



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101501032 B

(45) 授权公告日 2012. 10. 10

(21) 申请号 200780028841. 1

(22) 申请日 2007. 06. 01

(30) 优先权数据

60/810, 431 2006. 06. 02 US

60/876, 932 2006. 12. 22 US

60/922, 771 2007. 04. 10 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 02. 02

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/070176 2007. 06. 01

(87) PCT申请的公布数据

W02007/143523 EN 2008. 01. 31

(73) 专利权人 艾伦药物公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 安德烈·W·康拉迪

加里·普罗布斯特

丹尼尔·L·奥比勒

埃尔伯特·W·加洛法罗

罗伊·霍姆 马丁·L·内特泽尔

克里斯托弗·M·塞姆科

安·P·特朗

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006. 01)

C07D 471/14 (2006. 01)

C07D 513/14 (2006. 01)

A61K 31/519 (2006. 01)

A61K 31/4745 (2006. 01)

A61K 31/437 (2006. 01)

A61K 31/4375 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

Nares K Sangwan et al. 《Antifertility Agents: Part XLIII-Synthesis of 3-Aryl-4, 5-dihydro-2-substituted-5-tosyl-2H-pyrazolo[4, 3-c]quinolines & 2, 4-Dihydro-3-phenyl[1]benzopyrano[4, 3-c]pyrazoles & Their Derivatives》. 《Indian Journal of Chemistry》. 1985, 第 24B 卷 640-641.

审查员 冯伟

权利要求书 6 页 说明书 176 页

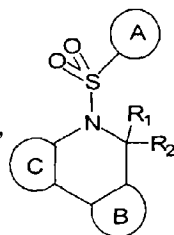
(54) 发明名称

作为 γ -分泌酶抑制剂的耦合的三环磺酰胺

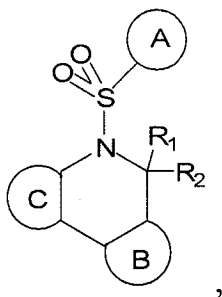
(57) 摘要

本发明涉及式 I 化合物或者其可药用盐, 其中 R_1 、 R_2 以及 A、B 和 C- 环基团如本文中所定义的。式 I 化合物可用于治疗或预防认知障碍, 如阿尔茨海默氏病。本发明还涉及含有式 I 化合物或其盐的药物组合物, 制备所需化合物的方法, 以及利用式 I 化合物或其盐治疗认知障碍如阿尔茨海

默氏病的方法,



1. 下式的化合物,或者其可药用盐:



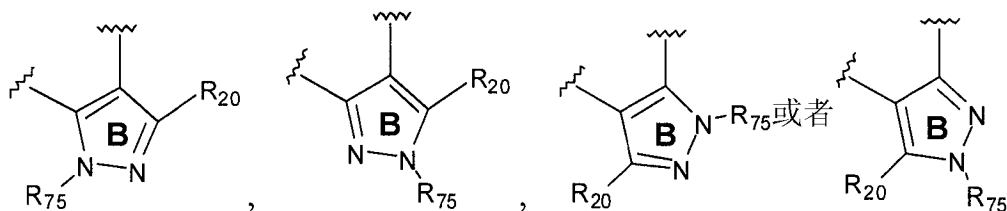
其中,

所述 C-环基团为苯基,所述苯基任选被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、苯氧基、苯基-(C_1-C_6 烷氧基)、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、羟基或 $-OC(O)NR'R''$, 其中上述的苯基部分任选被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 卤代烷氧基;

或者其中 C 环上的两个相邻的取代基形成 $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$;

所述 A-环基团为苯基或吡啶基,其中各环在可取代位置任选被一个下列基团所取代: 卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、CN、 NO_2NH_2 或 $-NR'R''$;

所述 B-环基团为



其中,

R_{20} 和 R_{75} 均为氢;

R_1 为氢或者 C_1-C_6 烷基;

R_2 为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、未取代的 C_3-C_6 环烷基、被 1 至 2 个 R_{50} 基团取代的 C_3-C_6 环烷基、未取代的吡啶基或者被 1 至 2 个 R_{50} 基团取代的吡啶基;其中

每个 R_{50} 独立地选自: 卤素、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 卤代烷基

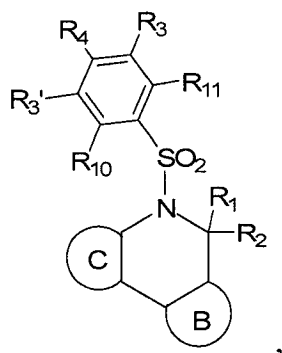
或者 R_1 和 R_2 结合为氧代基团;

或者 R_1 和 R_2 与它们连接的碳一起形成 C_3-C_6 环烷基,其中所述 C_3-C_6 环烷基环可任选被 C_1-C_6 烷基所取代;以及

R' 和 R'' 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基,

条件是: 式 I 中不包括 5- 甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉、8-甲氧基-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉和 7-甲氧基-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉。

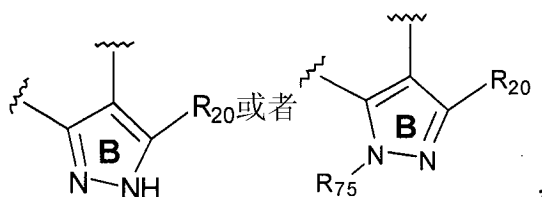
2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐,其具有下式:



其中,

R_4 为卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、CN、 NO_2 或 $-NH_2$;
以及 R_3 、 R_3' 、 R_{10} 或 R_{11} 为氢。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物或其盐,其中所述 B- 环基团具有下式:



其中, R_{20} 和 R_{75} 均为氢。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物或其盐,其中所述 C- 环基团为苯基,该苯基任选被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、苯氧基、苯基- $(C_1-C_6$ 烷氧基)-、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 卤代烷氧基、羟基和 $-OC(O)NR'R''$;或者

其中, C- 环基团上的两个相邻的取代基形成 $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$ 。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物或其盐,其中 R_4 为 Cl、F、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 或 OCF_3 ; R_3 、 R_3' 、 R_{10} 和 R_{11} 为氢 ; R_2 独立地为氢、甲基、乙基、丙基、异丙基或环丙基 ;以及 R_1 为 H 或甲基。

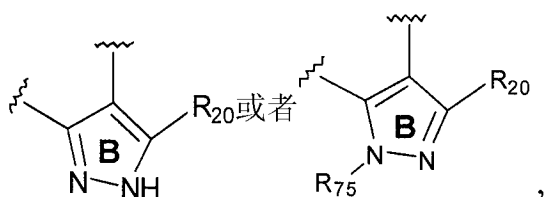
6. 根据权利要求 5 所述的化合物或其盐,其中所述 C- 环基团为苯基,该苯基被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为 Cl、F、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、 CF_3 、 OCF_3 、OH、 $-OC(O)N(CH_3)_2$,或者苯环上的两个相邻的取代基形成 $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$,其中 C- 环基团至少在 8- 位上被取代。

7. 根据权利要求 3 所述的化合物或其盐,其中 R_4 为卤素或 C_1-C_4 烷基 ; R_1 为 H ; R_2 为 H, C_1-C_4 烷基或者 C_3-C_6 环烷基 ;以及 C- 环基团为被 1 或 2 个卤素取代的苯基。

8. 根据权利要求 3 所述的化合物或其盐,其中 R_4 为 F、Cl 或者 CF_3 ; R_2 为 H、甲基、乙基、异丙基或者环丙基 ;以及 C- 环基团为被 1 或 2 个卤素取代的苯基。

9. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐,其中所述 A- 环基团为吡啶基,其任选在可取代位置被一个下列基团所取代:卤素或 C_1-C_6 卤代烷基 ;

其中所述 B- 环基团具有下式:



其中, R_{20} 和 R_{75} 均为氢;

其中所述 C- 环基团为苯基, 其任选被 1 或 2 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基或羟基;

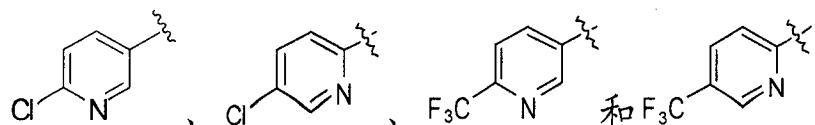
R_2 独立地为甲基, 乙基, 或者环丙基; 及 R_1 为 H。

10. 根据权利要求 9 所述的化合物或其盐, 其中所述 C- 环基团为苯基, 该苯基被 1 或 2 个基团所取代, 所述基团为 Cl、F、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、 CF_3 、 OCF_3 或 OH, 其中 C- 环基团至少在 8- 位被取代。

11. 根据权利要求 9 所述的化合物或其盐, 其中所述 A- 环被 F, Cl 或者 CF_3 取代; R_2 为 H、甲基、乙基、异丙基或者环丙基; 及 C- 环基团为被 1 或 2 个卤素取代的苯基。

12. 根据权利要求 9 所述的化合物或其盐, 其中所述 A- 环基团被 CF_3 所取代。

13. 根据权利要求 9 所述的化合物或其盐, 其中所述 A- 环基团选自:



C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基, 所述基团独立地为 Cl、F、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、 CF_3 或 OCF_3 。

14. 根据权利要求 1 所述的化合物或者其可药用盐, 这些化合物为:

5-[(4- 氯苯基) 磺酰基]-4,5- 二氢-1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉;

5-[(4- 氯苯基) 磺酰基]-8- 氟-4,5- 二氢-2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉;

5-[(4- 氯苯基) 磺酰基]-7- 氟-4,5- 二氢-2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉;

5-[(4- 氯苯基) 磺酰基]-9- 氟-4,5- 二氢-2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉;

5-[(4- 氯苯基) 磺酰基]-4- 甲基-4,5- 二氢-2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉 (外消旋);

5-[(4- 氯苯基) 磺酰基]-7- 甲氧基-4- 甲基-4,5- 二氢-1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉;

5-[(4- 氯苯基) 磺酰基]-9- 甲氧基-4- 甲基-4,5- 二氢-1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉;

8- 氯-5-[(4- 氯苯基) 磺酰基]-4,5- 二氢-2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉;

4- 甲基-5-(吡啶-2-基磺酰基)-4,5- 二氢-2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉;

(S)-5-[(4- 氯苯基) 磺酰基]-4- 甲基-4,5- 二氢-2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉;

(R)-5-[(4- 氯苯基) 磺酰基]-4- 甲基-4,5- 二氢-2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉;

5-[(4- 氯苯基) 磺酰基]-8- 氟-4- 甲基-4,5- 二氢-2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉;

(S)-5-[(4- 氯苯基) 磺酰基]-8- 氟-4- 甲基-4,5- 二氢-2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉;

(R)-5-[(4- 氯苯基) 磺酰基]-8- 氟-4- 甲基-4,5- 二氢-2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉;

8- 氟-4- 甲基-5-(吡啶-3-基磺酰基)-4,5- 二氢-1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉;

8- 氟-4- 甲基-5-(吡啶-2-基磺酰基)-4,5- 二氢-1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉;

4-(4- 环丙基-1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉-5(4H)-基磺酰基) 苯甲腈;

4- 甲基-5-(吡啶-3-基磺酰基)-4,5- 二氢-1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉;

(S)-8- 氟-4- 甲基-5-(吡啶-3-基磺酰基)-4,5- 二氢-1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉;

(R)-8- 氟-4- 甲基-5-(吡啶-3-基磺酰基)-4,5- 二氢-1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉;

5-[(4- 氯苯基) 磺酰基]-1,5- 二氢-4H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉-4- 酮;

5-(4- 氯苯磺酰基)-4- 乙基-4,5- 二氢-1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉;

- 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-醇；
- 5-(4-氯苯磺酰基)-8-氟-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4(5H)-酮；
- 5-(4-氯苯磺酰基)-9-氟-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- 5-(4-氯苯磺酰基)-7-氟-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- 8-氟-5-(4-氟苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- 4-甲基-5-(吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- 5-(4-氯苯磺酰基)-4-环丙基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- 5-(4-氯苯磺酰基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- 5-(4-氯苯磺酰基)-4-异丙基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- 5'-(4-氯苯磺酰基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-吡唑并[4,3-c]喹啉]；
- 5-(4-氯苯磺酰基)-7,8-二氟-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- 二甲基氨基甲酸(5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)酯；
- 4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- 4-乙基-7,8-二氟-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- 7,8-二氟-4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- 5'-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-1',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-吡唑并[4,3-c]喹啉]；
- 4-环丙基-7,8-二氟-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- 4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-氟苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- 4-环丙基-5-(4-氟苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- 4-环丙基-7,8-二氟-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- 7,8-二氟-4-(吡啶-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- 4-环丙基-8-氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-2H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-g]吡唑并[4,3-c]喹啉；
- 5-(5-氯吡啶-2-基磺酰基)-4-环丙基-7,8-二氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- 4-环丙基-8-氟-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- 7,8-二氟-4-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；

4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-(三氟甲氧基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

7,8-二氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7,8-二醇;

5-(5-氯吡啶-2-基磺酰基)-4-环丙基-8-氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

4-环丙基-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

4-环丙基-7-(三氟甲氧基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-醇;

4-环丙基-7-(三氟甲基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

4-环丙基-7-(三氟甲氧基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

4-(4-环丙基-7,8-二氟-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-5(4H)-基磺酰基)苯胺;

4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-硝基苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

4-环丙基-8-(三氟甲基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

4-环丙基-5-(4-(二氟甲氧基)苯磺酰基)-7,8-二氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

4-环丙基-8-氟-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

4-环丙基-5-(4-(二氟甲氧基)苯磺酰基)-8-氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

(R)-4-乙基-7,8-二氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

(R)-4-环丙基-8-氟-5-(4-(三氟甲氧基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;或者

(R)-4-环丙基-8-氟-5-(4-甲氧基苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉。

15. 一种药物组合物,其包含权利要求1的化合物、权利要求1的可药用盐或者权利要求1的化合物和其可药用盐的组合,还包含至少一种溶剂、赋形剂、助剂或者它们的混合物。

16. 权利要求1的化合物或其盐在制备用于治疗 $\text{A}\beta$ -相关疾病的药物中的用途。

17. 权利要求1的化合物或其盐在制备用于治疗阿尔茨海默氏病、轻度认知缺损、痴呆或者唐氏综合征的药物中的用途。

18. 权利要求1的化合物或其盐或所述权利要求1的化合物与其盐的组合在制备用于治疗阿尔茨海默氏病、轻度认知缺损、痴呆或者唐氏综合征的药物中的用途,其中权利要求1还包括5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉、8-甲氧基-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉和7-甲氧基-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡

唑并 [4,3-c] 喹啉及它们的可药用盐。

19. 一种制备权利要求 1 的化合物或其可药用盐的方法,所述方法包括以下步骤:

使用磺酰氯和碱,对 β 芳基-氨基酯或 β 杂芳基-氨基酯进行磺酰化,以生成磺酰化的 β 氨基酯,

使用酸或碱,对所述磺酰化的 β 氨基酯进行水解,生成磺酰化的 β 氨基酸,

对所述磺酰化的 β 氨基酸进行环化反应,生成 β 酮基磺酰胺,

使用酰化剂,对所述 β 酮基磺酰胺进行酰化,生成 β 酰基酮等同物,以及

使用肼,对所述 β 酰基酮等同物进行环化,生成权利要求 1 的化合物。

20. 一种制备权利要求 1 的化合物或其可药用盐的方法,所述方法包括以下步骤:

使用酸或碱,对 β 芳基-氨基腈或 β 杂芳基-氨基腈进行水解,生成 β 氨基酸,

使用磺酰氯和碱,对所述 β 氨基酸进行磺酰化,生成磺酰化的 β 氨基酸,

对所述磺酰化的 β 氨基酸进行环化,生成 β 酮基磺酰胺,

使用酰化剂,对所述 β 酮基磺酰胺进行酰化,生成 β 酰基酮基等同物,以及

使用肼,对所述 β 酰基酮等同物进行环化,生成权利要求 1 的吡唑基化合物。

21. 权利要求 2 的化合物或其盐,其中 R_4 为氢、F、Cl、 C_1 - C_6 烷氧基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 或 CN。

22. 权利要求 2 的化合物或其盐,其中 R_4 为 CF_3 ,所述 C-环基团为苯基环,且所述苯基环任选地被 1 或 2 个下述独立的基团取代:卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷氧基、OH 或 $OC(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$; R_1 为氢或 C_1 - C_6 烷基,以及 R_2 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或卤代 C_1 - C_6 烷基。

23. 权利要求 3 的化合物或其盐,其中所述 C-环基团为苯基,所述苯基被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或卤素;

其中所述 C-环基团至少在 8 位被取代。

24. 权利要求 3 的化合物或其盐,其中所述 C-环基团为苯基,所述苯基被 1 或 2 个基团所取代,所述基团为 Cl、F、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、 CF_3 、 OCF_3 、OH、 $-OC(O)N(CH_3)_2$ 或者两个相邻的取代基形成 $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$ 。

25. 权利要求 3 的化合物或其盐,其中 R_4 为卤素、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基;以及 R_2 为氢、 C_1 - C_3 烷基或 C_3 - C_6 环烷基。

26. 权利要求 25 的化合物或其盐,其中 R_1 为氢,以及 R_2 为环丙基。

27. 权利要求 25 的化合物或其盐,其中 R_1 为 H; R_2 为 H 或 C_3 - C_6 环烷基;以及所述 C-环基团为被两个卤素取代的苯基。

作为 γ -分泌酶抑制剂的稠合的三环磺酰胺

[0001] 本申请要求 2006 年 6 月 2 日提交的美国临时申请第 60/810431 号, 2006 年 12 月 22 日提交的美国临时申请第 60/876932 号, 以及 2007 年 4 月 10 日提交的美国临时申请第 60/922771 号的优先权。所述每篇参考文献均整体地引入本文作为参考。

技术领域

[0002] 本发明涉及稠合的三环磺酰胺化合物 (fused, tricyclic sulfonamide compound), 该化合物抑制 γ -分泌酶即 β -淀粉样肽的释放和 / 或其合成。因此, 稠合的三环磺酰胺化合物可用于预防易感染认知障碍患者的认知障碍如阿尔茨海默氏病, 和 / 或用于治疗患有认知障碍的患者以抑制其症状的进一步恶化。本发明的化合物还可用于启动或增加血管发生。

背景技术

[0003] 阿尔茨海默病 (AD) 是一种退行性的脑功能障碍, 其临床特征为记忆、认知、推理、判断和情绪稳定性的进行性缺失, 这逐渐地导致深度的精神颓废, 并且最终导致死亡。AD 是老年人进行性精神障碍 (痴呆) 的很常见病因, 并且被认为是美国第四大致死的医学原因。AD 在全世界的种族和人种中都有发现并呈现为当今和将来主要的公众健康问题。目前仅在美国估计就有二至三百万个体感染该病。目前 AD 是无法治愈的。目前所知没有疗法能有效预防 AD 或逆转其症状和病程。

[0004] 患有 AD 的个体的大脑表现出特征性损伤 (characteristic lesions), 称为老年斑 (或淀粉样蛋白斑)、淀粉样血管病 (血管中的淀粉样沉积物) 和神经原纤维缠结。在患有 AD 的患者中, 大量的这些损伤, 特别是淀粉样蛋白斑和神经原纤维缠结, 通常出现在人脑中记忆和认知功能重要的几个区域中。在没有患临床 AD 的大多数老年人的大脑中也发现了更限制性的解剖学分布中的较少量的这些损伤。淀粉样蛋白斑和淀粉样血管病也是患有 21 三体综合征 (唐氏综合征) 和伴 Dutch 型淀粉样变的遗传性脑出血 (Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch Type, HCHWA-D) 的个体的大脑中表现出的特征。目前, AD 的确诊通常需要观察死于该疾病的患者脑组织中的上述损伤或者, 较不常见的是, 观察在侵入性的神经外科手术过程期间提取的脑组织的少量活组织检查样品中的上述损害。

[0005] 以 AD 和上面所提及的其它病症为特征的淀粉样蛋白斑和血管淀粉样沉积物 (淀粉样血管病) 的主要化学组分是具有约 39-43 个氨基酸的约 4.2 千道尔顿 (kD) 的蛋白质, 称作 β -淀粉样蛋白肽 (β AP) 或有时也叫 $A\beta$ 、 $A\beta$ P 或 β /A4。Glennner 等 (Glennner 等, Biochem. Biophys. Res. Commun., 120:885-890 (1984)) 首次纯化了 β -淀粉样蛋白肽并提供了部分氨基酸序列。前 28 个氨基酸的分离操作和序列数据描述于美国专利 4666829 中。

[0006] 分子生物和蛋白质化学分析已经显示 β -淀粉样蛋白肽是较大前体蛋白 (称为淀粉样前体蛋白 (APP)) 的小片段, 该小片段由各种动物 (包括人) 的许多组织中的细胞正常产生。对编码 APP 的基因结构的知晓, 已经证明了 β -淀粉样蛋白肽是作为通过一种或多

种蛋白酶从 APP 上分裂的肽片段而出现的。通过通常称作 β - 和 γ - 分泌酶的酶, 对前体蛋白进行顺序处理 (sequential processing), 产生了 β - 淀粉样蛋白肽片段。现在不但已经分子克隆出来了酶, 而且还对其进行了不同程度的表征。

[0007] 数条证据表明 β - 淀粉样蛋白肽的进行性脑沉积在 AD 的发病机理中起种子的作用并且能够先于认知症状数年或数十年。例如, 参见 Selkoe, Neuron, 6 :487-498(1991)。最重要的一条证据是以下的发现: 在带有遗传性 (家族) 形式的 AD 的几个家族中的受感染的成员中而不是未感染的成员中发现了错义 DNA 突变在 APP 的 770- 氨基酸异构形式的氨基酸 717 上 (Goate 等, Nature, 349 :704-706(1991); M-C Chartier Harlan, Nature, 353 :844-846(1991); 和 Murrell 等, Science, 254 :97-99(1991))。1992 年报道了另一种突变, 称为 Swedish 变体, 由将赖氨酸 595- 甲硫氨酸 596 变成天冬酰胺 595- 亮氨酸 596 的双重突变组成 (参考 Swedish 家族中发现的 695 异构形式) (Mullan 等, Nature genet, 1 :345-347(1992))。遗传连锁 (Genetic Linkage) 分析已经证明了这些突变, 以及 APP 基因中的某些其它突变, 都是在所述家族中受感染成员的 AD 的特异性分子原因 (specific molecular cause)。另外, 已经将 APP 的 770- 氨基酸异构形式的氨基酸 693 上的突变鉴定为引起 β - 淀粉样蛋白肽沉积疾病, HCHWA-D 的原因, 并且在氨基酸 692 由丙氨酸变为甘氨酸可能会在一些患者中产生起类似 AD 的表型而在其他患者中是 HCHWA-D。在有遗传基础的 AD 病例中 APP 中的这些和其它突变的发现证明了, APP 代谢的变更和 β - 淀粉样蛋白肽片段的后续沉积能够引起 AD。

[0008] 尽管对 AD 和其它 β - 淀粉样蛋白肽相关疾病的内在机理的了解有所进展, 但仍需要开发治疗这些疾病的方法和组合物。理想地, 治疗方法会有利地基于能够抑制 β - 淀粉样蛋白肽在体内的释放和 / 或合成的药物。

[0009] 在体内抑制淀粉样蛋白肽合成的一个方法是通过抑制 γ - 分泌酶, 该酶是造成羧基末端断裂的原因, 从而导致生成 40 或 42 残基长度的 β - 淀粉样蛋白肽片段。 γ - 分泌酶的直接酶解物是 APP 的 β - 断裂以及 α - 断裂的羧基末端片段 (carboxy-terminal fragments, CTF)。 γ - 分泌酶在 β - 和 α -CTF 片段上的断裂位点出现在 APP 的预期跨膜域 zgibg。已经证明了 γ - 分泌酶的抑制剂在转基因小鼠模型中对淀粉样病起到作用 (Dovey, H. F., V. John, J. P. Anderson, L. Z. Chen, P. de Saint Andrieu, L. Y. Fang, S. B. Freedman, B. Folmer, E. goldbach, E. J. Holsztynska 等 (2001), "Functional gamma-secretase inhibitors reduce beta-amyloid peptide levels in brain." J Neurochem 76(1) :173-81.)。

[0010] γ - 分泌酶被认为是由早老因子 (PS1 或 PS2)、Nicastrin、Aph-1 和 Pen 2 组成的多亚单位复合体 (De Strooper, B. (2003). "Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin generate an active gamma-Secretase complex." Neuron 38(1) :9-12; Edbauer, D., E. Winkler, J. T. Regula, B. Pesold, H. Steiner and C. Haass (2003). "Reconstitution of gamma-secretase activity." Nat Cell Biol 5(5) :486-8; Kimberly, W. T., M. J. LaVoie, B. L. Ostaszewski, W. Ye, M. S. Wolfe and D. J. Selkoe (2003). "Gamma-secretase is a membrane protein complex comprised of presenilin, nicastrin, Aph-1, and Pen-2." Proc Natl Acad Sci USA 100(11) :6382-7)。大量证据表明, PS 包含该复合体的催化部分, 然而其余识别过的亚单元对该活性酶复合

体的正常成熟和亚细胞定位是必需的 (综述于 De Strooper, B. (2003). “Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilins generate an active γ -Secretase complex.” *Neuron* 38(1) :9-12)。与这个假设一致的是:PS 基因敲击小鼠呈现出了,显著降低了 β -淀粉样蛋白的产生 (De Strooper, B., P. Saftig, K. Craessaerts, H. Vanderstichele, g. gühde, W. Annaert, K. Von Figura and F. Van Leuven(1998). “Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein.” *Nature* 391(6665) :387-90; Haass, C. and D. J. Selkoe(1998). “Alzheimer’s disease. A technical KO of amyloid- β peptide.” *Nature* 391(6665) :339-40; Herreman, A., L. Serneels, W. Annaert, D. Collen, L. Schoonjans and B. De strooper(2000). “Total inactivation of γ -secretase activity in presenilin-deficient embryonic stem cells.” *Nat Cell Biol* 2(7) :461-2); PS 跨膜域中的推定活性点门冬氨酸盐残基的点突变以显性失活的方式抑制了细胞中 β -淀粉样蛋白的产生 (Wolfe, M. S., W. Xia, B. L. Ostaszewski, T. S. Diehl, W. T. Kimberly and D. J. Selkoe(1999). “Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and γ -secretase activity.” *Nature* 398(6727) :513-7; Kimberly, W. T., W. Xia, T. Rahmati, M. S. Wolfe and D. J. Selkoe(2000). “The transmembrane aspartates in presenilin 1 and 2 are obligatory for γ -secretase activity and amyloid β -protein generation.” *J Biol Chem* 275(5) :3173-8); 基于活性位点导向的底物过度状态电子等排体设计用来抑制与 PS 直接结合的 γ -分泌酶 (Esler, W. P., W. T. Kimberly, B. L. Ostaszewski, T. S. Diehl, C. L. Moore, J. Y. Tsai, T. Rahmati, W. Xia, D. J. Selkoe and M. S. Wolfe(2000). “Transition-state analogue inhibitors of γ -secretase bind directly to presenilin-1.” *Nat Cell Biol* 2(7) :428-34; Li, Y. M., M. Xu, M. T. Lai, Q. Huang, J. L. Castro, J. Di Muzio-Mower, T. Harrison, C. Lellis, A. Nadin, J. g. Neduvilil 等 (2000). “Photoactivated γ -secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1.” *Nature* 405(6787) :689-94); 最后,变构 γ -分泌酶抑制剂同样也被证明直接与 PS 结合 (Seiffert, D., J. D. Bradley, C. M. Rominger, D. H. Rominger, F. Yang, J. E. Meredith, Jr., Q. Wang, A. H. Roach, L. A. Thompson, S. M. Spitz 等 (2000). “Presenilin-1 and -2 are molecular targets for γ -secretase inhibitors.” *J Biol Chem* 275(44) :34086-91)。

[0011] 当前证据表明,除了导致 β -淀粉样蛋白合成的 APP 病变之外, γ -分泌酶也调节其它 1 型跨膜蛋白的内膜断裂 (综述于 Fortini, M. E. (2002). “ γ -Secretase-mediated proteolysis in cell-surface-receptor signaling.” *Nat Rev Mol Cell Biol* 3(9) :673-84, 还可参见 Struhl, g. and A. Adachi(2000). “Requirements for presenilin-dependent cleavage of notch and other transmembrane proteins.” *Mol Cell* 6(3) :625-36)。在已知的 γ -分泌酶底物中,哺乳动物的 Notch 1 是应当值得注意的。Notch 1 蛋白对细胞发育期间细胞命运测定和成熟期内组织环境稳定是重要的。在经 Notch 的胞外域连接的配体上,Notch 经历与 APP 相似的顺序胞外处理和膜内处理。通过对由 γ -分泌酶调节的 Notch 进行膜内处理,导致了 Notch 细胞内区域 (NICD) 的释放。该 NICD 片段调节 Notch 从易位到核的信号,其中它调节在许多组织的发育和成熟期间调节细

胞分化的基因的表达。

[0012] 通过基因敲击 (knock-out, KO) 中断 Notch 信号, 在小鼠中导致了胚胎致死表型 (Swiatek, P. J., C. E. Lindsell, F. F. del Amo, g. Weinmaster and T. gridley (1994). "Notch 1 is essential for postimplantation development in mice" *genes Dev* 8(6) :707-19; Conlon, R. A., A. g. Reaume and J. Rossant (1995). "Notch 1 is required for the coordinate segmentation of somites." *Development* 121(5) :1533-45)。该 Notch KO 表型与所观察的 PS1 KO 小鼠的表型和由 PS1/PS2 双重 KO 小鼠精确繁殖的表型非常相似 (De Strooper 等 (1998). "Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein." *Nature* 391(6665) :387-90; Donoviel, D. B., A. K. Hadjantonakis, M. Ikeda, H. Zheng, P. S. Hyslop and A. Bernstein (1999). "Mice lacking both presenilin genes exhibit early embryonic patterning defects." *genes Dev* 13(21) :2801-10; Herreman, A., L. Serneels, W. Annaert, D. Collen, L. Schoonjans and B. De Strooper (2000). "Total inactivation of gamma-secretase activity in presenilin-deficient embryonic stem cells." *Nat Cell Biol* 2(7) :461-2.)。在底物 (Notch) 或者酶 (PS) 中所观察到的基因敲击小鼠的表型的收敛行为表明, 由于 Notch 功能在成熟组织中的重要性, 同时能够抑制 Notch 功能的 γ -分泌酶抑制剂可作为治疗剂 (Fortini, M. E. (2002). "Gamma-secretase-mediated proteolysis in cell-surface-receptor signaling." *Nat Rev Mol Cell Biol* 3(9) :673-84)。由于 APP 的原因, 基因敲击小鼠正常发育并且不具有明显的表型, Zheng, H., M. Jiang, M. E. Trumbauer, R. Hopkins, D. J. Sirinathsinghji, K. A. Stevens, M. W. Conner, H. H. Slunt, S. S. Sisodia, H. Y. Chen 等 (1996). "Mice deficient for the amyloid precursor protein gene." *Ann N Y Acad Sci* 777 :421-6; Zheng, H., M. Jiang, M. E. Trumbauer, D. J. Sirinathsinghji, R. Hopkins, D. W. Smith, R. P. Heavens, g. R. Dawson, S. Boyce, M. W. Conner 等 (1995). "beta-Amyloid precursor protein-deficient mice show reactive gliosis and decreased locomotor activity." *Cell* 81(4) :525-31, 因此, 这些累积的证据表明, 优选的 γ -分泌酶抑制剂对于抑制 γ -分泌酶的 APP 处理, 而不是抑制 γ -分泌酶的 Notch 处理是具有选择性的。

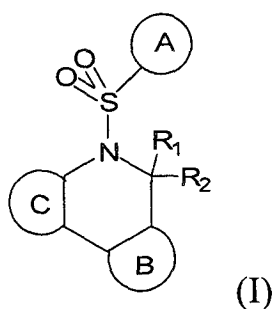
[0013] 已经证实, 通过 DAPT 体内急性抑制 γ -分泌酶, 导致 PDAPP 小鼠大脑中 A β 的减少。Dovey, H. F., John, V., et al. (2001), "Functional γ -secretase inhibitors reduce beta-amyloid peptide levels in brain", *J Neurochem* 76(1) :173-81。

[0014] 还表明, γ -分泌酶抑制剂增加血管发生。参见 US 2006/0264380。这样, 本发明的 γ -分泌酶抑制剂可用于促进血管发生。

发明内容

[0015] 在主要方面, 本发明提供式 I 化合物, 其立体异构体、互变异构体、水合物、立体异构体和 / 或互变异构体的混合物或者其可药用盐:

[0016]



[0017] 其中,

[0018] C-环基团为环烷基,芳基,杂环烷基或者杂芳基,这些基团各自任选被1、2、3或4个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, 芳氧基, 芳基-(C₁-C₆ 烷氧基), C₁-C₆ 卤代烷基(如 CF₃), C₁-C₆ 卤代烷氧基(如 OCF₃), 羟基, 羟基-(C₁-C₆ 烷基), -NR' R'', -(C₁-C₆ 烷基)-NR' R'', -NR' C(O)OR', -COR', -C(O)OR', -C(O)NR' R'', -OC(O)NR' R'', -NR' C(O)NR' R''; -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)OR', -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)NR' R'', -NR' C(O)R'', NO₂, CN, 氧代, 芳基-(C₁-C₆ 烷基), 芳基, 杂芳基, C₂-C₆ 烯基, C₂-C₆ 炔基, -NR' SO₂R'', -SO₂-NR' R'', -S(O)_z 芳基(其中该芳基优选为萘基或苯基,更优选为苯基)或者 -S(O)_z(C₁-C₆ 烷基), 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被1、2或3个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、-NR' R'' 或 C₁-C₆ 烷氧基,且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被1、2、3或4个基团所取代,所述基团独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、C₁-C₆ 卤代烷基(如 CF₃)、C₁-C₆ 卤代烷氧基(如 OCF₃)、羟基、羟基-(C₁-C₆ 烷基)或 -NR' R'';或者

[0019] 其中两个相邻的取代基形成 -O-(CH₂)₁₋₃-O-;

[0020] A-环基团为芳基,环烷基,杂芳基或杂环烷基,其中各环在可取代位置任选被下列基团所取代:卤素, C₁-C₆ 烷基, C₂-C₆ 烯基, C₂-C₆ 炔基, C₁-C₆ 烷氧基, C₁-C₆ 卤代烷基, C₁-C₆ 卤代烷氧基,羟基,羟基-(C₁-C₆ 烷基), CN, NO₂, 芳氧基, 芳基-(C₁-C₆ 烷氧基)-, -SO₂-(C₁-C₆ 烷基), -NR' R'', C₁-C₆ 烷酰基, -C(O)OR', -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)OR', 杂芳基, 芳基, 芳基-(C₁-C₆ 烷基)-, -SO₂-NR' R'', -C(O)NR' R'', -OC(O)NR' R'', -NR' C(O)R'', -NR' C(O)NR' R'' 或者 -NR' C(O)OR';

[0021] B-环基团为杂芳基或杂环烷基环,各环在可取代位置任选被独立为下列的基团所取代: C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, -NR' R'', -SO₂-NR' R'', -C(O)' R'', -NR' SO₂R'', -NR' SO₂NR' R'', -NR' SO₂-(C₁-C₆ 烷基), -NR' SO₂-苯基, -NR' C(O)R'', -NR' C(O)NR' R'', -NR' C(O)OR', -(C₁-C₆ 烷基)-NR' R'', -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)OR', -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)NR' R'', NO₂, CN, -C(O)OR', 羟基, 羟基-(C₁-C₆ 烷基), -S(O)_z(C₁-C₆ 烷基), -S(O)_z 芳基, 卤素, C₁-C₆ 卤代烷基, C₁-C₆ 卤代烷氧基, 苯基, C₁-C₆ 烷酰基, 芳基-(C₁-C₆ 烷酰基)(其中所述芳基优选为萘基或苯基,更优选为苯基), 芳基-(C₁-C₆ 烷基)(优选苄基或苄基,更优选苄基), 芳基羰基, 杂芳基羰基或者杂芳基-(C₁-C₆ 烷酰基), 其中所述杂芳基优选为吡啶基, 噻吩基, 噻吩基或呋喃基; 其中所述芳基或杂芳基任选被1至5个基团所取代,所述基团独立地为卤素,羟基, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, C₁-C₆ 烷酰基, C₁-C₆ 卤代烷基, C₁-C₆ 卤代烷氧基, CN 或 NO₂;及

[0022] 其中每个 z 独立地为 0、1 或 2;

[0023] R_1 为氢或者 C_1-C_6 烷基；

[0024] R_2 为氢, C_1-C_6 烷基, C_1-C_4 卤代烷基, 羟基, 羟基- $(C_1-C_4$ 烷基), $-NO_2$, $-CN$, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 烷酰基, $-C(O)OR'$, $-NR'R''$, $-X(CO)Y$, $-(C(R_{30})_2)_{1-4}X(CO)Y$, 未取代的 C_3-C_6 环烷基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的 C_3-C_6 环烷基, 未取代的芳基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的芳基, 未取代的杂芳基; 或者被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的杂芳基, 未取代的杂环烷基; 或者被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的杂环烷基; 其中

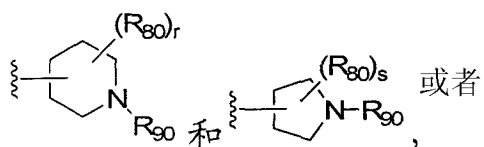
[0025] 每个 R_{30} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；

[0026] 每个 R_{50} 独立地选自: 卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 卤代烷基, $-OH$, $-O-(C_1-C_6$ 烷基), $-OCF_3$, $-CN$, $-NR_{60}R_{70}$, $-C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-CONR_{60}R_{70}$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $NR_{60}R_{70}$, $-NR_{60}CO$ 烷基, $-NR_{60}CO$ 芳基, $-NR_{60}CO$ 杂芳基, $-NR_{60}CONR_{60}R_{70}$,

[0027] X 为: $-O-$, $-NH-$ 或者 $-N(\text{烷基})-$;

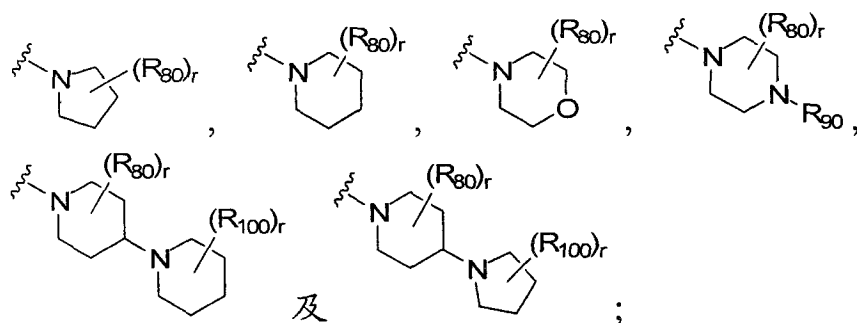
[0028] Y 选自: $-O-(C_1-C_6$ 烷基), $-O-$ 苯基, $-NR_{60}R_{70}$ 或者 $-N(R_{30})(CH_2)_{2-6}NR_{60}R_{70}$;

[0029] R_{60} 和 R_{70} 独立地选自: 氢, C_1-C_6 烷基, 环烷基, 芳基烷基; 杂芳基烷基;



[0030] R_{60} 和 R_{70} 与其连接的氮原子一起形成选自下列的杂环烷基:

[0031]



[0032] 其中,

[0033] 每个 R_{80} 独立地为未取代的 C_1-C_6 烷基或者被羟基或卤素取代的 C_1-C_6 烷基;

[0034] 每个 R_{90} 独立地为 H; 未取代的 C_1-C_6 烷基; 被羟基或卤素取代的 C_1-C_6 烷基, 未取代的环烷基; 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的环烷基; 芳基- $(C_1-C_6$ 烷基); 杂芳基烷基; $-C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-C(O)O-$ 芳基; $-SO_2-(C_1-C_6$ 烷基); $-SO_2-$ 芳基; 未取代的芳基; 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的芳基; 杂芳基; 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的杂芳基;

[0035] 每个 R_{100} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基;

[0036] 每个 r 为 0 至 4;

[0037] 每个 s 为 0 至 3; 或者

[0038] R_1 和 R_2 结合起来为氧代团或者 $=N-OR$, 其中 R 为氢, C_1-C_6 烷基, 芳基或芳基烷基; 或者

[0039] R_1 和 R_2 与它们连接的碳一起形成 C_3-C_6 环烷基, 其中所述碳之一可以被选自 N、O

或 S 的杂原子替换,且其中所述 C₃-C₆ 环烷基环可任选被 C₁-C₆ 烷基或卤素所取代;以及

[0040] R' 和 R'' 独立地为氢, C₁-C₆ 烷基或者苯基,其中所述苯基任选被 1 至 5 个基团所取代,所述基团独立地为卤素,羟基, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, C₁-C₆ 烷酰基, C₁-C₄ 卤代烷基, C₁-C₄ 卤代烷氧基, CN 或 NO₂ 或者

[0041] R' 和 R'' 与其连接的氮原子一起形成 3 至 7 元杂环烷基,其可具有选自 N、O 或 S 的额外杂原子,并且可任选被 1 至 3 个 R₈₀ 或 R₉₀ 基团所取代;

[0042] 条件是:式 I 不包括 5- 甲苯磺酰基 -4,5- 二氢 -2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉,2- 苯基 -5- 甲苯磺酰基 -4,5- 二氢 -2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉,7- 甲氧基 -2- 苯基 -5- 甲苯磺酰基 -4,5- 二氢 -2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉,8- 甲氧基 -5- 甲苯磺酰基 -4,5- 二氢 -2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉,8- 甲氧基 -2- 苯基 -5- 甲苯磺酰基 -4,5- 二氢 -2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉,3-(甲硫基)-5- 甲苯磺酰基 -4,5- 二氢 -2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉,7- 甲氧基 -5- 甲苯磺酰基 -4,5- 二氢 -2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉,5- 甲苯磺酰基 -4,5- 二氢 -2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉,1-(4- 氨磺酰基苯基)-5- 甲苯磺酰基 -4,5- 二氢 -1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉 -3- 羧酸乙酯,1-(4- 氨磺酰基苯基)-5- 甲苯磺酰基 -4,5- 二氢 -1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉 -3- 甲酰胺;及 1- 甲基 -5- 甲苯磺酰基 -4,5- 二氢 -1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉 -3- 羧酸乙酯。

[0043] 式 I 化合物抑制 β - 淀粉样淀粉样肽的释放和 / 或其合成,因此,可用于在容易感染阿尔茨海默氏病 (AD) 的患者中预防 AD 和 / 或用于治疗患有 AD 的患者,以便抑制其症状的进一步恶化。本发明还涉及包含式 I 化合物的药物组合物,以及采用该化合物或组合物治疗认知性疾病包括阿尔茨海默氏病的方法。

[0044] 本发明还提供治疗患有选自下列的疾病或症状的患者的方法或者防止患者染上选自下列的疾病或症状的方法:阿尔茨海默氏病,帮助防止或迟滞阿尔茨海默氏病的发作,治疗患有轻度认知缺损 (MCI) 的患者和防止或在 MCI 发展成 AD 的患者中防止或迟滞阿尔茨海默氏病发作,治疗唐氏综合症,治疗具有荷兰型淀粉样变性病的遗传性脑出血的患者,治疗脑淀粉样血管病和防止其潜在的继发病,即单一或复发的叶性出血,治疗其它退化性痴呆,包括混合血管痴呆和退化性起源的痴呆、与帕金森氏病有关的痴呆、与进行性核上性麻痹有关的痴呆、与皮质基部退化有关的痴呆、与年龄有关的黄斑变性或者弥散的卢伊体型阿尔茨海默氏病,所述患者正需要这种治疗,所述方法包括给药治疗有效量的式 I 化合物。

[0045] 本发明还提供影响细胞、细胞群或组织中的疾病状态的方法,包括:将至少一种式 I 的 γ - 分泌酶抑制剂或 γ - 分泌酶途径抑制剂或者其可药用盐给药于细胞、细胞群或组织,其中所述疾病选自:动脉粥样硬化,血管瘤,血管内皮瘤,血管畸形,疣,脓性肉芽肿,毛发生长,卡波济氏肉瘤,疤痕瘢痕瘤,变应性水肿,赘生物,牛皮癣,褥疮或淤积性溃疡,胃十二指肠溃疡,功能障碍性子宫出血,毛囊囊肿,卵巢过度刺激,子宫内膜异位,赘生物,先兆子痫,胎盘机能不全,呼吸性窘迫,腹水,腹膜硬化,粘连形成,转移性扩展 (metastatic spreading),冠状动脉疾病,缺血性心脏病,缺血性肢体病,肥胖,类风湿性关节炎,滑膜炎,骨组织破坏,软骨破坏,骨髓炎,血管翳生长,骨赘形成,癌,无菌性坏死,受损性骨折愈合,肝炎,肺炎,肾小球肾炎,哮喘,鼻息肉,肝再生,肺动脉高压,系统性高血压,糖尿病,早产儿视网膜病,糖尿病性视网膜病,脉络膜病症,眼内病症 (例如与年龄有关的黄斑变性), leukomafacia,中风,血管性痴呆,疾病,甲状腺炎,甲状腺肿大,甲状腺假囊肿,瘤转移,淋

巴增生性障碍,淋巴管性水肿,AIDS 及血液性恶性肿瘤。

[0046] 此外,本发明提供增加细胞、细胞群或组织中血管生成过程的方法,包括将药物组合物给药于细胞、细胞群或组织,所述药物组合物包含至少一种药学有效量的式 I 的 γ -分泌酶抑制剂或 γ -分泌酶途径抑制剂或者其可药用盐。

[0047] 再者,本发明提供增加细胞、细胞群或组织中血管生成过程的方法,包括将药物组合物给药于细胞、细胞群或组织,所述药物组合物包含至少一种药学有效量的式 I 的 γ -分泌酶抑制剂或 γ -分泌酶途径抑制剂或者其可药用盐,其中给药该药物组合物,以便预防、治疗或治愈选自下列的疾病:动脉粥样硬化,血管瘤,血管内皮瘤,血管畸形,疣,脓性肉芽肿,毛发生长,卡波济氏肉瘤,疤痕疙瘩,变应性水肿,赘生物,牛皮癣,褥疮或淤积性溃疡,胃十二指肠溃疡,功能障碍性子宫出血,毛囊囊肿,卵巢过度刺激,子宫内膜异位,赘生物,先兆子痫,胎盘机能不全,呼吸性窘迫,腹水,腹膜硬化,粘连形成,转移性扩展,冠状动脉疾病,缺血性心脏病,缺血性肢体病,肥胖,类风湿性关节炎,滑膜炎,骨组织破坏,软骨破坏,骨髓炎,血管翳生长,骨赘形成,癌,无菌性坏死,受损性骨折愈合,肝炎,肺炎,肾小球肾炎,哮喘,鼻息肉,肝再生,肺动脉高压,系统性高血压,糖尿病,早产儿视网膜病,糖尿病性视网膜病,脉络膜病症,眼内病症(例如与年龄有关的黄斑变性),leukomafacia,中风,血管性痴呆,疾病,甲状腺炎,甲状腺肿大,甲状腺假囊肿,瘤转移,淋巴增生性障碍,淋巴管性水肿,AIDS 及血液性恶性肿瘤。

[0048] 本发明还提供启动或增加血管发生的物质的筛选方法,包括:在适当模型中在候选化合物存在下测量 γ -分泌酶途径的活性;在没有候选化合物存在下测量 γ -分泌酶途径的活性;及比较存在候选化合物时的活性和不存在候选化合物时的活性,其中活性变化表明候选化合物启动或增加血管发生。

[0049] 另一方面,本发明提供所关注的化合物以及用于制备所关注的化合物的中间体的制备方法。

[0050] 本发明还提供治疗 $A\beta$ -相关的疾病的方法,包括将治疗有效量的式 I 化合物或其盐给药于正需要这种治疗的患者。

具体实施方式

[0051] 如上所述,本发明提供式 I 化合物。

[0052] 另一方面,本发明提供式 2 化合物,即具有如下定义的式 I 化合物,其中 A-环基团为苯基或萘基,这些基团各自在可取代的位置任选被下列基团所取代:卤素, C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 卤代烷氧基,羟基,羧基-(C_1 - C_4 烷基),CN,芳氧基,芳基-(C_1 - C_4 烷氧基)-, $-SO_2$ -(C_1 - C_6 烷基), $-NR' R''$, C_1 - C_6 烷酰基, $-C(O)OR'$, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)OR'$, 吡啶基,苯基,苯基-(C_1 - C_4 烷基)-, $-SO_2-NR' R''$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-NR' C(O)NR' R''$ 或者 $-NR' C(O)OR'$, 其中每个 R' 和 R'' 独立地为氢, C_1 - C_6 烷基或者苯基。

[0053] 再一方面,本发明提供式 3 化合物,即具有如下定义的式 I 化合物,其中 B-环基团为吡唑基,咪唑基,吡咯基,三唑基,吡咯烷基,吡唑烷基,咪唑烷基,吡啶基,嘧啶基或者异噻唑基,这些基团在可取代位置任选被独立为下列的基团所取代: C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 烷氧基, $-NR' R''$, $-C(O)OR'$, $-SO_2NR' R''$, $-C(O)NR' R''$, $-NR' SO_2R''$, $-NR' SO_2NR' R''$, $-NR$

' $\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, $-\text{NR}' \text{ SO}_2-\text{苯基}$, $-\text{NR}' \text{ C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{NR}' \text{ C}(\text{O})\text{NR}' \text{ R}''$, $-\text{NR}' \text{ C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, $-\text{NR}' \text{ C}(\text{O})\text{O}-\text{苯基}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})-\text{NR}' \text{ R}''$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})\text{NR}' \text{ R}''$, NO_2 , CN , 羟基, 羧基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, $-\text{S}(\text{O})_z \text{ 苯基}$, 卤素, C_1-C_4 卤代烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基, 苯基, C_1-C_6 烷酰基, 苯基 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷酰基})-$, 苄基, 苄基, 苯基羰基, 杂芳基羰基或者杂芳基 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷酰基})-$, 其中所述杂芳基为吡啶基, 嘧啶基, 噻吩基或呋喃基; 其中所述苯基或杂芳基任选被 1 至 5 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素, 羟基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 烷酰基, C_1-C_4 卤代烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基, CN 或 NO_2 。

[0054] 又一方面, 本发明提供式 4 化合物, 即具有如下定义的式 I 化合物, 其中 A- 环基团为苯基或萘基, 这些基团任选被下列基团所取代: 卤素, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_4 卤代烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基, 羟基, 羧基 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$, CN , 苯氧基, 苄氧基, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, $-\text{NR}' \text{ R}''$, C_1-C_6 烷酰基, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, 吡啶基, 苯基, 苯基 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})-$, $-\text{SO}_2-\text{NR}' \text{ R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}' \text{ R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}' \text{ R}''$, $-\text{NR}' \text{ C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{NR}' \text{ C}(\text{O})\text{NR}' \text{ R}''$ 或者 $-\text{NR}' \text{ C}(\text{O})\text{OR}'$, 其中每个 R' 和 R'' 独立地为 H , C_1-C_6 烷基或者苯基; 及 B- 环基团为吡唑基, 咪唑基, 吡咯基, 三唑基, 吡咯烷基, 吡唑烷基, 咪唑烷基, 吡啶基, 嘧啶基或者异噁唑基, 这些基团在可取代位置任选被独立为下列的基团所取代: C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, $-\text{NR}' \text{ R}''$, $-\text{SO}_2-\text{NR}' \text{ R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}' \text{ R}''$, $-\text{NR}' \text{ C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{NR}' \text{ C}(\text{O})\text{NR}' \text{ R}''$, $-\text{NR}' \text{ C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, $-\text{NR}' \text{ C}(\text{O})\text{O}-\text{苯基}$, NO_2 , CN , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, 羟基, 羧基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, 卤素, $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, $-\text{S}(\text{O})_z \text{ 芳基}$, 卤素, C_1-C_2 卤代烷基, C_1-C_2 卤代烷氧基, 苄基或者苯基。

[0055] 又一方面, 本发明提供式 4-1 化合物, 即具有如下定义的式 I 化合物, 其中 C- 环基团为环己基, 环戊基, 苯基, 萘基, 噻吩基, 咪唑基, 嘧啶基, 吡嗪基, 呋喃基, 噻唑基或者吡啶基, 这些基团各自在每个可取代的位置任选被独立地为下列的基团所取代: 卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 芳氧基, 芳基 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷氧基})-$, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羧基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, $-\text{NR}' \text{ R}''$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})-\text{NR}' \text{ R}''$, $-\text{NR}' \text{ C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, $-\text{NR}' \text{ C}(\text{O})\text{O}-\text{苯基}$, $-\text{COR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}' \text{ R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}' \text{ R}''$, $-\text{NR}' \text{ C}(\text{O})\text{NR}' \text{ R}''$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})\text{NR}' \text{ R}''$, $-\text{NR}' \text{ C}(\text{O})\text{R}''$, NO_2 , CN , 氧代, 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-\text{NR}' \text{ SO}_2\text{R}''$, $-\text{SO}_2-\text{NR}' \text{ R}''$, $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-\text{S}(\text{O})_z \text{ 芳基}$, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、 $-\text{NR}' \text{ R}''$ 或 C_1-C_6 烷氧基, 且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3)、羟基、羧基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-\text{NR}' \text{ R}''$; 或者

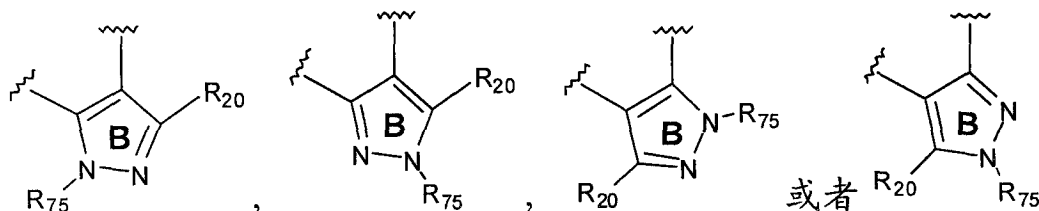
[0056] 其中 C- 环基团的两个相邻的取代基形成 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{O}-$ 。

[0057] 再一方面, 本发明提供式 4-2 化合物, 即具有如下定义的式 I、4 或 4-1 化合物, 其中 B- 环基团为吡唑基, 咪唑基, 吡咯基, 三唑基, 吡咯烷基, 吡唑烷基, 咪唑烷基, 吡啶基, 嘧啶基或者异噁唑基, 这些基团在可取代位置任选被独立为下列的基团所取代: C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, $-\text{NR}' \text{ R}''$, $-\text{SO}_2-\text{NR}' \text{ R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}' \text{ R}''$, $-\text{NR}' \text{ C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{NR}' \text{ C}(\text{O})$

$\text{NR}' \text{R}''$, $-\text{NR}' \text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, $-\text{NR}' \text{C}(\text{O})\text{O}-\text{苯基}$, NO_2 , CN , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, 羟基, 羟基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, 卤素, $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, $-\text{S}(\text{O})_z \text{ 芳基}$, 卤素, C_1-C_2 卤代烷基, C_1-C_2 卤代烷氧基, 苄基或者苯基。

[0058] 再一方面, 本发明提供式 4-3 化合物, 即具有如下定义的式 I、4 或 4-1 化合物, 其中所述 B- 环基团具有下式:

[0059]



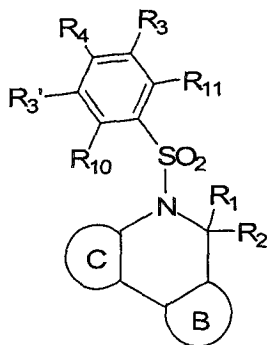
[0060] 其中,

[0061] R_{20} 为氢, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, $-\text{NR}' \text{R}''$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})-\text{NR}' \text{R}''$, $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, 羟基, 卤素, CN , NO_2 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}' \text{R}''$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})\text{NR}' \text{R}''$ 或者苯基及

[0062] R_{75} 为氢, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷酰基, 苯基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷酰基})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}' \text{R}''$, $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, $-\text{S}(\text{O})_z-$ 芳基, $-\text{SO}_2\text{NR}' \text{R}''$, 苯基, 苯基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ (优选苄基或苄基, 更优选苄基), 苯基羰基, 苄基羰基或者杂芳基羰基, 其中所述杂芳基为吡啶基, 噻吩基, 噻吩基或呋喃基; 其中 z 为 0、1 或 2。

[0063] 再一方面, 本发明提供式 5 化合物, 即具有如下定义的式 I、4、4-1 或 4-2 中任一个的化合物, 其立体异构体, 互变异构体, 立体异构体和 / 或互变异构体的混合物或者其可药用盐, 所述式 5 化合物具有下式:

[0064]



[0065] 式 5

[0066] 其中,

[0067] C- 环基团为任选被取代的环己基, 苯基, 噻吩基, 咪唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 吡咯基, 吡唑基, 嘧啶基, 吡嗪基, 噻唑基或者吡啶基;

[0068] R_3 , R_3' , R_4 , R_{10} 或 R_{11} 独立地为氢, 卤素, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 卤代烷氧基, 羟基, 羟基 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$, CN , NO_2 , 芳氧基 (如苯氧基), 芳基 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷氧基})$ 如苄氧基, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$, $-\text{NR}' \text{R}''$, C_1-C_6 烷酰基, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, 吡啶基, 苯基, 苯基 $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})-$, $-\text{SO}_2-\text{NR}' \text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}' \text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}' \text{R}''$, $-\text{NR}' \text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{NR}' \text{C}(\text{O})\text{NR}' \text{R}''$ 或者 $-\text{NR}' \text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}'$, 其中

每个 R' 和 R'' 独立地为氢, C_1-C_6 烷基或者苯基, 其中所述苯基任选被 1 至 5 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素, 羟基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 烷酰基, C_1-C_4 卤代烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基, CN 或 NO_2 ; 或者

[0069] R_4 和 R_3' 与它们相连的碳或者 R_{10} 和 R_3' 与它们相连的碳形成苯并环。

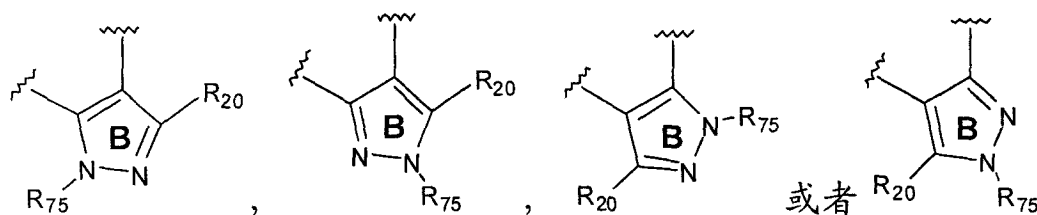
[0070] 另一方面, 本发明提供式 6 化合物, 即具有如下定义的式 5 化合物, 其中所述 C- 环基团为环己基, 苯基, 噻吩基, 咪唑基, 嘧啶基, 吡嗪基, 噻唑基或者吡啶基, 这些基团各自在每个可取代的位置任选被独立地为下列的基团所取代: 卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 芳氧基, 芳基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷氧基})-$, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$, $-NR' R''$, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN, 氧代, 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR' SO_2R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-S(O)_z(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-S(O)_z$ 芳基, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基, 且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3)、羟基、羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$; 或者

[0071] 其中 C- 环基团的两个相邻的取代基形成 $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$ 。

[0072] 再一方面, 本发明提供式 6-1 的化合物, 即具有如下定义的式 6 化合物, 其中 B- 环基团为吡唑基, 咪唑基, 吡咯基, 三唑基, 吡咯烷基, 吡唑烷基, 咪唑烷基或者异噁唑基, 这些基团各自为未取代的。

[0073] 再一方面, 本发明提供式 6-2 化合物, 即具有如下定义的式 6 化合物, 其中 B- 环基团具有下式:

[0074]



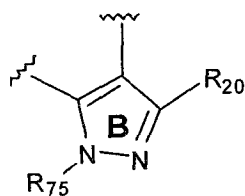
[0075] 其中,

[0076] R_{20} 为氢, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, $-NR' R''$, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NR' R''$, $-S(O)_z(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, 羟基, 卤素, CN, NO_2 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)NR' R''$ 或者苯基及

[0077] R_{75} 为氢, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷酰基, 苯基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷酰基})-$, $-C(O)NR' R''$, $-S(O)_z(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-S(O)_z-$ 芳基, $-SO_2NR' R''$, 苯基, 苯基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ (优选苯乙基或苄基, 更优选苄基), 苯基羰基, 苄基羰基或者杂芳基羰基, 其中所述杂芳基为吡啶基, 嘧啶基, 噻吩基或呋喃基。

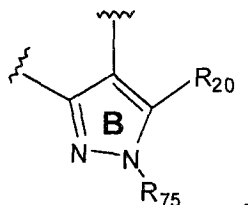
[0078] 又一方面, 本发明提供式 6-3 的化合物, 即具有如下定义的式 6-2 化合物, 其中 B- 环基团具有下式:

[0079]



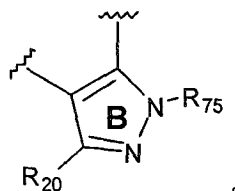
[0080] 又一方面,本发明提供式 6-4 化合物,即具有如下定义的式 6-2 化合物,其中 B- 环基团具有下式:

[0081]



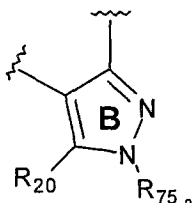
[0082] 又一方面,本发明提供式 6-5 化合物,即具有如下定义的式 6-2 化合物,其中 B- 环基团具有下式:

[0083]



[0084] 又一方面,本发明提供式 6-6 的化合物,即具有如下定义的式 6-2 化合物,其中 B- 环基团具有下式:

[0085]



[0086] 再一方面,本发明提供式 6-6a 化合物,即具有如下定义的式 6-2、6-3、6-4、6-5 或 6-6 中任一个化合物,其中 R_{20} 为氢, C_1-C_4 烷基, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $-C(O)OR'$, $-S(O)_z(C_1-C_4$ 烷基) 或者羟基;及 R_{75} 为氢, C_1-C_4 烷基或者 $-S(O)_z$ - 苯基。

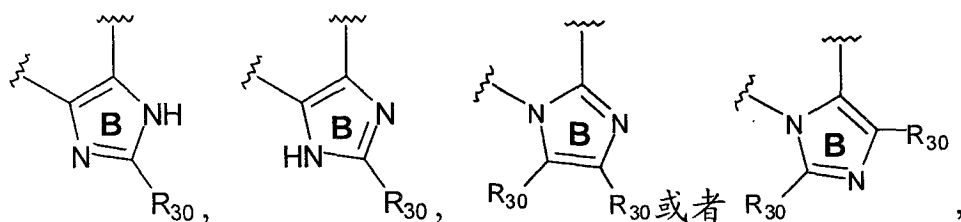
[0087] 另一方面,本发明提供式 6-6b 的化合物,即具有如下定义的式 6-6a 化合物,其中 R_{20} 为氢或者甲基及 R_{75} 为氢或者甲基。

[0088] 又一方面,本发明提供式 6-6c 的化合物,即具有如下定义的式 6-6a 化合物,其中 R_{20} 为氢或者甲基及 R_{75} 为氢。

[0089] 又一方面,本发明提供式 6-6d 的化合物,即具有如下定义的式 6-6a 化合物,其中 R_{20} 为氢及 R_{75} 为氢。

[0090] 又一方面,本发明提供式 6-7 的化合物,即具有如下定义的式 6 化合物,其中 B- 环基团具有下式:

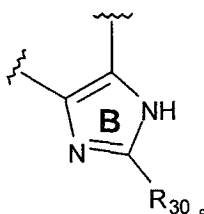
[0091]



[0092] 其中每个 R_{30} 独立地为氢, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, $-NR'R''$, C_1-C_4 烷硫基, 羟基, 卤素, CH_2F , CHF_2 , CF_3 或者苯基。

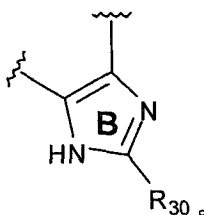
[0093] 又一方面, 本发明提供式 6-8 的化合物, 即具有如下定义的式 6-7 的化合物, 其中 B- 环基团具有下式:

[0094]



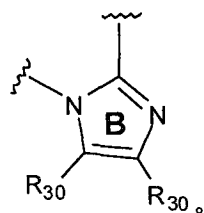
[0095] 又一方面, 本发明提供式 6-9 的化合物, 即具有如下定义的式 6-7 的化合物, 其中 B- 环基团具有下式:

[0096]



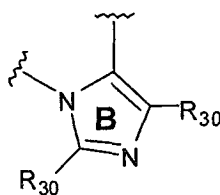
[0097] 又一方面, 本发明提供式 6-10 的化合物, 即具有如下定义的式 6-7 的化合物, 其中 B- 环基团具有下式:

[0098]



[0099] 又一方面, 本发明提供式 6-11 的化合物, 即具有如下定义的式 6-7 的化合物, 其中 B- 环基团具有下式:

[0100]



[0101] 再一方面, 本发明提供式 6-11a 的化合物, 即具有如下定义的式 6-8、6-9、6-10 或 6-11 中任一个的化合物, 其中每个 R_{30} 独立地为氢, C_1-C_4 烷基, CH_2F , CHF_2 或者 CF_3 。

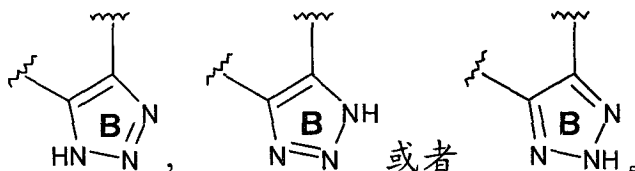
[0102] 另一方面, 本发明提供式 6-11b 的化合物, 即具有如下定义的式 6-11a 的化合物,

其中每个 R_{30} 独立地为氢或者甲基。

[0103] 再一方面,本发明提供式 6-11c 的化合物,即具有如下定义的式 6-11a 的化合物,其中每个 R_{30} 为氢。

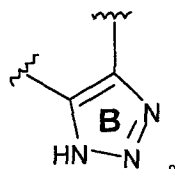
[0104] 又一方面,本发明提供式 6-12 的化合物,即具有如下定义的式 6 的化合物,其中 B- 环基团具有下式:

[0105]



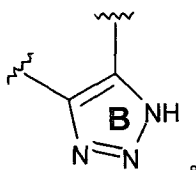
[0106] 又一方面,本发明提供式 6-13 的化合物,即具有如下定义的式 6-12 化合物,其中 B- 环基团具有下式:

[0107]



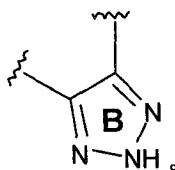
[0108] 又一方面,本发明提供式 6-14 的化合物,即具有如下定义的式 6-12 化合物,其中 B- 环基团具有下式:

[0109]



[0110] 又一方面,本发明提供式 6-15 的化合物,即具有如下定义的式 6-12 化合物,其中 B- 环基团具有下式:

[0111]



[0112] 再一方面,本发明提供式 7 化合物,即具有如下定义的式 4,4-1,4-2,4-3,5 或者式 6,6-1,6-2,6-3,6-4,6-5,6-6,6-6a,6-6b,6-6c,6-6d,6-7,6-8,6-9,6-10,6-11,6-11a,6-11b,6-11c,6-12,6-13,6-14 或 6-15 中任一个化合物,其中 C- 环基团为苯基或环己基,这些基团任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C_1 - C_4 烷基, C_1 - C_4 烷氧基,芳氧基,芳基-(C_1 - C_4 烷氧基)-, C_1 - C_4 卤代烷基(另一方面, CF_3), C_1 - C_4 卤代烷氧基(另一方面, OCF_3),羟基,羟基-(C_1 - C_4 烷基)-, $-NR' R''$, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN, 氧代, 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, $-S(O)_z$ 苯基或者 $-S(O)_z(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者

被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR'R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基,且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基(如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基(如 OCF_3)、羟基、羟基- $(C_1-C_6$ 烷基)或 $-NR'R''$;或者

[0113] 其中 C-环基团的两个相邻的取代基形成 $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$ 。在一个实施方案中,C-环基团为任选取代的苯基。

[0114] 另一方面,本发明提供式 7-1 的化合物,即具有如下定义的式 7 的化合物,其中 C-环基团为未取代的苯基。

[0115] 另一方面,本发明提供式 7-1a 的化合物,即具有如下定义的式 7 的化合物,其中 C-环基团为未取代的环己基。

[0116] 另一方面,本发明提供式 7-2 的化合物,即具有如下定义的式 7 的化合物,其中所述 C-环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基,所述基团独立地为 Cl, F, 甲基, 乙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, CF_3 , OCF_3 , OH, CH_2OH , NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$ 或者 $-OC(O)N(CH_3)_2$ 。在一个实施方案中,C-环基团被至少一种卤素二取代。在另一实施方案中,所述卤素为 F。在又一实施方案中,所述卤素为 Cl。在另一实施方案中,所述 C-环基团被两个相同或相异的卤素二取代。在又一实施方案中,C-环基团至少在 7-位被取代。在另一实施方案中,C-环基团在 7-位和 8-位被取代。在另一实施方案中,C-环基团被卤素单取代。在另一实施方案中,所述卤素为 F。在又一实施方案中,所述卤素为 Cl。在又一实施方案中,C-环基团在 7-位被取代。在又一实施方案中,C-环基团在 8-位被取代。

[0117] 另一方面,本发明提供式 7-2a 的化合物,即具有如下定义的式 7 的化合物,其中所述 C-环基团为被 1 或 2 个基团取代的环己基,所述基团独立地为 Cl, F, 甲基, 乙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, CF_3 , OCF_3 , OH, CH_2OH , NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$ 或者 $-OC(O)N(CH_3)_2$ 。

[0118] 又一方面,本发明提供式 7-3 的化合物,即具有如下定义的式 7 化合物,其中所述 C-环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基,所述基团为 Cl, F, 甲基, 乙基, 异丙基, 甲氧基, CF_3 , OCF_3 , OH, $-OC(O)N(CH_3)_2$ 或者被形成 $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$ 的两个相邻的取代基取代。在一个实施方案中,C-环基团被卤素单取代。在另一实施方案中,所述卤素为 Cl。在又一实施方案中,所述卤素为 F。在另一实施方案中,C-环基团在 7-位被取代。在又一实施方案中,C-环基团在 8-位被取代。在另一实施方案中,C-环基团在 7-位和 8-位被二取代。在又一实施方案中,C-环基团在 7-位和 8-位被基团所取代,所述基团为卤素、甲基或甲氧基。在又一实施方案中,两个基团是相同的。在进一步的实施方案中,两个基团相同,并且为卤素(如 F 或 Cl)。

[0119] 又一方面,本发明提供式 7-3a 的化合物,即具有如下定义的式 7 化合物,其中所述 C-环基团是被 1 或 2 个基团取代的环己基,所述基团为 Cl, F, 甲基, 乙基, 异丙基, 甲氧基, CF_3 , OCF_3 , OH 或者 $-OC(O)N(CH_3)_2$ 。

[0120] 又一方面,本发明提供式 7-3b 的化合物,即具有如下定义的式 7 化合物,其中所述 C-环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基,所述基团独立地为 $-NR'C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR'C(O)O-$ 苯基, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R''$, $-(C_1-C_6$ 烷基) $-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基) $-C(O)NR'R''$, $-NR'C(O)R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR'C(O)NR'R''$; NO_2 , CN, 苯基, $-S(O)_z$ 苯基或者 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基),其中上述的苯基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所

取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或 $-NR' R''$ 。在一个实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团至少在 8- 位被取代。

[0121] 又一方面, 本发明提供式 7-3c 的化合物, 即具有如下定义的式 7 化合物, 其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的环己基, 所述基团独立地为 $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)OR'$, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; NO_2 , CN, 苯基, $-S(O)_z$ 苯基或者 $-S(O)_z(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, 其中上述的苯基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$ 。

[0122] 再一方面, 本发明提供式 7-3d 的化合物, 即具有如下定义的式 7 化合物, 其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基, 所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_4 烷氧基。在一个实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团至少在 8- 位被取代。

[0123] 再一方面, 本发明提供式 7-3e 的化合物, 即具有如下定义的式 7 化合物, 其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的环己基, 所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_4 烷氧基。

[0124] 再一方面, 本发明提供式 7-3f 的化合物, 即具有如下定义的式 7 化合物, 其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基, 所述基团独立地为 $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, NO_2 , CN 或者苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$ 。在一个实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团至少在 8- 位被取代。

[0125] 再一方面, 本发明提供式 7-3g 的化合物, 即具有如下定义的式 7 化合物, 其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的环己基, 所述基团独立地为 $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, NO_2 , CN 或者苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$ 。

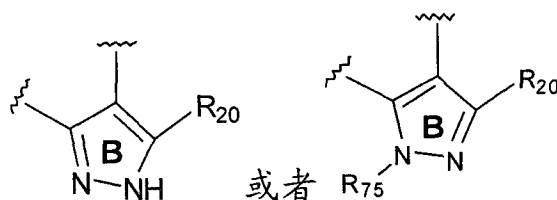
[0126] 又一方面, 本发明提供式 7-3h 的化合物, 即具有如下定义的式 7 化合物, 其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基, 所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 卤素, $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' C(O)O-$ 苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$ 。在一个实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团至少在 8- 位被取代。

[0127] 又一方面, 本发明提供式 7-3i 化合物, 即具有如下定义的式 7 化合物, 其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的环己基, 所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基,

卤素, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 或 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 或者 $-\text{NR}'\text{R}''$ 。

