。

[0699] 在通式I或IA的一些实施方案中， R^1 是芳基或杂芳基；

[0700] 其中所述芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 C_{1-4} 烷基、环烷基和杂环基组成的组中的取代基取代；和

[0701] 其中所述烷基和杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素和-CN组成的组中的取代基取代;和

[0702] R^{20} 在每种情况中独立地是 C_{1-15} 烷基或芳基;

[0703] 其中烷基或芳基任选被一个、两个或三个卤素取代。

[0704] 在通式I或IA的一些实施方案中, R^1 选自由6- CF_3 -吡啶-3-基、6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基、4-苯氧基-苯基、4- OCF_3 -苯基、4-环丙基苯基、4-(4-氯苯氧基)苯基、4-(1-氰基环丙基)苯基和2-(哌啶-1-基)嘧啶-5-基组成的组中。

[0705] 在通式I或IA的一些实施方案中, R^2 是氢、 C_{1-15} 烷基、 $-C(O)-R^{26}$ 、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基或杂环基;

[0706] 其中所述 C_{1-15} 烷基、烷氧基、环烷基和杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、 C_{1-4} 烷基、烷氧基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、-CN、氧和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0707] 其中所述烷基、芳基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、杂芳基、环烷基、苄基、芳基、-CN和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;和

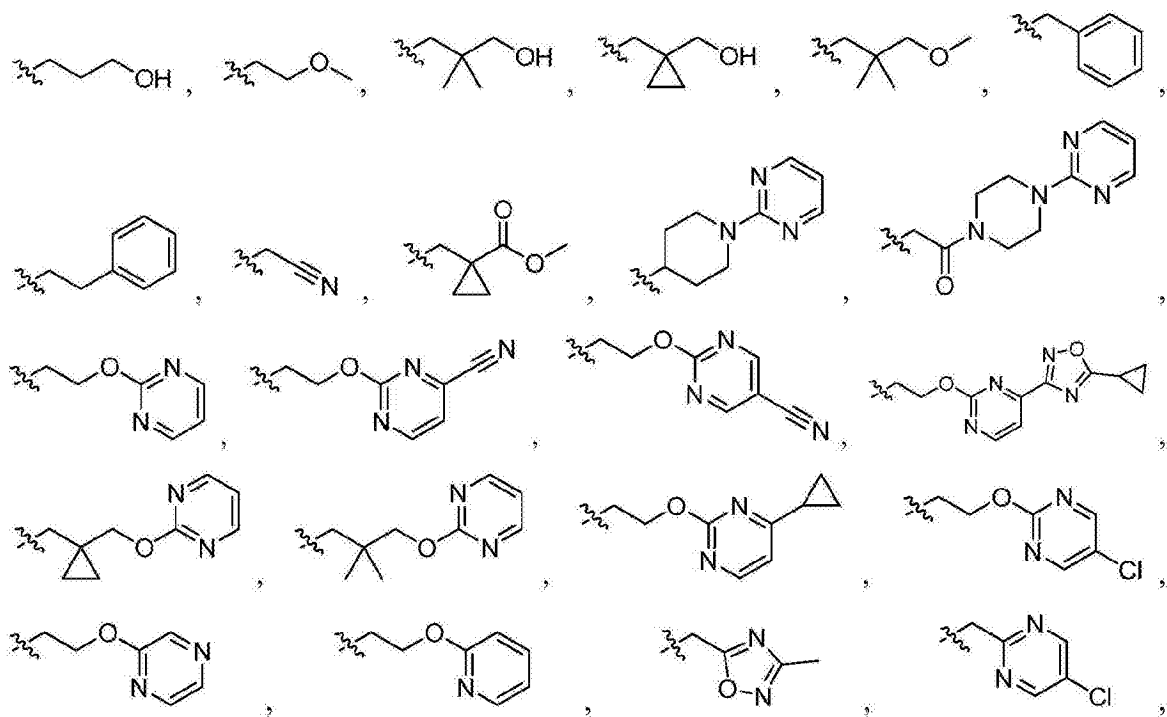
[0708] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基和杂芳基组成的组中;和其中烷基和杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、-CN、环烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代;和

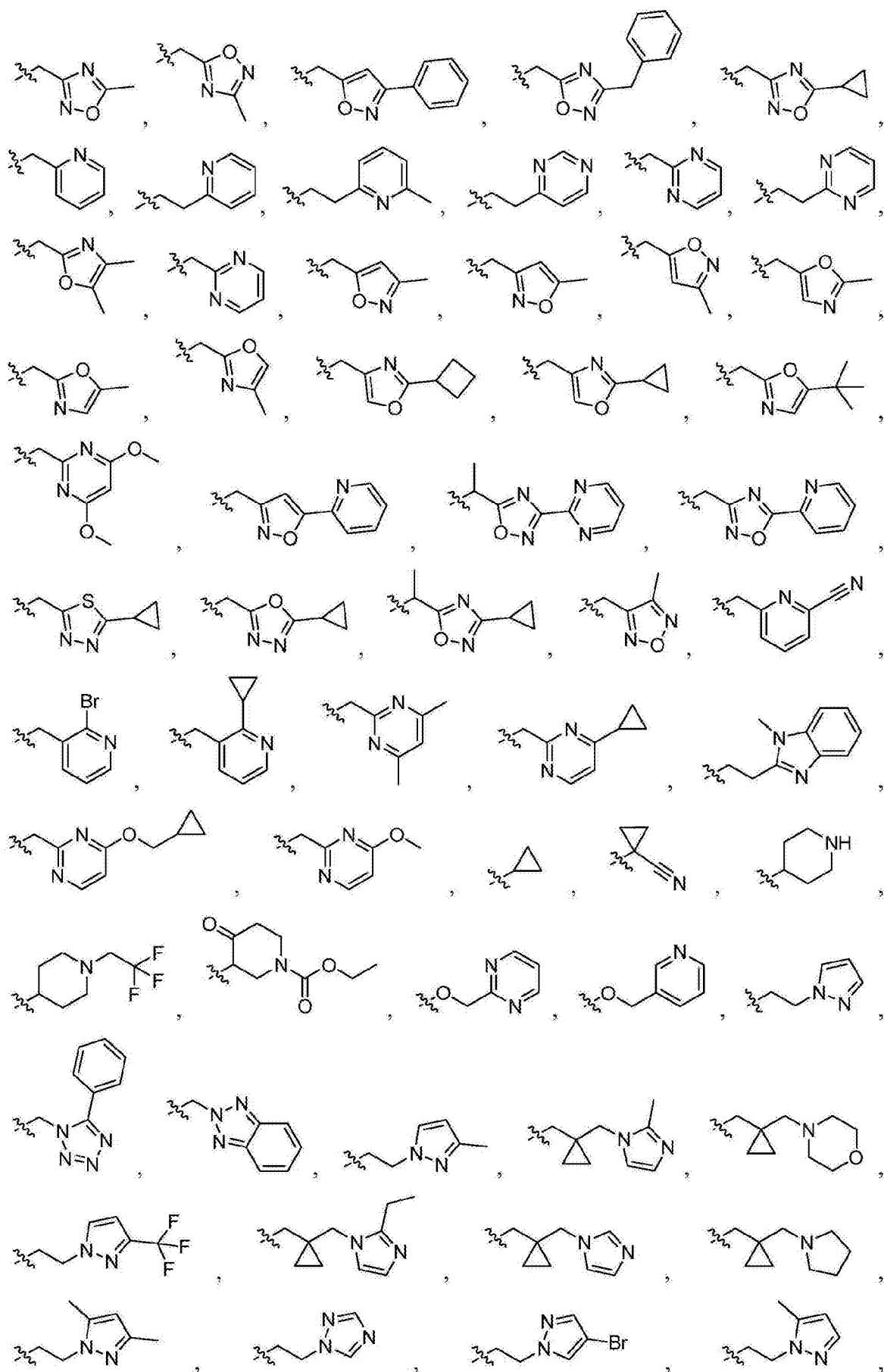
[0709] 其中所述杂芳基任选进一步被环烷基取代;或

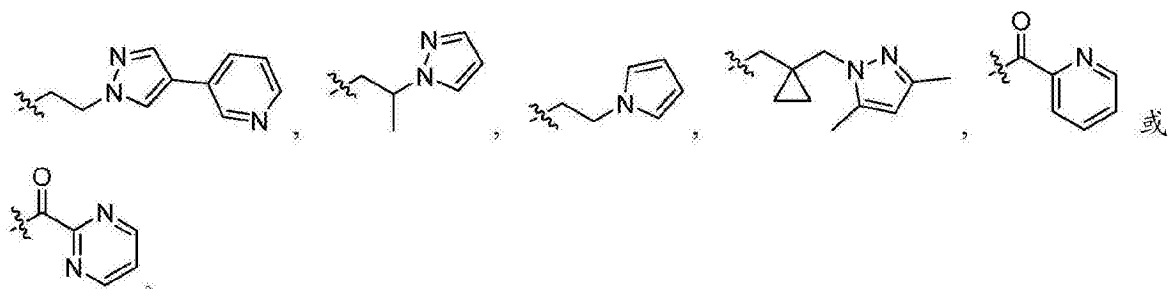
[0710] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接共同的氮原子时, R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成杂环或杂芳基环,其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 C_{1-15} 烷基、苯基、 $-CF_3$ 和杂芳基组成的组中的取代基取代;和

[0711] R^{26} 是杂芳基。

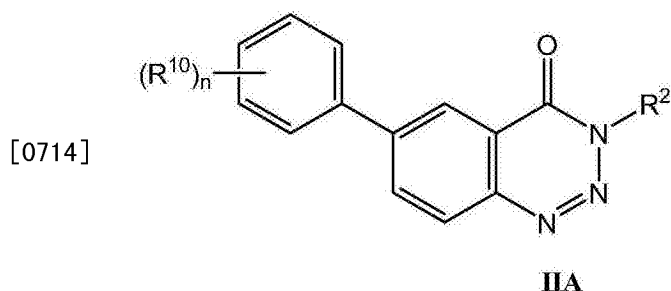
[0712] 在通式I或IA的一些实施方案中, R^2 是氢、甲基、, .







[0713] 在特定的实施方案中,通过通式IIA来表示通式I的化合物:



[0715] 其中:

[0716] n 是0、1、2或3;

[0717] R^{10} 独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-S(=O)_2-R^{20}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中;和

[0718] 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0719] R^2 选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(O)-R^{26}$ 、 $-C(O)-OR^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基组成的组中;

[0720] 其中所述 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 炔基、卤素、 $-NO_2$ 、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、氧和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0721] 其中所述 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0722] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0723] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组中;和

[0724] 其中 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个、两

个或三个独立地选自由羟基、卤素、C₁₋₄烷基、取代的氨基、氨酰基、-NO₂、-SO₂R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-C(O)-NH₂、芳基、环烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代；

[0725] 其中所述杂芳基任选进一步被C₁₋₄烷基或环烷基取代；或

[0726] 当R²⁰和R²²连接共同的氮原子时，R²⁰和R²²可以连接形成杂环或杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、C₁₋₄烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、芳烷氧基、取代的氨基、氨酰基、-NO₂、-S(O)₂-R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、-CF₃、-OCF₃、芳基、杂芳基和环烷基组成的组中的取代基取代；和

[0727] R²⁶和R²⁸在每种情况中独立地选自由氢、C₁₋₁₅烷基、环烷基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[0728] 其中C₁₋₁₅烷基、环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被1至3个独立地选自由羟基、卤素、C₁₋₄烷氧基、-CF₃和-OCF₃组成的组中的取代基取代；

[0729] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或前药。

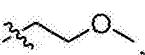
[0730] 在通式IIA的一些实施方案中，R²选自由氢、C₁₋₁₅烷基、C₁₋₄烷氧基、环烷基和杂环基组成的组中。在许多实施方案中，烷基、烷氧基、环烷基和杂环基部分进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、烷基、烷氧基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、氧和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代；

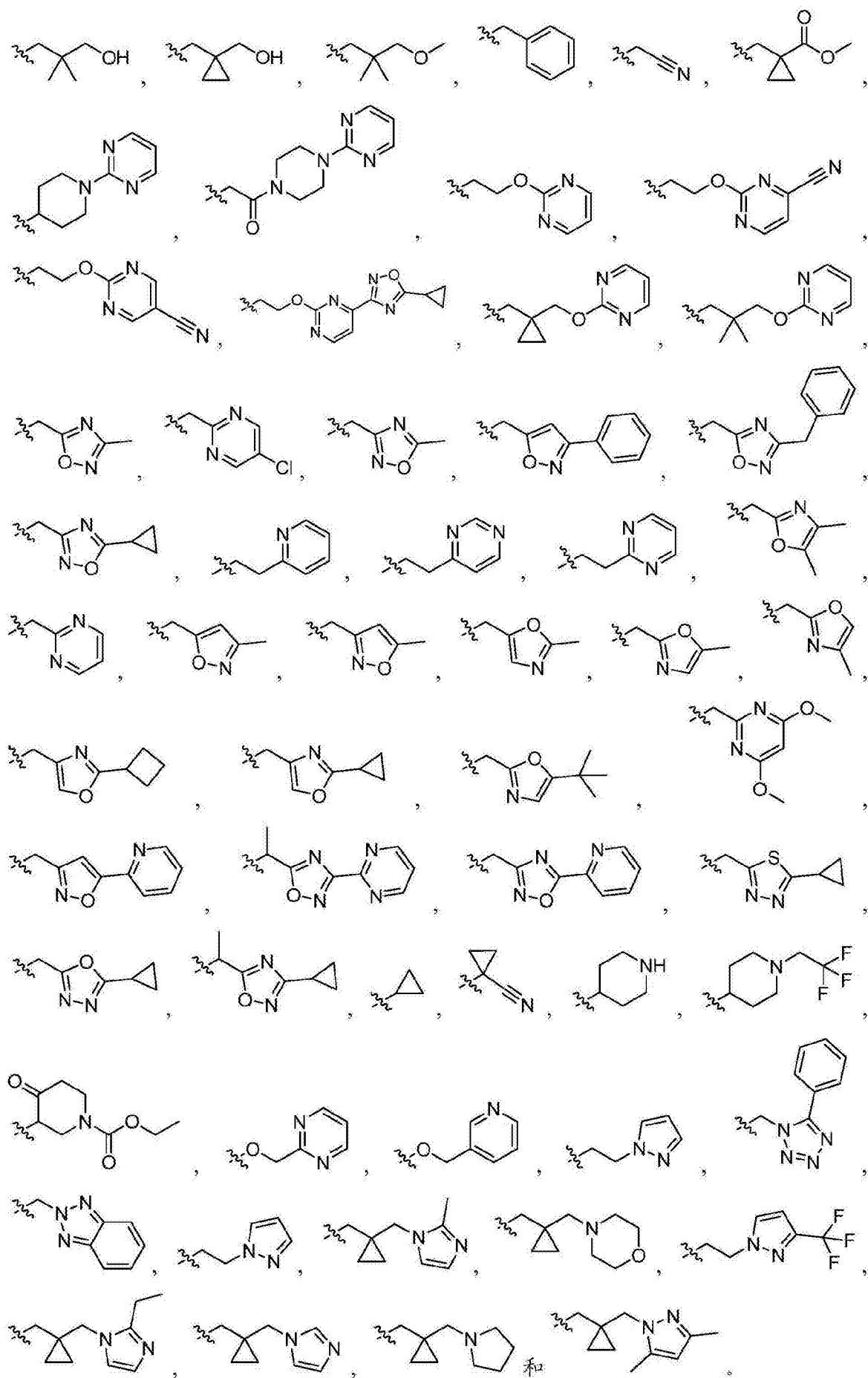
[0731] 其中所述烷基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、苄基、芳基、杂芳基和环烷基组成的组中的取代基取代；

[0732] R²⁰和R²²在每种情况中独立地选自由氢、C₁₋₁₅烷基和杂芳基组成的组中；和其中烷基和杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由-CN和杂芳基组成的组中的取代基取代；和

[0733] 其中所述杂芳基任选进一步被环烷基取代；或

[0734] 当R²⁰和R²²连接共同的氮原子时，R²⁰和R²²可以连接以形成杂环或杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由烷基、苯基、-CF₃和杂芳基组成的组中的取代基取代。

[0735] 通式IIA的示例性R²部分包括，但不限于，氢、，，，



[0736] 在通式IIA的一些实施方案中, R^{10} 选自由 $-OCF_3$ 、环烷基和 $-O-R^{20}$ 组成的组中;并且 R^{20} 是芳基。在许多实施方案中, 环烷基任选进一步被 $-CN$ 取代。在许多实施方案中, R^{20} 任选被卤素取代。

[0737] 通式IIA的示例性 R^{10} 包括, 但不限于, $-OCF_3$ 、环丙基、1-氰基环丙基、苯氧基和4-氯苯氧基。

[0738] 通式IIA的示例性化合物包括

[0739] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0740] 3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0741] 3-((5-氯嘧啶-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0742] 3-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0743] 3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-苯氧基苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0744] 3-((3-苯基异噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0745] 3-((3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0746] 3-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0747] 3-((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0748] 3-(2-(嘧啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0749] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0750] 3-(2-(嘧啶-4-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0751] 3-(2-(嘧啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0752] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0753] 3-((5-苯基-1H-四唑-1-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0754] 3-环丙基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0755] 3-((4,5-二甲基噁唑-1-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0756] 3-(嘧啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0757] 3-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-

- 4(3H)-酮;
- [0758] 3-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;
- [0759] 3-((2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;
- [0760] 3-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;
- [0761] 2-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙腈;
- [0762] 3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;
- [0763] 1-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)环丙烷腈;
- [0764] 3-((1-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;
- [0765] 2-(2-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙氧基)嘧啶-4-腈;
- [0766] 3-(哌啶-4-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;
- [0767] 3-(1-(嘧啶-2-基)哌啶-4-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;
- [0768] 3-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;
- [0769] 3-(2-氧-2-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;
- [0770] 3-苄基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;
- [0771] 3-(2-甲氧基乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;
- [0772] 3-((4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;
- [0773] 3-(丁-3-炔基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;
- [0774] 3-(2-羟基乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;
- [0775] 3-((5-(嘧啶-2-基)异噁唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;
- [0776] 1-(4-(4-氧-3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-3,4-二氢苯并[d][1,2,3]三嗪-6-基)苯基)环丙烷腈;
- [0777] 2-(2-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙氧基)嘧啶-5-腈;
- [0778] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;
- [0779] 3-(1-(3-(嘧啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;
- [0780] 3-((5-(嘧啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并

[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0781] 甲基1-((4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)甲基)环丙烷羧酸酯;

[0782] 3-(嘧啶-2-基甲氧基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0783] 3-((1-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0784] 3-((1-((1H-咪唑-1-基)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0785] 3-(嘧啶-3-基甲氧基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0786] 3-(2-(4-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0787] 3-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0788] 3-((1-((3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0789] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-3-(2-氧-2-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0790] 3-((5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0791] 3-((5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0792] 3-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0793] 3-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0794] 乙基4-氧-3-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)哌啶-1-羧酸酯;

[0795] 6-(4-环丙基苯基)-3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0796] 3-((1-(羟基甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0797] 3-(1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0798] 3-((1-((嘧啶-2-基氧)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0799] 3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0800] 3-(2,2-二甲基-3-(嘧啶-2-基氧)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0801] 3-((2-甲基噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0802] 3-((5-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

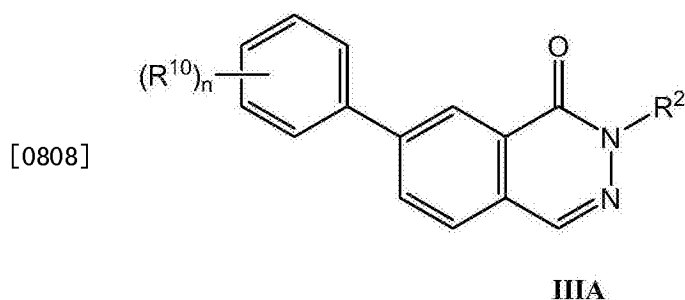
[0803] 3-((4-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0804] 3-((2-环丁基噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0805] 3-((2-甲基噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;和

[0806] 3-((2-环丙基噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或前药。

[0807] 在特定的实施方案中,通过通式IIIA来表示通式I的化合物:



[0809] 其中:

[0810] n是0、1、2或3;

[0811] R^{10} 独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、CN、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-S(=O)_2-R^{20}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中;和

[0812] 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0813] R^2 选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(O)-R^{26}$ 、 $-C(O)-OR^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基组成的组中;

[0814] 其中所述 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 炔基、卤素、 $-NO_2$ 、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、氧和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0815] 其中所述 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一

个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；和

[0816] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[0817] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[0818] 其中 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、取代的氨基、氨酰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、芳基、环烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代；

[0819] 其中所述杂芳基任选进一步被 C_{1-4} 烷基或环烷基取代；或

[0820] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接共同的氮原子时， R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成杂环或杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、芳烷氧基、取代的氨基、氨酰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、芳基、杂芳基和环烷基组成的组中的取代基取代；和

[0821] R^{26} 和 R^{28} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基、环烷基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[0822] 其中 C_{1-15} 烷基、环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被1至3个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$ 组成的组中的取代基取代；

[0823] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或前药。

[0824] 在通式IIIA的一些实施方案中， R^2 是氢或 C_{1-15} 烷氧基。在许多实施方案中，烷基部分进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、芳基、杂芳基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；和

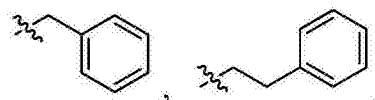
[0825] 其中所述芳基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、杂芳基、环烷基、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

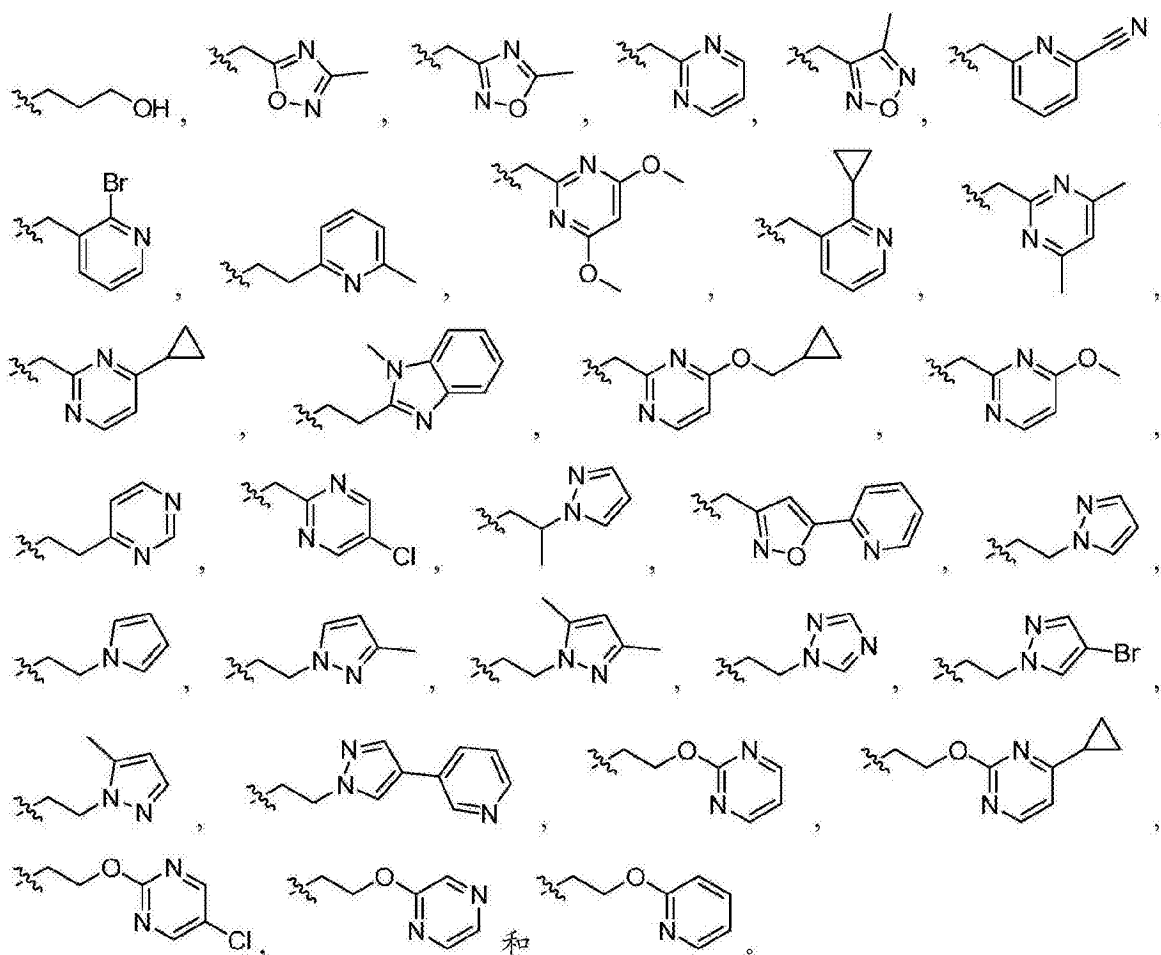
[0826] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地选自由 C_{1-15} 烷基和杂芳基组成的组中；和

[0827] 其中 C_{1-15} 烷基和杂芳基任选被卤素或环烷基取代；或

[0828] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接共同的氮原子时， R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 C_{1-6} 烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代。

[0829] 通式IIIA的示例性 R^2 部分包括，但不限于，氢、甲基、





[0830] 通式IIIA的示例性R¹⁰部分包括-OCF₃-。

[0831] 通式IIIA的示例性化合物包括

[0832] 7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮；

[0833] 2-((3-甲基-1;2;4-噁二唑-5-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮；

[0834] 2-((5-甲基-1;2;4-噁二唑-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮；

[0835] 2-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮；

[0836] 2-(嘧啶-2-基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮；

[0837] 2-苄基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮；

[0838] 2-((1-氧-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-2(1H)-基)甲基)苄腈；

[0839] 2-苄乙基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮；

[0840] 2-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮；

[0841] 2-(2-(1H-吡咯-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮；

[0842] 2-((4-甲基-1;2;5-噁二唑-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮；

[0843] 6-((1-氧-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-2(1H)-基)甲基)2-吡啶甲腈(picolinonitrile)；

[0844] 7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((5-(3-(三氟甲基)苯基)-1;2;4-噁二唑-3-基)甲

基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0845] 2-((2-溴吡啶-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0846] 2-(3-羟丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0847] 2-(3-(吡啶-2-基氧)丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0848] 2-(2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0849] 2-(2-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0850] 2-((4;6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0851] 2-((2-环丙基吡啶-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0852] 7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0853] 2-((4;6-二甲基嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0854] 2-((4-环丙基嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0855] 2-(2-(3;5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0856] 2-(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0857] 2-(2-(1H-1;2;4-三唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0858] 2-((4-(环丙基甲氧基)嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0859] 2-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0860] 2-(2-(4-环丙基嘧啶-2-基氧)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0861] 2-((4-甲氧基嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0862] 2-(2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0863] 2-(2-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0864] 2-(2-(4-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0865] 2-(2-(4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0866] 2-((5-氯嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0867] 2-(2-(嘧啶-4-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0868] 2-(2-(5-氯嘧啶-2-基氧)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0869] 2-(2-(1H-吡唑-1-基)丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

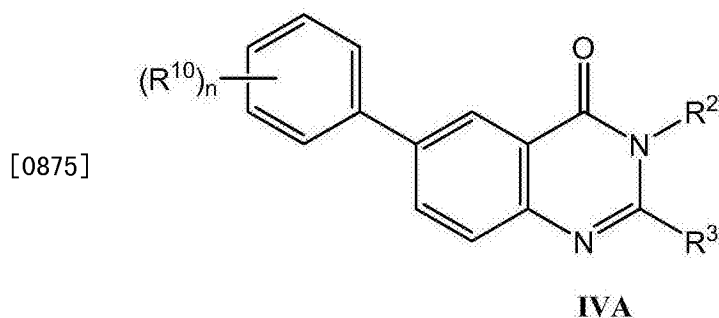
[0870] 2-(2-(吡嗪-2-基氧)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0871] 2-(2-(吡啶-2-基氧)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;和

[0872] 2-((5-(吡啶-2-基)异噻唑-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[0873] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或前药。

[0874] 在特定的实施方案中,通过通式IVA来表示通式I的化合物:



[0876] 其中：

[0877] n 是0、1、2或3；

[0878] R^{10} 独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-S(=O)_2-R^{20}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中；和

[0879] 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[0880] R^2 选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(O)-R^{26}$ 、 $-C(O)-OR^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基组成的组中；

[0881] 其中所述 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 炔基、卤素、 $-NO_2$ 、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、氧和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[0882] 其中所述 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；和

[0883] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[0884] 每个 R^3 独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中；

[0885] 其中所述 C_{1-15} 烷基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[0886] 其中所述环烷基、芳基、杂环基和杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} 烷基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；和

[0887] 其中所述 C_{1-6} 烷基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基和杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[0888] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地选自氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；和

[0889] 其中 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、取代的氨基、氨酰基、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、芳基、环烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代；

[0890] 其中所述杂芳基任选进一步被 C_{1-4} 烷基或环烷基取代；或

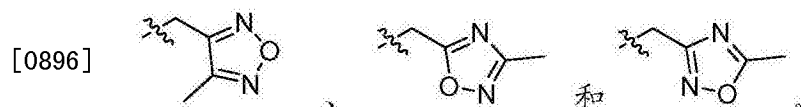
[0891] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接共同的氮原子时， R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成杂环或杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自羟基、卤素、烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、芳烷氧基、取代的氨基、氨酰基、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2-R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、芳基、杂芳基和环烷基组成的组中的取代基取代；和

[0892] R^{26} 和 R^{28} 在每种情况中独立地选自自由氢、 C_{1-15} 烷基、环烷基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[0893] 其中 C_{1-15} 烷基、环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被1至3个独立地选自羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CF_3$ 和 $-OCF_3$ 组成的组中的取代基取代。

[0894] 在通式IVA的一些实施方案中， R^2 是 C_{1-15} 烷基。在许多实施方案中，烷基部分进一步被杂芳基取代；其中杂芳基任选进一步被 C_{1-6} 烷基取代。

[0895] 通式IVA的示例性 R^2 部分包括，但不限于，



[0897] 通式IVA的示例性 R^{10} 部分包括 $-OCF_3$ 。

[0898] 通式IVA的示例性化合物包括

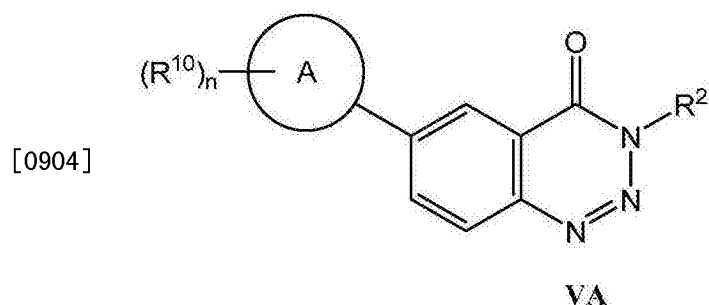
[0899] 3-((4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0900] 3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；和

[0901] 3-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0902] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或前药。

[0903] 在特定的实施方案中，通过通式VA来表示通式I的化合物：



[0905] 其中：

[0906] A是杂芳基；

[0907] n 是0、1、2或3；

[0908] R^{10} 独立地选自卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 CN 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-R^{20}$ 、 $-\text{S}-R^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-R^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基；和

[0909] 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[0910] R^2 选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{28})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基组成的组中；

[0911] 其中所述 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 炔基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、氧和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 的取代基取代组成的组中；

[0912] 其中所述 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；和

[0913] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[0914] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[0915] 其中 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、取代的氨基、氨酰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、芳基、环烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代；

[0916] 其中所述杂芳基任选进一步被 C_{1-4} 烷基或环烷基取代；或

[0917] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接共同的氮原子时， R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成杂环或杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、芳烷氧基、取代的氨基、氨酰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、芳基、杂芳基和环烷基组成的组中的取代基取代；和

[0918] R^{26} 和 R^{28} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基、环烷基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[0919] 其中 C_{1-15} 烷基、环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被1至3个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$ 组成的组中的取代基取代。

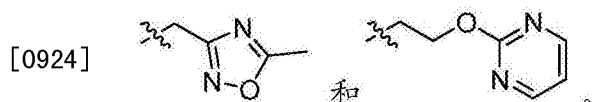
[0920] 在通式VA的一些实施方案中，A选自由吡啶-3-基和嘧啶-5-基组成的组中。

[0921] 在通式VA的一些实施方案中， n 是1。

[0922] 在通式VA的一些实施方案中， R^2 是氢或 C_{1-15} 烷基。在许多实施方案中，烷基部分进一步被杂芳基取代；其中所述杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由杂芳基和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；其中所述杂芳基任选进一步被 C_{1-6} 烷基取代；并且 R^{20} 是

杂芳基。

[0923] 通式VA的示例性R²部分包括,但不限于,



[0925] 在通式VA的一些实施方案中,R²是-N(R²⁰)(R²²)-、-O-R²⁰、C₁₋₄烷基或杂芳基;其中R²⁰和R²²在每种情况中独立地是C₁₋₁₅烷基,并且C₁₋₁₅烷基任选被一个、两个或三个卤素取代;或R²⁰和R²²连接共同的氮原子,R²⁰和R²²可以连接形成杂环。在许多实施方案中,R²的C₁₋₁₅烷基或杂芳基部分进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素和C₁₋₆烷基组成的组中的取代基取代。

[0926] 通式VA的示例性R¹⁰部分包括2,2,2-三氟乙氧基、-CF₃和哌啶-1-基。

[0927] 通式VA的示例性化合物包括

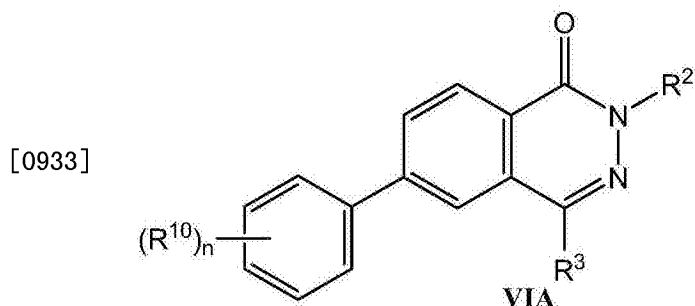
[0928] 3-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0929] 3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;和

[0930] 6-(2-(哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[0931] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或前药。

[0932] 在特定的实施方案中,通过通式VIA来表示通式I的化合物:



[0934] 其中:

[0935] n是0、1、2或3;

[0936] R¹⁰独立地选自由卤素、-NO₂、CN、-SF₅、-Si(CH₃)₃、-O-R²⁰、-S-R²⁰、-C(O)-R²⁰、C(O)-OR²⁰、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-N(R²⁰)-C(O)-R²²、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶、-S(=O)₂-R²⁰、-S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²)、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中;和

[0937] 其中所述C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、-NO₂、芳基、杂环基、杂芳基、C₁₋₄烷基、环烷基、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代;

[0938] R²选自由氢、C₁₋₁₅烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(O)-R²⁶、-C(O)-OR²⁶、-C(O)-N(R²⁶)(R²⁸)、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁰、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基组成的组中;

[0939] 其中所述C₁₋₁₅烷基、C₁₋₄烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个

或三个独立地选自由羟基、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 炔基、卤素、 $-NO_2$ 、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、氧和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[0940] 其中所述 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；和

[0941] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[0942] 每个 R^3 独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中；

[0943] 其中所述 C_{1-15} 烷基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[0944] 其中所述环烷基、芳基、杂环基和杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} 烷基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；和

[0945] 其中所述 C_{1-6} 烷基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基和杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[0946] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[0947] 其中 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、取代的氨基、氨酰基、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、芳基、环烷基和杂芳基的组成的组中取代基取代；

[0948] 其中所述杂芳基任选进一步被 C_{1-4} 烷基或环烷基取代；或当 R^{20} 和 R^{22} 连接共同的氮原子时， R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成杂环或杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、芳烷氧基、取代的氨基、氨酰基、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2-R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、芳基、杂芳基和环烷基组成的组中的取代基取代；和

[0949] R^{26} 和 R^{28} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基、环烷基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[0950] 其中 C_{1-15} 烷基、环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被1至3个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CF_3$ 和 $-OCF_3$ 组成的组中的取代基取代；

[0951] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或前药。

[0952] 在通式VIA的一些实施方案中， R^2 是氢。

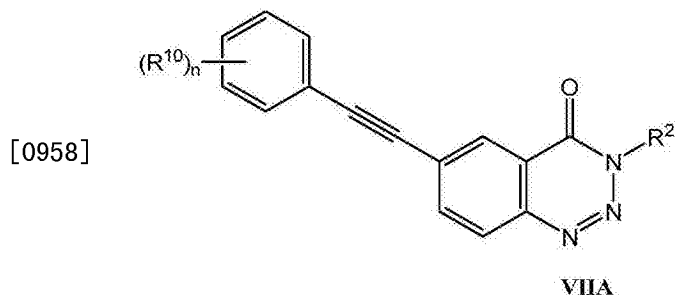
[0953] 通式VIA的示例性 R^{10} 部分包括 $-OCF_3$ 。

[0954] 在通式VIA的一些实施方案中， R^3 是 C_{1-15} 烷基。通式VI的示例性 R^3 部分包括甲基。

[0955] 通式VIA的示例性化合物包括4-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮；

[0956] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或前药。

[0957] 在特定的实施方案中,通过通式VIIA来表示通式I的化合物:



[0959] 其中:

[0960] n是0、1、2或3;

[0961] R^{10} 独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $C(O)-OR^{20}$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-S(=O)_2-R^{20}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中;和

[0962] 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0963] R^2 选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(O)-R^{26}$ 、 $-C(O)-OR^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基组成的组中;

[0964] 其中所述 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 炔基、卤素、 $-NO_2$ 、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、氧和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0965] 其中所述 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;和

[0966] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[0967] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组中;和

[0968] 其中 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、取代的氨基、氨酰基、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、芳基、环烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代;

[0969] 其中所述杂芳基任选进一步被 C_{1-4} 烷基或环烷基取代;或

[0970] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接共同的氮原子时, R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成杂环或杂芳基环,其然后任

选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、芳烷氧基、取代的氨基、氨酰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、芳基、杂芳基和环烷基组成的组中的取代基取代；和

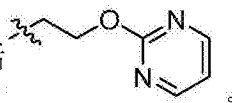
[0971] R^{26} 和 R^{28} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基、环烷基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[0972] 其中 C_{1-15} 烷基、环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被1至3个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$ 组成的组中的取代基取代；

[0973] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或前药。

[0974] 在通式VIIA的一些实施方案中， R^2 是 C_{1-15} 烷基。在许多实施方案中，烷基部分进一步被 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 取代；其中 R^{20} 是杂芳基。

[0975] 通式VIIA的示例性 R^2 部分包括



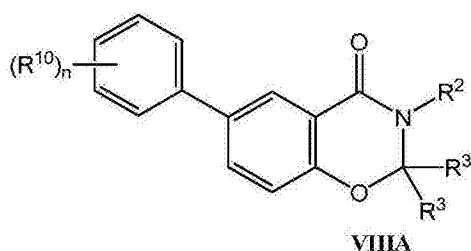
[0976] 通式VIIA的示例性 R^{10} 部分包括 $-\text{OCF}_3$ 。

[0977] 通式VIIA的示例性化合物包括3-(2-嘧啶-2-基氧)乙基-6-((4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮；

[0978] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或前药。

[0979] 在特定的实施方案中，通过通式VIIIA来表示通式I的化合物：

[0980]



VIIIA

[0981] 其中：

[0982] n 是1、2或3；

[0983] R^{10} 独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 CN 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中；和

[0984] 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[0985] R^2 选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{28})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基组成的组中；

[0986] 其中所述 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 炔基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、氧和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成

的组中的取代基取代；

[0987] 其中所述C₁₋₁₅烷基、C₁₋₄烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、-NO₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代；和

[0988] 其中所述C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、-NO₂、-CF₃、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN、-S(O)₂-R²⁰和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代；

[0989] 每个R³独立地选自由氢、C₁₋₁₅烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中；

[0990] 其中所述C₁₋₁₅烷基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、-NO₂、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-O-R²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代；

[0991] 其中所述环烷基、芳基、杂环基和杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、-NO₂、C₁₋₆烷基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代；和

[0992] 其中所述C₁₋₆烷基、芳烷基、环烷基、芳基、杂环基和杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、-NO₂、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代；

[0993] 或两个R³可以与它们连接的碳原子结合在一起形成环烷基或杂环基；

[0994] R²⁰和R²²在每种情况中独立地选自由氢、C₁₋₁₅烷基、C₂₋₁₅烯基、C₂₋₁₅炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[0995] 其中C₁₋₁₅烷基、C₂₋₁₅烯基、C₂₋₁₅炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、C₁₋₄烷基、取代的氨基、氨酰基、-NO₂、-SO₂R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-C(O)-NH₂、芳基、环烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代；

[0996] 其中所述杂芳基任选进一步被C₁₋₄烷基或环烷基取代；或

[0997] 当R²⁰和R²²连接共同的氮原子时，R²⁰和R²²可以连接形成杂环或杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、芳烷氧基、取代的氨基、氨酰基、-NO₂、-S(O)₂-R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、-CF₃、-OCF₃、芳基、杂芳基和环烷基组成的组中的取代基取代；和

[0998] R²⁶和R²⁸在每种情况中独立地选自由氢、C₁₋₁₅烷基、环烷基、芳基和杂芳基组成的组中；和

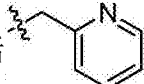
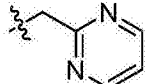
[0999] 其中C₁₋₁₅烷基、环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被1至3个独立地选自羟基、卤素、C₁₋₄烷氧基、-CF₃和-OCF₃的取代基取代；

[1000] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或前药。

[1001] 在通式VIIA的一些实施方案中，R²是C₁₋₁₅烷基；

[1002] 其中所述烷基任选被杂芳基取代；

[1003] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或前药。

[1004] 通式VIIA的示例性R²部分包括  和 .

[1005] 通式VIIA的示例性R¹⁰部分包括氢、-CF₃和-OCF₃。

[1006] 通式VIIA的示例性化合物包括

[1007] 3-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮;

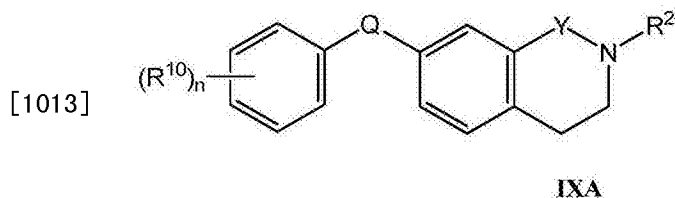
[1008] 3-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮;

[1009] 2-甲基-3-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮;和

[1010] 2,2-二甲基-3-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮;

[1011] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或前药。

[1012] 在特定的实施方案中,通过通式IXA来表示通式I的化合物:



[1014] 其中

[1015] n是1、2或3;

[1016] R¹⁰独立地选自由卤素、-NO₂、CN、-SF₅、-Si(CH₃)₃、-O-R²⁰、-S-R²⁰、-C(O)-R²⁰、C(O)-OR²⁰、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-N(R²⁰)-C(O)-R²²、-N(R²⁰)-S(=O)₂-R²⁶、-S(=O)₂-R²⁰、-S(=O)₂-N(R²⁰)(R²²)、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中;和

[1017] 其中所述C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、-NO₂、芳基、杂环基、杂芳基、C₁₋₄烷基、环烷基、-N(R²⁰)(R²²)、-C(O)-R²⁰、-C(O)-OR²⁰、-C(O)-N(R²⁰)(R²²)、-CN和-O-R²⁰组成的组中的取代基取代;

[1018] R²选自由-C(O)-R²⁶、-C(O)-OR²⁶和-C(O)-N(R²⁶)(R²⁸)组成的组中;

[1019] Q选自由共价键和C₂₋₄亚炔基组成的组中;

[1020] Y选自由-C(R⁵)₂-和-C(O)-组成的组中;

[1021] 每个R⁵独立地选自由氢和C₁₋₁₅烷基组成的组中;

[1022] R²⁰和R²²在每种情况中独立地选自由氢、C₁₋₁₅烷基、C₂₋₁₅烯基、C₂₋₁₅炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组中;和

[1023] 其中C₁₋₁₅烷基、C₂₋₁₅烯基、C₂₋₁₅炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、C₁₋₄烷基、取代的氨基、氨酰基、-NO₂、-SO₂R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-C(O)-NH₂、芳基、环烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代;

[1024] 其中所述杂芳基任选进一步被C₁₋₄烷基或环烷基取代;或当R²⁰和R²²连接共同的氮原子时,R²⁰和R²²可以连接形成杂环或杂芳基环,其然后任选被一个、两个或三个独立地选

自由羟基、卤素、C₁₋₄烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、芳烷氧基、取代的氨基、氨酰基、-NO₂、-S(O)₂-R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、-CF₃、-OCF₃、芳基、杂芳基和环烷基组成的组中的取代基取代；和

[1025] R²⁶和R²⁸在每种情况中独立地选自由氢、C₁₋₁₅烷基、环烷基、芳基和杂芳基组成的组中；和

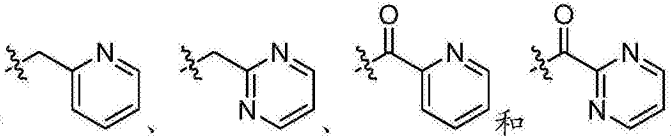
[1026] 其中C₁₋₁₅烷基、环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被1至3个独立地选自由羟基、卤素、C₁₋₄烷氧基、-CF₃和-OCF₃组成的组中的取代基取代；

[1027] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或前药。

[1028] 在通式IXA的一些实施方案中，R²是C₁₋₁₅烷基；

[1029] 其中所述烷基任选被杂芳基取代；

[1030] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或前药。

[1031] 通式IXA的示例性R²部分包括  和

[1032] 通式IXA的示例性R¹⁰部分包括氢、-CF₃和-OCF₃。

[1033] 通式IXA的示例性化合物包括

[1034] 2-(嘧啶-2-基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮；

[1035] 2-(吡啶-2-基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮；

[1036] 2-(嘧啶-2-基甲基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮；

[1037] 2-(嘧啶-2-基甲基)-7-((4-(三氟甲基)苯基)乙基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮；

[1038] 2-(嘧啶-2-基甲基)-7-((4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮

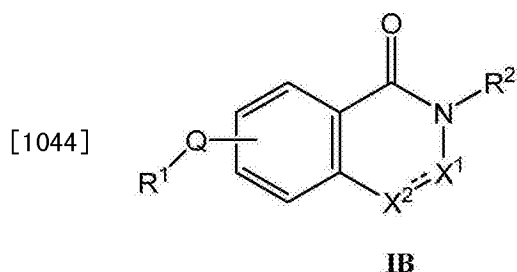
[1039] 吡啶-2-基(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮；或

[1040] 嘧啶-2-基(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮；

[1041] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体、多形体和/或前药。

[1042] 在一个实施方案中，取代基中的至少一个(即，R¹、R²和R³中的至少一个)不是氢。

[1043] 在其他实施方案中，本发明提供了通式IB的化合物：



[1045] 其中：

[1046] 虚线表示任意的双键；

[1047] R¹是芳基或杂芳基；

[1048] 其中所述芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、-NO₂、CN、-

SF_5 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中的取代基取代；和

[1049] 其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、苯基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1050] R^2 是氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{28})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[1051] 其中所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、烷基、烷氧基、炔基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、氧和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1052] 其中所述烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；和

[1053] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1054] Q是共价键或 C_{2-4} 亚炔基；

[1055] X^1 是N且 X^2 是N， X^1 是N和 X^2 是 CR^3 ，或 X^1 是 CH_2 且 X^2 是 NR^4 ；

[1056] R^3 是氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[1057] 其中所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1058] 其中所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；和

[1059] 其中所述 C_{1-6} 烷基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1060] R^4 是氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{28})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[1061] 其中所述烷基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1062] 其中所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选

自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；和

[1063] 其中所述 C_{1-6} 烷基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1064] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_1-C_{15} 烷基、 C_2-C_{15} 烯基、 C_2-C_{15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[1065] 其中烷基、烯基、炔基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、芳基、环烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代；

[1066] 其中所述杂芳基任选进一步被 C_{1-4} 烷基或环烷基取代；或

[1067] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接共同的氮原子时， R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成杂环或杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、烷基、苄基、苯基、苯氧基、苄氧基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、芳基、杂芳基和环烷基组成的组中的取代基取代；

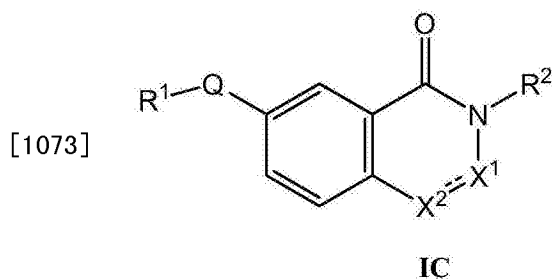
[1068] R^{25} 在每种情况中独立地是共价键或 C_1-C_3 亚烷基，任选被一个或两个 C_1-C_3 烷基基团取代；和

[1069] R^{26} 和 R^{28} 在每种情况中独立地选自由氢、烷基和环烷基组成的组中；和

[1070] 其中烷基、苯基和环烷基可以进一步被1至3个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$ 组成的组中的取代基取代；

[1071] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、多形体和/或其前药。

[1072] 在特定的实施方案中，通过通式IC来表示通式IB的化合物：



[1074] 其中：

[1075] 虚线表示任意的双键；

[1076] R^1 是芳基或杂芳基；

[1077] 其中所述芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 CN 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基的取代基取代组成的组中；和

[1078] 其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、苯基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取

代;

[1079] R^2 是氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(O)-O-R^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[1080] 其中所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、烷基、烷氧基、炔基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、氧和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[1081] 其中所述烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;和

[1082] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[1083] Q 是共价键或 C_{2-4} 亚炔基;

[1084] X^1 是 N 且 X^2 是 N , X^1 是 N 和 X^2 是 CR^3 , 或 X^1 是 CH_2 且 X^2 是 NR^4 ;

[1085] R^3 是氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[1086] 其中所述烷基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[1087] 其中所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} 烷基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;和

[1088] 其中所述 C_{1-6} 烷基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[1089] R^4 是氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(O)-O-R^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[1090] 其中所述烷基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[1091] 其中所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} 烷基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;和

[1092] 其中所述 C_{1-6} 烷基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[1093] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂

环基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[1094] 其中烷基、烯基、炔基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、芳基、环烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代；

[1095] 其中所述杂芳基任选进一步被 C_{1-4} 烷基或环烷基取代；或

[1096] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接共同的氮原子时， R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成杂环或杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、烷基、苄基、苯基、苯氧基、苄氧基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2-R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、芳基、杂芳基和环烷基组成的组中的取代基取代；

[1097] R^{25} 在每种情况中独立地是共价键或 C_1-C_3 亚烷基，任选被一个或两个 C_1-C_3 烷基基团取代；和

[1098] R^{26} 和 R^{28} 在每种情况中独立地选自由氢、烷基和环烷基组成的组中；和

[1099] 其中烷基、苯基和环烷基可以进一步被1至3个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CF_3$ 和 $-OCF_3$ 组成的组中的取代基取代；

[1100] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、多形体和/或其前药。

[1101] 在通式IB或IC的一些实施方案中， R^1 是芳基或杂芳基；

[1102] 其中所述芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由 $-O-CF_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 C_{1-4} 烷基、环烷基和杂环基组成的组中的取代基取代；和

[1103] 其中所述烷基和环烷基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素和 $-CN$ 组成的组中的取代基取代；

[1104] R^{20} 在每种情况中独立地是 C_1-C_{15} 烷基或芳基；

[1105] 其中烷基或芳基任选被一个、两个或三个卤素取代。

[1106] 在通式IB或IC的一些实施方案中， R^1 选自由6- CF_3 -吡啶-3-基、6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基、4-苯氧基-苯基、4- OCF_3 -苯基、4-环丙基苯基、4-(4-氯苯氧基)苯基、4-(1-氰基环丙基)苯基和2-(哌啶-1-基)嘧啶-5-基组成的组中。

[1107] 在通式IB或IC的一些实施方案中， R^2 是氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基或杂环基；

[1108] 其中所述烷基、烷氧基、环烷基和杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、烷基、烷氧基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、氧和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1109] 其中所述烷基、芳基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、杂芳基、环烷基、苄基、芳基、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1110] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基和杂芳基；和

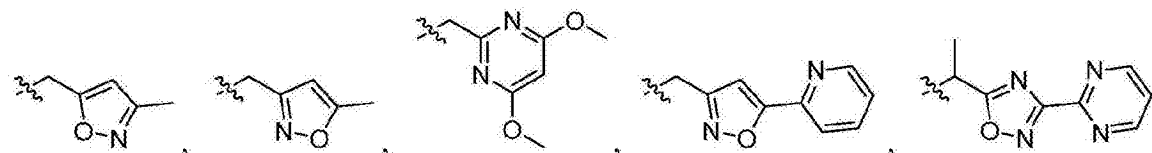
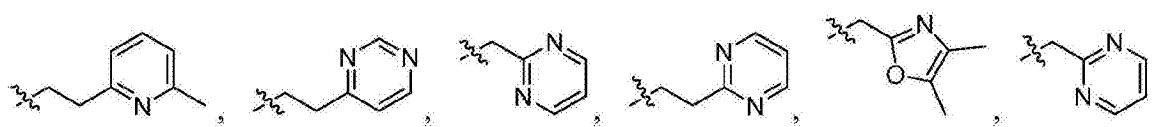
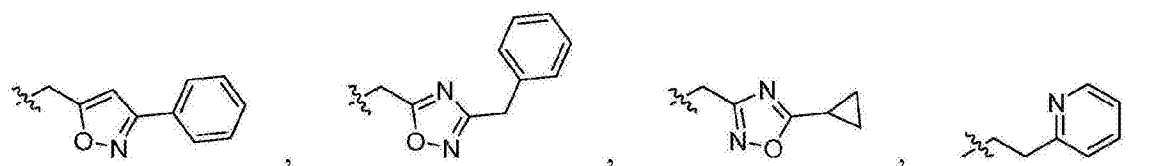
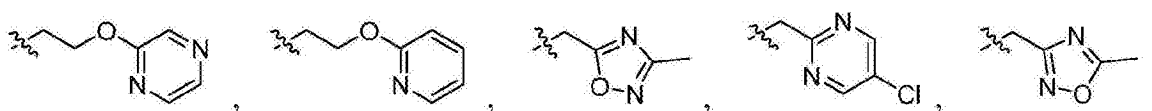
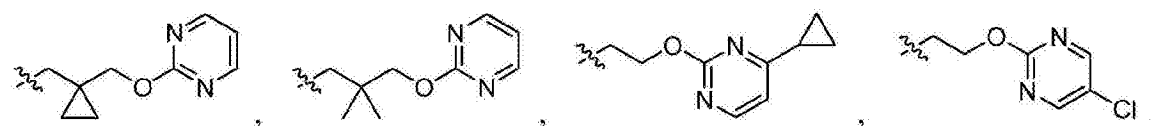
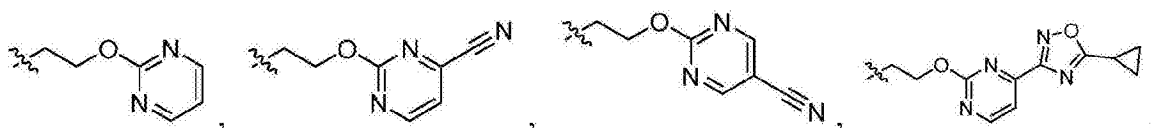
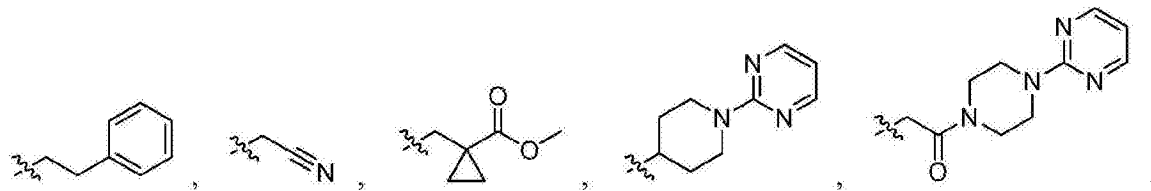
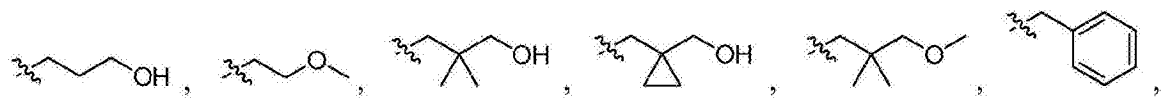
[1111] 其中烷基和杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-CN$ 、环烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代；

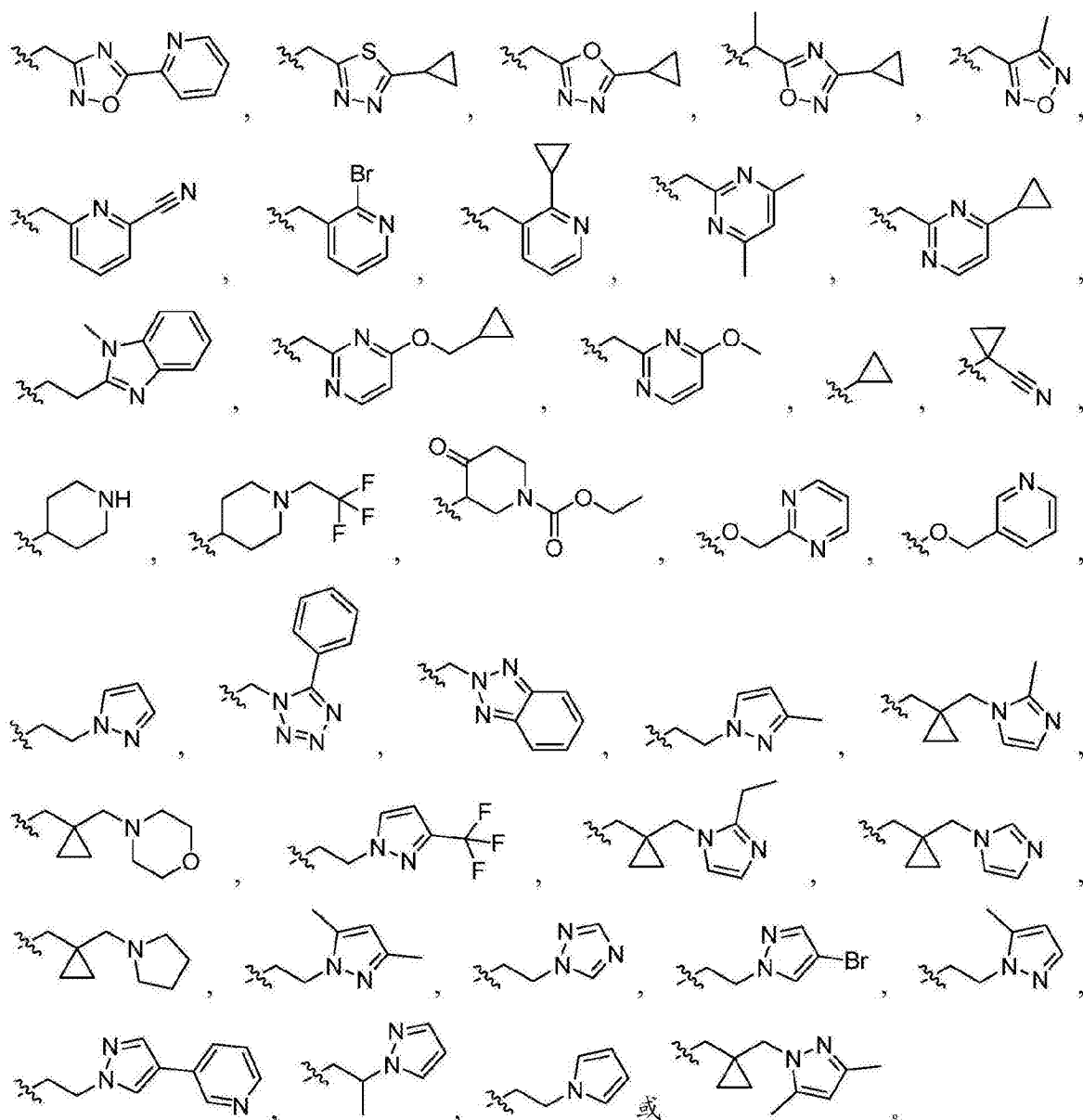
[1112] 其中所述杂芳基任选进一步被环烷基取代；或

[1113] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接共同的氮原子时， R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成杂环或杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、烷基、苯基、 $-CF_3$ 和杂芳基组成的组中的取代基

