

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780029737.4

[51] Int. Cl.

C07D 277/14 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 498/10 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 8 月 5 日

[11] 公开号 CN 101501009A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 513/10 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

[22] 申请日 2007. 6. 13

[21] 申请号 200780029737.4

[30] 优先权

[32] 2006. 6. 13 [33] US [31] 60/813,178

[86] 国际申请 PCT/US2007/013896 2007. 6. 13

[87] 国际公布 WO2007/146349 英 2007. 12. 21

[85] 进入国家阶段日期 2009. 2. 10

[71] 申请人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

[72] 发明人 C·古铁雷斯 A·特敏

S·哈迪达-鲁阿 P·乔希

D·贝热隆 俞尚嬉 H·宾奇

J·科姆 S·南塔库玛尔 曹景蓉

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 袁志明

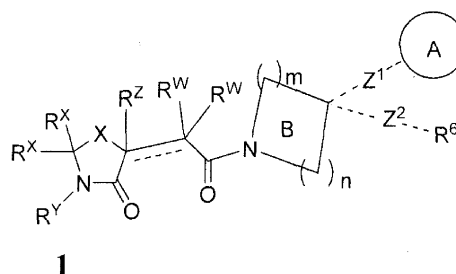
权利要求书 28 页 说明书 136 页

[54] 发明名称

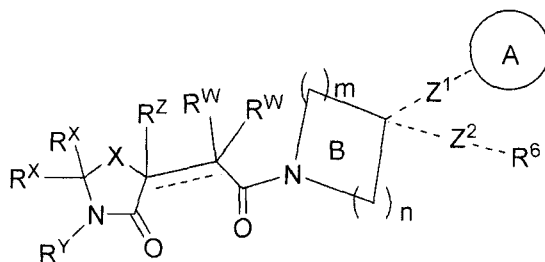
CGRP 受体拮抗剂

[57] 摘要

本发明涉及 CGRP 受体拮抗剂、其药物组合物以及将其用于治疗 CGRP 受体 - 介导的疾病和病况的方法。本发明涉及式 1 (其中 X 是 S、SO 或 SO₂) 的 CGRP 受体拮抗剂、其药物组合物以及将其用于治疗 CGRP 受体 - 介导的疾病和病况的方法。



1. 式 I 的化合物:



I

其中:

X 是 S、SO 或 SO₂;

Z¹ 是键或 NR⁷、O、S、CH₂、C(O)或 NR⁷C(O)NR⁷, 其中 R⁷ 是氢、C1-C4 脂族基或 C(O)C1-C4 脂族基;

Z² 是键、O、CH₂O 或 C(O);

环 A 是苯基或 4-7 元杂环或杂芳环, 或者是 10-14 元二环杂芳环或杂环, 其中所述杂环或杂芳环具有 1-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子; 其中环 A 任选被至多 5 个 R¹ 取代基取代;

其中:

Z² 是键, Z¹ 是键、NR⁷、O、S、CH₂、C(O)或 NR⁷C(O)NR⁷;
或者

其中:

Z¹、Z² 和 R⁶ 不存在, 环 A 不是芳香族的, 并且环 A 与环 B 一起形成螺环环系;

R⁶ 是氢或 C1-C4 脂族基;

m 是 1-3;

n 是 1-3; 条件是 m+n ≤ 4;

R^Y 是芳基、杂芳基、环脂族基、C1-C6 脂族基、芳基-C1-C6 脂族基-、杂芳基-C1-C6 脂族基-、杂环基-C1-C6 脂族基-或环脂族基-C1-C6 脂族基-; 其中 R^Y 任选被至多 5 个 R² 取代基取代;

R^X 是氢、芳基、杂芳基、C1-C6 脂族基、芳基-C1-C6 脂族基-、杂芳基-C1-C6 脂族基-，其中 R^X 任选被至多 5 个 R^3 取代基取代；

或者，两个 R^X 与连接它们的碳原子一起结合形成 3-9 元单环、9-14 元双环或 12-14 元三环芳基、杂芳基或杂环环系，其中各杂芳环或杂环具有至多 3 个选自 O、S 和 N 的杂原子；其中所述由两个 R^X 形成的环系任选被至多 5 个 R^4 取代基取代；

R^Z 不存在，是氢、CN、C1-C6 脂族基、卤代-C1-C6 脂族基、O-C1-C6 脂族基、O-(卤代-C1-C6 脂族基)、卤素、芳基-C1-C6 脂族基或杂芳基-C1-C6 脂族基；

—是单键或双键，条件是当其是双键时，则 R^Z 和一个 R^W 不存在；

各 R^W 独立地不存在，是氢、卤素、氧代、C1-C6 脂族基、卤代-C1-C6 脂族基、-O-C1-C6 脂族基、-O-(卤代-C1-C6 脂族基)、芳基、芳基-C1-C6 脂族基-、C3-C7 环脂族基；或者

两个 R^W 一起结合形成任选取代的 C3-C7 环脂族基或杂环，其中所述杂环具有至多 3 个选自 O、S 和 N 的杂原子；其中所述由两个 R^W 形成的环任选被至多 5 个 R^5 取代基取代；

其中每次出现的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地是 $Q-R^M$ ；

其中 Q 是键，或者是 C1-C6 脂族链，其中 Q 的至多两个非相邻亚甲基单元任选且独立地被 CO、CO₂、COCO、CONR、OCONR、NRNR、NRNRCO、NRCO、NRCO₂、NRCONR、SO、SO₂、NRSO₂、SO₂NR、NRSO₂NR、O、S 或 NR 代替；

其中每次出现的 R^M 独立地选自 R' 、卤素、NO₂、CN、OR'、SR'、N(R')₂、NR'C(O)R'、NR'C(O)N(R')₂、NR'CO₂R'、C(O)R'、CO₂R'、OC(O)R'、C(O)N(R')₂、OC(O)N(R')₂、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、NR'SO₂R'、NR'SO₂N(R')₂、C(O)C(O)R' 或 C(O)CH₂C(O)R'；

其中每次出现的 R 独立地选自氢或任选被 0-5 次出现的 R^K 取代的 C_{1-6} 脂族基团；并且每次出现的 R^K 独立地选自 $-R^V$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^V$ 、 $-\text{SR}^V$ 、 $-\text{N}(\text{R}^V)_2$ 、 $-\text{NR}^V\text{COR}^V$ 、 $-\text{NR}^V\text{CON}(\text{R}^V)_2$ 、 $-\text{NR}^V\text{CO}_2\text{R}^V$ 、 $-\text{COR}^V$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^V$ 、 $-\text{OCOR}^V$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^V)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^V)_2$ 、 $-\text{SOR}^V$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^V$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^V)_2$ 、 $-\text{NR}^V\text{SO}_2\text{R}^V$ 、 $-\text{NR}^V\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^V)_2$ 、 $-\text{COCOR}^V$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}^V$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^V)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^V)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}^V$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^V$ 、 $-\text{PO}(\text{R}^V)_2$ 或 $-\text{OPO}(\text{R}^V)_2$ ，其中 R^V 是氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；并且

其中每次出现的 R' 独立地是氢、任选被 0-5 次出现的 R^{M1} 取代的 C_{1-6} 脂族基团；并且每次出现的 R^{M1} 独立地选自 $-R^T$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^T$ 、 $-\text{SR}^T$ 、 $-\text{N}(\text{R}^T)_2$ 、 $-\text{NR}^T\text{COR}^T$ 、 $-\text{NR}^T\text{CON}(\text{R}^T)_2$ 、 $-\text{NR}^T\text{CO}_2\text{R}^T$ 、 $-\text{COR}^T$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^T$ 、 $-\text{OCOR}^T$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^T)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^T)_2$ 、 $-\text{SOR}^T$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^T$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^T)_2$ 、 $-\text{NR}^T\text{SO}_2\text{R}^T$ 、 $-\text{NR}^T\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^T)_2$ 、 $-\text{COCOR}^T$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}^T$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^T)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^T)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}^T$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^T$ 、 $-\text{PO}(\text{R}^T)_2$ 或 $-\text{OPO}(\text{R}^T)_2$ ，其中 R^T 是氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；或者 R' 是 3-8-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的单环，或者是 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的具有 0-5 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的双环，其中所述单环或双环任选被 0-5 次出现的 R^U 取代；并且每次出现的 R^U 独立地选自 3-8-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环，其任选被 0-3 次出现的 $-R^{Q1}$ 取代并具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子，或者 R^U 是 $-\text{R}^Q$ 、卤素、 $=\text{O}$ 、 $=\text{NR}^Q$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^Q$ 、 $-\text{SR}^Q$ 、 $-\text{N}(\text{R}^Q)_2$ 、 $-\text{NR}^Q\text{COR}^Q$ 、 $-\text{NR}^Q\text{CON}(\text{R}^Q)_2$ 、 $-\text{NR}^Q\text{CO}_2\text{R}^Q$ 、 $-\text{COR}^Q$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^Q$ 、 $-\text{OCOR}^Q$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^Q)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^Q)_2$ 、 $-\text{SOR}^Q$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^Q$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^Q)_2$ 、 $-\text{NR}^Q\text{SO}_2\text{R}^Q$ 、 $-\text{NR}^Q\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^Q)_2$ 、 $-\text{COCOR}^Q$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}^Q$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^Q)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^Q)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}^Q$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^Q$ 、 $-\text{PO}(\text{R}^Q)_2$ 或 $-\text{OPO}(\text{R}^Q)_2$ ，其中 R^Q 和 R^{Q1} 是

氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；或者 R 和 R' 、两次出现的 R 或两次出现的 R' 与连接它们的原子一起结合形成 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的单环或双环，其中所述单环或双环任选被 0-5 次出现的 R^{T1} 取代；并且每次出现的 R^{T1} 独立地选自 $-R^S$ 、卤素、 $=O$ 、 $=NR^S$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^S$ 、 $-SR^S$ 、 $-N(R^S)_2$ 、 $-NR^SCOR^S$ 、 $-NR^SCON(R^S)_2$ 、 $-NR^SCO_2R^S$ 、 $-COR^S$ 、 $-CO_2R^S$ 、 $-OCOR^S$ 、 $-CON(R^S)_2$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-OCON(R^S)_2$ 、 $-SOR^S$ 、 $-SO_2R^S$ 、 $-SO_2N(R^S)_2$ 、 $-NR^SSO_2R^S$ 、 $-NR^SSO_2N(R^S)_2$ 、 $-COCOR^S$ 、 $-COCH_2COR^S$ 、 $-OP(O)(OR^S)_2$ 、 $-P(O)(OR^S)_2$ 、 $-OP(O)_2OR^S$ 、 $-P(O)_2OR^S$ 、 $-PO(R^S)_2$ 或 $-OPO(R^S)_2$ ，其中 R^S 是氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 Z^2 是键， R^6 是氢，且 Z^1 是键。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 Z^2 是键， R^6 是氢，且 Z^1 是 NR^7 、 O 、 S 、 CH_2 、 $C(O)$ 或 $NR^7C(O)NR^7$ 。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 Z^2-R^6 不是氢且 Z^1 是键。

5. 根据权利要求所述的化合物，其中 Z^2-R^6 不是氢且 Z^1 是 NR^7 、 O 、 S 、 CH_2 、 $C(O)$ 或 $NR^7C(O)NR^7$ 。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 $\equiv$ 是单键。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 $\equiv$ 是单键，且两个 R^W 都是氢。

8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的化合物, 其中 R^Z 如果存在则是 C1-C6 烷基、卤代-C1-C6 烷基-或-O-C1-C6 烷基。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物, 其中 R^Z 如果存在则是氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe 或 OEt。

10. 根据权利要求 1-6 任一项所述的化合物, 其中至少一个 R^W 是 C1-C6 烷基、卤代-C1-C6 烷基-或-O-C1-C6 烷基。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其中至少一个 R^W 是氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe 或 OEt。

12. 根据权利要求 1-8 任一项所述的化合物, 其中一个 R^W 是氢, 且另一个 R^W 是 C1-C6 烷基、卤代-C1-C6 烷基-或-O-C1-C6 烷基。

13. 根据权利要求 12 所述的化合物, 其中一个 R^W 是氢, 且另一个 R^W 是氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe 或 OEt。

14. 根据权利要求 1-13 任一项所述的化合物, 其中 R^Y 是任选被一个或多个卤素取代的 C1-C6 脂族基、OH、-C1-C4 烷氧基、-C1-C4 烷氧羰基或二-(C1-C4 烷基)氨基-。

15. 根据权利要求 14 所述的化合物, 其中 R^Y 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基、2-甲基-丙基、2-甲氧基-乙基、3-乙氧丙基、1-(甲氧羰基)-3-甲基-丁基、1-(羟甲基)-3-甲基-丁基、烯丙基、乙炔基、2-(二乙氨基)乙基、1-甲基-2-甲氧基-乙基、3-羟基-2,2-二甲基-丙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟-丙基或 2,2,3,3,3-五氟-丙基。

16. 根据权利要求 15 所述的化合物, 其中 R^Y 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基或 2-甲基-丙基。

17. 根据权利要求 1-13 任一项所述的化合物, 其中 R^Y 是 C3-C8 环脂族基或 C3-C8 环脂族基取代的 C1-C6 脂族基-。

18. 根据权利要求 17 所述的化合物, 其中 R^Y 是 C3-C6 环烷基或是 C3-C6 环烷基取代的 C1-C6 烷基-。

19. 根据权利要求 18 所述的化合物, 其中 R^Y 是环丙基、环己基、环己基甲基-、环丙基甲基-或环己基乙基-。

20. 根据权利要求 1-13 任一项所述的化合物, 其中 R^Y 是吡啶基(C1-C6)-烷基-、四氢呋喃基(C1-C6 烷基)-或 N-(C1-C4 烷基)-吡咯烷基-(C1-C6 烷基)-。

21. 根据权利要求 20 所述的化合物, 其中四氢呋喃-2-基-甲基-、吡啶-3-基-甲基-、吡啶-4-基-乙基-、吡啶-2-基-乙基-、吡啶-4-基-甲基-、1H-吡唑-5-基或 2-(N-甲基)-吡咯烷-2-基-乙基-。

22. 根据权利要求 1-13 任一项所述的化合物, 其中 R^Y 是苯基或(苯基)-取代的 C1-C6 脂族基-, 其任选被至多 5 个 R^2 取代基取代, 该 R^2 取代基独立地选自卤素或具有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂环。

23. 根据权利要求 22 所述的化合物, 其中 R^Y 是苯基、2,6-二氟苯基、苄基、4-氟苯基甲基-、4-吗啉代苯基-、2-哌啶基苯基-或苯乙基-。

24. 根据权利要求 1-23 任一项所述的化合物, 其中一个 R^X 是氢, 且另一个 R^X 是芳环或杂芳环, 其任选被至多 5 个 R^3 取代基取代, 该 R^3 取代基独立地选自 C1-C6 脂族基、苯基、卤素、C3-C6 环脂族基, 或者是 4-7 元杂环, 其中所述杂环任选被至多 3 个 R^U 取代基取代, 其中所述杂芳环或杂环具有至多 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

25. 根据权利要求 24 所述的化合物, 其中一个 R^X 是氢, 且另一个 R^X 是苯基或吡啶基, 其具有至多 2 个 R^3 取代基, 该 R^3 取代基独立地选自卤素或 4-7 元杂环, 其中所述杂环任选被至多 2 个 R^U 取代基取代, 其中所述杂环具有至多 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

26. 根据权利要求 25 所述的化合物, 其中一个 R^X 是氢, 且另一个 R^X 是苯基, 该苯基在 2 位被 4-7 元杂环且在 3 位被卤素取代。

27. 根据权利要求 24 所述的化合物, 其中一个 R^X 是氢, 且另一个 R^X 是苯基或被以下基团取代的苯基: 哌嗪、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1 基、4-丙基-哌嗪-1 基、4-丁基-哌嗪-1 基、4-异丙基-哌嗪-1 基、4-叔丁基哌嗪-1 基、4-环丙基哌嗪-1-基、4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基、4-羟基-哌啶基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、吗啉-4-基、1-*H*-吡唑-1-基、咪唑-1-基、吡咯烷-1-基、3-二甲氨基-吡咯烷-1-基、4-(哌啶-1-基)哌啶、吡啶基(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基或 1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基。

28. 根据权利要求 24 所述的化合物, 其中一个 R^x 是氢, 且另一个 R^x 是吡啶基或被以下基团取代的吡啶基: 哌嗪、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1-基、4-丙基-哌嗪-1-基、4-丁基-哌嗪-1-基、4-异丙基-哌嗪-1-基、4-叔丁基哌嗪-1-基、4-环丙基哌嗪-1-基、4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基、4-羟基-哌啶基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、吗啉-4-基、1-*H*-吡唑-1-基、咪唑-1-基、吡咯烷-1-基、3-二甲氨基-吡咯烷-1-基、4-(哌啶-1-基)哌啶、吡啶基(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基或 1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基。

29. 根据权利要求 1-23 任一项所述的化合物, 其中一个 R^x 是氢, 且另一个 R^x 是任选被一个或多个取代基取代的苯基或杂芳基, 所述取代基独立地选自 C1-C6 脂族基、氰基、卤素、卤代-C1-C6 脂族基-、芳基-C1-C6 脂族基-、杂芳基-C1-C6 脂族基-、芳烷氧基、二(C1-C6 脂族基)氨基-、-O-C1-C6 脂族基、-S(O)-C1-C6 脂族基或-S(O)₂-C1-C6 脂族基。

30. 根据权利要求 1-23 任一项所述的化合物, 其中一个 R^x 是氢, 且另一个 R^x 是 C3-C7 环脂族或杂环脂族环, 其任选被至多 5 个 R^3 取代基取代且具有至多 3 个选自 O、N 或 S 的杂原子, 其中所述环任选与一个或多个苯环或杂芳环稠合。

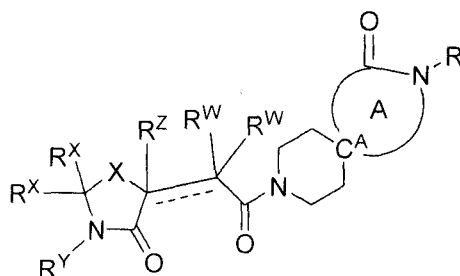
31. 根据权利要求 30 所述的化合物, 其中所述的 R^x 选自环戊基、环己基、环己烯基、环庚基、四氢-2*H*-吡喃基、四氢-2*H*-噻喃基、9*H*-茛-9-基或哌啶基。

32. 根据权利要求 1-23 任一项所述的化合物, 其中两个 R^x 与连接它们的碳原子一起结合形成 3-9 元单环、9-14 元双环或 12-14 元三环芳基、杂芳基或杂环基环系, 其中各杂芳环或杂环具有至多 3 个选

自 O、S 和 N 的杂原子；其中所述由两个 R^X 形成的环系任选被至多 5 个 R^4 取代基取代。

33. 根据权利要求 32 所述的化合物，其中所述环系选自 9H-芴-9-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢-2H-噻喃-4-基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环己烯基、哌啶基或 1-苄基-哌啶-4-基。

34. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中所述化合物具有式 I-A:



I-A;

其中:

环 A 是 4-7 元杂环，其通过碳原子 C^A 与所述哌啶环形成螺环环系，其中环 A 任选与苯环或杂芳环稠合，所述苯环或杂芳环任选被至多 5 个 R^1 取代基取代；

其中所述环 A，除了氮环原子以外，还具有至多 2 个另外的选自 O、N 或 S 的环杂原子；并且

其中环 A，除了氧代基团以外，任选被至多 5 个 R^1 取代基取代。

35. 根据权利要求 34 所述的化合物，其中 $\equiv$ 是单键，且 R^Z 如果存在则是氢。

36. 根据权利要求 34 所述的化合物，其中 $\equiv$ 是单键，且 R^Z 是 C1-C6 烷基、卤代-C1-C6 烷基-或-O-C1-C6 烷基。

37. 根据权利要求 36 所述的化合物, 其中 R^Z 如果存在则是氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe 或 OEt。

38. 根据权利要求 34-37 任一项所述的化合物, 其中至少一个 R^W 是 C1-C6 烷基、卤代-C1-C6 烷基-或-O-C1-C6 烷基。

39. 根据权利要求 38 所述的化合物, 其中至少一个 R^W 是氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe 或 OEt。

40. 根据权利要求 37 任一项所述的化合物, 其中 $\equiv$ 是单键, 一个 R^W 是氢, 且另一个 R^W 是 C1-C6 烷基、卤代-C1-C6 烷基-或-O-C1-C6 烷基。

41. 根据权利要求 40 所述的化合物, 其中一个 R^W 是氢, 且另一个 R^W 是氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe 或 OEt。

42. 根据权利要求 37 任一项所述的化合物, 其中 $\equiv$ 是单键, 且各 R^W 是氢。

43. 根据权利要求 34-42 任一项所述的化合物, 其中 R^Y 是任选被一个或多个卤素取代的 C1-C6 脂族基、OH、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷氧羰基或二-(C1-C4 烷基)氨基-。

44. 根据权利要求 43 所述的化合物, 其中 R^Y 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基、2-甲基-丙基、2-甲氧基-乙基、3-乙氧丙基、1-(甲氧羰基)-3-甲基-丁基、1-(羟甲基)-3-甲基-丁基、烯丙基、乙炔基、2-(二乙氨基)乙基、1-甲基-2-甲氧基-乙基、3-羟基-2,2-二甲基-丙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟-丙基或 2,2,3,3,3-五氟-丙基。

45. 根据权利要求 44 所述的化合物, 其中 R^Y 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基或 2-甲基-丙基。

46. 根据权利要求 34-42 任一项所述的化合物, 其中 R^Y 是 C3-C8 环脂族基或 C3-C8 环脂族基取代的 C1-C6 脂族基-。

47. 根据权利要求 46 所述的化合物, 其中 R^Y 是 C3-C6 环烷基或是 C3-C6 环烷基取代的 C1-C6 烷基-。

48. 根据权利要求 47 所述的化合物, 其中 R^Y 是环丙基、环己基、环己基甲基-、环丙基甲基-或环己基乙基-。

49. 根据权利要求 34-42 任一项所述的化合物, 其中 R^Y 是吡啶基(C1-C6)烷基-、四氢呋喃基(C1-C6 烷基)-或 N-(C1-C4 烷基)-吡咯烷基-(C1-C6 烷基)-。

50. 根据权利要求 49 所述的化合物, 其中 R^Y 是四氢呋喃-2-基-甲基-、吡啶-3-基-甲基-、吡啶-4-基-乙基-、吡啶-2-基-乙基-、吡啶-4-基-甲基-、1H-吡唑-5-基或 2-(N-甲基)-吡咯烷-2-基-乙基-。

51. 根据权利要求 34-42 任一项所述的化合物, 其中 R^Y 是苯基或(苯基)-取代的 C1-C6 脂族基, 其任选被至多 5 个 R^2 取代基取代, 该 R^2 取代基独立地选自卤素或 5-6 元具有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的杂环。

52. 根据权利要求 51 所述的化合物, 其中 R^Y 是苯基、2,6-二氟苯基、苄基、4-氟苯基甲基-、4-吗啉代苯基、2-哌啶基苯基-或苯乙基-。

53. 根据权利要求 43-52 任一项所述的化合物, 其中 --- 是单键, 一个 R^X 是氢, 且另一个 R^X 是芳环或杂芳环, 其任选被至多 5 个 R^3 取代基取代, 该 R^3 取代基独立地选自 C1-C6 脂族基、苯基、卤素、C3-C6 环脂族基或 4-7 元杂环, 其中所述杂环任选被至多 3 个 R^U 取代基取代, 其中所述杂芳环或杂环具有至多 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

54. 根据权利要求 53 所述的化合物, 其中一个 R^X 是氢, 且另一个 R^X 是具有至多 2 个 R^5 取代基的苯基或吡啶基, 该 R^5 取代基独立地选自卤素或具有至多 2 个 R^U 取代基的 4-7 元杂环, 其中所述杂环具有至多 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

55. 根据权利要求 54 所述的化合物, 其中一个 R^X 是氢, 且另一个 R^X 是在 2 位被 4-7 元杂环取代且在 3 位被卤素取代的苯基。

56. 根据权利要求 54 所述的化合物, 其中一个 R^X 是氢, 且另一个 R^X 是苯基或被以下基团取代的苯基: 哌嗪、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1 基、4-丙基-哌嗪-1 基、4-丁基-哌嗪-1 基、4-异丙基-哌嗪-1 基、4-叔丁基哌嗪-1 基、4-环丙基哌嗪-1-基、4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基、4-羟基-哌啶基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、吗啉-4-基、1-*H*-吡唑-1-基、咪唑-1-基、吡咯烷-1-基、3-二甲氨基-吡咯烷-1-基、4-(哌啶-1-基)哌啶、吡啶基(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基或 1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基。

57. 根据权利要求 54 所述的化合物, 其中一个 R^x 是氢, 且另一个 R^x 是吡啶基或被以下基团取代的吡啶基: 哌嗪、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1-基、4-丙基-哌嗪-1-基、4-丁基-哌嗪-1-基、4-异丙基-哌嗪-1-基、4-叔丁基哌嗪-1-基、4-环丙基哌嗪-1-基、4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基、4-羟基-哌啶基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、吗啉-4-基、1-*H*-吡唑-1-基、咪唑-1-基、吡咯烷-1-基、3-二甲氨基-吡咯烷-1-基、4-(哌啶-1-基)哌啶、吡啶基(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基、1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基。

58. 根据权利要求 34-52 任一项所述的化合物, 其中一个 R^x 是氢, 且另一个 R^x 是任选被一个或多个取代基取代的苯基或杂芳基, 所述取代基独立地选自 C1-C6 脂族基、氰基、卤素、卤代-C1-C6 脂族基、芳基-C1-C6 脂族基、杂芳基-C1-C6 脂族基、芳烷氧基、二(C1-C6 脂族基)氨基、-O-C1-C6 脂族基、-S(O)-C1-C6 脂族基或-S(O)₂-C1-C6 脂族基。

59. 根据权利要求 34-52 任一项所述的化合物, 其中至少一个 R^x 是氢, 且另一个 R^x 是 C3-C7 环脂族或杂环脂族环, 其任选被至多 5 个 R^3 取代基取代且具有至多 3 个选自 O、N 或 S 的杂原子, 其中所述环任选与一个或多个苯环或杂芳环稠合。

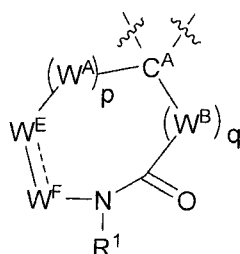
60. 根据权利要求 59 所述的化合物, 其中所述 R^x 选自环戊基、环己基、环己烯基、环庚基、四氢-2*H*-吡喃基、四氢-2*H*-噻喃基、9*H*-茛-9-基或哌啶基。

61. 根据权利要求 34-52 任一项所述的化合物, 其中—是单键, 两个 R^x 与连接它们的碳原子一起结合形成 3-9 元单环、9-14 元双环或 12-14 元三环芳基、杂芳基或杂环基环系, 其中各杂芳环或杂环

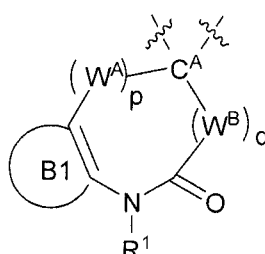
具有至多 3 个选自 O、S 和 N 的杂原子；其中所述由两个 R^x 形成的环系任选被至多 5 个 R^4 取代基取代。

62. 根据权利要求 61 所述的化合物，其中所述环系选自 9H-芴-9-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢-2H-噻喃-4-基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环己烯基、哌啶基或 1-苄基-哌啶-4-基。

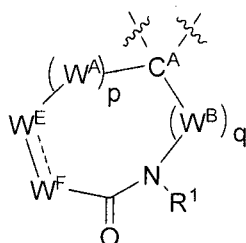
63. 根据权利要求 34-62 任一项所述的化合物，其中环 A 选自：



A-i

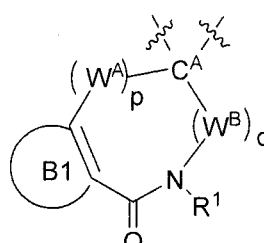


A-ii;



A-iii

或



A-iv;

其中：

p 是 0-2;

q 是 0-2; 条件是 $p+q \leq 2$;

各 W^A 和 W^B 独立地选自 NR^1 、O、S、SO、 SO_2 、 $C(R^1)_2$ 或 $=CR^1$ (当 p 或 q 是 2 时);

W^E 是 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$;

W^F 不存在，或选自 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$; 条件是 W^E 和 W^F 二者不同时是 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$;

环 B1 是任选被至多 5 个 R^1 取代基取代的苯环或 5-6 元杂芳环；并且

R^1 如权利要求 34 中所定义。

64. 根据权利要求 63 所述的化合物，其中环 A 具有式 A-i。

65. 根据权利要求 63 所述的化合物，其中环 A 具有式 A-ii。

66. 根据权利要求 63 所述的化合物，其中环 A 具有式 A-iii。

67. 根据权利要求 63 所述的化合物，其中环 A 具有式 A-iv。

68. 根据权利要求 64 或 66 所述的化合物，其中 W^E 和 W^F 二者都是 $=C(R^1)$ 。

69. 根据权利要求 64 或 66 所述的化合物，其中 W^E 是 $=C(R^1)$ - 且 W^F 是 $=N-$ 。

70. 根据权利要求 63-69 任一项所述的化合物，其中 p 是 0 且 q 是 0。

71. 根据权利要求 63-69 任一项所述的化合物，其中 p 是 1 且 q 是 0。

72. 根据权利要求 63-69 任一项所述的化合物，其中 p 是 0 且 q 是 2。

73. 根据权利要求 63-72 任一项所述的化合物，其中 W^A 是 NR^1 。

74. 根据权利要求 63-72 任一项所述的化合物, 其中 W^A 是 O。

75. 根据权利要求 63-72 任一项所述的化合物, 其中 W^A 是 $C(R^1)_2$ 。

76. 根据权利要求 63-72 任一项所述的化合物, 其中 W^A 是 $C(R^1)_2$ 且 R^1 是氢。

77. 根据权利要求 63-72 任一项所述的化合物, 其中 W^B 是 NR^1 。

78. 根据权利要求 63-72 任一项所述的化合物, 其中 W^B 是 O。

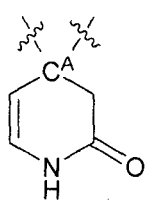
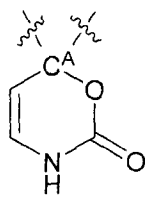
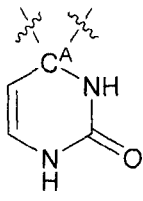
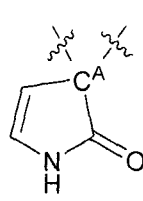
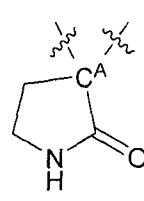
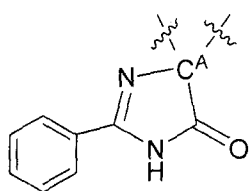
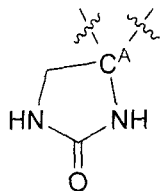
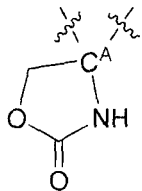
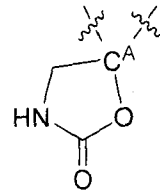
79. 根据权利要求 63-72 任一项所述的化合物, 其中 W^B 是 $C(R^1)_2$ 。

80. 根据权利要求 63-72 任一项所述的化合物, 其中 W^B 是 $C(R^1)_2$ 且 R^1 是氢。

81. 根据权利要求 63-72 任一项所述的化合物, 其中 p 是 2 且 W^A 是 $C(R^1)_2-C(R^1)_2$ 或 $-CR^1=CR^1-$ 。

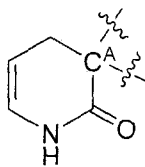
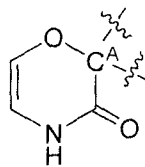
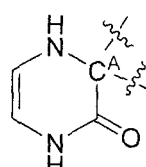
82. 根据权利要求 63-72 任一项所述的化合物, 其中 q 是 2 且 W^B 是 $C(R^1)_2-C(R^1)_2$ 或 $-CR^1=CR^1-$ 。

83. 根据权利要求 63 所述的化合物, 其中环 A 选自:

**A-i-a****A-i-b****A-i-c****A-i-d****A-i-h****A-i-i****A-i-j****A-i-k** 或 **A-i-l;**

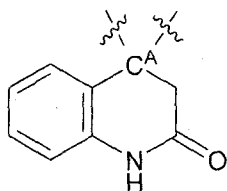
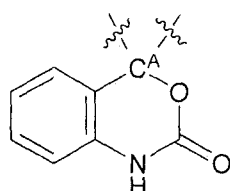
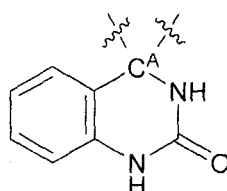
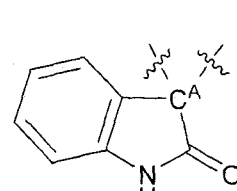
其中所述环任选被至多 4 个 R^1 取代基取代。

84. 根据权利要求 63 所述的化合物，其中环 A 选自：

**A-i-e****A-i-f****A-i-g;**

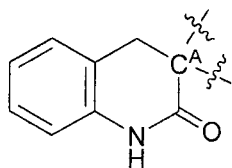
其中所述环任选被至多 4 个 R^1 取代基取代。

85. 根据权利要求 63 所述的化合物，其中环 A 选自：

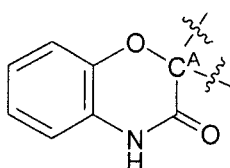
**A-ii-a****A-ii-b****A-ii-c****A-ii-d;**

其中所述环系任选被至多 4 个 R^1 取代基取代。

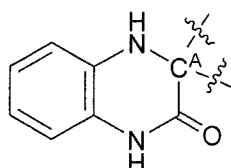
86. 根据权利要求 63 所述的化合物, 其中环 A 选自:



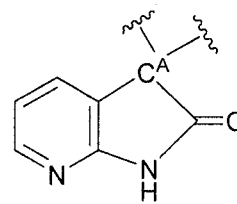
A-ii-e



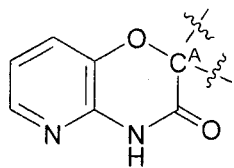
A-ii-f



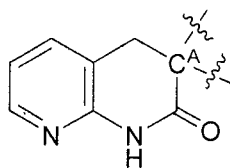
A-ii-g



A-ii-h



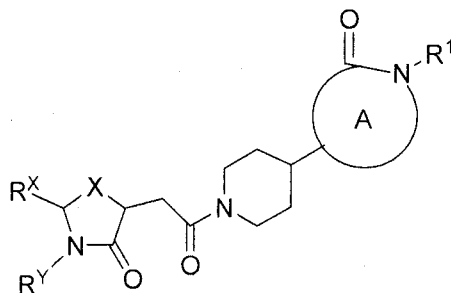
A-ii-i



A-ii-j;

其中所述环系任选被至多 4 个 R^1 取代基取代。

87. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物具有式 I-B:



I-B;

其中环 A 是任选与苯环或杂芳环稠合的 4-7 元杂环, 所述苯环或杂芳环任选被至多 5 个 R^1 取代基取代;

其中所述环 A, 除了氮环原子以外, 含有至多 2 个另外的选自 O、N 或 S 的环杂原子; 并且

其中环 A, 除了氧代基团以外, 任选被至多 5 个 R^1 取代基取代。

88. 根据权利要求 87 所述的化合物, 其中 R^Y 是任选被一个或多个卤素取代的 C1-C6 脂族基、OH、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷氧羰基或二-(C1-C4 烷基)氨基-。

89. 根据权利要求 88 所述的化合物, 其中 R^Y 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基、2-甲基-丙基、2-甲氧基-乙基、3-乙氧丙基、1-(甲氧羰基)-3-甲基-丁基、1-(羟甲基)-3-甲基-丁基、烯丙基、乙炔基、2-(二乙氨基)乙基、1-甲基-2-甲氧基-乙基、3-羟基-2,2-二甲基-丙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基或 2,2,3,3,3-五氟-丙基。

90. 根据权利要求 89 所述的化合物, 其中 R^Y 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基或 2-甲基-丙基。

91. 根据权利要求 87 所述的化合物, 其中 R^Y 是 C3-C8 环脂族基或 C3-C8 环脂族基取代的 C1-C6 脂族基-。

92. 根据权利要求 87 所述的化合物, 其中 R^Y 是 C3-C6 环烷基或是 C3-C6 环烷基取代的 C1-C6 烷基-。

93. 根据权利要求 92 所述的化合物, 其中 R^Y 是环丙基、环己基、环己基甲基-、环丙基甲基-或环己基乙基-。

94. 根据权利要求 87 所述的化合物, 其中 R^Y 是吡啶基(C1-C6)烷基-、四氢呋喃基(C1-C6 烷基)-或 N-(C1-C4 烷基)-吡咯烷基-(C1-C6 烷基)-。

95. 根据权利要求 94 所述的化合物, 其中 R^Y 是四氢呋喃-2-基-甲基-、吡啶-3-基-甲基-、吡啶-4-基-乙基-、吡啶-2-基-乙基-、吡啶-4-基-甲基-、1H-吡唑-5-基或 2-(N-甲基)-吡咯烷-2-基-乙基-。

96. 根据权利要求 87 所述的化合物, 其中 R^Y 是任选被至多 5 个 R^2 取代基取代的苯基或(苯基)-取代的 C1-C6 脂族基, 所述 R^2 取代基独立地选自卤素或具有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂环。

97. 根据权利要求 96 所述的化合物, 其中 R^Y 是苯基、2,6-二氟苯基、苄基、4-氟苯基甲基-、4-吗啉代苯基-、2-哌啶基苯基-或苯乙基-。

98. 根据权利要求 87-97 任一项所述的化合物, 其中 R^X 是任选被至多 5 个 R^3 取代基取代的芳环或杂芳环, 所述 R^3 取代基独立地选自 C1-C6 脂族基、苯基、卤素、C3-C6 环脂族基或 4-7 元杂环, 其中所述杂环任选被至多 3 个 R^U 取代基取代, 其中所述杂芳环或杂环具有至多 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

99. 根据权利要求 98 所述的化合物, 其中 R^X 是具有至多 2 个 R^3 取代基取代的苯基或吡啶基, 所述 R^3 取代基独立地选自卤素或 4-7 元杂环, 其中所述杂环任选被至多 2 个 R^U 取代基取代, 其中所述杂环具有至多 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

100. 根据权利要求 99 所述的化合物, 其中 R^X 是在 2 位被 4-7 元杂环取代且在 3 位被卤素取代的苯基。

101. 根据权利要求 99 所述的化合物, 其中 R^X 是吡啶基、苯基或被以下基团取代的苯基: 哌嗪、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1

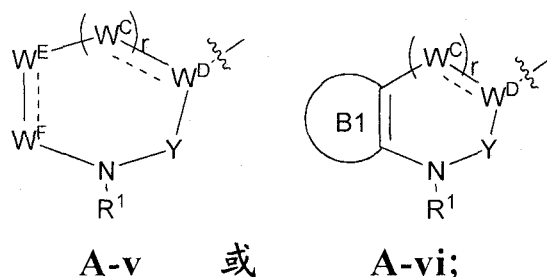
基、4-丙基-哌嗪-1基、4-丁基-哌嗪-1基、4-异丙基-哌嗪-1基、4-叔丁基哌嗪-1基、4-环丙基哌嗪-1-基、4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基、4-羟基-哌啶基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、吗啉-4-基、1-*H*-吡唑-1-基、咪唑-1-基、吡咯烷-1-基、3-二甲氨基-吡咯烷-1-基、4-(哌啶-1-基)哌啶、吡啶基(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基或 1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基。

102. 根据权利要求 87-97 任一项所述的化合物, 其中 R^X 是任选被一个或多个取代基取代的苯基或杂芳基, 所述取代基独立地选自 C1-C6 脂族基、氰基、卤素、卤代-C1-C6 脂族基-、芳基-C1-C6 脂族基-、杂芳基-C1-C6 脂族基-、芳烷氧基、二(C1-C6 脂族基)氨基-、-O-C1-C6 脂族基、-S(O)-C1-C6 脂族基或-S(O)₂-C1-C6 脂族基。

103. 根据权利要求 87-97 任一项所述的化合物, 其中 R^X 是 C3-C7 环脂族或杂环脂族环, 其任选被至多 5 个 R^3 取代基取代且具有至多 3 个选自 O、N 或 S 的杂原子, 其中所述环任选与一个或多个苯环或杂芳环稠合。

104. 根据权利要求 103 所述的化合物, 其中所述 R^X 选自环戊基、环己基、环己烯基、环庚基、四氢-2*H*-吡喃基、四氢-2*H*-噻喃基、9*H*-茛-9-基或哌啶基。

105. 根据权利要求 87 所述的化合物, 其中环 A 选自:



其中:

W^C 是 $-C(R^1)_2$ 、 $C(O)$ 或 $=CR^1$;

r 是 0-2;

W^D 是 N 或 $=C-$;

W^E 是 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$;

W^F 不存在, 或选自 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$; 条件是 W^E 和 W^F 二者不同时是 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$;

Y 是 $C(O)$ 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$; 并且

环 B1 是任选被至多 5 个 R^1 取代基取代的苯环或 5-6 元杂芳环;
并且 $=$ 是单键或双键。

106. 根据权利要求 105 所述的化合物, 其中 W^C 是 $-C(R^1)_2$ 。

107. 根据权利要求 105 所述的化合物, 其中 W^C 是 $=CR^1-$ 。

108. 根据权利要求 105 所述的化合物, 其中 W^C 是 $C(O)$ 。

109. 根据权利要求 105-108 任一项所述的化合物, 其中 r 是 0。

110. 根据权利要求 105-108 任一项所述的化合物, 其中 r 是 1。

111. 根据权利要求 105-108 任一项所述的化合物, 其中 r 是 2。

112. 根据权利要求 105-111 任一项所述的化合物, 其中 W^D 是 N。

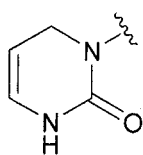
113. 根据权利要求 105-111 任一项所述的化合物, 其中 W^D 是 $=C-$ 。

114. 根据权利要求 105-113 任一项所述的化合物, 其中 Y 是 $C(O)$ 。

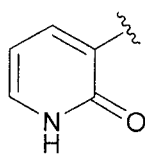
115. 根据权利要求 105-113 任一项所述的化合物, 其中 Y 是 S(O).

116. 根据权利要求 105-113 任一项所述的化合物, 其中 Y 是 S(O)₂.

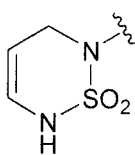
117. 根据权利要求 105 所述的化合物, 其中环 A 选自:



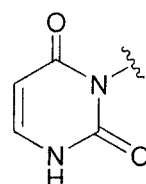
A-v-a



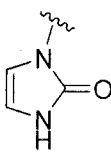
A-v-b



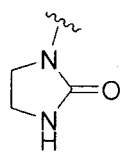
A-v-c



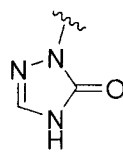
A-v-d



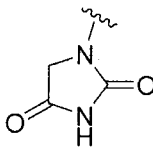
A-v-e



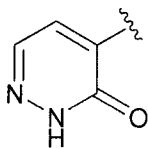
A-v-f



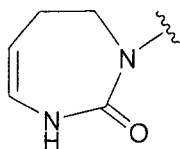
A-v-g



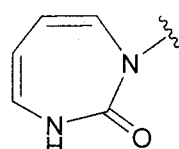
A-v-h



A-v-i



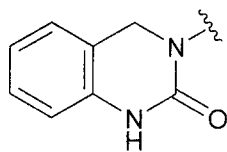
A-v-j



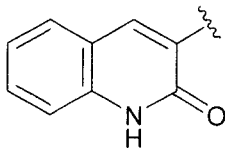
或 A-v-k;

其中所述环任选被至多 4 个 R¹ 取代基取代。

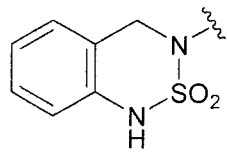
118. 根据权利要求 105 所述的化合物, 其中环 A 选自:



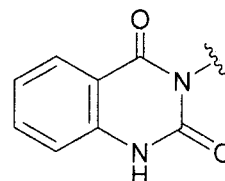
A-vi-a



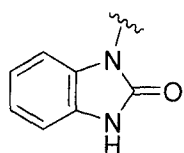
A-vi-b



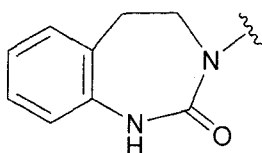
A-vi-c



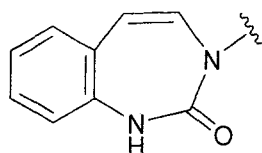
A-vi-d



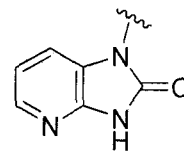
A-vi-e



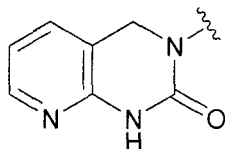
A-vi-f



A-vi-g



A-vi-h



或 A-vi-I;

其中所述环任选被至多 4 个 R^1 取代基取代。

119. 根据权利要求 105 所述的化合物，其中环 A 任选被至多 5 个取代基取代，所述取代基选自 C1-C6 脂族基、C1-C6 脂族基-氧基、C1-C6 卤代脂族基、CN、卤素、氧代、任选取代的 C3-C7 环脂族基或任选取代的环，该环选自苯基、呋喃基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基。

120. 根据权利要求 105-119 任一项所述的化合物，其中在 R^1 中 Q 是键。

121. 根据权利要求 105-119 任一项所述的化合物，其中在 R^1 中 $Q-R^M$ 是 $Q-R'$ 。

122. 根据权利要求 105-119 任一项所述的化合物，其中 Q 存在且 R 是氢。

123. 根据权利要求 105-119 任一项所述的化合物，其中 Q 存在且 R 是 C1-C6 脂族基。

124. 根据权利要求 123 所述的化合物, 其中 R 是甲基、乙基、丙基或丁基。

125. 根据权利要求 121 所述的化合物, 其中 R' 是氢。

126. 根据权利要求 121 所述的化合物, 其中 R' 是 C1-C8 脂族基团, 其任选被至多 3 个取代基取代, 所述取代基选自卤素、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃ 或 OCHF₂, 其中所述 C1-C8 脂族基的至多两个亚甲基单元任选被以下基团代替: -CO-、-CONH(C1-C4 烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C1-C4 烷基)CO₂-、-O-、-N(C1-C4 烷基)CON(C1-C4 烷基)-、-OCON(C1-C4 烷基)-、-N(C1-C4 烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4 烷基)-、-SO₂N(C1-C4 烷基)-、N(C1-C4 烷基)SO₂- 或 -N(C1-C4 烷基)SO₂N(C1-C4 烷基)-。

127. 根据权利要求 121 所述的化合物, 其中 R' 是 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的单环, 其中 R' 任选被至多 3 个取代基取代, 所述取代基选自卤素、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂ 或 C1-C6 烷基, 其中所述 C1-C6 烷基的至多两个亚甲基单元任选被以下基团代替: -CO-、-CONH(C1-C4 烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C1-C4 烷基)CO₂-、-O-、-N(C1-C4 烷基)CON(C1-C4 烷基)-、-OCON(C1-C4 烷基)-、-N(C1-C4 烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4 烷基)-、-SO₂N(C1-C4 烷基)-、N(C1-C4 烷基)SO₂- 或 -N(C1-C4 烷基)SO₂N(C1-C4 烷基)-。

128. 根据权利要求 121 所述的化合物, 其中 R' 是 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的具有 0-5 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的双环; 其中 R' 任选被至多 3 个取代基取代, 所述取代基选自卤素、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂ 或 C1-C6 烷基, 其中所述 C1-

C6 烷基的至多两个亚甲基单元任选被以下基团代替：-CO-、-CONH(C1-C4 烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C1-C4 烷基)CO₂-、-O-、-N(C1-C4 烷基)CON(C1-C4 烷基)-、-OCON(C1-C4 烷基)-、-N(C1-C4 烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4 烷基)-、-SO₂N(C1-C4 烷基)-、N(C1-C4 烷基)SO₂-或-N(C1-C4 烷基)SO₂N(C1-C4 烷基)-。

129. 根据权利要求 121 所述的化合物，其中两次出现的 R'与连接它们的原子一起结合形成任选取代的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的单环或双环，其中 R'任选被至多 3 个取代基取代，所述取代基选自卤素、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂ 或 C1-C6 烷基，其中所述 C1-C6 烷基的至多两个亚甲基单元任选被以下基团代替：-CO-、-CONH(C1-C4 烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C1-C4 烷基)CO₂-、-O-、-N(C1-C4 烷基)CON(C1-C4 烷基)-、-OCON(C1-C4 烷基)-、-N(C1-C4 烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4 烷基)-、-SO₂N(C1-C4 烷基)-、N(C1-C4 烷基)SO₂-或-N(C1-C4 烷基)SO₂N(C1-C4 烷基)-。

130. 选自表 1 或表 1A 的化合物。

131. 药物组合物，其包含根据权利要求 1-130 任一项所述的化合物和药学上可接受的载体、辅剂或赋形剂。

132. 根据权利要求 131 所述的药物组合物，其进一步包含另外的治疗剂。

133. 一种在受试者中治疗、预防、减轻、控制以下病况或疾病中的一种或多种，或降低其风险的方法：头痛；偏头痛；丛集性头痛；慢性紧张型头痛；疼痛；慢性疼痛；神经原性炎症和炎性痛；神经性疼痛；眼痛；牙痛；糖尿病；非胰岛素依赖型糖尿病；血管病

症；炎症；关节炎；支气管高反应性，哮喘；休克；脓毒症；阿片类物质戒断综合征；吗啡耐受；男性和女性中的热潮红；变应性皮炎；脑炎；脑外伤；癫痫；神经变性疾病；皮肤疾病；神经性皮肤发红，皮肤红斑和红斑；耳鸣；炎性肠病，肠应激综合征或膀胱炎，所述方法包括将治疗上有效量的根据权利要求 1 的化合物或包含所述化合物的药学上可接受的组合物给予所述有此需要的受试者。

134. 根据权利要求 133 所述的方法，其中所述方法用于头痛，包括偏头痛和丛集性头痛的急性或预防性治疗。

135. 根据权利要求 133 或权利要求 134 所述的方法，其进一步包括另外的药物。

136. 根据权利要求 135 所述的方法，其中所述另外的药物选自抗炎剂，止痛剂或抗偏头痛药物。

137. 根据权利要求 136 所述的方法，其中所述另外的药物选自白细胞介素抑制剂、NK-1 受体拮抗剂、NMDA 拮抗剂、NR2B 拮抗剂、缓激肽-1 受体拮抗剂、腺苷 A1 受体激动剂、钠通道阻滞剂、阿片激动剂、脂加氧酶抑制剂、 α 受体拮抗剂、 α 受体激动剂、香草素受体拮抗剂、mGluR5 激动剂、拮抗剂或强化剂、GABA A 受体调节剂、烟碱拮抗剂或激动剂、毒蕈碱激动剂或拮抗剂、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、三环类抗抑郁剂、白细胞三烯拮抗剂、一氧化氮抑制剂或一氧化氮合成抑制剂。

138. 根据权利要求 135 所述的方法，其中所述另外的药物选自麦角生物碱。

139. 根据权利要求 135 所述的方法，其中所述另外的药物选自 β -肾上腺素拮抗剂、MAO 抑制剂、钙通道阻滞剂、抗惊厥剂、血管紧张素 II 拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂或 A 型肉毒毒素。

140. 根据权利要求 135 所述的方法，其中所述另外的药物选自强化剂如咖啡因、H₂-拮抗剂、解充血剂、镇咳剂、利尿剂、促运动剂或镇静或非镇静性抗组胺剂。

CGRP 受体拮抗剂

技术领域

[0001] 本发明涉及 CGRP 受体拮抗剂，其药物组合物，以及用其治疗 CGRP 受体-介导的疾病和病况的方法。

背景技术

[0002] CGRP (降钙素基因相关肽)是一种天然存在的 37-氨基酸肽，它是由降钙素信使 RNA 的组织特异性交替加工而产生的，并且广泛分布于中枢和周围神经系统中。CGRP 主要集中于感觉传入和中枢神经元，并调节一些生物作用，包括血管舒张。CGRP 以 α -和 β -形式表达，这两种形式在大鼠和人中分别由 1 个和 3 个氨基酸变化。CGRP- α 和 CGRP- β 显示相似的生物学性质。当从细胞释放时，CGRP 通过与特异性细胞表面受体结合开始其生物反应，所述受体主要与腺苷酸环化酶的活化相关。CGRP 受体在包括以下的一些组织和细胞中已被鉴别和药理学评估：脑、心血管、内皮和平滑肌起始端。

[0003] CGRP 是有效的血管舒张剂，其与诸如偏头痛和丛集性头痛的脑血管病症的病理学相关。临床研究中，发现偏头痛发作期间出现颈静脉中 CGRP 的水平升高(Goadsby 等人, Ann. Neurol., 1990, 28, 183-187)。CGRP 激活颅内血管平滑肌上的受体，导致增强的血管舒张，这被认为是偏头痛发作期间头痛的主要起源(Lance, Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 3-9)。脑膜中动脉，硬脑脊膜中的主要动脉，由来自三叉神经节的感觉纤维支配，此神经节含有一些神经肽，包括 CGRP。猫中的三叉神经节兴奋导致 CGRP 水平增加，并且在人类中，三叉神经系的激活引起面部潮红和外颈静脉中 CGRP 水平增加(Goadsby 等人, Ann. Neurol., 1988, 23, 193-196)。大鼠中硬脑

脊膜的电刺激增加脑膜中动脉的直径,这种作用通过先施用 CGRP (8-37),一种肽 CGRP 拮抗剂阻断(Williamson 等人, *Cephalalgia*, 1997, 17, 525-531)。三叉神经节兴奋在大鼠中增加面部血流,这由 CGRP (8-37)抑制(Escott 等人, *Brain Res.* 1995, 669, 93-99)。在狢猴中三叉神经节的电刺激引起面部血流增加,这可被非肽 CGRP 拮抗剂 BIBN4096BS 阻断(Doods 等人, *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 129, 420-423)。因此, CGRP 的血管效应可被 CGRP 拮抗剂减弱、阻止或逆转。最近报告的临床试验中,报告 CGRP 受体拮抗剂 BIBN 4096 BS 有效治疗偏头痛的急性发作(Olesen 等人, *N. Engl. J. Med.* 2004, 350:1104-1110)。

[0004] 大鼠脑膜中动脉的 CGRP-介导的血管舒张显示使三叉神经核尾的神经元敏感(Williamson 等人, *The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Amylin, and Adrenomedullin*, Landes Bioscience, 2000, 245-247)。相似地,偏头痛期间硬脑脊膜血管的扩张可使三叉神经的神经元敏感。偏头痛的一些相关症状,包括颅外疼痛和面部异常性疼痛,可能是致敏的三叉神经神经元的结果(Burstein 等人, *Ann. Neurol.* 2000, 47, 614-624)。CGRP 拮抗剂可有益于减弱、阻止或逆转神经元的致敏作用。

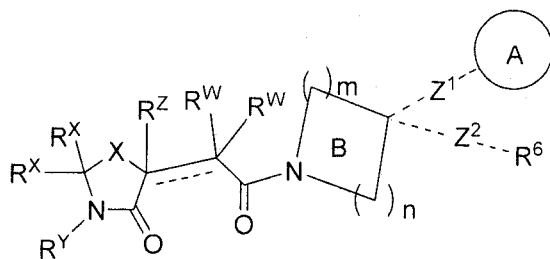
[0005] 本发明化合物用作 CGRP 拮抗剂的能力使其对于在人类和动物中,但特别是在人类中,与 CGRP 相关的病症是有用的药理学药物。这类病症包括偏头痛和丛集性头痛(Doods, *Curr. Opin. Inves. Drugs*, 2001, 2 (9), 1261-1268; Edvinsson 等人, *Cephalalgia*, 1994, 14, 320-327); 慢性紧张型头痛(Ashina 等人, *Neurology*, 2000, 14, 1335-1340); 疼痛(Yu 等人, *Eur. J. Pharm.*, 1998, 347, 275-282); 慢性疼痛(Hulsebosch 等人, *Pain*, 2000, 86, 163-175); 神经原性炎症和炎性痛(Holzer, *Neurosci.*, 1988, 24, 739-768; Delay-Goyet 等人, *Acta Physiol. Scand.* 1992, 146, 537-538; Salmon 等人, *Nature Neurosci.*, 2001, 4(4), 357-358); 眼痛(May 等人 *Cephalalgia*, 2002, 22, 195-196), 牙痛(Awawdeh 等人, *Int. Endocrin. J.*, 2002, 35, 30-36), 非胰岛素依赖型