[0128] 另一方面, 本发明提供式 7-4 的化合物, 即具有如下定义的式 7, 7-1, 7-1a, 7-2, 7-2a, 7-3, 7-3a, 7-3b, 7-3c, 7-3d, 7-3e, 7-3f, 7-3g, 7-3h, 7-3i 中任一个化合物, 其中所述 B- 环基团具有下式:

[0129]



[0130] 其中 R_{20} 为氢, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$, 羟基, 卤素, CN , NO_2 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 或者苯基; 及 R_{75} 为 H 或 C_1-C_4 烷基 (如甲基或乙基)。在一个实施方案中, R_{20} 为氢或者甲基。在另一实施方案中, R_{20} 为氢。在又一实施方案中, R_{20} 和 R_{75} 均为 H,

[0131] 又一方面, 本发明提供式 7-4a 的化合物, 即具有如下定义的式 7-4 化合物, 其中 R_4 为卤素, C_1-C_6 卤代烷基或者 C_1-C_6 卤代烷氧基; R_3, R_3' , R_{10} 和 R_{11} 独立地为卤素, 甲基或氢; 及 R_2 为氢, C_1-C_3 烷基或者 C_3-C_6 环烷基。在一个实施方案中, R_4 为 Cl, 同时 R_3, R_3' , R_{10} 和 R_{11} 为 H。

[0132] 又一方面, 本发明提供式 7-4aa 的化合物, 即具有如下定义的式 7-4a 化合物, 其中 R_4 为 Cl, F, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OCH_2F , OCHF_2 或者 OCF_3 ; R_3, R_3' , R_{10} 和 R_{11} 独立地为 Cl, F, 甲基或氢; 及 R_2 独立地为氢, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基或者环丙基。在一个实施方案中, R_1 为氢或者甲基。在另一实施方案中, R_1 为氢。

[0133] 又一方面, 本发明提供式 7-4a1 的化合物, 即具有如下定义的式 7-4 化合物, 其中 R_4 为卤素 (一方面, 氯或氟), C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 卤代烷氧基; R_3, R_3' , R_{10} 和 R_{11} 独立地为卤素, 甲基或氢; 及 R_2 为 NO_2 或 CN 。

[0134] 又一方面, 本发明提供式 7-4a2 的化合物, 即具有如下定义的式 7-4 化合物, 其中 R_4 为卤素 (一方面, 氯或氟), C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 卤代烷氧基; R_3, R_3' , R_{10} 和 R_{11} 独立地为卤素, 甲基或氢; 及 R_2 为 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基。

[0135] 又一方面, 本发明提供式 7-4a3 的化合物, 即具有如下定义的式 7-4 的化合物, 其中 R_4 为卤素 (一方面, 氯或氟), C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 卤代烷氧基; R_3, R_3' , R_{10} 和 R_{11} 独立地为卤素, 甲基或氢; 及 R_2 为 C_1-C_4 卤代烷基。在一个实施方案中, R_4 为 Cl, 同时 R_3, R_3' , R_{10} 和 R_{11} 为 H。

[0136] 再一方面, 本发明提供式 7-4a4 的化合物, 即具有如下定义的式 7-4, 7-4a, 7-4a1, 7-4a2 或者 7-4a3 化合物, 其中 R_1 为氢。

[0137] 又一方面, 本发明提供式 7-4a5 的化合物, 即具有如下定义的式 7-4 的化合物, 其中 R_1 和 R_2 结合为氧代基团。

[0138] 又一方面,本发明提供式 7-4a6 的化合物,即具有如下定义的式 7-4 的化合物,其中 R_1 和 R_2 结合为 $=N-OR$, 其中 R 为氢, C_1-C_6 烷基, 芳基 (如苯基) 或芳基烷基 (如苄基或苯乙基)。

[0139] 又一方面,本发明提供式 7-4a7 的化合物,即具有如下定义的式 7-4 的化合物,其中 R_1 和 R_2 与它们连接的碳一起形成 C_3-C_6 环烷基。

[0140] 又一方面,本发明提供式 7-4a8 的化合物,即具有如下定义的式 7-4 的化合物,其中 R_1 和 R_2 与它们连接的碳一起形成环丙基。

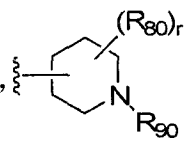
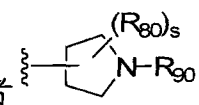
[0141] 又一方面,本发明提供式 7-4a9 的化合物,即具有如下定义的式 7-4 或 7-4a 的化合物,其中 R_1 为氢,且 R_2 为环丙基。在一个实施方案中,化合物是外消旋的。在另一实施方案中,化合物是对映异构体富集的。

[0142] 又一方面,本发明提供式 7-4a10 的化合物,即具有如下定义的式 7-4 或 7-4a 的化合物,其中 R_4 为 CF_3 ; R_1 为 H; R_2 为 H 或者 C_3-C_6 环烷基; R_{20} 为 H 或甲基; R_{75} 为 H 或甲基; 及 C- 环基团为被两个卤素取代的苯基。

[0143] 又一方面,本发明提供式 7-4b 的化合物,即具有如下定义的式 7, 7-1, 7-1a, 7-2, 7-2a, 7-3, 7-3a, 7-3b, 7-3c, 7-3d, 7-3e, 7-3f, 7-3g, 7-3h, 7-3i, 7-4 中任一个的化合物,其中 R_2 为 $-X(CO)Y$ 或 $-(C(R_3)_2)_{1-4}X(CO)Y$ 。

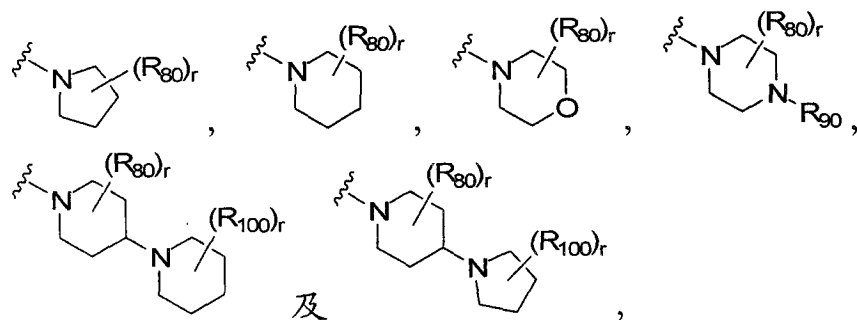
[0144] 又一方面,本发明提供式 7-4c 的化合物,即具有如下定义的式 7-4b 的化合物,其中 X 为 O; 及 Y 为 $-NR_{60}R_{70}$ 或 $-N(R_{30})(CH_2)_{2-6}NR_{60}R_{70}$; 其中

[0145] R_{60} 和 R_{70} 独立地选自: 氢, 甲基, 乙基, (C_3-C_8) 环烷基, 芳基 $-(C_1-C_6)$ 烷基 (如苄基

或苯乙基), 4- 吡啶基甲基,  或者  或者

[0146] R_{60} 和 R_{70} 与其连接的氮原子一起形成选自下列的杂环烷基:

[0147]



[0148] 其中,

[0149] 每个 R_{80} 独立地为未取代的 C_1-C_4 烷基或被羟基或卤素取代的 C_1-C_4 烷基;

[0150] 每个 R_{90} 独立地为氢, 未取代的 C_1-C_4 烷基, 被羟基或卤素取代的 C_1-C_4 烷基, 未取代的 C_3-C_8 环烷基, 被被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的 C_3-C_8 环烷基, 苯基 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-$, 吡啶基 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-$, 噻吩基 $-(C_1-C_4)$ 烷基 $-$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基 $-$, $-C(O)O-$ 苯基, $-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基 $-$, $-SO_2-$ 苯基, 未取代的苯基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的苯基, 吡啶基, 噻吩基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的吡啶基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的噻吩基, 其中

[0151] 每个 R_{50} 独立地选自：卤素， C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 卤代烷基， $-OH$ ， $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ， OCF_3 ， $-CN$ ， $-NR_{60}R_{70}$ ， $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ， $-CONR_{60}R_{70}$ ， $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-NR_{60}R_{70}$ ， $-NR_{60}CO-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ， $-NR_{60}CO-$ 苯基， $-NR_{60}CO-$ 吡啶基， $-NR_{60}CO-$ 噻吩基及 $-NR_{60}CONR_{60}R_{70}$ ；

[0152] 每个 R_{100} 独立地为氢或 C_1-C_4 烷基；

[0153] 每个 r 为 0 至 4；以及

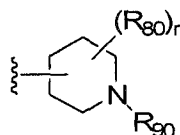
[0154] 每个 s 为 0 至 3。

[0155] 又一方面，本发明提供式 7-4c1 的化合物，即具有如下定义的式 7-4b 化合物，其中 Y 为 $-O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 。在一个实施方案中， Y 为 $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 。

[0156] 又一方面，本发明提供式 7-4c2 的化合物，即具有如下定义的式 7-4b 化合物，其中 Y 为 $-O-$ 苯基。

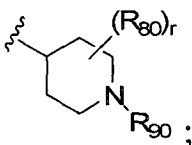
[0157] 又一方面，本发明提供式 7-4d 的化合物，即具有如下定义的式 7-4c 的化合物，其中所述基团

[0158]



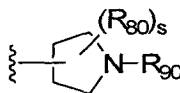
[0159] 为下式所示的基团：

[0160]



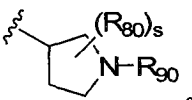
[0161] 且所述基团

[0162]



[0163] 为下式所示的基团：

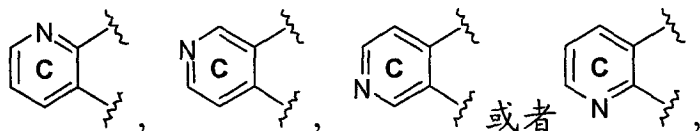
[0164]



[0165] 再一方面，本发明提供式 7-4d1 的化合物，即具有如下定义的式 7-4b，7-4c，7-4c1，7-4c2 或者 7-4d 中任一个的化合物，其中 R_1 为 H 或 C_1-C_4 烷基。在一个实施方案中， R_1 为 H 或甲基。在另一实施方案中， R_1 为 H。

[0166] 再一方面，本发明提供式 7-5 的化合物，即具有如下定义的式 4，4-1，4-2，4-3，5 或者式 6，6-1，6-2，6-3，6-4，6-5，6-6，6-6a，6-6b，6-6c，6-6d，6-7，6-8，6-9，6-10，6-11，6-11a，6-11b，6-11c，6-12，6-13，6-14 或者 6-15 中任一个的化合物，其中 C-环基团为

[0167]

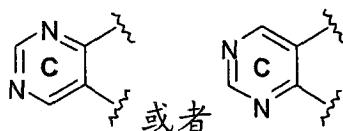


[0168] 或者它们的 N-氧化物衍生物,

[0169] 这些基团各自任选被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 芳氧基, 芳基- $(C_1-C_4$ 烷氧基)-, C_1-C_4 卤代烷基 (另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基 (另一方面, OCF_3), 羟基, 羟基- $(C_1-C_4$ 烷基), $-NR' R''$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN, 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR' SO_2R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或者 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基), 其中上述烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基, 且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3)、羟基、羟基- $(C_1-C_6$ 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。在一个实施方案中,本发明提供其中 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡啶基或吡啶基 N-氧化物的化合物,所述基团独立地为 $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; NO_2 , CN, 苯基, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基), 其中上述的芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基- $(C_1-C_6$ 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。在可供选择的实施方案中, C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡啶基或吡啶基 N-氧化物,所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_4 烷氧基。在另一可供选择的实施方案中, C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡啶基或吡啶基 N-氧化物,所述基团独立地为 $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基), NO_2 , CN 或者苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基- $(C_1-C_6$ 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。在又一可供选择的实施方案中, C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡啶基或吡啶基 N-氧化物,所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 卤素, $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-OC(O)N-(C_1-C_6$ 烷基) $_2$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基- $(C_1-C_6$ 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。

[0170] 再一方面,本发明提供式 7-5a 的化合物,即具有如下定义的式 4, 4-1, 4-2, 4-3, 5 或者式 6, 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-6b, 6-6c, 6-6d, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-11c, 6-12, 6-13, 6-14 或者 6-15 中任一个的化合物,其中 C- 环基团为:

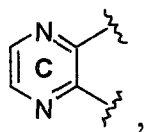
[0171]



[0172] 其各自任选被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基,芳氧基,芳基 $-(C_1-C_4$ 烷氧基) $-$, C_1-C_4 卤代烷基(另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基(另一方面, OCF_3),羟基,羟基 $-(C_1-C_4$ 烷基), $-NR' R''$, $-(C_1-C_4$ 烷基) $-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_6$ 烷基) $-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基) $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 ,CN,苄基,苯基,噁唑基,吡唑基,噻唑基,吡啶基,呋喃基,噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR' SO_2R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-S(O)_z$ 芳基(其中所述芳基优选为萘基或苯基,更优选为苯基)或者 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基),其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基,且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基(如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基(如 OCF_3)、羟基、羟基 $-(C_1-C_6$ 烷基)或者 $-NR' R''$ 。在一个实施方案中,本发明提供化合物,其中 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的嘧啶基,所述基团独立地为 $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-(C_1-C_6$ 烷基) $-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基) $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-OC(O)NR' R''$, NO_2 ,CN,苯基, $-S(O)_z$ 芳基(其中所述芳基优选为萘基或苯基,更优选为苯基)或 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基),其中上述的芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基,卤素, C_1-C_6 卤代烷基(如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基(如 OCF_3),羟基,羟基 $-(C_1-C_6$ 烷基)或者 $-NR' R''$ 。在可供选择的实施方案中,C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的嘧啶基,所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基,其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_4 烷氧基。在进一步的可供选择的实施方案中,C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的嘧啶基,所述基团独立地为 $-COOH$, $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基), NO_2 ,CN 或者苯基,其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基,卤素, C_1-C_6 卤代烷基(如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基(如 OCF_3),羟基,羟基 $-(C_1-C_6$ 烷基)或者 $-NR' R''$ 。在又一可供选择的实施方案中,C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的嘧啶基,所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基,卤素, $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-OC(O)N-(C_1-C_6$ 烷基) $_2$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基,其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基,卤素, C_1-C_6 卤代烷基(如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基(如 OCF_3),羟基,羟基 $-(C_1-C_6$ 烷基)或者 $-NR' R''$ 。

[0173] 再一方面,本发明提供式 7-5b 的化合物,即具有如下定义的式 4,4-1,4-2,4-3,5 或者式 6,6-1,6-2,6-3,6-4,6-5,6-6,6-6a,6-6b,6-6c,6-6d,6-7,6-8,6-9,6-10,6-11,6-11a,6-11b,6-11c,6-12,6-13,6-14 或者 6-15 中任一个的化合物,其中所述 C- 环基团为:

[0174]

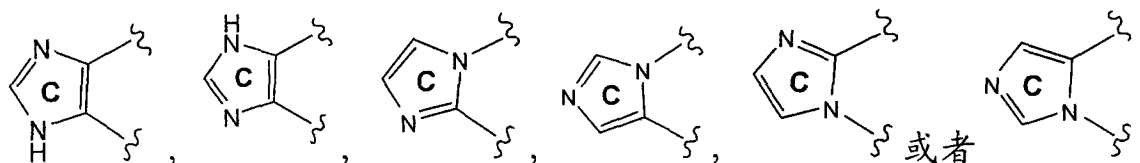


[0175] 其任选被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基,

芳氧基, 芳基-(C₁-C₄ 烷氧基)-, C₁-C₄ 卤代烷基 (另一方面, CF₃), C₁-C₄ 卤代烷氧基 (另一方面, OCF₃), 羟基, 羟基-(C₁-C₄ 烷基), -NR' R'', -(C₁-C₄ 烷基)-NR' R'', -NR' C(O)O-(C₁-C₆ 烷基), -NR' C(O)O 苯基, -COR', -C(O)OR', -C(O)NR' R'', -OC(O)NR' R'', -NR' C(O)NR' R''; -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)OR', -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)NR' R'', -NR' C(O)R'', NO₂, CN, 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C₂-C₆ 烯基, C₂-C₆ 炔基, -NR' SO₂R'', -SO₂-NR' R'', -S(O)_z 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或者 -S(O)_z(C₁-C₆ 烷基), 其中上述烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、-NR' R'' 或 C₁-C₆ 烷氧基, 且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、C₁-C₆ 卤代烷基 (如 CF₃)、C₁-C₆ 卤代烷氧基 (如 OCF₃)、羟基、羟基-(C₁-C₆ 烷基) 或者 -NR' R''。在一个实施方案中, 本发明提供化合物其中 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡嗪, 所述基团独立地为 -NR' C(O)O-(C₁-C₆ 烷基), -NR' C(O)O- 苯基, -C(O)OR', -C(O)NR' R'', -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)OR', -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)NR' R'', -NR' C(O)R'', -OC(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂, NO₂, CN, 苯基, -S(O)_z 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或 -S(O)_z(C₁-C₆ 烷基), 其中上述的芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, 卤素, C₁-C₆ 卤代烷基 (如 CF₃), C₁-C₆ 卤代烷氧基 (如 OCF₃), 羟基, 羟基-(C₁-C₆ 烷基) 或者 -NR' R''。在可供选择的实施方案中, C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡嗪, 所述基团独立地为 C₁-C₄ 烷基, C₂-C₆ 烯基, C₂-C₆ 炔基, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、-NR' R'' 或 C₁-C₄ 烷氧基。在又一可供选择的方面, C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡嗪, 所述基团独立地为 -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄ 烷基), NO₂, CN 或者苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, 卤素, C₁-C₆ 卤代烷基 (如 CF₃), C₁-C₆ 卤代烷氧基 (如 OCF₃), 羟基, 羟基-(C₁-C₆ 烷基) 或者 -NR' R''。在又一可供选择的实施方案中, C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡嗪, 所述基团独立地为 C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, 卤素, -C(O)NR' R'', -NR' C(O)R'', -OC(O)N(C₁-C₆ 烷基)₂, -NR' C(O)O-(C₁-C₆ 烷基) 或 -NR' C(O)O- 苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, 卤素, C₁-C₆ 卤代烷基 (如 CF₃), C₁-C₆ 卤代烷氧基 (如 OCF₃), 羟基, 羟基-(C₁-C₆ 烷基) 或者 -NR' R''。

[0176] 再一方面, 本发明提供式 7-5c 的化合物, 即具有如下定义的式 4, 4-1, 4-2, 4-3, 5 或者式 6, 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-6b, 6-6c, 6-6d, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-11c, 6-12, 6-13, 6-14 或者 6-15 中任一个的化合物, 其中 C- 环基团为:

[0177]

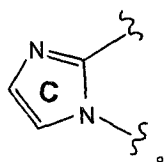


[0178] 这些基团各自任选被 1 或 2 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, 芳氧基, 芳基-(C₁-C₄ 烷氧基)-, C₁-C₄ 卤代烷基 (另一方面, CF₃), C₁-C₄ 卤代烷氧基 (另一方面, OCF₃), 羟基, 羟基-(C₁-C₄ 烷基), -NR' R'', -(C₁-C₆ 烷基)-NR' R'', -NR' C(O)O-(C₁-C₆ 烷基), -NR' C(O)O- 苯基, -COR', -C(O)OR', -C(O)

$\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$; $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, NO_2 , CN , 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, $-\text{SO}_2-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{S}(\text{O})_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或者 $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$, 其中上述烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 或 C_1-C_6 烷氧基, 且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3)、羟基、羟基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 或者 $-\text{NR}'\text{R}''$ 。

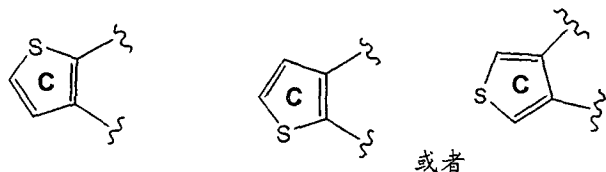
[0179] 再一方面, 本发明提供式 7-5c1 的化合物, 即具有如下定义的式 7-5c 的化合物, 其中 C-环基团为:

[0180]



[0181] 再一方面, 本发明提供式 7-5d 的化合物, 即具有如下定义的式 4, 4-1, 4-2, 4-3, 5 或者式 6, 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-6b, 6-6c, 6-6d, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-11c, 6-12, 6-13, 6-14 或者 6-15 中任一个的化合物, 其中 C-环基团为:

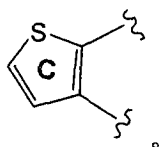
[0182]



[0183] 这些基团各自任选被 1 或 2 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 芳氧基, 芳基 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷氧基})-$, C_1-C_4 卤代烷基 (另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基 (另一方面, OCF_3), 羟基, 羟基 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 苯基, $-\text{COR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$; $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, NO_2 , CN , 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, $-\text{SO}_2-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{S}(\text{O})_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或者 $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$, 其中上述烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 或 C_1-C_6 烷氧基, 且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3)、羟基、羟基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 或者 $-\text{NR}'\text{R}''$ 。

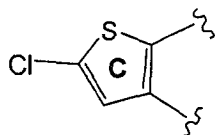
[0184] 再一方面, 本发明提供式 7-5d1 的化合物, 即具有如下定义的式 7-5d 的化合物, 其中 C-环基团为:

[0185]



[0186] 再一方面,本发明提供式 7-5d 的化合物,即具有如下定义的式 7-5d 的化合物,其中 C-环基团为:

[0187]



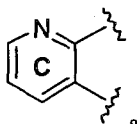
[0188] 另一方面,本发明提供式 7-6 的化合物,即具有如下定义的式 7-5, 7-5a, 7-5b, 7-5c 或 7-5d 的化合物,其中所述 C-环基团为未取代的。

[0189] 另一方面,本发明提供式 7-7 的化合物,即具有如下定义的式 7-5, 7-5a, 7-5b, 7-5c 或 7-5d 的化合物,其中所述 C-环基团被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为 Cl, F, 甲基, 乙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, CF_3 , OCF_3 , OH 或者 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 。

[0190] 又一方面,本发明提供式 7-8 的化合物,即具有如下定义的式 7-5, 7-5a, 7-5b, 7-5c 或 7-5d 的化合物,其中所述 C-环基团被 1 或 2 个基团所取代,所述基团为 Cl, F 或者甲基。

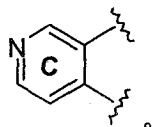
[0191] 又一方面,本发明提供式 7-9 的化合物,即具有如下定义的式 7-5, 7-6, 7-7 或者 7-8 中任一个的化合物,其中 C-环基团具有下列结构:

[0192]



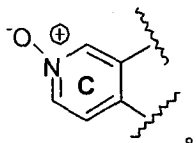
[0193] 又一方面,本发明提供式 7-10 的化合物,即根据式 7-5, 7-6, 7-7 或者 7-8 中任一个的化合物,其中 C-环基团具有下列结构:

[0194]



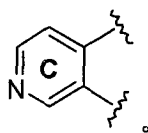
[0195] 又一方面,本发明提供式 7-10a 的化合物,即根据式 7-5, 7-6, 7-7 或者 7-8 中任一个的化合物,其中 C-环基团具有下列结构:

[0196]



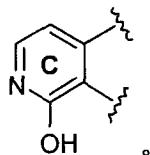
[0197] 又一方面,本发明提供式 7-11 的化合物,即根据式 7-5, 7-6, 7-7 或者 7-8 中任一个的化合物,其中 C-环基团具有下列结构:

[0198]



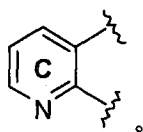
[0199] 又一方面,本发明提供式 7-11a 的化合物,即根据式 7-5 的化合物,其中 C-环基团具有下列结构:

[0200]



[0201] 又一方面,本发明提供式 7-12 的化合物,即根据式 7-5,7-6,7-7 或者 7-8 中任一个的化合物,其中 C-环基团具有下列结构:

[0202]



[0203] 再一方面,本发明提供式 7-12a 的化合物,即具有如下定义的式 4,4-1,4-2,4-3,5 化合物或者式 6,6-1,6-2,6-3,6-4,6-5,6-6,6-6a,6-6b,6-6c,6-6d,6-7,6-8,6-9,6-10,6-11,6-11a,6-11b,6-11c,6-12,6-13,6-14 或者 6-15 中任一个的化合物,其中所述 C-环基团为噻唑基,其任选被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基,芳氧基,芳基, $-(C_1-C_4 \text{ 烷氧基})-$, C_1-C_4 卤代烷基 (另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基 (另一方面, OCF_3), 羟基,羟基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-NR' R''$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN , 苄基,苯基,噁唑基,吡唑基,噻唑基,吡啶基,呋喃基,噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR' SO_2R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基,更优选为苯基) 或者 $-S(O)_z(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, 其中上述烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基,且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3)、羟基、羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$ 。

[0204] 另一方面,本发明提供式 7-12b 的化合物,即具有如下定义的式 7-12a 的化合物,其中所述噻唑基环被一个基团所取代,该基团为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基或者苄基。

[0205] 再一方面,本发明提供式 7-12c 的化合物,即具有如下定义的式 7-12a 的化合物,其中所述噻唑基环被 C_1-C_4 烷基所取代。

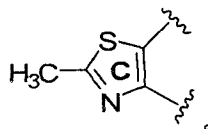
[0206] 又一方面,本发明提供式 7-12d 的化合物,即具有如下定义的式 7-12a 的化合物,其中所述噻唑基环被下列基团所取代: C_1-C_4 卤代烷基 (另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基 (另一方面, OCF_3), 羟基,羟基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-NR' R''$ 或者 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-NR' R''$ 。

[0207] 又一方面,本发明提供式 7-12e 的化合物,即具有如下定义的式 7-12a 的化合物,其中所述噻唑基环被下列基团所取代: C_2-C_4 烷基, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)OR'$ 或者 $-(C_1-C_4 \text{ 烷$

基)-C(O)NR' R''。

[0208] 另一方面,本发明提供式 7-12f 的化合物,即具有如下定义的式 7-12a 的化合物,其中所述噻唑基环为:

[0209]



[0210] 又一方面,本发明提供式 7-13 的化合物,即根据式 7-5, 7-5a, 7-5b, 7-5c, 7-5c1, 7-5d, 7-5d1, 7-5d2, 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10, 7-10a, 7-11, 7-11a, 7-12, 7-12a, 7-12b, 7-12c, 7-12d, 7-12e 或者 7-12f 中任一个的化合物,其中 R_2 为 $-X(CO)Y$ 或 $-(C(R_3)_2)_{1-4}X(CO)Y$ 。

[0211] 再一方面,本发明提供式 7-13a 的化合物,即根据式 7-5, 7-5a, 7-5b, 7-5c, 7-5c1, 7-5d, 7-5d1, 7-5d2, 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10, 7-10a, 7-11, 7-11a, 7-12, 7-12a, 7-12b, 7-12c, 7-12d, 7-12e 或者 7-12f 中任一个的化合物,其中 R_2 为氢, C_1-C_3 烷基或 C_3-C_6 环烷基。

[0212] 再一方面,本发明提供式 7-13b 的化合物,即根据式 7-5, 7-5a, 7-5b, 7-5c, 7-5c1, 7-5d, 7-5d1, 7-5d2, 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10, 7-10a, 7-11, 7-11a, 7-12, 7-12a, 7-12b, 7-12c, 7-12d, 7-12e 或者 7-12f 中任一个的化合物,其中 R_2 为 NO_2 或 CN 。

[0213] 再一方面,本发明提供化合物 of 式 7-13c,即根据式 7-5, 7-5a, 7-5b, 7-5c, 7-5c1, 7-5d, 7-5d1, 7-5d2, 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10, 7-10a, 7-11, 7-11a, 7-12, 7-12a, 7-12b, 7-12c, 7-12d, 7-12e 或者 7-12f 中任一个的化合物,其中 R_2 为 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基。

[0214] 再一方面,本发明提供化合物 of 式 7-13d,即根据式 7-5, 7-5a, 7-5b, 7-5c, 7-5c1, 7-5d, 7-5d1, 7-5d2, 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10, 7-10a, 7-11, 7-11a, 7-12, 7-12a, 7-12b, 7-12c, 7-12d, 7-12e 或者 7-12f 中任一个的化合物,其中 R_2 为 C_1-C_4 卤代烷基。

[0215] 再一方面,本发明提供式 7-13e 的化合物,即根据式 7-5, 7-5a, 7-5b, 7-5c, 7-5c1, 7-5d, 7-5d1, 7-5d2, 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10, 7-10a, 7-11, 7-11a, 7-12, 7-12a, 7-12b, 7-12c, 7-12d, 7-12e, 7-12f, 7-13, 7-13a, 7-13b, 7-13c 或者 7-13d 中任一个的化合物,其中 R_1 为氢。

[0216] 又一方面,本发明提供式 7-13f 的化合物,即根据式 7-5, 7-5a, 7-5b, 7-5c, 7-5c1, 7-5d, 7-5d1, 7-5d2, 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10, 7-10a, 7-11, 7-11a, 7-12, 7-12a, 7-12b, 7-12c, 7-12d, 7-12e 或者 7-12f 中任一个的化合物,其中 R_1 和 R_2 结合为氧代基团。

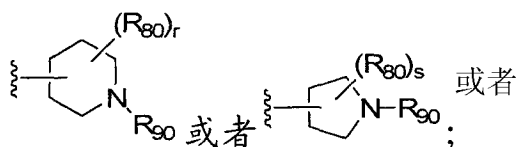
[0217] 又一方面,本发明提供化合物 of 式 7-13g,即根据式 7-5, 7-5a, 7-5b, 7-5c, 7-5c1, 7-5d, 7-5d1, 7-5d2, 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10, 7-10a, 7-11, 7-11a, 7-12, 7-12a, 7-12b, 7-12c, 7-12d, 7-12e 或者 7-12f 中任一个的化合物,其中 R_1 和 R_2 结合为 $=N-OR$, 其中 R 为氢, C_1-C_6 烷基, 芳基 (如苯基) 或芳基烷基 (如苄基或苯乙基)。

[0218] 又一方面,本发明提供式 7-13h 的化合物,即根据式 7-5, 7-5a, 7-5b, 7-5c, 7-5c1, 7-5d, 7-5d1, 7-5d2, 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10, 7-10a, 7-11, 7-11a, 7-12, 7-12a, 7-12b, 7-12c, 7-12d, 7-12e 或者 7-12f 中任一个的化合物,其中 R_1 和 R_2 与它们连接的碳一起形成 C_3-C_6 环烷基。

[0219] 又一方面,本发明提供式 7-13I 化合物,即根据式 7-5,7-5a,7-5b,7-5c,7-5c1,7-5d,7-5d1,7-5d2,7-6,7-7,7-8,7-9,7-10,7-10a,7-11,7-11a,7-12,7-12a,7-12b,7-12c,7-12d,7-12e 或者 7-12f 中任一个的化合物,其中 R_1 和 R_2 与它们连接的碳一起形成环丙基。

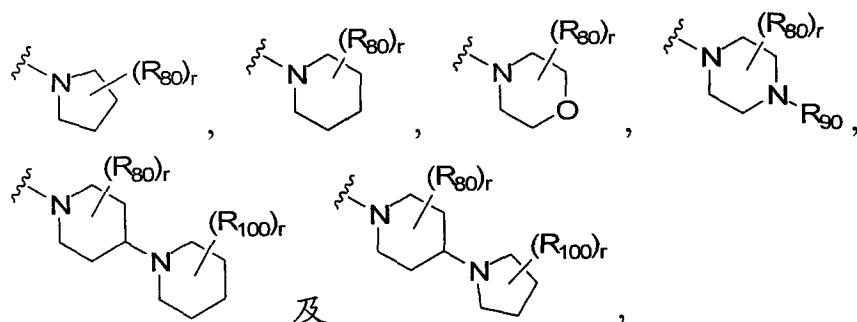
[0220] 又一方面,本发明提供式 7-13j 的化合物,即根据式 7-5,7-5a,7-5b,7-5c,7-5c1,7-5d,7-5d1,7-5d2,7-6,7-7,7-8,7-9,7-10,7-10a,7-11,7-11a,7-12,7-12a,7-12b,7-12c,7-12d,7-12e 或者 7-12f 中任一个的化合物,其中 R_1 为氢及 R_2 为环丙基。在一个实施方案中,化合物是外消旋的。在另一实施方案中,化合物是对映异构体富集的。

[0221] 又一方面,本发明提供式 7-14 的化合物,即具有如下定义的式 7-13 的化合物,其中 X 为 0; 及 Y 为 $-NR_{60}R_{70}$ 或 $-N(R_{30})(CH_2)_{2-6}NR_{60}R_{70}$; 其中 R_{60} 和 R_{70} 独立地选自: 氢, 甲基, 乙基, $-(C_3-C_8)$ 环烷基, 芳基 $-(C_1-C_6)$ 烷基 (如苄基或苯乙基), 4-吡啶基甲基,



[0222] R_{60} 和 R_{70} 与其连接的氮原子一起形成选自下列的杂环烷基

[0223]



[0224] 其中,

[0225] 每个 R_{80} 独立地为未取代的 C_1-C_4 烷基或被羟基或卤素取代的 C_1-C_4 烷基;

[0226] 每个 R_{90} 独立地为氢, 未取代的 C_1-C_4 烷基, 羟基或卤素取代的 C_1-C_4 烷基, 未取代的 C_3-C_8 环烷基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的 C_3-C_8 环烷基, 苯基 $-(C_1-C_4)$ 烷基, 吡啶基 $-(C_1-C_4)$ 烷基, 噻吩基 $-(C_1-C_4)$ 烷基, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基, $-C(O)O-$ 苯基, $-SO_2-(C_1-C_6)$ 烷基, $-SO_2-$ 苯基, 未取代的苯基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的苯基, 吡啶基, 噻吩基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的吡啶基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的噻吩基, 其中

[0227] 每个 R_{50} 独立地选自: 卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 卤代烷基, $-OH$, $-O(C_1-C_4)$ 烷基, OCF_3 , $-CN$, $-NR_{60}R_{70}$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基, $-CONR_{60}R_{70}$, $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-NR_{60}R_{70}$, $-NR_{60}CO-(C_1-C_4)$ 烷基, $-NR_{60}CO-$ 苯基, $-NR_{60}CO-$ 吡啶基, $-NR_{60}CO-$ 噻吩基及 $-NR_{60}CONR_{60}R_{70}$,

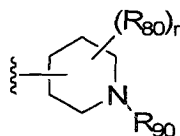
[0228] 每个 R_{100} 独立地为氢或 C_1-C_4 烷基;

[0229] 每个 r 为 0 至 4; 及

[0230] 每个 s 为 0 至 3。

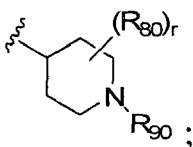
[0231] 又一方面,本发明提供式 7-15 的化合物,即具有如下定义的式 7-14 的化合物,其中所述基团

[0232]



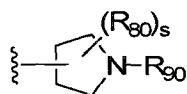
[0233] 为下式所示的基团：

[0234]



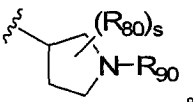
[0235] 且所述基团

[0236]



[0237] 为下式所示的基团：

[0238]



[0239] 又一方面,本发明提供式 7-16 的化合物,即具有如下定义的式 7-13 的化合物,其中 Y 为 -O-(C₁-C₆ 烷基)。在一个实施方案中, Y 为 -O-(C₁-C₄ 烷基)。

[0240] 又一方面,本发明提供式 7-17 的化合物,即具有如下定义的式 7-13 的化合物,其中 Y 为 -O- 苯基。

[0241] 再一方面,本发明提供式 7-18 的化合物,即根据式 7-14, 7-15, 7-16 或者 7-17 中任一个的化合物,其中 R₁ 为 H 或 C₁-C₄ 烷基。在一个实施方案中, R₁ 为 H 或甲基。在另一实施方案中, R₁ 为 H。

[0242] 又一方面,本发明提供式 8 的化合物,即根据式 6 或者式 7, 7-1, 7-1a, 7-2, 7-2a, 7-3, 7-3a, 7-3b, 7-3c, 7-3d, 7-3e, 7-3f, 7-3g, 7-3h, 7-3i, 7-4, 7-4a, 7-4aa, 7-4a1, 7-4a2, 7-4a3, 7-4a4, 7-4a5, 7-4a6, 7-4a7, 7-4a8, 7-4a9, 7-4a10, 7-4b, 7-4c, 7-4c1, 7-4c2, 7-4d, 7-4d1, 7-5, 7-5a, 7-5b, 7-5c, 7-5c1, 7-5d, 7-5d1, 7-5d2, 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10, 7-10a, 7-11, 7-11a, 7-12, 7-12a, 7-12b, 7-12c, 7-12d, 7-12e, 7-12f, 7-13, 7-13a, 7-13b, 7-13c, 7-13d, 7-13e, 7-13f, 7-13g, 7-13h, 7-13i, 7-13j, 7-14, 7-15, 7-16, 7-17 或者 7-18 中任一个的化合物,其中

[0243] R₃ 和 R₃' 为氢, 卤素, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, CF₃ 或者 CN;

[0244] R₄ 为氢, 卤素, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, C₁-C₆ 卤代烷基, C₁-C₆ 卤代烷氧基, CN, -SO₂-(C₁-C₆ 烷基) 或者 -NR' R'',

[0245] R₁₀ 和 R₁₁ 独立地为氢或者甲基。

[0246] 又一方面,本发明提供式 8-1 的化合物,即具有如下定义的式 8 的化合物,其中 R₃ 和 R₃' 独立地为氢, 卤素或者甲基。

[0247] 又一方面,本发明提供式 8-2 的化合物,即具有如下定义的式 8 的化合物,其中 R₄ 为氢, F, Cl, C₁-C₆ 烷氧基, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F 或者 CN。

[0248] 又一方面,本发明提供式 8-3 的化合物,即具有如下定义的式 8 的化合物,其中 R_4 为 $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-\text{NR}'-\text{R}''$ 。

[0249] 又一方面,本发明提供式 8-4 的化合物,即根据式 8, 8-1, 8-2 或者 8-3 中任一个的化合物,其中 R_3 、 R_3' 、 R_{10} 和 R_{11} 为氢。

[0250] 又一方面,本发明提供式 8-5 的化合物,即具有如下定义的式 8、8-1、8-2 或 8-4 的化合物,其中 R_4 为 CF_3 。

[0251] 又一方面,本发明提供式 8-6 的化合物,即具有如下定义的式 8、8-1、8-2 或 8-4 的化合物,其中 R_4 为氯。在一个实施方案中, R_4 为 Cl , 同时 R_3 、 R_3' 、 R_{10} 和 R_{11} 为 H 。

[0252] 又一方面,本发明提供式 8-7 的化合物,即具有如下定义的式 8、8-1、8-2 或 8-4 的化合物,其中 R_4 为氟。

[0253] 又一方面,本发明提供式 8-8 的化合物,即具有如下定义的式 8、8-1、8-2 或 8-4 的化合物,其中 R_4 为 OCF_3 。

[0254] 再一方面,本发明提供式 8-9 的化合物,即具有如下定义的式 8-5、8-6、8-7 或 8-8 的化合物,其中 B- 环基团为吡唑基环, C- 环基团为任选被下列基团取代的苯基: 卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤代烷基, 卤代烷氧基, OH 或 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})_2$; R_1 为氢或者 C_1-C_6 烷基及 R_2 为氢, C_1-C_6 烷基, C_3-C_6 环烷基或者卤代烷基。在一个实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团至少在 8- 位被取代。在又一实施方案中, C- 环基团在 7- 位和 8- 位被取代。

[0255] 再一方面,本发明提供式 8-10 的化合物,即具有如下定义的式 8-5、8-6、8-7 或 8-8 的化合物,其中 B- 环基团为吡唑基环, C- 环基团为任选被一或多个基团取代的苯基,所述基团独立地为卤素 (如 F 或 Cl), C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤代烷基 (如 CF_3), 卤代烷氧基 (如 OCF_3), OH 或 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})_2$; 及 R_1 和 R_2 一起形成环烷基, 氧代或 $\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 基团, 其中 R 为氢, 烷基或者苯基。在一个实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团至少在 8- 位被取代。在又一实施方案中, C- 环基团在 7- 位和 8- 位均被取代。

[0256] 再一方面,本发明提供式 8-11 的化合物,即具有如下定义的式 8-5、8-6、8-7 或 8-8 的化合物,其中 B- 环基团为吡唑基环, C- 环基团为任选被下列基团取代的吡啶基环或 N- 氧化物-吡啶基环: 卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤代烷基, 卤代烷氧基, OH 或 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})_2$; R_1 为氢或者 C_1-C_6 烷基及 R_2 为氢, C_1-C_6 烷基, C_3-C_6 环烷基或者卤代烷基。

[0257] 再一方面,本发明提供式 8-11a 的化合物,即具有如下定义的式 8-11 的化合物,其中 B- 环基团和 C- 环基团与哌啶环一起形成任选取代的 4,5- 二氢-2H- 吡唑并 [4,3-c] [1,7] 二氮杂萘。

[0258] 再一方面,本发明提供式 8-11b 的化合物,即具有如下定义的式 8-11 的化合物,其中 B- 环基团和 C- 环基团与哌啶环一起形成任选取代的 4,5- 二氢-2H- 吡唑并 [4,3-c] [1,7] 二氮杂萘 7- 氧化物。

[0259] 再一方面,本发明提供式 8-11c 的化合物,即具有如下定义的式 8-11 的化合物,其中 B- 环基团和 C- 环基团与哌啶环一起形成任选取代的 4,5- 二氢-2H- 吡唑并 [4,3-c] [1,8] 二氮杂萘。

[0260] 再一方面,本发明提供式 8-11d 的化合物,即具有如下定义的式 8-11 的化合物,其

中 B- 环基团和 C- 环基团与哌啶环一起形成任选取代的 4,5- 二氢 -2H- 吡唑并 [4,3-c] [1,8] 二氮杂萘 8- 氧化物。

[0261] 再一方面, 本发明提供式 8-11e 的化合物, 即具有如下定义的式 8-12, 8-12a, 8-12b, 8-12c, 8-12d 中任一个的化合物, 其中 R_1 为 H 及 R_2 为环烷基。在一个实施方案中, R_2 为环丙基, 环戊基或者环己基。在又一实施方案中, R_2 为环丙基。在另一实施方案中, 化合物是外消旋的。在又一实施方案中, 化合物是对映异构体富集的。

[0262] 再一方面, 本发明提供式 8-12 的化合物, 即具有如下定义的式 8-5、8-6、8-7 或 8-8 的化合物, 其中 B- 环基团为吡唑基环, C- 环基团为任选被下列基团取代的吡啶基环或 N- 氧化物 - 吡啶基环: 卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤代烷基, 卤代烷氧基, OH 或 $OC(O)N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$; 及 R_1 和 R_2 一起形成环烷基, 氧代或 $C=N-OR$ 基团, 其中 R 为氢, 烷基或者苯基。

[0263] 再一方面, 本发明提供式 8-12a 的化合物, 即具有如下定义的式 8-12 的化合物, 其中 B- 环基团和 C- 环基团与哌啶环一起形成任选取代的 4,5- 二氢 -2H- 吡唑并 [4,3-c] [1,7] 二氮杂萘。

[0264] 再一方面, 本发明提供式 8-12b 的化合物, 即具有如下定义的式 8-12 的化合物, 其中 B- 环基团和 C- 环基团与哌啶环一起形成任选取代的 4,5- 二氢 -2H- 吡唑并 [4,3-c] [1,7] 二氮杂萘 7- 氧化物。

[0265] 再一方面, 本发明提供式 8-12c 的化合物, 即具有如下定义的式 8-12 的化合物, 其中 B- 环基团和 C- 环基团与哌啶环一起形成任选取代的 4,5- 二氢 -2H- 吡唑并 [4,3-c] [1,8] 二氮杂萘。

[0266] 再一方面, 本发明提供式 8-12d 的化合物, 即具有如下定义的式 8-12 的化合物, 其中 B- 环基团和 C- 环基团与哌啶环一起形成任选取代的 4,5- 二氢 -2H- 吡唑并 [4,3-c] [1,8] 二氮杂萘 8- 氧化物。

[0267] 再一方面, 本发明提供式 8-13 的化合物, 即具有如下定义的式 8-12, 8-12a, 8-12b, 8-12c, 8-12d 中任一个的化合物, 其中 R_1 和 R_2 一起形成 C_3-C_6 环烷基环。

[0268] 再一方面, 本发明提供式 8-14 的化合物, 即具有如下定义的式 8-12, 8-12a, 8-12b, 8-12c, 8-12d 中任一个的化合物, 其中 R_1 和 R_2 一起为氧代。

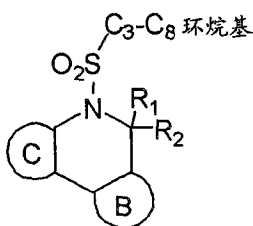
[0269] 另一方面, 本发明提供式 9 的化合物, 即具有如下定义的式 I 化合物, 其中 A- 环基团为 C_3-C_8 环烷基, 其在可取代的位置任选被下列基团所取代: 卤素, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 卤代烷氧基, 羟基, 羧基 - (C_1-C_4 烷基), NO_2 , 芳氧基 (如苯氧基), 芳基 - (C_1-C_4 烷氧基) (如苄氧基), $-SO_2-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-NR' R''$, C_1-C_6 烷酰基, $-C(O)OR'$, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)OR'$, 吡啶基, 苯基, 苯基 - (C_1-C_4 烷基) -, $-SO_2-NR' R''$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-NR' C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $NR' C(O)O-$ 苯基, 其中每个 R' 和 R'' 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基; 及

[0270] B- 环基团为吡唑基, 咪唑基, 吡咯基, 三唑基, 吡咯烷基, 吡唑烷基或者咪唑烷基, 各环在可取代位置任选被独立为下列的基团所取代: C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, $-NR' R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-NR' C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-NR' C(O)O-$ 苯基, NO_2 , CN, $-C(O)OR'$, 羟基, 羧基 - (C_1-C_6 烷基), $-S(O)_z(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-S(O)_z$ 芳基, 卤素, C_1-C_2 卤代烷基, C_1-C_2 卤代烷氧

基, 苄基或者苯基。

[0271] 再一方面, 本发明提供具有如下结构的式 10 化合物, 即具有如下定义的式 9 化合物, 其立体异构体, 互变异构体, 立体异构体和 / 或互变异构体的混合物或者其可药用盐:

[0272]



[0273] 式 10

[0274] 其中,

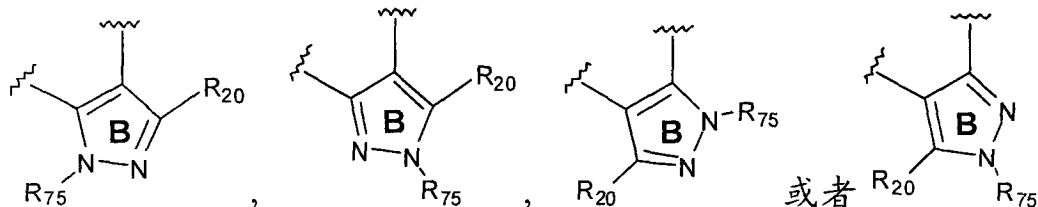
[0275] 所述环烷基在可取代的位置任选被下列基团所取代: 卤素, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 卤代烷氧基, 羟基, CN, NO_2 , 芳氧基, 芳基 $-(C_1-C_4$ 烷氧基 $)$ -, $-SO_2-(C_1-C_6$ 烷基 $)$ -, $-NR' R''$, C_1-C_6 烷基, $-C(O)OR'$, $-(C_1-C_4$ 烷基 $)$ - $C(O)OR'$, 吡啶基, 苯基, 苯基 $-(C_1-C_4$ 烷基 $)$ -, $-SO_2-NR' R''$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-NR' C(O)NR' R''$ 或者 $-NR' C(O)O R'$, 其中每个 R' 和 R'' 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基; 及

[0276] C- 环基团为环己基, 苯基, 噻吩基, 咪唑啉基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 吡咯基, 吡唑基, 嘧啶基, 吡嗪基或吡啶基, 其各自在每个可取代的位置任选被独立地为下列的基团所取代: 卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 芳氧基, 芳基 $-(C_1-C_6$ 烷氧基 $)$ -, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 卤代烷氧基, 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6$ 烷基 $)$ -, $-NR' R''$, $-(C_1-C_4$ 烷基 $)$ - $-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基 $)$ -, $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_6$ 烷基 $)$ - $C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基 $)$ - $C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN, 氧代, 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR' SO_2R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或者 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基 $)$, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基及其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1 或 2 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 卤素, CF_3 , OCF_3 , 羟基, 羟基 $-(C_1-C_4$ 烷基 $)$ 或者 $-NR' R''$ 。

[0277] 再一方面, 本发明提供式 10-1 的化合物, 即具有如下定义的式 10 的化合物, 其中 B- 环基团为吡唑基, 咪唑基, 吡咯基, 三唑基, 吡咯烷基, 吡唑烷基, 咪唑烷基, 吡啶基, 嘧啶基或者异噁唑基, 每个基团均为未取代的。

[0278] 再一方面, 本发明提供式 10-2 的化合物, 即具有如下定义的式 10 的化合物, 其中所述 B- 环基团具有下式:

[0279]



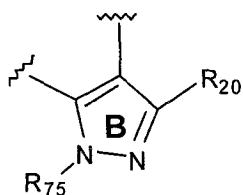
[0280] 其中,

[0281] R₂₀ 为氢, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, -NR' R'', -(C₁-C₄ 烷基)-NR' R'', -S(O)_z (C₁-C₆ 烷基), 羟基, 卤素, CN, NO₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, -C(O)OR', -C(O)NR' R'', -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)OR', -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)NR' R'' 或者苯基及

[0282] R₇₅ 为氢, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷酰基, 苯基-(C₁-C₆ 烷酰基), -C(O)NR' R'', -S(O)₂ (C₁-C₆ 烷基), -S(O)₂-芳基, -SO₂NR' R'', 苯基, 苯基 C₁-C₆ 烷基 (优选苯乙基或苄基, 更优选苄基), 苯基羰基, 苄基羰基或者杂芳基羰基, 其中所述杂芳基为吡啶基, 嘧啶基, 噻吩基或呋喃基。

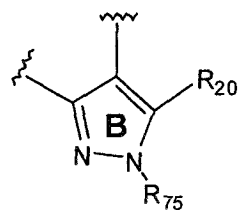
[0283] 再一方面, 本发明提供式 10-3 的化合物, 即具有如下定义的式 10-2 的化合物, 其中所述 B- 环基团具有下式:

[0284]



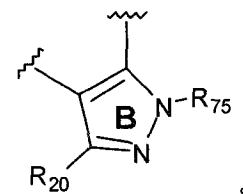
[0285] 再一方面, 本发明提供式 10-4 的化合物, 即具有如下定义的式 10-2 的化合物, 其中所述 B- 环基团具有下式:

[0286]



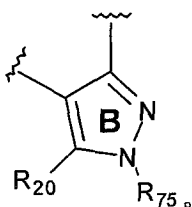
[0287] 再一方面, 本发明提供式 10-5 的化合物, 即具有如下定义的式 10-2 的化合物, 其中所述 B- 环基团具有下式:

[0288]



[0289] 再一方面, 本发明提供式 10-6 的化合物, 即具有如下定义的式 10-2 的化合物, 其中所述 B- 环基团具有下式:

[0290]



[0291] 再一方面,本发明提供式 10-6a 的化合物,即根据式 10-2,10-3,10-4,10-5 或者 10-6 中任一个的化合物,其中 R_{20} 为氢, C_1-C_4 烷基, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $-C(O)OR'$, $-S(O)_z(C_1-C_4$ 烷基)或者羟基;及 R_{75} 为氢, C_1-C_4 烷基或者 $-S(O)_z$ -苯基。

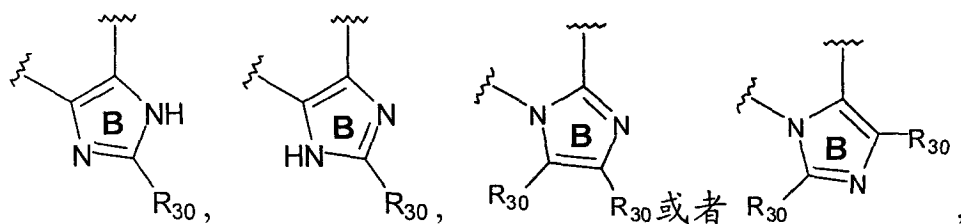
[0292] 另一方面,本发明提供式 10-6b 的化合物,即具有如下定义的式 10-6a 的化合物,其中 R_{20} 为氢或者甲基及 R_{75} 为氢或者甲基。

[0293] 又一方面,本发明提供式 10-6c 的化合物,即具有如下定义的式 10-6a 的化合物,其中 R_{20} 为氢或者甲基及 R_{75} 为氢。

[0294] 又一方面,本发明提供式 10-6d 的化合物,即具有如下定义的式 10-6a 的化合物,其中 R_{20} 为氢及 R_{75} 为氢。

[0295] 再一方面,本发明提供式 10-7 的化合物,即具有如下定义的式 10 的化合物,其中所述 B-环基团具有下式:

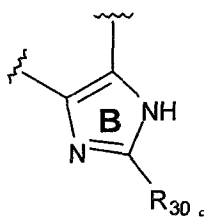
[0296]



[0297] 其中 R_{30} 为氢, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, $-NR'R''$, C_1-C_4 烷硫基,羟基,卤素, CH_2F , CHF_2 , CF_3 或者苯基。

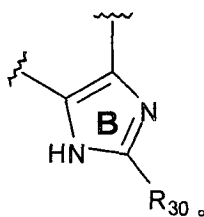
[0298] 再一方面,本发明提供式 10-8 的化合物,即具有如下定义的式 10-7 的化合物,其中所述 B-环基团具有下式:

[0299]



[0300] 再一方面,本发明提供式 10-9 的化合物,即具有如下定义的式 10-7 的化合物,其中所述 B-环基团具有下式:

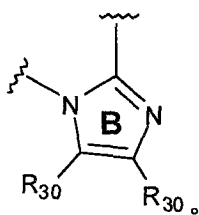
[0301]



[0302] 再一方面,本发明提供式 10-10 的化合物,即具有如下定义的式 10-7 的化合物,其

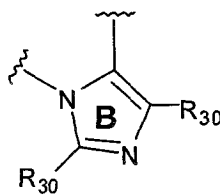
中所述 B- 环基团具有下式：

[0303]



[0304] 再一方面,本发明提供式 10-11 的化合物,即具有如下定义的式 10-7 的化合物,其中所述 B- 环基团具有下式：

[0305]



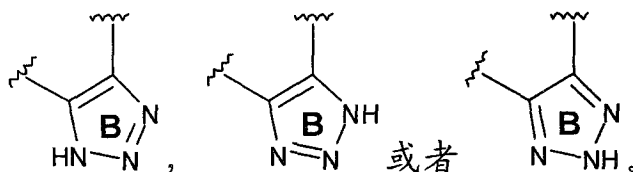
[0306] 再一方面,本发明提供式 10-11a 的化合物,即根据式 10-8, 10-9, 10-10 或者 10-11 中任一个的化合物,其中每个 R_{30} 独立地为氢, C_1-C_4 烷基, CH_2F , CHF_2 或者 CF_3 。

[0307] 另一方面,本发明提供式 10-11b 的化合物,即具有如下定义的式 10-11a 的化合物,其中每个 R_{30} 独立地为氢或者甲基。

[0308] 再一方面,本发明提供式 10-11c 的化合物,即具有如下定义的式 10-11a 的化合物,其中每个 R_{30} 为氢。

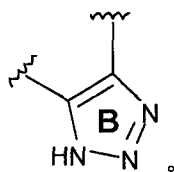
[0309] 再一方面,本发明提供式 10-12 的化合物,即具有如下定义的式 10 的化合物,其中所述 B- 环基团具有下式：

[0310]



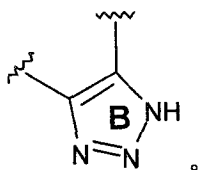
[0311] 再一方面,本发明提供式 10-13 的化合物,即具有如下定义的式 10-12 的化合物,其中所述 B- 环基团具有下式：

[0312]



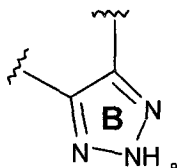
[0313] 再一方面,本发明提供式 10-14 的化合物,即具有如下定义的式 10-12 的化合物,其中所述 B- 环基团具有下式：

[0314]



[0315] 再一方面,本发明提供式 10-15 的化合物,即具有如下定义的式 10-12 的化合物,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0316]



[0317] 又一方面,本发明提供式 11 的化合物,即具有如下定义的式 9 或者式 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-6b, 10-6c, 10-6d, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-11c, 10-12, 10-13, 10-14 或者 10-15 中任一个的化合物,其中 C- 环基团为苯基或环己基,其任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, 芳氧基, 芳基 -(C₁-C₆ 烷氧基), C₁-C₄ 卤代烷基 (另一方面, CF₃), C₁-C₄ 卤代烷氧基 (另一方面, OCF₃), 羟基, 羟基 -(C₁-C₄ 烷基), -NR' R'', -(C₁-C₄ 烷基)-NR' R'', -NR' C(O)O-(C₁-C₆ 烷基), -NR' C(O)O- 苯基, -COR', -C(O)OR', -C(O)NR' R'', -OC(O)NR' R'', -NR' C(O)NR' R''; -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)OR', -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)NR' R'', -NR' C(O)R'', NO₂, CN, 氧代, 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C₂-C₆ 烯基, C₂-C₆ 炔基, -NR' SO₂R'', -SO₂-NR' R'', -S(O)_z 芳基或者 -S(O)_z(C₁-C₆ 烷基), 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, 羟基, -NR' R'' 或 C₁-C₆ 烷氧基, 且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、C₁-C₆ 卤代烷基 (如 CF₃)、C₁-C₆ 卤代烷氧基 (如 OCF₃)、羟基、羟基 -(C₁-C₆ 烷基) 或者 -NR' R''。在一个实施方案中, C- 环基团为任选取代的苯基。

[0318] 又一方面,本发明提供式 11-1 的化合物,即具有如下定义的式 11 的化合物,其中 C- 环基团为未取代的苯基。

[0319] 又一方面,本发明提供式 11-1a 的化合物,即具有如下定义的式 11 的化合物,其中 C- 环基团为未取代的环己基。

[0320] 又一方面,本发明提供式 11-2 的化合物,即具有如下定义的式 11 的化合物,其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基,所述基团独立地为 Cl, F, 甲基, 乙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, CF₃, OCF₃, OH, CH₂OH, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂ 或 -OC(O)N(CH₃)₂。在一个实施方案中, C- 环基团被至少一种卤素二取代。在另一实施方案中,所述卤素为 F。在又一实施方案中,所述卤素为 Cl。在另一实施方案中, C- 环基团被两个相同或相异的卤素二取代。在又一实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团在 7- 位和 8- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团被卤素单取代。在另一实施方案中,所述卤素为 F。在又一实施方案中,所述卤素为 Cl。在又一实施方案中, C- 环基团在 7- 位被取代。在又一实施方案中, C- 环基团在 8- 位被取代。

[0321] 又一方面,本发明提供式 11-2a 的化合物,即具有如下定义的式 11 的化合物,其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基,所述基团独立地为 -NR' C(O)O-(C₁-C₆ 烷基), -NR' C(O)O- 苯基, -C(O)OR', -C(O)NR' R'', -OC(O)NR' R'', -NR' C(O)NR' R''; -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)OR', -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)NR' R'', -NR' C(O)R'', NO₂, CN, 苯基, -S(O)_z 苯基或者 -S(O)_z(C₁-C₆ 烷基), 其中上述的苯基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团

所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$ 。在一个实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团至少在 8- 位被取代。

[0322] 再一方面, 本发明提供式 11-2b 的化合物, 即具有如下定义的式 11 的化合物, 其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基, 所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_4 烷氧基。在一个实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团至少在 8- 位被取代。

[0323] 再一方面, 本发明提供式 11-2c 的化合物, 即具有如下定义的式 11 的化合物, 其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基, 所述基团独立地为 $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, NO_2 , CN 或者苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$ 。在一个实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团至少在 8- 位被取代。

[0324] 又一方面, 本发明提供式 11-2d 的化合物, 即具有如下定义的式 11 的化合物, 其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基, 所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 卤素, $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' C(O)O-$ 苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$ 。在一个实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团至少在 8- 位被取代。

[0325] 又一方面, 本发明提供式 11-2e 的化合物, 即具有如下定义的式 11 的化合物, 其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的环己基, 所述基团独立地为 Cl , F , 甲基, 乙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, CF_3 , OCF_3 , OH , CH_2OH , NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$ 或者 $-OC(O)N(CH_3)_2$ 。

[0326] 又一方面, 本发明提供式 11-2f 的化合物, 即具有如下定义的式 11 的化合物, 其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的环己基, 所述基团独立地为 $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)OR'$, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN , 苯基, $-S(O)_z$ 苯基或者 $-S(O)_z(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, 其中上述的苯基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$ 。

[0327] 再一方面, 本发明提供式 11-2g 的化合物, 即具有如下定义的式 11 的化合物, 其中 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的环己基, 所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_4 烷氧基。

[0328] 再一方面, 本发明提供式 11-2h 的化合物, 即具有如下定义的式 11 的化合物, 其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的环己基, 所述基团独立地为 $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, NO_2 , CN 或者苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基

基,羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$ 。

[0329] 又一方面,本发明提供式 11-2I 化合物,即具有如下定义的式 11 的化合物,其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的环己基,所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基,卤素, $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或 $-NR' C(O)O-$ 苯基,其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基,卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基,羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$ 。

[0330] 又一方面,本发明提供式 11-3 的化合物,即具有如下定义的式 11 的化合物,其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基或环己基,所述基团为 Cl, F, 甲基, 乙基, 异丙基, 甲氧基, CF_3 , OCF_3 , OH, NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$ 或 $-OC(O)N(CH_3)_2$ 。

[0331] 又一方面,本发明提供式 11-3a 的化合物,即根据式 11, 11-1, 11-2 或者 11-3 中任一个的化合物,其中 R_2 为 $-X(CO)Y$ 或 $-(C(R_3)_2)_{1-4}X(CO)Y$ 。

[0332] 又一方面,本发明提供式 11-3a1 的化合物,即根据式 11, 11-1, 11-1a, 11-2, 11-2a, 11-2b, 11-2c, 11-2d, 11-2e, 11-2f, 11-2g, 11-2h, 11-2i 或者 11-3 中任一个的化合物,其中 R_2 为氢, C_1-C_3 烷基或 C_3-C_6 环烷基。

[0333] 又一方面,本发明提供式 11-3a2 的化合物,即根据式 11, 11-1, 11-1a, 11-2, 11-2a, 11-2b, 11-2c, 11-2d, 11-2e, 11-2f, 11-2g, 11-2h, 11-2i 或者 11-3 中任一个的化合物,其中 R_2 为 NO_2 或 CN。

[0334] 又一方面,本发明提供式 11-3a3 的化合物,即根据式 11, 11-1, 11-1a, 11-2, 11-2a, 11-2b, 11-2c, 11-2d, 11-2e, 11-2f, 11-2g, 11-2h, 11-2i 或者 11-3 中任一个的化合物,其中 R_2 为 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基。

[0335] 又一方面,本发明提供式 11-3a4 的化合物,即根据式 11, 11-1, 11-1a, 11-2, 11-2a, 11-2b, 11-2c, 11-2d, 11-2e, 11-2f, 11-2g, 11-2h, 11-2i 或者 11-3 中任一个的化合物,其中 R_2 为 C_1-C_4 卤代烷基。

[0336] 再一方面,本发明提供式 11-3a5 的化合物,即根据式 11, 11-1, 11-1a, 11-2, 11-2a, 11-2b, 11-2c, 11-2d, 11-2e, 11-2f, 11-2g, 11-2h, 11-2i, 11-3, 11-3a, 11-3a1, 11-3a2, 11-3a3 或者 11-3a4 中任一个的化合物,其中 R_1 为氢。

[0337] 又一方面,本发明提供式 11-3a6 的化合物,即根据式 11, 11-1, 11-1a, 11-2, 11-2a, 11-2b, 11-2c, 11-2d, 11-2e, 11-2f, 11-2g, 11-2h, 11-2i 或者 11-3 中任一个的化合物,其中 R_1 和 R_2 结合为氧代基团。

[0338] 又一方面,本发明提供式 11-3a7 的化合物,即根据式 11, 11-1, 11-1a, 11-2, 11-2a, 11-2b, 11-2c, 11-2d, 11-2e, 11-2f, 11-2g, 11-2h, 11-2i 或者 11-3 中任一个的化合物,其中 R_1 和 R_2 结合为 $=N-OR$, 其中 R 为氢, C_1-C_6 烷基, 芳基 (如苯基) 或芳基烷基 (如苄基或苯乙基)。

[0339] 又一方面,本发明提供式 11-3a8 的化合物,即根据式 11, 11-1, 11-1a, 11-2, 11-2a, 11-2b, 11-2c, 11-2d, 11-2e, 11-2f, 11-2g, 11-2h, 11-2i 或者 11-3 中任一个的化合物,其中 R_1 和 R_2 与它们连接的碳一起形成 C_3-C_6 环烷基。

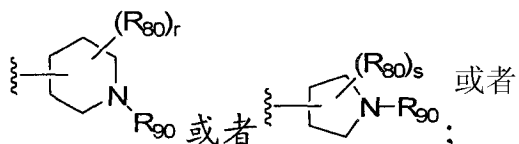
[0340] 又一方面,本发明提供式 11-3a9 的化合物,即根据式 11, 11-1, 11-1a, 11-2, 11-2a, 11-2b, 11-2c, 11-2d, 11-2e, 11-2f, 11-2g, 11-2h, 11-2i 或者 11-3 中任一个的化合

物,其中 R_1 和 R_2 与它们连接的碳一起形成环丙基。

[0341] 又一方面,本发明提供式 11-3a10 的化合物,即根据式 11,11-1,11-1a,11-2,11-2a,11-2b,11-2c,11-2d,11-2e,11-2f,11-2g,11-2h,11-2i 或者 11-3 中任一个的化合物,其中 R_1 为氢和 R_2 为环丙基。在一个实施方案中,化合物是外消旋的。在另一实施方案中,化合物是对映异构体富集的。

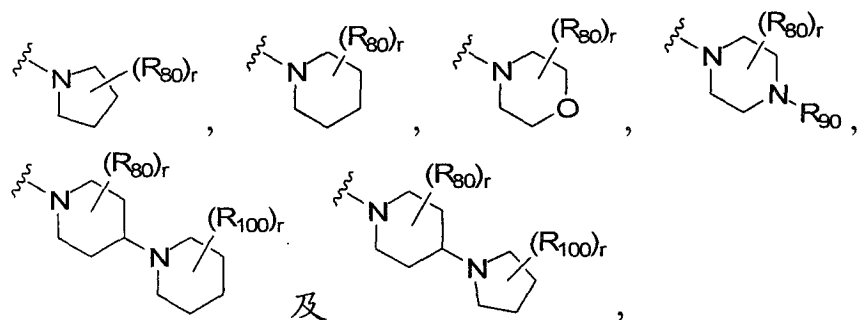
[0342] 又一方面,本发明提供式 11-3b 的化合物,即具有如下定义的式 11-3a 的化合物,其中

[0343] X 为 0; 及 Y 为 $-NR_{60}R_{70}$ 或 $-N(R_{30})(CH_2)_{2-6}NR_{60}R_{70}$; 其中 R_{60} 和 R_{70} 独立地选自: 氢, 甲基, 乙基, (C_3-C_8) 环烷基, 芳基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ (如苄基或苯乙基), 4-吡啶基甲基,



[0344] R_{60} 和 R_{70} 与其连接的氮原子一起形成选自下列的杂环烷基:

[0345]



[0346] 其中

[0347] 每个 R_{80} 独立地为未取代的 C_1-C_4 烷基或者被羟基或卤素取代的 C_1-C_4 烷基;

[0348] 每个 R_{90} 独立地为氢, 未取代的 C_1-C_4 烷基, 被羟基或卤素取代的 C_1-C_4 烷基, 未取代的 C_3-C_8 环烷基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的 C_3-C_8 环烷基, 苯基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$, 吡啶基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, 噻吩基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-C(O)O-$ 苯基, $-SO_2-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-SO_2-$ 苯基, 未取代的苯基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的苯基, 吡啶基, 噻吩基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的吡啶基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的噻吩基, 其中

[0349] 每个 R_{50} 独立地选自: 卤素, C_1-C_6 烷基, $-C_1-C_6$ 卤代烷基, $-OH$, $-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NR_{60}R_{70}$, $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-CONR_{60}R_{70}$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-NR_{60}R_{70}$, $-NR_{60}CO-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-NR_{60}CO-$ 苯基, $-NR_{60}CO-$ 吡啶基, $-NR_{60}CO-$ 噻吩基及 $-NR_{60}CONR_{60}R_{70}$,

[0350] 每个 R_{100} 独立地为氢或 C_1-C_4 烷基;

[0351] 每个 r 为 0 至 4; 及

[0352] 每个 s 为 0 至 3。

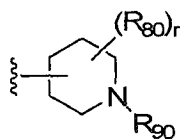
[0353] 又一方面,本发明提供式 11-3b1 的化合物,即具有如下定义的式 11-3a 的化合物,其中 Y 为 $-O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 。在一个实施方案中, Y 为 $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 。

[0354] 又一方面,本发明提供式 11-3b2 的化合物,即具有如下定义的式 11-3a 的化合物,

其中 Y 为 -O- 苯基。

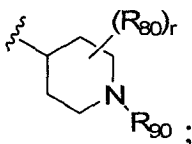
[0355] 又一方面,本发明提供式 11-3c 的化合物,即具有如下定义的式 11-3b 的化合物,其中所述基团

[0356]



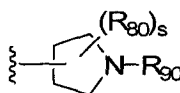
[0357] 为下式所示的基团:

[0358]



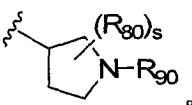
[0359] 及,所述基团

[0360]



[0361] 为下式所示的基团:

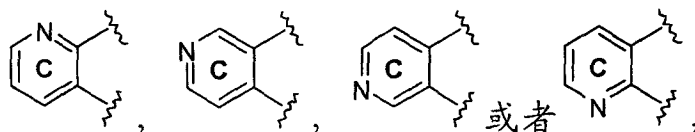
[0362]



[0363] 再一方面,本发明提供式 11-3d 的化合物,即根据式 11-3b, 11-3b1, 11-3b2 或者 11-3c 中任一个的化合物,其中 R_1 为 H 或 C_1-C_4 烷基。在一个实施方案中, R_1 为 H 或甲基。在另一实施方案中, R_1 为 H。

[0364] 又一方面,本发明提供式 11-4 的化合物,即根据式 9 或者式 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-6b, 10-6c, 10-6d, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-11c, 10-12, 10-13, 10-14 或者 10-15 中任一个的化合物,其中 C- 环基团为:

[0365]



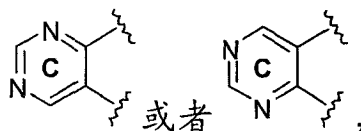
[0366] 或者其 N- 氧化物衍生物,

[0367] 其各自任选被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 芳氧基, 芳基-(C_1-C_6 烷氧基), C_1-C_4 卤代烷基 (另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基 (另一方面, OCF_3), 羟基, 羟基-(C_1-C_4 烷基), $-NR' R''$, $-(C_1-C_4$ 烷基)- $-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN, 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 咪唑基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR' SO_2R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或者 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基), 其中上述的烷基、

烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR'$ R'' 或 C_1-C_6 烷氧基,且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基(如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基(如 OCF_3)、羟基、羟基- $(C_1-C_6$ 烷基)或者 $-NR'$ R'' 。在另一实施方案中,本发明提供式 11-4 的化合物,其中 C-环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡啶基或吡啶基 N-氧化物,所述基团独立地为 $-NR'$ $C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR'$ $C(O)O-$ 苯基, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'$ R'' , $-OC(O)NR'$ R'' , $-NR'$ $C(O)NR'$ R'' ; $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)NR'$ R'' , $-NR'$ $C(O)R''$, NO_2 , CN, 苯基, $-S(O)_z$ 芳基(其中所述芳基优选为萘基或苯基,更优选为苯基)或 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基),其中上述的芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基(如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基(如 OCF_3)、羟基、羟基- $(C_1-C_6$ 烷基)或者 $-NR'$ R'' 。在可供选择的实施方案中,C-环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡啶基或吡啶基 N-氧化物,所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基,其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR'$ R'' 或 C_1-C_4 烷氧基。在另一可供选择的实施方案中,C-环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡啶基或吡啶基 N-氧化物,所述基团独立地为 $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基), NO_2 , CN 或者苯基,其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基(如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基(如 OCF_3)、羟基、羟基- $(C_1-C_6$ 烷基)或者 $-NR'$ R'' 。在又一可供选择的实施方案中,C-环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡啶基或吡啶基 N-氧化物,所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、卤素、 $-C(O)NR'$ R'' , $-NR'$ $C(O)R''$, $-OC(O)NR'$ R'' , $-NR'$ $C(O)NR'$ R'' ; $-NR'$ $C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基)或者 $-NR'$ $C(O)O-$ 苯基,其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基(如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基(如 OCF_3)、羟基、羟基- $(C_1-C_6$ 烷基)或者 $-NR'$ R'' 。

[0368] 再一方面,本发明提供式 11-4a 的化合物,即具有如下定义的式 9 或者式 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-12, 10-13, 10-14 或者 10-15 中任一个的化合物,其中 C-环基团为:

[0369]