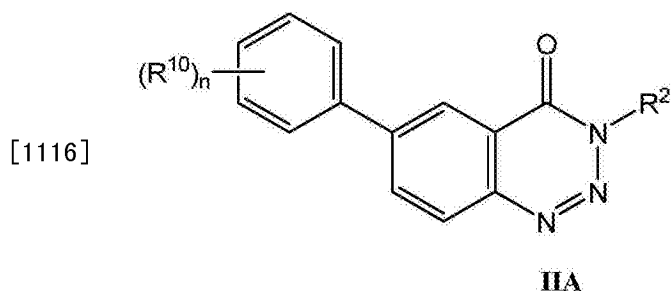
取代。

[1114] 在通式IB或IC的一些实施方案中, R^2 是氢、甲基、, ,





[1115] 在特定的实施方案中,通过通式IIA来表示通式IB的化合物:



[1117] 其中:

[1118] n 是0、1、2或3;

[1119] R^{10} 独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $C(O)OH$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-S(=O)_2-R^{20}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中;和

[1120] 其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、苯基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1121] R^2 是氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{28})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[1122] 其中所述烷基、烷氧基、环烷基和杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、烷基、烷氧基、炔基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、氧和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1123] 其中所述烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1124] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1125] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[1126] 其中烷基、烯基、炔基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、芳基、环烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代；

[1127] 其中所述杂芳基任选进一步被 C_{1-4} 烷基或环烷基取代；或

[1128] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接共同的氮原子时， R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成杂环或杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、烷基、苄基、苯基、苯氧基、苄氧基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、芳基、杂芳基和环烷基组成的组中的取代基取代；和

[1129] R^{26} 和 R^{28} 在每种情况中独立地选自由氢、烷基和环烷基组成的组中；和

[1130] 其中烷基、苯基和环烷基可以进一步被1至3个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$ 组成的组中的取代基取代；

[1131] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、多形体和/或前药。

[1132] 在通式IIA的一些实施方案中， R^2 选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基和杂环基组成的组中。在许多实施方案中，烷基、烷氧基、环烷基和杂环基部分进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、烷基、烷氧基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

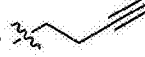
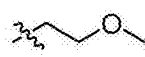
[1133] 其中所述烷基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苄基、芳基、杂芳基和环烷基组成的组中的取代基取代；

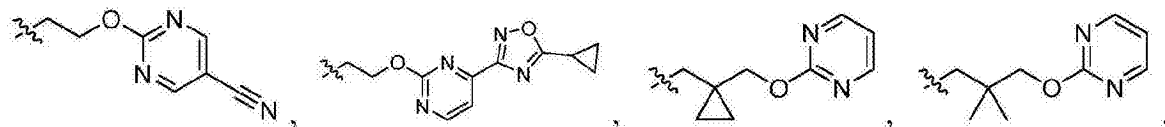
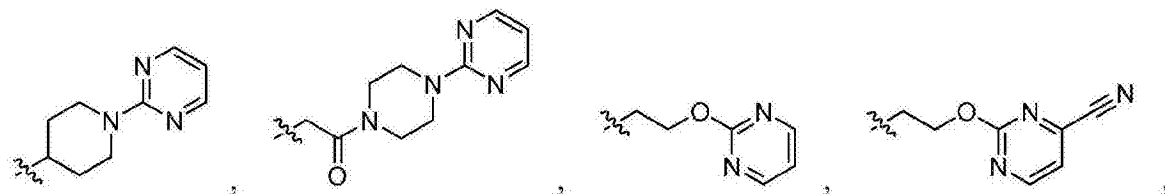
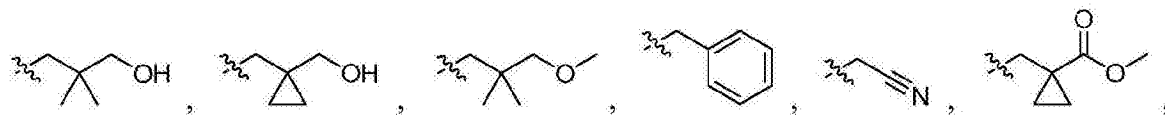
[1134] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基和杂芳基组成的组中；和

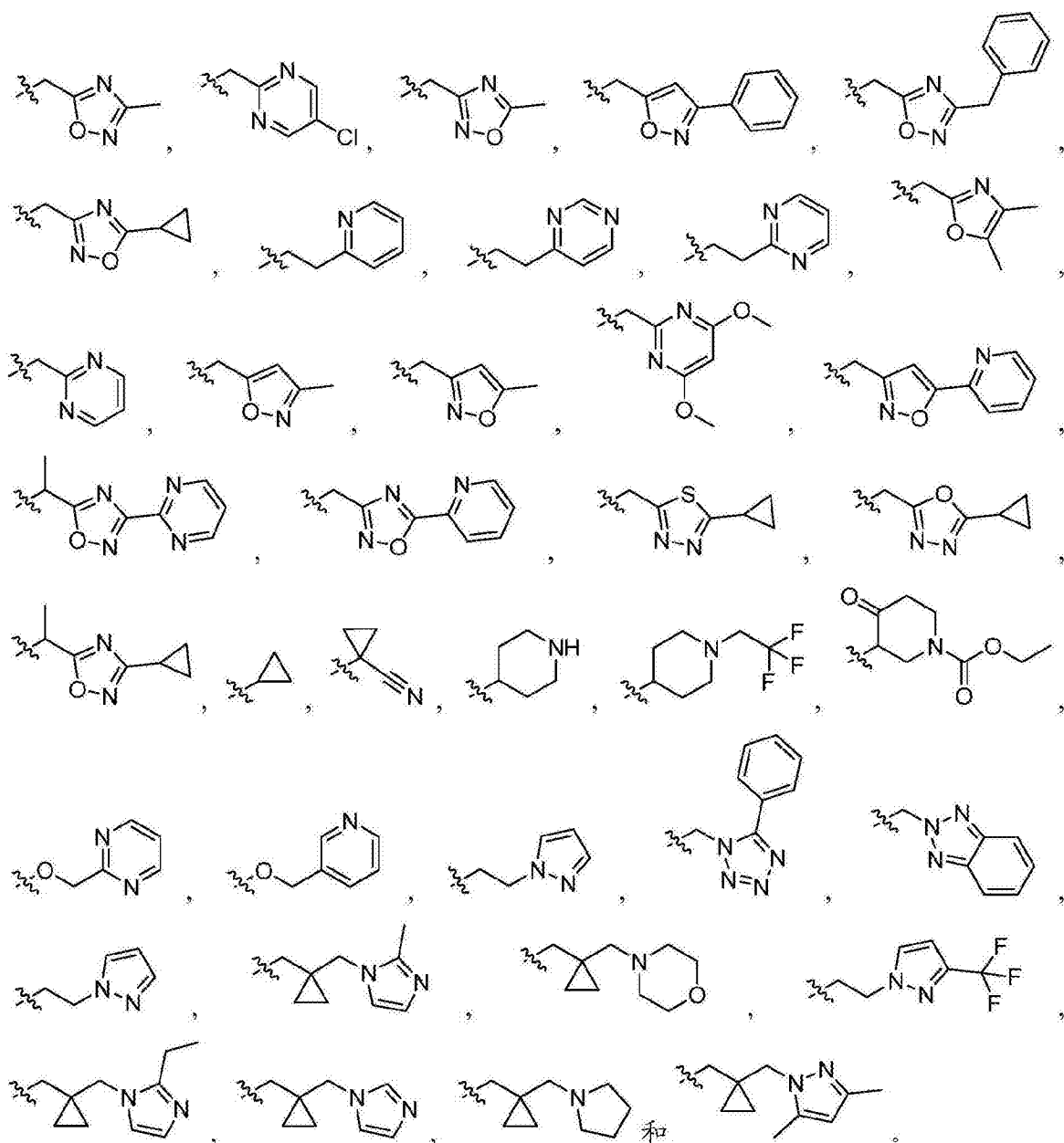
[1135] 其中杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由-CN和杂芳基组成的组中的取代基取代；

[1136] 其中所述杂芳基任选进一步被环烷基取代；或

[1137] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接共同的氮原子时， R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成杂环或杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由烷基、苯基、 $-CF_3$ 和杂芳基组成的组中的取代基取代。

[1138] 通式IIA的示例性 R^2 部分包括，但不限于，氢、, , ,





[1139] 在通式IIA的一些实施方案中, R^{10} 选自由 $-OCF_3$ 、环烷基和 $-O-R^{20}$ 组成的组中; 并且 R^{20} 是芳基。在许多实施方案中, 环烷基任选进一步被 $-CN$ 取代。在许多实施方案中, R^{20} 任选被卤素取代。

[1140] 通式IIA的示例性 R^{10} 部分包括, 但不限于, $-OCF_3$ 、环丙基、1-氰基环丙基、苯氧基和 4-氯苯氧基。

[1141] 通式IIA的示例性化合物包括

[1142] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1143] 3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1144] 3-((5-氯嘧啶-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1145] 3-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,

3]三嗪-4(3H)-酮;

[1146] 3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-苯氧基苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1147] 3-((3-苯基异噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1148] 3-((3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1149] 3-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1150] 3-((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1151] 3-(2-(吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1152] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1153] 3-(2-(嘧啶-4-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1154] 3-(2-(嘧啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1155] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1156] 3-((5-苯基-1H-四唑-1-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1157] 3-环丙基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1158] 3-((4,5-二甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1159] 3-(嘧啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1160] 3-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1161] 3-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1162] 3-((2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1163] 3-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1164] 2-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙腈;

[1165] 3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1166] 1-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)环丙烷腈;

[1167] 3-((1-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)

苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1168] 2-(2-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙氧基)嘧啶-4-腈;

[1169] 3-(哌啶-4-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1170] 3-(1-(嘧啶-2-基)哌啶-4-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1171] 3-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1172] 3-(2-氧-2-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1173] 3-苄基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1174] 3-(2-甲氧基乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1175] 3-((4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1176] 3-(丁-3-炔基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1177] 3-(2-羟基乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1178] 3-((5-(吡啶-2-基)异噁唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1179] 1-(4-(4-氧-3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-3,4-二氢苯并[d][1,2,3]三嗪-6-基)苯基)环丙烷腈;

[1180] 2-(2-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙氧基)嘧啶-5-腈;

[1181] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(2-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)乙基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1182] 3-(1-(3-(嘧啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1183] 3-((5-(吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1184] 甲基1-((4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)甲基)环丙烷羧酸酯;

[1185] 3-(嘧啶-2-基甲氧基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1186] 3-((1-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1187] 3-((1-((1H-咪唑-1-基)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1188] 3-(吡啶-3-基甲氧基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1189] 3-(2-(4-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1190] 3-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1191] 3-((1-((3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1192] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-3-(2-氧-2-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1193] 3-((5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1194] 3-((5-环丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1195] 3-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1196] 3-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1197] 乙基4-氧-3-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)哌啶-1-羧酸酯;

[1198] 6-(4-环丙基苯基)-3-((3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1199] 3-((1-(羟基甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1200] 3-(1-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

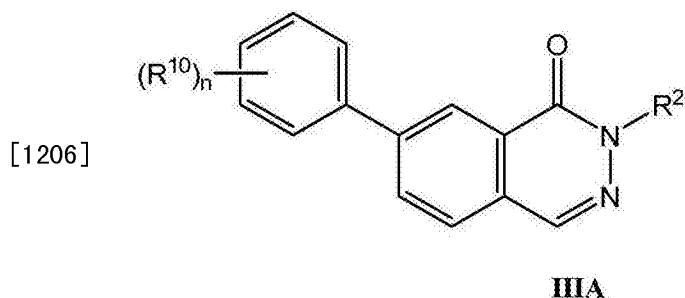
[1201] 3-((1-((嘧啶-2-基氧)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1202] 3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;和

[1203] 3-(2,2-二甲基-3-(嘧啶-2-基氧)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1204] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、多形体和/或前药。

[1205] 在特定的实施方案中,通过通式IIIA来表示通式IB的化合物:



[1207] 其中:

[1208] n 是0、1、2或3；

[1209] R^{10} 独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 CN 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中；和

[1210] 其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、苯基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1211] R^2 是氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{26}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{26})(\text{R}^{28})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[1212] 其中所述烷基、烷氧基、环烷基和杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、烷基、烷氧基、炔基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、氧和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1213] 其中所述烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1214] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{20})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{20}$ 和 $-\text{O}-\text{R}^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1215] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_1-C_{15} 烷基、 C_2-C_{15} 烯基、 C_2-C_{15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[1216] 其中烷基、烯基、炔基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、芳基、环烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代；

[1217] 其中所述杂芳基任选进一步被 C_{1-4} 烷基或环烷基取代；或

[1218] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接共同的氮原子时， R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成杂环或杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、烷基、苄基、苯基、苯氧基、苄氧基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、芳基、杂芳基和环烷基组成的组中的取代基取代；和

[1219] R^{26} 和 R^{28} 在每种情况中独立地选自由氢、烷基和环烷基组成的组中；和

[1220] 其中烷基、苯基和环烷基可以进一步被1至3个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$ 组成的组中的取代基取代；

[1221] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、多形体和/或前药。

[1222] 在通式IIIA的一些实施方案中， R^2 是氢或 C_{1-15} 烷基。在许多实施方案中，烷基部分

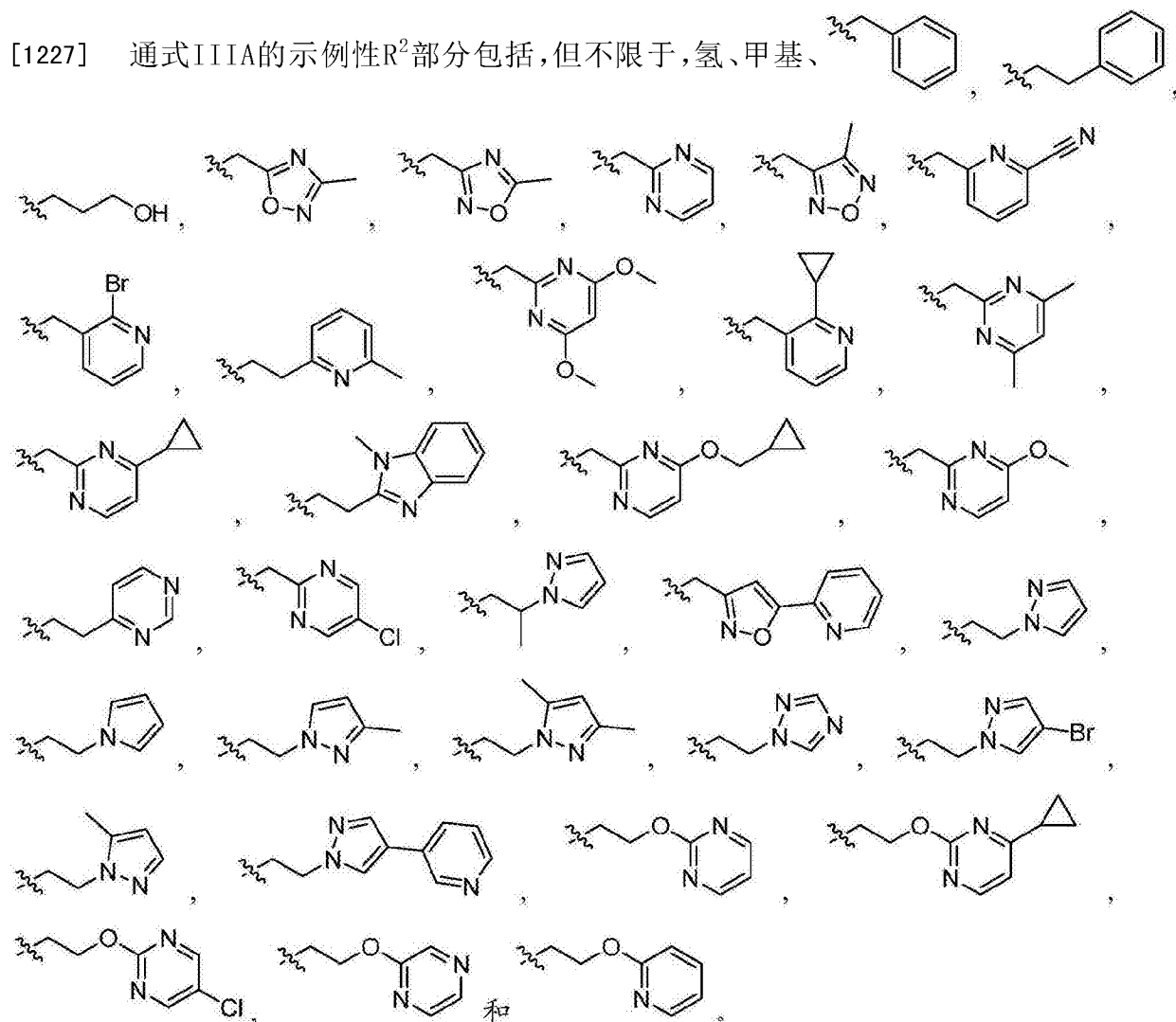
进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、芳基、杂芳基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；和

[1223] 其中所述芳基或杂环基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、杂芳基、环烷基、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1224] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地选自由 C_{1-15} 烷基和杂芳基组成的组中；和

[1225] 其中烷基和杂芳基任选被卤素或环烷基取代；或

[1226] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接共同的氮原子时， R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代。



[1228] 通式IIIA的示例性 R^{10} 部分包括 $-OCF_3$ 。

[1229] 通式IIIA的示例性化合物包括

[1230] 7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮；

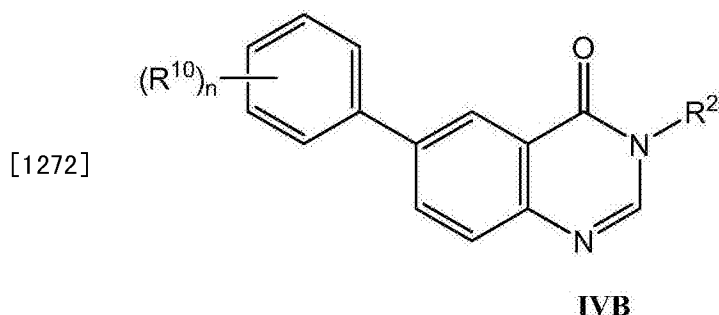
[1231] 2-((3-甲基-1;2;4-噁二唑-5-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮；

[1232] 2-((5-甲基-1;2;4-噁二唑-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮；

[1233] 2-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮；

- [1234] 2-(嘧啶-2-基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1235] 2-苄基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1236] 2-((1-氧-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-2(1H)-基)甲基)苄腈;
- [1237] 2-苯乙基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1238] 2-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1239] 2-(2-(1H-吡咯-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1240] 2-((4-甲基-1;2;5-噁二唑-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1241] 6-((1-氧-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-2(1H)-基)甲基)2-吡啶甲腈;
- [1242] 7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((5-(3-(三氟甲基)苯基)-1;2;4-噁二唑-3-基)甲基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1243] 2-((2-溴吡啶-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1244] 2-(3-羟丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1245] 2-(3-(吡啶-2-基氧)丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1246] 2-(2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1247] 2-(2-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1248] 2-((4;6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- 2-((2-环丙基吡啶-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1249] 7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1250] 2-((4;6-二甲基嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1251] 2-((4-环丙基嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1252] 2-(2-(3;5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1253] 2-(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1254] 2-(2-(1H-1;2;4-三唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1255] 2-((4-(环丙基甲氧基)嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1256] 2-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1257] 2-(2-(4-环丙基嘧啶-2-基氧)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1258] 2-((4-甲氧基嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1259] 2-(2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1260] 2-(2-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1261] 2-(2-(4-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1262] 2-(2-(4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1263] 2-((5-氯嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
- [1264] 2-(2-(嘧啶-4-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

- [1265] 2-(2-(5-氯嘧啶-2-基氧)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
 [1266] 2-(2-(1H-吡唑-1-基)丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
 [1267] 2-(2-(吡嗪-2-基氧)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
 [1268] 2-(2-(吡啶-2-基氧)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;和
 [1269] 2-((5-(吡啶-2-基)异噁唑-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;
 [1270] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、多形体和/或前药。
 [1271] 在特定的实施方案中,通过通式IVB来表示通式IB的化合物:



- [1273] 其中:
 [1274] n 是0、1、2或3;
 [1275] R^{10} 独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $C(O)OH$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-S(=O)_2-R^{20}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中;和
 [1276] 其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、苯基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;
 [1277] R^2 是氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(O)-OR^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;
 [1278] 其中所述烷基、烷氧基、环烷基和杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、烷基、烷氧基、炔基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、氧和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;
 [1279] 其中所述烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;
 [1280] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[1281] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_1 - C_{15} 烷基、 C_2 - C_{15} 烯基、 C_2 - C_{15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[1282] 其中烷基、烯基、炔基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 C_1 - C_4 烷基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_1 - C_3 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、芳基、环烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代；

[1283] 其中所述杂芳基任选进一步被 C_1 - C_4 烷基或环烷基取代；或

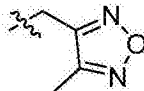
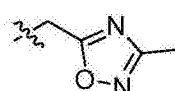
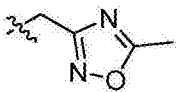
[1284] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接共同的氮原子时， R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成杂环或杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、烷基、苄基、苯基、苯氧基、苄氧基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2-R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_1 - C_3 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、芳基、杂芳基和环烷基组成的组中的取代基取代；和

[1285] R^{26} 和 R^{28} 在每种情况中独立地选自由氢、烷基和环烷基组成的组中；和

[1286] 其中烷基、苯基和环烷基可以进一步被1至3个独立地选自由羟基、卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 $-CF_3$ 和 $-OCF_3$ 组成的组中的取代基取代；

[1287] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、多形体和/或前药。

[1288] 在通式IVB的一些实施方案中， R^2 是 C_1 - C_{15} 烷基。在许多实施方案中，烷基部分进一步被杂芳基取代；其中所述杂芳基任选进一步被 C_1 - C_6 烷基取代。

[1289] 通式IVB的示例性 R^2 部分包括，但不限于， 和  和 .

[1290] 通式IVB的示例性 R^{10} 部分包括 $-OCF_3$ 。

[1291] 通式IVB的示例性化合物包括

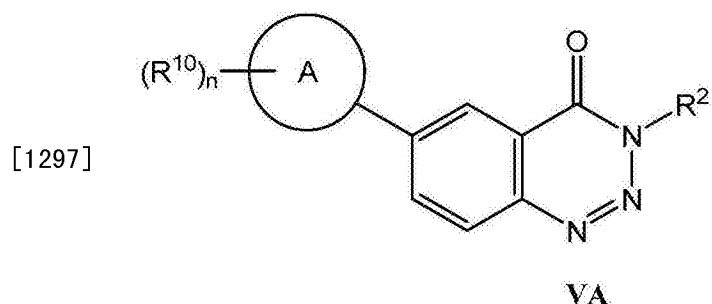
[1292] 3-((4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[1293] 3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；和

[1294] 3-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[1295] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、多形体和/或前药。

[1296] 在特定的实施方案中，通过通式VA来表示通式IB的化合物：



[1298] 其中：

[1299] A是杂芳基；

[1300] n是0、1、2或3；

[1301] R^{10} 独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $C(O)OH$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-S(=O)_2-R^{20}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中；和

[1302] 其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、苄基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1303] R^2 是氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(O)-OR^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[1304] 其中所述烷基、烷氧基、环烷基和杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、烷基、烷氧基、炔基、卤素、 $-O_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N$ 、氧和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1305] 其中所述烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1306] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1307] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 烯基、 C_{2-15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[1308] 其中烷基、烯基、炔基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、芳基、环烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代；

[1309] 其中所述杂芳基任选进一步被 C_{1-4} 烷基或环烷基取代；或

[1310] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接共同的氮原子时， R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成杂环或杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、烷基、苄基、苯基、苯氧基、苄氧基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2-R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、芳基、杂芳基和环烷基组成的组中的取代基取代；和

[1311] R^{26} 和 R^{28} 在每种情况中独立地选自由氢、烷基和环烷基组成的组中；和

[1312] 其中烷基、苯基和环烷基可以进一步被1至3个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CF_3$ 和 $-OCF_3$ 组成的组中的取代基取代；

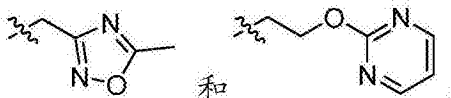
[1313] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、多形体和/或前药。

[1314] 在通式VA的一些实施方案中,A选自由吡啶-3-基和嘧啶-5-基组成的组中。

[1315] 在通式VA的一些实施方案中,n是1。

[1316] 在通式VA的一些实施方案中, R^2 是氢或 C_{1-15} 烷基。在许多实施方案中,烷基部分进一步被杂芳基取代;其中所述杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由杂芳基和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;其中所述杂芳基任选进一步被 C_{1-6} 烷基取代;并且 R^{20} 是杂芳基。

[1317] 通式VA的示例性 R^2 部分包括,但不限于,



[1318] 在通式VA的一些实施方案中, R^2 是 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-O-R^{20}$ 、 C_{1-4} 烷基或杂芳基;其中 R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地是 C_1-C_{15} 烷基,并且烷基任选被一个、两个或三个卤素取代;或 R^{20} 和 R^{22} 连接共同的氮原子, R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成杂环。在许多实施方案中, R^2 的烷基或杂芳基部分进一步被一个、两个或三个独立地选自由卤素和烷基组成的组中的取代基取代。

[1319] 通式VA的示例性 R^{10} 部分包括2,2,2-三氟乙氧基、 $-CF_3$ 和哌啶-1-基。

[1320] 通式VA的示例性化合物包括

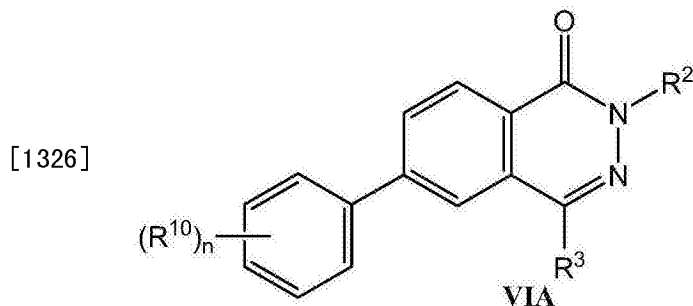
[1321] 3-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)哌啶-3-基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1322] 3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;和

[1323] 6-(2-(哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮;

[1324] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、多形体和/或前药。

[1325] 在特定的实施方案中,通过通式VIA来表示通式IA的化合物:



[1327] 其中:

[1328] n是0、1、2或3;

[1329] R^{10} 独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $C(O)OH$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-S(=O)_2-R^{20}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中;和

[1330] 其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、苯基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[1331] R^2 是氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(O)-OR^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[1332] 其中所述烷基、烷氧基、环烷基和杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、烷基、烷氧基、炔基、卤素、 $-O_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、氧和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1333] 其中所述烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1334] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1335] R^3 是氢、 C_{1-15} 烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[1336] 其中所述烷基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、烷氧基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1337] 其中所述烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 的取代基取代；和

[1338] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代；

[1339] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_1-C_{15} 烷基、 C_2-C_{15} 烯基、 C_2-C_{15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组中；和

[1340] 其中烷基、烯基、炔基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、芳基、环烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代；

[1341] 其中所述杂芳基任选进一步被 C_{1-4} 烷基或环烷基取代；或

[1342] 当 R^{20} 和 R^{22} 连接共同的氮原子时， R^{20} 和 R^{22} 可以连接形成杂环或杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、烷基、苄基、苯基、苯氧基、苄氧基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2-R^{26}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、芳基、杂芳基和环烷基组成的组中的取代基取代；和

[1343] R^{26} 和 R^{28} 在每种情况中独立地选自由氢、烷基和环烷基组成的组中；和

[1344] 其中烷基、苯基和环烷基可以进一步被1至3个独立地选自由羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CF_3$ 和 $-OCF_3$ 组成的组中的取代基取代；

[1345] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、多形体和/或前药。

[1346] 在通式VIA的一些实施方案中， R^2 是氢。

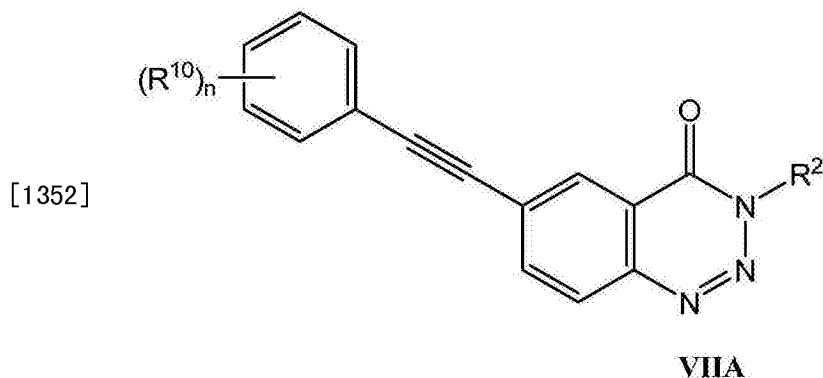
[1347] 通式VIA的示例性 R^{10} 部分包括 $-OCF_3$ 。

[1348] 在通式VIA的一些实施方案中, R^3 是 C_{1-15} 烷基。通式VI的示例性 R^3 部分包括甲基。

[1349] 通式VIA的示例性化合物包括4-甲基-6-(4-三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮;

[1350] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、多形体和/或前药。

[1351] 在特定的实施方案中,通过通式VIIA来表示通式IB的化合物:



[1353] 其中:

[1354] n 是0、1、2或3;

[1355] R^{10} 独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 CN 、 $-SF_5$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-R^{20}$ 、 $-S-R^{20}$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $C(O)OH$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-N(R^{20})-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{26}$ 、 $-S(=O)_2-R^{20}$ 、 $-S(=O)_2-N(R^{20})(R^{22})$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基组成的组中;和

[1356] 其中所述烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环基任选被一个、两个或三个独立地选自由卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、苯基、杂环基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-OR^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[1357] R^2 是氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(O)-OR^{26}$ 、 $-C(O)-N(R^{26})(R^{28})$ 、 $-N(R^{20})-S(=O)_2-R^{20}$ 、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[1358] 其中所述烷基、烷氧基、环烷基和杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、烷基、烷氧基、炔基、卤素、 $-O_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、氧和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[1359] 其中所述烷基、烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[1360] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苄基、芳基、杂环基、杂芳基、环烷基任选进一步被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CHF_2$ 、 $-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-C(O)-R^{20}$ 、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、 $-C(O)-N(R^{20})(R^{22})$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2-R^{20}$ 和 $-O-R^{20}$ 组成的组中的取代基取代;

[1361] R^{20} 和 R^{22} 在每种情况中独立地选自由氢、 C_1-C_{15} 烷基、 C_2-C_{15} 烯基、 C_2-C_{15} 炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组中;和

[1362] 其中烷基、烯基、炔基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、C₁₋₄烷基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、-NO₂、-SO₂R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-C(O)-NH₂、芳基、环烷基和杂芳基组成的组中的取代基取代；

[1363] 其中所述杂芳基任选进一步被C₁₋₄烷基或环烷基取代；或

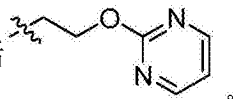
[1364] 当R²⁰和R²²连接共同的氮原子时，R²⁰和R²²可以连接形成杂环或杂芳基环，其然后任选被一个、两个或三个独立地选自由羟基、卤素、烷基、苄基、苯基、苯氧基、苄氧基、单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰胺、芳基酰胺、杂芳基酰胺、-NO₂、-S(O)₂-R²⁶、-CN、C₁₋₃烷氧基、-CF₃、-OCF₃、芳基、杂芳基和环烷基组成的组中的取代基取代；和

[1365] R²⁶和R²⁸在每种情况中独立地选自由氢、烷基和环烷基组成的组中；和其中烷基、苯基和环烷基可以进一步被1至3个独立地选自由羟基、卤素、C₁₋₄烷氧基、-CF₃和-OCF₃组成的组中的取代基取代；

[1366] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、多形体和/或前药。

[1367] 在通式VIIA的一些实施方案中，R²是C₁₋₁₅烷基。在许多实施方案中，烷基部分进一步被-O-R²⁰取代；其中R²⁰是杂芳基。

[1368] 通式VIIA的示例性R²部分包括



[1369] 通式VIIA的示例性R¹⁰部分包括-OCF₃。

[1370] 通式VIIA的示例性化合物包括3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-6-((4-三氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮；

[1371] 或其药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、多形体和/或前药。

[1372] 4. 更多的实施方案

[1373] 在一些实施方案中，本发明提供的化合物在应答给药晚期钠通道阻断剂的已知病症或疾病的治疗中是有效的，所述病症包括，但不限于，心血管疾病，如心房和心室性心律失常，包括心房颤动，普林兹迈托(变体)心绞痛，稳定型心绞痛，不稳定型心绞痛，心脏、肾脏、肝脏和大脑中的局部缺血和再灌注损伤，运动诱发的心绞痛，肺动脉高压、包括收缩性和舒张性心力衰竭的充血性心脏病，以及心肌梗塞。在一些实施方案中，本发明提供的作为晚期钠通道阻断剂功能的化合物可以用于治疗影响神经肌肉系统从而导致疼痛、瘙痒、癫痫发作或麻痹的疾病或用于治疗糖尿病或降低的胰岛素敏感性，以及与糖尿病相关的病状，如糖尿病性周围神经病变。

[1374] 本发明的某些化合物也可以在调节神经元钠通道，即，Nav1.1、1.2、1.7和/或1.8中具有足够的活性，并且可以具有适当的药代动力学特性，使得它们可以对于中枢和/或周围神经系统具有活性。因此，本发明的一些化合物还可以用于治疗神经性起源的癫痫或疼痛或瘙痒。

[1375] 在一个实施方案中，本发明提供治疗哺乳动物体内通过用能够降低晚期钠电流的试剂治疗可以缓和的病状的方法，所述方法包括向需要的哺乳动物给予治疗有效剂量的如上所述的通式I的化合物。在另一个实施方案中，所述病状是选自以下的一种或多种心血管疾病：房性和室性心律失常，心力衰竭(包括充血性心力衰竭、舒张性心力衰竭、收缩性心力

衰竭、急性心力衰竭)、普林兹迈托(变体)心绞痛、稳定型和不稳定型心绞痛、运动诱发的心绞痛、充血性心脏病、局部缺血、复发性缺血、再灌注损伤、心肌梗塞、急性冠脉综合征、外周动脉疾病、肺动脉高压和间歇性跛行。在另一个实施方案中,所述病状是糖尿病或糖尿病性周围神经病变。在进一步的实施方案中,所述病状导致神经性疼痛、癫痫、癫痫发作或瘫痪中的一种或多种。

[1376] 在一个实施方案中,本发明提供了治疗哺乳动物体内的糖尿病的方法,其包括给需要的哺乳动物给予治疗有效剂量的如上所述的通式I的化合物。糖尿病是一种为血糖过高所表征;脂质、碳水化合物和蛋白质的变化代谢;和血管疾病并发症的提高风险的疾病。糖尿病是日益严重的公众健康问题,因为其与递增的年龄和肥胖相关。

[1377] 有两种主要类型的糖尿病:1)I型,也称为胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)和2)II型,也称为胰岛素不依赖性或非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)。两种类型的糖尿病都是由于含量不足的循环胰岛素和外周组织对胰岛素的应答降低引起的。

[1378] I型糖尿病由身体不能产生胰岛素引起,胰岛素是“解开”身体细胞,使葡萄糖进入并将其燃烧的激素。I型糖尿病的并发症包括心脏病和中风;视网膜病(眼病);肾脏疾病(肾病);神经病(神经损伤);以及良好的皮肤、足和口健康的保持。

[1379] II型糖尿病由身体不能产生足够的胰岛素或细胞不能通过身体天然产生的胰岛素引起的。其中身体不能最佳地使用胰岛素的状况称为胰岛素抗性。II型糖尿病常常伴随高血压,并且这可能引起心脏病。在患有II型糖尿病的病人中,压力、感染和药物(如,皮质类固醇)也可以导致严重升高的血压水平。患有II型糖尿病的病人伴随的脱水、严重的血糖升高能够导致血液摩尔渗透压浓度的升高(高渗透压状态)。这种状况可能导致昏迷。

[1380] 已经建议雷诺嗪(RANEXA®, INaL的选择性抑制剂)可能是一种抗糖尿病剂,其在糖尿病小鼠中引起 β -细胞保持并以葡萄糖依赖性方式增强胰岛素分泌的(参见,Y.Ning等,J.Pharmacol Exp Ther.2011,337(1),50-8)。因此,可以预见的是本文中公开的通式I的化合物能够用作用于治疗糖尿病的抗糖尿病剂。

[1381] 药物组合物和给药

[1382] 根据本发明提供的化合物通常以药物组合物的形式来给药。因此,本发明提供药物组合物,其含有作为活性成分的一种或多种所述化合物,或其药物学上可接受的盐或酯,和一种或多种药物学上可接受的赋形剂、载体,包括惰性固体稀释剂和填料、稀释剂(包括无菌水溶液和各种有机溶剂)、渗透促进剂、增溶剂和佐剂。所述药物组合物可以单独给药或与其他治疗剂联合给药。以药学领域公知的方式来制备这类组合物(参见,例如,雷明顿的药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences),Mace Publishing Co., Philadelphia,PA17th Ed.(1985);和Modern Pharmaceutics,Marcel Dekker,Inc.第3版(G.S.Banker&C.T.Rhodes编辑)。

[1383] 所述药物组合物可以通过任何具有相似效用试剂的公认的给药模式以单剂量或多剂量形式给药,例如,如在通过引用合并的那些专利和专利申请中所描述的,包括直肠、口腔、鼻内和经皮路径,通过动脉内注射,静脉内、腹膜内、胃肠外、肌内、皮下、口服、局部,作为吸入剂,或通过浸渍或涂覆设备,如支架,例如,或插入动脉的圆柱形聚合物来给药。

[1384] 一种给药模式是肠胃外的,特别是通过注射。其中可以通过注射给药来结合的本发明的新型组合物的形式,包括水性或油性悬浮液,或乳液,其含有芝麻油、玉米油、棉子油

或花生油,以及酞剂,甘露糖醇、右旋糖或无菌水溶液,和类似的药物载体。盐水中的水溶液也通常用于注射,但在本公开的上下文中是更不优选的。也可以使用乙醇、甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等(及其合适的混合物)、环糊精衍生物以及植物油。例如,可以通过使用包衣,如卵磷脂,在分散体的情况下通过维持所需粒径以及使用表面活性剂来保持适当的流动性。可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂,例如,对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等,来达到防止微生物的作用。

[1385] 通过在具有如上列举的各种其他组分(按需要)的合适的溶剂中按所需量结合根据本发明的化合物,随后过滤灭菌来制备无菌注射溶液。通常,通过将各种无菌活性组分加入到无菌载体中来制备分散体,所述无菌载体含有基本分散介质和来自以上列举那些的所需的其它组分。在用于制备无菌注射溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,所述技术从其预先无菌过滤的溶液中获得活性组分以及任何额外的所需组分的粉末。优选,对于肠胃外给药,制备含有治疗有效量(例如,0.1至700mg)的本文中所述的化合物的无菌注射液。然而,将理解的是,实际上给药的化合物的含量通常将由医师根据相关情况来决定,所述相关情况包括待治疗的病症,选择的给药途径,给药的实际化合物及其相关活性,个体病人的年龄、体重和应答,病人症状的严重程度等。

[1386] 口服给药是用于给予根据本发明的化合物的另一条途径。可以通过胶囊或肠溶衣片剂等来给药。在制备包括至少一种本文中所述的化合物的药物组合物中,活性组分通常被赋形剂稀释和/或包裹在这样的载体中,所述载体可以处于胶囊、囊剂、纸或其他容器的形式。当所述赋形剂用作稀释剂时,其可以处于固体、半固体或液体物质(上述)的形式,其作为活性组分的运输载体、载体或介质起作用。因此,所述组合物可以处于片剂、丸剂、粉剂、锭剂、香囊剂(sachet)、扁囊剂(cachet)、酞剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气溶胶(作为固体或在液体介质中)、软膏(含有,例如,高达10%重量的活性化合物)、软的和硬的明胶胶囊剂、无菌注射溶液和无菌包装粉末。

[1387] 合适的赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆和甲基纤维素。制剂另外可以包括:润滑剂,如,滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,如甲基和丙基羟基-苯甲酸盐;增甜剂;和调味剂。

[1388] 可以配制本发明的组合物,以便在通过使用本领域中公知的步骤给予患者之后提供活性成分的快速,持续或延迟的释放。用于口服给药的受控释放药物递送系统包括渗透泵系统和含有聚合物涂覆的储存器或药物-聚合物基质配制品的溶解系统。U.S. 专利号3,845,770、4,326,525、4,902,514和5,616,345中给出了受控释放系统的实例。在本发明的方法中使用的其他配制品使用透皮递药装置(“贴片”)。可以使用这样的透皮贴片以提供控制的量连续或不连续地注入本发明的化合物。用于递送药物试剂的透皮贴片的构造和使用在本领域中是公知的。参见,例如,美国专利号5,023,252、4,992,445和5,001,139。可以构建这样的贴片以连续地、跳动地(pulsatile)或按需要递送药物试剂。

[1389] 组合物优选以单位剂量形式配制组合物。术语“单位剂量形式”是指物理上分离的单位,其适合作为人类患者和其他哺乳动物的单位剂量,每个单位包含预定量的计算出产生所期望的治疗效应的活性物质,与合适的药物赋形剂(例如,片剂、胶囊剂、安瓿)结合。一般以药物学上有效的量来给予这些化合物。优选地,对于口服给药,每个剂量单位包含1mg

至2g,或可替换地,或100mg至500mg的本文中所描述的化合物,而对于肠胃外给药,优选包含0.1至700mg,或可替换地,0.1mg至100mg的本文中所描述的化合物。然而,将理解实际上给药的化合物的含量通常将由医师根据相关情况来决定,所述相关情况包括待治疗的病症,选择的给药途径,给药的实际化合物及其相关活性,个体病人的年龄、体重和应答,病人症状的严重程度等。

[1390] 为了制备固体组合物,如片剂,将主要的活性组分与药物赋形剂进行混合以形成包含本发明化合物的均相混合物的固体预配制组合物。当参考这些预配制组合物作为均相时,是指活性组分均匀地分散在整个组合物中,使得该组合物可以容易被细分成同等有效的单位剂型,如片剂、丸剂和胶囊剂。

[1391] 本发明的片剂或丸剂可以被涂布或另外地混合用来提供一种具有延长作用的优点的剂型,或用来保护以免受胃的酸性条件。例如,片剂或丸剂可以包括内部剂量和外部剂量成分,后者为在前者之上的包膜(envelope)的形式。可以通过肠溶层来隔开这两种成分,其中肠溶层用来阻止在胃中崩解并使得内部成分完整无损地进入十二指肠或被延缓释放。各种材料可以用于这类肠溶层或涂层,这样的材料包括许多高分子酸以及高分子酸与这样的材料(如紫胶、十六醇、以及醋酸纤维素)的混合物。

[1392] 用于吸入或吹入的组合物包括药物学上可接受的水溶剂或有机溶剂、或其混合物中的溶液和悬浮液,以及粉末。液体或固体组合物可以包含如上文所述的合适的药学上可接受的赋形剂。优选地,通过口服或鼻吸入途径给予这些组合物以获得局部或全身效应。可以通过使用惰性气体来雾化优选在药物学上可接受的溶剂中的组合物。可以直接从雾化装置吸入雾化溶液,或雾化装置可以连接于口罩突出物(facemask tent)、或间歇式正压呼吸机。可以优选从以适当方式递送配制品的装置中,口服地或鼻部地,给予溶液、悬浮液或粉末组合物。

[1393] 联合治疗

[1394] 通过给予本发明的晚期钠通道阻断剂来进行治疗的病人经常显示出受益于用其他治疗剂治疗的疾病或病症。这些疾病或病症可以为心血管类型的或者可以与肺部紊乱、代谢紊乱、肠胃紊乱等相关。另外,通过给予本发明的晚期钠通道阻断剂而治疗的一些冠脉患者显示出可受益于用抗生素、止痛药和/或抗抑郁药和抗焦虑药的治疗剂进行治疗的病症。

[1395] 心血管剂联合治疗

[1396] 可受益于本发明的晚期钠通道阻断剂与其他治疗剂的联合治疗的心血管相关疾病或病症包括,但不限于,心绞痛,包括稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛(UA)、运动引起的心绞痛、变异型心绞痛,心律失常,间歇性跛行,心肌梗塞,包括非STE心肌梗塞(NSTEMI),肺高压,包括肺动脉压高,心力衰竭,包括充血性(或慢性)心力衰竭和舒张性心力衰竭,以及具有保留射血分数的的心力衰竭(心脏舒张的功能障碍)、急性心力衰竭,或者复发性局部缺血。

[1397] 适用于治疗心血管相关疾病或病症的治疗剂包括抗心绞痛药物、心力衰竭剂、抗血栓形成剂、抗心律不齐剂、抗高血压剂和降脂剂。

[1398] 本发明的晚期钠通道阻断剂与适用于治疗心血管相关病症的治疗剂的共同给药使患者目前接受的护理治疗标准得到增强。

[1399] 抗心绞痛剂

[1400] 抗心绞痛剂包括 β -阻断剂、钙通道阻断剂和硝酸酯。 β 阻断剂通过降低心脏工作负荷降低了心脏对氧的需求,从而导致心率下降以及减少强力的心脏收缩。 β 阻断剂的实例包括醋丁洛尔(Sectral[®])、阿替洛尔(Tenormin[®])、倍他索洛尔(Kerlone[®])、比索洛尔/双氢克尿噻(Ziac[®])、比索洛尔(Zebeta[®])、卡替洛尔(Cartrol[®])、艾司洛尔(Brevibloc[®])、拉贝洛尔(Normodyne[®], Trandate[®])、美托洛尔(Lopressor[®], Toprol[®] XL)、纳多洛尔(Corgard[®])、心得安(Inderal[®])、索他洛尔(Betapace[®])和噻吗洛尔(Blocadren[®])。

[1401] 硝酸酯使动脉和静脉膨胀,由此增加冠脉血流量并降低血压。硝酸酯的实例包括硝基甘油、硝酸酯贴片、异山梨醇二硝酸酯和异山梨醇-5-单硝酸酯。

[1402] 钙通道阻断剂防止了钙正常流动到心脏细胞和血管中,从而导致血管松弛,由此增加对心脏的血液和氧的供应。钙通道阻断剂的实例包括氨氯地平(Norvasc[®], Lotrel[®])、苄普地尔(Vascor[®])、地尔硫卓(Cardizem[®], Tiazac[®])、非洛地平(Plendil[®])、硝苯吡啶(Adalat[®], Procardia[®])、尼莫地平(Nimotop[®])、尼索地平(Sular[®])、异搏定(Calan[®], isoptin[®], Verelan[®])和尼卡地平。

[1403] 心力衰竭剂

[1404] 用于治疗心力衰竭的药剂包括利尿剂、ACE抑制剂、血管扩张剂和强心甙。利尿剂消除了组织和循环中的过量流体,由此减轻了心力衰竭的许多症状。利尿剂的实例包括双氢克尿噻、美托拉宗(Zaroxolyn[®])、利尿磺胺(Lasix[®])、布美他尼(Bumex[®])、螺旋内酯固醇(Aldactone[®])和依匹乐酮(Inspra[®])。

[1405] 血管紧张肽转换酶(ACE)抑制剂通过扩张血管以及降低对血流的阻力从而降低了心脏上的工作负荷。ACE抑制剂的实例包括贝那普利(Lotensin[®])、甲巯丙脯酸(Capoten[®])、依那普利(Vasotec[®])、福辛普利(Monopril[®])、赖诺普利(Prinivil[®], Zestril[®])、莫西普利(Univasc[®])、哌林多普利(Aceon[®])、喹那普利(Accupril[®])、雷米普利(Altace[®])和群多普利(Mavik[®])。

[1406] 血管扩张剂通过使血管松弛和扩张而降低血管上的压力。血管扩张剂的实例包括肼苯哒嗪、二氮嗪、哌唑嗪、氯压定和甲基多巴。ACE抑制剂、硝酸酯、钾通道活化剂和钙通道阻断剂也可以作为血管扩张剂。

[1407] 强心甙是增加心脏收缩力的化合物。这些化合物增强了心脏的泵送能力并改善了不规则的心跳活动。强心甙的实例包括毛地黄、地高辛和毛地黄毒苷。

[1408] 抗血栓剂

[1409] 抗血栓剂抑制了血液的凝结能力。存在三种主要类型的抗血栓剂-血小板抑制剂、抗凝血剂和溶栓剂。

[1410] 血小板抑制剂抑制了血小板的凝结活性,由此降低了动脉中的凝结。血小板抑制剂的实例包括乙酰水杨酸(阿司匹林)、噻氯匹定、氯吡格雷(Plavix[®])、普拉格雷(Effient[®])、

潘生丁、西洛他唑、潘生丁磺吡酮、潘生丁、消炎痛和糖蛋白11b/111a抑制剂,如阿昔单抗、替罗非班和依替巴肽(Integrelin[®])。β阻断剂和钙通道阻断剂也具有血小板抑制效果。

[1411] 抗凝血剂防止血块长得更大且防止新血块的形成。抗凝血剂的实例包括比伐卢定(Angiomax[®])、华法令(Coumadin[®])、未分级的肝素、低分子量肝素、达那肝素、重组水蛭素和阿戈托班。

[1412] 血栓溶解剂用于打破存在的血块。血栓溶解剂的实例包括链激酶、尿激酶和替奈普酶(TNK)以及组织纤溶酶原激活剂(t-PA)。

[1413] 抗心律失常剂

[1414] 抗心律失常剂用于治疗心率和心律的紊乱。抗心律失常剂的实例包括胺碘达隆、决奈达隆、奎尼丁、普鲁卡因酰胺、利多卡因和丙胺苯丙酮。强心甙和β阻断剂也可以用作抗心律失常剂。

[1415] 胺碘达隆和决奈达隆的组合是特别令人感兴趣的(参见U.S.专利申请公开号2010/0056536和U.S.专利申请公开号2011/0183990,将其全部内容并入本文)。

[1416] 抗高血压剂

[1417] 抗高血压剂用于治疗高血压,其中血压始终高于正常的病症。高血压与心血管疾病的许多方面相关,包括充血性心力衰竭、动脉硬化和血块形成。抗高血压剂的实例包括α-1-肾上腺素拮抗剂,如哌唑嗪(Minipress[®])、甲磺酸多沙唑嗪(Cardura[®])、盐酸哌唑嗪(Minipress[®])、哌唑嗪、泊利噻嗪(Minizide[®])和盐酸特拉唑嗪(Hytrin[®]);β-肾上腺素拮抗剂,如心得安(Inderal[®])、纳多洛尔(Corgard[®])、噻吗心安(Blocadren[®])、美托洛尔(Lopressor[®])和心得乐(Visken[®]);中枢α-肾上腺素受体激动剂,如盐酸氯压定(Catapres[®])、盐酸氯压定和氯噻酮(Clorpres[®], Combipres[®])、乙酸胍那苄(Wytensin[®])、盐酸胍法新(Tenex[®])、甲基多巴(Aldomet[®])、甲基多巴和氯噻嗪(Aldoclor[®])、甲基多巴和双氢克尿噻(Aldoril[®]);结合的α/β-肾上腺素拮抗剂,如拉贝洛尔(Normodyne[®], Trandate[®])、卡维地洛(Coreg[®]);肾上腺素能神经元阻断剂,如胍乙啶(Ismelin[®])、利血平(Serpasil[®]);中枢神经系统作用抗高血压药,如氯压定(Catapres[®])、甲基多巴

[1418] (Aldomet[®])、胍那苄(Wytensin[®]);抗血管紧张肽II药物;ACE抑制剂,如哌林多普利(Aceon[®])、甲巯丙脯酸(Capoten[®])、依那普利(Vasotec[®])、赖诺普利(Prinivil[®], Zestril[®]);血管紧张肽-II受体拮抗剂,如坎地沙坦(Atacand[®])、依普沙坦(Teveten[®])、厄贝沙坦(Avapro[®])、氯沙坦(Cozaar[®])、替米沙坦(Micardis[®])、缬沙坦(Diovan[®]);钙通道阻断剂,如异搏定(Calan[®], Isoptin[®])、地尔硫卓(Cardizem[®])、硝苯吡啶(Adalat[®], Procardia[®]);利尿剂;直接血管扩张剂,如硝普盐(Nipride[®])、二氮嗪(Hyperstat[®] IV)、肼苯哒嗪(Apresoline[®])、米诺地尔(Loniten[®])、异搏定;以及钾通道活化剂,如阿里卡林、比卡林、克罗卡林、依马卡林、尼可地尔和吡那地尔。

[1419] 降脂剂

[1420] 降脂剂用于降低血液中的胆固醇或脂肪糖的量。降脂剂的实例包括苯扎贝特(Bezalip[®])、环丙贝特(Modalim[®])以及他汀类药物,如阿托伐他汀(Lipitor[®])、氟伐他汀(Lescol[®])、洛伐他汀(Mevacor[®], Altocor[®])、美伐他汀、匹伐他汀(Livalo[®], Pitava[®])、普伐他汀(Lipostat[®])、罗苏伐他汀(Crestor[®])和斯伐他汀(Zocor[®])。

[1421] 在本发明中,存在急性冠脉疾病事件的病人通常患有二次医学病症,如代谢紊乱、肺部紊乱、外周血管紊乱或肠胃紊乱中的一种或多种。这类病人可以受益于包括对患者给予本文公开的化合物(例如,通式I)结合至少一种治疗剂的联合疗法的治疗。

[1422] 肺部紊乱联合治疗

[1423] 肺部紊乱是指与肺相关的任何疾病或病症。肺部紊乱的实例包括但不限于哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、支气管炎和肺气肿。

[1424] 用于治疗肺部紊乱的治疗剂的实例包括支气管扩张药(包括 β_2 拮抗剂和抗胆碱能药)、皮质类固醇以及电解质补充剂。用于治疗肺部紊乱的治疗剂的具体实例包括肾上腺素、间羟叔丁肾上腺素(Brethaire[®], Bricanyl[®])、沙丁胺醇(Proventil[®])、沙美特罗(Serevent[®], Serevent Diskus[®])、茶碱、异丙托溴铵(Atrovent[®])、噻托溴铵(Spiriva[®])、甲基强的松龙(Solu-Medrol[®], Medrol[®])、镁、和钾。

[1425] 代谢紊乱联合治疗

[1426] 代谢紊乱的实例包括,但不限于,糖尿病(包括I型和II型糖尿病)、代谢综合症、血脂异常、肥胖、葡萄糖耐受不良、高血压、升高的血清胆固醇和升高的甘油三酯。

[1427] 用于治疗代谢紊乱的治疗剂的实例包括如在上述“心血管药物联合治疗”部分中所述的抗高血压剂和降脂剂。用于治疗代谢紊乱的其他治疗剂包括胰岛素、磺酰脲、双胍、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和肠促胰岛素模拟物。

[1428] 外周血管紊乱联合治疗

[1429] 外周血管紊乱是与位于心脏和大脑外部的血管(动脉和静脉)相关的紊乱,包括例如周围动脉疾病(PAD),其是对内脏器官、手臂和腿供应血液的动脉因动脉硬化而被完全或部分阻断时所发展的病症。

[1430] 肠胃失调紊乱治疗

[1431] 肠胃紊乱是指与胃肠道有关的疾病和病症。肠胃紊乱的实例包括胃食管反流病(GERD)、发炎性肠病(IBD)、肠胃炎、胃炎和胃溃疡疾病以及胰腺炎。

[1432] 用于治疗肠胃紊乱的治疗剂的实例包括质子泵抑制剂,如泮托拉唑(Protonix[®])、兰索拉唑(Prevacid[®])、艾美拉唑(Nexium[®])、奥美拉唑(Prilosec[®])、雷贝拉唑;H2阻断剂如甲氰咪胍(Tagamet[®])、甲胺呋硫(Zantac[®])、法莫替丁(Pepcid[®])、尼扎替丁(Axid[®]);前列腺素如米索前列醇(Cytotec[®]);硫糖铝;以及抗酸药。

[1433] 抗生素、止痛药、抗抑郁药和抗焦虑剂联合治疗

[1434] 存在急性冠心病事件的病人可以呈现出受益于给予一种或多种治疗剂(它们是抗生素、止痛药、抗抑郁药和抗焦虑剂)结合本文中公开的化合物(例如,通式I)的病症。抗生