糖尿病(Molina 等人, Diabetes, 1990, 39, 260-265); 血管病症; 炎症(Zhang 等人, Pain, 2001, 89, 265), 关节炎, 支气管高反应性, 哮喘, (Foster 等人, Ann. NY Acad. Sci., 1992, 657, 397-404; Schini 等人, Am. J. Physiol., 1994, 267, H2483-H2490; Zheng 等人, J. Virol., 1993, 67, 5786-5791); 休克, 脓毒症(Beer 等人, Crit. Care Med., 2002, 30 (8), 1794-1798); 阿片类物质戒断综合征(Salmon 等人, Nature Neurosci., 2001, 4(4), 357-358); 吗啡耐受 (Menard 等人, J. Neurosci., 1996, 16 (7), 2342-2351); 男性和女性中的热潮红(Chen 等人, Lancet, 1993, 342, 49; Spetz 等人, J. Urology, 2001, 166, 1720-1723); 变应性皮炎(Wallengren, Contact Dermatitis, 2000, 43 (3), 137-143); 牛皮癣; 脑炎, 脑外伤, 局部缺血, 中风, 癫痫和神经变性疾病(Rohrenbeck 等人, Neurobiol. of Disease 1999, 6, 15-34); 皮肤疾病 (Geppetti 和 Holzer, Eds., Neurogenic Inflammation, 1996, CRC Press, Boca Raton, Fla.), 神经性皮肤发红, 皮肤红斑(skin rosaceousness)和红斑; 耳鸣(Herzog 等人, J. Membrane Biology, 2002, 189(3), 225); 炎症肠病, 肠应激综合征, (Hoffman 等人 Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2002, 37(4) 414-422)和膀胱炎。其中特别重要的是头痛, 包括偏头痛和丛集性头痛的急性或预防性治疗。

[0006] 本发明涉及用作 CGRP 受体配体的化合物, 尤其是用作 CGRP 受体拮抗剂的化合物, 其药物组合物及其用途。

发明概述

[0007] 本发明提供式 I 化合物:



I

或其药学上可接受的盐。

这些化合物用作 CGRP 受体拮抗剂，因此治疗 CGRP-介导的病症。本发明还提供其药物组合物和用途。

发明详述

[0008] 2. 化合物和定义:

[0009] 本发明化合物包括上文一般描述的那些化合物，并且由本文公开的种类、小类和品种进一步阐述。如本文使用的，除非另外指出，应当使用下列定义。

[0010] 出于本发明的目的，化学元素的鉴别按照 the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 第 75 版。另外，有机化学的一般原则描述于“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 和“March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B.和 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 中，其全部内容通过引用并入本文。

[0011] 如本文所描述的，本发明的化合物任选被一个或多个取代基取代，这类取代基通常如上文所阐述，或者例如本发明特殊的种类、小类和品种所述。应当理解，短语“任选被取代”与短语“取代的或未取代的”互换使用。通常，术语“取代”无论前面有无术语“任选”都表示给定结构中的氢原子被指定的取代基代替。除另有说明外，任选取代的基团可以在该基团的各可取代的位置具有取代基，当任意给定结构中一个以上位置可以被一个以上选自指定基团的取代基取代时，取代基在每一位置可以是相同或不同的。由本发明所涵盖的取代基组合优选地是导致形成稳定的或化学上可行的化合物的取代基。本文所用的术语“稳定的”表示当受到允许其产生、检测，优选回收、纯化的条件和用于本文公开的一种或多种目的时基本上不改变的化合物。在一些实施方案中，稳定的化合物或化学上可行的化合物是当在缺乏水分

或其他化学反应条件下、在 40℃或以下的温度下保持至少一周时基本上没有改变的化合物。

[0012] 如本文使用的，术语“脂族的”或“脂族基团”表示直链(即未分支的)或分支的、取代或未取代的烃链，其是完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元，或者表示单环烃或二环烃，其是完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元，但是其不是芳香族的(本文也称为“碳环”、“环脂族”或“环烷基”)，其具有与分子剩余部分相连的单一点。除非另外说明，脂族基团含有 1-20 个脂族碳原子。在一些实施方式中，脂族基团含有 1-10 个脂族碳原子。在其它实施方式中，脂族基团含有 1-8 个脂族碳原子。还在其它实施方式中，脂族基团含有 1-6 个脂族碳原子，并且还在其它实施方式中，脂族基团含有 1-4 个脂族碳原子。在一些实施方式中，“环脂族”(或“碳环”或“环烷基”)是指单环 C_3-C_8 烃或二环 C_8-C_{14} 烃或三环 C_8-C_{14} 烃，其是完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元，但不是芳香族的，其具有与分子其余部分连接的单一点，其中所述二环环系中任意单个环是 3-7 元环。适当的脂族基团包括但不限于，直链或分支、饱和或不饱和的烷基、链烯基和炔基基团及其组合，如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)链烯基。适当的环脂族基团包括环烷基、二环环烷基(例如萘烷)、桥接的二环烷基如降莰烷基或[2.2.2]二环-辛基，或者桥接的三环如金刚烷基。

[0013] 如本文使用的，术语“杂脂族”表示其中一个或两个碳原子独立地被一个或多个氧、硫、氮、磷或硅代替的脂族基团。杂脂族基团可以是取代或未取代的、分支或未分支的环状或非环状的，并包括“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”基团。

[0014] 如本文使用的，“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”表示其中一个或多个环原子独立地选自杂原子的非芳香单环、二环或三环环系。在一些实施方式中，“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”基团具有 3-14 个环原子，其中一个或多个环原子是独立地选自氧、硫、氮或磷的杂原子，并且系统中的各环含有 3-7 个环原子。

[0015] 术语“杂原子”表示一个或多个氧、硫或氮(包括其任何氧化形式, 例如 $\text{S}=\text{O}$ 、 SO_2 等; 任何碱性氮或杂环可取代氮的季铵形式, 例如 N (如在 3,4-二氢-2*H*-吡咯基中)、 NH (如在吡咯烷基中)或 NR^+ (如在 N -取代的吡咯烷基中))。

[0016] 术语“卤代脂族基”和“卤代烷氧基”表示被一个或多个卤原子取代的脂族基或烷氧基, 视情况而定。术语“卤素”或“卤代”表示 F 、 Cl 、 Br 或 I 。卤代脂族基的实例包括 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2$ - 或全卤代烷基如 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 。

[0017] 单独使用或作为较大部分如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中一部分的术语“芳基”是指具有总计 5-14 个环原子的单环、二环和三环环系, 其中系统中的至少一个环是芳族的, 并且其中系统的各环含有 3-7 个环原子。术语“芳基”可与术语“芳基环”互换使用。术语“芳基”还表示如下文所定义的杂芳基环系。

[0018] 单独使用或作为较大部分如“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”中一部分的术语“杂芳基”是指具有总计 5-14 个环原子的单环、二环和三环环系, 其中系统中的至少一个环是芳族的, 系统中的至少一个环含有一个或多个杂原子, 并且其中系统中的各环含有 3-7 个环原子。术语“杂芳基”可与术语“杂芳环”或术语“杂芳族基”互换使用。

[0019] 芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基等)或杂芳基(包括杂芳烷基和杂芳基烷氧基等)基团可含有一个或多个取代基。芳基或杂芳基基团的不饱和碳原子上的适当取代基选自卤素、 $-\text{R}^\circ$ 、 $-\text{OR}^\circ$ 、 $-\text{SR}^\circ$ 、1,2-亚甲基-二氧、1,2-乙二氧基、任选被 R° 取代的苯基(Ph)、任选被 R° 取代的 $-\text{O}(\text{Ph})$ 、任选被 R° 取代的 $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{Ph})$ 、任选被 R° 取代的 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{Ph})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{CO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{NR}^\circ\text{CO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{NR}^\circ\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-$

$N(R^\circ)_2$ 或 $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^\circ$, 其中各独立出现的 R° 选自氢, 任选取代的 C_{1-6} 脂族基, 未取代的 5-6 元杂芳基或杂环基环, 苯基、 $-O(Ph)$ 或 $-CH_2(Ph)$, 或者尽管上文的定义, 但是相同取代基或不同取代基上的两次独立出现的 R° 与各 R° 基团连接的原子一起结合形成具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8-元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环。 R° 脂族基团上任选的取代基选自 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂族基)、 $N(C_{1-4}$ 脂族基) $_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂族基)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂族基)、 O (卤代 C_{1-4} 脂族基)或卤代 C_{1-4} 脂族基, 其中 R° 的前述各 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

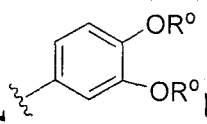
[0020] 脂族基或杂脂族基团, 或者非芳香的杂环可含有一个或多个取代基。脂族基或杂脂族基团或者非芳香杂环的不饱和碳上的适当取代基选自上文所列举的芳基或杂芳基基团的不饱和碳上的取代基, 并另外包括以下基团: $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $NNHCO_2$ (烷基)、 $=NNHSO_2$ (烷基)或 $=NR^*$, 其中各 R^* 独立地选自氢或任选取代的 C_{1-6} 脂族基。 R^* 脂族基团上任选的取代基选自 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂族基)、 $N(C_{1-4}$ 脂族基) $_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂族基)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂族基)、 O (卤代 C_{1-4} 脂族基)或卤代(C_{1-4} 脂族基), 其中 R^* 的前述各 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

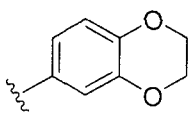
[0021] 非芳香杂环的氮上任选的取代基选自 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 或 $-NR^+SO_2R^+$; 其中 R^+ 是氢, 任选取代的 C_{1-6} 脂族基, 任选取代的苯基, 任选取代的 $-O(Ph)$, 任选取代的 $-CH_2(Ph)$, 任选取代的 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$, 任选取代的 $-CH=CH(Ph)$, 或具有 1-4 个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的未取代的 5-6 元杂芳基或杂环, 或者尽管上文的定义, 但是相同取代基或不同取代基上的两次独立出现的 R^+ 与各 R^+ 基团连接的原子一起结合形成具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8-元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环。 R^+ 的脂族基团或苯环上任选的取代基选自

NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{脂族基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{脂族基})_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{脂族基})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{脂族基})$ 、 $\text{O}(\text{卤代 } \text{C}_{1-4} \text{脂族基})$ 或卤代(C_{1-4} 脂族基)，其中 R^+ 的前述各 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

[0022] 术语“螺环环系”是指包含两个或多个环的部分，其中至少一个环具有两个通过一个普通碳环原子与另一个环相连接的点。

[0023] 如上文所详述的，在一些实施方式中，两次独立出现的 R^0 (或 R^+ ，或任意其他在本文中有类似定义的变量)与各变量连接的原子一起结合形成具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8-元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环。当两次独立出现的 R^0 (或 R^+ ，或任意其他在本文中有类似定义的变量)与各变量连接的原子一起结合时形成的示例性环包括但不限于以下环：a)与相同原子连接的和与该原子一起结合形成环的两次独立出现的 R^0 (或 R^+ ，或任意其他在本文中有类似定义的变量)，例如 $\text{N}(\text{R}^0)_2$ ，其中两次出现的 R^0 与氮原子一起结合形成哌啶-1-基、哌嗪-1-基或吗啉-4-基基团；和 b)与不同原子连接的和与那些原子一起结合形成环的两次独立出现的 R^0 (或 R^+ ，或任意其他在本文中有类似定义的变量)，例如当苯基基团被两次出现的 OR^0

取代  时，这两次出现的 R^0 与其连接的氧原子一起结合形成

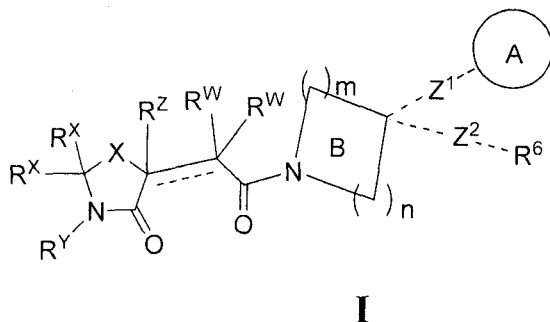
稠合 6-元含氧环： 。应当理解，当两次独立出现的 R^0 (或 R^+ ，或任意其他在本文中有类似定义的变量)与各变量连接的原子一起结合时可形成许多其它环，并应当理解上述详细实例不打算限制性的。

[0024] 除非另外说明，本文描述的结构还意味着包括所述结构的所有异构形式(例如对映体、非对映体和几何异构体(或构象异构体))；例如各不对称中心的 R 和 S 构型，(Z)和(E)双键异构体，(Z)和(E)构象异构体。因此，本发明化合物的单个立体化学异构体以及对映体、非对映体和几何异构体(或构象异构体)的混合物在本发明的范围之

内。除非另外说明，本发明化合物的所有互变异构形式在本发明的范围之内。另外，除非另外说明，本文所描绘的结构也意欲包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在上不同的化合物。例如，除了氢被氘或氚代替或者碳被 ^{13}C -或 ^{14}C -富集的碳代替以外具有本发明结构的化合物都在本发明的范围内。例如，这类化合物可用作生物学测定法中的分析工具或探针。

[0025] 术语“芳基-C1-C6 脂族基-”和与这类术语相似的术语表示芳基基团通过 C1-C6 脂族连接体与核心分子连接。例如，术语“芳基-C2-烷基-表示- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ 基团，或者苯乙基与核心分子连接。

[0026] 在一个实施方式中，本发明提供式 I 化合物：



其中：

X 是 S、SO 或 SO_2 ；

Z^1 是键或 NR^7 、O、S、 CH_2 、 $\text{C}(\text{O})$ 或 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7$ ，其中 R^7 是氢、C1-C4 脂族基或 $\text{C}(\text{O})\text{C1-C4}$ 脂族基；

Z^2 是键、O、 CH_2O 或 $\text{C}(\text{O})$ ；

环 A 是苯基或 4-7 元杂环或杂芳环，或者是 10-14 元二环杂芳环或杂环，其中所述杂环或杂芳环具有 1-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子；其中环 A 任选被至多 5 个 R^1 取代基取代；

其中：

Z^2 是键， Z^1 是键、 NR^7 、O、S、 CH_2 、 $\text{C}(\text{O})$ 或 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7$ ；或者

其中：

Z^1 、 Z^2 和 R^6 不存在，环 A 不是芳香族的，并且环 A 与环 B 一起形成螺环环系；

R^6 是氢或 C1-C4 脂族基;

m 是 1-3;

n 是 1-3; 条件是 $m+n \leq 4$;

R^Y 是芳基、杂芳基、环脂族基、C1-C6 脂族基、芳基-C1-C6 脂族基-、杂芳基-C1-C6 脂族基-、杂环基-C1-C6 脂族基-或环脂族基-C1-C6 脂族基-; 其中 R^Y 任选被至多 5 个 R^2 取代基取代;

R^X 是氢、芳基、杂芳基、C1-C6 脂族基、芳基-C1-C6 脂族基-、杂芳基-C1-C6 脂族基-, 其中 R^X 任选被至多 5 个 R^3 取代基取代;

或者, 两个 R^X 与连接它们的碳原子一起结合形成 3-9 元单环、9-14 元双环或 12-14 元三环芳基、杂芳基或杂环环系, 其中各杂芳环或杂环具有至多 3 个选自 O、S 和 N 的杂原子; 其中所述由两个 R^X 形成的环系任选被至多 5 个 R^4 取代基取代;

R^Z 不存在, 是氢、CN、C1-C6 脂族基、卤代-C1-C6 脂族基、O-C1-C6 脂族基、O-(卤代-C1-C6 脂族基)、卤素、芳基-C1-C6 脂族基或杂芳基-C1-C6 脂族基;

$\equiv$ 是单键或双键, 条件是当其是双键时, 则 R^Z 和一个 R^W 不存在;

各 R^W 独立地不存在, 是氢、卤素、氧代、C1-C6 脂族基、卤代-C1-C6 脂族基、-O-C1-C6 脂族基、-O-(卤代-C1-C6 脂族基)、芳基、芳基-C1-C6 脂族基-、C3-C7 环脂族基; 或者

两个 R^W 一起结合形成任选取代的 C3-C7 环脂族基或杂环, 其中所述杂环具有至多 3 个选自 O、S 和 N 的杂原子; 其中所述由两个 R^W 形成的环任选被至多 5 个 R^5 取代基取代;

其中每次出现的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地是 $Q-R^M$;

其中 Q 是键, 或者是 C1-C6 脂族链, 其中 Q 的至多两个非相邻亚甲基单元任选且独立地被 CO、CO₂、COCO、CONR、OCONR、NRNR、NRNRCO、NRCO、NRCO₂、NRCONR、SO、SO₂、NRSO₂、SO₂NR、NRSO₂NR、O、S 或 NR 代替;

其中每次出现的 R^M 独立地选自 R' 、卤素、 NO_2 、 CN 、 OR' 、 SR' 、 $N(R')_2$ 、 $NR'C(O)R'$ 、 $NR'C(O)N(R')_2$ 、 $NR'CO_2R'$ 、 $C(O)R'$ 、 CO_2R' 、 $OC(O)R'$ 、 $C(O)N(R')_2$ 、 $OC(O)N(R')_2$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'SO_2N(R')_2$ 、 $C(O)C(O)R'$ 或 $C(O)CH_2C(O)R'$;

其中每次出现的 R 独立地选自氢或任选被 0-5 次出现的 R^K 取代的 C_{1-6} 脂族基团; 并且每次出现的 R^K 独立地选自 $-R^V$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^V$ 、 $-SR^V$ 、 $-N(R^V)_2$ 、 $-NR^VCO_2R^V$ 、 $-NR^VCON(R^V)_2$ 、 $-NR^VCO_2R^V$ 、 $-COR^V$ 、 $-CO_2R^V$ 、 $-OCOR^V$ 、 $-CON(R^V)_2$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-OCON(R^V)_2$ 、 $-SOR^V$ 、 $-SO_2R^V$ 、 $-SO_2N(R^V)_2$ 、 $-NR^VSO_2R^V$ 、 $-NR^VSO_2N(R^V)_2$ 、 $-COCOR^V$ 、 $COCH_2COR^V$ 、 $-OP(O)(OR^V)_2$ 、 $-P(O)(OR^V)_2$ 、 $-OP(O)_2OR^V$ 、 $-P(O)_2OR^V$ 、 $-PO(R^V)_2$ 或 $-OPO(R^V)_2$, 其中 R^V 是氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基; 并且

其中每次出现的 R' 独立地是氢, 任选被 0-5 次出现的 R^{M1} 取代的 C_{1-6} 脂族基团; 并且每次出现的 R^{M1} 独立地选自 $-R^T$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^T$ 、 $-SR^T$ 、 $-N(R^T)_2$ 、 $-NR^TCOR^T$ 、 $-NR^TCON(R^T)_2$ 、 $-NR^TCO_2R^T$ 、 $-COR^T$ 、 $-CO_2R^T$ 、 $-OCOR^T$ 、 $-CON(R^T)_2$ 、 $-C(=N-CN)$ 、 $-OCON(R^T)_2$ 、 $-SOR^T$ 、 $-SO_2R^T$ 、 $-SO_2N(R^T)_2$ 、 $-NR^TSO_2R^T$ 、 $-NR^TSO_2N(R^T)_2$ 、 $-COCOR^T$ 、 $COCH_2COR^T$ 、 $-OP(O)(OR^T)_2$ 、 $-P(O)(OR^T)_2$ 、 $-OP(O)_2OR^T$ 、 $-P(O)_2OR^T$ 、 $-PO(R^T)_2$ 或 $-OPO(R^T)_2$, 其中 R^T 是氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基; 或者 R' 是 3-8-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的单环, 或者是 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的具有 0-5 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的双环, 其中所述单环或双环任选被 0-5 次出现的 R^U 取代; 并且每次出现的 R^U 独立地选自 3-8-元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环, 其任选被 0-3 次出现的 $-R^{Q1}$ 取代并具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子, 或者 R^U 是 $-R^Q$ 、卤素、 $=O$ 、 $=NR^Q$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^Q$ 、 $-SR^Q$ 、 $-N(R^Q)_2$ 、 $-NR^QCOR^Q$ 、

$\text{NR}^Q\text{CON}(\text{R}^Q)_2$ 、 $-\text{NR}^Q\text{CO}_2\text{R}^Q$ 、 $-\text{COR}^Q$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^Q$ 、 $-\text{OCOR}^Q$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^Q)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^Q)_2$ 、 $-\text{SOR}^Q$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^Q$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^Q)_2$ 、 $-\text{NR}^Q\text{SO}_2\text{R}^Q$ 、 $-\text{NR}^Q\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^Q)_2$ 、 $-\text{COCOR}^Q$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}^Q$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^Q)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^Q)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}^Q$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^Q$ 、 $-\text{PO}(\text{R}^Q)_2$ 或 $-\text{OPO}(\text{R}^Q)_2$ ，其中 R^Q 和 R^{Q1} 是氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基；或者 R 和 R' 、两次出现的 R 或两次出现的 R' 与连接它们的原子一起结合形成 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的单环或双环，其中所述单环或双环任选被 0-5 次出现的 R^{T1} 取代；并且每次出现的 R^{T1} 独立地选自 $-\text{R}^S$ 、卤素、 $=\text{O}$ 、 $=\text{NR}^S$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^S$ 、 $-\text{SR}^S$ 、 $-\text{N}(\text{R}^S)_2$ 、 $-\text{NR}^S\text{COR}^S$ 、 $-\text{NR}^S\text{CON}(\text{R}^S)_2$ 、 $-\text{NR}^S\text{CO}_2\text{R}^S$ 、 $-\text{COR}^S$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^S$ 、 $-\text{OCOR}^S$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^S)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^S)_2$ 、 $-\text{SOR}^S$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^S$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^S)_2$ 、 $-\text{NR}^S\text{SO}_2\text{R}^S$ 、 $-\text{NR}^S\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^S)_2$ 、 $-\text{COCOR}^S$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}^S$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^S)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^S)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}^S$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^S$ 、 $-\text{PO}(\text{R}^S)_2$ 或 $-\text{OPO}(\text{R}^S)_2$ ，其中 R^S 是氢或未取代的 C_{1-6} 脂族基。

[0027] 在式 I 的一个实施方式中， Z^2 是键， R^6 是氢，且 Z^1 是键。

[0028] 在式 I 的另一个实施方式中， Z^2 是键， R^6 是氢，且 Z^1 是 NR^7 、 O 、 S 、 CH_2 、 $\text{C}(\text{O})$ 或 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7$ 。

[0029] 在式 I 的一个实施方式中， Z^2-R^6 不是氢且 Z^1 是键。

[0030] 在式 I 的一个实施方式中， Z^2-R^6 不是氢且 Z^1 是 NR^7 、 O 、 S 、 CH_2 、 $\text{C}(\text{O})$ 或 $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7$ 。

[0031] 在式 I 的一个实施方式中， $=$ 是单键。

[0032] 在式 I 的一个实施方式中， $=$ 是单键，且两个 R^W 都是氢。

[0033] 在式 I 的一个实施方式中， R^Z 如果存在则是 C1-C6 烷基、卤代- C1-C6 烷基-或- O-C1-C6 烷基。

[0034] 在式 I 的一个实施方式中， R^Z 如果存在则是氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、 OMe 或 OEt 。

[0035] 在式 I 的一个实施方式中, 至少一个 R^W 是 C1-C6 烷基、卤代-C1-C6 烷基或-O-C1-C6 烷基。

[0036] 在式 I 的一个实施方式中, 至少一个 R^W 是氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe 或 OEt。

[0037] 在式 I 的一个实施方式中, 一个 R^W 是氢, 且另一个 R^W 是 C1-C6 烷基、卤代-C1-C6 烷基或-O-C1-C6 烷基。

[0038] 在式 I 的一个实施方式中, 一个 R^W 是氢, 且另一个 R^W 是氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe 或 OEt。

[0039] 在式 I 的一个实施方式中, R^Y 是任选被一个或多个以下基团取代的 C1-C6 脂族基: 卤素、OH、-C1-C4 烷氧基、-C1-C4 烷氧羰基或二-(C1-C4 烷基)氨基-。

[0040] 在式 I 的一个实施方式中, R^Y 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基、2-甲基-丙基、2-甲氧基-乙基、3-乙氧丙基、1-(甲氧羰基)-3-甲基-丁基、1-(羟甲基)-3-甲基-丁基、烯丙基、乙炔基、2-(二乙氨基)乙基、1-甲基-2-甲氧基-乙基、3-羟基-2,2-二甲基-丙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟-丙基或 2,2,3,3,3-五氟-丙基。

[0041] 在式 I 的一个实施方式中, R^Y 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基或 2-甲基-丙基。

[0042] 在式 I 的一个实施方式中, R^Y 是 C3-C8 环脂族基或 C3-C8 环脂族基取代的 C1-C6 脂族基-。

[0043] 在式 I 的一个实施方式中, R^Y 是 C3-C6 环烷基或是 C3-C6 环烷基取代的 C1-C6 烷基-。

[0044] 在式 I 的一个实施方式中, R^Y 是环丙基、环己基、环己基甲基-、环丙基甲基-或环己基乙基-。

[0045] 在式 I 的一个实施方式中, R^Y 是吡啶基(C1-C6)-烷基-、四氢呋喃基(C1-C6 烷基)-或 N-(C1-C4 烷基)-吡咯烷基-(C1-C6 烷基)-。

[0046] 在式 I 的一个实施方式中，四氢呋喃-2-基-甲基-、吡啶-3-基-甲基-、吡啶-4-基-乙基-、吡啶-2-基-乙基-、吡啶-4-基-甲基-、1H-吡唑-5-基或 2-(N-甲基)-吡咯烷-2-基-乙基-。

[0047] 在式 I 的一个实施方式中， R^Y 是苯基或(苯基)-取代的 C1-C6 脂族基-，各任选被至多 5 个 R^2 取代基取代，所述 R^2 取代基独立地选自卤素或者具有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂环。

[0048] 在式 I 的一个实施方式中， R^Y 是苯基、2,6-二氟苯基、苄基、4-氟苯基甲基-、4-吗啉代苯基-、2-哌啶基苯基-或苯乙基-。

[0049] 在式 I 的一个实施方式中，一个 R^X 是氢，且另一个 R^X 是任选被至多 5 个 R^3 取代基取代的芳环或杂芳环，所述 R^3 取代基选自：C1-C6 脂族基、苯基、卤素、C3-C6 环脂族基，或者 4-7 元杂环，其中所述的杂环任选被至多 3 个 R^U 取代基取代，其中所述杂芳环或杂环具有至多 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

[0050] 在式 I 的一个实施方式中，一个 R^X 是氢，且另一个 R^X 是具有至多 2 个 R^3 取代基取代的苯基或吡啶基，所述 R^3 取代基独立地选自卤素或者 4-7 元杂环，其中所述杂环任选被至多 2 个 R^U 取代基取代，其中所述杂环具有至多 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

[0051] 在式 I 的一个实施方式中，一个 R^X 是氢，且另一个 R^X 是在 2 位被 4-7 元杂环取代且在 3 位被卤素取代的苯基。

[0052] 在式 I 的一个实施方式中，一个 R^X 是氢，且另一个 R^X 是苯基或被以下基团取代的苯基：哌嗪、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1 基、4-丙基-哌嗪-1 基、4-丁基-哌嗪-1 基、4-异丙基-哌嗪-1 基、4-叔丁基哌嗪-1 基、4-环丙基哌嗪-1-基、4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基、4-羟基-哌啶基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、吗啉-4-基、1-H-吡唑-1-基、咪唑-1-基、吡咯烷-1-基、3-二甲氨基-吡咯烷-1-基、4-(哌啶-1-基)哌啶、吡啶基(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基或 1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基。

[0053] 在式 I 的一个实施方式中, 一个 R^X 是氢, 且另一个 R^X 是吡啶基或被以下基团取代的吡啶基: 哌嗪、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1-基、4-丙基-哌嗪-1-基、4-丁基-哌嗪-1-基、4-异丙基-哌嗪-1-基、4-叔丁基哌嗪-1-基、4-环丙基哌嗪-1-基、4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基、4-羟基-哌啶基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、吗啉-4-基、1-*H*-吡唑-1-基、咪唑-1-基、吡咯烷-1-基、3-二甲氨基-吡咯烷-1-基、4-(哌啶-1-基)哌啶、吡啶基(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基或 1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基。

[0054] 在式 I 的一个实施方式中, 一个 R^X 是氢, 且另一个 R^X 是任选被一个或多个取代基取代的苯基或杂芳基, 所述取代基独立地选自 C1-C6 脂族基、氰基、卤素、卤代-C1-C6 脂族基-、芳基-C1-C6 脂族基-、杂芳基-C1-C6 脂族基-、芳烷氧基、二(C1-C6 脂族基)氨基-、-O-C1-C6 脂族基、-S(O)-C1-C6 脂族基或-S(O)₂-C1-C6 脂族基。

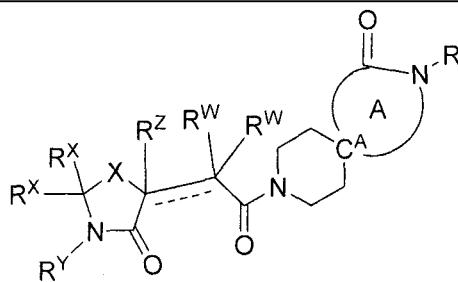
[0055] 在式 I 的一个实施方式中, 一个 R^X 是氢, 且另一个 R^X 是任选被至多 5 个 R^3 取代基取代且具有至多 3 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 C3-C7 环脂族基环或杂环脂族基环, 其中所述环任选与一个或多个苯环或杂芳环稠合。

[0056] 在式 I 的一个实施方式中, 所述 R^X 选自环戊基、环己基、环己烯基、环庚基、四氢-2*H*-吡喃基、四氢-2*H*-噻喃基、9*H*-茛-9-基或哌啶基。

[0057] 在式 I 的一个实施方式中, 两个 R^X 与连接它们的碳原子一起结合形成 3-9 元单环、9-14 元双环或 12-14 元三环芳基、杂芳基或杂环环系, 其中各杂芳环或杂环具有至多 3 个选自 O、S 和 N 的杂原子; 其中所述由两个 R^X 形成的环系任选被至多 5 个 R^4 取代基取代。

[0058] 在式 I 的一个实施方式中, 所述环系选自 9*H*-茛-9-基、四氢-2*H*-吡喃-4-基、四氢-2*H*-噻喃-4-基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环己烯基、哌啶基或 1-苄基-哌啶-4-基。

[0059] 在式 I 的另一个实施方式中, 所述化合物是式 I-A 化合物:



I-A;

其中:

环 A 是通过碳原子 C^A 与所述哌啶环形成螺环环系的 4-7 元杂环, 其中环 A 任选与任选被至多 5 个 R^1 取代基取代的苯环或杂芳环稠合;

其中所述环 A, 除了氮环原子以外, 具有至多 2 个另外的选自 O、N 或 S 的环杂原子;

其中环 A, 除了氧代基团以外, 任选被至多 5 个 R^1 取代基取代;

R^1 、 R^X 、 R^Y 、 R^Z 、 R^W 和 X 如本文所定义。

[0060] 在式 I-A 的一个实施方式中, $\equiv$ 是单键, 且 R^Z 如果存在则是氢。

[0061] 在式 I-A 的一个实施方式中, $\equiv$ 是单键, 且 R^Z 是 C1-C6 烷基、卤代-C1-C6 烷基-或-O-C1-C6 烷基。

[0062] 在式 I-A 的一个实施方式中, R^Z 如果存在则是氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe 或 OEt。

[0063] 在式 I-A 的一个实施方式中, 至少一个 R^W 是 C1-C6 烷基、卤代-C1-C6 烷基-或-O-C1-C6 烷基。

[0064] 在式 I-A 的一个实施方式中, 至少一个 R^W 是氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe 或 OEt。

[0065] 在式 I-A 的一个实施方式中, $\equiv$ 是单键, 一个 R^W 是氢, 且另一个 R^W 是 C1-C6 烷基、卤代-C1-C6 烷基或-O-C1-C6 烷基。

[0066] 在式 I-A 的一个实施方式中, 一个 R^W 是氢, 且另一个 R^W 是氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe 或 OEt。

[0067] 在式 I-A 的一个实施方式中, $\equiv$ 是单键, 且各 R^W 是氢。

[0068] 在式 I-A 的一个实施方式中, R^Y 是任选被一个或多个以下基团取代的 C1-C6 脂族基: 卤素、OH、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷氧羰基或二-(C1-C4 烷基)氨基-。

[0069] 在式 I-A 的一个实施方式中, R^Y 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基、2-甲基-丙基、2-甲氧基-乙基、3-乙氧丙基、1-(甲氧羰基)-3-甲基-丁基、1-(羟甲基)-3-甲基-丁基、烯丙基、乙炔基、2-(二乙氨基)乙基、1-甲基-2-甲氧基-乙基、3-羟基-2,2-二甲基-丙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟-丙基或 2,2,3,3,3-五氟-丙基。

[0070] 在式 I-A 的一个实施方式中, R^Y 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基或 2-甲基-丙基。

[0071] 在式 I-A 的一个实施方式中, R^Y 是 C3-C8 环脂族基或 C3-C8 环脂族基取代的 C1-C6 脂族基-。

[0072] 在式 I-A 的一个实施方式中, R^Y 是 C3-C6 环烷基或是 C3-C6 环烷基取代的 C1-C6 烷基-。

[0073] 在式 I-A 的一个实施方式中, R^Y 是环丙基、环己基、环己基甲基-、环丙基甲基-或环己基乙基-。

[0074] 在式 I-A 的一个实施方式中, R^Y 是吡啶基(C1-C6)烷基-、四氢呋喃基(C1-C6 烷基)-、N-(C1-C4 烷基)-吡咯烷基-(C1-C6 烷基)-。

[0075] 在式 I-A 的一个实施方式中, R^Y 是四氢呋喃-2-基-甲基-、吡啶-3-基-甲基-、吡啶-4-基-乙基-、吡啶-2-基-乙基-、吡啶-4-基-甲基-、1H-吡唑-5-基或 2-(N-甲基)-吡咯烷-2-基-乙基-。

[0076] 在式 I-A 的一个实施方式中, R^Y 是任选被至多 5 个 R^2 取代基取代的苯基或(苯基)-取代的 C1-C6 脂族基-, 所述 R^2 取代基独立地选自卤素或者 5-6 元具有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的杂环。

[0077] 在式 I-A 的一个实施方式中, R^Y 是苯基、2,6-二氟苯基、苜蓿基、4-氟苯基甲基-、4-吗啉代苯基-、2-哌啶基苯基-或苯乙基-。

[0078] 在式 I-A 的一个实施方式中, $\equiv$ 是单键, 一个 R^X 是氢, 且另一个 R^X 是任选被至多 5 个独立地选自以下的 R^3 取代基取代的芳环

或杂芳环：C1-C6 脂族基、苯基、卤素、C3-C6 环脂族基，或者是具有至多 3 个 R^U 取代基的 4-7 元杂环，其中所述杂芳环或杂环具有至多 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

[0079] 在式 I-A 的一个实施方式中，一个 R^X 是氢，且另一个 R^X 是具有至多 2 个 R^5 取代基的苯基或吡啶基，所述 R^5 取代基独立地选自卤素或者具有至多 2 个 R^U 取代基的 4-7 元杂环，其中所述杂环具有至多 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

[0080] 在式 I-A 的一个实施方式中，一个 R^X 是氢，且另一个 R^X 是在 2 位被 4-7 元杂环取代且在 3 位被卤素取代的苯基。

[0081] 在式 I-A 的一个实施方式中，一个 R^X 是氢，且另一个 R^X 是苯基或被以下基团取代的苯基：哌嗪、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1 基、4-丙基-哌嗪-1 基、4-丁基-哌嗪-1 基、4-异丙基-哌嗪-1 基、4-叔丁基哌嗪-1 基、4-环丙基哌嗪-1-基、4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基、4-羟基-哌啶基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、吗啉-4-基、1-*H*-吡唑-1-基、咪唑-1-基、吡咯烷-1-基、3-二甲氨基-吡咯烷-1-基、4-(哌啶-1-基)哌啶、吡啶基(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基或 1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基。

[0082] 在式 I-A 的一个实施方式中，一个 R^X 是氢，且另一个 R^X 是吡啶基或被以下基团取代的吡啶基：哌嗪、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1 基、4-丙基-哌嗪-1 基、4-丁基-哌嗪-1 基、4-异丙基-哌嗪-1 基、4-叔丁基哌嗪-1 基、4-环丙基哌嗪-1-基、4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基、4-羟基-哌啶基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、吗啉-4-基、1-*H*-吡唑-1-基、咪唑-1-基、吡咯烷-1-基、3-二甲氨基-吡咯烷-1-基、4-(哌啶-1-基)哌啶、吡啶基(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基、1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基。

[0083] 在式 I-A 的一个实施方式中，一个 R^X 是氢，且另一个 R^X 是任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的苯基或杂芳基：C1-C6 脂族基、氰基、卤素、卤代-C1-C6 脂族基-、芳基-C1-C6 脂族

基-、杂芳基-C1-C6 脂族基-、芳烷氧基、二(C1-C6 脂族基)氨基-、-O-C1-C6 脂族基、-S(O)-C1-C6 脂族基或-S(O)₂-C1-C6 脂族基。

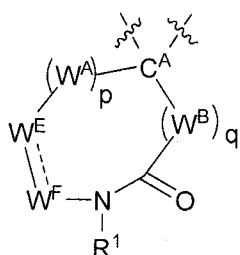
[0084] 在式 I-A 的一个实施方式中, 至少一个 R^x 是氢, 且另一个 R^x 是 C3-C7 环脂族或杂环脂族环, 其任选被至多 5 个 R³ 取代基取代并具有至多 3 个选自 O、N 或 S 的杂原子, 其中所述的环任选与一个或多个苯环或杂芳环稠合。

[0085] 在式 I-A 的一个实施方式中, 所述 R^x 选自环戊基、环己基、环己烯基、环庚基、四氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基、9H-茛-9-基或哌啶基。

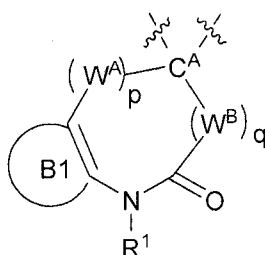
[0086] 在式 I-A 的一个实施方式中, == 是单键, 两个 R^x 与连接它们的碳原子一起结合形成 3-9 元单环、9-14 元双环或 12-14 元三环芳基、杂芳基或杂环环系, 其中各杂芳环或杂环具有至多 3 个选自 O、S 和 N 的杂原子; 其中所述由两个 R^x 形成的环系任选被至多 5 个 R⁴ 取代基取代。

[0087] 在式 I-A 的一个实施方式中, 所述环系选自 9H-茛-9-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢-2H-噻喃-4-基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环己烯基、哌啶基或 1-苄基-哌啶-4-基。

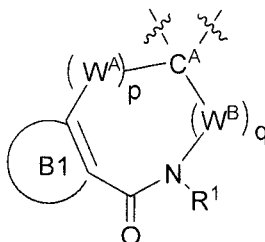
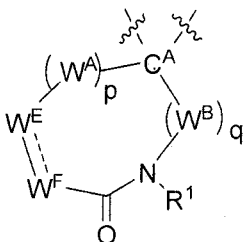
[0088] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, 环 A 选自:



A-i



A-ii;



A-iii

或

A-iv;

其中:

p 是 0-2;

q 是 0-2; 条件是 $p+q \leq 2$;

各 W^A 和 W^B 独立地选自 NR^1 、O、S、SO、 SO_2 、 $C(R^1)_2$ 或 $=CR^1$ (当 p 或 q 是 2);

 W^E 是 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$;

W^F 不存在或选自 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$; 条件是 W^E 和 W^F 二者不同时是 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$;

环 B1 是任选被至多 5 个 R^1 取代基取代的苯环或 5-6 元杂芳环;

并且

 R^1 如本文所定义。

[0089] 在式 I 或 I-A 的另一个实施方式中, 环 A 具有式 A-i.

[0090] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, 环 A 具有式 A-ii.

[0091] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, 环 A 具有式 A-iii.

[0092] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, 环 A 具有式 A-iv.

[0093] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, W^E 和 W^F 二者都是 $=C(R^1)$.

[0094] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, W^E 是 $=C(R^1)-$ 且 W^F 是 $=N-$.

[0095] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, p 是 0 且 q 是 0.

[0096] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, p 是 1 且 q 是 0.

[0097] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, p 是 0 且 q 是 2.

[0098] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, W^A 是 NR^1 .

[0099] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, W^A 是 O.

[00100] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, W^A 是 $C(R^1)_2$.

[00101] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, W^A 是 $C(R^1)_2$ 且 R^1 是氢.

[00102] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, W^B 是 NR^1 .

[00103] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, W^B 是 O。

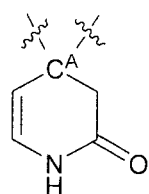
[00104] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, W^B 是 $C(R^1)_2$ 。

[00105] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, W^B 是 $C(R^1)_2$ 且 R^1 是氢。

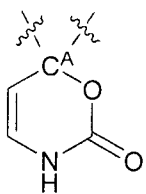
[00106] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, p 是 2 且 W^A 是 $C(R^1)_2$ - $C(R^1)_2$ 或 $-CR^1=CR^1-$ 。

[00107] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, q 是 2 且 W^B 是 $C(R^1)_2$ - $C(R^1)_2$ 或 $-CR^1=CR^1-$ 。

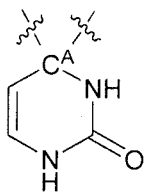
[00108] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, 环 A 选自:



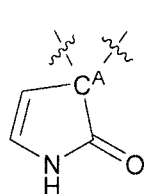
A-i-a



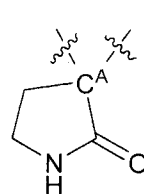
A-i-b



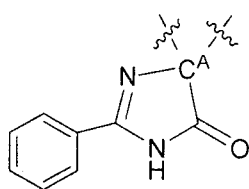
A-i-c



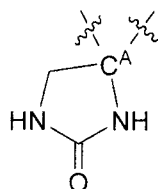
A-i-d



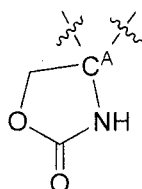
A-i-h



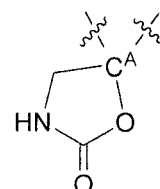
A-i-i



A-i-j

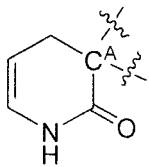


A-i-k 或 A-i-l;

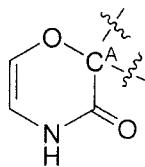


其中所述环任选被至多 4 个 R^1 取代基取代。

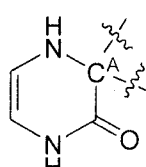
[00109] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, 环 A 选自:



A-i-e



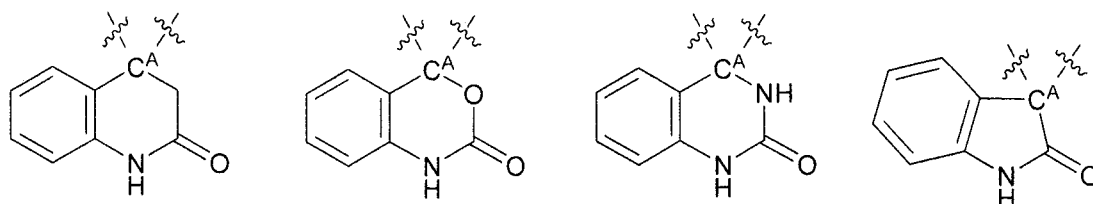
A-i-f



或 A-i-g;

其中所述环任选被至多 4 个 R^1 取代基取代。

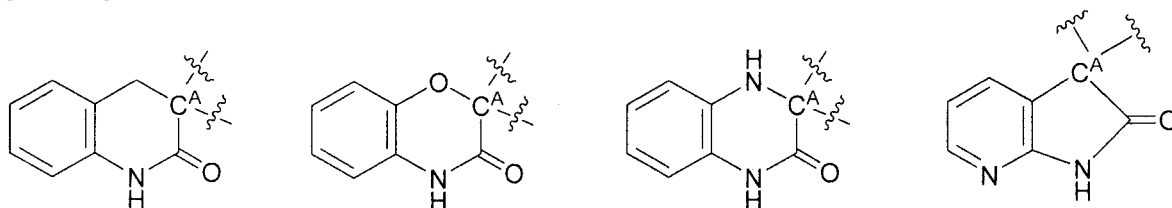
[00110] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, 环 A 选自:



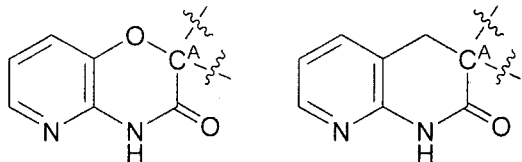
A-ii-a A-ii-b A-ii-c 或 A-ii-d;

其中所述环系任选被至多 4 个 R^1 取代基取代。

[00111] 在式 I 或 I-A 的一个实施方式中, 环 A 选自:



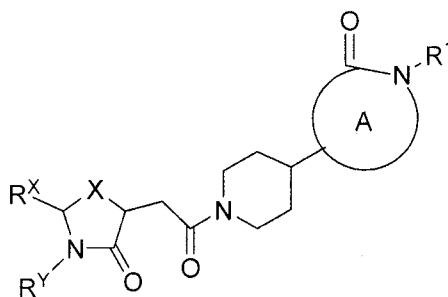
A-ii-e A-ii-f A-ii-g A-ii-h



A-ii-i 或 A-ii-j;

其中所述环系任选被至多 4 个 R^1 取代基取代。

[00112] 在式 I 或 I-A 的另一个实施方式中, 所述化合物是式 I-B 化合物:



I-B;

其中环 A 是任选与任选被至多 5 个 R^1 取代基取代的苯环或杂芳环稠合的 4-7 元杂环;

其中所述环 A, 除了氮环原子以外, 含有至多 2 个另外的选自 O、N 或 S 的环杂原子;

其中环 A, 除了氧代基团以外, 任选被至多 5 个 R^1 取代基取代;

R^1 、 R^X 、 R^Y 和X如本文所定义。

[00113] 在式 I-B 的一个实施方式中, R^Y 是任选被一个或多个卤素取代的 C1-C6 脂族基、OH、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷氧羰基或二-(C1-C4 烷基)氨基-。

[00114] 在式 I-B 的一个实施方式中, R^Y 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基、2-甲基-丙基、2-甲氧基-乙基、3-乙氧丙基、1-(甲氧羰基)-3-甲基-丁基、1-(羟甲基)-3-甲基-丁基、烯丙基、乙炔基、2-(二乙氨基)乙基、1-甲基-2-甲氧基-乙基、3-羟基-2,2-二甲基-丙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟-丙基或 2,2,3,3,3-五氟-丙基。

[00115] 在式 I-B 的一个实施方式中, R^Y 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基或 2-甲基-丙基。

[00116] 在式 I-B 的一个实施方式中, R^Y 是 C3-C8 环脂族基或 C3-C8 环脂族基取代的 C1-C6 脂族基-。

[00117] 在式 I-B 的一个实施方式中, R^Y 是 C3-C6 环烷基或是 C3-C6 环烷基取代的 C1-C6 烷基-。

[00118] 在式 I-B 的一个实施方式中, R^Y 是环丙基、环己基、环己基甲基-、环丙基甲基-或环己基乙基-。

[00119] 在式 I-B 的一个实施方式中, R^Y 是吡啶基(C1-C6)烷基-、四氢呋喃基(C1-C6 烷基)-、N-(C1-C4 烷基)-吡咯烷基-(C1-C6 烷基)-。

[00120] 在式 I-B 的一个实施方式中, R^Y 是四氢呋喃-2-基-甲基-、吡啶-3-基-甲基-、吡啶-4-基-乙基-、吡啶-2-基-乙基-、吡啶-4-基-甲基-、1H-吡唑-5-基或 2-(N-甲基)-吡咯烷-2-基-乙基-。

[00121] 在式 I-B 的一个实施方式中, R^Y 是苯基或(苯基)-取代的 C1-C6 脂族基, 各自任选被至多 5 个 R^2 取代基取代, 所述 R^2 取代基独立地选自卤素或具有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂环。

[00122] 在式 I-B 的一个实施方式中, R^Y 是苯基、2,6-二氟苯基、苜基、4-氟苯基甲基-、4-吗啉代苯基-、2-哌啶基苯基-或苯乙基-。

[00123] 在式 I-B 的一个实施方式中, R^X 是任选被至多 5 个独立地选自以下的 R^3 取代基取代的芳环或杂芳环: C1-C6 脂族基、苯基、卤素、C3-C6 环脂族基, 或者是具有至多 3 个 R^U 取代基的 4-7 元杂环, 其中所述杂芳环或杂环具有至多 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

[00124] 在式 I-B 的一个实施方式中, R^X 是具有至多 2 个 R^3 取代基取代的苯基或吡啶基, 所述 R^3 取代基独立地选自卤素或 4-7 元杂环, 其中所述杂环任选被至多 2 个 R^U 取代基取代, 其中所述杂环具有至多 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

[00125] 在式 I-B 的一个实施方式中, R^X 是在 2 位被 4-7 元杂环取代且在 3 位被卤素取代的苯基。

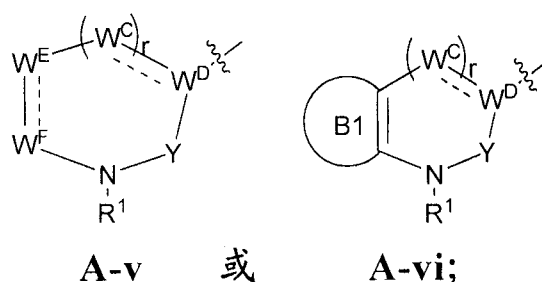
[00126] 在式 I-B 的一个实施方式中, R^X 是吡啶基、苯基或被以下基团取代的苯基: 哌嗪、4-甲基-哌嗪-1-基、4-乙基-哌嗪-1-基、4-丙基-哌嗪-1-基、4-丁基-哌嗪-1-基、4-异丙基-哌嗪-1-基、4-叔丁基哌嗪-1-基、4-环丙基哌嗪-1-基、4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基、4-羟基-哌啶基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、吗啉-4-基、1-*H*-吡唑-1-基、咪唑-1-基、吡咯烷-1-基、3-二甲氨基-吡咯烷-1-基、4-(哌啶-1-基)哌啶、吡啶基(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基或 1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基。

[00127] 在式 I-B 的一个实施方式中, R^X 是任选被一个或多个取代基取代的苯基或杂芳基, 所述取代基独立地选自 C1-C6 脂族基、氰基、卤素、卤代-C1-C6 脂族基-、芳基-C1-C6 脂族基-、杂芳基-C1-C6 脂族基-、芳烷氧基、二(C1-C6 脂族基)氨基-、-O-C1-C6 脂族基、-S(O)-C1-C6 脂族基或-S(O)₂-C1-C6 脂族基。

[00128] 在式 I-B 的一个实施方式中, R^X 是 C3-C7 环脂族或杂环脂族环, 其任选被至多 5 个 R^3 取代基取代且具有至多 3 个选自 O、N 或 S 的杂原子, 其中所述环任选与一个或多个苯环或杂芳环稠合。

[00129] 在式 I-B 的一个实施方式中, 所述稠合的环选自环戊基、环己基、环己烯基、环庚基、四氢-2*H*-吡喃基、四氢-2*H*-噻喃基、9*H*-芴-9-基或哌啶基。

[00130] 在式 I-B 的一个实施方式中, 环 A 选自:



其中:

W^C 是 $-C(R^1)_2$ 、 $C(O)$ 或 $=CR^1-$;

r 是 0-2;

W^D 是 N 或 $=C-$;

W^E 是 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$;

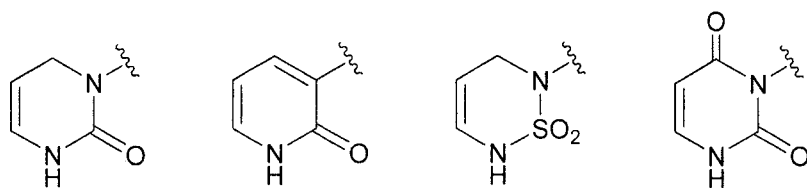
W^F 不存在或选自 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$; 条件是 W^E 和 W^F 二者不同时是 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$;

Y 是 $C(O)$ 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$;

环 $B1$ 是任选被至多 5 个 R^1 取代基取代的苯环或 5-6 元杂芳环;
并且 $==$ 是单键或双键;

R^1 如本文所定义。

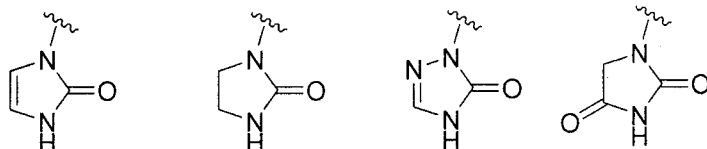
- [00131] 在式 I-B 的一个实施方式中, W^C 是 $-C(R^1)_2$ 。
- [00132] 在式 I-B 的另一个实施方式中, W^C 是 $=CR^1-$ 。
- [00133] 在式 I-B 的一个实施方式中, W^C 是 $C(O)$ 。
- [00134] 在式 I-B 的一个实施方式中, r 是 0。
- [00135] 在式 I-B 的一个实施方式中, r 是 1。
- [00136] 在式 I-B 的一个实施方式中, r 是 2。
- [00137] 在式 I-B 的一个实施方式中, W^D 是 N 。
- [00138] 在式 I-B 的一个实施方式中, W^D 是 $=C-$ 。
- [00139] 在式 I-B 的一个实施方式中, Y 是 $C(O)$ 。
- [00140] 在式 I-B 的一个实施方式中, Y 是 $S(O)$ 。
- [00141] 在式 I-B 的一个实施方式中, Y 是 $S(O)_2$ 。
- [00142] 在式 I-B 的一个实施方式中, 环 A 选自:



A-v-a A-v-b

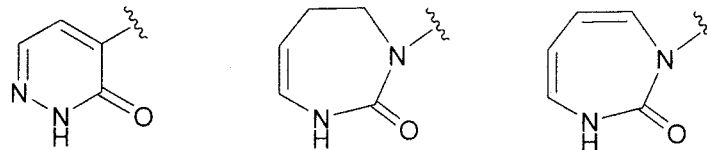
A-v-c

A-v-d



A-v-e

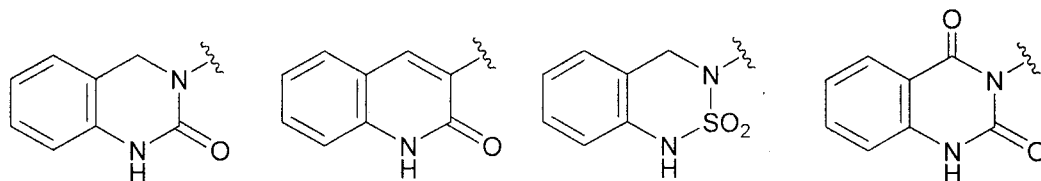
A-v-f A-v-g A-v-h



A-v-i A-v-j 或 A-v-k;

其中所述环任选被至多 4 个 R^1 取代基取代。

[00143] 在式 I-B 的一个实施方式中，环 A 选自：

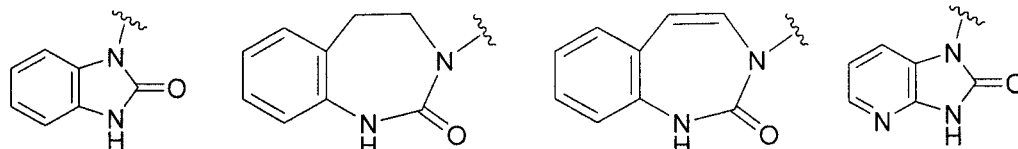


A-vi-a

A-vi-b

A-vi-c

A-vi-d

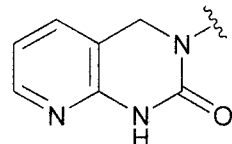


A-vi-e

A-vi-f

A-vi-g

A-vi-h



或 A-vi-i;

其中所述环任选被至多 4 个 R^1 取代基取代。

[00144] 在式 I-B 的一个实施方式中，环 A 任选被至多 5 个选自以下的取代基取代：C1-C6 脂族基、C1-C6 脂族基-氧基、C1-C6 卤代脂族基、CN、卤素、氧代、任选取代的 C3-C7 环脂族基，或者是任选取代的选自以下的环：苯基、呋喃基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷

基、咪唑基(imadazolyl)、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基。

[00145] 在式 I-B 的一个实施方式中, 在 R^1 中, Q 是键。

[00146] 在式 I-B 的一个实施方式中, 在 R^1 中, $Q-R^M$ 是 $Q-R'$ 。

[00147] 在式 I-B 的一个实施方式中, Q 存在且 R 是氢。

[00148] 在式 I-B 的一个实施方式中, Q 存在且 R 是 C1-C6 脂族基。

[00149] 在式 I-B 的一个实施方式中, R 是甲基、乙基、丙基或丁基。

[00150] 在式 I-B 的一个实施方式中, R' 是氢。

[00151] 在式 I-B 的一个实施方式中, R' 是 C1-C8 脂族基团, 其任选被至多 3 个取代基取代, 所述取代基选自卤素、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 或 $OCHF_2$, 其中所述 C1-C8 脂族基的至多两个亚甲基单元任选被以下基团代替: $-CO-$ 、 $-CONH(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-N(C1-C4 \text{ 烷基})CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(C1-C4 \text{ 烷基})CON(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 、 $-OCON(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 、 $-N(C1-C4 \text{ 烷基})CO-$ 、 $-S-$ 、 $-N(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 、 $-SO_2N(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 、 $N(C1-C4 \text{ 烷基})SO_2-$ 或 $-N(C1-C4 \text{ 烷基})SO_2N(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 。

[00152] 在式 I-B 的一个实施方式中, R' 是 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的单环, 其中 R' 任选被至多 3 个取代基取代, 所述取代基选自卤素、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 或 C1-C6 烷基, 其中所述 C1-C6 烷基的至多两个亚甲基单元任选被以下基团代替: $-CO-$ 、 $-CONH(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-N(C1-C4 \text{ 烷基})CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N(C1-C4 \text{ 烷基})CON(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 、 $-OCON(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 、 $-N(C1-C4 \text{ 烷基})CO-$ 、 $-S-$ 、 $-N(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 、 $-SO_2N(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 、 $N(C1-C4 \text{ 烷基})SO_2-$ 或 $-N(C1-C4 \text{ 烷基})SO_2N(C1-C4 \text{ 烷基})-$ 。

[00153] 在式 I-B 的一个实施方式中, R' 是 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的具有 0-5 独立地选自氮、氧或硫的杂原子的双环环

系；其中 R' 任选被至多 3 个取代基取代，所述取代基选自卤素、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂ 或 C1-C6 烷基，其中所述 C1-C6 烷基的至多两个亚甲基单元任选被以下基团代替：-CO-、-CONH(C1-C4 烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C1-C4 烷基)CO₂-、-O-、-N(C1-C4 烷基)CON(C1-C4 烷基)-、-OCON(C1-C4 烷基)-、-N(C1-C4 烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4 烷基)-、-SO₂N(C1-C4 烷基)-、N(C1-C4 烷基)SO₂- 或 -N(C1-C4 烷基)SO₂N(C1-C4 烷基)-。

[00154] 在式 I-B 的一个实施方式中，两次出现的 R' 与连接它们的原子一起结合形成任选取代的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的单环或双环，其中 R' 任选被至多 3 个取代基取代，所述取代基选自卤素、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂ 或 C1-C6 烷基，其中所述 C1-C6 烷基的至多两个亚甲基单元任选被以下基团代替：-CO-、-CONH(C1-C4 烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C1-C4 烷基)CO₂-、-O-、-N(C1-C4 烷基)CON(C1-C4 烷基)-、-OCON(C1-C4 烷基)-、-N(C1-C4 烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4 烷基)-、-SO₂N(C1-C4 烷基)-、N(C1-C4 烷基)SO₂- 或 -N(C1-C4 烷基)SO₂N(C1-C4 烷基)-。

[00155] 在一个实施方式中，本发明的化合物包括表 1 和表 1A 中的那些化合物。

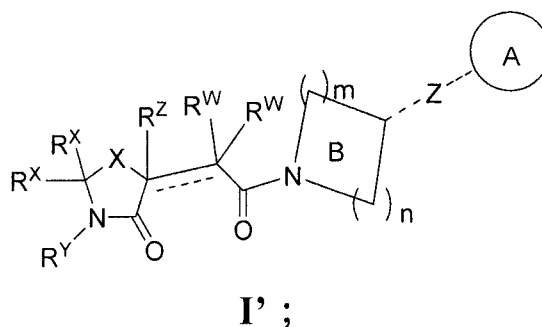
[00156] 在另一个实施方式中，本发明的化合物包括表 1 中的那些化合物。

[00157] 在另一个实施方式中，本发明的化合物包括表 1A 中的那些化合物。

[00158] 在另一个实施方式中，本发明的化合物包括表 1A 和表 1 中除化合物 85、97 和 105 外的那些化合物。

[00159] 在另一个实施方式中，本发明的化合物包括表 1 中除化合物 85、97 和 105 外的那些化合物。

[00160] 在一个实施方式中，本发明提供式 I' 化合物'：



其中：

X 是 S、SO 或 SO₂；

Z 存在或不存在；

其中：

当 Z 存在时，则环 A 通过单键与环 B 连接；

当 Z 不存在时，则环 A 与环 B 一起形成螺环环系；

环 A 是 4-7 元杂环或杂芳环或者 10-14 元双环杂环，其中环 A 具有 1-4 个选自 O、N 或 S 的杂原子；

其中环 A 任选被至多 5 个 R¹ 取代基取代；

m 是 1-3；

n 是 1-3；条件是 m+n ≤ 4；

R^Y 是芳基、杂芳基、环脂族基、C1-C6 脂族基、芳基-脂族基或环脂族基-脂族基；其中 R^Y 任选被至多 5 个 R² 取代基取代；

R^X 是氢、卤素、芳基、杂芳基、C1-C6 脂族基、芳基-C1-C6 脂族基、杂芳基-C1-C6 脂族基，其中 R^X 任选被至多 5 个 R³ 取代基取代；

或者，两个 R^X 与连接它们的碳原子一起结合形成 3-9 元环脂族基或杂环，其中所述杂环具有至多 3 个选自 O、S 和 N 的杂原子；其中所述环任选被至多 3 个 R³ 取代基取代；

其中所述由两个 R^X 形成的环任选被至多 5 个 R⁴ 取代基取代；

R^Z 不存在，是氢、CN、C1-C6 脂族基、卤代-C1-C6 脂族基、O-C1-C6 脂族基、O-(卤代-C1-C6 脂族基)、卤素、芳基-C1-C6 脂族基或杂芳基-C1-C6 脂族基；

==是单键或双键，条件是当其是双键时则 R^Z 和一个 R^W 不存在；

R^W 独立地是氢、卤素、氧代、C1-C6 脂族基、卤代-C1-C6 脂族基、O-C1-C6 脂族基、O-(卤代-C1-C6 脂族基)、芳基、芳基-C1-C6 脂族基、C3-C7 环脂族基；或者

两个 R^W 一起结合形成任选取代的 C3-C7 环脂族基或杂环，其中所述杂环具有至多 3 个选自 O、S 和 N 的杂原子；其中所述由两个 R^W 形成的环任选被至多 5 个 R^5 取代基取代；

其中每次出现的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地是 $Q-R^M$ ；

其中 Q 是键，或者是 C_1 - C_6 脂族链，其中 Q 的至多两个非相邻亚甲基单元任选被以下基团代替：CO、 CO_2 、COCO、CONR、OCONR、NRNR、NRNRCO、NRCO、 $NRCO_2$ 、NRCONR、SO、 SO_2 、 $NRSO_2$ 、 SO_2NR 、 $NRSO_2NR$ 、O、S 或 NR；

其中每次出现的 R^M 独立地选自 R' 、卤素、 NO_2 、CN、 OR' 、 SR' 、 $N(R')_2$ 、 $NR'C(O)R'$ 、 $NR'C(O)N(R')_2$ 、 $NR'CO_2R'$ 、 $C(O)R'$ 、 CO_2R' 、 $OC(O)R'$ 、 $C(O)N(R')_2$ 、 $OC(O)N(R')_2$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'SO_2N(R')_2$ 、 $C(O)C(O)R'$ 或 $C(O)CH_2C(O)R'$ ，其中每次出现的 R 独立地选自氢或任选取代的 C_{1-6} 脂族基团；

其中每次出现的 R' 独立地选自氢或任选取代的选自以下的基团： C_{1-8} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳环或具有 3-10 个环原子的杂环，或者其中 R 和 R' 与连接它们的原子一起结合或两次出现的 R' 与连接它们的原子一起结合形成具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5-8 元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环。

[00161] 在一个实施方式中，==是一条双键，且 R^Z 和一个 R^W 不存在。

[00162] 在另一个实施方式中，==是单键。在另一个实施方式中，一个 R^W 是氢，且另一个不是。在另一个实施方式中，两个 R^W 都是氢。

[00163] 在一个实施方式中, m 是 1 且 n 是 1。在另一个实施方式中, m 是 1 且 n 是 2。或者, m 是 2 且 n 是 1。或者, m 是 2 且 n 是 2。

[00164] 在另一个实施方式中, R^Z 是 C1-C6 烷基或卤代-C1-C6 烷基。或者, R^Z 是 -O-C1-C6 烷基。示例性 R^Z 包括氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe、OEt 等。

[00165] 在另一个实施方式中, R^W 是 C1-C6 烷基或卤代-C1-C6 烷基。或者, R^W 是 -O-C1-C6 烷基。示例性 R^W 包括氟、甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe、OEt 等。

[00166] 在另一个实施方式中, 两个 R^W 与连接它们的碳原子一起结合形成任选取代的 C3-C9 环烷基或 3-9 元杂环。示例性的这类环包括环丙基、环戊基或环己基。

[00167] 在一个实施方式中, R^Y 是任选被一个或多个卤素取代的 C1-C6 脂族基、OH、C1-C4 烷氧基、C1-C4 烷氧羰基或二-(C1-C4 烷基)氨基。示例性的实施方式包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、3,3-二甲基-丁基、3-甲基-丁基、2-甲基-丙基、2-甲氧基-乙基、3-乙氧丙基、1-(甲氧羰基)-3-甲基-丁基、1-(羟甲基)-3-甲基-丁基、烯丙基、乙炔基、2-(二乙氨基)乙基、1-甲基-2-甲氧基-乙基、3-羟基-2,2-二甲基-丙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟-丙基或 2,2,3,3,3-五氟-丙基。

[00168] 在另一个实施方式中, R^Y 是 C3-C8 环脂族基或 C3-C8 环脂族基取代的 C1-C6 脂族基。在一个实施方式中, R^Y 是 C3-C6 环烷基或 C3-C6 环烷基取代的 C1-C6 烷基。示例性实施方式包括环丙基、环己基、环己基甲基、环丙基甲基或环己基乙基。

[00169] 在另一个实施方式中, R^Y 是吡啶基(C1-C6)烷基、四氢呋喃基(C1-C6 烷基)、N-(C1-C4 烷基)-吡咯烷基-(C1-C6 烷基)。示例性实施方式包括四氢呋喃-2-基甲基、吡啶-3-基-甲基、吡啶-4-基-乙基、吡啶-2-基-乙基、吡啶-4-基-甲基、1H-吡唑-5-基或 2-(N-甲基)-吡咯烷-2-基-乙基。

[00170] 在另一个实施方式中， R^Y 是任选取代的苯基或(任选取代的苯基)-取代的 C1-C6 脂族基。示例性实施方式包括苯基、2,6-二氟苯基、苜基、4-氟苯基甲基或苯乙基。

[00171] 在一个实施方式中，两个 R^X 都是氢。

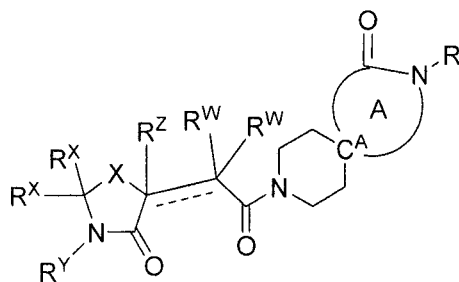
[00172] 在一个实施方式中， R^X 是苯基或如吡啶基的杂芳基，其中所述苯基或杂芳基任选被任选取代的具有至多 3 个选自 O、S 或 N 的杂原子的 3-7 元杂环或杂芳环取代。示例性 R^X 包括苯基、吡啶基或被以下基团取代的苯基：哌嗪、4-甲基-哌嗪-1-基、4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基、4-羟基-哌啶基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、吗啉-4-基、1-*H*-吡唑-1-基、咪唑-1-基或吡啶基。

[00173] 在另一个实施方式中， R^X 是任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的苯基或杂芳基：C1-C6 脂族基、氰基、卤素、卤代-C1-C6 脂族基、芳基-C1-C6 脂族基、杂芳基-C1-C6 脂族基、芳烷氧基、二(C1-C6 脂族基)氨基、O-C1-C6 脂族基、S(O)-C1-C6 脂族基或 S(O)₂-C1-C6 脂族基。

[00174] 在另一个实施方式中， R^X 是任选取代的 C3-C7 环脂族基或具有至多 3 个选自 O、N 或 S 的杂原子的杂环脂族基环，其中所述环任选与一个或多个苯环或杂芳环稠合。示例性的环包括环戊基、环己基、环己烯基、环庚基、四氢-2*H*-吡喃基、四氢-2*H*-噻喃基、9*H*-茛-9-基、哌啶基等。

[00175] 在另一个实施方式中，两个 R^X 与连接它们的碳原子一起结合形成任选取代的 3-9 元环脂族基或杂环基，单环，二环或三环。示例性实施方式包括 9*H*-茛-9-基、四氢-2*H*-吡喃-4-基、四氢-2*H*-噻喃-4-基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环己烯基、哌啶基或 1-苜基-哌啶-4-基。

[00176] 在另一个实施方式中，本发明提供式 I'-A 化合物：



I'-A;

其中:

环 A 是通过碳原子 C^A 与所述哌啶环形成螺环环系的 4-7 元杂环, 其中所述杂环任选与任选取代的苯环或杂芳环稠合;

其中所述环 A, 除了氮环原子以外, 含有至多 2 个另外的选自 O、N 或 S 的环杂原子;

其中环 A, 除了氧代基团以外, 任选被至多 5 个 R^1 取代基取代;

R^1 、 R^X 、 R^Y 、 R^Z 、 R^W 和 X 如上文所定义。

[00177] 在一个实施方式中, $\equiv$ 是一条双键, 且 R^Z 和一个 R^W 不存在;

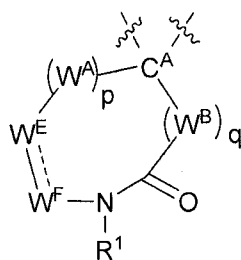
[00178] 在另一个实施方式中, $\equiv$ 是单键。

[00179] 在另一个实施方式中, R^Z 是 C1-C6 烷基或卤代-C1-C6 烷基。或者, R^Z 是 -O-C1-C6 烷基。示例性的 R^Z 包括甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe、OEt 等。

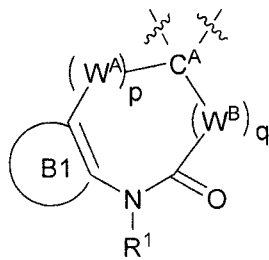
[00180] 在另一个实施方式中, R^W 是 C1-C6 烷基或卤代-C1-C6 烷基。或者, R^W 是 -O-C1-C6 烷基。示例性的 R^W 包括甲基、乙基、正丙基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe、OEt 等。

[00181] 在另一个实施方式中, 两个 R^W 与其连接的碳原子结合在一起形成任选取代的 C3-C9 环烷基或 3-9 元杂环。示例性的这类环包括环丙基、环戊基或环己基。

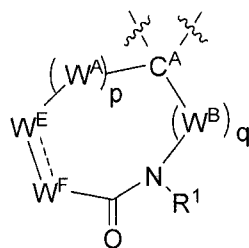
[00182] 在一个实施方式中, 环 A 选自:



A-i

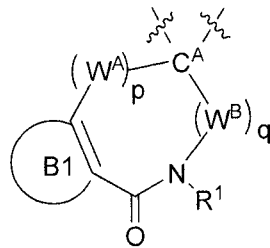


A-ii;



A-iii

或



A-iv;

其中:

p 是 0-2;

q 是 0-2; 条件是 $p+q \leq 2$;

各 W^A 和 W^B 独立地选自 NR^1 、O、S、SO、 SO_2 、 $C(R^1)_2$ 或 $=CR^1$ (当 p 或 q 是 2 时);

W^E 是 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$;

W^F 不存在或选自 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$; 条件是 W^E 和 W^F 二者不同时是 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$;

环 B1 是任选取代的苯环或 5-6 元杂芳环;

R^1 如上文所定义。

[00183] 在一个实施方式中, 环 A 具有式 A-i。在另一个实施方式中, 环 A 具有式 A-ii。或者, 环 A 具有式 A-iii。或者, 环 A 具有式 A-iv。

[00184] 在一个实施方式中, W^E 和 W^F 二者都是 $=C(R^1)$ 。在另一个实施方式中, W^E 是 $=C(R^1)-$ 且 W^F 是 $=N-$ 。

[00185] 在一个实施方式中, p 是 0 且 q 是 0。在另一个实施方式中, p 是 1 且 q 是 0。在另一个实施方式中, p 是 0 且 q 是 1。在再另一个实施方式中, p 和 q 二者都是 1。或者, p 是 0 且 q 是 2。或者, p 是 2 且 q 是 0。

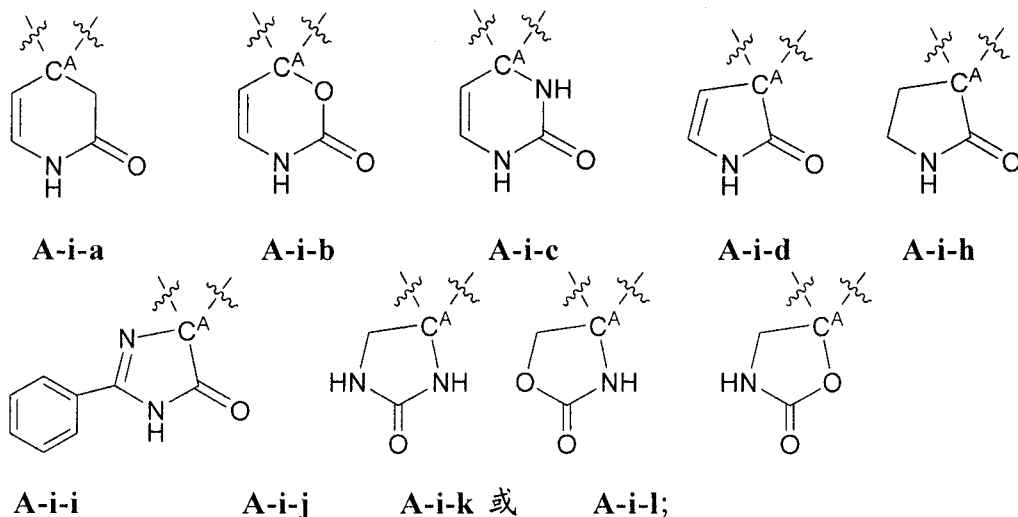
[00186] 在一个实施方式中, W^A 是 NR^1 。在另一个实施方式中, W^A 是 O。或者, W^A 是 $C(R^1)_2$ 。在一个实施方式中, R^1 是氢。

[00187] 在一个实施方式中, W^B 是 NR^1 。在另一个实施方式中, W^B 是 O。或者, W^B 是 $C(R^1)_2$ 。在一个实施方式中, R^1 是氢。

[00188] 在另一个实施方式中, p 是 2 且 W^A 是 $C(R^1)_2-C(R^1)_2$ 或 $CR^1=CR^1-$ 。

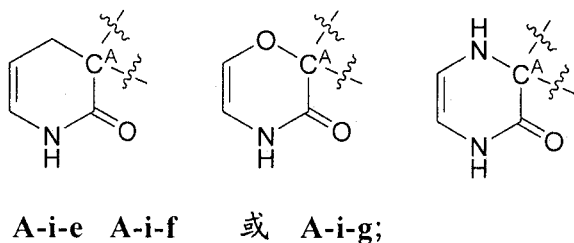
[00189] 在另一个实施方式中, q 是 2 且 W^B 是 $C(R^1)_2-C(R^1)_2$ 或 $CR^1=CR^1-$ 。

[00190] 在一个实施方式中, 环 A 选自:



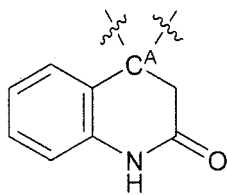
其中所述环任选被至多 4 个 R^1 取代基取代。

[00191] 在另一个实施方式中, 环 A 选自:

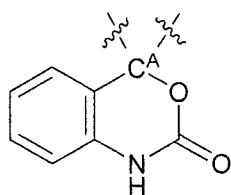


其中所述环任选被至多 4 个 R^1 取代基取代。

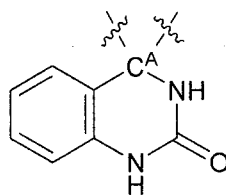
[00192] 在另一个实施方式中, 环 A 选自:



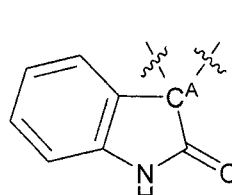
A-ii-a



A-ii-b



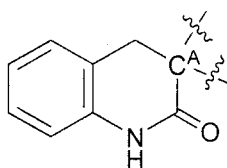
A-ii-c



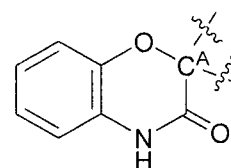
或 A-ii-d;

其中所述环系任选被至多 4 个 R^1 取代基取代。

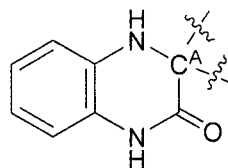
[00193] 在另一个实施方式中, 环 A 选自:



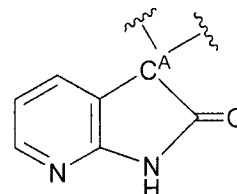
A-ii-e



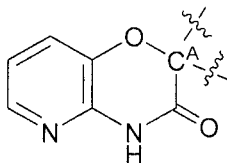
A-ii-f



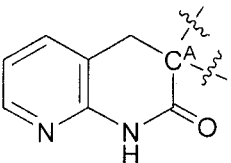
A-ii-g



A-ii-h



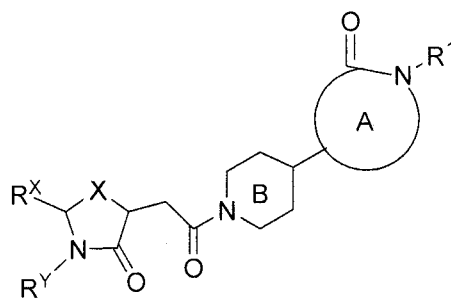
A-ii-i 或



A-ii-j;

其中所述环系任选被至多 4 个 R^1 取代基取代。

[00194] 在另一个实施方式中, 本发明的化合物具有式 I'-B:



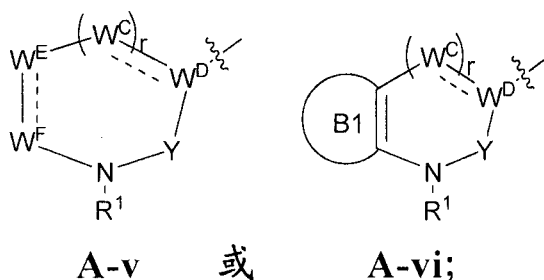
I'-B;

其中所述环 A, 除了氮环原子以外, 含有至多 2 个另外的选自 O、N 或 S 的环杂原子;

其中环 A, 除了氧代基团以外, 任选被至多 5 个 R^1 取代基取代;

R^1 、 R^X 、 R^Y 和 X 如上文所定义。

[00195] 在一个实施方式中, 环 A 选自:



其中:

W^C 是 $-C(R^1)_2$ 、 $C(O)$ 或 $=CR^1-$;

r 是 0-2;

W^D 是 N 或 $=C-$;

W^E 是 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$;

W^F 不存在, 或选自 $-C(R^1)_2$ 、 $=C(R^1)-$ 、 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$; 条件是 W^E 和 W^F 二者不同时是 $=N-$ 或 $-N(R^1)-$;

Y 是 $C(O)$ 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$;

环 $B1$ 是任选取代的苯环或杂芳环;

$=$ 是单键或双键;

R^1 如上文所定义。

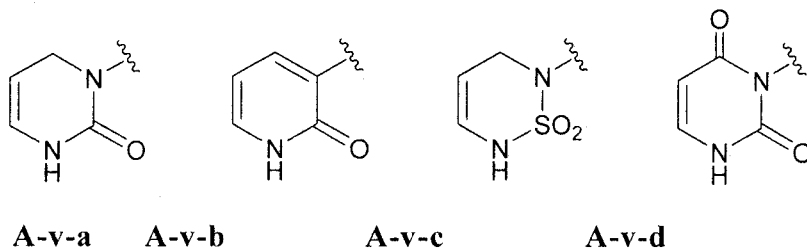
[00196] 在一个实施方式中, W^C 是 $-C(R^1)_2$ 。或者, W^C 是 $=CR^1-$ 。或者, W^C 是 $C(O)$ 。

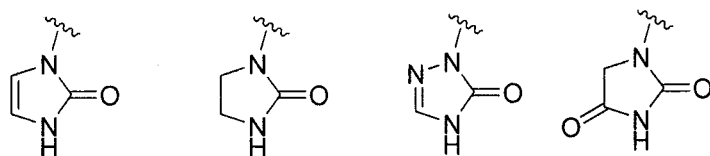
[00197] 在一个实施方式中, r 是 0。或者, r 是 1。或者, r 是 2。

[00198] 在另一个实施方式中, W^D 是 N 。或者, W^D 是 $=C-$ 。

[00199] 在一个实施方式中, Y 是 $C(O)$ 。或者, Y 是 $S(O)$ 。或者, Y 是 $S(O)_2$ 。

[00200] 在一个实施方式中, 环 A 选自:



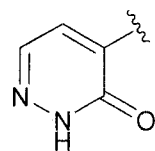


A-v-e

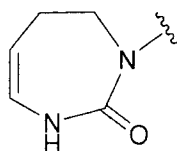
A-v-f

A-v-g

A-v-h

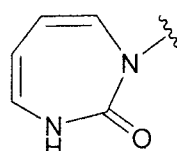


A-v-i



A-v-j

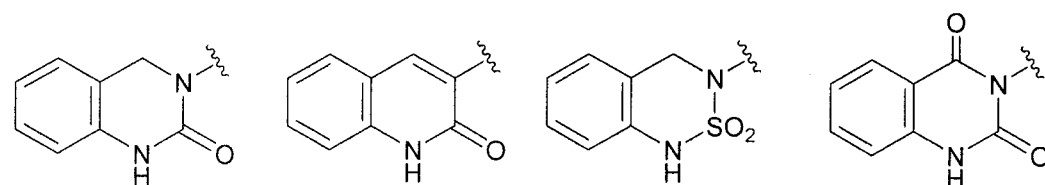
或



A-v-k;

其中所述环任选被至多 4 个 R^1 取代基取代。

[00201] 在一个实施方式中, 环 A 选自:

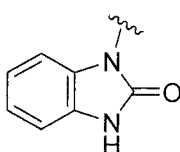


A-vi-a

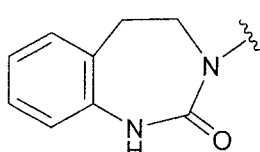
A-vi-b

A-vi-c

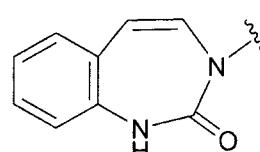
A-vi-d



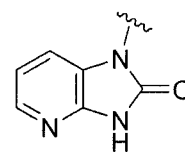
A-vi-e



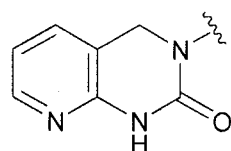
A-vi-f



A-vi-g



A-vi-h 或



A-vi-I;

其中所述环任选被至多 4 个 R^1 取代基取代。

[00202] 在一个实施方式中, 环 A 任选被至多 5 个选自以下的取代基取代: C1-C6 脂族基、C1-C6 脂族基-氧基、C1-C6 卤代脂族基、CN、卤素、氧代、任选取代的 C3-C7 环脂族基, 或者是任选取代的选自以下的环: 苯基、呋喃基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基。

[00203] 在一个实施方式中, Q 不存在。在另一个实施方式中, $Q-R^M$ 是 R^1 。

[00204] 在一个实施方式中，R 是氢。或者，R 是 C1-C6 脂族基。示例性的 R 包括 C1-C6 烷基，例如甲基、乙基、丙基或丁基。

[00205] 在一个实施方式中，R' 是氢。

[00206] 在一个实施方式中，R' 是 C1-C8 脂族基团，其任选被至多 3 个选自以下的取代基取代：卤素、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃ 或 OCHF₂，其中所述 C1-C8 脂族基的至多两个亚甲基单元任选被以下基团代替：-CO-、-CONH(C1-C4 烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C1-C4 烷基)CO₂-、-O-、-N(C1-C4 烷基)CON(C1-C4 烷基)-、-OCON(C1-C4 烷基)-、-N(C1-C4 烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4 烷基)-、-SO₂N(C1-C4 烷基)-、N(C1-C4 烷基)SO₂-或-N(C1-C4 烷基)SO₂N(C1-C4 烷基)-。

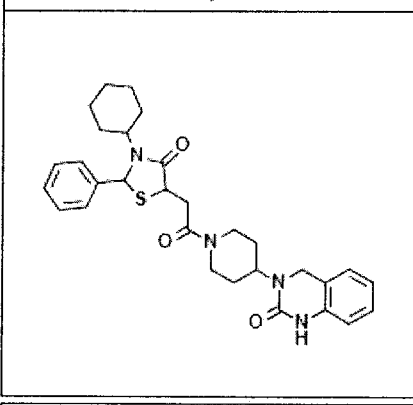
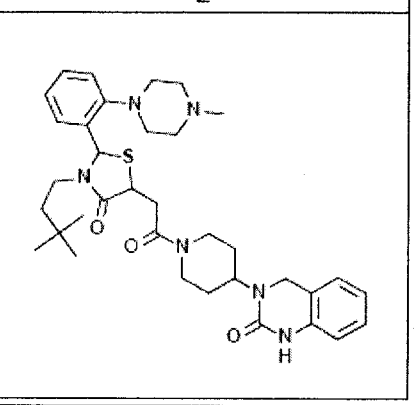
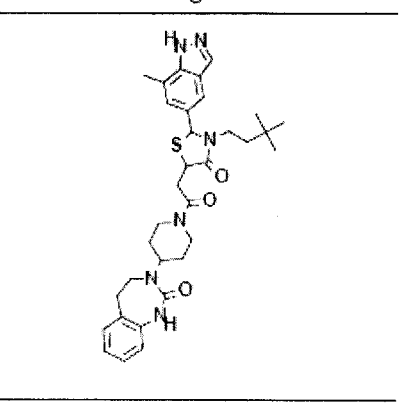
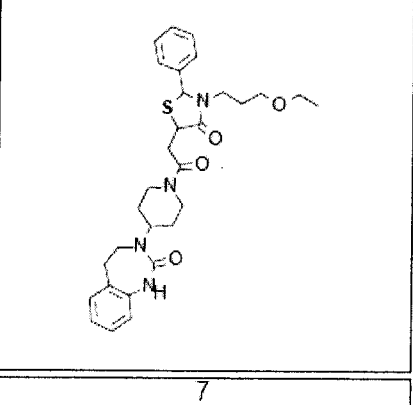
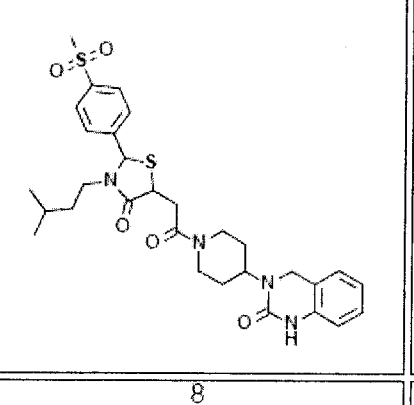
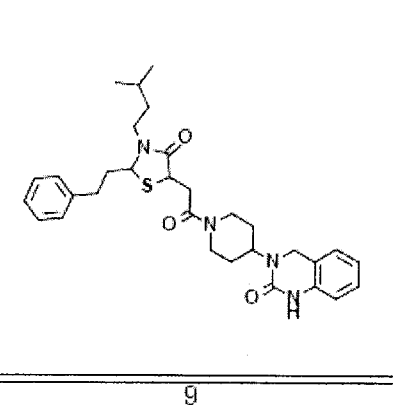
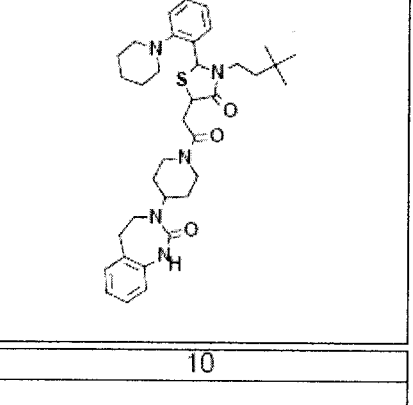
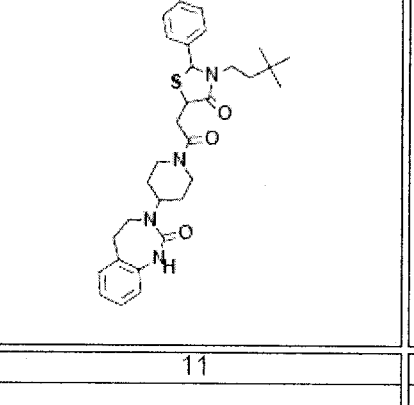
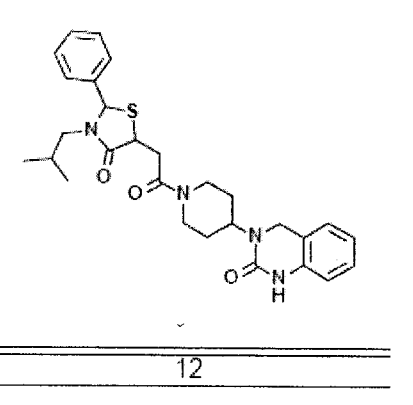
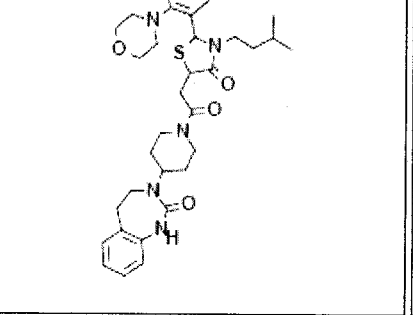
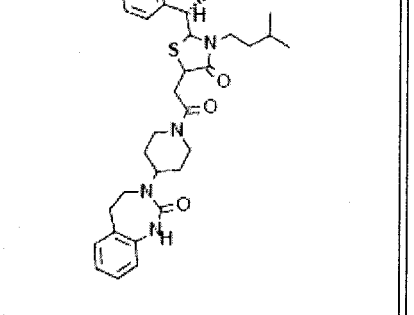
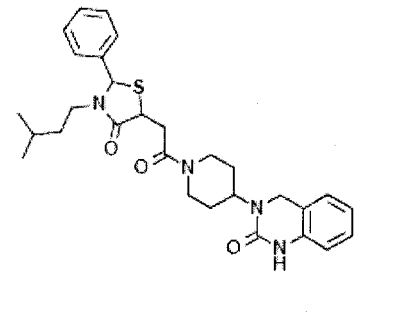
[00207] 在一个实施方式中，R' 是 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的具有 0-3 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的单环，其中 R' 任选被至多 3 个取代基取代，所述取代基选自卤素、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂ 或 C1-C6 烷基，其中所述 C1-C6 烷基的至多两个亚甲基单元任选被以下基团代替：-CO-、-CONH(C1-C4 烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C1-C4 烷基)CO₂-、-O-、-N(C1-C4 烷基)CON(C1-C4 烷基)-、-OCON(C1-C4 烷基)-、-N(C1-C4 烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4 烷基)-、-SO₂N(C1-C4 烷基)-、N(C1-C4 烷基)SO₂-或-N(C1-C4 烷基)SO₂N(C1-C4 烷基)-。

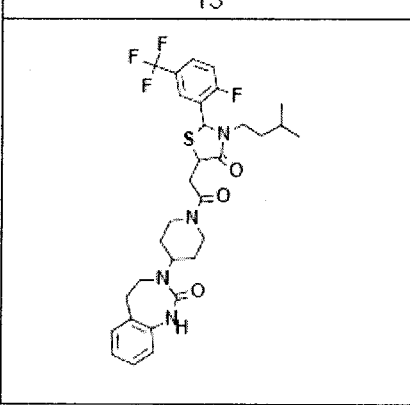
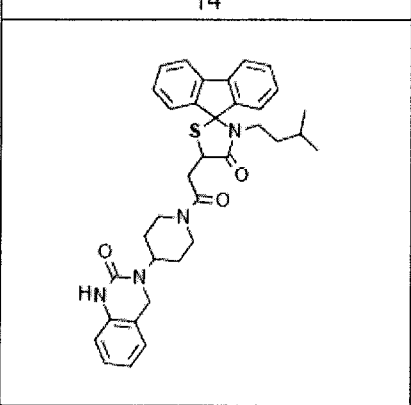
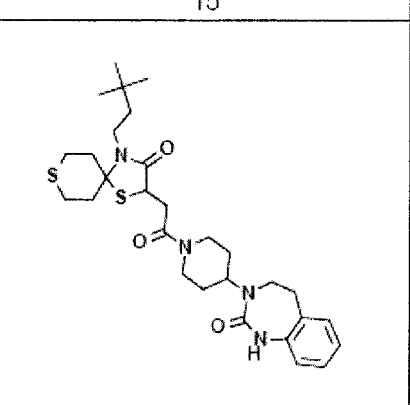
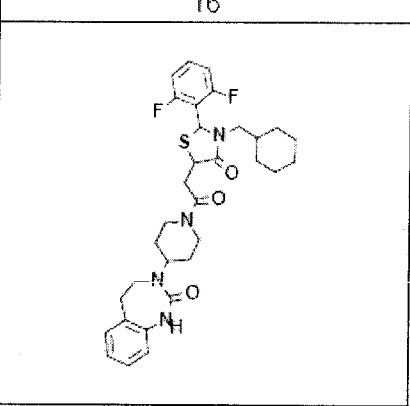
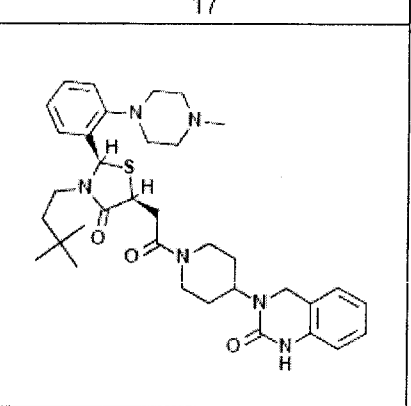
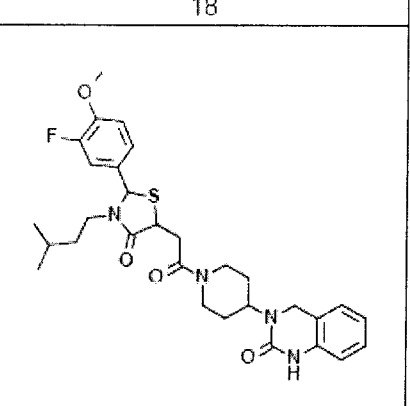
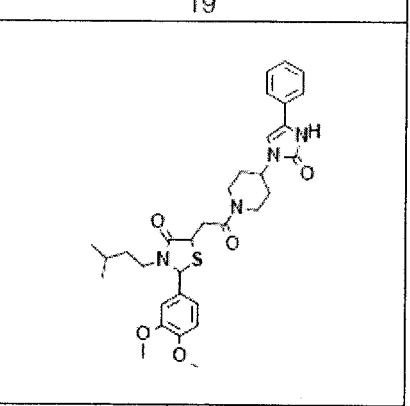
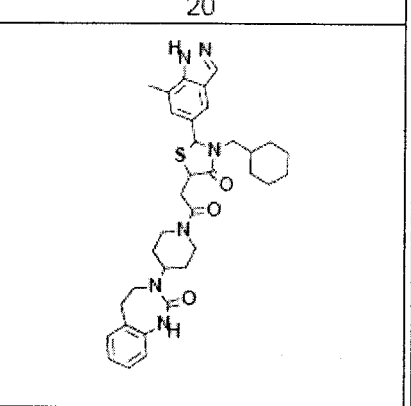
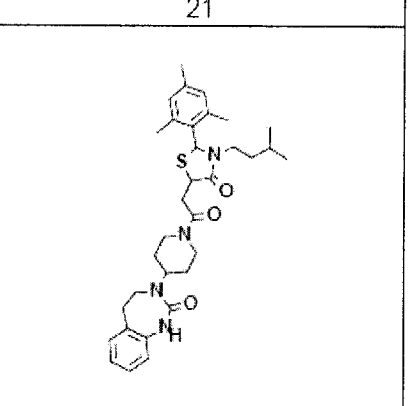
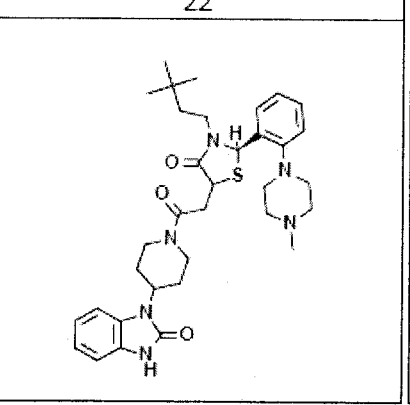
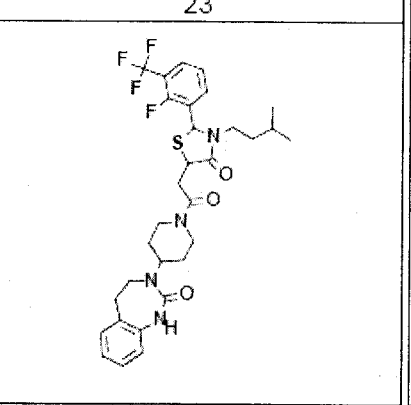
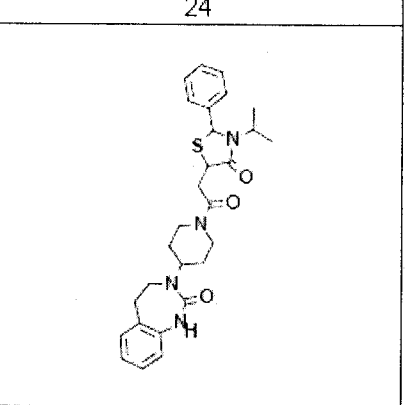
[00208] 在一个实施方式中，R' 是 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的具有 0-5 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的二环环系；其中 R' 任选被至多 3 个取代基取代，所述取代基选自卤素、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂ 或 C1-C6 烷基，其中所述 C1-C6 烷基的至多两个亚甲基单元任选被以下基团代替：-CO-、-CONH(C1-C4 烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C1-C4 烷基)CO₂-、-O-、-N(C1-C4 烷基)CON(C1-C4 烷基)-、-OCON(C1-C4 烷基)-、-N(C1-C4 烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4 烷基)-、-SO₂N(C1-C4 烷基)-、N(C1-C4 烷基)SO₂-或-N(C1-C4 烷基)SO₂N(C1-C4 烷基)-。

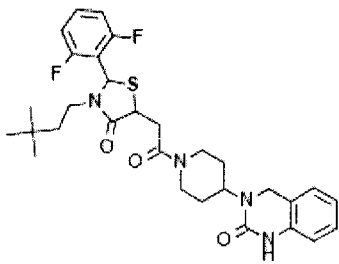
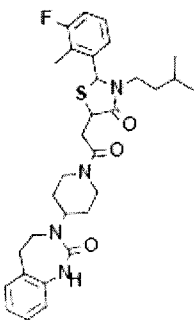
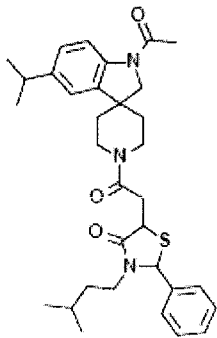
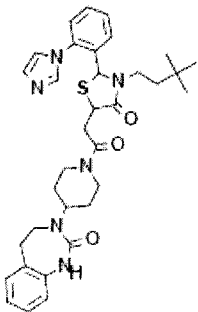
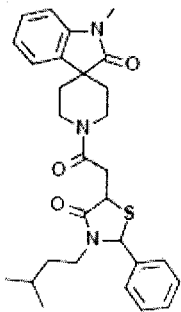
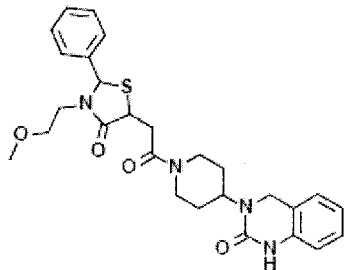
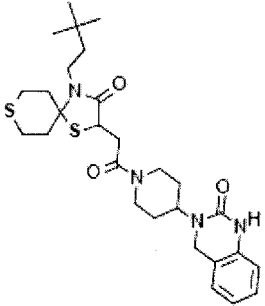
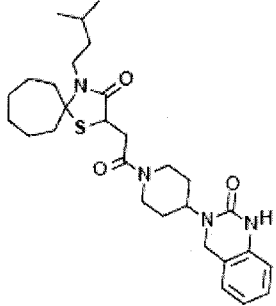
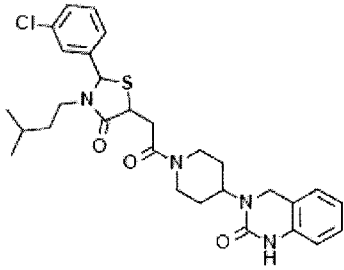
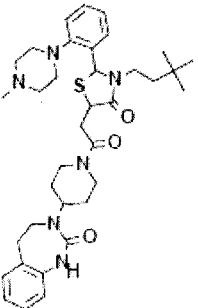
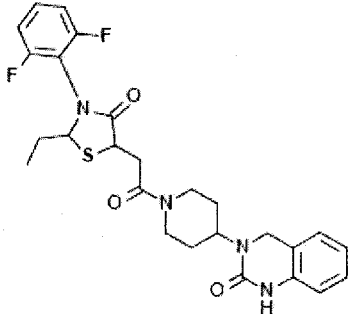
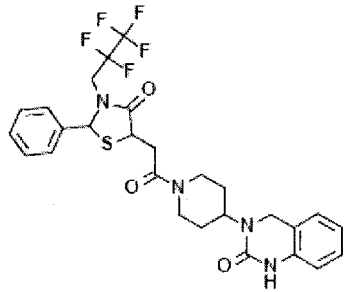
[00209] 在一个实施方式中，两次出现的 R'与连接它们的原子一起结合形成任选取代的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的单环或双环，其中 R'任选被至多 3 个取代基取代，所述取代基选自卤素、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂或 C1-C6 烷基，其中所述 C1-C6 烷基的至多两个亚甲基单元任选被以下基团代替：-CO-、-CONH(C1-C4 烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C1-C4 烷基)CO₂-、-O-、-N(C1-C4 烷基)CON(C1-C4 烷基)-、-OCON(C1-C4 烷基)-、-N(C1-C4 烷基)CO-、-S-、-N(C1-C4 烷基)-、-SO₂N(C1-C4 烷基)-、N(C1-C4 烷基)SO₂-或 -N(C1-C4 烷基)SO₂N(C1-C4 烷基)-。

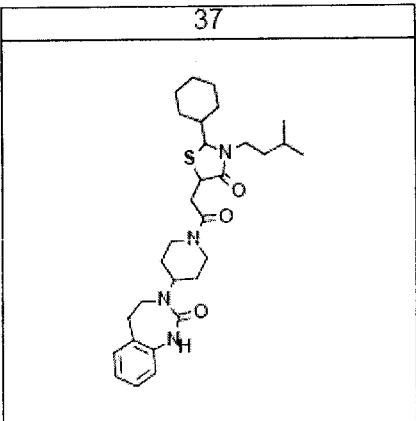
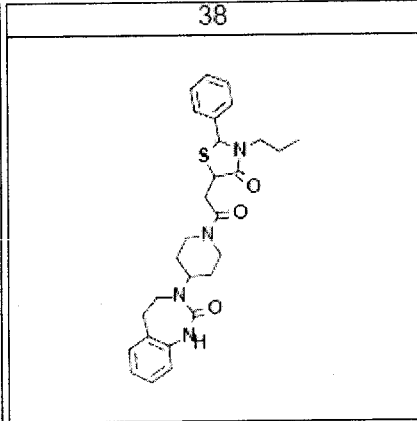
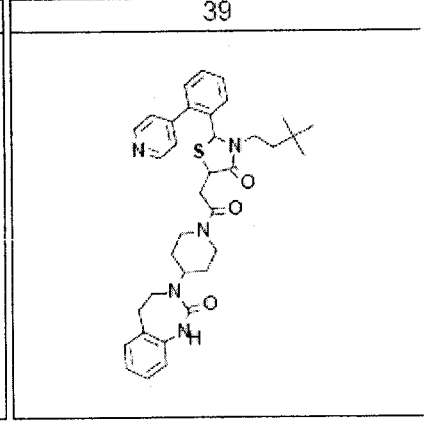
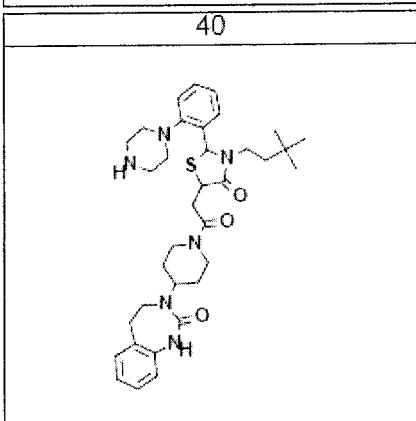
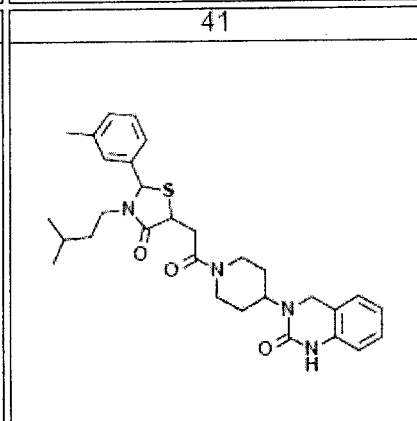
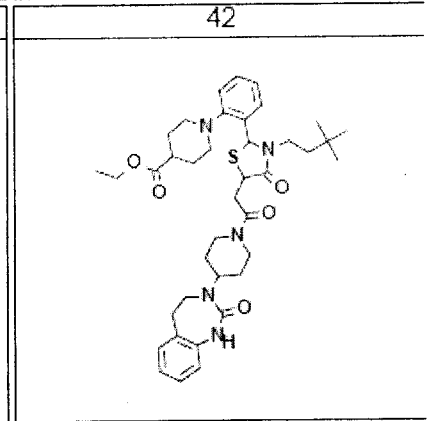
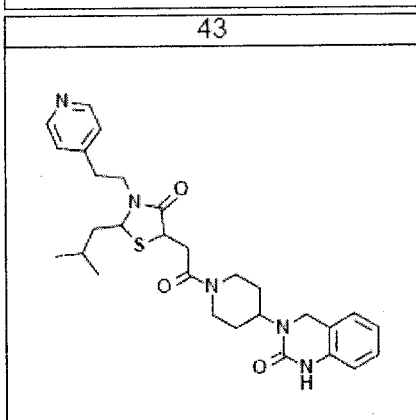
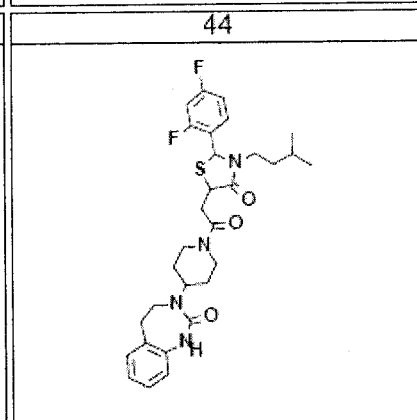
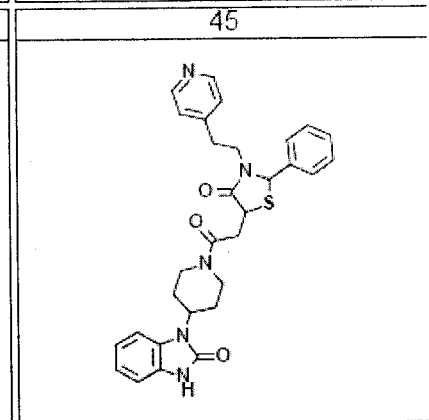
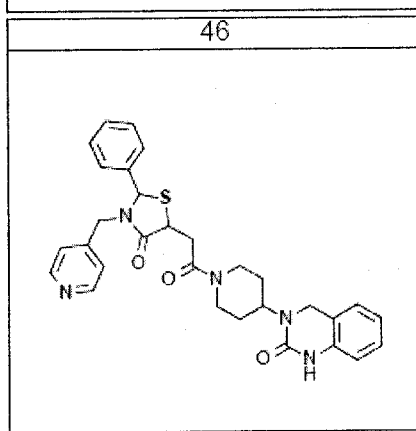
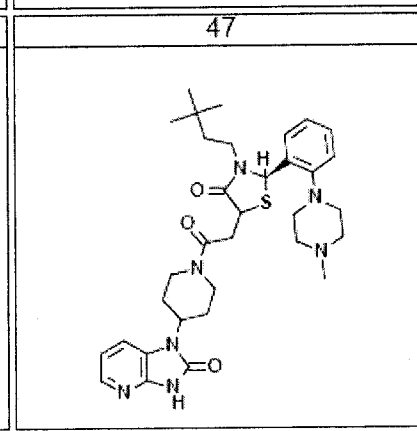
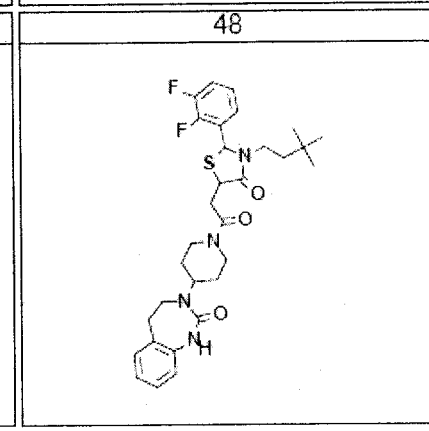
[00210] 示例性的本发明化合物显示于下表 1 和表 1A。

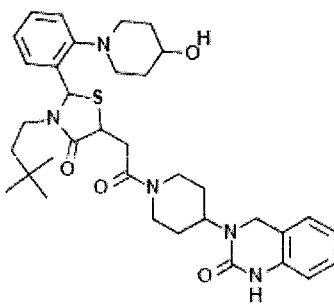
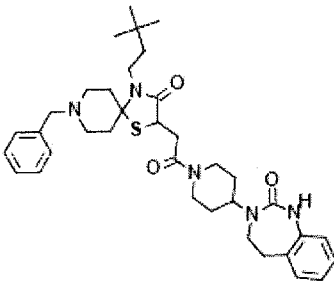
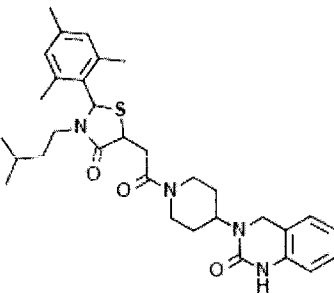
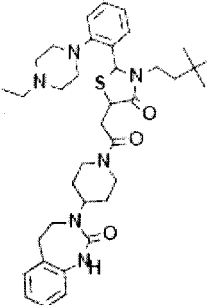
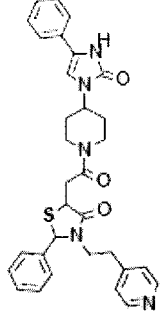
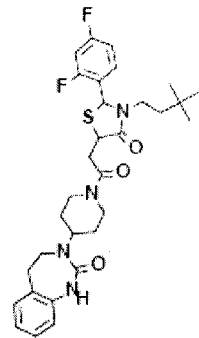
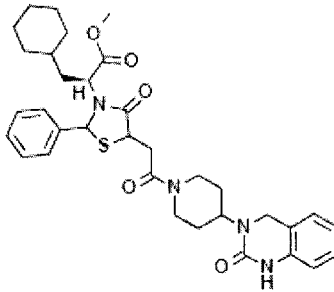
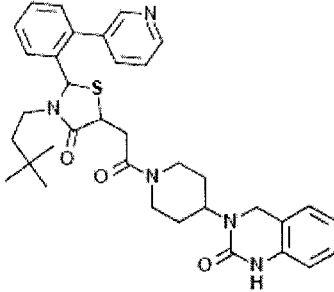
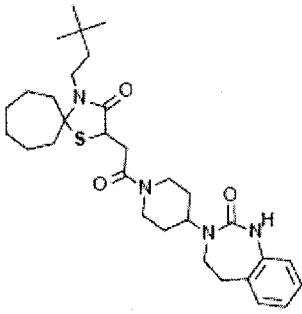
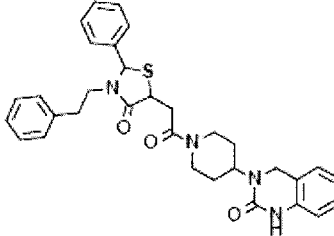
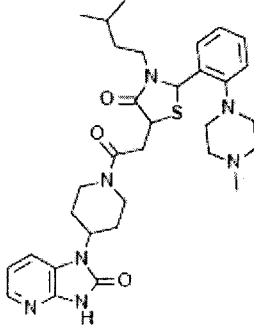
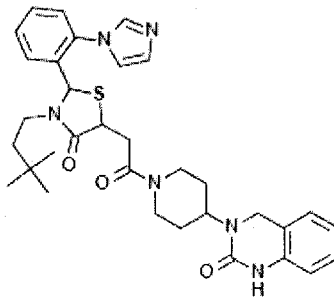
表 1:

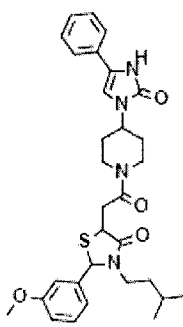
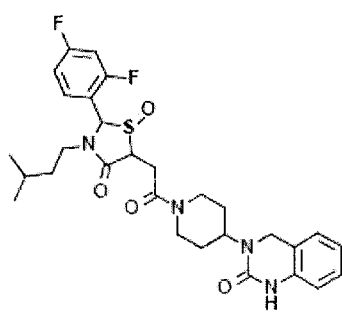
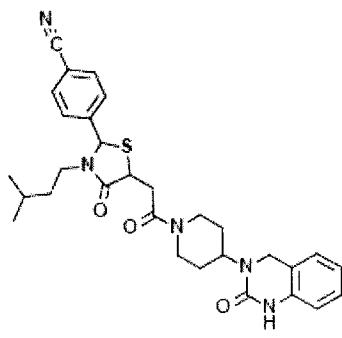
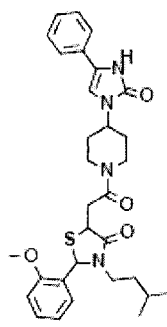
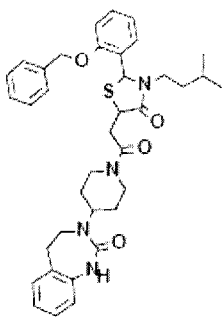
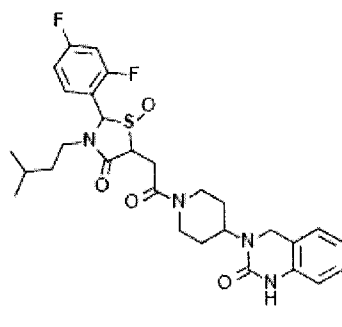
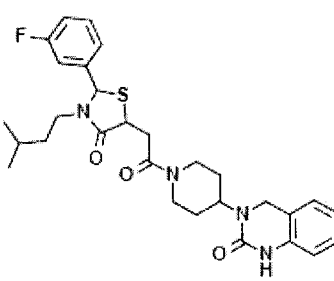
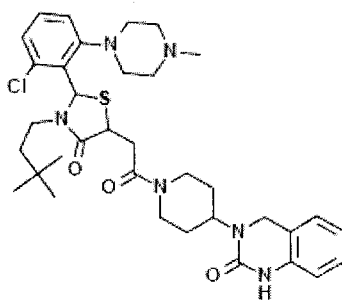
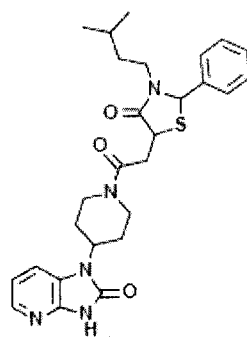
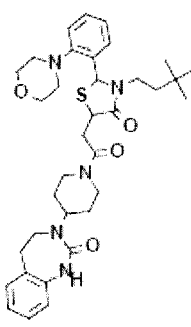
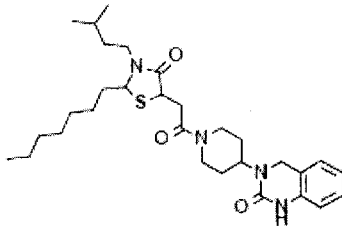
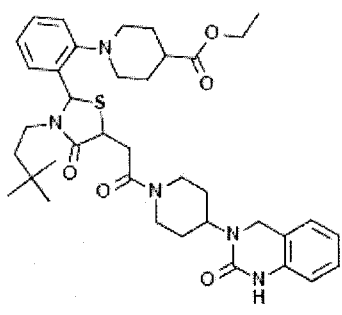
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		

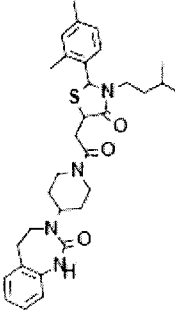
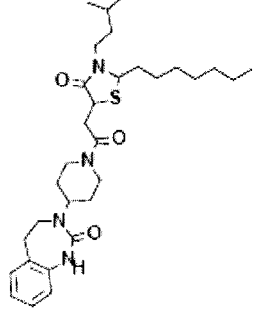
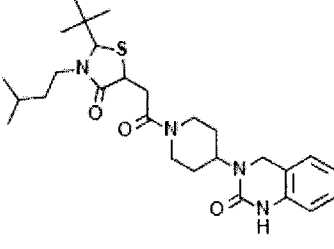
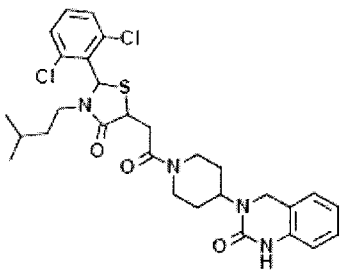
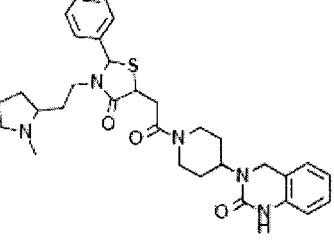
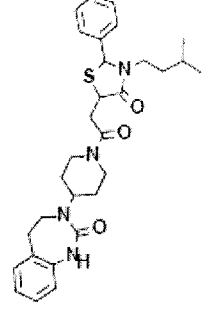
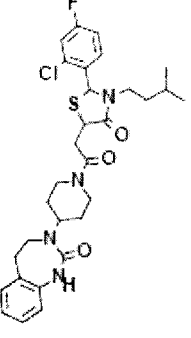
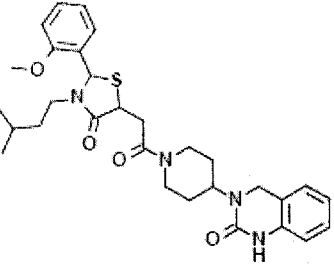
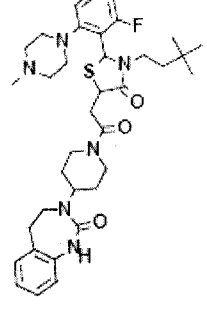
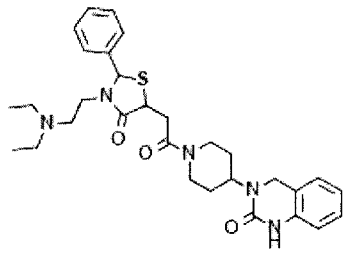
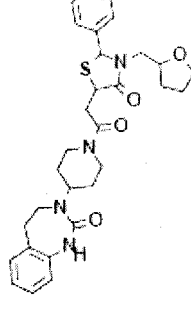
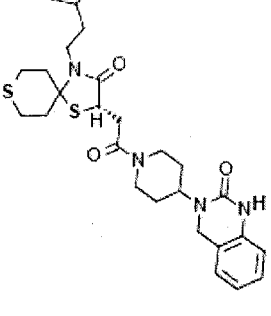
13	14	15
		
16	17	18
		
19	20	21
		
22	23	24
		

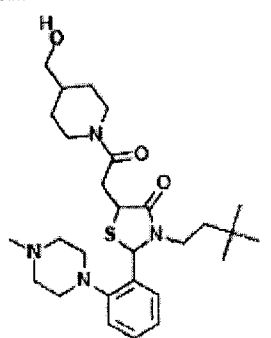
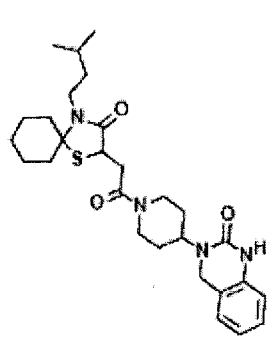
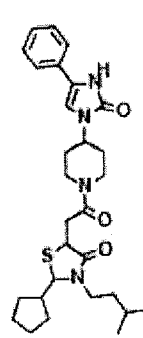
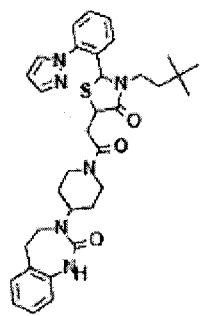
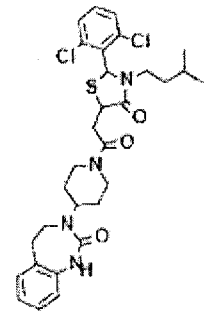
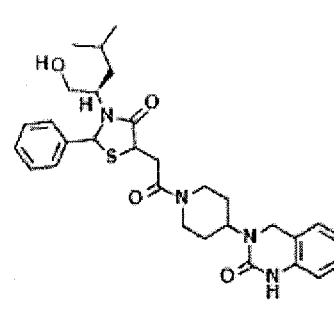
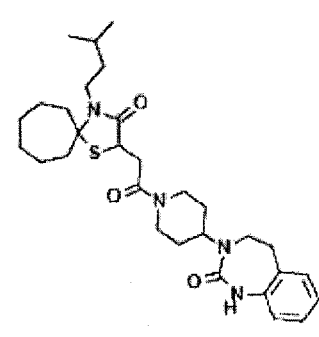
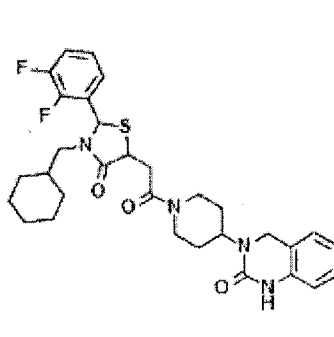
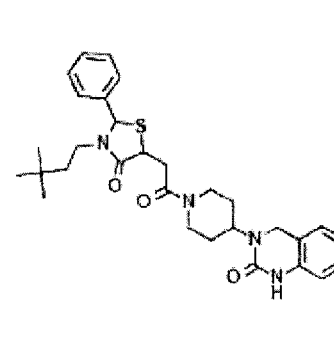
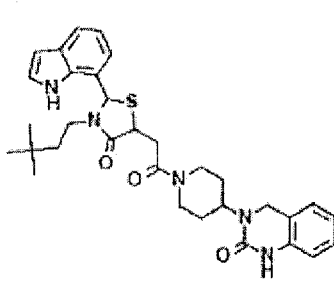
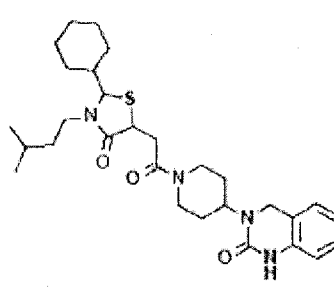
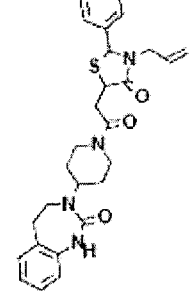
25	26	27
		
28	29	30
		
31	32	33
		
34	35	36
		

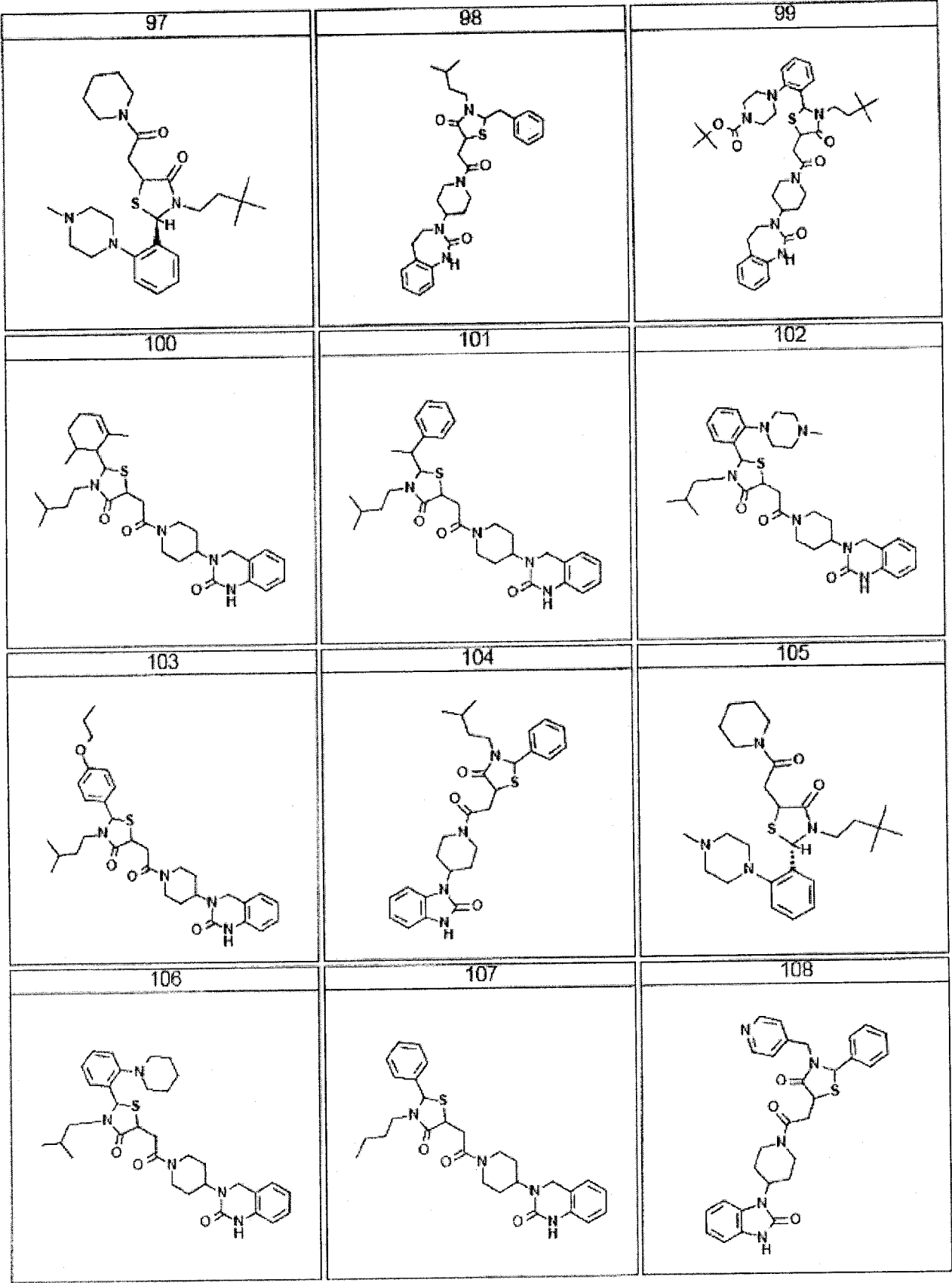
37 	38 	39 
40 	41 	42 
43 	44 	45 
46 	47 	48 

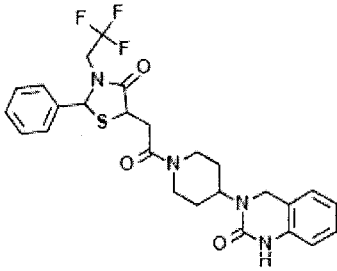
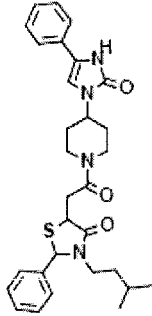
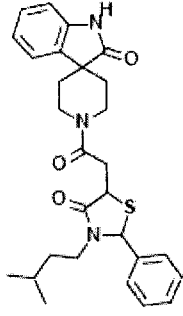
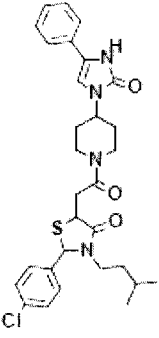
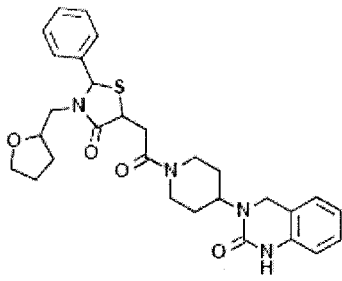
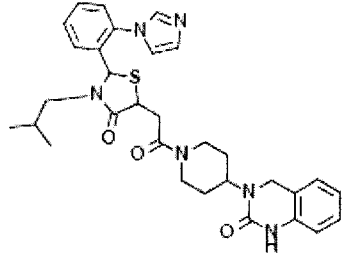
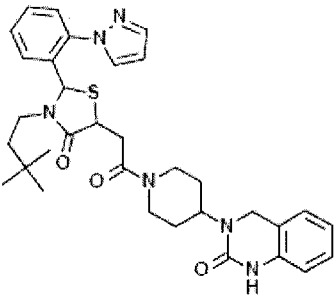
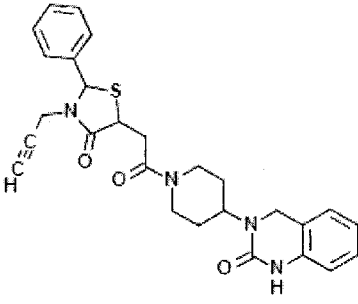
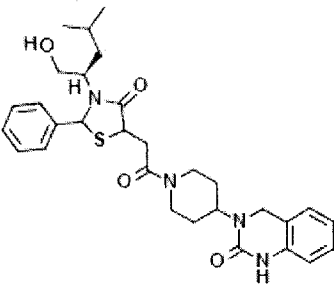
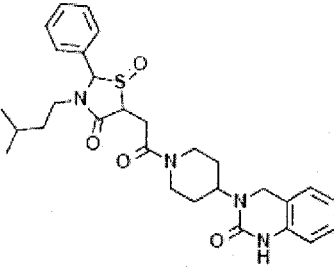
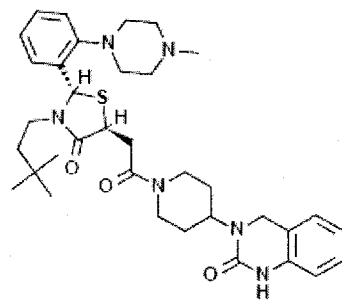
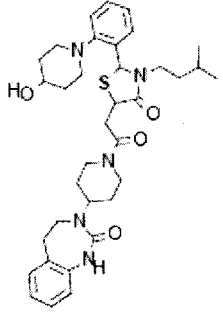
49	50	51
		
52	53	54
		
55	56	57
		
58	59	60
		

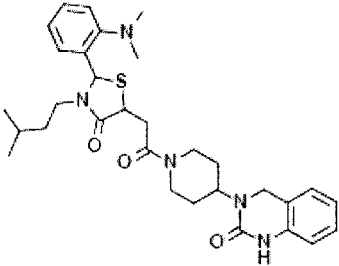
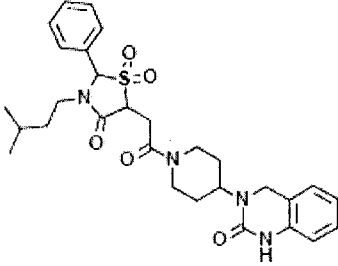
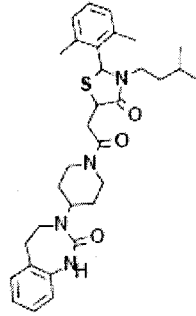
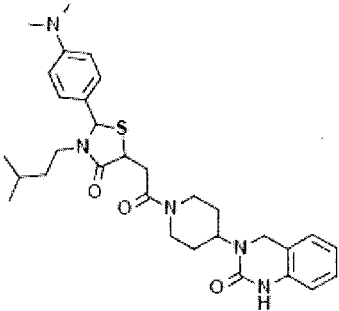
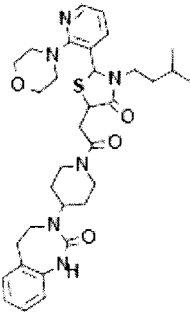
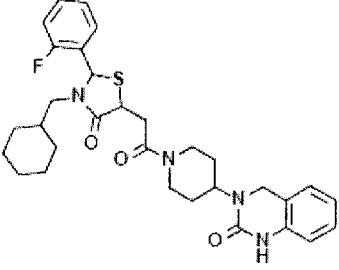
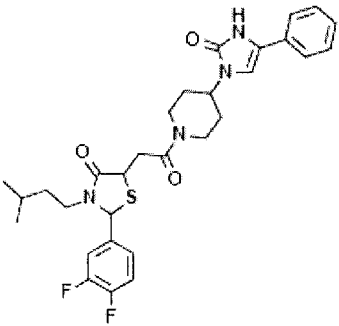
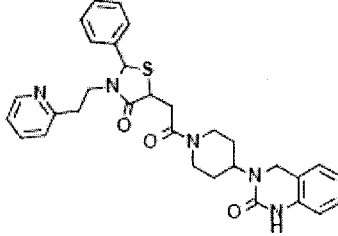
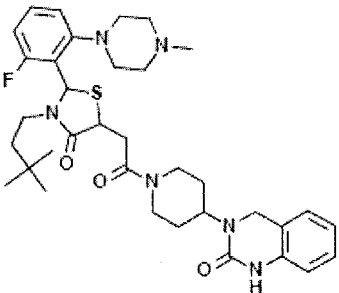
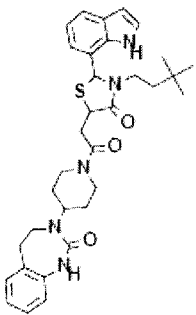
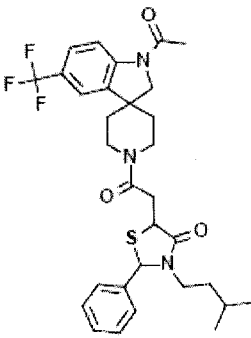
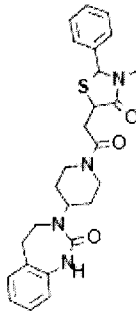
61	62	63
		
64	65	66
		
67	68	69
		
70	71	72
		

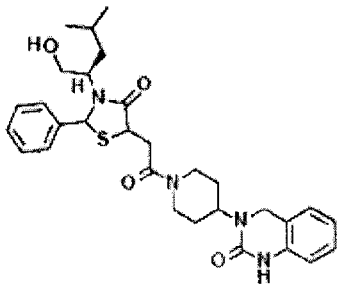
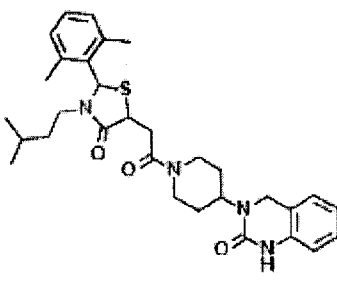
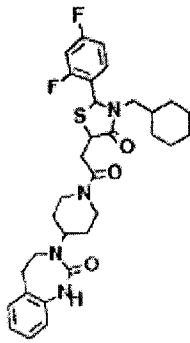
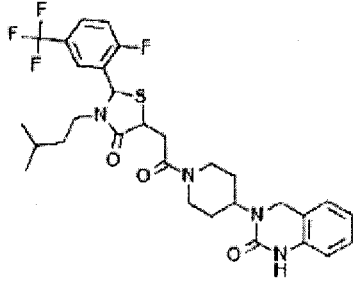
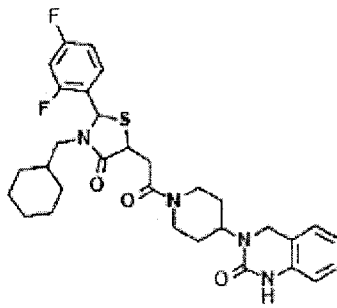
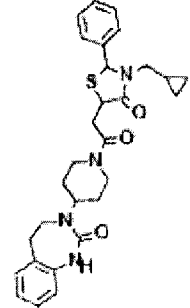
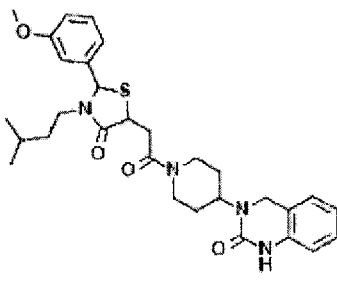
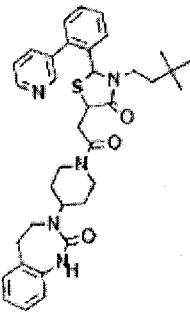
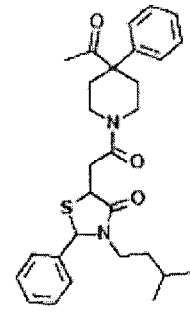
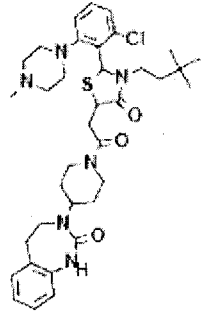
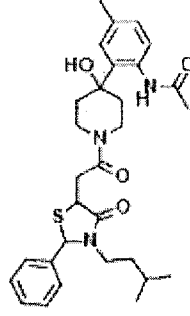
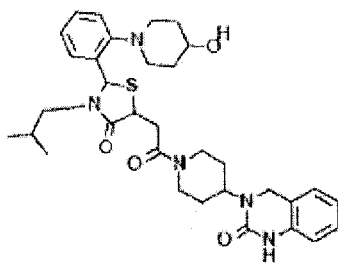
73 	74 	75 
76 	77 	78 
79 	80 	81 
82 	83 	84 

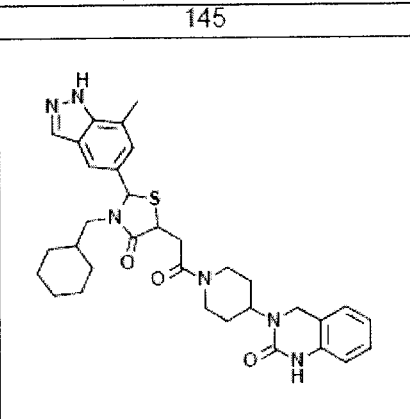
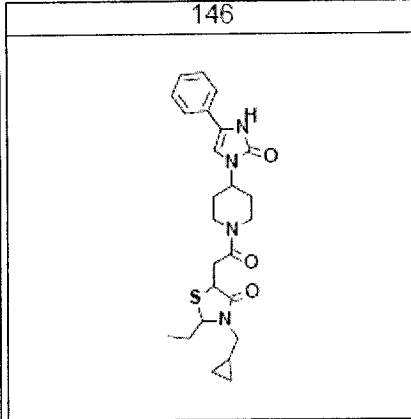
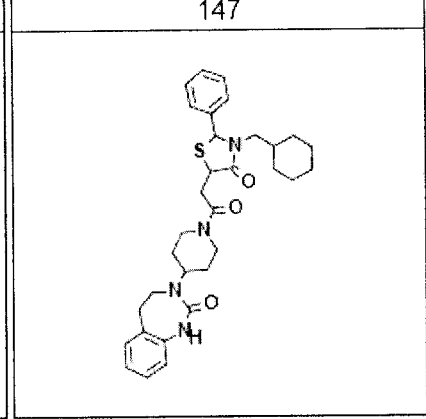
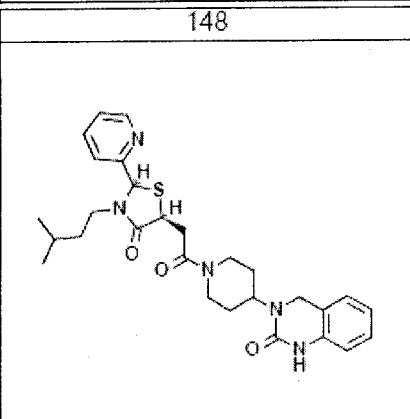
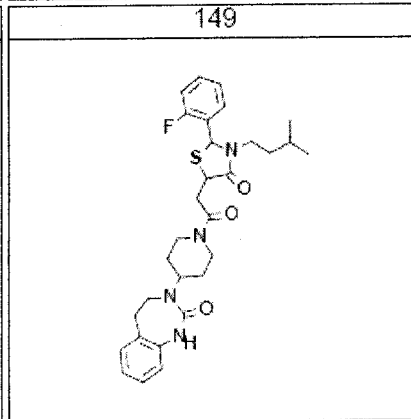
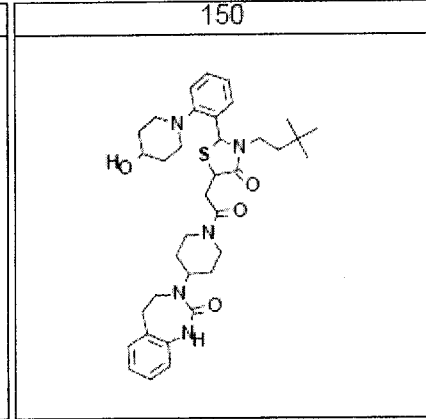
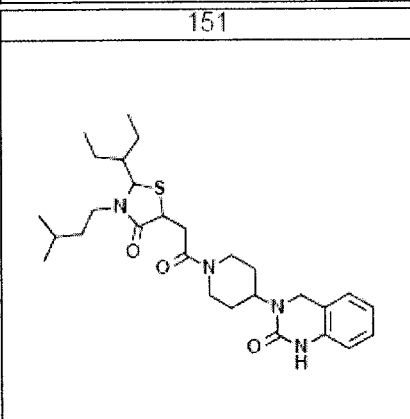
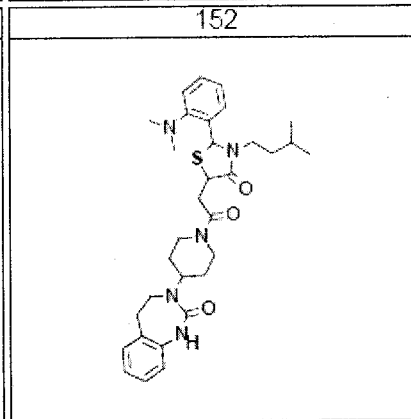
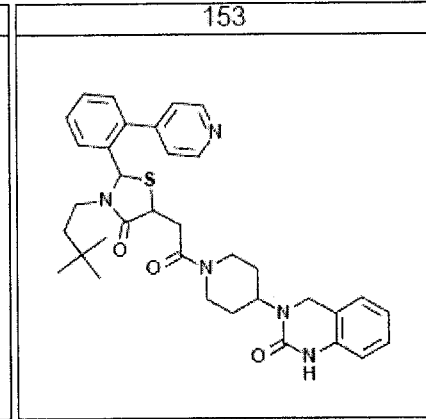
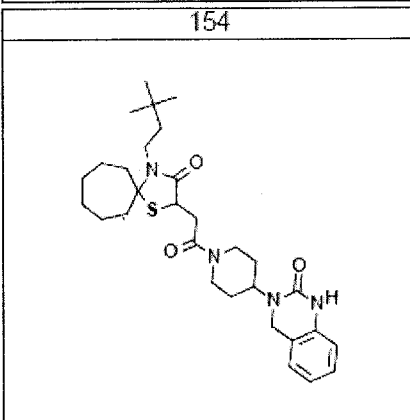
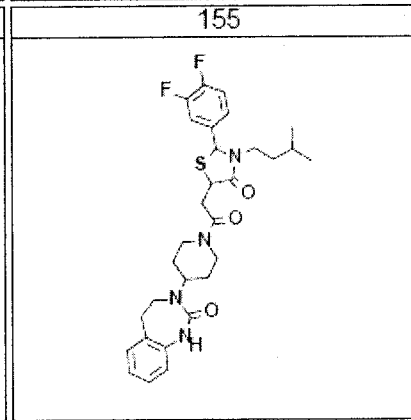
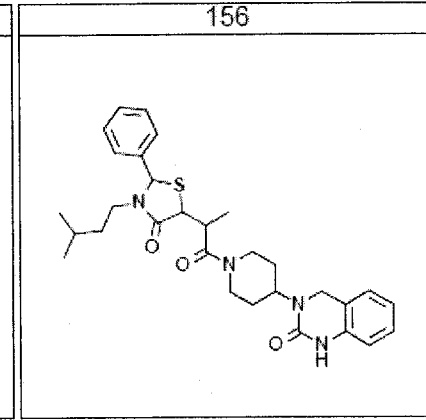
85 	86 	87 
88 	89 	90 
91 	92 	93 
94 	95 	96 

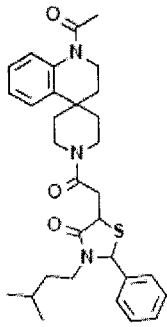
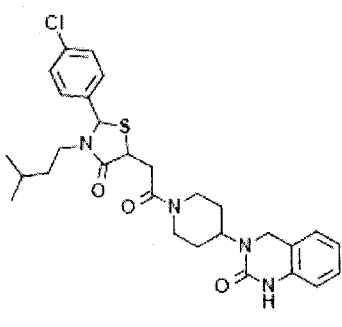
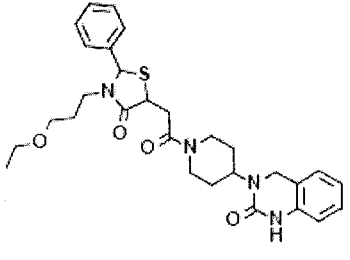
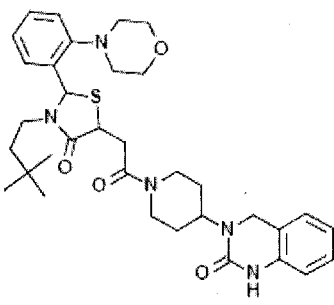
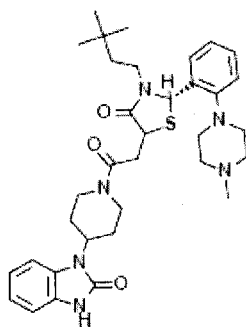
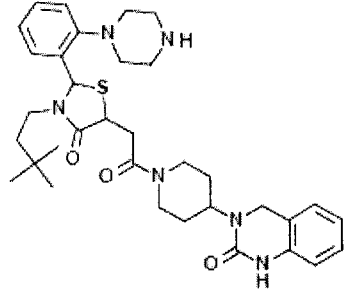
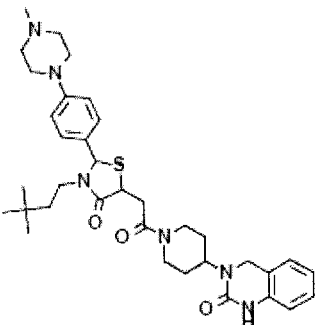
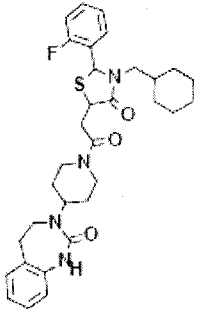
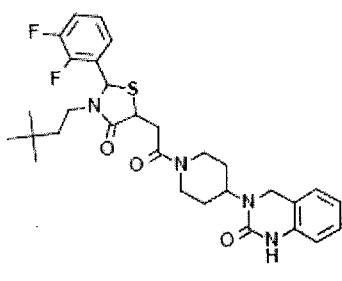
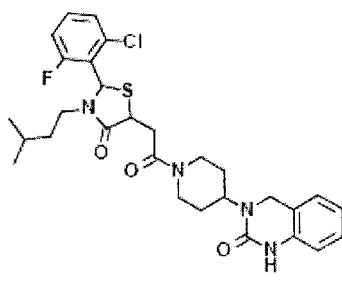
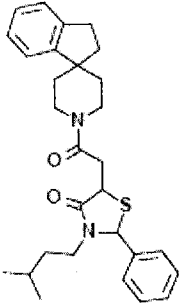
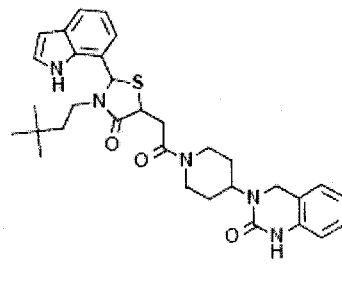


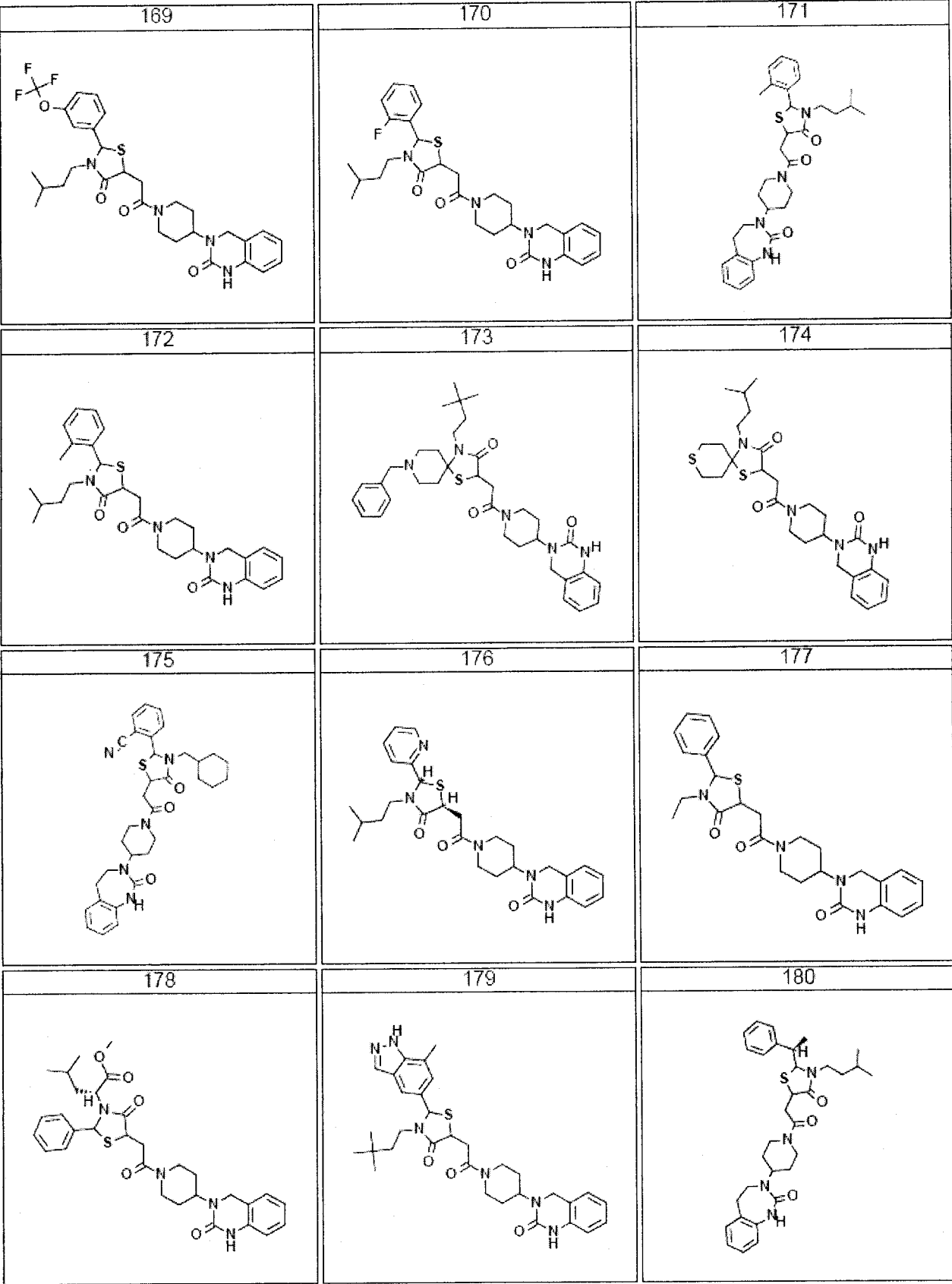
109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120
		

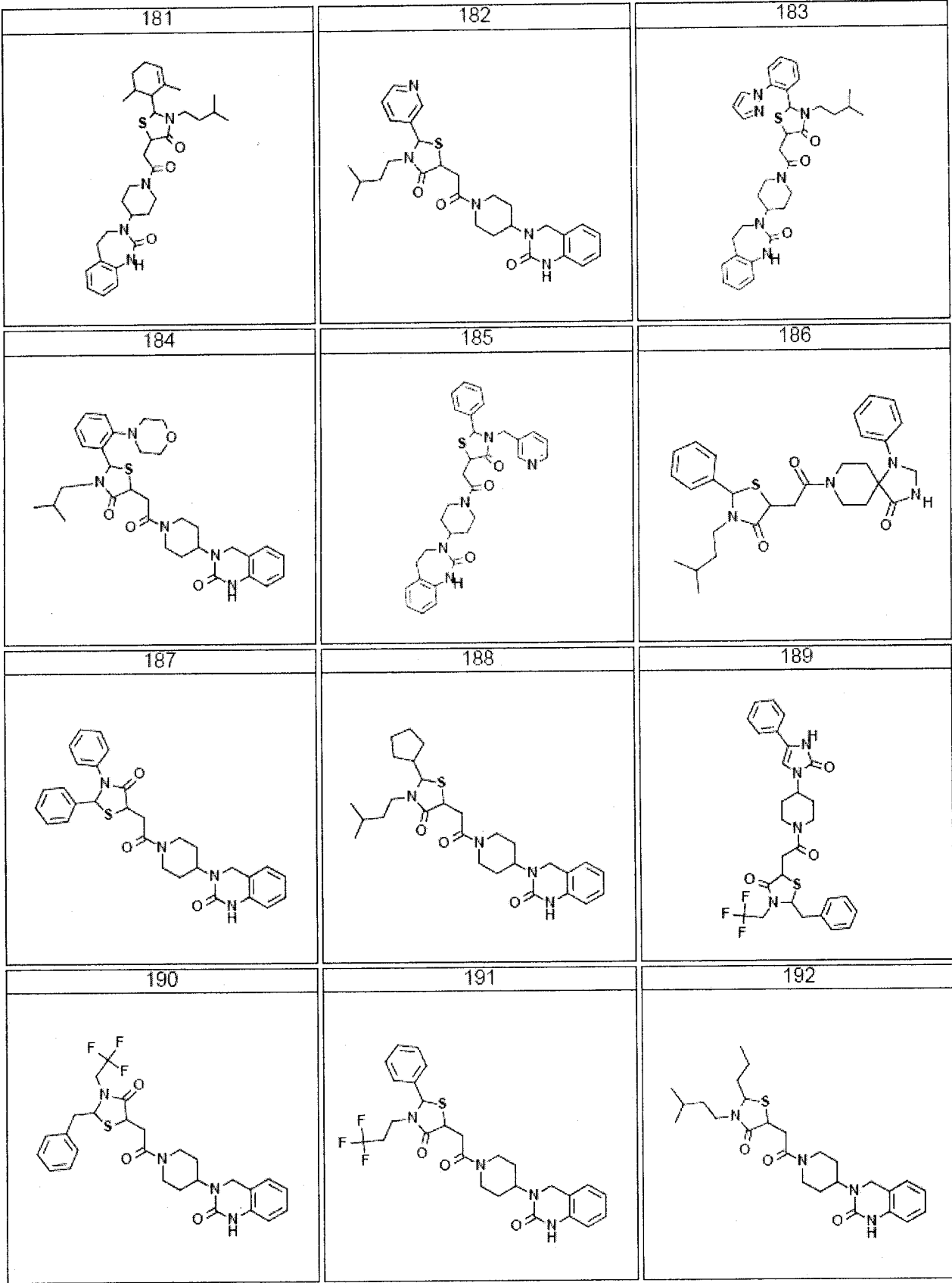
121	122	123
		
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132
		

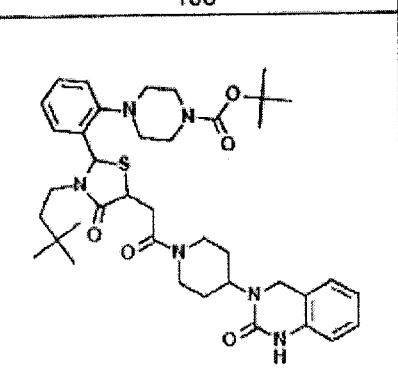
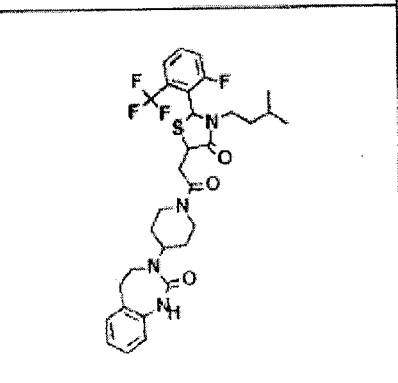
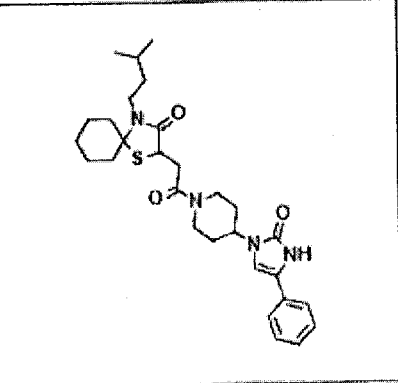
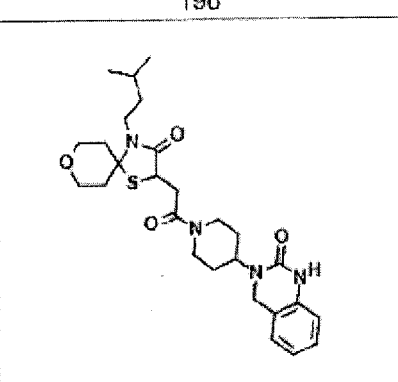
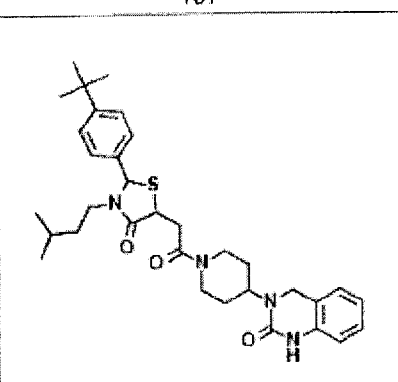
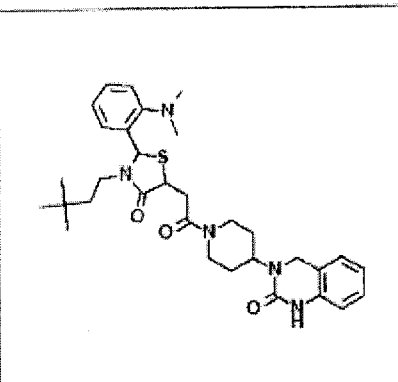
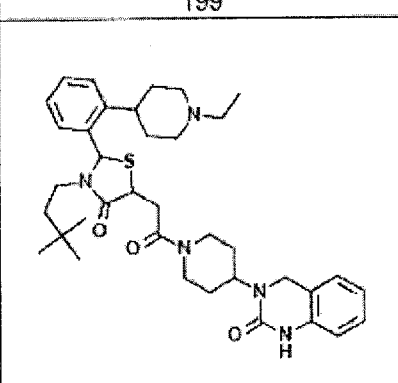
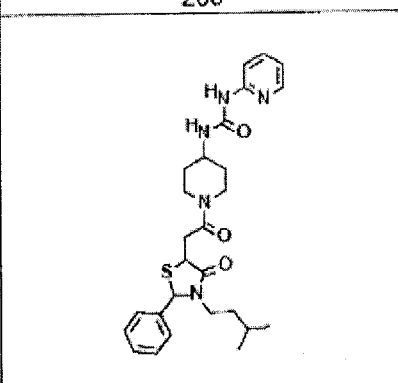
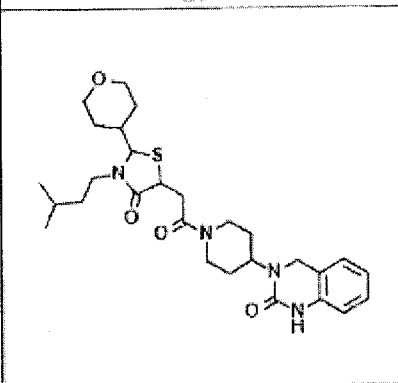
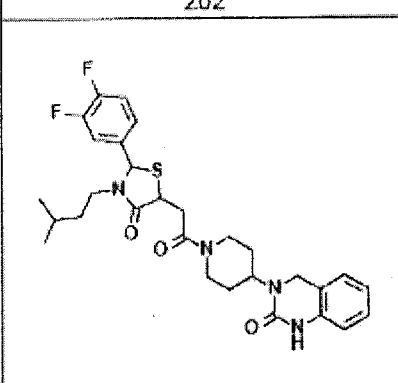
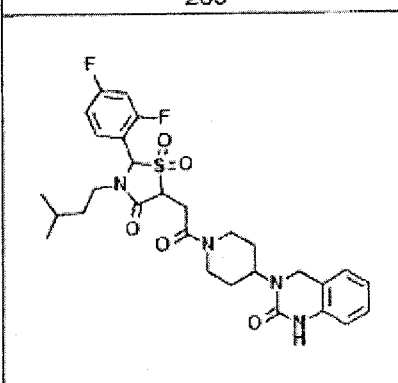
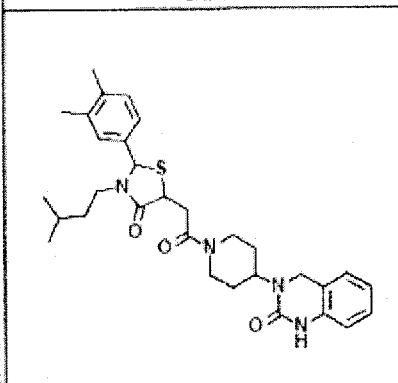
133	134	135
		
136	137	138
		
139	140	141
		
142	143	144
		

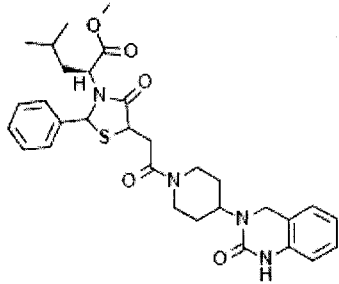
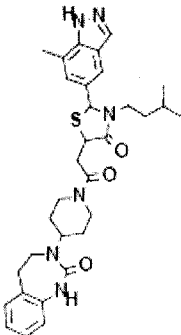
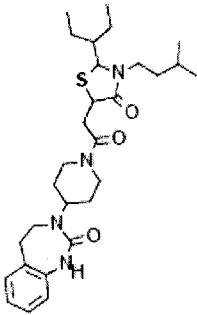
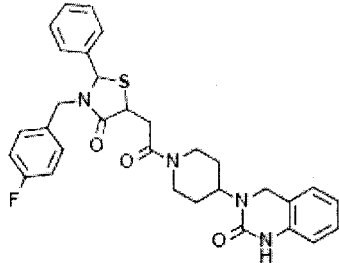
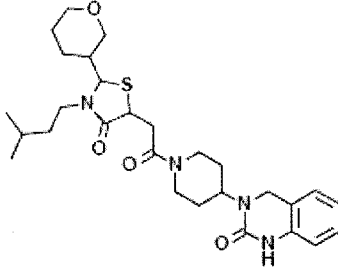
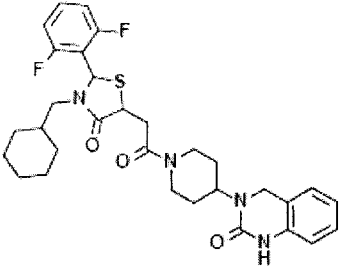
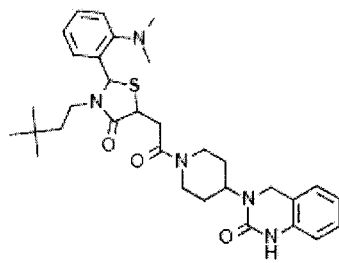
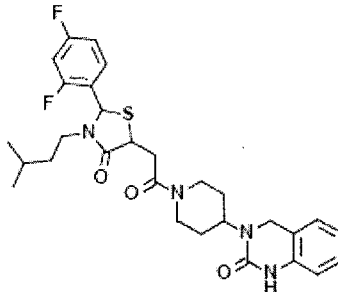
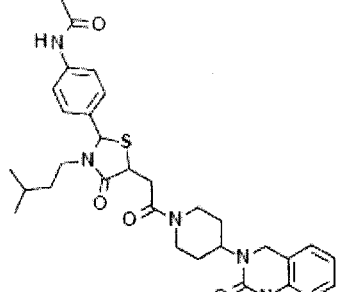
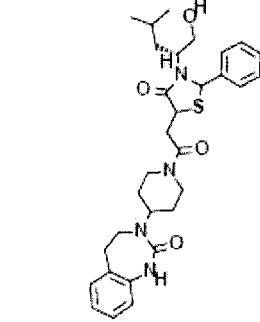
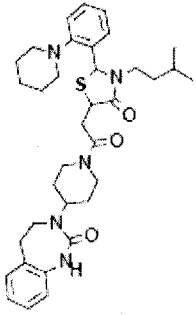
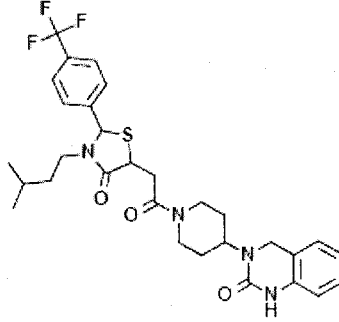
145 	146 	147 
148 	149 	150 
151 	152 	153 
154 	155 	156 

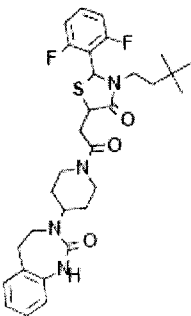
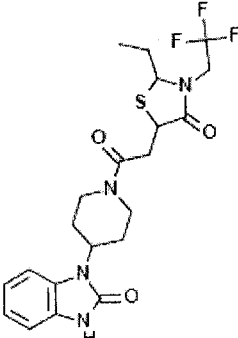
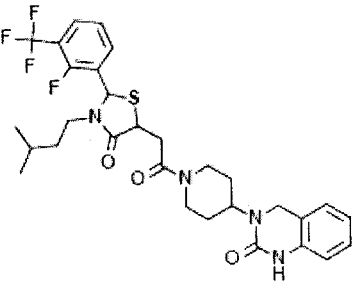
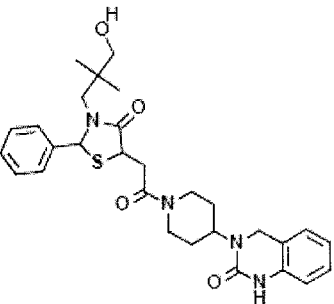
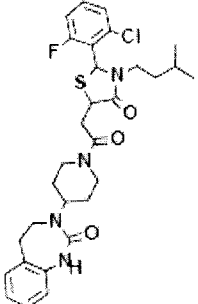
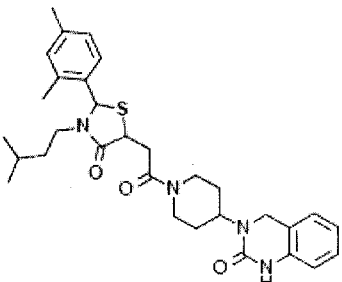
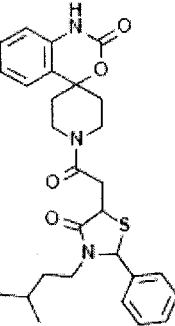
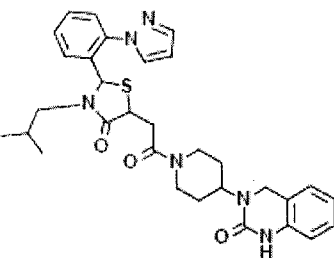
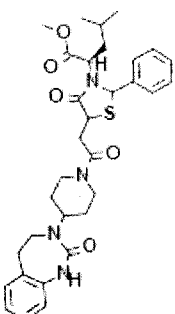
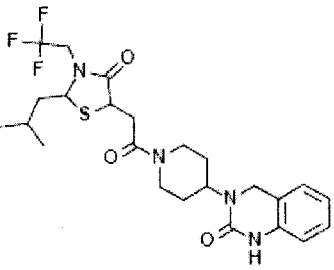
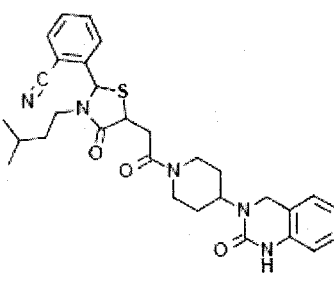
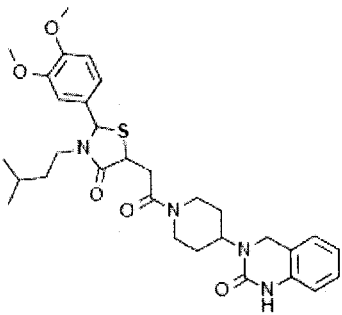
157 	158 	159 
160 	161 	162 
163 	164 	165 
166 	167 	168 

