



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107001368 B

(45)授权公告日 2019.05.31

(21)申请号 201580062701.0

卡门·阿曼萨-罗萨勒斯

(22)申请日 2015.11.20

(74)专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270

(65)同一申请的已公布的文献号

代理人 康艳青 姚开丽

申请公布号 CN 107001368 A

(51)Int.Cl.

C07D 471/10(2006.01)

C07D 498/10(2006.01)

A61K 31/438(2006.01)

A61K 31/5386(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 25/06(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

(43)申请公布日 2017.08.01

(30)优先权数据

14382466.2 2014.11.21 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.05.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/002333 2015.11.20

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/078771 EN 2016.05.26

(73)专利权人 埃斯特韦制药股份公司

地址 西班牙巴塞罗纳

(72)发明人 玛丽娜·威吉里-贝纳德欧

卡洛斯·阿勒格雷特-默里纳

(56)对比文件

CN 101835784 A, 2010.09.15,

EP 2251317 A1, 2010.11.17,

WO 2014117920 A1, 2014.08.07,

审查员 刘长娥

权利要求书6页 说明书87页

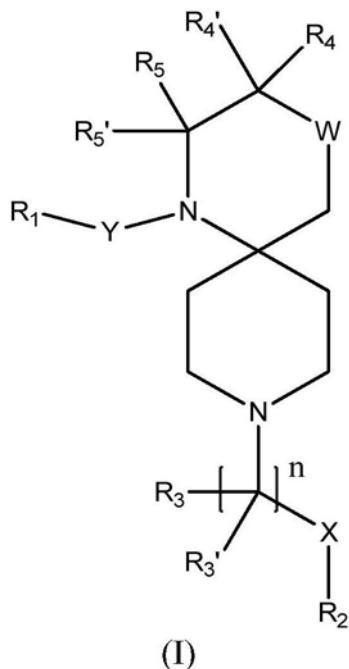
(54)发明名称

具有多重模式抗疼痛活性的1,9-二氮杂螺环十一烷化合物

(57)摘要

本发明涉及具有针对西格玛(σ)受体及μ-阿片受体两者的双重药理学活性的化合物，并且更具体地，涉及具有此药理学活性的1,9-二氮杂螺环十一烷化合物；涉及此类化合物的制备方法；涉及包含它们的药物组合物；并且涉及它们在疗法中的用途，特别是在疼痛治疗中的用途。

1. 具有化学式(I)的化合物,任选地为它们的立体异构体之一、外消旋体的形式,或者为它们立体异构体中至少两种以任何混合比率的混合物的形式,或者为它们对应的盐的形式,



其中:

n是1、2、3或4;

W是 $-CR_wR_{w'}-$ 或 $-O-$,其中 R_w 和 $R_{w'}$ 是氢;

X是一个键、 $-C(O)-$ 或 $-CR_6R_{6'}-$,其中, R_6 和 $R_{6'}$ 独立地选自氢、卤素、 $-OR_7$;其中 R_7 选自氢和未取代的C₁₋₆烷基;

Y是一个键或 $-C(O)-$;

R_1 是取代的或未取代的C₃₋₆-环烷基、取代的或未取代的苯基、取代的或未取代的吡啶、取代或未取代的噻唑、取代的或未取代的C₁₋₆烷基苯基、取代的或未取代的C₁₋₆烷基吡啶、取代或未取代的C₁₋₆烷基噻唑、或取代的或未取代的C₁₋₆烷基C₃₋₆-环烷基;其中,当 R_1 为取代的基团时,取代基选自卤素、 $-R_{11}$ 、 $-OR_{11}$ 、 $NR_{11}C(O)R_{11'}$ 和 $-NR_{11}S(O)R_{11'}$ 中的一个或多个;其中 R_{11} 和 $R_{11'}$ 独立地选自氢和未取代的C₁₋₆烷基;

R_2 是取代的或未取代的苯基、或取代的或未取代的吡啶;其中当 R_2 为取代的基团时,取代基选自 $-R_{12}$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{12}R_{12''}$ 、 $NR_{12}C(O)R_{12'}$ 、卤代C₁₋₆烷基中的一个或多个;其中 R_{12} 、 $R_{12'}$ 和 $R_{12''}$ 独立地选自氢和未取代的C₁₋₆烷基;

R_3 和 $R_{3'}$ 独立地选自氢和取代的或未取代的C₁₋₆烷基;

R_4 和 $R_{4'}$ 独立地选自氢和取代的或未取代的C₁₋₆烷基;

R_5 和 $R_{5'}$ 独立地选自氢和取代的或未取代的C₁₋₆烷基;

其条件是:

当 $Y-R_1$ 和 $-(CR_3R_{3'})_n-X-R_2$ 两者都是未取代的苯基时,则 R_4 和 $R_{4'}$ 都不是氢,或 R_4 和 $R_{4'}$ 中一者为氢而另一者不是取代或未取代的甲基。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中,所述立体异构体为对映异构体和非对映异构

体。

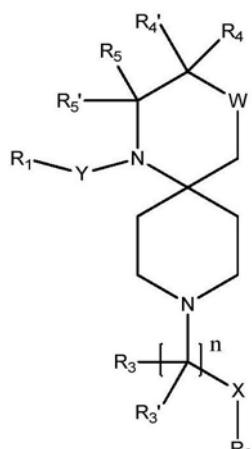
3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中Y是一个键。
4. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中n是2。
5. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中n是2,X是一个键并且R₂是取代的或未取代的苯基。
6. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中R₁是取代的或未取代的苯基。
7. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中R₅和R_{5'}是氢。
8. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中R₃和R_{3'}是氢。
9. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中R₄和R_{4'}是氢。
10. 根据权利要求1或2所述的化合物,选自

1	9-苄基-1-苯基-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
2	3-(9-苄基-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)苯酚
3	9-苯乙基-1-苯基-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
4	9-苄基-1-(3-甲氧基苯基)-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
5	9-苄基-1-苯基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
6	1-苄基-9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
7	9-苯乙基-1-苯基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
8	环丙基(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)甲酮
9	(9-苄基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(苯基)甲酮
10	(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(苯基)甲酮
11	(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(吡啶-2-基)甲酮
12	(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(噻唑-2-基)甲酮
13	(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(吡啶-4-基)甲酮
14	(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(吡啶-3-基)甲酮
15	(2-氟苯基)(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)甲酮
16	(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(噻唑-4-基)甲酮
17	1-(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)-2-(吡啶-2-基)乙酮
18	2-环丙基-1-(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)乙酮
19	1-(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙酮
20	(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(噻唑-5-基)甲酮

21	1-(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)-2-苯基乙酮
22	1-(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)-2-(吡啶-3-基)乙酮
23	N-(3-(2-(1-苯基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙酰胺
24	9-苯乙基-1-(吡啶-4-基甲基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
25	1-(3-甲氧基苄基)-9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
26	9-苯乙基-1-(吡啶-2-基甲基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
27	9-苯乙基-1-(吡啶-3-基甲基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
28	2-((9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)甲基)苯酚
29	1,9-二苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
30	1-(4-甲氧基苄基)-9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
31	1-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
32	N-(3-((9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)甲基)苯基)甲烷磺酰胺
33	N-(4-((9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)甲基)苯基)乙酰胺
34	1-苄基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
35	1-苄基-9-(2-甲氧基苯乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
36	1-苄基-9-(3-甲氧基苯乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
37	1-苄基-9-(4-甲氧基苯乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
38	1-苄基-9-(2-(吡啶-3-基)乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
39	1-苄基-9-(2-(吡啶-4-基)乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
40	1-苯基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
41	9-(3-硝基苯乙基)-1-苯基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
42	1-苯基-9-(2-(吡啶-3-基)乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
43	1-苯基-9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
44	1-苯基-9-(2-(吡啶-4-基)乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
45	2-(1-苯甲酰基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-9-基)-1-苯基乙酮
46	3-(2-(1-苄基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
47	3-((9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)甲基)苯酚
48	4-(2-(1-苄基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
49	2-(2-(1-苄基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
50	3-(2-(1-苯基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯胺
51	(9-(2-羟基-2-苯基乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(苯基)甲酮
52	1-(环丙基甲基)-9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷

。

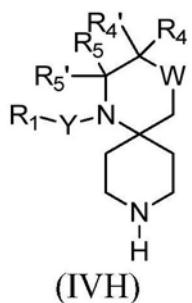
11. 用于制备具有化学式I的化合物的方法



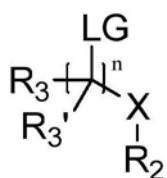
(I)

该方法包括：

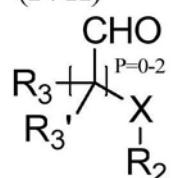
a) 使具有化学式IVH的化合物与具有化学式V、VI或VII的化合物进行反应，



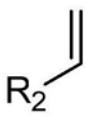
(IVH)



V



VI

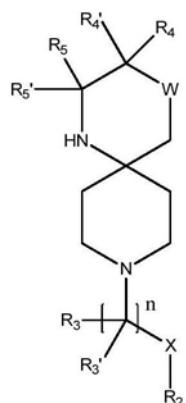


VII

其中R₁、R₄、R_{4'}、R₅、R_{5'}、W和Y具有前述权利要求中任一项对于具有化学式(I)的化合物所定义的含义，

其中R₂、R₃、R_{3'}、n和X具有前述权利要求中任一项对于具有化学式(I)的化合物所定义的含义，p表示0、1或2，且LG表示离去基团；

b) 使具有化学式II的化合物与具有化学式(III)的化合物进行反应，



(II)

R_1Z

(III)

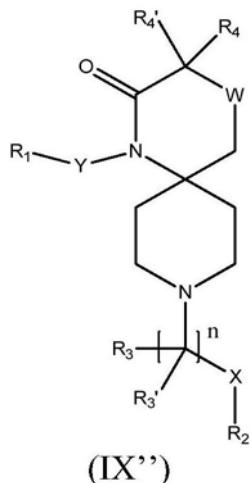
其中 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 R_5 、 R_5' 、 n 、 W 和 X 具有前述权利要求中任一项对于具有化学式(I)的化合物所定义的含义,

其中 R_1 具有前述权利要求中对于具有化学式(I)的化合物所定义的含义,并且其中 Z 表示离去基团,或者醛,或者可替代地其代表 $COOH$ 或 COV ,其中 V 表示卤素,

或

c) 当 R_5 和 R_5' 两者都是氢时,

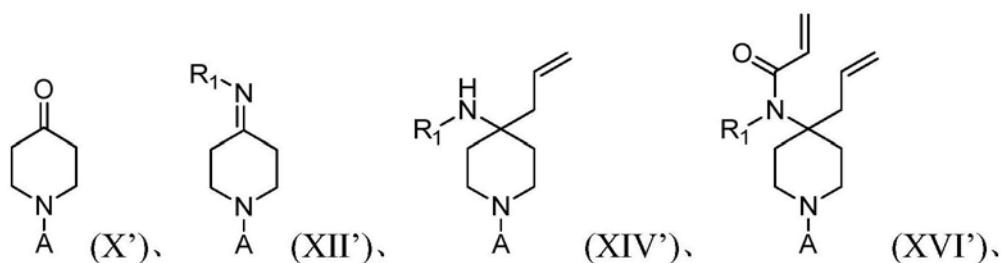
通过具有化学式IX”的化合物的还原反应

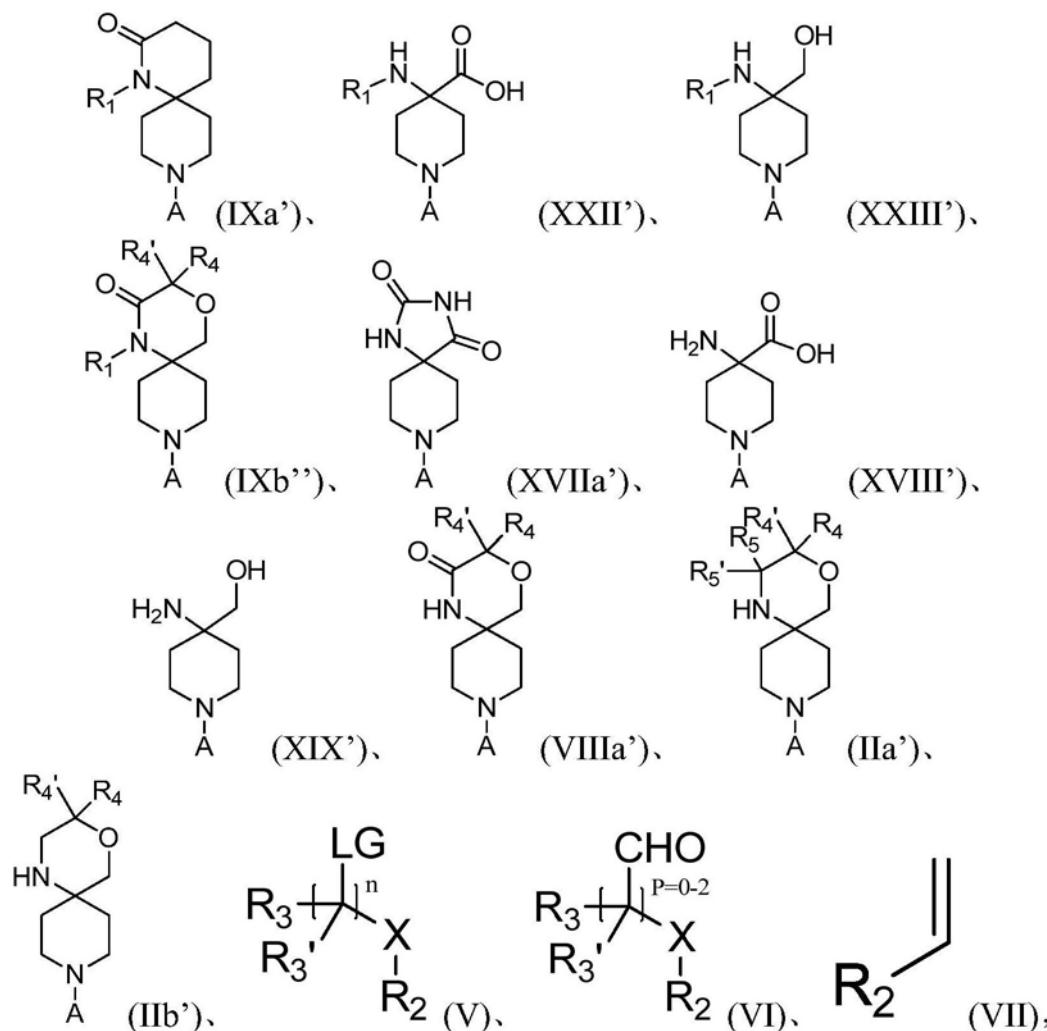


其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_4' 、 n 、 W 、 X 和 Y 具有前述权利要求中任一项对于具有化学式(I)的化合物所定义的含义。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中,所述离去基团为卤素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。

13. 具有化学式(X')、(XII')、(XIV')、(XVI')、(IXa')、(XXII')、(XXIII')、(IXb'')、(XVIIa')、(XVIII')、(XIX')、(VIIIa')、(IIa')、(IIb')、(V)、(VI)或(VII)的化合物用于制备如权利要求1至10中任一项所定义的具有化学式(I)的化合物的用途





其中A代表 $-(CR_3R_{3'})_nXR_2$ 、氢或P,其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、R₅、R_{5'}、n、W、X和Y具有前述权利要求中任一项针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,p代表0、1或2,LG和Z独立地表示离去基团,并且P表示合适的保护基团。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中,所述离去基团为卤素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。

15. 根据权利要求13所述的用途,其中,所述保护基团为Boc。

16. 一种药物组合物,其包括如权利要求1至10中任一项所定义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、佐剂或媒介物。

17. 如权利要求1至2中任一项所定义的化合物,用作药剂。

18. 如权利要求1至2中任一项所定义的化合物,用作用于治疗疼痛的药剂。

19. 根据权利要求18所定义的化合物,所述疼痛为中度至重度疼痛、内脏疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、偏头痛、炎性疼痛、急性疼痛或神经性疼痛、异常疼痛或痛觉过敏。

具有多重模式抗疼痛活性的1,9-二氮杂螺环十一烷化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及具有针对西格玛 (σ) 受体及 μ -阿片受体 (MOR或 μ -阿片受体) 两者的双重药理学活性的化合物, 并且更具体地, 涉及具有此药理学活性的1,9-二氮杂螺环十一烷衍生物; 涉及此类化合物的制备方法; 涉及包含它们的药物组合物; 并且涉及它们在疗法中的用途, 特别是在疼痛治疗中的用途。

背景技术

[0002] 疼痛的充分管理成为一项重要挑战, 因为当前可用治疗在许多情况下仅提供适度改良, 使得许多患者未得到缓解[塔克DC (Turk DC)、威尔森HD (Wilson HD), 卡哈娜A (Cahana A). 慢性非癌性疼痛的治疗 (Treatment of chronic non-cancer pain.) Lancet 377, 2226-2235 (2011)]。疼痛影响大部分群体, 估计流行率为约20%且其发病率, 尤其在慢性疼痛的情况下, 由于群体老化而增加。另外, 疼痛明确与多种并发症相关, 例如抑郁症、焦虑症和失眠, 这导致重要生产力损失和社会经济负担[戈尔德贝尔格DS (Goldberg DS), 麦吉SJ (McGee SJ) . 疼痛-全球公共卫生优先事项《BMC公共卫生》11, 770 (2011)] (Pain as a global public health priority. BMC Public Health. 11, 770 (2011))。现有疼痛疗法包括非类固醇消炎药 (NSAID)、阿片激动剂、钙离子通道阻断剂及抗抑郁剂, 但其在安全率方面远非最佳。它们全都显示出有限的功效和一系列妨碍其应用的继发效应, 尤其是在慢性环境下。

[0003] 如上所述, 可供用于治疗疼痛的治疗类型很少, 而阿片类是最有效的之一, 尤其是在应对重度疼痛状况时。它们通过三种不同类型的阿片受体 (μ 、 κ 和 γ) 发挥作用, 这些受体是跨膜G蛋白偶联受体 (GPCR)。主要的镇痛作用仍归因于 μ -阿片受体 (MOR) 的激活。然而, MOR激动剂的一般给药由于其重要副作用 (诸如便秘、呼吸抑制、耐受性、呕吐及生理依赖性) 而受限制[莫尔德穆, M.L. (Meldrum, M.L.) (编) . 阿片和疼痛缓解: 疼痛研究和管理的历史和展望性进展 (Opioids and Pain Relief: A Historical Perspective. Progress in Pain Research and Management), 第25卷. IASP出版, 西雅图, 2003]。此外, MOR激动剂用于慢性疼痛治疗并非最佳, 如由吗啡针对慢性疼痛病状的有效性降低所指示。相对于它对抗急性疼痛的高效力, 这对于神经源性或炎症性起源的慢性疼痛病状尤其得以证明。慢性疼痛可引起MOR下调的发现可提供吗啡在长期治疗背景中的功效相对不足的分子依据[迪克森, A.H. (Dickenson, A.H.)、铃木, R. (Suzuki, R.) 神经性疼痛中的阿片类: 来自动物研究的启示 (Opioids in neuropathic pain: Clues from animal studies.) 欧洲疼痛杂志 (Eur J Pain) 9, 113-6 (2005)]。此外, 延长吗啡治疗可能导致对其止痛作用的耐受性, 这最可能归因于治疗诱导的MOR下调、内化及其他调节机制。其结果是, 为了维持临幊上令人满意的疼痛缓解, 长期治疗可导致给药剂量的显著增加, 但是MOR激动剂狭窄的治疗窗最终导致不可接受的副作用和差的患者顺应性。

[0004] 西格玛-1 (σ_1) 受体于35年前被发现并且最初被指定为阿片家族的新亚型, 但是后来基于对SKF-10,047的对映异构体的研究, 建立起它的独立性。 σ_1 受体与镇痛的第一次联

系由钱 (Chien) 及帕斯特帕克 (Pasternak) 建立 [钱 CC (Chien CC), 帕斯特帕克 GW (Pasternak GW.) 西格玛拮抗剂增强大鼠中的阿片类镇痛作用 (Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats). 神经科学通讯 (Neurosci. Lett.) 190, 137-9 (1995)], 其将 σ_1 受体描述为内源性抗阿片系统, 基于 σ_1 受体激动剂抵消阿片受体介导的镇痛, 而诸如氟哌啶醇的 σ_1 受体拮抗剂使其增效的发现。

[0005] 许多其他临床前证据表明 σ_1 受体在疼痛治疗中的明显作用 [扎马米罗 D (Zamanillo D), 若蒙罗 L (Romero L), 摩尔罗斯 M (Merlos M), 维拉 JM (Vela JM.), 西格玛 1 受体: 疼痛治疗新靶标 (Sigma 1 receptor: A new therapeutic target for pain.) 欧洲药理学杂志 (Eur. J. Pharmacol.) 716, 78-93 (2013)]。 σ_1 受体敲除小鼠的发展 (其没有显示出显而易见的表型并且能察觉正常的感官刺激) 是这项努力中的关键里程碑。在生理条件下, 发现 σ_1 受体敲除小鼠的对机械刺激及热刺激响应不能与 WT 小鼠区别开来, 但是当超敏反应发挥作用时, 对于发展疼痛行为它们显示出具有比 WT 小鼠更高的耐受性。因此, 在 σ_1 受体敲除小鼠中, 辣椒素不会诱发机械性超敏反应, 福尔马林诱导的疼痛的两相均有减少, 并且在部分坐骨神经结扎之后或在用紫杉醇治疗之后 (这些是神经性疼痛的模型), 冷和机械性超敏反应高度减弱。这些作用中的许多通过 σ_1 受体拮抗剂的使用得到证实并且导致一种化合物 S1RA 在用于治疗不同疼痛情况的临床试验中有所进展。化合物 S1RA 表现出使在神经损伤 (即神经性疼痛病状) 之后神经性疼痛和快感缺失状况的实质性降低, 并且如在操作性自我给予模型 (神经受损的小鼠, 而非假手术的小鼠) 中所展示的, 获得操作性反应从而实现它 (据推测得到疼痛缓解), 这指示 σ_1 受体拮抗作用缓解神经性疼痛并且还处理一些与疼痛状态相关的共病 (即, 抑郁症的核心症状, 快感缺失)。

[0006] 疼痛本质上是多模式的, 因为在几乎所有疼痛状态中, 涉及若干介质、信号传导途径和分子机制。因此, 单模态的疗法无法提供完全的疼痛缓解。当前, 组合现有疗法为常见临床实践且在临床研究中针对评估可使用的药物的最佳组合进行了大量工作 [毛 J (Mao J), 高德 MS (Gold MS), 贝可佳 M. (Backonja M.) 慢性疼痛组合药物疗法: 呼吁更多的临床研究 (Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies.) 疼痛杂志 (J. Pain) 12, 157-166 (2011)]。因此, 存在对解决这一未满足的医学需求的创新治疗剂的迫切需求。

[0007] 如前所述, 阿片类是最有效的镇痛药之一, 但是它们也产生各种不良作用, 这就严重限制了它们的用途。

[0008] 因此, 目前仍然需要寻找在疼痛治疗中具有替代性或改善的药理学活性的化合物, 这些化合物既有效又显示出所希望的选择性, 并且具有良好的“可药性 (drugability)” 特性, 即与给予、分散、新陈代谢及排泄相关的良好药物特性。

[0009] 因此, 可以将技术问题由此归结为寻找在疼痛治疗中具有替代性或改善的药理学活性的化合物。

[0010] 鉴于当前可用的疗法和临床实践的现有结果, 通过与结合两种不同的疼痛治疗相关受体的单一化合物组合, 本发明提供了一种解决方案。这主要通过提供根据本发明的化合物来实现, 这些化合物结合 μ -阿片受体和 σ_1 受体二者。

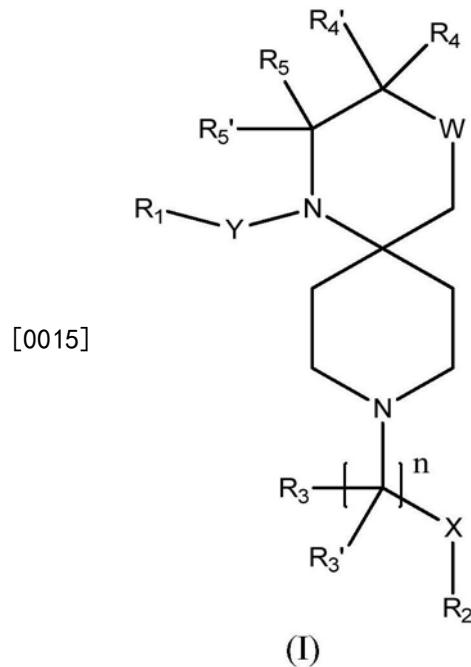
发明内容

[0011] 在本发明中,鉴别对西格玛(σ)受体与 μ -阿片受体两者具有双重药理学活性的结构上独特的1,9-二氮杂螺环十一烷衍生物家族,从而借由提供此类双重化合物解决上述鉴别替代性或改良的疼痛治疗的问题。

[0012] 在一个方面,本发明针对一种具有结合至 σ_1 受体和 μ -阿片受体的双重活性的化合物,该化合物用于在疼痛治疗中使用。

[0013] 因为本发明的目的在于提供一种化合物或一系列化学上相关的化合物,这些化合物充当 σ_1 受体和 μ -阿片受体的双配体,如果该化合物具有针对两种受体优选地<1000nM,更优选地<500nM,甚至更优选地<100nM的表示为 K_i 的结合,它是非常优选的实施例。

[0014] 本发明在一个主要方面是针对具有通式(I)的化合物,



[0016] 其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、R₅、R_{5'}、W、X、Y和n是如下面在详细说明中所定义的。

具体实施方式

[0017] 本发明涉及结构上独特的1,9-二氮杂螺环十一烷衍生物的家族,其具有针对西格玛(σ)受体及 μ -阿片受体两者的双重药理学活性,从而借由提供此类双重化合物解决上述鉴别替代性或改良的疼痛治疗的问题。

[0018] 在一个方面,本发明针对一种具有结合至 σ_1 受体和 μ -阿片受体的双重活性的化合物,该化合物用于在疼痛治疗中使用。

[0019] 因为本发明的目的在于提供一种化合物或一系列化学上相关的化合物,这些化合物充当 σ_1 受体和 μ -阿片受体的双配体,如果该化合物具有针对两种受体优选地<1000nM,更优选地<500nM,甚至更优选地<100nM的表示为 K_i 的结合,它是非常优选的实施例。

[0020] 申请人已经出人意料地发现,本发明所基于的问题可以通过使用一种多模式平衡镇痛方法而被解决,该方法将两种不同的协同活性结合在单一药物中(即双配体,其是双功能的并且结合至 μ -阿片受体和 σ_1 受体),由此通过 σ_1 激活来增强阿片类镇痛作用,而不增加不希望的副作用。这支持了双重MOR/ σ_1 受体化合物的治疗价值,由此该 σ_1 受体结合组分充当

MOR结合组分的内在佐剂。

[0021] 这种解决方案提供了两种机制互相补充的益处,以便使用基于增强镇痛所需更低和更好的耐受剂量来治疗疼痛和慢性疼痛,而避免 μ -阿片受体激动剂的不良事件。