素

[1435] 抗生素是杀死微生物(包括细菌和真菌)或停止其生长的治疗剂。抗生素的实例包括β-内酰胺抗生素,包含青霉素(阿莫西林)、头孢菌素类如唑啉头孢菌素、头孢呋辛、头孢羟氨苄(Duricet®)、头孢氨苄(Keflex®)、塞发来定(Velosef®)、氯头孢菌素(Ceclor®)、头孢呋辛酯(Ceftin®)、头孢罗齐(Cefzil®)、洛拉卡比(Lorabid®)、头孢克肟(Suprax®)、头孢泊肟(Vantin®)、头孢布坦(Cedax®)、头孢地尼(Omnicef®)、头孢三嗪(Rocephin®)、碳青霉烯类和单环内酰胺类;四环素类,如四环素;大环内酯抗生素,如红霉素;氨基糖苷类,如艮他霉素、托普霉素、氨丁卡霉素;喹诺酮类,如环丙沙星;环肽类,如万古霉素、链阳性霉素、多粘霉素;林可胺类,如氯林肯霉素;噁唑烷酮类,如利奈唑胺;以及磺胺抗生素,如硫代异噁唑。

[1436] 止痛药

[1437] 止痛药是用于减轻疼痛的治疗剂。止痛药的实例包括鸦片类和吗啡模拟物类,如芬太奴和吗啡;扑热息痛;NSAID和COX-2抑制剂。考虑到本发明的晚期钠通道阻断剂通过抑制Nav1.7和1.8钠通道来治疗神经性疼痛的能力,与止痛药联合是特别看好的。参见U.S. 专利申请公开号2009/0203707。

[1438] 抗抑郁剂和抗焦虑剂

[1439] 抗抑郁剂和抗焦虑剂包括用于治疗焦虑症、抑郁症的那些药物,以及用作镇静剂和镇定剂的药物。抗抑郁药和抗焦虑剂的实例包括苯并二氮卓类,如地西泮、氯羟安定和咪达唑仑;enzodiazepine;巴比妥酸盐;导眠能;水合氯醛;眠尔通;舍曲林(Zoloft®, Lustral®, Apo-Sertral®, Asentra®, Gladem®, Serlift®, Stimuloton®);依他普仑(Lexapro®, Cipralext®);氟西汀(Prozac®, Sarafem®, Fluctin®, Fontex®, Prodep®, Fludep®, Lovan®);文拉法辛(Effexor XR®, Efexor®);西酞普兰(Celexa®, Cipramil®, Talohehexane®);帕罗西汀(Paxil®, Seroxat®, Aropax®);曲拉唑酮(Desyrel®);阿米替林(Elavil®);以及安非他酮(Wellbutrin®, Zyban®)。

[1440] 因此,本发明的一个方面提供包括本发明的晚期钠通道阻断剂和至少一种治疗剂的组合物。在可替换的实施方式中,该组合物包括本发明的晚期钠通道阻断剂和至少两种治疗剂。在另外可替换的实施方式中,该组合物包括本发明的晚期钠通道阻断剂和至少三种治疗剂,本发明的晚期钠通道阻断剂和至少四种治疗剂,或本发明的晚期钠通道阻断剂和至少五种治疗剂。

[1441] 联合治疗的方法包括共同给予含有本发明的晚期钠通道阻断剂的单个配方和一种或多种治疗剂,实质上同时给予一种以上含有本发明的晚期钠通道阻断剂的配制品和一种或多种治疗剂,和以任意顺序连续给予本发明的晚期钠通道阻断剂和一种或多种治疗剂,其中优选存在一个时间期间,其中本发明的晚期钠通道阻断剂和一种或多种治疗剂同时发挥它们的治疗作用。

[1442] 5. 实例化合物的合成

[1443] 本发明的化合物可以使用本文中公开的方法和通过本文中公开的内容应当是显

而易见的其常规修改以及本领域中公知的方法来制备。除了本文中的教导之外,可以使用常规和公知的合成方法。本文中所述的化合物的合成,例如,具有由通式I的一种或多种描述的结构化合物,可以如在以下实施例中所描述的那样来完成。如果可行,试剂可以通过商业途径购买,例如购自Sigma Aldrich或其他的化学品供应商。

[1444] 一般合成

[1445] 根据本发明的化合物的典型的实施方案可以使用下述的通用反应方案来合成。从本文中给出的描述中显而易见的是,可以通过用具有类似结构的其他材料代替原料来改变来通用方案从而获得相应不同的产物。合成的说明接着提供原料如何可以变化从而提供相应产物的大量实施例。给出限定了取代基的期望产物,必要的原料通常可以通过检验来确定。原料可以获自商业来源或使用公开方法来合成。为了合成本发明实施方案的化合物,检验待合成化合物的结构将提供各取代基的特征。本文中给出的实施例,通过简单的检验步骤,最终产物的特征通常使得必要原料的特征显而易见。

[1446] 合成反应参数

[1447] 可以使用,例如,以下的一般方法和程序,从容易获得的起始材料来制备本发明的化合物。将认识到在给出典型或优选方法条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,也可以使用其他方法条件,除非另外指出。最佳的反应条件可以随所用的特定反应物或溶剂而变化,但是这样的条件可以由本领域技术人员通过常规优化程序来决定。

[1448] 此外,对本领域技术人员而言显而易见的是,常规的保护基团可能是必要的,从而保护某些官能团免于经历不期望的反应。用于各种官能团的合适的保护基团以及用于保护和脱保护特定官能团的合适条件在本领域中是公知的。例如,多种保护基团描述于T.W.Greene和G.M.Wuts(1999)Protecting Groups in Organic Synthesis,第3版,Wiley, New York以及其中引用的参考文献中。

[1449] 此外,本发明的化合物含有一个或多个手性中心。因此,如果需要的话,这样的化合物可被制备或分离为纯的立体异构体,即,作为单独的对映体或非对映异构体,或作为富集的立体异构体的混合物。除非另有指出,否则所有这样的立体异构体(和富集混合物)都包括在本公开的范围。可以使用,例如,本领域中公知的光学活性的原料或立体选择性试剂来制备纯的立体异构体(或富集混合物)。可替代地,可以使用,例如,手性柱色谱、手性拆分试剂等来分离此类化合物的外消旋混合物。

[1450] 用于以下反应的原料通常是已知的化合物,或可以通过已知的步骤或其显而易见的修改来制备。例如,很多原料可获自商业供应者例如Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem(Torrance, California, USA)、Emka-Chemce或Sigma(St. Louis, Missouri, USA)。其他的可以通过在标准参考文献正文中描述的步骤或其显而易见的修改来制备,例如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15(John Wiley, and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals(Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40(John Wiley, and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001)以及Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc., 1989)。

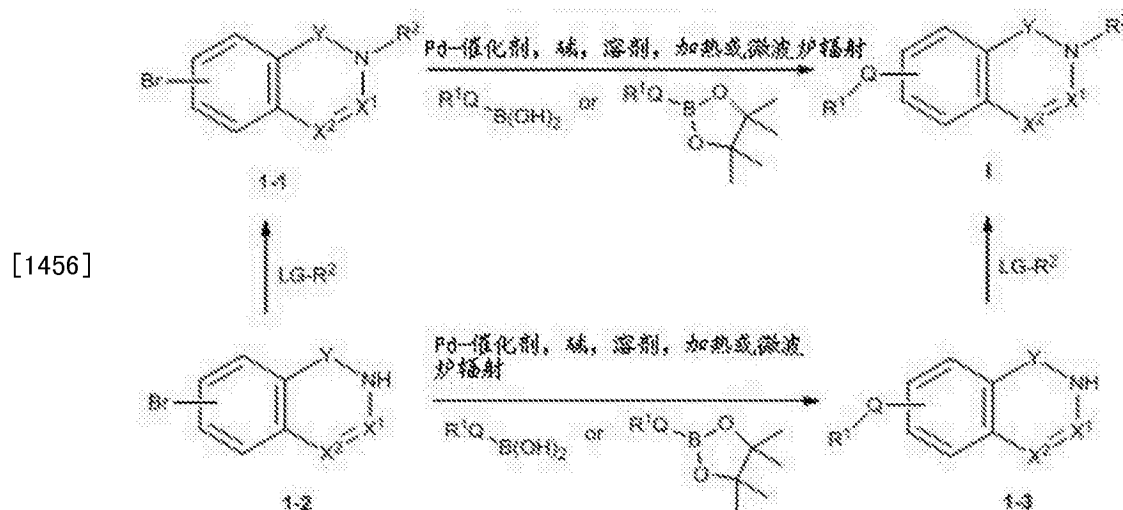
[1451] 术语“溶剂”、“惰性有机溶剂”或“惰性溶剂”是指在与结合描述的反应条件下为惰性的溶剂(包括,例如,苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃(“THF”)、二甲基甲酰胺(“DMF”)、氯仿、甲叉二氯(或二氯甲烷)、二乙醚、甲醇、吡啶等等)。除非指出相反,否则在本发明的反应中使用的溶剂是惰性有机溶剂,并且在惰性气体(优选,氮气)下进行所述反应。

[1452] 术语“q.s.”是指加入足以实现所述功能的量,例如使溶液达到所希望的体积(即,100%)。

[1453] 通式I的化合物的合成

[1454] 通常通过首先提供分子核心1-2来制备通式I的化合物;所述分子核心1-2可以购得,例如7-溴酞嗪-1(2H)-酮、6-溴酞嗪-1(2H)-酮等,或重新合成,然后使用合适的偶联条件(例如,Suzuki偶联)连接所需的 $-O-R^1$ 取代基,并使用合适的取代条件连接所需的 $-R^2$ 取代基。以下方案1中显示了用于合成通式I的化合物(或通式IA、IB、IC、ID、II、IIA、III、IIIA、IV、IVA、IVB、V、VA、VI、VIA、VIIA、VIIIA或IXA的化合物)的这些方法。

[1455] 方案1

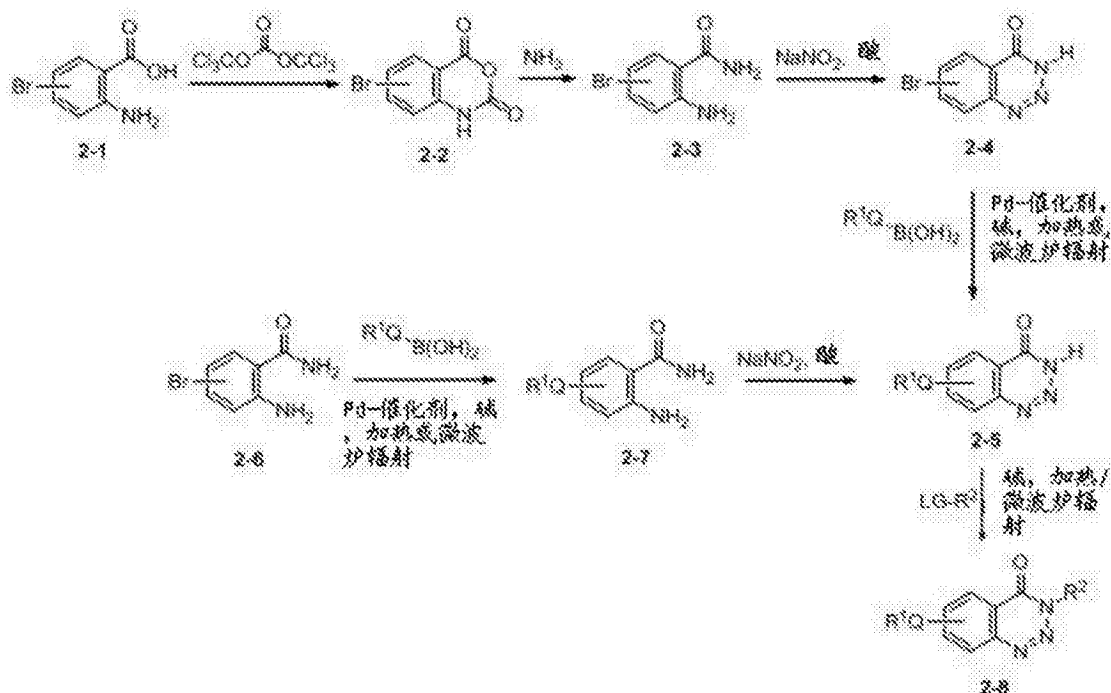


[1457] 通常,将通式1-1的卤代化合物,在这种情况下,溴代化合物,与通式 $R^1Q-B(OH)_2$ 的合适取代的硼酸衍生物或其硼酸酯在弱碱(例如,碳酸钾或碳酸氢钠)的存在下在惰性溶剂(例如,含水N,N-二甲基甲酰胺)中反应。反应通常在带有合适配体的金属催化剂(例如,二氯双(三苯基磷化氢)钯(II))的存在下进行,在约120-170°C的温度下进行约10分钟至约1小时,或在较低温度下,即,90-100°C,进行2至5天。当反应充分完成时,通过常规方式分离通式I的产物。

[1458] 将认识到可以在添加 R^1 部分之前(如方案1中所示)或之后修饰或添加 R^2 取代基。如方案1中所示,在取代反应条件下,可以使用合适的通式 $LG-R^2$ 试剂(其中LG是离去基团,如卤素、羟基、烷氧基等),将 R^2 部分与核心1-2偶联。典型的取代反应条件包括在极性质子惰性溶剂(如,N,N-二甲基甲酰胺)中碱(如碳酸钾、碳酸氢钠、三乙胺等)的存在,并且任选在约100-150°C的升高温度下,或在微波炉中。此外,在其中 R^2 取代基含有杂芳基环的情况中,可以在添加 $-Q-R^1$ 部分之前或之后,合成和环化杂芳基环。任选的核心合成

[1459] 在特定的实施方案中,可以在添加 $-Q-R^1$ 取代基之前或之后,合成和环化核心(方案2)。例如,以下方案2中显示了这样的用于合成通式2-8(即,通式II、IIA、VA和VIIA)的苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮化合物的替换路径。

[1460] 方案2



[1462] 在一个实施方案中,使用双(三氯甲基)碳酸酯从可购得的通式2-1的化合物制备通式2-2的化合物。通式2-2的化合物与合适溶剂(如,THF)中的氨的反应获得了通式2-3的化合物,将其在合适溶剂系统(如,含水二噁烷)中的酸(如,盐酸)的存在下,用亚硝酸钠转化成通式2-4的化合物。通过在典型的偶联反应条件下,与通式 $\text{R}^1\text{Q}-\text{B}(\text{OH})_2$ 的合适取代的硼酸衍生物或其硼酸酯的反应,从通式2-4的化合物提供了通式2-5的化合物。

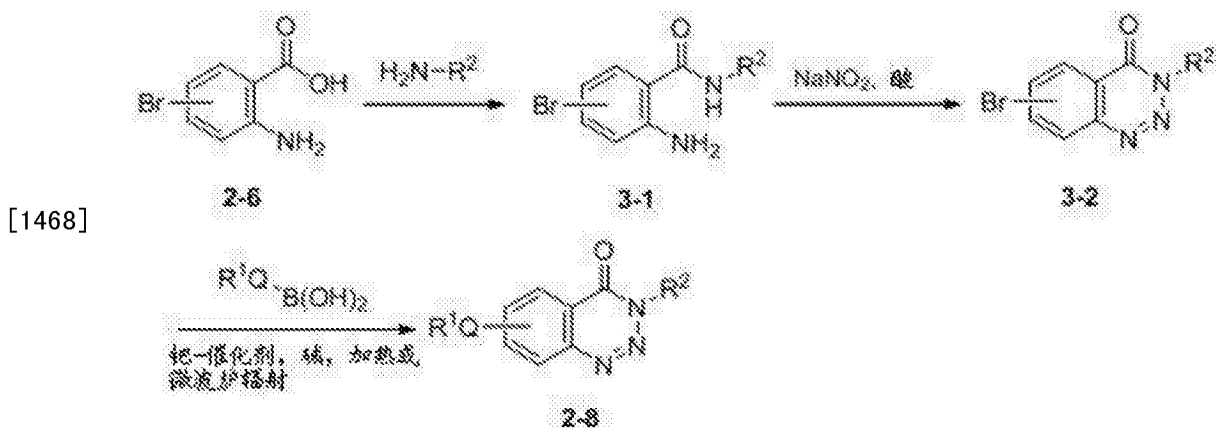
[1463] 典型的偶联反应条件为弱碱(例如,碳酸钾或碳酸氢钠)存在下的惰性溶剂,例如,含水N,N-二甲基甲酰胺。反应通常在带有合适配体的金属催化剂(例如,二氯双(三苯基膦)钯(II))的存在下进行,在约120-170°C的温度下进行约10分钟至约1小时,或在较低温度下,即,90-100°C,进行2至5天。当反应充分完成时,通过常规方式分离通式2-5的产物。

[1464] 在另一个实施方案中,可以从通式2-6的化合物提供通式2-5的化合物。例如,在如上所述的典型偶联反应条件下,将通式2-6的化合物与通式 $\text{R}^1\text{Q}-\text{B}(\text{OH})_2$ 的合适取代的硼酸衍生物或其硼酸酯偶联,以获得通式2-7的化合物。在合适溶剂系统(如,含水二噁烷)中的酸(如,盐酸)的存在下,使用亚硝酸钠,将通式2-7的化合物环化,以获得通式2-5的化合物。

[1465] 如方案1中所示,在取代反应条件下,可以使用合适的通式 $\text{LG}-\text{R}^2$ 试剂(其中LG是离去基团,如卤素、羟基、烷氧基等),将 R^2 部分与通式2-5的化合物偶联,以获得通式2-8的苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮化合物。典型的取代反应条件包括在极性质子惰性溶剂(如,N,N-二甲基甲酰胺)中碱(如碳酸钾、碳酸氢钠、三乙胺等)的存在,并且任选在约100-150°C的升高温度下,或在微波炉中。

[1466] 在其他实施方案中,可以在添加 R^2 取代基之前或之后,合成和环化核心(方案3)。例如,以下方案3中显示了这样的用于合成通式2-8(即,通式II、IIA、VA和VIIA)的苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮化合物的替换路径。

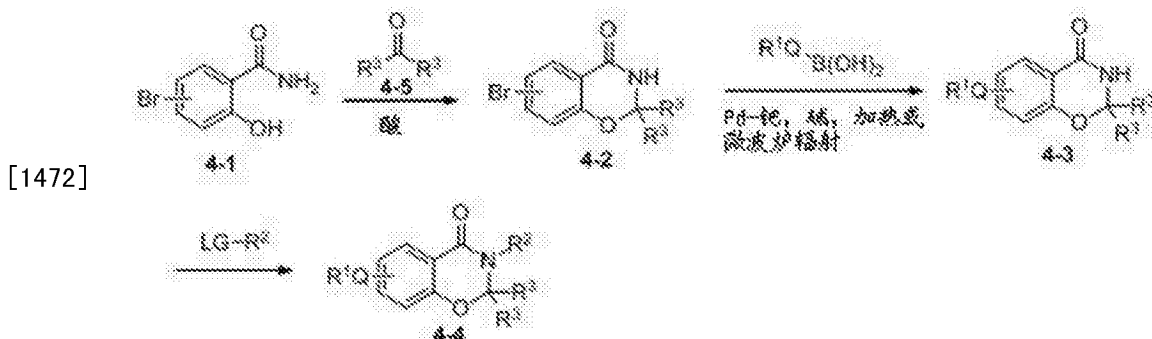
[1467] 方案3



[1469] 在方案3中,在标准反应条件下,包括,但不限于,使用合适的碱,如二异丙基乙胺,使用通式 $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^2$ 的合适取代的伯胺,从通式2-6的相应酸制备通式3-1的酰胺。此外,在与 $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^2$ 的胺反应之前,使用例如亚硫酰氯,首先将通式2-6的酸转化成相应的酸性卤化物。然后在合适溶剂系统(如,含水二噁烷)中的酸(如,盐酸)的存在下,使用亚硝酸钠,将通式3-1的化合物环化,以获得通式3-2的化合物。然后在如上所述的典型偶联反应条件下,将通式3-2的化合物与通式 $\text{R}^1\text{Q}-\text{B}(\text{OH})_2$ 的合适取代的硼酸衍生物或其硼酸酯偶联,以获得通式2-8的化合物。

[1470] 在特定的实施方案中,可以在添加R²取代基之前或之后,合成和环化核心(方案4和5)。例如,以下方案4中显示了通式4-4(即,通式V和VIIIA)的2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮化合物的合成。

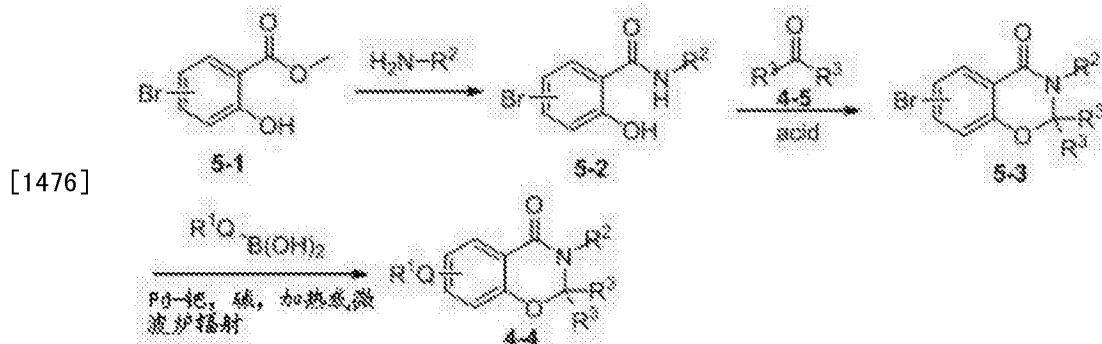
[1471] 方案4



[1473] 在方案4中,在合适溶剂系统(如,甲苯)中的酸(如,对-甲苯磺酸和盐酸)的存在下,使用通式4-5的试剂,或其保护形式,通过环化,从通式4-1的相应酰胺制备通式4-2的化合物,从而获得通式4-2的化合物。然后在如上所述的典型偶联反应条件下,将通式4-2的化合物与通式 $R^1Q-B(OH)_2$ 的合适取代的硼酸衍生物或其硼酸酯偶联,以获得通式4-3的化合物。如方案1中所示,在取代反应条件下,可以使用合适的通式 $LG-R^2$ 试剂(其中 LG 是离去基团,如卤素、羟基、烷氧基等),将 R^2 部分与通式4-3的化合物偶联,以获得通式4-4的化合物。典型的取代反应条件包括在极性质子惰性溶剂(如, N,N -二甲基甲酰胺)中碱(如碳酸钾、碳酸氢钠、三乙胺等)的存在,并且任选在约 $100-150^{\circ}C$ 的升高温度下,或在微波炉中。

[1474] 在其他实施方案中,以下方案5中显示了通式4-4的2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮化合物(例如,通式V和VIII A)。

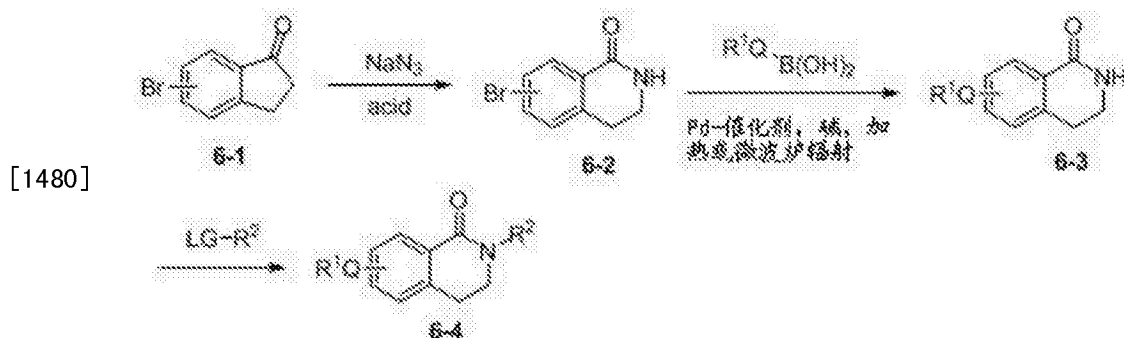
[1475] 方案5



[1477] 在方案5中,在标准反应条件下,包括,但不限于,使用合适的碱,如二异丙基乙胺,从通式5-1的相应酯制备通式5-2的酰胺。然后,在合适溶剂系统(如,甲苯)中的酸(如,对-甲苯磺酸和盐酸)的存在下,使用通式4-5的试剂,或其保护形式,将通式5-2的化合物环化,以获得通式5-3的化合物。然后在如上所述的典型偶联反应条件下,将通式5-3的化合物与通式 $R^1Q-B(OH)_2$ 的合适取代的硼酸衍生物或其硼酸酯偶联,以获得通式4-4的化合物。

[1478] 在另一个实施方案中,可以按照以下方案6中所示的,来合成通式6-4(例如,通式VI和IXA)的化合物。

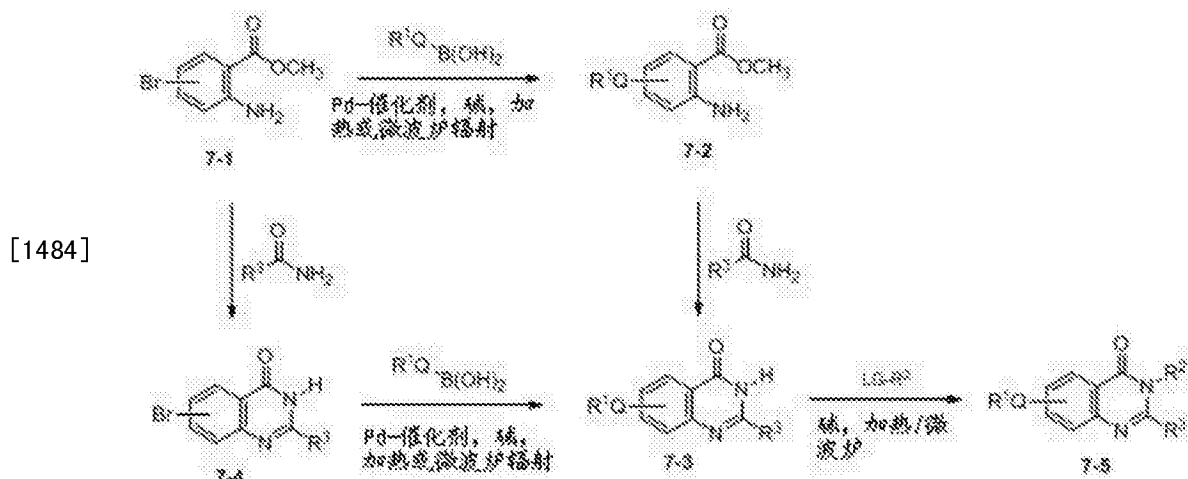
[1479] 方案6



[1481] 在方案6中,在冰浴中,在酸(如,甲磺酸)的存在下,使用约1.5摩尔过量的叠氮化钠,从通式6-1的相应2,3-二氢-1H-二氢茚-1-酮制备通式6-2的化合物。然后在如上所述的典型偶联反应条件下,将通式6-2的化合物与通式 $R^1Q-B(OH)_2$ 的合适取代的硼酸衍生物或其硼酸酯偶联,以获得通式6-3的化合物。在取代反应条件下,可以使用合适的通式 $LG-R^2$ 试剂(其中LG是离去基团,如卤素、羟基、烷氧基等),将 R^2 部分与通式6-3的化合物偶联,以获得通式6-4的化合物。典型的取代反应条件包括在极性质子惰性溶剂(如,N,N-二甲基甲酰胺)中碱(如碳酸钾、碳酸氢钠、三乙胺等)的存在,并且任选在约100-150℃的升高温度下,或在微波炉中。

[1482] 在特定的实施方案中,可以在添加 $-O-R^1$ 取代基之前或之后合成和环化核心(方案7)。例如,以下方案7中显示了这样的用于合成通式7-5(即,通式IV、IVA和IVB)的喹啉-4(3H)-酮化合物的途径。

[1483] 方案7



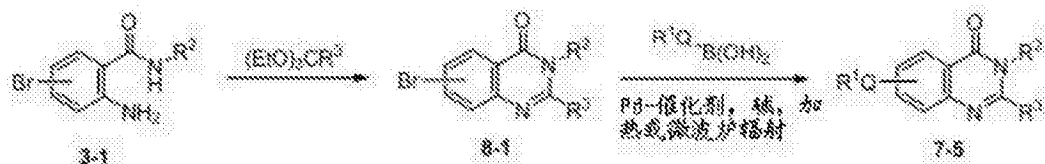
[1485] 在一个实施方案中,从通式7-1的化合物提供通式7-2的化合物。例如,在如上所述的典型偶联反应条件下,将通式7-2的化合物与通式 $R^1Q-B(OH)_2$ 的合适取代的硼酸衍生物或其硼酸酯偶联,以获得通式7-2的化合物。然后使用过量的合适酰胺,将通式7-2的化合物环化,以获得通式7-3的化合物。

[1486] 在另一个实施方案中,通过通式7-4的化合物,从通式7-1的化合物制备通式7-3的化合物。将通式7-1的化合物与过量的合适的酰胺反应,获得通式7-4的化合物,然后在典型的偶联反应条件下,将其通过与通式 $R^1Q-B(OH)_2$ 的合适取代的硼酸衍生物或其硼酸酯反应,转化成通式7-3的化合物。典型的偶联反应条件为弱碱(例如,碳酸钾或碳酸氢钠)存在下的惰性溶剂,例如,含水N,N-二甲基甲酰胺。反应通常在带有合适配体的金属催化剂(例如,二氯双(三苯基磷化氢)钯(II))的存在下进行,在约120-170°C的温度下进行约10分钟至约1小时,或在较低温度下,即,90-100°C,进行2至5天。当反应充分完成时,通过常规方式分离通式7-3的化合物。

[1487] 如方案1中所示的,在取代反应条件下,可以使用合适的通式 $LG-R^2$ 试剂(其中LG是离去基团,如卤素、羟基、烷氧基等),将 R^2 部分与通式7-3的化合物偶联,以获得通式7-5的化合物。典型的取代反应条件包括在极性质子惰性溶剂(如,N,N-二甲基甲酰胺)中碱(如碳酸钾、碳酸氢钠、三乙胺等)的存在,并且任选在约100-150°C的升高温度下,或在微波炉中。

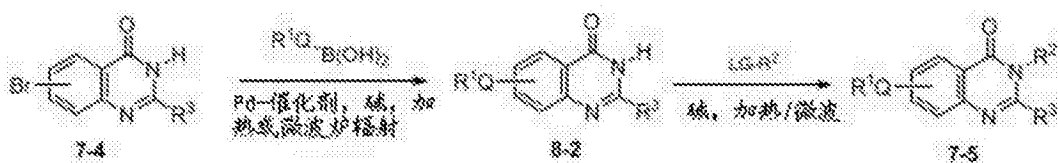
[1488] 在其他实施方案中,可以在添加 R^2 部分之前或之后合成和环化核心(方案8)。例如,以下方案8中显示了这样的用于合成通式7-5(即,通式IV、IVA和IVB)的喹唑啉-4(3H)-酮化合物的替换途径。

[1489] 方案8



[1490]

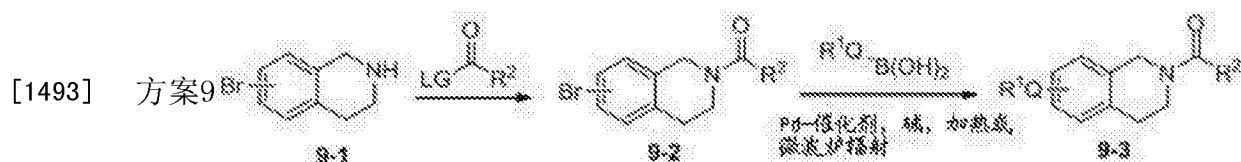
在



方案8中,根据如上的方案3,使用通式 H_2N-R^2 的合适取代的伯胺,从通式2-6的相应酸制备通式3-1的酰胺。然后使用原甲酸三乙酯(即, $(EtO)_3CR^3$)或其合适取代的衍生物,将通式3-1的化合物环化,以获得通式8-1的化合物。然后在如上所述的典型的偶联反应条件下,将通式8-1的化合物与通式 $R^1Q-B(OH)_2$ 的合适取代的硼酸衍生物或其硼酸酯偶联,以获得通式7-5的喹啉-4(3H)-酮化合物。

[1491] 可替换地,在如上所述的典型的偶联反应条件下,将通式7-4的化合物与通式 $R^1Q-B(OH)_2$ 的合适取代的硼酸衍生物或其硼酸酯偶联,以获得通式8-2的化合物,然后按照方案1所示的,使用合适的通式 $LG-R^2$ 试剂(其中LG是离去基团,如卤素、羟基、烷氧基等),用 R^2 进一步取代,以获得通式7-5的喹啉-4(3H)-酮。

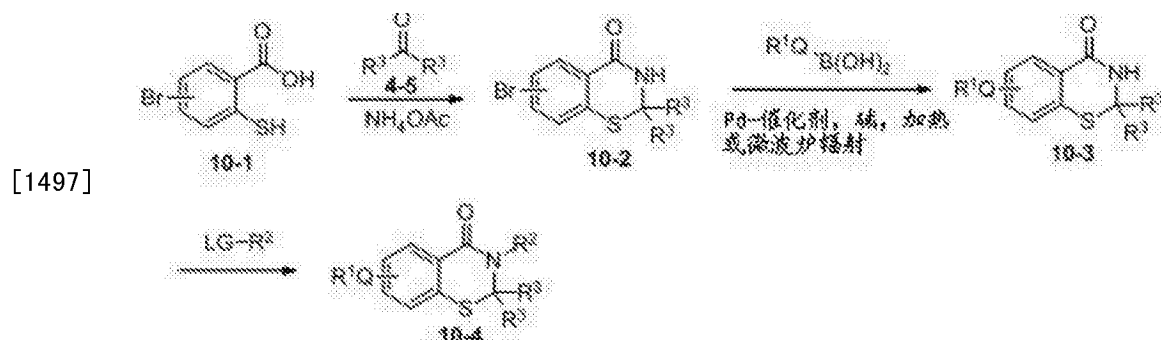
[1492] 在另一个实施方案中,按照以下方案9中所示的,来合成通式9-3的化合物(例如,通式VI和IXA)。



[1494] 在典型的肽偶联反应下,用合适的通式 $LG-C(O)-R^2$ 试剂(其中LG是离去基团,如卤素、羟基、烷氧基等),将通式9-1的化合物与 $-C(O)-R^2$ 部分偶联,以获得通式9-2的化合物。典型的偶联反应条件包括极性质子惰性溶剂(如,N,N-二甲基甲酰胺)中激活剂的存在,所述激活剂如2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯甲铵(HATU)和N-甲基吗啉(NMM),和任选约100-150°C的升高温度,或在微波炉中。通式9-1的化合物可以购买或根据已知程序合成。然后在如上所述的典型偶联反应条件下,将通式9-2的化合物与通式 $R^1Q-B(OH)_2$ 的合适取代的硼酸衍生物或其硼酸酯偶联,以获得通式9-3的化合物。

[1495] 在另一个实施方案中,以下方案10中显示了通式10-4(例如,通式V)的2H-苯并[e][1,3]噻嗪-4(3H)-酮的合成。

[1496] 方案10

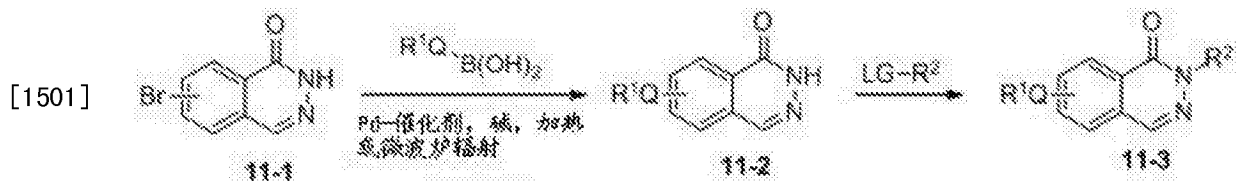


[1498] 在方案4中,在合适的溶剂系统(如,甲苯)中,在醋酸铵的存在下,使用通式4-5的试剂,或其保护形式,通过环化,从通式10-1的相应酰胺制备通式10-2的化合物,以获得通式10-2的化合物。然后在如上所述的典型偶联反应条件下,将通式10-2的化合物与通式 $R^1Q-B(OH)_2$ 的合适取代的硼酸衍生物或其硼酸酯偶联,以获得通式10-3的化合物。在取代反应条件下,用合适的通式 $LG-R^2$ 试剂(其中LG是离去基团,如卤素、羟基、烷氧基等),将 R^2 部分与通式10-3的化合物偶联,以获得通式10-4的化合物。典型的取代反应条件包括在极性质子惰性溶剂(如,N,N-二甲基甲酰胺)中碱(如氢氧化钠、碳酸钾、碳酸氢钠、三乙胺等)的存在,

在室温下,并且任选在约100-150°C的升高温度下,或在微波炉中。

[1499] 在特定的实施方案中,核心可以购得,或可以在添加-Q-R¹和/或R²取代基之前,合成或环化。例如,以下方案11中显示了通式11-3(例如,通式III,IV,VIA)的溴酞嗪酮化合物的合成。

[1500] 方案11



[1502] 在方案11中,然后在如上所述的典型偶联反应条件下,将通式11-1的化合物与通式R¹Q-B(OH)₂的合适取代的硼酸衍生物或其硼酸酯偶联,以获得通式11-2的化合物。如方案11中所示,可以在取代反应条件下,用合适的通式LG-R²试剂(其中LG是离去基团,如卤素、羟基、烷氧基等),将R²部分与通式11-2的化合物偶联,以获得通式11-3的化合物。典型的取代反应条件包括在极性质子惰性溶剂(如,N,N-二甲基甲酰胺)中碱(如,碳酸钾、碳酸氢钠、三乙胺等)的存在,并且任选在约100-150°C的升高温度下,或在微波炉中。

[1503] 还将认识到任何取代基的添加可能导致多种异构产物的产生,可以使用常规技术分离和纯化其中的任何一种或全部。

[1504] 包括以下实施例来证明本发明的优选实施方案。本领域技术人员应当了解以下实施例中的技术表示发明人发现的在本发明的实施中起到很好作用的技术,并且因此可以认为是构成了优选的实施方式。然而,本领域技术人员根据本发明的公开内容应当认识到可以在公开的特定实施方案中进行许多变化,而仍然获得类似或相似的结果,没有脱离本发明的精神和范围。

[1505] 缩写和首字母缩略词列表

[1506] 缩写 含义

°C	摄氏度
anal	分析的
ATP	腺苷-5'-三磷酸酯
ATX II	海葵毒素
ACN	乙腈
BOC	叔-丁氧基羰基
CDI	1,1'-羰基二咪唑
CHO	中国仓鼠卵巢
Cy	环己烷
d	二重峰
dd	双二重峰
DABAL-Me ₃	二(三甲基铝)-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷加合物
DEAD	二乙基偶氮二羧酸酯
DIEA	N,N-二异丙基乙胺
[1507] DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
dppf	1,1'-双(二苯基膦基) 二茂铁
dt	双三重峰
ECF	胞外流体
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
EDTA	乙烯二胺四醋酸
EGTA	乙烯乙二醇四醋酸
equiv/eq	当量
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
g	克
G418	新霉素
GTP	鸟苷-5'-三磷酸酯
HEPES	(4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸)

	hERG	人醚- α -go-go 相关基因
	HPLC	高-性能液相色谱
	hrs/h	小时
	Hz	赫兹
	IC ₅₀	半最大抑制浓度
	IMR-32	人神经母细胞瘤细胞系
	IRES	内部核糖体进入部位
	IU	国际单位
	J	耦合常数
	Kg	公斤
	kHz	千赫
	L	升
	LCMS/LC-MS	液相色谱-质谱
	M	摩尔
[1508]	m	米
	m/z	质荷比
	M+	质峰
	M+H	质峰加氢
	M+Na	质峰加钠
	Me	甲基
	mg	毫克
	MHz	兆赫
	min	分
	ml/mL	毫升
	mM	毫摩尔
	mm	毫米
	mmol	毫摩尔
	mOsmol	毫渗透压摩尔
	MRM	磁共振显微镜
	MS	代谢稳定剂

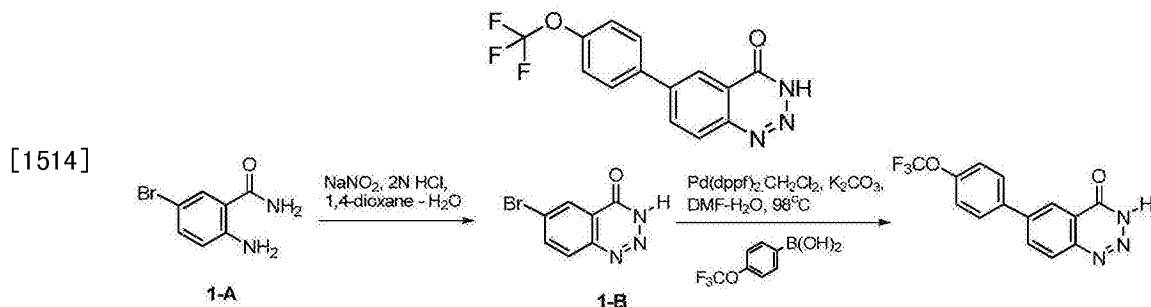
	MS	质谱
	ms	毫秒
	mV	毫伏
	MW/mw	微波
	N	常态
	nmol	纳摩尔
	NMR	核磁共振
	pA	微微安培 (Picoamps)
	Ph	苯基
	prep	制备性
	q.s.	足以实现所述功能的含量
	Rf	保持系数
	RT/rt/R.T	室温
	s	秒
[1509]	s	单峰
	SEM	平均标准误差
	t	三重峰
	TB	补剂阻断(Tonic Block)
	TEA	三乙胺
	TFA	三氟醋酸
	THF	四氢呋喃
	TLC	薄层色谱
	TTX	河豚毒素
	UDB	使用依赖性阻断(Use Dependent Block)
	WT	野生型
	δ	化学转移
	μg	微克
	$\mu\text{L}/\mu\text{l}$	微升
	μM	微摩尔
	μm	微米

[1510] μmol 微摩尔

[1511] 实施例

[1512] 实施例1

[1513] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-1)

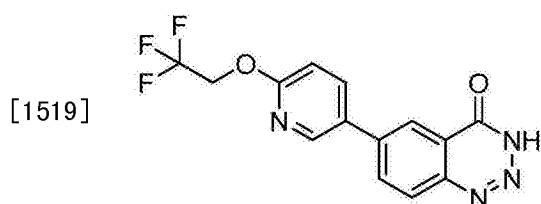


[1515] 向1,4-二噁烷(40mL)中的购得的化合物1-A(9.250g,43.03mmol)和亚硝酸钠(8.909g,129.11mmol)混合物中逐滴加入2N含水HCl(80mL,160.00mmol)中,在30min时间段内强烈搅拌,在该过程中,加入两次H₂O(在第10和第20分钟,每次40mL)。完成添加后,将反应混合物搅拌过夜,然后用H₂O(200mL)稀释,超声波处理,过滤,用H₂O(500mL)洗涤,干燥,以获得所需的1-B产物。LCMS m/z 226.0(M+H), 228.0(M+H+2), anal HPLC>98%。¹H NMR(400MHz;DMSO-*d*₆) δ 8.30(d,J=2.3Hz,1H);8.22(dd,J=8.6,2.0Hz,1H);8.10(d,J=9.0Hz,1H)。

[1516] 向DMF(30mL)中的1-B(1.130g,5.0mmol)和4-三氟甲基苯基硼酸(1.544g,7.5mmol)的溶液中加入K₂CO₃(2.073g,15.0mmol)和H₂O(3mL)。将反应混合物在干燥N₂的气氛下搅拌5min。加入PdCl₂(dppf)(146mg,0.20mmol),将所得到的混合物在98°C下加热,直至1-B消失(LCMS)。将反应混合物冷却,用EtOAc(70mL)稀释,通过一层C盐(Celite)过滤,用EtOAc(100mL)中的20%DMF洗涤,转移至分离漏斗,用0.5MK₂CO₃(50mL,25.0mmol)、30%含水NH₄Cl(100mL)和盐水(100mL)洗涤有机相,干燥并浓缩。向粗产物中加入*n*-己烷(10mL)中的10%EtOAc,超声波处理,过滤,并用*n*-己烷(20mL)中的10%EtOAc洗涤,以获得所需产物化合物1,MS m/z 308.0(M+H),HPLC>97%。¹H NMR匹配所需产物。将合并的滤液浓缩,接受Gilson's反向制备性HPLC,使用含有CAN/H₂O的梯度0.1%TFA(10%至90%),以获得其他所需的化合物产物II-1。LCMS m/z 308.0(M+H),anal HPLC>99%。全部合并的产量为71%。¹H NMR(400MHz;DMSO-*d*₆) δ 8.42(m,1H);8.39(d,J=2.3Hz,1H);8.26(d,J=8.2Hz,1H);8.00(m,2H);7.52(d,J=8.2Hz,2H)。¹⁹F NMR(400MHz;DMSO-*d*₆) δ -57.2(s,3F)。

[1517] 实施例2

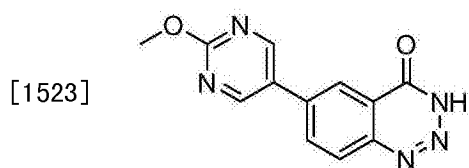
[1518] 6-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物V-1)



[1520] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-1所述的相似程序,制得了化合物V-1。

[1521] 实施例3

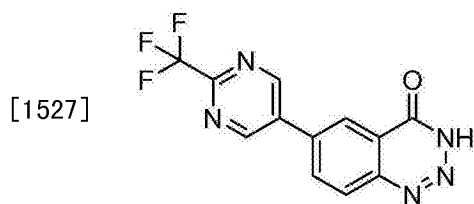
[1522] 6-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物V-4)



[1524] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-1所述的相似程序,制得了化合物V-4。

[1525] 实施例4

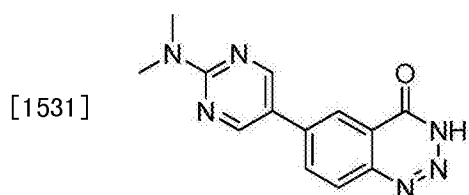
[1526] 6-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物V-7)



[1528] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-1所述的相似程序,制得了化合物V-7。

[1529] 实施例5

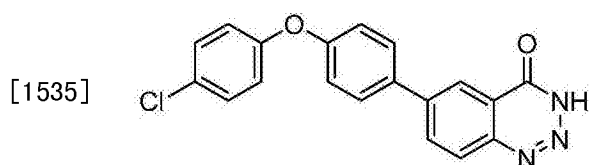
[1530] 6-(2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物V-9)



[1532] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-1所述的相似程序,制得了化合物V-9。

[1533] 实施例6

[1534] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-20)

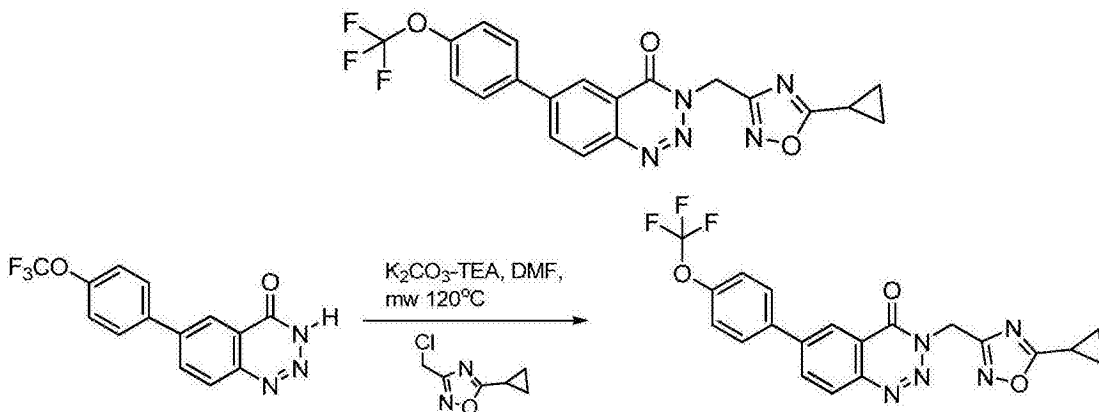


[1536] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-1所述的相似程序,制得了化合物II-20。

[1537] 实施例7

[1538] 3-((5-环丙基-1,2,4-氧杂二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-14)

[1539]

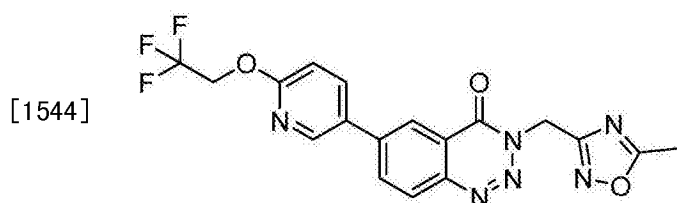


[1540] 向Biotage微波炉管(20mL容量)中的DMF(15mL)中的化合物1(2.446g, 7.96mmol)、3-(氯甲基)-5-环丙基-1,2,4-氧杂二唑(1.660g, 10.47mmol)的溶液中加入碳酸钾(1.881g, 13.61mmol)和三乙胺(2mL), 搅拌。将反应混合物在室温下搅拌5min, 然后接受120℃的微波加热, 直至化合物1在LCMS中消失。将混合物冷却, 用EtOAc(50mL)中的20%DMF稀释, 过滤, 用EtOAc(100mL)中的20%DMF洗涤。将合并的滤液在真空下浓缩, 大部分溶解在二氯甲烷(20mL)中, 过滤, 并且将滤液接受通用柱上的Yamazene色谱分离, 用n-己烷中的梯度EtOAc稀释, 以在干燥后获得化合物14, anal HPLC97%。将化合物II-14从EtOAc/n-己烷重新结晶, 并干燥以获得化合物II-14: MS m/z 430.1(M+H), 452.1(M+Na), 分析HPLC纯度>99%。

[1541] ^1H NMR(400MHz; DMSO- d_6) δ 8.46(m, 2H); 8.35(d, J=9.0Hz, 1H); 8.20(d, J=7.6Hz, 2H); 7.53(d, J=7.8Hz, 2H); 5.71(s, 2H); 2.31(m, 1H); 1.21(m, 2H); 1.06(m, 2H). ^{19}F NMR(400MHz; DMSO- d_6) δ -57.2(s, 3F)。

[1542] 实施例8

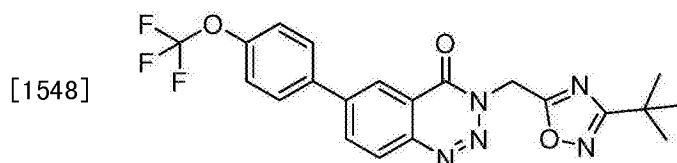
[1543] 3-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物V-2)



[1545] 使用合适的起始材料, 使用与对化合物II-14所述的相似程序, 制得了化合物V-2。

[1546] 实施例9

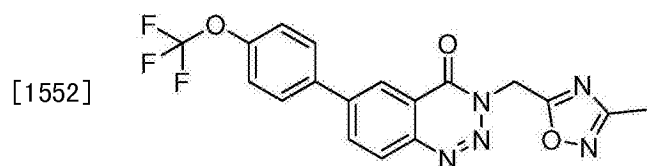
[1547] 3-((3-叔-丁基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-2)



[1549] 使用合适的起始材料, 使用与对化合物II-14所述的相似程序, 制得了化合物II-2。

[1550] 实施例10

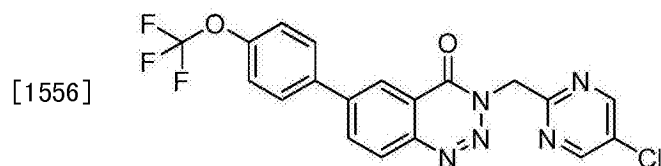
[1551] 3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-3)



[1553] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-3。

[1554] 实施例11

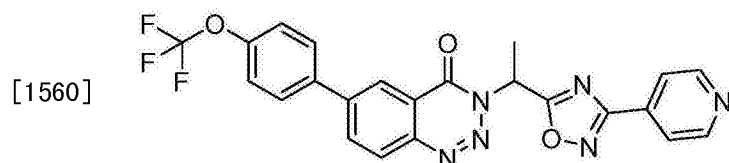
[1555] 3-((5-氯嘧啶-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-4)



[1557] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-4。

[1558] 实施例12

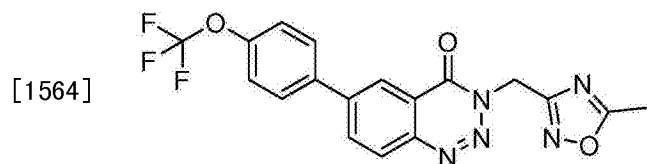
[1559] 3-(1-(3-(吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-5)



[1561] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-5。

[1562] 实施例13

[1563] 3-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-6)

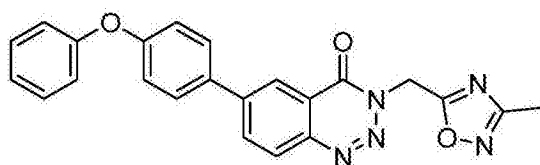


[1565] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-6。

[1566] 实施例14

[1567] 3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-苯氧基苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-7)

[1568]

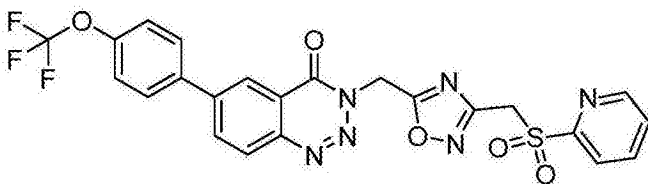


[1569] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-7。

[1570] 实施例15

[1571] 3-((3-((吡啶-2-基磺酰)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-8)

[1572]

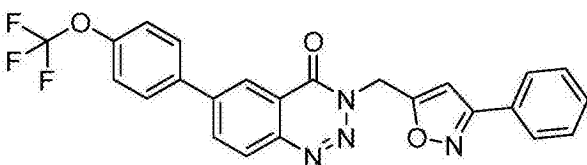


[1573] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-8。

[1574] 实施例16

[1575] 3-((3-((3-苯基异噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-10)

[1576]

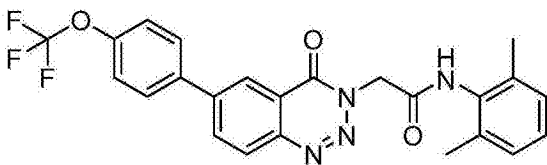


[1577] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-10。

[1578] 实施例17

[1579] N-(2,6-二甲基苯基)-2-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺(化合物II-11)

[1580]

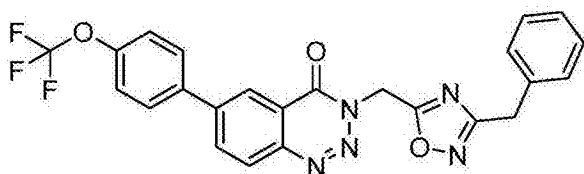


[1581] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-11。

[1582] 实施例18

[1583] 3-((3-((3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-12)

[1584]

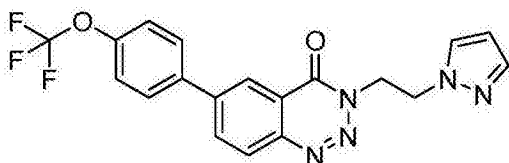


[1585] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-12。

[1586] 实施例19

[1587] 3-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-13)

[1588]

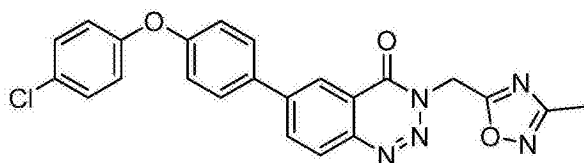


[1589] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-13。

[1590] 实施例20

[1591] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-16)

[1592]

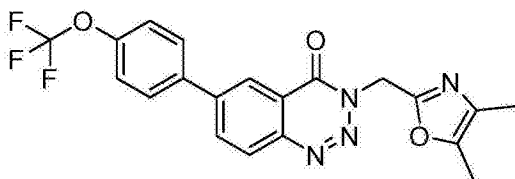


[1593] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-16。

[1594] 实施例21

[1595] 3-((4,5-二甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-23)

[1596]

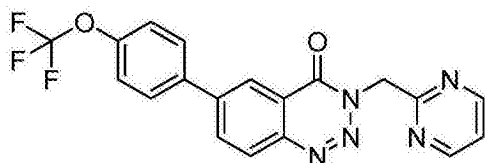


[1597] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-16。

[1598] 实施例22

[1599] 3-(嘧啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-24)

[1600]

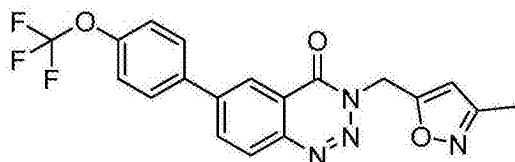


[1601] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-24。

[1602] 实施例23

[1603] 3-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-25)

[1604]

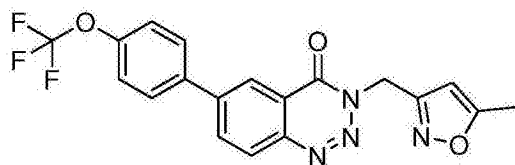


[1605] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-25。

[1606] 实施例24

[1607] 3-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-26)

[1608]

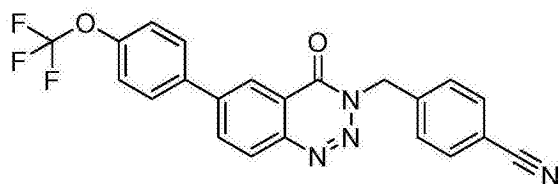


[1609] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-26。

[1610] 实施例25

[1611] 4-((4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)甲基)苄腈(化合物II-27)

[1612]

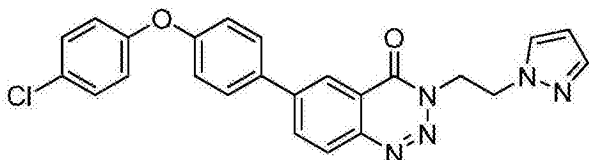


[1613] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-27。

[1614] 实施例26

[1615] 3-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-29)

[1616]

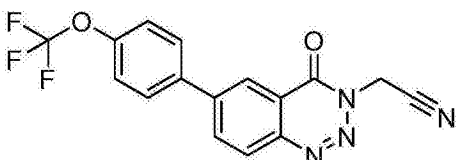


[1617] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-29。

[1618] 实施例27

[1619] 2-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙腈(化合物II-30)

[1620]

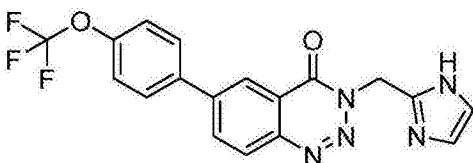


[1621] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-30。

[1622] 实施例28

[1623] 3-((1H-咪唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-35)

[1624]

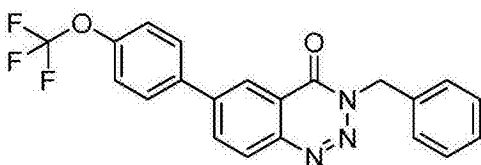


[1625] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-35。

[1626] 实施例29

[1627] 3-苄基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-42)