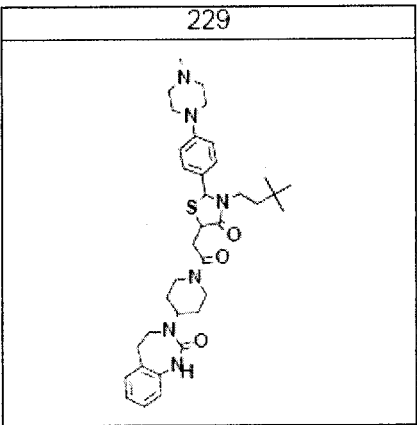
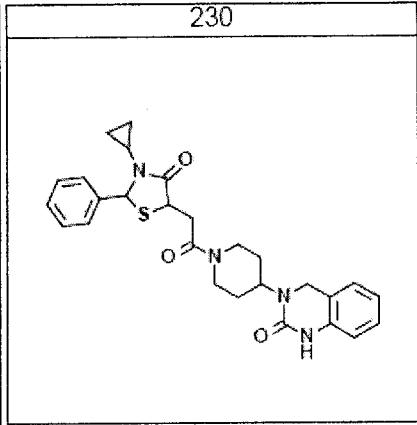
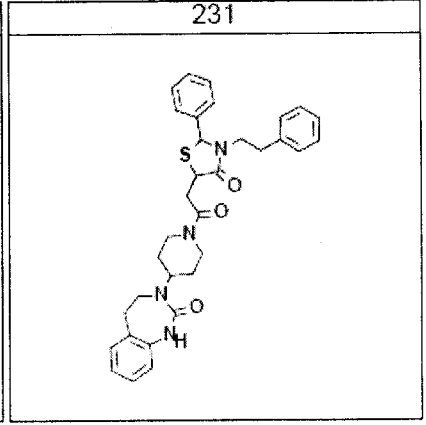
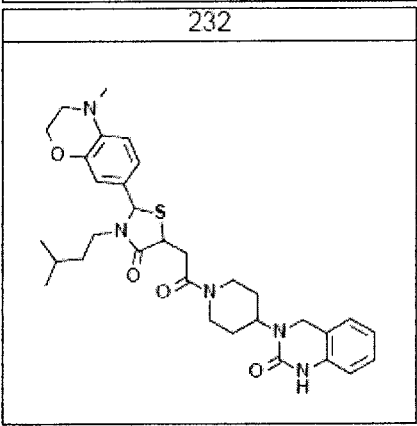
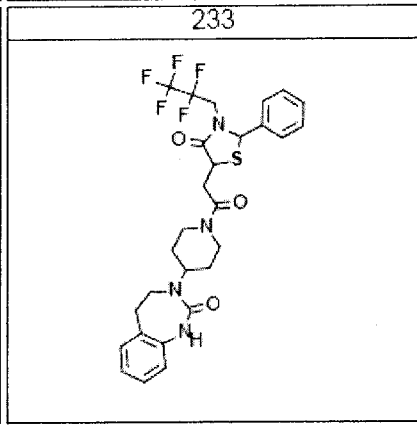
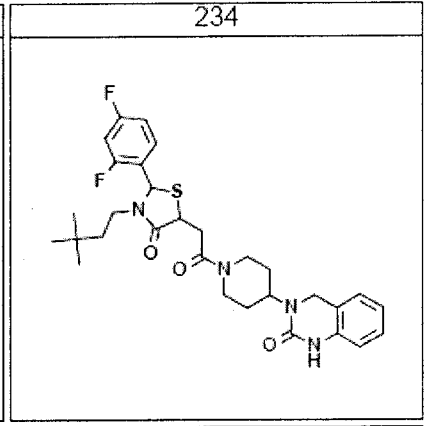
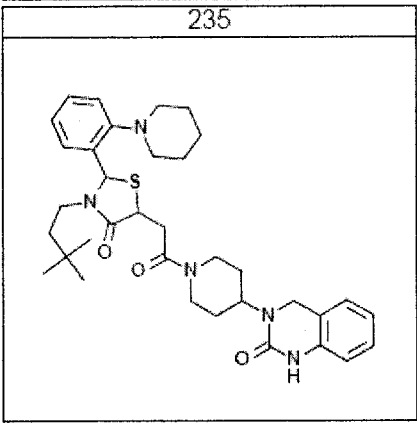
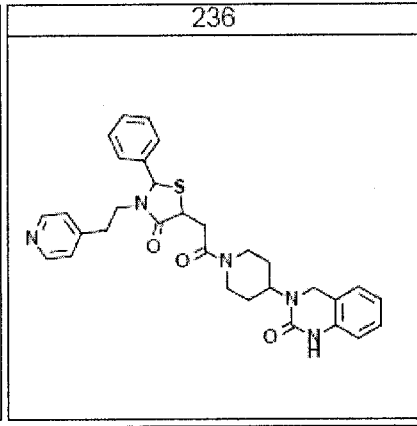
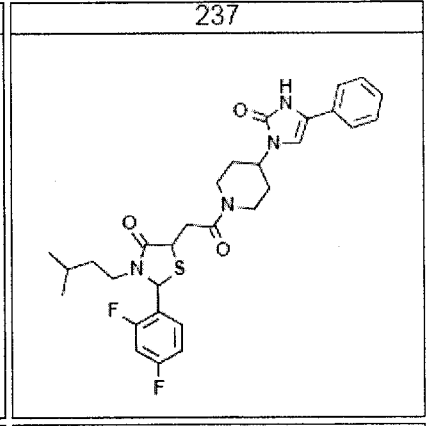
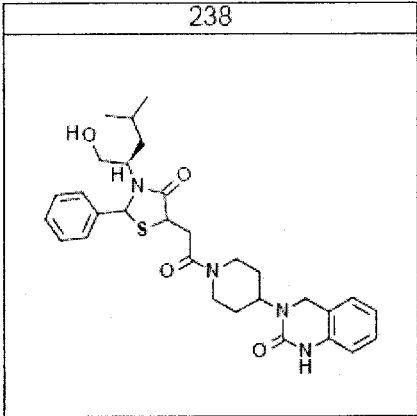
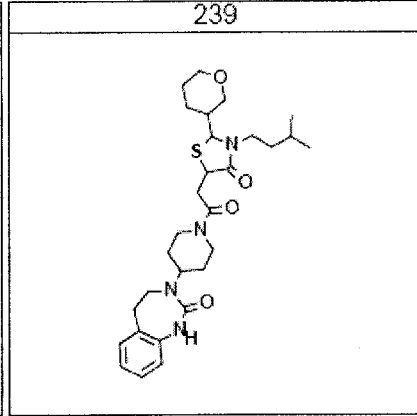
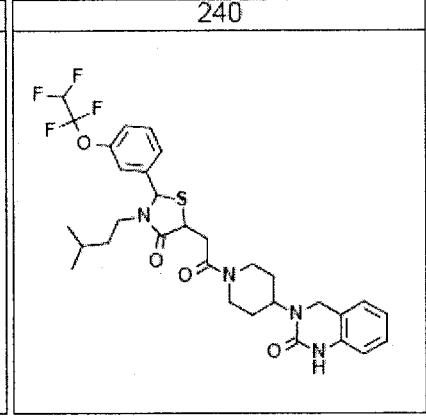


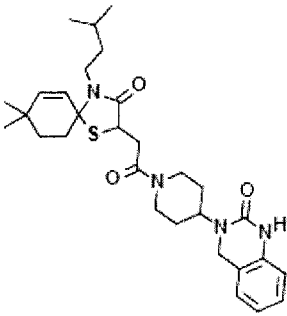
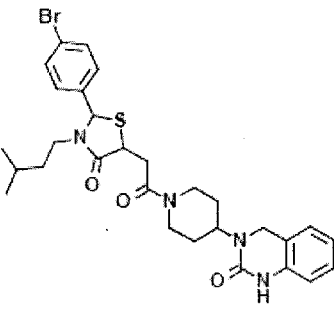
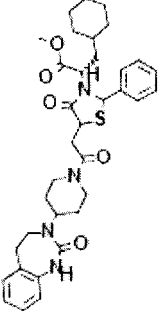
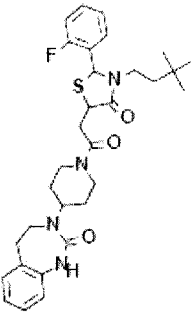
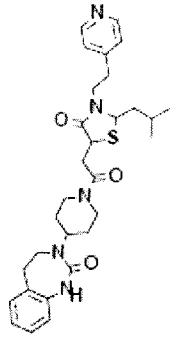
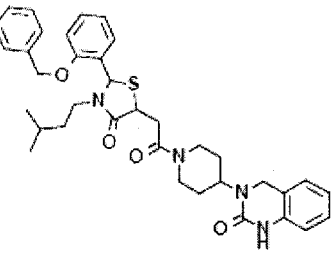
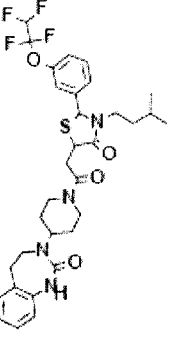
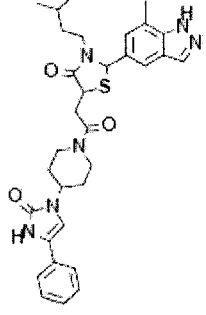
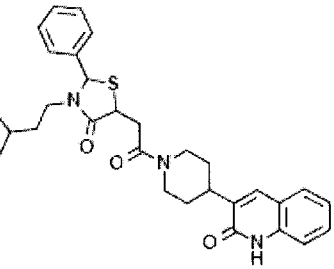
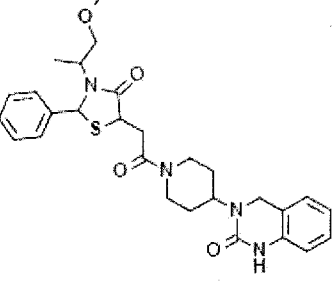
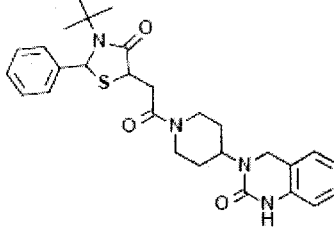
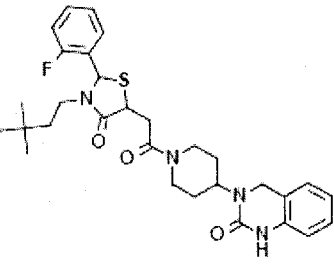


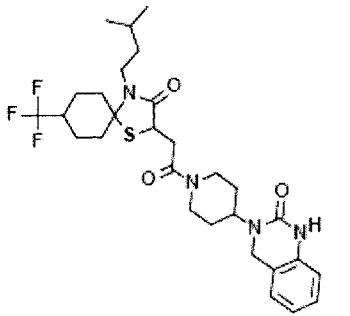
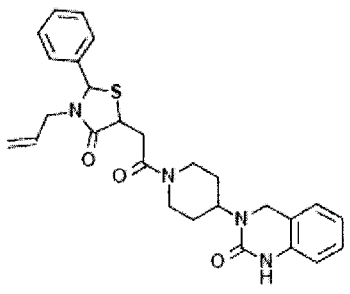
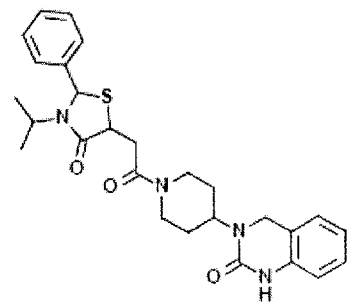
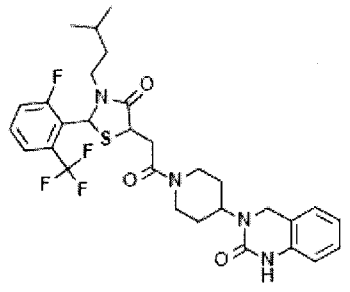
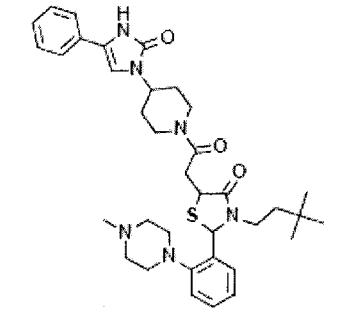
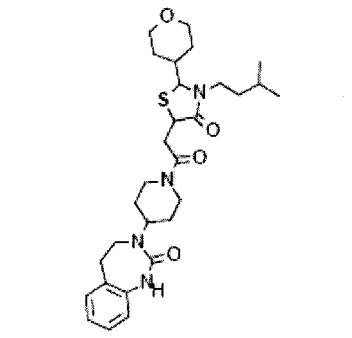
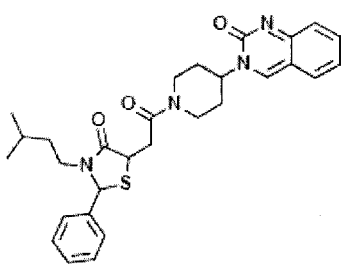
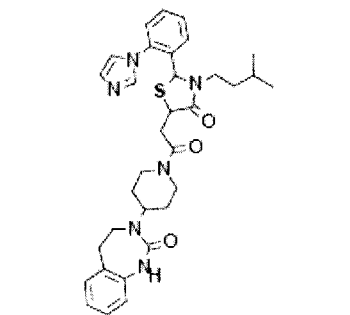
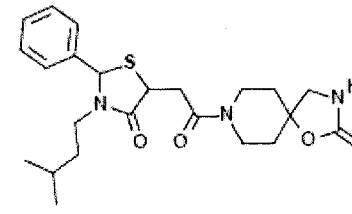
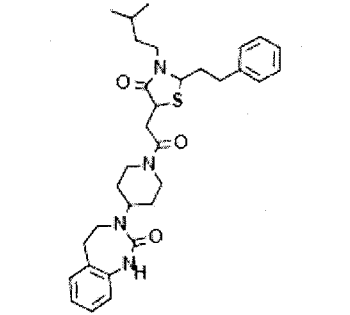
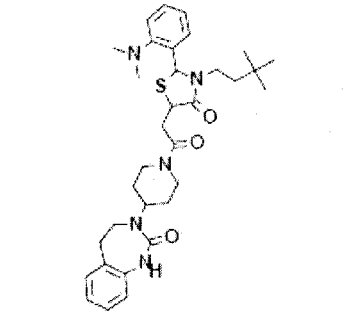
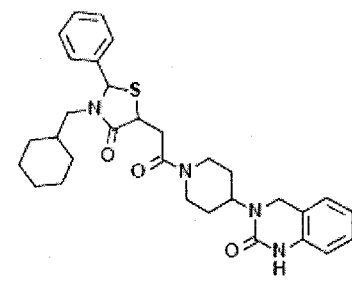
193 	194 	195 
196 	197 	198 
199 	200 	201 
202 	203 	204 

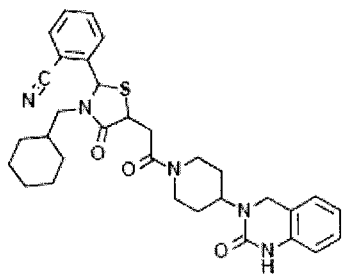
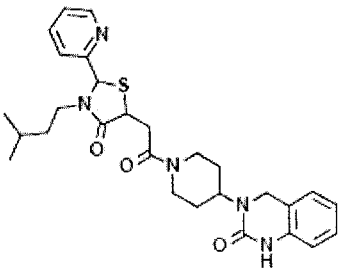
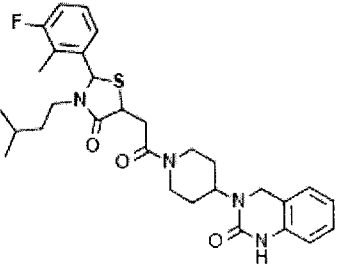
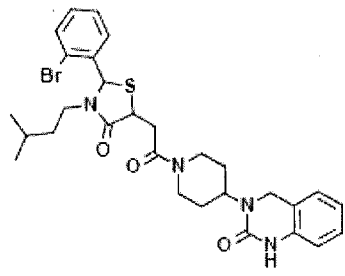
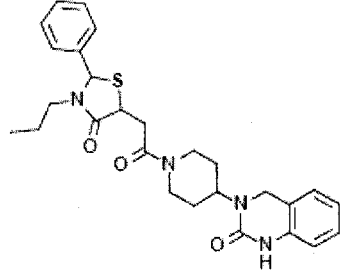
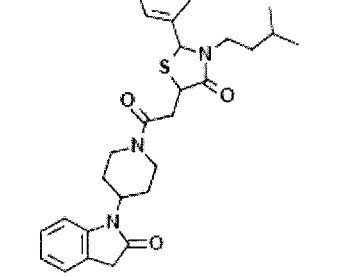
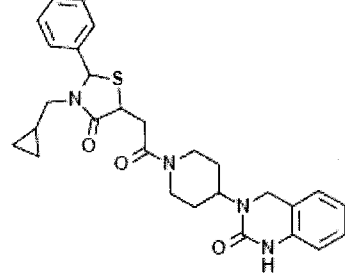
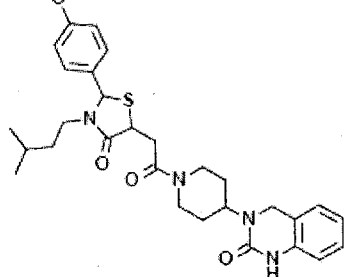
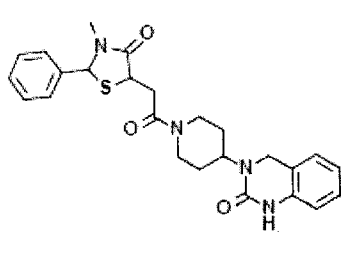
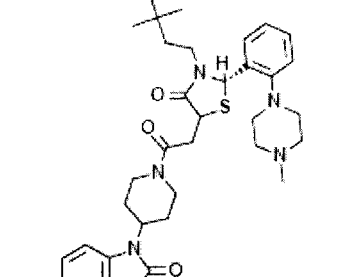
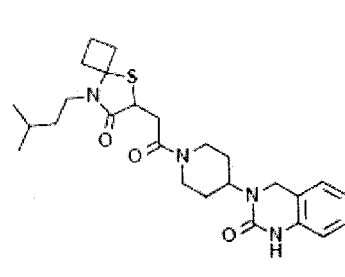
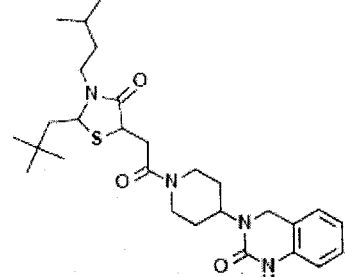
205 	206 	207 
208 	209 	210 
211 	212 	213 
214 	215 	216 

217 	218 	219 
220 	221 	222 
223 	224 	225 
226 	227 	228 

229 	230 	231 
232 	233 	234 
235 	236 	237 
238 	239 	240 

241 	242 	243 
244 	245 	246 
247 	248 	249 
250 	251 	252 

253 	254 	255 
256 	257 	258 
259 	260 	261 
262 	263 	264 

265	266	267
		
268	269	270
		
271	272	273
		
274	275	276
		

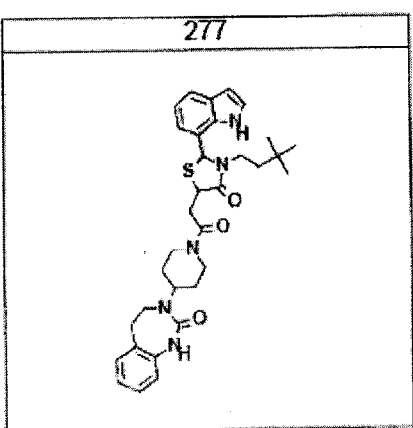
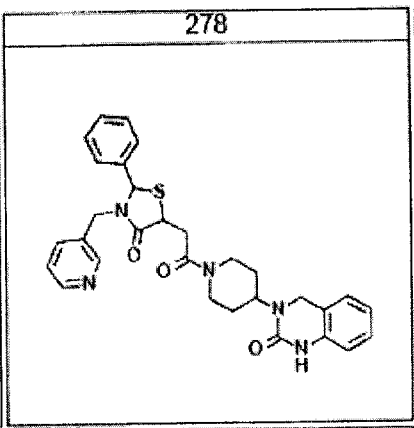
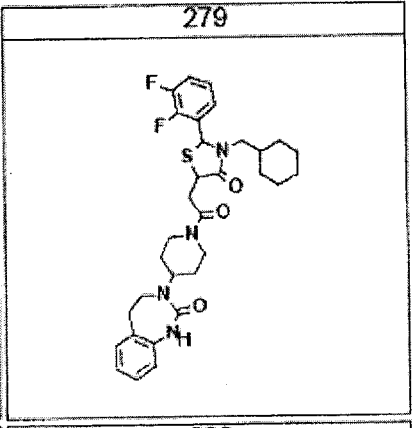
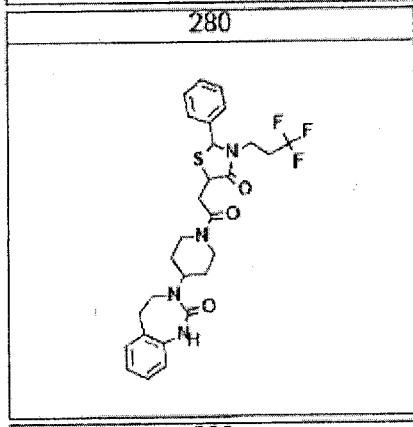
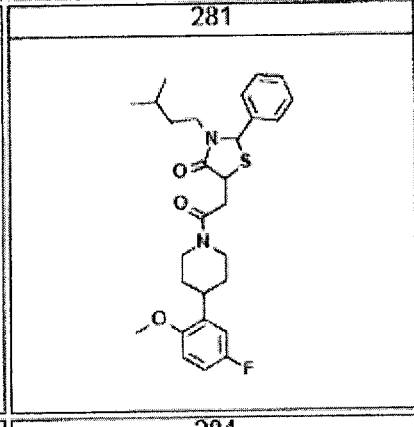
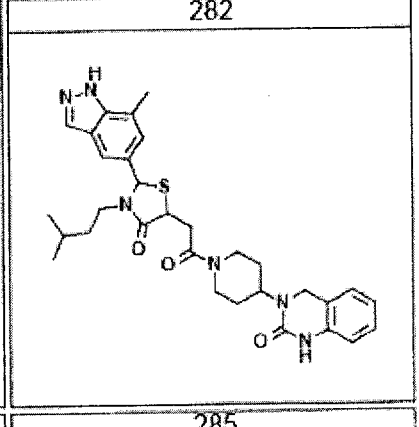
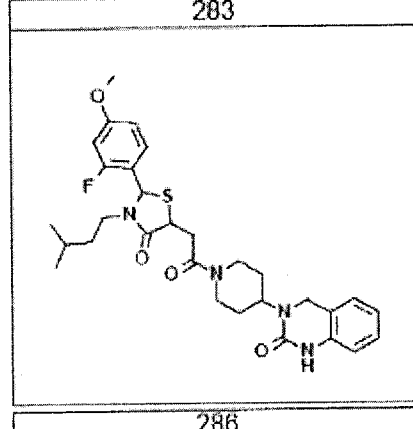
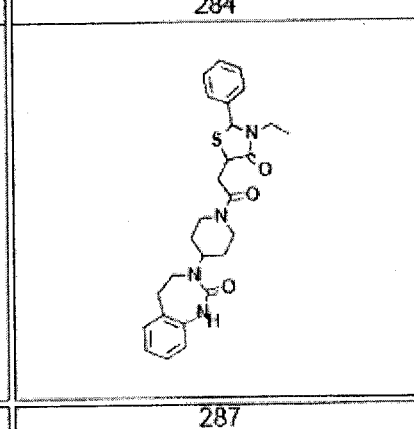
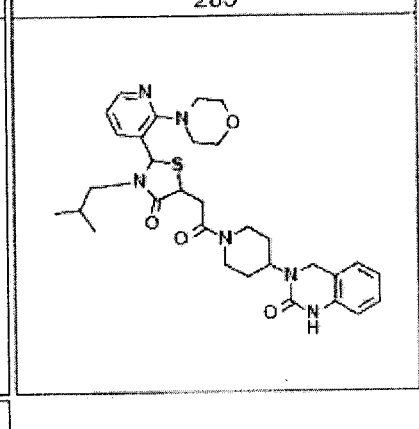
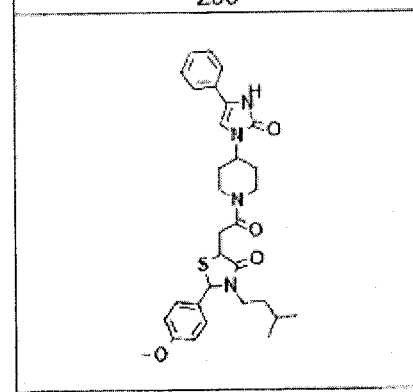
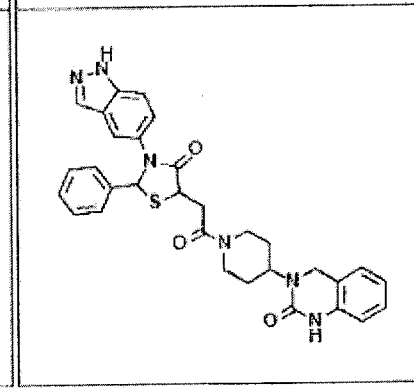
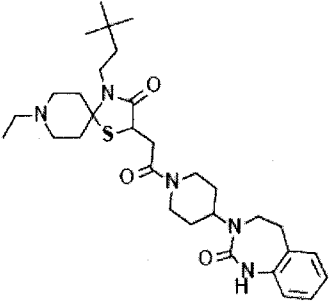
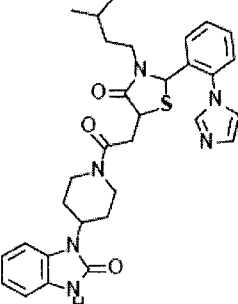
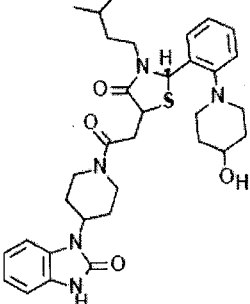
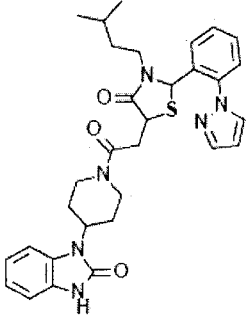
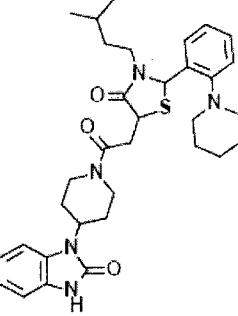
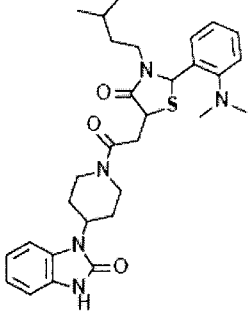
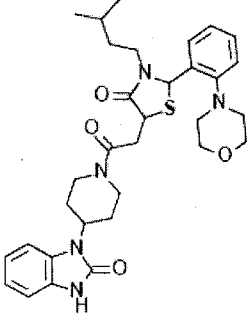
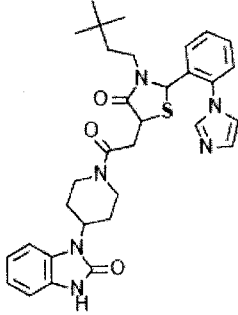
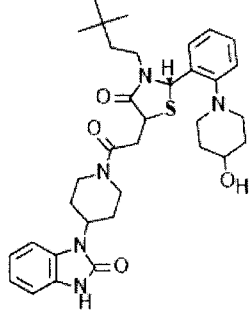
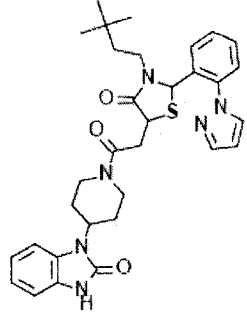
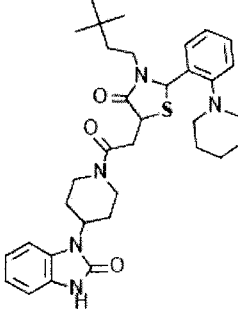
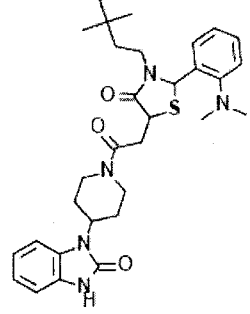
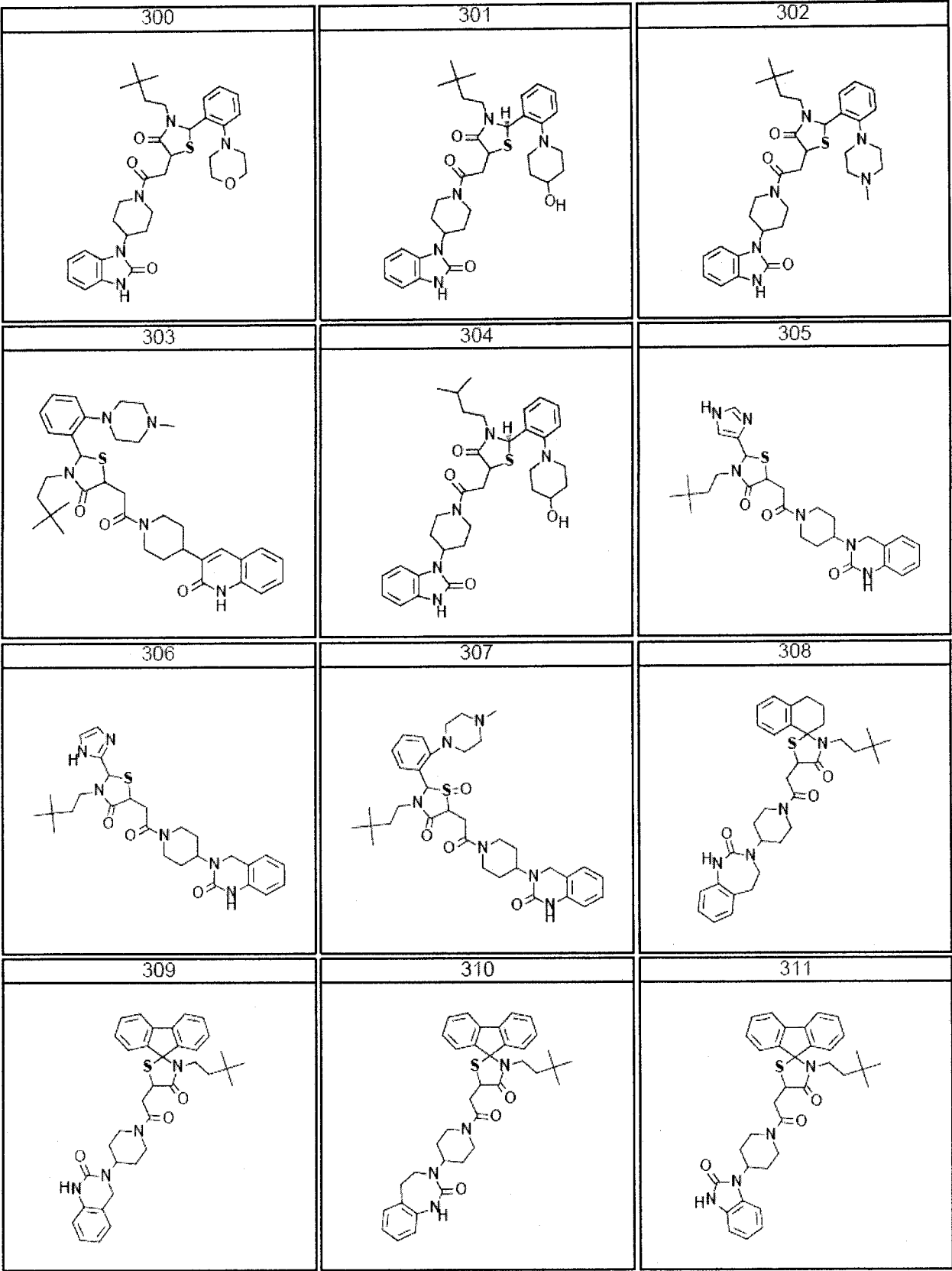
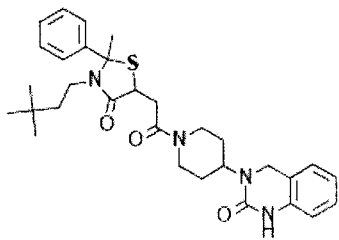
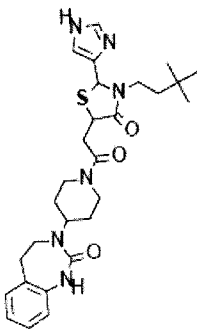
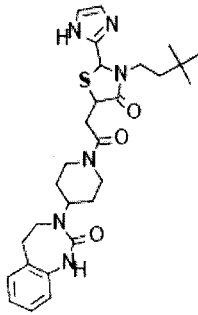
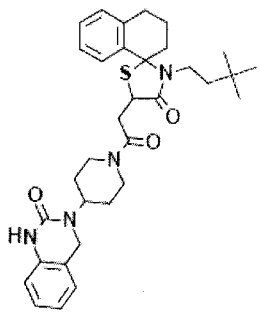
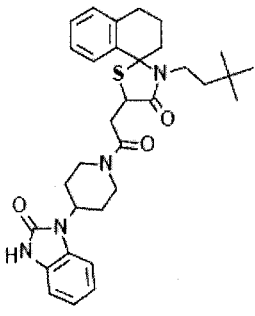
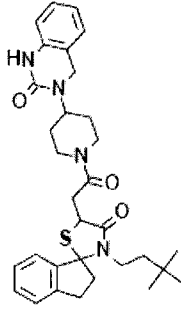
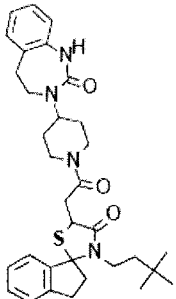
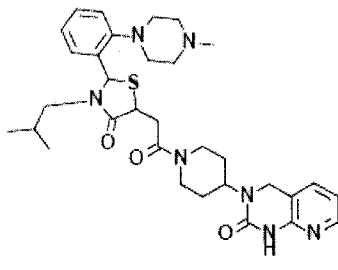
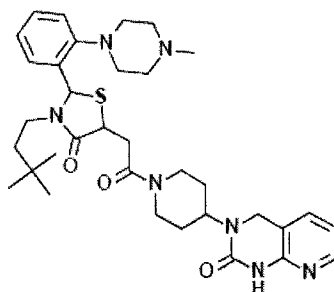
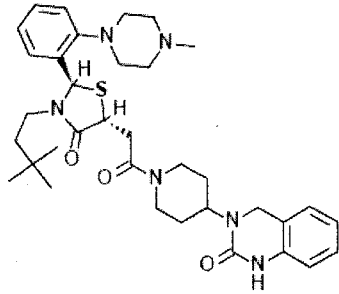
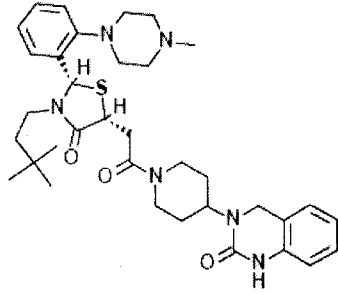
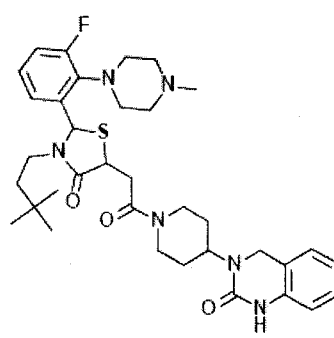
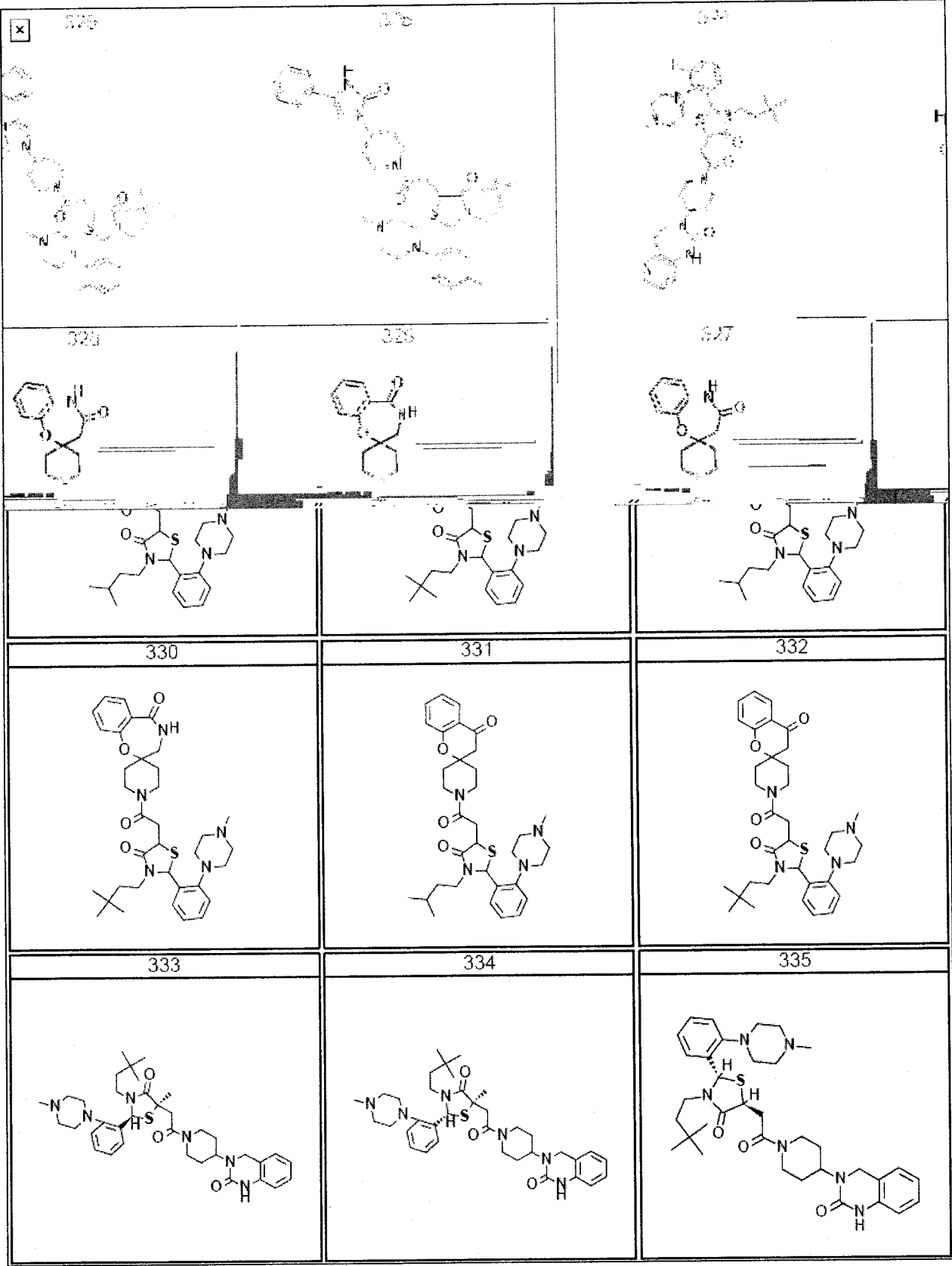
277 	278 	279 
280 	281 	282 
283 	284 	285 
286 	287 	

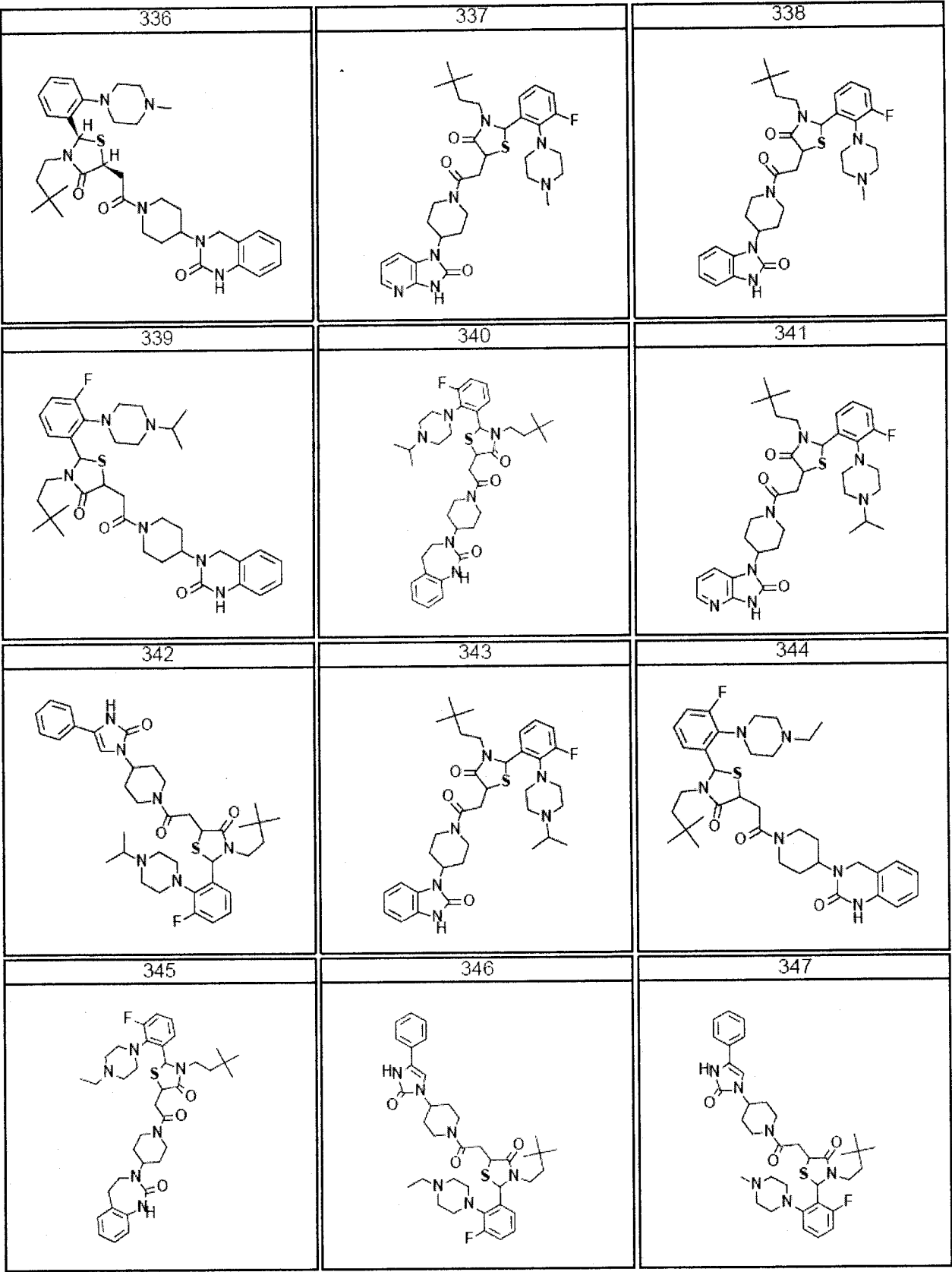
表 1A:

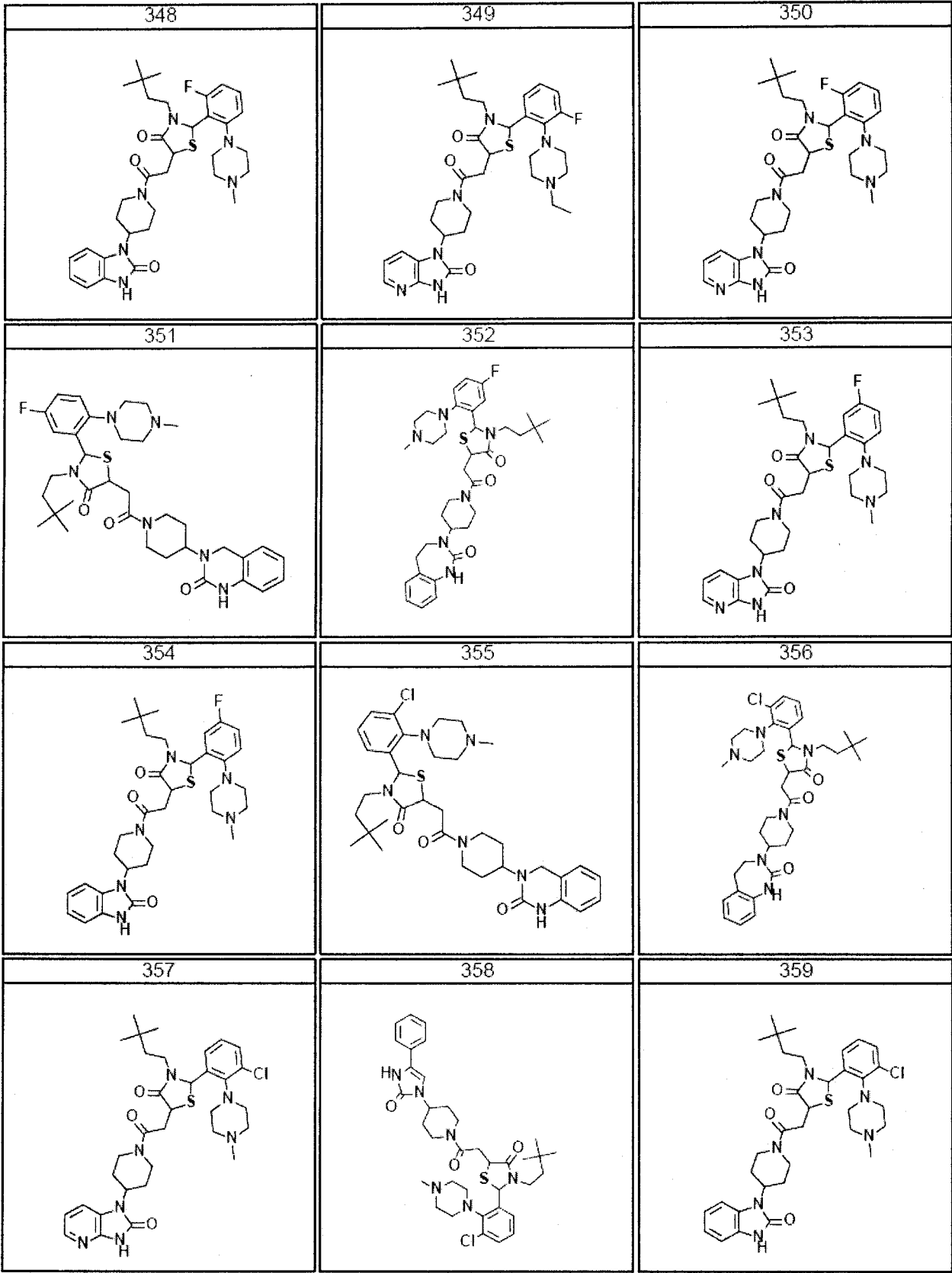
288	289	290
		
291	292	293
		
294	295	296
		
297	298	299
		

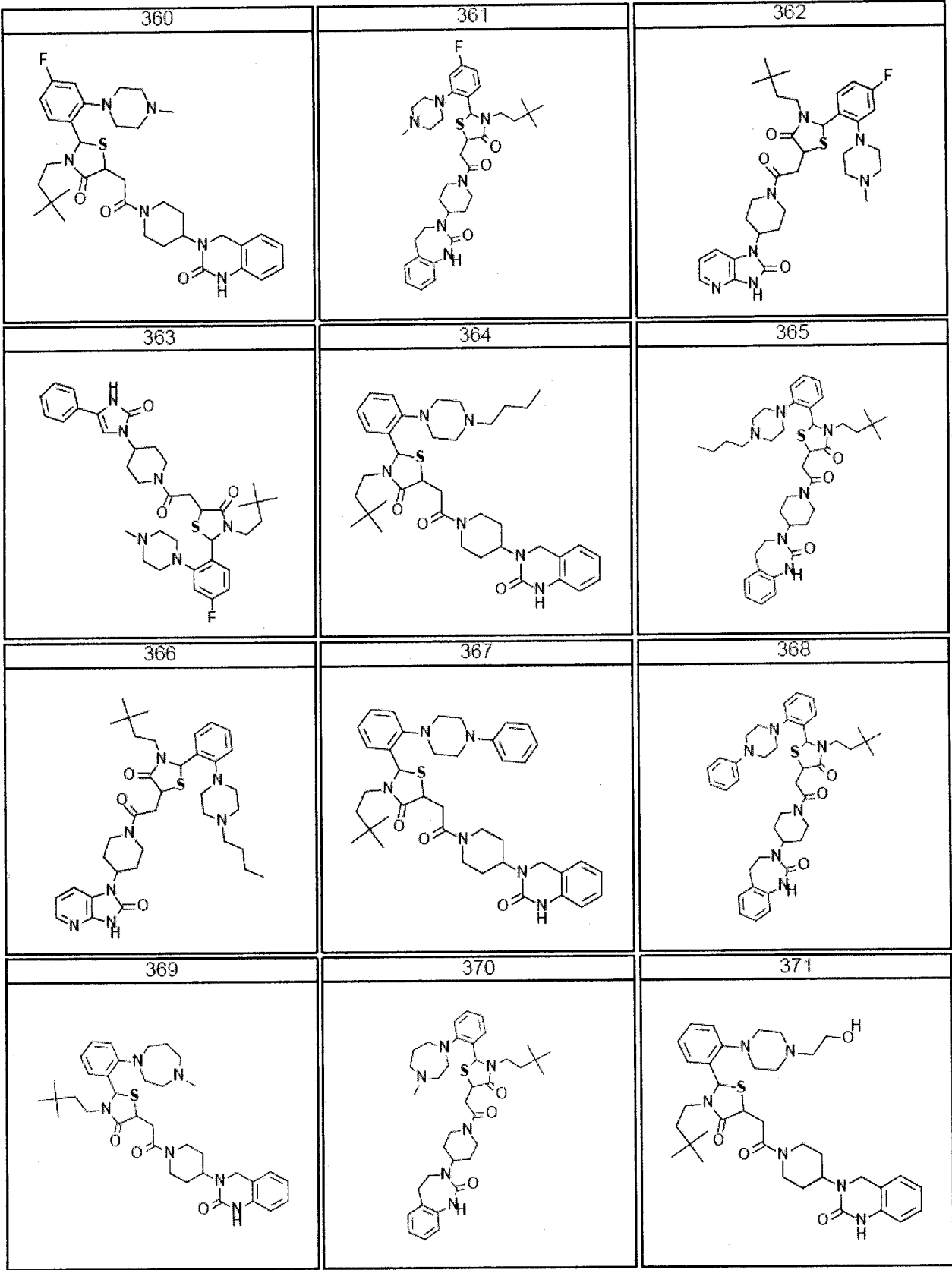


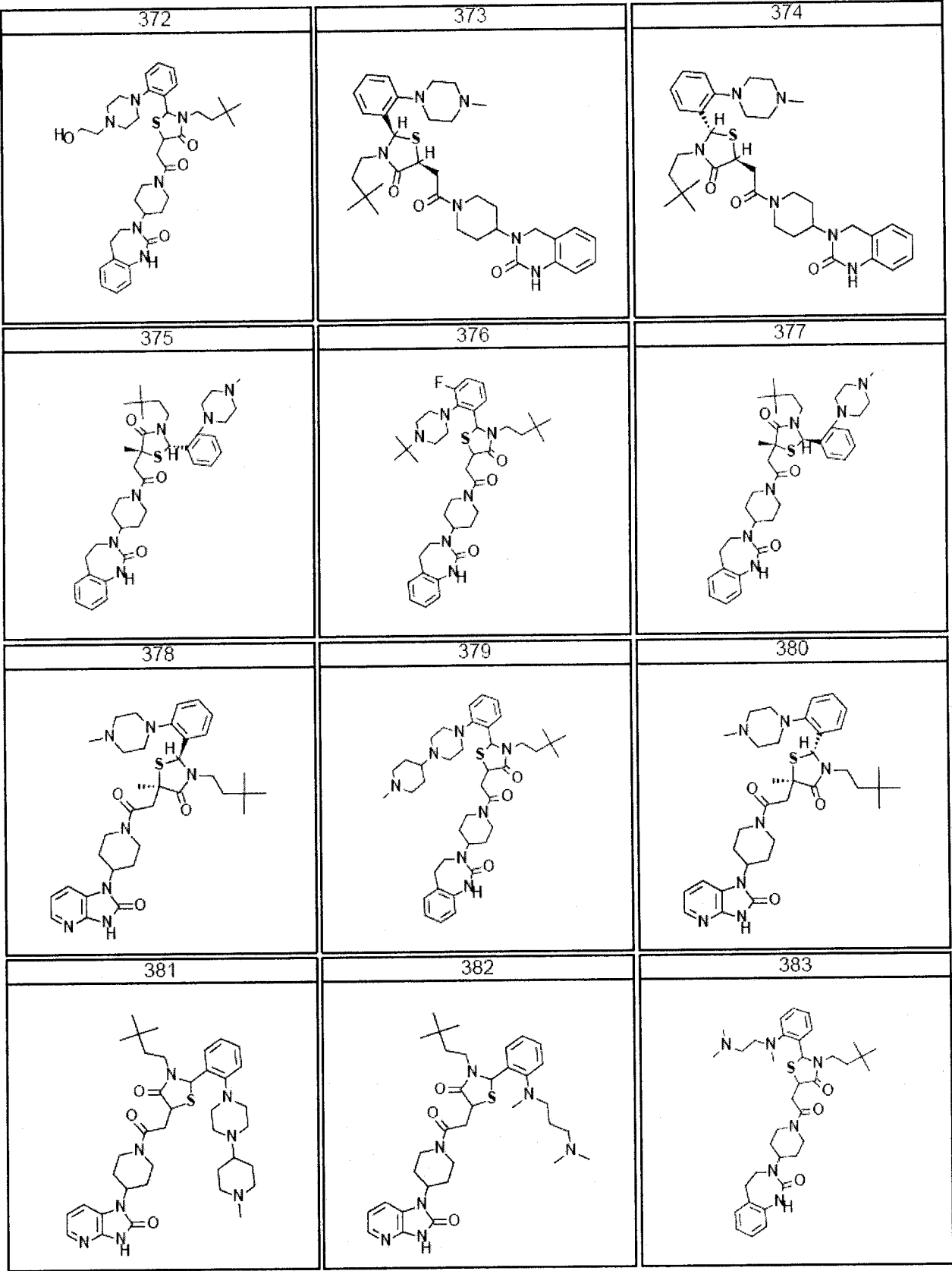
312	313	314
		
315	316	317
		
318	319	320
		
321	322	323
		

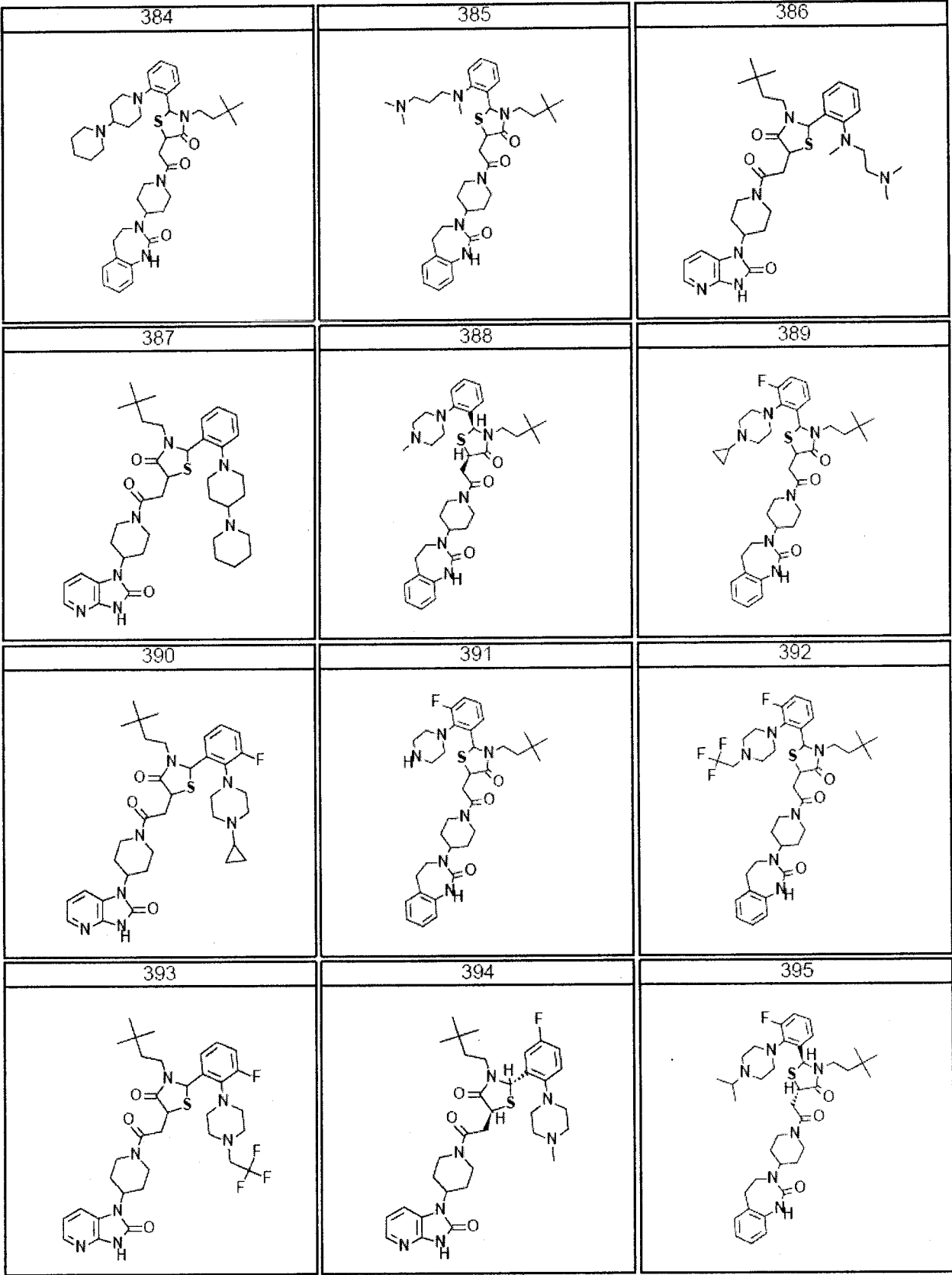


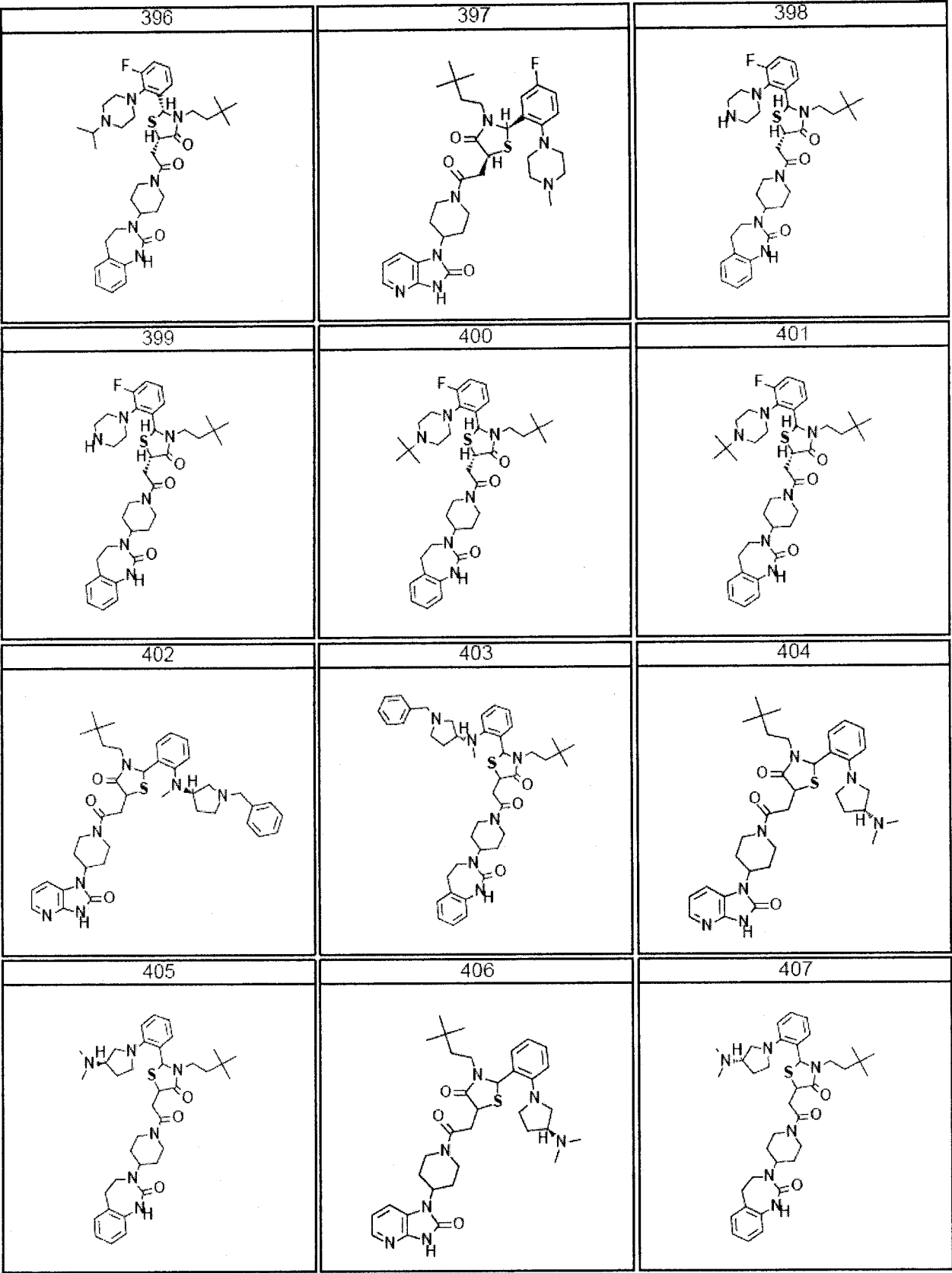




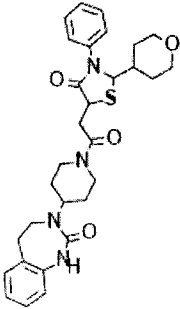
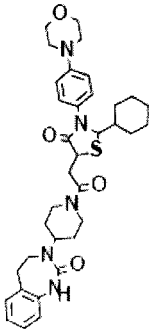
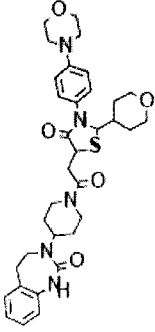
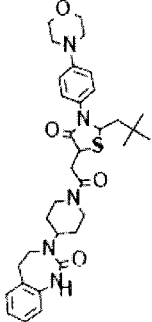
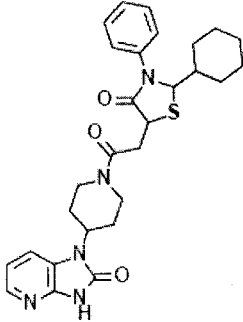
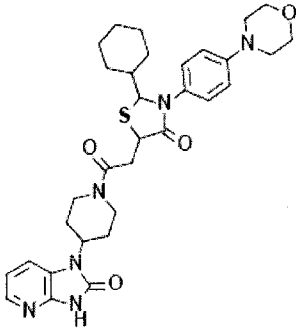
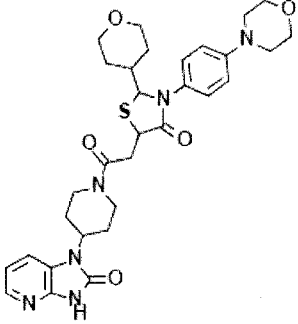
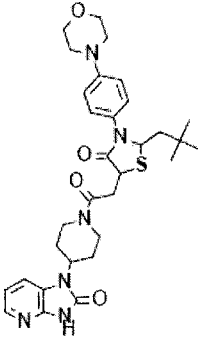
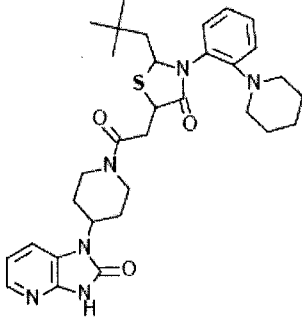
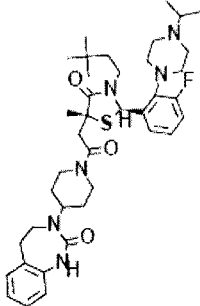
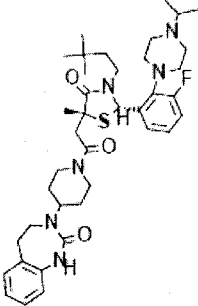
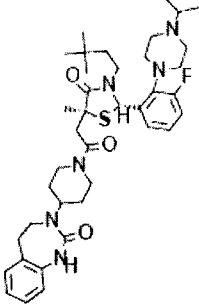


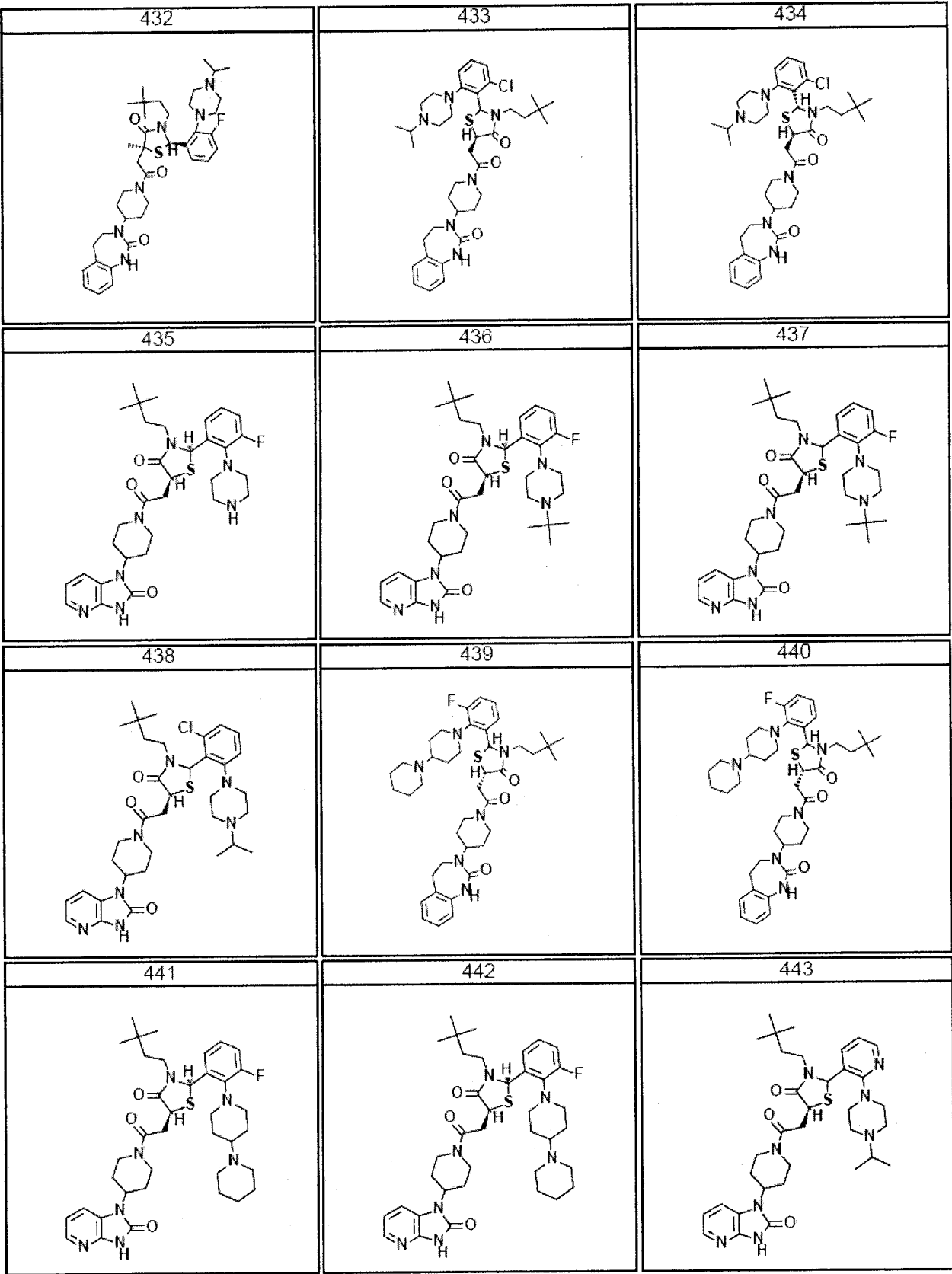


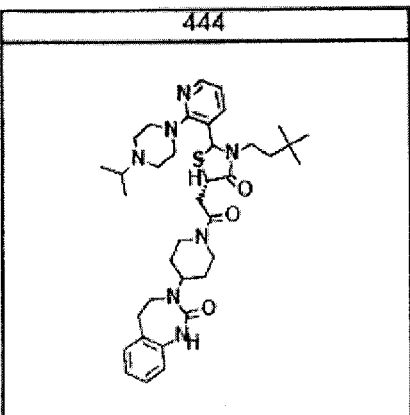
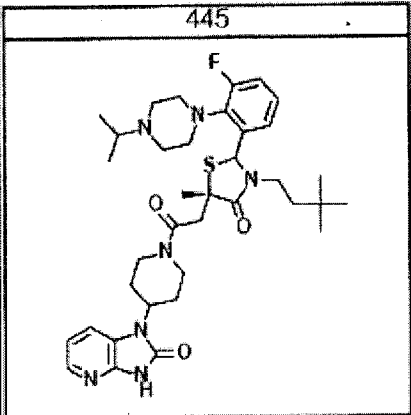
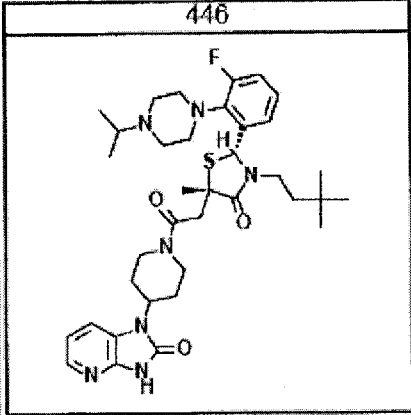
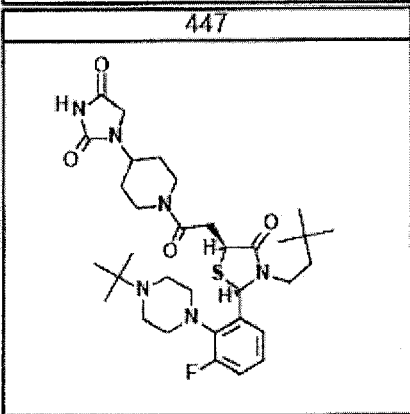
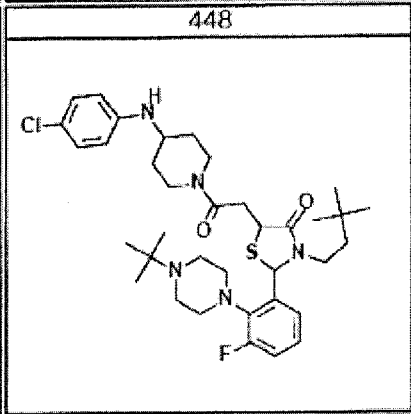
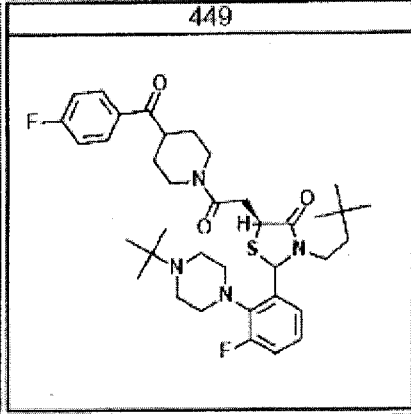
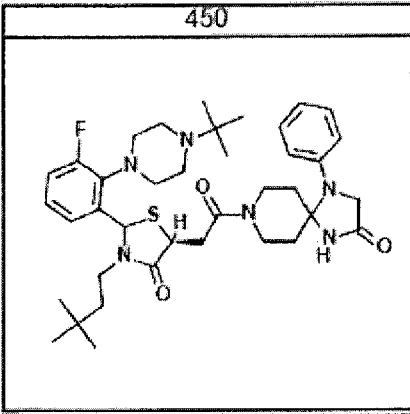
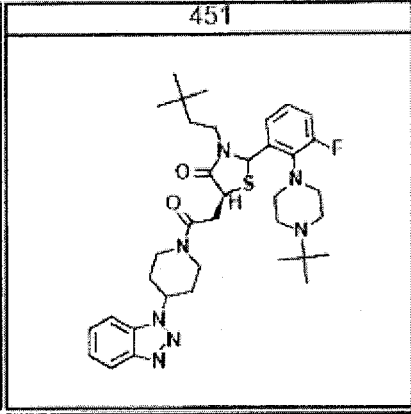
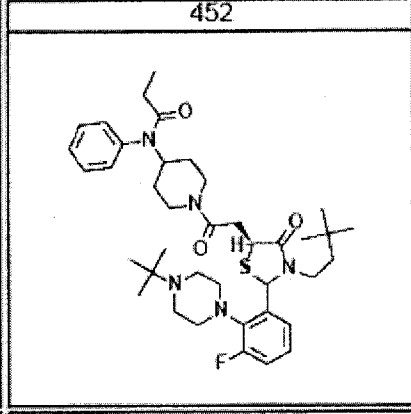
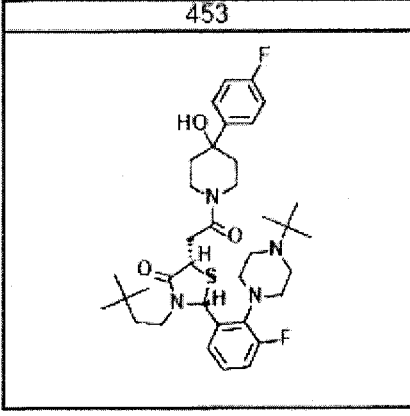
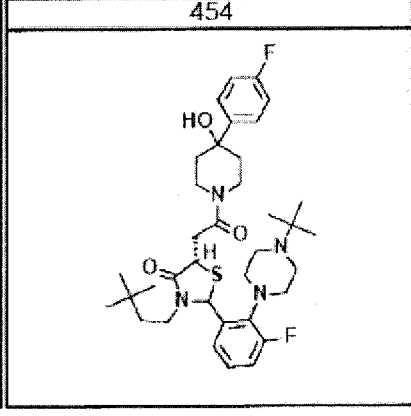
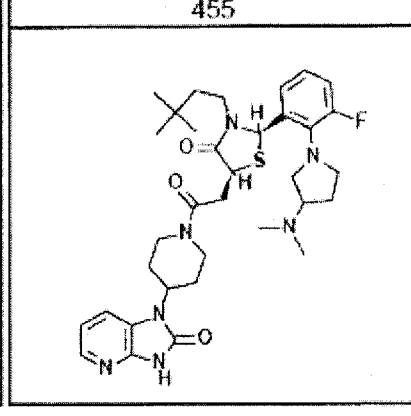


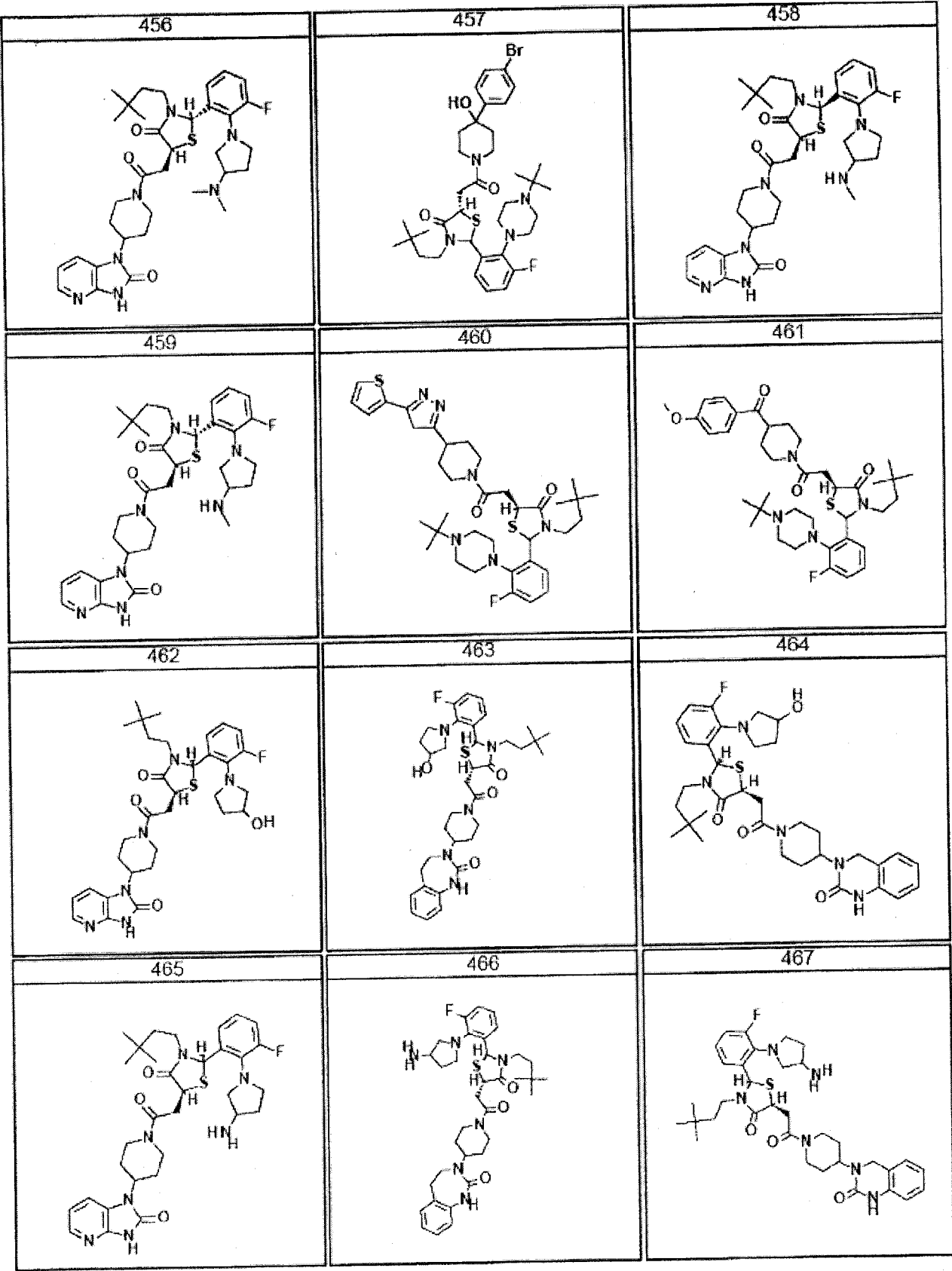


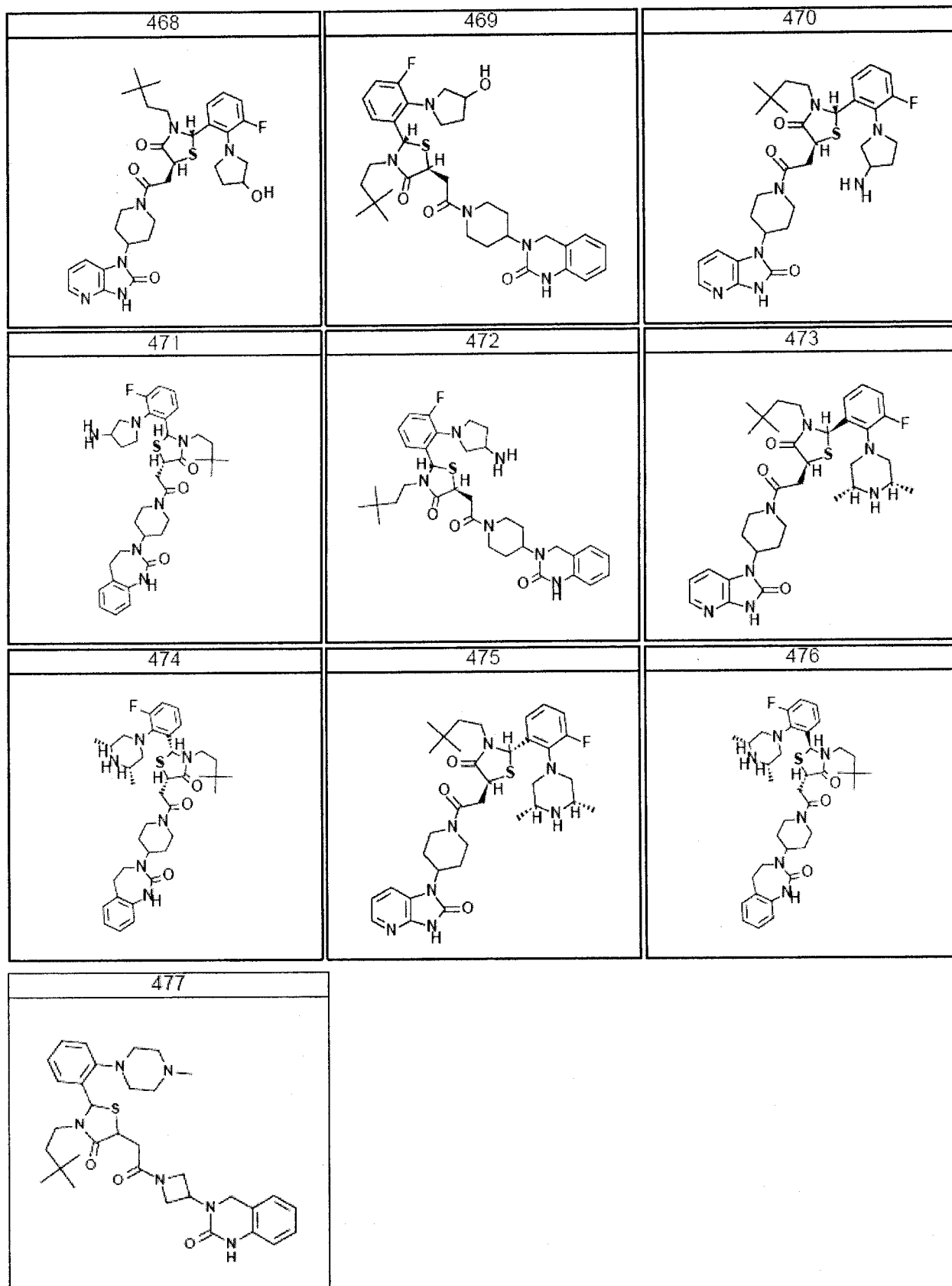
408	409	410
411	412	413
414	415	416
417	418	419

420	421	422
		
423	424	425
		
426	427	428
		
429	430	431
		



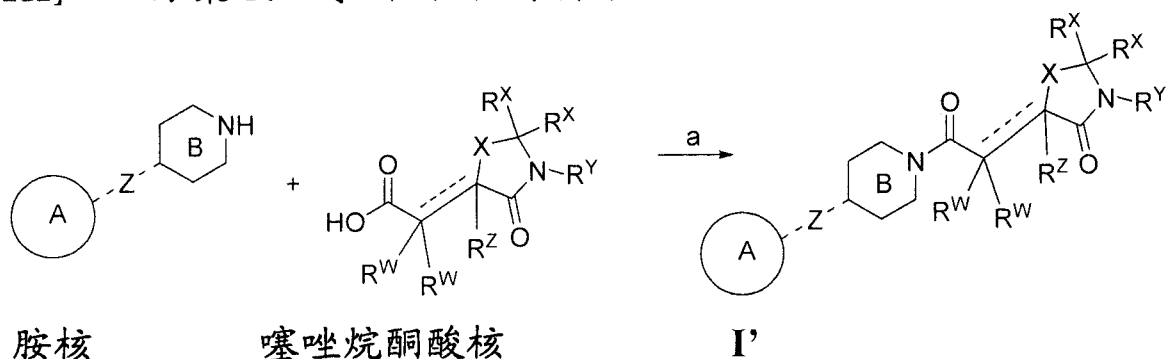
444	445	446
		
447	448	449
		
450	451	452
		
453	454	455
		





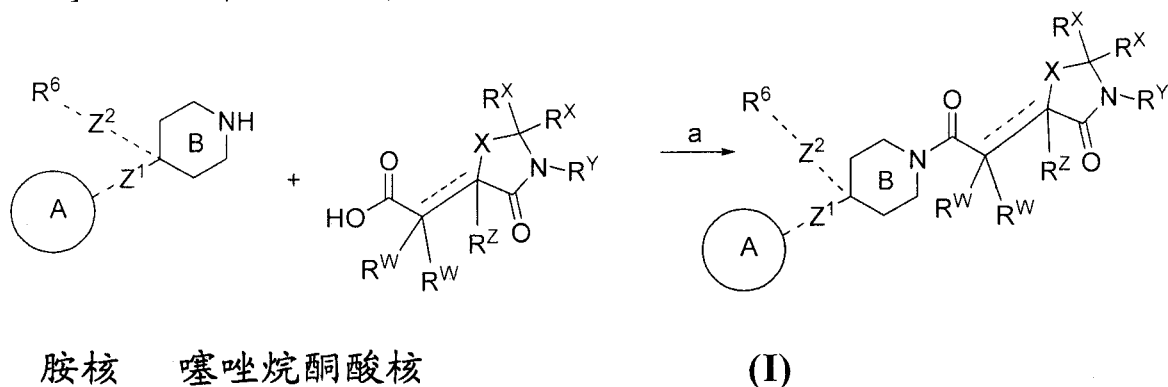
[00211] 本发明的化合物通过本领域公知的方法容易制备。制备本发明化合物的合成方案显示如下，用于说明目的。

[00212] 方案 1: 式 I 化合物的制备:

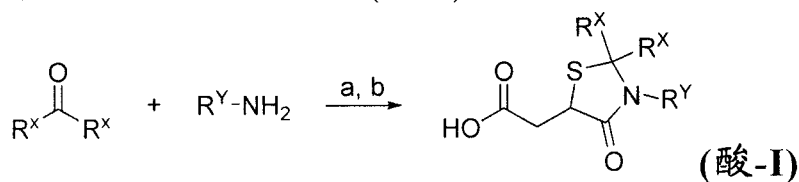
a) HATU, DⁱPEA, DMF, RT, 16 小时。

[00213] 如上文方案 1 所示制备式 I 化合物, 其中含有环 A 的胺核与噻唑烷酮酸核在适当的条件下化合得到式 I 化合物。

[00214] 方案 1A: 式 I 化合物的制备:



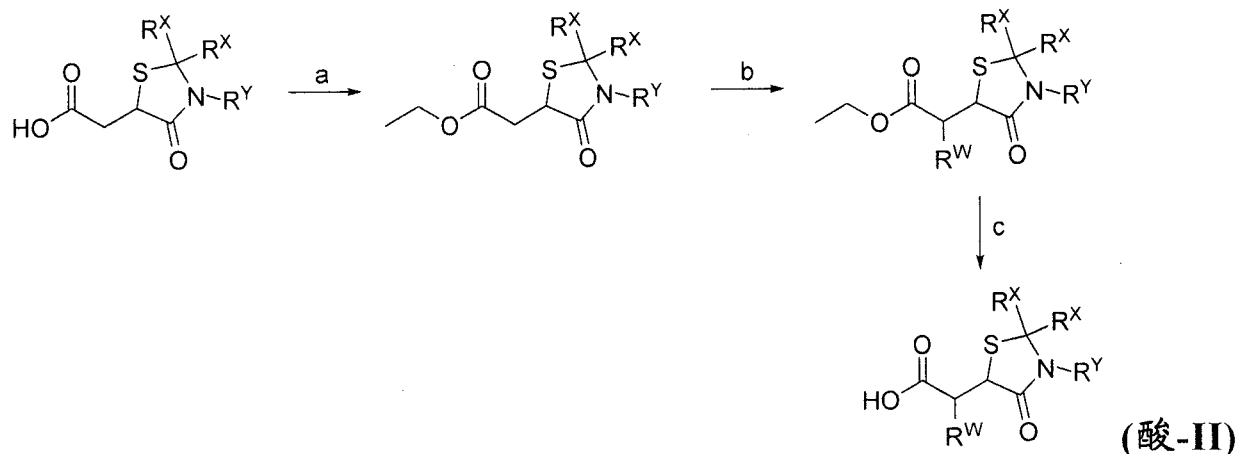
[00215] 方案 2: 噻唑烷酮核酸(酸-I)的制备:



a) DMF 或甲苯或苯, 4Å 分子筛, 80℃, 1-2 小时

b) 巯基琥珀酸, 80℃, 16 小时

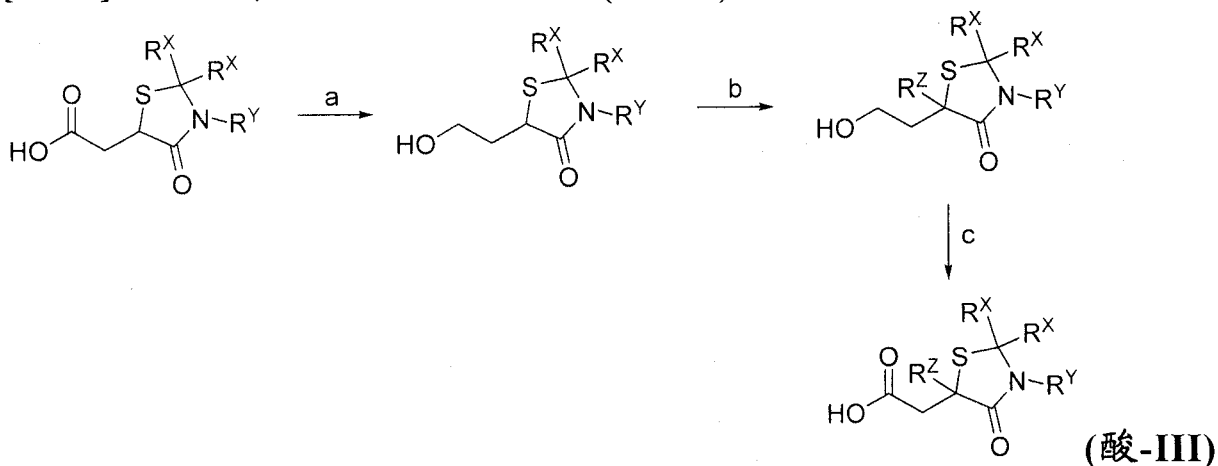
[00216] 方案 3: 噻唑烷酮核酸(酸-II)的制备:



a) EtOH / H₂SO₄, 80°C, 24 小时

b) LiHMDS , THF, 15 分钟, 然后 $\text{R}^{\text{W}}\text{-LG}$, 0°C 至室温, 16 小时
 NaOH (aq.), MeOH; 其中 LG 是适当的离去基团。

[00217] 方案 4: 噻唑烷酮核酸(酸-III)的制备:

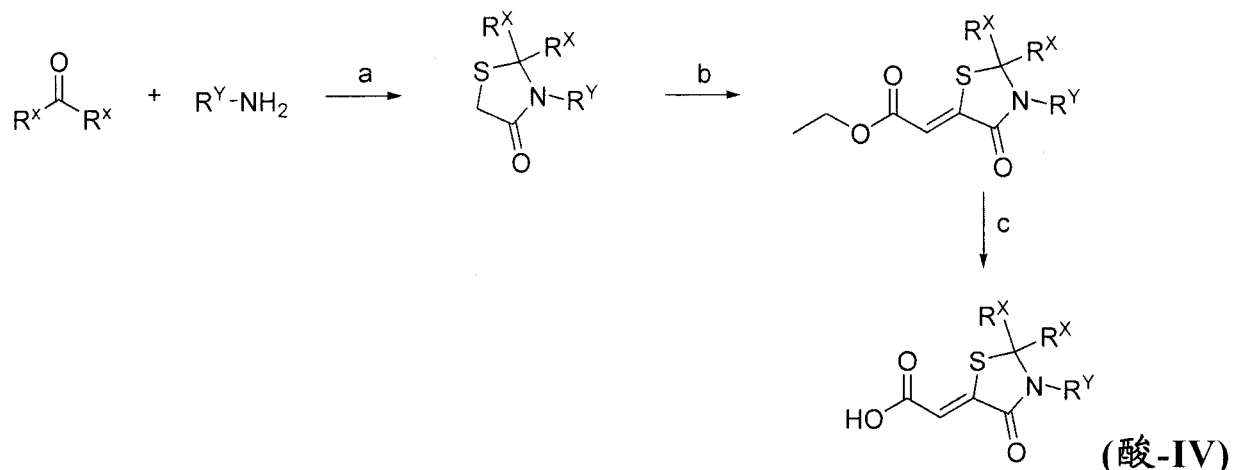


a) BOP, DⁱPEA, THF, 6 小时, 然后 NaBH₄, 室温

b) LiCl , LiHMDS , $\text{R}^Z\text{-LG}$, -78°C 至 -40°C ; 其中 LG 是适当的离去基团

c) 琼斯试剂氧化, 0 °C

[00218] 方案 5: 噻唑烷酮核酸(酸-IV)的制备:

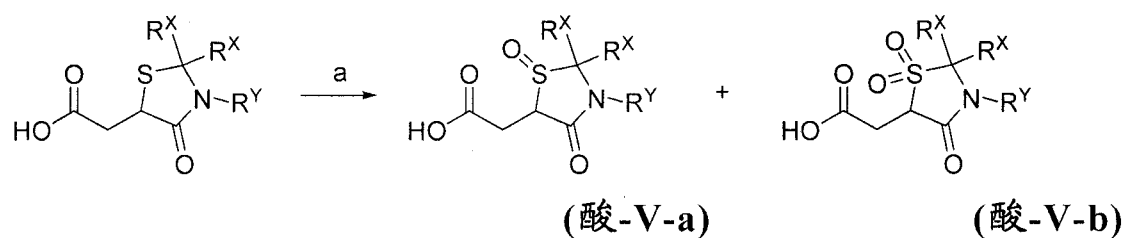


a) THF / 三甲氧基原甲酸酯, 硫代乙酸, 80℃, 16 小时或者 DMF, 2 小时, 80℃, 然后硫代乙酸, 80℃, 16 小时。

b) LDA, -78℃至室温, 然后乙醛酸乙酯, 室温, 16 小时

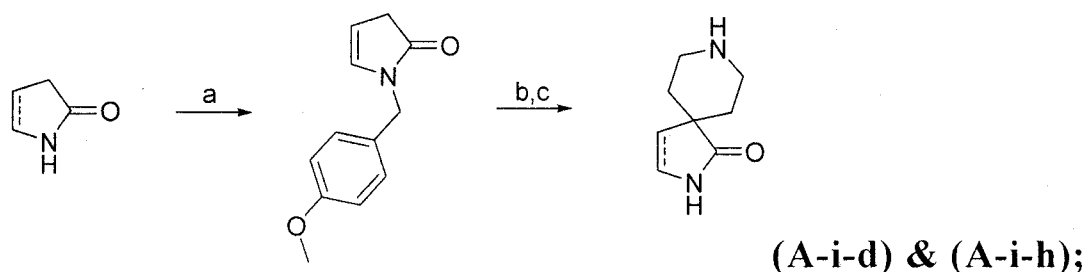
c) NaOH (aq.), MeOH.

[00219] 方案 6: 噻唑烷酮核酸(酸 V)的制备:



a) mCPBA, CHCl₃, 0℃至室温, 16 小时

[00220] 方案 7: 胺核 (C-A-i-d)的制备:



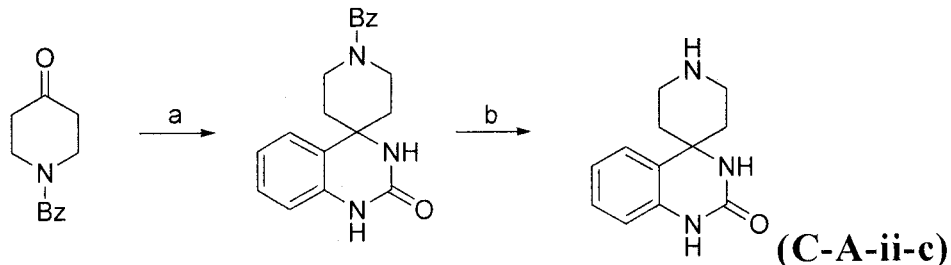
a) 4-甲氧苄基氯, TEA, DMF

b) 二(2-氯乙基)氨基甲酸叔丁酯, LDA, THF

c) TFA / DCM

[00221] 其中环 A 是 A-i-e (参见上文)的胺核 C-A-i-e 可使用方案 7 的方法制备。

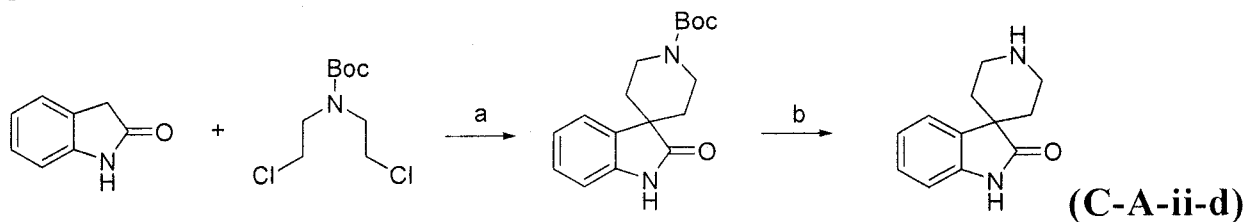
[00222] 方案 8: 胺核 C-A-ii-c 的制备:



a) 聚磷酸, 100 °C, 然后苯脲, 150 °C

b) MeOH, HCl, Pd / C, H₂

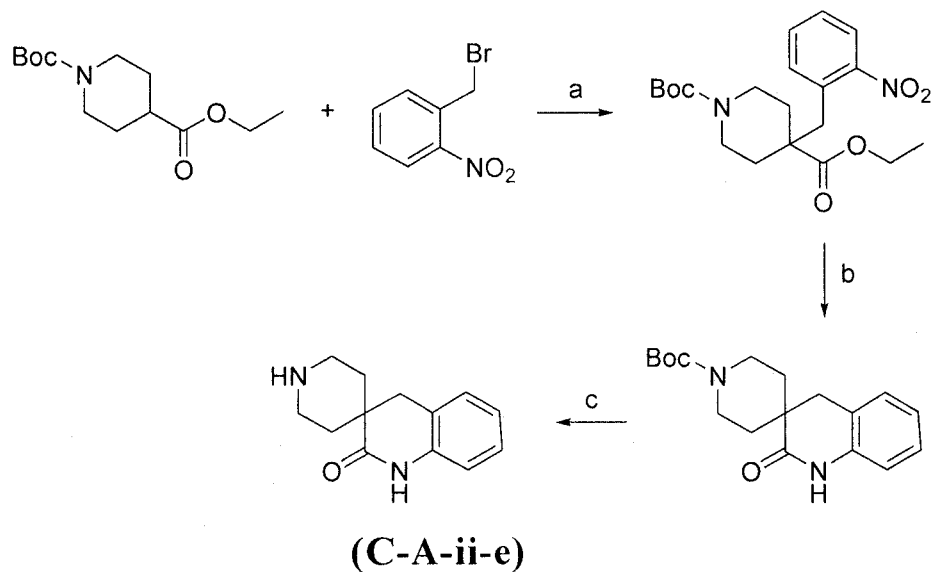
[00223] 方案 9: 胺核 C-A-ii-d 的制备:



a) LiHMDS

b) TFA / DCM

[00224] 方案 10: 胺核 C-A-ii-e 的制备:

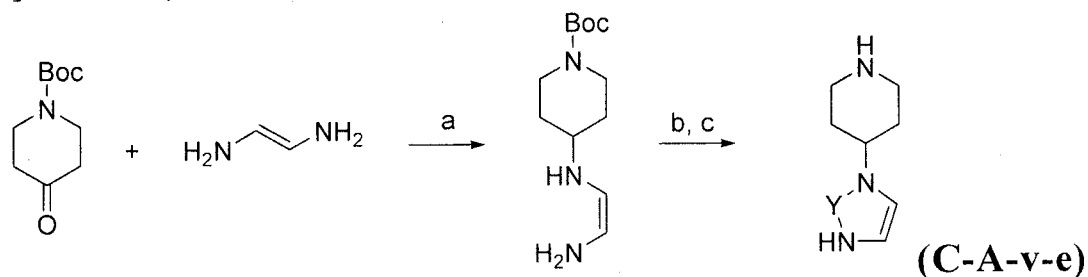


a) NaHMDS

b) H₂, Pd/C

c) HCl

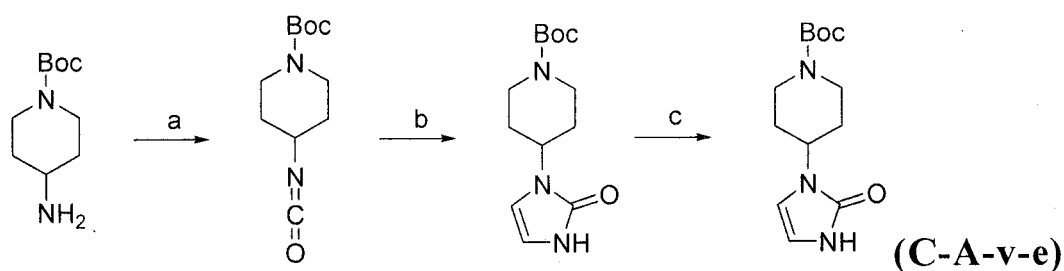
[00225] 方案 11: 胺核 C-A-v-e 的制备:



- a) NaBH_4CN
 b) CDI 或 SOCl_2 或 1,1'-磺酰基二咪唑
 c) TFA / DCM

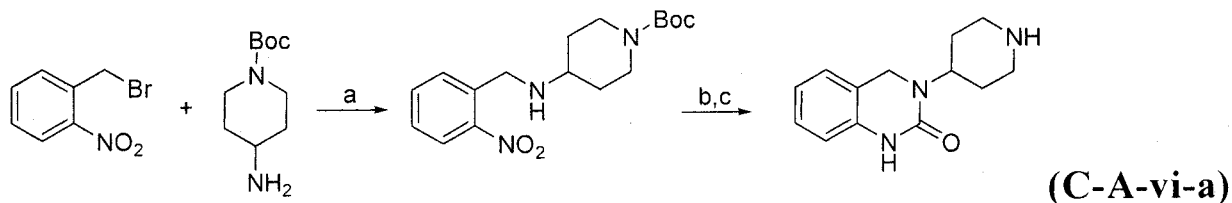
[00226] 含有环 A 实施方式 A-v-a、A-v-c 和 A-v-f 的胺核分别为 C-A-v-a、C-A-v-c 和 C-A-v-f, 使用方案 11 的方法容易制备。

[00227] 方案 12: 胺核 C-A-v-e 的另一种制备:



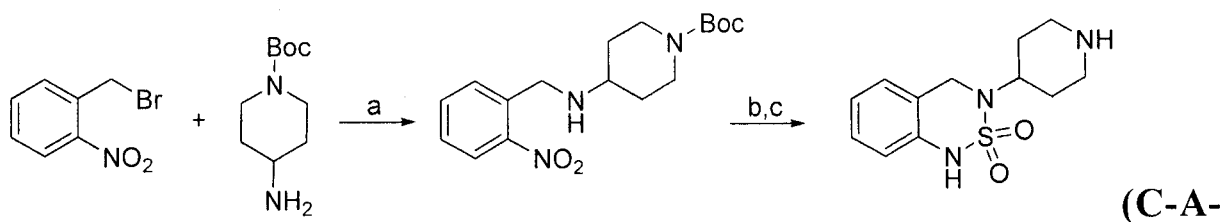
- a) COCl_2
 b) 氨基乙醛二甲基乙缩醛
 c) TFA / DCM

[00228] 方案 13: 胺核 C-A-vi-a 的制备:



- a) TEA, DCM, RT, 16 小时
 b) CDI, THF / DCM, 16 小时。
 c) TFA / DCM

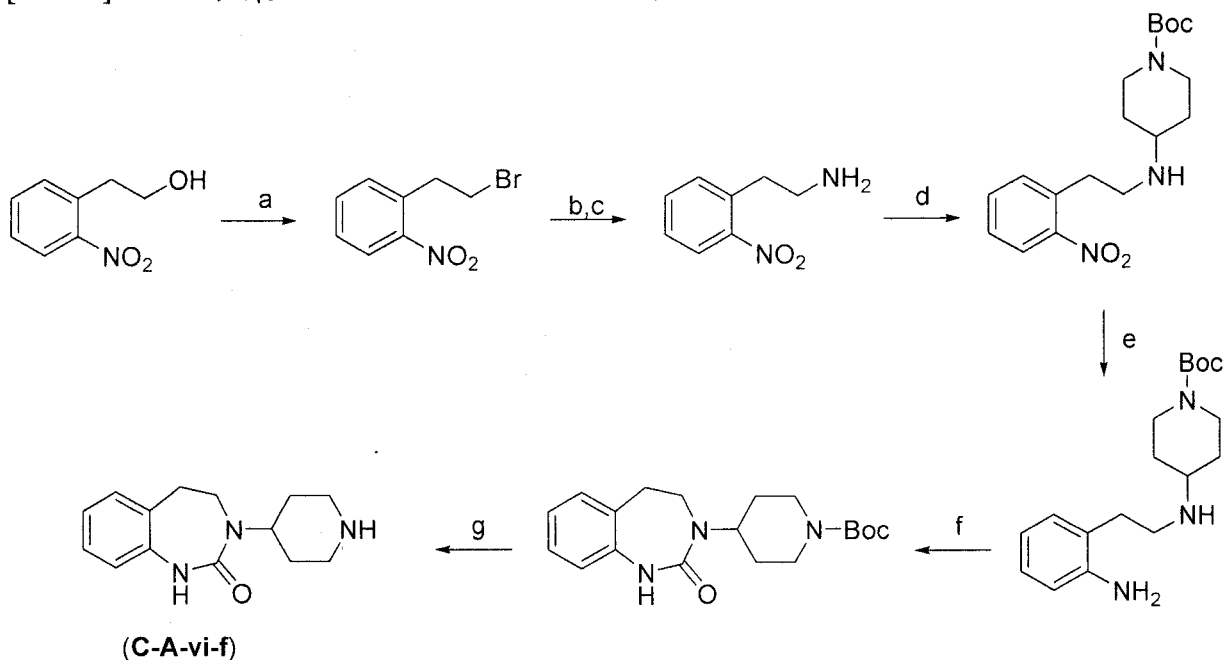
[00229] 方案 14: 胺核 C-A-vi-c 的制备:



vi-c)

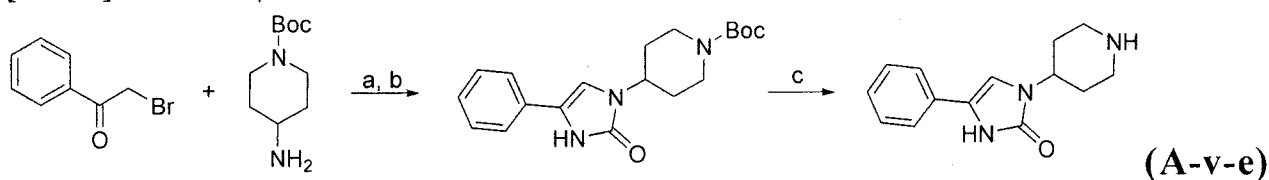
- a) TEA, DCM, RT, 16 h
 b) 1,1'-磺酰基二咪唑, THF / DCM.
 c) TFA / DCM

[00230] 方案 15: 胺核 C-A-vi-f 的制备:



- a) PPh_3 , CBr_4 , DCM, $0^\circ\text{C} \sim \text{RT}$, 过夜
 b) NaN_3 , H_2O , CH_3CN
 c) 1) PPh_3 , 甲苯, RT, 16 小时;
 2) 乙酸 / 48% HBr 的乙酸溶液, 100°C 1h.
 d) 4-氧哌啶-1-甲酸叔丁酯, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, AcOH, DMF
 e) CDI, THF
 f) TFA / DCM

[00231] 方案 16: 胺核 A-v-e 的制备:

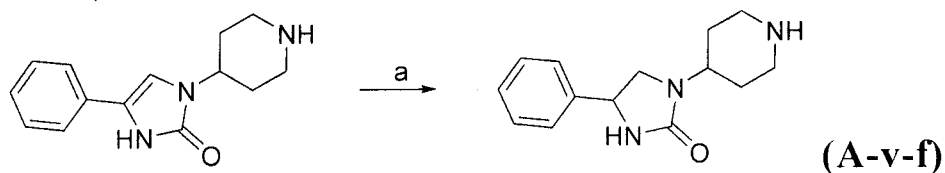


a) DCM, DⁱPEA

b) NaOCN, AcOH,

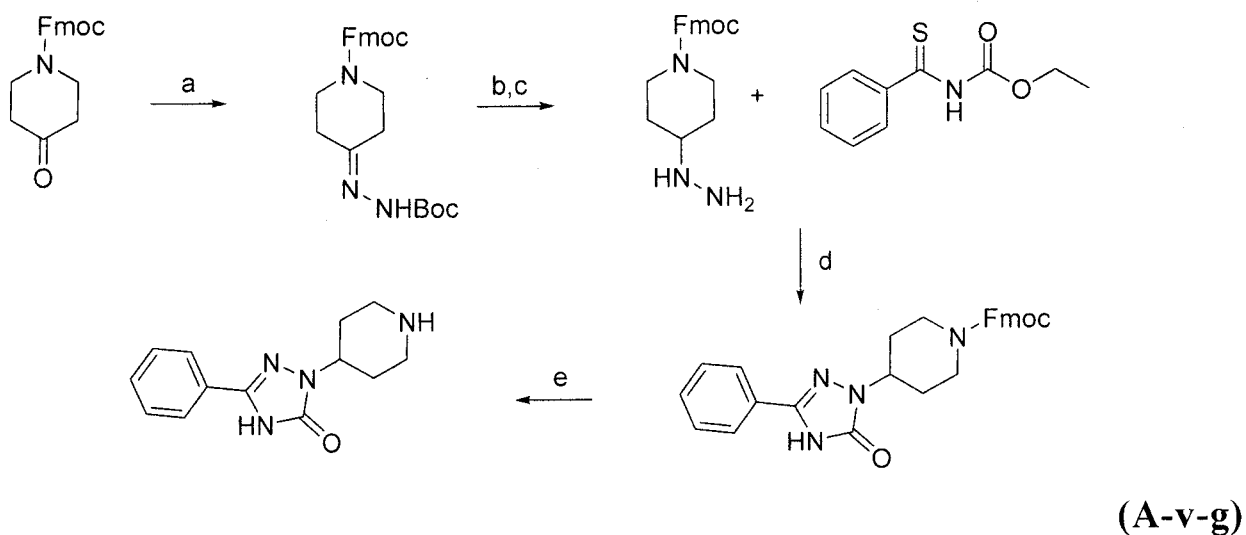
c) TFA / DCM

[00232] 方案 17: 胺核 A-v-f 的制备:



a) H₂, Pd/C, MeOH

[00233] 方案 18: 胺核 A-v-g 的制备:



a) H₂NNHBoc, EtOH

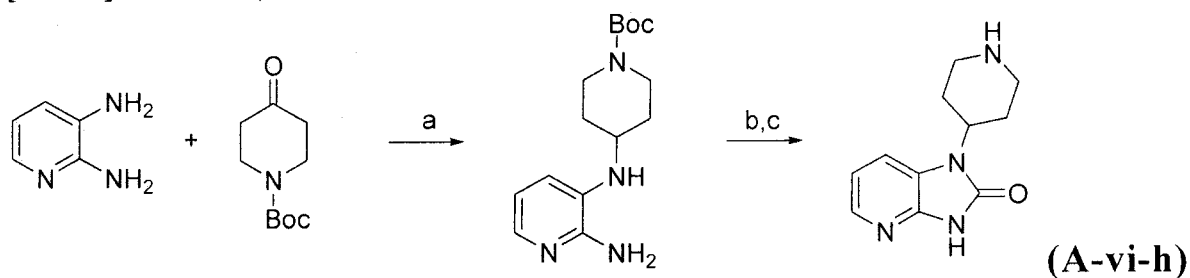
b) PtO₂, AcOH, H₂

c) TFA

d) DⁱPEA, THF

e) Et₂NH, THF

[00234] 方案 19: 胺核 A-vi-h 的制备:

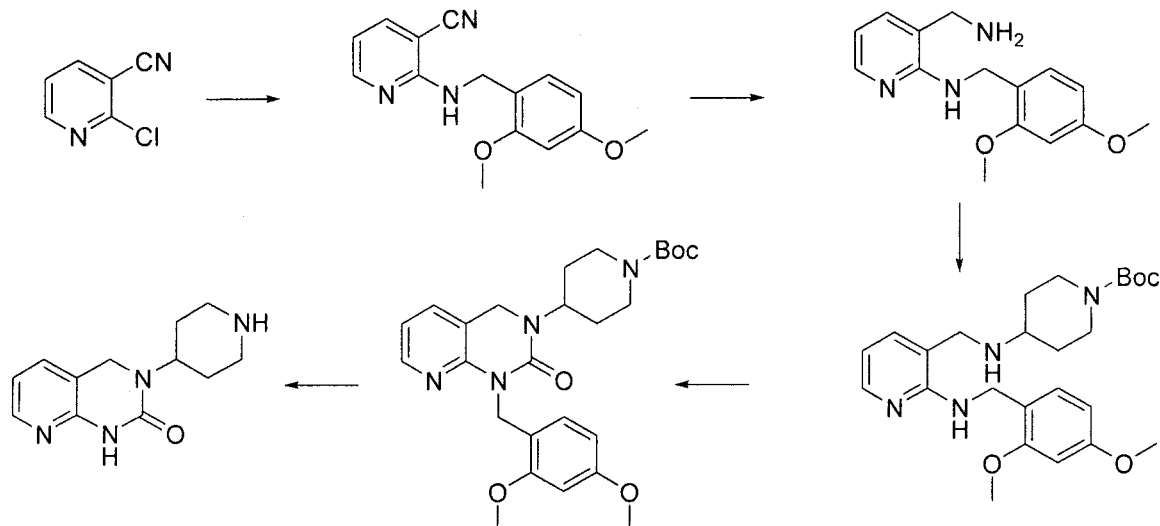


a) NaBH(OAc)₃, DCE

b) CDI, CH₃CN

c) HCl, Et₂O

[00235] 方案 20: 胺核 A-vi-i 的制备:



(A-vi-i)

a) 2,4-二甲氧基苄胺, DMA, TEA

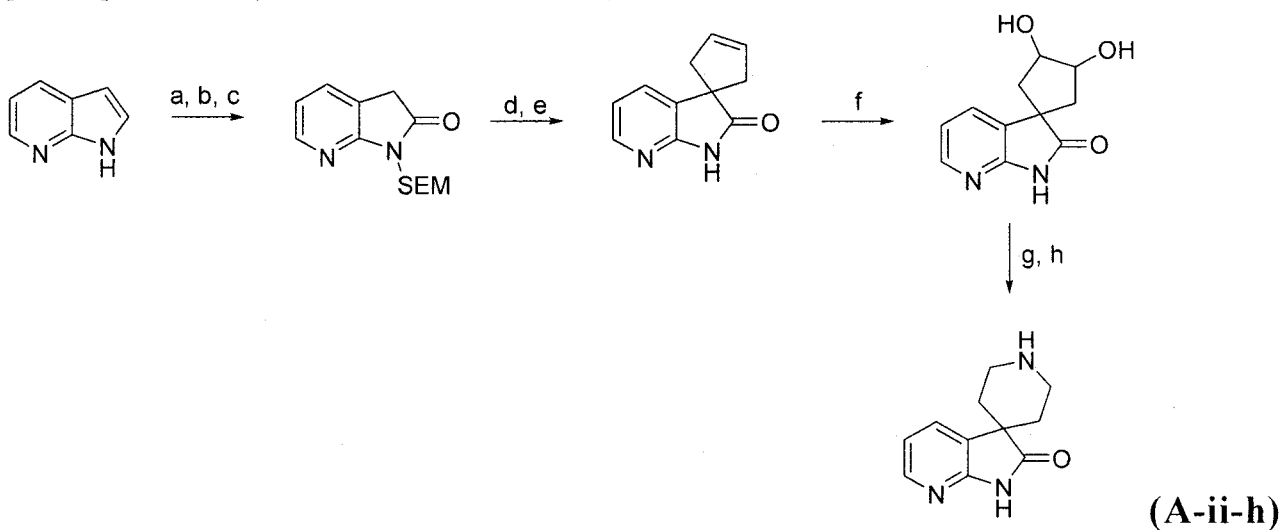
b) LiAlH₃, THF

c) 4-氧哌啶-1-甲酸叔丁酯, NaBH(OAc)₃, AcOH, DCE

d) CDI, DMF

e) TFA / DCM

[00236] 方案 21: 胺核 A-ii-h 的制备:



(A-ii-h)

a) NaH, SEM-Cl, DMF

b) 吡啶氢溴盐过溴酸盐, 二噁烷

c) Zn, AcOH

d) 顺-1,4-二氯丁-2-烯, Cs_2CO_3 , DMF

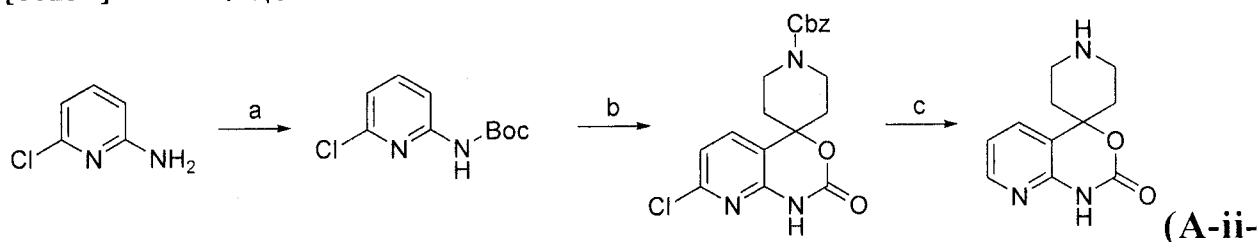
e) TFA / DCM

f) OsO_4 , $\text{Me}_3\text{N}\cdot\text{O}$, DCM

g) NaIO_4 , EtOH, H_2O

h) NH_4OH , H_2 , Pd/C

[00237] 方案 22: 胺核 A-ii-i 的制备:



i)

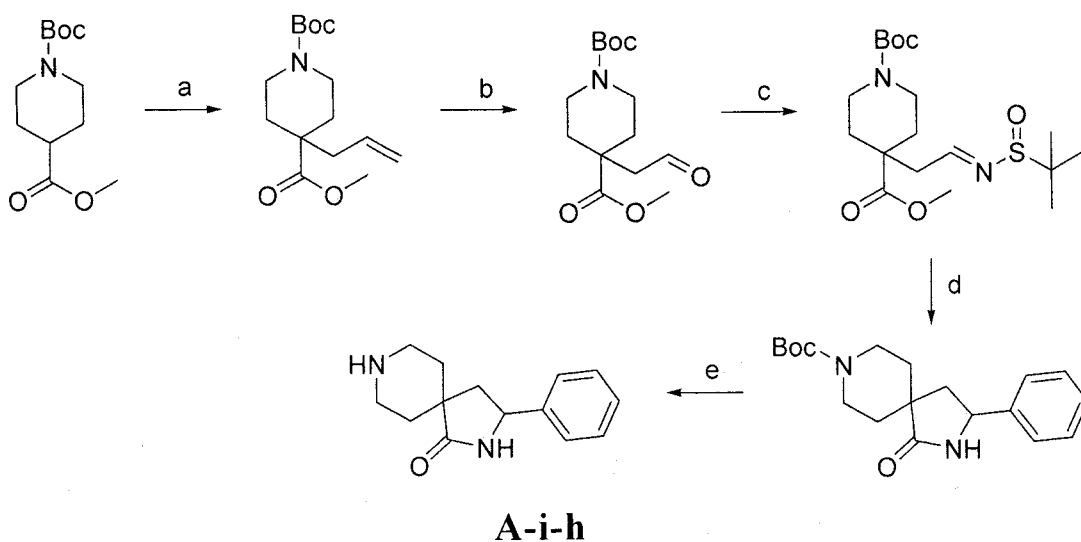
a) NaHMDS, BOC_2O , THF

b) $n\text{BuLi}$, TMEDA, 4-氧哌啶-1-甲酸苄酯, THF

c) H_2 , Pd/C

d) EtOH

[00238] 方案 23: 胺核 A-i-h 的制备:

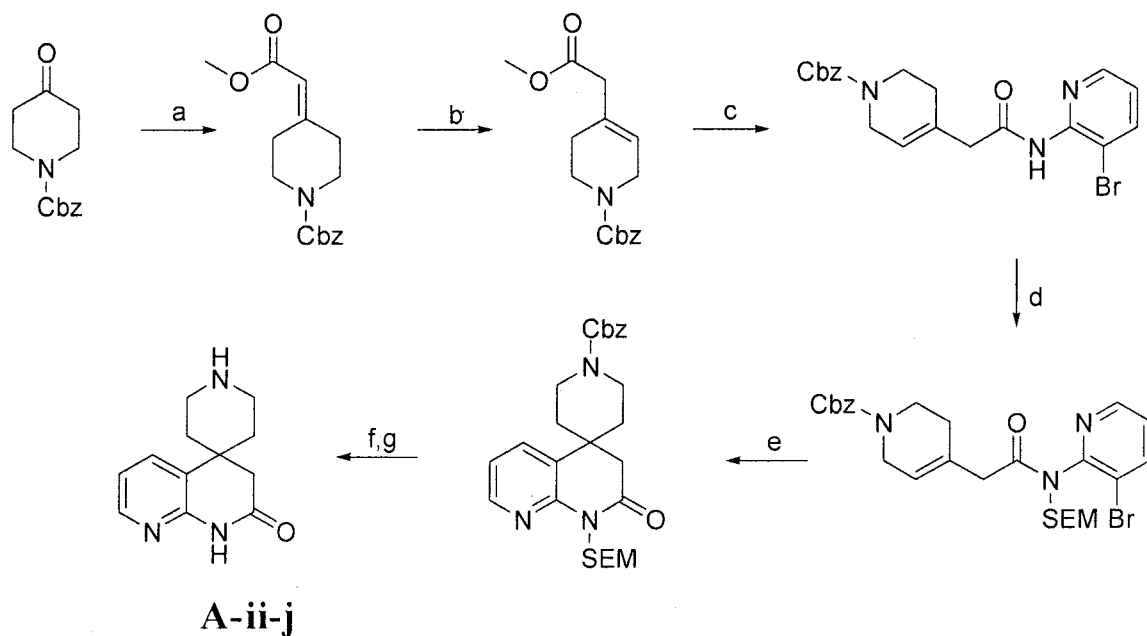
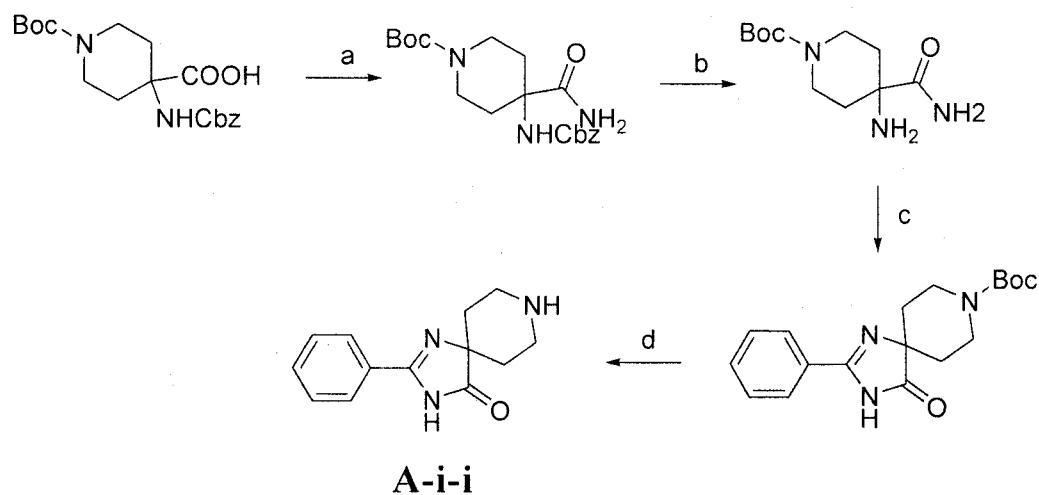


a) KHMDS, 烯丙基溴, THF

b) O_3 , MeOH, DCM, 然后 Me_2S

c) $t\text{-BuSONH}_2$, CuSO_4 , DCE

d) PhLi , Et_2O

e) HCl, MeOH**[00239] 方案 24: 胺核 A-ii-j 的制备:****a) (2-甲氧基-2-氧乙基)(三苯基)氯化铟, 苯****b) DBU, DMF****c) 3-溴-2-氨基吡啶, AlMe₃, DCE****d) NaH, SEM-Cl, THF****e) Pd(*t*Bu₃)₂, 二环己基甲胺, 二噁烷****f) TFA****g) H₂, Pd/C****[00240] 方案 25: 胺核 A-i-i 的制备:**

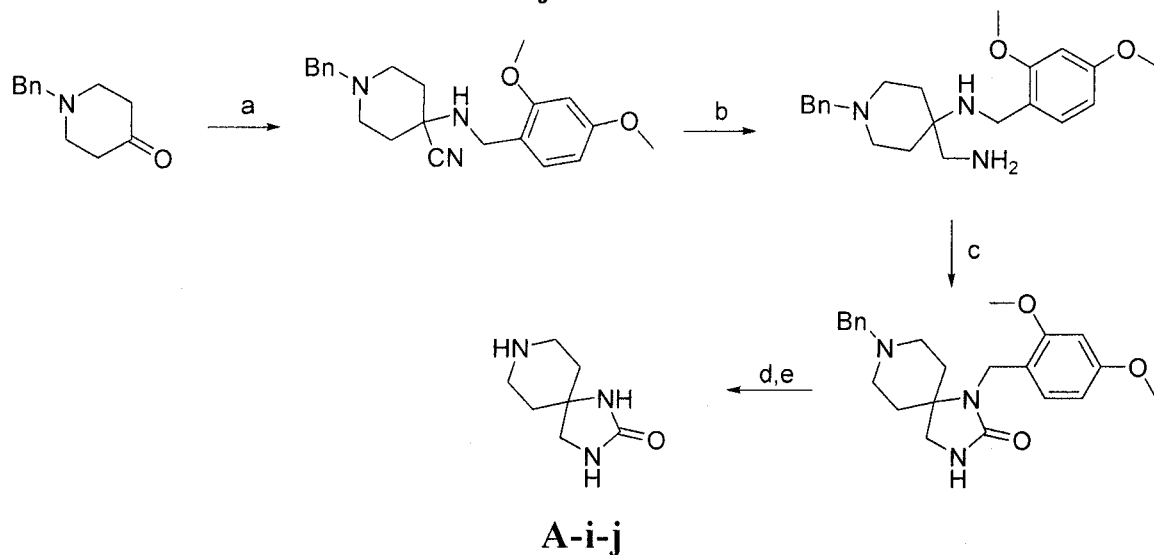
a) EDC, HOBt, NH_3 , TEA, DMF

b) H_2 , Pd/C, EtOH

c) 1-(三甲氧基甲基)苯, 甲苯

d) TFA / DCM

[00241] 方案 26: 胺核 A-i-j 的制备:



a) 2,4-二甲氧基苄胺, TMSCN

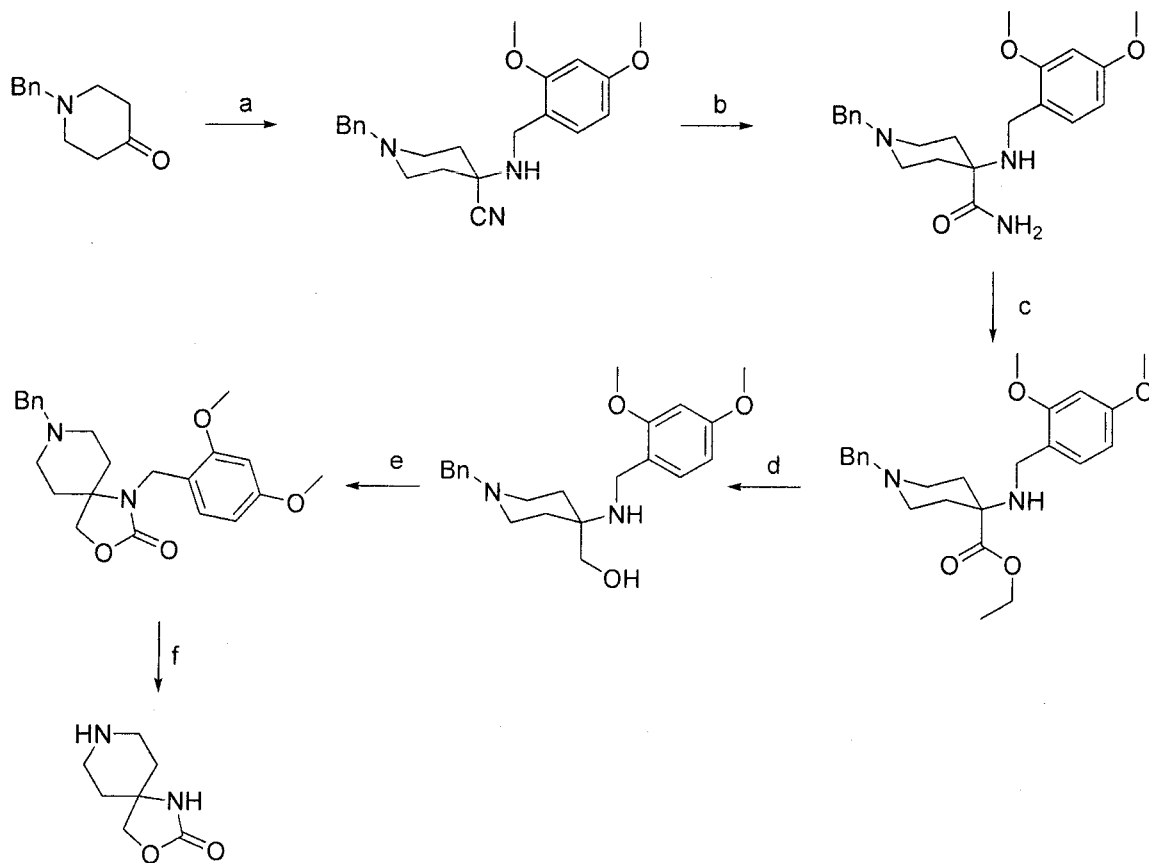
b) H_2 , Rh/氧化铝

c) CDI

d) TFA / DCM

e) H_2 , Pd/C

[00242] 方案 27: 胺核 A-i-k 的制备:



A-i-k

a) 2,4-二甲氧基苄胺, TMS-CN

b) H_2SO_4

c) 1) KOH

2) H_2SO_4 , KOH

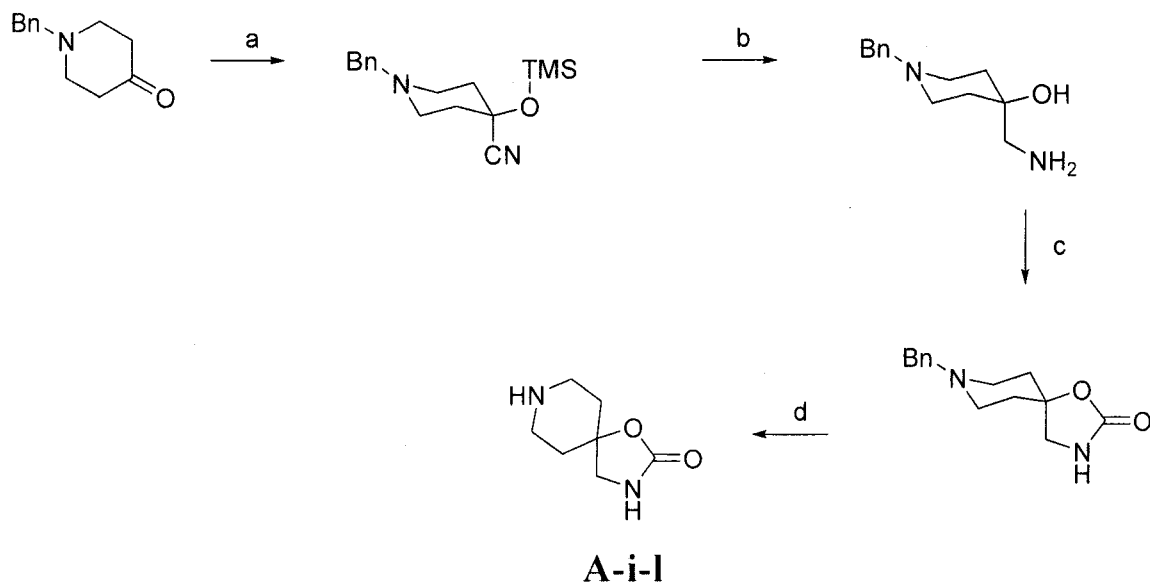
d) LiAlH_4

e) CDI

f) 1) TFA / DCM

2) H_2 , Pd/C

[00243] 方案 28: 胺核 A-i-l 的制备:



- a) TMSCN
 b) LiAlH_4
 c) COCl_2
 d) 1) TFA / DCM
 2) $\text{H}_2, \text{Pd/C}$

[00244] 胺核 A-i-a 可根据 WO2005097795 中公开的方法制备。胺核 A-ii-a 可根据 US2006293281 中公开的方法制备。其中稠合的 6-元环是吡啶基的胺核 A-ii-a 可根据 WO2007016087 中公开的方法制备。胺核 A-v-b 可根据 WO2006044504 中公开的方法制备。胺核 A-v-i 可根据 WO2006044504 中公开的方法制备。作为 HCl 盐的胺核 A-vi-b 可根据 WO2005056550 中公开的方法制备。胺核 A-vi-d 可根据 *Chem. Pharm. Bull.*, 34(5), pp. 1907-1916 (1986) 中公开的方法制备。胺核 A-vi-e 可商购得到。胺核 A-v-h 可根据 WO2007016087 中公开的方法制备。本文的方案、实验或参考中未描述的其它胺核可通过本领域技术人员已知的方法制备。

[00245] 应当理解，某些本发明化合物能够以游离形式存在用于治疗，或者合适的话以其药学上可接受的衍生物存在。按照本发明，药学上可接受的衍生物包括但不限于药学上可接受的盐、酯、这类酯的盐、或者任意其他加合物或衍生物，其一旦给予需要的患者即能够直接或间接提供如本文所述的化合物或者其代谢产物或残余物。

[00246] 如本文使用的，术语“药学上可接受的盐”表示以下盐，在合理的医学判断范围内，它们适用于与人体和低等动物组织接触，没有不适当的毒性、刺激性、变态反应等，与合理的利益/风险比相称。“药学上可接受的盐”表示本发明化合物的任意无毒性盐或酯盐，一旦给予接受者，即能够直接或间接提供本发明化合物或者其活性代谢产物或残余物。如本文使用的，术语“其活性代谢产物或残余物”表示其代谢产物或残余物也是 CGRP 拮抗剂。

[00247] 药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如，S. M. Berge, 等人在 *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19 中详细描述了药学上可接受的盐，通过引用并入本文。本发明化合物的药学上可接受的盐包括从适合的无机与有机酸与碱衍生的盐。药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例是与无机酸或有机酸生成的氨基盐，无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸，有机酸例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸，或者利用本领域使用的其他方法，例如离子交换形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶脂酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对-甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。从适当的碱衍生的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4} \text{ 烷基})_4$ 盐。本发明也涵盖如本文所公开的化合物的任意碱性含氮基团的季铵化作用。通过这类季铵化作用可以得到水或油溶或分散的产物。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。适当的话，另外的药学上可接受的盐包括利用

抗衡离子形成的无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子盐，例如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐。

[00248] 如上文所述，本发明的药学上可接受的组合物另外包含药学上可接受的载体、助剂或赋形剂，正如本发明中所述，它们包括适合于所需的特定剂型的任意和所有溶剂、稀释剂或其他液体赋形剂、分散剂或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)公开了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体和用于其制备的已知技术。除了任何常规载体介质与本发明化合物不相容以外，例如产生任何不需要的生物学效应或者以有害方式与药学上可接受的组合物的任何其他组分相互作用，其它常规载体介质的使用涵盖在本发明的范围内。能够充当药学上可接受的载体的物质的一些实例包括但不限于离子交换剂；氧化铝；硬脂酸铝；卵磷脂；血清蛋白质，例如人血清白蛋白；缓冲物质，例如磷酸盐；甘氨酸；山梨酸或山梨酸钾；饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物；水；盐或电解质，例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐；胶体二氧化硅；三硅酸镁；聚乙烯吡咯烷酮；聚丙烯酸酯；蜡类；聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物；羊毛脂；糖类，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素；粉碎的黄蓍胶；麦芽；明胶；滑石；赋形剂，例如可可脂和栓剂用蜡；油类，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；二醇类，例如丙二醇或聚乙二醇；酯类，例如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，例如氢氧化镁和氢氧化铝；藻酸；无热原的水；等渗盐水；林格氏溶液；乙醇和磷酸盐缓冲溶液；以及其他无毒的可相容的润滑剂，例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁；根据制剂人员的判断，在组合物中也可以存在着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和香料、防腐剂和抗氧化剂。

[00249] 本发明的药学上可接受的组合物可经口、直肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部（以粉剂、软膏剂或滴剂）、颊、以口用或鼻用喷雾剂等给予人和其它动物，取决于待治疗感染的严重程度。在某些实施方案中，本发明化合物可以经口或胃肠外给药，剂量水平为每天约 0.01mg/kg 至约 50mg/kg、优选约 1mg/kg 至约 25mg/kg 受试者体重，一天一次或多次，以获得所需的治疗效果。

[00250] 口服给药的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物以外，液体剂型可以含有本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其他溶剂，增溶剂和乳化剂，例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油（特别是棉籽油、花生油、玉米油、麦胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯及其混合物。除了惰性稀释剂以外，口服组合物还可以包括助剂，例如湿润剂、乳化与悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

[00251] 使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂，可以按照已知技术配制可注射制剂，例如无菌可注射的水性或油性混悬液。无菌可注射制剂也可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液或乳液，例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂有水、林格氏溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外，常规上采用无菌的非挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此，可以采用任何温和的非挥发油，包括合成的单-或二-甘油酯。另外，在注射剂的制备中也可以使用脂肪酸，例如油酸。

[00252] 可注射制剂可以被灭菌，例如通过细菌截留性滤器过滤，或者掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂，可以在使用前将其溶解或分散在无菌的水或其他无菌可注射介质中。

[00253] 为了延长本发明化合物的作用，经常需要延缓化合物在皮下或肌内注射后的吸收。这可以利用水溶性差的结晶性或无定形物质的液体混悬液来实现。化合物的吸收速率取决于它的溶解速率，后者

依次又可能取决于晶体大小和晶型。或者，将化合物溶解或悬浮在油类载体中，实现胃肠外给药化合物形式的延迟吸收。可注射的储库形式通过在生物可降解的聚合物如聚交酯-聚乙醇酸交酯中生成化合物的微囊包封基质而制备。根据化合物与聚合物的比例和所采用特定聚合物的属性，可以控制化合物的释放速率。其他生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型可注射制剂也可以将化合物包含在与机体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

[00254] 直肠或阴道给药组合物优选地是栓剂，它们可通过将本发明化合物与适合的无刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡混合制备，它们在环境温度下是固体，但是在体温下是液体，因此在直肠或阴道腔中融化，释放出活性化合物。

[00255] 口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这类固体剂型中，将活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体混合，例如柠檬酸钠或磷酸二钙，和/或 a)填充剂或增容剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸，b)粘合剂，例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶，c)润湿剂，例如甘油，d)崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠，e)溶解延迟剂，例如石蜡，f)吸收促进剂，例如季铵化合物，g)湿润剂，例如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯，h)吸收剂，例如高岭土和膨润土，和 i)润滑剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。对于胶囊剂、片剂和丸剂，所述剂型还可以包含缓冲剂。

[00256] 也可以采用相似类型的固体组合物作为软或硬的填充的明胶胶囊剂中的填充剂，胶囊所用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等。片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以带有包衣和外壳，例如肠溶衣和药物配制领域熟知的其他包衣。它们可以任选含有遮光剂，也可以任选以延迟的方式仅仅或优先在肠道某一部分释放活性成分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚物质和蜡类。也可以采用相似类型的固体组合物作为软与硬的填充的明

胶胶囊剂中的填充剂，胶囊所用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等。

[00257] 活性化合物也可以是微囊包封的形式，其中含有一种或多种上述赋形剂。片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂固体剂型可以带有包衣和外壳，例如肠溶衣、释放控制性包衣和药物配制领域熟知的其他包衣。在这类固体剂型中，可以将活性化合物与至少一种惰性稀释剂混合，例如蔗糖、乳糖或淀粉。在正常情况下，这类剂型还可以包含除惰性稀释剂以外的其他物质，例如压片润滑剂和其他压片助剂，例如硬脂酸镁和微晶纤维素。对于胶囊剂、片剂和丸剂，剂型还可以包含缓冲剂。它们可任选含有遮光剂，也可以任选以延迟的方式仅仅或优先在肠道某一部分释放活性成分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。

[00258] 本发明化合物的局部或透皮给药剂型包括软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。根据需要，将活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何必需的防腐剂或缓冲剂混合。眼科制剂、滴耳剂和滴眼剂也被涵盖在本发明的范围内。另外，本发明涵盖透皮贴剂的使用，它们具有控制化合物向机体递送的附加优点。这类剂型可以通过将化合物溶解或分散在恰当的介质中来制备。还可以使用吸收强化剂以增加化合物穿过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或者将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[00259] 还应当理解，本发明的化合物和药学上可接受的组合物可以用在联合疗法中，也就是说，化合物和药学上可接受的组合物可以在一种或多种其他所需治疗剂或医药程序同时、之前或随后给药。用在联合方案中的特定疗法组合（治疗剂或程序）将考虑所需治疗剂和/或程序与所要达到的所需治疗效果的可相容性。还应当理解，所用疗法可以对同一病症达到所需效果（例如，本发明化合物可以与另一种用于治疗同一病症的药物同时给药），或者它们可以达到不同的效果（例如控制任何副作用）。正如本文所用的，在正常情况下给药以治

疗或预防特定疾病或病症的另外的治疗剂被称为“适于所治疗的疾病或病症”。例如，示范性的另外治疗药物包括，但不限于：非阿片类镇痛药(吲哚类，如依托度酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁；萘基烷酮类(naphthylalkanones)如萘丁美酮；昔康类如吡罗昔康；对氨基酚衍生物，如对乙酰氨基酚；丙酸类如非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、萘普生、萘普生钠、奥沙普秦；水杨酸类如阿司匹林、三水杨酸胆碱镁、二氟尼柳；芬那酸酯类如甲氯芬那酸、甲芬那酸；以及吡唑类如保泰松)；或者阿片(麻醉剂)激动剂(如可待因、芬太尼、氢吗啡酮、左啡诺、哌替啶、美沙酮、吗啡、羟考酮、羟吗啡酮、右丙氧芬、丁丙诺啡、布托啡诺、地佐辛、纳布啡和喷他佐辛)。另外，结合一种或多种本发明的化合物，可使用非药物的止痛方法。例如，也可使用麻醉方法(脊柱内注射，神经封闭)，神经外科法(CNS 途径的神经松解术)，神经刺激法(经皮电刺激神经疗法，脊柱刺激)，物理疗法(理疗、矫形器、透热法)或心理学方法(认知方法-催眠、生物反馈或行为方法)。另外的合适的治疗药物和方法通常描述于 The Merck Manual, 17 版, Mark H. Beers 和 Robert Berkow 编辑, Merck Research Laboratories, 1999 以及食品药品监督管理局网页 www.fda.gov 中，其全部内容通过引用并入本文。

[00260] 另外的治疗剂在本发明组合物中的含量将不超过在包含该治疗剂作为唯一活性成分的组合中通常的给药量。优选地，另外的治疗剂在目前所公开的组合物中的量将是通常的包含该药物作为唯一治疗活性成分的组合中的含量的约 50%-100%。

[00261] 本发明化合物或其药学上可接受的组合物也可以引入到涂覆可植入医药装置的组合物中，例如假肢、人工瓣膜、脉管移植物、斯滕特模(支架)和导管。因此，本发明在另一方面包括涂覆可植入装置的组合物，其包含如上一般性描述和在本文的大类与小类中所述的本发明化合物，和适于涂覆所述可植入装置的载体。在另一方面，本发明包括涂有组合物的可植入装置，所述组合物包含如上一般性描述和在本文大类与小类中所述的本发明化合物，和适于涂覆所述可植

入装置的载体。适合的涂料和涂覆可植入装置的一般制备方法描述在美国专利 6,099,562、5,886,026 和 5,304,121 中。涂料通常是生物可相容的聚合材料,例如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物及其混合物。涂料可任选进一步被适合的氟硅氧烷、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的表面涂层所覆盖,以赋予组合物的控释特征。

[00262] 本发明的化合物在诸如需要这类拮抗作用的哺乳动物的患者中用于拮抗 CGRP 受体的方法中,所述方法包括施用有效量的化合物。本发明涉及本文公开的作为 CGRP 受体拮抗剂的化合物的用途。除灵长类尤其是人类外,各种其它哺乳动物可依照本发明的方法治疗。

[00263] 本发明的另一个实施方式涉及一种用于治疗、控制、改善与 CGRP 受体相关的疾病或病症或者降低其风险的方法,所述方法包括对所述患者施用治疗上有效量的 CGRP 受体拮抗剂的化合物。

[00264] 本发明进一步涉及一种用于制造用于在人和动物中拮抗 CGRP 受体活性的药物的方法,所述药物包含本发明的化合物与药用载体或稀释剂的组合。

[00265] 本发明方法中治疗的个体通常是哺乳动物,例如人类,男性或女性,在其中需要 CGRP 受体活性的拮抗作用。术语“治疗上有效量”表示由研究者、兽医、医生或其他临床医生寻找的将对组织、系统、动物或人产生生物学或医学反应的受试化合物的量。如本文使用的,术语“治疗”是指上述病症的治疗和预防或预防性治疗,尤其是在对这类疾病或病症易感的患者中。

[00266] 本发明的化合物用作 CGRP 拮抗剂的能力使其在人类和动物中,尤其是在人类中,对于与 CGRP 相关的病症是有用的药理学因子。

[00267] 本发明的化合物具有治疗、预防、改善、控制以下病况或疾病中的一种或多种或者降低其风险的功用:头痛;偏头痛;丛集性头痛;慢性紧张型头痛;疼痛;慢性疼痛;神经原性炎症和炎性痛;

神经性疼痛；眼痛；牙痛；糖尿病；非胰岛素依赖型糖尿病；血管病症；炎症；关节炎；支气管高反应性，哮喘；休克；脓毒症；阿片类药物戒断综合征；吗啡耐受；男性和女性中的热潮红；变应性皮炎；脑炎；脑外伤；癫痫；神经变性疾病；皮肤疾病；神经性皮肤发红，皮肤红斑和红斑；耳鸣；炎性肠病，肠应激综合征，膀胱炎；和其它可通过拮抗 CGRP 受体治疗或预防的病症。其中特别重要的是头痛，包括偏头痛和丛集性头痛的急性或预防性治疗。

[00268] 本发明的化合物进一步用于预防、治疗、控制、改善本文指出的疾病、障碍和病症或降低其风险的方法中。

[00269] 本发明的化合物进一步用于与其它药物联合预防、治疗、控制、改善上述疾病、障碍和病症或降低其风险的方法中。

[00270] 本发明的化合物可与一种或多种其它药物联合用于治疗、预防、控制、改善其中式 I 化合物或其它药物可具有功效的疾病或病症或者降低其风险，同时药物的这种联合较药物单用更安全或更有效。这类其它的药物可通过其通常施用的途径和量与式 I 化合物同时或相继施用。当式 I 化合物与一种或多种其它药物同时使用时，优选在包含这些其它药物和式 I 化合物的单位剂型中的药物组合物。然而，联合治疗还可包括其中以不同重叠方案使用式 I 化合物和一种或多种其它药物的治疗。还应考虑到，当与一种或多种其它活性成分联合使用时，本发明的化合物和其它活性成分可以较各自单独使用时低的剂量使用。因此，本发明的药物组合物包括那些含有一种或多种除式 I 化合物外的其它活性成分。

[00271] 例如，本发明化合物可与抗炎或止痛药或抗偏头痛药物联合使用，所述药物如麦角胺或 5-HT_{sub.1} 激动剂，尤其是 5-HT_{sub.1B/1D} 激动剂，例如舒马曲坦、那拉曲坦、佐米曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲普坦、多尼曲普坦和利扎曲坦；环氧合酶抑制剂如选择性环氧合酶-2 抑制剂，例如罗非考昔、艾托考昔、塞来考昔、伐地考昔或帕瑞考昔(paracoxib)；非甾体抗炎药或细胞因子-抑制抗炎药，例如：阿司匹林、布洛芬、酮洛芬、非诺洛芬、萘普生、引

哌美辛、舒林酸、美洛昔康、吡罗昔康、替诺昔康、氯诺昔康、酮咯酸、依托度酸、甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、托芬那酸、双氯芬酸、奥沙普秦、阿扎丙宗、尼美舒利、萘丁美酮、替尼达普、依那西普、托美丁、保泰松、羟布宗、二氟尼柳、双水杨酯、奥沙拉秦或柳氮磺吡啶等；或者甾体止痛剂。相似地，本发明化合物可与诸如以下的疼痛缓解剂一起施用：对乙酰氨基酚、非那西汀、可待因、芬太尼、舒芬太尼、美沙酮、醋美沙朵、丁丙诺啡或吗啡。

[00272] 另外，本发明化合物可与以下药物联合使用：白细胞介素抑制剂，如白细胞介素-1抑制剂；NK-1受体拮抗剂，例如阿瑞吡坦；NMDA拮抗剂；NR2B拮抗剂；缓激肽-1受体拮抗剂；腺苷A₁受体激动剂；钠通道阻滞剂，例如拉莫三嗪；阿片激动剂如左醋美沙朵或醋美沙朵；脂氧合酶抑制剂，如5-脂氧合酶抑制剂； α 受体拮抗剂，例如吲哚拉明； α 受体激动剂、香草素受体拮抗剂、mGluR5激动剂、拮抗剂或强化剂、GABA A受体调节剂，例如阿坎酸钙；烟碱拮抗剂或激动剂，包括尼古丁；毒蕈碱激动剂或拮抗剂；选择性5-羟色胺再摄取抑制剂，例如氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、度洛西汀、依他普仑或西酞普兰；三环类抗抑郁剂，例如阿米替林、多塞平、普罗替林、地昔帕明、曲米帕明或丙咪嗪；白细胞三烯拮抗剂，例如孟鲁司特或扎鲁司特；一氧化氮抑制剂或一氧化氮合成抑制剂。

[00273] 同时，本发明化合物可与例如以下的麦角生物碱联合使用：麦角胺、麦角新碱、麦角新碱、甲基麦角新碱、甲麦角林、二氢麦角碱甲磺酸盐、双氢麦角胺、双氢麦角柯宁、双氢麦角汀、双氢麦角隐亭、双氢-I-麦角隐亭、二氢- θ -麦角隐亭、麦角毒碱、麦角可宁、麦角汀、麦角隐亭、I-麦角隐亭、 θ -麦角隐亭、麦角生碱、麦角烷、溴隐亭或美西麦角。

[00274] 另外，本发明化合物可与以下药物联合使用： β -肾上腺素能拮抗剂，如噻吗洛尔、普萘洛尔、阿替洛尔或纳多洛尔等；MAO抑制剂，例如苯乙肼；钙通道阻滞剂，例如氟桂利嗪、尼莫地平、洛美利嗪、维拉帕米、硝苯地平、丙氯拉嗪或加巴喷丁；神经镇静药，如

奥氮平和喹硫平；抗惊厥剂如托吡酯、唑尼沙胺、托那博沙、卡拉博沙或双丙戊酸钠；血管紧张素 II 拮抗剂，例如氯沙坦和坎地沙坦西酯；血管紧张素转化酶抑制剂，如赖诺普利；或 A 型肉毒毒素。

[00275] 本发明化合物可与以下药物联合使用：增效剂，如咖啡因、H₂-拮抗剂、二甲硅油、氢氧化铝或氢氧化镁；解充血剂如去氧肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、羟甲唑啉、肾上腺素、萘甲唑啉、赛洛唑啉、丙己君或左-脱氧-麻黄碱；镇咳剂，如可待因、氢可酮、卡拉美芬、喷托维林或右美沙芬；利尿剂；促运动剂，如甲氧氯普胺或多潘立酮，以及镇静或非镇静性抗组胺剂。

在特别优选的实施方式中，本发明化合物与诸如以下的抗偏头痛剂联合使用：麦角胺；5-HT_{1B/1D} 激动剂，尤其是 5-HT_{1B/1D} 激动剂，特别是舒马曲坦、那拉曲坦、佐米曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫罗曲普坦、多尼曲普坦和利扎曲坦；以及与诸如以下的环氧合酶抑制剂联合使用：选择性环氧合酶-2 抑制剂，特别是罗非考昔、艾托考昔、塞来考昔、美洛昔康、伐地考昔或帕瑞考昔。

[00276] 以上组合包括本发明化合物不仅与一个其它活性化合物而且与两个或更多个其它活性化合物组合。而且，本发明的化合物可与本发明使用的其它药物联合用于预防、治疗、控制、改善对于其来说本发明化合物是有用的疾病或病症或者降低其风险。这类其它药物可通过其通常使用的途径和量与本发明的化合物同时或相继施用。当本发明的化合物与一种或多种其它药物同时使用时，优选含有除本发明化合物外的这些其它药物的药物组合物。因此，本发明的药物组合物包括那些除本发明化合物外还含有一种或多种其它活性成分的组合物。

[00277] 本发明化合物与其它活性成分的化合物重量比率是可变化的，并将取决于各成分的有效剂量。通常，将使用各成分的有效剂量。因此，例如，当本发明化合物与另一种药物组合时，本发明化合物与另一种药物的化合物重量比率范围一般为约 1000:1 ~ 约 1:1000，

或者约 200:1 ~ 约 1:200。本发明化合物与其它活性成分的组合通常也将上述范围之内，但是在各种情况下，应使用有效量的各活性成分。

[00278] 在这类组合中，本发明化合物与其它活性成分可分开或联合施用。另外，一种成分的施用可在其它药物施用之前、同时或随后施用，并通过相同或不同的施用途径。

[00279] 本发明的化合物可经口、胃肠外(例如，肌肉、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或输注，皮下注射或植入)施用，经吸入喷雾、鼻、阴道、直肠、舌下施用，或者局部途径施用，并可单独或一起配制于适当的剂量单位制剂中，其含有常规无毒的适于各种施用给药途径的药学上可接受的载体、助剂和赋形剂。除治疗温血动物外，本发明化合物可有效用于人类中。

[00280] 为了可以更充分地理解本文所述发明，提供下列实施例。应当理解，这些实施例仅供阐述目的，不被解释为以任意方式限制本发明。

实施例

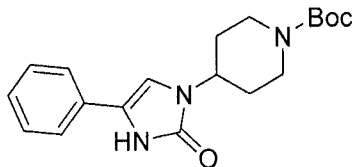
[00281] 一般 LC/MS 方法

[00282] 使用 PESCiex API-150-EX LC/MS, Shimadzu LC-8A 泵, Gilson 215 自动采样器, Gilson 819 注射组件, 3.0 mL/min 流速, 10-99% CH₃CN (0.035 % TFA) / H₂O (0.05 % TFA) 梯度, Phenomenex Luna 5u C18 柱(50 x 4.60 mm), Shimadzu SPD-10A UV/Vis 检测器, Cedex 75 ELSD 检测器, 获得 LC/MS 数据。

[00283] 用于分离非对映体混合物的质谱法:

[00284] Semi-Prep Gilson HPLC 用于纯化各种本发明中的非对映体混合物, 使用 Gilson 322 泵, Gilson 215 液体处理器, Gilson 819 注射组件。在用 Gilson 156 UV/Vis 检测器的检测的 Agilent Zorbax, SB-C18 柱(21.2 x 100 mm, 5um)中, 流速为 15.0 mL/min, 使用梯度为 20-70% CH₃CN (0.1 % TFA) / H₂O (0.1 % TFA)。

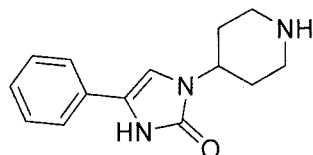
[00285] 4-(1,2-二氢-2-氧-5-苯基咪唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[00286]

[00287] 4-(1,2-二氢-2-氧-5-苯基咪唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯如 J. Med. Chem., 2005, 48, 5921 中所述合成。向搅拌的 4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(6 g, 30 mmol)和 DPEA (9.84 ml, 57.5 ml)的 DCM (50 ml)溶液中, 逐滴加入 2-溴-1-苯乙酮(5 g, 25 mmol)的 DCM (10 ml)溶液, 历经 1 小时, 然后将反应混合物于室温搅拌 16 小时。加入氰酸钠(3.41 g, 52.5 mmol), 然后将反应混合物冷却至 0 °C, 用乙酸将 pH 调至 pH 4, 并且将反应混合物从 0 °C 搅拌至 RT, 历经 16 小时。将反应混合物倾倒入水中, 并用 DCM 萃取(3x)。有机相合并, 用水(3x)、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 并蒸发至干燥。残余物与乙醚研磨, 过滤, 固体用乙醚洗涤, 得到淡黄色固体(4.04 g, 47%)。LC/MS (10%-99%): M/Z (M+H)⁺ (obs) = 344 ; t_R = 3.01.

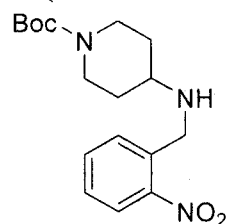
[00288] 5-苯基-3-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮



[00289]

[00290] 向 4-(1,2-二氢-2-氧-5-苯基咪唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4 g)的 DCM (20 ml)溶液中加入 TFA (4 ml), 并将反应混合物于 RT 搅拌 4 小时。蒸发得到需要产物的 TFA 盐 (Quant.). LC/MS (10%-99%): M/Z (M+H)⁺ (obs) = 244 ; t_R = 1.06.

[00291] 4-(2-硝基苄基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

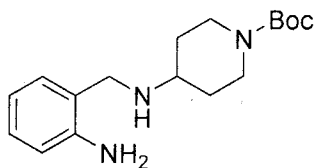


[00292]

[00293] 将 1-(溴甲基)-2-硝基苯(13.2 g, 61 mmol)的 DCM (60 ml)溶液逐滴加入到 4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(14.6 g, 73 mmol)和 TEA (13.4

ml, 91 mmol)的 DCM (100 ml)溶液中, 随后将反应混合物搅拌另外的 16 小时。然后, 将反应混合物倾倒入水中, 并分离各层。然后, 将水层用 DCM 萃取(2x)。将有机层合并, 用水(2x)、盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 并蒸发至干燥。残余物置于 EtOAc 中, 并通过硅胶大柱过滤。硅胶用 EtOAc 洗涤, 直至 TLC 分析显示没有另外的物质洗脱出来。蒸发得到为橙色油状物的产物(24g, 74%)。LC/MS (10%-99%): $M/Z (M+H)^+ (\text{obs}) = 336$; $t_R = 2.23$.

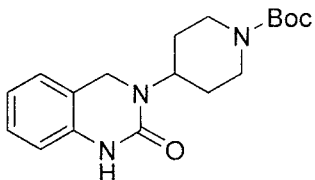
[00294] 4-(2-氨基苄基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[00295]

[00296] 4-(2-硝基苄基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(24g, 71.6 mmol)的 MeOH (150 ml)溶液在氢气氛下搅拌 24 小时。将反应混合物过滤并蒸发, 得到粗品胺, 其无需进一步纯化即使用。

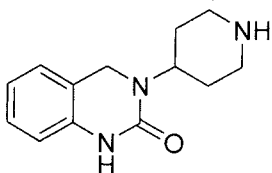
[00297] 4-(1,2-二氢-2-氧喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[00298]

[00299] 向 4-(2-硝基苄基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(13.2g, 43.2 mmol)的 THF (400 ml)溶液中, 逐滴加入 CDI (7.7g, 47.5 mmol)在 1 : 1 DCM : THF (100 ml)中的溶液, 历经 1 小时, 随后将反应混合物搅拌另外的 16 小时。将反应混合物蒸发得到油状物, 其用 EtOAc 处理时, 沉淀需要的产物。该沉淀物用冷 EtOAc 洗涤并干燥, 得到黄色固体 (3.5g)。LC/MS (10%-99%): $M/Z (M+H)^+ (\text{obs}) = 332$; $t_R = 3.01$.

[00300] 3,4-二氢-3-(哌啶-4-基)喹唑啉-2(1H)-酮

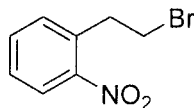


[00301]

[00302] 向 4-(1,2-二氢-2-氧喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.5 g, 10.6 mmol)的 DCM (20 ml)溶液中, 加入 TFA (15 ml), 并将反应混

合物于 RT 搅拌 2 h。蒸发反应混合物，然后与 EtOH 共蒸发(2x)，得到需要化合物的 TFA 盐(Quant.)。LC/MS (10%-99%): M/Z (M+H)⁺ (obs) = 232 ; t_R = 0.38.

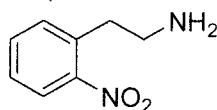
[00303] 1-(2-溴乙基)-2-硝基苯



[00304]

[00305] 于 0 °C 向 1-(2-羟乙基)-2-硝基苯(21 ml, 150 mmol)和三苯基膦(39.2 g, 150 mmol)的 DCM (400 ml) 中，逐份加入 CBr₄ (49.5 g, 150 mmol)，将反应混合物从 0 °C 搅拌至 RT 过夜。反应混合物用饱和 Na₂CO₃ 水溶液猝灭，分离各层，有机层用盐水洗涤，干燥(MgSO₄)，并蒸发至干燥。残余物用 EtOAc 处理，并将沉淀的 Ph₃O 过滤，除去溶剂。此操作重复两次以上。经柱色谱法 (在 Hx 中的 0%-10% EtOAc) 纯化，得到油状物，其静置凝固。

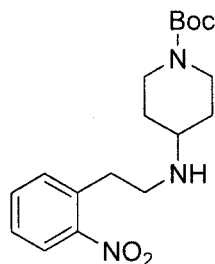
[00306] 2-(2-硝基苯基)乙胺



[00307]

[00308] 向 1-(2-溴乙基)-2-硝基苯(6.96 g, 30.5 mmol)的 CH₃CN 溶液中加入 NaN₃ (6 g, 91.6 mmol)的水(20 ml)溶液，且将反应混合物回流 20 小时。将溶液冷却并用 DCM 萃取(3x)。将有机相合并，用盐水洗涤，干燥(MgSO₄)，并蒸发至干燥。将残余物置于甲苯(160 ml)中，并向此溶液中加入 PPh₃ (8 g, 30.5 mmol)，并将反应混合物于 RT 搅拌 16 小时。蒸发溶剂至干燥，残余物用乙酸(30 ml)和 48% HBr 的乙酸(30 ml)溶液于 100 °C 处理 1h。将反应混合物冷却，浓缩并用 DCM 萃取。水相用 NaOH (aq.)调节至 pH ~10，并用 EtOAc 萃取(3x)。将有机相合并，用盐水洗涤，干燥(MgSO₄)，并蒸发至干燥(4.2 g)。

[00309] 4-(2-硝基苯乙基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

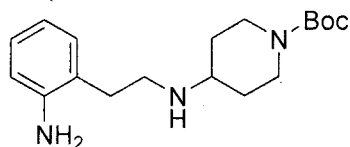


[00310]

[00311] 通过加入乙酸将 2-(2-硝基苯基)乙胺 (4 g, 24 mmol) 和 4-氧哌啶-1-甲酸叔丁酯 (4.8 g, 24 mmol) 的 MeOH (48 ml) 溶液调节至 pH 5。加入 NaBH₃CN (2.3 g, 36 mmol)，并将反应混合物于 RT 搅拌 3 小时。蒸发溶剂，并将残余物置于 EtOAc 和饱和 Na₂CO₃ 水溶液中。分离各层，并将有机层用盐水洗涤，干燥 (Na₂SO₄)，并蒸发至干燥。经柱色谱法 (在 DCM 中的 0%-7% MeOH) 纯化，得到需要的产物。

LC/MS (10%-99%): M/Z (M+H)⁺ (obs) = 350 ; t_R = 2.22.

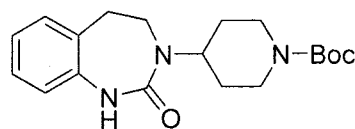
[00312] 4-(2-氨基苯乙基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[00313]

[00314] 向 4-(2-硝基苯乙基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (10.5 g) 的 EtOH (180 ml) 溶液中加入 10% Pd/C (1.05 g)，并将反应混合物于 RT 在 H₂ 气氛下搅拌过夜。过滤反应混合物，并将得到的溶液蒸发至干燥，得到需要的产物 (9.6 g)。LC/MS (10%-99%): M/Z (M+H)⁺ (obs) = 320 ; t_R = 2.06.

[00315] 4-(1,2,4,5-四氢-2-氧苯并[d][1,3]二氮杂萘-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

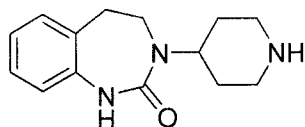


[00316]

[00317] 向 4-(2-氨基苯乙基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (6.9 g, 30 mmol) 的 DMF (110 ml) 溶液中逐份加入 CDI (4.86 g, 30 mmol)，随后于 RT 搅拌反应混合物 2 h。反应混合物用水稀释，并用 EtOAc 萃取。将有机相合并，用水、盐水洗涤，并蒸发至干燥，得到需要的产物。

LC/MS (10%-99%): M/Z (M+H)⁺ (obs) = 346 ; t_R = 3.24.

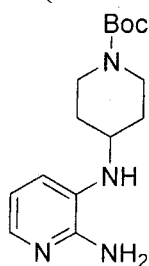
[00318] 4,5-二氢-3-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d][1,3]二氮杂萘-2(3H)-酮



[00319]

[00320] 向 4-(1,2,4,5-四氢-2-氧苯并[d][1,3]二氮杂草-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(10 g, 2.89 mmol)的 DCM (5 ml)溶液中加入 TFA (5 ml), 并将反应混合物于 RT 搅拌 1 h。蒸发反应混合物, 然后与 EtOH 共蒸发 (2x), 得到需要产物的 TFA 盐(Quant.)。LC/MS (10%-99%): M/Z ($M+H$)⁺ (obs) = 246 ; t_R = 1.75.

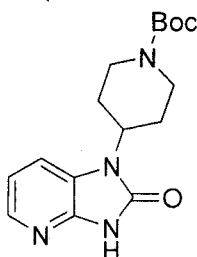
[00321] 4-(2-氨基吡啶-3-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[00322]

[00323] 向 2,3-二氨基吡啶 (3.0 g, 27.5 mmol)的 DCE (45 ml)溶液中加入 4-氧哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.75 g, 28.8 mmol), 并将反应混合物于 RT 搅拌 5 min, 之后逐份加入 NaBH(OAc)₃ (8.7 g, 41.7 mmol), 并于 RT 继续搅拌直至通过 LCMS 判断反应完成。反应用 5% NaOH 猝灭, 分离各层, 并将有机层经 Na₂SO₄干燥。蒸发得到需要的产物, 为褐色固体(4.96 g)。LC/MS (10%-99%): M/Z ($M+H$)⁺ (obs) = 293 ; t_R = 2.31.

[00324] 4-(2,3-二氢-2-氧咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

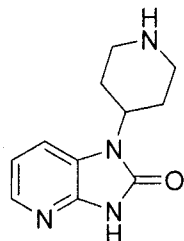


[00325]

[00326] 于 RT 向 4-(2-氨基吡啶-3-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.0 g, 10.3 mmol)的 CH₃CN (206 ml)溶液中逐份加入 CDI (4.2 g, 25.7 mmol), 并将反应混合物于 RT 搅拌 16 小时。将反应混合物蒸发至干燥, 并将残余物置于 DCM 和水中。分离各层, 并将有机层用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并蒸发至干燥。经柱色谱法 (在 DCM 中的 1-10%

MeOH) 纯化, 得到需要的固体, 为米色固体(3.55 g)。LC/MS (10%-99%): $M/Z (M+H)^+$ (obs) = 319 ; $t_R = 2.31$.

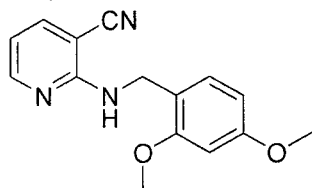
[00327] 1-(哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮



[00328]

[00329] 将 2N HCl 中的 4-(2,3-二氢-2-氧咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.39 g, 10.7 mmol)的 Et₂O (20 ml)溶液从 0 °C 搅拌至 RT, 历经 2 h。蒸发溶剂, 并将残余物用 Et₂O 研磨, 过滤, 用 Et₂O 洗涤并干燥, 得到需要产物的二-HCl 盐(2.62 g)。LC/MS (10%-99%): $M/Z (M+H)^+$ (obs) = 219 ; $t_R = 0.36$.

