

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/505

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00807825.4

A61P 3/10 C07D241/44

C07D498/04 C07D401/14

C07D239/42 C07D451/02

C07D451/14 C07D471/04

C07D491/10 C07D487/08

C07D409/12 C07D405/12

[43] 公开日 2002 年 5 月 29 日

[11] 公开号 CN 1351497A

[22] 申请日 2000.3.16 [21] 申请号 00807825.4

[30] 优先权

[32] 1999.4.1 [33] US [31] 60/127,437

[86] 国际申请 PCT/IB00/00296 2000.3.16

[87] 国际公布 WO00/59510 英 2000.10.12

[85] 进入国家阶段日期 2001.11.20

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格

[72] 发明人 M·Y·朱 - 莫伊尔 J·A·姆利

B·L·米拉里

W·J·赞布罗斯吉

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

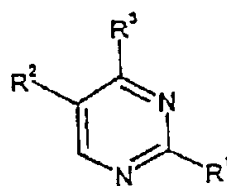
代理人 唐晓峰

权利要求书 69 页 说明书 263 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 用作山梨醇脱氢酶抑制剂的氨基嘧啶类
化合物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的山梨醇脱氢酶抑制剂化合物,其中 R¹、R²和 R³如说明书中所定义。本发明还涉及含有这些化合物的药物组合物以及通过向患有糖尿病因而有发生并发症的危险性的哺乳动物施用所述化合物来治疗或预防糖尿病并发症、特别是糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、糖尿病性微血管病、糖尿病性大血管病和糖尿病性心肌病的方法。本发明还涉及含有本发明式(I)化合物与醛糖还原酶抑制剂的联合形式的药物组合物以及用该组合物治疗或预防糖尿病并发症的方法。本发明还涉及含有本发明式(I)化合物与 NHE-1 抑制剂的联合形式的药物组合物以及用该组合物治疗心肌病和其它与心脏有关的问题的方法。本发明还涉及用于合成本发明式(I)化合物的某些中间体以及制备这些中间体的方法。



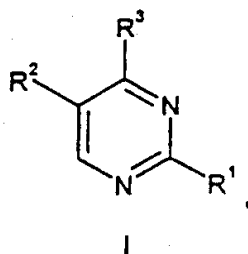
(I)

知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

权利要求书

1、 式 I 化合物



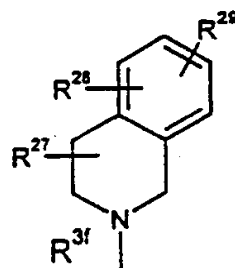
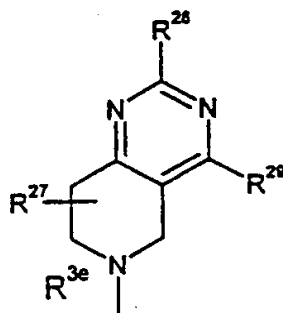
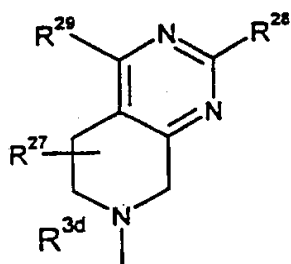
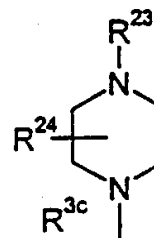
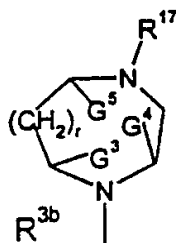
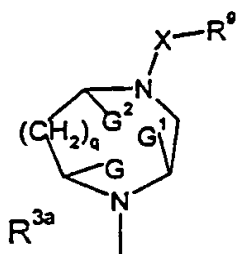
其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

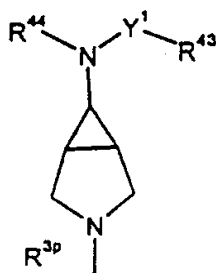
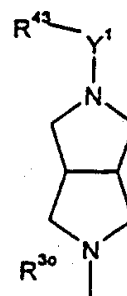
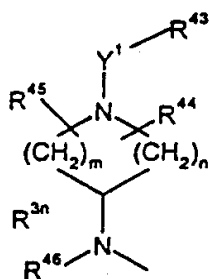
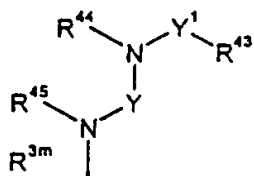
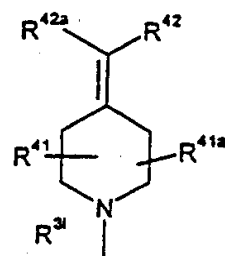
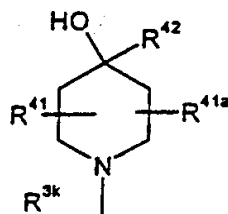
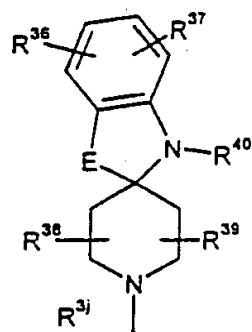
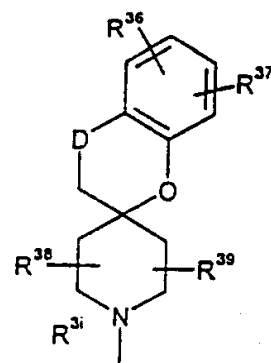
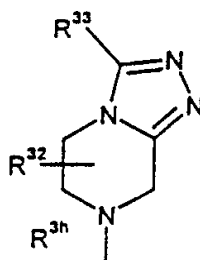
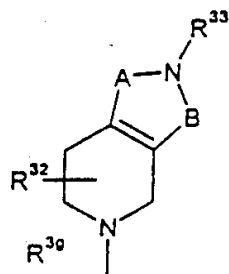
R^1 是甲酰基、乙酰基、丙酰基、氨基甲酰基或 $-C(OH)R^4R^5$ ；

R^4 和 R^5 彼此独立地是氢、甲基、乙基或羟基- (C_1-C_3) 烷基；

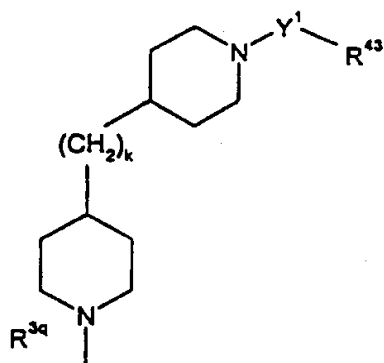
R^2 是氢、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基；

R^3 是下式的基团





或



其中所述式 R^{3a} 的基团还在环上被 R^6 、 R^7 和 R^8 所取代；

所述式 R^{3b} 的基团还在环上被 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 所取代；

G 、 G^1 和 G^2 彼此独立地是氢并且 R^6 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地并且彼此独立地被最多三个羟基、卤素、羟基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和 R^6 定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多 5 个氟所取代； R^7 和 R^8 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基；或者

G 和 G^1 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G^2 是氢；或者

G^1 和 G^2 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G 是氢；

q 是 0 或 1；

X 是共价键、 $-(C=NR^{10})-$ 、氧羰基、亚乙烯基羰基、氧 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_3-C_4) 链烯基羰基、硫 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、亚乙烯基磺酰基、亚磺酰基- (C_1-C_4) 二价烷基羰基、磺酰基- (C_1-C_4) 二价烷基羰基或羰基 (C_0-C_4) 二价烷基羰基；其中，在 X 的定义中的所述氧 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_3-C_4) 链烯基羰基和硫 (C_1-C_4) 二价烷基羰基选择性地并且彼此独立地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；在 X 的定义中的所述亚乙烯基磺酰基和所述亚乙烯基羰基选择性地并且彼此独立地在一个或两个亚乙烯基碳原子上被 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；在 X 的定义中的所述羰基 (C_0-C_4) 二价烷基羰基选择性地并且彼此独立地被最多三个 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；

R^{10} 是氢或 (C_1-C_4) 烷基；

R^9 是 (C_3-C_7) 环烷基、 $Ar^1-(C_0-C_3)$ 二价烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基；条件是，当 $q=0$ 并且 X 是共价键、氧羰基或 (C_1-C_4) 二价烷基羰基时，则 R^9 不是 (C_1-C_6) 烷基；

Ar 和 Ar^1 彼此独立地是完全饱和的、部分饱和的或完全不饱和的 5 至 8 元环，其选择性地含有最多 4 个彼此独立地选自氧、硫和氮的

杂原子；或是由两个稠合的、彼此独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 5 至 7 元环组成的二环，所述的两个环分别选择性地含有最多 4 个彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子；或是由三个稠合的、彼此独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 5 至 7 元环组成的三环，所述的三个环分别选择性地含有最多 4 个彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子；所述部分饱和的、完全饱和的环或完全不饱和的单环、二环或三环选择性地带有一个或两个取代在碳上的氧代基团或一个或两个取代在硫上的氧代基团；

Ar 和 Ar¹ 选择性地并且彼此独立地在碳或氮上被最多共 4 个彼此独立地选自 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 的取代基所取代，如果该部分是单环，则在一个环上被取代，如果该部分是二环，则在一个或同时在两个环上被取代，如果该部分是三环，则在一个、两个或三个环上被取代；其中 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 彼此独立地是卤素、甲酰基、(C₁-C₆) 烷氧基羰基、(C₁-C₆) 二价烷基氧羰基、(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基、C(OH)R¹⁵R¹⁶、萘基、苯基、咪唑基、吡啶基、三唑基、吗啉基、(C₀-C₄) 烷基氨基磺酰基、N-(C₀-C₄) 烷基氨基甲酰基、N,N-二-(C₁-C₄) 烷基氨基甲酰基、N-苯基氨基甲酰基、N-(C₁-C₄) 烷基-N-苯基氨基甲酰基、N,N-二苯基氨基甲酰基、(C₁-C₄) 烷基羰基氨基、(C₃-C₇) 环烷基羰基氨基、苯基羰基氨基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、氟基、苯并咪唑基、氨基、苯氨基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、四唑基、噻吩基、噻唑基、苯并噻唑基、吡咯基、吡唑基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并噁唑基、哒嗪基、吡啶氧基、吡啶硫基、呋喃基、8-(C₁-C₄) 烷基-3,8-二氮杂[3.2.1]二环辛基、3,5-二氧代-1,2,4-三嗪基、苯氧基、噻吩氧基、(C₁-C₄) 烷硫基、(C₁-C₄) 烷基磺酰基、(C₃-C₇) 环烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基；在 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 的定义中的所述萘基、苯基、吡啶基、哌啶基、苯并咪唑基、嘧啶基、噻吩基、苯并噻唑基、吡咯基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并噁唑基、哒嗪基、吡啶氧基、吡啶硫基、呋喃基、噻吩氧基、苯氨基和苯氧基选择性地

被最多 3 个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 的定义中的所述咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和吡唑基选择性地被最多 2 个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个彼此独立地选自(C₁-C₄)烷基的取代基所取代; 在 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 的定义中的所述吡咯烷基选择性地被最多 2 个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自羟基、羟基-(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 的定义中的所述哌嗪基选择性地被最多 3 个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、羟基-(C₁-C₃)烷基、苯基、吡啶基、(C₀-C₄)烷基氨磺酰基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 的定义中的所述三唑基选择性地被羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代; 在 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 的定义中的所述四唑基选择性地被羟基-(C₂-C₃)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基所取代; 在 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 的定义中的哌嗪上选择性取代的所述苯基和吡啶基选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代;

或者 R¹¹ 和 R¹² 与相邻的碳原子合在一起是-CH₂OC(CH₃)₂OCH₂-或-O-(CH₂)_p-O-, 并且 R¹³ 和 R¹⁴ 彼此独立地是氢或(C₁-C₄)烷基;

p 是 1、2 或 3;

R^{15} 和 R^{16} 彼此独立地是氢、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基；或者 R^{15} 是氢而 R^{16} 是 (C_3-C_6) 环烷基、羟基- (C_1-C_3) 烷基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、咪唑基、苯并噻唑基或苯并咪唑基；或者 R^{15} 和 R^{16} 合在一起是 (C_3-C_6) 亚烷基；

G^3 、 G^4 和 G^5 分别是氢； r 是 0； R^{18} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中，在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多 5 个氟所取代； R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地是 (C_1-C_4) 烷基；或者

G^3 、 G^4 和 G^5 分别是氢； r 是 1； R^{18} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中，在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多 5 个氟所取代； R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基；或者

G^3 和 G^4 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基； r 是 0 或 1； R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 G^5 是氢；或者

G^4 和 G^5 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基； r 是 0 或 1； R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 G^3 是氢；

R^{17} 是 $SO_2NR^{21}R^{22}$ 、 $CONR^{21}R^{22}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 Ar^2 -羰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 Ar^2 -磺酰基、 Ar^2 -亚磺酰基和 (C_1-C_6) 烷基；

R^{21} 和 R^{22} 彼此独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基和 Ar^2 - (C_0-C_4) 二价烷基；或者

R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接的氮原子合在一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡啶基、氮杂二环[3.2.2]壬基、

氮杂二环[2.2.1]庚基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基或5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述氮杂环丁基选择性地被一个选自羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基的取代基所取代；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述吡咯烷基、哌啶基、吡庚因基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述哌嗪基选择性地被最多3个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自苯基、吡啶基、(C_1-C_4)烷氧基羰基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述1,2,3,4-四氢-异喹啉基和所述5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基选择性地被最多3个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、卤素、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基选择性地被最多4个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、卤素、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述哌嗪上选择性取代的所述嘧啶基、吡啶基和苯基选择性地被最多3个取代基所取代，所述取代基选自羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；

Ar^2 彼此独立地如以上 Ar 和 Ar^1 所定义;

所述 Ar^2 选择性地如以上 Ar 和 Ar^1 中所述被取代;

R^{23} 是 $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ 或 $\text{SO}_2\text{R}^{25}\text{R}^{26}$, 其中 R^{25} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基或 $\text{Ar}^3-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ 二价烷基, R^{26} 是 $\text{Ar}^3-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ 二价烷基; 条件是当 Ar^3 是苯基、萘基或联苯基时, 则 R^{23} 不能是 $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$, 其中 R^{25} 是氢或 Ar^3 , R^{26} 是 Ar^3 ;

R^{24} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地并且彼此独立地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基, 其中在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和 R^6 定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多 5 个氟所取代;

Ar^3 彼此独立地如以上 Ar 和 Ar^1 所定义;

所述 Ar^3 选择性地如以上 Ar 和 Ar^1 中所述被取代;

R^{27} 是氢或 (C_1-C_4) 烷基;

R^{28} 和 R^{29} 彼此独立地是氢、羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、苯氧基、噻吩氧基、 $\text{SO}_2\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ 或 $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$; 在 R^{28} 和 R^{29} 的定义中的所述噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻唑基和咪唑基选择性地被最多两个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代; 在 R^{28} 和 R^{29} 的定义中的所述苯基、吡啶基、苯氧基和噻吩氧基选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代;

R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基或苯基, 所述苯基选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4)

烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基所取代；或者

R³⁰ 和 R³¹ 与它们所连接的氮合在一起形成二氢吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基；在 R³⁰ 和 R³¹ 的定义中的所述吡咯烷基和哌啶基选择性地被最多两个羟基、氨基、羟基-(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基所取代；在 R³⁰ 和 R³¹ 的定义中的所述二氢吡啶基和哌嗪基选择性地被最多 3 个羟基、氨基、羟基-(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基羰基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基所取代；在 R³⁰ 和 R³¹ 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基-(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基；

A 是选择性地被氢或 (C₁-C₄) 烷基取代的 N，B 是羰基；或者

A 是羰基而 B 是选择性地被氢或 (C₁-C₄) 烷基取代的 N；

R³² 是氢或 (C₁-C₄) 烷基；

R³³ 是苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噁唑基、苜基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、quinoxanlyl、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基或苯并噻吩基；在 R³³ 的定义中的所述苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噁唑基、苜基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、quinoxanlyl、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基和苯并噻吩基选择性地被最多 3 个苯基、苯氧基、NR³⁴R³⁵、卤素、羟基、羟基-(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基所取代；

R³⁴ 和 R³⁵ 彼此独立地是氢、(C₁-C₄ 烷基)、苯基或苯基磺酰基；在 R³⁴ 和 R³⁵ 的定义中的所述苯基和苯基磺酰基选择性地被最多 3 个卤素、羟基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基所取代；

D 是 CO、CHOH 或 CH₂;

E 是 O、NH 或 S;

R³⁶ 和 R³⁷ 彼此独立地是氢、卤素、氰基、羟基、氨基、(C₁-C₆)烷基氨基、二-(C₁-C₆)烷基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基、4-吗啉基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、羟基-(C₁-C₄)烷基、Ar⁴、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄)烷氧基;

R³⁸、R³⁹ 和 R⁴⁰ 彼此独立地是氢或 (C₁-C₄)-烷基;

Ar⁴ 是苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基; 所述 Ar⁴ 选择性地被最多 3 个羟基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄)烷氧基所取代; 或者

R³⁶ 和 R³⁷ 与相邻的碳原子合在一起是 -O-(CH₂)_t-O-;

t 是 1、2 或 3;

Y 是 (C₂-C₆)亚烷基;

R⁴⁴、R⁴⁵ 和 R⁴⁶ 彼此独立地是氢或 (C₁-C₄)烷基;

m 和 n 彼此独立地是 1、2 或 3, 条件是 m 和 n 的总和是 2、3 或 4;

k 是 0、1、2、3 或 4;

Y¹ 是共价键、羰基、磺酰基或氧羰基;

R⁴³ 是 (C₃-C₇)环烷基、Ar⁵-(C₀-C₄)二价烷基、NR⁴⁷R⁴⁸ 或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₆)烷基; 条件是当 Y¹ 是共价键或氧羰基时, 则 R⁴³ 不能是 NR⁴⁷R⁴⁸;

R⁴⁷ 和 R⁴⁸ 彼此独立地选自氢、Ar⁵、(C₁-C₆)烷基和 Ar⁵-(C₀-C₄)二价烷基; 或者

R⁴⁷ 和 R⁴⁸ 与它们所连接的氮原子合在一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡啶基、氮杂二环[3.2.2]壬基、氮杂二环[2.2.1]庚基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡啶基或 5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基; 在 R⁴⁷ 和 R⁴⁸ 的定义中的所述氮杂环丁基选择性地被一个羟基、氨基、羟基-

(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代；在 R⁴⁷ 和 R⁴⁸ 的定义中的所述吡咯烷基、哌啶基和吲庚因基选择性地被最多两个羟基、氨基、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代；在 R⁴⁷ 和 R⁴⁸ 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；在 R⁴⁷ 和 R⁴⁸ 的定义中的所述哌嗪基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基和 5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基选择性地被最多 3 个羟基、氨基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代；在 R⁴⁷ 和 R⁴⁸ 的定义中的所述 6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吲庚因基选择性地被最多 4 个羟基、氨基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代；

Ar⁵彼此独立地如以上 Ar 和 Ar¹所定义；

所述 Ar⁵选择性地如以上 Ar 和 Ar¹中所述被取代；

R⁴² 和 R^{42a}彼此独立地是氢、(C₃-C₇)环烷基、Ar⁶-(C₀-C₃)二价烷基、Ar⁶-(C₂-C₄)链烯基、Ar⁶-羰基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₆)烷基；

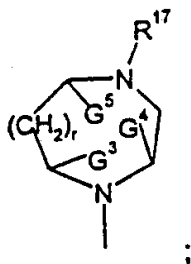
Ar⁶彼此独立地如以上 Ar 和 Ar¹所定义；

Ar⁶选择性地如以上 Ar 和 Ar¹中所述被取代；

R⁴¹ 和 R^{41a}彼此独立地是氢或(C₁-C₄)烷基。

2. 权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R^3 是



其被 R^{18} 、 R^{19} 或 R^{20} 所取代；

G^3 、 G^4 和 G^5 分别是氢； r 是 0； R^{18} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基或选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基； R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地是 (C_1-C_4) 烷基；

G^3 、 G^4 和 G^5 分别是氢； r 是 1； R^{18} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基或选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基； R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基；或者

G^3 和 G^4 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基； r 是 0 或 1； R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 G^5 是氢；或者

G^4 和 G^5 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基； r 是 0 或 1； R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 G^3 是氢；

R^{17} 是 $SO_2NR^{21}R^{22}$ 、 $CONR^{21}R^{22}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 Ar^2 -羰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 Ar^2 -磺酰基、 Ar^2 -亚磺酰基和 (C_1-C_6) 烷基；

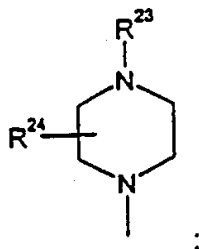
R^{21} 和 R^{22} 彼此独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基和 Ar^2 -(C_0-C_4) 二价烷基；或者

R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接的氮原子合在一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡庚因基、氮杂二环[3.2.2]壬基、

氮杂二环[2.2.1]庚基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基或5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述氮杂环丁基选择性地被一个选自羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基的取代基所取代；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述吡咯烷基、哌啶基、吡庚因基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述哌嗪基选择性地被最多3个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自苯基、吡啶基、嘧啶基、(C_1-C_4)烷氧基羰基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述1,2,3,4-四氢-异喹啉基和所述5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基选择性地被最多3个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、卤素、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述哌嗪上选择性取代的所述嘧啶基、吡啶基和苯基选择性地被最多3个取代基所取代，所述取代基选自羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基选择性地被最多4个取代基所取代，所述取代基彼此独立地羟基、氨基、卤素、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基。

3. 权利要求1的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中:

R^3 是

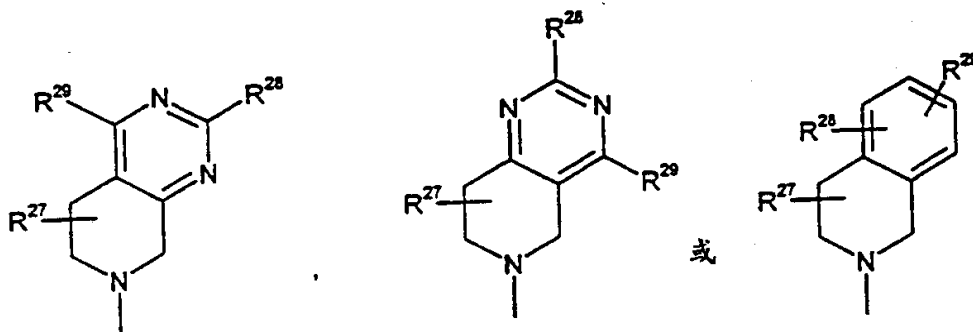


R^{23} 是 $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{25}\text{R}^{26}$, 其中 R^{25} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基或 $\text{Ar}^3-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ 二价烷基, R^{26} 是 $\text{Ar}^3-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ 二价烷基; 条件是当 Ar^3 是苯基、萘基或联苯基时, 则 R^{23} 不能是 $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$, 其中 R^{25} 是氢或 Ar^3 , R^{26} 是 Ar^3 ;

R^{24} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基或选择性地被最多3个选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基、羟基、卤素或羟基- (C_1-C_3) 烷基取代的苯基。

4. 权利要求1的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中:

R^3 是



R^{27} 是氢或 (C_1-C_4) 烷基;

R^{28} 和 R^{29} 彼此独立地是氢、羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基、苯基、吡啶基、嘧啶

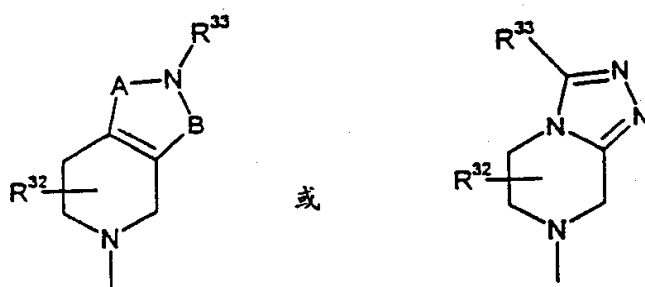
基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、苯氧基、噻吩氧基、 $\text{SO}_2\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ 或 $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ ；在 R^{28} 和 R^{29} 的定义中的所述噻吩基、噻啉基、呋喃基、噻唑基和咪唑基选择性地被最多两个羟基、卤素、羟基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、选择性地被最多5个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基或选择性地被最多5个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基所取代；在 R^{28} 和 R^{29} 的定义中的所述苯基、吡啶基、苯氧基和噻吩氧基选择性地被最多3个羟基、卤素、羟基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、选择性地被最多5个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基或选择性地被最多5个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基所取代；

R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地是氢、($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、($\text{C}_3\text{-C}_7$)环烷基或苯基，所述苯基选择性地被最多3个羟基、卤素、羟基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、选择性地被最多5个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基或选择性地被最多5个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基所取代；或者

R^{30} 和 R^{31} 与它们所连接的氮合在一起形成二氢吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基；在 R^{30} 和 R^{31} 的定义中的所述吡咯烷基和哌啶基选择性地被最多两个羟基、氨基、羟基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、选择性地被最多5个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基或选择性地被最多5个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基所取代；在 R^{30} 和 R^{31} 的定义中的所述二氢吡啶基和哌嗪基选择性地被最多3个羟基、氨基、羟基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基羰基、选择性地被最多5个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基或选择性地被最多5个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基所取代；在 R^{30} 和 R^{31} 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基-($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、选择性地被最多5个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基和选择性地被最多5个氟取代的($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基。

5. 权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R^3 是



A是选择性地被氢或(C₁-C₄)烷基取代的N, B是羰基; 或者

A是羰基而B是选择性地被氢或(C₁-C₄)烷基取代的N;

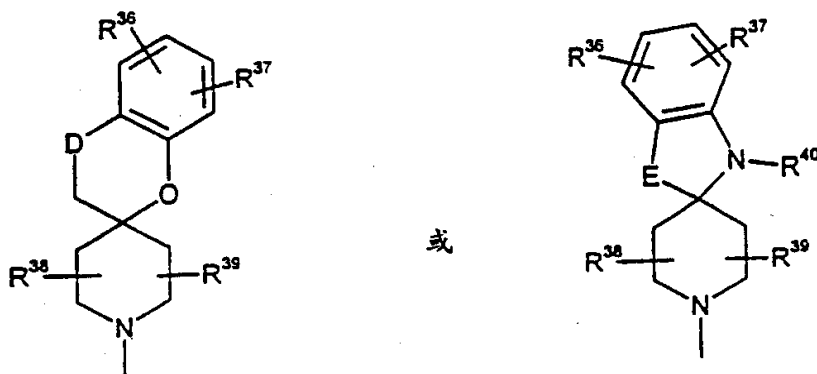
R³²是氢或(C₁-C₄)烷基;

R³³是苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、咪唑基、苄基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、quinoxanlyl、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基或苯并噻吩基; 在R³³的定义中的所述苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、咪唑基、苄基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、quinoxanlyl、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基和苯并噻吩基选择性地被最多3个苯基、苯氧基、NR³⁴R³⁵、卤素、羟基、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代;

R³⁴和R³⁵彼此独立地是氢、(C₁-C₄烷基)、苯基或苯基磺酰基; 在R³⁴和R³⁵的定义中的所述苯基和苯基磺酰基选择性地被最多3个卤素、羟基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代。

6. 权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中:

R³是



D是CO、CHOH或CH₂;

E是O、NH或S;

R³⁶和R³⁷彼此独立地是氢、卤素、氰基、羟基、氨基、(C₁-C₆)烷基氨基、二-(C₁-C₆)烷基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基、4-吗啉基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、羟基-(C₁-C₄)烷基、Ar⁴、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基;

R³⁸、R³⁹和R⁴⁰彼此独立地是氢或(C₁-C₄)-烷基;

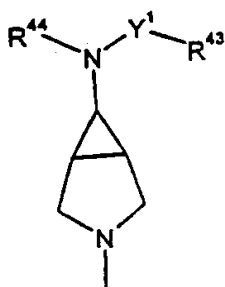
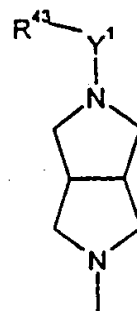
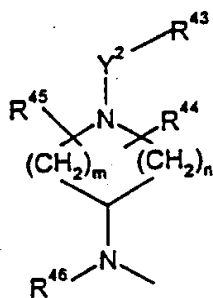
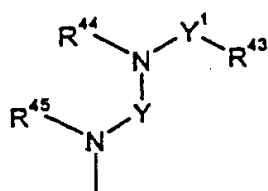
Ar⁴是苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基; 所述Ar⁴选择性地被最多3个羟基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代; 或者

R³⁶和R³⁷与相邻的碳原子合在一起是-O-(CH₂)_t-O-;

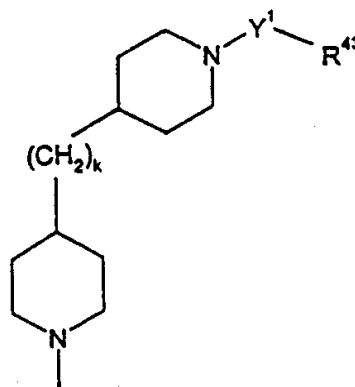
t是1、2或3。

7. 权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中:

R³是



或



Y是(C₂-C₆)亚烷基;

R⁴⁴、R⁴⁵和R⁴⁶彼此独立地是氢或(C₁-C₄)烷基;

m和n彼此独立地是1、2或3,条件是m和n的总和是2、3或4;

k是0至4;

Y¹是共价键、羰基、磺酰基或氧羰基;

R⁴³是(C₃-C₇)环烷基、Ar⁵-(C₀-C₄)二价烷基、NR⁴⁷R⁴⁸或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₆)烷基;条件是当Y¹是共价键或氧羰基时,则R⁴³不能是NR⁴⁷R⁴⁸;

R⁴⁷和R⁴⁸彼此独立地选自氢、Ar⁵、(C₁-C₆)烷基和Ar⁵-(C₀-C₄)二价烷基;或者

R⁴⁷和R⁴⁸与它们所连接的氮原子合在一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吲庚因基、氮杂二环[3.2.2]壬基、氮杂二环[2.2.1]庚基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吲庚因基或5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基;在R⁴⁷和R⁴⁸的定义中的所述氮杂环丁基选择性地被一个羟基、氨基、羧基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代;在R⁴⁷和R⁴⁸的定义中的所述吡咯烷基、哌啶基和吲庚因基选择性地被最多两个羟基、氨基、羧基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代;在R⁴⁷和R⁴⁸的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代,所述取代基彼此独立地选自羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基;在R⁴⁷和R⁴⁸的定义中的所述哌嗪基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基和5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基选择性地被最多3个羟基、氨基、卤素、羧基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代;在R⁴⁷和R⁴⁸的定义中的所述6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吲庚因基选择性地

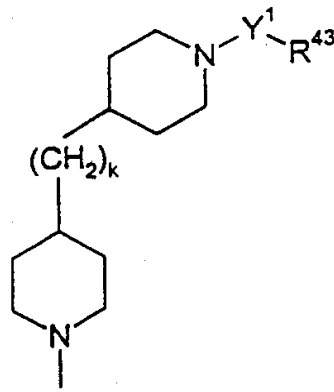
被最多4个羟基、氨基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代。

8. 权利要求 7 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R¹是(R)-1-羟基-乙基；

R²是氢；

R³是



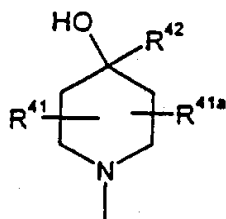
k是0；

Y¹是共价键；

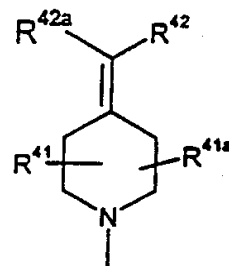
R⁴³是在2位被1-羟甲基取代的4-嘧啶基。

9. 权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R³是



或



R^{42} 和 R^{42a} 彼此独立地是氢、 (C_3-C_7) 环烷基、 $Ar^6-(C_0-C_3)$ 二价烷基、 $Ar^6-(C_2-C_4)$ 链烯基、 Ar^6 -羰基或选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基；

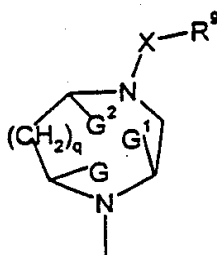
R^{41} 和 R^{41a} 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基。

10. 权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R^1 是 $C(OH)R^4R^5$ ，其中 R^4 和 R^5 彼此独立地是氢或甲基；

R^2 是氢；

R^3 是



其中所述的 R^3 被 R^6 、 R^7 或 R^8 取代；

G 、 G^1 和 G^2 彼此独立地是氢并且 R^6 是氢或 (C_1-C_4) 烷基； R^7 和 R^8 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基；或者

G 和 G^1 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G^2 是氢；或者

G^1 和 G^2 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G 是氢；

q 是 0 或 1；

X 是共价键、氧羰基、亚乙烯基羰基、氧 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、硫 (C_1-C_4) 二价烷基羰基或亚乙烯基磺酰基；在 X 的定义中的所述亚乙烯基羰基和所述亚乙烯基磺酰基选择性地在一个或两个亚乙烯基碳原子上被 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；在 X 的定义中的所述氧 (C_1-C_4) 二价烷基羰基和所述硫 (C_1-C_4) 二价烷基羰基选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；

R^9 是 (C_3-C_7) 环烷基、 $Ar^1-(C_0-C_4)$ 二价烷基或选择性地被最多5个

氟取代的 (C_1-C_6) 烷基;

Ar^1 是苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、噌啉基、茶啶基、蝶啶基、吡嗪并吡嗪基、吡嗪并哒嗪基、嘧啶并哒嗪基、嘧啶并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、𫔇唑基、噻唑基、吡唑基、异𫔇唑基、异噻唑基、三唑基、𫔇二唑基、噻二唑基、四唑基、引哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并𫔇唑基、苯并噻唑基、引唑基、苯并异𫔇唑基、苯并异噻唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、咪唑并吡啶基、𫔇唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、异𫔇唑并吡啶基、异噻唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、咪唑并嘧啶基、𫔇唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、异𫔇唑并嘧啶基、异噻唑并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、呋喃并吡嗪基、噻吩并吡嗪基、咪唑并吡嗪基、𫔇唑并吡嗪基、噻唑并吡嗪基、吡唑并吡嗪基、异𫔇唑并吡嗪基、异噻唑并吡嗪基、吡咯并哒嗪基、呋喃并哒嗪基、噻吩并哒嗪基、咪唑并哒嗪基、𫔇唑并哒嗪基、噻唑并哒嗪基、吡唑并哒嗪基、异𫔇唑并哒嗪基或异噻唑并哒嗪基;

所述 Ar^1 选择性地按照权利要求 1 所述被取代。

11. 权利要求 10 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中:

X 是共价键、氧羰基或选择性地在 一个或两个亚乙烯基碳原子上被 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 取代的亚乙烯基羰基;

R^9 是 $Ar^1-(C_0-C_4)$ 二价烷基;

Ar^1 是苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、呋喃基、噻吩基、引哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并𫔇唑基、苯并噻唑基、呋喃并吡啶基、𫔇唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噻吩并吡啶基、呋喃并嘧啶基、噻吩并嘧

啶基、噁唑并嘧啶基或噻唑并嘧啶基；

所述Ar¹选择性地按照权利要求1所述被取代。

12. 权利要求 11 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R²是氢；

R⁴是氢或甲基；

R⁵是甲基；

G、G¹和G²是氢；

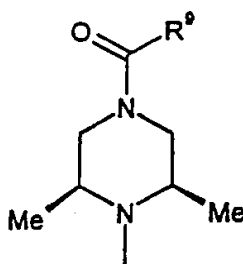
R⁶和R⁷彼此独立地是氢或甲基；

R⁸是氢。

13. 权利要求 12 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R¹是(R)-1-羟基-乙基；

R³是



14. 权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：R⁹是 2-呋喃并[3,2-c]吡啶基；2-(4-氯-呋喃并[3,2-c]吡啶基)；2-(4-吡咯烷-1-基-呋喃并[3,2-c]吡啶基)；2-(4-吗啉-4-基-呋喃并[3,2-c]吡啶基)；或 2-咪唑并[1,2-a]吡啶基。

15. 权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可

药用盐, 选自: 1R-(4-{1'-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-[4, 4']联哌啶-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 呋喃并[3, 2-c]吡啶-2-基-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基}-甲酮; (4-氯呋喃并[3, 2-c]吡啶-2-基)-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R, 5S-二甲基哌嗪-1-基}-甲酮; {4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R, 5S-二甲基哌嗪-1-基}-(4-吡咯烷-1-基-呋喃并[3, 2-c]吡啶-2-基)-甲酮; {4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基}-(4-吗啉-4-基-呋喃并[3, 2c]吡啶-2-基)-甲酮; {4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R, 5S-二甲基哌嗪-1-基}-咪唑并[1, 2-a]吡啶-2-基-甲酮; 呋喃并[3, 2-c]吡啶-2-基-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-甲酮; 4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸吡啶-3-基酯; 4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸 2-甲基-吡啶-3-基酯; 4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸 5-氯-吡啶-3-基酯; 4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸 6-甲基-吡啶-3-基酯; (E)-1-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-3-噻吩-2-基-丙烯酮; 1R-{4-[4-(4, 6-二甲基-嘧啶-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-甲氧基甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-(4-{3R, 5S-二甲基-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-(4-{4-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-(4-{3R, 5S-二甲基-4-[2-(4-甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-(4-{3R, 5S-二甲基-4-[2-(2-甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-(4-{4-[2-(2, 4-二甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-3R, 5S-二甲基哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-(4-

{4-[2-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-(4-{3R, 5S-二甲基-4-[4-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-[1, 3, 5]三嗪-2-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4, 6-二甲氧基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-乙氧基-6-甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-异丙氧基-6-甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[3R, 5S-二甲基-4-(4-苯基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲氧基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-异丙氧基-6-甲氧基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-异丙基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4, 6-二甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[3R, 5S-二甲基-4-(4-甲基-6-苯基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-环丙基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-乙基-6-甲氧基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4, 6-二甲基-嘧啶-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(4-[1, 2, 4]三唑-1-基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(2, 6-二甲基-嘧啶-4-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-{4-[4-(2-羟甲基-6-甲基-嘧啶-4-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-(4-{4-[2-(1S-羟基-乙基)-

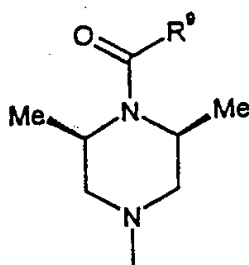
嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1S-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1-{4-[4-(2-乙酰基-嘧啶-4-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1RS-(4-{4-[2-(1RS-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; (4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-(4-{2R, 6S-二甲基-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(2-[1, 2, 4]三唑-1-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6R-二甲基哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-(4-{4-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-(4-{2R, 6S-二甲基-4-[2-(4-甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-{4-[4-(4-环丙基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4, 6-二甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-苯基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲氧基甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(4-甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-(4-{4-[2-(2, 4-二甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(4-吗啉-4-基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4, 6-二甲氧基[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-甲氧基甲基-6-苯基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧

啉-2-基}-乙醇; 1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(4-苯基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-噻啉-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲基-噻啉-2-基)-3S-甲基-哌嗪-1-基]噻啉-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(2-羟甲基-噻啉-4-基)-3S-甲基哌嗪-1-基]-噻啉-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(2-羟甲基-6-甲基-噻啉-4-基)-3S-甲基-哌嗪-1-基]-噻啉-2-基}-乙醇; 1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[5, 4-b]吡啉-2-基-哌嗪-1-基)-噻啉-2-基]-乙醇; 1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[4, 5-b]吡啉-2-基-哌嗪-1-基)-噻啉-2-基]-乙醇; 1R-[4-(3S-甲基-4-喹喔啉-2-基-哌嗪-1-基)-噻啉-2-基]-乙醇; (4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)噻啉-4-基]-2R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基}-噻啉-2-基)-乙醇; 1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)噻啉-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-噻啉-2-基)-乙醇; 1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)噻啉-4-基]-2R-甲基-哌嗪-1-基}-噻啉-2-基)-乙醇; 1-{4-[4-(2-乙酰基-噻啉-4-基)-2R*, 6S*-二甲基-哌嗪-1-基]-噻啉-2-基}-乙酮; 或 1-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)噻啉-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-噻啉-2-基)-乙酮。

16. 权利要求 12 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中:

R^1 是 (R)-1-羟基-乙基;

R^3 是

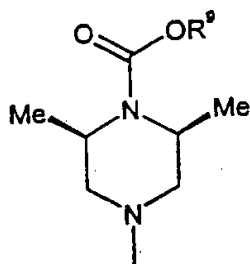


17. 权利要求 16 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中 R^9 是 2-呋喃并[3, 2-c]吡啉基。

18. 权利要求 12 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R^1 是 (R)-1-羟基-乙基；

R^3 是

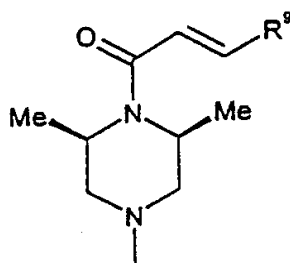


19. 权利要求 18 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中： R^9 是 3-吡啶基；3-(2-甲基吡啶基)；3-(5-氯吡啶基)或 3-(6-甲基吡啶基)。

20. 权利要求 12 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R^1 是 (R)-1-羟基-乙基；

R^3 是

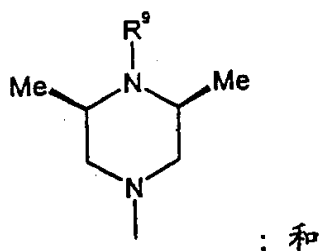


21. 权利要求 20 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中 R^9 是 2-噻吩基。

22. 权利要求 12 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R^1 是 (R)-1-羟基-乙基；

R^3 是



R^9 是嘧啶基或三嗪基；所述嘧啶基或三嗪基选择性地被最多两个羟基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 二价烷基、苯基、被 (C_1-C_4) 烷基选择性取代的哌嗪基或被最多两个 (C_1-C_4) 烷基选择性取代的咪唑基所取代。

23. 权利要求 22 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中： R^9 是选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基取代的嘧啶-2-基。

24. 权利要求 23 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中： R^9 是 4,6-二甲基嘧啶-2-基；4-甲氧基甲基-6-甲基嘧啶-2-基或 4-羟甲基-6-甲基嘧啶-2-基。

25. 权利要求 22 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中： R^9 是选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基哌嗪-1-基或咪唑基取代的嘧啶-4-基；所述咪唑基选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基取代。

26. 权利要求 25 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中： R^9 是 2-(4-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基；2-(4-乙

基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基; 2-(4-甲基咪唑-1-基)-嘧啶-4-基; 2-(2-甲基咪唑-1-基)-嘧啶-4-基; 2-(2,4-二甲基咪唑-1-基)-嘧啶-4-基或 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基。

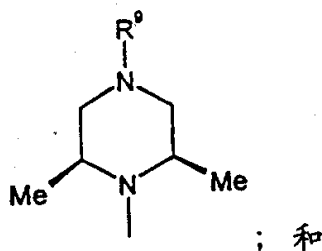
27. 权利要求 22 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中: R^9 是选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基哌嗪-1-基或苯基取代的 [1,3,5]-三嗪-2-基。

28. 权利要求 27 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中: R^9 是 4-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,3,5]-三嗪-2-基; 4-甲氧基-6-甲基-[1,3,5]-三嗪-2-基; 4,6-二甲氧基-[1,3,5]-三嗪-2-基; 4-乙氧基-6-甲基-[1,3,5]-三嗪-2-基; 4-异丙氧基-6-甲基-[1,3,5]-三嗪-2-基; 4-苯基-[1,3,5]-三嗪-2-基; 4-羟甲基-6-甲氧基-[1,3,5]-三嗪-2-基; 4-异丙氧基-6-甲氧基-[1,3,5]-三嗪-2-基; 4-异丙基-[1,3,5]-三嗪-2-基; 4-乙基-6-甲氧基-[1,3,5]-三嗪-2-基; 4-环丙基-[1,3,5]-三嗪-2-基; 4,6-二甲基-[1,3,5]-三嗪-2-基或 4-甲基-6-苯基-[1,3,5]-三嗪-2-基。

29. 权利要求 12 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中:

R^1 是 (R)-1-羟基-乙基;

R^3 是



R^9 是嘧啶基或三嗪基，所述嘧啶基和三嗪基选择性地被最多两个羟基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、三唑基、乙酰基、吗啉基、 (C_1-C_4) 烷基哌嗪基、苯基或选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基取代的咪唑基所取代。

30. 权利要求 29 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中： R^9 是选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或三唑基取代的嘧啶-2-基。

31. 权利要求 30 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中： R^9 是 4,6-二甲基-嘧啶-2-基；4-羟甲基-6-甲基嘧啶-2-基或 4-[1,2,4]-三唑-1-基-嘧啶-2-基。

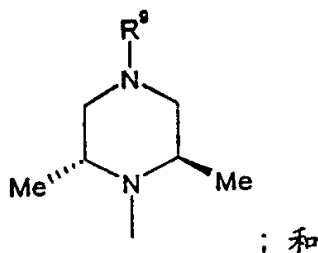
32. 权利要求 29 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中： R^9 是选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、乙酰基、吗啉基、 (C_1-C_4) 烷基哌嗪基、三唑基或选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基取代的咪唑基取代的嘧啶-4-基。

33. 权利要求 32 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中： R^9 是 2,6-二甲基-嘧啶-4-基；2-羟甲基-6-甲基-嘧啶-4-基；2-乙酰基-嘧啶-4-基；2-吗啉-4-基嘧啶-4-基；2-(4-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基；2-[1,2,4]-三唑-1-基-嘧啶-4-基；2-(1S-羟基乙基)-嘧啶-4-基；2-(1R-羟基乙基)-嘧啶-4-基；2-(4-乙基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基；2-(4-甲基咪唑-1-基)-嘧啶-4-基或 2-(2,4-二甲基咪唑-1-基)-嘧啶-4-基。

34. 权利要求 12 的化合物，其中：

R^1 是 (R)-1-羟基乙基；

R^3 是



R^9 是 2-(1R-羟基乙基-嘧啶-4-基)、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

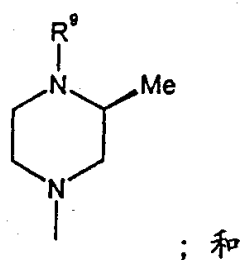
35. 权利要求 29 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中 R^9 是选择性地被最多两个羟基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、羟基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、吗啉基或苯基取代的 [1, 3, 5]-三嗪-2-基。

36. 权利要求 35 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中: R^9 是 4-吗啉-4-基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基; 4-甲氧基-6-甲基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基; 4, 6-二甲氧基 [1, 3, 5]-三嗪-2-基; 4-苯基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基; 4-环丙基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基; 4, 6-二甲基 [1, 3, 5]-三嗪-2-基; 4-羟甲基-6-苯基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基; 4-甲氧基-6-甲氧基甲基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基; 4-甲基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基或 4-甲氧基甲基-6-苯基-[1, 3, 5]三嗪-2-基。

37. 权利要求 12 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中:

R^1 是 (R)-1-羟基-乙基;

R^3 是



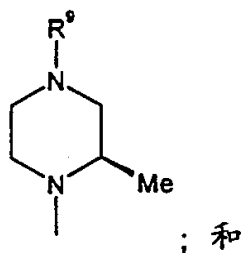
R^9 是选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或羟基- (C_1-C_4) 烷基取代的嘧啶基、喹喔啉基或噁唑并吡啶基。

38. 权利要求 37 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中： R^9 是 4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基；2-羟甲基-嘧啶-4-基；2-羟甲基-6-甲基-嘧啶-4-基；2-(噁唑并[5,4-b]吡啶基)或 2-(噁唑并[4,5-b]吡啶基)；2-喹喔啉基。

39. 权利要求 12 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R^1 是 (R)-1-羟基-乙基；

R^3 是



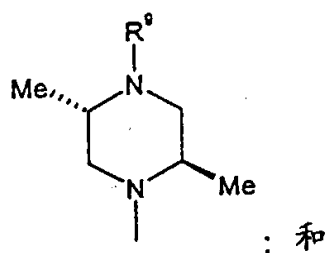
R^9 是选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、羟基- (C_1-C_4) 烷基取代的嘧啶基。

40. 权利要求 39 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中： R^9 是 2-(1R-羟基乙基)-嘧啶-4-基。

41. 权利要求 12 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R^1 是 (R)-1-羟基-乙基；

R^3 是



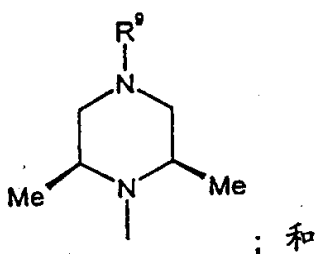
R^9 是选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基、羟基- (C_1-C_4) 烷基取代的嘧啶基。

42. 权利要求 41 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中： R^9 是 2-(1R-羟基乙基)-嘧啶-4-基。

43. 权利要求 12 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R^1 是 (S)-1-羟基-乙基；

R^3 是



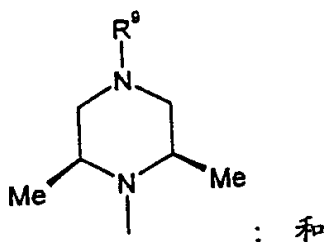
R^9 是选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基或羟基- (C_1-C_4) 烷基取代的嘧啶基。

44. 权利要求 43 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中： R^9 是 2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基。

45. 权利要求 12 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R^1 是乙酰基；

R^3 是



R^9 是选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、乙酰基或羟基- (C_1-C_4) 烷基取代的嘧啶基。

46. 权利要求 45 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中： R^9 是 2-乙酰基-嘧啶-4-基或 2-(1R-羟基乙基)-嘧啶-4-基。

47. 一种药物组合物，其含有权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐以及可药用载体或稀释剂。

48. 在需要抑制山梨醇脱氢酶的哺乳动物中抑制山梨醇脱氢酶的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用山梨醇脱氢酶抑制量的权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

49. 在患有糖尿病的哺乳动物中治疗糖尿病的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用有效量的权利要求 1 的化合物、其前药或所

述化合物或所述前药的可药用盐。

50. 在哺乳动物中治疗或预防糖尿病并发症的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用有效量的权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

51. 一种药物组合物，其含有权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐和醛糖还原酶抑制剂、其前药或所述醛糖还原酶抑制剂或所述前药的可药用盐。

52. 在患有糖尿病的哺乳动物中治疗糖尿病的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用有效量的权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐和醛糖还原酶抑制剂、所述醛糖还原酶抑制剂的前药或所述醛糖还原酶抑制剂或所述前药的可药用盐。

53. 在哺乳动物中治疗或预防糖尿病并发症的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用有效量的权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐和醛糖还原酶抑制剂、所述醛糖还原酶抑制剂的前药或所述醛糖还原酶抑制剂或所述前药的可药用盐。

54. 一种药物组合物，其含有权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐和钠氢离子交换(NHE-1)抑制剂、所述 NHE-1 抑制剂的前药或所述 NHE-1 抑制剂或所述前药的可药用盐。

55. 在哺乳动物中治疗或预防糖尿病并发症的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用有效量的权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐和钠氢离子交换(NHE-1)抑制剂、所述 NHE-1 抑制剂的前药或所述 NHE-1 抑制剂或所述前药的可药用盐。

56. 在患有糖尿病的哺乳动物中治疗糖尿病的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用有效量的权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐和钠氢离子交换(NHE-1)抑制剂、所述 NHE-1 抑制剂的前药或所述 NHE-1 抑制剂或所述前药的可药用盐。

57. 在需要抑制山梨醇脱氢酶的哺乳动物中抑制山梨醇脱氢酶的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用权利要求 47 的药物组合物。

58. 在患有局部缺血的哺乳动物中治疗局部缺血的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用权利要求 54 的药物组合物。

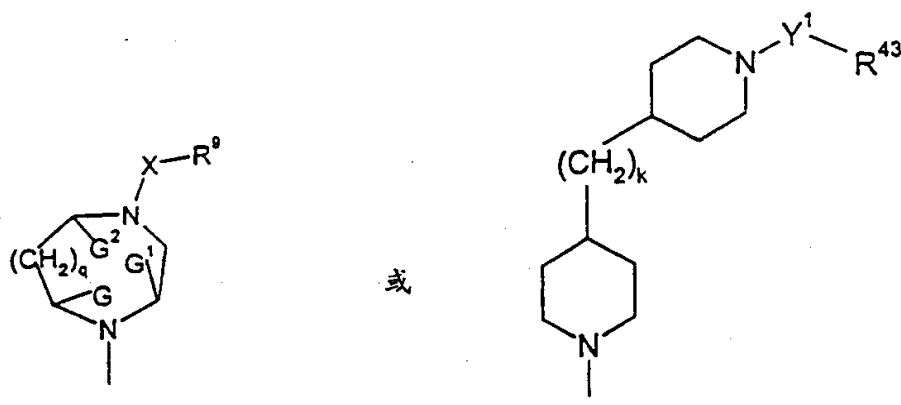
59. 在哺乳动物中治疗或预防糖尿病并发症的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用权利要求 47 的药物组合物。

60. 权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R^1 是 $-C(OH)R^4R^5$ ，其中 R^4 和 R^5 彼此独立地是氢或甲基；

R^2 是氢；

R^3 是



其中所述的哌嗪基 R^3 被 R^6 、 R^7 或 R^8 取代；

G 、 G^1 和 G^2 彼此独立地是氢并且 R^6 是氢或 (C_1-C_4) 烷基； R^7 和 R^8 彼此

独立地是氢或(C₁-C₄)烷基；或者

G和G¹合在一起是(C₁-C₃)亚烷基并且R⁶、R⁷、R⁸和G²是氢；或者

G¹和G²合在一起是(C₁-C₃)亚烷基并且R⁶、R⁷、R⁸和G是氢；

q是0或1；

X是共价键、氧羰基、亚乙烯基羰基、氧(C₁-C₄)二价烷基羰基、硫(C₁-C₄)二价烷基羰基或亚乙烯基磺酰基；在X的定义中的所述亚乙烯基羰基和所述亚乙烯基磺酰基选择性地在—一个或两个亚乙烯基碳原子上被(C₁-C₄)烷基、苄基或Ar所取代；在X的定义中的所述氧(C₁-C₄)二价烷基羰基和所述硫(C₁-C₄)二价烷基羰基选择性地被最多两个(C₁-C₄)烷基、苄基或Ar所取代；

R⁹是(C₃-C₇)环烷基、Ar¹-(C₀-C₄)二价烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₆)烷基；

Ar¹是苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、噌啉基、茶啉基、蝶啶基、吡嗪并吡嗪基、吡嗪并哒嗪基、嘧啶并哒嗪基、嘧啶并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、𪔐𪔐基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、𪔐𪔐基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、咪唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、异噻唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、咪唑并嘧啶基、噁唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、异噁唑并嘧啶基、异噻唑并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、呋喃并吡嗪基、噻吩并吡嗪基、咪唑并吡嗪基、噁唑并吡嗪基、噻唑并吡嗪基、吡唑并吡嗪基、异噁唑并吡嗪基、异噻唑并吡嗪基、吡咯并哒嗪基、呋喃并哒嗪基、噻吩并哒嗪基、咪唑并哒嗪基、噁唑并哒嗪基、噻唑并哒嗪基、吡唑并哒嗪基、异噁唑并哒嗪基或异噻唑并哒嗪基；

所述 Ar^1 选择性地按照以上描述被取代；

k 是0、1、2、3或4；

Y^1 是共价键、羰基、磺酰基或氧羰基；

R^{43} 是 (C_3-C_7) 环烷基、 $\text{Ar}^5-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ 二价烷基、 $\text{NR}^{47}\text{R}^{48}$ 或选择性地被1至5个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基；条件是当 Y^1 是共价键或氧羰基时，则 R^{43} 不能是 $\text{NR}^{47}\text{R}^{48}$ ；

R^{47} 和 R^{48} 彼此独立地选自氢、 Ar^5 、 (C_1-C_6) 烷基和 $\text{Ar}^5-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ 二价烷基；或者

R^{47} 和 R^{48} 与它们所连接的氮原子合在一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡庚因基、氮杂二环[3.2.2]壬基、氮杂二环[2.2.1]庚基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基或5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述氮杂环丁基选择性地被一个羟基、氨基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述吡咯烷基、哌啶基和吡庚因基选择性地被最多两个羟基、氨基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基和选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述哌嗪基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基和5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基选择性地被最多3个羟基、氨基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基选择性地被最多4个羟基、氨基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基和选择性地被

最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代;

Ar⁵彼此独立地如以上Ar和Ar¹所定义;

所述Ar⁵选择性地如以上Ar和Ar¹中所述被取代。

61. 选自下列的化合物:

1R-(4-{1'-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-[4,4']联嘧啶-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-甲酮;

(4-氯呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基哌嗪-1-基}-甲酮;

{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基哌嗪-1-基}-(4-吡咯烷-1-基-呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)-甲酮;

{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-(4-吗啉-4-基-呋喃并[3,2c]吡啶-2-基)-甲酮;

{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基哌嗪-1-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基-甲酮;

呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-甲酮;

4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸吡啶-3-基酯;

4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸2-甲基-吡啶-3-基酯;

4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸5-氯-吡啶-3-基酯;

4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸6-甲基-吡啶-3-基酯;

(E)-1-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-3-噻吩-2-基-丙烯酮;

1R-{4-[4-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-甲氧基甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-(4-{3R,5S-二甲基-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{3R,5S-二甲基-4-[2-(4-甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{3R,5S-二甲基-4-[2-(2-甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(2,4-二甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{3R,5S-二甲基-4-[4-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4,6-二甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-乙氧基-6-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-异丙氧基-6-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[3R,5S-二甲基-4-(4-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-

1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-异丙氧基-6-甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-异丙基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-乙基-6-甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(4-[1,2,4]三唑-1-基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(2,6-二甲基-嘧啶-4-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-{4-[4-(2-羟甲基-6-甲基-嘧啶-4-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(1S-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1S-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1-{4-[4-(2-乙酰基-嘧啶-4-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酮;

1RS-(4-{4-[2-(1RS-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-(4-{2R, 6S-二甲基-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(2-[1, 2, 4]三唑-1-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6R-二甲基哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{2R, 6S-二甲基-4-[2-(4-甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-(4-{4-[2-(2, 4-二甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇;

1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(4-吗啉-4-基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4, 6-二甲氧基[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(4-苯基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3S-甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(2-羟甲基-嘧啶-4-基)-3S-甲基哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(2-羟甲基-6-甲基-嘧啶-4-基)-3S-甲基-哌嗪-1-

基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇;

1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇;

1R-[4-(3S-甲基-4-喹喔啉-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇;

1R-{4-[4-(4,6-二甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[3R,5S-二甲基-4-(4-甲基-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-环丙基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-环丙基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4,6-二甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲氧基甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-2-基}-乙醇;

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(4-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

1-{4-[4-(2-乙酰基-嘧啶-4-基)-2R*,6S*-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酮;

1-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙酮;

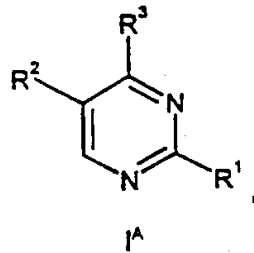
1R-{4-[4-(4-甲氧基甲基-6-苯基-[1,3,5]-三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇;

(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,5S-二甲基-哌嗪-

1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 和

1S-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇。

62. 式I^A的化合物



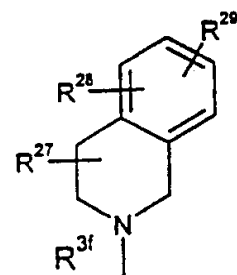
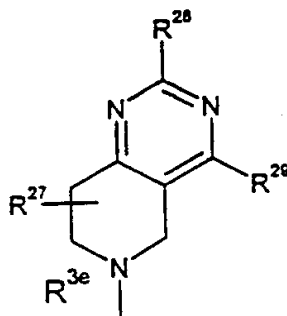
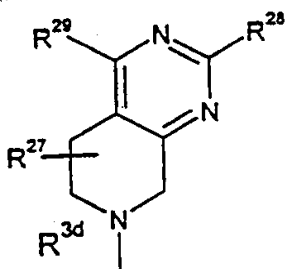
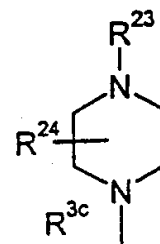
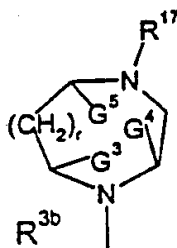
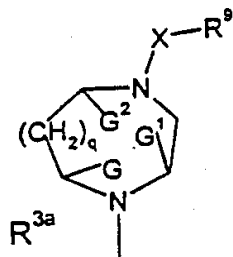
其中:

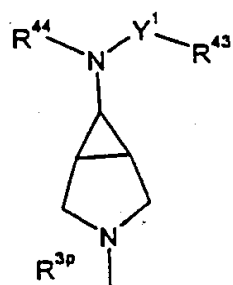
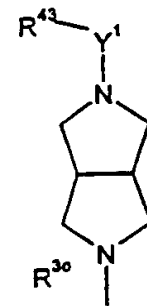
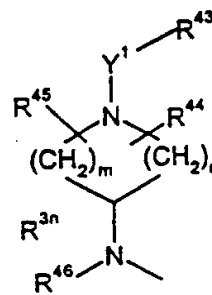
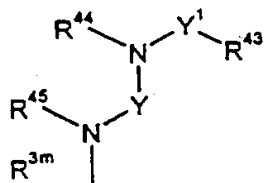
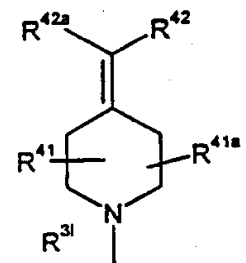
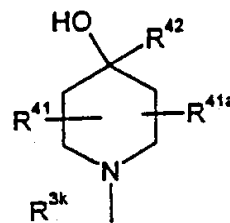
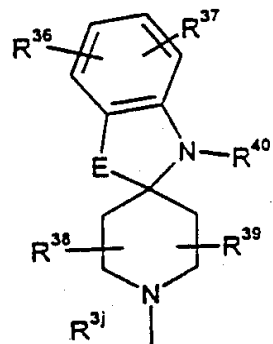
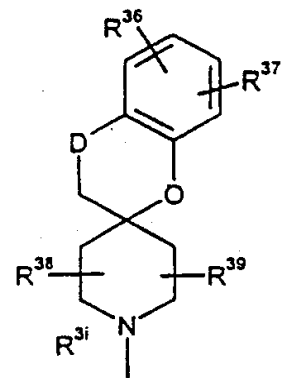
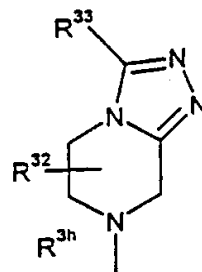
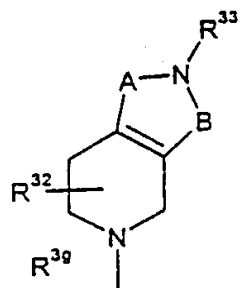
R¹是C-(OR⁸⁰)R⁴R⁵, 其中R⁸⁰彼此独立地是(C₁-C₄)烷基、苄基、(C₁-C₆)烷基羰基或苯基羰基, 其中所述苄基和所述苯基选择性地被最多3个(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、卤素或硝基所取代;

R⁴和R⁵彼此独立地是氢、甲基、乙基或羟基-(C₁-C₃)烷基;

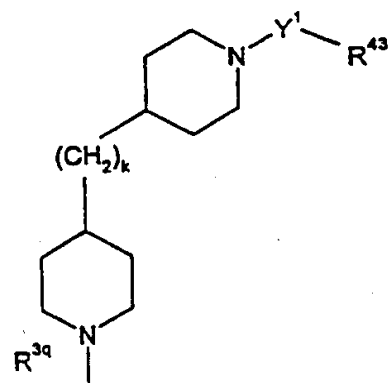
R²是氢、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基;

R³是下式的基团





或



其中所述式 R^{3a} 的基团被 R^6 、 R^7 和 R^8 取代；

所述式 R^{3b} 的基团被 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 所取代；

G 、 G^1 和 G^2 彼此独立地是氢并且 R^6 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地并且彼此独立地被最多三个羟基、卤素、羟基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和 R^6 定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多5个氟所取代； R^7 和 R^8 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基；或者

G 和 G^1 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G^2 是氢；或者

G^1 和 G^2 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G 是氢；

q 是0或1；

X 是共价键、 $-(C=NR^{10})-$ 、氧羰基、亚乙烯基羰基、氧 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_3-C_4) 链烯基羰基、硫 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、亚乙烯基磺酰基、亚磺酰基- (C_1-C_4) 二价烷基羰基、磺酰基- (C_1-C_4) 二价烷基羰基或羰基 (C_0-C_4) 二价烷基羰基；其中，在 X 的定义中的所述氧 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_3-C_4) 链烯基羰基和硫 (C_1-C_4) 二价烷基羰基选择性地并且彼此独立地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；在 X 的定义中的所述亚乙烯基磺酰基和所述亚乙烯基羰基选择性地并且彼此独立地在一个或两个亚乙烯基碳原子上被 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；在 X 的定义中的所述羰基 (C_0-C_4) 二价烷基羰基选择性地并且彼此独立地被最多三个 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；

R^{10} 是氢或 (C_1-C_4) 烷基；

R^9 是 (C_3-C_7) 环烷基、 $Ar^1-(C_0-C_3)$ 二价烷基或选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基；条件是，当 $q=0$ 并且 X 是共价键、氧羰基或 (C_1-C_4) 二价烷基羰基时，则 R^9 不是 (C_1-C_6) 烷基；

Ar 和 Ar^1 彼此独立地是完全饱和的、部分饱和的或完全不饱和的5至8元环，其选择性地含有最多4个彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原

子；或是由两个稠合的、彼此独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的5至7元环组成的二环，所述的两个环分别选择性地含有最多4个彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子；或是由三个稠合的、彼此独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的5至7元环组成的三环，所述的三个环分别选择性地含有最多4个彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子；所述部分饱和的、完全饱和的环或完全不饱和的单环、二环或三环选择性地带有一个或两个取代在碳上的氧代基团或一个或两个取代在硫上的氧代基团；

Ar和Ar¹选择性地并且彼此独立地在碳或氮上被最多共4个彼此独立地选自R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴的取代基所取代，如果该部分是单环，则在一个环上被取代，如果该部分是二环，则在一个或同时在两个环上被取代，如果该部分是三环，则在一个、两个或三个环上被取代；其中R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴彼此独立地是卤素、甲酰基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、(C₁-C₆)二价烷基氧羰基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、C(OH)R¹⁵R¹⁶、萘基、苯基、咪唑基、吡啶基、三唑基、吗啉基、(C₀-C₄)烷基氨基磺酰基、N-(C₀-C₄)烷基氨基甲酰基、N,N-二-(C₁-C₄)烷基氨基甲酰基、N-苯基氨基甲酰基、N-(C₁-C₄)烷基-N-苯基氨基甲酰基、N,N-二苯基氨基甲酰基、(C₁-C₄)烷基羰基氨基、(C₃-C₇)环烷基羰基氨基、苯基羰基氨基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、氰基、苯并咪唑基、氨基、苯氨基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、四唑基、噻吩基、噻唑基、苯并噻唑基、吡咯基、吡唑基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并噁唑基、哒嗪基、吡啶氧基、吡啶硫基、呋喃基、8-(C₁-C₄)烷基-3,8-二氮杂[3.2.1]二环辛基、3,5-二氧代-1,2,4-三嗪基、苯氧基、噻吩氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₄)烷基磺酰基、(C₃-C₇)环烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；在R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴的定义中的所述萘基、苯基、吡啶基、哌啶基、苯并咪唑基、嘧啶基、噻吩基、苯并噻唑基、吡咯基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并噁唑基、哒嗪基、吡啶氧基、吡啶硫基、呋喃基、噻吩氧基、苯氨基和苯氧基选择性地被最多3个取代基

所取代, 所述取代基彼此独立地选自羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴的定义中的所述咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和吡唑基选择性地被最多2个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个彼此独立地选自(C₁-C₄)烷基的取代基所取代; 在R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴的定义中的所述吡咯烷基选择性地被最多2个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自羟基、羟基-(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴的定义中的所述哌嗪基选择性地被最多3个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、羟基-(C₁-C₃)烷基、苯基、吡啶基、(C₀-C₄)烷基氨磺酰基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴的定义中的所述三唑基选择性地被羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代; 在R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴的定义中的所述四唑基选择性地被羟基-(C₂-C₃)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基所取代; 在R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴的定义中的哌嗪上选择性取代的所述苯基和吡啶基选择性地被最多3个羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代; 或者

R¹¹和R¹²与相邻的碳原子合在一起是-CH₂OC(CH₃)₂OCH₂-或-O-(CH₂)_p-O-, 并且R¹³和R¹⁴彼此独立地是氢或(C₁-C₄)烷基;

p是1、2或3;

R^{15} 和 R^{16} 彼此独立地是氢、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基；或者 R^{15} 是氢而 R^{16} 是 (C_3-C_6) 环烷基、羟基- (C_1-C_3) 烷基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、咪唑基、苯并噻唑基或苯并咪唑基；或者 R^{15} 和 R^{16} 合在一起是 (C_3-C_6) 亚烷基；

G^3 、 G^4 和 G^5 分别是氢； r 是0； R^{18} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多3个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中，在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多5个氟所取代； R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地是 (C_1-C_4) 烷基；或者

G^3 、 G^4 和 G^5 分别是氢； r 是1； R^{18} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多3个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中，在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多5个氟所取代； R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基；或者

G^3 和 G^4 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基； r 是0或1； R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 G^5 是氢；或者

G^4 和 G^5 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基； r 是0或1； R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 G^3 是氢；

R^{17} 是 $SO_2NR^{21}R^{22}$ 、 $CONR^{21}R^{22}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 Ar^2 -羰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 Ar^2 -磺酰基、 Ar^2 -亚磺酰基和 (C_1-C_6) 烷基；

R^{21} 和 R^{22} 彼此独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基和 Ar^2 -(C_0-C_4)二价烷基；或者

R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接的氮原子合在一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡庚因基、氮杂二环[3.2.2]壬基、

氮杂二环[2.2.1]庚基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基或5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述氮杂环丁基选择性地被一个选自羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基的取代基所取代；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述吡咯烷基、哌啶基、吡庚因基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述哌嗪基选择性地被最多3个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自苯基、吡啶基、嘧啶基、(C_1-C_4)烷氧基羰基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述1,2,3,4-四氢-异喹啉基和所述5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基选择性地被最多3个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、卤素、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基选择性地被最多4个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、卤素、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述哌嗪上选择性取代的所述嘧啶基、吡啶基和苯基选择性地被最多3个取代基所取代，所述取代基选自羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；

Ar^2 彼此独立地如以上 Ar 和 Ar^1 所定义；

所述 Ar^2 选择性地如以上 Ar 和 Ar^1 中所述被取代；

R^{23} 是 $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ 或 $\text{SO}_2\text{R}^{25}\text{R}^{26}$ ，其中 R^{25} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基或 $\text{Ar}^3-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ 二价烷基， R^{26} 是 $\text{Ar}^3-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ 二价烷基；条件是当 Ar^3 是苯基、萘基或联苯基时，则 R^{23} 不能是 $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ ，其中 R^{25} 是氢或 Ar^3 ， R^{26} 是 Ar^3 ；

R^{24} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地并且彼此独立地被最多3个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和 R^6 定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多5个氟所取代；

Ar^3 彼此独立地如以上 Ar 和 Ar^1 所定义；

所述 Ar^3 选择性地如以上 Ar 和 Ar^1 中所述被取代；

R^{27} 是氢或 (C_1-C_4) 烷基；

R^{28} 和 R^{29} 彼此独立地是氢、羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、苯氧基、噻吩氧基、 $\text{SO}_2\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ 或 $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ ；在 R^{28} 和 R^{29} 的定义中的所述噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻唑基和咪唑基选择性地被最多两个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代；在 R^{28} 和 R^{29} 的定义中的所述苯基、吡啶基、苯氧基和噻吩氧基选择性地被最多3个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代；

R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基或苯基，所述苯基选择性地被最多3个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代；或者

R^{30} 和 R^{31} 与它们所连接的氮合在一起形成二氢吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基；在 R^{30} 和 R^{31} 的定义中的所述吡咯烷基和哌啶基选择性地被最多两个羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；在 R^{30} 和 R^{31} 的定义中的所述二氢吡啶基和哌嗪基选择性地被最多3个羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基羰基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；在 R^{30} 和 R^{31} 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；

A是选择性地被氢或(C_1-C_4)烷基取代的N，B是羰基；或者

A是羰基而B是选择性地被氢或(C_1-C_4)烷基取代的N；

R^{32} 是氢或(C_1-C_4)烷基；

R^{33} 是苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、咪唑基、苄基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、quinoxanlyl、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基或苯并噻吩基；在 R^{33} 的定义中的所述苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、咪唑基、苄基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、quinoxanlyl、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基和苯并噻吩基选择性地被最多3个苯基、苯氧基、 $NR^{34}R^{35}$ 、卤素、羟基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；

R^{34} 和 R^{35} 彼此独立地是氢、(C_1-C_4 烷基)、苯基或苯基磺酰基；在 R^{34} 和 R^{35} 的定义中的所述苯基和苯基磺酰基选择性地被最多3个卤素、羟基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；

D是CO、CHOH或 CH_2 ；

E是O、NH或S；

R^{36} 和 R^{37} 彼此独立地是氢、卤素、氰基、羟基、氨基、 (C_1-C_6) 烷基氨基、二- (C_1-C_6) 烷基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基、4-吗啉基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 Ar^4 、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基；

R^{38} 、 R^{39} 和 R^{40} 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) -烷基；

Ar^4 是苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基；所述 Ar^4 选择性地被最多3个羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代；或者

R^{36} 和 R^{37} 与相邻的碳原子合在一起是 $-O-(CH_2)_t-O-$ ；

t 是1、2或3；

Y 是 (C_2-C_6) 亚烷基；

R^{44} 、 R^{45} 和 R^{46} 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基；

m 和 n 彼此独立地是1、2或3，条件是 m 和 n 的总和是2、3或4；

k 是0、1、2、3或4；

Y^1 是共价键、羰基、磺酰基或氧羰基；

R^{43} 是 (C_3-C_7) 环烷基、 $Ar^5-(C_0-C_4)$ 二价烷基、 $NR^{47}R^{48}$ 或选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基；条件是当 Y^1 是共价键或氧羰基时，则 R^{43} 不能是 $NR^{47}R^{48}$ ；

R^{47} 和 R^{48} 彼此独立地选自氢、 Ar^5 、 (C_1-C_6) 烷基和 $Ar^5-(C_0-C_4)$ 二价烷基；或者

R^{47} 和 R^{48} 与它们所连接的氮原子合在一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡咯烷基、氮杂二环[3.2.2]壬基、氮杂二环[2.2.1]庚基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡咯烷基或5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述氮杂环丁基选择性地被一个羟基、氨基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代；在

R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述吡咯烷基、哌啶基和吲庚因基选择性地被最多两个羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述哌嗪基、1, 2, 3, 4-四氢-异喹啉基和5, 6, 7, 8-四氢吡啶并[4, 3-d]嘧啶基选择性地被最多3个羟基、氨基、卤素、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述6, 7-二氢-5H-二苯并[c, e]吲庚因基选择性地被最多4个羟基、氨基、卤素、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；

Ar^5 彼此独立地如以上Ar和 Ar^1 所定义；

所述 Ar^5 选择性地如以上Ar和 Ar^1 中所述被取代；

R^{42} 和 R^{42a} 彼此独立地是氢、(C_3-C_7)环烷基、 Ar^6 -(C_0-C_3)二价烷基、 Ar^6 -(C_2-C_4)链烯基、 Ar^6 -羰基或选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_6)烷基；

Ar^6 彼此独立地如以上Ar和 Ar^1 所定义；

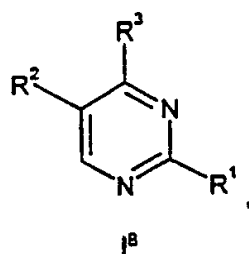
Ar^6 选择性地如以上Ar和 Ar^1 中所述被取代；

R^{41} 和 R^{41a} 彼此独立地是氢或(C_1-C_4)烷基。

63. 权利要求 62 的化合物，选自：1R-(4-{4-[2-(1R-丁酰氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙基丁酸酯；1R-(4-{4-[2-(1S-丁酰氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙基丁酸酯；1S-(4-{4-[2-(1R-丁酰氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-

基)-乙基丁酸酯; (E)-1R-{4-[4-(2-甲基-32-苯基-丙烯酰基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙基乙酸酯; (R)-1-[4-(4-喹喔啉-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙基乙酸酯; 1R-(4-{4-[2-(1RS-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙基丁酸酯; 1RS-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙基丁酸酯; 1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[5, 4-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙基丁酸酯; 1R-{4-[3R, 5S-二甲基-4-(4-甲基-6-苯基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙基丁酸酯; 1R-{4-[4-(4-环丙基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙基丁酸酯; 1R-{4-[4-(4-环丙基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙基丁酸酯; 1R-{4-[4-(4, 6-二甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙基丁酸酯; 1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-苯基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙基丁酸酯; 1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲氧基甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙基丁酸酯; 和 1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(4-甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙基丁酸酯。

64. 式I^B的化合物,



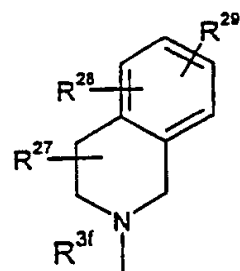
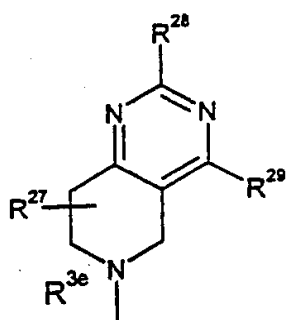
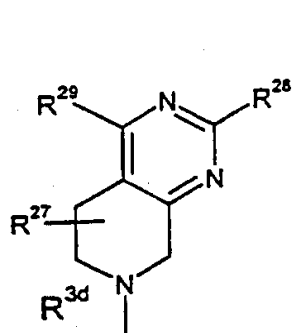
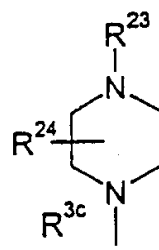
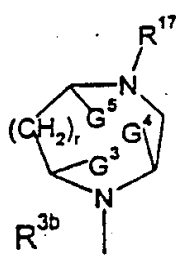
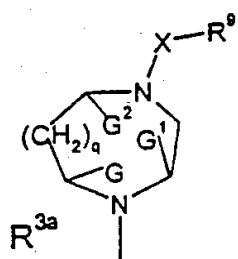
其中:

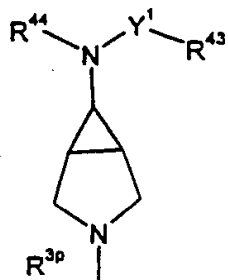
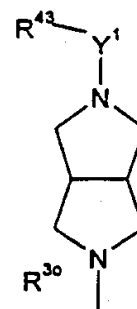
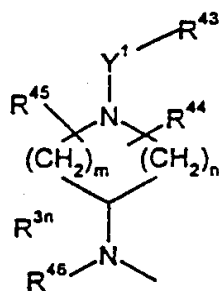
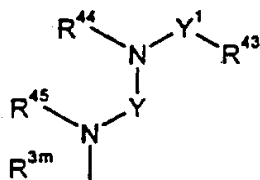
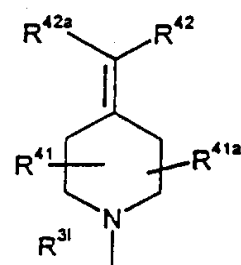
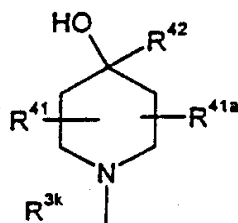
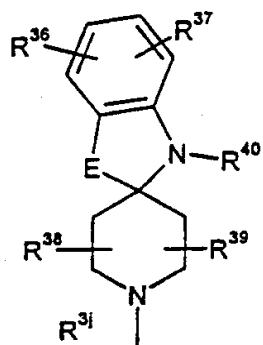
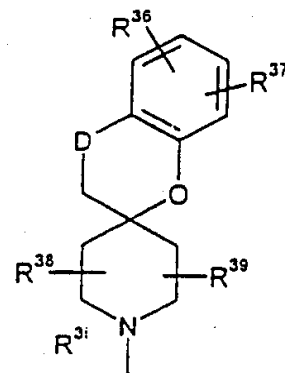
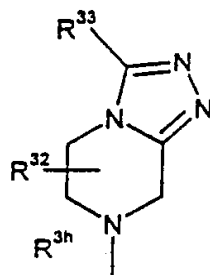
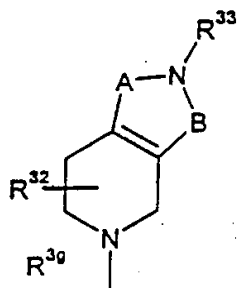
R¹是C-(OR⁸¹)R⁴R⁵, 其中R⁸¹是羧酸醛糖还原酶抑制剂的酰基;

R⁴和R⁵彼此独立地是氢、甲基、乙基或羟基-(C₁-C₃)烷基;

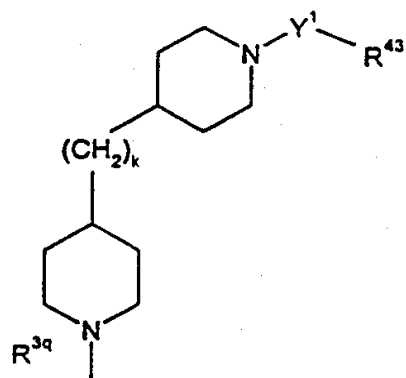
R²是氢、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基;

R^3 是下式的基团





或



其中所述式 R^{3a} 的基团被 R^6 、 R^7 和 R^8 取代；

所述式 R^{3b} 的基团被 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 所取代；

G 、 G^1 和 G^2 彼此独立地是氢并且 R^6 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地并且彼此独立地被最多三个羟基、卤素、羟基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和 R^6 定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多5个氟所取代； R^7 和 R^8 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基；或者

G 和 G^1 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G^2 是氢；或者

G^1 和 G^2 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G 是氢；

q 是0或1；

X 是共价键、 $-(C=NR^{10})-$ 、氧羰基、亚乙烯基羰基、氧 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_3-C_4) 链烯基羰基、硫 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、亚乙烯基磺酰基、亚磺酰基- (C_1-C_4) 二价烷基羰基、磺酰基- (C_1-C_4) 二价烷基羰基或羰基 (C_0-C_4) 二价烷基羰基；其中，在 X 的定义中的所述氧 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_3-C_4) 链烯基羰基和硫 (C_1-C_4) 二价烷基羰基选择性地并且彼此独立地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；在 X 的定义中的所述亚乙烯基磺酰基和所述亚乙烯基羰基选择性地并且彼此独立地在一个或两个亚乙烯基碳原子上被 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；在 X 的定义中的所述羰基 (C_0-C_4) 二价烷基羰基选择性地并且彼此独立地被最多三个 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；

R^{10} 是氢或 (C_1-C_4) 烷基；

R^9 是 (C_3-C_7) 环烷基、 $Ar^1-(C_0-C_3)$ 二价烷基或选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基；条件是，当 $q=0$ 并且 X 是共价键、氧羰基或 (C_1-C_4) 二价烷基羰基时，则 R^9 不是 (C_1-C_6) 烷基；

Ar 和 Ar^1 彼此独立地是完全饱和的、部分饱和的或完全不饱和的5至8元环，其选择性地含有最多4个彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原

子；或是由两个稠合的、彼此独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的5至7元环组成的二环，所述的两个环分别选择性地含有最多4个彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子；或是由三个稠合的、彼此独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的5至7元环组成的三环，所述的三个环分别选择性地含有最多4个彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子；所述部分饱和的、完全饱和的环或完全不饱和的单环、二环或三环选择性地带有一个或两个取代在碳上的氧代基团或一个或两个取代在硫上的氧代基团；

Ar和Ar¹选择性地并且彼此独立地在碳或氮上被最多共4个彼此独立地选自R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴的取代基所取代，如果该部分是单环，则在一个环上被取代，如果该部分是二环，则在一个或同时在两个环上被取代，如果该部分是三环，则在一个、两个或三个环上被取代；其中R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴彼此独立地是卤素、甲酰基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、(C₁-C₆)二价烷基氧羰基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、C(OH)R¹⁵R¹⁶、萘基、苯基、咪唑基、吡啶基、三唑基、吗啉基、(C₀-C₄)烷基氨基磺酰基、N-(C₀-C₄)烷基氨基甲酰基、N,N-二-(C₁-C₄)烷基氨基甲酰基、N-苯基氨基甲酰基、N-(C₁-C₄)烷基-N-苯基氨基甲酰基、N,N-二苯基氨基甲酰基、(C₁-C₄)烷基羰基氨基、(C₃-C₇)环烷基羰基氨基、苯基羰基氨基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、氟基、苯并咪唑基、氨基、苯氨基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、四唑基、噻吩基、噻唑基、苯并噻唑基、吡咯基、吡唑基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并噁唑基、哒嗪基、吡啶氧基、吡啶硫基、呋喃基、8-(C₁-C₄)烷基-3,8-二氮杂[3.2.1]二环辛基、3,5-二氧代-1,2,4-三嗪基、苯氧基、噻吩氧基、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₄)烷基磺酰基、(C₃-C₇)环烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；在R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴的定义中的所述萘基、苯基、吡啶基、哌啶基、苯并咪唑基、嘧啶基、噻吩基、苯并噻唑基、吡咯基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并噁唑基、哒嗪基、吡啶氧基、吡啶硫基、呋喃基、噻吩氧基、苯氨基和苯氧基选择性地被最多3个取代基所取代，

所述取代基彼此独立地选自羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；在R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴的定义中的所述咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和吡唑基选择性地被最多2个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；在R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个彼此独立地选自(C₁-C₄)烷基的取代基所取代；在R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴的定义中的所述吡咯烷基选择性地被最多2个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、羟基-(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；在R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴的定义中的所述哌嗪基选择性地被最多3个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、羟基-(C₁-C₃)烷基、苯基、吡啶基、(C₀-C₄)烷基氨磺酰基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；在R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴的定义中的所述三唑基选择性地被羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代；在R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴的定义中的所述四唑基选择性地被羟基-(C₂-C₃)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基所取代；在R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴的定义中的哌嗪上选择性取代的所述苯基和吡啶基选择性地被最多3个羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代；或者

R¹¹和R¹²与相邻的碳原子合在一起是-CH₂OC(CH₃)₂OCH₂-或-O-(CH₂)_p-O-，并且R¹³和R¹⁴彼此独立地是氢或(C₁-C₄)烷基；

p是1、2或3；

R¹⁵和R¹⁶彼此独立地是氢、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷

基；或者 R^{15} 是氢而 R^{16} 是 (C_3-C_6) 环烷基、羟基- (C_1-C_3) 烷基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、咪唑基、苯并噻唑基或苯并咪唑基；或者 R^{15} 和 R^{16} 合在一起是 (C_3-C_6) 亚烷基；

G^3 、 G^4 和 G^5 分别是氢； r 是0； R^{18} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多3个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中，在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多5个氟所取代； R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地是 (C_1-C_4) 烷基；或者

G^3 、 G^4 和 G^5 分别是氢； r 是1； R^{18} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多3个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中，在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多5个氟所取代； R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基；或者

G^3 和 G^4 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基； r 是0或1； R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 G^5 是氢；或者

G^4 和 G^5 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基； r 是0或1； R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 G^3 是氢； R^{17} 是 $SO_2NR^{21}R^{22}$ 、 $CONR^{21}R^{22}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 Ar^2 -羰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 Ar^2 -磺酰基、 Ar^2 -亚磺酰基和 (C_1-C_6) 烷基；

R^{21} 和 R^{22} 彼此独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基和 Ar^2 - (C_0-C_4) 二价烷基；或者

R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接的氮原子合在一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡庚因基、氮杂二环[3.2.2]壬基、氮杂二环[2.2.1]庚基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基或5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基；在

R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述氮杂环丁基选择性地被一个选自羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基的取代基所取代；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述吡咯烷基、哌啶基、吲哚因基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述哌嗪基选择性地被最多3个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自苯基、吡啶基、嘧啶基、(C_1-C_4)烷氧基羰基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述1,2,3,4-四氢-异喹啉基和所述5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基选择性地被最多3个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、卤素、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吲哚因基选择性地被最多4个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、卤素、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述哌嗪上选择性取代的所述嘧啶基、吡啶基和苯基选择性地被最多3个取代基所取代，所述取代基选自羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；

Ar^2 彼此独立地如以上Ar和 Ar^1 所定义；

所述 Ar^2 选择性地如以上Ar和 Ar^1 中所述被取代；

R^{23} 是 $CONR^{25}R^{26}$ 或 $SO_2R^{25}R^{26}$ ，其中 R^{25} 是氢、(C_1-C_4)烷基或 $Ar^3-(C_0-C_4)$

二价烷基, R^{26} 是 $Ar^3-(C_0-C_4)$ 二价烷基; 条件是当 Ar^3 是苯基、萘基或联苯基时, 则 R^{23} 不能是 $CONR^{25}R^{26}$, 其中 R^{25} 是氢或 Ar^3 , R^{26} 是 Ar^3 ;

R^{24} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地并且彼此独立地被最多3个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基, 其中在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和 R^6 定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多5个氟所取代;

Ar^3 彼此独立地如以上 Ar 和 Ar^1 所定义;

所述 Ar^3 选择性地如以上 Ar 和 Ar^1 中所述被取代;

R^{27} 是氢或 (C_1-C_4) 烷基;

R^{28} 和 R^{29} 彼此独立地是氢、羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、苯氧基、噻吩氧基、 $SO_2NR^{30}R^{31}$ 、 $CONR^{30}R^{31}$ 或 $NR^{30}R^{31}$; 在 R^{28} 和 R^{29} 的定义中的所述噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻唑基和咪唑基选择性地被最多两个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代; 在 R^{28} 和 R^{29} 的定义中的所述苯基、吡啶基、苯氧基和噻吩氧基选择性地被最多3个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代;

R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基或苯基, 所述苯基选择性地被最多3个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多5个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代; 或者

R^{30} 和 R^{31} 与它们所连接的氮合在一起形成二氢吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基; 在 R^{30} 和 R^{31} 的定义中的所述吡咯烷基和哌啶

基选择性地被最多两个羟基、氨基、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代；在R³⁰和R³¹的定义中的所述二氢吡啶基和哌嗪基选择性地被最多3个羟基、氨基、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基羰基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代；在R³⁰和R³¹的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；

A是选择性地被氢或(C₁-C₄)烷基取代的N，B是羰基；或者

A是羰基而B是选择性地被氢或(C₁-C₄)烷基取代的N；

R³²是氢或(C₁-C₄)烷基；

R³³是苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、咪唑基、苄基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、quinoxanlyl、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基或苯并噻吩基；在R³³的定义中的所述苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、咪唑基、苄基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、quinoxanlyl、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基和苯并噻吩基选择性地被最多3个苯基、苯氧基、NR³⁴R³⁵、卤素、羟基、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代；

R³⁴和R³⁵彼此独立地是氢、(C₁-C₄烷基)、苯基或苯基磺酰基；在R³⁴和R³⁵的定义中的所述苯基和苯基磺酰基选择性地被最多3个卤素、羟基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代；

D是CO、CHOH或CH₂；

E是O、NH或S；

R³⁶和R³⁷彼此独立地是氢、卤素、氟基、羟基、氨基、(C₁-C₆)烷基氨基、二-(C₁-C₆)烷基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基、4-吗啉基、

(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基、羟基-(C₁-C₄) 烷基、Ar⁴、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄) 烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄) 烷氧基；

R³⁸、R³⁹和R⁴⁰彼此独立地是氢或(C₁-C₄)-烷基；

Ar⁴是苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基；所述Ar⁴选择性地被最多3个羟基、(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基、卤素、羟基-(C₁-C₄) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄) 烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄) 烷氧基所取代；或者

R³⁶和R³⁷与相邻的碳原子合在一起是-O-(CH₂)_t-O-；

t是1、2或3；

Y是(C₂-C₆) 亚烷基；

R⁴⁴、R⁴⁵和R⁴⁶彼此独立地是氢或(C₁-C₄) 烷基；

m和n彼此独立地是1、2或3，条件是m和n的总和是2、3或4；

k是0、1、2、3或4；

Y¹是共价键、羰基、磺酰基或氧羰基；

R⁴³是(C₃-C₇) 环烷基、Ar⁵-(C₀-C₄) 二价烷基、NR⁴⁷R⁴⁸或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₆) 烷基；条件是当Y¹是共价键或氧羰基时，则R⁴³不能是NR⁴⁷R⁴⁸；

R⁴⁷和R⁴⁸彼此独立地选自氢、Ar⁵、(C₁-C₆) 烷基和Ar⁵-(C₀-C₄) 二价烷基；或者

R⁴⁷和R⁴⁸与它们所连接的氮原子合在一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡庚因基、氮杂二环[3.2.2]壬基、氮杂二环[2.2.1]庚基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基或5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基；在R⁴⁷和R⁴⁸的定义中的所述氮杂环丁基选择性地被一个羟基、氨基、羟基-(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄) 烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄) 烷氧基所取代；在R⁴⁷和R⁴⁸的定义中的所述吡咯烷基、哌啶基和吡庚因基选择性地被最多两个羟基、氨基、羟基-(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基、选择

性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代；在R⁴⁷和R⁴⁸的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；在R⁴⁷和R⁴⁸的定义中的所述哌嗪基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基和5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基选择性地被最多3个羟基、氨基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代；在R⁴⁷和R⁴⁸的定义中的所述6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基选择性地被最多4个羟基、氨基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代；

Ar⁵彼此独立地如以上Ar和Ar¹所定义；

所述Ar⁵选择性地如以上Ar和Ar¹中所述被取代；

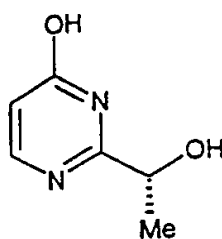
R⁴²和R^{42a}彼此独立地是氢、(C₃-C₇)环烷基、Ar⁶-(C₀-C₃)二价烷基、Ar⁶-(C₂-C₄)链烯基、Ar⁶-羰基或选择性地被最多5个氟取代的(C₁-C₆)烷基；

Ar⁶彼此独立地如以上Ar和Ar¹所定义；

Ar⁶选择性地如以上Ar和Ar¹中所述被取代；

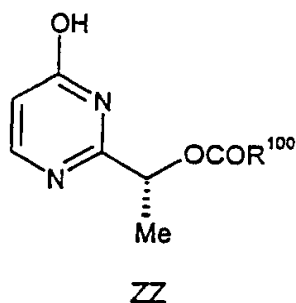
R⁴¹和R^{41a}彼此独立地是氢或(C₁-C₄)烷基。

65. 式 Z 的化合物



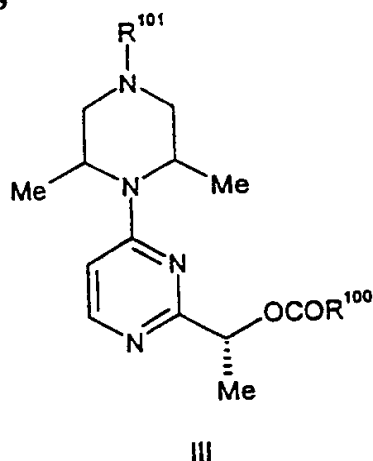
Z

66. 式 ZZ 的化合物



其中 R^{100} 是 (C_1-C_8) 烷基、苄基或苯基，其中所述的苄基和苯基选择性地被最多 3 个卤素或 (C_1-C_4) 烷基所取代。

67. 式 III 化合物，



其中：

R^{100} 是 (C_1-C_8) 烷基、苄基或苯基，其中所述的苄基和苯基选择性地被最多三个卤素或 (C_1-C_4) 烷基所取代；

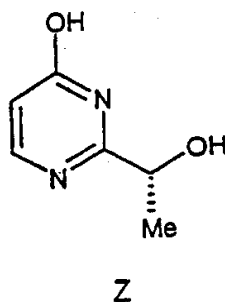
R^{101} 是氢或适宜的胺保护基。

68. 权利要求 67 的化合物，其中 R^{100} 是 (C_1-C_4) 烷基， R^{101} 是苄基或叔丁氧羰基。

69. 权利要求 68 的化合物，其中 R^{100} 是正丁基或乙基， R^{101} 是苄基。

70. 权利要求 68 的化合物, 其中 R^{100} 是正丁基或乙基, R^{101} 是叔丁氧羰基。

71. 制备式 Z 化合物的方法,



包括:

a) 将 R-(+)-2-羟基-丙酰胺与三乙基氧膦四氟硼酸盐在反应惰性溶剂中于 0℃ 至室温下反应 10 分钟至 24 小时形成相应的亚胺酸酯;

b) 将所述亚胺酸酯与无水氨在反应惰性溶剂中于 0℃ 至室温下反应 2 小时至 24 小时形成 R-(+)-2-羟基-丙脒盐酸盐; 和

c) 将所述 R-(+)-2-羟基-丙脒盐酸盐与 3-羟基-丙烯酸乙酯的钠盐和适宜的碱在反应惰性溶剂中反应形成所述式 Z 的化合物。

72. 一种药物组合物, 其含有权利要求 1 的化合物、其前药或所述前药或所述化合物的可药用盐和糖原磷酸化酶抑制剂 (GPI)、所述 GPI 的前药或所述 GPI 或所述前药的可药用盐。

73. 在哺乳动物中治疗或预防糖尿病并发症的方法, 该方法包括, 向所述哺乳动物施用权利要求 181 的药物组合物。

74. 在哺乳动物中治疗糖尿病并发症的方法, 该方法包括, 向所述哺乳动物施用权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐和糖原磷酸化酶抑制剂 (GPI)、所述 GPI 的前药或所述 GPI 或所述前药的可药用盐。

75. 在哺乳动物中治疗糖尿病的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐和糖原磷酸化酶抑制剂(GPI)、所述 GPI 的前药或所述 GPI 或所述前药的可药用盐。

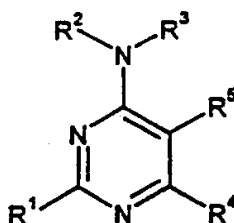
说明书

用作山梨醇脱氢酶抑制剂的氨基嘧啶类化合物

本发明涉及新的嘧啶衍生物以及所述衍生物和相关化合物用于在哺乳动物中抑制山梨醇脱氢酶(SDH)、降低果糖水平或治疗或预防糖尿病并发症例如糖尿病性神经病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性肾病、糖尿病性心肌病、糖尿病性微血管病和糖尿病性大血管病的用途。本发明还涉及含有所述嘧啶衍生物和相关化合物的药物组合物。本发明还涉及含有式 I 的山梨醇脱氢酶抑制剂和醛糖还原酶抑制剂的药物组合物以及该组合物用于在哺乳动物中治疗或预防糖尿病并发症的用途。本发明还涉及含有式 I 的山梨醇脱氢酶抑制剂和 NHE-1 抑制剂的药物组合物以及该组合物用于减轻由局部缺血引起的组织损伤、特别是用于预防手术期间的心肌缺血性损伤的用途。

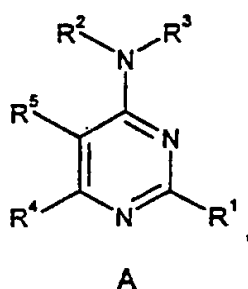
S. Ao 等, Metabolism, 40, 77-87 (1991)证实, 当用药物降低神经的果糖水平时, 在糖尿病大鼠中会出现显著的神经功能的改善(基于神经传导速度), 并且这种改善与降低神经果糖的关系比降低神经山梨醇更为密切。N. E. Cameron 和 M. A. Cotter, Diabetic Medicine, 8, Suppl. 1, 35A-36A (1991)报道了类似的结果。在以上两篇文献中, 均使用较高剂量的醛糖还原酶抑制剂来降低神经果糖, 该抑制剂可以抑制由醛糖还原酶从葡萄糖形成山梨醇(果糖的前体)。

美国专利 5, 138, 058 和 5, 215, 990(引入本文作为参考)均公开了下式的化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如其文中所定义。文中公开了所述化合物具有山梨醇积聚活性，因此可以用作筛选醛糖还原酶抑制剂的工具。

共同受让的美国专利 5,728,704 和 5,866,578 (引入本文作为参考) 均公开了式 A 的化合物

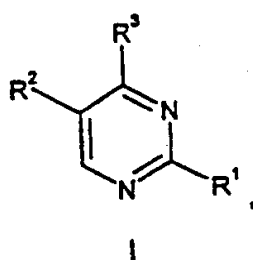


其中 R^1 至 R^5 如其文中所定义。此外，U.S. 5,728,704 还公开了山梨醇脱氢酶化合物可用于治疗糖尿病并发症。

下文中所定义的式 I 的嘧啶衍生物及其可药用盐可以降低患者糖尿病的哺乳动物组织 (例如神经、肾和视网膜组织) 中的果糖水平，并可用于治疗和预防上述的糖尿病并发症。这些化合物或其体内的代谢物是山梨醇脱氢酶 (该酶可以催化将山梨醇氧化成果糖) 的抑制剂。

发明概述

本发明涉及式 I 化合物



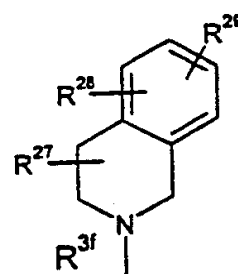
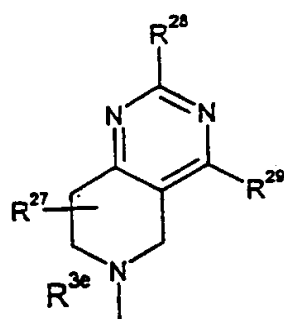
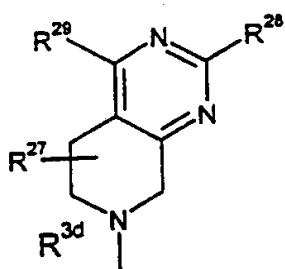
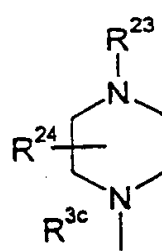
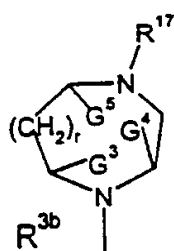
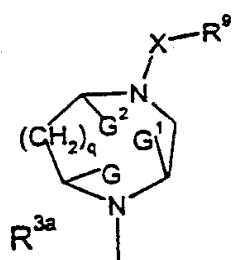
其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

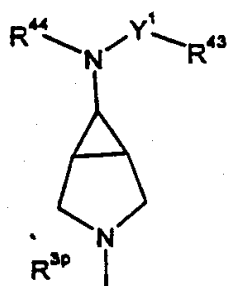
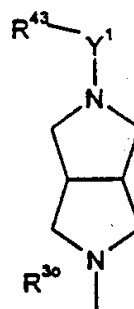
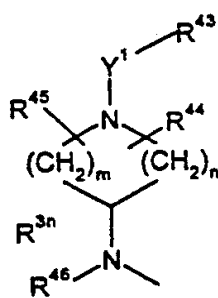
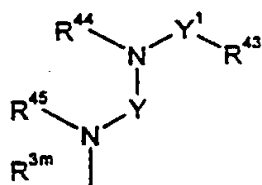
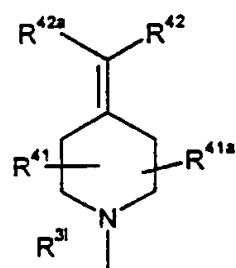
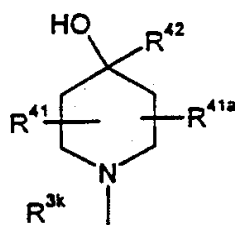
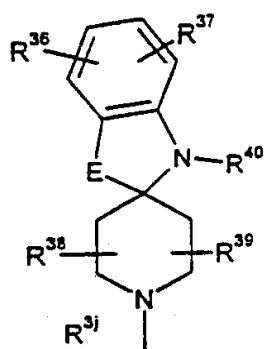
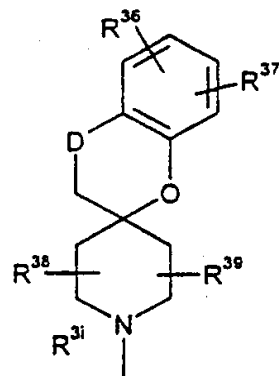
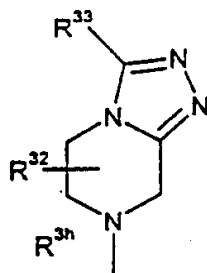
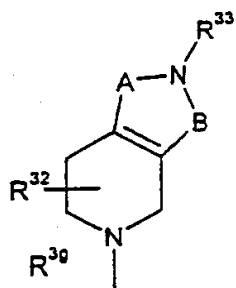
R^1 是甲酰基、乙酰基、丙酰基、氨基甲酰基或 $-C(OH)R^4R^5$ ；

R^4 和 R^5 彼此独立地是氢、甲基、乙基或羟基- (C_1-C_3) 烷基；

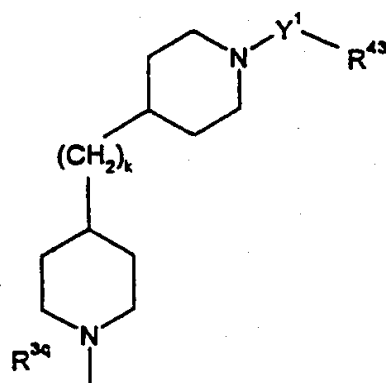
R^2 是氢、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基；

R^3 是下式的基团





或



其中所述式 R^{3a} 的基团还在环上被 R^6 、 R^7 和 R^8 所取代；

所述式 R^{3b} 的基团还在环上被 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 所取代；

G 、 G^1 和 G^2 彼此独立地是氢并且 R^6 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地并且彼此独立地被最多三个羟基、卤素、羟基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和 R^6 定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多 5 个氟所取代； R^7 和 R^8 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基；或者

G 和 G^1 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G^2 是氢；或者

G^1 和 G^2 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G 是氢；

q 是 0 或 1；

X 是共价键、 $-(C=NR^{10})-$ 、氧羰基、亚乙烯基(vinylenyl)羰基、氧 (C_1-C_4) 二价烷基(alkylenyl)羰基、 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_3-C_4) 链烯基羰基、硫 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、亚乙烯基磺酰基、亚磺酰基- (C_1-C_4) 二价烷基羰基、磺酰基- (C_1-C_4) 二价烷基羰基或羰基 (C_0-C_4) 二价烷基羰基；其中，在 X 的定义中的所述氧 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_3-C_4) 链烯基羰基和硫 (C_1-C_4) 二价烷基羰基选择性地并且彼此独立地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；在 X 的定义中的所述亚乙烯基磺酰基和所述亚乙烯基羰基选择性地并且彼此独立地在 一个或两个亚乙烯基碳原子上被 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；在 X 的定义中的所述羰基 (C_0-C_4) 二价烷基羰基选择性地并且彼此独立地被最多三个 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；

R^{10} 是氢或 (C_1-C_4) 烷基；

R^9 是 (C_3-C_7) 环烷基、 $Ar^1-(C_0-C_3)$ 二价烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基；条件是，当 $q=0$ 并且 X 是共价键、氧羰基或 (C_1-C_4) 二价烷基羰基时，则 R^9 不是 (C_1-C_6) 烷基；

Ar 和 Ar^1 彼此独立地是完全饱和的、部分饱和的或完全不饱和的 5 至 8 元环，其选择性地含有最多 4 个彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原

子；或是由两个稠合的、彼此独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 5 至 7 元环组成的二环，所述的两个环分别选择性地含有最多 4 个彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子；或是由三个稠合的、彼此独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 5 至 7 元环组成的三环，所述的三个环分别选择性地含有最多 4 个彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子；所述部分饱和的、完全饱和的环或完全不饱和的单环、二环或三环选择性地带有一个或两个取代在碳上的氧代基团或一个或两个取代在硫上的氧代基团；

Ar 和 Ar¹ 选择性地并且彼此独立地在碳或氮上被最多共 4 个彼此独立地选自 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 的取代基所取代，如果该部分是单环，则在一个环上被取代，如果该部分是二环，则在一个或同时在两个环上被取代，如果该部分是三环，则在一个、两个或三个环上被取代；其中 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 彼此独立地是卤素、甲酰基、(C₁-C₆) 烷氧基羰基、(C₁-C₆) 二价烷基氧羰基、(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基、C(OH)R¹⁵R¹⁶、萘基、苯基、咪唑基、吡啶基、三唑基、吗啉基、(C₀-C₄) 烷基氨基磺酰基、N-(C₀-C₄) 烷基氨基甲酰基、N,N-二-(C₁-C₄) 烷基氨基甲酰基、N-苯基氨基甲酰基、N-(C₁-C₄) 烷基-N-苯基氨基甲酰基、N,N-二苯基氨基甲酰基、(C₁-C₄) 烷基羰基氨基、(C₃-C₇) 环烷基羰基氨基、苯基羰基氨基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、氟基、苯并咪唑基、氨基、苯氨基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、四唑基、噻吩基、噻唑基、苯并噻唑基、吡咯基、吡唑基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并噁唑基、哒嗪基、吡啶氧基、吡啶硫基、呋喃基、8-(C₁-C₄) 烷基-3,8-二氮杂[3.2.1]二环辛基、3,5-二氧代-1,2,4-三嗪基、苯氧基、噻吩氧基、(C₁-C₄) 烷硫基、(C₁-C₄) 烷基磺酰基、(C₃-C₇) 环烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基；在 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 的定义中的所述萘基、苯基、吡啶基、哌啶基、苯并咪唑基、嘧啶基、噻吩基、苯并噻唑基、吡咯基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并噁唑基、哒嗪基、吡啶氧基、吡啶硫基、呋喃基、噻吩氧基、苯氨基和苯氧基选择性地被最多 3 个取代基所取

代, 所述取代基彼此独立地选自羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴ 的定义中的所述咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和吡唑基选择性地被最多 2 个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴ 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个彼此独立地选自(C₁-C₄)烷基的取代基所取代; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴ 的定义中的所述吡咯烷基选择性地被最多 2 个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自羟基、羟基-(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴ 的定义中的所述哌嗪基选择性地被最多 3 个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、羟基-(C₁-C₃)烷基、苯基、吡啶基、(C₀-C₄)烷基氨磺酰基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴ 的定义中的所述三唑基选择性地被羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴ 的定义中的所述四唑基选择性地被羟基-(C₂-C₃)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基所取代; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴ 的定义中的哌嗪上选择性取代的所述苯基和吡啶基选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代;

或者 R¹¹ 和 R¹² 与相邻的碳原子合在一起是 -CH₂OC(CH₃)₂OCH₂- 或 -O-(CH₂)_p-O-, 并且 R¹³ 和 R¹⁴ 彼此独立地是氢或(C₁-C₄)烷基;

p 是 1、2 或 3;

R^{15} 和 R^{16} 彼此独立地是氢、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基；或者 R^{15} 是氢而 R^{16} 是 (C_3-C_6) 环烷基、羟基- (C_1-C_3) 烷基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、咪唑基、苯并噻唑基或苯并咪唑基；或者 R^{15} 和 R^{16} 合在一起是 (C_3-C_6) 亚烷基；

G^3 、 G^4 和 G^5 分别是氢； r 是 0； R^{18} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中，在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多 5 个氟所取代； R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地是 (C_1-C_4) 烷基；或者

G^3 、 G^4 和 G^5 分别是氢； r 是 1； R^{18} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中，在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多 5 个氟所取代； R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基；或者

G^3 和 G^4 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基； r 是 0 或 1； R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 G^5 是氢；或者

G^4 和 G^5 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基； r 是 0 或 1； R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 G^3 是氢；

R^{17} 是 $SO_2NR^{21}R^{22}$ 、 $CONR^{21}R^{22}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 Ar^2 -羰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 Ar^2 -磺酰基、 Ar^2 -亚磺酰基和 (C_1-C_6) 烷基；

R^{21} 和 R^{22} 彼此独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基和 Ar^2 -(C_0-C_4) 二价烷基；或者

R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接的氮原子合在一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡庚因基、氮杂二环[3.2.2]壬基、

氮杂二环[2.2.1]庚基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基或5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述氮杂环丁基选择性地被一个选自羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基的取代基所取代；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述吡咯烷基、哌啶基、吡庚因基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述哌嗪基选择性地被最多3个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自苯基、吡啶基、嘧啶基、(C_1-C_4)烷氧基羰基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述1,2,3,4-四氢-异喹啉基和所述5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基选择性地被最多3个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、卤素、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基选择性地被最多4个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、卤素、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述哌嗪上选择性取代的所述嘧啶基、吡啶基和苯基选择性地被最多3个取代基所取代，所述取代基选自羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；

Ar^2 彼此独立地如以上 Ar 和 Ar^1 所定义；

所述 Ar^2 选择性地如以上 Ar 和 Ar^1 中所述被取代；

R^{23} 是 $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ 或 $\text{SO}_2\text{R}^{25}\text{R}^{26}$ ，其中 R^{25} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基或 $\text{Ar}^3-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ 二价烷基， R^{26} 是 $\text{Ar}^3-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ 二价烷基；条件是当 Ar^3 是苯基、萘基或联苯基时，则 R^{23} 不能是 $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ ，其中 R^{25} 是氢或 Ar^3 ， R^{26} 是 Ar^3 ；

R^{24} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地并且彼此独立地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和 R^6 定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多 5 个氟所取代；

Ar^3 彼此独立地如以上 Ar 和 Ar^1 所定义；

所述 Ar^3 选择性地如以上 Ar 和 Ar^1 中所述被取代；

R^{27} 是氢或 (C_1-C_4) 烷基；

R^{28} 和 R^{29} 彼此独立地是氢、羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、苯氧基、噻吩氧基、 $\text{SO}_2\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ 或 $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ ；在 R^{28} 和 R^{29} 的定义中的所述噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻唑基和咪唑基选择性地被最多两个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代；在 R^{28} 和 R^{29} 的定义中的所述苯基、吡啶基、苯氧基和噻吩氧基选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代；

R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基或苯基，所述苯基选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代；或者

R^{30} 和 R^{31} 与它们所连接的氮合在一起形成二氢吡啶基、吡咯烷基、哌

啉基、哌嗪基或吗啉基；在 R^{30} 和 R^{31} 的定义中的所述吡咯烷基和哌啶基选择性地被最多两个羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；在 R^{30} 和 R^{31} 的定义中的所述二氢吡啶基和哌嗪基选择性地被最多 3 个羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基羰基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；在 R^{30} 和 R^{31} 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；

A 是选择性地被氢或(C_1-C_4)烷基取代的 N，B 是羰基；或者

A 是羰基而 B 是选择性地被氢或(C_1-C_4)烷基取代的 N；

R^{32} 是氢或(C_1-C_4)烷基；

R^{33} 是苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噁唑基、𠙴基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、quinoxanlyl、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基或苯并噻吩基；在 R^{33} 的定义中的所述苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噁唑基、𠙴基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、quinoxanlyl、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基和苯并噻吩基选择性地被最多 3 个苯基、苯氧基、 $NR^{34}R^{35}$ 、卤素、羟基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；

R^{34} 和 R^{35} 彼此独立地是氢、(C_1-C_4 烷基)、苯基或苯基磺酰基；在 R^{34} 和 R^{35} 的定义中的所述苯基和苯基磺酰基选择性地被最多 3 个卤素、羟基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；

D 是 CO、CHOH 或 CH_2 ；

E 是 O、NH 或 S；

R^{36} 和 R^{37} 彼此独立地是氢、卤素、氰基、羟基、氨基、(C_1-C_6)烷基氨基、二-(C_1-C_6)烷基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基、4-吗啉基、(C_1-

C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 Ar^4 、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基； R^{38} 、 R^{39} 和 R^{40} 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) -烷基；

Ar^4 是苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基；所述 Ar^4 选择性地被最多 3 个羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代；或者

R^{36} 和 R^{37} 与相邻的碳原子合在一起是 $-O-(CH_2)_t-O-$ ；

t 是 1、2 或 3；

Y 是 (C_2-C_6) 亚烷基；

R^{44} 、 R^{45} 和 R^{46} 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基；

m 和 n 彼此独立地是 1、2 或 3，条件是 m 和 n 的总和是 2、3 或 4；

k 是 0、1、2、3 或 4；

Y^1 是共价键、羰基、磺酰基或氧羰基；

R^{43} 是 (C_3-C_7) 环烷基、 $Ar^5-(C_0-C_4)$ 二价烷基、 $NR^{47}R^{48}$ 或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基；条件是当 Y^1 是共价键或氧羰基时，则 R^{43} 不能是 $NR^{47}R^{48}$ ；

R^{47} 和 R^{48} 彼此独立地选自氢、 Ar^5 、 (C_1-C_6) 烷基和 $Ar^5-(C_0-C_4)$ 二价烷基；或者

R^{47} 和 R^{48} 与它们所连接的氮原子合在一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡庚因基、氮杂二环[3.2.2]壬基、氮杂二环[2.2.1]庚基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基或 5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述氮杂环丁基选择性地被一个羟基、氨基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述吡咯烷基、哌啶基和吡庚因基选择性地被最多两个羟基、氨基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述吗啉基选

择性地被最多两个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基(C₁-C₄)烷基、择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在 R⁴⁷ 和 R⁴⁸ 的定义中的所述哌嗪基、1, 2, 3, 4-四氢-异喹啉基和 5, 6, 7, 8-四氢吡啶并[4, 3-d]嘧啶基择性地被最多 3 个羟基、氨基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基或择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代; 在 R⁴⁷ 和 R⁴⁸ 的定义中的所述 6, 7-二氢-5H-二苯并[c, e]吡庚因基择性地被最多 4 个羟基、氨基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代; Ar⁵彼此独立地如以上 Ar 和 Ar¹所定义;

所述 Ar⁵择性地如以上 Ar 和 Ar¹中所述被取代;

R⁴² 和 R^{42a} 彼此独立地是氢、(C₃-C₇)环烷基、Ar⁶-(C₀-C₃)二价烷基、Ar⁶-(C₂-C₄)链烯基、Ar⁶-羰基或择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₆)烷基;

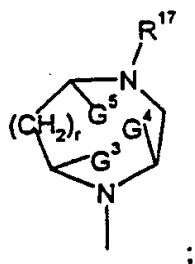
Ar⁶彼此独立地如以上 Ar 和 Ar¹所定义;

Ar⁶择性地如以上 Ar 和 Ar¹中所述被取代;

R⁴¹ 和 R^{41a} 彼此独立地是氢或(C₁-C₄)烷基。

一组优选的式 I 化合物(称为 A 组)是如下式 I 化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中:

R³ 是



其被 R¹⁸、R¹⁹ 或 R²⁰ 所取代;

G^3 、 G^4 和 G^5 分别是氢； r 是 0； R^{18} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基或选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基； R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地是 (C_1-C_4) 烷基；

G^3 、 G^4 和 G^5 分别是氢； r 是 1； R^{18} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基或选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基； R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基；或者

G^3 和 G^4 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基； r 是 0 或 1； R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 G^5 是氢；或者

G^4 和 G^5 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基； r 是 0 或 1； R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 G^3 是氢；

R^{17} 是 $SO_2NR^{21}R^{22}$ 、 $CONR^{21}R^{22}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 Ar^2 -羰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 Ar^2 -磺酰基、 Ar^2 -亚磺酰基和 (C_1-C_6) 烷基；

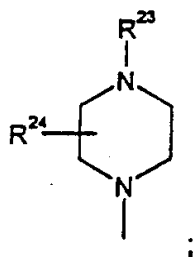
R^{21} 和 R^{22} 彼此独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基和 Ar^2 -(C_0-C_4) 二价烷基；或者

R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接的氮原子合在一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡庚因基、氮杂二环[3.2.2]壬基、氮杂二环[2.2.1]庚基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基或 5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述氮杂环丁基选择性地被一个选自羟基、氨基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基的取代基所取代；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述吡咯烷基、哌啶基、吡庚因基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷

基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述哌嗪基选择性地被最多 3 个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自苯基、吡啶基、嘧啶基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基和选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述 1, 2, 3, 4-四氢-异喹啉基和所述 5, 6, 7, 8-四氢吡啶并 [4, 3-d] 嘧啶基选择性地被最多 3 个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述哌嗪上选择性取代的所述嘧啶基、吡啶基和苯基选择性地被最多 3 个取代基所取代，所述取代基选自羟基、氨基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述 6, 7-二氢-5H-二苯并 [c, e] 吡庚因基选择性地被最多 4 个取代基所取代，所述取代基彼此独立地羟基、氨基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基。

另一组优选的式 I 化合物 (称为 B 组) 是如下式 I 化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

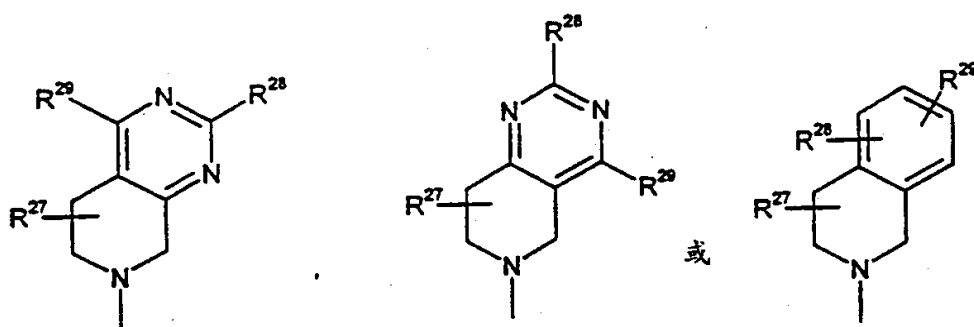
R^3 是



R^{23} 是 $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{25}\text{R}^{26}$ ，其中 R^{25} 是氢、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基或 $\text{Ar}^3\text{--}(\text{C}_0\text{--C}_4)$ 二价烷基， R^{26} 是 $\text{Ar}^3\text{--}(\text{C}_0\text{--C}_4)$ 二价烷基；条件是当 Ar^3 是苯基、萘基或联苯基时，则 R^{23} 不能是 $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ ，其中 R^{25} 是氢或 Ar^3 ， R^{26} 是 Ar^3 ； R^{24} 是氢、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基羰基或选择性地被最多 3 个选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基、羟基、卤素或羟基- $(\text{C}_1\text{--C}_3)$ 烷基取代的苯基。

另一组优选的式 I 化合物 (称为 C 组) 是如下式 I 化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R^3 是



R^{27} 是氢或 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基；

R^{28} 和 R^{29} 彼此独立地是氢、羟基、卤素、羟基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、苯氧基、噻吩氧基、 $\text{SO}_2\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ 或 $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ ；在 R^{28} 和 R^{29} 的定义中的所述噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻唑基和咪唑基选择性地被最多两个羟基、卤素、羟基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基所取代；在 R^{28} 和 R^{29} 的定义中的所述苯基、吡啶基、苯氧基和噻吩氧基选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基所取代；

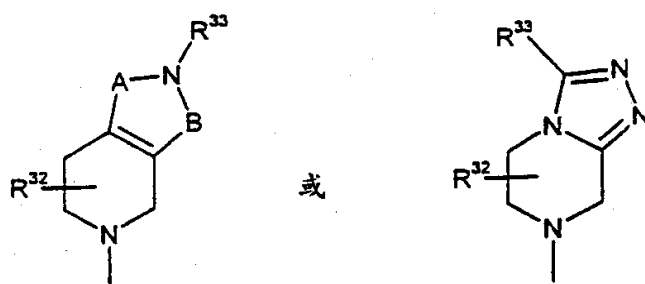
R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地是氢、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{--C}_7)$ 环烷基或苯基，所述

苯基选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代；或者

R³⁰ 和 R³¹ 与它们所连接的氮合在一起形成二氢吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基；在 R³⁰ 和 R³¹ 的定义中的所述吡咯烷基和哌啶基选择性地被最多两个羟基、氨基、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代；在 R³⁰ 和 R³¹ 的定义中的所述二氢吡啶基和哌嗪基选择性地被最多 3 个羟基、氨基、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基羰基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代；在 R³⁰ 和 R³¹ 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基。

另一组优选的式I化合物(称为D组)是如下式I化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R³ 是



A 是选择性地被氢或(C₁-C₄)烷基取代的 N，B 是羰基；或者

A 是羰基而 B 是选择性地被氢或(C₁-C₄)烷基取代的 N；

R³² 是氢或(C₁-C₄)烷基；

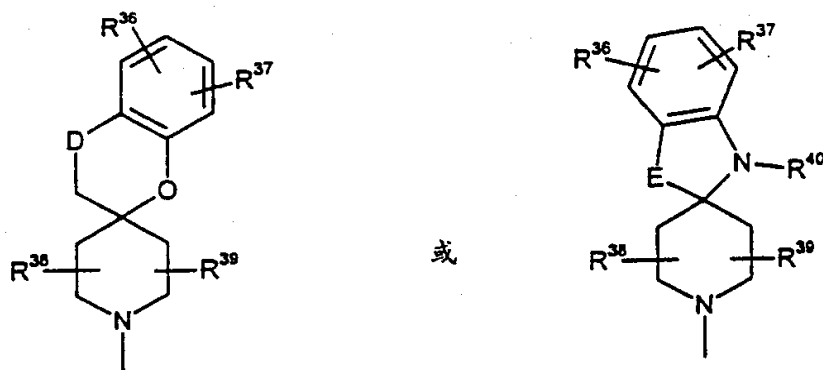
R³³ 是苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、咪唑基、苄基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、quinoxanlyl、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃

基或苯并噻吩基；在 R^{33} 的定义中的所述苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、咪唑基、𠵽基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、quinoxanlyl、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基和苯并噻吩基选择性地被最多 3 个苯基、苯氧基、 $NR^{34}R^{35}$ 、卤素、羟基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；

R^{34} 和 R^{35} 彼此独立地是氢、(C_1-C_4 烷基)、苯基或苯基磺酰基；在 R^{34} 和 R^{35} 的定义中的所述苯基和苯基磺酰基选择性地被最多 3 个卤素、羟基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代。

另一组优选的式 I 化合物(称为 E 组)是如下式 I 化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R^3 是



D 是 CO、CHOH 或 CH_2 ；

E 是 O、NH 或 S；

R^{36} 和 R^{37} 彼此独立地是氢、卤素、氰基、羟基、氨基、(C_1-C_6)烷基氨基、二-(C_1-C_6)烷基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基、4-吗啉基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、羟基-(C_1-C_4)烷基、 Ar^4 、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；

R^{38} 、 R^{39} 和 R^{40} 彼此独立地是氢或(C_1-C_4)-烷基；

Ar^4 是苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基；所述 Ar^4 选择性地被最多 3 个羟基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、卤素、羟基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基或

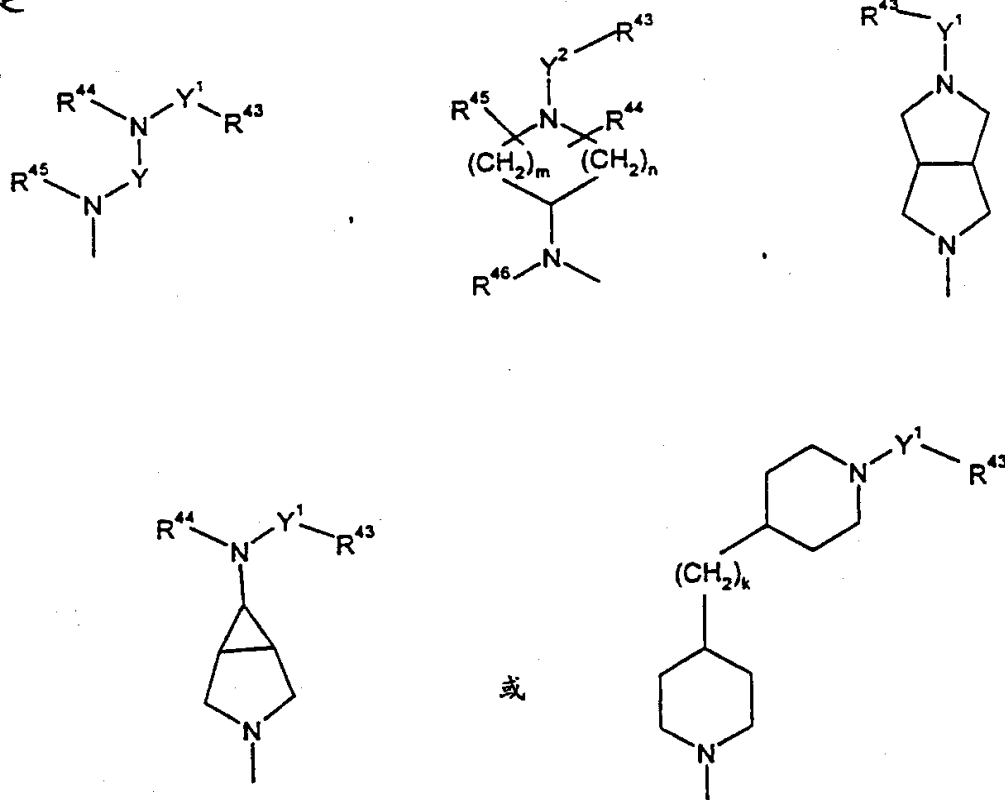
选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基所取代; 或者

R³⁶ 和 R³⁷ 与相邻的碳原子合在一起是 -O-(CH₂)_t-O-;

t 是 1、2 或 3。

另一组优选的式 I 化合物 (称为 F 组) 是如下式 I 化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中:

R³ 是



Y 是 (C₂-C₆) 亚烷基;

R⁴⁴、R⁴⁵ 和 R⁴⁶ 彼此独立地是氢或 (C₁-C₄) 烷基;

m 和 n 彼此独立地是 1、2 或 3, 条件是 m 和 n 的总和是 2、3 或 4;

k 是 0 至 4;

Y¹ 是共价键、羰基、磺酰基或氧羰基;

R⁴³ 是 (C₃-C₇) 环烷基、Ar⁵-(C₀-C₄) 二价烷基、NR⁴⁷R⁴⁸ 或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₆) 烷基; 条件是当 Y¹ 是共价键或氧羰基时, 则 R⁴³ 不能是 NR⁴⁷R⁴⁸;

R⁴⁷ 和 R⁴⁸ 彼此独立地选自氢、Ar⁵、(C₁-C₆) 烷基和 Ar⁵-(C₀-C₄) 二价烷基; 或者

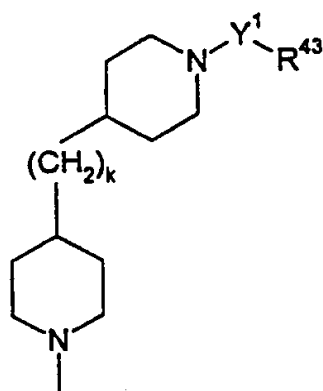
R^{47} 和 R^{48} 与它们所连接的氮原子合在一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡庚因基、氮杂二环[3.2.2]壬基、氮杂二环[2.2.1]庚基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基或5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述氮杂环丁基选择性地被一个羟基、氨基、羧基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述吡咯烷基、哌啶基和吡庚因基选择性地被最多两个羟基、氨基、羧基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述哌嗪基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基和5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基选择性地被最多3个羟基、氨基、卤素、羧基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基选择性地被最多4个羟基、氨基、卤素、羧基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多5个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代。

F组中的一组优选的化合物(称为FA组)是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R^1 是(R)-1-羟基-乙基；

R^2 是氢；

R^3 是



k 是 0;

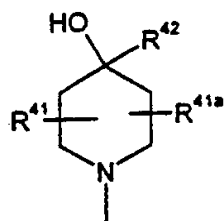
Y^1 是共价键;

R^{43} 是在 2 位被 1-羟甲基取代的 4-嘧啶基。

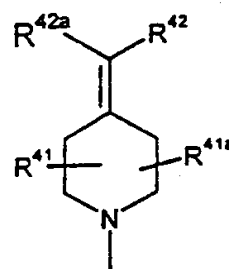
FA 组中的一组优选的化合物(称为 FB 组)是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐, 所述化合物是 1R-(4-{1'-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-[4, 4']联哌啶-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇。

另一组优选的式 I 化合物(称为 G 组)是如下式 I 化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中:

R^3 是



或



R^{42} 和 R^{42a} 彼此独立地是氢、 (C_3-C_7) 环烷基、 $Ar^6-(C_0-C_3)$ 二价烷基、 $Ar^6-(C_2-C_4)$ 链烯基、 Ar^6 -羰基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基;

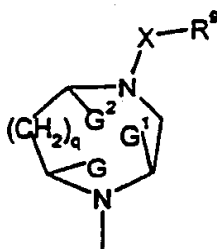
R^{41} 和 R^{41a} 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基。

另一组优选的式 I 化合物(称为 H 组)是如下式 I 化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中:

R^1 是 $C(OH)R^4R^5$, 其中 R^4 和 R^5 彼此独立地是氢或甲基;

R^2 是氢;

R^3 是



其中所述的 R^3 被 R^6 、 R^7 或 R^8 取代;

G 、 G^1 和 G^2 彼此独立地是氢并且 R^6 是氢或 (C_1-C_4) 烷基; R^7 和 R^8 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基; 或者

G 和 G^1 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G^2 是氢; 或者

G^1 和 G^2 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G 是氢;

q 是 0 或 1;

X 是共价键、氧羰基、亚乙烯基羰基、氧 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、硫 (C_1-C_4) 二价烷基羰基或亚乙烯基磺酰基; 在 X 的定义中的所述亚乙烯基羰基和所述亚乙烯基磺酰基选择性地在 一个或两个亚乙烯基碳原子上被 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代; 在 X 的定义中的所述氧 (C_1-C_4) 二价烷基羰基和所述硫 (C_1-C_4) 二价烷基羰基选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代;

R^9 是 (C_3-C_7) 环烷基、 $Ar^1-(C_0-C_4)$ 二价烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基;

Ar^1 是苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、噌啉基、茶啶基、蝶啶基、吡嗪并吡嗪基、吡嗪并哒嗪基、嘧啶并哒嗪基、嘧啶并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、苯并呋喃基、

苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、咪唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、异噻唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、咪唑并嘧啶基、噁唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、异噁唑并嘧啶基、异噻唑并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、呋喃并吡嗪基、噻吩并吡嗪基、咪唑并吡嗪基、噁唑并吡嗪基、噻唑并吡嗪基、吡唑并吡嗪基、异噁唑并吡嗪基、异噻唑并吡嗪基、吡咯并哒嗪基、呋喃并哒嗪基、噻吩并哒嗪基、咪唑并哒嗪基、噁唑并哒嗪基、噻唑并哒嗪基、吡唑并哒嗪基、异噁唑并哒嗪基或异噻唑并哒嗪基；

所述 Ar^1 选择性地按照以上描述被取代。

H组中的一组优选的化合物(称为HA组)是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

X 是共价键、氧羰基或选择性地在—一个或两个亚乙烯基碳原子上被 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 取代的亚乙烯基羰基；

R^9 是 $Ar^1-(C_0-C_4)$ 二价烷基；

Ar^1 是苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、呋喃并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噻吩并吡啶基、呋喃并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、噁唑并嘧啶基或噻唑并嘧啶基；

所述 Ar^1 选择性地按照权利要求 1 所述被取代。

HA组中的一组优选的化合物(称为HB组)是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R^2 是氢；

R^4 是氢或甲基；

R^5 是甲基；

G、 G^1 和 G^2 是氢；

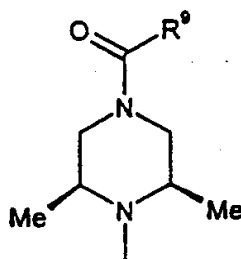
R^6 和 R^7 彼此独立地是氢或甲基；

R^8 是氢。

HB组中的一组优选的化合物(称为HC组)是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R^1 是(R)-1-羟基-乙基；

R^3 是



HC组中的优选化合物是其中 R^9 是 2-呋喃并[3,2-c]吡啶基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HC组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-(4-氯-呋喃并[3,2-c]吡啶基)的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HC组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-(4-吡咯烷-1-基-呋喃并[3,2-c]吡啶基)的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HC组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-(4-吗啉-4-基-呋喃并[3,2-c]吡啶基)的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HC组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-咪唑并[1,2-a]吡啶基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

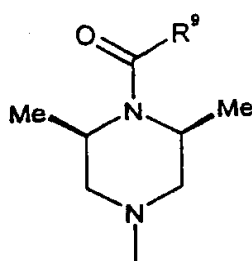
HC组中的优选的化合物是呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-甲酮；(4-氯-呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-甲酮；{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基哌嗪-1-基}-(4-吡咯烷-1-基-呋喃并[3,2-c]吡

啉-2-基)-甲酮; {4-[2-(1R-羟基乙基)-噻啉-4-基]-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基}-(4-吗啉-4-基-咪唑并[3, 2-c]吡啉-2-基)-甲酮; 和 {4-[2-(1R-羟基-乙基)-噻啉-4-基]-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基}-咪唑并[1, 2-a]吡啉-2-基-甲酮。

HB 组中的另一组优选的化合物(称为 HD 组)是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中:

R^1 是 (R)-1-羟基-乙基;

R^3 是



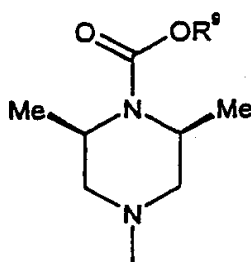
HD 组中的优选的化合物是其中 R^9 是 2-咪唑并[3, 2-c]吡啉基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HD 组中特别优选的化合物是咪唑并[3, 2-c]吡啉-2-基-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-噻啉-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-甲酮。

HB 组中的另一组优选的化合物(称为 HE 组)是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中:

R^1 是 (R)-1-羟基-乙基;

R^3 是



HE 组中的优选化合物是其中 R^9 是 3-吡啉基的化合物、其前药或

所述化合物或所述前药的可药用盐。

HE 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 3-(2-甲基吡啶基)的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HE 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 3-(5-氯吡啶基)的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

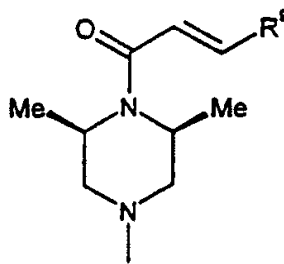
HE 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 3-(6-甲基吡啶基)的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HE 组中的优选化合物是 4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶 4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸吡啶-3-基酯；4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸 2-甲基-吡啶-3-基酯；4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸 5-氯-吡啶-3-基酯；和 4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸 6-甲基-吡啶-3-基酯。

HB 组中的另一组优选的化合物(称为 HF 组)是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R^1 是 (R)-1-羟基-乙基；

R^3 是



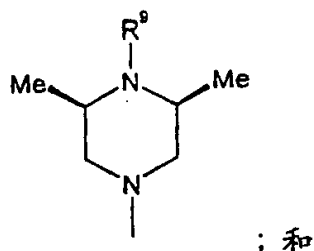
HF 组中的优选的化合物是其中 R^9 是 2-噻吩基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HF 组中特别优选的化合物是 (E)-1-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-3-噻吩-2-基-丙烯酮。

HB 组中的另一组优选的化合物(称为 HG 组)是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：

R^1 是 (R)-1-羟基-乙基;

R^3 是



R^9 是嘧啶基或三嗪基; 所述嘧啶基或三嗪基选择性地被最多两个羟基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 二价烷基、苯基、被 (C_1-C_4) 烷基选择性取代的哌嗪基或被最多两个 (C_1-C_4) 烷基选择性取代的咪唑基所取代。

HG 组中的一组优选的化合物(称为 HH 组)是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中: R^9 是选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基取代的嘧啶-2-基。

HH 组中的优选化合物是其中 R^9 是 4,6-二甲基嘧啶-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HH 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 4-甲氧基-6-甲基嘧啶-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HH 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 4-羟甲基-6-甲基嘧啶-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HH 组中的优选化合物是 1R-{4-[4-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 和 1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇。

HG 组中的另一组优选的化合物(称为 HI 组)是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中: R^9 是选择性地被最多

两个(C₁-C₄)烷基哌嗪-1-基或咪唑基取代的嘧啶-4-基；所述咪唑基选择性地被最多两个(C₁-C₄)烷基取代。

HI 组中的优选化合物是其中 R⁹ 是 2-(4-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HI 组中的另一个优选的化合物是其中 R⁹ 是 2-(4-乙基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HI 组中的另一个优选的化合物是其中 R⁹ 是 2-(4-甲基咪唑-1-基)-嘧啶-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HI 组中的另一个优选的化合物是其中 R⁹ 是 2-(2-甲基咪唑-1-基)-嘧啶-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HI 组中的另一个优选的化合物是其中 R⁹ 是 2-(2,4-二甲基咪唑-1-基)-嘧啶-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HI 组中的另一个优选的化合物是其中 R⁹ 是 2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HI 组中的优选化合物是 1R-(4-{3R,5S-二甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇；1R-(4-{4-[2-(4-乙基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇；1R-(4-{3R,5S-二甲基-4-[2-(4-甲基咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇；1R-(4-{3R,5S-二甲基-4-[2-(2-甲基咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇；1R-(4-{4-[2-(2,4-二甲基咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇；和 1R-(4-{4-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇。

HG 组中的另一组优选的化合物(称为 HJ 组)是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中: R^9 是选择性地被最多两个羟基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基哌嗪-1-基或苯基取代的 [1, 3, 5]-三嗪-2-基。

HJ 组中的优选的化合物是其中 R^9 是 4-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HJ 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 4-甲氧基-6-甲基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HJ 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 4,6-二甲氧基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HJ 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 4-乙氧基-6-甲基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HJ 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 4-异丙氧基-6-甲基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HJ 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 4-苯基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HJ 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 4-羟甲基-6-甲氧基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HJ 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 4-异丙氧基-6-甲氧基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HJ 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 4-异丙基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HJ 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 4-乙基-6-甲氧基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HJ 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 4-环丙基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HJ 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 4, 6-二甲基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

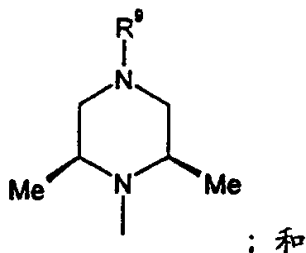
HJ 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 4-甲基-6-苯基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HJ 组中的优选化合物是 1R-(4-{3R, 5S-二甲基-4-[4-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4, 6-二甲氧基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-乙氧基-6-甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-异丙氧基-6-甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[3R, 5S-二甲基-4-(4-苯基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲氧基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-异丙氧基-6-甲氧基[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-异丙基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4, 6-二甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[3R, 5S-二甲基-4-(4-甲基-6-苯基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-环丙基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 和 1R-{4-[4-(4-乙基-6-甲氧基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇。

HB 组中的另一组优选的化合物(称为 HK 组)是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中:

R^1 是 (R)-1-羟基-乙基;

R^3 是



R^9 是嘧啶基或三嗪基, 所述嘧啶基和三嗪基选择性地被最多两个羟基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、三唑基、乙酰基、吗啉基、 (C_1-C_4) 烷基哌嗪基、苯基或选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基取代的咪唑基所取代。

HK 组中的一组优选的化合物(称为 HL 组)是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中: R^9 是选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或三唑基取代的嘧啶-2-基。

HL 组中的优选的化合物是其中 R^9 是 4,6-二甲基-嘧啶-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HL 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 4-羟甲基-6-甲基嘧啶-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HL 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 4-[1,2,4]-三唑-1-基-嘧啶-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HL 组中的优选的化合物是 1R-{4-[4-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 和 1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(4-[1,2,4]三唑-1-基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇。

HK 组中的另一组优选的化合物(称为 HM 组)是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中: R^9 是选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、乙酰基、吗啉基、 (C_1-C_4) 烷基哌嗪基、三唑基或选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基取代的咪唑基取代的嘧啶-4-基。

HM 组中的优选的化合物是其中 R^9 是 2,6-二甲基-嘧啶-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HM 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-羟甲基-6-甲基-嘧啶-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HM 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-乙酰基-嘧啶-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HM 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HM 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-(4-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HM 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-[1,2,4]-三唑-1-基-嘧啶-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HM 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-(1S-羟基乙基)-嘧啶-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HM 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-(1R-羟基乙基)-嘧啶-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HM 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-(4-乙基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

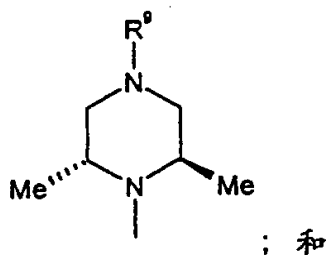
HM 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-(4-甲基咪唑-1-基)-嘧啶-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HM 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-(2,4-二甲基咪唑-

1-基)-嘧啶-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HB 组中的优选的化合物是 1R-{4-[4-(2, 6-二甲基-嘧啶-4-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(2-羟基甲基-6-甲基-嘧啶-4-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-(4-{4-[2-(1S-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; (4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(2 吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-(4-{2R, 6S-二甲基-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(2-[1, 2, 4]三唑-1-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6R-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-(4-{4-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-(4-{2R, 6S-二甲基-4-[2-(4-甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 和 1R-(4-{4-[2-(2, 4-二甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇。

HB 组中的另一个优选的化合物是其中 R^1 是 (R)-1-羟基乙基; R^3 是



R^9 是 2-(1R-羟基乙基-嘧啶-4-基)的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HK 组中的一组优选的化合物(称为 HN 组)是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中: R^9 是选择性地被最多两

个羟基、(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₇)环烷基、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、吗啉基或苯基取代的[1, 3, 5]-三嗪-2-基。

HN 组的一种优选的化合物是其中 R⁹ 是 4-吗啉-4-基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HN 组中的另一个优选的化合物是其中 R⁹ 是 4-甲氧基-6-甲基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HN 组中的另一个优选的化合物是其中 R⁹ 是 4, 6-二甲氧基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HN 组中的另一个优选的化合物是其中 R⁹ 是 4-苯基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HN 组中的另一个优选的化合物是其中 R⁹ 是 4-环丙基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HN 组中的另一个优选的化合物是其中 R⁹ 是 4, 6-二甲基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HN 组中的另一个优选的化合物是其中 R⁹ 是 4-羟甲基-6-苯基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HN 组中的另一个优选的化合物是其中 R⁹ 是 4-甲氧基-6-甲氧基甲基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HN 组中的另一个优选的化合物是其中 R⁹ 是 4-甲基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HN 组中的另一个优选的化合物是其中 R⁹ 是 4-甲氧基甲基-6-苯基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

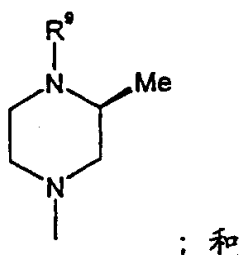
HN 组中的优选的化合物是 1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(4-吗啉-4-基-[1, 3, 5]-三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-

(4-甲氧基-6-甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基)乙醇; 1R-{4-[4-(4, 6-二甲氧基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-环丙基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4, 6-二甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-苯基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲氧基甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-甲氧基甲基-6-苯基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 和 1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(4-苯基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇。

HB 组中的另一组优选的化合物(称为 HO)组是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中:

R^1 是 (R)-1-羟基-乙基;

R^3 是



R^9 是选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基或羟基-(C_1-C_4) 烷基取代的嘧啶基、喹啉基或咪唑并吡啶基。

HO 组中的一个优选的化合物是其中 R^9 是 4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HO 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-羟甲基-嘧啶-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HO 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-羟甲基-6-甲基-嘧

啉-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HO 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-(噁唑并[5,4-b]吡啶基)的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HO 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-(噁唑并[4,5-b]吡啶基)的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

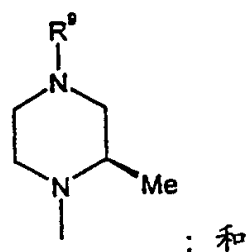
HO 组中的另一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-喹喔啉基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HO 组中的优选的化合物是 1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3S-甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(2-羟甲基-嘧啶-4-基)-3S-甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(2-羟甲基-6-甲基-嘧啶-4-基)-3S-甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[5,4b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇; 1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[4,5b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇; 和 1R-[4-(3S-甲基-4-喹喔啉-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇。

HB 组中的另一组优选的化合物(称为 HP 组)是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中:

R^1 是 (R)-1-羟基-乙基;

R^3 是



R^9 是选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基、羟基-(C_1-C_4) 烷基取代的嘧啶基。

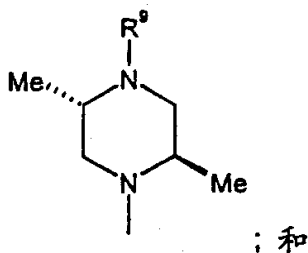
HP 组中的优选的化合物是其中 R^9 是 2-(1R-羟基乙基)-嘧啶-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HP 组中的优选的化合物是 1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)嘧啶-4-基]-2R-甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇。

HB 组中的另一组优选的化合物(称为 HQ 组)是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中:

R^1 是 (R)-1-羟基-乙基;

R^3 是



R^9 是选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基、羟基-(C_1-C_4) 烷基取代的嘧啶基。

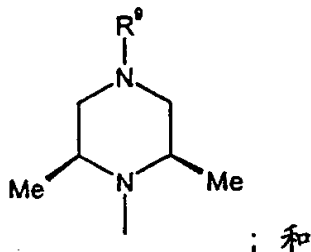
HQ 组中的优选的化合物是其中 R^9 是 2-(1R-羟基乙基)-嘧啶-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HQ 组中特别优选的化合物是 (4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇。

HB 组中的另一组优选的化合物(称为 HR 组)是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中:

R^1 是 (S)-1-羟基-乙基;

R^3 是



R^9 是选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基或羟基-(C_1-C_4) 烷基取代的嘧啶基。

HR 组中的一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-(1R-羟基-乙基)-嘧

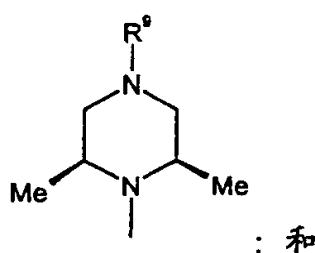
啉-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HR 组中特别优选的化合物是 1S-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-啉-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-啉-2-基)-乙醇。

HB 组中的又一组优选的化合物(称为 HS 组)是如下化合物、其前药和所述化合物或所述前药的可药用盐, 其中:

R^1 是乙酰基;

R^3 是



R^9 是选择性地被最多两个 (C_1 - C_4) 烷基、(C_1 - C_4) 烷氧基、乙酰基或羟基-(C_1 - C_4) 烷基取代的啉基。

HS 组中的一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-乙酰基-啉-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HS 组中的一个优选的化合物是其中 R^9 是 2-(1R-羟基乙基)-啉-4-基的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

HS 组中特别优选的化合物是 1-{4-[4-(2-乙酰基-啉-4-基)-2R*, 6S*-二甲基-哌嗪-1-基]-啉-2-基}-乙酮或 1-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-啉-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-啉-2-基)-乙酮。

一种药物组合物, 称为组合物 A, 其含有式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐以及可药用载体或稀释剂。

在需要抑制山梨醇脱氢酶的哺乳动物中抑制山梨醇脱氢酶的方法, 该方法包括, 向所述哺乳动物施用山梨醇脱氢酶抑制量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

在患有糖尿病的哺乳动物中治疗糖尿病的方法, 该方法包括, 向所述哺乳动物施用有效量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述

前药的可药用盐。

在哺乳动物中治疗或预防糖尿病并发症的方法，称为方法 A，该方法包括，向所述哺乳动物施用有效量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐。

方法 A 的方法，其中所述哺乳动物患有糖尿病。

方法 A 的方法，其中所述的糖尿病并发症是糖尿病神经病。

方法 A 的方法，其中所述的糖尿病并发症是糖尿病性肾病。

方法 A 的方法，其中所述的糖尿病并发症是糖尿病性视网膜病。

方法 A 的方法，其中所述的糖尿病并发症是脚溃疡。

方法 A 的方法，其中所述的糖尿病并发症是心血管疾病。

一种药物组合物，称为组合物 B，其含有式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，和醛糖还原酶抑制剂、其前药或所述醛糖还原酶抑制剂或所述前药的可药用盐。

组合物 B 的组合物，还含有可药用载体或稀释剂。

在患有糖尿病的哺乳动物中治疗糖尿病的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用有效量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐和醛糖还原酶抑制剂、其前药或所述醛糖还原酶抑制剂或所述前药的可药用盐。

在哺乳动物中治疗或预防糖尿病并发症的方法，称为方法 B，该方法包括，向所述哺乳动物施用有效量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐和醛糖还原酶抑制剂、其前药或所述醛糖还原酶抑制剂或所述前药的可药用盐。

方法 B 的方法，其中所述哺乳动物患有糖尿病。

方法 B 的方法，其中所述的糖尿病并发症是糖尿病神经病。

方法 B 的方法，其中所述的糖尿病并发症是糖尿病性肾病。

方法 B 的方法，其中所述的糖尿病并发症是糖尿病性视网膜病。

方法 B 的方法，其中所述的糖尿病并发症是脚溃疡。

方法 B 的方法，其中所述的糖尿病并发症是心血管疾病。

药物组合物，称为组合物 C，其含有式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，和钠氢离子交换(NHE-1)抑制剂、所

述 NHE-1 抑制剂的前药或所述 NHE-1 抑制剂或所述前药的可药用盐。

在患有局部缺血的哺乳动物中治疗局部缺血的方法，称为方法 C，该方法包括，向所述哺乳动物施用有效量的权利要求 1 的化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，和钠氢离子交换 (NHE-1) 抑制剂、所述 NHE-1 抑制剂的前药或所述 NHE-1 抑制剂或所述前药的可药用盐。

方法 C 的方法，其中所述的局部缺血是手术期间的心肌缺血。

在哺乳动物中治疗或预防糖尿病并发症的方法，称为方法 D，该方法包括，向所述哺乳动物施用有效量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐和钠氢离子交换 (NHE-1) 抑制剂、所述 NHE-1 抑制剂的前药或所述 NHE-1 抑制剂或所述前药的可药用盐。

方法 D 的方法，其中所述哺乳动物患有糖尿病。

方法 D 的方法，其中所述的糖尿病并发症是糖尿病神经病。

方法 D 的方法，其中所述的糖尿病并发症是糖尿病性肾病。

方法 D 的方法，其中所述的糖尿病并发症是糖尿病性视网膜病。

方法 D 的方法，其中所述的糖尿病并发症是脚溃疡。

方法 D 的方法，其中所述的糖尿病并发症是心血管疾病。

在患有糖尿病的哺乳动物中治疗糖尿病的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用有效量的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，和钠氢离子交换 (NHE-1) 抑制剂、所述 NHE-1 抑制剂的前药或所述 NHE-1 抑制剂或所述前药的可药用盐。

一种药盒，其含有：

a. 在第一单位剂量形式中的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐；

b. 在第二单位剂量形式中的醛糖还原酶抑制剂、其前药或所述前药或所述醛糖还原酶抑制剂的可药用盐；和

c. 容器。

一种药盒，其含有：

a. 在第一单位剂量形式中的式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐；

b. 在第二单位剂量形式中的钠氢离子交换(NHE-1)抑制剂、其前药或所述前药或所述 NHE-1 抑制剂的可药用盐；和

c. 容器。

在需要抑制山梨醇脱氢酶的哺乳动物中抑制山梨醇脱氢酶的方法，称为方法 E，该方法包括，向所述哺乳动物施用组合物 A。

方法 E 的方法，其中所述的局部缺血是手术期间的心肌缺血。

在患有局部缺血的哺乳动物中治疗局部缺血的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用组合物 C。

在哺乳动物中治疗或预防糖尿病并发症的方法，称为方法 F，该方法包括，向所述哺乳动物施用组合物 A。

方法 F 的方法，其中所述的哺乳动物患有糖尿病。

在哺乳动物中治疗或预防糖尿病并发症的方法，称为方法 G，该方法包括，向所述哺乳动物施用组合物 B。

方法 G 的方法，其中所述的哺乳动物患有糖尿病。

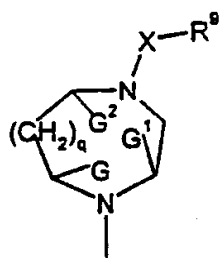
在哺乳动物中治疗或预防糖尿病并发症的方法，称为方法 H，该方法包括，向所述哺乳动物施用组合物 C。