[0022] 具有与 μ -阿片受体和 σ_1 受体二者结合的双重化合物通过与现有的阿片疗法相比达到优异的镇痛作用(相对于仅阿片组分的效能有所增强),降低的副作用谱(相比于仅阿片组分,安全系数有所增加)显示出高价值的治疗潜力。

[0023] 有利地,根据本发明的双重化合物另外显示出以下功能的一个或多个: σ_1 受体拮抗作用和 μ -阿片受体激动作用。尽管如此,必须注意到,“拮抗作用”和“激动作用”这两种功能还按它们的效果细分为亚功能,如部分激动作用或反激动作用。因此,应该在相对较宽的带宽之内考虑双重化合物的功能。

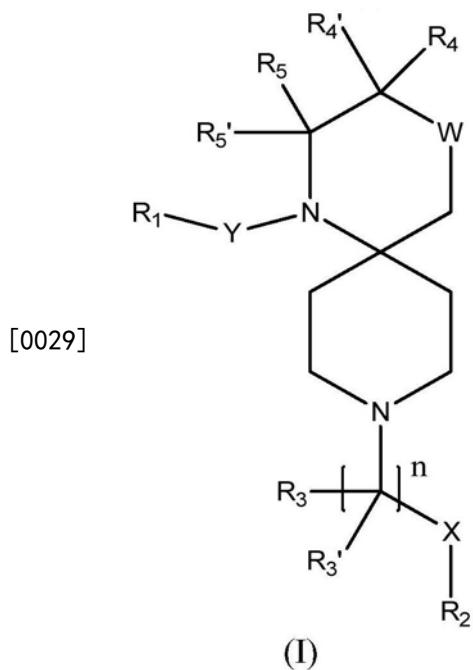
[0024] 指名的受体之一的拮抗剂阻断或衰减激动剂介导的应答。已知的亚功能是中性拮抗剂或反向激动剂。

[0025] 指名的受体之一的激动剂增加该受体的活性高于其基础水平。已知的亚功能是完全激动剂或部分激动剂。

[0026] 此外,这两种机制互相补充,因为MOR激动剂在神经性疼痛治疗中仅略微有效,而 σ_1 受体拮抗剂在临床前神经性疼痛模型中显示出出色的效果。因此, σ_1 受体组分为阿片样物质抗性疼痛增加了独特的镇痛作用。最后,该双重方法在慢性疼痛治疗中比MOR激动剂具有明显优势,因为基于增强镇痛所需更低和更好的耐受剂量,而没有MOR激动剂的不良事件。

[0027] 使用设计的多重配体的另一个优点是药物-药物相互作用的风险较混合物或多组分药物更小,由此涉及更简单的药物代谢动力学和更小的患者间变异性。此外,相对于单一机制药物(monomechanistic drug),这种方法可通过解决更复杂的病因学而改进患者顺应性并且拓宽治疗应用。它也被视为用于改进使用“一种药物-一种靶(one drug-one target)”方法所获得研发输出(R&D output)的一种方式,该方式近年来一直饱受争议[伯纳特(Bornot)A,鲍尔(Bauer)U,布朗(Brown)A,弗思(Firth)M,拉维尔(Hellawell)C,恩奎斯特(Engkvist)O.从药物化学和生物学结合的角度来看双重作用调节剂的系统性开发(Systematic Exploration of Dual-Acting Modulators from a Combined Medicinal Chemistry and Biology Perspective.)药物化学杂志(J.Med.Chem),56,1197-1210(2013)]。

[0028] 在具体的方面,本发明涉及具有通式(I)的化合物:



[0030] 其中

[0031] n是1、2、3、4、5或6；

[0032] W是 $-\text{CR}_w\text{R}_w'$ 或 $-0-$ ；

[0033] X是一个键、 $-\text{C}(0)-$ 或 $-\text{CR}_6\text{R}_6'$ ；

[0034] Y是一个键或 $-\text{C}(0)-$ ；

[0035] R_1 是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的烷基芳基、取代的或未取代的烷基杂环基或取代的或未取代的烷基环烷基；

[0036] R_2 是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂环基；

[0037] R_w 和 R_w' 独立地选自：氢、卤素、 $-\text{OR}_{10}$ 、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-\text{C}(0)\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{C}(0)\text{NR}_{10}\text{R}_{10}'$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{C}(0)\text{R}_{10}'$ 和 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{10}''$ ；

[0038] 其中 R_{10} 、 R_{10}' 和 R_{10}'' 独立地选自：氢、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{2-6} 烯基和未取代的 C_{2-6} 炔基；

[0039] 并且其中 R_{10}'' 选自氢、未经取代的 C_{1-6} 烷基、未经取代的 C_{2-6} 烯基、未经取代的 C_{2-6} 炔基和-Boc；

[0040] R_3 和 R_3' 独立地选自：氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基和取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基；

[0041] R_4 和 R_4' 独立地选自：氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、 $-\text{C}(0)\text{OR}_8$ 和 $-\text{C}(0)\text{NR}_8\text{R}_8'$ ；

[0042] 其中 R_8 和 R_8' 独立地选自：氢、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{2-6} 烯基和未取代的 C_{2-6} 炔基；

[0043] 可替代地， R_4 和 R_4' 连同它们附接的碳一起可以形成取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基；

[0044] R_5 和 R_5' 独立地选自：氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、

取代的或未取代的C₂₋₆炔基、-C(0)OR₉和-C(0)NR₉R_{9'}；

[0045] 其中R₉和R_{9'}独立地选自：氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、和未取代的C₂₋₆炔基；

[0046] R₆和R_{6'}独立地选自：氢、卤素、-OR₇、取代的或未取代C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、-C(0)OR₇、-C(0)NR₇R_{7'}、-NR₇C(0)R₇和-NR₇R_{7''}；

[0047] 其中R₇、R_{7'}和R_{7''}独立地选自：氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基和未取代的C₂₋₆炔基；

[0048] 并且其中R_{7''}选自氢、未经取代的C₁₋₆烷基、未经取代的C₂₋₆烯基、未经取代的C₂₋₆炔基和-Boc；

[0049] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0050] 在一个实施例中，应用以下附带条件：

[0051] 当-(CR₃R_{3'})_n-X-R₂是苄基时，-Y-R₁不是苄基。

[0052] 在另一个实施例中，应用以下附带条件：

[0053] -当Y-R₁和-(CR₃R_{3'})_n-X-R₂两者都是未取代的苄基时，则R₄和R_{4'}都不能是氢或是取代或未取代的甲基同时另一个是氢。

[0054] 在本发明的上下文中，烷基被理解为意指饱和的、直链的或支链的烃，其可以是未经取代的或被取代一次或若干次。它涵盖例如-CH₃和-CH₂-CH₃。在这些自由基中，C₁₋₂-烷基代表C1-或C2-烷基，C₁₋₃-烷基代表C1-、C2-或C3-烷基，C₁₋₄-烷基代表C1-、C2-、C3-或C4-烷基，C₁₋₅-烷基代表C1-、C2-、C3-、C4-、或C5-烷基，C₁₋₆-烷基代表C1-、C2-、C3-、C4-、C5-或C6-烷基，C₁₋₇-烷基代表C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-或C7-烷基，C₁₋₈-烷基代表C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-、C7-、C8-、C9-或C10-烷基，并且C₁₋₁₈-烷基代表C1-、C2-、C3-、C4-、C5-、C6-、C7-、C8-、C9-、C10-、C11-、C12-、C13-、C14-、C15-、C16-、C17-或C18-烷基。烷基自由基优选地是甲基、乙基、丙基、甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基，如果被取代，也是CHF₂、CF₃或CH₂OH等。优选地，在本发明的上下文中烷基被理解为C₁₋₈烷基如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、或辛基；优选地是C₁₋₆烷基如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、或己基；更优选地是C₁₋₄烷基如甲基、乙基、丙基或丁基。

[0055] 烯基被理解为意指不饱和的、直链的或支链的烃，其可以是未经取代的或被取代一次或若干次。它涵盖基团如(例如)-CH=CH-CH₃。烯基自由基优选地是乙烯基(vinyl或ethenyl)、烯丙基(2-丙烯基)。优选地，在本发明的上下文中，烯基是C₂₋₁₀-烯基或C₂₋₈-烯基如乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯、己烯、庚烯或辛烯；或是C₂₋₆-烯基如乙烯、丙烯、丁烯、戊二烯、或己烯；或是C₂₋₄-烯基，如乙烯、丙烯、或丁烯。

[0056] 炔基被理解为意指不饱和的、直链的或支链的烃，其可以是未经取代的或被取代一次或若干次。它涵盖基团如(例如)-C≡C-CH₃(1-丙炔基)。优选地，在本发明的上下文中，炔基是C₂₋₁₀-炔基或C₂₋₈-炔基如乙炔、丙炔、丁炔、戊炔、己炔、庚炔、或辛炔；或是C₂₋₆-炔基如乙炔、丙炔、丁炔、戊炔、或己炔；或是C₂₋₄-炔基如乙炔、丙炔、丁炔、戊炔、或己炔。

[0057] 在本发明的上下文中,环烷基被理解为意指饱和与不饱和(但不是芳香族)环烃(在环中没有杂原子),其可以是未经取代的或被取代一次或若干次的。此外,C₃₋₄-环烷基代表C3-或C4-环烷基,C₃₋₅-环烷基代表C3-、C4-或C5-环烷基,C₃₋₆-环烷基代表C3-、C4-、C5-或C6-环烷基,C₃₋₇-环烷基代表C3-、C4-、C5-、C6-或C7-环烷基,C₃₋₈-环烷基代表C3-、C4-、C5-、C6-、C7-或C8-环烷基,C₄₋₅-环烷基代表C4-或C5-环烷基,C₄₋₆-环烷基代表C4-、C5-或C6-环烷基,C₄₋₇-环烷基代表C4-、C5-、C6-或C7-环烷基,C₅₋₆-环烷基代表C5-或C6-环烷基并且C₅₋₇-环烷基代表C5-、C6-或C7-环烷基。实例是环丙基、2-甲基环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基、环戊基甲基、环己基、环庚基、环辛基,以及还有金刚烷基。优选地,在本发明的上下文中,环烷基是C₃₋₈环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、或环辛基;或是C₃₋₇环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或环庚基;或是C₃₋₆环烷基如环丙基、环丁基、环戊基或环己基,尤其是环戊基或环己基。

[0058] 关于烷基(也适用于烷基芳基、烷基杂环基或烷基环烷基)、烯基、炔基以及0-烷基,除非另外定义,在本发明的上下文中,术语取代的被理解为意指碳原子上至少一个氢自由基被以下各项代替:卤素(F、Cl、Br、I)、-NR_cR_{c''}、-SR_c、-S(0)R_c、-S(0)2R_c、-0R_c、-C(0)OR_c、-CN、-C(0)NR_cR_{c'}、卤代烷基、卤代烷氧基或-OC₁₋₄烷基(未取代或被-0R_c或卤素(F、Cl、I、Br)中一个或多个取代,R_c为R₁₁或R₁₃中一个(R_{c'}为R_{11'}或R_{13'}中一个;R_{c''}为R_{11''}或R_{13''}中一个;R_{c'''}为R_{11'''}或R_{13'''}中一个),其中R₁至R_{13'''}连同R_w和R_{w'}是如在说明书中定义的,并且其中当不同自由基R₁至R_{13'''}连同R_w和R_{w'}同时存在于化学式I中时,它们可以相同或不同)。

[0059] 在相同分子上以及在相同碳原子上的多于一个的替代可以具有相同或不同的取代基。这包括例如在相同的C原子上(如在CF₃的情况下)或在相同分子的不同位置处(如在例如-CH(OH)-CH=CH-CHCl₂的情况下)被替代的3个氢。

[0060] 在本发明的上下文中,卤代烷基被理解为意指被卤素(选自F、Cl、Br、I)取代一次或若干次的烷基。它涵盖例如-CH₂Cl、-CH₂F、-CHCl₂、-CHF₂、-CCl₃、-CF₃和-CH₂-CHCl₂。优选地,在本发明的上下文中,卤代烷基被理解为卤素取代的C₁₋₄-烷基(代表卤素取代的C1-、C2-、C3-或C4-烷基)。因此,卤素取代的烷基自由基优选地是甲基、乙基、丙基、和丁基。优选的实例包括-CH₂Cl、-CH₂F、-CHCl₂、-CHF₂、和-CF₃。

[0061] 在本发明的上下文中,卤代烷氧基被理解为意指被卤素(选自F、Cl、Br、I)取代一次或若干次的-0-烷基。它涵盖例如-0CH₂Cl、-0CH₂F、-0CHCl₂、-0CHF₂、-0CCl₃、-0CF₃和-0CH₂-CHCl₂。优选地,在本发明的上下文中,卤代烷基被理解为卤素-取代的-OC₁₋₄-烷基(代表卤素取代的C1-、C2-、C3-或C4-烷氧基)。因此,卤素取代的烷基自由基优选地是0-甲基、0-乙基、0-丙基、和0-丁基。优选地实例包括-0CH₂Cl、-0CH₂F、-0CHCl₂、-0CHF₂、和-0CF₃。

[0062] 最优选地,关于烷基(也适用于烷基芳基、烷基杂环基或烷基环烷基)、烯基、炔基或0-烷基,在本发明的上下文中取代的被理解为是被以下项中一个或多个取代的任何烷基(也适用于烷基芳基、烷基杂环基或烷基环烷基)、烯基、炔基或0-烷基:卤素(F、Cl、Br、I)、-0R_c、-CN、卤代烷基、卤代烷氧基或-OC₁₋₄烷基(未取代或被-0R_c或卤素(F、Cl、I、Br)中一个或多个取代、R_c为R₁₁或R₁₃中一个(R_{c'}为R_{11'}或R_{13'}中一个;R_{c''}为R_{11''}或R_{13''}中一个;R_{c'''}为R_{11'''}或R_{13'''}中一个),其中R₁至R_{13'''}连同R_w和R_{w'}是如在说明书中定义的,并且其中当不同自由基R₁至R_{13'''}连同R_w和R_{w'}同时存在于化学式I中时,它们可以相同或不同)。

[0063] 芳基理解为意指具有至少一个芳环但甚至在这些环中仅一个中无杂原子的环系

统。实例是苯基、萘基、荧蒽基(fluoranthenyl)、芴基、四氢化萘基或茚满基,特别是9H-芴基或蒽基自由基,其可以是未取代的或被取代一次或数次。最优先地,在本发明的上下文中,芳基被理解为苯基、萘基或蒽基,优先地是苯基。

[0064] 在本发明的上下文中,烷基芳基被理解为意指通过C₁₋₆-烷基(参见上文)连接到另一个原子的芳基基团(参见上文),其可以是支链或直链的,并且是未经取代的或被取代一次或若干次的。优先地烷基芳基被理解为意指通过1至4(-CH₂-)基团连接至另一个原子的芳基基团(参见上文)。最优先地,烷基芳基是苄基(即-CH₂-苯基)。

[0065] 在本发明的上下文中,烷基杂环基被理解为意指通过C₁₋₆-烷基(参见上文)连接到另一个原子的杂环基基团,其可以是支链或直链的,并且是未经取代的或被取代一次或若干次的。优先地,烷基杂环基被理解为意指通过1至4(-CH₂-)基团连接至另一个原子的杂环基基团(参见上文)。最优先地,烷基杂环基是-CH₂-吡啶。

[0066] 在本发明的上下文中,烷基环烷基被理解为意指通过C₁₋₆-烷基(参见上文)连接到另一个原子的环烷基基团,其可以是支链或直链的,并且是未经取代的或被取代一次或若干次的。优先地,烷基环烷基被理解为意指通过1至4(-CH₂-)基团连接至另一个原子的环烷基基团(参见上文)。最优先地,烷基环烷基是-CH₂-环丙基。

[0067] 杂环基自由基或基团(以下也称为杂环基)被理解为意指杂环的环系统,其中至少一个饱和或不饱和的环在环中含有一个或多个杂原子,这些杂原子来自下组,该组由以下各项组成:氮、氧和/或硫。杂环基团也可以被取代一次或若干次。

[0068] 实例包括非芳香族杂环基,例如四氢吡喃、氧代氮杂环庚烷、吗啉、哌啶、吡咯烷,以及杂芳基例如呋喃、苯并呋喃、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡啶、嘧啶、吡嗪、喹啉、异喹啉、酞嗪、噻唑、苯并噻唑、吲哚、苯并三唑、咔唑和喹唑啉。

[0069] 如在此所理解的,杂环基内的亚组包括杂芳基和非芳香族杂环基。

[0070] -杂芳基(相当于杂芳香族基团或芳香族杂环基)是具有一个或多个环的芳香族杂环的环系统,这些环中的至少一个芳香族环在该环中包含一个或多个选自下组的杂原子,该组由以下各项组成:氮、氧和/或硫;优先地是具有一个或两个环的芳香族杂环的环系统,这些环中的至少一个芳香族环在该环中包含一个或多个选自下组的杂原子,该组由以下各项组成:氮、氧和/或硫;更优先地选自呋喃、苯并呋喃、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡啶、嘧啶、吡嗪、喹啉、异喹啉、酞嗪、苯并噻唑、吲哚、苯并三唑、咔唑、喹唑啉、噻唑、咪唑、吡唑、噁唑、噻吩和苯并咪唑;

[0071] -非芳香族杂环基是一个或多个环的杂环的环系统,其中至少一个环-该(或这些)环不是芳香族的-在环中含有一个或多个来自氮、氧和/或硫组成的组的杂原子;优先地为一个或两个环的杂环的环系统,其中一个或全部两个环-该一个或两个环不是芳香族的-在环中含有一个或多个来自氮、氧和/或硫组成的组的杂原子,更优先地选自奥沙西泮、吡咯烷、哌啶、哌嗪、四氢吡喃、吗啉、二氢吲哚、氧代吡咯烷、苯并二噁烷、氧杂环丁烷,尤其是苯并二噁烷、吗啉、四氢吡喃、哌啶、氧代吡咯烷、氧杂环丁烷和吡咯烷。

[0072] 优先地,在本发明的上下文中,杂环基被定义为一个或多个饱和或不饱和环的杂环的环系统,其中至少一个环在环中含有一个或多个选自由氮、氧和/或硫组成的组的杂原子。优先地其为一个或两个饱和或不饱和环的杂环的环系统,其中至少一个环在环中含有一个或多个选自由氮、氧和/或硫组成的组的杂原子。

[0073] 杂环基的优选实例包括氧杂氮杂环庚烷、吡咯烷、咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氢吡喃、吗啉、吲哚啉、呋喃、三唑、异噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、异喹啉、酞嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吲哚、苯并三唑、苯并噁唑氧代吡咯烷、嘧啶、苯并二氧戊环、苯并二噁烷、咔唑和喹唑啉,尤其是吡啶、吡嗪、吲唑、苯并二噁烷、噻唑、苯并噁唑、吗啉、四氢吡喃、吡唑、咪唑、哌啶、噻吩、苯并咪唑、吡咯并[2,3b]吡啶、苯并噁唑、氧代吡咯烷、嘧啶、氧杂氮杂环庚烷和吡咯烷。

[0074] 在本发明的上下文中,氧代吡咯烷被理解为意指吡咯烷-2-酮。

[0075] 关于芳香族杂环基(杂芳基)、非芳香族杂环基、芳基和环烷基,当环系统同时落入上述环定义的两个或更多个内时,那么如果至少一个芳香族环含有杂原子,首先将环系统定义为芳香族杂环基(杂芳基)。如果芳香族环没有包含杂原子,那么如果至少一个非芳香族环含有杂原子,该环系统被定义为非芳香族杂环基。如果非芳香族环没有包含杂原子,那么如果它包含至少一个芳基环,该环系统被定义为芳基。如果不存在芳基,那么如果存在至少一个非芳香族环烃,该环系统被定义为环烷基。

[0076] 优选地,芳基是单环芳基。

[0077] 优选地,杂芳基是单环杂芳基。

[0078] 优选地,非芳香族杂环基是单环非芳香族杂环基。

[0079] 优选地,环烷基是单环环烷基。

[0080] 关于芳基(包括烷基-芳基)、环烷基(包括烷基-环烷基)、或杂环基(包括烷基-杂环基),取代的被理解为-除非另外定义-意指该芳基或烷基-芳基、环烷基或烷基-环烷基、杂环基或烷基-杂环基的环系统被以下各项中的一个或多个取代:卤素(F、Cl、Br、I)、-R_c、-OR_c、-CN、-NO₂、-NR_cR_c”、-C(0)OR_c、NR_cC(0)R_c’、-C(0)NR_cR_c’、-NR_cS(0)2R_c’、=O、-OCH₂CH₂OH、-NR_cC(0)NR_c’R_c”、-S(0)2NR_cR_c’、-NR_cS(0)2NR_c’R_c”、卤代烷基、卤代烷氧基、-SR_c、-S(0)R_c、-S(0)2R_c或C(CH₃)OR_c、NR_cR_c”,其中R_c以及R_c”独立地是H或饱和的或不饱和的、直链或支链的、取代的或未取代的C₁₋₆-烷基;饱和的或不饱和的、直链或支链的、取代的或未取代的C₁₋₆-烷基;饱和的或不饱和的、直链或支链的、取代的或未取代的C₁₋₆-烷基(烷氧基);饱和的或不饱和的、直链或支链的、取代的或未取代的C₁₋₆-烷基;饱和的或不饱和的、直链或支链的、取代的或未取代的C₁₋₆-烷基;饱和的或不饱和的、直链或支链的、取代的或未取代的C₁₋₆-烷基-基团;取代的或未取代的芳基或烷基-芳基;取代的或未取代的环烷基或烷基-环烷基;取代的或未取代的杂环基或烷基-杂环基,R_c为R₁₁或R₁₂中一个(R_c’为R₁₁’或R₁₂’中一个;R_c”为R₁₁”或R₁₂”中一个;R_c”’为R₁₁”’或R₁₂”’中一个),其中R₁至R₁₃”’连同R_w和R_w’是如在说明书中定义的,并且其中当不同自由基R₁至R₁₃”’连同R_w和R_w’同时存在于化学式I中时,它们可以相同或不同)。

[0081] 最优选地,在本发明的上下文中,关于芳基(包括烷基-芳基)、环烷基(包括烷基-环烷基)、或杂环基(包括烷基-杂环基),经取代的被理解为被取代的任何芳基、环烷基和杂环基(也适用于烷基芳基、烷基环烷基或烷基杂环基中)是被以下各项中的一个或多个取代:卤素(F、Cl、Br、I)、-R_c、-OR_c、-CN、-NO₂、-NR_cR_c”、NR_cC(0)R_c’、-NR_cS(0)2R_c’、=O、卤代烷基、卤代烷氧基、或C(CH₃)OR_c、-OC₁₋₄烷基(未取代或被-OR_c或卤素(F、Cl、I、Br)中一个或多个取代),-CN、或-C₁₋₄烷基(未取代的或被以下项中一个或多个取代:OR_c或卤素(F、Cl、I、

Br)) , R_c 为 R_{11} 或 R_{12} 中一个 (R_c' 为 R_{11}' 或 R_{12}' 中一个; R_c'' 为 R_{11}'' 或 R_{12}'' 中一个; R_c''' 为 R_{11}''' 或 R_{12}''' 中一个), 其中 R_1 至 R_{13}''' 连同 R_w 和 $R_{w'}$ 是如在说明书中定义的, 并且其中当不同自由基 R_1 至 R_{13}''' , 连同 R_w 和 $R_{w'}$ 同时存在于化学式 I 中时, 它们可以相同或不同。

[0082] 除了上面提到的取代, 关于环烷基(包括烷基-环烷基)、或杂环基(包括烷基杂环基)即非芳香族杂环基(包括非芳香族烷基-杂环基), 经取代的也被理解-除非另外定义-为意指环烷基或烷基-环烷基的环系统的取代; 具有  或 =0 的非芳香族杂环基或非芳香族烷基-杂环基的取代;

[0083] 术语“离去基团”意指在键异裂中离开的带有一对电子的分子片段。离去基团可以是阴离子或中性分子。常见的阴离子离去基团是卤化物例如 Cl^- 、 Br^- 和 I^- , 以及磺酸酯, 例如甲苯磺酸酯 (TsO^-) 或甲磺酸酯。

[0084] 术语“盐”应理解为意指根据本发明使用的活性化合物的任何形式, 其中其采取离子形式或带电荷, 并与反离子(阳离子或阴离子)偶联或在溶液中。由此也可以理解为活性化合物与其他分子和离子的复合物, 特别是经由离子相互作用的复合物。

[0085] 在本发明的上下文中, 术语“生理学上可接受的盐”意指如果适当地用于治疗(特别是如果在人和/或哺乳动物上使用或应用), 生理学上耐受的任何盐(大部分时间意味着不是有毒的, 特别是不由反离子引起的)。

[0086] 这些生理上可接受的盐可以用阳离子或碱形成, 并且在本发明的上下文中被理解为意指根据本发明使用的至少一种化合物-通常为(去质子化的)酸-作为阴离子与至少一种(优选是无机的)阳离子的盐, 该盐是生理上耐受的-特别是如果用于人和/或哺乳动物上的话。特别优选的是碱金属和碱土金属的盐, 以及具有 NH_4 的那些, 但尤其是(单)钠或(二)钠、(单)钾或(二)钾、镁或钙盐。

[0087] 生理上可接受的盐可以用阴离子或酸形成, 并且在本发明的上下文中被理解为意指根据本发明使用的至少一种化合物作为阳离子与至少一种阴离子的盐, 该盐是生理上耐受的-特别是如果用于人和/或哺乳动物上的话。特别地, 在本发明的上下文中, 这应当理解为与生理上耐受的酸形成的盐, 即特定活性化合物与生理上耐受的无机或有机酸形成的盐, 特别是如果用于人和/或哺乳动物上的话。特定酸的生理上耐受的盐的实例是以下各项的盐: 盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、扁桃酸、富马酸、乳酸或柠檬酸。

[0088] 本发明的化合物能以结晶形式或以游离化合物如游离碱或游离酸的形式存在。

[0089] 作为根据本发明的化合物(如根据上文定义的通式 I 的化合物)的溶剂化物的任何化合物应理解为也包括在本发明的范围内。溶剂化作用的方法在本领域中通常是已知的。合适的溶剂化物是药学上可接受的溶剂化物。根据本发明的术语“溶剂化物”应被理解为意指根据本发明的活性化合物的任何形式, 其中该化合物已经由非共价结合附接到另一个分子(最可能是极性溶剂)。特别优选的实例包括水合物和醇化物, 如甲醇化物或乙醇化物。

[0090] 作为根据本发明的化合物(如根据上文定义的通式 I 的化合物)的前药的任何化合物应理解为也包括在本发明的范围内。术语“前药”以其最广泛的含义使用, 并且涵盖在体内转化为本发明化合物的那些衍生物。这样的衍生物容易被本领域技术人员想到, 并且取决于分子中存在的官能团, 包括但不限于本发明化合物的以下衍生物: 酯、氨基酸酯、磷酸

酯、金属盐磺酸酯、氨基甲酸酯和酰胺。生产给定作用化合物的前药的众所周知的方法的实例是本领域技术人员已知的，并且可以发现于例如Krogsgaard-Larsen等人，“药物设计和发现手册”（“Textbook of Drug design and Discovery”）泰勒弗朗西斯出版集团（Taylor&Francis）（2002年4月）中。

