



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 116615427 B

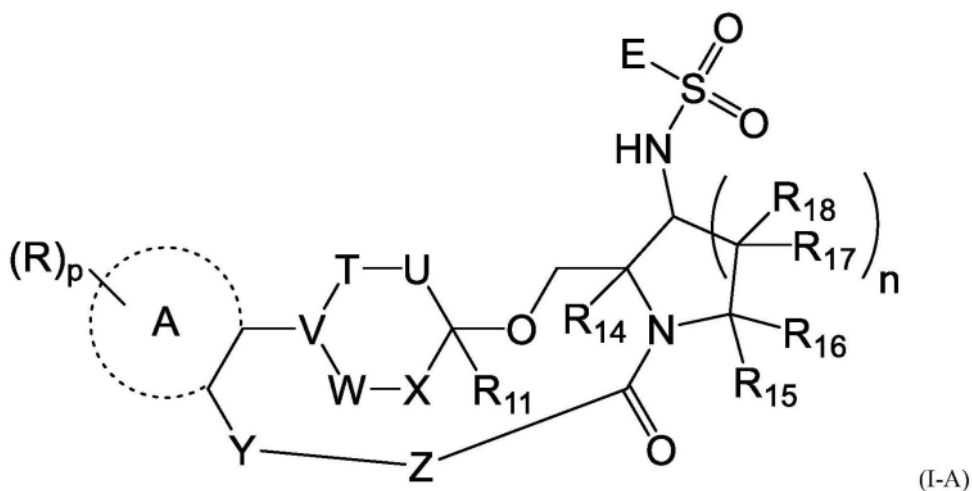
(45) 授权公告日 2025. 07. 04

(21) 申请号 202180080848.8
(22) 申请日 2021.12.21
(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 116615427 A
(43) 申请公布日 2023.08.18
(30) 优先权数据
63/128,404 2020.12.21 US
63/190,937 2021.05.20 US
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2023.05.31
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/064483 2021.12.21
(87) PCT国际申请的公布数据
W02022/140316 EN 2022.06.30
(73) 专利权人 阿尔克姆斯有限公司
地址 美国马萨诸塞州沃尔瑟姆市温特街
900号
(72) 发明人 刘易斯·D·彭宁顿 崔永吉
黄霍安 布莱恩·M·阿奎拉
英戈·安德里亚斯·马格 胡元

詹姆斯·R·伍兹
布莱恩·肯尼斯·雷默
乔治·马丁·本齐恩
乔纳森·沃德·莱曼
迈克尔·R·霍尔
斯里尼瓦斯·卡拉
罗曼·A·瓦利林
达尔吉特·马塔鲁
(74) 专利代理机构 北京三聚阳光知识产权代理
有限公司 11250
专利代理师 周锐
(51) Int.Cl.
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61P 41/00 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
(56) 对比文件
W0 2021108628 A1, 2021.06.03
W0 2022109117 A1, 2022.05.27
审查员 陆涛
权利要求书15页 说明书137页

(54) 发明名称
被取代的大环化合物及相关治疗方法
(57) 摘要
本发明提供对于在需要其的受试者中治疗
发作性睡病和猝倒症有用的化合物。本文还提供
了相关的药物组合物和方法。

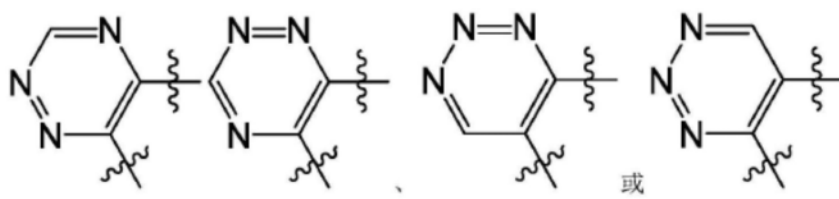
1. 式I-A化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

环A选自苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基；

所述三嗪基选自



n为1、2或3；

E选自 NR_aR_b 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基- NR_aR_b 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基-($\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基)、4至6元杂环基和 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基-(4至6元杂环基)，其中 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基- NR_aR_b 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基-($\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基)、4至6元杂环基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基-(4至6元杂环基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基取代；

T为 CR_1R_2 ；

W为 CR_4R_5 ；

U为 CR_6R_7 ；

X为 CR_8R_9 ；

V为 CR_3 ；

Y为O；

Z为 $(\text{CR}_{12}\text{R}_{13})_m$ ；

每个R独立地选自卤素、氘、羟基、氰基、未被取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基和被一个或多个卤素或氘取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基；

p为0、1、2、3或4；

R_a 和 R_b 各自独立地是H或未被取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基；

m为1；

R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自H、羟基、卤素和氘；

R_3 选自H、卤素、羟基和氰基；

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自独立地选自H、羟基、卤素和氘；

每个 R_{12} 和 R_{13} 为H；

R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地选自H、未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基；和

每个 R_{17} 和 R_{18} 为H；

条件是存在(a) - (e)中的一项或多项：

(a) 至少一个R选自羟基、氰基、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素或氘取代的 C_1 - C_3 烷基；

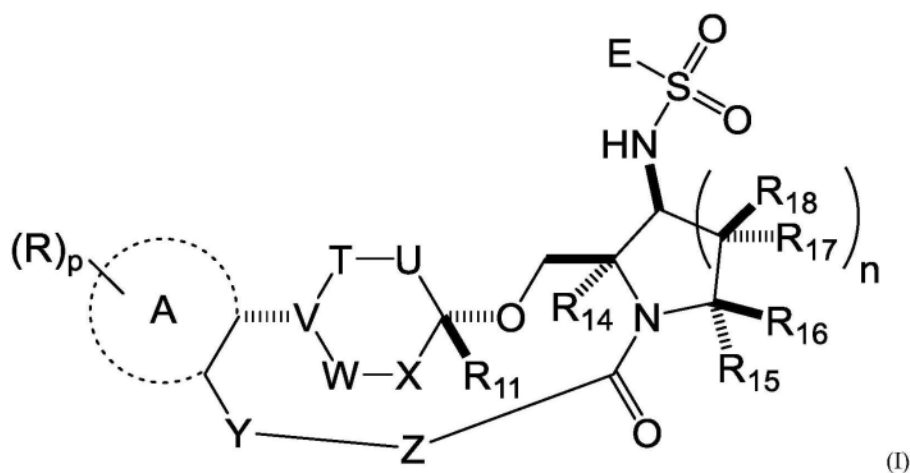
(b) E是 NR_aR_b 、 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_2 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_3 - C_8 环烷基)、4至6元杂环基或 C_1 - C_3 亚烷基- (4至6元杂环基)，其中 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_2 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_3 - C_8 环烷基)、4至6元杂环基或 C_1 - C_3 亚烷基- (4至6元杂环基) 是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代；

(c) E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代的 C_1 烷基；

(d) R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 中的至少一个是未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基；或

(e) R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 中的至少一个是羟基。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中式I-A化合物或其药学上可接受的盐为式I化合物



或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物，其中n是1或2。

4. 根据权利要求3所述的化合物，其中E为 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_1 - C_3 亚烷基- (C_3 - C_8 环烷基)，其中 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 C_1 - C_3 亚烷基- (C_3 - C_8 环烷基) 是未被取代的或被卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代。

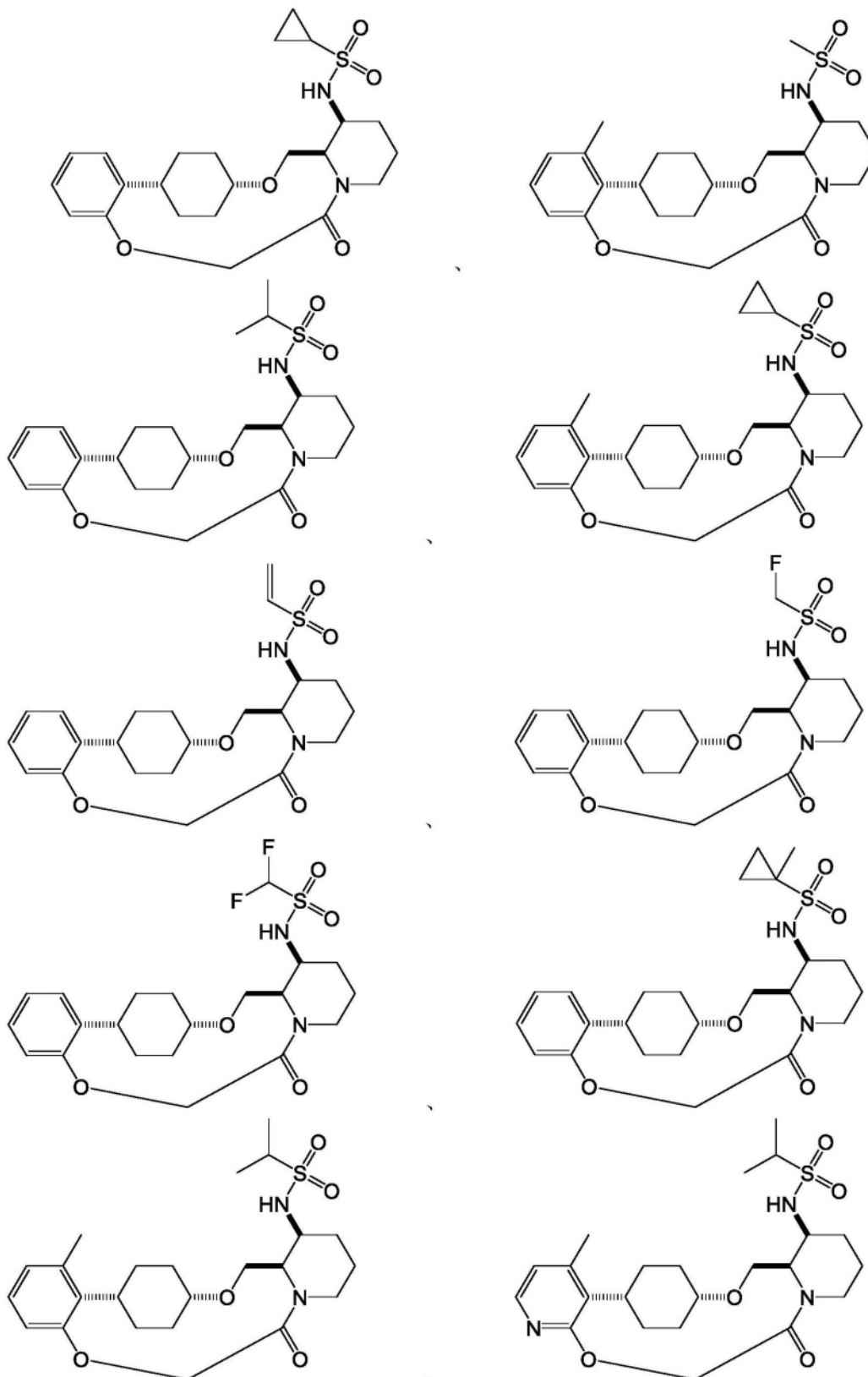
5. 根据权利要求3所述的化合物，其中E为甲基，并且其中甲基是未被取代的或被卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代。

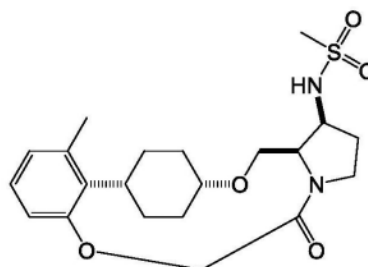
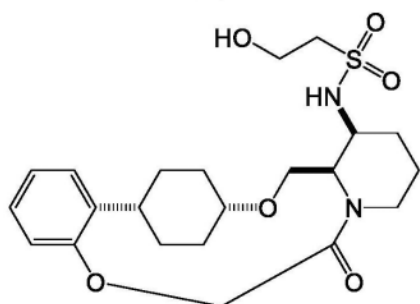
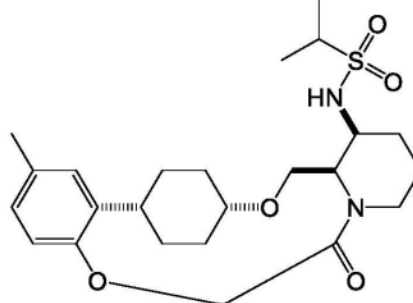
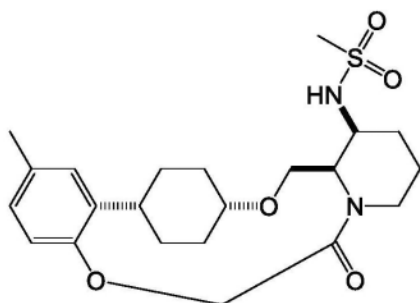
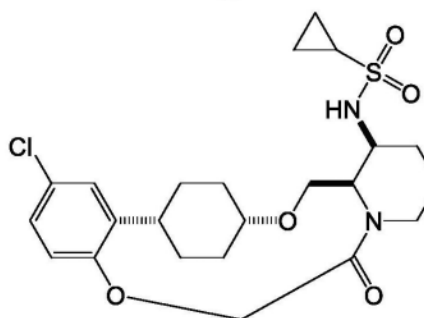
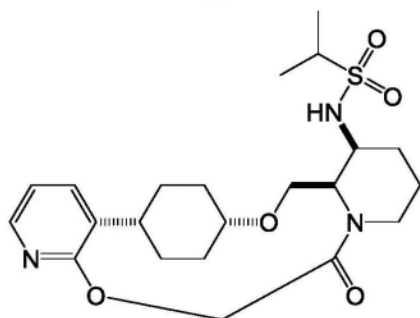
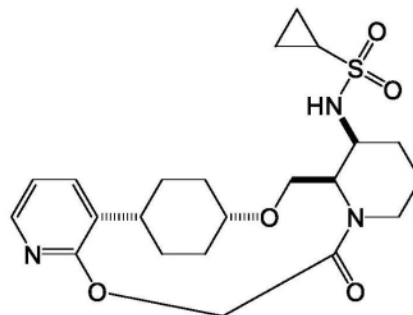
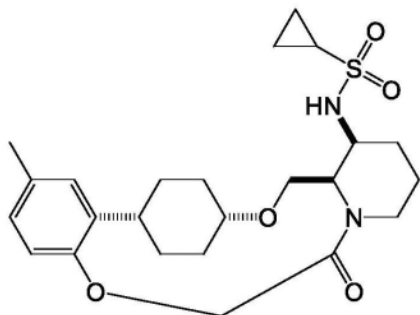
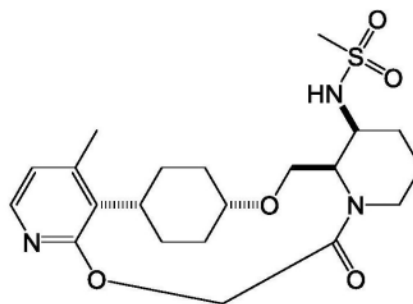
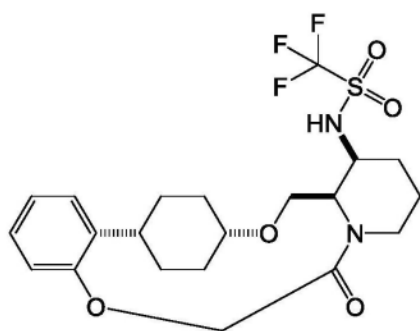
6. 根据权利要求3所述的化合物，其中环A是苯基或吡啶基。

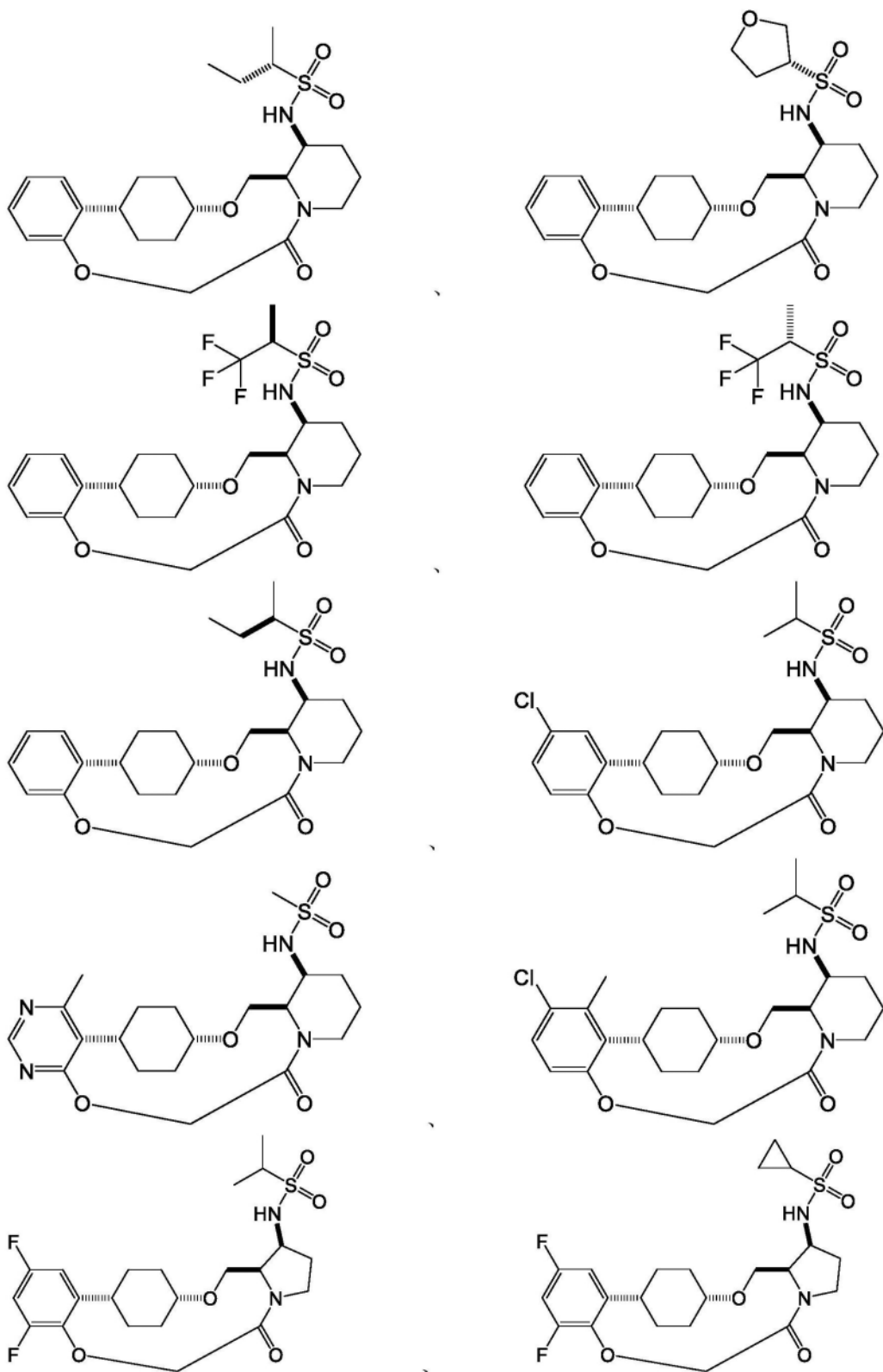
7. 根据权利要求6所述的化合物，其中环A是苯基。

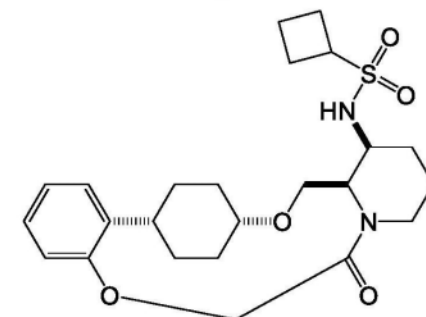
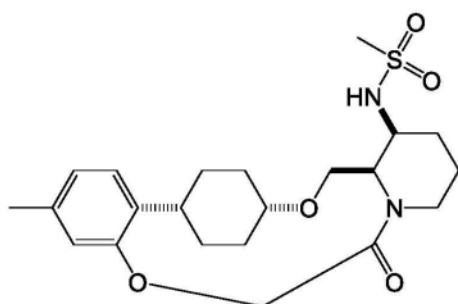
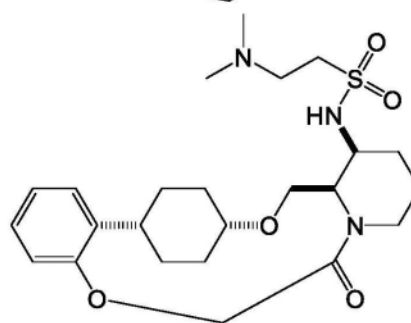
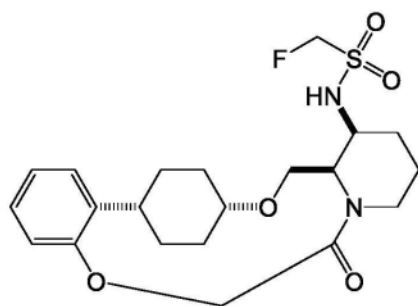
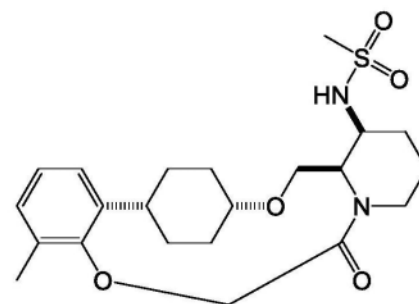
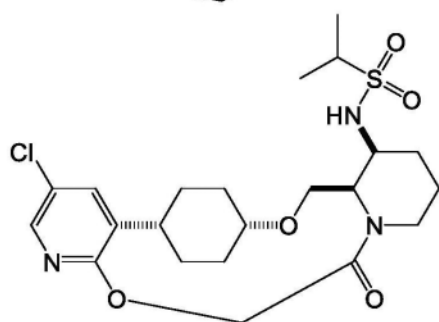
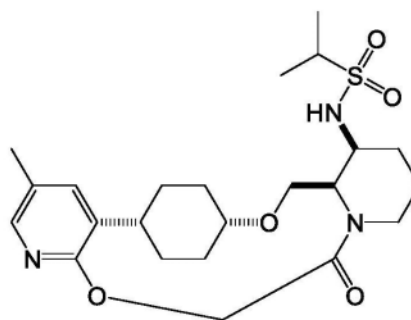
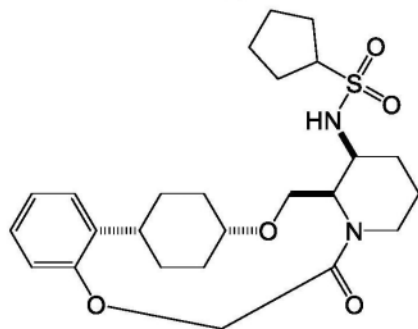
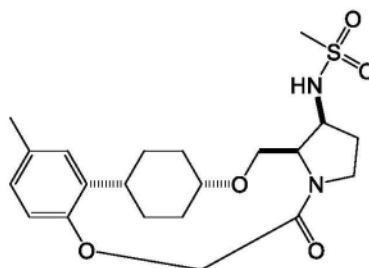
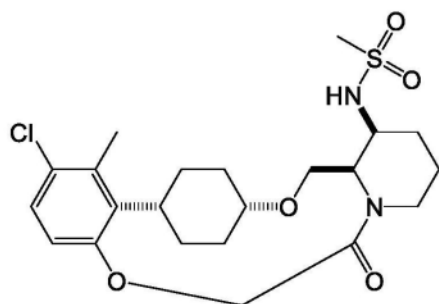
8. 根据权利要求6所述的化合物，其中环A是吡啶基。

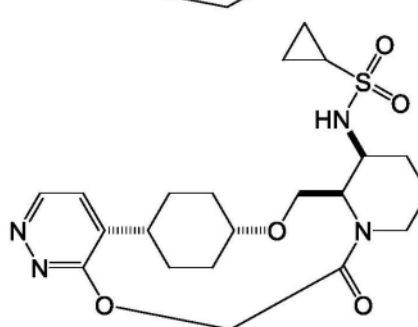
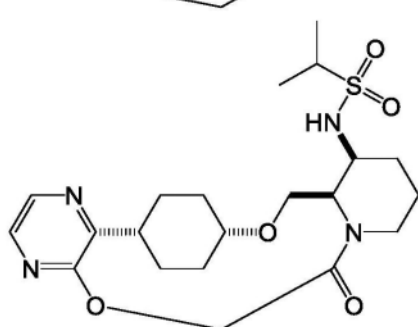
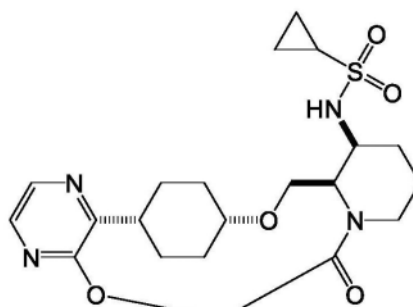
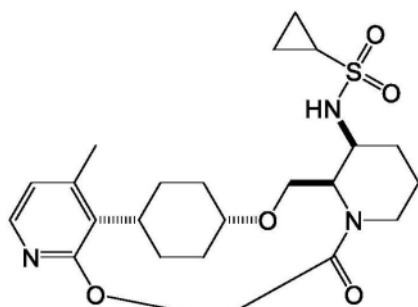
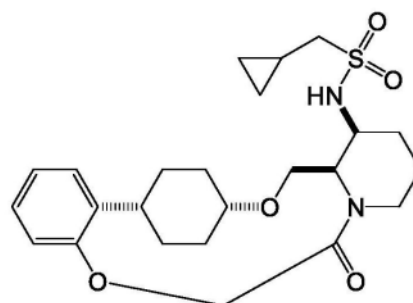
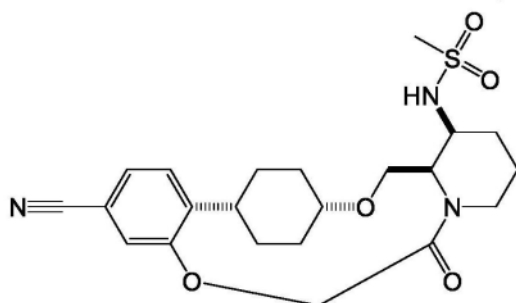
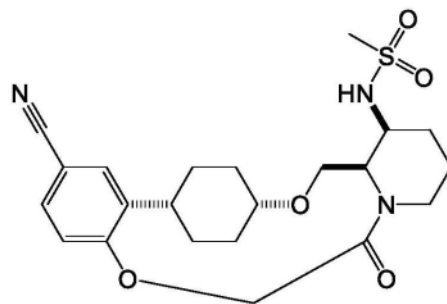
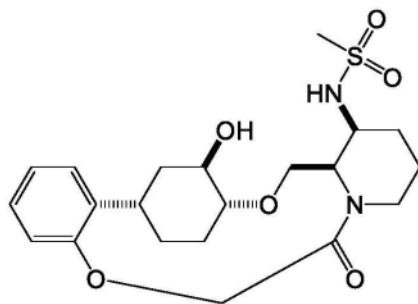
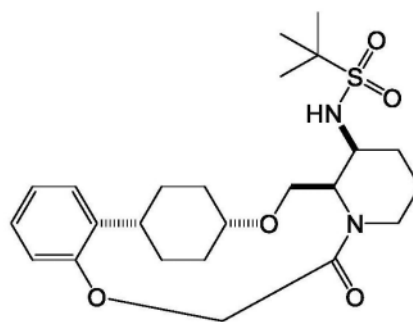
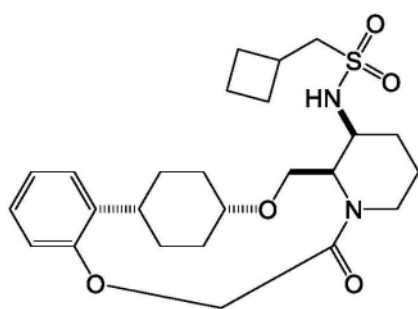
9. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述化合物或其药学上可接受的盐选自

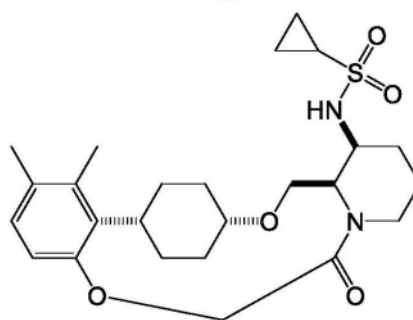
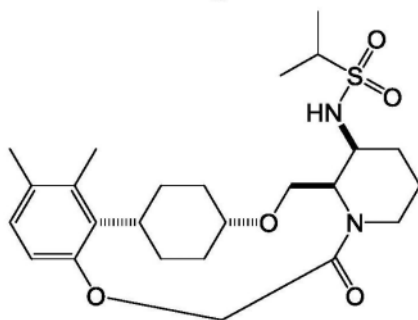
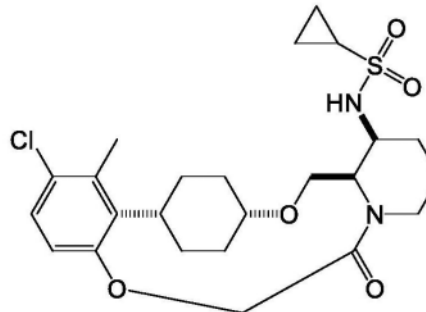
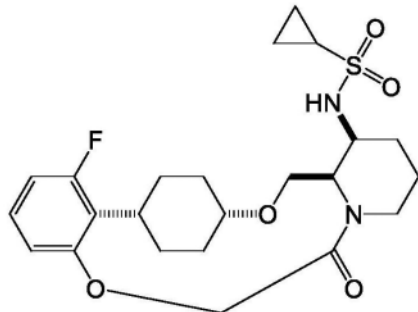
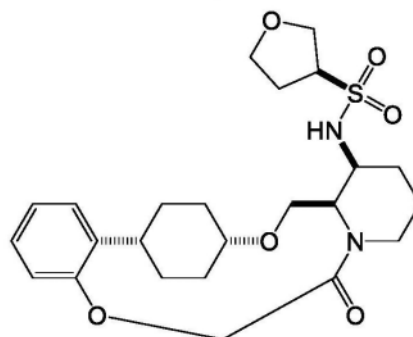
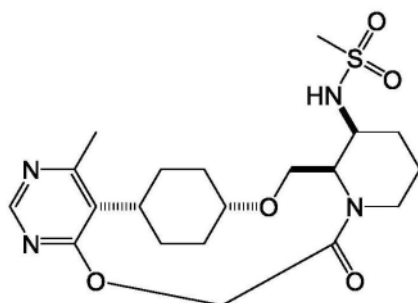
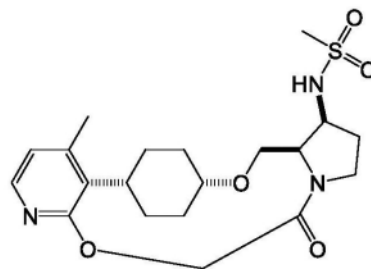
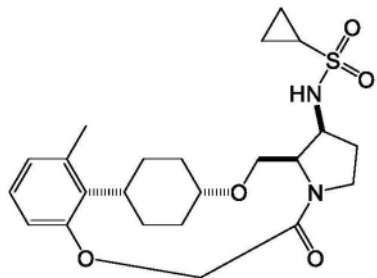
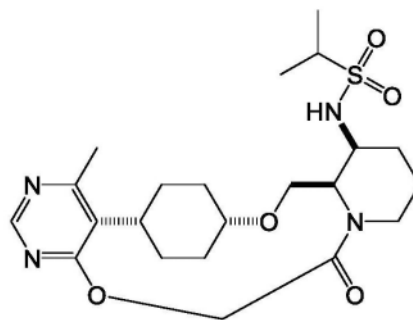
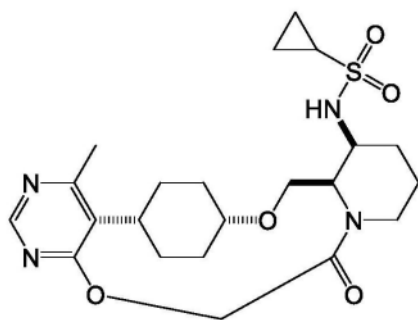


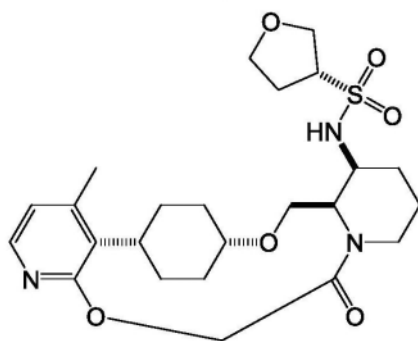
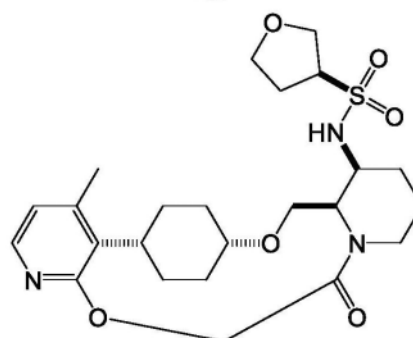
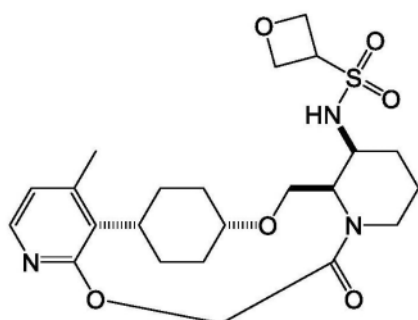
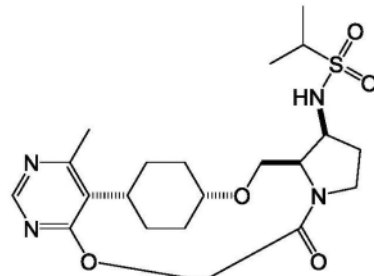
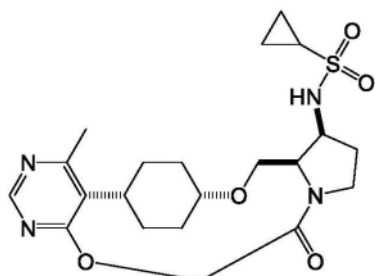
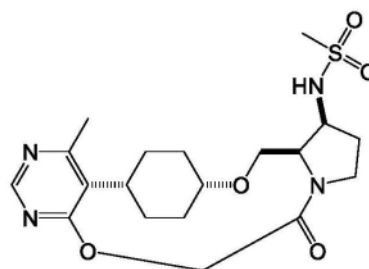
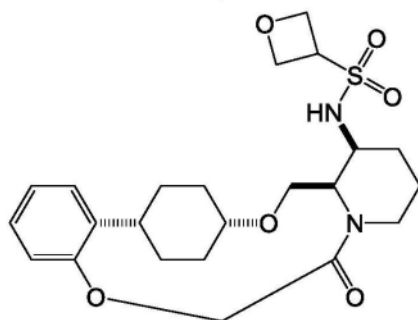
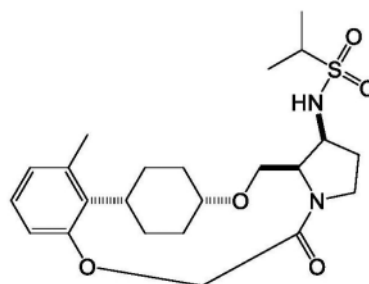
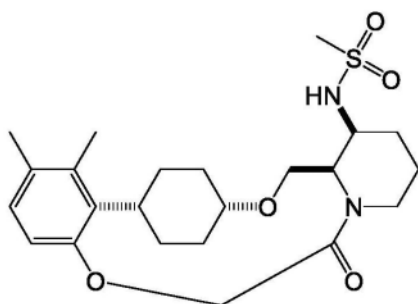


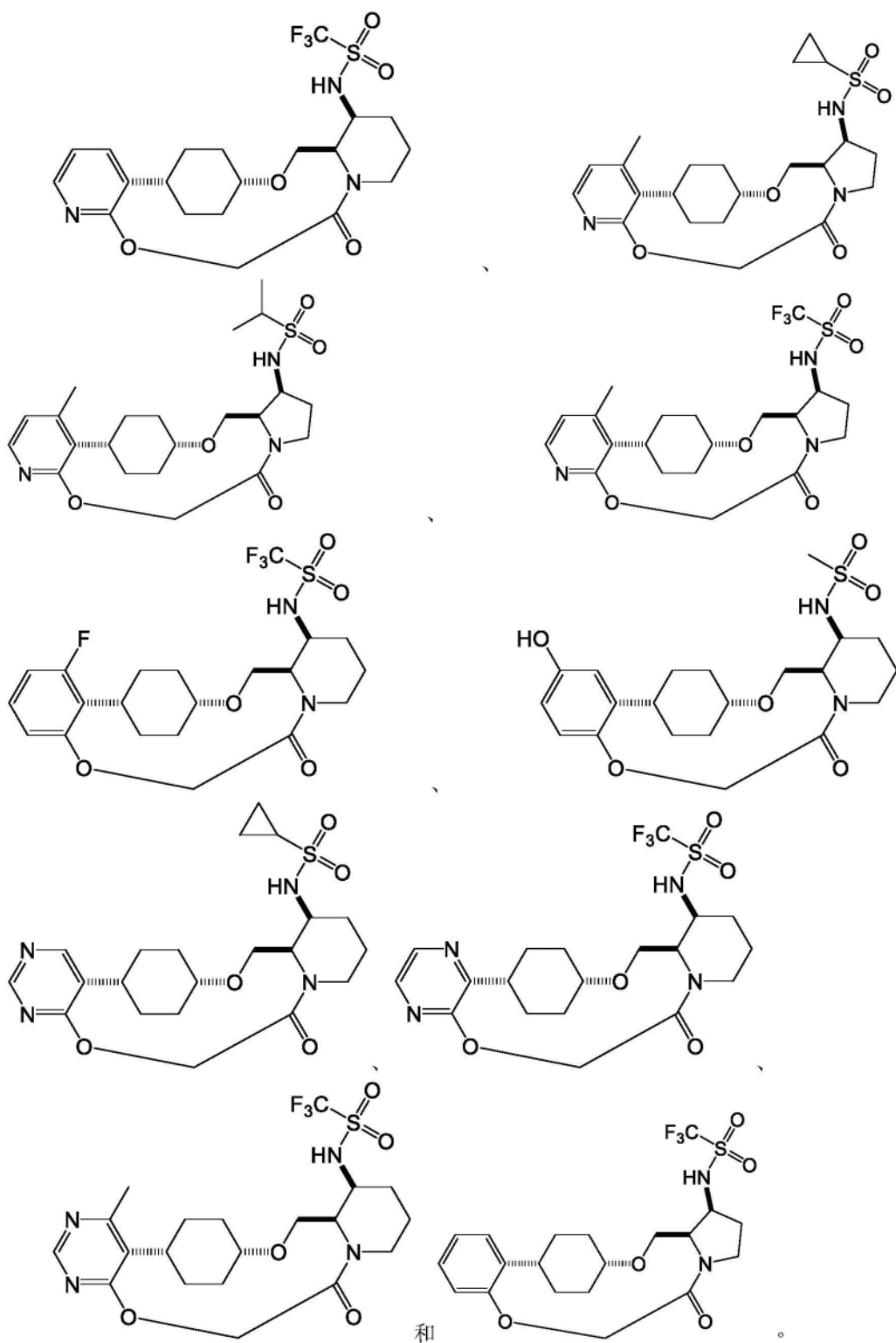




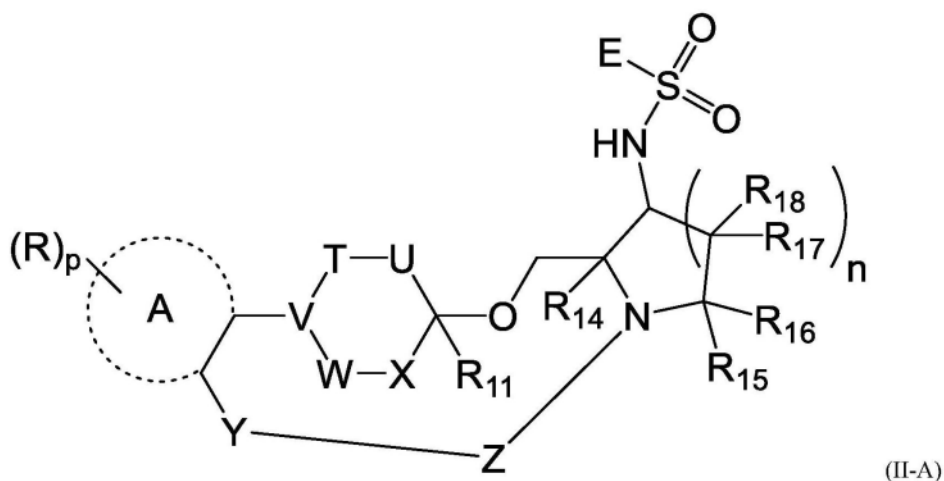








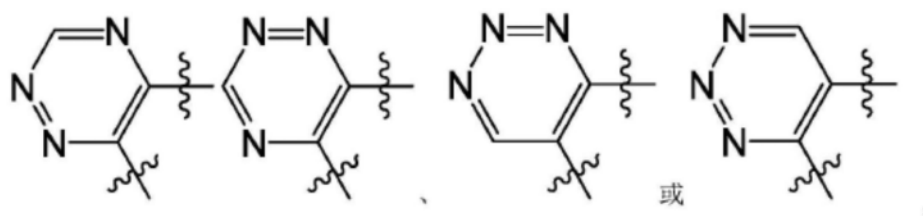
10. 式II-A化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

环A选自苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基;

所述三嗪基选自



n为1、2或3;

E选自 NR_aR_b 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基- NR_aR_b 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基- $(\text{C}_3\text{-C}_8\text{环烷基})$ 、4至6元杂环基和 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基-(4至6元杂环基), 其中 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基- NR_aR_b 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基- $(\text{C}_3\text{-C}_8\text{环烷基})$ 、4至6元杂环基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基-(4至6元杂环基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基取代;

T为 CR_1R_2 ;

W为 CR_4R_5 ;

U为 CR_6R_7 ;

X为 CR_8R_9 ;

V为 CR_3 ;

Y为0;

Z为 $(\text{CR}_{12}\text{R}_{13})_m$;

每个R独立地选自卤素、氘、羟基、氰基、未被取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基和被一个或多个卤素或氘取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基;

p为0、1、2、3或4;

R_a 和 R_b 各自独立地是H或未被取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基;

m为1;

R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自H、羟基、卤素和氘;

R_3 选自H、卤素、羟基和氰基;

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自独立地选自H、羟基、卤素和氘;

每个 R_{12} 和 R_{13} 为H;

R₁₄、R₁₅和R₁₆各自独立地选自H、未被取代的C₁-C₃烷基或被一个或多个卤素取代的C₁-C₃烷基；

每个 R_{17} 和 R_{18} 为H;

条件是存在 (a) - (e) 中的一项或多项:

(a) 至少一个R选自羟基、氰基、未被取代的C₁-C₃烷基和被一个或多个卤素或氬取代的C₁-C₃烷基；

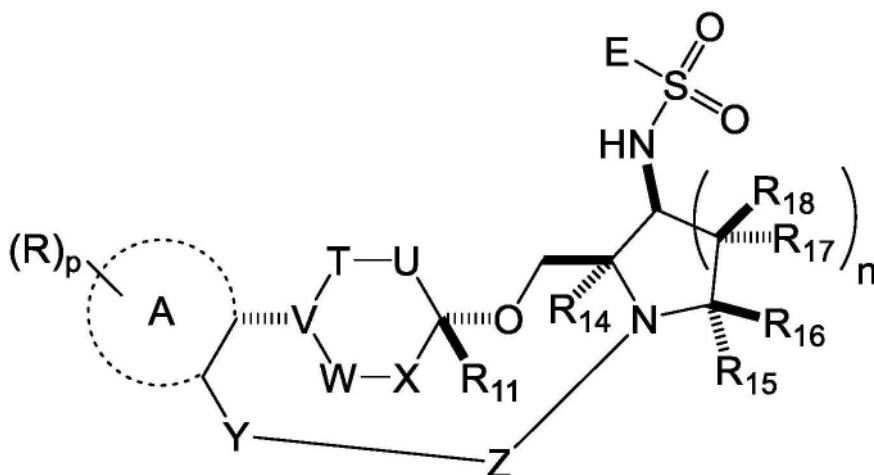
(b) E是NR_aR_b、C₁-C₃亚烷基-NR_aR_b、C₂-C₃烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₃亚烷基-(C₃-C₈环烷基)、4至6元杂环基或C₁-C₃亚烷基-(4至6元杂环基),其中C₁-C₃亚烷基-NR_aR_b、C₂-C₃烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₃亚烷基-(C₃-C₈环烷基)、4至6元杂环基或C₁-C₃亚烷基-(4至6元杂环基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代;

(c) E是被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代的C₁烷基;

(d) R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 中的至少一个是未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;或

(e) R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 中的至少一个是羟基。

11. 根据权利要求10所述的化合物, 其中所述式II-A化合物或其药学上可接受的盐为式II化合物:



或其药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求10或11所述的化合物, 其中n是1或2。

13. 根据权利要求12所述的化合物, 其中E为C₁-C₃烷基、C₃-C₈环烷基或C₁-C₃亚烷基-(C₃-C₈环烷基), 其中C₁-C₃烷基、C₃-C₈环烷基或C₁-C₃亚烷基(C₃-C₈环烷基)是未被取代的或被卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代。

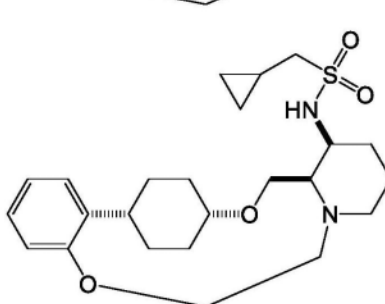
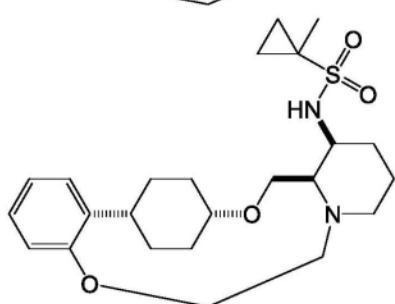
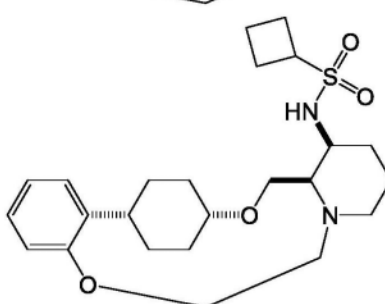
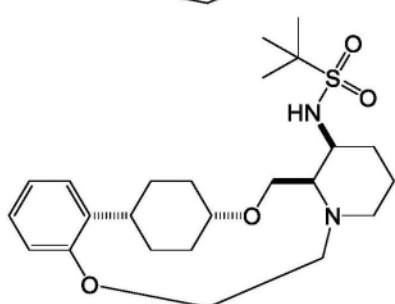
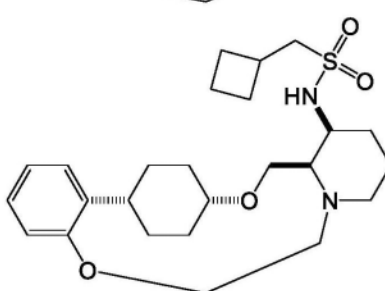
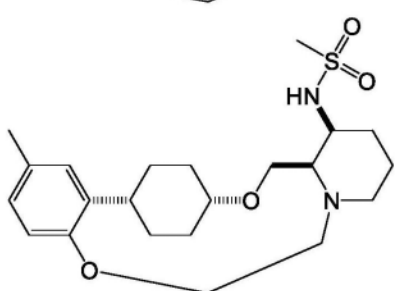
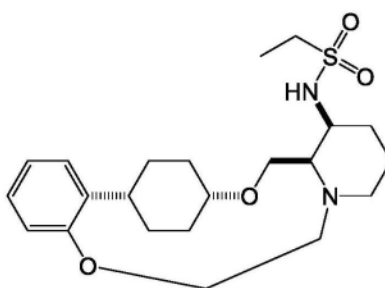
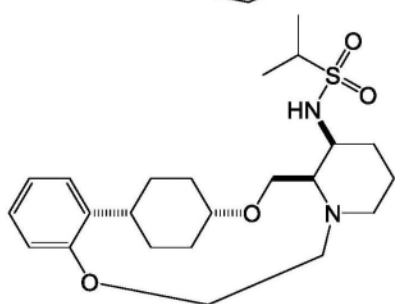
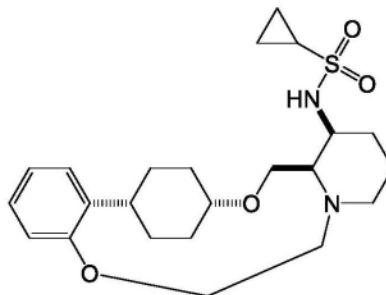
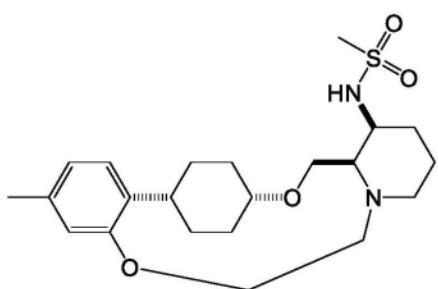
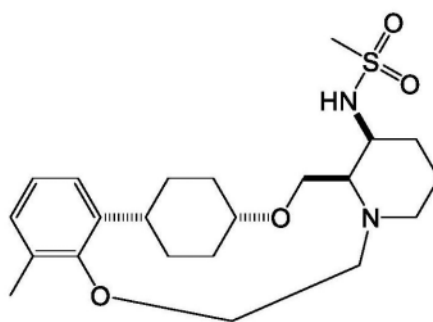
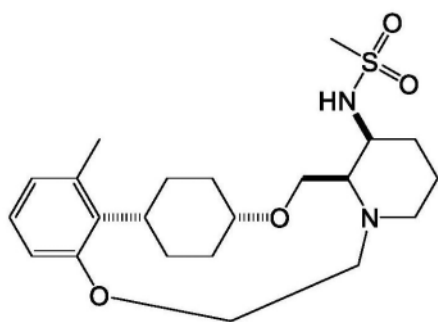
14. 根据权利要求12所述的化合物, 其中E为甲基, 并且其中甲基是未被取代的或被卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代。

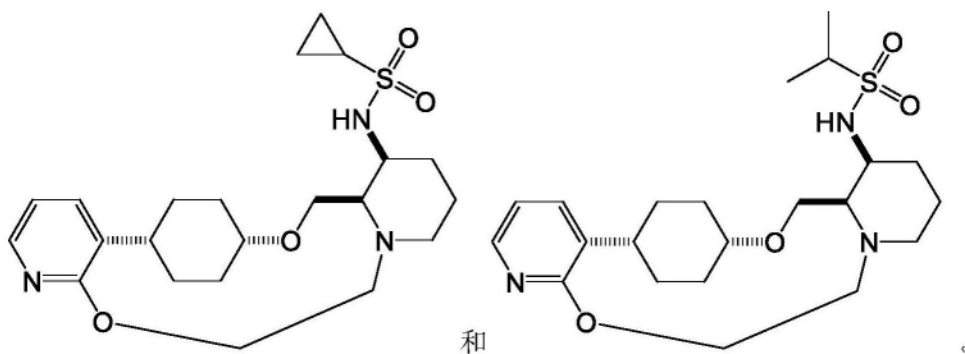
15. 根据权利要求12所述的化合物, 其中环A是苯基或吡啶基。

16. 根据权利要求15所述的化合物, 其中环A是苯基。

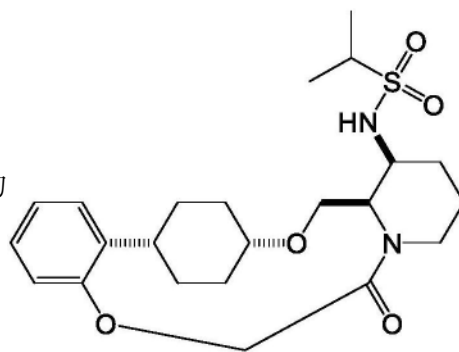
17. 根据权利要求15所述的化合物, 其中环A是吡啶基。

18. 根据权利要求11所述的化合物, 其中所述化合物或其药学上可接受的盐选自:



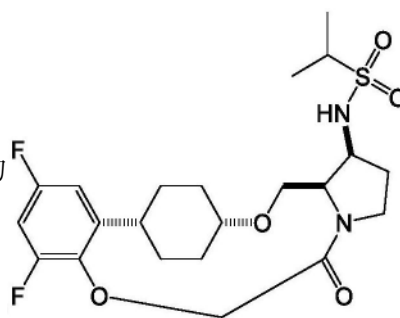


19. 根据权利要求9所述的化合物,其中所述化合物为



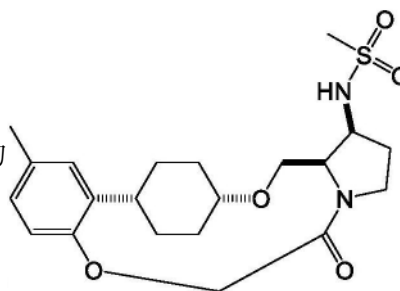
或其药学上可接受的盐。

20. 根据权利要求9所述的化合物,其中所述化合物为



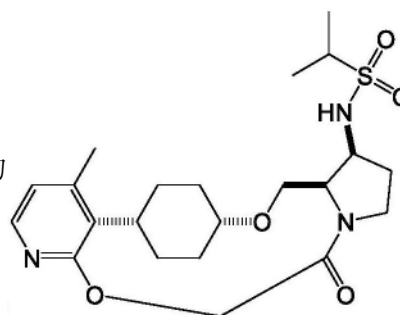
或其药学上可接受的盐。

21. 根据权利要求9所述的化合物,其中所述化合物为



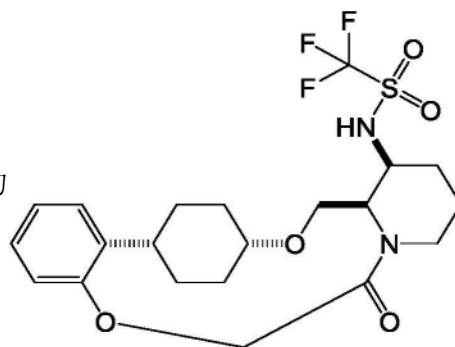
或其药学上可接受的盐。

22. 根据权利要求9所述的化合物,其中所述化合物为



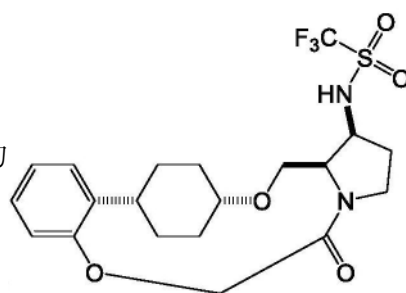
或其药学上可接受的盐。

23. 根据权利要求9所述的化合物,其中所述化合物为



或其药学上可接受的盐。

24. 根据权利要求9所述的化合物,其中所述化合物为



或其药学上可接受的盐。

25. 药物组合物,其包含权利要求1-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

26. 权利要求1-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求25所述的组合物在制备治疗发作性睡病的药物中的用途。

27. 权利要求1-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求25所述的组合物在制备治疗猝倒症的药物中的用途。

被取代的大环化合物及相关治疗方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2020年12月21日提交的美国临时申请号63/128,404和2021年5月20日提交的美国临时申请号63/190,937的权益。上述申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及被取代的大环化合物,特别是具有激动剂活性的被取代的大环化合物。

背景技术

[0004] 食欲素(Orexin)是由下丘脑外侧及其周围区域的神经元亚群合成和释放的神经肽。它由两种亚型组成:食欲素A和食欲素B。食欲素A和食欲素B与食欲素受体结合。食欲素受体是优先在大脑中表达的G蛋白偶联受体。食欲素受体有两种亚型(1型和2型)(Cell(细胞),第92卷,573-585,1998)。众所周知,食欲素受体的激活对中枢神经系统的多种功能非常重要,如维持清醒、能量平衡、奖励处理和动机(Saper等人,TRENDS in Neuroscience 2001(神经科学的趋势);Yamanaka等人,Neuron 2003(神经元);Sakurai,Nature Reviews Neuroscience 2014(自然评论-神经科学))。

[0005] 发作性睡病(Narcolepsy)是导致白天过度嗜睡、突然发作的肌肉麻痹(猝倒症)和睡眠模式紊乱(Mahoney等人,Nature Reviews Neuroscience(自然评论-神经科学),2019)的神经系统疾病。众所周知,发作性睡病是由食欲素神经元的退化引起的。发作性睡病的症状可以在被改造为食欲素神经元退化的转基因小鼠中建立模型,并且其症状可以通过脑室内给予食欲素肽来逆转(Proc.Natl.Acad.Sci.USA,Vol.101,4649-4654,2004)。对食欲素-2受体基因敲除小鼠的研究表明,食欲素-2受体在维持清醒方面发挥优先作用(Cell(细胞),Vol.98,437-451,1999,Neuron(神经元),Vol.38,715-730,2003)。因此,食欲素-2受体激动剂可以成为治疗发作性睡病或其他表现为白天过度嗜睡的疾病的药物,如帕金森病(CNS Drugs(CNS药物),Vol.27,83-90,2013;Brain(脑),Vol.130,2007,1586-1595)。

[0006] 在食欲素-2受体上具有激动剂活性的化合物被认为可以作为新的治疗剂,用于治疗发作性睡病、特发性睡眠过度(idiopathic hypersomnia)、睡眠过度(hypersomnia)、睡眠呼吸暂停综合征(sleep apnea syndrome)、意识障碍(disturbance of consciousness)如昏迷等、发作性睡病综合征、以睡眠过度(如帕金森病、吉兰-巴雷综合征或克莱因-莱文综合征)为特征的嗜睡综合征、阿尔茨海默病、肥胖症、胰岛素抵抗综合征、心力衰竭、与骨流失有关的疾病或败血症等。(Cell Metabolism(细胞代谢),Vol.9,64-76,2009;Neuroscience(神经科学),Vol.121,855-863,2003;Respiration(呼吸),Vol.71,575-579,2004;Peptides(多肽),Vol.23,1683-1688,2002;WO 2015/073707;Journal of the American College of Cardiology(美国心脏病学会杂志),Vol.66,2015,2522-2533页;WO 2015/048091;WO 2015/147240)。

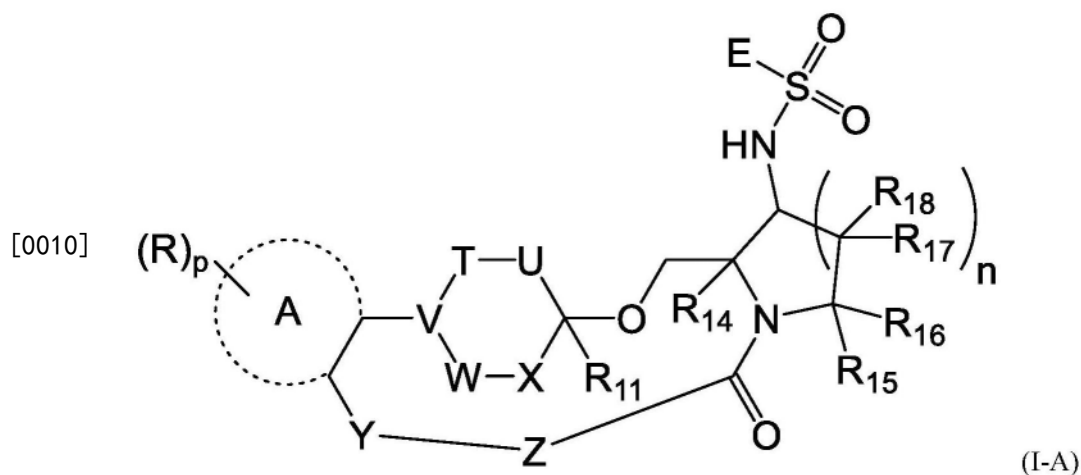
[0007] 一些具有食欲素-2受体激动剂活性的化合物已被报道(U.S.Pat.No.8,258,163;

WO 2015/088000; WO 2014/198880; Journal of Medicinal Chemistry (美国心脏病学会杂志), Vol. 58, pages 7931-7937; US 20190040010; US 20190031611; US 20170226137)。然而, 人们认为这些化合物并不令人满意, 例如在活性、药代动力学、对大脑/中枢神经系统的渗透性或安全性方面, 需要开发出具有食欲素-2受体激动剂活性的改良化合物。

发明内容

[0008] 本发明的目的是提供具有食欲素-2受体激动剂活性的被取代的大环化合物。

[0009] 因此, 在最初的方面, 本发明提供了由式I-A表示的化合物或其药学上可接受的盐:



[0011] 其中:

[0012] 环A选自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基;

[0013] n为1、2或3;

[0014] E选自 NR_aR_b 、 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基-(4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基和 C_1 - C_3 亚烷基-(5至10元杂芳基), 其中 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基-(4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基或 C_1 - C_3 亚烷基-(5至10元杂芳基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代;

[0015] T为 CR_1R_2 或O;

[0016] W为 CR_4R_5 或O;

[0017] U为 CR_6R_7 ;

[0018] X为 CR_8R_9 ;

[0019] V为 CR_3 或N;

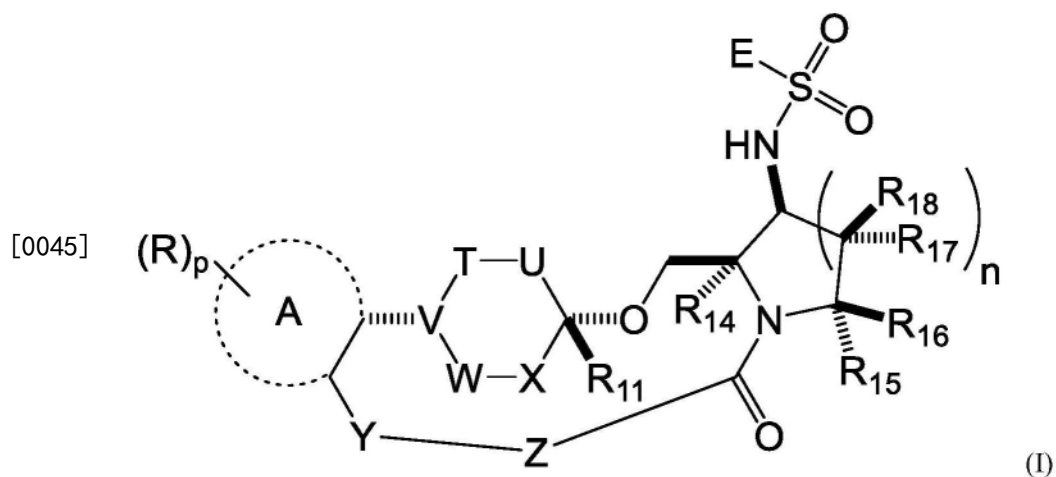
[0020] Y为 NR_{10} 、O或不存在;

[0021] Z为 $(\text{CR}_{12}\text{R}_{13})_m$;

[0022] 每个R独立地选自卤素、氘、羟基、氰基、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素或氘取代的 C_1 - C_3 烷基;

[0023] p为0、1、2、3或4;

- [0024] R_a 和 R_b 各自独立地为H或未被取代的 C_1 - C_3 烷基;
- [0025] m 为1、2、3或4;
- [0026] 进一步地,其中:
- [0027] R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自H、羟基、卤素和氘;
- [0028] 或者, R_2 和 R_5 与它们所连接的碳原子一起形成单键;
- [0029] R_3 选自H、卤素、羟基和氰基;
- [0030] 或者, R_3 和 R_1 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_5 环烷基;
- [0031] 或者, R_3 和 R_4 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_5 环烷基;
- [0032] R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自独立地选自H、羟基、卤素和氘;
- [0033] R_{10} 选自H、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;
- [0034] 每个 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自H、卤素、氘、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被羟基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;
- [0035] R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地选自H、未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;
- [0036] 每个 R_{17} 和 R_{18} 独立地选自H、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;
- [0037] 条件是存在(a)-(f)中的一项或多项:
- [0038] (a)至少一个R选自羟基、氰基、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素或氘取代的 C_1 - C_3 烷基;
- [0039] (b)E是 NR_aR_b 、 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_2 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基-(4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基或 C_1 - C_3 亚烷基-(5至10元杂芳基),其中 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_2 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基-(4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基或 C_1 - C_3 亚烷基-(5至10元杂芳基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代;
- [0040] (c)E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代的 C_1 烷基;
- [0041] (d) R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 中的至少一个是未被取代的 C_1 - C_3 烷基,或被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;
- [0042] (e) R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 中的至少一个是羟基;或
- [0043] (f) R_{12} 和 R_{13} 中的至少一个是被羟基取代的 C_1 - C_3 烷基。
- [0044] 在一个实施方案中,本文提供的是具有式I结构的式I-A化合物或其药学上可接受的盐:



[0046] 其中：

[0047] 环A选自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基；

[0048] n为1、2或3；

[0049] E选自 NR_aR_b 、 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基-(4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基和 C_1 - C_3 亚烷基-(5至10元杂芳基)，其中 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基-(4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基或 C_1 - C_3 亚烷基-(5至10元杂芳基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代；

[0050] T为 CR_1R_2 或O；

[0051] W为 CR_4R_5 或O；

[0052] U为 CR_6R_7 ；

[0053] X为 CR_8R_9 ；

[0054] V为 CR_3 或N；

[0055] Y为 NR_{10} 、O或不存在；

[0056] Z为 $(\text{CR}_{12}\text{R}_{13})_m$ ；

[0057] 每个R独立地选自卤素、氘、羟基、氰基、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素或氘取代的 C_1 - C_3 烷基；

[0058] p为0、1、2、3或4；

[0059] R_a 和 R_b 各自独立地是H或未被取代的 C_1 - C_3 烷基；

[0060] m为1、2、3或4；

[0061] 进一步地，其中：

[0062] R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自H、羟基、卤素和氘；

[0063] 或者， R_2 和 R_5 与它们所连接的碳原子一起形成单键；

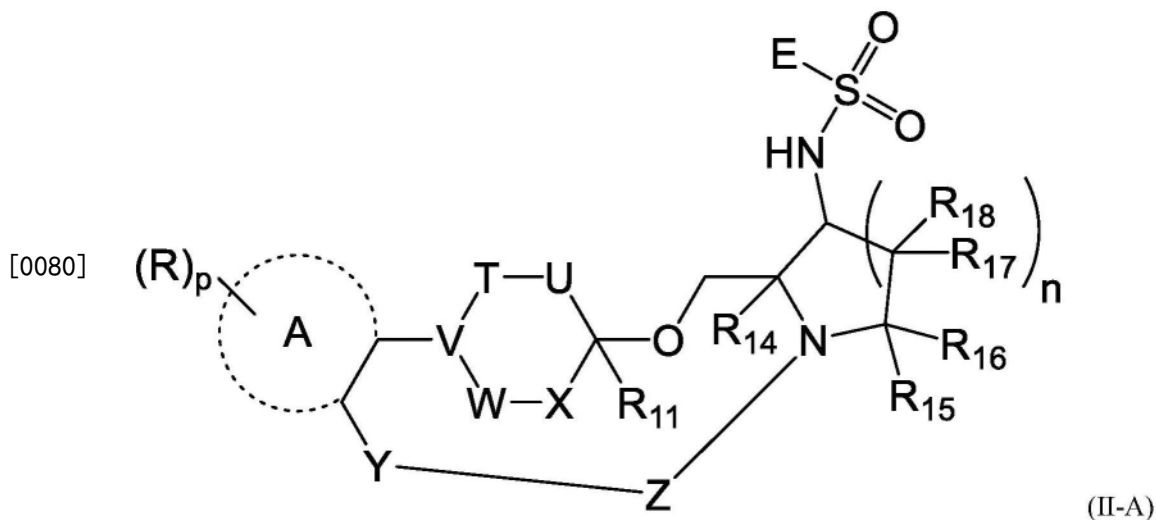
[0064] R_3 选自H、卤素、羟基和氰基；

[0065] 或者， R_3 和 R_1 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_5 环烷基；

[0066] 或者， R_3 和 R_4 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_5 环烷基；

[0067] R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自独立地选自H、羟基、卤素和氘；

- [0068] R_{10} 选自H、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基；
- [0069] 每个 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自H、卤素、氘、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被羟基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基；
- [0070] R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地选自H、未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基；
- [0071] 每个 R_{17} 和 R_{18} 独立地选自H、未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基；
- [0072] 条件是存在(a) - (f)中的一项或多项：
- [0073] (a) 至少一个R选自羟基、氰基、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素或氘取代的 C_1 - C_3 烷基；
- [0074] (b) E是 NR_aR_b 、 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基或 C_1 - C_3 亚烷基- (5至10元杂芳基)，其中 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基或 C_1 - C_3 亚烷基- (5至10元杂芳基) 是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代；
- [0075] (c) E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代的 C_1 烷基；
- [0076] (d) R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 中的至少一个是未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基；
- [0077] (e) R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 中的至少一个是羟基；或
- [0078] (f) R_{12} 和 R_{13} 中的至少一个是被羟基取代的 C_1 - C_3 烷基。
- [0079] 本文还提供了具有式II-A结构的化合物或其药学上可接受的盐：



- [0081] 其中：
- [0082] 环A选自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基；
- [0083] n 为1、2或3；
- [0084] E选自 NR_aR_b 、 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 -

C₃亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)、5至10元杂芳基和C₁-C₃亚烷基-(5至10元杂芳基),其中C₁-C₃亚烷基-NR_aR_b、C₁-C₃烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₃亚烷基-(C₃-C₈环烷基)、4至10元杂环基、C₁-C₃亚烷基-(4至10元杂环基)、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₃亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)、5至10元杂芳基或C₁-C₃亚烷基-(5至10元杂芳基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代;

[0085] T为CR₁R₂或O;

[0086] W为CR₄R₅或O;

[0087] U为CR₆R₇;

[0088] X为CR₈R₉;

[0089] V为CR₃或N;

[0090] Y为NR₁₀、O或不存在;

[0091] Z为(CR₁₂R₁₃)_m;

[0092] 每个R独立地选自卤素、氘、羟基、氰基、未被取代的C₁-C₃烷基和被一个或多个卤素或氘取代的C₁-C₃烷基;

[0093] p为0、1、2、3或4;

[0094] R_a和R_b各自独立地是H或未被取代的C₁-C₃烷基;

[0095] 当Y不存在时,m是2、3、4或5;或

[0096] 当Y为NR₁₀或O时,m为1、2、3或4;

[0097] 进一步地,其中:

[0098] R₁、R₂、R₄和R₅各自独立地选自H、羟基、卤素和氘;

[0099] 或者,R₂和R₅与它们所连接的碳原子一起形成单键;

[0100] R₃选自H、卤素、羟基和氰基;

[0101] 或者,R₃和R₁与它们所连接的碳原子一起形成C₃-C₅环烷基;

[0102] 或者,R₃和R₄与它们所连接的碳原子一起形成C₃-C₅环烷基;

[0103] R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₁各自独立地选自H、羟基、卤素和氘;

[0104] R₁₀选自H、未被取代的C₁-C₃烷基和被一个或多个卤素取代的C₁-C₃烷基;

[0105] 每个R₁₂和R₁₃独立地选自H、卤素、氘、未被取代的C₁-C₃烷基和被羟基或一个或多个卤素取代的C₁-C₃烷基;

[0106] R₁₄、R₁₅和R₁₆各自独立地选自H、未被取代的C₁-C₃烷基或被一个或多个卤素取代的C₁-C₃烷基;

[0107] 每个R₁₇和R₁₈独立地选自H、未被取代的C₁-C₃烷基和被一个或多个卤素取代的C₁-C₃烷基;

[0108] 条件是存在(a)-(f)中的一项或多项:

[0109] (a)至少一个R选自羟基、氰基、未被取代的C₁-C₃烷基和被一个或多个卤素或氘取代的C₁-C₃烷基;

[0110] (b)E是NR_aR_b、C₁-C₃亚烷基-NR_aR_b、C₂-C₃烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₃亚烷基-(C₃-C₈环烷基)、4至10元杂环基、C₁-C₃亚烷基-(4至10元杂环基)、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₃亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)、5至10元杂芳基或C₁-C₃亚烷基-(5至10元杂芳基),其中C₁-C₃亚烷基-NR_aR_b、C₂-C₃烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₃亚烷基-(C₃-C₈环烷基)、4至

10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基-(4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基或 C_1 - C_3 亚烷基-(5至10元杂芳基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代；

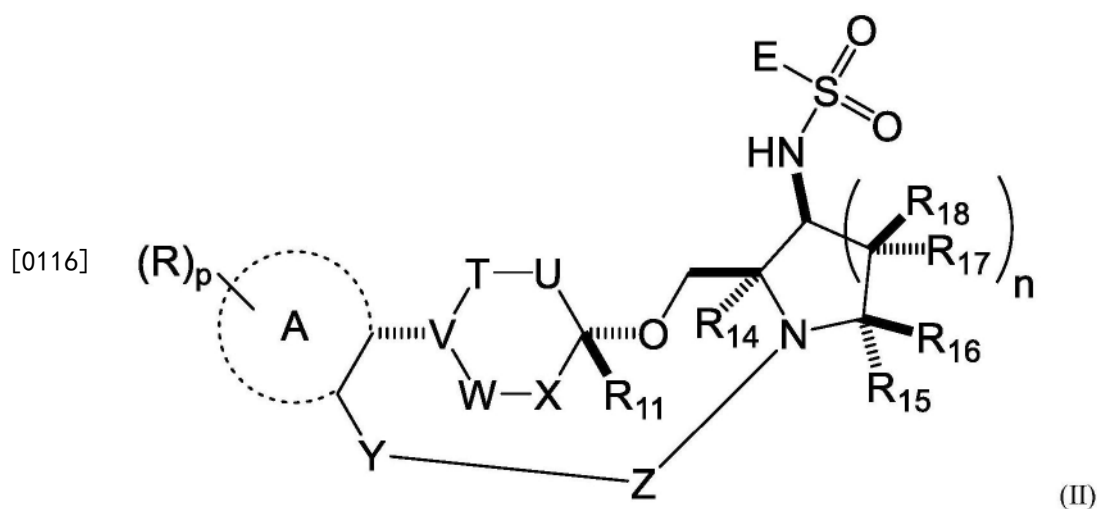
[0111] (c)E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代的 C_1 烷基；

[0112] (d) R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 中的至少一个是未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基；

[0113] (e) R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 中的至少一个是羟基；或

[0114] (f) R_{12} 和 R_{13} 中的至少一个是被羟基取代的 C_1 - C_3 烷基。

[0115] 在一个实施方案中,本文提供的是具有式II结构的式II-A化合物或其药学上可接受的盐:



[0117] 其中:

[0118] 环A选自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基;

[0119] n 为1、2或3;

[0120] E选自 NR_aR_b 、 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基-(4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基和 C_1 - C_3 亚烷基-(5至10元杂芳基),其中 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基-(4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基或 C_1 - C_3 亚烷基-(5至10元杂芳基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代;

[0121] T为 CR_1R_2 或O;

[0122] W为 CR_4R_5 或O;

[0123] U为 CR_6R_7 ;

[0124] X为 CR_8R_9 ;

[0125] V为 CR_3 或N;

[0126] Y为 NR_{10} 、O或不存在;

[0127] Z为 $(CR_{12}R_{13})_m$;

[0128] 每个R独立地选自卤素、氘、羟基、氰基、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素

或氘取代的C₁-C₃烷基;

[0129] p为0、1、2、3或4;

[0130] R_a和R_b各自独立地是H或未被取代的C₁-C₃烷基;

[0131] 当Y不存在时,m是2、3、4或5;或

[0132] 当Y为NR₁₀或O时,m为1、2、3或4;

[0133] 进一步地,其中:

[0134] R₁、R₂、R₄和R₅各自独立地选自H、羟基、卤素和氘;

[0135] 或者,R₂和R₅与它们所连接的碳原子一起形成单键;

[0136] R₃选自H、卤素、羟基和氰基;

[0137] 或者,R₃和R₁与它们所连接的碳原子一起形成C₃-C₅环烷基;

[0138] 或者,R₃和R₄与它们所连接的碳原子一起形成C₃-C₅环烷基;

[0139] R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₁各自独立地选自H、羟基、卤素和氘;

[0140] R₁₀选自H、未被取代的C₁-C₃烷基和被一个或多个卤素取代的C₁-C₃烷基;

[0141] 每个R₁₂和R₁₃独立地选自H、卤素、氘、未被取代的C₁-C₃烷基和被羟基或一个或多个卤素取代的C₁-C₃烷基;

[0142] R₁₄、R₁₅和R₁₆各自独立地选自H、未被取代的C₁-C₃烷基或被一个或多个卤素取代的C₁-C₃烷基;

[0143] 每个R₁₇和R₁₈独立地选自H、未被取代的C₁-C₃烷基和被一个或多个卤素取代的C₁-C₃烷基;

[0144] 条件是存在(a)-(f)中的一项或多项:

[0145] (a)至少一个R选自羟基、氰基、未被取代的C₁-C₃烷基和被一个或多个卤素或氘取代的C₁-C₃烷基;

[0146] (b)E是NR_aR_b、C₁-C₃亚烷基-NR_aR_b、C₂-C₃烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₃亚烷基-(C₃-C₈环烷基)、4至10元杂环基、C₁-C₃亚烷基-(4至10元杂环基)、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₃亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)、5至10元杂芳基或C₁-C₃亚烷基-(5至10元杂芳基),其中C₁-C₃亚烷基-NR_aR_b、C₂-C₃烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₃亚烷基-(C₃-C₈环烷基)、4至10元杂环基、C₁-C₃亚烷基-(4至10元杂环基)、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₃亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)、5至10元杂芳基或C₁-C₃亚烷基-(5至10元杂芳基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代;

[0147] (c)E是被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代的C₁烷基;

[0148] (d)R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇和R₁₈中的至少一个是未被取代的C₁-C₃烷基或被一个或多个卤素取代的C₁-C₃烷基;

[0149] (e)R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₁中的至少一个是羟基;或

[0150] (f)R₁₂和R₁₃中的至少一个是被羟基取代的C₁-C₃烷基。

[0151] 本文还提供了药物组合物,包括式I-A、I、II-A或II的化合物,或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

[0152] 在另一方面,本文提供了治疗有需要的受试者的发作性睡病的方法,包括给予受试者式I-A、I、II-A或II的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0153] 在另一方面,本文提供了治疗有需要的受试者的猝倒症的方法,包括给予受试者

式I-A、I、II-A或II的化合物,或其药学上可接受的盐。

具体实施方式

[0154] 本文提供的化合物,例如I-A、I、II-A或II的化合物,或其药学上可接受的盐,对治疗受试者的发作性睡病(narcolepsy)或猝倒症(cataplexy)有用。

[0155] 在非限制性方面,这些化合物可以调节食欲素-2受体。在特定实施方案中,本文提供的化合物被认为是食欲素-2激动剂。因此,在一个方面,本文提供的化合物通过作为食欲素-2受体的激动剂,有助于治疗受试者的发作性睡病。

[0156] 定义

[0157] 下面列出了用于描述本发明的各种术语的定义。这些定义适用于本说明书和权利要求书中所使用的术语,除非在特定情况下单独或作为更大组的一部分另有限制。

[0158] 除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语通常具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。一般来说,这里使用的术语和细胞培养、分子遗传学、有机化学和多肽化学的实验室程序是本领域中众所周知和普遍采用的。

[0159] 如本文所用,冠词“a”和“an”指代冠词的一个或多个(即,至少一个)的语法对象。举例来说,“元素”是指一个元素或多个元素。此外,术语“包括(including)”以及如“包含(include)”、“含有(includes)”和“具有(included)”等其他形式的使用不是限制性的。

[0160] 如本文所用,术语“约”将由本领域普通技术人员理解,并且将在一定程度上随其使用的上下文而变化。如本文所指的可测量值,如数量、时间长度等,术语“约”是指包括与指定值相比±指包括或±±包括、包括±包括、±±括和±±括±与的变化,因为这种变化对于执行所公开的方法是合适的。

[0161] 如本文所用,术语“本文₅₀”指的是达到化合物最大观察效果的50%所需的化合物的浓度。

[0162] 本文所用的术语“激动剂”是指一种化合物,当它与感兴趣的靶标(例如,食欲素-2受体)接触时,与没有激动剂时观察到的活性或功能的大小相比,导致目标的某种活性或功能的增加。

[0163] 术语“治疗”包括减少或减轻与被治疗的状态、失调或疾病有关或由其引起的至少一种症状。在某些实施方案中,治疗包括使有效量的本发明化合物与食欲素-2受体接触,以治疗与发作性睡病或猝倒症有关的疾病。

[0164] 如本文所用,术语“防止”或“预防”是指如果没有发生失调或疾病,则不发生失调或疾病;如果已经发生失调或疾病,则不进一步发生失调或疾病。此外,还考虑了某人预防与失调或疾病相关的部分或全部症状的能力。

[0165] 如本文所用,术语“患者”、“个体”或“受试者”是指人类或非人类的哺乳动物。非人类的哺乳动物包括,例如,牲畜和宠物,如羊类、牛类、猪类、犬类、猫类和鼠类哺乳动物。优选地,患者、个体或受试者是人类。

[0166] 如本文所用,术语“有效量”、“药学有效量”和“治疗有效量”是指无毒但足以提供所需生物结果的药剂量。这一结果可能是减少或减轻疾病的迹象、症状或原因,或生物系统的任何其他预期改变。在任何个别情况下,适当的治疗量可由本领域的普通技术人员通过常规实验确定。

[0167] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指不破坏化合物的生物活性或特性并且相对无毒的物质,如载体或稀释剂,即可以给个人施用,而不会引起不良的生物效应或以有害的方式与包含它的组合物的任何组分相互作用。

[0168] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指所披露的化合物的衍生物,其中通过将现有的酸或碱分子转换为其盐的形式来修饰母体化合物。药学上可接受的盐的实施例包括但不限于碱性残基如胺的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基如羧酸的碱盐或有机盐;以及类似物。本发明的药学上可接受的盐包括母体化合物的常规无毒盐,例如由无毒的无机酸或有机酸形成。本发明的药学上可接受的盐可以通过常规化学方法从含有碱性或酸性分子的母体化合物中合成。一般来说,这种盐可以通过将这些化合物的游离酸或碱形式与相应的碱或酸在水中或有机溶剂中,或两者的混合物中进行反应来制备;一般来说,非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。短语“药学上可接受的盐”并不局限于单盐或1:1的盐。例如,“药学上可接受的盐”还包括双盐,如双盐酸盐。合适的盐类清单见于雷明顿药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences),第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985,第1418页和Journal of Pharmaceutical Science,66,2 (1977),其中每一项都通过参考而并入本文。

[0169] 如本文所用,术语“组合物”或“药物组合物”是指至少一种在本发明中有用的化合物与药学上可接受的载体的混合物。药物组合物有利于向患者或受试者施用化合物。本领域存在多种施用化合物的技术,包括但不限于静脉注射、口服、气雾剂、肠外、眼科、肺部和局部施用。

[0170] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指参与在患者体内或向患者运送本发明中有用的化合物的药学上可接受的材料、组合物或载体,如液体或固体填料、稳定剂、分散剂、悬浮剂、稀释剂、赋形剂、增稠剂、溶剂或封装材料,以便它可以发挥其预期功能。通常情况下,这种结构被从一个器官或身体的一部分携带或运输到另一个器官或身体的一部分。每种载体必须是“可接受的”,即与制剂的其他成分、包括本发明中有用的化合物兼容,并且对患者没有伤害。可作为药学上可接受的载体的材料的一些实施例包括:糖类,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;西黄蓍胶粉;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,如丙二醇;多元醇,如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;表面活性剂;藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;以及药物制剂中使用的其他无毒兼容物质。

[0171] 如本文所用,“药学上可接受的载体”还包括与本发明中有用的化合物的活性相适应的、患者生理上可接受的任何和所有包衣、抗菌和抗真菌剂以及吸收延迟剂等。补充性的活性化合物也可以被掺入组合物中。“药学上可接受的载体”还可以包括本发明中有用的化合物的药学上可接受的盐。可包括在本发明实践中使用的药物组合物中的其他额外成分在本领域是已知的,例如在Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, Pa) 中描述,其通过引用并入本文。

[0172] 如本文所用,除非另有说明,术语“烷基”本身或作为另一个取代基的一部分,是指具有指定碳原子数的直链或支链碳氢化合物(即C₁₋₆烷基指具有1至6个碳原子的烷基),包

括直链和支链。实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基和己基。 C_1 - C_6 烷基的其他实例包括乙基、甲基、异丙基、异丁基、正戊基和正己基。

[0173] 如本文所用,除非另有说明,术语“卤素”或“卤代”单独或作为另一个取代基的一部分,表示氟、氯、溴或碘原子,优选氟、氯或溴,更优选氟或氯。

[0174] 如本文所用,术语“亚烷基”是指直链或支链的二价脂肪族烃基,例如具有1至4个碳原子。这个术语例如包括亚甲基($-\text{CH}_2-$)、亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、正亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、异亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$)等。

[0175] 如本文所用,术语“烯基”表示衍生自含有至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键的烃部分的一价基团。双键可以是也可以不是与另一个基团的连接点。烯基(例如, C_2 - C_8 烯基)包括但不限于,例如乙烯基、丙烯基、丙-2-烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、庚烯基、辛烯基等。

[0176] 如本文所用,术语“炔基”表示衍生自含有至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键的烃部分的一价基团。三键可以是也可以不是与另一个基团的连接点。炔基(例如, C_2 - C_8 炔基)包括但不限于,例如乙炔基、丙炔基、丙-2-炔基、丁炔基、1-甲基-2-丁炔-1-基、庚炔基、辛炔基等。

[0177] 如本文所用,术语“烷氧基”是指基团-O-烷基,其中烷基如本文所定义。烷氧基例如包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0178] 如本文所用,术语“环烷基”是指部分或者完全饱和的具有1、2或3个环的非芳香族碳环系统,其中这些环可以稠合。术语“稠合”是指第二个环通过与第一个环共有(即共享)两个相邻的原子而存在(即连接或形成)。环烷基还包括环状结构,其性质可能是桥状或螺环状,环状结构中的每个单独的环为3至8个原子不等。术语“环烷基”包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[3.1.0]己基、螺[3.3]庚基以及双环[1.1.1]戊基。

[0179] 如本文所用,术语“杂环基”是指含有独立地选自N、O和S的1、2、3或4个杂原子并具有1、2或3个环的非芳香族碳环系统,其中这些环可以稠合,其中稠合的定义如上。杂环基还包括双环结构,其性质可能是桥状或螺环状的,环内每个单独的环为3至8个原子不等,并含有0、1或2个N、O或S原子。术语“杂环基”包括环状酯(即内酯)和环状酰胺(即内酰胺),还特别包括但不限于环氧基、氧杂环基、四氢呋喃基、四氢吡喃基(即恶烷基)、吡喃基、二恶烷基、氮丙啶基、氮杂环丁基、吡咯烷基、2,5-二氢-1H-吡咯基、噁唑烷基、噻唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、硫代吗啉基、1,3-噁唑烷基、1,3-噻唑烷基等。例如,术语“杂环基”可以包括4至10元杂环基、4至7元杂环基、5至10元杂环基、6至10元杂环基、4至6元杂环基、4元杂环基、5元杂环基、6元杂环基、7元杂环基、8元杂环基、9元杂环基或10元杂环基。

[0180] 如本文所用,术语“芳香族”是指具有一个或多个多不饱和环并具有芳香族特征的碳环或杂环,即具有 $(4n+2)$ 离域 π 域 π 电子,其中 n 为整数。

[0181] 如本文所用,术语“芳基”是指含有1、2或3个环的芳香族碳环系统,其中这些环可以是稠合的,其中稠合的定义如上。如果这些环是稠合的,其中一个环必须是完全不饱和的,稠合环可以是完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的。术语“芳基”包括但不限于苯基、萘基、蒽基和1,2,3,4-四氢萘基。例如,术语“芳基”可以包括 C_6 至 C_{10} 芳基、 C_6 至 C_8 芳基或 C_6 芳基(即,苯基)。

[0182] 如本文所用,术语“杂芳基”是指含有独立地选自N、O和S的1、2、3或4个杂原子并具

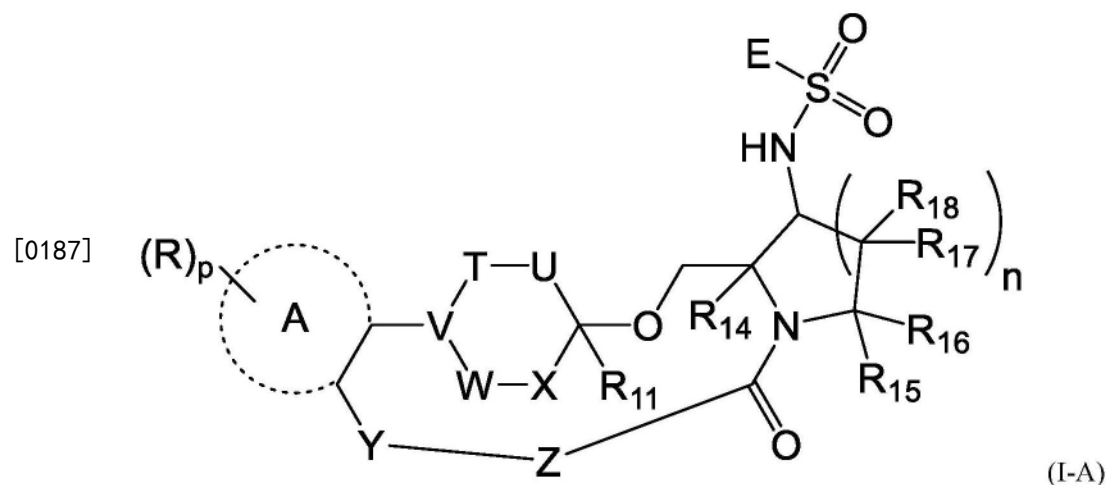
有1、2或3个环的芳香族碳环系统,其中这些环可以稠合,其中稠合的定义见上文。术语“杂芳基”包括但不限于呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基等。例如,术语“杂芳基”可以包括5至10元杂芳基、5至8元杂芳基、5至6元杂芳基、6至10元杂芳基、6至8元杂芳基、5元杂芳基、6元杂芳基、7元杂芳基、8元杂芳基、9元杂芳基或10元杂芳基。

[0183] 应该理解的是,如果芳基、杂芳基、环烷基或杂环基分子可以通过不同的环状原子与指定的分子结合或以其他方式连接(即在没有表示具体连接点的情况下显示或描述),那么所有可能的点都是预期的,无论是通过碳原子还是例如三价氮原子。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。

[0184] 如本文所用,术语“被取代的”是指原子或原子团取代氢作为连接至另一基团的取代基。

[0185] 本发明的化合物

[0186] 因此,在最初的方面,本发明提供了由式I-A表示的化合物或其药学上可接受的盐:



[0188] 其中:

[0189] 环A选自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基;

[0190] n为1、2或3;

[0191] E选自 NR_aR_b 、 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基-(4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基和 C_1 - C_3 亚烷基-(5至10元杂芳基),其中 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基-(4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基或 C_1 - C_3 亚烷基-(5至10元杂芳基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代;

[0192] T为 CR_1R_2 或O;

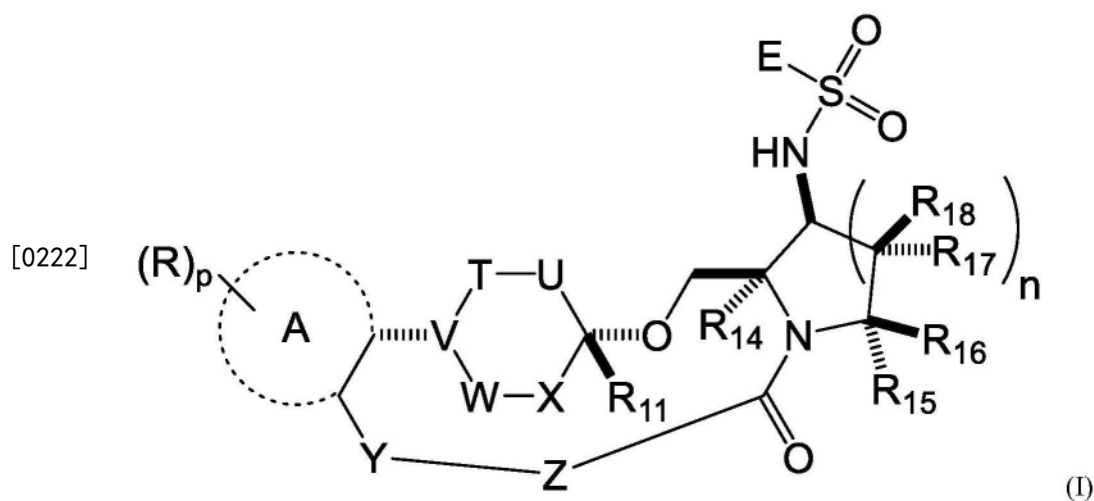
[0193] W为 CR_4R_5 或O;

[0194] U为 CR_6R_7 ;

[0195] X为 CR_8R_9 ;

[0196] V为 CR_3 或N;

- [0197] Y为NR₁₀、0或不存在；
- [0198] Z为(CR₁₂R₁₃)_m；
- [0199] 每个R独立地选自卤素、氘、羟基、氰基、未被取代的C₁-C₃烷基和被一个或多个卤素或氘取代的C₁-C₃烷基；
- [0200] p为0、1、2、3或4；
- [0201] R_a和R_b各自独立地是H或未被取代的C₁-C₃烷基；
- [0202] m为1、2、3或4；
- [0203] 进一步地，其中：
- [0204] R₁、R₂、R₄和R₅各自独立地选自H、羟基、卤素和氘；
- [0205] 或者，R₂和R₅与它们所连接的碳原子一起形成单键；
- [0206] R₃选自H、卤素、羟基和氰基；
- [0207] 或者，R₃和R₁与它们所连接的碳原子一起形成C₃-C₅环烷基；
- [0208] 或者，R₃和R₄与它们所连接的碳原子一起形成C₃-C₅环烷基；
- [0209] R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₁各自独立地选自H、羟基、卤素和氘；
- [0210] R₁₀选自H、未被取代的C₁-C₃烷基和被一个或多个卤素取代的C₁-C₃烷基；
- [0211] 每个R₁₂和R₁₃独立地选自H、卤素、氘、未被取代的C₁-C₃烷基和被羟基或一个或多个卤素取代的C₁-C₃烷基；
- [0212] R₁₄、R₁₅和R₁₆各自独立地选自H、未被取代的C₁-C₃烷基或被一个或多个卤素取代的C₁-C₃烷基；
- [0213] 每个R₁₇和R₁₈独立地选自H、未被取代的C₁-C₃烷基和被一个或多个卤素取代的C₁-C₃烷基；
- [0214] 条件是存在(a)-(f)中的一项或多项：
- [0215] (a)至少一个R选自羟基、氰基、未被取代的C₁-C₃烷基和被一个或多个卤素或氘取代的C₁-C₃烷基；
- [0216] (b)E是NR_aR_b、C₁-C₃亚烷基-NR_aR_b、C₂-C₃烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₃亚烷基-(C₃-C₈环烷基)、4至10元杂环基、C₁-C₃亚烷基-(4至10元杂环基)、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₃亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)、5至10元杂芳基或C₁-C₃亚烷基-(5至10元杂芳基)，其中C₁-C₃亚烷基-NR_aR_b、C₂-C₃烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₃亚烷基-(C₃-C₈环烷基)、4至10元杂环基、C₁-C₃亚烷基-(4至10元杂环基)、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₃亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)、5至10元杂芳基或C₁-C₃亚烷基-(5至10元杂芳基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代；
- [0217] (c)E是被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代的C₁烷基；
- [0218] (d)R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇和R₁₈中的至少一个是未被取代的C₁-C₃烷基或被一个或多个卤素取代的C₁-C₃烷基；
- [0219] (e)R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₁中的至少一个是羟基；或
- [0220] (f)R₁₂和R₁₃中的至少一个是被羟基取代的C₁-C₃烷基。
- [0221] 在一个实施方案中，本文提供的是具有式I结构的式I-A化合物或其药学上可接受的盐：



[0223] 其中：

[0224] 环A选自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基；

[0225] n 为1、2或3；

[0226] E选自 NR_aR_b 、 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基和 C_1 - C_3 亚烷基- (5至10元杂芳基)，其中 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基或 C_1 - C_3 亚烷基- (5至10元杂芳基) 是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代；

[0227] T为 CR_1R_2 或0；

[0228] W为 CR_4R_5 或0；

[0229] U为 CR_6R_7 ；

[0230] X为 CR_8R_9 ；

[0231] V为 CR_3 或N；

[0232] Y为 NR_{10} 、0或不存在；

[0233] Z为 $(\text{CR}_{12}\text{R}_{13})_m$ ；

[0234] 每个R独立地选自卤素、氘、羟基、氰基、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素或氘取代的 C_1 - C_3 烷基；

[0235] p 为0、1、2、3或4；

[0236] R_a 和 R_b 各自独立地是H或未被取代的 C_1 - C_3 烷基；

[0237] m 为1、2、3或4；

[0238] 进一步地，其中：

[0239] R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自H、羟基、卤素和氘；

[0240] 或者， R_2 和 R_5 与它们所连接的碳原子一起形成单键；

[0241] R_3 选自H、卤素、羟基和氰基；

[0242] 或者， R_3 和 R_1 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_5 环烷基；

[0243] 或者， R_3 和 R_4 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_5 环烷基；

- [0244] R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自独立地选自H、羟基、卤素和氘；
- [0245] R_{10} 选自H、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基；
- [0246] 每个 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自H、卤素、氘、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被羟基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基；
- [0247] R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地选自H、未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基；
- [0248] 每个 R_{17} 和 R_{18} 独立地选自H、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基；
- [0249] 条件是存在(a) - (f)中的一项或多项：
- [0250] (a) 至少一个R选自羟基、氰基、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素或氘取代的 C_1 - C_3 烷基；
- [0251] (b) E是 NR_aR_b 、 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_2 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基或 C_1 - C_3 亚烷基- (5至10元杂芳基)，其中 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_2 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基或 C_1 - C_3 亚烷基- (5至10元杂芳基) 是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代；
- [0252] (c) E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代的 C_1 烷基；
- [0253] (d) R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 中的至少一个是未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基；
- [0254] (e) R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 中的至少一个是羟基；或
- [0255] (f) R_{12} 和 R_{13} 中的至少一个是被羟基取代的 C_1 - C_3 烷基。
- [0256] 在式(I)的一个实施方案中，存在(a) - (d)中的一个或多个：
- [0257] (a) 至少一个R选自氰基、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素或氘取代的 C_1 - C_3 烷基；
- [0258] (b) E是 NR_aR_b 、 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_2 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基或 C_1 - C_3 亚烷基- (5至10元杂芳基)，其中 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_2 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基或 C_1 - C_3 亚烷基- (5至10元杂芳基) 是未被取代的或被一个或多个卤素、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代；
- [0259] (c) E是被一个或多个卤素、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代的 C_1 烷基；或
- [0260] (d) R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 中的至少一个是未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基。
- [0261] 在式(I)的另一个实施方案中，至少一个R选自羟基、氰基、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素或氘取代的 C_1 - C_3 烷基。
- [0262] 在式(I)的另一个实施方案中，E是 NR_aR_b 、 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_2 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯

基、 C_2-C_4 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_3 亚烷基- (C_3-C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1-C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_3 亚烷基- (C_6-C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基或 C_1-C_3 亚烷基- (5至10元杂芳基), 其中 C_1-C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_2-C_3 烷基、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_3 亚烷基- (C_3-C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1-C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_3 亚烷基- (C_6-C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基或 C_1-C_3 亚烷基- (5至10元杂芳基) 是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。

[0263] 在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的 C_1 烷基。在式(I)的另一个实施方案中,E是三氟甲基。在式(I)的另一个实施方案中,E是甲基。在式(I)的另一个实施方案中,E是乙基。在式(I)的另一个实施方案中,E是丙基。在式(I)的另一个实施方案中,E是异甲基。在式(I)的另一个实施方案中,E是环丙基。在式(I)的另一个实施方案中,E是四氢呋喃基。

[0264] 在式(I)的另一个实施方案中, R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 中的至少一个是未被取代的 C_1-C_3 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_1-C_3 烷基。

[0265] 在式(I)的另一个实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 中的至少一个是羟基。

[0266] 在式(I)的另一个实施方案中, R_{12} 和 R_{13} 中的至少一个是被羟基取代的 C_1-C_3 烷基。

[0267] 在式(I)的另一个实施方案中,n是1。在式(I)的另一个实施方案中,n是2。在式(I)的另一个实施方案中,n是3。

[0268] 在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡啶基。在式(I)的另一个实施方案中,环A是哒嗪基。

[0269] 在式(I)的另一个实施方案中,环A是嘧啶基。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡嗪基。在式(I)的另一个实施方案中,环A是三嗪基。

[0270] 在式(I)的另一个实施方案中,Y是 NR_{10} 。在式(I)的另一个实施方案中,Y是O。在式(I)的另一个实施方案中,Y不存在。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,Y是 NR_{10} 。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,Y是O。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,Y不存在。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,Y是 NR_{10} 。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,Y是O。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,Y不存在。在式(I)的另一个实施方案中,环A是哒嗪基,Y是 NR_{10} 。在式(I)的另一个实施方案中,环A是哒嗪基,Y是O。在式(I)的另一个实施方案中,环A是哒嗪基,Y不存在。在式(I)的另一个实施方案中,环A是嘧啶基,Y是 NR_{10} 。在式(I)的另一个实施方案中,环A是嘧啶基,Y是O。在式(I)的另一个实施方案中,环A是嘧啶基,Y不存在。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡嗪基,Y是 NR_{10} 。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡嗪基,Y是O。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡嗪基,Y不存在。在式(I)的另一个实施方案中,环A是三嗪基,Y是 NR_{10} 。在式(I)的另一个实施方案中,环A是三嗪基,Y是O。在式(I)的另一个实施方案中,环A是三嗪基,Y不存在。

[0271] 在式(I)的另一个实施方案中,T是 CR_1R_2 。在式(I)的另一个实施方案中,T是O。在式(I)的另一个实施方案中,W是 CR_4R_5 。在式(I)的另一个实施方案中,W是O。在式(I)的另一个实施方案中,T是 CR_1R_2 ,W是 CR_4R_5 。在式(I)的另一个实施方案中,T是O,W是 CR_4R_5 。在式(I)的另一个实施方案中,T是 CR_1R_2 ,W是O。

[0272] 在式(I)的另一个实施方案中,V是 CR_3 。在式(I)的另一个实施方案中,V是N。

[0273] 在式(I)的另一个实施方案中,T是 CR_1R_2 ,V是 CR_3 。在式(I)的另一个实施方案中,T是O,V是 CR_3 。在式(I)的另一个实施方案中,T是 CR_1R_2 ,V是N。在式(I)的另一个实施方案中,T是O,V是N。

[0274] 在式(I)的另一个实施方案中,W是 CR_4R_5 ,V是 CR_3 。在式(I)的另一个实施方案中,W是O,V是 CR_3 。在式(I)的另一个实施方案中,W是 CR_4R_5 ,V是N。在式(I)的另一个实施方案中,W是O,V是N。

[0275] 在式(I)的另一个实施方案中,T是 CR_1R_2 ,W是 CR_4R_5 ,V是 CR_3 。在式(I)的另一个实施方案中,T是 CR_1R_2 ,W是O,V是 CR_3 。在式(I)的另一个实施方案中,T是 CR_1R_2 ,WW是 CR_4R_5 ,V是N。在式(I)的另一个实施方案中,T是 CR_1R_2 ,W是O,V是N。在式(I)的另一个实施方案中,T是O,W是 CR_4R_5 ,V是 CR_3 。

[0276] 在式(I)的另一个实施方案中,E是 NR_aR_b 。在式(I)的另一个实施方案中,E是 C_1-C_3 亚烷基- NR_aR_b 。在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的 C_2-C_3 烷基、未被取代的 C_2-C_4 烯基或未被取代的 C_2-C_4 炔基。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的 C_2-C_3 烷基、 C_2-C_4 烯基或 C_2-C_4 炔基。在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的 C_2-C_3 烷基。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的 C_2-C_3 烷基。在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的 C_3-C_8 环烷基。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的 C_3-C_8 环烷基。在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的 C_1-C_3 亚烷基-(C_3-C_8 环烷基)。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的 C_1-C_3 亚烷基-(C_3-C_8 环烷基)。在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的4至10元杂环基。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的4至10元杂环基。在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的 C_1-C_3 亚烷基-(4至10元杂环基)。在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的 C_6-C_{10} 芳基。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的 C_6-C_{10} 芳基。在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的 C_1-C_3 亚烷基-(C_6-C_{10} 芳基)。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的 C_1-C_3 亚烷基-(C_6-C_{10} 芳基)。在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的5至10元杂芳基。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的5至10元杂芳基。

