

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D471/16

[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/554 A61K 31/4985

A61K 31/5517 A61P 25/00

C07D487/16

[21] 申请号 00811619.9

/(C07D471/16, 24

1: 00, 221: 00,

[43] 公开日 2002 年 9 月 18 日

[11] 公开号 CN 1370169A

[22] 申请日 2000.6.15 [21] 申请号 00811619.9

[30] 优先权

[32] 1999.6.15 [33] US [31] 60/139,321

[86] 国际申请 PCT/US00/16498 2000.6.15

[87] 国际公布 WO00/77002 英 2000.12.21

[85] 进入国家阶段日期 2002.2.9

[71] 申请人 布里斯托尔 - 迈尔斯斯奎布药品公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 A·J·罗比肖 T·李 W·邓

I·S·米彻尔 M·G·杨 S·海达

W·陈 C·D·麦克伦

E·J·B·卡尔维洛

D·M·扎弗罗特尼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

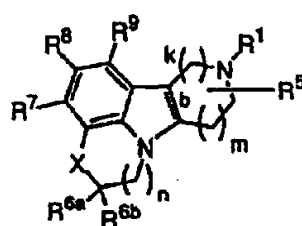
代理人 钟守期

权利要求书 63 页 说明书 188 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 取代的杂环稠合 γ -咔啉

[57] 摘要

本发明涉及由结构式(I)表示的某些新化合物或其药学上可接受的盐形式,在本文中描述了 R^1 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、X、b、k、m 和 n 以及短划线。本发明也涉及包含作为活性成分的这些新化合物的药用制剂和新化合物制剂在治疗某些疾病中的用途。本发明化合物为 5-羟色胺激动剂和拮抗剂且在控制或预防以下中枢神经系统疾病中是有用的,包括:肥胖症、焦虑症、抑郁症、精神病、精神分裂症、睡眠障碍、性功能障碍、偏头痛、与头痛有关的症状、社会恐怖症和胃肠道疾病例如胃肠道动力功能障碍。



(I)

ISSN 1008-4274

- 用 Y 取代的 C_{2-3} 炔基,
 用 0-2 个 R^2 取代的 C_{1-6} 烷基,
 用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-6} 链烯基,
 用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-6} 炔基,
 5 用 0-2 个 R^2 取代的芳基, 和
 包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所述
 杂环环系由 0-2 个 R^2 取代;

Y 选自

- 用 Z 取代的 C_{3-6} 环烷基,
 10 用 Z 取代的芳基,
 包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所述
 杂环环系由 Z 取代;
 用-(C_{1-3} 烷基)-Z 取代的 C_{3-6} 环烷基,
 用-(C_{1-3} 烷基)-Z 取代的芳基, 和
 15 包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所述
 杂环环系由-(C_{1-3} 烷基)-Z 取代;

Z 选自 H,

- CH(OH) R^2 ,
 -C(亚乙二氧基) R^2 ,
 20 -OR ^{2} ,
 -SR ^{2} ,
 -NR ^{2} R ^{3} ,
 -C(O) R^2 ,
 -C(O)NR ^{2} R ^{3} ,
 25 -NR ^{3} C(O) R^2 ,
 -C(O)OR ^{2} ,
 -OC(O) R^2 ,
 -CH(=NR ^{4})NR ^{2} R ^{3} ,

$-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NR}^2\text{R}^3$,

$-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 和 $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$;

5 R^2 , 在每次出现时, 独立选自

卤代基,

C_{1-3} 卤代烷基,

C_{1-4} 烷基,

C_{2-4} 链烯基,

10 C_{2-4} 炔基,

C_{3-6} 环烷基,

用 0-5 个 R^{42} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{41} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和

用 0-3 个 R^{41} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10

15 元杂环环系;

R^3 , 在每次出现时, 独立选自

H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{1-4} 烷氧基;

或者, R^2 和 R^3 结合形成由 -O- 或 -N(R^4)- 任选取代的 5- 或 6- 元环;

R^4 , 在每次出现时, 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

20 R^5 为 H 或 C_{1-4} 烷基;

R^{6a} 和 R^{6b} , 在每次出现时, 独立选自

H、-OH、 $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4}

烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基, 和

用 0-3 个 R^{44} 取代的芳基;

25 R^7 和 R^9 , 在每次出现时, 独立选自

H、卤代基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、-OH、-CN、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 、 C_{1-8} 烷

基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、(C_{1-4} 卤

代烷基)氧基,

- 用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基，
 用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基，
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，
 用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基，
 5 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系；
 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、
 $NR^{14}C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、
 $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、
 10 $S(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ 、
 $NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ 和 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$ ；
 R^8 选自
 H、卤代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ ，
 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 $(C_{1-4}$
 15 卤代烷基)氧基，
 用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基，
 用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基，
 用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 链烯基，
 用 0-1 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 炔基，
 20 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，
 用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基，
 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系；
 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、
 25 $NR^{14}C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、
 $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、
 $S(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ 、
 $NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ 和 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$ ；

R^{10A} 选自 H,

用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{1-6} 烷基,
 用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{2-6} 链烯基,
 用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{2-6} 炔基, 和

5 C_{1-6} 烷氧基;

R^{10B} 选自

C_{1-4} 烷氧基,
 C_{3-6} 环烷基,
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

10 用 0-3 个 R^{33} 取代的苯基, 和
 用 0-2 个 R^{44} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的
 5-6 元杂环环系;

R^{11} 选自

H、卤代基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$,

15 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、
 C_{3-10} 环烷基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 20 元杂环环系;

OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、

$NR^{14}C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、

$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、

$S(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ 、

25 $NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ 和 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^{12} , 在每次出现时, 独立选自

用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 链烯基,

- 用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 炔基，
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-6} 环烷基，
 用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基；
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，和
 5 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系；
 R^{12a} ，在每次出现时，独立选自
 用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基；
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，和
 10 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系；
 R^{13} ，在每次出现时，独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基；
 或者， R^{12} 和 R^{13} 结合形成由 -O- 或 -N(R^{14})- 任选取代的 5- 或 6- 元环；
 或者，当 R^{12} 和 R^{13} 连接于 N 时，可结合形成包含 1-3 个选自 N、O 和
 15 S 的杂原子的 9- 或 10- 元双环杂环环系，其中所述双环杂环环系为不饱和的或部分饱和的，其中所述双环杂环环系由 0-3 个 R^{16} 取代；
 R^{14} ，在每次出现时，独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基；
 R^{15} ，在每次出现时，独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基；
 20 R^{16} ，在每次出现时，独立选自
 H、OH、卤代基、CN、 NO_2 、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 $-C(=O)H$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基-氧基-和 C_{1-3} 烷氧基-；
 R^{31} ，在每次出现时，独立选自 H、OH、卤代基、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$
 25 和 C_{1-4} 烷基；
 R^{33} ，在每次出现时，独立选自 H、OH、卤代基、CN、 NO_2 、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 $-C(=O)H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、

- C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基-氧基-、
 C_{1-4} 烷氧基-、
 C_{1-4} 烷硫基-、 C_{1-4} 烷基- $C(=O)$ -、 C_{1-4} 烷基- $C(=O)NH$ -、
 C_{1-4} 烷基- $OC(=O)$ -、
 5 C_{1-4} 烷基- $C(=O)O$ -、 C_{3-6} 环烷基-氧基-、 C_{3-6} 环烷基甲基-氧基-；
 用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C_{1-6} 烷基；和
 用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C_{2-6} 链烯基；
 R^{41} ，在每次出现时，独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、
 $NR^{46}R^{47}$ 、 NO_2 、CN、 $=O$ ；
 10 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基
 用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基，
 用 0-3 个 R^{42} 取代的芳基，和
 用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 元杂环环系；
 15 R^{42} ，在每次出现时，独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、
 SOR^{45} 、 SR^{45} 、 $NR^{46}SO_2R^{45}$ 、 $NR^{46}COR^{45}$ 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 NO_2 、CN、
 $CH(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ ，
 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基，
 用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基，
 20 用 0-3 个 R^{44} 取代的芳基，和
 用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 元杂环环系；
 R^{43} 为由 0-3 个 R^{44} 取代的 C_{3-6} 环烷基或芳基；
 R^{44} ，在每次出现时，独立选自 H、卤代基、 $-OH$ 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 $-CO_2H$ 、
 25 SO_2R^{45} 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基；
 R^{45} 为 C_{1-4} 烷基；
 R^{46} ，在每次出现时，独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基；
 R^{47} ，在每次出现时，独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、-

$\text{SO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$;

k 为 1 或 2;

m 为 0、1 或 2;

n 为 1、2 或 3;

5 条件是当 m 为 0 或 1 时, 那么 k 为 1 或 2;

条件是当 m 为 2 时, 那么 k 为 1;

条件是当 n=0 时, 那么 R^6 或 R^{6a} 不为 NH_2 或 $-\text{OH}$ 。

2. 一种权利要求 1 的化合物, 其中:

X 为 $-\text{NR}^{10A}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 或 $-\text{NHC}(=\text{O})-$;

10 R^1 选自

H,

$\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$,

$\text{C}(=\text{O})\text{OR}^2$,

C_{1-8} 烷基,

15 C_{2-8} 链烯基,

C_{2-8} 炔基,

C_{3-7} 环烷基,

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{1-6} 烷基,

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-6} 链烯基,

20 用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-6} 炔基,

用 0-2 个 R^2 取代的芳基, 和

包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所述杂环环系由 0-2 个 R^2 取代;

R^2 , 在每次出现时, 独立选自

25 F、Cl、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 ,

C_{1-4} 烷基,

C_{2-4} 链烯基,

C_{2-4} 炔基,

- C_{3-6} 环烷基,
 用 0-5 个 R^{42} 取代的苯基,
 用 0-3 个 R^{41} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和
 用 0-3 个 R^{41} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 5 元杂环环系;
 R^5 为 H、甲基、乙基、丙基或丁基;
 R^{6a} 选自
 H、-OH、-NR⁴⁶R⁴⁷、-CF₃,
 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基, 和
 10 用 0-3 个 R^{44} 取代的芳基;
 R^{6b} 为 H;
 R^7 和 R^9 , 在每次出现时, 独立选自
 H、卤代基、-CF₃、-OCF₃、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁴⁶R⁴⁷、 C_{1-8} 烷
 基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、(C_{1-4} 卤
 15 代烷基)氧基、
 用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基,
 用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,
 用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,
 20 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 元杂环环系;
 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、
 $NR^{14}C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、
 $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、
 25 $S(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ 、
 $NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ 和 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;
 R^8 选自
 H、卤代基、-CF₃、-OCF₃、-OH、-CN、-NO₂,

- C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、(C_{1-4} 卤代烷基)氧基，
- 用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基，
- 用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基，
- 5 用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 链烯基，
- 用 0-1 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 炔基，
- 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，
- 用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基，
- 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
- 10 元杂环环系；
- OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、
 $NR^{14}C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、
 $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、
 $S(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ 、
- 15 $NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ 和 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$ ；
- R^{10A} 选自 H，
- 用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{1-6} 烷基，
- 用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{2-6} 链烯基，
- 用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{2-6} 炔基，和
- 20 C_{1-6} 烷氧基；
- R^{10B} 选自
- C_{1-4} 烷氧基，
- C_{3-6} 环烷基，
- 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，
- 25 用 0-3 个 R^{33} 取代的苯基，和
- 用 0-2 个 R^{44} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系；
- R^{11} 选自

- H、卤代基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ ，
 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、
 C_{3-10} 环烷基，
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，
 5 用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基，
 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 元杂环环系；
 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、
 $\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、
 10 $\text{CH}(\text{=NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NHC}(\text{=NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、
 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、
 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 和 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$ ；
 R^{12} ，在每次出现时，独立选自
 用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{1-4} 烷基，
 15 用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 链烯基，
 用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 炔基，
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-6} 环烷基，
 用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基；
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，和
 20 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 元杂环环系；
 R^{12a} ，在每次出现时，独立选自
 用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基；
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，和
 25 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 元杂环环系；
 R^{13} ，在每次出现时，独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基；
 或者， R^{12} 和 R^{13} 结合形成由 -O- 或 -N(R^{14})- 任选取代的 5-或 6-元环；

- 或者, 当 R^{12} 和 R^{13} 连接于 N 时, 可结合形成包含 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 9-或 10-元双环杂环环系, 其中所述双环杂环环系为不饱和的或部分饱和的, 其中所述双环杂环环系由 0-3 个 R^{16} 取代;
- R^{14} , 在每次出现时, 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;
- 5 R^{15} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基;
- R^{16} , 在每次出现时, 独立选自
- H、OH、卤代基、CN、 NO_2 、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 $-C(=O)H$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基-氧基-和 C_{1-3} 烷氧基-;
- 10 R^{31} , 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 和 C_{1-4} 烷基;
- R^{33} , 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、CN、 NO_2 、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 $-C(=O)H$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基-氧基-、 C_{1-4} 烷氧基-、 C_{1-4} 烷硫基-、 C_{1-4} 烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-4} 烷基- $C(=O)NH-$ 、 C_{1-4} 烷基- $OC(=O)-$ 、 C_{1-4} 烷基- $C(=O)O-$ 、 C_{3-6} 环烷基-氧基-、 C_{3-6} 环烷基甲基-氧基-;
- 15 用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C_{1-6} 烷基; 和用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C_{2-6} 链烯基;
- 20 R^{41} , 在每次出现时, 独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 NO_2 、CN;
- C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基
- 25 用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基,
- 用 0-3 个 R^{42} 取代的芳基, 和
- 用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

- R^{42} , 在每次出现时, 独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 NO_2 、CN、 $CH(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$,
 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基,
 用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基,
 5 用 0-3 个 R^{44} 取代的芳基, 和
 用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 元杂环环系;
 R^{43} 为由 0-3 个 R^{44} 取代的 C_{3-6} 环烷基或芳基;
 R^{44} , 在每次出现时, 独立选自 H、卤代基、-OH、 $NR^{46}R^{47}$ 、 CO_2H 、
 10 SO_2R^{45} 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基;
 R^{45} 为 C_{1-4} 烷基;
 R^{46} , 在每次出现时, 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;
 R^{47} , 在每次出现时, 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;
 k 为 1 或 2;
 15 m 为 0、1 或 2; 和
 n 为 1、2 或 3。

3. 一种权利要求 2 的化合物, 其中:

- X 为 $-NR^{10A}-$;
 R^1 选自
 20 H,
 $C(=O)R^2$,
 $C(=O)OR^2$,
 C_{1-6} 烷基,
 C_{2-6} 链烯基,
 25 C_{2-6} 炔基,
 C_{3-6} 环烷基,
 用 0-2 个 R^2 取代的 C_{1-4} 烷基,
 用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-4} 链烯基, 和

- 用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-4} 炔基;
- R^2 , 在每次出现时, 独立选自
- C_{1-4} 烷基,
- C_{2-4} 链烯基,
- 5 C_{2-4} 炔基,
- C_{3-6} 环烷基,
- 用 0-5 个 R^{42} 取代的苯基,
- 用 0-3 个 R^{41} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和
- 用 0-3 个 R^{41} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
- 10 元杂环环系;
- R^5 为 H、甲基、乙基、丙基或丁基;
- R^{6a} 选自
- H、-OH、-NR⁴⁶R⁴⁷、-CF₃、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;
- R^{6b} 为 H;
- 15 R^7 和 R^9 , 在每次出现时, 独立选自
- H、卤代基、-CF₃、-OCF₃、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁴⁶R⁴⁷、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、(C_{1-4} 卤代烷基)氧基,
- 用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基,
- 20 用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,
- 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,
- 用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,
- 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;
- 25 OR¹²、SR¹²、NR¹²R¹³、C(O)H、C(O)R¹²、C(O)NR¹²R¹³、NR¹⁴C(O)R¹²、C(O)OR¹²、OC(O)R¹²、OC(O)OR¹²、CH(=NR¹⁴)NR¹²R¹³、NHC(=NR¹⁴)NR¹²R¹³、S(O)R¹²、S(O)₂R¹²、S(O)NR¹²R¹³、S(O)₂NR¹²R¹³、NR¹⁴S(O)R¹² 和 NR¹⁴S(O)₂R¹²;

R^8 选自

H、卤代基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$,

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、(C_{1-4} 卤代烷基)氧基,

5 用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基,

用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 链烯基,

用 0-1 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 炔基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

10 用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

OR^{12} 、 SR^{12} 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、

$\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、

15 $\text{CH}(=\text{NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NHC}(=\text{NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、

$\text{S}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、

$\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 和 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$;

R^{10A} 选自 H,

用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{1-4} 烷基,

20 用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{2-4} 链烯基,

用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{2-4} 炔基, 和

C_{1-6} 烷氧基;

R^{10B} 选自

C_{1-4} 烷氧基,

25 C_{3-6} 环烷基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的苯基, 和

用 0-2 个 R^{44} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系;

R^{11} 选自

H、卤代基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-6} 烷基，

C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基，
用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，

5 用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基，

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
元杂环环系；

OR^{12} 、 SR^{12} 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、

$\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、

10 $\text{CH}(\text{=NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NHC}(\text{=NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、
 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 和 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ ；

R^{12} ，在每次出现时，独立选自

用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{1-4} 烷基，

用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 链烯基，

15 用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 炔基，

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-6} 环烷基，

用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基；

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，和

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10

20 元杂环环系；

R^{12a} ，在每次出现时，独立选自

用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基；

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，和

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10

25 元杂环环系；

R^{13} ，在每次出现时，独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基；

或者， R^{12} 和 R^{13} 结合形成由 -O- 或 -N(R^{14})- 任选取代的 5- 或 6- 元环；

或者，当 R^{12} 和 R^{13} 连接于 N 时，可结合形成包含 1-3 个选自 N、O 和

- S 的杂原子的 9-或 10-元双环杂环环系, 其中所述双环杂环环系为不饱和的或部分饱和的, 其中所述双环杂环环系由 0-3 个 R^{16} 取代;
- R^{14} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;
- R^{15} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基;
- 5 R^{16} , 在每次出现时, 独立选自
H、OH、F、Cl、CN、 NO_2 、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 $-C(=O)H$ 、
甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基和三氟甲氧基;
- R^{31} , 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$
和 C_{1-4} 烷基;
- 10 R^{33} , 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、CN、 NO_2 、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、
 $NR^{46}R^{47}$ 、 $-C(=O)H$,
 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基,
 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基-氧基-、
 C_{1-4} 烷氧基-,
- 15 C_{1-4} 烷硫基-、 C_{1-4} 烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-4} 烷基- $C(=O)NH-$ 、
 C_{1-4} 烷基- $OC(=O)-$,
 C_{1-4} 烷基- $C(=O)O-$ 、 C_{3-6} 环烷基-氧基-、 C_{3-6} 环烷基甲基-氧基-;
用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C_{1-6} 烷基; 和
用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C_{2-6} 链烯基;
- 20 R^{41} , 在每次出现时, 独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、
 $NR^{46}R^{47}$ 、 NO_2 、CN,
 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基
用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基,
用 0-3 个 R^{42} 取代的芳基, 和
- 25 用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
元杂环环系;
- R^{42} , 在每次出现时, 独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、
 $NR^{46}R^{47}$ 、 NO_2 、CN、 $CH(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$,

- C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基，
 用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基，
 用 0-3 个 R^{44} 取代的芳基，和
 用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 5 元杂环环系；
 R^{43} 为由 0-3 个 R^{44} 取代的 C_{3-6} 环烷基或芳基；
 R^{44} ，在每次出现时，独立选自 H、卤代基、-OH、 $NR^{46}R^{47}$ 、 CO_2H 、
 SO_2R^{45} 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基；
 R^{45} 为 C_{1-4} 烷基；
 10 R^{46} ，在每次出现时，独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基；
 R^{47} ，在每次出现时，独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基；
 k 为 1 或 2；
 m 为 0 或 1；和
 n 为 1 或 2。
 15 4. 一种权利要求 2 的化合物，其中：
 X 为 -NH-；
 R^1 选自
 H，
 C_{1-4} 烷基，
 20 C_{2-4} 链烯基，
 C_{2-4} 炔基，
 C_{3-4} 环烷基，
 用 0-1 个 R^2 取代的 C_{1-3} 烷基，
 用 0-1 个 R^2 取代的 C_{2-3} 链烯基，和
 25 用 0-1 个 R^2 取代的 C_{2-3} 炔基；
 R^2 ，在每次出现时，独立选自
 C_{1-4} 烷基，
 C_{2-4} 链烯基，

- C_{2-4} 炔基,
 C_{3-6} 环烷基,
 用 0-5 个 R^{42} 取代的苯基,
 用 0-3 个 R^{41} 取代的 C_{3-6} 碳环残基, 和
 5 用 0-3 个 R^{41} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的
 5-6 元杂环环系;
 R^5 为 H、甲基、乙基、丙基或丁基;
 R^{6a} 为 H、甲基、乙基、甲氧基、-OH 或 -CF₃;
 R^{6b} 为 H;
 10 R^7 和 R^9 , 在每次出现时, 独立选自
 H、卤代基、-CF₃、-OCF₃、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁴⁶R⁴⁷、 C_{1-4} 烷
 基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、(C_{1-4} 卤
 代烷基)氧基,
 用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基,
 15 用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,
 用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基, 和
 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的
 5-6 元杂环环系;
 20 R^8 选自
 H、卤代基、-CF₃、-OCF₃、-OH、-CN、-NO₂,
 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、(C_{1-4}
 卤代烷基)氧基,
 用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基,
 25 用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,
 用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 链烯基,
 用 0-1 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 炔基,
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的
5-6 元杂环环系;

OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{15}$
5 和 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^{11} 选自

H、卤代基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$,

C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、(C_{1-4}
卤代烷基)氧基,

10 用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基, 和

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的
5-6 元杂环环系;

15 R^{12} , 在每次出现时, 独立选自

用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 链烯基,

用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 炔基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-6} 环烷基,

20 用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基;

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
元杂环环系;

R^{12a} , 在每次出现时, 独立选自

25 用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基;

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
元杂环环系;

- R^{13} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基;
或者, R^{12} 和 R^{13} 结合形成由 -O- 或 -N(R^{14})- 任选取代的 5- 或 6- 元环;
或者, 当 R^{12} 和 R^{13} 连接于 N 时, 可结合形成包含 1-3 个选自一个 N、
5 两个 N、三个 N、一个 N 一个 O 和一个 N 一个 S 的杂原子的 9- 或 10-
元双环杂环环系, 其中所述双环杂环环系为不饱和的或部分饱和的,
其中所述双环杂环环系由 0-2 个 R^{16} 取代;
- R^{14} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;
- R^{15} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;
- R^{16} , 在每次出现时, 独立选自
- 10 H、OH、F、Cl、CN、NO₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三
氟甲基和三氟甲氧基;
- R^{31} , 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、CF₃、甲基、乙基和
丙基;
- R^{33} , 在每次出现时, 独立选自
- 15 H、OH、卤代基、CN、NO₂、CF₃、SO₂R⁴⁵、NR⁴⁶R⁴⁷、-C(=O)H,
 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基,
 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基-氧基-、
 C_{1-4} 烷氧基-、
 C_{1-4} 烷基-OC(=O)-、
20 C_{1-4} 烷基-C(=O)O-、 C_{3-6} 环烷基-氧基-、 C_{3-6} 环烷基甲基-氧基-;
用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C_{1-6} 烷基; 和
用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C_{2-6} 链烯基;
- R^{41} , 在每次出现时, 独立选自 H、CF₃、卤代基、OH、CO₂H、SO₂R⁴⁵、
25 NR⁴⁶R⁴⁷、NO₂、CN、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3}
卤代烷基和 C_{1-3} 烷基;
- R^{42} , 在每次出现时, 独立选自 H、CF₃、卤代基、OH、CO₂H、SO₂R⁴⁵、
NR⁴⁶R⁴⁷、NO₂、CN、CH(=NH)NH₂、NHC(=NH)NH₂,

C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基和
 C_{1-3} 烷基；

R^{43} 为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基或吡啶基，每一个由
 0-3 个 R^{44} 取代；

- 5 R^{44} ，在每次出现时，独立选自 H、卤代基、-OH、 $NR^{46}R^{47}$ 、 CO_2H 、
 SO_2R^{45} 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、
 甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基；

R^{45} 为甲基、乙基、丙基或丁基；

R^{46} ，在每次出现时，独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基；

- 10 R^{47} ，在每次出现时，独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基；
 k 为 1；

m 为 1；和

n 为 1 或 2。

5. 一种权利要求 2 的化合物，其中：

- 15 X 为 -NH-；

R^1 选自

H，

C_{1-4} 烷基，

C_{2-4} 链烯基，

- 20 C_{2-4} 炔基，

C_{3-4} 环烷基，

用 0-1 个 R^2 取代的 C_{1-3} 烷基，

用 0-1 个 R^2 取代的 C_{2-3} 链烯基，和

用 0-1 个 R^2 取代的 C_{2-3} 炔基；

- 25 R^2 ，在每次出现时，独立选自

C_{1-4} 烷基，

C_{2-4} 链烯基，

C_{2-4} 炔基，

- C_{3-6} 环烷基,
 用 0-5 个 R^{42} 取代的苯基,
 用 0-3 个 R^{41} 取代的 C_{3-6} 碳环残基, 和
 用 0-3 个 R^{41} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的
 5 5-6 元杂环环系;
 R^5 为 H、甲基、乙基、丙基或丁基;
 R^{6a} 为 H、甲基、乙基、甲氧基、-OH 或 $-CF_3$;
 R^{6b} 为 H;
 R^7 和 R^9 , 在每次出现时, 独立选自
 10 H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$,
 R^8 选自
 H、F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、-OH、 $-CN$ 、 $-NO_2$,
 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、(C_{1-4}
 卤代烷基)氧基,
 15 用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基,
 用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,
 用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 链烯基,
 用 0-1 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 炔基,
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,
 20 用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,
 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的
 5-6 元杂环环系;
 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{15}$
 和 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;
 25 R^{11} 选自
 H、卤代基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$,
 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、(C_{1-4}
 卤代烷基)氧基,

- 用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基，
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，
 用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基，和
 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的
 5 5-6 元杂环环系；
- R^{12} ，在每次出现时，独立选自
 用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{1-4} 烷基，
 用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 链烯基，
 用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 炔基，
 10 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-6} 环烷基，
 用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基；
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，和
 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 元杂环环系；
- 15 R^{12a} ，在每次出现时，独立选自
 用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基；
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，和
 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 元杂环环系；
- 20 R^{13} ，在每次出现时，独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基；
 或者， R^{12} 和 R^{13} 结合形成由 -O- 或 -N(R^{14})- 任选取代的 5- 或 6- 元环；
 或者，当 R^{12} 和 R^{13} 连接于 N 时，可结合形成包含 1-3 个选自 N、O 和
 S 的杂原子的 9- 或 10- 元双环杂环环系，其中所述双环杂环环系选自吡
 啶基、二氢吡啶基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并咪唑啉基、苯并三唑
 25 基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基和二氧代苯并噻唑基，
 其中所述双环杂环环系由 0-1 个 R^{16} 取代；
- R^{14} ，在每次出现时，独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基；
 R^{15} ，在每次出现时，独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基；

- R^{16} , 在每次出现时, 独立选自
H、OH、F、Cl、CN、NO₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三
氟甲基和三氟甲氧基;
- 5 R^{31} , 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、CF₃、甲基、乙基和
丙基;
- R^{33} , 在每次出现时, 独立选自
H、OH、卤代基、CN、NO₂、CF₃、SO₂R⁴⁵、NR⁴⁶R⁴⁷、-C(=O)H,
C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 炔基,
C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基-氧基-、
10 C₁₋₄ 烷氧基-,
C₁₋₄ 烷硫基-、C₁₋₄ 烷基-C(=O)-、C₁₋₄ 烷基-C(=O)NH-、
C₁₋₄ 烷基-OC(=O)-,
C₁₋₄ 烷基-C(=O)O-、C₃₋₆ 环烷基-氧基-、C₃₋₆ 环烷基甲基-氧基-;
用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C₁₋₆ 烷基; 和
15 用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C₂₋₆ 链烯基;
- R^{41} , 在每次出现时, 独立选自 H、CF₃、卤代基、OH、CO₂H、SO₂R⁴⁵、
NR⁴⁶R⁴⁷、NO₂、CN、C₂₋₄ 链烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃
卤代烷基和 C₁₋₃ 烷基;
- R^{42} , 在每次出现时, 独立选自 H、CF₃、卤代基、OH、CO₂H、SO₂R⁴⁵、
20 NR⁴⁶R⁴⁷、NO₂、CN、CH(=NH)NH₂、NHC(=NH)NH₂,
C₂₋₄ 链烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基和
C₁₋₃ 烷基;
- R^{43} 为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基或吡啶基, 每一个由
0-3 个 R⁴⁴ 取代;
- 25 R^{44} , 在每次出现时, 独立选自 H、卤代基、-OH、NR⁴⁶R⁴⁷、CO₂H、
SO₂R⁴⁵、-CF₃、-OCF₃、-CN、-NO₂、甲基、乙基、丙基、丁基、
甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基;
- R^{45} 为甲基、乙基、丙基或丁基;

R^{46} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;

R^{47} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;

k 为 1;

m 为 1; 和

5 n 为 1 或 2。

6. 一种权利要求 2 的化合物, 其中:

X 为 -NH-;

R^1 选自 H,

用 0-1 个 R^2 取代的 C_{1-5} 烷基,

10 用 0-1 个 R^2 取代的 C_{2-5} 链烯基, 和

用 0-1 个 R^2 取代的 C_{2-3} 炔基;

R^2 为 C_{3-6} 环烷基;

R^5 为 H、甲基、乙基或丙基;

R^{6a} 为 H、甲基或乙基;

15 R^{6b} 为 H;

R^7 和 R^9 , 在每次出现时, 独立选自

H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$,

R^8 选自

用 R^{11} 取代的甲基,

20 用 R^{11} 取代的乙烯基,

OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{15}$

和 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^{11} 选自

用 0-5 个氟取代的苯基-;

25 用 R^{33} 取代的 2-($H_3CCH_2C(=O)$)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 2-($H_3CC(=O)$)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 2-($HC(=O)$)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 2-($H_3CCH(OH)$)-苯基-;

- 用 R^{33} 取代的 2-($H_3CCH_2CH(OH)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-($HOCH_2$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-($HOCH_2CH_2$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(H_3COCH_2)-苯基-;
- 5 用 R^{33} 取代的 2-($H_3COCH_2CH_2$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-($H_3CCH(OMe)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-($H_3COC(=O)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-($HOCH_2CH=CH$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-($(MeOC=O)CH=CH$)-苯基-;
- 10 用 R^{33} 取代的 2-(甲基)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(乙基)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(异丙基)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(F_3C)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(NC)-苯基-;
- 15 用 R^{33} 取代的 2-(H_3CO)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(氟)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(氯)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 3-(NC)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 3-(H_3CO)-苯基-;
- 20 用 R^{33} 取代的 3-(氟)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 3-(氯)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(NC)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(氟)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(氯)-苯基-;
- 25 用 R^{33} 取代的 4-(H_3CS)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(H_3CO)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(乙氧基)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(异丙氧基)-苯基-;

- 用 R^{33} 取代的 4-(异丁氧基)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-($H_3CCH_2CH_2C(=O)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-((H_3C) $_2$ CHC(=O))-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-($H_3CCH_2C(=O)$)-苯基-;
- 5 用 R^{33} 取代的 4-($H_3CC(=O)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-($H_3CCH_2CH_2CH(OH)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-((H_3C) $_2$ CHCH(OH))-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-($H_3CCH_2CH(OH)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-($H_3CCH(OH)$)-苯基-;
- 10 用 R^{33} 取代的 4-(环丙氧基)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(环丁氧基)-苯基-; 和
- 用 R^{33} 取代的 4-(环戊氧基)-苯基-;

R^{12} 选自

- 用 0-5 个氟取代的苯基-;
- 15 用 R^{33} 取代的 2-($H_3CCH_2C(=O)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-($H_3CC(=O)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(HC(=O))-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-($H_3CCH(OH)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-($H_3CCH_2CH(OH)$)-苯基-;
- 20 用 R^{33} 取代的 2-(HOCH $_2$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(HOCH $_2$ CH $_2$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(H_3COCH_2)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-($H_3COCH_2CH_2$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-($H_3CCH(OMe)$)-苯基-;
- 25 用 R^{33} 取代的 2-($H_3COC(=O)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(HOCH $_2$ CH=CH)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-((MeOC=O)CH=CH)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(甲基)-苯基-;

- 用 R^{33} 取代的 2-(乙基)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(异丙基)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(F_3C)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(NC)-苯基-;
- 5 用 R^{33} 取代的 2-(H_3CO)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(氟)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(氯)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 3-(NC)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 3-(H_3CO)-苯基-;
- 10 用 R^{33} 取代的 3-(氟)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 3-(氯)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(NC)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(氟)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(氯)-苯基-;
- 15 用 R^{33} 取代的 4-(H_3CS)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(H_3CO)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(乙氧基)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(异丙氧基)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(异丁氧基)-苯基-;
- 20 用 R^{33} 取代的 4-($H_3CCH_2CH_2C(=O)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-((H_3C) $_2$ CHC(=O))-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-($H_3CCH_2C(=O)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-($H_3CC(=O)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-($H_3CCH_2CH_2CH(OH)$)-苯基-;
- 25 用 R^{33} 取代的 4-((H_3C) $_2$ CHCH(OH))-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-($H_3CCH_2CH(OH)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-($H_3CCH(OH)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(环丙氧基)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 4-(环丁氧基)-苯基-; 和

用 R^{33} 取代的 4-(环戊氧基)-苯基-;

R^{13} 为 H、甲基或乙基;

或者, R^{12} 和 R^{13} 结合形成选自吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、哌啶基、

5 哌嗪基、甲基哌嗪基和吗啉基的 5-或 6-元环;

或者, 当 R^{12} 和 R^{13} 连接于 N 时, 可结合形成包含 1-3 个选自 N、O 和

S 的杂原子的 9-或 10-元双环杂环环系, 其中所述双环杂环环系选

自吡啶基、二氢吡啶基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并咪唑啉基、

苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基和二氧代

10 苯并噻唑基, 其中所述双环杂环环系由 0-1 个 R^{16} 取代;

R^{15} 为 H、甲基、乙基、丙基或丁基;

R^{16} , 在每次出现时, 独立选自

H、OH、F、Cl、CN、NO₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三
氟甲基和三氟甲氧基;

15 R^{33} , 在每次出现时, 独立选自

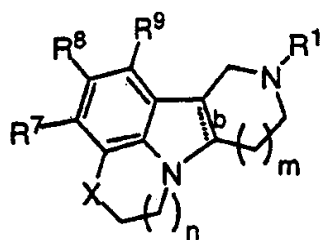
H、F、Cl、-CH₃、-OCH₃、-CF₃、-OCF₃、-CN 和 -NO₂;

k 为 1;

m 为 1; 和

n 为 1 或 2。

20 7. 一种式(I-a)的权利要求 2 的化合物



(I-a)

其中:

b 为单键或双键;

X 为 -NR^{10A}-;

R¹ 选自

- 5 氢、甲基、乙基、正丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、2-丙基、2-丁基、2-戊基、2-己基、2-甲基丙基、2-甲基丁基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基、3-甲基丁基、4-甲基戊基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基，
2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、反式-2-丁烯基、3-甲基-丁烯基、3-丁烯基、反式-2-戊烯基、顺式-2-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、3,3-二氯-2-丙烯基、反式-3-苯基-2-丙烯基，
10 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基，
苄基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、2,5-二甲基苄基、2,4-二甲基苄基、3,5-二甲基苄基，
2,4,6-三甲基-苄基、3-甲氧基-苄基、3,5-二甲氧基-苄基、五氟苄基、2-苯基乙基、1-苯基-2-丙基、4-苯基丁基、4-苯基苄基、2-
15 苯基苄基，
(2,3-二甲氧基-苯基)C(=O)-、(2,5-二甲氧基-苯基)C(=O)-、(3,4-二甲氧基-苯基)C(=O)-、(3,5-二甲氧基-苯基)C(=O)-、环丙基-C(=O)-、异丙基-C(=O)-、乙基-CO₂-、丙基-CO₂-、叔丁基-CO₂-、
2,6-二甲氧基-苄基、2,4-二甲氧基-苄基、2,4,6-三甲氧基-苄基、
20 2,3-二甲氧基-苄基、2,4,5-三甲氧基-苄基、2,3,4-三甲氧基-苄基、3,4-二甲氧基-苄基、3,4,5-三甲氧基-苄基、(4-氟-苯基)乙基，
-CH=CH₂、-CH₂-CH=CH₂、-CH=CH-CH₃、-C≡CH、-C≡C-CH₃和-CH₂-C≡CH；

R⁷、R⁸和R⁹，在每次出现时，独立选自

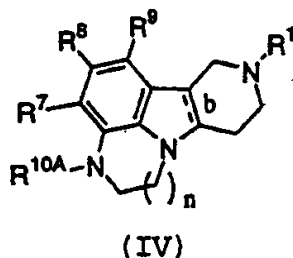
- 25 氢、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、硝基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、苯基，
甲基 C(=O)-、乙基 C(=O)-、丙基 C(=O)-、异丙基 C(=O)-、丁基

- C(=O)-、苯基 C(=O)-,
- 甲基 CO₂-、乙基 CO₂-、丙基 CO₂-、异丙基 CO₂-、丁基 CO₂-、苯基 CO₂-,
- 5 二甲基氨基-S(=O)-、二乙基氨基-S(=O)-、二丙基氨基-S(=O)-、二异丙基氨基-S(=O)-、二丁基氨基-S(=O)-、二苯基氨基-S(=O)-, 二甲基氨基-SO₂-、二乙基氨基-SO₂-、二丙基氨基-SO₂-、二异丙基氨基-SO₂-、二丁基氨基-SO₂-、二苯基氨基-SO₂-,
- 10 二甲基氨基-C(=O)-、二乙基氨基-C(=O)-、二丙基氨基-C(=O)-、二异丙基氨基-C(=O)-、二丁基氨基-C(=O)-、二苯基氨基-C(=O)-, 2-氯苯基、2-氟苯基、2-溴苯基、2-氰基苯基、2-甲基苯基、2-三氟甲基苯基、2-甲氧基苯基、2-三氟甲氧基苯基,
- 15 3-氯苯基、3-氟苯基、3-溴苯基、3-氰基苯基、3-甲基苯基、3-乙基苯基、3-丙基苯基、3-异丙基苯基、3-丁基苯基、3-三氟甲基苯基、3-甲氧基苯基、3-异丙氧基苯基、3-三氟甲氧基苯基、3-硫代甲氧基苯基,
- 20 4-氯苯基、4-氟苯基、4-溴苯基、4-氰基苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-丙基苯基、4-异丙基苯基、4-丁基苯基、4-三氟甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-异丙氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-硫代甲氧基苯基,
- 25 2,3-二氯苯基、2,3-二氟苯基、2,3-二甲基苯基、2,3-二三氟甲基苯基、2,3-二甲氧基苯基、2,3-二三氟甲氧基苯基, 2,4-二氯苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二甲基苯基、2,4-二三氟甲基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,4-二三氟甲氧基苯基, 2,5-二氯苯基、2,5-二氟苯基、2,5-二甲基苯基、2,5-二三氟甲基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2,5-二三氟甲氧基苯基,
- 2,6-二氯苯基、2,6-二氟苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二三氟甲基苯基、2,6-二甲氧基苯基、2,6-二三氟甲氧基苯基,
- 3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二甲基苯基、3,4-二三氟甲基苯基

- 基、3,4-二甲氧基苯基、3,4-二三氟甲氧基苯基,
 2,4,6-三氯苯基、2,4,6-三氟苯基、2,4,6-三甲基苯基、2,4,6-三三氟
 甲基苯基、2,4,6-三甲氧基苯基、2,4,6-三三氟甲氧基苯基,
 2-氯-4-CF₃-苯基、2-氟-3-氯-苯基、2-氯-4-CF₃-苯基、2-氯-4-甲氧
 5 基-苯基、2-甲氧基-4-异丙基-苯基、2-CF₃-4-甲氧基-苯基、2-甲基
 -4-甲氧基-5-氟-苯基、2-甲基-4-甲氧基-苯基、2-氯-4-CF₃O-苯基、
 2,4,5-三甲基-苯基、2-甲基-4-氯-苯基,
 甲基-C(=O)NH-、乙基-C(=O)NH-、丙基-C(=O)NH-、异丙基-
 C(=O)NH-、丁基-C(=O)NH-、苯基-C(=O)NH-,
 10 4-乙酰基苯基、3-乙酰氨基苯基、4-吡啶基、2-呋喃基、2-噻吩基、
 2-萘基;
 2-Me-5-F-苯基、2-F-5-Me-苯基、2-MeO-5-F-苯基、2-Me-3-Cl-苯
 基、3-NO₂-苯基、2-NO₂-苯基、2-Cl-3-Me-苯基、2-Me-4-EtO-苯
 基、2-Me-4-F-苯基、2-Cl-6-F-苯基、2-Cl-4-(CHF₂)O-苯基、2,4-
 15 二 MeO-6-F-苯基、2-CF₃-6-F-苯基、2-MeS-苯基、2,6-二 Cl-4-MeO-
 苯基、2,3,4-三 F-苯基、2,6-二 F-4-Cl-苯基、2,3,4,6-四 F-苯基、
 2,3,4,5,6-五 F-苯基、2-CF₃-4-EtO-苯基、2-CF₃-4-iPrO-苯基、2-
 CF₃-4-Cl-苯基、2-CF₃-4-F-苯基、2-Cl-4-EtO-苯基、2-Cl-4-iPrO-
 苯基、2-Et-4-MeO-苯基、2-CHO-4-MeO-苯基、2-CH(OH)Me-4-
 20 MeO-苯基、2-CH(OMe)Me-4-MeO-苯基、2-C(=O)Me-4-MeO-苯
 基、2-CH₂(OH)-4-MeO-苯基、2-CH₂(OMe)-4-MeO-苯基、2-
 CH(OH)Et-4-MeO-苯基、2-C(=O)Et-4-MeO-苯基、(Z)-2-
 CH=CHCO₂Me-4-MeO-苯基、2-CH₂CH₂CO₂Me-4-MeO-苯基、
 (Z)-2-CH=CHCH₂(OH)-4-MeO-苯基、(E)-2-CH=CHCO₂Me-4-MeO-
 25 苯基、(E)-2-CH=CHCH₂(OH)-4-MeO-苯基、2-CH₂CH₂OMe-4-MeO-
 苯基、2-F-4-MeO-苯基、2-Cl-4-F-苯基、(2-Cl-苯基)-CH=CH-、(3-Cl-
 苯基)-CH=CH-、(2,6-二 F-苯基)-CH=CH-、-CH₂CH=CH₂、苯基-
 CH=CH-、(2-Me-4-MeO-苯基)-CH=CH-、环己基、环戊基、环己

- 基甲基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Et}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{Et}$ 、苄基、
2-F-苄基、3-F-苄基、4-F-苄基、3-MeO-苄基、3-OH-苄基、2-MeO-
苄基、2-OH-苄基、2- CO_2Me -3-MeO-苄基、2-Me-4-CN-苄基、2-
Me-3-CN-苄基、2- CF_3 -4-CN-苄基、3-CHO-苄基、3- $\text{CH}_2(\text{OH})$ -苄
5 基、3- $\text{CH}_2(\text{OMe})$ -苄基、3- $\text{CH}_2(\text{NMe}_2)$ -苄基、3-CN-4-F-苄基、3-
 CONH_2 -4-F-苄基、2- $\text{CH}_2(\text{NH}_2)$ -4-MeO-苄基-、苄基-NH-、(4-F-苄
基)-NH-、(2,4-二 Cl-苄基)-NH-、苄基- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -、苄基-NH-、
(2-Me-4-MeO-苄基)-NH-、(2-F-4-MeO-苄基)-NH-、(2-Me-4-F-苄
基)-NH-、苄基-S-、 $-\text{NMe}_2$ 、1-吡咯烷基和-N(甲苯磺酸酯) $_2$ ，
10 条件是 R^7 、 R^8 和 R^9 中的两个独立选自氢、氟、氯、溴、氰基、甲基、
乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、硝基、三氟甲基、甲氧基、乙
氧基、异丙氧基和三氟甲氧基；
 $\text{R}^{10\text{A}}$ 选自氢、甲基、乙基、苄基和 4-氟苄基；
m 为 1；和
15 n 为 1 或 2。

8. 一种式(IV)的权利要求 7 的化合物



其中：

b 为单键，其中桥氢处于顺式位置；

R^1 选自

- 20 氢、甲基、乙基、正丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、
正己基、2-丙基、2-丁基、2-戊基、2-己基、2-甲基丙基、2-甲基
丁基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基、3-甲基丁基、4-甲
基戊基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-丙烯基、2-
甲基-2-丙烯基、反式-2-丁烯基、3-甲基-丁烯基、3-丁烯基、反式

- 2-戊烯基、顺式-2-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、3,3-二
 氯-2-丙烯基、反式-3-苯基-2-丙烯基、环丙基、环丁基、环戊基、
 环己基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、
 -CH=CH₂、-CH₂-CH=CH₂、-CH=CH-CH₃、-C≡CH、-C≡C-CH₃
 5 和-CH₂-C≡CH;
 R⁷和R⁹,在每次出现时,独立选自氢、氟、甲基、三氟甲基和甲氧基;
 R⁸选自
 氢、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔
 丁基、硝基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧
 10 基、苯基,
 甲基 C(=O)-、乙基 C(=O)-、丙基 C(=O)-、异丙基 C(=O)-、丁基
 C(=O)-、苯基 C(=O)-,
 甲基 CO₂-、乙基 CO₂-、丙基 CO₂-、异丙基 CO₂-、丁基 CO₂-、苯
 基 CO₂-,
 15 二甲基氨基-S(=O)-、二乙基氨基-S(=O)-、二丙基氨基-S(=O)-、二
 异丙基氨基-S(=O)-、二丁基氨基-S(=O)-、二苯基氨基-S(=O)-,
 二甲基氨基-SO₂-、二乙基氨基-SO₂-、二丙基氨基-SO₂-、二异丙
 基氨基-SO₂-、二丁基氨基-SO₂-、二苯基氨基-SO₂-,
 二甲基氨基-C(=O)-、二乙基氨基-C(=O)-、二丙基氨基-C(=O)-、
 20 二异丙基氨基-C(=O)-、二丁基氨基-C(=O)-、二苯基氨基-C(=O)-,
 2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-氰基苯基、2-甲基苯基、2-三
 氟甲基苯基、2-甲氧基苯基、2-三氟甲氧基苯基,
 3-氟苯基、3-氯苯基、3-溴苯基、3-氰基苯基、3-甲基苯基、3-乙
 基苯基、3-丙基苯基、3-异丙基苯基、3-丁基苯基、3-三氟甲基苯
 基、3-甲氧基苯基、3-异丙氧基苯基、3-三氟甲氧基苯基、3-硫代
 25 甲氧基苯基,
 4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-氰基苯基、4-甲基苯基、4-乙
 基苯基、4-丙基苯基、4-异丙基苯基、4-丁基苯基、4-三氟甲基苯

- 基、4-甲氧基苯基、4-异丙氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-硫代甲氧基苯基，
- 2,3-二氟苯基、2,3-二氯苯基、2,3-二甲基苯基、2,3-二三氟甲基苯基、2,3-二甲氧基苯基、2,3-二三氟甲氧基苯基，
- 5 2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二甲基苯基、2,4-二三氟甲基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,4-二三氟甲氧基苯基，
- 2,5-二氟苯基、2,5-二氯苯基、2,5-二甲基苯基、2,5-二三氟甲基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2,5-二三氟甲氧基苯基，
- 2,6-二氟苯基、2,6-二氯苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二三氟甲基苯基、2,6-二甲氧基苯基、2,6-二三氟甲氧基苯基，
- 10 3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二甲基苯基、3,4-二三氟甲基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,4-二三氟甲氧基苯基，
- 2,4,6-三氟苯基、2,4,6-三氯苯基、2,4,6-三甲基苯基、2,4,6-三三氟甲基苯基、2,4,6-三甲氧基苯基、2,4,6-三三氟甲氧基苯基，
- 15 2-氟-4-CF₃-苯基、2-氟-3-氟-苯基、2-氟-4-CF₃-苯基、2-氟-4-甲氧基-苯基、2-甲氧基-4-异丙基-苯基、2-CF₃-4-甲氧基-苯基、2-甲基-4-甲氧基-5-氟-苯基、2-甲基-4-甲氧基-苯基、2-氟-4-CF₃O-苯基、2,4,5-三甲基-苯基、2-甲基-4-氟-苯基，
- 甲基-C(=O)NH-、乙基-C(=O)NH-、丙基-C(=O)NH-、异丙基-C(=O)NH-、丁基-C(=O)NH-、苯基-C(=O)NH-，
- 20 4-乙酰基苯基、3-乙酰氨基苯基、4-吡啶基、2-呋喃基、2-噻吩基、2-萘基；
- 2-Me-5-F-苯基、2-F-5-Me-苯基、2-MeO-5-F-苯基、2-Me-3-Cl-苯基、3-NO₂-苯基、2-NO₂-苯基、2-Cl-3-Me-苯基、2-Me-4-EtO-苯基、2-Me-4-F-苯基、2-Cl-6-F-苯基、2-Cl-4-(CHF₂)O-苯基、2,4-二 MeO-6-F-苯基、2-CF₃-6-F-苯基、2-MeS-苯基、2,6-二 Cl-4-MeO-苯基、2,3,4-三 F-苯基、2,6-二 F-4-Cl-苯基、2,3,4,6-四 F-苯基、2,3,4,5,6-五 F-苯基、2-CF₃-4-EtO-苯基、2-CF₃-4-iPrO-苯基、2-
- 25

- CF₃-4-Cl-苯基、2-CF₃-4-F-苯基、2-Cl-4-EtO-苯基、2-Cl-4-iPrO-苯基、2-Et-4-MeO-苯基、2-CHO-4-MeO-苯基、2-CH(OH)Me-4-MeO-苯基、2-CH(OMe)Me-4-MeO-苯基、2-C(=O)Me-4-MeO-苯基、2-CH₂(OH)-4-MeO-苯基、2-CH₂(OMe)-4-MeO-苯基、2-CH(OH)Et-4-MeO-苯基、2-C(=O)Et-4-MeO-苯基、(Z)-2-CH=CHCO₂Me-4-MeO-苯基、2-CH₂CH₂CO₂Me-4-MeO-苯基、(Z)-2-CH=CHCH₂(OH)-4-MeO-苯基、(E)-2-CH=CHCO₂Me-4-MeO-苯基、(E)-2-CH=CHCH₂(OH)-4-MeO-苯基、2-CH₂CH₂OMe-4-MeO-苯基、2-F-4-MeO-苯基、2-Cl-4-F-苯基、(2-Cl-苯基)-CH=CH-、(3-Cl-苯基)-CH=CH-、(2,6-二 F-苯基)-CH=CH-、-CH₂CH=CH₂、苯基-CH=CH-、(2-Me-4-MeO-苯基)-CH=CH-、环己基、环戊基、环己基甲基、-CH₂CH₂CO₂Et、-(CH₂)₃CO₂Et、-(CH₂)₄CO₂Et、苄基、2-F-苄基、3-F-苄基、4-F-苄基、3-MeO-苄基、3-OH-苄基、2-MeO-苄基、2-OH-苄基、2-CO₂Me-3-MeO-苯基、2-Me-4-CN-苯基、2-Me-3-CN-苯基、2-CF₃-4-CN-苯基、3-CHO-苯基、3-CH₂(OH)-苯基、3-CH₂(OMe)-苯基、3-CH₂(NMe₂)-苯基、3-CN-4-F-苯基、3-CONH₂-4-F-苯基、2-CH₂(NH₂)-4-MeO-苯基-、苯基-NH-、(4-F-苯基)-NH-、(2,4-二 Cl-苯基)-NH-、苯基-C(=O)NH-、苄基-NH-、(2-Me-4-MeO-苯基)-NH-、(2-F-4-MeO-苯基)-NH-、(2-Me-4-F-苯基)-NH-、苯基-S-、-NMe₂、1-吡咯烷基和-N(甲苯磺酸酯)₂;
- R^{10A}选自氢、甲基、乙基、4-氟苄基和苄基; 和
n 为 1 或 2。