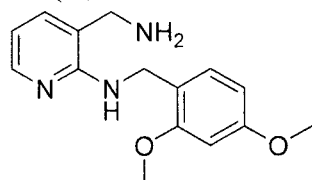
[00330] 2-(2,4-二甲氧基苄基氨基)吡啶-3-腈



[00331]

[00332] 向 2-氯-3-氰基吡啶(4.0 g, 28.9 mmol)的 DMA (58 ml)溶液中加入 2,4-二甲氧基苯甲醛(5.2 ml, 34.6 mmol)和 TEA (4.8 ml, 34.6 mmol), 并于 80 °C 将反应混合物搅拌 4 小时。将反应混合物倾倒入水中, 并用 Et₂O 萃取。将有机相合并, 干燥(Na₂SO₄), 并蒸发至干燥。柱色谱法(在 DCM 中的 0.5%-5% EtOAc (含 0.1% TEA)), 得到需要的产物。LC/MS (10%-99%): $M/Z (M+H)^+$ (obs) = 270 ; $t_R = 3.05$.

[00333] N-(2,4-二甲氧基苄基)-3-(氨甲基)吡啶-2-胺

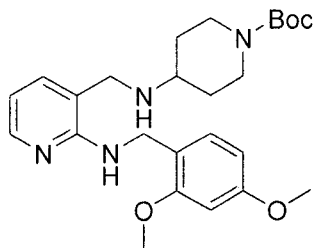


[00334]

[00335] 将 2-(2,4-二甲氧基苄基氨基)吡啶-3-腈 (0.55 g, 2.04 mmol) 和 LiAlH₄ (2.2 ml of 1N, 4.4 mmol)的溶液于 RT 搅拌直至经 LCMS 判断反应完成。反应用饱和 Na₂CO₃ 水溶液猝灭, 并分离各层。将有机

层干燥(Na_2SO_4), 并在减压下除去溶剂, 得到需要的产物, 其无需进一步纯化即使用。LC/MS (10%-99%): M/Z (M+H)^+ (obs) = 274 ; t_{R} = 0.28.

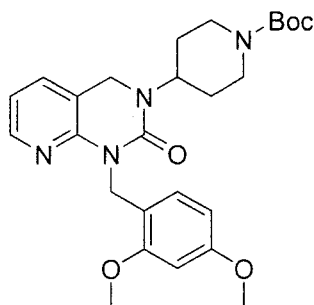
[00336] 4-((2-(2,4-二甲氧基苄基氨基)吡啶-3-基)甲氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[00337]

[00338] 向搅拌的 N-(2,4-二甲氧基苄基)-3-(氨甲基)吡啶-2-胺 (2.04 mmol)和 4-氧哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.41 g, 2.04 mmol)在 DCE (8 ml)和 AcOH (115 μL , 2.04 mmol)中的溶液中加入 NaBH(OAc)_3 (0.43 g, 2.04 mmol), 并于 RT 搅拌反应直至经 LCMS 判断反应完成。反应混合物用 DCM 和饱和 Na_2CO_3 水溶液稀释, 分离各层, 并将有机层干燥 (Na_2SO_3), 并蒸发至干燥。经柱色谱法(MeOH/DCM)纯化, 得到需要的产物(0.64g, 69%)。LC/MS (10%-99%): M/Z (M+H)^+ (obs) = 457 ; t_{R} = 2.19.

[00339] 4-(1-(2,4-二甲氧基苄基)-1,2-二氢-2-氧吡啶并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

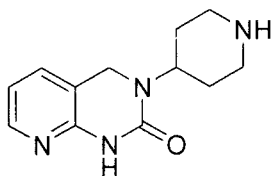


[00340]

[00341] 向 4-((2-(2,4-二甲氧基苄基氨基)吡啶-3-基)甲氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.89 g, 6.33 mmol)的 DMF (42 ml)溶液中逐份加入 CDI (1.23 g, 7.6 mmol), 并于 120 $^{\circ}\text{C}$ 将反应混合物搅拌 2 小时。加入另一份 CDI (0.82 g), 并于 130 $^{\circ}\text{C}$ 将反应混合物搅拌 6 小时, 随后于 RT 搅拌 16 小时。将反应用水稀释, 并用 DCM 萃取。将有机相合并, 干

燥(NaSO_4), 并蒸发至干燥。经柱色谱法(在 H_x 中的 10-80% EtOAc) 纯化, 得到需要的产物 (1.17 g)。LC/MS (10%-99%): M/Z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (obs) = 483 ; t_R = 3.58.

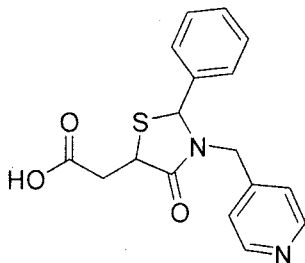
[00342] 3,4-二氢-3-(哌啶-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[00343]

[00344]

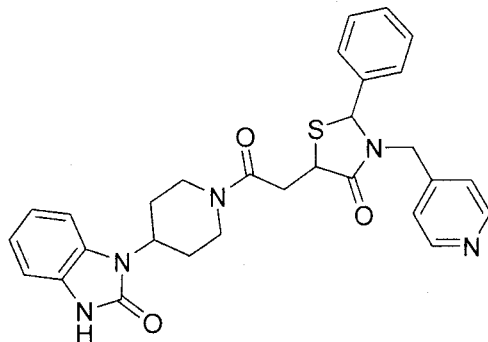
[00345] 2-(4-氧-2-苯基-3-((吡啶-4-基)甲基)噻唑烷-5-基)乙酸



[00346]

[00347] 苯甲醛(0.75 mmol, 79.6 mg)和 2-(吡啶-4-基)乙胺(97.3 mg, 0.9 mmol)的 DMF 溶液(0.5 ml)和 4Å 分子筛于 80 °C 加热 2 小时。加入巯基琥珀酸 (1.13 mmol, 168 mg)的 DMF (0.2 ml)溶液, 并将反应于 80 °C 加热另外的 16 小时。反应混合物用水稀释并用 EtOAc 萃取。有机层用 1N HCl 、水洗涤, 并蒸发至干燥, 得到需要的产物, 其无需进一步纯化即使用。LC/MS (10%-99%): M/Z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (obs) = 329 ; t_R = 1.95.

[00348] 1-(1-(2-(4-氧-2-苯基-3-((吡啶-4-基)甲基)噻唑烷-5-基)乙酰基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (化合物# 45)

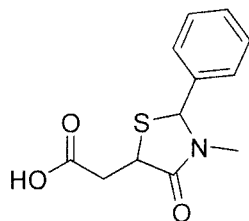


[00349]

[00350] 向 2-(4-氧-2-苯基-3-((吡啶-4-基)甲基)噻唑烷-5-基)乙酸 (0.15 mmol, 49 mg)、1-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(0.15

mmol, 33 mg)和 D'PEA (0.375 mmol, 65.3 μ l)在 4:1 CH₃CN:DMF (0.5 ml)中的溶液中加入 HATU (0.18 mmol, 68 mg), 并于室温将反应混合物搅拌 16 h。使用 10%–99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA), 经制备型反相 HPLC 纯化, 得到标题化合物。LC/MS (10%–99%): M/Z (M+H)⁺ (obs) = 528.1 ; t_R = 2.28. H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 8.60 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 5H), 7.06 - 6.92 (m, 4H), 5.55 - 5.53 (m, 1H), 4.55 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.45 - 4.42 (m, 3H), 4.07 (d, m, 2H), 3.42 - 3.41 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 1.88 (m, 2H) ppm.

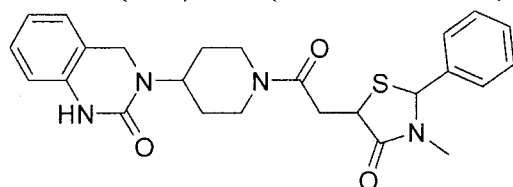
[00351] 2-(3-甲基-4-氧-2-苯基噻唑烷-5-基)乙酸



[00352]

[00353] 将苯甲醛(0.75 mmol, 79.6 mg)和盐酸甲胺(60.8 mg, 0.9 mmol)的 DMF (0.5 ml)溶液和 4Å 分子筛于 80 °C 加热 2 小时。加入巯基琥珀酸(1.13 mmol, 168 mg)的 DMF (0.2 ml)溶液, 将反应于 80 °C 加热另外的 16 小时。反应混合物用水稀释, 并用 EtOAc 萃取。有机层用 1N HCl、水洗涤, 并蒸发至干燥, 得到需要的产物, 其无需进一步纯化即使用。

[00354] 3,4-二氢-3-(1-(2-(3-甲基-4-氧-2-苯基噻唑烷-5-基)乙酰基)哌啶-4-基)喹唑啉-2(1H)-酮 (化合物# 273)

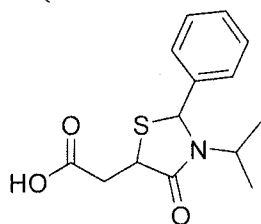


[00355]

[00356] 向 2-(3-甲基-4-氧-2-苯基噻唑烷-5-基)乙酸 (0.2 mmol, 50 mg)、3,4-二氢-3-(哌啶-4-基)喹唑啉-2(1H)-酮 TFA 盐(0.15 mmol, 49 mg)和 D'PEA (0.375 mmol, 65.3 μ l)在 4:1 CH₃CN:DMF (0.5 ml)中的溶液中加入 HATU (0.18 mmol, 68 mg), 并将反应混合物于室温搅拌

16 h。使用 10%–99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)经制备型反相 HPLC 纯化, 得到标题化合物。LC/MS (10%–99%): M/Z (M+H)⁺ (obs) = 465.5 ; t_R = 2.18. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 - 7.22 (m, 5H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 6.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.46 - 5.41 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.26 (m, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.12 - 3.08 (m, 1H), 2.89 - 2.73 (m, 1H), 1.69 (m, 3H) ppm.

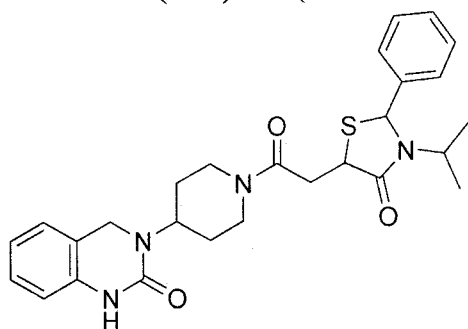
[00357] 2-(3-异丙基-4-氧-2-苯基噻唑烷-5-基)乙酸



[00358]

[00359] 将苯甲醛(0.75 mmol, 79.6 mg)和异丙胺(53.1 mg, 0.9 mmol)的 DMF (0.5 ml)溶液和 4Å 分子筛于 80 °C 加热 2 小时。加入巯基琥珀酸 (1.13 mmol, 168 mg)的 DMF (0.2 ml)溶液, 并将反应于 80 °C 加热另外的 16 小时。反应混合物用水稀释, 并用 EtOAc 萃取。有机层用 1N HCl、水洗涤, 并蒸发至干燥, 得到需要的产物, 其无需进一步纯化即使用。

[00360] 3,4-二氢-3-(1-(2-(3-异丙基-4-氧-2-苯基噻唑烷-5-基)乙酰基)哌啶-4-基)喹唑啉-2(1H)-酮(化合物#255)

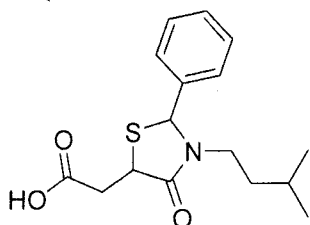


[00361]

[00362] 向 2-(3-异丙基-4-氧-2-苯基噻唑烷-5-基)乙酸(0.2 mmol, 56 mg)、1-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(0.15 mmol, 33 mg)和 D¹PEA (0.375 mmol, 65.3 μl)在 4:1 CH₃CN:DMF (0.5 ml)中的溶液中加入 HATU (0.18 mmol, 68 mg), 并于室温将反应混合物搅拌 16 h。

使用 10%–99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA) 经制备型反相 HPLC 纯化, 得到标题化合物。LC/MS (10%-99%): M/Z (M+H)⁺ (obs) = 493.5 ; t_R = 3.1. H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 - 7.25 (m, 5H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.36 - 3.29 (m, 1H), 3.13 - 3.10 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 3H), 1.20 (dd, J = 2.0, 6.9 Hz, 3H), 0.94 (m, 3H)。

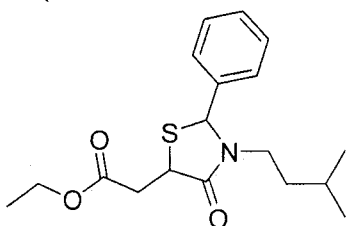
[00363] 2-(3-异戊基-4-氧-2-苯基噻唑烷-5-基)乙酸



[00364]

[00365] 苯甲醛(5.06 ml, 50 mmol)和异戊胺(5.82 ml, 50 mmol)的溶液于 80 °C 搅拌 2 小时, 之后加入巯基琥珀酸(7.51 g, 50 mmol), 并于 80 °C 再搅拌 16 小时。将反应混合物倾倒入水中, 并用 EtOAc 萃取。将有机相合并, 干燥, 并蒸发至干燥。经柱色谱法(EtOAc / Hx)纯化, 得到需要的产物, 为黄色油状物(11.3 g)。

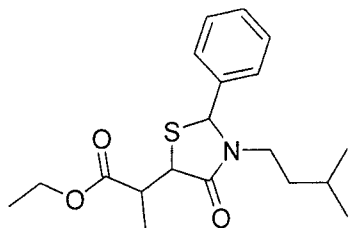
[00366] 2-(3-异戊基-4-氧-2-苯基噻唑烷-5-基)乙酸乙酯



[00367]

[00368] 将 2-(3-异戊基-4-氧-2-苯基噻唑烷-5-基)乙酸(2.2 g, 7.2 mmol)的 EtOH (20 ml)和 H₂SO₄ (1 ml)溶液回流 16 小时。将溶液蒸发至干燥, 并将残余物置于 EtOAc 中, 并用饱和 Na₂CO₃ 水溶液(3x)、盐水洗涤, 并蒸发, 得到需要的油状产物。

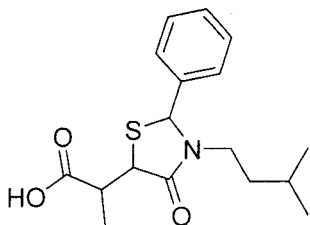
[00369] 2-(3-异戊基-4-氧-2-苯基噻唑烷-5-基)丙酸乙酯



[00370]

[00371] 于 0 °C 向搅拌的 2-(3-异戊基-4-氧-2-苯基噻唑烷-5-基)乙酸乙酯(84 mg, 0.25 mmol)的 THF 溶液中逐滴加入 LiHMDS (1N 的 0.28 ml, 0.28 mmol), 并将反应混合物从 0 °C 搅拌至 RT, 历经 16 小时。将反应混合物倾倒入 1 N HCl 中, 并用 EtOAc 萃取(4x)。将有机相合并, 干燥(MgSO₄), 并蒸发至干燥。经制备型 TLC (7 : 1 ; Hx : EtOAc) 纯化, 得到需要的油状产物(12 mg)。

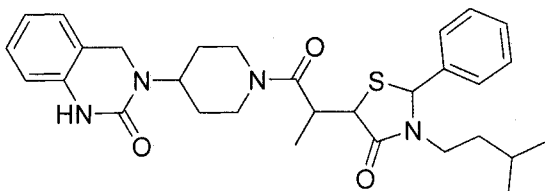
[00372] 2-(3-异戊基-4-氧-2-苯基噻唑烷-5-基)丙酸



[00373]

[00374] 2-(3-异戊基-4-氧-2-苯基噻唑烷-5-基)丙酸(12 mg, 0.034 mmol)和 NaOH aq. (1N, 0.068 ml, 0.068 mmol)的 MeOH (0.2 ml)溶液于 60 °C 搅拌 16 小时。此溶液用 1 N HCl (1 N, 0.068 ml)中和, 除去溶剂, 粗品产物无需进一步纯化即使用。

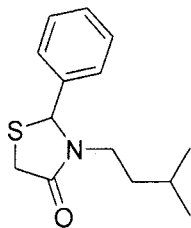
[00375] 3-(1-(2-(3-异戊基-4-氧-2-苯基噻唑烷-5-基)丙酰基)哌啶-4-基)-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-酮 (化合物#156)



[00376]

[00377] 向 2-(3-异戊基-4-氧-2-苯基噻唑烷-5-基)丙酸(11 mg, 0.034 mmol)、3,4-二氢-3-(哌啶-4-基)喹唑啉-2(1H)-酮·TFA (17 mg, 0.051 mmol)和 DIPEA (24 ul, 0.14 mmol)的 DMF (0.2 ml)溶液中加入 HATU (17 mg, 0.044 mmol), 并将反应混合物于 RT 搅拌 16 小时。使用 10%–99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)经制备型反相 HPLC 纯化, 得到标题化合物。

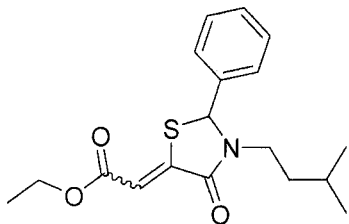
[00378] 3-异戊基-2-苯基噻唑烷-4-酮



[00379]

[00380] 将异戊胺(0.58 ml, 5 mmol)、苯甲醛(1 ml, 10 mmol)和巯基乙酸 (1.05 ml g, 15 mmol)在 THF (7 ml)和三甲氧基原甲酸酯(2 ml)中的溶液于 75 °C 搅拌 16 小时。将 RM 倾倒入水中, 并用 EtOAc 萃取 (3x)。将有机相合并, 用 1N HCl (2x)、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 并蒸发至干燥。经柱色谱法纯化(在 Hx 中的 10 - 25% EtOAc), 得到需要的油状产物(1.07 g, 86%)。

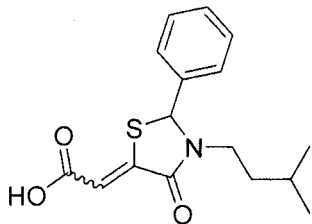
[00381] 2-(3-异戊基-4-氧-2-苯基噻唑烷-5-基亚基)乙酸乙酯



[00382]

[00383] 于-78 °C 向搅拌的 3-异戊基-2-苯基噻唑烷-4-酮(0.25 g, 1 mmol)的 THF 溶液中加入 LDA (1.1 ml ~ 1 M 的 THF 溶液; 由 nBuLi 和二异丙胺新鲜配制), 并使反应混合物温热至室温。加入乙醛酸乙酯 (0.24 ml 的在甲苯中的~50% w / v, 1.2 mmol), 并将反应混合物于室温搅拌 16 小时。将反应混合物倾倒入 1 N HCl 中, 并用 EtOAc 萃取 (3x)。将有机相合并, 用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 并蒸发至干燥。经柱色谱法纯化(在 Hx 中的 5 至 15% EtOAc), 得到需要的油状产物。

[00384] 2-(3-异戊基-4-氧-2-苯基噻唑烷-5-基亚基)乙酸

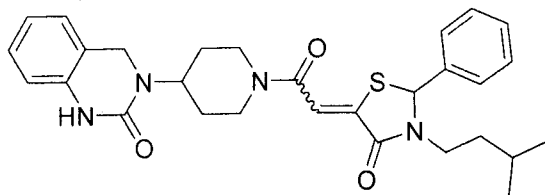


[00385]

[00386] 将 2-(3-异戊基-4-氧-2-苯基噻唑烷-5-基亚基)乙酸乙酯(0.031 g, 0.1 mmol)和 aq. NaOH (1 N, 0.3 ml)的 MeOH 溶液于 40 °C 搅拌 2

小时。加入 HCl (1 N 的 0.5 ml), 并蒸发 MeOH。加入水和 EtOAc, 并分离各层。水层用 EtOAc 萃取(2x), 将所有有机层合并, 干燥 (MgSO₄), 并蒸发至干燥, 得到需要的产物, 为橙色油状物(11 mg, 36%)。

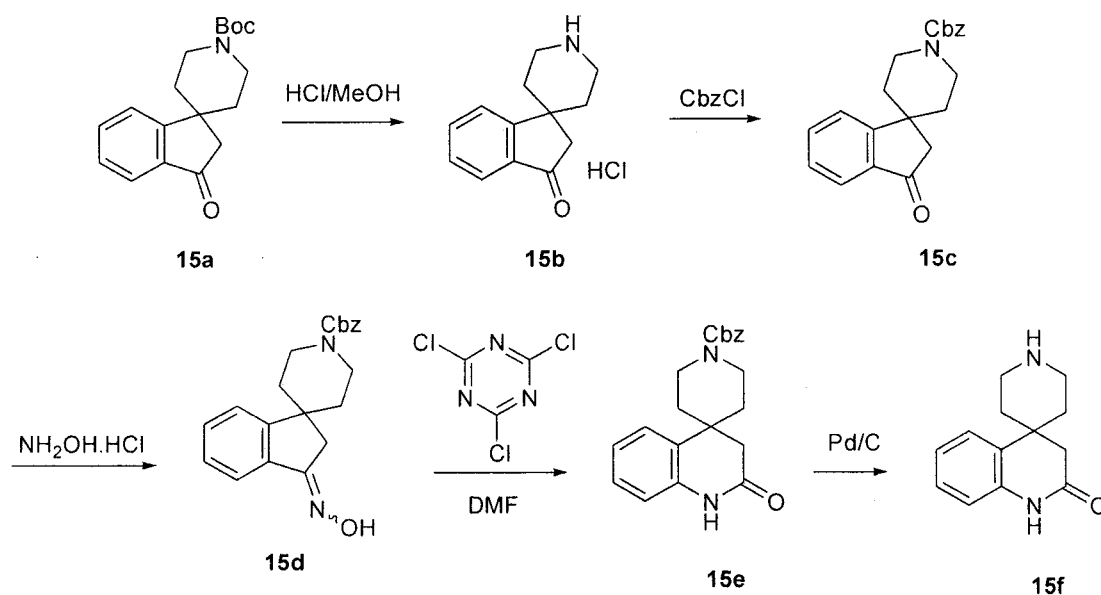
[00387] 3,4-二氢-3-(1-(2-(3-异戊基-4-氧-2-苯基噻唑烷-5-基亚基)乙酰基)哌啶-4-基)喹唑啉-2(1H)-酮



[00388]

[00389] 向 2-(3-异戊基-4-氧-2-苯基噻唑烷-5-基亚基)乙酸 (11 mg, 0.036 mmol)、3,4-二氢-3-(哌啶-4-基)喹唑啉-2(1H)-酮 TFA (18 mg, 0.054 mmol)和 D'PEA (22 ul, 0.14 mmol)的 DMF (0.2 ml)溶液中加入 HATU (16 mg, 0.043 mmol), 并将反应混合物于 RT 搅拌 16 小时。使用 10%–99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)经制备型反相 HPLC 纯化, 得到标题化合物。

[00390] 制备 A: 1'H-螺[哌啶-4,4'-喹啉]-2'(3'H)-酮的合成



[00391] 将 3-氧-2,3-二氢螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(20 g, 66.4 mmol)和 MeOH/HCl (2.5 mol/L, 100 mL)的混合物搅拌过夜。蒸发

后, 残余物用石油醚洗涤, 得到螺[茛-1,4'-哌啶]-3(2H)-酮盐酸盐(15.4 g, 97.6%)。

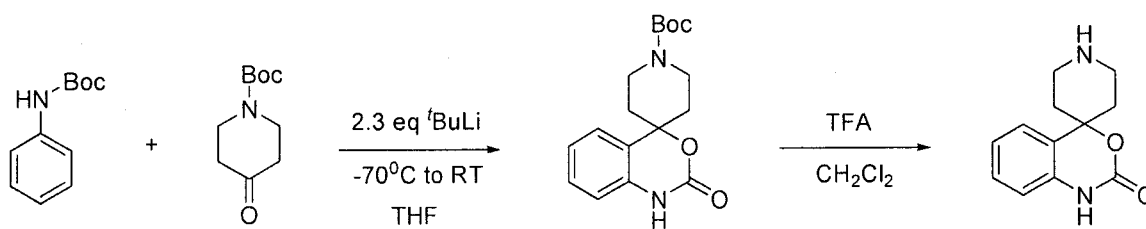
[00392] 向螺[茛-1,4'-哌啶]-3(2H)-酮盐酸盐(5.0 g, 24.84 mmol)和 Et_3N (7.54 g, 74.53 mmol) 的 CH_2Cl_2 (50 mL) 溶液中于 0°C 逐滴加入 Cbz-Cl (4.66 g, 27.33 mmol)。使反应温热至室温并搅拌过夜。将沉淀过滤, 用 Et_2O 洗涤并干燥, 得到 3-氧-2,3-二氢螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-甲酸苄酯(6.1 g, 收率 99%)。

[00393] 将含有 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.43 g, 20.6 mmol) 和 NaOAc (1.52 g, 18.53 mmol) 的 3-氧-2,3-二氢螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-甲酸苄酯(3 g, 10.3 mmol) 的 EtOH (30 mL) 溶液回流下加热 1.5 h。通过蒸发除去溶剂, 残余物分配于 CH_2Cl_2 和水中。有机相用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩, 得到 3-(肟基)-2,3-二氢螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-甲酸苄酯(3.14 g, 收率 99%), 其直接用于下一步骤中。

[00394] 将 2,4,6-三氯-[1,3,5]-三嗪(1.32 g, 7.16 mmol) 加入维持于 25°C 的 DMF (9.6 mL) 中。经 TLC 监测反应, 直至 TCT 耗完。然后, 加入 3-(肟基)-2,3-二氢螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-甲酸苄酯(1.6 g, 4.77 mmol) 的 DMF (17 mL) 溶液。加入后, 将混合物于室温搅拌过夜。加入水。混合物用 EtOAc 萃取。合并的有机层用饱和 Na_2CO_3 洗涤, 随后用 1N HCl 和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残余物经制备型 HPLC 纯化, 得到 2'-氧-2',3'-二氢-1'H-螺[哌啶-4,4'-喹啉]-1-甲酸苄酯(260 mg, 收率 16%)。

[00395] 2'-氧-2',3'-二氢-1'H-螺[哌啶-4,4'-喹啉]-1-甲酸苄酯(1.2 g, 3.4 mmol) 和 Pd/C (200 mg) 混合物的 MeOH (20 mL) 溶液在大气压于室温氢化 3 h。过滤催化剂, 并将滤液在减压下浓缩。残余物经制备型 HPLC 纯化两次, 得到为 TFA 盐的 1'H-螺[哌啶-4,4'-喹啉]-2'(3'H)-酮(110 mg, 11%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.65 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.29-7.45 (m, 3 H), 3.45 (d, $J=12.3$ Hz, 2 H), 3.20 (t, $J=12.3$ Hz, 2 H), 2.96 (s, 2 H), 2.10-2.21 (m, 2 H), 1.70 (d, $J=14.1$ Hz, 2 H)。MS (ESI) m/z 217.06 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[00396] 制备 B: 螺[4H-3,1-苯并咪唑-4,4'-哌啶]-2(1H)-酮

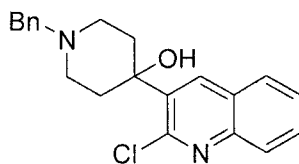


[00397] 将 *N*-Boc-苯胺(16.12 g, 83.4 mmol)溶解于无水四氢呋喃(120 mL)中, 并冷却至-70 °C。于-70 °C 在氮下, 向此溶液中逐滴加入 1.7 M 的叔丁基锂的戊烷(110 mL, 187 mmol)溶液。于-70 °C 30 min 后, 将此溶液温热至-20 °C, 并在此温度下维持 2 h。将溶液再次冷却至-70 °C, 并用 *N*-Boc-4-哌啶酮(15.98 g, 80.2 mmol)的无水四氢呋喃(50 mL)溶液逐滴处理。将溶液缓慢温热至室温, 用叔丁醇钾(25 mg)处理, 并在氮下于室温搅拌过夜。此溶液用乙醚(300 mL)稀释, 在冰-H₂O 浴中冷却, 并用 1.0 N HCl (aq)调节至 pH 7。分离各层, 水层用乙醚(100 mL)萃取一次。将合并的有机层用 H₂O 和饱和盐水洗涤, 然后经 Na₂SO₄ 干燥并过滤。滤液在减压下浓缩得到 39.09 g 粗品产物, 为粘稠的淡黄色油状物。粗品产物通过硅胶急骤色谱法(25-50% 乙酸乙酯的己烷溶液)纯化, 得到 2-氧-1,2-二氢螺[苯并[d][1,3]咪唑-4,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯, 为淡黄色固体(8.687 g, 收率为 34%)。LC/MS *m/z* 319.0 [M+H]⁺, 保留时间 2.72 min (RP-C₁₈, 10-99% CH₃CN/0.05% TFA); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (br s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.12 (br d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 3.36 (br t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.13 (br d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

[00398] 将 2-氧-1,2-二氢螺[苯并[d][1,3]咪唑-4,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(6.71 g, 21.1 mmol)溶解于二氯甲烷(50 mL)中, 用三氟乙酸(20 mL)处理, 并于室温搅拌 45 min。将反应在减压下浓缩, 重新溶解于乙腈中, 并在减压下再浓缩。将粗品 TFA 盐在冰-H₂O 浴中冷却, 溶解于冰冷的饱和盐水(20 mL)和 H₂O (50 mL)中, 并用冰冷的 35%

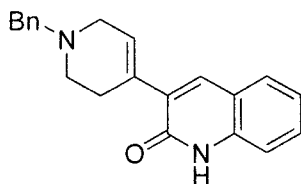
NaOH (aq)碱化。将少量的产物(由 50 mL 乙酸乙酯萃取得到)加入到水层中,以开始结晶。得到的混悬液在冰-H₂O 浴中冷却,过滤,用冰冷的 H₂O 冲洗并干燥,得到 3.071 g 螺[苯并[d][1,3] 噁嗪-4,4'-吡啶]-2(1H)-酮游离碱,为白色结晶固体。另外的 800 mg 游离碱通过用乙酸乙酯(10 x 50 mL)萃取母液,随后用乙腈研磨粗品游离碱得到(总收率 = 84%)。LC/MS *m/z* 219.2 [M+H]⁺, 保留时间 0.58 min (RP-C₁₈, 10-99% CH₃CN/0.05% TFA); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.17 (br s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 1.84 (m, 4H)。

[00399] 1-苄基-4-(2-氯喹啉-3-基)吡啶-4-醇



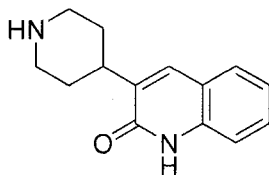
于-78 °C 向 LDA (3.4 ml, 在 Hept / THF 中的 2 M)的 THF (5 ml)溶液中逐滴加入 2-氯喹啉(1.0 g, 6.11 mmol)的 THF (10 ml)溶液,并于-78 °C 将反应混合物搅拌 1 小时,之后逐滴加入 1-苄基吡啶-4-酮(1.22 g, 6.22 mmol)的 THF (2 ml)溶液。将反应混合物从-78 °C 搅拌至 RT, 历经 2 小时,冷却至-20 °C,用水猝灭,并用 EtOAc 萃取。将有机相合并,干燥(Na₂SO₄),并蒸发至干燥。经柱色谱法(1-15% MeOH 的 DCM 溶液)纯化,得到需要的产物。LC/MS (10%-99%): M/Z (M+H)⁺ (obs) = 353; *t*_R = 2.24.

[00400] 3-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮



将 1-苄基-4-(2-氯喹啉-3-基)哌啶-4-醇(1 g, 2.84 mmol)的 6 N HCl (9 ml) 溶液于 100 °C 加热 8 h。将反应混合物冷却, 加入水, 并将沉淀产物过滤并干燥(0.27 g)。LC/MS (10%-99%): M/Z (M+H)⁺ (obs) = 317; t_R = 2.18.

[00401] 3-(哌啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮



将 3-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮(0.25 g, 0.29 mmol) 和 10% Pd/C (130 mg) 的 MeOH (20 ml) 溶液于 40 °C 搅拌 6 小时。将催化剂过滤, 并蒸发溶剂, 得到需要的产物。LC/MS (10%-99%): M/Z (M+H)⁺ (obs) = 229; t_R = 1.27.

[00402] 某些本发明化合物的分析数据显示于下表 2 中。

[00403] 表 2

Cmpd #	LC/MS M+1	LC/RT min
1	533.5	3.36
2	633.	1.45
3	603.5	3.35
4	551.5	3.22
5	599.5	3.07
6	549.5	1.98
7	632.7	2.34
8	549.5	3.63
9	507.5	3.24
10	620.5	1.89
11	563.5	3.77
12	521.	3.31
13	621.5	3.77
14	595.5	3.8
15	559.3	3.72
16	597.5	3.62
17	633.	1.47
18	569.5	3.37
19	593.5	3.17
20	615.5	3.23
21	577.7	3.94
22	619.7	1.39
23	621.5	3.8
24	507.3	3.25
25	571.5	3.72
26	567.5	3.72
27	562.4	3.28
28	615.7	1.41
29	506.4	2.96
30	509.7	2.91
31	545.7	3.64
32	527.3	1.98
33	555.3	3.55
34	647.	1.46
35	529.3	3.12

Cmpd #	LC/MS M+1	LC/RT min
36	583.3	1.86
37	541.7	3.8
38	507.5	3.25
39	626.7	1.53
40	633.5	1.42
41	535.5	3.54
42	704.7	2.23
43	536.3	2.24
44	571.3	3.57
45	542.5	2.13
46	542.5	2.39
47	620.5	1.27
48	585.3	3.82
49	634.5	1.74
50	632.7	1.49
51	563.7	2.08
52	661.7	1.47
53	568.5	2.22
54	585.3	3.84
55	619.5	3.68
56	612.5	1.52
57	555.5	2.13
58	555.3	3.37
59	606.4	2.39
60	601.5	1.37
61	563.5	3.34
62	573.4	3.06
63	546.5	3.27
64	563.5	3.36
65	641.3	3.89
66	573.4	3.05
67	539.5	3.45
68	667.5	1.42
69	508.6	3.1
70	634.5	1.93

Cmpd #	LC/MS M+1	LC/RT min
71	543.5	2.31
72	690.5	2.16
73	563.5	3.82
74	557.5	4.15
75	501.5	3.5
76	589.5	1.98
77	562.5	2.41
78	535.5	3.51
79	587.3	3.79
80	551.5	3.47
81	665.7	1.46
82	550.5	2.42
83	549.5	3.12
84	531.	1.78
85	517.5	1.21
86	513.3	3.53
87	525.5	3.5
88	615.5	1.88
89	603.5	3.77
90	551.5	3.22
91	541.5	2.05
92	583.5	3.6
93	535.5	3.51
94	574.5	2.
95	527.3	1.96
96	505.3	3.2
97	487.5	1.41
98	549.7	3.63
99	733.7	2.26
100	553.5	2.08
101	549.5	1.89
102	619.5	2.58
103	579.5	3.64
104	507.	3.22
105	487.5	1.37

Cmpd #	LC/MS M+1	LC/RT min
106	604.7	2.21
107	507.5	3.27
108	528.1	2.28
109	533.3	3.11
110	533.	3.28
111	492.5	3.43
112	567.5	3.53
113	535.5	2.95
114	587.5	1.32
115	601.5	1.84
116	489.5	3.
117	551.5	3.12
118	537.4	2.95
119	633.	1.41
120	634.5	1.74
121	564.7	1.84
122	553.6	3.16
123	563.7	3.79
124	564.7	2.91
125	621.5	3.22
126	565.5	3.55
127	569.5	3.44
128	556.5	2.39
129	651.5	1.39
130	588.5	2.13
131	588.4	3.22
132	479.3	3.02
133	551.5	3.22
134	549.5	1.98
135	597.5	3.65
136	607.3	1.96
137	583.5	3.58
138	519.5	3.28
139	551.5	3.44
140	626.5	1.58

Cmpd #	LC/MS M+1	LC/RT min
141	493.1	3.76
142	681.7	1.47
143	538.7	3.52
144	620.7	1.68
145	601.5	3.15
146	469.5	2.56
147	561.5	3.7
148	522.	1.52
149	553.5	3.57
150	648.7	1.79
151	515.7	1.96
152	578.5	1.89
153	612.5	1.46
154	541.7	2.06
155	571.5	3.6
156	535.	3.52
157	534.4	2.77
158	555.3	3.6
159	537.5	3.06
160	620.5	1.89
161	619.7	1.38
162	619.7	1.36
163	633.5	1.37
164	579.5	3.62
165	571.5	3.75
166	573.5	1.91
167	477.3	4.08
168	574.5	2.05
169	605.5	3.61
170	539.5	3.38
171	549.5	3.62
172	535.5	3.45
173	618.7	1.41
174	531.5	3.37
175	586.5	3.47

Cmpd #	LC/MS M+1	LC/RT min
176	522.	1.52
177	479.5	3.
178	579.5	3.39
179	589.5	3.3
180	563.7	3.67
181	567.5	3.95
182	522.5	2.54
183	601.7	1.83
184	606.5	1.83
185	556.5	2.48
186	521.6	2.67
187	527.3	3.19
188	513.5	3.52
189	559.3	3.13
190	547.3	3.15
191	547.5	1.74
192	487.5	1.82
193	719.7	2.21
194	621.5	3.79
195	525.5	3.41
196	515.7	3.07
197	577.7	3.84
198	578.5	1.64
199	647.7	1.41
200	510.8	2.76
201	529.5	1.56
202	557.5	3.44
203	589.4	3.21
204	549.5	3.58
205	579.5	3.39
206	589.7	3.15
207	529.5	3.79
208	559.5	3.38
209	529.5	1.61
210	583.5	3.53

Cmpd #	LC/MS M+1	LC/RT min
211	578.5	1.92
212	557.5	3.44
213	578.4	2.95
214	565.5	3.22
215	618.7	2.28
216	589.5	3.57
217	585.3	3.77
218	471.3	2.79
219	607.5	1.99
220	537.5	3.
221	587.5	3.7
222	549.5	1.98
223	508.2	2.53
224	587.5	1.78
225	593.5	3.53
226	513.3	3.29
227	546.5	3.28
228	581.3	3.27
229	647.7	1.42
230	491.3	2.97
231	569.5	3.5
232	592.5	3.38
233	597.3	1.91
234	571.5	3.77
235	618.7	2.28
236	556.5	2.2
237	569.5	3.43
238	551.5	3.13
239	543.5	3.3
240	637.4	3.61
241	539.5	3.57
242	601.3	3.64
243	633.5	3.8
244	567.5	3.79
245	550.5	2.53

Cmpd #	LC/MS M+1	LC/RT min
246	627.5	2.06
247	651.5	3.69
248	587.5	3.02
249	518.2	3.49
250	523.5	3.04
251	507.5	3.24
252	553.3	3.72
253	581.3	3.6
254	491.3	3.06
255	493.5	3.1
256	607.5	1.98
257	645.7	1.38
258	543.5	3.25
259	519.	3.07
260	601.5	1.34
261	446.5	3.03
262	563.7	3.75
263	592.7	1.98
264	547.5	3.57
265	572.7	3.4
266	522.5	2.96
267	553.5	1.91
268	601.3	3.61
269	493.3	3.13
270	506.4	2.77
271	505.5	3.14
272	551.5	3.41
273	465.5	2.88
274	620.7	1.24
275	485.5	3.31
276	515.7	1.98
277	588.7	2.05
278	542.5	2.35
279	597.5	3.65
280	561.5	1.78

Cmpd #	LC/MS M+1	LC/RT min
281	499.1	3.98
282	575.5	3.05
283	569.5	3.45
284	493.5	3.13
285	607.5	1.54
286	563.5	3.32
287	567.5	2.85
288	570.5	1.33
289	573.5	1.27
290	606.5	1.62
291	573.5	1.73
292	590.7	2.16
293	550.5	1.79
294	592.7	1.79
295	587.5	1.34
296	620.7	1.71
297	587.5	1.79
298	604.5	2.23
299	564.5	1.88
300	606.5	1.86
301	620.7	1.78
302	619	1.42
303	630	1.49
304	606.5	1.71
305	525.5	1.24
306	525.5	1.25
307	649.7	1.41
308	589.5	2.13
309	609.5	2.18
310	623.7	2.23
311	595.5	2.12
312	549.7	2
313	539.5	1.32
314	539.6	1.31
315	575.7	2.08

Cmpd #	LC/MS M+1	LC/RT min
316	561.5	2.02
317	561.5	2.04
318	575.5	2.09
319	620.4	1.61
320	634.4	1.68
321	633.7	1.47
322	633.7	1.5
323	651.5	1.42
324	665.5	1.48
325	663.7	1.42
326	663.7	1.45
327	620.5	1.32
328	634.7	1.41
329	620.5	1.3
330	634.5	1.35
331	605.5	1.48
332	619.7	1.56
333	647.7	1.41
334	647.7	1.49
335	633.5	1.45
336	633.5	1.47
337	638.5	1.26
338	637.5	1.39
339	679.7	1.49
340	693.7	1.52
341	666.5	1.34
342	691.5	1.51
343	665.7	1.41
344	665.5	1.42
345	679.7	1.46
346	677.7	1.44
347	663.7	1.39
348	637.7	1.34
349	652.5	1.26
350	638.5	1.18

Cmpd #	LC/MS M+1	LC/RT min
351	651.5	1.46
352	665.5	1.49
353	638.5	1.26
354	637.7	1.42
355	667.5	1.47
356	681.7	1.52
357	654.7	1.29
358	679.7	1.46
359	653.7	1.41
360	651.5	1.45
361	665.5	1.5
362	638.5	1.29
363	663.7	1.44
364	675.7	1.56
365	689.5	1.63
366	662.5	1.38
367	695.7	2.02
368	709	2.01
369	647.7	1.52
370	661.7	1.55
371	663.7	1.45
372	677.7	1.5
373	633	1.42
374	633	1.42
375	661.6	1.53
376	707	1.56
377	661.6	1.61
378	634.6	1.26
379	730.9	1.31
380	634.6	1.37
381	703.9	1.16
382	636.7	1.33
383	649.7	1.48
384	715.7	1.61
385	663.7	1.54

Cmpd #	LC/MS M+1	LC/RT min
386	622.7	1.28
387	688.7	1.43
388	647.7	1.43
389	691.7	1.53
390	664.7	1.32
391	651.7	1.47
392	733.7	2.07
393	706.7	1.82
394	638.5	0.95
395	693.6	1.63
396	693.6	1.7
397	638.5	1.24
398	651.7	1.47
399	651.7	1.47
400	707.7	1.58
401	707.7	1.53
402	710.9	1.5
403	737.7	1.68
404	634.5	1.32
405	661.7	1.49
406	634.5	1.3
407	661.5	1.49
408	710.7	1.51
409	737.7	1.69
410	633.5	1.4
411	680.7	2.29
412	647.7	1.5
413	620.5	1.27
414	630	1.5
415	621.6	1.59
416	535.5	1.92
417	508.6	1.62
418	648.7	1.3
419	675.7	1.52
420	549.6	1.51

Cmpd #	LC/MS M+1	LC/RT min
421	632.4	1.88
422	634.6	1.44
423	620.6	1.83
424	520.4	1.65
425	605.4	1.52
426	607.4	1.12
427	593.4	1.52
428	591.6	1.7
429	707.4	1.77
430	707.4	1.91
431	707.4	1.77
432	707.4	1.87
433	709	1.49
434	709	1.49
435	623	1.21
436	680	1.29
437	680	1.29
438	682	1.3
439	733.6	1.68
440	733.6	1.7
441	706.6	1.45
442	706.4	1.5
443	649.7	1.21
444	676.5	1.44
445	680	1.48
446	680	1.33
447	645.5	1.98
448	672.6	2.42
449	669.5	3.2
450	693.6	2.75
451	664.5	2.98
452	694.7	3.12
453	657	3.05
454	657.5	3.1
455	652.5	1.98

Cmpd #	LC/MS M+1	LC/RT min
456	652.5	1.98
457	717.1	2.68
458	638.5	1.94
459	638.5	2
460	695.2	2.3
461	681.3	2.45
462	625.4	2.87
463	652.4	3.31
464	637.3	3.29
465	624.5	1.91
466	651.2	2.13
467	637.5	1.97
468	625.4	2.94
469	638.5	3.2
470	624.5	1.98
471	651.2	2.21
472	637.2	2.13
473	652.5	1.94
474	679.5	2.13
475	652.5	1.98
476	679.5	2.16
477	605	1.36

[00404] 使用 SK-N-MC-BLA (4C10)测定 CGRP 功能拮抗作用:

[00405] 在使用重组 SK-N-MC 系的基于细胞的转录试验中表征 CGRP 功能拮抗作用。为引入转录报告系统, SK-N-MC 细胞系用含有 cAMP 敏感启动子的 β -内酰胺酶基因下游区的逆转录病毒载体转导。 β -内酰胺酶的表达由 cAMP 增加诱发, 所述 cAMP 增加是内源性 CGRP 受体激活的下游区事件。根据 CGRP 诱发的 β -内酰胺酶活性, 使用荧光活化的细胞分选(FACS)分离单克隆。 β -内酰胺酶活性使用荧光能量转移(FRET)染料, CCF4 测定。CCF4 是 β -内酰胺酶的底物 (Zlokarnik G,等人, Science, 279 (5347): 84-88, 1998), 并分裂为具有与母体的荧光信号不同的荧光信号的产物。根据不同浓度的 CGRP 的剂量依赖性 β -内酰胺酶表达和与先前公开的数值一致的药理学, 选择 4C10 克隆。为了评价 SK-N-MC (4C10)系中化合物的功能拮抗活性, 评价化合物在 CGRP 存在下对 β -内酰胺酶表达的抑制作用。

[00406] SK-N-MC (4C10)在补充了 1mM 非必需氨基酸溶液 (Invitrogen)、100 单位/ml 青霉素-链霉素(Invitrogen)、1mM 丙酮酸钠(Invitrogen)和 10%胎牛血清的最小必需培养基(MEM) (Invitrogen)中培养。对于 β -内酰胺酶测定, 使用低浓度血清, 在 MEM 中的 1% FBS。将 30,000 细胞在测定前一天植入聚-D-赖氨酸涂敷的 384-孔板 (Becton Dickinson)的各孔中。在加入 200 pM CGRP 之前, SK-N-MC (4C10)与化合物预孵育 30 min。此测定法于 37 °C 孵育 3 小时, 以使 β -内酰胺酶表达。加入 CCF4 染料, 并于室温孵育 2 小时。使用荧光板读数器, Topology Compensatory 板读数器(tcPR)于激发波长 400 nm 和发射波长 460 nm (产物)和 535 nm (母体)处读出荧光信号。460 和 535 nm 的数值比率用于计算激活的百分数。曲线拟合和 IC50 计算使用 MOD3 进行。

[00407] 用于计算化合物的 K_i 的 I^{125} -CGRP 结合置换试验。

[00408] 纯化的 SK-N-MC 膜购自 Perkin Elmer。将膜快速融化, 并置于冰上。化合物用 CGRP 结合溶液(25 mM Tris-HCl, pH7.4, 5

mM MgCl₂, 0.1% BSA 和 0.05% Tween)稀释。膜用结合溶液稀释为 1:20, 并用 Tissue Matster-50 匀浆器(Omni International)匀化 30 sec。将匀化的膜加入到结合溶液中的化合物中。室温下孵育 10 分钟后, 将终浓度 46 pM, I125-碘酪氨酸-降钙素基因相关肽(GE healthcare)加入到膜和化合物中。室温下孵育 2 小时后, 反应经通过 0.5% PEI 处理的 GF/C 滤板(Perkin Elmer)快速过滤停止, 并将滤板使用细胞收集器(Tomtec)用冰冷的洗液(50 mM Tris HCl, pH7.4, 5 mM MgCl₂ 和 0.1%BSA)洗涤。滤板的放射性强度在 Topcount (Packard)上读出。非特异性结合在对照反应中测定, 所述对照反应中, 1 uM 未标记的 CGRP 在 I125-CGRP 加入之前与膜预孵育。总的结合在化合物不存在时在膜与 I125-CGRP 的对照反应中测定。I125-CGRP 被化合物置换的百分数使用非特异性和总的结合对照计算。曲线拟合使用 MOD3 进行。化合物的 K_i 通过 Cheng 和 Prusoff 的等式 (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22: 3099-3108, 1973), 使用膜的 CGRP 的 K_d 和用于测定的 I125-CGRP 的量计算。

[00409] 在上文描述的 I¹²⁵-CGRP 结合测定和 CGRP 功能拮抗作用测定中, 发现表 1 中的示例性本发明化合物是 CGRP 拮抗剂。

[00410] 选择的本发明化合物的 IC₅₀ 和 K_i 数据显示于下表 3 中。表 3 中, 对于 IC₅₀ 列和 K_i 列, 二者的符号具有以下含义: “A”表示 <1μM; “B”表示 1μM ~ 5μM; “C”表示 >5μM, 并且“ND”表述无数据。

[00411] 表 3

Cmpd #	IC50	Ki
1	A	A
2	A	A
3	A	A
4	A	ND
5	B	ND
6	A	ND
7	A	ND
8	A	A
9	A	A
10	A	A
11	A	ND
12	A	A
13	A	ND
14	A	A
15	A	A
16	A	A
17	ND	A
18	B	ND
19	C	C
20	A	A
21	A	ND
22	B	ND
23	A	ND
24	B	ND
25	A	ND
26	A	ND
27	C	ND
28	A	A
29	C	ND
30	B	A
31	A	ND
32	A	ND
33	A	A
34	A	ND
35	B	ND
36	A	ND
37	A	A

Cmpd #	IC50	Ki
38	A	ND
39	ND	ND
40	ND	ND
41	A	A
42	ND	ND
43	B	A
44	A	A
45	C	ND
46	B	ND
47	A	ND
48	A	A
49	A	A
50	ND	ND
51	A	ND
52	ND	ND
53	C	C
54	A	A
55	B	ND
56	ND	ND
57	A	ND
58	A	A
59	A	ND
60	A	A
61	B	C
62	A	A
63	A	A
64	B	A
65	A	ND
66	A	A
67	A	A
68	ND	ND
69	A	ND
70	A	A
71	C	ND
72	ND	ND
73	A	ND
74	B	ND

Cmpd #	IC50	Ki
75	B	ND
76	A	A
77	C	ND
78	A	A
79	A	A
80	A	A
81	ND	ND
82	B	ND
83	A	ND
84	A	A
85	C	ND
86	B	ND
87	B	B
88	A	A
89	A	ND
90	B	ND
91	A	ND
92	A	ND
93	A	A
94	C	ND
95	A	ND
96	B	ND
97	C	ND
98	B	ND
99	ND	ND
100	A	ND
101	C	ND
102	A	A
103	C	ND
104	C	C
105	C	C
106	A	A
107	A	A
108	C	ND
109	B	A
110	C	C
111	C	ND

Cmpd #	IC50	Ki
112	C	ND
113	A	A
114	A	A
115	A	A
116	B	A
117	B	ND
118	B	A
119	ND	A
120	A	A
121	A	ND
122	C	A
123	A	ND
124	B	ND
125	A	ND
126	A	ND
127	B	C
128	B	A
129	ND	ND
130	B	ND
131	C	ND
132	B	ND
133	C	ND
134	A	ND
135	A	ND
136	A	ND
137	A	ND
138	A	ND
139	B	ND
140	ND	ND
141	C	ND
142	ND	ND
143	C	ND
144	A	A
145	A	A
146	C	ND
147	A	A
148	B	A

Cmpd #	IC50	Ki
149	A	A
150	A	A
151	A	ND
152	A	ND
153	ND	ND
154	A	ND
155	A	ND
156	A	ND
157	C	ND
158	B	ND
159	A	A
160	A	A
161	A	ND
162	ND	ND
163	ND	ND
164	B	ND
165	A	ND
166	A	ND
167	C	ND
168	B	ND
169	B	A
170	A	A
171	A	A
172	A	A
173	ND	ND
174	A	A
175	A	A
176	B	A
177	B	ND
178	B	ND
179	A	ND
180	B	ND
181	A	ND
182	A	A
183	A	A
184	A	A
185	A	ND

Cmpd #	IC50	Ki
186	C	ND
187	B	A
188	A	A
189	C	ND
190	C	B
191	A	ND
192	A	ND
193	ND	ND
194	A	A
195	B	C
196	B	ND
197	C	ND
198	A	A
199	ND	ND
200	C	ND
201	B	ND
202	A	A
203	B	A
204	B	B
205	B	ND
206	A	ND
207	A	ND
208	A	A
209	A	ND
210	A	ND
211	B	A
212	A	A
213	B	ND
214	B	ND
215	A	ND
216	ND	ND
217	A	ND
218	C	ND
219	B	ND
220	ND	ND
221	A	ND
222	A	ND

Cmpd #	IC50	Ki
223	C	ND
224	A	A
225	A	A
226	B	A
227	A	A
228	B	ND
229	ND	ND
230	C	B
231	A	ND
232	B	ND
233	A	ND
234	A	ND
235	B	ND
236	B	A
237	A	C
238	B	ND
239	A	ND
240	B	A
241	B	ND
242	B	ND
243	B	ND
244	A	A
245	C	ND
246	A	ND
247	B	ND
248	A	C
249	A	ND
250	C	ND
251	C	B
252	A	ND
253	B	ND
254	B	ND
255	B	A
256	A	A
257	A	ND
258	B	ND
259	A	A

Cmpd #	IC50	Ki
260	A	A
261	C	ND
262	B	ND
263	A	A
264	A	A
265	A	A
266	A	A
267	A	ND
268	A	A
269	B	ND
270	C	ND
271	A	A
272	B	ND
273	B	ND
274	A	ND
275	C	ND
276	B	ND
277	A	ND
278	A	A
279	A	A
280	A	ND
281	C	ND
282	A	A
283	B	A
284	B	ND
285	A	ND
286	B	C
287	B	B
288	A	A
289	A	A
290	A	A
291	A	ND
292	B	ND
293	A	ND
294	A	ND
295	A	A
296	A	A

Cmpd #	IC50	Ki
297	A	A
298	A	ND
299	A	A
300	A	ND
301	A	A
302	A	A
303	A	A
304	ND	A
305	B	ND
306	C	C
307	A	A
308	A	ND
309	B	ND
310	A	ND
311	B	ND
312	A	ND
313	A	ND
314	C	ND
315	A	A
316	C	ND
317	B	A
318	A	ND
319	A	ND
320	A	ND
321	A	ND
322	B	ND
323	A	ND
324	A	A
325	A	ND
326	ND	ND
327	ND	ND
328	A	A
329	ND	ND
330	B	A
331	A	A
332	C	ND
333	B	ND

Cmpd #	IC50	Ki
334	A	ND
335	A	A
336	A	A
337	ND	ND
338	A	ND
339	ND	ND
340	C	C
341	A	A
342	B	ND
343	ND	ND
344	A	ND
345	A	A
346	A	ND
347	A	A
348	B	C
349	A	A
350	A	A
351	B	A
352	A	ND
353	A	A
354	A	A
355	ND	ND
356	A	ND
357	A	A
358	C	ND
359	ND	ND
360	A	ND
361	B	ND
362	B	ND
363	A	A
364	C	ND
365	A	A
366	A	ND
367	A	A
368	ND	ND
369	B	ND
370	A	ND

Cmpd #	IC50	Ki
371	A	A
372	C	ND
373	B	ND
374	B	B
375	A	A
376	A	ND
377	B	ND
378	A	ND
379	A	ND
380	A	A
381	C	ND
382	A	ND
383	B	ND
384	C	ND
385	B	ND
386	ND	ND
387	A	ND
388	C	ND
389	A	A
390	C	ND
391	C	C
392	C	ND
393	A	ND
394	A	A
395	C	ND
396	B	ND
397	C	C
398	C	ND
399	C	ND
400	A	A
401	A	A
402	A	A
403	B	A
404	B	ND
405	B	A
406	ND	A
407	A	A

Cmpd #	IC50	Ki
408	A	ND
409	C	A
410	A	ND
411	B	ND
412	A	ND
413	A	ND
414	B	C
415	B	A
416	ND	ND
417	B	ND
418	C	ND
419	B	ND
420	C	ND
421	A	ND
422	A	ND
423	A	ND
424	A	ND
425	A	ND
426	B	ND
427	ND	ND
428	C	ND
429	ND	ND
430	C	ND
431	A	A
432	A	A
433	C	ND
434	A	A
435	B	A
436	A	A
437	A	A
438	A	ND
439	A	ND
440	ND	ND
441	A	ND
442	A	ND
443	A	ND
444	C	ND

Cmpd #	IC50	Ki
445	B	ND
446	A	A
447	A	A
448	A	ND
449	ND	ND
450	ND	ND
451	B	ND
452	A	ND
453	A	ND
454	C	ND
455	B	ND
456	B	A
457	A	A
458	A	A
459	A	A
460	ND	ND
461	A	A
462	A	A
463	B	A
464	B	ND
465	B	ND
466	A	ND
467	B	ND
468	A	ND
469	A	A
470	A	A
471	A	A
472	A	ND
473	C	ND
474	B	A
475	A	A
476	C	ND
477	C	A