[1628]

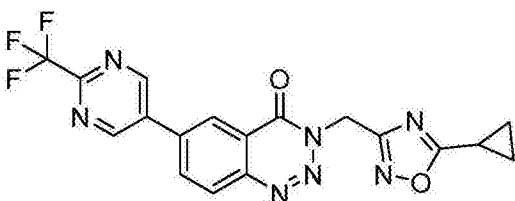


[1629] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-42。

[1630] 实施例30

[1631] 3-((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物V-8)

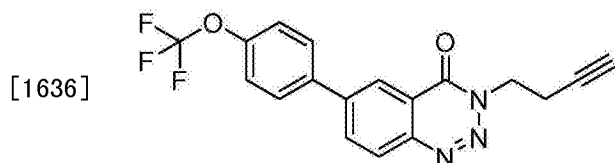
[1632]



[1633] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物V-8。

[1634] 实施例31

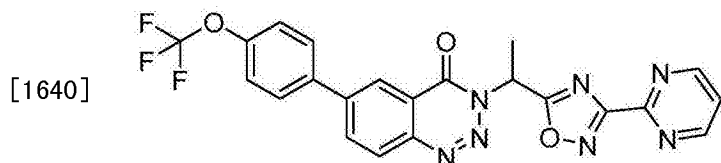
[1635] 3-(丁-3-炔基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-45)



[1637] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-45。

[1638] 实施例32

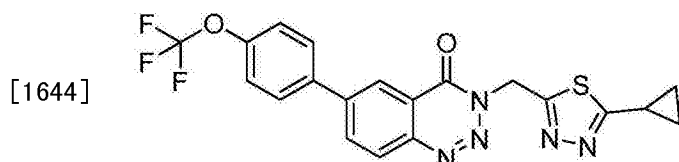
[1639] 3-(1-(3-(嘧啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-53)



[1641] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-53。

[1642] 实施例33

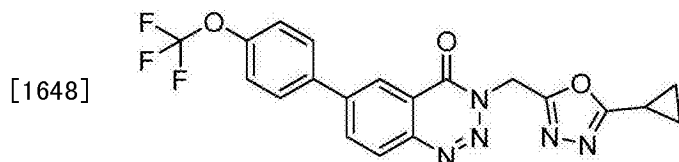
[1643] 3-((5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-66)



[1645] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-66。

[1646] 实施例34

[1647] 3-((5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-67)

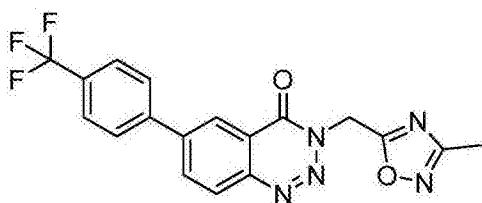


[1649] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-67。

[1650] 实施例35

[1651] 3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-78)

[1652]

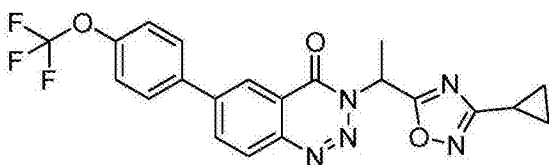


[1653] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-78。

[1654] 实施例36

[1655] 3-(1-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-79)

[1656]

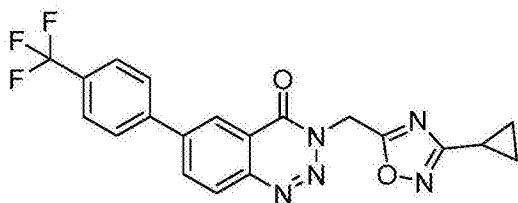


[1657] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-79。

[1658] 实施例37

[1659] 3-((3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-91)

[1660]

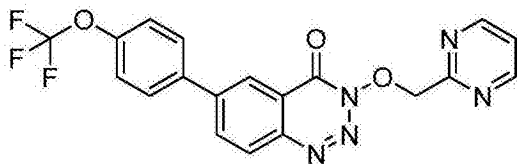


[1661] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-14所述的相似程序,制得了化合物II-91。

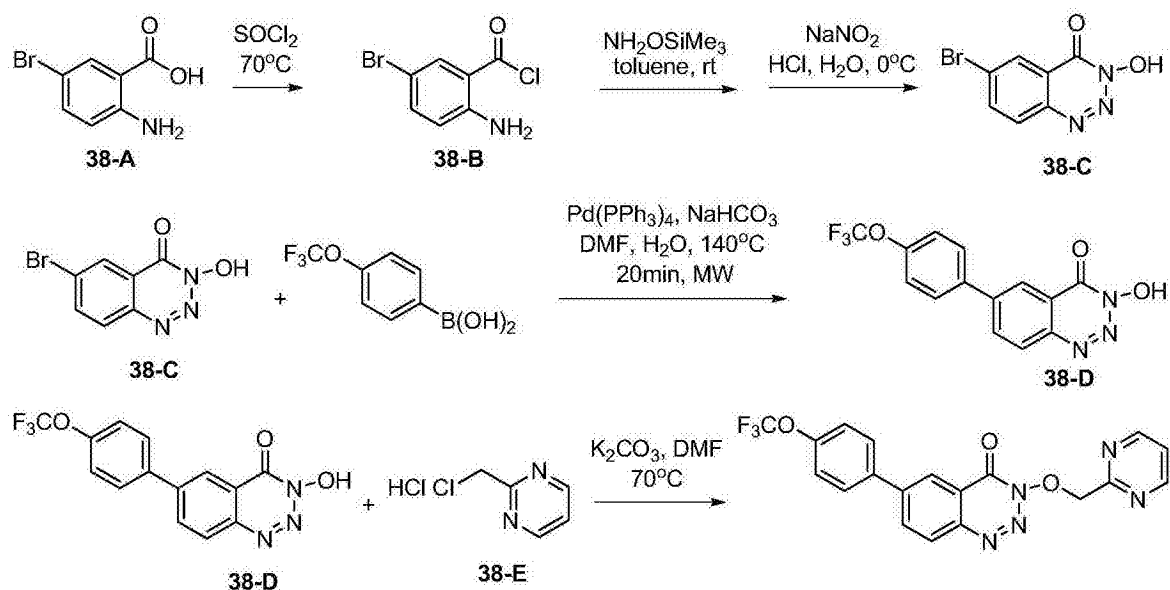
[1662] 实施例38

[1663] 3-(嘧啶-2-基甲氧基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-56)

[1664]



[1665]



[1666] 将亚硫酸氯(8mL)中的2-氨基-5-溴苯甲酸38-A(1.4g, 6.48mmol)在70°C下搅拌2hr。除去额外的溶剂后,将残余物悬浮于甲苯中。然后加入O-(三甲基甲硅烷基)羟基胺(1.98mL, 16.2mmol),并且将混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂蒸发,并且将残余物悬浮于浓HCl(2mL)和H₂O(15mL)中。然后在冰浴中缓慢加入H₂O(5mL)中的NaNO₂(0.89g, 12.96mmol)溶液。将所得到的混合物在0°C下搅拌1h。通过过滤收集沉淀物,并且用H₂O洗涤,以获得38-C。

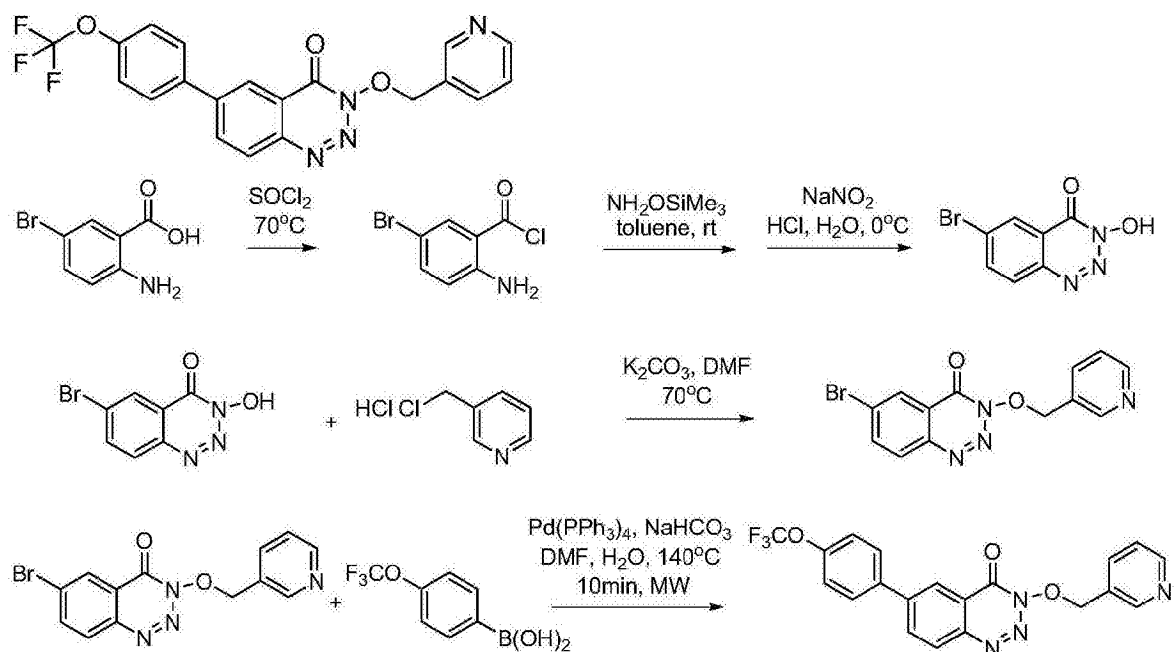
[1667] 向DMF(3.5mL)中的38-C(145mg, 0.6mmol)和4-(三氟甲氧基)苯基硼酸(247mg, 1.2mmol)的搅拌溶液中,加入NaHCO₃(302mg, 3.6mmol)和H₂O(0.4mL)。在N₂气氛下,加入了四(三苯基磷化氢)钯(35mg, 5%)。将所得到的混合物放在140°C的微波上,持续20min。用EtOAc稀释混合物,通过C盐过滤,并进一步用EtOAc洗涤。收集滤液,接着用HPLC纯化,以获得38-D。

[1668] 向DMF(6mL)中的38-D的搅拌溶液中,加入K₂CO₃(128mg, 0.928mmol),接着加入38-E(57mg, 0.348mmol)。将所得到的混合物在70°C下搅拌过夜。用EtOAc稀释反应混合物,并且用H₂O洗涤。将有机层通过Na₂SO₄干燥,并且在真空下蒸发。然后通过柱色谱(EtOAc:己烷=2:3)纯化残余物,以获得化合物II-56。

[1669] 实施例39

[1670] 3-(吡啶-3-基甲氧基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-59)

[1671]

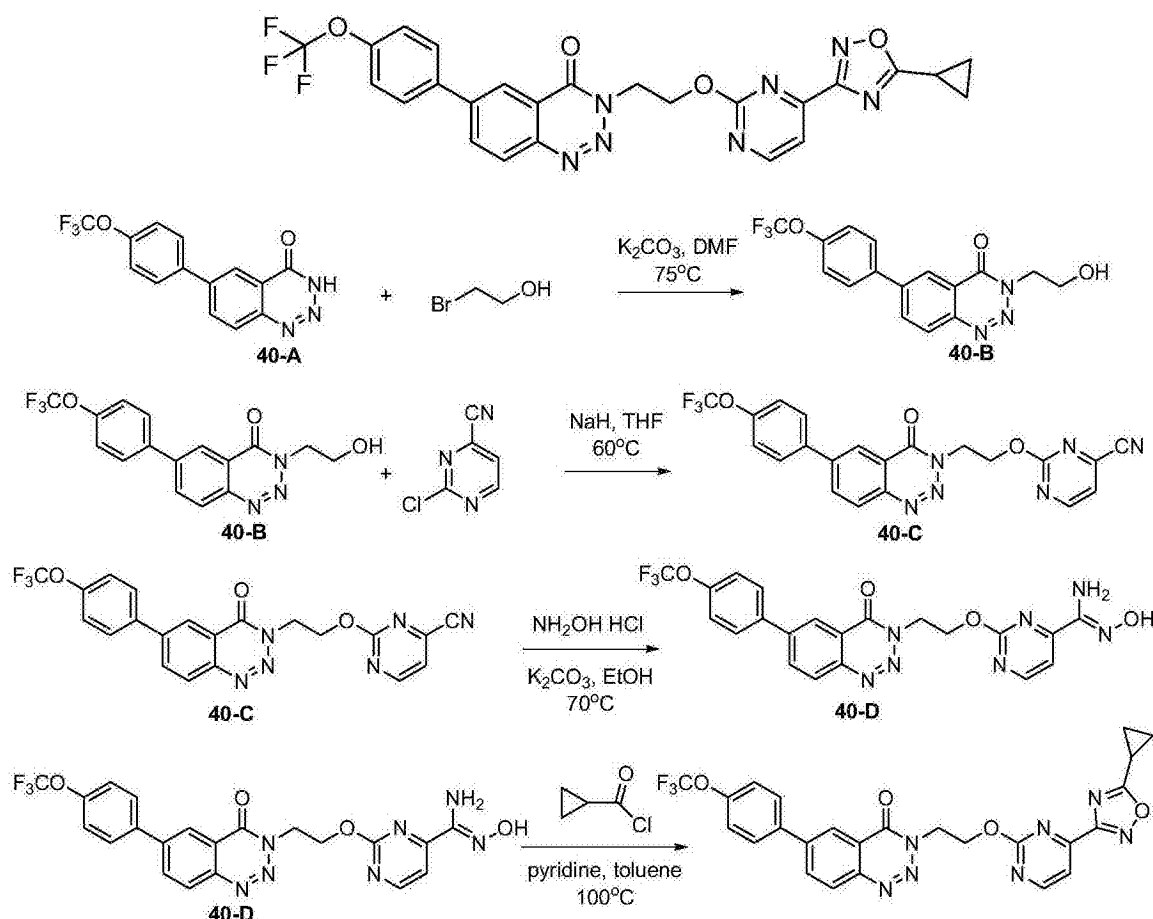


[1672] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-56所述的相似程序,制得了化合物II-59。

[1673] 实施例40

[1674] 3-(2-(4-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-60)

[1675]



[1676] 40-B的程序按照对化合物II-56的最后一步中所述的。

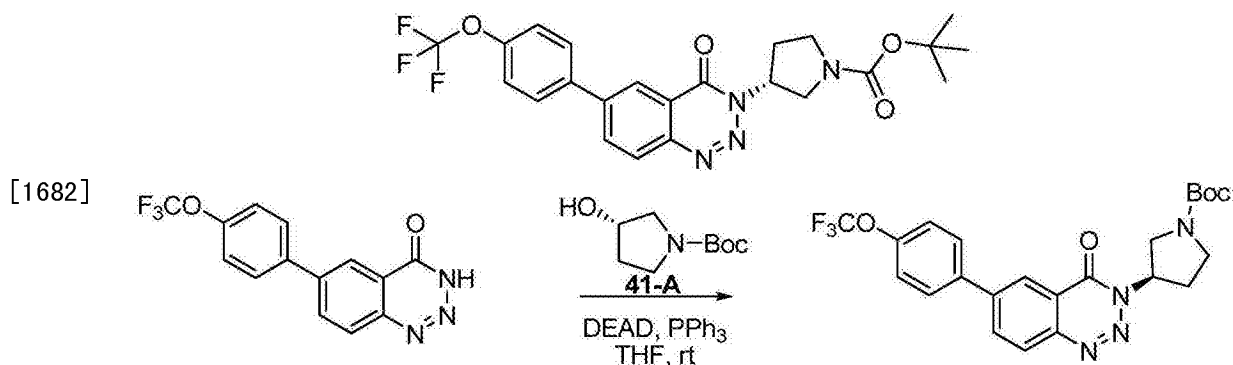
[1677] 向THF(10mL)中的40-B(155mg, 0.44mmol)的搅拌溶液中,加入矿物油中的60%NaH(26mg, 0.66mmol),接着加入2-氯嘧啶-4-腈(74mg, 0.53mmol)。将所得到的混合物在 $60^\circ C$ 下搅拌过周末。用 H_2O 将反应混合物淬灭,并用EtOAc萃取。将有机层通过 Na_2SO_4 干燥,并在真空下蒸发。然后通过HPLC纯化残余物,以获得40-C。

[1678] 将盐酸羟胺(147mg, 2.11mmol)和 K_2CO_3 (292mg, 2.11mmol)在EtOH(6mL)中,在室温下搅拌半小时。向该混合物中,加入EtOH(4mL)中的40-C(160mg, 0.352mmol),并且将所得到的混合物在 $70^\circ C$ 下搅拌过夜。过滤无机盐后,将滤液在真空下浓缩,并且直接用于下一个步骤。

[1679] 将甲苯(3mL)中的环丙烷碳酰氯(55mg, 0.528mmol)溶液逐滴加入吡啶(1mL)和甲苯(2mL)中的40-D(0.352mmol)溶液中。将该混合物在 $100^\circ C$ 下搅拌两天,并且浓缩。将残余物通过HPLC纯化,以获得化合物II-60。

[1680] 实施例41

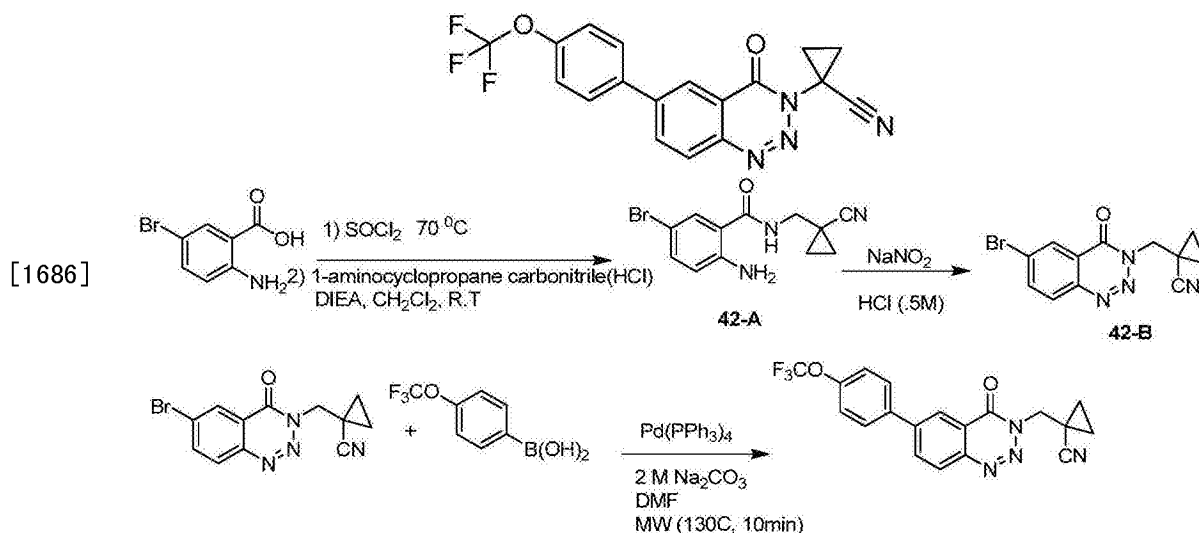
[1681] (R)-叔-丁基3-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)吡咯烷-1-羧酸酯(化合物II-68)



[1683] 向THF(8mL)中的化合物II-1(100mg, 0.325mmol)和41-A(91mg, 0.488mmol)的搅拌混合物中加入PPh₃(170mg, 0.65mmol)。然后逐滴加入THF(2mL)中的DEAD(113mg, 0.65mmol)。将所得到的混合物在室温下搅拌过夜, 并且用EtOAc稀释, 并用H₂O洗涤。将有机层通过Na₂SO₄干燥, 并且在真空下蒸发。然后通过HPLC纯化残余物, 以获得化合物II-68。

[1684] 实施例42

[1685] 1-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)环丙烷腈(化合物II-33)



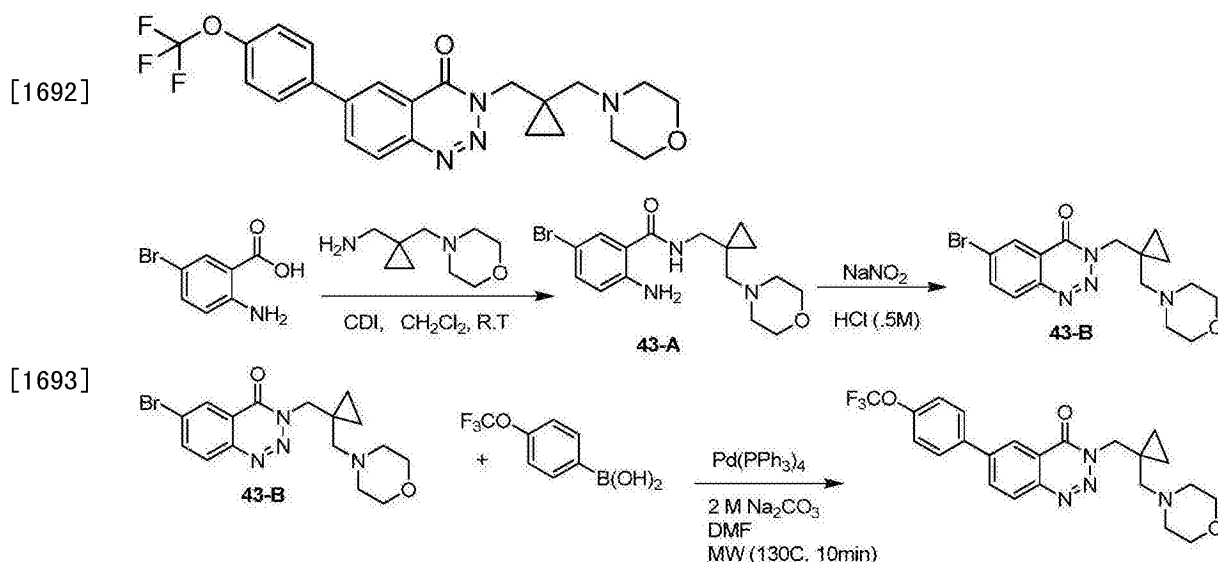
[1687] 向圆底烧瓶中加入2-氨基-5-溴苯甲酸(2.31mmol)和亚硫酰氯(2mL)。将混合物在70°C下加热2hr。将混合物在减压下浓缩, 并且将残余物溶解于15mL CH₂Cl₂中。向该溶液中逐滴加入CH₂Cl₂和2mL DIEA中的1-氨基环丙烷腈盐酸盐(2.78mmol)。将混合物在室温下搅拌18h, 并且浓缩, 然后通过制备性TLC纯化, 用5%甲醇二氯甲烷混合物洗脱, 以获得42-A。

[1688] 将42-A溶解于2mL DMF中, 接着逐滴加入.5M HCl(4mL)中的NaNO₂(0.714mmol)。2小时后, 将反应混合物浓缩, 并且通过制备性TLC纯化, 用5%甲醇二氯甲烷混合物洗脱, 以获得42-B。

[1689] 在之前所述的Suzuki条件下, 用4-三氟甲氧基苯基硼酸偶联42-B, 以获得化合物II-33。

[1690] 实施例43

[1691] 3-((1-(吗啉代甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-40)



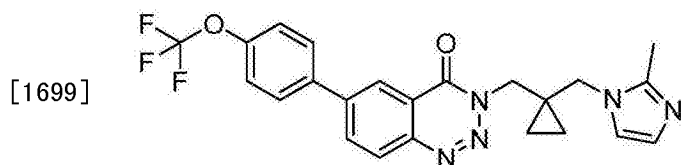
[1694] 向圆底烧瓶中加入 CH_2Cl_2 (20mL)中的2-氨基-5-溴苯甲酸(1.39mmol)和CDI或EDCI-HCl(1.5当量)(2mL),将混合物在室温下搅拌15min,接着加入胺(1.3当量)。将所得到的反应混合物在室温下搅拌过夜。用 H_2O 洗涤混合物,并且将有机萃取物通过 Na_2SO_4 干燥,然后在减压下浓缩,接着通过制备性TLC纯化,用5%甲醇二氯甲烷混合物洗脱,以获得43-A。

[1695] 将43-A溶解于2mL DMF中,接着逐滴加入.5M HCl(4mL)中的 NaNO_2 (0.679mmol)。2小时后,将反应混合物浓缩,并且通过制备性TLC纯化,用5%甲醇和二氯甲烷混合物洗脱,以获得43-B。

[1696] 在之前所述的Suzuki条件下,用4-三氟甲氧基苯基硼酸偶联43-B,以获得化合物II-40。

[1697] 实施例44

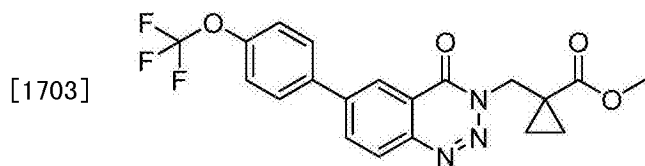
[1698] 3-((1-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-34)



[1700] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-40所述的相似程序,制得了化合物II-34。

[1701] 实施例45

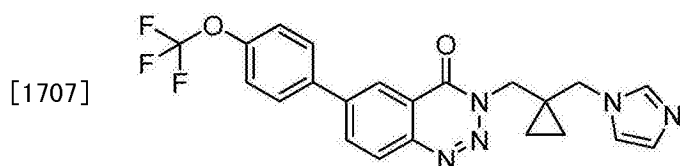
[1702] 甲基1-((4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)甲基)环丙烷羧酸酯(化合物II-55)



[1704] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-40所述的相似程序,制得了化合物II-55。

[1705] 实施例46

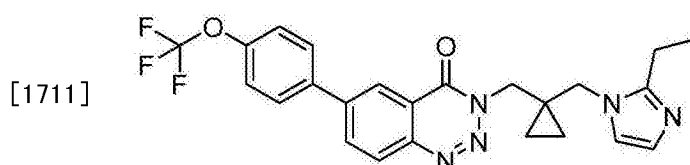
[1706] 3-((1-((1H-咪唑-1-基)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-58)



[1708] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-40所述的相似程序,制得了化合物II-58。

[1709] 实施例47

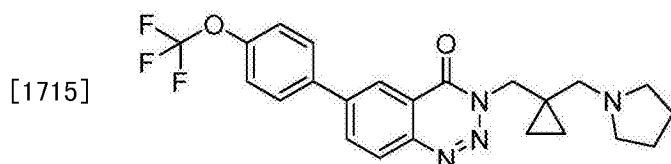
[1710] 3-((1-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-57)



[1712] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-40所述的相似程序,制得了化合物II-57。

[1713] 实施例48

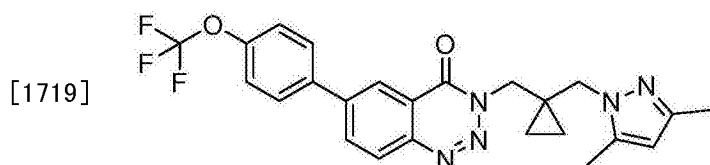
[1714] 3-((1-(吡咯烷-1-基甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-63)



[1716] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-40所述的相似程序,制得了化合物II-63。

[1717] 实施例49

[1718] 3-((1-((3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-64)

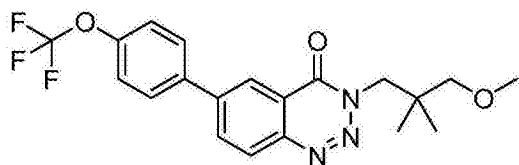


[1720] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-40所述的相似程序,制得了化合物II-64。

[1721] 实施例50

[1722] 3-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-70)

[1723]

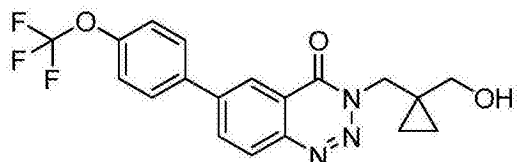


[1724] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-40所述的相似程序,制得了化合物II-70。

[1725] 实施例51

[1726] 3-((1-(羟甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-75)

[1727]

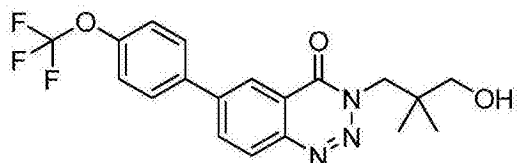


[1728] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-40所述的相似程序,制得了化合物II-75。

[1729] 实施例52

[1730] 3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-83)

[1731]

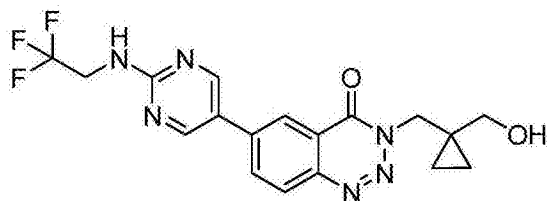


[1732] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-40所述的相似程序,制得了化合物II-83。

[1733] 实施例53

[1734] 3-((1-(羟甲基)环丙基)甲基)-6-(2-(2,2,2-三氟乙基氨基)嘧啶-5-基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物V-17)

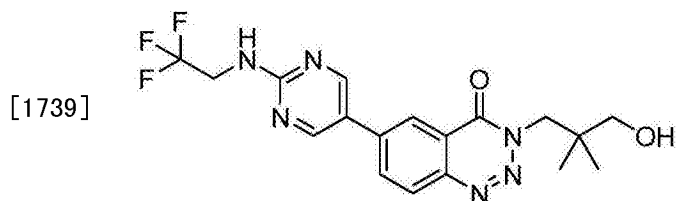
[1735]



[1736] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-40所述的相似程序,制得了化合物V-17。

[1737] 实施例54

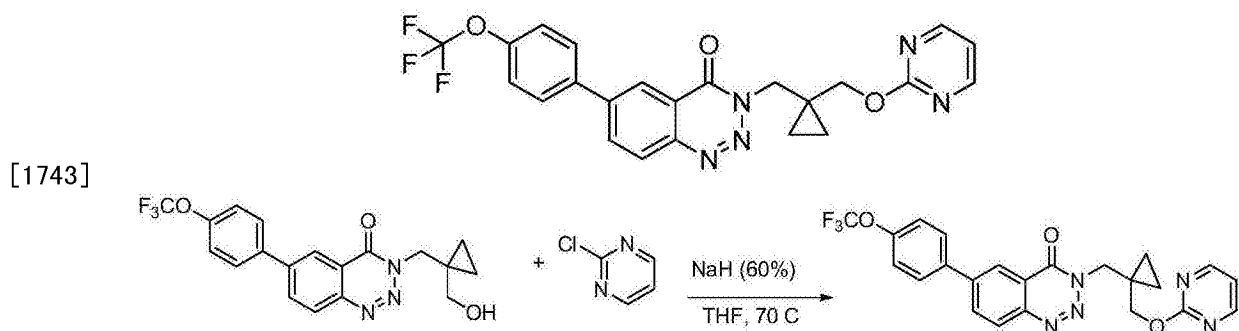
[1738] 3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-6-(2-(2,2,2-三氟乙基氨基)嘧啶-5-基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物V-18)



[1740] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-40所述的相似程序,制得了化合物V-18。

[1741] 实施例55

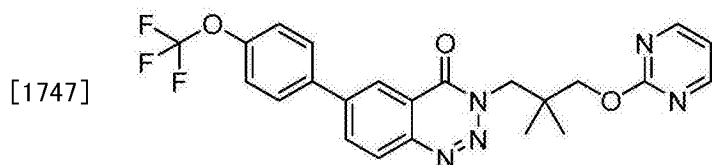
[1742] 3-((1-((嘧啶-2-基氧)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-80)



[1744] 将化合物II-75(0.367mmol)在氮气下溶解于无水THF中,接着加入NaH(0.551mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10min,此后加入2-氯嘧啶(0.735mmol)。将所得到的混合物回流18小时。用水淬灭反应。用二氯甲烷萃取,通过Na₂SO₄干燥,并且通过制备性TLC纯化,以获得化合物II-80。

[1745] 实施例56

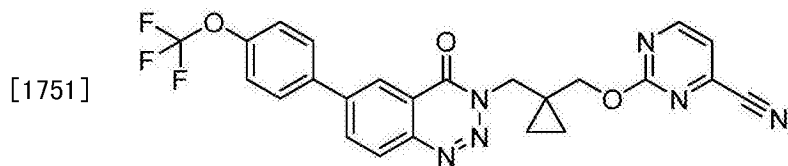
[1746] 3-(2,2-二甲基-3-((嘧啶-2-基氧)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-84)



[1748] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-80所述的相似程序,制得了化合物II-84。

[1749] 实施例57

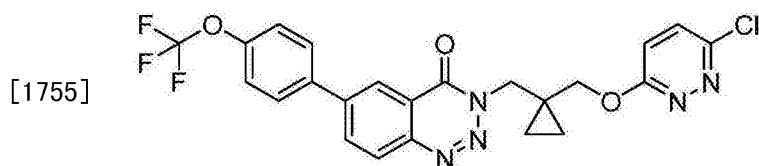
[1750] 2-((1-((4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)甲基)环丙基)甲氧基)嘧啶-4-腈(化合物II-88)



[1752] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-80所述的相似程序,制得了化合物II-88。

[1753] 实施例58

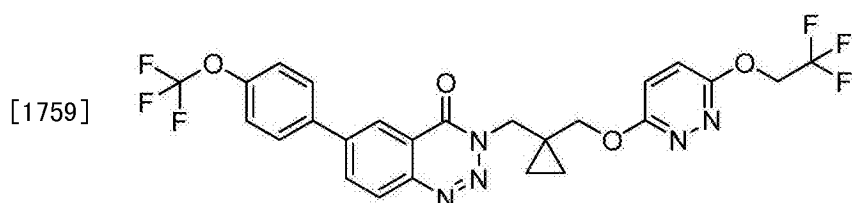
[1754] 3-((1-((6-氯吡嗪-3-基氧)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-89)



[1756] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-80所述的相似程序,制得了化合物II-89。

[1757] 实施例59

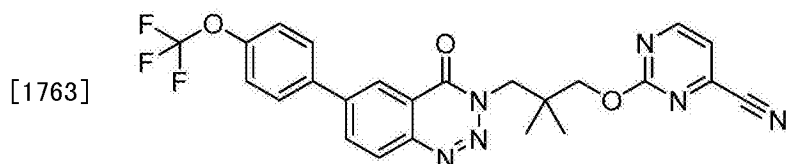
[1758] 3-((1-((6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-3-基氧)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-90)



[1760] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-80所述的相似程序,制得了化合物II-90。

[1761] 实施例60

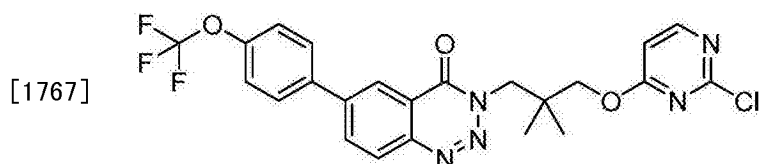
[1762] 2-(2,2-二甲基1-3-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)丙氧基)嘧啶-4-腈(化合物II-92)



[1764] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-80所述的相似程序,制得了化合物II-92。

[1765] 实施例61

[1766] 3-(3-(2-氯嘧啶-4-基氧)-2,2-二甲基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-93)

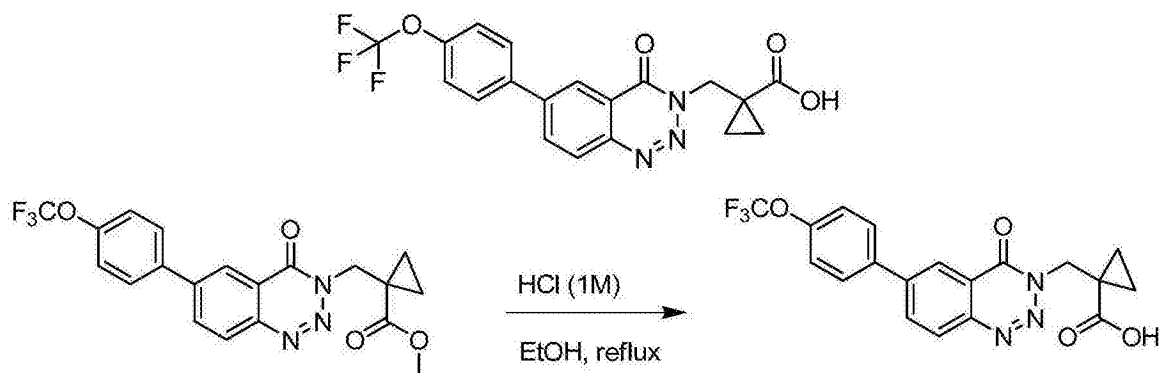


[1768] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-80所述的相似程序,制得了化合物II-93。

[1769] 实施例62

[1770] 1-((4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)甲基)环丙烷羧酸(化合物II-62)

[1771]

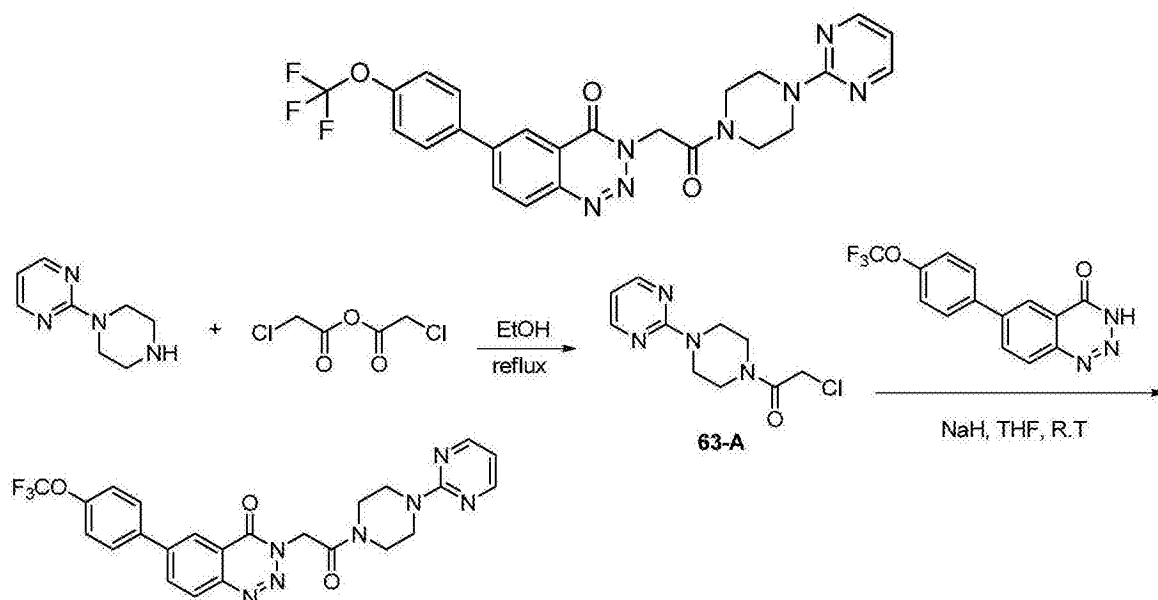


[1772] 将化合物II-55(0.09mmol)在1M HCl(4mL)和EtOH(4mL)中回流(reflux)72小时。将反应混合物浓缩,并且通过制备性TLC纯化,以获得化合物II-62。

[1773] 实施例63

[1774] 3-(2-氧-2-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-41)

[1775]



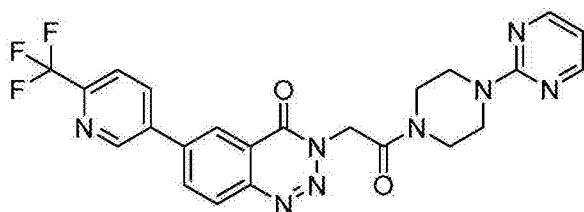
[1776] 将2-(哌嗪-1-基)嘧啶(3.96mmol)和2-氯醋酸酐(4.36mmol)合并,并且在EtOH(30mL)中回流18小时。将反应混合物浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷中,并且用水洗涤。将有机萃取物通过Na₂SO₄干燥,蒸发,获得63-A,将其用于下一个步骤中,而没有进一步纯化。

[1777] 将之前制备的6-(4-三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(0.326mmol)在氮气下溶解于THF中。向其中加入NaH(0.977mmol)。将混合物在室温下搅拌10min,接着加入63-A(0.489mmol)。18小时后,用水淬灭反应混合物,并且用二氯甲烷萃取,并通过制备性HPLC纯化,获得化合物II-41。

[1778] 实施例64

[1779] 3-(2-氧-2-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物V-10)

[1780]

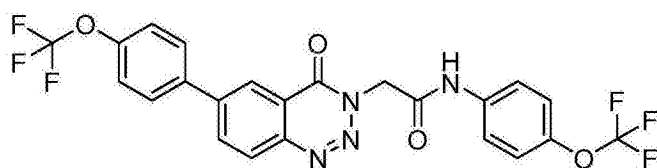


[1781] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-41所述的相似程序,制得了化合物V-10。

[1782] 实施例65

[1783] 2-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙酰胺(化合物II-48)

[1784]

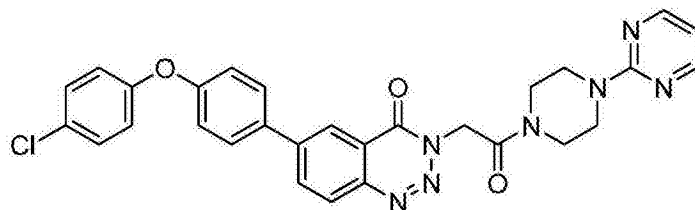


[1785] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-41所述的相似程序,制得了化合物II-48。

[1786] 实施例66

[1787] 6-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-3-(2-氧-2-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-65)

[1788]

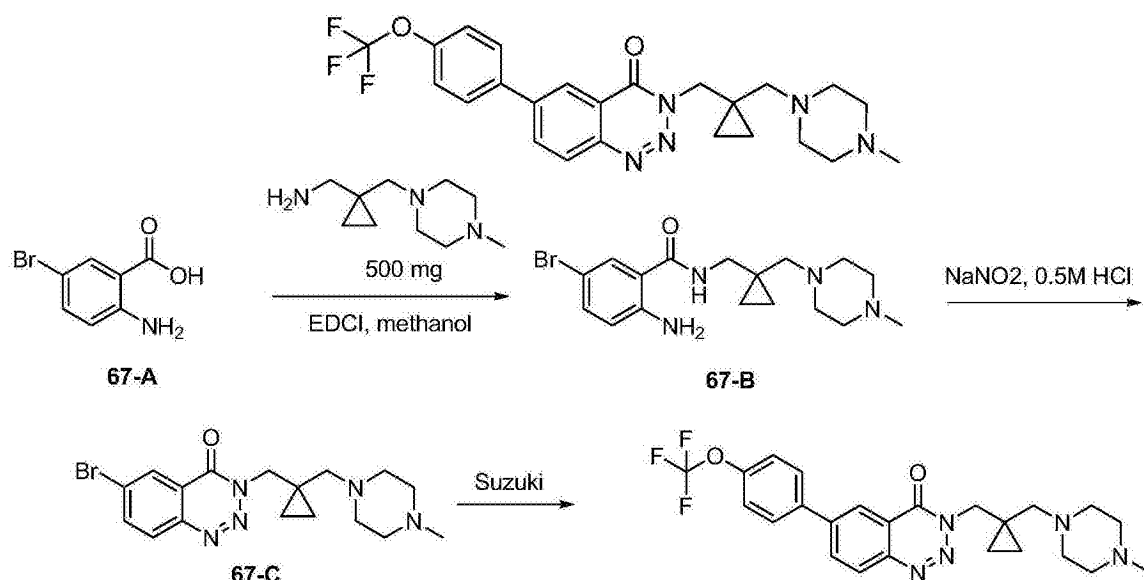


[1789] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-41所述的相似程序,制得了化合物II-65。

[1790] 实施例67

[1791] 3-((1-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-31)

[1792]



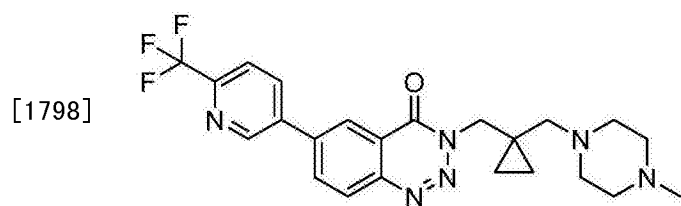
[1793] 向圆底烧瓶中加入2-氨基-5-溴苯甲酸(1.39mmol),以及CH₂Cl₂(20mL)中的CDI或EDCI-HCl(1.5当量),并且将混合物在室温下搅拌15min,接着加入胺(1.3当量)。将所得到的反应混合物在室温下搅拌过夜。用H₂O洗涤混合物,并且将有机萃取物通过Na₂SO₄干燥,然后在减压下浓缩,接着通过制备性TLC纯化,并用5%甲醇二氯甲烷混合物洗脱,获得67-B。

[1794] 在0℃下,向冷却的0.5M HCl(10mL)中,缓慢加入5mL水中的亚硝酸钠(320mg, 4.62mmol),并在该温度下搅拌15min。向该混合物中,缓慢加入溶解于DMF(4mL)中的酰胺(880mg, 2.3mmol),并且在室温下搅拌2h。滤出沉淀物,用水洗涤,并且干燥,将获得的产物按原样用于下一个步骤中。

[1795] 向微波小瓶中的溴化物67-C(1当量)、硼酸(1.2当量)和四三苯基磷化氢钯(10mol%)中,加入DMF(2.5mL)和2N Na₂CO₃(0.3mL),并且在140℃下加热12min。冷却后,通过C盐过滤,浓缩,并通过制备性TLC/制备性HPLC纯化。MS m/z(M⁺)=474.2

[1796] 实施例68

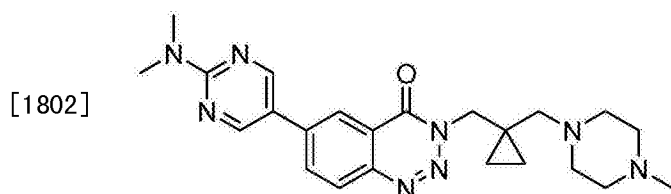
[1797] 3-((1-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)环丙基)甲基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物V-5)



[1799] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-31所述的相似程序,制得了化合物V-5。MS m/z(M⁺)=459.2。

[1800] 实施例69

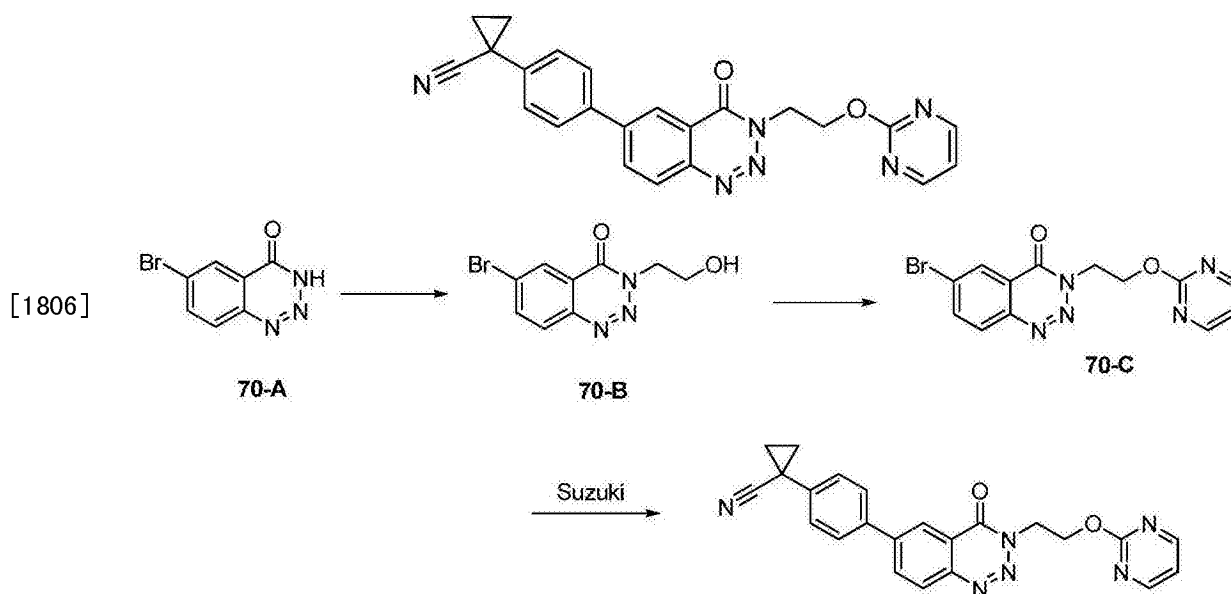
[1801] 6-(2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基)-3-((1-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)环丙基)甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物V-6)



[1803] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-31所述的相似程序,制得了化合物V-6。
MS $m/z(M^+)=435.1$ 。

[1804] 实施例70

[1805] 1-(4-(4-氧-3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-3,4-二氢苯并[d][1,2,3]三嗪-6-基)苯基)环丙烷腈(化合物II-50)



[1807] 向DMF(20mL)中的三嗪酮70-A(2.0g,10mmol)的溶液中,加入碳酸钾(4.1g,30mmol)和溴乙醇(3.12g,25mmol),并且在90℃下加热16h。冷却后,滤掉碳酸钾,用DMF洗涤,并将滤液浓缩。用水处理残余物,滤出沉淀物,用水洗涤,并且干燥,将烷基化三嗪酮70-B按原样用于下一个步骤中。

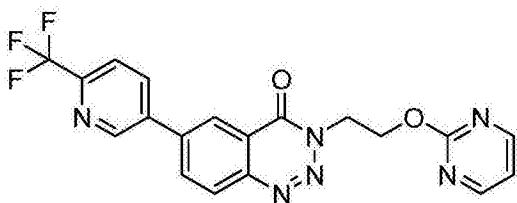
[1808] 向THF(20mL)中的三嗪酮醇70-B(1.5g,5.5mmol)和2-氯嘧啶(766mg,6.67mmol)溶液中,加入氢化钠(油中的60%分散体,333mg,8.32mmol),并且在室温下搅拌10min,接着在80℃下加热24h。用水淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水、盐水洗涤有机层,并且通过硫酸钠干燥,并浓缩。通过快速柱色谱纯化,提供了产物70-C。

[1809] 对于Suzuki偶联反应,使用了以下条件:向溶剂(4:1:1比例的甲苯:异丙醇:水)中的溴化物70-C(1当量)、硼酸或硼酸酯(1.2当量)和碱碳酸钾(3当量)的悬浮液中,加入钯催化剂Pd(dppf)Cl₂(10mol%),并在80℃下加热2-4h。反应过程后接着LC,并且完成后,将反应混合物通过C盐过滤,用乙酸乙酯洗涤,将滤液浓缩,并且通过制备性TLC/制备性HPLC纯化。
MS $m/z(M^+)=410.8$ 。

[1810] 实施例71

[1811] 3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物V-11)

[1812]

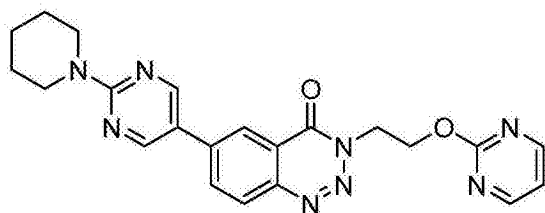


[1813] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-50所述的相似程序,制得了化合物V-11。MS $m/z(M^+)=414.8$ 。

[1814] 实施例72

[1815] 6-(2-(哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物V-12)

[1816]

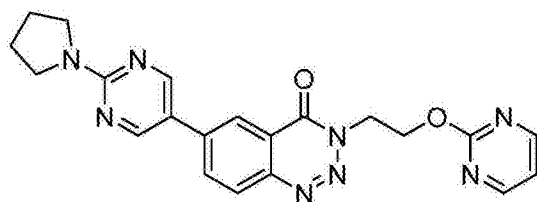


[1817] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-50所述的相似程序,制得了化合物V-12。MS $m/z(M^+)=431.2$ 。

[1818] 实施例73

[1819] 3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物V-13)

[1820]

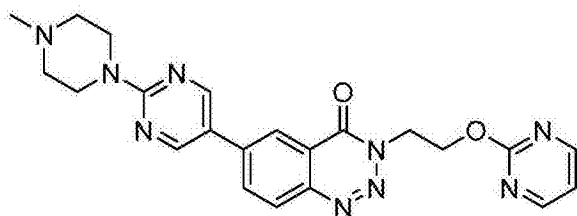


[1821] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-50所述的相似程序,制得了化合物V-13。MS $m/z(M^+)=417.2$ 。

[1822] 实施例74

[1823] 6-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物V-14)

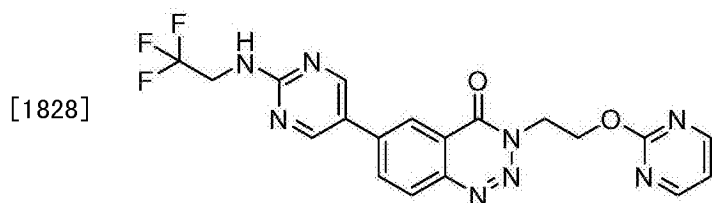
[1824]



[1825] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-50所述的相似程序,制得了化合物V-14。MS $m/z(M^+)=446.1$ 。

[1826] 实施例75

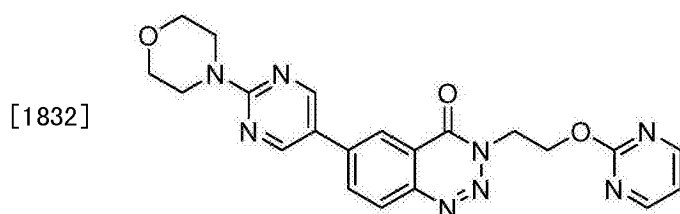
[1827] 3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(2-(2,2,2-三氟乙基氨基)嘧啶-5-基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物V-15)



[1829] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-50所述的相似程序,制得了化合物V-15。MS $m/z(M^+)=445.1$ 。

[1830] 实施例76

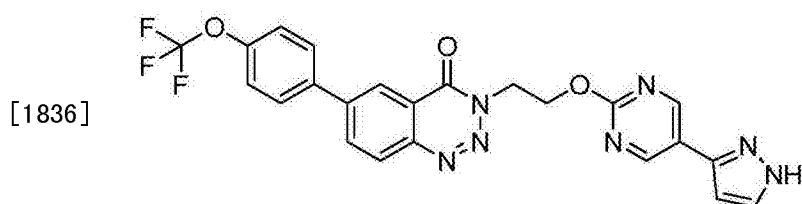
[1831] 6-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物V-16)



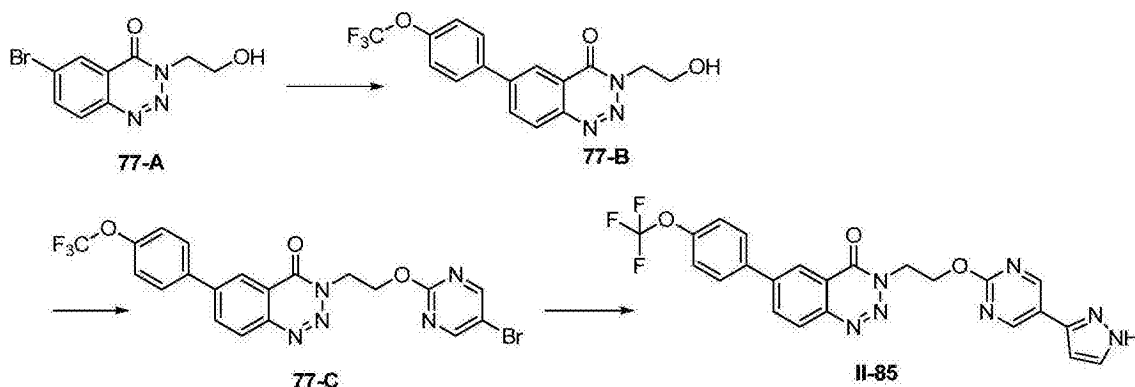
[1833] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-50所述的相似程序,制得了化合物V-16。

[1834] 实施例77

[1835] 3-(2-(5-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-85)



[1837]



向微波小瓶中的溴化物77-A(1当量)、硼酸(1.2当量)和四三苯基磷化氢钾(10mol%)中,加入DMF(2.5mL)和2N Na_2CO_3 (0.3mL),并且在140℃下加热20min。冷却后,通过C盐过滤,浓缩,并通过柱色谱纯化。

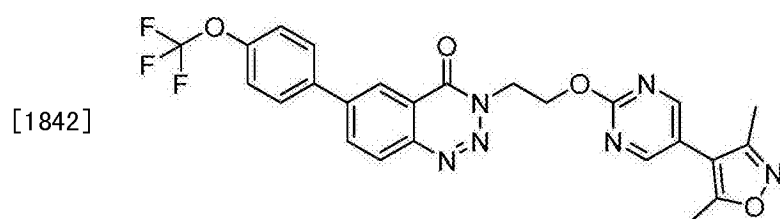
[1838] 向THF(20mL)中的三嗪酮醇77-B(250mg,0.71mmol)和2-碘-5-溴-嘧啶(242mg,.85mmol)溶液中,加入氢化钠(油中的60%分散体,50mg,2.13mmol),并且在室温下搅拌

10min,接着在80℃下加热3h。用水淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水、盐水洗涤有机层,并且通过硫酸钠干燥,并浓缩。通过制备性TLC纯化,提供了产物77-C。

[1839] 向微波小瓶中的溴化物77-C(1当量)、硼酸(1.2当量)和四三苯基磷化氢铯(10mol%)中,加入DMF(2.5mL)和2N Na₂CO₃(0.3ml),并且在140℃下加热20min。冷却后,通过C盐过滤,浓缩,并通过柱色谱纯化。

[1840] 实施例78

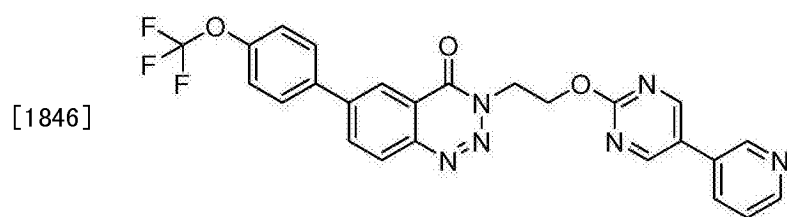
[1841] 3-(2-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-86)



[1843] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-85所述的相似程序,制得了化合物II-86。