9. 一种权利要求 1 的化合物, 其中:

X 为-NR^{10A}-、-C(=O)NR^{10A}-或-NR^{10A}C(=O)-;

25 R¹选自

用 Z 取代的 C₁₋₆ 烷基,

用 Z 取代的 C₂₋₆ 链烯基,

用 Z 取代的 C₂₋₆ 炔基,

用 Z 取代的 C_{3-6} 环烷基,

用 Z 取代的芳基,

包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所述杂环环系由 Z 取代;

5 用 0-2 个 R^2 取代的 C_{1-6} 烷基,

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-6} 链烯基,

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-6} 炔基,

用 0-2 个 R^2 取代的芳基, 和

包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所述

10 杂环环系由 0-2 个 R^2 取代;

Z 选自 H

-CH(OH) R^2 ,

-C(亚乙二氧基) R^2 ,

-OR ^{2} ,

15 -SR ^{2} ,

-NR ^{2} R ^{3} ,

-C(O) R^2 ,

-C(O)NR ^{2} R ^{3} ,

-NR ^{3} C(O) R^2 ,

20 -C(O)OR ^{2} ,

-OC(O) R^2 ,

-CH(=NR ^{4})NR ^{2} R ^{3} ,

-NHC(=NR ^{4})NR ^{2} R ^{3} ,

-S(O) R^2 ,

25 -S(O) $_2$ R ^{2} ,

-S(O) $_2$ NR ^{2} R ^{3} 和 -NR ^{3} S(O) $_2$ R ^{2} ;

R ^{2} , 在每次出现时, 独立选自

C $_{1-4}$ 烷基,

- C_{2-4} 链烯基,
 C_{2-4} 炔基,
 C_{3-6} 环烷基,
 用 0-5 个 R^{42} 取代的芳基,
 5 用 0-3 个 R^{41} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和
 用 0-3 个 R^{41} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 元杂环环系;
 R^3 , 在每次出现时, 独立选自
 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{1-4} 烷氧基;
 10 或者, R^2 和 R^3 结合形成由 -O- 或 -N(R^4)- 任选取代的 5- 或 6- 元环;
 R^4 , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;
 R^5 为 H、甲基、乙基、丙基或丁基;
 R^{6a} 选自
 H、-OH、-NR⁴⁶R⁴⁷、-CF₃,
 15 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基,
 C_{3-6} 环烷基, 和
 用 0-3 个 R^{44} 取代的芳基;
 R^{6b} 为 H;
 R^7 、 R^8 和 R^9 , 在每次出现时, 独立选自
 20 H、卤代基、-CF₃、-OCF₃、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁴⁶R⁴⁷、 C_{1-8} 烷
 基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、(C_{1-4} 卤
 代烷基)氧基,
 用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,
 25 用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,
 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 元杂环环系;
 OR¹²、SR¹²、NR¹²R¹³、C(O)H、C(O)R¹²、C(O)NR¹²R¹³、

$\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、
 $\text{CH}(=\text{NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NHC}(=\text{NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、
 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、
 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 和 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$;

5 $\text{R}^{10\text{A}}$ 选自 H,

用 0-1 个 $\text{R}^{10\text{B}}$ 取代的 C_{1-6} 烷基,
 用 0-1 个 $\text{R}^{10\text{B}}$ 取代的 C_{2-6} 链烯基,
 用 0-1 个 $\text{R}^{10\text{B}}$ 取代的 C_{2-6} 炔基, 和
 C_{1-6} 烷氧基;

10 $\text{R}^{10\text{B}}$ 选自

C_{1-4} 烷氧基,
 C_{3-6} 环烷基,
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,
 用 0-3 个 R^{33} 取代的苯基, 和

15 用 0-2 个 R^{44} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的
 5-6 元杂环环系;

R^{11} 选自

H、卤代基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$,
 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、
 20 C_{3-10} 环烷基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,
 用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,
 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 元杂环环系;

25 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、
 $\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、
 $\text{CH}(=\text{NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NHC}(=\text{NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、
 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 和 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$;

- R^{12} , 在每次出现时, 独立选自
- C_{1-4} 烷基,
 - C_{2-4} 链烯基,
 - C_{2-4} 炔基,
 - 5 C_{3-6} 环烷基,
 - 用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基;
 - 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和
 - 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;
- 10 R^{13} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基;
或者, R^{12} 和 R^{13} 结合形成由 -O- 或 -N(R^{14})- 任选取代的 5- 或 6- 元环;
- R^{14} , 在每次出现时, 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;
- R^{31} , 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、甲基、乙基和丙基;
- 15 R^{33} , 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、CN、 NO_2 、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$,
- C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、
 - C_{1-3} 卤代烷基-氧基-、 C_{1-3} 烷氧基-、 C_{1-3} 烷硫基-、 C_{1-3} 烷基-C(=O)-
 - 和 C_{1-3} 烷基-C(=O)NH-;
- 20 R^{41} , 在每次出现时, 独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 NO_2 、CN、=O、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基
- 用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基,
 - 用 0-3 个 R^{42} 取代的芳基, 和
- 25 用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;
- R^{42} , 在每次出现时, 独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、 SR^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 OR^{48} 、 NO_2 、CN、 $CH(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$,

- C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基，
 用 0-1 个 R⁴³ 取代的 C₁₋₄ 烷基，
 用 0-3 个 R⁴⁴ 取代的芳基，和
 用 0-3 个 R⁴⁴ 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 5 元杂环环系；
 R⁴³ 为由 0-3 个 R⁴⁴ 取代的 C₃₋₆ 环烷基或芳基；
 R⁴⁴，在每次出现时，独立选自 H、卤代基、-OH、NR⁴⁶R⁴⁷、CO₂H、
 SO₂R⁴⁵、-CF₃、-OCF₃、-CN、-NO₂、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基；
 R⁴⁵ 为 C₁₋₄ 烷基；
 10 R⁴⁶，在每次出现时，独立选自 H 和 C₁₋₄ 烷基；
 R⁴⁷，在每次出现时，独立选自 H、C₁₋₄ 烷基、-C(=O)NH(C₁₋₄ 烷基)、-
 SO₂(C₁₋₄ 烷基)、-SO₂(苯基)、-C(=O)O(C₁₋₄ 烷基)、-C(=O)(C₁₋₄ 烷
 基)和-C(=O)H；
 R⁴⁸，在每次出现时，独立选自 H、C₁₋₄ 烷基、-C(=O)NH(C₁₋₄ 烷基)、-
 15 C(=O)O(C₁₋₄ 烷基)、-C(=O)(C₁₋₄ 烷基)和-C(=O)H；
 k 为 1 或 2；
 m 为 0、1 或 2；和
 n 为 1 或 2。
 10. 一种权利要求 9 的化合物，其中：
 20 X 为-NR^{10A}-；
 R¹ 选自
 用 Z 取代的 C₂₋₅ 烷基，
 用 Z 取代的 C₂₋₅ 链烯基，
 用 Z 取代的 C₂₋₅ 炔基，
 25 用 Z 取代的 C₃₋₆ 环烷基，
 用 Z 取代的芳基，
 包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系，所述
 杂环环系由 Z 取代；

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{1-5} 烷基,

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-5} 链烯基, 和

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-5} 炔基;

Z 选自 H

5 $-\text{CH}(\text{OH})R^2$,

$-\text{C}(\text{亚乙二氧基})R^2$,

$-\text{OR}^2$,

$-\text{SR}^2$,

$-\text{NR}^2R^3$,

10 $-\text{C}(\text{O})R^2$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2R^3$,

$-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})R^2$,

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$,

$-\text{OC}(\text{O})R^2$,

15 $-\text{CH}(=\text{NR}^4)\text{NR}^2R^3$,

$-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NR}^2R^3$,

$-\text{S}(\text{O})R^2$,

$-\text{S}(\text{O})_2R^2$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2R^3$ 和 $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2R^2$;

20 R^2 , 在每次出现时, 独立选自

C_{1-4} 烷基,

C_{2-4} 链烯基,

C_{2-4} 炔基,

C_{3-6} 环烷基,

25 用 0-5 个 R^{42} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{41} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和

用 0-3 个 R^{41} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10

元杂环环系;

R^3 , 在每次出现时, 独立选自

H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{1-4} 烷氧基;

或者, R^2 和 R^3 结合形成由 -O- 或 -N(R^4)-任选取代的 5-或 6-元环;

R^4 , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;

5 R^5 为 H、甲基或乙基;

R^{6a} 选自

H、-OH、-NR⁴⁶R⁴⁷、-CF₃,

C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基和
 C_{3-6} 环烷基;

10 R^{6b} 为 H;

R^7 、 R^8 和 R^9 , 在每次出现时, 独立选自

H、卤代基、-CF₃、-OCF₃、-OH、-OCH₃、-CN、-NO₂、-NR⁴⁶R⁴⁷、
 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、(C_{1-4}
卤代烷基)氧基,

15 用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
元杂环环系;

20 OR¹²、SR¹²、NR¹²R¹³、C(O)H、C(O)R¹²、C(O)NR¹²R¹³、
NR¹⁴C(O)R¹²、C(O)OR¹²、OC(O)R¹²、CH(=NR¹⁴)NR¹²R¹³、
NHC(=NR¹⁴)NR¹²R¹³、S(O)R¹²、S(O)₂R¹²、S(O)₂NR¹²R¹³、
NR¹⁴S(O)₂R¹²、NR¹⁴S(O)R¹²、NR¹⁴S(O)₂R¹²、NR¹²C(O)R¹⁵、
NR¹²C(O)OR¹⁵、NR¹²S(O)₂R¹⁵ 和 NR¹²C(O)NHR¹⁵;

25 R^{10A} 选自 H,

用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{1-6} 烷基,

用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{2-6} 链烯基,

用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{2-6} 炔基, 和

C_{1-6} 烷氧基;

R^{10B} 选自

C_{1-4} 烷基,

C_{3-6} 环烷基,

5 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-6} 碳环残基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的苯基, 和

用 0-2 个 R^{44} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的
5-6 元杂环环系;

R^{11} 选自

10 H、卤代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{46}R^{47}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、(C_{1-4} 卤代烷基)氧基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

15 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、

$NR^{14}C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、

$NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 和

20 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$;

R^{12} , 在每次出现时, 独立选自

C_{1-4} 烷基,

C_{2-4} 链烯基,

C_{2-4} 炔基,

25 C_{3-6} 环烷基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基;

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10

元杂环环系；

R^{13} ，在每次出现时，独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基；
或者， R^{12} 和 R^{13} 结合形成由 -O- 或 -N(R^{14})- 任选取代的 5- 或 6- 元环；

R^{14} ，在每次出现时，独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基；

5 R^{31} ，在每次出现时，独立选自 H、OH、卤代基、 CF_3 、甲基和乙基；

R^{33} ，在每次出现时，独立选自 H、OH、卤代基、CN、 NO_2 、 CF_3 、甲基和乙基；

R^{41} ，在每次出现时，独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 NO_2 、CN、 $=O$ 、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、
10 C_{1-4} 卤代烷基

用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基，

用 0-3 个 R^{42} 取代的芳基，和

用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

15 R^{42} ，在每次出现时，独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、 SR^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 OR^{48} 、 NO_2 、CN、 $CH(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ 、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基，
用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基，

用 0-3 个 R^{44} 取代的芳基，和

20 用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

R^{43} 为由 0-3 个 R^{44} 取代的 C_{3-6} 环烷基或芳基；

R^{44} ，在每次出现时，独立选自 H、卤代基、-OH、 $NR^{46}R^{47}$ 、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、- CF_3 、- OCF_3 、-CN、- NO_2 、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基；

25 R^{45} 为 C_{1-4} 烷基；

R^{46} ，在每次出现时，独立选自 H 和 C_{1-3} 烷基；

R^{47} ，在每次出现时，独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、- $C(=O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、- $SO_2(C_{1-4}$ 烷基)、- SO_2 (苯基)、- $C(=O)O(C_{1-4}$ 烷基)、- $C(=O)(C_{1-4}$ 烷

基)和-C(=O)H;

R^{48} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、-C(=O)NH(C_{1-4} 烷基)、-C(=O)O(C_{1-4} 烷基)、-C(=O)(C_{1-4} 烷基)和-C(=O)H;

k 为 1 或 2;

5 m 为 0、1、2; 和

n 为 1 或 2。

11. 一种权利要求 9 的化合物, 其中:

X 为-NR^{10A}-;

R¹ 选自

- 10 用 Z 取代的 C_{2-4} 烷基,
用 Z 取代的 C_{2-4} 链烯基,
用 Z 取代的 C_{2-4} 炔基,
用 Z 取代的 C_{3-6} 环烷基,
用 Z 取代的芳基,

- 15 包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所述杂环环系由 Z 取代;
用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-4} 烷基, 和
用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-4} 链烯基;

Z 选自 H

- 20 -CH(OH) R^2 ,
-C(亚乙二氧基) R^2 ,
-OR²,
-SR²,
-NR²R³,
25 -C(O) R^2 ,
-C(O)NR²R³,
-NR³C(O) R^2 ,
-C(O)OR²,

- S(O)R²,
 -S(O)₂R²,
 -S(O)₂NR²R³ 和 -NR³S(O)₂R²;
 R², 在每次出现时, 独立选自
- 5 用 0-5 个 R⁴² 取代的苯基,
 用 0-3 个 R⁴¹ 取代的 C₃₋₁₀ 碳环残基, 和
 用 0-3 个 R⁴¹ 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 元杂环环系;
- R³, 在每次出现时, 独立选自
- 10 H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 链烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₁₋₄ 烷氧基;
 或者, R² 和 R³ 结合形成由 -O- 或 -N(R⁴)- 任选取代的 5- 或 6- 元环;
 R⁴, 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;
 R⁵ 为 H;
 R^{6a} 选自 H、-OH、-CF₃、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基和乙氧基;
- 15 R^{6b} 为 H;
 R⁷、R⁸ 和 R⁹, 在每次出现时, 独立选自
 H、卤代基、-CF₃、-OCF₃、-OH、-OCH₃、-CN、-NO₂、C₁₋₄ 烷基、
 C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、(C₁₋₃ 卤代烷基)氧基, 和
 用 0-2 个 R¹¹ 取代的 C₁₋₄ 烷基;
- 20 R^{10A} 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C₁₋₂ 烷基;
 R^{10B} 为用 0-3 个 R³³ 取代的 C₃₋₆ 环烷基或苯基;
 R¹¹ 选自
 H、卤代基、-CF₃、-OCF₃、-OH、-OCH₃、-CN、-NO₂,
 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基和 (C₁₋₃ 卤代烷基) 氧基;
- 25 R³³, 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、CF₃ 和甲基;
 R⁴¹, 在每次出现时, 独立选自 H、CF₃、卤代基、OH、CO₂H、SO₂R⁴⁵、
 NR⁴⁶R⁴⁷、NO₂、CN、=O、C₂₋₈ 链烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、
 C₁₋₄ 卤代烷基

用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-3 个 R^{42} 取代的芳基, 和

用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

- 5 R^{42} , 在每次出现时, 独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、 SR^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 OR^{48} 、 NO_2 、CN、 $CH(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ 、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基, 用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-3 个 R^{44} 取代的芳基, 和

- 10 用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

R^{43} 为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基或吡啶基, 每一个由 0-3 个 R^{44} 取代;

- 15 R^{44} , 在每次出现时, 独立选自 H、卤代基、-OH、 $NR^{46}R^{47}$ 、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基;

R^{45} 为甲基、乙基、丙基或丁基;

R^{46} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;

- 20 R^{47} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、 $-C(=O)NH$ (甲基)、 $-C(=O)NH$ (乙基)、 $-SO_2$ (甲基)、 $-SO_2$ (乙基)、 $-SO_2$ (苯基)、 $-C(=O)O$ (甲基)、 $-C(=O)O$ (乙基)、 $-C(=O)$ (甲基)、 $-C(=O)$ (乙基)和 $-C(=O)H$;

- 25 R^{48} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-C(=O)NH$ (甲基)、 $-C(=O)NH$ (乙基)、 $-C(=O)O$ (甲基)、 $-C(=O)O$ (乙基)、 $-C(=O)$ (甲基)、 $-C(=O)$ (乙基)和 $-C(=O)H$;

k 为 1;

m 为 0、1 或 2; 和

n 为 1 或 2。

12. 一种权利要求 9 的化合物, 其中:

X 为-NH-;

R¹ 选自

- 用 Z 取代的乙基,
- 5 用 Z 取代的丙基,
- 用 Z 取代的丁基,
- 用 Z 取代的丙烯基,
- 用 Z 取代的丁烯基,
- 用 R² 取代的乙基
- 10 用 R² 取代的丙基,
- 用 R² 取代的丁基,
- 用 R² 取代的丙烯基, 和
- 用 R² 取代的丁烯基;

Z 选自 H,

- 15 -CH(OH)R²,
- OR²,
- SR²,
- NR²R³,
- C(O)R²,
- 20 -C(O)NR²R³,
- NR³C(O)R²,
- C(O)OR²,
- S(O)R²,
- S(O)₂R²,
- 25 -S(O)₂NR²R³ 和 -NR³S(O)₂R²;

R², 在每次出现时, 独立选自

- 用 0-3 个 R⁴² 取代的苯基,
- 用 0-3 个 R⁴² 取代的萘基,

- 用 0-3 个 R^{41} 取代的环丙基，
 用 0-3 个 R^{41} 取代的环丁基，
 用 0-3 个 R^{41} 取代的环戊基，
 用 0-3 个 R^{41} 取代的环己基，
 5 用 0-3 个 R^{41} 取代的吡啶基，
 用 0-3 个 R^{41} 取代的吲哚基，
 用 0-3 个 R^{41} 取代的二氢吲哚基，
 用 0-3 个 R^{41} 取代的苯并咪唑基，
 用 0-3 个 R^{41} 取代的苯并三唑基，
 10 用 0-3 个 R^{41} 取代的苯并噻吩基，
 用 0-3 个 R^{41} 取代的苯并呋喃基，
 用 0-3 个 R^{41} 取代的苯邻二甲酰亚胺-1-基，
 用 0-3 个 R^{41} 取代的茚-2-基，
 用 0-3 个 R^{41} 取代的 2,3-二氢-1H-茚-2-基，
 15 用 0-3 个 R^{41} 取代的吲唑基，
 用 0-3 个 R^{41} 取代的四氢喹啉基，和
 用 0-3 个 R^{41} 取代的四氢异喹啉基；
 R^3 ，在每次出现时，独立选自 H、甲基和乙基；
 R^5 为 H；
 20 R^{6a} 选自 H、-OH、甲基和甲氧基；
 R^{6b} 为 H；
 R^7 、 R^8 和 R^9 ，在每次出现时，独立选自 H、F、Cl、甲基、乙基、甲
 氧基、-CF₃ 和 -OCF₃；
 R^{41} ，在每次出现时，独立选自 H、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、
 25 =O、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基和乙氧基；
 R^{42} ，在每次出现时，独立选自 H、F、Cl、Br、OH、CF₃、SO₂R⁴⁵、
 SR⁴⁵、NR⁴⁶R⁴⁷、OR⁴⁸、NO₂、CN、=O、甲基、乙基、丙基、丁
 基、甲氧基和乙氧基；

R^{45} 为甲基、乙基、丙基或丁基;

R^{46} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;

R^{47} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、 $-C(=O)NH(\text{甲基})$ 、 $-C(=O)NH(\text{乙基})$ 、 $-SO_2(\text{甲基})$ 、
5 $-SO_2(\text{乙基})$ 、 $-SO_2(\text{苯基})$ 、 $-C(=O)O(\text{甲基})$ 、 $-C(=O)O(\text{乙基})$ 、 $-C(=O)(\text{甲基})$ 、 $-C(=O)(\text{乙基})$ 和 $-C(=O)H$;

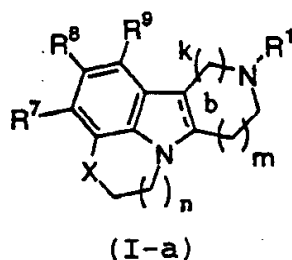
R^{48} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-C(=O)NH(\text{甲基})$ 、 $-C(=O)NH(\text{乙基})$ 、 $-C(=O)O(\text{甲基})$ 、 $-C(=O)O(\text{乙基})$ 、 $-C(=O)(\text{甲基})$ 、 $-C(=O)(\text{乙基})$ 和 $-C(=O)H$;

10 k 为 1;

m 为 0、1 或 2; 和

n 为 1 或 2。

13. 一种式(I-a)的权利要求 9 的化合物



其中:

15 b 为单键或双键;

X 为 $-NR^{10A}-$;

R^1 选自

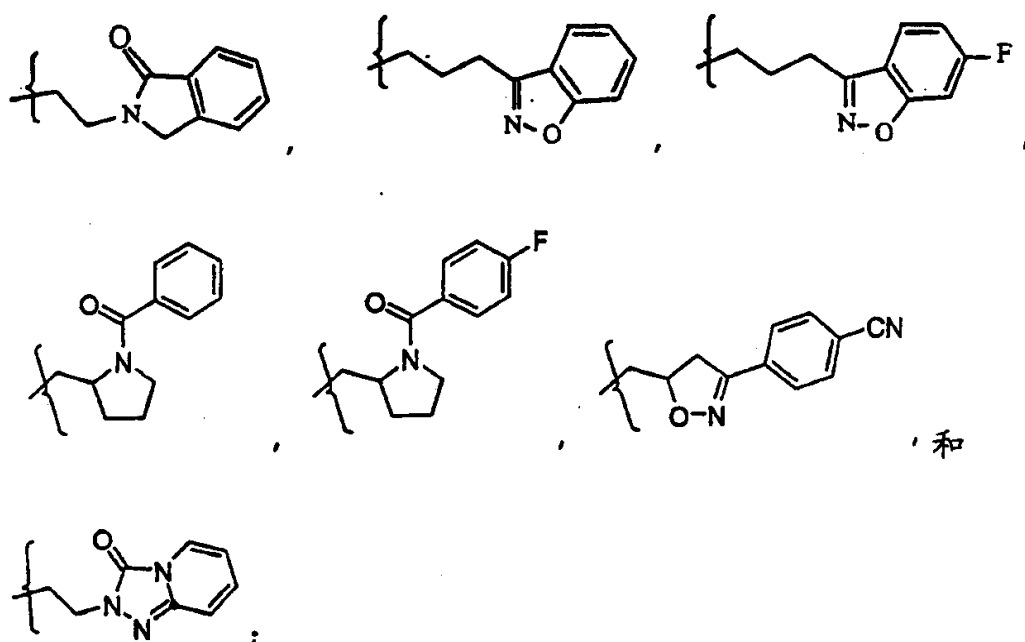
- 20 $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-氟-苯基})$,
 $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-溴-苯基})$,
 $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-甲基-苯基})$,
 $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-甲氧基-苯基})$,
 $-(CH_2)_3C(=O)(4\text{-}(3,4\text{-二氟-苯基})\text{-苯基})$,
 $-(CH_2)_3C(=O)(3\text{-甲基-4-氟-苯基})$,
 $-(CH_2)_3C(=O)(2,3\text{-二甲氧基-苯基})$,

- $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(\text{苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3\text{-甲基-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-叔丁基-苯基}),$
5 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3,4\text{-二氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-甲氧基-5-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-氟-1-萘基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(\text{苄基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-吡啶基}),$
10 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3\text{-吡啶基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(4\text{-吡啶基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(2,3\text{-二甲氧基-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{S}(3\text{-氟-苯基}),$
15 $-(\text{CH}_2)_3\text{S}(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{S}(=\text{O})(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2(3\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(4\text{-氟-苯基}),$
20 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(3\text{-吡啶基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(4\text{-吡啶基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-5-F-苯基}),$
25 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-3-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-4-Cl-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-4-OH-苯基}),$

- $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-4-Br-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NHC(=O)Me-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NHC(=O)Me-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(4\text{-氟-苯基}),$
5 $-(\text{CH}_2)_3\text{N(甲基)}(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2(\text{乙基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C(=O)N(甲基)}(\text{甲氧基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C(=O)NH}(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC(=O)}(\text{苯基}),$
10 $-(\text{CH}_2)_2\text{NMeC(=O)}(\text{苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC(=O)}(2\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NMeC(=O)}(2\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC(=O)}(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NMeC(=O)}(4\text{-氟-苯基}),$
15 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC(=O)}(2,4\text{-二氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NMeC(=O)}(2,4\text{-二氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(3\text{-吡啶基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(1\text{-甲基-3-吡啶基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(1\text{-吡啶基}),$
20 $-(\text{CH}_2)_3(1\text{-二氢吡啶基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(1\text{-苯并咪唑基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(1\text{H-1,2,3-苯并三唑-1-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(1\text{H-1,2,3-苯并三唑-2-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2(1\text{H-1,2,3-苯并三唑-1-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2(1\text{H-1,2,3-苯并三唑-2-基}),$
25 $-(\text{CH}_2)_3(3,4\text{-二氢-1(2H)-喹啉基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{C(=O)}(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{C(=O)NH}(4\text{-氟-苯基}),$

- CH₂CH₂(3-吡啶基),
- CH₂CH₂(1-苯邻二甲酰亚胺基),
- (CH₂)₄C(=O)N(甲基)(甲氧基),
- (CH₂)₄CO₂(乙基),
- 5 -(CH₂)₄C(=O)(苯基),
- (CH₂)₄(环己基),
- (CH₂)₃CH(苯基)₂,
- CH₂CH₂CH=C(苯基)₂,
- CH₂CH₂CH=CMe(4-F-苯基),
- 10 -(CH₂)₃CH(4-氟-苯基)₂,
- CH₂CH₂CH=C(4-氟-苯基)₂,
- (CH₂)₂(2,3-二氢-1H-茚-2-基),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-苯基),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-5-F-苯基),
- 15 -(CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-4-F-苯基),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-3-F-苯基),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-4-Cl-苯基),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-4-OH-苯基),
- (CH₂)₃C(=O)(2-NH₂-4-Br-苯基),
- 20 -(CH₂)₃(1H-吡啶-3-基),
- (CH₂)₃(5-F-1H-吡啶-3-基),
- (CH₂)₃(7-F-1H-吡啶-3-基),
- (CH₂)₃(6-Cl-1H-吡啶-3-基),
- (CH₂)₃(6-Br-1H-吡啶-3-基),
- 25 -(CH₂)₃C(=O)(2-NHMe-苯基),
- (CH₂)₃(1-苯并噻吩-3-基),
- (CH₂)₃(6-F-1H-吡啶-1-基),
- (CH₂)₃(5-F-1H-吡啶-1-基),

- $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-F-}2,3\text{-二氢-}1\text{H-咪唑-}1\text{-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-}2,3\text{-二氢-}1\text{H-咪唑-}1\text{-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-F-}1\text{H-咪唑-}3\text{-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-}1\text{H-咪唑-}3\text{-基}),$
5 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-}1\text{H-咪唑-}3\text{-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(9\text{H-嘌呤-}9\text{-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(7\text{H-嘌呤-}7\text{-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-F-}1\text{H-咪唑-}3\text{-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}\text{SO}_2\text{Me-}4\text{-F-苯基}),$
10 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHC}(=\text{O})\text{Me-}4\text{-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHC}(=\text{O})\text{Me-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHCO}_2\text{Et-}4\text{-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHC}(=\text{O})\text{NH}\text{Et-}4\text{-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHCHO-}4\text{-F-苯基}),$
15 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-OH-}4\text{-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-MeS-}4\text{-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}\text{SO}_2\text{Me-}4\text{-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Me},$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{CH}(\text{OH})(4\text{-F-苯基})_2,$
20 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{CH}(\text{OH})(4\text{-Cl-苯基})_2,$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(4\text{-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(2\text{-MeO-}4\text{-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(3\text{-Me-}4\text{-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(2\text{-Me-苯基}),$
25 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})\text{苯基},$



R^7 、 R^8 和 R^9 ，在每次出现时，独立选自

5 氢、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、硝基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、苯基、苄基，

HC(=O)-、甲基 C(=O)-、乙基 C(=O)-、丙基 C(=O)-、异丙基 C(=O)-、正丁基 C(=O)-、异丁基 C(=O)-、仲丁基 C(=O)-、叔丁基 C(=O)-、苯基 C(=O)-，

10 甲基 C(=O)NH-、乙基 C(=O)NH-、丙基 C(=O)NH-、异丙基 C(=O)NH-、正丁基 C(=O)NH-、异丁基 C(=O)NH-、仲丁基 C(=O)NH-、叔丁基 C(=O)NH-、苯基 C(=O)NH-，

甲基氨基-、乙基氨基-、丙基氨基-、异丙基氨基-、正丁基氨基-、异丁基氨基-、仲丁基氨基-、叔丁基氨基-、苯基氨基-，

15 条件是取代基 R^7 、 R^8 和 R^9 中的两个独立选自氢、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、硝基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基和三氟甲氧基；

R^{10A} 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、苄基、2-氯苄基、2-

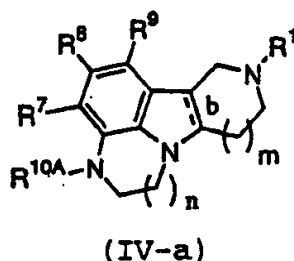
- 5 氟苄基、2-溴苄基、2-甲基苄基、2-三氟甲基苄基、2-甲氧基苄基、2-三氟甲氧基苄基、3-氟苄基、3-氟苄基、3-溴苄基、3-甲基苄基、3-三氟甲基苄基、3-甲氧基苄基、3-三氟甲氧基苄基、4-氟苄基、4-氟苄基、4-溴苄基、4-甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-甲氧基苄基和 4-三氟甲氧基苄基；

k 为 1 或 2；

m 为 1 或 2； 和

n 为 1 或 2。

14. 一种式(IV-a)的权利要求 13 的化合物



10 其中：

b 为单键，其中桥氢处于顺式位置；

R¹ 选自

- 15
- (CH₂)₃C(=O)(4-氟-苯基)，
 - (CH₂)₃C(=O)(4-溴-苯基)，
 - (CH₂)₃C(=O)(4-甲基-苯基)，
 - (CH₂)₃C(=O)(4-甲氧基-苯基)，
 - (CH₂)₃C(=O)(4-(3,4-二氟-苯基)苯基)，
 - (CH₂)₃C(=O)(3-甲基-4-氟-苯基)，
 - (CH₂)₃C(=O)(2,3-二甲氧基-苯基)，

20

 - (CH₂)₃C(=O)(苯基)，
 - (CH₂)₃C(=O)(4-氟-苯基)，
 - (CH₂)₃C(=O)(3-甲基-苯基)，
 - (CH₂)₃C(=O)(4-叔丁基-苯基)，
 - (CH₂)₃C(=O)(3,4-二氟-苯基)，

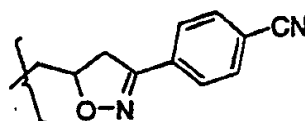
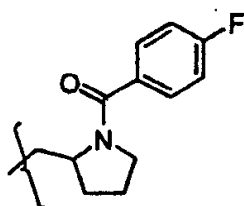
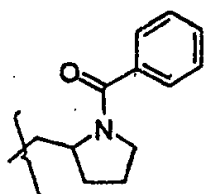
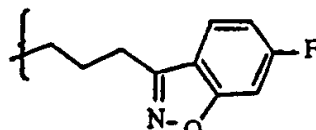
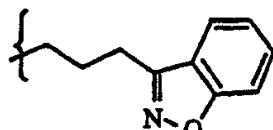
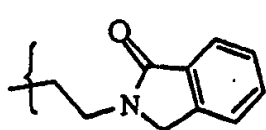
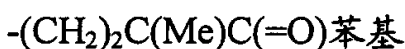
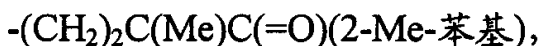
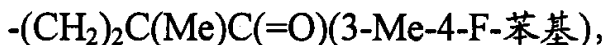
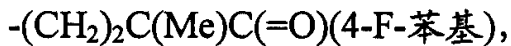
- $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-甲氧基-5-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-氟-1-萘基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(\text{苄基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-吡啶基}),$
5 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3\text{-吡啶基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(4\text{-吡啶基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(2,3\text{-二甲氧基-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{S}(3\text{-氟-苯基}),$
10 $-(\text{CH}_2)_3\text{S}(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{S}(=\text{O})(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2(3\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(4\text{-氟-苯基}),$
15 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{甲基})(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2(\text{乙基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{甲基})(\text{甲氧基}),$
20 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(=\text{O})(\text{苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NMeC}(=\text{O})(\text{苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(=\text{O})(2\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NMeC}(=\text{O})(2\text{-氟-苯基}),$
25 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(=\text{O})(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NMeC}(=\text{O})(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(=\text{O})(2,4\text{-二氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NMeC}(=\text{O})(2,4\text{-二氟-苯基}),$

- $(\text{CH}_2)_3$ (3-吡啶基),
- $(\text{CH}_2)_3$ (1-甲基-3-吡啶基),
- $(\text{CH}_2)_3$ (1-吡啶基),
- $(\text{CH}_2)_3$ (1-二氢吡啶基),
- 5 - $(\text{CH}_2)_3$ (1-苯并咪唑基),
- $(\text{CH}_2)_3$ (1H-1,2,3-苯并三唑-1-基),
- $(\text{CH}_2)_3$ (1H-1,2,3-苯并三唑-2-基),
- $(\text{CH}_2)_2$ (1H-1,2,3-苯并三唑-1-基),
- $(\text{CH}_2)_2$ (1H-1,2,3-苯并三唑-2-基),
- 10 - $(\text{CH}_2)_3$ (3,4-二氢-1(2H)-喹啉基),
- $(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})$ (4-氟-苯基),
- $(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (4-氟-苯基),
- CH_2CH_2 (3-吡啶基),
- CH_2CH_2 (1-苯邻二甲酰亚胺基),
- 15 - $(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (甲基)(甲氧基),
- $(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2$ (乙基),
- $(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})$ (苯基),
- $(\text{CH}_2)_4$ (环己基),
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}$ (苯基) $_2$,
- 20 - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ (苯基) $_2$,
- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CMe}$ (4-F-苯基),
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}$ (4-氟-苯基) $_2$,
- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ (4-氟-苯基) $_2$,
- $(\text{CH}_2)_2$ (2,3-二氢-1H-茚-2-基),
- 25 - $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (2-NH $_2$ -苯基),
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (2-NH $_2$ -5-F-苯基),
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (2-NH $_2$ -4-F-苯基),
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})$ (2-NH $_2$ -3-F-苯基),

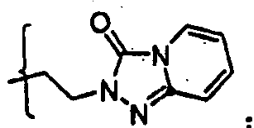
- $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}_2\text{-4-Cl-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}_2\text{-4-OH-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}_2\text{-4-Br-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(1\text{H-吡唑-3-基}),$
5 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-1H-吡唑-3-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(7\text{-F-1H-吡唑-3-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-Cl-1H-吡唑-3-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-Br-1H-吡唑-3-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHMe-苯基}),$
10 $-(\text{CH}_2)_3(1\text{-苯并噻吩-3-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-F-1H-吡啶-1-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-1H-吡啶-1-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-F-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}),$
15 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-F-1H-吡啶-3-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-1H-吡啶-3-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-1H-吡啶-3-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(9\text{H-嘌呤-9-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(7\text{H-嘌呤-7-基}),$
20 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-F-1H-吡唑-3-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}\text{SO}_2\text{Me-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHC}(=\text{O})\text{Me-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHC}(=\text{O})\text{Me-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHCO}_2\text{Et-4-F-苯基}),$
25 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHC}(=\text{O})\text{NH}\text{Et-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHCHO-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-OH-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-MeS-4-F-苯基}),$



5



，和



- 10 R⁷、R⁸和R⁹，在每次出现时，独立选自氢、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、硝基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、甲基C(=O)-、乙基C(=O)-、丙基C(=O)-、异丙基C(=O)-、甲基C(=O)NH-、乙基C(=O)NH-、丙基C(=O)NH-、异丙基C(=O)NH-、甲基氨基-、乙基氨基-、丙基氨基-和异丙基氨基-，

条件是 R⁷、R⁸ 和 R⁹ 中的两个独立选自氢、氟、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基和三氟甲氧基；

R^{10A}选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、苄基、2-氯苄基、2-

5 氟苄基、2-溴苄基、2-甲基苄基、2-三氟甲基苄基、2-甲氧基苄基、
2-三氟甲氧基苄基、3-氯苄基、3-氟苄基、3-溴苄基、3-甲基苄基、
3-三氟甲基苄基、3-甲氧基苄基、3-三氟甲氧基苄基、4-氯苄基、
4-氟苄基、4-溴苄基、4-甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-甲氧基苄
基和 4-三氟甲氧基苄基;

m 为 1 或 2; 和

n 为 1 或 2。

15. 一种权利要求 1 的化合物选自在表 1 中公开的化合物。

10 16. 一种药用组合物包含药学上可接受的载体和治疗有效量的权
利要求 1-15 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

17. 一种用于治疗患有与 5HT_{2C} 受体调节有关的疾病的人的方法，该方法包括给予需要的患者治疗有效量的权利要求 1-8 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

15 18. 一种用于治疗患有与 5HT_{2C} 受体调节有关的疾病的人的权利
要求 17 的方法，其中所述化合物为 5HT_{2C} 激动剂。

19. 一种用于治疗患有与 5HT_{2A} 受体调节有关的疾病的人的方法，该方法包括给予需要的患者治疗有效量的权利要求 1 或 9-14 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

20 20. 一种用于治疗患有与 5HT_{2A} 受体调节有关的疾病的人的权利
要求 19 的方法，其中所述化合物为 5HT_{2A} 拮抗剂。

21. 一种用于治疗肥胖症的方法，该方法包括给予需要其的患者治疗有效量的权利要求 1-15 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

25 22. 一种用于治疗精神分裂症的方法，该方法包括给予需要的患
者治疗有效量的权利要求 1-15 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

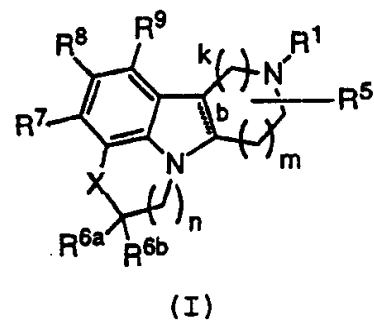
23. 一种用于治疗抑郁症的方法，该方法包括给予需要的患者治疗有效量的权利要求 1-15 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

说明书

取代的杂环稠合 γ -咔啉

5 发明领域

本发明涉及结构式(I)代表的某些新化合物或其药学上可接受的盐的形式:



其中 R^1 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、X、b、k、m 和 n 以及短划线
 10 在本发明中说明。本发明还涉及含作为活性组分的这些新化合物的
 药用制剂，以及该新化合物及其制剂在治疗某些疾病中的用途。本
 发明化合物是 5-羟色胺激动剂和拮抗剂，可用于控制或预防中枢神
 经系统疾病，包括肥胖症、焦虑症、抑郁症、精神病、精神分裂症、
 睡眠障碍、性功能障碍、偏头痛、与头痛有关的症状、社会恐怖症
 15 和胃肠道疾病，如胃肠道动力功能障碍。

发明背景

5-HT₂ 受体调节作用与多种疾病和疗法之间存在着显著的关联
 关系。迄今为止，已鉴定了 5-HT₂ 受体类别的三种亚型，5-HT_{2A}、
 20 5-HT_{2B} 和 5-HT_{2C}。早在二十世纪九十年代初以前，将 5-HT_{2C} 和
 5-HT_{2A} 受体分别称为 5-HT_{1C} 和 5-HT₂。

5-HT₂ 受体的激动作用或拮抗作用，无论是选择性或非选择性，
 都与多种中枢神经系统(CNS)疾病的治疗有关。已证实对 5-HT₂ 受体

具有亲和力的配体具有多种生理和行为作用 (Trends in Pharmacological Sciences, 11, 181, 1990)。近来已有大量文章报道 5-羟色胺能活性对抗抑郁症药物作用方式的影响。已成功研制出作为抗抑郁症药物的能增加 CNS 中 5-羟色胺整体基础水平的化合物。5-羟色胺选择性重摄取抑制剂(SSRI)可通过增加神经突触中存在的 5-羟色胺的量来起作用。但是这些突破性的治疗并不是无副作用的, 并延迟起效(Leonard, J. Clin. Psychiatry, 54(增), 3, 1993)。由于 SSRIs 的作用机理, 它们影响多种 5-羟色胺受体亚型的活性。这种 5-羟色胺受体家族的非特异性调节作用很可能在副作用上起着主要作用。另外, 这些化合物一般对多种 5-羟色胺受体以及多种其它单胺神经递质和损害受体具有高度的亲和性。除去某些受体的交叉反应将可供考察和研制具有改善副作用性质的有效治疗配体之用。

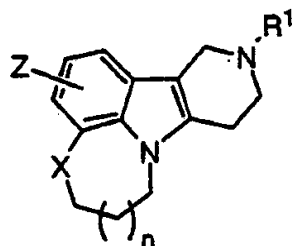
在许多疾病治疗中, 有充分的证据支持选择性 5-HT₂ 受体配体的作用。5-HT₂ 受体的调节作用一直与精神分裂症和精神病的治疗有关(Ugedo, L.等, Psychopharmacology, 98, 45, 1989)。情绪、行为和幻觉产生受边缘系统和大脑皮层中的 5-HT₂ 受体影响。下丘脑的 5-HT₂ 受体调节作用可影响食欲、体温调节、睡眠、性行为、运动活性和神经内分泌功能(Hartig, P.等, Annals New York Academy of Science, 149, 159)。还有证据表明 5-HT₂ 受体可介导活动减退、影响大鼠摄食并能调节阴茎勃起(Psychopharmacology, 101, 57, 1990)。

对 5-HT_{2B} 受体呈现选择性的化合物可用于治疗如胃窦电活动亢进、与刺激性肠疾病有关的肠运动过度、便秘、消化不良以及其它外周介导的疾病。

已表明 5-HT_{2A} 拮抗剂可有效治疗精神分裂症、焦虑症、抑郁症和偏头痛(Koek, W., Neuroscience and Behavioral reviews, 16, 95, 1996)。除有益的抑制精神的作用外, 传统的精神抑制药一般可引起急性锥体外副作用和神经内分泌失调。这些化合物一般具有明显的多巴胺 D₂ 受体亲和力(以及其它损害受体亲和力), 其一般与锥体

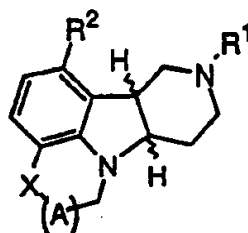
束外症状和迟发性运动障碍有关，因此可降低其作为治疗精神分裂症和有关疾病的一线药物的作用。具有较强选择性的化合物意味着可能改善对中枢系统疾病的治疗。

U.S.专利号 3,914,421、4,013,652、4,115,577、4,183,936 和 4,236,607 公开下式的吡啶并吡咯并苯并杂环化合物：



其中 X 为 O、S、S(=O)或 SO₂；n 为 0 或 1；R¹ 为多种碳取代基，且 Z 为 H 的单取代基、甲基或氯。

U.S.专利号 4,219,550 公开下式的吡啶并吡咯并苯并杂环化合物：



其中 X 为 O 或 S，R¹ 为 C₁₋₄ 烷基或环丙基；R² 为 H、CH₃、OCH₃、Cl、Br、F 或 CF₃；且(A)为 -CH₂-、-CH(CH₃)-或 -CH₂CH₂-。

发明概述

本发明的一个目的是提供新的化合物或其药学上可接受的盐或前药，其用作 5HT₂ 受体，更具体地讲是 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体的激动剂或拮抗剂。

本发明的另一个目的是提供包含药学上可接受的载体和治疗有效量的至少一种本发明化合物或其药学上可接受的盐或前药形式的药用组合物。

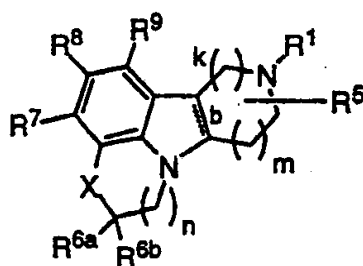
本发明的另一个目的是提供用于治疗以下中枢神经系统疾病的方法，包括：肥胖症、焦虑症、抑郁症、精神病、精神分裂症、睡

眠障碍和性功能障碍、偏头痛和与头痛有关的其它症状、社会恐怖症和胃肠道疾病例如胃肠道动力功能障碍，该方法包括给予需要此种治疗的宿主治疗有效量的至少一种本发明的化合物或其药学上可接受的盐或前药形式。更具体地讲，本发明提供用于治疗肥胖症、

5

焦虑症、抑郁症或精神分裂症的方法。

从以下详细的描述中将显然易见的这些和其它的目的已由发明人的发现而达到，该发现为式(I)化合物或其药学上可接受的盐或前药形式是有效的 5-HT₂ 受体激动剂或拮抗剂：



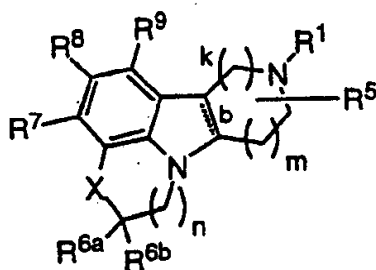
(I)

其中 R¹、R⁵、R^{6a}、R^{6b}、R⁷、R⁸、R⁹、X、b、k、m 和 n 如下定义。

10

实施方案的详细描述

因此，在第一个实施方案中，本发明提供式(I)的新化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐形式



(I)

15

其中：

b 为单键或双键；

X 为 -CHR¹⁰-、-C(=O)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NR^{10A}-、-

$C(=O)NR^{10A}$ -或- $NR^{10A}C(=O)-$;

R^1 选自

H,

$C(=O)R^2$,

5 $C(=O)OR^2$,

C_{1-8} 烷基,

C_{2-8} 链烯基,

C_{2-8} 炔基,

C_{3-7} 环烷基,

10 用 Z 取代的 C_{1-6} 烷基,

用 Z 取代的 C_{2-6} 链烯基,

用 Z 取代的 C_{2-6} 炔基,

用 Z 取代的 C_{3-6} 环烷基,

用 Z 取代的芳基,

15 包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所述杂环环系由 Z 取代;

用 Y 取代的 C_{1-3} 烷基,

用 Y 取代的 C_{2-3} 链烯基,

用 Y 取代的 C_{2-3} 炔基,

20 用 0-2 个 R^2 取代的 C_{1-6} 烷基,

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-6} 链烯基,

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-6} 炔基,

用 0-2 个 R^2 取代的芳基, 和

包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所

25 述杂环环系由 0-2 个 R^2 取代;

Y 选自

用 Z 取代的 C_{3-6} 环烷基,

用 Z 取代的芳基,

包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系，所述杂环环系由 Z 取代；

用-(C₁₋₃烷基)-Z 取代的 C₃₋₆ 环烷基，

用-(C₁₋₃烷基)-Z 取代的芳基，和

5 包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系，所述杂环环系由-(C₁₋₃烷基)-Z 取代；

Z 选自 H，

-CH(OH)R²，

-C(亚乙二氧基)R²，

10 -OR²，

-SR²，

-NR²R³，

-C(O)R²，

-C(O)NR²R³，

15 -NR³C(O)R²，

-C(O)OR²，

-OC(O)R²，

-CH(=NR⁴)NR²R³，

-NHC(=NR⁴)NR²R³，

20 -S(O)R²，

-S(O)₂R²，

-S(O)₂NR²R³ 和 -NR³S(O)₂R²；

R²，在每次出现时，独立选自

C₁₋₄ 烷基，

25 C₂₋₄ 链烯基，

C₂₋₄ 炔基，

C₃₋₆ 环烷基，

用 0-5 个 R⁴² 取代的苯基，

用 0-3 个 R^{41} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和

用 0-3 个 R^{41} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

R^3 , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基;

5 或者, R^2 和 R^3 结合形成由 -O- 或 -N(R^4)- 任选取代的 5- 或 6- 元环;

R^4 , 在每次出现时, 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

R^5 为 H 或 C_{1-4} 烷基;

R^{6a} 和 R^{6b} , 在每次出现时, 独立选自

H、-OH、-NR⁴⁶R⁴⁷、-CF₃、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4}

10 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基, 和

用 0-3 个 R^{44} 取代的芳基;

R^7 和 R^9 , 在每次出现时, 独立选自

H、卤代基、-CF₃、-OCF₃、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁴⁶R⁴⁷、 C_{1-8}

烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、(C_{1-4}

15 卤代烷基)氧基、

用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基,

用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

20 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

OR¹²、SR¹²、NR¹²R¹³、C(O)R¹³、C(O)NR¹²R¹³、NR¹⁴C(O)R¹²、

C(O)OR¹²、OC(O)R¹²、OC(O)OR¹²、CH(=NR¹⁴)NR¹²R¹³、

NHC(=NR¹⁴)NR¹²R¹³、S(O)R¹²、S(O)₂R¹²、S(O)NR¹²R¹³、

25 S(O)₂NR¹²R¹³、NR¹⁴S(O)R¹² 和 NR¹⁴S(O)₂R¹²;

R^8 选自

H、卤代基、-CF₃、-OCF₃、-OH、-CN、-NO₂,

C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、(C_{1-4}

卤代烷基)氧基,

用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基,

用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

5 用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{12}$ 、

$C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、 $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、

10 $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)NR^{12}R^{13}$ 、

$S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 和 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$;

R^{10} 选自 H、OH,

用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{1-6} 烷基,

用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{2-6} 链烯基,

15 用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{2-6} 炔基, 和

C_{1-6} 烷氧基;

R^{10A} 选自 H,

用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{1-6} 烷基,

用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{2-6} 链烯基,

20 用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{2-6} 炔基, 和

C_{1-6} 烷氧基;

R^{10B} 选自

C_{1-4} 烷氧基,

C_{3-6} 环烷基,

25 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的苯基, 和

用 0-2 个 R^{44} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系;

R^{11} 选自

H、卤代基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$,

C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基,

5 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{12}$ 、

10 $C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、 $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、

$NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)NR^{12}R^{13}$ 、

$S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 和 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$;

R^{12} , 在每次出现时, 独立选自

C_{1-4} 烷基,

15 C_{2-4} 链烯基,

C_{2-4} 炔基,

C_{3-6} 环烷基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和

20 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

R^{13} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基;
或者, R^{12} 和 R^{13} 结合形成由 -O- 或 -N(R^4)- 任选取代的 5- 或 6- 元环;

R^{14} , 在每次出现时, 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

25 R^{31} , 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 和 C_{1-4} 烷基;

R^{33} , 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、CN、 NO_2 、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 卤

代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基-氧基-、 C_{1-4} 烷氧基-、 C_{1-4} 烷硫基-、 C_{1-4} 烷基- $C(=O)$ -和 C_{1-4} 烷基- $C(=O)NH$ -;

R^{41} , 在每次出现时, 独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 NO_2 、CN、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基

用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-3 个 R^{42} 取代的芳基, 和

用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

R^{42} , 在每次出现时, 独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}SO_2R^{45}$ 、 $NR^{46}COR^{45}$ 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 NO_2 、CN、 $CH(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$,

C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基, 用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-3 个 R^{44} 取代的芳基, 和

用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

R^{43} 为由 0-3 个 R^{44} 取代的 C_{3-6} 环烷基或芳基;

R^{44} , 在每次出现时, 独立选自 H、卤代基、-OH、 $NR^{46}R^{47}$ 、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、- CF_3 、- OCF_3 、-CN、- NO_2 、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基;

R^{45} 为 C_{1-4} 烷基;

R^{46} , 在每次出现时, 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

R^{47} , 在每次出现时, 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

k 为 1 或 2;

m 为 0、1、2 或 3;

n 为 0、1 或 2;

条件是当 m 为 0 时, 那么 k 为 1;

条件是当 b 为双键; n 为 1 或 2; m 为 1; k 为 1; X 为 -O-、-S-、-S(=O)-

或-SO₂-; 且三个取代基 R⁷、R⁸和 R⁹由 i)三个氢, ii)两个氢和一个氯, 或 iii)两个氢和一个甲基组成时, 那么 R¹必须包含取代基 Z 或 Y;

条件是当 b 为双键; n 为 0 或 1; m 为 1; k 为 1; X 为-CH₂-, 且 R¹为氢、C₁₋₆烷基或苄基时, 那么 R⁷、R⁸和 R⁹其中的一个必须不为氢、
5 卤代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或三氟甲基;

条件是当 b 为单键; n 为 1 或 2; m 为 1; k 为 1; X 为 O 或 S; 且 R¹为 C₁₋₄烷基或环丙基时, 那么 R⁸为非 H 的取代基;

条件是当 R⁶或 R^{6a}为 NH₂时, 那么 X 不为-CH(R¹⁰); 和

条件是当 n=0 时, 那么 R⁶或 R^{6a}不为 NH₂或-OH.