方法 H 的方法，其中所述的哺乳动物患有糖尿病。

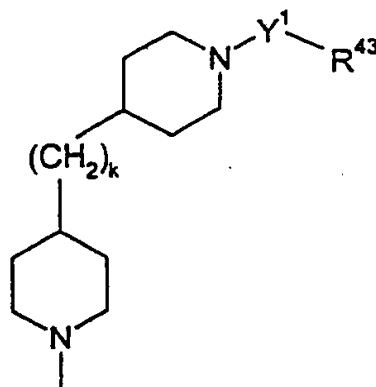
式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中：
 R^1 是 $-C(OH)R^4R^5$ ，其中 R^4 和 R^5 彼此独立地是氢或甲基；

R^2 是氢；

R^3 是



或



其中所述的哌嗪基 R^3 被 R^6 、 R^7 或 R^8 取代；

G 、 G^1 和 G^2 彼此独立地是氢并且 R^6 是氢或 (C_1-C_4) 烷基； R^7 和 R^8 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基；或者

G 和 G^1 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G^2 是氢；或者

G^1 和 G^2 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G 是氢；

q 是 0 或 1；

X 是共价键、氧羰基、亚乙烯基羰基、氧 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、硫 (C_1-C_4) 二价烷基羰基或亚乙烯基磺酰基；在 X 的定义中的所述亚乙烯基羰基和所述亚乙烯基磺酰基选择性地在一个或两个亚乙烯基碳原子上被 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；在 X 的定义中的所述氧 (C_1-C_4) 二价烷基羰基和所述硫 (C_1-C_4) 二价烷基羰基选择性地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；

R^9 是 (C_3-C_7) 环烷基、 $Ar^1-(C_0-C_4)$ 二价烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基；

Ar^1 是苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、噌啉基、萘啶基、蝶啶基、吡嗪并吡嗪基、吡嗪并哒嗪基、嘧啶并哒嗪基、嘧啶并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡啶基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、咪唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、异噻唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、咪唑并嘧啶基、噁唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、异噁唑并嘧啶基、异噻唑并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、呋喃并吡嗪基、噻吩并吡嗪基、咪唑并吡嗪基、噁唑并吡嗪基、噻唑并吡嗪基、吡唑并吡嗪基、异噁唑并吡嗪基、异噻唑并吡嗪基、吡咯并哒嗪基、呋喃并哒嗪基、噻吩并哒嗪基、咪唑并哒嗪基、噁唑并哒嗪基、噻唑并哒嗪基、吡唑并哒嗪基、异噁唑并哒嗪基或异噻唑并哒

嗉基；

所述 Ar^1 选择性地按照以上描述被取代；

k 是 0、1、2、3 或 4；

Y^1 是共价键、羰基、磺酰基或氧羰基；

R^{43} 是 $(\text{C}_3\text{--C}_7)$ 环烷基、 $\text{Ar}^5\text{--}(\text{C}_0\text{--C}_4)$ 二价烷基、 $\text{NR}^{47}\text{R}^{48}$ 或选择性地被 1 至 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基；条件是当 Y^1 是共价键或氧羰基时，则 R^{43} 不能是 $\text{NR}^{47}\text{R}^{48}$ ；

R^{47} 和 R^{48} 彼此独立地选自氢、 Ar^5 、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ 烷基和 $\text{Ar}^5\text{--}(\text{C}_0\text{--C}_4)$ 二价烷基；或者

R^{47} 和 R^{48} 与它们所连接的氮原子合在一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡庚因基、氮杂二环[3.2.2]壬基、氮杂二环[2.2.1]庚基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基或 5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述氮杂环丁基选择性地被一个羟基、氨基、羧基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基所取代；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述吡咯烷基、哌啶基和吡庚因基选择性地被最多两个羟基、氨基、羧基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基所取代；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羧基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述哌嗪基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基和 5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基选择性地被最多 3 个羟基、氨基、卤素、羧基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基所取代；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述 6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基选择性地被最多 4 个羟基、氨基、卤素、羧基-

(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代；Ar⁵彼此独立地如以上 Ar 和 Ar¹所定义；

所述 Ar⁵选择性地如以上 Ar 和 Ar¹中所述被取代。

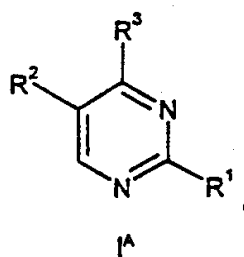
化合物下列的化合物：1R-(4-{1'-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-[4,4']联嘧啶-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇；呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-甲酮；(4-氯呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基哌嗪-1-基}-甲酮；{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基哌嗪-1-基}-(4-吡咯烷-1-基-呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)-甲酮；{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-(4-吗啉-4-基-呋喃并[3,2c]吡啶-2-基)-甲酮；{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基哌嗪-1-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基-甲酮；呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-甲酮；4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸吡啶-3-基酯；4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸 2-甲基-吡啶-3-基酯；4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸 5-氯-吡啶-3-基酯；4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸 6-甲基-吡啶-3-基酯；(E)-1-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-3-噻吩-2-基-丙烯酮；1R-{4-[4-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇；1R-{4-[4-(4-甲氧基甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇；1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇；1R-(4-{3R,5S-二甲基-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇；1R-(4-{4-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇；1R-(4-{3R,5S-二甲基-4-[2-(4-甲基-咪唑-

1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-(4-{3R, 5S-二甲基-4-[2-(2-甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-(4-{4-[2-(2, 4-二甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-3R, 5S-二甲基哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-(4-{4-[2-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-(4-{3R, 5S-二甲基-4-[4-甲基-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-[1, 3, 5]三嗪-2-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4, 6-二甲氧基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-乙氧基-6-甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-异丙氧基-6-甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-异丙基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-乙基-6-甲氧基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4, 6-二甲基-嘧啶-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(4-[1, 2, 4]三唑-1-基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(2, 6-二甲基-嘧啶-4-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-{4-[4-(2-羟甲基-6-甲基-嘧啶-4-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-(4-{4-[2-(1S-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-

基)-乙醇; 1S-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1-{4-[4-(2-乙酰基-嘧啶-4-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1RS-(4-{4-[2-(1RS-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; (4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-(4-{2R, 6S-二甲基-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(2-[1, 2, 4]三唑-1-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6R-二甲基哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-(4-{4-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-(4-{2R, 6S-二甲基-4-[2-(4-甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-(4-{4-[2-(2, 4-二甲基-咪唑-1-基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(4-吗啉-4-基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4, 6-二甲氧基[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(4-苯基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3S-甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(2-羟甲基-嘧啶-4-基)-3S-甲基哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(2-羟甲基-6-甲基-嘧啶-4-基)-3S-甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[4, 5-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇; 1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[4, 5-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇; 1R-[4-(3S-甲基-4-噻喔啉-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇; (4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇; 1R-

{4-[4-(4,6-二甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[3R,5S-二甲基-4-(4-甲基-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-环丙基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-环丙基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4,6-二甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲氧基甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]嘧啶-2-基}-乙醇; 1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(4-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 1-{4-[4-(2-乙酰基-嘧啶-4-基)-2R*,6S*-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酮; 1-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基)-乙酮; 1R-{4-[4-(4-甲氧基甲基-6-苯基-[1,3,5]-三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇; 和 1S-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基)-乙醇。

式 I^A 的化合物



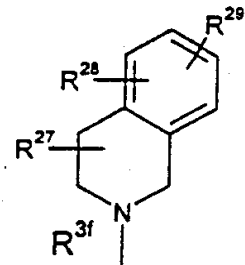
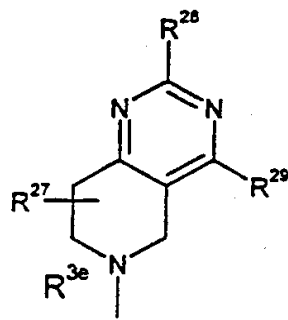
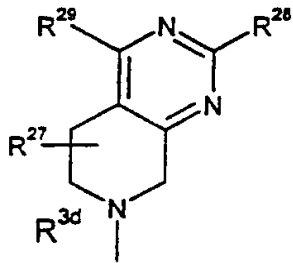
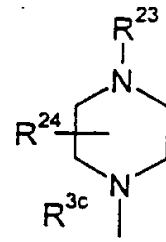
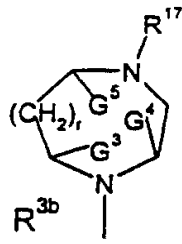
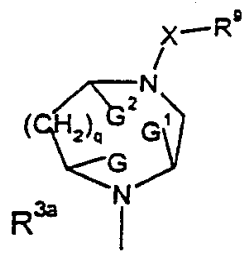
其中:

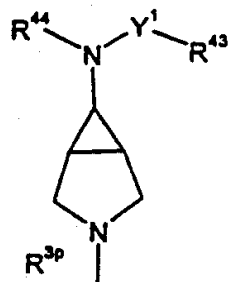
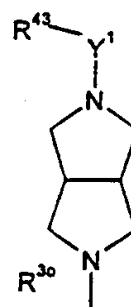
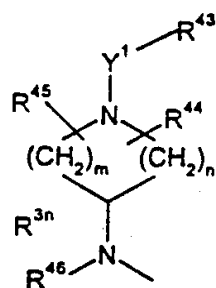
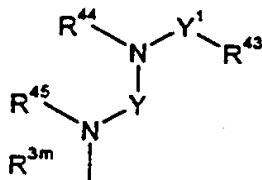
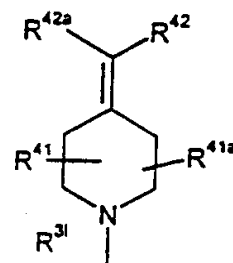
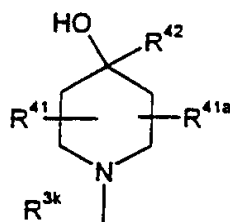
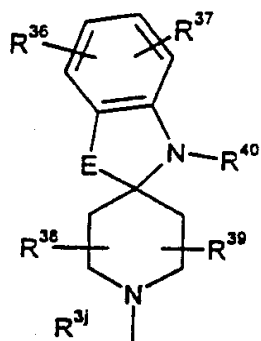
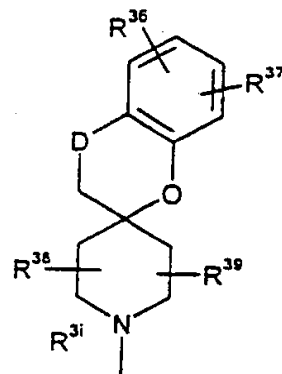
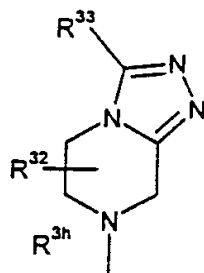
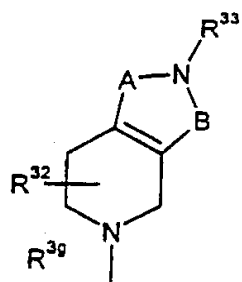
R¹ 是 C-(OR⁸⁰)R⁴R⁵, 其中 R⁸⁰ 彼此独立地是 (C₁-C₄) 烷基、苄基、(C₁-C₆) 烷基羰基或苯基羰基, 其中所述苄基和所述苯基选择性地被最多 3 个 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、卤素或硝基所取代;

R⁴ 和 R⁵ 彼此独立地是氢、甲基、乙基或羟基-(C₁-C₃) 烷基;

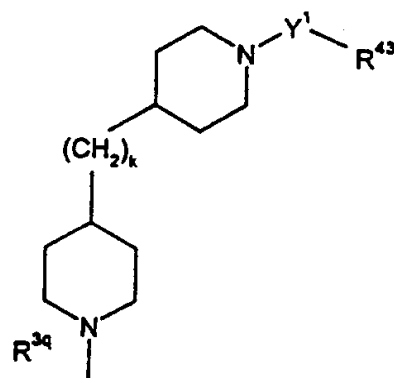
R^2 是氢、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基；

R^3 是下式的基团





或



;

其中所述式 R^{3a} 的基团被 R^6 、 R^7 和 R^8 取代；

所述式 R^{3b} 的基团被 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 所取代；

G 、 G^1 和 G^2 彼此独立地是氢并且 R^6 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地并且彼此独立地被最多三个羟基、卤素、羟基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和 R^6 定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多 5 个氟所取代； R^7 和 R^8 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基；或者

G 和 G^1 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G^2 是氢；或者

G^1 和 G^2 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G 是氢；

q 是 0 或 1；

X 是共价键、 $-(C=NR^{10})-$ 、氧羰基、亚乙烯基羰基、氧 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_3-C_4) 链烯基羰基、硫 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、亚乙烯基磺酰基、亚磺酰基- (C_1-C_4) 二价烷基羰基、磺酰基- (C_1-C_4) 二价烷基羰基或羰基 (C_0-C_4) 二价烷基羰基；其中，在 X 的定义中的所述氧 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_3-C_4) 链烯基羰基和硫 (C_1-C_4) 二价烷基羰基选择性地并且彼此独立地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；在 X 的定义中的所述亚乙烯基磺酰基和所述亚乙烯基羰基选择性地并且彼此独立地在一个或两个亚乙烯基碳原子上被 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；在 X 的定义中的所述羰基 (C_0-C_4) 二价烷基羰基选择性地并且彼此独立地被最多三个 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；

R^{10} 是氢或 (C_1-C_4) 烷基；

R^9 是 (C_3-C_7) 环烷基、 $Ar^1-(C_0-C_3)$ 二价烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基；条件是，当 $q=0$ 并且 X 是共价键、氧羰基或 (C_1-C_4) 二价烷基羰基时，则 R^9 不是 (C_1-C_6) 烷基；

Ar 和 Ar^1 彼此独立地是完全饱和的、部分饱和的或完全不饱和的 5 至 8 元环，其选择性地含有最多 4 个彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原

子；或是由两个稠合的、彼此独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 5 至 7 元环组成的二环，所述的两个环分别选择性地含有最多 4 个彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子；或是由三个稠合的、彼此独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 5 至 7 元环组成的三环，所述的三个环分别选择性地含有最多 4 个彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子；所述部分饱和的、完全饱和的环或完全不饱和的单环、二环或三环选择性地带有一个或两个取代在碳上的氧代基团或一个或两个取代在硫上的氧代基团；

Ar 和 Ar¹ 选择性地并且彼此独立地在碳或氮上被最多共 4 个彼此独立地选自 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 的取代基所取代，如果该部分是单环，则在一个环上被取代，如果该部分是二环，则在一个或同时在两个环上被取代，如果该部分是三环，则在一个、两个或三个环上被取代；其中 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 彼此独立地是卤素、甲酰基、(C₁-C₆) 烷氧基羰基、(C₁-C₆) 二价烷基氧羰基、(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基、C(OH)R¹⁵R¹⁶、萘基、苯基、咪唑基、吡啶基、三唑基、吗啉基、(C₀-C₄) 烷基氨基磺酰基、N-(C₀-C₄) 烷基氨基甲酰基、N,N-二-(C₁-C₄) 烷基氨基甲酰基、N-苯基氨基甲酰基、N-(C₁-C₄) 烷基-N-苯基氨基甲酰基、N,N-二苯基氨基甲酰基、(C₁-C₄) 烷基羰基氨基、(C₃-C₇) 环烷基羰基氨基、苯基羰基氨基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、氰基、苯并咪唑基、氨基、苯氨基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、四唑基、噻吩基、噻唑基、苯并噻唑基、吡咯基、吡唑基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并噁唑基、哒嗪基、吡啶氧基、吡啶硫基、呋喃基、8-(C₁-C₄) 烷基-3,8-二氮杂[3.2.1]二环辛基、3,5-二氧代-1,2,4-三嗪基、苯氧基、噻吩氧基、(C₁-C₄) 烷硫基、(C₁-C₄) 烷基磺酰基、(C₃-C₇) 环烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基；在 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 的定义中的所述萘基、苯基、吡啶基、哌啶基、苯并咪唑基、嘧啶基、噻吩基、苯并噻唑基、吡咯基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并噁唑基、哒嗪基、吡啶氧基、吡啶硫基、呋喃基、噻吩氧基、苯氨基和苯氧基选择性地被最多 3 个取代基所取

代, 所述取代基彼此独立地选自羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴的定义中的所述咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和吡唑基选择性地被最多 2 个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个彼此独立地选自(C₁-C₄)烷基的取代基所取代; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴的定义中的所述吡咯烷基选择性地被最多 2 个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自羟基、羟基-(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴的定义中的所述哌嗪基选择性地被最多 3 个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、羟基-(C₁-C₃)烷基、苯基、吡啶基、(C₀-C₄)烷基氨磺酰基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴的定义中的所述三唑基选择性地被羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴的定义中的所述四唑基选择性地被羟基-(C₂-C₃)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基所取代; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴的定义中的哌嗪上选择性取代的所述苯基和吡啶基选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代; 或者

R¹¹和 R¹²与相邻的碳原子合在一起是-CH₂OC(CH₃)₂OCH₂-或-O-(CH₂)_p-O-, 并且 R¹³和 R¹⁴彼此独立地是氢或(C₁-C₄)烷基;

p 是 1、2 或 3;

R^{15} 和 R^{16} 彼此独立地是氢、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基；或者 R^{15} 是氢而 R^{16} 是 (C_3-C_6) 环烷基、羟基- (C_1-C_3) 烷基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、咪唑基、苯并噻唑基或苯并咪唑基；或者 R^{15} 和 R^{16} 合在一起是 (C_3-C_6) 亚烷基；

G^3 、 G^4 和 G^5 分别是氢； r 是 0； R^{18} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中，在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多 5 个氟所取代； R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地是 (C_1-C_4) 烷基；或者

G^3 、 G^4 和 G^5 分别是氢； r 是 1； R^{18} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中，在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多 5 个氟所取代； R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基；或者

G^3 和 G^4 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基； r 是 0 或 1； R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 G^5 是氢；或者

G^4 和 G^5 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基； r 是 0 或 1； R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 G^3 是氢；

R^{17} 是 $SO_2NR^{21}R^{22}$ 、 $CONR^{21}R^{22}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 Ar^2 -羰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 Ar^2 -磺酰基、 Ar^2 -亚磺酰基和 (C_1-C_6) 烷基；

R^{21} 和 R^{22} 彼此独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基和 Ar^2 -(C_0-C_4) 二价烷基；或者

R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接的氮原子合在一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡啶基、氮杂二环[3.2.2]壬基、

氮杂二环 [2.2.1] 庚基、6,7-二氢-5H-二苯并 [c, e] 吡庚因基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基或 5,6,7,8-四氢吡啶并 [4,3-d] 嘧啶基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述氮杂环丁基选择性地被一个选自羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基-(C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基的取代基所取代；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述吡咯烷基、哌啶基、吡庚因基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基-(C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基-(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基-(C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述哌嗪基选择性地被最多 3 个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自苯基、吡啶基、嘧啶基、(C_1-C_4) 烷氧基羰基和选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述 1,2,3,4-四氢-异喹啉基和所述 5,6,7,8-四氢吡啶并 [4,3-d] 嘧啶基选择性地被最多 3 个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、卤素、羟基-(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基-(C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述 6,7-二氢-5H-二苯并 [c, e] 吡庚因基选择性地被最多 4 个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、卤素、羟基-(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基-(C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述哌嗪上选择性取代的所述嘧啶基、吡啶基和苯基选择性地被最多 3 个取代基所取代，所述取代基选自羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4) 烷基、(C_1-C_4) 烷氧基-(C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基；

Ar^2 彼此独立地如以上 Ar 和 Ar^1 所定义；

所述 Ar^2 选择性地如以上 Ar 和 Ar^1 中所述被取代；

R^{23} 是 $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ 或 $\text{SO}_2\text{R}^{25}\text{R}^{26}$ ，其中 R^{25} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基或 $\text{Ar}^3-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ 二价烷基， R^{26} 是 $\text{Ar}^3-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ 二价烷基；条件是当 Ar^3 是苯基、萘基或联苯基时，则 R^{23} 不能是 $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ ，其中 R^{25} 是氢或 Ar^3 ， R^{26} 是 Ar^3 ；

R^{24} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地并且彼此独立地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和 R^6 定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多 5 个氟所取代；

Ar^3 彼此独立地如以上 Ar 和 Ar^1 所定义；

所述 Ar^3 选择性地如以上 Ar 和 Ar^1 中所述被取代；

R^{27} 是氢或 (C_1-C_4) 烷基；

R^{28} 和 R^{29} 彼此独立地是氢、羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、苯氧基、噻吩氧基、 $\text{SO}_2\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ 或 $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ ；在 R^{28} 和 R^{29} 的定义中的所述噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻唑基和咪唑基选择性地被最多两个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代；在 R^{28} 和 R^{29} 的定义中的所述苯基、吡啶基、苯氧基和噻吩氧基选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代；

R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基或苯基，所述苯基选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性

地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基所取代；或者

R³⁰ 和 R³¹ 与它们所连接的氮合在一起形成二氢吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基；在 R³⁰ 和 R³¹ 的定义中的所述吡咯烷基和哌啶基选择性地被最多两个羟基、氨基、羟基-(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基所取代；在 R³⁰ 和 R³¹ 的定义中的所述二氢吡啶基和哌嗪基选择性地被最多 3 个羟基、氨基、羟基-(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基羰基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基所取代；在 R³⁰ 和 R³¹ 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基-(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基；

A 是选择性地被氢或 (C₁-C₄) 烷基取代的 N，B 是羰基；或者

A 是羰基而 B 是选择性地被氢或 (C₁-C₄) 烷基取代的 N；

R³² 是氢或 (C₁-C₄) 烷基；

R³³ 是苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噁唑基、𠙴基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、quinoxanlyl、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基或苯并噻吩基；在 R³³ 的定义中的所述苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噁唑基、𠙴基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、quinoxanlyl、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基和苯并噻吩基选择性地被最多 3 个苯基、苯氧基、NR³⁴R³⁵、卤素、羟基、羟基-(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基所取代；

R³⁴ 和 R³⁵ 彼此独立地是氢、(C₁-C₄ 烷基)、苯基或苯基磺酰基；在 R³⁴ 和 R³⁵ 的定义中的所述苯基和苯基磺酰基选择性地被最多 3 个卤素、羟基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基所取代；

D 是 CO、CHOH 或 CH₂；

E 是 O、NH 或 S;

R^{36} 和 R^{37} 彼此独立地是氢、卤素、氰基、羟基、氨基、 (C_1-C_6) 烷基氨基、二- (C_1-C_6) 烷基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基、4-吗啉基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 Ar^4 、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基;
 R^{38} 、 R^{39} 和 R^{40} 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) -烷基;

Ar^4 是苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基; 所述 Ar^4 选择性地被最多 3 个羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代; 或者

R^{36} 和 R^{37} 与相邻的碳原子合在一起是 $-O-(CH_2)_t-O-$;

t 是 1、2 或 3;

Y 是 (C_2-C_6) 亚烷基;

R^{44} 、 R^{45} 和 R^{46} 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基;

m 和 n 彼此独立地是 1、2 或 3, 条件是 m 和 n 的总和是 2、3 或 4;

k 是 0、1、2、3 或 4;

Y^1 是共价键、羰基、磺酰基或氧羰基;

R^{43} 是 (C_3-C_7) 环烷基、 $Ar^5-(C_0-C_4)$ 二价烷基、 $NR^{47}R^{48}$ 或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基; 条件是当 Y^1 是共价键或氧羰基时, 则 R^{43} 不能是 $NR^{47}R^{48}$;

R^{47} 和 R^{48} 彼此独立地选自氢、 Ar^5 、 (C_1-C_6) 烷基和 $Ar^5-(C_0-C_4)$ 二价烷基; 或者

R^{47} 和 R^{48} 与它们所连接的氮原子合在一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡啶基、氮杂二环[3.2.2]壬基、氮杂二环[2.2.1]庚基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡啶基或 5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基; 在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述氮杂环丁基选择性地被一个羟基、氨基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代;

在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述吡咯烷基、哌啶基和吲庚因基选择性地被最多两个羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述哌嗪基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基和 5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基选择性地被最多 3 个羟基、氨基、卤素、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述 6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吲庚因基选择性地被最多 4 个羟基、氨基、卤素、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代； Ar^5 彼此独立地如以上 Ar 和 Ar^1 所定义；

所述 Ar^5 选择性地如以上 Ar 和 Ar^1 中所述被取代；

R^{42} 和 R^{42a} 彼此独立地是氢、(C_3-C_7)环烷基、 $Ar^6-(C_0-C_3)$ 二价烷基、 $Ar^6-(C_2-C_4)$ 链烯基、 Ar^6 -羰基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_6)烷基；

Ar^6 彼此独立地如以上 Ar 和 Ar^1 所定义；

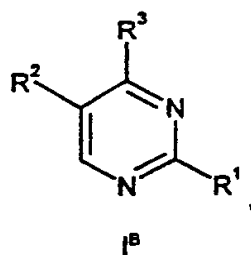
Ar^6 选择性地如以上 Ar 和 Ar^1 中所述被取代；

R^{41} 和 R^{41a} 彼此独立地是氢或(C_1-C_4)烷基。

选自下列的式 I^A 化合物：1R-(4-{4-[2-(1R-丁酰氧基-乙基)-嘧啶-4-基]}-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基)-乙基丁酸酯；1R-(4-{4-[2-(1S-丁酰氧基-乙基)-嘧啶-4-基]}-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基)-乙基丁酸酯；1S-(4-{4-[2-(1R-丁酰氧基-乙基)-嘧啶-4-基]}-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基)-乙基丁酸酯；(E)-1R-{4-[4-(2-甲基-32-苯基-丙烯酰基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-

基}-乙基乙酸酯; (R)-1-[4-(4-喹喔啉-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙基乙酸酯; 1R-(4-{4-[2-(1RS-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙基丁酸酯; 1RS-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙基丁酸酯; 1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[5, 4-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙基丁酸酯; 1R-{4-[3R, 5S-二甲基-4-(4-甲基-6-苯基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙基丁酸酯; 1R-{4-[4-(4-环丙基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙基丁酸酯; 1R-{4-[4-(4-环丙基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙基丁酸酯; 1R-{4-[4-(4, 6-二甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙基丁酸酯; 1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-苯基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙基丁酸酯; 1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲氧基甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙基丁酸酯; 和 1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(4-甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙基丁酸酯。

本发明还涉及式 I^B 的交互(mutual)前药,



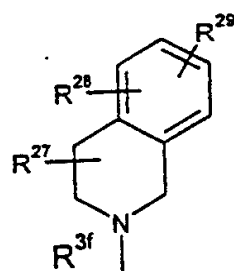
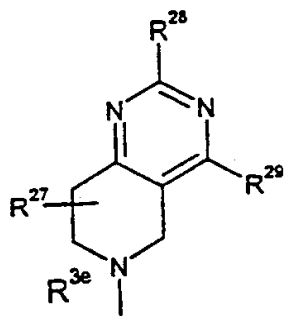
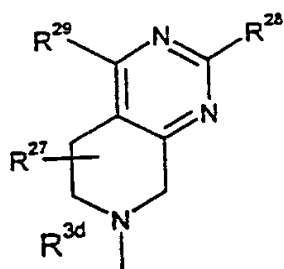
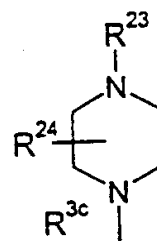
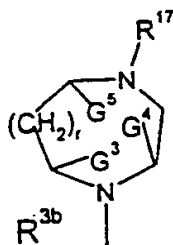
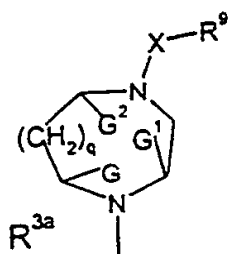
其中:

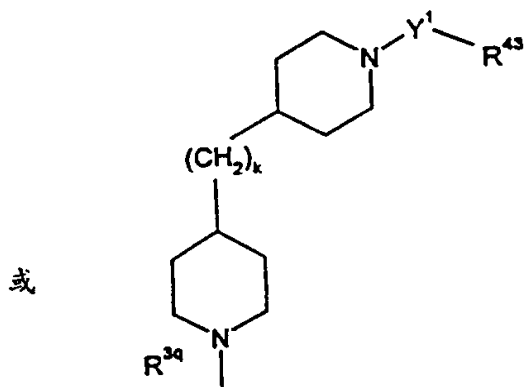
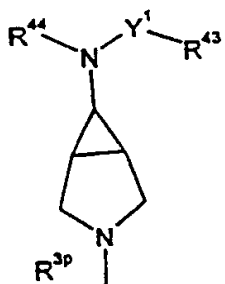
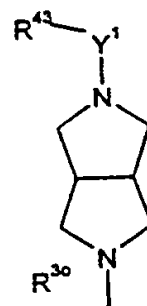
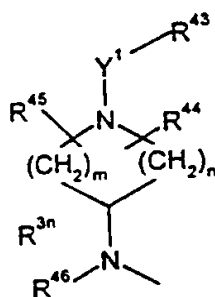
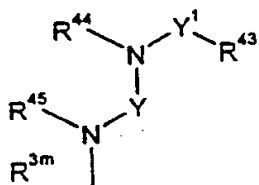
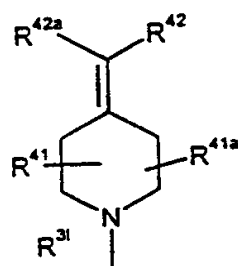
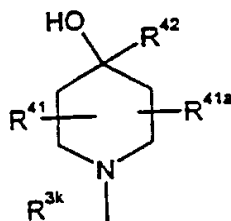
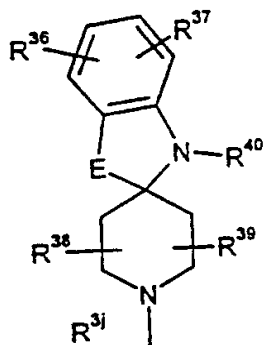
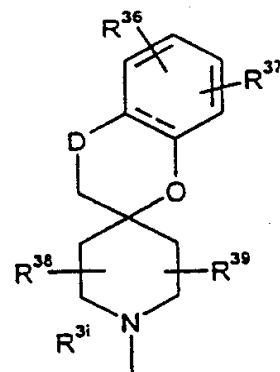
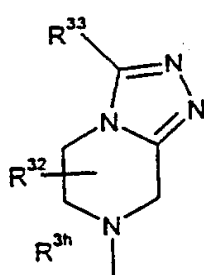
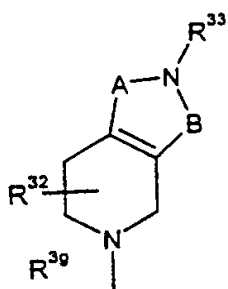
R¹ 是 C-(OR⁸¹)R⁴R⁵, 其中 R⁸¹ 彼此独立地是羧酸醛糖还原酶抑制剂的酰基;

R⁴ 和 R⁵ 彼此独立地是氢、甲基、乙基或羟基-(C₁-C₃)烷基;

R² 是氢、(C₁-C₄)烷基或(C₁-C₄)烷氧基;

R³ 是下式的基团





其中所述式 R^{3a} 的基团被 R^6 、 R^7 和 R^8 取代；

所述式 R^{3b} 的基团被 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 所取代；

G 、 G^1 和 G^2 彼此独立地是氢并且 R^6 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地并且彼此独立地被最多三个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和 R^6 定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多 5 个氟所取代； R^7 和 R^8 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基；或者

G 和 G^1 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G^2 是氢；或者

G^1 和 G^2 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基并且 R^6 、 R^7 、 R^8 和 G 是氢；

q 是 0 或 1；

X 是共价键、 $-(C=NR^{10})-$ 、氧羰基、亚乙烯基羰基、氧 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_3-C_4) 链烯基羰基、硫 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、亚乙烯基磺酰基、亚磺酰基- (C_1-C_4) 二价烷基羰基、磺酰基- (C_1-C_4) 二价烷基羰基或羰基 (C_0-C_4) 二价烷基羰基；其中，在 X 的定义中的所述氧 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_1-C_4) 二价烷基羰基、 (C_3-C_4) 链烯基羰基和硫 (C_1-C_4) 二价烷基羰基选择性地并且彼此独立地被最多两个 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；在 X 的定义中的所述亚乙烯基磺酰基和所述亚乙烯基羰基选择性地并且彼此独立地在一个或两个亚乙烯基碳原子上被 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；在 X 的定义中的所述羰基 (C_0-C_4) 二价烷基羰基选择性地并且彼此独立地被最多三个 (C_1-C_4) 烷基、苄基或 Ar 所取代；

R^{10} 是氢或 (C_1-C_4) 烷基；

R^9 是 (C_3-C_7) 环烷基、 $Ar^1-(C_0-C_3)$ 二价烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基；条件是，当 $q=0$ 并且 X 是共价键、氧羰基或 (C_1-C_4) 二价烷基羰基时，则 R^9 不是 (C_1-C_6) 烷基；

Ar 和 Ar^1 彼此独立地是完全饱和的、部分饱和的或完全不饱和的 5 至 8 元环，其选择性地含有最多 4 个彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原

子；或是由两个稠合的、彼此独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 5 至 7 元环组成的二环，所述的两个环分别选择性地含有最多 4 个彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子；或是由三个稠合的、彼此独立地是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的 5 至 7 元环组成的三环，所述的三个环分别选择性地含有最多 4 个彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子；所述部分饱和的、完全饱和的环或完全不饱和的单环、二环或三环选择性地带有一个或两个取代在碳上的氧代基团或一个或两个取代在硫上的氧代基团；

Ar 和 Ar¹ 选择性地并且彼此独立地在碳或氮上被最多共 4 个彼此独立地选自 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 的取代基所取代，如果该部分是单环，则在一个环上被取代，如果该部分是二环，则在一个或同时在两个环上被取代，如果该部分是三环，则在一个、两个或三个环上被取代；其中 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 彼此独立地是卤素、甲酰基、(C₁-C₆) 烷氧基羰基、(C₁-C₆) 二价烷基氧羰基、(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基、C(OH)R¹⁵R¹⁶、萘基、苯基、咪唑基、吡啶基、三唑基、吗啉基、(C₀-C₄) 烷基氨基磺酰基、N-(C₀-C₄) 烷基氨基甲酰基、N,N-二-(C₁-C₄) 烷基氨基甲酰基、N-苯基氨基甲酰基、N-(C₁-C₄) 烷基-N-苯基氨基甲酰基、N,N-二苯基氨基甲酰基、(C₁-C₄) 烷基羰基氨基、(C₃-C₇) 环烷基羰基氨基、苯基羰基氨基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、氰基、苯并咪唑基、氨基、苯氨基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、四唑基、噻吩基、噻唑基、苯并噻唑基、吡咯基、吡唑基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并噁唑基、哒嗪基、吡啶氧基、吡啶硫基、呋喃基、8-(C₁-C₄) 烷基-3,8-二氮杂[3.2.1]二环辛基、3,5-二氧代-1,2,4-三嗪基、苯氧基、噻吩氧基、(C₁-C₄) 烷硫基、(C₁-C₄) 烷基磺酰基、(C₃-C₇) 环烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基；在 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 的定义中的所述萘基、苯基、吡啶基、哌啶基、苯并咪唑基、嘧啶基、噻吩基、苯并噻唑基、吡咯基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并噁唑基、哒嗪基、吡啶氧基、吡啶硫基、呋喃基、噻吩氧基、苯氨基和苯氧基选择性地被最多 3 个取代基所取

代, 所述取代基彼此独立地选自羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴ 的定义中的所述咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和吡唑基选择性地被最多 2 个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴ 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个彼此独立地选自(C₁-C₄)烷基的取代基所取代; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴ 的定义中的所述吡咯烷基选择性地被最多 2 个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自羟基、羟基-(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴ 的定义中的所述哌嗪基选择性地被最多 3 个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、羟基-(C₁-C₃)烷基、苯基、吡啶基、(C₀-C₄)烷基氨磺酰基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴ 的定义中的所述三唑基选择性地被羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴ 的定义中的所述四唑基选择性地被羟基-(C₂-C₃)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基所取代; 在 R¹¹、R¹²、R¹³和 R¹⁴ 的定义中的哌嗪上选择性取代的所述苯基和吡啶基选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基所取代; 或者

R¹¹ 和 R¹² 与相邻的碳原子合在一起是-CH₂OC(CH₃)₂OCH₂-或-O-(CH₂)_p-O-, 并且 R¹³ 和 R¹⁴ 彼此独立地是氢或(C₁-C₄)烷基;

p 是 1、2 或 3;

R^{15} 和 R^{16} 彼此独立地是氢、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基；或者 R^{15} 是氢而 R^{16} 是 (C_3-C_6) 环烷基、羟基- (C_1-C_3) 烷基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、咪唑基、苯并噻唑基或苯并咪唑基；或者 R^{15} 和 R^{16} 合在一起是 (C_3-C_6) 亚烷基；

G^3 、 G^4 和 G^5 分别是氢； r 是 0； R^{18} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中，在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多 5 个氟所取代； R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地是 (C_1-C_4) 烷基；或者

G^3 、 G^4 和 G^5 分别是氢； r 是 1； R^{18} 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苯基，其中，在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷基和在 R^6 的定义中的所述 (C_1-C_4) 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多 5 个氟所取代； R^{19} 和 R^{20} 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基；或者

G^3 和 G^4 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基； r 是 0 或 1； R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 G^5 是氢；或者

G^4 和 G^5 合在一起是 (C_1-C_3) 亚烷基； r 是 0 或 1； R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 和 G^3 是氢； R^{17} 是 $SO_2NR^{21}R^{22}$ 、 $CONR^{21}R^{22}$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 Ar^2 -羰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、 Ar^2 -磺酰基、 Ar^2 -亚磺酰基和 (C_1-C_6) 烷基；

R^{21} 和 R^{22} 彼此独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基和 Ar^2 -(C_0-C_4) 二价烷基；或者

R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接的氮原子合在一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡庚因基、氮杂二环[3.2.2]壬基、氮杂二环[2.2.1]庚基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基、

1, 2, 3, 4-四氢-异喹啉基或 5, 6, 7, 8-四氢吡啶并[4, 3-d]嘧啶基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述氮杂环丁基选择性地被一个选自羟基、氨基、羧基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基的取代基所取代；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述吡咯烷基、哌啶基、吲庚因基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、羧基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羧基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述哌嗪基选择性地被最多 3 个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自苯基、吡啶基、嘧啶基、(C_1-C_4)烷氧基羰基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述 1, 2, 3, 4-四氢-异喹啉基和所述 5, 6, 7, 8-四氢吡啶并[4, 3-d]嘧啶基选择性地被最多 3 个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基、氨基、卤素、羧基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述 6, 7-二氢-5H-二苯并[c, e]吲庚因基选择性地被最多 4 个取代基所取代，所述取代基彼此独立地羟基、氨基、卤素、羧基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；在 R^{21} 和 R^{22} 的定义中的所述哌嗪上选择性取代的所述嘧啶基、吡啶基和苯基选择性地被最多 3 个取代基所取代，所述取代基选自羟基、氨基、羧基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；

Ar^2 彼此独立地如以上 Ar 和 Ar^1 所定义；

所述 Ar^2 选择性地如以上 Ar 和 Ar^1 中所述被取代；

R^{23} 是 $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ 或 $\text{SO}_2\text{R}^{25}\text{R}^{26}$ ，其中 R^{25} 是氢、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基或 $\text{Ar}^3\text{--}(\text{C}_0\text{--C}_4)$ 二价烷基， R^{26} 是 $\text{Ar}^3\text{--}(\text{C}_0\text{--C}_4)$ 二价烷基；条件是当 Ar^3 是苯基、萘基或联苯基时，则 R^{23} 不能是 $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ ，其中 R^{25} 是氢或 Ar^3 ， R^{26} 是 Ar^3 ；

R^{24} 是氢、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基羰基、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、羟基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基或选择性地并且彼此独立地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基或 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基取代的苯基，其中在 R^6 的定义中的所述 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基和 R^6 定义中的所述 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基选择性地并且彼此独立地被最多 5 个氟所取代；

Ar^3 彼此独立地如以上 Ar 和 Ar^1 所定义；

所述 Ar^3 选择性地如以上 Ar 和 Ar^1 中所述被取代；

R^{27} 是氢或 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基；

R^{28} 和 R^{29} 彼此独立地是氢、羟基、卤素、羟基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、苯氧基、噻吩氧基、 $\text{SO}_2\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 、 $\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ 或 $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ ；在 R^{28} 和 R^{29} 的定义中的所述噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻唑基和咪唑基选择性地被最多两个羟基、卤素、羟基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基所取代；在 R^{28} 和 R^{29} 的定义中的所述苯基、吡啶基、苯氧基和噻吩氧基选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基所取代；

R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地是氢、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{--C}_7)$ 环烷基或苯基，所述苯基选择性地被最多 3 个羟基、卤素、羟基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基- $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基所取代；或者

R^{30} 和 R^{31} 与它们所连接的氮合在一起形成二氢吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基；在 R^{30} 和 R^{31} 的定义中的所述吡咯烷基和哌啶基选择性地被最多两个羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；在 R^{30} 和 R^{31} 的定义中的所述二氢吡啶基和哌嗪基选择性地被最多 3 个羟基、氨基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基羰基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；在 R^{30} 和 R^{31} 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基；

A 是选择性地被氢或(C_1-C_4)烷基取代的 N，B 是羰基；或者

A 是羰基而 B 是选择性地被氢或(C_1-C_4)烷基取代的 N；

R^{32} 是氢或(C_1-C_4)烷基；

R^{33} 是苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噁唑基、𠄎基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、quinoxanlyl、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基或苯并噻吩基；在 R^{33} 的定义中的所述苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噁唑基、𠄎基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、quinoxanlyl、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基和苯并噻吩基选择性地被最多 3 个苯基、苯氧基、 $NR^{34}R^{35}$ 、卤素、羟基、羟基-(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基-(C_1-C_4)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；

R^{34} 和 R^{35} 彼此独立地是氢、(C_1-C_4 烷基)、苯基或苯基磺酰基；在 R^{34} 和 R^{35} 的定义中的所述苯基和苯基磺酰基选择性地被最多 3 个卤素、羟基、选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的(C_1-C_4)烷氧基所取代；

D 是 CO、CHOH 或 CH_2 ；

E 是 O、NH 或 S；

R^{36} 和 R^{37} 彼此独立地是氢、卤素、氰基、羟基、氨基、 (C_1-C_6) 烷基氨基、二- (C_1-C_6) 烷基氨基、1-吡咯烷基、1-哌啶基、4-吗啉基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 Ar^4 、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基； R^{38} 、 R^{39} 和 R^{40} 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) -烷基；

Ar^4 是苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基；所述 Ar^4 选择性地被最多 3 个羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、卤素、羟基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代；或者

R^{36} 和 R^{37} 与相邻的碳原子合在一起是 $-O-(CH_2)_t-O-$ ；

t 是 1、2 或 3；

Y 是 (C_2-C_6) 亚烷基；

R^{44} 、 R^{45} 和 R^{46} 彼此独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基；

m 和 n 彼此独立地是 1、2 或 3，条件是 m 和 n 的总和是 2、3 或 4；

k 是 0、1、2、3 或 4；

Y^1 是共价键、羰基、磺酰基或氧羰基；

R^{43} 是 (C_3-C_7) 环烷基、 $Ar^5-(C_0-C_4)$ 二价烷基、 $NR^{47}R^{48}$ 或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_6) 烷基；条件是当 Y^1 是共价键或氧羰基时，则 R^{43} 不能是 $NR^{47}R^{48}$ ；

R^{47} 和 R^{48} 彼此独立地选自氢、 Ar^5 、 (C_1-C_6) 烷基和 $Ar^5-(C_0-C_4)$ 二价烷基；或者

R^{47} 和 R^{48} 与它们所连接的氮原子合在一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡庚因基、氮杂二环[3.2.2]壬基、氮杂二环[2.2.1]庚基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡庚因基或 5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述氮杂环丁基选择性地被一个羟基、氨基、羟基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C_1-C_4) 烷氧基所取代；在 R^{47} 和 R^{48} 的定义中的所述吡咯烷基、哌啶基和吡庚因基选择性地被

最多两个羟基、氨基、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基所取代；在 R⁴⁷ 和 R⁴⁸ 的定义中的所述吗啉基选择性地被最多两个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自羟基-(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基 (C₁-C₄) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基；在 R⁴⁷ 和 R⁴⁸ 的定义中的所述哌嗪基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基和 5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基选择性地被最多 3 个羟基、氨基、卤素、羟基-(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基所取代；在 R⁴⁷ 和 R⁴⁸ 的定义中的所述 6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]吡啶基选择性地被最多 4 个羟基、氨基、卤素、羟基-(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基-(C₁-C₄) 烷基、选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷基和选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₄) 烷氧基所取代；Ar⁵ 彼此独立地如以上 Ar 和 Ar¹ 所定义；

所述 Ar⁵ 选择性地如以上 Ar 和 Ar¹ 中所述被取代；

R⁴² 和 R^{42a} 彼此独立地是氢、(C₃-C₇) 环烷基、Ar⁶-(C₀-C₃) 二价烷基、Ar⁶-(C₂-C₄) 链烯基、Ar⁶-羰基或选择性地被最多 5 个氟取代的 (C₁-C₆) 烷基；

Ar⁶ 彼此独立地如以上 Ar 和 Ar¹ 所定义；

Ar⁶ 选择性地如以上 Ar 和 Ar¹ 中所述被取代；

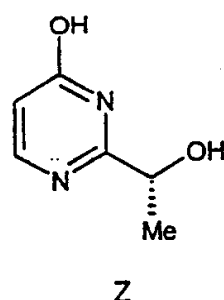
R⁴¹ 和 R^{41a} 彼此独立地是氢或 (C₁-C₄) 烷基。

式 I^B 化合物中的一组优选的化合物是如下化合物，其中 R⁸¹ 是泊那司他、托瑞司他、折那司他、唑泊司他、依帕司他、ZD5522 或索比尼尔的酰基。

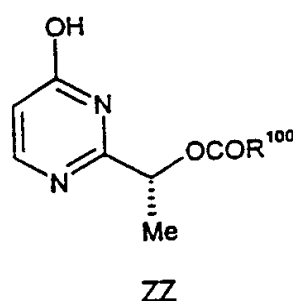
特别优选的本发明的交互前药选自 (E)-[4-氧代-3-(5-三氟甲基-苯并噻唑-2-基甲基)-3,4-二氢-酞嗪-1-基]-乙酸 1R-[4-(4-喹啉-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯和 (E)-[4-氧代-3-(5-三氟甲基-苯并噻唑-2-基甲基)-3,4-二氢-酞嗪-1-基]-乙酸 1R-[4-[4-(3-噻

吩-2-基-丙烯酰基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯。

本发明还涉及式 Z 的中间体化合物



本发明还涉及式 ZZ 的中间体化合物，称为 AA 组，

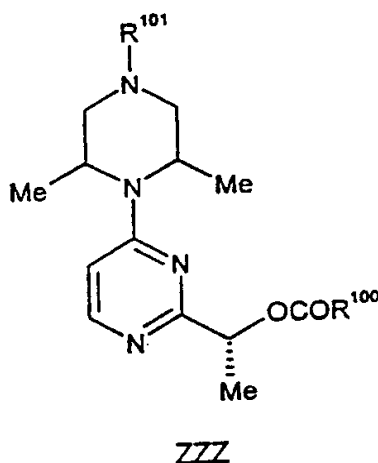


其中 R^{100} 是 (C_1-C_8) 烷基、苄基或苯基，其中所述苄基和苯基选择性地被最多 3 个卤素或 (C_1-C_4) 烷基所取代。

AA 组中的一组优选的化合物(称为 AB 组)是其中 R^{100} 是 (C_1-C_4) 烷基的化合物。

AB 组中更优选的化合物是其中 R^{100} 是正丁基或乙基的化合物。

本发明还涉及式 ZZZ 的化合物，



其中：

R^{100} 是 (C_1-C_8) 烷基、苄基或苯基，其中所述的苄基和苯基选择性地被最多三个卤素或 (C_1-C_4) 烷基所取代；

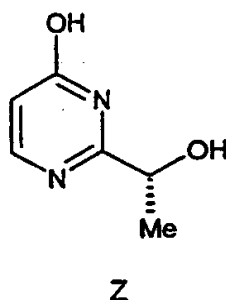
R^{101} 是氢或适宜的胺保护基。

一组优选的式 ZZZ 化合物(称为 AC 组)是其中 R^{100} 是 (C_1-C_4) 烷基并且 R^{101} 是苄基或叔丁氧基羰基的化合物。

AC 组中的一组优选的化合物是其中 R^{100} 是正丁基或乙基并且 R^{101} 是苄基的化合物。

AC 组中的另一组优选的化合物是其中 R^{100} 是正丁基或乙基并且 R^{101} 是叔丁氧羰基的化合物。

本发明还涉及制备式 Z 化合物的方法，



包括：

- a) 将 R-(+)-2-羟基-丙酰胺与三乙基氧膦四氟硼酸盐在反应惰性溶剂中于 0℃ 至室温下反应 10 分钟至 24 小时形成相应的亚胺酸酯；
- b) 将所述亚胺酸酯与无水氨在反应惰性溶剂中于 0℃ 至室温下反应 2 小时至 24 小时形成 R-(+)-2-羟基-丙脒盐酸盐；和
- c) 将所述 R-(+)-2-羟基-丙脒盐酸盐与 3-羟基-丙烯酸乙酯的钠盐和适宜的碱在反应惰性溶剂中反应形成所述式 Z 的化合物。

本发明还涉及药物组合物，称为组合物 AA，该组合物含有权利要求 1 的化合物、其前药或所述前药或所述化合物的可药用盐和糖原磷酸化酶抑制剂(GPI)、所述 GPI 的前药或所述 GPI 或所述前药的可药用盐。

本发明还涉及一种药盒，其含有：

- a. 在第一单位剂量形式中的权利要求 1 的化合物、其前药或所述前药或所述化合物的可药用盐；
- b. 在第二单位剂量形式中的糖原磷酸化酶抑制剂 (GPI)、其前药或所述前药或所述 GPI 的可药用盐；和
- c. 容器。

本发明还涉及在哺乳动物中治疗或预防糖尿病并发症的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用组合物 AA 的药物组合物。

本发明还涉及在哺乳动物中治疗高血糖的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用组合物 AA 的药物组合物。

本发明还涉及在患有局部缺血的哺乳动物中治疗局部缺血的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用组合物 AA 的药物组合物。

本发明还涉及在哺乳动物中治疗糖尿病的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用组合物 AA 的药物组合物。

本发明还涉及在哺乳动物中治疗糖尿病并发症的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐和糖原磷酸化酶抑制剂 (GPI)、所述 GPI 的前药或所述 GPI 或所述前药的可药用盐。

本发明还涉及在哺乳动物中治疗高血糖的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐和糖原磷酸化酶抑制剂 (GPI)、所述 GPI 的前药或所述 GPI 或所述前药的可药用盐。

本发明还涉及在哺乳动物中治疗局部缺血的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐和糖原磷酸化酶抑制剂 (GPI)、所述 GPI 的前药或所述 GPI 或所述前药的可药用盐。

本发明还涉及在哺乳动物中治疗糖尿病的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐和糖原磷酸化酶抑制剂 (GPI)、所述 GPI 的前药或所述 GPI 或所述前药的可药用盐。

本发明还包括同位素标记的化合物，这些化合物与式I所述的化合物相同，但有一个或多个原子被原子质量或原子数不同于自然界中常见的原子质量或原子数的原子所代替。可以掺入到本发明化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物、其前药以及所述化合物或所述前药的可药用盐均包括在本发明的范围内。某些同位素标记的本发明化合物，例如掺入了放射性同位素 ^3H 和 ^{14}C 的化合物，可用于药物和/或底物组织分布试验。特别优选氚(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素，因其易于制备和检测。此外，用较重的同位素例如氘(即 ^2H)取代可以因代谢稳定性较大而产生某些治疗上的优点，例如体内半衰期增加或所需剂量减少，因此在某些情况下是优选的。同位素标记的本发明式I化合物及其前药可以按照以下反应方案和/或实施例中描述的方法，通过用易得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂进行制备。

术语“减轻”包括部分预防或大于由于不服用化合物或由于服用安慰剂所产生所效果但小于100%的预防以及基本上完全的预防。

文中所用的术语“由于局部缺血引起的损伤”是指与流向组织的血液减少直接相关的病症，它是由于例如血块或向组织供血的血管梗阻所引起的，并且会导致向所述组织运氧量的降低、使组织的性能受到损伤、引起组织机能障碍和/或坏死。或者，当血流或者器管灌注可能在量上是足够的，但血液或器管灌注液的载氧能力有可能下降，例如，在低氧环境中，从而向组织的氧气供给下降，于是出现组织的性能受损、组织机能障碍和/或组织坏死。

文中所用的术语“治疗”包括预防性和减轻性的治疗。

“可药用的”是指载体、稀释剂、赋形剂和/或盐必需与制剂中的其它成分是相容性的，并且对其接受者无害。

术语“前药”是药物的前体，其在给药后可以通过某些化学或生理学的过程在体内释放出药物(例如，前药在生理 pH 环境中或通过酶

的作用转化成所需的药物形式)。

本发明还涉及醛糖还原酶抑制剂和山梨醇脱氢酶抑制剂的交互前药。交互前药是指含有两种活性成分的化合物，在该情况下，两种活性成分是醛糖还原酶抑制剂和山梨醇脱氢酶抑制剂，其在给药后可以裂解释放出两种单独的活性成分。所述醛糖还原酶抑制剂和山梨醇脱氢酶抑制剂的交互前药是在本领域技术人员熟知的常规成酯条件下形成的。

亚烷基是指从末端的碳上各去除了一个氢原子的饱和烃(直链或支链的)。所述基团的例子(假定指明的长度包括了特定的例子)是亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基。

卤素是指氯、溴、碘或氟。

烷基是指直链的饱和烃或支链的饱和烃。所述烷基的例子(假定指明的长度包括了特定的例子)是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、己基、异己基、庚基和辛基。

烷氧基是指通过氧连接的直链饱和烷基或支链饱和烷基。所述烷氧基的例子(假定指明的长度包括了特定的例子)是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基、己氧基、异己氧基、庚氧基和辛氧基。

应当理解，如果碳环或杂环部分可以与指定的底物通过不同的环原子结合或连接而没有指明具体的连接点时，则所有可能的点均可以连接，无论是碳原子还是例如三价的氮原子。例如，术语“吡啶基”是指 2-、3-或 4-吡啶基，术语“噻吩基”是指 2-或 3-噻吩基，等等。

术语“可药用盐”是指含有阴离子的无毒阴离子盐，例如(但不限于)氯化物、溴化物、碘化物、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、草酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、甲磺酸盐和 4-甲苯磺酸盐。当存在一个以上的碱性部分时，该术语还包括多盐(例如二盐)。该术语还指无毒的阳离子盐例如(但不仅限

于)钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐或质子化的苯乍生(N,N'-二苄基乙二胺)、胆碱、乙醇胺、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基-葡糖胺)、苄乙胺(N-苄基苄乙胺)、哌嗪或氨丁三醇(2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇)的盐。

文中所用术语“反应惰性的溶剂”和“惰性溶剂”是指不会与原料、试剂、中间体或产物以会对所需产物的收率产生不利影响的方式相互作用的溶剂或溶剂的混合物。

普通的化学工作者可以理解,本发明的某些式 I 化合物含有一个或多个具有特定的立体化学或几何构型的原子,从而形成了立体异构体和构型异构体。所有这些异构体及其混合物均包括在本发明的范围内。式 I 化合物可以是手性的。在该情况下,优选其中的 R¹具有 R 构型的异构体。本发明还包括本发明式 I 化合物的水合物。

本领域的普通化学工作者可以理解,本发明的某些式 I 化合物可以以互变异构体的形式存在,也就是说,在彼此之间处于快速平衡的两种异构体之间存在着平衡。互变异构的一个常见的例子是酮-烯醇互变异构,即

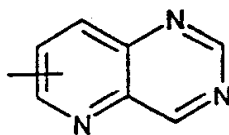


可以以互变异构体形式存在的化合物的例子包括羟基吡啶、羟基嘧啶和羟基喹啉化合物。其它例子是本领域技术人员可以确定的。所有互变异构体及其混合物均包括在本发明的范围内。

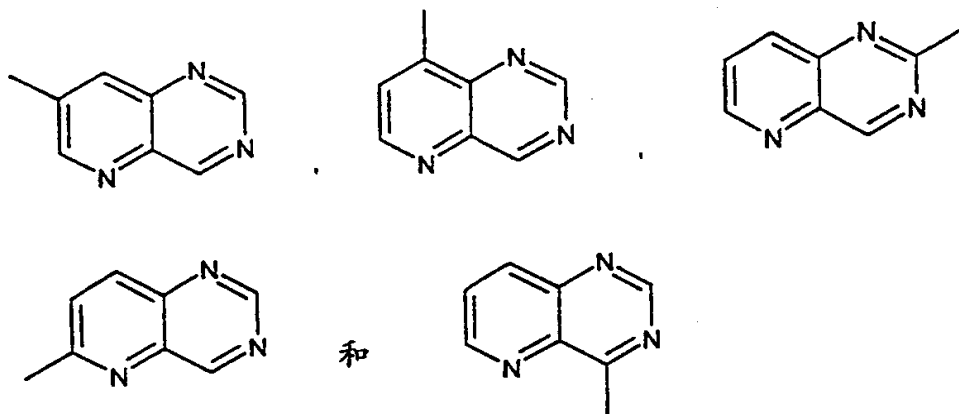
DMF 是指 N,N-二甲基甲酰胺。DMSO 是指二甲亚砜。THF 是指四氢呋喃。

当所示的环状基团的结构带有从环外划到环内的键时,本领域技术人员应当理解,该键可以连接在具有结合位点的环的任何原子上。如果环状基团是二环或三环基团,则该键可以连接在具有结合位点的

任何环的任何原子上。例如，



表示下列基团之一或全部：

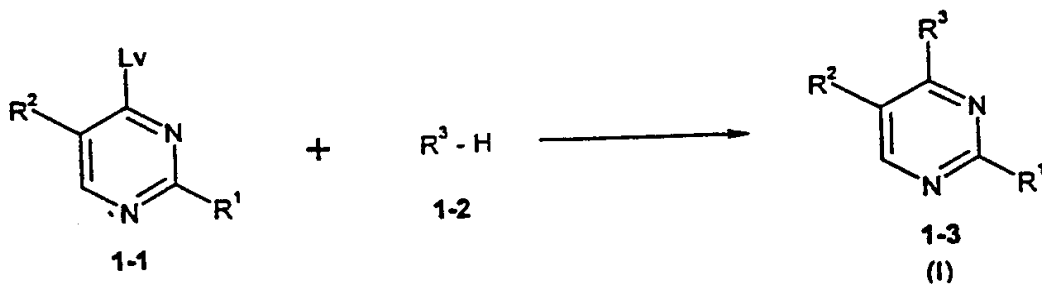


从本发明的说明书和权利要求书可以清楚地看出其它特点和优点。

发明详述

本发明的式 I 化合物可以按照本文中的描述，通过包括化学领域中的已知方法在内的方法来制备。某些生产本发明式 I 化合物的方法构成了本发明的另一些特征，并在如下反应方案中进行了说明。其它方法在实验部分进行了描述。

反应方案 1



式 1-3 (即，式 I) 化合物按照反应方案 1 中的描述制备，具体描述如下。

式 1-3 的化合物通过式 1-1 的嘧啶的置换反应来制备, 其中 R^1 和 R^2 如文中所定义。Lv 是离去基, 优选选自氟、氯、溴、碘、甲磺基、甲砒或 OSO_2J , 其中 J 是 (C_1-C_6) -低级烷基、三氟甲基、五氟乙基、选择性地被最多 3 个 (C_1-C_4) 烷基、硝基或卤素取代的苯基。离去基 Lv 被式 1-2 的胺置换, 其中 R^3 如上所定义。反应在无水的存在下进行, 优选有机胺或无机碱。优选的有机胺包括三乙胺、吡啶、二甲氨基吡啶和 N,N' -二异丙基乙基胺(Hunig's 碱)。优选的无机碱包括碱金属碳酸盐和碳酸氢盐, 例如碳酸钠或碳酸钾和碳酸氢钠或碳酸氢钾。特别优选的无机碱是碳酸钾。特别优选的有机胺是三乙胺。或者, 可以使用过量的反应物胺 1-2 作为该反应的碱。反应可以在不含溶剂的条件下进行, 或在反应惰性溶剂中进行。本文中所用的“反应惰性溶剂”是指不会与原料、试剂、中间体或产物以会对所需产物的收率产生不利影响的方式相互作用的溶剂。优选的反应惰性溶剂包括含水溶媒、吡啶、 (C_1-C_4) 醇、 (C_2-C_6) 二醇、卤化碳、脂肪族/芳香族烃、醚类溶剂、极性非质子溶剂、酮类溶剂或其混合物。反应时间为 15 分钟至 3 天, 反应温度为 0°C 至 180°C 。通常, 反应可以在所用溶剂的回流温度下进行。反应优选在常压下进行。本文中所用的术语常压是指进行反应的室内的压力。本文中所用的术语室温是指进行反应的室内的温度。

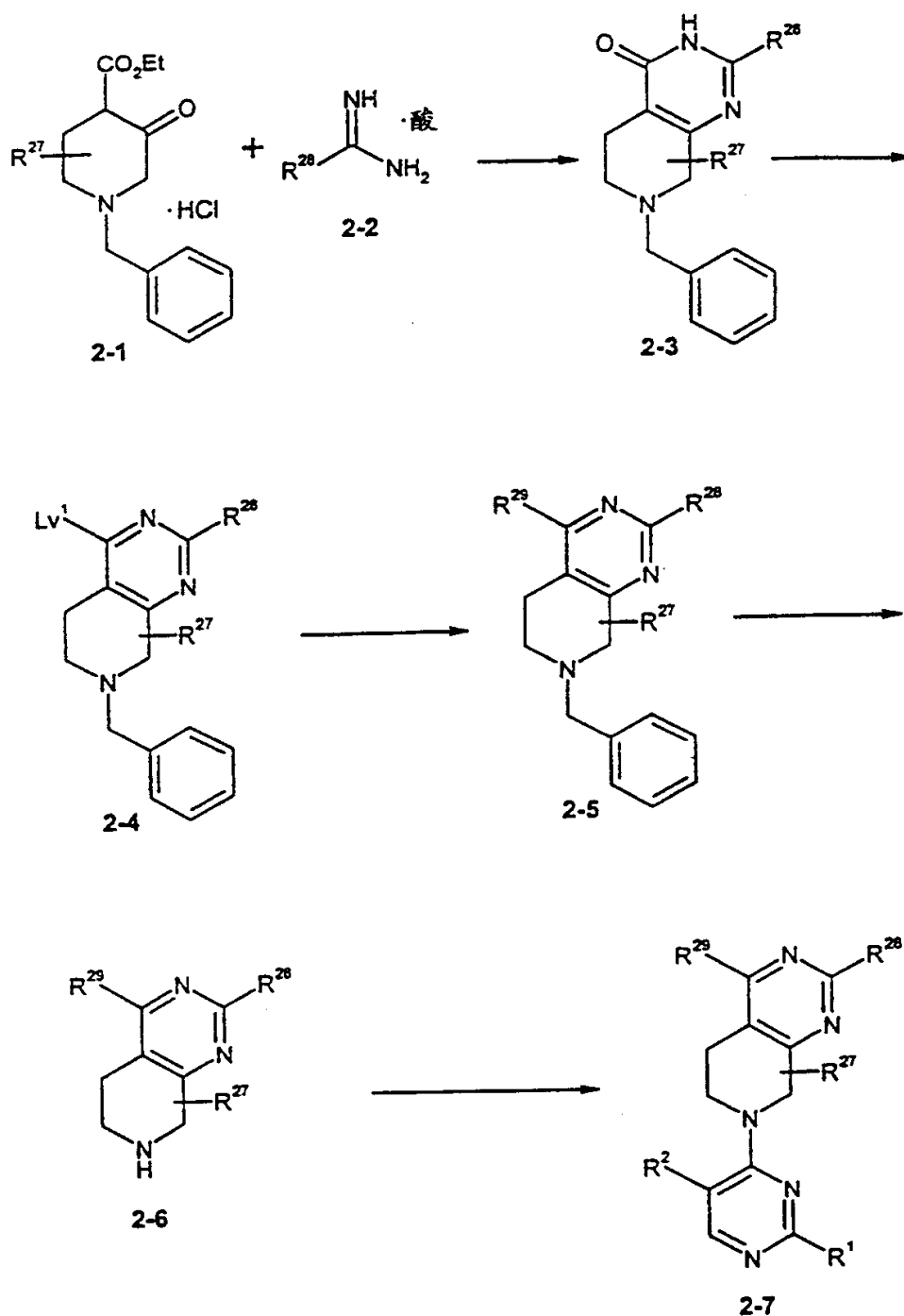
当 R^1 含有羟基时, 该羟基可以是保护或未保护的。当羟基是保护的时, 保护基可以是任何适宜的羟基保护基。用于除去式 1-3 化合物中的 R^1 所含的选择性的羟基保护基的条件如下。当保护基是酯时, 所述酯保护基的脱除用无机氢氧化物或碳酸盐在碱性条件下进行, 优选氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾或碳酸钾。反应在反应惰性溶剂中进行, 优选醇类溶剂。特别优选的是甲醇或甲醇与共溶剂例如水、四氢呋喃或二氧六环的混合物。反应时间为 15 分钟至 24 小时, 反应温度为 0°C 至 100°C 或所用溶剂的回流温度。或者, 酯裂解可以在酸性条件下完成。优选采用含水的盐酸, 通常为 2N 至浓盐酸, 可以含或不含共溶剂。当使用共溶剂时, 二氧六环或甲醇是优选的。反应时间为 4 小

时至3天，反应温度为0℃至60℃。

当保护基是烷基醚时，所述烷基醚保护基的脱除用熟知的脱烷基化条件来完成。例如，烷基醚可以通过与三溴化硼或二乙基溴化硼在反应惰性溶剂、优选卤化碳溶剂中反应来裂解。本领域技术人员可以理解，可以用缓冲剂例如三乙胺来完成反应。反应时间为15分钟至24小时，反应温度为0℃至60℃。另外，苄醚保护基可以通过常规的或转移氢解用钨催化剂例如钨碳来除去。氢解反应在常压至50 psi的氢气氛下于反应惰性溶剂、优选甲醇中进行。氢源可以是氢气、甲酸铵或三烷基甲酸铵或环己烯。反应温度为室温至所用溶剂的回流温度。反应时间为15分钟至24小时。

当采用硅烷基醚保护基时，所述硅烷基醚保护基的脱除在酸性条件下进行，优选使用盐酸水溶液例如1N至6N的盐酸。脱保护可以在共溶剂例如甲醇或四氢呋喃的存在下进行。反应时间为2小时至48小时，反应温度为0℃至100℃。或者，硅烷基醚保护基可以通过氟化物介导的脱保护反应来脱除。在该情况下，脱保护用四丁基氟化铵或各种可以产生氢氟酸的物质之一在反应惰性溶剂中进行。优选使用醚类溶剂例如乙醚、二氧六环或四氢呋喃，特别优选四氢呋喃。反应时间为2小时至48小时，反应温度为0℃至所用溶剂的回流温度。脱除上述保护基的其它方法是本领域技术人员熟知的，并且可以参见Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第2版; John Wiley & Sons Inc.: New York, 1991。在其中还可以看到其它适宜的羟基保护基及其脱除方法。当 R^3 是 $R^{3k, 1, m, n, o, p}$ 和 q 时，反应方案I的方法是优选的。因此，将式1-2的化合物与式1-1的化合物反应。其中 R^3 是 $R^{3k, 1, m, n, o, p}$ 或 q 的式1-2化合物可以购买到，或者可以通过本领域技术人员熟知的方法制备。

反应方案 2



式 2-7 化合物按照反应方案 2 的描述制备，具体描述如下。

当 R^{27} 是 H 时，将 1-苄基-3-氧代-4-哌啶-甲酸乙酯盐酸盐 (式 2-1 化合物，可以购买到) 与式 2-2 化合物缩合得到式 2-3 的化合物。其

中 R^{27} 不是 H 的式 2-1 化合物可以按照本领域技术人员熟知的方法制备。反应在过量碱的存在下进行，所述的碱包括非水碱、有机胺和无机碱。优选的有机胺包括三乙胺和吡啶。优选的非水碱包括碱金属 (C_1-C_4) 醇盐。优选的无机碱包括碳酸钾。反应在反应惰性溶剂中进行。优选的该类溶剂包括 (C_1-C_4) 醇、芳香族或脂肪族烃、极性非质子溶剂、卤化碳和醚类溶剂。(C_1-C_4) 醇是特别优选的。反应时间为 2 小时至 3 天。反应温度为室温至所用溶剂的回流温度。反应优选在常压下进行，但也可以在最高 250 psi 的压力下进行。

式 2-4 化合物从式 2-3 化合物通过将式 2-3 化合物转化成活泼的式 2-4 化合物来制备，其中 Lv^1 选自氟、氯、溴、碘、三氟甲磺酸酯、(C_1-C_6) 烷基磺酸酯或苯磺酸酯，其中所述的苯基选择性地被最多 3 个 (C_1-C_4) 烷基、卤素或硝基取代。该反应通过将式 2-3 化合物与氯化试剂例如三氯氧磷和/或五氯化磷反应来完成，生成其中 Lv^1 是氯的式 2-4 化合物。该反应在常压下、在不含溶剂或在反应惰性溶剂、优选卤化碳溶剂中、在室温至 180℃ 的温度下进行。将所形成的氯化化合物用所需的无机酸处理得到其中 Lv^1 是溴或碘的式 2-4 化合物。式 2-4 的磺酸酯通过将式 2-3 化合物与磺酰氯或磺酸酐在有机胺碱、优选三乙胺或吡啶的存在下反应进行制备。在一些情况下可能需要向反应中加入催化剂，这本领域技术人员可以理解的。在这些情况下，优选的催化剂是 4-二甲氨基吡啶。该反应在常压下在反应惰性溶剂中进行，所述溶剂优选吡啶、卤化碳例如氯仿、二氯甲烷或四氯化碳、芳香族或脂肪族烃、醚类溶剂或其混合物。反应温度为 -20℃ 至 100℃，反应时间为 15 分钟至 1 天。

其中的 R^{29} 如上所定义的式 2-5 化合物从式 2-4 化合物通过还原反应或通过将 Lv^1 用亲核试剂置换来制备。还原反应用还原剂在反应惰性溶剂中进行，所述还原剂优选甲酸铵或氢气。还原反应在钯催化剂的存在下在常压或在最高 50 psi 的氢气压力下进行。优选的溶剂包括 (C_1-C_4) 醇例如甲醇和乙醇、醚类溶剂例如乙醚、二氧六环和四氢呋喃。亲核置换反应可以通过直接加入亲核试剂或者预先从亲核试剂的

前体另外或就地形成亲核试剂来进行。优选的亲核试剂包括有机铝、有机硼、有机铜、有机锡、有机锌或格氏试剂； $R^{29}-H$ ；或者，当 R^{29} 含有羟基或巯基时， R^{29} 的阴离子。术语有机铝、有机硼、有机铜、有机锡和有机锌中的术语“有机”是指选自 R^{29} 的有机基团。本领域技术人员可以理解，可能需要过渡金属催化剂来完成某些置换反应。当需要时，所述过渡金属催化剂可以包括钪(0)、钪(II)、镍(0)和镍(II)配合物。二(二苯基膦基丁烷)二氯化钪(II)是优选的这种类型的催化剂。另外，在置换反应中可能还需要含水或非水的碱。优选的碱包括碳酸钠、氢氧化钠、三乙胺和叔丁醇钠。反应在常压下在反应惰性溶剂例如卤化碳、芳香族或脂肪族烃、醚或极性非质子溶剂或其混合物中进行。在某些情况下，优选使用(C_1-C_4)醇作为溶剂或共溶剂。反应温度为 -20°C 至所用溶剂的回流温度。反应时间为1小时至3天。

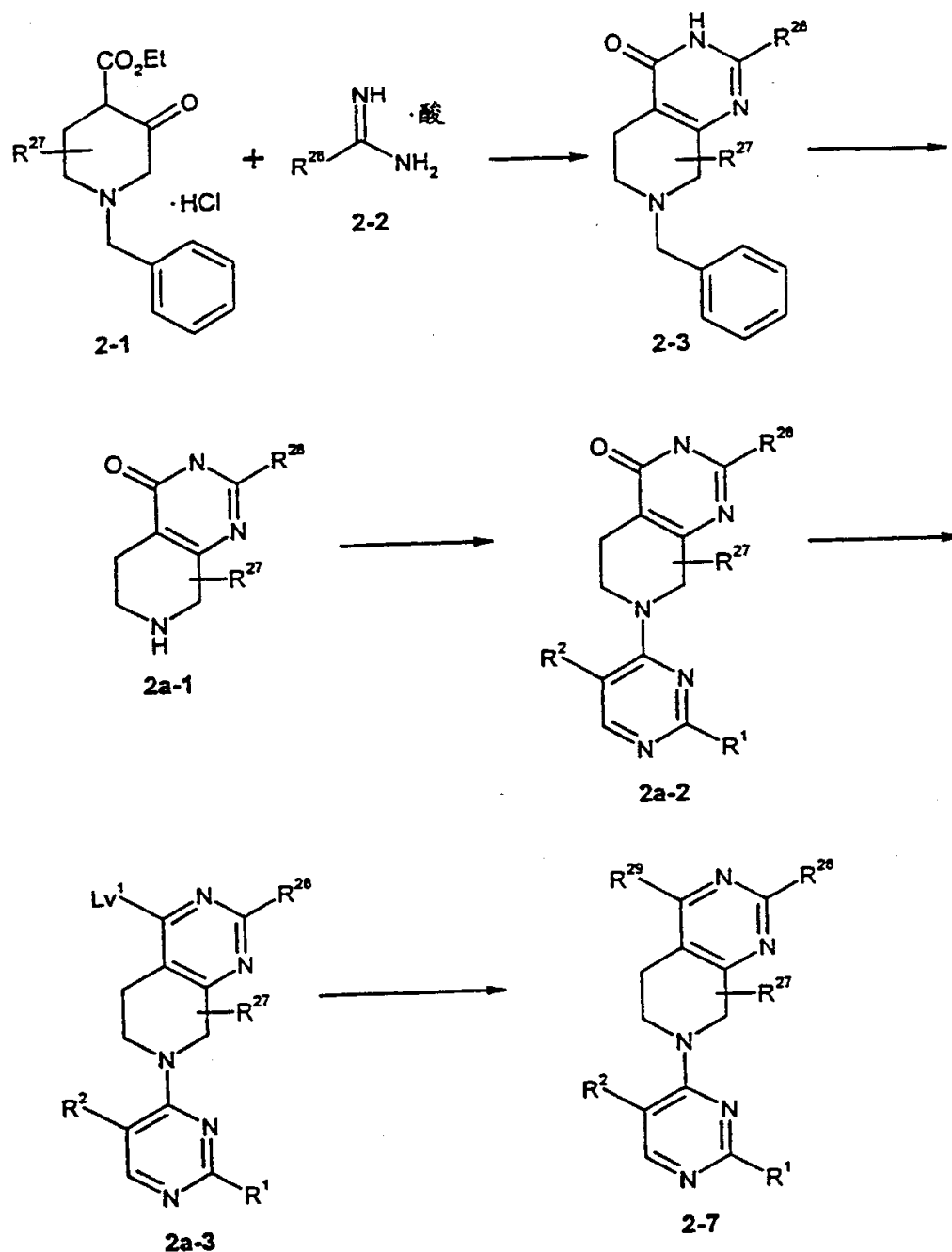
式 2-6 化合物通过从式 2-3 或 2-5 化合物脱除苄基保护基来制备。该转化用游离碱或者优选预先形成的盐酸盐或类似的盐在常规或转移氢解条件下完成。可用于氢解反应的催化剂包括但不限于，钌碳、氢氧化钌/碳和氧化钌(IV)。反应在反应惰性溶剂、优选甲醇或乙醇中进行，反应温度为室温至所用溶剂的回流温度。氢源是氢气、甲酸铵、三烷基甲酸铵或环己烯。反应时间为15分钟至3天。通常，反应在常压下进行，但也可以采用最高 50 psi 的氢气压力。或者，如需要，可将苄基保护基通过氯甲酸酯引发的酰化脱烷基化反应分两步脱除。该方法包括，与氯甲酸酯衍生物反应生成氨基甲酸酯，然后将氨基甲酸酯裂解。尽管该反应优选氯甲酸 1-氯乙酯在碘化钠的催化下进行，但本领域技术人员可以理解，在某些情况下可以不用催化。反应在室温下在反应惰性溶剂例如卤化碳、芳香族或脂肪族烃、酮、醚或极性非质子溶剂中进行。反应温度为 -78°C 至所用溶剂的回流温度，反应时间为15分钟至1天。通过与氯甲酸 1-氯乙酯反应形成的氨基甲酸酯的裂解可以通过与甲醇或乙醇在常压下接触来完成，生成盐酸盐形式的式 2-6 化合物。反应在室温至所用溶剂的回流温度下进行，反应时间为15分钟至1天。其它氨基甲酸酯的脱保护条

件可以参见 Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 2 版; John Wiley & Sons Inc.: New York, 1991, 315-348 页。