[0091] 除非另有说明,本发明的化合物还意指包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在方面不同的化合物。例如,除了用氘或氚替代氢,或用¹³C-或¹⁴C-富集的碳替代碳或用¹⁵N-富集的氮替代氮之外,具有本发明结构的化合物是在本发明的范围内。

[0092] 具有化学式(I)的化合物及其盐或这些化合物的溶剂化物优选地是处于药学上可接受的形式或基本上纯的形式。药学上可接受的形式尤其意指除了正常药物添加剂如稀释剂和载体之外具有药学上可接受的纯度水平,并且不包括在正常剂量水平下被认为有毒性的物质。药物物质的纯度水平优选高于50%,更优选高于70%,最优选高于90%。在优选的实施例中,是高于95%的具有化学式(I)的化合物或其盐。这也适用于其溶剂化物或前药。

[0093] 在进一步的实施例中，根据本发明的具有通式I的化合物是一种如下化合物，其中

[0094] n是1、2、3、4、5或6；

[0095] W 是 $-CR_wR_w$, $-$ 或 $-0-$;

[0096] X是一个键、 $-C(O)-$ 或 $-CR_6R_6'$ ；

[0097] Y是一个键或-C(=O)-:

[0098] R_1 是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的烷基芳基、取代的或未取代的烷基杂环基或取代的或未取代的烷基环烷基；

[0099] 其中在R₁中的以及在烷基芳基、烷基环烷基以及烷基杂环基中的所述环烷基、芳基或杂环基(如果被取代)是被选自以下项的一个或多个取代基取代:卤素、-R₁₁、-OR₁₁、-NO₂、-NR₁₁R_{11'}、NR₁₁C(O)R_{11'}、-NR₁₁S(O)₂R_{11'}、-S(O)₂NR₁₁R_{11'}、-NR₁₁C(O)NR_{11'}R_{11''}、-SR₁₁、-S(O)R₁₁、S(O)₂R₁₁、-CN、卤代烷基、卤代烷氧基、-C(O)OR₁₁、-C(O)NR₁₁R_{11'}、-OCH₂CH₂OH、-NR₁₁S(O)₂NR_{11'}R_{11''}以及C(CH₃)₂OR₁₁;

[0100] 此外,在R₁中的以及在烷基环烷基和烷基杂环基中的环烷基或杂环基(如果被取

代)也可被  或=0取代;

[0101] 其中在R₁中的烷基(如果被取代)被选自以下项的一个或多个取代基取代:-OR₁₁、卤素、-CN、卤代烷基、卤代烷氨基、-NR₁₁R₁₁”、-SR₁₁、-S(0)R₁₁、以及-S(0)R₁₁;

[0102] 其中R₁₁、R_{11'}和R_{11''}独立地选自：氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、未取代的C₂₋₆炔基、未取代的芳基、未取代的烷基芳基、未取代的环烷基、未取代的烷基环烷基、未取代的杂环基和未取代的烷基杂环基；

[0103] 并且其中R₁₁”选自氢、未经取代的C₁₋₆烷基、未经取代的C₂₋₆烯基、未经取代的C₂₋₆炔基和-Boc：

[0104] R_2 是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂环基；

[0105] 其中在R₂中的所述环烷基、芳基或杂环基(如果被取代)是被选自以下项的一个或多个取代基取代:卤素、-R₁₂、-OR₁₂、-NO₂、-NR₁₂R₁₂”、NR₁₂C(O)R₁₂’、-NR₁₂S(O)₂R₁₂’、-S(O)

$2NR_{12}R_{12}'$ 、 $-NR_{12}C(O)NR_{12'}R_{12''}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-S(O)R_{12}$ 、 $S(O)R_{12}$ 、 $-CN$ 、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{12'}$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_{12}S(O)R_{12}$ 以及 $C(CH_3)R_{12}$ ；

[0106] 此外, R_2 中的环烷基或杂环基如果被取代,那么还可以被  或 $=O$ 所取代；

[0107] 其中 R_{12} 、 $R_{12'}$ 和 $R_{12''}$ 独立地选自:氢、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{2-6} 烯基、未取代的 C_{2-6} 炔基、未取代的芳基、未取代的烷基芳基、未取代的环烷基、未取代的烷基环烷基、未取代的杂环基和未取代的烷基杂环基；

[0108] 并且其中 $R_{12''}$ 选自氢、未经取代的 C_{1-6} 烷基、未经取代的 C_{2-6} 烯基、未经取代的 C_{2-6} 炔基和-Boc；

[0109] R_w 和 $R_{w'}$ 独立地选自:氢、卤素、 $-OR_{10}$ 、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{10'}$ 、 $-NR_{10}C(O)R_{10'}$ 和 $-NR_{10}R_{10''}$ ；

[0110] 其中 R_{10} 、 $R_{10'}$ 和 $R_{10''}$ 独立地选自:氢、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{2-6} 烯基和未取代的 C_{2-6} 炔基；

[0111] 并且其中 $R_{10''}$ 选自氢、未经取代的 C_{1-6} 烷基、未经取代的 C_{2-6} 烯基、未经取代的 C_{2-6} 炔基和-Boc；

[0112] R_3 和 $R_{3'}$ 独立地选自:氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基和取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基；

[0113] R_4 和 $R_{4'}$ 独立地选自:氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、 $-C(O)OR_8$ 和 $-C(O)NR_8R_8'$ ；

[0114] 其中 R_8 和 $R_{8'}$ 独立地选自:氢、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{2-6} 烯基和未取代的 C_{2-6} 炔基；

[0115] 可替代地, R_4 和 $R_{4'}$ 连同它们附接的碳一起可以形成取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基；

[0116] R_5 和 $R_{5'}$ 独立地选自:氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、 $-C(O)OR_9$ 和 $-C(O)NR_9R_9'$ ；

[0117] 其中 R_9 和 $R_{9'}$ 独立地选自:氢、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{2-6} 烯基、和未取代的 C_{2-6} 炔基；

[0118] R_6 和 $R_{6'}$ 独立地选自:氢、卤素、 $-OR_7$ 、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-6} 炔基、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_7R_7'$ 、 $-NR_7C(O)R_7'$ 、和 $-NR_7R_{7''}$ ；

[0119] 其中 R_7 、 $R_{7'}$ 和 $R_{7''}$ 独立地选自:氢、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{2-6} 烯基、和未取代的 C_{2-6} 炔基；

[0120] 并且其中 $R_{7''}$ 选自氢、未经取代的 C_{1-6} 烷基、未经取代的 C_{2-6} 烯基、未经取代的 C_{2-6} 炔基和-Boc；

[0121] 其中不同于在 R_1 或 R_2 中定义的那些,烷基、亚烷基或炔基(如果被取代)被选自以下项的一个或多个取代基取代: $-OR_{13}$ 、卤素、 $-CN$ 、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-NR_{13}R_{13''}$ 、 $-SR_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、以及 $-S(O)R_{13}$ ；

[0122] 其中 R_{13} 、 $R_{13'}$ 和 $R_{13''}$ 独立地选自:氢、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{2-6} 烯基、和未取代的 C_{2-6} 炔基；

[0123] 并且其中 $R_{13''}$ 选自氢、未经取代的 C_{1-6} 烷基、未经取代的 C_{2-6} 烯基、未经取代的 C_{2-6} 炔基；

炔基和-Boc；

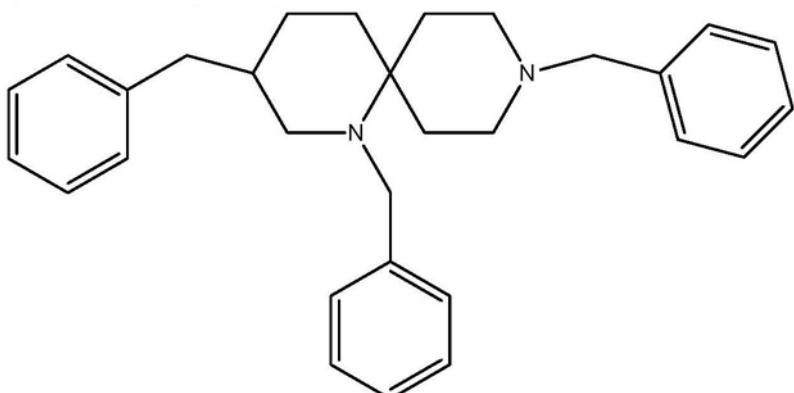
[0124] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0125] 在进一步的实施例中，根据本发明的具有通式I的化合物是一种如下化合物，其中

[0126] n是1、2、3、4、5或6

[0127] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0128] 在进一步的实施例中，排除以下化合物：



[0130] 在进一步的实施例中，根据本发明的具有通式I的化合物是一种如下化合物，其中

[0131] n是1或2；

[0132] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0133] 在进一步的实施例中，根据本发明的具有通式I的化合物是一种如下化合物，其中

[0134] W是- CR_wR_w' -或-O-；

[0135] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0136] 在进一步的实施例中，根据本发明的具有通式I的化合物是一种如下化合物，其中

[0137] X是一个键、-C(0)-或- CR_6R_6' -；

[0138] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0139] 在另一个优选实施例中，根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物，其中

[0140] Y是选自键或-C(0)-；

[0141] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率

的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0142] 在进一步的实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是一种如下化合物,其中

[0143] R₁是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的烷基芳基、取代的或未取代的烷基杂环基或取代的或未取代的烷基环烷基;

[0144] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0145] 在进一步的实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是一种如下化合物,其中

[0146] R₂是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂环基;

[0147] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0148] 在进一步的实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是一种如下化合物,其中

[0149] R₂是取代的或未取代的芳基或取代的或未取代的杂环基;

[0150] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0151] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0152] R_w和R_{w'}独立地选自:氢、卤素、-OR₁₀、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、-C(O)OR₁₀、-C(O)NR₁₀R_{10'}、-NR₁₀C(O)R_{10'}、和-NR₁₀R_{10''};

[0153] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0154] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0155] R_w和R_{w'}独立地选自:氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基;

[0156] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0157] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0158] R_w和R_{w'}独立地选自:氢和取代的或未取代的C₁₋₆烷基;

[0159] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率

的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0160] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0161] R_3 和 R_3' 独立地选自:氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基和取代的或未取代的C₂₋₆炔基,优选 R_3 和 R_3' 独立地选自:氢和取代的或未取代的C₁₋₆烷基;

[0162] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0163] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0164] R_4 和 R_4' 独立地选自:氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、-C(0)OR₈、和-C(0)NR₈R_{8'};

[0165] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0166] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0167] R_4 和 R_4' 独立地选自:氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基和取代的或未取代的C₂₋₆炔基,优选 R_4 和 R_4' 独立地选自:氢和取代的或未取代的C₁₋₆烷基;

[0168] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0169] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0170] R_4 和 R_4' 连同它们附接的碳一起可以形成取代的或未取代的C₃₋₈环烷基;

[0171] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0172] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0173] R_5 和 R_5' 独立地选自:氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、-C(0)OR₉和-C(0)NR₉R_{9'};

[0174] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0175] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0176] R_5 和 R_5' 独立地选自:氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基和取代的或未取代的C₂₋₆炔基,优选 R_5 和 R_5' 独立地选自:氢和取代的或未取代的C₁₋₆烷基;

[0177] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0178] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0179] R_6 和 R_6' 独立地选自:氢、卤素、 $-OR_7$ 、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_7R_7'$ 、 $-NR_7C(O)R_7'$ 、和 $-NR_7R_7''$;

[0180] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0181] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0182] R_6 和 R_6' 独立地选自:氢、卤素、 $-OR_7$ 、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基和取代的或未取代的C₂₋₆炔基;

[0183] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0184] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0185] R_6 和 R_6' 独立地选自:氢和 $-OR_7$;

[0186] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0187] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0188] R_7 、 R_7' 和 R_7'' 独立地选自:氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、和未取代的C₂₋₆炔基;

[0189] 并且其中 R_7'' 选自氢、未经取代的C₁₋₆烷基、未经取代的C₂₋₆烯基、未经取代的C₂₋₆炔基和-Boc;

[0190] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0191] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0192] R_7 、 R_7' 和 R_7'' 独立地选自:氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、和未取代的C₂₋₆炔基,优选 R_7 、 R_7' 和 R_7'' 独立地选自:氢和未取代的C₁₋₆烷基;

[0193] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0194] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0195] $R_7^{''''}$ 选自氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、未取代的C₂₋₆炔基和-Boc,优选R₇^{''''} 选自氢和未取代的C₁₋₆烷基;

[0196] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0197] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0198] R₈和R_{8'} 独立地选自:氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、和未取代的C₂₋₆炔基,优选R₈和R_{8'} 独立地选自:氢和未取代的C₁₋₆烷基;

[0199] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0200] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0201] R₉和R_{9'} 独立地选自:氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、和未取代的C₂₋₆炔基,优选R₉和R_{9'} 独立地选自:氢和未取代的C₁₋₆烷基;

[0202] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0203] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0204] R₁₀、R_{10'} 和R_{10''} 独立地选自:氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、和未取代的C₂₋₆炔基;

[0205] 并且其中R_{10''''} 选自氢、未经取代的C₁₋₆烷基、未经取代的C₂₋₆烯基、未经取代的C₂₋₆炔基和-Boc;

[0206] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0207] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0208] R₁₀、R_{10'} 和R_{10''} 独立地选自:氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、和未取代的C₂₋₆炔基,优选R₁₀、R_{10'} 和R_{10''} 独立地选自:氢和未取代的C₁₋₆烷基;

[0209] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0210] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0211] R_{10}'' 选自氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、未取代的C₂₋₆炔基和-Boc，优选 R_{10}'' 选自氢和未取代的C₁₋₆烷基；

[0212] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0213] 在另一个优选实施例中，根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物，其中

[0214] R_{11} 、 R_{11}' 和 R_{11}'' 独立地选自：氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、未取代的C₂₋₆炔基、未取代的芳基、未取代的烷基芳基、未取代的环烷基、未取代的烷基环烷基、未取代的杂环基和未取代的烷基杂环基；

[0215] 并且其中 R_{11}'' 选自氢、未经取代的C₁₋₆烷基、未经取代的C₂₋₆烯基、未经取代的C₂₋₆炔基和-Boc；

[0216] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0217] 在另一个优选实施例中，根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物，其中

[0218] R_{11} 、 R_{11}' 和 R_{11}'' 独立地选自：氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基和未取代的C₂₋₆炔基；

[0219] 并且其中 R_{11}'' 选自氢、未经取代的C₁₋₆烷基、未经取代的C₂₋₆烯基、未经取代的C₂₋₆炔基和-Boc；

[0220] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0221] 在另一个优选实施例中，根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物，其中

[0222] R_{11} 、 R_{11}' 和 R_{11}'' 独立地选自：氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、未取代的C₂₋₆炔基、未取代的芳基、未取代的烷基芳基、未取代的环烷基、未取代的烷基环烷基、未取代的杂环基和未取代的烷基杂环基；

[0223] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0224] 在另一个优选实施例中，根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物，其中

[0225] R_{11} 、 R_{11}' 和 R_{11}'' 独立地选自：氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、未取代的C₂₋₆炔基；

[0226] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0227] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0228] R_{11}'' 选自氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、未取代的C₂₋₆炔基和-Boc,优选 R_{11}'' 选自氢和未取代的C₁₋₆烷基;

[0229] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0230] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0231] R_{11} 、 R_{11}' 和 R_{11}'' 独立地选自:氢和未取代的C₁₋₆烷基;

[0232] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0233] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0234] R_{12} 、 R_{12}' 和 R_{12}'' 独立地选自:氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、未取代的C₂₋₆炔基、未取代的芳基、未取代的烷基芳基、未取代的环烷基、未取代的烷基环烷基、未取代的杂环基和未取代的烷基杂环基;

[0235] 并且其中 R_{12}'' 选自氢、未经取代的C₁₋₆烷基、未经取代的C₂₋₆烯基、未经取代的C₂₋₆炔基和-Boc;

[0236] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0237] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0238] R_{12} 、 R_{12}' 和 R_{12}'' 独立地选自:氢、未取代的C₁₋₆烷基、和未取代的C₂₋₆烯基和未取代的C₂₋₆炔基;

[0239] 并且其中 R_{12}'' 选自氢、未经取代的C₁₋₆烷基、未经取代的C₂₋₆烯基、未经取代的C₂₋₆炔基和-Boc;

[0240] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0241] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0242] R_{12} 、 R_{12}' 和 R_{12}'' 独立地选自:氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、未取代的C₂₋₆炔基、未取代的芳基、未取代的烷基芳基、未取代的环烷基、未取代的烷基环烷基、未取代的杂环基和未取代的烷基杂环基;

[0243] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率

的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0244] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0245] R_{12} 、 $R_{12'}$ 和 $R_{12''}$ 独立地选自:氢、未取代的C₁₋₆烷基、和未取代的C₂₋₆烯基和未取代的C₂₋₆炔基;

[0246] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0247] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0248] R_{12} 、 $R_{12'}$ 和 $R_{12''}$ 独立地选自:氢和未取代的C₁₋₆烷基;

[0249] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0250] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0251] $R_{12''}$ 是选自氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、未取代的C₂₋₆炔基和-Boc,优选 $R_{12''}$ 是选自氢和未取代的C₁₋₆烷基;

[0252] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0253] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0254] R_{13} 、 $R_{13'}$ 和 $R_{13''}$ 独立地选自:氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、和未取代的C₂₋₆炔基;

[0255] 并且其中 $R_{13''}$ 选自氢、未经取代的C₁₋₆烷基、未经取代的C₂₋₆烯基、未经取代的C₂₋₆炔基和-Boc;

[0256] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0257] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0258] R_{13} 、 $R_{13'}$ 和 $R_{13''}$ 独立地选自:氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、和未取代的C₂₋₆炔基,优选 R_{13} 、 $R_{13'}$ 和 $R_{13''}$ 独立地选自:氢和未取代的C₁₋₆烷基;

[0259] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0260] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0261] R_{13}'' 是选自氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、未取代的C₂₋₆炔基和-Boc，优选 R_{13}'' 是选自氢、未取代的C₁₋₆烷基和-Boc；

[0262] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0263] 在另一个优选实施例中，根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物，其中

[0264] X是一个键；

[0265] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0266] 在另一个优选实施例中，根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物，其中

[0267] X是-CH₂-；

[0268] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0269] 在另一个优选实施例中，根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物，其中

[0270] X是-CH(OH)-；

[0271] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0272] 在另一个优选实施例中，根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物，其中

[0273] X是-C(O)-

[0274] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0275] 在另一个优选实施例中，根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物，其中

[0276] Y是一个键；

[0277] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0278] 在另一个优选实施例中，根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物，其中

[0279] Y是-C(O)-；

[0280] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的

形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0281] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0282] n是1;

[0283] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0284] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0285] n是2;

[0286] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0287] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0288] n是2,X是一个键并且R₂是取代的或未取代的苯基;

[0289] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0290] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0291] n是2,X是一个键,Y是一个键并且R₂是取代的或未取代的苯基;

[0292] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0293] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0294] n是2,X是一个键,Y是一个键,R₁是取代的或未取代的苯基并且R₂是取代的或未取代的苯基;

[0295] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0296] 在另一个优选实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0297] R₁是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的烷基芳基、取代的或未取代的烷基杂环基和取代的或未取代的烷基环烷基;

[0298] 其中

[0299] 该烷基是C₁₋₆烷基,如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、或2-甲基丙基,更优选地该烷基是甲基或乙基;

[0300] 和/或

[0301] 该C₁₋₆烷基优选地选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基或2-甲基丙基,更优选地,C₁₋₆烷基是甲基或乙基;

[0302] 和/或

[0303] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯;

[0304] 和/或

[0305] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔;

[0306] 和/或

[0307] 该芳基选自苯基、萘基、或蒽;优选为萘基和苯基;更优选为苯基;

[0308] 和/或

[0309] 该杂环基是具有一个或多个饱和或不饱和环的杂环的环系统,其中至少一个环在该环中含有选自下组的一个或多个杂原子,该组由以下各项组成:氮、氧和/或硫;优选地是具有一个或两个饱和或不饱和环的杂环的环系统,其中至少一个环在该环中含有选自下组的一个或多个杂原子,该组由以下各项组成:氮、氧和/或硫,更优选地选自氧代氮杂环庚烷、吡咯烷、噻唑、咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯基呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氢吡喃、吗啉、二氢吲哚、呋喃、三唑、异噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、异喹啉、酞嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吲哚、苯并三唑、苯并噁唑氧代吡咯烷、嘧啶、苯并二氧戊环、苯并二噁烷、咔唑以及喹唑啉,更优选地,该杂环是吡啶或噻唑;

[0310] 和/或

[0311] 环烷基是C₃₋₈环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、或环辛基;优选地是C₃₋₇环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或环庚基;更优选地,来自C₃₋₆环烷基如环丙基、环丁基、环戊基或环己基;更优选地,环烷基是环丙基;

[0312] 和/或

[0313] R₂是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基;

[0314] 其中

[0315] 该芳基是选自苯基、萘基、或蒽,优选是苯基;

[0316] 和/或

[0317] 该杂环基是具有一个或多个饱和或不饱和环的杂环的环系统,其中至少一个环在该环中含有选自下组的一个或多个杂原子,该组由以下各项组成:氮、氧和/或硫;优选地是具有一个或两个饱和或不饱和环的杂环的环系统,其中至少一个环在该环中含有选自下组的一个或多个杂原子,该组由以下各项组成:氮、氧和/或硫,更优选地选自氧代氮杂环庚烷、吡咯烷、咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯基呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氢吡喃、吗啉、二氢吲哚、呋喃、三唑、异噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、异喹啉、酞嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吲哚、苯并三唑、苯并噁唑氧代吡咯烷、嘧啶、苯并二氧戊环、苯并二噁烷、咔唑以及喹唑啉,更优

选地,该杂环是吡啶;

[0318] 和/或

[0319] 环烷基是C₃₋₈环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、或环辛基;优选地是C₃₋₇环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或环庚基;更优选地,来自C₃₋₆环烷基如环丙基、环丁基、环戊基或环己基;

[0320] 和/或

[0321] R_w和R_{w'}独立地选自:氢、卤素、-OR₁₀、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、-C(O)OR₁₀、-C(O)NR₁₀R_{10'}、-NR₁₀C(O)R_{10'}、-NR₁₀R_{10''};

[0322] 其中

[0323] 该烷基是C₁₋₆烷基,如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基;

[0324] 和/或

[0325] 该C₁₋₆烷基优选地选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基和2-甲基丙基;

[0326] 和/或

[0327] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯;

[0328] 和/或

[0329] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔;

[0330] 和/或

[0331] R₃和R_{3'}独立地选自:氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基;

[0332] 其中

[0333] 该C₁₋₆烷基优选地是选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基;

[0334] 和/或

[0335] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯;

[0336] 和/或

[0337] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔;

[0338] 和/或

[0339] R₄和R_{4'}独立地选自:氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、-C(O)OR₈、-C(O)NR₈R_{8'};

[0340] 其中

[0341] 该C₁₋₆烷基优选地是选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基;

[0342] 和/或

[0343] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯;

[0344] 和/或

[0345] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔;

[0346] 和/或

- [0347] R_4 和 R_4' 连同它们附接的碳一起形成取代的或未取代的C₃₋₈环烷基；其中
- [0348] 该C₃₋₈环烷基优选地选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、或环辛基；优选是C₃₋₇环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或环庚基；更优选是来自C₃₋₆环烷基如环丙基、环丁基、环戊基或环己基；更优选地，杂环基是环丙基；
- [0349] 和/或
- [0350] R_5 和 R_5' 独立地选自：氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、-C(0)OR₉、-C(0)NR₉R_{9'}；
- [0351] 其中
- [0352] 该C₁₋₆烷基优选地是选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基；
- [0353] 和/或
- [0354] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；
- [0355] 和/或
- [0356] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；
- [0357] 和/或
- [0358] R_6 和 R_6' 独立地选自：氢、卤素、-OR₇、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、-C(0)OR₇、-C(0)NR₇R_{7'}、-NR₇C(0)R_{7'}、-NR₇R_{7''}；
- [0359] 其中
- [0360] 该C₁₋₆烷基优选地是选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基；
- [0361] 和/或
- [0362] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；
- [0363] 和/或
- [0364] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；
- [0365] 和/或
- [0366] R_7 、 R_7' 和 R_7'' 独立地选自：氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、和未取代的C₂₋₆炔基；
- [0367] R_7'' 选自氢、未经取代的C₁₋₆烷基、未经取代的C₂₋₆烯基、未经取代的C₂₋₆炔基和-Boc；
- [0368] 其中
- [0369] 该C₁₋₆烷基优选地是选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基；
- [0370] 和/或
- [0371] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；
- [0372] 和/或
- [0373] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；
- [0374] 和/或
- [0375] R_8 和 R_8' 独立地选自：氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、和未取代的C₂₋₆炔基；

- [0376] 其中
- [0377] 该C₁₋₆烷基优选地是选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基；
- [0378] 和/或
- [0379] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；
- [0380] 和/或
- [0381] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；
- [0382] 和/或
- [0383] R₉和R_{9'}独立地选自：氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、和未取代的C₂₋₆炔基；
- [0384] 其中
- [0385] 该C₁₋₆烷基优选地是选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基；
- [0386] 和/或
- [0387] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；
- [0388] 和/或
- [0389] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；
- [0390] 和/或
- [0391] R₁₀、R_{10'}和R_{10''}独立地选自：氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、和未取代的C₂₋₆炔基；
- [0392] 并且其中R_{10''}是选自氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、未取代的C₂₋₆炔基和-Boc；其中
- [0393] 该C₁₋₆烷基优选地是选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基；
- [0394] 和/或
- [0395] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；
- [0396] 和/或
- [0397] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；
- [0398] 和/或
- [0399] R₁₁、R_{11'}和R_{11''}独立地选自：氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、未取代的C₂₋₆炔基、未取代的芳基或未取代的烷基芳基、未取代的环烷基或未取代的烷基环烷基、未取代的杂环基和未取代的烷基杂环基；
- [0400] 并且其中R_{11''}选自氢、未经取代的C₁₋₆烷基、未经取代的C₂₋₆烯基、未经取代的C₂₋₆炔基和-Boc；
- [0401] 其中
- [0402] 该烷基是C₁₋₆烷基，如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基，更优选地该烷基是甲基；
- [0403] 和/或
- [0404] 该C₁₋₆烷基优选地选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基和2-甲基丙基，

更优选地,C₁₋₆烷基是甲基;

[0405] 和/或

[0406] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯;

[0407] 和/或

[0408] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔;

[0409] 和/或

[0410] 该芳基是选自苯基、萘基、或蒽,优选是苯基;

[0411] 和/或

[0412] 该杂环基是具有一个或多个饱和或不饱和环的杂环的环系统,其中至少一个环在环中含有一个或多个选自由氮、氧和/或硫组成的组的杂原子;优选地是具有一个或两个饱和或不饱和环的杂环的环系统,其中至少一个环在环中含有一个或多个选自由氮、氧和/或硫组成的组的杂原子;更优选地选自氧代氮杂环庚烷、吡咯烷、咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噁唑、四氢吡喃、吗啉、二氢吲哚、呋喃、三唑、异噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、异喹啉、酞嗪、苯并-1,2,5-噁二唑、吲哚、苯并三唑、苯并噁唑氧代吡咯烷、嘧啶、苯并二氧戊环、苯并二噁烷、咔唑和喹唑啉;