10 在本发明的另一个实施方案中,

X 为-CHR¹⁰-, -C(=O)-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -C(=O)NH- 或-NHC(=O)-;

R¹选自

H,

15 C(=O)R²,

C(=O)OR²,

C₁₋₈烷基,

C₂₋₈链烯基,

C₂₋₈炔基,

20 C₃₋₇环烷基,

用 Z 取代的 C₁₋₆烷基,

用 Z 取代的 C₂₋₆链烯基,

用 Z 取代的 C₂₋₆炔基,

用 Z 取代的 C₃₋₆环烷基,

25 用 Z 取代的芳基,

包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所述杂环环系由 Z 取代;

用 Y 取代的 C₁₋₃烷基,

用 Y 取代的 C_{2-3} 链烯基,

用 Y 取代的 C_{2-3} 炔基,

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{1-6} 烷基,

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-6} 链烯基,

5 用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-6} 炔基,

用 0-2 个 R^2 取代的芳基, 和

包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所

述杂环环系由 0-2 个 R^2 取代;

Y 选自

10 用 Z 取代的 C_{3-6} 环烷基,

用 Z 取代的芳基,

包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所

述杂环环系由 Z 取代;

用 $-(C_{1-3} \text{ 烷基})-Z$ 取代的 C_{3-6} 环烷基

15 用 $-(C_{1-3} \text{ 烷基})-Z$ 取代的芳基, 和

包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所

述杂环环系由 $-(C_{1-3} \text{ 烷基})-Z$ 取代;

Z 选自 H,

$-\text{CH}(\text{OH})R^2$,

20 $-\text{C}(\text{亚乙二氧基})R^2$,

$-\text{OR}^2$,

$-\text{SR}^2$,

$-\text{NR}^2R^3$,

$-\text{C}(\text{O})R^2$,

25 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2R^3$,

$-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})R^2$,

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$,

$-\text{OC}(\text{O})R^2$,

-CH(=NR⁴)NR²R³,

-NHC(=NR⁴)NR²R³,

-S(O)R²,

-S(O)₂R²,

5 -S(O)₂NR²R³ 和 -NR³S(O)₂R²;

R², 在每次出现时, 独立选自

卤代基,

C₁₋₃ 卤代烷基,

C₁₋₄ 烷基,

10 C₂₋₄ 链烯基,

C₂₋₄ 炔基,

C₃₋₆ 环烷基,

用 0-5 个 R⁴² 取代的芳基,

用 0-3 个 R⁴¹ 取代的 C₃₋₁₀ 碳环残基, 和

15 用 0-3 个 R⁴¹ 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

R³, 在每次出现时, 独立选自

H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 链烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₁₋₄ 烷氧基;

或者, R² 和 R³ 结合形成由 -O- 或 -N(R⁴)- 任选取代的 5- 或 6- 元环;

20 R⁴, 在每次出现时, 独立选自 H 和 C₁₋₄ 烷基;

R⁵ 为 H 或 C₁₋₄ 烷基;

R^{6a} 和 R^{6b}, 在每次出现时, 独立选自

H、-OH、-NR⁴⁶R⁴⁷、-CF₃、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 链烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基, 和

25 用 0-3 个 R⁴⁴ 取代的芳基;

R⁷ 和 R⁹, 在每次出现时, 独立选自

H、卤代基、-CF₃、-OCF₃、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁴⁶R⁴⁷、C₁₋₈

烷基、C₂₋₈ 链烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₈ 烷氧基、(C₁₋₄

卤代烷基)氧基、

用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基,

用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

5 用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、

$NR^{14}C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、

10 $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、

$S(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ 、

$NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ 和 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^8 选自

H、卤代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$,

15 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、(C_{1-4} 卤代烷基)氧基,

用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基,

用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 链烯基,

20 用 0-1 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 炔基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

25 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、

$NR^{14}C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、

$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、

$S(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ 、

$\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 和 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$;

$\text{R}^{10\text{A}}$ 选自 H,

用 0-1 个 $\text{R}^{10\text{B}}$ 取代的 C_{1-6} 烷基,

用 0-1 个 $\text{R}^{10\text{B}}$ 取代的 C_{2-6} 链烯基,

5 用 0-1 个 $\text{R}^{10\text{B}}$ 取代的 C_{2-6} 炔基, 和

C_{1-6} 烷氧基;

$\text{R}^{10\text{B}}$ 选自

C_{1-4} 烷氧基,

C_{3-6} 环烷基,

10 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的苯基, 和

用 0-2 个 R^{44} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系;

R^{11} 选自

15 H、卤代基、 $-\dot{\text{C}}\text{F}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$,

C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

20 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

OR^{12} 、 SR^{12} 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、

$\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、

$\text{CH}(=\text{NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NHC}(=\text{NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、

25 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、

$\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 和 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$;

R^{12} , 在每次出现时, 独立选自

用 0-1 个 $\text{R}^{12\text{a}}$ 取代的 C_{1-4} 烷基,

- 用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 链烯基,
- 用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 炔基,
- 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-6} 环烷基,
- 用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基;
- 5 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和
- 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
- 元杂环环系;
- R^{12a} , 在每次出现时, 独立选自
- 用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基;
- 10 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和
- 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
- 元杂环环系;
- R^{13} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基;
- 或者, R^{12} 和 R^{13} 结合形成由 -O- 或 -N(R^{14})- 任选取代的 5- 或 6- 元环;
- 15 或者, 当 R^{12} 和 R^{13} 连接于 N 时, 可结合形成包含 1-3 个选自 N、O
- 和 S 的杂原子的 9- 或 10- 元双环杂环环系, 其中所述双环杂环环
- 系为不饱和的或部分饱和的, 其中所述双环杂环环系由 0-3 个 R^{16}
- 取代;
- R^{14} , 在每次出现时, 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;
- 20 R^{15} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基;
- R^{16} , 在每次出现时, 独立选自
- H、OH、卤代基、CN、 NO_2 、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 $-C(=O)H$ 、
- C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基-
- 氧基- 和 C_{1-3} 烷氧基-;
- 25 R^{31} , 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$
- 和 C_{1-4} 烷基;
- R^{33} , 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、CN、 NO_2 、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、
- $NR^{46}R^{47}$ 、 $-C(=O)H$ 、

- C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、
 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基-氧基-、
 C_{1-4} 烷氧基-、
 C_{1-4} 烷基硫基-、 C_{1-4} 烷基-C(=O)-、 C_{1-4} 烷基-C(=O)NH-、
5 C_{1-4} 烷基-OC(=O)-、
 C_{1-4} 烷基-C(=O)O-、 C_{3-6} 环烷基-氧基-、 C_{3-6} 环烷基甲基-氧基-；
用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C_{1-6} 烷基；和
用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C_{2-6} 链烯基；
 R^{41} ，在每次出现时，独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、
10 $NR^{46}R^{47}$ 、 NO_2 、CN、=O；
 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基
用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基，
用 0-3 个 R^{42} 取代的芳基，和
用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
15 元杂环环系；
 R^{42} ，在每次出现时，独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、
 SOR^{45} 、 SR^{45} 、 $NR^{46}SO_2R^{45}$ 、 $NR^{46}COR^{45}$ 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 NO_2 、CN、
 $CH(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ ，
 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基，
20 用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基，
用 0-3 个 R^{44} 取代的芳基，和
用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
元杂环环系；
 R^{43} 为由 0-3 个 R^{44} 取代的 C_{3-6} 环烷基或芳基；
25 R^{44} ，在每次出现时，独立选自 H、卤代基、-OH、 $NR^{46}R^{47}$ 、 CO_2H 、
 SO_2R^{45} 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基；
 R^{45} 为 C_{1-4} 烷基；
 R^{46} ，在每次出现时，独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基；

R^{47} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 和 $-C(=O)H$;

k 为 1 或 2;

m 为 0、1 或 2;

5 n 为 1、2 或 3;

条件是当 m 为 0 或 1 时, 那么 k 为 1 或 2;

条件是当 m 为 2 时, 那么 k 为 1;

条件是当 $n=0$ 时, 那么 R^6 或 R^{6a} 不为 NH_2 或 $-OH$ 。

[2] 在本发明一个优选的实施方案中,

10 X 为 $-NR^{10A}$ 、 $-C(=O)NR^{10A}$ 或 $-NR^{10A}C(=O)-$;

R^1 选自

H,

$C(=O)R^2$,

$C(=O)OR^2$,

15 C_{1-8} 烷基,

C_{2-8} 链烯基,

C_{2-8} 炔基,

C_{3-7} 环烷基,

用 Z 取代的 C_{1-6} 烷基,

20 用 Z 取代的 C_{2-6} 链烯基,

用 Z 取代的 C_{2-6} 炔基,

用 Z 取代的 C_{3-6} 环烷基,

用 Z 取代的芳基,

包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所

25 述杂环环系由 Z 取代;

用 Y 取代的 C_{1-3} 烷基,

用 Y 取代的 C_{2-3} 链烯基,

用 Y 取代的 C_{2-3} 炔基,

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{1-6} 烷基,

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-6} 链烯基,

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-6} 炔基,

用 0-2 个 R^2 取代的芳基, 和

- 5 包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所述杂环环系由 0-2 个 R^2 取代;

Y 选自

用 Z 取代的 C_{3-6} 环烷基,

用 Z 取代的芳基,

- 10 包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所述杂环环系由 Z 取代;

用 $-(C_{1-3} \text{ 烷基})-Z$ 取代的 C_{3-6} 环烷基,

用 $-(C_{1-3} \text{ 烷基})-Z$ 取代的芳基, 和

- 15 包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所述杂环环系由 $-(C_{1-3} \text{ 烷基})-Z$ 取代;

Z 选自 H,

$-\text{CH}(\text{OH})R^2$,

$-\text{C}(\text{亚乙二氧基})R^2$,

$-\text{OR}^2$,

- 20 $-\text{SR}^2$,

$-\text{NR}^2R^3$,

$-\text{C}(\text{O})R^2$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2R^3$,

$-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})R^2$,

- 25 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$,

$-\text{OC}(\text{O})R^2$,

$-\text{CH}(=\text{NR}^4)\text{NR}^2R^3$,

$-\text{NHC}(=\text{NR}^4)\text{NR}^2R^3$,

-S(O)R²,
 -S(O)₂R²,
 -S(O)₂NR²R³ 和 -NR³S(O)₂R²;

R², 在每次出现时, 独立选自

- 5 卤代基,
 C₁₋₃ 卤代烷基,
 C₁₋₄ 烷基,
 C₂₋₄ 链烯基,
 C₂₋₄ 炔基,

- 10 C₃₋₆ 环烷基,
 用 0-5 个 R⁴² 取代的芳基,
 用 0-3 个 R⁴¹ 取代的 C₃₋₁₀ 碳环残基, 和
 用 0-3 个 R⁴¹ 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 元杂环环系;

- 15 R³, 在每次出现时, 独立选自

H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 链烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₁₋₄ 烷氧基;
 或者, R² 和 R³ 结合形成由 -O- 或 -N(R⁴)- 任选取代的 5- 或 6- 元环;
 R⁴, 在每次出现时, 独立选自 H 和 C₁₋₄ 烷基;
 R⁵ 为 H 或 C₁₋₄ 烷基;

- 20 R^{6a} 和 R^{6b}, 在每次出现时, 独立选自

H、-OH、-NR⁴⁶R⁴⁷、-CF₃、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 链烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄
 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基, 和
 用 0-3 个 R⁴⁴ 取代的芳基;

R⁷ 和 R⁹, 在每次出现时, 独立选自

- 25 H、卤代基、-CF₃、-OCF₃、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁴⁶R⁴⁷、C₁₋₈
 烷基、C₂₋₈ 链烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₈ 烷氧基、(C₁₋₄
 卤代烷基)氧基、
 用 0-2 个 R³³ 取代的 C₃₋₁₀ 环烷基,

用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、

$NR^{14}C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、

$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、

$S(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ 、

$NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ 和 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^8 选自

H、卤代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$,

C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、(C_{1-4} 卤代烷基)氧基,

用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基,

用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 链烯基,

用 0-1 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 炔基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、

$NR^{14}C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、

$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、

$S(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ 、

$NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ 和 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^{10A} 选自 H,

用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{1-6} 烷基,
 用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{2-6} 链烯基,
 用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{2-6} 炔基, 和
 C_{1-6} 烷氧基;

5 R^{10B} 选自

C_{1-4} 烷氧基,
 C_{3-6} 环烷基,
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,
 用 0-3 个 R^{33} 取代的苯基, 和

10 用 0-2 个 R^{44} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系;

R^{11} 选自

H、卤代基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$,
 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-10}
 15 环烷基,
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,
 用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,
 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 元杂环环系;

20 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、
 $NR^{14}C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、
 $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、
 $S(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ 、
 $NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ 和 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

25 R^{12} , 在每次出现时, 独立选自

用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{1-4} 烷基,
 用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 链烯基,
 用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 炔基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-6} 环烷基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基;

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

5

R^{12a} , 在每次出现时, 独立选自

用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基;

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

10

R^{13} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基;
或者, R^{12} 和 R^{13} 结合形成由 -O- 或 -N(R^{14})- 任选取代的 5- 或 6- 元环;

或者, 当 R^{12} 和 R^{13} 连接于 N 时, 可结合形成包含 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 9- 或 10- 元双环杂环环系, 其中所述双环杂环环系为
不饱和的或部分饱和的, 其中所述双环杂环环系由 0-3 个 R^{16} 取代;

15

R^{14} , 在每次出现时, 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

R^{15} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基;

R^{16} , 在每次出现时, 独立选自

H、OH、卤代基、CN、 NO_2 、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 $-C(=O)H$ 、
 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-3} 卤代烷基-
氧基- 和 C_{1-3} 烷氧基-;

20

R^{31} , 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$
和 C_{1-4} 烷基;

R^{33} , 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、CN、 NO_2 、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、
 $NR^{46}R^{47}$ 、 $-C(=O)H$,

25

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、

C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基-氧基-、

C_{1-4} 烷氧基-、

- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-4} 烷基- $C(=O)NH-$ 、
 C_{1-4} 烷基- $OC(=O)-$ 、
 C_{1-4} 烷基- $C(=O)O-$ 、 C_{3-6} 环烷基-氧基-、 C_{3-6} 环烷基甲基-氧基-;
 用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C_{1-6} 烷基; 和
 5 用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C_{2-6} 链烯基;
 R^{41} , 在每次出现时, 独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、
 $NR^{46}R^{47}$ 、 NO_2 、CN、 $=O$;
 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基
 用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基,
 10 用 0-3 个 R^{42} 取代的芳基, 和
 用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 元杂环环系;
 R^{42} , 在每次出现时, 独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、
 SOR^{45} 、 SR^{45} 、 $NR^{46}SO_2R^{45}$ 、 $NR^{46}COR^{45}$ 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 NO_2 、CN、
 15 $CH(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$,
 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基,
 用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基,
 用 0-3 个 R^{44} 取代的芳基, 和
 用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 20 元杂环环系;
 R^{43} 为由 0-3 个 R^{44} 取代的 C_{3-6} 环烷基或芳基;
 R^{44} , 在每次出现时, 独立选自 H、卤代基、 $-OH$ 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 CO_2H 、
 SO_2R^{45} 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基;
 R^{45} 为 C_{1-4} 烷基;
 25 R^{46} , 在每次出现时, 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;
 R^{47} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-$
 $SO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 和 $-C(=O)H$;
 k 为 1 或 2;

m 为 0、1 或 2;

n 为 1、2 或 3;

条件是当 m 为 0 或 1 时, 那么 k 为 1 或 2;

条件是当 m 为 2 时, 那么 k 为 1;

5 条件是当 n=0 时, 那么 R^6 或 R^{6a} 不为 NH_2 或 $-OH$ 。

[3] 在本发明另一个优选的实施方案中,

X 为 $-NR^{10A}-$ 、 $-C(=O)NH-$ 或 $-NHC(=O)-$;

R^1 选自

H,

10 $C(=O)R^2$,

$C(=O)OR^2$,

C_{1-8} 烷基,

C_{2-8} 链烯基,

C_{2-8} 炔基,

15 C_{3-7} 环烷基,

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{1-6} 烷基,

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-6} 链烯基,

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-6} 炔基,

用 0-2 个 R^2 取代的芳基, 和

20 包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所述杂环环系由 0-2 个 R^2 取代;

R^2 , 在每次出现时, 独立选自

F、Cl、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 ,

C_{1-4} 烷基,

25 C_{2-4} 链烯基,

C_{2-4} 炔基,

C_{3-6} 环烷基,

用 0-5 个 R^{42} 取代的苯基;

用 0-3 个 R^{41} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和

用 0-3 个 R^{41} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

R^5 为 H、甲基、乙基、丙基或丁基;

5 R^{6a} 选自

H、-OH、-NR⁴⁶R⁴⁷、-CF₃,

C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基, 和

用 0-3 个 R^{44} 取代的芳基;

R^{6b} 为 H;

10 R^7 和 R^9 , 在每次出现时, 独立选自

H、卤代基、-CF₃、-OCF₃、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁴⁶R⁴⁷、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、(C_{1-4} 卤代烷基)氧基,

用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基,

15 用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

20 OR¹²、SR¹²、NR¹²R¹³、C(O)H、C(O)R¹²、C(O)NR¹²R¹³、

NR¹⁴C(O)R¹²、C(O)OR¹²、OC(O)R¹²、OC(O)OR¹²、

CH(=NR¹⁴)NR¹²R¹³、NHC(=NR¹⁴)NR¹²R¹³、S(O)R¹²、S(O)₂R¹²、

S(O)NR¹²R¹³、S(O)₂NR¹²R¹³、NR¹⁴S(O)R¹²、NR¹⁴S(O)₂R¹²、

NR¹²C(O)R¹⁵、NR¹²C(O)OR¹⁵、NR¹²S(O)₂R¹⁵ 和 NR¹²C(O)NHR¹⁵;

25 R^8 选自

H、卤代基、-CF₃、-OCF₃、-OH、-CN、-NO₂,

C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、(C_{1-4} 卤代烷基)氧基,

用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基,

用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 链烯基,

用 0-1 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 炔基,

5 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、

10 $NR^{14}C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、

$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、

$S(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ 、

$NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ 和 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^{10A} 选自 H,

15 用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{1-6} 烷基,

用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{2-6} 链烯基,

用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{2-6} 炔基, 和

C_{1-6} 烷氧基;

R^{10B} 选自

20 C_{1-4} 烷氧基,

C_{3-6} 环烷基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的苯基, 和

用 0-2 个 R^{44} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子

25 的 5-6 元杂环环系;

R^{11} 选自

H、卤代基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$,

C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-10}

环烷基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、

$NR^{14}C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、

$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、

$S(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ 、

10 $NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ 和 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^{12} , 在每次出现时, 独立选自

用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 链烯基,

用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 炔基,

15 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-6} 环烷基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基;

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

20 R^{12a} , 在每次出现时, 独立选自

用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基;

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

25 R^{13} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基;

或者, R^{12} 和 R^{13} 结合形成由 -O- 或 -N(R^{14})- 任选取代的 5- 或 6- 元环;

或者, 当 R^{12} 和 R^{13} 连接于 N 时, 可结合形成包含 1-3 个选自 N、O

和 S 的杂原子的 9- 或 10- 元双环杂环环系, 其中所述双环杂环环



系为不饱和的或部分饱和的,其中所述双环杂环环系由 0-3 个 R^{16} 取代;

R^{14} , 在每次出现时, 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

R¹⁵, 在每次出现时, 独立选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 链烯基和 C₂₋₄ 炔基;

5 R^{16} , 在每次出现时, 独立选自

H、OH、卤代基、CN、NO₂、CF₃、SO₂R⁴⁵、NR⁴⁶R⁴⁷、-C(=O)H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₃卤代烷基-氧基-和C₁₋₃烷氧基-;

10 R^{31} , 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 和 C_{1-4} 烷基;

R^{33} , 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、CN、 NO_2 、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 $-C(=O)H$,

C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 炔基、

C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基-氧基-

15 C₁₋₄ 烷氧基-,

C₁₋₄ 烷基硫基-, C₁₋₄ 烷基-C(=O)-, C₁₋₄ 烷基-C(=O)NH-,

C₁₋₄ 烷基-OC(=O)-,

C₁₋₄ 烷基-C(=O)O-、C₃₋₆ 环烷基-氧基-、C₃₋₆ 环烷基甲基-氧基-;

用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C_{1-6} 烷基；和

20 用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C₂₋₆ 链烯基;

R⁴¹, 在每次出现时, 独立选自 H、CF₃、卤代基、OH、CO₂H、SO₂R⁴⁵、NR⁴⁶R⁴⁷、NO₂、CN;

C₂₋₈ 链烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基

用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{14} 烷基,

25 用 0-3 个 R^{42} 取代的芳基, 和

用 0-3 个 R⁴⁴ 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

R⁴², 在每次出现时, 独立选自 H、CF₃、卤代基、OH、CO₂H、SO₂R⁴⁵、

$\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 、 NO_2 、 CN 、 CH(=NH)NH_2 、 NHC(=NH)NH_2 ,

C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基,
用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-3 个 R^{44} 取代的芳基, 和

5 用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
元杂环体系;

R^{43} 为由 0-3 个 R^{44} 取代的 C_{3-6} 环烷基或芳基;

R^{44} , 在每次出现时, 独立选自 H、卤代基、 $-\text{OH}$ 、 $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 、 CO_2H 、
 SO_2R^{45} 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基;

10 R^{45} 为 C_{1-4} 烷基;

R^{46} , 在每次出现时, 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

R^{47} , 在每次出现时, 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

k 为 1 或 2;

m 为 0、1 或 2; 和

15 n 为 1、2 或 3。

[4] 在本发明更优选的实施方案中,

X 为 $-\text{NR}^{10A}-$;

R^1 选自

H,

20 C(=O)R^2 ,

C(=O)OR^2 ,

C_{1-6} 烷基,

C_{2-6} 链烯基,

C_{2-6} 炔基,

25 C_{3-6} 环烷基,

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-4} 链烯基, 和

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-4} 炔基;

R^2 , 在每次出现时, 独立选自

C_{1-4} 烷基,

C_{2-4} 链烯基,

C_{2-4} 炔基,

5 C_{3-6} 环烷基,

用 0-5 个 R^{42} 取代的苯基,

用 0-3 个 R^{41} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和

用 0-3 个 R^{41} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

10 R^5 为 H、甲基、乙基、丙基或丁基;

R^{6a} 选自

H、-OH、-NR⁴⁶R⁴⁷、-CF₃、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

R^{6b} 为 H;

R^7 和 R^9 , 在每次出现时, 独立选自

15 H、卤代基、-CF₃、-OCF₃、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁴⁶R⁴⁷、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、(C_{1-4} 卤代烷基)氧基,

用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基,

用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,

20 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

OR¹²、SR¹²、NR¹²R¹³、C(O)H、C(O)R¹²、C(O)NR¹²R¹³、

25 NR¹⁴C(O)R¹²、C(O)OR¹²、OC(O)R¹²、OC(O)OR¹²、

CH(=NR¹⁴)NR¹²R¹³、NHC(=NR¹⁴)NR¹²R¹³、S(O)R¹²、S(O)₂R¹²、

S(O)NR¹²R¹³、S(O)₂NR¹²R¹³、NR¹⁴S(O)R¹² 和 NR¹⁴S(O)₂R¹²;

R^8 选自

H、卤代基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$,

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、(C_{1-4} 卤代烷基)氧基,

用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基,

5 用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 链烯基,

用 0-1 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 炔基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

10 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

OR^{12} 、 SR^{12} 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、

$\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、

$\text{CH}(\text{=NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NHC}(\text{=NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、

15 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、

$\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 和 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$;

$\text{R}^{10\text{A}}$ 选自 H,

用 0-1 个 $\text{R}^{10\text{B}}$ 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-1 个 $\text{R}^{10\text{B}}$ 取代的 C_{2-4} 链烯基,

20 用 0-1 个 $\text{R}^{10\text{B}}$ 取代的 C_{2-4} 炔基, 和

C_{1-6} 烷氧基;

$\text{R}^{10\text{B}}$ 选自

C_{1-4} 烷氧基,

C_{3-6} 环烷基,

25 用 0-3 个 R^{33} 取代的苯基, 和

用 0-2 个 R^{44} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系;

R^{11} 选自

- H、卤代基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-6} 烷基，
 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基，
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，
 用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基，
 5 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系；
 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、
 $\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、
 $\text{CH}(\text{=NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NHC}(\text{=NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、
 10 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 和 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ ；
 R^{12} ，在每次出现时，独立选自
 用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{1-4} 烷基，
 用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 链烯基，
 用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 炔基，
 15 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-6} 环烷基，
 用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基；
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，和
 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系；
 20 R^{12a} ，在每次出现时，独立选自
 用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基；
 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，和
 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系；
 25 R^{13} ，在每次出现时，独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基；
 或者， R^{12} 和 R^{13} 结合形成由 -O- 或 -N(R^{14})- 任选取代的 5- 或 6- 元环；
 或者，当 R^{12} 和 R^{13} 连接于 N 时，可结合形成包含 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 9- 或 10- 元双环杂环环系，其中所述双环杂环环系为

不饱和的或部分饱和的，其中所述双环杂环环系由 0-3 个 R^{16} 取代；
 R^{14} ，在每次出现时，独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基；
 R^{15} ，在每次出现时，独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基；
 R^{16} ，在每次出现时，独立选自

5 H、OH、F、Cl、CN、 NO_2 、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 $-C(=O)H$ 、
 甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基和三氟甲氧基；

R^{31} ，在每次出现时，独立选自 H、OH、卤代基、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$
 和 C_{1-4} 烷基；

10 R^{33} ，在每次出现时，独立选自 H、OH、卤代基、CN、 NO_2 、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、
 $NR^{46}R^{47}$ 、 $-C(=O)H$ 、

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、

C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基-氧基-、

C_{1-4} 烷氧基-、

C_{1-4} 烷硫基-、 C_{1-4} 烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-4} 烷基- $C(=O)NH-$ 、

15 C_{1-4} 烷基- $OC(=O)-$ 、

C_{1-4} 烷基- $C(=O)O-$ 、 C_{3-6} 环烷基-氧基-、 C_{3-6} 环烷基甲基-氧基-；

用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C_{1-6} 烷基；和

用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C_{2-6} 链烯基；

20 R^{41} ，在每次出现时，独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、
 $NR^{46}R^{47}$ 、 NO_2 、CN、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4}
 卤代烷基

用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基，

用 0-3 个 R^{42} 取代的芳基，和

用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 25 元杂环环系；

R^{42} ，在每次出现时，独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、
 $NR^{46}R^{47}$ 、 NO_2 、CN、 $CH(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ ，

C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基，

用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-3 个 R^{44} 取代的芳基, 和

用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

5 R^{43} 为由 0-3 个 R^{44} 取代的 C_{3-6} 环烷基或芳基;

R^{44} , 在每次出现时, 独立选自 H、卤代基、-OH、 $NR^{46}R^{47}$ 、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、- CF_3 、- OCF_3 、-CN、- NO_2 、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基;

R^{45} 为 C_{1-4} 烷基;

R^{46} , 在每次出现时, 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

10 R^{47} , 在每次出现时, 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

k 为 1 或 2;

m 为 0 或 1; 和

n 为 1 或 2。

[5] 在本发明甚至更优选的实施方案中,

15 X 为 -NH-;

R^1 选自

H,

C_{1-4} 烷基,

C_{2-4} 链烯基,

20 C_{2-4} 炔基,

C_{3-4} 环烷基,

用 0-1 个 R^2 取代的 C_{1-3} 烷基,

用 0-1 个 R^2 取代的 C_{2-3} 链烯基, 和

用 0-1 个 R^2 取代的 C_{2-3} 炔基;

25 R^2 , 在每次出现时, 独立选自

C_{1-4} 烷基,

C_{2-4} 链烯基,

C_{2-4} 炔基,

C_{3-6} 环烷基,

用 0-5 个 R^{42} 取代的苯基,

用 0-3 个 R^{41} 取代的 C_{3-6} 碳环残基, 和

用 0-3 个 R^{41} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系;

5

R^5 为 H、甲基、乙基、丙基或丁基;

R^{6a} 为 H、甲基、乙基、甲氧基、-OH 或 $-CF_3$;

R^{6b} 为 H;

R^7 和 R^9 , 在每次出现时, 独立选自

10

H、卤代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、-OH、-CN、 $-NO_2$ 、 $-NR^{46}R^{47}$,

C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、(C_{1-4} 卤代烷基)氧基,

用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基,

用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,

15

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基, 和

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系;

R^8 选自

20

H、卤代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、-OH、-CN、 $-NO_2$,

C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、(C_{1-4} 卤代烷基)氧基,

用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基,

用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,

25

用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 链烯基,

用 0-1 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 炔基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系；

OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ 和 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$ ；

5 R^{11} 选自

H、卤代基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ ，

C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、(C_{1-4} 卤代烷基)氧基，

用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基，

10 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基，和

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系；

R^{12} ，在每次出现时，独立选自

15 用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{1-4} 烷基，

用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 链烯基，

用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 炔基，

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-6} 环烷基，

用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基；

20 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，和

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

R^{12a} ，在每次出现时，独立选自

用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基；

25 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，和

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

R^{13} ，在每次出现时，独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基；

或者, R^{12} 和 R^{13} 结合形成由 -O- 或 -N(R^{14})- 任选取代的 5- 或 6- 元环;
 或者, 当 R^{12} 和 R^{13} 连接于 N 时, 可结合形成包含 1-3 个选自一个 N、
 两个 N、三个 N、一个 N 一个 O 和一个 N 一个 S 的杂原子的 9- 或 10-
 元双环杂环环系, 其中所述双环杂环环系为不饱和的或部分饱和的,
 5 其中所述双环杂环环系由 0-2 个 R^{16} 取代;

R^{14} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;

R^{15} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;

R^{16} , 在每次出现时, 独立选自

10 H、OH、F、Cl、CN、NO₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三
 氟甲基和三氟甲氧基;

R^{31} , 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、CF₃、甲基、乙基
 和丙基;

R^{33} , 在每次出现时, 独立选自

15 H、OH、卤代基、CN、NO₂、CF₃、SO₂R⁴⁵、NR⁴⁶R⁴⁷、-C(=O)H,
 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 炔基,
 C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷基-氧基-、
 C₁₋₄ 烷氧基-,

C₁₋₄ 烷硫基-、C₁₋₄ 烷基-C(=O)-、C₁₋₄ 烷基-C(=O)NH-,
 C₁₋₄ 烷基-OC(=O)-,
 20 C₁₋₄ 烷基-C(=O)O-、C₃₋₆ 环烷基-氧基-、C₃₋₆ 环烷基甲基-氧基-;
 用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C₁₋₆ 烷基; 和
 用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C₂₋₆ 链烯基;

R^{41} , 在每次出现时, 独立选自 H、CF₃、卤代基、OH、CO₂H、SO₂R⁴⁵、
 NR⁴⁶R⁴⁷、NO₂、CN,

25 C₂₋₄ 链烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基和 C₁₋₃ 烷基;

R^{42} , 在每次出现时, 独立选自 H、CF₃、卤代基、OH、CO₂H、SO₂R⁴⁵、
 NR⁴⁶R⁴⁷、NO₂、CN、CH(=NH)NH₂、NHC(=NH)NH₂,

C₂₋₄ 链烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基

和 C_{1-3} 烷基;

R^{43} 为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基或吡啶基, 每一个由 0-3 个 R^{44} 取代;

5 R^{44} , 在每次出现时, 独立选自 H、卤代基、-OH、 $NR^{46}R^{47}$ 、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基;

R^{45} 为甲基、乙基、丙基或丁基;

R^{46} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;

R^{47} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;

10 k 为 1;

m 为 1; 和

n 为 1 或 2。

[6] 在本发明另一个甚至更优选的实施方案中,

X 为 $-NH-$;

15 R^1 选自

H,

C_{1-4} 烷基,

C_{2-4} 链烯基,

C_{2-4} 炔基,

20 C_{3-4} 环烷基,

用 0-1 个 R^2 取代的 C_{1-3} 烷基,

用 0-1 个 R^2 取代的 C_{2-3} 链烯基, 和

用 0-1 个 R^2 取代的 C_{2-3} 炔基;

R^2 , 在每次出现时, 独立选自

25 C_{1-4} 烷基,

C_{2-4} 链烯基,

C_{2-4} 炔基,

C_{3-6} 环烷基,

用 0-5 个 R^{42} 取代的苯基,

用 0-3 个 R^{41} 取代的 C_{3-6} 碳环残基, 和

用 0-3 个 R^{41} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系;

5 R^5 为 H、甲基、乙基、丙基或丁基;

R^{6a} 为 H、甲基、乙基、甲氧基、-OH 或 $-CF_3$;

R^{6b} 为 H;

R^7 和 R^9 , 在每次出现时, 独立选自

H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$,

10 R^8 选自

H、F、Cl、Br、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、-OH、 $-CN$ 、 $-NO_2$,

C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、(C_{1-4} 卤代烷基)氧基,

用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基,

15 用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 链烯基,

用 0-1 个 R^{11} 取代的 C_{2-4} 炔基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

20 用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系;

OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ 和 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^{11} 选自

25 H、卤代基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$,

C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、(C_{1-4} 卤代烷基)氧基,

用 0-2 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 环烷基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基, 和

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系;

5 R^{12} , 在每次出现时, 独立选自

用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 链烯基,

用 0-1 个 R^{12a} 取代的 C_{2-4} 炔基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-6} 环烷基,

10 用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基;

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

R^{12a} , 在每次出现时, 独立选自

15 用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基;

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

R^{13} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基;

20 或者, R^{12} 和 R^{13} 结合形成由 -O- 或 -N(R^{14})- 任选取代的 5- 或 6- 元环;

或者, 当 R^{12} 和 R^{13} 连接于 N 时, 可结合形成包含 1-3 个选自 N、O

和 S 的杂原子的 9- 或 10- 元双环杂环环系, 其中所述双环杂环环

系选自吡啶基、二氢吡啶基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并咪唑

啉基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基

25 和二氧代苯并噻唑基, 其中所述双环杂环环系由 0-1 个 R^{16} 取代;

R^{14} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;

R^{15} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;

R^{16} , 在每次出现时, 独立选自

H、OH、F、Cl、CN、NO₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基和三氟甲氧基；

R³¹，在每次出现时，独立选自 H、OH、卤代基、CF₃、甲基、乙基和丙基；

5 R³³，在每次出现时，独立选自

H、OH、卤代基、CN、NO₂、CF₃、SO₂R⁴⁵、NR⁴⁶R⁴⁷、-C(=O)H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆炔基、

C₃₋₆环烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄卤代烷基-氧基-、C₁₋₄烷氧基-、

10 C₁₋₄烷硫基-、C₁₋₄烷基-C(=O)-、C₁₋₄烷基-C(=O)NH-、C₁₋₄烷基-OC(=O)-、

C₁₋₄烷基-C(=O)O-、C₃₋₆环烷基-氧基-、C₃₋₆环烷基甲基-氧基-；

用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C₁₋₆烷基；和用 OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基取代的 C₂₋₆链烯基；

15 R⁴¹，在每次出现时，独立选自 H、CF₃、卤代基、OH、CO₂H、SO₂R⁴⁵、NR⁴⁶R⁴⁷、NO₂、CN、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基和 C₁₋₃烷基；

R⁴²，在每次出现时，独立选自 H、CF₃、卤代基、OH、CO₂H、SO₂R⁴⁵、NR⁴⁶R⁴⁷、NO₂、CN、CH(=NH)NH₂、NHC(=NH)NH₂、

20 C₂₋₄链烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、C₃₋₆环烷基和 C₁₋₃烷基；

R⁴³为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基或吡啶基，每一个由 0-3 个 R⁴⁴取代；

R⁴⁴，在每次出现时，独立选自 H、卤代基、-OH、NR⁴⁶R⁴⁷、CO₂H、

25 SO₂R⁴⁵、-CF₃、-OCF₃、-CN、-NO₂、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基；

R⁴⁵为甲基、乙基、丙基或丁基；

R⁴⁶，在每次出现时，独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基；

R^{47} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;

k 为 1;

m 为 1; 和

n 为 1 或 2。

5 [7] 在本发明另一个甚至更优选的实施方案中,

X 为 -NH-;

R^1 选自 H,

用 0-1 个 R^2 取代的 C_{1-5} 烷基,

用 0-1 个 R^2 取代的 C_{2-5} 链烯基, 和

10 用 0-1 个 R^2 取代的 C_{2-3} 炔基;

R^2 为 C_{3-6} 环烷基;

R^5 为 H、甲基、乙基或丙基;

R^{6a} 为 H、甲基或乙基;

R^{6b} 为 H;

15 R^7 和 R^9 , 在每次出现时, 独立选自

H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$,

R^8 选自

用 R^{11} 取代的甲基,

用 R^{11} 取代的乙烯基,

20 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{15}$

和 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^{11} 选自

用 0-5 个氟取代的苯基-;

用 R^{33} 取代的 2-($H_3CCH_2C(=O)$)-苯基-;

25 用 R^{33} 取代的 2-($H_3CC(=O)$)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 2-($HC(=O)$)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 2-($H_3CCH(OH)$)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 2-($H_3CCH_2CH(OH)$)-苯基-;

- 用 R^{33} 取代的 2-(HOCH_2)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(HOCH_2CH_2)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(H_3COCH_2)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-($\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2$)-苯基-;
- 5 用 R^{33} 取代的 2-($\text{H}_3\text{CCH}(\text{OMe})$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-($\text{H}_3\text{COC}(=\text{O})$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-($\text{HOCH}_2\text{CH}=\text{CH}$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(($\text{MeOC}=\text{O}$) $\text{CH}=\text{CH}$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(甲基)-苯基-;
- 10 用 R^{33} 取代的 2-(乙基)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(异丙基)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(F_3C)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(NC)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(H_3CO)-苯基-;
- 15 用 R^{33} 取代的 2-(氟)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(氯)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 3-(NC)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 3-(H_3CO)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 3-(氟)-苯基-;
- 20 用 R^{33} 取代的 3-(氯)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(NC)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(氟)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(氯)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(H_3CS)-苯基-;
- 25 用 R^{33} 取代的 4-(H_3CO)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(乙氧基)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(异丙氧基)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(异丁氧基)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 4-($H_3CCH_2CH_2C(=O)$)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 4-((H_3C)₂CHC(=O))-苯基-;

用 R^{33} 取代的 4-($H_3CCH_2C(=O)$)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 4-($H_3CC(=O)$)-苯基-;

5 用 R^{33} 取代的 4-($H_3CCH_2CH_2CH(OH)$)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 4-((H_3C)₂CHCH(OH))-苯基-;

用 R^{33} 取代的 4-($H_3CCH_2CH(OH)$)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 4-($H_3CCH(OH)$)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 4-(环丙氧基)-苯基-;

10 用 R^{33} 取代的 4-(环丁氧基)-苯基-; 和

用 R^{33} 取代的 4-(环戊氧基)-苯基-;

R^{12} 选自

用 0-5 个氟取代的苯基-;

用 R^{33} 取代的 2-($H_3CCH_2C(=O)$)-苯基-;

15 用 R^{33} 取代的 2-($H_3CC(=O)$)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 2-($HC(=O)$)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 2-($H_3CCH(OH)$)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 2-($H_3CCH_2CH(OH)$)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 2-($HOCH_2$)-苯基-;

20 用 R^{33} 取代的 2-($HOCH_2CH_2$)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 2-(H_3COCH_2)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 2-($H_3COCH_2CH_2$)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 2-($H_3CCH(OMe)$)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 2-($H_3COC(=O)$)-苯基-;

25 用 R^{33} 取代的 2-($HOCH_2CH=CH$)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 2-(($MeOC=O$)CH=CH)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 2-(甲基)-苯基-;

用 R^{33} 取代的 2-(乙基)-苯基-;

- 用 R^{33} 取代的 2-(异丙基)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(F_3C)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(NC)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(H_3CO)-苯基-;
- 5 用 R^{33} 取代的 2-(氟)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 2-(氯)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 3-(NC)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 3-(H_3CO)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 3-(氟)-苯基-;
- 10 用 R^{33} 取代的 3-(氯)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(NC)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(氟)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(氯)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(H_3CS)-苯基-;
- 15 用 R^{33} 取代的 4-(H_3CO)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(乙氧基)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(异丙氧基)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(异丁氧基)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-($H_3CCH_2CH_2C(=O)$)-苯基-;
- 20 用 R^{33} 取代的 4-((H_3C)₂CHC(=O))-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-($H_3CCH_2C(=O)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-($H_3CC(=O)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-($H_3CCH_2CH_2CH(OH)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-((H_3C)₂CHCH(OH))-苯基-;
- 25 用 R^{33} 取代的 4-($H_3CCH_2CH(OH)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-($H_3CCH(OH)$)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(环丙氧基)-苯基-;
- 用 R^{33} 取代的 4-(环丁氧基)-苯基-; 和

用 R^{33} 取代的 4-(环戊氧基)-苯基-;

R^{13} 为 H、甲基或乙基;

或者, R^{12} 和 R^{13} 结合形成选自吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、哌啶基、哌嗪基、甲基哌嗪基和吗啉基的 5-或 6-元环;

5 或者, 当 R^{12} 和 R^{13} 连接于 N 时, 可结合形成包含 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 9-或 10-元双环杂环环系, 其中所述双环杂环环系选自吲哚基、二氢吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并咪唑啉基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基和二氧化苯并噻唑基, 其中所述双环杂环环系由 0-1 个 R^{16} 取代;

10 R^{15} 为 H、甲基、乙基、丙基或丁基;

R^{16} , 在每次出现时, 独立选自

H、OH、F、Cl、CN、 NO_2 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基和三氟甲氧基;

R^{33} , 在每次出现时, 独立选自

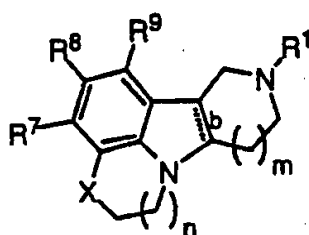
15 H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$;

k 为 1;

m 为 1; 和

n 为 1 或 2。

[8] 在本发明甚至更优选的实施方案中, 式(I)化合物选自式(I-a):



(I-a)

20 其中:

b 为单键或双键;

X 为 $-NR^{10A}-$;

R^1 选自

氢、甲基、乙基、正丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、2-丙基、2-丁基、2-戊基、2-己基、2-甲基丙基、2-甲基丁基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基、3-甲基丁基、4-甲基戊基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基,

5 2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、反式-2-丁烯基、3-甲基-丁烯基、3-丁烯基、反式-2-戊烯基、顺式-2-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、3,3-二氯-2-丙烯基、反式-3-苯基-2-丙烯基,

环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基,

10 苄基、2-甲基苄基、3-甲基苄基、4-甲基苄基、2,5-二甲基苄基、2,4-二甲基苄基、3,5-二甲基苄基,

2,4,6-三甲基-苄基、3-甲氧基-苄基、3,5-二甲氧基-苄基、五氟苄基、2-苯基乙基、1-苯基-2-丙基、4-苯基丁基、4-苯基苄基、2-苯基苄基,

15 (2,3-二甲氧基-苯基)C(=O)-、(2,5-二甲氧基-苯基)C(=O)-、(3,4-二甲氧基-苯基)C(=O)-、(3,5-二甲氧基-苯基)C(=O)-、环丙基-C(=O)-、异丙基-C(=O)-、乙基-CO₂-、丙基-CO₂-、叔丁基-CO₂-、

2,6-二甲氧基-苄基、2,4-二甲氧基-苄基、2,4,6-三甲氧基-苄基、2,3-二甲氧基-苄基、2,4,5-三甲氧基-苄基、2,3,4-三甲氧基-苄基、

20 3,4-二甲氧基-苄基、3,4,5-三甲氧基-苄基、(4-氟-苯基)乙基、-CH=CH₂、-CH₂-CH=CH₂、-CH=CH-CH₃、-C≡CH、-C≡C-CH₃和-CH₂-C≡CH;

R⁷、R⁸和R⁹, 在每次出现时, 独立选自

25 氢、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、硝基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、苯基,

甲基 C(=O)-、乙基 C(=O)-、丙基 C(=O)-、异丙基 C(=O)-、丁基 C(=O)-、苯基 C(=O)-,

甲基 CO_2^- 、乙基 CO_2^- 、丙基 CO_2^- 、异丙基 CO_2^- 、丁基 CO_2^- 、
苯基 CO_2^- 、

二甲基氨基- $\text{S}(=\text{O})^-$ 、二乙基氨基- $\text{S}(=\text{O})^-$ 、二丙基氨基- $\text{S}(=\text{O})^-$ 、
二异丙基氨基- $\text{S}(=\text{O})^-$ 、二丁基氨基- $\text{S}(=\text{O})^-$ 、二苯基氨基- $\text{S}(=\text{O})^-$ 、
5 二甲基氨基- SO_2^- 、二乙基氨基- SO_2^- 、二丙基氨基- SO_2^- 、二异丙
基氨基- SO_2^- 、二丁基氨基- SO_2^- 、二苯基氨基- SO_2^- 、
二甲基氨基- $\text{C}(=\text{O})^-$ 、二乙基氨基- $\text{C}(=\text{O})^-$ 、二丙基氨基- $\text{C}(=\text{O})^-$ 、
二异丙基氨基- $\text{C}(=\text{O})^-$ 、二丁基氨基- $\text{C}(=\text{O})^-$ 、二苯基氨基-
 $\text{C}(=\text{O})^-$ 、

10 2-氟苯基、2-氟苯基、2-溴苯基、2-氟基苯基、2-甲基苯基、2-
三氟甲基苯基、2-甲氧基苯基、2-三氟甲氧基苯基、
3-氟苯基、3-氟苯基、3-溴苯基、3-氟基苯基、3-甲基苯基、3-
乙基苯基、3-丙基苯基、3-异丙基苯基、3-丁基苯基、3-三氟甲
基苯基、3-甲氧基苯基、3-异丙氧基苯基、3-三氟甲氧基苯基、
15 3-硫代甲氧基苯基、

4-氟苯基、4-氟苯基、4-溴苯基、4-氟基苯基、4-甲基苯基、4-
乙基苯基、4-丙基苯基、4-异丙基苯基、4-丁基苯基、4-三氟甲
基苯基、4-甲氧基苯基、4-异丙氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、
4-硫代甲氧基苯基、

20 2,3-二氟苯基、2,3-二氟苯基、2,3-二甲基苯基、2,3-二三氟甲基
苯基、2,3-二甲氧基苯基、2,3-二三氟甲氧基苯基、

2,4-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二甲基苯基、2,4-二三氟甲基
苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,4-二三氟甲氧基苯基、

2,5-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,5-二甲基苯基、2,5-二三氟甲基
25 苯基、2,5-二甲氧基苯基、2,5-二三氟甲氧基苯基、

2,6-二氟苯基、2,6-二氟苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二三氟甲基
苯基、2,6-二甲氧基苯基、2,6-二三氟甲氧基苯基、

3,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二甲基苯基、3,4-二三氟甲基

- 苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,4-二三氟甲氧基苯基、
2,4,6-三氟苯基、2,4,6-三氟苯基、2,4,6-三甲基苯基、2,4,6-三三
氟甲基苯基、2,4,6-三甲氧基苯基、2,4,6-三三氟甲氧基苯基、
2-氟-4-CF₃-苯基、2-氟-3-氟-苯基、2-氟-4-CF₃-苯基、2-氟-4-甲
5 氧基-苯基、2-甲氧基-4-异丙基-苯基、2-CF₃-4-甲氧基-苯基、2-
甲基-4-甲氧基-5-氟-苯基、2-甲基-4-甲氧基-苯基、2-氟-4-CF₃O-
苯基、2,4,5-三甲基-苯基、2-甲基-4-氟-苯基、
甲基-C(=O)NH-、乙基-C(=O)NH-、丙基-C(=O)NH-、异丙基-
C(=O)NH-、丁基-C(=O)NH-、苯基-C(=O)NH-、
10 4-乙酰基苯基、3-乙酰氨基苯基、4-吡啶基、2-咪唑基、2-噻吩
基、2-萘基；
2-Me-5-F-苯基、2-F-5-Me-苯基、2-MeO-5-F-苯基、2-Me-3-Cl-
苯基、3-NO₂-苯基、2-NO₂-苯基、2-Cl-3-Me-苯基、2-Me-4-EtO-
苯基、2-Me-4-F-苯基、2-Cl-6-F-苯基、2-Cl-4-(CHF₂)O-苯基、2,4-
15 二 MeO-6-F-苯基、2-CF₃-6-F-苯基、2-MeS-苯基、2,6-二 Cl-4-MeO-
苯基、2,3,4-三 F-苯基、2,6-二 F-4-Cl-苯基、2,3,4,6-四 F-苯基、
2,3,4,5,6-五 F-苯基、2-CF₃-4-EtO-苯基、2-CF₃-4-iPrO-苯基、2-
CF₃-4-Cl-苯基、2-CF₃-4-F-苯基、2-Cl-4-EtO-苯基、2-Cl-4-iPrO-
苯基、2-Et-4-MeO-苯基、2-CHO-4-MeO-苯基、2-CH(OH)Me-4-
20 MeO-苯基、2-CH(OMe)Me-4-MeO-苯基、2-C(=O)Me-4-MeO-苯
基、2-CH₂(OH)-4-MeO-苯基、2-CH₂(OMe)-4-MeO-苯基、2-
CH(OH)Et-4-MeO-苯基、2-C(=O)Et-4-MeO-苯基、(Z)-2-
CH=CHCO₂Me-4-MeO-苯基、2-CH₂CH₂CO₂Me-4-MeO-苯基、
(Z)-2-CH=CHCH₂(OH)-4-MeO-苯基、(E)-2-CH=CHCO₂Me-4-
25 MeO-苯基、(E)-2-CH=CHCH₂(OH)-4-MeO-苯基、2-
CH₂CH₂OMe-4-MeO-苯基、2-F-4-MeO-苯基、2-Cl-4-F-苯基、(2-Cl-
苯基)-CH=CH-、(3-Cl-苯基)-CH=CH-、(2,6-二 F-苯基)-CH=CH-、
-CH₂CH=CH₂、苯基-CH=CH-、(2-Me-4-MeO-苯基)-CH=CH-、

环己基、环戊基、环己基甲基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Et}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{Et}$ 、苄基、2-F-苄基、3-F-苄基、4-F-苄基、3-MeO-苄基、3-OH-苄基、2-MeO-苄基、2-OH-苄基、2- CO_2Me -3-MeO-苄基、2-Me-4-CN-苄基、2-Me-3-CN-苄基、2- CF_3 -4-CN-苄基、3-CHO-苄基、3- $\text{CH}_2(\text{OH})$ -苄基、3- $\text{CH}_2(\text{OMe})$ -苄基、3- $\text{CH}_2(\text{NMe}_2)$ -苄基、3-CN-4-F-苄基、3- CONH_2 -4-F-苄基、2- $\text{CH}_2(\text{NH}_2)$ -4-MeO-苄基-、苄基-NH-、(4-F-苄基)-NH-、(2,4-二 Cl-苄基)-NH-、苄基- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -、苄基-NH-、(2-Me-4-MeO-苄基)-NH-、(2-F-4-MeO-苄基)-NH-、(2-Me-4-F-苄基)-NH-、苄基-S-、 $-\text{NMe}_2$ 、1-吡咯烷基和-N(甲苯磺酸酯)₂,

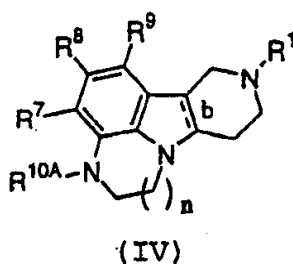
条件是 R^7 、 R^8 和 R^9 中的两个独立选自氢、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、硝基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基和三氟甲氧基;