[1844] 实施例79

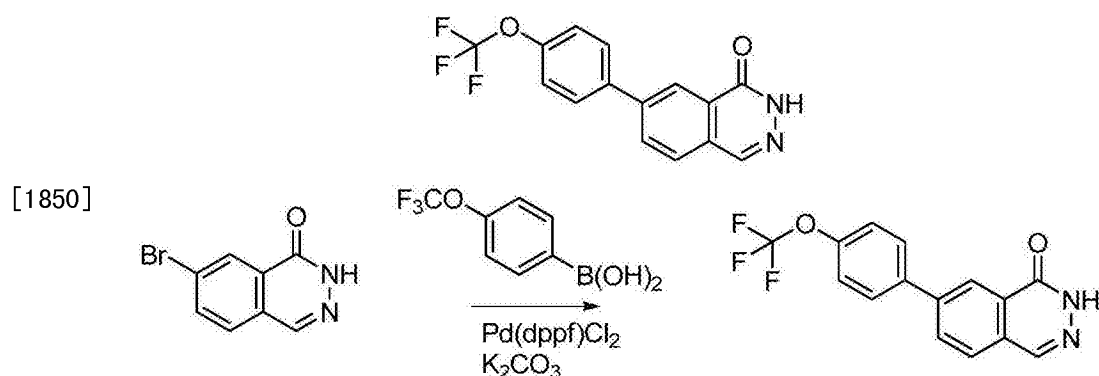
[1845] 3-(2-(5-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-87)



[1847] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-85所述的相似程序,制得了化合物II-87。

[1848] 实施例80

[1849] 7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-1)



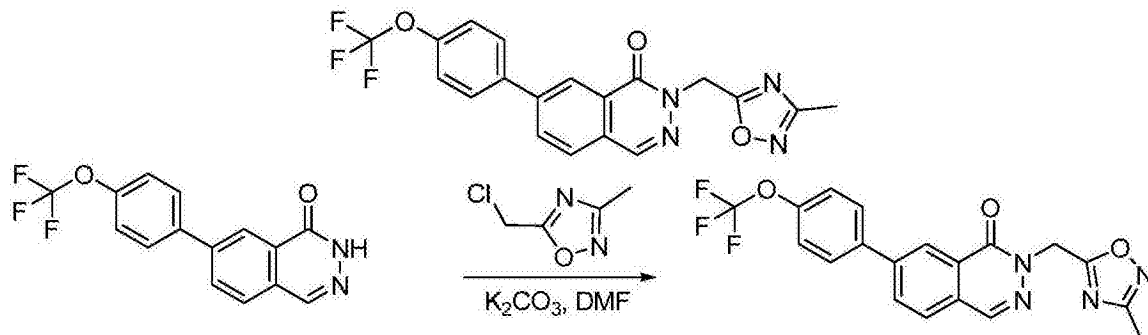
[1851] 将脱气甲苯(4mL)、脱气水(2mL)和脱气异丙醇(2mL)中的7-溴酞嗪酮(1.09g, 4.84mmol)、4-三氟甲氧基苯基硼酸(1.20g, 5.81mmol)、dppf(Pd)Cl₂(177mg, 0.242mmol)的混合物在90℃下加热12小时。将层分离,将有机层浓缩,并通过用己烷/乙酸乙酯研磨来纯化残余物,以提供作为白色粉末的7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮。

C₁₅H₉F₃N₂O₂.307.2(M+1)。

[1852] 实施例81

[1853] 2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-2)

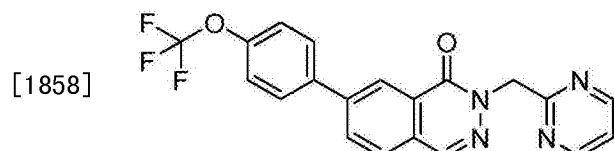
[1854]



[1855] 向7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(50mg,0.163mmol)、5-(氯甲基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑(47.5mg,0.359mmol)和碳酸钾(68mg,9.68mmol)的混合物中加入DMF(1mL),并且将反应加热至80℃过夜。用EtOAc和水稀释反应,分离层,并将有机层浓缩成油。通过快速柱色谱纯化残余物(R_f=0.32,1:1己烷/乙酸乙酯),以获得作为白色固体的2-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-7-(4-三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮。C₁₉H₁₃F₃N₄O₃.403.1(M+1).¹H NMR(DMSO)δ8.58(s,1H),8.48(d,J=2.0Hz,1H),8.34(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),8.12(d,J=8.4Hz,1H),7.98-8.02(m,2H),7.54(d,J=8.0Hz,1H),5.67(s,2H),2.31(s,1H)。

[1856] 实施例82

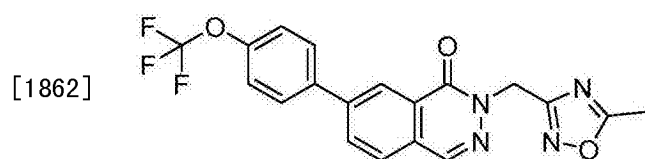
[1857] 2-(嘧啶-2-基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-5)



[1859] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-2所述的相似程序,制得了化合物III-5。C₂₀H₁₃F₃N₄O₂.399.1(M+1).¹H NMR(DMSO)δ8.73(d,J=4.8Hz,2H),8.51(s,1H),8.45(d,J=2.0Hz,1H),8.30(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),8.09(d,J=8.0Hz,1H),7.95-7.99(m,2H),7.52(d,J=8.0Hz,2H),7.40(t,J=4.8Hz,1H),5.55(s,2H)。

[1860] 实施例83

[1861] 2-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-3)

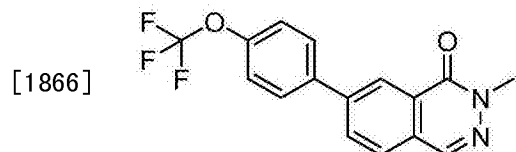


[1863] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-2所述的相似程序,制得了化合物III-3。C₁₉H₁₃F₃N₄O₃.403.0(M+1).¹H NMR(DMSO)δ8.53(s,1H),8.48(d,J=1.6Hz,1H),8.32(dd,J=

2.0, 8.4Hz, 1H), 8.10(d, J=8.0Hz, 1H), 7.97-8.02(m, 2H), 7.54(d, J=7.6Hz, 1H), 5.48(s, 2H), 2.56(s, 1H)。

[1864] 实施例84

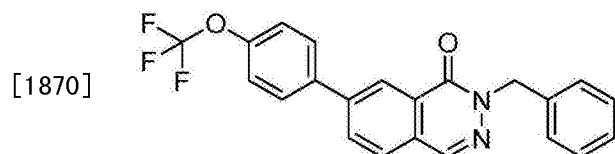
[1865] 2-甲基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-4)



[1867] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-2所述的相似程序,制得了化合物III-4。 $C_{16}H_{11}F_3N_2O_2$ 。321.2(M+1)

[1868] 实施例85

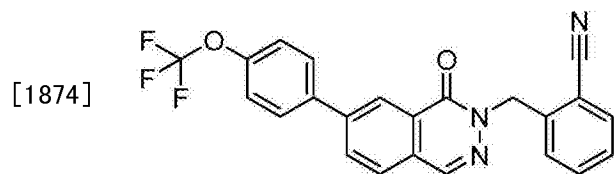
[1869] 2-苄基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-6)



[1871] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-2所述的相似程序,制得了化合物III-6。 $C_{22}H_{15}F_3N_2O_2$ 。397.1(M+1)。

[1872] 实施例86

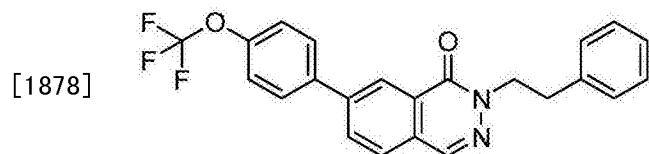
[1873] 2-((1-氧-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-2(1H)-基)甲基)苄腈(化合物III-7)



[1875] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-2所述的相似程序,制得了化合物III-7。 $C_{23}H_{14}F_3N_3O_2$ 。422.1(M+1)。

[1876] 实施例87

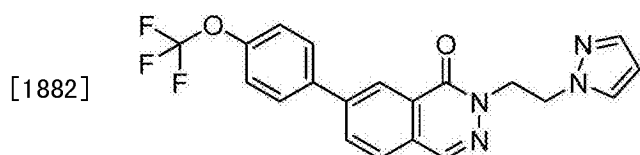
[1877] 2-苯乙基-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-8)



[1879] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-2所述的相似程序,制得了化合物III-8。 $C_{23}H_{17}F_3N_2O_2$ 。411.0(M+1)。

[1880] 实施例88

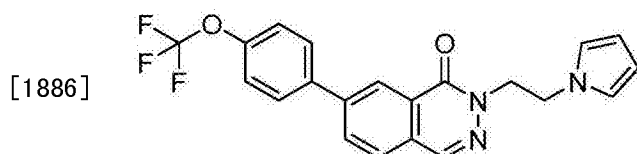
[1881] 2-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-9)



[1883] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-2所述的相似程序,制得了化合物III-9。 $C_{20}H_{15}F_3N_4O_2$ 。401.0(M+1)。 1H NMR(DMSO) δ 8.43(d, J=2.0Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 8.26(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 7.94-7.97(m, 2H), 7.52(d, J=8.0Hz, 2H), 7.34-7.35(m, 1H), 6.14(t, J=1.6Hz, 1H), 4.50-4.56(m, 4H)。

[1884] 实施例89

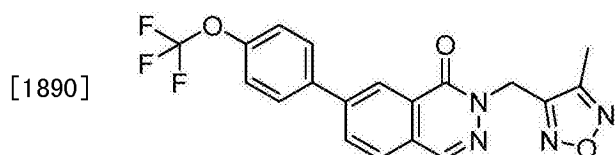
[1885] 2-(2-(1H-吡咯-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-10)



[1887] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-2所述的相似程序,制得了化合物III-10。 $C_{21}H_{16}F_3N_3O_2$ 。400.0(M+1)。 1H NMR(DMSO) δ 8.43-8.44(m, 1H), 8.43(s, 1H), 8.26(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 8.04(d, J=8.0Hz, 1H), 7.95(dt, J=2.0, 8.8Hz, 2H), 7.51(d, J=7.6Hz, 2H), 6.63(t, J=2.0Hz, 2H), 5.89(t, J=2.0Hz, 2H), 4.45(t, J=6.8Hz, 2H), 4.32(t, J=6.8Hz, 2H)。

[1888] 实施例90

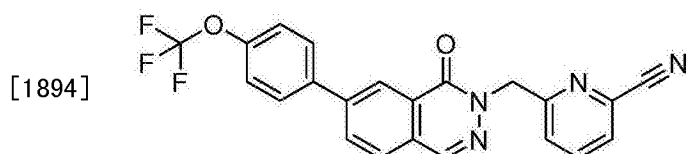
[1889] 2-((4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-11)



[1891] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-2所述的相似程序,制得了化合物III-11。 $C_{19}H_{13}F_3N_4O_3$ 。403.1(M+1)。

[1892] 实施例91

[1893] 6-((1-氧-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-2(1H)-基)甲基)-2-吡啶甲腈(化合物III-12)

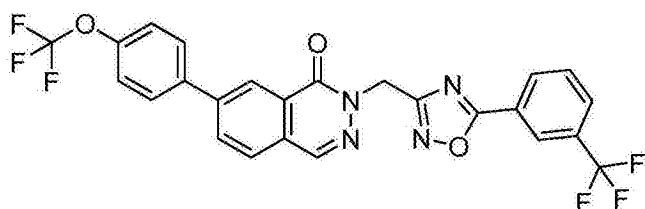


[1895] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-2所述的相似程序,制得了化合物III-11。 $C_{22}H_{13}F_3N_4O_3$ 。423.1(M+1)。

[1896] 实施例92

[1897] 7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((5-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-13)

[1898]

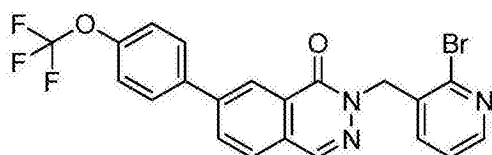


[1899] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-2所述的相似程序,制得了化合物III-13。 $C_{25}H_{14}F_6N_4O_3$ 。533.1(M+1)。

[1900] 实施例93

[1901] 2-((2-溴吡啶-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-14)

[1902]

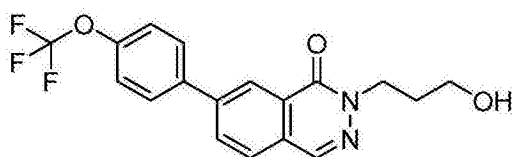


[1903] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-2所述的相似程序,制得了化合物III-14。 $C_{21}H_{13}BrF_3N_3O_3$ 。477.9(M+1)。

[1904] 实施例94

[1905] 2-(3-羟丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-15)

[1906]

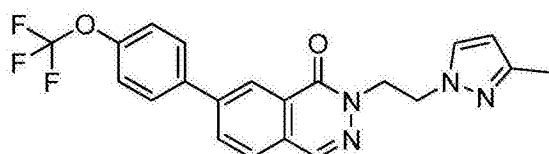


[1907] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-2所述的相似程序,制得了化合物III-15。 $C_{18}H_{15}F_3N_2O_3$ 。365.0(M+1)。

[1908] 实施例95

[1909] 2-(2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-17)

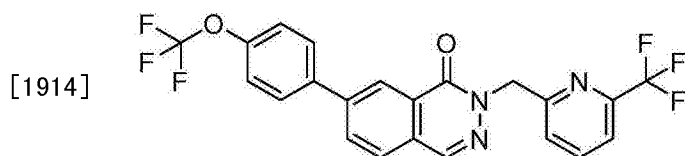
[1910]



[1911] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-2所述的相似程序,制得了化合物III-17。 $C_{21}H_{17}F_3N_4O_2$ 。415.1(M+1)。 1H NMR(DMSO) δ 8.40-8.44(m, 2H), 8.26(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 7.95(d, J=8.8Hz, 2H), 7.51(d, J=8.0Hz, 2H), 7.46(d, J=2.0Hz, 1H), 5.91(d, J=2.4Hz, 1H), 4.48(t, J=1.6Hz, 2H), 4.42(t, J=1.6Hz, 2H), 2.06(s, 3H)。

[1912] 实施例96

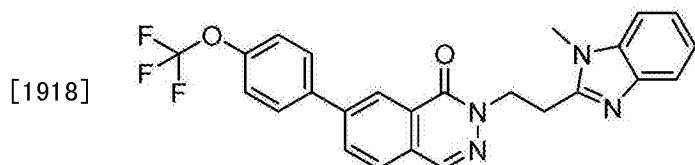
[1913] 7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-21)



[1915] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-2所述的相似程序,制得了化合物III-21。 $C_{22}H_{13}F_6N_3O_2$ 。466.1(M+1)。

[1916] 实施例97

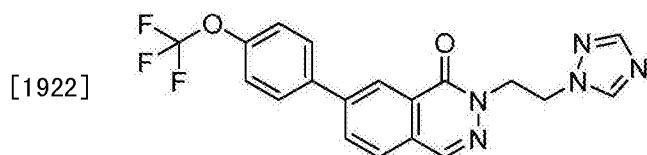
[1917] 2-(2-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-25)



[1919] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-2所述的相似程序,制得了化合物III-25。 $C_{25}H_{19}F_3N_4O_2$ 。465.1(M+1)。

[1920] 实施例98

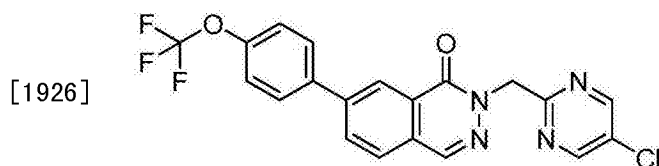
[1921] 2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-26)



[1923] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-2所述的相似程序,制得了化合物III-26。 $C_{19}H_{14}F_3N_5O_2$ 。401.9(M+1)。

[1924] 实施例99

[1925] 2-((5-氯嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-35)

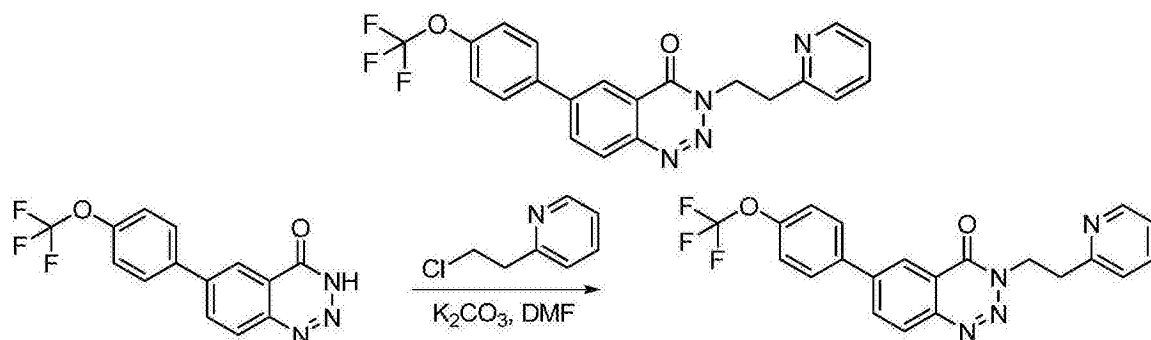


[1927] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-2所述的相似程序,制得了化合物III-35。 $C_{20}H_{12}ClF_3N_4O_2$ 。433.1(M+1)。 1H NMR(DMSO) δ 8.87(s, 2H), 8.52(s, 1H), 8.44(d, J=2.0Hz, 1H), 8.30(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 8.09(d, J=8.0Hz, 1H), 7.94-7.98(m, 2H), 7.51(d, J=7.6Hz, 2H), 5.56(s, 2H)。

[1928] 实施例100

[1929] 3-(2-(吡啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-15)

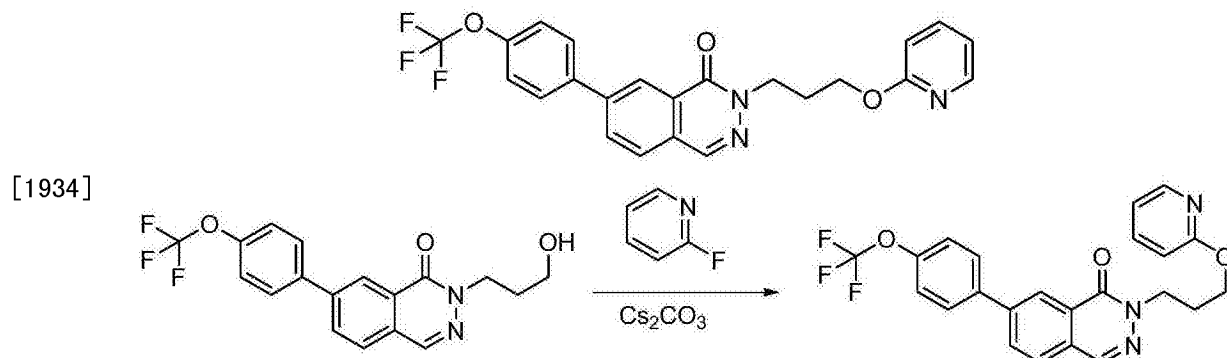
[1930]



[1931] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-2所述的相似程序,制得了化合物II-15。 $C_{21}H_{15}F_3N_4O_2$ 。413.0(M+1)。 1H NMR(DMSO) δ 8.38-8.44(m, 3H), 8.26(d, J =8.0Hz, 1H), 8.00(dd, J =2.4, 6.8Hz, 2H), 7.65-7.70(m, 1H), 7.53(d, J =8.8Hz, 2H), 7.30(d, J =7.6Hz, 1H), 7.19-7.23(m, 1H), 4.76(t, J =6.8Hz, 2H), 3.30(m, 2H)。

[1932] 实施例101

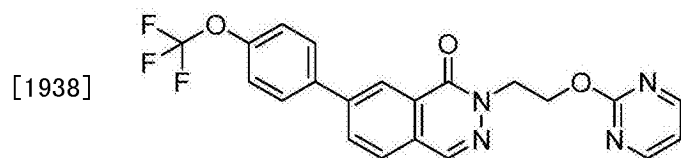
[1933] 2-(3-(吡啶-2-基氧)丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-16)



[1934] 将2-(3-羟丙基)-7-(4-三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(25mg, 0.069mmol)、 Cs_2CO_3 (67mg, 0.21mmol)和2-氟吡啶(100 μ L)的混合物加热至155 $^{\circ}C$ 过夜。将反应浓缩,并且通过反相HPLC纯化,获得作为白色固体的2-(3-(吡啶-2-基氧)丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮。 $C_{23}H_{18}F_3N_3O_3$ 。441.9(M+1)。

[1936] 实施例102

[1937] 2-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-28)

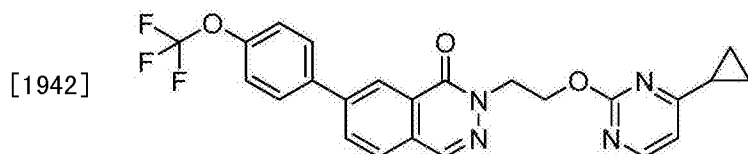


[1939] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-16所述的相似程序,制得了化合物III-28。 $C_{21}H_{15}F_3N_4O_3$ 。451.1(M+23)。 1H NMR(DMSO) δ 8.52(d, J =5.2Hz, 2H), 8.45(s, 2H), 8.27(dd, J =1.6, 8.4Hz, 1H), 8.04(d, J =8.4Hz, 1H), 7.96(d, J =8.4Hz, 2H), 7.51(d, J =8.4Hz, 2H), 7.09(t, J =8.8Hz, 1H), 4.73(t, J =5.2Hz, 2H), 4.56(t, J =4.8Hz, 2H)。

[1940] 实施例103

[1941] 2-(2-(4-环丙基嘧啶-2-基氧)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮

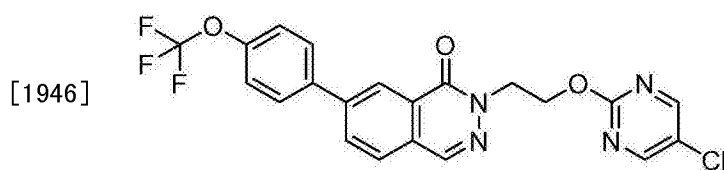
(化合物III-29)



[1943] 用合适的起始材料,使用与对化合物III-16所述的相似程序,制得了化合物III-29。 $C_{24}H_{19}F_3N_4O_3$ 。468.8(M+1)。

[1944] 实施例104

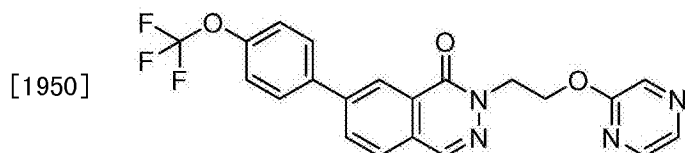
[1945] 2-(2-(5-氯嘧啶-2-基氧)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-37)



[1947] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-16所述的相似程序,制得了化合物III-37。 $C_{21}H_{14}ClF_3N_4O_3$ 。63.0(M+1)。 1H NMR(DMSO) δ 8.63(s, 2H), 8.46(d, J=4.0Hz, 2H), 8.27(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 8.04(d, J=8.0Hz, 1H), 7.96(d, J=8.4Hz, 2H), 7.51(d, J=8.0Hz, 2H), 4.73(t, J=4.8Hz, 2H), 4.56(t, J=4.8Hz, 2H)。

[1948] 实施例105

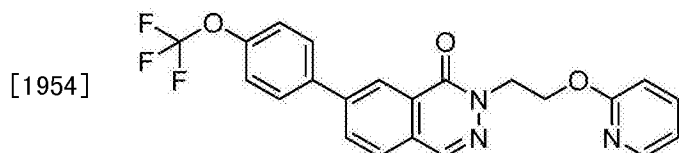
[1949] 2-(2-(吡嗪-2-基氧)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-39)



[1951] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-16所述的相似程序,制得了化合物III-39。 $C_{21}H_{15}F_3N_4O_3$ 。428.9(M+1)。 1H NMR(DMSO) δ 8.44(s, 2H), 8.26(dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 8.21(d, J=0.8Hz, 1H), 8.15(d, J=2.8Hz, 1H), 8.09(dd, J=1.2, 2.4Hz, 1H), 8.03(d, J=8.4Hz, 1H), 7.96(d, J=8.8Hz, 2H), 7.51(d, J=8.0Hz, 2H), 4.76(t, J=5.2Hz, 2H), 4.56(t, J=5.2Hz, 2H)。

[1952] 实施例106

[1953] 2-(2-(吡啶-2-基氧)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-40)

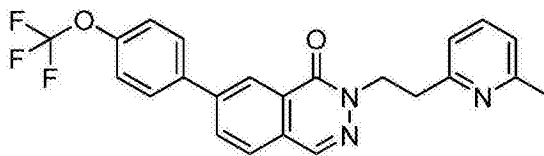


[1955] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-16所述的相似程序,制得了化合物III-40。 $C_{22}H_{16}F_3N_3O_3$ 。427.9(M+1)。 1H NMR(DMSO) δ 8.45(d, J=3.6Hz, 2H), 8.25(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 8.01-8.06(m, 2H), 7.95(d, J=9.2Hz, 2H), 7.61-7.66(m, 1H), 7.50(d, J=8.0Hz,

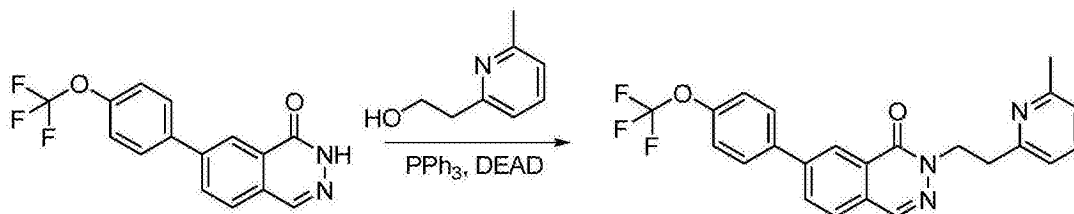
2H), 6.88-6.93(m, 1H), 6.71(d, J=8.4Hz, 1H), 4.68(t, J=5.6Hz, 2H), 4.53(t, J=5.6Hz, 2H)。

[1956] 实施例107

[1957] 2-(2-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-18)



[1958]

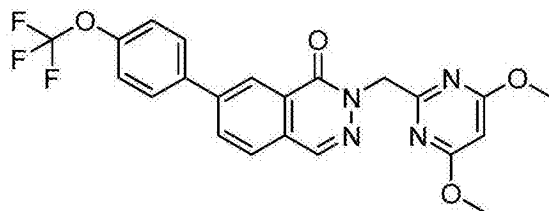


[1959] 向THF(1mL)中的-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(52mg, 0.17mmol)、2-(6-甲基吡啶-2-基)乙醇(30mg, 0.22mmol)和三苯基磷化氢(62mg, 0.24mmol)溶液中加入DEAD(37μL, 0.24mmol), 并且将反应搅拌过夜。将反应浓缩, 并且通过反相HPLC纯化, 获得2-(2-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮。

[1960] $C_{23}H_{18}F_3N_3O_2$. 426.1 (M+1). 1H NMR(DMSO) δ 8.45(s, 2H), 8.26(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 8.04(d, J=8.0Hz, 1H), 7.97(t, J=1.6Hz, 1H), 7.95(t, J=2.0Hz, 1H), 7.50-7.57(m, 3H), 7.25(dd, J=4.8, 8.8Hz, 2H), 4.47(t, J=7.6Hz, 2H), 3.15(t, J=7.6Hz, 2H), 2.37(s, 3H)。

[1961] 实施例108

[1962] 2-((4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-19)

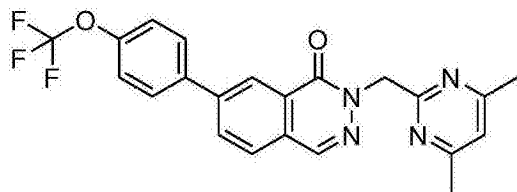


[1963]

[1964] 使用合适的起始材料, 使用与对化合物III-18所述的相似程序, 制得了化合物III-19。 $C_{22}H_{17}F_3N_4O_4$. 459.1 (M+1). 1H NMR(DMSO) δ 8.51(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.29(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 8.09(d, J=8.0Hz, 1H), 7.97(d, J=8.4Hz, 2H), 7.51(d, J=8.0Hz, 2H), 6.12(s, 1H), 5.36(s, 2H), 3.71(s, 6H)。

[1965] 实施例109

[1966] 2-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-22)

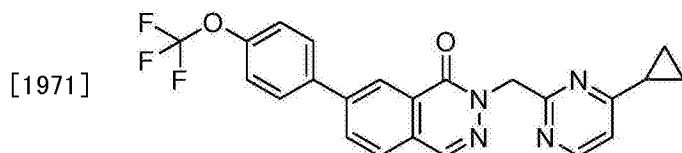


[1967]

[1968] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-18所述的相似程序,制得了化合物III-22。 $C_{22}H_{17}F_3N_4O_2$ 。427.1(M+1)。 1H NMR(DMSO) δ 8.49(s,1H),8.46(d,J=2.0Hz,1H),8.29(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),8.09(d,J=8.4Hz,1H),7.98(t,J=2.4Hz,1H),7.96(t,J=2.0Hz,1H),7.52(d,J=8.0Hz,2H),7.12(s,1H),5.44(s,2H),2.31(s,6H)。

[1969] 实施例110

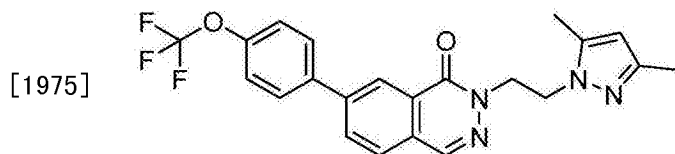
[1970] 2-((4-环丙基嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-23)



[1972] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-18所述的相似程序,制得了化合物III-23。 $C_{23}H_{17}F_3N_4O_2$ 。439.1(M+1)。 1H NMR(DMSO) δ 8.49(s,1H),8.45(t,J=2.0Hz,1H),8.43(s,1H),8.30(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),8.09(d,J=8.4Hz,1H),7.97(d,J=8.4Hz,2H),7.52(d,J=8.4Hz,2H),7.26(d,J=5.2Hz,1H),5.43(s,2H),2.00-2.05(m,1H),0.94-0.98(m,2H),0.79-0.83(m,2H)。

[1973] 实施例111

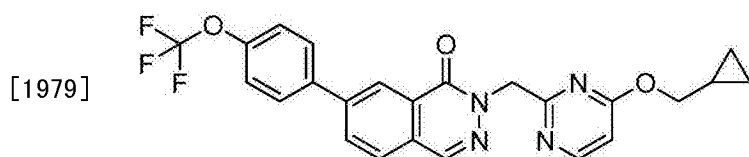
[1974] 2-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-24)



[1976] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-18所述的相似程序,制得了化合物III-24。 $C_{22}H_{19}F_3N_4O_2$ 。429.1(M+1)。

[1977] 实施例112

[1978] 2-((4-(环丙基甲氧基)嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-27)

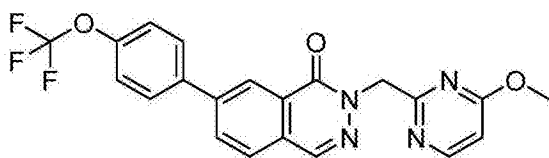


[1980] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-18所述的相似程序,制得了化合物III-27。 $C_{24}H_{19}F_3N_4O_3$ 。469.1(M+1)。

[1981] 实施例113

[1982] 2-((4-甲氧基嘧啶-2-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-30)

[1983]

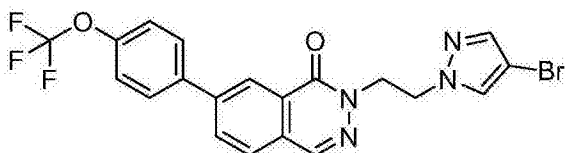


[1984] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-18所述的相似程序,制得了化合物III-30。 $C_{21}H_{15}F_3N_4O_3$ 。429.2(M+1)。

[1985] 实施例114

[1986] 2-(2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-31)

[1987]

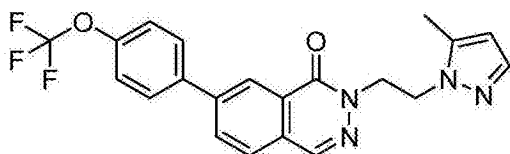


[1988] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-18所述的相似程序,制得了化合物III-31。 $C_{20}H_{14}BrF_3N_4O_2$ 。479.0(M+1)。

[1989] 实施例115

[1990] 2-(2-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-32)

[1991]

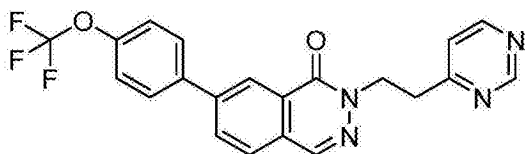


[1992] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-18所述的相似程序,制得了化合物III-32。 $C_{21}H_{17}F_3N_4O_2$ 。415.1(M+1)。

[1993] 实施例116

[1994] 2-(2-(嘧啶-4-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-36)

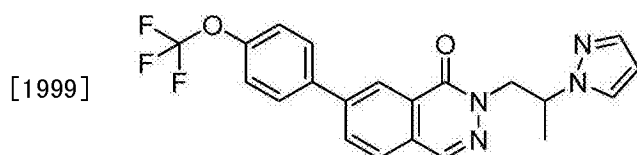
[1995]



[1996] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-18所述的相似程序,制得了化合物III-36。 $C_{21}H_{15}F_3N_4O_2$ 。413.0(M+1)。 1H NMR(DMSO) δ 9.04(s, 1H), 8.65(d, J=5.2Hz, 1H), 8.43(d, J=7.2Hz, 2H), 8.26(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 8.04(d, J=8.4Hz, 1H), 7.96(d, J=8.4Hz, 2H), 7.52(d, J=8.4Hz, 2H), 7.44(d, J=5.2Hz, 1H), 4.54(t, J=7.6Hz, 2H), 3.24(t, J=7.6Hz, 2H)。

[1997] 实施例117

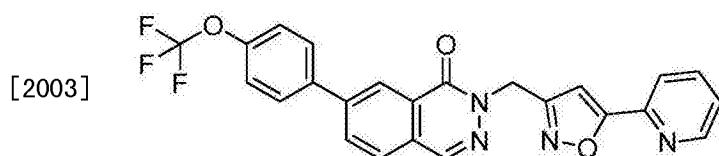
[1998] 2-(2-(1H-吡唑-1-基)丙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-38)



[2000] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-18所述的相似程序,制得了化合物III-38。 $C_{21}H_{17}F_3N_4O_2$ 。415.1(M+1)。 1H NMR(DMSO) δ 8.43(d, J=1.6Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.25(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 8.01(d, J=8.0Hz, 1H), 7.95(d, J=8.8Hz, 2H), 7.68(d, J=2.0Hz, 1H), 7.51(d, J=8.4Hz, 2H), 7.34(d, J=1.6Hz, 1H), 6.13(t, J=2.0Hz, 1H) 4.91-4.97(m, 1H), 4.39-4.49(m, 2H), 1.50(d, J=7.2Hz, 3H)。

[2001] 实施例118

[2002] 2-((5-(吡啶-2-基)异噁唑-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-41)

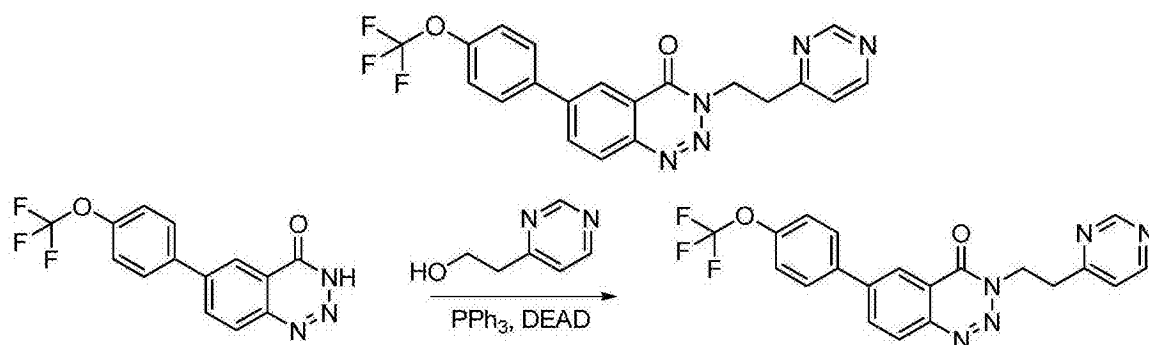


[2004] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-18所述的相似程序,制得了化合物III-41。 $C_{24}H_{15}F_3N_4O_3$ 。465.2(M+1)。

[2005] 实施例119

[2006] 3-(2-(嘧啶-4-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-17)

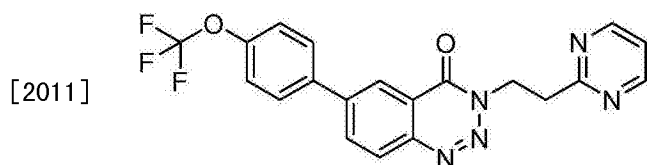
[2007]



[2008] 使用合适的起始材料,使用与对化合物III-18所述的相似程序,制得了化合物II-17。 $C_{20}H_{14}F_3N_5O_2$ 。413.9(M+1)。 1H NMR(DMSO) δ 9.04(s, 1H), 8.67(d, J=4.8Hz, 1H), 8.44(d, J=2.0Hz, 1H), 8.41(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 8.26(d, J=8.4Hz, 1H), 8.00(d, J=8.8Hz, 2H), 7.48-7.54(m, 3H), 4.80(t, J=7.6Hz, 2H), 3.33(t, J=7.6Hz, 2H)。

[2009] 实施例120

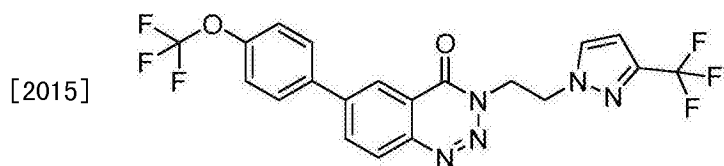
[2010] 3-(2-(嘧啶-2-基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-18)



[2012] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-17所述的相似程序,制得了化合物II-18。 $C_{20}H_{14}F_3N_5O_2$ 。413.9(M+1)。 1H NMR(DMSO) δ 8.69(d, J=7.2Hz, 2H), 8.45(d, J=2.0Hz, 1H), 8.40(dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H), 8.26(d, J=8.4Hz, 1H), 8.01(d, J=8.8Hz, 2H), 7.53(d, J=8.8Hz, 2H), 7.35(t, J=4.8Hz, 1H), 4.84(t, J=6.8Hz, 2H), 3.45(t, J=6.8Hz, 2H)。

[2013] 实施例121

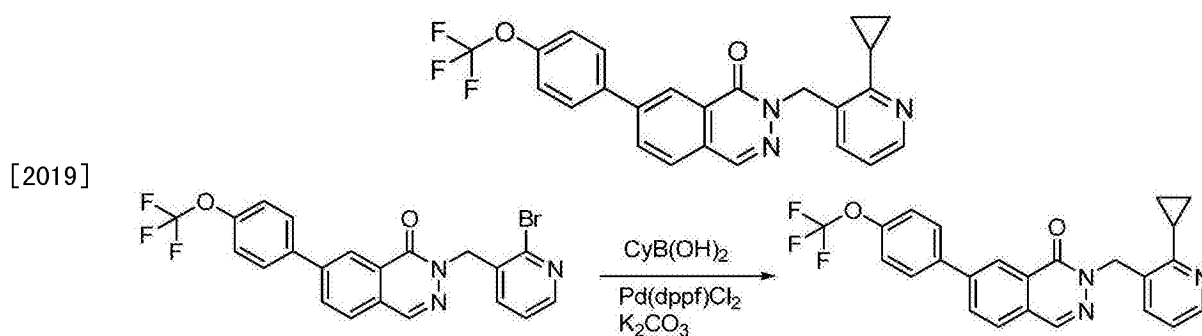
[2014] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-(2-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)乙基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-52)



[2016] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-17所述的相似程序,制得了化合物II-52。 $C_{20}H_{13}F_6N_5O_2$ 。469.9(M+1)。 1H NMR(DMSO) δ 8.42(d, J=2.0Hz, 1H), 8.39(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 8.21(d, J=8.8Hz, 1H), 7.94-8.01(m, 3H), 7.51(d, J=8.0Hz, 2H), 6.62(d, J=2.0Hz, 1H), 4.78(t, J=6.0Hz, 2H), 4.68(t, J=6.0Hz, 2H)。

[2017] 实施例122

[2018] 2-((2-环丙基吡啶-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-20)

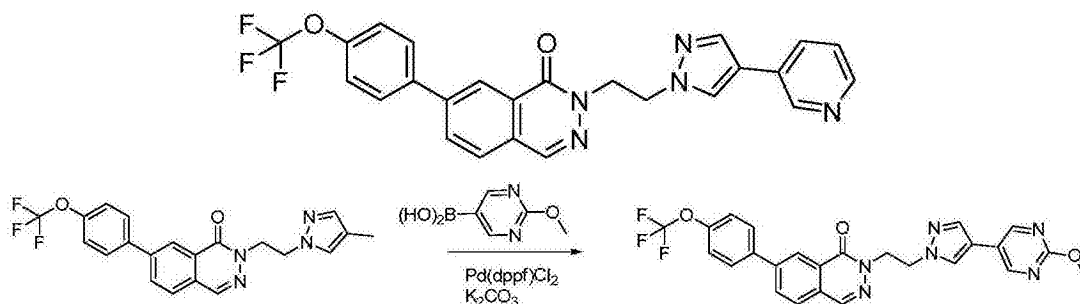


[2020] 将脱气二噁烷(1mL)中的2-((2-溴吡啶-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(25mg, 0.053mmol)、环丙烷硼酸(14mg, 0.16mmol)、dppf(Pd)Cl₂(6mg, 0.0079mmol)、碳酸钾(29mg, 0.021mmol)混合物在100℃下加热3小时。将层分离,将有机层浓缩,并且通过反相HPLC纯化残余物,以提供作为白色粉末的2-((2-环丙基吡啶-3-基)甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮。 $C_{24}H_{18}F_3N_3O_2$ 。438.1(M+1)。

[2021] 实施例123

[2022] 2-(2-(4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-34)

[2023]

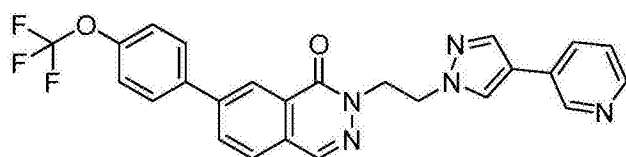


[2024] 将脱气的甲苯(1mL)、脱气的水(0.5mL)和脱气的异丙醇(0.5mL)中的2-(2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(35mg, 0.73mmol)、2-甲氧基嘧啶-5-基硼酸(13mg, 0.087mmol)、dppf(Pd)Cl₂(2.7mg, 0.0037mmol)、碳酸钾(20mg, 0.015mmol)混合物在85℃下加热3小时。将层分离, 将有机层浓缩, 并通过反相HPLC纯化残余物, 以提供作为白色粉末的2-(2-(4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮。C₂₅H₁₉F₃N₆O₃。509.2(M+1)。¹H NMR(DMSO) δ8.74(s, 1H), 8.38-8.44(m, 2H), 8.26(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.03(d, J=8.4Hz, 1H), 7.94(d, J=8.8Hz, 2H), 7.84(s, 1H), 7.51(d, J=8.4Hz, 2H), 4.56(s, 4H), 3.87(s, 3H)。

[2025] 实施例124

[2026] 2-(2-(4-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物III-33)

[2027]

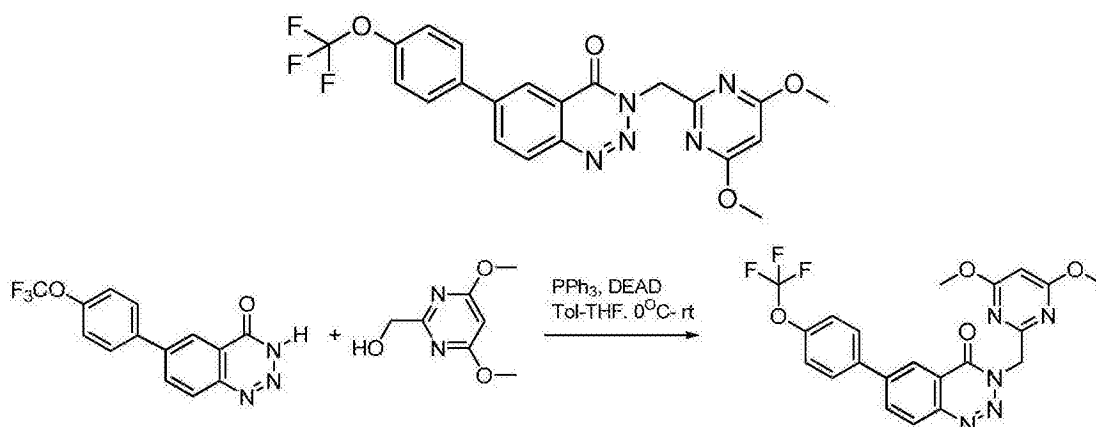


[2028] 使用合适的起始材料, 使用与对化合物III-34所述的相似程序, 制得了化合物III-33。C₂₅H₁₈F₃N₅O₂。478.2(M+1)。

[2029] 实施例125

[2030] 3-((4,6-二甲氧基嘧啶-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-44)

[2031]



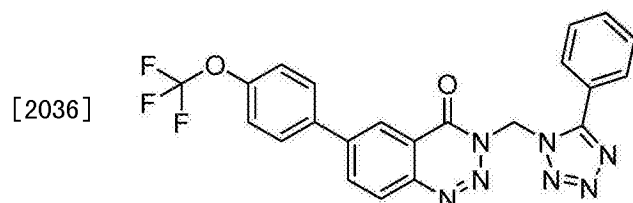
[2032] 向冷却(0℃)的干燥THF(3.0mL)中的化合物II-1(96mg, 0.31mmol)、2-嘧啶甲醇, 4,6-二甲氧基(64mg, 0.37mmol)、三苯基磷化氢(262mg, 1.00mmol)的溶液中, 逐滴加入甲苯(205μL, 0.45mmol)中的40wt%DEAD。完成后, 将反应混合物搅拌过夜, 用30%NH₄Cl(1mL)淬

灭,在减压下浓缩。

[2033] 将粗制混合物接受Gilson's反相制备性HPLC,使用含有ACN/H₂O的梯度0.1%TFA(10至90%),获得另外所需的产物化合物II-44。LCMS m/z 459.88(M+H),anal HPLC>97%.¹H NMR(400MHz;丙酮-d₆) δ 8.53(d,J=2.0Hz,1H);8.44(dd,J=8.6和2.0Hz,1H);8.22(d,J=8.6Hz,1H);8.04(dd,J=6.6和2.4Hz,2H);7.54(m,2H);6.00(s,1H);5.69(s,2H);3.76(s,6H).¹⁹F NMR(400MHz;丙酮-d₆) δ -59.03(s,3F)。

[2034] 实施例126

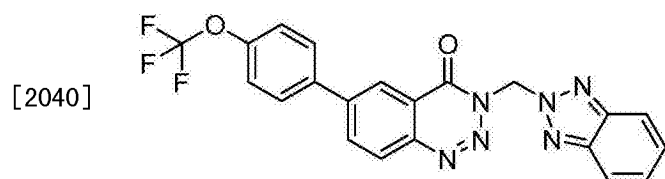
[2035] 3-((5-苯基-1H-四唑-1-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-21)



[2037] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-44所述的相似程序,制得了化合物II-21。

[2038] 实施例127

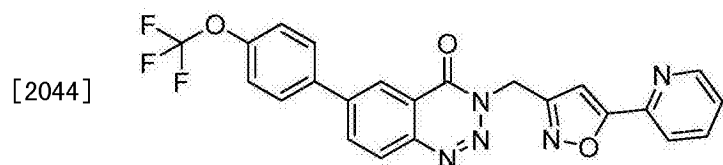
[2039] 3-((2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-28)



[2041] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-44所述的相似程序,制得了化合物II-28。

[2042] 实施例128

[2043] 3-((5-(吡啶-2-基)异噁唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-47)

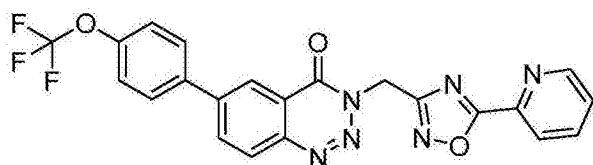


[2045] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-44所述的相似程序,制得了化合物II-47。

[2046] 实施例129

[2047] 3-((5-(吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-54)

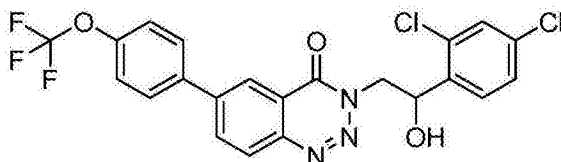
[2048]



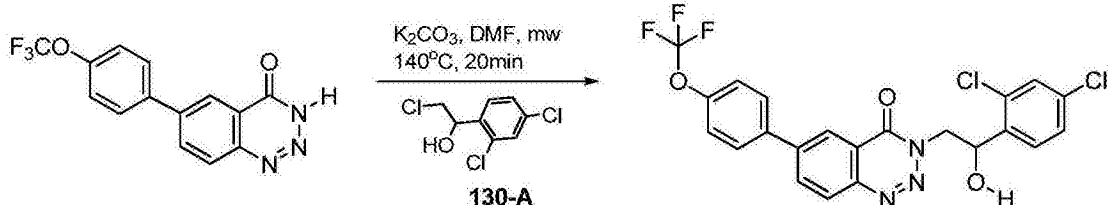
[2049] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-44所述的相似程序,制得了化合物II-54。

[2050] 实施例130

[2051] 3-(2-(2,4-二氯苯基)-2-羟乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-9)



[2052]

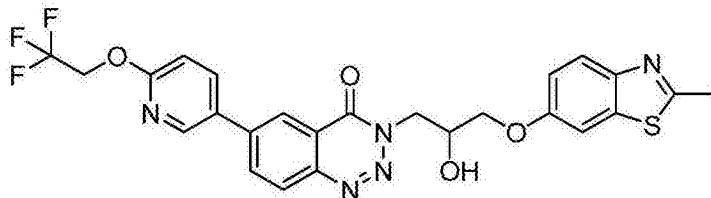


向Biotage微波管(5mL容量)中的DMF(3mL)中的化合物II-1(75mg, 0.244mmol)、130-A(100mg, 0.44mmol)的溶液中,加入 K_2CO_3 (276mg, 2.0mmol)。将反应混合物密封,并且接受140℃的微波加热20min。将混合物冷却,用EtOAc(20mL)中的20%DMF稀释,过滤,并用EtOAc(10mL)中的20%DMF洗涤。将合并的滤液在真空下浓缩,大部分溶解于DMF(2mL)中,接受Gilson's反相制备性HPLC,使用含有0.1%TFA的梯度ACN/ H_2O (5%至95%),以获得另外的所需产物化合物II-9。LCMS m/z 496.0(M+H), anal HPLC >98%. 1H NMR(400MHz; DMSO- d_3) δ 8.48(s, 1H); 8.41(m, 1H); 8.28(m, 1H); 8.02(m, 2H); 7.72(m, 1H); 7.53(m, 4H); 5.99(m, 1H); 5.46(m, 1H); 4.51(m, 2H). ^{19}F NMR(400MHz; DMSO- d_3) δ -57.19(s, 3F).

[2053] 实施例131

[2054] 3-(2-羟基-3-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基氧)丙基)-6-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物V-3)

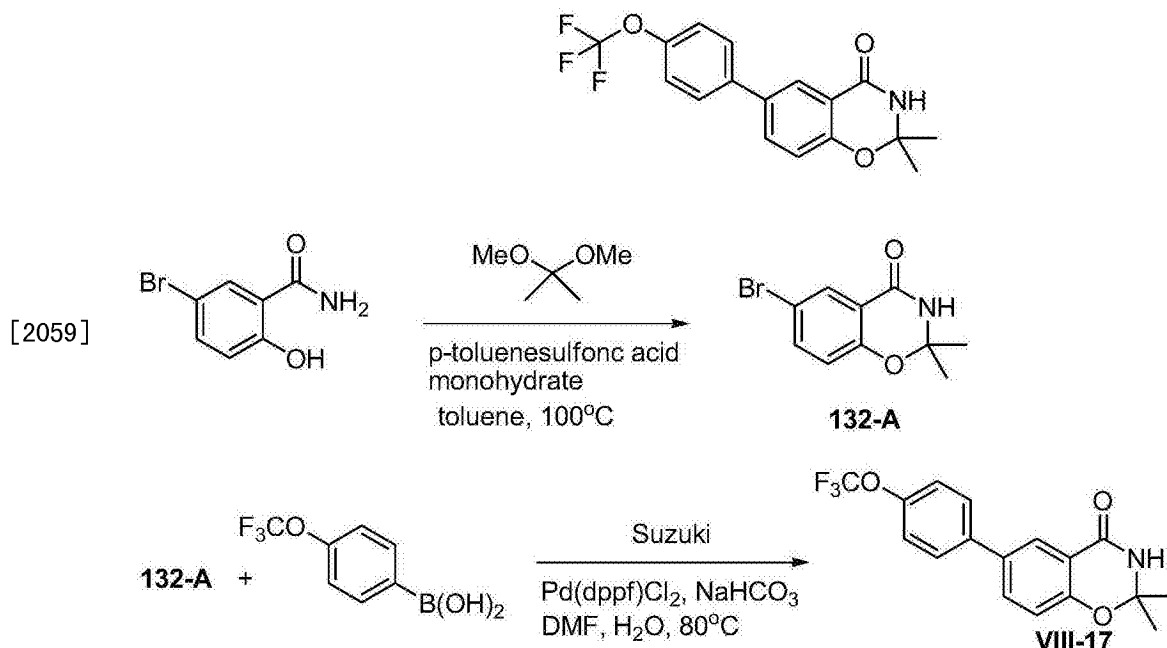
[2055]



[2056] 使用合适的起始材料,使用与对化合物II-9所述的相似程序,制得了化合物V-3。

[2057] 实施例132

[2058] 2,2-二甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮(化合物VIII-17)

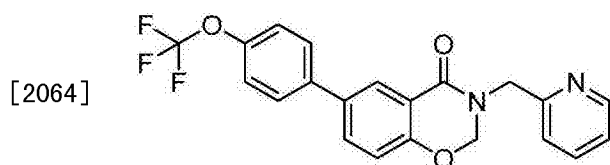


[2060] 化合物132-A的合成。向甲苯(25mL)中的5-溴-2-羟基苯甲酰胺(1.0g, 4.6mmol)的搅拌溶液中加入2,2-二甲氧基丙烷(1.0g, 9.5mmol)和p-甲苯磺酸(1.7g, 10.0mmol)。将混合物在100°C下加热16h。将溶剂蒸发,并且使用柱色谱纯化残余物。

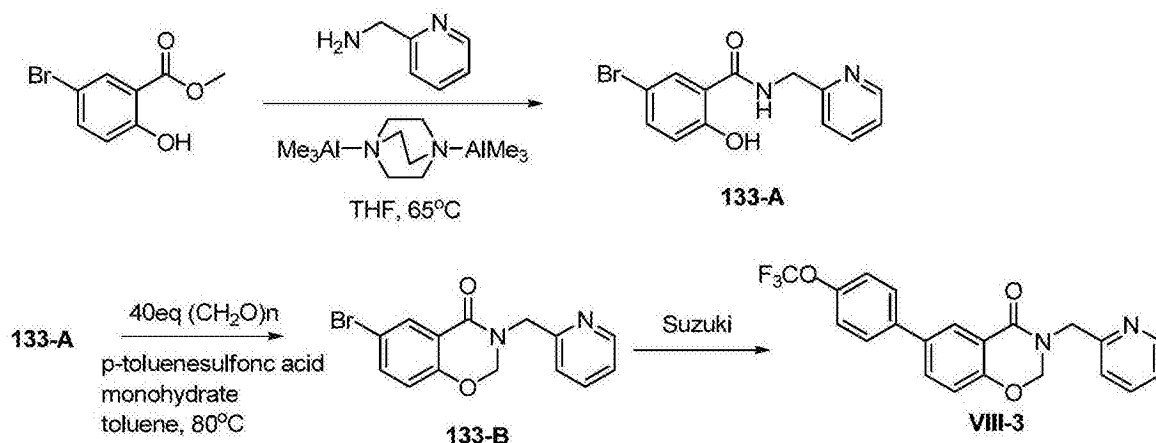
[2061] 在Suzuki条件下,从化合物132-A和4-三氟甲氧基硼酸制备化合物VIII-7。对于Suzuki偶联反应,使用以下条件:向溶剂(4:1比例的DMF:水)中的化合物132-A(1当量)、取代的硼酸或硼酸酯(1.2当量)和碱碳酸氢钠(3当量)的悬浮液中,加入钯催化剂Pd(dppf)Cl₂(10mol%),并且在80°C下加热2-4h。反应过程后接着LC,并且完成后,将反应混合物通过C盐过滤,用乙酸乙酯洗涤。将滤液浓缩,并且通过制备性TLC/制备性HPLC或柱色谱纯化滤液。

[2062] 实施例133

[2063] 3-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮 (化合物VIII-3)



[2065]



[2066] 133-A的合成。向15mL THF中的DABAL-Me₃(1.0g, 4mmol)的搅拌溶液中加入2-甲基氨基吡啶(0.40g, 4mmol)。将混合物在40℃下搅拌1h。向混合物中加入5-溴水杨酸酯, 并且将混合物在回流下加热16h。将反应冷却至RT, 并用aq. HCl逐滴淬灭, 然后用2X25mL EtOAc萃取。用10X2mL水洗涤有机层, 并且通过MgSO₄干燥。除去溶剂, 并且使用柱色谱纯化残余物。

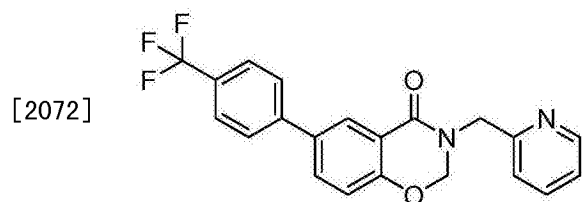
[2067] 133-B的合成。与132-A的合成相同, 使用对-甲醛替代二甲氧基丙烷。

[2068] 根据实施例132, 在Suzuki条件下, 从133-B和4-三氟甲氧基硼酸制备化合物VIII-3。

[2069] ¹H-NMR(CDCl₃) δ8.57(d, 1H, J=5.6Hz), 8.19(d, 1H, J=2.4Hz), 7.63-7.69(m, 2H), 7.59(dd, 2H, J=6.4, 2.0Hz), 7.44(d, 1H, J=8.0Hz), 7.28(d, 2H, J=8.4Hz), 7.23(t, 1H, J=4.8Hz), 7.06(d, 1H, J=8.0Hz), 5.40(s, 2H), 4.89(s, 2H). MS m/z 401.0(M+H)。

[2070] 实施例134

[2071] 3-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮(化合物)VIII-1)

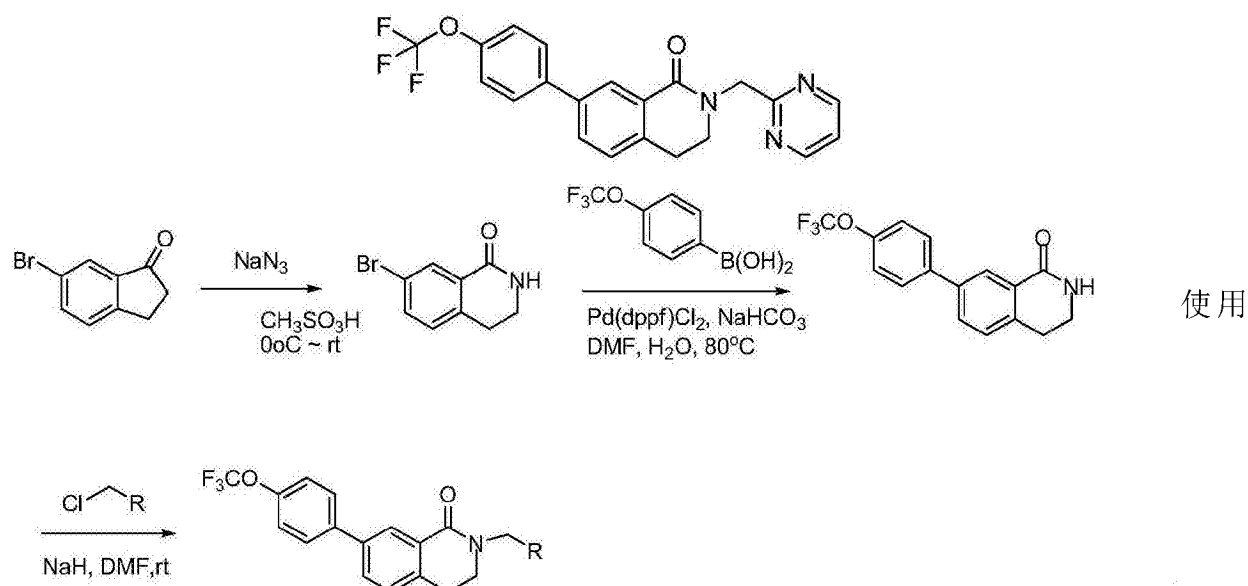


[2073] 使用合适的起始材料, 使用与对化合物VIII-3所述的相似程序, 制得了化合物VIII-1。¹H-NMR(CD₃OD) δ8.51(d, 1H, J=4.4Hz), 8.19(d, 1H, J=2.4Hz), 7.80-7.88(m, 4H), 7.74(d, 2H, J=8.8Hz), 7.47(d, 1H, J=3.8Hz), 7.33(dd, 1H, J=7.6, 5.2Hz), 7.17(d, 1H, J=8.8Hz), 5.45(s, 2H), 4.90(s, 2H); MS m/z 385.1(M+H)。

[2074] 实施例135

[2075] 2-(嘧啶-2-基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(化合物IX-1)

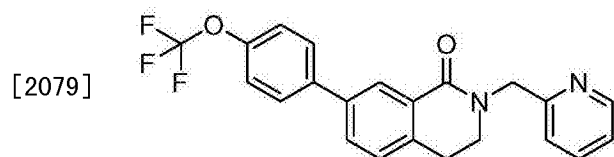
[2076]



合适的起始材料,使用以上方案中公开的程序,制得了化合物IX-1。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 8.75(d,2H,J=5.2Hz),8.17(d,1H,J=2.4Hz),7.78(m,3H)7.35-7.45(m,4H),4.93(s,1H),3.74-3.78(t,2H),3.07-3.10(t,2H).MSm/z400.1(M+H).