式 2-7 化合物通过胺 2-6 的置换反应按照反应方案 1 的描述制备, 其中胺 2-6 相当于 R^3-NH 。

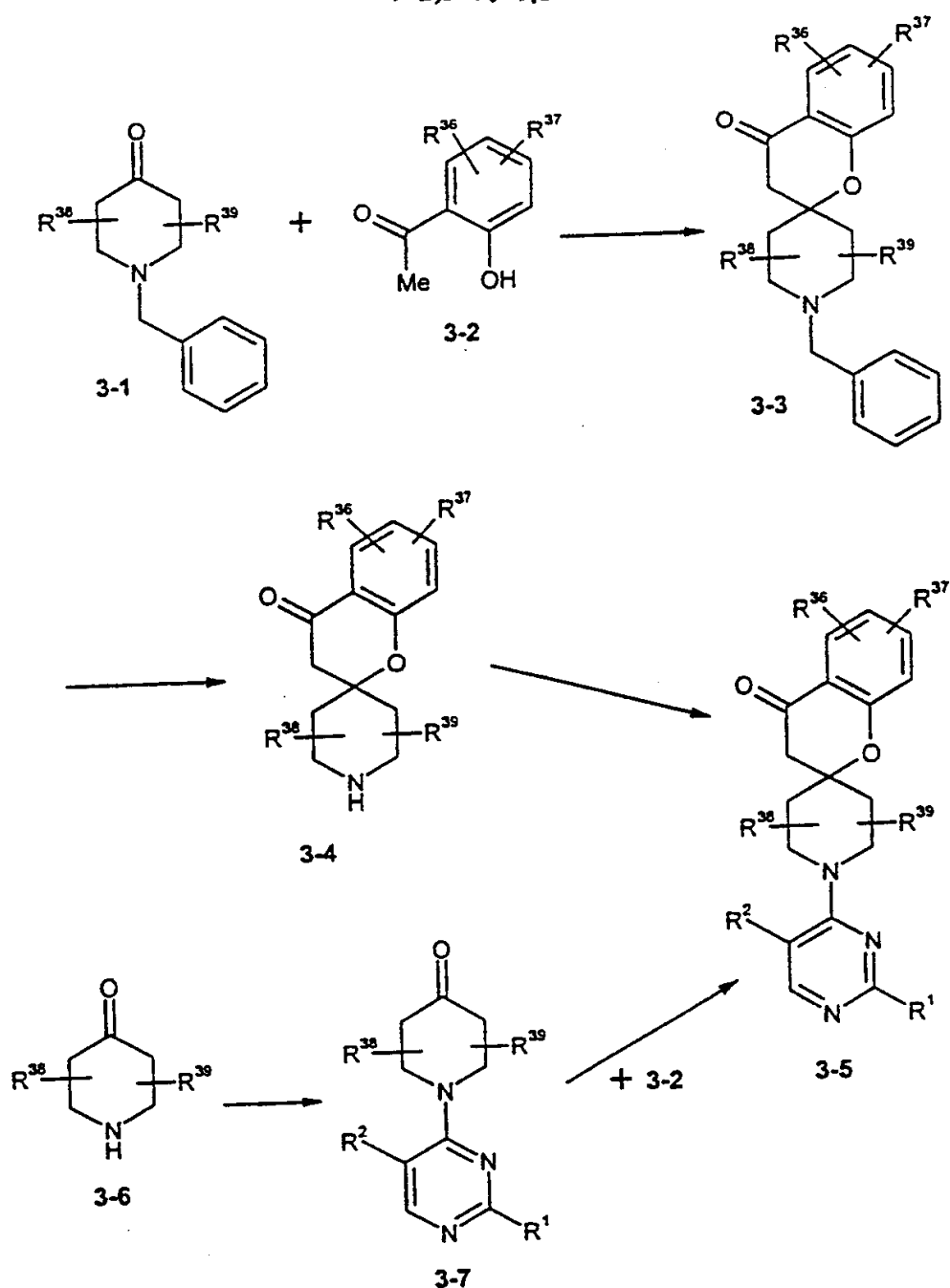
或者, 其中的 R^{29} 如上所定义的式 2-7 化合物可以从其中 R^{29} 是 OH 的式 2-3 化合物按照如下反应方案 2a 中所述的顺序制备, 其中的条件如反应方案 2 中所述。

反应方案 2a



以上反应方案 2 和 2a 中所用的式 2-2 化合物可以购买到, 或者可以按照本领域技术人员熟知的方法制备, 例如 March, J. Advanced Organic Chemistry, 第 3 版; John Wiley & Sons.: New York, 1985, p 359, 374 中描述的方法。

反应方案 3



式 3-5 化合物按照以上反应方案 3 的描述制备，具体描述如下。

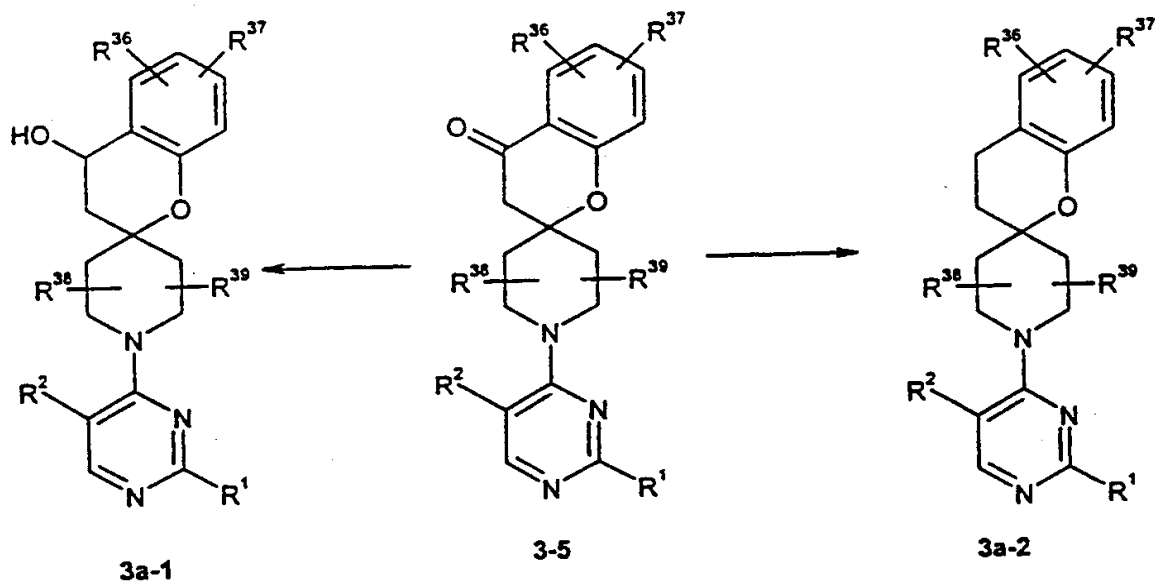
式 3-3 化合物通过将式 3-1 化合物与式 3-2 化合物缩合进行制备。当 R^{38} 和 R^{39} 均是 H 时，式 3-1 化合物是 1-苄基-4-哌啶酮，该化合物可从 Aldrich 购买到。式 3-2 化合物可以购买到，或者可以按照本领域技术人员熟知的方法制备，特别是按照 March, J. Advanced Organic Chemistry, 第 3 版; John Wiley & Sons Inc.: New York, 1985, 499-500 页中描述的方法制备。反应在常压下、在仲胺

的存在下进行。通常使用过量的仲胺，优选吡咯烷、哌啶、吗啉或二乙胺。特别优选的仲胺是吡咯烷。反应在反应惰性溶剂、优选(C₁-C₄)醇、芳香族或脂肪族烃、极性非质子溶剂、卤化碳或醚中进行。特别优选的溶剂是乙醇。反应时间为2小时至3天，反应温度为室温至所用溶剂的回流温度。

式3-4化合物通过从式3-3化合物上脱除苄基保护基进行制备。该转化通过与以上制备式2-6化合物所述相似的方式进行。

式3-5化合物通过胺3-4的置换反应按照反应方案1的描述制备，其中胺3-4相当于R³-NH。

反应方案 3a



式3a-1和3a-2的化合物按照反应方案3a所示从式3-5化合物制备。因此，为了制备化合物3a-1，将式3-5化合物用常用的还原剂例如硼氢化钠、氢化锂铝或二异丁基氢化铝还原。可将酮还原成醇的其它还原剂是本领域技术人员熟知的(例如 Larock, R. D. Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc.: New York, 1989, pp 527-547)。类似的，式3a-2化合物从式3-5化合物通过用能够将酮彻底还原成亚甲基的还原剂还原来制备。优选的该类型的还原剂是三氯化铝/硼烷-叔丁基胺复合物。该类

型的其它还原剂是本领域技术人员熟知的(例如 J. Org. Chem. 1989, 54, 4350; Larock, R. D. Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc.: New York, 1989, pp 35-37)。本领域技术人员可以理解, 3-5 向 3a-1 或 3a-2 的转化可以在反应方案 3 中的不同位置来进行, 这取决于特定系统的动力学。

或者, 其中的 R^{38} 和 R^{39} 是氢的式 3-5 化合物可以从 4-哌啶酮一水合物一氯化物按照与反应方案 1 中所述的方法类似的方式制备, 其中的胺 3-6 相当于 R^3-NH , 反应生成式 3-7 化合物。将式 3-7 化合物与式 3-2 化合物按照与合成式 3-3 化合物所述所述的方法类似的方式反应生成式 3-5 化合物。

March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 第3版; John Wiley & Sons Inc.: New York, 1985, 1163 页。反应在常压下在反应惰性溶剂中进行。优选的该类型溶剂包括含水溶媒、(C₁-C₄)醇、冰乙酸、芳香族或脂肪族烃、极性非质子溶剂、卤化碳和醚或其混合物。反应时间为2小时至3天,反应温度为室温至所用溶剂的回流温度。在某些情况下,可以采用使用含水或非水碱的选择性的第二步骤,这是本领域技术人员可以理解的。该第二步骤在常压下在反应惰性溶剂中进行。优选的该类型溶剂包括含水溶媒、(C₁-C₄)醇、冰乙酸、芳香族或脂肪族烃、极性非质子溶剂、卤化碳和醚或其混合物。反应时间为2小时至3天,反应温度为室温至所用溶剂的回流温度。

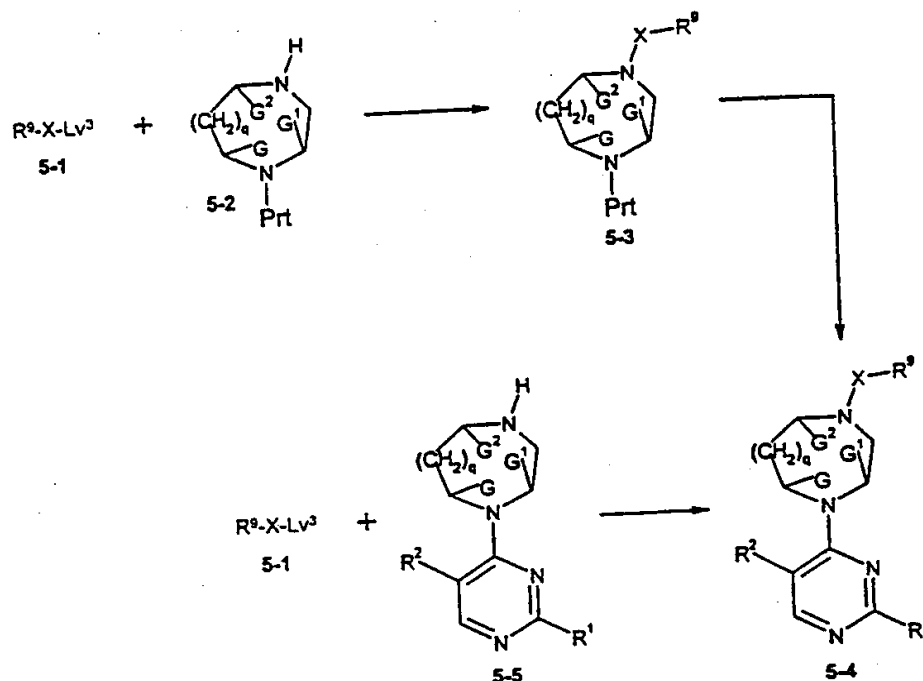
其中B是CO并且A是N-烷基或者其中B是N-烷基而A是CO的式4-3化合物通过将其中B是CO并且A是NH或者其中B是NH而A是CO的式4-3化合物烷基化制得。这些式4-3化合物的阴离子通过与适宜的碱反应生成。优选的该类型的碱包括氢化钠和六甲基乙硅氮烷基钠,但在条件许可时也可以使用其它的碱,这可由本领域技术人员确定。反应在反应惰性溶剂、优选醚例如四氢呋喃、乙醚、二氧六环或二甘醇二甲醚或极性非质子溶剂例如二甲基甲酰胺中进行。反应在常压和-100℃至室温的温度下进行。反应时间为10分钟至2小时。(C₁-C₄)烷基卤化物或(C₁-C₄)烷基磺酸酯例如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或 nosylate 对4-3的阴离子的加成反应在常压和-20℃至50℃的温度下进行。反应时间为10分钟至1天。

式4-4化合物可从其中A是N-烷基并且B是CO或者其中A是CO而B是N-烷基的式4-3化合物通过酸催化的Boc氨基甲酸酯脱保护在常规条件下制备,例如用盐酸或三氟乙酸在反应惰性溶剂中或在不含溶剂的条件下制备。所述条件是本领域技术人员熟知的。示范性的条件公开于Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第2版; John Wiley & Sons Inc.: New York, 1991, pp 327-330。

式4-5化合物通过胺4-4的置换反应按照反应方案1的描述制

备, 其中胺 4-4 相当于 R^3-H 。

反应方案 5



其中 X 是共价键并且 G 、 G^1 、 G^2 、 q 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如上所定义的式 5-4 化合物按照以上反应方案 5 制备, 具体描述如下。

式 5-3 化合物通过将式 5-1 化合物与式 5-2 化合物反应进行制备, 其中 Prt 是选自苄基和 CO_2R^{90} 的选择性的胺保护基, 其中 R^{90} 选自 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烯丙基、三氯乙基和被最多两个 (C_1-C_4) 烷氧基取代的苄基。其中 R^9 是 Ar^1 , Lv^3 是卤素、 (C_1-C_4) 烷基硫化物、 (C_1-C_4) 烷基砜、三氟甲磺酸酯、 (C_1-C_6) 烷基磺酸酯或苯磺酸酯并且其中的所述苯基选择性地被最多 3 个卤素、硝基或 (C_1-C_4) 烷基取代的式 5-1 化合物可以购买到或者可以按照本领域技术人员熟知的方法制备。例如, 为了制备其中 Lv^3 是氯的式 5-1 化合物, 可将式 Ar^1-OH 的化合物或其 $Ar^1-(=O)$ 互变异构体与氯化试剂例如三氯氧磷和/或五氯化磷反应。该氯化反应在常压下, 在不含溶剂的条件下或在反应惰性溶剂、优选卤化碳溶剂中、在室温至 $180^\circ C$ 的温度下进行。将氯代化合物用所需的无机酸处理得到其中 Lv^3 是溴或碘的式 5-1 化合物。其中 Lv^3 是三氟甲磺酸酯、 (C_1-C_6) 烷基磺酸酯或苯磺酸酯的式 5-1 化合物从式

Ar¹-OH 的化合物或其 Ar¹-(=O) 互变异构体通过与磺酰氯或磺酸酐在碱、优选有机胺例如三乙胺、N,N'-二异丙基乙胺、二甲氨基吡啶或吡啶的存在下反应进行制备。本领域技术人员可以理解,在某些情况下可能需要催化剂来完成反应。在这些情况下,优选的催化剂是 4-二甲氨基吡啶。该反应在常压下在反应惰性溶剂例如吡啶、卤化碳、芳香族或脂肪族烃、醚或其混合物中进行。反应温度为 -20℃ 至 100℃,反应时间为 15 分钟至 1 天。其中 Lv³ 是甲硫基的式 5-1 化合物通过将式 Ar¹-SH 的化合物或其 Ar¹-(=S) 互变异构体与碘甲烷或硫酸二甲酯在无机碱、优选碳酸钾的存在下反应进行制备。该反应在常压下,在反应惰性溶剂、优选醚或极性非质子溶剂中进行。特别优选的极性非质子溶剂是温度在 0℃ 至 100℃ 之间的二甲基甲酰胺。其中 Lv³ 是甲基砷的式 5-1 化合物从其中 Lv³ 是甲硫基的式 5-1 化合物通过将其按照本领域技术人员熟知的方法氧化进行制备,具体描述参见 March, J. Advanced Organic Chemistry, 第 3 版; John Wiley & Sons.: New York, 1985, 1089-1090 页。

可以购买到的或者可以按照与文献中的方法类似的方法制备的一组代表性的式 5-1 化合物包括 4-氯吡啶(Aldrich, P. O. Box 355, Milwaukee, Wisconsin 53201, USA)、3-氯-6-甲基-吡嗪(Maybridge, c/o Ryan Scientific, 443 Long Point Road, Suite D, Mount Pleasant, South Carolina 29464, USA)、2-氯-吡嗪(Aldrich)、2,6-二氯-吡嗪(Aldrich)、3-氯-2,5-二甲基吡嗪(Aldrich)、2,4-二氯-嘧啶(Aldrich)、4,6-二氯-嘧啶(Aldrich)、4-氯-2-甲基嘧啶(Chem. Ber. 1904, 37, 3641)、4-氯-6-甲基-嘧啶(Chem. Ber. 1899, 32, 2931)、4-氯-2,6-二甲基-嘧啶(J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 1299)、4-氯-2,6-二(三氯甲基)-嘧啶(J. Org. Chem. 1961, 26, 4504)、4-氯-2-甲硫基-嘧啶(Aldrich)、4-氯-2-甲氧基甲基-嘧啶(美国专利 5215990)、1-氯-异喹啉(J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 1299)、2-氯-喹啉(Aldrich)、4-氯-喹啉(J. Am. Chem. Soc. 1909, 31, 509)、

2-氯-喹喔啉(美国专利 2537870)、2-氯-3-甲基-喹喔啉(Aldrich)、2,6,7-三氯-喹喔啉(J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1956, 4731)、4-氯-蝶啶(J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1954, 3832)、7-氯-蝶啶(J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1954, 3832)和6-氯-9H-嘌呤(Aldrich)。其它式 5-1 化合物可以用本领域技术人员熟知的方法或通过上述参考文献中所述的方法类似的方法制备。

式 5-3 化合物通过式 5-1 化合物与式 5-2 的胺的置换反应进行制备。反应在非水碱的存在下进行,所述非水碱优选有机胺例如吡啶、4-二甲氨基吡啶、三乙胺或 N,N' -二异丙基乙胺;无机碱例如钾或钠的碳酸盐或碳酸氢盐;或碱金属醇盐例如叔丁醇钾。或者,可以使用过量的反应物胺 5-2 代替加入的碱。当离去基 Lv^3 是未活化的时,或者在本领域技术人员可以确定的特殊情况下,可能需要使用过渡金属催化剂例如钯(0)、钯(II)、镍(0)或镍(II)以及含磷的配体例如 2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-二萘基(BINAP)来完成反应。关于该反应的更详细描述可以参见如下参考文献: J. Org. Chem. 1997, 62, 1264; J. Org. Chem. 1997, 62, 1568; SynLett 1997, 329。反应可以在不含溶剂的条件下或在反应惰性溶剂中进行。优选的反应惰性溶剂包括含水溶媒、 (C_1-C_4) 醇、 (C_2-C_6) 二醇、卤化碳、脂肪族或芳香族烃、醚、极性非质子溶剂、酮或其混合物。反应时间为 15 分钟至 3 天,反应温度为 0°C 至 180°C 或所用溶剂的回流温度。反应是优选在常压下进行。

在本领域技术人员可以确定的一些情况下,可能需要将化合物 5-3 的 Ar^1 中存在功能基进行转化以生成式 5-4 化合物。这涉及例如 5-3 中的 R^9 含有芳香族或杂芳族卤化物、 (C_1-C_4) 烷基磺酸酯或三氟甲磺酸酯的情况。其中 Ar^1 含有最多两个选自卤化物、 (C_1-C_4) 烷基磺酸酯或三氟甲磺酸酯的取代基的所述式 5-3 化合物可以转化为式 Ar^1 化合物,其中通过还原反应或通过所述卤化物、 (C_1-C_4) 烷基磺酸酯或三氟甲磺酸酯与亲核试剂的置换反应所述的卤化物、 (C_1-C_4) 烷基磺酸酯或三氟甲磺酸酯转化成了其它功能基。还原反应用还原剂(优选甲酸铵或

氢气)在反应惰性溶剂中进行。还原在钯催化剂的存在下在常压或最高 50psi 的氢气压力下仅。优选的溶剂包括(C₁-C₄)醇例如甲醇和乙醇,以及醚溶剂例如乙醚、二氧六环和四氢呋喃。亲核置换反应可以通过直接加入亲核试剂或者预先从亲核试剂的前体另外或就地形成亲核试剂来进行。优选的亲核试剂包括有机铝、有机硼、有机铜、有机锡、有机锌或格氏试剂; R¹¹-氧化物或 R¹¹-thioxide; 或苯氨基,其中的苯氨基在 R¹¹ 的范围内。本领域技术人员可以理解,在某些置换反应中可能需要过渡金属催化剂来完成反应。当需要时,所述过渡金属催化剂可以包括钯(0)、钯(II)、镍(0)和镍(II)配合物。二(二苯基膦基丁烷)二氯化钯(II)是优选的这种类型的催化剂。另外,在置换反应中可能还需要含水或非水的碱。优选的碱包括碳酸钠、氢化钠、三乙胺和叔丁醇钠。反应在常压下在反应惰性溶剂例如卤化碳、芳香族或脂肪族烃、醚或极性非质子溶剂或其混合物中进行。在某些情况下,优选使用(C₁-C₄)醇作为溶剂或共溶剂。反应温度为-20℃至所用溶剂的回流温度。反应时间为1小时至3天。

可能存在于式 5-3 化合物中的选择性的保护基可以按照以上描述进行脱除,或按照本领域技术人员熟知的方法进行脱除,具体描述参见: Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 2 版; John Wiley & Sons Inc.: New York, 1991.

式 5-4 化合物通过胺 5-3 的置换反应按照反应方案 1 的描述制备,其中胺 5-3 相当于 R³-NH。一组代表性的可以购买到或者可以通过文献中的方法制得的式 5-3 的胺包括 1-苯基-哌嗪(Aldrich)、1-吡啶-2-基-哌嗪(Aldrich)、3-哌嗪-1-基-苯并[d]异噻唑(J. Med. Chem. 1986, 29, 359)、3-哌嗪-1-基-苯并[d]异噻唑(J. Med. Chem. 1986, 29, 359)、2-哌嗪-1-基-喹啉(J. Med. Chem. 1981, 24, 93)、1-萘-2-基-哌嗪(参见 Tetrahedron Lett. 1994, 35, 7331)和 1-(3,5-二甲基苯基)-哌嗪(参见 Tetrahedron Lett. 1994, 35, 7331)。其它式 5-3 的化合物可以用本领域技术人员熟知

的方法或通过上述参考文献中描述的方法类似的方法制备。

或者，式 5-4 化合物可以通过将式 5-1 化合物与式 5-5 化合物用以上制备 5-3 所述的条件反应进行制备。式 5-5 化合物可以通过与制备式 1-3 化合物所用的方法类似的方式制备。

其中 X 是氧羰基、亚乙烯基羰基、氧(C₁-C₄)二价烷基羰基、(C₁-C₄)二价烷基羰基、(C₃-C₄)链烯基羰基、硫(C₁-C₄)链烯基羰基、亚乙烯基磺酰基或羰基(C₀-C₄)二价烷基羰基；其中在 X 的定义中的所述氧(C₁-C₄)二价烷基羰基、(C₁-C₄)二价烷基羰基、(C₃-C₄)链烯基羰基和硫(C₃-C₄)链烯基羰基选择性并且彼此独立地被最多两个(C₁-C₄)烷基、苄基或 Ar 取代；在 X 的定义中的所述亚乙烯基磺酰基和所述亚乙烯基羰基选择性并且彼此独立地被最多 3 个(C₁-C₄)烷基、苄基或 Ar 取代的式 5-4 化合物也可以按照以上反应方案 5 制备，其具体描述如下。

其中 X 如上一段中所定义的式 5-4 化合物通过将式 5-5 化合物与其中 R⁹如上所述，X 如上一段中所定义并且 Lv³是氯的式 5-1 化合物反应进行制备。反应在无水条件下、在无水碱的存在下进行，所述的碱包括有机胺例如三乙胺、N,N'-二异丙基乙胺和吡啶及其衍生物。反应通常在反应惰性溶剂中进行。优选的溶剂包括卤化碳、脂肪族或芳香族烃、醚、乙酸乙酯、吡啶及其混合物。反应时间为 15 分钟至 24 小时，反应温度为 0℃ 至 80℃ 或所用溶剂的回流温度。反应优选在 0℃ 至室温以及常压下进行。选择性的保护基的脱除按照反应方案 1 中的描述进行。

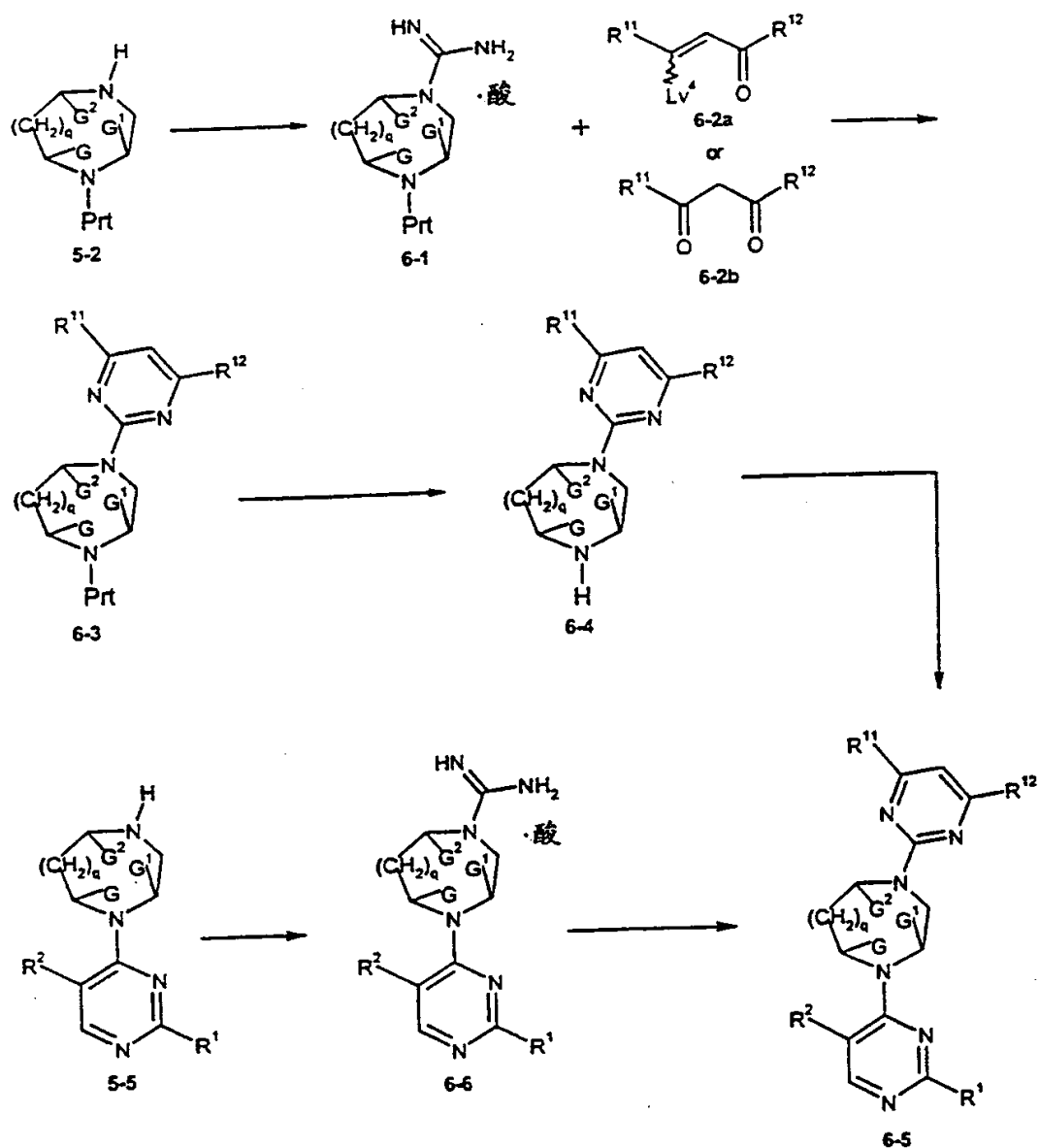
其中 X 是亚乙烯基羰基、氧(C₁-C₄)二价烷基羰基、(C₁-C₄)二价烷基羰基、(C₃-C₄)链烯基羰基、硫(C₂-C₄)链烯基羰基或羰基(C₀-C₄)二价烷基羰基；其中在 X 的定义中的所述氧(C₁-C₄)二价烷基羰基、(C₁-C₄)二价烷基羰基、(C₃-C₄)链烯基羰基和硫(C₂-C₄)链烯基羰基选择性并且彼此独立地被最多两个(C₁-C₄)烷基、苄基或 Ar 取代；在 X 的定义中的所述亚乙烯基羰基选择性并且彼此独立地被最多 3 个(C₁-C₄)烷基、苄基或 Ar 取代的式 5-4 化合物也可以按照以上反应方案 5 制备，其具体描述如下。

式 5-4 化合物通过将式 5-5 化合物与式 R^9-X-Lv^3 化合物反应进行制备, 其中 R^9 如上所述, X 如前一段所定义, Lv^3 是 OH 。反应按照 J. Amer. Chem. Soc. 1996, 118, 4952 的描述在偶联剂的存在下进行, 优选二环己基碳二亚胺或 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐。反应在反应惰性溶剂中进行。优选的溶剂包括卤化碳、脂肪族或芳香族烃和醚。特别优选的溶剂包括二氯甲烷和氯仿。可以使用的其它偶联剂是本领域技术人员熟知的, 其包括但不限于, 各种膈试剂、氯甲酸乙酯和 N-羟基琥珀酰亚胺。这些试剂和方法记载于 “Compendium of Organic Synthetic Methods” (I. T. Harrison 和 S. Harrison 编, John Wiley & Sons)。具体的参考文献包括: J. Org. Chem, 1971, 36, 1305; Bull. Soc. Chim. Fr., 1971, 3034; Bull. Chem. Soc. Japan, 1971, 44, 1373; Tetrahedron Lett., 1973, 28, 1595; Tetrahedron Lett., 1971, 26, 2967 和 J. Med. Chem., 1968, 11, 534。选择性的保护基的脱除按照反应方案 1 中的描述进行。

其中 X 是共价键并且 R^9 是 (C_3-C_7) 环烷基或 $Ar^1-(C_1-C_3)$ 二价烷基的式 5-4 化合物也可以按照以上反应方案 5 制备, 其具体描述如下。

其中 X 是共价键并且 R^9 是 (C_3-C_7) 环烷基或 $Ar^1-(C_1-C_3)$ 二价烷基的式 5-4 化合物可以通过将其中 X 是共价键, R^9 是 (C_3-C_7) 环烷基或 $Ar^1-(C_1-C_3)$ 二价烷基, Lv^3 是卤素、甲磺酸酯、对甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯的式 5-1 化合物进行反应制得。反应在无水产品下、在非水碱的存在下进行, 所述的碱包括有机胺例如三乙胺、N,N'-二异丙基乙胺和吡啶及其衍生物。反应在反应惰性溶剂中进行。用于该反应的优选的溶剂包括卤化碳、脂肪族或芳香族烃、醚、乙酸乙酯、吡啶及其混合物。反应时间为 15 分钟至 24 小时, 反应温度为 $-20^\circ C$ 至 $80^\circ C$ 或所用溶剂的回流温度。反应优选在室温和常压下进行。选择性的保护基的脱除按照反应方案 1 中的描述进行。

反应方案 6



其中 G 、 G^1 、 G^2 、 q 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如上所定义的式 6-5 化合物按照以上反应方案 6 的描述进行，具体描述如下。

式 6-1 化合物从式 5-2 的胺制备，其中 Prt 是选自苄基和 CO_2R^{90} 的选择性的胺保护基，其中 R^{90} 选自 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烯丙基、三氯乙基和被最多两个 $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ 烷氧基取代的苄基。制备式 6-1 化合物的优选的方法可以参见 Tetrahedron Lett. 1993, 48, 7767 或 J. Org. Chem 1997, 62, 1540。

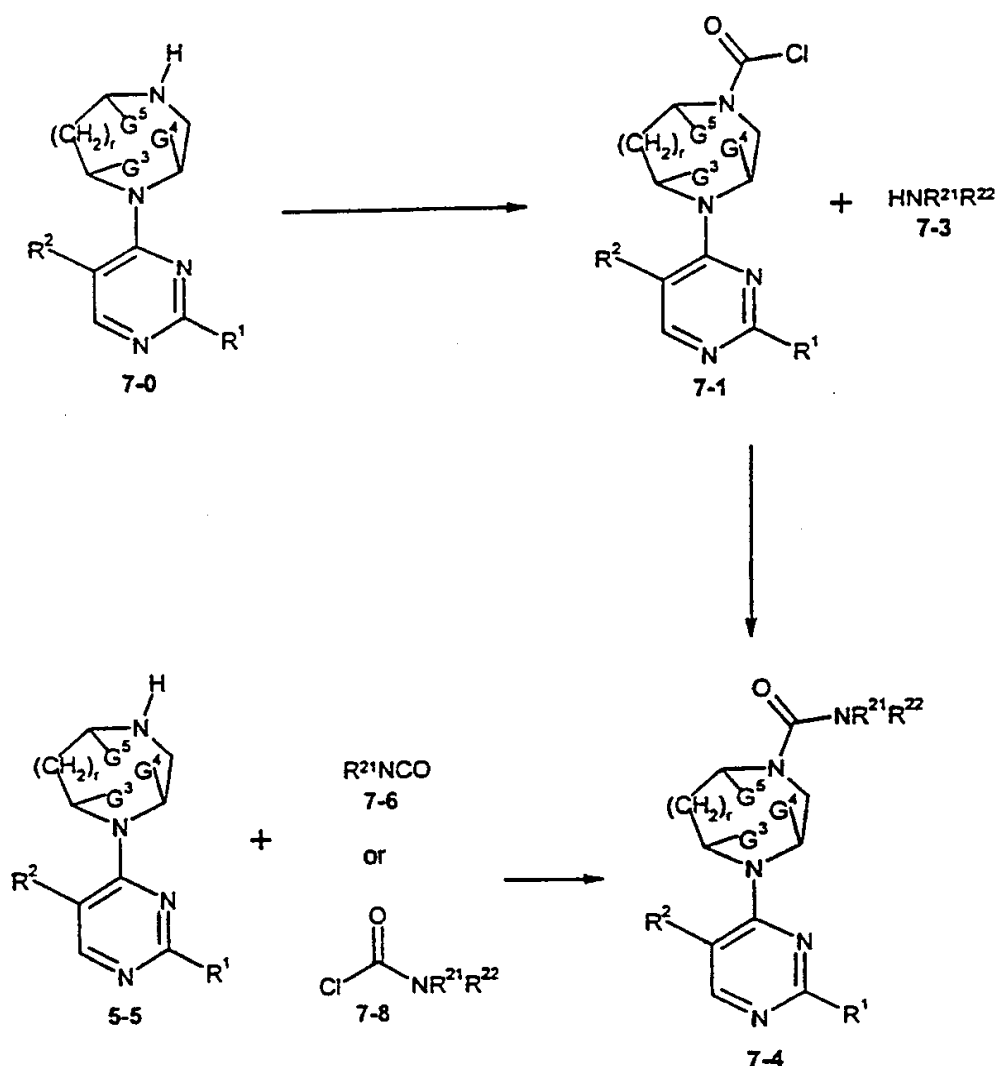
式 6-3 化合物通过将式 6-2b 的 β -二酮或 β -酮酯(其中 R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地按照以上描述被取代)或式 6-2a 的化合物(其中 Lv^4 是, 例如羟基、氯或二甲氨基)与式 6-1 的脒缩合进行制备。反应在含水或非水碱、优选氢氧化钾或氢氧化钠、 (C_1-C_4) -醇钾或醇钠、三乙胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶、碳酸钾或碳酸钠或碳酸氢钾或碳酸氢钠的存在下进行。反应在反应惰性溶剂、优选含水溶媒、 (C_1-C_4) 醇、 (C_2-C_6) 二醇、芳香族烃、极性非质子溶剂或其混合物中进行。反应时间为 2 小时至 3 天, 反应温度为室温至所用溶剂的回流温度。反应优选在常压下进行, 但也可以在最高 250 psi 的压力下进行。

按照以上描述脱除式 6-3 化合物中的选择性的保护基得到式 6-4 化合物。

式 6-5 化合物通过胺 6-4 的置换反应按照反应方案 1 的描述制备, 其中胺 6-4 相当于 R^3-NH 。

或者, 式 6-5 化合物可以从式 5-5 化合物通过形成式 6-6 的化合物, 或者通过与式 6-2a 或 6-2b 的化合物在以上反应方案 6 所述的条件下反应进行制备。选择性的保护基的脱除按照反应方案 1 的描述进行。式 5-5 化合物按照以上描述制备。

反应方案 7



其中 G^3 、 G^4 、 G^5 、 r 、 R^1 、 R^2 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 如上所定义的式 7-4 化合物按照反应方案 7 的描述制备，具体描述如下。

式 7-1 化合物通过将式 7-0 的胺与光气或光气同等物例如三光气反应进行制备。在该反应中也可以使用其中的氯被咪唑基代替了的式 7-1 化合物。该化合物通过将式 7-0 化合物与羰基二咪唑反应制得。反应在无水条件下、在非水碱的存在下进行。优选的该类型的碱包括三乙胺和其它叔胺和吡啶及其衍生物。反应在反应惰性溶剂中、在 -78°C 至 80°C 或所用溶剂的回流温度下进行 15 分钟至 24 小时。用于该反应的优选的溶剂包括卤化碳、脂肪族或芳香族烃、醚、乙酸乙酯、吡

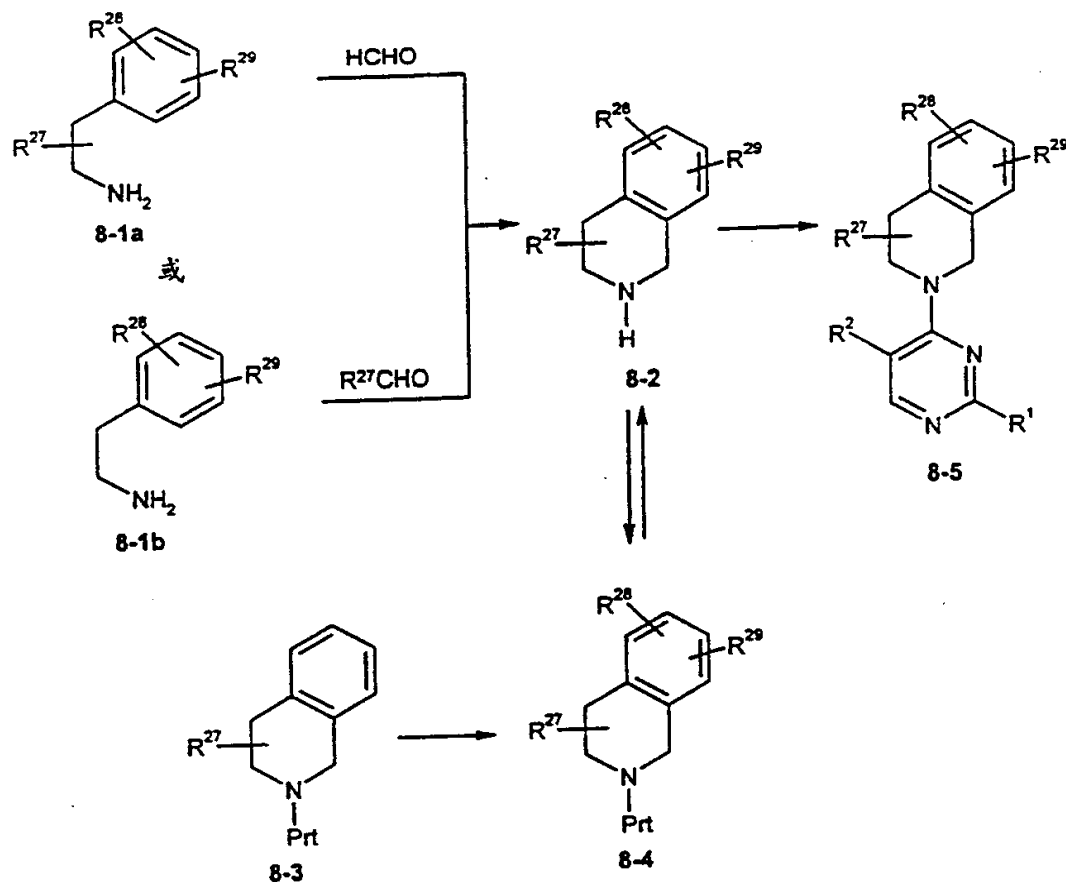
吡啶及其混合物。反应优选在 0℃ 至室温和常压下进行。

式 7-4 化合物通过将式 7-1 的氨基甲酰氯与式 7-3 的胺反应进行制备，其中 R^{21} 和 R^{27} 如上所定义。反应可以在不含溶剂的条件下进行，或在反应惰性溶剂中进行。优选的溶剂包括含水溶媒、 (C_1-C_4) 醇、 (C_2-C_6) 二醇、芳香族或脂肪族烃、卤化碳、醚、极性非质子溶剂、酮、吡啶或其混合物。反应时间为 15 分钟至 3 天，反应温度为 0℃ 至所用溶剂的回流温度。反应优选在常压下进行。本领域技术人员可以理解，可能需要加入碱来完成反应。在这些情况下，优选的碱包括氢氧化钾或氢氧化钠、三乙胺和其它叔胺、吡啶及其衍生物，以及无机碱例如碳酸钠或碳酸钾和碳酸氢钠或碳酸氢钾。 R^1 中所含的选择性的羟基保护基的脱除按照反应方案 1 中所描述的方法进行。

或者，式 7-4 的化合物可以从式 7-0 的化合物通过与式 7-6 的异氰酸酯或式 7-8 的氨基甲酰氯反应进行制备。所述异氰酸酯是可以购买到的、文献中已知的或是可以在本领域技术人员已知的常规条件下合成的，具体描述参见 March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 第 3 版; John Wiley & Sons Inc.: New York, 1985, 1166 页。形成所述异氰酸酯的优选方法是适宜的酰基叠氮的 Curtius 重排。所述氨基甲酰氯用与制备反应方案 7 中的式 7-1 化合物所述的类似方法制备。 R^1 中所含的选择性的羟基保护基的脱除按照反应方案 1 中所描述的方法进行。

含有基团 R^{3c} 的式 I 化合物按照反应方案 7 中描述的方法用相应的原料和试剂制备。

反应方案 8



式 8-5 化合物按照反应方案 8 的描述制备，具体描述如下。

式 8-2 化合物很容易从式 8-1a 的苯乙胺和甲醛或式 $R^{27}-CHO$ 的醛在 Pictet-Spengler 条件下制得。在 Chem. Rev. 1995, 95, 1797 中对 Pictet-Spengler 反应作了综述。也可以采用类似的生成 1,2,3,4-四氢异喹啉的路线，该路线采用 Bischler-Napieralski 反应(参见 March, J. Advanced Organic Chemistry, 第 3 版; John Wiley & Sons.: New York, 1985, 495 中的描述)，随后将形成的亚胺进行常规的还原。

式 8-4 化合物从式 8-3 化合物通过用适宜的亲电试剂进行芳香族亲电取代反应来制备。该类型的反应可以参见 March, J. Advanced Organic Chemistry, 第 3 版; John Wiley & Sons.: New York, 1985, 447-511.

式 8-2 化合物还可以通过脱除保护基从式 8-4 化合物制备。优选

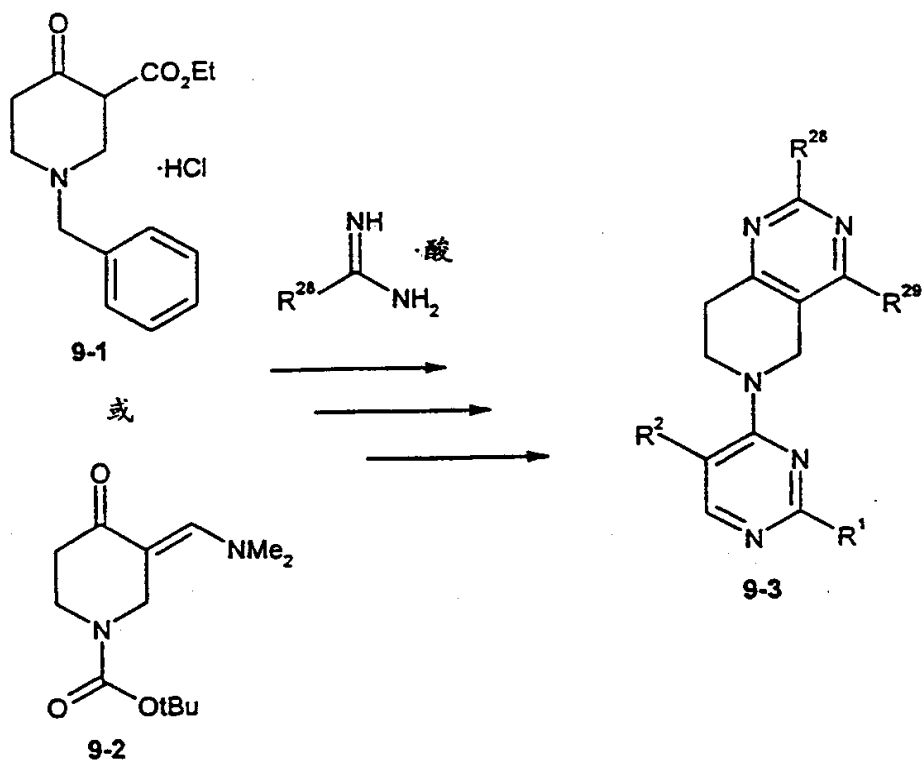
的保护基是三氟乙酰胺, 该保护基可以在碱性条件下用无机氢氧化物或碳酸盐反应惰性溶剂中脱除。适宜的溶剂包括(C₁-C₄)醇, 优选甲醇。可以选择性地使用一种或多种共溶剂, 所述共溶剂优选选自水、四氢呋喃和二氧六环。反应时间为 15 分钟至 24 小时, 反应温度为 0℃ 至 100℃ 或所用溶剂或溶剂系统的回流温度。反应优选在室温下进行。用于三氟乙酰胺脱保护的其它条件以及其它适宜保护基的脱保护条件可以参见 Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 2 版; John Wiley & Sons Inc.: New York, 1991。

式 8-4 化合物通过向式 8-2 的化合物加入保护基进行制备。优选的保护基是三氟乙酰胺或叔丁氧羰基(BOC)。保护基通过将式 8-2 的化合物与三氟乙酰氯或二碳酸二叔丁酯或其等同物在碱、优选三乙胺或吡啶的存在下反应进行连接。反应在反应惰性溶剂中进行。优选的溶剂包括醚例如四氢呋喃、乙醚、二氧六环或二甲氧基乙烷; 卤化碳例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳; 芳香族或脂肪族烃例如苯、甲苯或己烷。反应时间为 15 分钟至 3 天, 反应温度为 0℃ 至所用溶剂的回流温度。反应优选在常压下进行。用三氟乙酰胺或叔丁氧羰基保护胺的其它条件以及其它适宜的保护基可以参见 Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 2 版; John Wiley & Sons Inc.: New York, 1991。

对取代基 R²⁸ 和 R²⁹ 进行处理以得到具有不同取代的异喹啉化合物。优选采用其中 R²³ 或 R²⁹ 是溴或三氟甲磺酸酯的式 8-4 化合物的过渡金属催化的偶联反应来制备其中 R²⁸ 或 R²⁹ 如上所述的式 8-4 化合物。该反应按照本领域技术人员熟知的方法进行, 具体描述参见 Tetrahedron, 1998, 54, 263 (关于 Stille 和 Suzuki 反应) 和 Acc. Chem. Res. 1998, 31, 805 (关于 Buchwald 氨基化反应)。

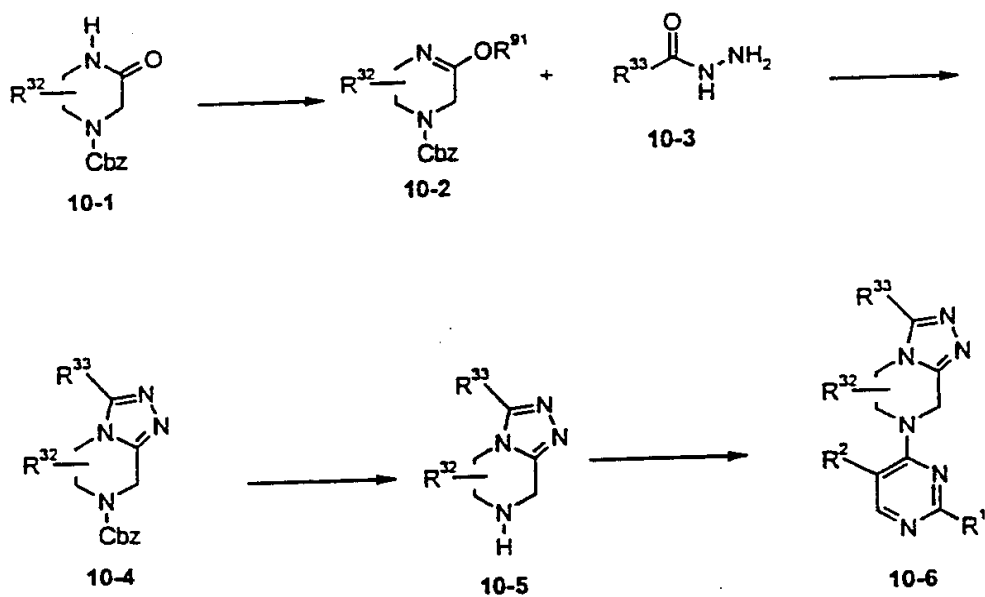
式 8-5 化合物通过胺 8-2 的置换反应按照反应方案 1 的描述制备, 其中胺 8-2 相当于 R³-NH。

反应方案 9



式 9-3 化合物按照反应方案 2 中描述的一般方法从 1-苄基-4-氧代-3-哌啶甲酸乙酯盐酸盐 (9-1) 制备。在某些情况下, 当 R²⁹ 是 H 时, 用 N-叔丁氧羰基-3-(二甲氨基亚甲基)-4-哌啶酮 (9-2, Chemical Abstracts 121: 157661) 作为原料。

反应方案 10



其中 R^1 、 R^2 、 R^{32} 和 R^{33} 如上所定义的式 10-6 化合物按照反应方案 10 的描述制备，更具体的描述如下。

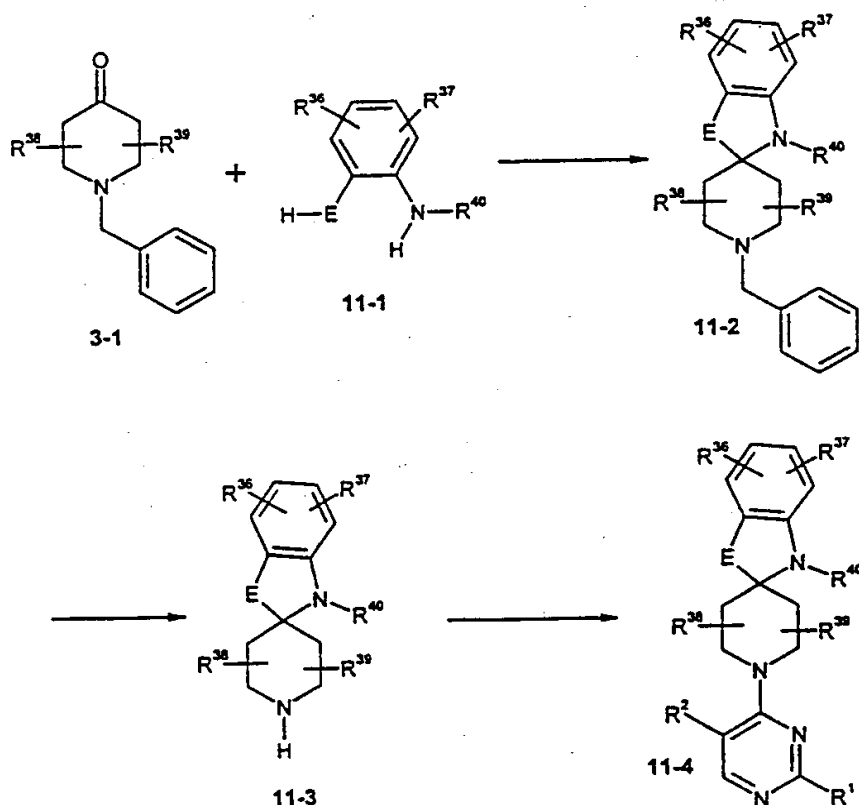
其中 R^{91} 是 (C_1-C_4) 烷基的式 10-2 化合物通过将其中 Cbz 是苄氧羰基的式 10-1 化合物与 O-烷基化试剂反应进行制备。优选的式 10-1 化合物是 3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯。优选的 O-烷基化试剂是三乙基氧膦四氯硼酸盐。反应在常压下在反应惰性溶剂中进行。优选的溶剂包括芳香族或脂肪族烃、卤化碳和醚。特别优选二氯甲烷。反应时间为 2 小时至 3 天，反应温度为 -100°C 至室温。

式 10-4 的化合物通过将式 10-2 化合物与式 10-3 化合物缩合进行制备。所述式 10-3 化合物是可购买到的、文献中已知的，或者很容易通过胼和活化的羧酸例如酰氯的常规酰胺化反应制得。该反应是本领域技术人员熟知的。缩合反应优选在常压下进行，但是，如需要，也可以采用最高 250 psi 的较高的压力。反应在反应惰性溶剂中进行，所述溶剂优选选自 (C_1-C_4) 醇、芳香族或脂肪族烃、极性非质子溶剂、卤化碳和醚或其混合物。反应在室温至 180°C 的温度下进行。反应时间为 2 小时至 3 天。

式 10-5 化合物从式 10-4 化合物通过在本领域技术人员熟知的常规条件下的 Cbz 氨基甲酸酯的 Lewis 酸催化裂解或氢解来制备，具体描述参见 Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 2 版; John Wiley & Sons Inc.: New York, 1991, 335-338 页。

式 10-6 化合物通过式 10-5 的胺的置换反应按照反应方案 1 的描述制备，其中胺 10-5 相当于 $R^3\text{-NH}$ 。

反应方案 11



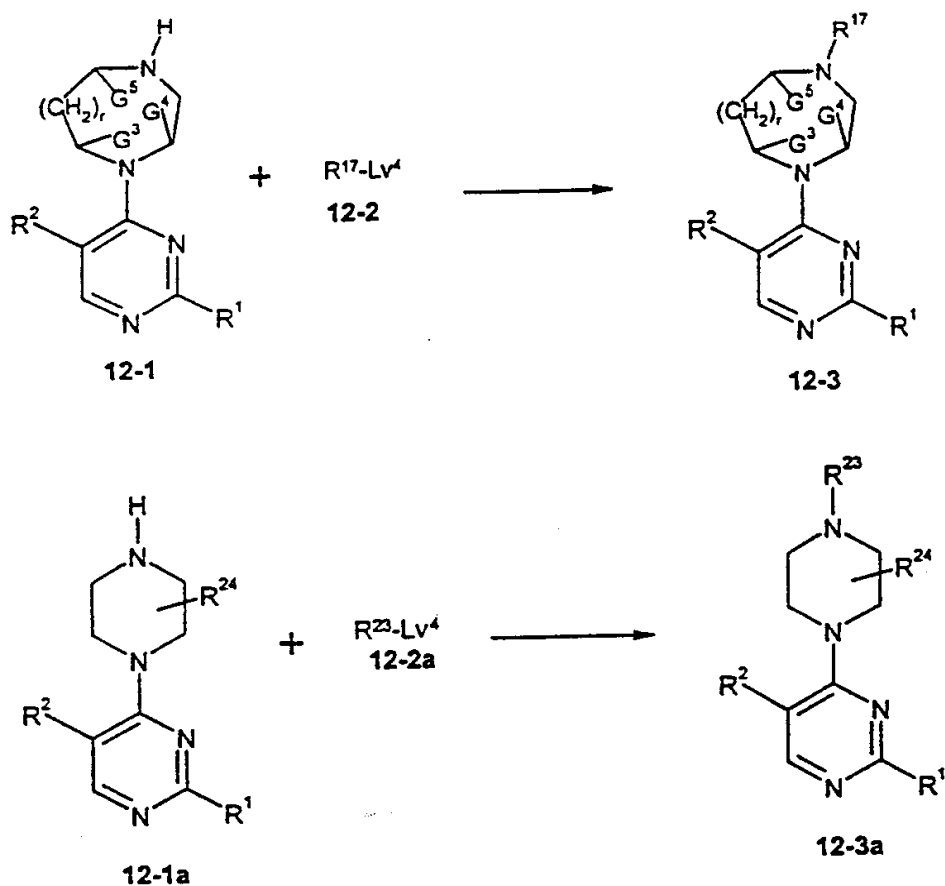
其中 R¹、R²、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹ 和 R⁴⁰ 如上所定义的式 11-4 化合物按照反应方案 11 中的描述制备，更具体的描述如下。

当 R³⁸ 和 R³⁹ 是氢时，将 1-苄基-4-哌啶酮(3-1) (来自 Aldrich) 与式 11-1 化合物 (可购买到或者是本领域技术人员熟知的) 缩合得到式 11-2 化合物。当 R³⁸ 和 R³⁹ 不是氢时，式 3-1 化合物可以按照本领域技术人员熟知的方法制备。反应在常压下、在不含溶剂的条件下或在反应惰性溶剂中进行。优选的溶剂包括 (C₁-C₄) 醇、芳香族或脂肪族烃、极性非质子溶剂、卤化碳和醚。反应时间为 2 小时至 3 天，反应温度为室温至所用溶剂的回流温度。更具体的条件可以参见 Indian J. Chem. 1976, 14B, 984 和 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1984, 2465。

式 11-3 化合物通过按照与以上制备式 2-6 化合物时采用的方法类似的方式从式 11-2 化合物脱除苄基保护基进行制备。

式 11-4 化合物通过式 11-3 的胺的置换反应按照反应方案 1 的描述制备，其中胺 11-3 相当于 R³-NH。

反应方案 12



其中 R^{17} 和 R^{23} 是 (C_1-C_6) 烷氧羰基、 (C_1-C_6) 烷基羰基、 Ar^2 -羰基、 (C_1-C_6) 烷基磺酰基、 Ar^2 -磺酰基或 Ar^2 -亚磺酰基的式 12-3 和 12-3a 的化合物按照以上反应方案 12 进行制备，具体描述如下。

其中 R^{17} 和 R^{23} 如上一段所定义的式 12-3 和 12-3a 的化合物分别通过与其中 Lv^4 是氯的式 12-2 和 12-2a 的化合物缩合进行制备。式 12-2 和 12-2a 化合物的例子包括 (C_1-C_6) 烷氧基 COCl 、 (C_1-C_6) 烷基 COCl 、 $\text{Ar}^2\text{-COCl}$ 、 (C_1-C_6) 烷基 SO_2Cl 、 $\text{Ar}^2\text{-SO}_2\text{Cl}$ 或 $\text{Ar}^2\text{-SOCl}$ 。反应在无水条件下、在非水碱的存在下进行，所述的碱包括有机胺例如三乙胺、 $\text{N,N}'$ -二异丙基乙胺和吡啶及其衍生物。反应在反应惰性溶剂中进行。用于该反应的优选的溶剂包括卤化碳、脂肪族或芳香族烃、醚、乙酸乙酯、吡啶及其混合物。反应时间为 15 分钟至 24 小时，反应温度为 0°C 至 80°C 或所用溶剂的回流温度。反应优选在 0°C 至室温

以及常压下进行。选择性的保护基的脱除按照反应方案 1 的描述进行。

其中 R^{17} 和 R^{23} 是 (C_1-C_6) 烷基羰基或 Ar^2 -羰基的式 12-3 和 12-3a 化合物也可以按照以上反应方案 12 进行制备，具体描述如下。

其中 R^{17} 和 R^{23} 是 (C_1-C_6) 烷基羰基或 Ar^2 -羰基的式 12-3 和 12-3a 化合物通过与其中 Lv^4 是羟基的式 12-2 或 12-2a 的化合物在偶联剂例如二环己基碳二亚胺或 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐的存在下的缩合反应进行制备。反应在反应惰性溶剂中进行。优选的溶剂包括卤化碳、脂肪族/芳香族烃和醚。特别优选的溶剂包括二氯甲烷和氯仿。其它可以使用的偶联剂是本领域技术人员熟知的，其包括但不限于，各种磷试剂、氯甲酸乙酯和 N-羟基琥珀酰亚胺。选择性的保护基的脱除按照反应方案 1 中的描述进行。

其中 R^{17} 是 (C_1-C_6) 烷基的式 12-3 化合物也可以按照反应方案 12 的描述制备，具体描述如下。

其中 R^{17} 是 (C_1-C_6) 烷基的式 12-3 化合物通过将式 12-1 化合物与其中 R^{17} 是 (C_1-C_4) 烷基并且 Lv^4 是 Cl、Br、I、甲磺酰氧基、对-甲苯磺酰氧基或三氟甲磺酰氧基的式 12-2 化合物反应进行制备。反应在无水条件下、在非水碱的存在下进行，所述的碱包括有机胺例如三乙胺、Hunig's 碱和吡啶及其衍生物。反应在反应惰性溶剂中进行。用于该反应的优选的溶剂包括卤化碳、脂肪族或芳香族烃、醚、乙酸乙酯、吡啶及其混合物。反应时间为 15 分钟至 24 小时，反应温度为室温至 80°C 或所用溶剂的回流温度。反应优选在室温和常压下进行。

用于上述化合物的原料和反应物也是易得的，或者可由本领域技术人员采用常规的有机合成方法合成。例如，本文中所用的许多化合物与天然化合物有关或者是从天然化合物衍生得到的，这些化合物有很大的科学价值和商业需求，因此许多这样的化合物可以购买到或者在文献中有报道，或者很容易从其它可以获得的物质通过文献中报道的方法制得。

本发明的化合物可以抑制山梨醇脱氢酶的形成，因此可用于治疗

糖尿病并发症，包括但不限于糖尿病性肾病、糖尿病神经病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性微血管病和糖尿病性大血管病以及糖尿病性心肌病等并发症。本发明的化合物作为药物在哺乳动物(例如人)中治疗疾病(例如本文中详细描述的那些，例如糖尿病并发症如糖尿病性心肌病、糖尿病神经病、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性微血管病和糖尿病性大血管病)的用途可以通过本发明式 I 化合物在常规实验中的活性证实。这些实验还提供了将本发明式 I 化合物的活性与其它已知化合物的活性进行比较的方法。这些比较的结果可用于确定在哺乳动物、包括人中治疗所述疾病的剂量水平。

SDH 活性的测量

这些实验使用雄性 Sprague-Dawley 大鼠(350-400g)。通过尾静脉注射链佐星 85mg/kg 在部分大鼠中诱导糖尿病。24 小时后，通过口管饲法向 4 组糖尿病大鼠给予单剂量的本发明式 I 的试验化合物(0.001 至 100mg/kg)。给药 4-6 小时后处死动物并收集血液和坐骨神经。将组织和细胞用 6%高氯酸提取。

通过改良的 R. S. Clements 等的方法(Science, 166: 1007-8, 1969)测定红细胞和神经中的山梨醇。将组织提取液的等分试样加入到试验系统中，系统中各反应物的最终浓度为 0.033M 甘氨酸，pH 9.4，800mM β -烟碱腺嘌呤二核甙酸和 4 单位/mL 山梨醇脱氢酶。室温保温 30 分钟后，在荧光分光光度计上测定样品的荧光，激发光波长 366nm，发射光波长 452nm。减去适当的空白值后，从按照与组织提取液相同的方式处理的山梨醇标准物的线性回归中测定出各样品中山梨醇的量。

通过改良的 M. Ameyama 的方法(Methods in Enzymology, 89: 20-25 (1982))测定果糖。用刃天青代替铁氰化物。将组织提取液的等分试样加入到试验系统中，系统中各反应物的最终浓度为 1.2M 柠檬酸，pH 4.5，13mM 刃天青，3.3 单位/mL 果糖脱氢酶和 0.068% Triton X-100。室温保温 60 分钟后，在荧光分光光度计上测定样品

的荧光，激发光波长 560nm，发射光波长 580nm。减去适当的空白值后，从按照与组织提取液相同的方式处理的果糖标准物的线性回归中测定出各样品中的果糖的量。

通过改良的 U. Gerlach 的方法 (Methodology of Enzymatic Analyses, H. U. Bergmeyer 编, 3, 112-117 (1983)) 测定 SDH 活性。将血清或尿的等分试样加入到试验系统中，系统中各反应物的最终浓度为 0.1M 磷酸钾缓冲液，pH7.4，5mM NAD，20mM 山梨醇和 0.7 单位/mL 山梨醇脱氢酶。室温保温 10 分钟后，于 340nm 下测定样品吸光度的平均改变。SDH 活性用毫 OD₃₄₀ 单位/分钟 (OD₃₄₀ = 340nm 的光密度) 表示。

任何醛糖还原酶抑制剂均可作为本发明的第二种化合物 (活性物质) 用于联合疗法。术语醛糖还原酶抑制剂是指可以抑制由醛糖还原酶催化的葡萄糖向山梨醇的生物转化的化合物。这种抑制作用很容易由本领域技术人员根据常规的试验确定 (J. Malone, Diabetes, 29: 861-864, 1980. “红细胞山梨醇，糖尿病控制的指示剂”)。在下文中记载了各种醛糖还原酶抑制剂，其它醛糖还原酶抑制剂是本领域技术人员可以获知的。以下所列的美国专利所公开的内容引入本文作为参考。此外，在括号内记录了通用的化学 USAN 名称或其它命名，以及公开该化合物的适当专利文献。

醛糖还原酶抑制剂在组织中的活性可以通过测定降低组织山梨醇 (即，通过阻断醛糖还原酶抑制山梨醇的进一步生产) 或降低组织果糖 (通过阻断醛糖还原酶抑制山梨醇的生产从而抑制果糖的生产) 所需的醛糖还原酶抑制剂的量来确定。虽然不想受到任何具体的理论或机理的束缚，但确信醛糖还原酶抑制剂可以通过抑制醛糖还原酶来预防或减少下文所述的局部缺血性损伤。

因此，可用于本发明的组合物和方法的醛糖还原酶抑制剂的例子包括：

1. 3-(4-溴-2-氟苄基)-3,4-二氢-4-氧代-1-呋喃乙酸 (泊那司他, US 4,251,528);

2. N-[[(5-三氟甲基)-6-甲氧基-1-萘基]硫代甲基]-N-甲基甘氨酸(托瑞司他, US 4,600,724);
3. 5-[(Z,E)- β -甲基亚肉桂基]-4-氧代-2-硫代-3-噻唑烷乙酸(依帕司他, US 4,464,382, US 4,791,126, US 4,831,045);
4. 3-(4-溴-2-氟苄基)-7-氯-3,4-二氢-2,4-二氧代-1(2H)-噻唑啉乙酸(折那司他, US 4,734,419 和 4,883,800);
5. 2R,4R-6,7-二氯-4-羟基-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸(US 4,883,410);
6. 2R,4R-6,7-二氯-6-氟-4-羟基-2-甲基苯并二氢吡喃-4-乙酸(US 4,883,410);
7. 3,4-二氢-2,8-二异丙基-3-氧代-2H-1,4-苯并噁嗪-4-乙酸(US 4,771,050);
8. 3,4-二氢-3-氧代-4-[(4,5,7-三氟-2-苯并噻唑基)甲基]-2H-1,4-苯并噁嗪-2-乙酸(US 5,252,572);
9. N-[3,5-二甲基-4-[(硝基甲基)磺酰基]苯基]-2-甲基-苯乙酰胺(ZD5522, US 5,270,342 和 US 5,430,060);
10. (S)-6-氟螺[苯并二氢吡喃-4,4'-咪唑烷]-2,5'-二酮(索比尼尔, US 4,130,714);
11. d-2-甲基-6-氟-螺(苯并二氢吡喃-4',4'-咪唑烷)-2',5'-二酮(US 4,540,704);
12. 2-氟-螺(9H-芴-9,4'-咪唑烷)-2',5'-二酮(US 4,438,272);
13. 2,7-二氟-螺(9H-芴-9,4'-咪唑烷)-2',5'-二酮(US 4,436,745, US 4,438,272);
14. 2,7-二-氟-5-甲氧基-螺(9H-芴-9,4'-咪唑烷)-2',5'-二酮(US 4,436,745, US 4,438,272);
15. 7-氟-螺(5H-茚并[1,2-b]吡啶-5,3'-吡咯烷)-2',5'-二酮(US 4,436,745, US 4,438,272);
16. d-顺-6'-氟-2,3-二氢-2'-甲基-螺-(咪唑烷-4,4'-4'H-吡

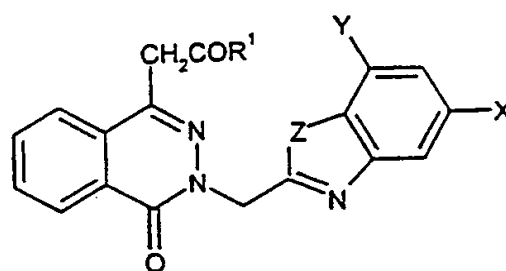
喃并(2,3-b)吡啶)-2,5-二酮(US 4,980,357);

17. 螺[咪唑烷-4,5'(6H)-喹啉]-2,5-二酮-3'-氯-7,'8'-二氢-7'-甲基-(5'-顺)(US 5,066,659);

18. (2S,4S)-6-氯-2',5'-二氧代螺(苯并二氢吡喃-4,4'-咪唑烷)-2-甲酰胺(US 5,447,946); 和

19. 2-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-6-氟螺[异喹啉-4(1H),3'-吡咯烷]-1,2',3,5'(2H)-四酮(ARI-509, US 5,037,831)。

其它醛糖还原酶抑制剂包括式 ARI 的化合物,



ARI

或其可药用盐, 其中

式 ARI 化合物中的 Z 是 O 或 S;

式 ARI 化合物中的 R¹ 是羟基或是能够在体内脱除而生成其中 R¹ 是 OH 的式 ARI 化合物的基团;

式 ARI 化合物中的 X 和 Y 相同或不同并且选自氢、三氟甲基、氟和氯。

上述醛糖还原酶抑制剂中的一个优选的亚组包括编号为 1、2、3、4、5、6、9、10 和 17 的化合物以及如下式 ARI 的化合物:

20. 3,4-二氢-3-(5-氟苯并噻唑-2-基甲基)-4-氧代酞嗪-1-基乙酸 [R¹= 羟基; X = F; Y = H];

21. 3-(5,7-二氟苯并噻唑-2-基甲基)-3,4-二氢-4-氧代酞嗪-1-基乙酸 [R¹= 羟基; X = Y = F];

22. 3-(5-氯苯并噻唑-2-基甲基)-3,4-二氢-4-氧代酞嗪-1-基乙酸 [R¹= 羟基; X = Cl; Y = H];

23. 3-(5,7-二氯苯并噻唑-2-基甲基)-3,4-二氢-4-氧代酞嗪-

1-基乙酸 [$R^1 = \text{羟基}$; $X = Y = \text{Cl}$];

24. 3,4-二氢-4-氧代-3-(5-三氟甲基苯并噁唑-2-基甲基)酞嗪-1-基乙酸 [$R^1 = \text{羟基}$; $X = \text{CF}_3$; $Y = \text{H}$];

25. 3,4-二氢-3-(5-氟苯并噁唑-2-基甲基)-4-氧代酞嗪-1-基乙酸 [$R^1 = \text{羟基}$; $X = \text{F}$; $Y = \text{H}$];

26. 3-(5,7-二氟苯并噁唑-2-基甲基)-3,4-二氢-4-氧代酞嗪-1-基乙酸 [$R^1 = \text{羟基}$; $X = Y = \text{F}$];

27. 3-(5-氟苯并噁唑-2-基甲基)-3,4-二氢-4-氧代酞嗪-1-基乙酸 [$R^1 = \text{羟基}$; $X = \text{Cl}$; $Y = \text{H}$];

28. 3-(5,7-二氟苯并噁唑-2-基甲基)-3,4-二氢-4-氧代酞嗪-1-基乙酸 [$R^1 = \text{羟基}$; $X = Y = \text{Cl}$]; 和

29. 唑泊司他; 1-酞嗪乙酸, 3,4-二氢-4-氧代-3-[[5-(三氟甲基)-2-苯并噁唑基]甲基]- [$R^1 = \text{羟基}$; $X = \text{三氟甲基}$; $Y = \text{H}$].