$\text{R}^{10\text{A}}$ 选自氢、甲基、乙基、苄基和 4-氟苄基;

m 为 1; 和

n 为 1 或 2。

[9] 在本发明甚至更优选的实施方案中, 式(I)化合物选自式(IV):



其中:

b 为单键, 其中桥氢处于顺式位置;

R^1 选自

氢、甲基、乙基、正丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、2-丙基、2-丁基、2-戊基、2-己基、2-甲基丙基、2-甲

基丁基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基、3-甲基丁基、
4-甲基戊基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-丙烯
基、2-甲基-2-丙烯基、反式-2-丁烯基、3-甲基-丁烯基、3-丁烯
基、反式-2-戊烯基、顺式-2-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯
基、3,3-二氯-2-丙烯基、反式-3-苯基-2-丙烯基、环丙基、环丁
基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、
环己基甲基、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$;

R^7 和 R^9 , 在每次出现时, 独立选自氢、氟、甲基、三氟甲基和甲氧
基;

R^8 选自

氢、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、
叔丁基、硝基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟
甲氧基、苯基,

甲基 $\text{C}(=\text{O})-$ 、乙基 $\text{C}(=\text{O})-$ 、丙基 $\text{C}(=\text{O})-$ 、异丙基 $\text{C}(=\text{O})-$ 、丁基
 $\text{C}(=\text{O})-$ 、苯基 $\text{C}(=\text{O})-$,

甲基 CO_2- 、乙基 CO_2- 、丙基 CO_2- 、异丙基 CO_2- 、丁基 CO_2- 、
苯基 CO_2- ,

二甲基氨基- $\text{S}(=\text{O})-$ 、二乙基氨基- $\text{S}(=\text{O})-$ 、二丙基氨基- $\text{S}(=\text{O})-$ 、

二异丙基氨基- $\text{S}(=\text{O})-$ 、二丁基氨基- $\text{S}(=\text{O})-$ 、二苯基氨基- $\text{S}(=\text{O})-$,

二甲基氨基- SO_2- 、二乙基氨基- SO_2- 、二丙基氨基- SO_2- 、二异丙
基氨基- SO_2- 、二丁基氨基- SO_2- 、二苯基氨基- SO_2- ,

二甲基氨基- $\text{C}(=\text{O})-$ 、二乙基氨基- $\text{C}(=\text{O})-$ 、二丙基氨基- $\text{C}(=\text{O})-$ 、

二异丙基氨基- $\text{C}(=\text{O})-$ 、二丁基氨基- $\text{C}(=\text{O})-$ 、二苯基氨基-

$\text{C}(=\text{O})-$,

2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-氰基苯基、2-甲基苯基、2-
三氟甲基苯基、2-甲氧基苯基、2-三氟甲氧基苯基,

3-氟苯基、3-氯苯基、3-溴苯基、3-氰基苯基、3-甲基苯基、3-

- 乙基苯基、3-丙基苯基、3-异丙基苯基、3-丁基苯基、3-三氟甲基苯基、3-甲氧基苯基、3-异丙氧基苯基、3-三氟甲氧基苯基、3-硫代甲氧基苯基，
- 5 4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-氰基苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-丙基苯基、4-异丙基苯基、4-丁基苯基、4-三氟甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-异丙氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-硫代甲氧基苯基，
- 10 2,3-二氟苯基、2,3-二氯苯基、2,3-二甲基苯基、2,3-二三氟甲基苯基、2,3-二甲氧基苯基、2,3-二三氟甲氧基苯基，
- 2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二甲基苯基、2,4-二三氟甲基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,4-二三氟甲氧基苯基，
- 2,5-二氟苯基、2,5-二氯苯基、2,5-二甲基苯基、2,5-二三氟甲基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2,5-二三氟甲氧基苯基，
- 15 2,6-二氟苯基、2,6-二氯苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二三氟甲基苯基、2,6-二甲氧基苯基、2,6-二三氟甲氧基苯基，
- 3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二甲基苯基、3,4-二三氟甲基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,4-二三氟甲氧基苯基，
- 2,4,6-三氟苯基、2,4,6-三氯苯基、2,4,6-三甲基苯基、2,4,6-三三氟甲基苯基、2,4,6-三甲氧基苯基、2,4,6-三三氟甲氧基苯基，
- 20 2-氟-4-CF₃-苯基、2-氟-3-氯-苯基、2-氟-4-CF₃-苯基、2-氟-4-甲氧基-苯基、2-甲氧基-4-异丙基-苯基、2-CF₃-4-甲氧基-苯基、2-甲基-4-甲氧基-5-氟-苯基、2-甲基-4-甲氧基-苯基、2-氟-4-CF₃O-苯基、2,4,5-三甲基-苯基、2-甲基-4-氟-苯基，
- 甲基-C(=O)NH-、乙基-C(=O)NH-、丙基-C(=O)NH-、异丙基-C(=O)NH-、丁基-C(=O)NH-、苯基-C(=O)NH-，
- 25 4-乙酰基苯基、3-乙酰氨基苯基、4-吡啶基、2-呋喃基、2-噻吩基、2-萘基；
- 2-Me-5-F-苯基、2-F-5-Me-苯基、2-MeO-5-F-苯基、2-Me-3-Cl-

5 苯基、3-NO₂-苯基、2-NO₂-苯基、2-Cl-3-Me-苯基、2-Me-4-EtO-
 苯基、2-Me-4-F-苯基、2-Cl-6-F-苯基、2-Cl-4-(CHF₂)O-苯基、2,4-
 二 MeO-6-F-苯基、2-CF₃-6-F-苯基、2-MeS-苯基、2,6-二 Cl-4-MeO-
 苯基、2,3,4-三 F-苯基、2,6-二 F-4-Cl-苯基、2,3,4,6-四 F-苯基、
 2,3,4,5,6-五 F-苯基、2-CF₃-4-EtO-苯基、2-CF₃-4-iPrO-苯基、2-
 CF₃-4-Cl-苯基、2-CF₃-4-F-苯基、2-Cl-4-EtO-苯基、2-Cl-4-iPrO-
 苯基、2-Et-4-MeO-苯基、2-CHO-4-MeO-苯基、2-CH(OH)Me-4-
 MeO-苯基、2-CH(OMe)Me-4-MeO-苯基、2-C(=O)Me-4-MeO-苯
 基、2-CH₂(OH)-4-MeO-苯基、2-CH₂(OMe)-4-MeO-苯基、2-
 10 CH(OH)Et-4-MeO-苯基、2-C(=O)Et-4-MeO-苯基、(Z)-2-
 CH=CHCO₂Me-4-MeO-苯基、2-CH₂CH₂CO₂Me-4-MeO-苯基、
 (Z)-2-CH=CHCH₂(OH)-4-MeO-苯基、(E)-2-CH=CHCO₂Me-4-
 MeO-苯基、(E)-2-CH=CHCH₂(OH)-4-MeO-苯基、2-
 CH₂CH₂OMe-4-MeO-苯基、2-F-4-MeO-苯基、2-Cl-4-F-苯基、(2-Cl-
 15 苯基)-CH=CH-、(3-Cl-苯基)-CH=CH-、(2,6-二 F-苯基)-CH=CH-、
 -CH₂CH=CH₂、苯基-CH=CH-、(2-Me-4-MeO-苯基)-CH=CH-、
 环己基、环戊基、环己基甲基、-CH₂CH₂CO₂Et、-(CH₂)₃CO₂Et、
 -(CH₂)₄CO₂Et、苄基、2-F-苄基、3-F-苄基、4-F-苄基、3-MeO-
 苄基、3-OH-苄基、2-MeO-苄基、2-OH-苄基、2-CO₂Me-3-MeO-
 20 苯基、2-Me-4-CN-苯基、2-Me-3-CN-苯基、2-CF₃-4-CN-苯基、
 3-CHO-苯基、3-CH₂(OH)-苯基、3-CH₂(OMe)-苯基、3-CH₂(NMe₂)-
 苯基、3-CN-4-F-苯基、3-CONH₂-4-F-苯基、2-CH₂(NH₂)-4-MeO-
 苯基-、苯基-NH-、(4-F-苯基)-NH-、(2,4-二 Cl-苯基)-NH-、苯
 基-C(=O)NH-、苄基-NH-、(2-Me-4-MeO-苯基)-NH-、(2-F-4-MeO-
 25 苯基)-NH-、(2-Me-4-F-苯基)-NH-、苯基-S-、-NMe₂、1-吡咯烷
 基和-N(甲苯磺酸酯)₂；

R^{10A}选自氢、甲基、乙基、4-氟苄基和苄基；和

n 为 1 或 2。

[10] 在本发明另一个优选的实施方案中,

X 为 $-\text{NR}^{10\text{A}}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10\text{A}}-$ 或 $-\text{NR}^{10\text{A}}\text{C}(=\text{O})-$;

R^1 选自

用 Z 取代的 C_{1-6} 烷基,

5 用 Z 取代的 C_{2-6} 链烯基,

用 Z 取代的 C_{2-6} 炔基,

用 Z 取代的 C_{3-6} 环烷基,

用 Z 取代的芳基,

10 包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所述杂环环系由 Z 取代;

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{1-6} 烷基,

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-6} 链烯基,

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-6} 炔基,

用 0-2 个 R^2 取代的芳基, 和

15 包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所述杂环环系由 0-2 个 R^2 取代;

Z 选自 H

$-\text{CH}(\text{OH})\text{R}^2$,

$-\text{C}(\text{亚乙二氧基})\text{R}^2$,

20 $-\text{OR}^2$,

$-\text{SR}^2$,

$-\text{NR}^2\text{R}^3$,

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$,

25 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^2$,

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$,

$-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$,

$-\text{CH}(=\text{NR}^4)\text{NR}^2\text{R}^3$,

-NHC(=NR⁴)NR²R³,
 -S(O)R²,
 -S(O)₂R²,
 -S(O)₂NR²R³ 和 -NR³S(O)₂R²;

5 R², 在每次出现时, 独立选自

C₁₋₄ 烷基,
 C₂₋₄ 链烯基,
 C₂₋₄ 炔基,
 C₃₋₆ 环烷基,

10 用 0-5 个 R⁴² 取代的芳基,

用 0-3 个 R⁴¹ 取代的 C₃₋₁₀ 碳环残基, 和

用 0-3 个 R⁴¹ 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

R³, 在每次出现时, 独立选自

15 H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 链烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₁₋₄ 烷氧基;

或者, R² 和 R³ 结合形成由 -O- 或 -N(R⁴)- 任选取代的 5- 或 6- 元环;

R⁴, 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;

R⁵ 为 H、甲基、乙基、丙基或丁基;

R^{6a} 选自

20 H、-OH、-NR⁴⁶R⁴⁷、-CF₃,

C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 链烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基, 和

用 0-3 个 R⁴⁴ 取代的芳基;

R^{6b} 为 H;

25 R⁷、R⁸ 和 R⁹, 在每次出现时, 独立选自

H、卤代基、-CF₃、-OCF₃、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁴⁶R⁴⁷、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 链烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₈ 烷氧基、(C₁₋₄ 卤代烷基)氧基,

用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、

$NR^{14}C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、

$CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、

$S(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ 、

$NR^{12}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{15}$ 和 $NR^{12}C(O)NHR^{15}$;

R^{10A} 选自 H,

用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{1-6} 烷基,

用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{2-6} 链烯基,

用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C_{2-6} 炔基, 和

C_{1-6} 烷氧基;

R^{10B} 选自

C_{1-4} 烷氧基,

C_{3-6} 环烷基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的苯基, 和

用 0-2 个 R^{44} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系;

R^{11} 选自

H、卤代基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$,

C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、

$NR^{14}C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、

5 $CH(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $NHC(=NR^{14})NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、

$S(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 和 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ ；

R^{12} ，在每次出现时，独立选自

C_{1-4} 烷基，

C_{2-4} 链烯基，

10 C_{2-4} 炔基，

C_{3-6} 环烷基，

用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基；

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基，和

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系；

15

R^{13} ，在每次出现时，独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基；

或者， R^{12} 和 R^{13} 结合形成由 -O- 或 -N(R^{14})- 任选取代的 5- 或 6- 元环；

R^{14} ，在每次出现时，独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基；

R^{31} ，在每次出现时，独立选自 H、OH、卤代基、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、

20

甲基、乙基和丙基；

R^{33} ，在每次出现时，独立选自 H、OH、卤代基、CN、 NO_2 、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、

$NR^{46}R^{47}$ ，

C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3}

卤代烷基-氧基-、 C_{1-3} 烷氧基-、 C_{1-3} 烷硫基-、 C_{1-3} 烷基-C(=O)-和

25

C_{1-3} 烷基-C(=O)NH-；

R^{41} ，在每次出现时，独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、

$NR^{46}R^{47}$ 、 NO_2 、CN、=O、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、

C_{1-4} 卤代烷基

用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-3 个 R^{42} 取代的芳基, 和

用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

5 R^{42} , 在每次出现时, 独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、 SR^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 OR^{48} 、 NO_2 、CN、 $CH(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$ 、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基, 用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-3 个 R^{44} 取代的芳基, 和

10 用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

R^{43} 为由 0-3 个 R^{44} 取代的 C_{3-6} 环烷基或芳基;

R^{44} , 在每次出现时, 独立选自 H、卤代基、-OH、 $NR^{46}R^{47}$ 、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基;

15 R^{45} 为 C_{1-4} 烷基;

R^{46} , 在每次出现时, 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

R^{47} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2(\text{苯基})$ 、 $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 和 $-C(=O)H$;

20 R^{48} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 和 $-C(=O)H$;

k 为 1 或 2;

m 为 0、1 或 2; 和

n 为 1 或 2。

25 [11] 在本发明另一优选的实施方案中,

X 为 $-NR^{10A}-$;

R^1 选自

用 Z 取代的 C_{2-5} 烷基,

用 Z 取代的 C_{2-5} 链烯基,

用 Z 取代的 C_{2-5} 炔基,

用 Z 取代的 C_{3-6} 环烷基,

用 Z 取代的芳基,

5 包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所述杂环环系由 Z 取代;

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{1-5} 烷基,

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-5} 链烯基, 和

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-5} 炔基;

10 Z 选自 H

-CH(OH) R^2 ,

-C(亚乙二氧基) R^2 ,

-OR ^{2} ,

-SR ^{2} ,

15 -NR ^{2} R ^{3} ,

-C(O) R^2 ,

-C(O)NR ^{2} R ^{3} ,

-NR ^{3} C(O) R^2 ,

-C(O)OR ^{2} ,

20 -OC(O) R^2 ,

-CH(=NR ^{4})NR ^{2} R ^{3} ,

-NHC(=NR ^{4})NR ^{2} R ^{3} ,

-S(O) R^2 ,

-S(O) $_2$ R ^{2} ,

25 -S(O) $_2$ NR ^{2} R ^{3} 和 -NR ^{3} S(O) $_2$ R ^{2} ;

R^2 , 在每次出现时, 独立选自

C_{1-4} 烷基,

C_{2-4} 链烯基,

C_{2-4} 炔基,

C_{3-6} 环烷基,

用 0-5 个 R^{42} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{41} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和

5 用 0-3 个 R^{41} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

R^3 , 在每次出现时, 独立选自

H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{1-4} 烷氧基;

或者, R^2 和 R^3 结合形成由 -O- 或 -N(R^4)- 任选取代的 5- 或 6- 元环;

10 R^4 , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;

R^5 为 H、甲基或乙基;

R^{6a} 选自

H、-OH、-NR⁴⁶R⁴⁷、-CF₃,

C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基和

15 C_{3-6} 环烷基;

R^{6b} 为 H;

R^7 、 R^8 和 R^9 , 在每次出现时, 独立选自

H、卤代基、-CF₃、-OCF₃、-OH、-OCH₃、-CN、-NO₂、-NR⁴⁶R⁴⁷、

C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、(C_{1-4}

20 卤代烷基)氧基,

用 0-2 个 R^{11} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10

25 元杂环环系;

OR¹²、SR¹²、NR¹²R¹³、C(O)H、C(O)R¹²、C(O)NR¹²R¹³、

NR¹⁴C(O)R¹²、C(O)OR¹²、OC(O)R¹²、CH(=NR¹⁴)NR¹²R¹³、

NHC(=NR¹⁴)NR¹²R¹³、S(O)R¹²、S(O)₂R¹²、S(O)₂NR¹²R¹³、

$\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、
 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 和 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$;

$\text{R}^{10\text{A}}$ 选自 H,

用 0-1 个 $\text{R}^{10\text{B}}$ 取代的 C_{1-6} 烷基,

5 用 0-1 个 $\text{R}^{10\text{B}}$ 取代的 C_{2-6} 链烯基,

用 0-1 个 $\text{R}^{10\text{B}}$ 取代的 C_{2-6} 炔基, 和

C_{1-6} 烷氧基;

$\text{R}^{10\text{B}}$ 选自

C_{1-4} 烷氧基,

10 C_{3-6} 环烷基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-6} 碳环残基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的苯基, 和

用 0-2 个 R^{44} 取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系;

15 R^{11} 选自

H、卤代基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 、
 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、(C_{1-4}
 卤代烷基)氧基,

用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基,

20 用 0-5 个 R^{33} 取代的芳基,

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10
 元杂环环系;

OR^{12} 、 SR^{12} 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、

$\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{CH}(\text{=NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、

25 $\text{NHC}(\text{=NR}^{14})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 和
 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$;

R^{12} , 在每次出现时, 独立选自

C_{1-4} 烷基,

C_{2-4} 链烯基,

C_{2-4} 炔基,

C_{3-6} 环烷基,

用 0-5 个 R^{33} 取代的苯基;

5 用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-10} 碳环残基, 和

用 0-3 个 R^{31} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

R^{13} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基和 C_{2-4} 炔基;
或者, R^{12} 和 R^{13} 结合形成由 -O- 或 -N(R^{14})- 任选取代的 5-或 6-元环;

10 R^{14} , 在每次出现时, 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

R^{31} , 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、 CF_3 、甲基和乙基;

R^{33} , 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、CN、 NO_2 、 CF_3 、
甲基和乙基;

15 R^{41} , 在每次出现时, 独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、
 $NR^{46}R^{47}$ 、 NO_2 、CN、=O、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、
 C_{1-4} 卤代烷基

用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-3 个 R^{42} 取代的芳基, 和

20 用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

R^{42} , 在每次出现时, 独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、
 SO_2R^{45} 、 SR^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 OR^{48} 、 NO_2 、CN、 $CH(=NH)NH_2$ 、
 $NHC(=NH)NH_2$,

25 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基,
用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-3 个 R^{44} 取代的芳基, 和

用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

R^{43} 为由 0-3 个 R^{44} 取代的 C_{3-6} 环烷基或芳基;

R^{44} , 在每次出现时, 独立选自 H、卤代基、 $-OH$ 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基;

R^{45} 为 C_{1-4} 烷基;

5 R^{46} , 在每次出现时, 独立选自 H 和 C_{1-3} 烷基;

R^{47} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2(\text{苯基})$ 、 $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 和 $-C(=O)H$;

10 R^{48} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 $-C(=O)NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 和 $-C(=O)H$;

k 为 1 或 2;

m 为 0、1、2; 和

n 为 1 或 2。

[12]在本发明更优选的实施方案中,

15 X 为 $-NR^{10A}-$;

R^1 选自

用 Z 取代的 C_{2-4} 烷基,

用 Z 取代的 C_{2-4} 链烯基,

用 Z 取代的 C_{2-4} 炔基,

20 用 Z 取代的 C_{3-6} 环烷基,

用 Z 取代的芳基,

包含至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环环系, 所述杂环环系由 Z 取代;

用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-4} 烷基, 和

25 用 0-2 个 R^2 取代的 C_{2-4} 链烯基;

Z 选自 H

$-CH(OH)R^2$,

$-C(\text{亚乙二氧基})R^2$,

-OR²,

-SR²,

-NR²R³,

-C(O)R²,

5 -C(O)NR²R³,

-NR³C(O)R²,

-C(O)OR²,

-S(O)R²,

-S(O)₂R²,

10 -S(O)₂NR²R³ 和 -NR³S(O)₂R²;

R², 在每次出现时, 独立选自

用 0-5 个 R⁴² 取代的苯基,

用 0-3 个 R⁴¹ 取代的 C₃₋₁₀ 碳环残基, 和

用 0-3 个 R⁴¹ 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10

15 元杂环环系;

R³, 在每次出现时, 独立选自

H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 链烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₁₋₄ 烷氧基;

或者, R² 和 R³ 结合形成由 -O- 或 -N(R⁴)- 任选取代的 5-或 6-元环;

R⁴, 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;

20 R⁵ 为 H;

R^{6a} 选自 H、-OH、-CF₃、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基和乙氧基;

R^{6b} 为 H;

R⁷、R⁸ 和 R⁹, 在每次出现时, 独立选自

25 H、卤代基、-CF₃、-OCF₃、-OH、-OCH₃、-CN、-NO₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、(C₁₋₃ 卤代烷基)氧基, 和用 0-2 个 R¹¹ 取代的 C₁₋₄ 烷基;

R^{10A} 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和用 0-1 个 R^{10B} 取代的 C₁₋₂ 烷基;

R^{10B} 为用 0-3 个 R^{33} 取代的 C_{3-6} 环烷基或苯基;

R^{11} 选自

H、卤代基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$,

C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和(C_{1-3} 卤代烷基)氧基;

5 R^{33} , 在每次出现时, 独立选自 H、OH、卤代基、 CF_3 和甲基;

R^{41} , 在每次出现时, 独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、

$NR^{46}R^{47}$ 、 NO_2 、 CN 、 $=O$ 、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、

C_{1-4} 卤代烷基

用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基,

10 用 0-3 个 R^{42} 取代的芳基, 和

用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

R^{42} , 在每次出现时, 独立选自 H、 CF_3 、卤代基、OH、 CO_2H 、 SO_2R^{45} 、

SR^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 OR^{48} 、 NO_2 、 CN 、 $CH(=NH)NH_2$ 、 $NHC(=NH)NH_2$,

15 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基,

用 0-1 个 R^{43} 取代的 C_{1-4} 烷基,

用 0-3 个 R^{44} 取代的芳基, 和

用 0-3 个 R^{44} 取代的包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环环系;

20 R^{43} 为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基或吡啶基, 每一个由 0-3 个 R^{44} 取代;

R^{44} , 在每次出现时, 独立选自 H、卤代基、 $-OH$ 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 CO_2H 、

SO_2R^{45} 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、

甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基;

25 R^{45} 为甲基、乙基、丙基或丁基;

R^{46} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;

R^{47} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、

正丁基、异丁基、 $-C(=O)NH$ (甲基)、 $-C(=O)NH$ (乙基)、 $-SO_2$ (甲

基)、 $-\text{SO}_2$ (乙基)、 $-\text{SO}_2$ (苯基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (甲基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (乙基)、 $-\text{C}(=\text{O})$ (甲基)、 $-\text{C}(=\text{O})$ (乙基)和 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$;

R^{48} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (甲基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (乙基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (甲基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (乙基)、 $-\text{C}(=\text{O})$ (甲基)、 $-\text{C}(=\text{O})$ (乙基)和 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$;

k 为 1;

m 为 0、1 或 2; 和

n 为 1 或 2。

[13]在本发明甚至更优选的实施方案中,

10 X 为 $-\text{NH}-$;

R^1 选自

用 Z 取代的乙基,

用 Z 取代的丙基,

用 Z 取代的丁基,

15 用 Z 取代的丙烯基,

用 Z 取代的丁烯基,

用 R^2 取代的乙基,

用 R^2 取代的丙基,

用 R^2 取代的丁基,

20 用 R^2 取代的丙烯基, 和

用 R^2 取代的丁烯基;

Z 选自 H,

$-\text{CH}(\text{OH})\text{R}^2$,

$-\text{OR}^2$,

25 $-\text{SR}^2$,

$-\text{NR}^2\text{R}^3$,

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$,

-NR³C(O)R²,

-C(O)OR²,

-S(O)R²,

-S(O)₂R²,

5 -S(O)₂NR²R³ 和 -NR³S(O)₂R²;

R², 在每次出现时, 独立选自

用 0-3 个 R⁴² 取代的苯基,

用 0-3 个 R⁴² 取代的萘基,

用 0-3 个 R⁴¹ 取代的环丙基,

10 用 0-3 个 R⁴¹ 取代的环丁基,

用 0-3 个 R⁴¹ 取代的环戊基,

用 0-3 个 R⁴¹ 取代的环己基,

用 0-3 个 R⁴¹ 取代的吡啶基,

用 0-3 个 R⁴¹ 取代的吲哚基,

15 用 0-3 个 R⁴¹ 取代的二氢吲哚基,

用 0-3 个 R⁴¹ 取代的苯并咪唑基,

用 0-3 个 R⁴¹ 取代的苯并三唑基,

用 0-3 个 R⁴¹ 取代的苯并噻吩基,

用 0-3 个 R⁴¹ 取代的苯并呋喃基,

20 用 0-3 个 R⁴¹ 取代的苯邻二甲酰亚胺-1-基,

用 0-3 个 R⁴¹ 取代的茚-2-基,

用 0-3 个 R⁴¹ 取代的 2,3-二氢-1H-茚-2-基,

用 0-3 个 R⁴¹ 取代的吲唑基,

用 0-3 个 R⁴¹ 取代的四氢喹啉基; 和

25 用 0-3 个 R⁴¹ 取代的四氢异喹啉基;

R³, 在每次出现时, 独立选自 H、甲基和乙基;

R⁵ 为 H;

R^{6a} 选自 H、-OH、甲基和甲氧基;

R^{6b} 为 H;

R^7 、 R^8 和 R^9 , 在每次出现时, 独立选自 H、F、Cl、甲基、乙基、甲氧基、 $-CF_3$ 和 $-OCF_3$;

5 R^{41} , 在每次出现时, 独立选自 H、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 $=O$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基和乙氧基;

R^{42} , 在每次出现时, 独立选自 H、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 SO_2R^{45} 、 SR^{45} 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 OR^{48} 、 NO_2 、CN、 $=O$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基和乙氧基;

R^{45} 为甲基、乙基、丙基或丁基;

10 R^{46} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基;

R^{47} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、 $-C(=O)NH$ (甲基)、 $-C(=O)NH$ (乙基)、 $-SO_2$ (甲基)、 $-SO_2$ (乙基)、 $-SO_2$ (苯基)、 $-C(=O)O$ (甲基)、 $-C(=O)O$ (乙基)、 $-C(=O)$ (甲基)、 $-C(=O)$ (乙基)和 $-C(=O)H$;

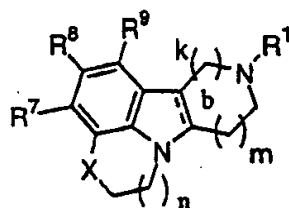
15 R^{48} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-C(=O)NH$ (甲基)、 $-C(=O)NH$ (乙基)、 $-C(=O)O$ (甲基)、 $-C(=O)O$ (乙基)、 $-C(=O)$ (甲基)、 $-C(=O)$ (乙基)和 $-C(=O)H$;

k 为 1;

m 为 0、1 或 2; 和

20 n 为 1 或 2。

[14] 在本发明另一个甚至更优选的实施方案中, 式(I)化合物选自式(I-a):



(I-a)

其中

b 为单键或双键;

X 为 $-\text{NR}^{10\text{A}}-$;

R^1 选自

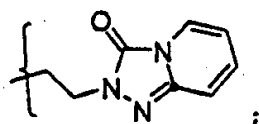
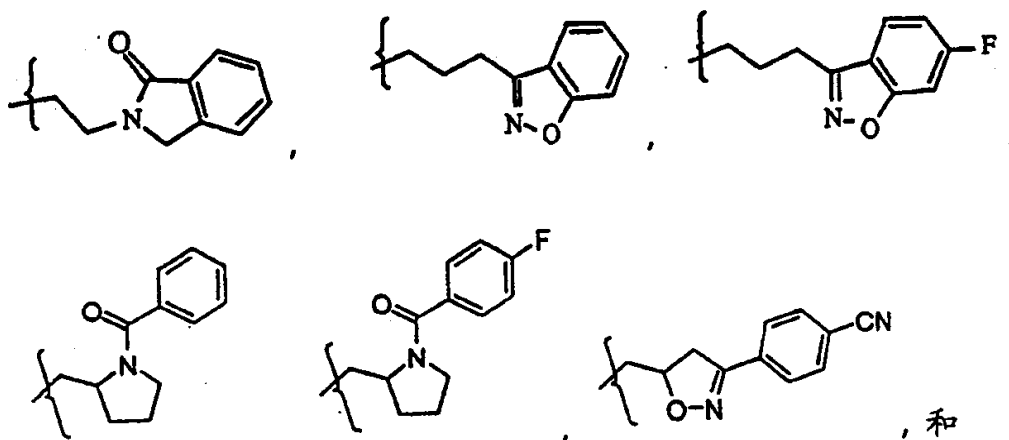
- 5 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-溴-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-甲基-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-甲氧基-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-(3,4-二氟-苯基)苯基}),$
 10 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3\text{-甲基-4-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2,3\text{-二甲氧基-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(\text{苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3\text{-甲基-苯基}),$
 15 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-叔丁基-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3,4\text{-二氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-甲氧基-5-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-氟-1-萘基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(\text{苄基}),$
 20 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-吡啶基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3\text{-吡啶基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(4\text{-吡啶基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(2,3\text{-二甲氧基-苯基}),$
 25 $-(\text{CH}_2)_3\text{S}(3\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{S}(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{S}(=\text{O})(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2(3\text{-氟-苯基}),$

- 5 $-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(3\text{-吡啶基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(4\text{-吡啶基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-5-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-3-F-苯基}),$
 10 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-4-Cl-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-4-OH-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NH}_2\text{-4-Br-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NHC(=O)Me-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(2\text{-NHC(=O)Me-苯基}),$
 15 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{N(甲基)}(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2(\text{乙基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C(=O)N(甲基)}(\text{甲氧基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C(=O)NH}(4\text{-氟-苯基}),$
 20 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC(=O)}(\text{苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NMeC(=O)}(\text{苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC(=O)}(2\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NMeC(=O)}(2\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC(=O)}(4\text{-氟-苯基}),$
 25 $-(\text{CH}_2)_2\text{NMeC(=O)}(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHC(=O)}(2,4\text{-二氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NMeC(=O)}(2,4\text{-二氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(3\text{-吡啶基}),$

- $-(\text{CH}_2)_3(1\text{-甲基-3-吡啶基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(1\text{-吡啶基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(1\text{-二氢吡啶基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(1\text{-苯并咪唑基}),$
5 $-(\text{CH}_2)_3(1\text{H-1,2,3-苯并三唑-1-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(1\text{H-1,2,3-苯并三唑-2-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2(1\text{H-1,2,3-苯并三唑-1-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2(1\text{H-1,2,3-苯并三唑-2-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(3,4\text{-二氢-1(2H)-喹啉基}),$
10 $-(\text{CH}_2)_2\text{C(=O)}(4\text{-氟-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{C(=O)NH}(4\text{-氟-苯基}),$
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(3\text{-吡啶基}),$
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-苯邻二甲酰亚胺基}),$
 $-(\text{CH}_2)_4\text{C(=O)N(甲基)(甲氧基)},$
15 $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2(\text{乙基}),$
 $-(\text{CH}_2)_4\text{C(=O)}(\text{苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_4(\text{环己基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{苯基})_2,$
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{苯基})_2,$
20 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CMe}(4\text{-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(4\text{-氟-苯基})_2,$
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(4\text{-氟-苯基})_2,$
 $-(\text{CH}_2)_2(2,3\text{-二氢-1H-茛-2-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C(=O)}(2\text{-NH}_2\text{-苯基}),$
25 $-(\text{CH}_2)_3\text{C(=O)}(2\text{-NH}_2\text{-5-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C(=O)}(2\text{-NH}_2\text{-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C(=O)}(2\text{-NH}_2\text{-3-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C(=O)}(2\text{-NH}_2\text{-4-Cl-苯基}),$

- 5 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}_2\text{-4-OH-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}_2\text{-4-Br-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(1\text{H-吡唑-3-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-1H-吡唑-3-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(7\text{-F-1H-吡唑-3-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-Cl-1H-吡唑-3-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-Br-1H-吡唑-3-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHMe-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(1\text{-苯并噁吩-3-基}),$
 10 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-F-1H-吡啶-1-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-1H-吡啶-1-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-F-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-F-1H-吡啶-3-基}),$
 15 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-1H-吡啶-3-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-1H-吡啶-3-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(9\text{H-嘌呤-9-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(7\text{H-嘌呤-7-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-F-1H-吡唑-3-基}),$
 20 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}\text{SO}_2\text{Me-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHC}(=\text{O})\text{Me-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHC}(=\text{O})\text{Me-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHCO}_2\text{Et-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHC}(=\text{O})\text{NH}\text{Et-4-F-苯基}),$
 25 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHCHO-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-OH-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-MeS-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}\text{SO}_2\text{Me-4-F-苯基}),$

- $-(CH_2)_2C(Me)CO_2Me,$
 $-(CH_2)_2C(Me)CH(OH)(4-F-苯基)_2,$
 $-(CH_2)_2C(Me)CH(OH)(4-Cl-苯基)_2,$
 $-(CH_2)_2C(Me)C(=O)(4-F-苯基),$
 5 $-(CH_2)_2C(Me)C(=O)(2-MeO-4-F-苯基),$
 $-(CH_2)_2C(Me)C(=O)(3-Me-4-F-苯基),$
 $-(CH_2)_2C(Me)C(=O)(2-Me-苯基),$
 $-(CH_2)_2C(Me)C(=O)苯基,$



R^7 、 R^8 和 R^9 ，在每次出现时，独立选自

- 10 氢、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、硝基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、苯基、苄基，
 $HC(=O)-$ 、甲基 $C(=O)-$ 、乙基 $C(=O)-$ 、丙基 $C(=O)-$ 、异丙基 $C(=O)-$ 、正丁基 $C(=O)-$ 、异丁基 $C(=O)-$ 、仲丁基 $C(=O)-$ 、叔丁基 $C(=O)-$ 、苯基 $C(=O)-$ ，
 15 甲基 $C(=O)NH-$ 、乙基 $C(=O)NH-$ 、丙基 $C(=O)NH-$ 、异丙基 $C(=O)NH-$ 、正丁基 $C(=O)NH-$ 、异丁基 $C(=O)NH-$ 、仲丁基 $C(=O)NH-$ 、叔丁基 $C(=O)NH-$ 、苯基 $C(=O)NH-$ ，

甲基氨基-、乙基氨基-、丙基氨基-、异丙基氨基-、正丁基氨基-、
异丁基氨基-、仲丁基氨基-、叔丁基氨基-、苯基氨基-、
条件是取代基 R^7 、 R^8 和 R^9 中的两个独立选自氢、氟、氯、溴、
氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、硝基、三
氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基和三氟甲氧基；

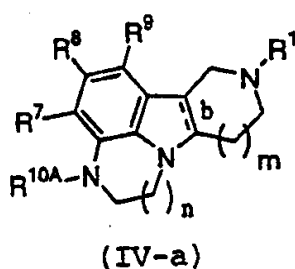
R^{10A} 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、苄基、2-氟苄基、
2-氯苄基、2-溴苄基、2-甲基苄基、2-三氟甲基苄基、2-甲氧基
苄基、2-三氟甲氧基苄基、3-氟苄基、3-氯苄基、3-溴苄基、3-
甲基苄基、3-三氟甲基苄基、3-甲氧基苄基、3-三氟甲氧基苄基、
4-氟苄基、4-氯苄基、4-溴苄基、4-甲基苄基、4-三氟甲基苄基、
4-甲氧基苄基和 4-三氟甲氧基苄基；

k 为 1 或 2；

m 为 1 或 2； 和

n 为 1 或 2。

[15] 在本发明另一个甚至更优选的实施方案中，式(I)化合物选
自式(IV-a)：

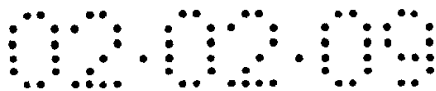


其中

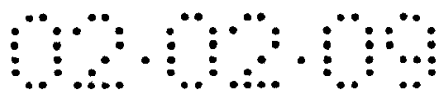
b 为单键，其中桥氢处于顺式位置；

R^1 选自

- (CH₂)₃C(=O)(4-氟-苯基)，
- (CH₂)₃C(=O)(4-溴-苯基)，
- (CH₂)₃C(=O)(4-甲基-苯基)，



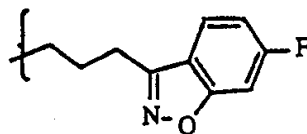
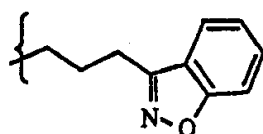
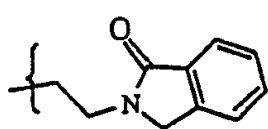
- 5
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-甲氧基-苯基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-(3,4-二氟-苯基)苯基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3\text{-甲基-4-氟-苯基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2,3\text{-二甲氧基-苯基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(\text{苯基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-氟-苯基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3\text{-甲基-苯基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-叔丁基-苯基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3,4\text{-二氟-苯基})$,
10 - $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-甲氧基-5-氟-苯基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-氟-1-萘基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(\text{苄基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-吡啶基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3\text{-吡啶基})$,
15 - $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(4\text{-氟-苯基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(4\text{-吡啶基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{OH})(2,3\text{-二甲氧基-苯基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{S}(3\text{-氟-苯基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{S}(4\text{-氟-苯基})$,
20 - $(\text{CH}_2)_3\text{S}(=\text{O})(4\text{-氟-苯基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2(3\text{-氟-苯基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2(4\text{-氟-苯基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(4\text{-氟-苯基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{苯基})$,
25 - $(\text{CH}_2)_3\text{NH}(4\text{-氟-苯基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{甲基})(4\text{-氟-苯基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2(\text{乙基})$,
- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{甲基})(\text{甲氧基})$,

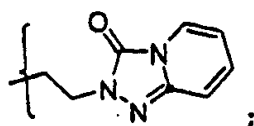
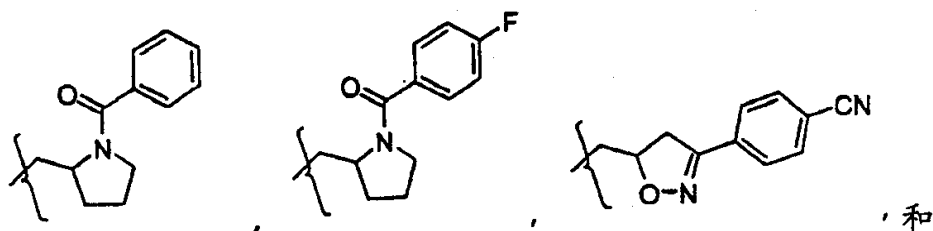


- $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (4-氟-苯基),
- $(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(=\text{O})$ (苯基),
- $(\text{CH}_2)_2\text{NMeC}(=\text{O})$ (苯基),
- $(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(=\text{O})$ (2-氟-苯基),
5 - $(\text{CH}_2)_2\text{NMeC}(=\text{O})$ (2-氟-苯基),
- $(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(=\text{O})$ (4-氟-苯基),
- $(\text{CH}_2)_2\text{NMeC}(=\text{O})$ (4-氟-苯基),
- $(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(=\text{O})$ (2,4-二氟-苯基),
- $(\text{CH}_2)_2\text{NMeC}(=\text{O})$ (2,4-二氟-苯基),
10 - $(\text{CH}_2)_3$ (3-吡啶基),
- $(\text{CH}_2)_3$ (1-甲基-3-吡啶基),
- $(\text{CH}_2)_3$ (1-吡啶基),
- $(\text{CH}_2)_3$ (1-二氢吡啶基),
- $(\text{CH}_2)_3$ (1-苯并咪唑基),
15 - $(\text{CH}_2)_3$ (1H-1,2,3-苯并三唑-1-基),
- $(\text{CH}_2)_3$ (1H-1,2,3-苯并三唑-2-基),
- $(\text{CH}_2)_2$ (1H-1,2,3-苯并三唑-1-基),
- $(\text{CH}_2)_2$ (1H-1,2,3-苯并三唑-2-基),
- $(\text{CH}_2)_3$ (3,4-二氢-1(2H)-喹啉基),
20 - $(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})$ (4-氟-苯基),
- $(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (4-氟-苯基),
- CH_2CH_2 (3-吡啶基),
- CH_2CH_2 (1-苯邻二甲酰亚胺基),
- $(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (甲基)(甲氧基),
25 - $(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2$ (乙基),
- $(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})$ (苯基),
- $(\text{CH}_2)_4$ (环己基),
- $(\text{CH}_2)_3\text{CH}$ (苯基)₂,

- $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{苯基})_2$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CMe}(4\text{-F-苯基})$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(4\text{-氟-苯基})_2$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(4\text{-氟-苯基})_2$,
5 $-(\text{CH}_2)_2(2,3\text{-二氢-1H-茛-2-基})$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}_2\text{-苯基})$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}_2\text{-5-F-苯基})$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}_2\text{-4-F-苯基})$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}_2\text{-3-F-苯基})$,
10 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}_2\text{-4-Cl-苯基})$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}_2\text{-4-OH-苯基})$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}_2\text{-4-Br-苯基})$,
 $-(\text{CH}_2)_3(1\text{H-吡啶-3-基})$,
 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-1H-吡啶-3-基})$,
15 $-(\text{CH}_2)_3(7\text{-F-1H-吡啶-3-基})$,
 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-Cl-1H-吡啶-3-基})$,
 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-Br-1H-吡啶-3-基})$,
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHMe-苯基})$,
 $-(\text{CH}_2)_3(1\text{-苯并噻吩-3-基})$,
20 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-F-1H-吡啶-1-基})$,
 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-1H-吡啶-1-基})$,
 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-F-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基})$,
 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基})$,
 $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-F-1H-吡啶-3-基})$,
25 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-1H-吡啶-3-基})$,
 $-(\text{CH}_2)_3(5\text{-F-1H-吡啶-3-基})$,
 $-(\text{CH}_2)_3(9\text{H-嘌呤-9-基})$,
 $-(\text{CH}_2)_3(7\text{H-嘌呤-7-基})$,

- $-(\text{CH}_2)_3(6\text{-F-1H-吡唑-3-基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHSO}_2\text{Me-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHC}(=\text{O})\text{Me-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHC}(=\text{O})\text{Me-4-F-苯基}),$
5 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHCO}_2\text{Et-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHC}(=\text{O})\text{NHEt-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHCHO-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-OH-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-MeS-4-F-苯基}),$
10 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NHSO}_2\text{Me-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Me},$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{CH}(\text{OH})(4\text{-F-苯基})_2,$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{CH}(\text{OH})(4\text{-Cl-苯基})_2,$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(4\text{-F-苯基}),$
15 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(2\text{-MeO-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(3\text{-Me-4-F-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})(2\text{-Me-苯基}),$
 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})\text{C}(=\text{O})\text{苯基},$





R^7 、 R^8 和 R^9 ，在每次出现时，独立选自氢、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、硝基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、甲基 $C(=O)-$ 、乙基 $C(=O)-$ 、丙基 $C(=O)-$ 、异丙基 $C(=O)-$ 、甲基 $C(=O)NH-$ 、乙基 $C(=O)NH-$ 、丙基 $C(=O)NH-$ 、异丙基 $C(=O)NH-$ 、甲基氨基-、乙基氨基-、丙基氨基-和异丙基氨基-，

条件是 R^7 、 R^8 和 R^9 中的两个独立选自氢、氟、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基和三氟甲氧基；

- 10 R^{10A} 选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、苄基、2-氯苄基、2-氟苄基、2-溴苄基、2-甲基苄基、2-三氟甲基苄基、2-甲氧基苄基、2-三氟甲氧基苄基、3-氯苄基、3-氟苄基、3-溴苄基、3-甲基苄基、3-三氟甲基苄基、3-甲氧基苄基、3-三氟甲氧基苄基、4-氯苄基、4-氟苄基、4-溴苄基、4-甲基苄基、4-三氟甲基苄基、4-甲氧基苄基和 4-三氟甲氧基苄基；
- 15

m 为 1 或 2；和

n 为 1 或 2。

在本发明甚至更加优选的实施方案中，式(I)化合物选自表 1。

在第二个实施方案中，本发明提供包含式(I)化合物和药学上可接受的载体的药用组合物。

20

在第三个实施方案中，本发明提供治疗中枢神经系统疾病的方法，该方法包括给予需要此治疗的宿主治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物为 5HT2a 拮抗剂或 5HT2c 激动剂。

5 在一个优选的实施方案中，所述化合物为 5HT2a 拮抗剂。

在另一个优选的实施方案中，所述化合物为 5HT2c 激动剂。

10 在一个更优选的实施方案中，本发明提供治疗以下中枢神经系统疾病的方法，所述疾病包括：肥胖症、焦虑症、抑郁症、精神病、精神分裂症、睡眠障碍、性功能障碍、偏头痛、与头痛有关的症状、社会恐怖症和胃肠道疾病例如胃肠道动力功能障碍，该方法包括给予需要此治疗的宿主治疗有效量的式(I)化合物。

在一个更优选的实施方案中，所述中枢神经系统疾病包括肥胖症。

15 在另一个更优选的实施方案中，所述中枢神经系统疾病包括精神分裂症。

在另一个更优选的实施方案中，所述中枢神经系统疾病包括抑郁症。

在另一个更优选的实施方案中，所述中枢神经系统疾病包括焦虑症。

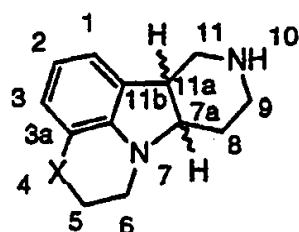
20 在第四个实施方案中，本发明提供用于治疗中的式(I)的新化合物或其药学上可接受的盐形式。

25 在第五个实施方案中，本发明提供式(I)的新化合物或其药学上可接受的盐形式在制备用于治疗以下中枢神经系统疾病的药物中的用途，所述疾病包括：肥胖症、焦虑症、抑郁症、精神病、精神分裂症、睡眠障碍、性功能障碍、偏头痛、与头痛有关的症状、社会恐怖症和胃肠道疾病。

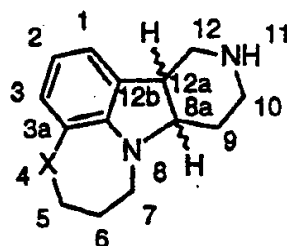
定义

在此描述的化合物可具有不对称中心。可以光学活性或外消旋形式，分离包含不对称取代原子的本发明化合物。如何制备光学活性形式为本领域熟知的，例如通过拆分外消旋形式或通过从光学活性原料合成。在此描述的化合物中也可存在烯烃、C=N 双键等多种几何异构体，且所有这类稳定的异构体设计在本发明范围内。本发明化合物的顺式和反式几何异构体被描述且可作为异构体的混合物或作为单独的异构形式分离。除非特别指明具体的立体化学或异构形式，本发明意欲包括一种结构的所有手性、非对映体、外消旋形式和所有的几何异构体。

如由本领域技术人员已知的命名原则定义的那样，式(I)化合物中的四环系统的编号通过式(I') (当 k 为 1, m 为 1 且 n 为 1) 和式(I'') (当 k 为 1, m 为 1 且 n 为 2) 的两个实例显示：



(I')



(I'')

当式(I)中碳-碳键 b 为单键时，式(I)化合物中的四环系统作为“顺式”或“反式”异构体出现。如此，术语“顺式”和“反式”，与该四环结构相联系，指的是例如以上式(I')中的碳原子 7a 和 11a 上的氢原子的构型，或者式(I'')中的碳原子 8a 和 12a 上的氢原子的构型。当两个氢处于由八氢四环部分确定的平均平面的同一侧时，那么该构型定义为“顺式”，如若不是，构型定义为“反式”。人们应理解以上实例仅用于说明并不打算限制式(I)化合物中四环系统的范围。如此这样，人们应理解有机化学领域技术人员能够将以上编号体系应用于式(I)化合物范围内的其它的 k、m 和 n 值以确定合适的编号。

在合成实施例中以下另外提供四环系统编号的实例。最后，人们应理解在四环系统的鉴定中“顺式”或“反式”的应用不意味着解释分子中任何其它的顺式或反式几何异构体的构型，例如顺式或反式丁烯。

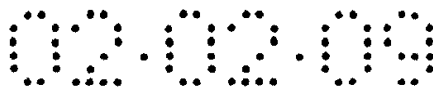
5 本文所用的术语“取代的”指所述原子上的任何一或多个氢被选自所示的组中的基团取代，条件是不超过所述原子的正常化合价，并且取代得到稳定的化合物。当取代基是酮基(即=O)时，该原子上的2个氢可被取代。

10 当任何可变基团(variable)(如 R^2) 在化合物的任何结构或式中出现一次以上时，其每次出现时的定义独立于任何其它情况下的定义。因此，如，如果表明一个基团被 0-2 R^2 取代，那么该基团可任选被最多可达 2 个 R^2 取代，并且每次出现时的 R^2 独立选自 R^2 的定义。也允许组合的取代基和/或可变基团，只要这些组合可得到稳定的化合物即可。

15 当表示连接取代基的键交叉穿过环中连接两个原子的键时，那么该取代基可与环上的任何原子连接。当列出取代基，而未表明通过其该取代基与所给出式的化合物的其余部分连接的原子时，那么该取代基可通过该取代基中的任何原子连接。也允许组合的取代基和/或可变基团，只要这些组合可得到稳定的化合物即可。

20 本文所用术语“烷基”或“亚烷基”意欲包括具有特定数目的碳原子的支链和直链的饱和的脂族烃基；例如“ C_1 - C_6 烷基”指具有 1-6 个碳原子的烷基。烷基的实例包括，但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、2-甲基丁基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基和 4-甲基戊基。

25 本文所用术语“链烯基”或“亚链烯基”意欲包括具有特定数目的碳原子并具有可出现在链中任何稳定点中的一个或多个不饱和碳-碳键的直链或支链构型的烃链。链烯基的实例包括，但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊



烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基、4-甲基-3-戊烯基等。

5 本文所用术语“炔基”或“亚炔基”意欲包括具有可出现在链中任何稳定点中的一或多个碳-碳三键的直链或支链构型的炔链，如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

“环烷基”意欲包括具有特定数目的碳原子的饱和环的基团。例如“C₃-C₆环烷基”指如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

10 “烷氧基”是指通过氧桥连接的具有所示碳原子数的以上定义的烷基。烷氧基的实例包括，但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和仲戊氧基。类似地，“烷硫基”是指通过硫桥连接的具有所示碳原子数的以上定义的烷基。

15 本文所用术语“卤代基”或“卤素”指氟、氯、溴和碘；“相反离子”用于代表小的、带负电荷的基团，如氟离子、溴离子、氢氧根、乙酸根、硫酸根等。

“卤代烷基”意欲包括具有特定数目的碳原子、被一或多个卤素取代的支链和直链的饱和脂族烃基(如-C_vF_w，其中 v=1 至 3，w=1 至(2v+1))。卤代烷基的实例包括，但不限于三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。

20 本文所用术语“碳环”是指任何稳定的 3-7 元单环或双环或者 7-13 元双环或三环，其中任何环可以是饱和、部分不饱和或芳族环。这些碳环实例包括，但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、环辛基、[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷、[4.4.0]二环癸烷(萘烷)、[2.2.2]二环辛烷、茛基、苯基、萘基、2,3-二氢化茛基、金刚烷基或四氢化萘基(1,2,3,4-四氢化萘)。

25

本文所用术语“杂环”是指稳定的 5-7 元单环或双环或者 7-14 元双环杂环，它是饱和、部分不饱和或不饱和(芳族)的环，并且由碳原子和 1、2、3 或 4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子组成，而且包

括其中任何以上定义的杂环与苯环稠合的任何双环基团。该氮和硫杂原子可任选被氧化。该杂环可与其任何杂原子或碳原子上的侧基连接而得到稳定的结构。如果得到的化合物是稳定的，本文说明的杂环可在碳原子或氮原子上被取代。如果特别说明，杂环中的氮可
5 任选被季铵化。优选当杂环中 S 和 O 原子总数超过 1 时，那么这些杂原子彼此不相邻。优选杂环中 S 和 O 原子总数不超过 1。