[0277] 在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的4至10元杂环基。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的4至10元杂环基。在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的8至10元杂环基。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的8至10元杂环基。在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的4至7元杂环基。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的4至7元杂环基。在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的4至6元杂环基。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的4至6元杂环基。在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的4元杂环基。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3

烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的4元杂环基。在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的5元杂环基。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的5元杂环基。在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的6元杂环基。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的6元杂环基。

[0278] 在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的5至10元杂芳基。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的5至10元杂芳基。在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的5至6元杂芳基。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的5至6元杂芳基。在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的5元杂芳基。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的5元杂芳基。在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的6元杂芳基。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的6元杂芳基。在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的8元杂芳基。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的8元杂芳基。在式(I)的另一个实施方案中,E是未被取代的10元杂芳基。在式(I)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的10元杂芳基。

[0279] 在式(I)的另一个实施方案中,E是 NR_aR_b 、 C_1-C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1-C_3 烷基、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_3 亚烷基- (C_3-C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1-C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6-C_{10} 芳基或 C_1-C_3 亚烷基- (C_6-C_{10} 芳基),其中 C_1-C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1-C_3 烷基、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_3 亚烷基- (C_3-C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1-C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6-C_{10} 芳基或 C_1-C_3 亚烷基- (C_6-C_{10} 芳基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。

[0280] 在式(I)的另一个实施方案中,E是 C_1-C_3 烷基、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_3 亚烷基- (C_3-C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1-C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6-C_{10} 芳基或 C_1-C_3 亚烷基- (C_6-C_{10} 芳基),其中 C_1-C_3 烷基、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_3 亚烷基- (C_3-C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1-C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6-C_{10} 芳基或 C_1-C_3 亚烷基- (C_6-C_{10} 芳基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。

[0281] 在式(I)的另一个实施方案中,E是 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_3 亚烷基- (C_3-C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1-C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6-C_{10} 芳基或 C_1-C_3 亚烷基- (C_6-C_{10} 芳基),其中 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_3 亚烷基- (C_3-C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1-C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6-C_{10} 芳基或 C_1-C_3 亚烷基- (C_6-C_{10} 芳基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。

[0282] 在式(I)的另一个实施方案中,E为 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_3 亚烷基- (C_3-C_8 环烷基)、4至10元杂环基或 C_1-C_3 亚烷基- (4至10元杂环基),其中 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_3 亚烷基- (C_3-C_8 环烷基)、4至10元杂环基或 C_1-C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)未被取代或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。

[0283] 在式(I)的另一个实施方案中,E为 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_8 环烷基或 C_1-C_3 亚烷基- (C_3-C_8 环烷基),其中 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_8 环烷基或 C_1-C_3 亚烷基- (C_3-C_8 环烷基)未被取代或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。

[0284] 在式(I)的另一个实施方案中,E是甲基,其中甲基是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。在式(I)的另一个实施方案中,E是甲基。在式(I)的另一个实施方案中,E是三氟甲基。在式(I)的另一个实施方案中,E是二氧六环,其中二氧六环是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。在式(I)的另一个实施方案中,E是四氢吡喃基,其中四氢吡喃基是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。在式(I)的另一个实施方案中,E是四氢呋喃基,其中四氢呋喃基是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。在式(I)的另一个实施方案中,E是氮杂环丁烷基,其中氮杂环丁烷基是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。在式(I)的另一个实施方案中,E是氧杂环丁烷基,其中氧杂环丁烷基是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。在式(I)的另一个实施方案中,E是吗啉基,其中吗啉基是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。

[0285] 在式(I)的另一个实施方案中, R_{14} 是H。在式(I)的另一个实施方案中, R_{14} 是未被取代的 C_1-C_3 烷基。在式(I)的另一个实施方案中, R_{15} 和 R_{16} 各自为H。在式(I)的另一个实施方案中, R_{15} 是未被取代的 C_1-C_3 烷基, R_{16} 为H。在式(I)的另一个实施方案中, R_{16} 是未被取代的 C_1-C_3 烷基, R_{15} 为H。在式(I)的另一个实施方案中,每个 R_{15} 和 R_{16} 为H。在式(I)的另一个实施方案中, R_{17} 是未被取代的 C_1-C_3 烷基, R_{18} 为H。在式(I)的另一个实施方案中, R_{18} 是未被取代的 C_1-C_3 烷基, R_{17} 为H。在式(I)的另一个实施方案中, R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 之一是未被取代的 C_1-C_3 烷基,其他各自为H。

[0286] 在式(I)的另一个实施方案中,m是1。在式(I)的另一个实施方案中,m是2。在式(I)的另一个实施方案中,m是3。在式(I)的另一个实施方案中,m是4。在式(I)的另一个实施方案中,m是1、2或3。在式(I)的另一个实施方案中,m是2、3或4。在式(I)的另一个实施方案中,m是1或2。在式(I)的另一个实施方案中,m是3或4。

[0287] 在式(I)的另一个实施方案中,Y是0,m是1。在式(I)的另一个实施方案中,Y是0,m是2。在式(I)的另一个实施方案中,Y是0,m是3。在式(I)的另一个实施方案中,Y是0,m是4。在式(I)的另一个实施方案中,Y是0,m是1、2或3。在式(I)的另一个实施方案中,Y是0,m是2、3或4。在式(I)的另一个实施方案中,Y是0,m是1或2。在式(I)的另一个实施方案中,Y是0,m是3或4。

[0288] 在式(I)的另一个实施方案中,Y不存在,m是1。在式(I)的另一个实施方案中,Y不存在,m是2。在式(I)的另一个实施方案中,Y不存在,m是3。在式(I)的另一个实施方案中,Y不存在,m是4。在式(I)的另一个实施方案中,Y不存在,m是1、2或3。在式(I)的另一个实施方案中,Y不存在,m是2、3或4。在式(I)的另一个实施方案中,Y不存在,m是1或2。在式(I)的另一个实施方案中,Y不存在,m是3或4。

[0289] 在式(I)的另一个实施方案中,Y是 NR_{10} ,m是1。在式(I)的另一个实施方案中,Y是 NR_{10} ,m是2。在式(I)的另一个实施方案中,Y是 NR_{10} ,m是3。在式(I)的另一个实施方案中,Y是 NR_{10} ,m是4。在式(I)的另一个实施方案中,Y是 NR_{10} ,m是1、2或3。在式(I)的另一个实施方案中,Y是 NR_{10} ,m是2、3或4。在式(I)的另一个实施方案中,Y是 NR_{10} ,m是1或2。在式(I)的另一个实施方案中,Y是 NR_{10} ,m是3或4。

[0290] 在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是1。在式(I)的另一个实施方案中,环

A是苯基,n是2。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是3。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是1。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是2。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是3。在式(I)的另一个实施方案中,环A是哒嗪基,n是1。在式(I)的另一个实施方案中,环A是哒嗪基,n是2。在式(I)的另一个实施方案中,环A是哒嗪基,n是3。在式(I)的另一个实施方案中,环A是嘧啶基,n是1。在式(I)的另一个实施方案中,环A是嘧啶基,n是2。在式(I)的另一个实施方案中,环A是嘧啶基,n是3。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡嗪基,n是1。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡嗪基,n是2。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡嗪基,n是3。在式(I)的另一个实施方案中,环A是三嗪基,n是1。在式(I)的另一个实施方案中,环A是三嗪基,n是2。在式(I)的另一个实施方案中,环A是三嗪基,n是3。

[0291] 在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是1,Y是 NR_{10} 。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是2,Y是 NR_{10} 。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是3,Y是 NR_{10} 。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是1,Y是0。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是2,Y是0。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是3,Y是0。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是1,Y不存在。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是2,Y不存在。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是3,Y不存在。

[0292] 在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是1,Y是 NR_{10} ,m是1或2。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是2,Y是 NR_{10} ,m是1或2。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是3,Y是 NR_{10} ,m是1或2。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是1,Y是0,m是1或2。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是2,Y是0,m是1或2。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是3,Y是0,m是1或2。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是1,Y不存在,m是1或2。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是2,Y不存在,m是1或2。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是3,Y不存在,m是1或2。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是1,Y是 NR_{10} ,m是3或4。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是2,Y是 NR_{10} ,m是3或4。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是3,Y是 NR_{10} ,m是3或4。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是1,Y是0,m是3或4。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是2,Y是0,m是3或4。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是3,Y是0,m是3或4。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是1,Y不存在,m是3或4。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是2,Y不存在,m是3或4。在式(I)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是3,Y不存在,m是3或4。

[0293] 在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是1,Y是 NR_{10} 。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是2,Y是 NR_{10} 。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是3,Y是 NR_{10} 。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是1,Y是0。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是2,Y是0。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是3,Y是0。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是1,Y不存在。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是2,Y不存在。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是3,Y不存在。

[0294] 在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是1,Y是 NR_{10} ,m是1或2。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是2,Y是 NR_{10} ,m是1或2。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是3,Y是 NR_{10} ,m是1或2。在式(I)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是1,Y是0,

是0, n是1, m是3或4。在式(I)的另一个实施方案中, 环A是苯基, T是 CR_1R_2 , W是 CR_4R_5 , V是 CR_3 , Y是0, n是2, m是3或4。在式(I)的另一个实施方案中, 环A是苯基, T是 CR_1R_2 , W是 CR_4R_5 , V是 CR_3 , Y是0, n是3, m是3或4。在式(I)的另一个实施方案中, 环A是苯基, p是0, T是 CR_1R_2 , W是 CR_4R_5 , V是 CR_3 , Y是0, n是1, m是3或4。在式(I)的另一个实施方案中, 环A是苯基, p是0, T是 CR_1R_2 , W是 CR_4R_5 , V是 CR_3 , Y是0, n是2, m是3或4。在式(I)的另一个实施方案中, 环A是苯基, p是0, T是 CR_1R_2 , W是 CR_4R_5 , V是 CR_3 , Y是0, n是3, m是3或4。

[0306] 在式(I)的另一个实施方案中, p是0, R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H。在式(I)的另一个实施方案中, p是0; R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H; R_3 为H。在式(I)的另一个实施方案中, p是0; R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H; R_3 为H; R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自为H。在式(I)的另一个实施方案中, p是0; R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H; R_3 为H; R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自为H; R_{12} 和 R_{13} 各自为H。

[0307] 在式(I)的另一个实施方案中, p是1, R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H。在式(I)的另一个实施方案中, p是1; R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H; R_3 为H。在式(I)的另一个实施方案中, p是1; R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H; R_3 为H; R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自为H。在式(I)的另一个实施方案中, p是1; R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H; R_3 为H; R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自为H; R_{12} 和 R_{13} 各自为H。

[0308] 在式(I)的另一个实施方案中, p是2, R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H。在式(I)的另一个实施方案中, p是2; R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H; R_3 为H。在式(I)的另一个实施方案中, p是2; R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H; R_3 为H; R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自为H。在式(I)的另一个实施方案中, p是2; R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H; R_3 为H; R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自为H; R_{12} 和 R_{13} 各自为H。

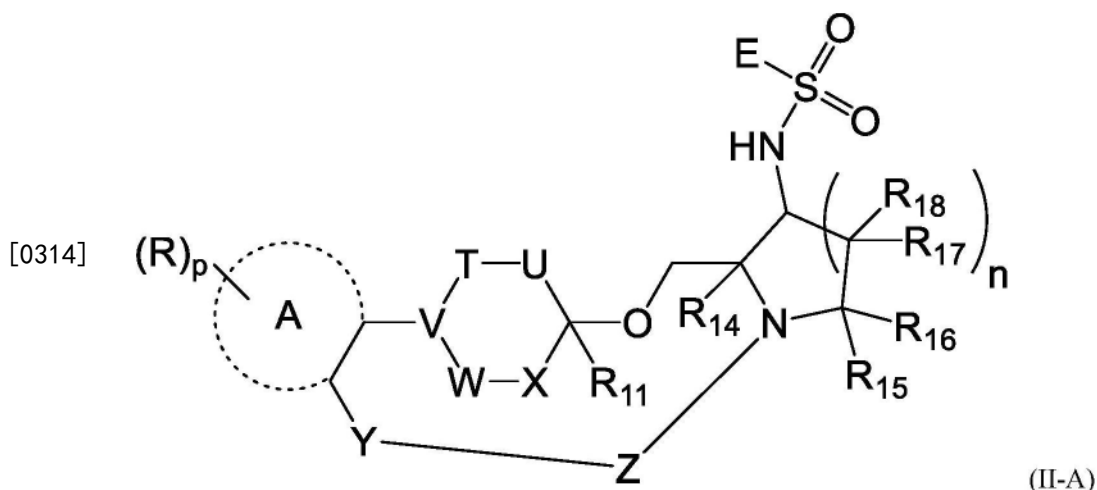
[0309] 在式(I)的另一个实施方案中, p是1、2、3或4, R是氟。在式(I)的另一个实施方案中, p是1、2、3或4, R是氘。在式(I)的另一个实施方案中, p是1、2、3或4, 每个R独立地选自羟基、氰基、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素或氘取代的 C_1 - C_3 烷基。在式(I)的另一个实施方案中, p是1、2、3或4, 每个R独立地选自氰基、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素或氘取代的 C_1 - C_3 烷基。在式(I)的另一个实施方案中, p是1, R是未被取代的 C_1 - C_3 烷基。在式(I)的另一个实施方案中, p是1, R是甲基。在式(I)的另一个实施方案中, p是1或2, 每个R是甲基。在式(I)的另一个实施方案中, p是1, R是被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基。在式(I)的另一个实施方案中, p是1, R是 CF_3 。在式(I)的另一个实施方案中, p是1或2, 每个R是 CF_3 。

[0310] 在式(I)的另一个实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 中的一个或多个是氟。在式(I)的另一个实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 中的一个或多个是氘。在式(I)的另一个实施方案中, R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 中的一个或多个是氟。在式(I)的另一个实施方案中, R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 中的一个或多个是氘。在式(I)的另一个实施方案中, R_{12} 和 R_{13} 中的一个或多个是氟。在式(I)的另一个实施方案中, R_{12} 和 R_{13} 中的一个或多个是氘。

[0311] 在式(I)的另一个实施方案中, Y是0, T是 CR_1R_2 , V是 CR_3 , W是 CR_4R_5 , R_{11} 是H。在式(I)的另一个实施方案中, Y是0, T是 CR_1R_2 , V是 CR_3 , W是 CR_4R_5 , R_{11} 是H, m是1。在式(I)的另一个实施方案中, Y是0, T是 CR_1R_2 , V是 CR_3 , W是 CR_4R_5 , R_{11} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自为H。在式(I)的另一个实施方案中, Y是0, T是 CR_1R_2 , V是 CR_3 , W是 CR_4R_5 , R_{11} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自为H, m是1。在式(I)的另一个实施方案中, Y是0, T是 CR_1R_2 , V是 CR_3 , W是 CR_4R_5 , R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自为H。在式(I)的另一个实施方案中, Y是0, T是 CR_1R_2 , V是 CR_3 , W是 CR_4R_5 , R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{18} 各自为H, m是1。

[0312] 这里描述的关于式I化合物的每个实施方案也适用于式I-A的化合物。

[0313] 本文还提供了具有式II-A结构的化合物或其药学上可接受的盐：



[0315] 其中：

[0316] 环A选自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基；

[0317] n 为1、2或3；

[0318] E选自 NR_aR_b 、 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基-(4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基和 C_1 - C_3 亚烷基-(5至10元杂芳基)，其中 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基-(4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基-(C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基或 C_1 - C_3 亚烷基-(5至10元杂芳基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代；

[0319] T为 CR_1R_2 或O；

[0320] W为 CR_4R_5 或O；

[0321] U为 CR_6R_7 ；

[0322] X为 CR_8R_9 ；

[0323] V为 CR_3 或N；

[0324] Y为 NR_{10} 、O或不存在；

[0325] Z为 $(\text{CR}_{12}\text{R}_{13})_m$ ；

[0326] 每个R独立地选自卤素、氘、羟基、氰基、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素或氘取代的 C_1 - C_3 烷基；

[0327] p 为0、1、2、3或4；

[0328] R_a 和 R_b 各自独立地为H或未被取代的 C_1 - C_3 烷基；

[0329] 当Y不存在时， m 是2、3、4或5；或

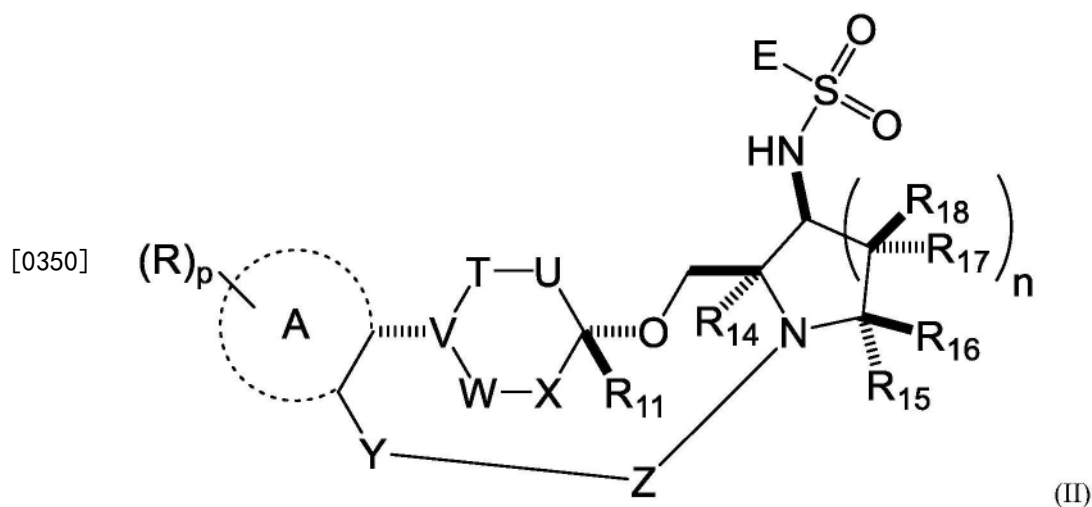
[0330] 当Y为 NR_{10} 或O时， m 为1、2、3或4；

[0331] 进一步地，其中：

[0332] R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自H、羟基、卤素和氘；

[0333] 或者， R_2 和 R_5 与它们所连接的碳原子一起形成单键；

- [0334] R_3 独立地选自H、卤素、羟基和氰基；
- [0335] 或者， R_3 和 R_1 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_5 环烷基；
- [0336] 或者， R_3 和 R_4 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_5 环烷基；
- [0337] R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自独立地选自H、羟基、卤素和氘；
- [0338] R_{10} 选自H、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基；
- [0339] 每个 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自H、卤素、氘、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被羟基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基；
- [0340] R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地选自H、未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基；和
- [0341] 每个 R_{17} 和 R_{18} 独立地选自H、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基；
- [0342] 条件是存在(a) - (f)中的一项或多项：
- [0343] (a) 至少一个R选自羟基、氰基、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素或氘取代的 C_1 - C_3 烷基；
- [0344] (b) E是 NR_aR_b 、 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_2 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基或 C_1 - C_3 亚烷基- (5至10元杂芳基)，其中 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_2 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基或 C_1 - C_3 亚烷基- (5至10元杂芳基) 是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代；
- [0345] (c) E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代的 C_1 烷基；
- [0346] (d) R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 中的至少一个是未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基；
- [0347] (e) R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 中的至少一个是羟基；或
- [0348] (f) R_{12} 和 R_{13} 中的至少一个是被羟基取代的 C_1 - C_3 烷基。
- [0349] 在一个实施方案中，本文提供的是具有式II结构的式II-A化合物或其药学上可接受的盐：



- [0351] 其中:
- [0352] 环A选自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基;
- [0353] n为1、2或3;
- [0354] E选自 NR_aR_b 、 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基和 C_1 - C_3 亚烷基- (5至10元杂芳基), 其中 C_1 - C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_3 - C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1 - C_3 亚烷基- (4至10元杂环基)、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_3 亚烷基- (C_6 - C_{10} 芳基)、5至10元杂芳基或 C_1 - C_3 亚烷基- (5至10元杂芳基) 是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代;
- [0355] T为 CR_1R_2 或0;
- [0356] W为 CR_4R_5 或0;
- [0357] U为 CR_6R_7 ;
- [0358] X为 CR_8R_9 ;
- [0359] V为 CR_3 或N;
- [0360] Y为 NR_{10} 、0或不存在;
- [0361] Z为 $(\text{CR}_{12}\text{R}_{13})_m$;
- [0362] 每个R独立地选自卤素、氘、羟基、氰基、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素或氘取代的 C_1 - C_3 烷基;
- [0363] p为0、1、2、3或4;
- [0364] R_a 和 R_b 各自独立地为H或未被取代的 C_1 - C_3 烷基;
- [0365] 当Y不存在时,m是2、3、4或5;或
- [0366] 当Y为 NR_{10} 或0时,m为1、2、3或4;
- [0367] 进一步地,其中:
- [0368] R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自H、羟基、卤素和氘;
- [0369] 或者, R_2 和 R_5 与它们所连接的碳原子一起形成单键;
- [0370] R_3 独立地选自H、卤素、羟基和氰基;
- [0371] 或者, R_3 和 R_1 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_5 环烷基;
- [0372] 或者, R_3 和 R_4 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_5 环烷基;
- [0373] R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自独立地选自H、羟基、卤素和氘;
- [0374] R_{10} 选自H、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;
- [0375] 每个 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自H、卤素、氘、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被羟基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;
- [0376] R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地选自H、未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;和
- [0377] 每个 R_{17} 和 R_{18} 独立地选自H、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;
- [0378] 条件是存在(a)-(f)中的一项或多项:
- [0379] (a) 至少一个R选自羟基、氰基、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素或氘取

代的C₁-C₃烷基;

[0380] (b) E是NR_aR_b、C₁-C₃亚烷基-NR_aR_b、C₂-C₃烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₃亚烷基-(C₃-C₈环烷基)、4至10元杂环基、C₁-C₃亚烷基-(4至10元杂环基)、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₃亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)、5至10元杂芳基或C₁-C₃亚烷基-(5至10元杂芳基),其中C₁-C₃亚烷基-NR_aR_b、C₂-C₃烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₃亚烷基-(C₃-C₈环烷基)、4至10元杂环基、C₁-C₃亚烷基-(4至10元杂环基)、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₃亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)、5至10元杂芳基或C₁-C₃亚烷基-(5至10元杂芳基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代;

[0381] (c) E是被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代的C₁烷基;

[0382] (d) R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇和R₁₈中的至少一个是未被取代的C₁-C₃烷基或被一个或多个卤素取代的C₁-C₃烷基;

[0383] (e) R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₁中的至少一个是羟基;或

[0384] (f) R₁₂和R₁₃中的至少一个是被羟基取代的C₁-C₃烷基。

[0385] 在式(II)的一个实施方案中,存在(a)-(d)中的一个或多个:

[0386] (a) 至少一个R选自氰基、未被取代的C₁-C₃烷基和被一个或多个卤素或氘取代的C₁-C₃烷基;

[0387] (b) E是NR_aR_b、C₁-C₃亚烷基-NR_aR_b、C₂-C₃烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₃亚烷基-(C₃-C₈环烷基)、4至10元杂环基、C₁-C₃亚烷基-(4至10元杂环基)、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₃亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)、5至10元杂芳基或C₁-C₃亚烷基-(5至10元杂芳基),其中C₁-C₃亚烷基-NR_aR_b、C₂-C₃烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₃亚烷基-(C₃-C₈环烷基)、4至10元杂环基、C₁-C₃亚烷基-(4至10元杂环基)、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₃亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)、5至10元杂芳基或C₁-C₃亚烷基-(5至10元杂芳基)是未被取代的或被一个或多个卤素、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代;

[0388] (c) E是被一个或多个卤素、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代的C₁烷基;或

[0389] (d) R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇和R₁₈中的至少一个是未被取代的C₁-C₃烷基或被一个或多个卤素取代的C₁-C₃烷基。

[0390] 在式(II)的另一个实施方案中,至少一个R选自羟基、氰基、未被取代的C₁-C₃烷基和被一个或多个卤素或氘取代的C₁-C₃烷基。

[0391] 在式(II)的另一个实施方案中,E是NR_aR_b、C₁-C₃亚烷基-NR_aR_b、C₂-C₃烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₃亚烷基-(C₃-C₈环烷基)、4至10元杂环基、C₁-C₃亚烷基-(4至10元杂环基)、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₃亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)、5至10元杂芳基或C₁-C₃亚烷基-(5至10元杂芳基),其中C₁-C₃亚烷基-NR_aR_b、C₂-C₃烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₃亚烷基-(C₃-C₈环烷基)、4至10元杂环基、C₁-C₃亚烷基-(4至10元杂环基)、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₃亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)、5至10元杂芳基或C₁-C₃亚烷基-(5至10元杂芳基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代。

[0392] 在式(II)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代的C₁烷基。在式(II)的另一个实施方案中,E是三氟甲基。在式(II)的另一个实施方案中,E是甲基。在式(II)的另一个实施方案中,E是乙基。在式(II)的另一个实施方案中,E是丙基。在式(II)的另一个实施方案中,E是异甲基。在式(II)的另一个实施方案中,E是环

丙基。在式 (II) 的另一个实施方案中, E 是四氢呋喃基。

[0393] 在式 (II) 的另一个实施方案中, R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 中的至少一个是未被取代的 C_1 - C_3 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基。

[0394] 在式 (II) 的另一个实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 中的至少一个是羟基。

[0395] 在式 (II) 的另一个实施方案中, R_{12} 和 R_{13} 中的至少一个是被羟基取代的 C_1 - C_3 烷基。

[0396] 在式 (II) 的另一个实施方案中, n 是 1。在式 (II) 的另一个实施方案中, n 是 2。在式 (II) 的另一个实施方案中, n 是 3。

[0397] 在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是苯基。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是吡啶基。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是哒嗪基。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是嘧啶基。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是吡嗪基。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是三嗪基。

[0398] 在式 (II) 的另一个实施方案中, Y 是 NR_{10} 。在式 (II) 的另一个实施方案中, Y 是 O。在式 (II) 的另一个实施方案中, Y 不存在。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是苯基, Y 是 NR_{10} 。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是苯基, Y 是 O。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是苯基, Y 不存在。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是吡啶基, Y 是 NR_{10} 。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是吡啶基, Y 是 O。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是吡啶基, Y 不存在。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是哒嗪基, Y 是 NR_{10} 。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是哒嗪基, Y 是 O。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是哒嗪基, Y 不存在。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是嘧啶基, Y 是 NR_{10} 。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是嘧啶基, Y 是 O。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是嘧啶基, Y 不存在。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是吡嗪基, Y 是 NR_{10} 。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是吡嗪基, Y 是 O。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是吡嗪基, Y 不存在。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是三嗪基, Y 是 NR_{10} 。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是三嗪基, Y 是 O。在式 (II) 的另一个实施方案中, 环 A 是三嗪基, Y 不存在。

[0399] 在式 (II) 的另一个实施方案中, T 是 CR_1R_2 。在式 (II) 的另一个实施方案中, T 是 O。在式 (II) 的另一个实施方案中, W 是 CR_4R_5 。在式 (II) 的另一个实施方案中, W 是 O。在式 (II) 的另一个实施方案中, T 是 CR_1R_2 , W 是 CR_4R_5 。在式 (II) 的另一个实施方案中, T 是 O, W 是 CR_4R_5 。在式 (II) 的另一个实施方案中, T 是 CR_1R_2 , W 是 O。

[0400] 在式 (II) 的另一个实施方案中, V 是 CR_3 。在式 (II) 的另一个实施方案中, V 是 N。

[0401] 在式 (II) 的另一个实施方案中, T 是 CR_1R_2 , V 是 CR_3 。在式 (II) 的另一个实施方案中, T 是 O, V 是 CR_3 。在式 (II) 的另一个实施方案中, T 是 CR_1R_2 , V 是 N。在式 (II) 的另一个实施方案中, T 是 O, V 是 N。

[0402] 在式 (II) 的另一个实施方案中, W 是 CR_4R_5 , V 是 CR_3 。在式 (II) 的另一个实施方案中, W 是 O, V 是 CR_3 。在式 (II) 的另一个实施方案中, W 是 CR_4R_5 , V 是 N。在式 (II) 的另一个实施方案中, W 是 O, V 是 N。

[0403] 在式 (II) 的另一个实施方案中, T 是 CR_1R_2 , W 是 CR_4R_5 , V 是 CR_3 。在式 (II) 的另一个实施方案中, T 是 CR_1R_2 , W 是 O, V 是 CR_3 。在式 (II) 的另一个实施方案中, T 是 CR_1R_2 , W 是 CR_4R_5 , V 是 N。在式 (II) 的另一个实施方案中, T 是 CR_1R_2 , W 是 O, V 是 N。在式 (II) 的另一个实施方案中, T 是

0, W是 CR_4R_5 , V是 CR_3 。

[0404] 在式(II)的另一个实施方案中,E是NR_aR_b。在式(II)的另一个实施方案中,E是C₁-C₃亚烷基-NR_aR_b。在式(II)的另一个实施方案中,E是未被取代的C₂-C₃烷基、未被取代的C₂-C₄烯基或未被取代的C₂-C₄炔基。在式(II)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代的C₂-C₃烷基、C₂-C₄烯基或C₂-C₄炔基。在式(II)的另一个实施方案中,E是未被取代的C₂-C₃烷基。在式(II)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代的C₂-C₃烷基。在式(II)的另一个实施方案中,E是未被取代的C₃-C₈环烷基。在式(II)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代的C₃-C₈环烷基。在式(II)的另一个实施方案中,E是未被取代的C₁-C₃亚烷基-(C₃-C₈环烷基)。在式(II)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代的C₁-C₃亚烷基-(C₃-C₈环烷基)。在式(II)的另一个实施方案中,E是未被取代的4至10元杂环基。在式(II)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代的4至10元杂环基。在式(II)的另一个实施方案中,E是未被取代的C₁-C₃亚烷基-(4至10元杂环基)。在式(II)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代的C₁-C₃亚烷基-(4至10元杂环基)。在式(II)的另一个实施方案中,E是未被取代的C₆-C₁₀芳基。在式(II)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代的C₆-C₁₀芳基。在式(II)的另一个实施方案中,E是未被取代的C₁-C₃亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)。在式(II)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代的C₁-C₃亚烷基-(C₆-C₁₀芳基)。在式(II)的另一个实施方案中,E是未被取代的5至10元杂芳基。在式(II)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代的5至10元杂芳基。

[0405] 在式 (II) 的另一个实施方案中, E 是未被取代的 4 至 10 元杂环基。在式 (II) 的另一个实施方案中, E 是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的 4 至 10 元杂环基。在式 (II) 的另一个实施方案中, E 是未被取代的 8 至 10 元杂环基。在式 (II) 的另一个实施方案中, E 是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的 8 至 10 元杂环基。在式 (II) 的另一个实施方案中, E 是未被取代的 4 至 7 元杂环基。在式 (II) 的另一个实施方案中, E 是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的 4 至 7 元杂环基。在式 (II) 的另一个实施方案中, E 是未被取代的 4 至 6 元杂环基。在式 (II) 的另一个实施方案中, E 是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的 4 至 6 元杂环基。在式 (II) 的另一个实施方案中, E 是未被取代的 4 元杂环基。在式 (II) 的另一个实施方案中, E 是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的 4 元杂环基。在式 (II) 的另一个实施方案中, E 是未被取代的 5 元杂环基。在式 (II) 的另一个实施方案中, E 是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的 5 元杂环基。在式 (II) 的另一个实施方案中, E 是未被取代的 6 元杂环基。在式 (II) 的另一个实施方案中, E 是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的 6 元杂环基。

[0406] 在式 (II) 的另一个实施方案中, E 是未被取代的 5 至 10 元杂芳基。在式 (II) 的另一个实施方案中, E 是被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃ 烷基或 C₁-C₃ 烷氧基取代的 5 至 10 元杂芳基。在式 (II) 的另一个实施方案中, E 是未被取代的 5 至 6 元杂芳基。在式 (II) 的另一个实施方案中, E 是被一个或多个卤素、羟基、C₁-C₃ 烷基或 C₁-C₃ 烷氧基取代的 5 至 6 元杂芳基。在式

(II)的另一个实施方案中,E是未被取代的5元杂芳基。在式(II)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的5元杂芳基。在式(II)的另一个实施方案中,E是未被取代的6元杂芳基。在式(II)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的6元杂芳基。在式(II)的另一个实施方案中,E是未被取代的8元杂芳基。在式(II)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的8元杂芳基。在式(II)的另一个实施方案中,E是未被取代的10元杂芳基。在式(II)的另一个实施方案中,E是被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代的10元杂芳基。

[0407] 在式(II)的另一个实施方案中,E是 NR_aR_b 、 C_1-C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1-C_3 烷基、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_3 亚烷基-(C_3-C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1-C_3 亚烷基-(4至10元杂环基)、 C_6-C_{10} 芳基或 C_1-C_3 亚烷基-(C_6-C_{10} 芳基),其中 C_1-C_3 亚烷基- NR_aR_b 、 C_1-C_3 烷基、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_3 亚烷基-(C_3-C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1-C_3 亚烷基-(4至10元杂环基)、 C_6-C_{10} 芳基或 C_1-C_3 亚烷基-(C_6-C_{10} 芳基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。

[0408] 在式(II)的另一个实施方案中,E是 C_1-C_3 烷基、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_3 亚烷基-(C_3-C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1-C_3 亚烷基-(4至10元杂环基)、 C_6-C_{10} 芳基或 C_1-C_3 亚烷基-(C_6-C_{10} 芳基),其中 C_1-C_3 烷基、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_3 亚烷基-(C_3-C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1-C_3 亚烷基-(4至10元杂环基)、 C_6-C_{10} 芳基或 C_1-C_3 亚烷基-(C_6-C_{10} 芳基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。

[0409] 在式(II)的另一个实施方案中,E是 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_3 亚烷基-(C_3-C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1-C_3 亚烷基-(4至10元杂环基)、 C_6-C_{10} 芳基或 C_1-C_3 亚烷基-(C_6-C_{10} 芳基),其中 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_3 亚烷基-(C_3-C_8 环烷基)、4至10元杂环基、 C_1-C_3 亚烷基-(4至10元杂环基)、 C_6-C_{10} 芳基或 C_1-C_3 亚烷基-(C_6-C_{10} 芳基)是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。

[0410] 在式(II)的另一个实施方案中,E为 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_3 亚烷基-(C_3-C_8 环烷基)、4至10元杂环基或 C_1-C_3 亚烷基-(4至10元杂环基),其中 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_3 亚烷基-(C_3-C_8 环烷基)、4至10元杂环基或 C_1-C_3 亚烷基(4至10元杂环基)未被取代或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。

[0411] 在式(II)的另一个实施方案中,E为 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_8 环烷基或 C_1-C_3 亚烷基-(C_3-C_8 环烷基),其中 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_8 环烷基或 C_1-C_3 亚烷基-(C_3-C_8 环烷基)未被取代或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。

[0412] 在式(II)的另一个实施方案中,E是甲基,其中甲基是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。在式(II)的另一个实施方案中,E是甲基。在式(II)的另一个实施方案中,E是三氟甲基。在式(II)的另一个实施方案中,E是二氧六环,其中二氧六环是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。在式(II)的另一个实施方案中,E是四氢吡喃基,其中四氢吡喃基是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。在式(II)的另一个实施方案中,E是四氢呋喃基,其中四氢呋喃基是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。在式(II)的另一个实施方案中,E是氮杂环丁烷基,其中氮杂环丁烷基是未被取代的或被一

个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。在式(II)的另一个实施方案中,E是氧杂环丁烷基,其中氧杂环丁烷基是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。在式(II)的另一个实施方案中,E是吗啉基,其中吗啉基是未被取代的或被一个或多个卤素、羟基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代。

[0413] 在式(II)的另一个实施方案中, R_{14} 是H。在式(II)的另一个实施方案中, R_{14} 是未被取代的 C_1-C_3 烷基。在式(II)的另一个实施方案中, R_{15} 和 R_{16} 各自为H。在式(II)的另一个实施方案中, R_{15} 是未被取代的 C_1-C_3 烷基, R_{16} 为H。在式(II)的另一个实施方案中, R_{16} 是未被取代的 C_1-C_3 烷基, R_{15} 为H。在式(II)的另一个实施方案中,每个 R_{15} 和 R_{16} 为H。在式(II)的另一个实施方案中, R_{17} 是未被取代的 C_1-C_3 烷基, R_{18} 为H。在式(II)的另一个实施方案中, R_{18} 是未被取代的 C_1-C_3 烷基, R_{17} 为H。在式(II)的另一个实施方案中, R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 之一是未被取代的 C_1-C_3 烷基,其他各自为H。

[0414] 在式(II)的另一个实施方案中,m是1。在式(II)的另一个实施方案中,m是2。在式(II)的另一个实施方案中,m是3。在式(II)的另一个实施方案中,m是4。在式(II)的另一个实施方案中,m是5。在式(II)的另一个实施方案中,m是1、2或3。在式(II)的另一个实施方案中,m是2、3或4。在式(II)的另一个实施方案中,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,m是3或4。

[0415] 在式(II)的另一个实施方案中,Y是0,m是1。在式(II)的另一个实施方案中,Y是0,m是2。在式(II)的另一个实施方案中,Y是0,m是3。在式(II)的另一个实施方案中,Y是0,m是4。在式(II)的另一个实施方案中,Y是0,m是1、2或3。在式(II)的另一个实施方案中,Y是0,m是2、3或4。在式(II)的另一个实施方案中,Y是0,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,Y是0,m是3或4。

[0416] 在式(II)的另一个实施方案中,Y不存在,m是2。在式(II)的另一个实施方案中,Y不存在,m是3。在式(II)的另一个实施方案中,Y不存在,m是4。在式(II)的另一个实施方案中,Y不存在,m是2、3或4。在式(II)的另一个实施方案中,Y不存在,m是3或4。

[0417] 在式(II)的另一个实施方案中,Y是 NR_{10} ,m是1。在式(II)的另一个实施方案中,Y是 NR_{10} ,m是2。在式(II)的另一个实施方案中,Y是 NR_{10} ,m是3。在式(II)的另一个实施方案中,Y是 NR_{10} ,m是4。在式(II)的另一个实施方案中,Y是 NR_{10} ,m是1、2或3。在式(II)的另一个实施方案中,Y是 NR_{10} ,m是2、3或4。在式(II)的另一个实施方案中,Y是 NR_{10} ,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,Y是 NR_{10} ,m是3或4。

[0418] 在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是1。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是3。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是1。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是3。在式(II)的另一个实施方案中,环A是哒嗪基,n是1。在式(II)的另一个实施方案中,环A是哒嗪基,n是2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是哒嗪基,n是3。在式(II)的另一个实施方案中,环A是嘧啶基,n是1。在式(II)的另一个实施方案中,环A是嘧啶基,n是2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是嘧啶基,n是3。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡嗪基,n是1。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡嗪基,n是2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡嗪基,n是3。在式(II)的另一个实施方案中,环A是三嗪基,n是1。在式(II)的另一个实施方案中,环A是三嗪基,n是2。在式(II)的另

一个实施方案中,环A是三嗪基,n是3。

[0419] 在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是1,Y是 NR_{10} 。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是2,Y是 NR_{10} 。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是3,Y是 NR_{10} 。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是1,Y是0。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是2,Y是0。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是3,Y是0。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是1,Y不存在。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是2,Y不存在。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是3,Y不存在。

[0420] 在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是1,Y是 NR_{10} ,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是2,Y是 NR_{10} ,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是3,Y是 NR_{10} ,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是1,Y是0,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是2,Y是0,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是3,Y是0,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是1,Y不存在,m是2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是2,Y不存在,m是2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是3,Y不存在,m是2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是1,Y是 NR_{10} ,m是3或4。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是2,Y是 NR_{10} ,m是3或4。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是3,Y是 NR_{10} ,m是3或4。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是1,Y是0,m是3或4。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是2,Y是0,m是3或4。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是3,Y是0,m是3或4。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是1,Y不存在,m是3或4。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是2,Y不存在,m是3或4。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,n是3,Y不存在,m是3或4。

[0421] 在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是1,Y是 NR_{10} 。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是2,Y是 NR_{10} 。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是3,Y是 NR_{10} 。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是1,Y是0。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是2,Y是0。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是3,Y是0。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是1,Y不存在。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是2,Y不存在。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是3,Y不存在。

[0422] 在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是1,Y是 NR_{10} ,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是2,Y是 NR_{10} ,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是3,Y是 NR_{10} ,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是1,Y是0,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是2,Y是0,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是3,Y是0,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是1,Y不存在,m是2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是2,Y不存在,m是2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是3,Y不存在,m是2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是1,Y是 NR_{10} ,m是3或4。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是2,Y是 NR_{10} ,m是3或4。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是3,Y是 NR_{10} ,m是3或4。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是1,Y是0,m是3或4。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是2,Y是0,m是3或4。在式(II)的另一个实施方案中,环A是吡啶基,n是3,Y是0,m是3或4。

[0433] 在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,T是 CR_1R_2 ,W是 CR_4R_5 ,V是 CR_3 ,Y是O,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,p是O,T是 CR_1R_2 ,W是 CR_4R_5 ,V是 CR_3 ,Y是O,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,T是 CR_1R_2 ,W是 CR_4R_5 ,V是 CR_3 ,Y是O,n是1,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,T是 CR_1R_2 ,W是 CR_4R_5 ,V是 CR_3 ,Y是O,n是2,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,T是 CR_1R_2 ,W是 CR_4R_5 ,V是 CR_3 ,Y是O,n是3,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,p是O,T是 CR_1R_2 ,W是 CR_4R_5 ,V是 CR_3 ,Y是O,n是1,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,p是O,T是 CR_1R_2 ,W是 CR_4R_5 ,V是 CR_3 ,Y是O,n是2,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,p是O,T是 CR_1R_2 ,W是 CR_4R_5 ,V是 CR_3 ,Y是O,n是3,m是1或2。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,T是 CR_1R_2 ,W是 CR_4R_5 ,V是 CR_3 ,Y是O,m是3或4。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,p是O,T是 CR_1R_2 ,W是 CR_4R_5 ,V是 CR_3 ,Y是O,m是3或4。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,T是 CR_1R_2 ,W是 CR_4R_5 ,V是 CR_3 ,Y是O,n是1,m是3或4。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,T是 CR_1R_2 ,W是 CR_4R_5 ,V是 CR_3 ,Y是O,n是2,m是3或4。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,T是 CR_1R_2 ,W是 CR_4R_5 ,V是 CR_3 ,Y是O,n是3,m是3或4。在式(II)的另一个实施方案中,环A是苯基,p是O,T

是 CR_1R_2 , W是 CR_4R_5 , V是 CR_3 , Y是O, n是1, m是3或4。在式(II)的另一个实施方案中, 环A是苯基, p是0, T是 CR_1R_2 , W是 CR_4R_5 , V是 CR_3 , Y是O, n是2, m是3或4。在式(II)的另一个实施方案中, 环A是苯基, p是0, T是 CR_1R_2 , W是 CR_4R_5 , V是 CR_3 , Y是O, n是3, m是3或4。

[0434] 在式(II)的另一个实施方案中, p是0, R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H。在式(II)的另一个实施方案中, p是0; R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H; R_3 为H。在式(II)的另一个实施方案中, p是0; R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H; R_3 为H; R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自为H。在式(II)的另一个实施方案中, p是0; R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H; R_3 为H; R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自为H; R_{12} 和 R_{13} 各自为H。

[0435] 在式(II)的另一个实施方案中, p是1, R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H。在式(II)的另一个实施方案中, p是1; R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H; R_3 为H。在式(II)的另一个实施方案中, p是1; R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H; R_3 为H; R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自为H。在式(II)的另一个实施方案中, p是1; R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H; R_3 为H; R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自为H; R_{12} 和 R_{13} 各自为H。

[0436] 在式(II)的另一个实施方案中, p是2, R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H。在式(II)的另一个实施方案中, p是2; R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H; R_3 为H。在式(II)的另一个实施方案中, p是2; R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H; R_3 为H; R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自为H。在式(II)的另一个实施方案中, p是2; R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自为H; R_3 为H; R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 各自为H; R_{12} 和 R_{13} 各自为H。

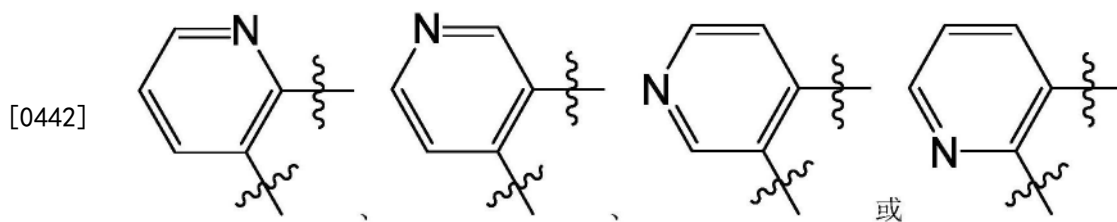
[0437] 在式(II)的另一个实施方案中, p是1、2、3或4, R是氟。在式(II)的另一个实施方案中, p是1、2、3或4, R是氘。在式(II)的另一个实施方案中, p是1、2、3或4, 每个R独立地选自羰基、氰基、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素或氘取代的 C_1 - C_3 烷基。在式(II)的另一个实施方案中, p是1、2、3或4, 每个R独立地选自羰基、未被取代的 C_1 - C_3 烷基和被一个或多个卤素或氘取代的 C_1 - C_3 烷基。在式(II)的另一个实施方案中, p是1, R是未被取代的 C_1 - C_3 烷基。在式(II)的另一个实施方案中, p是1, R是甲基。在式(II)的另一个实施方案中, p是1或2, 每个R是甲基。在式(II)的另一个实施方案中, p是1, R是被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_3 烷基。在式(II)的另一个实施方案中, p是1, R是 CF_3 。在式(II)的另一个实施方案中, p是1或2, 每个R是 CF_3 。

[0438] 在式(II)的另一个实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 中的一个或多个是氟。在式(II)的另一个实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 中的一个或多个是氘。在式(II)的另一个实施方案中, R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 中的一个或多个是氟。在式(II)的另一个实施方案中, R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 和 R_{11} 中的一个或多个是氘。在式(II)的另一个实施方案中, R_{12} 和 R_{13} 中的一个或多个是氟。在式(II)的另一个实施方案中, R_{12} 和 R_{13} 中的一个或多个是氘。

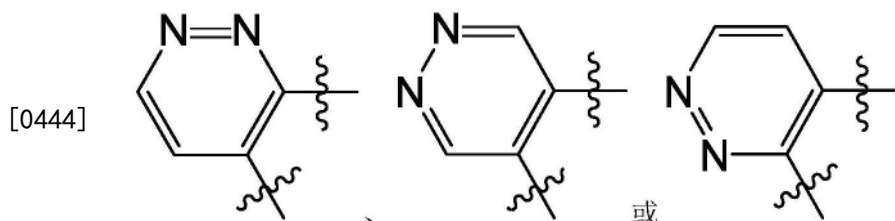
[0439] 在式(II)的另一个实施方案中, Y是O, T是 CR_1R_2 , V是 CR_3 , W是 CR_4R_5 , R_{11} 是H。在式(II)的另一个实施方案中, Y是O, T是 CR_1R_2 , V是 CR_3 , W是 CR_4R_5 , R_{11} 是H, m是1。在式(II)的另一个实施方案中, Y是O, T是 CR_1R_2 , V是 CR_3 , W是 CR_4R_5 , R_{11} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自为H。在式(II)的另一个实施方案中, Y是O, T是 CR_1R_2 , V是 CR_3 , W是 CR_4R_5 , R_{11} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自为H, m是2。在式(II)的另一个实施方案中, Y是O, T是 CR_1R_2 , V是 CR_3 , W是 CR_4R_5 , R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自为H。在式(II)的另一个实施方案中, Y是O, T是 CR_1R_2 , V是 CR_3 , W是 CR_4R_5 , R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 各自为H, m是2。

[0440] 本文描述的关于式I化合物的每个实施方案也适用于式II-A的化合物。

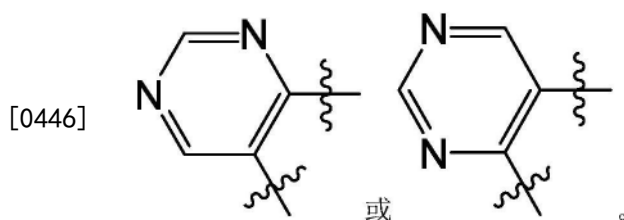
[0441] 根据本文式I-A、I、II-A或II, 当环A是吡啶基时, 吡啶基N原子的位置被指定为如下所示:



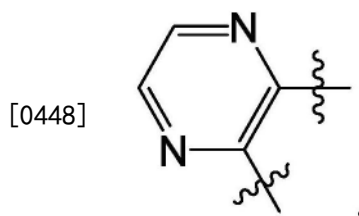
[0443] 进一步地,根据本文式I-A、I、II-A或II,当环A是哒嗪基时,哒嗪基N原子的位置被指定为如下所示:



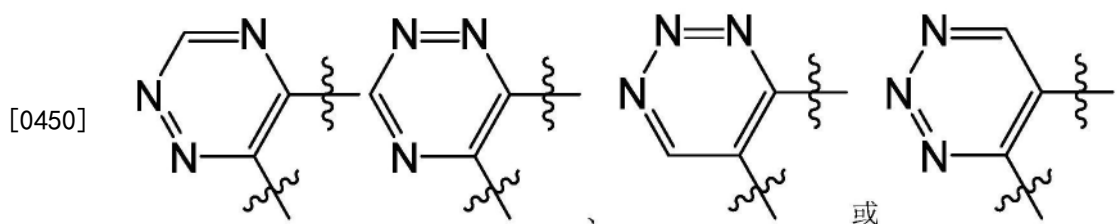
[0445] 进一步地,根据本文式I-A、I、II-A或II,当环A是嘧啶基时,嘧啶基N原子的位置被指定为如下所示:



[0447] 进一步地,根据本文式I-A、I、II-A或II,当环A是吡嗪基时,吡嗪基N原子的位置被指定为如下所示:



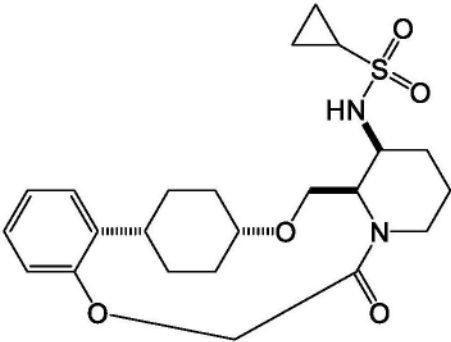
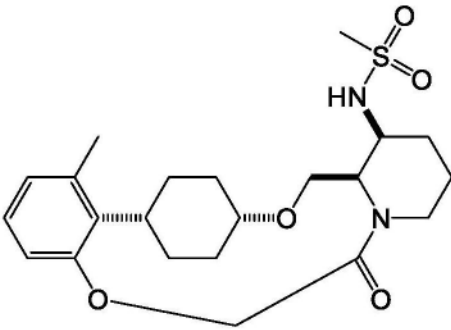
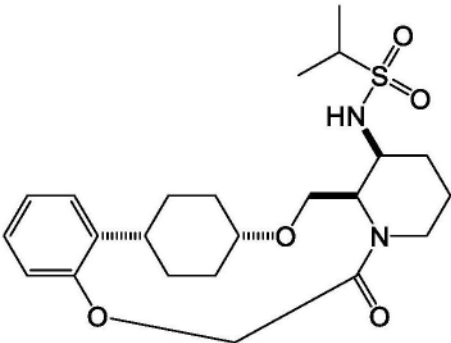
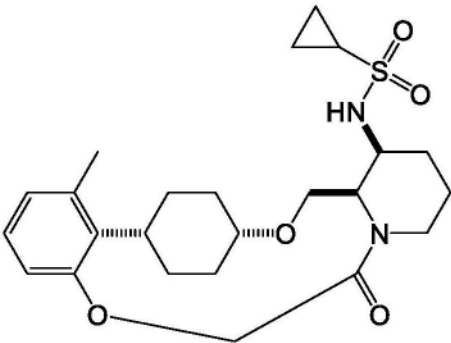
[0449] 进一步地,根据本文式I-A、I、II-A或II,当环A是三嗪基时,三嗪基N原子的位置被指定为如下所示:



[0451] 式I-A、I、II-A或II中描述的所有其他变量均如上述定义。

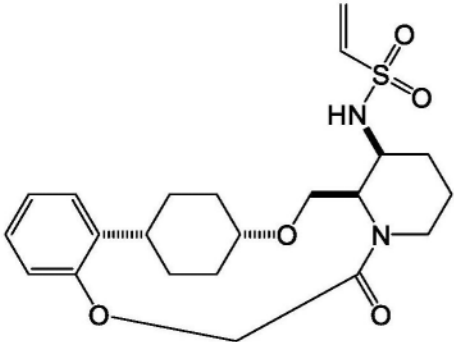
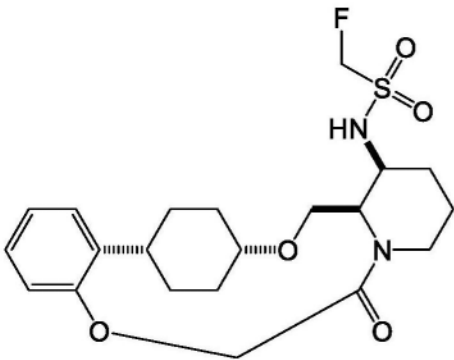
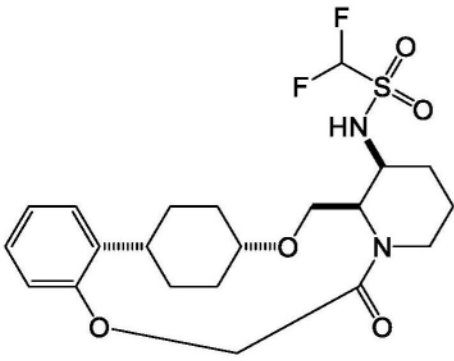
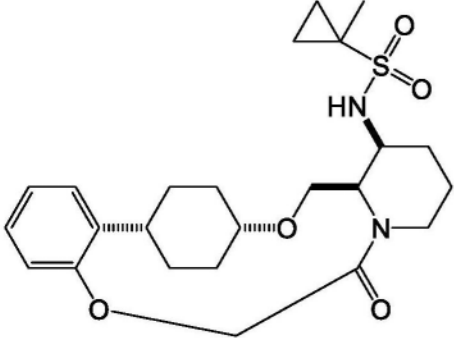
[0452] 式I-A、I、II-A或II的化合物或其药学上可接受的盐的某些实施方案在表1中显示如下。式I-A、I、II-A、II的化合物,或其药学上可接受的盐,以及表1的化合物,或其药学上可接受的盐,有时在此统称为“本发明的化合物”或“本文提供的化合物”。

[0453] 表1

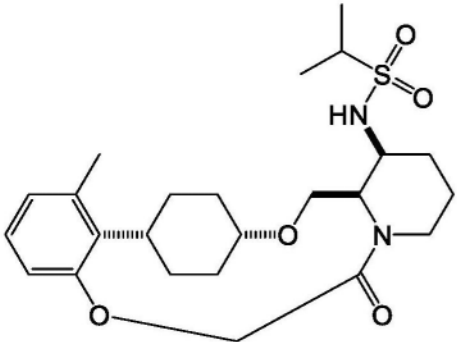
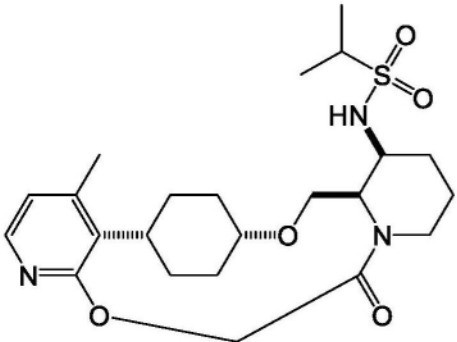
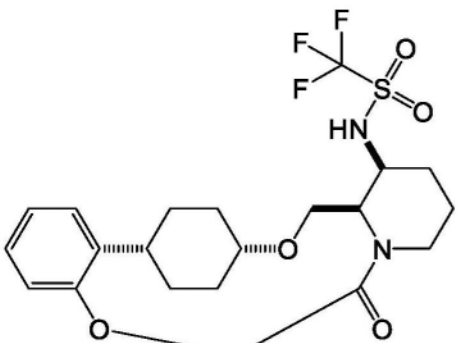
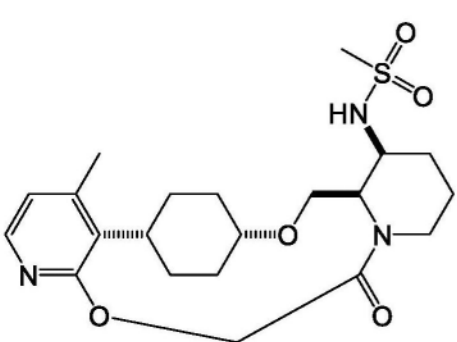
结构式	化合物编号
	1
	2
	3
	4

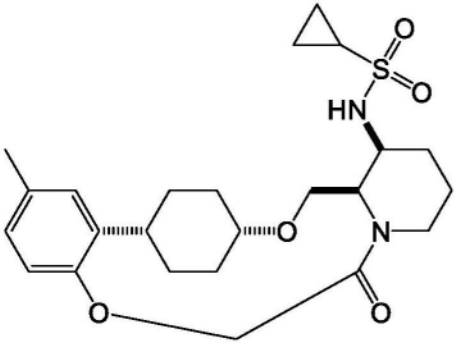
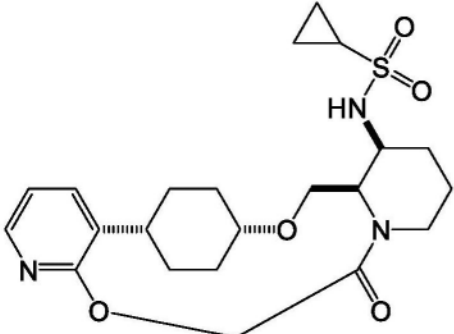
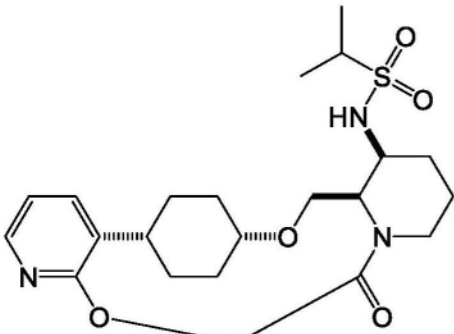
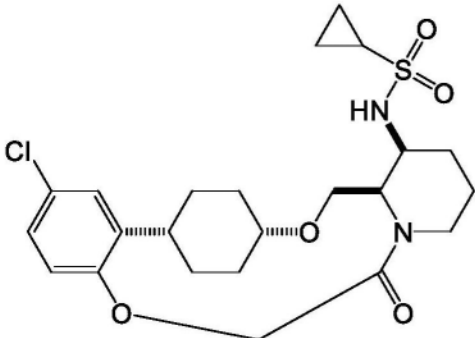
[0454]

[0455]

	5
	6
	7
	8

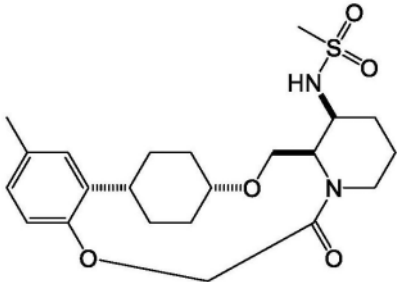
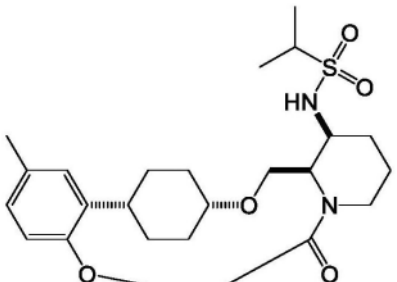
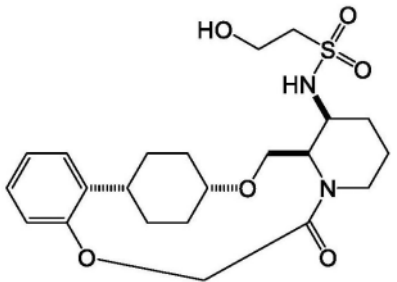
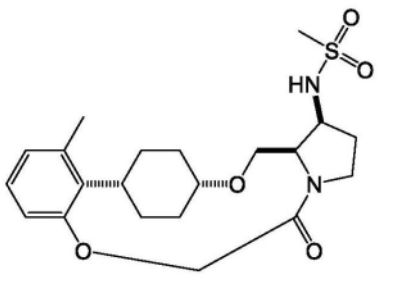
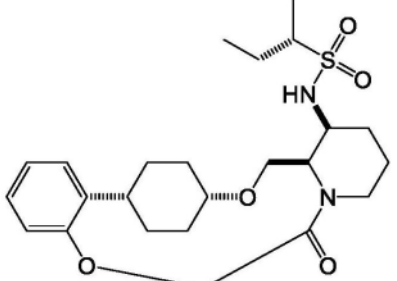
[0456]

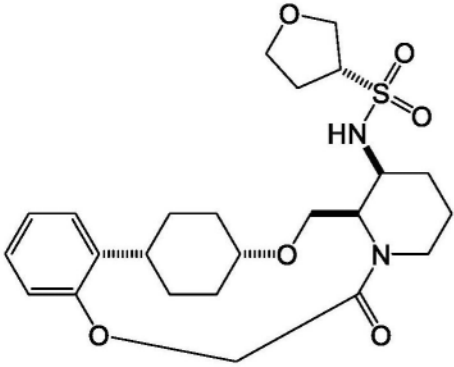
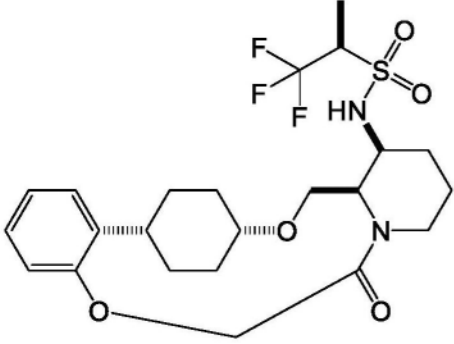
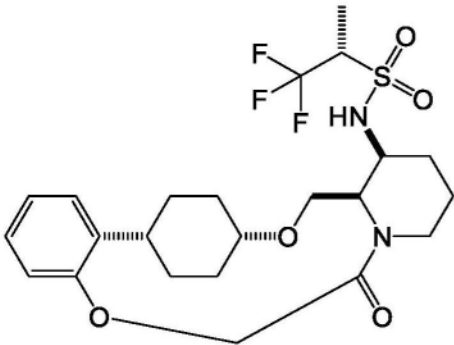
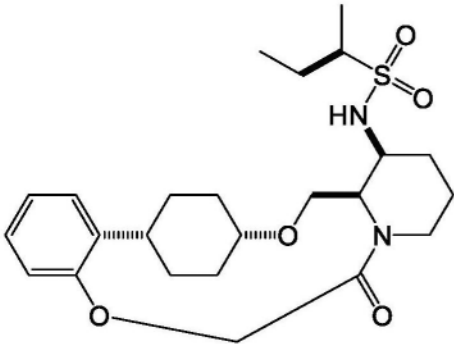
	9
	10
	11
	12

	13
	14
	15
	16

[0457]

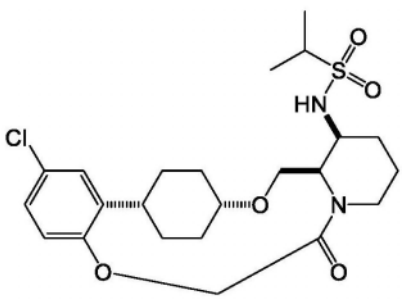
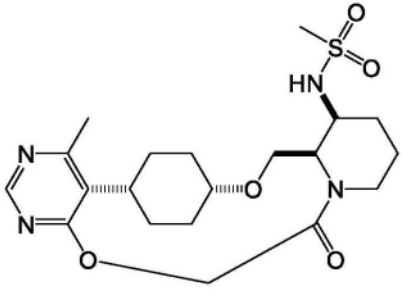
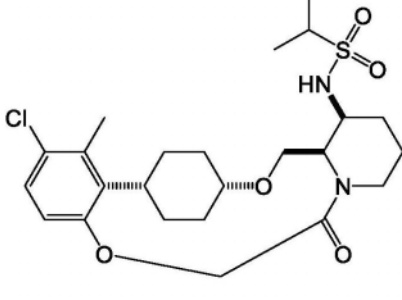
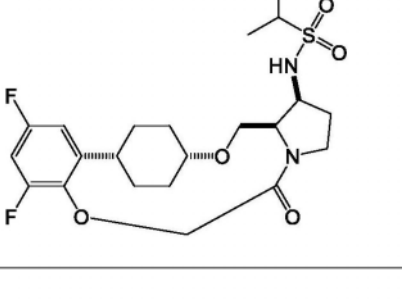
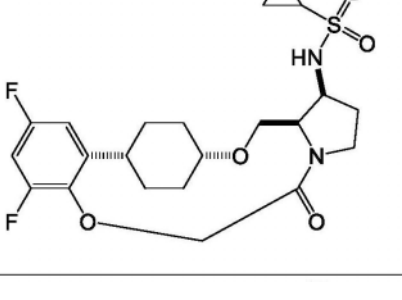
[0458]

	17
	18
	19
	20
	21

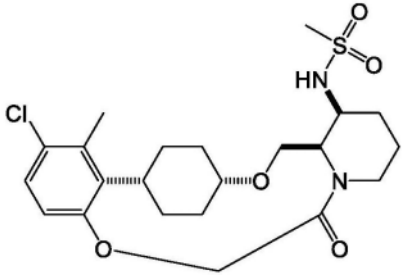
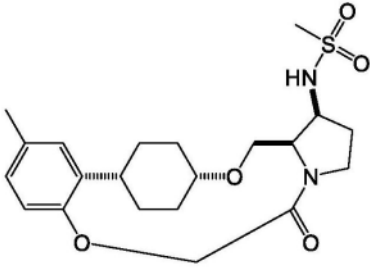
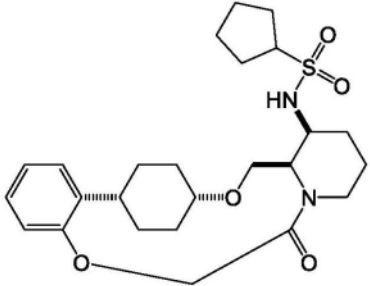
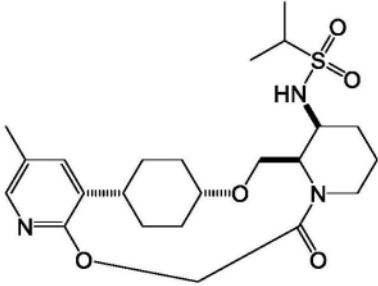
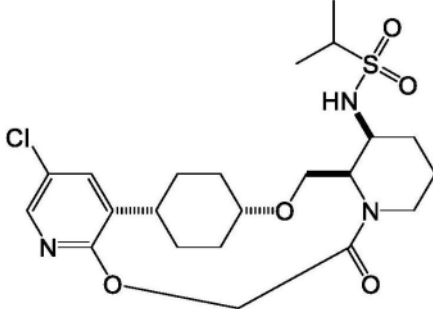
	22
	23
	24
	25

[0459]

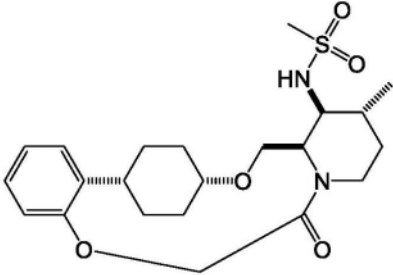
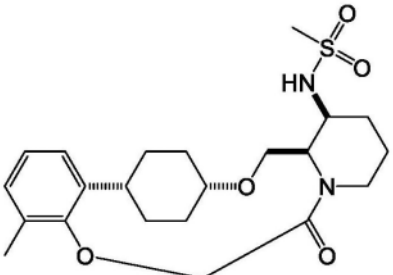
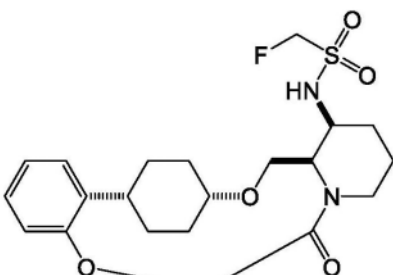
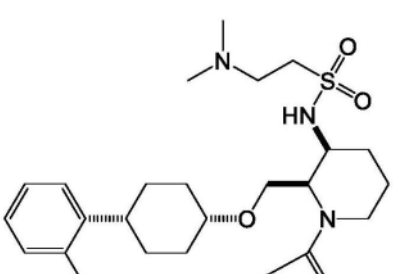
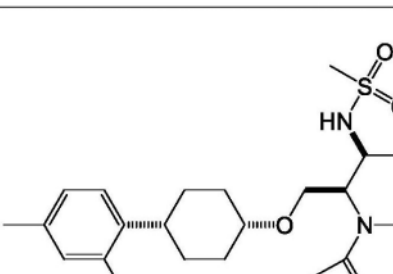
[0460]

	26
	27
	28
	29
	30

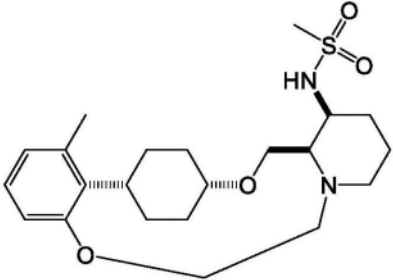
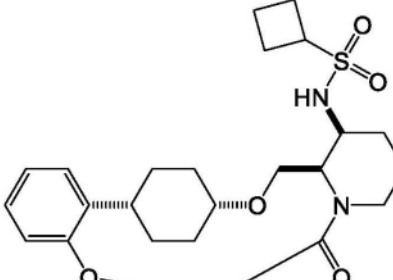
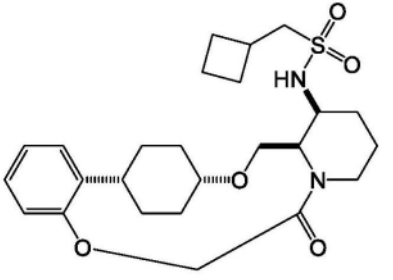
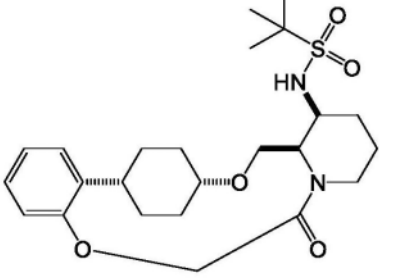
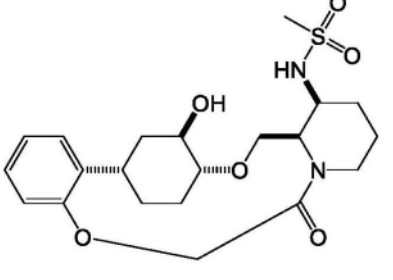
[0461]

	31
	32
	33
	34
	35

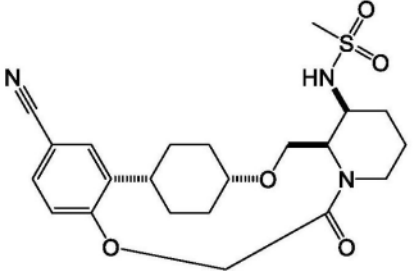
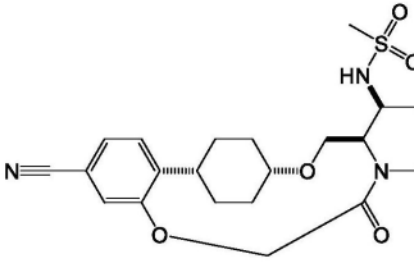
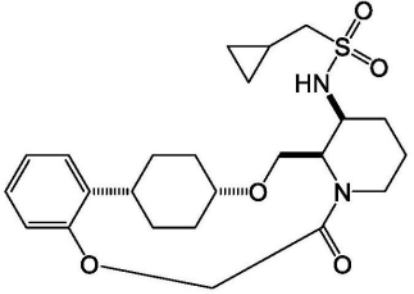
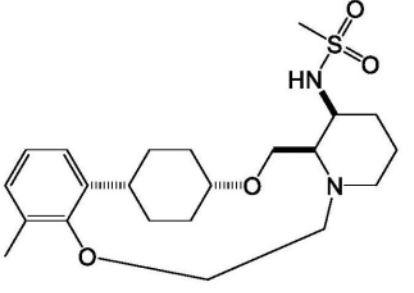
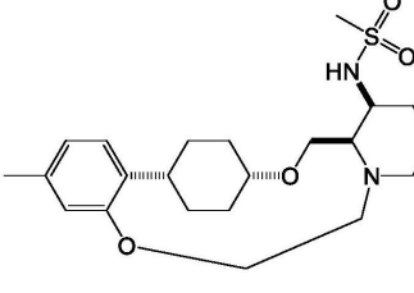
[0462]

	36
	37
	38
	39
	40

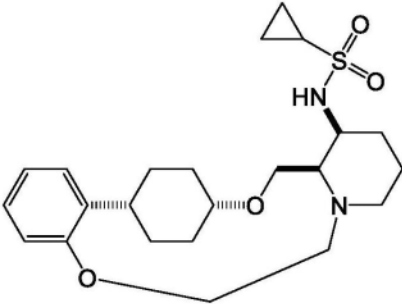
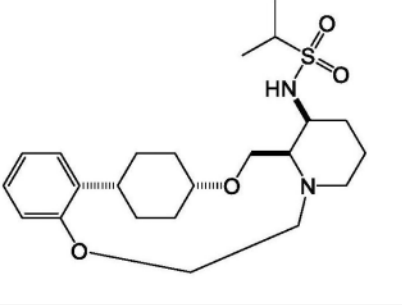
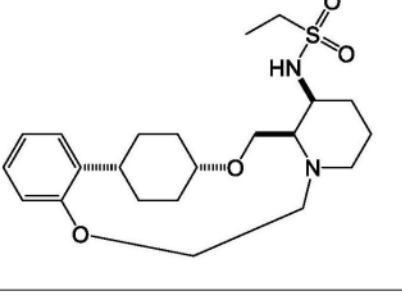
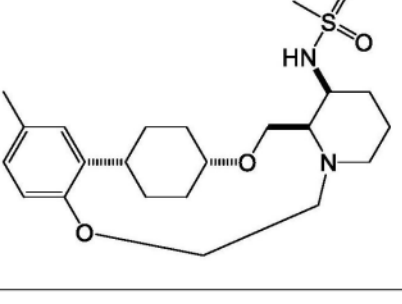
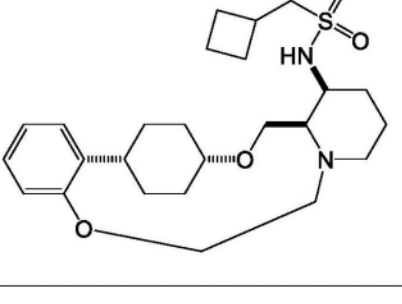
[0463]

	41
	42
	43
	44
	45

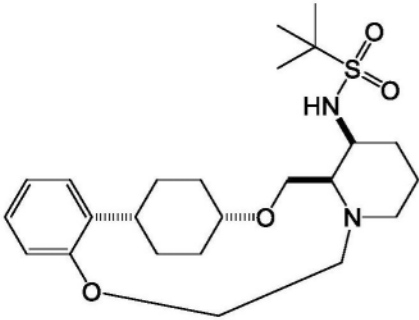
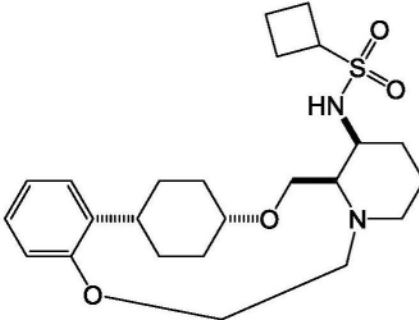
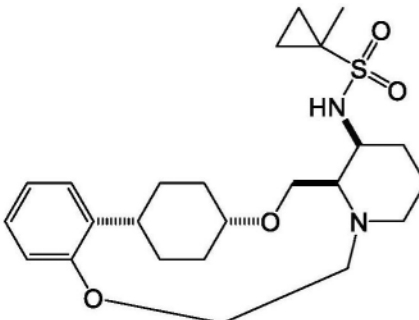
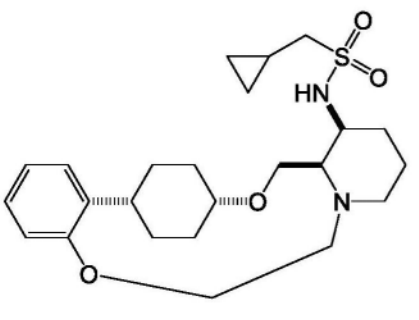
[0464]

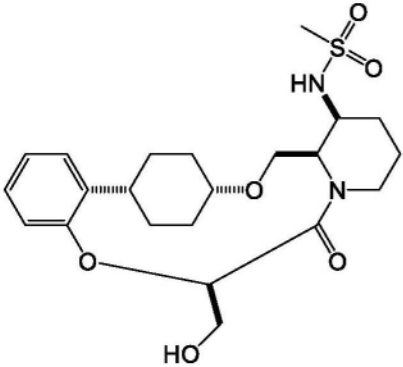
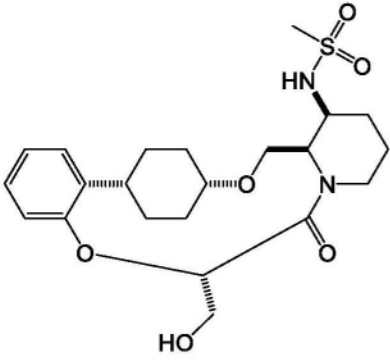
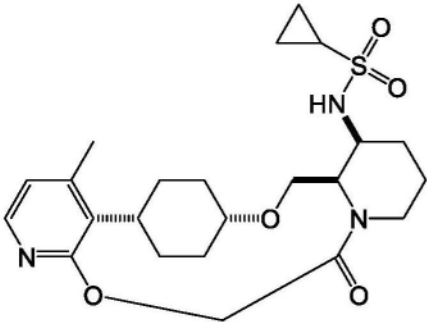
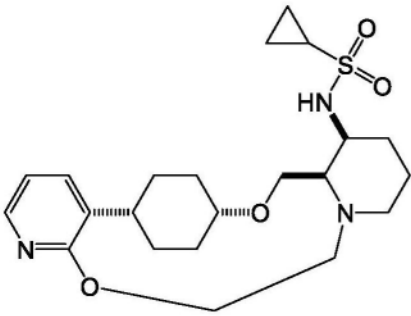
	46
	47
	48
	49
	50

[0465]

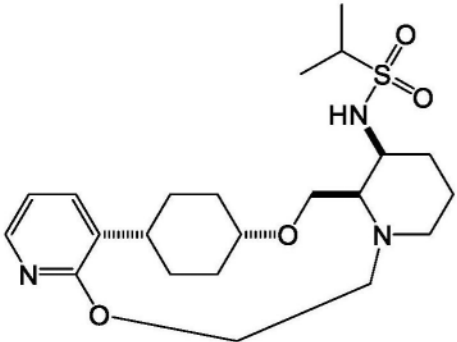
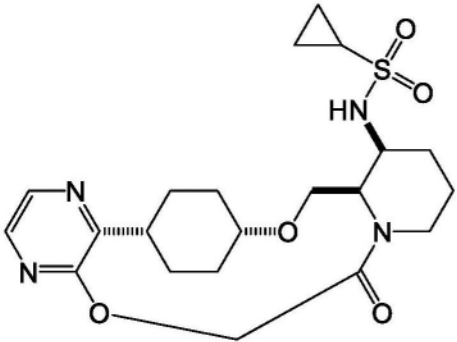
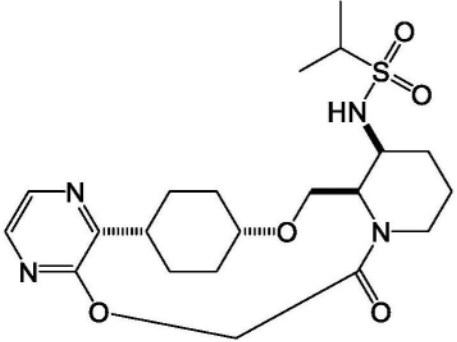
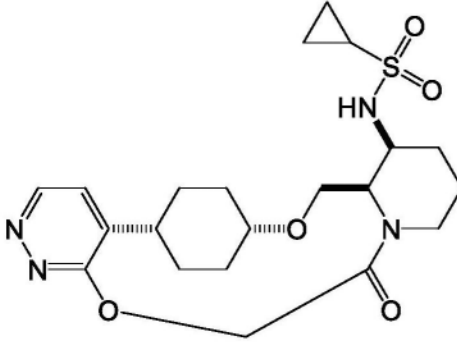
	51
	52
	53
	54
	55

[0466]

	56
	57
	58
	59

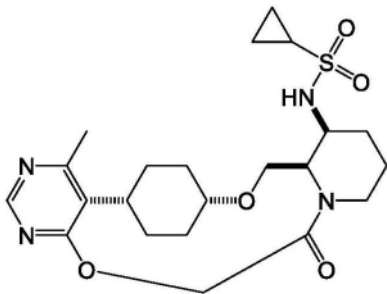
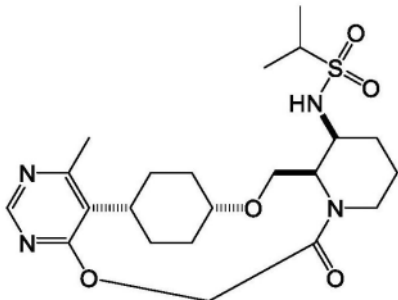
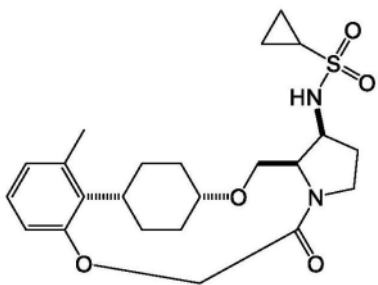
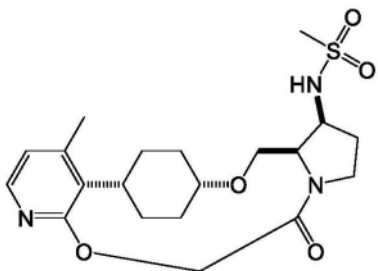
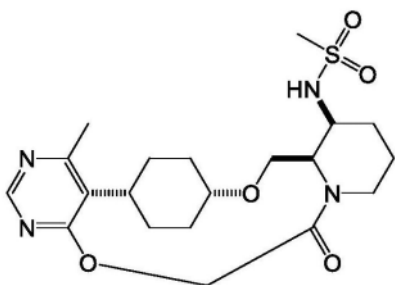
	60
	61
	62
	63

[0467]

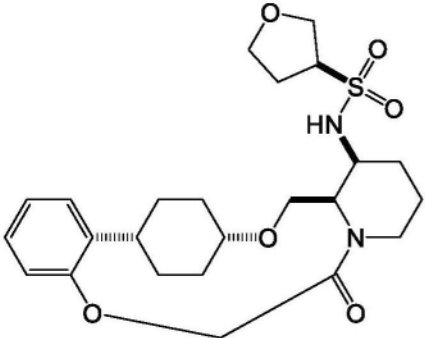
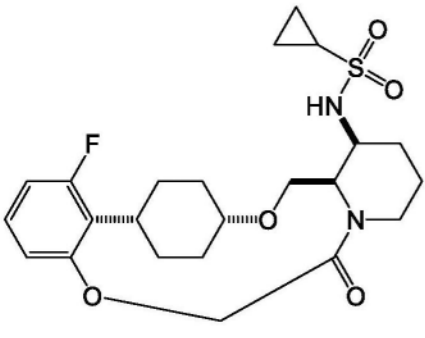
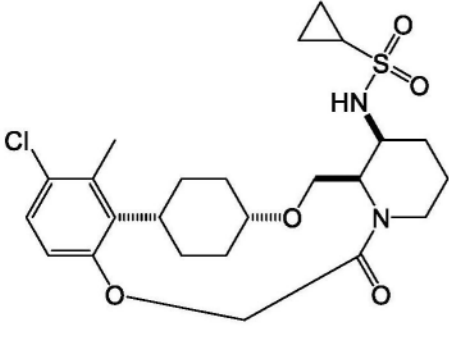
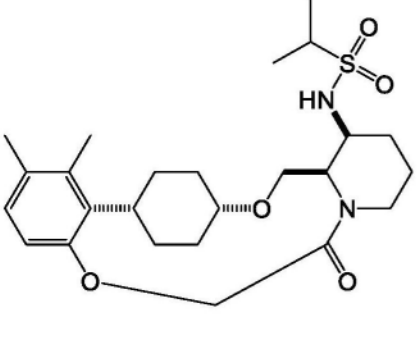
	64
	65
	66
	67

[0468]

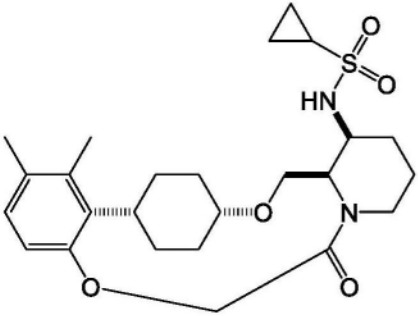
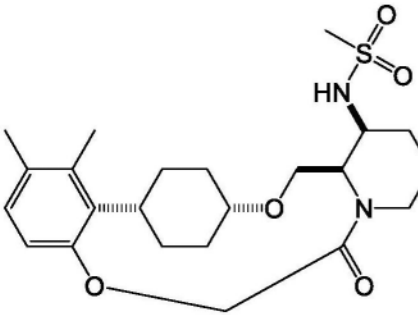
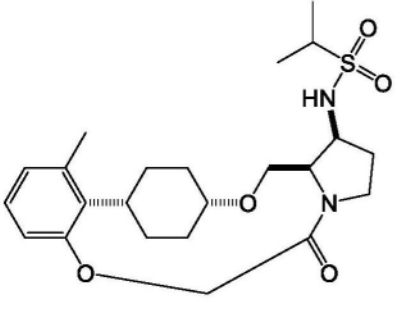
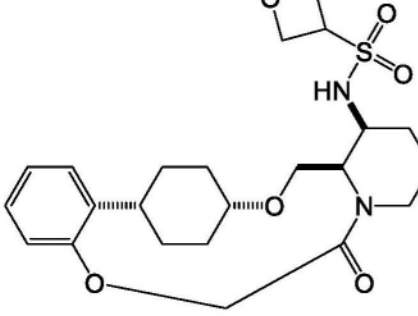
[0469]

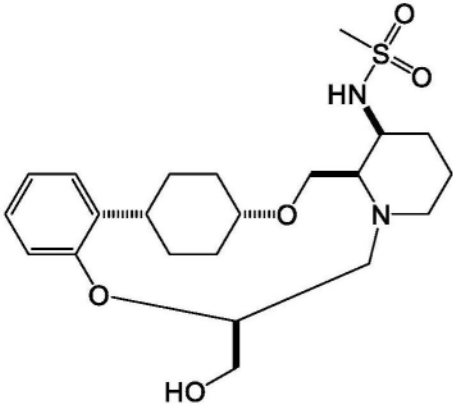
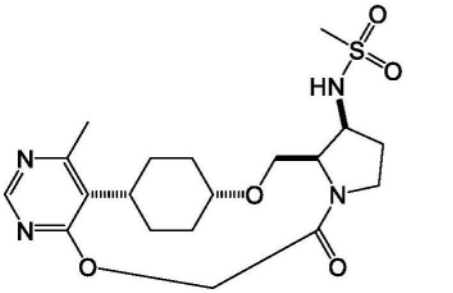
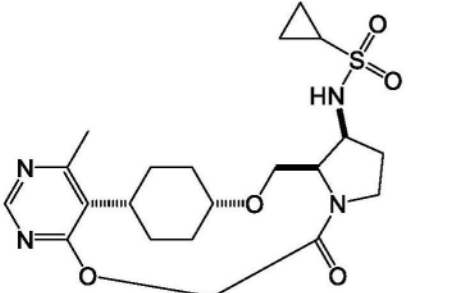
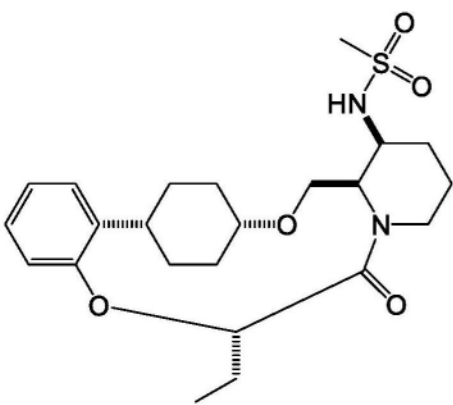
	68
	69
	70
	71
	72

[0470]

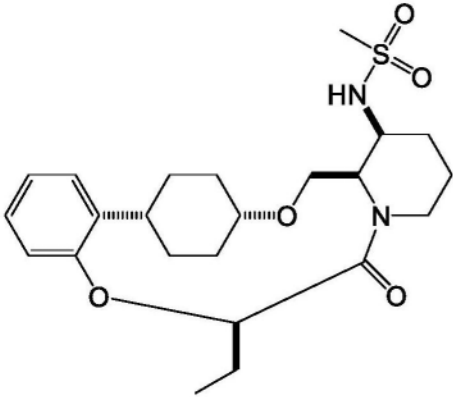
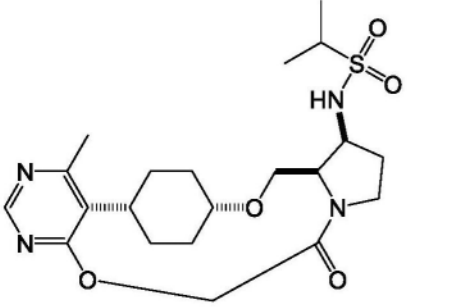
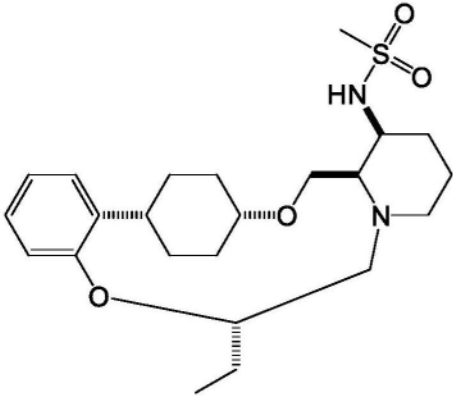
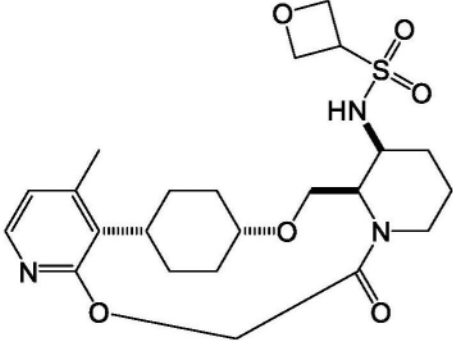
	73
	74
	75
	76

[0471]

	77
	78
	79
	80

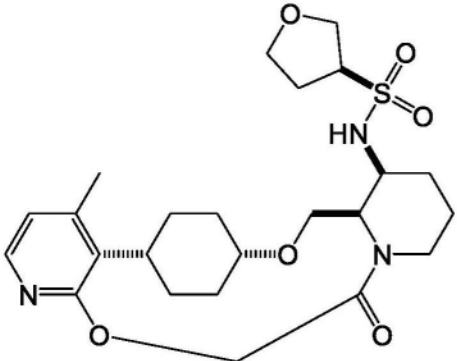
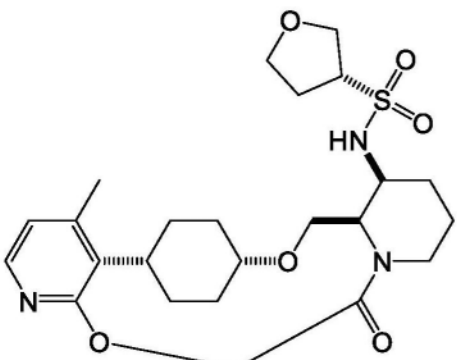
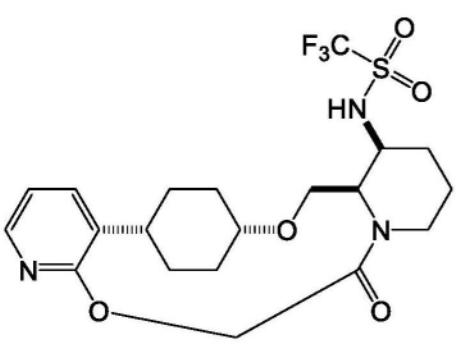
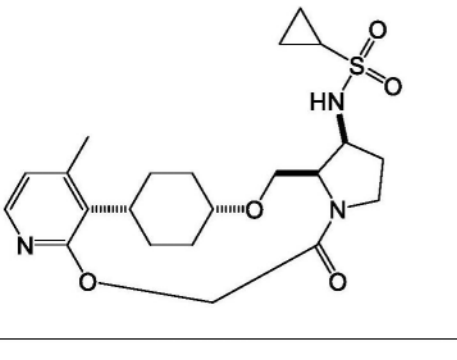
	81
	82
	83
	84

[0472]

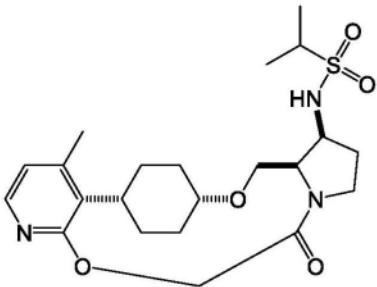
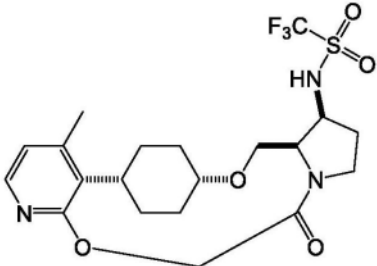
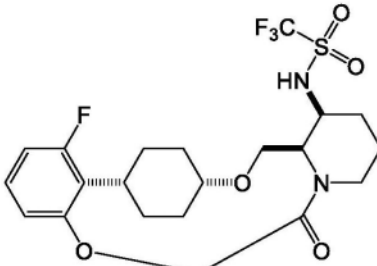
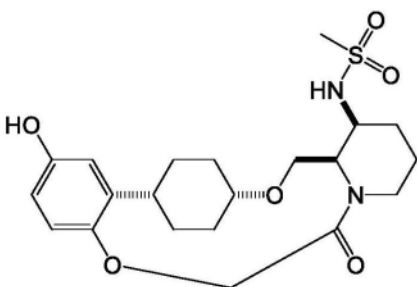
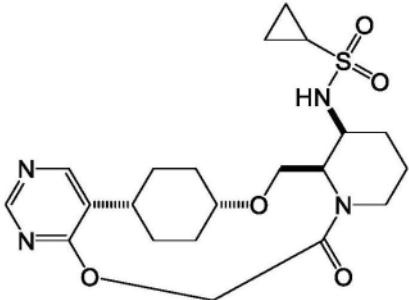
	85
	86
	87
	88

[0473]

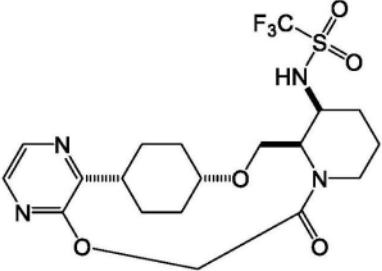
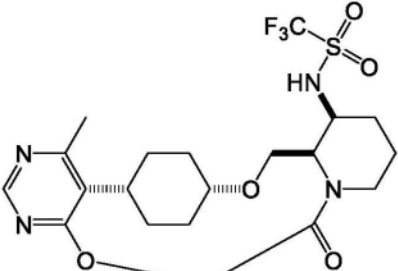
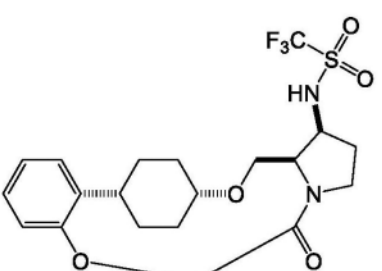
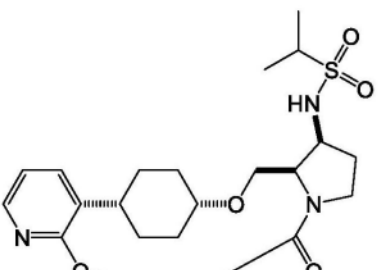
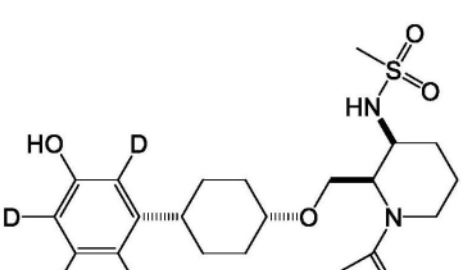
[0474]

	89
	90
	91
	92

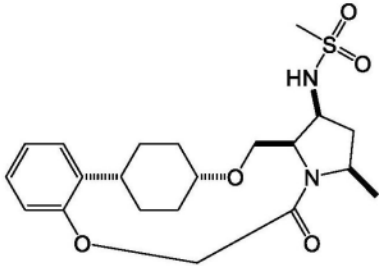
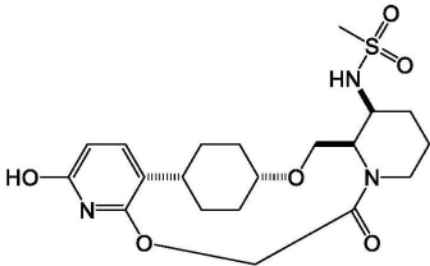
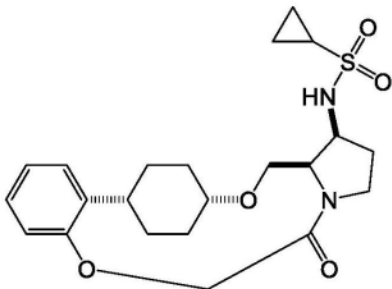
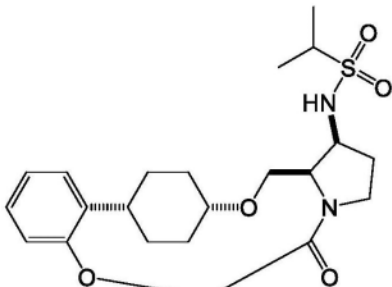
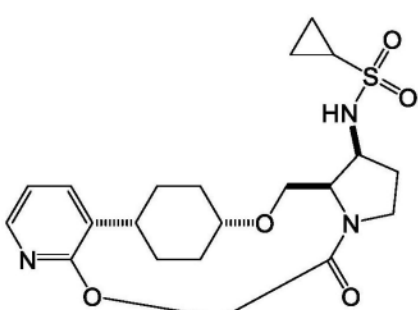
[0475]

	93
	94
	95
	96
	97

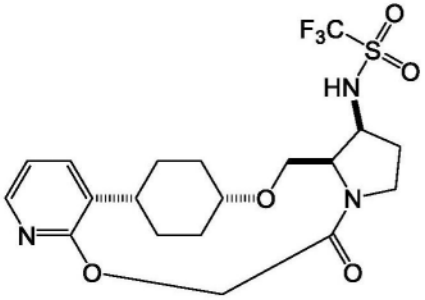
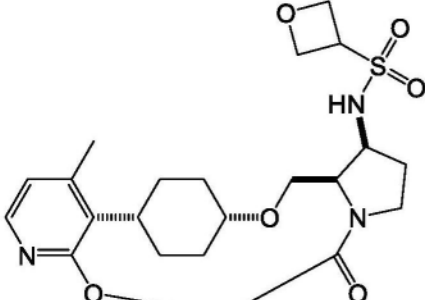
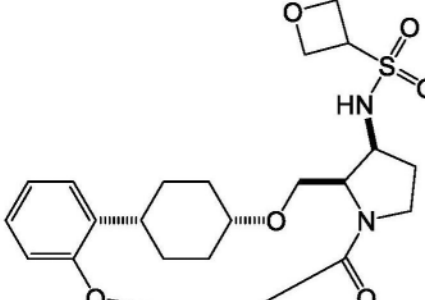
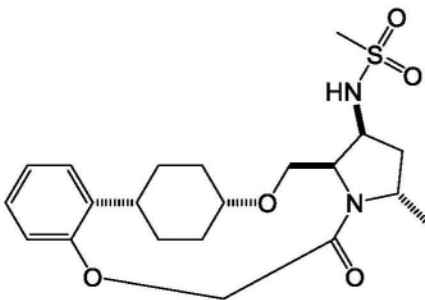
[0476]

	98
	99
	100
	101
	102

[0477]

	103
	104
	105
	106
	107

[0478]

	108
	109
	110
	111

[0479] 所公开的化合物拥有一个或多个立体中心,每个立体中心可以以R或S构型独立存在。在一个实施方案中,本文所述的化合物是以光学活性或外消旋形式存在的。应该理解的是,本文所述的化合物包括外消旋体、光学活性体、位置异构体和立体异构体形式,或其组合,它们具有本文所述的治疗上的有用特性。

[0480] 光学活性形式的制备是以任何合适的方式实现的,包括通过非限制性的实施例,用重结晶技术拆分外消旋形式、从光学活性起始材料合成、手性合成、或使用手性固定相的

色谱分离。在一个实施方案中,两种或多种异构体的混合物被用作本文所述的公开化合物。在另一个实施方案中,纯的异构体被用作本文所述的公开化合物。在另一个实施方案中,本文所述的化合物含有一个或多个手性中心。这些化合物可通过任何方式制备,包括立体选择性合成、对映体选择性合成或分离对映体或非对映体的混合物。化合物及其异构体的拆分可以通过任何方式实现,包括非限制性的实施例,化学工艺、酶学工艺、分馏结晶、蒸馏和色谱法。

[0481] 在一个实施方案中,所公开的化合物可作为同分异构体存在。所有的同分异构体都包括在本文介绍的化合物的范围内。

[0482] 本文所述的化合物还包括同位素标记的化合物,其中一个或多个原子被具有相同原子序数的原子取代,但其原子质量或质量数与自然界中通常发现的原子质量或质量数不同。适合包含在本文所述化合物中的同位素的实施例包括但不限于 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 和 ^{35}S 。在一个实施方案中,同位素标记的化合物在药物或底物组织分布研究中很有用。在另一个实施方案中,用重同位素(如氘)替代,可获得更大的代谢稳定性(例如,增加体内半衰期或减少剂量要求)。在另一个实施方案中,本文所述的化合物包括 ^2H (即氘)同位素。

[0483] 在又一个实施方案中,用正电子发射同位素,如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N 取代,在正电子发射拓扑图(PET)研究中有助于检查底物受体占有情况。同位素标记的化合物是通过任何合适的方法或通过使用适当的同位素标记的试剂来代替原来使用的非标记的试剂的过程来制备。

[0484] 本文所述的特定化合物,以及本文所述的具有不同取代基的一个或多个结构式包含的其他化合物是使用本文所述或以下出处的技术和材料合成的,例如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis(菲塞尔和菲塞尔有机合成试剂), Volumes 1-17(John Wiley and Sons,1991);Rodd's Chemistry of Carbon Compounds(罗德碳水化合物化学), Volumes 1-5and Supplementals(Elsevier Science Publishers,1989);Organic Reaction(有机反应), Volumes 1-40(John Wiley and Sons,1991),Larock's Comprehensive Organic Transformations(拉洛克全面有机转化)(VCH Publishers Inc.,1989),March,Advanced Organic Chemistry 4th Ed.(高级有机化学第4版),(Wiley 1992);Carey and Sundberg,Advanced Organic Chemistry 4th Ed.(高级有机化学第4版), Vols.A and B(Plenum 2000,2001)和Green and Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed.(有机合成中的保护基第3版),(Wiley 1999)(所有这些都通过引用而并入本公开)。制备本文所述化合物的一般方法通过使用适当的试剂和条件进行修改,以引入本文提供的式中发现的不同部分。