[0413] 和/或

[0414] 环烷基是C₃₋₈环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、或环辛基;优选地是C₃₋₇环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或环庚基;更优选地,来自C₃₋₆环烷基如环丙基、环丁基、环戊基或环己基;

[0415] 和/或

[0416] R₁₂、R_{12'} 和R_{12''} 独立地选自:氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、未取代的C₂₋₆炔基、未取代的芳基或未取代的烷基芳基、未取代的环烷基或未取代的烷基环烷基、未取代的杂环基和未取代的烷基杂环基;

[0417] R_{12''} 选自氢、未经取代的C₁₋₆烷基、未经取代的C₂₋₆烯基、未经取代的C₂₋₆炔基和-Boc;

[0418] 其中

[0419] 该烷基是C₁₋₆烷基,如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基,更优选地该烷基是甲基;

[0420] 和/或

[0421] 该C₁₋₆烷基优选地选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基和2-甲基丙基,更优选地,C₁₋₆烷基是甲基;

[0422] 和/或

[0423] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯;

[0424] 和/或

[0425] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔;

[0426] 和/或

[0427] 该芳基是选自苯基、萘基、或蒽,优选是苯基;

[0428] 和/或

[0429] 该杂环基是具有一个或多个饱和或不饱和环的杂环的环系统,其中至少一个环在环中含有一个或多个选自由氮、氧和/或硫组成的组的杂原子;优选地是具有一个或两个饱和或不饱和环的杂环的环系统,其中至少一个环在环中含有一个或多个选自由氮、氧和/或硫组成的组的杂原子,更优选地选自氧代氮杂环庚烷、吡咯烷、咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氢吡喃、吗啉、二氢吲哚、呋喃、三唑、异噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、异喹啉、酞嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吲哚、苯并三唑、苯并噁唑氧代吡咯烷、嘧啶、苯并二氧戊环、苯并二噁烷、咔唑和喹唑啉;

[0430] 和/或

[0431] 环烷基是C₃₋₈环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、或环辛基;优选地是C₃₋₇环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或环庚基;更优选地,来自C₃₋₆环烷基如环丙基、环丁基、环戊基或环己基;

[0432] 和/或

[0433] R₁₃、R_{13'} 和R_{13''} 独立地选自:氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、和未取代的C₂₋₆炔基;

[0434] R_{13''} 选自氢、未经取代的C₁₋₆烷基、未经取代的C₂₋₆烯基、未经取代的C₂₋₆炔基和-Boc;

[0435] 其中

[0436] 该C₁₋₆烷基优选地是选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基;

[0437] 和/或

[0438] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯;

[0439] 和/或

[0440] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔;

[0441] 和/或

[0442] n是1、2、3、4、5或6,优选地n是1或2;

[0443] 和/或

[0444] X是一个键、-C(0)-或-CR₆R_{6'}-;

[0445] 和/或

[0446] W是-CR_wR_{w'}-或-O-;

[0447] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0448] 在本发明的另一个优选实施例中,根据通式I的化合物是一种如下化合物,其中在如本发明的任何实施例中定义的R₁中,

[0449] 该烷基是C₁₋₆烷基,如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、或2-甲基丙基,更优选地该烷基是甲基或乙基;

[0450] 和/或

[0451] 该C₁₋₆烷基优选地选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基和2-甲基丙基,

更优选地,C₁₋₆烷基是甲基或乙基;

[0452] 和/或

[0453] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯;

[0454] 和/或

[0455] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔;

[0456] 和/或

[0457] 该芳基选自苯基、萘基、或蒽;优选为萘基和苯基;更优选为苯基;

[0458] 和/或

[0459] 该杂环基是具有一个或多个饱和或不饱和环的杂环的环系统,其中至少一个环在该环中含有选自下组的一个或多个杂原子,该组由以下各项组成:氮、氧和/或硫;优选地是具有一个或两个饱和或不饱和环的杂环的环系统,其中至少一个环在该环中含有选自下组的一个或多个杂原子,该组由以下各项组成:氮、氧和/或硫,更优选地选自氧代氮杂环庚烷、吡咯烷、咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯基呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氢吡喃、吗啉、二氢吲哚、呋喃、三唑、异噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、异喹啉、酞嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吲哚、苯并三唑、苯并噁唑氧代吡咯烷、嘧啶、苯并二氧戊环、苯并二噁烷、咔唑以及喹唑啉,更优选地,该杂环是吡啶或噻唑;

[0460] 和/或

[0461] 环烷基是C₃₋₈环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、或环辛基;优选地是C₃₋₇环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或环庚基;更优选地,来自C₃₋₆环烷基如环丙基、环丁基、环戊基或环己基;更优选地,环烷基是环丙基;

[0462] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0463] 在本发明的另一个优选实施例中,根据通式I的化合物是一种如下化合物,其中在如本发明的任何实施例中定义的R₂中,

[0464] 该芳基是选自苯基、萘基、或蒽,优选是苯基;

[0465] 和/或

[0466] 该杂环基是具有一个或多个饱和或不饱和环的杂环的环系统,其中至少一个环在该环中含有选自下组的一个或多个杂原子,该组由以下各项组成:氮、氧和/或硫;优选地是具有一个或两个饱和或不饱和环的杂环的环系统,其中至少一个环在该环中含有选自下组的一个或多个杂原子,该组由以下各项组成:氮、氧和/或硫,更优选地选自氧代氮杂环庚烷、吡咯烷、咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯基呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氢吡喃、吗啉、二氢吲哚、呋喃、三唑、异噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、异喹啉、酞嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吲哚、苯并三唑、苯并噁唑氧代吡咯烷、嘧啶、苯并二氧戊环、苯并二噁烷、咔唑以及喹唑啉,更优选地,该杂环是吡啶;

[0467] 和/或

[0468] 环烷基是C₃₋₈环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、或环辛基;优选地

是C₃₋₇环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或环庚基；更优选地，来自C₃₋₆环烷基如环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

[0469] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0470] 在本发明的另一个优选实施例中，根据通式I的化合物是一种如下化合物，其中在如本发明的任何实施例中定义的R_w和R_{w'}中，

[0471] 该烷基是C₁₋₆烷基，如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基；

[0472] 和/或

[0473] 该C₁₋₆烷基优选地选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基和2-甲基丙基；

[0474] 和/或

[0475] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

[0476] 和/或

[0477] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

[0478] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0479] 在本发明的另一个优选实施例中，根据通式I的化合物是一种如下化合物，其中在如本发明的任何实施例中定义的R₃和R_{3'}中，

[0480] 该C₁₋₆烷基优选地是选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基；

[0481] 和/或

[0482] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

[0483] 和/或

[0484] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

[0485] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0486] 在本发明的另一个优选实施例中，根据通式I，该化合物是一种如下化合物，其中在如本发明的任何实施例中定义的R₄和R_{4'}中，

[0487] 该C₁₋₆烷基优选地是选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基；

[0488] 和/或

[0489] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯；

[0490] 和/或

[0491] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔；

[0492] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率

的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0493] 在本发明的另一个优选实施例中,根据通式I,该化合物是一种如下化合物,其中在如本发明的任何实施例中定义的R₄和R_{4'}中,

[0494] 该C₃₋₈环烷基优选地选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、或环辛基;优选地是C₃₋₇环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或环庚基;更优选地,来自C₃₋₆环烷基如环丙基、环丁基、环戊基或环己基;更优选地,杂环基是环丙基;

[0495] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0496] 在本发明的另一个优选实施例中,根据通式I的化合物是一种如下化合物,其中在如本发明的任何实施例中定义的R₅和R_{5'}中,

[0497] 该C₁₋₆烷基优选地是选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基;

[0498] 和/或

[0499] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯;

[0500] 和/或

[0501] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔;

[0502] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0503] 在本发明的另一个优选实施例中,根据通式I的化合物是一种如下化合物,其中在R₆和R_{6'}如本发明的任何实施例中定义的中,

[0504] 该C₁₋₆烷基优选地是选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基;

[0505] 和/或

[0506] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯;

[0507] 和/或

[0508] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔;

[0509] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0510] 在本发明的另一个优选实施例中,根据通式I,该化合物是一种如下化合物,其中在如本发明的任何实施例中定义的R₇、R_{7'}、R_{7''}和R_{7'''}中,

[0511] 该C₁₋₆烷基优选地是选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基;

[0512] 和/或

[0513] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯;

[0514] 和/或

[0515] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔;

[0516] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0517] 在本发明的另一个优选实施例中,根据通式I,该化合物是一种如下化合物,其中在如本发明的任何实施例中定义的R₈和R_{8'}中,

[0518] 该C₁₋₆烷基优选地是选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基;

[0519] 和/或

[0520] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯;

[0521] 和/或

[0522] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔;

[0523] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0524] 在本发明的另一个优选实施例中,根据通式I,该化合物是一种如下化合物,其中在如本发明的任何实施例中定义的R₉和R_{9'}中,

[0525] 该C₁₋₆烷基优选地是选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基;

[0526] 和/或

[0527] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯;

[0528] 和/或

[0529] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔;

[0530] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0531] 在本发明的另一个优选实施例中,根据通式I,该化合物是一种如下化合物,其中在如本发明的任何实施例中定义的R₁₀、R_{10'}、R_{10''}和R_{10'''}中,

[0532] 该C₁₋₆烷基优选地是选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基;

[0533] 和/或

[0534] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯;

[0535] 和/或

[0536] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔;

[0537] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0538] 在本发明的另一个优选实施例中,根据通式I,该化合物是一种如下化合物,其中在如本发明的任何实施例中定义的R₁₁、R_{11'}、R_{11''}和R_{11'''}中,

[0539] 该烷基是C₁₋₆烷基,如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异

戊基或3-戊烷基,更优选地该烷基是甲基;

[0540] 和/或

[0541] 该C₁₋₆烷基优选地选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基和2-甲基丙基,更优选地,C₁₋₆烷基是甲基;

[0542] 和/或

[0543] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯;

[0544] 和/或

[0545] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔;

[0546] 和/或

[0547] 该芳基是选自苯基、萘基、或蒽,优选是苯基;

[0548] 和/或

[0549] 该杂环基是具有一个或多个饱和或不饱和环的杂环的环系统,其中至少一个环在环中含有一个或多个选自由氮、氧和/或硫组成的组的杂原子;优选地是具有一个或两个饱和或不饱和环的杂环的环系统,其中至少一个环在环中含有一个或多个选自由氮、氧和/或硫组成的组的杂原子,更优选地选自氧代氮杂环庚烷、吡咯烷、咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噁唑、四氢吡喃、吗啉、二氢吲哚、呋喃、三唑、异噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、异喹啉、酞嗪、苯并-1,2,5-噁二唑、吲哚、苯并三唑、苯并噁唑氧代吡咯烷、嘧啶、苯并二氧戊环、苯并二噁烷、咔唑和喹唑啉;

[0550] 和/或

[0551] 环烷基是C₃₋₈环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、或环辛基;优选地是C₃₋₇环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或环庚基;更优选地,来自C₃₋₆环烷基如环丙基、环丁基、环戊基或环己基;

[0552] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0553] 在本发明的另一个优选实施例中,根据通式I,该化合物是一种如下化合物,其中在如本发明的任何实施例中定义的R₁₂、R_{12'}、R_{12''}和R_{12'''}中,

[0554] 该烷基是C₁₋₆烷基,如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基,更优选地该烷基是甲基;

[0555] 和/或

[0556] 该C₁₋₆烷基优选地选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基和2-甲基丙基,更优选地,C₁₋₆烷基是甲基;

[0557] 和/或

[0558] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯;

[0559] 和/或

[0560] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔;

[0561] 和/或

[0562] 该芳基是选自苯基、萘基、或蒽,优选是苯基;

[0563] 和/或

[0564] 该杂环基是具有一个或多个饱和或不饱和环的杂环的环系统,其中至少一个环在环中含有一个或多个选自由氮、氧和/或硫组成的组的杂原子;优选地是具有一个或两个饱和或不饱和环的杂环的环系统,其中至少一个环在环中含有一个或多个选自由氮、氧和/或硫组成的组的杂原子,更优选地选自氧代氮杂环庚烷、吡咯烷、咪唑、噁二唑、四唑、吡啶、嘧啶、哌啶、哌嗪、苯并呋喃、苯并咪唑、吲唑、苯并噻唑、苯并二唑、噻唑、苯并噻唑、四氢吡喃、吗啉、二氢吲哚、呋喃、三唑、异噁唑、吡唑、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡嗪、吡咯并[2,3b]吡啶、喹啉、异喹啉、酞嗪、苯并-1,2,5-噻二唑、吲哚、苯并三唑、苯并噁唑氧代吡咯烷、嘧啶、苯并二氧戊环、苯并二噁烷、咔唑和喹唑啉;

[0565] 和/或

[0566] 环烷基是C₃₋₈环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、或环辛基;优选地是C₃₋₇环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或环庚基;更优选地,来自C₃₋₆环烷基如环丙基、环丁基、环戊基或环己基;

[0567] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0568] 在本发明的另一个优选实施例中,根据通式I,该化合物是一种如下化合物,其中在如本发明的任何实施例中定义的R₁₃、R_{13'}、R_{13''}和R_{13'''}中,

[0569] 该C₁₋₆烷基优选地是选自甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、2-甲基丙基、异戊基或3-戊烷基;

[0570] 和/或

[0571] 该C₂₋₆-烯基优选是选自乙烯、丙烯、丁烯、戊烯或己烯;

[0572] 和/或

[0573] 该C₂₋₆-炔基优选是选自乙炔、丙炔、丁炔、戊炔或己炔;

[0574] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0575] 在本发明的另一个优选实施例中,根据通式I,该化合物是一种如下化合物,其中

[0576] n是1、2、3、4、5或6,优选地n是1或2;

[0577] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0578] 在本发明的另一个优选实施例中,根据通式I,该化合物是一种如下化合物,其中

[0579] X是一个键,-C(0)-或- CR_6R_6' -,优选X是一个键;

[0580] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0581] 在本发明的另一个优选实施例中,根据通式I,该化合物是一种如下化合物,其中

[0582] X是一个键,-C(0)-或- CR_6R_6' -,优选X是- CR_6R_6' -,;

[0583] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0584] 在本发明的另一个优选实施例中,根据通式I,该化合物是一种如下化合物,其中

[0585] X是一个键、-C(0)-或-CR₆R_{6'}-,优选X是-C(0)-;

[0586] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0587] 在本发明的另一个优选实施例中,根据通式I,该化合物是一种如下化合物,其中

[0588] W是-CR_WR_{W'}-或-O-,优选W是-O-;

[0589] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0590] 在本发明的另一个优选实施例中,根据通式I,该化合物是一种如下化合物,其中

[0591] W是-CR_WR_{W'}-或-O-,优选W是-CR_WR_{W'}-;

[0592] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0593] 在优选的实施例中

[0594] R₁是取代的或未取代的基团,其选自:苯基、苄基、苯乙基、吡啶-CH₂-吡啶、噻唑、环丙基和-CH₂-环丙基;

[0595] 在另一个优选的实施例中

[0596] R₁是取代的或未取代的基团,其选自:苯基、苄基、苯乙基、吡啶、-CH₂-吡啶和噻唑;

[0597] 在一个最优选实施例中

[0598] R₁是取代的或未取代的苯基、取代的或未取代的苄基或取代的或未取代的吡啶;

[0599] 在优选的实施例中

[0600] R₂是取代的或未取代的苯基或吡啶;

[0601] 在优选的实施例中

[0602] R₃和R_{3'}两者都是氢;

[0603] 在优选的实施例中

[0604] R₄和R_{4'}两者都是氢;

[0605] 在优选的实施例中

[0606] R₅和R_{5'}两者都是氢;

[0607] 在优选的实施例中

[0608] R₆是选自氢和羟基;

[0609] 在另一个优选的实施例中

[0610] R_{6'}是氢;

[0611] 在另一个优选的实施例中

[0612] R₆是羟基并且R_{6'}是氢;

- [0613] 在另一个优选的实施例中
- [0614] R_6 和 R_6' 两者都是氢；
- [0615] 在优选的实施例中
- [0616] R_7 是氢；
- [0617] 在另一个优选的实施例中
- [0618] R_{11} 是选自氢和未取代的甲基；
- [0619] 在另一个优选的实施例中
- [0620] R_{11}' 是未取代的甲基；
- [0621] 在另一个优选的实施例中
- [0622] R_{11} 是氢并且 R_{11}' 是未取代的甲基；
- [0623] 在另一个优选的实施例中
- [0624] R_{12} 是选自氢和未取代的甲基；
- [0625] 在另一个优选的实施例中
- [0626] R_{12}' 是未取代的甲基；
- [0627] 在另一个优选的实施例中
- [0628] R_{12} 是氢并且 R_{12}' 是未取代的甲基；
- [0629] 在优选的实施例中
- [0630] R_w 和 R_w' 是氢；
- [0631] 在另一个优选的实施例中
- [0632] n 是1或2；
- [0633] 在另一个优选的实施例中
- [0634] W 是 $-O-$ ；
- [0635] 在另一个优选的实施例中
- [0636] W 是 $-CH_2-$ ；
- [0637] 在另一个优选的实施例中
- [0638] X 是一个键、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、或 $-CH(OH)-$ ；
- [0639] 在另一个优选的实施例中
- [0640] X 是一个键或 $-CH_2-$ ；
- [0641] 在另一个优选的实施例中
- [0642] X 是一个键；
- [0643] 在另一个优选的实施例中
- [0644] X 是 $-CH_2-$ ；
- [0645] 在另一个优选的实施例中
- [0646] X 是 $-CH(OH)-$ ；
- [0647] 在另一个优选的实施例中
- [0648] X 是 $-C(O)-$ ；
- [0649] 在另一个优选的实施例中
- [0650] Y 是一个键或 $-C(O)-$ ；
- [0651] 在另一个优选的实施例中

- [0652] Y是一个键；
- [0653] 在另一个优选的实施例中
- [0654] Y是-C(0)-；
- [0655] 在具体的实施例中
- [0656] 该卤素是氟、氯、碘或溴；
- [0657] 在具体的实施例中
- [0658] 卤素是氟或氯；
- [0659] 在另一个优选实施例中，这些具有通式I的化合物是选自

[0660]

实例	化学名称
1	9-苄基-1-苯基-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
2	3-(9-苄基-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)苯酚
3	9-苯乙基-1-苯基-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
4	9-苄基-1-(3-甲氧基苯基)-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
5	9-苄基-1-苯基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
6	1-苄基-9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
7	9-苯乙基-1-苯基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
8	环丙基(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)甲酮
9	(9-苄基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(苯基)甲酮
10	(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(苯基)甲酮
11	(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(吡啶-2-基)甲酮
12	(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(噻唑-2-基)甲酮
13	(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(吡啶-4-基)甲酮
14	(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(吡啶-3-基)甲酮
15	(2-氟苯基)(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)甲酮
16	(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(噻唑-4-基)甲酮
17	1-(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)-2-(吡啶-2-基)乙酮
18	2-环丙基-1-(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)乙酮
19	1-(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙酮
20	(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(噻唑-5-基)甲酮
21	1-(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)-2-苯基乙酮
22	1-(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)-2-(吡啶-3-基)乙酮
23	N-(3-(2-(1-苯基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙酰胺
24	9-苯乙基-1-(吡啶-4-基甲基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
25	1-(3-甲氧基苄基)-9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
26	9-苯乙基-1-(吡啶-2-基甲基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
27	9-苯乙基-1-(吡啶-3-基甲基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
28	2-((9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)甲基)苯酚
29	1,9-二苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
30	1-(4-甲氧基苄基)-9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
31	1-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
32	N-(3-((9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)甲基)苯基)甲烷磺酰胺
33	N-(4-((9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)甲基)苯基)乙酰胺
34	1-苄基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
35	1-苄基-9-(2-甲氧基苯乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷

[0661]

36	1-苄基-9-(3-甲氧基苯乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
37	1-苄基-9-(4-甲氧基苯乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
38	1-苄基-9-(2-(吡啶-3-基)乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
39	1-苄基-9-(2-(吡啶-4-基)乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
40	1-苯基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
41	9-(3-硝基苯乙基)-1-苯基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
42	1-苯基-9-(2-(吡啶-3-基)乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
43	1-苯基-9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
44	1-苯基-9-(2-(吡啶-4-基)乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷
45	2-(1-苯甲酰基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-9-基)-1-苯基乙酮
46	3-(2-(1-苄基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
47	3-((9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)甲基)苯酚
48	4-(2-(1-苄基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
49	2-(2-(1-苄基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚
50	3-(2-(1-苯基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯胺
51	(9-(2-羟基-2-苯基乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(苯基)甲酮
52	1-(环丙基甲基)-9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷

[0662] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0663] 在另一个非常优选的实施例中，根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物，其中

[0664] W是-CH₂-该化合物示例于实例1-4中；

[0665] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0666] 在另一个非常优选的实施例中，根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物，其中

[0667] W是-O-该化合物示例于实例5-52中；

[0668] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0669] 在另一个非常优选的实施例中，根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物，其中

[0670] X是一个键并且n是1，该化合物示例于实例1、2、4、5、9中；

[0671] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率

的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0672] 在另一个非常优选的实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0673] X是一个键并且n是2,该化合物示例于实例3、6、7、8、10至44、46至50和52中;

[0674] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0675] 在另一个非常优选的实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0676] X是-CH₂-并且n是1,该化合物示例于实例3、6、7、8、10至44、46至50和52中;

[0677] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0678] 在另一个非常优选的实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0679] Y是一个键,该化合物示例于实例1至7、23至44、46至50和52中;

[0680] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0681] 在另一个非常优选的实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0682] Y是-C(0)-该化合物示例于实例8至22、45和51中;

[0683] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0684] 在另一个非常优选的实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0685] n是1并且X是一个键,该化合物示例于实例1、2、4、5、9中;

[0686] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0687] 在另一个非常优选的实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0688] n是2,该化合物示例于实例3、6至8、10至44、46至50和52中;

[0689] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0690] 在另一个非常优选的实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0691] n是2,X是一个键并且R₂是取代的或未取代的苯基,该化合物示例于实例3、6至8、10至33、35至37、41、46至50和52中

[0692] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0693] 在另一个非常优选的实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0694] n是2,X是一个键,Y是一个键,R₁是取代的或未取代的苯基或取代的或未取代的苯基并且R₂是取代的或未取代的苯基,该化合物示例于实例3、6、7、23、25、28、30、32、33、35至37、41和46至50中;

[0695] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0696] 在另一个非常优选的实施例中,根据本发明的具有通式I的化合物是如下的一种化合物,其中

[0697] n是2,X是一个键,Y是一个键,R₁是取代的或未取代的苯基或取代的或未取代的苯基并且R₂是取代的或未取代的吡啶,该化合物示例于实例34、38至40和42至44中;

[0698] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0699] 在根据本发明的具有通式I的化合物的一个优选实施例中,

[0700] R₁是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的烷基芳基、取代的或未取代的烷基杂环基和取代的或未取代的烷基环烷基;

[0701] 其中在R₁中的以及在烷基芳基、烷基环烷基以及烷基杂环基中的所述环烷基、芳基或杂环基(如果被取代)是被选自以下项的一个或多个取代基取代:卤素、-R₁₁、-OR₁₁、-NO₂、-NR₁₁R₁₁”、NR₁₁C(O)R₁₁’、-NR₁₁S(O)R₁₁’、-S(O)R₁₁R₁₁’、-NR₁₁C(O)NR₁₁R₁₁”、-SR₁₁、-S(O)R₁₁、S(O)R₁₁’、-CN、卤代烷基、卤代烷氧基、-C(O)OR₁₁、-C(O)NR₁₁R₁₁’、-OCH₂CH₂OH、-NR₁₁S(O)R₁₁’以及C(CH₃)₂R₁₁;

[0702] 此外,在R₁中的以及在烷基环烷基和烷基杂环基中的环烷基或杂环基(如果被取代)也可被或=0取代;

[0703] 其中在R₁中的烷基(如果被取代)被选自以下项的一个或多个取代基取代:-OR₁₁、卤素、-CN、卤代烷基、卤代烷氧基、-NR₁₁R₁₁”、-SR₁₁、-S(O)R₁₁、以及-S(O)R₁₁’;

[0704] 其中R₁₁、R₁₁’和R₁₁”独立地选自:氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、未取代的C₂₋₆炔基、未取代的芳基或未取代的烷基芳基、未取代的环烷基或未取代的烷基环烷基、未取代的杂环基和未取代的烷基杂环基;

[0705] 并且其中R₁₁”选自氢、未经取代的C₁₋₆烷基、未经取代的C₂₋₆烯基、未经取代的C₂₋₆炔基和-Boc;

[0706] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0707] 在根据本发明的具有通式I的化合物的另一个实施例中,

[0708] R_2 是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基;

[0709] 其中在 R_2 中所述环烷基、芳基或杂环基(如果被取代)是被选自以下项的一个或多个取代基取代:卤素、 $-R_{12}$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{12}R_{12''}$ 、 $NR_{12}C(O)R_{12'}$ 、 $-NR_{12}S(O)_2R_{12'}$ 、 $-S(O)_2NR_{12}R_{12'}$ 、 $-NR_{12}C(O)NR_{12'}R_{12''}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-S(O)R_{12}$ 、 $S(O)_2R_{12}$ 、 $-CN$ 、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{12'}$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_{12}S(O)_2NR_{12'}R_{12''}$ 以及 $C(CH_3)_2OR_{12}$;

[0710] 此外, R_2 中的环烷基或杂环基如果被取代,那么还可以被  或=0所取代;

[0711] 其中 R_{12} 、 $R_{12'}$ 和 $R_{12''}$ 独立地选自:氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、未取代的C₂₋₆炔基、未取代的芳基或未取代的烷基芳基、未取代的环烷基或未取代的烷基环烷基、未取代的杂环基和未取代的烷基杂环基;

[0712] 并且其中 $R_{12''}$ 选自氢、未经取代的C₁₋₆烷基、未经取代的C₂₋₆烯基、未经取代的C₂₋₆炔基和-Boc;

[0713] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0714] 在根据本发明的具有通式I的化合物的另一个实施例中,

[0715] R_2 是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基;

[0716] 其中在 R_2 中所述环烷基、芳基或杂环基(如果被取代)是被选自以下项的一个或多个取代基取代:卤素、 $-R_{12}$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{12}R_{12''}$ 、 $NR_{12}C(O)R_{12'}$ 、 $-NR_{12}S(O)_2R_{12'}$ 、 $-S(O)_2NR_{12}R_{12'}$ 、 $-NR_{12}C(O)NR_{12'}R_{12''}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-S(O)R_{12}$ 、 $S(O)_2R_{12}$ 、 $-CN$ 、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{12'}$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_{12}S(O)_2NR_{12'}R_{12''}$ 以及 $C(CH_3)_2OR_{12}$;

[0717] 此外, R_2 中的环烷基或杂环基如果被取代,那么还可以被  或=0所取代;

[0718] 其中 R_{12} 、 $R_{12'}$ 和 $R_{12''}$ 独立地选自:氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基和未取代的C₂₋₆炔基;

[0719] 并且其中 $R_{12''}$ 选自氢、未经取代的C₁₋₆烷基、未经取代的C₂₋₆烯基、未经取代的C₂₋₆炔基和-Boc;

[0720] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0721] 在根据本发明的具有通式I的化合物的另一个实施例中,