杂环的实例包括，但不限于 1H-吡啶、2-吡咯烷酮基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、2H-吡咯基、3H-吡啶基、4-哌啶酮基、4aH-吡啶、4H-噻嗪基、6H-1,2,5-噻二嗪基、吡啶基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、
10 苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉酮基、吡啶基、4aH-吡啶基、b-吡啶基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、肉碱基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、咪唑并吡啶基、1H-吡啶基、indolyl、二氢吡啶基、中氮茛基、吡啶基、靛红酰基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡啶基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噁唑基、异噁唑并吡啶基、吗啉基、二氮萘基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二
15 唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑烷基吡啶基、2-羟基吡啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩噻嗪基、吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl、吩噻嗪基、2,3-二氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基(pyridinyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-噻嗪基、喹啉基、奎宁环基、吡啶基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-

噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻唑并吡啶基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基(thiophenyl)、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。优选的杂环包括,但不限于:吡啶基、
 5 呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、咪唑基、吲哚基、苯并咪唑基、1H-吲唑基、噁唑烷基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、2-羟基吲哚基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、靛红酰基、异噁唑并吡啶基、异噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基和吡唑并吡啶基。优选的 5-6
 10 元杂环包括,但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、咪唑基和噁唑烷基。还包括含有如以上杂环的稠合环和螺环化合物。

本文所用术语“双环杂环环系”指由取代基 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 形成的稳定的 9-10 元双环杂环,它是部分不饱和或不饱和(芳族)的,并且由碳
 15 原子、氮原子和 1 或 2 个其它独立选自 N、O 和 S 的杂原子组成。该其它的氮或硫杂原子可任选被氧化。该杂环可通过 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 的氮原子并因此得到稳定结构的其侧基相连接。如果得到的化合物是稳定的,本文说明的杂环可在碳原子或氮原子上被取代。如果特别说明,杂环上的氮可任选被季铵化。优选当杂环中 S 和 O 原子总数超过 1
 20 时,那么这些杂原子彼此不相邻。优选杂环中 S 和 O 原子总数不超过 1。术语“双环杂环环系”是指术语“杂环环系”的子系统。优选的 9-10 元双环杂环环系的实例为苯并咪唑基、苯并咪唑啉基、苯并噁唑啉基、二氢苯并噻唑基、二氢二氧代苯并噻唑基、苯并异噁唑啉基、1H-吲唑基、吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基和苯并三唑基。
 25

另外,优选的杂环亚类是可作为环的电子等排物但非杂环取代基(如- $\text{CH}_2\text{-C(=O)-}$ 苯基)的杂环。这些杂环的优选实例包括,但不限于苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑

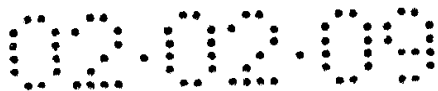
基、苯并异噁唑基、呋喃基、咪唑啉基、1H-吡唑基、二氢吡唑基、异二氢吡唑基、异喹啉基、噁唑基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、噻唑基、噻吩基和1,2,3-三唑基。

本文所用术语“芳基”或芳族残基是指含有特定数目的碳原子的芳族基团，如苯基、吡啶基和萘基。

本文所用词组“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内，适用于与人和动物的组织接触，而无过度毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，并且具有合理利益/风险比的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

本文所用“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物，其中该母体化合物可通过制成其酸或碱的盐进行修饰。药学上可接受的盐的实例包括，但不限于碱性残基(如胺)的无机酸或有机酸盐；酸性残基(如羧酸)的碱性或有机盐等。该药学上可接受的盐包括由如非毒性无机或有机酸形成的该母体化合物的一般非毒性盐或季铵盐。例如，这些常用的非毒性盐包括那些源于无机酸，如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的盐；和由有机酸，如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸等制备的盐。

本发明的药学上可接受的盐，可通过常用的化学方法，用含有碱性或酸性基团的母体化合物合成。一般地，可在水或在有机溶剂或者在两者的混合物中；一般优选非水性介质，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈中，使这些化合物的游离酸或碱的形式与化学计量量的适当的碱或酸反应制备这些盐。适当盐的目录表见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第十七版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 1418 页，其公开内容结合到本发明中作为参考。



“前药”意欲包括当将此前药给予哺乳动物受治疗者时，可在体内释放该式(I)活性母体药物的任何共价连接的载体。可通过将化合物中存在的官能团进行修饰制备式(I)化合物的前药，采用此方法可使此修饰物在常规操作或在体内被裂解为该母体化合物。前药包括其中羟基、氨基或巯基与任何基团连接的式(I)化合物，当将该式(I)化合物的前药给予哺乳动物受治疗者时，其能裂解分别形成游离的羟基、游离的氨基或游离的巯基。前药的实例包括，但不限于式(I)化合物中醇和胺官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物等。

“稳定化合物”和“稳定结构”是指对从反应混合物中分离至有用的纯度并且配制成有效治疗剂的过程，具有足够稳定性的化合物。

合成

在本发明的全文中，所用缩写具有以下意义：

试剂：

MCPBA	间氯过苯甲酸
DIBAL	氢化二异丁基铝
Et ₃ N	三乙胺
TFA	三氟乙酸
LAH	氢化铝锂
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
Red-Al	氢化二(2-甲氧基乙氧基)铝钠
Pd ₂ dba ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
ACE-Cl	氯甲酸 2-氯乙酯

溶剂：

THF	四氢呋喃
-----	------

MeOH	甲醇
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
HOAc	乙酸
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砷
DME	二甲氧基乙烷
Et ₂ O	乙醚
iPrOH	异丙醇
MEK	甲乙酮

其它:

Ar	芳基
Ph	苯基
Me	甲基
Et	乙基
NMR	核磁共振
MHz	兆赫兹
BOC	叔丁氧基羰基
CBZ	苄氧基羰基
Bn	苄基
Bu	丁基
Pr	丙基
cat.	催化的
mL	毫升
nM	纳米
ppm	百万分之几
mmol	毫摩尔

mg	毫克
g	克
kg	千克
TLC	薄层色谱
HPLC	高压液相色谱
RPM	每分钟转数
rt	室温
aq.	水溶液
sat.	饱和的

本发明化合物可用很多有机合成领域技术熟练人员熟悉的途径制备。可用以下说明的方法以及合成有机化学领域已知的合成方法或者本领域技术人员所清楚的变更方法，合成本发明化合物。优选的方法包括，但不限于以下说明的方法。本文引述的所有参考文献均以全部内容结合到本发明中作为参考。

可用本部分说明的反应和技术，制备本发明的新化合物。这些反应在适于所用的试剂和原料并且适于所进行转化的溶剂中进行。在以下讨论的合成方法的说明中，还要清楚的是所选择的所有提出的反应条件，包括溶剂、反应气氛、反应温度、反应时间和处理方法的选择，都是该反应的标准条件，其应易于由本领域技术人员识别。有机合成领域技术熟练人员清楚：该分子各部分上存在的官能团必须与所提的试剂和反应相容。与反应条件相容的对该取代基的这些限定对本领域技术人员来讲是非常清楚的，之后必须应用另外的方法。

本发明式(I)化合物的制备可以以汇集或连续合成方法进行。式(I)化合物的详细合成制备法在以下反应流程中说明。式(I)化合物以及形成这些化合物的中间体的制备和纯化中需要的技术对本领域人员来讲是熟悉的。纯化方法包括，但不限于正相或反相色谱法、结晶

法和蒸馏法。

在以下所示的流程和实施例中说明本发明化合物的几种制备方法。取代基按以上说明和定义。

5 本发明式(I)化合物可按流程 1 中说明制备。因此,例如,可通过将对应的取代苯胺(II)用 NaNO_2 处理,然后在低温下,用还原剂(如 LAH 或锌)和有机酸(如乙酸或三氟乙酸)将 N-亚硝基中间体还原,完成芳基胍(III)的制备。可通过但不限于 R.J. Sundberg, "Indoles, Best Synthetic Methods" 1996, Academic Press, San Diego, CA 说明的方法,通过该芳基胍与适当取代的酮(即(IV))的 Fischer 吲哚环合,完成中心
10 四环中间体吲哚(V)的合成。例如,在无机酸存在下,在醇溶剂中,将游离碱或对应无机酸盐形式的芳基胍(III)用酮(IV) ($\text{R}^1=\text{H}$ 、Bn、CBZ、 CO_2Et 等)处理,生成游离碱形式的吲哚(V)(用 NaOH 水溶液处理后)。通过如在催化剂(如氧化铂或披钨碳)存在下用氢气处理,或者用金属(如锌)和无机酸(如盐酸)处理,或者用钠和液氨处理,或者
15 在四氢呋喃中用硼烷-胺复合物(如硼烷-三乙胺)处理,或者优选通过在酸(如乙酸或三氟乙酸)中用 NaCNBH_3 处理,可将该吲哚还原成对应的顺式或反式取代的二氢吲哚。

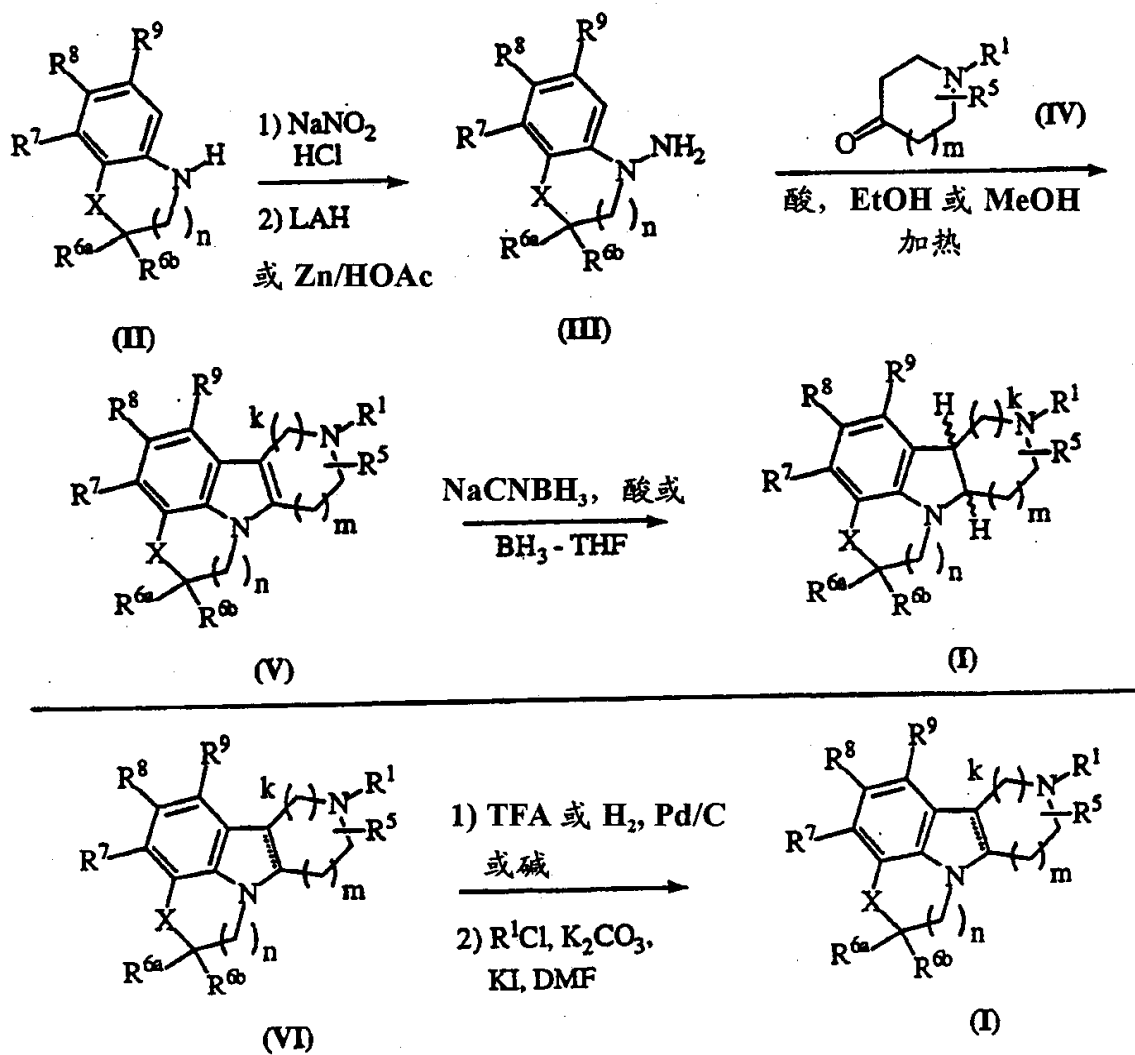
可通过利用正相或反相 HPLC 技术,在手性固定相柱上,通过拆分(I)的外消旋混合物,分离相应的对映体,详细内容在实施例中
20 说明。或者,可通过将(I, $\text{R}^1=\text{H}$)用适当的手性酸(或适当的活性衍生物)如二苯甲酰基酒石酸盐等处理,制备(I)的非对映体混合物(见,如 Kinbara, K.等, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1996, 2615; 和 Tomori, H.等, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1996, 3581)。然后通过传统技术(即硅胶层析、结晶、HPLC 等),接着除去手性助剂得到对映异构体纯品(I)
25 拆分该非对映体。

当 β -咔啉氮已被保护(VI)(即 $\text{R}^1=\text{Boc}$ 、Bn、CBZ、 CO_2R)时,可按 Greene, T.W.、Wuts, P.G.W., "Protective Groups in Organic Synthesis 第二版", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1991, 第 309-405 页中

说明的方法，在多种条件下除去该保护基。然后按照如 Glennon, R.A. 等, *Med. Chem. Res.*, 1996, 197 中说明，例如通过用适当取代的烷基卤化物(R^1Cl 或 R^1I)和碱处理，将该游离仲胺烷基化，生成另一类型的(I)化合物。

5

流程 1

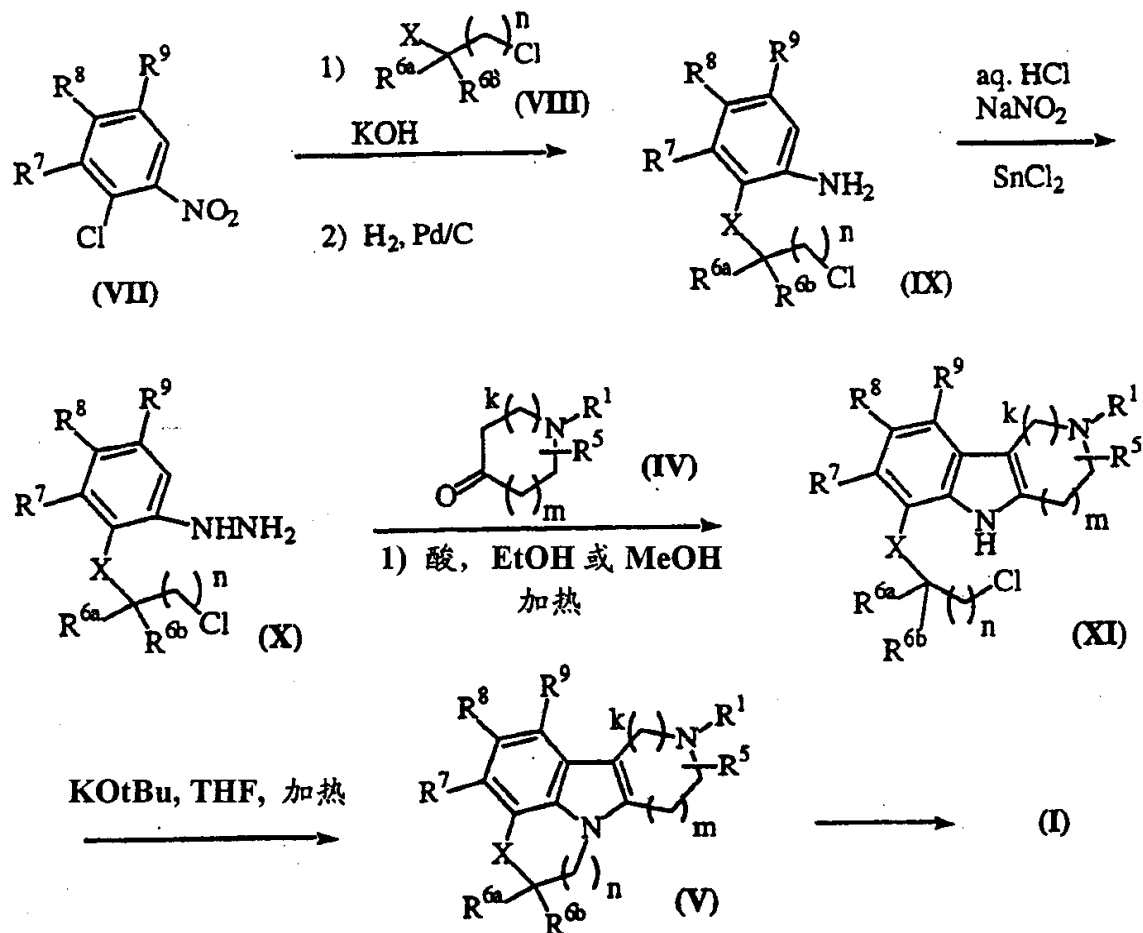


或者，可按流程 2 中说明制备式(I)化合物。将邻卤代硝基苯化合物(VII)用亲核性烷基卤化物($X=OH$ 、 SH 、 NHR ，(VIII))(根据 Kharasch, N., Langford, R.B., *J. Org. Chem.*, 1963, 1903 说明)和适当的碱处理，然后将对应的硝基芳基衍生物接着还原为苯胺(IX)。可用多

10

种还原剂, 如 LAH、 SnCl_2 、 NaBH_4 、 N_2H_4 等或者在适当的催化剂(如披钨碳或氧化铂等)存在下用氢气进行该还原反应(见 Hudlicky, M., "Reductions in Organic Chemistry", Ellis Horwood, Ltd., Chichester, UK, 1984)。按以上流程 1 中说明或者室温下将苯胺(IX)用盐酸水溶液、氯化亚锡和 NaNO_2 处理更直接地形成芳基肼(X)(见 Buck, J.S., Ide, W.S., *Org. Syn.*, 累积第 2 卷, 1943, 130)。然后在以上对于化合物(V)详述的 Fischer 吲哚环合条件下, 将该伯芳基肼(X)环合, 得到作为对应盐的吲哚(XI)。在溶剂如 DME 或 THF 中, 将该吲哚(XI)用碱如氢氧化钾或叔丁醇钾处理, 生成四环吲哚中间体(V)。按以上流程 1 中说明方法, 还可将这些吲哚还原成对应的顺式或反式二氢吲哚(I)。

流程 2

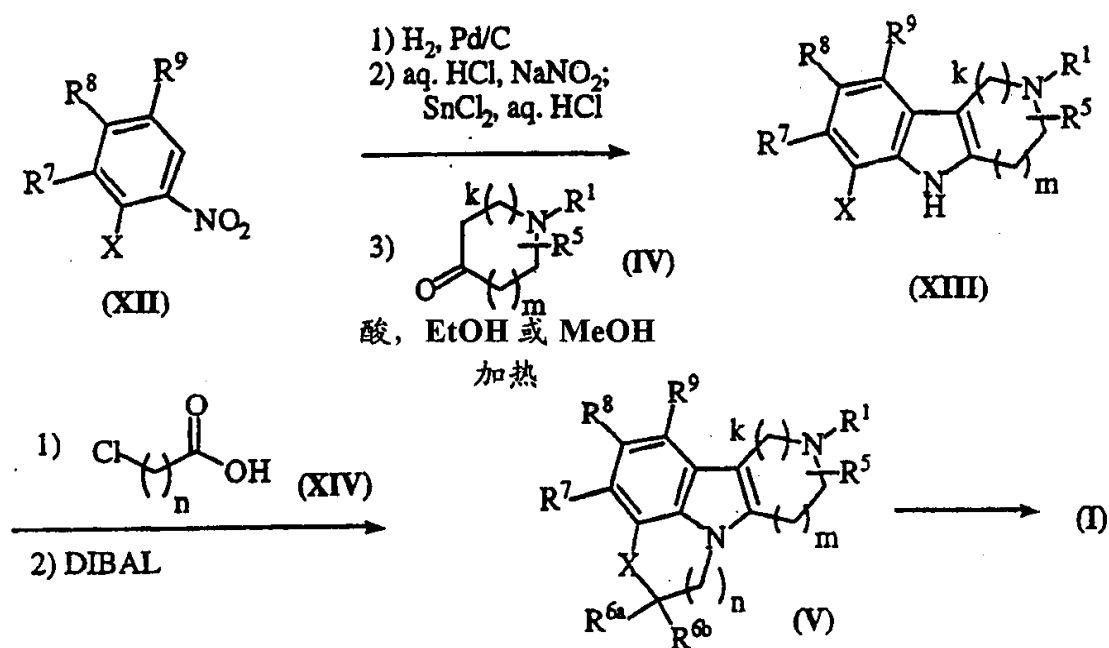


另一条有关合成式(I)化合物的路线在流程 3 中说明。该合成由

硝基苯衍生物如(XII)开始, 该方法允许多种衍生化。通过传统的合成操作方法(即芳族取代)和本领域技术人员熟知的那些方法(见 Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, 1989), 可得到更高度取代的硝基苯。按上述说明(见 Hudlicky 等), 将硝基苯衍生物用还原剂(如 LAH 等)处理, 得到对应的苯胺中间
5 体。按以上说明(即流程 1, (III)-(V)), 接着形成胍, 然后用适当官能化的酮进行 Fischer 吲哚环合, 生成 g-吡啶吲哚(XIII)。在此处, 可通过卤代烷基羧酸或相关的活性羧酸(即酰氯、混酐等), 如(XIV)的缩合附加上稠合环。可用多种还原剂, 如, 硼氢化钠、氯化二异丁基铝等, 将得到的杂环羰基还原(见 Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, 1989 和/或
10 Hudlicky, M., "Reductions in Organic Chemistry", Ellis Horwood, Ltd., Chichester, UK, 1984)生成四环吲哚(V)。然后再按以上流程 1 中说明, 将吲哚(V)还原为二氢吲哚(I)。

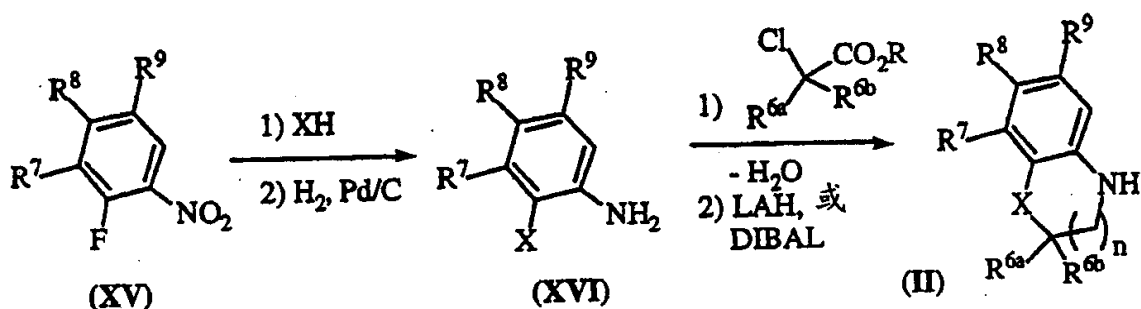
15

流程 3



流程 4 中说明 Fischer 吲哚环合的苯胺前体(II)的制备方法。将适当邻位官能化的苯胺(XVI)用氯代烷基羧酸或酯(或等当量底物, 即丙烯酸、丙烯酰氯等)处理并同时缩合, 接着用还原剂如 LAH、DIBAL 或 Red-Al 将得到的杂环羰基还原, 生成稠合的杂环苯衍生物(II)。可按以上说明, 通过由对应的邻取代的硝基苯形成邻取代的苯胺, 并将硝基部分同时还原, 得到更多种(II)的中间体。另外, 可通过采用本领域技术人员熟知的标准技术(见 Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, 1989, 481 页), 例如将(XV)用亲核试剂, 如硫化钠或醇处理, 可将(XV)的氟代(或其它卤代衍生硝基苯)官能团进行芳族取代, 取代为氧或硫部分, 然后分别形成所需的苯硫酚或苯酚。按以上说明将硝基还原, 生成取代的苯胺(XVI)。

流程 4



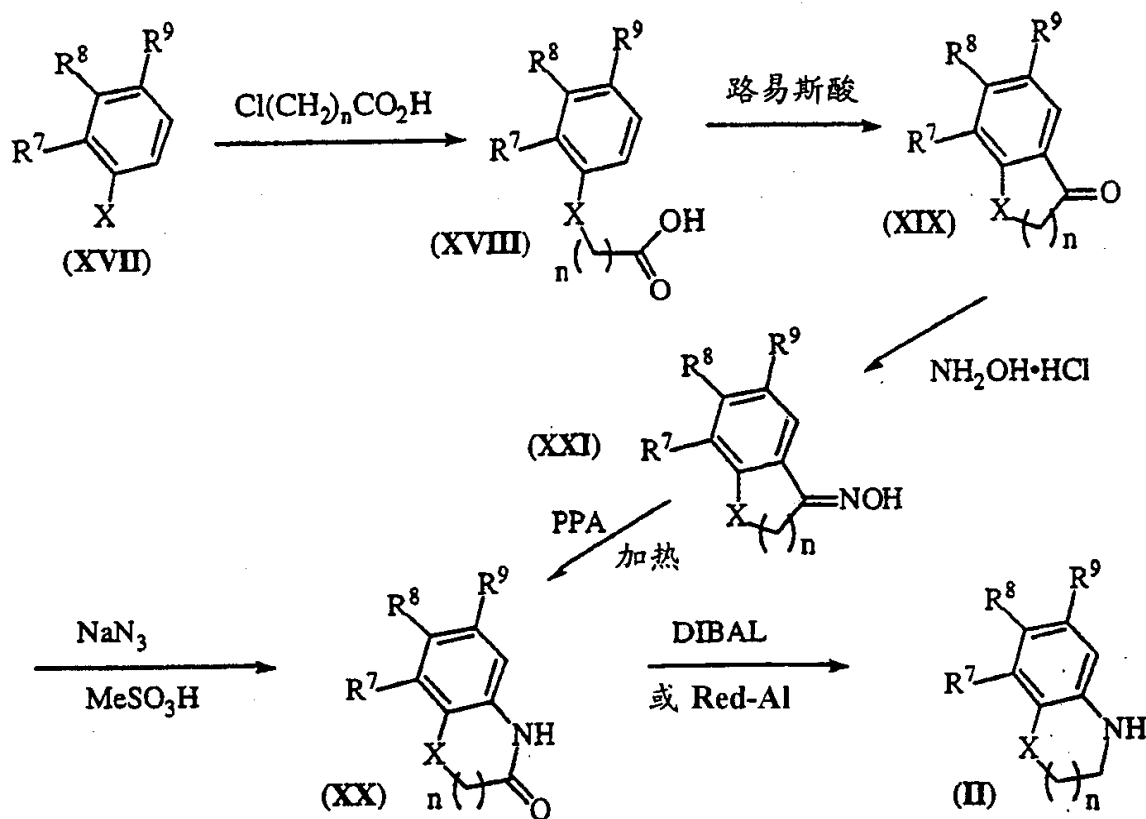
流程 5 中说明取代的稠合苯胺(II)的另一种制备方法。将苯酚(X = OH)、苯硫酚(X = SH)或其它亲核性芳族取代的衍生物(XVII)用例如, 氯代烷基羧酸(或等当量活性卤代烷基羧酸(即酰卤、混酐、丙烯酸、丙烯酰氯等))处理, 生成衍生物(XVIII), 其当在 Friedel-Crafts 酰化条件(不同的条件和方案可见 Ed.G.A. Olah, "Friedel-Crafts and Related Reactions", J. Wiley and Sons, New York, 1964, 第 3 卷, 部分 1 和 2 或者 Chem. Rev., 1955, 229 或者 Olah, G.A., "Friedel-Crafts Chemistry", Wiley Interscience, New York, 1973), 即强路易斯酸 (AlCl₃、FeCl₃ 等)下, 可生成环状的烷基苯酮(XIX)。可有几种途径进

行该氮官能团的加入。例如，可将该羰基衍生物(XIX)用 NaN_3 和甲磺酸处理，进行 Schmidt 重排(按 Smith, P.A.S.所述, J. Am. Chem. Soc., 1948, 320)，生成双环内酰胺(XX)。或者，在 Hoffmann 重排方案下(见，如 Dike, S.Y.等, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1991, 383)，通过用盐酸羟胺处理首先形成(XXI)的肟衍生物，可进行该转化。然后在多磷酸中加热得到内酰胺(XX)，进行生成为内酰胺的重排。用多种还原剂，如 DIBAL、Red-Al 等，将内酰胺(XX)进行还原，生成苯胺(II)。

5

10

流程 5



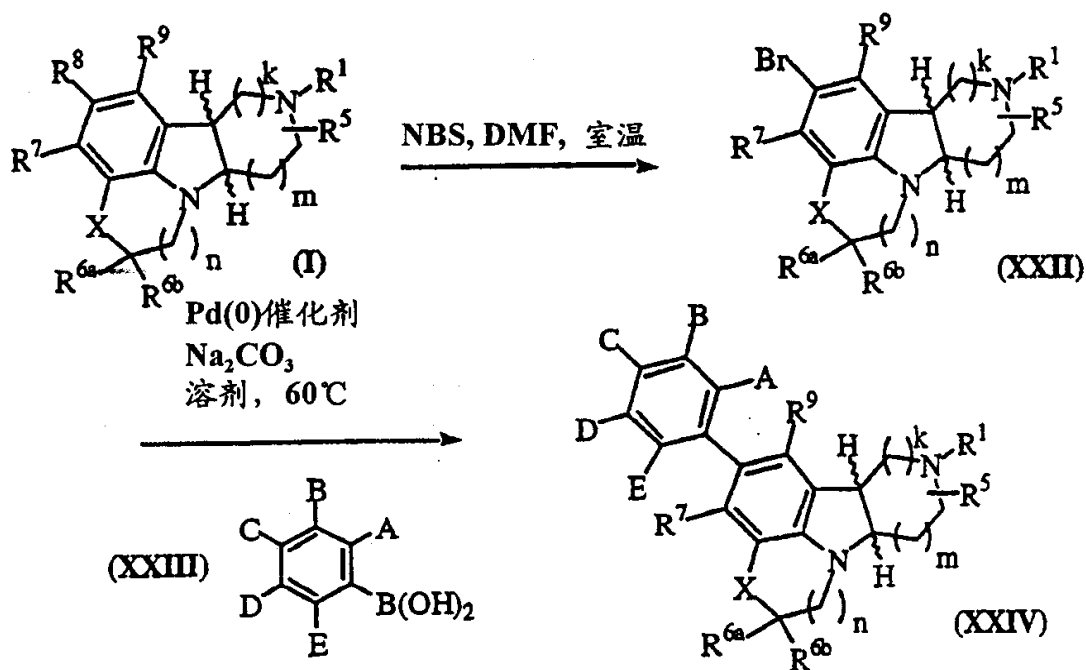
包括另外多种四环的芳族 A 环官能化的式(I)化合物的制备方法在流程 6 和流程 7 中给出并在此说明。由于得到式(I)衍生物的流程 1 的合成路线的性质，所以很难制备在 A 环上具有卤素取代基的化合物。但是，当如用 Boc 或 CBZ 保护基(例如用 NBS 的 DMF 液)将该

15

胺保护时, 该二氢吲哚(I, $R^8=H$)的溴化反应生成 R^8 溴化的衍生物 (XXII)。这些活性的芳基衍生物(XXII)作为很好的配对物可用于多种重要的合成转化中。

例如, 在 Suzuki 偶合方案下进行二芳基偶合。有关钯催化的交叉偶合反应的综述和主要参考文献可见 Miyaura, N., Suzuki, A., Chem. Rev., 1995, 2457。该方法之一要求在适当溶剂如 DMF、甲苯、THF、DME 等中, 在催化 Pd(0)物质, 如 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 和适当的配体如 PPh_3 、 $AsPh_3$ 等或其它如 Pd(0)催化剂和碱如 Na_2CO_3 或 Et_3N 存在下, 用官能化的芳基硼酸(XXIII)处理芳基溴化物(XXII), 生成二氢吲哚(XXIV)。或者, 用溴衍生物(XXII)(即(I, $R^8=B(OH)_2$)形成吲哚硼酸可为接着在上述的类似的 Suzuki 偶合方案中, 使该吲哚硼酸与市售提供的卤代芳族衍生物偶合, 生成二氢吲哚(XXIV)提供更大的选择性。

流程 6

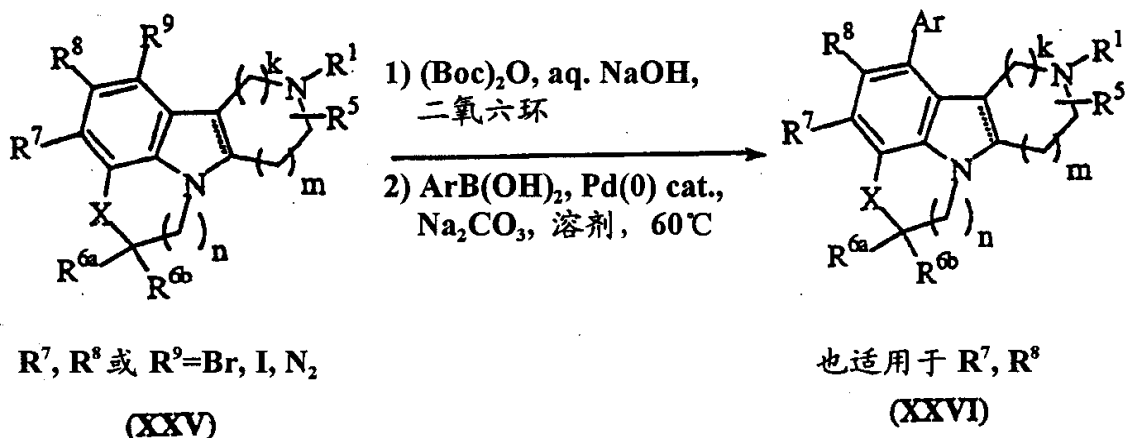


类似地, 溴衍生物(XXV)(很易通过流程 2 中举例说明的合成方法获得)(以适当官能化的溴代硝基苯(II)为原料)的二芳基偶合可见流程 7 中所示。该方法便于制备二芳基吲哚以及对应的二氢吲哚衍生物。如果 $R^1=H$, 必须进行该胺官能团的保护(见 Greene 等胺的保护)。

5 该保护很容易通过例如在氢氧化钠水溶液和二氧六环中, 用 $(Boc)_2O$ 处理溴代衍生物(XXV)完成。接着可按以上流程 6 中说明, 用各种芳基硼酸进行 Suzuki 偶合生成二芳基加成物(XXVI)。该方法适合于 R^7 、 R^8 和 R^9 的溴化、碘化、三氟甲磺酸酯化和/或重氮化的衍生物(见 Miyaura, N., Suzuki, A., Chem. Rev., 1995, 2457 中芳基偶合的综述)。

10

流程 7



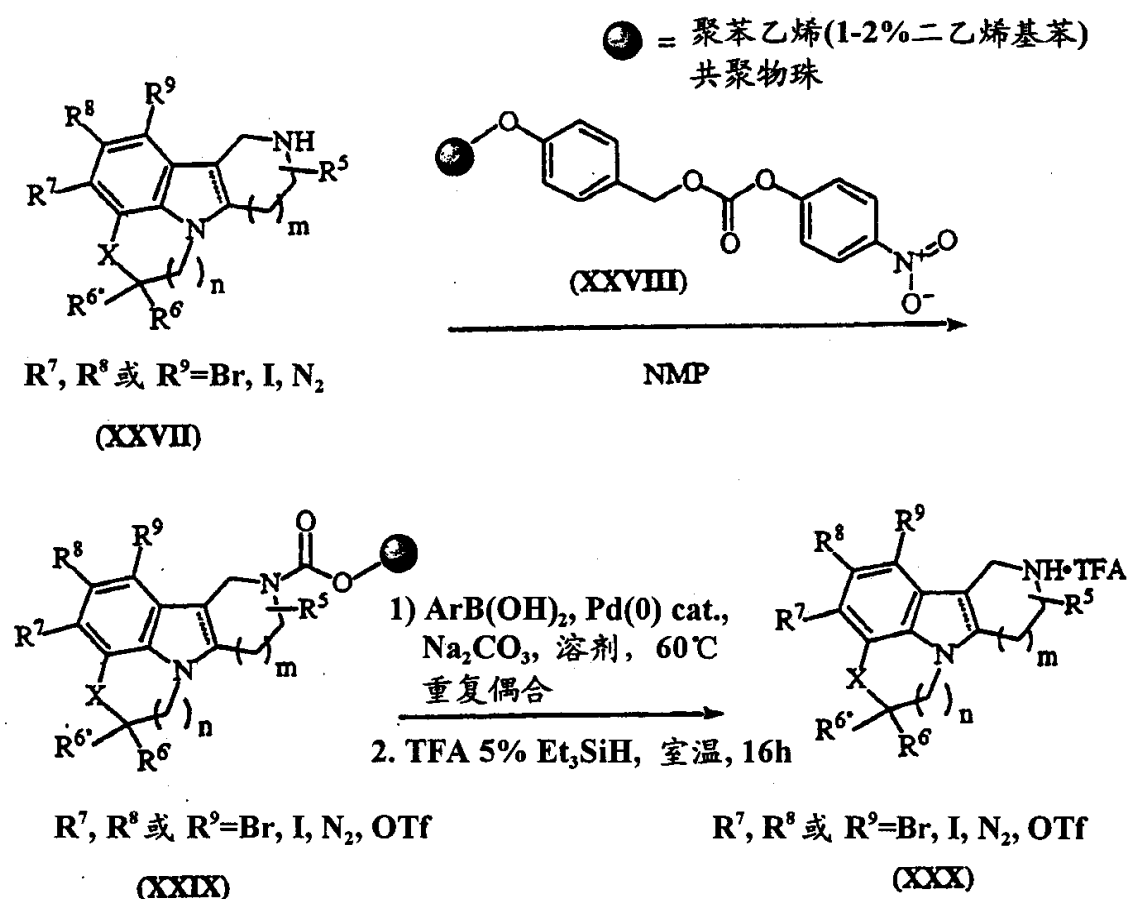
此外, 作为一大类二芳基吲哚和二氢吲哚衍生物的快速制备方法的扩展, 这些溴化物衍生物(XXV)可与固体载体结合, Suzuki 偶合可按流程 8 中说明, 在固体载体上进行(见 XXVIII)。为除去 Boc 保护基, 可在 CH_2Cl_2 中用 TFA 对二氢吲哚(XXV)进行终处理, 接着从碱性水溶液中提取, 得到游离胺(XXXVII)。可用本领域技术人员熟知的条件, 将该游离胺负载在适当的固体载体如(XXVIII)上。因此, 可将由如 Novabiochem, Inc 市售获得的氯甲酸对硝基苯酯 Wang 树脂(XXVIII)在适当的溶剂如 N-甲基吡咯烷酮中溶胀, 再用 1.5 当量的胺处理得到官能化的树脂(XXIX)。然后通过用适当钯源如 $Pd(PPh_3)_4$ 或

15

20

Pd(dppf)Cl₂ 和适当的碱如 2M K₂CO₃ 或 Na₂CO₃ 水溶液或三乙胺与过
量(一般为 5 当量)的芳基硼酸处理树脂(XXIX), 以数组形式进行
Suzuki 偶合(本领域技术人员非常熟悉固态 Suzuki 和其它钯偶合的方
法, 见, 如 L.A.Thompson 和 J.A.Ellman, Chem. Rev., 1996, 96(1),
555-600)。该偶合可重复进行以保证完全转化为所要求的偶合产物。
可通过用 TFA 处理从固态载体中裂解得到作为其 TFA 盐的对应的吡
啶和二氢吡啶(XXX)。

流程 8

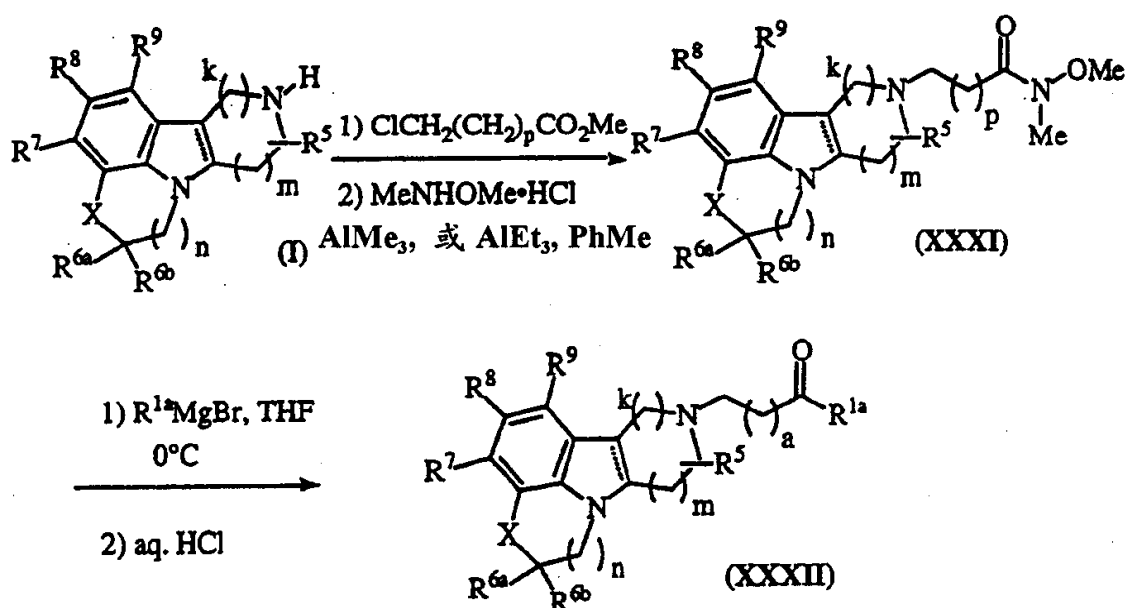


另外, 对于官能化卤代芳族、芳基重氮和芳基三氟甲磺酸酯化
合物, 可存在很多种方法和方案。这些方法为本领域技术人员非常
熟知的并由如 Stanforth, S.P., Tetrahedron, 1998, 263; Buchwald, S.L.
等, J. Am. Chem. Soc., 1998, 9722; Stille, J.K.等, J. Am. Chem. Soc.,
1984, 7500 说明。其中包括二芳基偶合、烷基化、酰基化、氨基化和

酰胺化方法。近十年来,对钯粉催化的芳核的官能作用进行了深入的研究。该领域较好的综述可见 1995 年 J. Tsuji 的“Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis”, J. Wiley and Sons, New York, 1995。

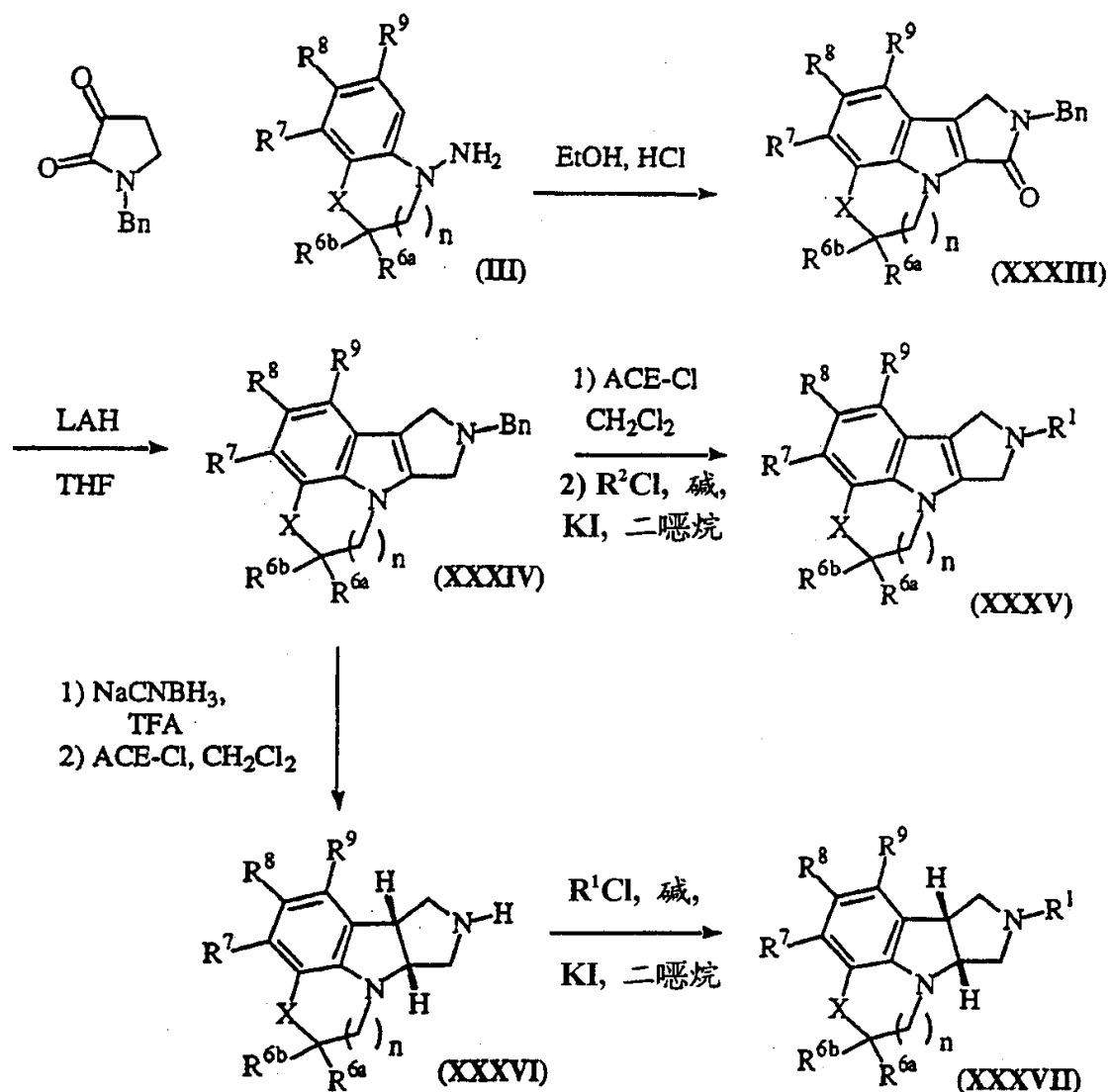
- 5 流程 9 中说明的是以一种更直接的方式制备具有取代的 R^1 侧链的式(I)化合物的方法。在 NaI 或 KI 和碱(如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 等)存在下,在二氧六环或 THF 或其它这类溶剂中,在加热下,用卤代烷基酯(如 $ClCH_2(CH_2)_pCO_2Me$)将该吲哚或二氢吲哚衍生物(I, $R^1=H$)烷基化(见 Glennon, R.A.等, Med. Chem. Res., 1996, 197),可生成 R^1 烷基化的酯。接着在 $0^\circ C$ 下,在甲苯中,将该酯用 N,O-二甲基羟胺盐酸盐和路易斯酸(如三甲基铝或三乙基铝)处理形成活性酰胺(XXXI)
- 10 (见,例如, Golec, J.M.C.等, Tetrahedron, 1994, 809)。在低温下,在适当溶剂如 THF、乙醚等中,将该酰胺(XXXI)用各种有机金属试剂(如格氏试剂 $R^{1a}MgBr$ 、烷基和芳基锂试剂等)处理(见 Sibi, M.P.等, Tetrahedron Lett., 1992, 1941; 以及更全面可见 House, H.O., Modern Synthetic Reactions, W.A. Benjamin, Inc., Menlo Park, CA., 1972)得到
- 15 取代的酮(XXXII)。

流程 9



其中 $m=0$ 、 $k=1$ 的式(I)化合物的制备在流程 10 中给出并在此说明。在各种典型的环合条件下, 用已知的被保护的 2,3-二氧代吡咯烷使以上说明的肼(III)进行 Fischer 吲哚环合(Carlson, E.H.等, J. Org. Chem., 1956, 1087)生成四环吲哚(XXXIII)。可用多种还原剂, 如 LAH、DIBAL 等进行还原, 生成吡咯稠合的吲哚(XXXIV)。然后将该衍生物进行脱保护, 接着按以上说明烷基化(见 Greene, T.W., Wuts, P.G.W., "Protective Groups in Organic Synthesis, 第二版", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1991 和流程 1), 得到 R^1 烷基化的吲哚类似物(XXXV)。或者, 按以上说明(见流程 1)将吲哚还原为二氢吲哚, 接着将苄基脱保护得到(XXXVI), 烷基化生成对应的 R^1 烷基化的二氢吲哚衍生物(XXXVII)。所有以上说明的官能化该芳环的方法以及生成各种 R^1 侧链的衍生物的方法都可用于这些核。

流程 10



实施例

实施例中所使用的化学缩写定义同上。制备式(I)化合物的详细方法通过下列实施例说明。但是，应清楚本发明并不限于这些特定的具体实施例。以下提出的实施例意欲说明本发明的范围，并不限定本发明的范围。除另有说明，质子核磁共振光谱(^1H NMR)在氘代氯仿(CDCl_3)中测定，以自四甲基硅烷(TMS)向低物每百万分之几(ppm)记录峰位置。偶合方式按以下记录：s，单峰；d，双重峰；dd，两个双重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；bs，宽单峰；bm，宽

多重峰。

实施例 4

1-氟-6,7,9,12-四氢-5H-吡啶并[4,3-b][1,4]硫氮杂草并[2,3,4-hi]喹啉-
5 11(10H)-羧酸乙酯

步骤 A:

将对-氟苯硫酚(5 g, 40 mmol)和 β -丙醇酸内酯(2.8 g, 40 mmol)溶于 THF (新鲜蒸馏的, 36 mL)中, 然后置于冰浴中。于 1 小时内, 以
10 几小份加入 95% 氢化钠(1 g, 42.9 mmol)。在 0℃ 下, 把反应物搅拌 2
小时, 然后置于冰箱中过夜。用冰屑猝灭反应物, 然后用浓盐酸酸化至 pH 2。用乙酸乙酯(1 x 200 mL)和二氯甲烷(2 x 200 mL)提取产物, 干燥(硫酸钠)且浓缩, 得到 3-[(4-氟苯基)磺基(sulfanyl)]丙酸(7.08 g,
89%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.42-7.35 (m, 2H), 7.02 (t, 2H,
J=8.6 Hz), 4.35 (t, 1H, J=6.2 Hz), 3.10 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.63 (t, 2H,
15 J=7.3 Hz) ppm。

步骤 B:

将 3-[(4-氟苯基)磺酰基]丙酸(3 g, 15 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)中且在冰浴中冷却至 0℃。缓慢加入草酰氯(10 mL), 加入二甲基甲
酰胺(1 滴)且在 0℃ 下把反应混合物搅拌 0.5 小时。此时, 减压下将反
20 应物浓缩至残余物, 然后再次悬浮于二氯甲烷中且在冰浴中冷却至 0
℃, 加入 CS₂ (1 mL)且缓慢加入 AlCl₃ (4 g, 15 mmol)。然后使反应混
合物温热至室温且搅拌过夜。加入冰屑和水(250 mL)并搅拌。加入浓
盐酸至 pH 2, 并用二氯甲烷(3 x 150 mL)提取。合并有机物, 用盐水(1
x 100 mL)和水(1 x 100 mL)洗涤, 干燥(硫酸钠), 且浓缩, 得到黄色
25 固体。经在 100 g 硅胶上的快速柱层析法纯化固体, 用在己烷中的 10%
乙酸乙酯洗脱, 得到 6-氟-2,3-二氢-4H-1-苯并噻喃-4-酮(2.55 g, 93%)。
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.80-7.76 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H),
7.15-7.09 (m, 1H), 3.23 (t, 2H, J=6.4 Hz), 2.97 (t, 2H, J=6.4 Hz) ppm。

步骤 C:

将 6-氟-2,3-二氢-4*H*-1-苯并噻喃-4-酮(100 mg, 0.54 mmol)溶于乙酸(0.5 mL, 1.1 当量)中, 加入叠氮化钠(71.2 mg, 1.1 mmol)且将混合物加热至 50℃。缓慢加入硫酸(0.13 mL, 4.3 当量)且在 50℃下搅拌 1.5 小时。加入冰屑(150 mg)且沉淀出绿色固体, 将其过滤, 用水洗涤并干燥, 得到 7-氟-2,3-二氢-1,5-苯并硫氮杂草-4(5*H*)-酮(80 mg, 24%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.77 (s-宽, 1H), 7.69 (t, 1H, J=7.3 Hz), 6.94-6.82 (m, 2H), 3.42 (t, 2H, J=7 Hz), 2.63 (t, 2H, J=6.7 Hz) ppm.