在化合物 20-23 和 29 中, Z 是 S。在化合物 24-28 中, Z 是 O。

在上述亚组中, 更优选化合物 20-29, 特别优选 29。

特别优选的醛糖还原酶抑制剂是 1-酞嗪乙酸, 3,4-二氢-4-氧代-3-[[5-(三氟甲基)-2-苯并噁唑基]甲基]-。

术语“羧酸醛糖还原酶抑制剂的酰基”是指含有羧酸基团并且其中的羧酸基团被羰基代替了的上述醛糖还原酶抑制剂。

本发明的醛糖还原酶抑制剂化合物很容易获得, 或者可以由本领域技术人员利用常规的有机合成方法方便地合成, 具体内容可以参见相关的专利说明书。

可以使用对本发明的活性有效量的本发明醛糖还原酶抑制剂。通常, 本发明的醛糖还原酶抑制剂的有效剂量为约 0.1mg/kg/天至 100mg/kg/天单次给药或分多次给药, 优选 0.1mg/kg/天至 20mg/kg/天单次给药或分多次给药。

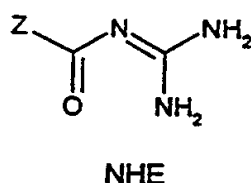
任何钠氢离子交换(NHE-1)抑制剂均可作为本发明的第二种化合物(活性物质)用于联合疗法。术语 NHE-1 抑制剂是指可以抑制钠/质子(Na^+/H^+)交换转运系统的化合物, 该化合物可用于治疗或预防由于

钠/质子(Na^+/H^+)交换转运系统的加速所引起或加重的疾病,例如心血管疾病[例如动脉硬化、高血压、心律失常(例如局部缺血性心律失常、由于心肌梗塞引起的心律失常、心肌昏厥、心肌功能障碍、PTCA或溶栓后的心律失常等)、心绞痛、心脏肥大、心肌梗塞、心衰(例如充血性心衰、急性心衰、心脏肥大等)、PTCA、PTCI后的再狭窄、休克(例如出血性休克、内毒素休克等)]、肾疾病(例如糖尿病、糖尿病性肾病、缺血性急性肾衰等)、与局部缺血或局部缺血再灌注有关的器官疾病[例如与心肌缺血再灌注有关的疾病、急性肾衰或由手术治疗例如冠状动脉旁路移植(CABG)手术、血管手术、器官移植、非心脏的手术或经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)引起的疾病]、脑血管疾病(例如缺血性中风、出血性中风等)、脑缺血疾病(例如与脑梗塞有关的疾病、脑中风后引起的后遗症或脑水肿。NHE-1抑制剂还可用作冠状动脉旁路移植(CABG)手术、血管手术、经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)、PTCI、器官移植和非心脏的手术过程中的心肌保护剂。NHE-1抑制剂作为药物在哺乳动物(例如人)中治疗疾病(例如本文中详细描述的疾病,例如在手术过程中的心肌保护或在存在进行性心脏或脑局部缺血事件的患者中的心肌保护或在被诊断为患有冠心病、易患冠心病、心脏功能障碍或心肌昏厥的患者中的长期的心脏保护)的用途可以通过本发明的式 I 化合物在常规的临床前心脏保护试验[参见 Klein, H. 等, *Circulation* 92: 912-917 (1995) 中的体内试验; Scholz, W. 等, *Cardiovascular Research* 29: 260-268 (1995) 中的离体心脏试验; Yasutake M. 等, *Am. J. Physiol.*, 36: H2430-H2440 (1994) 中的抗心律失常试验; Kolke 等, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 112: 765-775 (1996) 中的 NMR 试验]和以下描述的其它体外和体内试验中的活性来证实。这些实验还提供了将本发明式 I 化合物的活性与其它已知化合物的活性进行比较的方法。这些比较的结果可用于确定在哺乳动物、包括人中治疗所述疾病的剂量水平。

NHE-1 抑制剂公开于美国专利 5,698,581、欧洲专利申请公开号 EP 803501 A1、国际专利申请公开号 WO 94/26709 和

PCT/JP97/04650 中，这些专利申请均引入本文作为参考。这些专利申请中所公开的 NHE-1 抑制剂可用于本发明的联合形式。所述 NHE-1 抑制剂可以按照这些专利申请中的描述进行制备。

优选的 NHE-1 抑制剂包括化合物式 NHE 的化合物，



其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐，其中

式 NHE 化合物中的 Z 是通过碳连接的 5 元、二氮杂、二不饱和环，环中含有两个相邻的氮，所述的环选择性地被最多 3 个彼此独立地选自 R^1 、 R^2 和 R^3 的取代基单、二或三取代；

或者

式 NHE 化合物中的 Z 是通过碳连接的 5 元、三氮杂、二不饱和环，所述的环选择性地被最多 2 个彼此独立地选自 R^4 和 R^5 的取代基单或二取代；

其中，式 NHE 化合物中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 彼此独立地是氢、羟基-(C_1 - C_4)烷基、(C_1 - C_4)烷基、(C_1 - C_4)烷硫基、(C_3 - C_4)环烷基、(C_3 - C_7)环烷基(C_1 - C_4)烷基、(C_1 - C_4)烷氧基、(C_1 - C_4)烷氧基(C_1 - C_4)烷基、单-N-或二-N, N-(C_1 - C_4)烷基氨基甲酰基、M 或 M (C_1 - C_4)烷基，前述的(C_1 - C_4)烷基部分均选择性地含有 1-9 个氟；所述(C_1 - C_4)烷基或(C_3 - C_4)环烷基选择性地被羟基、(C_1 - C_4)烷氧基、(C_1 - C_4)烷硫基、(C_1 - C_4)烷基亚磺酰基、(C_1 - C_4)烷基磺酰基、(C_1 - C_4)烷基、单-N-或二-N, N-(C_1 - C_4)烷基氨基甲酰基或单-N-或二-N, N-(C_1 - C_4)烷基氨基磺酰基单取代或二取代；并且所述(C_3 - C_4)环烷基选择性地含有 1-7 个氟；

其中，式 NHE 化合物中的 M 是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的选择性地含有 1 至 3 个彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子的 5 至 8 元环，或是由两个稠合的部分饱和的、完全饱和的或完全不饱

和的 3 至 6 元环组成的二环, 所述 3 至 6 元环彼此独立地选择性地含有 1 至 4 个彼此独立地选自氮、硫和氧的杂原子;

式 NHE 化合物中的所述 M 选择性地被最多 3 个彼此独立地选自 R^6 、 R^7 和 R^8 的取代基所取代, 如果该部分是单环, 则在一个环上被取代, 如果该部分是二环, 则在一个或同时在两个环上被取代, 其中, R^6 、 R^7 和 R^8 之一是部分饱和的、完全饱和的或完全不饱和的选择性地含有 1 至 3 个彼此独立地选自氧、硫和氮的杂原子并且选择性地被 (C_1-C_4) 烷基取代的 3 至 7 元环, 其它的 R^6 、 R^7 和 R^8 是羟基、硝基、卤素、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基羰基、 (C_1-C_4) 烷基、甲酰基、 (C_1-C_4) 链烷酰基、 (C_1-C_4) 链烷酰氧基、 (C_1-C_4) 链烷酰氨基、 (C_1-C_4) 烷氧羰基氨基、磺酰氨基、 (C_1-C_4) 烷基磺酰氨基、氨基、单-N-或二-N, N- (C_1-C_4) 烷基氨基、氨基甲酰基、单-N-或二-N, N- (C_1-C_4) 烷基氨基甲酰基、氰基、巯基、 (C_1-C_4) 烷基硫基、 (C_1-C_4) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_4) 烷基磺酰基、单-N-或二-N, N- (C_1-C_4) 烷基氨基磺酰基、 (C_2-C_4) 链烯基、 (C_2-C_4) 链炔基或 (C_5-C_7) 环烯基,

其中所述的 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_7) 链烷酰基、 (C_1-C_4) 烷基硫基、单-N-或二-N, N- (C_1-C_4) 烷基氨基或 (C_3-C_7) 环烷基 R^6 、 R^7 和 R^8 取代基选择性地被羟基、 (C_1-C_4) 烷氧羰基、 (C_3-C_7) 环烷基、 (C_1-C_4) 链烷酰基、 (C_1-C_4) 链烷酰氨基、 (C_1-C_4) 链烷酰氧基、 (C_1-C_4) 烷氧羰基氨基、磺酰氨基、 (C_1-C_4) 烷基磺酰氨基、氨基、单-N-或二-N, N- (C_1-C_4) 烷基氨基、氨基甲酰基、单-N-或二-N, N- (C_1-C_4) 烷基氨基甲酰基、氰基、巯基、硝基、 (C_1-C_4) 烷基硫基、 (C_1-C_4) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_4) 烷基磺酰基或单-N-或二-N, N- (C_1-C_4) 烷基氨基磺酰基单取代或选择性地被 1-9 个氟取代。

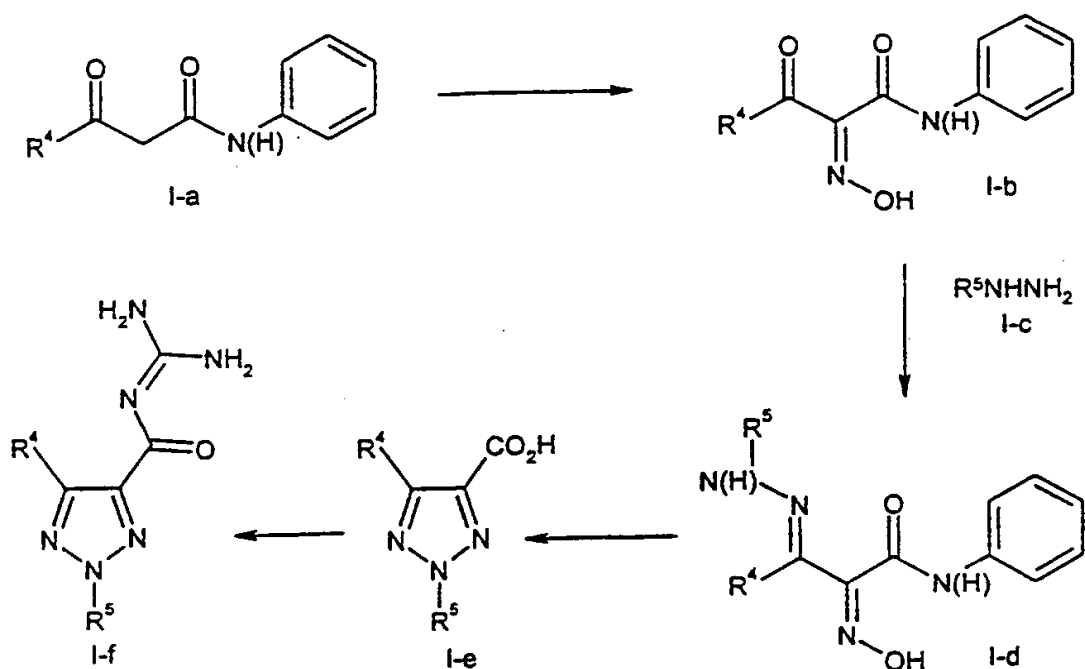
特别优选的 NHE-1 抑制剂包括 [1-(8-溴喹啉-5-基)-5-环丙基-1H-吡唑-4-羰基] 胍; [1-(6-氯喹啉-5-基)-5-环丙基-1H-吡唑-4-羰基] 胍; [1-(吡啶-7-基)-5-环丙基-1H-吡唑-4-羰基] 胍; [1-(苯并咪唑-5-基)-5-环丙基-1H-吡唑-4-羰基] 胍; [1-(1-异喹啉基)-5-环丙基-1H-吡唑-4-羰基] 胍; [5-环丙基-1-(4-喹啉基)-1H-吡唑-4-羰基] 胍;

基]脒; [5-环丙基-1-(喹啉-5-基)-1H-吡唑-4-羧基]脒; [5-环丙基-1-(喹啉-8-基)-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(吡唑-6-基)-5-乙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(吡唑-5-基)-5-乙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(苯并咪唑-5-基)-5-乙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(1-甲基苯并咪唑-6-基)-5-乙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(5-喹啉基)-5-正丙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(5-喹啉基)-5-异丙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [5-乙基-1-(6-喹啉基)-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(2-甲基苯并咪唑-5-基)-5-乙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(1,4-苯并二噁烷-6-基)-5-乙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(苯并三唑-5-基)-5-乙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(3-氯吡唑-5-基)-5-乙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(5-喹啉基)-5-丁基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [5-丙基-1-(6-喹啉基)-1H-吡唑-4-羧基]脒; [5-异丙基-1-(6-喹啉基)-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(2-氯-4-甲基磺酰基苯基)-5-环丙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(2-氯苯基)-5-环丙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(2-三氟甲基-4-氯苯基)-5-环丙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(2-溴苯基)-5-环丙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(2-氯苯基)-5-环丙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-5-环丙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(2-氯-4-甲基氨基磺酰基苯基)-5-环丙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(2,5-二氯苯基)-5-环丙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(2,3-二氯苯基)-5-环丙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(2-氯-5-氨基羧基苯基)-5-环丙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(2-氯-5-氨基磺酰基苯基)-5-环丙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(2-氯-6-三氟甲基苯基)-5-环丙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(2-氯-5-甲基磺酰基苯基)-5-环丙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(2-氯-5-二甲氨基磺酰基苯基)-5-环丙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(2-三氟甲基-4-氯苯基)-5-环丙基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [1-(2-氯苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [5-甲基-1-(2-三氟甲基苯基)-1H-吡唑-4-羧基]脒; [5-乙基-1-苯基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [5-环丙基-1-(2-三氟甲基苯基)-1H-吡唑-4-羧基]脒; [5-环丙基-1-苯基-1H-吡唑-4-羧基]脒; [5-环丙基-1-(2,6-二

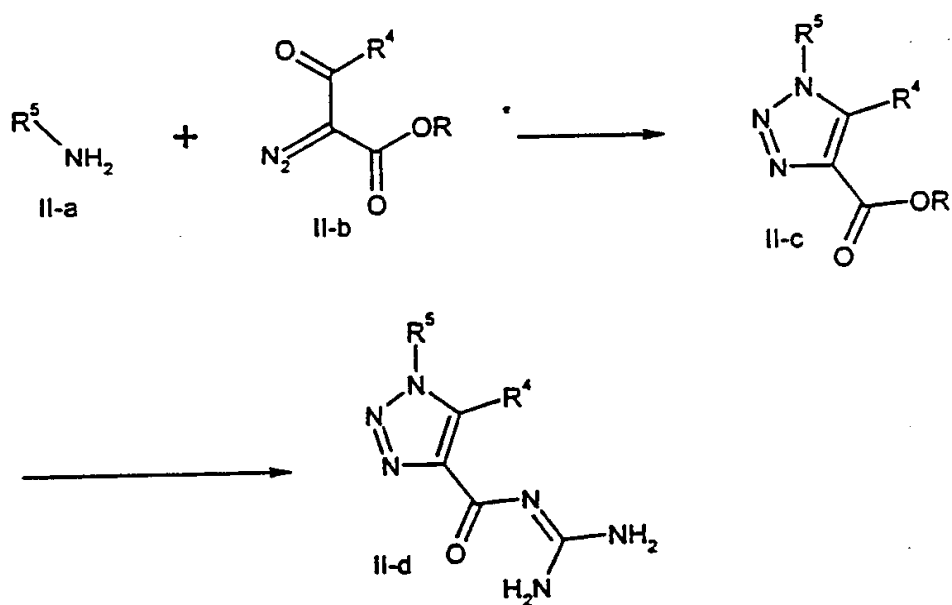
氯苯基)-1H-吡唑-4-羧基]脒或其可药用盐。

在以上两个段落中公开的优选的和特别优选的 NHE-1 抑制剂可以按照国际专利申请号 PCT/IB99/00206 中描述的方法或者按照以下描述进行制备, 其中, 在以下反应方案和描述中的变量仅指 NHE-1 化合物。

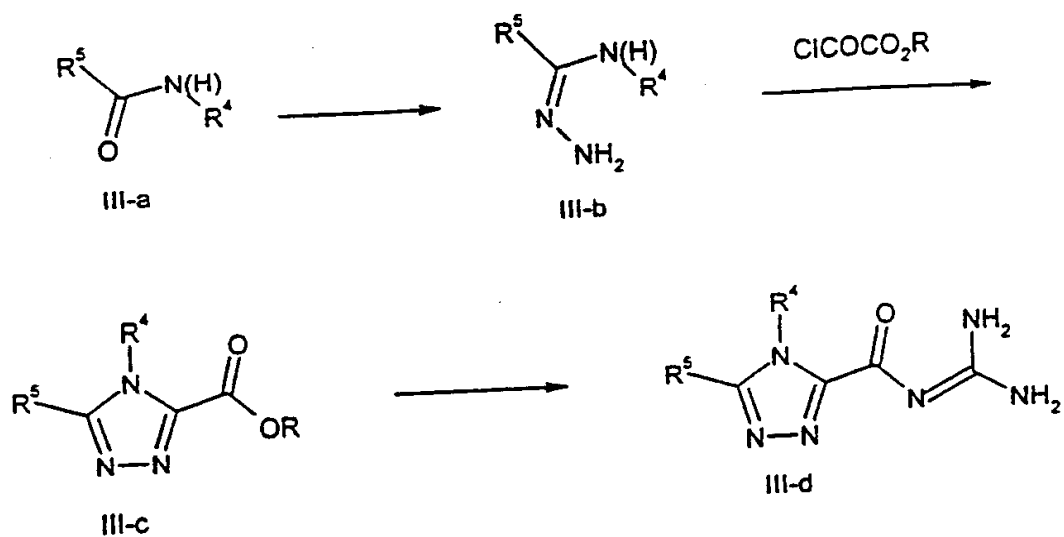
反应方案 I



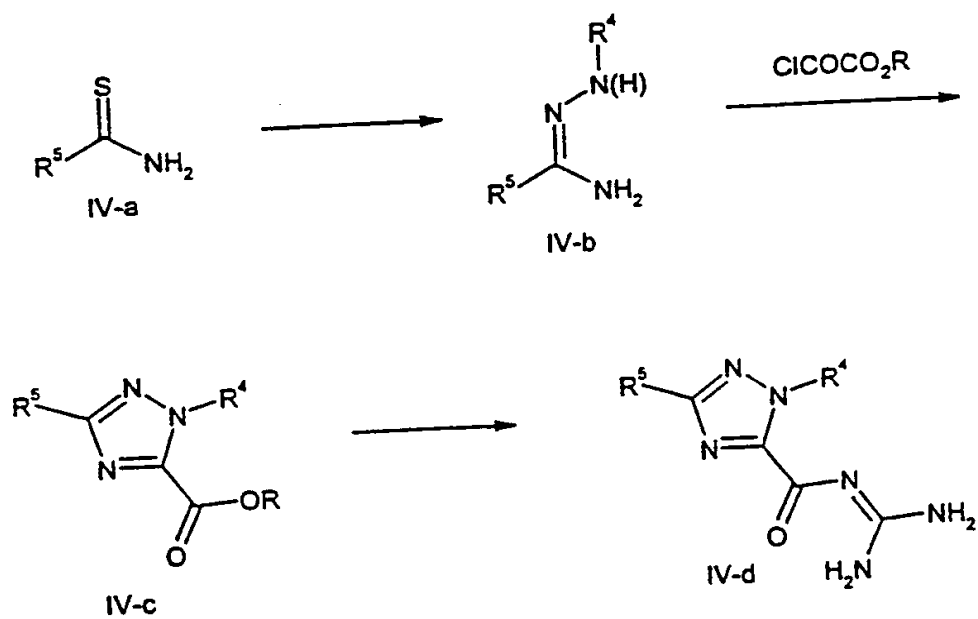
反应方案 II



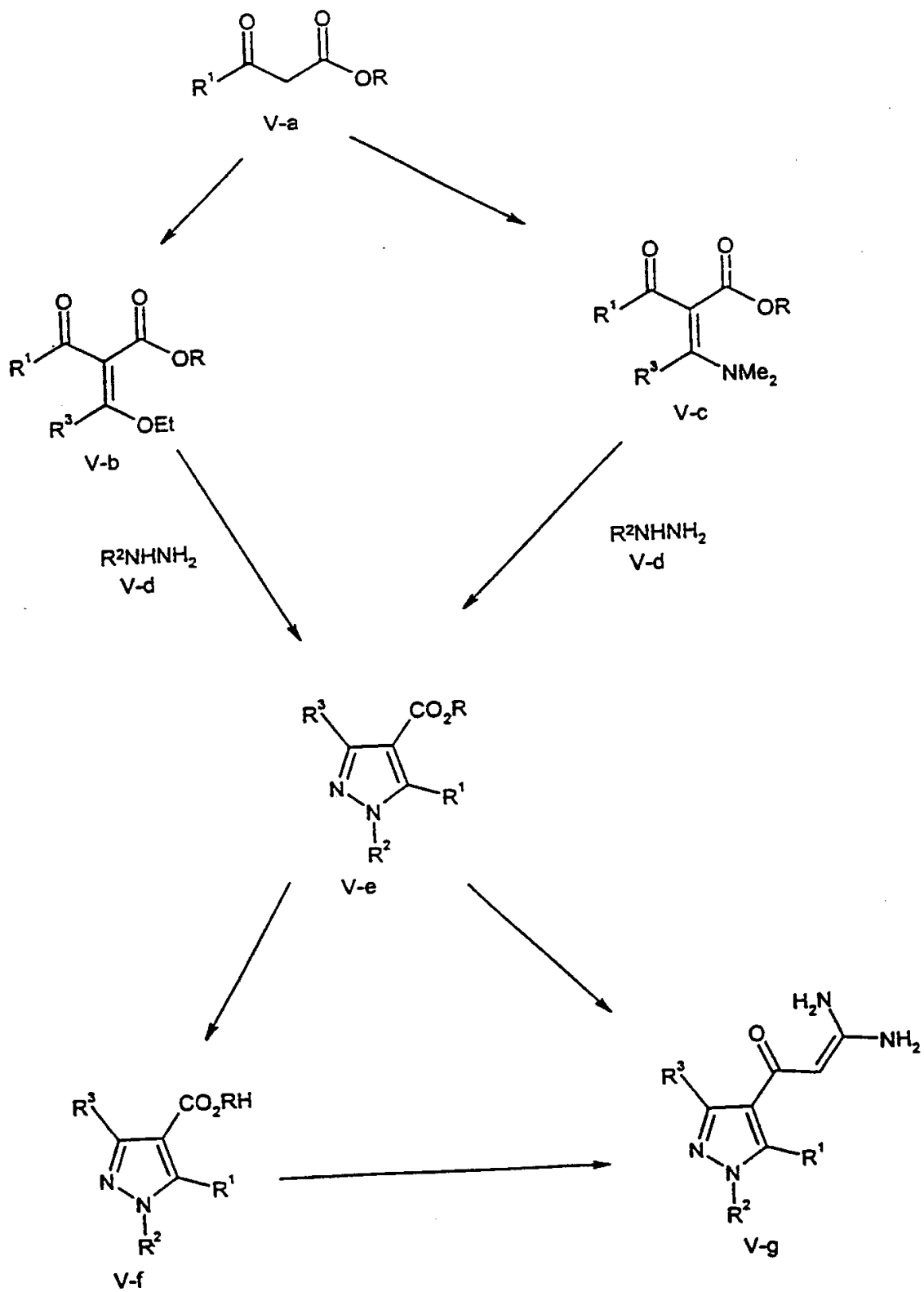
反应方案 III



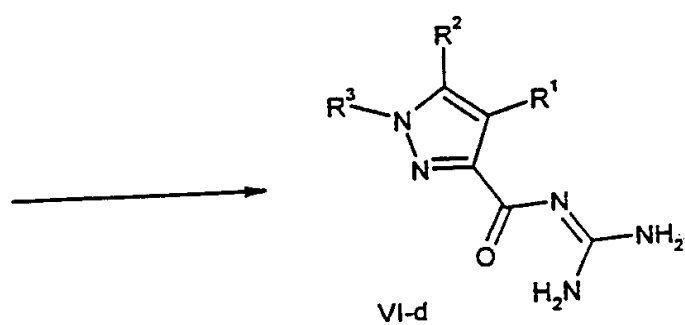
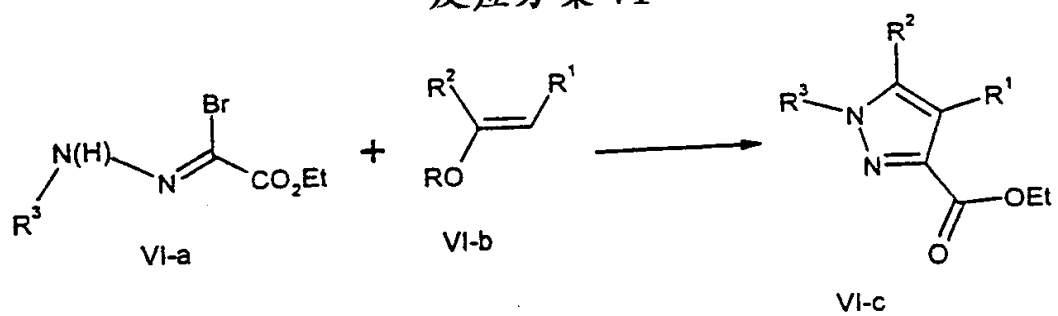
反应方案 IV



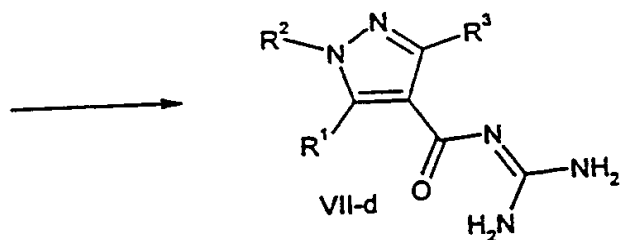
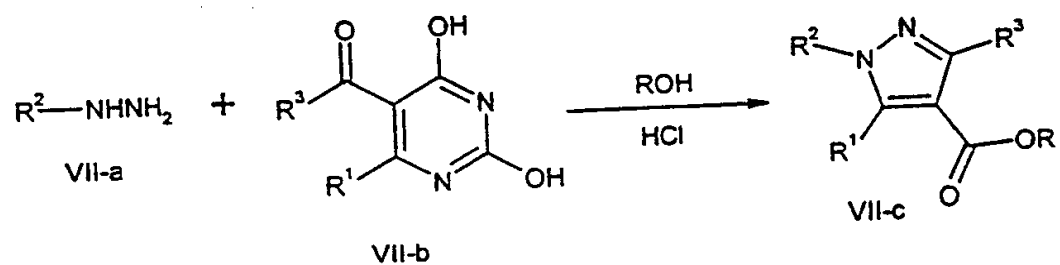
反应方案 V



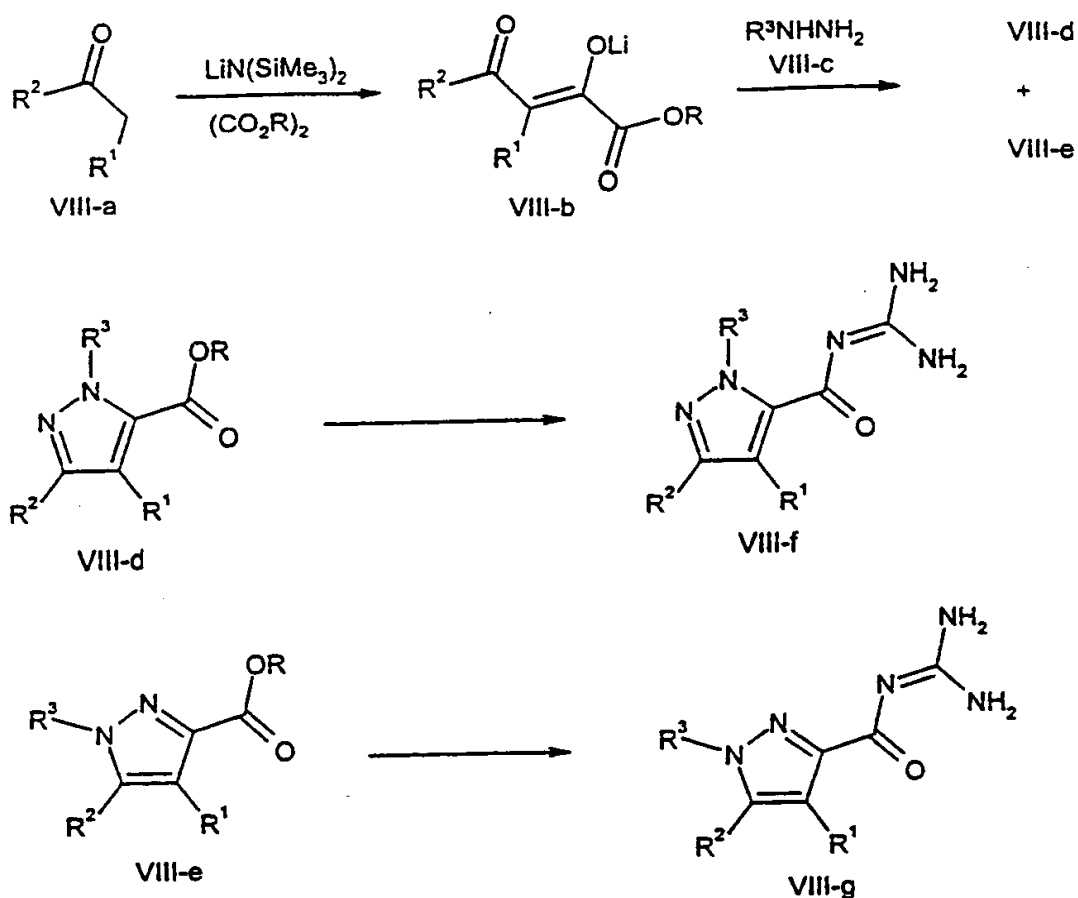
反应方案 VI



反应方案 VII



反应方案 VIII



根据反应方案 I，将式 I-a 化合物(其中 R^4 如以上式 NHE 化合物中所述)和亚硝酸钠一起溶于或悬浮在碱金属氢氧化物水溶液(例如 1N 氢氧化钠)中，然后将混合物在约 0°C 至约 5°C 下加入到 pH 值大约为 0 的酸性水溶液(例如 10% v/v 硫酸)中约 30 分钟至 1 小时。将形成的混合物过滤得到式 I-b 的脞。或者，将式 I-a 化合物溶于 1:1 乙酸/丙酸中然后在约 0°C 下加入亚硝酸钠。将反应混合物于大约 0°C 下搅拌约 2 小时，倒入冰水中然后过滤得到式 I-b 的脞。

将式 I-b 化合物与式 I-c 化合物(其中 R^5 如以上式 NHE 化合物中所述)在质子溶剂溶剂例如乙醇中于约 50°C 至约 110°C 下反应约 10 分钟至约 1 小时形成式 I-d 的脞。

将式 I-d 的脞环化然后水解成式 I-e 的三唑，反应在醇类溶剂例如 2-乙氧基乙醇中在碱性条件(例如氢氧化钾)下在约 100°C 至约 175°C

℃进行约 1/2 小时至约 2 小时，然后酸化形成式 I-e 的三唑酸。

将式 I-e 的酸与胍在适宜偶联剂的存在下偶联。适宜的偶联剂是可以将羧酸转化成能够在与胺反应时形成酰胺键的活泼物质的偶联剂。

偶联剂可以是在与羧酸和胍混合时能够使该缩合反应以单釜的方式进行试剂。偶联剂的例子是 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐-羟基苯并三唑(EDC/HBT)、二环己基碳二亚胺/羟基苯并三唑(HBT)、2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)和二乙基磷酰基氯化物。偶联反应在过量的胍作为碱的存在下、在惰性溶剂(优选非质子溶剂)中、在约-20℃至约 50℃下进行约 1 至约 48 小时。溶剂的例子包括乙腈、二氯甲烷、二甲基甲酰胺和氯仿或其混合物。

偶联剂还可以是能够将羧酸转化成活化的中间体的物质，可在第一步中分离和/或形成该活化的中间体，然后在第二步中将其与胍反应。这种偶联剂和活化的中间体的例子是用亚硫酸氯或草酰氯形成酰氯、用氰尿酸氯形成酰氯、用氯甲酸烷基酯例如氯甲酸异丁酯或异丙酯或丙烷膦酸酐(丙烷膦酸酐, PPA) (使用叔胺碱)形成羧酸的混合酸酐，或用羰基二咪唑形成酰基咪唑。如果偶联剂是草酰氯，优选将少量的二甲基甲酰胺作为共溶剂和另一种溶剂(例如二氯甲烷)一起使用以催化酰氯的形成。该活化的酸衍生物可以通过与过量的胍和适宜的碱在适宜的溶剂中混合进行偶联。适宜的溶剂/碱组合是，例如二氯甲烷、二甲基甲酰胺或乙腈或其混合物和过量的胍作为碱。其它适宜的溶剂/碱组合包括水或(C₁-C₅)醇或其混合物和共溶剂例如二氯甲烷、四氢呋喃或二氧六环和足以消耗掉反应中所释放的酸的碱例如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂。这些偶联剂的使用以及溶剂和温度的适当选择是本领域技术人员熟知的，或者很容易根据文献来确定。用于偶联羧酸的这些以及其它的条件记载于 Houben-Weyl, 第 XV 卷, 第 11 部分, E. Wunsch 编, G. Theime Verlag, 1974, Stuttgart; M. Bodansky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin 1984; 和 The Peptides, Analysis, Synthesis

and Biology (E. Gross 和 J. Meienhofer 编), 1-5 卷 (Academic Press, NY 1979-1983).

根据反应方案 II, 将式 II-a 的伯胺(其中 R^5 如以上式 NHE 化合物中所述)与式 II-b 的 α -重氮- β -酮基-酯(其中 R^4 如以上式 NHE 化合物中所述, R 是低级烷基)在四氯化钛的存在下按照与 Eguchi S. 等, Synthesis 1993, 793 所述类似的方法反应形成式 II-c 的三唑甲酸酯。将式 II-c 的酯通过与脒在醇类溶剂中在约 60℃ 至约 110℃ 的温度下、优选在回流的甲醇中反应 8 至约 20 小时直接转化成酰基脒 II-d。

根据反应方案 III, 将式 III-a 化合物(其中 R^4 和 R^5 如以上式 NHE 化合物中所述)用 Lawesson's 试剂(即, 2, 4-二(4-甲氧基苯基)-1, 3-二硫杂-2, 4-二磷杂环丁烷-2, 4-二硫化物)在非质子溶剂例如二甲氧基乙烷中在约 20℃ 至约 120℃ 下处理约 1 至 8 小时。将形成的硫酰胺用烷基化试剂例如碘甲烷在极性的惰性溶剂例如丙酮中处理, 通常在室温下处理约 8 小时至约 48 小时。将形成的化合物与无水胍在醇溶剂中在约 0℃ 至约 25℃ 下反应约 1 至 8 小时得到式 III-b 化合物(类似于 Doyle 和 Kurzer, Synthesis 1974, 583 中的描述)。

将式 III-b 化合物用单烷基草酰氯在非质子溶剂中在约 25℃ 至约 50℃ 的温度下处理约 1 至 8 小时得到其中 R 是低级烷基的式 III-c 的羧酸酯化合物。将式 III-c 的酯直接与脒在醇类溶剂中在约 60℃ 至约 110℃ 下、优选在回流的甲醇中偶联 8 至 20 小时制得式 III-d 的三唑羧基脒。

根据反应方案 IV, 将式 IV-a 化合物(其中 R^5 如以上式 NHE 化合物中所述)用碘甲烷在惰性溶剂中处理, 通常在室温下处理约 4 至 24 小时。将形成的化合物与无水 R^4 -胍(其中 R^4 如以上式 NHE 化合物中所述)在醇类溶剂中约 0℃ 至约 25℃ 下反应约 1 至 8 小时得到式 IV-b 的氨基脒化合物(类似于 Doyle 和 Kurzer, Synthesis 1974, 583 中的描述)。

将式 IV-b 化合物用单烷基草酰氯在非质子溶剂中在约 25℃ 至约

50℃的温度下处理约 1 至 8 小时得到其中 R 是低级烷基的式 IV-c 的羧酸酯化合物。将式 IV-c 的酯直接与脒在醇类溶剂中在约 60℃至约 110℃下、优选在回流的甲醇中偶联 8 至 20 小时制得式 IV-d 的三唑羰基脒。

根据反应方案 V，将式 V-a 化合物(其中 R^1 如以上式 NHE 化合物中所述)与过量的 $(CH_3O)_2C(R^3)N(CH_3)_2$ (N, N-二甲基酰胺二甲缩醛)(其中 R^3 如以上式 NHE 化合物中所述)在不存在或存在酸性催化剂例如对-甲苯磺酸的条件下在约 90℃至约 110℃下混合约 1 至约 2 小时制得以上式 V-c 的化合物。

将式 V-c 化合物与式 V-d 化合物(其中 R^2 如以上式 NHE 化合物中所述)在惰性溶剂例如乙醇中在约 20℃至约 30℃的温度下环化约 5 分钟至约 1 小时，然后加热至约 70℃至约 110℃约 2 小时至约 4 小时形成式 V-f 的吡唑。

或者，根据反应方案 V，将式 V-a 化合物(其中 R^1 如以上式 NHE 化合物中所述)与原酸三乙酯(即， $R^3C(OEt)_3$ ，其中 R^3 如以上式 NHE 化合物中所述)和乙酸酐在约 120℃至约 150℃的温度下混合约 2 至约 5 小时制得式 V-b 化合物。

将式 V-b 化合物与式 V-d 化合物(其中 R^2 如以上式 NHE 化合物中所述)环化形成式 V-c 的吡唑。

将式 V-c 的吡唑用碱例如氢氧化钠或氢氧化锂在溶剂例如水和/或甲醇和/或 THF 中在室温或升高的温度(例如回流)下水解约 1 小时至约 5 小时制得式 V-f 的酸。

将式 V-f 的酸和脒在以上将式 I-e 的酸和脒偶联时所述的适宜的偶联剂的存在下偶联。在一个实施方案中，将式 V-f 的酸用亚硫酰氯在约 60℃至约 90℃下活化约 15 分钟至约 2 小时。将形成的活化的酰氯与盐酸脒和无机碱(例如氢氧化钠)在无水的四氢呋喃和选择性的甲醇和/或水中混合。将溶液加热，通常加热回流约 1 小时至约 8 小时制得式 V-g 化合物。

或者，根据反应方案 V，可将式 V-e 化合物通过多种方法直接转

化成式 V-g 化合物。例如，可将式 V-e 化合物在过量脒的存在下、在极性质子溶剂例如甲醇或异丙醇中在适宜的温度下(通常是回流)加热约 1 至约 72 小时。该转化还可以通过从式 V-e 化合物和过量脒的混合物中在约 1 至约 100mmHg 的压力和约 25℃ 至约 95℃ 的温度下反复除去溶剂，例如除去乙醇或甲苯约 4 次来进行。该反应还可以在不含溶剂的条件下，通过将式 V-e 化合物和过量脒的混合物在约 100℃ 至约 180℃、选择性地在约 1 至约 100mmHg 的压力下加热约 5 分钟至约 8 小时来进行。

根据反应方案 VI，将式 VI-a 化合物(其中 R^3 如以上式 NHE 化合物中所述)与式 VI-b 化合物(其中 R^1 和 R^2 如以上式 NHE 化合物中所述)在非质子溶剂中、在适宜的胺碱例如三乙胺的存在下在约 0℃ 至约 25℃ 下反应约 2 小时至约 24 小时形成式 VI-c 化合物。

将形成的式 VI-c 化合物用前面的反应方案中描述的方法之一(例如使用羰基二咪唑的方法)水解和偶联形成式 VI-d 化合物。

根据反应方案 VII，将式 VII-a 的脒(其中 R^2 如以上式 NHE 化合物中所述)与适宜的式 VII-b 的化合物按照 Bajnati, A. 和 Hubert-Habart, M. 的方法(Bull. Soc. Chim. France 1988, 540)反应形成其中 R 是低级烷基的式 VII-c 的吡唑酯。将形成的吡唑酯用上述的水解和偶联方法转化成式 VII-d 的酰基脒。

根据反应方案 VIII，将式 VIII-a 化合物(其中 R^2 和 R^1 如以上式 NHE 化合物中所述)按照 J. Het. Chem. 1989, 26, 1389 中描述的方法转化成其中 R 是低级烷基的式 VIII-b 的锂盐。将式 VIII-b 的锂盐与式 VIII-c 的脒(其中 R^3 如以上式 NHE 化合物中所述)在惰性溶剂例如乙醇中、在无机酸的存在下在约 20℃ 至约 30℃ 的温度下混合约 5 分钟至约 1 小时，然后加热至约 70℃ 至约 110℃ 2 小时至约 4 小时形成式 VIII-d 和 VIII-e 的吡唑。将式 VIII-d 和 VIII-e 的吡唑分别用上述的水解和偶联方法转化成式 VIII-f 和 VIII-g 的酰基脒。制备本文所述化合物所用的方法可能需要对远端的(remote)功能基(例如式 I 的前体中的伯胺、仲胺、羧基)进行保护。是否需要进行保护取决

于远端功能基的性质和制备方法的条件。本领域技术人员很容易确定是否需要进行保护。所述保护/脱保护方法的使用也是本领域技术人员熟知的。关于保护基及其应用的一般性描述可以参见 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991。

当本发明的式 I 化合物与 NHE-1 抑制剂联合使用时, 可以抑制钠/质子 (Na^+/H^+) 交换转运系统, 因此可用于治疗或预防由于钠/质子 (Na^+/H^+) 交换转运系统的加速所引起或加重的疾病, 例如心血管疾病 [例如动脉硬化、高血压、心律失常 (例如局部缺血性心律失常、由于心肌梗塞引起的心律失常、心肌昏厥、心肌功能障碍、PTCA 或溶栓后的心律失常等)、心绞痛、心脏肥大、心肌梗塞、心衰 (例如充血性心衰、急性心衰、心脏肥大等)、PTCA、PTCI 后的再狭窄、休克 (例如出血性休克、内毒素休克等)]、肾疾病 (例如糖尿病、糖尿病性肾病、缺血性急性肾衰等)、与局部缺血或局部缺血再灌注有关的器官疾病 [例如与心肌缺血再灌注有关的疾病、急性肾衰或由手术治疗例如冠状动脉旁路移植 (CABG) 手术、血管手术、器官移植、非心脏的手术或经皮腔内冠状动脉成形术 (PTCA) 引起的疾病]、脑血管疾病 (例如缺血性中风、出血性中风等)、脑缺血疾病 (例如与脑梗塞有关的疾病、脑中风后引起的后遗症或脑水肿)。

优选将本发明的式 I 化合物和 NHE-1 抑制剂联用在冠状动脉旁路移植 (CABG) 手术、血管手术、经皮腔内冠状动脉成形术 (PTCA)、器官移植或非心脏的手术之前、过程中或之后用作心肌保护剂。

优选将本发明的式 I 化合物和 NHE-1 抑制剂联用在存在进行性心脏 (急性冠脉综合征, 例如心肌梗塞或不稳定型心绞痛) 或脑局部缺血事件 (例如中风) 的患者中用作心肌保护剂。

优选将本发明的式 I 化合物和 NHE-1 抑制剂联用在被诊断为患有冠心病的患者 (例如心肌梗塞前或不稳定心绞痛) 或处于心肌梗塞高危危险性的患者中用作长期的心脏保护剂。

此外, 将本发明的式 I 化合物和 NHE-1 抑制剂联用对于细胞增殖

例如成纤维细胞增殖和平滑肌细胞增殖也有很强的抑制作用。因此，本发明的式 I 化合物和本发明的 NHE-1 抑制剂的联合形式是很有价值的治疗剂，可用于其中细胞增殖是主要或次要原因的疾病，因此可用作抗动脉粥样硬化剂、抗糖尿病晚期并发症、癌症、纤维化疾病例如肺纤维化、肝纤维化或肾纤维化、肾小球肾硬化症、器官肥大或增生、特别是前列腺增生或肥大、肺纤维化、糖尿病并发症或 PTCA 后的再狭窄或由于内皮细胞损伤所引起的疾病的药物。

本发明化合物和 NHE-1 抑制剂的联合形式作为药物在哺乳动物(例如人)中治疗疾病(例如本文中详细描述的疾病，例如在手术过程中的心肌保护或在存在进行性心脏或脑局部缺血事件的患者中的心肌保护或在被诊断为患有冠心病、易患冠心病、心脏功能障碍或心肌昏厥的患者中的长期的心脏保护)的用途可以通过所述联合形式在常规的临床前心脏保护试验[参见 Klein, H. 等, *Circulation* 92: 912-917 (1995) 中的体内试验; Scholz, W. 等, *Cardiovascular Research* 29: 260-268 (1995) 中的离体心脏试验; Yasutake M. 等, *Am. J. Physiol.*, 36: H2430-H2440 (1994) 中的抗心律失常试验; Kolke 等, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 112: 765-775 (1996) 中的 NMR 试验]和以下描述的其它体外和体内试验中的活性来证实。这些实验还提供了将本发明式 I 化合物的活性与其它已知化合物的活性进行比较的方法。这些比较的结果可用于确定在哺乳动物、包括人中治疗所述疾病的剂量水平。

人 NHE-1 抑制活性的测量

测量人 NHE-1 活性和抑制效力的方法是基于 Watson 等所公开的方法(*Am. J. Physiol.*, 24: G²29-G²38, 1991), 在该方法中, 测量在细胞内酸化后由 NHE-介导的细胞内 pH 的恢复。因此, 将稳定表达人 NHE-1 的成纤维细胞(Counillon, L. 等, *Mol. Pharmacol.*, 44: 1041-1045 (1993))置于涂有胶原的 96 孔平板上(50,000/孔)然后在生长培养基(DMEM 高葡萄糖, 10%胎牛血清, 50u/ml 青霉素和链

霉素)中生长至融合。将融合的平板在 37℃ 下和 pH 敏感型荧光探针 BCECF (5 μ M; Molecular Probes, Eugene, OR) 一起保温 30 分钟。将含有 BCECF 的细胞在含有酸的培养基(70mM 氯化胆碱, 50mM NH₄Cl, 5mM KCl, 1mM MgCl₂, 1.8mM CaCl₂, 5mM 葡萄糖, 10mM HEPES, pH 7.5) 中于 37℃ 下保温 30 分钟, 然后置于荧光成像平板读数器 (Fluorescent Imaging Plate Reader) (Molecular Devices, CA) 中。用 485nm 的激发波长和 525nm 的发射波长检测 BCECF 荧光。通过迅速将含酸的培养基用恢复培养基(120mM NaCl, 5mM KCl, 1mM MgCl₂, 1.8mM CaCl₂, 5mM 葡萄糖, 10mM HEPES, pH 7.5)±待测试的联合形式代替来引发细胞内的酸化, 并通过随后的时间依赖性的 BCECF 荧光的增加来监测由 NHE 介导的细胞内 pH 的恢复。本发明式 I 化合物和 NHE-1 抑制剂的联合形式的效力以减少细胞内 pH 的恢复达 50% 时的浓度(IC₅₀) 来计算。在这些条件下, 参比 NHE 抑制剂阿米洛利和 HOE-642 对人 NHE-1 的 IC₅₀ 值分别为 50 μ M 和 0.5 μ M。

作为背景资料, 应当注意, 在冠状动脉再灌注后的短时间心肌缺血可以防止心脏发生随后的严重心肌缺血(Murry 等), *Circulation* 74: 1124-1136, 1986)。

本发明式 I 化合物和 NHE-1 抑制剂的联合形式在预防由于局部缺血发作所引起的心脏组织损伤中的治疗作用可以参照 Liu 等描述的体外试验(*Cardiovasc. Res.*, 28: 1057-1061, 1994) 按照本文中的描述来证实。心脏保护作用(表现为梗塞心肌的减少)可以在药理学上用腺苷受体激动剂在用作心肌缺血预适应体外模型的离体的、逆行灌注的兔心脏中引发(Liu 等, *Cardiovasc. Res.*, 28: 1057-1061, 1994)。下述的体外试验证实, 当向兔子的离体心脏给药时, 试验化合物或者在该情况下的待测试的联合形式(即, 式 I 化合物和 NHE-1 拮抗剂的联合形式)也可以在药理学上引发心脏保护作用, 即减少心肌梗塞的面积。将待测试的联合形式的效果与局部缺血预适应和 A1/A3 腺苷激动剂, APNEA (N⁶-[2-(4-氨基苯基)乙基]腺苷, 已证实其可以在兔离体心脏中在药理学上引发心脏保护作用, Liu 等,

Cardiovasc. Res., 28: 1057-1061, 1994) 进行比较。具体的方法如下所述。

这些实验所用的方法基本按照 Liu 等, Cardiovasc. Res., 28: 1057-1061, 1994 的描述进行。将雄性新西兰白兔(3-4 kg)用戊巴比妥钠麻醉(30mg/kg, i. v.)。在达到深度麻醉后(通过缺乏眼的瞬目反射来确定), 对动物进行插管并用正压呼吸器通入 100% O₂。进行左胸廓切开术, 暴露心脏, 在左冠状动脉的隆凸支上绕一个松的动脉夹(2-0 丝), 距离心脏尖端约 2/3 的距离。从胸内取出心脏并迅速(<30 秒)安装在 Langendorff 装置上。将心脏用改良的 Krebs 溶液(NaCl 118.5mM, KCl 4.7mM, MgSO₄ 1.2mM, KH₂PO₄ 1.2mM, NaHCO₃ 24.8mM, CaCl₂ 2.5mM 和葡萄糖 10mM)在 80mmHg 的恒压于 37℃ 以非循环的方式进行逆行灌注。通过通入 95% O₂/5% CO₂ 将灌注液的 pH 保持在 7.4-7.5。通过用加热的水箱控制生理溶液和灌注管及离体心脏周围水夹套的温度对心脏温度进行严格地控制。通过插入到左心室内并且通过不锈钢管与压力传感器相连的乳胶气囊来测定心率和左心室压。将心室内的气囊充气以产生 80-100mmHg 的心脏收缩压和 ≤10mmHg 的舒张压。用内联的流量探头连续监测总的冠脉流量并用心脏的重量标准化。

使心脏平衡 30 分钟, 在这段时间内, 心脏必需显示在以上所列参数范围内的稳定的左心室压。如果在 30 分钟的局部缺血期之前的任何时间心率降到了 180bpm 以下, 则在实验的剩余时间内用心脏起搏器将心率控制在大约 200bpm。通过完全停止心脏灌注(完全缺血)5 分钟然后再灌注 10 分钟来引发局部缺血预适应。通过系紧环绕冠状动脉支的动脉夹来产生局部缺血。在 30 分钟的局部缺血后, 将动脉夹放松并对心脏再灌注 120 分钟。

通过以预定的浓度从 30 分钟局部缺血期的 30 分钟之前开始输注待测试的联合形式(即, 式 I 化合物和 NHE-1 抑制剂的联合形式)并持续至 120 分钟的再灌注期结束来诱导药理学的心脏保护。接受待测试的联合形式的心脏不经历局部缺血预适应期。将参比化合物 APNEA

(500nM)灌注通过不接受试验化合物心脏 5 分钟的时间,灌注在 30 分钟局部缺血期的 10 分钟之前结束。

在 120 分钟的再灌注期结束时,将冠状动脉动脉夹系紧,将 0.5% 硫酸锌镉荧光颗粒的悬浮液 (1-10 μ M, Duke Scientific Corp. Palo Alto, CA)灌注通过心脏;这可以染色所有的心肌,但梗塞发展的危险区域(危险区域)除外。从 Langendorff 装置上取下心脏,蘸干,用铝箔包裹然后于 -20 $^{\circ}$ C 保存过夜。第二天,将心脏从心室的一端至另一端切成 2mm 的横向切片。将切片用 1%氯化三苯基四氮唑(TTC)在磷酸盐缓冲盐水中于 37 $^{\circ}$ C 染色 20 分钟。由于 TTC 可与活的组织(含有 NAD-依赖型脱氢酶)反应,该染色可以区分活的组织(红色染色)和死亡的组织(未染色的梗塞组织)。用预先校准的图象分析仪计算各左心室切片的梗塞面积(未染色)和危险面积(无荧光颗粒)。为了用不同心脏之间危险区域的差异将局部缺血性损伤标准化,将数据以梗塞面积比危险面积的比值(%IA/AAR)来表示。所有数据均用平均值 $\pm$ SE 来表示,并用 Mann-Whitney 非参数试验进行统计学比较,用 Bonferroni 校正进行多重比较。当 $p < 0.05$ 时认为是显著性的。

以上体外试验的结果证实,本发明化合物和 NHE-1 抑制剂的联合形式与对照组相比具有明显的心脏保护作用。

本发明式 I 化合物和 NHE-1 抑制剂的联合形式在预防由于局部缺血发作之外的其它原因引起的心脏组织损伤中的治疗作用也可以参照 Liu 等的描述(Circulation, Vol. 84: 350-356, 1991)通过本文中详细描述的方法在体内证实。该体内试验测试试验用联合方式(即式 I 化合物加 NHE-1 抑制剂)相对于接受盐水载体的对照组的心脏保护作用。心脏保护作用(表现为梗塞心肌的减少)可以在药理学上通过静脉内给药腺苷受体激动剂在作为心肌缺血预适应原位模型进行研究的完整的、麻醉的兔子中引发(Liu 等, Circulation 84: 350-356, 1991)。该体内试验测试本发明的式 I 化合物和 NHE-1 抑制剂的联合形式在向完整的、麻醉的兔子胃肠外给药时,是否可以在药理学上诱导心脏保护作用,即减少心肌梗塞的面积。可将本发明式 I 化合物和

NHE-1 抑制剂的联合形式的效果与使用 A1 腺苷激动剂 N⁶-1-(苯基-2R-异丙基)腺苷(PIA, 已证实其可以在原位研究的完整的麻醉的兔子中在药理学上诱导心脏保护作用, Liu 等, Circulation 84: 350-356, 1991)的局部缺血预适应进行比较。所用方法如下所述。

手术: 将雄性的新西兰白兔(3-4kg)用戊巴比妥钠麻醉(30mg/kg, i. v.)。通过腹侧中线颈部切口术进行气管切开术, 然后将兔子用正压呼吸器用 100%氧气换气。在左颈静脉内放置导管用于给药, 在左颈动内放置导管用于血压测量。然后通过左胸廓切开术暴露心脏并在左冠状动脉的隆凸支上绕一个松的动脉夹(00 丝)。通过将动脉夹拉紧并在适当的位置夹住引起局部缺血。将动脉夹放松使受影响的区域再灌注。通过青紫来证实心肌缺血; 通过反应性充血来证实再灌注。

方法: 当动脉压和心率稳定了至少 30 分钟后, 开始试验。通过将冠状动脉闭合 5 分钟然后再灌注 10 分钟来诱导局部缺血预适应。通过输注待测试的联合形式(即本发明的式 I 化合物和 NHE-1 抑制剂的联合形式)例如 5 分钟的时间并在 10 分钟后进行进一步的处理或者通过输注腺苷激动剂 PIA (0.25mg/kg)来诱导药理学上的预适应。在局部缺血预适应、药理学预适应或没有进行适应(未适应, 载体对照)后, 将动脉闭合 30 分钟然后再灌注 2 小时以诱导心肌梗塞。将待测试的联合形式和 PIA 溶于盐水或其它适宜的载体, 然后分别以 1 至 5mg/kg 进行给药。

染色(Liu 等, Circulation 84: 350-356, 1991): 在 2 小时的再灌注期结束时, 迅速取出心脏, 悬挂在 Langendorff 装置上, 用加热至体温(38℃)的生理盐水冲洗 1 分钟。用丝制的缝线作为动脉夹然后系紧以闭合动脉, 用灌注液输注 0.5%硫酸锌镉荧光颗粒(1-10μm, Duke Scientific Corp. Palo Alto, CA)的悬浮液以染色除危险区域(无荧光的心室)之外的所有心肌。然后将心脏迅速冷冻并于-20℃存放过夜。第二天, 将心脏切成 2mm 的切片并用 1%氯化三苯基四氮唑(TTC)染色。由于 TTC 可与活的组织反应, 该染色可以区分活的(红色染色)组织和死亡的组织(未染色的梗塞组织)。用预先校准的图象分析仪计

算各左心室切片的梗塞面积(未染色)和危险面积(无荧光颗粒)。为了用不同心脏之间危险区域的差异将局部缺血性损伤标准化, 将数据以梗塞面积比危险面积的比值(%IA/AAR)来表示。所有数据均用平均值 $\pm$ SEM来表示, 并用单因素 ANOVA 或 Mann-Whitney 非参数试验进行统计学比较。当 $p < 0.05$ 时认为是显著性的。

可以用科技文献中报道的方法来测试本发明式 I 化合物和 NHE-1 抑制剂的联合形式在非心脏组织例如脑或肝脏中减轻或预防局部缺血性损伤的用途。在该试验中, 可将本发明式 I 化合物和 NHE-1 抑制剂的联合形式通过优选的途径和给药载体在优选的给药时间进行给药, 给药时间可以在局部缺血事件之前、在局部缺血事件过程中、在局部缺血事件之后(再灌注期间)或在任何下述实验阶段的过程中。

NHE-1 抑制剂和本发明式 I 化合物的联合形式在减轻局部缺血性脑损伤中的有益效果可以采用 Park 等的方法(Ann. Neurol. 1988; 24: 543-551)在哺乳动物中证实。根据 Park 等的方法, 将成年的雄性 Sprague Dawley 大鼠先用 2%氟烷麻醉, 然后用含有 0.5-1%氟烷的一氧化二氮-氧气混合物(70%: 30%)进行机械换气。然后进行气管切开术。调整呼吸机的每次输出量将动脉二氧化碳张力保持在约 35mmHg 并保持适当的动脉氧($\text{PaO}_2 > 90\text{mmHg}$)。可以通过直肠温度计监测体温, 如需要, 可以通过外部的加热将动物保持在正常体温。然后在手术显微镜下对动物进行颞下的颅骨切除术以暴露左大脑中动脉(MCA)的主干, 然后将暴露的动脉用微两极凝结法闭合以在大脑皮质和基底核产生大的局部缺血性损伤。在 MCA 闭合 3 小时后, 将大鼠用 2%氟烷深度麻醉然后进行胸廓切开术以向左心室输注肝素化的盐水。通过右心房的切口收集流出液。在用盐水冲洗之后, 用约 200mL 40%甲醛、冰乙酸和无水甲醇溶液(FAM; 1: 1: 8, v/v/v)冲洗, 然后将动物杀头并将头在固定液中放置 24 小时。然后取出大脑, 切开, 包埋在石蜡中然后切片(每个大脑约 100 片 0.2mm 的切片)。然后将切片用苏木精-曙红染色或用甲酚紫和 Luxol 固蓝联合进行染色, 然后用预先校准的图象分析仪通过光学显微镜识别并定量局部缺血性损伤。将

局部缺血的体积和面积用绝对单位(mm^3 和 mm^2)和总检测区域的百分比来表示。治疗组大鼠的脑切片和安慰剂处理的对照组大鼠的脑切片相比, 相对或绝对局部缺血性损伤面积或体积的减少证实了本发明的组合物和方法减轻由 MCA 闭塞引起的局部缺血性脑损伤的效果。

可用于证实本发明减轻局部缺血性脑损伤的有益效果的其它方法包括如下文献中公开的方法 Nakayama 等, *Neurology* 1988,, 38: 1667-1673; Memezawa 等, *Stroke* 1992, 23: 552-559; Folbergrova 等, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1995, 92: 5057-5059; 和 Gotti 等, *Brain Res.* 1990, 522: 290-307.

本发明的组合物和方法减轻局部缺血性肝损伤的有益效果可以用例如 Yokoyama 等的方法(*Am. J. Physiol.* 1990; 258: G564-G570)在哺乳动物中证实。按照 Yokoyama 等的方法, 将禁食的成年雄性 Sprague Dawley 大鼠用戊巴比妥钠(40mg/kg i.p.)麻醉, 然后将动物切开气管并用室内的空气进行机械换气。切除肝脏然后置于保持恒温(37°C)的环境室中, 然后以 $15\text{cm H}_2\text{O}$ 的恒定压力将改良的、不含血红蛋白的 Krebs-Henseleit 缓冲液(单位 mM : 118 NaCl, 4.7 KCl, 27 NaHCO_3 , 2.5 CaCl_2 , 1.2 MgSO_4 , 1.2 KH_2PO_4 , 0.05 EDTA 和 11mM 葡萄糖, 加 300 U 肝素)灌注通过门静脉。通过向缓冲液中通入 95% O_2 -5% CO_2 将灌注液的 pH 保持在 7.4。将各肝脏以 20ml/分钟 的流速以一次性通过的方式灌注 30 分钟的冲洗和平衡期(缺血前期), 然后是 2 小时的整体缺血期, 然后是在与缺血前期相同的条件下的 2 小时的再灌注期。在缺血前期、闭塞性局部缺血期之后立即以及在 2 小时的再灌注期的每隔 30 分钟收集灌注液的等分试样(20mL)。分析灌注液样品中的肝细胞酶, 例如天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT) 和乳酸脱氢酶(LDH), 用这些酶定量反应在该过程中的局部缺血性肝损伤的程度。灌注液中的 AST、ALT 和 LDH 活性可以通过多种方法测定, 例如 Nakano 等(*Hepatology* 1995; 22: 539-545)所报道的使用自动 Kodak Ektachem 500 分析仪的反射计方法。治疗组大鼠的灌注的肝脏和安慰剂处理的对照组大鼠的灌注的肝脏在闭合

期之后立即和/或在局部缺血后-再灌注期过程中肝细胞酶释放的减少证实了本发明的组合物和方法减轻由闭合引起的局部缺血性肝损伤的效果。

可用于证实本发明的组合物和方法在减轻局部缺血性肝损伤中的有益效果的其它方法和参数包括 Nakano 等所公开的那些 (Hepatology 1995; 22: 539-545)。

可以使用任意糖原磷酸化酶抑制剂作为本发明的第二种化合物。术语糖原磷酸化酶抑制剂是指可以减轻、阻止或消除糖原磷酸化酶的酶催化作用的任何物质或试剂或各种物质和/或试剂的任意组合。目前已知的糖原磷酸化酶的酶催化作用是通过催化糖原大分子和无机磷酸盐的可逆的反应将糖元降解成葡萄糖-1-磷酸和比最初的糖原大分子短了一个葡萄糖残基的糖原大分子(糖原分解的向前方向)。该作用很容易由本领域技术人员按照常规的试验(例如下文中描述的试验)进行测定。在如下公开的 PCT 专利申请中公开了各种这样的化合物: PCT 申请公开号 WO 96/39384 和 WO 96/39385。但是, 其它的糖原磷酸化酶抑制剂也是本领域技术人员熟知的。

式 I 化合物、其前药、式 I 化合物和醛糖还原酶抑制剂的交互前药、上述物质的可药用盐以及含有式 I 化合物、其前药或所述化合物或所述前药的可药用盐和 (a) 醛糖还原酶抑制剂、其前药或所述醛糖还原酶抑制剂或所述前药的可药用盐、(b) NHE-1 抑制剂、其前药或所述 NHE-1 抑制剂或所述前药的可药用盐或糖原磷酸化酶抑制剂、其前药或所述糖原磷酸化酶抑制剂或所述前药的可药用盐的药物组合物在下文中统称为“本发明的活性化合物和组合物”。

本发明的活性化合物和组合物可以通过各种常规的给药途径向所需的个体进行给药, 包括口服、胃肠外和局部给药。通常, 可将式 I 化合物及其可药用盐以约 0.001 至约 100mg/kg、优选约 0.01 至 10mg/kg 所治疗患者的体重/天的剂量以单一或分开的剂量进行胃肠外给药。式 I 化合物和醛糖还原酶抑制剂的交互前药通常以约 0.001 至约 100mg/kg、优选约 0.01 至 10mg/kg 所治疗患者的体重/天的剂量

以单一或分开的剂量进行口服或胃肠外给药。含有式 I 化合物和醛糖还原酶抑制剂的组合物通常以约 0.001 至约 100mg 各活性成分(即, 式 I 化合物和醛糖还原酶抑制剂)/kg 所治疗患者的体重、优选约 0.01 至 10mg/kg/天的剂量口服或胃肠外给药。含有式 I 化合物和 NHE-1 抑制剂的组合物通常以约 0.001 至约 100mg 所述式 I 化合物/kg 所治疗患者的体重/天和约 0.001 至约 100mg/kg/天 NHE-1 抑制剂的剂量口服或胃肠外给药。特别优选的剂量包含约 0.01 至 10mg/kg/天所述的式 I 化合物和约 0.01 至 50mg/kg/天所述的 NHE-1 抑制剂。含有式 I 化合物和糖原磷酸化酶抑制剂的组合物通常以约 0.001 至 100mg 所述式 I 化合物/kg 所治疗患者的体重/天和约 0.005 至约 50mg/kg/天所述糖原磷酸化酶抑制剂的剂量口服或胃肠外给药, 优选 0.01 至 10mg/kg/天所述式 I 化合物和 0.01 至 25mg/kg/天所述糖原磷酸化酶抑制剂, 首选 0.01 至 10mg/kg 天所述式 I 化合物和 0.1 至 15mg/kg/天所述糖原磷酸化酶抑制剂。但是, 根据所治疗个体的病情可能需要对剂量进行一些改变。无论如何, 应由负责给药的人来确定对于具体个体的适宜剂量。

本发明的活性化合物和组合物可以单独给药或者与可药用载体混合以单个或多个剂量给药。适宜的药物载体包括惰性固体稀释剂或填料、无菌水溶液和各种有机溶剂。药物组合物通过将本发明的活性式 I 化合物和可药用载体混合制得, 然后很容易以各种剂量形式例如片剂、散剂、锭剂、糖浆、可注射溶液等剂型给药。如需要, 这些药物组合物可以含有其它成分, 例如矫味剂、粘合剂、赋形剂等。因此, 对于口服给药, 可以采用含有各种赋形剂如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸钙以及各种崩解剂例如淀粉、藻酸和某些复合硅酸盐及粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶的片剂。此外, 润滑剂如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石也经常用于片剂的制备。相同类型的固体组合物还可用作软和硬明胶胶囊的填料。就此而言, 优选的材料包括乳糖以及高分子量的聚乙二醇。当需要用含水混悬液和/或酞剂进行口服给药时, 可将其中的活性成分与各种甜味剂或矫味剂、着色剂或染

料以及(如果需要的话)乳化剂或助悬剂和稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油及它们的混合物进行混合。

对于胃肠外给药,可以采用本发明的活性化合物和组合物在芝麻油或花生油、含水丙二醇或无菌水溶液中的溶液。如需要,应将所述含水溶液进行适当地缓冲,并将液体稀释剂首先用足够的盐或葡萄糖调至等渗。这些含水溶液特别适于静脉内、肌肉内、皮下和腹膜内给药的目的。就此而言,所用的无菌含水溶媒很容易通过本领域技术人员熟知的常规技术获得。

可将本发明的式 I 化合物通过能够将本发明的化合物优先输送到所需的组织(例如神经、肾、视网膜和/或心脏组织)的各种方法来给药。这些方法包括口服途径、胃肠外、十二指肠内的途径等。通常,可将本发明的化合物以单一(例如每天一次)或多剂量或通过连续输注进行给药。

含有式 I 化合物和 NHE-1 抑制剂的联合形式的本发明组合物可用于例如减轻或尽可能地减少由于局部缺血事件(例如心肌梗塞)引起的对易受局部缺血/再灌注损伤的组织(例如心、脑、肺、肾、肝、肠、骨骼肌、视网膜)的损伤。因此,该组合物可用于在有局部缺血(例如心肌缺血)危险性的患者中预防性地阻止、即(前瞻性或预防性的)延缓或阻止组织损伤(例如心肌组织)。

通常,本发明的式 I 化合物可以口服或胃肠外(例如静脉内、肌肉内、皮下或髓内)给药。也可以采用局部给药,例如,当患者患有胃肠疾病或者当首选将药物涂抹在组织或器官表面时,这可由主治医师来确定。

化合物的给药量和给药时间取决于所治疗的患者、疾病的严重程度、给药方式以及处方医师的判断。因此,由于患者之间的差异,以下给出的剂量是指导性的,医师可以确定药物的剂量以达到医师认为的适于患者的治疗。在考虑所需的治疗程度时,医师必需平衡各种因素,例如患者的年龄、是否有先前存在的疾病以及是否存在其它疾病。

因此,例如,在一种给药方式中,可将本发明的式 I 化合物在临手术前(例如在手术如心脏手术前的 24 小时内)、在手术过程中或手术后(例如在手术后的 24 小时内)在有心肌缺血的危险性时给药。还可将本发明的式 I 化合物以长期的每天给药的方式给药。

本发明的化合物通常以含有至少一种本发明的式 I 化合物和可药用载体或稀释剂的药物组合物的形式给药。因此,可将本发明的式 I 化合物以任何常规的口服、胃肠外、直肠或经皮剂量形式单独或一起给药。

对于经皮(例如局部)给药,可以制备与上述胃肠外溶液相似的稀的无菌含水或部分含水的溶液(通常约为 0.1%至 5%浓度)。

制备含有一定量活性成分的各种药物组合物的方法是已知的,或者根据本文公开的内容对于本领域技术人员是显而易见的。关于制备药物组合物的方法的例子可以参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack 出版公司, Easton, Pa., 第 19 版(1995)。

本发明的药物组合物可以含有例如 0.0001%-95%本发明的化合物。不论怎样,用于给药的组合物或制剂均应含有可以有效治疗所治疗患者的疾病/病症的一定量的本发明化合物。

本发明的联合形式的两种不同的化合物可以同时或以任何顺序依次共同给药,或以含有式 I 化合物和上述醛糖还原酶抑制剂或上述糖原磷酸化酶抑制剂或心血管药物的单一的药物组合物形式给药。

由于本发明涉及用可以分别进行给药的活性成分的联合形式来治疗本文所述的疾病/病症,因此,本发明还涉及将独立的药物组合物以药盒的形式合并。该药盒包含两种独立的药物组合物:式 I 化合物、其前药或所述化合物或前药的可药用盐以及上述的第二种化合物。该药盒含有用于包含独立的组合物的装置,例如容器、分开的小瓶或分开的锡箔包装。药盒中通常含有将各独立的成分进行给药的指导。当所述独立的组分优选以不同的剂型(例如口服和胃肠外)、以不同的给药间隔施用或者当需要由处方医生确定组合中的每个组分的用量时,药盒的形式是特别有利的。

所述药盒的一个实例是所谓的凸泡包装。凸泡包装是包装工业熟知的，并被广泛用于包装药物单位剂量形式(片剂、胶囊等)。凸泡包装通常由相对较硬材料的薄片组成，其上覆盖有优选是透明塑料材料的箔。在包装过程中，在塑料箔上形成凹穴。所述凹穴与待包装片剂或胶囊的大小和形状相同。然后，将片剂或胶囊放在凹穴中，并在与凹穴形成相反的表面，将相对较硬材料的薄片与塑料箔密封。结果，片剂或胶囊被密封在塑料箔和所述薄片之间的凹穴内。优选所述薄片的强度是：用手压在凹穴上时可在凹穴处的薄片形成开口，这样可从凸泡包装中取出片剂或胶囊。然后经所述开口取出所述片剂或胶囊。

还可在药盒上提供记忆辅助装置，例如在片剂或胶囊旁边的数字，该数字与应当摄取片剂或胶囊的给药方案的天数相对应。所述记忆辅助装置的另一实例是印在卡上的日历，例如“第一周，星期一、星期二…等…，第二周，星期一、星期二…”等。记忆辅助装置的其它改变形式是显而易见的。“每日剂量”可以是单个片剂或胶囊或是需要一天内摄入的多个片剂或胶囊。此外，式I化合物的每日剂量还可由一粒片剂或胶囊组成，而第二种化合物的每日剂量可由数粒片剂或胶囊组成，反之亦然。记忆辅助装置应说明这些情况。

本发明的另一具体实施方案提供了一种分散器，该分散器被设计成可以按照其使用顺序每次分散一个每日剂量。优选在分散器上配有记忆辅助装置，从而更有利于遵从给药方案。所述记忆辅助装置的一个实例是一个机械计数器，该计数器显示已经分散的每日剂量数。所述记忆辅助装置的另一实例是一个与液晶读数器相连的以电池为能源的微芯片记忆装置，或可发声的提醒信号装置，所述装置可读出上一次服药的日期和/或提醒下一次服药日期。

本发明的式 I 化合物通常以适当的制剂进行给药。以下制剂的例子仅仅是说明性的，并非想要限定本发明的范围。

在以下制剂中，“活性成分”是指本发明的化合物。

制剂 1：明胶胶囊

用如下成分制备硬明胶胶囊：

成分	含量(mg/胶囊)
活性成分	0.25-100
淀粉, NF	0-650
淀粉, 可流动的粉末	0-50
聚硅氧烷液体 350 厘沱	0-15

用如下成分制备片剂:

制剂 2: 片剂

成分	含量(mg/片)
活性成分	0.25-100
微晶纤维素	200-650
煅烧二氧化硅	10-650
硬脂酸	5-15

将各成分混合然后压制成片剂。

或者, 可以按照如下描述制备每片含有 0.25-100mg 活性成分的片剂:

制剂 3: 片剂

成分	含量(mg/片)
活性成分	0.25-100
淀粉	45
微晶纤维素	35
聚乙烯吡咯烷酮(10%水溶液)	4
羧甲基纤维素钠	4.5
硬脂酸镁	0.5
滑石	1

将活性成分、淀粉和纤维素压过 45 目美国筛然后充分混合。将聚乙烯吡咯烷酮溶液与得到的粉末混合, 然后将其压过 14 目美国筛。将形成的颗粒于 50-60℃ 干燥然后压过 18 目美国筛。将羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石预先压过 60 目美国筛, 然后加入到颗粒中, 在混合后, 在压片机中压制成片剂。

按照如下描述制备含有 0.25-100mg 活性成分/5mL 药物的混悬液:

制剂 4: 混悬液

成分	含量 (mg/5mL)
活性成分	0.25-100mg
羧甲基纤维素钠	50mg
糖浆	1.25mg
苯甲酸溶液	0.10mL
矫味剂	适量
着色剂	适量
纯净水至	5mL

将活性成分压过 45 目美国筛然后与羧甲基纤维素钠和糖浆混合形成均匀的糊状物。将苯甲酸溶液、矫味剂和着色剂用一部分水稀释然后在搅拌下加入。然后加入足够量的水达到所需的体积。制备含有如下成分的气雾剂溶液:

制剂 5: 气雾剂

成分	含量 (%重量)
活性成分	0.25
乙醇	25.75
抛射剂 22 (氯二氟甲烷)	74.00

将活性成分与乙醇混合然后将混合物加入到一部分抛射剂 22 中, 冷却至 30℃, 然后转移到填充装置中。然后在不锈钢容器中加够所需的量并用剩余的抛射剂稀释。然后在容器上安装阀门。栓剂的制备如下:

制剂 6: 栓剂

成分	含量 (mg/栓剂)
活性成分	250
饱和脂肪酸甘油酯	2,000

将活性成分通过 60 目美国筛然后悬浮在预先用最少的所需热量熔融的饱和脂肪酸甘油酯中。然后将混合物倒入标称容量为 2g 的栓剂模

具中然后冷却。

静脉内制剂的制备如下：

制剂 7：静脉内溶液

成分	量
活性成分	25mg-10,000mg
等渗盐水	1,000mL

将上述成分的溶液向患者静脉内给药。

上述活性成分还可以是药物的联合形式。

一般实验方法

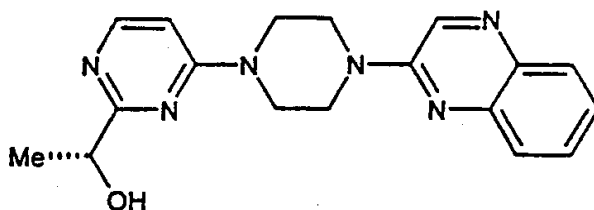
熔点用 Thomas-Hoover 毛细管熔点仪测定，未校正。¹H NMR 波谱在 Bruker AM-250 (Bruker Co., Billerica, Massachusetts)、Bruker AM-300、Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, California) 或 Varian Unity 400 上在约 23℃ 下在 250、300 或 400MHz 测得。化学位移以相对于残留的氯仿 (7.26 ppm)、二甲亚砜 (2.49 ppm) 或甲醇 (3.30 ppm) 作为内参物的 ppm (δ) 表示。峰形和峰的描述如下：s，单峰；d，二重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；c，复合的；br，宽峰；app，表观的。低分辨质谱在热喷雾 (TS) 条件下在 Fisons (现在的 Micromass) Trio 1000 质谱仪 (Micromass Inc., Beverly, Massachusetts) 上、在化学解离 (CI) 条件下在 Hewlett Packard 5989A 粒子束质谱仪 (Hewlett Packard Co., Palo Alto, California) 上或在常压化学解离 (APCI) 条件下在 Fisons (现在的 Micromass) Platform II 光谱计上测得。旋光度在 Perkin-Elmer 241 MC 旋光计 (Perkin-Elmer, Norwalk, Connecticut) 上用 1dcm 的标准路径长度在约 23℃ 下在指定的浓度和指定的溶剂中测得。

液相柱色谱用指定溶剂的强制流动 (快速色谱) 在 Baker 硅胶 (40 μ m, J. T. Baker, Phillipsburg, New Jersey) 或硅胶 60 (EM Sciences, Gibbstown, New Jersey) 在玻璃柱中进行或用低的

氮气或空气压力在 Flash 40™ 或 Flash 12™ (Biotage, Charlottesville, Virginia) 药筒中进行。径向色谱用 Chromatron (Hanison Research, Palo Alto, California) 进行。术语“浓缩”和“蒸发”是指用旋转蒸发仪在水流抽气机的压力或在使用 Buchi B-171 Vacobox (Brinkmann Instruments, Inc., Westbury, New York) 或 Buchi B-177 Vacobox 产生的类似的压力下在小于或等于 50℃ 的浴温下蒸除溶剂。需要使用压力在 1 大气压以上的氢气的反应用 Parr 氢气装置 (Parr Instrument Co., Moline, Illinois) 进行。若无另外说明, 试剂均来自商业途径。缩写“d”、“h”和“min”分别表示“天”、“小时”和“分钟”。

实施例 1

(R)-1-[4-(4-喹喔啉-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇



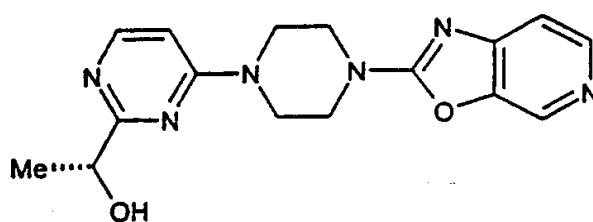
步骤 A: 乙酸(R)-1-[4-(4-喹喔啉-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯。向乙酸(R)-1-(4-氯-嘧啶-2-基)-乙酯(按照制备例 5 的方法制备, 7.3g, 36.2mmol)的异丙醇(240mL)溶液中依次加入三乙胺(10.1mL, 72.4mmol)和 2-(1-哌嗪基)喹喔啉(10.1g, 47.1mmol; J. Med. Chem. 1981, 24, 93)。将该混合物室温搅拌过夜然后浓缩。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释然后用氯仿萃取(5 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(2%甲醇/氯仿)得到 12.4g (91%)黄色泡沫状的实施例 1, 步骤 A 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ 8.61 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.61 (td, 1H), 7.44 (td, 1H), 6.43 (d, 1H), 5.70 (q, 1H), 3.96-3.84 (c,

8H), 2.18 (s, 3H), 1.61 (d, 3H); MS (CI/NH₃) 379 (MH⁺)

步骤 B: (R)-1-[4-(4-喹喔啉-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇。向乙酸(R)-1-[4-(4-喹喔啉-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照实施例 1, 步骤 A 的方法制备, 14.1g, 37.2mmol)的 3: 1: 1 四氢呋喃/水/甲醇混合物(375mL)的溶液中加入水合氢氧化锂(4.7g, 112mmol)。将该混合物室温搅拌 1 小时 45 分钟, 浓缩然后用氯仿萃取(6 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(2 次; 2%甲醇/氯仿), 在用己烷研制后得到 11.3g (90%)浅黄色固体状标题化合物。mp: 106.5-108℃; ¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.61 (td, 1H), 7.44 (td, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.95-3.85 (c, 8H), 1.54 (d, 3H); MS (CI/NH₃) 337 (MH⁺); [α]_D +15.3 (c 2.3, MeOH)。

实施例 2

(R)-1-[4-(4-噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇



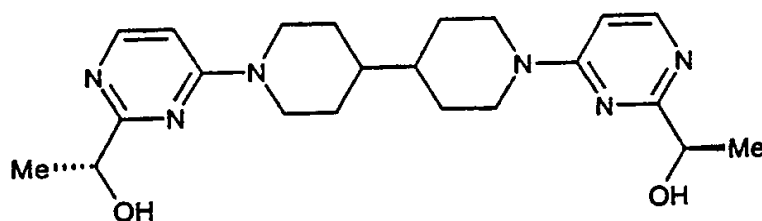
步骤 A: 丁酸(R)-1-[4-(4-噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]乙酯。向 2-(1-哌嗪基)噁唑并[5,4-c]吡啶(775mg, 3.8mmol; J. Org. Chem. 1995, 60, 5721)的异丙醇(38mL)溶液中依次加入丁酸(R)-1-(4-氯-嘧啶-2-基)-乙酯(按照制备例 7 的方法制备, 868mg, 3.8mmol)和三乙胺(1.6mL, 11.4mmol)。将该混合物回流搅拌过夜, 冷却至室温然后蒸发。将残余物用饱和碳酸氢钠水

溶液稀释然后用氯仿萃取(3次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(2次; 3%甲醇/氯仿, 然后是6→8%甲醇/乙酸乙酯, 此处的箭头符号→是指梯度)得到1.2g (79%)浅黄色油状的实施例2, 步骤A的标题化合物, 其在放置后固化。¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ 8.57 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 5.70 (q, 1H), 3.85 (s, 8H), 2.42 (t, 2H), 1.78-1.61 (c, 2H), 1.60 (d, 3H), 0.98 (t, 3H); MS (APCI) 397 (MH⁺)。

步骤B: (R)-1-[4-(4-噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇。向丁酸(R)-1-[4-(4-噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照实施例2, 步骤A的方法制备, 1.2g, 3.0mmol)的甲醇(30mL)溶液中加入碳酸钾(823mg, 6.0mmol)。将该混合物室温搅拌5小时, 用饱和氯化铵水溶液稀释, 浓缩然后用氯仿萃取(3次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(6%甲醇/氯仿), 在用己烷研制后得到915mg (94%)白色固体状标题化合物。mp: 181-183℃; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.54 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.71 (q, 1H), 4.25 (br s, 1H), 3.86-3.83 (c, 8H), 1.50 (d, 3H); MS (APCI) 327 (MH⁺); [α]_D +15.3 (c 0.5, MeOH)。

实施例3

1R-(4-{1'-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-[4,4']联哌啶-1-基}-嘧啶-2-基)乙醇。



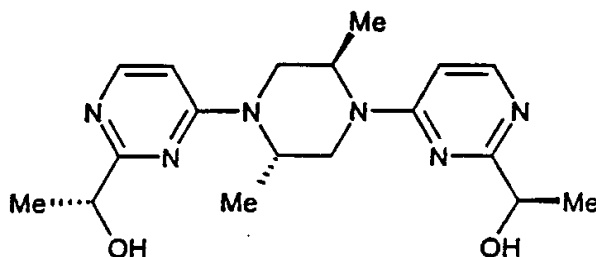
将(R)-1-(4-氯-嘧啶-2-基)-乙醇(按照制备例 10 的方法制备, 100mg, 0.63mmol)、4,4'-联吡啶二盐酸盐(76mg, 0.32mmol)和三乙胺(0.44mL, 3.2mmol)在异丙醇(3mL)中的混合物回流过夜然后冷却至室温。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释然后用氯仿萃取(4次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(Biotage Flash 40S™, 5%甲醇/氯仿)得到 110mg (85%) 白色固体状标题化合物。mp: 144-153℃, ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.14 (d, 2H), 6.36 (d, 2H), 4.67 (q, 2H), 4.53-4.28 (c, 4H), 2.84 (t, 4H), 1.82 (d, 4H), 1.49 (d, 6H); 1.43-1.40 (c, 2H), 1.30-1.18 (c, 4H); MS (APCI) 413 (MH⁺); [α]_D +22.6 (c 1.0, MeOH).