[2077] 实施例136

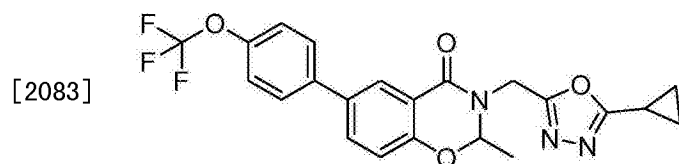
[2078] 2-(吡啶-2-基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(化合物IX-2)



[2080] 使用合适的起始材料,使用与对化合物IX-1所述的相似程序,制得了化合物IX-2。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 8.61(d,1H),8.12(m,1H),7.82(m,1H)7.78-7.80(m,4H),7.42-7.54(m,4H)4.88(s,1H),3.62-3.70(t,2H),3.05-3.09(t,2H),MSm/z399.1(M+H)。

[2081] 实施例137

[2082] 3-((5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-2-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮(化合物VIII-2)

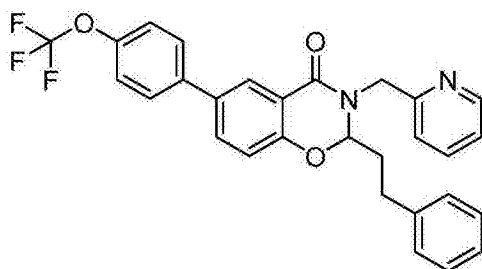


[2084] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序程序,制得了化合物VIII-2。

[2085] 实施例138

[2086] 2-苄乙基-3-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮(化合物VIII-4)

[2087]

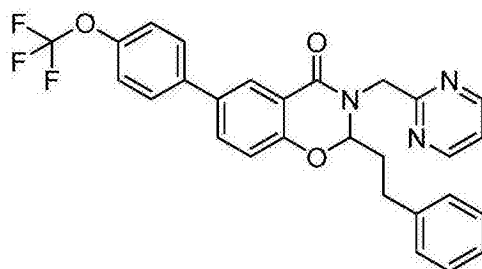


[2088] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序程序,制得了化合物VIII-4。

[2089] 实施例139

[2090] 2-苯乙基-3-(嘧啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮(化合物VIII-5)

[2091]

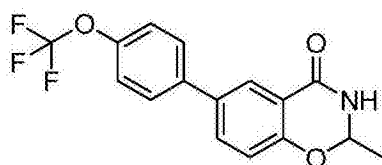


[2092] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序程序,制得了化合物VIII-5。

[2093] 实施例140

[2094] 2-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮(化合物VIII-6)

[2095]

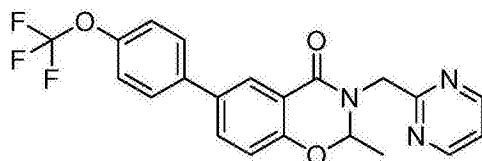


[2096] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序程序,制得了化合物VIII-6。

[2097] 实施例141

[2098] 2-甲基-3-(嘧啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮(化合物VIII-7)

[2099]

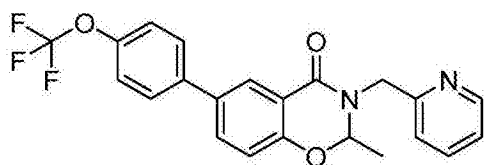


[2100] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序程序,制得了化合物VIII-7。
MSm/z416.0(M+H)。

[2101] 实施例142

[2102] 2-甲基-3-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮(化合物VIII-8)

[2103]

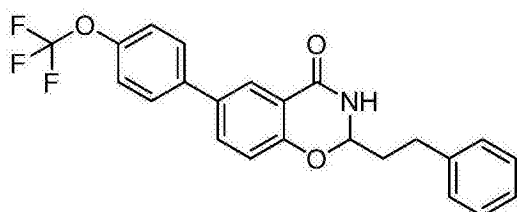


[2104] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序程序,制得了化合物VIII-8。

[2105] 实施例143

[2106] 2-苄乙基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮(化合物VIII-9)

[2107]

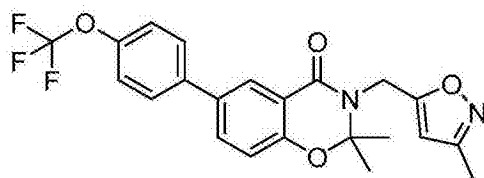


[2108] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序程序,制得了化合物VIII-9。

[2109] 实施例144

[2110] 2,2-二甲基-3-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮(化合物VIII-10)

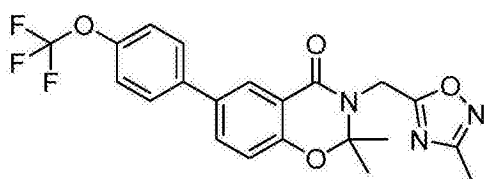
[2111]

[2112] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序程序,制得了化合物VIII-10。
MS m/z429.1(M+H)。

[2113] 实施例145

[2114] 2,2-二甲基-3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮(化合物VIII-11)

[2115]

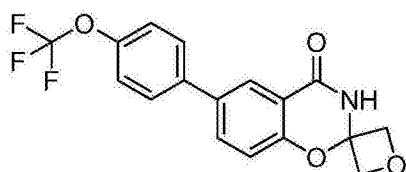


[2116] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序程序,制得了化合物VIII-11。

[2117] 实施例146

[2118] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)螺环[苯并[e][1,3]噁嗪-2,3'-氧杂环丁烷]-4(3H)-酮(化合物VIII-12)

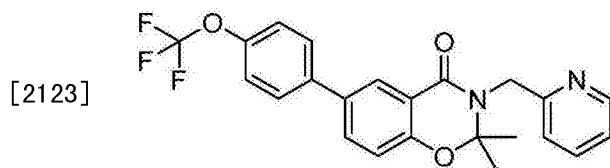
[2119]



[2120] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序程序,制得了化合物VIII-12。

[2121] 实施例147

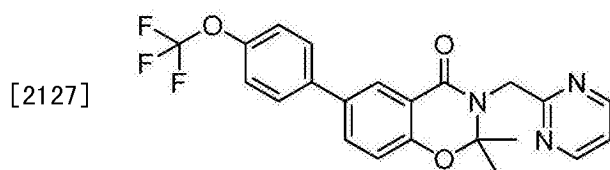
[2122] 2,2-二甲基-3-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮(化合物VIII-13)



[2124] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序程序,制得了化合物VIII-13。

[2125] 实施例148

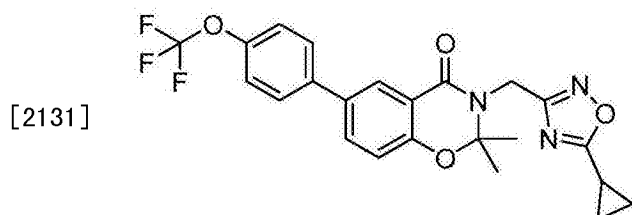
[2126] 2,2-二甲基-3-(嘧啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮(化合物VIII-14)



[2128] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序程序,制得了化合物VIII-14。

[2129] 实施例149

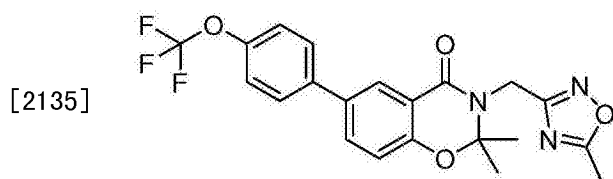
[2130] 3-((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-2,2-二甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮(化合物VIII-15)



[2132] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序程序,制得了化合物VIII-15。

[2133] 实施例150

[2134] 2,2-二甲基-3-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮(化合物VIII-16)

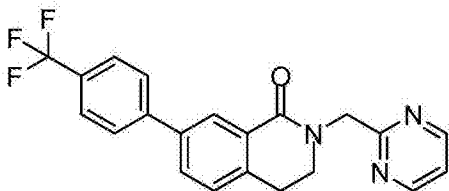


[2136] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序程序,制得了化合物VIII-16。

[2137] 实施例151

[2138] 2-(嘧啶-2-基甲基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(化合物IX-3)

[2139]

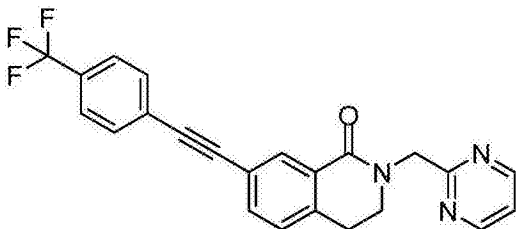


[2140] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序程序,制得了化合物IX-3。

[2141] 实施例152

[2142] 2-(嘧啶-2-基甲基)-7-((4-(三氟甲基)苯基)乙炔基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(化合物IX-4)

[2143]

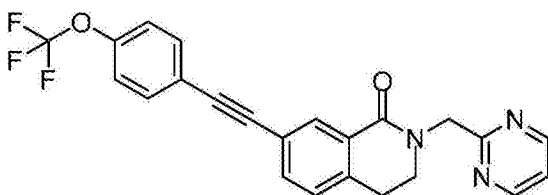


[2144] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序程序,制得了化合物IX-4。¹H-NMR(CD₃OD) δ8.74(d, 2H, J=4.8Hz), 8.09(d, 1H, J=1.6Hz), 7.65-7.72(m, 5H), 7.35-7.37(m, 2H), 5.01(s, 2H), 3.82(t, 2H, J=6.6Hz), 3.16(t, 2H, J=6.6Hz); MS m/z 408.1(M+H)。

[2145] 实施例153

[2146] 2-(嘧啶-2-基甲基)-7-((4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(化合物IX-5)

[2147]

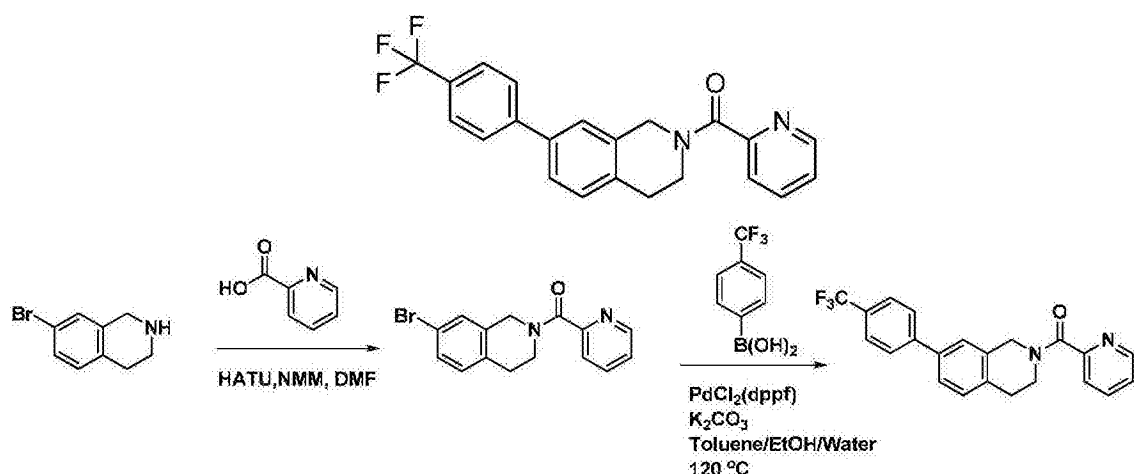


[2148] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序程序,制得了化合物IX-5。¹H-NMR(CD₃OD) δ8.74(d, 2H, J=5.2Hz), 8.06(d, 1H, J=1.2Hz), 7.61-7.65(m, 3H), 7.28-7.37(m, 4H), 7.53(d, 1H, J=8.4Hz), 7.48(d, 1H, J=8.4Hz), 7.32-7.38(m, 3H), 5.01(s, 2H), 3.82(t, 2H, J=6.6Hz), 3.15(t, 2H, J=6.4Hz); MS m/z 424.1(M+H)。

[2149] 实施例154

[2150] 吡啶-2-基(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-yl)甲酮(化合物IX-6)

[2151]



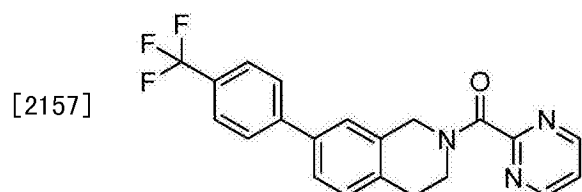
[2152] 向DMF(2.5mL)中的7-溴-1,2,3,4-四氢-异喹啉盐酸盐(500mg, 2.0mmol)、吡啶-2-羧酸(322mg, 2.61mmol)、HATU(992mg, 2.61mmol)的悬浮液中,加入NMM(0.7mL, 6.0mmol),并且将所得到的溶液在23℃下搅拌3h。然后用水/乙腈(15:1)稀释反应混合物,并且将所得到的油放入EtOAc中,并用1N HCl、NaHCO₃、盐水洗涤,并干燥(MgSO₄)。将混合物过滤并浓缩,以提供(7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)(吡啶-2-基)甲酮。

[2153] 将甲苯/乙醇/水(2mL/1mL/1mL)中的4-(三氟甲基)苯基硼酸(90mg, 0.48mmol)、(7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)(吡啶-2-基)甲酮(100mg, 0.32mmol)、碳酸钾(87mg, 0.63mmol)、PdCl₂(dppf)(23mg, 0.03mmol)混合物在微波中在120℃下加热30min。然后将混合物浓缩,并且色谱分离(12克SiO₂, 50%EtOAc/DCM),以提供标题化合物。

[2154] 发现对C₂₂H₁₇F₃N₂O的MS为(M+H)⁺383.1¹H NMR(400MHz, dmsO-d₆):rotomers混合物(~1.5:1):主rotomer:δ8.62(d, J=4.8Hz, 1H), 7.96-7.91(m, 3H); 7.89-7.42(m, 6H); 7.31(m, 1H); 4.89(s, 2H); 3.65-3.62(m, 2H); 2.91-2.88(m, 2H)。

[2155] 实施例155

[2156] 嘧啶-2-基(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-7)

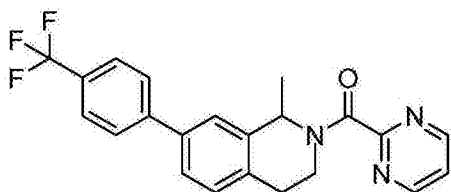


[2158] 用嘧啶-2-羧酸替代吡啶-2-羧酸,使用对化合物IX-6公开的程序,制得了化合物IX-7。发现对C₂₁H₁₆F₃N₃O的MS为(M+H)⁺384.1¹H NMR(400MHz, dmsO-d₆):rotomers混合物(~1.5:1):主rotomer:δ8.93(m, 2H), 7.96-7.91(m, 3H); 7.91-7.55(m, 6H); 7.32(m, 1H); 4.90(s, 2H); 3.44-3.41(m, 2H); 2.86-2.848(m, 2H)。

[2159] 实施例156

[2160] (1-甲基-7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)(嘧啶-2-基)甲酮(化合物IX-8)

[2161]

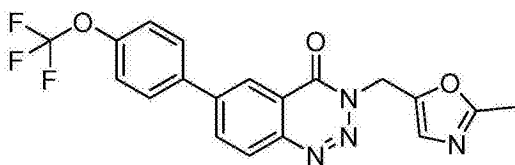


[2162] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-8。发现对 $C_{22}H_{18}F_3N_3O$ 的MS为398.1(M+1)。

[2163] 实施例157

[2164] 3-((2-甲基噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-95)

[2165]

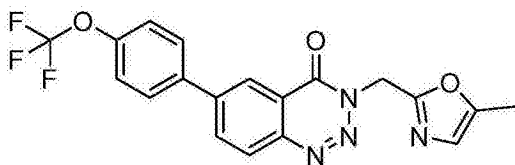


[2166] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-895。MS403.0(基峰,M+H⁺);425.0(M+Na⁺);827.2(2M+Na⁺)。

[2167] 实施例158

[2168] 3-((5-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-96)

[2169]

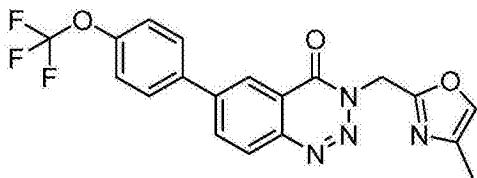


[2170] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物II-96。MS403.0(基峰,M+H⁺);827.1(2M+Na⁺)。 1H -NMR δ 8.54(d,1H);8.26(d,1H);8.17(dd,1H);7.72(d,2H);7.36(d,2H);6.70(s,1H);5.73(s,2H);2.29(s,3H)。 ^{19}F NMR δ -58.28(s)。

[2171] 实施例159

[2172] 3-((4-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-97)

[2173]

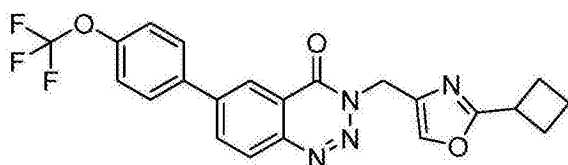


[2174] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物II-97。MS403.1(基峰,M+H⁺);827.2(2M+Na⁺)。

[2175] 实施例160

[2176] 3-((2-环丁基噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-98)

[2177]

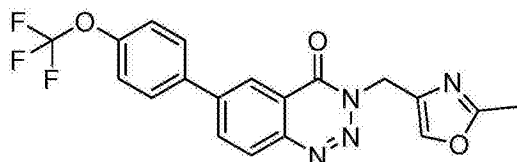


[2178] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物II-98。MS443.1 (基峰, $M+H^+$); 907.2 ($2M+Na^+$)。

[2179] 实施例161

[2180] 3-((2-甲基噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-99)

[2181]

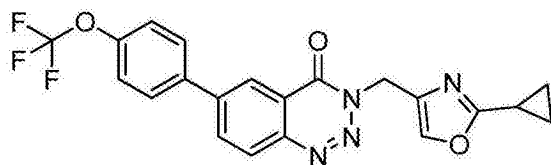


[2182] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物II-99。MS403.1 (基峰, $M+H^+$); 827.2 ($2M+Na^+$)。 1H -NMR δ 8.54(d, 1H); 8.24(d, 1H); 8.13(dd, 1H); 7.72(d, 2H); 7.65(s, 1H); 7.38(d, 2H); 5.55(s, 2H); 2.42(s, 3H)。 ^{19}F NMR δ -58.29(s)。

[2183] 实施例162

[2184] 3-((2-环丙基噁唑-4-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-100)

[2185]

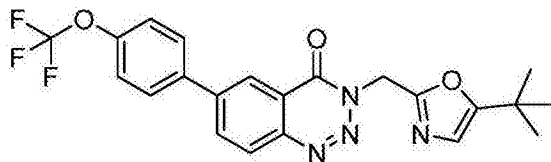


[2186] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物II-100。 1H -NMR δ 8.52(d, 1H); 8.24(d, 1H); 8.12(dd, 1H); 7.72(d, 2H); 7.56(s, 1H); 7.39(d, 2H); 5.53(s, 2H); 2.05(tt, 1H); 2.06-1.98(m, 4H)。 ^{19}F NMR δ -58.29(s)。

[2187] 实施例163

[2188] 3-((5-叔-丁基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-101)

[2189]

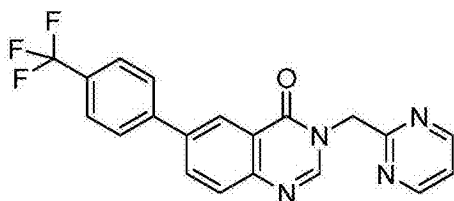


[2190] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物II-101。MS445.1 (基峰, $M+H^+$); 911.3 ($2M+Na^+$)。

[2191] 实施例164

[2192] 3-(嘧啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-11)

[2193]

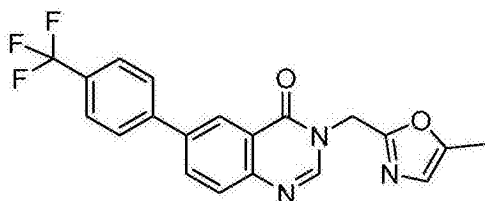


[2194] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IV-11。MS(ESI⁺)383.1(基峰,M+H⁺);787.2(2M+Na⁺)。

[2195] 实施例165

[2196] 3-((5-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-12)

[2197]

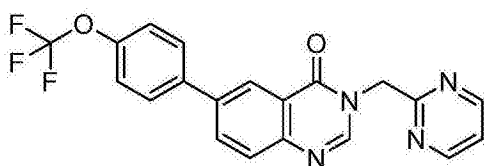


[2198] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IV-12。¹H NMR8.49(d,1H);8.33(s,1H);8.02(dd,1H);7.86(d,1H);7.76-7.80(m,4H);6.71(s,1H);5.33(s,2H);2.30(s,3H)。¹⁹F NMR-63.18(s)。MS(ESI⁺)386.0(基峰,M+H⁺);793.2(2M+Na⁺)。

[2199] 实施例166

[2200] 3-(嘧啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-13)

[2201]

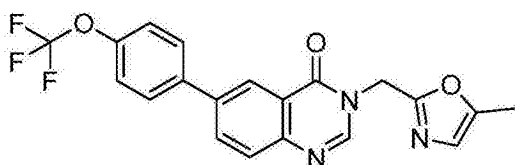


[2202] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IV-13。¹H NMR8.70(d,2H);8.52(d,1H);8.33(s,1H);8.01(dd,1H);7.92(d,1H);7.69(d,2H);7.35(d,2H);7.23(t,1H);5.48(s,2H)。¹⁹F NMR-58.31(s)。MS(ESI⁺)399.0(基峰,M+H⁺);819.2(2M+Na⁺)。

[2203] 实施例167

[2204] 3-((5-甲基噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-14)

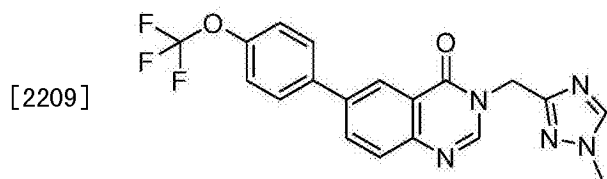
[2205]



[2206] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IV-14。¹H NMR8.52(d,1H);8.22(br s,1H);7.99(dd,1H);7.83(d,1H);7.69(d,2H);7.32(d,2H);6.71(s,1H);5.31(s,2H);2.30(s,3H)。¹⁹F NMR-58.31(s)。MS(ESI⁺)402.0(基峰,M+H⁺);825.2(2M+Na⁺)。

[2207] 实施例168

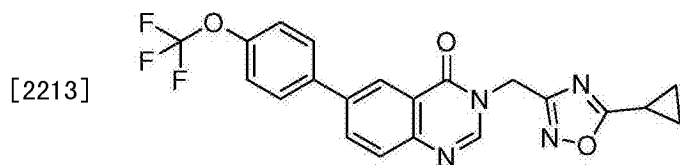
[2208] 3-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-15)



[2210] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IV-15。MS(ESI+) $391.0(M+H^+)$; $803.1(基峰, 2M+Na^+)$ 。

[2211] 实施例169

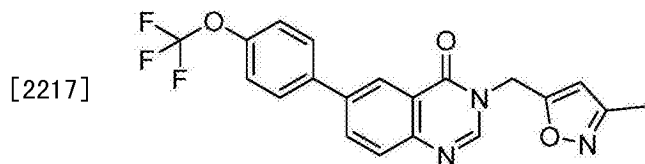
[2212] 3-((5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-16)



[2214] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IV-16。 1H NMR $8.51(d, 1H)$; $8.18(s, 1H)$; $7.99(dd, 1H)$; $7.82(d, 1H)$; $7.69(d, 2H)$; $7.32(d, 2H)$; $5.28(s, 2H)$; $2.19(quintet, 1H)$; $1.22(d, 4H)$ 。MS(ESI+) $429.0(基峰, M+H^+)$; $879.2(2M+Na^+)$ 。

[2215] 实施例170

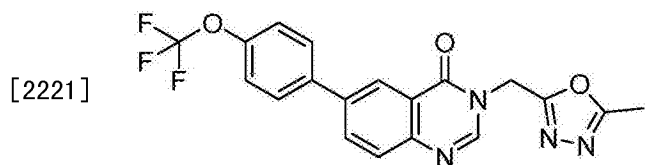
[2216] 3-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-17)



[2218] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IV-17。MS(ESI+) $402.1(基峰, M+H^+)$; $825.2(2M+Na^+)$ 。

[2219] 实施例171

[2220] 3-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-18)

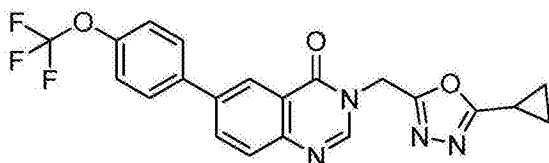


[2222] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IV-18。MS(ESI+) $403.0(基峰, M+H^+)$; $827.1(2M+Na^+)$ 。

[2223] 实施例172

[2224] 3-((5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-19)

[2225]

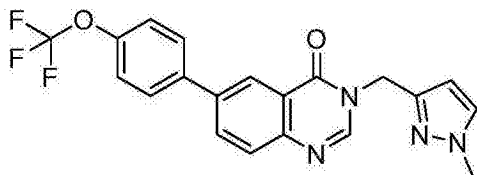


[2226] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IV-19。MS(ESI+) 429.1 (基峰, $M+H^+$); 879.2 ($2M+Na^+$)。

[2227] 实施例173

[2228] 3-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-20)

[2229]

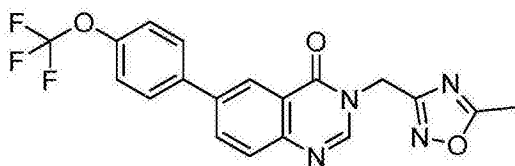


[2230] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IV-20。MS(ESI+) 401.1 (基峰, $M+H^+$); 823.2 ($2M+Na^+$)。

[2231] 实施例174

[2232] 3-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-21)

[2233]

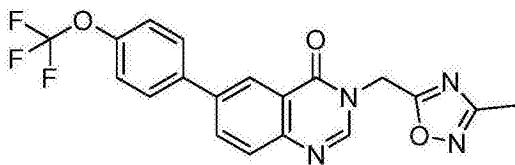


[2234] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IV-21。MS(ESI+) 403.0 (基峰, $M+H^+$); 827.1 ($2M+Na^+$)。

[2235] 实施例175

[2236] 3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-22)

[2237]

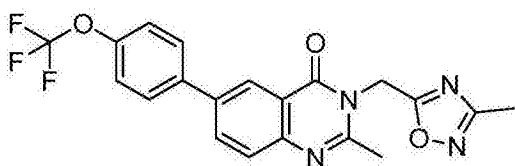


[2238] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IV-22。MS(ESI+) 403.0 (基峰, $M+H^+$); 827.1 ($2M+Na^+$)。

[2239] 实施例176

[2240] 2-甲基-3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-23)

[2241]

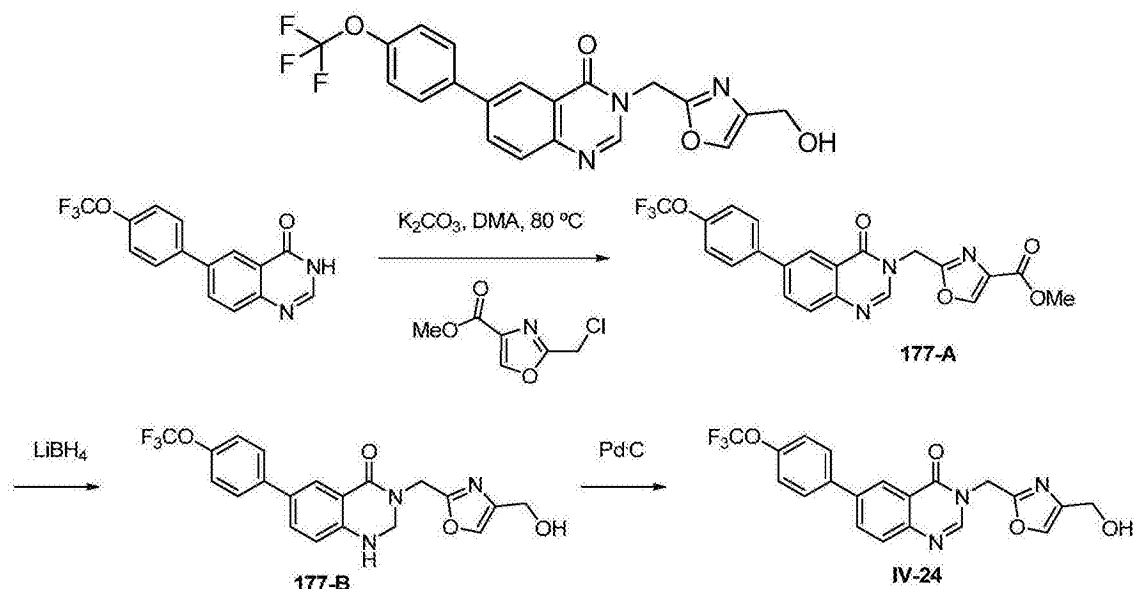


[2242] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IV-23。MS(ESI⁺)417.0(基峰,M+H⁺);855.1(2M+Na⁺)。

[2243] 实施例177

[2244] 3-((4-(羟甲基)噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-24)

[2245]



[2246] 将5mL DMA中的500mg6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮、340mg甲基2-(氯甲基)噁唑-4-羧酸酯和220mg碳酸钾的溶液在80℃下加热16h。用水和二氯甲烷稀释反应混合物,用二氯甲烷洗涤含水层,将合并的有机层通过硫酸钠干燥并浓缩。将残余物从乙腈中重结晶,以产生作为白色固体的甲基2-((4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-3(4H)-基)甲基-噁唑-4-羧酸酯化合物177-A(420mg)。MS m/z(ESI)=446.0(基峰,M+H⁺);891.1(2M+H⁺);913.1(2M+Na⁺)。

[2247] 向THF(5mL)中的甲基2-((4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-3(4H)-基)甲基-噁唑-4-羧酸酯化合物177-A(200mg)的溶液中加入硼氢化锂(10mg),并且搅拌1小时。用饱和氯化铵淬灭,并用二氯甲烷萃取。通过二氯甲烷中的梯度色谱0至5%MeOH来纯化,并且将得到的3-((4-(羟甲基)噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮化合物177-B(130mg)接受下一个步骤。¹H NMR(δ,dmsO-d₆,400MHz):7.92(d,1H);7.86(s,1H);7.71(d,2H);7.65(dd,1H);7.38(d,2H);7.03(br s,1H);6.85(d,1H);5.14(t,1H);4.74(s,4H);4.32(d,2H).¹⁹F NMR(δ,dmsO-d₆,376MHz):-57.29(s).MS m/z(ESI)=420.1(基峰,M+H⁺);861.2(2M+Na⁺)。

[2248] 在钨碳(10%,120mg)存在下,将3-((4-(羟甲基)噁唑-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氢喹唑啉-4(1H)-酮化合物177-B(120mg)在乙酸乙酯(20mL)中搅拌16小时,然后通过C盐®过滤,并且通过反相(含有0.1%TFA的ACN/H₂O)纯化,接着在树脂柱上中和,以产生44mg作为白色固体的3-((4-(羟甲基)噁唑-2-基)甲基)-6-(4-三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮化合物IV-24。

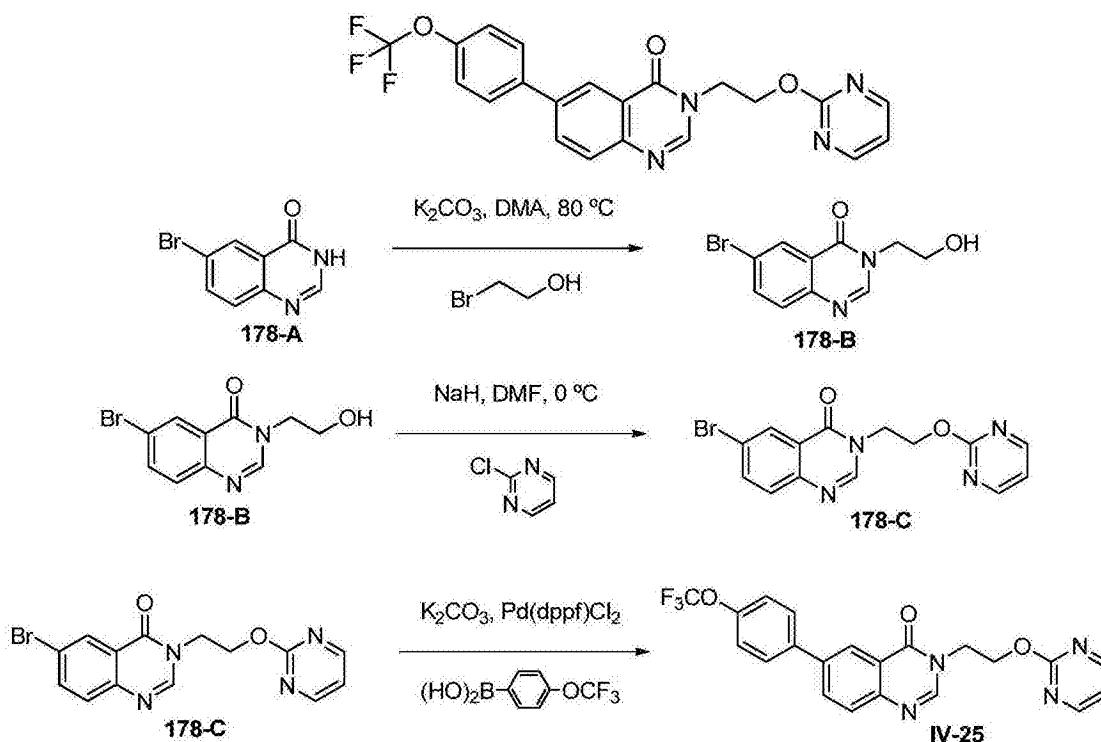
[2249] ¹H NMR(δ,CDC1₃,400MHz):8.51(d,1H);8.21(s,1H);8.00(dd,1H);7.83(d,1H);

7.70(d, 2H); 7.59(s, 1H); 7.27(d, 2H); 5.33(s, 2H); 4.58(s, 2H); 1.90(br s, 1H). ^{19}F NMR (δ , CDCl_3 , 376MHz): -58.31. MS m/z (ESI)=418.0(基峰, $\text{M}+\text{H}^+$); 857.2($2\text{M}+\text{Na}^+$).

[2250] 实施例178

[2251] 3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物 IV-25)

[2252]



将DMA(10mL)中的6-溴喹唑啉-4(3H)-酮化合物178-A(1.0g)、2-溴乙醇(1.1g)和碳酸钾(610mg)在 80°C 下加热16h。用水和二氯甲烷(3倍)萃取反应,用盐水洗涤合并的有机层,通过硫酸钠,并浓缩。用乙腈研磨残余物,以产生作为白色固体的6-溴-3-(2-羟乙基)喹唑啉-4(3H)-酮化合物178-B(810mg)。MS m/z (ESI)=268.9(基峰, $^{79}\text{Br}-\text{M}+\text{H}^+$); 270.9($^{81}\text{Br}-\text{M}+\text{H}^+$); 290.9($^{79}\text{Br}-\text{M}+\text{Na}^+$); 292.9($^{81}\text{Br}-\text{M}+\text{Na}^+$)。

[2253] 在冰浴中,将6-溴-3-(2-羟乙基)喹唑啉-4(3H)-酮化合物178-B(400mg)溶解于DMF(10mL)中,并作为一个部分加入NaH(油中60%悬浮液,120mg)。20min后,加入2-氯吡啶(250mg)。1h后,通过加入水淬灭反应,并且过滤沉淀物,得到450mg作为月白色固体的6-溴-3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮化合物178-C。MS m/z (ESI)=346.6(基峰, $^{79}\text{Br}-\text{M}+\text{H}^+$); 348.6($^{81}\text{Br}-\text{M}+\text{H}^+$); 368.5($^{79}\text{Br}-\text{M}+\text{Na}^+$); 370.5($^{81}\text{Br}-\text{M}+\text{Na}^+$); 714.2($^{79}\text{Br}_2-2\text{M}+\text{Na}^+$); 716.2(基峰, $^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}-2\text{M}+\text{Na}^+$); 718.3($^{81}\text{Br}_2-\text{M}+\text{Na}^+$)。

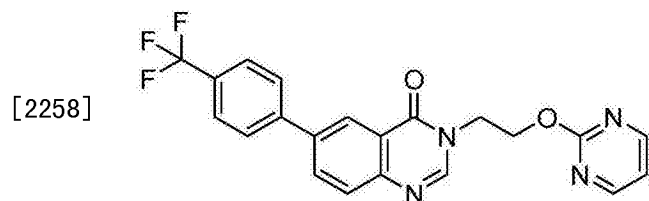
[2254] 将5mL脱气的9:1DMF:水溶液中的60mg6-溴-3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮化合物178-C(0.25mmol)、53mg4-(三氟甲氧基)苯基硼酸(0.38mmol)、18mg碳酸钾(0.15mmol)和3mg $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 的混合物在 90°C 下加热。1h后,将反应混合物通过C盐过滤,并且将滤液浓缩,通过反相(含有0.1%TFA的ACN/ H_2O)纯化,接着在树脂柱上中和,以产生56mg3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮化合物IV-25。

[2255] ^1H NMR(δ , CDCl_3 , 400MHz): 8.51(d, 1H); 8.47(d, 2H); 8.20(s, 1H); 7.98(dd, 1H);

7.77(d, 1H); 7.69(d, 2H); 7.33(d, 2H); 6.93(t, 1H); 4.75(t, 2H); 4.47(t, 2H). ^{19}F NMR(δ , CDCl_3 , 376MHz): -58.31(s). MS m/z (ESI)=429.1[M+H] $^+$, 879.2[2M+Na] $^+$

[2256] 实施例179

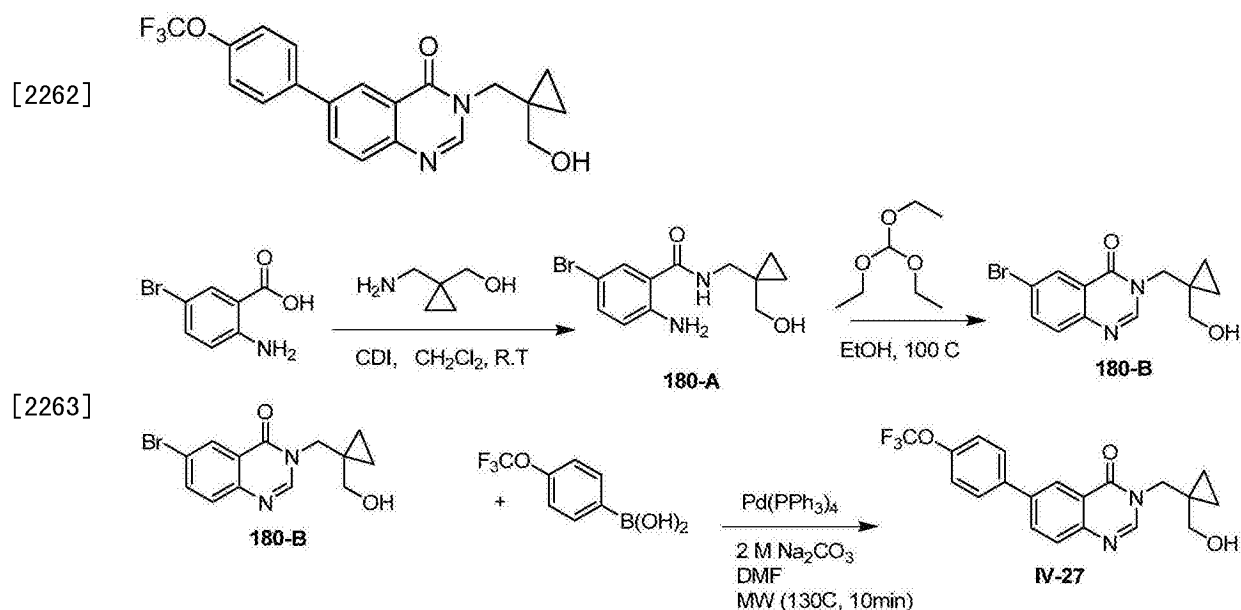
[2257] 3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-26)



[2259] 使用合适的起始材料,使用与对化合物IV-25所述的相似程序,制得了化合物IV-26。 ^1H NMR(δ , CDCl_3 , 400MHz): 8.56(d, 1H); 8.50(d, 2H); 8.33(s, 1H); 8.01(dd, 1H); 7.84(d, 1H); 7.80(d, 2H); 7.74(d, 2H); 6.98(t, 1H); 4.78(t, 2H); 4.50(t, 2H). ^{19}F NMR(δ , CDCl_3 , 376MHz): -63.03(s). MS m/z (ESI)=413.1[M+H] $^+$, 847.2[2M+Na] $^+$

[2260] 实施例180

[2261] 3-((1-(羟甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-27)



向圆底烧瓶中加入 CH_2Cl_2 (100mL)中的2-氨基-5-溴苯甲酸(6.94mmol)和CDI或EDCI-HCl(1.5当量),并且将混合物在室温下搅拌15min,接着加入胺(1.4当量)。将所得到的反应混合物在室温下搅拌过夜。用 H_2O 洗涤混合,并且将有机萃取物通过 Na_2SO_4 干燥,然后在减压下浓缩,接着通过biotage柱色谱纯化,用5%甲醇二氯甲烷混合洗脱,获得1.35克化合物180-A。

[2264] 将化合物180-A(0.107mmol)溶解于5mL乙酸中,接着溶于原甲酸三乙酯(0.7mL)中。将反应混合物在100°C下加热过夜,以获得化合物180-B。然后将混合物浓缩,并且用于下一个步骤中,而没有进一步纯化。

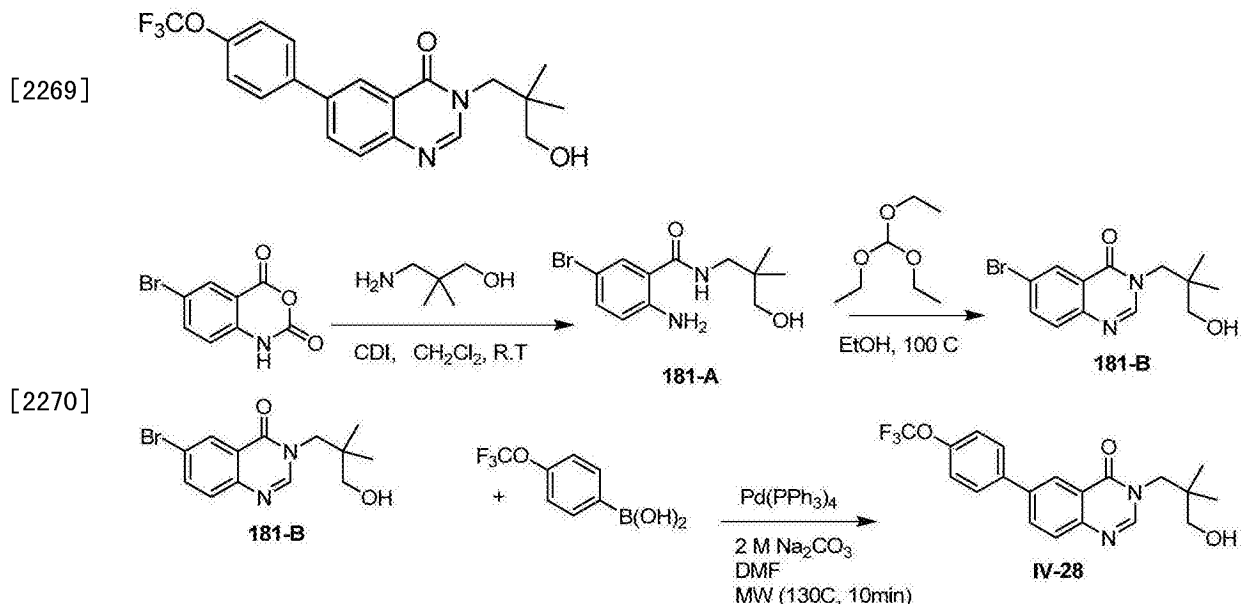
[2265] 在之前所述的Suzuki条件下,将化合物180-B与4-三氟甲氧基苯基硼酸偶联,获得

化合物IV-27。

[2266] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 0.432-0.458(m, 2H), 0.677-0.702(m, 2H), 3.23(s, 2H), 4.05(s, 2H), 7.47-7.49(d, 2H, J, =8Hz), 7.76-7.78(d, 1H, J, =8Hz), 7.89-7.92(m, 2H), 8.138.16(m, 1H), 8.37-8.37(s, 2H), MS m/z 391.1(M^+)。

[2267] 实施例181

[2268] 3-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-28)



[2271] 向圆底烧瓶中加入 CH_2Cl_2 (100mL)中的5-溴靛红酸酐(6.20mmol)和3-氨基-2,2-二甲基丙烷-1-醇。将所得到的反应混合物在RT下搅拌过夜。整理和纯化与以上对化合物IV-27的合成所述的相似。

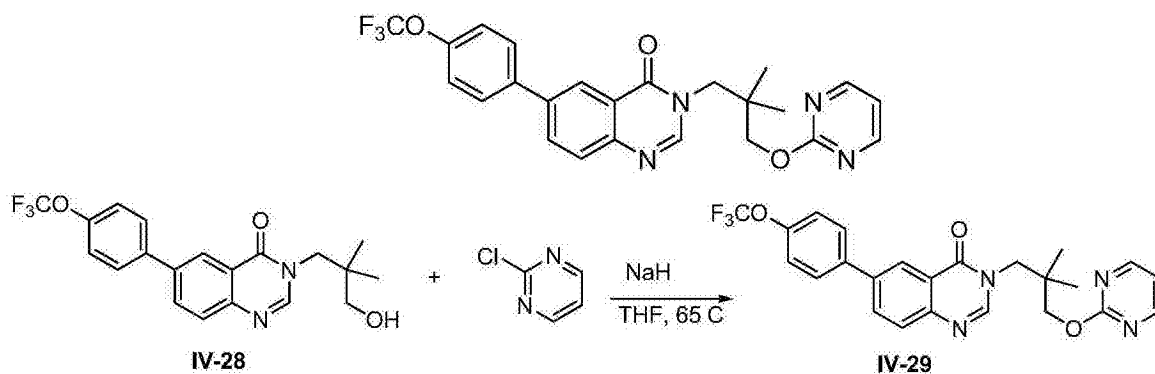
[2272] 将化合物181-A溶解于5mL EtOH中,接着溶于原甲酸三乙酯中。如对化合物IV-27所述的,将反应混合物在100°C下加热过夜。

[2273] 在之前所述的Suzuki条件下,将化合物181-B与4-三氟甲氧基苯基硼酸偶联,获得化合物IV-28。MS m/z 393.1(M^+)。

[2274] 实施例182

[2275] 3-(2,2-二甲基-3-(嘧啶-2-基氧)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-29)

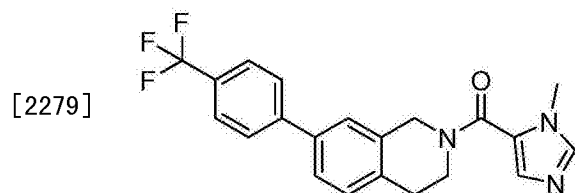
[2276]



将化合物IV-28(0.367mmol)溶解于THF(10mL)中。向其中加入NaH(0.551mmol,矿物油中60%分散体)。向该悬浮液中加入2-氯嘧啶(0.735mmol)并且将混合物回流24小时。用水淬灭,并用二氯甲烷萃取。通过Na₂SO₄干燥,并通过制备性TLC纯化,用2:1己烷:乙酸乙酯洗脱,获得化合物IV-29。MS m/z 471.1(M⁺)。

[2277] 实施例183

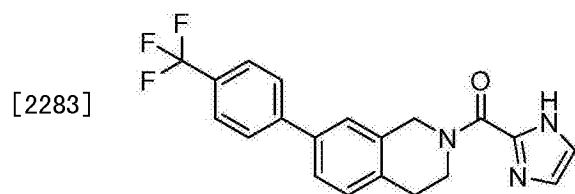
[2278] (1-甲基-1H-咪唑-5-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-56)



[2280] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制备了化合物IX-56。质量(M+H)⁺386.1。

[2281] 实施例184

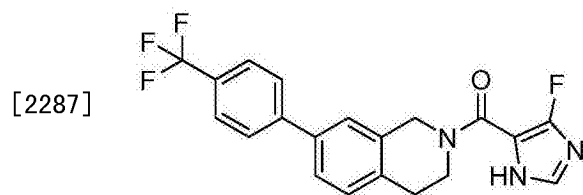
[2282] (1H-咪唑-2-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-57)



[2284] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制备了化合物IX-57。¹H NMR(400MHz;CD₃OD)7.65-7.77(m,4H);7.61(s,2H);7.51(m,2H);7.29(m,1H);4.95(m,2H);3.96(m,2H);3.02(m,2H)。¹⁹F NMR(400MHz;CD₃OD)-64.40(s,3F)。质量(M+H)⁺372.1。

[2285] 实施例185

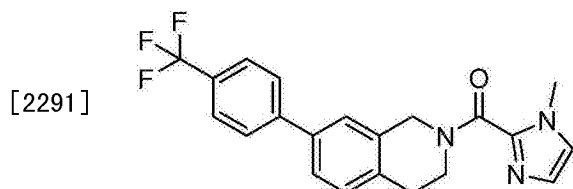
[2286] (4-氟-1H-咪唑-5-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-59)



[2288] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制备了化合物IX-59。质量(M+H)⁺390.1。

[2289] 实施例186

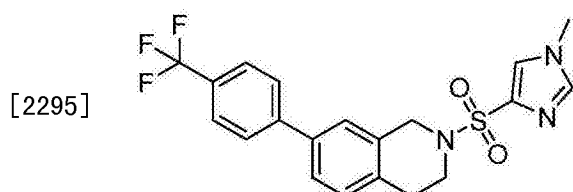
[2290] (1-甲基-1H-咪唑-2-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(1-甲基-1H-咪唑-2-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-80)



[2292] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制备了化合物IX-80。质量(M+H)⁺386.1。¹H NMR(400MHz;dmsO-d₆)7.45-7.95(m,7H);7.24(s,1H);7.32(m,1H);7.13(m,1H);5.10(s,1H);4.84(m,1H);3.79(m,3H);2.92(m,4H)。¹⁹F NMR(400MHz;DMSO-d₆)-64.40(s,3F)。

[2293] 实施例187

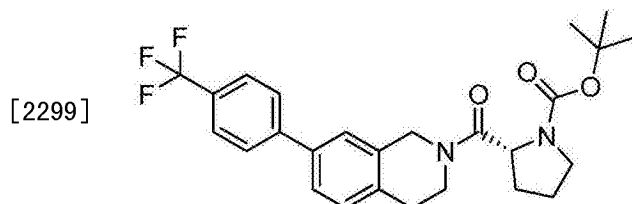
[2294] 2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基磺酰)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(化合物IX-98)



[2296] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制备了化合物IX-98。质量(M+H)⁺422.1。

[2297] 实施例188

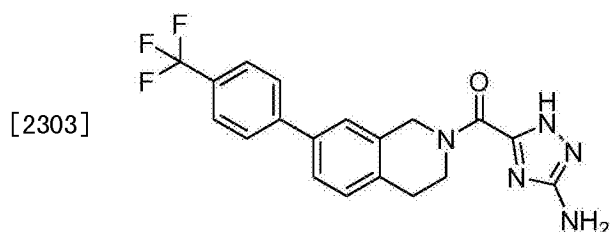
[2298] (R)-叔-丁基2-(7-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)吡咯烷-1-羧酸酯(化合物IX-114)



[2300] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制备了化合物IX-114。质量(M+H)⁺475.1。

[2301] 实施例189

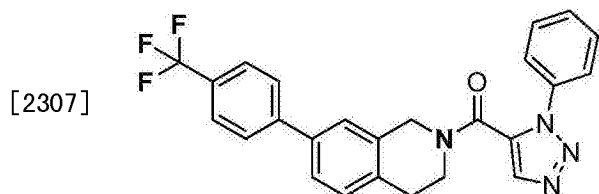
[2302] (3-氨基-1H-1,2,4-三唑-5-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-111)



[2304] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制备了化合物IX-111。质量(M+H)⁺388.1。

[2305] 实施例190

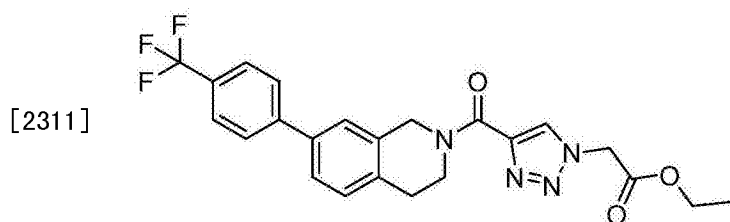
[2306] (1-苯基-1H-1,2,3-三唑-5-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-116)



[2308] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制备了化合物IX-116。质量(M+H)⁺449.1。

[2309] 实施例191

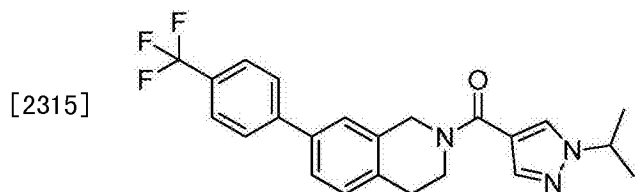
[2310] 乙基2-(4-(7-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)醋酸酯(化合物IX-119)



[2312] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制备了化合物IX-119。质量(M+H)⁺459.1。

[2313] 实施例192

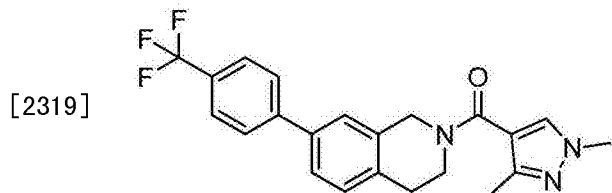
[2314] (1-异丙基-1H-吡唑-4-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-27)



[2316] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制备了化合物IX-27。质量(M+H)⁺414.1。

[2317] 实施例193

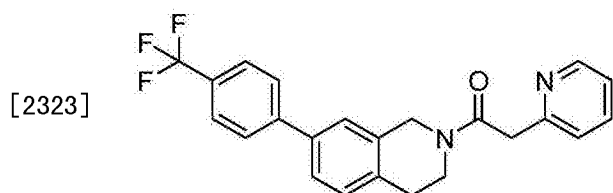
[2318] (1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-28)



[2320] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制备了化合物IX-28。质量(M+H)⁺400.1。

[2321] 实施例194

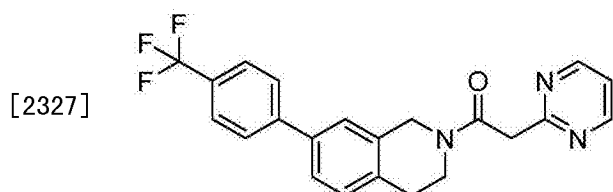
[2322] 2-(吡啶-2-基)-1-(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酮(化合物IX-29)



[2324] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制备了化合物IX-29。质量(M+H)⁺397.1。