步骤 D:

将 7-氟-2,3-二氢-1,5-苯并硫氮杂草-4(5*H*)-酮(76 mg, 0.38 mmol)溶于甲苯(1 mL)中且在冰浴中冷却至 0℃。加入 Red-Al (275 mL, 0.91 mmol), 然后使反应物温热至室温。在回流下, 加热反应物 1.5 小时。缓慢加入 1 N 氢氧化钠, 直到 pH > 10, 将其搅拌 10 分钟, 用二氯甲烷(3 x 25 mL)提取, 用水洗涤, 且干燥(硫酸钠)。经制备型硅胶薄层层析法纯化浓缩的有机物, 用在己烷中的 50%乙酸乙酯洗脱, 得到 7-氟-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草(30.8 mg, 93%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.32 (t, 1H, J=7.5 Hz), 6.53-6.42 (m, 2H), 4.09 (s-宽, 1H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H) ppm.

步骤 E:

于冰浴中, 在 0℃下将 7-氟-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草(423 mg, 2.3 mmol)溶于乙酸(1.15 mL)中。加入 2.7 M 亚硝酸钠水溶液(1 mL)且将其搅拌过夜。加入水(100 mL)且用二氯甲烷(3 x 50 mL)提取, 合并有机液且浓缩, 得到 7-氟-5-亚硝基-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草(449 mg, 92%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.43 (t, 1H, J=7.1 Hz), 7.30 (dd, 1H, J=9.1 Hz, J=9.2 MHz), 7.26-7.00 (m, 1H), 4.18 (t, 2H, J=5.8 Hz), 2.86 (t, 2H, J=7.2 Hz), 2.17-2.04 (m, 2H) ppm.

步骤 F:

将 7-氟-5-亚硝基-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草(449 mg, 2.11

mmol)悬浮于 THF (新鲜蒸馏的, 1 mL)中且在冰浴中冷却至 0℃。以分批的方式加入氢化铝锂(80 mg, 2.11 mmol)。从冰浴中移出烧瓶且使之温热至室温并搅拌 2 小时。加入水(0.08 mL)且搅拌 10 分钟。加入 15%氢氧化钠(0.08 mL)并搅拌 10 分钟。加入水(0.024 mL)且搅拌 10 分钟。用二氯甲烷(2 x 25 mL)提取反应物。浓缩有机液至残余物, 然后以最小量的二氯甲烷处理, 然后加入在乙醚中的氯化氢(1 M), 直到形成沉淀, 滤出沉淀, 得到 7-氟-3,4-二氢-1,5-苯并硫氮杂草-5(2H)-胺(471 mg, 95%)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.59 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.28 (d, 1H, J=9.9 Hz), 7.00 (t, 1H, J=8.2 Hz), 3.52 (t, 1H, J=7.5 Hz), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.2-2.18 (m, 2H) ppm。

步骤 G:

将 7-氟-3,4-二氢-1,5-苯并硫氮杂草-5(2H)-胺(470 mg, 2 mmol)、1-乙酯基-4-哌啶酮(0.3 mL, 2 mmol)和乙醇(11 mL)全部混合并且加热至回流过夜。浓缩反应物至残余物且经在 20 g 硅胶上的快速柱层析法纯化, 用在二氯甲烷中的(1%, 2%, 3%和 10%)甲醇洗脱, 得到标题化合物(115 mg, 54%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.84 (t, 1H, J=6.4 Hz), 6.50 (t, 1H, J=6 Hz), 4.72 (s-宽, 2H), 4.47 (t, 2H, J=5.8 Hz), 4.20-4.13 (m, 2H), 3.82 (s-宽, 2H), 3.27 (t, 2H, J=6.7 Hz), 2.69 (s-宽, 2H), 2.27 (q, 2H, J=6.1 Hz), 1.36 (t, 3H, J=6.9 Hz) ppm。质谱(ESI): 335 (碱 M+H)。

实施例 196

8-[4-(4-氟苯基)-4-氧代丁基]-7,8,9,10-四氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮

将 7,8,9,10-六氢-2-氧代-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮(108 mg, 0.48 mmol)溶于 1.2 mL 的 MEK 中。加入 KI (80 mg, 0.48 mmol)和 K₂CO₃ (193 mg, 1.40 mmol)和 4-氟-4'-氟丙基苯基甲酮(124 mg, 0.62 mmol)。把悬浮液回流 48 小时, 然后冷却至室温。

过滤悬浮液且用 CH_2Cl_2 (5 mL) 洗涤残余物。真空浓缩溶液。经柱层析法(10% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 纯化残余物, 得到为白色无定形固体的标题化合物(20.1 mg, 11%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.90-7.94 (m, 2H), 7.00-7.05 (m, 3H), 6.84-6.89 (m, 1H), 6.42 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 4.74 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.00 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 2.78-2.90 (m, 2H), 2.50-2.77 (m, 4H), 1.90-2.05 (m, 2H) ppm. MS (ESI): 392.2 (碱, $\text{M}+\text{H}$).

实施例 197

4-((8aS,12aR)-6,7,9,10,12,12a-六氢-5H-吡啶并[4,3-b][1,4]硫氮杂草并[2,3,4-hi]吡啶-11(8aH)-基)-1-(4-甲基苯基)-1-丁酮盐酸盐

通法 A:

向(8aS,12aR)-6,7,8a,9,10,11,12,12a-八氢-5H-吡啶并[4,3-b][1,4]硫氮杂草并[2,3,4-hi]吡啶(0.5 mmol)在 1,4-二噁烷(3 mL)中的悬浮液中加入相应的氯代丙基苯基甲酮(0.5-1.0 mmol)、碘化钾(100 mg)和碳酸钾(300 mg)。在回流下, 把反应混合物加热 2 天。减压除去溶剂。用水(50 mL)处理残余物且用乙醚(3 x 50 mL)提取。用盐水(150 mL)洗涤乙醚提取液, 经 MgSO_4 干燥, 过滤且浓缩至残余物。经快速柱层析法(硅胶, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1)纯化残余物。将产物溶于乙醚(2 mL)中并在 0°C 下搅拌 10 分钟, 在 0°C 下, 加入在乙醚中的 1 N HCl (0.5 mL)。经过滤收集白色结晶固体, 以 50-90% 收率得到标题化合物。

通法 B:

向(8aS,12aR)-6,7,8a,9,10,11,12,12a-八氢-5H-吡啶并[4,3-b][1,4]硫氮杂草并[2,3,4-hi]吡啶(0.5 mmol)在 1,4-二噁烷(3 mL)中的悬浮液中加入相应的烷基卤化物(0.5-1.0 mmol)、碘化钾(100 mg)和三乙胺(1.5 mmol)。在回流下, 把反应混合物加热 2 天。减压除去溶剂。用水(50 mL)处理残余物且用乙醚(3 x 50 mL)提取。用盐水(150 mL)洗涤乙醚提取液, 经 MgSO_4 干燥, 过滤且浓缩至残余物。经快速柱层析法(硅胶, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1)纯化残余物。将产物溶于乙醚(2 mL)中并在 0°C 下搅拌 10 分钟, 在 0°C 下, 加入在乙醚中的 1 N HCl (0.5 mL)。经

过滤收集白色结晶固体，以 50-90%收率得到标题化合物。

按照以上通法 A，通过把 4-氯-4'-甲基丙基苯基甲酮加入到 (8aS,12aR)-6,7,8a,9,10,11,12,12a-八氢-5H-吡啶并[4,3-b][1,4]硫氮杂草并[2,3,4-hi]喹啉中，制备标题化合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.94 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=7.7 Hz, 7.3 Hz, 1H), 3.72-3.86 (m, 2H), 3.44-3.59 (m, 2H), 3.22-3.27 (m, 1H), 2.98-3.14 (m, 7H), 2.41 (s, 3H), 2.68-2.84 (m, 2H), 1.89-2.16 (m, 6H) ppm. MS-ESI: 407 [MH]⁺.

10 实施例 203

(8aS,12aR)-11-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-6,7,8a,9,10,11,12,12a-八氢-5H-吡啶并[4,3-b][1,4]硫氮杂草并[2,3,4-hi]喹啉盐酸盐

按照实施例 197 的通法 A，通过把 3-氯-1-(4-氟苯氧基)丙烷加入到 (8aS,12aR)-6,7,8a,9,10,11,12,12a-八氢-5H-吡啶并[4,3-b][1,4]硫氮杂草并[2,3,4-hi]喹啉中，制备标题化合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.91-7.00 (m, 3H), 6.79-6.87 (m, 3H), 6.62 (dd, J=7.7 Hz, 7.3 Hz, 1H), 3.97 (t, J=6.2, 2H), 3.70-3.87 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.18-3.31 (m, 2H), 2.90-3.12 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.40-2.62 (m, 2H), 2.22-2.38 (m, 1H), 1.90-2.11 (m, 7H) ppm. MS-ESI: 399 [MH]⁺.

20

实施例 210

4-((6bR,10aS)-3-甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-基)-1-(4-吡啶基)-1-丁酮盐酸盐

按照实施例 197 的通法 A，通过把 4-氯-1-(4-吡啶基)丁-1-酮加入到 3-甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉中，制备标题化合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (dd, J=4.4 Hz, 1.8 Hz, 2H), 7.74 (dd, J=4.4 Hz, 1.4 Hz, 2H), 6.64 (dd, J=7.4 Hz, 7.6 Hz, 1H), 6.49 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.39 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.23-3.31 (m, 2H), 3.13-3.17 (m, 1H), 2.95-3.03 (m, 2H), 2.85 (s,

3H), 2.76-2.84 (m, 2H), 2.57-2.60 (m, 1H), 2.31-2.41 (m, 1H), 2.22 (td, $J=11.7$ Hz, 2.9 Hz, 1H), 1.92-2.02 (m, 3H), 1.83-1.88 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 2H) ppm. MS (CI, NH_3) m/e 376 (碱, $\text{M}+\text{H}^+$).

通过手性层析分离, 将标题化合物分离为相应的对映体。

5 (Chiralpak AD 柱, 甲醇/乙醇: 50/50): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (dd, $J=4.4$ Hz, 1.8 Hz, 2H), 7.74 (dd, $J=4.4$ Hz, 1.4 Hz, 2H), 6.64 (dd, $J=7.4$ Hz, 7.6 Hz, 1H), 6.49 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.23-3.31 (m, 2H), 3.13-3.17 (m, 1H), 2.95-3.03 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.76-2.84 (m, 2H), 2.57-2.60 (m, 1H), 2.31-2.41 (m, 1H), 2.22 (td, $J=11.7$ Hz, 2.9 Hz, 1H), 1.92-2.02 (m, 3H), 1.83-1.88 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 2H) ppm. MS (CI, NH_3) m/e 376 (碱, $\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 211

(6bR,10aS)-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并
15 [1,2,3-de]喹喔啉

步骤 A:

使用在实施例 4 的步骤 E 至步骤 G 中描述的方法, 从相应的胺、
1,3,4-三氢喹喔啉-2-酮和 4-氧代哌啶羧酸乙酯, 制备 2-氧代-2,3,9,10-
四氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸乙酯。
20 将该吲哚(5.74 g, 19.2 mmol)溶于 TFA (100 mL)中。把该反应物冷却
至 0°C 。在 30 分钟内, 以几小份加入 NaCNBH_3 (3.96 g, 63.0 mmol),
保持温度低于 5°C 。在室温下, 搅拌反应物 4 小时。向反应物烧瓶
中加入冰, 并用 50% NaOH 碱化反应物直至 pH 12。加入水(80 mL)以
溶解沉淀。用 CHCl_3 (3 x 200 mL)提取反应物。用盐水洗涤合并的有
25 机层, 干燥, 且浓缩, 得到(6bR,10aS)-2-氧代-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-
吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸乙酯(4.41 g,
77%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.45 (bs, 1H), 6.86 (d, $J=7.4$ Hz,
1H), 6.74 (dd, $J=7.7$ Hz, 7.7 Hz, 1H), 6.63 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.15 (q,
 $J=7.0$ Hz, 2H), 3.89-3.993 (m, 2H), 3.41-3.47 (m, 2H), 3.33-3.41 (m, 2H),

3.12-3.31 (m, 1H), 2.69-2.75 (m, 2H), 1.90-1.92 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm. MS-APCI: 302 [MH]⁺.

步骤 B:

向(6bR,10aS)-2-氧代-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-8(7H)-羧酸乙酯(4.41 g, 14.6 mmol)中加入 1 M BH₃ THF 复合物溶液(36.6 mL)。在回流下, 把反应物加热 5 小时。反应物冷却至室温后, 伴随冷却滴加 6 N HCl (40 mL)。在回流下, 加热反应物溶液 30 分钟。冷却至室温后, 加入 1 N NaOH 以调节 pH 至 8。用 CH₂Cl₂ (2 x 200 mL)提取反应物。用盐水洗涤合并的有机层, 经 MgSO₄ 干燥, 且浓缩, 得到(6bR,10aS)-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-8(7H)-羧酸乙酯(4.10 g, 98%)。产物无须进一步纯化即用于下一步骤。MS-APCI: 288 [MH]⁺。

步骤 C:

向(6bR,10aS)-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-8(7H)-羧酸乙酯(4.10 g, 14.3 mmol)中加入正丁醇 (18.0 mL)和 KOH 粉末(3.0 g)。在 119℃下, 于封闭的试管中, 加热反应物 18 小时。减压除去溶剂。向残余物中加入水(30 mL)且用 CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)提取。用盐水洗涤合并的有机层, 经 MgSO₄ 干燥, 且浓缩, 得到为浅黄色油的标题化合物(2.70 g, 78%)。MS-ESI: 216 [MH]⁺。

实施例 212

4-((6bR,10aS)-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-8(7H)-基)-1-(4-氟苯基)-1-丁酮

步骤 A:

向 2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉(2.70 g, 10.8 mmol)中加入 1 N NaOH (40.0 mL)和二噁烷(40.0 mL)。在 0℃下, 于 30 分钟内以几小份加入 Boc₂O。在室温下, 搅拌反应物 18 小时。用 CH₂Cl₂ (3 x 150 mL)提取反应物。用盐水洗涤合

并的有机层，经 MgSO_4 干燥，且浓缩，得到残余物，经快速柱层析法(己烷/乙酸乙酯: 50/50)纯化，得到 2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸叔丁基酯。经 Chiralcel OD 柱(5 cm x 50 cm, 20 u; IPA/己烷: 8%)可分离外消旋物，得到相应的对映体。

步骤 B:

向 2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸叔丁基酯的任何一种对映体(790 mg, 2.25 mmol)中加入 20% TFA/ CH_2Cl_2 (5 mL)，在室温下搅拌过夜。浓缩溶液至残余物，以 99%收率得到 TFA 盐。向该二氢吲哚 TFA 盐(493.5 mg, 1.5 mmol)中加入三乙胺(0.4 mL)、 K_2CO_3 (300 mg)、KI (100 mg)和 1,4-二噁烷(6 mL)。然后加入 4-氯-4'-氟丙基苯基甲酮(3.37 mmol)且在 103℃下于封闭试管中加热该混合物 24 小时。减压除去溶剂。向残余物中加入水(30 mL)，用 CH_2Cl_2 (3 x 50 mL)提取。用盐水洗涤合并的有机层，经 MgSO_4 干燥，且浓缩至残余物。经快速柱层析法纯化残余物，得到标题化合物(280 mg, 53%收率)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.97-8.02 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 2H), 6.51-6.61 (m, 2H), 6.38 (dd, $J=7.3$ Hz, $J=1.4$ Hz, 1H), 3.64-3.72 (m, 2H), 3.26-3.49 (m, 2H), 3.13-3.24 (m, 2H), 2.99-3.04 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 1H), 2.61-2.79 (m, 2H), 2.43-2.53 (m, 2H), 2.34-2.43 (m, 1H), 1.95-2.13 (m, 4H) ppm。MS-ESI: 380 $[\text{MH}]^+$ 。

实施例 217

(6bR,10aS)-8-[3-(6-氟-1,2-苯并异噻唑-3-基)丙基]-3-甲基-

2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉盐酸盐

步骤 A:

向冷的醚合三氟化硼(280 mmol)溶液中加入 3-氟苯酚或苯酚(89 mmol)和 4-氯代丁酰氯(178 mmol)。在 130℃下，将生成的溶液搅拌

18 小时。冷却反应混合物且倾入到冰水(100 mL)中。搅拌 10 分钟后，用乙醚(3 x 100 mL)提取水混合物。用盐水(100 mL)洗涤醚层，经 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩至残余物，以 52%-67% 收率得到 4-氯-1-(4-氯-2-羟基苯基)丁-1-酮和 4-氯-1-(2-羟基苯基)丁-1-酮，其无须进一步纯化即用于下一步骤。

步骤 B:

向吡啶(25 mL)中加入相应的来自步骤 A 的酮(46.5 mmol)和羟胺盐酸盐(53.5 mmol)。在环境温度下，把生成的混合物搅拌过夜，然后倾入到稀 HCl (100 mL) 中。搅拌该混合物 5 分钟且用乙醚(3 x 50 mL)提取。经 MgSO_4 干燥醚层，过滤且浓缩至残余物，以 99% 收率得到 (1E)-4-氯-1-(4-氯-2-羟基苯基)-1-丁酮肟和 (1E)-4-氯-1-(2-羟基苯基)-1-丁酮肟，其无须进一步纯化即用于下一步骤。

步骤 C:

向乙酸酐(10 mL)中加入相应的来自步骤 B 的肟(40.0 mmol)。在 60℃ 下，加热该反应混合物 2 小时，然后倾入到乙醚(10 mL)中。先后用饱和 NaHCO_3 溶液(4 x 10 mL)、盐水(10 mL)洗涤混合物。分离有机层，经 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩，以 61%-75% 收率得到 2-[(1E)-N-(乙酰氧基)-4-氯丁亚氨基(butanimidoyl)]-5-氟苯基乙酸酯和 2-[(1E)-N-(乙酰氧基)-4-氯丁亚氨基]苯基乙酸酯。

步骤 D:

向在乙醇(4 mL)中的相应的来自步骤 C 的双酰基化衍生物(5.2 mmol)中加入 KOH (14.4 mmol)。把反应混合物回流 2 小时，冷却至室温，加入乙酸乙酯(10 mL)，用盐水(10 mL)洗涤，经 MgSO_4 干燥，过滤且浓缩至残余物。经硅胶快速柱层析法(乙酸乙酯/己烷: 3:7)纯化残余物，以 32% 收率得到 3-(3-氯丙基)-6-氯-1,2-苯并异噻唑和 3-(3-氯丙基)-1,2-苯并异噻唑。

步骤 E:

按照实施例 197 通法 A，通过加入来自步骤 D 的 3-(3-氯丙基)-6-

5 氯-1,2-苯并异噻唑和(6bR,10aS)-3-甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡
 啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉, 制备标题化合物。¹H NMR (300
 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (dd, J=8.8 Hz, 4.7 Hz, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H),
 7.03-7.10 (m, 1H), 6.65 (dd, J=7.7 Hz, 7.7 Hz, 1H), 6.50 (d, J=7.3 Hz, 1H),
 6.41 (d, J=7.3 Hz), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.21-3.32 (m,
 3H), 2.91-3.10 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.75-2.82 (m, 2H), 2.54-2.63 (m,
 1H), 2.41-2.48 (m, 1H), 1.95-2.11 (m, 6H) ppm. MS (CI, NH₃) *m/e* 407
 (碱, M+H⁺).

10 实施例 218

(6bR,10aS)-8-[3-(1,2-苯并异噻唑-3-基)丙基]-3-甲基-
 2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉
 盐酸盐

15 按照实施例 197 的通法 A, 通过加入来自实施例 22 步骤 D 的 3-
 (3-氯丙基)-1,2-苯并异噻唑和(6bR,10aS)-3-甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八
 氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉, 制备标题化合物。¹H
 NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.62 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.20-
 7.25 (m, 1H), 6.57 (dd, J=7.7 Hz, 7.3 Hz, 1H), 6.43 (d, J=6.9 Hz, 1H),
 6.33 (d, J=7.3 Hz), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.06-3.25 (m, 4H), 2.94-2.99 (m,
 20 2H), 2.70-2.89 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.20-2.65 (m, 3H), 1.92-2.07 (m, 4H)
 ppm. MS (CI, NH₃) *m/e* 389 (碱, M+H⁺).

实施例 255

25 (6bR,10aS)-3-甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯
 并[1,2,3-de]喹喔啉

使用在实施例 4, 步骤 E 至步骤 G 中描述的方法, 从相应的胺、
 1,3,4-三氢喹喔啉-2-酮和 4-氧代吡啶羧酸乙酯, 制备 2,3,9,10-四氢-2-
 氧代-1H-吡啶并[3',4':4,5]-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸乙酯。

步骤 A:

在氮气氛下，向在冰水浴中冷却的剧烈搅拌着的 2,3,9,10-四氢-2-氧代-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]-吡咯并[1,2,3-*de*]喹喔啉-8(7*H*)-羧酸乙酯 (11.97 g, 40 mmol)在三氟乙酸(125 mL)中的溶液中以几小份加入氨基硼氢化钠(4.0 g, 65 mmol)。加毕，搅拌该混合物 30 分钟，然后缓慢倾入到含有冰的氢氧化铵(300 mL)中，随后加入足够的 1 N 氢氧化钠，使混合物呈碱性。用二氯甲烷(2X)提取混合物且用水洗涤提取液，经硫酸镁干燥，蒸发至干，得到 10.89 g (90%)为灰白色粉末的 (6*bR*,10*aS*)-2-氧代-2,3,6*b*,9,10,10*a*-六氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-*de*]喹喔啉-8(7*H*)-羧酸乙酯，m.p.167-168℃(分解，在 70℃熔结)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.28 (t, *J*=7 Hz, 3H), 1.81-1.95 (m, 2H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.23-3.39 (m, 1H), 3.44 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 3.41-3.51 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 1H), 3.98 (d, *J*=14.7 Hz, 2H), 4.16 (q, 2H), 6.59 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.74 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H) ppm. MS (CI): 302 (M+H⁺)。

步骤 B:

将氢化钠(900 mg 在油中的 60%悬浮液; 22.5 mmol)用己烷洗涤，且悬浮于无水二甲基甲酰胺(5 mL)中。在氮气氛下，将悬浮液加入到搅拌着的(6*bR*,10*aS*)-2-氧代-2,3,6*b*,9,10,10*a*-六氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-*de*]喹喔啉-8(7*H*)-羧酸乙酯(6.02 g, 20 mmol)在无水二甲基甲酰胺(50 mL)中的溶液中。在气体逸出停止后，在冰水浴中冷却混合物且用碘甲烷(3.55 g, 25 mmol)处理。在室温下，搅拌混合物 1 小时，然后浓缩。用水处理残余物且用二氯甲烷(2X)提取并用盐水洗涤提取液，经硫酸镁干燥且蒸发至干，得到 5.48 g (87%)为褐色固体的 (6*bR*,10*aS*)-3-甲基-2-氧代-2,3,6*b*,9,10,10*a*-六氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-*de*]喹喔啉-8(7*H*)-羧酸乙酯，m.p.149-151℃(分解)。[M+H] 计算值 316; 实测值 316。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.28 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.85-1.93 (m, 1H), 2.65-2.82 (m, 1H), 3.08-3.25 (m, 1H), 3.25-3.40 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.42 (d, *J*=14.3 Hz, 1H), 3.85-

4.0 (m, 1H), 4.02 (d, J=14.3 Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.2 Hz, 4H), 6.76 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.83 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J=7.3 Hz, 1H). MS (CI): 316 (M+H⁺).

步骤 C:

5 在氮气氛围下, 将硼烷在四氢呋喃中的溶液(1 M, 33 mL, 33 mmol)滴加入到搅拌着的(6bR,10aS)-3-甲基-2-氧代-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸乙酯(5.24 g, 16.6 mmol)在无水四氢呋喃(25 mL)中的溶液中。在加入完成后, 搅拌混合物且在回流下加热 1 小时, 冷却且用 6 N 盐酸(15 mL)处理。然后
10 在回流下加热 30 分钟, 冷却且减压蒸发至干。把残余物溶于最小量的水中且用 1 N 氢氧化钠碱化溶液并用二氯甲烷(2X)提取。用水洗涤提取液, 经硫酸镁干燥, 且浓缩, 得到 4.65 g (93%)为粘稠液体的(6bR,10aS)-3-甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸乙酯。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.28 (t, J=7 Hz, 3H), 1.68-1.78 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 2H), 2.81-2.90 (m, 2H),
15 2.86 (s, 3H), 3.05-3.26 (m, 2H), 3.26-3.38 (m, 2H), 3.56-3.75 (m, 2H), 3.79-3.87 (m, 1H), 4.16 (q, J=7 Hz, 2H), 6.41 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.67 (t, J=8.1 Hz, 1H) ppm. MS (CI): 302 (M+H⁺).

步骤 D:

20 将氢氧化钾粉末(10.0 g)加入到搅拌着的(6bR,10aS)-3-甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸乙酯(4.52 g, 15.0 mmol)在热的 1-丁醇(50 mL)中的溶液中且在回流下把生成的混合物加热 5 小时。然后, 减压蒸发且用水处理残余物并用二氯甲烷(2X)提取。用水洗涤提取液, 经硫酸镁干燥并
25 浓缩, 得到 3.27 g (95%)为粘稠液体的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.74-1.93 (m, 4H), 2.57-2.71 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.95-3.12 (m, 2H), 3.26-3.38 (m, 3H), 3.55-3.64 (m, 1H), 6.41 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.51 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.65 (t, J=7.3 Hz, 1H) ppm. MS (CI): 230 (M+H⁺).

实施例 256

(6bR,10aS)-3-乙基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉

使用来自实施例 255 步骤 A 的物质, 以类似的方式, 使用碘乙烷作为烷基卤化物并按照实施例 255 的步骤 B-D 的方法, 制备为淡棕色无定形固体的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.15 (t, 3H), 1.70-2.01 (m, 3H), 2.65-2.70 (t, J=9.6 Hz, 3H), 2.70-2.95 (m, 2H), 2.95-3.13 (m, 2H), 3.13-3.72 (m, 5H), 3.60-3.95 (m, 1H), 6.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.64 (t, J=7.3 Hz, 1H) ppm。MS (CI): 244 (M+H⁺)。 10

步骤 B:

(6bR,10aS)-3-乙基-2-氧代-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸乙酯。粘稠棕色液体。收率 70%。MS (CI) 330 (M+H⁺)。 15

步骤 C:

(6bR,10aS)-3-乙基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸乙酯。粘稠棕色液体。收率 70%。MS (CI): 316 (M+H⁺)。 20

实施例 257

(6bR,10aS)-3-丙基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉

步骤 A:

使用来自实施例 255 步骤 A 的物质, 以类似的方式, 使用碘丙烷作为烷基卤化物并按照实施例 255 的步骤 B-D 的方法, 制备为无定形褐色固体的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.94 (t, 2H), 1.40-2.01 (m, 6H), 2.65-2.70 (t, J=9.6 Hz, 2H), 2.70-2.95 (m, 2H), 2.95-3.45 (m, 7H), 3.3.60-3.95 (m, 1H), 6.37 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.46 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.64 (t, J=7.6 Hz) ppm。MS (CI): 258 (M+H⁺)。 25

步骤 B:

(6bR,10aS)-3-丙基-2-氧代-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸乙酯。粘稠棕色液体。收率 72%。MS (CI) 344 (M+H⁺)。

5 **步骤 C:**

(6bR,10aS)-3-丙基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸乙酯。淡棕色粘稠液体。收率 69%。MS (CI): 330 (M+H⁺)。

10 **实施例 258**

(6bR,10aS)-3-异丙基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉

步骤 A:

15 使用来自实施例 255 步骤 A 的物质, 以类似的方式, 使用异丙基碘作为烷基卤化物并按照实施例 255 的步骤 B-D 的方法, 制备为粘稠棕色液体的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.18 (d, 6H), 1.60-1.67 (m, 1H), 1.71-1.94 (m, 2H), 2.63-2.75 (m, 2H), 2.81-2.95 (m, 2H), 2.99-3.20 (m, 2H), 3.30-3.55 (m, 3H), 3.99-4.12 (m, 1H), 6.45 (d, J=7.4 Hz, 2H), 6.65 (t, J=7.3 Hz, 1H) ppm。MS (CI): 258 (M+H⁺)。

20 **步骤 B:**

(6bR,10aS)-3-异丙基-2-氧代-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸乙酯。粘稠棕色液体。收率 69%。MS (CI) 344 (M+H⁺)。

步骤 C:

25 (6bR,10aS)-3-异丙基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸乙酯。粘稠棕色液体。收率 97%。MS (CI): 330 (M+H⁺)。

实施例 259

(6bR,10aS)-3-丁基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉

步骤 A:

5 使用来自实施例 255 步骤 A 的物质, 以类似的方式, 使用正丁基碘作为烷基卤化物并按照实施例 255 的步骤 B-D 的方法, 制备为粘稠棕色液体的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 2H), 2.85-3.08 (m, 1H), 3.08-3.22 (m, 3H), 3.22-
10 3.40 (m, 6H), 3.68-3.78 (m, 1H), 6.38 (d, J=7.1 Hz), 6.46 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.66 (t, J=7.7 Hz, 1H) ppm. MS (CI): 436 (M+H⁺).

步骤 B:

 (6bR,10aS)-3-丁基-2-氧代-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并
[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸乙酯。粘稠棕色液体。
15 收率 82%。MS (CI) 358 (M+H⁺).

步骤 C:

 (6bR,10aS)-3-丁基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯
并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸乙酯。粘稠棕色液体。收率 92%。MS (CI):
20 344 (M+H⁺).

实施例 260

(6bR,10aS)-3-苄基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉

步骤 A:

25 使用来自实施例 255 步骤 A 的物质, 以类似的方式, 使用苄基碘作为烷基卤化物并按照实施例 255 的步骤 B-D 的方法, 制备为粘稠液体的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.60-2.0 (m, 2H), 2.55-2.95 (m, 4H), 2.95-3.15 (m, 2H), 3.20-3.45 (m, 3H), 4.40 (q, J=16.1 Hz, 2H), 6.41 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.62 (t, J=7.1 Hz,

1H), 7.20-7.40 (m, 5H) ppm. MS (CI): 306 (M+H⁺).

步骤 B:

(6bR,10aS)-3-苄基-2-氧代-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸乙酯。粘稠棕色液体。
5 收率 80%。MS (CI) 392 (M+H⁺).

步骤 C:

(6bR,10aS)-3-苄基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸乙酯。粘稠棕色液体。收率 85%。MS (CI): 378 (M+H⁺).

10

实施例 261

4-((6bR,10aS)-3-甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-基)-1-(4-氟苯基)-1-丁酮

在氮气气氛下, 将 3-甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并
15 [3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉(3.20 g, 14 mmol)、4-氟-4'-氟-丙基苯基甲酮(4.21 g, 21 mmol)、三乙胺(3 mL)、碘化钾(3.48 g, 21 mmol)、二噁烷(25 mL)和甲苯(25 mL)的混合物搅拌且回流 15 小时并然后减压蒸发以除去挥发物。用少量的二氯甲烷研磨残余物且从不溶性物质中倾析。将该方法再重复两次并把合并的二氯甲烷溶液加入到氯化氢在乙醚中的 0.5 N 溶液(200 mL)中。滤出析出的盐, 用乙醚洗涤,
20 迅速溶于最少量的水中且用乙醚提取该溶液。弃去乙醚提取液且用 10%氢氧化钠水溶液碱化水层。用二氯甲烷(2X)提取生成的混合物且经硫酸镁干燥提取液并减压除去溶剂, 得到 4.15 g (75%)高度粘稠的棕色液体。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.79-2.13 (m, 6H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.32-2.44 (m, 2H), 2.60-2.71 (m, 1H), 2.75-2.92 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.98 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.04-3.16 (m, 1H), 3.16-3.35 (m, 2H), 3.55-3.64 (m, 1H), 6.39 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.50 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.64 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.12 (t, 2H), 8.01 (m, 2H) ppm. MS (CI): 394 (M+H⁺).

25

在手性 HPLC 柱上, 将以上化合物拆分为其对映体。4-

((6bS,10aR)-3-甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-基)-1-(4-氟苯基)-1-丁酮。粘稠褐色液体。

$[a]_D^{25} = -36.8^\circ$ ($c=0.886$, CHCl_3)。MS (CI): 394 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

5 4-((6bR,10aS)-3-甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-基)-1-(4-氟苯基)-1-丁酮。粘稠褐色液体。
 $[a]_D^{25} = +33.6^\circ$ ($c=0.646$, CHCl_3)。MS (CI): 394 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

实施例 262

10 4-((6bR,10aS)-3-乙基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-基)-1-(4-氟苯基)-1-丁酮

按照实施例 261 的方法，处理(6bR,10aS)-3-乙基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉，以良好的收率，得到为粘稠棕色液体的标题化合物。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.75-2.03 (m, 5H), 2.20-2.30 (m, 1H),
15 2.30-2.42 (m, 2H), 2.63-2.77 (m, 3H), 2.77-2.87 (m, 1H), 2.98 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.04-3.43 (m, 5H), 3.64-3.72 (m, 1H), 6.30 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.98-8.03 (m, 2H) ppm。MS (CI): 408 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

20 实施例 263

4-((6bR,10aS)-3-异丙基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-基)-1-(4-氟苯基)-1-丁酮

按照实施例 261 的方法，处理(6bR,10aS)-3-异丙基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉，
25 以良好的收率得到为粘稠的棕色液体的标题化合物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.18 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.82-1.84 (m, 5H), 2.21-2.29 (m, 1H), 2.29-2.41 (m, 2H), 2.64-2.68 (m, 2H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.98 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.03-3.17 (m, 2H), 3.21-3.45 (m, 3H), 4.03 (dt, $J=6.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 6.64 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J=8.3$ Hz,

2H), 8.0-8.03 (m, 2H) ppm. MS (CI): 422 (M+H⁺).

实施例 264

4-((6bR,10aS)-3-苄基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-基)-1-(4-氟苯基)-1-丁酮

按照实施例 261 的方法, 处理(6bR,10aS)-3-苄基-

2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉, 以良好的收率得到为粘稠的棕色液体的标题化合物。收率 23%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.84-2.05 (m, 5H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.31-2.43 (m, 2H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.80-2.89 (m, 1H), 2.99 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.06-3.14 (m, 1H), 3.14-3.26 (m, 1H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.65-3.74 (m, 1H), 4.43 (q, J=16.5 Hz, 2H), 6.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.61 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.13 (t, J=8.5 Hz, 2H), 7.20-7.35 (m, 5H), 8.00-8.03 (m, 2H) ppm. MS (CI): 470 (M+H⁺).

实施例 269

(6bR,10aS)-8-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-3-甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉

按照实施例 203 的方法, 处理(6bR,10aS)-3-甲基-

2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉, 以良好的收率得到为粘稠的液体的标题化合物。收率 30%。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.85-2.10 (m, 5H), 2.20-2.40 (m, 1H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.66-2.78 (m, 1H), 2.78-2.95 (m, 2H), 2.87 (t, 3H), 3.10-3.35 (m, 4H), 3.55-3.70 (m, 1H), 3.97 (t, J=6.2 Hz, 2H), 6.40 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.65 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.79-6.90 (m, 2H), 6.96 (t, J=8.5 Hz, 2H) ppm. MS (CI): 382 (M+H⁺).

实施例 274

(6bR,10aS)-5-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉

向(6bR,10aS)-5-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-2-氧代-2,3,6b,9,10,10a-六
 5 氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸叔丁基酯
 (100 mg, 0.21 mmol)在 THF (5.0 mL)中的溶液中滴加 BH_3 -THF (1 M
 在 THF 中)(0.82 mL, 0.82 mmol)。加入完成后, 把生成的反应混合物
 回流 4 小时, 冷却至室温, 并用水(1.0 mL)小心地猝灭。减压蒸发混
 合物至干且用邻二甲苯(10 mL)和 1-辛烯(5 mL)处理得到的残余物且
 10 在回流下加热 4 小时。冷却反应混合物至室温并减压浓缩至干, 得
 到为白色固体的(6bR,10aS)-5-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-2,3,6b,9,10,10a-
 六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸叔丁基
 酯(50 mg, 58%)。

使用在实施例 275 步骤 B 中描述的脱除保护方法, 从
 15 (6bR,10aS)-5-(2,4-二氯苯基)-3-甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并
 [3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸叔丁基酯(50 mg)制备标
 题化合物的盐酸盐。用 6 N NaOH 将形成的盐碱化游离, 得到标题化
 合物(31 mg, 80%)。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 1.80-1.90 (m, 1H), 1.96-2.10 (m, 1H),
 20 2.50 (m, 2H), 2.76-2.90 (m, 5H), 2.93-3.1 (m, 2H), 3.20-3.50 (m, 4H),
 3.50-3.60 (m, 2H), 6.40 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.44 (d,
 1H) ppm. MS-Cl m/z = 374 [$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3+\text{H}$] $^+$ 。

实施例 275

25 (6bR,10aS)-5-(2,4-二氯苯基)-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并
 [3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉盐酸盐

步骤 A:

Suzuki 偶合的一般方法: 把相应的溴代二氢吲哚(1.0 当量)、硼
 酸(1.5-2 当量)和氢氧化钡(1.5 当量)搅拌进入水和 DME 的溶液中, 然

后在 60℃ 下加热，同时鼓泡通入氩气流 20 分钟。然后，将反应混合物冷却至室温且迅速加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2.5-5 mol%) 和 PPh_3 (3 当量，基于 Pd 源) 并重新开始回流 4 小时。当经 TLC 显示反应完成时，加入乙酸乙酯并通过硅藻土床过滤混合物。分离有机层，经硫酸钠干燥且减压浓缩，得到黄色油。经快速柱纯化该残余物，用 10% EtOAc/己烷洗脱，得到要求的产物。

如以上阐述的那样，使用 Suzuki 偶合的一般方法，经 (6bR,10aS)-5-溴-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸叔丁基酯 (50 mg, 0.13 mmol) 与 2,4-二氯苯基硼酸 (74 mg, 0.39 mmol) 偶合，制备 (6bR,10aS)-5-(2,4-二氯苯基)-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸叔丁基酯 (37 mg, 60%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.46 (s, 9H), 1.82-1.96 (m, 2H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.99-3.05 (m, 1H), 3.16-3.22 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.52-3.57 (m, 1H), 3.62-3.69 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.52-3.57 (m, 1H), 3.62-3.69 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.89-4.14 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.42 (s, 1H) ppm。

步骤 B:

用于除去 Boc 保护基团的一般方法：将二氢吡啶 (100-150 mg) 与冷的氢氯酸的乙醇溶液 (4 M) (5 mL) 混合，且在 0℃ 下搅拌该溶液 10 分钟。减压除去溶剂并把残余物溶于含有小量甲醇的热乙腈中。冷却至室温后，得到为结晶物质的所要求的盐。

使用以上描述的脱除保护的方法，从 (6bR,10aS)-5-(2,4-二氯苯基)-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-羧酸叔丁基酯 (110 mg) 形成 (6bR,10aS)-5-(2,4-二氯苯基)-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉酸盐 (57 mg, 78%)，得到标题化合物。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 1.80-1.92 (m, 1H), 1.96-2.10 (m, 1H), 2.5-2.69 (m, 2H), 2.76-2.90 (m, 2H), 2.97-3.1 (m, 2H), 3.35-3.50 (m, 4H), 3.57-3.70 (m, 2H), 6.40 (d, 1H),

6.5 (d, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.44 (d, 1H) ppm. MS-CI m/z = 361
 $[C_{19}H_{19}Cl_2N_3+H]^+$.

实施例 276

5 4-((6bR,10aS)-5-溴-3-甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-基)-1-(4-氟苯基)-1-丁酮

用于吡啶烷基化的一般方法: 用 Hunig 氏碱(10 当量)处理二氢吡啶盐酸盐(188 mg, 0.7 mmol)在二噁烷(4 mL)中的混合物且加热至回流 15 分钟。向冷却的反应混合物中加入 4-氯-4'-氟丙基苯基甲酮(5 当量)、KI (0.9 当量), 然后, 整个混合物回流 48 小时。然后用氯仿(20 mL)稀释反应物且用饱和氯化铵溶液(10 mL)提取一次并用冰冷的水(100 mL)提取两次。经硫酸钠干燥有机层且减压浓缩至干。经快速层析法纯化残余物, 用己烷/乙酸乙酯梯度(例如 96:4 至 50:50)洗脱, 随后用甲醇/二氯甲烷梯度(例如 1:99 至 3:97)洗脱, 得到要求的产物。

15 使用以上描述的通法, 通过(6bR,10aS)-5-溴-3-甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉盐酸盐(200 mg, 0.65 mmol)与 4-氯-4'-氟丙基苯基甲酮(0.53 mL, 3.24 mmol)的烷基化, 得到标题化合物(271 mg, 95%)。 ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.00-1.30 (m, 4H), 1.82-2.40 (m, 4H), 2.66-2.80 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 3.07-3.37 (m, 4H), 3.55-3.70 (m, 7H), 6.07 (s, 1H), 6.12 (s, 1H),
 20 7.10-7.19 (m, 2H), 7.92-8.10 (m, 2H) ppm. MS-CI/EI m/z = 473
 $[C_{24}H_{27}BrFN_3O+H]$.

实施例 277

25 4-((6bR,10aR)-5-甲氧基-3-甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7H)-基)-1-(4-氟苯基)-1-丁酮

使用在实施例 276 中描述的通法, 通过光学纯的(6bR,10aR)-5-甲氧基-3-甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉盐酸盐(4.2 mg)与 4-氯-4'-氟丙基苯基甲酮(5.0 当量)

的烷基化, 得到标题化合物(2.0 mg, 52%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.42-1.79 (m, 4H), 1.92-2.50 (m, 4H), 2.66-2.79 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 3.07-3.32 (m, 4H), 3.55-3.75 (m, 7H), 6.07 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.06-7.21 (m, 2H), 7.92-8.10 (m, 2H) ppm. MS-Cl/EI m/z = 424 [$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}$].

5

实施例 278

(8aS,12aR)-2-(2,4-二氯苯基)-4,5,6,7,8a,9,10,11,12,12a-十氢[1,4]二氮杂草并[3,2,1-hi]吡啶并[4,3-b]吡啶盐酸盐

步骤 A:

10 向 6-硝基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸叔丁基酯 (15.6 g, 49.15 mmol) 在乙醇(250 mL)中的溶液中加入一刮勺尖的 10% Pd/C。在氢气氛(15 磅/平方英寸, 帕尔装置)下, 振摇反应混合物 2 小时。撤除帕尔装置, 经硅藻土过滤反应混合物。用乙醇洗涤硅藻土且真空浓缩合并的滤液, 得到定量的为白色固体的 6-氨基-1,3,4,5-
15 四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸叔丁基酯: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.42-1.67 (m, 9H), 2.74-2.85 (m, 2H), 3.58 (brs, 2H), 3.79 (brs, 2H), 4.60 (brs, 2H), 6.53-6.56 (m, 1H), 6.89-6.99 (m, 2H), 7.77 (brs, 1H) ppm.

步骤 B:

20 向 6-氨基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸叔丁基酯 (4.62 g, 16.08 mmol) 在苯(100 mL)中的溶液中加入催化量的 DMAP。形成惰性气氛且向反应混合物中滴加氯代丙酰氯(2)(1.68 mL)。在室温下搅拌 20 分钟后, 把反应混合物转移至含有 50%碳酸氢钠溶液的分液漏斗中并用 CH_2Cl_2 (3 x 250 mL) 提取。经 Na_2SO_4 干燥合并的有
25 有机物且真空浓缩, 以 99%收率得到为白色固体的 6-[(3-氯代丙酰基)氨基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸叔丁基酯: ^1H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 1.38-1.53 (m, 9H), 2.75-2.99 (m, 2H), 3.65-3.78 (m, 4H), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.53 (brs, 2H), 6.88-6.96 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 9.72 (brs, 1H), 10.44 (brs, 1H) ppm.

步骤 C:

在 0℃ 下, 于 N₂ 气氛下向搅拌着的 NaH (95%)(100 mg, 3.96 mmol) 在 DMF (4 mL) 中的悬浮液中滴加 6-[(3-氯代丙酰基)氨基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸叔丁基酯(500 mg, 1.32 mmol)和 TBAI (催化量)在 DMF (4 mL) 中的溶液。把反应物加热至 70℃ 6 小时, 然后在室温下搅拌 14 小时。通过把反应混合物缓慢转移至含有饱和碳酸氢钠溶液的分液漏斗中猝灭该混合物。用 Et₂O (3 x 25 mL) 提取混合物。真空浓缩合并的有机物且从 CH₃CN 中将得到的残余物重结晶, 得到 5-氧代-4,5,6,7,9,12-六氢[1,4]二氮杂草并[3,2,1-hi]吡啶并[4,3-b]吡啶-11(10H)-羧酸叔丁基酯: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.49 (brs, 9H), 2.78 (brs, 2H), 3.02-3.07 (m, 2H), 3.84 (brs, 2H), 4.24-4.28 (m, 2H), 4.62 (brs, 2H), 6.66 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.02 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.19 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.80 (brs, 1H) ppm。

步骤 D:

在 -20℃ 下, 向搅拌着的 5-氧代-4,5,6,7,9,12-六氢[1,4]二氮杂草并[3,2,1-hi]吡啶并[4,3-b]吡啶-11(10H)-羧酸叔丁基酯(914 mg, 2.68 mmols)在 TFA (25 mL) 中的溶液中分 5 份加入 NaCNBH₃ (675 mg, 10.71 mmols)。然后在 -10℃ 搅拌反应物 2 小时。通过滴加 6 N HCl (50 mL) 猝灭黄色的反应物溶液, 随后回流 35 分钟。冷却至室温后, 通过缓慢将其倾入到 K₂CO₃ 溶液中将反应混合物碱化。把混合物转移至分液漏斗中并用 CH₂Cl₂ (3 x 250 mL) 提取。经 Na₂SO₄ 干燥合并的有机物且真空浓缩并经柱层析法纯化, 得到(8aS, 12aR)-5-氧代-4,5,6,7,9,10,12,12a-八氢[1,4]二氮杂草并[3,2,1-hi]吡啶并[4,3-b]吡啶-11(8aH)-羧酸叔丁基酯。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.49 (brs, 9H), 1.81-1.94 (m, 2H), 2.77-3.94 (m, 10H), 6.58-6.69 (m, 2H), 6.83 (d, 1H, J=6.7 Hz), 7.87 (s, 1H) ppm。

步骤 E:

在 -10℃, 于 N₂ 气氛搅拌下, 向(8aS, 12aR)-5-氧代-4,5,6,7,9,10,12,12a-八氢[1,4]二氮杂草并[3,2,1-hi]吡啶并[4,3-b]吡啶-

11(8aH)-羧酸叔丁基酯(449 mg, 1.31 mmols)在 DMF (6 mL)中的溶液中加入 N-溴代琥珀酰亚胺(243 mg, 1.37 mmols)。1 小时后, 经加入碎冰使溴化的化合物沉淀。将反应混合物温热至室温且经真空过滤收集固体。在 0℃下用 H₂O 洗涤白色固体且真空干燥, 以 65%的收率得到(8aS, 12aR)-2-溴-5-氧代-4,5,6,7,9,10,12,12a-八氢[1,4]二氮杂草并[3,2,1-hi]吡啶并[4,3-b]吡啶-11(8aH)-羧酸叔丁基酯: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.40-1.53 (m, 9H), 1.80-1.94 (m, 2H), 2.76-2.92 (m, 2H), 3.19-3.89 (m, 8H), 6.71 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.35 (brs, 1H) ppm。

步骤 F:

内酰胺还原通法: 向内酰胺(大约 100 mg)在 THF (5.0 mL)中的溶液中滴加 BH₃-THF (1 M 在 THF 中)(4 当量)。加入完成后, 把生成的反应混合物回流 4 小时, 冷却至室温, 且用水(1.0 mL)小心猝灭。减压蒸发混合物至干且用邻二甲苯(10 mL)和 1-辛烯(5 mL)处理得到的残余物且在回流下加热 4 小时。把反应混合物冷却至室温且减压浓缩至干, 得到为固体的所要求的目的物。

使用以上阐述的方法, 通过还原来自步骤 E 的(8aS, 12aR)-2-溴-5-氧代-4,5,6,7,9,10,12,12a-八氢[1,4]二氮杂草并[3,2,1-hi]吡啶并[4,3-b]吡啶-11(8aH)-羧酸叔丁基酯(179 mg, 0.82 mmol), 制备(8aS, 12aR)-2-溴-4,5,6,7,9,10,12,12a-八氢[1,4]二氮杂草并[3,2,1-hi]吡啶并[4,3-b]吡啶-11(8aH)-羧酸叔丁基酯(188 mg, 100%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.85-0.95 (m, 2H), 1.30-1.62 (m, 9H), 1.76-2.01 (m, 3H), 2.32-2.46 (m, 1H), 2.77-2.84 (m, 1H), 3.32-3.49 (m, 4H), 3.56-3.98 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.72 (s, 1H) ppm。

步骤 G:

如通过在实施例 275 步骤 A 中描述的通法阐述的那样, 经(8aS, 12aR)-2-溴-4,5,6,7,9,10,12,12a-八氢[1,4]二氮杂草并[3,2,1-hi]吡啶并[4,3-b]吡啶-11(8aH)-羧酸叔丁基酯(85 mg, 0.21 mmol)与 2,4-二氯苯基硼酸(60 mg, 0.31 mmol)偶合, 制备(8aS, 12aR)-2-(2,4-二氯苯基)-

4,5,6,7,9,10,12,12a-八氢[1,4]二氮杂草并[3,2,1-hi]吡啶并[4,3-b]吡啶-11(8aH)-羧酸叔丁基酯(48 mg, 42%)。该物质无须进一步纯化即用于随后的步骤中。使用在实施例 275 步骤 B 中描述的方法, 将(8aS, 12aR)-2-(2,4-二氯苯基)-4,5,6,7,9,10,12,12a-八氢[1,4]二氮杂草并[3,2,1-hi]吡啶并[4,3-b]吡啶-11(8aH)-羧酸叔丁基酯(35 mg)脱除保护, 得到标题化合物(20 mg, 63%)。¹H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 1.59-1.76 (m, 1H), 1.79-2.78 (m, 4H), 2.81-5.0 (m, 9H), 6.82-7.20 (m, 2H), 7.32-7.44 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H), 8.81-9.23 (m, 2H) ppm。MS-Cl; m/z = 376 [C₂₀H₂₁Cl₂N₃+H]⁺。

实施例 279

(8aS,12aR)-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4,5,6,7,8a,9,10,11,12,12a-十氢[1,4]二氮杂草并[3,2,1-hi]吡啶并[4,3-b]吡啶盐酸盐

使用在实施例 275 步骤 A 中描述的通法, 经(8aS, 12aR)-2-溴-4,5,6,7,9,10,12,12a-八氢[1,4]二氮杂草并[3,2,1-hi]吡啶并[4,3-b]吡啶-11(8aH)-羧酸叔丁基酯(85 mg, 0.21 mmol)与 2-甲基-4-甲氧基苯基硼酸(53 mg, 0.31 mmol)偶合, 制备(8aS, 12aR)-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4,5,6,7,9,10,12,12a-八氢[1,4]二氮杂草并[3,2,1-hi]吡啶并[4,3-b]吡啶-11(8aH)-羧酸叔丁基酯(48 mg, 52%)。该物质无须进一步纯化即用于随后的步骤中。

使用在实施例 275 步骤 B 中描述的方法, 将(8aS, 12aR)-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-4,5,6,7,9,10,12,12a-八氢[1,4]二氮杂草并[3,2,1-hi]吡啶并[4,3-b]吡啶-11(8aH)-羧酸叔丁基酯(38 mg)脱除保护, 得到标题化合物(22 mg, 61%)。¹H NMR (DMSO, 500 MHz) δ 1.86-1.97 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.35-2.48 (m, 2H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.86-2.93 (m, 1H), 3.17-3.71 (m, 9H), 3.79 (s, 3H), 6.71-6.82 (m, 4H), 7.02-7.07 (m, 1H) ppm。MS-Cl; m/z = 350 [C₂₂H₂₇N₃O+H]⁺。

实施例 280

(8aS,12aR)-2-(2,4-二氯苯基)-6,7,8a,9,10,11,12,12a-八氢[1,4]二氮杂草并[3,2,1-hi]吡啶并[4,3-b]吡啶-5(4H)-酮盐酸盐

使用在实施例 275 步骤 A 中描述的通法，经(8aS, 12aR)-2-溴-4-甲基-5-氧代-4,5,6,7,9,10,12,12a-八氢[1,4]二氮杂草并[3,2,1-hi]吡啶并[4,3-b]吡啶-11(8aH)-羧酸叔丁基酯(404 mg, 0.96 mmol)与 2,4-二氯苯基硼酸(275 mg, 1.44 mmol)偶合，制备(8aS, 12aR)-2-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5,6,7,9,10,12,12a-八氢[1,4]二氮杂草并[3,2,1-hi]吡啶并[4,3-b]吡啶-11(8aH)-羧酸叔丁基酯(223 mg, 48%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.41 (brs, 9H), 1.85-1.98 (m, 2H), 2.83-2.96 (m, 2H), 3.18-3.46 (m, 4H), 3.46-3.54 (m, 2H), 3.76 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 3.83 (brs, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (s, 1H) ppm。

使用在实施例 275 步骤 B 中描述的方法，将(8aS, 12aR)-2-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-5-氧代-4,5,6,7,9,10,12,12a-八氢[1,4]二氮杂草并[3,2,1-hi]吡啶并[4,3-b]吡啶-11(8aH)-羧酸叔丁基酯(75 mg)脱除保护，得到标题化合物(52 mg, 83%)。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 2.06-2.19 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 4H), 3.16-3.34 (m, 3H), 3.37-3.59 (m, 4H), 3.68-3.74 (m, 1H), 6.94 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.53 (d, 1H, $J=1.7$ Hz) ppm。MS-Cl; $m/z=389$ [$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}+\text{H}$] $^+$ 。

实施例 281

(6bS,11aS)-3-甲基-2,3,7,8,9,10,11,11a-八氢-1H,6bH-氮杂草并[4',5':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉

步骤 A:

将邻硝基苯肼(5.22 g, 34 mmol)和氮杂草-3-酮 2 (5.09 g, 34 mmol)溶于 60 mL 的 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 中。把溶液回流 1 小时。把反应物冷却至室温且浓缩。将有机固体转移至封闭的试管中，并加入 100 mL 浓

HCl。将混合物加热至 80℃ 18 小时。然后把反应物冷却至 0℃ 且向反应容器中加入冰屑。用 50% NaOH 将反应物碱化至 pH=14。加入二噁烷(100 mL)和 Boc_2O (8.18 g, 3.7 mmol)。在室温下搅拌该溶液 18 小时。然后浓缩反应物。向残余物中加入盐水(50 mL)和 CHCl_3 且搅拌该两相混合物 10 分钟。分离各层, 并用 CHCl_3 (2 x 30 mL)再次提取水相。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥, 且浓缩, 得到 7.8 g 棕色残余物。经柱层析法(1-2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)纯化该粗品产物, 得到为无定形固体的 7-硝基-1,4,5,6-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸叔丁基酯(5.87 g, 52%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.45 (1H, bs), 8.07 (1H, bd, $J=8.1$ Hz), 7.7-7.9 (1H, m), 7.13-7.19 (1H, m), 3.69-3.73 (4H, m), 2.9-3.11 (4H, m), 1.50 (9H, s) ppm.