[0485] 本文所述的化合物是用任何合适的程序合成的,从可从商业来源获得的化合物开始,或用本文所述的程序制备。

[0486] 治疗方法

[0487] 本发明的化合物可用于治疗受试者的疾病或病症的方法,所述方法包括向受试者施用本发明的化合物或包含本发明化合物的药物组合物。在本文所述方法的一个实施方案中,受试者是人类。在一个方面,本文提供的化合物通过作为食欲素-2受体的激动剂,对治疗疾病或病症是有用的。

[0488] 本发明的化合物可用于治疗在有此需要的受试者中选自发作性睡病、猝倒症或嗜睡症的疾病或病症。

[0489] 在一个实施方案中,本发明的化合物可用于治疗受试者的发作性睡病。在一个实施方案中,本发明的化合物可用于治疗受试者的猝倒症。在一个实施方案中,本发明的化合物可用于治疗受试者的嗜睡症。

[0490] 食欲素-2受体在多种生物学功能中起着重要作用。这表明,食欲素-2受体在人类或其他物种的不同疾病过程中发挥着作用。本发明的化合物可用于治疗、预防或改善与睡眠/觉醒功能改变有关的各种神经和精神疾病的下列一种或多种症状或疾病的风险。即,发作性睡病、伴猝倒症的发作性睡病、特发性嗜睡症、嗜睡症、睡眠呼吸暂停综合征、发作性睡病综合征、以嗜睡(如伴有克莱因-莱文综合征、伴有嗜睡的重度抑郁症、路易体痴呆、帕金森病、进行性核上性麻痹、普拉德-威利综合征、莫比乌斯综合征、通气不足综合征、尼曼-皮克病C型、脑挫伤、脑梗死、脑肿瘤、肌肉萎缩症、多发性硬化症、多系统萎缩症、急性播散性脑脊髓炎、吉兰-巴雷综合征、拉斯穆森脑炎、韦尼克脑炎、边缘性脑炎或桥本脑病的受试者)为特征的嗜睡综合征、昏迷、意识丧失、肥胖(如恶性肥大细胞病、外源性肥胖、胰岛功能亢进性肥胖、增值型肥胖、垂体肥胖、原生质低减性肥胖、甲状腺机能减退性肥胖、下丘脑性肥胖、症状性肥胖、婴儿性肥胖、上半身肥胖、饮食性肥胖、性腺功能低退性肥胖、系统性肥大细胞增多症、单纯性肥胖或向心性肥胖)、胰岛素抵抗综合征、阿尔茨海默病、意识障碍如昏迷等、麻醉引起的副作用和并发症、睡眠障碍、白天过度嗜睡、睡眠问题、失眠、间歇性睡眠、夜间肌肉抽动、快速眼动睡眠中断、时差反应、时差综合征、轮班工作者的睡眠障碍、睡眠紊乱、夜惊、抑郁症、重性抑郁症、梦游病、遗尿症、睡眠障碍、阿尔茨海默氏症黄昏、日落、与昼夜节律有关的疾病、纤维肌痛、睡眠质量下降引起的状况、暴饮暴食、强迫性饮食障碍、肥胖相关疾病、高血压、糖尿病、血浆胰岛素浓度升高和胰岛素抵抗、高脂血症、高血脂症、子宫内膜癌、乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌、癌症、骨关节炎、阻塞性睡眠呼吸暂停、胆石症、胆结石、心脏病、心跳异常、心律失常、心肌梗塞、充血性心力衰竭、心力衰竭、冠心病、心血管障碍、卵巢多囊化疾病、颅咽管瘤、普拉德-威利综合征、弗罗利希综合征、生长激素缺乏症、正常突变性体型矮小、特纳综合征、患有急性淋巴细胞白血病的儿童、X综合征、生殖激素异常、生育能力下降、不孕症、男性性腺功能下降、性和生殖功能障碍例如女性男性多毛症、与孕妇肥胖相关的胎儿缺陷、胃肠动力障碍例如肥胖相关性胃食管反流、肥胖低通气综合征(匹克威克综合征)、呼吸系统疾病例如呼吸困难、炎症例如血管系统的全身炎症、动脉硬化、高胆固醇血症、高尿酸血症、腰背痛、胆囊疾病、痛风、肾癌、肥胖继发性后果的风险例如降低左心室肥厚的风险、偏头痛、头痛、神经性疼痛、帕金森病、精神病、自身免疫性脑炎、癌因性疲乏(例如与癌症和/或化疗相关的白天过度嗜睡或疲劳)、癌因性恶心和呕吐、皮质基底节变性、亨廷顿病、视神经脊髓炎、伤害性感受、进行性核上性麻痹、精神分裂症、系统性红斑狼疮、颅脑损伤、脸潮红、盗汗、生殖/泌尿系统疾病、与性功能或生育能力有关的疾病、心境恶劣障碍、双相障碍、双相I型障碍、双相II型障碍、循环性情感疾病、急性应激障碍、旷场恐惧症、广泛性焦虑症、强迫性疾患、惊恐发作、惊恐障碍、创伤后应激障碍(PTSD)、分离焦虑障碍、社交恐惧症、焦虑性障碍、急性神经和精神疾病例如心脏搭桥手术和移植后脑功能缺损、卒中、缺血性中风、脑缺血、脊髓创伤、头部创伤、围产期缺氧、心脏停搏、低血糖神经损伤、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩侧索硬化、眼损伤、视网膜病、认知损害、肌肉痉挛、震

颤、癫痫、与肌肉痉挛相关的疾病、谵妄、失忆症、年龄相关认知能力衰退、分裂情感障碍、妄想性障碍、药物成瘾性、运动障碍、慢性疲劳综合征、疲劳、药物诱发的帕金森综合征、抽动秽语综合征、舞蹈症、肌阵挛、抽搐、下肢不宁综合征、肌张力障碍、运动障碍、注意缺陷障碍(ADHD)、行为障碍、尿失禁、戒断症状、三叉神经痛、听力损失、耳鸣、神经损伤、视网膜病变、黄斑变性、呕吐、脑水肿、疼痛、骨痛、关节痛、牙痛、猝倒症和颅脑损伤(TBI)。

[0491] 特别地,本发明的化合物可作为治疗或预防药物,用于治疗发作性睡病、特发性嗜睡症、嗜睡症、睡眠呼吸暂停综合征、发作性睡病综合征、以嗜睡(如帕金森病、吉兰-巴雷综合征或克莱因-莱文综合征)为特征的嗜睡综合征、阿尔茨海默病、肥胖症、胰岛素抵抗综合征、心力衰竭、与骨流失有关的疾病、脓毒症、意识障碍如昏迷等、麻醉引起的副作用和并发症等或麻醉剂拮抗剂。

[0492] 在一个实施方案中,本发明的化合物具有食欲素-2受体激动剂的活性,可作为发作性睡病的预防或治疗剂。

[0493] 在另一个实施方案中,本发明的化合物可作为1型发作性睡病的预防或治疗剂。在另一个实施方案中,本发明的化合物可作为2型发作性睡病的预防或治疗剂。在另一个实施方案中,本发明的化合物可作为发作性睡病和白天过度嗜睡的预防或治疗剂。在另一个实施方案中,本发明的化合物可作为发作性睡病、猝倒症和白天过度嗜睡的预防或治疗剂。在另一个实施方案中,本发明的化合物可作为发作性睡病和猝倒症的预防或治疗剂。在另一个实施方案中,本发明的化合物可作为白天过度嗜睡的预防或治疗剂。在另一个实施方案中,本发明的化合物可作为特发性嗜睡症的预防或治疗剂。在另一个实施方案中,本发明的化合物可作为阻塞性睡眠呼吸暂停的预防或治疗剂。

[0494] 在另一个实施方案中,本发明的化合物具有食欲素-2受体激动剂的活性,可作为帕金森病中的嗜睡症的预防或治疗剂。

[0495] 在另一个实施方案中,本发明的化合物具有食欲素-2受体激动剂的活性,可作为发作性睡病的预防或治疗剂。在另一个实施方案中,本发明的化合物具有食欲素-2受体激动剂的活性,可作为与帕金森病相关的白天过度嗜睡的预防或治疗剂。

[0496] 在另一个实施方案中,本发明的化合物具有食欲素-2受体激动剂的活性,可作为与癌症和/或化疗相关的白天过度嗜睡和疲劳的预防或治疗剂。

[0497] 在另一个实施方案中,本发明提供一种在有此需要的受试者中治疗发作性睡病的方法,包括向受试者施用式I-A、I、II-A或II的化合物或其药学上可接受的盐。

[0498] 在另一个实施方案中,本发明提供一种在有此需要的受试者中治疗1型发作性睡病的方法,包括向受试者施用式I-A、I、II-A或II的化合物或其药学上可接受的盐。

[0499] 在另一个实施方案中,本发明提供一种在有此需要的受试者中治疗1型发作性睡病的方法,包括向受试者施用式I-A、I、II-A或II的化合物或其药学上可接受的盐。

[0500] 在另一个实施方案中,本发明提供一种在有此需要的受试者中治疗发作性睡病和白天过度嗜睡的方法,包括向受试者施用式I-A、I、II-A或II的化合物或其药学上可接受的盐。

[0501] 在另一个实施方案中,本发明提供一种在有此需要的受试者中治疗发作性睡病、猝倒症和白天过度嗜睡的方法,包括向受试者施用式I-A、I、II-A或II的化合物或其药学上可接受的盐。

[0502] 在另一个实施方案中,本发明提供一种在有此需要的受试者中治疗发作性睡病和猝倒症的方法,包括向受试者施用式I-A、I、II-A或II的化合物或其药学上可接受的盐。

[0503] 在另一个实施方案中,本发明提供一种在有此需要的受试者中白天过度嗜睡的方法,包括向受试者施用式I-A、I、II-A或II的化合物或其药学上可接受的盐。

[0504] 在另一个实施方案中,本发明提供一种在有此需要的受试者中治疗特发性发作性睡病的方法,包括向受试者施用式I-A、I、II-A或II的化合物或其药学上可接受的盐。

[0505] 在另一个实施方案中,本发明提供一种在有此需要的受试者中治疗特发性嗜睡症和白天过度嗜睡的方法,包括向受试者施用式I-A、I、II-A或II的化合物或其药学上可接受的盐。

[0506] 在另一个实施方案中,本发明提供一种在有此需要的受试者中治疗阻塞性睡眠呼吸暂停的方法,包括向受试者施用式I-A、I、II-A或II的化合物或其药学上可接受的盐。

[0507] 在另一个实施方案中,本发明提供一种在有此需要的受试者治疗白天过度嗜睡和阻塞性睡眠呼吸暂停的方法,包括向受试者施用式I-A、I、II-A或II的化合物或其药学上可接受的盐。

[0508] 在本文所述的任何方法中,向受试者施用式I的化合物。在本文所述的任何方法中,向受试者施用式II的化合物。

[0509] 本文描述的关于式I化合物的用途的每个实施方案也适用于式I-A的化合物。本文描述的关于式II化合物的用途的每个实施方案也适用于式II-A的化合物。

[0510] 在本文所述的任何组合物或方法中,式I-A、I、II-A或II的化合物或其药学上可接受的盐,以治疗有效量存在和/或施用。

[0511] 用法/剂量/制剂

[0512] 在另一方面,本文提供一种药物组合物,包括至少一种本发明的化合物以及一种药学上可接受的载体。

[0513] 本发明的药物组合物中活性成分的实际剂量水平可以变化,以便获得有效的活性成分量,以实现特定患者、组合物和给药方式所需的治疗反应,而不对病人产生毒性。

[0514] 特别地,所选择的剂量水平将取决于各种因素,包括所使用的特定化合物的活性、给药时间、化合物的排泄率、治疗时间、与该化合物结合使用的其他药物、化合物或材料、接受治疗的患者的年龄、性别、体重、状况、一般健康和以前的病史,以及医学界众所周知的类似因素。

[0515] 具有本领域普通技能的医生,例如内科医生或兽医,可以很容易地确定并开出所需的有效量的药物组合物。例如,医生或兽医可以在开始施用药物组合物时,将所公开的化合物的剂量控制在低于达到预期治疗效果所需的水平,并逐渐增加剂量,直到达到预期效果。

[0516] 在特定的实施方案中,将化合物配制成剂量单位形式是特别有利的,以方便给药和剂量的均匀性。此处所用的剂量单位形式是指适合作为待治疗的患者的单位剂量的物理上不连续的单位;每个单位含有预定数量的所公开的化合物,计算出与所需的药物载体一起产生预期的治疗效果。本发明的剂量单位形式取决并依赖于(a)所公开的化合物的独特特性和要达到的特定治疗效果以及(b)为治疗患者的发作性睡病或猝倒症而复方/配制这种所公开化合物的技术中固有的限制。

[0517] 在一个实施方案中,本发明的化合物是用一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体配制的。在一个实施方案中,本发明的药物组合物包括治疗有效量的所公开化合物和药学上可接受的载体。

[0518] 在一些实施方案中,所公开化合物的剂量为约1mg至约1000mg。在一些实施方案中,在本文所述的组合物中使用的所公开化合物的剂量小于约1000mg,或小于约800mg,或小于约600mg,或小于约500mg,或小于约300mg,或小于约200mg,或小于约100mg,或小于约50mg,或小于约20mg,或小于约10mg。例如,剂量为约10mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、120mg、140mg、160mg、180mg、200mg、220mg、240mg、260mg、280mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg或约600mg。

[0519] 本发明的任何组合物的给药途径包括口服、鼻腔、直肠、阴道内、肠外、口腔、舌下或局部给药。用于本发明的化合物可以配制成通过任何合适的途径给药,例如口服或肠外,例如经皮、经黏膜(例如舌下、舌、(经)口腔、(经)尿道、阴道(例如经阴道和阴道周围)、鼻(内)和(经)直肠)、静脉内、肺内、十二指肠内、胃内、鞘内、皮下、肌内、皮内、动脉内、静脉内、支气管内、吸入和局部给药。在一个实施方案中,优选的给药途径是口服。

[0520] 合适的组合物和剂型包括,例如,片剂、胶囊、囊片、药丸、凝胶帽、锭剂、分散剂、混悬剂、溶液、糖浆、颗粒剂、微球、透皮贴、凝胶、散剂、微丸、乳浆剂、糖锭、霜剂、糊剂、膏药、洗剂、盘剂、栓剂、用于鼻腔或口服的液体喷雾剂、用于吸入的干粉或气溶胶制剂、用于静脉注射的组合物和剂型等。应该理解的是,对本发明有用的制剂和组合物并不限于本文所述的特定制剂和组合物。

[0521] 对于口服应用,特别适合的是片剂、药片、液体、滴剂、栓剂,或胶囊、囊片和凝胶帽。用于口服的组合物可根据本领域已知的任何方法制备,这种组合物可包含一种或多种选自惰性无毒药用辅料的药剂,这些辅料适合于制造片剂。这些辅料包括,例如惰性稀释剂,如乳糖;造粒剂和崩解剂,如玉米淀粉;黏合剂,如淀粉;和润滑剂,如硬脂酸镁。片剂可以是未包衣的,也可以用已知的技术进行包衣,以达到美观的效果或延迟活性成分的释放。用于口服的制剂也可以以硬胶囊的形式出现,其中活性成分与惰性稀释剂混合。

[0522] 对于肠外给药,所公开化合物可以配制成注射剂或输液,例如,静脉注射、肌肉注射或皮下注射剂或输液,或以栓塞剂量或连续输液的方式给药。可使用油性或水性载体中的混悬液、溶液或乳剂,也可选择含有其他制剂,如混悬剂、稳定剂或分散剂。

[0523] 本领域的技术人员将认识到或能够利用常规实验来确定与本文所述的具体程序、实施方案、权利要求书和实施例的许多等同物。这样的等同物被认为是在本发明的范围内,并被本发明所附的权利要求所涵盖。例如,应当理解,反应条件的修改,包括但不限于反应时间、反应大小/体积和实验试剂,如溶剂、催化剂、压力、大气条件(如氮气气氛)和还原剂/氧化剂,本领域公认的替代物和使用不超过常规的实验,都属于本申请的范围。

[0524] 应该理解的是,凡是本文提供的数值和范围,这些数值和范围所包含的所有数值和范围,都意味着包含在本发明的范围之内。此外,属于这些范围的所有数值,以及数值范围的上限或下限,也是本申请所考虑的。

[0525] 下面的实施例进一步说明了本发明的各个方面。然而,它们决不是对本文所述的本发明的教导或披露的限制。

[0526] 实施例

[0527] 下面的实施例进一步说明了本发明,这些实施例不应解释为进一步限制。除非另有说明,本发明的实践将采用有机合成、细胞生物学、细胞培养、分子生物学、转基因生物学、微生物学和免疫学的常规技术,这些技术属于本领域的技术。

[0528] 一般程序

[0529] 液相色谱质谱 (LCMS) 数据是在Shimadzu LCMS-2020上用LabSolutions软件获得的。质谱数据是由LCMS分析报告的。质谱分析 (MS) 通过大气压化学电离 (APCI)、电喷雾电离 (ESI)、电子冲击电离 (EI) 或电子散射 (ES) 电离源进行。

[0530] 核磁共振 (NMR) 数据是在布鲁克AVANCE III HD或布鲁克AVANCE NEO仪器上用Topspin 3.5p17或Topspin 4.1.1软件获得。除非另有说明,质子核磁共振 (^1H NMR) 的化学位移是以四甲基硅烷的百万分之一下移为单位报告的,并在300或400兆赫的光谱仪上记录。化学位移以百万分之几 (ppm, δ) 表示,参考氘代溶剂残留峰。

[0531] 实施例1:合成程序

[0532] 制备本发明化合物的合成程序对于普通技术人员来说是很容易得到的。除非另有说明,起始材料一般从商业来源获得。相关化合物的合成程序可以在例如美国申请号17/104,993和PCT申请号PCT/US20/62320中找到,这两份申请都是在2020年11月25日提交的,并且这两份申请都明确地通过引用而并入本文。

[0533] 下面的合成实施例中使用了以下的缩写:

[0534] AcOH=乙酸

[0535] DCM=二氯甲烷

[0536] MsCl=甲磺酰氯

[0537] MeOH=甲醇

[0538] THF=四氢呋喃

[0539] EtOH=乙醇

[0540] PtO_2 =二氧化铂

[0541] HATU=1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸酯

[0542] DIPEA或DIEA=N,N-二异丙基乙胺

[0543] ^tBu =叔丁基

[0544] ACN或MeCN=乙腈

[0545] PE=石油醚

[0546] EtOAc=乙酸乙酯

[0547] DMF=二甲基甲酰胺

[0548] TFA=三氟乙酸

[0549] LiOH=氢氧化锂

[0550] min=分钟

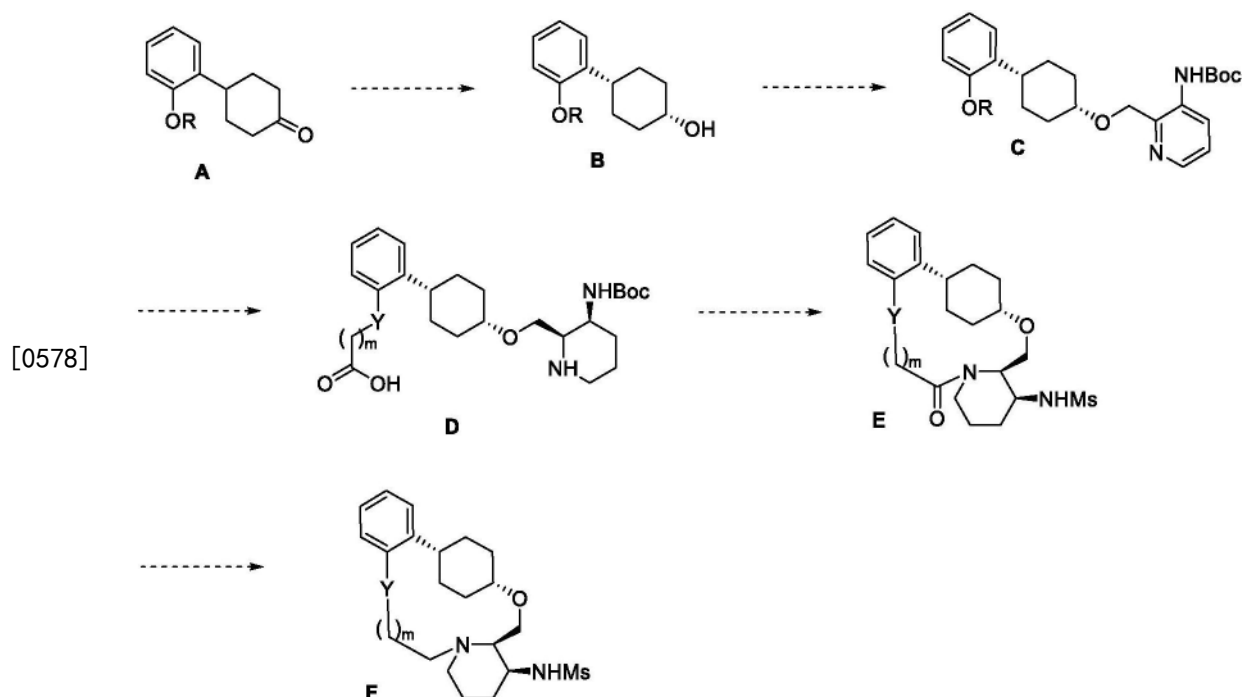
[0551] hr=小时

[0552] NaH=氢化钠

[0553] $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ =三(二亚苄基丙酮)二钯(0)

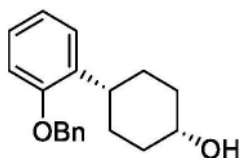
[0554] DMSO=二甲基亚砷

- [0555] i-PrOH=异丙醇
 [0556] Pd/C=钯碳
 [0557] XantPhos=4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽
 [0558] Boc=叔丁氧羰基
 [0559] Ms=甲磺酰基
 [0560] Bn=苄基
 [0561] Et=乙基
 [0562] Cbz=苄氧羰基
 [0563] PMB=对甲氧苯甲基
 [0564] DBU=1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
 [0565] NBS=N-溴代丁二酰亚胺
 [0566] Pd(dppf)Cl₂= [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)
 [0567] DMAP=4-(二甲氨基)吡啶
 [0568] NCS=N-氯代丁二酰亚胺
 [0569] DMPU=1,3-甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮
 [0570] LDA=二异丙基氨基锂
 [0571] TfO=三氟甲磺酸酯
 [0572] KHMDS=双(三甲基硅烷基)氨基钾
 [0573] KOAc=醋酸钾
 [0574] XPhos=2-双环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯
 [0575] Et₃N或TEA=三乙胺
 [0576] TMSOTf=三氟甲磺酸三甲基硅酯。
 [0577] 方案1



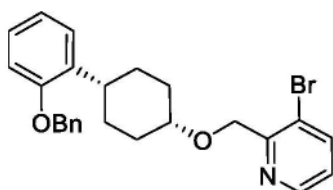
- [0579] 实施例1.1

[0580]



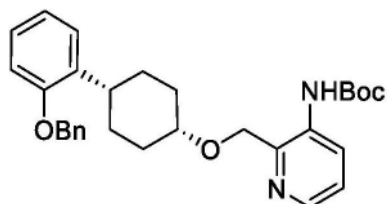
[0581] 将四氢呋喃(2.1L)中的4-[2-(苄氧基)苯基]环己-1-酮(210g,749mmol,1.00当量)置于5L的4颈圆底烧瓶中,用氮气吹扫并保持惰性气氛。随后,在0℃的搅拌下,滴加三仲丁基硼氢化锂(1mol/L,THF)(1123mL,5257mmol,1.50当量)。所得溶液在室温下搅拌4小时。然后通过加入水/冰来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯萃取,有机相用盐水洗涤。混合物用无水硫酸钠干燥,过滤,在真空下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱,用乙酸乙酯/石油醚(1:100-1:5)提纯,得到137g(64%)的(1s,4s)-4-[2-(苄氧基)苯基]环己-1-醇,为固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.45-7.26(6H,m),7.16(1H,dd),6.98-6.90(2H,m),5.09(2H,s),4.13(1H,s),3.12-3.02(1H,m),1.93-1.82(4H,m),1.73-1.41(4H,m)。

[0582]

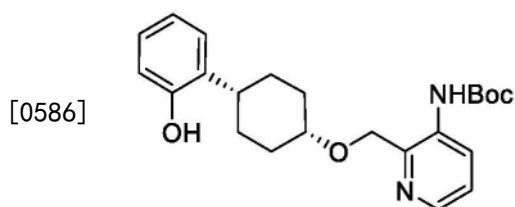


[0583] 将四氢呋喃(200mL)中的NaH(60重量%,26.9g,2.00当量)置于2L的4颈圆底烧瓶中,用氮气吹扫并保持惰性气氛。随后,在50至55℃的条件下,在搅拌下滴加(1s,4s)-4-[2-(苄氧基)苯基]环己-1-醇(95g,336mmol,1.00当量)在THF(200mL)中的溶液。搅拌2小时后,在50至55℃的温度下,向其中搅拌下滴加加入3-溴-2-(溴甲基)吡啶(143.5g,571mmol,1.70当量)在四氢呋喃(550mL)中的溶液。所得溶液在50至55℃下搅拌14小时。反应混合物进行冷却。然后通过加入水来淬灭反应。所得溶液用乙酸乙酯萃取,合并有机层并用无水硫酸钠干燥。过滤掉固体物质。所得混合物在真空下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱,用乙酸乙酯/石油醚(1:100-1:2)提纯,得到94g(62%)3-溴-2-([(1s,4s)-4-[2-(苄氧基)苯基]环己基]氧基)甲基)吡啶,为固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.57(1H,d),7.90(1H,dd),7.48-7.26(6H,m),7.18-7.14(2H,m),6.98-6.91(2H,m),5.12(2H,s),4.77(2H,s),3.86(1H,s),3.17-3.10(1H,m),2.20-2.15(2H,m),1.98-1.88(2H,m),1.69-1.57(4H,m)。

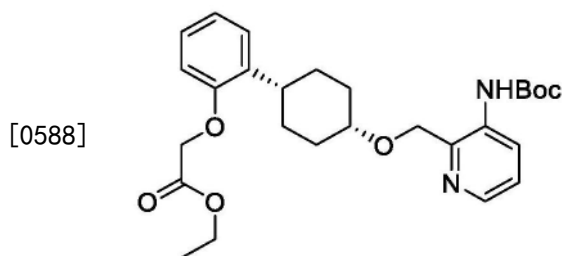
[0584]



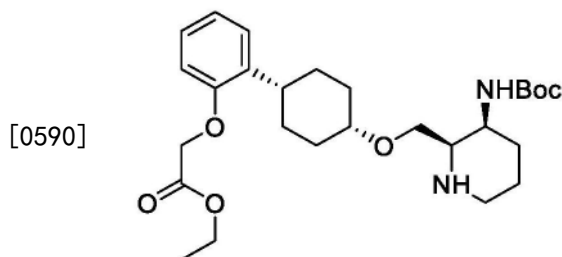
[0585] 在2L的4颈圆底烧瓶中,用氮气吹扫并保持惰性气氛,加入Xantphos(10.7g,18mmol,0.10当量)、Cs₂CO₃(84g,258mmol,1.39当量)、3-溴-2-([(1s,4s)-4-[2-(苄氧基)苯基]环己基]氧基)甲基)吡啶(84g,185mmol,1.00当量)、Pd₂(dba)₃(8.5g,9mmol,0.05当量)和二氧杂环己烷(840mL)中的氨基甲酸叔丁酯(26g,222mmol,1.20当量)。所得溶液在至100℃下搅拌5小时。过滤掉固体物质。滤液在真空下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱,用乙酸乙酯/石油醚(1:100-1:4)纯化,得到74g(82%)N-[2-([(1s,4s)-4-[2-(苄氧基)苯基]环己基]氧基)甲基)吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯,为固体。



[0587] 将N-[2-([(1s,4s)-4-[2-(2-羟基苯基)环己基]氧基]甲基)吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(74g,151mmol,1.00当量)和乙醇(740mL)中的Pd/C(7.4g,10重量%)置于2L的3颈圆底烧瓶中,然后,通入氢气。所得溶液在室温下搅拌14小时。过滤掉固体物质。滤液在真空下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱,用乙酸乙酯/石油醚(1:100-1:2)纯化,得到51.36g(85%) N-[2-([(1s,4s)-4-(2-羟基苯基)环己基]氧基]甲基)吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯,为固体。LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+=399.1$; ^1H NMR(300MHz,CDCl₃): δ 8.65(1H,s),8.47(1H,d),8.19(1H,q),7.26-7.21(1H,m),7.09-7.03(1H,m),6.92-6.86(1H,m),6.75(1H,q),5.77(1H,s),4.84(1H,s),3.80(1H,s),2.94-2.93(1H,m),2.15-2.06(2H,m),1.88-1.47(7H,m),1.45(9H,s),1.26(1H,d)。

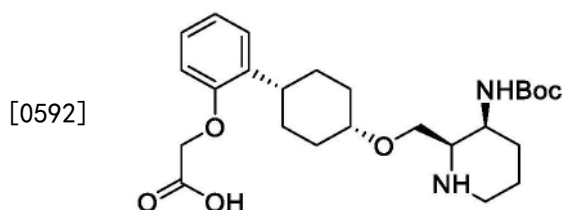


[0589] 用氮气吹扫250mL的圆底烧瓶并保持惰性气氛,加入N-[2-([(1s,4s)-4-(2-羟基苯基)环己基]氧基]甲基)吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(8g,20.075mmol,1当量)、K₂CO₃(13.97g,100.35mmol,5当量)、丙酮(120mL)和溴乙酸乙酯(5.03g,30.119mmol,1.5当量)。所得溶液在50℃下搅拌24小时。过滤掉固体物质。滤液在真空下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱,用乙酸乙酯/石油醚(1:2)纯化,得到2-[2-[(1s,4s)-4-([3-[(叔丁氧羰基)氨基]吡啶-2-基]甲氧基)环己基]苯氧基]乙酸乙酯(8.7g,89.43%),为黄色油状物。LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+=485$ 。

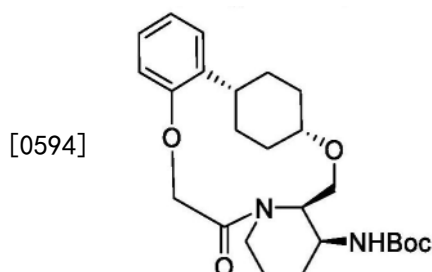


[0591] 在氢气气氛下,在室温下,向2-[2-[(1s,4s)-4-([3-[(叔丁氧羰基)氨基]吡啶-2-基]甲氧基)环己基]苯氧基]乙酸乙酯(7.89g,16.268mmol,1当量)在MeOH(142mL)和AcOH(15.8mL)的搅拌混合物中加入PtO₂(1.85g,8.142mmol,0.50当量)。所得混合物在室温下在氢气气氛下搅拌2小时。所得混合物进行过滤,滤饼在减压下浓缩。在0℃下,用饱和NaHCO₃(水溶液)淬灭反应。所得混合物用CH₂Cl₂萃取(3x 500mL)。合并的有机层用盐水洗涤(3x 200mL),用无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩,得到非对映体的顺式和反式混合物(7g,88.7%),为固体。通过制备型薄层层析(DCM/MeOH=20:1)纯化粗品,得到2-(2-

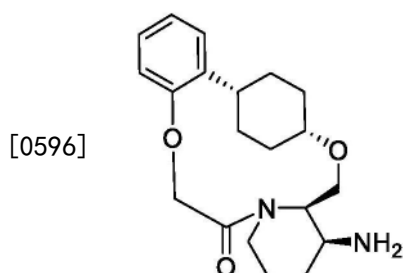
((1S, 4s) - 4 - ((3 - ((叔丁氧羰基) 氨基) 哌啶 - 2 - 基) 甲氧基) 环己基) 苯氧基) 乙酸乙酯 (4.1g) 的顺式外消旋混合物和反式外消旋混合物 (1.7g)。LCMS (ESI) : m/z $[M+H]^+ = 491$ 。



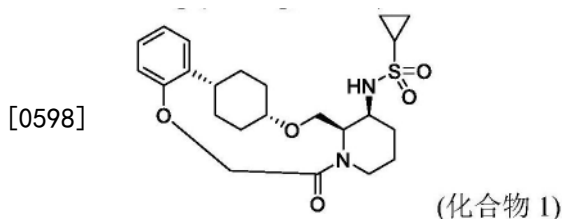
[0593] 在氮气环境下,向500mL的圆底烧瓶中加入2-(2-((1S, 4s) - 4 - ((3 - ((叔丁氧羰基) 氨基) 哌啶 - 2 - 基) 甲氧基) 环己基) 苯氧基) 乙酸乙酯的顺式外消旋混合物 (4.1g, 8.356mmol, 1当量)、MeOH (30mL)、THF (60mL)、H₂O (30mL) 和氢氧化锂 (83mg, 3.465mmol, 5当量)。反应在室温下搅拌2小时。浓缩反应物,残余物在以下条件下通过反相色谱纯化,然后冷冻干燥,得到2-(2-((1s, 4s) - 4 - ((3 - ((叔丁氧羰基) 氨基) 哌啶 - 2 - 基) 甲氧基) 环己基) 苯氧基) 乙酸 (2.35g, 60.8%), 为固体。LCMS (ESI) : m/z $[M+H]^+ = 463$ 。



[0595] 在氮气气氛下,向2000mL的圆底烧瓶中加入2-(2-((1s, 4s) - 4 - ((3 - ((叔丁氧羰基) 氨基) 哌啶 - 2 - 基) 甲氧基) 环己基) 苯氧基) 乙酸 (100mg, 0.216mmol, 1当量)、MeCN (36mL)、DMF (9mL)、HATU (124mg, 0.326mmol, 1.51当量) 和DIPEA (56mg, 0.436mmol, 2.02当量)。所得溶液在室温下搅拌3小时。LCMS显示转化完全。所得混合物进行浓缩。粗制产物 ((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基) 氨基甲酸叔丁酯直接用于下一个步骤,无需纯化。LCMS (ESI) : m/z $[M+H]^+ = 445$ 。

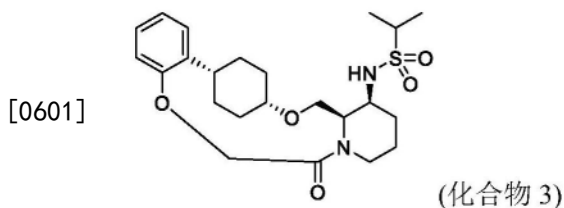


[0597] 用氮气吹扫500mL的圆底烧瓶并保持惰性气氛,加入粗制混合物 ((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基) 氨基甲酸叔丁酯 (2g, 4.499mmol, 1当量)、DCM (120mL) 和TFA (40mL)。所得溶液在25℃下搅拌1小时。LCMS显示转化完全。所得混合物在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化粗品,得 (2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 5³-氨基-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮 32.1g (800mg, 51.6%), 为固体。LCMS (ESI) : m/z $[M+H]^+ = 345$ 。



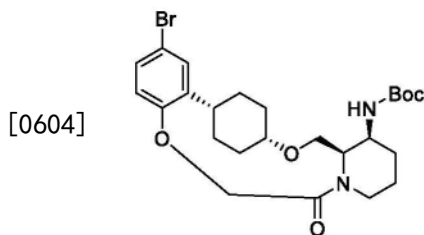
[0599] 在氮气气氛下,在室温下,向 $(2^1S,2^4S,5^2R,5^3S)$ -5³-氨基-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(100mg,1.0当量,0.3mmol)和DIEA(112mg,3.0当量,0.9mmol)在二氯甲烷(5mL)中的搅拌混合物中加入环丙磺酰氯(81mg,2.0当量,0.6mmol)。所得混合物在室温下搅拌5小时。所得混合物在减压下浓缩。残余物用制备型薄层层析和手性HPLC纯化,得到N-(($2^1S,2^4S,5^2R,5^3S$)-6-氧代-3,8-二氧代-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)环己烷杂环辛烷-5³-基)环丙磺酰胺(55mg,41%),为固体。LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+=449$; ^1H NMR(400Mhz,氯仿-d) δ 7.16-7.22(m,1H),7.11(dd,J=7.5,1.7Hz,1H),6.89-6.95(m,1H),6.77(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),5.23-5.35(m,1H),5.13(d,J=10.5Hz,1H),4.32(dd,J=9.3,6.3Hz,2H),3.82-3.87(m,1H),3.67-3.75(m,3H),3.46-3.63(m,2H),2.49-2.73(m,3H),2.17-2.30(m,1H),2.03(s,2H),1.84-1.99(m,3H),1.58-1.63(m,1H),1.48-1.58(m,1H),1.34-1.47(m,3H),1.13-1.32(m,5H),1.01-1.11(m,1H),0.84-0.94(m,1H)。

[0600] 实施例1.2

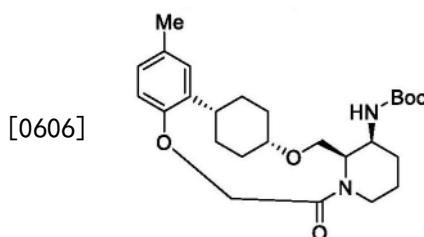


[0602] 在氮气气氛下,在室温下,向 $(2^1S,2^4S,5^2R,5^3S)$ -5³-氨基-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(100mg,1.0当量,0.3mmol)和DBU(132mg,3.0当量,0.9mmol)在二氯甲烷(20mL)中的搅拌混合物中加入丙烷-2-磺酰氯(82mg,2.0当量,0.6mmol)。在氮气气氛下,在室温下,所得混合物搅拌2小时。残余物用反向快速色谱法和手性HPLC纯化,得到N-(($2^1S,2^4S,5^2R,5^3S$)-6-氧代-3,8-二氧代-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)环己烷杂环辛烷-5³-基)丙-2-磺酰氯(50mg,37%),为固体。LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+=451$; ^1H NMR(400Mhz,氯仿-d) δ 7.15-7.22(m,1H),7.11(dd,J=7.4,1.8Hz,1H),6.85-6.95(m,1H),6.77(dd,J=8.1,1.2Hz,1H),5.16-5.23(m,1H),5.11-5.15(m,1H),4.27-4.35(m,1H),4.23-4.27(m,1H),3.83-3.87(m,1H),3.65-3.77(m,3H),3.51-3.54(m,2H),3.05-3.28(m,1H),2.50-2.73(m,2H),2.18-2.31(m,1H),2.09-2.11(m,3H),1.92-1.97(m,1H),1.85-1.87(m,1H),1.65-1.68(m,2H),1.46-1.51(m,1H),1.41-1.46(m,7H),1.33-1.40(m,2H)。

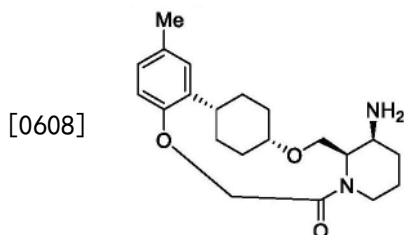
[0603] 实施例1.3



[0605] 在氮气气氛下,在室温下,向((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g,1.0当量,3.3mmol)在MeCN(50mL)和THF(50mL)中的搅拌混合物中加入NBS(1.2g,2.0当量,6.7mmol)。所得混合物在减压下浓缩。粗品用PE/EtOAc(10:1,30mL)重结晶,得到(2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁵-溴-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g,90.5%),为固体。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=523。

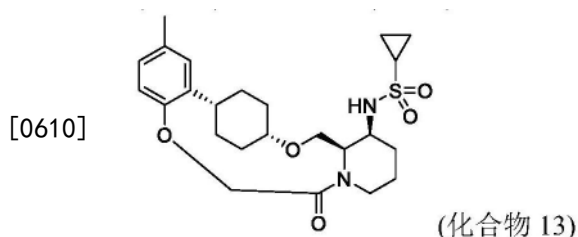


[0607] 在氮气气氛下,在室温下,向(2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁵-溴-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,1.0当量,1.9mmol)、MeB(OH)₂(0.23g,2.0当量,3.8mmol)和Pd(dppf)Cl₂(0.14g,0.1当量,0.2mmol)在1,4-二氧杂环己烷(100mL)和H₂O(10mL)中的搅拌混合物中加入K₂CO₃(0.79g,3.0当量,5.7mmol)。在氮气气氛下,在100℃下,将所得混合物搅拌4小时。过滤后,滤液在减压下浓缩。残余物用制备型薄层层析纯化,得到(2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁵-甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)氨基甲酸叔丁酯(525mg,41.9%),为固体。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=459。



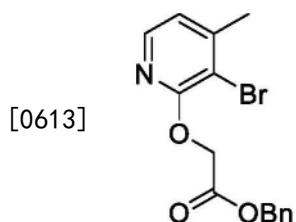
[0609] 向(2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁵-甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,1.0当量,2.2mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中加入三氟乙酸(1.24g,5.0当量,10.9mmol)。在室温下,所得混合物搅拌2小时。混合物在减压下浓缩。所得混合物用二氯甲烷(50mL)稀释。合并的有机层用NaHCO₃(3x500 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化粗品,得(2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-氨基-1⁵-甲基-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(440mg,51.0%),为固体。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=359;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ6.94(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),6.88(d,J=2.3Hz,1H),6.71(d,J=8.1Hz,1H),5.76(s,1H),5.24(d,J=10.5Hz,1H),4.77-4.88(m,1H),3.88(d,J=10.5Hz,

1H), 3.72-3.81 (m, 1H), 3.59-3.65 (m, 2H), 3.45 (dd, J=9.0, 3.8Hz, 1H), 2.87-2.91 (m, 1H), 2.59-2.70 (m, 1H), 2.16-2.19 (m, 4H), 2.07-2.11 (m, 1H), 1.55-1.74 (m, 5H), 1.15-1.46 (m, 6H) .



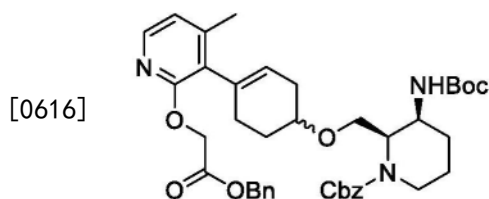
[0611] 向(2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) -5³-氨基-1⁵-甲基-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(220mg, 1.0当量, 0.61mmol)、DMAP(15mg, 0.2当量, 0.12mmol)和DIEA(238mg, 3.0当量, 1.8mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中加入环丙磺酰氯(173mg, 2.0当量, 1.2mmol)。在氮气气氛和25℃下搅拌4小时后,所得混合物在减压下浓缩。残余物通过制备型薄层层析和手性制备型HPLC纯化,得到N-((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) -1⁵-甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)环丙磺酰胺(89.5mg, 33%),为固体。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=463; ¹H NMR(400Mhz, 氯仿-d) δ6.97 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 6.92 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.23-5.34 (m, 1H), 5.11 (d, J=10.6Hz, 1H), 4.54 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.27 (d, J=10.6Hz, 1H), 3.81-3.86 (m, 1H), 3.69-3.72 (m, 3H), 3.42-3.62 (m, 2H), 2.58-2.73 (m, 1H), 2.47-2.57 (m, 2H), 2.13-2.30 (m, 4H), 2.00-2.04 (m, 2H), 1.82-1.96 (m, 2H), 1.32-1.54 (m, 5H), 1.01-1.31 (m, 5H) .

[0612] 实施例1.4



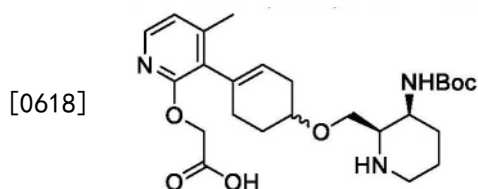
[0614] 在0℃下,向2-羟基乙酸苄酯(21.9g, 5.0当量, 131.6mmol)在DMF(100mL)中的搅拌混合物中分批加入NaH(60%, 5.26g, 5.0当量, 131.6mmol)。

[0615] 在氮气气氛下,在0℃下,将所得混合物搅拌30分钟。在室温下,向上述混合物中加入3-溴-2-氟-4-甲基吡啶(5.00g, 1.0当量, 26.314mmol),所得混合物在80℃下再搅拌2小时。在0℃下,通过加入饱和NH₄Cl(水溶液)(500mL)来淬灭反应。所得混合物用EtOAc萃取(3x 200mL)。合并的有机层用水(3x300 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。残余物通过反向快速色谱法纯化,得到2-((3-溴-4-甲基吡啶-2-基)氧)乙酸苄酯(7.3g, 83.0%),为油状物。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=337。

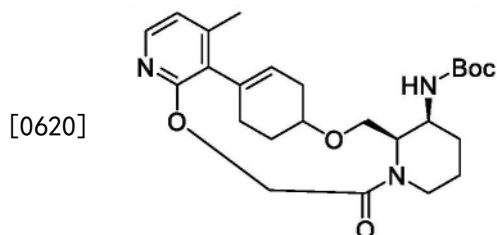


[0617] 向(2R,3S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-

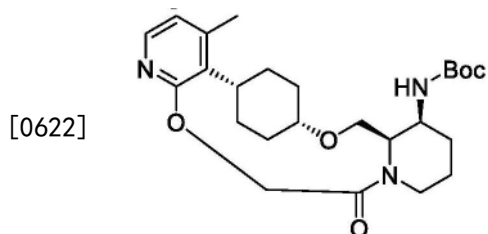
2-基)环己-3-烯-1-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(5.00g,1.0当量,3.51mmol)和2-((3-溴-4-甲基吡啶-2-基)氧)乙酸苄酯(1.41g,1.2当量,4.21mmol)于1,4-二氧杂环己烷(20mL)和水(5.0mL)的溶液中加入 Na_2CO_3 (1.12g,3.0当量,10.5mmol)和Pd(dppf) Cl_2 (385mg,0.15当量,0.53mmol)。在氮气气氛下,在80℃下,将反应混合物搅拌2小时。粗品通过反向快速色谱法纯化,得到(2R,3S)-2-(((4-(2-(苄氧基)-2-氧代乙氧基)-4-甲基吡啶-3-基)环己烷-1-烯基)氧基)甲基)-3-((叔丁氧羰基)氨基)哌啶-1-甲酸苄酯(2.0g,80.0%),为油状物。



[0619] 在氮气气氛下,向(2R,3S)-2-(((4-(2-(苄氧基)-2-氧代乙氧基)-4-甲基吡啶-3-基)环己-3-烯-1-基)氧基)甲基)-3-((叔丁氧羰基)氨基)哌啶-1-羧酸苄酯(2.00g,1.0当量,2.86mmol)在异丙醇(30mL)的溶液中加入Pd/C(152mg,0.5当量,1.43mmol)。在室温下,所得混合物用氢气球在氢气气氛中氢化15小时。混合物通过 Celite® (Imerys Minerals California Inc., San Jose, CA) 垫过滤,并减压浓缩,得到粗品。粗品通过反向快速色谱法纯化,得到2-((3-(4-((2R,3S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)哌啶-2-基)甲氧基)环己-1-烯基)-4-甲基吡啶-2-基)氧)乙酸(950mg,69.9%),为固体。LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=477$ 。

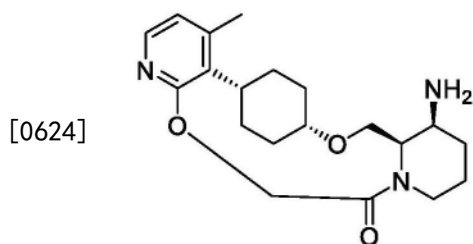


[0621] 在氮气气氛下,在25℃,向2-((3-(4-((2R,3S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)哌啶-2-基)甲氧基)环己-1-烯基)-4-甲基吡啶-2-基)氧)乙酸(900mg,1.0当量,1.89mmol)和DIEA(734mg,3.0当量,5.68mmol)在MeCN(400mL)中的搅拌混合物中加入HATU(1.08g,1.5当量,2.84mmol)。所得混合物在25℃下搅拌2小时。混合物在减压下浓缩。粗品通过反向快速色谱法提纯,得到((5²R,5³S,E)-1⁴-甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-1(3,2)-吡啶杂-5(2,1)-哌啶杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-2¹-烯-5³-基)氨基甲酸叔丁酯(650mg,75.1%),为固体。LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=469$ 。



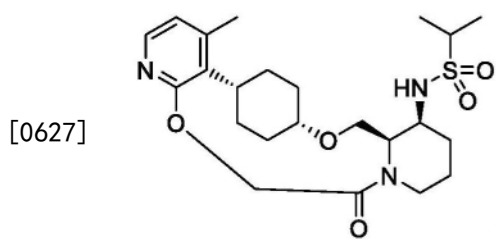
[0623] 向((5²R,5³S,E)-1⁴-甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-1(3,2)-吡啶杂-5(2,1)-哌啶杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-2¹-烯-5³-基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g,1.0当量,2.6mmol)在MeOH(200mL)和乙酸(20.0mL)的溶液中加入Pd/C(0.56g,10重量%,0.2当量,0.52mmol)。在氮

气氛下,将反应混合物搅拌5天。粗品通过反向快速色谱法纯化,得到((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁴-甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-1(3,2)-吡啶杂-5(2,1)-哌啶杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,41.0%)为固体。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=461。



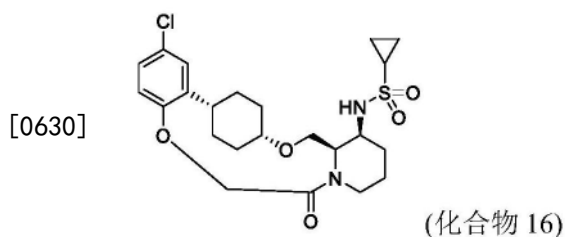
[0625] 向((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁴-甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-1(3,2)-吡啶杂-5(2,1)-哌啶杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.0当量,0.87mmol)在DCM(15mL)和TFA(3mL)的溶液。在氮气气氛下,在25℃下,将反应混合物搅拌1小时。所得混合物用二氯甲烷(3x30 mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。

[0626] 过滤后,滤液在减压下浓缩。粗品通过反向快速色谱法纯化,得到(2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-氨基-1⁴-甲基-3,8-二氧杂-1(3,2)-吡啶杂-5(2,1)-哌啶杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(230mg,73.5%),为固体。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=360。



[0628] 在氮气气氛下,于25℃下,向(2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-氨基-1⁴-甲基-3,8-二氧杂-1(3,2)-吡啶杂-5(2,1)-哌啶杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(50mg,1.0当量,0.14mmol)和DBU(170mg,8.0当量,1.12mmol)在DCM(6mL)中的搅拌溶液中,滴加丙烷-2-磺酰氯(99mg,5.0当量,0.70mmol)在DCM(0.4mL)中的溶液。所得混合物在25℃下搅拌4小时。滤液在减压下浓缩,残余物通过制备型薄层层析纯化,得到N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁴-甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-1(3,2)-吡啶杂-5(2,1)-哌啶杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)丙烷-2-磺酰胺(55mg,85%),为固体。粗品通过制备型手性HPLC纯化,得到纯的对映体。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=466;¹H NMR(400Mhz,甲醇-d₄)δ7.77-7.85(m,1H),6.81(dd,1H),5.18-5.37(m,2H),4.53(dd,1H),3.98(t,1H),3.81(d,1H),3.54-3.64(m,2H),3.45(d,1H),3.23-3.30(m,1H),2.89-3.11(m,2H),2.67(dd,1H),2.34(s,4H),2.21(d,1H),1.88(d,3H),1.62-1.82(m,2H),1.42-1.60(m,2H),1.27-1.42(m,8H),1.20(d,1H)。

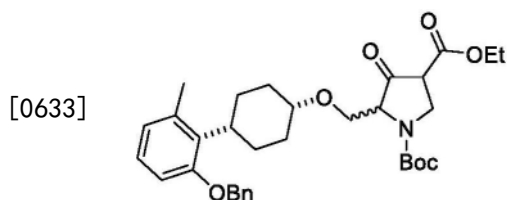
[0629] 实施例1.5



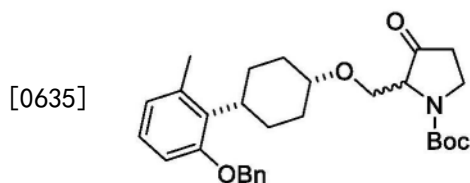
[0631] 在氮气气氛下,在室温下,向N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-

哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)环丙磺酰胺(100mg,1.0当量,0.2mmol)在MeCN(5mL)和THF(5mL)中的搅拌溶液中加入NCS(59mg,2.0当量,0.4mmol)。在氮气气氛下,在室温下,所得混合物搅拌3小时。所得混合物在减压下浓缩。残余物通过反向快速色谱法纯化,得到N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁵-氯-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)环丙磺酰胺(64.6mg,60%),为固体。LCMS (ESI):m/z[M+H]⁺=483;¹H NMR(400Mhz,氯仿-d)δ7.14(dd,J=8.5,2.6Hz,1H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),6.69(d,J=8.6Hz,1H),5.25-5.33(m,1H),5.11(d,J=10.4Hz,1H),4.40(d,J=8.1Hz,1H),4.27(d,J=10.4Hz,1H),3.83(t,J=9.2Hz,1H),3.65-3.70(m,3H),3.42-3.62(m,2H),2.44-2.67(m,3H),2.12-2.27(m,1H),2.00-2.07(m,2H),1.84-1.97(m,2H),1.62-1.67(m,2H),1.33-1.54(m,4H),1.02-1.30(m,5H)。

[0632] 实施例1.6

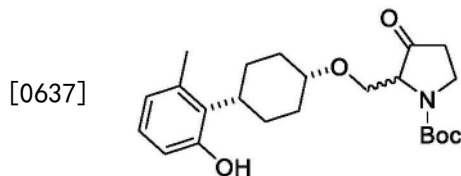


[0634] 在氮气气氛下,在-78℃下,向3-乙基4-氧代吡咯烷-1,3-二甲酸叔丁酯(1.12g,1.0当量,4.35mmol)和DMPU(1.92g,3.5当量,15.0mmol)在THF(30mL)中的搅拌溶液中,在5分钟内滴加LDA(5.19mL,8.8当量,48.4mmol)。所得混合物在至-78℃下再搅拌1.5小时。在-78℃下,在5分钟内,向上述混合物中滴加1-(苄氧基)-2-[4-(氯甲氧基)环己基]-3-甲基苯(1.58g,1.1当量,4.57mmol)在THF(5mL)中的溶液。所得混合物在-78℃再搅拌30分钟,然后所得混合物在室温下再搅拌小时。用水淬灭反应,用EtOAc(3x50mL)萃取混合物。有机层用无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。残余物经反向快速色谱法纯化,得到3-乙基5-((((1s,4s)-4-(2-(苄氧基)-6-甲基苯基)环己基)氧基)甲基)-4-氧代吡咯烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)酯(2.25g,91.4%),为油状物。LCMS (ESI):m/z[M+H]⁺=566;¹H NMR(400Mhz,氯仿-d)δ7.33-7.49(m,4H),7.29-7.33(m,1H),6.91-7.03(m,1H),6.62-6.81(m,2H),5.13-5.16(m,2H),3.96-4.35(m,5H),3.72-3.94(m,2H),3.39-3.67(m,2H),2.56-2.74(m,1H),2.30-2.34(m,5H),1.86-2.12(m,2H),1.50(d,J=3.5Hz,9H),1.37-1.47(m,4H),1.22-1.27(m,3H)。

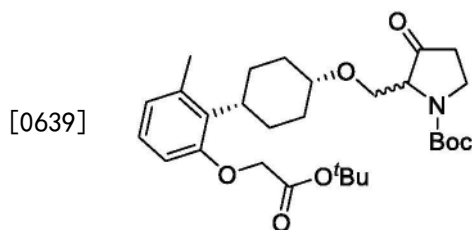


[0636] 在125℃下,将3-乙基5-((((1s,4s)-4-(2-(苄氧基)-6-甲基苯基)环己基)氧基)甲基)-4-氧代吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯(2.0g,3.54mmol)在DMSO(10mL)和水(1mL)中的溶液搅拌2小时。在室温下,用水将反应淬灭。所得混合物用EtOAc(3x20mL)萃取,滤液在减压下浓缩。残余物经反向快速色谱法纯化,得到2-((((1s,4s)-4-(2-(苄氧基)-6-甲基苯基)环己基)氧基)甲基)-3-氧代吡咯烷-1-二甲酸叔丁酯(1.83g,100%),为油状物。LCMS (ESI):m/z[M+H]⁺=494;¹H NMR(400Mhz,氯仿-d)δ7.34-7.44(m,4H),7.29-7.34(m,1H),

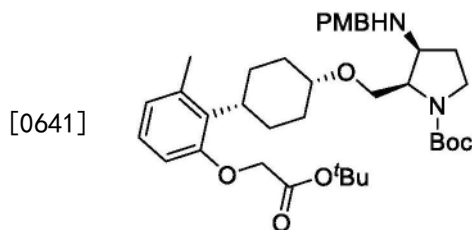
6.96 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.90-3.94 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.52-3.57 (m, 1H), 2.36-2.41 (m, 7H), 1.93-2.02 (m, 2H), 1.47-1.50 (m, 10H), 1.38-1.47 (m, 4H).