实施例 4 至 8

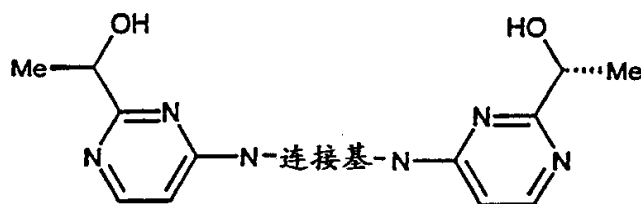
实施例 4 至 8 按照与实施例 3 类似的方式从适宜的原料制得。

实施例 4

1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,5S-二甲基-吡嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇



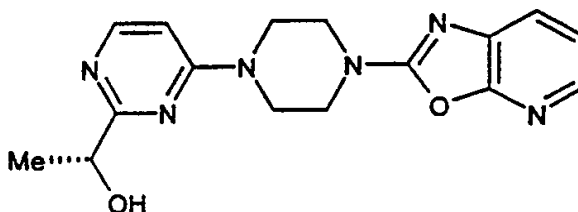
mp: 153-155℃, ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.23 (d, 2H), 6.40 (d, 2H), 4.71 (m, 2H), 4.28 (dd, 2H), 3.51-3.45 (c, 4H), 1.51 (d, 6H), 1.23 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH⁺); [α]_D +18.6 (c 1.2, CHCl₃).



实施例	N-连接基-N	($^{\circ}\text{C}$)	MS (MH^+)
5	N, N'-乙二胺	141-143	333
6	[1, 4]二氮杂环庚烷	136-138	345
7	4, 4'-亚乙基联哌啶		441
8	甲基-哌啶-4-基甲基-胺		373

实施例 9

(R)-1-[4-(4-噁唑并[5, 4-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇



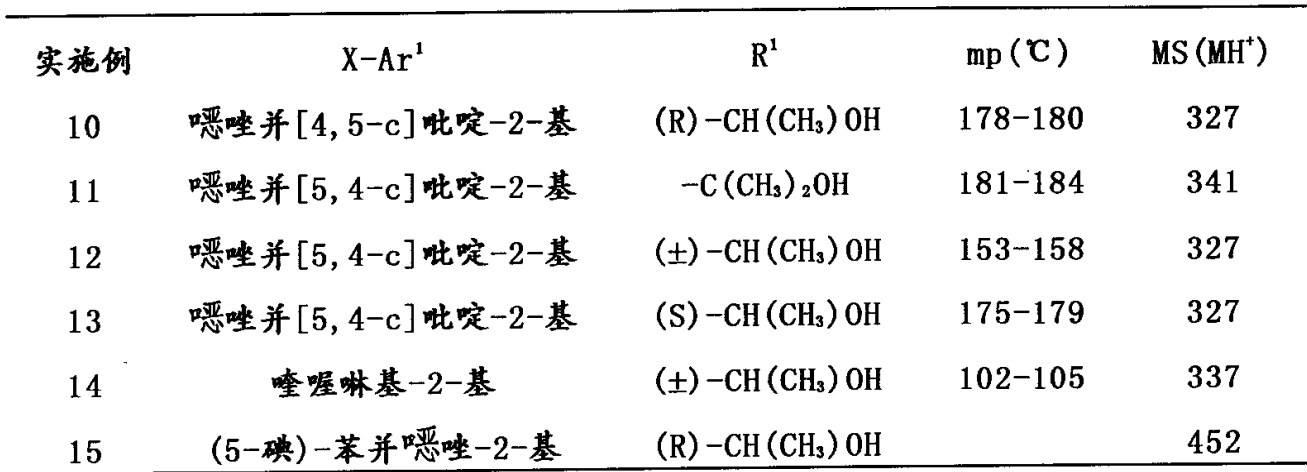
步骤 A: 2-(1-哌嗪基)噁唑并[5, 4-b]吡啶。将 2-(甲硫基)噁唑并[5, 4-b]吡啶 (9.2g, 55.5mmol; J. Org. Chem. 1995, 60, 5721) 和哌嗪 (23.9g, 277mmol) 和少量乙酸乙酯 (用于将化合物从烧瓶壁上洗下) 一起于 90°C 加热 1.5 小时。将反应混合物冷却至室温, 用约 20% 的饱和碳酸氢钠水溶液稀释然后用氯仿萃取 (4 次)。将合并的有机萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 (1 次), 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化 (3 $\rightarrow$ 5% 甲醇/氯仿 + 1% 氢氧化铵) 得到 9.1g (81%) 黄白色固体状实施例 9, 步骤 A 的标题化合物。 ^1H NMR

(CDCl₃, 300MHz) δ 7.92 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 3.74-3.70 (c, 4H), 3.02-2.97 (c, 4H); MS (APCI) 205 (MH⁺).

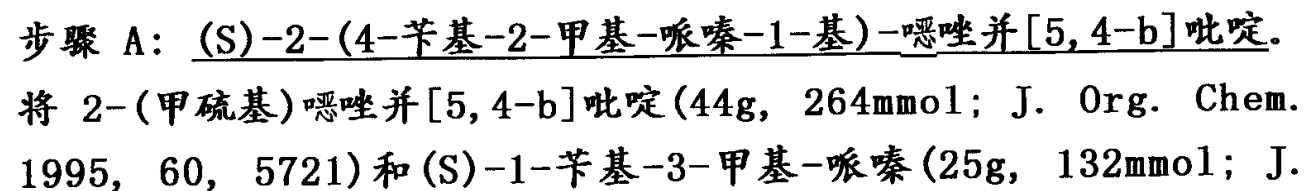
步骤 B: 丁酸(R)-1-[4-(4-噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]乙酯。向丁酸(R)-1-(4-氯-嘧啶-2-基)-乙酯(按照制备例 7 的方法制备, 6.8g, 29.9mmol)和三乙胺(12.5mL, 89.6mmol)的异丙醇(100mL)溶液中加入 2-(1-哌嗪基)噁唑并[5,4-b]吡啶(按照实施例 9, 步骤 A 的方法制备, 6.1g, 29.9mmol)。将混合物回流搅拌过夜, 冷却至室温然后蒸发。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释然后用氯仿萃取(3 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(1.5 $\rightarrow$ 2%甲醇/氯仿)得到 11.1g (94%) 黄色油状实施例 9, 步骤 B 的标题化合物, 其在放置后固化。¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ 8.28 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 5.70 (q, 1H), 3.85 (app s, 8H), 2.42 (t, 2H), 1.78-1.61 (c, 2H), 1.60 (d, 3H), 0.98 (t, 3H); MS (APCI) 397 (MH⁺).

步骤 C: (R)-1-[4-(4-噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇。向丁酸(R)-1-[4-(4-噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照实施例 9, 步骤 B 的方法制备, 11.0g, 27.6mmol)的二氧六环(11.5mL)溶液中加入浓盐酸(23mL, 276mmol)。将混合物室温搅拌过夜, 用 6N 氢氧化钠水溶液中和然后用氯仿萃取(3 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(3.5%甲醇/氯仿)得到 8.4g (93%) 白色固体状标题化合物。mp: 153-156 $^{\circ}$ C; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.25 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.72 (q, 1H), 4.25 (br s, 1H), 3.85-3.82 (c, 8H), 1.51 (d, 3H); MS (CI/NH₃) 327 (MH⁺); [α]_D +16.1 (c 1.0, MeOH).

100



1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇



Org. Chem. 1995, 60, 4177)的混合物于 130℃搅拌 3 天, 冷却至室温然后通过快速柱色谱纯化(17→83%乙酸乙酯/己烷)得到 30g (74%)深黄色油状实施例 16, 步骤 A 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.89 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34-7.25 (c, 5H), 7.10 (dd, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.52-3.45 (c, 2H), 2.90 (d, 1H), 2.73 (d, 1H), 2.32 (dd, 1H), 2.21 (td, 1H), 1.41 (d, 3H); MS (APCI) 309 (MH⁺)。

步骤 B: (S)-2-(2-甲基-哌嗪-1-基)-噁唑并[5,4-b]吡啶。向(S)-2-(4-苄基-2-甲基-哌嗪-1-基)-噁唑并[5,4-b]吡啶(按照实施例 16, 步骤 A 的方法制备, 30g, 97mmol)的甲醇(970mL)溶液中加入氯化氢(5.85M 的甲醇溶液, 20mL, 116mmol)、甲酸铵(122g, 1.95mol)和 10%钨碳(60g, 200 wt%)。将该混合物回流搅拌 50 分钟, 冷却然后用硅藻土过滤。将滤液浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液稀释然后依次用氯仿(1 次)和 10%异丙醇/氯仿萃取(4 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤然后蒸发得到 16g (76%)绿色油状实施例 16, 步骤 B 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.89 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.35 (td, 1H), 3.09-3.03 (c, 2H), 2.85 (d, 1H), 2.82 (td, 1H), 1.38 (d, 3H); MS (APCI) 219 (MH⁺)。

步骤 C: 丁酸 1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯。将(S)-2-(2-甲基-哌嗪-1-基)-噁唑并[5,4-b]吡啶(按照实施例 16, 步骤 B 的方法制备, 10g, 45.9mmol)、丁酸(R)-1-(4-氯-嘧啶-2-基)-乙酯(按照制备例 7 的方法制备, 9.5g, 41.7mmol)和三乙胺(17.3mL, 125mmol)在异丙醇(230mL)中的混合物加热回流 30 小时, 冷却至室温, 用饱和碳酸氢钠水溶液稀释然后用氯仿萃取(4 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(1.5%甲醇/氯仿)得到 16g (93%)黄色油状的实施例 16, 步骤 C 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.23 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H),

5.67 (q, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.18 (dt, 1H), 3.51 (td, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.17 (td, 1H), 2.39 (t, 2H), 1.72-1.59 (c, 2H), 1.57 (d, 3H), 1.30 (d, 3H), 0.95 (t, 3H); MS (APCI) 411 (MH⁺).

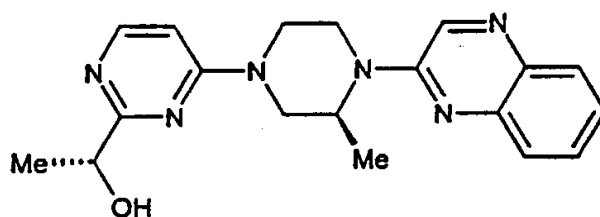
步骤 D: 1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇。将丁酸 1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照实施例 16, 步骤 C 的方法制备, 16g, 39.0mmol)和碳酸钾(10.8g, 78.1mmol)在甲醇(195mL)中的混合物室温搅拌 4 小时, 用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 然后依次用氯仿(1 次)和 10%异丙醇/氯仿萃取(3 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(1→2.5%甲醇/氯仿)得到白色泡沫, 将其用乙醚/氯仿重结晶得到 8.9g (67%)白色固体状标题化合物。mp: 147-149℃; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.24 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.21 (dt, 1H), 3.54 (td, 1H), 3.46 (dd, 1H), 3.24 (td, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.33 (d, 3H); MS (APCI) 411 (MH⁺); [α]_D +70.4 (c 1.1, MeOH).

实施例 17 至 25

实施例 17 至 25 按照与实施例 16 类似的方法从适宜的原料制备。

实施例 17

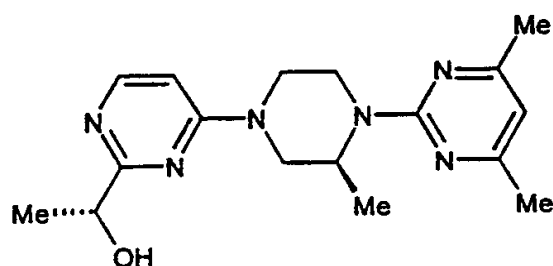
1R-[4-(3S-甲基-4-喹喔啉-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇



^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.56 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.38-4.23 (c, 2H), 3.64-3.52 (c, 2H), 3.38 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.30 (d, 3H); MS (APCI) 351 (MH^+); $[\alpha]_D +57.0$ (c 1.2, CHCl_3).

实施例 18

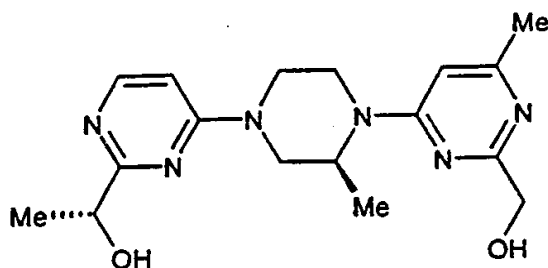
1R-{4-[4-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-3S-甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇



^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.18 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.70 (q, 1H), 4.60 (dt, 1H), 4.37 (br s, 1H), 4.36-4.12 (c, 2H), 3.40 (dd, 1H), 3.34 (td, 1H), 3.16 (td, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.51 (d, 3H), 1.16 (d, 3H); MS (APCI) 329 (MH^+); $[\alpha]_D +78.8$ (c 1.6, MeOH).

实施例 19

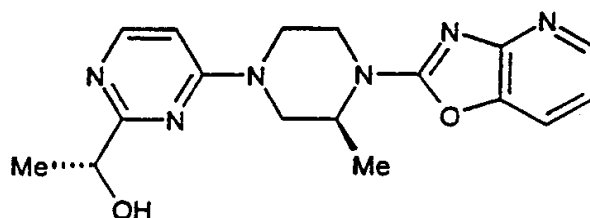
1R-{4-[4-(2-羟甲基-6-甲基-嘧啶-4-基)-3S-甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇



^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.23 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.71 (q, 1H), 4.58 (s, 3H), 4.36-4.18 (c, 4H), 3.86 (br s, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.46 (td, 1H), 3.32 (td, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.22 (d, 3H); MS (APCI) 345 (MH^+); $[\alpha]_D +72.6$ (c 1.1, MeOH).

实施例 20

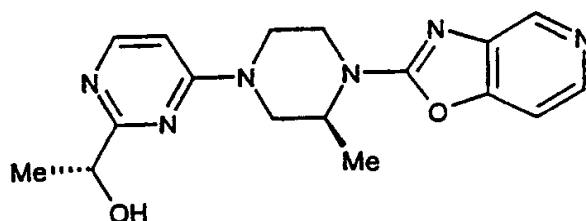
1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇



mp: 158-161 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.22-8.15 (c, 2H), 7.40 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.44-4.20 (c, 3H), 4.18 (dt, 1H), 3.50 (td, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.19 (td, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.26 (d, 3H); MS (APCI) 341 (MH^+); $[\alpha]_D +58.2$ (c 1.1, MeOH).

实施例 21

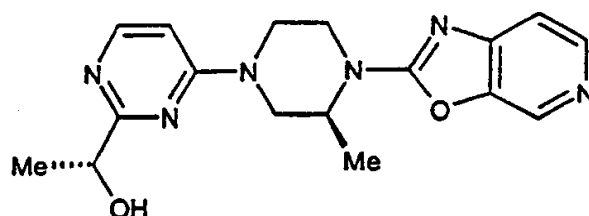
1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇



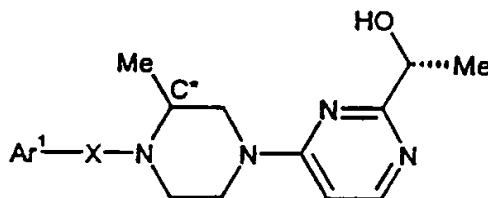
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.68 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.32-4.23 (c, 2H), 4.17 (dt, 1H), 3.56 (td, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.24 (td, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.32 (d, 3H); MS (APCI) 341 (MH^+); $[\alpha]_D^{25} +57.9$ (c 1.6, MeOH).

实施例 22

1R-[4-(3S-甲基-4-噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇



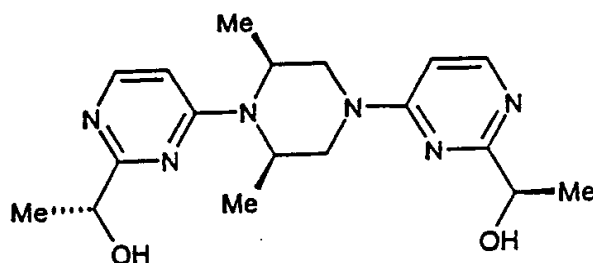
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.56 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.26-4.20 (c, 2H), 3.58 (td, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.26 (td, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.34 (d, 3H); MS (APCI) 341 (MH^+); $[\alpha]_D^{25} +61.1$ (c 1.0, MeOH).



实施例	X-Ar ¹	C*	mp (°C)	MS (MH^+)
23	喹喔啉基-2-基	R		351
24	(2-[C(CH ₃) ₂ OH])-嘧啶-4-基	S		359
25	苯并噁唑-2-基	S		340

实施例 26

1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}嘧啶-2-基)-乙醇



方法 1: 向丁酸 1R-[4-(2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照制备例 4 的方法制备, 72.8g, 238mmol)和三乙胺(50mL, 357mmol)的异丙醇(793mL)溶液中加入丁酸(R)-1-(4-氯-嘧啶-2-基)-乙酯(按照制备例 7 的方法制备, 54.3g, 238mmol)。将该混合物回流搅拌 12 小时然后浓缩。将残余物溶于 3: 1: 1 四氢呋喃/甲醇/水的混合物(1200mL)并加入水合氢氧化锂(60g, 1.43mol)。将该混合物室温搅拌 2.5 小时, 部分浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液稀释并用 10%异丙醇/氯仿萃取(6 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤然后蒸发。将残余物用 1: 1 乙酸乙酯/甲醇(1100mL)稀释然后室温搅拌 1 小时。过滤收集沉淀并将滤液浓缩至约 850mL。1 小时后, 又有沉淀生成并过滤收集该沉淀。将滤液部分浓缩并加入乙酸乙酯。1 小时, 再次形成沉淀并过滤收集该沉淀。将该过程再重复一次, 总共得到 65.9g (77%) 白色固体状标题化合物。mp: 163-164.5℃; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.24 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.74-4.70 (c, 2H), 4.70-4.50 (c, 2H), 4.50-4.30 (c, 2H), 4.30 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.31 (dt, 2H), 1.51 (d, 6H), 1.26 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH⁺); [α]_D +42.3 (c 1.0, MeOH)。

方法 2, 步骤 A: 丁酸 1R-(4-{4-[2-(1R-丁酰氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙酯。向(R)-2-(1-丁

酰氧基-乙基)-3H-嘧啶 4-酮(828g, 3.9mol)的二氯甲烷(50L)溶液中加入三乙胺(576mL, 4.1mol)并将形成的溶液冷却至 5℃。缓慢加入三氯甲磺酸酐(729mL, 4.3mol)的二氯甲烷(6L)溶液,使内部温保持在 10℃ 以下。加料结束后,通过 TLC 判断反应是否完成,然后加入水(5.3L)终止反应。将有机层分离,用水(20L)和饱和碳酸氢钠水溶液(20L)洗涤,用硫酸钠干燥。将该溶液缓慢加入到丁酸 1R-[4-(2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯二苯甲酰基-L-酒石酸盐(按照制备例 15 的方法制备, 2.49 kg, 3.75mol)和三乙胺(1.6L, 11.6mol)的二甲基乙酰胺(18L)溶液中,保持内部温度在 10℃ 以下。将形成的溶液于 10℃ 搅拌 12 小时,然后用乙酸乙酯(40L)和水(27L)稀释。分出水层并将有机层用水(40L)洗涤两次,用盐水(20L)洗涤一次,然后用硫酸钠干燥。将得到的溶液部分浓缩(8L),然后加入己烷(23L)。使形成的悬浮液成粒 12 小时,然后用棉花过滤。将固体真空干燥(40℃)得到 1178g (63%)白色固体状实施例 26, 方法 2, 步骤 A 的标题化合物。该化合物的 ^1H NMR 和 MS 数据与实施例 266 的一致。

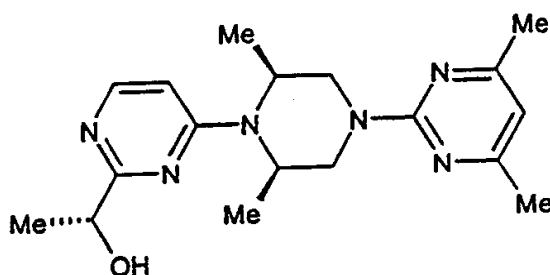
方法 2, 步骤 B: 1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇。向丁酸 1R-(4-{4-[2-(1R-丁酰氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙酯(按照实施例 26, 方法 2, 步骤 A 的方法制备, 1140g, 2.28mol)的异丙醇(11.4L)溶液中于室温下加入 40%氢氧化钾水溶液(800mL)。将形成的溶液搅拌 16 小时然后用水(5L)和二氯甲烷(4L)稀释。将有机层分离并将水层用二氯甲烷(4L)萃取。将合并的有机层用 1M 氢氧化钠水溶液(10L)洗涤两次,然后用水(5L)洗涤两次,部分浓缩(5L),用乙酸乙酯(4L)稀释,然后再次部分浓缩(6L)。加入己烷(10L)并将形成的浆液回流搅拌 12 小时,冷却至室温然后过滤。将得到的固体真空干燥得到 758g (93%)白色固体状标题化合物。该化合物的 mp、 ^1H NMR、MS 和旋光数据与实施例 26, 方法 1 的一致。

实施例 27 至 62

实施例 27 至 62 按照与实施例 26 类似的方法从适宜的原料制备。

实施例 27

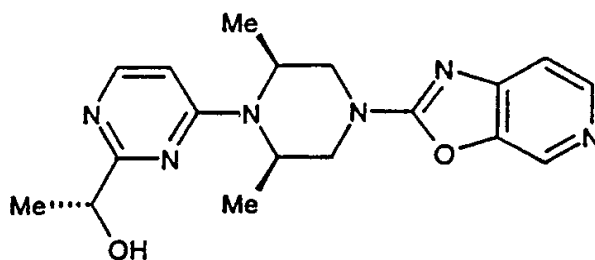
1R-[4-[4-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基]乙醇



mp: 150.5–152 °C; ^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 8.14 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.83 (d, 2H), 4.72–4.52 (c, 3H), 3.30 (dd, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.46 (d, 3H), 1.23 (d, 6H); MS (APCI) 343 (MH^+); $[\alpha]_D +12.0$ (c 1.3, MeOH).

实施例 28

1R-[4-(2R,6S-二甲基-4-噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇

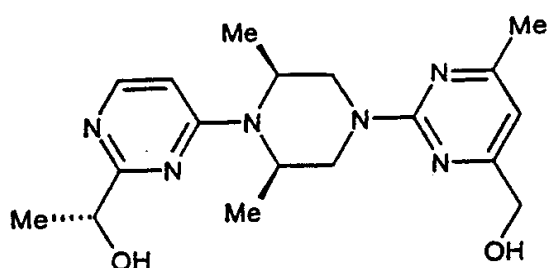


^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 8.53 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.90–4.72 (c, 2H),

4.69 (q, 1H), 4.32 (d, 2H), 3.56 (dd, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.33 (d, 6H); MS (APCI) 343 (MH^+); $[\alpha]_D +8.1$ (c 1.3, MeOH).

实施例 29

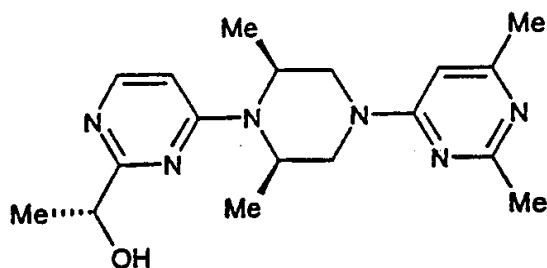
1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇



mp: 139–141 °C; 1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 8.24 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.84 (d, 2H), 4.77–4.53 (c, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.24 (dd, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.61 (d, 3H), 1.32 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D +14.8$ (c 1.0, MeOH).

实施例 30

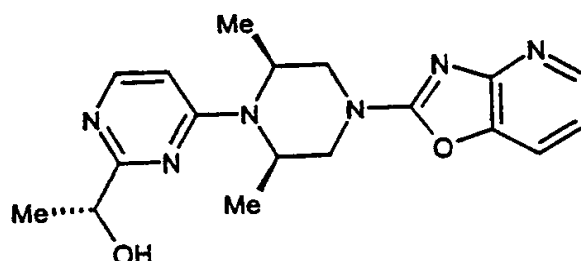
1R-{4-[4-(2,6-二甲基-嘧啶-4-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇



^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.22 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.65–4.50 (c, 2H), 4.42–4.28 (c, 3H), 3.24 (dd, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.26 (d, 6H); MS (APCI) 343 (MH^+); $[\alpha]_D +11.4$ (c 0.8, MeOH).

实施例 31

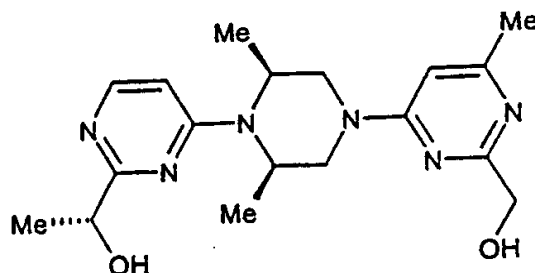
1R-[4-(2R, 6S-二甲基-4-噁唑并[4, 5-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-噻啶-2-基]-乙醇



mp: 231–233 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.26–8.23 (c, 2H), 7.47 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.75–4.53 (c, 2H), 4.72 (q, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.44 (dd, 2H), 1.51 (d, 3H), 1.34 (d, 6H); MS (APCI) 355 (MH^+); $[\alpha]_D +8.0$ (c 0.8, MeOH).

实施例 32

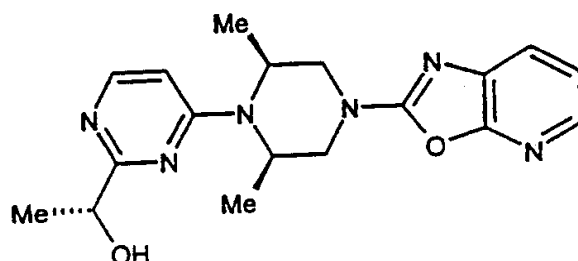
1R-{4-[4-(2-羟甲基-6-甲基-噻啶-4-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-噻啶-2-基}-乙醇



^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 8.16 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.85-4.63 (c, 2H), 4.67 (q, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.26 (dd, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.24 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_{\text{D}} +11.8$ (c 0.9, MeOH).

实施例 33

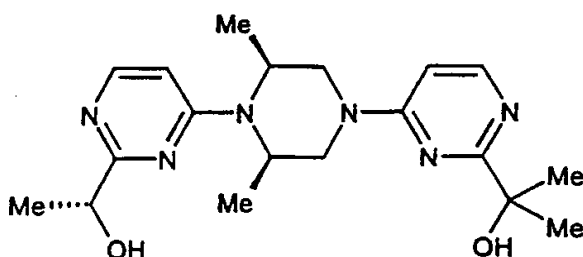
1R-[4-(2R, 6S-二甲基-4-噁唑并[5, 4-b]吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇



mp: 204-207 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.25 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.80-4.57 (c, 2H), 4.73 (q, 1H), 4.30 (d, 2H), 3.42 (dd, 2H), 1.51 (d, 3H), 1.35 (d, 6H); MS (APCI) 355 (MH^+); $[\alpha]_{\text{D}} +7.5$ (c 0.7, MeOH).

实施例 34

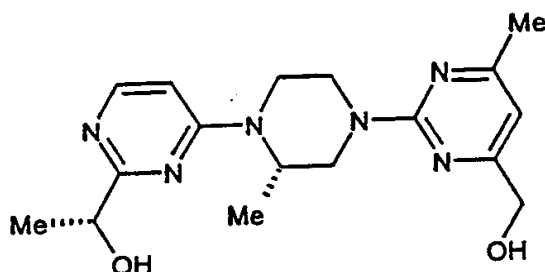
2-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-丙-2-醇



mp: 138–140 °C ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.23 (d, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.67–4.33 (c, 4H), 4.30 (d, 1H), 3.31 (dd, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.51 (d, 3H), 1.25 (d, 6H); MS (APCI) 373 (MH^+); $[\alpha]_D +15.5$ (c 1.2, MeOH).

实施例 35

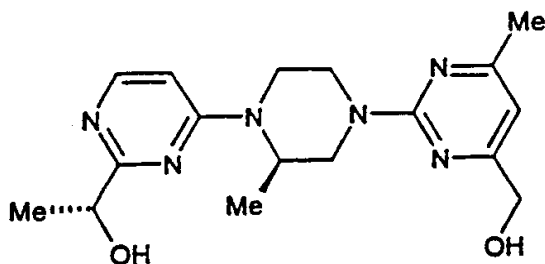
1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-2S-甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇



^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.18 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.69 (q, 1H), 4.60–4.53 (c, 3H), 4.52 (s, 2H), 4.38–4.18 (c, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.40–3.29 (c, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.20 (d, 3H); MS (APCI) 345 (MH^+); $[\alpha]_D +66.5$ (c 1.0, MeOH).

实施例 36

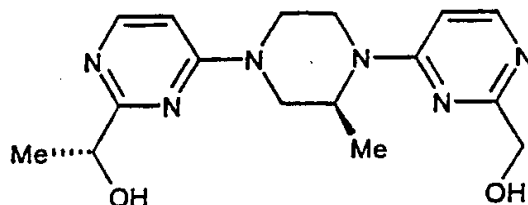
1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇



^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.21 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.67–4.54 (c, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.34 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.58 (br s, 1H), 3.42–3.32 (c, 2H), 3.26 (td, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.21 (d, 3H); MS (APCI) 345 (MH^+); $[\alpha]_D -35.0$ (c 1.1, MeOH).

实施例 37

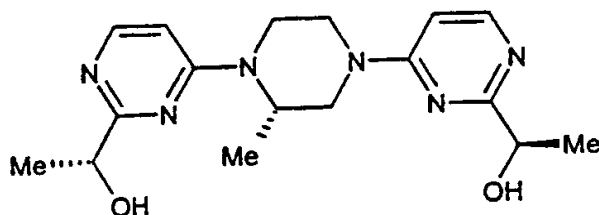
1R-{4-[4-(2-羟甲基-嘧啶-4-基)-3S-甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇



mp: 178–181 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.23 (d, 2H), 6.38 (d, 2H), 4.60 (q, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.28–4.15 (c, 4H), 3.72 (br s, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.33 (td, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.23 (d, 3H); MS (APCI) 331 (MH^+); $[\alpha]_D +88.9$ (c 1.1, MeOH).

实施例 38

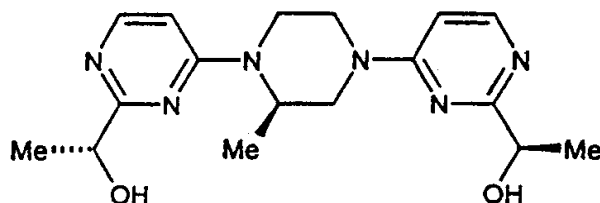
1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2S-甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇



mp: 158-160 °C ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.24 (d, 2H), 6.39 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.55 (br s, 1H), 4.32-4.16 (c, 5H), 3.60 (dd, 1H), 3.48 (td, 1H), 3.38 (td, 1H), 1.52 (d, 6H), 1.24 (d, 3H); MS (APCI) 345 (MH^+); $[\alpha]_D +82.5$ (c 1.0, MeOH).

实施例 39

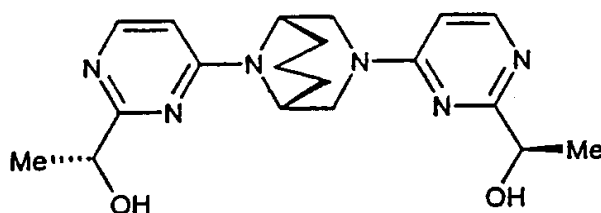
1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R-甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇



mp: 155-157 °C ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.24 (d, 2H), 6.39 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.58 (br s, 1H), 4.32-4.16 (c, 5H), 3.59 (dd, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 1.52 (d, 6H), 1.25 (d, 3H); MS (APCI) 345 (MH^+); $[\alpha]_D -30.4$ (c 0.9, MeOH).

实施例 40

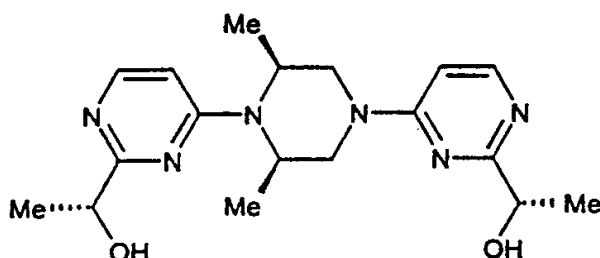
1R-(4-{3-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬-9-基}-嘧啶-2-基)-乙醇



mp: 151-158 °C ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.24 (d, 2H), 6.42 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.48-4.18 (c, 2H), 4.29 (dd, 2H), 3.28 (d, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.98-1.82 (c, 4H), 1.58 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 1.50 (d, 3H); MS (APCI) 371 (MH^+); $[\alpha]_D +27.6$ (c 0.9, MeOH).

实施例 41

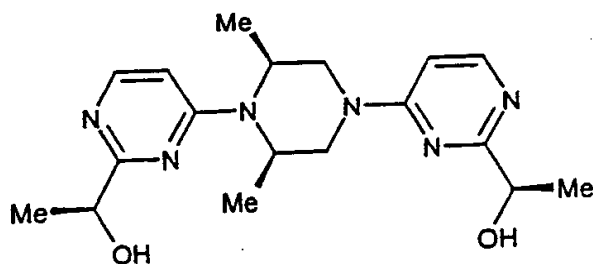
1R-(4-{4-[2-(1S-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇



mp: 222-223.5 °C ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.24 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.75-4.51 (c, 4H), 4.50-4.30 (c, 4H), 3.31 (dt, 2H), 1.51 (d, 6H), 1.26 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D -3.4$ (c 0.5, CHCl_3).

实施例 42

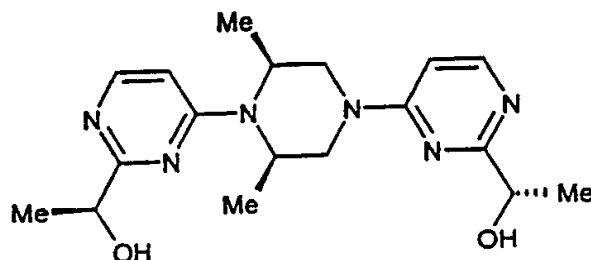
1S-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇



mp: 224–226 °C ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.24 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.76–4.51 (c, 4H), 4.50–4.23 (c, 4H), 3.33 (dt, 2H), 1.51 (d, 6H), 1.25 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D +64.2$ (c 0.5, CHCl_3).

实施例 43

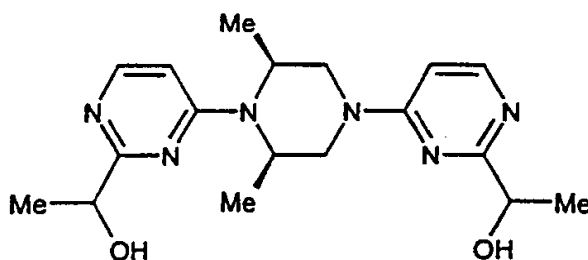
1S-(4-{4-[2-(1S-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇



mp: 164–165.5 °C ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.24 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.75–4.51 (c, 4H), 4.50–4.23 (c, 4H), 3.47–3.28 (c, 2H), 1.51 (d, 6H), 1.25 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D -43.8$ (c 1.0, MeOH).

实施例 44

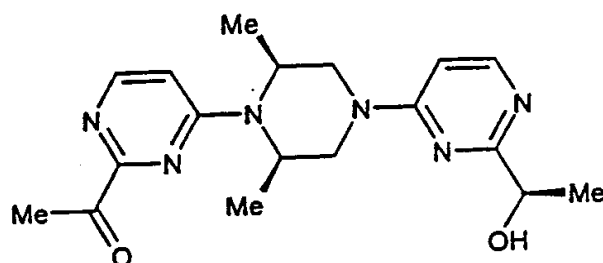
1RS-(4-{4-[2-(1RS-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R*, 6S*-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇



mp: 180–186 °C ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.24 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.75–4.51 (c, 4H), 4.51–4.31 (c, 4H), 3.47–3.28 (c, 2H), 1.51 (d, 6H), 1.25 (d, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+).

实施例 45

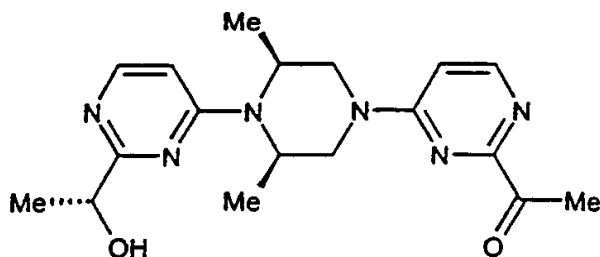
1-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙酮



mp: 123–127 °C ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.41 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.75–4.53 (c, 3H), 4.52–4.28 (c, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.36–3.29 (c, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.28 (d, 6H); MS (APCI) 357 (MH^+); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 19.4 (c 1.0, MeOH).

实施例 46

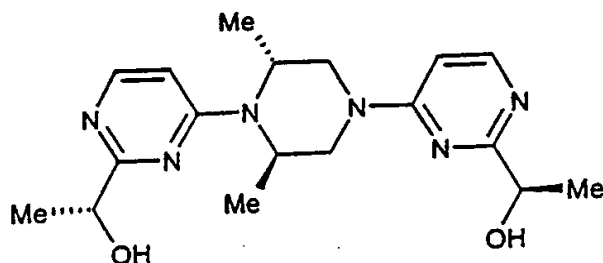
1-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙酮



mp: 150–164 °C ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.40 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 4.74–4.52 (c, 3H), 4.51–4.31 (c, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.36 (dd, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.27 (d, 6H); MS (APCI) 357 (MH^+); $[\alpha]_D +21.8$ (c 1.1, MeOH).

实施例 47

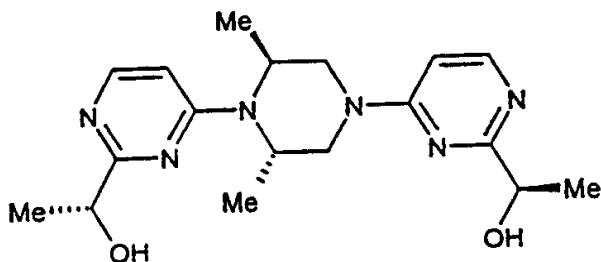
1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6R-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇



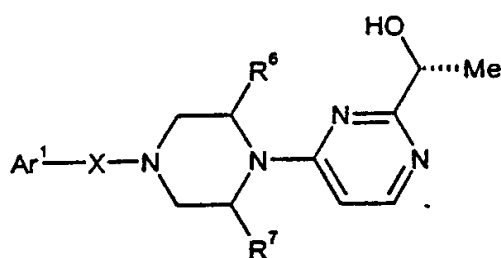
mp: 168–171 °C ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.27 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.78–4.69 (c, 2H), 4.68–4.28 (c, 5H), 3.83–3.69 (c, 2H), 3.54 (m, 1H), 1.53 (d, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.43–1.22 (c, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D +92.2$ (c 0.5, MeOH).

实施例 48

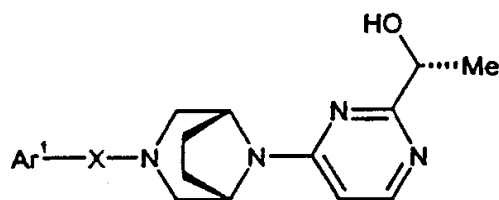
1R-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2S,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇



mp: 168–178 °C ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.26 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.78–4.68 (c, 2H), 4.65–4.27 (c, 5H), 3.82–3.71 (c, 2H), 3.55 (m, 1H), 1.52 (d, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.43–1.20 (c, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D -32.4$ (c 0.7, MeOH).



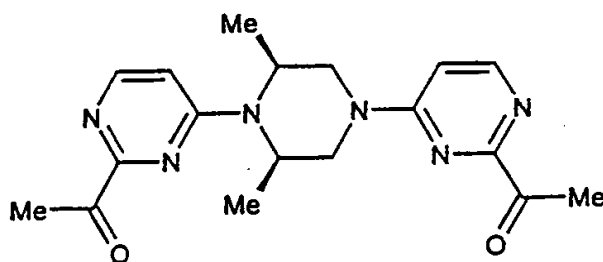
实施例	X-Ar ¹	R ⁶	R ⁷	mp (°C)	MS (MH^+)
49	苯并噁唑-2-基	(R)-Me	(S)-Me		354
50	苯并噻唑-2-基	(R)-Me	(S)-Me		370
51	噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基	(R)-Me	(S)-Me		355
52	喹喔啉基-2-基	(R)-Me	H		351
53	喹喔啉基-2-基	(S)-Me	H		351
54	喹喔啉基-2-基	(R)-Me	(S)-Me		365
55	(4,6-二甲基)-嘧啶-2-基	H	H	132–133	315
56	(4,6-二甲基)-嘧啶-2-基	(S)-Me	H		329
57	(2,6-二甲基)-嘧啶-4-基	H	H	125.5–127	314
58	(2-羟甲基)-嘧啶-4-基	(S)-Me	H	146–148	331
59	(2-羟甲基)-嘧啶-4-基	(R)-Me	(S)-Me	168–171	345
60	(2-羟甲基-6-甲基)-嘧啶-4-基	(S)-Me	H		345



实施例	X-Ar ¹	mp (°C)	MS (MH ⁺)
61	(4-羟甲基-6-甲基)-嘧啶-2-基		357
62	(R)-[2-(1-羟基-乙基)]-嘧啶-4-基		357

实施例 63

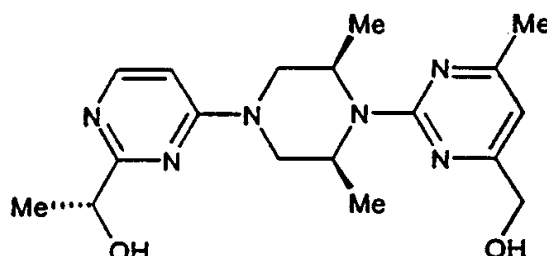
1-{4-[4-(2-乙酰基-嘧啶-4-基)-2R*, 6S*-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇



将 1S-(4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇(按照实施例 42 的方法制备, 1.05g, 2.93mmol)和氧化锰(IV) (5.15g, 59.3mmol)在二氯乙烷(28mL)中的混合物加热回流 7 小时, 用硅藻土过滤(热过滤)。将滤液浓缩然后通过快速柱色谱纯化(Flash 40M™, 5%甲醇/氯仿)得到 0.67g (64%) 白色固体状标题化合物。mp: > 235 °C (分解); ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.42 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 4.81-4.36 (c, 4H), 3.39 (dd, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.29 (d, 6H); MS (APCI) 355 (MH⁺)。

实施例 64

1R-[4-[4-(4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基]-乙醇



步骤 A: 丁酸 1R-[4-[4-(叔丁氧羰基氨基-叔丁氧羰基亚氨基-甲基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基]-乙酯。于 0℃下, 向丁酸 1R-[4-(3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照制备例 3 的方法制备, 10g, 32.7mmol)、N,N'-二(叔丁氧羰基)硫脲(8.6g, 32.7mmol; Synth. Commun.1993, 23, 1443)和三乙胺(9.0mL, 65.4mmol)在二甲基甲酰胺(110mL)中的混合物中加入氯化汞(II) (9.8g, 36.0mmol)。将该混合物升温至室温搅拌过夜, 用乙酸乙酯稀释, 用水(3 次)和盐水(1 次)洗涤。将有机相用硫酸钠干燥, 过滤然后蒸发得到 17.9g (100%)黄色泡沫状实施例 64, 步骤 A 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 9.61 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.66 (q, 1H), 4.51-4.14 (c, 4H), 3.36-3.23 (c, 2H), 2.37 (t, 2H), 1.75-1.60 (c, 2H), 1.55 (d, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.28 (d, 3H), 1.26 (d, 3H), 0.94 (t, 3H); MS (APCI) 549 (MH⁺)。

步骤 B: 丁酸 1R-[4-(4-亚氨基氨基甲酰基 (Carbamimidoyl)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯三氟乙酸盐。将丁酸 1R-[4-[4-(叔丁氧羰基氨基-叔丁氧羰基亚氨基-甲基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基]-乙酯(按照实施例 64, 步骤 A 的方法制备, 17.9g, 32.7mmol)在 3: 1 二氯甲烷/三氟乙酸混合物(300mL)中的混合物室温搅拌过夜然后浓缩得到约 36g 油状的实施例 64, 步骤

B 的标题化合物并将其直接使用。 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.24 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.69 (q, 1H), 4.19-4.10 (c, 4H), 3.79-3.42 (c, 2H), 2.45 (t, 2H), 1.67-1.45 (c, 2H), 1.63 (d, 3H), 1.32-1.25 (c, 6H), 0.95 (t, 3H); MS (APCI) 349 (MH^+).

步骤 C: 1R-[4-[4-(4-甲氧基甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基]-乙醇。将金属钠(3.8g, 160mmol)加入到异丙醇(160mL)中并加热回流至所有的金属被消耗掉制得 1M 异丙醇钠的异丙醇溶液。向回流的异丙醇钠/异丙醇溶液中加入丁酸 1R-[4-(4-亚氨基氨基甲酰基-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯三氟乙酸盐(按照实施例 64, 步骤 B 的方法制备, 32.7mmol, 理论值), 1 小时后加入 1-甲氧基-戊烷-2, 4-二酮(21.2g, 163mmol; J. Am. Chem. Soc. 1944, 22, 2092)。12 小时后, 补加异丙醇钠(1M 的异丙醇溶液, 65mL, 65mmol)。回流过夜后, 将反应混合物冷却至室温然后用水(100mL)稀释。加入水合氢氧化锂(6.9g, 163mmol)并将该混合物搅拌 3 小时, 浓缩并用 10%异丙醇/氯仿萃取(3 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(1 $\rightarrow$ 2.5%甲醇/氯仿)得到 10.5g (87%, 2 步)黄色固体状实施例 64, 步骤 C 的标题化合物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.18 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.43 (d, 1H), 5.00-4.94 (c, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.37-4.34 (c, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.29-3.23 (c, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.20 (s, 6H); MS (APCI) 373 (MH^+).

步骤 D: 1R-[4-[4-(4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基]-乙醇。向 1R-[4-[4-(4-甲氧基甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基]-乙醇(按照实施例 64, 步骤 C 的方法制备, 8.0g, 21.5mmol)的二氯甲烷(150mL)溶液中于 0℃下加入三溴化硼(1M 的二氯甲烷溶液, 64.3mL, 64.3mmol)。将该混合物升温至室温并搅拌过夜, 然后小心地加入饱

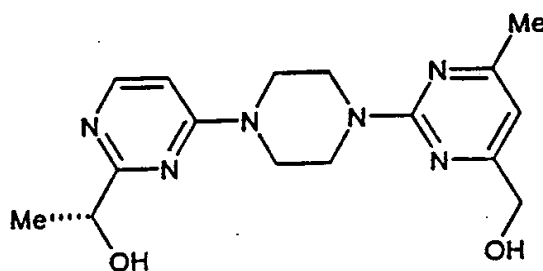
和碳酸氢钠水溶液终止反应。分液并将水相用 10%异丙醇/氯仿萃取(3次)。将合并的有机萃取液用盐水洗涤(1次),用硫酸钠干燥,过滤然后蒸发。将得到的固体在乙酸乙酯中回流然后过滤(热过滤)。重复该过程并将合并的滤液浓缩至最小的体积。室温放置过夜后,过滤收集黄褐色的固体。将得到的滤液再次放置过夜得到另一批所需产物,总共得到 6.0g (78%)黄褐色固体状的标题化合物。mp: 149-151℃; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.19 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.02-4.96 (c, 2H), 4.71 (q, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.50-4.23 (c, 2H), 3.31-3.25 (c, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.23 (s, 6H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D +18.9$ (c 1.1, MeOH).

实施例 65 至 74

实施例 65 至 74 按照与实施例 64 类似的方式从适宜的原料制备。

实施例 65

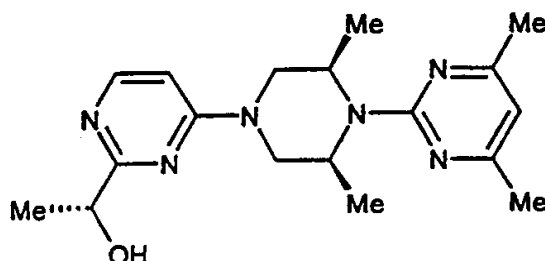
(R)-1-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-噻嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇



mp: 139-140℃; ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.21 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.02-3.93 (c, 4H), 3.78-3.68 (c, 4H), 3.65 (br s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.19 (d, 3H); MS (TS) 331 (MH^+); $[\alpha]_D +21.6$ (c 2.0, MeOH).

实施例 66

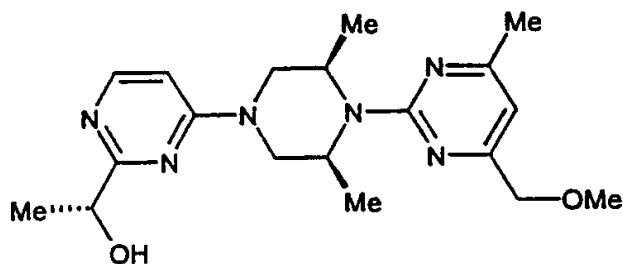
1R-[4-[4-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基]-乙醇



mp: 141.5–142.5 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.17 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.03–4.97 (c, 2H), 4.70 (q, 1H), 4.44–4.18 (c, 2H), 3.32–3.20 (c, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.50 (d, 3H), 1.20 (d, 6H); MS (APCI) 343 (MH^+); $[\alpha]_D +19.2$ (c 1.1, MeOH).

实施例 67

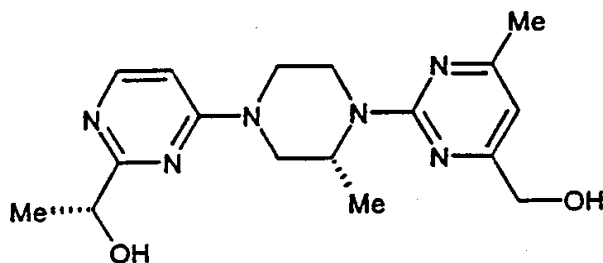
1R-[4-[4-(4-甲氧基甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基]-乙醇



^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.18 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.43 (d, 1H), 5.02–4.93 (c, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.43–4.20 (c, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.30–3.21 (c, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.20 (d, 6H); MS (APCI) 373 (MH^+); $[\alpha]_D +16.0$ (c 0.9, MeOH).

实施例 68

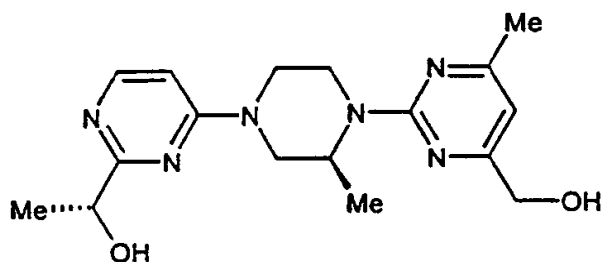
1R-[4-[4-(4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3R-甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基]-乙醇



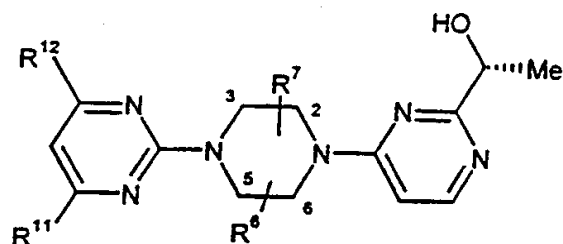
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.17 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.69 (q, 1H), 4.58 (dt, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.37-4.11 (c, 3H), 3.62 (br s, 1H), 3.48-3.36 (c, 2H), 3.18 (td, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.17 (s, 3H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D -40.6$ (c 1.0, MeOH).

实施例 69

1R-[4-[4-(4-羟甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-3S-甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基]-乙醇



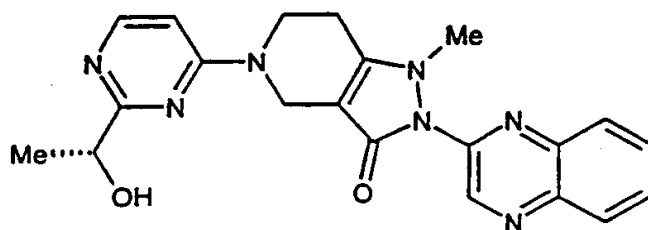
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.17 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.69 (q, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.40-4.11 (c, 3H), 3.60 (br s, 1H), 3.45-3.34 (c, 2H), 3.19 (td, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.16 (s, 3H); MS (APCI) 359 (MH^+); $[\alpha]_D +68.1$ (c 0.7, MeOH).



实施例	R ¹¹	R ¹²	R ⁷	R ⁶	mp (°C)	MS (MH ⁺)
70	H	OH	3R-Me	5S-Me		331
71	Me	OH	3R-Me	5S-Me	231-232	345
72	Ph	OH	3R-Me	5S-Me		407
73	Me	乙氧基甲基	3R-Me	5S-Me		387
74	Me	乙氧基甲基	2R-Me	6S-Me	106-108	387

实施例 75

(R)-5-[2-(1-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-1-甲基-2-喹喔啉-2-基-1, 2, 4, 5, 6, 7-六氢-吡唑并[4, 3-c]吡啶-3-酮



步骤 A: 3-氧代-2-喹喔啉-2-基-1, 2, 3, 4, 6, 7-六氢-吡唑并[4, 3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯。向 4-氧代-哌啶-1, 3-二甲酸 1-叔丁酯 3-乙酯 (500mg, 1.84mmol; Tetrahedron 1994, 50, 515) 的甲苯 (10mL) 溶液中加入喹喔啉-2-基-肼 (295mg, 1.85mmol; Heterocycles 1985, 23, 2603)。将混合物回流搅拌过夜, 冷却至室温, 浓缩, 然后通过快速柱色谱纯化 (25→75% 乙酸乙酯/己烷) 得到 600mg (89%) 浅

橙色固体状实施例 75, 步骤 A 的标题化合物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz, 5: 1 互变异构体的混合物) δ 11.94 (br s, 0.83H), 10.16 (s, 0.17H), 9.57 (s, 0.83H), 8.13 (dd, 1H), 7.91–7.69 (c, 3H), 4.45 (s, 1.66H), 4.33 (s, 0.34H), 3.79–3.72 (c, 2H), 2.82–2.72 (c, 2H), 1.52 (s, 9H); MS (APCI) 368 (MH^+).

步骤 B: 1-甲基-3-氧代-2-喹喔啉-2-基-1, 2, 3, 4, 6, 7-六氢-吡唑并[4, 3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯。0℃下, 向 3-氧代-2-喹喔啉基-2-基-1, 2, 3, 4, 6, 7-六氢-吡唑并[4, 3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(按照实施例 75, 步骤 A 的方法制备, 250mg, 0.68mmol)的二甲基甲酰胺(2mL)溶液中在氮气氛下搅拌下加入氢化钠(60%矿物油分散液, 41mg, 1.02mmol)。10 分钟后, 加入碘甲烷(51 μL , 0.82mmol)。将混合物于 0℃搅拌 2 小时, 加入饱和碳酸氢钠水溶液终止反应然后用乙酸乙酯萃取(4 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(40%乙酸乙酯/己烷)得到 164mg (63%)黄色泡沫状实施例 75, 步骤 B 的标题化合物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ 9.71 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.80–7.70 (c, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.72–2.67 (c, 2H), 1.50 (s, 9H); MS (APCI) 382 (MH^+).

步骤 C: 1-甲基-2-喹喔啉-2-基-1, 2, 4, 5, 6, 7-六氢-吡唑并[4, 3-c]吡啶-3-酮盐酸盐。向 1-甲基-3-氧代-2-喹喔啉-2-基-1, 2, 3, 4, 6, 7-六氢-吡唑并[4, 3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(按照实施例 75, 步骤 B 的方法制备, 279mg, 7.3mmol)的甲醇(6mL)溶液中加入氯化氢(5.85M 的甲醇溶液, 1.25mL, 7.3mmol)。将该混合物于 60℃加热 30 分钟, 冷却至室温然后浓缩得到 249mg (>100%)深红色固体状实施例 75, 步骤 C 的标题化合物。 ^1H NMR (CD_3OD , 250MHz) δ 9.45 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.91–7.83 (c, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.12 (t, 2H); MS (APCI) 282 (MH^+).

步骤 D: 丁酸(R)-1-[4-(1-甲基-3-氧代-2-喹喔啉-2-基-1,2,3,4,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-嘧啶-2-基]-乙酯。

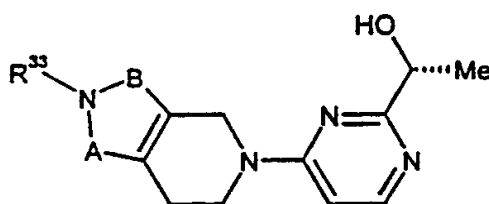
向 1-甲基-2-喹喔啉-2-基-1,2,4,5,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-酮盐酸盐(按照实施例 75, 步骤 C 的方法制备, 175mg, 0.55mmol)和丁酸(R)-1-(4-氯-嘧啶-2-基)-乙酯(按照制备例 7 的方法制备, 126mg, 0.55mmol)的异丙醇(6mL)溶液中加入三乙胺(230 μ L, 1.66mmol)。将该混合物加热回流过夜, 冷却至室温然后蒸发。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释并用氯仿萃取(3 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(1.5%甲醇/氯仿)得到 248 mg (95%)黄色油状实施例 75, 步骤 D 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ 9.70 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.82-7.70 (c, 2H), 6.48 (d, 1H) 5.72 (q, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.35-4.15 (c, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.77-2.82 (c, 2H), 2.43 (t, 2H), 1.79-1.60 (c, 2H), 1.61 (d, 3H), 0.99 (t, 3H); MS (APCI) 474 (MH⁺)。

步骤 E: (R)-5-[2-(1-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-1-甲基-2-喹喔啉-2-基-1,2,4,5,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-酮。向丁酸(R)-1-[4-(1-甲基-3-氧代-2-喹喔啉-2-基-1,2,3,4,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照实施例 75, 步骤 D 的方法制备, 248mg, 0.52mmol)在 5: 2 甲醇/四氢呋喃混合物(7mL)中的溶液中加入碳酸钾(218mg, 1.57mmol)。将混合物室温搅拌过夜然后蒸发。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释然后用氯仿萃取(3 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 然后通过快速柱色谱纯化(1.5 $\rightarrow$ 3%甲醇/氯仿)得到 150mg (71%)白色固体状标题化合物。mp: 217-219 $^{\circ}$ C (分解); ¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ 9.66 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.68-7.78 (c, 2H), 6.47 (d, 1H), 4.72 (q, 12H), 4.32 (s, 2H), 4.19-4.14 (c, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 1.51

(d, 3H); MS (APCI) 404 (MH⁺); [α]_D +13.4 (c 1.5, CHCl₃).

实施例 76 和 77

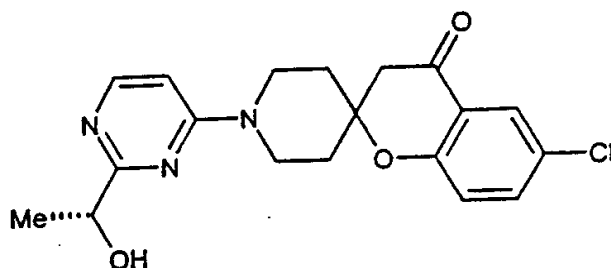
实施例 76 和 77 按照与实施例 75 类似的方法从适宜的原料制备。



实施例	A	R ³³	B	mp (°C)	MS (MH ⁺)
76	N-Me	苯并噻唑-2-基	CO	176-178	409
77	CO	喹喔啉基-2-基	N-Me	201-204(分解)	404

实施例 78

(R)-6-氯-1'-[2-(1-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮



步骤 A: 6-氯-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮盐酸盐。向 1'-苄基-6-氯-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮 (300mg, 0.88mmol, Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 3494) 的丙酮 (5mL) 溶液中于 0℃ 下加入氯甲酸 1-氯乙酯 (0.29mL, 2.64mmol)。将该混合物升温至室

温，搅拌过夜然后浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化(10→20%乙酸乙酯/己烷)得到中间体氨基甲酸酯，将其在甲醇(3mL)中回流 1 小时。将反应混合物蒸发得到 149mg (59%)无色固体状实施例 78，步骤 A 的标题化合物。¹H NMR (CD₃OD, 250MHz) δ 7.77 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.33 (被掩盖的, 4H), 2.90 (s, 2H), 2.46-2.20 (c, 2H), 2.04-1.81 (c, 2H); MS (APCI) 252, 254 (MH⁺)。

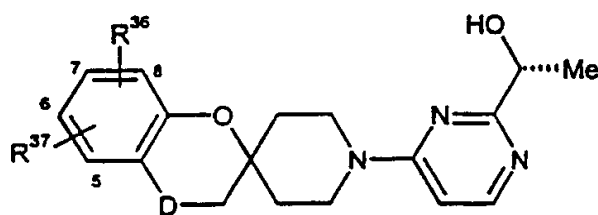
步骤 B: (R)-1'-[2-(1-丁酰氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-6-氯-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮。向 6-氯-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮盐酸盐(按照实施例 78, 步骤 A 的方法制备, 175mg, 0.61mmol)的异丙醇(5mL)溶液中依次加入丁酸(R)-1-(4-氯-嘧啶-2-基)-乙酯(按照制备例 7 的方法制备, 160mg, 0.70mmol)和三乙胺(0.29mL, 2.1mmol)。将该混合物回流搅拌 1.5 小时，浓缩然后通过快速柱色谱纯化(1%甲醇/氯仿)得到 270mg (100%)黄色油状实施例 78, 步骤 B 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.19 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.64 (q, 1H), 4.18 (app s, 2H), 3.34 (t, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.10 (d, 2H), 1.71-1.60 (c, 4H), 1.55 (d, 3H), 0.94 (t, 3H); MS (APCI) 444, 446 (MH⁺)。

步骤 C: (R)-6-氯-1'-[2-(1-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮。将(R)-1'-[2-(1-丁酰氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-6-氯-螺[苯并二氢吡喃-2,4'-哌啶]-4-酮(按照实施例 78, 步骤 B 的方法制备, 270mg, 0.61mmol)和水合氢氧化锂(80mg, 1.83mmol)在 3: 1: 1 四氢呋喃/甲醇/水混合物(5mL)中的混合物室温搅拌 1.5 小时。蒸除有机溶剂并将残余物用氯仿萃取(4 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥，过滤，蒸发然后通过快速柱色谱纯化(乙酸乙酯)得到 41mg (18%)红色泡沫状标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.19 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.65 (q, 1H), 4.20 (app s,

2H), 3.42-3.32 (c, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.14 (d, 2H), 1.67 (td, 2H), 1.48 (d, 3H); MS (APCI) 374, 376 (MH⁺); [α]_D +12.6 (c 0.5, MeOH).

实施例 79 至 85

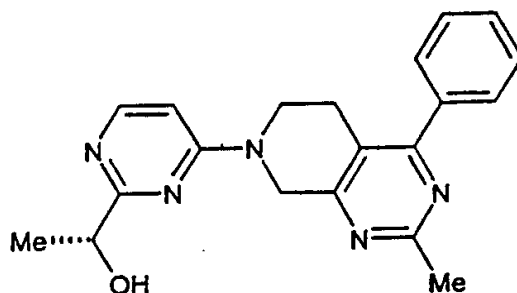
实施例 79 至 85 按照与实施例 78 类似的方法从适宜的原料制备。



实施例	R ³⁶	R ³⁷	D	mp (°C)	MS (MH ⁺)
79	6-Ph	H	CH ₂		402
80	6-Ph	H	CHOH		418
81	6-Ph	H	CO		416
82	6-OMe	H	CO	156.5-157.5	370
83	7-Br	H	CO		418, 420
84	5-Cl	6-Cl	CO		408, 410
85	6-OMe	7-OMe	CO		400

实施例 86

(R)-1-[4-(2-甲基-4-苯基-5,8-二氢-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-嘧啶-2-基]-乙醇



步骤 A: 7-苄基-2-甲基-5,6,7,8-四氢-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮。将金属钠 (5.7g, 247mmol) 溶于无水乙醇 (141mL) 制备乙醇钠的乙醇溶液。当金属完全溶解后, 依次加入 1-苄基-3-氧代-4-哌啶甲酸乙酯盐酸盐 (21g, 70.5mmol) 和乙脘盐酸盐 (13.3g, 141mmol)。将该混合物回流搅拌 1 小时, 冷却至室温然后浓缩。将残余物溶于少量水然后用冰乙酸将 pH 调至约 7。滤出形成的黄色沉淀, 用水洗涤 (3 次), 晾干 2 小时, 然后真空干燥过夜得到 17.1g (95%) 黄色固体状实施例 86, 步骤 A 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ 7.35-7.25 (c, 5H), 3.70 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.73-2.64 (c, 2H), 2.64-2.60 (c, 2H), 2.41 (s, 3H); MS (APCI) 256 (MH⁺)。

步骤 B: 7-苄基-4-氯-2-甲基-5,8-二氢-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶。将 7-苄基-2-甲基-5,6,7,8-四氢-3H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (按照实施例 86, 步骤 A 的方法制备, 17.1g, 67.0mmol) 悬浮在三氯氧磷 (66mL, 335mmol)。将该混合物回流搅拌 1 小时, 冷却至室温, 蒸发然后用甲苯带走溶剂。将残余物小心地用冰/水/氯仿稀释然后分液。将水相用氯仿萃取 (3 次) 并将合并的有机萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液 (1 次) 和水 (1 次) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤然后蒸发得到棕色油状实施例 86, 步骤 B 的标题化合物, 其不经纯化直接用于随后的步骤。¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ 7.36-7.23 (c, 5H), 3.73 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.63 (app s, 4H), 2.36 (s, 3H); MS (APCI) 274, 276 (MH⁺)。

步骤 C: 7-苄基-2-甲基-4-苯基-5,8-二氢-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶。向 1,4-二苯基膦基丁烷 (1.43g, 3.35mmol) 的甲苯 (50mL) 悬浮液中加入二(苄腈)氯化钨(II) (1.28g, 3.35mmol)。将该混合物室温搅拌 25 分钟, 然后加入到 7-苄基-4-氯-2-甲基-5,8-二氢-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶 (按照实施例 86, 步骤 B 的方法制备, 67.0mmol, 估算的) 和苯基硼酸 (10.6g, 87.1mmol) 在无水乙醇 (40mL)、甲苯 (175mL) 和 2N 碳酸钠水溶液 (33.5mL) 的混合物中的悬浮液中。将该

混合物回流搅拌 6.5 小时，冷却至室温然后搅拌约 2.5 天，然后用硅藻土垫过滤。将滤液浓缩并将残余物用水稀释然后用氯仿萃取（3 次）。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥，过滤，蒸发然后通过快速柱色谱纯化（45→50% 乙酸乙酯/己烷）得到 16.5g（78%，两步）黄色油状实施例 86，步骤 C 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ 7.57-7.54 (c, 2H), 7.48-7.24 (c, 8H), 3.71 (app s, 4H), 2.85 (t, 2H), 2.71-2.67 (c, 2H), 2.69 (s, 3H); MS (APCI) 316 (MH⁺)。

步骤 D: 2-甲基-4-苯基-5,8-二氢-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶。通过将氯化氢(1.9M 的甲醇溶液, 31.1mL, 51.1mmol)加入到 7-苄基-2-甲基-4-苯基-5,8-二氢-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(按照实施例 86, 步骤 C 的方法制备, 16.5g, 52.2mmol)的甲醇(75mL)溶液中就地形成 7-苄基-2-甲基-4-苯基-5,8-二氢-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶盐酸盐。室温搅拌 10 分钟后, 有沉淀生成, 加入甲醇(100mL)形成均相的溶液。向该混合物中加入 10%钨碳(3.3g, 20 wt%)在甲醇中的浆液, 然后加入甲酸铵(16.5g, 261mmol)。将该混合物回流搅拌 5 小时, 冷却至室温然后用硅藻土过滤。将滤液蒸发, 用饱和碳酸氢钠水溶液稀释然后用氯仿萃取(3 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(3%甲醇/氯仿+1%氢氧化铵)得到 6.7g (57%)黄白色固体状实施例 86, 步骤 D 的标题化合物和 2.4g (19%)黄色胶状 7-甲酰基-2-甲基-4-苯基-5,8-二氢-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶。将 7-甲酰基副产物用氯化氢的甲醇溶液于室温下处理过夜, 然后用水处理并进行柱色谱得到另外 1.4g (12%)实施例 86, 步骤 D 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ 7.55-7.40 (c, 5H), 4.09 (s, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.79 (s, 3H); MS (APCI) 226 (MH⁺)。

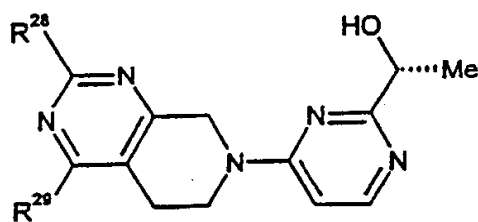
步骤 E: 丁酸(R)-1-[4-(2-甲基-4-苯基-5,8-二氢-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-嘧啶-2-基]-乙酯。向 2-甲基-4-苯基-5,8-二氢-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(按照实施例 86, 步骤 D 的方法制备,

6.8g, 30.0mmol)的异丙醇(125mL)溶液中依次加入丁酸(R)-1-(4-氯-嘧啶-2-基)-乙酯(按照制备例 7 的方法制备, 6.8g, 30mmol)和三乙胺(12.5mL, 89.9mmol)。将该混合物回流搅拌 8 小时, 冷却至室温过夜然后蒸发。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取(3 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(2%甲醇/乙酸乙酯)得到 11.0g (88%)黄色油状实施例 86, 步骤 E 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ 8.28 (d, 1H), 7.62-7.40 (c, 5H), 6.45 (d, 1H), 5.69 (q, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.93 (app s, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.40 (t, 2H), 1.77-1.63 (c, 2H), 1.60 (d, 3H), 0.98 (t, 3H); MS (APCI) 418 (MH⁺)。

步骤 F: (R)-1-[4-(2-甲基-4-苯基-5,8-二氢-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-嘧啶-2-基]-乙醇。向丁酸(R)-1-[4-(2-甲基-4-苯基-5,8-二氢-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照实施例 86, 步骤 E 的方法制备, 11.0g, 26.4mmol)的二氧六环(13mL)溶液中加入浓盐酸(22mL, 264mmol)。将混合物室温搅拌过夜, 冷却至 0℃, 缓慢 6N 氢氧化钠水溶液进行中和, 然后用乙酸乙酯萃取(4 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(2→5%甲醇/乙酸乙酯)得到油, 将其用己烷研制得到 8.0g (88%)白色固体状标题化合物。mp: 114-116℃; ¹H NMR (CD₃OD, 250MHz) δ 8.26 (d, 1H), 7.62-7.47 (c, 5H), 6.52 (d, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.66 (q, 1H), 4.24 (br s, 1H), 3.90-3.80 (c, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.49 (d, 3H); MS (APCI) 348 (MH⁺), [α]_D +15.6 (c 1.0, MeOH)。

实施例 87 至 100

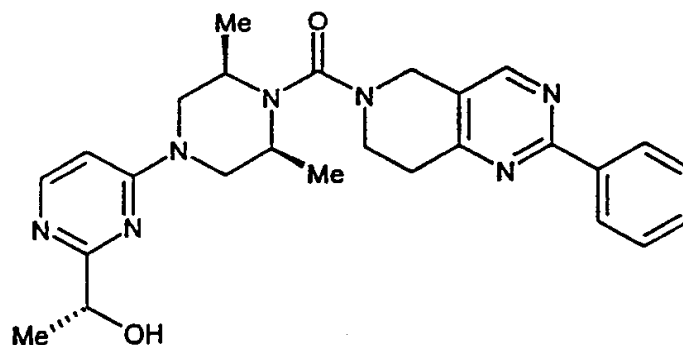
实施例 87 至 100 按照与实施例 86 类似的方法从适宜的原料制备。



实施例	R ²⁹	R ²⁸	mp (°C)	MS (MH ⁺)
87	H	Ph	72-74	334
88	Ph	H		334
89	Ph	Et		362
90	Ph	NH ₂	225-228 (分解)	349
91	Ph	Ph	73-75	410
92	Ph	4-吡啶基		411
93	(4-OMe) Ph	Me	62-64	378
94	(4-F) Ph	Me	55-58	366
95	(4-Cl) Ph	H		368, 370
96	OMe	Me		302
97	OPh	Me	156-158	364
98	SPh	Me	103-105	380
99	N-二氢吡啶基	Me	128-131	389
100	NMe ₂	Et		329

实施例 101

{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-(2-苯基-7, 8-二氢-5H-吡啶并[4, 3-d]嘧啶-6-基)-甲酮



步骤 A: 4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁酯。将 4-哌啶酮一水合物盐酸盐 (9.22g, 60mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (10.9g, 50mmol) 在 1:1 二氯甲烷/饱和碳酸氢钠水溶液混合物 (100mL) 中的混合物室温搅拌 15.5 小时。分液并将水层用氯仿萃取 (3 次)。将合并的有机萃取液用 1N 磷酸洗涤 (3 次), 用硫酸钠干燥, 过滤然后蒸发得到 10.0g (100%) 白色固体状实施例 101, 步骤 A 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 3.70 (t, 4H), 2.42 (t, 4H), 1.47 (s, 9H)。

步骤 B: 3-二甲氨基亚甲基-4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁酯。向 4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (按照实施例 101, 步骤 A 的方法制备, 4.0g, 20.0mmol) 的二甲基甲酰胺 (40mL) 溶液中加入叔丁氧基二(二甲氨基)甲烷 (4.35mL, 22mmol)。将该混合物回流搅拌 15 小时, 冷却至室温, 用水稀释然后用乙酸乙酯萃取 (5 次)。将合并的有机萃取液用水 (3 次) 和盐水 (1 次) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤然后蒸发得到 3.64g (72%) 棕色油状实施例 101, 步骤 B 标题化合物, 其具有足够的纯度用于下一步反应。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.47 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.09 (s, 6H), 2.43 (t, 2H), 1.46 (s, 9H); MS (APCI) 255 (MH⁺)。

步骤 C: 2-苯基-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯。将 3-二甲氨基亚甲基-4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (按照实施例 101, 步骤 B 的方法制备, 509mg, 2.0mmol)、苄脒盐酸盐水合物 (470mg, 3.0mmol) 和乙醇钠 (1M 的乙醇溶液, 6.0mL, 6.0mmol) 在无水乙醇 (4mL) 中的混合物加热回流约 3 天, 冷却至室温然后浓缩。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释然后用氯仿萃取 (3 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化 (Biotage Flash 40STM, 10→15% 乙酸乙酯/己烷) 得到 304mg (49%) 黄色油状实施例 101, 步骤 C 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.52 (s, 1H), 8.40-8.38 (c, 2H), 7.50-7.44 (c, 3H), 4.62 (s, 2H), 3.78 (t, 2H) 3.02 (t, 2H), 1.50 (s, 9H); MS (APCI) 312 (MH⁺)。

步骤 D: 2-苯基-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶盐酸盐。向 2-苯基-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-甲酸叔丁酯(按照实施例 101, 步骤 C 的方法制备, 304mg, 0.98mmol)的乙酸乙酯(2mL)溶液中加入氯化氢(2.5M 的乙酸乙酯溶液, 3.9mL, 9.76mmol)。将该混合物室温搅拌 16 小时然后浓缩得到 256mg (>100%)浅黄色固体状实施例 101, 步骤 D 的标题化合物。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.42-8.38 (c, 2H), 7.51-7.45 (c, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.68 (t, 2H) 3.35-3.25 (被掩盖的, 2H); MS (APCI) 212 (MH⁺)。

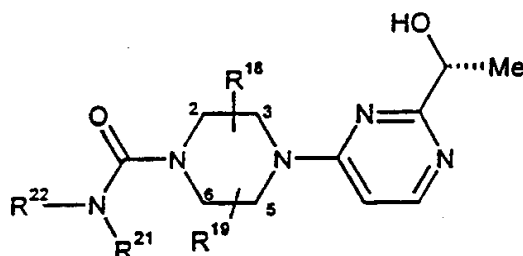
步骤 E: 丁酸 1R-[4-(4-氯羰基-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯。向丁酸 1R-[4-(3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照制备例 3 的方法制备, 1.36g, 4.44mmol)的二氯甲烷(22mL)溶液中于 0℃及氮气氛下依次加入吡啶(0.36mL, 4.44mmol)和三光气(883mg, 2.97mmol)。将混合物升温至室温搅拌 1.5 小时, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液终止反应。分液并将水相用氯仿萃取(3次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(1→2%甲醇/氯仿)得到 1.59g (97%)棕色油状实施例 101, 步骤 E 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.23 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.66 (q, 1H), 4.54-4.47 (c, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.20 (dt, 2H), 2.38 (t, 2H), 1.72-1.62 (c, 2H), 1.56 (d, 3H), 1.31 (d, 3H), 1.30 (d, 3H), 0.95 (t, 3H); MS (APCI) 369, 371 (MH⁺)。

步骤 F: {4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-(2-苯基-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-6-基)-甲酮。将 2-苯基-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶盐酸盐(按照实施例 101, 步骤 D 的方法制备, 160mg, 0.65mmol)、丁酸 1R-[4-(4-氯羰基-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照实施例 101, 步骤 E 的方法制备, 200mg, 0.54mmol)和三乙胺(0.19mL, 1.36mmol)在四氢呋喃(5mL)中的混合物回流搅拌 3 小时, 冷却至室温过夜然后

浓缩。将残余物用 4: 1 甲醇/水混合物 (5mL) 稀释然后加入水合氢氧化锂 (114mg, 2.71mmol)。将混合物搅拌 2.5 小时, 浓缩, 然后在饱和碳酸氢钠水溶液和氯仿之间进行分配。分液并将水相用 20% 异丙醇/氯仿萃取 (3 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化 (2→5% 甲醇/氯仿) 得到 183mg (71%) 白色泡沫状标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.56 (s, 1H), 8.41–8.39 (c, 2H), 8.20 (d, 1H), 7.50–7.46 (c, 3H), 6.38 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.89 (t, 2H) 3.83 (d, 2H), 3.60–3.56 (c, 2H), 3.46–3.39 (c, 2H), 3.09 (t, 2H), 1.50 (d, 3H), 1.18 (d, 6H); MS (APCI) 212 (MH⁺); [α]_D +6.1 (c 1.8, CHCl₃)。

实施例 102 至 110

实施例 102 至 110 按照与实施例 101 类似的方法从适宜的原料制备。



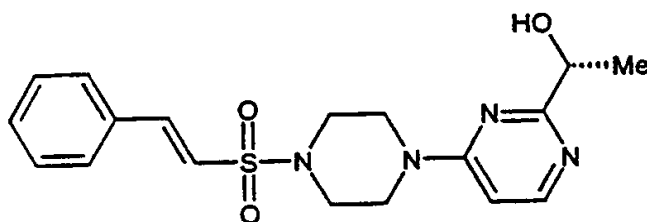
实施例	R ²²	R ²¹	R ¹⁸	R ¹⁹	mp (°C)	MS (MH ⁺)
102	喹啉-2-基	H	3R-Me	5S-Me	172–174.5	407
103	喹啉-3-基	H	2R-Me	6S-Me		407
104	喹啉-4-基	H	3R-Me	5S-Me		407
105	喹啉-6-基	H	3R-Me	5S-Me		407
106	吡啶-3-基-甲基	吡啶-3-基-甲基	2R-Me	6S-Me		462

实施例	NR ²¹ R ²²	R ¹⁸	R ¹⁹	mp (°C)	MS (MH ⁺)
107	2-氨基-7,8-二氢-5H-吡啶并 [4,3-d]嘧啶-6-基	2R-Me	6S-Me	225–228	413

108	2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-7,8- 二氢-5H-吡啶并[4,3-d]嘧啶- 6-基	2R-Me	6S-Me	456
109	5,7-二氢-二苯并[c,e]吡庚因- 6-基	2R-Me	6S-Me	458
110	4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4- 基]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基	3R-Me	5S-Me	499

实施例 111

(E)-1R-{4-[4-(2-苯基-乙磺酰基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇



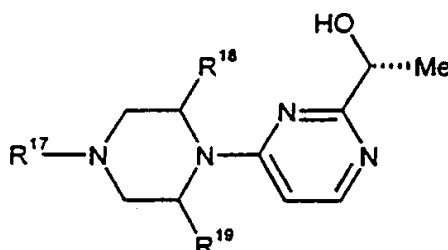
步骤 A: 乙酸(E)-1R-{4-[4-(2-苯基-乙磺酰基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯。向乙酸(R)-1-[4-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基]-乙酯(按照制备例 2 的方法制备, 0.25g, 1.0mmol)和三乙胺(0.10g, 1.0mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液中于室温下加入 β -苯乙烯磺酰氯(0.21g, 1.0mmol)并搅拌 1 小时。将混合物用水稀释然后用乙酸乙酯萃取两次。将萃取液用硫酸镁干燥, 过滤然后将滤液浓缩成油, 将其通过快速色谱纯化(9:1 二氯甲烷: 甲醇)得到油状实施例 111, 步骤 A 的标题化合物, 0.15g (34%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.48 (d, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 5.61 (q, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.39-7.52 (m, 6H), 8.21 (d, 1H); MS (TS) 417 (MH⁺)。

步骤 B: (E)-1R-{4-[4-(2-苯基-乙磺酰基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇。向乙酸(E)-1R-{4-[4-(2-苯基-乙磺酰基)-哌嗪-1-基]-

嘧啶-2-基}-乙酯(按照实施例 111, 步骤 A 的方法制备, 0.14g, 0.33mmol)的甲醇(1mL)溶液中于室温下加入 6N 氢氧化钾水溶液(0.25mL)。搅拌 3 小时后, 将溶液用乙酸乙酯稀释然后用水洗涤两次。分出有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤然后将滤液浓缩得到白色固体状标题化合物, 0.09g (69%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.48 (d, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 4.20 (br s, 1H), 4.71 (q, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.39-7.52 (m, 6H), 8.21 (d, 1H); mp: 68-70 °C; MS (TS) 375 (MH⁺); [α]_D +20.9 (c 1.0, MeOH)。

实施例 112 和 113

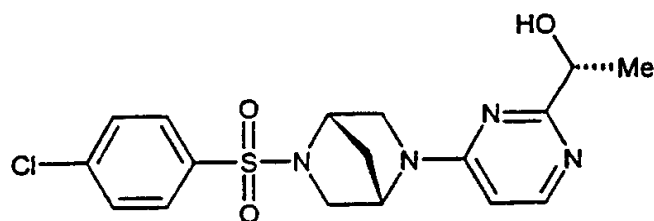
实施例 112 和 113 按照与实施例 111 类似的方法从适宜的原料制备。



实施例	R ¹⁸	R ¹⁹	R ¹⁷	mp (°C)	MS (MH ⁺)
112	(R)-Me	(S)-Me	异丙基磺酰基	152-154	343
113	(R)-Me	(S)-Me	1-甲基-1H-咪唑-4-基-磺酰基	157-158	381

实施例 114

1R-{4-[5-(4-溴苯磺酰基)-2R, 5S-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基]}-嘧啶-2-基}-乙醇



步骤 A: 丁酸 1R-[4-(2R,5S-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-嘧啶-2-基]-乙酯。向 2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷二氢溴酸盐 (7.57g, 88.0mmol; Synthesis, 1990, 10, 925) 的二氯甲烷 (90mL) 悬浮液中加入 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一烷-7-烯 (13.7g, 90mmol) 然后搅拌至均匀。加入丁酸 (R)-1-(4-氯-嘧啶-2-基)-乙酯 (按照制备例 7 的方法制备, 10.2g, 45mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液然后回流搅拌 14 小时。将混合物过滤并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩得到粗产物, 将其通过快速色谱纯化 (9:1→5:1 二氯甲烷:甲醇) 得到油状实施例 114, 步骤 A 的标题化合物, 6.75g (51%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.92 (t, 3H), 1.54 (d, 3H), 1.68-1.78 (m, 5H), 2.68 (t, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.76 (m, 3H), 4.42 (m, 1H), 5.35 (q, 1H), 6.16 (d, 1H), 8.12 (d, 1H); MS (CI) 291 (MH⁺)。

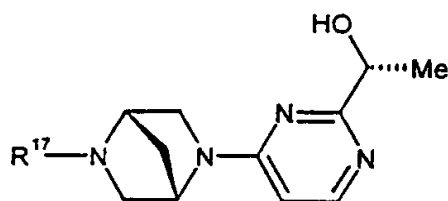
步骤 B: 丁酸 1R-4-{5-(4-溴苯磺酰基)-2R,5S-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基}-嘧啶-2-基}-乙酯。向丁酸 1R-[4-(2R,5S-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-嘧啶-2-基]-乙酯 (按照实施例 114, 步骤 A 的方法制备, 0.58g, 2.0mmol) 和三乙胺 (0.22g, 2.2mmol) 的氯仿 (10mL) 溶液中加入 4-溴苯磺酰氯 (0.56g, 2.2mmol) 然后室温搅拌 16 小时。将混合物用水洗涤一次, 用盐水洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 过滤然后将滤液浓缩得到透明油状实施例 114, 步骤 B 的标题化合物, 0.92g (90%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.92 (t, 3H), 1.54 (d, 3H), 1.68-1.78 (m, 5H), 2.68 (t, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.46 (m, 3H), 4.28 (m, 1H), 5.25 (q, 1H), 6.16 (d,

1H), 7.58-7.64 (m, 4H), 8.12 (d, 1H); MS (CI) 510 (MH⁺).