步骤 B:

在 0℃ 下, 将 NaH 悬浮于 DMF (2 mL) 中。作为在 DMF (4 mL) 中的溶液滴加 7-硝基-1,4,5,6-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸叔丁基酯(462 mg, 1.4 mmol)。加热反应物至 40℃ 10 分钟, 冷却回到 0℃。滴加乙酸溴代乙酯。把反应物温热至室温并搅拌 3 小时。向反应物中加入盐水(20 mL)和 EtOAc (20 mL)且搅拌 10 分钟。分离各层。用 EtOAc (2 x 20 mL)再次提取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥, 且浓缩, 得到 498 mg 棕色粘稠油。经柱层析法(30% EtOAc/己烷)纯化粗品产物, 得到为橙色无定形固体的 6-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-7-硝基-1,4,5,6-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸叔丁基酯(453 mg, 53%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.80 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.10-7.75 (1H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 4.82 (2H, s), 4.25 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 3.6-3.9 (4H, m), 2.8-3.1 (4H, m), 1.48 (9H, s), 1.30 (3H, t, $J=7.0$ Hz) ppm.

步骤 C:

将 6-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-7-硝基-1,4,5,6-四氢氮杂草并[4,5-b]吡啶-3(2H)-羧酸叔丁基酯(146 mg, 0.35 mmol)加入到 EtOH (15 mL) 中。抽空反应烧瓶且在 55 磅/平方英寸 H_2 下, 在帕尔震动器上振摇。

18 小时后，取出反应物且经硅藻土饼过滤。浓缩上清液，得到 115 mg 黑色物质，经柱层析法将其纯化。分离为白色无定形固体的 2-氧代-2,3,7,8,10,11-六氢-1H,9H-氮杂草并[4',5':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-9-羧酸叔丁基酯(93.6 mg, 78%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.96 (1H, bs), 7.11-7.17 (1H, m), 6.92-6.98 (1H, s), 6.50 (1H, s), 4.86 (2H, s), 3.68-3.73 (4H, m), 2.91-3.05 (4H, m), 1.59 (9H, s) ppm.

步骤 D:

将 2-氧代-2,3,7,8,10,11-六氢-1H,9H-氮杂草并[4',5':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-9-羧酸叔丁基酯(501.4 mg, 1.5 mmol)溶于 DMF (5 mL) 中。把溶液冷却至 0℃。加入 NaH (44.5 mg, 1.76 mmol)。把反应物温热至 50℃ 45 分钟。将反应物冷却回到 0℃，且加入过量 MeI。然后，在 0℃ 下搅拌反应物 2 小时。用饱和 NH₄Cl 水溶液猝灭反应物。用 EtOAc (3 x 15 mL) 提取反应物。用盐水洗涤合并的有机层，干燥，且浓缩，得到 558 mg 棕色的油。经柱层析法(2-5% MeOH/CH₂Cl₂)纯化粗品产物，得到为白色无定形固体的 3-甲基-2-氧代-2,3,7,8,10,11-六氢-1H,9H-氮杂草并[4',5':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-9-羧酸叔丁基酯(152.9 mg, 29%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.14-7.18 (1H, m), 6.99-7.04 (1H, m), 6.63 (1H, d, J=7.3 Hz), 4.88 (2H, s), 3.63-3.74 (4H, m), 3.46 (3H, s), 2.89-2.99 (4H, m), 1.59 (9H, m) ppm.

步骤 E:

将 3-甲基-2-氧代-2,3,7,8,10,11-六氢-1H,9H-氮杂草并[4',5':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-9-羧酸叔丁基酯(153.3 mg, 0.6 mmol)溶于 THF (20 mL) 中。滴加 1 M BH₃·THF (2.1 mL, 2.1 mmol)。把反应物回流 2 小时，随后冷却至室温。滴加 5 M HCl (12 mL)。停止鼓泡后，加热反应物至回流 30 分钟，之后，冷却至 0℃。滴加 50% NaOH 直到 pH 14。用 CHCl₃ (3 x 20 mL) 提取反应混合物。用盐水洗涤合并的有机层，干燥，且浓缩，得到 190 mg 淡棕色油。把该粗品物质溶于二噁烷(4 mL) 和 1 M NaOH (2 mL) 中，然后加入 Boc₂O (143 mg, 6.6 mmol)。搅拌该

溶液18小时,然后浓缩。向残余物中加入EtOAc (20 mL)和盐水(20 mL)并搅拌10分钟。分离各层,并用EtOAc (2 x 20 mL)再次提取水层。用盐水洗涤合并的有机层,干燥,且浓缩,得到220 mg棕色的油。经柱层析法(30% 丙酮/己烷)纯化粗品产物,得到为澄清油的

5 (6bS,11aS)-3-甲基-2,3,6b,7,8,10,11,11a-八氢-1H,9H-氮杂草并[4',5':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-9-羧酸叔丁基酯(120 mg, 58%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.55-6.7 (1H, m), 6.4-6.5 (1H, m), 6.37 (1H, d, J=7.7 Hz), 3.1-3.7 (9H, m), 3.8-3.9 (4H, m), 1.7-2.1 (4H, m), 1.46 (9H, s) ppm。

10 步骤 F:

在室温下,将(6bS,11aS)-3-甲基-2,3,6b,7,8,10,11,11a-八氢-1H,9H-氮杂草并[4',5':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-9-羧酸叔丁基酯(115 mg, 0.33 mmol)溶于在CH₂Cl₂中的20% TFA (3 mL)中。于室温下,将该反应物搅拌2.5小时。向反应物中加入冰屑,然后用50% NaOH碱化直到pH 14。加入盐水(5 mL),然后用CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)提取反应物。

15 用盐水洗涤合并的有机层,干燥,且浓缩,得到为粘稠油的标题化合物(84.1 mg, 103%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.59-6.64 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.37 (1H, d, J=7.7 Hz), 3.4-3.7 (4H, m), 2.6-3.3 (10H, m), 1.7-2.2 (4H, m) ppm。MS (ESI): 244.2 (碱, M+H)。

20

实施例 282

4-(3-甲基-2,3,6b,7,8,10,11,11a-八氢-1H,9H-氮杂草并[4',5':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-9-基)-1-(4-氟苯基)-1-丁酮

将3-甲基-2,3,7,8,9,10,11,11a-八氢-1H,6bH-氮杂草并[4',5':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉(72 mg, 0.3 mmol)、4-氟-4'-氟丙基苯基甲酮(119 mg, 0.6 mmol)、KI (49 mg, 0.3 mmol)和DIEA (383 mg, 3 mmol)加入到二噁烷(2.5 mL)中。在96℃下,把悬浮液搅拌18小时。把反应物冷却至室温,然后浓缩。经柱层析法(5-10% MeOH/CH₂Cl₂)纯化残余物,得到为油的标题化合物(37.5 mg, 31%)。在Chiracel OD柱上,使用8%

25

EtOH-己烷作为洗脱液，分离标题化合物的对映体。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.9-8.1 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 6.6-6.7 (1H, m), 6.3-6.5 (2H, m), 2.7-3.8 (19H, m), 1.9-2.3 (4H, m) ppm. MS (ESI): 408.3 (碱, M+H).

5

实施例 283

(+/-)-1,1,3-三甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉

步骤 A:

10 在室温下，向 2-氧代-2,3,9,10-四氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7*H*)-羧酸乙酯(来自实施例 211, 步骤 A)(360 mg, 1.2 mmol)在 DMF (20 mL)中的溶液中加入 NaH (172 mg, 4.8 mmol)、MeI (0.25 mL, 4.0 mmol)且在 25℃下搅拌 6 小时。用水(30 mL)稀释该溶液且用 EtOAc (2 x 30 mL)提取。经硫酸镁干燥合并的提取液，浓缩，
15 且经快速层析法纯化，得到为油的 1,1,3-三甲基-2-氧代-2,3,9,10-四氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7*H*)-羧酸乙酯(370 mg, 90%)。MS [M+H]⁺ 342. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.12 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.01 (t, 1H, J=7.7 Hz), 6.63 (d, 1H, J=7.7 Hz), 4.69 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 1.81 (s, 6H), 1.24 (t, 3H, J=7.3 Hz) ppm。
20

步骤 B:

在 25℃下，向 1,1,3-三甲基-2-氧代-2,3,9,10-四氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7*H*)-羧酸乙酯(240 mg, 0.7 mmol)在 THF (20 mL)中的溶液中加入 BH₃/THF 复合物(0.7 mL, 0.7 mmol)。在 80℃下把混合物搅拌 5 小时，然后冷却至室温且加入 6 N HCl (10 mL)伴随搅拌另外 1 小时。加入大约 30 mL 水并然后用 EtOAc (2 x 30 mL)提取。经硫酸镁干燥合并的提取液，浓缩，并经快速层析法纯化，得到为油的 1,1,3-三甲基-2,3,9,10-四氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7*H*)-羧酸乙酯(152 mg, 66%)。MS [M+H]⁺ 327. ¹H

NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.01 (t, 1H, J=7.7 Hz), 6.97 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.41 (d, 1H, J=7.7 Hz), 4.68 (s, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.54 (s, 6H), 1.27 (t, 3H, J=7.3 Hz) ppm.

步骤 C:

5 在 0℃ 下, 向 1,1,3-三甲基-2,3,9,10-四氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-8(7*H*)-羧酸乙酯(69 mg, 0.21 mmol)在 TFA (2 mL) 中的溶液中加入 NaBH₃CN (53 mg, 0.84 mmol)。在室温下, 将混合物搅拌 4 小时, 然后经 N₂ 除去 TFA。加入大约 10 mL 的 H₂O, 然后用 EtOAc (2 x 10 mL) 提取。经硫酸镁干燥合并的提取液且浓缩, 得到为
10 油的用于下一步反应的 1,1,3-三甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-8(7*H*)-羧酸乙酯(45 mg, 65%)。MS [M + H]⁺ 330。

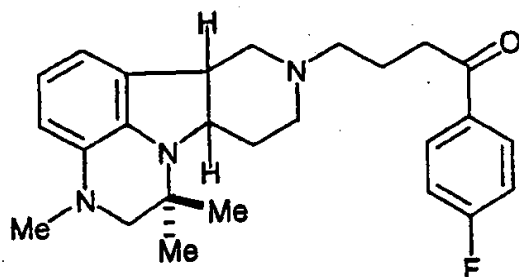
步骤 D:

15 在室温下, 向 1,1,3-三甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-8(7*H*)-羧酸乙酯(8 mg, 0.02 mmol)在正丁醇(5 mL)中的溶液中加入 KOH (50 mg, 0.89 mmol)并在 120℃ 下搅拌 20 小时。用水(10 mL)稀释该溶液且用 EtOAc (2 x 20 mL)提取。经硫酸镁干燥合并的提取液且浓缩, 得到标题化合物(5 mg, 81%)。MS [M + H]⁺ 258。

20

实施例 284

(+/-)-1-(4-氟苯基)-4-(1,1,3-三甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-8(7*H*)-基)-1-丁酮

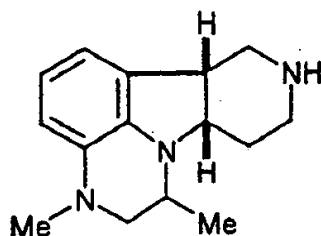


在室温下, 向 1,1,3-三甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉(来自实施例 283)(82 mg, 0.32 mmol) 在二噁烷(10 mL)中的溶液中加入 4-氯-1-(4-氟苯基)丁-1-酮(83 mg, 0.42 mmol)、K₂CO₃(100 mg)、KI (30 mg)且在 25℃下搅拌 24 小时。

5 用水(30 mL)稀释该溶液且用 EtOAc (2 x 30 mL)提取。经硫酸镁干燥合并的提取液, 浓缩, 且经快速层析法纯化, 得到标题化合物(58 mg, 43%)。MS [M + H]⁺ 422。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.01 (m, 2H), 7.15 (t, 2H, J=7.7 Hz), 6.65 (t, 1H, J=7.7 Hz), 6.51 (d, 1H, J=7.0 Hz), 6.43 (d, 1H, J=7.0 Hz), 3.63 (m, 1H), 3.25 (d, 1H, J=11 Hz), 3.09 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.12 (s, 3H) ppm。使用 Chiralcel AD 柱, 用 50%乙醇/甲醇溶剂系统洗脱, 经 HPLC 将该外消旋体分离为相应的对映体。

实施例 285

15 (+/-)-1,3-二甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉



步骤 A:

20 在室温下, 向 2-氧代-2,3,9,10-四氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7*H*)-羧酸乙酯(来自实施例 211 步骤 A)(500 mg, 1.6 mmol)在 DMF(20 mL)中的溶液中加入 NaH (147 mg, 3.6 mmol)、MeI (0.25 mL, 4.0 mmol)且在 25℃下搅拌 3 小时。用水(30 mL)稀释该溶液且用 EtOAc (2 x 30 mL)提取。经硫酸镁干燥合并的提取液, 浓缩, 且经快速层析法纯化, 得到为油的 1,3-二甲基-2-氧代-2,3,9,10-四氢-

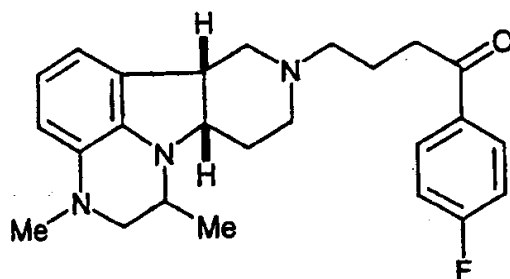
1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7*H*)-羧酸乙酯(350 mg, 64%)。MS $[M + H]^+$ 328。 ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.18 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.01 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 6.63 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 4.90 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.20 (m, 5H), 3.49 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 1.61 (d, 3H, $J=7.0$ Hz), 1.28 (t, 3H, $J=7.3$ Hz) ppm。

步骤 B:

按照实施例 283 步骤 B-D 的方法, 得到标题化合物。MS $[M + H]^+$ 258。

实施例 286

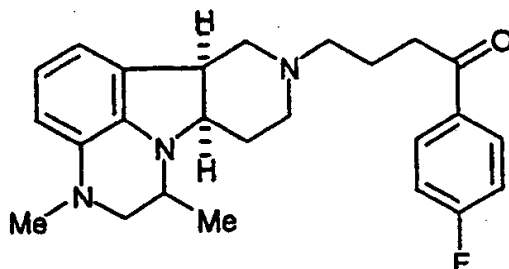
4-(1,3-二甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7*H*)-基)-1-(4-氟苯基)-1-丁酮



以与实施例 284 描述的相似的方式, 使用来自实施例 285 的 1,3-二甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉, 制备标题化合物。得到为无色油的产物。MS $[M + H]^+$ 408。 ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.89 (m, 2H), 7.15 (t, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.62 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 6.51 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 6.39 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 3.63 (m, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.13 (d, 3H, $J=6.2$ Hz) ppm。然后使用 Chiralcel AD 柱, 用 90% 乙腈/2-丙醇溶剂系统洗脱, 经 HPLC 将该外消旋体分离为其相应的对映体。

实施例 287

4-(1,3-二甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-8(7*H*)-基)-1-(4-氟苯基)-1-丁酮



5

以与实施例 284 描述的相似的方式, 使用来自实施例 285 的 1,3-二甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉, 制备标题化合物。得到为无色油的产物。MS $[M + H]^+$ 408。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.00 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.62 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 6.51 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 6.39 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 3.63 (t, 1H, $J=5.2$ Hz), 3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.60 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.13 (d, 3H, $J=6.2$ Hz) ppm。然后使用 Chiralcel AD 柱, 用 90% 乙腈/2-丙醇溶剂系统洗脱, 经 HPLC 将该外消旋体分离为其相应的对映体。

10

15

实施例 288

(+/-)-5-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉

步骤 A:

20

在室温下, 向 6-氨基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸叔丁酯(7 g, 24.3 mmol)在 CH₂Cl₂ (40 mL)中的溶液中加入饱和 K₂CO₃ (30 mL)、氯代甲酸乙酯(2.4 mL, 4.0 mmol)且在 25℃下搅拌 0.5 小时。用水(30 mL)稀释该溶液且用 CH₂Cl₂ (2 x 30 mL)提取。经硫酸镁干燥合并的提取液, 且浓缩, 得到为粗品油的 6-[(乙氧基羰基)氨基]-1,3,4,5-

四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸叔丁酯(8.7 g, 100%)。MS [M + H]⁺ 360。

步骤 B:

在室温下, 向 6-[(乙氧基羰基)氨基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸叔丁酯(8.7 g, 24.3 mmol)在 CH₂Cl₂ (40 mL)中的溶液中加入 TFA (20 mL)且在室温下搅拌 3 小时, 之后, 经氮气流除去溶剂。用水(30 mL)稀释该溶液且用 CH₂Cl₂ (2 x 30 mL)提取。经硫酸镁干燥合并的提取液, 且浓缩, 得到粗品残余物, 将其再次溶于 CH₂Cl₂ (40 mL)中, 随后加入饱和 K₂CO₃ (30 mL)、氯代甲酸乙酯(2.4 mL, 4.0 mmol)且在 25℃下搅拌 0.5 小时。用水(30 mL)稀释该溶液且用 CH₂Cl₂ (2 x 30 mL)提取。经硫酸镁干燥合并的提取液, 浓缩, 且经快速层析法纯化, 得到为澄清的油的 6-[(乙氧基羰基)氨基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯(4.5 g, 67%)。MS [M + H]⁺ 332。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.00 (t, 1H, J=7.7 Hz), 6.82 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.02-4.31 (m, 4H), 3.82 (t, 1H, J=5.5 Hz), 2.82 (t, 1H, J=5.5 Hz), 1.20-1.24 (m, 6H) ppm。

步骤 C:

在 0℃下, 向 6-[(乙氧基羰基)氨基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯(4.5 g, 13.6 mmol)在 CH₂Cl₂ (40 mL)中的溶液中加入 TFA (20 mL), 随后加入 NaCNBH₃ (1.8 g, 27 mmol)且在室温下搅拌 3 小时, 之后, 经氮气流除去溶剂。向生成的残余物中加入 CH₂Cl₂ (40 mL)和 6 N HCl (20 mL)且搅拌 0.5 小时。用水(20 mL)、1 N NaOH (30 mL)稀释溶液且用 CH₂Cl₂ (2 x 30 mL)提取。经硫酸镁干燥合并的提取液, 浓缩, 且经快速层析法纯化, 得到为澄清的油的 6-[(乙氧基羰基)氨基]-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羧酸乙酯(3.6 g, 80%)。MS [M + H]⁺ 334。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.97 (d, 1H, J=7.3 Hz), 6.85 (d, 1H, J=7.3 Hz), 6.72 (t, 1H, J=7.3 Hz), 4.05 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 1.20-1.24 (m, 6H) ppm。

步骤 D:

在 0℃ 下, 向 6-[(乙氧基羰基)氨基]-1,3,4,4a,5,9b-六氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯(2.2 g, 6.6 mmol)在 DMF (20 mL)中的溶液中加入 NaH (660 mg, 16.5 mmol)、DMAP (878 mg, 7.2 mmol)、乙酰氯(0.6 mL, 7.2 mmol)且在室温下搅拌 16 小时。用水(30 mL)稀释该溶液, 且用 EtOAc (2 x 30 mL)提取。经硫酸镁干燥合并的提取液, 浓缩, 且经快速层析法纯化, 得到为澄清的油的 1-氧代-6b,9,10,10a-四氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-3,8(2H,7H)-二羧酸二乙酯(1.1 g, 57%)。MS [M + H]⁺ 374。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.75 (t, 1H, J=7.7 Hz), 6.59 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.60-4.00 (m, 7H), 3.40 (m, 1H), 3.00 (m, 3H), 1.92 (m, 2H), 0.91 (m, 1H), 0.85 (m, 6H) ppm。

步骤 E:

在 0℃ 下, 向 1-氧代-6b,9,10,10a-四氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-3,8(2H,7H)-二羧酸二乙酯(360 mg, 0.97 mmol)在 DMF (20 mL)中的溶液中加入 NaH (193 mg, 4.8 mmol)、MeI (0.3 mL, 4.8 mmol)且在室温下搅拌 16 小时。用水(20 mL)稀释该溶液, 并用 EtOAc (2 x 20 mL)提取。经硫酸镁干燥合并的提取液, 浓缩, 得到为粗品油的 2-甲基-1-氧代-6b,9,10,10a-四氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-3,8(2H,7H)-二羧酸二乙酯(300 mg, 80%)。MS [M + H]⁺ 388。

步骤 F:

在室温下, 向 2-甲基-1-氧代-6b,9,10,10a-四氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-3,8(2H,7H)-二羧酸二乙酯(300 mg, 0.77 mmol)在 THF (10 mL)中的溶液中加入 BH₃·THF 复合物(3.8 mL, 3.8 mmol)且回流 5 小时。在室温下, 加入 6 N HCl (10 mL)且搅拌 0.5 小时, 之后, 用水(20 mL)稀释该溶液, 且用 EtOAc (2 x 20 mL)提取。经硫酸镁干燥合并的提取液, 浓缩, 且经快速层析法纯化, 得到为澄清油的 2-

甲基-6b,9,10,10a-四氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-3,8(2*H*,7*H*)-二羧酸二乙酯(200 mg, 69%)。MS [M + H]⁺ 374。

步骤 G:

在 0℃ 下，向 2-甲基-6b,9,10,10a-四氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-3,8(2*H*,7*H*)-二羧酸二乙酯(40 mg, 0.1 mmol)在 DMF (10 mL) 中的溶液中加入 NBS (20 mg, 0.11 mmol) 且在 0℃ 下搅拌 2 小时。用水(10 mL)稀释该溶液，且用 EtOAc (2 x 20 mL) 提取。经硫酸镁干燥合并的提取液，浓缩，且经快速层析法纯化，得到为澄清油的 5-溴-2-甲基-6b,9,10,10a-四氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-3,8(2*H*,7*H*)-二羧酸二乙酯(40 mg, 88%)。MS [M + H]⁺ 454。

步骤 H:

向 5-溴-2-甲基-6b,9,10,10a-四氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-3,8(2*H*,7*H*)-二羧酸二乙酯(100 mg, 0.22 mmol)在 DMF (10 mL) 中的溶液中加入 2,4-二氯苯基硼酸(63 mg, 0.33 mmol)和 Na₂CO₃ (58 mg, 0.55 mmol, 在 0.4 mL H₂O 中)。用氮气流将混合物脱气 20 分钟，然后加入 Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol) 并在 100℃ 下搅拌混合物 16 小时。使反应物冷却至环境温度并用乙酸乙酯稀释，用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，干燥(MgSO₄)，经硅藻土过滤且真空浓缩。经快速层析法纯化残余物(用己烷/乙酸乙酯洗脱)，得到 5-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6b,9,10,10a-四氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-3,8(2*H*,7*H*)-二羧酸二乙酯(30 mg, 29%收率)。MS [M + H]⁺ 517。

步骤 I:

向 5-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6b,9,10,10a-四氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-3,8(2*H*,7*H*)-二羧酸二乙酯(30 mg, 0.06 mmol)在 10 mL 的 n-BuOH 中的溶液中加入 KOH (33 mg, 0.6 mmol) 且在 120℃ 下搅拌 16 小时。使反应物冷却至环境温度且用乙酸乙酯稀释，用

水(10 mL)洗涤。收集有机层且用 1 N HCl (10 mL)和水(10 mL)洗涤。此时, 收集水层且用饱和碳酸氢钠水溶液中和并用 EtOAc (2 x 20 mL) 提取。经硫酸镁干燥合并的提取液, 浓缩, 得到为固体的 5-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-2,3,6b,7,8,9,10,10a-八氢-1*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-*de*]喹啉(10 mg, 45%)。MS $[M + H]^+$ 374。

效用

本发明化合物具有治疗涉及神经递质血清素(5-羟色胺或 5-HT) 以及 5-HT₂ 受体激动作用或拮抗作用的疾病或紊乱的效用, 这可通过以下说明的试验证实。对这些疾病或紊乱的治疗效用可包括由 5-羟色胺影响的多种生理过程, 其包括但不限于食欲、情绪、睡眠、性活性和动脉收缩。这些生理过程对于多种中枢神经系统(CNS)疾病, 包括那些与抑郁症、焦虑症、精神病和精神分裂症的情感障碍相关的疾病, 以及与食物摄取相关的疾病如厌食症、贪食症和肥胖症也是重要的。本发明化合物在其它涉及 5-羟色胺的症状中也可能具有治疗效用, 如偏头痛、注意力不集中症或者注意力不集中的过度反应症、成瘾行为和强迫性障碍以及与头痛相关的症状、社会恐怖症和胃肠道疾病(如胃肠道动力功能障碍)。最近发现, 本发明化合物可能对由阿尔茨海默氏病和大脑/脊髓损伤的实例代表的神经变性疾病和损伤性病症具有治疗效用。

各化合物对 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体的拮抗或激动作用的药理分析可由体外和体内研究组成。体外分析包括通过 IP₃ 水解试验, 测定对 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体的 K_i 以及评价对各类受体的功能(即激动作用或拮抗作用)活性。可进行其它受体试验以评估对 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体优先于对单胺和损害性受体(如组胺、多巴胺和毒蝇碱性)的受体专一性。如果化合物的 IC_{50} 值或 K_i 值小于约 1 微摩尔; 优选小于约 0.1 微摩尔; 更优选小于约 0.01 微摩尔时, 即可认定为具有 5-HT_{2A} 拮抗剂或 5-HT_{2C} 激动剂活性。已表明本发明化合物对 5-

HT2A 的拮抗作用或 5-HT2C 的激动作用的 IC_{50} 值小于约 1 微摩尔。

在体内试验中，对化合物进行多种行为范例活性试验，包括啮
 啮啮头颤搐、急慢性摄食模型、焦虑症和抑郁症模型(习得性无助、
 提高多的迷津、Geller-Siefter、条件性味觉厌恶、味觉反应性、饱满
 5 感顺序)。总之，这些模型反映出作为 5-HT2A 拮抗剂(啮啮头颤搐、
 抑郁症模型)或 5-HT2C 激动剂(摄食模型、焦虑症模型、抑郁症模型)
 的活性，并提供某些生物利用度、代谢作用和药代动力学的指征。

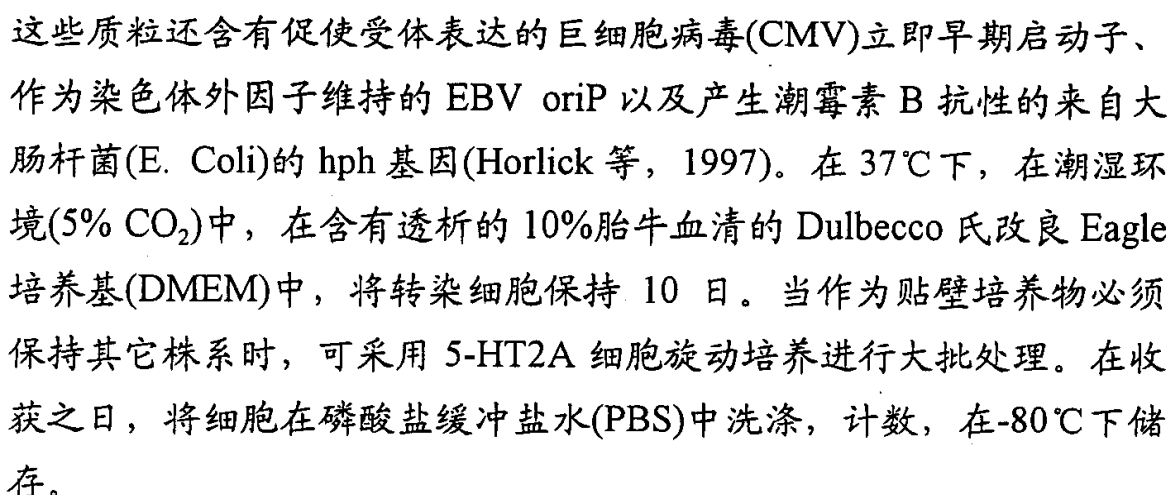
对表达在 HEK293E 细胞中的重组人体 5-HT2A 和 5-HT2C 受体，
 进行放射性配体结合试验。本发明化合物对这些受体的结合亲和力，
 10 可通过其竞争 $[^{125}I]$ -1-(2,5-二甲氧基-4-碘代苯基)-2-氨基-丙烷(DOI)结
 合 5-HT2A 或 5-HT2C 受体的能力测定。结合试验的一般参考文献包
 括 1) Lucaites VL, Nelson DL, Wainscott DB, Baez M (1996) 受体亚型
 和密度决定 5-HT2 受体亚族的耦合的所有组成成分。Life Sci.,
 59(13):1081-95。J Med Chem 1988 Jan; 31(1): 5-7; 2) Glennon RA,
 15 Seggel MR, Soine WH, Herrick-Davis K, Lyon RA, Titeler M (1988)
 $[^{125}I]$ -1-(2,5-二甲氧基-4-碘代苯基)-2-氨基-丙烷：特异性标记 5-HT2 5-
 羟色胺受体的激动剂高亲和态的碘化放射性配体。J Med. Chem. 31
 (1):5-7 和 3) Leonhardt S, Gorospe E, Hoffman BJ, Teitler M (1992)。5-
 羟色胺与 5-羟色胺 1C 和 5-羟色胺 2 受体的相互作用中分子药理学差
 20 异。Mol Pharmacol., 42(2):328-35。

在表达 5-HT2A 或 5-HT2C 受体的全细胞中，测定化合物的功能
 性质(效用和效力)，可通过评价其刺激或抑制受体介导的磷酸肌醇水
 解的能力进行。以下说明使用的方法。

25 体外结合试验

HEK293E 细胞中 5-HT2A 和 5-HT2C 受体的稳定表达

稳定细胞系可通过采用磷酸钙转染具有含人体 5-HT2A、5HT2B
 或 5-HT2C (VNV 编辑同种型) cDNA 质粒的 293EBNA 细胞而产生。



在试验之日，将表达 5-HT_{2A} 或 5-HT_{2C} 受体的全细胞沉淀(含有大约 1×10^8 细胞)在冰上融化，用 Brinkman Polytron (PT-10，设置在 6 处 10 秒钟)，在含有 1.0mM EDTA 的 50mM Tris HCl (pH 7.7)中匀化。以 48,000 x g，将匀浆离心 10 分钟，将得到的沉淀通过重复匀化和离心步骤洗涤 2 次。将最后的沉淀在组织缓冲液中再混悬，采用牛血清清蛋白作为标准物，通过 bichichoninic acid (BCA)测试 (Pierce Co., IL)进行蛋白测定。

进行放射性配体结合研究以测定化合物对人体重组 5-HT_{2A}、5-HT_{2B} 和 5-HT_{2C} 受体的结合亲和力(KI 值)(Fitzgerald 等, 1999)。试验在一次性聚丙烯 96-孔滴定板(Costar Corp., Cambridge, MA)上进行, 将溶于组织缓冲液中的 5-HT_{2A}、5-HT_{2B} 或 5-HT_{2C} 膜匀浆(10-30(g/孔))加入到试验缓冲液(50mM Tris HCl、0.5mM EDTA、10mM 帕吉林、10mM MgSO₄、0.05%抗坏血酸, pH 7.5)中启动试验, 该试验缓冲液含有对于 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体的 [¹²⁵I] DOI (0.3-0.5 nM, 终浓度)或对于 5-HT_{2B} 受体的 [³H] LSD (2-2.5 nM, 终浓度)并有或无竞争性药物(即新合成的化学实体)。在典型的竞争试验中, 用重复浓

度的配体(10 皮摩尔至 10 微摩尔范围的 12 个浓度)竞争固定浓度的放射性配体。在 37℃ 下, 将反应混合物孵育 45 分钟至平衡, 用已预先浸泡于 0.3% 聚乙烯亚胺中的 GFF 玻璃纤维滤膜快速过滤终止反应(细胞收集器; Inotech Biosystems Inc., Lansing, MI)。将滤膜在冰冷的
5 50mM Tris HCl 缓冲液(pH7.5)中洗涤, 然后在 γ 计数器上计数进行 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 试验, 或者通过液体闪烁分光光度法进行 5-HT_{2B} 试验。

磷酸肌醇水解研究

10 可采用以前说明的方案(Berridge 等, 1982)的修正法(Egan 等, 1998), 监测在全细胞中新合成化合物刺激磷酸肌醇(PI)水解的能力。将表达人体 5-HT_{2A}、5HT_{2B} 或 5-HT_{2C} 受体的 HEK 293E 细胞用 0.5mM EDTA 浮起, 然后以 100,000/孔的密度接种于含有高量葡萄糖、2mM 谷氨酰胺、10%透析胎牛血清、250 g/ml 潮霉素 B 和 250 g/ml
15 G418 的 Dulbecco 氏改良 Eagle 血清(DMEM; Gibco BRL)中的聚-D-赖氨酸包被的 24 孔板上(Biocoat; Becton Dickinson, Bedford, MA)。24-48 小时后, 除去生长培养基, 用不含胎牛血清和肌醇(Gibco BRL)的 DMEM 代替。然后用含有终浓度 0.5 μ Ci/孔 myo-[³H]肌醇的 DMEM(无血清和肌醇)孵育该细胞。孵育后, 将细胞用含有 10mM LiCl
20 和 10M 帕吉林的 DMEM(无血清或肌醇)洗涤, 然后用同一培养基但含几种试验化合物之一, 孵育 30 分钟。通过抽出培养基, 然后通过冷冻-融化溶解细胞终止反应。将[³H]磷酸肌醇用氯仿/甲醇(1:2 v/v)提取, 通过阴离子交换色谱(Bio-Rad AGI-X8 树脂)分离, 然后按先前说明(Egan 等, 1998)通过液体闪烁分光光度法计数。

25

数据分析

采用迭代非线性回归曲线拟合程序(GraphPad Prism; San Diego, CA), 计算竞争试验的平衡表观解离常数(K_i 值)。对于 PI 水解试验,

采用一点“假”希尔模型： $y = ((R_{\max} - R_{\min}) / (1 + R / EC_{50})^{nH}) + R_{\min}$
 其中 R=响应(DeltaGraph, Monterey, CA), 计算 ED₅₀ 值。E_{max}(最大
 响应)源于各化合物的拟合曲线最大值(净 IP 刺激)。内在活性(IA)可
 通过将化合物的 E_{max} 表达为 5-HT 的 E_{max}(IA=1.0)的百分率测定。

5

5-羟色胺能配体体内试验

临床前效能、潜能和易产生的副作用

a) 抗 5-羟色胺效能

对大鼠喹哌啶诱发头颤搐的拮抗作用。喹哌啶, 一种 5-HT 受体
 10 激动剂, 可诱发大鼠特征性头颤搐反应。5-HT 受体拮抗剂能有效拮
 抗这种 5-HT 激动剂诱发的行为作用(Lucki 等, 1984)。因此, 喹哌啶
 诱发头颤搐大鼠模型可作为与 5-HT 受体结合有关的体内行为。在行
 为试验前 30 分钟(并在给予喹哌啶前 25 分钟), 给予化合物, 然后测
 定与剂量有关的对喹哌啶响应的拮抗作用。

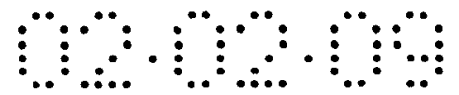
15

b) 抑制精神活动效能

大鼠条件性回避反应(CAR)的抑制作用。训练大鼠始终如一地回
 避(通过爬进试验箱顶悬挂的孔中)试验箱栅格底部输出的电足击
 (0.75mA)。所有精神抑制药能有效抑制这种条件性回避反应(Arnt,
 20 1982)。利用化合物抑制这种反应的能力, 测定可能的候选药物的抑
 制精神活动效能。

c) 锥体束外易产生的副作用

大鼠强直性昏厥的诱发。一般的精神抑制药在临床有效剂量下,
 25 可引起锥体束外副作用(EPS)。人 EPS 倾向最被广泛接受的临床前指
 征是药物诱发的大鼠强直性昏厥综合征(Costall and Naylor, 1975), 该
 症状使动物保持不动的外部强直性姿态(类似于人的紧张性昏迷)。在
 口服给予化合物后, 在剂量响应试验中, 测试大鼠强直性昏厥的诱
 发。



d) CNS 穿透作用：体内大脑受体的占据

体内结合。采用体内受体结合试验测定体内受体占据的水平。该方法使用适当的放射性配体以标记关键的受体。例如，要测定体内多巴胺 D2 和 5-HT_{2A} 受体，可采用 ³H-N-甲基螺哌隆(³H-NMSP) (Frost 等, 1987)。该方法采用禁食过夜的大鼠(或小鼠)。为测定化合物对关键受体的作用，一般口服给予化合物，如以每克体重 2 微升 0.25% Methocel 混悬液给予。通过尾静脉注射静脉内给予(每 200 克大鼠 10 微居里标记物)放射性标记的化合物(在该实施例中为 ³H-NMSP)。采用时程试验测定结合放射性标记和未标记化合物的最适时间。将这些最适时间标架(time frame)用于所有随后的剂量-响应试验。在化合物/放射性配体接触的适当时间标架后，将动物处死，将有关的脑区域解剖(前皮质用于 5-HT_{2A}，纹状体用于 D2 受体)，测定其放射性含量。通过检测不含关键受体的已知大脑区域(在该种情况下为小脑)或者通过给予过量的能与该受体相互作用的已知药理活性的化合物，测定非特异性结合的水平。

参考文献

Arnt, J. Acta Pharmacol. et Toxicol. 1982: 51, 321-329.

Berridge M.J., Downes P.C., Hanley M.R. (1982) 锂可扩增大脑和唾液腺中随激动剂而定的磷酸肌醇的响应。Biochem. J., 206, 587-595.

Costall, B and Naylor, R.J. Psychopharmacology. 1975: 43, 69-74.

Egan C.T., Herrick-Davis K., Miller K., Glennon R.A. and Teitler M. (1998) 克隆 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体中 LSD 和麦角乙胺的激动剂活性。Psychopharmacology, 136, 409-414.

Fitzgerald LW, Conklin DS, Krause CM, Marshall AP, Patterson JP, Tran DP, Iyer G, Kostich WA, Largent BL, Hartig PR (1999) 高亲和性激动剂结合与人体 5-羟色胺 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体中效用(内在活性)的关系: 支持激动剂作用的三元复合物和两态模型的证据。J. Neurochem., 72, 2127-2134.

Frost, J.J., Smith, A.C., Kuhar, M.J., Dannals, R.F., Wagner, H.N., 1987, 3H-N-甲基螺哌隆对多巴胺和 5-羟色胺受体的体内结合。Life Sciences, 40: 987-995.

Horlick, R.A., Sperle, K., Breth, L.A., Reid, C.C., Shen, E.S., Robbins, A.K., Cooke, G.M., Largent, B.L. (1997) 用于药物发现的表达促肾上腺皮质激素释放激素受体的稳定细胞系的快速产生。Protein Expr. Purif. 9, 301-308.

Lucki, I., Nobler, M.S., Frazer, A., 1984, 5-羟色胺拮抗剂对大鼠两种 5-羟色胺受体激活的行为模型的不同作用。J. Pharmacol. Exp. Ther. 228 (1):133-139.

剂量与制剂

通过将活性药物与该药物作用部位(即 5-HT₂ 受体)相接触的任何方式, 可将本发明的 5-羟色胺激动剂和 5-羟色胺拮抗剂化合物给予哺乳动物用于控制或预防中枢神经系统疾病, 包括肥胖症、焦虑症、抑郁症、精神病、精神分裂症、睡眠障碍和性功能障碍、偏头痛和与头痛相关的其它症状、社会恐怖症和胃肠道疾病, 如胃肠道动力功能障碍。可通过任何常用的与药物有关的使用方式, 或者作为单一治疗剂给予或者治疗剂联合给予。其可单独服用, 但优选与药用载体一起给予, 该药用载体以所选的给药途径和标准制药实践为依据进行选择。

本发明化合物可以以口服剂型给予, 如片剂、胶囊剂(各自包括缓释或定时释放的制剂)、丸剂、粉末剂、颗粒剂、酏剂、酞剂、混悬剂、糖浆剂和乳剂。同样地, 它们还可以以静脉内(大剂量注射或输注)、腹膜内、皮下或肌肉内形式、制药领域一般技术人员熟知的所有可用剂量形式给药。

当然, 用药剂量可随已知因素变化, 如特定药物及其模式的药效学性质以及给药途径; 受治疗者的年龄、健康状况和体重; 该症状的性质和程度; 同时治疗的类型; 治疗的频率; 以及所要求的效

果。根据一般指导原则，活性组分的日剂量可为每公斤体重约 0.001-1000 毫克，优选约 0.01-100 mg/kg；更优选约 0.1-30 mg/kg。本发明化合物有利于以每日单剂量给予，或者可以每日 2、3 或 4 次的分剂量给予总的日剂量。

5 适于给药的组合物剂型每单位含有约 1-100mg 的活性组分。在这些药用组合物中，活性组分一般约占组合物总重量的 0.5-95%。该活性组分可以以固体剂型(如胶囊剂、片剂和粉末剂)或者以液体剂型(如酏剂、糖浆剂和混悬剂)口服给予。还可以以无菌液体剂型非肠道给予。

10 明胶胶囊含有该活性组分和粉末性载体，如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等。可用类似的稀释剂制成压制片剂。可将片剂和胶囊剂制成供数小时内持续释放药物的缓释产品。可将压制片包裹糖衣或薄膜衣以掩盖任何不良味觉并保护片剂免受空气影响，或者包裹肠溶衣以选择在胃肠道内崩解。为增加患者接受度，
15 供口服给药的液体剂型可含有着色剂和矫味剂。

 一般地，水、适当的油类、盐水、葡萄糖水溶液和相关的糖溶液和二醇类(如丙二醇或聚乙二醇)是非肠道溶液的适当载体。供非肠道给药的溶液优选含有活性组分的水溶性盐、适当的稳定剂，如果必要，还含有缓冲物质。抗氧化剂，如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏
20 血酸，无论单用或合用，都是适当的稳定剂。还可用柠檬酸及其盐以及 EDTA 钠。另外，非肠道给药溶液可含有防腐剂，如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯或丙酯和氯丁醇。在本领域标准参考教材 Remington's Pharmaceutical Sciences (上文)中说明了适当的药用载体。

 以下说明本发明化合物给药的有用药用剂型：

25

胶囊剂

 通过在每个标准两节硬明胶胶囊中，填充 100mg 活性组分粉末、150mg 乳糖、50mg 纤维素和 6mg 硬脂酸镁，可制备大量的单位胶囊。

软明胶胶囊剂

可制备活性组分在食用油(如大豆油、棉子油或橄榄油)中的混合液,然后通过容积式泵注入明胶中,形成软明胶胶囊,每个胶囊含有 100mg 的活性组分。然后将该胶囊洗涤、干燥。

5

片剂

可通过常用方法制备大量的片剂,每个剂量单位含有 100mg 活性组分、0.2mg 胶态二氧化硅、5mg 硬脂酸镁、275mg 微晶纤维素、11mg 淀粉和 98.8mg 乳糖。可用适当的包衣以增加可口性或延迟吸收。

10

混悬剂

可制备供口服给药的水溶性混悬剂,每 5 ml 含有 25mg 分散均匀的活性组分、200mg 羧甲基纤维素钠、5mg 苯甲酸钠、1.0g 山梨糖醇溶液(美国药典)和 0.025mg 香兰素。

15

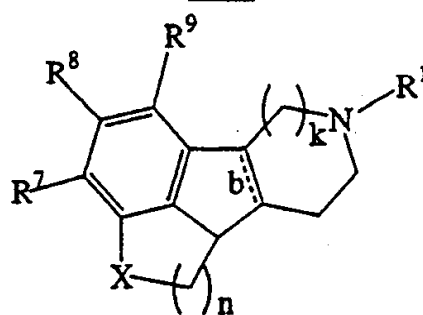
注射剂

适于注射给药的非肠道组合物,可通过将 1.5%重量的活性组分在 10%体积的丙二醇和水中搅拌制备。将该溶液通过常用的技术灭菌。

20

下列表中提供本发明式(I)化合物的代表性实施例,即以上说明其合成的实施例。

表 1

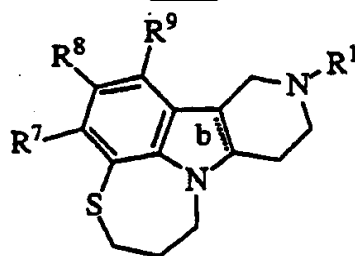


Ex#	X	n	k	R7	R8	R9	b	R1
196	NHCO	1	1	H	H	H	db1	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苯基)
210	NMe	2	1	H	H	H	sg1	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-吡啶基)
211	NH	2	1	H	H	H	sg1	H
212	NH	2	1	H	H	H	sg1	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苯基)
217	NMe	2	1	H	H	H	sg1	
218	NMe	2	1	H	H	H	sg1	
255	NMe	2	1	H	H	H	sg1	H
256	NEt	2	1	H	H	H	sg1	H
257	NPr	2	1	H	H	H	sg1	H
258	N(i-Pr)	2	1	H	H	H	sg1	H
259	N(n-Bu)	2	1	H	H	H	sg1	H
260	N(CH ₂ Ph)	2	1	H	H	H	sg1	H
261	NMe	2	1	H	H	H	sg1	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苯基)
262	NEt	2	1	H	H	H	sg1	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苯基)
263	N(i-Pr)	2	1	H	H	H	sg1	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苯基)
264	N(CH ₂ Ph)	2	1	H	H	H	sg1	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苯基)
269	NMe	2	1	H	H	H	sg1	-(CH ₂) ₃ O(4-F-苯基)
274	NMe	2	1	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sg1	H
275	NH	2	1	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sg1	H
276	NMe	2	1	H	Br	H	sg1	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苯基)
277	NMe	2	1	H	MeO	H	sg1	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苯基)
278	NMe	2	1	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sg1	H

表 1 续

Ex#	X	n	k	R7	R8	R9	b	R1
279	NH	3	1	H	4-MeO-2-Me-苯基	H	sg1	H
280	NHCO	2	1	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sg1	H
281	NMe	2	2	H	H	H	sg1	H
282	NMe	2	2	H	H	H	sg1	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苯基)
283	NHCH(Me)	1	1	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sg1	H

表 2



Ex#	R7	R8	R9	b	R1
4	H	H	F	dbl	-CO ₂ Et
5	H	H	F	dbl	H
6	H	H	Me	dbl	H
7	H	H	Me	dbl	-CO ₂ -tBu
8	H	H	Me	sgl	H
9	H	H	H	sgl	H
10	H	H	NO ₂	dbl	H
11	H	H	NO ₂	sgl	H
12	Cl	H	H	dbl	H
13	Cl	H	H	sgl	H
14	Me	H	H	dbl	H
15	Me	H	H	sgl	H
18	H	H	Br	dbl	H
19	H	H	Br	sgl	H
25	H	H	H	sgl	-C(=O)(3,4-二 MeO-苄基)
26	H	H	H	sgl	-C(=O)(2,5-二 MeO-苄基)
27	H	H	H	sgl	-C(=O)(3,5-二 MeO-苄基)
28	H	H	H	sgl	2,6-二 MeO-苄基
29	H	H	H	sgl	2,4-二 MeO-苄基
30	H	H	H	sgl	2,4,6-三 MeO-苄基
31	H	H	H	sgl	2,3-二 MeO-苄基
32	H	H	H	sgl	2,4,5-三 MeO-苄基
33	H	H	H	sgl	环己基甲基
34	H	H	H	sgl	2,3,4-三 MeO-苄基
35	H	H	H	sgl	3,4-二 MeO-苄基
36	H	H	H	sgl	3,4,5-三 MeO-苄基
39	H	H	H	sgl	-CO ₂ Et
40	H	-C(=O)CH ₃	H	sgl	-CO ₂ Et
41	H	-NHC(=O)CH ₃	H	sgl	-CO ₂ Et