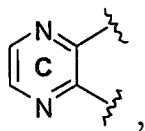


[0370] 其各自任选被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、芳氧基、芳基- $(C_1-C_4$ 烷氧基)-, C_1-C_4 卤代烷基(另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基(另一方面, OCF_3)、羟基、羟基- $(C_1-C_4$ 烷基), $-NR'$ R'' , $-(C_1-C_4$ 烷基)- $-NR'$ R'' , $-NR'$ $C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR'$ $C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'$ R'' , $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)NR'$ R'' , $-OC(O)NR'$ R'' , $-NR'$ $C(O)NR'$ R'' ; $-NR'$ $C(O)R''$, NO_2 , CN, 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR'$ SO_2R'' , $-SO_2-NR'$ R'' , $-S(O)_z$ 芳基(其中所述芳基优选为萘基或苯基,更优选为苯基)或者 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基),其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR'$ R'' 或 C_1-C_6 烷氧基,且其中上述的

芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3)、羟基、羟基- $(C_1-C_6$ 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。在一个实施方案中,本发明提供式 11-4a 的化合物,其中 C-环基团为被 1 或 2 个基团取代的嘧啶基,所述基团独立地为 $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN, 苯基, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基,更优选为苯基) 或 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基), 其中上述的芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基- $(C_1-C_6$ 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。在可供选择的实施方案中, C-环基团为被 1 或 2 个基团取代的嘧啶基,所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_4 烷氧基。在另一可供选择的实施方案中, C-环基团为被 1 或 2 个基团取代的嘧啶基,所述基团独立地为 $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基), NO_2 , CN 或者苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基- $(C_1-C_6$ 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。在又一可供选择的实施方案中, C-环基团为被 1 或 2 个基团取代的嘧啶基,所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 卤素, $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; 或者 $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基) 或 $-NR' C(O)O-$ 苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基- $(C_1-C_6$ 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。

[0371] 再一方面,本发明提供式 11-4b 的化合物,即具有如下定义的式 9 或者式 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-6b, 10-6c, 10-6d, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-11c, 10-12, 10-13, 10-14 或者 10-15 中任一个的化合物,其中 C-环基团为:

[0372]

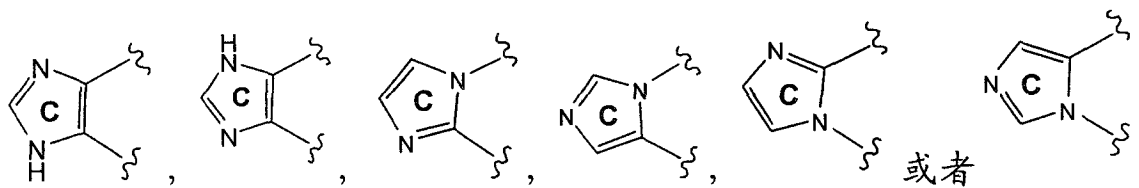


[0373] 其任选被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 芳氧基, 芳基- $(C_1-C_4$ 烷氧基)-, C_1-C_4 卤代烷基 (另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基 (另一方面, OCF_3), 羟基, 羟基- $(C_1-C_4$ 烷基), $-NR' R''$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN, 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR' SO_2R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基,更优选为苯基) 或者 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基), 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基,且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6

烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基（如 CF_3 ）、 C_1-C_6 卤代烷氧基（如 OCF_3 ）、羟基、羟基（ C_1-C_6 烷基）或者 $-NR' R''$ 。在一个实施方案中，本发明提供的化合物 of 式 11-4b 其中 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡嗪，所述基团独立地为 $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ， $-NR' C(O)O-$ 苯基， $-C(O)OR'$ ， $-C(O)NR' R''$ ， $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)OR'$ ， $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)NR' R''$ ， $-NR' C(O)R''$ ， NO_2 ，CN，苯基， $-S(O)_z$ 芳基（其中所述芳基优选为萘基或苯基，更优选为苯基）或 $-S(O)_z(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ，其中上述的芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代，所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 烷氧基，卤素， C_1-C_6 卤代烷基（如 CF_3 ）， C_1-C_6 卤代烷氧基（如 OCF_3 ），羟基，羟基（ C_1-C_6 烷基）或者 $-NR' R''$ 。在可供选择的实施方案中，C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡嗪，所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基， C_2-C_6 烯基， C_2-C_6 炔基，其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代，所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_4 烷氧基。在另一可供选择的实施方案中，C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡嗪，所述基团独立地为 $-C(O)OH$ ， $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ， NO_2 ，CN 或者苯基，其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代，所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 烷氧基，卤素， C_1-C_6 卤代烷基（如 CF_3 ）， C_1-C_6 卤代烷氧基（如 OCF_3 ），羟基，羟基（ C_1-C_6 烷基）或者 $-NR' R''$ 。在又一可供选择的实施方案中，C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡嗪，所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基， C_1-C_4 烷氧基，卤素， $-C(O)NR' R''$ ， $-NR' C(O)R''$ ， $-OC(O)NR' R''$ ， $-NR' C(O)NR' R''$ ； $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' C(O)O-$ 苯基，其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代，所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 烷氧基，卤素， C_1-C_6 卤代烷基（如 CF_3 ）， C_1-C_6 卤代烷氧基（如 OCF_3 ），羟基，羟基（ C_1-C_6 烷基）或者 $-NR' R''$ 。

[0374] 再一方面，本发明提供式 11-4c 的化合物，即具有如下定义的式 9 或者式 10，10-1，10-2，10-3，10-4，10-5，10-6，10-6a，10-6b，10-6c，10-6d，10-7，10-8，10-9，10-10，10-11，10-11a，10-11b，10-11c，10-12，10-13，10-14 或者 10-15 中任一个的化合物，其中 C- 环基团为：

[0375]

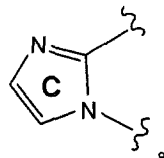


[0376] 其各自任选被 1 或 2 个基团所取代，所述基团独立地为卤素， C_1-C_4 烷基， C_1-C_4 烷氧基，芳氧基，芳基（ C_1-C_4 烷氧基）， C_1-C_4 卤代烷基（另一方面， CF_3 ）， C_1-C_4 卤代烷氧基（另一方面， OCF_3 ），羟基，羟基（ C_1-C_4 烷基）， $-NR' R''$ ， $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-NR' R''$ ， $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ， $-NR' C(O)O-$ 苯基， $-COR'$ ， $-C(O)OR'$ ， $-C(O)NR' R''$ ， $-OC(O)NR' R''$ ， $-NR' C(O)NR' R''$ ； $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)OR'$ ， $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)NR' R''$ ， $-NR' C(O)R''$ ， NO_2 ，CN，苄基，苯基，噁唑基，吡唑基，噻唑基，吡啶基，呋喃基，噻吩基， C_2-C_6 烯基， C_2-C_6 炔基， $-NR' SO_2R''$ ， $-SO_2-NR' R''$ ， $-S(O)_z$ 芳基（其中所述芳基优选为萘基或苯基，更优选为苯基）或者 $-S(O)_z(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ，其中上述烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代，所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基，且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代，所述基团独立地

为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基（如 CF_3 ）、 C_1-C_6 卤代烷氧基（如 OCF_3 ）、羟基、羟基- $(C_1-C_6$ 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。

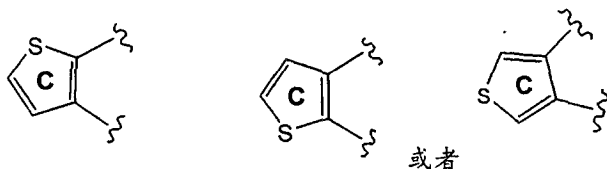
[0377] 再一方面, 本发明提供式 11-4c1 的化合物, 即具有如下定义的式 11-4c 的化合物, 其中 C- 环基团为:

[0378]



[0379] 再一方面, 本发明提供式 11-4d 的化合物, 即具有如下定义的式 9 或者式 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-6b, 10-6c, 10-6d, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-11c, 10-12, 10-13, 10-14 或者 10-15 中任一个的化合物, 其中 C- 环基团为:

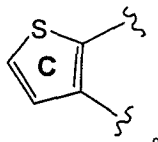
[0380]



[0381] 其各自任选被 1 或 2 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 芳氧基, 芳基- $(C_1-C_4$ 烷氧基)-, C_1-C_4 卤代烷基 (另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基 (另一方面, OCF_3), 羟基, 羟基- $(C_1-C_4$ 烷基), $-NR' R''$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN , 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR' SO_2R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或者 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基), 其中上述烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基, 且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基- $(C_1-C_6$ 烷基) 或 $-NR' R''$ 。

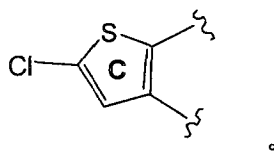
[0382] 再一方面, 本发明提供式 11-4d1 的化合物, 即具有如下定义的式 11-4d 的化合物, 其中 C- 环基团为:

[0383]



[0384] 再一方面, 本发明提供式 11-4d2 的化合物, 即具有如下定义的式 11-4d 的化合物, 其中 C- 环基团为:

[0385]



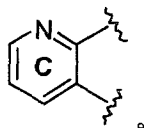
[0386] 另一方面,本发明提供式 11-5 的化合物,即具有如下定义的式 11-4,11-4a,11-4b,11-4c 或 11-4d 的化合物,其中所述 C- 环基团为未取代的。

[0387] 另一方面,本发明提供式 11-5a 的化合物,即具有如下定义的式 11-4,11-4a,11-4b,11-4c 或 11-4d 的化合物,其中 C- 环基团被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为 Cl, F, 甲基, 乙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, CF_3 , OCF_3 , OH 或者 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 。

[0388] 又一方面,本发明提供式 11-5b 的化合物,即具有如下定义的式 11-4,11-4a,11-4b,11-4c 或 11-4d 的化合物,其中所述 C- 环基团被 1 或 2 个基团所取代,所述基团为 Cl, F 或者甲基。

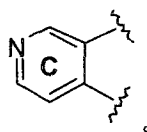
[0389] 又一方面,本发明提供式 11-5c 的化合物,即根据式 11-4,11-5,11-5a 或者 11-5b 中任一个的化合物,其中 C- 环基团具有下列结构:

[0390]



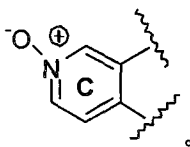
[0391] 又一方面,本发明提供式 11-5d 的化合物,即根据式 11-4,11-5,11-5a 或者 11-5b 中任一个的化合物,其中 C- 环基团具有下列结构:

[0392]



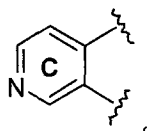
[0393] 又一方面,本发明提供式 11-5d1 的化合物,即根据式 11-4 中任一个的化合物,其中 C- 环基团具有下列结构:

[0394]



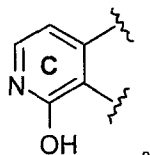
[0395] 又一方面,本发明提供式 11-5e 的化合物,即根据式 11-4,11-5,11-5a 或者 11-5b 中任一个的化合物,其中 C- 环基团具有下列结构:

[0396]



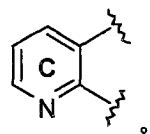
[0397] 又一方面,本发明提供式 11-5e1 的化合物,即具有如下定义的式 11-4 的化合物,其中 C- 环基团具有下列结构:

[0398]



[0399] 又一方面,本发明提供式 11-5f 的化合物,即根据式 11-4,11-5,11-5a 或者 11-5b 中任一个的化合物,其中 C-环基团具有下列结构:

[0400]



[0401] 再一方面,本发明提供式 11-5f1 的化合物,即具有如下定义的式 9 或者式 10, 10-1,10-2,10-3,10-4,10-5,10-6,10-6a,10-6b,10-6c,10-6d,10-7,10-8,10-9,10-10, 10-11,10-11a,10-11b,10-11c,10-12,10-13,10-14 或者 10-15 的化合物,其中 C-环基团为噻唑基,其任选被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基,芳氧基,芳基-(C_1-C_4 烷氧基)-, C_1-C_4 卤代烷基(另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基(另一方面, OCF_3),羟基,羟基-(C_1-C_4 烷基), $-NR' R''$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN, 苄基,苯基,噁唑基,吡唑基,噻唑基,吡啶基,呋喃基,噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR' SO_2R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-S(O)_2$ 芳基(其中所述芳基优选为萘基或苯基,更优选为苯基)或者 $-S(O)_2(C_1-C_6$ 烷基),其中上述烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基,且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基(如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基(如 OCF_3)、羟基、羟基-(C_1-C_6 烷基)或者 $-NR' R''$ 。

[0402] 另一方面,本发明提供式 11-5f2 的化合物,即具有如下定义的式 11-5f1 的化合物,其中噻唑基环被一个基团所取代,所述基团为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基或者苄基。

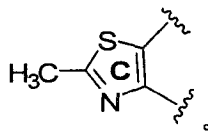
[0403] 再一方面,本发明提供式 11-5f3 的化合物,即具有如下定义的式 11-5f1 的化合物,其中噻唑基环被 C_1-C_4 烷基所取代。

[0404] 又一方面,本发明提供式 11-5f4 的化合物,即具有如下定义的式 11-5f1 的化合物,其中噻唑基环被下列基团所取代: C_1-C_4 卤代烷基(另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基(另一方面, OCF_3),羟基,羟基-(C_1-C_4 烷基), $-NR' R''$ 或者 $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-NR' R''$ 。

[0405] 又一方面,本发明提供式 11-5f5 的化合物,即具有如下定义的式 11-5f1 的化合物,其中噻唑基环被下列基团所取代: C_2-C_4 烷基, $-(C_1-C_4$ 烷基)- $-C(O)OR'$ 或者 $-(C_1-C_4$ 烷基)- $-C(O)NR' R''$ 。

[0406] 另一方面,本发明提供式 11-5f6 的化合物,即具有如下定义的式 11-5f1 的化合物,其中噻唑基环为:

[0407]



[0408] 又一方面,本发明提供式 11-5g 的化合物,即根据式 11-4, 11-4a, 11-4b, 11-4c, 11-4c1, 11-4d, 11-4d1, 11-4d2, 11-5, 11-5a, 11-5b, 11-5c, 11-5d, 11-5d1, 11-5e, 11-5e1, 11-5f, 11-5f1, 11-5f2, 11-5f3, 11-5f4, 11-5f5 或者 11-5f6 中任一个的化合物,其中 R_2 为 $-X(CO)Y$ 或 $-(C(R_3)_2)_{1-4}X(CO)Y$ 。

[0409] 再一方面,本发明提供式 11-5g1 的化合物,即根据式 11-4, 11-4a, 11-4b, 11-4c, 11-4c1, 11-4d, 11-4d1, 11-4d2, 11-5, 11-5a, 11-5b, 11-5c, 11-5d, 11-5d1, 11-5e, 11-5e1, 11-5f, 11-5f1, 11-5f2, 11-5f3, 11-5f4, 11-5f5 或者 11-5f6 中任一个的化合物,其中 R_2 为 H, C_1 - C_3 烷基或 C_3 - C_6 环丙基。

[0410] 再一方面,本发明提供式 11-5g2 的化合物,即根据式 11-4, 11-4a, 11-4b, 11-4c, 11-4c1, 11-4d, 11-4d1, 11-4d2, 11-5, 11-5a, 11-5b, 11-5c, 11-5d, 11-5d1, 11-5e, 11-5e1, 11-5f, 11-5f1, 11-5f2, 11-5f3, 11-5f4, 11-5f5 或者 11-5f6 中任一个的化合物,其中 R_2 为 NO_2 或 CN。

[0411] 再一方面,本发明提供式 11-5g3 的化合物,即根据式 11-4, 11-4a, 11-4b, 11-4c, 11-4c1, 11-4d, 11-4d1, 11-4d2, 11-5, 11-5a, 11-5b, 11-5c, 11-5d, 11-5d1, 11-5e, 11-5e1, 11-5f, 11-5f1, 11-5f2, 11-5f3, 11-5f4, 11-5f5 或者 11-5f6 中任一个的化合物,其中 R_2 为 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基。

[0412] 再一方面,本发明提供式 11-5g4 的化合物,即根据式 11-4, 11-4a, 11-4b, 11-4c, 11-4c1, 11-4d, 11-4d1, 11-4d2, 11-5, 11-5a, 11-5b, 11-5c, 11-5d, 11-5d1, 11-5e, 11-5e1, 11-5f, 11-5f1, 11-5f2, 11-5f3, 11-5f4, 11-5f5 或者 11-5f6 中任一个的化合物,其中 R_2 为 C_1 - C_4 卤代烷基。

[0413] 再一方面,本发明提供式 11-5g5 的化合物,即根据式 11-4, 11-4a, 11-4b, 11-4c, 11-4c1, 11-4d, 11-4d1, 11-4d2, 11-5, 11-5a, 11-5b, 11-5c, 11-5d, 11-5d1, 11-5e, 11-5e1, 11-5f, 11-5f1, 11-5f2, 11-5f3, 11-5f4, 11-5f5, 11-5f6, 11-5g, 11-5g1, 11-5g2, 11-5g3 或者 11-5g4 中任一个的化合物,其中 R_1 为氢。

[0414] 又一方面,本发明提供式 11-5g6 的化合物,即根据式 11-4, 11-4a, 11-4b, 11-4c, 11-4c1, 11-4d, 11-4d1, 11-4d2, 11-5, 11-5a, 11-5b, 11-5c, 11-5d, 11-5d1, 11-5e, 11-5e1, 11-5f, 11-5f1, 11-5f2, 11-5f3, 11-5f4, 11-5f5 或者 11-5f6 中任一个的化合物,其中 R_1 和 R_2 结合为氧代基团。

[0415] 又一方面,本发明提供式 11-5g7 的化合物,即根据式 11-4, 11-4a, 11-4b, 11-4c, 11-4c1, 11-4d, 11-4d1, 11-4d2, 11-5, 11-5a, 11-5b, 11-5c, 11-5d, 11-5d1, 11-5e, 11-5e1, 11-5f, 11-5f1, 11-5f2, 11-5f3, 11-5f4, 11-5f5 或者 11-5f6 中任一个的化合物,其中 R_1 和 R_2 结合为 $=N-OR$, 其中 R 为氢, C_1 - C_6 烷基, 芳基 (如苯基) 或芳基烷基 (如苄基或苯乙基)。

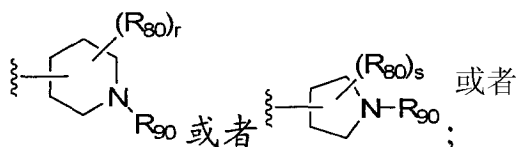
[0416] 又一方面,本发明提供式 11-5g8 的化合物,即根据式 11-4, 11-4a, 11-4b, 11-4c, 11-4c1, 11-4d, 11-4d1, 11-4d2, 11-5, 11-5a, 11-5b, 11-5c, 11-5d, 11-5d1, 11-5e, 11-5e1, 11-5f, 11-5f1, 11-5f2, 11-5f3, 11-5f4, 11-5f5 或者 11-5f6 中任一个的化合物,其中 R_1 和 R_2 与它们连接的碳一起形成 C_3 - C_6 环烷基。

[0417] 又一方面,本发明提供式 11-5g9 的化合物,即根据式 11-4,11-4a,11-4b,11-4c,11-4c1,11-4d,11-4d1,11-4d2,11-5,11-5a,11-5b,11-5c,11-5d,11-5d1,11-5e,11-5e1,11-5f,11-5f1,11-5f2,11-5f3,11-5f4,11-5f5 或者 11-5f6 中任一个的化合物,其中 R_1 和 R_2 与它们连接的碳一起形成环丙基。

[0418] 又一方面,本发明提供式 11-5g10 的化合物,即根据式 11-4,11-4a,11-4b,11-4c,11-4c1,11-4d,11-4d1,11-4d2,11-5,11-5a,11-5b,11-5c,11-5d,11-5d1,11-5e,11-5e1,11-5f,11-5f1,11-5f2,11-5f3,11-5f4,11-5f5 或者 11-5f5 中任一个的化合物,其中 R_1 为氢和 R_2 为环丙基。在一个实施方案中,化合物是外消旋的。在另一实施方案中,化合物是对映异构体富集的。

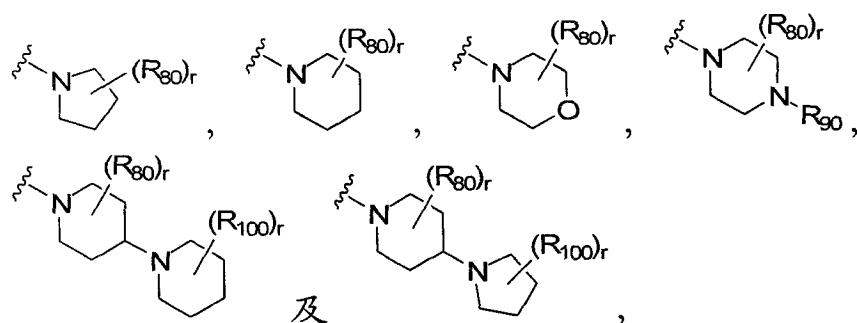
[0419] 又一方面,本发明提供式 11-5h 的化合物,即具有如下定义的式 11-5g 的化合物,其中,

[0420] X 为 0; 及 Y 为 $-NR_{60}R_{70}$ 或 $-N(R_{30})(CH_2)_{2-6}NR_{60}R_{70}$; 其中 R_{60} 和 R_{70} 独立地选自: 氢, 甲基, 乙基, (C_3-C_8) 环烷基, 芳基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ (如苄基或苯乙基), 4-吡啶基甲基,



[0421] R_{60} 和 R_{70} 与其连接的氮原子一起形成选自下列的杂环烷基:

[0422]



[0423] 其中

[0424] 每个 R_{80} 独立地为未取代的 C_1-C_4 烷基或被羟基或卤素取代的 C_1-C_4 烷基;

[0425] 每个 R_{90} 独立地为氢, 未取代的 C_1-C_4 烷基, 羟基或卤素取代的 C_1-C_4 烷基, 未取代的 C_3-C_8 环烷基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的 C_3-C_8 环烷基, 苯基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ -, 吡啶基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ -, 噻吩基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ -, $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ -, $-C(O)O-$ 苯基, $-SO_2-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ -, $-SO_2-$ 苯基, 未取代的苯基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的苯基, 吡啶基, 噻吩基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的吡啶基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的噻吩基, 其中

[0426] 每个 R_{50} 独立地选自: 卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 卤代烷基, $-OH$, $-OC_1-C_4 \text{ 烷基}$, OCF_3 , $-CN$, $-NR_{60}R_{70}$, $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ -, $-CONR_{60}R_{70}$ -, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-NR_{60}R_{70}$ -, $-NR_{60}CO-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ -, $-NR_{60}CO-$ 苯基, $-NR_{60}CO-$ 吡啶基, $-NR_{60}CO-$ 噻吩基及 $-NR_{60}CONR_{60}R_{70}$,

[0427] 每个 R_{100} 独立地为氢或 C_1-C_4 烷基;

[0428] 每个 r 为 0 至 4; 及

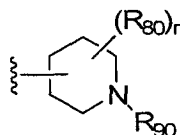
[0429] 每个 s 为 0 至 3。

[0430] 又一方面,本发明提供式 11-5h1 的化合物,即具有如下定义的式 11-5g 的化合物,其中 Y 为 $-O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 。在一个实施方案中, Y 为 $-O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 。

[0431] 又一方面,本发明提供式 11-5h2 的化合物,即具有如下定义的式 11-5g 的化合物,其中 Y 为 $-O-$ 苯基。

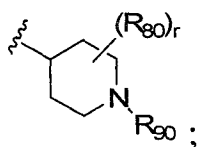
[0432] 又一方面,本发明提供式 11-5I 化合物,即具有如下定义的式 11-5h 的化合物,其中所述基团

[0433]



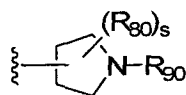
[0434] 为下式所示的基团:

[0435]



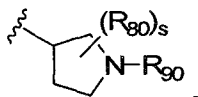
[0436] 及所述基团

[0437]



[0438] 为下式所示的基团:

[0439]



[0440] 再一方面,本发明提供式 11-5j 的化合物,即根据式 11-5h, 11-5h1, 11-5h2 或者 11-5i 中任一个的化合物,其中 R_1 为 H 或 C_1-C_4 烷基。在一个实施方案中, R_1 为 H 或甲基。在另一实施方案中, R_1 为 H。

[0441] 又一方面,本发明提供式 11-6 的化合物,即根据式 9 或者式 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-6b, 10-6c, 10-6d, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-11c, 10-12, 10-13, 10-14 或者 10-15, 11, 11-1, 11-1a, 11-2, 11-2a, 11-2b, 11-2c, 11-2d, 11-2e, 11-2f, 11-2g, 11-2h, 11-2i, 11-3, 11-3a, 11-3a1, 11-3a2, 11-3a3, 11-3a4, 11-3a5, 11-3a6, 11-3a7, 11-3a8, 11-3a9, 11-3a10, 11-3b, 11-3b1, 11-3b2, 11-3c, 11-3d, 11-4, 11-4a, 11-4b, 11-4c, 11-4c1, 11-4d, 11-4d1, 11-4d2, 11-5, 11-5a, 11-5b, 11-5c, 11-5d, 11-5d1, 11-5e, 11-5e1, 11-5f, 11-5f1, 11-5f2, 11-5f3, 11-5f4, 11-5f5, 11-5f6, 11-5g, 11-5g1, 11-5g2, 11-5g3, 11-5g4, 11-5g5, 11-5g6, 11-5g7, 11-5g8, 11-5g9, 11-5g10, 11-5h, 11-5h1, 11-5h2, 11-5i 或者 11-5j 中任一个的化合物,其中所述 C_3-C_8 环烷基(式 I 的环 A)为环丙基。

[0442] 又一方面,本发明提供式 11-7 的化合物,即根据式 9 或者式 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-6b, 10-6c, 10-6d, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-11c, 10-12, 10-13, 10-14 或者 10-15, 11, 11-1, 11-1a, 11-2, 11-2a, 11-2b,

11-2c, 11-2d, 11-2e, 11-2f, 11-2g, 11-2h, 11-2i, 11-3, 11-3a, 11-3a1, 11-3a2, 11-3a3, 11-3a4, 11-3a5, 11-3a6, 11-3a7, 11-3a8, 11-3a9, 11-3a10, 11-3b, 11-3b1, 11-3b2, 11-3c, 11-3d, 11-4, 11-4a, 11-4b, 11-4c, 11-4c1, 11-4d, 11-4d1, 11-4d2, 11-5, 11-5a, 11-5b, 11-5c, 11-5d, 11-5d1, 11-5e, 11-5e1, 11-5f, 11-5f1, 11-5f2, 11-5f3, 11-5f4, 11-5f5, 11-5f6, 11-5g, 11-5g1, 11-5g2, 11-5g3, 11-5g4, 11-5g5, 11-5g6, 11-5g7, 11-5g8, 11-5g9, 11-5g10, 11-5h, 11-5h1, 11-5h2, 11-5i 或者 11-5j 中任一个的化合物, 其中所述 C_3 - C_8 环烷基 (式 I 的环 A) 为环丁基。

[0443] 又一方面, 本发明提供式 11-8 的化合物, 即根据式 9 或者式 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-6b, 10-6c, 10-6d, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-11c, 10-12, 10-13, 10-14 或者 10-15, 11, 11-1, 11-1a, 11-2, 11-2a, 11-2b, 11-2c, 11-2d, 11-2e, 11-2f, 11-2g, 11-2h, 11-2i, 11-3, 11-3a, 11-3a1, 11-3a2, 11-3a3, 11-3a4, 11-3a5, 11-3a6, 11-3a7, 11-3a8, 11-3a9, 11-3a10, 11-3b, 11-3b1, 11-3b2, 11-3c, 11-3d, 11-4, 11-4a, 11-4b, 11-4c, 11-4c1, 11-4d, 11-4d1, 11-4d2, 11-5, 11-5a, 11-5b, 11-5c, 11-5d, 11-5d1, 11-5e, 11-5e1, 11-5f, 11-5f1, 11-5f2, 11-5f3, 11-5f4, 11-5f5, 11-5f6, 11-5g, 11-5g1, 11-5g2, 11-5g3, 11-5g4, 11-5g5, 11-5g6, 11-5g7, 11-5g8, 11-5g9, 11-5g10, 11-5h, 11-5h1, 11-5h2, 11-5i 或者 11-5j 中任一个的化合物, 其中所述 C_3 - C_8 环烷基 (式 I 的环 A) 为环戊基。

[0444] 又一方面, 本发明提供式 11-9 的化合物, 即根据式 9 或者式 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-6b, 10-6c, 10-6d, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-11c, 10-12, 10-13, 10-14 或者 10-15, 11, 11-1, 11-1a, 11-2, 11-2a, 11-2b, 11-2c, 11-2d, 11-2e, 11-2f, 11-2g, 11-2h, 11-2i, 11-3, 11-3a, 11-3a1, 11-3a2, 11-3a3, 11-3a4, 11-3a5, 11-3a6, 11-3a7, 11-3a8, 11-3a9, 11-3a10, 11-3b, 11-3b1, 11-3b2, 11-3c, 11-3d, 11-4, 11-4a, 11-4b, 11-4c, 11-4c1, 11-4d, 11-4d1, 11-4d2, 11-5, 11-5a, 11-5b, 11-5c, 11-5d, 11-5d1, 11-5e, 11-5e1, 11-5f, 11-5f1, 11-5f2, 11-5f3, 11-5f4, 11-5f5, 11-5f6, 11-5g, 11-5g1, 11-5g2, 11-5g3, 11-5g4, 11-5g5, 11-5g6, 11-5g7, 11-5g8, 11-5g9, 11-5g10, 11-5h, 11-5h1, 11-5h2, 11-5i 或者 11-5j 中任一个的化合物, 其中所述 C_3 - C_8 环烷基 (式 I 的环 A) 为环己基。

[0445] 又一方面, 本发明提供式 11-10 的化合物, 即根据式 9 或者式 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-6b, 10-6c, 10-6d, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-11c, 10-12, 10-13, 10-14 或者 10-15, 11, 11-1, 11-1a, 11-2, 11-2a, 11-2b, 11-2c, 11-2d, 11-2e, 11-2f, 11-2g, 11-2h, 11-2i, 11-3, 11-3a, 11-3a1, 11-3a2, 11-3a3, 11-3a4, 11-3a5, 11-3a6, 11-3a7, 11-3a8, 11-3a9, 11-3a10, 11-3b, 11-3b1, 11-3b2, 11-3c, 11-3d, 11-4, 11-4a, 11-4b, 11-4c, 11-4c1, 11-4d, 11-4d1, 11-4d2, 11-5, 11-5a, 11-5b, 11-5c, 11-5d, 11-5d1, 11-5e, 11-5e1, 11-5f, 11-5f1, 11-5f2, 11-5f3, 11-5f4, 11-5f5, 11-5f6, 11-5g, 11-5g1, 11-5g2, 11-5g3, 11-5g4, 11-5g5, 11-5g6, 11-5g7, 11-5g8, 11-5g9, 11-5g10, 11-5h, 11-5h1, 11-5h2, 11-5i 或者 11-5j 中任一个的化合物, 其中所述 C_3 - C_8 环烷基 (式 I 的环 A) 为环庚基。

[0446] 又一方面, 本发明提供式 11-11 的化合物, 即根据式 9 或者式 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-6b, 10-6c, 10-6d, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a,

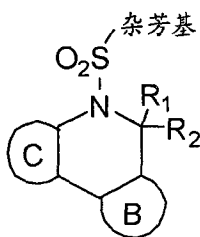
10-11b, 10-11c, 10-12, 10-13, 10-14 或者 10-15, 11, 11-1, 11-1a, 11-2, 11-2a, 11-2b, 11-2c, 11-2d, 11-2e, 11-2f, 11-2g, 11-2h, 11-2i, 11-3, 11-3a, 11-3a1, 11-3a2, 11-3a3, 11-3a4, 11-3a5, 11-3a6, 11-3a7, 11-3a8, 11-3a9, 11-3a10, 11-3b, 11-3b1, 11-3b2, 11-3c, 11-3d, 11-4, 11-4a, 11-4b, 11-4c, 11-4c1, 11-4d, 11-4d1, 11-4d2, 11-5, 11-5a, 11-5b, 11-5c, 11-5d, 11-5d1, 11-5e, 11-5e1, 11-5f, 11-5f1, 11-5f2, 11-5f3, 11-5f4, 11-5f5, 11-5f6, 11-5g, 11-5g1, 11-5g2, 11-5g3, 11-5g4, 11-5g5, 11-5g6, 11-5g7, 11-5g8, 11-5g9, 11-5g10, 11-5h, 11-5h1, 11-5h2, 11-5i 或者 11-5j 中任一个的化合物, 其中所述 C_3 - C_8 环烷基 (式 I 的环 A) 为环辛基。

[0447] 另一方面, 本发明提供式 12 的化合物, 即具有如下定义的式 I 化合物, 其中

[0448] A-环基团为杂芳基, 该杂芳基为吡啶基, 嘧啶基, 喹啉基, 异喹啉基, 噻吩基, 噻唑基, 咪唑基, 吡唑基, 异噻唑基或者噻唑基, 各基团任选被下列基团所取代: 卤素, C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, 羟基, 羟基-(C_1 - C_4 烷基), CN, NO_2 , 芳氧基, 芳基-(C_1 - C_4 烷氧基) (如苄氧基), $-SO_2$ -(C_1 - C_6 烷基), $-NR' R''$, C_1 - C_6 烷酰基, $-C(O)OR'$, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)OR'$, 杂芳基, 芳基, 芳基-(C_1 - C_4 烷基), $-SO_2-NR' R''$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-NR' C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或 $-NR' C(O)O-$ 苯基, 其中每个 R' 和 R'' 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基。在一个实施方案中, B-环基团为吡唑基, 咪唑基, 吡咯基, 三唑基, 吡咯烷基, 吡唑烷基, 咪唑烷基, 吡啶基, 嘧啶基或者异噻唑基, 各环在可取代位置任选被独立为下列的基团所取代: C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 烷氧基, $-NR' R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-NR' C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-NR' C(O)O-$ 苯基, NO_2 , CN, $-C(O)OR'$, 羟基, 羟基-(C_1 - C_6 烷基), $-S(O)_z(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-S(O)_z$ 芳基, 卤素, C_1 - C_2 卤代烷基, C_1 - C_2 卤代烷氧基, 苄基或者苯基。

[0449] 再一方面, 本发明提供式 13 的化合物, 即具有如下定义的式 I 或 12 的化合物, 其具有下式:

[0450]



[0451] 式 13

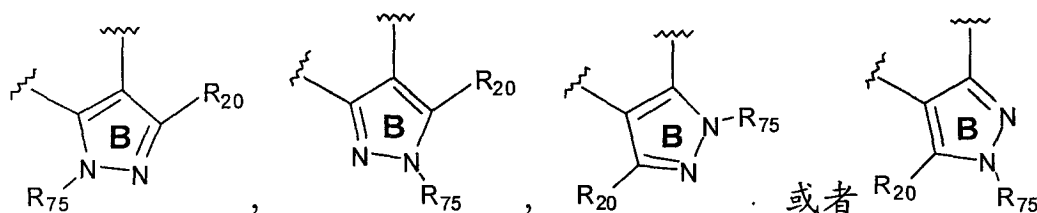
[0452] 其立体异构体, 互变异构体, 立体异构体和 / 或互变异构体的混合物或者其可药用盐。在一个实施方案中, 所述杂芳基在可取代的位置任选被下列基团所取代: 卤素, C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 卤代烷氧基, 羟基, 羟基-(C_1 - C_4 烷基), CN, NO_2 , 芳氧基, 芳基-(C_1 - C_4 烷氧基)-, $-SO_2$ -(C_1 - C_6 烷基), $-NR' R''$, C_1 - C_6 烷酰基, $-C(O)OR'$, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)OR'$, 吡啶基, 苯基, 苯基-(C_1 - C_4 烷基)-, $-SO_2-NR' R''$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-NR' C(O)NR' R''$ 或者 $-NR' C(O)OR'$, 其中每个 R' 和 R'' 独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基。在另一实施方案中, 所述杂芳基按上面刚刚所述那样任选被取代, 且 C-环基团为环己基, 苯基, 噻

吩基,咪唑啉基,噻唑基,异噻唑基,噁唑基,异噁唑基,吡咯基,吡唑基,嘧啶基,吡嗪基或吡啶基,其各自在每个可取代的位置任选被独立地为下列的基团所取代:卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基,芳氧基,芳基 $-(C_1-C_4$ 烷基)-, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 卤代烷氧基,羟基,羟基 $-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR'R''$, $-(C_1-C_4$ 烷基)- $-NR'R''$, $-NR'C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR'C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR'C(O)NR'R''$; $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-C(O)NR'R''$, $-NR'C(O)R''$, NO_2 ,CN,氧代,苄基,苯基,噁唑基,吡唑基,噻唑基,吡啶基,呋喃基,噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR'SO_2R''$, $-SO_2-NR'R''$, $-S(O)_z$ 芳基(其中所述芳基优选为萘基或苯基,更优选为苯基)或者 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基),其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被1、2或3个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR'R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基及其中上述的芳基或杂芳基部分任选被1或2个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基,卤素, CF_3 , OCF_3 ,羟基,羟基 $-(C_1-C_4$ 烷基)或者 $-NR'R''$ 。

[0453] 又一方面,本发明提供式13-1的化合物,即具有如下定义的式13的化合物,其中B-环基团为吡唑基,咪唑基,吡咯基,三唑基,吡咯烷基,吡唑烷基,咪唑烷基,吡啶基,嘧啶基或者异噁唑基,各基团均是未取代的。

[0454] 又一方面,本发明提供式13-2的化合物,即具有如下定义的式13的化合物,其中所述B-环基团具有下式:

[0455]



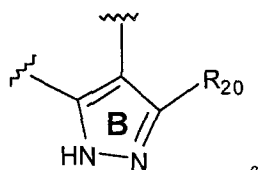
[0456] 其中

[0457] R_{20} 为氢, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, $-NR'R''$, $-(C_1-C_4$ 烷基)- $-NR'R''$, $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基),卤素,羟基,CN, NO_2 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R''$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-C(O)NR'R''$ 或者苯基及

[0458] R_{75} 为氢, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷酰基,苯基 $-C_1-C_6$ 烷酰基, $-C(O)NR'R''$, $-S(O)_2-(C_1-C_6$ 烷基), $-S(O)_2-$ 芳基, $-SO_2NR'R''$,苯基,苯基 $-(C_1-C_6$ 烷基)(优选苯乙基或苄基,更优选苄基),苯基羰基,苄基羰基或者杂芳基羰基,其中所述杂芳基为吡啶基,嘧啶基,噻吩基或呋喃基。

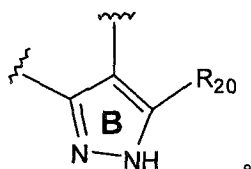
[0459] 又一方面,本发明提供式13-3的化合物,即具有如下定义的式13-2和化合物,其中所述B-环基团具有下式:

[0460]



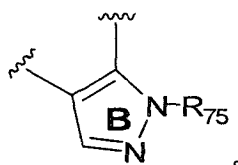
[0461] 又一方面,本发明提供式13-4的化合物,即具有如下定义的式13-2和化合物,其中所述B-环基团具有下式:

[0462]



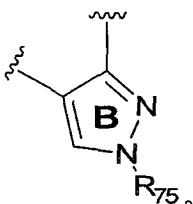
[0463] 又一方面,本发明提供式 13-5 的化合物,即具有如下定义的式 13-2 和化合物,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0464]



[0465] 又一方面,本发明提供式 13-6 的化合物,即具有如下定义的式 13-2 和化合物,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0466]



[0467] 再一方面,本发明提供式 13-6a 的化合物,即根据式 13-2,13-3 或者 13-4 中任一个的化合物,其中 R₂₀ 为氢, C₁-C₄ 烷基, CH₂F, CHF₂, CF₃, -C(O)OR', -S(O)_z(C₁-C₄ 烷基) 或者羟基。

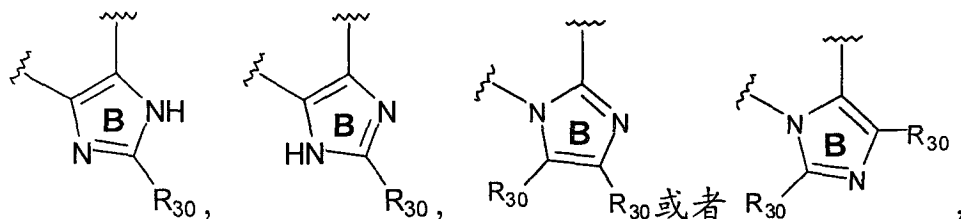
[0468] 另一方面,本发明提供式 13-6b 的化合物,即具有如下定义的式 13-6a 的化合物,其中 R₂₀ 为氢或者甲基。

[0469] 又一方面,本发明提供式 13-6c 的化合物,即根据式 13-2,13-5 或 13-6 中任一个的化合物,其中 R₇₅ 为氢或者甲基。

[0470] 又一方面,本发明提供式 13-6d 的化合物,即根据式 13-2,13-5 或 13-6 中任一个的化合物,其中 R₇₅ 为氢。在一个实施方案中, R₂₀ 和 R₇₅ 均为氢。

[0471] 又一方面,本发明提供式 13-7 的化合物,即具有如下定义的式 13-2 和化合物,其中所述 B- 环基团具有下式:

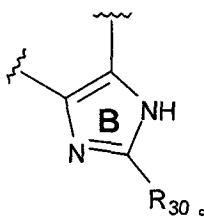
[0472]



[0473] 其中 R₃₀ 为氢, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, -NR' R'', C₁-C₄ 烷硫基, 卤素, 羟基, CH₂F, CHF₂, CF₃ 或者苯基。

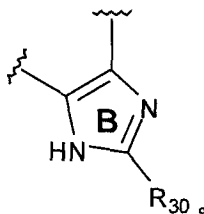
[0474] 又一方面,本发明提供式 13-8 的化合物,即具有如下定义的式 13-7 的化合物,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0475]



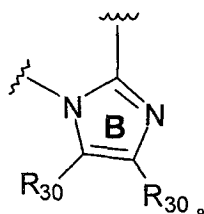
[0476] 又一方面,本发明提供式 13-9 的化合物,即具有如下定义的式 13-7 的化合物,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0477]



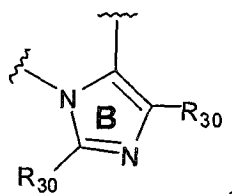
[0478] 又一方面,本发明提供式 13-10 的化合物,即具有如下定义的式 13-7 的化合物,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0479]



[0480] 又一方面,本发明提供式 13-11 的化合物,即具有如下定义的式 13-7 的化合物,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0481]



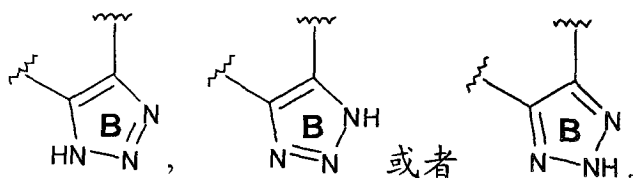
[0482] 再一方面,本发明提供式 13-11a 的化合物,即根据式 13-8, 13-9, 13-10 或者 13-11 中任一个的化合物,其中每个 R_{30} 独立地为氢, C_1-C_4 烷基, CH_2F , CHF_2 或者 CF_3 。

[0483] 另一方面,本发明提供式 13-11b 的化合物,即具有如下定义的式 13-11a 的化合物,其中每个 R_{30} 独立地为氢或者甲基。

[0484] 再一方面,本发明提供式 13-11c 的化合物,即具有如下定义的式 13-11a 的化合物,其中每个 R_{30} 为氢。

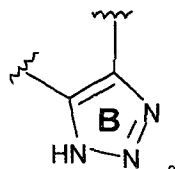
[0485] 又一方面,本发明提供式 13-12 的化合物,即具有如下定义的式 10 的化合物,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0486]



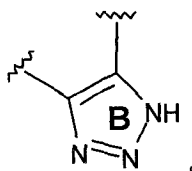
[0487] 又一方面,本发明提供式 13-13 的化合物,即具有如下定义的式 13-12 的化合物,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0488]



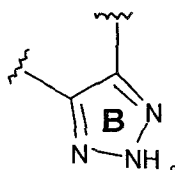
[0489] 又一方面,本发明提供式 13-14 的化合物,即具有如下定义的式 13-12 的化合物,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0490]



[0491] 又一方面,本发明提供式 13-15 的化合物,即具有如下定义的式 13-12 的化合物,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0492]



[0493] 又一方面,本发明提供式 14 的化合物,即根据式 12 或者式 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-6b, 13-6c, 13-6d, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-11c, 13-12, 13-13, 13-14 或者 13-15 中任一个的化合物,其中所述 C- 环基团为苯基或环己基,其任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, 芳氧基, 芳基-(C₁-C₄ 烷氧基)-, C₁-C₄ 卤代烷基 (另一方面, CF₃), C₁-C₄ 卤代烷氧基 (另一方面, OCF₃), 羟基, 羟基-(C₁-C₄ 烷基), -NR' R'', -(C₁-C₄ 烷基)-NR' R'', -NR' C(O)O-(C₁-C₆ 烷基), -NR' C(O)O- 苯基, -COR', -C(O)OR', -C(O)NR' R'', -OC(O)NR' R'', -NR' C(O)NR' R''; -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)OR', -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)NR' R'', -NR' C(O)R'', NO₂, CN, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C₂-C₆ 烯基, C₂-C₆ 炔基, -NR' SO₂R'', -SO₂-NR' R'', -S(O)₂ 芳基 (如苯基) 或者 -S(O)₂(C₁-C₆ 烷基), 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, 羟基, -NR' R'' 或 C₁-C₆ 烷氧基, 且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、C₁-C₆ 卤代烷基 (如 CF₃)、C₁-C₆ 卤代烷氧基 (如 OCF₃)、羟基、羟基-(C₁-C₆ 烷基) 或者 -NR' R''。在一个实施方案中, C- 环基团为任选取代的苯基。

[0494] 又一方面,本发明提供式 14-1 的化合物,即具有如下定义的式 14 的化合物,其中 C- 环基团为未取代的苯基。

[0495] 又一方面,本发明提供式 14-1a 的化合物,即具有如下定义的式 14 的化合物,其中 C- 环基团为未取代的环己基。

[0496] 又一方面,本发明提供式 14-2 的化合物,即具有如下定义的式 14 的化合物,其中 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基,所述基团独立地为 Cl, F, 甲基, 乙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, CF_3 , OCF_3 , OH, CH_2OH , NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一个实施方案中, C- 环基团被至少一种卤素二取代。在另一实施方案中, 所述卤素为 F。在又一实施方案中, 所述卤素为 Cl。在另一实施方案中, C- 环基团被两个相同或相异的卤素二取代。在又一实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团在 7- 位和 8- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团被卤素单取代。在另一实施方案中, 所述卤素为 F。在又一实施方案中, 所述卤素为 Cl。在又一实施方案中, C- 环基团在 7- 位被取代。在又一实施方案中, C- 环基团在 8- 位被取代。

[0497] 又一方面,本发明提供式 14-2a 的化合物,即具有如下定义的式 14 的化合物,其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基,所述基团独立地为 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{苯基}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$; $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, NO_2 , CN, 苯基, $-\text{S}(\text{O})_z\text{苯基}$ 或者 $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$, 其中上述的苯基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷氧基}$, 卤素, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷基}$ (如 CF_3), $\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷氧基}$ (如 OCF_3), 羟基, 羧基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 或者 $-\text{NR}'\text{R}''$ 。在一个实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团至少在 8- 位被取代。

[0498] 再一方面,本发明提供式 14-2b 的化合物,即具有如下定义的式 14 的化合物,其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基,所述基团独立地为 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基}$, $\text{C}_2-\text{C}_6\text{烯基}$, $\text{C}_2-\text{C}_6\text{炔基}$, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 或 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷氧基}$ 。在一个实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团至少在 8- 位被取代。

[0499] 再一方面,本发明提供式 14-2c 的化合物,即具有如下定义的式 14 的化合物,其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基,所述基团独立地为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$, NO_2 , CN 或者苯基,其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷氧基}$, 卤素, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷基}$ (如 CF_3), $\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷氧基}$ (如 OCF_3), 羟基, 羧基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 或者 $-\text{NR}'\text{R}''$ 。在一个实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团至少在 8- 位被取代。

[0500] 又一方面,本发明提供式 14-2d 的化合物,即具有如下定义的式 14 的化合物,其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基,所述基团独立地为 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基}$, $\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷氧基}$, 卤素, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$; 或者 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{苯基}$, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷氧基}$, 卤素, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷基}$ (如 CF_3), $\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷氧基}$ (如 OCF_3), 羟基, 羧基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 或者 $-\text{NR}'\text{R}''$ 。在一个实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团至少在 8- 位被取代。

[0501] 又一方面,本发明提供式 14-2e 的化合物,即具有如下定义的式 14 的化合物,其中 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的环己基,所述基团独立地为 Cl, F, 甲基, 乙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, CF_3 , OCF_3 , OH, CH_2OH , NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0502] 又一方面,本发明提供式 14-2f 的化合物,即具有如下定义的式 14 的化合物,其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的环己基,所述基团独立地为 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{苯基}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'-\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'-\text{R}''$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}'-\text{R}''$; $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{NR}'-\text{R}''$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{R}''$, NO_2 , CN, 苯基, $-\text{S}(\text{O})_z\text{苯基}$ 或者 $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$, 其中上述的苯基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷氧基}$, 卤素, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷基}$ (如 CF_3), $\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷氧基}$ (如 OCF_3), 羟基, 羰基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 或者 $-\text{NR}'-\text{R}''$ 。

[0503] 再一方面,本发明提供式 14-2g 的化合物,即具有如下定义的式 14 的化合物,其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的环己基,所述基团独立地为 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基}$, $\text{C}_2-\text{C}_6\text{烯基}$, $\text{C}_2-\text{C}_6\text{炔基}$, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-\text{NR}'-\text{R}''$ 或 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷氧基}$ 。

[0504] 再一方面,本发明提供式 14-2h 的化合物,即具有如下定义的式 14 的化合物,其中所述 C- 环基团是被 1 或 2 个基团取代的环己基,所述基团独立地为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$, NO_2 , CN 或者苯基,其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷氧基}$, 卤素, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷基}$ (如 CF_3), $\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷氧基}$ (如 OCF_3), 羟基, 羰基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 或者 $-\text{NR}'-\text{R}''$ 。

[0505] 又一方面,本发明提供式 14-2i 化合物,即具有如下定义的式 14 的化合物,其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的环己基,所述基团独立地为 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基}$, $\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷氧基}$, 卤素, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'-\text{R}''$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'-\text{R}''$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}'-\text{R}''$; $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 或 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{苯基}$, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷氧基}$, 卤素, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷基}$ (如 CF_3), $\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷氧基}$ (如 OCF_3), 羟基, 羰基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 或者 $-\text{NR}'-\text{R}''$ 。

[0506] 又一方面,本发明提供式 14-3 的化合物,即具有如下定义的式 14 的化合物,其中 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基或环己基,所述基团为 Cl, F, 甲基, 异丙基, 甲氧基, CF_3 , OCF_3 , OH 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0507] 又一方面,本发明提供式 14-3a 的化合物,即根据式 14, 14-1, 14-1a, 14-2, 14-2a, 14-2b, 14-2d, 14-2c, 14-2d, 14-2e, 14-2f, 14-2g, 14-2h, 14-2i 或 14-3 中任一个的化合物,其中 R_2 为 $-\text{X}(\text{CO})\text{Y}$ 或 $-(\text{C}(\text{R}_3)_2)_{1-4}\text{X}(\text{CO})\text{Y}$ 。

[0508] 再一方面,本发明提供式 14-3a1 的化合物,即根据式 14, 14-1, 14-1a, 14-2, 14-2a, 14-2b, 14-2d, 14-2c, 14-2d, 14-2e, 14-2f, 14-2g, 14-2h, 14-2i 或者 14-3 中任一个的化合物,其中 R_2 为氢, $\text{C}_1-\text{C}_3\text{烷基}$ 或 $\text{C}_3-\text{C}_6\text{环丙基}$ 。

[0509] 再一方面,本发明提供式 14-3a2 的化合物,即根据式 14, 14-1, 14-1a, 14-2, 14-2a, 14-2b, 14-2d, 14-2c, 14-2d, 14-2e, 14-2f, 14-2g, 14-2h, 14-2i 或者 14-3 中任一个的化合物,其中 R_2 为 NO_2 或 CN。

[0510] 再一方面,本发明提供式 14-3a3 的化合物,即根据式 14, 14-1, 14-1a, 14-2, 14-2a, 14-2b, 14-2d, 14-2c, 14-2d, 14-2e, 14-2f, 14-2g, 14-2h, 14-2i 或者 14-3 中任一个

的化合物,其中 R_2 为 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基。

[0511] 再一方面,本发明提供式 14-3a4 的化合物,即根据式 14,14-1,14-1a,14-2,14-2a,14-2b,14-2d,14-2c,14-2d,14-2e,14-2f,14-2g,14-2h,14-2i 或者 14-3 中任一个的化合物,其中 R_2 为 C_1-C_4 卤代烷基。

[0512] 再一方面,本发明提供式 14-3a5 的化合物,即根据式 14,14-1,14-1a,14-2,14-2a,14-2b,14-2d,14-2c,14-2d,14-2e,14-2f,14-2g,14-2h,14-2i,14-3,14-3a,14-3a1,14-3a2,14-3a3 或者 14-3a4 中任一个的化合物,其中 R_1 为氢。

[0513] 又一方面,本发明提供式 14-3a6 的化合物,即根据式 14,14-1,14-1a,14-2,14-2a,14-2b,14-2d,14-2c,14-2d,14-2e,14-2f,14-2g,14-2h,14-2i 或者 14-3 中任一个的化合物,其中 R_1 和 R_2 结合为氧代基团。

[0514] 又一方面,本发明提供式 14-3a7 的化合物,即根据式 14,14-1,14-1a,14-2,14-2a,14-2b,14-2d,14-2c,14-2d,14-2e,14-2f,14-2g,14-2h,14-2i 或者 14-3 中任一个的化合物,其中 R_1 和 R_2 结合为 $=N-OR$,其中 R 为氢, C_1-C_6 烷基,芳基(如苯基)或芳基烷基(如苄基或苯乙基)。

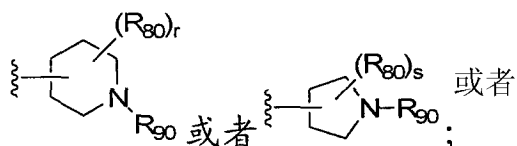
[0515] 又一方面,本发明提供式 14-3a8 的化合物,即根据式 14,14-1,14-1a,14-2,14-2a,14-2b,14-2d,14-2c,14-2d,14-2e,14-2f,14-2g,14-2h,14-2i 或者 14-3 中任一个的化合物,其中 R_1 和 R_2 与它们连接的碳一起形成 C_3-C_6 环烷基。

[0516] 又一方面,本发明提供式 14-3a9 的化合物,即根据式 14,14-1,14-1a,14-2,14-2a,14-2b,14-2d,14-2c,14-2d,14-2e,14-2f,14-2g,14-2h,14-2i 或者 14-3 中任一个的化合物,其中 R_1 和 R_2 与它们连接的碳一起形成环丙基。

[0517] 又一方面,本发明提供式 14-3a10 的化合物,即根据式 14,14-1,14-1a,14-2,14-2a,14-2b,14-2d,14-2c,14-2d,14-2e,14-2f,14-2g,14-2h,14-2i 或者 14-3 中任一个的化合物,其中 R_1 为氢和 R_2 为环丙基。在一个实施方案中,化合物是外消旋的。在另一实施方案中,化合物是对映异构体富集的。

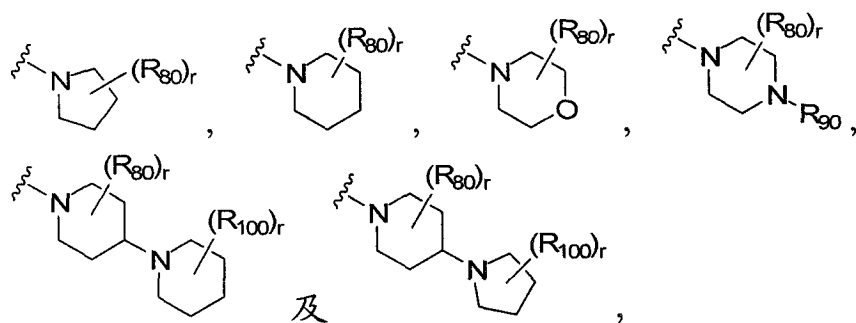
[0518] 又一方面,本发明提供式 14-3b 的化合物,即具有如下定义的式 14-3a 的化合物,其中

[0519] X 为 0; 及 Y 为 $-NR_{60}R_{70}$ 或 $-N(R_{30})(CH_2)_{2-6}NR_{60}R_{70}$; 其中 R_{60} 和 R_{70} 独立地选自: 氢, 甲基, 乙基, (C_3-C_8) 环烷基, 芳基 $-(C_1-C_6)$ 烷基(如苄基或苯乙基), 4-吡啶基甲基,



[0520] R_{60} 和 R_{70} 与它们连接的氮原子一起形成选自下列的杂环烷基:

[0521]



[0522] 其中

[0523] 每个 R_{80} 独立地为未取代的 C_1-C_4 烷基或被羟基或卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

[0524] 每个 R_{90} 独立地为氢，未取代的 C_1-C_4 烷基，被羟基或卤素取代的 C_1-C_4 烷基，未取代的 C_3-C_8 环烷基，被一或多个（如 1 至 4 个） R_{50} 取代的 C_3-C_8 环烷基，苯基- $(C_1-C_4$ 烷基)-，吡啶基- $(C_1-C_4$ 烷基)-，噻吩基- $(C_1-C_4$ 烷基)-， $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基)-， $-C(O)O-$ 苯基， $-SO_2-(C_1-C_6$ 烷基)-， $-SO_2-$ 苯基，未取代的苯基，被一或多个（如 1 至 4 个） R_{50} 基团取代的苯基，吡啶基，噻吩基，被一或多个（如 1 至 4 个） R_{50} 基团取代的吡啶基，被一或多个（如 1 至 4 个） R_{50} 基团取代的噻吩基，其中

[0525] 每个 R_{50} 独立地选自：卤素， C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 卤代烷基， $-OH$ ， $-O(C_1-C_4$ 烷基)， OCF_3 ， $-CN$ ， $-NR_{60}R_{70}$ ， $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基)， $-CONR_{60}R_{70}$ ， $-(C_1-C_6$ 烷基)- $NR_{60}R_{70}$ ， $-NR_{60}CO-(C_1-C_4$ 烷基)， $-NR_{60}CO-$ 苯基， $-NR_{60}CO-$ 吡啶基， $-NR_{60}CO-$ 噻吩基及 $-NR_{60}CONR_{60}R_{70}$ ，

[0526] 每个 R_{100} 独立地为氢或 C_1-C_4 烷基；

[0527] 每个 r 为 0 至 4；及

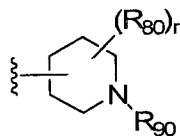
[0528] 每个 s 为 0 至 3。

[0529] 又一方面，本发明提供式 14-3b1 的化合物，即具有如下定义的式 14-3a 的化合物，其中 Y 为 $-O-(C_1-C_6$ 烷基)。在一个实施方案中， Y 为 $-O-(C_1-C_4$ 烷基)。

[0530] 又一方面，本发明提供式 14-3b2 的化合物，即具有如下定义的式 14-3a 的化合物，其中 Y 为 $-O-$ 苯基。

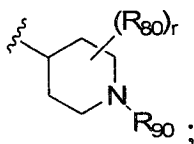
[0531] 又一方面，本发明提供式 14-3c 的化合物，即具有如下定义的式 14-3b 的化合物，其中所述基团

[0532]



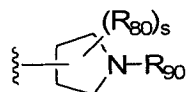
[0533] 为下式所示的基团：

[0534]



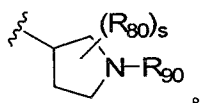
[0535] 及所述基团

[0536]



[0537] 为下式所示的基团：

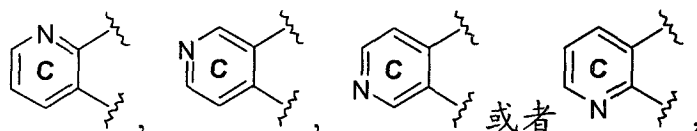
[0538]



[0539] 再一方面,本发明提供式 14-3c1 的化合物,即根据式 14-3b,14-3b1,14-3b2 或者 14-3c 中任一个的化合物,其中 R_1 为 H 或 C_1-C_4 烷基。在一个实施方案中, R_1 为 H 或甲基。在另一实施方案中, R_1 为 H。

[0540] 又一方面,本发明提供式 14-4 的化合物,即根据式 12 或者式 13,13-1,13-2,13-3,13-4,13-5,13-6,13-6a,13-6b,13-6c,13-6d,13-7,13-8,13-9,13-10,13-11,13-11a,13-11b,13-11c,13-12,13-13,13-14 或者 13-15 中任一个的化合物,其中 C- 环基团为：

[0541]



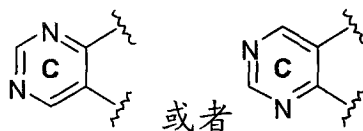
[0542] 或者它们的 N- 氧化物衍生物,

[0543] 其各自任选被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基,芳氧基,芳基- $(C_1-C_4$ 烷氧基)-, C_1-C_4 卤代烷基(另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基(另一方面, OCF_3),羟基,羟基- $(C_1-C_4$ 烷基), $-NR' R''$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN, 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR' SO_2R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-S(O)_z$ 芳基(其中所述芳基优选为萘基或苯基,更优选为苯基)或者 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基),其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基,且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基(如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基(如 OCF_3)、羟基、羟基- $(C_1-C_6$ 烷基)或者 $-NR' R''$ 。在一个实施方案中,本发明提供式 14-4 的化合物,其中 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡啶基或吡啶基 N- 氧化物,所述基团独立地为 $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; NO_2 , CN, 苯基, $-S(O)_z$ 芳基(其中所述芳基优选为萘基或苯基,更优选为苯基)或 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基),其中上述的芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基,卤素, C_1-C_6 卤代烷基(如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基(如 OCF_3),羟基,羟基- $(C_1-C_6$ 烷基)或者 $-NR' R''$ 。在可供选择的实施方案中,C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡啶基或吡啶基 N- 氧化物,所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基,其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_4 烷氧基。在另一可供选择的实施方案中,C- 环基团为被

1 或 2 个基团取代的吡啶基或吡啶基 N-氧化物,所述基团独立地为 $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基), NO_2 , CN 或者苯基,其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6$ 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。在又一可供选择的实施方案中, C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡啶基或吡啶基 N-氧化物,所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 卤素, $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; 或者 $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基) 或者 $-NR' C(O)O-$ 苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-C_1-C_6$ 烷基或者 $-NR' R''$ 。

[0544] 再一方面, 本发明提供式 14-4a 的化合物, 即具有如下定义的式 12 或者式 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-6b, 13-6c, 13-6d, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-11c, 13-12, 13-13, 13-14 或者 13-15 中任一个的化合物, 其中所述 C- 环基团为:

[0545]

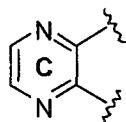


[0546] 其各自任选被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_6 烷酰基, 芳氧基, 芳基 $-(C_1-C_4$ 烷氧基)-, C_1-C_4 卤代烷基 (另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基 (另一方面, OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_4$ 烷基), $-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN , 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR' SO_2R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或者 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基), 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基及其中上述的芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6$ 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。在一个实施方案中, 本发明提供式 14-4a 的化合物, 其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的嘧啶基,所述基团独立地为 $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN , 苯基, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基), 其中上述的芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6$ 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。在可供选择的实施方案中, C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的嘧啶基,所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_4 烷氧基。在另一可供选择的实施方案中, C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的嘧啶基,所述基团独立地为 $-C(O)OH$, $-C(O)$

O-(C₁-C₄ 烷基), NO₂, CN 或者苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, 卤素, C₁-C₆ 卤代烷基 (如 CF₃), C₁-C₆ 卤代烷氧基 (如 OCF₃), 羟基, 羟基-(C₁-C₆ 烷基) 或者 -NR' R''。在又一可供选择的实施方案中, C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的嘧啶基, 所述基团独立地为 C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, 卤素, -C(O)NR' R'', -NR' C(O)R'', -OC(O)NR' R'', -NR' C(O)NR' R''; -NR' C(O)O-(C₁-C₆ 烷基) 或者 -NR' C(O)O- 苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, 卤素, C₁-C₆ 卤代烷基 (如 CF₃), C₁-C₆ 卤代烷氧基 (如 OCF₃), 羟基, 羟基-(C₁-C₆ 烷基) 或者 -NR' R''。

[0547] 再一方面, 本发明提供式 14-4b 的化合物, 即具有如下定义的式 12 化合物或者式 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-6b, 13-6c, 13-6d, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-11c, 13-12, 13-13, 13-14 或者 13-15 中任一个的化合物, 其中所述 C- 环基团为:

[0548]

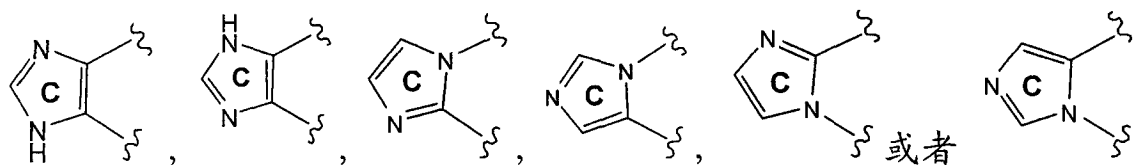


[0549] 其任选被 1 或 2 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, 芳氧基, 芳基-(C₁-C₆ 烷氧基), C₁-C₄ 卤代烷基 (另一方面, CF₃), C₁-C₄ 卤代烷氧基 (另一方面, OCF₃), 羟基, 羟基-(C₁-C₄ 烷基), -NR' R'', -(C₁-C₄ 烷基)-NR' R'', -NR' C(O)O-(C₁-C₆ 烷基), -NR' C(O)O- 苯基, -COR', -C(O)OR', -C(O)NR' R'', -OC(O)NR' R'', -NR' C(O)NR' R''; -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)OR', -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)NR' R'', -NR' C(O)R'', NO₂, CN, 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C₂-C₆ 烯基, C₂-C₆ 炔基, -NR' SO₂R'', -SO₂-NR' R'', -S(O)₂ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或者 -S(O)₂(C₁-C₆ 烷基), 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、-NR' R'' 或 C₁-C₆ 烷氧基, 且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、C₁-C₆ 卤代烷基 (如 CF₃), C₁-C₆ 卤代烷氧基 (如 OCF₃), 羟基、羟基-(C₁-C₆ 烷基) 或者 -NR' R''。在一个实施方案中, 本发明提供式 14-4b 的化合物, 其中 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡嗪, 所述基团独立地为 -NR' C(O)O-(C₁-C₆ 烷基), -NR' C(O)O- 苯基, -C(O)OR', -C(O)NR' R'', -OC(O)NR' R'', -NR' C(O)NR' R''; -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)OR', -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)NR' R'', -NR' C(O)R'', NO₂, CN, 苯基, -S(O)₂ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或 -S(O)₂(C₁-C₆ 烷基), 其中上述的芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, 卤素, C₁-C₆ 卤代烷基 (如 CF₃), C₁-C₆ 卤代烷氧基 (如 OCF₃), 羟基, 羟基-(C₁-C₆ 烷基) 或者 -NR' R''。在可供选择的实施方案中, C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡嗪, 所述基团独立地为 C₁-C₄ 烷基, C₂-C₆ 烯基, C₂-C₆ 炔基, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、-NR' R'' 或 C₁-C₄ 烷氧基。在另一可供选择的实施方案中, C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡嗪, 所述基团独立地为 -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄ 烷基), NO₂, CN 或者苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基

团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$ 。在又一可供选择的实施方案中, C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡嗪, 所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 卤素, $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或 $-NR' C(O)O-$ 苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$ 。

[0550] 再一方面, 本发明提供式 14-4c 的化合物, 即具有如下定义的式 12 化合物或者式 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-6b, 13-6c, 13-6d, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-11c, 13-12, 13-13, 13-14 或者 13-15 中任一个的化合物, 其中 C- 环基团为:

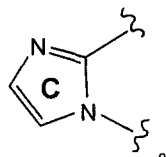
[0551]



[0552] 这些基团各自任选被 1 或 2 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 芳氧基, 芳基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷氧基})-$, C_1-C_4 卤代烷基 (另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基 (另一方面, OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-NR' R''$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN , 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR' SO_2R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或者 $-S(O)_z(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, 其中上述烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基, 且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3)、羟基、羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$ 。

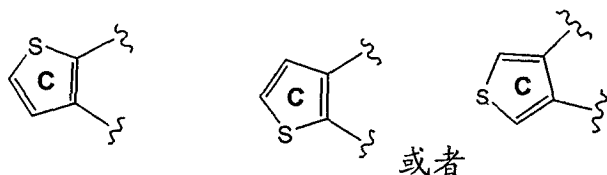
[0553] 再一方面, 本发明提供式 14-4c1 的化合物, 即具有如下定义的式 14-4c 的化合物, 其中 C- 环基团为:

[0554]



[0555] 再一方面, 本发明提供式 14-4d 的化合物, 即具有如下定义的式 12 或者式 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-6b, 13-6c, 13-6d, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-11c, 13-12, 13-13, 13-14 或者 13-15 中任一个的化合物, 其中 C- 环基团为:

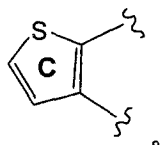
[0556]



[0557] 这些基团各自任选被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 芳氧基, 芳基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$, C_1-C_4 卤代烷基 (另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基 (另一方面, OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-NR' R''$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN , 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 咪唑基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR' SO_2R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基,更优选为苯基) 或者 $-S(O)_z(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, 其中上述烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基,且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3)、羟基、羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$ 。

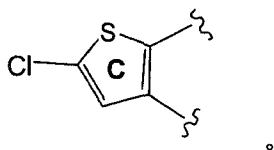
[0558] 再一方面,本发明提供式 14-4d1 的化合物,即具有如下定义的式 14-4d 的化合物,其中 C-环基团为:

[0559]



[0560] 再一方面,本发明提供式 14-4d2 的化合物,即具有如下定义的式 14-4d 的化合物,其中 C-环基团为:

[0561]



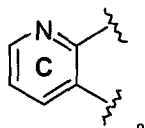
[0562] 又一方面,本发明提供式 14-5 的化合物,即根据式 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c 或者 14-4d 的化合物,其中所述 C-环基团为未取代的。

[0563] 另一方面,本发明提供式 14-5a 的化合物,即具有如下定义的式 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c 或者 14-4d 的化合物,其中所述 C-环基团被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为 Cl, F, 甲基, 乙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, CF_3 , OCF_3 , OH, CH_2OH 或者 $-C(O)CH_3$ 。

[0564] 又一方面,本发明提供式 14-5b 的化合物,即具有如下定义的式 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c 或者 14-4d 的化合物,其中所述 C-环基团被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为 Cl, F 或者甲基。

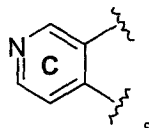
[0565] 又一方面,本发明提供式 14-5c 的化合物,即根据式 14-4, 14-5, 14-5a 或者 14-4b 中任一个的化合物,其中 C-环基团具有下列结构:

[0566]



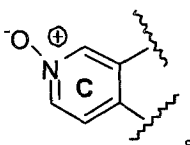
[0567] 又一方面,本发明提供式 14-5d 的化合物,即根据式 14-4,14-5,14-5a 或者 14-5b 中任一个的化合物,其中 C- 环基团具有下列结构:

[0568]



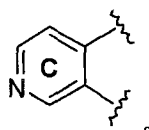
[0569] 又一方面,本发明提供式 14-5d1 的化合物,即根据式 14-4 的化合物,其中 C- 环基团具有下列结构:

[0570]



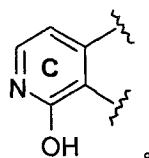
[0571] 又一方面,本发明提供式 14-5e 的化合物,即根据式 14-4,14-5,14-5a 或者 14-5b 中任一个的化合物,其中 C- 环基团具有下列结构:

[0572]



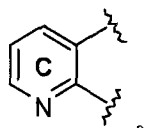
[0573] 又一方面,本发明提供式 14-5e1 的化合物,即根据式 14-4,14-5,14-5a 或者 14-5b 中任一个的化合物,其中 C- 环基团具有下列结构:

[0574]



[0575] 又一方面,本发明提供式 14-5f 的化合物,即根据式 14-4 的化合物,其中 C- 环基团具有下列结构:

[0576]



[0577] 再一方面,本发明提供式 14-5f1 的化合物,即具有如下定义的式 12 或者式 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-6b, 13-6c, 13-6d, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-11c, 13-12, 13-13, 13-14 或者 13-15 中任一个的化合物,其中所述 C- 环基团为噻唑基,其任选被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基,芳氧基,芳基-(C_1-C_4 烷氧基)-, C_1-C_4 卤代烷基(另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基(另一方面, OCF_3),羟基,羟基-(C_1-C_4 烷基), $-NR' R''$, $-(C_1-C_6$ 烷

基)-NR' R'', -NR' C(O)O-(C₁-C₆ 烷基), -NR' C(O)O- 苯基, -COR', -C(O)OR', -C(O)NR' R'', -OC(O)NR' R'', -NR' C(O)NR' R''; -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)OR', -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)NR' R'', -NR' C(O)R'', NO₂, CN, 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C₂-C₆ 烯基, C₂-C₆ 炔基, -NR' SO₂R'', -SO₂-NR' R'', -S(O)_z 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或者 -S(O)_z(C₁-C₆ 烷基), 其中上述烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、-NR' R'' 或 C₁-C₆ 烷氧基, 且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、C₁-C₆ 卤代烷基 (如 CF₃)、C₁-C₆ 卤代烷氧基 (如 OCF₃)、羟基、羟基-(C₁-C₆ 烷基) 或者 -NR' R''。