[0638] 在氮气气氛下,在室温下,将2-[[[4-[2-(苄氧基)-6-甲基苯基]环己基]氧基]甲基]-3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.78g,1.0当量,3.61mmol)和Pd/C(1.19g,3.1当量,0.011mmol)在EtOH(25mL)中的混合物搅拌过夜。所得混合物进行过滤,滤液在减压下浓缩。残余物经反向快速色谱法纯化,得到2-(((1s,4s)-4-(2-羟基-6-甲基苯基)环己基)氧基)甲基)-3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.48g,100%),为油状物。LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+=404$; ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 6.93 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 3.92-3.96 (m, 4H), 3.67 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.61-2.63 (m, 2H), 2.45-2.47 (m, 1H), 2.31-2.33 (m, 3H), 2.01-2.05 (m, 1H), 1.85-1.87 (m, 1H), 1.43-1.60 (m, 11H), 1.22-1.43 (m, 3H).

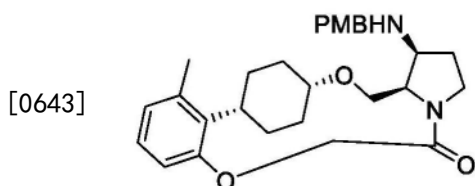


[0640] 在氮气气氛下,向2-(((1s,4s)-4-(2-羟基-6-甲基苯基)环己基)氧基)甲基)-3-氧代吡咯烷-1-甲酸酯(1.27g,1.0当量,3.15mmol)和 K_3PO_4 (5.34g,8.0当量,25.2mmol)在MeCN(25mL)中的搅拌混合物中,在2分钟内滴加2-溴乙酸叔丁酯(3.68g,6.0当量,18.9mmol)。所得混合物在25℃下搅拌5小时。反应混合物经反向快速色谱法纯化,得到2-(((1s,4s)-4-(2-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-6-甲基苯基)环己基)氧基)甲基)-3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.57g,84%),为油状物。LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+=518$; ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.00 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.48-4.62 (m, 1H), 4.01 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.80-3.86 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.48-2.67 (m, 2H), 2.32-2.35 (m, 3H), 1.93-1.96 (m, 2H), 1.52 (s, 18H), 1.40-1.43 (m, 2H), 1.33-1.36 (m, 2H).



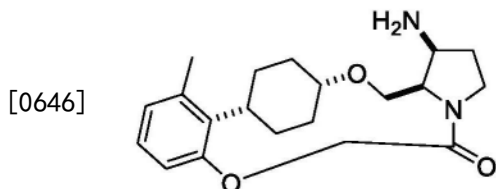
[0642] 在氮气气氛下,向2-(((1s,4s)-4-(2-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)-6-甲基苯基)环己基)氧基)甲基)-3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.34g,1.0当量,2.59mmol)、(4-甲

氧基苯基) 甲胺 (2.13g, 6.0当量, 15.5mmol) 和 MgSO_4 (623mg, 2.0当量, 5.18mmol) 在DCM (40mL) 中的搅拌混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (4.39g, 8.0当量, 20.7mmol)。所得混合物在25℃下搅拌4小时。混合物进行过滤, 滤液在减压下浓缩。粗品经反向快速色谱法纯化, 得到 (2R, 3S) - 2 - (((1S, 4S) - 4 - (2 - (2 - (叔丁氧基) - 2 - 氧代乙氧基) - 6 - 甲基苯基) 环己基) 氧基) 甲基) - 3 - ((4 - 甲氧基苄基) 氨基) 吡咯烷 - 1 - 羧酸叔丁酯 (1.7g, 99%), 为油状物。LCMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 640.45$; ^1H NMR (400Mhz, 氯仿-d) δ 7.30 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.00 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 6.77 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.57 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.47-3.50 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.17-3.31 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.11-2.14 (m, 2H), 2.00-2.03 (m, 4H), 1.37-1.52 (m, 22H)。



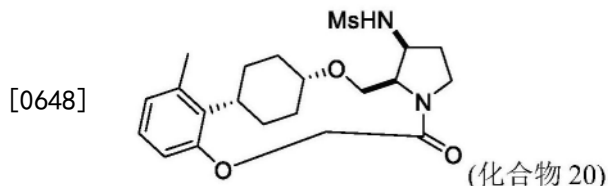
[0644] 在氮气气氛下, 向 (2R, 3S) - 2 - (((1S, 4S) - 4 - (2 - (2 - (叔丁氧基) - 2 - 氧代乙氧基) - 6 - 甲基苯基) 环己基) 氧基) 甲基) - 3 - ((4 - 甲氧基苄基) 氨基) 吡咯烷 - 1 - 甲酸叔丁酯 (1.66g, 1.0当量, 2.60mmol) 在DCM (10mL) 中的搅拌混合物加入TFA (5mL)。所得混合物在25℃下搅拌2小时, 并减压浓缩。粗品经反向快速色谱法纯化, 得到2 - (2 - ((1S, 4S) - 4 - (((2R, 3S) - 3 - ((4 - 甲氧基苄基) 氨基) 吡咯 - 2 - 基) 甲氧基) 环己基) - 3 - 甲基苯氧基) 乙酸 (1.52g, 95%), 为油状物。在氮气气氛下, 向上述混合物和DCM (30mL) 中的二异丙基乙胺 (4.07g, 10.0当量, 31.5mmol) 2分钟内滴加1 - 丙基磷酸环酐 (3.01g, 3.0当量, 9.45mmol)。所得混合物在25℃下搅拌1.5小时。粗品经反向快速色谱法纯化, 得 (2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 5³ - 氨基 - ((4 - 甲氧基苄基) 氨基) - 16 - 甲基 - 3, 8 - 二氧杂 - 5(2, 1) - 哌啶杂 - 1(1, 2) - 苯杂 - 2(1, 4) - 环己烷杂环辛烷 - 6 - 酮 (0.77g, 45%), 为固体。

[0645] LCMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465$; ^1H NMR (400Mhz, 氯仿-d) δ 7.30-7.37 (m, 2H), 7.05 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.87-6.95 (m, 2H), 6.81 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.95 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 4.48 (dd, $J=7.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.32 (m, 2H), 4.14-4.18 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 5H), 3.79 (s, 1H), 3.40-3.56 (m, 3H), 2.87-2.90 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.31-2.35 (m, 3H), 2.13-2.28 (m, 4H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.43-1.54 (m, 1H), 1.32-1.42 (m, 2H), 1.25-1.28 (m, 2H)。



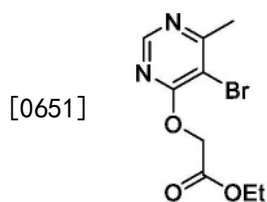
[0647] 在氮气气氛下, 向 (2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 5³ - ((4 - 甲氧基苄基) 氨基) - 16 - 甲基 - 3, 8 - 二氧杂 - 5(2, 1) - 吡咯烷杂 - 1(1, 2) - 苯杂 - 2(1, 4) - 环己烷杂环辛烷 - 6 - 酮 (236mg, 1.0当量, 0.51mmol) 和Pd/C (270mg, 5.0当量, 2.54mmol) 在i-PrOH (20mL) 中的搅拌混合物中加入甲酸铵 (801mg, 25.0当量, 12.7mmol)。所得混合物在85℃下搅拌2小时。混合物进行过滤, 滤液在

减压下浓缩。粗品通过反向快速色谱法纯化,得到(2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-氨基-16-甲基-3,8-二氧杂-5(2,1)-吡咯烷杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环辛烷-6-酮(169mg,96%),为固体。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=345;¹H NMR(400Mhz,氯仿-d)δ7.05(t,J=7.8Hz,1H),6.81(d,J=7.5Hz,1H),6.63(dd,J=8.1,1.2Hz,1H),4.97(d,J=9.9Hz,1H),4.18-4.31(m,4H),3.74-3.79(m,1H),3.63-3.66(m,1H),3.50-3.55(m,1H),3.42(d,J=9.1Hz,1H),2.87-2.91(m,1H),2.52-2.56(m,1H),2.33(s,3H),2.09-2.29(m,4H),1.80-1.89(m,1H),1.47-1.50(m,1H),1.23-1.44(m,3H)。

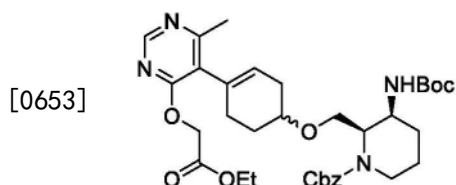


[0649] 在氮气气氛下,向(2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-氨基-16-甲基-3,8-二氧杂-5(2,1)-吡咯烷杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环辛烷-6-酮(155mg,1.0当量,0.45mmol)和DIEA(116mg,2.0当量,0.90mmol)在二氯甲烷(15mL)中的搅拌混合物中在2分钟内滴加MsCl(77.3mg,1.5当量,0.68mmol)。所得混合物在25℃下搅拌2小时。反应混合物在减压下浓缩。粗品用反向快速色谱法纯化,得到N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-16-甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-吡咯烷杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)甲磺酰胺(126mg,65.9%),为固体。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=423;¹H NMR(400Mhz,甲醇-d₄)δ7.03(t,J=7.8Hz,1H),6.77-6.83(m,1H),6.71(d,J=8.1Hz,1H),5.11(d,J=10.3Hz,1H),4.37(dd,J=7.9,3.4Hz,1H),4.26(td,J=10.0,2.1Hz,1H),4.10-4.22(m,3H),3.80(s,1H),3.69(td,J=10.0,7.7Hz,1H),3.51(d,J=9.2Hz,1H),3.04(s,3H),2.95-2.97(m,1H),2.60-2.65(m,1H),2.34-2.48(m,1H),2.31(s,3H),2.12-2.30(m,3H),1.89-1.91(m,1H),1.46-1.60(m,2H),1.29-1.42(m,2H),1.17-1.25(m,1H)。

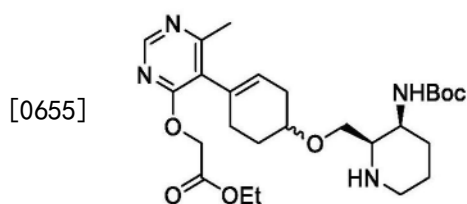
[0650] 实施例1.7



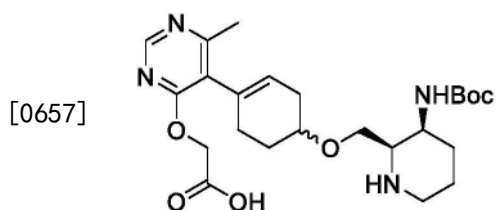
[0652] 在氮气气氛下,在0℃下,向2-羟基乙酸乙酯(5.42g,1.3当量,52.0mmol)在DMF(150mL)中的搅拌溶液中分批加入氢化钠(3.20g,60%重量,2.0当量,80.0mmol)。所得混合物在至0℃下搅拌30分钟。在室温下,向上述混合物中加入5-溴-4-氯-6-甲基嘧啶(8.30g,1.0当量,40.0mmol)和氟化钾(2.32g,1.0当量,40.0mmol)。所得混合物在80℃下再搅拌30分钟。在0℃下,加入饱和氯化铵水溶液来淬灭反应。所得混合物用乙酸乙酯稀释。所得混合物用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后,滤液在减压下浓缩。粗品用硅胶柱色谱纯化,得到2-((5-溴-6-甲基嘧啶-4-基)氧基)乙酸乙酯(8.02g,72.9%),为固体。¹H NMR(300MHz,CDC1₃):δ8.49(s,1H),4.98(s,2H),4.25(q,J=7.1Hz,2H),2.63(s,3H),1.28(t,J=7.2Hz,3H)。



[0654] 向2-((5-溴-6-甲基嘧啶-4-基)氧基)乙酸乙酯(3.30g,1.2当量,12.0mmol)和(2R,3S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)环己-3-烯-1-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(5.70g,1.0当量,10.0mmol)于1,4-二氧杂环己烷(60mL)和水(15mL)的溶液中加入Pd(dppf)Cl₂(0.73g,0.1当量,1.00mmol)和Na₂CO₃(3.20g,3.0当量,30.0mmol)。在氮气气氛下在80℃搅拌2小时后,所得混合物用H₂O(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。残余物用硅胶柱色谱纯化,得到(2R,3S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(((4-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-6-甲基嘧啶-5-基)环己-3-烯-1-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(5.40g,85.0%),为固体。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=639.40;¹H NMR(400Mhz,氯仿-d)δ8.48(s,1H),7.28-7.37(m,6H),5.63(s,1H),5.49(s,1H),5.00-5.25(m,3H),4.80-4.96(m,2H),4.58(s,1H),4.17-4.19(m,2H),3.98-4.12(m,2H),3.88(s,1H),3.54-3.82(m,5H),2.77-2.81(m,1H),2.41-2.62(m,4H),2.37(s,3H),2.13-2.31(m,4H),1.77-2.10(m,5H),1.50-1.73(m,4H),1.34-1.47(m,13H),1.22-1.27(m,4H),1.17-1.21(m,10H)。

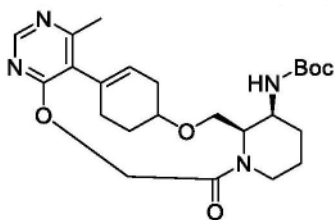


[0656] 在氮气气氛下,向(2R,3S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(((4-(4-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-6-甲基嘧啶-5-基)环己-3-烯-1-基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸酯(5.7g,1.0当量,8.9mmol)在2-丙醇(210mL)的溶液中加入钯(0.95g,10重量%,0.1当量,0.89mmol)。所得混合物在室温下用氢气气球氢化4小时,通过Celite垫过滤,减压浓缩,得到粗品。粗品直接用于下一步骤,无需进一步纯化。



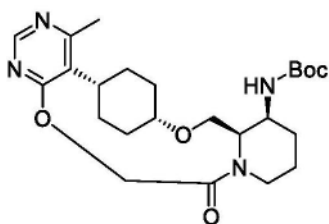
[0658] 向2-((5-(4-(((2R,3S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)哌啶-2-基)甲氧基)环己-1-烯基)-6-甲基嘧啶-4-基)氧基)乙酸乙酯(4.5g,1.0当量,8.9mmol)在THF(24mL)和H₂O(8.0mL)中的溶液中,加入LiOH(0.32g,1.5当量,13mmol)。在25℃下将所得混合物搅拌1小时,所得混合物酸化至pH=5,然后在减压下浓缩。粗品通过反向快速色谱法纯化,得到2-((5-(4-(((2R,3S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)哌啶-2-基)甲氧基)环己-1-烯基)-6-甲基嘧啶-2-基)氧基)乙酸(3.5g,82%),为固体。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=477。

[0659]



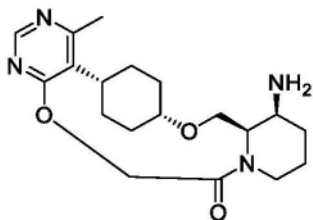
[0660] 在氮气气氛下,向HATU (2.6g, 1.5当量, 6.9mmol) 和DIEA (1.8g, 3.0当量, 14mmol) 在乙腈 (1.1L) 中的混合物中,在5分钟内滴加2-((5-(4-(((2R,3S)-3-((叔丁氧羰基)氨基)哌啶-2-基)甲氧基)环己烯-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基)氧基)乙酸 (2.2g, 1.0当量, 4.6mmol) 在DMF (25mL) 中的溶液。所得混合物在25℃下搅拌1小时。所得混合物在减压下浓缩,得到粗品。粗品通过反向快速色谱法纯化,得到((5²R,5³S,E)-1⁶-甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-1(5,4)-嘧啶-5(2,1)-哌啶-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-2¹-烯-5³-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.8g, 85%), 为固体。LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 459; ¹H NMR (400Mhz, 甲醇-d₄) δ 8.50-8.58 (m, 1H), 5.20-5.42 (m, 2H), 4.53-4.72 (m, 2H), 4.40-4.43 (m, 1H), 4.05-4.08 (m, 1H), 3.79-3.97 (m, 1H), 3.71 (dd, J=11.6, 3.4Hz, 1H), 3.50-3.53 (m, 1H), 2.80-2.89 (m, 1H), 2.50-2.55 (m, 1H), 2.37-2.41 (m, 4H), 2.13-2.38 (m, 3H), 1.70-2.12 (m, 5H), 1.52-1.70 (m, 2H), 1.35-1.53 (m, 9H), 1.32 (s, 1H)。

[0661]



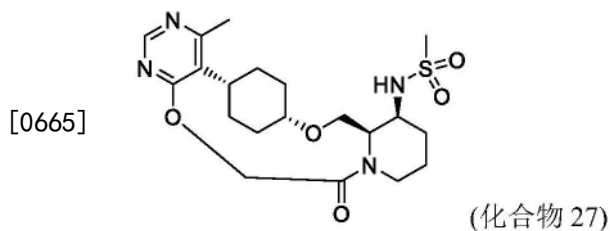
[0662] 在氮气气氛下,向((5²R,5³S,E)-1⁶-甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-1(5,4)-嘧啶杂-5(2,1)-哌啶杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-2¹-烯-5³-基)氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 1.0当量, 1.09mmol) 在MeOH (90mL) 和AcOH (10mL) 的溶液中加入Pd/C (580mg, 10重量%, 0.5当量, 0.55mmol)。所得混合物在室温下用氢气气球氢化7天,通过Celite垫过滤,滤液在减压下浓缩。粗品通过反向快速色谱法纯化,得到((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁶-甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-1(5,4)-嘧啶-5(2,1)-哌啶-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)氨基甲酸叔丁酯 (310mg, 62%), 为固体。LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 461; ¹H NMR (400Mhz, 氯仿-d) δ 8.52 (d, J=9.5Hz, 1H), 5.56 (d, J=11.8Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.19 (d, J=11.1Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.72-4.76 (m, 1H), 4.61 (d, J=11.2Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.78-3.98 (m, 2H), 3.56-3.75 (m, 2H), 3.39-3.51 (m, 1H), 2.84-2.88 (m, 2H), 2.47-2.20 (m, 5H), 2.25-2.30 (m, 1H), 2.07-2.12 (m, 3H), 1.85-1.90 (m, 4H), 1.19-1.75 (m, 18H)。

[0663]



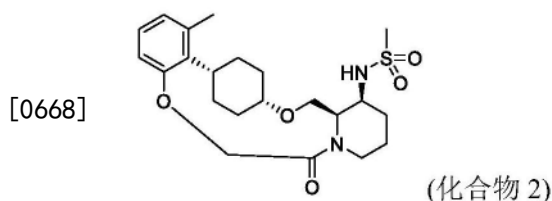
[0664] 向((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁶-甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-1(5,4)-嘧啶-5(2,1)-哌啶-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)氨基甲酸叔丁酯 (430mg, 1.0当量, 0.93mmol) 在二氯甲烷

(15mL) 中的溶液中加入 TFA (0.5mL)。所得混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。所得混合物在减压下浓缩。粗品通过反向快速色谱法纯化, 得到 (2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 5³-氨基-16-甲基-3,8-二氧杂-1(5,4)-嘧啶-5(2,1)-哌啶-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮 (299mg, 89.0%), 为固体。LCMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ = 361。



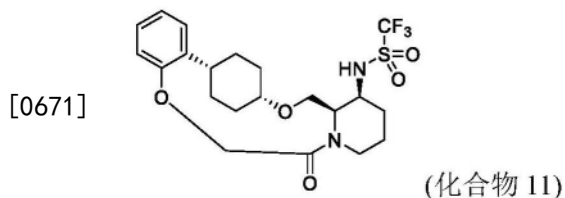
[0666] 向 (2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 5³-氨基-16-甲基-3,8-二氧杂-1(5,4)-哌啶-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮 (45mg, 1.0 当量, 0.12mmol) 在 DCM (2mL) 中的溶液中加入 DIEA (81mg, 5.0 当量, 0.62mmol) 和甲磺酰氯 (43mg, 3.0 当量, 0.37mmol)。所得混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。所得混合物在减压下浓缩, 得到粗品。粗品通过反向快速色谱法纯化, 得到 N-((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 1⁶-甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-1(5,4)-嘧啶-5(2,1)-哌啶-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基) 甲磺酰胺 (35mg, 62.0%), 为固体。外消旋体产物通过手性制备型-HPLC 纯化为纯的对映体。LCMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ = 439; ¹H NMR (400Mhz, 甲醇-d₄) δ 8.44-8.48 (m, 1H), 5.37-5.40 (m, 1H), 5.22-5.25 (m, 1H), 4.75-4.80 (m, 1H), 4.39-4.54 (m, 1H), 3.84-4.04 (m, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.62-3.65 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 1H), 2.89-3.13 (m, 5H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.45-2.51 (m, 3H), 2.16-2.40 (m, 2H), 1.83-1.87 (m, 3H), 1.62-1.82 (m, 2H), 1.39-1.61 (m, 3H), 1.22-1.38 (m, 2H)。

[0667] 实施例 1.8



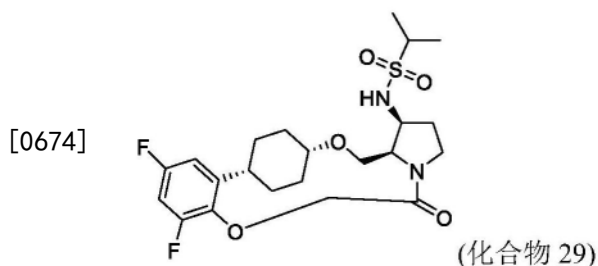
[0669] 在氮气气氛下, 在 0℃ 下, 向搅拌的 ((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 5³-氨基-1⁶-甲基-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮 (287.00mg, 1.0 当量, 0.801mmol) 和 TEA (243.0mg, 3.0 当量, 2.40mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中滴加 MsCl (137.6mg, 1.5 当量, 1.20mmol)。在氮气气氛下, 在室温下, 所得混合物搅拌 1 小时。所得混合物在减压下浓缩。残余物用反向闪光色谱纯化, 得到 N-((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 1⁶-甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基) 甲磺酰胺 (260mg, 74.4%), 为固体。LCMS (ESI) : m/z [M+H]⁺ = 437; ¹H NMR (400Mhz, 甲醇-d₄) δ 7.02 (t, J = 7.8Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.74-6.67 (m, 1H), 5.31-5.20 (m, 2H), 4.09 (d, J = 10.5Hz, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 6H), 3.04 (s, 3H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.81-2.68 (m, 1H), 2.39-2.24 (m, 4H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.98-1.81 (m, 3H), 1.79-1.63 (m, 2H), 1.56-1.32 (m, 3H), 1.22-1.20 (m, 1H)。

[0670] 实施例 1.9



[0672] 在氮气气氛下,在室温下,向((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-氨基-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(100mg,1.0当量,0.30mmol)于二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中加入Et₃N(176mg,6.0当量,1.74mmol)和三氟甲磺酰氯(196mg,4.0当量,1.16mmol)。在氮气气氛下,在40℃下,将所得混合物搅拌4小时。所得混合物在减压下浓缩。残余物用制备型薄层层析纯化,得到1,1,1-三氟-N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)甲磺酰胺(75.0mg,54.2%),为固体。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=477;¹H NMR(400Mhz,甲醇-d₄) δ7.20-7.13(m,1H),7.09(dd,J=7.4,1.8Hz,1H),6.92-6.80(m,2H),5.31(d,J=10.6Hz,1H),5.25-5.17(m,1H),4.13(d,J=10.6Hz,1H),4.02-3.94(m,1H),3.87-3.71(m,3H),3.54-3.46(m,2H),3.06-3.03(m,2H),2.79-2.69(m,1H),2.64-2.51(m,1H),2.35-2.23(m,1H),2.18-2.15(m,1H),1.99-1.78(m,4H),1.74-1.62(m,2H),1.58-1.40(m,3H),1.32-1.29(m,4H)。

[0673] 实施例1.10

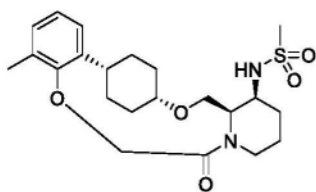


[0675] 在氮气气氛下,在室温下,向(2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-氨基-1³,1⁵-二氟-3,8-二氧杂-5(2,1)-吡咯烷杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(500.0mg,1.0当量,1.365mmol)和DBU(1039mg,5.0当量,6.823mmol)在DCM(40ml)中的搅拌混合物中滴加丙烷-2-磺酰氯(574mg,3.0当量,4.026mmol)。在氮气气氛下,在室温下,所得混合物搅拌1.5小时。在室温下,用水将反应淬灭。所得混合物用DCM萃取(3x50mL)。合并的有机层用盐水(1x200mL)洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。粗产物用DCM/MeOH(1:10mL)重结晶,得到N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1³,1⁵-二氟-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-吡咯烷杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)丙烷-2-磺酰胺(500mg,77.5%),为固体。

[0676] LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=473;¹H NMR(400Mhz,甲醇-d₄) δ6.94-6.86(m,1H),6.80-6.73(m,1H),5.34-5.32(m,1H),4.37-4.28(m,2H),4.19-4.05(m,3H),3.81-3.79(s,1H),3.74-3.64(m,1H),3.56-3.53(m,1H),3.32-3.27(m,1H),2.69-2.58(m,2H),2.46-2.33(m,2H),2.29-2.14(m,2H),2.04-1.87(m,2H),1.50-1.46(m,2H),1.39-1.36(m,8H),1.35-1.25(m,3H),0.96-0.84(m,1H)。

[0677] 实施例1.11

[0678]

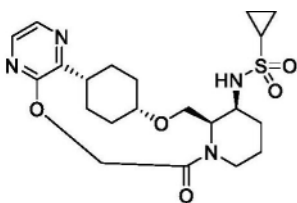


(化合物 37)

[0679] 在室温下,向 $(2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S)$ -5³-氨基-1³-甲基-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2-(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(740.0mg, 1.0当量, 2.06mmol)和TEA(1040mg, 5.0当量, 10.3mmol)于二氯甲烷(40.0mL)中的搅拌溶液中滴加MsCl(709.4mg, 3.0当量, 6.193mmol)。在氮气气氛下,在室温下,所得混合物搅拌1.5小时。然后所得混合物在减压下浓缩。残余物用反向快速色谱法纯化,得到N-(($2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S$)-1³-甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)甲磺酰胺(450mg, 49.9%),为固体。LCMS(ESI): m/z [M+H]⁺=437;¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.02(dd, J=6.9, 2.1Hz, 1H), 6.97-6.87(m, 2H), 5.36(d, J=12.7Hz, 1H), 5.24(dd, J=11.4, 5.1Hz, 1H), 4.07(d, J=12.7Hz, 1H), 3.99(d, J=13.9Hz, 1H), 3.87(dd, J=10.9, 8.8Hz, 1H), 3.75(s, 1H), 3.67-3.60(m, 1H), 3.59-3.47(m, 2H), 3.04-3.00(m, 3H), 2.75-2.63(m, 1H), 2.61-2.51(m, 1H), 2.32-2.29(m, 3H), 2.24-2.09(m, 2H), 1.90-1.86(m, 3H), 1.75-1.64(m, 2H), 1.54-1.31(m, 5H)。

[0680] 实施例1.12

[0681]

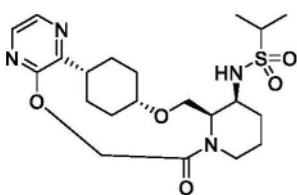


(化合物 65)

[0682] 向 $(2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S)$ -5³-氨基-3,8-二氧杂-1(2,3)-吡嗪-5(2,1)-哌啶-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(50mg, 1.0当量, 144.33 μ mol)和环丙基磺酰氯(30.5mg, 1.5当量, 216.5 μ mol)的DCM(2mL)溶液中加入DIPEA(37.4mg, 2.0当量, 288.7 μ mol)和DMAP(3.6mg, 0.2当量, 28.87 μ mol)。所得混合物在25℃下搅拌1小时。所得混合物在减压下浓缩。残余物通过反向快速色谱法纯化,得到N-(($2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S$)-6-氧代-3,8-二氧杂-1(2,3)-吡嗪杂-5(2,1)-哌啶杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)环丙基磺酰胺(55mg, 80%)。LCMS(ESI): m/z [M+H]⁺=451;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.13-7.96(m, 2H), 7.34-7.32(m, 1H), 5.24-5.21(m, 1H), 5.05-4.68(m, 1H), 4.27-4.25(m, 1H), 3.96-3.73(m, 2H), 3.69-3.66(m, 2H), 3.44-3.41(m, 2H), 3.26-3.22(m, 1H), 2.86-2.85(m, 1H), 2.78-2.59(m, 2H), 2.31-2.08(m, 2H), 1.89-1.62(m, 4H), 1.60-1.28(m, 5H), 1.28-1.10(m, 1H), 1.10-0.78(m, 4H)。

[0683] 实施例1.13

[0684]

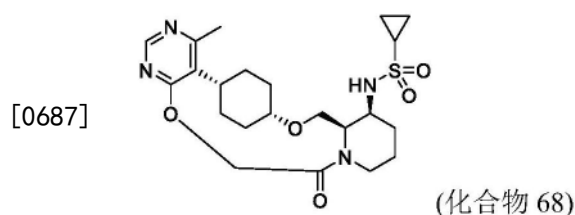


(化合物 66)

[0685] 向 $(2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S)$ -5³-氨基-3,8-二氧杂-1(2,3)-吡嗪杂-5(2,1)-哌啶杂-2(1,

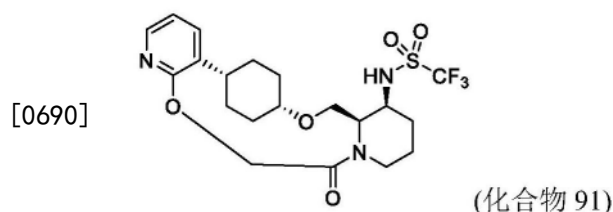
4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(50mg,1.0当量,144.33烷3-和丙烷-2-磺酰氯(30.9mg,1.5当量,216.49mg-的DCM(5mL)溶液中加入DIPEA(37.4mg,2.0当量,288.7(37.和DMAP(3.6mg,0.2当量,28.87(3.6。所得混合物在25℃下搅拌1小时。所得混合物在减压下浓缩。残余物通过反向快速色谱法纯化,得到N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-氧代-3,8-二氧杂-1(2,3)-吡嗪杂-5(2,1)-哌啶杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)丙烷-2-磺酰胺(35mg,51%)。LCMS(ESI):m/z [M+H]⁺=453;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.12-8.00(m,2H),7.28-7.25(m,2H),5.24-5.21(m,2H),4.98-4.95(m,1H),4.67-4.64(m,1H),4.26-4.22(m,1H),4.01-3.76(m,2H),3.67-3.65(m,1H),3.44-3.41(m,2H),3.30-3.09(m,2H),2.86-2.84(m,2H),2.41-2.04(m,3H),1.71-1.67(m,4H),1.39-1.36(m,5H),1.30-0.93(m,7H)。

[0686] 实施例1.14



[0688] 在氮气气氛下,向(2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-氨基-1⁶-甲基-3,8-二氧杂-1(5,4)-嘧啶-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(760mg,1.0当量,2.11mmol)的DCM(30mL)溶液中加入DMAP(25.8mg,0.1当量,210.8μmol)、DIEA(1.47mL,4.0当量,8.43mmol)和环丙烷磺酰氯(889.2mg,3.0当量,6.33mmol)。所得混合物在室温下搅拌3小时,然后在减压下浓缩。粗品用反向快速色谱法纯化,得到N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁶-甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-1(5,4)-嘧啶-5(2,1)-哌啶-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)环丙烷磺酰胺(990mg,93.8%),为固体。LCMS(ESI):m/z [M+H]⁺=465;¹H NMR(400Mhz,甲醇-d₄) δ8.46(d,J=8.1Hz,1H),5.40-5.38(m,1H),5.29-5.25(m,1H),4.79-4.75(m,1H),4.48-4.45(m,1H),4.07-3.84(m,2H),3.82-3.64(m,2H),3.59-3.56(m,1H),3.52-3.38(m,1H),3.13-2.89(m,1H),2.68-2.52(m,2H),2.51-2.48(m,3H),2.39-2.16(m,2H),2.00-1.83(m,3H),1.82-1.59(m,2H),1.55-1.52(m,1H),1.51-1.38(m,2H),1.38-1.23(m,1H),1.18-0.89(m,4H)。

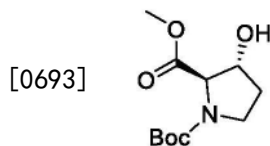
[0689] 实施例1.15



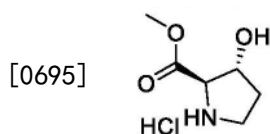
[0691] 在室温下,向(2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-氨基-3,8-二氧杂-1(3,2)-吡啶杂-5(2,1)-哌啶杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(1.5g,1.0当量,4.35mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中加入TEA(1.32g,3.0当量,13.0mmol)。将溶液冷却至-50℃,然后将Tf₂O(1.84g,1.5当量,6.51mmol)滴加到溶液中。所得溶液在-50℃下搅拌30分钟。所得混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用20mL水稀释。然后混合物用乙酸乙酯(3X100 mL)萃取。有机相在减压下浓缩。残余物用硅胶柱色谱纯化,得到1,1,1-三氟-N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-氧代-3,8-二氧杂-1(3,2)-吡啶杂-5(2,1)-哌啶杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)甲磺酰胺(1.68g,

81.0%), 为固体。LCMS (ESI) : m/z $[M+H]^+ = 478$; ^1H NMR (400Mhz, 甲醇- d_4) δ 7.99 (ddd, $J = 9.6, 5.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J = 7.1, 5.1, 1.9$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 7.2, 5.2$ Hz, 1H), 5.34-5.32 (m, 1H), 5.22-5.19 (m, 1H), 4.81-4.63 (m, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.08-3.94 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 3H), 3.54-3.42 (m, 2H), 2.99-2.58 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.97-1.79 (m, 4H), 1.79-1.62 (m, 1H), 1.62-1.35 (m, 3H), 1.35-1.21 (m, 1H)。

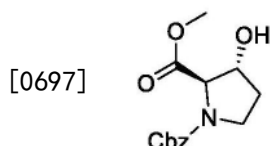
[0692] 实施例1.16



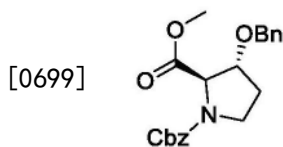
[0694] 向 (2R,3R)-1-(叔丁氧基羰基)-3-羟基吡咯烷-2-羧酸 (20.0g, 1.0当量, 86.5mmol) 和 K_2CO_3 (19.1g, 1.6当量, 138.0mmol) 在 DMF (300mL) 中的搅拌混合物中加入 MeI (14.9g, 1.2当量, 104.7mmol)。在氮气气氛下, 在 90℃ 下, 将所得混合物搅拌 2 小时。所得混合物在减压下浓缩。所得混合物用水稀释, 用 EtOAc 提取。合并的有机层用盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。过滤后, 滤液减压浓缩, 得到 (2R,3R)-3-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸-1-甲-2-叔丁酯 (21.0g, 99.0%), 为油状物。LCMS (ESI) : m/z $[M+H]^+ = 246$; ^1H NMR (400Mhz, 氯仿- d) δ 4.45 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71-3.46 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.46-1.43 (m, 9H)。



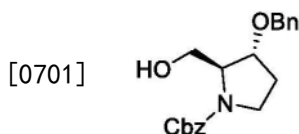
[0696] 将 (2R,3R)-3-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸-1-甲-2-叔丁酯 (21.0g, 1.0当量, 85.6mmol) 和 4N HCl 在 1,4-二氧杂环己烷 (300.0mL) 中的混合物在室温和氮气气氛下搅拌 4 小时。通过过滤收集沉淀的固体并用乙醚洗涤, 得到 (2R,3R)-3-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐 (14.4g, 92.6%), 为固体。LCMS (ESI) : m/z $[M+H]^+ = 146$ 。



[0698] 在氮气气氛下, 在 0℃ 向 (2R,3R)-3-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐 (14.40g, 1.0当量, 79.3mmol) 和 DIEA (25.6g, 2.5当量, 198.0mmol) 于 DCM (300.0mL) 中的搅拌溶液中分批加入 2,5-二氧化吡咯烷-1-基碳酸苄酯 (19.8g, 1.0当量, 79.3mmol)。在氮气气氛下, 在室温下, 所得混合物搅拌 4 小时。所得混合物用二氯甲烷 (300mL) 稀释。所得混合物用 2N 盐酸水溶液 (500mL*3) 洗涤。所得有机层用盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。过滤后, 滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 得到 (2R,3R)-3-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸-1-苄-2-甲酯 (18g, 81.3%), 为固体。LCMS (ESI) : m/z $[M+H]^+ = 280$; ^1H NMR (400Mhz, 氯仿- d) δ 7.45-7.21 (m, 5H), 5.31-4.96 (m, 2H), 4.54-4.24 (m, 2H), 3.88-3.53 (m, 5H), 2.66 (s, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H)。

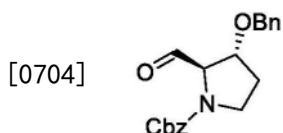


[0700] 在氮气气氛下,向(2R,3R)-3-羟基吡咯烷-1,2-二羧酸1-苄-2-甲酯(18.0g,1.0当量,64.4mmol)和苄基溴(16.5g,1.5当量,96.7mmol)于DCM(360.0mL)中的搅拌溶液中加入 Ag_2O (44.8g,3.0当量,193.3mmol)。混合物用锡纸遮光,在室温下搅拌2天。所得混合物进行过滤,滤饼用DCM洗涤。滤液在减压下浓缩。残余物经硅胶柱色谱法纯化,得到(2R,3R)-3-(苄氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄-2-甲酯(17.2g,72.2%),为油状物。LCMS(ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=370$; ^1H NMR(400Mhz,氯仿-d) δ 7.36-7.33(m,10H),5.36-4.95(m,2H),4.83-4.42(m,3H),4.18-4.15(m,1H),3.89-3.56(m,5H),2.10-2.07(m,2H)。



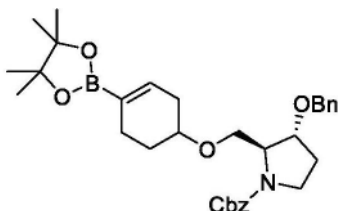
[0702] 在0℃和氮气气氛下,向(2R,3R)-3-(苄氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄-2-甲酯(17.2g,1.0当量,46.6mmol)的THF(400mL)搅拌溶液中分批加入 NaBH_4 (17.6g,10当量,465.6mmol)和LiCl(19.7g,10当量,465.6mmol)。在氮气气氛下,在室温下,将所得混合物搅拌2天。使混合物冷却至0℃。在0℃下,通过加入饱和 NH_4Cl (水溶液)淬灭反应。所得混合物用EtOAc萃取。

[0703] 合并的有机层用盐水洗涤,无水硫酸镁干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。残余物用硅胶柱色谱纯化,得到(2S,3R)-3-(苄氧基)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(15g,94.4%),为油状物。LCMS: m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+=342$; ^1H NMR(400Mhz,氯仿-d) δ 7.36-7.33(m,10H),5.28-5.04(m,2H),4.71-4.41(m,2H),4.13(m,1H),3.95-3.92(m,1H),3.80-3.43(m,5H),2.04-2.01(m,2H)。



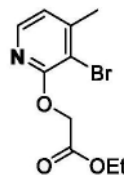
[0705] 在-78℃下,在氮气气氛下,向 $(\text{COCl})_2$ (6.69g,1.2当量,52.7mmol)在DCM(300mL)中的搅拌溶液中滴加DMSO(8.24g,2.4当量,105.4mmol)在DCM(50.0mL)中的溶液。混合物在该温度下搅拌1.5小时。滴加(2S,3R)-3-(苄氧基)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(15.0g,1.0当量,43.9mmol)的DCM(50.0mL)溶液。将混合物在-78℃下搅拌1小时,然后滴加TEA(22.2g,5.0当量,219.7mmol)。将混合物在-78℃下搅拌1小时,并使反应混合物升温至室温。通过加入水来淬灭反应。所得混合物用 CH_2Cl_2 萃取。合并的有机层用盐水洗涤并用无水硫酸镁干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。残余物用硅胶柱色谱纯化,得到(2R,3R)-3-(苄氧基)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸苄酯(13.8g,80.7%),为油状物。LCMS: m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+=340$; ^1H NMR(400Mhz,氯仿-d) δ 9.60-9.55(m,1H),7.45-7.29(m,10H),5.26-5.06(m,2H),4.71-4.33(m,3H),4.23-4.20(m,1H),3.71-3.65(m,2H),2.14-2.10(m,1H),1.91-1.86(m,1H)。

[0706]



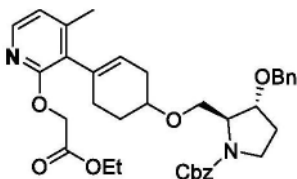
[0707] 在 N_2 气氛下,向在三颈圆底烧瓶中高真空下干燥1小时的(2R,3R)-3-(苄氧基)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸苄酯(10.0g,1.0当量,29.5mmol)中加入在DCM(200mL)中的叔丁基二甲基((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-基)氧基)硅烷(9.90g,1.0当量,29.5mmol)。将混合物冷却至 -78°C 。在 -78°C 下,将TMSOTf(7.20g,1.1当量,32.4mmol)的DCM(20mL)溶液滴加到混合物溶液中,随后在 -78°C 下,滴加三乙基甲硅烷(6.17g,1.8当量,53.0mmol)的DCM(20mL)溶液。所得反应溶液在 -78°C 下搅拌0.5小时。然后,升温至 20°C 并搅拌0.5小时。用饱和 NaHCO_3 水溶液猝灭反应,用DCM萃取。将得到的有机相用无水硫酸镁干燥。所得溶液进行过滤,滤液在减压下浓缩。残余物用硅胶柱色谱纯化,得到(2S,3R)-3-(苄氧基)-2-(((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(10.0g,62.0%),为油状物。LCMS: m/z (ESI), $[M+H]^+ = 548$, ^1H NMR(400MHz,氯仿- d) δ 7.43-7.22(m,10H), 6.44(s,1H), 5.32-5.03(m,2H), 4.72-4.43(m,2H), 4.19-3.99(m,2H), 3.80-3.18(m,5H), 2.54-2.23(m,2H), 2.18-1.94

(m,4H), 1.78(m,1H), 1.44(s,1H), 1.28-1.25(m,11H)。



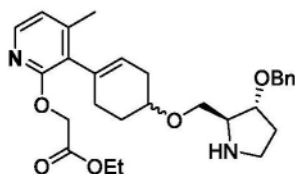
[0708] 向3-溴-2-氟-4-甲基吡啶(10g,1.0当量,53mmol)在DMF(150mL)中的搅拌溶液中加入2-羟基乙酸甲酯钠(27g,5.0当量,0.26mol)和碳酸铯(26g,1.5当量,79mmol)。在氮气气氛下,在 60°C 下,将混合物搅拌4小时。过滤混合物,将得到的混合物用EtOAc(3,将得到的混合物萃取。合并的有机层用水(3x200 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。残余物通过反向快速色谱法纯化,得到2-((3-溴-4-甲基吡啶-2-基)氧)乙酸乙酯(11g,40mmol,76%),为固体。LCMS(ESI): m/z $[M+H]^+ = 274$ 。

[0709]

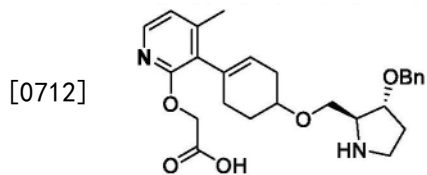


[0710] 在氮气气氛下,向(2S,3R)-3-(苄氧基)-2-(((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)环己-3-烯-1-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸苄酯(20g,1.0当量,37mmol)和2-((3-溴-4-甲基吡啶-2-基)氧基)乙酸乙酯(11g,1.1当量,40mmol)在1,4-二氧杂环己烷(400mL)和 H_2O (100mL)中的溶液中加入 Na_2CO_3 (12g,3.0当量,0.11mol)和Pd(dppf) Cl_2 (2.7g,0.1当量,3.7mmol),将所得混合物在 80°C 搅拌2小时。所得混合物用乙酸乙酯(3*300mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。粗产物用硅胶柱色谱纯化,得到(2S,3R)-3-(苄氧基)-2-(((4-(2-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-4-甲基吡啶-3-基)环己-3-烯-1-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(16g,26mmol,71%),

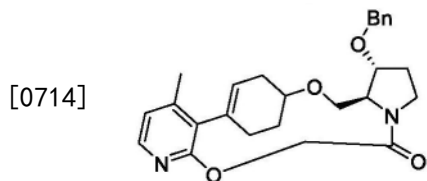
为油状物。LCMS (ESI) : m/z $[M+H]^+ = 615$ 。



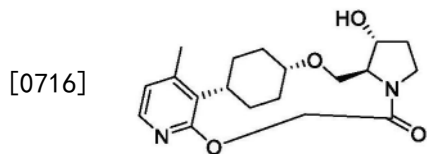
[0711] 在氮气气氛下,向(2S,3R)-3-(苄氧基)-2-(((4-(2-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-4-甲基吡啶-3-基)环己-3-烯-1-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(16g,1.0当量,26mmol)在*i*-PrOH(500mL)中的溶液中加入Pd/C(0.28g,0.1当量,2.6mmol)。在室温下,所得混合物用氢气球在氢气气氛中氢化5小时。然后,将所得混合物通过CELITE®垫过滤并在减压下浓缩,得到粗产物。将混合物减压浓缩,得到2-((3-(4-(((2S,3R)-3-(苄氧基)吡咯烷-2-基)甲氧基)环己-1-烯-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)氧基)乙酸乙酯(11g,23mmol,88%),为固体。粗品直接用于下一步骤,无需进一步纯化。LCMS (ESI) : m/z $[M+H]^+ = 481$ 。



[0713] 向2-((3-(4-(((2S,3R)-3-(苄氧基)吡咯烷-2-基)甲氧基)环己-1-烯-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)氧基)乙酸乙酯(11g,1.0当量,23mmol)在MeOH(150mL)中的搅拌混合物中,加入氢氧化锂(1.6g,3.0当量,69mmol)在H₂O(75mL)中的溶液。所得混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物的pH值调节到5-6。将粗产物通过反向快速色谱法纯化,得到2-((3-(4-(((2S,3R)-3-(苄氧基)吡咯烷-2-基)甲氧基)环己-1-烯-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)氧基)乙酸(9.5g,21mmol,92%),为油状物。LCMS (ESI) : m/z $[M+H]^+ = 453$ 。

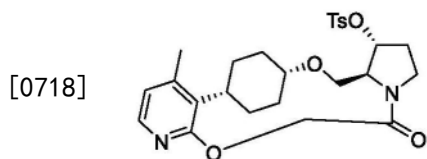


[0715] 向HATU(12g,1.5当量,31mmol)和二异丙基乙胺(8.1g,3.0当量,63mmol)在乙腈(200mL)中的搅拌混合物中,加入2-((3-(4-(((2S,3R)-3-(苄氧基)吡咯烷-2-基)甲氧基)环己-1-烯-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)氧基)乙酸(9.5g,1.0当量,21mmol)的溶液。所得混合物在25℃下搅拌2小时。将粗产物通过反向快速色谱法纯化,得到(5²S,5³R,E)-5³-(苄氧基)-14-甲基-3,8-二氧杂-1(3,2)-吡啶杂-5(2,1)-吡咯烷杂-2(1,4)-环己烷环辛烷-21-烯-6-酮(5.6g,13mmol,61%),为固体。LCMS (ESI) : m/z $[M+H]^+ = 435$ 。