步骤 C: 1R-{4-[5-(4-溴苯磺酰基)-2R,5S-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基]-嘧啶-2-基}-乙醇。向丁酸 1R-{4-[5-(4-溴苯磺酰基)-2R,5S-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基]-嘧啶-2-基}-乙酯(按照实施例 114, 步骤 B 的方法制备, 0.85g, 1.6mmol)在 2: 1 四氢呋喃: 甲醇混合物(10mL)中的溶液中于室温下加入 6N 氢氧化钾水溶液(1mL)。搅拌 6 小时后, 将溶液用二氯甲烷稀释然后用水洗涤两次。将有机层分离, 用硫酸镁干燥, 过滤然后将滤液浓缩成粘稠的油, 将其通过快速色谱纯化(9: 1 二氯甲烷: 甲醇)得到白色泡沫状标题化合物, 0.49g (66%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.54 (d, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.46 (m, 3H), 4.28 (m, 1H), 4.78 (q, 1H), 6.16 (d, 1H), 7.64 (m, 4H), 8.12 (d, 1H); mp: 83-88 °C; MS (CI) 440 (MH⁺); [α]_D -49.2 (c 1.0, MeOH)。

实施例 115 至 120

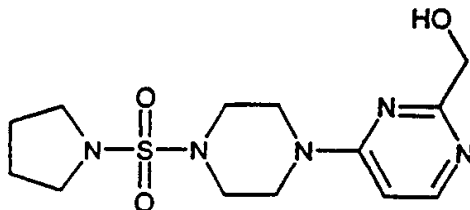
实施例 115 至 120 按照与实施例 114 类似的方法从适宜的原料制备。



实施例	R ¹⁷	mp (°C)	MS (MH ⁺)
115	4-氯苯基磺酰基	83-88	395, 397
116	2-噻吩基磺酰基	84-86	367
117	2-(5-氯噻吩基)-磺酰基	62-64	401, 403
118	4-甲酰胺基(carboxamido 基) 苯基-磺酰基	148-151	404
119	4-(叔丁基苯基)-磺酰基	72-75	417
120	N,N-二甲基氨磺酰基	110-111	328

实施例 121

{4-[4-(吡咯烷-1-磺酰基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-甲醇

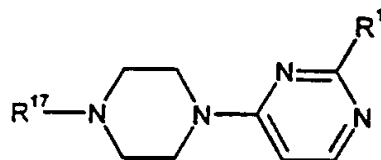


步骤 A: 2-甲氧基甲基-4-[4-(吡咯烷-1-磺酰基)-哌嗪-1-基]-嘧啶。向 2-甲氧基甲基-4-哌嗪-1-基-嘧啶(按照制备例 1 的方法制备, 2.08g, 10mmol)和三乙胺(1.01g, 10mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液中于 0℃下加入 N-吡咯烷磺酰氯(1.69g, 10mmol)然后室温搅拌 3 小时。将混合物用乙酸乙酯稀释然后用水洗涤两次。将有机层分离, 用硫酸镁干燥, 过滤然后将滤液浓缩成油, 将其通过快速色谱纯化(95:5 二氯甲烷: 甲醇)得到透明油状实施例 121, 步骤 A 的标题化合物, 3.24g (93%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.81-1.85 (m, 4H), 3.12-3.18 (m, 8H), 3.59 (s, 3H), 3.81 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 8.18 (d, 1H); MS (TS) 342 (MH⁺)。

步骤 B: {4-[4-(吡咯烷-1-磺酰基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-甲醇。向 2-甲氧基甲基-4-[4-(吡咯烷-1-磺酰基)-哌嗪-1-基]-嘧啶(按照实施例 121, 步骤 A 的方法制备, 3.1g, 9.4mmol)的二氯甲烷(47mL)溶液中于 0℃下加入三溴化硼(1M 的二氯甲烷溶液, 19mL, 18.7mmol)然后室温搅拌 2 小时。将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次, 将有机层分离, 用硫酸镁干燥, 过滤然后将滤液浓缩得到油, 将其用异丙基醚结晶得到白色固体状标题化合物, 2.43g (77%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.82 (m, 4H), 3.15 (m, 8H), 3.81 (m, 4H), 4.35 (d, 2H), 4.83 (t, 1H), 6.71 (d, 1H), 8.18 (d, 1H); mp: 128-131℃; MS (CI) 328 (MH⁺)。

实施例 122 至 125

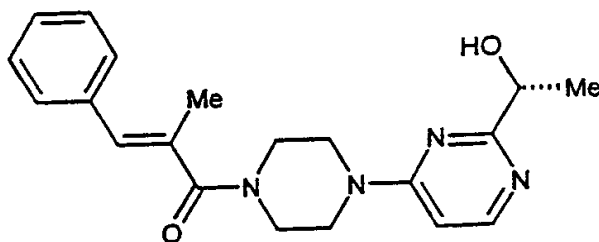
实施例 122 至 125 按照与实施例 121 类似的方法从适宜的原料制备。



实施例	R ¹	R ¹⁷	mp (°C)	MS (MH ⁺)
122	CH ₂ OH	2,5-二甲基吡咯烷-1-基磺酰基	128-131	356
123	CH ₂ OH	哌啶-1-基磺酰基	141-142	342
124	(R)-CH(Me)OH	氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基磺酰基	111-112	382
125	(R)-CH(Me)OH	氮杂-二环[3.2.1]辛-3-酮-8-基-磺酰基	113-114	396

实施例 126

(E)-1-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-2-甲基-3-苯基-丙烯酮



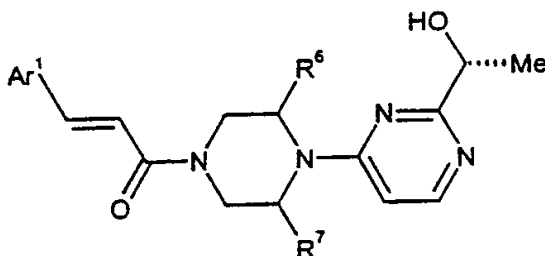
步骤 A: 乙酸(E)-1R-{4-[4-(2-甲基-3-苯基-丙烯酰基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯。向乙酸(R)-1-(4-哌嗪-1-基-嘧啶-2-基)-乙酯(按照制备例 2 的方法制备, 0.54g, 2.1mmol)和 α -甲基肉桂酸(0.34g, 2.1mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中于室温下依次加入 1-羟基苯并三唑(0.50g, 3.6mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.45g, 2.4mmol)然后搅拌 48 小时。将混合物用水洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 过滤然后将滤

液浓缩成油，将其通过快速色谱纯化(9:1 二氯甲烷: 甲醇)得到透明粘稠油状实施例 126，步骤 A 的标题化合物，0.53g (63%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.51 (d, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.75 (m, 8H), 5.68 (q, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.25-7.43 (m, 5H), 8.23 (d, 1H); MS (CI) 395 (MH⁺); [α]_D +38.6 (c 1.0, MeOH).

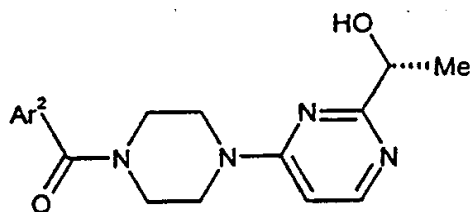
步骤 B: (E)-1-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-2-甲基-3-苯基-丙烯酮。向乙酸(E)-1R-{4-[4-(2-甲基-3-苯基-丙烯酰基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯(按照实施例 126, 步骤 A 的方法制备, 0.51g, 1.3mmol)的甲醇(5mL)溶液中于室温下加入 6N 氢氧化钾水溶液(1mL)。搅拌 1 小时后, 将溶液用乙酸乙酯稀释然后用水洗涤两次。将有机层分离, 用硫酸镁干燥, 过滤然后将滤液浓缩得到白色固体状标题化合物, 0.25g (55%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.51 (d, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.75 (m, 8H), 4.22 (br s, 1H), 4.71 (q, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.25-7.43 (m, 5H), 8.23 (d, 1H); mp: 119-121℃; MS (CI) 353 (MH⁺); [α]_D +16.0 (c 1.0, MeOH).

实施例 127 至 129

实施例 127 至 129 按照与实施例 126 类似的方法从适宜的原料制备。



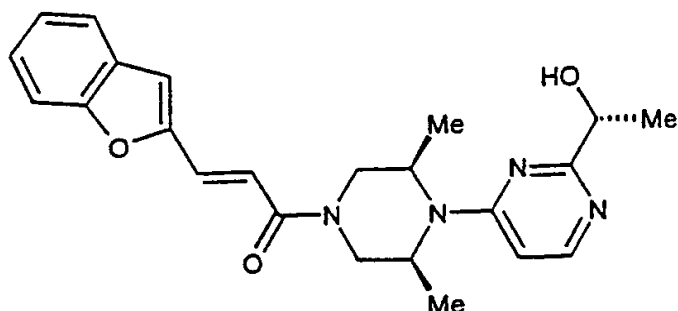
实施例	Ar ¹	R ⁶	R ⁷	mp (°C)	MS (MH ⁺)
127	噻吩-2-基	H	H	104-106	345
128	噻吩-2-基	(R)-Me	(S)-Me	69-73	373



实施例	Ar ²	mp (°C)	MS (MH ⁺)
129	4-(邻-甲苯基氨基甲酰基)-苯基	98-103	446

实施例 130

(E)-3-苯并呋喃-2-基-1-[4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-丙烯酮



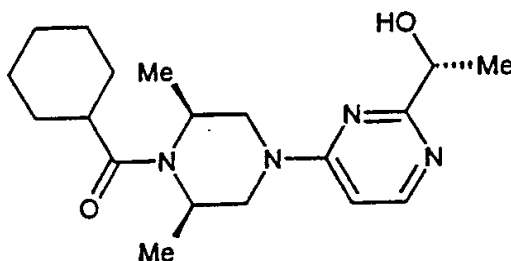
步骤 A: 丁酸 (E)-1R-[4-[4-(3-苯并呋喃-2-基-丙烯酰基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基]-乙酯。向丁酸 1R-[4-(3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照制备例 3 的方法制备, 0.79g, 2.6mmol)和三乙胺(0.26g, 2.6mmol)的二氯甲烷(90mL)溶液中加入 (E)-3-苯并呋喃-2-基-丙烯酰氯(0.54g, 2.6mmol)并室温搅拌 16 小时, 然后回流 2.5 小时。将混合物依次用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩得到粗产物, 将其通过快速色谱纯化(9:1 二氯甲烷: 甲醇)得到粘稠油状实施例 130, 步骤 A 的标题化合物, 0.79g (54%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.40 (d, 6H), 1.56 (d, 3H), 1.67 (q, 2H),

2.38 (t, 2H), 3.25 (d, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 5.66 (q, 1H), 5.95 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.14-7.37, (m, 5H), 8.06 (d, 1H), 8.22 (d, 1H); MS (CI) 477 (MH⁺); $[\alpha]_D +49.1$ (c 1.0, MeOH).

步骤 B: (E)-3-苯并呋喃-2-基-1-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-丙烯酮。向丁酸(E)-1R-{4-[4-(3-苯并呋喃-2-基-丙烯酰基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯(按照实施例 130, 步骤 A 的方法制备, 0.51g, 1.1mmol)的甲醇(5mL)溶液中于室温下加入 6N 氢氧化钾水溶液(1mL)。搅拌 1 小时后, 将溶液用乙酸乙酯稀释并用水洗涤两次。将有机层分离, 用硫酸镁干燥, 过滤然后将滤液浓缩得到白色固体状标题化合物, 0.49g (75%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.40 (d, 6H), 1.56 (d, 3H), 3.25 (d, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.68 (q, 1H), 5.95 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.14-7.37, (m, 5H), 8.06 (d, 1H), 8.22 (d, 1H); mp: 80-82 °C; MS (CI) 407 (MH⁺); $[\alpha]_D +17.7$ (c 1.0, MeOH)。

实施例 131

环己基-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-甲酮



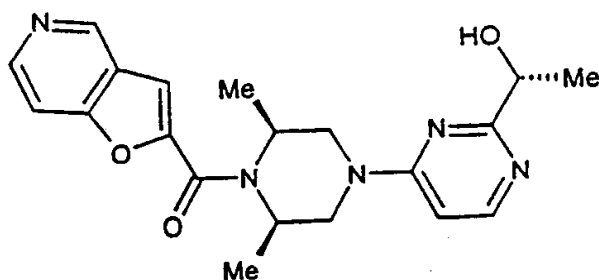
步骤 A: 丁酸 1R-[4-(4-环己烷羰基-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯。向丁酸 1R-[4-(3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照制备例 3 的方法制备, 306mg, 1.0mmol)和三乙胺

(230mg, 1.2mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中于室温下加入环己烷羧酰氯(161mg, 1.1mmol)。1小时后,将混合物用水洗涤,将二氯甲烷层用硫酸镁干燥然后过滤。将滤液浓缩得到油状实施例 131, 步骤 A 的标题化合物, 388mg (94%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.94 (t, 3H), 1.2-1.4 (m, 6H), 1.54 (d, 3H), 1.5-1.83 (m, 12H), 2.44 (m, 3H), 3.2-3.3 (m, 2H), 4.4-4.6 (m, 4H), 5.52 (q, 1H), 6.44 (d, 1H), 8.22 (d, 1H); MS (CI) 417 (MH⁺)。

步骤 B: 环己基-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-甲酮。向丁酸 1R-[4-(4-环己烷羧基-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照实施例 131, 步骤 A 的方法制备, 375mg, 9.0mmol)的甲醇(5mL)溶液中加入 6N 氢氧化钾水溶液(0.5mL)然后室温搅拌 4 小时。将反应混合物浓缩, 用水稀释然后用二氯甲烷萃取。将萃取液用水洗涤两次, 用硫酸镁干燥然后蒸发得到油。将粗产物用乙醚结晶得到白色固体状标题化合物, 106 mg (34%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.2-1.4 (m, 6H), 1.55 (d, 3H), 1.6-1.8 (m, 10H), 2.46 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 2H), 4.2-4.6 (m, 4H), 4.78 (q, 1H), 6.43 (d, 1H), 8.22 (d, 1H); mp: 174-175 °C; MS (CI) 347 (MH⁺); [α]_D +18.4 (c 1.0, MeOH)。

实施例 132

呋喃并[3, 2-c]吡啶-2-基-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-甲酮



步骤 A: 7-氯-呋喃并[3,2-c]吡啶-2-甲酸。 -78℃及氮气气氛下, 向正丁基锂(2.5M 的己烷溶液, 17mL, g, 42.6mmol)的无水乙醚(90mL)溶液中滴加 4-氯-呋喃并[3,2-c]吡啶(5.81g, 37.8mmol; J. Heterocycl. Chem. 1975, 12, 705)的乙醚(85mL)溶液。将混合物于-65℃搅拌 1.5 小时, 倒入干冰(100 cc)中, 升温至室温然后加入水中。将分出的有机层用水萃取一次, 然后将合并的水层用浓盐酸酸化至 pH 得到白色固体状实施例 132, 步骤 A 的标题化合物, 3.33g (45%)。

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.69 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.42 (d, 1H); mp: 233-235℃(分解); MS (CI) 153 (MH⁺-CO₂)。

步骤 B: 7-氯-呋喃并[3,2-c]吡啶-2-甲酰氯。将 7-氯-呋喃并[3,2-c]吡啶-2-甲酸(按照实施例 132, 步骤 A 的方法制备, 8.94g, 45.2mmol)与亚硫酰氯(30mL)和碳酸钠(9.59g, 90.5mmol)混合然后在氮气气氛下加热回流 16 小时。将冷却的混合物用二氯甲烷稀释然后过滤。将滤液蒸发得到橙色油状实施例 132, 步骤 B 的标题化合物, 9.19g (94%)。该酰氯不经纯化直接使用。

步骤 C: 丁酸 1R-{4-[4-(4-氯-呋喃并[3,2-c]吡啶-2-羧基)]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基-乙酯。向丁酸 1R-[4-(3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照制备例 3 的方法制备, 13.04g, 42.5mmol)和三乙胺(8.61g, 85.1mmol)的二氯甲烷(90mL)溶液中加入 7-氯-呋喃并[3,2-c]吡啶-2-甲酰氯(按照实施例 132, 步骤 B 的方法制备, 9.1g, 84.0mmol)然后室温搅拌 2 小时。将混合物依次用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩得到粗产物, 将其通过快速色谱纯化(9:1 二氯甲烷: 甲醇)得到粘稠油状实施例 132, 步骤 C 的标题化合物, 18.9g (91%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.40 (d, 6H), 1.56 (d, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.38 (t, 2H), 3.25 (d, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 5.66 (q, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.35 (d, 1H); MS (CI) 487 (MH⁺); [α]_D +33.3 (c 1.0, MeOH)。

步骤 D: 丁酸 1R-{4-[4-(呋喃并[3,2-c]吡啶-2-羧基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯。向丁酸 1R-{4-[4-(4-氯-呋喃并[3,2-c]吡啶-2-羧基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯 (按照实施例 132, 步骤 C 的方法制备, 18.6g, 38.4mmol) 的乙醇 (160mL) 溶液中加入碳酸钠 (4.07g, 38.4mmol) 和 10% 钨碳 (6.10g, 33 wt%)。将该混合物用 Parr 装置在 50 psi 氢气下氢化 6 小时。滤除催化剂然后将滤液蒸发得到油, 将其通过快速色谱纯化 (9:1 二氯甲烷: 甲醇) 得到黄色油状实施例 132, 步骤 D 的标题化合物, 14.2g (82%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.40 (d, 6H), 1.56 (d, 3H), 1.67 (q, 2H), 2.38 (t, 2H), 3.25 (d, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 5.68 (q, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 9.04 (s, 1H); MS (CI) 452 (MH⁺); [α]_D +36.7 (c 1.0, MeOH)。

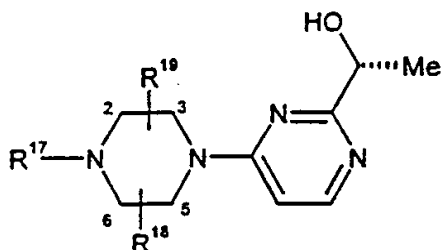
步骤 E: 呋喃比[3,2-c]吡啶-2-基-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-甲酮。将丁酸 1R-{4-[4-(呋喃并[3,2-c]吡啶-2-羧基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯 (按照实施例 132, 步骤 D 的方法制备, 5.48g, 12.1mmol) 与浓盐酸 (15mL) 混合然后室温搅拌 6 小时。将混合物倒入冷的 6M 氢氧化钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取两次。将有机萃取液用水洗涤一次, 用硫酸钠干燥然后蒸发得到泡沫, 将其用异丙基醚结晶得到白色固体状标题化合物, 3.33g (72%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.43 (d, 6H), 1.52 (d, 3H), 3.37 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.71 (q, 1H), 4.83 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.04 (s, 1H); mp: 142-143 °C; MS (CI) 382 (MH⁺); [α]_D +15.9 (c 1.0, MeOH)。

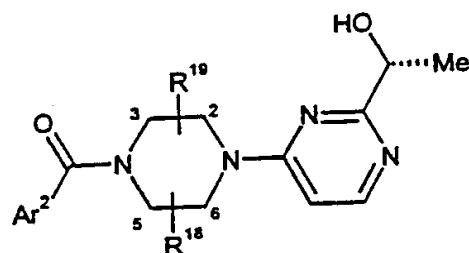
实施例 133

{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-(4-吡咯烷-1-基-呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)-甲酮

实施例 134 至 158

实施例 140 和 142 至 158 按照与实施例 131 类似的方法从适宜的原料制备。实施例 141 按照与实施例 133 类似的方法从适宜的原料制备。

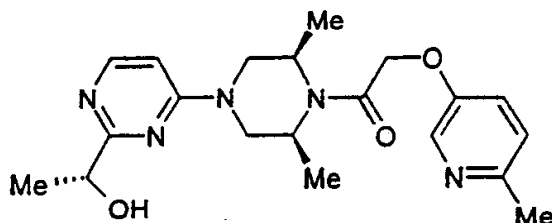
200



实施例	Ar ²	R ¹⁸	R ¹⁹	mp (°C)	MS (MH ⁺)
138	苯并呋喃-2-基	2R-Me	6S-Me	124-126	381
139	呋喃并[3, 2-c]吡啶-2-基	H	H	55-65	354
140	呋喃并[3, 2-c]吡啶-2-基	3R-Me	5S-Me		382
141	吗啉-4-基-呋喃并[3, 2-c]吡啶-2-基	2R-Me	6S-Me		467
142	呋喃并[2, 3-c]吡啶-2-基	2R-Me	6S-Me	129-131	382
143	5-氯苯并呋喃-2-基	H	H		387, 389
144	5-氯苯并呋喃-2-基	3R-Me	5S-Me	114-116	415, 417
145	5, 7-二氯苯并呋喃-2-基	2R-Me	6S-Me	136-137	450, 452
146	5, 7-二氯苯并呋喃-2-基	3R-Me	5S-Me	152-153	450, 452
147	5-硝基苯并呋喃-2-基	2R-Me	6S-Me	153-154	426
148	5, 7-二甲基苯并呋喃-2-基	3R-Me	5S-Me	134-136	409
149	5-甲氧基苯并呋喃-2-基	3R-Me	5S-Me	137-138	411
150	5-甲氧基苯并呋喃-2-基	2R-Me	6S-Me	118-119	411
151	咪唑并[1, 2-a]吡啶-2-基	H	H	149-150	353
152	咪唑并[1, 2-a]吡啶-2-基	3R-Me	5S-Me	171-173	381
153	咪唑并[1, 2-a]吡啶-2-基	2R-Me	6S-Me	147-149	381
154	6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基	2R-Me	6S-Me	76-84	416, 418
155	6-甲基咪唑并[1, 2-a]吡啶-2-基	3R-Me	5S-Me	164-165	395
156	苯并噁唑-2-基	2R-Me	6S-Me	126-127	382
157	4-氯基苯基	2R-Me	6S-Me	90-100	366
158	6-羟基-哒嗪-3-基	2R-Me	6S-Me		359

实施例 159

1-[4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-(6-甲基-吡啶-3-基氧基)-乙酮



步骤 A: 丁酸 1R-[4-(4-氯乙酰基-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯。向丁酸 1R-[4-(3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照制备例 3 的方法制备, 9.69g, 31.3mmol)和三乙胺(4.74g, 46.9mmol)的氯仿(150mL)溶液中于 0℃下滴加氯乙酰氯(3.00mL, 37.6mmol)然后在氮气氛下室温搅拌 12 小时。将混合物依次用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 将有机层用硫酸钠干燥, 用活性炭处理然后过滤。将滤液浓缩得到油, 将其通过快速色谱纯化(9: 1 二氯甲烷: 甲醇)得到油状实施例 159, 步骤 A 的标题化合物, 8.98g (75%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.96 (d, 3H), 1.32 (d, 6H), 1.59 (d, 3H), 1.71 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.28 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.35 (m, 4H), 5.68 (q, 1H), 6.41 (d, 1H), 8.23 (d, 1H); MS (CI) 383, 385 (MH⁺)。

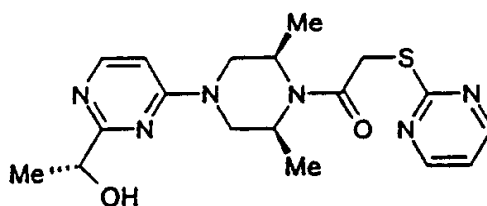
步骤 B: 丁酸 1R-(4-{3R, 5S-二甲基-4-[(6-甲基-吡啶-3-基氧基)-乙酰基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙酯。向氢化钠(60%的油悬浮液, 0.05g, 1.3mmol)的四氢呋喃(2mL)悬浮液中于 0℃及氮气氛下加入 6-甲基-3-吡啶醇(0.14g, 1.3mmol)的四氢呋喃(3mL)溶液, 然后升温至室温搅拌 0.5 小时。然后, 加入丁酸 1R-[4-(4-氯乙酰基-3R, 5R-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照实施例 159, 步骤 A 的方法制备, 0.40g, 1.1mmol)的四氢呋喃(2mL)溶液并回流 1 小时。将混合物用二氯甲烷稀释然后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到油, 将其通过快速色谱纯化(9:

1 二氯甲烷: 甲醇) 得到油状实施例 159, 步骤 B 的标题化合物, 0.31g (66%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.96 (d, 3H), 1.32 (d, 6H), 1.59 (d, 3H), 1.71 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.35 (m, 4H), 5.68 (q, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 8.08, (d, 1H), 8.23 (d, 1H); MS (CI) 456 (MH⁺)。

步骤 C: 1-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-2-(6-甲基-吡啶-3-基氧基)-乙酮。将丁酸 1R-(4-{3R,5S-二甲基-4-[(6-甲基-吡啶-3-基氧基)-乙酰基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙酯(按照实施例 159, 步骤 B 的方法制备, 0.30g, 0.65mmol)和浓盐酸(3mL)混合然后室温搅拌 6 小时。将混合物用 6N 氢氧化钠水溶液中中和至 pH 9 然后用乙酸乙酯萃取两次。将有机萃取液用水洗涤一次, 用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩成油, 将其通过快速色谱纯化(9: 1 二氯甲烷: 甲醇)得到白色泡沫状标题化合物, 0.14g (55%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.38 (d, 6H), 1.55 (d, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.35-4.65 (m, 4H), 4.67 (q, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 8.08, (d, 1H), 8.21 (d, 1H); mp: 55-65℃; MS (CI) 330 (MH⁺); [α]_D +16.0 (c 1.0, MeOH)。

实施例 160

1-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基}-2-(嘧啶-2-基硫基)-乙酮

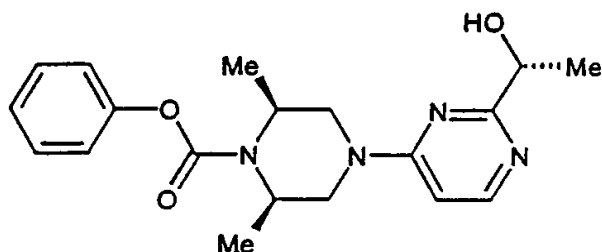


实施例 160 按照与实施例 159 类似的方法从适宜的原料制备。¹H

NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 1.38 (m, 6H), 1.48 (d, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.35 (m, 4H), 4.65–4.97 (m, 3H), 6.28 (d, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.45 (m, 2H); mp: 60–70 °C; MS (CI) 389 (MH^+); $[\alpha]_D +16.8$ (c 1.0, MeOH).

实施例 161

4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸苯酯



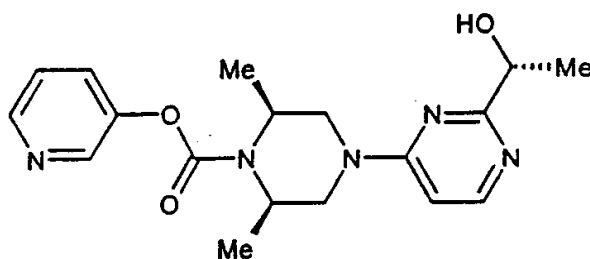
步骤 A: 4-[2-(1R-丁酰氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸苯酯。向丁酸 1R-[4-(3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯 (按照制备例 3 的方法制备, 0.30g, 0.98mmol) 和三乙胺 (0.20g, 1.9mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入氯甲酸苯酯 (0.76g, 4.8mmol) 然后在氮气气氛下室温搅拌 2 小时。将混合物依次用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩得到油, 将其通过快速色谱纯化 (9:1 二氯甲烷: 甲醇) 得到油状实施例 161, 步骤 A 的标题化合物, 0.35g (84%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 0.96 (d, 3H), 1.32 (d, 6H), 1.59 (d, 3H), 1.71 (q, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.28 (m, 2H), 4.35 (m, 4H), 5.68 (q, 1H), 6.41 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 8.23 (d, 1H); MS (CI) 427 (MH^+); $[\alpha]_D +39.6$ (c 1.0, MeOH)。

步骤 B: 4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-

甲酸苯酯。将 4-[2-(1R-丁酰氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸苯酯(按照实施例 161, 步骤 A 的方法制备, 0.31g, 0.70mmol)与浓盐酸(5mL)混合然后室温搅拌 6 小时。将混合物用 6N 氢氧化钠水溶液中和至 pH 9 然后用乙酸乙酯萃取两次。将有机萃取液用水洗涤一次, 用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩成油, 将其通过快速色谱纯化(9: 1 二氯甲烷: 甲醇)得到白色固体状标题化合物, 0.12g (81%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.41 (d, 6H), 1.51 (d, 3H), 3.34 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 4.71 (q, 1H), 6.46 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 8.23 (d, 1H); MS (CI) 357 (MH⁺); [α]_D +16.9 (c 1.0, MeOH)。

实施例 162

4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸吡啶-3-基酯



步骤 A: 4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-羧酰氯。向丁酸 1R-[4-(3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照制备例 3 的方法制备, 3.61, 11.8mmol)和吡啶(0.93g, 11.8mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液中加入三光气(1.17g, 3.9mmol)然后在氮气氛下室温搅拌 16 小时。将混合物依次用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩得到油, 将其通过快速色谱纯化(乙酸乙酯)得到黄色油状实施例 162, 步骤 A 的标题化合物, 2.12g, (51%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.90

(t, 3H), 1.31 (d, 6H), 1.56 (d, 3H), 1.68 (m, 2H), 2.38 (t, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.88-4.40 (m, 4H), 5.66 (q, 1H), 6.43 (d, 1H), 8.22 (d, 1H); MS (CI) 369, 371 (MH⁺).

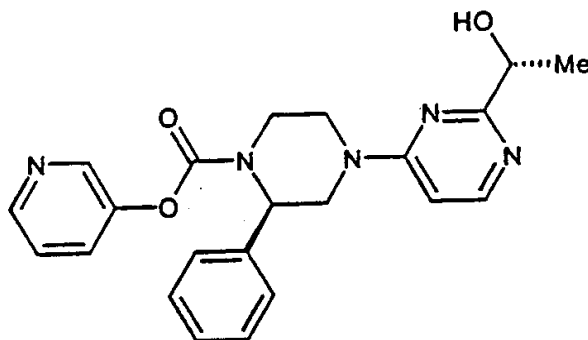
步骤 B: {4-[2-(1R-丁酰氧基-乙基)-噻啉-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪}-1-甲酸吡啶-3-基酯。向氢化钠(60%油分散液, 0.046g, 1.15mmol)的无水四氢呋喃(8mL)悬浮液中于 0℃下加入 3-羟基吡啶(0.11g, 1.15mmol)。在形成均匀的溶液后, 于 0℃下加入 4-[2-(1R-羟基-乙基)-噻啉-4-基]-2R,6S-二甲基哌嗪-1-羧酰氯(按照实施例 162, 步骤 A 的方法生产, 0.36g, 0.96mmol)的四氢呋喃(3mL)溶液并将该混合物升温至室温, 然后加热回流 6 小时。将混合物加入水中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩得到油, 将其通过快速色谱纯化(乙酸乙酯)得到半固体状实施例 162, 步骤 B 的标题化合物, 0.31g (78%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.90 (t, 3H), 1.35 (m, 6H), 1.61 (d, 3H), 1.69 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 3.30 (m, 2H), 4.11-4.38 (m, 4H), 5.69 (q, 1H), 6.41 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.48, (d, 1H); MS (CI) 428 (MH⁺).

步骤 C: 4-[2-(1R-羟基-乙基)-噻啉-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-甲酸吡啶-3-基酯。将 {4-[2-(1R-丁酰氧基-乙基)-噻啉-4-基]-2R,6S-二甲基-哌嗪}-1-甲酸吡啶-3-基酯(按照实施例 162, 步骤 B 的方法制备, 0.31g, 0.70mmol)与浓盐酸(5mL)混合然后室温搅拌 6 小时。将混合物用 6N 氢氧化钠水溶液中和至 pH 9 然后用乙酸乙酯萃取两次。将萃取液用水洗涤一次, 用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩成油, 将其通过快速色谱纯化(9:1 二氯甲烷: 甲醇)得到白色固体状标题化合物, 0.12g (81%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.41 (d, 6H), 1.51 (d, 3H), 3.33 (m, 2H), 4.25-4.45 (m, 4H), 4.71 (q, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.48 (d, 1H); MS (CI) 358

(MH⁺); $[\alpha]_D +18.5$ (c 1.0, MeOH).

实施例 163

4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R-苯基-哌嗪-1-甲酸吡啶-3-基酯



步骤 A: 丁酸 1R-[4-(3R-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯。向 (R)-2-苯基哌嗪 (0.48g, 3.0mmol, Indian J. Chem. Sect. B 1994, 33, 285) 和三乙胺 (1.21g, 12.0mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入丁酸 (R)-1-(4-氯嘧啶-2-基)-乙酯 (按照制备例 7 的方法制备, 0.68g, 3.0mmol) 然后室温搅拌 18 小时。将混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩得到粗产物, 将其通过快速色谱纯化 (95: 5 二氯甲烷: 甲醇) 得到粘稠油状实施例 163, 步骤 A 的标题化合物, 0.70g (67%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.56 (d, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.69 (q, 1H), 6.49 (d, 1H), 7.40 (m, 5H), 8.21 (d, 1H); MS (CI) 355 (MH⁺).

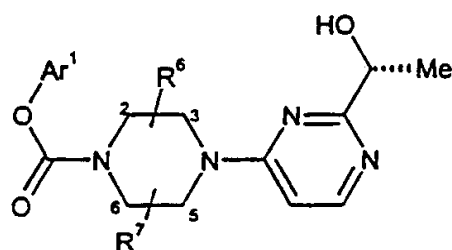
步骤 B: 4-[2-(1R-丁酰氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R-苯基-哌嗪-1-甲酸吡啶-3-基酯。向丁酸 1R-[4-(3R-苯基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯 (按照实施例 163, 步骤 A 的方法制备, 0.22g, 0.6mmol) 和三乙胺 (0.31g, 3.1mmol) 的甲苯 (5mL) 溶液中加入碳酸二吡啶-3-基酯 (0.67g, 3.1mmol) 然后加热回流 3 小时。将混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 将有机层分离然后将水层用乙酸乙酯萃取。将合并

的有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩得到粗产物，将其通过快速色谱纯化(9: 1 二氯甲烷: 甲醇)得到黄色油状实施例 163，步骤 B 的标题化合物，0.22g (73%)。MS (CI) 476 (MH⁺)。

步骤 C: 4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R-苯基-哌嗪-1-甲酸吡啶-3-基酯。将 4-[2-(1R-丁酰氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R-苯基-哌嗪-1-甲酸吡啶-3-基酯(按照实施例 163，步骤 B 的方法制备，0.21g, 0.44mmol)与浓盐酸(2mL)混合然后室温搅拌 6 小时。将混合物用 6N 氢氧化钠水溶液中和至 pH 9 然后用乙酸乙酯萃取两次。将合并的萃取液用水洗涤一次，用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩成油，将其通过快速色谱纯化(9: 1 二氯甲烷: 甲醇)得到白色固体状标题化合物，0.13g (73%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.55 (d, 3H), 3.55 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.75 (q, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.18-7.41 (m, 7H), 8.24 (d, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H); MS (CI) 406 (MH⁺)。

实施例 164 至 173

实施例 164 至 173 按照与实施例 163 类似的方法从适宜的原料制备。

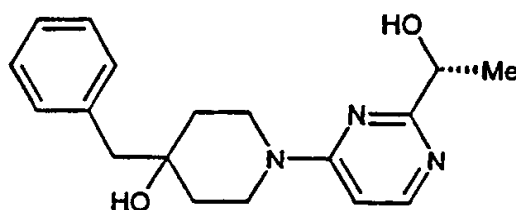


实施例	R ⁷	R ⁶	Ar ¹	mp (°C)	MS (MH ⁺)
164	3R-Me	5S-Me	苯基		357
165	3R-Me	5S-Me	2-甲基-吡啶-3-基	65-75	372
166	H	H	吡啶-3-基	107-110	330
167	3R-Me	5S-Me	2-氯-吡啶-3-基	60-70	392, 394
168	3R-Me	5S-Me	5-氯-吡啶-3-基	65-69	392, 394

169	3R-Me	5S-Me	异喹啉-5-基	60-70	407
170	3R-Me	5S-Me	4-氯-吡啶-3-基	60-70	392, 394
171	3R-Me	5S-Me	6-甲基-吡啶-3-基	60-70	372
172	2RS-CH ₂ OMe	H	吡啶-3-基		388
173	2RS-CO ₂ Et	H	吡啶-3-基		402

实施例 174

(R)-4-苄基-1-[2-(1-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-哌啶-4-醇



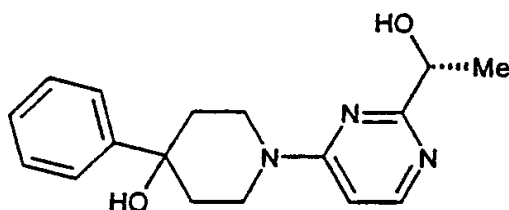
步骤 A: 丁酸(R)-1-[4-(4-苄基-4-羟基-哌啶-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯。向 4-苄基-4-羟基哌啶 (0.95g, 5.0mmol) 和三乙胺 (0.51g, 5.0mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入丁酸(R)-1-(4-甲磺酰氧基-嘧啶-2-基)-乙酯 (按照制备例 8 的方法制备, 1.23g, 4.0mmol) 然后室温搅拌 18 小时。将混合物用水洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到油, 将其通过快速色谱纯化 (95: 5 二氯甲烷: 甲醇) 得到粘稠油状实施例 174, 步骤 A 的标题化合物, 0.99g (52%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.53 (d, 3H), 1.65-1.78 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.48 (t, 2H), 3.45 (m, 2H), 4.42 (br s, 1H), 5.68 (q, 1H), 6.41 (d, 1H), 7.30-7.48 (m, 5H), 8.18 (d, 1H); MS (CI) 384 (MH⁺)。

步骤 B: (R)-4-苄基-1-[2-(1-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-哌啶-4-醇。向丁酸(R)-1-[4-(4-苄基-4-羟基-哌啶-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯 (按照实施例 174, 步骤 A 的方法制备, 0.20g, 0.52mmol) 的甲醇

(5mL)溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液(1mL)然后室温搅拌 4 小时。将混合物用二氯甲烷稀释然后用水洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到泡沫状标题化合物, 0.12g (68%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.49 (d, 3H), 1.74 (br s, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 4.42 (br s, 1H), 4.71 (q, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.33-7.48 (m, 5H), 8.21 (d, 1H); MS (CI) 314 (MH⁺)。

实施例 175

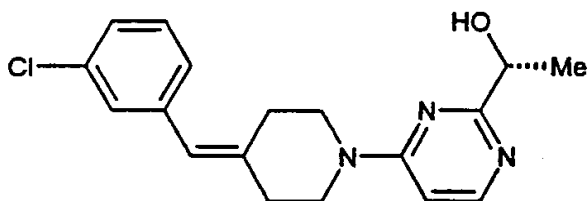
(R)-4-苯基-1-[2-(1-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-哌啶-4-醇



实施例 175 按照与实施例 174 类似的方法从适宜的原料制备。mp: 114℃; MS (CI) 300 (MH⁺)。

实施例 176

(R)-1-[4-[4-(3-氯亚苄基)-哌啶-1-基]-嘧啶-2-基]-乙醇



步骤 A: 1-[4-(3-氯亚苄基)-哌啶-1-基]-1-甲酸叔丁酯。向 4-氯苄基三苯基氯化磷(4.23g, 10.0mmol)的四氢呋喃(40mL)悬浮液中于 0

℃及氮气氛下加入正丁基锂的己烷溶液(2.5M 的己烷溶液, 4.4mL, 11.0mmol)然后搅拌 0.5 小时。于 10-15℃下加入 4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁酯(按照实施例 101, 步骤 A 的方法制备, 1.99g, 10.0mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液然后升温至室温。将混合物蒸发得到油, 将其通过快速色谱纯化(9: 1 己烷:乙酸乙酯)得到油状实施例 176, 步骤 A 的标题化合物, 2.63g (85%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.39 (s, 9H), 2.48 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 3.68-3.82 (m, 4H), 6.36 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.12-7.28 (m, 3H); MS (CI) 308 (MH⁺)。

步骤 B: 4-(3-氯-亚苄基)-哌啶盐酸盐。向[1-[4-(3-氯亚苄基)-哌啶-1-基]-1-甲酸叔丁酯(按照实施例 176, 步骤 A 的方法制备, 2.5g, 8.1mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中于室温下加入氯化氢(4M 的二氧六环溶液, 4.0mL, 16.0mmol)然后搅拌 4 小时。将混合物蒸发至干, 悬浮在乙醚中然后过滤得到白色固体状实施例 176, 步骤 B 的标题化合物, 1.63g (82%)。¹H NMR (CDCl₃/D₂O, 300MHz) δ 2.48 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.12-7.28 (m, 3H); mp: 147-151℃。

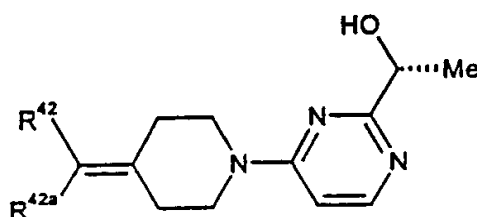
步骤 C: 丁酸(R)-1-{4-[4-(3-氯-亚苄基)-哌啶-1-基]-噻啶-2-基}-乙酯。向 4-(3-氯亚苄基)-哌啶盐酸盐(按照实施例 176, 步骤 B 的方法制备, 0.46g, 2.0mmol)和三乙胺(0.61g, 6.0mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入乙酸(R)-1-(4-氯噻啶-2-基)-乙酯(按照制备例 5 的方法制备, 0.54g, 2.2mmol)然后室温搅拌 12 小时。将混合物依次用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩得到粗产物, 将其通过快速色谱纯化(95: 5 二氯甲烷: 甲醇)得到粘稠油状实施例 176, 步骤 C 的标题化合物, 0.64g (80%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.95 (d, 6H), 1.51 (d, 3H), 1.68 (m, 2H) 2.35 (m, 2H), 2.47-2.64 (m, 4H), 3.67-3.75 (m, 4H), 5.68 (q, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.12-7.28 (m, 3H), 8.18 (m, 1H); MS (CI)

400 (MH⁺).

步骤 D: (R)-1-{4-[4-(3-氯亚苄基)-哌啶-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇。向丁酸(R)-1-{4-[4-(3-氯-亚苄基)-哌啶-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯(按照实施例 176, 步骤 C 的方法制备, 0.62g, 1.55mmol)的甲醇(8mL)溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液(1mL)然后室温搅拌 4 小时。将混合物用氯仿稀释然后用水洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩得到粗产物, 将其通过快速色谱纯化(95: 5 二氯甲烷: 甲醇)得到白色固体状标题化合物, 0.31g (61%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.51 (d, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.35 (d, 1H), 4.69 (q, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.12-7.28 (m, 3H), 8.18 (m, 1H); mp: 45-55 °C; MS (CI) 330 (MH⁺); [α]_D +16.8 (c 1.0, MeOH).

实施例 177 至 181

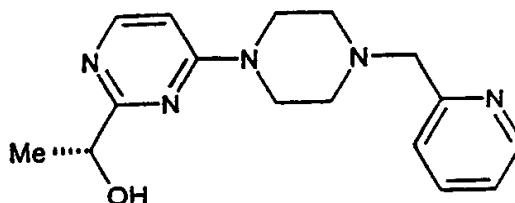
实施例 177 至 181 按照与实施例 176 类似的方法从适宜的原料制备。



实施例	R ⁴²	R ^{42a}	mp (°C)	MS (MH ⁺)
177	4-氯苯基	H		330, 332
178	(E)-2-苯基-乙烯-1-基	H		322
179	苯甲酰基	H	44-59	324
180	苯基	苯基	108-109	372
181	苯基	吡啶-2-基	98-101	373

实施例 182

(R)-1-[4-(4-吡啶-2-基甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇



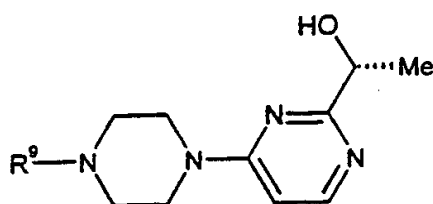
步骤 A: 乙酸(R)-1-[4-(4-吡啶-2-基甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯。向乙酸(R)-1-[4-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照制备例 2 的方法制备, 1.55g, 6.2mmol)和三乙胺(0.86mL, 6.2mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液中于室温下加入 2-吡啶甲基氯化物盐酸盐(1.01g, 6.2mmol)然后搅拌 1 小时。将混合物用水稀释然后用乙酸乙酯萃取两次。将合并的萃取液用硫酸镁干燥, 过滤然后将滤液浓缩成油, 将其通过快速色谱纯化(95: 5 二氯甲烷: 甲醇)得到实施例 182, 步骤 A 的标题化合物, 0.98g (46%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.58 (d, 3H), 2.15 (s, 3H) 2.62 (t, 4H), 3.72 (t, 4H), 3.75 (s, 2H), 5.67 (q, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.62 (d, 1H); MS (CI) 342 (MH⁺)。

步骤 B: (R)-1-[4-(4-吡啶-2-基甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙醇。向乙酸(R)-1-[4-(4-吡啶-2-基甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照实施例 182, 步骤 A 的方法制备, 0.14g, 0.33mmol)的二氧六环(6mL)溶液中于室温下加入 6N 氢氧化钾水溶液(0.5mL)。搅拌 3 小时后, 将溶液用乙酸乙酯稀释然后用水洗涤两次。将有机层分离, 用硫酸镁干燥, 过滤然后将滤液浓缩得到白色固体状标题化合物, 0.09g (69%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.52 (d, 3H), 2.38-2.59 (m, 4H), 3.72-3.77 (m, 6H), 4.69 (q, 1H), 6.37 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.21 (d,

1H) 8.58, (d, 1H); mp: 68-70 °C; MS (CI) 300 (MH⁺); [α]_D +16.2 (c 1.0, MeOH).

实施例 183 至 187

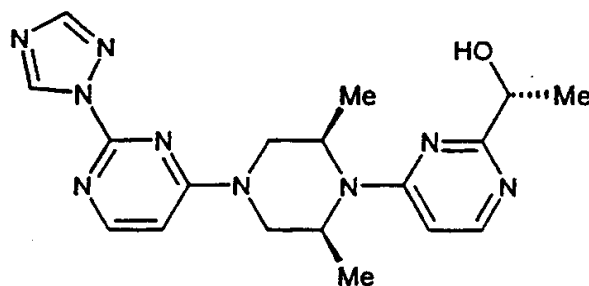
实施例 183 至 187 按照与实施例 182 类似的方法从适宜的原料制备。



实施例	R ⁹	mp (°C)	MS (MH ⁺)
183	苯基甲基		299
184	异喹啉-2-基-甲基		350
185	苯并噻吩-2-基-甲基		355
186	苯并噻唑-2-基-甲基		356
187	苯并呋喃-2-基-甲基		339

实施例 188

1R-[4-[2R, 6S-二甲基-4-(2-[1, 2, 4]三唑-1-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基]-乙醇



步骤 A: 4-(3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基)-2-甲磺酰基-嘧啶。向顺-

2,6-二甲基哌嗪(10.7g, 94.1mmol)和三乙胺(9.52g, 94.1mmol)的氯仿(300mL)溶液中于室温下加入 4-氯-2-甲磺酰基嘧啶(15.1g, 78.4mmol; Heterocycles 1985, 23, 611)然后搅拌 1 小时。将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤并将分离的有机层用水洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到橙色固体, 将其在乙醚中形成浆液然后过滤得到白色固体状实施例 188, 步骤 A 的标题化合物, 15.4g (73%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.01 (m, 6H), 2.35-2.78 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 8.2 (d, 1H); mp: 182-183℃; MS (CI) 301 (MH⁺)。

步骤 B: 4-(3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基)-2-[1,2,4]三唑-1-基-嘧啶。向氢化钠(60%油分散液, 0.37g, 9.4mmol)的二甲基甲酰胺(5mL)浆液中于 0℃及氮气氛下加入 1,2,4-三唑(0.67g, 9.4mmol)的二甲基甲酰胺(4mL)溶液。10 分钟后, 滴加 4-(3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基)-2-甲磺酰基-嘧啶(按照实施例 188, 步骤 A 的方法制备, 2.54g, 9.4mmol)在温热的二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液然后室温搅拌 2 小时, 然后加热至 100℃ 0.5 小时。将混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液中然后用乙酸乙酯萃取两次。将合并的萃取液用水洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到油, 将其通过快速色谱纯化(9: 1 二氯甲烷: 甲醇)得到油状实施例 188, 步骤 B 的标题化合物, 0.50g (62%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.01 (m, 6H), 2.35-2.88 (m, 5H), 3.32 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 8.16-8.23 (m, 2H), 9.25 (d, 1H); MS (CI) 260 (MH⁺)。

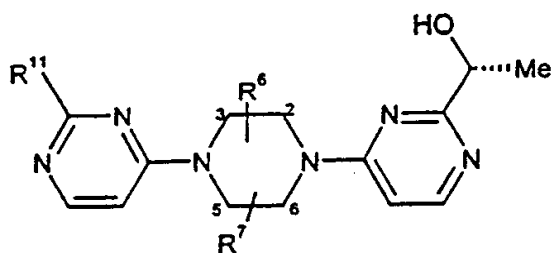
步骤 C: 丁酸 1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(2-[1,2,3]三唑-1-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯。向 4-(3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基)-2-[1,2,4]三唑-1-基-嘧啶(按照实施例 188, 步骤 B 的方法制备, 0.46g, 1.8mmol)的乙腈(3mL)溶液中加入丁酸(R)-1-(4-甲磺酰氧基-嘧啶-2-基)-乙酯(按照制备例 8 的方法制备, 0.57g,

2.0mmol)然后在氮气氛下加热回流 6 小时。将混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液中然后用乙酸乙酯萃取两次。将合并的萃取液用水洗涤一次,用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到油,将其通过快速色谱纯化(9:1 二氯甲烷:甲醇)得到油状实施例 188,步骤 C 的标题化合物,0.22g (54%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.51 (m, 6H), 1.54 (d, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.38 (t, 2H), 3.38 (m, 2H), 4.33-4.64 (m, 4H), 5.68 (q, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.26-8.32 (m, 2H), 9.10 (d, 1H); MS (CI) 452 (MH⁺); [α]_D +50.0 (c 1.0, MeOH)。

步骤 D: 1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(2-[1,2,4]三唑-1-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇。将丁酸 1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(2-[1,2,3]三唑-1-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯(按照实施例 188,步骤 C 的方法制备,0.18g, 0.40mmol)与浓盐酸(2mL)混合然后室温搅拌 4 小时。将混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液中然后用乙酸乙酯萃取两次。将合并的萃取液用水洗涤一次,用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到油,将其通过快速色谱纯化(9:1 二氯甲烷:甲醇)得到白色固体状标题化合物,0.13g (87%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.31 (d, 6H), 1.51 (d, 3H), 3.42 (m, 2H), 4.42-4.73 (m, 5H), 6.41 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.10 (s, 1H); MS (CI) 382 (MH⁺); [α]_D +18.6 (c 1.0, MeOH)。

实施例 189 至 195

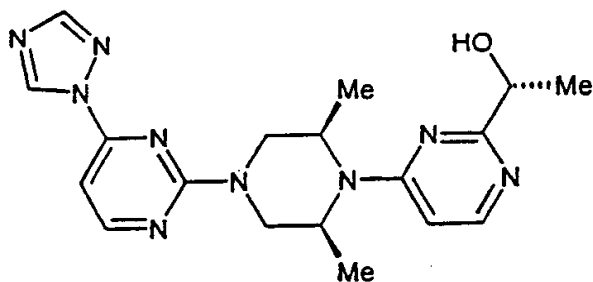
实施例 189 至 195 按照与实施例 188 类似的方法从适宜的原料制备。



实施例	R ¹¹	R ⁷	R ⁶	mp (°C)	MS (MH ⁺)
189	2-羟基苯基	2R-Me	6S-Me	60-70	407
190	咪唑-1-基	2R-Me	6S-Me	60-70	381
191	[1, 2, 3]三唑-1-基	2R-Me	6S-Me	70-80	382
192	吡咯-1-基	2R-Me	6S-Me	70-80	380
193	4-甲基咪唑-1-基	2R-Me	6S-Me	70-80	395
194	2-甲基咪唑-1-基	2R-Me	6S-Me	70-80	395
195	2, 4-二甲基咪唑-1-基	2R-Me	6S-Me	70-80	409

实施例 196

1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(4-[1, 2, 4]三唑-1-基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶 2-基}-乙醇



步骤 A: 2-甲硫基-4-[1, 2, 4]三唑-1-基-嘧啶。向氢氧化钠(60%油分散液, 24.2g, 605mmol)的二甲基甲酰胺(800mL)浆液中于 0℃及氮气氛下加入 1, 2, 4-三唑(0.67g, 9.4mmol)的二甲基甲酰胺(4.0mL)溶液。10 分钟后, 于 10℃下滴加 4-氯-2-甲硫基嘧啶(97.2g, 605mmol)的二甲基甲酰胺(200mL)溶液然后室温搅拌 14 小时。将混

合物加入水中，滤出固体沉淀然后真空干燥得到白色固体状实施例 196，步骤 A 的标题化合物，113g (94%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 2.82 (s, 3H), 6.82 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 9.35 (s, 1H); mp: 125-126℃; MS (CI) 194 (MH⁺)。

步骤 B: 2-甲磺酰基-4-[1,2,4]三唑-1-基-嘧啶。向机械搅拌中的 3-氯过氧苯甲酸(75%, 127g, 551mmol)的氯仿(625mL)溶液中加入 2-甲基-4-[1,2,4]三唑-1-基-嘧啶(按照实施例 196, 步骤 A 的方法制备, 50.7g, 262mmol)的氯仿(625mL)溶液然后室温搅拌 16 小时。将混合物过滤并将滤液用饱和碳酸钠水溶液洗涤 6 次。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤然后浓缩得到白色固体状实施例 196, 步骤 B 的标题化合物, 37.8g (64%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 3.62 (s, 3H), 6.82 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 9.35 (s, 1H); mp: 135-136℃; MS (CI) 226 (MH⁺)。

步骤 C: 2-(3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基)-4-[1,2,4]三唑-1-基-嘧啶。将 2-甲磺酰基-4-[1,2,4]三唑-1-基-嘧啶(按照实施例 196, 步骤 B 的方法制备, 32.5g, 144mmol)与顺-2,6-二甲基哌嗪(34.5g, 302mmol)混合然后于 135℃加热 1 小时, 冷却, 溶于 2N 盐酸水溶液并用乙酸乙酯洗涤一次。将酸性含水层用 6N 氢氧化钠水溶液于 0℃下碱化至 pH 9 然后用乙酸乙酯萃取 4 次。将合并的萃取液用水洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到油, 将其用己烷结晶得到白色固体状实施例 196, 步骤 C 的标题化合物, 31.8g (71%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 0.99 (d, 6H), 2.38 (m, 4H), 3.30 (s, 2H), 6.82 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 9.35 (s, 1H); mp: 143-145℃; MS (CI) 260 (MH⁺)。

步骤 D: 丁酸 1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(4-[1,2,4]三唑-1-基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯。向 2-(3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基)-4-[1,2,4]三唑-1-基-嘧啶(按照实施例 196, 步骤 C 的方法制备, 8.33g, 32.1mmol)的乙腈(30mL)溶液中加入丁酸(R)-1-

(4-三氯甲磺酰氧基-嘧啶-2-基)-乙酯(按照制备例 9 的方法制备, 5.50g, 16.1mmol)然后在氮气氛下加热回流 3 小时。将冷却的混合物过滤并将固体用乙酸乙酯洗涤两次。将合并的萃取液用水洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到油, 将其通过快速色谱纯化(99: 1 二氯甲烷: 甲醇)得到油状实施例 196, 步骤 D 的标题化合物, 3.61g (50%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 0.91 (d, 6H), 1.26 (t, 3H), 1.59 (d, 3H), 1.69 (q, 2H), 2.40 (m, 2H), 3.40 (d, 2H), 4.60 (m, 4H), 5.70 (q, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.35 (s, 1H); MS (CI) 452 (MH⁺)。

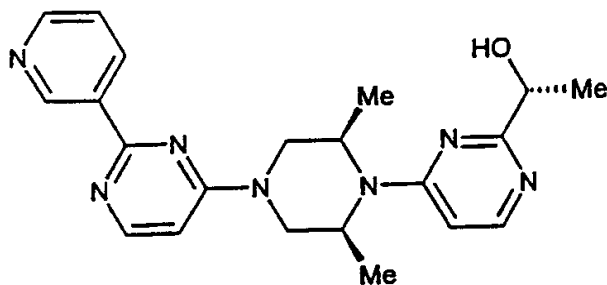
步骤 E: 1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(4-[1, 2, 4]三唑-1-基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇。将丁酸 1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(4-[1, 2, 4]三唑-1-基-嘧啶-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯(按照实施例 196, 步骤 D 的方法制备, 3.60g, 8.0mmol)与浓盐酸(10mL)混合然后室温搅拌 4 小时。将混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液中然后用乙酸乙酯萃取两次。将合并的萃取液用水洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到油, 将其通过快速色谱纯化(99: 1 二氯甲烷: 甲醇)得到白色固体状标题化合物, 2.35g (77%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.31 (d, 6H), 1.51 (d, 3H), 3.34 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.68-4.82 (m, 3H), 6.42 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 9.12 (s, 1H); mp: 181-182℃; MS (CI) 382 (MH⁺)。

实施例 197 至 200

实施例 197 至 200 按照与实施例 196 类似的方法从适宜的原料制备。

实施例 201

1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(2-吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-
嘧啶-2-基}-乙醇



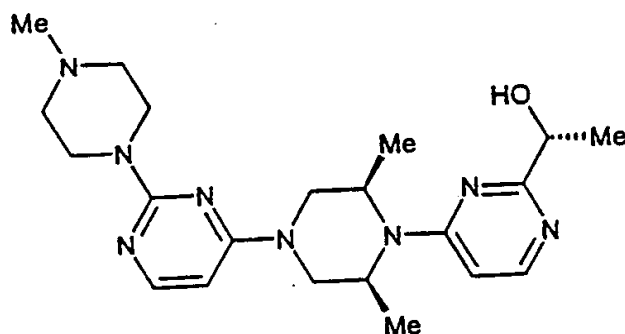
220

0.22g (95%), 其不经纯化直接使用。

步骤 B: 1R-[4-[2R, 6S-二甲基-4-(2-吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基]-乙醇。将 2-吡啶-3-基-嘧啶-4-基三氟甲磺酸酯(按照实施例 201, 步骤 A 的方法制备, 0.15g, 0.5mmol)的四氢呋喃(3mL)溶液于 0℃下滴加到丁酸 1R-[4-(2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照制备例 4 的方法制备, 0.15g, 0.45mmol)的四氢呋喃(2mL)溶液中并于室温下搅拌 1 小时。将混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的萃取液用水洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到油, 将其溶于浓盐酸(3mL)然后室温搅拌 4 小时。将混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液中然后用乙酸乙酯萃取两次。将合并的萃取液用水洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到白色泡沫状标题化合物, 0.091g (48%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.31 (d, 6H), 1.51 (d, 3H), 3.34 (m, 2H), 4.42-4.70 (m, 4H), 4.71 (q, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.62-8.68 (m, 2H), 9.53 (m, 1H); mp: 61-70℃; MS (CI) 392 (MH⁺)。

实施例 202

1R-(4-{2R, 6S-二甲基-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇



步骤 A: 丁酸 1R-{4-[4-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯。向 4-(3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基)-2-甲磺酰基-嘧啶(按照实施例 188, 步骤 A 的方法制备, 7.70g, 14.3mmol)的乙腈(30mL)溶液中加入丁酸 1R-(4-三氟甲磺酰氧基-嘧啶-2-基)-乙酯(按照制备例 9 的方法制备, 5.50g, 16.1mmol)然后在氮气氛下加热回流 3 小时。将冷却的混合物过滤并将固体用乙酸乙酯洗涤两次。将合并的萃取液用水洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到油, 将其通过快速色谱纯化(98: 2 二氯甲烷: 甲醇)得到油状实施例 202, 步骤 A 的标题化合物, 4.01g (62%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 0.93 (t, 3H), 1.21 (d, 6H), 1.55 (d, 3H), 1.64 (q, 2H), 2.36 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 4.5-4.7 (m, 4H), 5.65 (q, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.28 (d, 1H); MS (CI) 463 (MH⁺)。

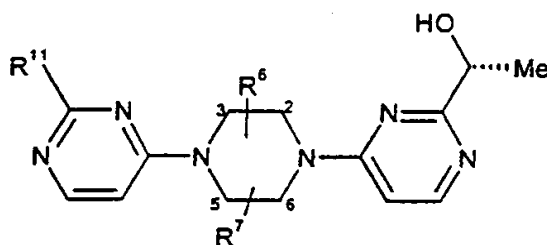
步骤 B: 1R-{4-[4-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇。将丁酸 1R-{4-[4-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯(按照实施例 202, 步骤 A 的方法制备, 0.42g, 0.9mmol)与浓盐酸(3mL)混合然后室温搅拌 4 小时。将混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液中然后用乙酸乙酯萃取两次。将合并的萃取液用水洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到油, 将其通过快速色谱纯化(99: 1 二氯甲烷: 甲醇)得到白色泡沫状实施例 202, 步骤 B 的标题化合物, 0.25g (71%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.26 (d, 6H), 1.50 (d, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 4.5-4.7 (m, 5H), 6.37 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.30 (d, 1H); MS (CI) 393 (MH⁺)。

步骤 C: 1R-(4-{2R, 6S-二甲基-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇。将 1R-{4-[4-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)]-2, 6-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇(按照实施例

202, 步骤 B 的方法制备, 0.25g, 6.4mmol) 与 N-甲基哌嗪 (2.0mL) 混合然后在氮气氛下于 80℃ 加热 1 小时。将混合物加入水中然后用乙酸乙酯萃取两次。将合并的萃取液用水洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到油, 将其通过快速色谱纯化 (96: 4 氯仿: 甲醇) 得到白色泡沫状标题化合物, 0.11g (41%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.31 (d, 6H), 1.51 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 3.23 (m, 2H), 3.94 (m, 4H), 4.33 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.71 (q, 1H), 5.96 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.23 (d, 1H); mp: 60-70℃; MS (CI) 413 (MH⁺)。

实施例 203 至 207

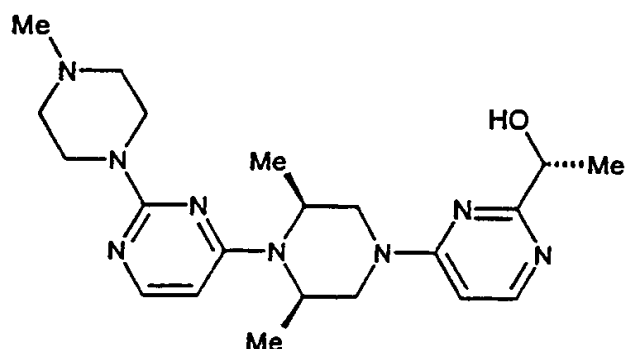
实施例 203 至 207 按照与实施例 202 类似的方法从适宜的原料制备。



实施例	R ¹¹	R ⁷	R ⁶	mp (℃)	MS (MH ⁺)
203	吗啉-4-基	2R-Me	6S-Me	70-80	400
204	吡咯烷-1-基	2R-Me	6S-Me	70-80	384
205	2,6-二甲基吗啉-4-基	2R-Me	6S-Me		428
206	3,5-二甲基哌啶-1-基	2R-Me	6S-Me		426
207	5-甲基-咪喃-2-基	2R-Me	6S-Me	123-128	395

实施例 208

1R-(4-{3R,5S-二甲基-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-哌

噻-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇

步骤 A: 4-(4-苄基-2R,6S-二甲基-噻嗪-1-基)-2-甲磺酰基-嘧啶。
向顺-1-苄基-3,5-二甲基噻嗪 (24.9g, 122mmol, Org. Prep. Proceed. Int. 1976, 8, 19) 的二甲基乙酰胺 (60mL) 溶液中加入 4-氯-2-甲磺酰基嘧啶 (11.8g, 61.3mmol) 并于 120℃ 搅拌 16 小时。将混合物在水和乙酸乙酯之间进行分配并将水层用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用 1% 硫酸铜水溶液洗涤 3 次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到橙色固体, 将其在异丙基醚 (100mL) 中形成浆液然后过滤得到橙色固体状实施例 208, 步骤 A 的标题化合物, 16.5g (75%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.35 (d, 6H), 2.25 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 4.35-4.65 (m, 2H), 6.51 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 8.24 (d, 1H); MS (CI) 361 (MH⁺)。

步骤 B: 4-(4-苄基-2R,6S-二甲基-噻嗪-1-基)-2-(4-甲基噻嗪-1-基)-嘧啶。将 4-(4-苄基-2R,6S-二甲基噻嗪-1-基)-2-甲磺酰基嘧啶 (按照实施例 208, 步骤 A 的方法制备, 11.5g, 31.9mmol) 与 N-甲基噻嗪 (15mL, 128mmol) 混合然后于 120℃ 加热 2 小时。将混合物用乙酸乙酯稀释然后用水洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到橙色固体状实施例 208, 步骤 B 的标题化合物, 14.7g (84%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.30 (d, 6H), 2.21 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.46 (m, 4H), 2.72 (d, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.78 (m, 4H), 4.31

(m, 2H), 5.79 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.90 (d, 1H); MS (CI) 381 (MH⁺).

步骤 C: 4-(2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶.

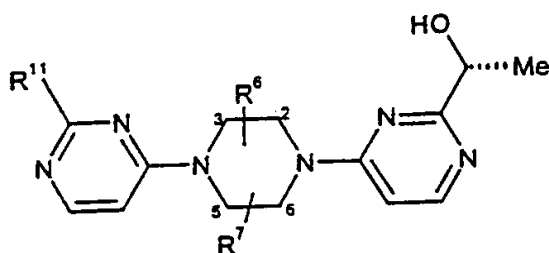
向 4-(4-苄基-2R,6S-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶 (按照实施例 208, 步骤 B 的方法制备, 9.8g, 25.8mmol) 的甲醇 (200mL) 和盐酸 (1N 的乙醚溶液, 38.7mL, 38.7mmol) 溶液中加入甲酸铵 (16.3g, 25.8mmol)。室温搅拌 5 分钟后, 加入 10% 钨碳 (1.96g, 20 wt%), 预先用异丙醇湿润) 并将混合物加热回流 2 小时。将冷却的反应液过滤并将滤液浓缩得到固体, 将其用乙酸乙酯稀释并用水洗涤两次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到透明油状实施例 208, 步骤 C 的标题化合物, 6.01g (81%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.25 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.24-2.44 (m, 4H), 2.90 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 4.25 (m, 2H), 5.79 (d, 1H), 7.90 (d, 1H); MS (CI) 291 (MH⁺).

步骤 D: 丁酸 1R-(4-{3R,5S-二甲基-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙酯。向 4-(2R,6S-二甲基哌嗪-1-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶 (按照实施例 208, 步骤 C 的方法制备, 9.0g, 31.1mmol) 和三乙胺 (6.5g, 46.5mmol) 的二甲基甲酰胺 (90mL) 溶液中加入丁酸 (R)-1-(4-氯-嘧啶-2-基)-乙酯 (按照制备例 7 的方法制备, 7.78g, 34.1mmol) 然后在氮气氛下加热回流 3 小时。将冷却的混合物过滤并将固体用乙酸乙酯洗涤两次。将合并的萃取液用水洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到油, 将其通过快速色谱纯化 (95:5 氯仿: 甲醇) 得到油状实施例 208, 步骤 D 的标题化合物, 11.4g (76%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.54 (d, 3H), 2.23-2.35 (m, 7H), 2.51 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 3.81 (m, 4H), 4.32 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 5.65 (q, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.18 (d, 1H); MS (CI) 483 (MH⁺).