[0722] 不同于在 R_1 或 R_2 中定义的那些,烷基、亚烷基或炔基(如果被取代)被选自以下项的一个或多个取代基取代: $-OR_{13}$ 、卤素、 $-CN$ 、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-NR_{13}R_{13''}$ 、 $-SR_{13}$ 、 $-S(O)_2NR_{13}R_{13''}$;

R_{13} 、以及 $-S(O)2R_{13}$ ；

[0723] 其中 R_{13} 、 R_{13}' 和 R_{13}'' 独立地选自：氢、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{2-6} 烯基、和未取代的 C_{2-6} 炔基；

[0724] 并且其中 R_{13}'' 选自氢、未经取代的 C_{1-6} 烷基、未经取代的 C_{2-6} 烯基、未经取代的 C_{2-6} 炔基和 $-Boc$ ；

[0725] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0726] 在根据本发明的具有通式I的化合物的一个优选实施例中，并且相对于任何前述实施例的 R_1 ，

[0727] 在 R_1 中的以及在烷基芳基、烷基环烷基以及烷基杂环基中的环烷基、芳基或杂环基(如果被取代)是被选自以下项的一个或多个取代基取代：卤素、 $-R_{11}$ 、 $-OR_{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{11}R_{11}''$ 、 $NR_{11}C(O)R_{11}'$ 、 $-NR_{11}S(O)2R_{11}'$ 、 $-S(O)2NR_{11}R_{11}'$ 、 $-NR_{11}C(O)NR_{11}'R_{11}''$ 、 $-SR_{11}$ 、 $-S(O)R_{11}$ 、 $S(O)2R_{11}$ 、 $-CN$ 、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-C(O)NR_{11}R_{11}'$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_{11}S(O)2NR_{11}$ 、 R_{11}'' 以及 $C(CH_3)2OR_{11}$ ；

[0728] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0729] 在根据本发明的具有通式I的化合物的一个优选实施例中，并且相对于任何前述实施例的 R_1 ，

[0730] 在 R_1 中的以及在烷基环烷基和烷基杂环基中的环烷基或杂环基(如果被取代)也可被  或 $=0$ 取代；

[0731] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0732] 在根据本发明的具有通式I的化合物的一个优选实施例中，并且相对于任何前述实施例的 R_1 ，

[0733] 在 R_1 中的烷基(如果被取代)被选自以下项的一个或多个取代基取代： $-OR_{11}$ 、卤素、 $-CN$ 、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-NR_{11}R_{11}''$ 、 $-SR_{11}$ 、 $-S(O)R_{11}$ 、以及 $-S(O)2R_{11}$ ；

[0734] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式，外消旋体的形式，或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式，或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0735] 在根据本发明的具有通式I的化合物的一个优选实施例中，并且相对于任何前述实施例的 R_2 ，

[0736] 在 R_2 中的环烷基、芳基或杂环基(如果被取代)是被选自以下项的一个或多个取代基取代：卤素、 $-R_{12}$ 、 $-OR_{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{12}R_{12}''$ 、 $NR_{12}C(O)R_{12}'$ 、 $-NR_{12}S(O)2R_{12}'$ 、 $-S(O)2NR_{12}R_{12}'$ 、 $-NR_{12}C(O)NR_{12}'R_{12}''$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-S(O)R_{12}$ 、 $-CN$ 、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{12}''$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_{12}S(O)2NR_{12}'R_{12}''$ 以及 $C(CH_3)2OR_{12}$ ；

[0737] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0738] 在根据本发明的具有通式I的化合物的一个优选实施例中,并且相对于任何前述实施例的R₂,

[0739] R₂中的环烷基或杂环基如果被取代,那么还可以被或=0所取代;

[0740] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0741] 在根据本发明的具有通式I的化合物的一个优选实施例中,并且相对于任何前述实施例的R₁或R₂,

[0742] 不同于在R₁或R₂中定义的那些,烷基、亚烷基或炔基(如果被取代)被选自以下项的一个或多个取代基取代:-OR₁₃、卤素、-CN、卤代烷基、卤代烷氧基、-NR₁₃R₁₃”、-SR₁₃、-S(0)R₁₃、以及-S(0)R₁₃;

[0743] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0744] 在根据本发明的具有通式I的化合物的实施例中,

[0745] 该卤素是氟、氯、碘或溴;

[0746] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0747] 在根据本发明的具有通式I的化合物的一个最优选实施例中,

[0748] 卤素是氟或氯

[0749] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0750] 在根据本发明的具有通式I的化合物的实施例中,

[0751] 该卤代烷基是-CF₃;

[0752] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0753] 在根据本发明的具有通式I的化合物的另一个实施例中,

[0754] 该卤代烷氧基是-OCF₃;

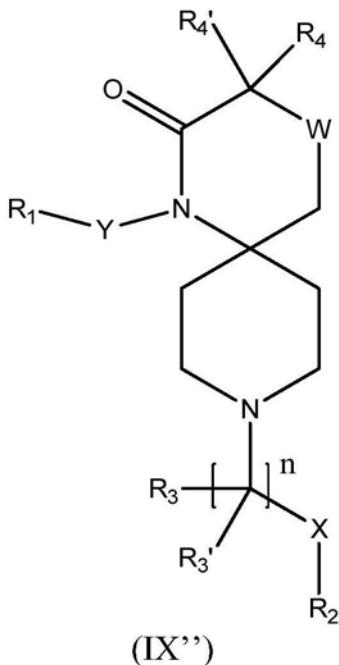
[0755] 任选地呈立体异构体之一、优选对映异构体或非对映异构体的形式,外消旋体的形式,或呈至少两种立体异构体的、优选对映异构体和/或非对映异构体的以任何混合比率的混合物的形式,或其对应的盐、或其对应的溶剂化物的形式。

[0756] 由于本发明旨在提供充当 σ_1 受体和 μ -阿片受体的双配体的化合物或一系列化学

上相关的化合物,非常优选的实施例是其中选择充当 σ_1 受体和 μ -阿片受体的双配体的化合物,并且尤其是具有表示为 K_i 的结合的化合物,该 K_i 针对两种受体优选<1000nM,更优选<500nM,甚至更优选<100nM。

[0757] 本发明的另一个实施例涉及具有通式(IX'')的化合物。这个实施例特此被称为实施例A。

[0758] 实施例A的第一实施例是具有化学式(IX'')的化合物



[0760] 其中

[0761] n是1、2、3、4、5或6

[0762] W是 $-CR_wR_w-$ 或 $-0-$;

[0763] X是一个键、 $-C(O)-$ 或 $-CR_6R_6'-$;

[0764] Y是一个键或 $-C(O)-$;

[0765] R_1 是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的烷基芳基、取代的或未取代的烷基杂环基和取代的或未取代的烷基环烷基;

[0766] 其中在 R_1 中的以及在烷基芳基、烷基环烷基以及烷基杂环基中的所述环烷基、芳基或杂环基(如果被取代)是被选自以下项的一个或多个取代基取代:卤素、 $-R_{11}$ 、 $-OR_{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{11}R_{11''}$ 、 $NR_{11}C(O)R_{11'}$ 、 $-NR_{11}S(O)R_{11'}$ 、 $-S(O)R_{11}R_{11'}$ 、 $-NR_{11}C(O)NR_{11'}R_{11''}$ 、 $-SR_{11}$ 、 $-S(O)R_{11}$ 、 $S(O)R_{11}$ 、 $-CN$ 、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-C(O)NR_{11}R_{11'}$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_{11}S(O)R_{11'}$ 以及 $C(CH_3)_2OR_{11}$;

[0767] 另外,在 R_1 中的以及在烷基环烷基和烷基杂环基中的环烷基或杂环基(如果被取代)也可被  或 $=0$ 取代;

[0768] 其中在 R_1 中的烷基(如果被取代)被选自以下项的一个或多个取代基取代: $-OR_{11}$ 、卤素、 $-CN$ 、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-NR_{11}R_{11''}$ 、 $-SR_{11}$ 、 $-S(O)R_{11}$ 以及 $-S(O)R_{11'}$;

[0769] 其中 R_{11} 、 $R_{11'}$ 和 $R_{11''}$ 独立地选自:氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、和未取代

的C₂₋₆炔基；

[0770] 并且其中R₁₁”选自氢、未经取代的C₁₋₆烷基、未经取代的C₂₋₆烯基、未经取代的C₂₋₆炔基和-Boc；

[0771] 或

[0772] Y-R₁是氢；

[0773] R₂是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基；

[0774] 其中在R₂中的所述环烷基、芳基或杂环基(如果被取代)是被选自以下项的一个或多个取代基取代：卤素、-R₁₂、-OR₁₂、-NO₂、-NR₁₂R₁₂”、NR₁₂C(O)R₁₂’、-NR₁₂S(O)R₁₂’、-S(O)R₁₂R₁₂’、-NR₁₂C(O)NR₁₂R₁₂”、-SR₁₂、-S(O)R₁₂、S(O)R₁₂’、-CN、卤代烷基、卤代烷氧基、-C(O)OR₁₂、-C(O)NR₁₂R₁₂’、-OCH₂CH₂OH、-NR₁₂S(O)NR₁₂R₁₂”以及C(CH₃)₂OR₁₂；

[0775] 此外，R₂中的环烷基或杂环基如果被取代，那么还可以被或=0所取代；

[0776] 其中R₁₂、R₁₂’和R₁₂”独立地选自：氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、和未取代的C₂₋₆炔基；

[0777] 并且其中R₁₂”选自氢、未经取代的C₁₋₆烷基、未经取代的C₂₋₆烯基、未经取代的C₂₋₆炔基和-Boc；

[0778] R_w和R_w’独立地选自：氢、卤素、-OR₁₀、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、-C(O)OR₁₀、-C(O)NR₁₀R₁₀’、-NR₁₀C(O)R₁₀’、-NR₁₀R₁₀”；

[0779] 其中R₁₀、R₁₀’和R₁₀”独立地选自：氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、和未取代的C₂₋₆炔基；

[0780] 并且其中R₁₀”选自氢、未经取代的C₁₋₆烷基、未经取代的C₂₋₆烯基、未经取代的C₂₋₆炔基和-Boc；

[0781] R₃和R₃’独立地选自：氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基；

[0782] R₄和R₄’独立地选自：氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、-C(O)OR₈、-C(O)NR₈R₈’；

[0783] 其中R₈和R₈’独立地选自：氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、和未取代的C₂₋₆炔基；

[0784] 可替代地，R₄和R₄’连同它们附接的碳一起可以形成取代的或未取代的C₃₋₈环烷基；

[0785] R₆和R₆’独立地选自：氢、卤素、-OR₇、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、取代的或未取代的C₂₋₆烯基、取代的或未取代的C₂₋₆炔基、-C(O)OR₇、-C(O)NR₇R₇’、-NR₇C(O)R₇’、-NR₇R₇”；

[0786] 其中R₇、R₇’和R₇”独立地选自：氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、和未取代的C₂₋₆炔基；

[0787] 并且其中R₇”选自氢、未经取代的C₁₋₆烷基、未经取代的C₂₋₆烯基、未经取代的C₂₋₆炔基和-Boc；

[0788] 其中不同于在R₁或R₂中定义的那些，烷基、亚烷基或炔基(如果被取代)被选自以下项的一个或多个取代基取代：-OR₁₃、卤素、-CN、卤代烷基、卤代烷氧基、-NR₁₃R₁₃”、-SR₁₃、-S

(0) R_{13} 、以及 $-S(O)_{2}R_{13}$;

[0789] 其中 R_{13} 、 $R_{13'}$ 和 $R_{13''}$ 独立地选自：氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、和未取代的C₂₋₆炔基；

[0790] 并且其中 $R_{13''}$ 是选自氢、未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₂₋₆烯基、未取代的C₂₋₆炔基和-Boc。

[0791] 在实施例A的第一实施例的一个实施例中，以下条件适用：

[0792] 其中

[0793] 当 $-(CR_3R_{3'})_n-X-R_2$ 是未取代的苄基时， $-Y-R_1$ 不是未取代的苄基或氢。

[0794] 根据第一实施例，在实施例A的第二实施例中：

[0795] n是1或2；

[0796] 和/或，优选和

[0797] W是 $-CR_wR_{w'}-$ 或 $-O-$ ；

[0798] 和/或，优选和

[0799] X是一个键、 $-C(O)-$ 或 $-CH(OR_7)-$ ；

[0800] 和/或，优选和

[0801] Y是一个键、或 $-C(O)-$ ；

[0802] 和/或，优选和

[0803] R_1 是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的烷基芳基、取代的或未取代的烷基杂环基和取代的或未取代的烷基环烷基；

[0804] 或

[0805] $Y-R_1$ 是氢；

[0806] 和/或，优选和

[0807] R_2 是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基；

[0808] 和/或，优选和

[0809] R_w 和 $R_{w'}$ 两者都是氢；

[0810] 和/或，优选和

[0811] R_3 和 $R_{3'}$ 两者都是氢；

[0812] 和/或，优选和

[0813] R_4 和 $R_{4'}$ 两者都是氢；

[0814] 和/或，优选和

[0815] R_7 是选自氢和未取代的C₁₋₆烷基。

[0816] 在实施例A的第二实施例的实施例中，以下附带条件适用：

[0817] 其中

[0818] 当 $-(CR_3R_{3'})_n-X-R_2$ 是未取代的苄基时， $-Y-R_1$ 不是未取代的苄基或氢。

[0819] 根据第一和第二实施例，在实施例A的第三实施例中：

[0820] n是1或2；

[0821] W是 $-CR_wR_{w'}-$ 或 $-O-$ ；

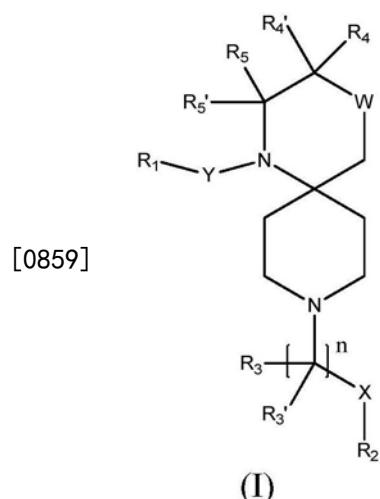
- [0822] X是一个键、 $-C(O)-$ 或 $-CH(OR_7)-$ ；
- [0823] Y是一个键或 $-C(O)-$ ；
- [0824] R_1 是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的烷基芳基、取代的或未取代的烷基杂环基和取代的或未取代的烷基环烷基；
- [0825] 或
- [0826] $Y-R_1$ 是氢；
- [0827] R_2 是取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基；
- [0828] R_w 和 $R_{w'}$ 两者都是氢；
- [0829] R_3 和 $R_{3'}$ 两者都是氢；
- [0830] R_4 和 $R_{4'}$ 两者都是氢；
- [0831] R_7 是选自氢和未取代的C₁₋₆烷基。
- [0832] 在实施例A的第三实施例的一个实施例中,以下条件适用:
- [0833] 其中
- [0834] 当 $-(CR_3R_{3'})_n-X-R_2$ 是未取代的苄基时, $-Y-R_1$ 不是未取代的苄基或氢。
- [0835] 根据第一至第三实施例,在实施例A的第四实施例中:
- [0836] n是1或2;
- [0837] W是 $-CR_wR_{w'}$ 或 $-O-$;
- [0838] X是一个键;
- [0839] Y是一个键;
- [0840] R_1 是取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的烷基芳基;
- [0841] 或
- [0842] $Y-R_1$ 是氢;
- [0843] R_2 是取代的或未取代的芳基;
- [0844] R_w 和 $R_{w'}$ 两者都是氢;
- [0845] R_3 和 $R_{3'}$ 两者都是氢;
- [0846] R_4 和 $R_{4'}$ 两者都是氢。
- [0847] 在实施例A的这个第四实施例的实施例中,以下附带条件适用:
- [0848] 其中
- [0849] 当 $-(CR_3R_{3'})_n-X-R_2$ 是未取代的苄基时, $-Y-R_1$ 不是未取代的苄基或氢。
- [0850] 根据第一至第四实施例,在实施例A的第五实施例中:
- [0851] n是2,X是一个键并且 R_2 是取代的或未取代的苯基。
- [0852] 根据第一至第五实施例,在实施例A的第六实施例中:
- [0853] R_1 是取代的或未取代的苯基。
- [0854] 在以下内容中,使用了短语“本发明的化合物”。这将被理解为根据本发明的如上所述根据通式I的任何化合物。
- [0855] 由上述化学式(I)表示的本发明的这些化合物可以包括对映异构体(取决于手性)

中心的存在)或同分异构体(取决于多重键(例如,Z,E)的存在)。单一的同分异构体、对映异构体或非对映异构体及其混合物落入本发明范围内。这也适用于实施例A的化合物。

[0856] 总之,这些方法描述于以下实验部分。这些起始材料是可商购的或可以通过常规方法来制备。

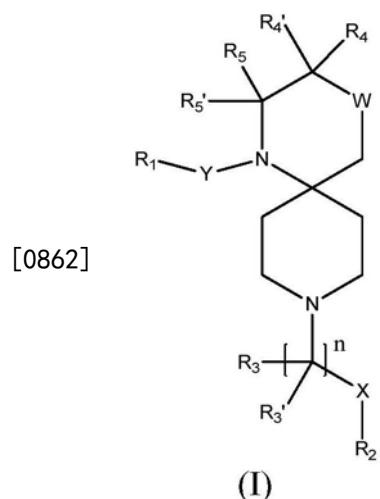
[0857] 本发明的优选方面也是用于生产根据化学式I的化合物的方法。在此方法中,也存在对用于产生实施例A的化合物的方法的披露,通常来说实施例A的化合物在该用于生产根据化学式I的化合物的方法中充当中间体。

[0858] 本发明的优选方面也是用于生产根据化学式I的化合物的方法,



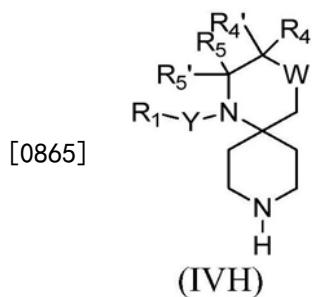
[0860] 其中n、X、Y、W、R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、R₅和R_{5'}是如在说明书中所定义的。

[0861] 在一个具体实施例中,存在用于生产根据化学式I的化合物的方法

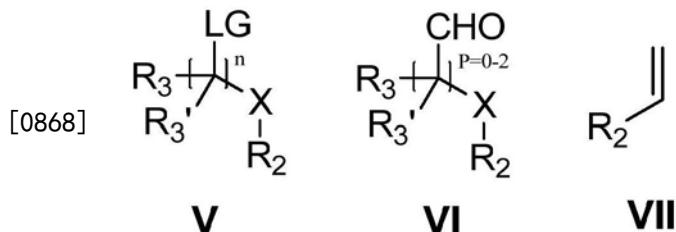


[0863] 其中n、X、Y、W、R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、R₅和R_{5'}是如在说明书中所定义的,

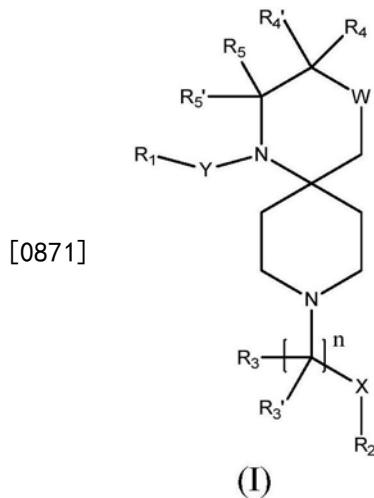
[0864] 该方法通过使一种具有化学式IVH的化合物



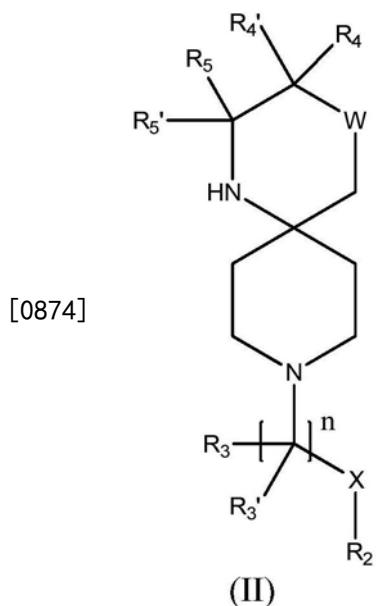
- [0866] 其中R₁、R₄、R_{4'}、R₅、R_{5'}、W和Y具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义，
 [0867] 与具有化学式V、VI或VII的化合物反应来进行，



- [0869] 其中R₂、R₃、R_{3'}、n和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义，p表示0、1或2，LG表示离去基团如卤素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。
 [0870] 在另一个实施例中，存在用于产生根据化学式I的化合物的方法



- [0872] 其中n、X、Y、W、R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、R₅和R_{5'}是如在说明书中所定义的，
 [0873] 该方法通过使具有化学式II的化合物



[0875] 其中R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、R₅、R_{5'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义，

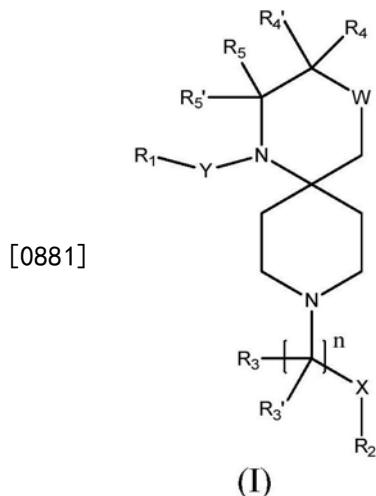
[0876] 与具有化学式(III)的化合物的反应来进行

[0877] R₁Z

[0878] (III)

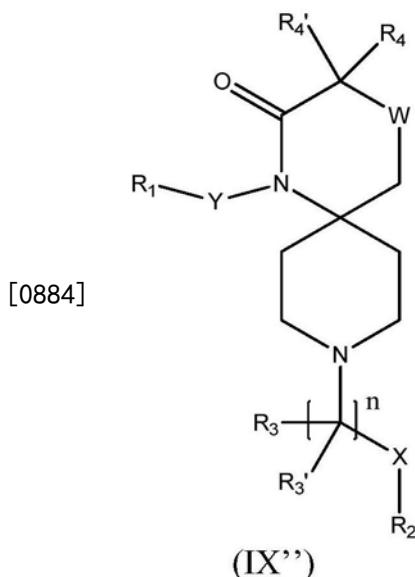
[0879] 其中R₁具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义，并且其中Z表示离去基团如卤素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯或醛(CHO)，或者其代表COOH或COV，其中V表示卤素。

[0880] 在一个具体实施例中，存在用于生产根据化学式I的化合物的方法



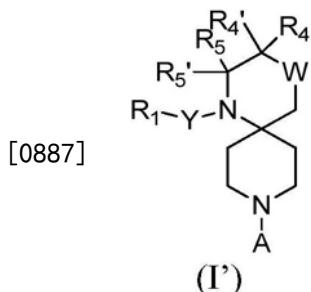
[0882] 其中n、X、Y、W、R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}是如在说明书中所定义的，并且其中R₅和R_{5'}是氢，

[0883] 该方法通过具有化学式IX”的化合物的还原反应来进行



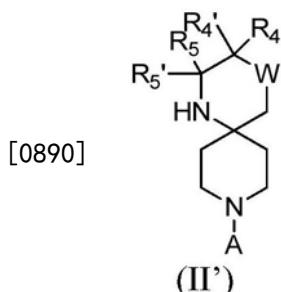
[0885] 其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、n、W、X和Y具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义。

[0886] 在一个具体实施例中,存在用于生产根据化学式I'的化合物的方法,



[0888] 其中A代表-(CR₃R_{3'})_nXR₂、氢或P,其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、R₅、R_{5'}、n、W、X和Y具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,并且P表示合适的保护基团(优选Boc),

[0889] 所述方法包括使具有化学式II'的化合物



[0891] 其中A代表-(CR₃R_{3'})_nXR₂、氢或P,其中R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、R₅、R_{5'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,并且P表示合适的保护基团(优选Boc),

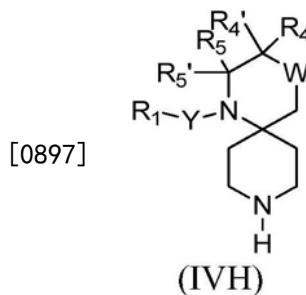
[0892] 与具有化学式(III)的化合物反应来进行

[0893] R₁Z

[0894] (III)

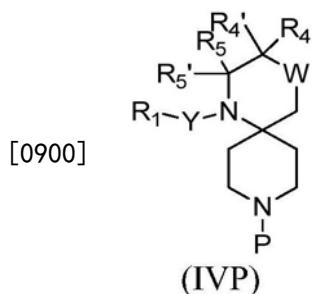
[0895] 其中R₁具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,并且其中Z表示离去基团如卤素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯或醛(CHO),或者其代表COOH或COV,其中V表示卤素。

[0896] 在另一个实施例中,存在用于生产根据化学式IVH的化合物的方法,



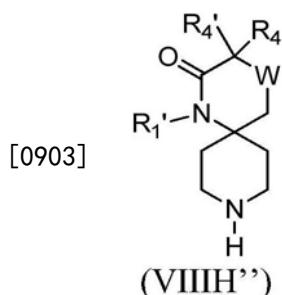
[0898] 其中R₁、R₄、R_{4'}、R₅、R_{5'}、W和Y具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义，

[0899] 该方法通过具有化学式IVP的化合物的脱保护来进行，



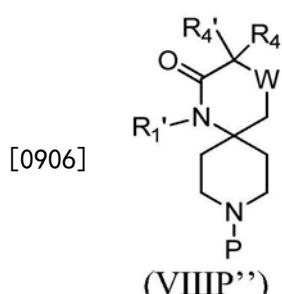
[0901] 其中R₁、R₄、R_{4'}、R₅、R_{5'}、W和Y具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义。

[0902] 在另一个实施例中,存在用于生产根据式VIIH”的化合物的方法,



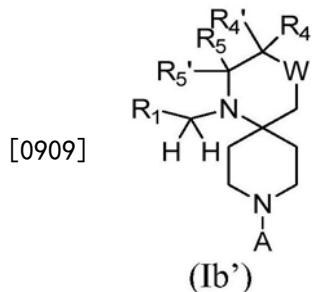
[0904] 其中R_{1'}是R₁或氢并且其中R₁、R₄、R_{4'}和W具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义，

[0905] 该方法通过具有化学式VIIIP”的化合物的脱保护来进行，



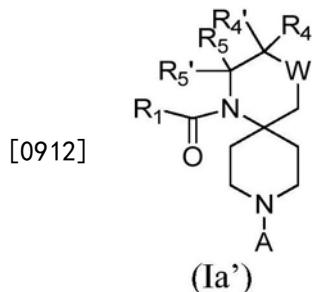
[0907] 其中R_{1'}是R₁或氢并且其中R₁、R₄、R_{4'}和W具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义，并且P表示合适的保护基团(优选Boc)。

[0908] 在另一个实施例中,存在用于生产根据化学式Ib'的化合物的方法,



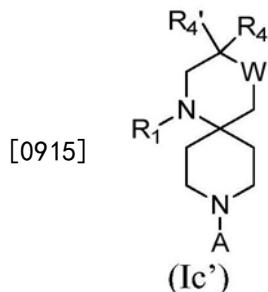
[0910] 其中A代表 $-(CR_3R_3')_nXR_2$ 、氢或P，并且其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、R₅、R_{5'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义，并且P表示合适的保护基团(优选Boc)，