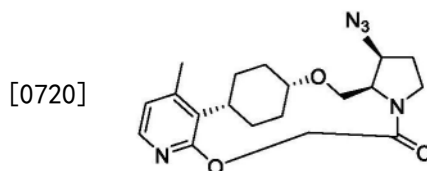


[0717] 在氮气气氛下,向(5²S,5³R,E)-5³-(苄氧基)-14-甲基-3,8-二氧杂-1(3,2)-吡啶杂-5(2,1)-吡咯烷杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-2¹-烯-6-酮(5.6g,1.0当量,13mmol)的MeOH(300mL)溶液中加入Pd/C(1.4g,1.0当量,13mmol)。所得混合物在室温下用氢气球氢化5天,通过Celite®垫过滤,减压浓缩,得到粗品。然后在氮气气氛下向粗品中加入Pd/C

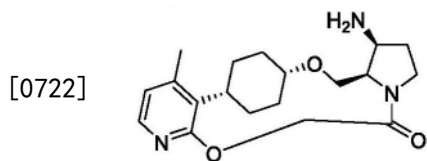
(0.01g, 5% Wt)。将所得混合物在6atm下在50℃下氢化24小时,通过CELITE®垫过滤并在减压下浓缩,得到粗品。将粗品通过反向快速色谱法纯化,得到(2¹R, 2⁴R, 5²S, 5³R) - 5³-羟基-14-甲基-3,8-二氧杂-1(3,2)-吡啶杂-5(2,1)-吡咯烷杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(2.9g, 8.4mmol, 63%),为固体。LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 347。



[0719] 向(2¹R, 2⁴R, 5²S, 5³R) - 5³-羟基-14-甲基-3,8-二氧杂-1(3,2)-吡啶杂-5(2,1)-吡咯烷杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(2.9g, 1.0当量, 8.4mmol)在二氯甲烷(15mL)中的搅拌混合物中加入对甲基苯磺酰氯(2.4g, 1.5当量, 13mmol)、三乙胺(3.5mL, 3.0当量, 25mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.20g, 0.2当量, 1.7mmol)。所得混合物在-40℃下搅拌16小时。通过LCMS监测反应。所得溶液在减压下浓缩。将残余物通过反向快速色谱法纯化,得到(2¹R, 2⁴R, 5²S, 5³R) - 1⁴-甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-1(3,2)-吡啶杂-5(2,1)-吡咯烷杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基-4-甲基苯磺酸酯(3.4g, 6.8mmol, 81%),为固体。LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 501。

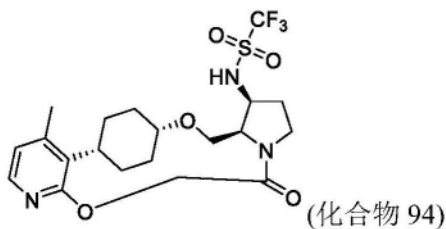


[0721] 向(2¹R, 2⁴R, 5²S, 5³R) - 1⁴-甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-1(3,2)-吡啶杂-5(2,1)-吡咯烷杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基-4-甲基苯磺酸酯(3.4g, 1.0当量, 6.8mmol)在DMF(30mL)中的搅拌溶液中加入叠氮化四丁基铵(5.8g, 3.0当量, 20mmol)。所得混合物在80℃下搅拌16小时。所得混合物用乙酸乙酯(3*100mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。将粗产物用硅胶柱色谱纯化,得到(2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 5³-叠氮基-1⁴-甲基-3,8-二氧杂-1(3,2)-吡啶杂-5(2,1)-吡咯烷杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(1.6g, 4.3mmol, 63%),为油状物。LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 372。



[0723] 在氮气气氛下,向(2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 5³-叠氮基-14-甲基-3,8-二氧杂-1(3,2)-吡啶杂-5(2,1)-吡咯烷杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(1.6g, 1.0当量, 4.3mmol)的甲醇(100mL)溶液中加入Pd/C(4.6g, 10重量%, 4.3mmol)。在室温下,所得混合物用氢气球在氢气气氛中氢化16小时。粗品通过反向快速色谱法纯化,得到(2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S) - 5³-氨基-1⁴-甲基-3,8-二氧杂-1(3,2)-吡啶杂-5(2,1)-吡咯烷杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(905mg, 2.62mmol, 61%),为油状物。LCMS (ESI): m/z [M+H]⁺ = 346。

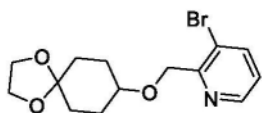
[0724]



[0725] 向(2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-氨基-1⁴-甲基-3,8-二氧杂-1(3,2)-吡啶杂-5(2,1)-吡咯烷杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(10mg,1.0当量,29,mg)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入三氟甲磺酸酐(9.8mg,1.2当量,35,8m)和三乙胺(8.8mg,3.0当量,87,8mg)。所得混合物在至-50℃下搅拌0.5小时。所得混合物用NH₄HCO₃萃取。滤液在减压下浓缩。残余物通过制备HPLC纯化,得到1,1,1-三氟-N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-14-甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-1(3,2)-吡啶杂-5(2,1)-吡咯烷杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)甲磺酰胺(4.4mg,9.24mg,32%),为固体。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=478;H NMR(400Mhz,甲醇-d₄)δ7.83(d,J=5.1Hz,1H),6.85(d,J=5.2Hz,1H),4.96(d,J=10.7Hz,1H),4.61(d,J=10.8Hz,1H),4.33(m,2H),4.23-4.10(m,2H),3.83(s,1H),3.74(m,1H),3.43(m,1H),3.03(m,1H),2.64-2.45(m,2H),2.35(m,4H),2.17(m,2H),1.94(m,1H),1.57(m,1H),1.47-1.27(m,2H),1.23-1.14(m,1H)。

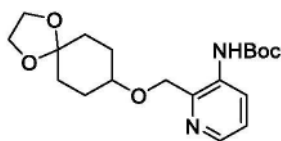
[0726] 实施例1.17

[0727]



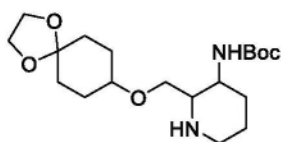
[0728] 在0℃和氮气气氛下,向1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-醇(753.0g,1.0当量,4.8mol)在THF(10L)中的搅拌溶液中,分批加入叔丁醇钾(534.3g,1.3当量,4.8mol)。所得溶液在0℃下搅拌30分钟。在0℃搅拌下向其中滴加3-溴-2-(溴甲基)吡啶(919.0g,1.0当量,4.8mol)的THF(1.0L)溶液。所得溶液在室温下搅拌过夜。通过加入10L饱和NH₄Cl(水溶液)淬灭反应。所得溶液用3次反应乙酸乙酯萃取,有机层用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到3-溴-2-([1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基氧基]甲基)吡啶(962.0g,80.0%),为油状物。

[0729]



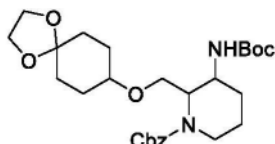
[0730] 在氮气气氛下,向3-溴-2-([1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基氧基]甲基)吡啶(962.0g,1.0当量,2.9mol)和氨基甲酸叔丁酯(686.7g,2.0当量,5.9mol)于1,4-二氧杂环己烷(10.0L)中的搅拌溶液中加入Pd₂(dba)₃(134.2g,0.05当量,0.15mol)、Xantphos(169.6g,0.10当量,0.29mol)和Cs₂CO₃(2395g,2.5当量,7.3mol)。所得溶液在至100℃下搅拌20小时。过滤掉固体物质。所得混合物在真空下浓缩。残余物用硅胶柱纯化,得到N-[2-([1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基氧基]甲基)吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(620.0g,58.0%),为固体。

[0731]



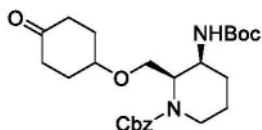
[0732] 向N-[2-([1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基氧基]甲基)吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(620.0g, 1.0当量, 1.7mmol)在甲醇(6.0L)和乙酸(600mL)中的搅拌溶液中加入 Pt_2O (77.26g, 0.20当量, 340.2mmol)。在室温下,将混合物在20atm的氢气下氢化。所得溶液在室温下搅拌过夜。过滤掉固体物质。将所得混合物在真空下浓缩,得到N-[2-([1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基氧基]甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(620.0g, 99.9%),为油状物。

[0733]



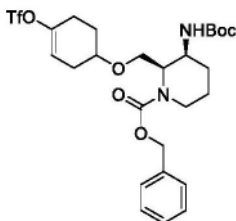
[0734] 在室温下,向N-[2-([1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基氧基]甲基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(620.0g, 1.0当量, 1.7mmol)在DCM(6.0L)中的搅拌混合物中加入N-(苄氧基羰基氧基)琥珀酰亚胺(845.9g, 1.2当量, 2.0mol)和DIEA(648.9g, 3.0当量, 5.0mol)。所得溶液在室温下搅拌过夜。然后通过加入5L水/冰来淬灭反应。所得混合物用2x2L的DCM萃取。将混合物用无水硫酸钠干燥,并将有机层减压浓缩。残余物用硅胶柱色谱纯化,得到3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-([1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基氧基]甲基)哌啶-1-羧酸苄酯(422.0g, 50.0%),为油状物。

[0735]



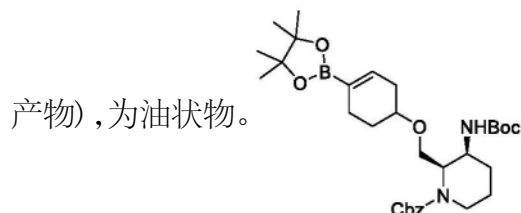
[0736] 在室温下,向3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-([1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基氧基]甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(422.0g, 1.0当量, 0.84mol)在乙酸(280mL)中的搅拌溶液中加入水(140mL)。所得溶液在30℃下搅拌12小时。使混合物冷却至10℃。然后通过加入6L冰水来淬灭反应。所得溶液在10℃下搅拌1小时。通过过滤来收集沉淀的固体。粗产物通过用5Et₂O:1EA(10mL/g)重结晶三次来纯化,得到外消旋-(顺式)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[4-氧代环己基]氧基]甲基]哌啶-1-羧酸苄酯(108.7g, 28.2%),为固体,真空浓缩过滤,得到(2R,3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[4-氧代环己基]氧基]甲基]哌啶-1-羧酸苄酯(64.0g),为油状物。LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 461$; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.38-7.26 (m, 5H), 6.97-6.95 (m, 1H), 5.06 (brs, 2H), 4.60 (brs, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.76-3.42 (m, 4H), 2.95-2.72 (m, 1H), 2.39-2.23 (s, 2H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 4H), 1.73-1.48 (m, 3H), 1.39-1.36 (m, 10H)。

[0737]

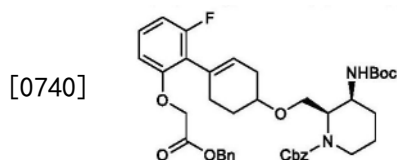


[0738] 在-78℃和氮气气氛下,向(2R,3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[4-氧代环己基

基)氧基]甲基]哌啶-1-甲酸苄酯(30.0g,1.0当量,65.1mmol)在THF(300mL)中的搅拌溶液中加入KHMDs(78.2mL,1.2当量,78.2mmol)。将所得混合物在-78℃下搅拌3小时,然后在-78℃下滴加THF(100mL)中的1,1,1-三氟-N-苯基-N-三氟甲磺酰基甲磺酰胺(27.9g,1.2当量,78.2mmol)。所得混合物在-78℃下搅拌2小时。0℃下,将混合物滴加到200mL饱和碳酸氢钠水溶液中。所得混合物用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。残余物用硅胶柱色谱纯化,得到(2R,3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[4-(三氟甲磺酰氧基)环己-3-烯-1-基]氧基]甲基]哌啶-1-羧酸苄酯(41.0g,粗

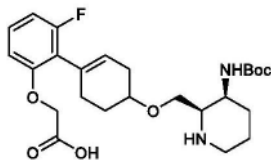


[0739] 在氮气气氛下,向(2R,3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[4-(三氟甲磺酰氧基)环己-3-烯-1-基]氧基]甲基]哌啶-1-甲酸苄酯(350g,1.0当量,0.59mol)和联硼酸频那醇酯(180g,1.2当量,0.71mol)在1,4-二氧杂环己烷(3.5L)中的溶液中加入Pd(dppf)Cl₂(24.1g,0.05当量,29.5mmol)和乙酸钾(116g,2.0当量,1.18mol)。在氮气气氛下,在100℃下,将所得混合物搅拌16小时。所得混合物在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到粗产物。粗产物通过反向快速色谱法纯化,得到(2R,3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)环己-3-烯-1-基]氧基]甲基]哌啶-1-甲酸苄酯(90.8g,26.2%),为固体。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=571;¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ7.41-7.24(m,5H),6.91(brs,1H),6.30(brs,1H),5.08(brs,2H),4.54(brs,1H),3.85(d,J=13.3Hz,1H),3.75-3.40(m,4H),2.91-2.70(s,1H),2.40-2.24(m,1H),2.21-2.05(m,1H),2.02-1.85(m,2H),1.80-1.70(m,1H),1.70-1.61(m,1H),1.60-1.50(m,2H),1.39(s,11H),1.18(s,12H)。



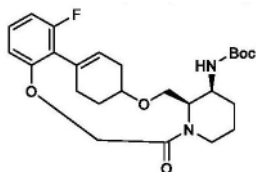
[0741] (2R,3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)环己-3-烯-1-基]氧基]甲基]哌啶-1-甲酸苄酯(500.0mg,1.0当量,0.876mmol)、2-(2-溴-3-氟苯氧基)乙酸苄酯(386.4mg,1.3当量,1.14mmol)、Pd(dppf)Cl₂·d(Cl₂)(142.8mg,0.2当量,0.175mmol)和K₂CO₃(302.8mg,2.5当量,2.19mmol)在1,4-二氧杂环己烷(8.0mL)和H₂O(2.0mL)中的混合物在80℃和氮气气氛下搅拌过夜。在室温下,用水将反应淬灭。所得混合物用EtOAc(3x20mL)萃取,用无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。残余物通过制备型TLC纯化,得到2-[[[4-[2-[2-(苄氧基)-2-氧代乙氧基]-6-氟苯基]环己-3-烯-1-基]氧基]甲基]-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-1-甲酸苄酯(470mg,76.3%),为油状物。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=703。

[0742]



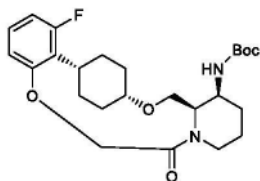
[0743] 在室温和氢气气氛下,将2-[[4-([3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-2-基]甲氧基)环己-1-烯-1-基]-3-氟苯氧基]乙酸(100.0mg,1.0当量,0.142mmol)和Pd/C(30.3mg,2.0当量,0.285mmol)在i-PrOH(6.0mL)中的混合物搅拌1小时。所得混合物进行过滤,滤饼用i-PrOH(3x3mL)洗涤。在减压下浓缩滤液,得到2-[4-([3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-2-基]甲氧基)环己-1-烯-1-基]-3-氟苯氧基乙酸(58.0mg,85.2%),为固体。LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 479$ 。

[0744]



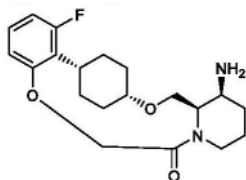
[0745] 向2-[4-([3-[(叔丁氧基羰基)氨基]哌啶-2-基]甲氧基)环己-1-烯-1-基]-3-氟苯氧基乙酸(53.0mg,1.0当量,0.11mmol)和二异丙基乙胺(43mg,3.0当量,0.33mmol)的乙腈(53mL)溶液中加入HATU(63.0mg,1.5当量,0.17mmol)。在氮气气氛下于室温搅拌2小时后,将所得混合物减压浓缩。将粗产物通过反向快速色谱法纯化,得到((5²R,5³S,E)-1⁶-氟-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-2¹-烯-5³-基)氨基甲酸叔丁酯(36.0mg,71%),为固体。LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 461$ 。

[0746]

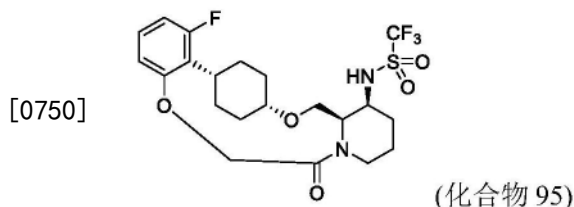


[0747] 在室温和氢气气氛下,将((5²R,5³S,E)-1⁶-氟-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-2¹-烯-5³-基)氨基甲酸叔丁酯(30.0mg,1.0当量,65,.0m和Pd/C(6.9mg,1当量,65/C(6在MeOH(6mL)中的混合物搅拌3小时。所得混合物进行过滤,然后滤饼用MeOH(3x3mL)洗涤。将滤液减压浓缩,得到((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁶-氟-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)氨基甲酸叔丁酯(28.0mg,93%),为固体。LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 463$ 。

[0748]

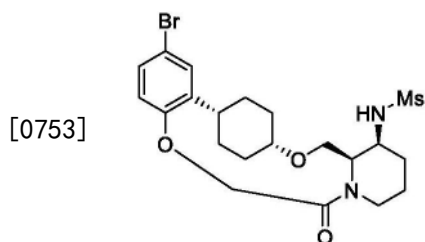


[0749] 将((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁶-氟-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)氨基甲酸叔丁酯(28.0mg,1.0当量,61,.0m在TFA(1.25mL)和二氯甲烷(5mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将所得混合物减压浓缩,得到(2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-氨基-1⁶-氟-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(20.0mg,91%),为固体。LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+ = 363$ 。



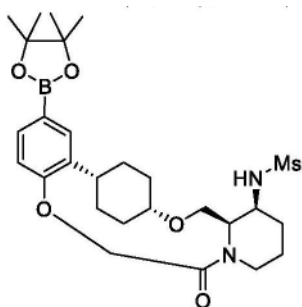
[0751] 在 -40°C 下,向 $(2^1\text{S},2^4\text{S},5^2\text{R},5^3\text{S})$ -5³-氨基-1⁶-氟-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(2.00g,1.0当量,5.52mmol)和二异丙基乙胺(1.44mL,1.5当量,8.28mmol)的二氯甲烷(80mL)溶液中滴加 Tf_2O (1.21mL,1.3当量,7.17mmol)的二氯甲烷(0.2mL)溶液。所得混合物在 -40°C 下搅拌2小时。混合物在减压下浓缩并用乙酸乙酯萃取(3x300mL)。合并的有机层用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。将粗产物用乙酸乙酯(50mL)研磨,最后在高真空下干燥,得到1,1,1-三氟-N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁶-氟-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)甲磺酰胺(2.2g,4.2mmol,75%),为固体。异构体混合物通过手性制备型HPLC纯化,得到纯的对映体,为白色固体。LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=495$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.72(s, 1H), 7.17(td, $J=8.3, 6.6\text{Hz}$, 1H), 6.84-6.63(m, 2H), 5.32(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 4.98(dt, $J=10.5, 4.5\text{Hz}$, 1H), 4.00(d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 3.86(dd, $J=11.2, 9.2\text{Hz}$, 1H), 3.67(s, 2H), 3.63-3.51(m, 1H), 3.37(dd, $J=9.1, 3.7\text{Hz}$, 1H), 3.28(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.58(m, 1H), 2.22(m, 1H), 2.17-2.05(m, 1H), 1.75(m, 4H), 1.63-1.49(m, 1H), 1.49-1.39(m, 1H), 1.30(m, 2H), 1.13(m, 1H)。

[0752] 实施例1.18



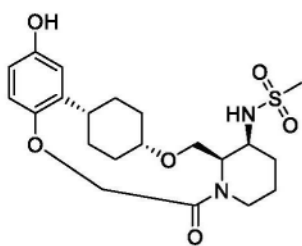
[0754] 向N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)甲磺酰胺(4.00g,1.0当量,9.0mmol)在MeCN(40mL)和THF(40mL)的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(3.37g,2.0当量,0.02mol)。所得混合物在 25°C 下搅拌18小时。在 0°C 下,加入饱和氯化铵水溶液来淬灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(3x40mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后,滤液在减压下浓缩。将粗品通过快速色谱法纯化,得到N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁵-溴-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)甲磺酰胺(4.7g,9.4mmol,100%),为固体。LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=502$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.33(dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.28(d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.23(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.81(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.31(m, 1H), 4.98(m, 1H), 3.95(m, 1H), 3.84-3.75(m, 1H), 3.65(m, 2H), 3.41(m, 2H), 3.26(m, 1H), 2.96(s, 3H), 2.57(m, 6H), 2.19(m, 1H), 2.09(m, 1H), 1.75(m, 2H), 1.68(m, 1H), 1.64-1.49(m, 2H), 1.34(s, 1H), 1.27(m, 1H), 1.17(m, 1H)。

[0755]



[0756] 向N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁵-溴-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)甲磺酰胺(2.50g,1.0当量,4.99mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(1.90g,1.5当量,7.48mmol)在1,4-二氧杂环己烷(50mL)中的溶液中加入K₂CO₃(1.47g,3.0当量,15.0mmol)、Pd₂(dba)₃(457mg,0.1当量)和XPhos(475mg,0.2当量,997os(4。在氮气气氛下,在100℃下,将所得混合物搅拌3.5小时。所得混合物在减压下浓缩,得到粗品。将粗品通过快速色谱法纯化,得到N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-氧代-15-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)甲磺酰胺(2.2g,4.0mmol,80%),为固体。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=549。

[0757]

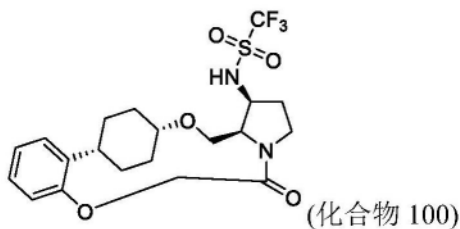


(化合物 96)

[0758] 在0℃下,向N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-氧代-15-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)甲磺酰胺(2.20g,1.0当量,4.01mmol)在1,4-二氧杂环己烷(25mL)中的搅拌混合物中滴加过氧化氢(30重量%,20当量,80.2mmol)。所得混合物在25℃下搅拌4小时。在0℃下,通过加入饱和NaHSO₃淬灭反应。所得混合物用乙酸乙酯(3*100mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后,滤液在减压下浓缩。将粗品通过快速色谱法纯化,得到N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁵-羟基-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-哌啶杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)甲磺酰胺(1.2g,2.7mmol,68%),为固体。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=439;¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.85(s,1H),7.22(d,J=6.8Hz,1H),6.65(d,J=8.4Hz,1H),6.54-6.47(m,2H),5.21(m,1H),4.97(m,1H),3.85(d,J=10.8Hz,1H),3.77(m,1H),3.46-3.37(m,2H),3.26(m,1H),2.96(s,3H),2.68-2.56(m,1H),2.38(m,1H),2.19-2.02(m,2H),1.75(m,2H),1.69-1.51(m,3H),1.42-1.10(m,5H)。

[0759] 实施例1.19

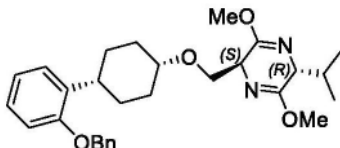
[0760]



[0761] 在-78℃和氮气气氛下,向(2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-氨基-3,8-二氧杂-5(2,1)-吡咯烷杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(1.4g,1.0当量,4.2mmol)和TEA(0.89mL,1.5当量,6.4mmol)在DCM(20mL)中的搅拌混合物中滴加三氟甲磺酸酐(1.4g,1.2当量,5.1mmol)的DCM(5mL)溶液。将所得混合物在-78℃下搅拌40分钟,通过在0℃下加入NaHCO₃水溶液终止反应。所得混合物用二氯甲烷(3*20mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。将粗产物通过反向快速色谱法纯化,得到1,1,1-三氟-N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-吡咯烷杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³-基)甲磺酰胺(1.5g,3.2mmol,77%),为固体。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=463;¹H NMR(400Mhz,氯仿-d)δ7.20(td,J=7.7,1.7Hz,1H),7.10(dd,J=7.4,1.8Hz,1H),6.94(dd,J=8.0,6.8Hz,1H),6.82(d,J=8.0Hz,1H),6.63(d,J=8.9Hz,1H),5.07(d,J=10.7Hz,1H),4.56(dd,J=8.3,2.7Hz,1H),4.46-4.44(m,2H),4.27(d,J=10.6Hz,1H),4.13(dt,J=10.6,7.6Hz,1H),3.89(d,J=4.0Hz,1H),3.72(dt,J=10.6,6.3Hz,1H),3.38(d,J=9.8Hz,1H),2.62-2.46(m,2H),2.35-2.23(m,2H),2.19-2.00(m,2H),1.88-1.80(m,1H),1.63-1.50(m,2H),1.40-1.37(m,2H)。

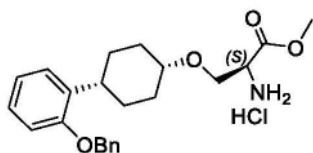
[0762] 实施例1.20

[0763]

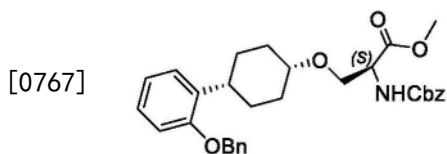


[0764] 在N₂气氛下,在-78℃向(R)-2-异丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氢吡嗪(5.0g,1.5当量,0.03mol)和DMPU(7.0mL,3.0当量,0.05mol)在THF(50mL)中的搅拌溶液中分批加入正丁基锂(2.0g,1.5当量,0.03mol)。在-78℃下,用3小时分批向上述混合物中加入1-(苄氧基)-2-(((1S,4S)-4-(氯甲氧基)环己基)苯(6.0g,1.0当量,0.02mol))。-78℃下,将所得混合物再搅拌4小时。所得混合物用EtOAc(3*80mL)萃取。合并的有机层用盐水(3*50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。将残余物用反向快速色谱法纯化,得到(2S,5R)-2-((((1S,4R)-4-(2-(苄氧基)苯基)环己基)氧基)甲基)-5-异丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氢吡嗪(5.6g,12mmol,60%),为油状物。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=479。

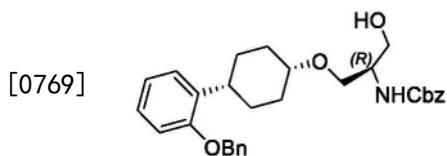
[0765]



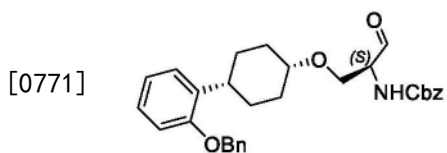
[0766] 向(2S,5R)-2-((((1S,4R)-4-(2-(苄氧基)苯基)环己基)氧基)甲基)-5-异丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氢吡嗪(5.2g,1.0当量,10mmol)的乙腈(72mL)溶液中加入HCl(30%)(72mL),并将所得混合物在40℃搅拌2小时。通过反向快速色谱法纯化粗产物,得到O-((1S,4R)-4-(2-(苄氧基)苯基)环己基)-L-丝氨酸甲酯盐酸盐(3.8g,90%),为油状物。



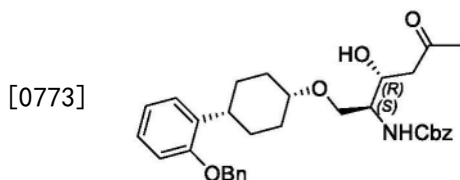
[0768] 向O-((1s,4R)-4-(2-(苄氧基)苯基)环己基)-L-丝氨酸甲酯盐酸盐(3.8g,1.0当量,9.0mmol)和NaHCO₃水溶液(40mL)在THF(40mL)中的溶液中加入氯化苄(1.9g,1.2当量,11mmol)。所得混合物在25℃下搅拌2小时。所得混合物用二氯甲烷(3*50mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物,得到N-((苄氧基)羰基)-O-((1S,4R)-4-(2-(苄氧基)苯基)环己基)-L-丝氨酸甲酯(3.23g,69%),为油状物。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=518。



[0770] 在-20℃和氮气气氛下,向N-((苄氧基)羰基)-O-((1s,4R)-4-(2-(苄氧基)苯基)环己基)-L-丝氨酸甲酯(3.0g,1.0当量,6mmol)在乙醚(150mL)中的搅拌混合物中加入LiAlH₄(0.3g,1.5当量,9mmol)。所得混合物在-20℃下搅拌18小时。在-20℃向上述混合物中加入THF。所得混合物在-20℃下再搅拌10分钟。通过在-20℃加入Na₂SO₄·0.0通₂0猝灭反应。所得混合物再搅拌10分钟。所得混合物进行过滤,用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。粗产物经快速色谱法纯化,得到((R)-1-(((1S,4S)-4-(2-(苄氧基)苯基)环己基)氧基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸苄酯(2.1g,70%),为油状物。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=490。

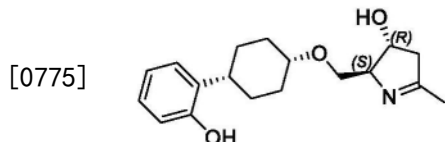


[0772] 向((R)-1-(((1S,4S)-4-(2-(苄氧基)苯基)环己基)氧基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸苄酯(1.9g,1.0当量,3.9mmol)在二氯甲烷(80mL)中的溶液中加入戴斯-马丁试剂(2.0g,1.2当量,4.7mmol)。所得混合物在25℃下搅拌3小时。所得混合物用二氯甲烷(3*20ml)稀释。将粗产物通过快速色谱法纯化,得到((S)-1-(((1S,4R)-4-(2-(苄氧基)苯基)环己基)氧基)-3-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.4g,3.1mmol,80%),为固体。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=488。

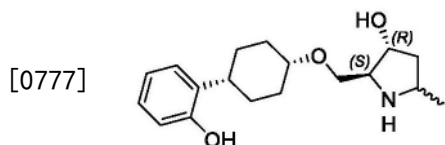


[0774] 在-78℃和氮气气氛下,向二异丙基乙基胺锂(0.91g,2.5当量,8.5mmol)在THF(2mL)中的搅拌混合物中滴加丙-2-酮(0.20g,1.0当量,3.4mmol)的溶液。所得混合物在-78℃下搅拌1小时。在-78℃和氮气气氛下,向上述混合物中滴加((S)-1-氧代-3-(((1S,4R)-4-苯基环己基)氧基)丙-2-基)氨基甲酸苄酯(1.3g,1.0当量,3.4mmol)的THF(2mL)溶液。所

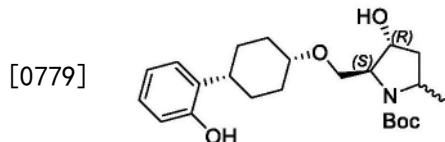
得混合物在-78℃下再搅拌1小时。将反应物升温至室温,并在0℃下用5ml饱和 NH_4Cl 猝灭。所得混合物用乙酸乙酯(3*5mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。粗产物通过快速色谱法纯化,得到((2S)-1-(((1S,4R)-4-(2-(苄氧基)苯基)环己基)氧基)-3-羟基-5-氧代己-2-基)氨基甲酸苄酯(500mg,9160mg,27%),为油状物。LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 546$ 。



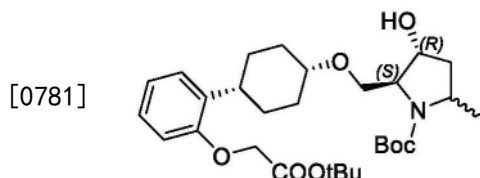
[0776] 在氮气气氛下,向((2S)-1-(((1S,4R)-4-(2-(苄氧基)苯基)环己基)氧基)-3-羟基-5-氧代己-2-基)氨基甲酸苄酯(0.5g,1.0当量,0.9mmol)在i-PrOH(50mL)中的溶液中加入Pd/C(0.3g,10重量%,0.3当量,0.3mmol)。所得混合物在室温下用氢气气球氢化,通过Celite®垫过滤,减压浓缩,得到粗品。粗品直接用于下一步骤,无需进一步纯化。LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304$ 。



[0778] 向(2S,3R)-2-((((1S,4R)-4-(2-羟基苯基)环己基)氧基)甲基)-5-甲基-3,4-二氢-2H-吡咯-3-醇(0.5g,1.0当量,2mmol)在i-PrOH(30mL)中的溶液中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.0当量,1.8mmol)。所得混合物在25℃下搅拌3小时。所得混合物在减压下浓缩,得到粗品。粗品直接用于下一步骤,无需进一步纯化。LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 306$ 。

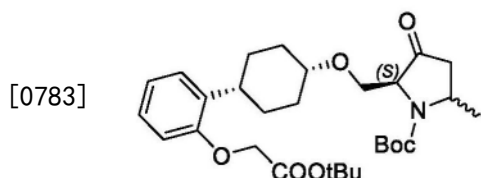


[0780] 向(2S,3R)-2-((((1S,4R)-4-(2-羟基苯基)环己基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-3-醇(500mg,1.0当量,1.64mmol)和 NaHCO_3 水溶液(10mL)在乙腈(30mL)中的溶液中加入碳酸二叔丁酯(536mg,1.5当量,2.46mmol)。所得混合物在25℃下搅拌3小时。所得混合物用乙酸乙酯(3*10mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压下浓缩。通过反向快速色谱法纯化粗产物,得到(2R,3R)-3-羟基-2-((((1S,4S)-4-(2-羟基苯基)环己基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(210mg,5180mg,31.6%),为固体。LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 406$ 。

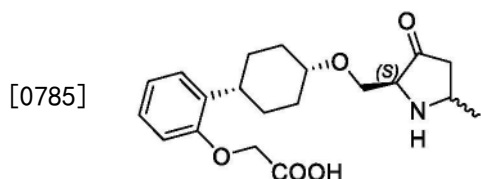


[0782] 向(2S,3R)-3-羟基-2-((((1S,4R)-4-(2-羟基苯基)环己基)氧基)甲基)-5-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(210mg,1.0当量,5180mgS)和2-溴乙酸叔丁酯(121mg,1.2当量,6211mgS)的乙腈(5mL)溶液中加入 K_2CO_3 (143mg,2.0当量,1.04mmol)。所得混合物在25℃下搅

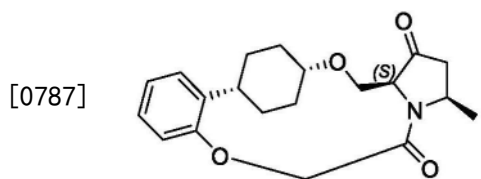
拌3天。残余物通过制备型薄层层析纯化,得到(2S,3R)-2-((((1S,4R)-4-(2-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)苯基)环己基)氧基)甲基)-3-羟基-5-甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(195mg,3755mg,72.5%),为半固体。¹H NMR(400Mhz,甲醇-d₄) δ7.83(d,J=5.2Hz,1H),6.85(d,J=5.2Hz,1H),4.98(d,J=10.7Hz,1H),4.61(d,J=10.8Hz,1H),4.38(dd,J=7.9,3.4Hz,1H),4.23-4.08(m,3H),3.82(s,1H),3.73(m,1H),3.52(d,J=9.1Hz,1H),3.04-3.00(m,4H),2.60-2.57(m,1H),2.50-2.37(m,1H),2.35(s,3H),2.34-2.23(m,1H),2.23-2.12(m,2H),1.92(m,1H),1.63-1.51(m,1H),1.45-1.34(m,2H),1.22-1.14(m,1H)。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=519。



[0784] 向(2S,3R)-2-((((1S,4R)-4-(2-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)苯基)环己基)氧基)甲基)-3-羟基-5-甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(190mg,1.0当量,3660mg)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入戴斯-马丁试剂(310mg,2.0当量,7310mg)。所得混合物在25℃下搅拌2小时。残余物通过制备型薄层层析纯化,得到(2S)-2-((((1S,4R)-4-(2-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)苯基)环己基)氧基)甲基)-5-甲基-3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(130mg,2510mg,68.7%),为固体。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=518。

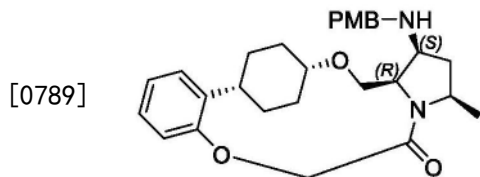


[0786] 向(2S)-2-((((1S,4R)-4-(2-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)苯基)环己基)氧基)甲基)-5-甲基-3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(120mg,1.0当量,2320mgS)的二氯甲烷(8mL)溶液中加入三乙胺(4mL)。所得混合物在25℃下搅拌3.5小时。粗品直接用于下一步骤,无需进一步纯化。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=362。

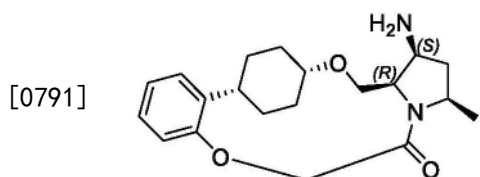


[0788] 向2-(2-((1R,4S)-4-(((2S)-5-甲基-3-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基)环己基)苯氧基)乙酸(100mg,1.0当量,2770mgS和HATU(158mg,1.5当量,415U(15的乙腈(50mL)溶液中加入DIEA(145m,3.0当量,830A(14。所得混合物在25℃下搅拌1小时。LCMS可以检测到两个峰。残余物通过制备型薄层层析纯化,得到(2¹R,2⁴R,5²S)-5⁵-甲基-3,8-二氧杂-5(2,1)-吡咯烷杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-5³,6-二酮(30mg,870mg,32%),为固体。LCMS(ESI):m/z[M+H]⁺=344;¹H NMR(400Mhz,氯仿-d) δ7.21(td,J=7.7,1.8Hz,1H),7.11(dd,J=7.5,1.7Hz,1H),6.95(td,J=7.4,1.2Hz,1H),6.86(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),5.22(d,J=10.6Hz,1H),4.96-4.93(m,1H),4.40-4.37(m,1H),4.33-4.29(m,2H),3.71(s,1H),3.38-3.34(m,1H),3.12-3.07(m,1H),2.59-2.56(m,2H),2.30-2.27(m,1H),1.78-1.75(m,1H),

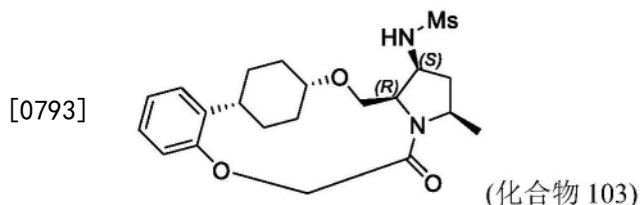
1.47 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 4H), 1.28-1.25 (m, 4H), 0.93-0.82 (m, 2H) .



[0790] 向 $(2^1R, 2^4R, 5^2S)$ - 5^5 -甲基-3,8-二氧杂-5(2,1)-吡咯烷杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷- $5^3, 6$ -二酮(25mg, 1.0当量, 73, mg) 烷和 MgSO_4 (1.8mg, 0.2当量, 15, .8m) 在二氯甲烷(1mL) 中的溶液中加入(4-甲氧基苄基) 甲胺(12mg, 1.2当量, 87, mg) 入和三乙酰氧基硼氢化钠(31mg, 2.0当量, 0.15mmol) 。所得混合物在 25°C 下搅拌12小时。残余物通过制备型薄层层析纯化, 得到 $(2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S)$ - 5^3 -((4-甲氧基苄基) 氨基)- 5^5 -甲基-3,8-二氧杂-5(2,1)-吡咯烷杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(28mg, 608mg, 83%), 为固体。LCMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=465$ 。



[0792] 在 N_2 气氛下, 向 $(2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S)$ - 5^3 -((4-甲氧基苄基) 氨基)- 5^5 -甲基-3,8-二氧杂-5(2,1)-吡咯烷杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(28.0mg, 1.0当量, 60.30mg) 和甲酸铵(114mg, 90.1m, 30.0当量, 1.81mmol) 的2-丙醇(1.5mL) 溶液中加入干Pd/C(64.1mg, 10重量%, 1.0当量, 60.3 (64.))。所得混合物在 85°C 下搅拌2小时。粗品用于下一步骤, 无需进一步纯化。LCMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=345$ 。



[0794] 在室温下, 向 $(2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S, 5^5R)$ - 5^3 -氨基- 5^5 -甲基-3,8-二氧杂-5(2,1)-吡咯烷杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷-6-酮(15mg, 1.0当量, 44, mg) 烷的二氯甲烷(1mL) 溶液中加入DIEA(17mg, 23EA, 3.0当量, 0.13mmol) 和甲磺酸酐(15mg, 2.0当量, 87, mg)。所得混合物在 20°C 下搅拌1小时。残余物通过制备型薄层层析纯化, 得到N-(($2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S, 5^5R$)- 5^5 -甲基-6-氧代-3,8-二氧杂-5(2,1)-吡咯烷杂-1(1,2)-苯杂-2(1,4)-环己烷杂环辛烷- 5^3 -基) 甲磺酰胺(3.0mg, 7.00mg, 16%), 为固体。LCMS (ESI) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=423$ 。 ^1H NMR (400Mhz, 氯仿- d) δ 7.19 (td, $J=7.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=7.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.93 (td, $J=7.4, 1.1\text{Hz}$, 1H), 6.80 (dd, $J=8.1, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.80-4.77 (m, 1H), 4.69-4.59 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.36-4.27 (m, 2H), 4.24-4.21 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.60-2.46 (m, 3H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.99-1.97 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.49-1.47 (m, 2H), 1.37-1.33 (m, 4H) .

[0795] 实施例2: 人类 OX_2R IP1检测

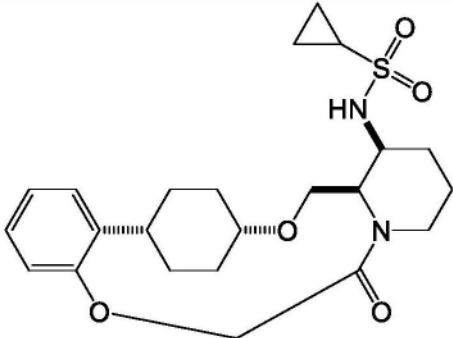
[0796] 在T225烧瓶中用 $1\mu\text{g/mL}$ 的多西环素诱导稳定过表达人食欲素-2受体 (OX_2R) 的T-

Rex CHO细胞过夜。诱导后24小时,用细胞消化液将细胞提起,并以30000个细胞/孔接种到384孔代管板中。然后在37℃下,用不同的测试化合物在1X刺激缓冲液中处理细胞1小时,所述刺激缓冲液含有10mM Hepes、1mM CaCl₂、0.5mM MgCl₂、4.2mM KCl、146mM NaCl、5.5mM葡萄糖和50mM LiCl,pH 7.4。孵育后,通过加入检测混合物终止反应,所述检测混合物由在裂解缓冲液以及1X刺激缓冲液中稀释的IP1-d2和抗IP1-穴状化合物组成。将板在室温下孵育1小时,然后在ENVISION®多模式读板仪中读数,测量肌醇磷酸盐水平。

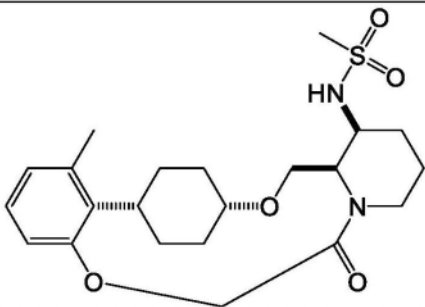
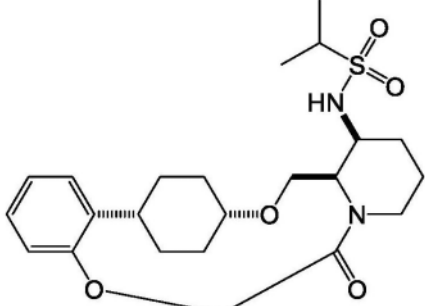
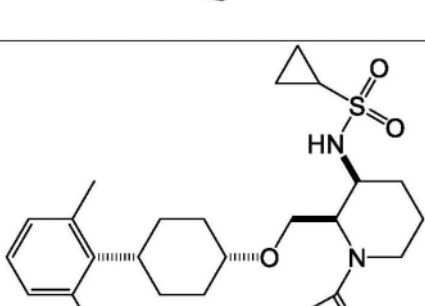
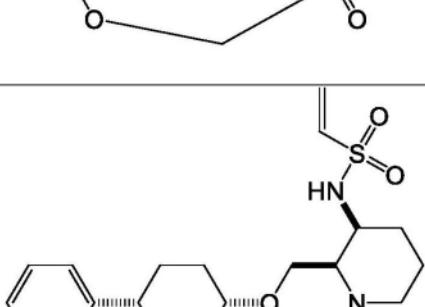
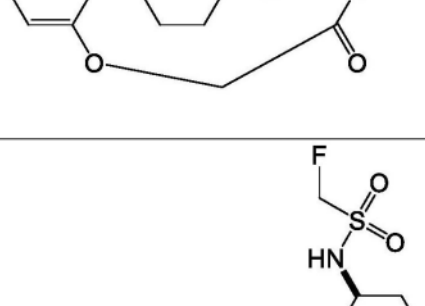
[0797] Cisbio IP1是基于细胞的功能分析,其定量测定肌醇单磷酸(IP)的积累,肌醇单磷酸是作为通过磷脂酶C-Gq信号途径激活食欲素2受体的结果而释放的代谢物。这是一种竞争性免疫测定,其中细胞在受体活化时产生的IP1与偶联至d2荧光团(受体)的IP1类似物竞争结合至用Eu穴状化合物(供体)标记的抗IP1单克隆抗体。测量的基于HTRF-FRET的信号与产生的IP1浓度成反比。

[0798] 表2中报告的EC₅₀值是根据上述人OX2R Ip1测定获得的。数据为平均EC₅₀值±±获得的。参照化合物A是(2R,3S)-3-((甲基磺酰基)氨基)-2-(((顺式-4-苯基环己基)氧基)甲基)-哌啶-1-甲酸甲酯(PCT公开号W02017/135306的实施例5)。参照化合物B是N-((2S,3S)-1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)-2-((2,3',5'-三氟联苯-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)甲磺酰胺(PCT公开号W02019/027058的实施例483)。

[0799] 表2

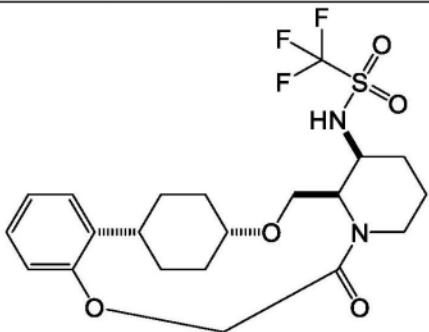
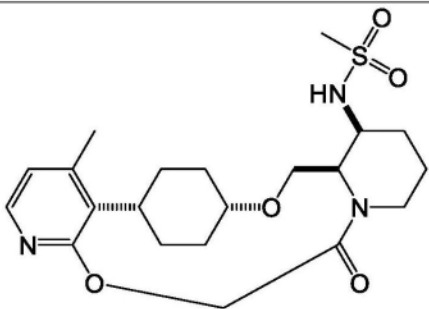
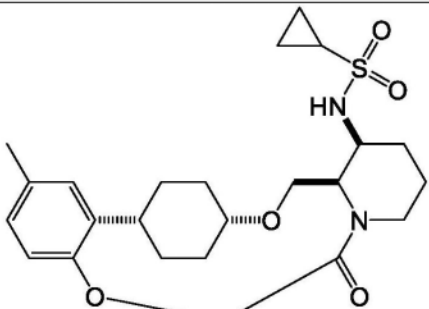
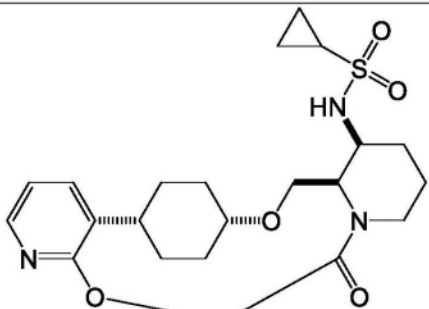
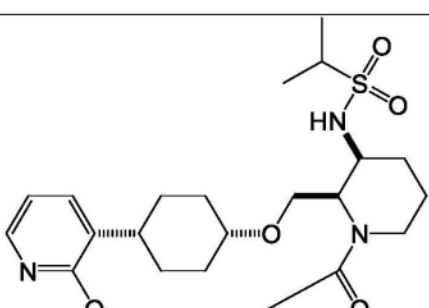
化合物	化合物编号	EC ₅₀ (nM)
[0800] 	1	***

[0801]

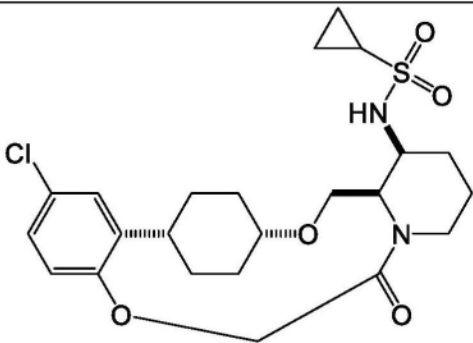
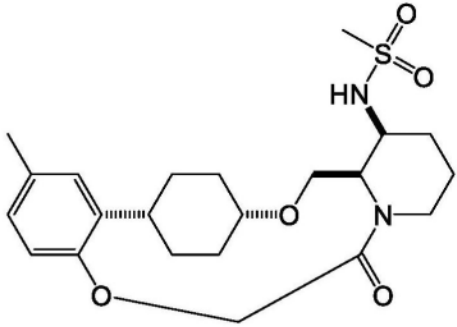
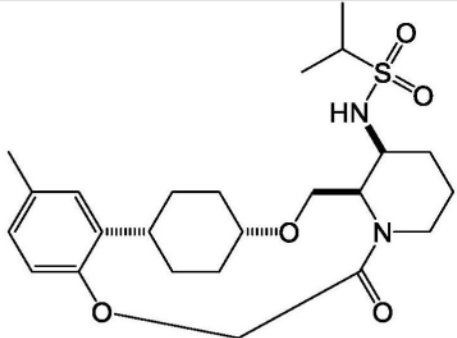
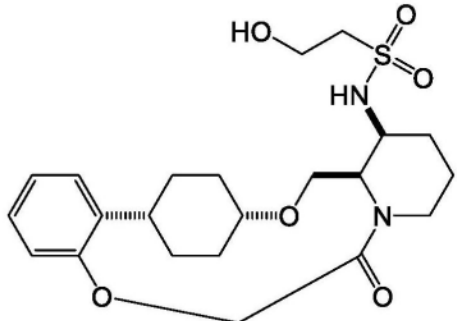
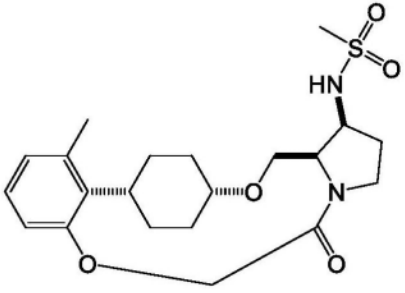
	2	***
	3	***
	4	***
	5	***
	6	***

[0802]

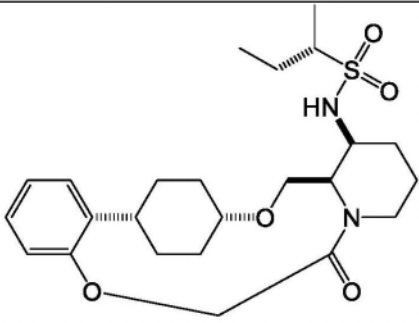
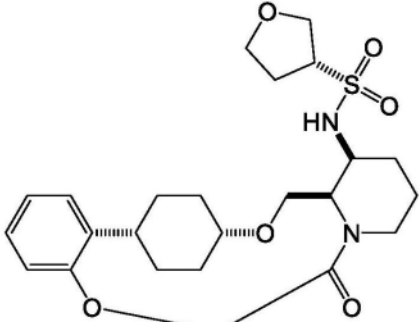
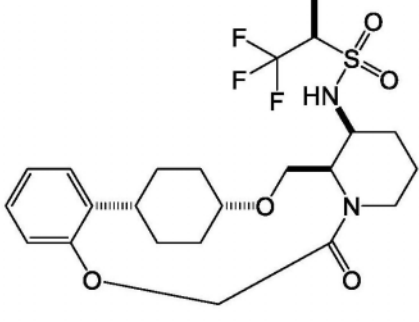
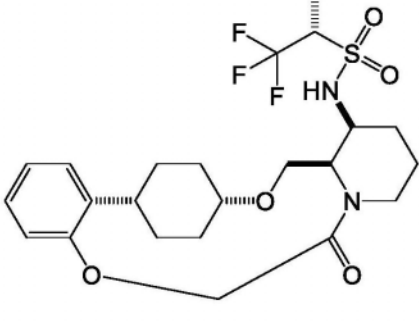
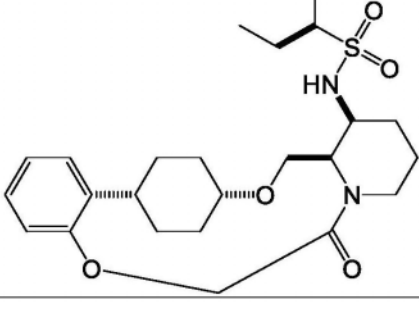
[0803]