[0578] 另一方面, 本发明提供式 14-5f2 的化合物, 即具有如下定义的式 14-5f1 的化合物, 其中噻唑基环被一个基团所取代, 所述基团为卤素, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基或者苄基。

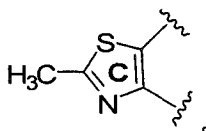
[0579] 再一方面, 本发明提供式 14-5f3 的化合物, 即具有如下定义的式 14-5f1 的化合物, 其中噻唑基环被 C₁-C₄ 烷基取代。

[0580] 又一方面, 本发明提供式 14-5f4 的化合物, 即具有如下定义的式 14-5f1 的化合物, 其中噻唑基环被下列基团所取代: C₁-C₄ 卤代烷基 (另一方面, CF₃), C₁-C₄ 卤代烷氧基 (另一方面, OCF₃), 羟基, 羟基-(C₁-C₄ 烷基), -NR' R'' 或者 -(C₁-C₆ 烷基)-NR' R''。

[0581] 又一方面, 本发明提供式 14-5f5 的化合物, 即具有如下定义的式 14-5f1 的化合物, 其中噻唑基环被下列基团所取代: C₂-C₄ 烷基, -(C₁-C₄ 烷基)-C(O)OR' 或者 -(C₁-C₄ 烷基)-C(O)NR' R''。

[0582] 另一方面, 本发明提供式 14-5f6 的化合物, 即具有如下定义的式 14-5f1 的化合物, 其中噻唑基环为:

[0583]



[0584] 又一方面, 本发明提供式 14-5g 的化合物, 即根据式 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c, 14-4c1, 14-4d, 14-4d1, 14-4d2, 14-5, 14-5a, 14-5b, 14-5c, 14-5d, 14-5d1, 14-5e, 14-5e1, 14-5f, 14-5f1, 14-5f2, 14-5f3, 14-5f4, 14-5f5 或者 14-5f6 中任一个的化合物, 其中 R₂ 为 -X(CO)Y 或 -(C(R₃)₂)₁₋₄X(CO)Y。

[0585] 再一方面, 本发明提供式 14-5g1 的化合物, 即根据式 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c, 14-4c1, 14-4d, 14-4d1, 14-4d2, 14-5, 14-5a, 14-5b, 14-5c, 14-5d, 14-5d1, 14-5e, 14-5e1, 14-5f, 14-5f1, 14-5f2, 14-5f3, 14-5f4, 14-5f5 或者 14-5f6 中任一个的化合物, 其中 R₂ 为氢, C₁-C₃ 烷基或 C₃-C₆ 环烷基。

[0586] 再一方面, 本发明提供式 14-5g2 的化合物, 即根据式 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c, 14-4c1, 14-4d, 14-4d1, 14-4d2, 14-5, 14-5a, 14-5b, 14-5c, 14-5d, 14-5d1, 14-5e, 14-5e1, 14-5f, 14-5f1, 14-5f2, 14-5f3, 14-5f4, 14-5f5 或者 14-5f6 中任一个的化合物, 其中 R₂ 为 NO₂ 或 CN。

[0587] 再一方面, 本发明提供式 14-5g3 的化合物, 即根据式 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c, 14-4c1, 14-4d, 14-4d1, 14-4d2, 14-5, 14-5a, 14-5b, 14-5c, 14-5d, 14-5d1, 14-5e, 14-5e1,

14-5f, 14-5f1, 14-5f2, 14-5f3, 14-5f4, 14-5f5 或者 14-5f6 中任一个的化合物, 其中 R_2 为 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基。

[0588] 再一方面, 本发明提供式 14-5g4 的化合物, 即根据式 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c, 14-4c1, 14-4d, 14-4d1, 14-4d2, 14-5, 14-5a, 14-5b, 14-5c, 14-5d, 14-5d1, 14-5e, 14-5e1, 14-5f, 14-5f1, 14-5f2, 14-5f3, 14-5f4, 14-5f5 或者 14-5f6 中任一个的化合物, 其中 R_2 为 C_1-C_4 卤代烷基。

[0589] 再一方面, 本发明提供式 14-5g5 的化合物, 即根据式 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c, 14-4c1, 14-4d, 14-4d1, 14-4d2, 14-5, 14-5a, 14-5b, 14-5c, 14-5d, 14-5d1, 14-5e, 14-5e1, 14-5f, 14-5f1, 14-5f2, 14-5f3, 14-5f4, 14-5f5, 14-5f6, 14-5g, 14-5g1, 14-5g2, 14-5g3 或者 14-5g4 中任一个的化合物, 其中 R_1 为氢。

[0590] 又一方面, 本发明提供式 14-5g6 的化合物, 即根据式 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c, 14-4c1, 14-4d, 14-4d1, 14-4d2, 14-5, 14-5a, 14-5b, 14-5c, 14-5d, 14-5d1, 14-5e, 14-5e1, 14-5f, 14-5f1, 14-5f2, 14-5f3, 14-5f4, 14-5f5 或者 14-5f6 中任一个的化合物, 其中 R_1 和 R_2 结合为氧代基团。

[0591] 又一方面, 本发明提供式 14-5g7 的化合物, 即根据式 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c, 14-4c1, 14-4d, 14-4d1, 14-4d2, 14-5, 14-5a, 14-5b, 14-5c, 14-5d, 14-5d1, 14-5e, 14-5e1, 14-5f, 14-5f1, 14-5f2, 14-5f3, 14-5f4, 14-5f5 或者 14-5f6 中任一个的化合物, 其中 R_1 和 R_2 结合为 $=N-OR$, 其中 R 为氢, C_1-C_6 烷基, 芳基 (如苯基) 或芳基烷基 (如苄基或苯乙基)。

[0592] 又一方面, 本发明提供式 14-5g8 的化合物, 即根据式 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c, 14-4c1, 14-4d, 14-4d1, 14-4d2, 14-5, 14-5a, 14-5b, 14-5c, 14-5d, 14-5d1, 14-5e, 14-5e1, 14-5f, 14-5f1, 14-5f2, 14-5f3, 14-5f4, 14-5f5 或者 14-5f6 中任一个的化合物, 其中 R_1 和 R_2 与它们连接的碳一起形成 C_3-C_6 环烷基。

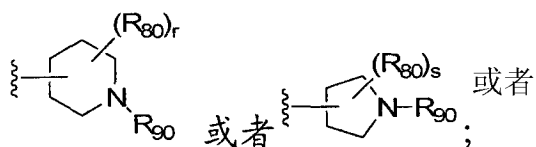
[0593] 又一方面, 本发明提供式 14-5g9 的化合物, 即根据式 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c, 14-4c1, 14-4d, 14-4d1, 14-4d2, 14-5, 14-5a, 14-5b, 14-5c, 14-5d, 14-5d1, 14-5e, 14-5e1, 14-5f, 14-5f1, 14-5f2, 14-5f3, 14-5f4, 14-5f5 或者 14-5f6 中任一个的化合物, 其中 R_1 和 R_2 与它们连接的碳一起形成环丙基。

[0594] 又一方面, 本发明提供式 14-5g10 的化合物, 即根据式 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c, 14-4c1, 14-4d, 14-4d1, 14-4d2, 14-5, 14-5a, 14-5b, 14-5c, 14-5d, 14-5d1, 14-5e, 14-5e1, 14-5f, 14-5f1, 14-5f2, 14-5f3, 14-5f4, 14-5f5 或者 14-5f6 中任一个的化合物, 其中 R_1 为氢和 R_2 为环丙基。在一个实施方案中, 化合物是外消旋的。在另一实施方案中, 化合物是对映异构体富集的。

[0595] 又一方面, 本发明提供式 14-5g11 的化合物, 即根据式 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c, 14-4c1, 14-4d, 14-4d1, 14-4d2, 14-5, 14-5a, 14-5b, 14-5c, 14-5d, 14-5d1, 14-5e, 14-5e1, 14-5f, 14-5f1, 14-5f2, 14-5f3, 14-5f4, 14-5f5 或者 14-5f6 中任一个的化合物, 其中 R_2 独立地为氢, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基或者环丙基; 及 R_1 为 H 或甲基。

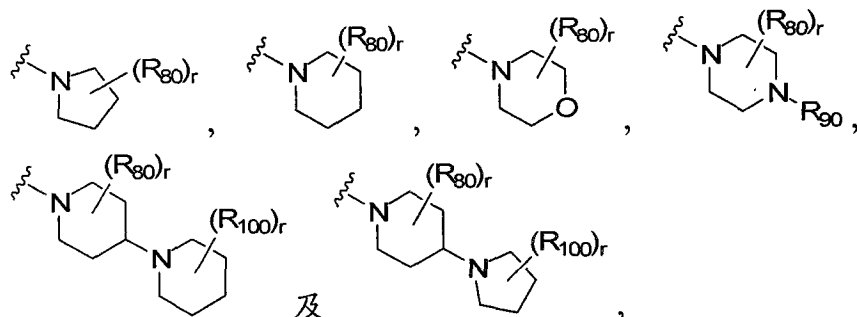
[0596] 又一方面, 本发明提供式 14-5h 的化合物, 即具有如下定义的式 14-5g 的化合物, 其中

[0597] X 为 0; 及 Y 为 $-NR_{60}R_{70}$ 或 $-N(R_{30})(CH_2)_{2-6}NR_{60}R_{70}$; 其中 R_{60} 和 R_{70} 独立地选自: 氢, 甲基, 乙基, (C_3-C_8) 环烷基, 芳基 (C_1-C_6) 烷基 (如苄基或苯乙基), 4-吡啶基甲基,



[0598] R_{60} 和 R_{70} 与它们连接的氮原子一起形成选自下列的杂环烷基：

[0599]



[0600] 其中

[0601] 每个 R_{80} 独立地为未取代的 C_1-C_4 烷基或被羟基或卤素取代的 C_1-C_4 烷基；

[0602] 每个 R_{90} 独立地为氢，未取代的 C_1-C_4 烷基，被羟基或卤素取代的 C_1-C_4 烷基，未取代的 C_3-C_8 环烷基，被一或多个（如 1 至 4 个） R_{50} 基团取代的 C_3-C_8 环烷基，苯基- $(C_1-C_4$ 烷基)-，吡啶基- $(C_1-C_4$ 烷基)，噻吩基- $(C_1-C_4$ 烷基)， $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基)， $-C(O)O-$ 苯基， $-SO_2-(C_1-C_6$ 烷基)， $-SO_2-$ 苯基，未取代的苯基，被一或多个（如 1 至 4 个） R_{50} 基团取代的苯基，吡啶基，噻吩基，被一或多个（如 1 至 4 个） R_{50} 基团取代的吡啶基，被一或多个（如 1 至 4 个） R_{50} 基团取代的噻吩基，其中

[0603] 每个 R_{50} 独立地选自：卤素， C_1-C_6 烷基， $-C_1-C_6$ 卤代烷基， $-OH$ ， $-O-(C_1-C_4$ 烷基)， OCF_3 ， $-CN$ ， $-NR_{60}R_{70}$ ， $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基)， $-CONR_{60}R_{70}$ ， $-(C_1-C_6$ 烷基)- $NR_{60}R_{70}$ ， $-NR_{60}CO-(C_1-C_4$ 烷基)， $-NR_{60}CO-$ 苯基， $-NR_{60}CO-$ 吡啶基， $-NR_{60}CO-$ 噻吩基及 $-NR_{60}CONR_{60}R_{70}$ ，

[0604] 每个 R_{100} 独立地为氢或 C_1-C_4 烷基；

[0605] 每个 r 为 0 至 4；及

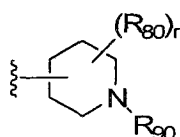
[0606] 每个 s 为 0 至 3。

[0607] 又一方面，本发明提供式 14-5h1 的化合物，即具有如下定义的式 14-5g 的化合物，其中 Y 为 $-O-(C_1-C_6$ 烷基)。在一个实施方案中， Y 为 $-O-(C_1-C_4$ 烷基)。

[0608] 又一方面，本发明提供式 14-5h2 的化合物，即具有如下定义的式 14-5g 的化合物，其中 Y 为 $-O-$ 苯基。

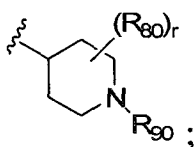
[0609] 又一方面，本发明提供式 14-5I 化合物，即具有如下定义的式 14-5h 的化合物，其中所述基团

[0610]



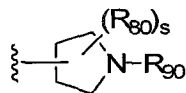
[0611] 为下式所示的基团：

[0612]



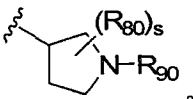
[0613] 及所述基团

[0614]



[0615] 为下式所示的基团：

[0616]



[0617] 再一方面，本发明提供式 14-5j 的化合物，即根据式 14-5h, 14-5h1, 14-5h2 或者 14-5i 中任一个的化合物，其中 R_1 为 H 或 C_1-C_4 烷基。在一个实施方案中， R_1 为 H 或甲基。在另一实施方案中， R_1 为 H。

[0618] 又一方面，本发明提供式 14-6 的化合物，即根据式 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-6b, 13-6c, 13-6d, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-11c, 13-12, 13-13, 13-14 或者 13-15, 14, 14-1, 14-1a, 14-2, 14-2a, 14-2b, 14-2d, 14-2c, 14-2d, 14-2e, 14-2f, 14-2g, 14-2h, 14-2i, 14-3, 14-3a, 14-3a1, 14-3a2, 14-3a3, 14-3a4, 14-3a5, 14-3a6, 14-3a7, 14-3a8, 14-3a9, 14-3a10, 14-3b, 14-3c, 14-3c1, 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c, 14-4c1, 14-4d, 14-4d1, 14-4d2, 14-5, 14-5a, 14-5b, 14-5c, 14-5d, 14-5d1, 14-5e, 14-5e1, 14-5f, 14-5f1, 14-5f2, 14-5f3, 14-5f4, 14-5f5, 14-5f6, 14-5g, 14-5g1, 14-5g2, 14-5g3, 14-5g4, 14-5g5, 14-5g6, 14-5g7, 14-5g8, 14-5g9, 14-5g10, 14-5h, 14-5h1, 14-5h2, 14-5i 或者 14-5j 中任一个的化合物，其中所述杂芳基（式 I 的环 A）为任选被 1 或 2 个基团取代的吡啶基，所述基团独立地为卤素， C_1-C_4 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤代烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基，羟基，氨基或者单或二（ C_1-C_4 烷基）氨基。

[0619] 又一方面，本发明提供式 14-7 的化合物，即具有如下定义的式 14-6 的化合物，其中所述吡啶基被一个基团所取代，所述基团为卤素， C_1-C_4 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤代烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基，羟基，氨基或者单或二（ C_1-C_4 烷基）氨基。

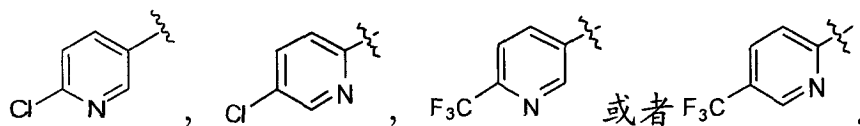
[0620] 又一方面，本发明提供式 14-8 的化合物，即具有如下定义的式 14-7 的化合物，其中所述吡啶基在 4- 位被取代。

[0621] 又一方面，本发明提供式 14-8a 的化合物，即具有如下定义的式 14-7 的化合物，其中所述吡啶基在 2- 位（即紧邻吡啶基环上的氮）被取代。在一个实施方案中，所述吡啶基环在 2- 位（即紧邻吡啶基环上的氮）被取代，且该吡啶基环在 5- 位与 $-SO_2-$ 基团连接。

[0622] 又一方面，本发明提供式 14-9 的化合物，即具有如下定义的式 14-8 的化合物，其中所述吡啶基被一个基团所取代，所述基团为卤素（优选氯）或 C_1-C_4 卤代烷基（优选 CF_3 ）。

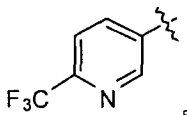
[0623] 又一方面，本发明提供式 14-10 的化合物，即具有如下定义的式 14-9 的化合物，其中所述杂芳基具有下列结构：

[0624]



[0625] 又一方面,本发明提供式 14-10a 的化合物,即具有如下定义的式 14-9 的化合物,其中所述杂芳基具有下列结构:

[0626]



[0627] 又一方面,本发明提供式 14-10b 的化合物,即根据式 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-6b, 13-6c, 13-6d, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-11c, 13-12, 13-13, 13-14 或者 13-15, 14, 14-1, 14-1a, 14-2, 14-2a, 14-2b, 14-2d, 14-2c, 14-2d, 14-2e, 14-2f, 14-2g, 14-2h, 14-2i, 14-3, 14-3a, 14-3a1, 14-3a2, 14-3a3, 14-3a4, 14-3a5, 14-3a6, 14-3a7, 14-3a8, 14-3a9, 14-3a10, 14-3b, 14-3c, 14-3c1, 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c, 14-4c1, 14-4d, 14-4d1, 14-4d2, 14-5, 14-5a, 14-5b, 14-5c, 14-5d, 14-5d1, 14-5e, 14-5e1, 14-5f, 14-5f1, 14-5f2, 14-5f3, 14-5f4, 14-5f5, 14-5f6, 14-5g, 14-5g1, 14-5g2, 14-5g3, 14-5g4, 14-5g5, 14-5g6, 14-5g7, 14-5g8, 14-5g9, 14-5g10, 14-5h, 14-5h1, 14-5h2, 14-5i 或者 14-5j 中任一个的化合物,其中所述杂芳基为吡啶基或者噻吩基,其各自任选被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素,甲基,甲氧基, CF_3 或者 OCF_3 。

[0628] 又一方面,本发明提供式 14-11 的化合物,即根据式 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-6b, 13-6c, 13-6d, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-11c, 13-12, 13-13, 13-14 或者 13-15, 14, 14-1, 14-1a, 14-2, 14-2a, 14-2b, 14-2d, 14-2c, 14-2d, 14-2e, 14-2f, 14-2g, 14-2h, 14-2i, 14-3, 14-3a, 14-3a1, 14-3a2, 14-3a3, 14-3a4, 14-3a5, 14-3a6, 14-3a7, 14-3a8, 14-3a9, 14-3a10, 14-3b, 14-3c, 14-3c1, 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c, 14-4c1, 14-4d, 14-4d1, 14-4d2, 14-5, 14-5a, 14-5b, 14-5c, 14-5d, 14-5d1, 14-5e, 14-5e1, 14-5f, 14-5f1, 14-5f2, 14-5f3, 14-5f4, 14-5f5, 14-5f6, 14-5g, 14-5g1, 14-5g2, 14-5g3, 14-5g4, 14-5g5, 14-5g6, 14-5g7, 14-5g8, 14-5g9, 14-5g10, 14-5h, 14-5h1, 14-5h2, 14-5i 或者 14-5j 中任一个的化合物,其中所述杂芳基为未取代的吡啶基。

[0629] 又一方面,本发明提供式 14-12 的化合物,即根据式 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-6b, 13-6c, 13-6d, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-11c, 13-12, 13-13, 13-14 或者 13-15, 14, 14-1, 14-1a, 14-2, 14-2a, 14-2b, 14-2d, 14-2c, 14-2d, 14-2e, 14-2f, 14-2g, 14-2h, 14-2i, 14-3, 14-3a, 14-3a1, 14-3a2, 14-3a3, 14-3a4, 14-3a5, 14-3a6, 14-3a7, 14-3a8, 14-3a9, 14-3a10, 14-3b, 14-3c, 14-3c1, 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c, 14-4c1, 14-4d, 14-4d1, 14-4d2, 14-5, 14-5a, 14-5b, 14-5c, 14-5d, 14-5d1, 14-5e, 14-5e1, 14-5f, 14-5f1, 14-5f2, 14-5f3, 14-5f4, 14-5f5, 14-5f6, 14-5g, 14-5g1, 14-5g2, 14-5g3, 14-5g4, 14-5g5, 14-5g6, 14-5g7, 14-5g8, 14-5g9, 14-5g10, 14-5h, 14-5h1, 14-5h2, 14-5i 或者 14-5j 中任一个的化合物,其中所述杂芳基(式 I 的环 A)为任选被 1 或 2 个基团取代的噻吩基,所述基团独立地为卤素, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷氧基, 羟基, 氨基或者单或二 ($\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基) 氨基。

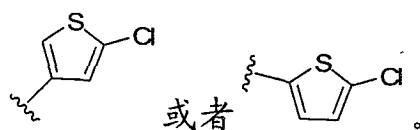
[0630] 又一方面,本发明提供式 14-13 的化合物,即具有如下定义的式 14-12 的化合物,其中所述噻吩基被一个基团所取代,所述基团为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤代烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基,羟基,氨基或者单或二 (C_1-C_4 烷基) 氨基。

[0631] 又一方面,本发明提供式 14-13a 的化合物,即具有如下定义的式 14-12 的化合物,其中所述噻吩基任选被一个基团所取代,所述基团为任选被取代的杂芳基 (如吡啶基)。

[0632] 又一方面,本发明提供式 14-14 的化合物,即具有如下定义的式 14-13 的化合物,其中所述噻吩基被一个卤素 (优选 Cl) 所取代。

[0633] 又一方面,本发明提供式 14-15 的化合物,即具有如下定义的式 14-14 的化合物,其中所述噻吩基具有下式:

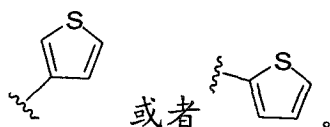
[0634]



[0635] 又一方面,本发明提供式 14-16 的化合物,即具有如下定义的式 14-12 的化合物,其中所述噻吩基是未取代的。

[0636] 又一方面,本发明提供式 14-17 的化合物,即具有如下定义的式 14-16 的化合物,其中所述噻吩基具有下式:

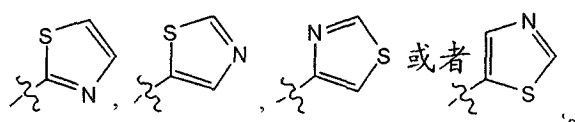
[0637]



[0638] 又一方面,本发明提供式 14-18 的化合物,即根据式 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-6b, 13-6c, 13-6d, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-11c, 13-12, 13-13, 13-14 或者 13-15, 14, 14-1, 14-1a, 14-2, 14-2a, 14-2b, 14-2d, 14-2c, 14-2d, 14-2e, 14-2f, 14-2g, 14-2h, 14-2i, 14-3, 14-3a, 14-3a1, 14-3a2, 14-3a3, 14-3a4, 14-3a5, 14-3a6, 14-3a7, 14-3a8, 14-3a9, 14-3a10, 14-3b, 14-3c, 14-3c1, 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c, 14-4c1, 14-4d, 14-4d1, 14-4d2, 14-5, 14-5a, 14-5b, 14-5c, 14-5d, 14-5d1, 14-5e, 14-5e1, 14-5f, 14-5f1, 14-5f2, 14-5f3, 14-5f4, 14-5f5, 14-5f6, 14-5g, 14-5g1, 14-5g2, 14-5g3, 14-5g4, 14-5g5, 14-5g6, 14-5g7, 14-5g8, 14-5g9, 14-5g10, 14-5h, 14-5h1, 14-5h2, 14-5i 或者 14-5j 中任一个的化合物,其中所述杂芳基 (式 I 的环 A) 包括噻唑基,咪唑基,吡唑基,异噁唑基或者噁唑基,这些基团任选被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为:卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_1-C_4 卤代烷基, C_1-C_4 卤代烷氧基,羟基,氨基或者单或二 (C_1-C_4 烷基) 氨基。

[0639] 又一方面,本发明提供式 14-19 的化合物,即具有如下定义的式 14-18 的化合物,其中所述噻唑基是未取代的,并且具有下式:

[0640]

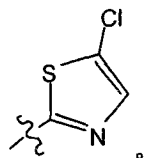


[0641] 又一方面,本发明提供式 14-19a 的化合物,即具有如下定义的式 14-18 的化合物,

其中所述杂芳基（式 I 的环 A）为噻唑基，该噻唑基被 1 或 2 个下列基团所取代：卤素， C_1-C_4 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤代烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基，羟基，氨基或者单或二（ C_1-C_4 烷基）氨基。

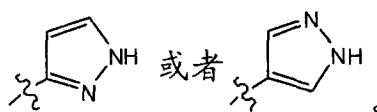
[0642] 又一方面，本发明提供式 14-19b 的化合物，即具有如下定义的式 14-18 的化合物，其中所述杂芳基（式 I 的环 A）为具有下式的噻唑基：

[0643]



[0644] 又一方面，本发明提供式 14-20 的化合物，即具有如下定义的式 14-18 的化合物，其中所述杂芳基（式 I 的环 A）是未取代的吡唑基，并且具有下式：

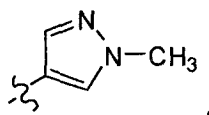
[0645]



[0646] 又一方面，本发明提供式 14-20a 的化合物，即具有如下定义的式 14-18 的化合物，其中所述杂芳基（式 I 的环 A）是被 1 或 2 个下列基团取代的吡唑基：卤素， C_1-C_4 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤代烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基，羟基，氨基或者单或二（ C_1-C_4 烷基）氨基。

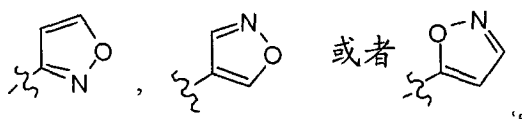
[0647] 又一方面，本发明提供式 14-20b 的化合物，即具有如下定义的式 14-18 的化合物，其中所述杂芳基（式 I 的环 A）是具有下式的吡唑基：

[0648]



[0649] 又一方面，本发明提供式 14-21 的化合物，即具有如下定义的式 14-18 的化合物，其中所述杂芳基（式 I 的环 A）是未取代的异噁唑基，并具有下式：

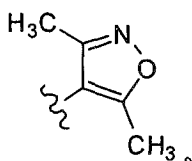
[0650]



[0651] 又一方面，本发明提供式 14-21a 的化合物，即具有如下定义的式 14-18 的化合物，其中所述杂芳基（式 I 的环 A）是被 1 或 2 个下列基团取代的异噁唑基：卤素， C_1-C_4 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤代烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基，羟基，氨基或者单或二（ C_1-C_4 烷基）氨基。

[0652] 又一方面，本发明提供式 14-21b 的化合物，即具有如下定义的式 14-18 的化合物，其中所述杂芳基（式 I 的环 A）具有下式的异噁唑基：

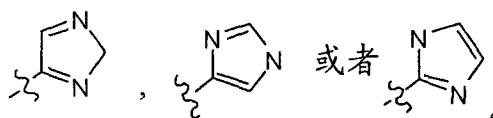
[0653]



[0654] 又一方面，本发明提供式 14-22 的化合物，即具有如下定义的式 14-18 的化合物，

其中所述杂芳基（式 I 的环 A）是未取代的咪唑基，并具有下式：

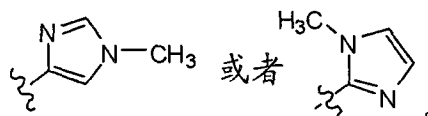
[0655]



[0656] 又一方面，本发明提供式 14-22a 的化合物，即具有如下定义的式 14-18 的化合物，其中所述杂芳基（式 I 的环 A）是被 1 或 2 个下列基团取代的咪唑基：卤素， C_1-C_4 烷基， C_1-C_4 烷氧基， C_1-C_4 卤代烷基， C_1-C_4 卤代烷氧基，羟基，氨基或者单或二（ C_1-C_4 烷基）氨基。

[0657] 又一方面，本发明提供式 14-22b 的化合物，即具有如下定义的式 14-18 的化合物，其中所述杂芳基（式 I 的环 A）为具有下式的咪唑基：

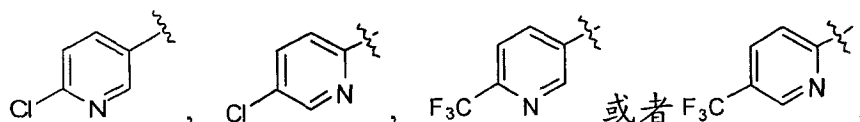
[0658]



[0659] 又一方面，本发明提供式 14-23 的化合物，即根据式 12, 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-6b, 13-6c, 13-6d, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-11c, 13-12, 13-13, 13-14 或者 13-15, 14, 14-1, 14-2, 14-2a, 14-2b, 14-2c, 14-2d, 14-3, 14-4, 14-4a, 14-4b, 14-4c, 14-4c1, 14-4d, 14-4d1, 14-4d2, 14-5, 14-5a, 14-5b, 14-5c, 14-5d, 14-5d1, 14-5e, 14-5e1, 14-5f, 14-5f1, 14-5f2, 14-5f3, 14-5f4, 14-5f5 或者 14-5f6 中任一个的化合物，其中 R_1 为 H； R_2 为 H 或者 R_1, R_2 与它们连接的碳一起形成 C_3-C_6 环烷基； R_{20} 为 H 或甲基； R_{75} 为 H 或甲基；及 C- 环基团为两个卤素取代的苯基。在一个实施方案中， R_{20} 和 R_{75} 均为氢。

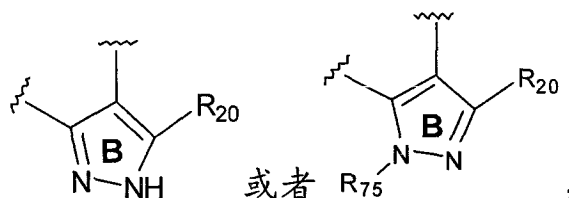
[0660] 另一方面，本发明提供式 14-24 的化合物，即根据式 13 的化合物，其中 A- 环基团为杂芳基，并具有下列结构：

[0661]



[0662] R_1 为氢或者甲基； R_2 为 H, 甲基或者环丙基；C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基，所述基团独立地为 Cl, F, 甲基, 乙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, CF_3 , OCF_3 , OH, CH_2OH , NH_2 , $NH(CH_3)$ 或者 $N(CH_3)_2$ ；及 B- 环基团具有下式：

[0663]



[0664] 其中 R_{20} 和 R_{75} 独立地为 H, 甲基或乙基。在一个实施方案中，C- 环基团被至少一种卤素二取代。在另一实施方案中，所述卤素为 F。在又一实施方案中，所述卤素为 Cl。在另一实施方案中，C- 环基团被两个相同或相异的卤素二取代。在又一实施方案中，C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中，C- 环基团在 7- 位和 8- 位被取代。在又一实施

方案中, C- 环基团被两个相同的卤素取代, 这两个卤素连接在 7- 位和 8- 位。在另一实施方案中, C- 环基团被卤素单取代。在另一实施方案中, 所述卤素为 F。在又一实施方案中, 所述卤素为 Cl。在又一实施方案中, C- 环基团在 7- 位被取代。在又一实施方案中, C- 环基团在 8- 位被取代。

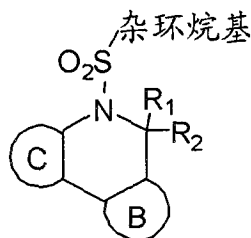
[0665] 另一方面, 本发明提供式 15 的化合物, 即具有如下定义的式 I 化合物, 其中

[0666] A- 环基团为杂环烷基, 其在可取代的位置任选被下列基团所取代: 卤素, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 卤代烷氧基, 羟基, 羟基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, CN, 芳氧基, 芳基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷氧基})$ 如苄氧基, $-SO_2-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-NR' R''$, C_1-C_6 烷酰基, $-C(O)OR'$, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)OR'$, 杂芳基, 芳基, 芳基 C_1-C_4 烷基, $-SO_2-NR' R''$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-NR' C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' C(O)O-$ 苯基, 其中每个 R' 和 R'' 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基; 及

[0667] B- 环基团为吡唑基, 咪唑基, 吡咯基, 三唑基, 吡咯烷基, 吡唑烷基, 咪唑烷基, 吡啶基, 嘧啶基或者异噁唑基, 这些基团在可取代位置任选被独立为下列的基团所取代: C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, $-NR' R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-NR' C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-NR' C(O)O-$ 苯基, NO_2 , CN, $-C(O)OR'$, 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-S(O)_z(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-S(O)_z$ 芳基, 卤素, C_1-C_2 卤代烷基, C_1-C_2 卤代烷氧基, 苄基或者苯基。

[0668] 另一方面, 本发明提供具有如下结构的式 16 化合物, 即具有如下定义的式 I 或者式 15 化合物:

[0669]



[0670] 式 16

[0671] 其立体异构体, 互变异构体, 立体异构体和 / 或互变异构体的混合物或者其可药用盐, 其中

[0672] 所述杂环烷基在各可取代位置任选被下列基团所取代: 卤素, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 卤代烷氧基, 羟基, 羟基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, CN, NO_2 , 芳氧基, 芳基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷氧基})$, $-SO_2-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-NR' R''$, C_1-C_6 烷酰基, $-C(O)OR'$, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)OR'$, 吡啶基, 苯基, 苯基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-SO_2-NR' R''$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-NR' C(O)NR' R''$ 或者 $-NR' CO(O)R'$, 其中每个 R' 和 R'' 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基; 及

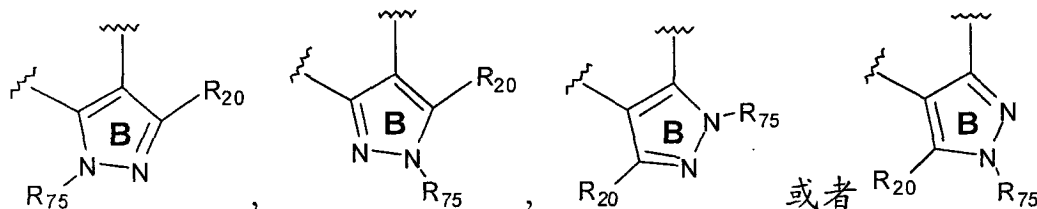
[0673] 其中 C- 环基团为环己基, 苯基, 噻吩基, 咪唑啉基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 吡咯基, 吡唑基, 嘧啶基, 吡嗪基或吡啶基, 这些基团各自在每个可取代的位置任选被独立地为下列的基团所取代: 卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 芳氧基, 芳基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷氧基})$, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 卤代烷氧基, 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-NR' R''$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷$

基)-NR' R'', -NR' C(O)O-(C₁-C₆ 烷基), -NR' C(O)O- 苯基, -COR', -C(O)OR', -C(O)NR' R'', -OC(O)NR' R'', -NR' C(O)NR' R''; -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)OR', -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)NR' R'', -NR' C(O)R'', NO₂, CN, 氧代, 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C₂-C₆ 烯基, C₂-C₆ 炔基, -NR' SO₂R'', -SO₂-NR' R'', -S(O)_z 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或者 -S(O)_z(C₁-C₆ 烷基), 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、-NR' R'' 或 C₁-C₆ 烷氧基及其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1 或 2 个基团所取代, 所述基团独立地为 C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, 卤素, CF₃, OCF₃, 羟基, 羟基-(C₁-C₄ 烷基) 或者 -NR' R''。

[0674] 另一方面, 本发明提供式 16-1 的化合物, 即具有如下定义的式 16 的化合物, 其中 B- 环基团为吡唑基, 咪唑基, 吡咯基, 三唑基, 吡咯烷基, 咪唑烷基, 吡啶基, 嘧啶基或者异噁唑基, 这些基团各自均为未取代的。

[0675] 另一方面, 本发明提供式 16-2 的化合物, 即具有如下定义的式 16 的化合物, 其中所述 B- 环基团具有下式:

[0676]



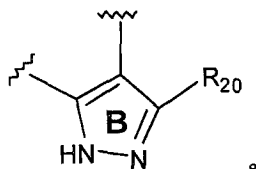
[0677] 其中

[0678] R₂₀ 为氢, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, -NR' R'', -(C₁-C₄ 烷基)-NR' R'', -S(O)_z(C₁-C₆ 烷基), 羟基, 卤素, CN, NO₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, -C(O)OR', -C(O)NR' R'', -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)OR', -(C₁-C₆ 烷基)-C(O)NR' R'' 或者苯基及

[0679] R₇₅ 为氢, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷酰基, 苯基-(C₁-C₆ 烷酰基), -C(O)NR' R'', -S(O)₂-(C₁-C₆) 烷基, -S(O)₂- 芳基, -SO₂NR' R, 苯基, 苯基-(C₁-C₆ 烷基) (优选苯乙基或苄基, 更优选苄基), 苯基羰基, 苄基羰基或者杂芳基羰基, 其中所述杂芳基为吡啶基, 嘧啶基, 噻吩基或呋喃基。

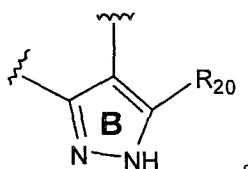
[0680] 另一方面, 本发明提供式 16-3 的化合物, 即具有如下定义的式 16-2 的化合物, 其中所述 B- 环基团具有下式:

[0681]



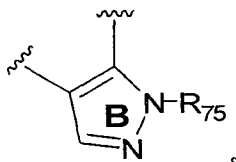
[0682] 另一方面, 本发明提供式 16-4 的化合物, 即具有如下定义的式 16-2 的化合物, 其中所述 B- 环基团具有下式:

[0683]



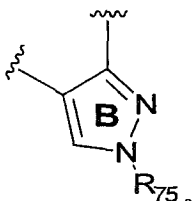
[0684] 另一方面,本发明提供式 16-5 的化合物,即具有如下定义的式 16-2 的化合物,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0685]



[0686] 另一方面,本发明提供式 16-6 的化合物,即具有如下定义的式 16-2 的化合物,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0687]



[0688] 再一方面,本发明提供式 16-6a 的化合物,即根据式 16-2,16-3 或者 16-4 中任一个的化合物,其中 R₂₀ 为氢, C₁-C₄ 烷基, CH₂F, CHF₂, CF₃, -C(O)OR', -S(O)_z(C₁-C₄ 烷基) 或者羟基。

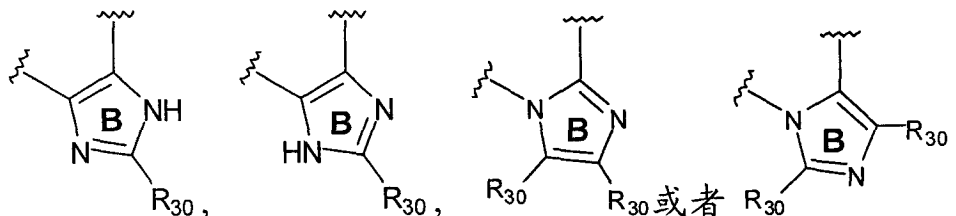
[0689] 另一方面,本发明提供式 16-6b 的化合物,即具有如下定义的式 16-6a 的化合物,其中 R₂₀ 为氢或者甲基。

[0690] 又一方面,本发明提供式 16-6c 的化合物,即根据式 16-2,16-5 或 16-6 中任一个的化合物,其中 R₇₅ 为氢或者甲基。

[0691] 又一方面,本发明提供式 16-6d 的化合物,即根据式 16-2,16-5 或 16-6 中任一个的化合物,其中 R₇₅ 为氢。

[0692] 另一方面,本发明提供式 16-7 的化合物,即具有如下定义的式 16 的化合物,其中所述 B- 环基团具有下式:

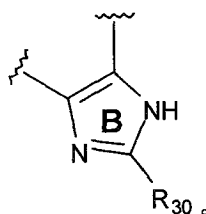
[0693]



[0694] 其中 R₃₀ 为氢, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, -NR' R'', C₁-C₄ 烷硫基, 羟基, 卤素, CH₂F, CHF₂, CF₃ 或者苯基。

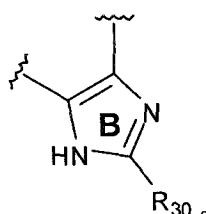
[0695] 另一方面,本发明提供式 16-8 的化合物,即具有如下定义的式 16-7 化合物,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0696]



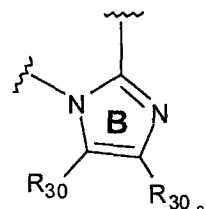
[0697] 另一方面,本发明提供式 16-9 的化合物,即具有如下定义的式 16- 的化合物 7,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0698]



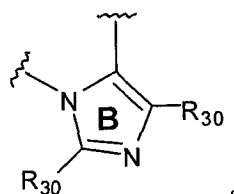
[0699] 另一方面,本发明提供式 16-10 的化合物,即具有如下定义的式 16- 的化合物 7,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0700]



[0701] 另一方面,本发明提供式 16-11 的化合物,即具有如下定义的式 16- 的化合物 7,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0702]



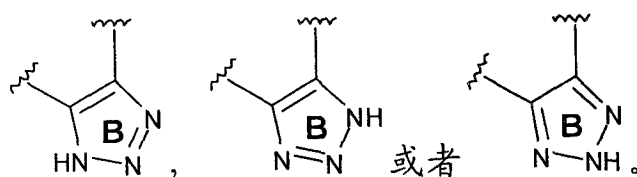
[0703] 再一方面,本发明提供式 16-11a 的化合物,即根据式 16-8, 16-9, 16-10 或者 16-11 中任一个的化合物,其中每个 R_{30} 独立地为氢, C_1-C_4 烷基, CH_2F , CHF_2 或者 CF_3 。

[0704] 另一方面,本发明提供式 16-11b 的化合物,即具有如下定义的式 16-11a 的化合物,其中每个 R_{30} 独立地为氢或者甲基。

[0705] 再一方面,本发明提供式 16-11c 的化合物,即具有如下定义的式 16-11a 的化合物,其中每个 R_{30} 为氢。

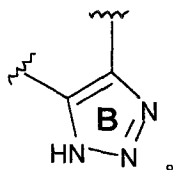
[0706] 另一方面,本发明提供式 16-12 的化合物,即具有如下定义的式 16 的化合物,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0707]



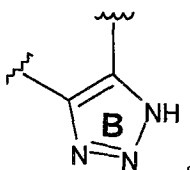
[0708] 另一方面,本发明提供式 16-13 的化合物,即具有如下定义的式 16-12 的化合物,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0709]



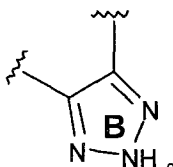
[0710] 另一方面,本发明提供式 16-14 的化合物,即具有如下定义的式 16-12 的化合物,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0711]



[0712] 另一方面,本发明提供式 16-15 的化合物,即具有如下定义的式 16-12 的化合物,其中所述 B- 环基团具有下式:

[0713]



[0714] 另一方面,本发明提供式 17 的化合物,即具有如下定义的式 15, 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-6b, 16-6c, 16-6d, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-11c, 16-12, 16-13, 16-14 或者 16-15 的化合物,其中 C- 环基团为苯基或环己基,其任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C_1 - C_4 烷基, C_1 - C_4 烷氧基, 芳氧基, 芳基-(C_1 - C_6 烷氧基), C_1 - C_4 卤代烷基 (另一方面, CF_3), C_1 - C_4 卤代烷氧基 (另一方面, OCF_3), 羟基, 羟基-(C_1 - C_4 烷基), $-NR' R''$, $-(C_1-C_4$ 烷基)- $-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN , 氧代, 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-S(O)_z$ 芳基或者 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基), 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, 羟基, $-NR' R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基,且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3)、羟基、羟基-(C_1-C_6 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。在一个实施方案中, C- 环基团为任选被取代的苯基。

[0715] 另一方面,本发明提供式 17-1 的化合物,即具有如下定义的式 17 的化合物,其中 C- 环基团为未取代的苯基。

[0716] 另一方面,本发明提供式 17-1a 的化合物,即具有如下定义的式 17 的化合物,其中 C- 环基团为未取代的环己基。

[0717] 又一方面,本发明提供式 17-2 的化合物,即具有如下定义的式 17 的化合物,其中 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基,所述基团独立地为 Cl, F, 甲基, 乙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, CF_3 , OCF_3 , OH, CH_2OH , NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 或者 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一个实施方案中, C- 环基团被至少一种卤素二取代。在另一实施方案中, 所述卤素为 F。在又一实施方案中, 所述卤素为 Cl。在另一实施方案中, C- 环基团被两个相同或相异的卤素二取代。在又一实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团在 7- 位和 8- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团被卤素单取代。在另一实施方案中, 所述卤素为 F。在又一实施方案中, 所述卤素为 Cl。在又一实施方案中, C- 环基团在 7- 位被取代。在又一实施方案中, C- 环基团在 8- 位被取代。

[0718] 又一方面,本发明提供式 17-2a 的化合物,即具有如下定义的式 17 的化合物,其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基,所述基团独立地为 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{苯基}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, NO_2 , CN, 苯基, $-\text{S}(\text{O})_z\text{苯基}$ 或者 $-\text{S}(\text{O})_z(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$, 其中上述的苯基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷氧基}$, 卤素, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷基}$ (如 CF_3), $\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷氧基}$ (如 OCF_3), 羟基, 羰基 $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$ 或者 $-\text{NR}'\text{R}''$ 。在一个实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团至少在 8- 位被取代。

[0719] 再一方面,本发明提供式 17-2b 的化合物,即具有如下定义的式 17 的化合物,其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基,所述基团独立地为 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基}$, $\text{C}_2-\text{C}_6\text{烯基}$, $\text{C}_2-\text{C}_6\text{炔基}$, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 或 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷氧基}$ 。在一个实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团至少在 8- 位被取代。

[0720] 再一方面,本发明提供式 17-2c 的化合物,即具有如下定义的式 17 的化合物,其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基,所述基团独立地为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$, NO_2 , CN 或者苯基,其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷氧基}$, 卤素, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷基}$ (如 CF_3), $\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷氧基}$ (如 OCF_3), 羟基, 羰基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 或者 $-\text{NR}'\text{R}''$ 。在一个实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团至少在 8- 位被取代。

[0721] 又一方面,本发明提供式 17-2d 的化合物,即具有如下定义的式 17 的化合物,其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的苯基,所述基团独立地为 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基}$, $\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷氧基}$, 卤素, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 或 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{苯基}$, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷氧基}$, 卤素, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷基}$ (如 CF_3), $\text{C}_1-\text{C}_6\text{卤代烷氧基}$ (如 OCF_3), 羟基, 羰基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 或者 $-\text{NR}'\text{R}''$ 。在一个实施方案中, C- 环基团至少在 7- 位被取代。在另一实施方案中, C- 环基团至少在 8- 位被取代。

[0722] 又一方面,本发明提供式 17-2e 的化合物,即具有如下定义的式 17 的化合物,其中 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的环己基,所述基团独立地为 Cl, F, 甲基, 乙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, CF_3 , OCF_3 , OH, CH_2OH , NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0723] 又一方面,本发明提供式 17-2f 的化合物,即具有如下定义的式 17 的化合物,其

中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的环己基, 所述基团独立地为 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基), $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 苯基, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'-\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'-\text{R}''$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}'-\text{R}''$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基)- $\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基)- $\text{C}(\text{O})\text{NR}'-\text{R}''$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{R}''$, NO_2 , CN , 苯基, $-\text{S}(\text{O})_2$ 芳基或者 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基), 其中上述的苯基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基) 或者 $-\text{NR}'-\text{R}''$ 。

[0724] 再一方面, 本发明提供式 17-2g 的化合物, 即具有如下定义的式 17 的化合物, 其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的环己基, 所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、 $-\text{NR}'-\text{R}''$ 或 C_1-C_4 烷氧基。

[0725] 再一方面, 本发明提供式 17-2h 的化合物, 即具有如下定义的式 17 的化合物, 其中所述 C- 环基团是被 1 或 2 个基团取代的环己基, 所述基团独立地为 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基), NO_2 , CN 或者苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基) 或者 $-\text{NR}'-\text{R}''$ 。

[0726] 又一方面, 本发明提供式 17-2i 化合物, 即具有如下定义的式 17 的化合物, 其中所述 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的环己基, 所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 卤素, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'-\text{R}''$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'-\text{R}''$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}'-\text{R}''$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基) 或 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基) 或者 $-\text{NR}'-\text{R}''$ 。

[0727] 又一方面, 本发明提供式 17-3 的化合物, 即具有如下定义的式 17 的化合物, 其中 C- 环基团为被 1 或 2 个下列基团取代的苯基或环己基: Cl , F , 甲基, 乙基, 异丙基, 甲氧基, CF_3 , OCF_3 , OH 或者 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0728] 又一方面, 本发明提供式 17-3a 的化合物, 即根据式 17, 17-1, 17-1a, 17-2, 17-2a, 17-2b, 17-2c, 17-2d, 17-2e, 17-2f, 17-2g, 17-2h, 17-2i 或者 17-3 中任一个的化合物, 其中 R_2 为 $-\text{X}(\text{CO})\text{Y}$ 或 $-(\text{C}(\text{R}_3)_2)_{1-4}\text{X}(\text{CO})\text{Y}$ 。

[0729] 再一方面, 本发明提供式 17-3a1 的化合物, 即根据式 17, 17-1, 17-1a, 17-2, 17-2a, 17-2b, 17-2c, 17-2d, 17-2e, 17-2f, 17-2g, 17-2h, 17-2i 或者 17-3 中任一个的化合物, 其中 R_2 为氢, C_1-C_3 烷基或 C_3-C_6 环烷基。

[0730] 再一方面, 本发明提供式 17-3a2 的化合物, 即根据式 17, 17-1, 17-1a, 17-2, 17-2a, 17-2b, 17-2c, 17-2d, 17-2e, 17-2f, 17-2g, 17-2h, 17-2i 或者 17-3 中任一个的化合物, 其中 R_2 为 NO_2 或 CN 。

[0731] 再一方面, 本发明提供式 17-3a3 的化合物, 即根据式 17, 17-1, 17-1a, 17-2, 17-2a, 17-2b, 17-2c, 17-2d, 17-2e, 17-2f, 17-2g, 17-2h, 17-2i 或者 17-3 中任一个的化合物, 其中 R_2 为 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基。

[0732] 再一方面, 本发明提供式 17-3a4 的化合物, 即根据式 17, 17-1, 17-1a, 17-2, 17-2a, 17-2b, 17-2c, 17-2d, 17-2e, 17-2f, 17-2g, 17-2h, 17-2i 或者 17-3 中任一个的化合物, 其中 R_2 为 C_1-C_4 卤代烷基。

[0733] 再一方面, 本发明提供式 17-3a5 的化合物, 即根据式 17, 17-1, 17-1a, 17-2, 17-2a, 17-2b, 17-2c, 17-2d, 17-2e, 17-2f, 17-2g, 17-2h, 17-2i, 17-3, 17-3a, 17-3a1, 17-3a2, 17-3a3 或者 17-3a4 中任一个的化合物, 其中 R_1 为氢。

[0734] 又一方面, 本发明提供式 17-3a6 的化合物, 即根据式 17, 17-1, 17-1a, 17-2, 17-2a, 17-2b, 17-2c, 17-2d, 17-2e, 17-2f, 17-2g, 17-2h, 17-2i 或者 17-3 中任一个的化合物, 其中 R_1 和 R_2 结合为氧代基团。

[0735] 又一方面, 本发明提供式 17-3a7 的化合物, 即根据式 17, 17-1, 17-1a, 17-2, 17-2a, 17-2b, 17-2c, 17-2d, 17-2e, 17-2f, 17-2g, 17-2h, 17-2i 或者 17-3 中任一个的化合物, 其中 R_1 和 R_2 结合为 $=N-OR$, 其中 R 为氢, C_1-C_6 烷基, 芳基 (如苯基) 或芳基烷基 (如苄基或苯乙基)。

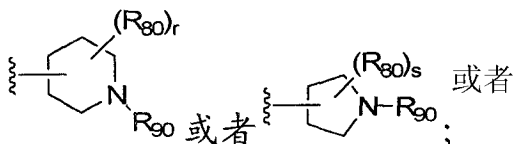
[0736] 又一方面, 本发明提供式 17-3a8 的化合物, 即根据式 17, 17-1, 17-1a, 17-2, 17-2a, 17-2b, 17-2c, 17-2d, 17-2e, 17-2f, 17-2g, 17-2h, 17-2i 或者 17-3 中任一个的化合物, 其中 R_1 和 R_2 与它们连接的碳一起形成 C_3-C_6 环烷基。

[0737] 又一方面, 本发明提供式 17-3a9 的化合物, 即根据式 17, 17-1, 17-1a, 17-2, 17-2a, 17-2b, 17-2c, 17-2d, 17-2e, 17-2f, 17-2g, 17-2h, 17-2i 或者 17-3 中任一个的化合物, 其中 R_1 和 R_2 与它们连接的碳一起形成环丙基。

[0738] 又一方面, 本发明提供式 17-3a10 的化合物, 即根据式 17, 17-1, 17-1a, 17-2, 17-2a, 17-2b, 17-2c, 17-2d, 17-2e, 17-2f, 17-2g, 17-2h, 17-2i 或者 17-3 中任一个的化合物, 其中 R_1 为氢和 R_2 为环丙基。在一个实施方案中, 化合物是外消旋的。在另一实施方案中, 化合物是对映异构体富集的。

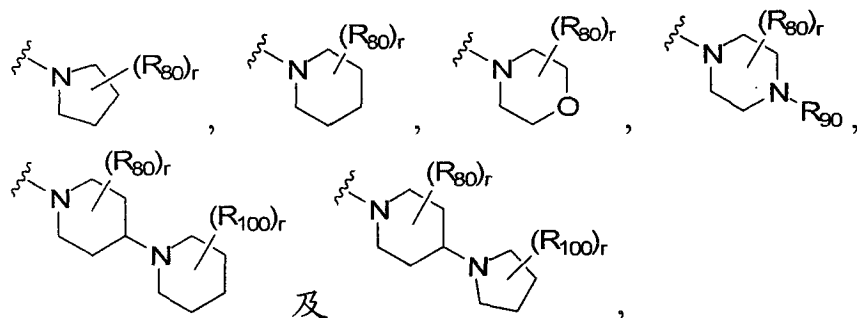
[0739] 又一方面, 本发明提供式 17-3b 的化合物, 即具有如下定义的式 17-3a 的化合物, 其中

[0740] X 为 0; 及 Y 为 $-NR_{60}R_{70}$ 或 $-N(R_{30})(CH_2)_{2-6}NR_{60}R_{70}$; 其中 R_{60} 和 R_{70} 独立地选自: 氢, 甲基, 乙基, (C_3-C_8) 环烷基, 芳基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ (如苄基或苯乙基), 4-吡啶基甲基,



[0741] R_{60} 和 R_{70} 与它们连接的氮原子一起形成选自下列的杂环烷基:

[0742]



[0743] 其中

[0744] 每个 R_{80} 独立地为未取代的 C_1-C_4 烷基或被羟基或卤素取代的 C_1-C_4 烷基 groups;

[0745] 每个 R_{90} 独立地为氢, 未取代的 C_1-C_4 烷基, 羟基或卤素取代的 C_1-C_4 烷基, 未取代的

C₃-C₈ 环烷基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R₅₀ 取代的 C₃-C₈ 环烷基, 苯基-(C₁-C₄ 烷基)-, 吡啶基-(C₁-C₄ 烷基)-, 噻吩基-(C₁-C₄ 烷基)-, -C(O)O-(C₁-C₄ 烷基), -C(O)O- 苯基, -SO₂-(C₁-C₆ 烷基), -SO₂- 苯基, 未取代的苯基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R₅₀ 基团取代的苯基, 吡啶基, 噻吩基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R₅₀ 基团取代的吡啶基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R₅₀ 基团取代的噻吩基, 其中

[0746] 每个 R₅₀ 独立地选自: 卤素, C₁-C₆ 烷基, -C₁-C₆ 卤代烷基, -OH, -O(C₁-C₄ 烷基), OCF₃, -CN, -NR₆₀R₇₀, -C(O)O-(C₁-C₄ 烷基), -CONR₆₀R₇₀, -(C₁-C₆ 烷基)-NR₆₀R₇₀, -NR₆₀CO-(C₁-C₄ 烷基), -NR₆₀CO- 苯基, -NR₆₀CO- 吡啶基, -NR₆₀CO- 噻吩基及 -NR₆₀CONR₆₀R₇₀,

[0747] 每个 R₁₀₀ 独立地为氢或 C₁-C₄ 烷基;

[0748] 每个 r 为 0 至 4; 及

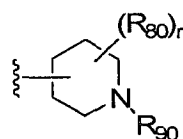
[0749] 每个 s 为 0 至 3。

[0750] 又一方面, 本发明提供式 17-3b1 的化合物, 即具有如下定义的式 17-3a 的化合物, 其中 Y 为 -O-(C₁-C₆ 烷基)。在一个实施方案中, Y 为 -O-(C₁-C₄ 烷基)。

[0751] 又一方面, 本发明提供式 17-3b2 的化合物, 即具有如下定义的式 17-3a 的化合物, 其中 Y 为 -O- 苯基。

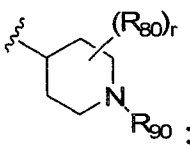
[0752] 又一方面, 本发明提供式 17-3c 的化合物, 即具有如下定义的式 17-3b 的化合物, 其中所述基团

[0753]



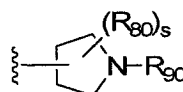
[0754] 为下式所示的基团:

[0755]



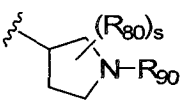
[0756] 及所述基团

[0757]



[0758] 为下式所示的基团:

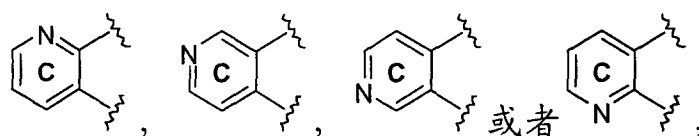
[0759]



[0760] 再一方面, 本发明提供式 17-3d 的化合物, 即根据式 17-3b, 17-3b1, 17-3b2 或者 17-3c 中任一个的化合物, 其中 R₁ 为 H 或 C₁-C₄ 烷基。在一个实施方案中, R₁ 为 H 或甲基。在另一实施方案中, R₁ 为 H。

[0761] 又一方面, 本发明提供式 17-4 的化合物, 即根据式 15 或者式 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-6b, 16-6c, 16-6d, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a,

16-11b, 16-11c, 16-12, 16-13, 16-14 或者 16-15 中任一个的化合物, 其中所述 C-环基团为 [0762]



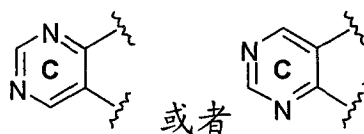
[0763] 或者这些基团的 N-氧化物衍生物,

[0764] 它们各自任选被 1、2 或 3 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 芳氧基, 芳基-(C_1-C_4 烷氧基)-, C_1-C_4 卤代烷基 (另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基 (另一方面, OCF_3), 羟基, 羟基-(C_1-C_4 烷基), $-NR' R''$, $-(C_1-C_4$ 烷基)- $-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$, NO_2 , CN, 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR' SO_2R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或者 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基), 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基, 且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3)、羟基、羟基-(C_1-C_6 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。在一个实施方案中, 本发明提供化合物其中 C-环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡啶基或吡啶基 N-氧化物, 所述基团独立地为 $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$, NO_2 , CN, 苯基, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基), 其中上述的芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基-(C_1-C_6 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。在可供选择的实施方案中, C-环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡啶基或吡啶基 N-氧化物, 所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_4 烷氧基。在另一可供选择的实施方案中, C-环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡啶基或吡啶基 N-氧化物, 所述基团独立地为 $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基), NO_2 , CN 或者苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基-(C_1-C_6 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。在又一可供选择的实施方案中, C-环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡啶基或吡啶基 N-氧化物, 所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 卤素, $-C(O)NR' R''$, $NR' C(O)R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基) 或 $-NR' C(O)O-$ 苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基-(C_1-C_6 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。

[0765] 再一方面, 本发明提供式 17-4a 的化合物, 即具有如下定义的式 15 或者式 15, 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-6b, 16-6c, 16-6d, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-11c, 16-12, 16-13, 16-14 或者 16-15 中任一个的化合物, 其中所

述 C- 环基团为

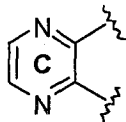
[0766]



[0767] 其各自任选被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 芳氧基, 芳基- $(C_1-C_4$ 烷氧基)-, C_1-C_4 卤代烷基 (另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基 (另一方面, OCF_3), 羟基, 羟基- $(C_1-C_4$ 烷基), $-NR' R''$, $-(C_1-C_4$ 烷基)- $-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN, 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR' SO_2R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或者 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基), 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基, 且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3)、羟基、羟基- $(C_1-C_6$ 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。在一个实施方案中, 本发明提供式 17-4a 化合物, 其中 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的嘧啶基, 所述基团独立地为 $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN, 苯基, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基), 其中上述的芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3)、羟基、羟基- $(C_1-C_6$ 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。在可供选择的实施方案中, C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的嘧啶基, 所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代, 所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_4 烷氧基。在另一可供选择的实施方案中, C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的嘧啶基, 所述基团独立地为 $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基), NO_2 , CN 或者苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3)、羟基、羟基- $(C_1-C_6$ 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。在又一可供选择的实施方案中, C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的嘧啶基, 所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 卤素, $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基) 或 $-NR' C(O)O-$ 苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代, 所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3)、羟基、羟基- $(C_1-C_6$ 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。

[0768] 再一方面, 本发明提供式 17-4b 的化合物, 即具有如下定义的式 15 或者式 15, 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-6b, 16-6c, 16-6d, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-11c, 16-12, 16-13, 16-14 或者 16-15 中任一个的化合物, 其中所述 C- 环基团为

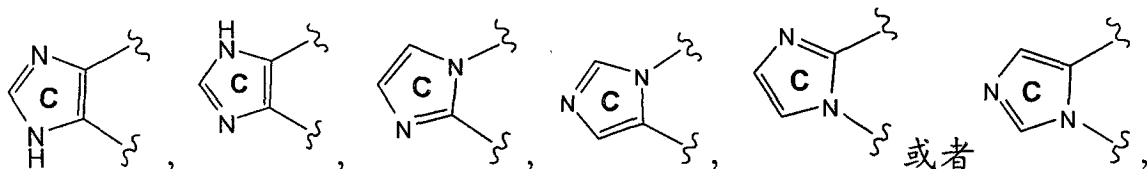
[0769]



[0770] 其任选被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 芳氧基, 芳基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷氧基})-$, C_1-C_4 卤代烷基 (另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基 (另一方面, OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-NR' R''$, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)OR'$, $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN , 苄基, 苯基, 吡啶基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR' SO_2R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或者 $-S(O)_z(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基,且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3)、羟基、羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$ 。在一个实施方案中,本发明提供这样的化合物,其中 C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡嗪,所述基团独立地为 $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN , 苯基, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基, 更优选为苯基) 或 $-S(O)_z(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, 其中上述的芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$ 。在可供选择的实施方案中, C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡嗪,所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, 其中上述的烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_4 烷氧基。在另一可供选择的实施方案中, C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡嗪,所述基团独立地为 $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, NO_2 , CN 或者苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$ 。在又一可供选择的方面, C- 环基团为被 1 或 2 个基团取代的吡嗪,所述基团独立地为 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 卤素, $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$ 或者 $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-NR' C(O)O-$ 苯基, 其中所述苯基任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3), C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3), 羟基, 羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$ 。

[0771] 再一方面,本发明提供式 17-4c 的化合物,即具有如下定义的式 15 或者式 15, 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-6b, 16-6c, 16-6d, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-11c, 16-12, 16-13, 16-14 或者 16-15 中任一个的化合物, 其中 C- 环基团为:

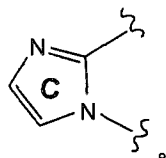
[0772]



[0773] 这些基团各自任选被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 芳氧基, 芳基- $(C_1-C_4$ 烷氧基)-, C_1-C_4 卤代烷基 (另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基 (另一方面, OCF_3), 羟基, 羟基- $(C_1-C_4$ 烷基), $-NR' R''$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN, 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR' SO_2R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基,更优选为苯基) 或者 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基), 其中上述烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基,且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3)、羟基、羟基- $(C_1-C_6$ 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。

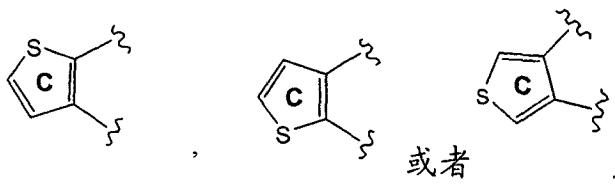
[0774] 再一方面,本发明提供式 17-4c1 的化合物,即具有如下定义的式 17-4c 的化合物,其中 C- 环基团为:

[0775]



[0776] 再一方面,本发明提供式 17-4d 的化合物,即具有如下定义的式 15 或者式 15, 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-6b, 16-6c, 16-6d, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-11c, 16-12, 16-13, 16-14 或者 16-15 中任一个的化合物,其中所述 C- 环基团为:

[0777]

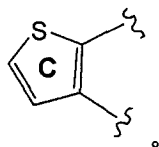


[0778] 这些基团各自任选被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 芳氧基, 芳基- $(C_1-C_4$ 烷氧基)-, C_1-C_4 卤代烷基 (另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基 (另一方面, OCF_3), 羟基, 羟基- $(C_1-C_4$ 烷基), $-NR' R''$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6$ 烷基), $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN, 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR' SO_2R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基,更优选为苯基) 或者 $-S(O)_z(C_1-C_6$ 烷基), 其中上述烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基,且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3)、羟基、羟基- $(C_1-C_6$ 烷基) 或者 $-NR' R''$ 。

基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR'R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基,且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3)、羟基、羟基- $(C_1-C_6$ 烷基) 或者 $-NR'R''$ 。

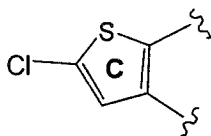
[0779] 再一方面,本发明提供式 17-4d1 的化合物,即具有如下定义的式 17-4d 的化合物,其中 C-环基团为:

[0780]



[0781] 再一方面,本发明提供式 17-4d2 的化合物,即具有如下定义的式 17-4d 的化合物,其中 C-环基团为:

[0782]



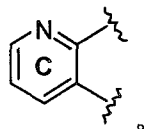
[0783] 另一方面,本发明提供式 17-5 的化合物,即根据式 17-4, 17-4a, 17-4b, 17-4c 或者 17-4d 的化合物,其中 C-环基团为未取代的。

[0784] 另一方面,本发明提供式 17-5a 的化合物,即具有如下定义的式 17-4, 17-4a, 17-4b, 17-4c 或者 17-4d 的化合物,其中 C-环基团被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为 Cl, F, 甲基, 乙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, CF_3 , OCF_3 , OH 或者 $-C(O)CH_3$ 。

[0785] 又一方面,本发明提供式 17-5b 的化合物,即具有如下定义的式 17-4, 17-4a, 17-4b, 17-4c 或者 17-4d 的化合物,其中 C-环基团被 1 或 2 个基团所取代,所述基团为 Cl, F 或者甲基。

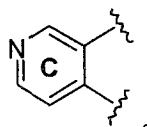
[0786] 又一方面,本发明提供式 17-5c 的化合物,即根据式 17-4, 17-5, 17-5a 或者 17-5b 中任一个的化合物,其中 C-环基团具有下列结构:

[0787]



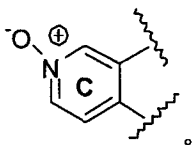
[0788] 又一方面,本发明提供式 17-5d 的化合物,即根据式 17-4, 17-5, 17-5a 或者 17-5b 中任一个的化合物,其中 C-环基团具有下列结构:

[0789]



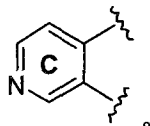
[0790] 又一方面,本发明提供式 17-5d1 的化合物,即根据式 17-4, 17-5, 17-5a 或者 17-5b 中任一个的化合物,其中 C-环基团具有下列结构:

[0791]



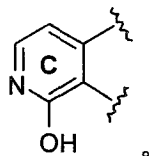
[0792] 又一方面,本发明提供式 17-5e 的化合物,即根据式 17-4,17-5,17-5a 或者 17-5b 中任一个的化合物,其中 C- 环基团具有下列结构:

[0793]



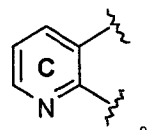
[0794] 又一方面,本发明提供式 17-5e1 的化合物,即根据式 17-4 的化合物,其中 C- 环基团具有下列结构:

[0795]



[0796] 又一方面,本发明提供式 17-5f 的化合物,即根据式 17-4,17-5,17-5a 或者 17-5b 中任一个的化合物,其中 C- 环基团具有下列结构:

[0797]



[0798] 再一方面,本发明提供式 17-5f1 的化合物,即具有如下定义的式 15 或者式 15, 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-6b, 16-6c, 16-6d, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-11c, 16-12, 16-13, 16-14 或者 16-15 中任一个的化合物,其中所述 C- 环基团为噻唑基,其任选被 1 或 2 个基团所取代,所述基团独立地为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基,芳氧基,芳基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷氧基})-$, C_1-C_4 卤代烷基 (另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基 (另一方面, OCF_3), 羟基,羟基 $-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-NR' R''$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-NR' R''$, $-NR' C(O)O-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-NR' C(O)O-$ 苯基, $-COR'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR' R''$, $-OC(O)NR' R''$, $-NR' C(O)NR' R''$; $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)OR'$, $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})-C(O)NR' R''$, $-NR' C(O)R''$, NO_2 , CN, 苄基, 苯基, 噁唑基, 吡唑基, 噻唑基, 吡啶基, 呋喃基, 噻吩基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, $-NR' SO_2R''$, $-SO_2-NR' R''$, $-S(O)_z$ 芳基 (其中所述芳基优选为萘基或苯基,更优选为苯基) 或者 $-S(O)_z(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, 其中上述烷基、烯基和炔基部分是未取代的或者被 1、2 或 3 个基团所取代,所述基团独立地为卤素、羟基、 $-NR' R''$ 或 C_1-C_6 烷氧基,且其中上述的芳基或杂芳基部分任选被 1、2、3 或 4 个基团所取代,所述基团独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基 (如 CF_3)、 C_1-C_6 卤代烷氧基 (如 OCF_3)、羟基、羟基 $-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或者 $-NR' R''$ 。

[0799] 另一方面,本发明提供式 17-5f2 的化合物,即具有如下定义的式 17-5f1 的化合物,其中所述噻唑基环被一个基团取代,所述基团为卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基或者苄

基。

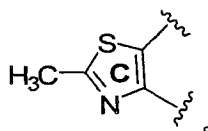
[0800] 再一方面,本发明提供式 17-5f3 的化合物,即具有如下定义的式 17-5f1 的化合物,其中所述噻唑基环被 C_1-C_4 烷基取代。

[0801] 又一方面,本发明提供式 17-5f4 的化合物,即具有如下定义的式 17-5f1 的化合物,其中所述噻唑基环被下列基团取代: C_1-C_4 卤代烷基(另一方面, CF_3), C_1-C_4 卤代烷氧基(另一方面, OCF_3),羟基,羟基- $(C_1-C_4$ 烷基), $-NR'$ R'' 或者 $-(C_1-C_6$ 烷基)- $-NR'$ R'' 。

[0802] 又一方面,本发明提供式 17-5f5 的化合物,即具有如下定义的式 17-5f1 的化合物,其中所述噻唑基环被下列基团取代: C_2-C_4 烷基, $-(C_1-C_4$ 烷基)- $C(O)OR'$ 或者 $-(C_1-C_4$ 烷基)- $C(O)NR'$ R'' 。

[0803] 另一方面,本发明提供式 17-5f6 的化合物,即具有如下定义的式 17-5f1 的化合物,其中所述噻唑基环为:

[0804]



[0805] 又一方面,本发明提供式 17-5g 的化合物,即根据式 17-4, 17-4a, 17-4b, 17-4c, 17-4c1, 17-4d, 17-4d1, 17-4d2, 17-5, 17-5a, 17-5b, 17-5c, 17-5d, 17-5d1, 17-5e, 17-5e1, 17-5f, 17-5f1, 17-5f2, 17-5f3, 17-5f4, 17-5f5 或者 17-5f6 中任一个的化合物,其中 R_2 为 $-X(CO)Y$ 或 $-(C(R_3)_2)_{1-4}X(CO)Y$ 。

[0806] 再一方面,本发明提供式 17-5g1 的化合物,即根据式 17-4, 17-4a, 17-4b, 17-4c, 17-4c1, 17-4d, 17-4d1, 17-4d2, 17-5, 17-5a, 17-5b, 17-5c, 17-5d, 17-5d1, 17-5e, 17-5e1, 17-5f, 17-5f1, 17-5f2, 17-5f3, 17-5f4, 17-5f5 或者 17-5f6 中任一个的化合物,其中 R_2 为氢, C_1-C_3 烷基或 C_3-C_6 环烷基。

[0807] 再一方面,本发明提供式 17-5g2 的化合物,即根据式 17-4, 17-4a, 17-4b, 17-4c, 17-4c1, 17-4d, 17-4d1, 17-4d2, 17-5, 17-5a, 17-5b, 17-5c, 17-5d, 17-5d1, 17-5e, 17-5e1, 17-5f, 17-5f1, 17-5f2, 17-5f3, 17-5f4, 17-5f5 或者 17-5f6 中任一个的化合物,其中 R_2 为 NO_2 或 CN。

[0808] 再一方面,本发明提供式 17-5g3 的化合物,即根据式 17-4, 17-4a, 17-4b, 17-4c, 17-4c1, 17-4d, 17-4d1, 17-4d2, 17-5, 17-5a, 17-5b, 17-5c, 17-5d, 17-5d1, 17-5e, 17-5e1, 17-5f, 17-5f1, 17-5f2, 17-5f3, 17-5f4, 17-5f5 或者 17-5f6 中任一个的化合物,其中 R_2 为 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基。

[0809] 再一方面,本发明提供式 17-5g4 的化合物,即根据式 17-4, 17-4a, 17-4b, 17-4c, 17-4c1, 17-4d, 17-4d1, 17-4d2, 17-5, 17-5a, 17-5b, 17-5c, 17-5d, 17-5d1, 17-5e, 17-5e1, 17-5f, 17-5f1, 17-5f2, 17-5f3, 17-5f4, 17-5f5 或者 17-5f6 中任一个的化合物,其中 R_2 为 C_1-C_4 卤代烷基。