[0911] 该方法通过还原具有化学式(Ia')的化合物来进行



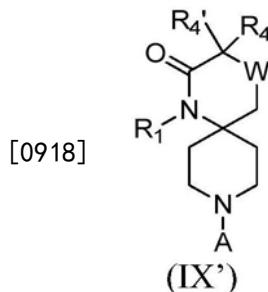
[0913] 其中A代表 $-(CR_3R_3')_nXR_2$ 、氢或P，并且其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、R₅、R_{5'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义，并且P表示合适的保护基团(优选Boc)，

[0914] 在另一个实施例中，存在用于生产根据式Ic'的化合物的方法，



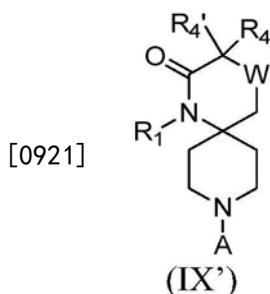
[0916] 其中A代表 $-(CR_3R_3')_nXR_2$ 、氢或P，并且其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义，并且P表示合适的保护基团(优选Boc)，

[0917] 该方法通过还原具有化学式(IX')的化合物来进行



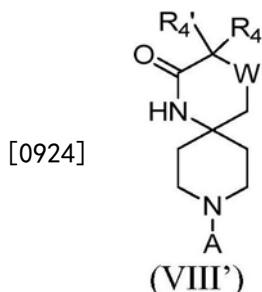
[0919] 其中A代表 $-(CR_3R_3')_nXR_2$ 、氢或P，并且其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义，并且P表示合适的保护基团(优选Boc)。

[0920] 在一个具体的实施例中，具有化学式(IX')的化合物通过以下来制备



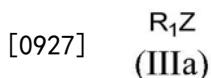
[0922] 其中A代表 $-(CR_3R_3')_nXR_2$ 、氢或P,其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,并且P表示合适的保护基团(优选Boc),

[0923] 使具有化学式VIII'的化合物



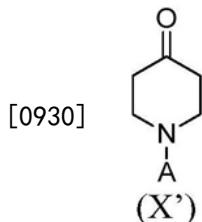
[0925] 其中A代表 $-(CR_3R_3')_nXR_2$ 、氢或P,其中R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、n、W、和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,并且P表示合适的保护基团(优选Boc),

[0926] 与具有化学式IIIa的化合物通过烷基化或芳基化反应进行反应



[0928] 其中R₁具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义并且Z独立地表示离去基团如卤素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯,并且P表示合适的保护基团(优选Boc)。

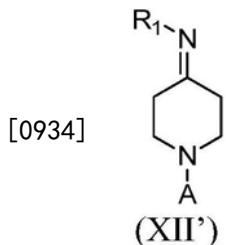
[0929] 在一个具体的实施例中,一种具有化学式(X')的化合物



[0931] 被用于制备具有化学式(I)的化合物,

[0932] 其中A代表 $-(CR_3R_3')_nXR_2$ 、氢或P,其中R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、n和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,并且P表示合适的保护基团(优选Boc)。

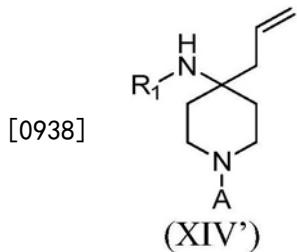
[0933] 在一个具体的实施例中,一种具有化学式(XII')的化合物



[0935] 被用于制备具有化学式(I)的化合物,

[0936] 其中A代表 $-(CR_3R_3')_nXR_2$ 、氢或P,其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,并且P表示合适的保护基团(优选Boc)。

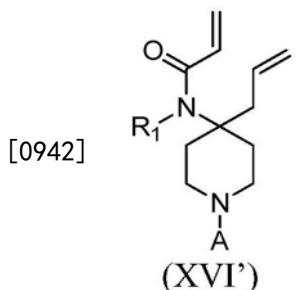
[0937] 在一个具体的实施例中,一种具有化学式(XIV')的化合物



[0939] 被用于制备具有化学式(I)的化合物,

[0940] 其中A代表 $-(CR_3R_3')_nXR_2$ 、氢或P,其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,并且P表示合适的保护基团(优选Boc)。

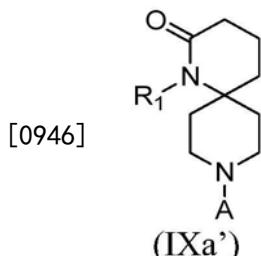
[0941] 在一个具体的实施例中,一种具有化学式(XVI')的化合物



[0943] 被用于制备具有化学式(I)的化合物,

[0944] 其中A代表 $-(CR_3R_3')_nXR_2$ 、氢或P,其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,并且P表示合适的保护基团(优选Boc)。

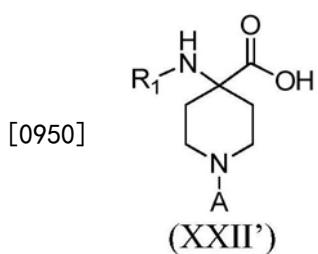
[0945] 在一个具体的实施例中,一种具有化学式(IXa')的化合物



[0947] 被用于制备具有化学式(I)的化合物,

[0948] 其中A代表 $-(CR_3R_3')_nXR_2$ 、氢或P,其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,并且P表示合适的保护基团(优选Boc)。

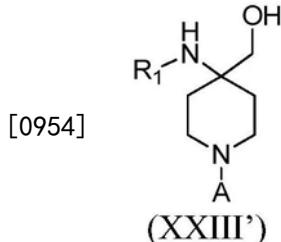
[0949] 在一个具体的实施例中,一种具有化学式(XXII')的化合物



[0951] 被用于制备具有化学式(I)的化合物,

[0952] 其中A代表-(CR₃R_{3'})_nXR₂、氢或P,其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,并且P表示合适的保护基团(优选Boc)。

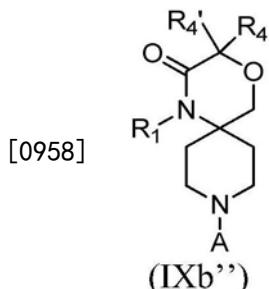
[0953] 在一个具体的实施例中,一种具有化学式(XXIII')的化合物



[0955] 被用于制备具有化学式(I)的化合物,

[0956] 其中A代表-(CR₃R_{3'})_nXR₂、氢或P,其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,并且P表示合适的保护基团(优选Boc)。

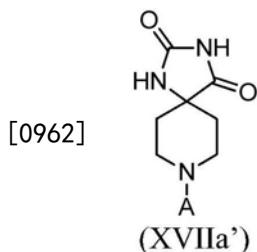
[0957] 在一个具体的实施例中,一种具有化学式(IXb'')的化合物



[0959] 被用于制备具有化学式(I)的化合物,

[0960] 其中A代表-(CR₃R_{3'})_nXR₂、氢或P,其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,并且P表示合适的保护基团(优选Boc)。

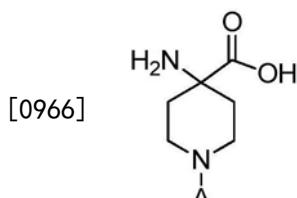
[0961] 在一个具体的实施例中,一种具有化学式(XVIIa')的化合物



[0963] 被用于制备具有化学式(I)的化合物,

[0964] 其中A代表-(CR₃R_{3'})_nXR₂、氢或P,其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,并且P表示合适的保护基团(优选Boc)。

[0965] 在一个具体的实施例中,一种具有化学式(XVIII')的化合物

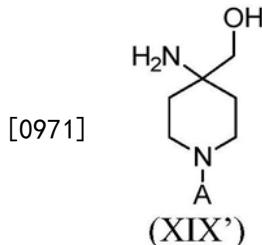


[0967] (XVIII')

[0968] 被用于制备具有化学式(I)的化合物,

[0969] 其中A代表-(CR₃R_{3'})_nXR₂、氢或P,其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,并且P表示合适的保护基团(优选Boc)。

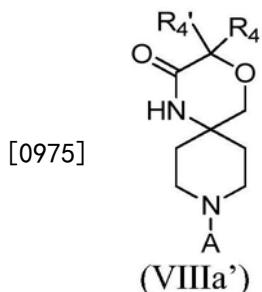
[0970] 在一个具体的实施例中,一种具有化学式(XIX')的化合物



[0972] 被用于制备具有化学式(I)的化合物,

[0973] 其中A代表-(CR₃R_{3'})_nXR₂、氢或P,其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,并且P表示合适的保护基团(优选Boc)。

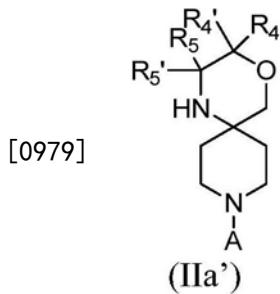
[0974] 在一个具体的实施例中,一种具有化学式(VIIIa')的化合物



[0976] 被用于制备具有化学式(I)的化合物,

[0977] 其中A代表-(CR₃R_{3'})_nXR₂、氢或P,其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,并且P表示合适的保护基团(优选Boc)。

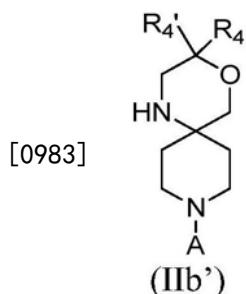
[0978] 在一个具体的实施例中,一种具有化学式(IIa')的化合物



[0980] 被用于制备具有化学式(I)的化合物,

[0981] 其中A代表-(CR₃R_{3'})_nXR₂、氢或P,其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,并且P表示合适的保护基团(优选Boc)。

[0982] 在一个具体的实施例中,一种具有化学式(IIb')的化合物



[0984] 被用于制备具有化学式(I)的化合物，

[0985] 其中A代表 $-(CR_3R_3')_nXR_2$ 、氢或P，其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义，并且P表示合适的保护基团(优选Boc)。

[0986] 获得的反应产物可以(如果希望的话)通过常规方法纯化，例如结晶作用和色谱法。在用于制备本发明的化合物的以上所述的方法产生立体异构体的混合物的情况下，这些同分异构体可以通过常规技术(例如制备型色谱法)进行分离。如果存在手性中心，可以将化合物制备成外消旋形式，或单个的对映异构体通过对映特异性合成或通过拆分来制备。

[0987] 本发明的化合物的一种优选的药学上可接受的形式是结晶形式，包括在药物组合物中的这样的形式。在本发明的化合物的盐以及溶剂化物的情况下，另外的离子和溶剂部分必须也是无毒的。本发明的这些化合物可以呈现不同的多晶形式，目的是本发明涵盖所有这些形式。

[0988] 本发明的另一个方面是指药物组合物，该药物组合物包括如上所述的根据本发明的根据通式I的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体以及药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。因此，本发明提供了药物组合物，这些药物组合物包括一种本发明的化合物、或其药学上可接受的盐或立体异构体，连同药学上可接受的载体、佐剂或媒介物，用于向患者给予。所有的这些还适用于实施例A的化合物，这些化合物还可以被配制成一种药物组合物。

[0989] 药物组合物的实例包括用于口服、局部给予或肠胃外给予的任何固体(片剂、丸剂、胶囊、颗粒等)或液体(溶液、悬浮液或乳液)组合物。

[0990] 在优选的实施例中，药物组合物处于口服形式，要么是固体要么是液体。用于口服给予的合适的剂型可以是片剂、胶囊、糖浆或溶液并且可以包含本领域已知的常规赋形剂例如结合剂，例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、黄蓍胶、或聚乙烯吡咯烷酮；填充剂，例如乳糖、糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨糖醇或甘氨酸；压片润滑剂，例如硬脂酸镁；崩解剂，例如淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉乙醇酸钠或微晶纤维素；或药学上可接受的湿润剂例如月桂酰硫酸钠。

[0991] 固体口服组合物可以通过混合、填充或压片的常规方法来制备。采用大量的填充剂，重复的混合操作可以用来在那些组合物中分配活性剂。这样的操作在本领域中是常规的。这些片剂可以例如通过以下方式制备：通过湿法或干法造粒并任选地根据在正常的药学实践中熟知的方法(具体是使用肠溶包衣)来涂覆。

[0992] 药物组合物还可以被适配用于肠胃外给予，例如以适当单位剂型的无菌溶液、悬浮液或冻干产品。可以使用适当的赋形剂，例如膨胀剂(bulking agent)、缓冲剂或表面活性剂。

[0993] 所提到的配制品将使用标准方法(例如在西班牙和美国药典以及类似的参考文献中描述或提及的那些)来制备。

[0994] 本发明的化合物或组合物的给予可以是通过任何合适的方法,例如静脉内输注、口服制剂、以及腹膜内和静脉内给予。因为用于患者的方便性和有待治疗的疾病的慢性特性,口服给予是优选的。

[0995] 通常,本发明的化合物的有效的给予量将取决于所选择的化合物的相对功效,正在进行治疗的失调的严重性和患者的体重。然而,活性化合物将典型地被给予一天一次或多次,例如每天1、2、3或4次,其中典型的总的每日剂量在从0.1至1000mg/kg/天的范围内。

[0996] 本发明的化合物和组合物可以与其他药物一起使用以提供联合治疗。其他药物可以形成相同组合物的一部分,或可作为单独的组合物提供用于在相同时间或在不同时间给予。

[0997] 本发明的另一个方面是指本发明的化合物或其药学上可接受的盐或同分异构体在药物的制造中的用途。

[0998] 本发明的另一个方面是指根据以上所述根据通式I的本发明的化合物、或其药学上可接受的盐或同分异构体,作为用于治疗疼痛的药物。优选地,疼痛是中度至重度疼痛、内脏疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、偏头痛、炎性疼痛、急性疼痛或神经病性疼痛、异常性疼痛或痛觉过敏。这可以包括机械异常性疼痛或热痛觉过敏。所有的这些还适用于实施例A的化合物,并因此适用于其用作治疗疼痛的药剂的用途。

[0999] 本发明的另一个方面是指本发明的化合物在制造用于治疗或预防疼痛的药物中的用途。

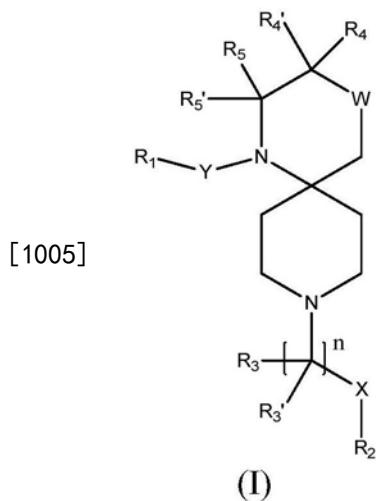
[1000] 在优选的实施例中,疼痛选自中度至重度疼痛、内脏疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、偏头痛、炎性疼痛、急性疼痛或神经病性疼痛、异常性疼痛或痛觉过敏,还优选地包括机械异常性疼痛或热痛觉过敏。

[1001] 本发明的另一个方面涉及治疗或预防疼痛的方法,该方法包括向对这样的治疗有需要的患者给予治疗有效量的如上所定义的化合物或其药物组合物。在这些疼痛中,可以被治疗的综合症是中度至重度疼痛、内脏疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、偏头痛、炎性疼痛、急性疼痛或神经病性疼痛、异常性疼痛或痛觉过敏,而这也可以包括机械异常性疼痛或热痛觉过敏。

[1002] 下文借助于实例来阐述本发明。仅以举例的方式给出这些例证,并且不限制本发明的总体精神。

[1003] 实例:

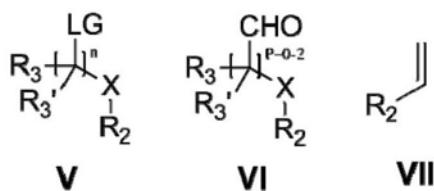
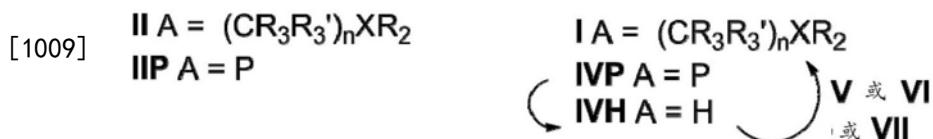
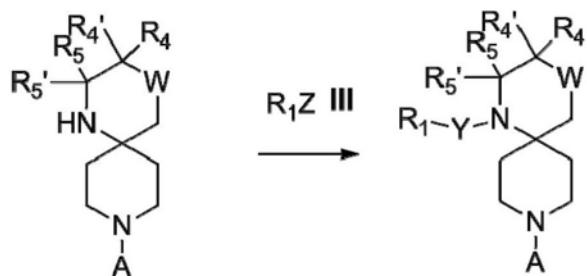
[1004] 一般实验部分(合成和分析的方法和设备)



[1006] 本发明的另一个方面涉及用于获得具有通式(I)的化合物的方法。已经开发了几种用于获得本发明的所有化合物的方法。下面的方案1至4中总结了不同的方法。

[1007] 方案1

[1008] 具有通式(I)的化合物可以从具有化学式II的化合物开始合成,如以下方案所示:



[1010] 方案1

[1011] 其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、R₅、R_{5'}、n、W、X和Y具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,p表示0、1或2,LG表示离去基团如卤素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯,P表示合适的保护基团(优选Boc),并且Z表示离去基团如卤素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯、或醛(CHO),或者其代表COOH或COV,其中V表示卤素。

[1012] 取决于Y的含义,具有化学式III的化合物可以是不同性质的并且将应用不同的反应条件:

[1013] 1) 当Y代表CO时,具有化学式I的化合物是通过具有化学式II的化合物与具有化学式III的酰化剂反应来制备的,其中Z代表COOH或COV。当Z是COV时,反应是在适当的溶剂(例

如二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、或乙酸乙酯-水混合物)中;在有机碱(例如三乙胺或二异丙基乙胺)或无机碱(例如K₂CO₃)的存在下;并且在适合的温度(优选地包括在0℃和室温之间)下进行。另外,可以使用活化剂(例如4-二甲基氨基吡啶)。

[1014] 当Z是COOH时,任选地在1-羟基苯并三唑的存在下,任选地在有机碱例如N-甲基吗啉或二异丙基乙基胺的存在下,在合适的溶剂例如二氯甲烷或二甲基甲酰胺中,并且在合适的温度下,优选地是在室温下,酰化反应使用合适的偶联试剂例如N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺(EDC)、二环己基碳二亚胺(DCC)、N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸酯N-氧化物(HATU)或N,N,N',N'-四甲基-0-(1H-苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯(HBTU)来进行。

[1015] 2)当Y表示键时,具有化学式I的化合物通过使具有化学式II的化合物与具有化学式III的化合物的烷基化或芳基化剂反应来制备,其中Z代表离去基团例如卤素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯,或通过具有化学式II的化合物与具有化学式III的醛反应来制备,其中Z代表CHO。可以应用以下反应条件:

[1016] a)具有化学式II的化合物和具有化学式III的烷基化剂之间的烷基化反应在适当的溶剂如乙腈、二氯甲烷、1,4-二噁烷或二甲基甲酰胺中,优选在乙腈中;在无机碱例如K₂CO₃或Cs₂CO₃或有机碱例如三乙胺或二异丙基乙胺的存在下,在包括在室温和回流温度之间,优选加热的合适温度下进行,或者可替代地,反应可以在微波反应器中进行。另外,可以使用活化剂例如NaI。

[1017] b)具有化学式II的化合物和具有化学式III的醛之间的还原胺化反应是在还原试剂(优选三乙酰氧基硼氢化钠)的存在下,在非质子溶剂(优选四氢呋喃或二氯乙烷)中,任选地在酸(优选乙酸)的存在下进行。

[1018] c)具有化学式II的化合物与具有化学式III的芳基化剂(其中Z表示卤素(优选溴或碘)或三氟甲磺酸酯)之间的芳基化反应是在使用钯或铜催化剂的催化条件下,任选地在适合的配体及适合的碱存在下,在适合的溶剂中,以及在适合的温度下,优选在回流温度下或在微波反应器中加热进行。当使用铜催化剂(诸如碘化铜(I))时,反式-1,2-环己二胺为优选配体,磷酸钾优先用作碱且1,4-二噁烷或DMF为所选溶剂。当使用钯催化剂(诸如三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)或二乙酸钯)时,4,5-双(二苯膦基)-9,9-二甲基咕吨(Xantphos)或BINAP为优选配体,碳酸铯或叔丁醇钠优先用作碱且1,4-二氧杂环己烷或甲苯为所选溶剂。

[1019] 可替代地,基团(CR₃R_{3'})_nXR₂可以在合成的最后步骤中通过使具有化学式IVH的化合物与具有化学式V、VI或VII的化合物进行反应来掺入,如方案1中所示。具有化学式IVH的化合物通过使具有化学式IVP的化合物脱保护而获得,其中P代表合适的保护基团,优选Boc(叔丁氧基羰基)。当保护基团是Boc时,可以通过添加强酸如HCl在适当的溶剂如乙醚、1,4-二噁烷或甲醇中的溶液,或用在二氯甲烷中的三氟乙酸来进行脱保护。遵循关于具有化学式(I)的化合物的合成所描述的相同条件,由具有化学式IIP的化合物制备具有化学式IVP的化合物。

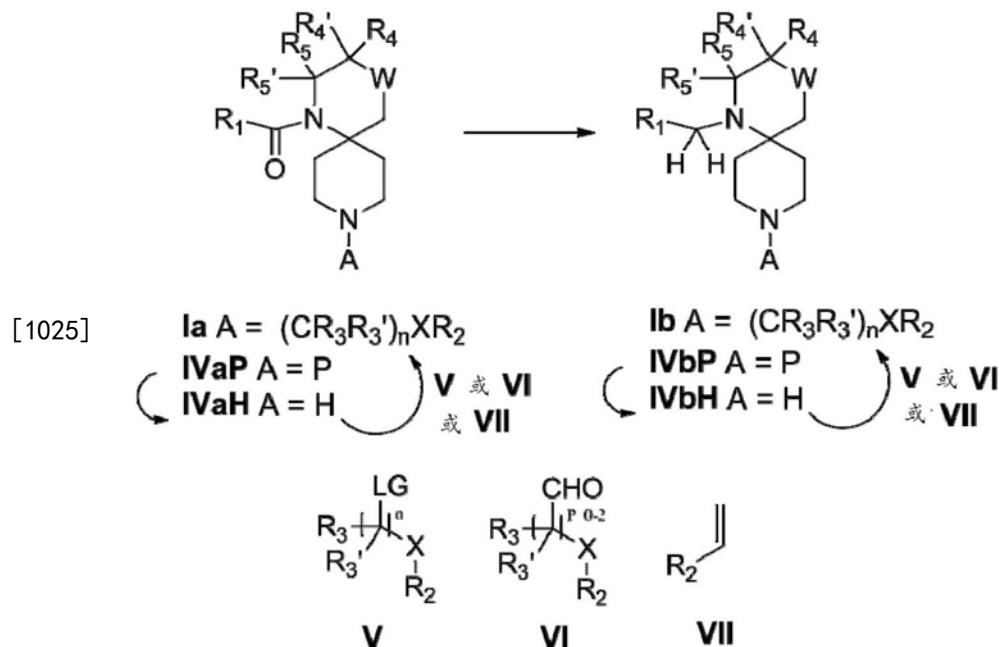
[1020] 一种具有化学式IVH的化合物(或一种适合的盐,如三氟乙酸盐或盐酸盐)和一种具有化学式V的化合物的烷基化反应以及具有化学式IVH的化合物和具有化学式VI的化合物之间的还原胺化反应是在与上文对于具有化学式(I)的化合物的反应所描述的相同的条件下进行。

[1021] 具有通式IVH的化合物和具有化学式VII的化合物之间的缩合反应优选在适当的溶剂如乙醇、异丙醇、正丁醇或2-甲氧基乙醇中,任选地在有机碱如三乙胺或二异丙基乙胺的存在下,在包括在室温和回流温度之间(优选加热)的合适温度下进行,或者可替代地,反应可以在微波反应器中进行。

[1022] 具有通式III、V、VI和VII的化合物(其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、n、p、LG、X和Z具有如上所定义的含义)是可商购的或者可以通过文献目录中描述的常规方法制备。

[1023] 方案2

[1024] 可替代地,具有通式(I)的某些化合物(其中Y是一个键)可以通过还原具有化学式(I)的化合物(其中Y是CO)(具有化学式Ia的化合物)来制备,如以下方案所示:



[1026] 方案2

[1027] 其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、R₅、R_{5'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,p表示0、1或2,LG表示离去基团例如卤素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯,并且P表示合适的保护基团(优选Boc)。

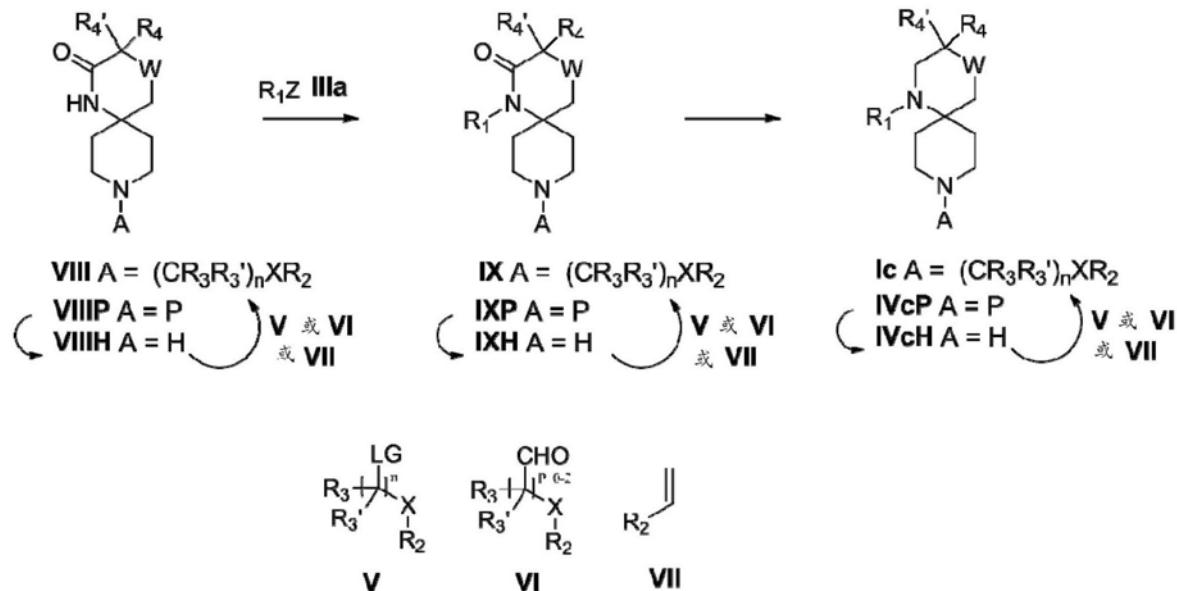
[1028] 在适合的温度(包括在室温和回流温度之间)下,在适当的溶剂(例如四氢呋喃或甲苯)中,使用合适的还原剂(例如氯化铝锂、硼烷-四氢呋喃络合物或硼烷-二甲基硫醚络合物),可以进行具有化学式Ia的化合物的还原反应以产生具有化学式Ib的化合物。