[2325] 实施例195

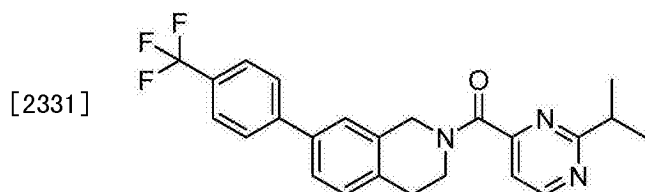
[2326] 2-(嘧啶-2-基)-1-(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酮(化合物IX-30)



[2328] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制备了化合物IX-30。质量(M+H)⁺398.1。

[2329] 实施例196

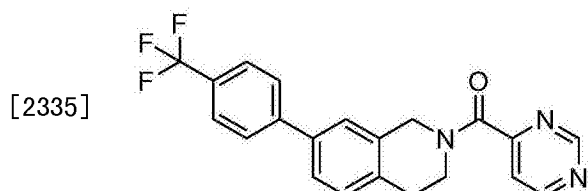
[2330] (2-异丙基嘧啶-4-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-31)



[2332] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制备了化合物IX-31。质量(M+H)⁺426.1。

[2333] 实施例197

[2334] 嘧啶-4-基(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-32)



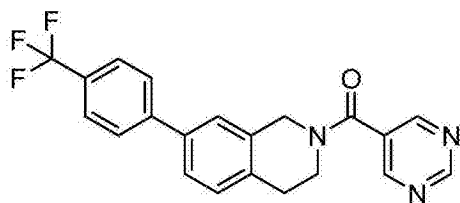
[2336] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制备了化合物IX-32。质量(M+H)⁺384.1。

[2337] 实施例198

[2338] 嘧啶-5-基(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-

33)

[2339]

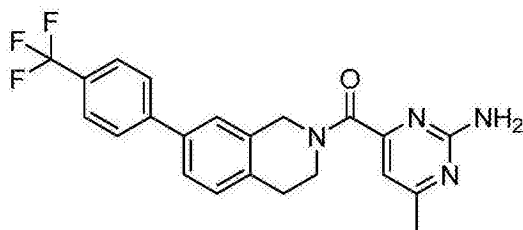


[2340] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制备了化合物IX-33。质量(M+H)⁺384.1。

[2341] 实施例199

[2342] (2-氨基-6-甲基嘧啶-4-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-34)

[2343]

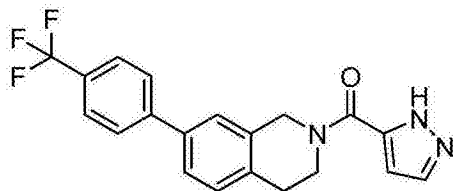


[2344] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制备了化合物IX-34。质量(M+H)⁺413.1。

[2345] 实施例200

[2346] (1H-吡唑-5-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-36)

[2347]

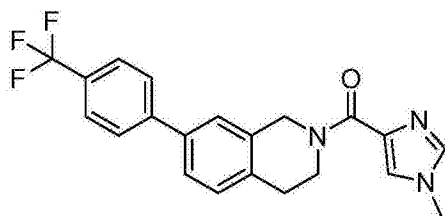


[2348] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制备了化合物IX-36。质量(M+H)⁺372.1。

[2349] 实施例201

[2350] (1-甲基-1H-咪唑-4-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-39)

[2351]

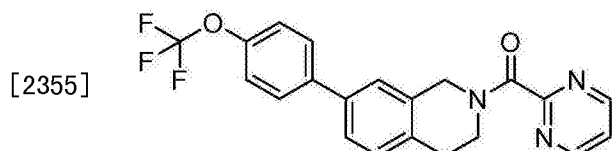


[2352] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制备了化合物IX-39。质量(M+H)⁺386.1。

[2353] 实施例202

[2354] 嘧啶-2-基(7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物

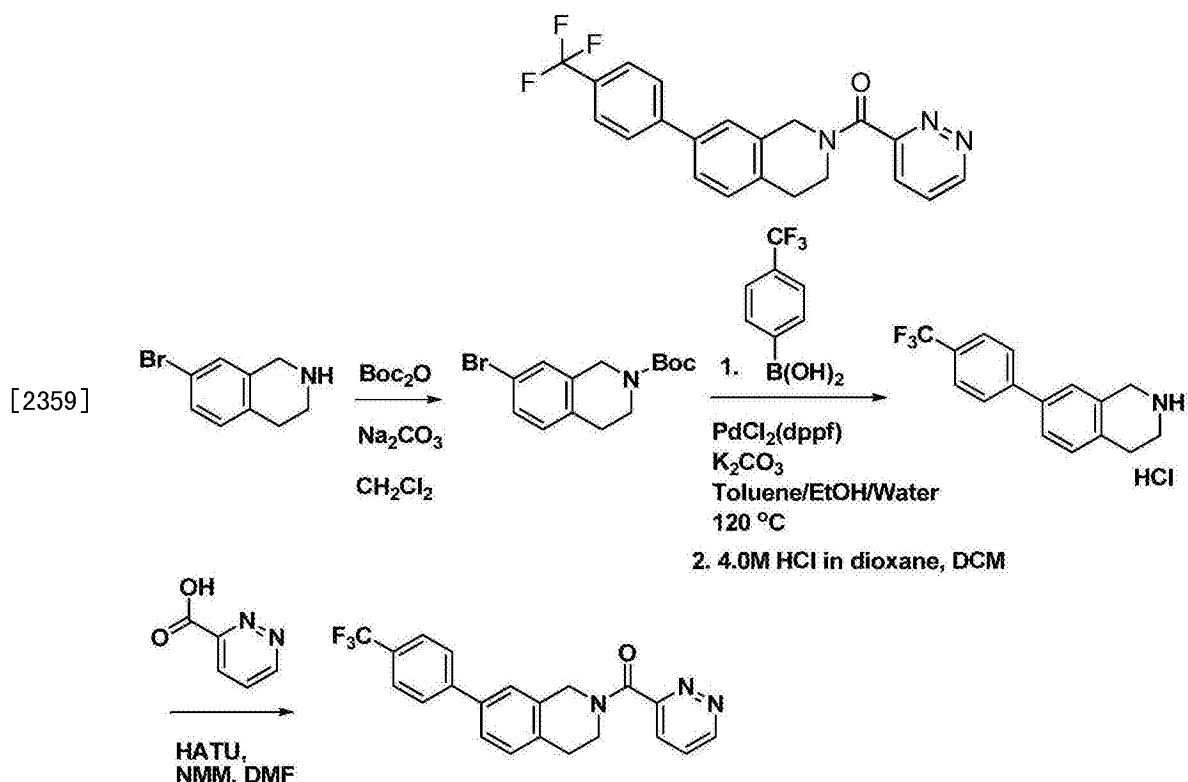
IX-11)



[2356] 使用4-(三氟甲氧基)苯基硼酸替代4-(三氟甲基)苯基硼酸,按照化合物1合成的相似程序,以获得标题化合物。对 $C_{21}H_{16}F_3N_3O_2$ 发现的MS为 $(M+H)^+$ 400.1¹H NMR(400MHz, dms_o-d₆): rotomers混合物(~1.5:1):主rotomer: δ 8.93(m, 2H), 7.80(d, J=8.4Hz, 2H); 7.96-7.91(m, 6H); 4.89(s, 2H); 3.44-3.41(m, 2H); 2.85-2.848(m, 2H)。

[2357] 实施例203

[2358] (化合物IX-17)



[2360] 7-溴-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁酯:向DCM(18mL)和2M含水 Na_2CO_3 溶液(5.0mL, 10.0mmol)中的7-溴-1,2,3,4-四氢-异喹啉盐酸盐(1.0g, 4.0mmol)溶液中,加入DCM(7mL)中的BOC-酐(1.0g, 4.6mmol)溶液。将反应混合物在室温下搅拌3h,然后用水和DCM(1:1, 100mL)稀释。然后分离有机相,并用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$)并过滤。将溶剂蒸发,然后进行下一个步骤,没有纯化。

[2361] 叔-丁基7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸酯:将甲苯/乙醇/水(3mL/1.5mL/1.5mL)中的混合物4-(三氟甲基)苯基硼酸(987mg, 5.2mmol)、7-溴-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-羧酸叔-丁酯(1.2g, 4.0mmol)、碳酸钾(1.1g, 8.0mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ (146mg, 0.2mmol)在压力容器在120°C下加热2h。然后将混合物浓缩和色谱分离(40克 SiO_2 , 30%EtOAc/己烷),以提供标题化合物(两个步骤, 1.4g, 92%产量)。

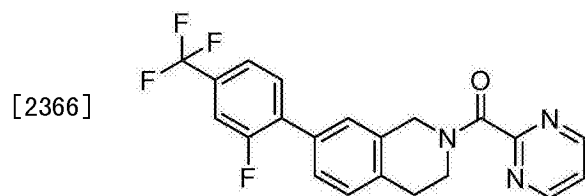
[2362] 7-(4-三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐:向DCM(3mL)中的叔-丁基7-(4-三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸酯(1.4g, 3.7mmol)溶液中加入二噁烷

(4.6mL, 18.56mmol)中的4.0M HCl,并在室温下搅拌3h。然后加入二乙醚(200mL),并且将混合物在室温下搅拌30min,然后过滤,并用二乙醚洗涤并干燥,以获得标题化合物(1.3克)。

[2363] 哒嗪-3-基(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮:向DMF(10mL)中的7-(4-三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(50mg, 0.16mmol)、哒嗪-3-羧酸(30mg, 0.24mmol)、HATU(91mg, 0.24mmol)的悬浮液中,加入NMM(0.05mL, 0.48mmol),并且将所得到的溶液在23°C下搅拌16h。然后用水/乙腈(10:1)稀释反应混合物,并且然后用水、二乙醚洗涤所形成的固体,并干燥,以获得标题化合物。发现对C₂₁H₁₆F₃N₃O的MS为(M+H)⁺ 384.1¹H NMR(400MHz, dmsO-d₆):rotomers混合物(~1.5:1):主rotomer:δ8.93(m, 2H), 7.96-7.91(m, 3H); 7.91-7.55(m, 6H); 7.32(m, 1H); 4.90(s, 2H); 3.44-3.41(m, 2H); 2.86-2.848(m, 2H)。

[2364] 实施例204

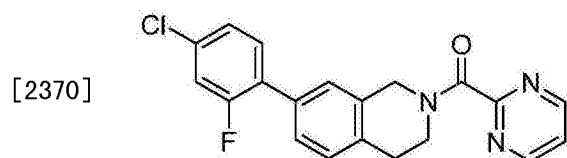
[2365] (7-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)(嘧啶-2-基)甲酮(化合物IX-22)



[2367] 使用2-氟-4-(三氟)苯基硼酸替代4-(三氟甲基)苯基硼酸,按照化合物II-1合成的相似程序,以获得标题化合物。发现C₂₁H₁₅F₄N₃O的MS为402.1(M+1)。

[2368] 实施例205

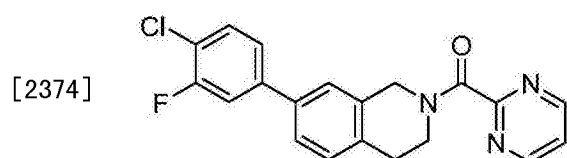
[2369] (7-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)(嘧啶-2-基)甲酮(化合物IX-23)



[2371] 使用2-氟-4-氯苯基硼酸替代4-(三氟甲基)苯基硼酸,按照化合物II-1合成的相似程序,以获得标题化合物。发现C₂₀H₁₅FN₃O的MS为368.1(M+1)。

[2372] 实施例206

[2373] (7-(4-氯-3-氟苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)(嘧啶-2-基)甲酮(化合物IX-24)

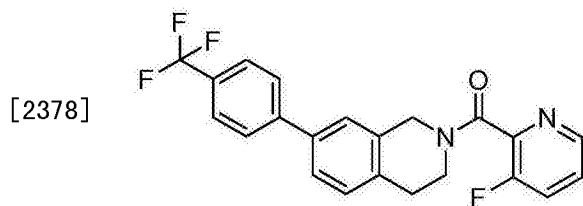


[2375] 使用3-氟-4-氯苯基硼酸替代4-(三氟甲基)苯基硼酸,按照化合物II-1合成的相似程序,以获得标题化合物。发现C₂₀H₁₅FN₃O的MS为368.1(M+1)。

[2376] 实施例207

[2377] (3-氟吡啶-2-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化

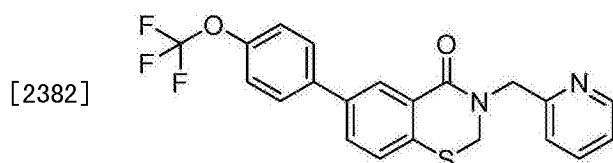
合物IX-25)



[2379] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-25。质量401.1(M+1)。

[2380] 实施例208

[2381] 3-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噻嗪-4(3H)-酮(化合物X-1)

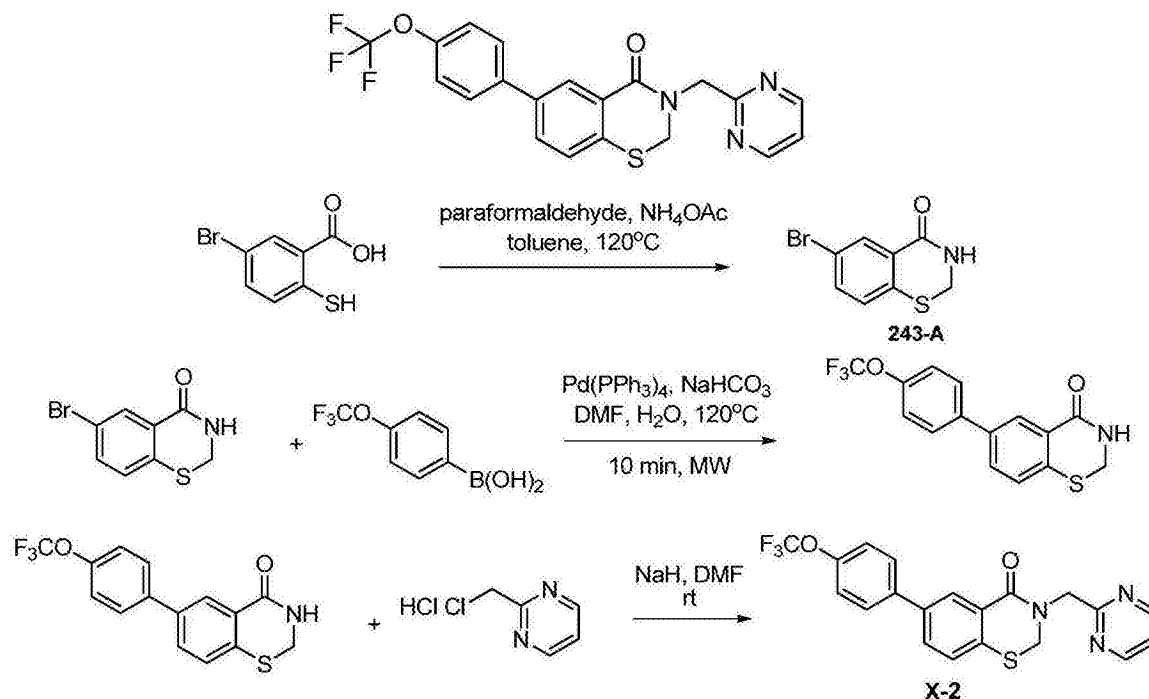


[2383] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物X-1。¹H-NMR(CD₃OD)δ8.52(d,1H,J=5.2Hz),8.30(s,1H),7.81-7.85(m,1H),7.75-7.77(m,3H),7.53(d,1H,J=8.4Hz),7.48(d,1H,J=8.4Hz),7.32-7.38(m,3H),4.99(s,2H),4.89(s,2H);MSm/z417.1(M+H)。

[2384] 实施例209

[2385] 3-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噻嗪-4(3H)-酮(化合物X-2)

[2386]



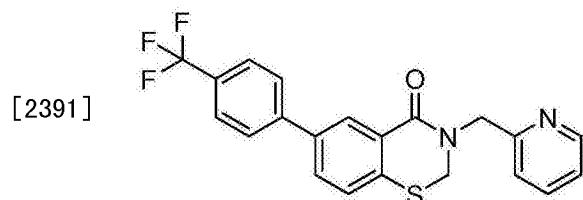
[2387] 将5-溴-2-巯基苯甲酸(466mg,2.0mmol)、多聚甲醛(90mg,3.0mmol)和醋酸铵

(308mg, 4.0mmol)在甲苯(12mL)中在120℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩,并且通过HPLC纯化,获得243-A(181mg)。

[2388] 使用以上公开的程序制备了化合物X-2。¹H-NMR(CD₃OD) δ8.76(d, 2H, J=5.2Hz), 8.27(s, 1H), 7.74-7.76(m, 3H), 7.49(d, 1H, J=8.4Hz), 7.35-7.39(m, 3H), 5.11(s, 2H), 5.00(s, 2H); MS m/z. 418.1(M+H)。

[2389] 实施例210

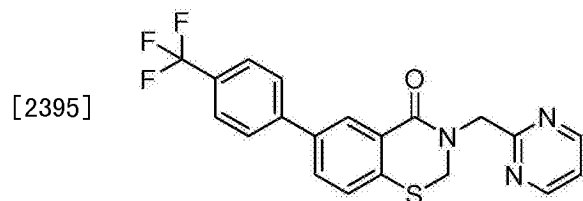
[2390] 3-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噻嗪-4(3H)-酮(化合物X-3)



[2392] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物X-3。¹H-NMR(CD₃OD) δ8.53(d, 1H, J=5.2Hz), 8.36(s, 1H), 7.75-7.87(m, 6H), 7.52(t, 2H, J=7.8Hz), 7.34(t, 1H, J=6.4Hz), 5.00(s, 2H), 4.90(s, 2H); MS m/z 401.0(M+H)。

[2393] 实施例211

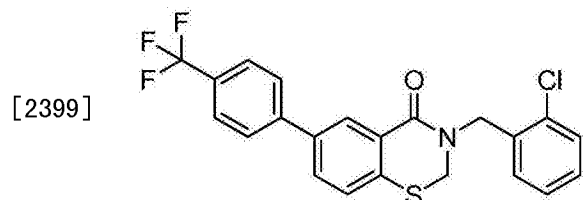
[2394] 3-(嘧啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噻嗪-4(3H)-酮(化合物X-4)



[2396] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物X-4。¹H-NMR(CD₃OD) δ8.76(d, 2H, J=7.6Hz), 8.32(s, 1H), 7.75-7.86(m, 5H), 7.52(d, 1H, J=8.0Hz), 7.37-7.39(m, 1H), 5.11(s, 2H), 5.01(s, 2H); MS m/z 402.1(M+H)。

[2397] 实施例212

[2398] 3-(2-氯苄基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噻嗪-4(3H)-酮(化合物X-5)

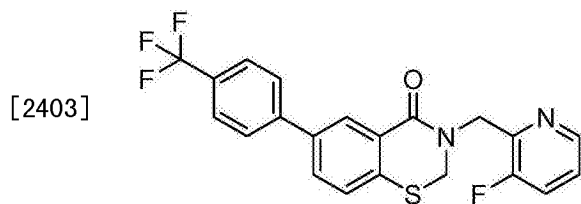


[2400] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物X-5。¹H-NMR(CD₃OD) δ8.37(s, 1H), 7.87(d, 2H, J=8.4Hz), 7.76-7.81(m, 3H), 7.50-7.56(m, 2H), 7.45(d, 1H, J=7.6Hz), 7.30-7.40(m, 2H), 5.00(s, 2H), 4.85(s, 2H); MS m/z 434.0(M+H)。

[2401] 实施例213

[2402] 3-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噻嗪-4

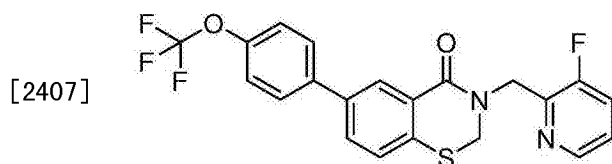
(3H)-酮(化合物X-6)



[2404] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物X-6。¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.36(d, 1H, J=4.4Hz), 8.33(s, 1H), 7.85(d, 2H, J=8.0Hz), 7.75-7.80(m, 3H), 7.58-7.63(m, 1H), 7.50(d, 1H, J=8.4Hz), 7.39-7.41(m, 1H), 5.10(s, 2H), 4.94(s, 2H); MS m/z 419.0(M+H)。

[2405] 实施例214

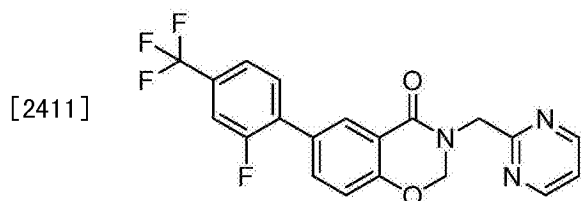
[2406] 3-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噻嗪-4(3H)-酮(化合物X-9)



[2408] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物X-9。¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.36(d, 1H, J=4.4Hz), 8.27(s, 1H), 7.73-7.76(m, 3H), 7.58-7.63(m, 1H), 7.47(d, 1H, J=8.0Hz), 7.35-7.42(m, 3H), 5.09(s, 2H), 4.93(s, 2H); MS m/z 435.1(M+H)。

[2409] 实施例215

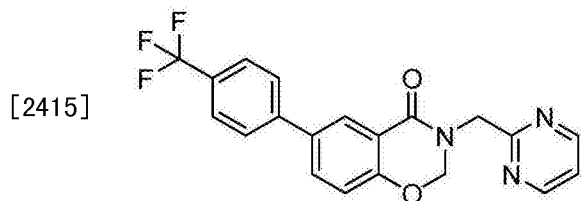
[2410] 6-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-3-(吡啶-2-基甲基)-2H-苯并[e][1,3]噻嗪-4(3H)-酮(化合物VIII-18)



[2412] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物VIII-18。¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.76(d, 2H, J=4.8Hz), 8.10(s, 1H), 7.80(d, 1H, J=8.4Hz), 7.73(t, 1H, J=7.6Hz), 7.55-7.61(m, 2H), 7.37-7.39(m, 1H), 7.21(d, 1H, J=8.8Hz), 5.61(s, 2H), 5.04(s, 2H); MS m/z 404.0(M+H)。

[2413] 实施例216

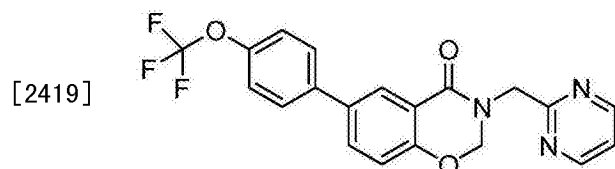
[2414] 3-(吡啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噻嗪-4(3H)-酮(化合物VIII-19)



[2416] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物VIII-19。¹H-NMR(CD₃OD) δ8.76(d, 2H, J=4.4Hz), 8.18(d, 1H, J=2.4Hz), 7.89(dd, 1H, J=8.6, 2.2Hz), 7.83(d, 2H, J=8.4Hz), 7.74(d, 2H, J=8.4Hz), 7.38(t, 1H, J=4.8Hz), 7.20(d, 1H, J=8.8Hz), 5.60(s, 2H), 5.04(s, 2H); MS m/z 386.0(M+H)。

[2417] 实施例217

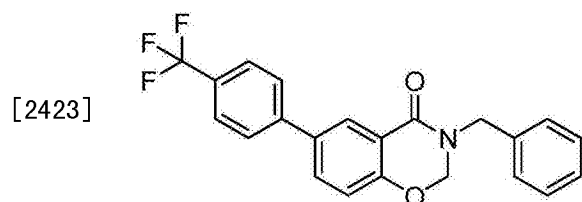
[2418] 3-(嘧啶-2-基甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮(化合物VIII-20)



[2420] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物VIII-20。¹H-NMR(CD₃OD) δ8.76(d, 2H, J=4.8Hz), 8.12(d, 1H, J=2.4Hz), 7.83(dd, 1H, J=8.6, 2.2Hz), 7.72(d, 2H, J=8.4Hz), 7.35-7.39(m, 3H), 7.17(d, 1H, J=8.4Hz), 5.58(s, 2H), 5.04(s, 2H); MS m/z 402.0(M+H)。

[2421] 实施例218

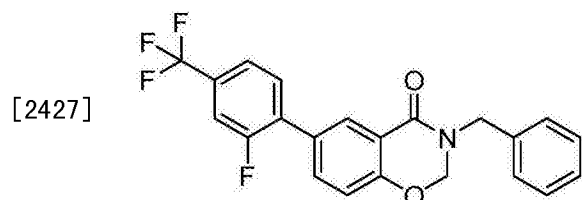
[2422] 3-苄基-6-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮(化合物VIII-21)



[2424] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物VIII-21。¹H-NMR(CD₃OD) δ8.23(d, 1H, J=2.4Hz), 7.87(dd, 1H, J=8.6, 2.2Hz), 7.83(d, 2H, J=8.4Hz), 7.75(d, 2H, J=8.0Hz), 7.29-7.39(m, 5H), 7.15(d, 1H, J=8.8Hz), 5.29(s, 2H), 4.80(s, 2H); MS m/z 384.0(M+H)。

[2425] 实施例219

[2426] 3-苄基-6-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮(化合物VIII-22)

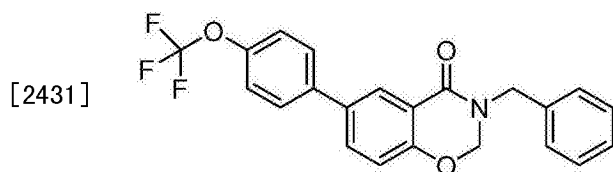


[2428] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物VIII-22。¹H-NMR(CD₃OD) δ8.15(s, 1H), 7.72-7.78(m, 2H), 7.56-7.61(m, 2H), 7.30-7.38(m, 5H), 7.136(d, 1H, J=8.8Hz), 5.30(s, 2H), 4.80(s, 2H); MS m/z 402.0(M+H)。

[2429] 实施例220

[2430] 3-苄基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮(化合物

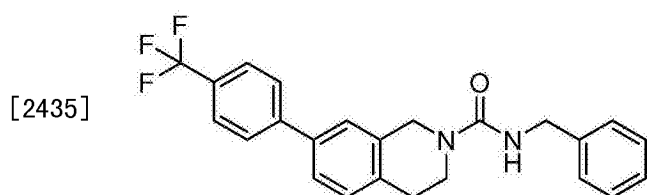
VIII-23)



[2432] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物VIII-23。¹H-NMR(CD₃OD) δ8.17(d, 1H, J=2.4Hz), 7.81(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 7.73(d, 2H, J=8.4Hz), 7.30-7.38(m, 7H), 7.13(d, 1H, J=8.4Hz), 5.28(s, 2H), 4.80(s, 2H); MS m/z 400.0(M+H)。

[2433] 实施例221

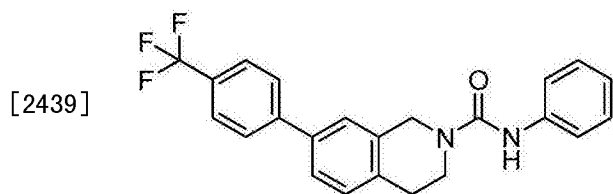
[2434] N-苄基-7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-氨甲酰(化合物IX-41)



[2436] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-41。MS m/z: 411(MH⁺)。

[2437] 实施例222

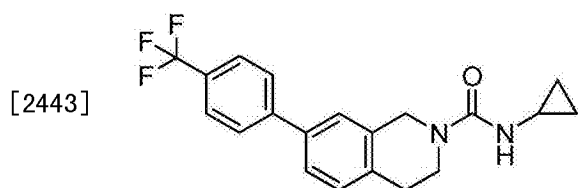
[2438] N-苄基-7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-氨甲酰(化合物IX-42)



[2440] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-42。MS m/z: 397(MH⁺)。

[2441] 实施例223

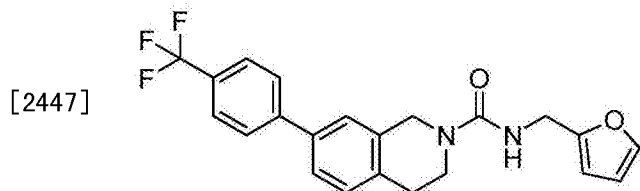
[2442] N-环丙基-7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-氨甲酰(化合物IX-44)



[2444] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-44。MS m/z: 361(MH⁺)。

[2445] 实施例224

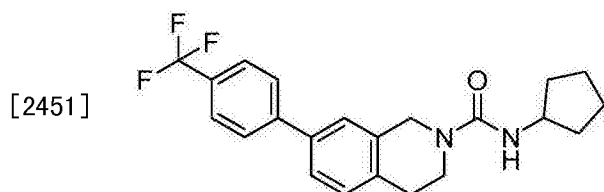
[2446] N-(呋喃-2-基甲基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-氨甲酰(化合物IX-48)



[2448] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-48。MS m/z : 401(MH^+)。 1H NMR(DMSO- d_6): δ 7.87(d, $J=8$ Hz, 2H), δ 7.80(d, $J=8.4$ Hz, 2H), δ 7.57-7.51(m, 2H), δ 7.50(s, 1H), δ 7.50(s, 1H), δ 7.29(d, $J=7.6$ Hz, 1H), δ 7.09(t, $J=5.6$ Hz, 1H), δ 6.36(s, 1H), δ 6.18(d, $J=2.4$ Hz, 1H), δ 4.60(s, 2H), δ 4.26(d, $J=5.6$ Hz, 2H), δ 3.60(t, $J=5.8$ Hz, 2H), δ 2.82(t, $J=5.8$ Hz, 2H)。

[2449] 实施例225

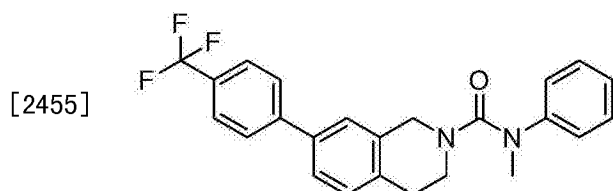
[2450] N-环戊基-7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-氨甲酰(化合物IX-77)



[2452] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-77。MS m/z : 389(MH^+)。

[2453] 实施例226

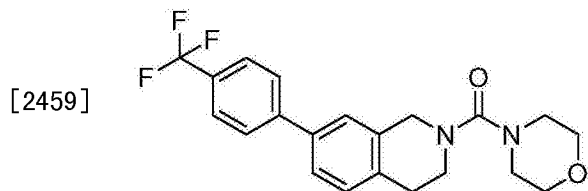
[2454] N-甲基-N-苯基-7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-氨甲酰(化合物IX-50)



[2456] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-50。MS m/z : 411(MH^+)。

[2457] 实施例227

[2458] 吗啉代(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-52)

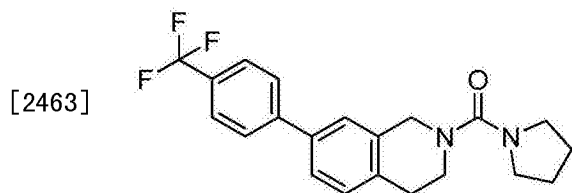


[2460] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-52。MS m/z : 391(MH^+)。

[2461] 实施例228

[2462] 吡咯烷-1-基(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-52)

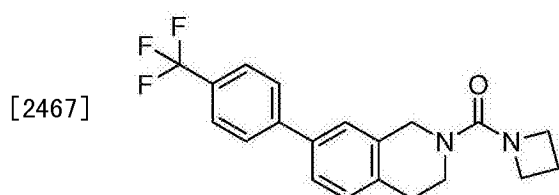
IX-53)



[2464] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-53。MS m/z : 375(MH^+)。 1H NMR(DMSO- d_6): δ 7.87(d, $J=8Hz$, 2H), δ 7.80(d, $J=8.4Hz$, 2H), δ 7.56(s, 1H), δ 7.53(d, $J=7.6Hz$, 1H), δ 7.29(d, $J=7.6Hz$, 1H), δ 4.45(s, 2H), δ 3.46(t, $J=5.6Hz$, 2H), δ 4.10-4.05(m, 4H), δ 2.87(t, $J=5.6Hz$, 2H), δ 1.81-1.73(m, 4H)。

[2465] 实施例229

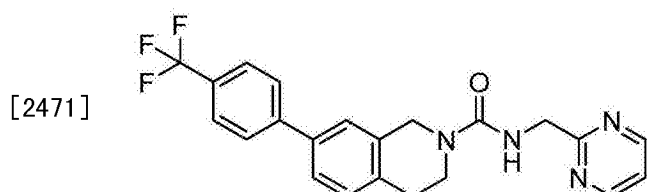
[2466] 吡啶-1-基(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-88)



[2468] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-88。MS m/z : 361(MH^+)。

[2469] 实施例230

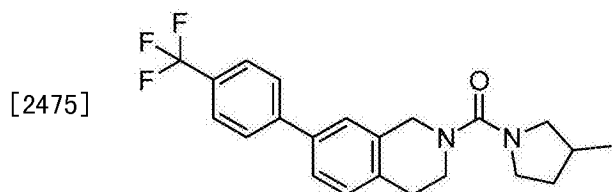
[2470] N-(嘧啶-2-基甲基)-7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-氨甲酰(化合物IX-89)



[2472] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-89。MS m/z : 413(MH^+)。 1H NMR(DMSO- d_6): δ 8.74(d, $J=4.8Hz$, 2H), δ 7.88(d, $J=8Hz$, 2H), δ 7.80(d, $J=8.0Hz$, 2H), δ 7.55(d, $J=8.4Hz$, 1H), δ 7.52(s, 1H), δ 7.36(t, $J=4.8Hz$, 1H), δ 7.31(d, $J=8.0Hz$, 1H), δ 7.18(t, $J=5.4Hz$, 1H), δ 4.63(s, 2H), δ 4.45(d, $J=5.6Hz$, 2H), δ 3.65(t, $J=5.8Hz$, 2H), δ 2.87(t, $J=5.6Hz$, 2H)。

[2473] 实施例231

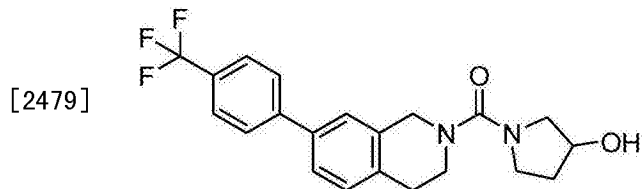
[2474] (3-甲基吡咯烷-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-90)



[2476] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-90。MS m/z : 389(MH^+)。

[2477] 实施例232

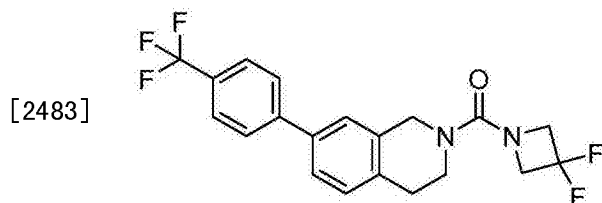
[2478] (3-羟基吡咯烷-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-91)



[2480] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-91。MS m/z : 391(MH^+)。

[2481] 实施例233

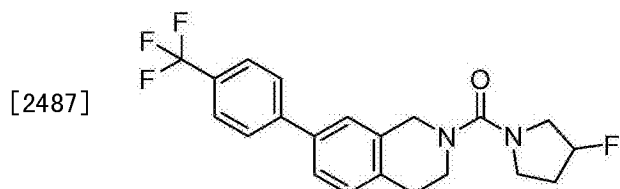
[2482] (3,3-二氟吡丁啉-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-92)



[2484] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-92。MS m/z : 397(MH^+)。

[2485] 实施例234

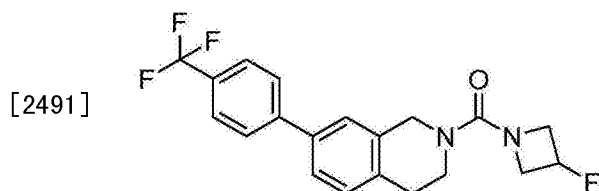
[2486] (3-氟吡咯烷-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-94)



[2488] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-94。MS m/z : 393(MH^+)。 1H NMR(DMSO- d_6): δ 7.88(d, $J=8$ Hz, 2H), δ 7.80(d, $J=8.0$ Hz, 2H), δ 7.58(s, 1H), δ 7.54(d, $J=7.2$ Hz, 1H), δ 7.29(d, $J=8.0$ Hz, 1H), δ 5.31(d, $J=52.8$ Hz, 1H), δ 4.48(s, 2H), δ 3.78-3.29(m, 6H), δ 3.00-2.90(m, 1H), δ 2.81(dt, $J=16.4$ Hz, $J'=5.0$ Hz, 1H), δ 2.17-1.88(m, 2H)。

[2489] 实施例235

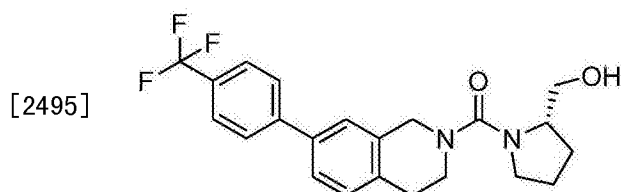
[2490] (3-氟吡丁啉-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-95)



[2492] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-95。MS m/z : 379(MH^+)。

[2493] 实施例236

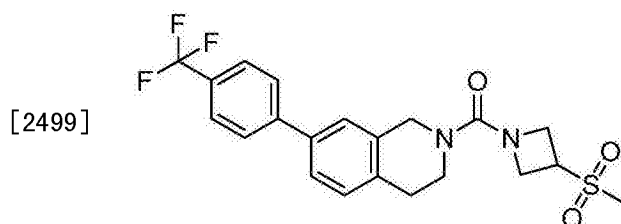
[2494] (S)-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-102)



[2496] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-102。MS m/z : 405(MH^+)。

[2497] 实施例237

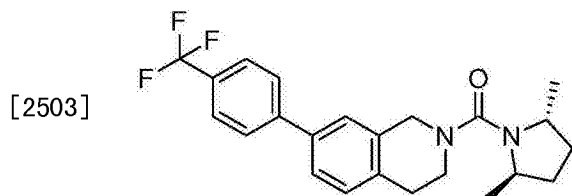
[2498] (3-(甲基磺酰)吡啶-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-104)



[2500] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-104。MS m/z : 439(MH^+)。

[2501] 实施例238

[2502] ((2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-105)

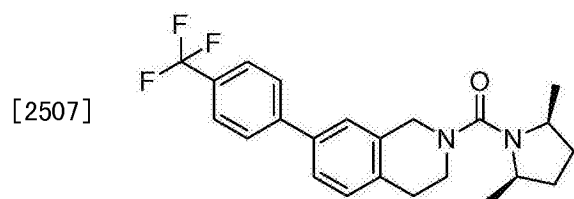


[2504] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-105。MS m/z : 403(MH^+)。 1H NMR(DMSO- d_6): δ 7.88(d, J =8.4Hz, 2H), δ 7.80(d, J =8.0Hz, 2H), δ 7.59(s, 1H), δ 7.54(d, J =7.2Hz, 1H), δ 7.29(d, J =8.0Hz, 1H), δ 4.50(d, J =16.4Hz, 1H), δ 4.43(d, J =16.4Hz, 1H), δ 3.99-3.90(m, 2H), δ 3.68(dt, J =13.2Hz, J' =4.8Hz, 1H), δ 3.35-3.25(m, 1H), δ 2.98-2.88(m, 1H), δ 2.77(dt, J =16.8Hz, J' =4.8Hz, 1H), δ 2.14-2.03(m, 2H), δ 1.47-1.37(m,

2H), δ 1.01(d, J=6.0Hz, 6H)。

[2505] 实施例239

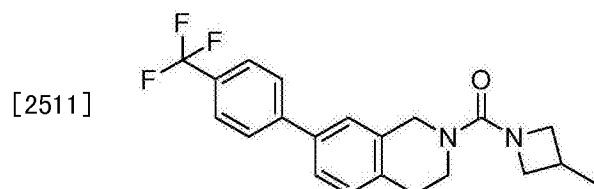
[2506] ((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-106)



[2508] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-106。MS m/z : 403(MH⁺)。

[2509] 实施例240

[2510] (3-甲基吡丁啉-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-107)

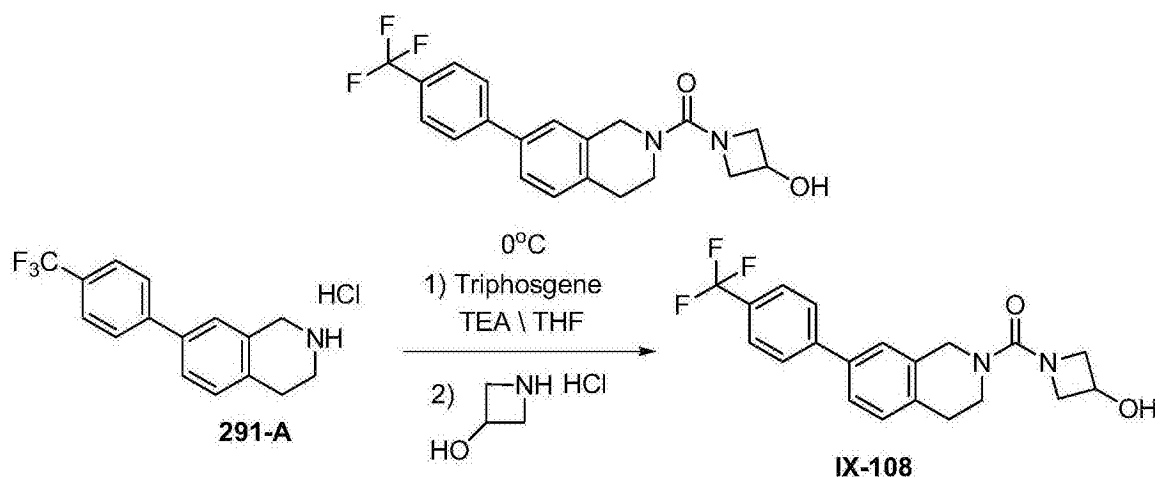


[2512] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-107。MS m/z : 375(MH⁺)。

[2513] 实施例241

[2514] (3-羟基吡丁啉-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-108)

[2515]

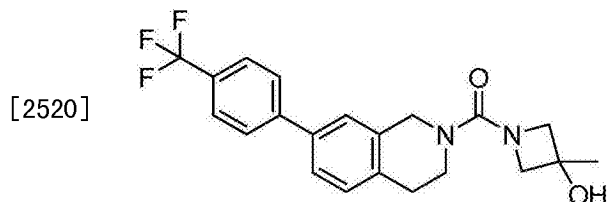


[2516] 将化合物291-A(0.050g, 0.16mmol)、三乙胺(0.15mL, 1.08mmol)溶解于THF(1mL)中。在0°C下,在氮气的保护下,边搅拌边加入THF(1mL)中的三光气(0.052g, 0.18mmol)。将所得到的混合物在室温下搅拌数小时。加入吡丁啉-3-醇盐酸盐(0.021g, 0.19mmol)和三乙胺(0.15mL)。将所得到的混合物搅拌过夜,浓缩并通过制备性HPLC纯化,获得化合物IX-108(0.021g, 35%)。

[2517] ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 7.88(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), δ 7.80(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), δ 7.59(s, 1H), δ 7.54(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), δ 7.29(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), δ 5.58(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), δ 4.49(s, 2H), δ 4.46-4.36(m, 1H), δ 4.12(t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), δ 3.71(q, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), δ 3.48(t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), δ 2.82(t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H). MS m/z : 377(MH^+).

[2518] 实施例242

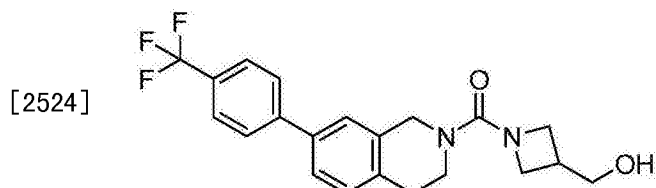
[2519] (3-羟基-3-甲基吡丁啉-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-112)



[2521] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-112。MS m/z : 391(MH^+)。

[2522] 实施例243

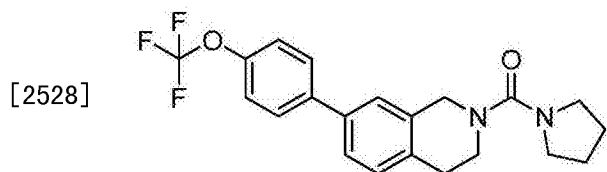
[2523] (3-(羟甲基)吡丁啉-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-113)



[2525] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-113。MS m/z : 391(MH^+)。

[2526] 实施例244

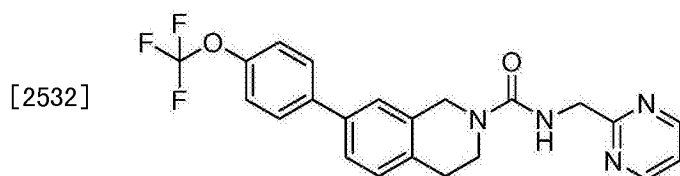
[2527] 吡咯烷-1-基(7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-122)



[2529] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-122。MS m/z : 391(MH^+)。 ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 7.77(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), δ 7.49(s, 1H), δ 7.47(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), δ 7.43(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), δ 7.24(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), δ 4.43(s, 2H), δ 3.46(t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), δ 3.37-3.28(m, 4H), δ 2.85(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), δ 1.81-1.73(m, 4H)。

[2530] 实施例245

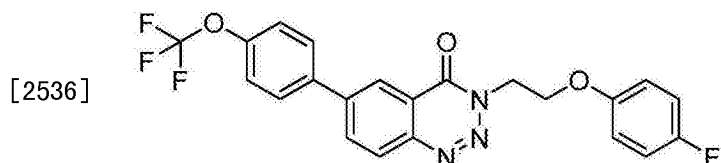
[2531] N-(嘧啶-2-基甲基)-7-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-氨甲酰(化合物IX-123)



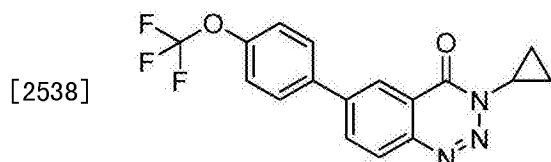
[2533] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了化合物IX-123。MS m/z : 429(MH⁺)。

[2534] 使用合适的起始材料,使用以上本文中公开的程序,制得了以下化合物。

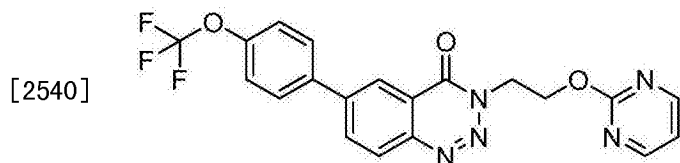
[2535] 3-(2-(4-氟苯氧基)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-19)



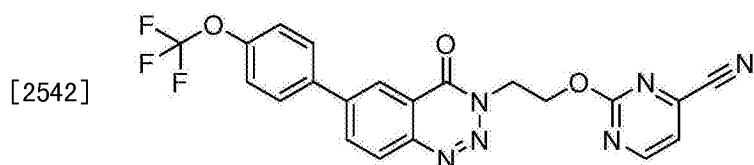
[2537] 3-环丙基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-22)



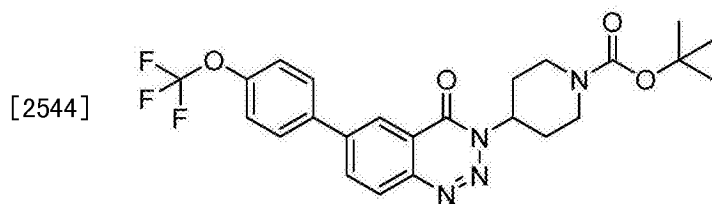
[2539] 3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-32)



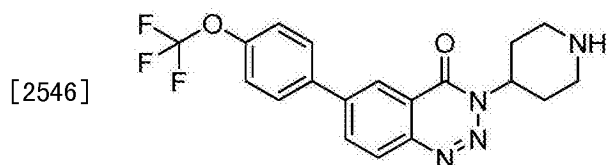
[2541] 2-(2-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙氧基)嘧啶-4-腈(化合物II-36)



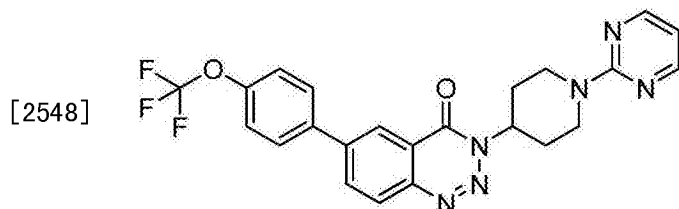
[2543] 叔-丁基4-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)哌啶-1-羧酸酯(化合物II-37)



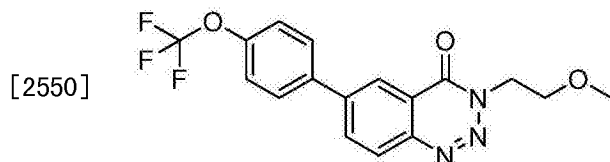
[2545] 3-(哌啶-4-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-38)



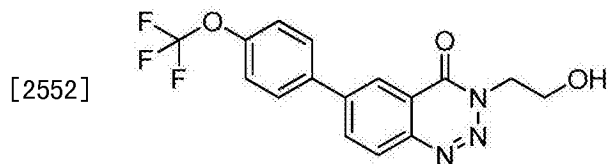
[2547] 3-(1-(嘧啶-2-yl)哌啶-4-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-39)



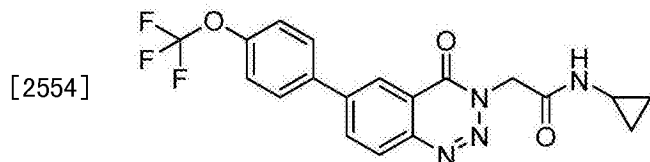
[2549] 3-(2-甲氧基乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-43)



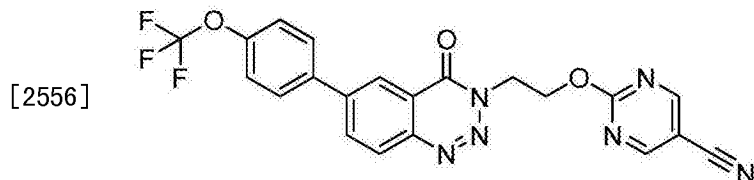
[2551] 3-(2-羟乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-46)



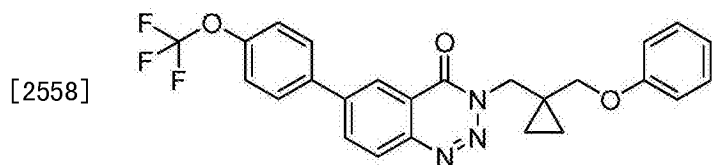
[2553] N-环丙基-2-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙酰胺(化合物II-49)



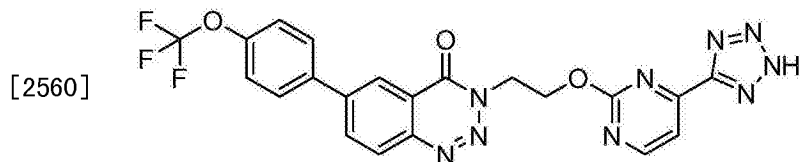
[2555] 2-(2-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)乙氧基)嘧啶-5-腈(化合物II-51)



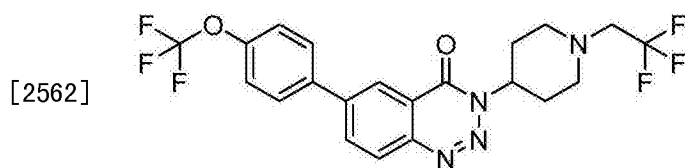
[2557] 3-((1-(苯氧基甲基)环丙基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-61)



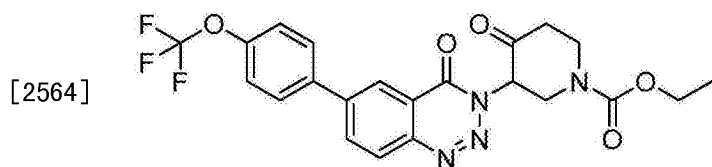
[2559] 3-(2-(4-(2H-四唑-5-基)嘧啶-2-基氧)乙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-69)



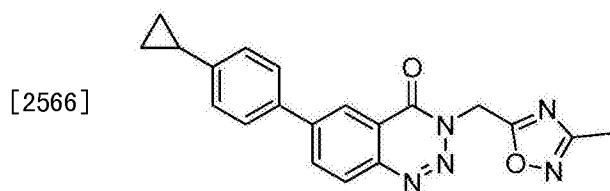
[2561] 3-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-71)



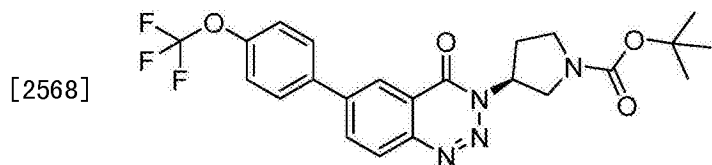
[2563] 乙基4-氧-3-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)哌啶-1-羧酸酯(化合物II-72)



[2565] 6-(4-环丙基苯基)-3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-73)

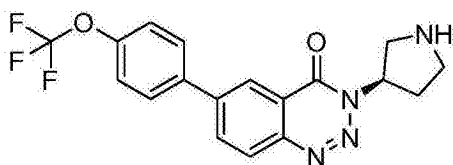


[2567] (S)-叔-丁基3-(4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)吡咯烷-1-羧酸酯(化合物II-74)



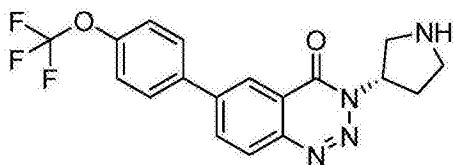
[2569] (R)-3-(吡咯烷-3-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-76)

[2570]



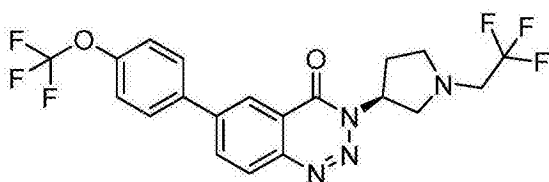
[2571] (S)-3-(吡咯烷-3-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮 (化合物II-77)

[2572]



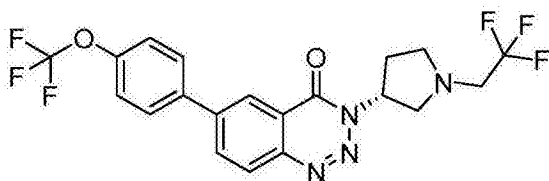
[2573] (S)-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-81)

[2574]



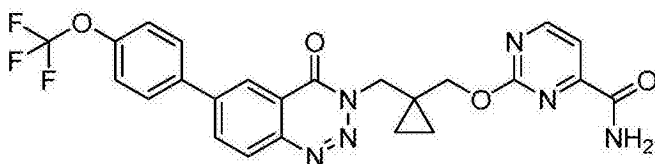
[2575] (R)-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物II-82)

[2576]



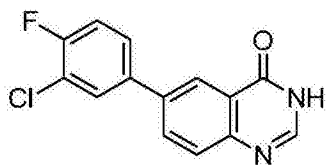
[2577] 2-((1-((4-氧-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)甲基)环丙基)甲氧基)嘧啶-4-氨甲酰(化合物II-94)

[2578]



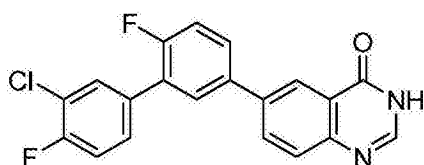
[2579] 6-(3-氯-4-氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-1)

[2580]



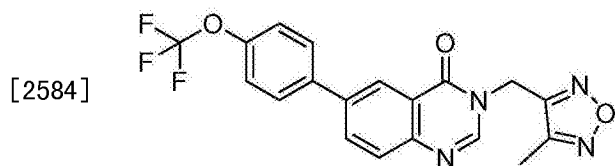
[2581] 6-(3'-氯-4',6'-二氟联苯-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-2)

[2582]

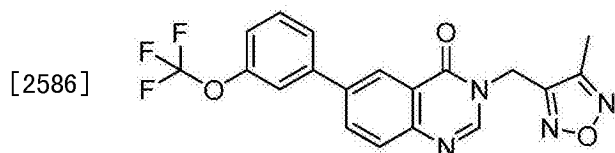


[2583] 3-((4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4

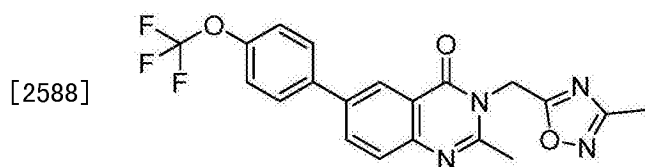
(3H)-酮(化合物IV-3)



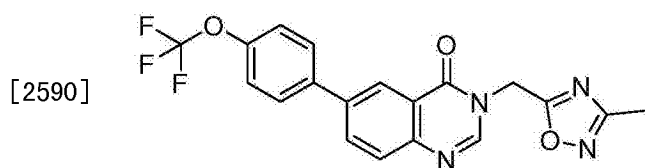
[2585] 3-((4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基)-6-(3-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-4)



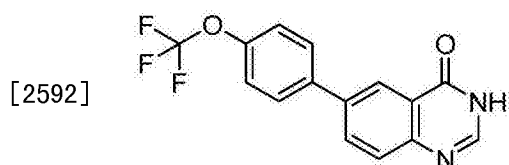
[2587] 2-甲基-3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-5)



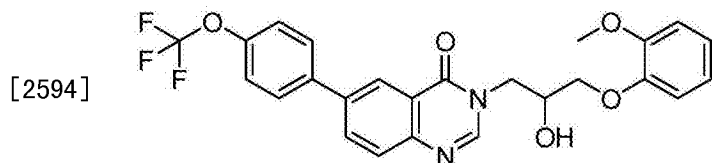
[2589] 3-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-6)



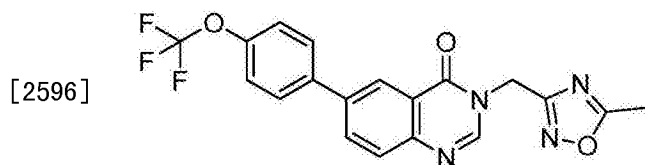
[2591] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-7)



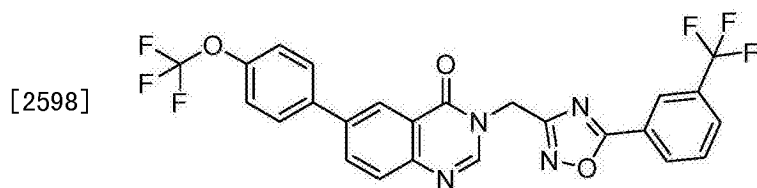
[2593] 3-(2-羟基-3-(2-甲氧基苯氧基)丙基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-8)



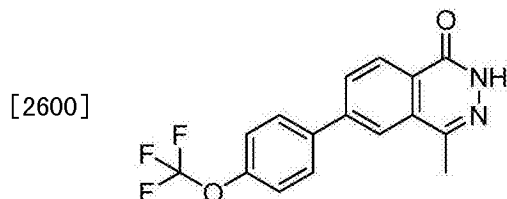
[2595] 3-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-9)



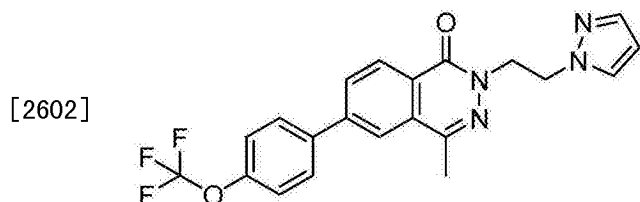
[2597] 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-((5-(3-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物IV-10)



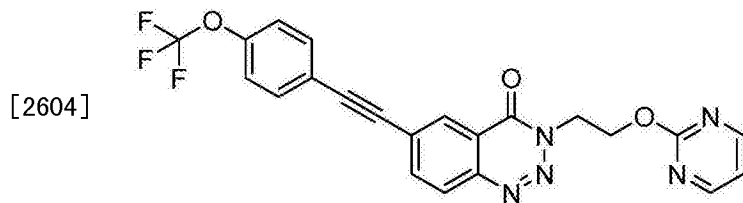
[2599] 4-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物VI-1)



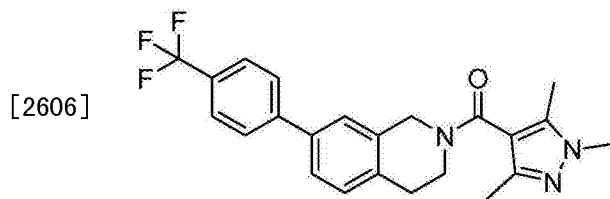
[2601] 2-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-4-甲基-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)酞嗪-1(2H)-酮(化合物VI-2)



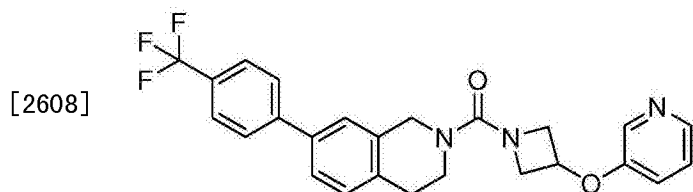
[2603] 3-(2-(嘧啶-2-基氧)乙基)-6-((4-(三氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(化合物VII-1)



[2605] (7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮(化合物IX-26)

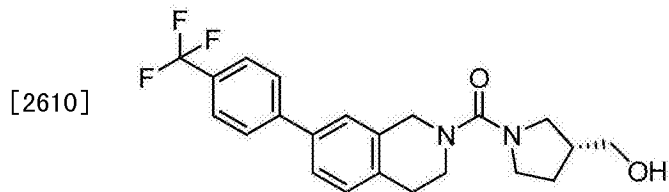


[2607] (3-(吡啶-3-基氧)吡丁啉-1-基)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮(化合物IX-93)



[2609] (R)-(3-(羟甲基)吡咯烷-1-yl)(7-(4-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢异喹啉-2

(1H)-基)甲酮(化合物IX-101)



[2611] 实施例246

[2612] 制得了含有以下成分的硬明胶胶囊：

	含量
成分	(mg/胶囊)
[2613] 活性成分	30.0
淀粉	305.0
硬脂酸镁	5.0

[2614] 将以上成分混合,并装入硬明胶胶囊中。

[2615] 实施例247

[2616] 使用以下成分制得了片剂：

	含量
成分	(mg/片)
[2617] 活性成分	25.0
纤维素, 微晶	200.0
[2618] 胶状二氧化硅	10.0
硬脂酸	5.0

[2619] 将成分混合并且压制成片。

[2620] 实施例248

[2621] 制备了含有以下成分的干粉吸入制剂：

成分	重量%
[2622] 活性成分	5
乳糖	95

[2623] 将活性成分与乳糖混合,并且将混合物加入干粉吸入器具中。

[2624] 实施例249

[2625] 如下制备了片剂,每片含有30mg活性成分：

<u>成分</u>	<u>含量</u> (mg/片)
活性成分	30.0mg
淀粉	45.0mg
微晶纤维素	35.0mg
[2626] 聚乙烯吡咯烷酮	
(作为无菌水中的 10%溶液)	4.0mg
羧甲基淀粉钠	4.5mg
硬脂酸镁	0.5mg
滑石	<u>1.0mg</u>
总计	120mg

[2627] 将活性成分、淀粉和纤维素通过No.20目U.S.筛并且彻底混合。将聚乙烯吡咯烷酮的溶液与所得到的粉末混合,然后将其通过16目U.S.筛。然后将之前通过No.30目U.S.筛的羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石加入颗粒中,混合后,在压片机上压制,以产生每片重120mg的片剂。

[2628] 实施例250

[2629] 如下制得各自含有25mg活性成分的栓剂:

<u>成分</u>	<u>含量</u>
[2630] 活性成分	25mg
饱和脂肪酸甘油酯 至	2,000mg

[2631] 将活性成分通过No.60目U.S.筛,并且悬浮于之前使用最小热需求熔化的饱和脂肪酸甘油酯中。然后将混合物倒入额定2.0g容量的栓剂模具中,并使其冷却。

[2632] 实施例251

[2633] 如下制得各自含有50mg活性成分/5.0mL剂量的悬浮剂:

	<u>成分</u>	<u>含量</u>
	活性成分	50.0mg
	黄原胶	4.0mg
	羧甲基纤维素钠 (11%)	
[2634]	微晶纤维素 (89%)	50.0mg
	蔗糖	1.75g
	苯甲酸钠	10.0mg
	香精和色素	q.v.
	纯净水 至	5.0mL

[2635] 将活性成分、蔗糖和黄原胶混合,通过No.10目U.S.筛,然后与之前在水中形成的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的溶液混合。用一些水稀释苯甲酸钠、香精和色素,边搅拌边加入。然后加入足量的水,以产生所需的体积。

[2636] 实施例252

[2637] 如下制得了皮下制剂

	<u>成分</u>	<u>含量</u>
[2638]	活性成分	5.0mg
	玉米油	1.0mL

[2639] 实施例253

[2640] 制得了具有以下组成的注射制剂:

[2641]	<u>成分</u>	<u>含量</u>
	活性成分	2.0mg/ml
	甘露糖醇, USP	50mg/ml
[2642]	葡糖酸, USP	q.s. (pH5-6)
	水 (蒸馏的, 无菌)	q.s.至 1.0ml
	氮气, NF	q.s.