[0810] 再一方面,本发明提供式 17-5g5 的化合物,即根据式 17-4, 17-4a, 17-4b, 17-4c, 17-4c1, 17-4d, 17-4d1, 17-4d2, 17-5, 17-5a, 17-5b, 17-5c, 17-5d, 17-5d1, 17-5e, 17-5e1, 17-5f, 17-5f1, 17-5f2, 17-5f3, 17-5f4, 17-5f5, 17-5f6, 17-5g, 17-5g1, 17-5g2, 17-5g3 或者 17-5g4 中任一个的化合物,其中 R_1 为氢。

[0811] 又一方面,本发明提供式 17-5g6 的化合物,即根据式 17-4,17-4a,17-4b,17-4c,17-4c1,17-4d,17-4d1,17-4d2,17-5,17-5a,17-5b,17-5c,17-5d,17-5d1,17-5e,17-5e1,17-5f,17-5f1,17-5f2,17-5f3,17-5f4,17-5f5 或者 17-5f6 中任一个的化合物,其中 R_1 和 R_2 结合为氧代基团。

[0812] 又一方面,本发明提供式 17-5g7 的化合物,即根据式 17-4,17-4a,17-4b,17-4c,17-4c1,17-4d,17-4d1,17-4d2,17-5,17-5a,17-5b,17-5c,17-5d,17-5d1,17-5e,17-5e1,17-5f,17-5f1,17-5f2,17-5f3,17-5f4,17-5f5 或者 17-5f6 中任一个的化合物,其中 R_1 和 R_2 结合为 $=N-OR$,其中 R 为氢, C_1-C_6 烷基,芳基(如苯基)或芳基烷基(如苄基或苯乙基)。

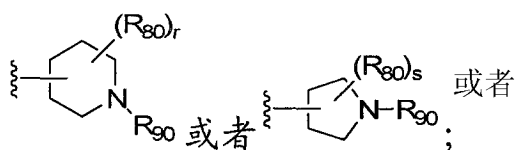
[0813] 又一方面,本发明提供式 17-5g8 的化合物,即根据式 17-4,17-4a,17-4b,17-4c,17-4c1,17-4d,17-4d1,17-4d2,17-5,17-5a,17-5b,17-5c,17-5d,17-5d1,17-5e,17-5e1,17-5f,17-5f1,17-5f2,17-5f3,17-5f4,17-5f5 或者 17-5f6 中任一个的化合物,其中 R_1 和 R_2 与它们连接的碳一起形成 C_3-C_6 环烷基。

[0814] 又一方面,本发明提供式 17-5g9 的化合物,即根据式 17-4,17-4a,17-4b,17-4c,17-4c1,17-4d,17-4d1,17-4d2,17-5,17-5a,17-5b,17-5c,17-5d,17-5d1,17-5e,17-5e1,17-5f,17-5f1,17-5f2,17-5f3,17-5f4,17-5f5 或者 17-5f6 中任一个的化合物,其中 R_1 和 R_2 与它们连接的碳一起形成环丙基。

[0815] 又一方面,本发明提供式 17-5g10 的化合物,即根据式 17-4,17-4a,17-4b,17-4c,17-4c1,17-4d,17-4d1,17-4d2,17-5,17-5a,17-5b,17-5c,17-5d,17-5d1,17-5e,17-5e1,17-5f,17-5f1,17-5f2,17-5f3,17-5f4,17-5f5 或者 17-5f6 中任一个的化合物,其中 R_1 为氢和 R_2 为环丙基。在一个实施方案中,化合物是外消旋的。在另一实施方案中,化合物是对映异构体富集的。

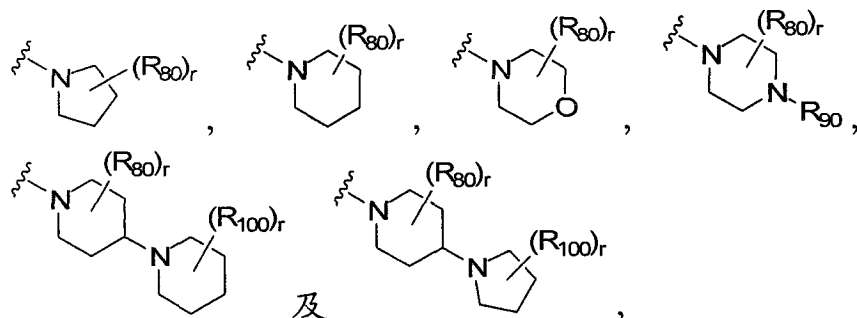
[0816] 又一方面,本发明提供式 17-5h 的化合物,即具有如下定义的式 17-5g 的化合物,其中

[0817] X 为 0; 及 Y 为 $-NR_{60}R_{70}$ 或 $-N(R_{30})(CH_2)_{2-6}NR_{60}R_{70}$; 其中 R_{60} 和 R_{70} 独立地选自: 氢,甲基,乙基, (C_3-C_8) 环烷基,芳基- (C_1-C_6) 烷基(如苄基或苯乙基),4-吡啶基甲基,



[0818] R_{60} 和 R_{70} 与它们连接的氮原子一起形成选自下列的杂环烷基:

[0819]



[0820] 其中

[0821] 每个 R_{80} 独立地为未取代的 C_1-C_4 烷基或者被羟基或卤素取代的 C_1-C_4 烷基;

[0822] 每个 R_{90} 独立地为氢, 未取代的 C_1-C_4 烷基, 被羟基或卤素取代的 C_1-C_4 烷基, 未取代的 C_3-C_8 环烷基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的 C_3-C_8 环烷基, 苯基 $-(C_1-C_4$ 烷基)-, 吡啶基 $-(C_1-C_4$ 烷基), 噻吩基 $-(C_1-C_4$ 烷基), $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基), $-C(O)O-$ 苯基, $-SO_2-(C_1-C_6$ 烷基), $-SO_2-$ 苯基, 未取代的苯基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的苯基, 吡啶基, 噻吩基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的吡啶基, 被一或多个 (如 1 至 4 个) R_{50} 基团取代的噻吩基, 其中

[0823] 每个 R_{50} 独立地选自: 卤素, C_1-C_6 烷基, $-C_1-C_6$ 卤代烷基, $-OH$, $-O-(C_1-C_4$ 烷基), OCF_3 , $-CN$, $-NR_{60}R_{70}$, $-C(O)O-(C_1-C_4$ 烷基), $-CONR_{60}R_{70}$, $-(C_1-C_6$ 烷基)- $NR_{60}R_{70}$, $-NR_{60}CO-(C_1-C_4$ 烷基), $-NR_{60}CO-$ 苯基, $-NR_{60}CO-$ 吡啶基, $-NR_{60}CO-$ 噻吩基及 $-NR_{60}CONR_{60}R_{70}$,

[0824] 每个 R_{100} 独立地为氢或 C_1-C_4 烷基;

[0825] 每个 r 为 0 至 4; 及

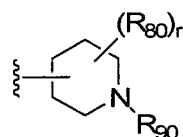
[0826] 每个 s 为 0 至 3。

[0827] 又一方面, 本发明提供式 17-5h1 的化合物, 即具有如下定义的式 17-5g 的化合物, 其中 Y 为 $-O-(C_1-C_6$ 烷基)。在一个实施方案中, Y 为 $-O-(C_1-C_4$ 烷基)。

[0828] 又一方面, 本发明提供式 17-5h2 的化合物, 即具有如下定义的式 17-5g 的化合物, 其中 Y 为 $-O-$ 苯基。

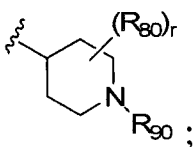
[0829] 又一方面, 本发明提供式 17-5I 化合物, 即具有如下定义的式 17-5h 的化合物, 其中所述基团

[0830]



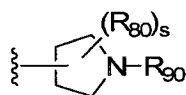
[0831] 为下式所示的基团:

[0832]



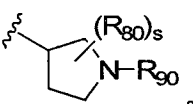
[0833] 及所述基团

[0834]



[0835] 为下式所示的基团:

[0836]



[0837] 再一方面, 本发明提供式 17-5j 的化合物, 即根据式 17-5h, 17-5h1, 17-5h2 或者 17-5i 中任一个的化合物, 其中 R_1 为 H 或 C_1-C_4 烷基。在一个实施方案中, R_1 为 H 或甲基。在另一实施方案中, R_1 为 H。

[0838] 又一方面, 本发明提供式 17-6 的化合物, 即具有如下定义的式 15, 16, 16-1,

16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-6b, 16-6c, 16-6d, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-11c, 16-12, 16-13, 16-14 或者 16-15, 17, 17-1, 17-1a, 17-2, 17-2a, 17-2b, 17-2c, 17-2d, 17-2e, 17-2f, 17-2g, 17-2h, 17-2i, 17-3, 17-3a, 17-3a1, 17-3a2, 17-3a3, 17-3a4, 17-3a5, 17-3a6, 17-3a7, 17-3a8, 17-3a9, 17-3a10, 17-3b, 17-3b1, 17-3b2, 17-3c, 17-3d, 17-4, 17-4a, 17-4b, 17-4c, 17-4c1, 17-4d, 17-4d1, 17-4d2, 17-5, 17-5a, 17-5b, 17-5c, 17-5d, 17-5d1, 17-5e, 17-5e1, 17-5f, 17-5f1, 17-5f2, 17-5f3, 17-5f4, 17-5f5, 17-5f6, 17-5g, 17-5g1, 17-5g2, 17-5g3, 17-5g4, 17-5g5, 17-5g6, 17-5g7, 17-5g8, 17-5g9, 17-5g10, 17-5h, 17-5h1, 17-5h2 或者 17-5i 或者 17-5j 的化合物, 其中所述杂环烷基(式 I 的环 A) 为任选被一或多个基团取代的吗啉基, 所述基团独立地为卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤代烷基, 卤代烷氧基, 羟基, CN, 芳氧基, $-SO_2-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-NR' R''$, C_1-C_6 烷酰基, 吡啶基, 苯基或者 $-SO_2-NR' R''$, 其中每个 R' 和 R'' 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基。

[0839] 再一方面, 本发明提供式 17-6a 的化合物, 即具有如下定义的式 17-6 的化合物, 其中所述吗啉基不通过环上的氮连接在 SO_2 基团的硫上。

[0840] 再一方面, 本发明提供式 17-6b 的化合物, 即具有如下定义的式 17-6 的化合物, 其中所述吗啉基通过环上的氮连接在 SO_2 基团的硫上。

[0841] 又一方面, 本发明提供式 17-7 的化合物, 即具有如下定义的式 15, 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-6b, 16-6c, 16-6d, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-11c, 16-12, 16-13, 16-14 或者 16-15, 17, 17-1, 17-1a, 17-2, 17-2a, 17-2b, 17-2c, 17-2d, 17-2e, 17-2f, 17-2g, 17-2h, 17-2i, 17-3, 17-3a, 17-3a1, 17-3a2, 17-3a3, 17-3a4, 17-3a5, 17-3a6, 17-3a7, 17-3a8, 17-3a9, 17-3a10, 17-3b, 17-3b1, 17-3b2, 17-3c, 17-3d, 17-4, 17-4a, 17-4b, 17-4c, 17-4c1, 17-4d, 17-4d1, 17-4d2, 17-5, 17-5a, 17-5b, 17-5c, 17-5d, 17-5d1, 17-5e, 17-5e1, 17-5f, 17-5f1, 17-5f2, 17-5f3, 17-5f4, 17-5f5, 17-5f6, 17-5g, 17-5g1, 17-5g2, 17-5g3, 17-5g4, 17-5g5, 17-5g6, 17-5g7, 17-5g8, 17-5g9, 17-5g10, 17-5h, 17-5h1, 17-5h2 或者 17-5i 或者 17-5j 的化合物, 其中所述杂环烷基(式 I 的环 A) 为任选被一或多个基团取代的硫代吗啉基, 所述基团独立地为卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤代烷基, 卤代烷氧基, 羟基, CN, 芳氧基, $-SO_2-(C_1-C_6 \text{ 烷基})$, $-NR' R''$, C_1-C_6 烷酰基, 吡啶基, 苯基或者 $-SO_2-NR' R''$, 其中每个 R' 和 R'' 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基。

[0842] 再一方面, 本发明提供式 17-7a 的化合物, 即具有如下定义的式 17-7 的化合物, 其中所述硫代吗啉基不通过环上的氮连接在 SO_2 基团的硫上。

[0843] 再一方面, 本发明提供式 17-7b 的化合物, 即具有如下定义的式 17-7 的化合物, 其中所述硫代吗啉基通过环上的氮连接在 SO_2 基团的硫上。

[0844] 又一方面, 本发明提供式 17-8 的化合物, 即具有如下定义的式 15, 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-6b, 16-6c, 16-6d, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-11c, 16-12, 16-13, 16-14 或者 16-15, 17, 17-1, 17-1a, 17-2, 17-2a, 17-2b, 17-2c, 17-2d, 17-2e, 17-2f, 17-2g, 17-2h, 17-2i, 17-3, 17-3a, 17-3a1, 17-3a2, 17-3a3, 17-3a4, 17-3a5, 17-3a6, 17-3a7, 17-3a8, 17-3a9, 17-3a10, 17-3b, 17-3b1, 17-3b2, 17-3c, 17-3d, 17-4, 17-4a, 17-4b, 17-4c, 17-4c1, 17-4d, 17-4d1, 17-4d2, 17-5, 17-5a, 17-5b, 17-5c, 17-5d, 17-5d1, 17-5e, 17-5e1, 17-5f, 17-5f1, 17-5f2, 17-5f3, 17-5f4,

17-5f5, 17-5f6, 17-5g, 17-5g1, 17-5g2, 17-5g3, 17-5g4, 17-5g5, 17-5g6, 17-5g7, 17-5g8, 17-5g9, 17-5g10, 17-5h, 17-5h1, 17-5h2 或者 17-5i 或者 17-5j 的化合物, 其中所述杂环烷基(式 I 的环 A) 为任选被一或多个基团取代的硫代吗啉基 S, S- 二氧化物, 所述基团独立地为卤素, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, 卤代烷基, 卤代烷氧基, 羟基, CN, 芳氧基, -SO₂-(C₁-C₆ 烷基), -NR' R'', C₁-C₆ 烷酰基, 吡啶基, 苯基或者 -SO₂-NR' R'', 其中每个 R' 和 R'' 独立地为氢或 C₁-C₆ 烷基。

[0845] 再一方面, 本发明提供式 17-8a 的化合物, 即具有如下定义的式 17-8 的化合物, 其中所述硫代吗啉基 S, S- 二氧化物基团不通过环上的氮连接在 SO₂ 基团的硫上。

[0846] 再一方面, 本发明提供式 17-8b 的化合物, 即具有如下定义的式 17-8 的化合物, 其中所述硫代吗啉基 S, S- 二氧化物基团通过环上的氮连接在 SO₂ 基团的硫上。

[0847] 又一方面, 本发明提供式 17-9 的化合物, 即具有如下定义的式 15, 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-6b, 16-6c, 16-6d, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-11c, 16-12, 16-13, 16-14 或者 16-15, 17, 17-1, 17-1a, 17-2, 17-2a, 17-2b, 17-2c, 17-2d, 17-2e, 17-2f, 17-2g, 17-2h, 17-2i, 17-3, 17-3a, 17-3a1, 17-3a2, 17-3a3, 17-3a4, 17-3a5, 17-3a6, 17-3a7, 17-3a8, 17-3a9, 17-3a10, 17-3b, 17-3b1, 17-3b2, 17-3c, 17-3d, 17-4, 17-4a, 17-4b, 17-4c, 17-4c1, 17-4d, 17-4d1, 17-4d2, 17-5, 17-5a, 17-5b, 17-5c, 17-5d, 17-5d1, 17-5e, 17-5e1, 17-5f, 17-5f1, 17-5f2, 17-5f3, 17-5f4, 17-5f5, 17-5f6, 17-5g, 17-5g1, 17-5g2, 17-5g3, 17-5g4, 17-5g5, 17-5g6, 17-5g7, 17-5g8, 17-5g9, 17-5g10, 17-5h, 17-5h1, 17-5h2, 17-5i 或者 17-5j 的化合物, 其中所述杂环烷基(式 I 的环 A) 为任选被一或多个基团取代的哌啶基, 所述基团独立地为卤素, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, 卤代烷基, 卤代烷氧基, 羟基, CN, 芳氧基, -SO₂-(C₁-C₆ 烷基), -NR' R'', C₁-C₆ 烷酰基, 吡啶基, 苯基或者 -SO₂-NR' R'', 其中每个 R' 和 R'' 独立地为氢或 C₁-C₆ 烷基。

[0848] 再一方面, 本发明提供式 17-9a 的化合物, 即具有如下定义的式 17-9 的化合物, 其中所述哌啶基没有通过环上的氮连接在 SO₂ 基团的硫上。

[0849] 再一方面, 本发明提供式 17-9b 的化合物, 即具有如下定义的式 17-9 的化合物, 其中所述哌啶基通过环上的氮连接在 SO₂ 基团的硫上。

[0850] 又一方面, 本发明提供式 17-10 的化合物, 即具有如下定义的式 15, 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-6b, 16-6c, 16-6d, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-11c, 16-12, 16-13, 16-14 或者 16-15, 17, 17-1, 17-1a, 17-2, 17-2a, 17-2b, 17-2c, 17-2d, 17-2e, 17-2f, 17-2g, 17-2h, 17-2i, 17-3, 17-3a, 17-3a1, 17-3a2, 17-3a3, 17-3a4, 17-3a5, 17-3a6, 17-3a7, 17-3a8, 17-3a9, 17-3a10, 17-3b, 17-3b1, 17-3b2, 17-3c, 17-3d, 17-4, 17-4a, 17-4b, 17-4c, 17-4c1, 17-4d, 17-4d1, 17-4d2, 17-5, 17-5a, 17-5b, 17-5c, 17-5d, 17-5d1, 17-5e, 17-5e1, 17-5f, 17-5f1, 17-5f2, 17-5f3, 17-5f4, 17-5f5, 17-5f6, 17-5g, 17-5g1, 17-5g2, 17-5g3, 17-5g4, 17-5g5, 17-5g6, 17-5g7, 17-5g8, 17-5g9, 17-5g10, 17-5h, 17-5h1, 17-5h2, 17-5i 或者 17-5j 的化合物, 其中所述杂环烷基(式 I 的环 A) 为任选被一或多个基团取代的哌嗪基, 所述基团独立地为卤素, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, 卤代烷基, 卤代烷氧基, 羟基, CN, 芳氧基, -SO₂-(C₁-C₆ 烷基), -NR' R'', C₁-C₆ 烷酰基, 吡啶基, 苯基或者 -SO₂-NR' R'', 其中每个 R' 和 R'' 独立地为氢或 C₁-C₆ 烷基。

[0851] 再一方面, 本发明提供式 17-10a 的化合物, 即具有如下定义的式 17-10 的化合物,

其中所述哌嗪基没有通过环氮连接在 SO_2 基团的硫上。

[0852] 再一方面,本发明提供式 17-10b 的化合物,即具有如下定义的式 17-10 的化合物,其中所述哌嗪基通过环氮连接在 SO_2 基团的硫上。

[0853] 又一方面,本发明提供式 18 的化合物,即根据前面任一式的化合物,其中当 R_2 为环烷基时, R_2 为环丙基。

[0854] 又一方面,本发明提供式 19 的化合物,即根据前面任一式的化合物,其中当 R_2 为环烷基时, R_2 为环丁基。

[0855] 又一方面,本发明提供式 20 的化合物,即根据前面任一式的化合物,其中当 R_2 为环烷基时, R_2 为环戊基。

[0856] 又一方面,本发明提供式 21 的化合物,即根据前面任一式的化合物,其中 R_2 为环烷基,除非另外指出其不是环烷基。在一个实施方案中, R_2 为环己基。在进一步的实施方案中, R_2 为环戊基。在更进一步的实施方案中, R_2 为环丙基。

[0857] 另一方面,本发明提供式 22 的化合物,即根据式 18, 19, 20 或者 21 中任一个的化合物,其中 R_1 为氢,除非另外标识为不是氢。

[0858] 另一方面,本发明提供下列化合物,及其立体异构体,互变异构体,立体异构体和/或互变异构体的混合物或者其可药用盐:

[0859] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0860] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-8-氟-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0861] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-7-氟-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0862] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-9-氟-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0863] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0864] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-7-甲氧基-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0865] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-9-甲氧基-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0866] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-3-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0867] 6-(4-氯苯磺酰基)-4-甲氧基-5,6-二氢嘧啶并[5,4-c]喹啉-2-胺;

[0868] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-3-(二氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0869] 5-(4-氯-苯磺酰基)-8-氟-4,5-二氢-异噁唑并[4,5-c]喹啉;

[0870] 6-(4-氯苯磺酰基)-5,6-二氢苯并[f][1,7]二氮杂萘;

[0871] 5-[(4-氯苯基)-磺酰基]-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-羧酸乙酯;

[0872] 5-[(4-氯苯基)-磺酰基]-8-氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-羧酸乙酯;

[0873] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-3-(甲硫基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0874] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-3-(甲基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0875] 8-氯-5-[(4-氯苯基)磺酰基]-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0876] 4-甲基-5-(吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0877] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-醇;

- [0878] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-8-氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-基} 甲醇;
- [0879] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-7,9-二甲氧基-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;
- [0880] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-8-氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-甲酰胺;
- [0881] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-8-氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-羧酸;
- [0882] 6-(4-氯苯磺酰基)-5-乙基-5,6-二氢吡唑并[1,5-c]喹啉;
- [0883] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-8-氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-甲腈;
- [0884] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉;(拆分的对映体,保留时间为约 9.3 分钟*);
- [0885] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉(拆分的对映体,保留时间为约 20.5 分钟*);
- [0886] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-8-氟-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉(外消旋体);
- [0887] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-8-氟-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉(拆分的对映体,保留时间为约 9.8 分钟*);
- [0888] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-8-氟-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉(拆分的对映体,保留时间为约 27.1 分钟*);
- [0889] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-8-氟-4,4-二甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉;
- [0890] 8-氟-4-甲基-5-(吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉(外消旋体);
- [0891] 8-氟-4-甲基-5-(吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;
- [0892] 4-甲基-5-(吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;
- [0893] 8-氟-4-甲基-5-(吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉(拆分的对映体,保留时间为约 15.2 分钟*);
- [0894] 8-氟-4-甲基-5-(吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉(拆分的对映体,保留时间为约 17.2 分钟*);
- [0895] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮;
- [0896] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]-1,5-二氮杂萘;
- [0897] 8-氟-4-甲基-5-(吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉(拆分的对映体,保留时间为约 16.3 分钟*);
- [0898] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-乙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉(拆分的对映体,保留时间为约 21.4 分钟*);
- [0899] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-醇;
- [0900] 5-(4-氯苯磺酰基)-8-氟-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4(5H)-酮;
- [0901] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹

啉；

[0902] 5-(4-氯苯磺酰基)-9-氟-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；

[0903] 5-(4-氯苯磺酰基)-7-氟-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；

[0904] 8-氟-5-(4-氟苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉；

[0905] 4-甲基-5-(吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉（外消旋体和拆分的对映体，保留时间为约 7.9 分钟*）；

[0906] 5-(4-氯苯磺酰基)-8-氟-4-氟-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉；

[0907] 9-氟-6-(4-氟苯磺酰基)-5-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4-c]喹啉-2-胺；

[0908] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-环丙基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；

[0909] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；

[0910] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-醇（拆分的对映体，保留时间为约 13.4 分钟*）；

[0911] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-醇（拆分的对映体，保留时间为约 17.0 分钟*）；

[0912] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-异丙基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；

[0913] 1,5-双(4-氯苯磺酰基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4(5H)-酮；

[0914] 5-(4-氯苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶；

[0915] 8-氟-5-(4-氟苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉（拆分的对映体，保留时间为约 7.6 分钟*）；

[0916] 8-氟-5-(4-氟苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉（拆分的对映体，保留时间为约 10.1 分钟*）；

[0917] 5'-(4-氯苯磺酰基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-吡唑并[4,3-c]喹啉]；

[0918] 5-(4-氯苯磺酰基)-7,8-二氟-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；

[0919] 7,8-二氟-4-甲基-5-(噻吩-2-基磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；

[0920] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c][1,8]二氮杂萘；

[0921] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-乙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉（拆分的对映体，保留时间为约 6.0 分钟*）；

[0922] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-乙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉（拆分的对映体，保留时间为约 9.3 分钟*）；

[0923] 5-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-7,8-二氟-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉；

[0924] 二甲氨基甲酸(5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)酯；

[0925] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉（拆分的对映体，保留时间为约 6.0 分钟*）；

[0926] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉（拆分的对映体，保留时间为约 9.3 分钟*）；

- [0927] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉(外消旋体)；
- [0928] 7-氯-4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]噻吩并[2,3-b]吡啶；
- [0929] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-环丙基-4,5-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶；
- [0930] 4-乙基-7,8-二氟-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- [0931] 7,8-二氟-4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉(拆分的对映体,保留时间为约7.0分钟*)；
- [0932] 7,8-二氟-4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉(拆分的对映体,保留时间为约9.5分钟*)；
- [0933] 4-(4-环丙基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-5(4H)-基磺酰基)苯甲腈；
- [0934] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c][1,7]二氮杂萘；
- [0935] 5'-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-1',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-吡唑并[4,3-c]喹啉]；
- [0936] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶；
- [0937] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- [0938] 5-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-4-环丙基-7,8-二氟-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- [0939] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-氟苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- [0940] 4-环丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c][1,8]二氮杂萘；
- [0941] 4-环丙基-5-(4-氟苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c][1,8]二氮杂萘；
- [0942] 4-环丙基-5-(4-氟苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- [0943] 4-环丙基-7,8-二氟-1-(甲氧基甲基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- [0944] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(噻吩-2-基磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- [0945] 4-环丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶；
- [0946] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉；
- [0947] 5-(4-氟苯磺酰基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c][1,8]二氮杂萘；
- [0948] 7,8-二氟-4-(吡啶-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉；

[0949] 4-环丙基-8-氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉(外消旋体和拆分的对映体,保留时间为约8.0分钟*和12.6);

[0950] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-2H-[1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-g]吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0951] 5-(5-氯吡啶-2-基磺酰基)-4-环丙基-7,8-二氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0952] 5-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-4-环丙基-7,8-二氟-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉(拆分的对映体,保留时间为约10.3分钟*);

[0953] 5-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-4-环丙基-7,8-二氟-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉(拆分的对映体,保留时间为约16.1分钟*);

[0954] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-氟苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉(拆分的对映体,保留时间为约16.9分钟*);

[0955] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-氟苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉(拆分的对映体,保留时间为约19.7分钟*);

[0956] 4-环丙基-8-氟-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉(对映异构体A);

[0957] 4-环丙基-8-氟-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉(对映异构体B);

[0958] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉(拆分的对映体,保留时间为约17.3分钟*);

[0959] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉(拆分的对映体,保留时间为约13.0分钟*);

[0960] 7,8-二氟-4-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0961] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-(三氟甲氧基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0962] 7,8-二氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0963] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7,8-二醇;

[0964] 5-(5-氯吡啶-2-基磺酰基)-4-环丙基-8-氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0965] 4-环丙基-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0966] (R)-4-环丙基-7-(三氟甲氧基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0967] 4-环丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c][1,7]二氮杂萘7-氧化物;

[0968] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-醇;

[0969] 4-(8-氟-4-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-5(4H)-基磺酰基)-3,5-二甲基异噁唑;

[0970] 8-氟-4-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0971] 8-氟-4-甲基-5-(5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0972] (R)-2-叔丁基-4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0973] (R)-1-叔丁基-4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0974] (R)-4-环丙基-7-(三氟甲基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0975] (R)-4-环丙基-7-(三氟甲氧基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0976] (R)-4-(4-环丙基-7,8-二氟-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-5(4H)-基磺酰基)苯胺;

[0977] (R)-4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-硝基苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0978] (R)-4-环丙基-8-(三氟甲基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0979] 5-氯-2-(4-环丙基-7,8-二氟-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-5(4H)-基磺酰基)噻唑;

[0980] (R)-4-环丙基-5-(4-(二氟甲氧基)苯磺酰基)-7,8-二氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0981] 4-环丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c][1,5]二氮杂萘;

[0982] 4-环丙基-8-氟-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0983] 4-环丙基-8-氟-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0984] 4-环丙基-5-(4-(二氟甲氧基)苯磺酰基)-8-氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0985] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0986] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7,8-二醇;

[0987] 8-氟-4-甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0988] (R)-1-叔丁基-4-乙基-7,8-二氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0989] (R)-4-乙基-7,8-二氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;

[0990] 4-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5,8,8b-四氢-3aH-异噻唑并[4,5-b]吡唑并[3,4-d]吡啶;

[0991] 7-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5,5a,7-四氢-1H-噁唑并[5,4-b]吡唑并[3,4-d]吡啶;

[0992] (R)-4-环丙基-8-氟-5-(4-(三氟甲氧基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[0993] 4-环丙基-7-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]噁唑并[5,4-b]吡啶,及

[0994] (R)-4-环丙基-8-氟-5-(4-甲氧基苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉。

[0995] 另一方面,本发明提供治疗阿尔茨海默氏病的方法,包括将治疗有效量的式 I 化合物或其盐给药于需要这种治疗的患者,其中式 I 还包括:

[0996] 5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉,

[0997] 2-苯基-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉,

[0998] 7-甲氧基-2-苯基-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉,

[0999] 8-甲氧基-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉,

[1000] 8-甲氧基-2-苯基-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉,

[1001] 3-(甲硫基)-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉,7-甲氧基-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉,

[1002] 5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉,

[1003] 1-(4-氨磺酰基苯基)-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-羧酸乙酯,

[1004] 1-(4-氨磺酰基苯基)-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-甲酰胺,及

[1005] 1-甲基-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-羧酸乙酯。

[1006] 再一方面,本发明提供一种包含式 I 化合物或其盐的组合物,其中式 I 还包括 3-(甲硫基)-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉,7-甲氧基-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉及 5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉,以及至少一种药学上可接受的溶剂,佐剂,赋形剂,载体,粘结剂或崩解剂。

[1007] 再一方面,本发明提供治疗阿尔茨海默氏病的方法,包括将治疗有效量的式 I 化合物或其盐给药于需要这种治疗的患者,其中式 I 还包括:

[1008] 5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉,

[1009] 2-苯基-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉,

[1010] 7-甲氧基-2-苯基-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉,

[1011] 8-甲氧基-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉,

[1012] 8-甲氧基-2-苯基-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉,

[1013] 3-(甲硫基)-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉,7-甲氧基-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉,

[1014] 5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉,

[1015] 1-(4-氨磺酰基苯基)-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-羧酸乙酯,

[1016] 1-(4-氨磺酰基苯基)-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-甲酰胺,及

[1017] 1-甲基-5-甲苯磺酰基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-羧酸乙酯。

[1018] 另一方面,本发明的化合物与刻缺蛋白具有最小的相互作用,优选没有相互作用。

[1019] 定义

[1020] 下面的定义和解释适用于包括说明书和权利要求书在内的整个文件中使用的术语。

[1021] 应当指明,当用于本说明书和权利要求书中时,任何名词既代表其单数形式也代表其复数形式,除非说明书中另外明确地给出相反的定义。因而,例如,当提及包含“化合物”的组合物时,也意指包括两种或多种化合物的混合物。应当指出,词语“或”具有其通常的含义,包括表示“和/或”的含义,除非说明书中明确给出相反的定义。

[1022] 如果指明多个取代基连接在一结构上,则应当理解为,所述取代基可以相同或相异。因而,例如,“任选被1、2或3个 R_q 基团取代的 R_m ”是指 R_m 被1、2或3个 R_q 基团所取代,其中 R_q 基团可以相同或相异。关于包含一或多个取代基的任何基团,本领域的技术人员应当来理解,这些取代基并不企图引入任何在空间上不切实际和/或在合成上不可行的取代或取代模式。

[1023] APP,即淀粉样的前体蛋白,被定义为任何APP多肽,包括APP变体、突变体和同工型,例如,US 5766846中所公开的那样。

[1024] $A\beta$,即淀粉样的 β -肽,被定义为由 β -分泌酶介导的APP断裂得到的任何肽,包括39、40、41、42和43个氨基酸的肽,并从 β -分泌酶断裂位点延伸至第39、40、41、42或43个氨基酸。

[1025] 药学上可接受的(可药用的)是指从毒物学和/或安全的观点来看患者可以接受的那些性质和/或物质。

[1026] 治疗有效量被定义为减小或减轻要治疗的疾病的至少一种症状或者减小或迟滞所述疾病的一种或多种临床标志或症状的发作的有效量。

[1027] “ $A\beta$ -有关的疾病”意指与 $A\beta$ (淀粉样蛋白)在身体的各种器官或组织中的细胞外累积有关的疾病或病症,包括脑的结构或功能方面的疾病、障碍、症状、病变及其它异常,包括脑的组成部分如间质的疾病、障碍、症状、病变及其它异常及脉管或实质(包括功能区和解剖区)或者神经元本身的疾病、障碍、症状、病变及其它异常,其中致病因素是 $A\beta$ (淀粉样蛋白)。4kDa的 β -淀粉样($A\beta$)蛋白具有39~43个氨基酸,其是脑的沉积物和脑血管的沉积物如空斑的主要成分,尤其是在阿尔茨海默氏病、脑淀粉样的血管病、轻度认知缺损(MCI)和唐氏综合症中发现的空斑的主要成分,并且来源于较大的膜结合前体即 $A\beta$ 前体蛋白(APP)经几种天冬氨酰蛋白酶的蛋白水解性裂解,所述几种天冬氨酰蛋白酶之一为 γ -分泌酶。

[1028] “烷基”意指酰基基团烷基-C(O)-,其中“烷基”为本文中所定义的烷基基团。烷基的实例包括乙酰基,丙酰基,丁酰基,异丁酰基,戊酰基,异戊酰基,2-甲基-丁酰基,2,2-二甲基丙酰基,戊酰基,己酰基,庚酰基,辛酰基等。在本发明中,“ C_1 - C_6 烷基”是

指酰基基团即烷基-C(O)-, 其中“烷基”为具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基。

[1029] 在本发明中, “烷基”和“ C_1-C_6 烷基”是指具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基, 例如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 正丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 2-戊基, 异戊基, 新戊基, 己基, 2-己基, 3-己基及 3-甲基戊基。应当理解, 如果取代基的烷基链(例如烷基、烷氧基或烯基的烷基链)短于或长于 6 个碳, 其第二个“C”如此表示, 即例如, “ C_1-C_{10} ”是指最多 10 个碳。烷基可以是单价基团或二价基团。本领域的技术人员清楚其含义。该术语还包括取代的烷基, 意指其中的一或多个氢原子被独立选自下列的取代基所取代的烷基: 酰基, 酰基氧基, 烷氧基, 氨基(其中该氨基可以是环状氨基), 芳基, 杂芳基, 杂环烷基, 羧基, 氧代, 酰胺基, 氰基, 环烷基, 环烯基, 卤素, 羟基, 硝基, 氨磺酰基, 硫基(sulfanyl), 亚磺酰基, 磺酰基及磺酸基。

[1030] “亚烷基”是指二价烷基, 该烷基如上文所定义。

[1031] 在本发明中, “烷氧基”和“ C_1-C_6 烷氧基”意指通过至少一个二价氧原子进行连接的、具有 1~6 个碳原子直链或支链烷基, 例如甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 正丁氧基, 仲丁氧基, 叔丁氧基, 戊氧基, 异戊氧基, 新戊氧基, 己氧基及 3-甲基戊氧基。

[1032] 在本发明中, 术语“卤素”意指氟, 溴, 氯和/或碘。

[1033] “烯基”和“ C_2-C_6 烯基”意指具有 2~6 个碳原子和 1 至 3 个双键的直链或支链烃基, “烯基”包括, 例如, 乙烯基, 丙烯基, 1-丁-3-烯基, 1-戊-3-烯基, 1-己-5-烯基等。该术语还包括取代的烯基, 即其中一个或多个氢被独立选自下列的取代基取代的烯基: 酰基, 酰基氧基, 烷氧基, 氨基(其中该氨基可以是环状胺), 芳基, 杂芳基, 杂环烷基, 羧基, 氧代, 酰胺基, 氰基, 环烷基, 环烯基, 卤素, 羟基, 硝基, 氨磺酰基, 硫基, 亚磺酰基, 磺酰基及硫酸基, 例如 1H-吡咯-2-基亚甲基-。

[1034] “炔基”和“ C_2-C_6 炔基”意指具有 2~6 个碳原子和 1~2 个三键的直链或支链烃基, 包括乙炔基, 丙炔基, 丁炔基, 戊炔-2-基等。该术语还包括取代的炔基, 即其中一或多个氢原子被独立选自下列的取代基取代的炔基: 酰基, 酰基氧基, 烷氧基, 氨基(其中该氨基可以是环状氨基), 芳基, 杂芳基, 杂环基, 羧基, 氧代, 酰胺基, 氰基, 环烷基, 环烯基, 卤素, 羟基, 硝基, 氨磺酰基, 硫基, 亚磺酰基, 磺酰基及硫酸基。

[1035] 本文所用术语“环烷基”是指具有 3 至 12 个碳原子的饱和碳环基团。环烷基可以是单环、多环稠环体系或者双环或多环的桥连体系, 如金刚烷基或二环[2.2.1]庚基。这类基团的实例包括环丙基, 环丁基, 环戊基和环己基。优选的环烷基为环戊基, 环己基及环庚基。本发明中的环烷基可以是未取代的, 也可以在可取代的位置被一或多个不同的基团所取代。例如, 这类环烷基可任选地被下列基团所取代, 例如, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, 羟基, 氧代, 氰基, 硝基, 氨基, 单(C_1-C_6) 烷基氨基, 二(C_1-C_6) 烷基氨基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 卤代烷氧基, 氨基(C_1-C_6) 烷基, 单(C_1-C_6) 烷基氨基(C_1-C_6) 烷基或者二(C_1-C_6) 烷基氨基(C_1-C_6) 烷基。

[1036] “芳基”是指具有单环(如苯基)或多个稠环(其中至少一个环为芳香性, 如 1, 2, 3, 4-四氢萘基、萘基)的芳族碳环基团, 其在一或多个可取代的位置任选被取代。本发明的优选的芳基为苯基, 1-萘基, 2-萘基, 茚满基, 茚基, 二氢萘基, 芴基, 四氢萘基或者 6, 7, 8, 9-四氢-5H-苯并[a]环庚烯基。更优选的芳基包括苯基和萘基。最优选的芳基为苯基。本文中的芳基可以是未取代的, 也可以在一或多个可取代的位置被取代。例如, 这类芳基可

以任选被下列基团所取代,例如, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, 羟基, 氰基, 硝基, 氨基, 单 (C_1-C_6) 烷基氨基, 二 (C_1-C_6) 烷基氨基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 卤代烷氧基, 氨基 (C_1-C_6) 烷基, 单 (C_1-C_6) 烷基氨基 (C_1-C_6) 烷基或者二 (C_1-C_6) 烷基氨基 (C_1-C_6) 烷基。

[1037] “芳基烷基”或者“芳烷基”意指基团-亚烷基-芳基或者-烷基-芳基,其中所述亚烷基、烷基和芳基如本文中所定义。

[1038] “芳氧基”是指基团-O-芳基,其中术语芳基如本文中所定义。

[1039] “芳基烷基氧基”或者“芳烷氧基”是指基团-O- C_{1-4} -亚烷基-芳基或者-O- C_{1-4} -烷基-芳基,其中所述术语芳基、烷基和亚烷基如本文中所定义。芳基烷氧基的实例是苄氧基(或者-O- CH_2 -苯基)。

[1040] 在本发明中,“卤素”或者“卤代”是指氟,溴,氯和/或碘。

[1041] “卤代烷基”是指其中一或多个氢原子被卤素取代的如上定义的烷基。这类卤代烷基的实例包括氯甲基,1-溴乙基,氟甲基,二氟甲基,三氟甲基,1,1,1-三氟乙基等。

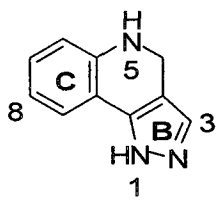
[1042] “杂芳基”意指至少一种或多种5-、6-或7-元环的芳族环系,包括9~11个原子的稠环系,其包含1至4个选自氮、氧或者硫的杂原子。杂芳基环可以是一价基团或者二价基团。例如,当B-环基团为吡唑基时,该吡唑基环稠合在中心处的哌啶环上,且该吡唑基环为二价基团。本领域的普通技术人员清楚其含义。本发明的优选的杂芳基包括吡啶基,嘧啶基,喹啉基,苯并噻吩基,吲哚基,二氢吲哚基,哒嗪基,吡嗪基,异吲哚基,异喹啉基,喹啉基,喹喔啉基,酞嗪基,咪唑基,异噁唑基,吡唑基,噁唑基,噻唑基,中茛氮基,吡啶基,苯并噻唑基,苯并咪唑基,苯并呋喃基,呋喃基,噻吩基,吡咯基,噁二唑基,噻二唑基,三唑基,四唑基,异噻唑基,二氮杂萘基,异色满基,色满基,四氢异喹啉基,异二氢吲哚基,异苯并四氢呋喃基,异苯并四氢噻吩基,异苯并噻吩基,苯并噁唑基,吡啶并吡啶基,苯并四氢呋喃基,苯并四氢噻吩基,嘌呤基,苯并间二氧杂环戊烯基,三嗪基,喋啶基,苯并噻唑基,咪唑并吡啶基,咪唑并噻唑基,二氢苯并异噁嗪基,苯并异噁嗪基,苯并噁嗪基,二氢苯并噻嗪基,苯并吡喃基,苯并噻喃基,色酮基,苯并二氢吡喃-4-酮基,吡啶基-N-氧化物,四氢喹啉基,二氢喹啉基,二氢喹啉酮基,二氢异喹啉酮基,二氢香豆素基,二氢异香豆素基,异吲哚啉酮基,苯并二噁烷基,苯并噁唑啉酮基,吡咯基-N-氧化物,,嘧啶基-N-氧化物,哒嗪基-N-氧化物,吡嗪基-N-氧化物,喹啉基-N-氧化物,吲哚基-N-氧化物,二氢吲哚基-N-氧化物,异喹啉基-N-氧化物,喹啉基-N-氧化物,喹喔啉基-N-氧化物,酞嗪基-N-氧化物,咪唑基-N-氧化物,异噁唑基-N-氧化物,噁唑基-N-氧化物,噻唑基-N-氧化物,中茛氮基-N-氧化物,吡啶基-N-氧化物,苯并噻唑基-N-氧化物,苯并咪唑基-N-氧化物,吡咯基-N-氧化物,噁二唑基-N-氧化物,噻二唑基-N-氧化物,三唑基-N-氧化物,四唑基-N-氧化物,苯并噻喃基-S-氧化物,苯并噻喃基-S, S-二氧化物。优选的杂芳基包括吡啶基,哒嗪基,嘧啶基,吡嗪基,吡咯基,噻唑基,咪唑基,吡唑基,三唑基,噁唑基,异噁唑基,噻吩基,呋喃基,喹啉基及异喹啉基。本发明中的杂芳基可以是未取代的,也可以在一或多个可取代的位置被不同基团所取代。例如,这类杂芳基可任选被下列基团所取代,例如, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, 羟基, 氰基, 硝基, 氨基, 单 (C_1-C_6) 烷基氨基, 二 (C_1-C_6) 烷基氨基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 卤代烷氧基, 氨基 (C_1-C_6) 烷基, 单 (C_1-C_6) 烷基氨基 (C_1-C_6) 烷基-或者二 (C_1-C_6) 烷基氨基 (C_1-C_6) 烷基。

[1043] “杂环”、“杂环烷基”或“杂环基”意指包含 1 至 4 个选自氮、氧或硫的杂原子的 4-、5-、6- 或 7- 元环的一个或多个碳环系,包括 9 ~ 11 个原子的稠环系。本发明的优选的杂环包括吗啉基,硫代吗啉基,硫代吗啉基 S- 氧化物,硫代吗啉基 S, S- 二氧化物,哌嗪基,高哌嗪基,吡咯烷基,吡咯啉基,四氢吡喃基,哌啶基,四氢呋喃基,四氢噻吩基,高哌啶基,高吗啉基,高硫代吗啉基,高硫代吗啉基 S, S- 二氧化物,噁唑烷酮基,二氢吡唑基,二氢吡咯基,二氢吡啶基,二氢吡啶基,二氢嘧啶基,二氢呋喃基,二氢吡喃基,四氢噻吩基,四氢噻吩基 S- 氧化物,四氢噻吩基 S, S- 二氧化物及高硫代吗啉基 S- 氧化物。本文中的杂环可以是未取代的,也可以在一或多个可取代的位置被不同的基团所取代。例如,这类杂环基可任选被下列基团所取代,例如, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, 羟基, 氧代, 氰基, 硝基, 氨基, 单 (C_1-C_6) 烷基氨基, 二 (C_1-C_6) 烷基氨基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_1-C_6 卤代烷基, C_1-C_6 卤代烷氧基, 氨基 (C_1-C_6) 烷基, 单 (C_1-C_6) 烷基氨基 (C_1-C_6) 烷基-, 二 (C_1-C_6) 烷基氨基 (C_1-C_6) 烷基或者氧代。

[1044] “羟基烷基”意指被羟基取代的烷基,如羟甲基,1- 羟丙基,2- 羟乙基,3- 羟丙基或者 3- 羟丁基。

[1045] 当 C- 环基团为苯基和 B- 环基团为吡唑基时,三环核心上的编号如下:

[1046]



[1047] 大多数化合物采用得自 Beilstein Information Systems, Inc, Englewood, Colorado 的 Autonom 20004.01.305 进行命名或者采用 ChemDraw v.10.0 (得自 CambridgeSoft at 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140) 进行命名。作为选择,所述名称可根据 IUPAC 规则产生。

[1048] 本发明的化合物可包含一或多个不对称碳原子,从而所述化合物可以不同的立体异构体的形式存在。这些化合物可以是,例如,外消旋体,手性非外消旋体或者非对映异构体。在这些情况下,可通过不对称合成或者通过外消旋体拆分,得到单一的对映异构体,即光活性形式。外消旋体的拆分可通过下述常规方法实现:例如在拆解剂存在下的结晶;采用例如手性 HPLC 柱的色谱法;或者用拆解剂衍生外消旋混合物生成非对映异构体,通过色谱分离该非对映异构体及除去拆解剂以富集对映异构体的形式产生最初的化合物。可以重复进行上述任何方法,以增加化合物的对映异构体的纯度。

[1049] 无毒的可药用盐包括但不限于无机酸的盐,所述无机酸例如盐酸,硫酸,磷酸,二磷酸,氢溴酸及硝酸;或者有机酸的盐,所述有机酸例如甲酸,柠檬酸,苹果酸,马来酸,富马酸,酒石酸,琥珀酸,乙酸,乳酸,甲磺酸,对甲苯磺酸,2- 羟基乙基磺酸,水杨酸, besylate 及硬脂酸。类似地,药学上可接受的阳离子包括但不限于钠离子,钾离子,钙离子,铝离子,锂离子和铵离子。本领域的技术人员知道大量无毒的药学上可接受的加成盐。本发明还涉及式 I 化合物的前药。

[1050] 本发明还涉及式 I 化合物的前药。本领域的技术人员知道可用于制备式 I 化合物的无毒药用前药的各种合成方法。本领域的技术人员还知道很多无毒的药用溶剂化物,如

水、乙醇、矿物油、植物油和二甲亚砜。本发明还包括式 I 化合物的酰基化前药。本领域的技术人员知道很多可用于制备式 I 化合物无毒的可药用加成盐以及式 I 化合物的酰化前药的合成方法。

[1051] 术语“酸性前药基团”表示在体内被转化成式 I 的活性羧酸化合物的部分。这类前药基团一般是本领域中已知的并且包括成酯基团以形成酯类前药,如苄氧基,二(C₁-C₆)烷基氨基乙氧基,乙酰基氧基甲基,新戊酰基氧基甲基,酞酰基,乙氧基羰氧基乙基,5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲基及任选被 N-吗啉代取代的(C₁-C₆)烷氧基;以及成酰胺基团,如二(C₁-C₆)烷基氨基。优选的前药基团包括成酯的 C₁-C₆烷氧基,以及 O⁻M⁺,其中 M⁺代表形成酸的盐的阳离子。优选的阳离子包括钠离子,钾离子及铵离子。其它阳离子包括镁离子和钙离子。进一步优选的前药基团包括 O⁻M⁺⁺,其中 M⁺⁺为二价阳离子如镁离子或钙离子。

[1052] 本领域的技术人员应当理解,式 I 化合物的定义含有不对称的碳,包括其所有可能的立体异构体,其具有下述活性的混合物和区域异构体(regioisomer)。这种区域异构体可通过本领域的技术人员已知的标准分离方法以纯的形式得到。所述定义包括具有下述活性的任何光学异构体和非对映异构体,以及外消旋体和对映体拆分的纯 R 和 S 立体异构体及其 R 和 S 立体异构体的混合物和其可药用盐。光学异构体可通过标准的分离方法或者对映异构体专一性合成方法以纯的形式得到。应当理解,本发明包括式 I 化合物的所有结晶形式。

[1053] 除非另外说明,当本文所述的化合物包含烯烃双键或者其它几何不对称中心时,意图是该化合物包括顺式、反式、Z-构型和 E-构型。同样意图包括所有的互变异构体形式。

[1054] 通式 I 化合物可以单位制剂形式通过口、局部、注射、吸入、喷雾或经直肠的方式给药,所述制剂包含常规无毒的药理学上可接受的载体、佐剂和赋形剂。本文所用术语“非肠道”包括经皮、皮下、血管内(例如静脉)、肌内或鞘内注射或者灌注方法等。另外,本发明提供包含通式 I 化合物和药理学上可接受的载体的药物制剂。一种或多种通式 I 化合物可与一种或多种无毒的药理学上可接受的载体和/或稀释剂和/或佐剂,以及需要时的其它活性成分联合使用。包含通式 I 化合物的药物组合物可以采用适于口服的形式,例如,片剂,含片,锭剂,水性或油性悬浮液,可分散的粉末或颗粒,乳剂,硬胶囊或软胶囊或者糖浆或酏剂。

[1055] 用于口服的组合物可根据本领域公知的制备药物组合物的任何方法制备,而且这类组合物可包含一种或多种选自甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂的成份,以便提供药理学上精致适合口服的制剂。片剂包含与适于制备片剂的无毒药用赋形剂相混合的活性成分。举例来说,这些赋形剂可以是惰性稀释剂,例如碳酸钙,碳酸钠,乳糖,磷酸钙或磷酸钠;粒化剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘结剂,例如淀粉,明胶或阿拉伯胶;及润滑剂,例如硬脂酸镁,硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的,也可以根据已知方法包衣。在某些情况下,这类包衣可根据已知的方法制备,以延迟在胃肠道的分解和吸收,进而提供较长时间的持续作用。例如,可以采用时间延迟材料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[1056] 口服剂型也可以制成硬明胶胶囊形式,其中活性成分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合;也可以制成软明胶胶囊形式,其中活性成分与水或者油性介质如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[1057] 口服剂型也可以制成锭剂。

[1058] 水性悬浮液含有与适于制备水性悬浮液的赋形剂相混合的活性物质。这种赋形剂为悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠,甲基纤维素,羟丙基-甲基纤维素,海藻酸钠,聚乙烯吡咯酮,西黄蓍胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂可以是天然存在的磷脂,例如,卵磷脂或者氧化烯与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯或者环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物,例如十七亚乙氧基十六醇或者环氧乙烷与源于脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,例如聚氧乙烯单油酸(山梨糖醇)酯或者聚氧乙烯与源于脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物,例如聚氧乙烯单油酸(脱水山梨糖醇)酯。水性悬浮液还可以包含一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯,一种或多种着色剂,一种或多种调味剂及一种或多种甜味剂,例如蔗糖或糖精。

[1059] 油性悬浮液可通过将活性成分悬浮于植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中或者矿物油如液体石蜡中来配制。油性悬浮液可包含增稠剂,例如蜂蜡,固体石蜡或鲸蜡醇。可以添加甜味剂和调味剂,以提供适合口服给药的制剂。这些组合物可通过添加抗氧化剂如抗坏血酸来保藏。

[1060] 适于通过加入水来制备水性悬浮液的可分散的粉末和颗粒提供了与分散剂或润湿剂、悬浮剂以及一种或多种防腐剂相混合的活性成分。适宜的分散剂或润湿剂或者悬浮剂的例子如上面已经提及的那些。也可以存在其它的赋形剂,例如甜味剂,调味剂和着色剂。

[1061] 本发明的药物组合物也可以呈水包油型乳液的形式。油相可以是植物油或矿物油或者它们的混合物。适宜的乳化剂可以是天然存在的胶,例如阿拉伯树胶或西黄蓍胶;天然存在的磷脂,例如大豆卵磷脂;及源于脂肪酸与己糖醇、酐的酯或偏酯,例如单油酸(脱水山梨糖醇)酯,以及所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯单油酸(脱水山梨糖醇)酯。该乳剂还可以包含甜味剂和调味剂。

[1062] 糖浆和酏剂可以用甜味剂配制,所述甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨糖醇、葡萄糖或蔗糖来配制。这些剂型还可以包含缓和剂、防腐剂、调味剂和着色剂。药物组合物可以采用无菌可注射的水性悬浮液或油性悬浮液的形式。这种悬浮液可以利用适宜的分散剂或润湿剂以及上述的悬浮剂根据已知的技术配制。无菌的可注射制剂还可以是在无毒的可注射的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可接受的赋形剂和可以采用的溶剂是水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。另外,常采用无菌的固定油作为溶剂或悬浮介质。为此,可以采用任何温和的固定油(fixed oil),包括合成的甘油一酯或二酯。另外,脂肪酸如油酸可用于制备注射液。

[1063] 通式 I 化合物也可以栓剂的形式给药,例如,用于直肠给药。这些组合物可如此制备,即将药物与适宜的非刺激性赋形剂混合,该赋形剂在常温下为固体,而在直肠温度下为液体,因此在直肠中融化释放药物。这类材料包括可可脂和聚乙二醇。

[1064] 通式 I 化合物可在无菌介质中非胃肠给药。根据所用赋形剂和浓度,药物可以悬浮或溶解在赋型剂中。有利的是,佐剂如局部麻醉药、防腐剂和缓冲剂可以溶解在赋形剂中。

[1065] 对于眼睛或其它外部组织(如口和皮肤)的病症,制剂优选以局部凝胶、喷剂、软膏或乳膏的形式施用或者以栓剂的形式施用,这些制剂包含总量为例如0.075~30% w/w,优选0.2~20% w/w,最优选0.4~15% w/w的活性成分。当配制成软膏时,活性成分可与

石蜡或者可与水混溶的软膏基质一起使用。

[1066] 作为选择,活性成分可与水包油型乳膏基质一起配制成乳膏。需要时,乳膏基质的水相可包含,例如至少 30% w/w 的多元醇如丙二醇,丁烷-1,3-二醇,甘露醇,山梨糖醇,甘油,聚乙二醇及其混合物。局部制剂可根据需要包含增强活性成分经皮或其它感染区域吸收或渗透的化合物。这种透皮增强剂的实例包括二甲亚砜和相关的类似物。本发明的化合物也可以通过透皮装置给药。优选利用贴剂(patch)完成局部给药,所述贴剂是储集层(reservoir)加多孔膜型或者是固体基质类型。任一情况下,活性剂自储集层或微颗粒经膜连续地提供到可渗透活性剂的胶粘剂中,所述胶粘剂与接受者的皮肤或粘膜接触。如果活性剂经皮吸收,则该活性剂流以受控和预定的方式给药至接受者。对于微胶囊的情形,包封剂也可以起膜的功能。透皮贴剂可包含在适宜的具有胶粘剂体系的溶剂体系中的化合物,如丙烯酸乳液和聚酯贴。本发明的乳剂的油相可以已知的方式由已知的成分组成。尽管该相可以仅包含乳化剂,但是它也可以包含至少一种乳化剂与脂肪或油的混合物或者与脂肪和油的混合物。优选与充当稳定剂的亲脂乳化剂一起包含亲水乳化剂。还优选既包含油又包含脂肪。具有或不具有稳定剂的乳化剂构成所谓的乳化蜡,以及该乳化蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质,其形成乳膏制剂的油性分散相。适用于本发明制剂的乳化剂和乳液稳定剂除了别的以外还包括吐温 60(Tween 60),司盘 80(Span 80),十八醇十六醇混合物,肉豆蔻醇,单硬脂酸甘油酯及月桂基硫酸钠。根据要实现的美容性质选择适用于该制剂的油或脂肪,因为活性化合物在大多数有望用于药物乳液制剂的油中的溶解度都非常低。因而,乳膏优选是非油脂的、不污染的和可洗的产品,并且具有适宜的稠度以防止从管状物或其它容器中泄露。可以使用直链或支链的一元或二元烷基酯,如二异己二酸酯,硬脂酸异鲸蜡酯,椰子脂肪酸的丙二醇二酯,肉豆蔻酸异丙酯,油酸癸酯,棕榈酸异丙酯,硬脂酸丁酯,棕榈酸 2-乙基己酯或者支链酯的混合物。可根据所需的性质单独或组合使用这些物质。作为选择,可以使用高熔点的油脂如白凡士林和 / 或液体石蜡或其它矿物油。

[1067] 适于局部给药于眼睛的剂型还包括滴眼剂,其中活性成分溶解或悬浮于适宜的载体中,特别是针对活性成分的水性溶剂中。抗炎性活性成分优选在这类制剂中以 0.5 ~ 20%,有利的是以 0.5 ~ 10%,特别有利的是以约 1.5% w/w 的浓度存在。为了治疗,本发明的活性化合物通常与一种或多种适于指定给药途径的佐剂混合使用。该化合物可与乳糖,蔗糖,淀粉粉末,链烷酸的纤维素酯,纤维素烷基酯,滑石,硬脂酸,硬脂酸镁,氧化镁,磷酸和硫酸的钠盐和钙盐,明胶,阿拉伯树胶,海藻酸钠,聚乙烯吡咯酮和 / 或聚乙烯醇混合,然后制成方便给药的片剂或胶囊。这类胶囊或片剂可包括控释剂型,其可采用活性化合物于羟丙基甲基纤维素中的分散体的形式提供。非肠道给药的剂型可以采用水性或非水性等渗无菌注射溶液或悬浮液的形式。这些溶液或悬浮液可由具有一种或多种所提及的用于口服给药制剂的载体或稀释剂的无菌粉末或颗粒制备。可将化合物溶解于水,聚乙二醇,丙二醇,乙醇,玉米油,棉籽油,花生油,芝麻油,苜醇,氯化钠和 / 或各种缓冲剂中。其它佐剂和给药方式在制药领域是众所周知的。

[1068] 在上述疾病的治疗中,可以使用每日每千克体重约 0.1 ~ 140mg 的剂量等级(约每位患者每日 0.5mg ~ 7g)。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量随要治疗的宿主、特别是给药方式而变化。单位剂量形式一般包含约 1 ~ 500mg 的活性成分。日剂量可以每日分 1 至 4 次给药。对于皮肤疾病的情形,可以优选将本发明的化合物的局部制

剂涂敷在感染部位,每天 2 ~ 4 次。

[1069] 然而,应当理解的是,针对任何特定患者的具体剂量水平将取决于很多因素,包括所用具体化合物的活性,年龄,体重,一般健康状况,性别,饮食,给药时间,给药途径,排泄速度,药物组合及要治疗的疾病的严重程度。

[1070] 就人以外的动物的给药而言,也可以将所述组合物添加到动物饲料或饮水中。方便的是,配制动物饲料和饮用水组合物,以便动物随其进食摄取治疗适宜量的组合物。更方便的是,将组合物制成预混物添加到饲料或饮水中。

[1071] 该文件中的所有论文和参考文献(包括专利在内)的公开内容,均整体地引入本文中作为参考。

[1072] 现将通过下面的实施例进一步说明本发明,这些实施例不能解释为将本发明的范围和构思限于这些实施例所述的具体情况。

[1073] 原料和各种中间体可以从商业来源购得,由商用化合物制备和/或利用已知的合成方法制备。

[1074] 一般性合成方法

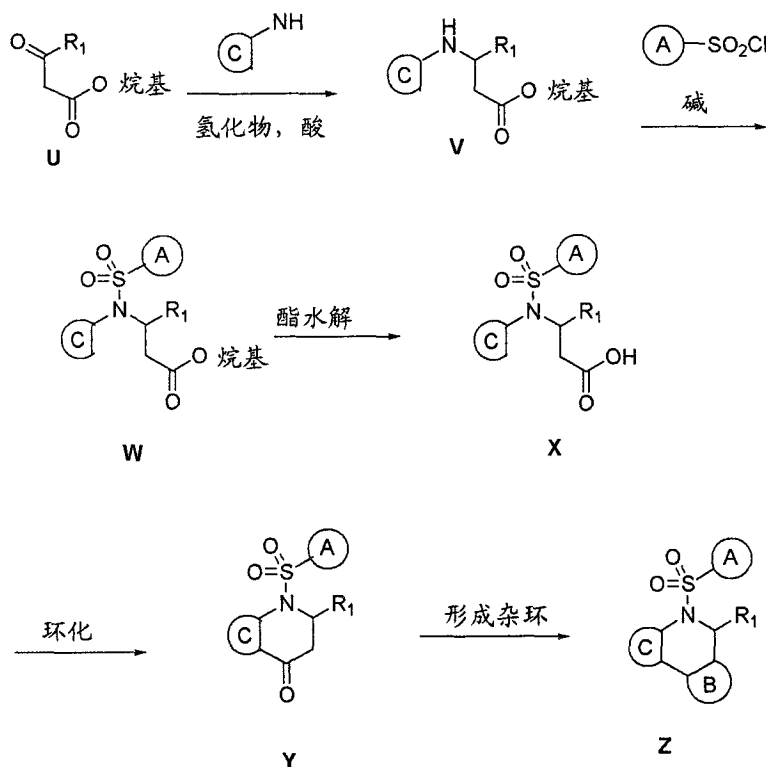
[1075] 本发明的化合物可利用有机合成领域中已知的方法制备。例如,本发明的化合物,以及所有的中间体,可以利用下面所示的溶液或固相技术通过已知的方法合成。制备本发明的化合物的代表性方法概述于下面的各方案中。

[1076] 另外,本领域的技术人员明了的是,为了阻止某些官能团经历不必要的反应,可能需要常规的保护基。各种官能团的适宜保护基以及具体官能团的适宜的保护和去保护条件在本领域中是公知的。例如, T. W. greene andg. M. Wuts, Protectinggroups in Organic Synthesis, Second Edition, Wiley, New York, 1991 及其中引用的文献中描述了大量的保护基。

[1077] 方案 1 :

[1078] 实施例 A

[1079]



[1080] 化合物 V 可通过适宜的苯胺和 β -酮酯 U 的还原胺化来制备, 条件是在适宜的溶剂中如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、四氢呋喃或氯仿, 并具有酸如乙酸、丙酸、甲酸、盐酸或三氟乙酸, 以及具有氢化物如硼氢化钠、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、十硼烷或二丁基氯化·氢化物络合物。反应完成之后, 用碱如饱和的 NaHCO₃ 水溶液或饱和的 Na₂CO₃ 水溶液或者饱和的 K₂CO₃ 的水溶液淬灭过量的氢化物, 然后将所得溶液或者两相的混合物通过标准萃取方法进行处理, 以分离产物 V。

[1081] 化合物 W 可如此制备: 使化合物 V 与磺酰氯在适宜的溶剂如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、甲苯、四氢呋喃、氯仿或吡啶以及适宜的碱如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶或二甲氨基吡啶中进行反应。然后将反应混合物浓缩, 并将残余物吸收到适于水性萃取的溶剂如乙醚、乙酸乙酯、氯仿或二氯甲烷中, 接着用标准的萃取方法进行处理, 分离出产物 W。

[1082] 化合物 X 可通过标准的酸或碱催化的酯水解方法或者在 'Protective groups in Organic Synthesis' third edition by Greene and Wuts, Wiley Interscience, 1999 中所概述的其它方法制备。

[1083] 化合物 Y 可通过使化合物 X 环化来制备, 即在三氟乙酸酐和三氟乙酸 (3:1 混合物) 中加热, 接着加入水和进行标准的水溶液后处理 (workup); 也可以通过 W. S. Johnson and H. J. Glenn, JACS, 71, 1092 (1949) 中所述的反向弗克反应 (Friedel-Crafts) 来制备。

[1084] 化合物 Z 可通过构建所需 B-环基团的各种方法制备。其中 B-环基团为吡唑基的化合物 Z 可以如下所述制备: 即用酰化试剂如二甲基氨基甲醛缩二甲醇、甲酸乙酯或二甲基乙酰胺缩二甲醇处理化合物 Y, 接着在适宜溶剂如乙酸中用肼进行环化, 得到化合物 Z。

[1085] 在上述方案中, 每个变量独立地包含上述定义, P 为保护基。本领域的普通技术人员会理解, 可以采用上述方案选择性地制备单一的非对映异构体和 / 或单一的对映异构体。

[1086] 化合物可通过适于所用保护类型的标准方法去保护, 参见 Greene, Theodora W. ;

Wuts, Peter G. M. *Protective groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed. (1991), 473 页。(用三甲基甲硅烷基碘化物处理, 催化氢化, 醇钠等)

[1087] 实验方法

[1088] 本发明的一些化合物可通过已知的反应和官能团转化由本发明的其它化合物来制备。这种转化的实例包括酯水解, 酰胺形成及还原性烷基化; 其实例参见下面的有关制备。原料得自商业来源或者按照下述实施例中所述的已知方法制备。

[1089] 本发明中所包含的化合物通过下面的实施例举例说明, 这些实施例不应解释成是对本公开的范围的限制。本领域的技术人员知道在本发明范围内的类似结构和可供选择的合成途径。

[1090] 实施例

[1091] 提供下面的合成和生物学实施例, 以举例说明本发明, 而且这些实施例不应以任何方式解释为是对本发明的范围的限制。除非另外说明, 所有温度均以摄氏度为单位。

[1092] 除非另外说明, 否则得自供应商的试剂和溶剂直接使用, 不需进一步纯化。薄层色谱在预涂布的 0.25mm 硅胶板 (E. Merck, silicagel 60, F₂₅₄) 上进行。显影 (visualization) 是利用紫外照明实现的或者是通过磷钼酸、水合茚三酮或其它普通染色剂显色实现的。快速色谱是利用 Biotage Flash 40 洗脱和预填充的硅胶柱或者手工装填柱 (E. Merck silicagel 60, 230-400 目) 进行的。制备型 HPLC 通过 Varian Prepstar 高效液相色谱进行。¹H NMR 光谱记录在 Varian Gemini 300MHz 光谱仪或者 Bruker Avance 300MHz 光谱仪上。化学位移以 ppm (δ) 记录, 并且利用非氘化溶剂共振作为内标。质谱记录在 Agilent series 1100 质谱仪上, 该质谱仪与 Agilent series 1100 HPLC 相连接。

[1093] 在下面的实施例中, 下列缩写的含义如下。如果缩写没有定义, 其具有通用的含义。

[1094] BSA = 胎牛血清

[1095] DBU = 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一烷 -7- 烯

[1096] DCE = 1,2-二氯乙烷

[1097] DEAD = 偶氮二羧酸二乙酯

[1098] DMAP = 4-二甲氨基吡啶

[1099] DME = 1,2-二甲氧基乙烷

[1100] DMF = 二甲基甲酰胺

[1101] DMF-DMA = N,N-二甲基氨基甲醛缩二甲醇

[1102] DMSO = 二甲亚砜

[1103] DPPA = 二苯基磷酰基叠氮化物

[1104] EDTA = 乙二胺四乙酸

[1105] EtOAc = 乙酸乙酯

[1106] EtOH = 乙醇

[1107] Et₃N = 三乙胺

[1108] HBSS = Hank 氏平衡盐溶液

[1109] HEPES = 4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸

[1110] HOAc = 乙酸

- [1111] HPLC = 高效液相色谱
- [1112] i-PrOH = 异丙醇
- [1113] LC/MS = 液相色谱 / 质谱
- [1114] MTBE = 甲基叔丁基醚
- [1115] PBS = 磷酸盐缓冲的盐水
- [1116] PBS++ = 含有钙和镁的 PBS
- [1117] R_f = 保留因数 (物质行进的距离 / 溶剂前沿行进的距离的比值)
- [1118] R_t = 保留时间
- [1119] SEM = 2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基甲基
- [1120] TFA = 三氟乙酸
- [1121] THF = 四氢呋喃
- [1122] TLC = 薄层色谱
- [1123] 示例性 HPLC 方法
- [1124] 化合物的纯度利用各种分析法通过 HPLC/MS 分析进行测定 :
- [1125] 方法 1 = 1.75 分钟内从 20% [B] : 80% [A] 至 70% [B] : 30% [A] 梯度, 然后保持在 2mL/ 分钟, 其中 [A] = 0.1% 三氟乙酸 / 水 ; [B] = 0.1% 三氟乙酸 / 乙腈, 于 Phenomenex Luna C18(2) 4.6-mm $\times$ 30-cm 色谱柱上, 3 微米包装, 210nm 检测, 于 35°C。
- [1126] 方法 2 = 2.5 分钟内从 50% [B] : 50% [A] 至 95% [B] : 5% [A] 梯度, 然后保持在 2mL/ 分钟, 其中 [A] = 0.1% 三氟乙酸 / 水 ; [B] = 0.1% 三氟乙酸 / 乙腈, 于 Phenomenex Luna C18(2) 4.6-mm $\times$ 30-cm 色谱柱上, 3 微米包装, 210nm 检测, 于 35°C。
- [1127] 方法 3 = 2.5 分钟内从 5% [B] : 95% [A] 至 20% [B] : 80% [A] 梯度, 然后保持在 2mL/ 分钟, 其中 [A] = 0.1% 三氟乙酸 / 水 ; [B] = 0.1% 三氟乙酸 / 乙腈, 于 Phenomenex Luna C18(2) 4.6-mm $\times$ 30-cm 色谱柱上, 3 微米包装, 210nm 检测, 于 35°C。
- [1128] 方法 4 = 2.33 分钟内从 20% [B] : 80% [A] 至 70% [B] : 30% [A] 梯度, 然后保持在 1.5mL/ 分钟, 其中 [A] = 0.1% 三氟乙酸 / 水 ; [B] = 0.1% 三氟乙酸 / 乙腈, 于 Phenomenex Luna C18(2) 4.6-mm $\times$ 30-cm 色谱柱上, 3 微米包装, 210nm 检测, 于 35°C。
- [1129] 方法 5 = 3.33 分钟内从 50% [B] : 50% [A] 至 95% [B] : 5% [A] 梯度, 然后保持在 1.5mL/ 分钟, 其中 [A] = 0.1% 三氟乙酸 / 水 ; [B] = 0.1% 三氟乙酸 / 乙腈, 于 Phenomenex Luna C18(2) 4.6-mm $\times$ 30-cm 色谱柱上, 3 微米包装, 210nm 检测, 于 35°C。
- [1130] 方法 6 = 3.33 分钟内从 5% [B] : 95% [A] 至 20% [B] : 80% [A] 梯度, 然后保持在 1.5mL/ 分钟, 其中 [A] = 0.1% 三氟乙酸 / 水 ; [B] = 0.1% 三氟乙酸 / 乙腈, 于 Phenomenex Luna C18(2) 4.6-mm $\times$ 30-cm 色谱柱上, 3 微米包装, 210nm 检测, 于 35°C。
- [1131] 方法 7 = 10.0 分钟内从 20% [B] : 80% [A] 至 70% [B] : 30% [A] 梯度, 然后保持在 1.5mL/ 分钟, 其中 [A] = 0.1% 三氟乙酸 / 水 ; [B] = 0.1% 三氟乙酸 / 乙腈, 于 Phenomenex Luna C18(2) 4.6-mm $\times$ 3-cm 色谱柱上, 3 微米包装, 210nm 检测, 于 35°C。
- [1132] 方法 8 = 10.0 分钟内从 10% [B] : 90% [A] 至 40% [B] : 60% [A] 梯度, 然后保持在 1.5mL/ 分钟, 其中 [A] = 0.1% 三氟乙酸 / 水 ; [B] = 0.1% 三氟乙酸 / 乙腈, 于 Phenomenex Luna C18(2) 4.6-mm $\times$ 3-cm 色谱柱上, 3 微米包装, 210nm 检测, 于 35°C。
- [1133] 方法 9 = 15.0 分钟内从 23% [B] : 77% [A] 至 30% [B] : 70% [A] 梯度, 然

后保持在 1.0mL/ 分钟,其中 [A] = 0.1% 三氟乙酸 / 水 ;[B] = 0.1% 三氟乙酸 / 乙腈,于 Zorbex SB- 苯基 C182.1-mm $\times$ 5-em 色谱柱上,5 微米包装,210nm 检测,于 30℃。

[1134] 方法 10 = 5% [A] : 95% [B] 恒溶剂洗脱,1.0mL/ 分钟,其中 [A] = 异丙醇 ;[B] = 己烷 ;于 Chiral Technologies AD 色谱柱 (4.6 $\times$ 250mm) 上,10 微米包装,220nm 检测,于室温。

[1135] 方法 11 = 10% [A] : 90% [B] 恒溶剂洗脱,1.0mL/ 分钟,其中 [A] = 乙醇 ;[B] = 己烷 ;于 Chiral Technologies AD 色谱柱 (4.6 $\times$ 250mm) 上,10 微米包装,220nm 检测,于室温。