	11	***
	12	***
	13	***
	14	***
	15	***

[0804]

	16	***
	17	***
	18	***
	19	***
	20	***

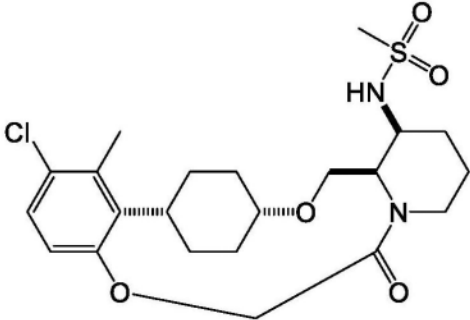
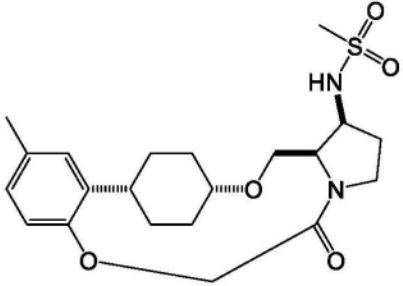
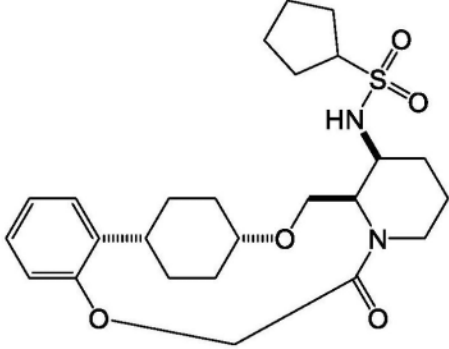
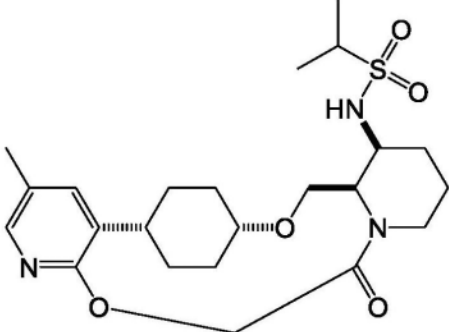
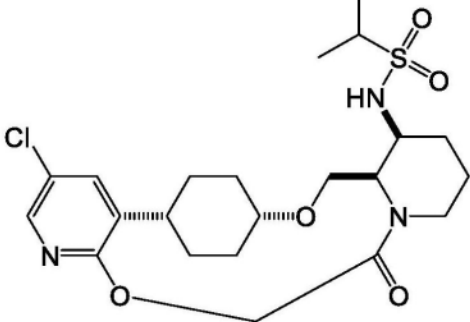
[0805]

	21	***
	22	***
	23	***
	24	***
	25	***

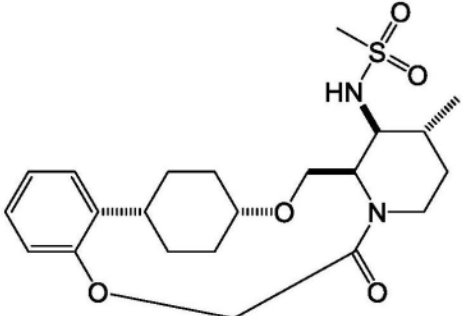
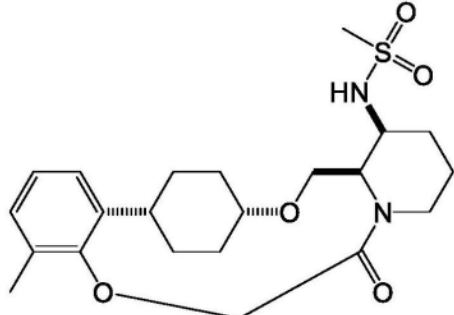
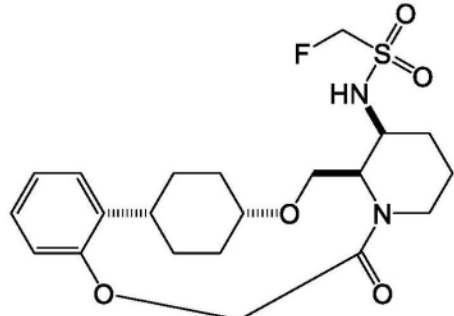
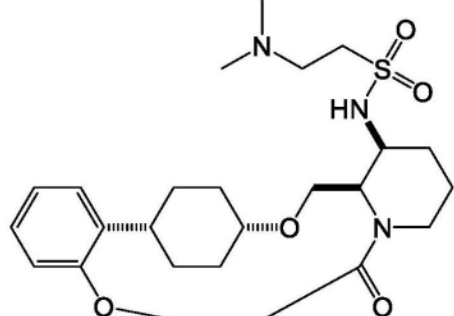
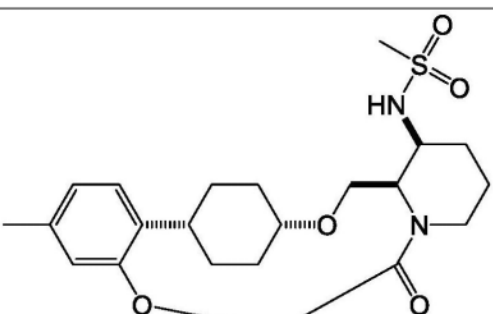
[0806]

	26	***
	27	***
	28	***
	29	***
	30	***

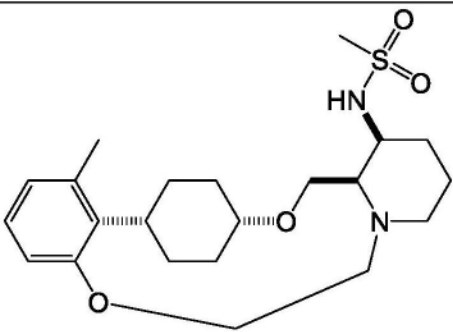
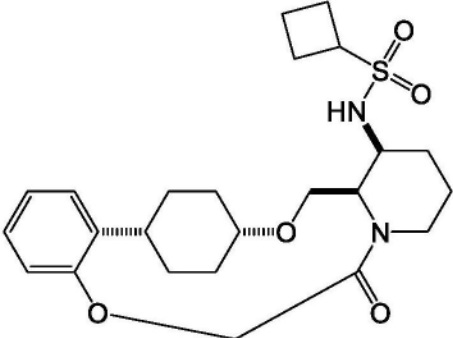
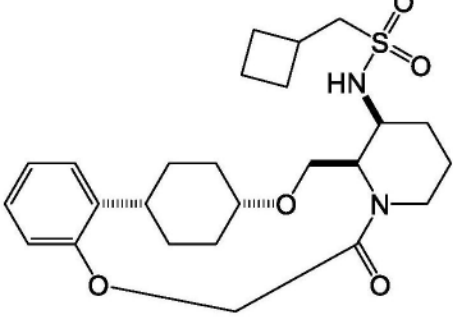
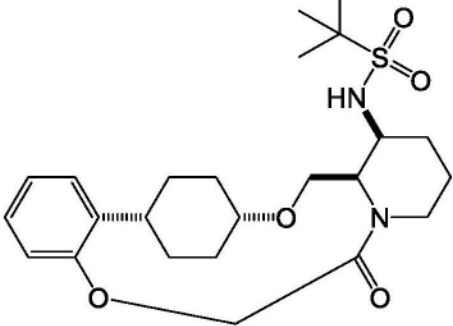
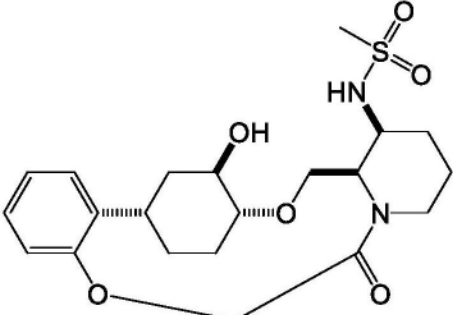
[0807]

	31	***
	32	***
	33	***
	34	***
	35	***

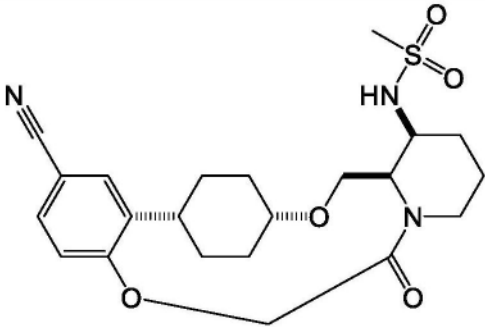
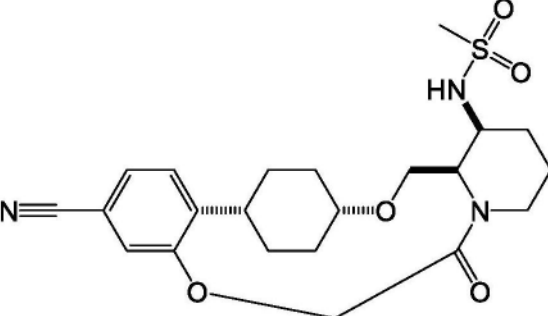
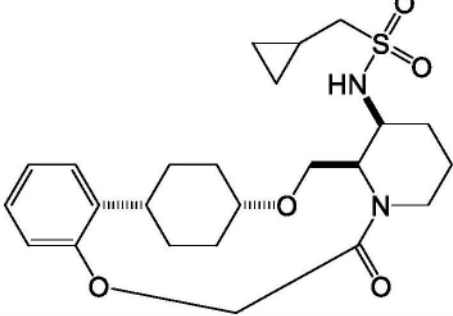
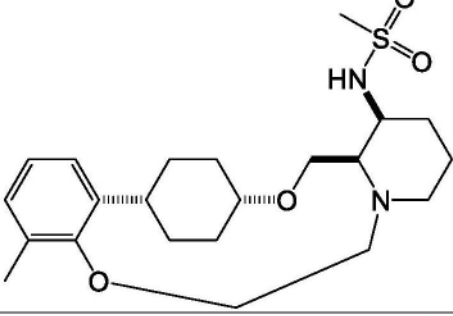
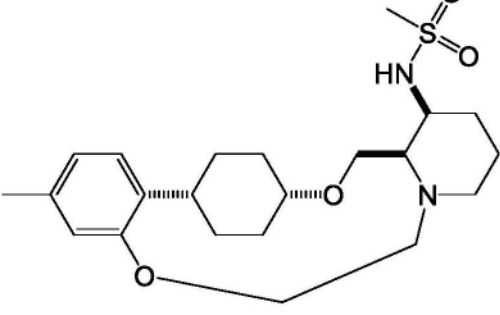
[0808]

	36	***八
	37	***
	38	***
	39	***
	40	**

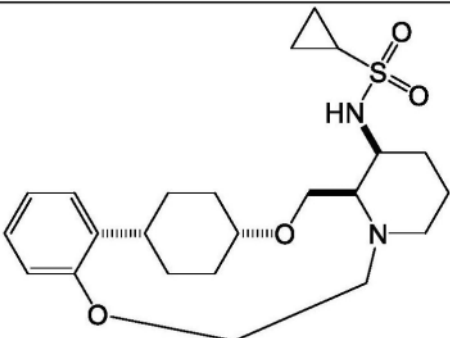
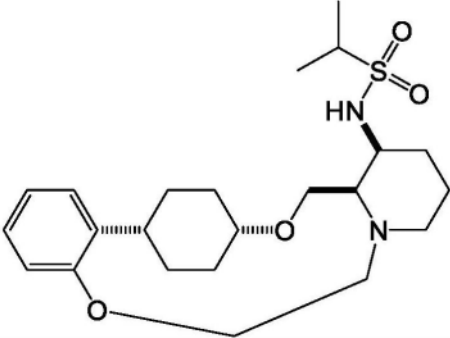
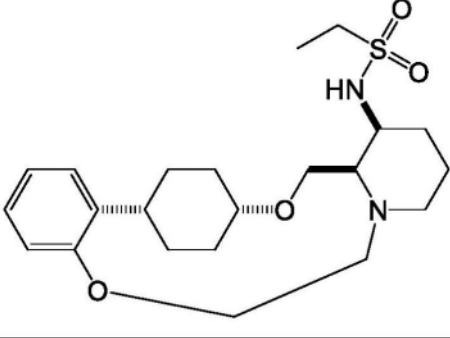
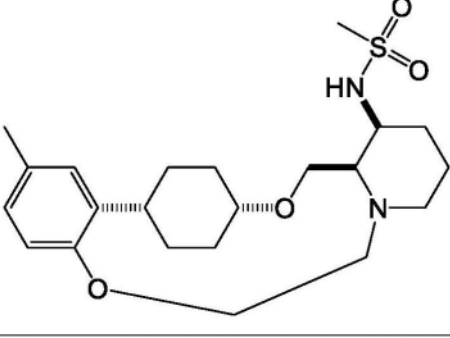
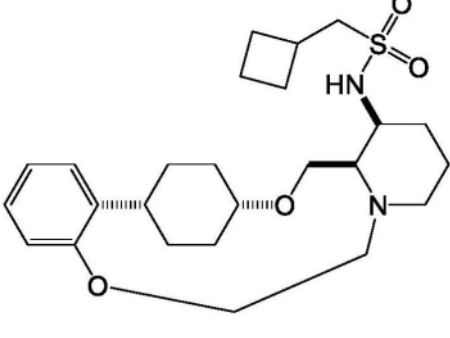
[0809]

	41	**
	42	***
	43	**
	44	**
	45	**

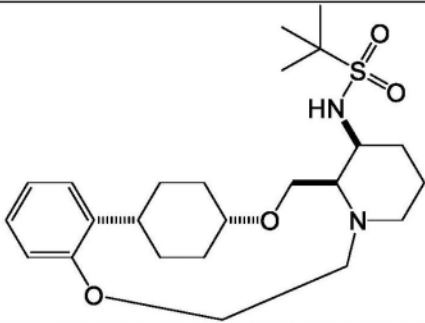
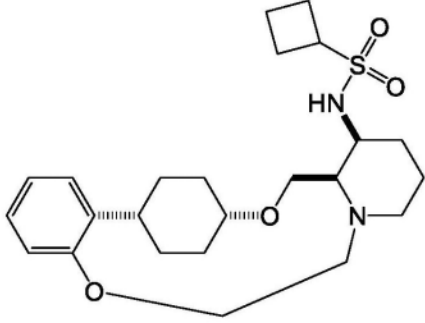
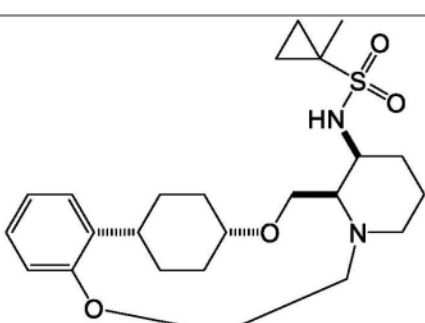
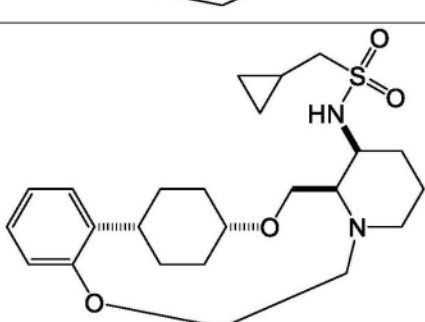
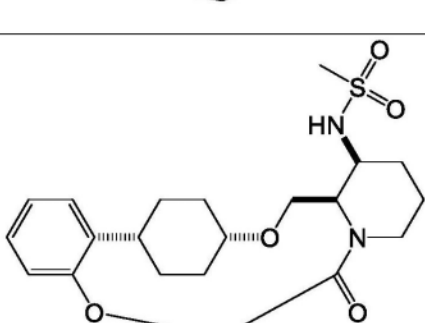
[0810]

	46	**
	47	**
	48	***
	49	*
	50	*

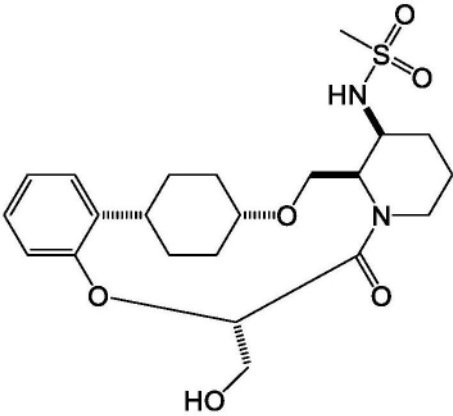
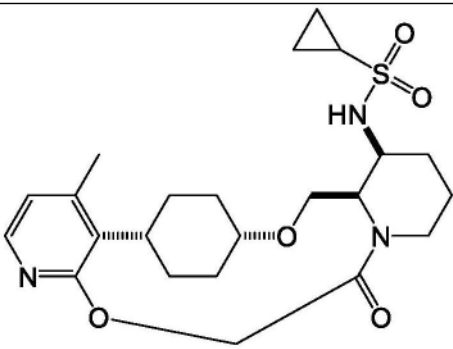
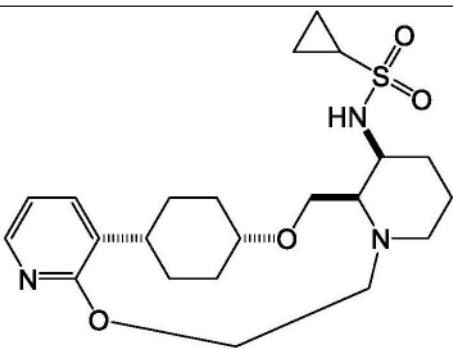
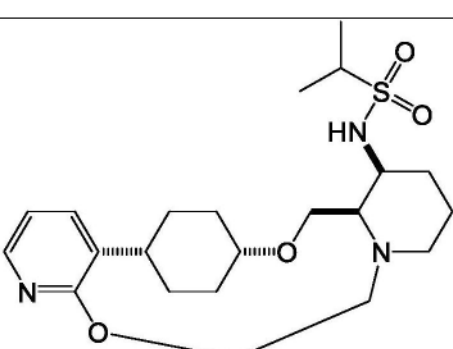
[0811]

	51	**
	52	*
	53	*
	54	**
	55	*

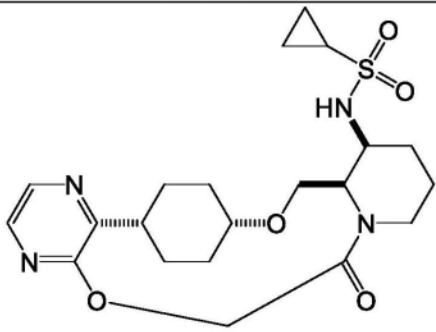
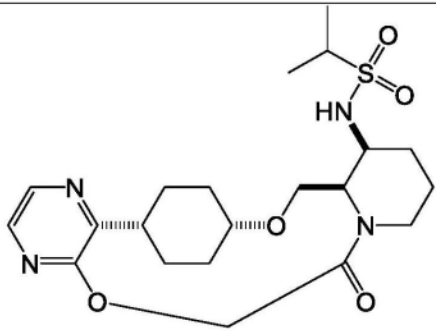
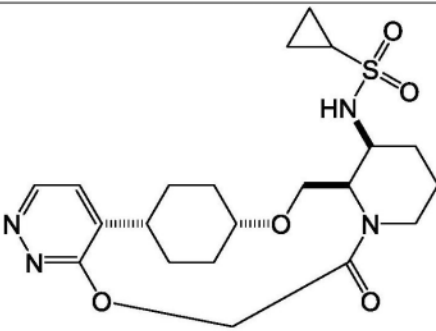
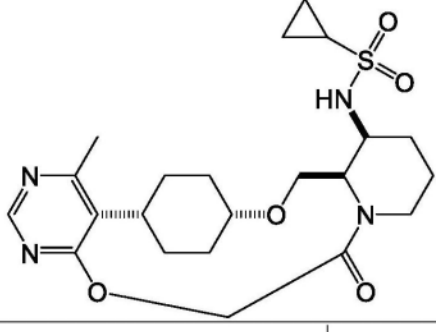
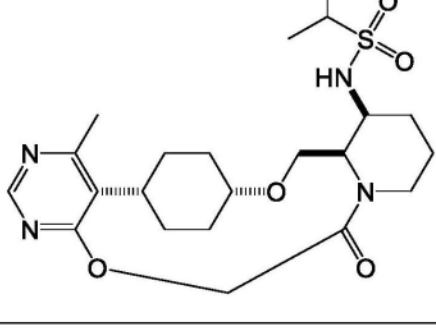
[0812]

	56	*
	57	**
	58	**
	59	**
	60	***

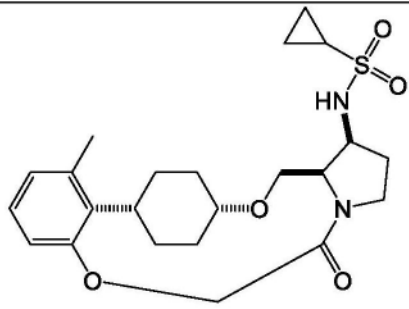
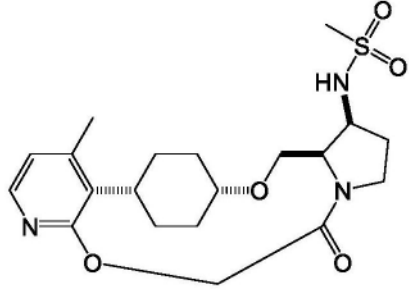
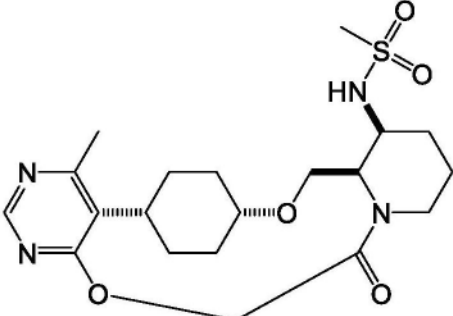
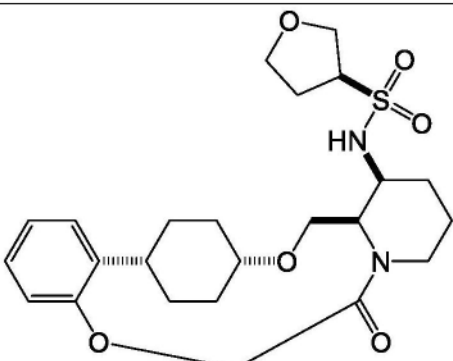
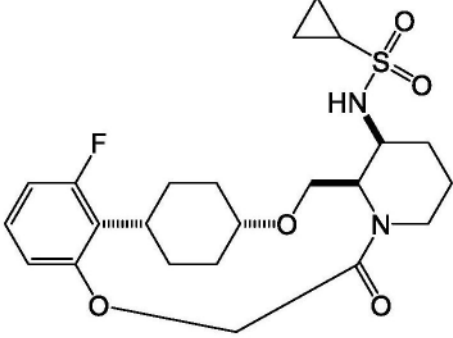
[0813]

	61	***
	62	***
	63	*
	64	*

[0814]

	65	***
	66	***
	67	**
	68	***
	69	***

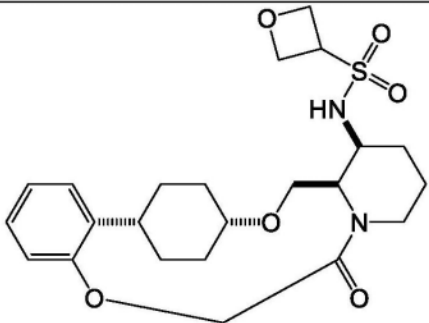
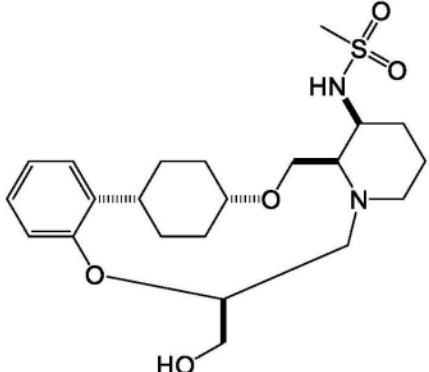
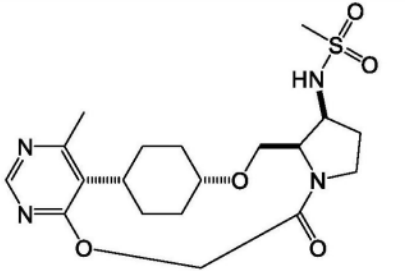
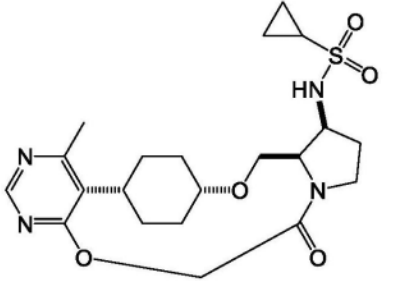
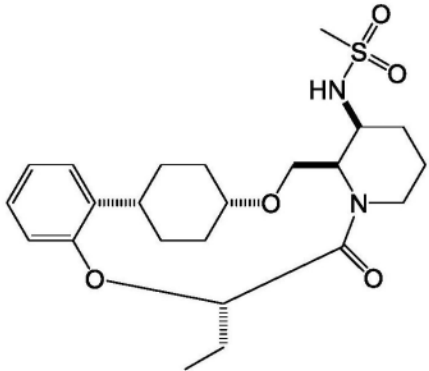
[0815]

	70	***
	71	***
	72	***
	73	***
	74	***

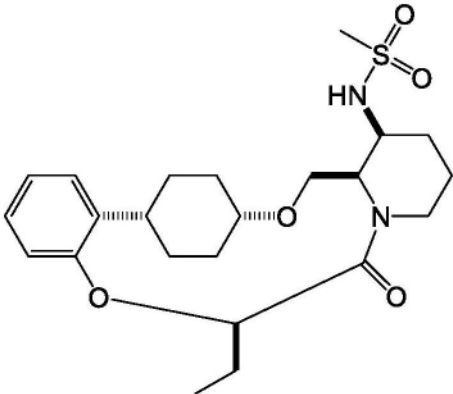
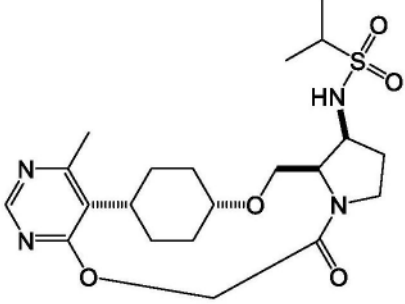
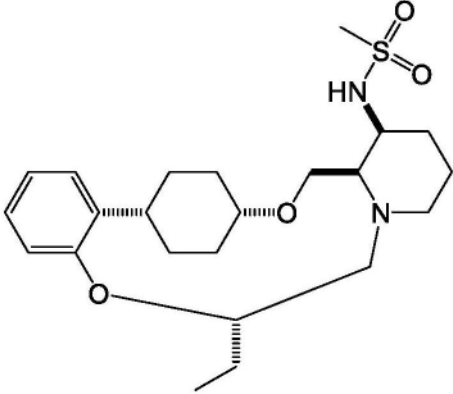
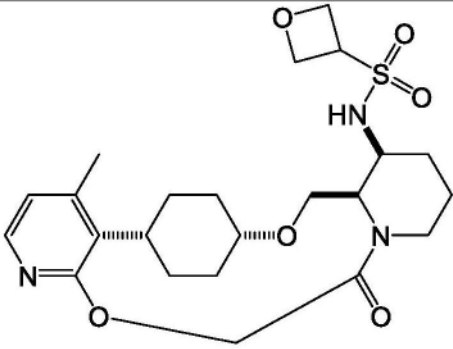
[0816]

	75	***
	76	***
	77	***
	78	***
	79	***

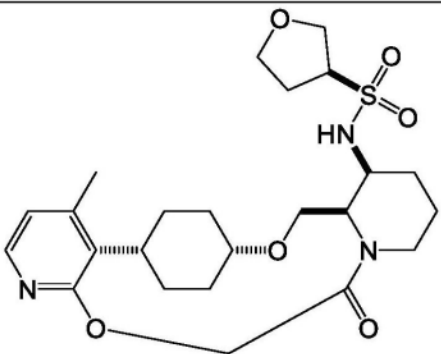
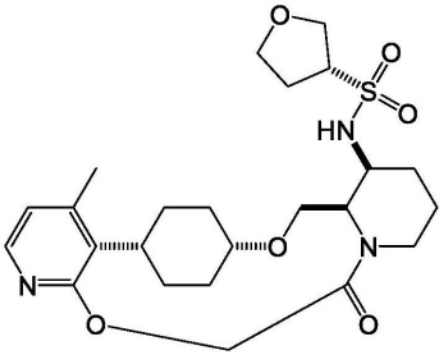
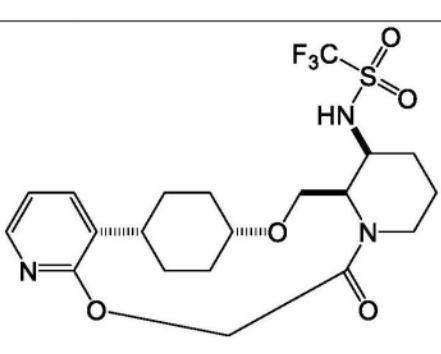
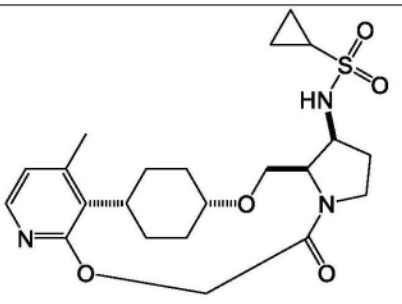
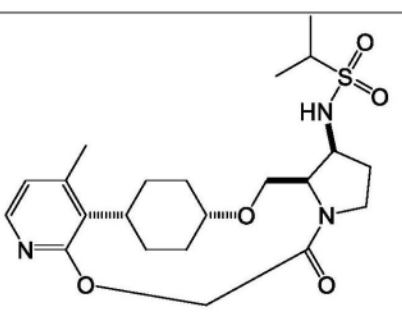
[0817]

	80	***
	81	**
	82	**
	83	**
	84	***

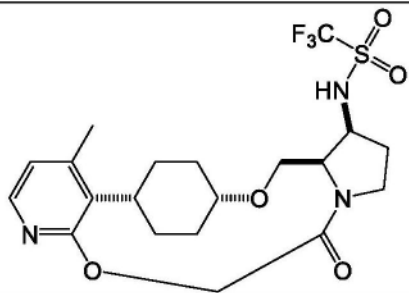
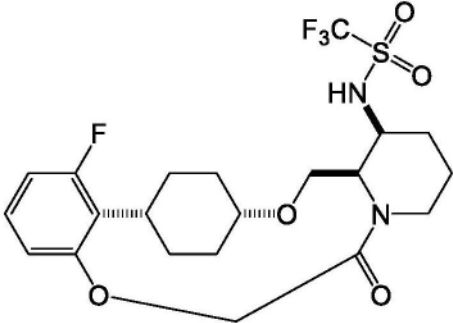
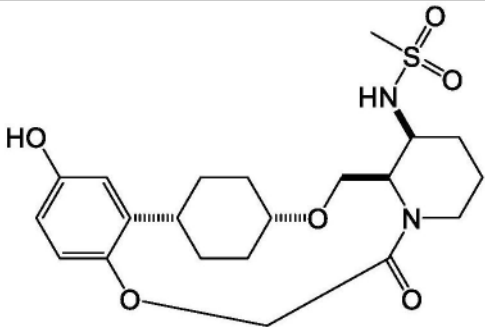
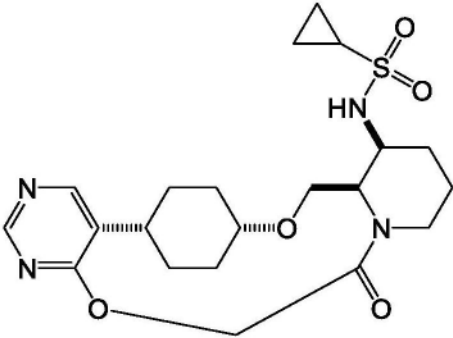
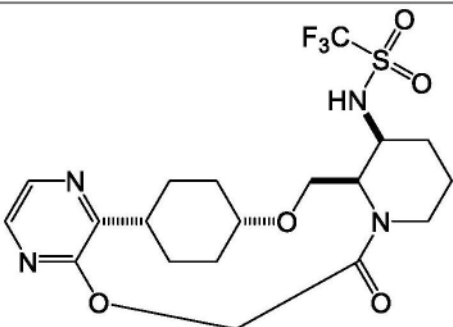
[0818]

	85	***
	86	**
	87	**
	88	***

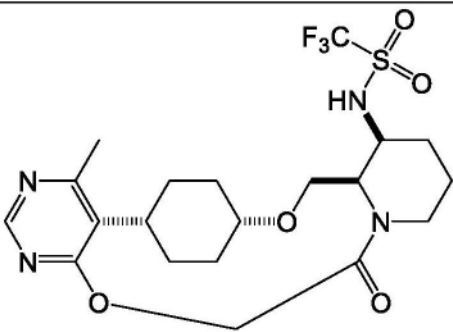
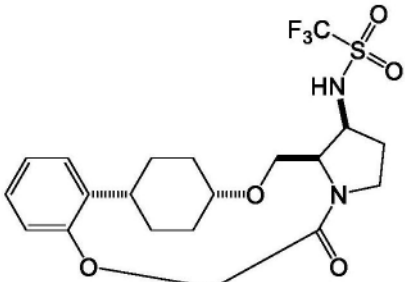
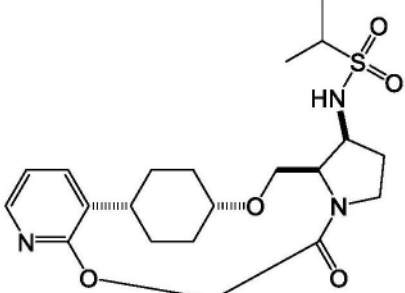
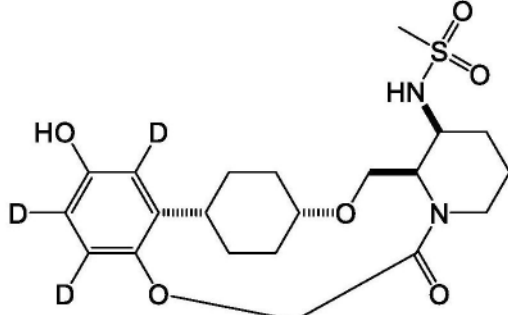
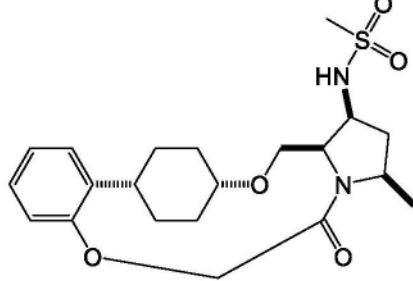
[0819]

	89	***
	90	***
	91	***
	92	***
	93	***

[0820]

	94	***
	95	***
	96	***
	97	**
	98	***

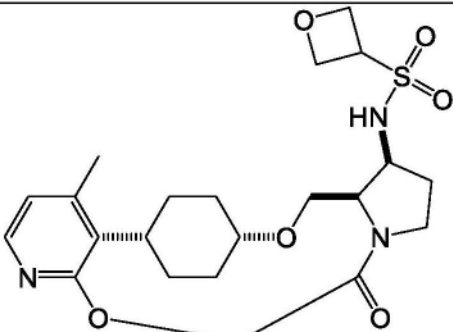
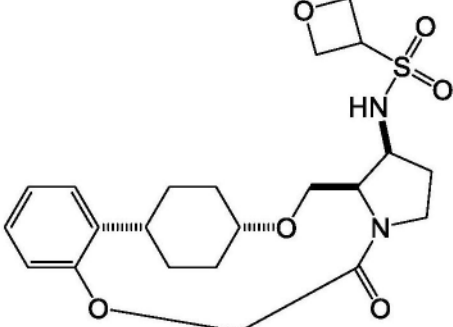
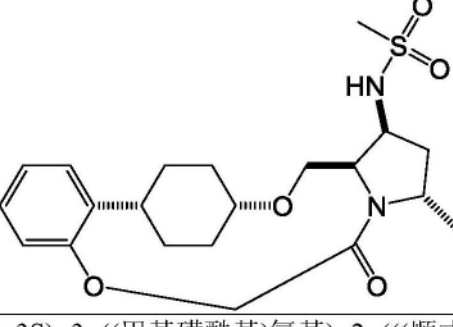
[0821]

	99	***
	100	***
	101	***
	102	***
	103	**

[0822]

	104	***
	105	***
	106	***
	107	***
	108	***

[0823]

	109	***
	110	***
	111	**
(2R, 3S) -3- ((甲基磺酰基)氨基) -2- (((顺式-4-苯基环己基)氧基)甲基) -哌啶-1-甲酸甲酯	参照化合物 A	***
N- ((2S, 3S) -1- (2-羟基-2-甲基丙酰基) -2- ((2, 3', 5' -三氟联苯-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)甲磺酰胺	参照化合物 B	**

[0824] ***EC₅₀<10nM[0825] **EC₅₀10-1000nM[0826] *EC₅₀>1000nM

[0827] ^外消旋混合物

[0828] 实施例3:MDCK-MDR1通透性试验

[0829] 使用播种在Solvo PreadyPort™MDCK 96孔板中的MDCK-MDR1细胞,评估测试化合物在MDCK-MDR1细胞中的双向渗透性(顶端到基底和基底到顶端方向)。从ReadyCell(巴塞罗那,西班牙)收到平板后,按照PreadyPort™用户手册进行处理。

[0830] 对于顶端到基底(A于顶)的渗透性,将80μL测试化合物(3μM)与LY(路西法黄)(100μM)共给药的HBSS(Hank端方平衡盐溶液)测定缓冲液添加到供体方(A),同时将250μL HBSS

缓冲液添加到受体方 (B)。对于基底到顶端 (B对于) 的渗透性, 在供体方 (B) 加入255 μ L HBSS 检测缓冲液中的测试化合物 (3 μ M), 而在受体方 (A) 加入75 μ L含LY (100 μ M) 的HBSS缓冲液。

[0831] 将平板放在37 $^{\circ}$ C的培养箱中。预热10分钟后, 从供体室取5 μ L的等分试样, 作为给药液备用。将MDCK-MDR1孵育板放回孵育器, 在37 $^{\circ}$ C下孵育2小时。孵育2小时后, 从受体方和供体方分别取出25 μ L和5 μ L的等分样品。用20 μ L HBSS缓冲液稀释从供体方 (在2小时培养之前和之后) 取的5 μ L等分试样。所有样品与150 μ L含内标 (IS) 的乙腈和200 μ L水混合, 并通过LC-MS/MS进行分析。

[0832] 表观渗透率 (P_{app}) 是用以下公式计算的:

$$[0833] \quad P_{app} = dQ/dt \times 1/A \times C_0$$

[0834] 其中:

[0835] dQ/dt : 在孵育时间内被转移的物质数量 (nmol/s)。

[0836] A: 插件的面积 (PreadyPortTMMDR1-96为0.14cm²)

[0837] C_0 : 在顶端 (A在顶) 或基底 (B基底) 区间应用产品的初始浓度 (nmol/mL)。

[0838] 流出率 (ER) 是通过 P_{app} (基底到顶端方向) 除以 P_{app} (顶端到基底方向) 来测量的。它是对活跃过程的参与的一般衡量。 $Er > 2$ 被认为是积极的动运输。

[0839] 使用以下公式测量回收率:

$$[0840] \quad \text{回收率} = 100 \times \frac{C_R^{final} \times V_R + C_D^{final} \times V_D}{V_D \times C_N}$$

[0841] 其中:

[0842] V_R : 受体室的体积 (mL)

[0843] V_D : 供体室的体积 (mL)

[0844] C_N : 孵育10分钟后收集的给药液的浓度 (μ M)

[0845] C_R^{final} : 孵育结束时的受体浓度 (μ M)

[0846] C_D^{final} : 孵育结束时的供体浓度 (μ M)

[0847] 表3中报告的数据是根据上述的MDCK-MDR1渗透性试验得到的。

[0848] 表3

[0849]

化合物编号	$P_{app} A \rightarrow B$ (10^{-6} cm/s)	流出率 (ER)
1	1.6	6.7
2	0.69	46
3	1.8	10
4	0.66	31
5	1.3	29
6	1.0	35
7	1.4	22
8	1.8	3.6
9	0.87	50
10	0.38	>100
11	1.6	52
12	0.49	74
13	0.35	72
14	0.30	>100
15	0.34	100
16	0.20	>100
17	0.84	40
18	0.83	19
19	<0.092	>100
20	6.8	6.4
21	0.80	52
22	0.18	>100
23	0.44	87
24	0.65	43
25	0.62	27

[0850]

26	<0.12	>100
27	0.33	48
28	0.43	92
29	6.4	2.5
30	5.3	3.3
31	0.32	>100
32	5.2	3.2
33	0.55	59
34	0.44	67
35	0.35	81
36	0.30	>100
37	0.23	>100
38	1.32	35
39	<0.086	>100
40	<0.18	>100
41	3.7	2.4
42	0.92	7.4
43	0.96	10
44	2.0	7.8
45	<0.14	>5.3
46	0.18	81
47	0.19	>100
48	0.56	60
49	8.6	0.73
50	9.6	0.76
51	7.8	1.1
52	3.9	2.4
53	5.6	1.8
54	5.2	2.0
55	0.23	31
56	1.7	3.3
57	1.7	6.0
58	1.4	7.5
59	1.67	5.4
60	0.041	>100
61	<0.034	>100
62	0.092	>100
63	7.5	1.4
64	12	1.2
65	0.10	>100
66	0.22	88
67	<0.036	63
68	0.24	72
69	<0.041	>100
70	3.7	4.2
71	2.5	13
72	<0.091	49
73	0.23	>100
74	0.62	41
75	0.30	65
76	0.57	28
77	0.79	27
78	0.41	74
79	5.7	3.8
80	0.79	51
81	0.49	72

[0851]

82	0.58	59
83	0.85	46
84	0.43	100
85	0.45	97
86	1.9	24
87	5.0	4.0
88	0.84	25
89	0.56	49
90	0.62	48
91	0.96	47
92	3.4	18
93	4.7	11
94	8.7	4.7
95	2.0	15
96	0.53	9.2
97	0.42	44
98	0.52	57
99	0.46	52
100	12	1.3
101	3.9	14
102	0.24	24
103	1.4	28
参照化合物A	5.0	5.9
参照化合物B	0.21	>100

[0852] 实施例4:肝细胞稳定性测定

[0853] 使用来自雄性Sprague Dawley大鼠和50个混合性别人类的冷冻肝细胞 (BioIVT, Baltimore, MD) 评估体外代谢稳定性。在48-孔板中,将含有2板中,将个细胞/mL肝细胞的250的将预热的KHB (Krebs-Henseleit缓冲液) 与含有2含有测试化合物的250合物预热的KHB缓冲液混合制备孵育混合物,最终浓度为1冲液的测试化合物 (0.1%DMSO) 和1.1%⁶个细胞/mL的肝细胞。将反应混合物在37℃下孵育。在时间点 (0、15、30、60、120和240分钟) 取50μL的孵育混合物,转移到含有300μL冰冷的乙腈 (含有30ng/mL的拉贝洛尔和10ng/mL的纳曲酮-d3作为内部标准) 的96孔板中,并立即置于冰中以终止反应。样品进行离心,上清液转移到96孔板中,进行液相色谱与串联质谱 (LC-MS/MS) 分析,以监测测试化合物的消耗情况。

[0854] 假设零分钟时间点峰面积比 (分析物/IS) 为100%,用剩余时间点峰面积比除以零分钟时间点峰面积比,计算数据为剩余百分比。数据被拟合为一阶衰变模型以确定半衰期。从对数 (ln) 峰面积与时间的关系图中,确定了线的斜率。随后,用以下公式计算半衰期 ($T_{1/2}$) 和内在清除率 (CL_{int}):

[0855] 消除率常数 (k) = (-斜率)[0856] 半衰期 ($T_{1/2}$)_{min} = 0.693/ k [0857] 固有清除率 (CL_{int}) (毫升/分钟/百万细胞) = (V 万细胞率0) / $T_{1/2}$ [0858] V = 孵育体积mL/细胞数[0859] 体外 $T_{1/2}$ 转换为体外固有清除率 ($CL_{int, hep}$), 单位为mL/min/kg, 使用如下公式:

$$[0860] \quad CL_{int, hep} = \frac{0.693}{T_{1/2}} \times \frac{\text{mL孵育体积}}{\text{百万细胞}} \times \frac{120 \text{ 百万细胞}}{\text{g 肝重}} \times \frac{\text{g 肝重}}{\text{kg 体重}}$$

[0861] 体外固有清除率 ($CL_{int, hep}$) 与体内肝脏清除率 ($CL_{L, hep}$) 的比例是用以下公式计算

的,该公式改编自一个搅拌良好的模型。

$$[0862] \quad CL_{\text{hep}} = \frac{Q \times fu \times CL_{\text{int, hep}}}{Q + fu \times CL_{\text{int, hep}}}$$

[0863] 其中Q是肝脏血流量, fu是未结合的部分(在此假设为统一)。计算中使用的所有参数如下所示(表4)。

[0864] 表4: 从体外到体内缩放中使用的生理参数

	小鼠	大鼠	狗	猴	人
体重(kg)	0.02	0.25	10	5	70
[0865] 肝脏重量(kg)	87.5	40	32	30	25.7
肝 脏 血 流 量 (mL/min/kg)	90	55.2	30.9	43.6	20.7

[0866] Davies B.和Morris T. (1993) 实验动物和人类的生理参数。Pharma Res.10 (7) : 1093-1095.

[0867] 萃取比(ER)是通过将一种化合物的肝脏清除率除以肝脏血流量来计算。表5中报告的数据是根据上述的人类肝细胞稳定性试验获得的。

[0868] 表5

化合物编号	CL _{int} (μL/min/百万细胞)	萃取比(ER)
1	31	0.82
2	28	0.80
3	21	0.76
4	29	0.81
5	22	0.77
6	18	0.73
7	19	0.74
8	31	0.82
9	32	0.83
10	9.4	0.58
11	4.2	0.38
12	9.7	0.59
13	6.3	0.48
14	20	0.75
15	15	0.69
16	6.1	0.47
17	7.5	0.53
18	5.8	0.46
[0869] 19	6.6	0.50
20	27	0.80
21	36	0.84
22	13	0.66
23	30	0.82
24	28	0.81
25	35	0.84
26	5.1	0.43
27	<1.9	<0.22
28	3.8	0.36
29	15	0.70
30	36	0.84
31	3.9	0.37
32	16	0.70
33	41	0.86
34	7.1	0.52
35	16	0.70
36	17	0.71
37	24	0.78
38	18	0.73
39	20	0.75

[0870]

40	6.4	0.49
41	58	0.90
42	36	0.84
43	55	0.89
44	46	0.87
45	<1.9	<0.22
46	2.8	0.29
47	4.3	0.39
48	41	0.86
49	58	0.90
50	61	0.90
51	42	0.86
52	59	0.90
53	58	0.90
54	38	0.85
55	69	0.91
56	69	0.91
57	65	0.91
58	55	0.89
59	62	0.90
60	3.7	0.36
61	6.9	0.51
62	21	0.76
63	44	0.87
64	46	0.87
65	<1.9	<0.22
66	<1.9	<0.22
67	2.5	0.27
68	3.9	0.37
69	3.4	0.34
70	45	0.87
71	31	0.82
72	<1.9	<0.22
73	21	0.76
74	15	0.69
75	11	0.61
76	9.8	0.59
77	12	0.63
78	7.2	0.52
79	46	0.87
80	11	0.63
81	59	0.90
82	<1.9	<0.22
83	2.6	0.28
84	31	0.82
85	37	0.84
86	4.1	0.38
87	103	0.94
88	6.7	0.50
89	12	0.64
90	11	0.61
91	4.8	0.42
92	24	0.78
93	20	0.75
94	<1.9	<0.22
95	3.3	0.33

[0871]

96	2.3	0.25
97	5.2	0.43
98	<1.4	<0.22
99	<1.4	<0.22
100	2.5	0.274
101	19	0.74
102	<1.9	<0.22
103	41	0.86
参照化合物 A	76	0.92
参照化合物 B	1.5	0.19

[0872] 实施例5:评估Sprague-Dawley大鼠的促醒作用

[0873] 使用脑电图 (EEG) 和肌电图 (EMG) 评估成年雄性Sprague-Dawley大鼠的促醒情况。所有大鼠 (Charles River Laboratories, Raleigh, NC, USA) 在异氟烷麻醉下, 腹腔内植入遥测装置 (F50-EEE, Data Sciences International Inc., MN, USA)。对于脑电图, 在额叶皮层和顶叶皮层上植入不锈钢螺钉, 并在小脑上放置参考螺钉。此外, 还在颈部肌肉中放置了一个电极, 用于EMG。大鼠在手术后被给予卡洛芬, 并经历了7至10天的恢复期。大鼠在实验室里习惯了7天, 并保持12小时的光暗周期。

[0874] 使用DSI遥测系统和Ponemah软件 (Data Sciences International Inc., MN, USA) 记录脑电和肌电数据。睡眠-觉醒阶段由人工和Somnivore (一个有监督的机器学习软件平台) 以10秒为一个周期进行评分。根据需要对记录进行后处理的目视检查。

[0875] 所有的测试化合物都溶解在5%的DMSO中, 并悬浮在含有0.5%甲基纤维素和0.5%吐温的95%盐水中。在一个交叉设计中, 大鼠在非活动光照阶段, 在授时因子时间5 (ZT5) 时给药, 剂量为3.33ml/kg体重。除非另有说明, 所有的化合物都是口服给药。每只大鼠的记录在用药后立即开始, 并持续到用药后6小时。

[0876] 两个关键的终点包括清醒时间和皮质激活时间。清醒时间是由睡眠-觉醒阶段分析得出的。皮质激活时间是基于额叶伽马振荡活动 (30-100Hz) 的持续时间, 这是清醒的一个关键特征, 相对于治疗前的基线而言, 额叶伽马振荡活动被提升了。计算用药后6小时相对于媒介物处理的平均皮质激活时间。结果显示在下面的表6中。

[0877] 表6

[0878]

化合物	途径	剂量(mpk)	平均皮层激活时间 (媒介物处理百分比)
1	PO	3	160.00
2	PO	3	182.50
3	PO	3	204.79
10	PO	3	82.61
11	PO	3	411.43
12	PO	3	108.70
15	PO	3	107.59
17	PO	3	212.31
20	PO	3	154.26
27	PO	3	138.57

[0879]

29	PO	3	214.61
30	PO	3	141.24
65	PO	3	121.28
66	PO	3	141.30
68	PO	3	157.14
71	PO	3	86.52
91	PO	3	151.55
92	PO	3	97.94
93	PO	3	138.14
94	PO	3	152.81
95	PO	3	312.26
96	PO	3	74.48
97	PO	3	79.25
98	PO	3	84.91
99	PO	3	97.17
100	PO	3	265.17
101	PO	3	109.66
参照化合物 A	SC	3	118.75
参照化合物 B	PO	3	110.4

[0880] PO(口服) ;SC(皮下) ;mpk(毫克/公斤)

[0881] 虽然本发明已经特别显示和描述了其优选的实施方案,但本领域的技术人员可以

理解,在不脱离所附权利要求书所包含的发明范围的情况下,可以对其进行形式和细节上的各种改变。