步骤 E: 1R-(4-{3R, 5S-二甲基-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙醇。将丁酸 1R-(4-{3R, 5S-二甲基-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙酯(按照实施例 208, 步骤 D 的方法制备, 11.3g, 23.5mmol) 与浓盐酸(60mL)混合然后室温搅拌 4 小时。将混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液中然后用 10%异丙醇/氯仿萃取 5 次。将合并的萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到油, 将其用异丙醇结晶得到白色固体状标题化合物, 7.34g (76%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.21 (d, 6H), 1.51 (d, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 3.24 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 4.30-4.53 (m, 4H), 4.68 (q, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.21 (d, 1H); mp. 181-182 °C; MS (CI) 413 (MH⁺)。

实施例 209 至 211

实施例 209 至 211 按照与实施例 208 类似的方法从适宜的原料制备。

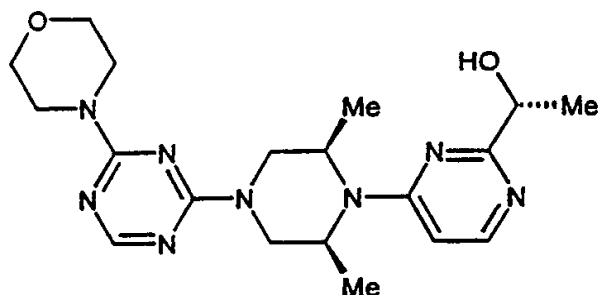


实施例	R ¹¹	R ⁷	R ⁶	mp (°C)	MS (MH ⁺)
209	2, 6-二甲基吗啉-4-基	3R-Me	5S-Me		428
210	4-乙基哌嗪-1-基	3R-Me	5S-Me	144-146	427
211	4-异丙基哌嗪-1-基	3R-Me	5S-Me	137-139	441

实施例 212

1R-{4-[2R, 6S-二甲基-4-(4-吗啉-4-基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-哌

啉-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇



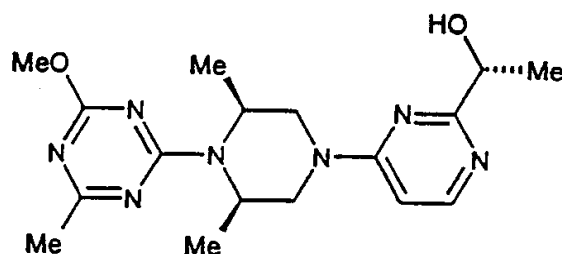
步骤 A: 丁酸 1R-{4-[4-(4-氯-6-吗啉代-[1,3,5]三嗪-2-基)]-2R,6S-二甲基嘧啶-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯。向丁酸 1R-[4-(2R,6S-二甲基-嘧啶-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照制备例 4 的方法制备, 0.31g, 1.0mmol)和碳酸氢钠(0.17g, 2.0mmol)的二甲基甲酰胺(3mL)溶液中加入 2,4-二氯-6-吗啉代-[1,3,5]三嗪(0.24g, 1.0mmol; Chem. Pharm. Bull. 1997, 45, 291)然后室温搅拌 2 小时。将混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤两次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩得到油, 将其通过快速色谱纯化(99:1 氯仿: 甲醇)得到白色固体状实施例 212, 步骤 A 的标题化合物, 0.19g (37%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.93 (t, 3H), 1.23 (d, 6H), 1.53 (d, 3H), 1.66 (m, 2H), 2.37 (t, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.72-3.78 (m, 10H), 4.12-4.78 (m, 2H), 5.65 (q, 1H), 6.34 (d, 1H), 8.19 (m, 2H); MS (CI) 505, 507 (MH⁺)。

步骤 B: 1R-{4-[2R,6S-二甲基-4-(4-吗啉-4-基-[1,3,5]三嗪-2-基)]-嘧啶-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇。向丁酸 1R-{4-[4-(4-氯-6-吗啉代-[1,3,5]三嗪-2-基)]-2R,6S-二甲基嘧啶-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯(按照实施例 212, 步骤 A 的方法制备, 0.15g, 0.35mmol)的乙醇(10mL)溶液中加入 10%钨碳(0.75g, 500wt%)然后用 Parr 装置在 45-50 psi 下氢化 12 小时。滤除催化剂并将滤液浓缩成油, 将其加入浓盐酸(2mL)中然后室温搅拌 6 小时。将混合物用氯仿稀释然后用水洗涤两次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥

然后过滤。将滤液浓缩得到白色固体状标题化合物, 0.47g (40%)。
 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 1.23 (d, 6H), 1.53 (d, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.72-3.78 (m, 10H), 4.12-4.78 (m, 3H), 6.34 (d, 1H), 8.19 (m, 2H); mp: 78-82 °C; MS (CI) 401 (MH^+); $[\alpha]_D^{25} +15.1$ (c 1.0, MeOH)。

实施例 213

1R-{4-[4-(4-甲氧基-6-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇

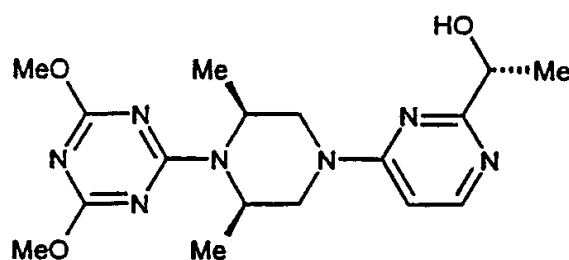


步骤 A: 丁酸 1R-{4-[4-(4-氯-6-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯。向丁酸 1R-[4-(3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照制备例 3 的方法制备, 1.47g, 6.43mmol)和碳酸氢钠(2.25g, 26.8mmol)的二甲基甲酰胺(10mL)溶液中加入 2,4-二氯-6-甲基-[1,3,5]三嗪(0.88g, 5.3mmol; Monatsh. Chem. 1970, 101, 724)然后室温搅拌 2 小时。将混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释然后用水洗涤两次, 用 10%硫酸铜水溶液洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩得到黄褐色固体状实施例 213, 步骤 A 的标题化合物, 2.12g (91%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 0.93 (t, 3H), 1.23 (m, 6H), 1.54 (d, 2H), 1.66 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.41 (s, 1H), 3.19 (m, 2H), 4.22-4.55 (m, 2H), 4.91 (m, 2H), 5.65 (q, 1H), 6.40 (d, 1H), 8.20 (d, 1H); MS (CI) 434, 436 (MH^+)。

步骤 B: 1R-[4-[4-(4-甲氧基-6-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基]-乙醇。通过将金属钠 (0.4g, 17.3mmol) 溶于甲醇 (40mL) 中制备新鲜的甲醇钠的甲醇溶液。向该混合物中加入丁酸 1R-[4-[4-(4-氯-6-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基]-乙酯 (按照实施例 213, 步骤 A 的方法制备, 1.5g, 3.46mmol) 并将其室温搅拌 16 小时。将反应混合物蒸发得到油, 用氯仿稀释然后用水洗涤两次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩得到透明的油, 将其用异丙基醚结晶得到白色固体状标题化合物, 0.85g (72%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.23 (d, 6H), 1.48 (d, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.18-4.43 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 4.68 (q, 1H), 4.85 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 8.18 (d, 1H); mp: 161-162 °C; MS (CI) 360 (MH⁺); [α]_D +16.8 (c 1.0, MeOH)。

实施例 214

1R-[4-[4-(4,6-二甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基]-乙醇



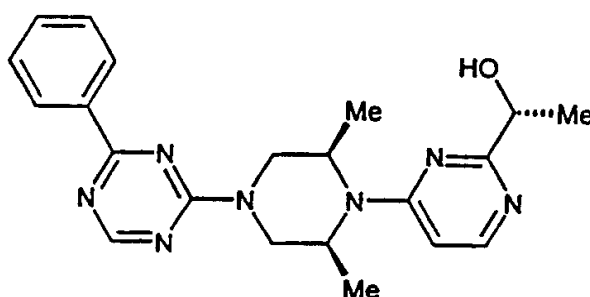
步骤 A: 丁酸 1R-[4-[4-(4,6-二氯-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基]-乙酯。向丁酸 1R-[4-(3R,5S-二甲基哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯 (按照制备例 3 的方法制备, 3.25g, 10.5mmol) 和碳酸氢钠 (1.01g, 19.2mmol) 的二甲基甲酰胺 (8mL) 溶液中加入氰尿酸氯 (1.76g, 9.6mmol) 然后室温搅拌 2 小时。将混合

物用乙酸乙酯稀释然后用水洗涤两次，用饱和氯化钠水溶液洗涤一次，将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩得到白色半固体状
 实施例 214，步骤 A 的标题化合物，1.42g (68%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.93 (t, 3H), 1.23 (m, 6H), 1.54 (d, 3H), 1.66 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 4.42-4.55 (m, 2H), 4.91 (m, 2H), 5.65 (q, 1H), 6.40 (d, 1H), 8.20 (d, 1H); MS (CI) 446, 448 (MH⁺)。

步骤 B: 1R-{4-[4-[4-(4,6-二甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基]-乙醇。通过将金属钠(0.18g, 8.0mmol)溶于甲醇(16mL)中制备新鲜的甲醇钠的甲醇溶液。向该混合物中于 0℃ 下加入丁酸 1R-{4-[4-(4,6-二氯-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯(按照实施例 214, 步骤 A 的方法制备, 0.91g, 2.0mmol), 然后升温至室温 1 小时。将混合物蒸发得到油, 用氯仿稀释然后用水洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩得到透明的油, 将其用异丙基醚结晶得到白色固体状标题化合物, 0.54g (72%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.23 (d, 6H), 1.50 (d, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.95 (s, 6H), 4.32 (m, 1H), 4.67-4.86 (m, 4H), 6.34 (d, 1H), 8.22 (d, 1H); mp: 187-188℃; MS (CI) 376 (MH⁺)。

实施例 215

1R-{2R,6S-二甲基-4-(4-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇



步骤 A: 丁酸 1R-{4-[4-(4-氯-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯。向丁酸 1R-[4-(2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照制备例 4 的方法制备, 2.35g, 7.67mmol)和碳酸氢钠(1.29g, 15.3mmol)的二甲基甲酰胺(25mL)溶液中于 0℃下分批加入 2,4-二氯-6-苯基[1,3,5]三嗪(1.73g, 7.67mmol; HeLv. Chim. Acta 1950, 33, 1365)。将反应混合物升温至室温然后在氮气氛下搅拌 4 小时, 倒入水中然后过滤得到浅黄褐色固体状实施例 215, 步骤 A 的标题化合物, 1.99g (51%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 0.94 (t, 3H), 1.25 (d, 6H), 1.57 (d, 3H), 1.68 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.27 (d, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.82 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 5.68 (q, 1H), 6.34 (d, 1H), 7.46 (m, 3H), 8.21 (d, 1H), 8.40 (d, 2H); MS (CI) 496, 498 (MH⁺)。

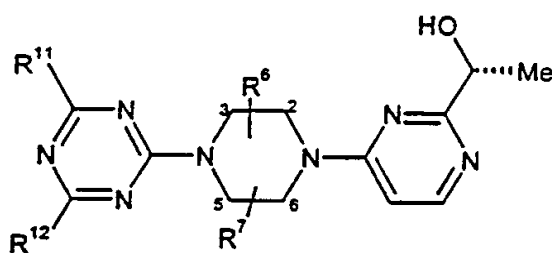
步骤 B: 丁酸 1R-{4-[4-(6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯。向丁酸 1R-{4-[4-(4-氯-6-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)]-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯(按照实施例 215, 步骤 A 的方法制备, 4.81g, 9.7mmol)的甲醇(50mL)溶液中加入 10%钯碳(940mg, 20wt%)、甲酸铵(5.98g, 97mmol)和盐酸(2M 的乙醚溶液, 7.1mL, 14.2mmol)然后然后回流 1.5 小时。将混合物冷却然后过滤。将滤液浓缩然后在氯仿和饱和碳酸氢钠水溶液之间进行分配。将有机层分离, 用硫酸钠干燥, 过滤然后将滤液蒸发得到油, 将其通过快速色谱纯化(99:1 氯仿: 甲醇)得到透明油状实施例 215, 步骤 B 的标题化合物, 2.69g (59%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.25 (d, 6H), 1.57 (d, 3H), 1.68 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.27 (d, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.82 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 5.68 (q, 1H), 6.34 (d, 1H), 7.46 (m, 3H), 8.21 (d, 1H), 8.40 (d, 2H), 8.66 (s, 1H); MS (CI) 462 (MH⁺)。

步骤 C: 1R-{2R,6S-二甲基-4-(4-苯基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-

1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇。将浓盐酸(10mL)加入到丁酸 1R-{4-[4-(6-苯基[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯(按照实施例 215, 步骤 B 的方法制备, 2.69g, 5.8mmol)中然后室温搅拌 5 小时。将反应混合物冷却至 0℃, 用氯仿稀释, 然后缓慢加入 6M 氢氧化钠水溶液直至呈碱性(pH 9)。分液并将水层用氯仿萃取两次。将合并的有机萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 用硫酸钠干燥, 过滤然后将滤液浓缩得到油, 将其通过快速色谱纯化(97:3 氯仿: 甲醇)得到白色泡沫, 将其用异丙基醚结晶得到白色固体状标题化合物, 1.55g (68%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.28 (d, 6H), 1.54 (d, 3H), 3.31 (d, 2H), 4.63 (m, 2H), 4.77 (q, 1H), 4.85 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 8.25 (d, 1H), 8.41 (d, 2H), 8.68 (s, 1H); mp: 133-134℃; MS (CI) 392 (MH⁺); [α]_D +18.7 (c 1.07, MeOH)。

实施例 216 至 235

实施例 216 至 235 按照与实施例 215 类似的方法从适宜的原料制备。

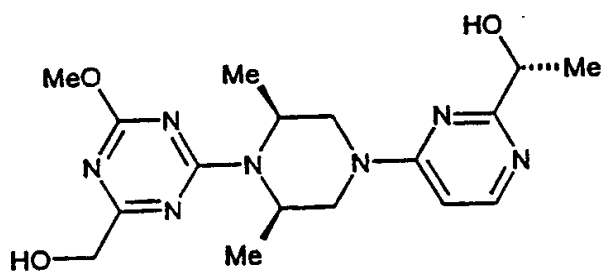


实施例	R ¹¹	R ¹²	R ⁶	R ⁷	mp (°C)	MS (MH ⁺)
216	Cl	吗啉 4-基	2R-Me	6S-Me	138-141	435, 437
217	H	吗啉-4-基	3R-Me	5S-Me	152	401
218	OMe	吗啉-4-基	2R-Me	6S-Me	176-178	431
219	Me	4-甲基-哌嗪-1-基	3R-Me	5S-Me		428
220	Me	H	2R-Me	6S-Me	91-94	330

221	OMe	OMe	2R-Me	6S-Me	128-129	376
222	OEt	Me	3R-Me	5S-Me	141-142	374
223	OiPr	Me	3R-Me	5S-Me	87-91	388
224	苯基	H	3R-Me	5S-Me	154-155	392
225	苯基	OMe	3R-Me	5S-Me		422
226	苯基	OMe	2R-Me	6S-Me	135-138	422
227	iPr	H	2R-Me	6S-Me	122-124	358
228	iPr	OMe	3R-Me	5S-Me	75-80	388
229	苯基	H	H	H	115-117	364
230	OMe	Me	H	H	173-175	332
231	邻-甲苯基	H	3R-Me	5S-Me	123-125	406
232	邻-甲苯基	OMe	3R-Me	5S-Me	143-145	436
233	环丙基	H	3R-Me	5S-Me	134-135	356
234	环丙基	H	2R-Me	6S-Me	133-134	356
235	OMe	CH ₂ OMe	3R-Me	5S-Me	104-105	390

实施例 236

1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇



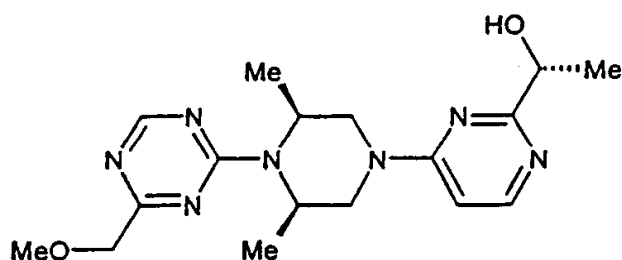
步骤 A: 丁酸 1R-{4-[4-(4-氯-6-重氮甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯。向丁酸 1R-[4-(3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照制备例 3 的方法制备, 3.06g, 10.0mmol)和碳酸氢钠(1.68g, 20.0mmol)的二甲基

甲酰胺 (10mL) 溶液中加入 2,4-二氯-6-重氮甲基-[1,3,5]三嗪 (1.90g, 10.0mmol; J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 944) 然后室温搅拌 2 小时。将混合物用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤两次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩然后通过快速色谱纯化(乙酸乙酯)得到泡沫状实施例 236, 步骤 A 的标题化合物, 1.84g (41%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.94 (t, 3H), 1.23 (m, 6H), 1.55 (d, 3H), 1.66 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 4.22-4.45 (m, 2H), 4.86 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 5.65 (q, 1H), 6.40 (d, 1H), 8.20 (d, 1H); mp: 106-108℃; MS (CI) 461, 463 (MH⁺)。

步骤 B: 1R-{4-[4-(4-羟甲基-6-甲氧基-[1,3,5]三嗪-2-基)]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇。将丁酸 1R-{4-[4-(4-氯-6-重氮甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯(按照实施例 236, 步骤 A 的方法制备, 1.5g, 3.2mmol)溶于乙酸乙酯(20mL)然后在室温下缓慢加入 10%硫酸水溶液(5mL), 搅拌 5 分钟然后用 6N 氢氧化钠水溶液碱化至 pH 9。将分离的乙酸乙酯层用盐水洗涤一次, 用硫酸镁干燥然后浓缩得到半固体。向通过将金属钠(0.92g, 4.0mmol)溶于甲醇(6mL)制得的新鲜的甲醇钠溶液中加入粗品固体(0.89g, 2.0mmol)。将该混合物室温搅拌 4 小时然后蒸发至干。将残余物通过快速色谱纯化(95:5 二氯甲烷:甲醇)得到白色固体状标题化合物, 0.084g (13%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.23 (d, 6H), 1.49 (d, 3H), 3.14-3.21 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.18-4.38 (m, 2H), 4.69 (q, 1H), 4.97 (m, 2H), 6.44 (d, 1H), 8.20 (d, 1H); mp: 170-171℃; MS (CI) 376 (MH⁺); [α]_D +16.6 (c 1.0, MeOH)。

实施例 237

1R-{4-[4-(4-甲氧基甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)]-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇



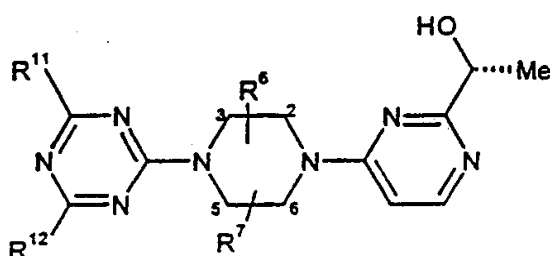
步骤 A: 丁酸 1R-{4-[4-(4-氯-6-甲氧基甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯。将丁酸 1R-{4-[4-(4-氯-6-重氮甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯(按照实施例 236, 步骤 A 的方法制备, 1.5g, 3.2mmol)溶于甲醇(10mL)然后加入 10%硫酸水溶液(3mL)。将混合物室温搅拌 1 小时然后用乙酸乙酯稀释。将分出的乙酸乙酯层用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 用硫酸镁干燥然后浓缩成油, 将其通过快速色谱纯化(99:1 二氯甲烷: 甲醇)得到油状实施例 237, 步骤 A 的标题化合物, 1.02 (60%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.26 (d, 6H), 1.58 (d, 3H), 1.67 (q, 2H), 2.41 (t, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 4.18-4.38 (m, 4H), 4.69 (q, 1H), 4.92 (m, 2H), 6.47 (d, 1H), 8.24 (d, 1H); MS (CI) 464, 466 (MH⁺)。

步骤 B: 1R-{4-[4-(4-甲氧基甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇。向丁酸 1R-{4-[4-(4-氯-6-甲氧基甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯(按照实施例 237, 步骤 A 的方法制备, 0.43g, 0.92mmol)的甲醇(8mL)和盐酸(2M 的乙醚溶液, 0.7mL, 1.37mmol)溶液中加入甲酸铵(0.58g, 9.2mmol)和 10%钯碳(0.085g, 20wt%)然后加热回流 3 小时。蒸除溶剂, 加入浓盐酸(2mL)然后室温搅拌 16 小时, 用 6N 氢氧化钠水溶液碱化至 pH 9 然后用乙酸乙酯稀释。将分出的乙酸乙酯层用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 用硫酸镁干燥然后浓缩成油, 将其通过快速色谱纯化(9:1 二氯甲烷: 甲醇)得到白色固体状标题化

合物, 0.12g (36%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 1.25 (d, 6H), 1.49 (d, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 4.18-4.38 (m, 4H), 4.72 (q, 1H), 4.97 (m, 2H), 6.47 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.57 (s, 1H); MS (CI) 360 (MH^+).

实施例 238 至 240

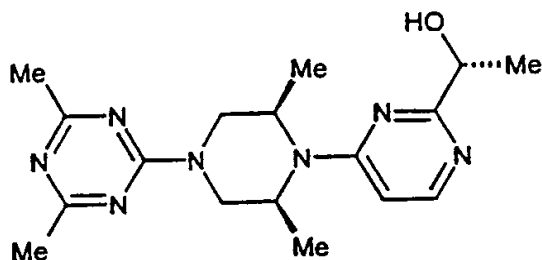
实施例 238 至 240 按照与实施例 237 类似的方法从适宜的原料制备。



实施例	R^{11}	R^{12}	R^7	R^6	mp ($^{\circ}\text{C}$)	MS (MH^+)
238	CH_2OH	H	3R-Me	5S-Me	173-175	346
239	OMe	CH_2OMe	3R-Me	5S-Me	143-145	390
240	CH_2OH	苯基	2R-Me	6S-Me	173-175	422

实施例 241

1R-{4-[4-(4,6-二甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇



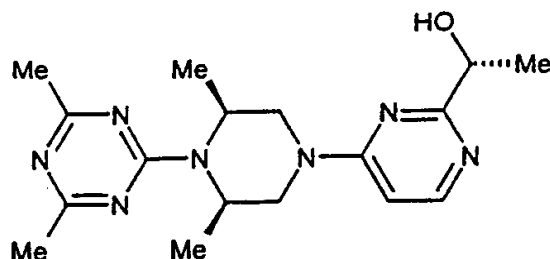
步骤 A: 丁酸 1R-{4-[4-(4-甲基-6-三氯甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-

2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯。向丁酸 1R-[4-(2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯二苯甲酰基-L-酒石酸盐 (按照制备例 15 的方法制备, 1.33g, 2.0mmol) 和碳酸氢钠 (0.34g, 4.0mmol) 的二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液中加入 2-甲基-4, 6-二-三氯甲基-[1, 3, 5]三嗪 (1.00g, 3.0mmol; Bull. Chem. Soc., Jpn. 1969, 42, 2924) 然后室温搅拌 14 小时。将混合物用乙酸乙酯稀释然后用水洗涤两次, 将有机层用硫酸镁干燥然后浓缩。将粗品油通过快速色谱纯化 (95: 5 二氯甲烷: 甲醇) 得到泡沫状实施例 241, 步骤 A 的标题化合物, 0.71g (69%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.22 (m, 6H), 1.56 (d, 3H), 1.66 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 3.27 (m, 2H), 4.48-4.78 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 5.67 (q, 1H), 6.32 (d, 1H), 8.22 (d, 1H); MS (CI) 517, 519 (MH⁺)。

步骤 B: 1R-{4-[4-(4, 6-二甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇。将丁酸 1R-{4-[4-(4-甲基-6-三氯甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-基)-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯 (按照实施例 241, 步骤 A 的方法制备, 0.65g, 1.2mmol) 和 10%钨碳 (0.2g) 在三乙胺 (1mL) 和甲醇 (20mL) 中的悬浮液用 Parr 装置于 40 psi 氢化 0.5 小时。滤除催化剂并将滤液浓缩得到固体, 将其溶于浓盐酸 (2mL) 然后搅拌 6 小时。将该混合物用水稀释, 用 6N 氢氧化钠水溶液碱化至 pH 9 然后用二氯甲烷萃取。将萃取液用水洗涤两次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩得到透明的油, 将其用异丙基醚结晶得到白色固体状标题化合物, 0.25g (58%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.21 (d, 6H), 1.49 (d, 3H), 2.40 (s, 6H), 3.16 (m, 2H), 4.45-4.68 (m, 2H), 4.71 (q, 1H), 4.84 (m, 2H), 6.42 (d, 1H), 8.20 (d, 1H); mp: 172-173 °C; MS (CI) 344 (MH⁺); [α]_D²⁰ +17.2 (c 1.0, MeOH)。

实施例 242

1R-{4-[4-(4,6-二甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇



步骤 A: 4-甲基-6-三氯甲基-[1,3,5]三嗪-2-基甲磺酸酯。向 2-羟基-4-甲基-6-三氯甲基-[1,3,5]三嗪 (1.14g, 5.0mmol; J. Amer. Chem. Soc. 1956, 78, 2447) 和三乙胺 (0.51g, 5.5mmol) 的二氯甲烷溶液中于 0℃ 下加入甲磺酰氯 (0.57g, 5.0mmol), 搅拌 1 小时然后加入饱和碳酸氢钠水溶液中。将分出的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 用硫酸镁干燥然后过滤。将滤液蒸发得到橙色油状实施例 242, 步骤 A 的标题化合物, 0.98g (65%), 其不经纯化直接使用。MS (CI) 291, 293 (MH⁺)。

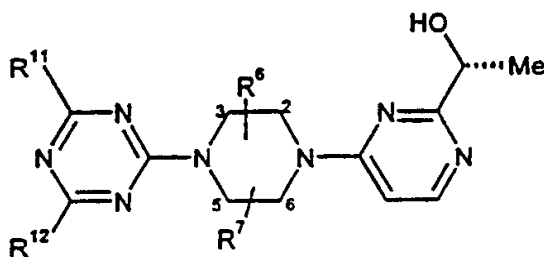
步骤 B: 丁酸 1R-{4-[3R,5S-二甲基-4-(4-甲基-6-三氯甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯。向丁酸 1R-[4-(3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯 (按照制备例 3 的方法制备, 0.62g, 2.0mmol) 和碳酸氢钠 (0.34g, 4.0mmol) 的二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液中加入 4-甲基-6-三氯甲基-[1,3,5]三嗪-2-基甲磺酸酯 (按照实施例 242, 步骤 A 的方法制备, 1.00g, 3.0mmol) 然后室温搅拌 14 小时。将混合物用乙酸乙酯稀释然后用水洗涤两次, 将有机层用硫酸镁干燥然后浓缩。将粗品油通过快速色谱纯化 (乙酸乙酯) 得到透明油状实施例 242, 步骤 B 的标题化合物, 0.41mg (96%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.22 (m, 6H), 1.56 (d, 3H), 1.66 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 4.48-4.78 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 5.67 (q, 1H),

6.32 (d, 1H), 8.22 (d, 1H); MS (CI) 517, 519 (MH⁺).

步骤 C: 1R-{4-[4-(4,6-二甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙醇。将丁酸 1R-{4-[3R,5S-二甲基-4-(4-甲基-6-三氯甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯(按照实施例 242, 步骤 B 的方法制备, 0.65g, 1.2 mmol) 和 10%钨碳(0.2g, 30wt%)在三乙胺(1mL)和甲醇(20mL)中的悬浮液用 Parr 装置在 40 psi 下氢化 0.5 小时。滤除催化剂并将滤液浓缩得到固体, 将其溶于浓盐酸(3mL)并搅拌 6 小时。将该混合物用水稀释, 用 6N 氢氧化钠水溶液碱化至 pH 9 然后用二氯甲烷萃取。将萃取液用水洗涤两次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 将有机层用硫酸钠干燥然后浓缩得到透明的油, 将其用异丙基醚结晶得到白色固体状标题化合物, 0.25g (23%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.21 (d, 6H), 1.49 (d, 3H), 2.40 (s, 6H), 3.16 (m, 2H), 4.45-4.68 (m, 2H), 4.71 (q, 1H), 6.42 (d, 1H), 8.20 (d, 1H); MS (CI) 344 (MH⁺); mp: 157-159°C; [α]_D +17.2 (c 1.0, MeOH)。

实施例 243 至 246

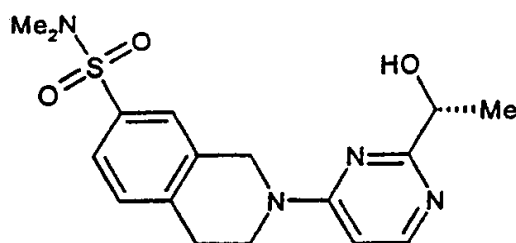
实施例 243 至 246 按照与实施例 242 类似的方法从适宜的原料制备。



实施例	R ¹¹	R ¹²	R ⁷	R ⁶	mp (°C)	MS (MH ⁺)
243	Me	苯基	2R-Me	6S-Me		406
244	Me	苯基	3R-Me	5S-Me	132-134	406
245	Me	四氢呋喃-2-基	2R-Me	6S-Me		428
246	Me	邻-甲苯基	2R-Me	6S-Me	148-150	436

实施例 247

(R)-2-[2-(1-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-磺酸二甲基酰胺



步骤 A: 2-三氟乙酰基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-磺酸二甲基酰胺。

将 2-三氟乙酰基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-磺酰氯 (400mg, 1.22mmol, J. Med. Chem. 1980, 23, 837)、二甲基胺盐酸盐 (150mg, 1.83mmol) 和三乙胺 (0.50mL, 3.66mmol) 在二氧六环 (10mL) 中的混合物回流搅拌 30 分钟, 冷却至室温, 浓缩然后通过快速柱色谱纯化 (10→50% 乙酸乙酯/己烷) 得到 337mg (82%) 黄色油状实施例 247, 步骤 A 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz, 9:5 旋转异构体的混合物) δ 7.67-7.52 (c, 2H), 7.36 (t, 1H), 4.87 (s, 1.3H), 4.81 (s, 0.7H), 3.96-3.86 (c, 2H), 3.08-3.02 (c, 2H), 2.72 (s, 6H); MS (TS) 337 (MH⁺)。

步骤 B: 1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-磺酸二甲基酰胺。将 2-三氟乙酰基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-磺酸二甲基酰胺 (按照实施例 247, 步骤 A 的方法制备, 337mg, 1.0mmol) 和碳酸钾 (207mg, 1.5mmol) 在 3:1 甲醇/水混合物 (10mL) 中的混合物室温搅拌 1 小时然后浓缩。将剩余的含水残余物用 10% 异丙醇/氯仿萃取 (7) 并将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤然后蒸发得到 214mg (89%) 白色固体状实施例 247, 步骤 B 的标题化合物。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 7.52 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.65 (s, 6H); MS (CI/NH₃) 241 (MH⁺)。

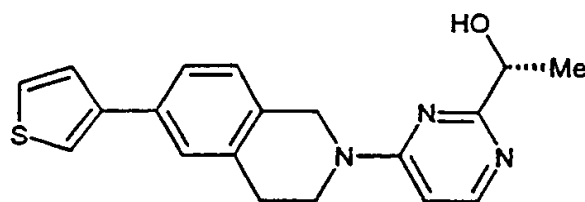
步骤 C: 乙酸(R)-1-[4-(7-二甲基氨基磺酰基-3,4-二氢-1H-异喹啉-

2-基)-嘧啶-2-基]-乙酯。向 1, 2, 3, 4-四氢-异喹啉-7-磺酸二甲基酰胺(按照实施例 247, 步骤 B 的方法制备, 210mg, 0.88mmol)的异丙醇(5mL)溶液中依次加入乙酸(R)-1-(4-氯-嘧啶-2-基)-乙酯(按照制备例 5 的方法制备, 175mg, 0.88mmol)和三乙胺(0.24mL, 1.75mmol)。将该混合物室温搅拌 1.75 小时然后加热回流 1.5 小时, 冷却至室温, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(1%甲醇/氯仿)得到 327mg (92%)白色固体状实施例 247, 步骤 C 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ 8.28 (d, 1H), 7.68-7.58 (c, 2H), 7.47 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 5.72 (q, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.62 (d, 3H); MS (TS) 431 (MH⁺)。

步骤 D: (R)-2-[2-(1-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-1, 2, 3, 4-四氢-异喹啉-7-磺酸二甲基酰胺。向乙酸(R)-1-[4-(7-二甲基氨磺酰基-3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照实施例 247, 步骤 C 的方法制备, 326mg, 0.81mmol)在 4: 1 甲醇/水混合物(8mL)中的溶液中加入水合氢氧化锂(170mg, 4.0mmol)。将该混合物室温搅拌 50 分钟, 浓缩, 重新悬浮在水中然后用 10%异丙醇/氯仿萃取(3次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 然后通过快速柱色谱纯化(1%甲醇/氯仿)得到白色泡沫, 将其用乙醚/甲醇重结晶进行进一步纯化得到 90mg (31%)白色固体状标题化合物。mp: 120.5-122 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.24 (d, 1H), 7.62-7.59 (c, 2H), 7.35 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.73 (q, 1H), 4.34 (br s, 1H), 3.93-3.85 (c, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.71 (s, 6H), 1.52 (d, 3H); MS (TS) 363 (MH⁺)。

实施例 248

1-[4-(6-噻吩-3-基-3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-嘧啶-2-基]-乙醇



步骤 A: 6-噻吩-3-基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯。将二(苄腈)氯化钪(II) (30mg, 0.079mmol)和 1,4-二(二苯基膦基)丁烷 (33.6mg, 0.079mmol)在甲苯(3mL)中的混合物室温搅拌 20 分钟。向该混合物中加入 6-三氟甲磺酰氧基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(300mg, 0.79mmol, Synth. Commun. 1995, 25, 3255)、噻吩-3-硼酸(131mg, 1.02mmol)、1M 碳酸钠水溶液(1.57mL, 1.57mmol)和乙醇(2mL)。将该深色的混合物在氮气氛下搅拌加热回流过夜, 冷却至室温, 用饱和碳酸氢钠水溶液稀释然后用乙酸乙酯萃取(4 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 用硅藻土过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(己烷→5%乙酸乙酯/己烷)得到 252mg (100%)浅黄色蜡状固体状实施例 248, 步骤 A 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ 7.47-7.38 (c, 5H), 7.14 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.72-3.64 (c, 2H), 2.95-2.82 (c, 2H), 1.52 (s, 9H); MS (TS) 316 (MH⁺)。

步骤 B: 6-噻吩-3-基-3,4-二氢-1H-异喹啉盐酸盐。将 6-噻吩-3-基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(按照实施例 248, 步骤 A 的方法制备, 250mg, 0.79mmol)和盐酸(4M 的二氧六环溶液, 6mL, 23.8mmol)的混合物室温搅拌 1 小时然后浓缩得到 170mg (86%)黄色固体状实施例 248, 步骤 B 的标题化合物, 其不经纯化直接用于随后的步骤。¹H NMR (CD₃OD, 250MHz) δ 7.66 (m, 1H), 7.61-7.53 (c, 2H), 7.51-7.42 (c, 2H), 7.23 (d, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.16 (t, 2H); MS (TS) 216 (MH⁺)。

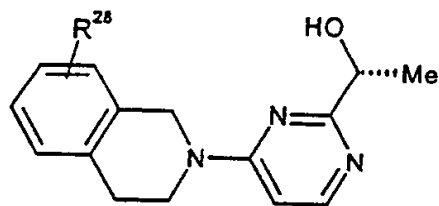
步骤 C: 乙酸(R)-1-[4-(6-噻吩-3-基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-

基)-嘧啶-2-基]-乙酯。向 6-噻吩-3-基-3,4-二氢-1H-异喹啉盐酸盐(按照实施例 248, 步骤 B 的方法制备, 170mg, 0.68mmol)的异丙醇(6mL)溶液中依次加入乙酸(R)-1-(4-氯-嘧啶-2-基)-乙酯(按照制备例 5 的方法制备, 136mg, 0.68mmol)和三乙胺(0.28mL, 2.04mmol)。将该混合物回流搅拌 7 小时, 冷却至室温过夜, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(0.5→1%甲醇/氯仿)得到 253mg (98%)黄色固体状实施例 248, 步骤 C 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ 8.26 (d, 1H), 7.52-7.36 (c, 6H), 6.43 (d, 1H), 5.73 (q, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.96-3.82 (c, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.63 (d, 3H); MS (TS) 380 (MH⁺)。

步骤 D: 1-[4-(6-噻吩-3-基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-嘧啶-2-基]-乙醇。向乙酸(R)-1-[4-(6-噻吩-3-基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照实施例 248, 步骤 C 的方法制备, 253mg, 0.67mmol)在 3: 1: 1 甲醇/四氢呋喃/水的混合物(5mL)中的溶液中加入水合氢氧化锂(84mg, 2.0mmol)。将该混合物室温搅拌 1 小时, 浓缩, 重新悬浮在水中然后用氯仿萃取(4 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 然后通过快速柱色谱纯化(2%甲醇/氯仿)得到黄色固体, 将其用乙醚/甲醇重结晶进行进一步纯化得到 163mg (72%)白色固体状标题化合物。mp: 125.5-127.5℃; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.22 (d, 1H), 7.47-7.35 (c, 5H), 7.22 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.78-4.72 (c, 2H), 4.46 (br s, 1H), 3.93-3.84 (c, 2H), 2.99 (t, 2H), 1.54 (d, 3H); MS (APCI) 338 (MH⁺)。

实施例 249 至 252

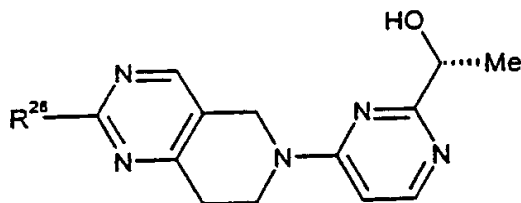
实施例 249 至 252 按照与实施例 248 类似的方法从适宜的原料制备。



实施例	R ²⁸	mp (°C)	MS (MH ⁺)
249	6-噻吩-2-基	104-105	338
250	6-嘧啶-5-基		334
251	7-嘧啶-5-基	135-137	334
252	6-羟基		272

实施例 253 至 258

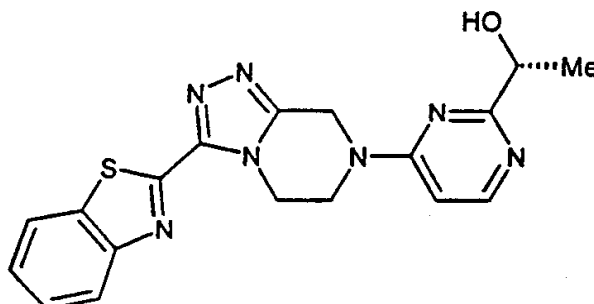
实施例 253 至 258 按照与实施例 86 类似的方法从适宜的原料制备。



实施例	R ²⁸	mp (°C)	MS (MH ⁺)
253	H	79-82	258
254	Me		272
255	CF ₃	130-132	326
256	NH ₂	208-210	273
257	Ph	128-131	334
258	吡啶-4-基	144-148	335

实施例 259

(R)-1-[4-(3-苯并噻唑-2-基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-嘧啶-2-基]-乙醇



步骤 A: 5-乙氧基-3,6-二氢-2H-吡嗪-1-甲酸苄酯。向 3-氧代-哌嗪-1-甲酸苄酯 (2.0g, 8.54mmol, Maybridge) 的二氯甲烷 (18mL) 溶液中于室温下加入三乙基氧膦四氟硼酸盐 (4.1g, 21.3mmol)。将该混合物搅拌 3 天, 然后依次加入冰屑和饱和碳酸氢钠水溶液直至达到中性 pH 值终止反应。分出有机层并将水层用氯仿萃取 (3 次)。将合并的有机萃取液用盐水洗涤 (1 次), 用硫酸钠干燥然后浓缩得到 2.11g (95%) 浅黄色油状实施例 259, 步骤 A 的标题化合物, 其具有足够的纯度用于下一步骤。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 7.43-6.97 (c, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.60-3.40 (c, 4H), 1.27 (t, 3H); MS (APCI) 263 (MH⁺)。

步骤 B: 3-苯并噻唑-2-基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-甲酸苄酯。将 5-乙氧基-3,6-二氢-2H-吡嗪-1-甲酸苄酯 (按照实施例 259, 步骤 A 的方法制备, 490mg, 1.87mmol) 和苯并噻唑-2-甲酸酐 (360mg, 1.87mmol; J. Org. Chem. 1958, 23, 1344) 在正丁醇 (2mL) 中的混合物回流搅拌过夜, 冷却至室温, 浓缩然后通过快速柱色谱纯化 (1% 甲醇/氯仿) 得到 580mg 黄色固体状实施例 259, 步骤 B 的标题化合物 (含有等摩尔量的苯并噻唑-2-甲酸酐杂质, 其可在随后的步骤中除去)。

步骤 C: 3-苯并噻唑-2-基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪。向 3-苯并噻唑-2-基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

噻-7-甲酸苄酯(按照实施例 259, 步骤 B 的方法制备, 580mg, 含有苯并噻唑-2-甲酸酰肼杂质)的二氯甲烷(10mL)溶液中于 0℃下加入三溴化硼的溶液(1M 的二氯甲烷溶液, 4.45mL, 4.45mmol)。将该混合物升温至室温过夜, 加入水终止反应然后浓缩。将残余的水层用乙醚洗涤(6 次), 用饱和碳酸氢钠水溶液中和然后用 10%异丙醇/氯仿萃取(3 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(1→10%甲醇/氯仿)得到 175mg (36%, 两步)白色固体状实施例 259, 步骤 C 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.05 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.57-7.41 (c, 2H), 4.62 (t, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.35 (t, 2H); MS (APCI) 258 (MH⁺)。

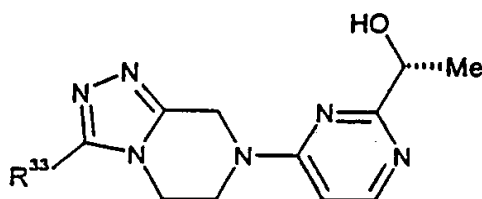
步骤 D: 丁酸(R)-1-[4-(3-苯并噻唑-2-基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-嘧啶-2-基]-乙酯。将 3-苯并噻唑-2-基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(按照实施例 259, 步骤 C 的方法制备, 170mg, 0.66mmol)、丁酸(R)-1-(4-氯-嘧啶-2-基)-乙酯(按照制备例 7 的方法制备, 150mg, 0.66mmol)和三乙胺(0.28mL, 1.98mmol)在正丁醇(2.2mL)中的混合物加热回流过夜, 冷却至室温, 蒸发然后通过快速柱色谱纯化(1%甲醇/氯仿)得到 224mg (76%)无色固体状实施例 259, 步骤 D 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.37 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.57-7.43 (c, 2H), 6.53 (d, 1H), 5.71 (q, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.82 (t, 2H), 4.33-4.26 (c, 2H), 2.42 (t, 2H), 1.78-1.64 (c, 2H), 1.61 (d, 3H), 0.99 (t, 3H); MS (APCI) 450 (MH⁺)。

步骤 E: (R)-1-[4-(3-苯并噻唑-2-基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-嘧啶-2-基]-乙醇。向丁酸(R)-1-[4-(3-苯并噻唑-2-基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照实施例 259, 步骤 D 的方法制备, 220mg, 0.49mmol)在 3: 1: 1 四氢呋喃/甲醇/水的混合物(5mL)中的溶液中加入水合氢氧化锂(62mg, 1.47mmol)。将该混合物室温搅拌 3 小时, 浓缩然后用氯仿萃取(3 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 然后通过快速柱色谱纯

化(5%甲醇/氯仿)得到 192mg (100%) 无色固体状标题化合物。mp: 216.5–218.5 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 8.37 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.56–7.45 (c, 2H), 6.56 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.83 (t, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.35–4.25 (c, 2H), 4.16 (s, 1H), 1.54 (d, 3H); MS (APCI) 380 (MH^+), $[\alpha]_D +14.2$ (c 1.0, CHCl_3).

实施例 260 至 263

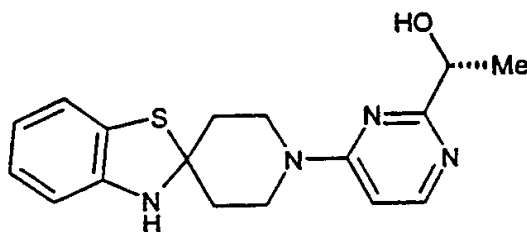
实施例 260 至 263 按照与实施例 259 类似的方法从适宜的原料制备。



实施例	R^{33}	mp (°C)	MS (MH^+)
260	苯基	161–164	323
261	喹喔啉基-6-基	212–215	375
262	苯并噻吩-2-基	224–226	379
263	联苯-4-基	123–125	399

实施例 264

(R)-1-[4-(螺[苯并噻唑啉-2, 4'-哌啶])-嘧啶-2-基]-乙醇



步骤 A: 螺[苯并噻唑啉-2,4'-哌啶]盐酸盐。向 1'-苄基螺[苯并噻唑啉-2,4'-哌啶] (500mg, 1.69mmol; Indian J. Chem. 1976, 14B, 984) 的丙酮 (5mL) 溶液中于 0℃ 下加入氯甲酸 1-氯乙酯 (0.37mL, 3.38mmol)。将该混合物于 0℃ 搅拌 2 小时, 升温至室温然后浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化 (10→25% 乙酸乙酯/己烷) 得到中间体氨基甲酸酯, 将其在甲醇 (2mL) 中回流 30 分钟。将反应混合物蒸发得到 128mg (31%) 白色固体状实施例 264, 步骤 A 的标题化合物。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 6.98 (dd, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.68-6.64 (c, 2H), 3.48-3.34 (c, 2H), 3.25-3.11 (c, 2H), 2.39-2.20 (c, 4H); MS (APCI) 207 (MH⁺)。

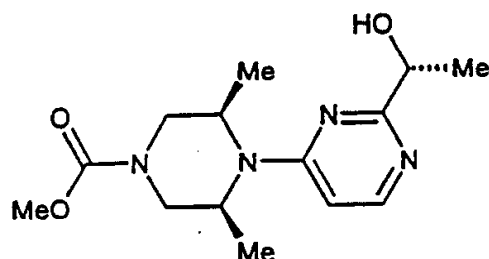
步骤 B: 丁酸(R)-1-[4-(螺[苯并噻唑啉-2,4'-哌啶])]-噻啶-2-基]-乙酯。向螺[苯并噻唑啉-2,4'-哌啶]盐酸盐 (按照实施例 264, 步骤 A 的方法制备, 147mg, 0.60mmol) 的异丙醇 (4mL) 溶液中依次加入丁酸(R)-1-(4-氯-噻啶-2-基)-乙酯 (按照制备例 7 的方法制备, 140mg, 0.60mmol) 和三乙胺 (0.25mL, 1.8mmol)。将该混合物回流搅拌 2 小时, 浓缩, 然后通过快速柱色谱纯化 (1%→2% 甲醇/氯仿) 得到 210mg (88%) 黄色油状实施例 264, 步骤 B 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.20 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.68 (q, 1H), 4.32-4.18 (c, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.38-3.25 (c, 2H), 2.39 (t, 2H), 2.36-2.25 (c, 2H), 1.99-1.83 (c, 2H), 1.75-1.64 (c, 2H), 1.57 (d, 3H), 0.96 (t, 3H); MS (APCI) 399 (MH⁺)。

步骤 C: (R)-1-[4-(螺[苯并噻唑啉-2,4'-哌啶])]-噻啶-2-基]-乙醇。将丁酸(R)-1-[4-(螺[苯并噻唑啉-2,4'-哌啶])]-噻啶-2-基]-乙酯 (按照实施例 264, 步骤 B 的方法制备, 204mg, 0.51mmol) 和水合氢氧化锂 (65mg, 1.53mmol) 在 2: 2: 1 四氢呋喃/甲醇/水 (5mL) 中的混合物室温搅拌 1 小时。蒸除有机溶剂并将残余物用 10% 异丙醇/氯仿萃取 (3 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发然

后通过快速柱色谱纯化(2%甲醇/氯仿, 2次)得到红色泡沫, 将其重结晶(乙酸乙酯)得到 42mg (25%) 黄色固体状标题化合物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.18 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.93 (td, 1H), 6.78 (td, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.35-4.16 (c, 3H), 4.02 (s, 1H), 3.41-3.28 (c, 2H), 2.37-2.24 (c, 2H), 1.99-1.85 (c, 2H), 1.49 (d, 3H); MS (APCI) 329 (MH^+); $[\alpha]_D +17.3$ (c 1.0, MeOH).

实施例 265

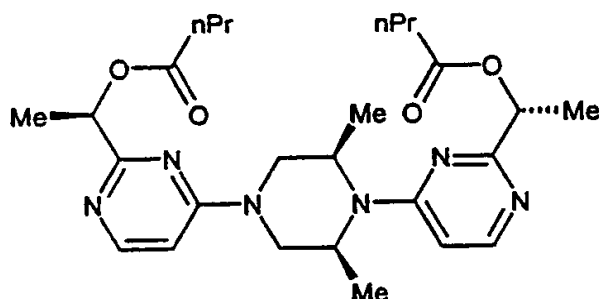
4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-甲酸甲酯



向丁酸 1R-[4-(2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照制备例 4 的方法制备, 70mg, 23 μmol)的四氢呋喃(2mL)溶液中于室温及氮气氛下依次加入三乙胺(63 μL , 46 μmol)和氯甲酸甲酯(21 μL , 27 μmol)。将该混合物搅拌 1 小时然后浓缩。将残余物溶于 3: 1: 1 甲醇/四氢呋喃/水的混合物(2mL)中并加入水合氢氧化锂(29mg, 69 μmol)。将该混合物搅拌 1 小时, 浓缩, 重新悬浮在水中, 然后用 10%异丙醇/氯仿萃取(4 次)。将合并的有机萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤(1 次), 用硫酸钠干燥, 过滤然后蒸发得到 50mg (74%, 2 步)无色油状标题化合物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.21 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.63-3.92 (c, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.20-3.02 (c, 2H), 1.50 (d, 3H), 1.25 (d, 6H); MS (APCI) 295 (MH^+); $[\alpha]_D +19.0$ (c 0.9, MeOH).

实施例 266

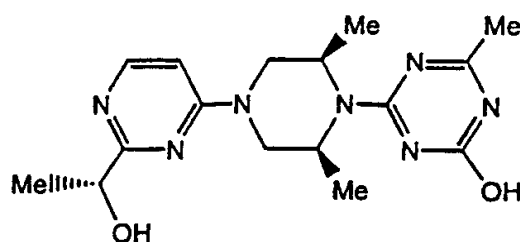
丁酸 1R-(4-{4-[2-(1R-丁酰氧基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-嘧啶-2-基)-乙酯



向丁酸 1R-[4-(2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯(按照制备例 4 的方法制备, 200mg, 0.65mmol)的异丙醇(2mL)溶液中于室温下依次加入三乙胺(0.18mL, 1.31mmol)和丁酸(R)-1-(4-氯-嘧啶-2-基)-乙酯(按照制备例 7 的方法制备, 150mg, 0.65mmol)。将该混合物加热回流 18 小时, 冷却至室温, 浓缩, 然后通过快速柱色谱纯化(1% 甲醇/氯仿)得到 321mg (99%)黄色油状标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.22 (d, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.68 (q, 2H), 4.72-4.24 (c, 4H), 3.30-3.12 (c, 2H), 2.39 (t, 4H), 1.77-1.63 (c, 4H), 1.57 (d, 6H), 1.28-1.17 (c, 6H), 0.96 (t, 6H); MS (APCI) 499 (MH⁺)。

实施例 267

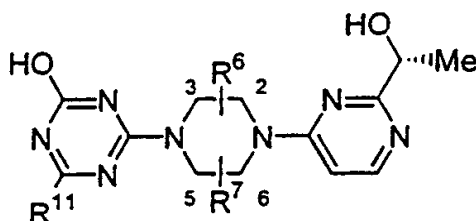
4-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基}-6-甲基-[1, 3, 5]三嗪-2-醇



将丁酸 1R-{4-[4-(4-氯-6-甲基-[1,3,5]三嗪-2-基)-3R,5S-二甲基哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯(按照实施例 213, 步骤 A 的方法制备, 0.30g, 0.70mmol)加入浓盐酸(3mL)中然后加热回流 12 小时。将混合物用固体碳酸氢钠中和至 pH 7 然后用氯仿萃取。将有机萃取液用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩成油, 将其通过快速色谱纯化(92:8 氯仿: 甲醇)得到白色固体状标题化合物, 0.15g (64%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.21 (d, 6H), 1.49 (d, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.21-3.27 (m, 2H), 4.22-4.43 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 4.69 (q, 1H), 6.42 (d, 1H), 8.18 (d, 1H); mp: 247-248℃; MS (CI) 346 (MH⁺)。

实施例 268 至 275

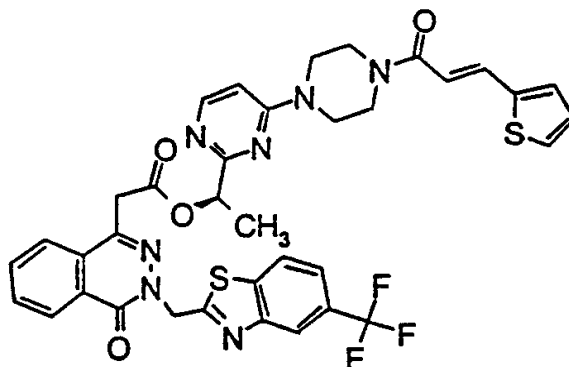
实施例 268 至 275 按照与实施例 267 类似的方法从适宜的原料制备。



实施例	R ¹¹	R ⁶	R ⁷	mp (°C)	MS (MH ⁺)
268	H	3R-Me	5S-Me	>250	332
269	异丙基	3R-Me	5S-Me	>250	374
270	环己基	3R-Me	5S-Me	>250	414
271	苯基	3R-Me	5S-Me	>250	408
272	环丙基	3R-Me	5S-Me	>250	372
273	甲基	2R-Me	6S-Me	>250	346
274	环丙基	2R-Me	6S-Me	>250	372
275	苯基	2R-Me	6S-Me	>250	408

实施例 276

(E)-[4-氧代-3-(5-三氟甲基-苯并噻唑-2-基甲基)-3,4-二氢-酞嗪-1-基]-乙酸 1R-{4-[4-(3-噻吩-2-基-丙烯酰基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-乙酯

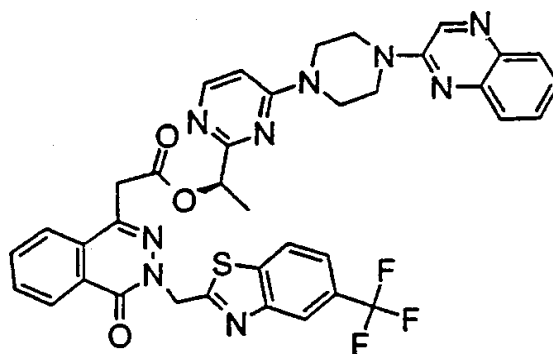


向[4-氧代-3-(5-三氟甲基-苯并噻唑-2-基甲基)-3,4-二氢-酞嗪-1-基]-乙酸(0.59g, 1.41mmol)的二氯甲烷(30mL)和4-二甲氨基吡啶(0.18g, 1.41mmol)溶液中于室温下依次加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.54g, 2.82mmol)和(E)-1-{4-[2-(1R-羟基-乙基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-1-基}-3-噻吩-2-基-丙烯酮(按照实施例127的方法制备, 0.49g, 1.41mmol)然后搅拌20小时。将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 用硫酸镁干燥然后过滤。将滤液浓缩成油, 将其通过快速色谱纯化(乙酸乙酯)得到白色泡沫状标题化合物, 0.65g (62%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.51 (d, 3H), 3.41-3.77 (m, 8H), 4.28 (m, 2H), 5.18 (q, 1H), 5.79 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.05, (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.71-7.90 (m, 5H), 8.18 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.46 (m, 1H); mp: 105-109℃; MS (CI) 746 (MH⁺); [α]_D +49.2 (c 1.0, MeOH)。

实施例 277

(E)-[4-氧代-3-(5-三氟甲基-苯并噻唑-2-基甲基)-3,4-二氢-酞

噻-1-基]-乙酸 1R-[4-(4-喹喔啉-2-基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯



实施例 277 按照与实施例 276 类似的方法从适宜的原料制备。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.53 (d, 3H), 3.38-3.87 (m, 8H), 4.28 (m, 2H), 5.18 (q, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.68-7.94 (m, 8H), 8.18 (d, 1H), 8.21-8.37 (m, 2H), 8.46 (m, 1H); mp: 108-112°C; MS (CI) 738 (MH⁺).

制备例 1

2-甲氧基甲基 4-哌嗪-1-基-嘧啶。

步骤 A: 2-甲氧基甲基-嘧啶-4-基-甲磺酸酯。向冰冷的 2-甲氧基甲基-3H-嘧啶-4-酮 (35.0g, 250mmol; US 5,215,990) 和三乙胺 (25.6g, 250mmol) 的二氯甲烷 (250mL) 溶液中滴加甲磺酰氯 (28.6g, 250mmol)。将该混合物在 1 小时内缓慢升温至室温, 然后依次用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤然后蒸发得到黄褐色固体状制备例 1, 步骤 A 的标题化合物, 49.2g (90%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 3.55 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.36 (d, 1H), 8.12 (d, 1H); mp: 39-40°C; MS (TS) 219 (MH⁺).

步骤 B: 2-甲氧基甲基-4-哌嗪-1-基-嘧啶。向 2-甲氧基甲基-嘧啶-4-基-甲磺酸酯 (按照制备例 1, 步骤 A 的方法制备, 43.6g, 200mmol) 的四氢呋喃 (400mL) 溶液中加入哌嗪 (34.4g, 400mmol)。

将该混合物加热回流 0.5 小时，冷却至室温然后过滤。将滤液浓缩然后减压干燥得到半固体状标题化合物，36.6g (85%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 2.45 (br s, 1H), 2.88 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.72 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 8.22 (d, 1H); MS (TS) 209 (MH⁺)。

制备例 2

乙酸(R)-1-(4-哌嗪-1-基-嘧啶-2-基)-乙酯。将乙酸(R)-1-(4-甲磺酰氧基-嘧啶-2-基)-乙酯(按照制备例 6 的方法制备，24.1g, 92mmol)和哌嗪(16.0g, 184mmol)在四氢呋喃(200mL)中的混合物加热回流 1 小时。将该混合物冷却，过滤，浓缩然后通过快速柱色谱纯化(9: 1 二氯甲烷/甲醇)得到 24.4g (88%)油状标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.56 (d, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.83 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 5.54 (q, 1H), 6.38 (d, 1H), 8.24 (d, 1H); MS (CI) 251 (MH⁺)。

制备例 3

丁酸 1R-[4-(3R, 5S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯。将丁酸(R)-1-(4-氯-嘧啶-2-基)-乙酯(按照制备例 7 的方法制备，18.5g, 80.9mmol)和顺-2, 6-二甲基哌嗪(18.6g, 162mmol)在四氢呋喃(400mL)中的混合物室温搅拌过夜，用乙醚稀释，用饱和碳酸氢钠水溶液(1 次)和水(3 次)洗涤。将合并的含水萃取液用 10%异丙醇/氯仿反萃取(6 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥，过滤，蒸发然后通过快速柱色谱纯化(1→5%甲醇/氯仿)得到 20.9g (84%)蜡状黄色固体状标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.14 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.65 (q, 1H), 4.53-4.16 (c, 2H), 2.89-2.78 (c, 2H), 2.47-2.33 (c, 2H), 2.38 (t, 2H), 1.73-1.60 (c, 2H), 1.55 (d, 3H), 1.11 (d, 6H), 0.94 (t, 3H); MS (APCI) 307 (MH⁺)。

制备例 4

丁酸 1R-[4-(2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯

步骤 A: 丁酸 1-[4-(4-苄基-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯。将丁酸 (R)-1-(4-三氟甲磺酰氧基-嘧啶-2-基)-乙酯 (按照制备例 9 的方法制备, 84.8g, 248mmol) 和顺-1-苄基-3, 5-二甲基-哌嗪 (101g, 496mmol, Org. Prep. Proceed. Int. 1976, 8, 19) 在乙腈 (310mL) 中的混合物回流搅拌 15 小时, 浓缩然后通过快速柱色谱纯化 (15% 乙酸乙酯/己烷) 得到 52g (53%) 橙色油状制备例 4, 步骤 A 的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.15 (d, 1H), 7.39-7.24 (c, 5H), 6.25 (d, 1H), 5.66 (q, 1H), 4.45 (m, 1h), 4.24 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.73 (d, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.22 (d, 2H), 1.70-1.60 (c, 2H), 1.55 (d, 3H), 1.30 (d, 3H), 1.27 (d, 3H), 0.93 (t, 3H); MS (APCI) 398 (MH⁺)。

步骤 B: 丁酸 1R-[4-(4-苄基-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯和丁酸 1S-[4-(4-苄基-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯。将丁酸 1-[4-(4-苄基-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯 (按照制备例 4, 步骤 A 的方法制备, 131g, 79%ee) 通过手性 HPLC 在如下条件下纯化 (柱: 15cm 内径 x 25cm Prochrom 柱, 用来自 Chiral Technologies Inc., 730 Springdale Dr., Exton, Pennsylvania, 19341 的 Chiracel AD 填充; 流动相: 90: 10 正庚烷/异丙醇; 流速: 约 1L/分钟; 上样量: 4.2g/轮) 得到制备例 4, 步骤 B 的标题化合物 (109g, >98%ee) 和 (12.6g, 93%ee), 均为黄色油状。上述化合物的 ¹H NMR 和 MS 数据与制备例 4, 步骤 A 的物质相符。

步骤 C: 丁酸 1R-[4-(4-苄基-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯盐酸盐。向丁酸 1R-[4-(4-苄基-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯 (按照制备例 4, 步骤 B 的方法制备, 109g,

275mmol)的甲醇(500mL)溶液中加入氯化氢(5M 的甲醇溶液, 56mL, 278mmol)。将该混合物室温搅拌 5 分钟然后浓缩得到 118g (99%)浅黄色泡沫状制备例 4, 步骤 C 的标题化合物。

步骤 D: 丁酸 1R-[4-(2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯。向丁酸 1R-[4-(4-苄基-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯盐酸盐(按照制备例 4, 步骤 C 的方法制备, 54.2g, 125mmol)的甲醇(200mL)溶液中依次加入甲酸铵(79g, 1.25mol)和 10%钨碳(13.5g, 25wt%)在甲醇(200mL)中的浆液。将该混合物回流搅拌 1 小时然后用硅藻土过滤。将滤液浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液稀释然后用氯仿萃取(2 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤然后蒸发得到 40.8g 黄色油状标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.16 (d, 1h), 6.26 (d, 1H), 5.66 (q, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 2.93 (app s, 4H), 2.38 (t, 2H), 1.71-1.62 (c, 2H), 1.56 (d, 3H), 1.27 (d, 3H), 1.24 (d, 3H), 0.94 (t, 3H); MS (APCI) 307 (MH⁺)。

制备例 5

乙酸(R)-1-(4-氯-嘧啶-2-基)-乙酯。将(R)-2-(1-乙酰氧基-乙基)-3H-嘧啶-4-酮(按照制备例 13 的方法制备, 3.00g, 16.5mmol)在室温下加入到三氯氧磷(10mL)中然后搅拌 3 小时。真空蒸除过量的三氯氧磷并将得到的油在氯仿和饱和碳酸钠水溶液之间进行分配。分液并将有机层用水洗涤两次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 用硫酸镁干燥然后过滤。将滤液蒸发得到橙色油状标题化合物, 2.88g (87%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.56 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 5.68 (q, 1H), 6.32 (d, 1H), 8.21 (d, 1H); MS (CI) 201, 203 (MH⁺); [α]_D +27.6 (c 1.0, MeOH)。

制备例 6

乙酸(R)-1-(4-甲磺酰氧基-嘧啶-2-基)-乙酯。向冰冷的(R)-2-(1-

乙酰氧基-乙基)-3H-嘧啶-4-酮(按照制备例 13 的方法制备, 2.58g, 14.2mmol)和三乙胺(1.43g, 14.2mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中滴加甲磺酰氯(1.63g, 14.2mmol)然后搅拌 1 小时。将混合物依次用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 用硫酸镁干燥然后过滤。将滤液蒸发得到油状标题化合物, 3.15g (85%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1.56 (d, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.56 (q, 1H), 6.38 (d, 1H), 8.24 (d, 1H); MS (CI) 261 (MH⁺); $[\alpha]_D^{25} +53.8$ (c 1.1, MeOH)。

制备例 7

丁酸(R)-1-(4-氯-嘧啶-2-基)-乙酯。将(R)-2-(1-丁酰氧基-乙基)-3H-嘧啶-4-酮(按照制备例 14 的方法制备, 3.00g, 16.5mmol)于室温下加入到三氯氧磷(10mL)中然后搅拌 3 小时。真空蒸除过量的三氯氧磷并将得到的油在二氯甲烷和饱和碳酸钠水溶液之间进行分配。分液并将有机层用水洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次, 用硫酸镁干燥然后过滤。将滤液蒸发得到橙色油状标题化合物, 3.19g (85%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.98 (t, 3H), 1.54 (d, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.48 (t, 2H), 5.68 (q, 1H), 6.36 (d, 1H), 8.21 (d, 1H); $[\alpha]_D^{25} +27.6$ (c 1.0, MeOH)。

制备例 8

丁酸(R)-1-(4-甲磺酰氧基-嘧啶-2-基)-乙酯。向冰冷的(R)-2-(1-丁酰氧基-乙基)-3H-嘧啶-4-酮(按照制备例 14 的方法制备, 17.8g, 97.8mmol)和三乙胺(9.9g, 97.8mmol)的二氯甲烷(100mL)溶液中滴加甲磺酰氯(11.21g, 97.8mmol)然后搅拌 1 小时。将混合物依次用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 用硫酸镁干燥然后过滤。将滤液蒸发得到油状标题化合物, 24.1g (94%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0.99 (t, 3H), 1.54 (d, 3H), 1.68 (m, 2H), 2.48 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 5.54 (q, 1H), 6.38 (d, 1H), 8.24 (d, 1H);

MS (CI) 261 (MH⁺); [α]_D+28.8 (c 1.0, MeOH).

制备例 9

丁酸(R)-1-(4-三氟甲磺酰氧基-嘧啶-2-基)-乙酯。

方法 1: 向(R)-2-(1-丁酰氧基-乙基)-3H-嘧啶-4-酮(按照制备例 14 的方法制备, 52g, 248mmol)和三乙胺(36.2mL, 260mmol)的二氯甲烷(830mL)溶液中于 0℃以及在氮气氛围中搅拌下通过加液漏斗在 30 分钟内滴加三氟甲磺酸酐(44mL, 260mmol)的二氯甲烷(70mL)溶液, 保持内部温度为 4-8℃。将该混合物于 4℃继续搅拌 15 分钟, 然后用水终止反应。搅拌 10 分钟后, 分液并将水层用二氯甲烷萃取(3 次)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤然后浓缩得到 47.2g (约 100%) 深色油状标题化合物, 将其立即用于下一步骤。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.83 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.82 (q, 1H), 2.41-2.32 (c, 2H), 1.72-1.60 (c, 2H), 1.62 (d, 3H), 0.95 (t, 3H); MS (APCI) 343 (MH⁺).

方法 2: 向(R)-2-(1-丁酰氧基-乙基)-3H-嘧啶-4-酮(按照制备例 14 的方法制备, 4.20g, 20.0mmol)和三乙胺(2.02g, 20.0mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中滴加三氟甲磺酰氯(3.37g, 20.0mmol), 保持内部温度在-20℃以下, 然后搅拌 0.5 小时。将混合物依次用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液蒸发得到深色油状标题化合物, 6.42g (94%), 将其立即用于下一步骤。¹H NMR 和 MS 数据与制备例 9, 方法 1 的数据一致。

制备例 10

(R)-1-(4-氯-嘧啶-2-基)-乙醇。 向丁酸(R)-1-(4-氯-嘧啶-2-基)-乙酯(按照制备例 7 的方法制备, 250mg, 1.1mmol)的二氧六环(0.9mL)溶液中加入浓盐酸(0.9mL)。将该混合物室温搅拌 5 小时, 用饱和碳酸氢钠水溶液终止反应, 然后加入固体碳酸氢钠直至不再有气体溢出。加入二氯甲烷然后分液。将水相用二氯甲烷萃取(3 次)并

将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥，过滤然后蒸发得到 125mg (71%) 浅黄色油状标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.59 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.92 (q, 1H), 3.81 (br s, 1H), 1.56 (d, 3H); MS (APCI) 159, 161 (MH⁺).

制备例 11

(R)-(+)-2-(1-羟基-乙基)-3H-嘧啶-4-酮盐酸盐

步骤 A: (R)-(+)-2-羟基-丙脒盐酸盐。向一个 22 升的、装有回流冷凝器、机械搅拌器、温度计和氮气入口的三颈圆底烧瓶中加入四氢呋喃 (7.3L)、(R)-(+)-2-羟基-丙酰胺 (731g, 8.2mol) 和三乙基氧膦四氯化硼酸盐 (95%, 1.97kg, 9.8mol)。将得到的黄色溶液室温搅拌 2 小时，此时的 NMR 样品显示了原料的消耗和所需的亚胺酸酯的存在。将溶液真空浓缩得到黄色油，将其加入甲醇 (2L) 中。将该溶液冷却至 15℃ 然后向溶液中通入无水氨气泡 5 小时。将形成的悬浮液搅拌 2 小时，浓缩得到粘稠的混合物，将其用乙酸乙酯稀释然后用硅藻土过滤。将滤液冷却至 10℃，向溶液中通入无水氯化氢气泡 2 小时，升温至室温然后过滤得到 418g (41%) 制备例 11，步骤 A 的标题化合物。mp: 134-138℃; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.33 (t, 3H), 4.42 (q, 1H), 6.25-6.88 (br s, 1H), 8.72-9.25 (br s, 3H)。

步骤 B: (R)-(+)-2-(1-羟基-乙基)-3H-嘧啶-4-酮盐酸盐。向一个 22 升的、装有回流冷凝器、机械搅拌器、温度计和氮气入口的三颈圆底烧瓶中加入甲醇 (8L)、氢氧化钾 (946g, 14.7mol)、R-(+)-2-羟基-丙脒 (按照制备例 11，步骤 A 的方法制备，1848g, 14.7mol) 和 3-羟基-丙烯酸乙酯的钠盐 (按照制备例 12，步骤 C 的方法制备，2030g, 14.7mol)。将形成的浆液室温搅拌 3 小时。加入浓盐酸 (1.32L) 将 pH 从 12.5 调至 7。滤出固体并用异丙醇洗涤。将滤液浓缩得到油，用异丙醇 (4L) 稀释，冷却至 10℃ 然后向溶液中通入无水氯化氢气泡 4 小时。将形成的悬浮液过滤并将固体干燥得到 2242g

(87%) 标题化合物。mp: 180-184 °C (分解); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.46 (d, 3H), 4.84 (q, 1H), 6.52 (d, 1H), 8.00 (d, 1H)。

制备例 12

2-(1-羟基-乙基)-3H-嘧啶-4-酮

步骤 A: 2-羟基-丙亚氨酸乙酯盐酸盐。将乳腈(378g, 5.32mol)的乙醚(1.46L)和乙醇(0.34L)溶液用氯化氢气体于 0-5°C 饱和 0.5 小时然后于 5°C 放置 60 小时。滤出形成的沉淀并用乙醚洗涤两次得到固体状制备例 12, 步骤 A 的标题化合物, 815g (99%)。mp: 165-168 °C; ^1H NMR (CD_3OD , 250MHz) δ 1.45-1.53 (c, 6H), (c, 3H)。

步骤 B: 2-羟基-丙脒盐酸盐。将 2-羟基-丙亚氨酸乙酯盐酸盐(按照制备例 12, 步骤 A 的方法制备, 751g, 4.87mol)的乙醇(3.75L)悬浮液于 0°C 下用氨气饱和 1 小时, 保持内温<5°C, 然后室温搅拌 18 小时。滤出固体然后于 40°C 真空干燥得到第一批产品。将滤液浓缩至一半体积, 然后过滤收集第二批产品并真空干燥。将第一批和第二批产品合并得到黄色固体状制备例 12, 步骤 B 的标题化合物, 608g (99%)。mp: 134-138 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.30 (d, 3H), 4.38 (q, 1H), 6.23 (br s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 8.78 (br s, 3H)。

步骤 C: 3-羟基-丙烯酸乙酯钠盐。向氢氧化钠(60%油分散液, 269g, 16.7mol)的异丙基醚(12L)悬浮液中缓慢加入乙酸乙酯(1280g, 14.2mol), 加入的速率为使内温保持在 45°C。将该混合物继续搅拌 0.5 小时, 然后于 42°C 下滴加甲酸乙酯(2232g, 30.1mol)并于室温下搅拌 18 h。将混合物过滤并将固体用乙醚洗涤两次, 用己烷洗涤一次然后干燥得到白色固体状制备例 12, 步骤 C 的标题化合物, 1930g (99%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.03 (t, 3H), 3.86 (q, 2H), 4.08 (d, 1H), 8.03 (d, 1H)。

步骤 D: 2-(1-羟基-乙基)-3H-嘧啶 4-酮。向 3-羟基-丙烯酸乙酯钠

盐(按照制备例 12, 步骤 C 的方法制备, 1301g, 9.42mol)的水(1.3L)溶液中于室温下加入 2-羟基丙脒盐酸盐(按照制备例 12, 步骤 B 的方法制备, 610g, 4.9mol)的水(1.3L)溶液并搅拌 48 小时。用乙酸将溶液调至 pH 7.0 然后用氯仿连续萃取 48 小时。将萃取液用硫酸钠干燥然后过滤。将滤液浓缩得到固体, 将其在乙醚中形成浆液, 过滤然后干燥得到固体状标题化合物, 232g (38%). mp: 121-124°C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 1.30 (d, 3H), 4.46 (q, 1H), 5.62 (br s, 1H), 6.13 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

制备例 13

(R)-2-(1-乙酰氧基-乙基)-3H-嘧啶-4-酮. 向乙酸乙烯酯(4.3g, 50mmol)的二氧六环(63mL)溶液中加入 2-(1-羟基-乙基)-3H-嘧啶-4-酮(按照制备例 12 的方法制备, 2.1g, 15.1mmol), 然后将混合物加热至 50°C。向形成的溶液中加入脂酶 P30 (0.21g, 10wt%)然后继续加热 24 小时。将反应混合物过滤并将滤液蒸发得到粘稠的糖浆状液体残余物。将残余物通过快速柱色谱纯化(95: 5 二氯甲烷: 甲醇)得到无色液体状标题化合物, 0.97g (92%理论值)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 1.61 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 5.65 (q, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 11.94 (s, 1H); $[\alpha]_D^{25} +39.9$ (c 1.0, MeOH).

制备例 14

(R)-2-(1-丁酰氧基-乙基)-3H-嘧啶-4-酮

方法 1: 向丁酸乙烯酯(17.7g, 310mmol)的二氧六环(650mL)溶液中加入 2-(1-羟基-乙基)-3H-嘧啶-4-酮(按照制备例 12 的方法制备, 21.8g, 155mmol), 然后将混合物加热至 50°C。向形成的溶液中加入脂酶 P30 (4.35g, 20 wt%)然后继续加热 24 小时。将反应混合物过滤并将滤液蒸发得到粘稠的糖浆状液体残余物, 将其在二氯甲烷和水之间进行分配。分液并将有机层用硫酸钠干燥, 过滤然后蒸发得到无

色液体状标题化合物, 9.35g (86%理论值)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) 0.95 (t, 3H), 1.65 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 5.65 (q, 1H), 6.45 (d, 1H), 8.00 (d, 1H); [α]_D +29.5 (c 1.0, MeOH)。

方法 2: 向冷的 (5℃) (R)-(+) -2-(1-羟基-乙基)-3H-嘧啶-4-酮盐酸盐(按照制备例 11 的方法制备, 750g, 4.3mol)的二氯甲烷(8L)溶液中依次加入三乙胺(1216mL, 8.7mol)和 4-二甲氨基吡啶(25.9g, 0.21mol)。然后在 5 小时内缓慢加入丁酸酐(730mL, 4.4mol)的二氯甲烷(730mL)溶液, 保持温度低于 3℃。将混合物用半饱和的盐水(4L)洗涤两次, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液(4L)洗涤一次, 用硫酸钠干燥, 过滤然后真空浓缩得到 869g (96%)油状标题化合物。该化合物的 ¹H NMR 和 MS 数据与制备例 14, 方法 1 的数据一致。

制备例 15

丁酸 1R-[4-(2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯二苯甲酰基-L-酒石酸盐

步骤 A: 丁酸 1R-[4-(4-苄基-2R, 6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯二二苯甲酰基-L-酒石酸盐。向(R)-2-(1-丁酰氧基-乙基)-3H-嘧啶-4-酮(按照制备例 14 的方法制备, 254g, 1.25mol)和三乙胺(176mL, 1.3mol)的二氯甲烷(2.3L)溶液中于 5℃下在 3 小时内缓慢加入三氯甲磺酸酐(211mL, 1.25mol)的二氯甲烷(355mL)溶液。然后加入冷水(1.4L)终止反应并分液。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(1.5L)洗涤一次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤一次(1L), 然后真空蒸除溶剂。将得到的油溶于二甲基乙酰胺(890mL), 然后于 80℃下在 1 小时内缓慢加入到顺-1-苄基-3, 5-二甲基-哌嗪(735g, 3.6mol)的二甲基乙酰胺(1.3L)溶液中。于 80℃加热 3.5 小时, 此时经气相色谱判断反应已经完成。冷却至室温后, 加入水(2.5L)和异丙基醚(2.5L), 分液, 将有机层用水洗涤一次(2L)。然后将异丙基醚层与硫酸铜(126g)的水(3L)溶液充分混合, 用一层硅藻土过滤, 将滤饼用异丙基

醚(1L)洗涤。倾析掉滤液的含水层,将剩余的有机层用水(2L)洗涤然后用二苯甲酰基-L-酒石酸(619g, 2.4mol)的异丙基醚(5.3L)溶液处理。将形成的粘稠浆液搅拌 16 小时然后滤出固体,用异丙基醚(2L)洗涤然后于 50℃ 真空干燥得到 854g (71%)白色固体状制备例 15, 步骤 A 的标题化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 0.89 (t, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.54 (dd, 2H), 2.20 (dd, 2H), 2.31 (dt, 2H), 2.77 (d, 2H), 3.57 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 5.51 (q, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.39 (m, 4H), 7.64 (m, 7H), 7.77 (m, 4H), 8.05 (c, 7H), 8.17 (d, 1H)。

步骤 B: 丁酸 1R-[4-(2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯二苯甲酰基-L-酒石酸盐。向丁酸 1R-[4-(4-苄基-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基]-乙酯二二苯甲酰基-L-酒石酸盐(按照制备例 15, 步骤 A 的方法制备, 50g, 0.045mol)和 5%钨碳(含水 50%, 10g, 20 wt%)在甲醇(400mL)中的混合物中于氮气氛下加入环己烯(4.6mL, 0.045mol)。将该混合物加热回流 6 小时, 此时经 TLC 判断反应已经完成。冷却至 40℃ 后, 将混合物用硅藻土过滤并用甲醇(100mL)洗涤。通过常压蒸馏将甲醇逐渐用异丙醇替换, 直至达到 80-82℃ 的恒定沸点, 然后将形成的白色浆液冷却至室温并搅拌 4 小时。滤出固体, 用异丙醇(100mL)洗涤然后于 50℃ 真空干燥得到 25.7g (86%)白色固体状标题化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 0.90 (t, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.21 (d, 3H), 1.47 (d, 3H), 1.55 (q, 2H), 2.3 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 4.4 (br s, 1H), 4.6 (br s, 1H), 5.5 (q, 1H), 5.74 (s, 2H), 6.6 (d, 1H), 7.5 (t, 4H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 4H), 8.2 (d, 1H)。