[1136] 方法 12 = 10% [A] : 90% [B] 恒溶剂洗脱,0.8mL/ 分钟,其中 [A] = 乙醇 ;[B] = 己烷 ;于 Chiral Technologies IA 色谱柱 (4.6 $\times$ 250mm) 上,5 微米包装,220nm 检测,于室温。

[1137] 方法 13 = 10% [A] : 90% [B] 恒溶剂洗脱,1.0mL/ 分钟,其中 [A] = 异丙醇 ;[B] = 己烷 ;于 Chiral Technologies IA 色谱柱 (4.6 $\times$ 250mm) 上,5 微米包装,220nm 检测,于室温。

[1138] 方法 14 = 10% [A] : 90% [B] 恒溶剂洗脱,1.0mL/ 分钟,其中 [A] = 异丙醇 ;[B] = 己烷 ;于 Chiral Technologies IB 色谱柱 (4.6 $\times$ 250mm) 上,5 微米包装,220nm 检测,于室温。

[1139] 方法 15 = 10% [A] : 90% [B] 恒溶剂洗脱,1.0mL/ 分钟,其中 [A] = 乙醇 ;[B] = 己烷 ;于 Chiral Technologies OD 色谱柱 (4.6 $\times$ 250mm) 上,10 微米包装,220nm 检测,于室温。

[1140] 方法 16 = 10% [A] : 90% [B] 恒溶剂洗脱,1.0mL/ 分钟,其中 [A] = 异丙醇 ;[B] = 己烷 ;于 Chiral Technologies OD 色谱柱 (4.6 $\times$ 250mm) 上,10 微米包装,220nm 检测,于室温。

[1141] 方法 17 = 15% [A] : 85% [B] 恒溶剂洗脱,1.0mL/ 分钟,其中 [A] = 乙醇 ;[B] = 己烷 ;于 Chiral Technologies OD 色谱柱 (4.6 $\times$ 250mm) 上,10 微米包装,220nm 检测,于室温。

[1142] 方法 18 = 5% [A] : 95% [B] 恒溶剂洗脱,55mL/ 分钟,其中 [A] = 异丙醇 ;[B] = 己烷于 Chiral Technologies AD 色谱柱 (5 $\times$ 50cm) 上,20 微米包装,220nm 检测,于室温。

[1143] 方法 19 = 10% [A] : 90% [B] 恒溶剂洗脱,0.8mL/ 分钟,其中 [A] = 乙醇 ;[B] = 己烷 ;于 Chiral Technologies IB 色谱柱 (4.6 $\times$ 250mm) 上,10 微米包装,220nm 检测,于室温。

[1144] 方法 20 = 10% [A] : 90% [B] 恒溶剂洗脱,1.0mL/ 分钟,其中 [A] = 乙醇 ;[B] = 己烷 ;于 Chiral Technologies OD-H 色谱柱 (4.6 $\times$ 250mm) 上,5 微米包装,220nm 检测,于室温。

[1145] 方法 21 = 20% [A] : 80% [B] 恒溶剂洗脱,1.0mL/ 分钟,其中 [A] = 乙醇 ;[B] = 己烷 ;于 Chiral Technologies OD 色谱柱 (4.6 $\times$ 250mm) 上,10 微米包装,220nm 检测,于室温。

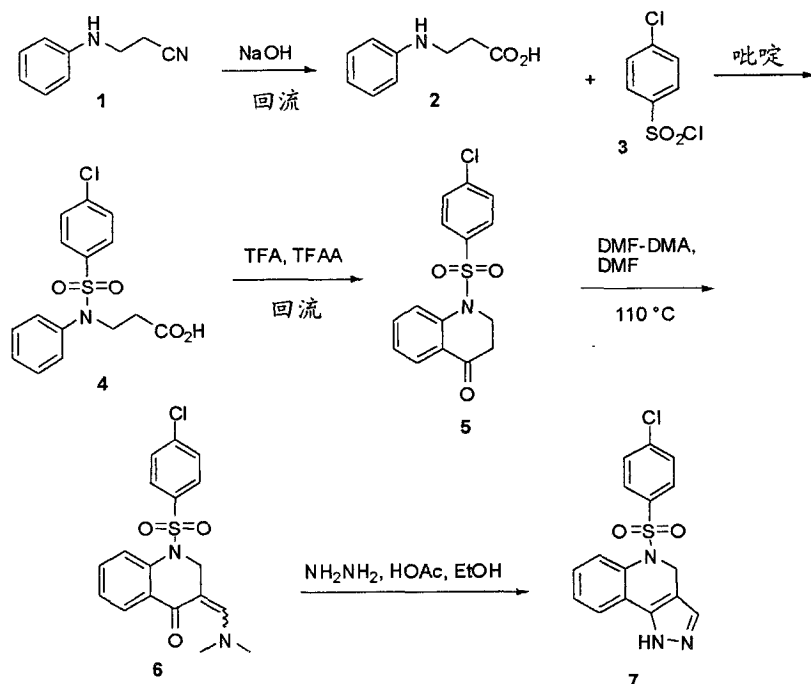
[1146] 方法 22 = 20% [A] : 80% [B] 恒溶剂洗脱,1.0mL/ 分钟,其中 [A] = 异丙醇 ;[B] = 己烷 ;于 Chiral Technologies OD 色谱柱 (4.6 $\times$ 250mm) 上,10 微米包装,220nm 检测,于

室温。

[1147] 实施例 1

[1148] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (7)。

[1149]



[1150] 3-(苯基氨基)丙酸 (2)

[1151] 向 10% 的 NaOH 水溶液 (120mL) 中加入 3-苯氨基丙腈 (1) (10.3g, 10.7mmol)。将所得悬浮液加热回流 6 小时, 并将所得均相溶液冷却至室温且搅拌过夜。将所得溶液用乙醚 (3x50mL) 洗涤, 然后用浓 HCl 将水相的 pH 调节至大约 3。将水相用 EtOAc (4x100mL) 萃取, 并将合并的有机相用水 (1x50mL)、盐水 (1x50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩, 得到 (2) (11.6g, 100%), 其为棕色固体。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.20(2H, t, J = 8.2Hz), 6.77(1H, t, J = 8.8Hz), 6.69(2H, d, J = 7.7Hz), 3.46, (2H, t, J = 6.6Hz), 2.67(2H, t, J = 6.6Hz); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 178.5, 147.1, 129.4, 118.5, 113.6, 39.4, 33.5; MS m/z :166 (M+H)⁺。

[1152] 3-(4-氯-N-苯基苯磺酰氨基)丙酸 (4)

[1153] 在 0℃, 向 (2) (2.0g, 12.3mmol) 于吡啶 (70mL) 中的溶液中滴加 4-氯苯磺酰氯 (3) (2.6g, 12.3mmol)。将反应温热至室温并搅拌 3 小时。然后将反应混合物浓缩, 并将残余物吸收于 EtOAc (100mL) 中。有机相用 1N HCl (5x100mL)、水 (1x100mL)、盐水 (1x50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩, 得到 (4) (3.2g, 77%), 其为茶色固体。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.58-7.54(2H, m), 7.48-7.45(2H, m), 7.38-7.36(3H, m), 7.08-7.06(2H, m), 3.39(2H, t, J = 7.5Hz), 2.64(2H, t, J = 7.2Hz); MS m/z 340 (M+H)⁺。

[1154] 1-(4-氯苯磺酰基)-2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮 (5)

[1155] 将三氟乙酸 (TFA, 5mL) 和三氟乙酸酐 (TFAA, 2mL) 加到 (4) (1.64g, 4.83mmol) 中。将所得均相溶液加热回流 3.5 小时, 冷却并倒入冰水中, 产物用 EtOAc (1x50mL, 2x10mL) 萃取。合并的有机相用水 (1x20mL)、饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (5x50mL)、盐水 (1x10mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩, 得到 (5) (1.48g, 95%), 其为茶色固体。TLC :Rf = 0.30 (3 : 1 己

烷/EtOAc, 硅胶)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.98(1H, dd, $J = 7.7, 1.6\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.65–7.61(3H, m), 7.45–7.42(2H, m), 7.31(1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 4.27(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.48(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$); MS m/z 322($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

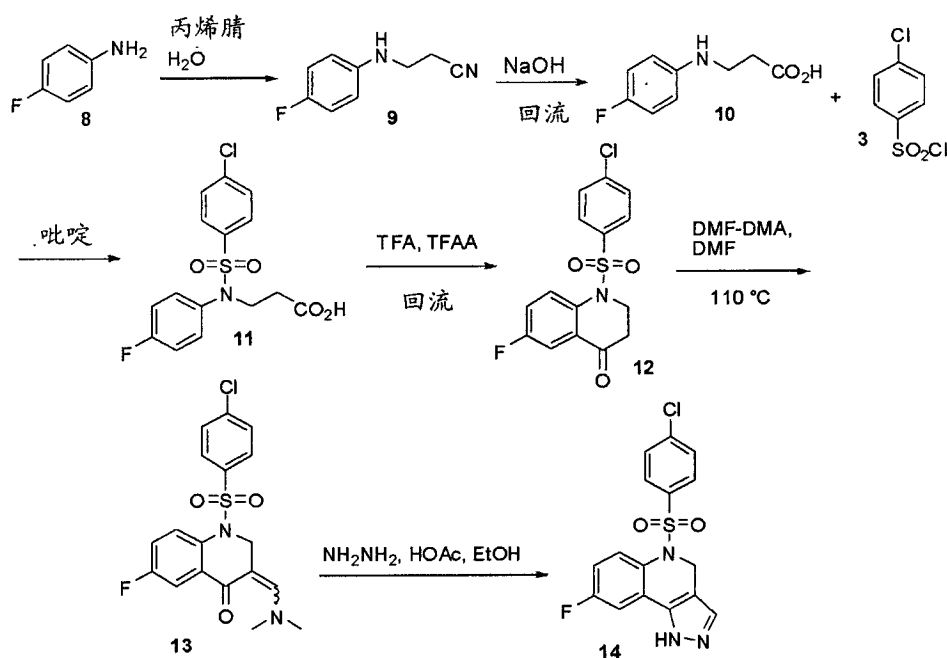
[1156] 5-(4-氯苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉(7)

[1157] 向(5)(151mg, 0.470mmol)的DMF(800 μL)溶液中加入二甲基氨基甲醛缩二甲醇(DMF-DMA, 62 μL , 0.470mmol)。将反应在110 $^\circ\text{C}$ 加热4小时, 然后冷却至室温并放置过夜。对反应混合物的HPLC/MS分析确定存在化合物(6), ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 377$, 没有剩余的(5)。在氮气流下除去挥发物, 粗产物直接用于下一步反应。向粗产物(6)(177mg, 0.470mmol)的乙醇/冰醋酸($\text{EtOH}/\text{HOAc} = 25:1$, 2mL)溶液中加入水合肼(NH_2NH_2 , 73 μL , 2.34mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 浓缩并将残余物吸收于EtOAc(10mL)中。有机相用饱和的 NaHCO_3 水溶液(3x20mL)、盐水(1x10mL)洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。粗产物通过逆相HPLC纯化, 得到(7)(26mg, 从(5)计产率12%), 其为黄色的TFA盐。TLC: $R_f = 0.35$ (1:1 己烷/EtOAc, 硅胶)。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.68–7.62(2H, m), 7.46–7.41(3H, m), 7.32(2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.16(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.93(2H, s); ^{13}C NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 138.9, 137.1, 135.0, 129.6, 129.5, 129.3, 128.9, 128.6, 123.3, 112.3, 44.2; MS m/z 346($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1158] 实施例2

[1159] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-8-氟-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉(14)

[1160]



[1161] 3-(4-氟苯基氨基)丙酸(10)

[1162] 将丙烯腈(7.89mL, 120mmol)加到4-氟苯胺(8)(11.1g, 100mmol)和 H_2O (80mL)中。将所得两相混合物加热回流并搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温。对反应混合物的HPLC/MS分析确认存在化合物(9), ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 165.1$ 。将 NaOH (12g, 300mmol)加到反应混合物中, 并将反应混合物加热回流1.5小时。对反应混合物的HPLC/MS分析确认存在化合物(10), 没有剩余的(9)。将反应冷却至室温并用乙醚(3x50mL)萃取。用3N的 HCl 水溶液将pH调整至大约3, 然后将水层用EtOAc(2x50mL)萃取。接着用1N NaOH 将水层调节至pH

5,并用 EtOAc (1x100mL) 萃取。将合并的有机萃取液用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩,得到 (10),其为棕色固体 (16g,87.6mmol,87%)。MS m/z 184.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1163] 3-(4-氯-N-(4-氟苯基)苯磺酰氨基)丙酸 (11)

[1164] 室温,向快速搅拌的 (10) (15.19g,83mmol) 吡啶 (0.5M,166mL) 溶液中加入 4-氯苯磺酰氯 (3) (17.5g,83mmol)。30 分钟之后,除去吡啶并将残余物吸收于 EtOAc 中,用水 (5x50mL)、盐水 (2x50mL) 和 1M HCl (3x50mL) 洗涤。将有机相干燥 (MgSO_4),过滤并浓缩,得到 (11),其为茶色固体 (22.2g,62.3mmol,75%)。MS m/z 357.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺,379.9 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。

[1165] 1-(4-氯苯磺酰基)-6-氟-2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮 (12)

[1166] 将三氟乙酸 (10mL) 和三氟乙酸酐 (3.2mL) 加到 (11) (3.3g,9.2mmol) 中。将所得均相溶液在 80℃ 加热 6 小时,冷却并倒入冰水中。产物用 EtOAc 萃取。有机相用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (3x25mL) 洗涤,并浓缩。残余物用乙醚研磨,然后用 EtOAc 进行色谱处理,得到 (12) (0.8g,26%)。MS m/z 339.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1167] 5-(4-氯苯磺酰基)-8-氟-4,5-二氢-1H-吡唑并 [4,3-c] 喹啉 (14)

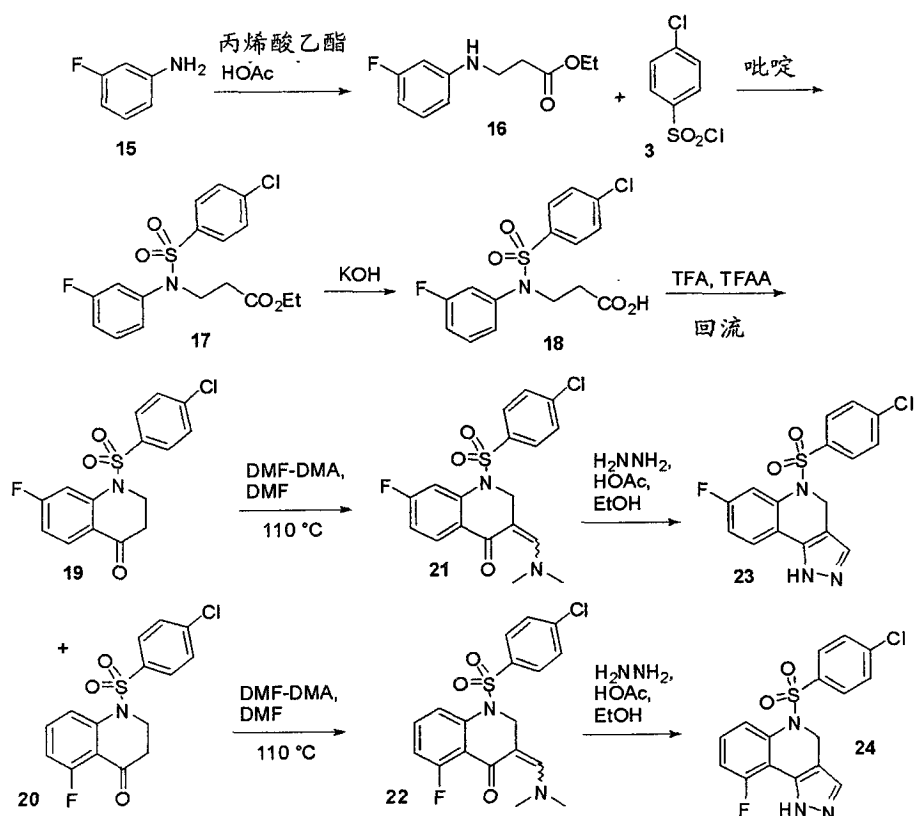
[1168] 将二甲基氨基甲醛缩二甲醇 (2mL) 加到 (12) (454mg,1.34mmol) 中。将反应混合物在 103℃ 加热 20 分钟,然后冷却至室温。对反应混合物的 HPLC/MS 分析确定存在化合物 (13), ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 394.9,没有剩余的 (12)。除去挥发物,粗产物直接用于下一步反应。向粗产物 (13) (1.34mmol) 的 HOAc 溶液 (4mL) 中加入水合肼 (78 μL ,1.61mmol)。将反应混合物在 95℃ 加热 1 小时。除去溶剂,残余物用 1 : 1 己烷 /EtOAc 进行色谱处理,得到 (14) (432mg,89%)。MS m/z 364 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 ^1H NMR(CD_3OD) δ 7.77-7.74 (dd, J = 8.9,5.0Hz, 1H),7.40 (s,1H),7.36-7.33 (dd, J = 8.8,3.0Hz,1H),7.20-7.14 (m,5H),4.95 (s,2H); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 163.6,160.3,138.8,136.0,130.8,130.7,128.6,128.1,114.6,114.3,112.2,108.7,108.4,43.0。

[1169] 实施例 3

[1170] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-7-氟-4,5-二氢-2H-吡唑并 [4,3-c] 喹啉 (23) 及

[1171] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-9-氟-4,5-二氢-2H-吡唑并 [4,3-c] 喹啉 (24)

[1172]



[1173] 3-(3-氟苯基氨基)丙酸乙酯 (16)

[1174] 将 3-氟苯胺 (15) (10g, 90mmol)、丙烯酸乙酯 (9.9g, 10.8mL, 95mmol) 和 HOAc (400 μ L) 的混合物加热回流 17 小时。将该混合物冷却至室温, 然后蒸馏 (0.25Torr 压力时的沸点为 120-130 $^{\circ}$ C), 得到 (16), 12.35g (65%)。

[1175] 3-(4-氯-N-(3-氟苯基)苯磺酰氨基)丙酸乙酯 (17)

[1176] 将 3-(3-氟苯基氨基)丙酸乙酯 (16) (12.3g, 58.2mmol) 溶解于吡啶 (125mL) 中并在冰浴中冷却。历时 30 分钟逐份地滴加 4-氯苯磺酰氯 (3) (13.5g, 64mmol)。将所得混合物在冰浴中搅拌 1 小时, 然后使之历时 1 小时温热至室温。在真空中除去挥发物, 残余物用水 (200mL) 稀释, 然后用 EtOAc (2x200mL) 萃取。合并的有机萃取物用 1N HCl 水溶液 (2x100) 洗涤, 然后干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空蒸发, 得到 23.2g 的 (17) (定量)。

[1177] 3-(4-氯-N-(3-氟苯基)苯磺酰氨基)丙酸 (18)

[1178] 将乙酯 (17) (23.2g, 58mmol) 吸收于 MeOH (200mL) 中, 并滴加氢氧化钾 (4.10g, 73mmol) 的水 (75mL) 溶液进行处理。然后将所得混合物搅拌 1 小时, 直至 TLC 分析表明原料耗尽为止。将该混合物真空浓缩, 用水 (200mL) 稀释, 然后用 6N HCl 水溶液酸化。将所得混合物用 EtOAc (2x200mL) 萃取, 合并的有机萃取物用水 (2x100mL) 洗涤, 然后干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩, 得到 (18) 的残余物。该残余物用 EtOAc/己烷重结晶, 得到两小批结晶物 (2.35g, 1.21g), 但是余下的母液经真空浓缩得到残余物 (16g), 将其用于下一步骤。

[1179] 1-(4-氯苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮 (19) 及

[1180] 1-(4-氯苯磺酰基)-5-氟-2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮 (20)

[1181] 将羧酸化合物 (18) (16g) 吸收于三氟乙酸 (75mL) 中并用三氟乙酸酐 (30mL) 处理。将所得混合物加热回流 3 小时, 然后冷却至室温。真空除去挥发物, 得到残余物, 将其与在前的两批反应产物合并, 并通过硅胶色谱法进行纯化 (两次, 以 4 : 1 己烷/EtOAc 洗

脱), 得到 (19) (5.5g) 和 (20) (1.05g)。

[1182] 5-(4-氯苯磺酰基)-7-氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (23)

[1183] 将二甲基氨基甲醛缩二甲醇 (2mL) 加到 (19) (518mg, 1.53mmol) 中。将反应在 103℃ 加热 20 分钟, 然后冷却至室温。对反应混合物的 HPLC/MS 分析确定存在化合物 (21), $(M+H)^+ = 394.9$, 没有剩余的 (19)。除去挥发物, 粗产物直接用于下一步反应。向粗产物 (21) (1.53mmol) 的乙酸溶液 (4mL) 中加入水合肼 (74 μ L, 1.53mmol)。将所得反应混合物在 95℃ 加热 1 小时。除去溶剂, 残余物经 HPLC 色谱处理, 得到 (23) (272mg, 0.75mmol)。MS m/z 363.9 $(M+H)^+$ 。 ^1H NMR(CD_3OD) δ 7.68-7.63(dd, $J = 8.6, 6.2$ Hz, 1H), 7.53-7.49(dd, $J = 10.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.22-7.14(m, 5H), 4.96(s, 2H); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 163.4, 160.2, 139.0, 136.6, 136.4, 136.2, 128.5, 128.2, 123.7, 123.6, 115.7, 115.4, 114.8, 114.5, 43.1。

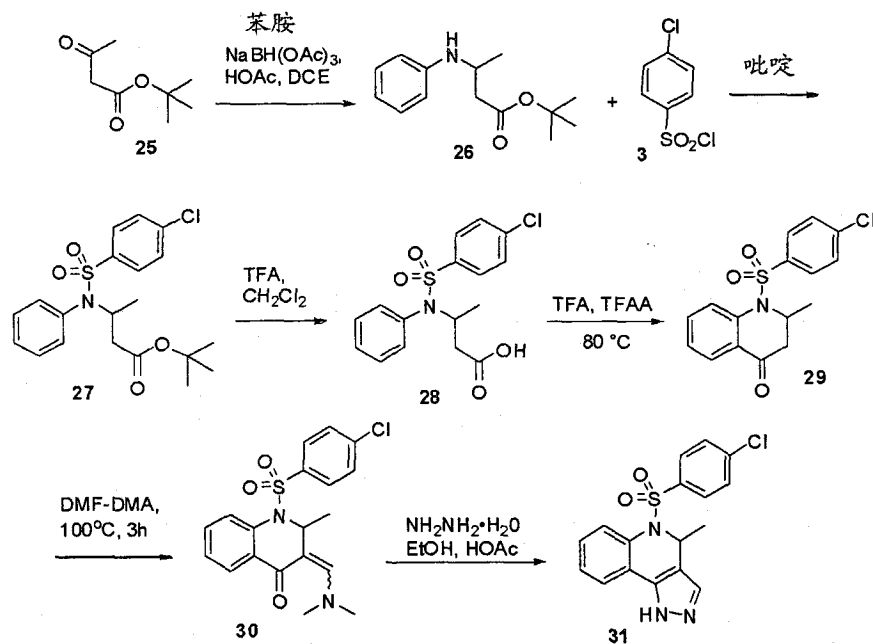
[1184] 5-(4-氯苯磺酰基)-9-氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (24)

[1185] 将二甲基氨基甲醛缩二甲醇 (2mL) 加到 (20) (530mg, 1.56mmol) 中。将反应在 103℃ 加热 20 分钟, 然后冷却至室温。对反应混合物的 HPLC/MS 分析确定存在化合物 (22), $(M+H)^+ = 394.9$, 没有剩余的 (20)。除去挥发物, 粗产物直接用于下一步反应。向粗产物 (22) (1.56mmol) 的乙酸溶液 (4mL) 中加入水合肼 (76 μ L, 1.56mmol)。将反应混合物在 95℃ 加热 1 小时。除去溶剂, 残余物通过 HPLC 色谱, 得到 (24) (253mg, 45%)。MS m/z 364.0 $(M+H)^+$ 。 ^1H NMR(CD_3OD) δ 7.64-7.61(d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.47-7.39(m, 2H), 7.24-7.19(m, 5H), 4.96(s, 2H); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 159.2, 155.9, 139.0, 136.2, 128.5, 128.3, 128.2, 127.7, 124.5, 124.4, 114.8, 114.5, 112.7, 43.0。

[1186] 实施例 4

[1187] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (31)

[1188]



[1189] 3-(苯基氨基)丁酸叔丁酯 (26)

[1190] 向苯胺 (2.52g, 27.1mmol) 的 1,2-二氯乙烷溶液 (100mL) 中加入乙酰乙酸叔丁酯

(25) (4.49mL, 27.1mmol) 和冰乙酸 (2.0mL, 35.2mmol)。向其中逐份地加入三乙酰基氧基硼氢化钠 (8.60g, 40.6mmol), 并将反应混合物在室温搅拌过夜。向其中缓慢地加入饱和的 NaHCO_3 水溶液 (200mL), 并将所得两相溶液充分搅拌 45 分钟。将含水溶液用 1,2-二氯乙烷 (1x30mL) 萃取, 并将合并的有机部分用盐水 (1x20mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩, 得到 (26) (5.2, 81%), 其为静置即固化的油状物。MS m/z 236.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1191] 3-(4-氯-N-苯基苯磺酰氨基)丁酸叔丁酯 (27)

[1192] 在 0℃, 向 (26) (2.34g, 9.94mmol) 于吡啶 (25mL) 中的溶液中逐份地加入 4-氯苯磺酰氯 (3) (6.29g, 29.8mmol)。将反应温热至室温, 然后在 70℃ 加热 5 小时, 冷却, 并在室温搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩, 并将残余物吸收于 EtOAc (150mL)。有机相用冷的 1N HCl (5x100mL)、水 (1x50mL)、饱和的 NaHCO_3 水溶液 (3x50mL) 和盐水 (1x20mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩成油状物。¹H NMR 显示存在未反应的 4-氯苯磺酰氯, 所以将产物溶解于吡啶 (25mL) 中, 并加入二甲氨基丙胺 (35mL), 且将所得溶液搅拌过夜。将反应混合物浓缩, 并将残余物吸收于 EtOAc (150mL) 中, 用冷的 1N HCl (6x60mL)、水 (1x50mL)、饱和的 NaHCO_3 水溶液 (3x60mL)、盐水 (1x20mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩, 得到 (27) (3.7g, 91%), 其为淡黄色油状物。MS m/z : 432.1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。

[1193] 3-(4-氯-N-苯基苯磺酰氨基)丁酸 (28)

[1194] 在 0℃, 向 (27) (3.35g, 8.17mmol) 于 CH_2Cl_2 (15mL) 中的溶液中加入 TFA (45mL)。使反应混合物温热至室温。搅拌 72 小时之后, 将反应混合物浓缩, 得到 (28) (2.63g, 91%), 其为静置即固化的淡黄色油状物。MS m/z 354.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1195] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (31)

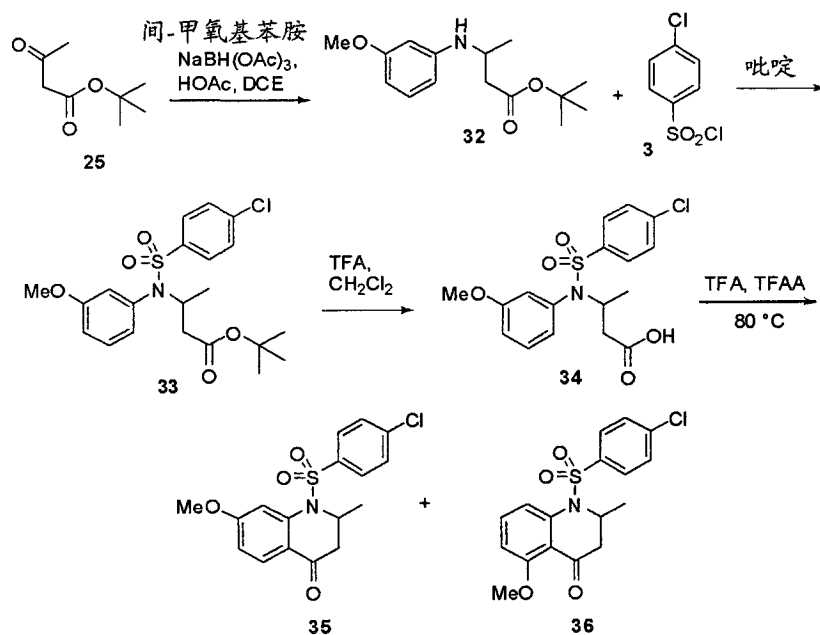
[1196] 向 (28) (1.02g, 2.89mmol) 的 TFA (3mL) 溶液中加入三氟乙酸酐 (1.2mL, 8.8mmol)。将反应混合物在 80℃ 加热 1 小时, 冷却并倒在碎冰上。产物用 EtOAc (3x15mL) 萃取, 合并的有机部分用水 (1x20mL), 饱和的 NaHCO_3 水溶液 (3x40mL)、盐水 (1x20mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩成粘性的黄色固体。粗产物通过快速色谱法纯化 (以 6 : 1 的己烷 / EtOAc 洗脱), 得到不纯物 (29) (351mg), 其为淡黄色泡沫状物。MS m/z : 336.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1197] 将 (29) (263mg, 0.782mmol) 的二甲基氨基甲醛缩二甲醇 (1.5mL) 溶液在 100℃ 加热 3 小时。反应混合物的 HPLC/MS 分析确定没有剩余的原料, 故将反应冷却至室温。浓缩之后, 粗产物 (30) 直接用于下一步反应。向 (30) (306mg, 0.782mmol) 的 EtOH/冰乙酸溶液 (25 : 1v/v, 2mL) 中加入水合肼 (189 μL , 3.91mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌过夜, 浓缩, 并将残余物吸收于 EtOAc (10mL) 中。有机相用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (3x20mL)、盐水 (1x10mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩成半固体。粗产物通过快速色谱法纯化 (以 10 : 1 的己烷 / EtOAc 洗脱, 然后以 2 : 1 的己烷 / EtOAc 洗脱), 得到 (31), 其为浅金黄色的固体。MS m/z 360.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (CDCl_3) δ 7.82 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.44-7.33 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.12-7.02 (4H, m), 5.62 (1H, q), 1.30 (3H, d) ¹³C NMR (CDCl_3) δ 138.9, 136.0, 132.4, 129.8, 128.6, 128.4, 128.3, 127.8, 124.8, 122.4, 118.0, 49.8, 23.1。

[1198] 实施例 5

[1199] 1-(4-氯苯磺酰基)-7-甲氧基-2-甲基-2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮 (35) 和 1-(4-氯苯磺酰基)-5-甲氧基-2-甲基-2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮 (36)

[1200]



[1201] 3-(3-甲氧基苯基氨基)丁酸叔丁酯 (32)

[1202] 向间-甲氧基苯胺 (1.00g, 8.12mmol) 于 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中加入乙酰乙酸叔丁酯 (25) (1.28g, 8.12mmol), 接着加入 HOAc (0.47mL, 8.12mmol)。将所得反应混合物搅拌 45 分钟。加入三乙酰基氧基硼氢化钠 (2.41g, 11.3mmol), 并将所得反应混合物在室温搅拌过夜。通过缓慢加入饱和的 NaHCO_3 水溶液将反应混合物淬灭。分成两层。含水溶液用 CH_2Cl_2 (10mL) 萃取。合并的有机层用饱和的 NaCl 水溶液洗涤, MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱进行纯化 (20% EtOAc/ 己烷), 得到 (32) (1.09g, 51%)。MS m/z 266.1 (M+H)⁺。

[1203] 3-(4-氯-N-(3-甲氧基苯基)苯磺酰氨基)丁酸叔丁酯 (33)

[1204] 向 (32) (1.00g, 3.76mmol) 于吡啶 (10mL) 中的溶液中加入 4-氯苯磺酰氯 (3) (0.79g, 3.76mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物浓缩, 并将所得残余物溶解于 CH_2Cl_2 (15mL)。有机相用水 (10mL) 和饱和的 NaCl 水溶液 (10mL) 洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱进行纯化 (20% EtOAc/ 己烷), 得到 (33) (1.32g, 80%)。MS m/z 462.1 (M+Na)⁺。

[1205] 3-(4-氯-N-(3-甲氧基苯基)苯磺酰氨基)丁酸 (34)

[1206] 向 (33) (1.25g, 2.86mmol) 于 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中加入 TFA (10mL)。将所得反应混合物在室温搅拌过夜, 然后浓缩。将所得残余物溶解于 CH_2Cl_2 (10mL) 中并用水 (5mL) 洗涤。有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到 (34) (0.93g, 85%), 其静置即固化。MS m/z 384.1 (M+H)⁺。

[1207] 1-(4-氯苯磺酰基)-7-甲氧基-2-甲基-2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮 (35) 及

[1208] 1-(4-氯苯磺酰基)-5-甲氧基-2-甲基-2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮 (36)

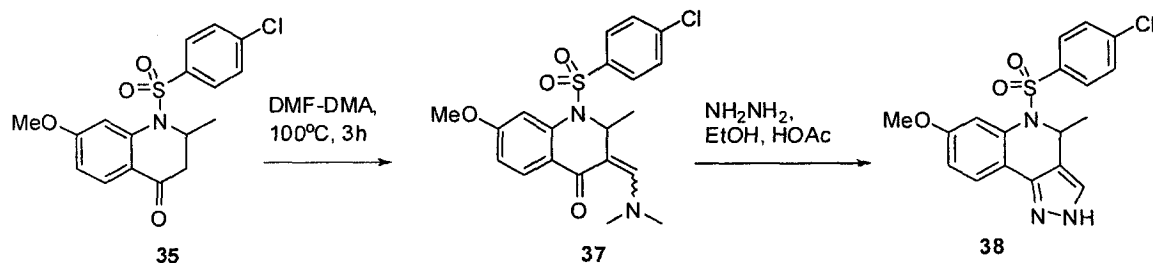
[1209] 向 (34) (0.93g, 2.43mmol) 于三氟乙酸 (5mL) 中的溶液中加入三氟乙酸酐 (2mL)。将所得反应混合物在 80°C 加热 3 小时, 然后冷却至室温。将反应混合物倒入水和碎冰中。产物用 EtOAc (3x15mL) 萃取。合并的有机层用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (3x15mL)、饱和的 NaCl 水溶液 (15mL) 洗涤, MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱进行纯化 (20% EtOAc/ 己烷), 得到两种区域异构体 (35) (regioisomer, 0.66g, 69%) MS m/z 366.0 (M+H)⁺

及 (36) (0.06g, 6%) MS m/z 366.0 (M+H)⁺。

[1210] 实施例 6

[1211] 5-(4-氯苯磺酰基)-7-甲氧基-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (38)

[1212]



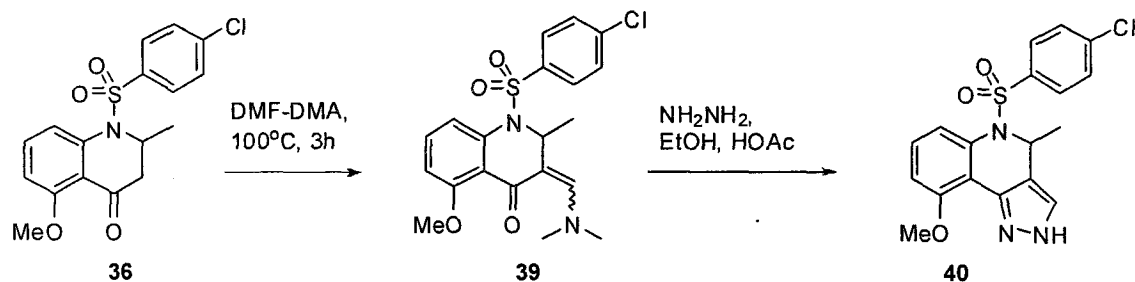
[1213] 5-(4-氯苯磺酰基)-7-甲氧基-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (38)

[1214] 向 (35) (0.25g, 0.68mmol) 中加入二甲基氨基甲醛缩二甲醇 (5mL)。将反应混合物在 100°C 加热 3 小时, 然后冷却至室温并浓缩。所得残余物即 (37) 的粗产物不经纯化即用于下一步反应。向 (37) 于 MeOH (5mL) 中的溶液中加入 HOAc (0.12mL, 2.05mmol), 接着加入无水肼 (0.06g, 2.05mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后浓缩。将所得残余物溶解于 EtOAc (15mL), 用饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (10mL) 和饱和的 NaCl 水溶液 (10mL) 洗涤。有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱进行纯化 (30% EtOAc/己烷), 得到 (38) (0.16g, 61%) ; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.55 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.7Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 8.5, 2.5Hz, 1H), 5.60 (q, J = 6.9Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.9Hz, 3H) ; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 159.7, 139.0, 136.1, 133.9, 128.5, 128.3, 123.3, 117.7, 116.9, 114.6, 114.4, 60.5, 55.7, 50.1, 23.2, 14.2 ; MS m/z 389.0 (M+H)⁺。

[1215] 实施例 7

[1216] 5-(4-氯苯磺酰基)-9-甲氧基-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (40)

[1217]



[1218] 5-(4-氯苯磺酰基)-9-甲氧基-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (40)

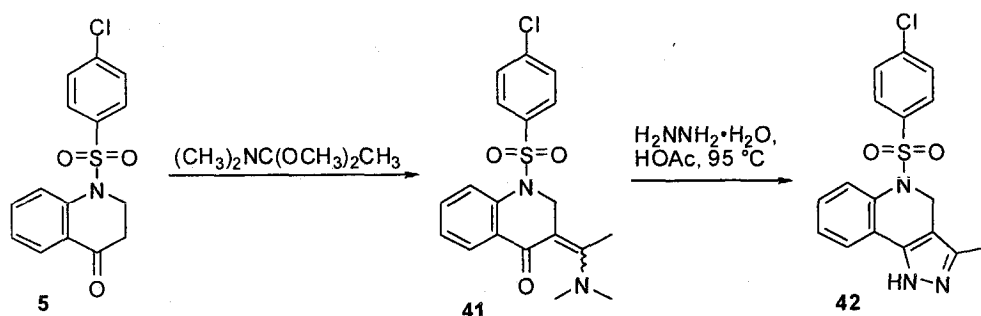
[1219] 向 (36) (0.06g, 0.15mmol) 中加入二甲基氨基甲醛缩二甲醇 (2mL)。将反应混合物在 100°C 加热 3 小时, 然后冷却至室温并浓缩。所得残余物即 (39) 的粗产物不经纯化即用于下一步反应。向 (39) 于 MeOH (2mL) 中的溶液中加入 HOAc (0.02mL, 0.45mmol), 接着加入无水肼 (0.02g, 0.45mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后浓缩。将所得残余物

溶解于 EtOAc (15mL), 用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 和饱和的 NaCl 水溶液 (10mL) 洗涤。有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱法进行纯化 (30% EtOAc/ 己烷), 得到 (40) (0.03g, 59%) ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.52 (dd, J , 8.1, 0.8Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (m, 4H), 6.92 (dd, J = 8.3, 0.5Hz, 1H), 5.68 (q, J = 6.9Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.9Hz, 3H) ; ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 154.4, 139.0, 136.1, 134.0, 132.7, 129.5, 128.7, 122.3, 117.5, 111.3, 109.5, 60.5, 56.1, 50.5, 23.0, 14.3 ; MS m/z 390.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1220] 实施例 8

[1221] 5-[(4-氯苯基)磺酰基]-3-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (42)

[1222]



[1223] 5-(4-氯苯磺酰基)-3-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (42)

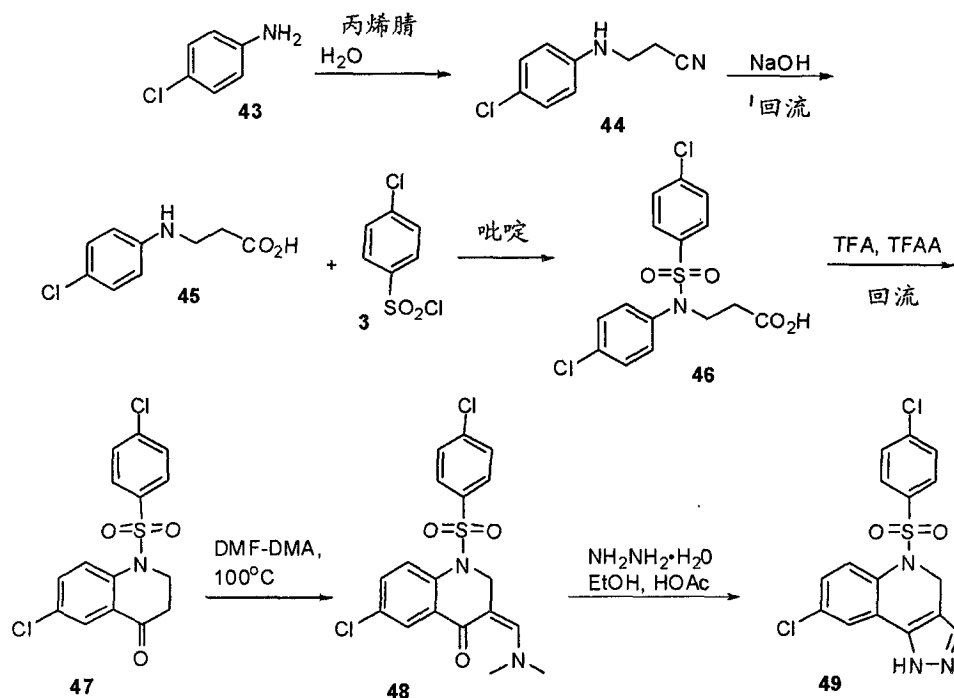
[1224] 温热条件下, 将酮化合物 (5) (357mg, 1.11mmol) 溶解在纯净的 N,N -二甲基氨基甲醛缩二甲醇 (1.63mL, 11.11mmol) 中, 并在氮气氛下和 103°C 搅拌 30 分钟。将所得琥珀色溶液冷却至室温, 接着通过旋转蒸发进行干燥, 得到化合物 (41)。MS (ES) m/z 391.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1225] 向中间体 (41) (156mgs, 0.4mmol) 与冰醋酸 (8mL) 的悬浮液中加入水合肼 (82.4 μL , 1.0mmol)。将所得溶液在氮气氛下搅拌并在 95°C 加热 18 小时。然后加入额外的水合肼 (82.4 μL , 1.0mmol), 并将反应混合物在 95°C 再搅拌另外 4 小时。待完全消耗掉 (41) (0.3h-22h, LC-MS 监测) 之后, 将反应混合物冷却至室温, 并通过旋转蒸发除去溶剂。将所得残余物溶解于 CH_2Cl_2 (20mL) 中, 用水 (2x20mL) 洗涤, 并用 MgSO_4 干燥。在过滤和通过旋转蒸发浓缩之后, 将残余物溶解于 MeOH (6mL) 中, 并通过反相制备性 HPLC 进行纯化, 得到 33mg 的 (42)。MS (ES) m/z 359.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.81-7.78 (dd, J = 6.2, 1.5Hz, 1H), 7.66-7.63 (dd, J = 5.4, 1.6Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.16-7.07 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 2.21 (s, 3H) ; ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 158.3, 156.2, 143.7, 138.9, 136.5, 135.2, 134.8, 128.7, 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 125.7, 122.4, 109.9, 43.0, 9.6。

[1226] 实施例 9

[1227] 5-(4-氯苯磺酰基)-8-氯-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (49)

[1228]



[1229] 3-(4-氯苯基氨基)丙腈 (44)

[1230] 将丙烯腈 (10.3 mL, 157 mmol) 加到 4-氯苯胺 (**43**) (10 g, 78 mmol) 和 H_2O (62 mL) 中。将所得两相混合物加热回流并搅拌 4 天。向反应混合物中加入另外的 10 mL 丙烯腈, 并继续回流过夜。将冷却的反应混合物用 CH_2Cl_2 (100 mL) 萃取, 有机相用 0.1 M 柠檬酸水溶液 (25 mL) 洗涤, 并用 $MgSO_4$ 干燥, 得到化合物 (**44**) (12.7 g, 90%)。MS m/z 181 ($M+H$)⁺。

[1231] 3-(4-氯苯基氨基)丙酸 (45)

[1232] 向 (**44**) (12.7 g, 70.8 mmol) 中加入 1 M 的 NaOH 水溶液 (71 mL), 并将反应混合物加热回流 4 小时。对反应混合物的 HPLC/MS 分析确认存在化合物 (**45**), 没有剩余的 (**44**)。将反应混合物冷却至室温并过滤沉淀物。用 37% 的 HCl 将 pH 调整至大约 5, 并过滤产物, 得到 (**45**), 其为白色固体 (10.0 g, 72%)。MS m/z 200 ($M+H$)⁺。

[1233] 3-(4-氯-N-(4-氯苯基)苯磺酰氨基)丙酸 (46)

[1234] $0^\circ C$, 向 (**45**) (15.19 g, 83 mmol) 的快速搅拌的吡啶 (0.5 M, 166 mL) 溶液中加入 4-氯苯磺酰氯 (**3**) (17.5 g, 83 mmol)。1 小时之后, 除去吡啶, 并将残余物吸收于 EtOAc 中, 用水 (2x50 mL) 洗涤并干燥 ($MgSO_4$), 过滤并浓缩。样品用 1:1 的己烷: EtOAc 结晶, 得到 (**46**) (1.6 g, 46%)。MS m/z 395.9 ($M+Na$)⁺。

[1235] 6-氯-1-(4-氯苯磺酰基)-2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮 (47)

[1236] 将三氟乙酸 (10 mL) 和三氟乙酸酐 (3.2 mL) 加到 (**46**) (0.8 g, 2.14 mmol) 中。将所得均相溶液加热回流 7 小时, 冷却并倒入冰水中。产物用 EtOAc 萃取。有机相用饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液 (3x25 mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 并浓缩。残余物经 HPLC 色谱处理, 得到 (**47**) (0.192 g, 25%)。MS m/z 355.9 ($M+H$)⁺。

[1237] 8-氯-5-(4-氯苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (49)

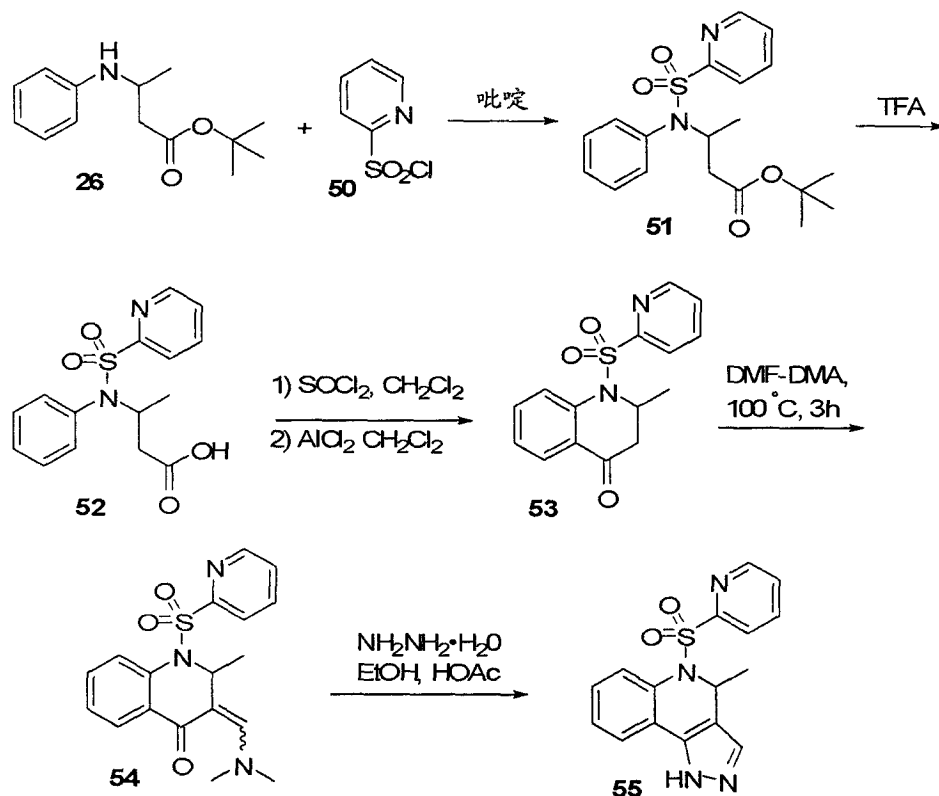
[1238] 将二甲基氨基甲醛缩二甲醇 (1 mL) 加到 (**47**) (192 mg, 0.54 mmol) 中。将反应混合物在 $103^\circ C$ 加热 20 分钟, 然后冷却至室温。对反应混合物的 HPLC/MS 分析确定存在化合物 (**48**), ($M+H$)⁺ = 394.9, 没有剩余的 (**47**)。除去挥发物, 粗产物直接用于下一步反应。向粗产

物 (48) 的乙酸溶液 (1.35mL) 中加入水合肼 (26 μ L, 0.54mmol)。将反应混合物在 95°C 加热 1 小时。除去溶剂, 残余物经 HPLC 色谱处理, 得到 (49) (153mg, 75%)。MS m/z 379.9 (M+H)⁺。¹H NMR (CD₃OD) δ 7.75-7.72 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.64-7.63 (d, J = 2.4Hz, 1H) 7.44-7.40 (m 2H), 7.19-7.18 (m, 4H), 4.95 (s, 2H); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 138.9, 136.1, 133.5, 133.4, 130.1, 128.5, 128.2, 127.6, 121.9, 112.3, 43.0。

[1239] 实施例 10

[1240] 4-甲基-5-(吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (55)

[1241]



[1242] 3-(N-苯基吡啶-2-磺酰氨基)丁酸叔丁酯 (51)

[1243] 在 0°C, 向 (26) (2.74g, 11.6mmol) 于吡啶 (46mL) 中的溶液中加入 2-吡啶基磺酰氯 (50) (5g, 23.4mmol)。将所得反应混合物温热至室温并搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩, 并将残余物吸收于乙醚 (150mL)。有机相用水 (1x200mL), 3N HCl (1x50mL)、饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (1x50mL)、水 (1x50mL)、盐水 (1x20mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩, 得到 (51) (4.192g, 96%), 其为浅黄色油状物。MS m/z 377.1 (M+H)⁺。

[1244] 3-(N-苯基吡啶-2-磺酰氨基)丁酸 (52)

[1245] 室温, 向 (51) (4.19g, 11.1mmol) 中加入 TFA (8.5mL), 并将所得混合物超声处理以得到均匀的溶液。搅拌 1.5 小时之后, 将反应混合物浓缩, 然后溶解在 CH₂Cl₂ (200mL) 中并用饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (4x100mL) 萃取。汇集的水相萃取物用 CH₂Cl₂ 萃取, 然后将 pH 调整至 1。接着将水层用 EtOAc (4x100mL) 萃取。汇集的有机萃取物用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到 (52) (3.26g, 92%)。MS m/z 321.0 (M+H)⁺。

[1246] 2-甲基-1-(吡啶-2-基磺酰基)-2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮 (53)

[1247] 向 (52) (1.32g, 4.11mmol) 于 CH₂Cl₂ (30mL) 中的溶液中加入亚硫酸氯 (SOCl₂,

0.45mL, 6.16mmol)。在室温 20 分钟之后, 将反应混合物历时 15 分钟转移至 AlCl_3 (1.36g, 10.27mmol) 的 0°C CH_2Cl_2 (40mL) 溶液中。然后使反应混合物温热至室温并搅拌过夜。在上午, 在 0°C 将 6N HCl (30mL) 缓慢地加到反应混合物中。将所得两相混合物迅速搅拌 1.5 小时, 然后分层。将有机相用水 (1x50mL)、饱和的 NaHCO_3 水溶液 (1x50mL)、水 (1x50mL)、盐水 (1x50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩, 得到 (53) (1.22g, 98%)。MS m/z 303.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

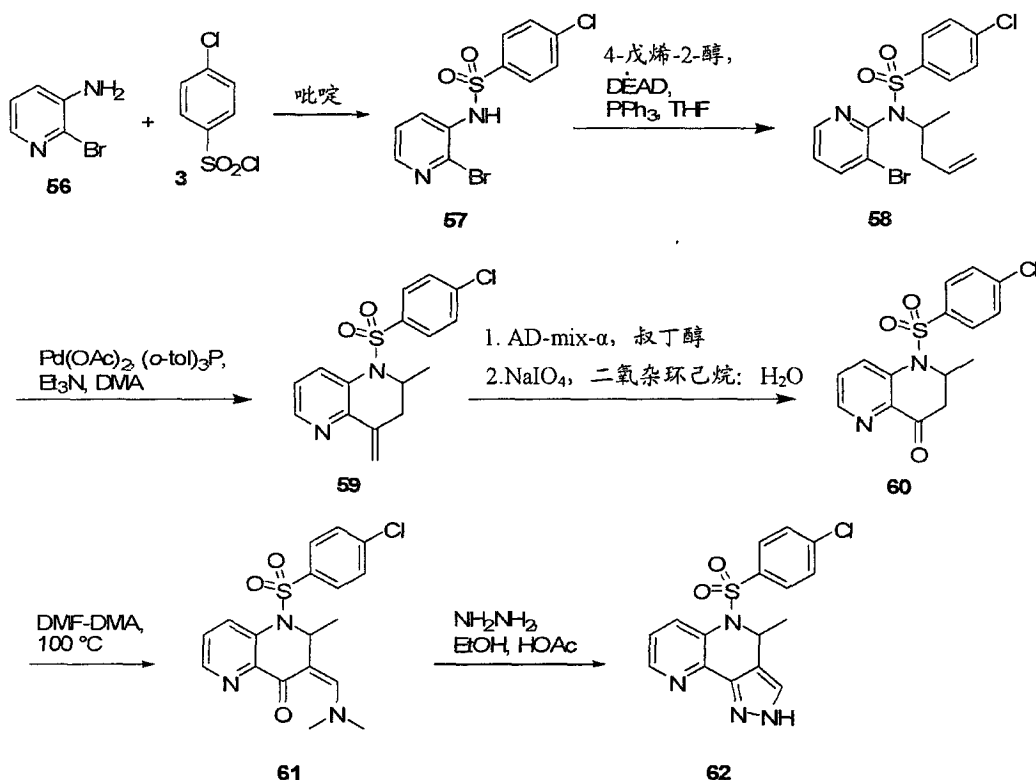
[1248] 4-甲基-5-(吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (55)

[1249] 将 (53) (1.46g, 4.83mmol) 的二甲基氨基甲醛缩二甲醇 (6.5mL) 溶液在 100°C 加热 2.5 小时。对反应混合物的 HPLC/MS 分析确定没有剩余的原料, 故将反应冷却至室温并浓缩, 得到 (54) 的粗产物, 其直接用于下一步反应。向 (54) 的冰醋酸溶液 (12mL) 中加入水合肼 (257 μL , 5.31mmol)。将反应混合物在 80°C 加热 45 分钟, 浓缩, 将残余物吸收于乙醚 (100mL) 中。有机相用水 (1x25mL)、饱和的 NaHCO_3 水溶液 (1x20mL)、盐水 (1x25mL) 洗涤, MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。粗产物经制备性 HPLC 色谱, 得到 (55), 其为淡黄色固体。MS m/z 327.0 : ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.45-8.43 (m, 2H), 7.86-7.83 (dd, $J = 7.8, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.63 (dd, $J = 7.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.28 (m, 4H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.75-5.68 (q, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 1.35-1.33 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 155.7, 149.3, 137.0, 132.5, 129.3, 128.4, 127.3, 126.4, 124.6, 122.6, 122.1, 118.7, 50.2, 23.1。

[1250] 实施例 11

[1251] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c][1,5]二氮杂萘 (62)

[1252]



[1253] N-(2-溴吡啶-3-基)-4-氯苯磺酰胺 (57)

[1254] 向 3-氨基-2-溴吡啶 (56) (2.00g, 11.6mmol) 于吡啶 (10mL) 中的溶液中加入对-氯苯磺酰氯 (3) (2.44g, 11.6mmol)。将反应混合物在室温搅拌 24 小时, 然后过滤并浓缩。将所得残余物溶解于 CH_3CN (10mL) 中并通过反相 HPLC 进行纯化。将所得残余物溶解

于 CH_2Cl_2 (20mL) 中,并用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (2x30mL) 洗涤。有机层用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩,得到 (57) (0.59g, 25%)。MS (ES) m/z 348.8 (M+H)⁺。

[1255] N-(3-溴吡啶-2-基)-4-氯-N-(戊-4-烯-2-基)苯磺酰胺 (58)

[1256] 向 (57) (1.71g, 4.93mmol) 于 THF (10mL) 中的溶液中加入 4-戊烯-2-醇 (0.51mL, 4.93mmol), 接着加入三苯基膦 (1.55g, 5.92mmol)。向反应混合物中滴加偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD, 1.08mL, 5.92mmol)。将反应混合物在室温搅拌 24 小时,然后浓缩。将所得残余物溶解于 CH_3CN (10mL) 中并通过反相 HPLC 进行纯化。将所得残余物溶解于 CH_2Cl_2 (20mL) 中并用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (2x30mL) 洗涤。有机层用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩,得到 (58) (0.68g, 33%)。MS (ES) m/z 416.9 (M+H)⁺。

[1257] 1-(4-氯苯磺酰基)-2-甲基-4-亚甲基-1,2,3,4-四氢-1,5-二氮杂萘 (59)

[1258] 向 (58) (0.68g, 1.64mmol) 于 DMA (二甲基乙酸, 5mL) 中的溶液中加入乙酸钯 ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0.03g, 0.16mmol), 三(邻甲苯基)膦 ((*o*-tol)₃P, 0.16g, 0.54mmol) 及三乙胺 (0.41mL, 2.95mmol)。将反应混合物在 150℃ 加热 8 小时。然后将反应混合物冷却至室温,用 CH_2Cl_2 (10mL) 稀释,并用 H_2O (15mL) 和盐水 (15mL) 洗涤。有机层用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱法进行纯化 (20% EtOAc/己烷),得到 (59) (0.31g, 57%)。MS (ES) m/z 335.0 (M+H)⁺。

[1259] 1-(4-氯苯磺酰基)-2-甲基-2,3-二氢-1,5-二氮杂萘-4(1H)-酮 (60)

[1260] 在 0℃, 向 (59) (0.21g, 0.63mmol) 于叔丁醇 (3mL) 和 H_2O (3mL) 的 1 : 1 混合物中的溶液中加入 AD-mix- α (0.88g, 1.4g/mmol)。将反应混合物搅拌 24 小时,同时缓慢地温热至室温。然后将温度降低至 0℃ 并加入亚硫酸钠 (1.51g, 1.5g/mmol)。在 0℃ 10 分钟之后,除去冰浴,并将反应混合物在室温搅拌 45 分钟。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (10mL) 和 H_2O (10mL) 稀释并分成两层。有机层用盐水 (15mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将所得残余物溶解于二氧杂环己烷 (2mL) 和 H_2O (2mL) 的 1 : 1 混合物中,并加入高碘酸钠 (0.13g, 0.63mmol)。将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (10mL) 和 H_2O (10mL) 稀释并分成两层。有机层用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱法进行纯化 (70% EtOAc/己烷),得到 (60) (0.13g, 61%)。MS (ES) m/z 337.0 (M+H)⁺。

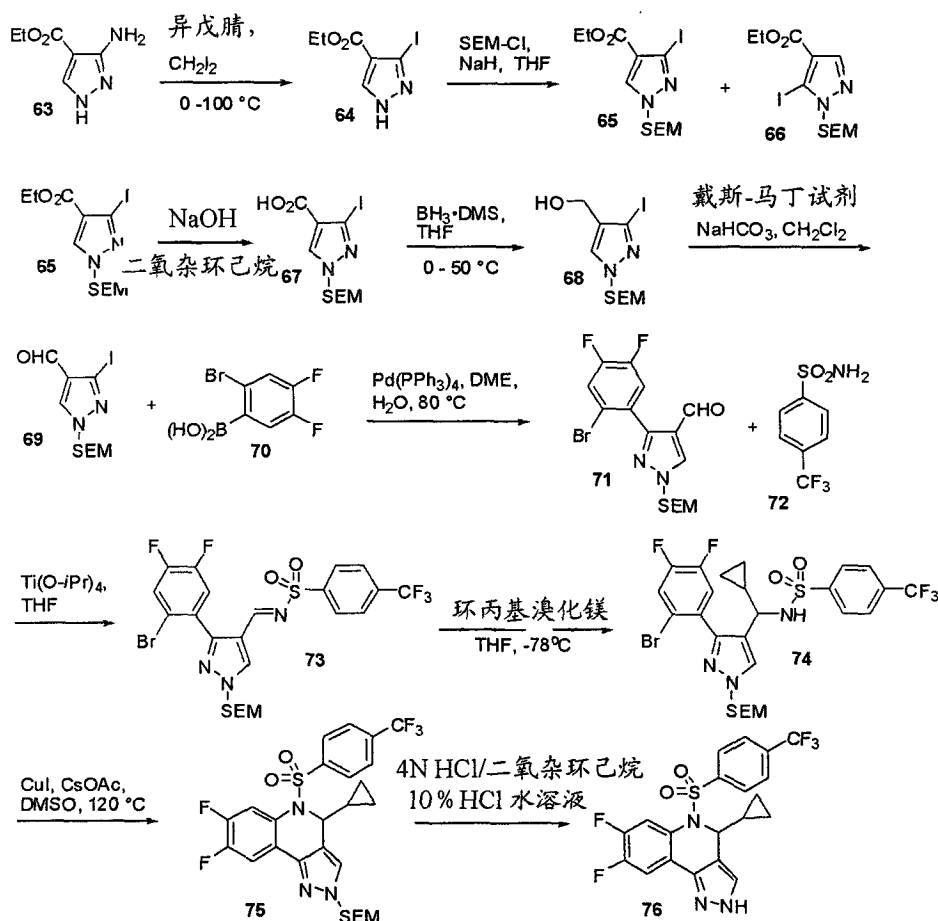
[1261] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c][1,5]二氮杂萘 (62)

[1262] 将二甲基氨基甲醛缩二甲醇 (1mL) 和 (60) (0.09g, 0.28mmol) 混合并在 100℃ 加热 2 小时。然后将反应混合物冷却至室温并浓缩。将所得残余物溶解于 CH_2Cl_2 (15mL) 并用 H_2O (10mL) 和盐水 (15mL) 洗涤。有机层用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将所得残余物 (61) 溶解于 MeOH (1mL) 中并将温度降低至 0℃。向反应混合物中加入无水肼 (0.02mL, 0.55mmol), 接着加入 HOAc (0.03mL, 0.55mmol)。将反应混合物搅拌 18 小时,同时温热至室温。将反应混合物浓缩。将所得残余物溶解于 CH_2Cl_2 (15mL) 中并用 H_2O (15mL)、饱和的 NaHCO_3 水溶液 (15mL) 及盐水 (15mL) 洗涤。有机层用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过氧化铝快速色谱 (5% MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化,得到 (62) (0.03g, 32%) ; ¹H NMR (CDCl_3) δ 8.64 (dd, J = 4.8, 1.5Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.2, 1.5Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.2, 4.8Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 5.67 (q, J = 7.0Hz, 1H), 1.37 (d, J = 6.8Hz, 3H) ; ¹³C NMR (CDCl_3) δ 147.7, 141.6, 139.6, 137.0, 136.0, 135.3, 129.2, 128.8, 128.3, 123.2, 121.0, 50.7, 23.8。MS (ES) m/z 361.0 (M+H)⁺。

[1263] 实施例 12

[1264] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (76)

[1265]



[1266] 3-碘-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (64)

[1267] 在 -10 °C, 历时 30 分钟内, 将异戊腈 (400mL, 2.98mol) 加到 3-氨基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (63) (47.69g, 307mmol) 于二碘甲烷 (800mL) 中的非均匀混合物中。将该非均匀的混合物在预热至 100 °C 的油浴中放置 2 小时。将该溶液冷却至室温, 用饱和的亚硫酸钠水溶液稀释, 并用 EtOAc 萃取。将合并的有机萃取液用 MgSO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法纯化 (采用 9 : 1, 4 : 1, 7 : 3, 3 : 2 和 1 : 1 己烷 : EtOAc 作为洗脱剂), 得到 53.85g (66%) 的 (64), 其为淡黄色固体。

[1268] 方法 1 : HPLC 的保留时间 1.26 分钟。MS m/z 267 (M+H)⁺。

[1269] 3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (65) 及

[1270] 5-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (66)

[1271] 氢化钠 (6.00g, 150mmol) 为 60% 的矿物油分散液, 将其加到 3-碘-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (64) (28.21g, 106mmol) 于四氢呋喃 (400mL) 中的溶液中。搅拌 1 小时之后, 加入 (2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷 (SEM-Cl, 25.0mL, 142mmol)。搅拌 18 小时之后, 将该非均匀的混合物用饱和的 NaHCO₃ 水溶液稀释, 并用乙醚萃取。将合并的有机萃取物用 MgSO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经过快速色谱法纯化 (以 49 : 1, 24 : 1, 23 : 2, 22 : 3, 21 : 4 和 4 : 1 的己烷 : EtOAc 作为洗脱剂), 得到 22.50g (54%) 的 (65), 其为淡黄色液

体,及 18.00g(43%) 的 (66),其为淡黄色液体。

[1272] ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.02(s, 1H), 5.58(s, 2H), 4.33(q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.60(t, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 1.37(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 0.91(t, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), -0.03(s, 9H)。

[1273] ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.97(s, 1H), 5.40(s, 2H), 4.31(q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.58(t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 1.35(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 0.90(t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), -0.03(s, 9H)。

[1274] 3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (67)

[1275] 将 3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (65) (22.50g, 56.8mmol) 和 3N 的氢氧化钠水溶液 (50.0mL, 150mmol) 于二氧杂环己烷 (200mL) 中搅拌 4 天。将所得溶液调整至 pH = 3 并用 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机萃取液用 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到 20.91g(100%) 的 (67),其为淡黄色固体。

[1276] 方法 7:HPLC 保留时间 6.22 分钟。MS m/z 369(M+H) $^+$, 391(M+Na) $^+$ 。

[1277] (3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲醇 (68)

[1278] 在 0°C,将约 10M 的纯净硼烷二甲基硫化物 ($\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$, 25mL, 250mmol) 缓慢地加到于 THF (250mL) 中的 3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (67) (20.91g, 56.8mmol) 中。搅拌 30 分钟之后,将所得溶液放置在预热至 50°C 的油浴中。搅拌 18 小时之后,将该溶液冷却至 0°C 并加冰。搅拌 30 分钟之后,加入饱和的 NH_4Cl 水溶液,并再搅拌 30 分钟。将该溶液用 CH_2Cl_2 萃取,并将合并的有机萃取液用 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到 19.50g(97%) 的 (68),其为淡黄色液体。

[1279] 方法 7:HPLC 保留时间 5.72 分钟。MS m/z 355(M+H) $^+$ 。

[1280] 3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-醛 (69)

[1281] 将戴斯-马丁试剂 (Dess-Martin periodinane, 13.80g, 32.5mmol) 加到 (3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲醇 (68) (7.19g, 20.3mmol) 和 NaHCO_3 (17.44g, 208mmol) 于 CH_2Cl_2 (200mL) 中的非均匀混合物中。搅拌 24 小时之后,将该非均匀的混合物用饱和的亚硫酸钠水溶液和水稀释,然后用乙醚萃取。将合并的有机萃取液用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。残余物经过硅胶快速色谱法纯化 (采用 99 : 149 : 1, 24 : 1, 23 : 2, 22 : 3, 21 : 4 和 4 : 1 的己烷 : EtOAc 作为洗脱剂),得到 7.15g(100%) 的 (69),其为白色固体。

[1282] 方法 1:HPLC 的保留时间 2.43 分钟。MS m/z 353, 375(M+Na) $^+$ 。

[1283] ^1H NMR(CDCl_3) δ 9.71(s, 1H), 8.00(s, 1H), 5.44(s, 2H), 3.58(m, 2H), 1.35-0.90(m, 2H), -0.03(s, 9H)。

[1284] 3-(2-溴-4,5-二氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醛 (71)

[1285] 将四(三苯基膦)钯 (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1.29g, 1.12mmol)、3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醛 (69) (3.53g, 10.0mmol)、2-溴-4,5-二氟苯基硼酸 (70) (10.17g, 42.9mmol) 和 K_2CO_3 (15.91g, 115mmol) 放置在烧瓶中,然后将烧瓶排空并用氮气充满三次。向其中加入水 (40mL) 和 1,2-二甲氧基乙烷 (40mL),并将所得溶液放置在预热 80°C 的油浴中。搅拌 18 小时之后,将该溶液用乙醚萃取。将合并的有机萃取液用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。残余物经过硅胶快速色谱法纯化 (采用 49 : 1, 24 : 1, 23 : 2, 22 : 3, 21 : 4 和 4 : 1 的己烷 : EtOAc 作为洗脱剂),得到 (71) 的 2.10g 纯净物 (50%)

和 1.00g 略微不纯物 (< 24%), 其为橙色的油状物。

[1286] 方法 2 :HPLC 保留时间 2.04 分钟。MS m/z 359 和 361 (M+H)⁺。

[1287] N-((3-(2-溴-4,5-二氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)(环丙基)甲基)-4-(三氟甲基)苯磺酰胺 (74)

[1288] 将异丙醇钛 (IV) (Ti(O-iPr)₄, 3.0mL, 10.2mmol) 加到 3-(2-溴-4,5-二氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醛 (71) (1.00g, 2.40mmol) 和 4-(三氟甲基)苯磺酰胺 (72) (970mg, 4.31mmol) 于 THF (10mL) 中的溶液中。搅拌 18 小时之后, 将该溶液用 CH₂Cl₂ 稀释, 然后用水稀释, 并将该非均匀的溶液用硅藻土过滤。滤液用 CH₂Cl₂ 萃取, 将合并的有机萃取液用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。残余物经过硅胶快速色谱法纯化 (采用 9 : 1, 4 : 1, 7 : 3 和 3 : 2 的己烷 : EtOAc 作为洗脱剂), 得到含 (73) 的产物的混合物, 其无需纯化即可使用。

[1289] 方法 2 :HPLC 保留时间 2.58 分钟。(M⁺ = 624 和 626)。

[1290] 在 -78℃, 将环丙基溴化镁于 THF (20.0mL, 20.0mmol) 中的 1.0M 溶液沿着烧瓶壁缓慢地加到 (73) 于 THF (20mL) 中的溶液中。搅拌 30 分钟之后, 除去干冰 / 丙酮浴, 加入饱和的 NH₄Cl 水溶液, 接着加入水, 直至不均匀的混合物变得均匀为止。将该两相溶液用 CH₂Cl₂ 萃取。将合并的有机萃取液用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。残余物经过硅胶快速色谱法纯化 (采用 9 : 1, 4 : 1, 7 : 3 和 3 : 2 的己烷 : EtOAc 作为洗脱剂), 得到 1.13g (> 60%, 两步的收率) 的 (74), 其为黄色油状物。

[1291] 方法 2 :HPLC 保留时间 2.55 分钟。MS m/z 666 和 668 (M+H)⁺。

[1292] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,5-二氢-2H-吡唑并 [4,3-c] 喹啉 (75)

[1293] 将乙酸铯 (CsOAc, 2.71g, 14.1mmol)、碘化亚铜 (CuI, 797mg, 4.19mmol) 及 N-((3-(2-溴-4,5-二氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)(环丙基)甲基)-4-(三氟甲基)苯磺酰胺 (74) (1.13g, 1.69mmol) 放置在烧瓶中, 然后将烧瓶排空并用氮气充满。加入脱气的 DMSO (1.7mL), 并将所得不均匀的混合物放置在于 120℃ 预热的油浴中。搅拌 2 小时之后, 将所得溶液冷却至室温。所生成的固体用 CH₂Cl₂ 洗涤并过滤。浓缩滤液, 残余物经过硅胶快速色谱法纯化 (采用 19 : 1, 9 : 1, 17 : 3 和 4 : 1 的己烷 : EtOAc 作为洗脱剂), 得到 645mg (65%) 的 (75), 其为黄色油状物。

[1294] 方法 2 :HPLC 保留时间 2.82 分钟。MS m/z 586 (M+H)⁺ 608, (M+Na)⁺。

[1295] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并 [4,3-c] 喹啉 (76)