[1029] 可替代地,该基团(CR₃R_{3'})_nXR₂可以在不同的合成阶段掺入。因此,具有化学式Ia或Ib的化合物可以分别由具有化学式IVaP或IVbP的受保护的前体制备,其中P代表合适的保护基团,该制备通过脱保护,然后与具有化学式V、VI或VII的化合物在方案1中描述的反应条件下反应进行。

[1030] 方案3

[1031] 在另一种方法中,其中Y是一个键并且R₅和R_{5'}为氢的具有化学式(I)的化合物(具有化学式Ic化合物)可以从具有化学式VIII的化合物开始的2步法制备,如以下方案所示:

[1032]



[1033] 方案3

[1034] 其中R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、n、W和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,p表示0、1或2,LG和Z表示离去基团例如卤素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯,并且P表示合适的保护基团(优选Boc)。

[1035] 如下所述进行该2-步骤方法:

[1036] 步骤1:通过烷基化或芳基化反应由具有化学式VIII的化合物和具有化学式IIIa的化合物制备具有化学式IX的化合物。当R₁为芳基或杂芳基时,芳基化反应按照方案1所述的反应条件进行。另外,这种烷基化反应是在非质子溶剂(优选二甲基甲酰胺或四氢呋喃)中,在无机碱(例如氢化钠)的存在下,在适合的温度(优选室温和80℃之间)下进行。

[1037] 步骤2:具有化学式IX的化合物的还原反应可以在方案2所述的反应条件下进行,得到具有化学式Ic的化合物。

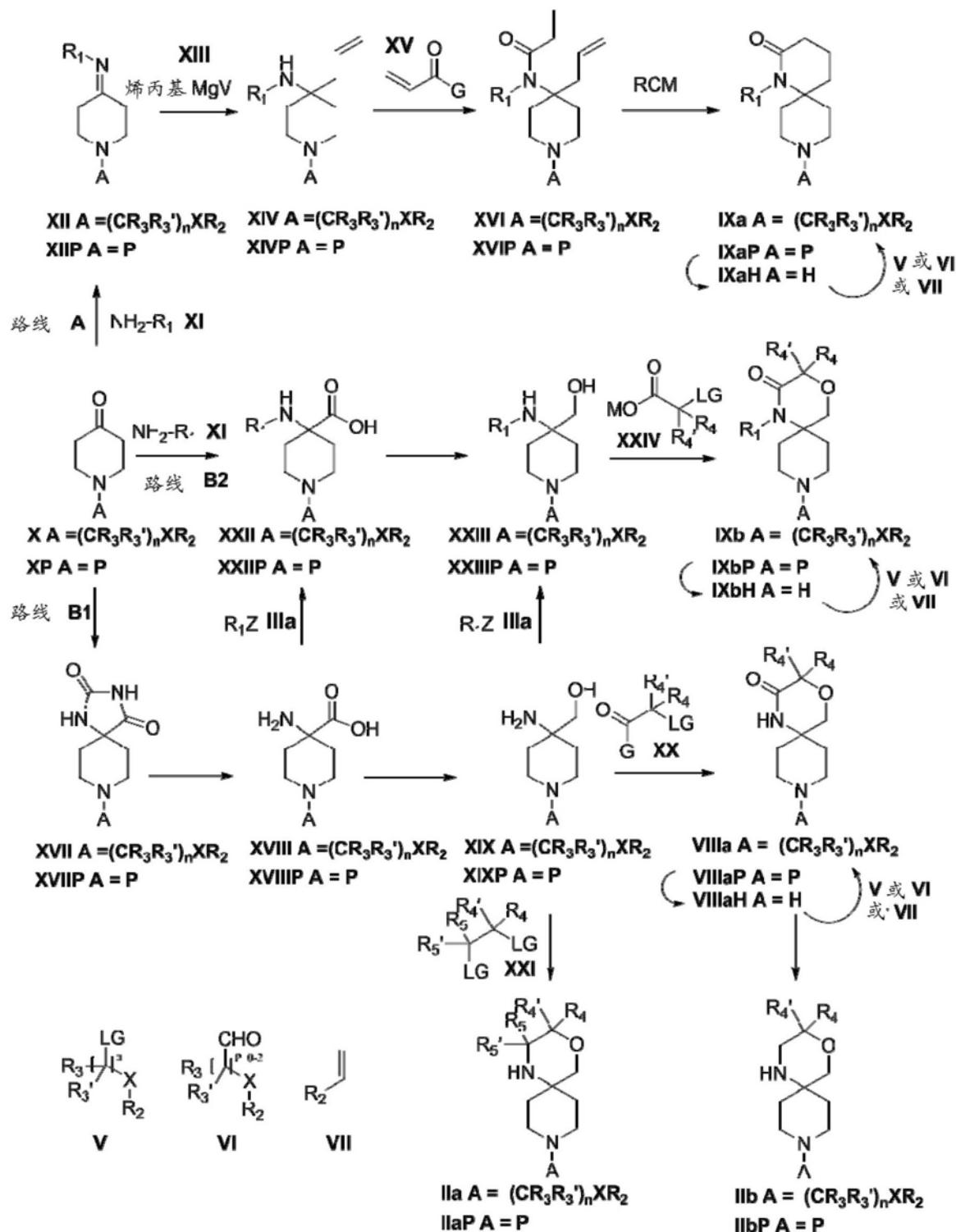
[1038] 可替代地,该基团(CR₃R_{3'})_nXR₂可以在不同的合成阶段掺入。因此,具有化学式Ic、VIII或IX的化合物可以分别由具有化学式IVcP、VIIIP或IXP的受保护的前体制备,其中P表示合适的保护基,该制备通过脱保护,然后与具有化学式V、VI或VII的化合物在方案1中描述的反应条件下反应进行。

[1039] 通式II、IIP、VIII、VIIIP、IX和IXP的中间体的制备根据基团W的不同定义在方案4路线A、B和C中描述。

[1040] 方案4

[1041] 根据基团W的不同定义,下列方案描述了通式II、IIP、VIII、VIIIP、IX和IXP的中间体的制备:

[1042]



[1043] 方案4

[1044] 其中R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R_{4'}、R₅、R_{5'}、n和X具有如上针对具有化学式(I)的化合物所定义的含义,R₁是芳基或杂芳基,p代表0、1或2,LG和Z独立地表示离去基团例如卤素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯,G代表氯或溴,M代表甲基或乙基,V代表卤素,并且P代表合适的保护基团(优选Boc或苄基)。

[1045] 在路线A之后,描述了合成具有通式IX的中间体化合物的四步法,其中W是CH₂,R₁是

芳基或杂芳基,并且R₄和R_{4'}是氢(具有化学式IXa的化合物):

[1046] 步骤1:通过在合适的溶剂例如甲苯中,任选地在脱水剂例如分子筛的存在下,用具有化学式XI的胺处理具有化学式X的化合物来制备具有化学式XII的化合物。

[1047] 步骤2:向具有化学式XII的化合物中添加烯丙基卤化镁XIII得到具有化学式XIV的化合物。反应在合适的非质子溶剂例如甲苯或四氢呋喃中进行。

[1048] 步骤3:具有化学式XVI的化合物是通过用具有化学式XV的丙烯酰衍生物处理具有化学式XIV的化合物来制备。该反应可以在相似的酰化条件下进行,例如方案1所述。

[1049] 步骤4:使用Grubbs催化剂在合适的溶剂如二氯甲烷中进行具有化学式XVI的化合物的闭环复分解(RCM),然后氢化,得到具有化学式IXa的化合物。

[1050] 在路线B1之后,以一般的方式描述了其中W是0的具有通式II和VIII的中间体化合物(具有化学式IIa、IIb和VIIIa的化合物)的合成。通过在乙醇和水的混合物中用氰化物和氨例如氰化钠和碳酸氢铵处理,将具有化学式X的化合物转化成具有化学式XVII的化合物。具有化学式XVII的化合物的水解得到具有化学式XVIII的化合物;该反应可以通过在回流温度下用氢氧化锂在水中处理来进行。在方案2中描述的条件下还原具有化学式XVIII的化合物得到具有化学式XIX的化合物。最后,在方案1所述的反应条件下,将具有化学式XIX的化合物与具有化学式XX的化合物进行酰化反应,然后用合适的碱如叔丁醇钾在合适的溶剂(如四氢呋喃)中进行内环化,得到具有化学式VIIIa的中间体化合物。

[1051] 应用类似于方案3中所述的还原条件,具有化学式IIb的中间体化合物可以由具有化学式VIIIa的化合物制备。

[1052] 可替代地,具有化学式IIa的化合物可以通过在类似于方案1中所述的烷基化条件下用具有化学式XXI的烷基化剂处理由具有化学式XIX的化合物制备。

[1053] 路线B2描述了根据方案3所述的由具有化学式VIII的化合物替代地合成具有通式IX的中间体化合物(其中W为0并且R₁为芳基或杂芳基)(具有化学式IXb的化合物)。在Bargellini反应条件下,通过与具有化学式XI的胺、氢氧化钠和氯仿反应,将具有化学式X的化合物转化为具有化学式XXII的化合物。在方案2中描述的条件下还原具有化学式XXII的化合物得到具有化学式XXIII的化合物。可替代地,该还原可以在两步还原法中进行:在标准酯化条件下将具有化学式XXII的酸转化为其相应的烷基酯,然后在合适的溶剂如甲苯或四氢呋喃中用合适的氢化物(优选Red-A1)进行还原。最后,具有化学式XXIII的化合物与具有化学式XXIV的化合物在合适的碱(优选叔丁醇钾)存在下,在合适的溶剂如四氢呋喃中进行烷基化,随后进行内环化,得到具有化学式IXb的中间体化合物。

[1054] 可替代地,具有化学式XXII、XXIIP、XXIII和XXIIIP的化合物可以在类似于方案1所述的芳基化条件下分别从具有化学式XVIII、XVIIIP、XIX和XIXP的化合物获得。

[1055] 可替代地,该基团(CR₃R_{3'})_nXR₂可以在不同的合成阶段掺入。因此,具有化学式VIIIa、IXa或IXb的化合物可以分别由具有化学式VIIIaP、IXaP或IXbP的受保护的前体制备,其中P表示合适的保护基,该制备通过脱保护,然后在方案1中描述的反应条件下与具有化学式V、VI或VII的化合物反应进行。

[1056] 具有通式XI、XIII、XV、XX、XXI和XXIV的化合物(其中R₁、R₄、R_{4'}、R₅、R_{5'}、LG、G、M和V具有如上所定义的含义)是可商购的或者可以通过文献目录中描述的常规方法制备。

[1057] 此外,还可以在标准实验条件下,使用在有机化学中熟知的反应,在一个或若干个

步骤中,通过官能团的合适的转化反应,从具有化学式(I)的其他化合物起始来获得本发明的某些化合物。作为一实例,这些转化中的一些包括使甲氧基去甲基化以产生羟基,使硝基还原以产生氨基,使氨基酰化以产生酰氨基,并且将酮基还原成羟基。

[1058] 实例

[1059] 在实例中使用下列缩写:

[1060] ACN:乙腈

[1061] Boc:叔丁氧基羰基

[1062] Conc:浓缩的

[1063] DCM:二氯甲烷

[1064] DMF:二甲基甲酰胺

[1065] EX:实例

[1066] h:小时

[1067] HPLC:高效液相色谱

[1068] INT:中间体

[1069] MeOH:甲醇

[1070] MS:质谱法

[1071] Min.:分钟

[1072] Quant:定量

[1073] Red-Al:双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠

[1074] Ret.:保留

[1075] r.t.:室温

[1076] Sat:饱和的

[1077] THF:四氢呋喃

[1078] Wt:重量

[1079] 方法A被用于确定HPLC-MS谱:

[1080] 柱:Xbridge C₁₈XP 30x 4.6mm, 2.5μm

[1081] 温度:40°C

[1082] 流速:2.0mL/min

[1083] 梯度:NH₄HCO₃pH 8:ACN (95:5) ---0.5min--- (95:5) ---6.5min--- (0:100) ---1min--- (0:100)

[1084] 大约溶解的样品1mg/mL于NH₄HCO₃pH 8/ACN中

[1085] 可替代地,在一些情况下使用方法B:

[1086] 柱:Xbridge C₁₈XP 30x 4.6mm, 2.5μm

[1087] 温度:25°C

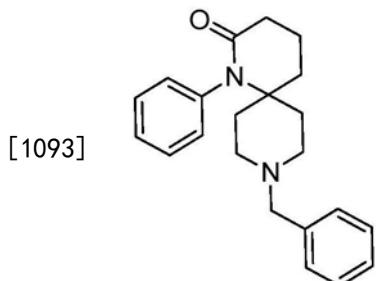
[1088] 流速:2.0mL/min

[1089] 梯度:NH₄HCO₃pH 8:ACN (95:5) ---7min--- (0:100) ---3min--- (0:100)

[1090] 大约溶解的样品1mg/mL,在MeOH中

[1091] 中间体的合成

[1092] 中间体A:9-苄基-1-苯基-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-2-酮



[1094] 步骤1:N-(1-苯基哌啶-4-亚基)苯胺:将1-苯基-4-哌啶酮(0.5g,2.64mmol)、苯胺(0.36mL,3.96mmol)和分子筛(1g,珠子,4A)在无水甲苯(5mL)中的混合物加热至回流过夜。然后将其通过硅藻土垫过滤并且浓缩至干燥,以获得标题化合物(0.8g,定量收率)。

[1095] 步骤2:4-烯丙基-1-苯基-N-苯基哌啶-4-胺:在0℃、氮气气氛下,向在步骤1中获得的产物(0.37g,1.39mmol)在无水甲苯(5mL)中的溶液中,逐滴添加烯丙基溴化镁溶液(1.67mL,1M在乙醚中,1.67mmol)。将该反应混合物在0℃下搅拌30min,并且然后在室温下搅拌1.5h。然后,添加饱和NH₄Cl水性溶液并将其用乙酸乙酯萃取。将有机相合并,经MgSO₄干燥,过滤并且浓缩至干燥。将残余物通过快速色谱(硅胶,梯度DCM至MeOH/DCM(1:9))进行纯化以给出标题化合物(0.64g,理论重量0.43g;定量产量)。HPLC保留时间(方法B):5.58min;MS:307.2 (M+H)。

[1096] 步骤3:N-(4-烯丙基-1-苯基哌啶-4-基)-N-苯基丙烯酰胺:向在步骤2中获得的产物(0.091g,0.3mmol)和三乙胺(0.33mL,2.38mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加丙烯酰氯(0.07mL,0.89mmol),并且将该混合物在室温下搅拌过夜。添加10%NaHCO₃水性溶液和EtOAc并且分离这些相。将有机相用MgSO₄干燥,过滤并浓缩至干燥。将残余物通过快速色谱(硅胶,梯度DCM至MeOH/DCM(1:20))进行纯化以给出标题化合物(0.078g,73%产率)。HPLC保留时间(方法B):5.49min;MS:361.2 (M+H)。

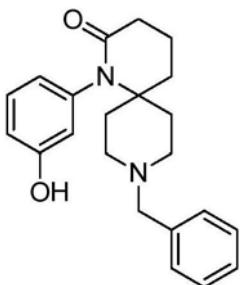
[1097] 步骤4:9-苯基-1-苯基-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一碳-3-烯-2-酮:向在步骤3中获得的产物(0.267g,0.74mmol)在DCM(25mL)中的溶液中添加亚苄基双(三环己基膦)二氯钉(Grubbs催化剂,第1代,0.085g,0.10mmol),并且将混合物加热回流过夜。将其浓缩至干燥并且将残余物通过快速色谱(硅胶,梯度乙酸乙酯:环己烷(1:4)至乙酸乙酯)进行纯化,以给出标题化合物(0.145g,59%产率)。HPLC保留时间(方法B):4.17min;MS:333.1 (M+H)。

[1098] 步骤5:标题化合物:将步骤4中获得的产物(0.080g,0.24mmol)和氧化铂(IV)(16mg)在乙酸乙酯(3mL)中的混合物在室温下在H₂气氛(气球)下搅拌1.5h。然后,将反应混合物在硅藻土垫上过滤,在真空下除去溶剂,以给出标题化合物(0.066g,82%产率)。HPLC保留时间(方法B):4.15min;MS:335.2 (M+H)。

[1099] 使用合适的起始材料,将这个方法用于制备中间体B-D:

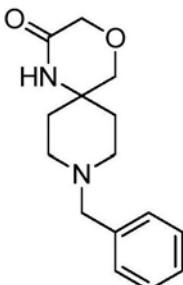
中间体	结构	化学名称	保留时间 (min)	MS (M+H) 方法 B
B		9-苄基-1-(3-甲氧基苯基)-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-2-酮	4.27	365.2
C		9-苯乙基-1-苯基-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-2-酮	4.10	349.2
D		9-苄基-1-(2-甲氧基苯基)-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-2-酮	4.23	365.2

[1101] 中间体E:9-苄基-1-(3-羟基苯基)-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-2-酮



[1103] 在-78℃下,向中间体B(0.200g,0.55mmol)在DCM(8mL)中的溶液中逐滴添加三溴化硼溶液(4.3mL,1M在DCM中,4.3mmol)。将反应混合物升温至-40℃,并且将其在-40℃下搅拌1h,然后在0℃下搅拌5h。然后添加8M NaOH水性溶液直到pH为9,并用DCM萃取。将有机相合并,经MgSO₄干燥,过滤并且浓缩至干燥。将残余物通过快速色谱(硅胶,梯度DCM至MeOH/DCM(1:4)进行纯化以给出标题化合物(0.109g,56%产率)。HPLC保留时间(方法B):3.64min;MS:351.2 (M+H)。

[1104] 中间体F:9-苄基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-2-酮



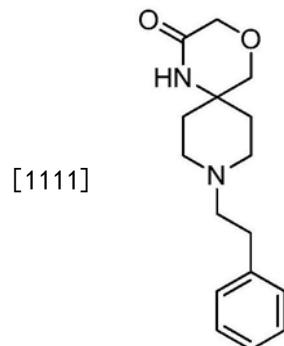
[1106] 步骤1:8-苄基-1,3,8-三氮杂螺环[4.5]癸烷-2,4-二酮:将1-苄基-4-哌啶酮(10g,52.8mmol)添加到氰化钠(7g,143mmol)和碳酸氢铵(40.2g,508mmol)在乙醇(70mL)和水(70mL)的混合物中。将所得混合物在60℃下搅拌36h。通过过滤收集固体,用温水(2x20mL)洗涤并在真空下干燥,以获得20.6g粗产物,将其在乙醇(240mL)和水(60mL)的混合物中浆化。将这些固体通过过滤收集并且在真空下干燥以获得标题化合物(16g,理论重量13.7g;定量收率)。HPLC保留时间(方法A):2.46min;MS:260.1 (M+H)。

[1107] 步骤2:4-氨基-1-苄基哌啶-4-甲酸:将氢氧化锂一水合物(12.8g,306mmol)添加到步骤1中获得的粗产物(15.8g,61.2mmol)在水(198mL)中的悬浮液中,并且将混合物回流过夜。将剩余的固体滤出,用水进行洗涤并弃去。将滤液用cHCl酸化至5-6并浓缩至干燥。将残余物悬浮于MeOH(50mL)中,通过过滤收集固体,用MeOH(2x 10mL)洗涤,并且在真空下干燥,以获得标题化合物(12.1g,85%产率)。HPLC保留时间(方法A):0.95min;MS:235.1 (M+H)。

[1108] 步骤3:(4-氨基-1-苄基哌啶-4-基)甲醇:向步骤2中获得的粗产物(12.0g,51.3mmol)在冷却至0-5℃的无水THF(400mL)中的悬浮液中分批添加氢化铝锂(7.79g,205mmol)。将反应混合物加热回流1.5h。顺序地添加水(24mL)、NaOH 1M水性溶液(24mL)和水(48mL),将固体在硅藻土垫上过滤掉。将滤液浓缩至干燥以给出标题化合物,为粗产物(7.2g,64%产率),其不经进一步的纯化用于下面的步骤。HPLC保留时间(方法A):1.89min;MS:221.1 (M+H)。

[1109] 步骤4:标题化合物:在室温下向步骤3中获得的粗产物(3.23g,14.67mmol)和三乙胺(2.0mL,14.67mmol)在DCM(53mL)中的溶液中逐滴添加氯乙酰氯(1.05mL,13.2mol)。将该反应混合物在室温搅拌2h并且浓缩至干燥。将残余物溶解于无水THF(50mL)中,在氩气氛下分批添加叔丁醇钾(4.78g,42.6mmol)并且将该混合物在室温下搅拌过夜。将其浓缩至干燥并且将残余物通过快速色谱(硅胶,梯度DCM至MeOH/DCM(1:4))进行纯化以给出标题化合物(2.29g,60%产率)。HPLC保留时间(方法A):2.73min;MS:261.1 (M+H)。

[1110] 中间体G:9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-2-酮

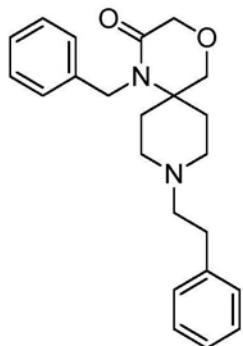


[1112] 步骤1:4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-2-酮乙酸盐:将中间体F(1.0g,3.84mmol)、AcOH(0.44mL,7.68mmol)和Pd(100mg,5%wt在炭上,湿的)在MeOH(32mL)中的混合物在50℃下在3巴H₂下搅拌过夜。然后,将固体滤出并在真空下除去溶剂,以给出标题化合物,为粗产物(0.9g,定量产率),其不经进一步的纯化用于下面的步骤。HPLC保留时间(方法A):0.23min;MS:171.1 (M+H)。

[1113] 步骤2:标题化合物:向步骤1中获得的粗产物(0.9g,3.8mmol)和苯乙醛(1.36mL,

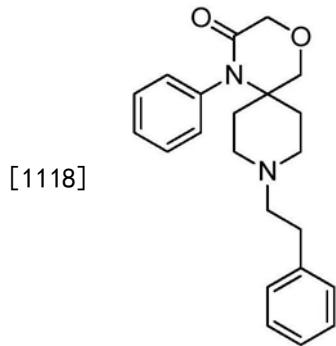
11.61mmol) 在无水THF (44mL) 中的溶液中添加AcOH (0.82mL, 14.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌15min。然后逐份添加三乙酰氧基硼氢化钠 (3.42g, 16.1mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,之后添加浓NH₃ (25mL), 将混合物在室温下搅拌1h。然后用乙基萃取, 合并有有机相, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩至干燥。将残余物通过快速色谱(硅胶, 梯度DCM至MeOH/DCM (1:4)) 进行纯化以给出标题化合物 (799mg, 77% 产率)。HPLC保留时间(方法A): 2.88min; MS: 275.1 (M+H)。

[1114] 中间体H:1-苄基-9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-2-酮



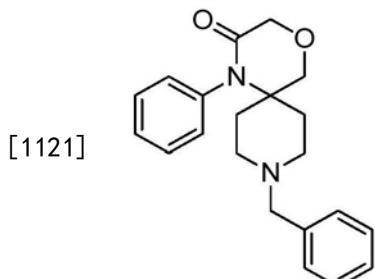
[1116] 向中间体G (201mg, 0.73mmol) 在冷却至0℃的无水DMF (2mL) 中的溶液中添加NaH (88mg, 在矿物油中60wt%, 2.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌持续30min, 然后将其冷却至0℃。添加苄基溴 (0.096mL, 0.80mmol), 并且将所得混合物在室温下搅拌过夜。添加水并用DCM萃取。将有机相合并, 经MgSO₄干燥, 过滤并且浓缩至干燥。将残余物通过快速色谱(硅胶, 梯度DCM至MeOH/DCM (1:9)) 进行纯化以给出标题化合物 (105mg, 39% 产率)。HPLC保留时间(方法A): 4.15min; MS: 365.1 (M+H)。

[1117] 中间体I:9-苯乙基-1-苯基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-2-酮



[1119] 将中间体G (250mg, 0.91mmol)、K₂CO₃ (126mg, 0.91mmol)、CuI (69mg, 0.36mmol) 和碘苯 (0.2mL, 1.82mmol) 在无水DMF (2mL) 中的混合物在氩气氛围下, 在180℃下, 微波照射90min。将反应混合物冷却, 添加另外的试剂, 并且在180℃下, 微波照射下再次加热90min。该循环重复4次。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 通过硅藻土垫过滤, 并且在真空下浓缩。将残余物通过快速色谱(C₁₈, 梯度水性NH₄HCO₃pH 8至乙腈) 进行纯化以给出标题化合物 (50mg, 16% 产率)。HPLC保留时间(方法A): 3.85min; MS: 351.1 (M+H)。

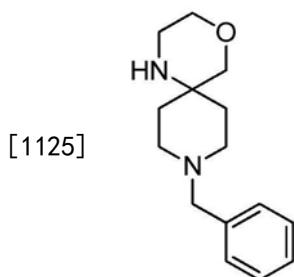
[1120] 中间体J:9-苄基-1-苯基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-2-酮



[1122] 使用中间体F作为起始材料,根据针对中间体I所描述的程序制备中间体J。

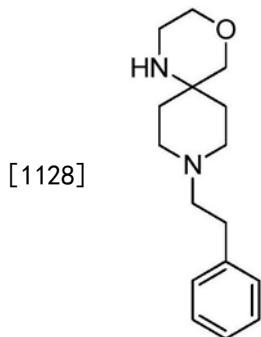
[1123] HPLC保留时间 (方法A) :3.85min;MS:337.2 (M+H) 。

[1124] 中间体K:9-苄基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷



[1126] 向中间体F (0.295g,1.13mmol) 在0℃下冷却的无水THF (9mL) 中的溶液中逐滴添加氢化铝锂溶液 (6mL, 在THF中1M,6mmol) 。将反应混合物加热回流3h。顺序地添加水 (0.2mL) 、NaOH 1M水性溶液 (0.2mL) 和水 (0.4mL) , 将固体在硅藻土垫上过滤, 并用DCM冲洗过滤器。将滤液经MgSO₄干燥并且浓缩至干燥并且将残余物通过快速色谱 (硅胶, 梯度DCM至MeOH/DCM (1:4)) 进行纯化以给出标题化合物 (0.198g, 71%产率) 。HPLC保留时间 (方法A) :2.48min; MS:247.1 (M+H) 。

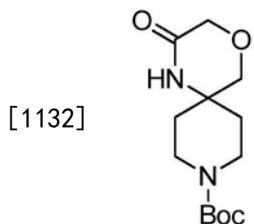
[1127] 中间体L:9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷



[1129] 使用中间体G作为起始材料,根据针对中间体K所描述的程序制备中间体L。

[1130] HPLC保留时间 (方法A) :2.73min;MS:261.1 (M+H) 。

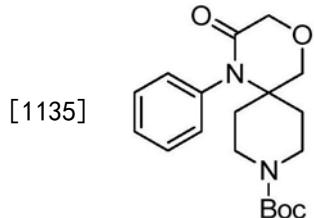
[1131] 中间体M:叔丁基2-氧代-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-9-甲酸酯



[1133] 将中间体G步骤1中得到的粗产物 (1.68g, 7.3mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (3.85g,