[2643] 实施例254

[2644] 制得了具有以下组成的局部制剂:

<u>成分</u>	<u>克</u>
活性成分	0.2-10
司盘 60	2.0
吐温 60	2.0
矿物油	5.0
[2645] 矿脂	0.10
对羟基苯甲酸甲酯	0.15
对羟基苯甲酸丙酯	0.01
BHA (丁基化羟基茴香醚)	0.01
水	q.s.至 100

[2646] 将所有以上成分,除了水,合并并边搅拌边加热至60°C。然后在60°C下边强烈搅拌边加入足量的水,将成分乳化,然后加入水q.s.至100g.

[2647] 实施例255

[2648] 持续释放组合物

<u>成分</u>	<u>重量范围%</u>
活性成分	50-95
微晶纤维素 (填充剂)	1-35
[2649] 甲基丙烯酸共聚物	1-35
氢氧化钠	0.1-1.0
羟丙基甲基纤维素	0.5-5.0
硬脂酸镁	0.5-5.0

[2650] 如下制备本发明的持续释放制剂:将化合物与pH-依赖性粘合剂和任何任选的赋形剂彻底混合(干混)。然后将干混的混合物在强碱水溶液(将其喷在混合的粉末上)的存在下制成颗粒。将所述颗粒干燥、筛选、与任选的润滑剂(如滑石或硬脂酸镁)混合,并压制成片剂。优选的强碱水溶液是碱金属氢氧化物(如氢氧化钠或氢氧化钾,优选氢氧化钠)的水(任选含有多达25%的水混溶性溶剂,如低级醇)溶液。将所得到的片剂用任选的成膜剂覆盖,用于识别、遮掩味道的目的并且用于提高吞咽的容易性。成膜剂通常将以约1%至10%范围的含量存在,或约2%至4%的片剂重量。合适的成膜剂是本领域公知的,并且包括羟丙基甲基纤维素、阳离子甲基丙烯酸酯共聚物(二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯/甲基-丁基甲基丙烯酸酯共聚物-Eudragit®E-Röhm. Pharma)等。这些成膜剂可以任选含有着色剂、增塑剂和其他补充成分。

[2651] 压制的片剂优选具有足以经受8Kp压力的硬度。片剂大小主要取决于片剂中化合物的含量。片剂将包括300至1100mg化合物游离碱。优选,片剂将包括400-600mg含量,650-850mg和900-1100mg的化合物游离碱。

[2652] 为了影响溶解速率,控制含化合物粉末湿混(wet mixed)过程中的时间。优选,总粉末混合时间,即,粉末暴露于氢氧化钠溶液过程中的时间,将为1至10分钟,并且优选2至5分钟。制成颗粒后,从造粒机中取出颗粒,并且放入流体床干燥机中,用于在约60℃下干燥。

[2653] 实施例256

[2654] 使用本文中描述的方法和本领域中公知的那些方法在以下实施例中实施活性测试。

[2655] 钠电流筛选试验:

[2656] 晚期钠电流(Late I_{Na})测定和峰值钠电流(Peak I_{Na})试验在自动的电生理学平台,QPatch16X(Sophion Bioscience,哥本哈根,丹麦)上进行,其使用全细胞膜片钳技术来测量一次通过多达16个细胞的细胞膜的电流。该试验使用购自Millipore(Billerica,MA)的异源表达野生型人心脏钠通道hNav1.5的HEK293(人胚肾)细胞系。没有 β -亚基与Na通道 α -亚基一起共表达。细胞用标准组织培养程序维持,且用培养基中的400 μ g/ml遗传霉素维持稳定的通道表达。将分离用于QPatch上的细胞在Detachin1X(Genlantis,圣地亚哥,USA)中和37℃下孵育5分钟,以确保80-90%的细胞是单个的而非细胞簇的一部分。实验在23-25℃下进行。

[2657] 对于晚期 I_{Na} (Late I_{Na})测定和峰 I_{Na} (Peak I_{Na})试验,串联电阻补偿设定为100%,并且自动地进行串联电阻和全细胞补偿。电流在25kHz下数字化,并且对于晚期和峰 I_{Na} 试验分别在12kHz和10kHz下低通过滤。通过开放钠通道的电流被自动记录且储存于Sophion Bioscience Oracle数据库(Sophion Bioscience,哥本哈根,丹麦)中。使用QPatch试验和数据软件进行分析,且在Excel中编辑数据。

[2658] 常规地通过Gilead样品库在玻璃瓶中制得二甲亚砜(DMSO)中的10mM化合物储料。在一些情况下,当化合物不溶于DMSO中时,它们在100%乙醇中制备。如果需要,将原料超声处理。用于筛选晚期 I_{Na} 的胞外溶液由以下物质组成:140mM NaCl、4mM KCl、1.8mM $CaCl_2$ 、0.75mM $MgCl_2$ 和5mM HEPES,利用NaOH调节pH至7.4。对于晚期 I_{Na} 和峰 I_{Na} 试验,用于灌注到细胞内部的胞内溶液含有:120mM CsF、20mM CsCl、5mM EGTA、5mM HEPES,且用CsOH调节pH至7.4。化合物在玻璃小瓶中在胞外溶液中稀释至1 μ M,接着再机械添加至细胞之前转移至玻璃孔板中。在晚期 I_{Na} 和峰 I_{Na} 试验的每个实验结束时用于测量基线电流的0Na胞外溶液含有:140mM N-甲基-D-葡萄糖胺;4mM KCl;1.8mM $CaCl_2$;0.75mM $MgCl_2$;5mM HEPES,且用HCl调节pH至7.4。

[2659] 晚期 I_{Na} 筛选试验:

[2660] 对于晚期 I_{Na} 试验,通过使细胞膜从-120mV的保持电位(holding potential)去极化至-20mV持续250毫秒(ms),每10秒(0.1Hz)将钠通道活化。应答-20mV电压阶跃,典型的hNav1.5钠电流迅速地活化成峰负电流,然后在3-4ms内接近完全失活。

[2661] 测试所有的化合物以确定它们在阻断晚期钠电流中的活性。通过将10 μ M七氟菊酯(Tefluthrin)(拟除虫菊酯(pyrethroid))加入胞外溶液中产生晚期 I_{Na} ,同时记录Na电流。为了证实使用自动化筛选方法观察到的晚期 I_{Na} 的阻断,使用了第二种晚期 I_{Na} 增强剂(ATX-II)和手动膜片钳方法。ATX-II和七氟菊酯占据截然不同的、非重叠的结合位点,并且不同地改变Na⁺通道功能,以提高晚期 I_{Na} 。已经发现迄今为止测试的所有化合物能够抑制由任一种晚期 I_{Na} 增强剂引起的增强晚期 I_{Na} 。为了筛选的目的,将晚期 I_{Na} 定义为在步进

(stepping)至-20mV以活化钠通道之后在225ms至250ms之间的平均电流。在建立全细胞记录配置后,在16-17分钟内向每个孔4次加入晚期 I_{Na} 激活剂,使得Na电流的晚期成分达到稳定值。然后在晚期 I_{Na} 激活剂存在下加入化合物(典型地以10 μ M),在7或8分钟的期间内加入3次。在暴露于第三次化合物添加的结束时进行测量,并且在两次添加0Na-ECF后从胞外溶液中去掉所有 Na^+ 时将数值标准化至电流水平。结果报告为晚期 I_{Na} 的阻断百分比。在以上公开的用10 μ M七氟菊酯激活晚期 I_{Na} 的试验中测试时,实施例10的化合物II-3将晚期钠电流抑制(或降低)了53%(对于其他化合物数据,参见表1)。

[2662] 峰 I_{Na} 筛选试验:

[2663] 还在数个其他试验中评估了化合物,包括它们对峰值 I_{Na} 的效果。降低晚期和峰 I_{Na} 的测试化合物的浓度之间的良好分离有益于分离所期望的效果,以降低来自不期望的效果的晚期 I_{Na} -诱导的电和机械功能障碍,以降低峰 I_{Na} ,其可以导致心脏中电激发传导的减缓或阻断。考虑到通式I的化合物避免峰 I_{Na} 的显著阻断。由于本文中所用的细胞中的峰 I_{Na} 可以非常大,在记录中引入了人工产物,在该浴(bath)中的 Na^+ 浓度可以降低至20mM,并且添加非渗透的阳离子以补偿 Na^+ ,所述 Na^+ 被去除以保持溶液的渗透性和离子强度(参见以下溶液详细内容)。在通过测试化合物测定峰电流的%阻断前,峰 I_{Na} 的分析通常需要衰减(rundown)的校正。

[2664] 开发分开的峰 I_{Na} 筛选试验,在低和高刺激频率两种情况下,评估化合物对峰 I_{Na} 的效果,目的是发现对于晚期 I_{Na} 的阻断具有高度选择性,但并不阻断峰 I_{Na} 的化合物。使用0.1Hz的低刺激频率来确定在静止(关闭)状态下通道花费大部分时间时测试化合物的效果,并且提供有关补剂阻断(TB)的信息。使用较高刺激频率(3Hz)来测量活化和非活化状态下花费较多时间时通道的阻断,并提供使用依赖性阻断(UDB)的测量。使用依赖性阻断指的是随着增加的通道激活频率阻断的累积。随着刺激频率从0.1增至1-5Hz(在正常心脏或心动过速过程中遇到的频率),本发明化合物对心脏峰 I_{Na} 的阻断提高。因此,预期在高的心率下(如,在快速性心律失常过程中的那些),本发明化合物引起的峰 I_{Na} 的降低将比正常心率下的更高。因此,本发明的化合物可以降低由于晚期 I_{Na} 以及心律不齐的心肌中(尤其是在局部缺血过程中)的异常电活动和电传导引起的 Na^+ 和 Ca^{2+} 负荷。

[2665] 选择-100mV保持电位和3Hz刺激频率,使得在试验条件下,基准化合物可以具有较小的但可检测的效果,允许新化合物与基准化合物直接进行比较。用于筛选峰 I_{Na} 的胞外溶液由以下物质组成:20mM NaCl、120mM N-甲基-D-葡萄糖胺、4mM KCl、1.8mM $CaCl_2$ 、0.75mM $MgCl_2$ 和5mM HEPES,利用HCl调节pH至7.4。用于峰 I_{Na} 试验的胞外溶液与以上对晚期 I_{Na} 试验列出的相同(参见上文)。

[2666] 对于峰 I_{Na} 试验,通过将细胞膜从-100mV的保持电位去极化至0mV持续20毫秒来活化 Na^+ 通道。建立全细胞记录配置后,以低频率刺激(0.1Hz)刺激通道开放7分钟,使得可以监控记录并评估记录稳定的程度。在该稳定期之后,刺激频率增至3Hz持续2分钟,然后返回至0.1Hz。因为3Hz刺激引起峰值电流小幅降低(甚至在化合物不存在的情况下),当不存在化合物时,将这个内部对照用于每个细胞,用来校正当化合物存在时来自3Hz刺激的结果。在控制条件下的3Hz刺激之后,在添加化合物之前,使细胞恢复200秒。以60秒间隔添加1或3 μ M的化合物3次(根据1 μ M的晚期 I_{Na} 的%阻断),同时在0.1Hz下刺激通道开放以监测TB的进展。第三次添加化合物之后,给予320秒等待期,允许在3Hz刺激的第二周期开始之前达到平

衡。在3Hz刺激第二周期之前测量TB。通过结合峰值INa的衰减校正来分析TB和UDB两者,并且通过在化合物不存在的情况下补偿刺激方案对峰值INa较小的使用依赖性效果来计算UDB。实施例10的化合物II-3呈现出19%的峰INa TB和10%的UDB,两者都是在1 μ M下测量的。这证明了与峰INa相比,化合物II-3阻断晚期INa的选择性,并且暗示化合物II-3应当显示出在有效阻断晚期INa的浓度下对通过心脏的传导(其通过峰INa驱动)最小的效果至无效果(对于其他化合物数据,参见表1)。

[2667] hERG筛选试验:

[2668] 还测试了化合物阻断hERG K⁺通道的效果。用于抑制晚期INa(更有效)和hERG(不太有效)的化合物的IC₅₀值的至少3-5倍分离,优选10倍分离,表明化合物在降低晚期INa需要的浓度下不太可能引起QT延长和/或药物性心律失常(proarrhythmic)的效果。

[2669] 筛选化合物,以在AVIVA Biosciences(圣地亚哥,CA,USA)测试它们在阻断hERG钾通道中的活性。hERG通道在CHO(中国仓鼠卵巢)细胞系中异源地表达。细胞用标准组织培养程序维持,且用培养基中的500 μ g/ml G418来维持稳定的通道表达。收获细胞,用于在带有Accumax的PatchXpress7000A自动膜片钳上(Innovative Cell Technologies,圣地亚哥,CA)测试,以分离单个细胞。

[2670] 使用以下溶液进行电生理记录。外部溶液含有:2mM CaCl₂;2mM MgCl₂;4mM KCl;150mM NaCl;10mM葡萄糖;10mM HEPES(用1M NaOH调节pH7.4;摩尔渗透压浓度,~310mOsm)。内部溶液含有:140mM KCl;10mM MgCl₂;6mM EGTA;5mM HEPES;5mMATP(用KOH调节pH至7.25;摩尔渗透压浓度,~310mOsm)。

[2671] 当电压从-80mV保持电位第一步进至-50mV持续300ms,然后步进至+20mV持续5秒时,hERG通道被活化。在+20mV下,通道打开,然后摩尔渗透压浓度大量地失活,因此电流相对较小。当从+20mV返回至-50mV时,随着失活被迅速除去且然后通道关闭,hERG电流短暂地变得非常大。第一步进至-50mV持续300ms被用于测量在通道活化之后步进至-50mV期间的峰值(peak amplitude)的基线。在-50mV下的峰尾电流在控制条件下和添加化合物后进行测量,每个细胞用作其自身的对照。

[2672] 在玻璃瓶中将所有化合物制备成10mM DMSO储液。通过在室温下剧烈涡旋并超声波处理大约2分钟来混合储液。为了测试,在纯DMSO中使用中间稀释步骤在玻璃瓶中将化合物稀释,然后在外部溶液中进一步稀释至工作浓度。在使用前不超过20分钟配制稀释物。

[2673] 对于电生理学记录,在完成全细胞配置之后,监控细胞90秒以评估稳定性,并用外部溶液洗涤66秒。然后将上述电压方案每12秒施加于细胞并贯穿整个程序。仅具有稳定记录参数并满足特定健康标准的细胞允许进入化合物添加程序。

[2674] 首先将含有0.1%DMSO(载体)的外部溶液施用于细胞,以建立对照峰电流幅度。在使电流稳定3至5分钟后,施用1 μ M然后10 μ M测试化合物。每种化合物浓度添加4次,且将细胞保持在测试溶液中直至化合物的效果达到稳定状态或持续12分钟的最大值。在添加测试化合物后,添加阳性对照(1 μ M西沙必利),且必须阻断>95%的被认为有效的试验电流。在外部溶液隔室中实施冲洗,直至电流的恢复达到稳定状态。利用DataXpress软件及其相关SQL服务器数据库,Clampfit(Molecular Devices,Inc.,Sunnyvale)和Origin7(Originlab Corp.)来分析数据。在以上公开的试验中测试时,实施例10的化合物II-3将hERG通道的活性在1 μ M下抑制了(或降低了)15.5%,在10 μ M下抑制了(或降低了)24.5%(对于其他化合物数

据,参见表2)。

[2675] 使用以上所述的试验方法测试了化合物。通过在晚期和峰INa试验中的1 μ M浓度(和按照需要的其他浓度)下以及用于hERG通道试验的1 μ M和10 μ M下测试所列化合物来获得数据。

[2676] 微粒体稳定性试验

[2677] 微粒体稳定性试验通常如下进行。

[2678] 形式:双重设定中的3种不同物种中的15种化合物(和1种对照-维拉帕米(verapamil))

[2679] 一般条件:

[2680] 底物:3 μ M

[2681] 蛋白浓度:0.5mg/mL(用于狗、大鼠和人肝微粒体)

[2682] 辅因子:1X NADPH-再生系统

[2683] 时间点:2、12、25、45和65分钟

[2684] 反应组合物(在每个培养孔中):

5 μ L 化合物(150 μ M 储液, 25:75 DMSO:H₂O)

25 μ L NRS 溶液

6.25 μ L 20mg/mL 肝微粒体

[2685]

213.75 μ L 100mM KPO₄, pH7.4

250 μ L 总体积

[2686] TECAN程序:微粒体_稳定性;微粒体_S9_标准

[2687] 样品制备:在每个时间点,将25 μ L加入平板中,平板含有225 μ L淬灭溶液(50%MeOH, 25%ACN, 25%H₂O和50nM测试化合物)。将平板涡旋后,离心30分钟。

[2688] 用于设定的“理想”数字:

[2689] 化合物平板:取6 μ L DMSO中的10mM储液,并用394 μ L25:75DMSO:H₂O稀释,来制备150 μ M储液。使用高平板,并且加入另外300 μ L25:75DMSO:H₂O至第三栏中,用于标准品-制备程序。在使用前,充分振荡。将该平板放入“coolstack1”中。

[2690] 在TECAN背面装满水壶,然后打开TECAN和相连的冷却系统。通过“Flush”维持程序运行并且使系统初始化。

[2691] 标准平板:将1个水槽装满缓冲剂,并且放入水槽3中,1个水槽装满70%MeOH,并且放入水槽2中,1个水槽装满Quenche,并且放入水槽1中。一个高平板上的标记为“标准”,并且放入位置1中。将“化合物平板”放入位置2中。运行“微粒体_S9_标准”程序。

[2692] 标准程序完成后,标记5个高平板,用于5个时间点的每一个,并且将它们放入TECAN工作台面上的正确位置中。将3个“Quench”水槽装满90%的淬灭溶液(位于穿过TECAN的冰箱中),并且放入位置1、2和3中。通过淬灭步骤运行“微粒体_稳定性”程序(步骤1-52)。

[2693] 在运行程序的淬灭填充部分的同时,准备微粒体和辅因子。

[2694] 微粒体溶液:取400 μ L20mg/mL微粒体并加入13,680 μ L100mM KPO₄缓冲剂中。使用

8-通道,将650uL的这种溶液加入短平板上指定的两栏中。顺序应当是狗微粒体在栏1和2,大鼠微粒体在栏3和4,而人微粒体在栏5和6。在使用前保持在冰上。将该平板放入TECAN工作台面上的培养箱1中。

[2695] 辅因子溶液:将3000uL溶液A、600uL溶液B和2400uL100mM KPO₄缓冲剂在15mL试管/10mL玻璃小瓶中混合,并且将溶液倒入“辅因子”水槽中,并且放入位置3中。

[2696] 取出淬灭水槽,并且将辅因子水槽放入“位置3”中。还将另一个水槽装满70:30MeOH:H₂O洗涤混合物,并且放入“位置2”中。将初始化合物平板放入“coolstack1”中。将96-孔Costar试验阻断放在TeShake上。一旦正确地设定了全部事情,提交微粒体_稳定性记录的剩余部分(步骤53-312)。

[2697] 试验结果暗示测试的化合物显示出作为晚期钠电流调节剂的活性,例如通过抑制(或降低)晚期钠电流。对于在1μM浓度下将晚期INa抑制至少15%的那些化合物,数据显示于以下的表1中。

[2698] 表1:晚期INa试验结果

[2699]

No.	晚期 I _{Na} 1μM	峰 TB 1μM	峰 UDB 1μM	MS 大鼠 THalf	MS 狗 THalf	MS 人 THalf
II-3	53	19	10	249	303	336
II-4	41	9	4	135	61	270
II-6	43			144	123	164
II-7	75			10	4	10
II-10	21					
II-12	21					
II-13	67			25	36	149
II-14	68	7	1	375	284	236
II-15	71			19	23	33
II-16	76			102	31	74
II-17	61	11	7	24	50	101
II-18	66	15	13	49	74	130
II-21	70					
II-22	21					
II-23	23					
II-24	60	19	24	324	219	>395
II-25	50	9	2	298	117	363
II-26	47	14	5	80	67	382
II-28	19					

[2700]

No.	晚期 I _{Na} 1μM	峰 TB 1μM	峰 UDB 1μM	MS 大鼠 THalf	MS 狗 THalf	MS 人 THalf
II-29	52	44	67	27	99	51
II-32	64	16	21	237	36	392
II-33	26					
II-34	48	27	34	2	2	2
II-36	43	7	8	108	124	157
II-38	33			298	68	>395
II-39	16					
II-40	48	15	29	2	2	2
II-41	25			16	80	28
II-42	23					
II-44	47	10	4	97	283	167
II-47	44	6	4	71	24	339
II-50	30			49	159	165
II-51	35			197	93	>395
II-52	32			118	76	319
II-53	29			>395	646	>395
II-54	52	5	8	176	28	329
II-55	58	7	3	2	2	14
II-56	22					
II-57	38			2	4	2

[2701]

No.	晚期 I _{Na} 1μM	峰 TB 1μM	峰 UDB 1μM	MS 大鼠 THalf	MS 狗 THalf	MS 人 THalf
II-58	25					
II-59	22					
II-60	32			>395	356	362
II-63	46	23	50	31	36	34
II-64	43	3	9	16	7	11
II-65	19					
II-66	39			181	>395	>395
II-67	47	12	7	>395	270	>395
II-71	25			94	78	75
II-72	31			8	6	11
II-73	45	6	1	29	5	16
II-75	53	11	7	75	85	371
II-79	54					
II-80	42	8	7	34	85	49
II-84	34			51	98	107
II-95	36			121	169	280
II-96	51	10	5	34	81	84
II-97	54	12	7	24	63	206
II-98	41			16	34	31
II-99	47	9	0	42	62	128

[2702]

No.	晚期 I _{Na} 1μM	峰 TB 1μM	峰 UDB 1μM	MS 大鼠 THalf	MS 狗 THalf	MS 人 THalf
II-100	50	15	2	35	76	52
III-2	40			222	68	333
III-3	42			104	122	>395
III-5	44			56	66	30
III-6	18					
III-8	19					
III-9	57	15	15	81	27	100
III-10	33			18	18	41
III-11	30					
III-12	21					
III-14	39			55	77	251
III-17	49			22	28	34
III-18	37			20	23	25
III-19	56	14	19	72	129	130
III-20	28			54	61	41
III-22	35			86	191	252
III-23	51	6	12	42	209	254
III-24	28			9	18	13
III-25	16					
III-26	26					

[2703]

No.	晚期 I_{Na} 1 μ M	峰 TB 1 μ M	峰 UDB 1 μ M	MS 大鼠 THalf	MS 狗 THalf	MS 人 THalf
III-27	52	15	15	43	83	268
III-28	75			103	51	170
III-29	58	10	9	26	18	19
III-30	56	11	12	70	167	205
III-31	27					
III-32	53	18	23	12	16	20
III-34	32			41	46	50
III-35	38			296	85	>395
III-36	39			32	31	46
III-37	50	7	4	96	37	157
III-38	52	9	11	24	31	54
III-39	47	7	0	30	14	44
III-40	51	4	2	62	56	152
III-41	24					
IV-3	37			219	54	366
IV-6	49	12	7	190	158	280
IV-9	42			243	356	>395
V-2	17					
V-11	22					
V-12	26			11	5	9

[2704]

No.	晚期 I _{Na} 1μM	峰 TB 1μM	峰 UDB 1μM	MS 大鼠 THalf	MS 狗 THalf	MS 人 THalf
VII-1	55	7	1	44	114	>395
VIII-1	52	35	26	211	210	125
VIII-3	58	21	12	227	164	285
VIII-7	22			152	392	221
VIII-13	20					
VIII-18	54					
VIII-19	61					
VIII-20	62					
VIII-21	58					
VIII-22	45					
VIII-23	48					
IX-1	32			150	157	>395
IX-2	40			106	88	65
IX-3	29			355	320	304
IX-4	20					
IX-5	20					
IX-6	62	28	37	272	313	54
IX-7	46	12	17	>395	>395	>395
IX-11	44	17	22	348	332	145
IX-17	39			302	>395	257

[2705]

No.	晚期 I _{Na} 1μM	峰 TB 1μM	峰 UDB 1μM	MS 大鼠 THalf	MS 狗 THalf	MS 人 THalf
IX-22	29					
IX-23	27					
IX-24	19					
IX-25	57	28	33	170	97	320
IX-26	15					
IX-27	18					
IX-28	24					
IX-29	45	10	12	48	138	33
IX-30	20					
IX-31	25					
IX-32	29					
IX-33	21					
IX-34	16					
IX-36	20					
IX-39	30			281	256	>395
IX-41	27					
IX-42	25					
IX-44	27					
IX-48	31			37	149	80
IX-50	29			9	96	61

[2706]

No.	晚期 I _{Na} 1μM	峰 TB 1μM	峰 UDB 1μM	MS 大鼠 THalf	MS 狗 THalf	MS 人 THalf
IX-52	26					
IX-53	33			28	93	198
IX-56	28					
IX-57	44	10	6	132	245	159
IX-59	17					
IX-77	22					
IX-80	40			7	197	170
IX-88	25					
IX-89	33			192	177	125
IX-90	27					
IX-91	16					
IX-92	17					
IX-93	15					
IX-94	33					
IX-95	25					
IX-98	27					
IX-101	15					
IX-102	27					
IX-104	20					
IX-105	43	6	3	14	74	35

[2707]

No.	晚期 I _{Na} 1μM	峰 TB 1μM	峰 UDB 1μM	MS 大鼠 THalf	MS 狗 THalf	MS 人 THalf
IX-106	21					
IX-107	24					
IX-108	30			302	370	245
IX-111	27					
IX-112	18					
IX-113	17					
IX-114	20					
IX-116	29					
IX-119	15					
IX-122	36					
IX-123	17					
IX-124	40			106	88	65
X-1	47	14	22	58	107	74
X-2	55	14	17	137	164	142
X-3	67	31	35	45	137	36
X-4	52	27	25	122	126	103
X-5	57	12	35	57	55	48
X-6	69	35	32	46	120	38
X-9	67	39	31	47	75	70

[2708] 上表中所示的试验结果暗示测试的化合物显示出作为晚期钠电流调节剂的活性，例如通过抑制(或降低)晚期钠电流。

[2709] 在一些实施方案中,通式I的化合物的效果对于晚期钠电流是特异性的,并且对于一种或多种其他离子通道显示出很小或没有活性。因此,在一些实施方案中,具有降低晚期钠电流活性的化合物对于峰钠电流也将呈现出很小或没有活性。在特定的实施方案中,具有降低晚期钠电流活性的化合物对于hERG钾通道也将呈现出很小或没有活性。

[2710] L-型 Ca^{2+} 通道试验-通道测试(ChanTest):

[2711] 为了心脏L-型 Ca^{2+} 通道(hCav1.2,由人CACNA1C基因编码,并且与人CACNB2基因编码的 $\beta 2$ 亚基和CACNA2D1基因编码的 $\alpha 2\delta 1$ 共同表达)的阻断,筛选选定的化合物。 Ca^{2+} 通道在CHO(中国仓鼠卵巢)细胞系中异源表达。按照标准组织培养程序来维持细胞,并且用培养基中合适的选择抗生素来维持稳定的通道表达。收集细胞,用于PatchXpress自动化膜片钳(型号7000A,Molecular Devices,Sunnyvale,CA)上的测试,通过用Hank's平衡盐溶液洗涤两次,用胰蛋白酶处理细胞,并且将细胞重悬浮于培养基中(20mL中 $4-6 \times 10^6$ 细胞)。使悬浮液中的细胞在设定为37°C、潮湿的95%空气、5% CO_2 气氛的组织培养箱中恢复10分钟。

[2712] 将以下溶液用于电生理学记录。外部溶液含有(mM):137NaCl、4KCl、1.8 CaCl_2 、1 MgCl_2 、10葡萄糖、10HEPES(用NaOH调节至pH7.4)。内部溶液含有(mM):130天冬氨酸铯、5 MgCl_2 、10EGTA、4ATP、0.5GTP、10HEPES(用N-甲基-D-葡萄糖胺将pH调节至7.2)。

[2713] 将载体施用于天然细胞($n \geq 2$,其中 n =细胞数量),持续5-10分钟暴露间隔。每种溶液交换重复四份进行。在每个实验结束时,加入饱和浓度的硝苯吡啶(10 μM),以阻断hCav1.2电流。从总的膜电流记录中数字减去泄漏电流。

[2714] 通过加入二甲基亚砜(DMSO)来制备测试化合物储液,并冷冻储存。将每种测试化合物DMSO储液在环境室温下超声波(型号2510/5510,Branson Ultrasonics,Danbury,CT)处理至少20分钟,以促进溶解。通过将储液稀释至标准胞外生理盐水溶液(参见上文),每日新鲜制备测试化合物浓度。用化合物加入的DMSO的最大百分比为0.1%。在加样于PatchXpress上之前,所有测试化合物和对照溶液置于玻璃衬里的96-孔化合物平板中。

[2715] 以五(5)分钟的间隔,通过一次性聚乙烯微量移液管尖端,将两种浓度(1,10 μM)的每种测试化合物施用于天然细胞中($n \geq 2$,其中 n =细胞数量/浓度)。将每种测试化合物浓度重复四份加入细胞中。暴露于每种测试化合物浓度的总持续时间为5分钟。

[2716] 从-80mV保持电位,以10s间隔,使用由去极化测试脉冲(持续时间,200ms;振幅,10mV)组成的刺激电压模式,测量了hCav1.2 $\alpha 1\text{C}/\beta 2/\alpha 2\delta$ 通道的开始和稳态阻断。在步进至10mV的过程中测量了峰电流。

[2717] 实施例257

[2718] 本发明的阻断心脏晚期INa的化合物还介导了其他 Na^+ 通道异构体的UDB,包括外周神经系统疼痛纤维中的主 Na^+ 通道异构体,Nav1.7和1.8。本发明的阻断这些通道的化合物对于降低神经性疼痛也是有用的。

[2719] 在特定的实施方案中,与在一种或多种其他离子通道中的活性相比,化合物将对晚期钠电流调节活性呈现出高选择性。可以通过测定由于化合物引起的晚期钠电流的降低百分比来确定化合物的选择性,如通过上述试验来测量。如上所述测定由于化合物引起的在一种其他离子通道活性(如hERG钾通道)中的降低百分比。通过获取(晚期钠电流降低百分比)与(一种其他离子通道活性的降低百分比)的比值来确定选择性。在这点上,应当按照以上所述进行测量活性所进行的试验,使用10 μM 浓度(如果较低,或在溶解度的上限)的化

合物。在特定的实施方案中,比较晚期钠电流的降低百分比vs.峰钠电流、hERG钾通道电流之一的降低百分比时,本发明的化合物的选择性将至少为5:1,例如,至少6:1,至少7:1,至少8:1,至少9:1,至少10:1,至少12:1,至少15:1,至少20:1或至少25:1。可以基于以上实施例中提供的值来计算选择性数据。

[2720] 证据支持河豚毒素敏感性Nav1.7在疼痛发病机理中的作用。在该试验中,使用全细胞膜片钳技术,按照之前所述的(Rajamani等,2009),测试了本发明的化合物对hNav1.7(hNav1.7+ β 1亚基)峰Na⁺电流(I_{Na})的效果。使用补充了10%热灭活胎牛血清,1%青霉素-链霉素,600 μ g/mL遗传霉素(Gibco-Invitrogen),2 μ g/mL blastocystin(Calbiochem,NJ,USA)的MEM(Gibco-Invitrogen,Carlsbad,CA)连续维持细胞,并且在空气中5%CO₂的气氛下在37℃下孵育。为了记录hNav1.7I_{Na},用胞外溶液倾注HEK293细胞,所述胞外溶液含有(mM):140NaCl、3KCl、10HEPES、10葡萄糖、1MgCl₂、1CaCl₂,pH7.4(用NaOH调节)。膜片移液管装满内部溶液,所述内部溶液含有(mM):140CsF、10NaCl、1EGTA、10HEPES,pH7.3(用CsOH调节)。

[2721] 按照之前所述的(Rajamani等,2009),使用200B放大仪(Molecular Devices,Sunnyvale,USA),记录全细胞I_{Na}。将5kHz下过滤信号,并在20kHz下取样。使用微移液管拉出器(Dagan Corporation,Minneapolis,USA),使用硼硅酸盐玻璃(World Precision Instruments,Sarasota,USA),形成了膜片移液管。将移液管连接细胞之前,将偏移电位归零,并且对于液体接合电位的电压没有校正。在所有记录中,将获得75-80%的串联电阻补偿,因此产生~5mV的最大电压误差,并且通过P/-4减法消去泄漏电流。将使用pCLAMP10.0软件(Molecular Devices)来产生电压钳实验方案,并获取数据。将细胞保持在-100或-120mV的膜电位,并且用移液管溶液渗析5-7分钟,接着记录电流,以避免膜片破裂后头几分钟内Na⁺通道门控中的时间依赖性转移。在所有实验中,使用CL-100双极温度控制器(Warner Instruments,Hamden,USA),将实验溶液的温度维持在20 $\pm$ 1℃。

[2722] 使用Clampfit和Microcal Origin(MicroCal,Northampton,USA)软件分析数据。

[2723] 实施例258

[2724] 材料和方法

[2725] 人Nav1.1cDNA的表达

[2726] 按照所述的(Kahlig,2008),进行了使用人Nav1.1的所有实验。简而言之,使用Qiagen Superfect试剂(在10:1:1的 α ₁: β ₁: β ₂的质粒质量比下,转染5.5 μ g DNA),通过瞬时转染,实现了hNav1.1的表达。将人 β ₁和 β ₂cDNA克隆至含有两侧为内部核糖体进入位点(IRES)的标记基因DsRed(DsRed-IRES2-h β ₁)或eGFP(eGFP-IRES2-h β ₂)的质粒中。

[2727] 电生理学

[2728] 按照之前所述的(Kahlig,2008),将全细胞电压钳记录用于测量WT和突变Nav1.1通道的生理学特性。为了记录hNav1.1I_{Na},用含有以下物质(mM)的溶液倾注HEK293细胞:145NaCl、4KCl、1.8CaCl₂、1MgCl₂、10葡萄糖、10HEPES,pH为7.35且摩尔渗透压浓度为310mOsmol/kg。移液管溶液含有(mM):110CsF、10NaF、20CsCl、2EGTA、10HEPES,pH为7.35且摩尔渗透压浓度为300mOsmol/kg。在建立全细胞模式之后,测量电流之前,使细胞稳定10min。串联电阻被补偿90%以保证在微秒内达到钳制电位,且电压误差<2mV。通过利用在线P/4程序来减去泄漏电流,并且所有的电流在5kHz下进行低通Bessel过滤并在50kHz下数字化。

[2729] 对于使用依赖性研究,用来自-120mV的保持电位去极化脉冲序列(-10mV,5ms,300次脉冲,10Hz)来刺激细胞。然后将电流标准化至应答每个频率序列中的第一脉冲记录的峰电流。对于补剂阻断研究,在存在和不存在0.5 μ M河豚毒素(TTX)的情况下,在所记录的电流的数字消减后,应答200ms去极化至-10mV(0.2Hz)来评估峰电流和持续电流。在200ms步进的最后10ms期间计算出持续电流。使用Clampfit9.2(Axon Instruments,Union City,CA,U.S.A)、Excel2002(Microsoft,Seattle,WA,U.S.A.)和OriginPro7.0(OriginLab,Northampton,MA,U.S.A)软件进行数据分析。结果以平均值 $\pm$ SEM来表示。

[2730] 体外药理学

[2731] 在0.1M HCl或DMSO中制备10mM通式I化合物的储液。每个实验日制备处于槽液中的通式I化合物的新鲜稀释液并按照需要将pH重新调节至7.35。最终DMSO浓度在所有溶液中保持在0.1%。使用Perfusion Pencil系统(Automate,Berkeley,CA)将灌注溶液直接施用于钳制细胞。使用250微米尖端以350 μ L/min的流速通过重力来驱动直接细胞灌注。这种系统将灌注流中的钳制细胞隔离并且能够在1秒内完成溶液替换。在建立全细胞模式后立即启动继续灌注钳制细胞。在对照溶液灌注过程中测量对照电流。在合适的情况中,使用Hill等式: $I/I_{\max}=1/[1+10^{(\log IC_{50}-I)*k}]$ 来拟合浓度抑制曲线,其中 IC_{50} 是产生一半抑制的浓度,并且k是Hill坡度因子。

[2732] 在电流记录之前,将含有本发明化合物的溶液灌注三分钟,使得平衡(补剂)药物阻断。从该稳态条件测量峰的补剂阻断。在来自-120mV保持电位的脉冲序列的脉冲数为300(-10mV,5ms,300次脉冲,10Hz)期间,测量峰值电流的使用依赖性阻断。将两个连续脉冲序列刺激平均以获得针对每种记录条件的平均电流迹线。

[2733] 体内药理学

[2734] 使用颈静脉插管的雄性Sprague Dawley大鼠(250-350g,Charles River Laboratories,Hollister,CA)来研究本发明的化合物的体内脑渗透。动物使用是经公共动物保健和使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee,Gilead Sciences)批准的。每组三只大鼠以85.5 μ g/kg/min静脉灌注盐水中的本发明化合物。在1、2.5或5h后,将动物处死以收集血浆和脑,并通过液相色谱法与串联质谱法的结合(LC-MS/MS)来测量本发明化合物的浓度。在1%2N HCl酸化的5%氟化钠中均质化脑组织(将最终的匀浆稀释3倍)。将血浆和脑匀浆样品与作为内标的氘化D3-通式I一起沉淀、涡旋并离心。转移上清液(50 μ L)并在注射(10 μ L)前用水(450 μ L)稀释。利用岛津(Shimadzu)LC-10AD液相色谱仪以及Luna C18(2),3 μ m,20x2.0mm柱,使用由含0.1%甲酸的水(溶液A)和乙腈(溶液B)组成的流动相在等度洗脱条件下(75%溶液A、25%溶液B;流速0.300ml/min)来进行高效液相色谱分析。利用API3000质谱仪(Applied Biosystems,Foster City,CA)在MRM跃迁(MRM transition)为428.1>98的阳离子模式下操作进行质谱分析。针对每个样品计算出脑与血浆比率,以ng化合物/g脑除以ng化合物/ml血浆来表示。

[2735] 结果

[2736] 利用上述方法能够证明,本发明的化合物具有抑制WT-Nav1.1和一组与癫痫症和偏头痛综合征GEFS+、SMEI和FHM3有关的Nav1.1突变通道的能力,这表明本发明的化合物能够优先阻断由这些突变通道带来的异常增加的持续电流的能力。使用上述方法也可以确定本发明化合物穿过血脑屏障的能力。

[2737] 实施例259

[2738] 材料和方法

[2739] 人Nav1.2cDNA的表达

[2740] 使用在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中稳定转染的野生型(WT)cDNA来记录 I_{Na} 。除非另外指出,否则所有的试剂购自Sigma-Aldrich(St Louis,MO,U.S.A.)。

[2741] 电生理学

[2742] 使用全细胞电位钳记录测量WT的生物生理学特性。简而言之,移液管溶液(mM)由110CsF、10NaF、20CsCl、2EGTA、10HEPES组成,pH为7.35且摩尔渗透压浓度为300mOsmol/kg。槽(对照)液含有(mM):145NaCl、4KCl、1.8CaCl₂、1MgCl₂、10葡萄糖、10HEPES,其中pH为7.35且摩尔渗透压浓度为310mOsmol/kg。在建立全细胞模式后,测量电流前,将细胞稳定10分钟。串联电阻补偿90%以保证在微秒内达到钳制电位,且电压误差<2mV。通过利用在线P/4程序减去泄漏电流,并且所有的电流在5kHz下进行低通Bessel过滤并在50kHz下数字化。

[2743] 为了清楚起见,在50kHz下离线地对代表性的斜坡电流进行低通过滤。使用在重复刺激过程中评估通道活化、快速失活和可用性的特定电压钳实验方案。结果表示为平均值±SEM。

[2744] 使用从-120mV(0.2Hz)的保持电位步进至-10mV(20ms),测量了峰值电流的补剂阻断。在从-120mV的保持电位在脉冲序列的脉冲数为300(-10mV,5ms,300次脉冲,10Hz或25Hz)期间,测量峰值电流的使用依赖性阻断。将两个连续脉冲序列刺激平均以获得针对每个记录条件的平均电流迹线,然后将其用于离线消减和分析。

[2745] 对于用途依赖性研究,用来自-120mV的保持电位的去极化脉冲序列(-10mV,5ms,300次脉冲,10Hz)来刺激细胞。然后将电流标准化至应答每个频率序列中第一脉冲记录的峰值电流。对于补剂阻断研究,应答200ms去极化至-10mV(0.2Hz)来评估峰电流。使用Clampfit9.2(Axon Instruments,Union City,CA,U.S.A.)、Excel2002(Microsoft,Seattle,WA,U.S.A.)和OriginPro7.0(OriginLab,Northampton,MA,U.S.A)软件进行数据分析。结果以平均值±SEM来表示。

[2746] 体外药理学

[2747] 在0.1M HCl或DMSO中制备10mM通式I化合物的储液。在每个实验日制备处于槽液中的通式I化合物的新鲜稀释液并按照需要将pH重新调节至7.35。最终DMSO浓度在所有溶液中保持在0.1%。使用Perfusion Pencil系统(Automate,Berkeley,CA)将灌注溶液直接施用于钳制细胞。使用250微米尖端以350μL/min的流速通过重力来驱动直接细胞灌注。这种系统将灌注流中的钳制细胞隔离并且能够在1秒内完成溶液替换。在建立全细胞模式后立即启动继续灌注钳制细胞。在对照溶液灌注过程中测量对照电流。

[2748] 在电流记录之前,将含有本发明化合物的溶液灌注三分钟,使得平衡(补剂)药物阻断。从该稳态条件测量峰的补剂阻断。将三个连续电流迹线刺激平均以获得针对每个记录的平均电流。将平均电流迹线用于离线分析。在从-120mV的保持电位在脉冲序列的脉冲数为300(-10mV,5ms,300次脉冲,10Hz或25Hz)期间,测量峰值电流的使用依赖性阻断。将两个连续脉冲序列刺激平均以获得针对每个记录条件的平均电流迹线,然后将其用于离线消减和分析。在合适的情况中,使用Hill等式: $I/I_{max}=1/[1+10^{-(\log IC_{50}-I)*k}]$ 来拟合浓度抑制曲线,其中 IC_{50} 是产生一半抑制的浓度,并且k是Hill坡度因子。

[2749] 结果

[2750] 使用以上试验,可以显示出本发明的化合物具有抑制WT-Nav1.2的能力,证明了本发明的化合物能够优先阻断由该通道带来的异常增加的持续电流的能力。

[2751] 表2

[2752]

No.	NA _v 1.5* -晚期-	NA _v 1.5* -峰-TB-	NA _v 1.5* -峰 -UDB-3HZ	NA _v 1.1* -通道测试 -UDB-10HZ	NA _v 1.2* -通道测试-UDB -10HZ-	RHEART MAPD ₉₀ ATX*	HERG*
II-3	53	19	10	-6	-3.2	-36	16
II-14	68	7	1	19.5	-0.7	-56	<10
II-17	61	11	7				42
II-18	66	15	13				30

[2753]

No.	NA _v 1.5* -晚期-	NA _v 1.5* -峰-TB-	NA _v 1.5* -峰 -UDB-3HZ -	NA _v 1.1* -通道测试 -UDB-10HZ -	NA _v 1.2* -通道测试-UDB -10HZ-	RHEART MAPD ₉₀ ATX*	HERG*
II-32	64	16	21	21	16.9	-57	45
II-36	43	7	8	7.9	10.9		21
II-38	33			-1	8		58
II-40	48	15	29				81
II-54	52	5	8				23
II-55	58	7	3				
II-60	32					-28	31
II-66	39						23
II-67	47	12	7			-58	41
II-95	36			-0.5	-8.2		<10
III-2	40			27.6	5	6	
III-5	44			9.3	5.5		13
III-9	57	15	15	7.1	3.5	-53	37
III-19	56	14	19	19.3	-6		23
III-28	75			40.5	28.8	-40	51
III-35	38						17
IV-6	49	12	7	3.1	7.1		<10
IV-9	42			-6.5	8		<10
VIII-1	52	35	26	4.4	16	-84	

[2754]

No.	NA _v 1.5* -晚期-	NA _v 1.5* -峰-TB-	NA _v 1.5* -峰 -UDB-3HZ -	NA _v 1.1* -通道测试 -UDB-10HZ -	NA _v 1.2* -通道测试-UDB -10HZ-	RHEART MAPD ₉₀ ATX*	HERG*
VIII-3	58	21	12	3.1	11.7	-57	<10
VIII-7	22			12.1	18.2		<10
VIII-20	62	27	23	11	17.6	-62	<10
IX-1	32			-5.9	3.8	-6	17
IX-12 4	40			2.6	7.5	-18	
IX-3	29			2.9	-4.1	-26	14
IX-7	46	12	17	2.025	8.625	-45	<10
IX-11	44	17	22				
IX-17	39			1.5	10.4	-35	76
IX-25	57	28	32				
IX-29	45	10	12				
IX-39	30			1.5	16.8	-22	35
IX-57	44	10	6				
IX-10 5	43	6	3				
IX-10 8	30						

[2755] *1μM下的%抑制

[2756] 实施例260

[2757] 麻醉兔子中局部缺血诱发的ST区段升高

[2758] 进行该研究来确定本发明的化合物在体内兔子模型中的抗局部缺血作用。

[2759] 方法

[2760] 雌性新西兰兔子(3.0–4.0kg)购自Western Oregon Rabbitry。将动物在12-h白天和黑夜循环中圈养,并且接受标准实验室食物和水。所有实验根据国家研究委员会公开的实验室动物护理和使用指南进行,并使用Gilead Sciences, Inc.的公共动物护理委员会批准的实验方案。

[2761] 用克他命(35mg/kg)和甲苯噻嗪(5mg/kg)肌肉注射(im)来麻醉兔子。进行气管切开术,并将气管内管插入气管中。使用压力控制动物呼吸机(ventilator)(Kent Scientific Corp., Torrington, CT),以40下/min的呼吸速率和10mmH₂O的峰呼吸压,给动物通补充了氧的室内空气,将其调节以将血液气体和pH保持在生理范围内(iSTAT临床分析仪, Heska Corp.; Waukesha, WI)。将导管插入左股动脉,用于测量血压(BP)。还从股动脉抽取了血样。将导管插入右外颈静脉,用于药物/载体给予。将针电极通过皮下插入肢中,用于记录表面心电图(ECG)。通过在第4肋间隙(切开第4和/或第5肋骨,用于明显的外科手术切口)切口暴露心脏。打开胸并且使用4个牵引器形成心包支架(pericardial cradle)。将冠状动脉咬合器(由5cm PE-10管制得的勒除器和其中的6-0聚丙烯缝合线组成)松散地放置在左前降动脉(LAD)源头周围。将两个单极电极(由连接小片滤纸的特富龙覆盖的银线制得)连接在左心室的局部缺血和正常区域的表面上,以记录心外膜心电图。将参照电极置于颈部的开口中。通过直肠温度计监控动物的体温,并且通过调节外科手术台的表面温度来维持在37–40°C。通过结扎LAD来诱导区域性局部缺血,接着通过释放结扎来引起15min的再灌注。在实验结束时切除心脏,并且将LAD重新结扎。通过用盐水中的1%伊文思蓝灌注心脏来观察局部缺血区域,并且计算为总心室重量的百分比。从分析中排除了具有小于10%或大于25%局部缺血区域的兔子。将动物随机分成载体和测试化合物组。将测试化合物溶解于5% NMP、30%PG、45%PEG400和20%去离子水(dH₂O)中。作为iv大丸剂,以0.1、0.2和0.4mg/kg来给予测试化合物。在30min给药后,将心脏接受15min的局部缺血,接着15min的再灌注。

[2762] 结果

[2763] 实施例II-14的化合物剂量依赖性地防止了局部缺血引起的ST升高。在0.3和0.7μM血浆浓度的实施例II-14化合物下,用于ST区段高度的曲线下面积(AUC)降低(vs. 对照)了19%和75%。在研究的血浆浓度下,实施例II-14的化合物对局部缺血前的血压(BP)、心率(HR)和ECG间隔没有显著影响。数据暗示实施例II-14的化合物以剂量依赖性方式防止了局部缺血诱导的心肌电功能障碍。

[2764] 实施例261

[2765] 兔子心脏(RHEART)MAPD₉₀ATX

[2766] 材料和方法

[2767] 该研究中使用了称重2.5–3.5kg的新西兰白雌性兔子。动物使用是通过Gilead Sciences, Palo Alto的公共动物护理和使用委员会批准的。使用肌肉给药6mg/kg甲苯噻嗪和40mg/kg克他命的混合物,使每只兔子镇静,然后通过经由边缘耳静脉i.v.给药1.5ml盐水中的15mg/kg克他命+4mg/kg甲苯噻嗪来麻醉。麻醉完成后,快速打开胸腔。切除心脏并置于室温下的改良Krebs-Henseleit(K-H)溶液中。K-H溶液含有(mmol/L):NaCl118、KCl2.8、KH₂PO₄1.2、CaCl₂2.5、MgSO₄0.5、丙酮酸盐2.0、葡萄糖5.5、Na₂EDTA0.57和NaHCO₃25。将溶液

用95%O₂和5%CO₂连续加气,温热至36-36.5°C,并且调节至pH7.4。将大动脉快速插入导管,并且使用滚压泵(Gilson Minipuls3),通过Langendorff方法以20mL/min的速率给心脏灌注K-H溶液。

[2768] 从大动脉导管侧口用Biopac MP150压力转换器测量了冠状灌注压力,并且连续记录。为了促进流体从左心室(LV)的室流出,用细弹簧把柄的剪刀修整二尖瓣的叶状体。部分地去除右动脉壁,使其进入右心室间隔。

[2769] 通过AV结区的热消融,诱发了完全的AV阻断。成功的AV结消融后(nodal ablation),自发的室率(即,心室逸搏心律)每分钟几下。将双极特富龙覆盖的电极放置在右心室隔膜上,使心脏起搏。在整个实验过程中,使用Grass S48刺激器,将宽度3ms和3-倍极限振幅的电刺激以1Hz的频率传送至起搏电极。启动心室起搏后,允许心律延迟30-40min,并且灌注压达到稳态,这是对于记录良好品质的单相作用电位(MAP)的必要实验条件。

[2770] 试验

[2771] 实验方案的总持续时间限于2.5h,在该时间过程中,制备物呈现出良好的稳定性。在其中获得化合物浓度-应答数据的实验中,以连续递增浓度给药化合物,浓度之间没有冲洗阶段。

[2772] 在给定测试药物(或药物浓度)的效果已经达到稳态后,记录应答。使用来自Harvard Apparatus, Inc.的电极,记录了连续的左心室MAP和12-导线拟心电图(ECG)信号。将MAP电解放置在低于房-室阀水平的心外膜左心室游离壁上,以记录来自心脏左心室基底的MAP信号。在示波器上放大和展示电极信号,用于视觉监控整个实验过程。在每个药物灌注阶段过程中,使用屏幕上的卡尺测量了MAP持续时间(从去极化开始至100%复极化),以确保在改变药物浓度之前,对药物的每个应答已经达到了稳态。将电子信号保存在计算机硬盘上,用于随后的分析。使用连接Biopac放大器系统的分离心脏ECG装置(Harvard Apparatus),产生了12-导线拟-ECG。使用Biopac MP150信号处理器将MAP、ECG和冠状灌注压信号适当地实时放大、过滤并且数字化,并呈现在计算机屏幕上。所有信号保存在计算机硬盘上,用于随后的分析。将初始MAP剖析转移至软件程序Spike-II(Cambridge Electronic Design)中,以测量完成90%复极化水平下的MAP持续时间(MAPD₉₀)。

[2773] 数据分析

[2774] 使用Prism版本5(Graph Pad软件, San Diego, CA)将数据作出曲线并分析,并且表示为平均±SEM。通过重复测量方差单因子(one-way)分析(AVOVA),接着Student-Newman-Kaul's测试,来确定相同心脏中干涉前后的测量差异的显著性。从在1Hz下电起搏的不同组心脏获得处理值时,使用了重复测量的双因子分析(two-way)ANOVA。使用成对或未成对的student t测试来确定分别获自相同或不同实验的两个平均值之间的统计学差异(参见表2中的结果)。