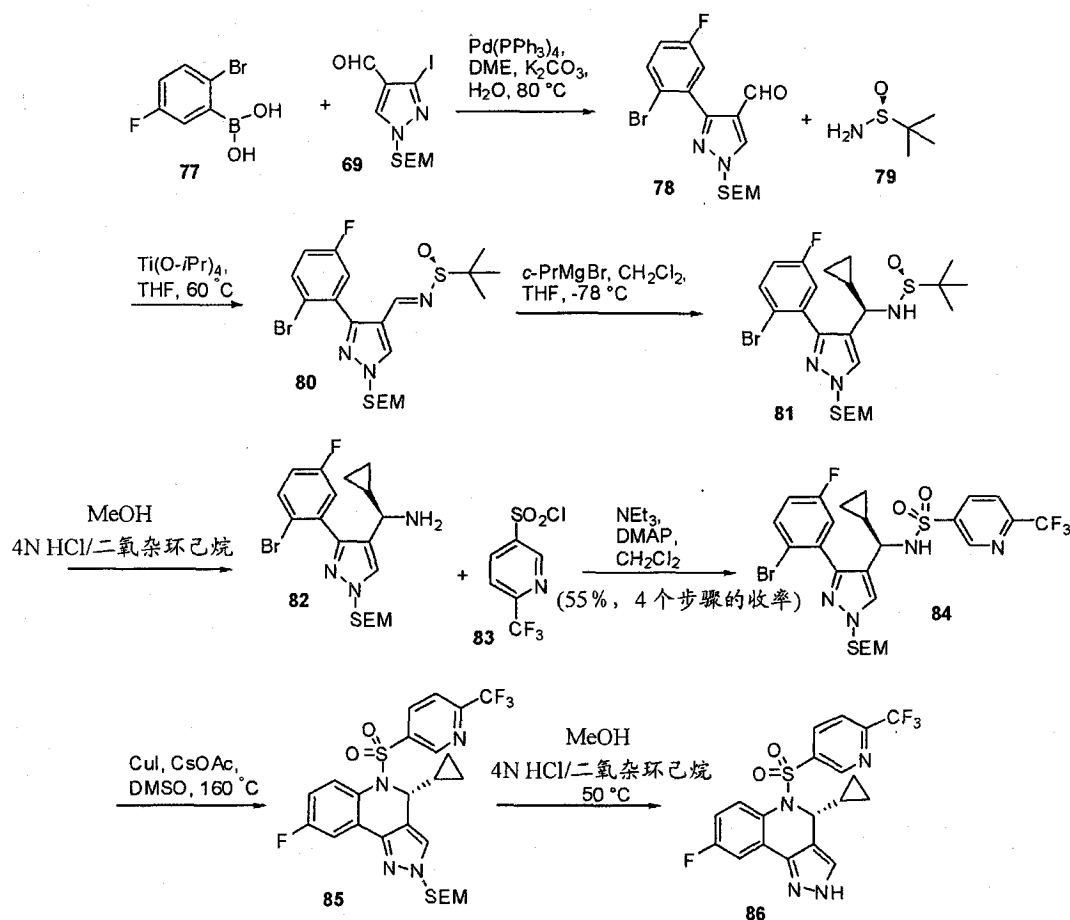
[1296] 将 4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,5-二氢-2H-吡唑并 [4,3-c] 喹啉 (75) (645mg, 1.10mmol) 在 4NHCl/二氧杂环己烷 (10mL) 和 10% HCl 水溶液 (2mL) 中搅拌 18 小时。将该溶液浓缩, 得到 (76), 其为淡黄色固体。方法 7 :HPLC 保留时间 8.34 分钟。MSm/z 456.0 (M+H)⁺, 478 (M+Na)⁺。

[1297] ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.76 (dd, J = 11.1, 7.2Hz, 1H), 7.47 (m, J = 10.2, 8.7Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.95f (d, J = 7.8Hz, 1H), 1.03 (m, 1H), 0.54 (m, 1H), 0.41 (m, 2H), 0.08 (m, 1H)。

[1298] 实施例 13

[1299] (R)-4-环丙基-8-氟-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (86)

[1300]



[1301] 3-(2-溴-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醛 (78)

[1302] 将四(三苯基膦)钯 (0) (224mg, 194 μmol)、3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-醛 (69) (1.71g, 10.0mmol)、2-溴-5-氟苯基硼酸 (77), 1.36g, 6.23mmol) 及 K_2CO_3 (2.86g, 20.7mmol) 放置在烧瓶中, 然后将该烧瓶排空并用氮气充满三次。加入水 (5mL) 和 1,2-二甲氧基乙烷 (5mL), 并将所得溶液置于预热 80°C 的油浴中。搅拌 18 小时之后, 将该溶液用乙醚萃取。将合并的有机萃取物用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。残余物经过硅胶快速色谱法纯化 (采用 49 : 1, 24 : 1, 23 : 2, 22 : 3, 21 : 4 和 4 : 1 的己烷 : EtOAc 作为洗脱剂), 得到 590mg (73%) 的 (78), 其为棕色油状物。

[1303] 方法 2 :HPLC 保留时间 1.92 分钟。MS m/z 399 和 401 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1304] (S)-(E)-N-((3-(2-溴-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (80)

[1305] 将异丙醇钛 (IV) (1.1mL, 3.75mmol) 加到 3-(2-溴-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-甲醛 (78) (590mg, 1.48mmol) 和 (S)-(-)-叔丁烷亚磺酰胺 (79) (254mg, 2.10mmol) 于 THF (10mL) 中的溶液中。搅拌 18 小时之后, 将该溶液放置在预热 60°C 的油浴中。搅拌 2 小时之后, 将该溶液冷却至室温, 用 CH_2Cl_2 稀释, 然后用

水稀释,并将该非均匀的溶液用硅藻土过滤。滤液用 CH_2Cl_2 萃取,将合并的有机萃取液用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩,得到油状物 (80),其无需进一步纯化即可使用。

[1306] 方法 2:HPLC 保留时间 2.28 分钟。MS m/z 502 和 504 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1307] (S)-N-((R)-(3-(2-溴-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)(环丙基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (81)

[1308] 在 -78°C ,将环丙基溴化镁 (c-PrMgBr) 于 THF (15.0mL, 15.0mmol) 中的 1.0M 溶液缓慢地滴加到 (S)-(E)-N-((3-(2-溴-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (80) 于 CH_2Cl_2 (15mL) 中的溶液中。搅拌 30 分钟之后,除去干冰/丙酮浴,加入饱和的 NaHCO_3 水溶液,接着加入水,直至不均匀的混合物变均匀为止。将该两相溶液用 CH_2Cl_2 萃取,将合并的有机萃取液用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩,得到 (81),其为棕色油状物,其无需进一步纯化即可使用。

[1309] 方法 7:对于主要的非对映异构体, HPLC 保留时间 9.63 分钟, MS m/z 544 和 546 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。对于次要的非对映异构体, HPLC 保留时间 10.03 分钟, MS m/z 544 和 546 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1310] (R)-(3-(2-溴-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)(环丙基)甲胺 (82)

[1311] 将 4N HCl/二氧杂环己烷 (1mL) 加到 (S)-N-((R)-(3-(2-溴-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)(环丙基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (81) 于 MeOH (20mL) 中的溶液中。搅拌 1 小时之后,浓缩该溶液。残余物用 1N 的 NaOH 水溶液稀释,用 CH_2Cl_2 萃取,将合并的有机萃取液用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩,得到 (82),其为棕色油状物,无需进一步纯化即可使用。

[1312] 方法 7:HPLC 保留时间 5.57 分钟。MS m/z 423 和 425 ($\text{M}-\text{NH}_2$)⁺,以及 MS m/z 440 和 442 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1313] (R)-N-((3-(2-溴-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)(环丙基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺 (84)

[1314] 将 4-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯 (83) (835mg, 3.40mmol) 加到 (R)-(3-(2-溴-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)(环丙基)甲胺 (82) 和 DMAP (120mg, 982 μmol) 于 CH_2Cl_2 (5mL) 和三乙胺 (NEt_3 , 1mL) 中的溶液中。搅拌 18 小时之后,将该溶液浓缩,残余物经过硅胶快速色谱法纯化(采用 9:1, 4:1, 7:3 和 3:2 己烷:EtOAc 作为洗脱剂),得到 525mg (55%, 4 步) 的油状物 (84)。

[1315] 方法 7:HPLC 保留时间 11.00 分钟。MS m/z 649 和 651 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1316] (R)-4-环丙基-8-氟-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (85)

[1317] 将乙酸铯 (1.46g, 7.61mmol)、碘化亚铜 (446mg, 2.34mmol) 及 (R)-N-((3-(2-溴-5-氟苯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)(环丙基)甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺 (84) (613mg, 944 μmol) 置于烧瓶中,将该烧瓶排空并冲入氮气。加入脱气的 DMSO (1.0mL),并将该非均匀的混合物放置于 160°C 预热的油浴中。搅拌 30 分钟之后,将该溶液冷却至室温;所生成的固体用 CH_2Cl_2 洗涤,并用硅藻土过滤。浓缩滤液,残余物经过硅胶快速色谱法纯化(采用 19:1, 9:1, 17:3, 4:1 和 3:1 的己烷:EtOAc 作为洗脱剂),得到 405mg (75%) 的 (85),其为黄

色油状物。

[1318] 方法 2 :HPLC 保留时间 2.66 分钟。MS m/z 569 (M+H)⁺, 591 (M+Na)⁺。

[1319] (R)-4-环丙基-8-氟-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (86)

[1320] 将 4N HCl/二氧杂环己烷 (10mL) 加到 (R)-4-环丙基-8-氟-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (85) (1.30g, 2.29mmol) 于 MeOH (20mL) 中的溶液中, 并将其放置在 50℃ 预热的油浴中。搅拌 1.5 小时之后, 浓缩该溶液。残余物用饱和的 NaHCO₃ 水溶液稀释, 用 CH₂Cl₂ 萃取, 将合并的有机萃取液用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。残余物经过硅胶快速色谱法纯化 (采用 9 : 1, 4 : 1, 7 : 3 和 3 : 2 己烷 : EtOAc 作为洗脱剂), 得到 1.00g 的 (86), 其为淡黄色油状物。

[1321] 方法 7 :HPLC 保留时间 7.04 分钟。MS m/z 439 (M+H)⁺; 461 (M+Na)⁺。

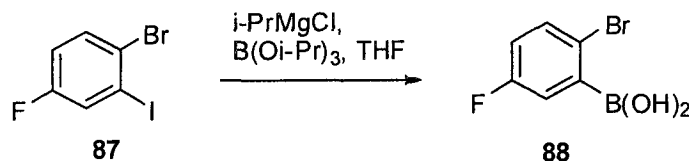
[1322] ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.13 (宽单峰, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 12.0 和 6.4Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.36 (d, J = 3.0Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (dt, J = 3.0 和 8.7Hz, 1H), 4.99 (d, J = 7.8Hz, 1H), 1.01 (m, 1H), 0.54 (m, 1H), 0.39 (m, 2H), 0.09 (m, 1H)。

[1323] 主要和次要对映异构体的分离是利用 HPLC 方法 18 实现的。

[1324] 实施例 14

[1325] 2-溴-5-氟苯基硼酸 (88)

[1326]



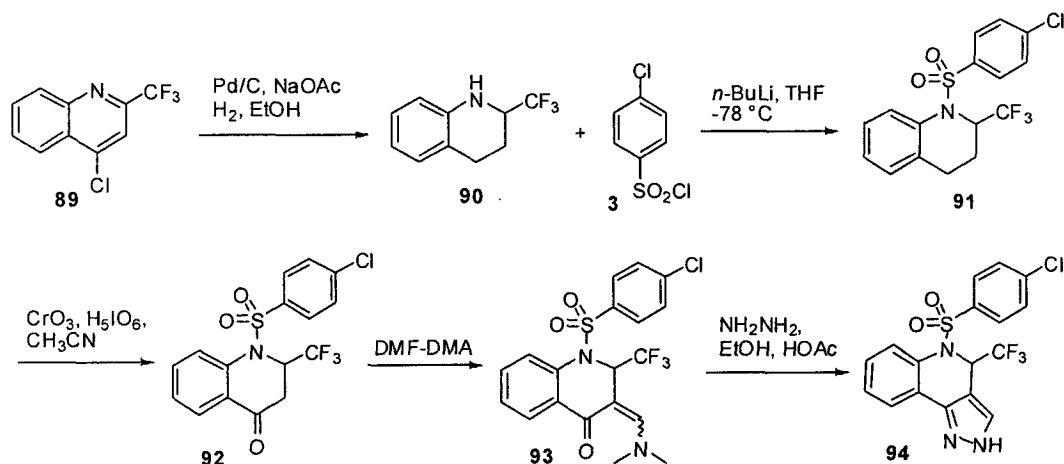
[1327] 2-溴-5-氟苯基硼酸 (88)

[1328] 在 N₂ 下, 将异丙基氯化镁 (i-PrMgCl, 36.5mmol, 2.0M 于 THF 中) 缓慢地加到 1-溴-4-氟-2-碘苯 (87) (10g, 33.2mmol) 的 -42℃ 的 THF (2.0M) 溶液中, 并在 -42℃ 搅拌 2 小时。加入硼酸三异丙酯 (B(Oi-Pr)₃) 11.4mL, 49.8mmol), 将反应温热至室温, 并搅拌过夜。加入 1N NaOH (20mL), 并将所得混合物搅拌 1 小时。用 3N HCl 将 pH 调整至 3, 样品用 EtOAc (2x20mL) 萃取。合并的有机物用 MgSO₄ 干燥, 用硅藻土过滤, 除去溶剂, 得到 2-溴-5-氟苯基硼酸 (88) (5.75g, 26.39mmol), 其为白色固体。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.68-7.64 (1H, dd, J = 9.1, 3.2Hz), 7.54-7.49 (1H, dd, J = 8.8, 4.8Hz), 7.08-7.01 (1H, m), 5.76 (2H, s)。

[1329] 实施例 15

[1330] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (94)

[1331]



[1332] 2-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉 (90)

[1333] 将 4-氯-2-(三氟甲基)喹啉 (89) (5.48g, 23.66mmol)、NaOAc (醋酸钠, 3.88g, 47.32mmol) 和 10% Pd/C (500mg) 的乙醇溶液 (70mL) 在 45psi 的 H_2 中放置 1 天。然后将反应混合物用硅藻土垫过滤并浓缩滤液。残余物吸收在 EtOAc 中, 并用水 (3x50mL)、盐水 (1x10mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩, 得到 (90) (4.43g, 93%), 其为静置即固化的透明油状物, 无需进一步纯化即可使用。 ^1H NMR($CDCl_3$) δ 7.07-7.02(m, 2H), 6.75-6.70(m, 1H), 6.60(d, J = 8.0Hz, 1H), 4.09(br s, 1H), 3.92-3.84(m, 1H), 2.85-2.81(m, 2H), 2.15-2.08(m, 2H); MS m/z 202.1 ($M+H$) $^+$ 。

[1334] 1-(4-氯苯磺酰基)-2-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉 (91)

[1335] -78 $^{\circ}C$ 下, 向 (90) (271mg, 1.34mmol) 的 THF 溶液 (5.5mL) 中加入 $n-BuLi$ (正丁基锂, 2.5M 于己烷中, 566 μ L, 1.41mmol)。10 分钟之后, 历时 5 分钟加入 4-氯苯磺酰氯 (341mg, 1.62mmol) 的 THF 溶液 (2mL), 得到黑色溶液。将反应混合物在 -78 $^{\circ}C$ 保持 1 小时, 然后温热至 -30 $^{\circ}C$ 。30 分钟后, 将该混合物冷却至 -78 $^{\circ}C$, 通过加入饱和的 NH_4Cl 而使之淬灭, 温热至室温, 并用 EtOAc 和水稀释。有机部分用 0.2N 柠檬酸 (3x15mL)、水 (1x15mL)、饱和的 $NaHCO_3$ (3x15mL)、盐水 (1x10mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 其通过快速色谱进行纯化 (用 25 : 1 己烷/EtOAc 洗脱), 得到 (91) (178mg, 35%)。

[1336] ^1H NMR($CDCl_3$) δ 7.59(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.42-7.27(m, 5H), 7.22-7.18(m, 1H), 7.00, (d, J = 7.1Hz, 1H), 4.91-4.84(m, 1H), 2.40-2.27(m, 2H), 1.81-1.67(m, 1H), 1.51-1.42(m, 1H); MS m/z 376.0 ($M+H$) $^+$ 。

[1337] 1-(4-氯苯磺酰基)-2-(三氟甲基)-2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮 (92)

[1338] 向 H_5IO_6 (高碘酸, 594mg, 2.61mmol) 于 CH_3CN (3mL) 中的溶液中加入 CrO_3 (7mg, 70.1 μ mol)。搅拌几分钟之后, 向微红的溶液中加入 (91) (178mg, 0.47mmol), 得到非均匀的反应混合物溶液。6 小时后的 TLC 分析 (10 : 1 的己烷/EtOAc) 确定没有剩余的原料, 故将反应混合物用 EtOAc (10mL) 稀释, 用水 (2x10mL)、5% $NaHSO_3$ (2x10mL)、盐水 (1x20mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。通过制备 TLC (2 : 1 的己烷/EtOAc) 进行纯化, 得到 92 (37.6mg, 20%)。 ^1H NMR($CDCl_3$) δ 7.95-7.92(m, 1H), 7.86-7.83(m, 1H), 7.66-7.56(m, 3H), 7.45-7.32(m, 3H), 5.28-5.23(m, 1H), 2.84(dd, J = 19.9, 1.6Hz, 1H), 2.64(dd, J = 18.7, 7.70Hz, 1H); MS m/z 390.0 ($M+H$) $^+$ 。

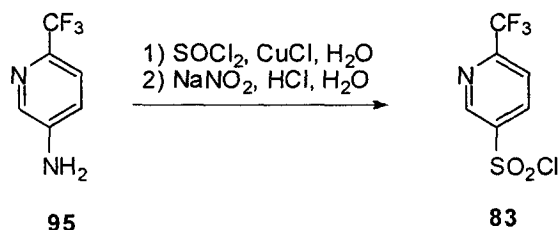
[1339] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (94)

[1340] 将 (92) (34mg, 87 μ mol) 的二甲基氨基甲醛缩二甲醇 (173 μ L) 溶液在 100℃ 加热 1 小时。对反应混合物的 HPLC/MS 分析确定没有剩下原料, 故将反应冷却至室温并用 EtOAc (5mL) 稀释。有机相用水 (3x10mL)、盐水 (1x20mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到 (93), 其直接用于下一步反应。向 (93) (39mg, 90 μ mol) 的 EtOH/冰醋酸溶液 (25 : 1v/v, 400 μ L) 中加入水合肼 (21 μ L, 0.45mmol)。将反应混合物在室温搅拌 5 天, 转移至密封管中并在 75℃ 加热 5 天。然后将反应混合物冷却至室温, 浓缩, 并将残余物吸收于 EtOAc (10mL) 中。有机相用饱和的 NaHCO_3 (3x20mL)、盐水 (1x10mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。粗产物通过制备性 HPLC 纯化, 得到 (94) (6.7mg, 19% 两步), 其为白色粉末。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.88 (dd, $J = 7.70, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.5, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 4H), 6.03 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H); MS m/z 414.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1341] 实施例 16

[1342] 6-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰氯 (83)

[1343]



[1344] 6-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰氯 (83)

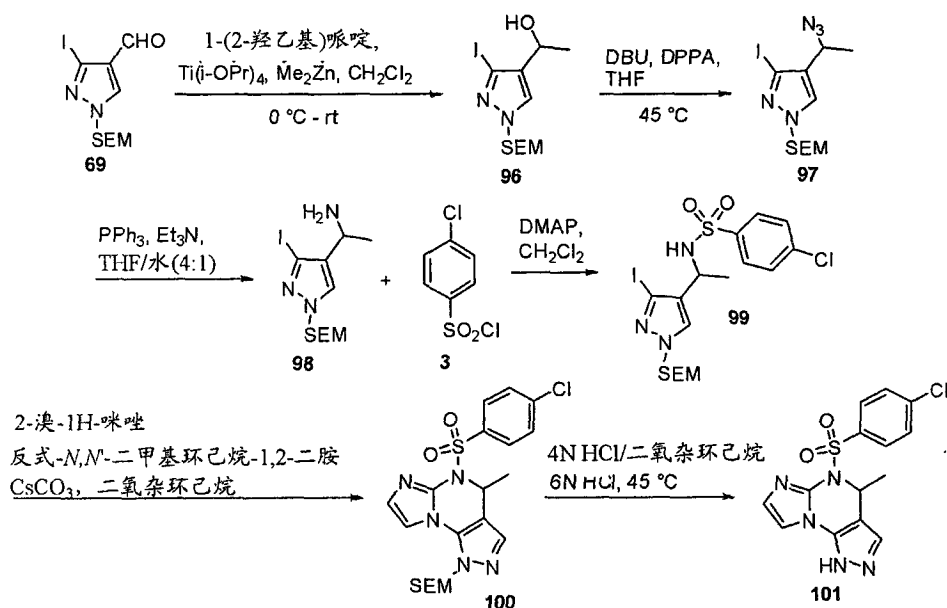
[1345] 在 0℃, 将亚硫酸氯 (31mL, 0.43mol) 缓慢地加到 175mL 水中。加入过程中保持温度为 0 ~ 5℃。加入之后, 将该溶液温热至 15℃ 并加入 0.47g (4.8mmol) 的 CuCl (氯化亚铜)。将该溶液用 100mL 水稀释, 并重新冷却至 0℃。

[1346] 在 0℃, 将 7.21g (0.10mol) 的 NaNO_2 于 100mL 水中的溶液缓慢地加到 15.39g (0.10mol) 的 5-氨基-2-(三氟甲基)吡啶 (95) 于 125mL 浓 HCl 中的溶液中。加入过程中, 保持温度为 0 ~ 5℃。然后将该混合物缓慢地加到如上制备的溶液中, 以保持温度为 0 ~ 5℃。生成大量的沉淀。加入之后, 将该混合物再搅拌 30 分钟, 然后通过过滤收集固体。该固体用水洗涤并溶解于 CHCl_3 中。将所得溶液用 MgSO_4 干燥, 过滤并除去溶剂, 得到 18.03g (77%) 的磺酰氯 (83), 其为茶色固体。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.34 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 8.53 (dd, $J = 8.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H)。

[1347] 实施例 17

[1348] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]吡啶并[4,3-e]嘧啶

[1349]



[1350] (104)

[1351] 1-(3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)乙醇 (96)。

[1352] 在 N_2 和室温, 向搅拌着的 1-(2-羟乙基)吡啶 (149mg, 1.09mmol) 于无水 CH_2Cl_2 (25mL) 中的混合物中加入 $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$ 。搅拌 1 小时之后, 将反应混合物冷却至 0°C , 加入 2.0M 二甲基锌 (Me_2Zn)/ 甲苯 (17mL, 33mmol) 溶液。30 分钟之后, 加入醛化合物 (69) (1.45g, 5.45mmol) 于 CH_2Cl_2 (2mL) 中的溶液, 并将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用 1N HCl 淬灭并分层。水层用 CH_2Cl_2 (3x10mL) 萃取。合并的有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经快速色谱处理 (用 9 : 1, 4 : 1 和 3 : 1 的己烷 : EtOAc 作为洗脱剂), 得到 1.3g (85%) 的 (96), 其为无色油状物。产物利用方法 1 通过 HPLC/MS 进行分析。保留时间 = 2.199 分钟。MS m/z 369.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.45 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.79 (q, $J = 6.1\text{Hz}$, 1H), 3.58 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 1.53 (d, $J = 6.1\text{Hz}$, 3H), 0.91 (t, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), -0.03 (s, 9H)。

[1353] 4-(1-叠氨基乙基)-3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (97)

[1354] 室温, 向搅拌着的醇化合物 (96) (1.2g, 3.26mmol) 于 THF (0.5M, 6.5mL) 中的混合物中加入 DBU (843mg, 5.54mmol), 接着加入 DPPA (1.5g, 5.54mmol)。所得混合物慢慢地变成暗棕色, 并将其缓慢地温热至 45°C 。将反应混合物冷却至室温, 然后用 CH_2Cl_2 稀释并用盐水淬灭。分层。水层用 CH_2Cl_2 (3x25mL) 萃取。将合并的有机萃取液用 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经过快速色谱法纯化 (以 10 : 1 和 9 : 1 的己烷 : EtOAc 作为洗脱剂), 得到 1.1g 的 (97), 其为无色油状物。产物采用方法 1 通过 HPLC/MS 进行分析。保留时间 = 2.076 分钟。MS m/z 394.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.47 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.47 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.58 (t, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 1.53 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 0.91 (t, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), -2.0 (s, 9H)。

[1355] 1-(3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)乙胺 (98)

[1356] 向搅拌着的叠氮化物 (97) (270mg, 0.7mmol) 于 THF/ 水中的混合物中加入 PPh_3 (545mg, 2.08mmol) 和 Et_3N (0.58mL, 4.15mmol)。将反应混合物升温至 50°C 并搅拌过夜。

将反应混合物用水淬灭并用 EtOAc 萃取。合并的有机层用 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩。残余物经过快速色谱法纯化(以 2 : 1,1 : 1 的己烷/EtOAc 及 10 : 1 : 0.1 的 EtOAc/MeOH/ NH_4OH 洗脱),得到 240mg 的化合物 (98),其为无色油状物。产物采用方法 1 通过 HPLC/MS 进行分析。保留时间 = 1.576 分钟。MS m/z 368.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.66 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.17 (q, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.59 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 1.56 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), -1.3 (s, 9H)。

[1357] 4-氯-N-(1-(3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)乙基)苯磺酰胺 (99)

[1358] 室温,向搅拌着的胺化合物 (98) (100mg, 0.27mmol) 于 CH_2Cl_2 (1.0mL) 中的混合物中加入 4-氯苯磺酰氯 (3) (111mg, 0.55mmol)、 Et_3N 及 DMAP (4mg)。使反应混合物反应 4 小时或者直至全部原料耗尽为止。所得混合物用 NaHCO_3 稀释并用 EtOAc 萃取。残余物经过快速色谱法纯化(以 2 : 1,1 : 1 和 1 : 2 的己烷/EtOAc 洗脱),得到 70mg 的 (99),其为无色油状物。产物采用方法 1 通过 HPLC/MS 进行分析。保留时间 = 2.906 分钟。MS m/z 564.0 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。

[1359] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4,5-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶 (100)

[1360] 向搅拌着的磺酰胺 (99) (110mg, 0.2mmol) 于去氧的二氧杂环己烷 (0.5M) 中的混合物中加入反式-N, N'-二甲基环己烷-1,2-二胺 (114mg, 0.812mmol), CuI (38mg, 0.2mmol), CsCO_3 (263mg, 0.81mmol) 及 2-溴-1H-咪唑 (38mg, 0.24mmol)。将反应混合物迅速升温至 110°C 并搅拌 1 小时。将粗品混合物直接加载在硅胶柱上进行色谱处理,得到 78mg (80%) 的 (100),其为无色油状物。产物采用方法 2 通过 HPLC/MS 进行分析。保留时间 = 1.429 分钟。MS m/z 480.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1361] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶 (101)

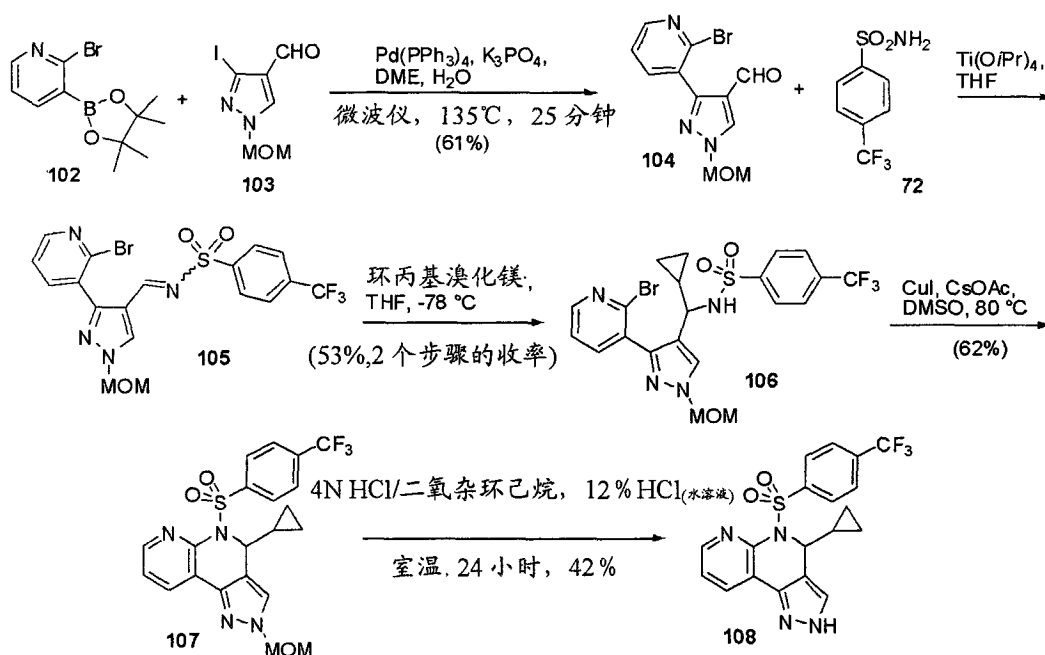
[1362] 将嘧啶化合物 (100) 在 4N HCl /二氧杂环己烷 (10mL) 和 6N HCl 水溶液 (2mL) 中搅拌 18 小时。浓缩该溶液,得到化合物 (101),其为黄色固体。所需产物通过制备 HPLC 进一步纯化,采用规定类型的色谱柱,并利用方法 1 进行分析,得到白色固体。MS (ESI) m/z 350.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。保留时间 = 1.139 分钟。

[1363] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.74-7.72 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.08-7.07 (m, 1H), 5.78 (q, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 1.36 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H)。

[1364] 实施例 18

[1365] 4-环丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c][1,8]二氮杂萘

[1366]



[1367] (108)

[1368] 3-(2-溴吡啶-3-基)-1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-甲醛 (104)

[1369] 向磷酸钾 (4.78g, 22.5mmol) 于 1 : 1 的乙二醇二甲醚 (10mL) 和 H₂O (10mL) 混合物中的溶液中加入 2-溴吡啶-3-硼酸频哪醇酯 (102) (2.13g, 7.52mmol)。将反应混合物在室温搅拌 10 分钟, 然后加入醛化合物 (103) (1.00g, 3.75mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0.43g, 0.37mmol)。将反应混合物在微波仪中在 125°C 加热 25 分钟。然后将反应混合物用 EtOAc (25mL) 稀释并分成两层。有机层用饱和的 NaCl 水溶液 (15mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱进行纯化 (50% EtOAc 于己烷中), 得到 (104) (0.68g, 61%)。MS(ES)m/z 295.9, 297.9 (M+H)⁺。

[1370] N-((3-(2-溴吡啶-3-基)-1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-基)(环丙基)甲基)-4-(三氟甲基)苯磺酰胺 (106)

[1371] 向 (104) (0.68g, 2.30mmol) 于 THF (10mL) 中的溶液中加入磺酰胺 (72) (0.77g, 3.45mmol), 接着加入异丙醇钛 (IV) (1.30g, 4.6mmol)。将反应混合物在室温搅拌 18 小时。然后将反应混合物用 EtOAc (15mL) 稀释, 接着用饱和 NaCl 水溶液 (3mL) 淬灭。将所得混合物搅拌 10 分钟, 然后用硅藻土垫过滤。分成两层。有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。所得亚胺 (105) 无需纯化直接用于下一步反应。在 -78°C, 向 (105) 于 THF 中的溶液中缓慢加入环丙基溴化镁 (0.5M 于 THF 中, 9.20mL, 4.60mmol)。反应混合物在 -78°C 搅拌 2 小时, 然后用 EtOAc (20mL) 稀释, 并用饱和的 NH₄Cl 水溶液 (10mL) 淬灭。将该混合物温热至室温并分成两层。有机层用饱和的 NaCl 水溶液 (15mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱进行纯化 (50% EtOAc 于己烷中), 得到 (106) (0.66g, 53% 两个步骤)。MS(ES)m/z 544.8 和 546.8 (M+H)⁺。

[1372] 4-环丙基-2-(甲氧基甲基)-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并 [4,3-c] [1,8] 二氮杂萘 (107)

[1373] 将磺酰胺 (106) (0.30g, 0.55mmol) 溶解于 DMSO (1mL) 中, 并将氮气鼓泡通过该溶液 1 小时。在单独的火焰干燥烧瓶中, 将碘化亚铜 (CuI, 0.42g, 2.20mmol) 和乙酸铯 (1.05g,

5.50mmol) 混合。将反应烧瓶排空然后充入氮气。将该排空 / 吹洗过程重复三次。向反应烧瓶中加入磺酰胺化合物 (106) 的 DMSO 溶液, 并将烧瓶放置在预热 80℃ 的油浴中。将反应混合物在 80℃ 搅拌 2 小时, 然后冷却至室温。将该混合物用 Et₂O (15mL) 稀释, 并用 H₂O (10mL) 洗涤。有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱法进行纯化 (50% EtOAc/ 己烷), 得到 (107) (0.16g, 62%)。MS (ES) m/z 464.9 (M+H)⁺。

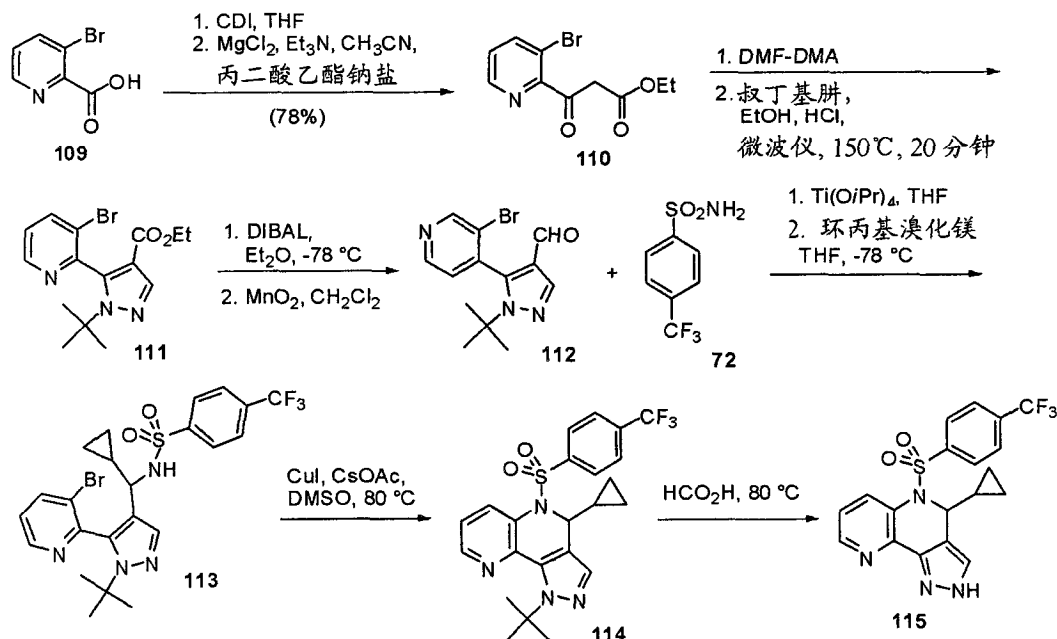
[1374] 4-环丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c][1,8]二氮杂萘 (108)

[1375] 向吡唑并二氮杂萘 (107) (0.21g, 0.45mmol) 于 4N HCl/ 二氧杂环己烷 (5mL) 中的溶液中加入 12% HCl (0.15mL)。将反应混合物在室温搅拌 18 小时。将反应混合物用 EtOAc (15mL) 稀释, 并将温度降低至 0℃。反应混合物通过加入 1M NaOH 至 pH 7 而淬灭。分成两层。水层用 EtOAc (20mL, 3x) 洗涤。合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱法进行纯化 (50% EtOAc/ 己烷), 得到 (108) (0.14g, 42%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.32 (dd, J = 4.8, 1.6Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.3Hz, 2H), 8.07 (dd, J = 7.6, 1.5Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 4.9Hz, 1H), 5.45 (d, J = 8.1Hz, 1H), 1.15 (m, 1H), 0.51 (m, 2H), 0.38 (m, 1H), 0.21 (m, 1H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 159.9, 148.5, 148.1, 144.7, 141.2, 134.6, 134.2, 131.4, 128.9, 126.3, 125.8, 125.7, 121.5, 120.9, 116.0, 57.7, 18.0, 5.07, 2.67。MS (ES) m/z 420.9 (M+H)⁺。

[1376] 实施例 19

[1377] 4-环丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c][1,5]二氮杂萘 (115)

[1378]



[1379] 3-(3-溴吡啶-2-基)-3-氧代丙酸乙酯 (110)

[1380] 向 3-溴-2-吡啶-羧酸 (109) (2.00g, 9.90mmol) 于 THF (10mL) 中的悬浮液中加入羰基二咪唑 (CDI, 1.61g, 9.90mmol)。将反应混合物在室温搅拌 18 小时。在单独的火焰干燥的烧瓶中, 将丙二酸乙酯钠盐 (3.37g, 19.8mmol) 悬浮在 CH₃CN (40mL) 中并加入 Et₃N (3.00g, 29.7mmol)。将温度降低至 0℃。分两份加入氯化镁 (2.35g, 24.7mmol), 并将反应混合物在

室温搅拌 5 小时。然后将温度降低至 0℃并慢慢地加入 (109) 的 THF 溶液。将反应混合物在 0℃搅拌 10 分钟,然后温热至室温并搅拌 18 小时。浓缩反应混合物,并将所得残余物悬浮于甲苯 (70mL) 中。将温度降低至 0℃,反应混合物通过缓慢加入 12% HCl (50mL) 而淬灭。将反应混合物温热至室温并搅拌 30 分钟。分为两层,水层用 EtOAc (50mL, 3x) 洗涤。合并的有机层用饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (50mL) 洗涤,用 MgSO₄ 干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱进行纯化 (30% EtOAc/ 己烷),得到 (110) (2.09g, 78%)。MS (ES)m/z 271.9, 273.9 (M+H)⁺。

[1381] 5-(3-溴吡啶-2-基)-1-叔丁基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (111)

[1382] 将 β-酮酯化合物 (110) (0.90g, 3.31mmol) 溶解于二甲基氨基甲醛缩二甲醇 (3mL) 中,并在 50℃加热 15 分钟。将反应混合物冷却至室温并浓缩。将所得残余物溶解于 EtOH (15mL) 中并加入盐酸叔丁基胍 (0.49g, 4.97mmol),接着加入三滴浓 HCl。将反应混合物在室温搅拌 10 分钟,然后在 150℃微波加热 25 分钟。浓缩反应混合物。将所得残余物溶解于 EtOAc (25mL) 中并用 H₂O (10mL) 和饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (10mL) 洗涤。有机层用 MgSO₄ 干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱法进行纯化 (20% EtOAc/ 己烷),得到 (111) (1.47g, 60%)。MS (ES)m/z 351.9, 353.9 (M+H)⁺。

[1383] 5-(3-溴吡啶-4-基)-1-叔丁基-1H-吡唑-4-甲醛 (112)

[1384] 在 -78℃,向 (111) (1.00g, 2.83mmol) 于 Et₂O (10mL) 中的溶液中加入二异丁基氢化铝 (DIBAL, 1M 于甲苯中, 7.09mmol)。将反应混合物在 -78℃搅拌 1.5 小时,然后用硅藻土和 Na₂S₂O₃ · 5H₂O 的 1 : 1 混合物 (2.5g) 淬灭。搅拌反应混合物,同时温热至室温,然后过滤并浓缩。将所得残余物溶解于 CH₂Cl₂ (20mL) 中并加入 MnO₂ (二氧化锰, 2.46g, 28.3mmol)。将反应混合物在室温搅拌 48 小时。将反应混合物用硅藻土过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱法进行纯化 (50% EtOAc/ 己烷),得到 (112) (0.27g, 32%)。MS (ES)m/z 307.9, 309.9 (M+H)⁺。

[1385] N-((5-(3-溴吡啶-2-基)-1-叔丁基-1H-吡唑-4-基)(环丙基)甲基)-4-(三氟甲基)苯磺酰胺 (113)

[1386] 向 (112) (0.25g, 0.81mmol) 于 THF (5mL) 中的溶液中加入磺酰胺化合物 (72) (0.27g, 1.21mmol),接着加入异丙醇钛 (IV) (0.46g, 1.62mmol)。将反应混合物在室温搅拌 18 小时。反应混合物用 EtOAc (10mL) 稀释,然后用饱和的 NaCl 水溶液 (3mL) 淬灭。将反应混合物搅拌 10 分钟,然后用硅藻土过滤。分成两层。有机层用 MgSO₄ 干燥,过滤并浓缩。在 -78℃,向所得残余物于 THF (5mL) 中的溶液中缓慢地加入环丙基溴化镁 (0.5M 于 THF 中, 16.2mL, 8.11mmol)。将反应混合物在 -78℃搅拌 2 小时,然后用 EtOAc (20mL) 稀释,并用饱和的 NH₄Cl (水溶液) (10mL) 淬灭。将反应混合物温热至室温并分成两层。有机层用饱和的 NaCl 水溶液 (15mL) 洗涤,用 MgSO₄ 干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱法进行纯化 (30% EtOAc/ 己烷),得到 (113) (0.17g, 45%两步)。MS (ES)m/z 556.9 和 558.9 (M+H)⁺。

[1387] 1-叔丁基-4-环丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并 [4,3-c] [1,5] 二氮杂萘 (114)

[1388] 将磺酰胺 (113) (0.82g, 0.15mmol) 溶解于 DMSO (1mL) 中并使氮气鼓泡通过 1 小时。在单独的火焰干燥烧瓶中,将碘化亚铜 (0.11g, 0.59mmol) 和乙酸铯 (0.28g, 1.48mmol) 混合。将反应烧瓶排空,然后充入氮气。重复所述排空 / 吹洗过程三次。向反应烧瓶中加入

入磺酰胺化合物 (113) 的 DMSO 溶液, 并将烧瓶放置在预热 80℃ 的油浴中。将反应混合物在 80℃ 搅拌 1 小时, 然后冷却至室温。将反应混合物用 Et₂O (15mL) 稀释并用水 (10mL) 洗涤。有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱法进行纯化 (30% EtOAc/ 己烷), 得到 (114) (0.05g, 66%)。MS (ES) m/z 477.0 (M+H)⁺。

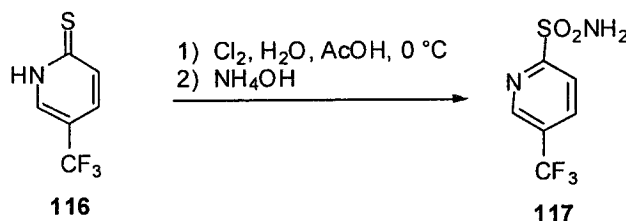
[1389] 4-环丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c][1,5]二氮杂萘 (115)

[1390] 将 (114) (0.05g, 0.09mmol) 于甲酸 (HCO₂H, 1mL) 中的溶液放置在预热 80℃ 的油浴中。将反应混合物在 80℃ 搅拌 2 小时, 然后冷却至室温。浓缩该混合物, 并将所得残余物溶解于 CH₂Cl₂ (10mL) 并用水 (5mL) 洗涤。有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱法进行纯化 (50% EtOAc/ 己烷), 得到 (115) (0.03g, 63%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.62 (dd, J = 4.8, 1.2Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.2, 1.2Hz, 1H), 7.36 (m, 6H), 5.12 (d, J = 7.5Hz, 1H), 1.05 (m, 1H), 0.45 (m, 2H), 0.19 (m, 1H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 147.7, 141.6, 141.0, 136.7, 135.6, 133.5, 129.9, 127.3, 125.5, 125.4, 123.2, 117.7, 58.7, 30.3, 17.0, 3.32, 2.82; MS (ES) m/z 420.9 (M+H)⁺。

[1391] 实施例 20

[1392] 5-(三氟甲基)吡啶-2-磺酰胺 (117)

[1393]

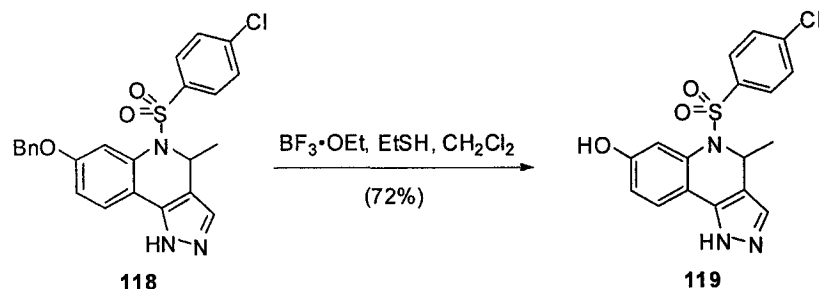


[1394] 将 5-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-硫酮 (116) (10.0g, 55.8mmol) 置于含有 100mL 水和 50mL 乙酸 (AcOH) 的烧瓶中。将该混合物冷却至 0℃, 并将氯气在该混合物中鼓泡 45 ~ 60 分钟。加入水 (100mL), 并通过过滤收集所生成的沉淀。将该固体在冰浴中冷却, 同时将装有 100mL 浓 NH₄OH (氨水) 的另外的烧瓶在冰浴中冷却。10 分钟之后, 将冷却的 NH₄OH 溶液加到所述固体中, 并将该混合物在室温搅拌过夜。然后将该混合物用 Et₂O (100mL) 萃取。收集水层并浓缩, 得到粗产物, 该粗产物通过硅胶柱色谱进行纯化 (采用 EtOAc/ 己烷梯度洗脱剂), 得到 1.30g 的 (117) (10%), 其为米黄色固体。

[1395] 实施例 21

[1396] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-醇 (119)

[1397]



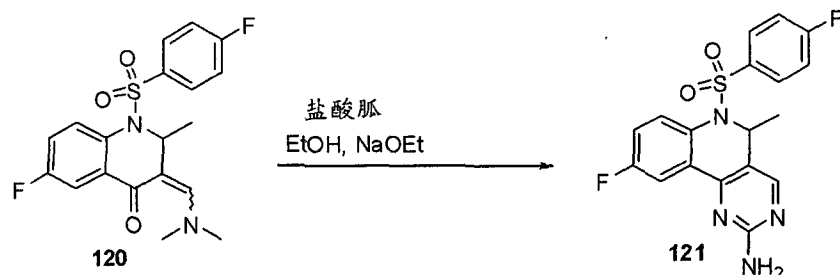
[1398] 在 0℃, 向 (118) (0.37g, 0.78mmol) 于 CH₂Cl₂ (5mL) 中的溶液中加入乙硫醇 (EtSH,

1mL) 和 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.39mL, 3.15mmol)。将反应混合物搅拌 18 小时,同时温热至室温。加入第二部分的 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.39mL, 3.15mmol), 并将反应混合物在 50°C 加热 3 小时。然后将所得混合物冷却至室温,用 EtOAc (10mL) 稀释,并用水 (10mL) 和饱和的 NaCl 水溶液 (10mL) 洗涤。有机层用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过制备性 HPLC 进行纯化,得到 (119) (0.21g, 72%)。 ^1H NMR (CD_3CN) δ 7.44 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.17 (s, 4H), 6.83 (dd, $J = 8.4, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.38 (bs, 1H), 5.57 (q, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (75MHz, CD_3CN) δ 158.1, 139.5, 137.0, 134.8, 129.6, 129.2, 127.2, 124.6, 118.2, 117.8, 117.2, 116.0, 55.2, 50.9, 23.3; MS (ES) m/z 375.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1399] 实施例 22

[1400] 9-氟-6-(4-氟苯磺酰基)-5-甲基-5,6-二氢-嘧啶并[5,4-c]喹啉-2-胺 (121)。

[1401]

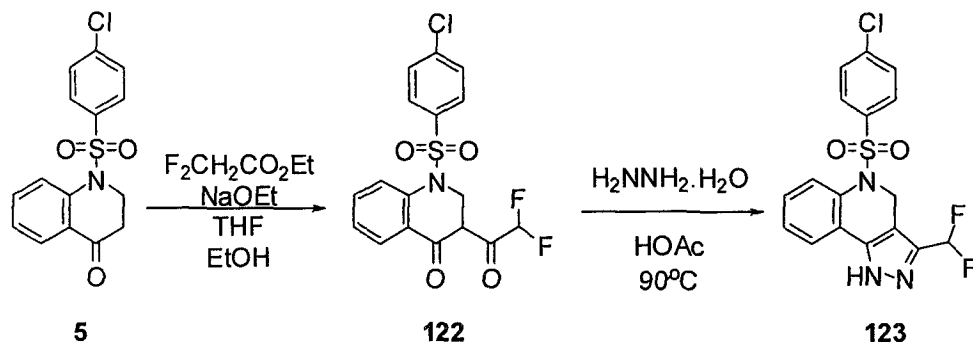


[1402] 将盐酸胍 (0.49mmol) 和 NaOEt (乙醇钠, 21% wt 于 EtOH 中, 1.34mmol) 的溶液加到装有化合物 (120) (0.45mmol) 的 EtOH (1.5mL) 溶液的反应瓶中。将反应瓶在微波仪中在 100°C 加热 5 分钟,然后过滤并通过制备性 HPLC 进行纯化,得到化合物 (121) (27%)。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.76-6.69 (m, 1H), 5.57-5.50 (q, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 1.31-1.28 (m, 3H)。MS m/z 388.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1403] 实施例 23

[1404] 5-(4-氯苯磺酰基)-3-(二氟甲基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (123)

[1405]



[1406] 1-(4-氯苯磺酰基)-3-(2,2-二氟乙酰基)-2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮 (122)

[1407] 将酮化合物 (5) (481mg, 1.5mmol) 溶解于二氟乙酸乙酯 ($\text{F}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, 3.15mL, 30mmol)、THF (1mL) 和无水乙醇 (1mL) 中。向反应混合物中加入 21% 乙醇钠/乙醇 (1.68mL, 4.5mmol)。然后将该溶液在室温搅拌。4 小时之后,LC-MS 分析表明发生部分转化,并使反应在室温继续进行另外 14 小时。将琥珀色的反应混合物在氮气流下蒸发,得到中间体 (122),

MS (ES) m/z 422.0 (M+Na)⁺。

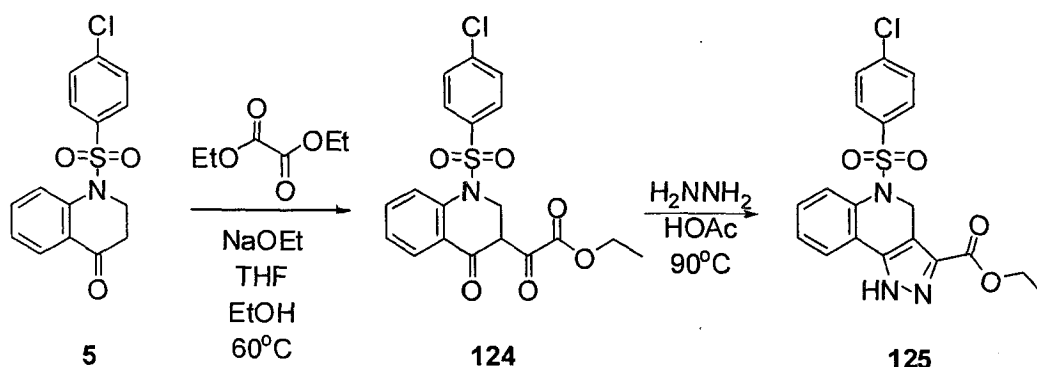
[1408] 5-(4-氯苯磺酰基)-3-(二氟甲基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (123)

[1409] 向中间体 (122) (239mg, 0.6mmol) 和冰乙酸 (3mL) 的悬浮液中加入无水肼 (30 μ L, 0.6mmol)。将所得溶液在氮气氛下搅拌并于 90℃ 加热 3 小时, 然后冷却至室温。待 LC-MS 证实 (87) 完全耗尽时, 将反应混合物旋转蒸发。将所得残余物溶解于乙腈 (5mL) 中, 并通过反相制备性 HPLC 进行纯化, 得到 172mg 化合物 (123)。MS (ES) m/z 396.0 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.90-7.83 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.19-7.04 (m, 3H), 5.05 (s, 2H)。¹³C NMR (CDCl₃) δ 139.2, 138.8, 135.8, 134.4, 129.5, 129.4, 128.4, 128.3, 128.0, 122.1, 121.7, 113.9, 110.8, 110.7, 107.7, 50.6, 42.8。

[1410] 实施例 24

[1411] 5-(4-氯苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-羧酸乙酯 (125)

[1412]



[1413] 2-(1-(4-氯苯磺酰基)-4-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-2-氧代乙酸乙酯 (124)

[1414] 将酮化合物 (5) (963mg, 3.0mmol) 溶解于草酸二乙酯 (4.1mL, 30mmol), THF (2mL) 和无水乙醇 (2mL) 中。向反应混合物中加入 1% 乙醇钠 / 乙醇 (3.36mL, 9.0mmol)。将该溶液放置在氮气氛中, 并于室温搅拌 1 小时, 然后于 60℃ 加热 1 小时。将所得混合物通过旋转蒸发进行浓缩, 溶解在 MeOH (14mL) 中, 并通过反相制备性 HPLC 进行纯化, 得到 260mg 的化合物 (124)。MS (ES) m/z 421.9 (M+H)⁺。

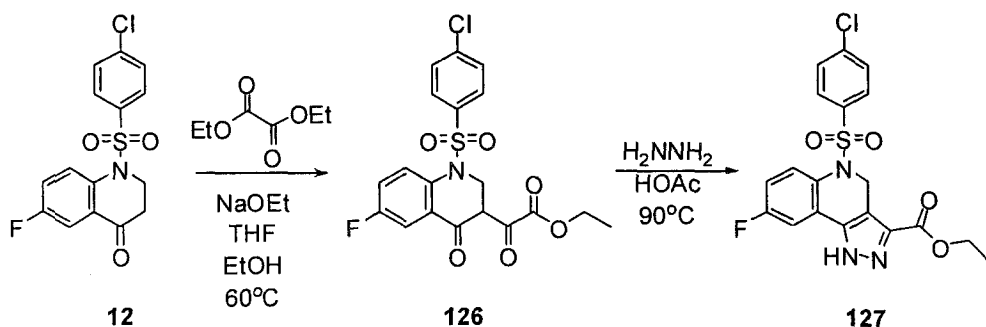
[1415] 5-(4-氯苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-羧酸乙酯 (125)

[1416] 向中间体 (124) (260mg, 0.62mmol) 和冰乙酸 (2mL) 的悬浮液中加入无水肼 (35 μ L, 0.62mmol)。将该溶液在氮气氛下搅拌, 并于 90℃ 加热 6 小时, 然后冷却至室温。待 LC-MS 证实 (124) 完全耗尽时, 将反应混合物旋转蒸发。将所得残余物溶解于甲醇 (6mL), 并通过反相制备性 HPLC 进行纯化, 得到 107mg 的化合物 (125)。MS (ES) m/z 417.9 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.84-7.80 (dd, 2H), 7.74-7.74 (dd, 2H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.17-7.04 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.54-4.47 (q, 2H), 1.53-1.48 (t, 3H)。¹³C NMR (CDCl₃) δ 159.0, 145.2, 139.4, 136.0, 134.9, 129.9, 129.7, 129.3, 129.0, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 124.3, 122.7, 115.6, 62.0, 43.1, 14.4。

[1417] 实施例 25

[1418] 5-(4-氯苯磺酰基)-8-氟-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-羧酸乙酯 (127)

[1419]



[1420] 2-(1-(4-氯苯磺酰基)-6-氟-4-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-3-基)-2-氧代乙酸
乙酯 (126)

[1421] 将酮化合物 (12) (1017mg, 3.0mmol) 加热以溶解在草酸二乙酯 (4.1mL, 30mmol)、THF (2mL) 和干燥乙醇 (2mL) 中。向反应混合物中加入 21 % 乙醇钠 / 乙醇 (3.36mL, 9.0mmol)。将该溶液在室温和氮气氛下搅拌 1 小时, 然后在 60℃ 加热 1 小时。将所得混合物通过旋转蒸发而浓缩, 得到粗产物。化合物 (126)。MS (ES) m/z 440.0 (M+H)⁺。

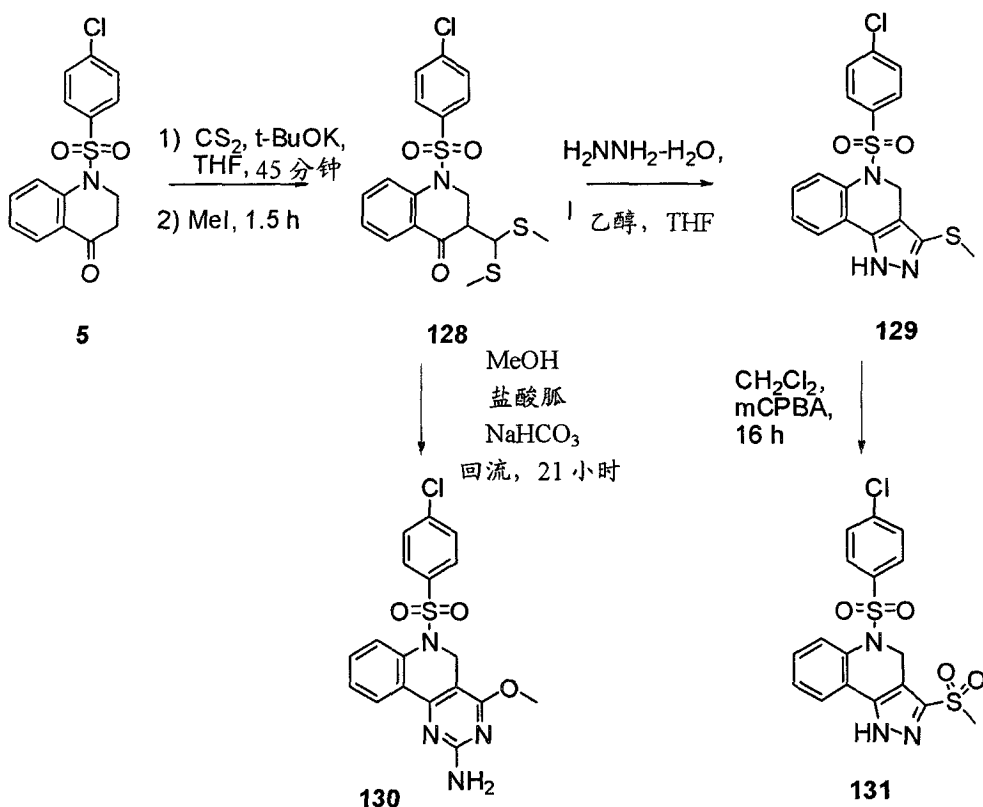
[1422] 5-(4-氯苯磺酰基)-8-氟-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-羧酸乙酯
(127)

[1423] 向中间体 (126) (3.0mmol) 和冰乙酸 (10mL) 的悬浮液中加入无水肼 (168 μ L, 3.0mmol)。将该溶液在氮气氛下搅拌并在 90℃ 加热 5 小时, 然后冷却至室温。待通过 LC-MS 证实 (126) 完全耗尽时, 将反应混合物旋转蒸发。将所得残余物溶解于甲醇 (12mL) 中并通过反相制备性 HPLC 进行纯化, 得到 379mg 的化合物 (127)。MS (ES) m/z 435.9 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.81–7.76 (dd, 2H), 7.47–7.43 (dd, 2H), 7.16–7.06 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 4.54–4.46 (q, 2H), 1.53–1.48 (t, 3H)。¹³C NMR (CDCl₃) δ 163.5, 160.2, 159.0, 139.4, 135.8, 131.0, 130.9, 130.7, 128.4, 128.3, 116.0, 115.7, 115.6, 109.7, 109.4, 61.9, 50.8, 43.1, 14.4。

[1424] 实施例 26

[1425] 5-(4-氯苯磺酰基)-3-(甲基磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (131)

[1426]



[1427] 3-(二(甲硫基)甲基)-1-(4-氯苯磺酰基)-2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮 (128)

[1428] 将 (5) (506mg, 1.57mmol) 和二硫化碳 (CS_2 , 239mg, 0.189mL, 3.15mmol) 于四氢呋喃 (10mL) 中的溶液用叔丁醇钾 ($t\text{-BuOK}$, 441mg, 3.93mmol) 处理并搅拌 45 分钟。然后将该混合物用碘甲烷 (MeI , 1.12g, 0.49mL, 7.9mmol) 处理并在室温搅拌 1.5 小时。将该混合物用饱和碳酸氢钠水溶液 (25mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (2x25mL) 萃取。合并的有机萃取液用水 (20mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 然后干燥 (硫酸钠), 过滤并真空蒸发, 得到 (128), 其为黄色油状物 (645mg, 92% 粗产物)。

[1429] 5-(4-氯苯磺酰基)-3-(甲硫基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (129) 将烯酮缩二甲硫醇化合物 (128) (615mg, 1.44mmol) 吸收于乙醇 (10mL) 中并用水合肼 (87mg, 0.084mL, 1.73mmol) 处理。加入四氢呋喃 (2mL), 得到均匀溶液, 并将其搅拌 4 小时。将所得混合物用水 (25mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2x25mL) 萃取。合并的有机萃取液用水 (25mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 然后干燥 (硫酸钠), 过滤并真空蒸发, 得到粗产物, 该粗产物经硅胶快速色谱法纯化 (以 2 : 1 的己烷 / 乙酸乙酯洗脱), 得到 (129) (373mg, 66%), 其为茶色固体。质谱: $\text{MS}(\text{ES}) m/z$ 392.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.81 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.45-7.34 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.2Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 139.2, 136.3, 134.9, 129.1, 128.9, 128.4, 128.0, 122.4, 42.7。

[1430] 5-(4-氯苯磺酰基)-3-(甲基磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (131)

[1431] 将 (129) (307mg, 0.78mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液用 mCPBA (分析: 77%, 527mg, 2.35mmol) 处理并搅拌 16 小时。将该混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 并用经稀释的碳酸氢钠水溶液 (2x25mL) 洗涤。在真空中除去挥发物, 残余物通过硅胶快速色谱 (以 1 : 1 己烷 / 乙酸乙酯洗脱) 纯化, 得到 (131), 其为白色固体 (290mg, 87%)。质谱: $\text{MS}(\text{ES}) m/z$ 424.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.75 (m, 1H), 7.65-7.54 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.8Hz,

2H), 7.12(d, J = 8.2Hz, 2H), 5.11(s, 2H), 3.33(s, 3H)。¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 133.7, 130.7, 128.7, 128.1, 124.8, 124.1, 124.1, 123.8, 123.7, 123.3, 117.9, 38.6, 37.6。

[1432] 6-(4-氯苯磺酰基)-4-甲氧基-5,6-二氢-嘧啶并[5,4-c]喹啉-2-胺 (130)

[1433] 将烯酮醛二甲硫醇 (ketene dithioacetal, 128) (0.58g, 1.36mmol) 吸收于甲醇 (10mL) 中并用盐酸胍 (0.260g, 2.77mmol) 处理。将该混合物搅拌 16 小时, 随之 TLC 分析指示未发生缩合。加入碳酸氢钠 (300mg) 并将该混合物加热回流 21 小时。将该混合物冷却至室温并用水 (15mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (3x25mL) 萃取。将萃取液干燥 (硫酸钠), 过滤并真空浓缩, 得到残余物, 该残余物通过硅胶色谱纯化 (以 1 : 1 己烷 / 乙酸乙酯洗脱), 得到 190mg 的 (130)。MS m/z 403.0 (M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.98(dd, J = 1.1, 7.7Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.51(m, 1H), 7.39(m, 1H), 7.18(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.10(d, J = 8.8Hz, 2H), 4.87(br s, 2H), 4.76(s, 2H), 3.92(s, 3H)。¹³C NMR(CDCl₃) δ 166.0, 162.9, 156.6, 139.5, 137.8, 136.5, 131.1, 128.9, 128.6, 128.2, 128.0, 127.7, 125.3, 99.9, 53.7, 42.4。

[1434] 实施例 27

[1435] 5-(4-氯苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-醇

[1436] 通过用肼的 AcOH (醋酸) 溶液处理 1-(4-氯苯磺酰基)-4-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-3-羧酸乙酯进行制备, 该羧酸乙酯是利用膦酰甲酸三乙酯和 NaH 的 THF 溶液由化合物 (5) 制得。MS m/z 361.9 (M+H)⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.74(m, 1H), 7.42-7.37(m, 3H), 7.25-7.16(m, 4H), 4.82(s, 4H)。

[1437] 实施例 28

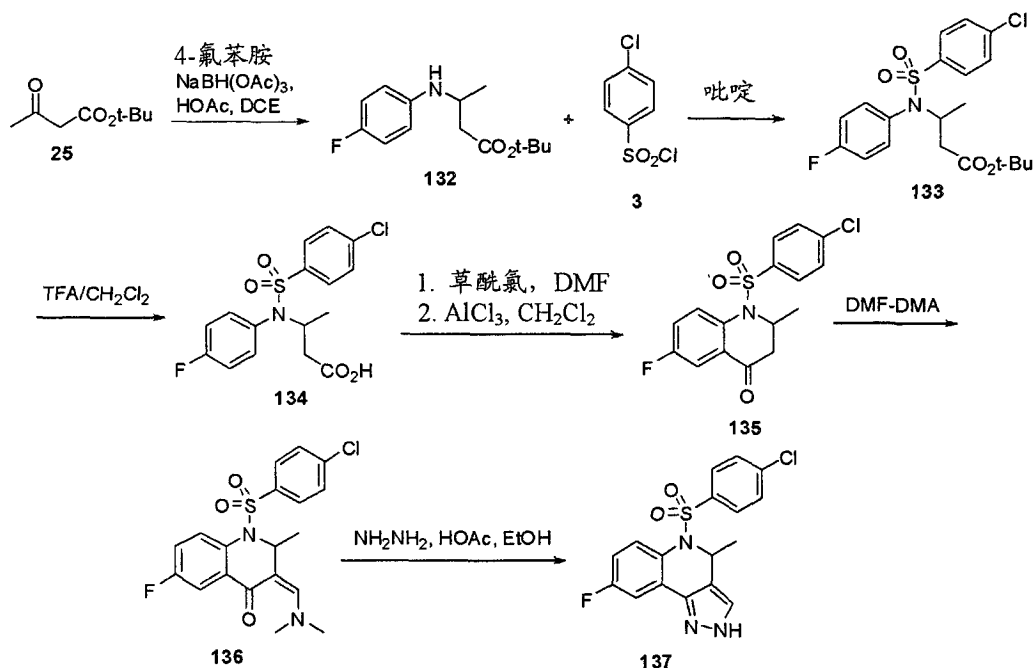
[1438] 8-氟-4-甲基-5-(吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1439] 按实施例 10 中所述进行制备, 采用 3-吡啶磺酰氯和 3-(4-氟苯基氨基) 丁酸叔丁酯, 该丁酸叔丁酯按实施例 4 中有关化合物 (26) 的描述由化合物 (25) 和 4-氟苯胺制得。MS m/z 345.0 (M+H)⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ 8.52-8.50(dd, J = 4.9, 1.3Hz, 1H), 8.30-8.29(d, J = 1.8Hz, 1H), 7.81-7.77(dd, J = 8.9, 4.9Hz, 1H), 7.61-7.57(m, 1H), 7.46(s, 1H), 7.37-7.33(dd, J = 8.7, 3.0Hz, 1H), 7.27-7.17(m, 2H), 5.76-5.73(q, J = 6.9Hz, 1H), 1.29-1.27(d, J = 6.9Hz, 3H)。

[1440] 实施例 29

[1441] 5-(4-氯苯磺酰基)-8-氟-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (149)

[1442]



[1443] 3-(4-氟苯基氨基)丁酸叔丁酯 (132)

[1444] 向 4-氟苯胺 (4.06g, 36.5mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (146mL) 溶液中加入乙酰乙酸叔丁酯 (25) (6.05mL, 36.5mmol) 和冰乙酸 (3.0mL, 47.5mmol)。向其中逐份地加入三乙酰氧基硼氢化钠 ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 11.6g, 54.8mmol) 并将反应混合物在室温搅拌过夜。缓慢地加入饱和的 NaHCO_3 水溶液 (250mL), 并将该两相溶液充分地搅拌。将分出的有机部分用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (1x100mL)、水 (1x100mL)、盐水 (1x20mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩, 得到油状的 132 (9.03g, 98%)。MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 254.1$ 。

[1445] 3-(4-氯-N-(4-氟苯基)苯磺酰氨基)丁酸叔丁酯 (133)

[1446] 在 0°C , 向化合物 132 (3.08g, 12.2mmol) 于吡啶 (35mL) 中的溶液中加入 4-氯苯磺酰氯 (3) (8.98g, 42.6mmol)。将反应混合物温热至室温, 然后在 70°C 加热 5.5 小时, 接着冷却至室温。向反应混合物中加入二甲氨基丙胺 (约 40mL), 接着将其搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩, 并将残余物吸收于 EtOAc (120mL) 中。有机相用冷的 1N HCl (6x100mL)、水 (1x100mL)、饱和的 NaHCO_3 水溶液 (3x100mL)、盐水 (1x100mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩, 得到油状酯 133 (5.2g, 99%)。MS m/z : $(\text{M}+\text{Na})^+ = 450.1$ 。

[1447] 3-(4-氯-N-(4-氟苯基)苯磺酰氨基)丁酸 (134)

[1448] 在 0°C , 向酯 133 (5.19g, 12.13mmol) 于 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中加入 TFA (35mL)。使反应混合物温热至室温, 搅拌过夜, 然后浓缩, 得到油状的 134 (4.7g, 105%)。MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 372.1$ 。

[1449] 1-(4-氯苯磺酰基)-6-氟-2-甲基-2,3-二氢喹啉-4(1H)-酮 (135)

[1450] 向冰冷冷却的 134 (3.91g, 10.52mmol) 于 CH_2Cl_2 (45mL) 和 DMF (4 滴) 中的溶液中加入草酰氯 (3.67mL, 42.10mmol)。将所得溶液在 -5°C 搅拌 15 分钟, 然后温热至室温并搅拌 3 小时。然后浓缩反应混合物, 并将残余物吸收于乙醚中, 通过玻璃棉塞过滤, 浓缩, 得到酰基氯 (4.09, 99%)。历时 20 分钟将所述酰基氯的 CH_2Cl_2 (20mL) 溶液滴加到 AlCl_3 (1.81g, 13.6mmol) 于 CH_2Cl_2 (20mL) 中的冰冷冷却 (-5°C) 悬浮液中。在 0°C 搅拌 1 小时之后, 将反应

混合物温热至室温并搅拌过夜。然后将反应混合物在冰浴中冷却,并历时 15 分钟向其中滴加 10% HCl (15mL)。有机部分用 10% HCl (2x50mL)、水 (1x20mL)、饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (3x50mL)、盐水 (1x20mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并浓缩。然后将粗产物溶解于 THF (40mL) 中,并向其中加入饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (40mL)。将该混合物搅拌 7 小时,然后浓缩。残余物吸收于水和 EtOAc 中。水层用 EtOAc (4x30mL) 萃取,合并的 EtOAc 萃取液用盐水 (1x20mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并浓缩,得到粗产物,该粗产物经快速色谱法纯化 (以 8 : 1 的己烷 /EtOAc 洗脱),得到 135 (980mg, 26%)。MSm/z : (M+H)⁺ = 354. 2。

[1451] 5-(4-氯苯磺酰基)-8-氟-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉(137)

[1452] 将 135 (922mg, 2. 61mmol) 的二甲基氨基甲醛缩二甲醇 (5. 2mL) 溶液在 100℃ 加热 3 小时。对反应混合物的 HPLC/MS 分析确定没有剩余原料,故将反应冷却至室温并倒入 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 中。有机部分用水 (3x50mL)、盐水 (1x20mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并浓缩,得到 136,其为红色泡沫状物,将其直接用于下一步反应。向 136 (982mg, 2. 40mmol) 的 EtOH/ 冰醋酸溶液 (25 : 1v/v, 12mL) 中加入水合肼 (582mL, 12. 0mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,浓缩,将残余物吸收于 EtOAc (20mL) 中。有机相用饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (3x25mL)、盐水 (1x20mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并浓缩。粗产物通过快速色谱进行纯化 (以 2 : 1 的己烷 /EtOAc 洗脱),得到 137,其为黄色固体。¹H NMR(CDCl₃) δ 7. 81-7. 76(m, 1H), 7. 37(dd, J = 8. 5, 2. 7Hz, 1H), 7. 21(s, 1H), 7. 13-7. 04(m, 5H), 5. 60(q, J = 6. 6Hz), 1. 28(d, J = 7. 1Hz, 3H); MS : (M+H)⁺ = 378. 0。

[1453] 实施例 30

[1454] 8-氟-4-甲基-5-(吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1455] 按实施例 10 中所述采用 3-(4-氟苯基氨基)丁酸叔丁酯进行制备,该丁酸叔丁酯是按实施例 4 中有关化合物 (26) 的描述由化合物 (25) 和 4-氟苯胺制备的。MS m/z 345 (M+H)⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ 8. 25-8. 24(m, 1H), 7. 78-7. 68(m, 2H), 7. 44-7. 32(m, 4H), 7. 22-7. 10(m, 2H), 5. 75-5. 68(q, J = 6. 9Hz, 1H), 1. 28-1. 26(d, J = 6. 9Hz, 3H)。

[1456] 实施例 31

[1457] 5-(4-氯苯磺酰基)-8-氟-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (对映异构体 A 和 B)

[1458] 按实施例 4 中所述采用 4-氟苯胺进行制备,接着采用规定类型的色谱柱进行分离,并利用方法 16 进行分析。对映异构体 A 保留时间 = 9. 8 分钟。对映异构体 B 保留时间 = 27. 1 分钟。MS m/z 378. 0 (M+H)⁺。¹H-NMR(CDCl₃) δ 7. 81-7. 76(m, 1H), 7. 37(dd, J = 8. 5, 2. 7Hz, 1H), 7. 21(s, 1H), 7. 13-7. 04(m, 5H), 5. 60(q, J = 6. 6Hz), 1. 28(t, J = 7. 1Hz, 3H)。

[1459] 实施例 32

[1460] 4-甲基-5-(吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1461] 按实施例 10 中所述采用 3-吡啶磺酰氯代替化合物 (50) 进行制备。MS m/z 327. 0 (M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 8. 45-8. 43(m, 2H), 7. 86-7. 83(dd, J = 7. 8, 1. 3Hz, 1H), 7. 66-7. 63(dd, J = 7. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 47-7. 28(m, 4H), 7. 03-6. 99(m, 1H), 5. 75-5. 68(q, J = 6. 9Hz, 1H), 1. 35-1. 33(d, J = 6. 9Hz, 3H)。

[1462] 实施例 33

[1463] 8-氟-4-甲基-5-(吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (对

映异构体 A 和 B)

[1464] 按实施例 10 中所述采用 3-吡啶磺酰氯和 3-(4-氟苯基氨基)丁酸叔丁酯进行制备,所述丁酸叔丁酯是按实施例 4 中有关化合物 (26) 的描述由化合物 (25) 和 4-氟苯胺制备的,接着采用规定类型的色谱柱进行分离,并利用方法 15 进行分析。对映异构体 A 保留时间 = 15.2 分钟。对映异构体 B 保留时间 = 17.5 分钟。MS m/z 345 ($M+H$)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 10.16(s, 1H), 8.48-8.45(d, J = 10.4Hz, 2H), 7.83-7.79(dd, J = 8.9, 5.0Hz, 1H), 7.36-7.28(m, 3H), 7.16-7.05(m, 2H), 5.75-5.68(q, J = 6.9Hz, 1H), 1.34-1.31(d, J = 6.9Hz, 3H)。