表 2 续

Ex#	R7	R8	R9	b	R1
42	H	H	H	sgl	-CH ₂ CH ₂ (4-F-苯基)
43	H	H	H	sgl	Et
44	H	H	H	sgl	Pr
45	H	H	H	sgl	丁基
46	H	H	H	sgl	戊基
47	H	H	H	sgl	己基
48	H	H	H	sgl	2-丙基
49	H	H	H	sgl	2-丁基
50	H	H	H	sgl	2-戊基
51	H	H	H	sgl	2-己基
52	H	H	H	sgl	2-Me-丙基
53	H	H	H	sgl	2-Me-丁基
54	H	H	H	sgl	2-Me-戊基
55	H	H	H	sgl	2-Et-丁基
56	H	H	H	sgl	3-Me-戊基
57	H	H	H	sgl	3-Me-丁基
58	H	H	H	sgl	4-Me-戊基
59	H	H	H	sgl	环丙基甲基
60	H	H	H	sgl	环丁基甲基
61	H	H	H	sgl	环己基甲基
62	H	H	H	sgl	2-丙烯基
63	H	H	H	sgl	2-Me-2-丙烯基
64	H	H	H	sgl	反-2-丁烯基
65	H	H	H	sgl	3-Me-丁烯基
66	H	H	H	sgl	3-丁烯基
67	H	H	H	sgl	反-2-戊烯基
68	H	H	H	sgl	顺-2-戊烯基
69	H	H	H	sgl	4-戊烯基
70	H	H	H	sgl	4-Me-3-戊烯基
71	H	H	H	sgl	3,3-二 Cl-2-丙烯基
72	H	H	H	sgl	苄基
73	H	H	H	sgl	2-Me-苄基
74	H	H	H	sgl	3-Me-苄基
75	H	H	H	sgl	4-Me-苄基
76	H	H	H	sgl	2,5-二 Me-苄基
77	H	H	H	sgl	2,4-二 Me-苄基
78	H	H	H	sgl	3,5-二 Me-苄基
79	H	H	H	sgl	2,4,6-三 Me-苄基

表 2 续

Ex#	R7	R8	R9	b	R1
80	H	H	H	sgl	3-MeO-苄基
81	H	H	H	sgl	3,5-二 MeO-苄基
82	H	H	H	sgl	五氟苄基
83	H	H	H	sgl	2-苄乙基
84	H	H	H	sgl	1-苄基-2-丙基
85	H	H	H	sgl	反-3-苄基-2-丙烯基
86	H	H	H	sgl	4-苄丁基
87	H	H	H	sgl	4-苄基苄基
88	H	H	H	sgl	2-苄基苄基

5

表 2 续

Ex#	R7	R8	R9	b	R1
169	H	Me	H	sgl	H
170	H	CN	H	sgl	H
171	H	Et	H	sgl	H
175	H	H	H	dbl	Me
176	H	H	H	sgl	Me
177	H	H	H	sgl	H
178	Cl	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苄基)
179	Me	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苄基)
180	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ S(3-F-苄基)
181	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ CH(OH)(4-F-苄基)
186	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苄基)
187	H	MeO	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苄基)
192	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-Br-苄基)
193	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ SO ₂ (3-F-苄基)
194	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-(3,4-二 Cl-苄基)苄基)
197	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-Me-苄基)
198	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苄基)
199	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-MeO-苄基)
200	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₂ C(=O)(4-F-苄基)

表 2 续

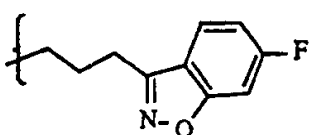
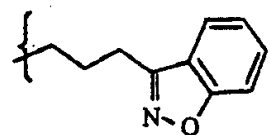
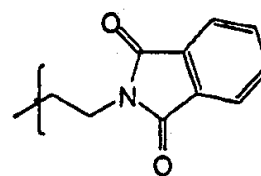
Ex#	R7	R8	R9	b	R1
201	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2(4\text{-F-苯基})$
202	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{S}(=\text{O})(4\text{-F-苯基})$
203	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}(4\text{-F-苯基})$
204	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{苯基})$
205	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{S}(4\text{-F-苯基})$
206	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(4\text{-F-苯基})$
207	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)(4\text{-F-苯基})$
208	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-吡啶基})$
209	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3\text{-吡啶基})$
214	H	H	H	sgl	
215	H	H	H	sgl	
219	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Et}$
220	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{Et}$
221	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$
222	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$
223	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3\text{-Me-4-F-苯基})$
224	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(\text{苯基})$
225	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-Cl-苯基})$
226	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3\text{-Me-苯基})$
227	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-tBu-苯基})$
228	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(3,4\text{-二 F-苯基})$
229	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-MeO-5-F-苯基})$
230	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})(\text{苯基})$
231	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-F-1-萘基})$
232	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(\text{苄基})$
233	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}(4\text{-F-苯基})$
234	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}(4\text{-F-苯基})$

表 2 续

Ex#	R7	R8	R9	b	R1
235	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ CH(OH)(4-F-苯基)
236	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ CH(OH)(4-吡啶基)
237	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ CH(OH)(2,3-二 MeO-苯基)
238	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(2,3-二 MeO-苯基)
239	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₄ (环己基)
240	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ CH(苯基) ₂
241	H	H	H	sgl	-CH ₂ CH ₂ CH=C(苯基) ₂
242	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ CH(4-F-苯基) ₂
243	H	H	H	sgl	-CH ₂ CH ₂ CH=C(4-F-苯基) ₂
244	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₂ NHC(=O)(苯基)
245	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₂ NHC(=O)(2-F-苯基)
246	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₂ NHC(=O)(4-F-苯基)
247	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ (3-吡啶基)
248	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ (1-Me-3-吡啶基)
249	H	H	H	sgl	-CH ₂ CH ₂ (3-吡啶基)
250	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ (1-吡啶基)
251	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ (1-二氢吡啶基)
252	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ (1-苯并咪唑基)

253 H H H sgl



254 H H H sgl

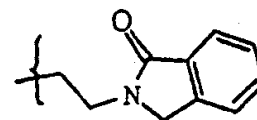


表 2 续

Ex#	R7	R8	R9	b	R1
268		H	F	H	sgl $-(CH_2)_3C(=O)(4-F-$ 苯基)
271		H	H	H	sgl H
273		H	F	H	sgl H
S274		Br	H	H	sgl H
S275		2,6-二 F-苯基	H	H	sgl H
S276		2-Me-4-MeO-苯基	H	H	sgl H
S277		4-CF ₃ -苯基	H	H	sgl H
S278		2,3-二 Cl-苯基	H	H	sgl H
S279		2,4-二 Cl-苯基	H	H	sgl H
S280		2-Cl-4-CF ₃ -苯基	H	H	sgl H
S281		CN	H	H	sgl H
S282		CN	Br	H	sgl H
S283		苄基	H	H	sgl H
284		CHO	H	H	sgl H
285		CO ₂ H	H	H	sgl H
286		H	H	H	sgl $-(CH_2)_2NHC(=O)(2,4-二 F-$ 苯基)
287		H	H	H	sgl $-(CH_2)_2NMeC(=O)-$ 苯基
288		H	H	H	sgl $-(CH_2)_2NMeC(=O)(2-F-$ 苯基)
289		H	H	H	sgl $-(CH_2)_2NMeC(=O)(2,4-$ 二 F-苯基)
290		H	H	H	sgl $-(CH_2)_2NMeC(=O)(4-F-$ 苯基)
291		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3(1H-1,2,3-$ 苯并三唑-1-基)
292		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3(1H-1,2,3-$ 苯并三唑-2-基)

表 2 续

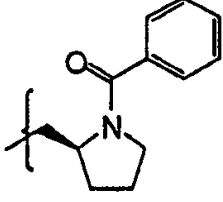
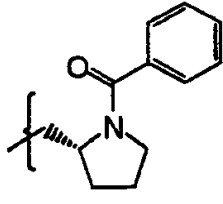
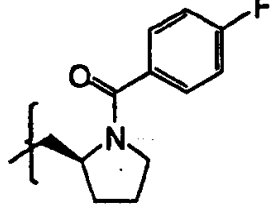
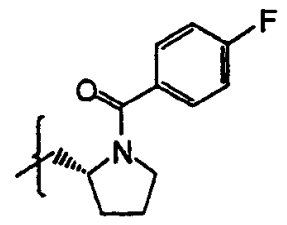
Ex#	R7	R8	R9	b	R1
293	H		H	H	sgl 
294	H		H	H	sgl 
295	H		H	H	sgl 
296	H		H	H	sgl
297	H		H	H	sgl $-(CH_2)_2(1H-1,2,3-$ 苯并三唑-1-基)
					

表 2 续

Ex#	R7	R8	R9	b	R1
298		H	H	H	sg1 -(CH ₂) ₂ (1H-1,2,3- 苯并三唑-2-基)
299		H	H	H	sg1 -(CH ₂) ₃ (3,4-二氢-1(2H)- 喹啉基)
300		H	H	H	sg1 -CH ₂ CH ₂ CH=CMe(4-F- 苯基)
301		H	H	H	sg1 -(CH ₂) ₂ (2,3-二氢-1H-茚- 2-基)
302		H	H	H	sg1 -(CH ₂) ₃ C(=O)(2-NH ₂ - 苯基)
303		H	H	H	sg1 -(CH ₂) ₃ C(=O)(2-NH ₂ - 苯基)
304		H	H	H	sg1 -(CH ₂) ₃ C(=O)(2-NH ₂ -5-F- 苯基)
305		H	H	H	sg1 -(CH ₂) ₃ C(=O)(2-NH ₂ -3-F- 苯基)
306		H	H	H	sg1 -(CH ₂) ₃ C(=O)(2-NH ₂ -4- Cl-苯基)
307		H	H	H	sg1 -(CH ₂) ₃ C(=O)(2-NH ₂ -4- OH-苯基)
308		H	H	H	sg1 -(CH ₂) ₃ C(=O)(2-NH ₂ -4- Br-苯基)
309		H	H	H	sg1 -(CH ₂) ₃ (1H-咪唑-3-基)

表 2 续

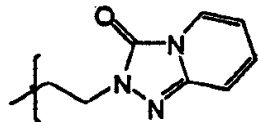
Ex#	R7	R8	R9	b	R1
310		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3(5-F-1H-吡唑-3-基)$
311		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3(7-F-1H-吡唑-3-基)$
312		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3(6-Cl-1H-吡唑-3-基)$
313		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3(6-Br-1H-吡唑-3-基)$
314		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3C(=O)(2-NHMe-苯基)$
315		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3(1-苯并噻吩-3-基)$
355		H	H	H	sgl 
356		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3(6-F-1H-吡唑-1-基)$
357		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3(5-F-1H-吡唑-1-基)$
358		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3(6-F-2,3-二氢-1H-吡唑-1-基)$
359		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3(5-F-2,3-二氢-1H-吡唑-1-基)$

表 2 续

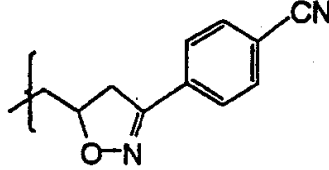
Ex#	R7	R8	R9	b	R1
360		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3(6\text{-F-1H-咪唑-3-基})$
361		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3(6\text{-F-1H-咪唑-3-基})$
362		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3(5\text{-F-1H-咪唑-3-基})$
363		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3(5\text{-F-1H-咪唑-3-基})$
364		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3(9\text{H-嘌呤-9-基})$
365		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3(7\text{H-嘌呤-7-基})$
366		H	H	H	sgl 
367		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3(6\text{-F-1H-咪唑-3-基})$
368		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3(6\text{-F-1H-咪唑-3-基})$
369		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3(6\text{-F-1H-咪唑-3-基})$
370		H	H	H	sgl $-(CH_2)_3C(=O)(2\text{-NH}_2\text{-4-F-苯基})$

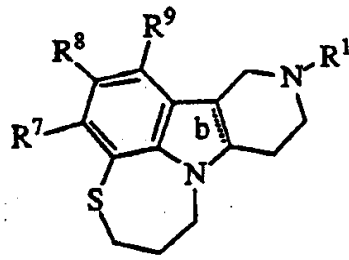
表 2 续

Ex#	R7	R8	R9	b	R1
371		H	H	H	sg1 $-(CH_2)_3C(=O)(2-NH_2-4-F-$ 苯基)
372		H	H	H	sg1 $-(CH_2)_3C(=O)(2-NHSO_2Me-$ 4-F-苯基)
373		H	H	H	sg1 $-(CH_2)_3C(=O)(2-$ NHC(=O)Me-4-F-苯基)
374		H	H	H	sg1 $-(CH_2)_3C(=O)(2-$ NHC(=O)Me-4-F-苯基)
375		H	H	H	sg1 $-(CH_2)_3C(=O)(2-NHCO_2Et-$ 4-F-苯基)
376		H	H	H	sg1 $-(CH_2)_3C(=O)(2-$ NHC(=O)NHEt-4-F-苯基)
377		H	H	H	sg1 $-(CH_2)_3C(=O)(2-NHCHO-4-$ F-苯基)
378		H	H	H	sg1 $-(CH_2)_3C(=O)(2-OH-4-F-$ 苯基)
379		H	H	H	sg1 $-(CH_2)_3C(=O)(2-MeS-4-F-$ 苯基)
442		H	H	H	sg1 $-(CH_2)_3C(=O)(2-NHSO_2Me-$ 4-F-苯基)
485		H	H	H	sg1 $-(CH_2)_2C(Me)CO_2Me$
486		H	H	H	sg1 $-(CH_2)_2C(Me)C(OH)(4-F-$ 苯基) ₂

表 2 续

Ex#	R7	R8	R9	b	R1
487		H	H	H	sg1 $-(CH_2)_2C(Me)C(OH)(4-Cl-苯基)_2$
489		H	H	H	sg1 $-(CH_2)_2C(Me)C(=O)(4-F-苯基)$
490		H	H	H	sg1 $-(CH_2)_2C(Me)C(=O)(2-MeO-4-F-苯基)$
491		H	H	H	sg1 $-(CH_2)_2C(Me)C(=O)(3-Me-4-F-苯基)$
492		H	H	H	sg1 $-(CH_2)_2C(Me)C(=O)(2-Me-苯基)$
493		H	H	H	sg1 $-(CH_2)_2C(Me)C(=O)苯基$
591		Cl	H	H	sg1 $-(CH_2)_3C(=O)(2-NH_2-4-F-苯基)$

表 2A



Ex#	R7	R8	R9	b	R1
115	H	H	Br	dbl	-CO ₂ -tBu
116	H	H	2,3-二 Cl-苯基	dbl	-CO ₂ -tBu
117	H	H	3,4-二 Cl-苯基	dbl	-CO ₂ -tBu
118	H	H	2-Cl-4-CF ₃ -苯基	dbl	-CO ₂ -tBu
119	H	H	2,3-二 Cl-苯基	dbl	H
120	H	H	3,4-二 Cl-苯基	dbl	H
121	H	H	2-Cl-4-CF ₃ -苯基	dbl	H
122	H	H	2,3-二 Cl-苯基	sgl	H
123	H	H	3,4-二 Cl-苯基	sgl	H
124	H	H	2-Cl-4-CF ₃ -苯基	sgl	H
125	H	H	Br	sgl	-CO ₂ -tBu
126	H	H	2,6-二 F-苯基	sgl	-CO ₂ -tBu
127	H	H	2,6-二 F-苯基	sgl	H
128	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sgl	H
129	H	苯基	H	sgl	H
130	H	4-F-苯基	H	sgl	H
131	H	4-Cl-苯基	H	sgl	H
132	H	2-Cl-苯基	H	sgl	H
133	H	2-MeO-苯基	H	sgl	H
134	H	2-Cl-4-CF ₃ -苯基	H	sgl	H
135	H	2,4-二 Me-苯基	H	sgl	H
136	H	2-Cl-4-MeO-苯基	H	sgl	H
137	H	4-iPr-苯基	H	sgl	H
138	H	4-Bu-苯基	H	sgl	H
139	H	2-Me-4-MeO-5-F-苯基	H	sgl	H
140	H	2-Me-4-MeO-苯基	H	sgl	H
141	H	2-Cl-4-CF ₃ O-苯基	H	sgl	H

表 2A 续

Ex#	R7	R8	R9	b	R1
142	H	2,4,5-三 Me-苯基	H	sgl	H
143	H	3-Cl-苯基	H	sgl	H
144	H	4-Me-苯基	H	sgl	H
145	H	2-Me-4-Cl-苯基	H	sgl	H
146	H	2,5-二 Cl-苯基	H	sgl	H
147	H	2-MeO-4-iPr-苯基	H	sgl	H
148	H	2,6-二 Cl-苯基	H	sgl	H
149	H	2,6-二 F-苯基	H	sgl	H
150	H	2-CF ₃ -4-MeO-苯基	H	sgl	H
151	H	2-CF ₃ -苯基	H	sgl	H
152	H	4-吡啶基	H	sgl	H
153	H	2-呋喃基	H	sgl	H
154	H	2-噻吩基	H	sgl	H
155	H	4-F-苯基	H	sgl	H
156	H	2,3-二 Cl-苯基	H	sgl	H
157	H	4-Et-苯基	H	sgl	H
158	H	2,4-二 MeO-苯基	H	sgl	H
159	H	2-F-3-Cl-苯基	H	sgl	H
160	H	4-MeO-苯基	H	sgl	H
161	H	4-MeS-苯基	H	sgl	H
162	H	4-CN-苯基	H	sgl	H
163	H	3-CF ₃ -苯基	H	sgl	H
164	H	2-MeO-苯基	H	sgl	H
165	H	2-萘基	H	sgl	H
166	H	4-乙酰苯基	H	sgl	H
167	H	3-乙酰氨基苯基	H	sgl	H
168	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sgl	Me
316	H	2,3-二 Me-苯基	H	sgl	H
317	H	2-Me-5-F-苯基	H	sgl	H
318	H	2-F-5-Me-苯基	H	sgl	H
319	H	2-MeO-5-F-苯基	H	sgl	H
320	H	2-Me-3-Cl-苯基	H	sgl	H
321	H	3-NO ₂ -苯基	H	sgl	H
322	H	2-NO ₂ -苯基	H	sgl	H
323	H	2-Cl-3-Me-苯基	H	sgl	H
324	H	2-MeO-苯基	H	sgl	H
325	H	2,3-二 Cl-苯基	H	sgl	H

表 2A 续

Ex#	R7	R8	R9	b	R1
326	H	2-Cl-4-CF ₃ -苯基	H	sgl	H
327	H	2-Me-4-EtO-苯基	H	sgl	H
328	H	2-Me-4-F-苯基	H	sgl	H
329	H	4-Bu-苯基	H	sgl	H
330	H	2-CF ₃ -苯基	H	sgl	H
331	H	2-Cl-6-F-苯基	H	sgl	H
332	H	2-Cl-4-(CHF ₂)O-苯基	H	sgl	H
333	H	4-CF ₃ -苯基	H	sgl	H
334	H	4-Me-苯基	H	sgl	H
335	H	4-CF ₃ O-苯基	H	sgl	H
336	H	2,4-二 MeO-6-F-苯基	H	sgl	H
337	H	2-Me-苯基	H	sgl	H
338	H	2-CF ₃ -6-F-苯基	H	sgl	H
339	H	2-MeS-苯基	H	sgl	H
340	H	2,4,6-三 F-苯基	H	sgl	H
341	H	2,4,6-三 Cl-苯基	H	sgl	H
342	H	2,6-二 Cl-4-MeO-苯基	H	sgl	H
343	H	2,3,4-三 F-苯基	H	sgl	H
344	H	2,6-二 F-4-Cl-苯基	H	sgl	H
345	H	2,3,4,6-四 F-苯基	H	sgl	H
346	H	2,3,4,5,6-五 F-苯基	H	sgl	H
347	H	2,6-二 CF ₃ -苯基	H	sgl	H
348	H	2-CF ₃ O-苯基	H	sgl	H
349	H	2-CF ₃ -4-EtO-苯基	H	sgl	H

表 2A 续

Ex#	R7	R8	R9	b	R1
350	H	2-CF ₃ -4-iPrO- 苯基	H	sgl	H
351	H	2-萘基	H	sgl	H
352	H	2-CF ₃ -4-Cl-苯基	H	sgl	H
353	H	2-CF ₃ -4-F-苯基	H	sgl	H
354	H	2,4-二 F-苯基	H	sgl	Me
380	H	2-Cl-4-EtO-苯基	H	sgl	H
381	H	2-Cl-4-iPrO-苯基	H	sgl	H
382	H	2-Et-4-MeO-苯基	H	sgl	H
383	H	2-CHO-4-MeO-苯基	H	sgl	H
384	H	2-CH(OH)Me-4-MeO- 苯基	H	sgl	H
385	H	2-CH(OMe)Me-4-MeO- 苯基	H	sgl	H
386	H	2-C(=O)Me-4-MeO- 苯基	H	sgl	H
387	H	2-CH ₂ (OH)-4-MeO- 苯基	H	sgl	H
388	H	2-CH ₂ (OMe)-4-MeO- 苯基	H	sgl	H
389	H	2-CH(OH)Et-4-MeO- 苯基	H	sgl	H
390	H	2-C(=O)Et-4-MeO- 苯基	H	sgl	H
391	H	(Z)-2-CH=CHCO ₂ Me-4- MeO-苯基	H	sgl	H
392	H	2-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me-4- MeO-苯基	H	sgl	H

表 2A 续

Ex#	R7	R8	R9	b	R1
393	H	(Z)-2-CH=CHCH ₂ (OH)- 4-MeO-苯基	H	sgl	H
394	H	(E)-2-CH=CHCO ₂ Me-4- MeO-苯基	H	sgl	H
395	H	(E)-2-CH=CHCH ₂ (OH)- 4-MeO-苯基	H	sgl	H
396	H	2-CH ₂ CH ₂ OMe-4-MeO- 苯基	H	sgl	H
397	H	2-F-4-MeO-苯基	H	sgl	H
403	H	2-Cl-4-F-苯基	H	sgl	H
405	H	(2-Cl-苯基)- CH=CH-	H	sgl	H
406	H	(3-Cl-苯基)- CH=CH-	H	sgl	H
407	H	(2,6-二 F-苯基)- CH=CH-	H	sgl	H
410	H	环己基	H	sgl	H
411	H	环戊基	H	sgl	H
412	H	环己基甲基	H	sgl	H
413	H	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	H	sgl	H
414	H	-(CH ₂) ₃ CO ₂ Et	H	sgl	H
415	H	-(CH ₂) ₄ CO ₂ Et	H	sgl	H
416	H	-CH ₂ CH=CH ₂	H	sgl	H
417	H	Pr	H	sgl	H
418	H	苄基	H	sgl	H
419	H	2-F-苄基	H	sgl	H
420	H	3-F-苄基	H	sgl	H
421	H	4-F-苄基	H	sgl	H
422	H	3-MeO-苄基	H	sgl	H

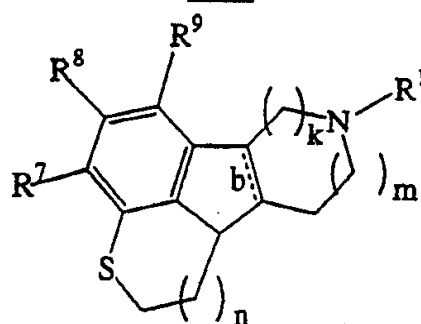
表 2A 续

Ex#	R7	R8	R9	b	R1
423	H	3-OH-苄基	H	sgl	H
424	H	2-MeO-苄基	H	sgl	H
425	H	2-OH-苄基	H	sgl	H
426	H	2-CO ₂ Me-3-MeO- 苄基	H	sgl	H
427	H	2,6-二 F-苄基	H	sgl	H
428	H	苄基-CH=CH-	H	sgl	H
429	H	(2-Me-4-MeO- 苄基)-CH=CH-	H	sgl	H
430	H	-NMe ₂	H	sgl	H
431	H	1-吡咯烷基	H	sgl	H
432	H	-NTs ₂	H	sgl	H
433	H	MeO	H	sgl	H
445	H	2-Me-4-MeO-苄基	Me	sgl	H
446	H	2-CF ₃ -4-MeO-苄基	Me	sgl	H
458	Me	2- CF ₃ -4-MeO-苄基	H	sgl	H
459	Me	2,4-二 Cl-苄基	H	sgl	H
460	H	3-CN-苄基	H	sgl	H
461	H	2-Me-4-CN-苄基	H	sgl	H
462	H	2-Me-3-CN-苄基	H	sgl	H
463	H	2-CN-苄基	H	sgl	H
464	H	2-CF ₃ -4-CN-苄基	Me	sgl	H
465	H	3-CHO-苄基	Me	sgl	H
466	H	3-CH ₂ (OH)-苄基	Me	sgl	H
467	H	3-CH ₂ (OMe)-苄基	Me	sgl	H
468	H	3-CH ₂ (NMe ₂)-苄基	Me	sgl	H
469	H	3-CN-4-F-苄基	Me	sgl	H
470	H	3-CONH ₂ -4-F-苄基	Me	sgl	H

表 2A 续

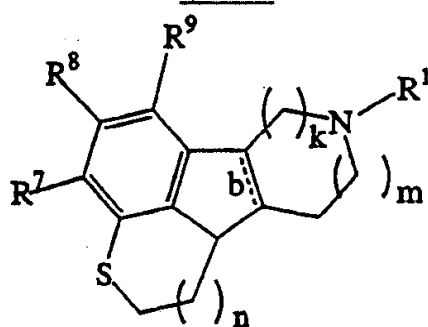
Ex#	R7	R8	R9	b	R1
580	NH ₂	H	H	sgl	H
581	H	苯基-NH-	H	sgl	H
582	苯基-NH-	H	H	sgl	H
583	H	(4-F-苯基)-NH-	H	sgl	H
584	H	(2,4-二 Cl-苯基)-NH-	H	sgl	H
585	H	苯基-C(=O)NH-	H	sgl	H
586	H	苄基-NH-	H	sgl	H
587	H	苯基-S-	H	sgl	H
588	MeO	H	H	sgl	H
589	H	2-CH ₂ (NH ₂)-4-MeO- 苯基-	H	sgl	H
590	H	2-Me-4-MeO-苯基-	H	sgl	H
592	H	(2-Me-4-MeO-苯基)- NH-	H	sgl	H
593	H	(2-F-4-MeO-苯基)- NH-	H	sgl	H
595	H	(2-Me-4-F-苯基)-NH-	H	sgl	H

表 3



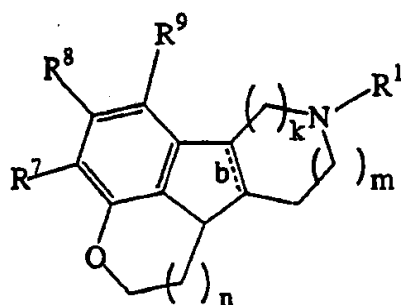
Ex#	n	k	m	R7	R8	R9	b	R1
471	2	2	1	H	H	H	sgl	H
472	2	2	1	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苯基)
473	2	2	1	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ O(4-F-苯基)
474	2	2	1	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ (6-F-苯并异噻唑-3-基)
475	2	2	1	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-吡啶基)
476	2	3	0	H	H	H	sgl	H
477	2	3	0	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苯基)
478	2	3	0	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₂ (6-F-苯并异噻唑-3-基)
483	2	2	1	H	Br	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苯基)
484	2	2	1	H	Br	H	sgl	-(CH ₂) ₃ O(4-F-苯基)
488	1	2	1	H	Br	H	sgl	-CO ₂ -tBu

表 3A



Ex#	n	k	m	R7	R8	R9	b	R1
479	2	2	1	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sgl	H
480	2	2	1	H	2-Cl-4-MeO-苯基	H	sgl	H
481	2	2	1	H	2-Me-4-MeO-苯基	H	sgl	H
482	2	2	1	H	Br	H	sgl	H
497	1	1	1	H	2-Cl-苯基	H	sgl	H
498	1	1	1	H	3-Cl-苯基	H	sgl	H
499	1	1	1	H	3-F-苯基	H	sgl	H
500	1	1	1	H	4-Cl-苯基	H	sgl	H
501	1	1	1	H	4-F-苯基	H	sgl	H
502	1	1	1	H	2,3-二 Cl-苯基	H	sgl	H
503	1	1	1	H	2,3-二 F-苯基	H	sgl	H
504	1	1	1	H	3,5-二 Cl-苯基	H	sgl	H
505	1	1	1	H	3,5-二 F-苯基	H	sgl	H
506	1	1	1	H	3,4-二 Cl-苯基	H	sgl	H
507	1	1	1	H	3,4-二 F-苯基	H	sgl	H
508	1	1	1	H	3-Cl-4-F-苯基	H	sgl	H
509	1	1	1	H	2-F-4-Cl-苯基	H	sgl	H

表 4



Ex#	n	k	m	R7	R8	R9	b	R1
172	2	1	1	H	H	H	sgl	H
173	1	1	1	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sgl	H
174	1	1	1	H	2-Cl-4-MeO-苯基	H	sgl	H
436	1	1	1	H	2-Cl-苯基	H	sgl	H
497	1	1	1	H	2-Cl-苯基	H	sgl	H
498	1	1	1	H	3-Cl-苯基	H	sgl	H
499	1	1	1	H	3-F-苯基	H	sgl	H
500	1	1	1	H	4-Cl-苯基	H	sgl	H
501	1	1	1	H	4-F-苯基	H	sgl	H
502	1	1	1	H	2,3-二 Cl-苯基	H	sgl	H
503	1	1	1	H	2,3-二 F-苯基	H	sgl	H
504	1	1	1	H	3,5-二 Cl-苯基	H	sgl	H
505	1	1	1	H	3,5-二 F-苯基	H	sgl	H
506	1	1	1	H	3,4-二 Cl-苯基	H	sgl	H
507	1	1	1	H	3,4-二 F-苯基	H	sgl	H
508	1	1	1	H	3-Cl-4-F-苯基	H	sgl	H
509	1	1	1	H	2-F-4-Cl-苯基	H	sgl	H
510	1	1	1	H	2-Cl-4-F-苯基	H	sgl	H
511	1	1	1	H	2,5-二 Cl-苯基	H	sgl	H
512	1	1	1	H	2,6-二 Cl-苯基	H	sgl	H
513	1	1	1	H	2-CF ₃ -苯基	H	sgl	H
514	1	1	1	H	4-CF ₃ -苯基	H	sgl	H
515	1	1	1	H	2,4-二 CF ₃ -苯基	H	sgl	H
516	1	1	1	H	2-Cl-4-CF ₃ -苯基	H	sgl	H
517	1	1	1	H	2-MeO-苯基	H	sgl	H
518	1	1	1	H	2,4-二 MeO-苯基	H	sgl	H
519	1	1	1	H	2-MeO-5-iPr-苯基	H	sgl	H
520	1	1	1	H	3-NO ₂ -苯基	H	sgl	H
521	1	1	1	H	2-CHO-苯基	H	sgl	H

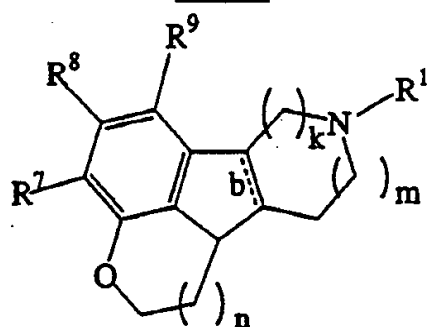
表 4 续

Ex#	n	k	m	R7	R8	R9	b	R1
522	1	1	1	H	2-CH(Me) (OH) - 苯基	H	sgl	H
523	1	1	1	H	2-CH ₂ (OH)-苯基	H	sgl	H
524	1	1	1	H	2-CHO-4-MeO-苯基	H	sgl	H
525	1	1	1	H	2-OH-苯基	H	sgl	H
526	1	1	1	H	2-CF ₃ -4-EtO-苯基	H	sgl	H
527	1	1	1	H	2-CF ₃ -4-iPrO- 苯基	H	sgl	H
532	1	1	1	H	2-Me-4-MeO-苯基	H	sgl	H
533	1	1	1	H	2-CF ₃ -4-MeO-苯基	H	sgl	H
534	1	2	1	H	3,4,5-三 MeO-苯基	H	sgl	H
535	1	2	1	H	1-萘基	H	sgl	H
536	1	2	1	H	3-MeO-萘基	H	sgl	H
537	1	2	1	H	2,4-二 Cl-萘基	H	sgl	H
538	1	1	2	H	H	H	sgl	H
541	2	1	1	H	H	H	db1	H
542	2	1	1	H	H	H	sgl	H
543	2	1	1	H	2,6-二 F-萘基	H	sgl	H
545	1	2	1	H	H	H	sgl	H
547	2	1	1	H	2-CF ₃ -4-MeO-萘基	H	sgl	H
548	2	1	1	H	2-Me-4-MeO-萘基	H	sgl	H
549	2	1	1	H	2-Cl-4-CF ₃ -萘基	H	sgl	H
550	2	1	1	H	2,3-二 Cl-萘基	H	sgl	H
551	2	1	1	H	2,4-二 MeO-萘基	H	sgl	H
552	2	1	1	H	3,4-二 MeO-萘基	H	sgl	H
553	2	1	1	H	2,4-二 Cl-萘基	H	sgl	H
554	2	1	1	H	3,4-二 Cl-萘基	H	sgl	H
555	2	1	1	H	2,5-二 Cl-萘基	H	sgl	H
556	2	1	1	H	2-CF ₃ -萘基	H	sgl	H
557	2	1	1	H	2-Me-萘基	H	sgl	H
558	2	1	1	H	2-Cl-萘基	H	sgl	H
559	2	1	1	H	3-F-萘基	H	sgl	H
560	2	1	1	H	萘基	H	sgl	H

表 4 续

Ex#	n	k	m	R7	R8	R9	b	R1
561	2	1	1	H	2-CF ₃ -4-EtO-苯基	H	sgl	H
562	2	1	1	H	2-CF ₃ -4-iPrO- 苯基	H	sgl	H
563	2	1	1	H	2-MeO-4-iPr-苯基	H	sgl	H
564	2	1	1	H	2-F-4-Cl-苯基	H	sgl	H
565	2	1	1	H	2-Cl-4-MeO-苯基	H	sgl	H
566	2	1	1	H	2-CHO-苯基	H	sgl	H
567	2	1	1	H	2-CHO-4-MeO-苯基	H	sgl	H
568	2	1	1	H	2-CH ₂ (OH)-4-MeO- 苯基	H	sgl	H
569	2	1	1	H	2-CH ₂ (OH)-苯基	H	sgl	H
570	2	1	1	H	2-CF ₃ -4-NHMe- 苯基	H	sgl	H
571	2	1	1	H	2-CF ₃ -4-NH ₂ -苯基	H	sgl	H
572	2	1	1	H	2-C(=O)Me-苯基	H	sgl	H
573	2	1	1	H	2-C(=O)Me-4-MeO- 苯基	H	sgl	H
574	2	1	1	H	2-CH(Me)(OH)- 苯基	H	sgl	H
575	2	1	1	H	2-CH(Me)(OH)-4- MeO-苯基	H	sgl	H
576	2	1	1	H	2-CF ₃ -4-OH-苯基	H	sgl	H
577	2	1	1	H	2-CF ₃ -4-O(C=O)Me- 苯基	H	sgl	H

表 4A

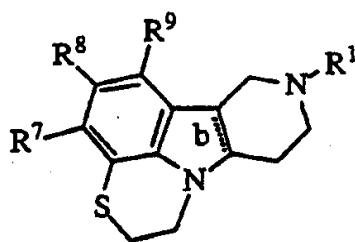


Ex#	n	k	m	R7	R8	R9	b	R1
182	1	1	1	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O) (4-F-苯基)
266	1	1	1	H	H	Me	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O) (4-F-苯基)
270	1	1	1	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ O (4-F-苯基)
272	1	1	1	H	H	H	sgl	H
494	1	1	1	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O) (2-NH ₂ -苯基)
495	1	1	1	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O) (2-NH ₂ -苯基)
496	1	1	1	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ (1H-吡唑-3-基)
528	1	1	1	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ (6-F-1H-吡唑-3-基)
529	1	1	1	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O) (2-NH ₂ -4-F-苯基)

表 4A 续

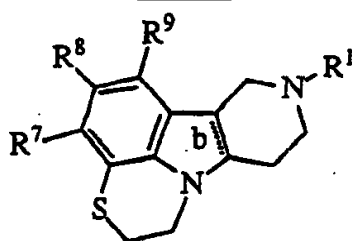
Ex#	n	k	m	R7	R8	R9	b	R1
530	1	1	1	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-NH}_2\text{-4-F-苯基})$
531	1	1	1	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(2\text{-OH-4-F-苯基})$
539	1	2	1	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}(4\text{-F-苯基})$
540	1	2	1	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3(6\text{-F-1,2-苯并异噻唑-3-基})$
544	2	1	1	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-F-苯基})$
546	1	2	1	H	H	H	sgl	$-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})(4\text{-F-苯基})$

表 5



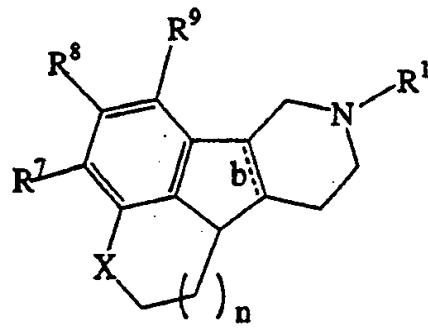
Ex#	R7	R8	R9	b	R1
183	H	H	CF ₃	dbl	-(CH ₂) ₃ CH(OH)(4-F-苯基)
184	H	H	CF ₃	dbl	-(CH ₂) ₃ C(OCH ₂ CH ₂ O)(4-F-苯基)
185	H	H	CF ₃	sgl	-(CH ₂) ₄ (4-F-苯基)
188	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苯基)
195	H	H	CF ₃	dbl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苯基)
213	H	CH ₃	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苯基)
438	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(2-NH ₂ -苯基)
439	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(2-NH ₂ -苯基)
440	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(2-NH ₂ -4-F-苯基)
441	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(2-NH ₂ -4-F-苯基)
456	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苯基)
457	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F-苯基)

表 5A



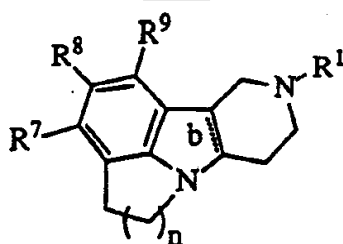
Ex#	R7	R8	R9	b	R1
443	2,3-二 Cl-苯基	H	H	sg1	H
444	2,3-二 F-苯基	H	H	sg1	H
447	2,6-二 Cl-苯基	H	H	sg1	H
452	2-Me-4-MeO-苯基	H	H	sg1	H
453	2-Cl-6-F-苯基	H	H	sg1	H
454	2,6-二 F-苯基	H	H	sg1	H
455	2,4-二 Cl-苯基	H	H	sg1	H

表 6



Ex#	X	n	R7	R8	R9	b	R1
398	SO ₂	2	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sg1	H
399	SO ₂	2	H	2,6-二 F-苯基	H	sg1	H
400	SO ₂	2	H	2-Cl-苯基	H	sg1	H
401	SO ₂	2	H	2-F-4-MeO-苯基	H	sg1	H
402	SO ₂	2	H	2-Me-4-MeO-苯基	H	sg1	H
404	SO	2	H	2-Cl-4-F-苯基	H	sg1	H
434	SO	2	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sg1	H
435	SO	2	H	2-Me-4-MeO-苯基	H	sg1	H
448	SO ₂	1	H	H	H	sg1	H
449	SO	1	H	H	H	sg1	H
450	SO ₂	1	H	2-CF ₃ -4-MeO-苯基	H	sg1	H
451	SO ₂	1	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sg1	H

表 7



Ex#	n	R7	R8	R9	b	R1
1	1	H	H	H	dbl	H
2	1	H	H	H	dbl	环丙基
3	1	H	H	H	sgl	H
16	2	H	H	H	dbl	H
17	2	H	H	H	sgl	H
37	1	H	H	H	sgl	-C(=O)环丙基
38	1	H	H	H	sgl	-C(=O)异丙基
89	1	H	2-Cl-苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
90	1	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
91	1	H	3,4-二 Cl-苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
92	1	H	2,3-二 Cl-苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
93	1	H	2-Cl-4-CF ₃ -苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
94	1	H	2-Cl-4-MeO-苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
95	1	H	2-MeO-4-iPr-苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
96	1	H	3-F-苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
97	1	H	2,4-二 MeO-苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
98	1	H	2-Cl-苯基	H	sgl	H
99	1	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sgl	H
100	1	H	3,4-二 Cl-苯基	H	sgl	H
101	1	H	2,3-二 Cl-苯基	H	sgl	H
102	1	H	2-Cl-4-CF ₃ -苯基	H	sgl	H
103	1	H	2-Cl-4-MeO-苯基	H	sgl	H
104	1	H	2-MeO-4-iPr-苯基	H	sgl	H
105	1	H	3-F-苯基	H	sgl	H
106	1	H	2,4-二 MeO-苯基	H	sgl	H
107	2	H	H	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
108	2	H	Br	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
109	2	H	2,3-二 Cl-苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基

表 7 续

Ex#	n	R7	R8	R9	b	R1
110	2	H	3,4-二 Cl-苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
111	2	H	2-Cl-4-CF ₃ -苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
112	2	H	2,3-二 Cl-苯基	H	sgl	H
113	2	H	3,4-二 Cl-苯基	H	sgl	H
114	2	H	2-Cl-4-CF ₃ -苯基	H	sgl	H
189	1	H	2-Cl-苯基	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O) (4-F-苯基)
190	1	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O) (4-F-苯基)
191	2	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O) (4-F-苯基)
265	1	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O) (4-F-苯基)
C274	1	H	2-F-4-MeO-苯基	H	sgl	H
C275	1	H	2-CF ₃ -4-EtO-苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
C276	1	H	2-CF ₃ -4-EtO-苯基	H	sgl	H
C277	1	H	2-F-4-Cl-苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
C278	1	H	2-F-4-Cl-苯基	H	sgl	H
C279	1	H	2-CF ₃ -4-iPrO-苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
C280	1	H	2-CF ₃ -4-iPrO-苯基	H	sgl	H
C281	1	H	2-CF ₃ -4-MeO-苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
C282	1	H	2-CF ₃ -4-MeO-苯基	H	sgl	H
C283	1	H	苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
284	1	H	苯基	H	sgl	H
285	1	H	2-Me-苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
286	1	H	2-Me-苯基	H	sgl	H
287	1	H	2-CF ₃ -苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
288	1	H	2-CF ₃ -苯基	H	sgl	H
289	1	H	3,4-二 MeO 苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
290	1	H	3,4-二 MeO 苯基	H	sgl	H
291	1	H	2,5-二 Cl-苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
292	1	H	2,5-二 Cl-苯基	H	sgl	H
293	1	H	3,5-二 Cl-苯基	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
294	1	H	3,5-二 Cl-苯基	H	sgl	H

表 7 续

Ex#	n	R7	R8	R9	b	R1
295	1	H	2-iPr-4-MeO-苯基	H	sg1	-CO ₂ -叔丁基
296	1	H	2-iPr-4-MeO-苯基	H	sg1	H
297	1	H	2-Me-4-MeO-5-F- 苯基	H	sg1	-CO ₂ -叔丁基
298	1	H	2-Me-4-MeO-5-F- 苯基	H	sg1	H
299	1	H	2-Me-4-MeO-苯基	H	sg1	-CO ₂ -叔丁基
300	1	H	2-Me-4-MeO-苯基	H	sg1	H
301	1	H	2-Cl-4-MeO-苯基	H	sg1	-CO ₂ -叔丁基
302	1	H	2-Cl-4-MeO-苯基	H	sg1	H
303	1	H	2-Me-4-Cl-苯基	H	sg1	-CO ₂ -叔丁基
304	1	H	2-Me-4-Cl-苯基	H	sg1	H
305	1	H	2-CHO-4-MeO-苯基	H	sg1	H
306	1	H	2,6-二 Cl-苯基	H	sg1	H
307	1	H	2-CF ₃ -4-MeNH-苯基	H	sg1	H
308	1	H	2-CF ₃ -4-NH ₂ -苯基	H	sg1	H
309	1	H	2-CH ₃ CH(OH)-4-MeO- 苯基	H	sg1	H
310	3	H	H	H	sg1	H
311	3	H	H	H	sg1	-CO ₂ -叔丁基
312	3	H	H	H	sg1	H
313	3	H	H	H	sg1	H
314	3	H	Br	H	sg1	-CO ₂ -叔丁基
315	3	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sg1	H
316	3	H	2,3-二 Cl-苯基	H	sg1	H
317	3	H	3,4-二 Cl-苯基	H	sg1	H
318	3	H	3,5-二 Cl-苯基	H	sg1	H
319	3	H	2,5-二 Cl-苯基	H	sg1	H
320	3	H	2,6-二 Cl-苯基	H	sg1	H
321	3	H	2-Cl-苯基	H	sg1	H
322	3	H	3-Cl-苯基	H	sg1	H
323	3	H	4-Cl-苯基	H	sg1	H
324	3	H	2,6-二 F-苯基	H	sg1	H
325	3	H	2,6-二 F-苯基	H	sg1	H
326	3	H	2,3-二 F-苯基	H	sg1	H
327	3	H	3,4-二 F-苯基	H	sg1	H

表 7 续

Ex#	n	R7	R8	R9	b	R1
328	3	H	3-F-苯基	H	sgl	H
329	3	H	2-Cl-4-CF ₃ -苯基	H	sgl	H
330	3	H	2-Cl-4-MeO-苯基	H	sgl	H
331	3	H	2-F-4-MeO-苯基	H	sgl	H
332	3	H	2-Me-4-MeO-苯基	H	sgl	H
333	3	H	2-CF ₃ -4-MeO-苯基	H	sgl	H
334	3	H	2-CF ₃ -苯基	H	sgl	H
335	3	H	2-CF ₃ -4-iPrO-苯基	H	sgl	H
336	3	H	2,4-二 CF ₃ -苯基	H	sgl	H
337	3	H	2-CF ₃ -4-F-苯基	H	sgl	H
338	3	H	2-CF ₃ -4-NH ₂ -苯基	H	sgl	H
339	3	H	2-CF ₃ -4-MeNH-苯基	H	sgl	H
340	3	H	2-CHO-苯基	H	sgl	H
341	3	H	2-CH ₂ (OH)-苯基	H	sgl	H
342	3	H	2-CHO-4-MeO-苯基	H	sgl	H
343	3	H	2-CH ₂ (OH)-4-MeO-苯基	H	sgl	H
344	3	H	2-Me-4-CN-苯基	H	sgl	H
345	3	H	2-CH ₃ CH(OH)-4-MeO-苯基	H	sgl	H
346	2	H	Br	H	sgl	-CO ₂ -叔丁基
347	2	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sgl	H
348	2	H	3,4-二 Cl-苯基	H	sgl	H
349	2	H	3,5-二 Cl-苯基	H	sgl	H
350	2	H	2,5-二 Cl-苯基	H	sgl	H
351	2	H	2,6-二 Cl-苯基	H	sgl	H
352	2	H	2-Cl-苯基	H	sgl	H
353	2	H	3-Cl-苯基	H	sgl	H
354	2	H	4-Cl-苯基	H	sgl	H
355	2	H	2,6-二 F-苯基	H	sgl	H
356	2	H	2,6-二 F-苯基	H	sgl	Me
357	2	H	2,3-二 F-苯基	H	sgl	H
358	2	H	3,4-二 F-苯基	H	sgl	H
359	2	H	3-F-苯基	H	sgl	H
360	2	H	2-Cl-4-MeO-苯基	H	sgl	H

表 7 续

Ex#	n	R7	R8	R9	b	R1
361	2	H	2-F-4-MeO-苯基	H	sgl	H
362	2	H	2-Me-4-MeO-苯基	H	sgl	H
363	2	H	2-CF ₃ -4-MeO-苯基	H	sgl	H
364	2	H	2-CF ₃ -4-MeO-苯基	H	dbl	H
365	2	H	2-CF ₃ -4-OH-苯基	H	sgl	H
366	2	H	2-CF ₃ -苯基	H	sgl	H
367	2	H	2-CF ₃ -4-iPrO-苯基	H	sgl	H
368	2	H	2,4-二 CF ₃ -苯基	H	sgl	H
369	2	H	2-CF ₃ -4-F-苯基	H	sgl	H
370	2	H	2-CF ₃ -4-NH ₂ -苯基	H	sgl	H
371	2	H	2-CF ₃ -4-MeNH-苯基	H	sgl	H
372	2	H	4-CN-2-Me-苯基	H	sgl	H
373	2	H	2-CHO-苯基	H	sgl	H
374	2	H	2-CH ₂ (OH)-苯基	H	sgl	H
375	2	H	2-CHO-4-MeO-苯基	H	sgl	H
376	2	H	2-CH ₂ (OH)-4-MeO-苯基	H	sgl	H
377	3	H	2-CF ₃ -4-EtO-苯基	H	sgl	H
378	2	H	2-CF ₃ -4-EtO-苯基	H	sgl	H
379	3	H	2-Me-3-Cl-苯基	H	sgl	H
380	2	H	2-Me-3-Cl-苯基	H	sgl	H
381	2	H	2-Me-5-F-苯基	H	sgl	H
382	2	H	2,3-二 Cl-苯基	H	sgl	Pr
383	2	H	2,3-二 Cl-苯基	H	sgl	Pr
384	2	H	2,3-二 Cl-苯基	H	sgl	Bu
385	2	H	2,3-二 Cl-苯基	H	sgl	Bu
386	2	H	2,3-二 Cl-苯基	H	sgl	4-戊烯基
387	2	H	2,3-二 Cl-苯基	H	sgl	3-Me-2-丁烯基
388	2	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sgl	Pr
389	2	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sgl	Bu
390	2	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sgl	4-戊烯基
391	2	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sgl	3-Me-2-丁烯基
392	2	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sgl	环丁基甲基
393	2	H	2-CF ₃ -4-MeO-苯基	H	sgl	Me
394	2	H	2-CF ₃ -4-MeO-苯基	H	sgl	Et

表 7 续

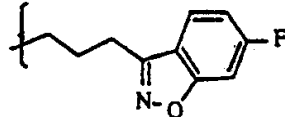
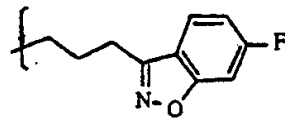
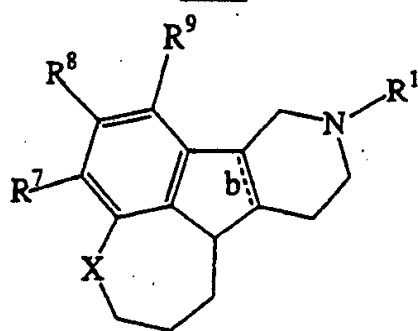
Ex#	n	R7	R8	R9	b	R1
395	2	H	2-CF ₃ -4-MeO-苯基	H	sgl	Pr
396	2	H	2-CF ₃ -4-MeO-苯基	H	sgl	Bu
397	2	H	2-CF ₃ -4-MeO-苯基	H	sgl	4-戊烯基
398	2	H	2-CF ₃ -4-MeO-苯基	H	sgl	3-Me-2-丁烯基
399	2	H	2-CF ₃ -4-MeO-苯基	H	sgl	2-F-乙基
400	2	H	2-CF ₃ -4-MeO-苯基	H	sgl	2,2-二 F-乙基
401	2	H	2-CF ₃ -4-MeO-苯基	H	sgl	环丁基甲基
402	2	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O) (4-F-苯基)
403	2	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O) (4-F-苯基)
403	2	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O) (4-F-苯基)
404	2	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O) (2-NH ₂ -苯基)
405	2	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O) (2-NH ₂ -苯基)
406	2	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ O (4-F-苯基)
407	2	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O) (4-吡啶基)
408	2	H	H	H	sgl	
409	2	H	H	H	sgl	
410	2	H	H	H	dbl	-(CH ₂) ₃ C(=O) (4-F-苯基)
411	3	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O) (4-F-苯基)
412	3	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O) (4-F-苯基)

表 7 续

Ex#	n	R7	R8	R9	b	R1
413	3	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(4-F- 苯基)
414	3	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(2- NH ₂ -4-F-苯基)
415	2	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(2- NH ₂ -4-F-苯基)
416	2	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(2- NH ₂ -4-F-苯基)
417	2	H	H	H	sgl	-(CH ₂) ₃ C(=O)(2- NH ₂ -4-F-苯基)

表 9



Ex#	X	R7	R8	R9	b	R1
426	C=O	H	H	H	sg1	H
427	C=O	H	H	H	sg1	-CO ₂ -叔丁基
428	C=O	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sg1	-CO ₂ -叔丁基
429	C=O	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sg1	H
430	C=O	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sg1	H
431	C=O	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sg1	H
432	CH(OH)	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sg1	H
433	CH(OH)	H	2,4-二 Cl-苯基	H	sg1	H