17.6mmol) 在 1,4-二噁烷 (2mL) 和 1M NaOH 水性溶液 (3.8mL) 的混合物中的溶液在室温下搅拌过夜。添加水并将其用乙酸乙酯萃取。将有机相合并, 经 MgS_0_4 干燥, 过滤并且浓缩至干燥。将残余物通过快速色谱 (硅胶, 梯度 DCM 至 MeOH:DCM (1:4)) 进行纯化以给出标题化合物 (1.26g, 64% 产率)。HPLC 保留时间 (方法 A) : 2.84min; MS: 215.1 (M+H-56)。

[1134] 中间体 N: 叔丁基 2-氧代-1-苯基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环 [5.5] 十一烷-9-甲酸酯



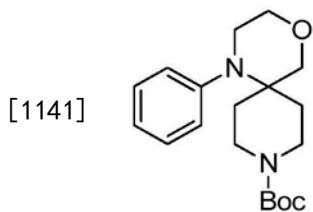
[1136] 步骤 1: 1-(叔-丁氧基羰基)-4-(苯基氨基) 呕啶-4-甲酸: 向苯胺 (0.70g, 7.53mmol) 在冷却至 0℃ 的 THF (22mL) 中的溶液中添加氢氧化钠 (3.0g, 75.3mmol, 预先研磨) 和 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (6.0g, 30.1mmol)。然后, 在 0℃ 下逐滴添加氯仿 (6.1mL, 75.3mmol), 将混合物在该温度下搅拌 1h, 并且然后在室温下搅拌过夜。通过过滤收集沉淀的固体, 用 THF 洗涤, 并且然后溶解在水中。将水相用乙醚 (将其丢弃) 洗涤 3 次。然后用 1M HCl 将水相的 pH 调节至 4, 并且用氯仿萃取。将有机相合并, 经 MgS_0_4 干燥, 过滤并且浓缩至干燥以给出标题化合物 (2.14g, 基于起始苯胺的收率为 88%)。HPLC 保留时间 (方法 A) : 2.80min; MS: 265.1 (M+H-56)。

[1137] 步骤 2: 1-叔丁基 4-乙基 4-(苯基氨基) 呕啶-1,4-二甲酸酯: 向步骤 1 中获得的粗产物 (2.14g, 6.68mmol) 和碳酸氢钠 (4.21g, 50.1mmol) 在 DMF (10mL) 中的混合物中添加碘乙烷 (3.8mL, 47.1mmol), 并且将混合物在室温下过夜。将固体滤出, 并且将滤液用乙酸乙酯稀释。将有机相顺序地用 1M HCl、水和盐水洗涤, 然后经 MgS_0_4 干燥, 过滤并浓缩至干燥, 以给出标题化合物 (2.11g, 90% 收率)

[1138] 步骤 3: 叔丁基 4-(羟基甲基)-4-(苯基氨基) 呕啶-1-甲酸酯: 向步骤 2 中获得的粗产物 (1.97g, 5.65mmol) 在冷却至 10℃ 的无水甲苯 (25mL) 中的溶液中逐滴添加 Red-A1 溶液 (5.1mL, 在甲苯中 3.3M, 16.9mmol)。将反应混合物在 10℃-15℃ 下搅拌 3.5h。然后将其冷却至 0-5℃, 小心地添加 NaOH 1M 水性溶液。将该混合物用 DCM 萃取, 并且合并有机相, 经 MgS_0_4 干燥, 过滤并浓缩至干燥。将残余物通过快速色谱 (硅胶, 梯度环己烷至乙酸乙酯: 环己烷 (3:1)) 进行纯化以给出标题化合物 (1.26g, 73% 产率)。HPLC 保留时间 (方法 A) : 4.02min; MS: 307.2 (M+H)。

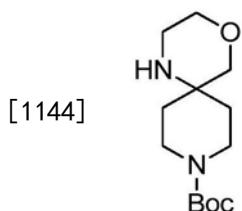
[1139] 步骤 4: 标题化合物: 在氮气气氛下, 向步骤 3 中得到的产物 (1.25g, 4.07mmol) 在 THF (16mL) 中的溶液中添加叔丁醇钾 (8.2mL, 在 THF 中 1M 溶液, 8.2mmol), 并且将反应混合物在室温下搅拌 30min。然后添加溴乙酸乙酯 (0.68mL, 6.1mmol), 并且将混合物在室温下搅拌过夜。添加额外量的叔丁醇钾和溴乙酸乙酯, 并且将混合物再次在室温下搅拌过夜以完成反应。将其用水和乙酸乙酯稀释, 将各相分离并且将该水相用乙酸乙酯萃取。将有机相合并, 经 MgS_0_4 干燥, 过滤并且在真空下浓缩。将残余物通过快速色谱 (硅胶, 梯度环己烷至乙酸乙酯: 环己烷 (20:1)) 进行纯化以给出标题化合物 (430mg, 30% 产率)。HPLC 保留时间: 3.67min; MS: 347.2 (M+H)。

[1140] 中间体 0: 叔丁基 1-苯基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环 [5.5] 十一烷-9-甲酸酯



[1142] 在室温下,向中间体N(0.43g,1.24mmol)在THF(8mL)中的溶液中逐滴添加硼烷-二甲硫醚络合物(0.38mL,3.72mmol)。将反应混合物在55℃下搅拌2h,然后将其冷却至室温。小心添加MeOH并且将该溶剂在真空下浓缩。将残余物溶解于MeOH(6mL)中,添加N,N'-二甲基乙二胺(0.66mL,6.1mmol),并且将混合物在回流下搅拌5h。冷却至室温后,在真空下除去挥发物,并且将残余物通过快速色谱(硅胶,梯度环己烷至乙酸乙酯:环己烷(1:1))进行纯化以给出标题化合物(0.211g,51%产率)。HPLC保留时间(方法A):4.66min;MS:333.2(M+H)。

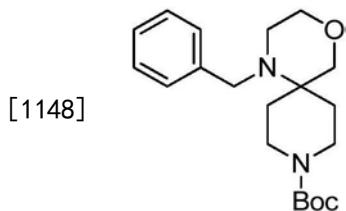
[1143] 中间体P:叔丁基4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-9-甲酸酯



[1145] 使用中间体M作为起始材料,根据针对中间体O所描述的程序制备中间体P。

[1146] HPLC保留时间(方法A):2.81min;MS:257.1(M+H)。

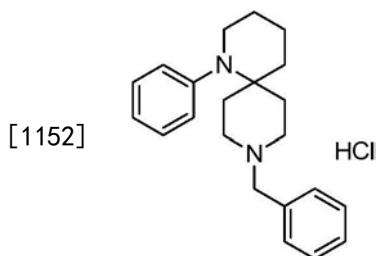
[1147] 中间体Q:叔丁基1-苄基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-9-甲酸酯



[1149] 向中间体P(0.122g,0.47mmol)和苯甲醛(0.062mL,0.62mmol)在无水THF(3.2mL)中的溶液中添加乙酸(0.06mL,1.06mmol)。将反应混合物在室温下搅拌15min。然后逐份添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.303g,1.44mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。添加水,用浓NH₃将pH调节至9,并且用乙酸乙酯萃取。将有机相合并,经MgSO₄干燥,过滤并且浓缩至干燥。将残余物通过快速色谱(硅胶,梯度DCM至MeOH:DCM(1:4))进行纯化以给出标题化合物(138mg,83%产率)。HPLC保留时间(方法A):5.12min;MS:347.2(M+H)。

[1150] 实例合成

[1151] 实例1:9-苄基-1-苯基-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷



[1153] 向中间体A(0.062g, 0.18mmol)在冷却至0℃的THF(2mL)中的溶液中逐滴添加氢化锂铝溶液(0.2mL, 在THF中1M, 0.2mmol), 并且将反应混合物在室温下搅拌3h。添加NaHCO₃饱和水性溶液, 并将固体在硅藻土垫上过滤, 用THF冲洗。将滤液经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩至干燥, 并且将残余物通过快速色谱(硅胶, 梯度环己烷至乙酸乙酯: 环己烷(1:1))进行纯化以给出标题化合物(0.024g, 44%产率)。HPLC保留时间(方法B): 6.34min; MS: 321.2(M+H)。

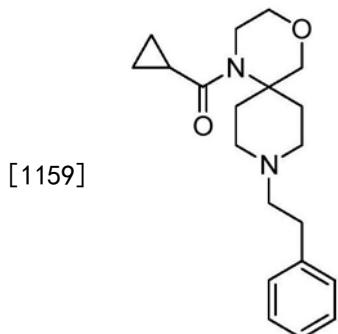
[1154] 使用合适的起始材料, 将这个方法用于制备实例2-7:

实例	结构	化学名称	保留时间 (min)	MS (M+H)
2		3-(9-苯基-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)苯酚	4,88 (方法 B)	337,2
3		9-苯乙基-1-苯基-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷	5,39	335,2
4		9-苯基-1-(3-甲氧基苯基)-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷	5,61	351,2
5		9-苯基-1-苯基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷	4,77	323,1
6		1-苯基-9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷	4,91	351,2
7		9-苯乙基-1-苯基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷 (*) (**)	4,64	337,2

[1156] (*) 在氢化条件下用Pd/C进行另外处理以使反应完成。

[1157] (***) 可替代地, 使用实例34所述的方法从中间体0合成实例7。

[1158] 实例8: 环丙基(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)甲酮



[1160] 在0℃下, 向中间体L (0.15g, 0.58mmol) 和三乙胺 (0.12mL, 0.86mmol) 在二氯甲烷 (1.5mL) 中的溶液中逐滴添加环丙烷甲酰氯 (0.06mL, 0.69mmol) 在二氯甲烷 (0.5mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后添加NaHCO₃饱和溶液并且将它用二氯甲烷进行萃取。将有机相合并, 经MgSO₄干燥, 过滤并且浓缩至干燥。将残余物通过快速色谱 (硅胶, 梯度DCM至MeOH:DCM (1:4)) 进行纯化以给出标题化合物 (94mg, 50%产率)。

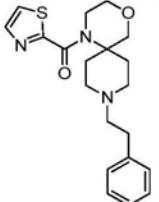
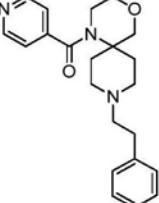
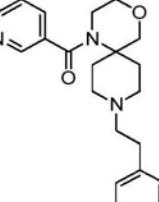
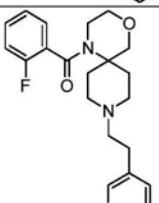
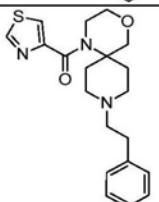
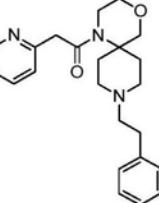
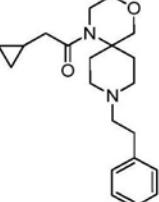
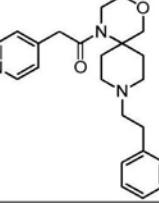
[1161] HPLC保留时间 (方法A) : 3.55min; MS: 329.2 (M+H)。

[1162] 使用合适的起始材料, 将这个方法用于制备实例9-23:

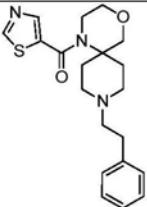
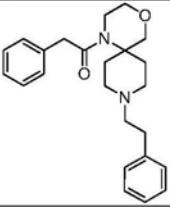
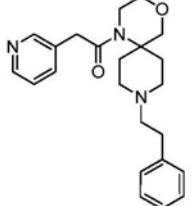
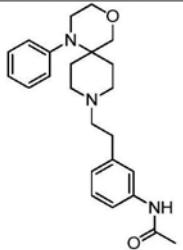
[1163]

实例	结构	化学名称	保留时间 (min)	MS (M+H)
9		(9-苯基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(苯基)甲酮	4,02	351,2
10		(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(苯基)甲酮	4,07	365,2
11		(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(吡啶-2-基)甲酮	3,33	366,2

[1164]

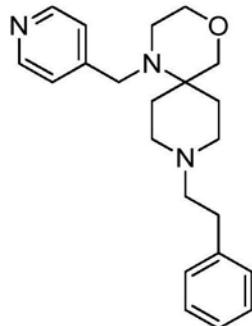
12		(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(噻唑-2-基)甲酮	3,73	372,1
13		(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(吡啶-4-基)甲酮	3,28	366,2
14		(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(吡啶-3-基)甲酮	3,26	366,2
15		(2-氟苯基)(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)甲酮	4,07	383,2
16		(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(噻唑-4-基)甲酮	3,22	372,1
17		1-(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)-2-(吡啶-2-基)乙酮	3,3	380,2
18		2-环丙基-1-(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)乙酮	3,7	343,2
19		1-(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)-2-(吡啶-4-基)乙酮	3,25	380,2

[1165]

20		(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)(噻唑-5-基)甲酮	3,4	372,1
21		1-(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)-2-苯基乙酮	4,1	379,2
22		1-(9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)-2-(吡啶-3-基)乙酮	3,27	380,2
23*		N-(3-(2-(1-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯基)乙酰胺	3,72	394,2

[1166] *通过使化合物50与乙酰氯反应并按照实例8所述的方法制备化合物23。

[1167] 实例24:9-苯乙基-1-(吡啶-4-基甲基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷



[1168]

[1169] 向中间体L (0.1g, 0.38mmol) 和4-吡啶甲醛 (0.072mL, 0.77mmol) 在无水THF (3.7mL) 中的溶液中添加乙酸 (0.048mL, 0.84mmol)。将反应混合物搅拌15min, 分批添加三乙酰氧基硼氢化钠 (0.163g, 0.77mmol), 并且将所得混合物在室温下搅拌过夜。添加水, 用1N NaOH将pH调节至9, 并且用DCM萃取。将有机相合并, 经MgSO₄干燥, 过滤并且浓缩至干燥。将残余物通过快速色谱 (硅胶, 梯度DCM至MeOH/DCM (1:4)) 进行纯化以给出标题化合物 (57mg, 42%产率)。

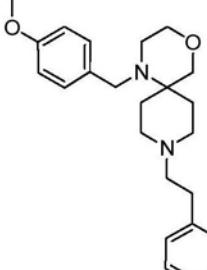
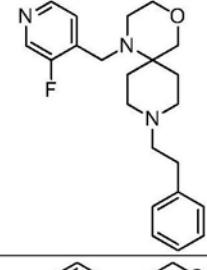
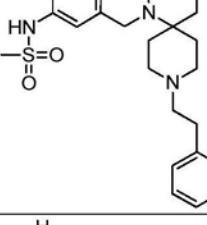
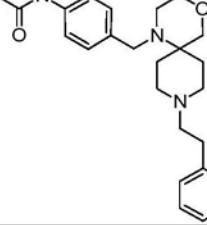
[1170] HPLC保留时间 (方法A) : 3.84min; MS: 352.2 (M+H)。

[1171] 使用合适的起始材料, 将这个方法用于制备实例25-33:

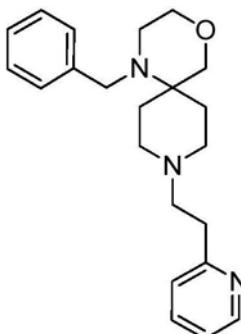
[1172]

实例	结构	化学名称	保留时间 (min)	MS (M+H)
25		1-(3-甲氧基苄基)-9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷	4,93	381,2
26		9-苯乙基-1-(吡啶-2-基甲基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷	3,84	352,2
27		9-苯乙基-1-(吡啶-3-基甲基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷	3,73	352,2
28		2-((9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)甲基)苯酚	4,64	367,2
29		1,9-二苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷	4,81	365,2

[1173]

30		1-(4-甲氧基苄基)-9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷	4,79	381,2
31		1-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷	4,04	370,2
32		N-(3-((9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)甲基)苯基)甲烷磺酰胺	4,07	444,2
33		N-(4-((9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)甲基)苯基)乙酰胺	3,82	408,2

[1174] 实例34:1-苄基-9-(2-(吡啶-2-基)乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷



[1175]

[1176] 步骤1:1-苄基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷三氟乙酸。向中间体Q (0.138g, 0.4mmol) 在DCM (1.4mL) 中的溶液里添加三氟乙酸 (0.26mL, 3.43mmol), 并且将反应混合物在40℃下加热2h。将溶剂蒸发至干燥以给出标题化合物, 为粗产物 (0.3g, 48wt%, 定量产率), 将其不经进一步纯化用于下面的步骤。HPLC保留时间: 2.61min; MS: 247.1 (M+ H)。

[1177] 步骤2:标题化合物:在步骤1中获得粗产物的混合物 (0.3g, 48wt%, 0.4mmol)。将2-(2-溴乙基)吡啶氢溴酸盐 (0.106g, 0.4mmol)、碘化钠 (0.036g, 0.24mmol) 和K₂CO₃ (0.33g,

2.39mmol) 在ACN(4.5mL) 中的溶液在密封管中在80℃下搅拌过夜。添加水，并将反应混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相合并，用盐水洗涤，经MgSO₄干燥，过滤并且浓缩至干燥。将残余物通过快速色谱(硅胶，梯度DCM至MeOH:DCM(1:4)) 进行纯化以给出标题化合物(72mg, 51% 产率)。

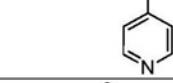
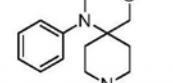
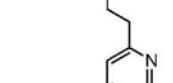
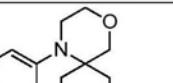
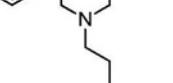
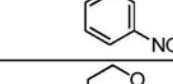
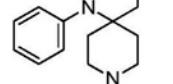
[1178] HPLC保留时间:3.75min;MS:352.2 (M+H)。

[1179] 使用合适的起始材料，将这个方法用于制备实例35-45:

[1180]

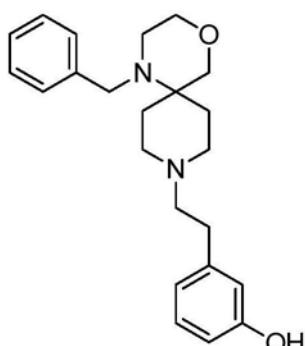
实例	结构	化学名称	保留时间 (min) (方法 A)	MS (M+H)
35		1-苄基-9-(2-甲氧基苯乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷	4,9	381,2
36		1-苄基-9-(3-甲氧基苯乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷	4,88	381,2
37		1-苄基-9-(4-甲氧基苯乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷	4,79	381,2
38		1-苄基-9-(2-(吡啶-3-基)乙基)-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷	3,81	352,2

[1181]

39		1- 苯基 -9-(2-(吡啶 -4- 基)乙基)-4- 氧杂 -1,9- 二氮杂螺环 [5.5] 十一烷	3,83	352,2
40		1- 苯基 -9-(2-(吡啶 -2- 基)乙基)-4- 氧杂 -1,9- 二氮杂螺环 [5.5] 十一烷	3,5	338,2
41		9-(3- 硝基苯乙基)-1- 苯基 -4- 氧杂 -1,9- 二氮杂螺环 [5.5] 十一烷	4,84	382,1
42		1- 苯基 -9-(2-(吡啶 -3- 基)乙基)-4- 氧杂 -1,9- 二氮杂螺环 [5.5] 十一烷	3,56	338,2
43		1- 苯基 -9-(2-(6-(三氟甲基)吡啶 -3- 基)乙基)-4- 氧杂 -1,9- 二氮杂螺环 [5.5] 十一烷	4,66	406,2
44		1- 苯基 -9-(2-(吡啶 -4- 基)乙基)-4- 氧杂 -1,9- 二氮杂螺环 [5.5] 十一烷	3,58	338,2
45		2-(1- 苯甲酰基 -4- 氧杂 -1,9- 二氮杂螺环 [5.5] 十一烷 -9- 基)-1- 苯基乙酮	3,78	379,2

[1182] 该方法也用于从中间体0替代性地制备实例7。

[1183] 实例46:3-(2-(1-苄基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚



[1184]

[1185] 在-78℃下,向实例36 (0.205g, 0.54mmol) 在DCM (5.4mL) 中的溶液中逐滴添加三溴化硼溶液 (1.62mL, 在DCM中1M, 1.62mmol)。将反应混合物升温至-40℃,并且将其在-40℃下搅拌1h,然后在0℃下搅拌2h。然后添加1M NaOH水性溶液至pH 8-9,并用二氯甲烷萃取。将有机相合并,经MgSO₄干燥,过滤并且浓缩至干燥。将残余物通过快速色谱(硅胶,梯度DCM至MeOH/DCM (1:4))进行纯化以给出标题化合物 (0.071g, 36%产率)。HPLC保留时间(方法A): 4.05min; MS: 367.2 (M+H)。

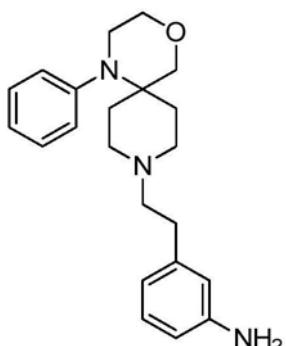
[1186] 使用合适的起始材料,将这个方法用于制备实例47-49:

[1187]

实例	结构	化学名称	保留时间 (min) (方法A)	MS (M+H)
47		3-((9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基)甲基)苯酚	4,07	367,2
48		4-(2-(1-苄基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚	3,95	367,2
49		2-(2-(1-苄基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-9-基)乙基)苯酚	4,9	367,2

[1188] 实例50: (3- (2- (1-苯基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-9-基) 乙基) 苯胺

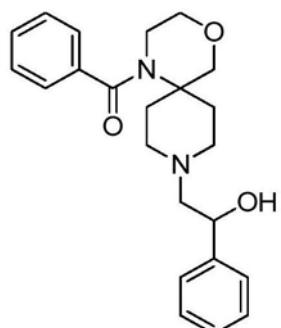
[1189]



[1190] 将实例41 (0.038g, 0.093mmol) 和Pd (4mg, 10%wt在炭上) 在MeOH (2mL) 中的混合物在室温下在3巴的H₂下搅拌过夜。然后, 将固体滤出并且在真空下去除溶剂以给出标题化合物 (0.034g, 96%产率)。HPLC保留时间 (方法A) : 3.74min; MS: 352.2 (M+H)。

[1191] 实例51: (9- (2-羟基-2-苯基乙基) -4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷-1-基) (苯基) 甲酮

[1192]

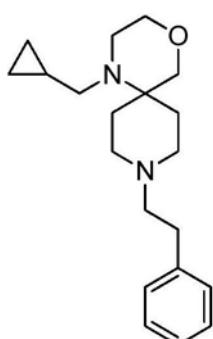


[1193] 向实例45 (0.110g, 0.29mmol) 在冷却至0℃的MeOH (1mL) 中的溶液中添加NaBH₄ (22mg, 0.58mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h, 并且然后蒸发溶剂。添加NaHCO₃饱和溶液并将其用乙酸乙酯萃取。将有机相合并, 经MgSO₄干燥, 过滤并且浓缩至干燥。将残余物通过快速色谱 (硅胶, 梯度DCM至MeOH/DCM (1:4)) 进行纯化, 然后将产物通过酸性离子交换树脂 (SCX柱) 过滤, 以给出标题化合物 (0.021g, 19%产率)。

[1194] HPLC保留时间 (方法A) : 3.7min; MS: 381.2 (M+H)。

[1195] 实例52: 1- (环丙基甲基) -9-苯乙基-4-氧杂-1,9-二氮杂螺环[5.5]十一烷

[1196]



[1197] 向实例8 (0.074g, 0.22mmol) 在THF (1mL) 中的溶液里逐滴添加氢化铝锂溶液 (0.9mL, 在THF中1M, 0.9mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌3h, 并且然后在室温下搅拌过夜。添加NaOH 1M水性溶液, 并且将固体在硅藻土垫上过滤, 并用THF冲洗过滤器。将滤液浓缩至干燥并且将残余物通过快速色谱 (硅胶, 梯度DCM至MeOH/DCM (1:4)) 进行纯化以给出标

题化合物(0.020g,28%产率)。HPLC保留时间(方法A):3.81min;MS:315.2(M+H)。

[1198] 结合至μ-阿片受体和σ₁-受体的实例的表:

[1199] 生物活性

[1200] 药理学研究

[1201] 人σ₁受体放射性配体测定

[1202] 为了研究测试化合物与人类σ₁受体的结合特性,使用了经转染的HEK-293膜和[³H](+)-喷他佐辛(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer),NET-1056)作为放射性配体。在缓冲液或10μM氟哌啶醇不存在或存在下,分别使用7μg的膜悬浮液、5nM的[³H](+)-喷他佐辛进行对于总的及非特异性结合的测定。结合缓冲液包含在pH 8的Tris-HCl 50mM。将板在37℃下孵育120分钟。然后在孵育期之后,将反应混合物转移到多重筛选HTS、FC板(密理博公司(Millipore)、过滤,并且将板用冰冷的10mM Tris-HCL(pH 7.4)洗涤3次。将过滤器干燥,并且在MicroBeta闪烁计数器(珀金埃尔默公司)中使用EcoScint液体闪烁混合物以大约40%的效率计数。

[1203] 人μ-阿片受体放射性配体测定

[1204] 为了研究测试化合物与人类μ-阿片受体的结合特性,使用转染的CHO-K1细胞膜和[³H]-DAMGO(珀金埃尔默公司,ES-542-C)作为放射性配体。在缓冲液或10μM纳洛酮不存在或存在下,分别使用20μg的膜悬浮液、1nM的[³H](+)-DAMGO进行对于总的及非特异性结合的测定。在pH 7.4下,结合缓冲液含有Tris-HCl 50mM、MgCl₂ 5mM。将板在27℃下孵育60分钟。然后在孵育期之后,将反应混合物转移到多重筛选HTS、FC板(密理博公司(Millipore)、过滤,并且将板用冰冷的10mM Tris-HCL(pH 7.4)洗涤3次。将过滤器干燥,并且在MicroBeta闪烁计数器(珀金埃尔默公司)中使用EcoScint液体闪烁混合物以大约40%的效率计数。

[1205] 结果:

[1206] 由于本发明旨在提供充当σ₁受体和μ-阿片受体的双配体的化合物或一系列化学上相关的化合物,非常优选的实施例是其中选择充当σ₁受体和μ-阿片受体的双配体的化合物,并且尤其是具有表示为K_i的结合的化合物,该K_i针对两种受体优选<1000nM,更优选<500nM,甚至更优选<100nM。

[1207] 采用以下标度表示与σ₁受体和μ-阿片受体的结合,该结合以K_i表示:

[1208] +K_i-μ和K_i-σ₁均>=500nM

[1209] ++一个K_i<500nM而另一个K_i>=500nM

[1210] +++K_i-μ和K_i-σ₁均<500nM

[1211] +++++K_i-μ和K_i-σ₁均<100nM

[1212] 本申请中制备的所有化合物均表现出与σ₁受体和μ-阿片受体的结合,具体地示出以下结合结果:

实例	μ 和 σ_1 双重结合
1	++
2	+++
3	+++
4	+++
5	++
6	++++
7	+++
8	++
9	++
10	+++
11	+
12	++
13	+
14	+
15	++
16	+
17	+
18	++
19	+
20	+
21	++
22	+
23	+++
24	+++
25	+++
26	+++
27	+++
28	+++
29	+++
30	++
31	+
32	+++
33	++

[1213]

[1214]

34	++
35	+++
36	+++
37	+++
38	+++
39	++
40	++
41	+
42	++
43	++
44	++
45	+
46	++++
47	+++
48	++++
49	+++
50	+
51	+
52	++