[1465] 实施例 34

[1466] 5-(吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1467] 按实施例 1 中所述采用 3-吡啶磺酰氯代替化合物 (3) 进行制备。

[1468] ¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.47(br s, 2H), 7.82(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.66(d, J = 6.0Hz, 1H), 7.45-7.39(m, 2H), 7.31-7.28(m, 3H), 7.03-6.99(m, 1H), 4.99(s, 2H)。

[1469] 实施例 35

[1470] 8-氟-5-(吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1471] 按实施例 2 中所述采用 3-吡啶磺酰氯代替化合物 (3) 进行制备。¹H NMR(CD₃OD) δ 8.50-8.49(1H, d), 8.27(1H, s), 7.82-7.77(1H, dd), 7.56-7.53(1H, d), 7.46(1H, s), 7.35-7.32(1H, d), 7.24-7.17(2H, m), 5.00(2H, s)。

[1472] 实施例 36

[1473] 8-氟-4-甲基-5-(吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉(对映异构体 A 和 B)

[1474] 按实施例 10 中所述采用 3-(4-氟苯基氨基)丁酸叔丁酯进行制备,该丁酸叔丁酯是按实施例 4 中有关化合物 (26) 的描述由化合物 (25) 和 4-氟苯胺制备的。然后以规定类型的色谱柱分离对映异构体,并利用方法 15 进行分析。对映异构体 A 保留时间 = 16.3 分钟。对映异构体 B 保留时间 = 21.4 分钟。MS m/z 345.0 ($M+H$)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.31-8.30(d, J = 4.6Hz, 1H), 7.83-7.78(dd, J = 8.9, 5.1Hz, 1H), 7.60-7.55(td, J = 7.8, 1.6Hz, 1H), 7.39-7.33(m, 2H), 7.23-7.19(m, 1H), 7.10-7.04(td, J = 8.7, 2.9Hz, 1H), 5.83-5.76(q, J = 6.9Hz, 1H), 1.34-1.32(d, J = 6.9Hz, 3H)。

[1475] 实施例 37

[1476] 4-甲基-5-(吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉(对映异构体 A 和 B)

[1477] 按实施例 10 中所述采用 3-吡啶磺酰氯代替化合物 (50) 进行制备,接着采用规定类型的色谱柱进行分离,并利用方法 15 进行分析。对映异构体 A 保留时间 = 13.5 分钟。对映异构体 B 保留时间 = 14.6 分钟。MS m/z 326.9 ($M+H$)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 9.44(s, 1H), 8.48-8.43(m, 2H), 7.86-7.83(dd, J = 8.0, 1.3Hz, 1H), 7.64-7.61(dd, J = 7.4, 1.6Hz, 1H), 7.47-7.28(m, 4H), 7.04-7.00(dd, J = 8.0, 4.9Hz, 1H), 5.75-5.68(q, J = 6.9Hz, 1H), 1.35-1.33(d, J = 6.9Hz, 3H)。

[1478] 实施例 38

[1479] 8-氟-5-(4-氟苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1480] 按实施例 4 中所述采用 4- 氟苯胺和 4- 氟苯基磺酰氯进行制备。MS m/z 361.9(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.84-7.79(dd, J = 5.1, 3.8Hz, 1H), 7.38-7.34(dd, J = 5.5, 2.9Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.22-7.16(m, 2H), 7.15-7.08(dt, J = 5.7, 2.9Hz, 1H), 6.80-6.75(m, 2H), 5.67-5.60(q, J = 6.9Hz, 1H), 1.33-1.30(d, J = 6.8, 3H)。

[1481] 实施例 39

[1482] 4- 甲基 -5-(吡啶 -2- 基磺酰基)-4,5- 二氢 -1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉

[1483] 按实施例 10 中所述进行制备,接着采用规定类型的色谱柱进行分离,并利用方法 21 进行分析。保留时间 = 7.9。MS m/z 373.9(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.31-8.30(d, J = 4.6Hz, 1H), 7.84-7.81(dd, J = 8.0, 1.0Hz, 1H), 7.65-7.62(dd, J = 7.4, 1.5Hz, 2H), 7.57-7.51(td, J = 7.8, 1.7Hz, 1H), 7.41-7.30(m, 3H), 7.20-7.16(m, 1H), 5.85-5.78(q, J = 6.9Hz, 1H), 1.35-1.33(d, J = 6.9Hz, 3H)。

[1484] 实施例 40

[1485] 5-(4- 氯苯磺酰基)-4- 环丙基 -4,5- 二氢 -1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉

[1486] 按实施例 12 中所述采用 2- 溴苯基硼酸代替化合物 (70) 进行制备。MS m/z 386(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.88(s, 1H), 7.91(dd, J = 7.8, 1.2Hz, 1H), 7.62(dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 7.49(dt, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 7.39(dt, J = 7.8, 1.2Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 7.06(s, 4H), 4.95(d, J = 8.4Hz, 1H), 1.02(m, 1H), 0.44(宽多重峰, 3H), 0.14(m, 1H)。

[1487] 实施例 41

[1488] 5-(4- 氯苯磺酰基)-4- 异丙基 -4,5- 二氢 -1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉

[1489] 按实施例 12 中所述采用 2- 溴苯基硼酸和异丙基溴化镁进行制备。MS m/z 388.0(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.86(dd, J = 7.5, 0.9Hz, 1H), 7.58(dd, J = 7.5, 1.5Hz, 1H), 7.48(dt, J = 7.5, 1.5Hz, 1H), 7.39(dt, J = 7.5, 0.9Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.05(s, 4H), 4.94(d, J = 9.6Hz, 1H), 1.51(m, 1H), 1.09(d, J = 7.2Hz, 3H), 0.83(d, J = 6.3Hz, 3H)。

[1490] 实施例 42

[1491] 8- 氟 -5-(4- 氟苯磺酰基)-4- 甲基 -4,5- 二氢 -1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉 (对映异构体 A 和 B)

[1492] 按实施例 4 中所述采用 4- 氟苯胺和 4- 氟苯基磺酰氯进行制备,接着采用规定类型色谱柱进行分离,并利用方法 17 进行分析。对映异构体 A 保留时间 = 7.6 分钟。对映异构体 B 保留时间 = 10.1 分钟。MS m/z 361.9(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.83-7.78(dd, J = 5.1, 3.8Hz, 1H), 7.34-7.30(dd, J = 5.5, 2.9Hz, 1H), 7.22(s, 1H), 7.20-7.18(m, 2H), 7.14-7.07(m, 1H), 6.79-6.73(m, 2H), 5.67-5.61(q, J = 6.9Hz, 1H), 1.32-1.29(d, J = 6.9Hz, 3H)。

[1493] 实施例 43

[1494] 5-(4- 氯苯磺酰基)-7,8- 二氟 -4- 甲基 -4,5- 二氢 -1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉

[1495] 按实施例 12 中所述采用甲基溴化镁和 4- 氯苯基磺酰胺进行制备。MS m/z 396.0(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.73(dd, J = 11.1, 7.5Hz, 1H), 7.42(dd, J = 10.2, 8.4Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.13(宽多重峰, 5H), 5.62(q, J = 6.9Hz, 1H), 1.31(q, J = 6.9Hz, 3H)。

[1496] 实施例 44

[1497] 7,8- 二氟 -4- 甲基 -5-(4-(三氟甲基) 苯磺酰基)-4,5- 二氢 -1H- 吡唑并 [4,

3-c] 喹啉

[1498] 按实施例 12 中所述采用甲基溴化镁进行制备。MS m/z 430.0 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.84 (宽单峰, 1H), 7.74 (dd, J = 11.1, 7.5 Hz, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 5.63 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.32 (q, J = 6.9 Hz, 3H)。

[1499] 实施例 45

[1500] 5-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-7,8-二氟-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1501] 按实施例 12 中所述采用 5-氯噻吩-2-磺酰胺和甲基溴化镁进行制备。MS m/z 402.0 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.66 (dd, J = 11.4, 7.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.5, 8.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.73 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.14 (宽单峰, 1H), 5.63 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.32 (q, J = 6.9 Hz, 3H)。

[1502] 实施例 46

[1503] 7,8-二氟-4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (对映异构体 A 和 B)

[1504] 按实施例 12 中所述采用甲基溴化镁进行制备,接着采用规定类型的色谱柱进行分离,并利用方法 15 进行分析。对映异构体 A 保留时间 = 7.0 分钟。对映异构体 B 保留时间 = 9.5 分钟。MS m/z 430.0 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.84 (宽单峰, 1H), 7.74 (dd, J = 11.1, 7.5 Hz, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 5.63 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.32 (q, J = 6.9 Hz, 3H)。

[1505] 实施例 47

[1506] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (对映异构体 A 和 B)

[1507] 按实施例 12 中所述进行制备,接着采用规定类型的色谱柱进行分离,并利用方法 16 进行分析。对映异构体 A 保留时间 = 6.0 分钟。对映异构体 B 保留时间 = 9.3 分钟。MS m/z 456.0 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.76 (dd, J = 11.1, 7.2 Hz, 1H), 7.47 (m, J = 10.2, 8.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.03 (m, 1H), 0.54 (m, 1H), 0.41 (m, 2H), 0.08 (m, 1H)。

[1508] 实施例 48

[1509] 4-(4-环丙基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-5(4H)-基磺酰基)苯甲腈

[1510] 按实施例 12 中所述采用 2-溴苯基硼酸和 4-氰基苯磺酰胺进行制备。MS m/z 377.2 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.91-7.88 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.50-7.33 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 1.07-0.98 (m, 1H), 0.57-0.54 (m, 1H), 0.51-0.39 (m, 2H), 0.17-0.09 (m, 1H)。

[1511] 实施例 49

[1512] 4-环丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1513] 按实施例 12 中所述采用 2-溴苯基硼酸和 4-(三氟甲基)苯磺酰胺进行制备。MS m/z 420.1 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.90 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.48-7.32 (m, 4H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.06-1.033 (m, 1H), 0.52-0.34 (m, 3H), 0.15-0.05 (m, 1H)。

[1514] 实施例 50

[1515] 5-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-4-环丙基-7,8-二氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1516] 按实施例 12 中所述采用 5-氯噻吩-2-磺酰胺进行制备。MS m/z 457.0 (M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 9.97 (宽单峰, 1H), 7.70 (dd, J = 11.4, 7.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 10.2, 8.7 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.03 (m, 1H), 0.53 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.10 (m, 1H)。

[1517] 实施例 51

[1518] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-氟苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1519] 按实施例 12 中所述采用 4-氟苯基磺酰胺进行制备。MS m/z 406.0 (M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 9.73 (宽单峰, 1H), 7.77 (dd, J = 11.1, 7.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.9, 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.01 (m, 1H), 0.52 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.09 (m, 1H)。

[1520] 实施例 52

[1521] 4-环丙基-5-(4-氟苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1522] 按实施例 12 中所述采用 2-溴苯基硼酸和 4-氟苯基磺酰胺进行制备。MS m/z 371.0 (M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 9.1, 7.2 Hz, 2H), 4.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.14-0.08 (m, 1H), 0.58-0.32 (m, 3H), 0.20-0.11, 1H)。

[1523] 实施例 53

[1524] 5-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-4-环丙基-7,8-二氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (对映异构体 A 和 B)

[1525] 按实施例 12 中所述采用 5-氯噻吩-2-磺酰胺进行制备,接着采用规定类型的色谱柱进行分离,并利用方法 22 进行分析。对映异构体 A 保留时间 = 10.3 分钟。对映异构体 B 保留时间 = 16.1 分钟。MS m/z 428.0 (M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 9.97 (宽单峰, 1H), 7.70 (dd, J = 11.4, 7.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 10.2, 8.7 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.03 (m, 1H), 0.53 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.10 (m, 1H)。

[1526] 实施例 54

[1527] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-氟苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (对映异构体 A 和 B)

[1528] 按实施例 12 中所述采用 4-氟苯基磺酰胺进行制备,接着采用规定类型的色谱柱进行分离,并利用方法 13 进行分析。对映异构体 A 保留时间 = 16.9。对映异构体 B 保留时间 = 19.7。MS m/z 406.0 (M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 9.73 (宽单峰, 1H), 7.77 (dd, J = 11.1, 7.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.9, 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.01 (m, 1H), 0.52 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.09 (m, 1H)。

[1529] 实施例 55

[1530] 5-(5-氯吡啶-2-基磺酰基)-4-环丙基-8-氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]

喹啉

[1531] 按实施例 12 中所述采用 5-氯-2-吡啶磺酰胺进行制备。MS m/z 404.9 (M+H)⁺。¹H NMR (DMSO- d_6) δ 8.36-8.35 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.95-7.92 (dd, J = 8.4, 2.3Hz, 3H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.38-7.34 (dd, J = 8.8, 2.9Hz, 1H), 7.24-7.19 (dt, J = 8.7, 2.6Hz, 1H), 4.90-4.88 (d, J = 7.7Hz, 1H), 0.93-0.87 (m, 1H), 0.45-0.40 (m, 1H), 0.28-0.15 (m, 3H)。

[1532] 实施例 56

[1533] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-乙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1534] 按有关化合物 55 描述的方式,通过 3-(4-氯-N-苯基苯磺酰氨基)戊酸的环化进行制备,该戊酸是按有关化合物 (27) 的描述利用 3-氧代戊酸甲酯然后用 NaOH 水解制备的,接着按实施例 10 所示形成吡唑。MS m/z 373.9 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.90-7.87 (dd, J = 8.1, 0.9Hz, 1H), 7.66-7.63 (dd, J = 7.7, 1.4Hz, 1H), 7.56-7.39 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 4H), 5.39-5.34 (ABq, J = 8.5, 6.8Hz, 1H), 1.67-1.43 (m, 2H), 1.02-0.95 (t, J = 7.3Hz, 3H)。

[1535] 实施例 57

[1536] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1537] 通过 2-甲基八氢喹啉-4(1H)-酮的磺酰化来制备,接着按实施例 1 中所述形成吡唑。MS m/z 365.9 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.80-7.76 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.15-3.06 (dt, J = 7.9, 2.4Hz, 1H), 2.95-2.88 (dt, J = 7.9, 2.4Hz, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 3H), 1.56-1.55 (m, 1H), 1.51-1.48 (d, J = 7.0Hz, 3H), 1.40-1.28 (m, 3H)。

[1538] 实施例 58

[1539] 5-(4-氯苯磺酰基)-9-氟-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1540] 按实施例 4 中所述采用 3-氟苯胺进行制备。MS m/z 378.0 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.70 (d, J = 8.10Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.16-7.04 (m, 5H), 5.70 (q, J = 6.90Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.93Hz, 3H)。

[1541] 实施例 59

[1542] 5-(4-氯苯磺酰基)-7-氟-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1543] 按实施例 4 中所述采用 3-氟苯胺进行制备。MS m/z 378.0 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃) δ 10.40 (br s, 1H), 7.58-7.69 (m, 2H), 7.28-7.16 (m, 3H), 7.11-7.05 (m, 3H), 5.65 (q, J = 6.90Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.90Hz, 3H)。

[1544] 实施例 60

[1545] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1546] 按实施例 12 中所述采用 2-溴苯基硼酸代替化合物 (70) 进行制备。MS m/z 386.0 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.88 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 1.2Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 7.8, 1.2Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.06 (s, 4H), 4.95 (d, J = 8.4Hz, 1H), 1.02 (m, 1H), 0.44 (宽多重峰, 3H), 0.14 (m, 1H)。

[1547] 实施例 61

[1548] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-醇 (对映

异构体 A 和 B)

[1549] 按照实施例 21 中所述进行制备,接着采用规定类型的色谱柱进行分离,并利用方法 15 进行分析。对映异构体 A 保留时间=13.4 分钟。对映异构体 B 保留时间=17.0 分钟。MS m/z 375.9(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.42(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.18(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.14(m, 4H), 6.85(dd, J = 8.4, 2.5Hz, 1H), 5.59(q, J = 6.9Hz, 1H), 1.22(d, J = 6.9Hz, 3H)。

[1550] 实施例 62

[1551] 5-(4-氯苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶

[1552] 按实施例 4 中有关化合物 (26) 的描述,通过用 4-氯苯磺酰胺对醛 (69) 还原胺化进行制备,得到 4-氯-N-((3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺。然后使该化合物偶联到 2-溴-1H-咪唑上并去保护,参见实施例 17 中针对化合物 (100) 的描述。MS m/z 336.0(M+H)⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.66(d, J = 1.65Hz, 1H), 7.61(d, J = 8.79Hz, 2H), 7.52(s, 1H), 7.46(d, J = 8.79Hz, 2H), 7.35(d, J = 1.65Hz, 1H), 5.36(s, 2H)。

[1553] 实施例 63

[1554] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-乙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉(对映异构体 A 和 B)

[1555] 按有关化合物 (53) 描述的方式,通过 3-(4-氯-N-苯基苯磺酰氨基)戊酸的环化进行制备,所述戊酸是按化合物 (27) 那样采用 3-氧代戊酸甲酯接着用 NaOH 水解而制备的,接着按实施例 10 中所述形成吡唑。然后以规定类型的色谱柱分离对映异构体,并利用方法 17 进行分析。对映异构体 A 保留时间=6.0 分钟。对映异构体 B 保留时间=9.3 分钟。MS m/z 373.9(M+H)⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.77-7.74(d, J = 7.3Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.44-7.35(m, 3H), 7.14(s, 4H), 5.36-5.31(t, J = 8.3Hz, 1H), 1.51-1.44(m, 2H), 1.02-0.98(t, J = 7.2Hz, 3H)。

[1556] 实施例 64

[1557] 5-(4-氯苯磺酰基)-7-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶和 5-(4-氯苯磺酰基)-8-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶

[1558] 按实施例 4 中针对化合物 26 描述的那样,通过用 4-氯苯磺酰胺对醛 (69) 还原胺化进行制备,得到 4-氯-N-((3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺。然后将其偶联在 2-溴-4-甲基-1H-咪唑上并按实施例 17 中的化合物 (100) 那样去保护,得到区域异构体的混合物。MS m/z 350.0(M+H)⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.39-7.31(m, 10H), 7.13-7.11(s, 1H), 6.75-6.73(m, 1H), 4.98(s, 2H), 4.97(s, 2H), 2.41-2.40(m, 3H), 2.67-2.50(m, 3H)。

[1559] 实施例 65

[1560] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-环丙基-4,5-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶

[1561] 按实施例 12 中有关化合物 73 的描述,通过用醛 69 和 4-氯苯磺酰胺形成亚胺而进行制备,得到 4-氯-N-((3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)亚甲基)苯磺酰胺。然后使该苯磺酰胺按实施例 12 中的化合物 74 那样与异丙基溴化镁

反应,得到 4-氯-N-(环丙基(3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺,接着使该化合物按实施例 17 中所述偶联到 2-溴-1H-咪唑上并去保护。MS m/z 376.0(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.82(d, J = 6.90Hz, 2H), 7.71(s, 1H), 7.40(d, J = 6.6Hz, 2H), 6.80(s, 1H), 6.70(s, 1H), 3.95(d, J = 7.6Hz, 1H), 1.10-1.04(m, 1H), 0.59-0.51(m, 2H), 0.48-0.41(m, 1H), 0.21-0.13(m, 1H)。

[1562] 实施例 66

[1563] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c][1,7]二氮杂萘

[1564] 按实施例 18 中所述采用 3-溴吡啶-4-基硼酸、4-氯苯磺酰胺和甲基溴化镁进行制备。MS m/z 362.0(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.99(bs, 1H), 8.62(bs, 1H), 8.03(bs, 1H), 7.42(s, 1H), 7.29(m, 2H), 7.23(m, 2H), 5.73(q, J = 6.8Hz, 1H), 1.28(d, J = 6.9Hz, 3H)。

[1565] 实施例 67

[1566] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1567] 按实施例 12 中所述采用醛(103)和磺酰胺(117)进行制备。MS m/z 457.0(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.53(s, 1H), 7.89(dd, J = 10.6, 8.0Hz, 1H), 7.82(dd, J = 18.6, 11.3, 1H), 7.60(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.45(dd, J = 18.6, 10.0, 1H), 7.38(s, 1H), 5.11(d, J = 8.0Hz, 1H), 1.06(m, 1H), 0.58(m, 1H), 0.47(m, 2H), 0.20(m, 1H)。

[1568] 实施例 68

[1569] 5-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-4-环丙基-7,8-二氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1570] 按实施例 12 中所述采用 5-氯噻吩-2-磺酰胺进行制备。MS m/z 428.0(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 9.97(宽单峰, 1H), 7.70(dd, J = 11.4, 7.2Hz, 1H), 7.57(dd, J = 10.2, 8.7Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 6.70(d, J = 4.8Hz, 1H), 6.56(d, J = 4.8Hz, 1H), 4.98(d, J = 7.5Hz, 1H), 1.03(m, 1H), 0.53(m, 1H), 0.40(m, 2H), 0.10(m, 1H)。

[1571] 实施例 69

[1572] 4-环丙基-5-(4-氟苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c][1,8]二氮杂萘

[1573] 按实施例 18 中所述采用 4-氟苯磺酰胺进行制备。MS m/z 371.0(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.42(dd, J = 4.9, 1.6Hz, 1H), 8.10(dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.98(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.22(dd, J = 7.6, 4.9Hz, 1H), 7.08(m, 2H), 5.42(d, J = 8.0Hz, 1H), 1.14(m, 1H), 0.46(m, 3H), 0.21(m, 1H)。

[1574] 实施例 70

[1575] 4-环丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶

[1576] 如实施例 12 中化合物(73)那样,通过用醛(69)和 4-(三氟甲基)苯磺酰胺形成亚胺而进行制备,得到 4-氯-N-((3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)亚甲基)苯磺酰胺。然后使该苯磺酰胺按实施例 12 中的化合物(74)那样与异丙基溴化镁反应,得到 4-氯-N-(环丙基(3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)苯磺酰胺,将该化合物按实施例 17 中所述那样偶联到 2-溴-1H-咪唑上并去保护。MS m/z 410.0(M+H)⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ 8.05(d, J =

8.3Hz, 2H), 7.78(d, J = 9.4Hz, 2H), 7.76(s, 1H), 6.86(dd, J = 13.0, 2.6Hz, 2H), 3.80(d, J = 8.2Hz, 1H), 1.05-1.03(m, 1H), 0.42-0.37(m, 1H), 0.31-0.24(m, 1H), 0.21-0.13(m, 1H), 0.54-0.14(m, 1H)。

[1577] 实施例 71

[1578] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1579] 按实施例 12 中所述采用醛 (103) 和磺酰胺 (83) 进行制备。MS m/z 457.0 (M+H)⁺。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.57(s, 1H), 7.76(m, J = 11.0, 7.6Hz, 1H), 7.52(m, 3H), 7.43(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 5.03(d, J = 7.6Hz, 1H), 1.05(m, 1H), 0.56(m, 1H), 0.42(m, 2H), 0.11(m, 1H)。

[1580] 实施例 72

[1581] 5-(4-氟苯磺酰基)-4-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c][1,8]二氮杂萘

[1582] 按实施例 18 中所述进行制备, 采用三氟甲磺酸甲酯代替环丙基溴化镁。MS m/z 399.0 (M+H)⁺。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.30(dd, J = 4.9, 1.9Hz, 1H), 8.15(dd, J = 7.6, 1.9Hz, 1H), 8.05(m, 2H), 7.82(s, 1H), 7.22(m, 3H), 6.58(q, J = 7.4Hz, 1H)。

[1583] 实施例 73

[1584] 7,8-二氟-4-(吡啶-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1585] 制备如下: 添加 3-吡啶基锂 (3-lithio pyridine, Ota, T.; Terashima, M. J. Heterocycl. Chem. 1987, 24(2), 377) 添加至化合物 (73) 中, 接着按实施例 12 中所述形成吡唑。MS m/z 493.0 (M+H)⁺。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.52(d, J = 3.8Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 7.72-7.48(m, 7H), 7.40-7.33(m, 2H), 6.71(s, 1H)。

[1586] 实施例 74

[1587] 4-环丙基-8-氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1588] 按实施例 12 中所述采用 2-溴-5-氟苯基硼酸代替化合物 (70) 进行制备。MS m/z 437.9 (M+H)⁺。 ¹H NMR(CD₃OD) δ 7.85-7.80(dd, J = 8.9, 5.1Hz, 1H), 7.50-7.46(m, 2H), 7.40-7.34(m, 4H), 7.22-7.16(td, J = 8.7, 2.9Hz, 1H), 5.07-5.04(d, J = 7.5Hz, 1H), 1.02-0.94(m, 1H), 0.54-0.47(m, 1H), 0.41-0.31(m, 2H), 0.17-0.12(m, 1H)。

[1589] 实施例 75

[1590] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (对映异构体 A 和 B)

[1591] 按实施例 13 中所述采用硼酸 (70) 和磺酰氯 (83) 进行制备。然后利用 HPLC 方法 19 分离对映异构体。对映异构体 A 保留时间 = 17.3 分钟。对映异构体 B 保留时间 = 13.0 分钟。MS m/z 457.0 (M+H)⁺。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 10.03(br s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.76(dd, J = 11.0, 7.2Hz, 1H), 7.49(m, 2H), 7.44(s, 1H), 5.03(d, J = 7.6Hz), 1.04(m, 1H), 0.56(m, 1H), 0.41(m, 2H), 0.11(m, 1H)。

[1592] 实施例 76

[1593] 7,8-二氟-4-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1594] 按实施例 12 中所述采用异丙基溴化镁进行制备。产物利用方法 7 通过 HPLC 进行分析。保留时间 = 8.77 分钟。MS m/z 458.0 (M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.73 (dd, J = 11.1, 7.5 Hz, 1H), 7.35 (宽多重峰, 5H), 7.25 (s, 1H), 4.92 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.48 (宽单峰, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

[1595] 实施例 77

[1596] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-(三氟甲氧基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1597] 按实施例 12 中所述进行制备,采用 4-三氟甲氧基苯磺酰胺代替化合物 (72)。MS m/z 472.0 (M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.78 (dd, J = 10.8, 6.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.8, 8.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.07-0.96 (m, 1H), 0.61-0.50 (m, 1H), 0.47-0.37 (m, 2H), 0.13-0.06 (m, 1H)。

[1598] 实施例 78

[1599] 4-环丙基-8-氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 (对映异构体 A 和 B)

[1600] 按实施例 12 中所述进行制备,采用 2-溴-5-氟苯基硼酸代替化合物 (70)。然后以规定类型的色谱柱分离对映异构体,并利用方法 15 进行分析。对映异构体 A 保留时间 = 8.0 分钟。对映异构体 B 保留时间 = 12.6 分钟。MS m/z 437.9 (M+H)⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.85-7.80 (dd, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 4H), 7.22-7.16 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 5.07-5.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.02-0.94 (m, 1H), 0.54-0.47 (m, 1H), 0.41-0.31 (m, 2H), 0.17-0.12 (m, 1H)。

[1601] 实施例 79

[1602] 5-(5-氯吡啶-2-基磺酰基)-4-环丙基-8-氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1603] 按实施例 12 中所述采用 5-氯-2-吡啶磺酰胺进行制备。MS m/z 405 (M+H)⁺。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.36-8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95-7.92 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 3H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.38-7.34 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.24-7.19 (dt, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 4.90-4.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 0.93-0.87 (m, 1H), 0.45-0.40 (m, 1H), 0.28-0.15 (m, 3H)。

[1604] 实施例 80

[1605] 4-环丙基-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1606] 按实施例 13 中所述采用 2-溴硼酸和磺酰氯 (83) 进行制备。然后以规定类型的色谱柱分离对映异构体,并利用方法 17 进行分析。MS m/z 421.1 (M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.7, 1H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49-7.26 (m, 5H), 5.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.07-1.00 (m, 1H), 0.56-0.31 (m, 3H), 0.17-0.08 (m, 1H)。

[1607] 实施例 81

[1608] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-醇

[1609] 由 8-(苄氧基)-5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉,按实施例 21 中有关化合物 119 的描述进行制备。MS m/z 376 (M+H)⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.55(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.11(m, 4H), 6.84(dd, J = 8.7, 2.8Hz, 1H), 5.60(q, J = 6.9Hz, 1H), 1.25(d, J = 7.0Hz, 3H)。

[1610] 实施例 82

[1611] (R)-4-(4-环丙基-7,8-二氟-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-5(4H)-基磺酰基)苯胺

[1612] 采用硼酸 (70) 和 4-硝基苯磺酰氯,按实施例 13 中所述进行制备,接着在 MeOH 中利用氢通过 Pt₂O 将硝基还原。MS m/z 403.1 (M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.77(dd, J = 11.2, 7.4Hz, 1H), 7.41(dd, J = 10.0, 8.0Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 6.94(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.27(d, J = 9.0Hz, 2H), 4.95(d, J = 7.7Hz, 1H), 1.05-0.96(m, 1H), 0.54-0.48(m, 1H), 0.44-0.33(m, 2H), 0.13-0.04(m, 1H)。

[1613] 实施例 83

[1614] (R)-4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-硝基苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1615] 按实施例 13 中所述采用硼酸 (70) 和 4-硝基苯磺酰氯进行制备。MS m/z 432.2 (M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.78(dd, J = 11.0, 7.0Hz, 1H), 7.41(dd, J = 9.7, 8.0Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 6.95(d, J = 8.9Hz, 2H), 6.17(d, J = 8.6Hz, 2H), 4.97(d, J = 7.1Hz, 1H), 1.04-0.94(m, 1H), 0.57-0.47(m, 1H), 0.45-0.31(m, 2H), 0.129-0.05(m, 1H)。

[1616] 实施例 84

[1617] 5-氯-2-(4-环丙基-7,8-二氟-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-5(4H)-基磺酰基)噻唑

[1618] 按实施例 13 中所述采用硼酸 (70)、醛 (103) 和 5-氯噻唑-2-磺酰氯进行制备。MS m/z 429 (M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.71(dd, J = 11.2, 7.4Hz, 1H), 7.58(dd, J = 10.3, 8.8Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.33(s, 1H), 5.07(d, J = 7.5Hz, 1H), 1.09-1.02(m, 1H), 0.56-0.32(m, 2H), 0.21-0.08(m, 1H)。

[1619] 实施例 85

[1620] (R)-4-环丙基-5-(4-(二氟甲氧基)苯磺酰基)-7,8-二氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1621] 按实施例 13 中所述采用硼酸 (70) 和 4-(二氟甲氧基)苯磺酰氯进行制备。MS m/z 454.1 (M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.78(dd, J = 7.9, 4.3Hz, 1H), 7.42(dd, J = 9.9, 8.1Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 7.20(d, J = 8.8Hz, 2H), 6.85(d, J = 8.9Hz, 2H), 6.45(t, J = 72.6Hz, 1H), 4.94(d, J = 7.7Hz, 1H), 1.05-0.96(m, 1H), 0.60-0.49(m, 1H), 0.46-0.35(m, 2H), 0.15-0.06(m, 1H)。

[1622] 实施例 86

[1623] 4-环丙基-8-氟-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉(对映异构体 A 和 B)

[1624] 按实施例 12 中所述采用硼酸 (77) 和磺酰胺 (117) 进行制备。然后以规定类型的色谱柱分离对映异构体,并利用方法 20 进行分析。对映异构体 A 保留时间=7.6 分钟,对映异构体 B 保留时间=13.7 分钟。MS m/z 439.1 (M+H)⁺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 10.14(br

s, 1H), 8.53(m, 1H), 7.86(dd, J = 9.3Hz and 5.7Hz, 1H), 7.81(m, 1H), 7.46(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.38(dd, J = 8.5Hz and 3.2Hz, 1H), 7.10(m, 1H), 5.10(m, J = 7.8Hz, 1H), 1.06(m, 1H), .48(m, 3H), .16(m, 1H)。

[1625] 实施例 87

[1626] 4-环丙基-5-(4-(二氟甲氧基)苯磺酰基)-8-氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1627] 按实施例 13 中所述进行制备, 采用 4-(二氟甲氧基)苯磺酰氯代替化合物 83。MS m/z 436.1(M+H)⁺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.89(dd, J = 8.5, 4.8Hz, 1H), 7.29(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.21-7.12(m, 1H), 7.14(d, J = 8.6Hz, 2H), 6.83(d, J = 8.7Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 6.44(t, J = 7.25Hz, 1H), 4.93(d, J = 8.2Hz, 1H), 1.02-0.99(m, 1H), 0.54-0.51(m, 1H), 0.46-0.37(m, 2H), 0.13-0.11(m, 1H)。

[1628] 实施例 88

[1629] 7-(苄氧基)-5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1630] 按实施例 4 中所述采用 3-苄氧基苯胺进行制备。MS m/z 467.8(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.47(m, 4H), 7.35(m, 3H), 7.19(s, 1H), 7.01(m, 5H), 5.62(q, J = 6.87Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 1.30(d, J = 6.93Hz, 3H)。

[1631] 实施例 89

[1632] 5-(4-氟苯磺酰基)-4-甲基-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1633] 制备如下: 磺化 2-甲基八氢喹啉-4(1H)-酮, 接着按实施例 1 中所述形成吡唑。MS m/z 350(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.88-7.83(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.20-7.15(m, 2H), 5.16-5.09(q, J = 6.8Hz, 1H), 4.21-4.14(m, 1H), 2.77(m, 1H), 2.40-2.35(m, 1H), 1.80-1.73(m, 1H), 1.70-1.69(m, 2H), 1.65-1.63(d, J = 6.0Hz, 3H), 1.55-1.52(m, 1H), 1.44-1.27(m, 2H), 1.08-0.99(m, 1H)。

[1634] 下面的化合物基本上是根据上述方法和方案制备的。

[1635] 实施例 90

[1636] 5'-(4-(三氟甲基)-苯磺酰基)-1',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-吡唑并[4,3-c]喹啉]

[1637] MS m/z 439.1(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.75-7.73(m, 1H), 7.61-7.45(m, 3H), 7.36(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.26(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.0(s, 1H), 2.70-2.60(m, 1H), 1.68-1.60(m, 1H), 1.29-1.19(m, 1H), 0.58-0.51(m, 1H)。

[1638] 实施例 91

[1639] 5'-(4-氯苯磺酰基)-1',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-吡唑并[4,3-c]喹啉]

[1640] MS m/z 372.1(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.72-7.69(m, 1H), 7.64-7.61(m, 1H), 7.52-7.42(m, 2H), 7.28-7.25(m, 2H), 7.08-7.04(m, 2H), 7.0(s, 1H), 2.64-2.56(m, 1H), 1.64-1.56(m, 1H), 1.29-1.19(m, 1H), 0.56-0.52(m, 1H)。

[1641] 实施例 92

[1642] 7,8-二氟-4-甲基-5-(噻吩-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹

啉

[1643] MS m/z 368 (M+H)⁺。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.72(dd, J = 10.8, 7.2Hz, 1H), 7.57(dd, J = 9.9, 8.1Hz, 1H), 7.29(m, 2H), 6.98(dd, J = 3.9, 1.2Hz, 1H), 6.75(d, J = 4.8, 3.9Hz, 1H), 5.84(宽单峰, 1H), 5.69(q, J = 7.2Hz, 1H), 1.32(q, J = 7.2Hz, 3H)。

[1644] 实施例 93

[1645] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c][1,8]二氮杂萘

[1646] 按实施例 18 中所述进行制备, 采用甲基溴化镁代替环丙基溴化镁。MS m/z 368 (M+H)⁺。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.30(dd, J = 4.9, 1.8Hz, 1H), 8.07(dd, J = 7.6, 1.8Hz, 1H), 7.95(m, 2H), 7.43(s, 1H), 7.38(m, 2H), 7.10(dd, J = 7.6, 4.9Hz, 1H)。

[1647] 实施例 94

[1648] 二甲氨基甲酸(5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)酯

[1649] MS m/z 447 (M+H)⁺。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.65(d, J = 11.7Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.18(d, J = 8.6Hz, 1H), 7.17(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.06(d, J = 8.8Hz, 2H), 5.64(q, J = 6.8Hz, 1H), 3.17(s, 3H), 3.07(s, 3H), 1.32(d, J = 7.0Hz, 3H)。

[1650] 实施例 95

[1651] 7-氯-4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]噻吩并[2,3-b]吡啶

[1652] MS m/z 434.0 (M+H)⁺。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.58(s, 1H), 7.62(d, J = 9.0Hz, 2H), 7.54(dd, J = 9.0Hz, 2H), 7.36(s, 1H), 7.03(s, 1H), 5.66(q, J = 6.3Hz, 1H), 1.43(q, 6.3Hz, 3H)。

[1653] 实施例 96

[1654] 4-乙基-7,8-二氟-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1655] MS m/z 445.0 (M+H)⁺。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.53(s, 1H), 7.89(dd, J = 10.6, 8.0Hz, 1H), 7.74(dd, J = 18.6, 11.3, 1H), 7.60(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.46(dd, J = 18.6, 10.0, 1H), 7.34(s, 1H), 5.45(dd, J = 15.3, 8.5Hz, 1H), 1.64(m, 1H), 1.50(m, 1H), 1.00(t, J = 7.3Hz, 3H)。

[1656] 实施例 97

[1657] 4-环丙基-7,8-二氟-5-(噻吩-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1658] MS m/z 394.0 (M+H)⁺。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.75(dd, J = 11.4, 7.5Hz, 1H), 7.57(dd, J = 10.5, 8.7Hz, 1H), 7.29(m, 2H), 7.08(宽单峰, 1H), 6.96(dd, J = 3.9, 1.2Hz, 1H), 6.73(d, J = 5.1, 3.9Hz, 1H), 5.01(d, J = 8.1Hz, 1H), 1.03(m, 1H), 0.53(m, 1H), 0.40(m, 2H), 0.11(m, 1H)。

[1659] 实施例 98

[1660] 7,8-二氟-5-(4-(三氟甲基)-苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1661] MS m/z 416 (M+H)⁺。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.69(dd, J = 11.1, 7.2Hz, 1H), 7.48(dd, J = 10.2, 8.4Hz, 1H), 7.38(d, 11.4Hz, 4H), 7.20(s, 1H), 4.93(s, 2H), 2.69(宽单峰, 1H)。

[1662] 实施例 99

[1663] 4-环丙基-7-(三氟甲氧基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1664] 按实施例 13 中所述进行制备,采用 2-溴-4-(三氟甲氧基)苯基硼酸。MS m/z 506.1 (M+H)⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ 8.45(s, 1H), 7.78-7.73(m, 3H), 7.62-7.59(m, 1H), 7.47(s, 1H), 7.41-7.37(m, 1H), 5.18-5.16(d, J = 7.6Hz, 1H), 1.06-0.98(m, 1H), 0.60-0.52(m, 1H), 0.45-0.34(m, 2H), 0.23-0.14(m, 1H)。

[1665] 实施例 100

[1666] (R)-4-环丙基-7-(三氟甲基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1667] 按实施例 13 中所述进行制备,采用 2-溴-4-(三氟甲基)苯基硼酸和磺酰氯 83。MS m/z 488.9 (M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.53(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.84-7.81(m, 1H), 7.68-7.65(m, 1H), 7.50-7.28(m, 3H), 5.08-5.05(d, J = 7.7Hz, 1H), 1.09-0.93(m, 1H), 0.64-0.55(m, 1H), 0.50-0.36(m, 2H), 0.18-0.13(m, 1H)。

[1668] 实施例 101

[1669] (R)-4-环丙基-7-(三氟甲氧基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1670] 按实施例 13 中所述进行制备,采用 2-溴-4-(三氟甲氧基)苯基硼酸和 4-(三氟甲氧基)苯磺酰氯。MS m/z 520.1 (M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.85(s, 1H), 7.71-7.68(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.31-7.24(m, 3H), 6.99-6.96(m, 2H), 5.02-4.99(d, J = 8.0Hz, 1H), 1.09-1.00(m, 1H), 0.66-0.57(m, 1H), 0.55-0.40(m, 2H), 0.23-0.16(m, 1H)。

[1671] 实施例 102

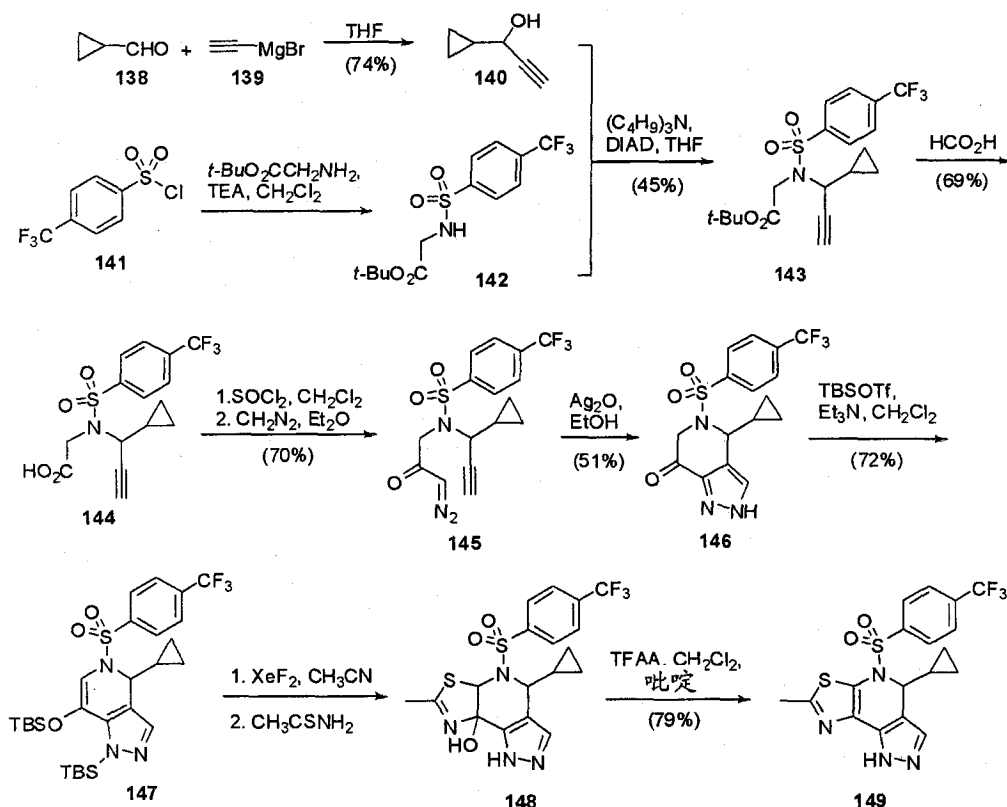
[1672] (R)-4-环丙基-8-(三氟甲基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1673] 按实施例 13 中所述进行制备,采用 2-溴-5-(三氟甲基)苯基硼酸。MS m/z 489.1 (M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.59(s, 1H), 8.11-8.08(m, 1H), 7.91(s, 1H), 7.82-7.79(m, 1H), 7.61-7.49(m, 3H), 5.08-5.05(d, J = 8.0Hz, 1H), 1.08-1.01(m, 1H), 0.67-0.58(m, 1H), 0.55-0.44(m, 2H), 0.23-0.17(m, 1H)。

[1674] 实施例 103

[1675] 4-环丙基-7-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]噻唑并[5,4-b]吡啶 (149)

[1676]



[1677] 1-环丙基丙-2-炔-1-醇 (140)

[1678] 在 0℃, 经压力平衡加料漏斗, 向醛化合物 (138) (5.00g, 71.3mmol) 于 THF (50mL) 中的溶液中滴加乙炔基溴化镁 (139) (0.5M 于 THF 中, 178mL, 89.2mmol)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 3 小时, 然后用饱和的 NH_4Cl 水溶液 (100mL) 使之淬灭并温热至室温。将反应混合物用硅藻土垫过滤。滤液用 EtOAc (100mL) 稀释并分层。有机层用饱和的 NaCl 水溶液 (100mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱进行纯化 (20% EtOAc /己烷), 得到 6.15g 的醇 (140) (90%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 4.20 (bd, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 2.44 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 1.90 (bs, 1H), 1.25 (m, 1H), 0.57 (m, 2H), 0.52 (m, 2H)。

[1679] 2-(4-(三氟甲基)苯磺酰氨基)乙酸叔丁酯 (142)

[1680] 在 0℃, 向甘氨酸叔丁酯 ($t\text{-BuO}_2\text{CCH}_2\text{NH}_2$, 10.0g, 76.2mmol) 于 CH_2Cl_2 (150mL) 中的溶液中加入三乙胺 (TEA, 12.7mL, 91.5mmol), 然后加入磺酰氯化合物 (141) (18.6g, 76.2mmol)。将反应混合物搅拌 18 小时, 同时温热至室温。通过加入 H_2O (100mL) 使反应混合物淬灭, 并使之分成两层。有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到 25.9g 的 142 (100%)。MS (ES) m/z : 340.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1681] 2-(N-(1-环丙基丙-2-炔基)-4-(三氟甲基)苯磺酰氨基)乙酸叔丁酯 (143)

[1682] 在 0℃, 向 142 于 THF (150mL) 中的溶液中加入三丁基膦 (29.1g, 143.6mmol) 和醇化合物 140 (5.06g, 52.6mmol)。然后滴加方式加入偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD, 27.8mL, 143.6mmol)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 2 小时, 然后浓缩。所得残余物通过快速色谱法进行纯化 (10% EtOAc /己烷和 10% CH_2Cl_2 /己烷), 得到 9.84g 的 143 (45%)。MS (ES) m/z : 440.2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。

[1683] 2-(N-(1-环丙基丙-2-炔基)-4-(三氟甲基)苯磺酰氨基)乙酸 (144)

[1684] 将化合物 143 (8.34g, 20.0mmol) 溶解于甲酸中并在室温静置 24 小时。生成白色沉

淀,通过过滤分离该沉淀。用冷的 EtOAc (10mL) 洗涤所述固体,得到 5.08g 的 144 (69%)。MS (ES) m/z :362.0 (M+H)⁺。

[1685] N-(1-环丙基丙-2-炔基)-N-(3-重氮基-2-氧代丙基)-4-(三氟甲基)苯磺酰胺 (145)

[1686] 向亚硫酸氯 (2mL) 中加入化合物 144 (0.50g, 1.38mmol)。将反应混合物在 70℃ 加热 2 小时。将反应混合物冷却至室温并浓缩。将所得残余物溶解于 Et₂O (5mL) 中并在 0℃ 加到新制备的重氮甲烷 (CH₂N₂) 的 Et₂O (30mL) 溶液中。重氮甲烷按下列方法制备:在 0℃,向 40% KOH_(水溶液) (15mL) 和 Et₂O (30mL) 的溶液中加入 1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍 (1.01g, 6.91mmol) 中。使反应混合物在 0℃ 静置 45 分钟。将温度降低至 -40℃,并使水层冻结。在 0℃,将有机层倾析至装有固体 KOH (2.50g) 的新反应瓶中。使反应混合物在 0℃ 静置 15 分钟。然后将反应混合物在 0℃ 倾析至清洁的反应瓶中,此时加入酰基氯的 Et₂O 溶液。使反应混合物在 0℃ 静置 30 分钟,然后用乙酸 (2mL) 淬灭。将反应混合物温热至室温,并用 EtOAc (25mL) 和 H₂O (25mL) 稀释。分成两层。有机层用饱和的 NaHCO₃ (2x30mL) 和饱和的 NaCl 水溶液 (30mL) 洗涤。有机层用 MgSO₄ 干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱法进行纯化 (20% EtOAc/己烷),得到 0.37g 的 145 (70%)。MS (ES) m/z :408.1 (M+Na)⁺。

[1687] 4-环丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-5,6-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7(4H)-酮 (146)

[1688] 向化合物 145 (0.37g, 0.96mmol) 的 EtOH (5mL) 溶液中加入氧化银 (I) (0.02g, 0.09mmol)。将反应混合物在 80℃ 加热 18 小时,然后冷却至室温。将反应混合物用硅藻土垫过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱法进行纯化 (40% EtOAc 于己烷中),得到 0.19g 的 146 (51%)。MS (ES) m/z :386.1 (M+H)⁺。

[1689] 1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-7-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-4-环丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶 (147)

[1690] 在 0℃,向化合物 146 (0.33g, 0.87mmol) 于 CH₂Cl₂ (2.5mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.14mL, 1.04mmol),然后加入三氟甲磺酸(叔丁基二甲基甲硅烷基)酯 (TBSOTf, 0.21mL, 0.87mmol)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 1.5 小时,然后用 H₂O (1mL) 淬灭。将反应混合物温热至室温并分层。有机层用 MgSO₄ 干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱法进行纯化 (10% EtOAc/己烷),得到 0.38g 的 147 (72%)。MS (ES) m/z :500.1 (M-TBS)⁺。

[1691] 4-环丙基-7-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5,5a,8a-四氢-1H-吡唑并[3,4-d]噻唑并[5,4-b]吡啶-8a-醇 (148)

[1692] 向化合物 147 (0.05g, 0.08mmol) 于 CH₃CN (1mL) 中的溶液中加入二氟化氙 (XeF₂, 0.05g, 0.28mmol)。将反应混合物在室温搅拌 3 小时,大量地加入硫代乙酰胺 (CH₃CSNH₂, 0.03g, 0.41mmol)。将反应混合物在室温搅拌 18 小时,并用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (1mL) 淬灭。将反应混合物用 EtOAc 稀释 (5mL) 并分层。有机层用 MgSO₄ 干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱法进行纯化 (50% EtOAc/己烷),得到 0.03g 的 148 (80%)。MS (ES) m/z :459.0 (M+H)⁺。

[1693] 4-环丙基-7-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]噻唑并[5,4-b]吡啶 (149)

[1694] 在 0℃,向化合物 148 (0.03g, 0.06mmol) 于 CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液中加入三氟乙酸

酐 (0.04mL, 0.32mmol), 然后加入吡啶 (0.05mL, 0.65mmol)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 1 小时, 然后用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (1mL) 淬灭并用 CH₂Cl₂ (5mL) 稀释。分层。有机层用 H₂O (2mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。所得残余物通过快速色谱进行纯化 (50% EtOAc/ 己烷), 得到 0.03g 的 149 (79%)。¹H NMR (300MHz, CD₃Cl₃) δ 7.62 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.36 (s, 4H), 5.06 (d, J = 7.5Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.24 (m, 2H), 0.46 (m, 3H), 0.22 (m, 1H); ¹³C NMR (75MHz, CD₃Cl₃) δ 163.7, 140.9, 137.6, 136.8, 135.0, 134.6, 130.4, 127.4, 126.0, 121.8, 113.4, 61.0, 21.2, 17.6, 3.47, 2.92; MS (ES) m/z : 441.1 (M+H)⁺

[1695] 实施例 104

[1696] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并 [4,3-c] 喹啉-7,8-二醇

[1697] MS m/z : 391.9 (M+H)⁺。¹H NMR (CD₃CN) δ 7.28 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (s, 4H), 7.00 (s, 1H), 5.54 (q, J = 6.8Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.8Hz, 1H)

[1698] 实施例 105

[1699] 5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并 [4,3-c] 喹啉-8-醇

[1700] 由 8-(苄氧基)-5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并 [4,3-c] 喹啉, 按实施例 21 中关于化合物 119 的描述进行制备。MS m/z : 375.9 (M+H)⁺。¹H NMR (CD₃OD) δ 7.55 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.11 (m, 4H), 6.84 (dd, J = 8.7, 2.8Hz, 1H), 5.60 (q, J = 6.9Hz, 1H), 1.25 (d, J = 7.0Hz, 3H)。

[1701] 实施例 106

[1702] 4-(8-氟-4-甲基-1H-吡唑并 [4,3-c] 喹啉-5(4H)-基磺酰基)-3,5-二甲基异噁唑

[1703] 按实施例 29 中所述进行制备, 采用 3,5-二甲基异噁唑-4-磺酰氯。¹H NMR (CDCl₃) δ 11.09 (s, 1H) 7.79-7.74 (dd, J = 8.9, 5.1Hz, 1H), 7.53-7.49 (dd, J = 8.5, 3.0Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.16-7.09 (dt, J = 8.4, 3.0Hz, 1H), 5.64-5.57 (q, J = 6.9Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.35-1.33 (d, J = 6.9Hz, 3H)。

[1704] 实施例 107

[1705] 8-氟-4-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并 [4,3-c] 喹啉

[1706] 按实施例 29 中所述进行制备, 采用 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.79-7.74 (dd, J = 8.9, 5.1Hz, 1H), 7.45-7.41 (dd, J = 8.4, 2.7Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 5.70-5.63 (q, J = 6.9Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.33-1.31 (d, J = 6.9Hz, 3H)。

[1707] 实施例 108

[1708] 8-氟-4-甲基-5-(5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并 [4,3-c] 喹啉

[1709] 按实施例 29 中所述进行制备, 采用 5-(吡啶-2-基)噻吩-2-磺酰氯。¹H NMR (CDCl₃) δ 10.25 (s, 1H) 8.51-8.49 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.83-7.79 (dd, J = 8.8, 5.1Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.28-7.11 (m, 5H), 6.82-6.80 (d, J = 3.8Hz, 1H), 5.73-5.68 (q, J = 6.8Hz, 1H), 1.36-1.34 (d, J = 6.8Hz, 3H)。

[1710] 实施例 109

[1711] 8-氟-4-甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1712] MS m/z : 348.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.83 (s, 1H), 7.67-7.63 (dd, J = 9.0, 5.4 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.40-7.36 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.17-7.10 (td, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 5.58-5.51 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.14-1.12 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

[1713] 实施例 110

[1714] (R)-4-乙基-7,8-二氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1715] 按实施例 13 中所述进行制备, 采用 2-溴-4,5-二氟苯基硼酸, 乙基溴化镁及磺酰胺 72。MS m/z : 444.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.70 (dd, 1H, J = 7.5, 11.1 Hz), 7.47 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 5.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.47-1.38 (m, 1H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[1716] 实施例 111

[1717] (R)-4-环丙基-8-氟-5-(4-(三氟甲氧基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1718] 按实施例 13 中所述进行制备, 采用 4-(三氟甲氧基)苯磺酰氯。MS m/z : 454.0。 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.69 (dd, J = 9.5 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.7, 2H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.07-1.0 (m, 1H), 0.58-0.42 (m, 3H), 0.15-0.12 (m, 1H)。

[1719] 实施例 112

[1720] (R)-4-环丙基-8-氟-5-(4-甲氧基苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉

[1721] 按实施例 13 中所述进行制备, 采用 4-甲氧基苯磺酰氯。MS m/z : 400.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.69 (dd, J = 4.0, 2.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.60-6.55 (m, 2H), 5.0 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.20-0.92 (m, 1H), 0.60-0.35 (m, 3H), 0.19-0.14 (m, 1H)。

[1722] 采用下述条件进行手性色谱法: 恒溶剂的乙醇: 己烷 = 10 : 90 洗脱剂, 速度为 1 mL/min, 在 CHIRALCEL#ODH0CE-EF074 上进行。

[1723] 生物学实施例

[1724] γ -分泌酶试验

[1725] 设计 γ -分泌酶 APP 酶试验, 以测量 APP 底物 (MBP-C125Swe 融合蛋白) 在 A β 40 位点的特异性蛋白水解裂解。试验采用 IMR-32 细胞膜的不完全纯化提取物作为 γ -分泌酶酶制剂, 并采用含 APP (MBP-C125swe) 瑞典变体的 C-端 125 个氨基酸的重组融合蛋白作为底物。该试验包括两个步骤, 以酶反应开始, 产生裂解产物, 该裂解产物被对新抗原决定基 A β 40 位点特异性的固定抗体所俘获。然后用生物素化的对 A β (17-28) 特异性的报导抗体在夹心 ELISA 试验中检测所俘获的裂解产物。然后添加抗生物素链菌素连接的碱性磷酸酯酶, 这将产生与裂解产物的量成比例的荧光信号。该试验用于发现 γ -分泌酶的小分子抑制剂。

[1726] 材料和方法

[1727] 简而言之, 42℃制备 BIGCHAP 洗涤剂的 149mg/ml 水溶液, 然后在相同温度循环 30 分钟。使用 BigCHAPS (N,N-二(3-D-葡萄糖酰氨基丙基)胆酰胺) 洗涤剂的这种热溶液, 溶解得自 Sigma (St. Louis, Mo.) 的 V-型脑提取物 (含最少 40% 磷脂酰乙醇胺的脂类) 至 8mg/ml 的浓度。然后用 Hepes 和氯化钠的预热溶液将该含有 BigCHAPS 和 8mg/ml 脂类的溶液稀释至 0.53mg/ml 脂类。该最终溶液含有 Hepes 缓冲液、氯化钠、BigCHAPS 洗涤剂和脂类, 用该溶液制作 γ -分泌酶 (25 单位) 和 MBP-C125 底物 (0.05mg/ml) 的工作溶液。

[1728] 然后将 γ -分泌酶加到 96-孔微滴板上, 然后以不同的抑制剂浓度在 37℃培养 30 分钟。接着加入 MBPC125 底物以开始反应, 该反应将在 37℃进行 2 小时。通过加入 SDS 至 0.1% 的终浓度使反应淬灭, 然后转移 100 μ l 的反应混合物至捕获性 ELISA 板, 并在 4℃培养过夜。利用标准的夹心 ELISA 试验检测断裂产物, 并采用六点标准曲线定量化。

[1729] 结果

[1730] 当按上述进行试验时, 基本根据上述方法和方案制备的下列化合物在 γ -分泌酶测定中具有抑制作用, 其 IC_{50} 如下表中所述, 其中 "A" 表示 0.1 ~ 100nm 的 IC_{50} ; "B" 表示 101 ~ 500nm 的 IC_{50} ; "C" 表示 501 ~ 1000nm 的 IC_{50} 值及 "D" 表示 1000 ~ 10000nm 的 IC_{50} 值。

[1731] 表 A

[1732]

名称	IC_{50}
----	-----------

[1733]

名称	IC ₅₀
5-[(4-氯苯基)磺酰基]-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
5-[(4-氯苯基)磺酰基]-8-氯-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
5-[(4-氯苯基)磺酰基]-7-氟-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
5-[(4-氯苯基)磺酰基]-9-氟-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
5-[(4-氯苯基)磺酰基]-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉(外消旋)	A
5-[(4-氯苯基)磺酰基]-7-甲氧基-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
5-[(4-氯苯基)磺酰基]-9-甲氧基-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	D
5-[(4-氯苯基)磺酰基]-3-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	D
8-氯-5-[(4-氯苯基)磺酰基]-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉	C
4-甲基-5-(吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉	B
5-[(4-氯苯基)磺酰基]-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-3-醇	D
6-(4-氯苯磺酰基)-5-乙基-5,6-二氢吡唑并[1,5-c]喹啉	B
5-[(4-氯苯基)磺酰基]-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉;(拆分的对映体,保留时间为约 9.3 分钟*)	A

5-[(4-氯苯基)磺酰基]-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉(拆分的对映体,保留时间为约 20.5 分钟*)	D
5-[(4-氯苯基)磺酰基]-8-氟-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉(外消旋)	A
5-[(4-氯苯基)磺酰基]-8-氟-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉(拆分的对映体,保留时间为约 9.8 分钟*)	A
8-氟-4-甲基-5-(吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉(外消旋)	B
8-氟-4-甲基-5-(吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	B
4-甲基-5-(吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	B
8-氟-4-甲基-5-(吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉(拆分的对映体,保留时间为约 15.2 分钟*)	A
8-氟-4-甲基-5-(吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉(拆分的对映体,保留时间为约 17.2 分钟*)	D
5-[(4-氯苯基)磺酰基]-1,5-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4-酮	B
5-[(4-氯苯基)磺酰基]-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]-1,5-二氮杂萘	A
8-氟-4-甲基-5-(吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
5-(4-氯苯磺酰基)-4-乙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-醇	A

[1734]

5-(4- 氯苯磺酰基)-8- 氟 -1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉 -4(5H)- 酮	D
5-(4- 氯苯磺酰基)-4- 甲基 -4,5,5a,6,7,8,9,9a- 八氢 -1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉 外消旋体 对映异构体 A 对映异构体 B	A B A
5-(4- 氯苯磺酰基)-9- 氟 -4- 甲基 -4,5- 二氢 -2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉	A
5-(4- 氯苯磺酰基)-7- 氟 -4- 甲基 -4,5- 二氢 -2H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉	A
8- 氟 -5-(4- 氟苯磺酰基)-4- 甲基 -4,5- 二氢 -1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉	A
4- 甲基 -5-(吡啶 -2- 基磺酰基)-4,5- 二氢 -1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉 对映异构体 A (保留时间为约 9.3 分钟 *) 对映异构体 B	B D

名称	IC ₅₀
9-氟-6-(4-氯苯磺酰基)-5-甲基-5,6-二氢嘧啶并[5,4-c]喹啉-2-胺 对映异构体 A 对映异构体 B	D B
5-(4-氧苯磺酰基)-4-环丙基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
5-(4-氯苯磺酰基)-4-三氟甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-醇 对映异构体 A (保留时间为约 13.4 分钟*) 对映异构体 B (保留时间为约 17.0 分钟*)	A A
5-(4-氯苯磺酰基)-4-异丙基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
1,5-双(4-氯苯磺酰基)-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-4(5H)-酮	D
5-(4-氯苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶	B
8-氟-5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
5'-(4-氯苯磺酰基)-2',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-吡唑并[4,3-c]喹啉]	A
5-(4-氯苯磺酰基)-7,8-二氟-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉 对映异构体 A 对映异构体 B	A A
7,8-二氟-4-甲基-5-(噻吩-2-基磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A

5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c][1,8]二氮杂蔡	A
5-(4-氯苯磺酰基)-4-乙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
5-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-7,8-二氟-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
二甲氨基甲酸(5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7-基)酯	A
4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 外消旋体 对映异构体 A (保留时间为约 6.0 分钟*) 对映异构体 B (保留时间为约 9.3 分钟*)	A A A
7-氯-4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]噻吩并[2,3-b]吡啶	A
5-(4-氯苯磺酰基)-4-环丙基-4,5-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]噻啶	B
4-乙基-7,8-二氟-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
7,8-二氟-4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 对映异构体 A (保留时间为约 7.0 分钟*) 对映异构体 B (保留时间为约 9.5 分钟*)	A B
5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c][1,7]二氮杂蔡	A
5'-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-1',5'-二氢螺[环丙烷-1,4'-吡唑并[4,3-c]喹啉]	A
4-环丙基-7,8-二氟-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A

[1735]

5-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-4-环丙基-7,8-二氟-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-氟苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
4-环丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c][1,8]二氮杂萘	A
4-环丙基-5-(4-氟苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c][1,8]二氮杂萘	A
4-环丙基-5-(4-氟苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
4-环丙基-7,8-二氟-5-(噻吩-2-基磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
4-环丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-咪唑并[1,2-a]吡唑并[4,3-e]嘧啶	C

名称	IC ₅₀
4- 环丙基 -7, 8- 二氟 -5- (6- (三氟甲基) 吡啶 -3- 基磺酰基) -4, 5- 二氢 -1H- 吡唑并 [4, 3- c] 喹 啉	A
5- (4- 氟苯磺酰基) -4- (三氟甲基) -4, 5- 二氢 -2H- 吡唑并 [4, 3- c] [1, 8] 二氮杂萘	A
7, 8- 二氟 -4- (吡啶 -3- 基) -5- (4- (三氟甲基) 苯磺酰基) -4, 5- 二氢 -1H- 吡唑并 [4, 3- c] 喹啉	A
4- 环丙基 -8- 氟 -5- (4- (三氟甲基) 苯磺酰基) -4, 5- 二氢 -1H- 吡唑并 [4, 3- c] 喹啉 外消旋体 对映异构体 A (保留时间为约 8. 0 分钟 *) 对映异构体 B (保留时间为约 12. 6 分钟 *)	A A B
5- (4- 氯苯磺酰基) -4- 甲基 -4, 5- 二氢 -2H- [1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5- g] 吡唑并 [4, 3- c] 喹 啉	A
5- (5- 氯吡啶 -2- 基磺酰基) -4- 环丙基 -7, 8- 二氟 -4, 5- 二氢 -1H- 吡唑并 [4, 3- c] 喹啉	A
5- (5- 氯噻吩 -2- 基磺酰基) -4- 环丙基 -7, 8- 二氟 -4, 5- 二氢 -2H- 吡唑并 [4, 3- c] 喹啉 对映异构体 A (保留时间为约 10. 3 分钟 *) 对映异构体 B (保留时间为约 16. 1 分钟 *)	A A
4- 环丙基 -7, 8- 二氟 -5- (4- 氟苯磺酰基) -4, 5- 二氢 -2H- 吡唑并 [4, 3- c] 喹啉 对映异构体 A (保留时间为约 16. 9 分钟 *) 对映异构体 B (保留时间为约 19. 7 分钟 *)	A A
4- 环丙基 -8- 氟 -5- (6- (三氟甲基) 吡啶 -3- 基磺酰基) -4, 5- 二氢 -2H- 吡唑并 [4, 3- c] 喹啉 对映异构体 A 对映异构体 B	A A

4-环丙基-7,8-二氟-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
对映异构体 A (保留时间为约 17.3 分钟*)	A
对映异构体 B (保留时间为约 13.0 分钟*)	
7,8-二氟-4-异丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-(三氟甲氧基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
7,8-二氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 7,8-二醇	A
5-(5-氯吡啶-2-基磺酰基)-4-环丙基-8-氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
4-环丙基-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
(R)-4-环丙基-7-(三氟甲氧基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
4-环丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c][1,7]二氮杂萘 7-氧化物	A
5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-8-醇	A
4-(8-氟-4-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-5(4H)-基磺酰基)-3,5-二甲基异噁唑	C
8-氟-4-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	B
8-氟-4-甲基-5-(5-吡啶-2-基)噁吩-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	D

[1736]

(R)-4-环丙基-7-(三氟甲基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉;	A
(R)-4-环丙基-7-(三氟甲氧基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
(R)-4-(4-环丙基-7,8-二氟-2H-吡唑并[4,3-c]喹啉-5(4H)-基磺酰基)苯胺	A

名称	IC ₅₀
(R)-4-环丙基-7,8-二氟-5-(4-硝基苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
(R)-4-环丙基-8-(三氟甲基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
5-氯-2-(4-环丙基-7,8-二氟-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-5(4H)-基磺酰基)噻唑	A
(R)-4-环丙基-5-(4-(二氟甲氧基)苯磺酰基)-7,8-二氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
4-环丙基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-2H-吡唑并[4,3-c][1,5]二氮杂萘	A
4-环丙基-8-氟-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉 对映异构体 A(保留时间为约 13.7 分钟*) 对映异构体 B(保留时间为约 7.6 分钟*)	B A
4-环丙基-5-(4-(二氟甲氧基)苯磺酰基)-8-氟-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
4-环丙基-7,8-二氟-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A
5-(4-氯苯磺酰基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉-7,8-二醇 对映异构体 A 对映异构体 B	A B
8-氟-4-甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	D
(R)-4-乙基-7,8-二氟-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]喹啉	A

(R)-4- 环丙基 -8- 氟 -5-(4-(三氟甲氧基) 苯磺酰基)-4,5- 二氢 -1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉	A
4- 环丙基 -7- 甲基 -5-(4-(三氟甲氧基) 苯磺酰基)-4,5- 二氢 -1H- 吡唑并 [3,4-d] 噻唑并 [5,4-b] 吡啶	A
(R)-4- 环丙基 -8- 氟 -5-(4- 甲氧基苯磺酰基)-4,5- 二氢 -1H- 吡唑并 [4,3-c] 喹啉	A

- [1737] 对 γ - 分泌酶的选择性抑制剂的刻缺蛋白 (Notch) 信号转导测定
- [1738] 汇聚的证据表明, γ - 分泌酶复合体 (由衰老蛋白亚单位组成) 介导淀粉样

前体蛋白 (APP) 和蛋白质之刻缺蛋白家族的膜内分裂 (De Strooper, B., P. Saftig, K. Craessaerts, H. Vanderstichele, g. guhde, W. Annaert, K. Von Figura and F. Van Leuven(1998). " Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. " Nature 391(6665) :387-90 ;De Strooper, B., W. Annaert, P. Cupers, P. Saftig, K. Craessaerts, J. S. Mumm, E. H. Schroeter, V. Schrijvers, M. S. Wolfe, W. J. Ray et al. (1999). " A presenilin-1-dependent gamma-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain. " Nature 398(6727) :518-22 ;Mumm, J. S., E. H. Schroeter, M. T. Saxena, A. griesemer, X. Tian, D. J. Pan, W. J. Ray and R. Kopan(2000). " Ligand-induced extracellular cleavage regulates gamma-secretase-like proteolytic activation of Notch1. " Mol Cell 5(2) :197-206 ;Zhang, Z., P. Nadeau, W. Song, D. Donoviel, M. Yuan, A. Bernstein and B. A. Yankner(2000). " Presenilins are required for gamma-secretase cleavage of beta-APP and transmembrane cleavage of Notch-1. " Nat Cell Biol 2(7) :463-5)。

APP 的 γ -分泌酶分裂导致 β -淀粉样蛋白的合成。刻缺蛋白-1 的 γ -分泌酶分裂导致刻缺蛋白细胞内区域 (NICD) 的释放, 其转移至细胞核并激活基因表达 (Jarriault, S., C. Brou, F. Logeat, E. H. Schroeter, R. Kopan and A. Israel(1995). " Signalling downstream of activated mammalian Notch. " Nature 377(6547) :355-8 ;Kopan, R., E. H. Schroeter, H. Weintraub and J. S. Nye(1996). " Signal transduction by activated Notch: importance of proteolytic processing and its regulation by the extracellular domain. " Proc Natl Acad Sci USA 93(4) :1683-8 ;Schroeter, E. H., J. A. Kisslinger and R. Kopan(1998). " Notch-1 signalling requires ligand-induced proteolytic release of intracellular domain. " Nature 393(6683) :382-6)。

具体地, 刻缺蛋白信号转导可活化果蝇转录因子即 hairy-enhancer of split(Hes) 的哺乳动物同源物的转录。Hes1 的转录性活化是由 CBF1/RBPJk 在细胞核中通过 NICD 结合时的去阻抑作用介导的。人们已经利用这些事实开发出针对刻缺蛋白信号转导的报告基因测定 (Reporter Gene Assay, Hsieh, J. J., T. Henkel, P. Salmon, E. Robey, M. g. Peterson and S. D. Hayward(1996). " Truncated mammalian Notch1 activates CBF1/RBPJk-repressed genes by a mechanism resembling that of Epstein-Barr virus EBNA2. " Mol Cell Biol 16(3) :952-9 ;Lu, F. M. and S. E. Lux(1996). " Constitutively active human Notch1 binds to the transcription factor CBF1 and stimulates transcription through a promoter containing a CBF1-responsive element. " Proc Natl Acad Sci U S A 93(11) :5663-7)。

[1739] 已经观测到 γ -分泌酶抑制剂阻断 NICD 形成, 并抑制刻缺蛋白信号转导 (De Strooper, B., W. Annaert, P. Cupers, P. Saftig, K. Craessaerts, J. S. Mumm, E. H. Schroeter, V. Schrijvers, M. S. Wolfe, W. J. Ray et al. (1999). " A presenilin-1-dependent gamma-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain. " Nature 398(6727) :518-22)。

由于刻缺蛋白信号转导在细胞命运决定以及在发育和成人的组织分化中的重要性, 人们推断 γ -分泌酶抑制剂对刻缺蛋白信号转导的抑制作用是其在治疗中的限制因素。为了确定选择性的 γ -分泌酶抑制剂, 已经采

用基于报告基因的刻缺蛋白信号转导测定,该测定采用由加利福尼亚大学洛杉矶分校(UCLA)的 Gerry Weinmaster 博士提供的组成活性的大鼠刻缺蛋白-1 构建体(ZEDN1)(参见 Shawber, C., D. Nofziger, J. J. Hsieh, C. Lindsell, O. Bogler, D. Hayward and G. Weinmaster(1996). " Notch signaling inhibits muscle cell differentiation through a CBF1-independent pathway. " Development 122(12):3765-73)与能够抑制荧光素酶报告基因 4xwtCBF1Luc(Hsieh, J. J., T. Henkel, P. Salmon, E. Robey, M. g. Peterson and S. D. Hayward(1996). " Truncated mammalian Notch1 activates CBF1/RBPJk-repressed genes by a mechanism resembling that of Epstein-Barr virus EBNA2. " Mol Cell Biol 16(3):952-9)的 CBF1 的组合。

[1740] 当 4xwtCBF1 荧光酶与 Notch δ E(ZEDN1) 共转染时, Notch δ E 的 γ -分泌酶裂解释放刻缺蛋白细胞内区域(NICD),其移位至细胞核并去阻抑 CBF1 介导的转录性抑制作用,导致荧光酶报告基因的转录。荧光酶活性容易利用商用试剂盒在细胞提取物中进行检定。报告基因的活性与 Notch δ E 的 γ -分泌酶裂解直接相关,这样,荧光酶活性的降低为抑制 γ -分泌酶裂解 Notch δ E 提供了方便的测量。将抑制刻缺蛋白信号转导的化合物的 IC_{50} 值与在 293sw 细胞中 β -淀粉样蛋白产生的抑制相比较,利用该比较指导具有对所需性质的化合物进行筛选,其中所需性质是指在最小抑制刻缺蛋白信号转导的情况下强有力地抑制 β -淀粉样蛋白的合成。

[1741] 现在已经全面、清楚、简要和确切地描述了本发明以及制备和利用它的方式和方法,以便使所属技术领域的技术人员能够制备和利用本发明。应当理解,前面所描述的是本发明的优选实施方案,而且在不脱离权利要求书中阐述的本发明的构思和范围的情况下可以作出各种修正。为了具体地指出和清楚地主张本发明的主题,下面的权利要求书是对本发明进行总结。