



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101808990 B

(45) 授权公告日 2012. 09. 05

(21) 申请号 200880108518. X

(22) 申请日 2008. 07. 23

(30) 优先权数据

60/951, 478 2007. 07. 24 US

61/081, 529 2008. 07. 17 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 03. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/070804 2008. 07. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02009/015166 EN 2009. 01. 29

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 约瑟夫·B·桑特拉 约翰·海恩斯

丹尼尔·S·加德纳

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 211/52 (2006. 01)

C07D 401/12 (2006. 01)

A61K 31/445 (2006. 01)

A61P 37/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2006004018 A1, 2006. 01. 05, 说明书第 1、2 段, 实施例 14、15.

W0 0051609 A1, 2000. 09. 08, 说明书第 1 — 5 页, 第 112 — 113 页实施例 1.

CN 1867336 A, 2006. 11. 22, 说明书第 1 — 5, 119 — 136 页.

审查员 云益鸣

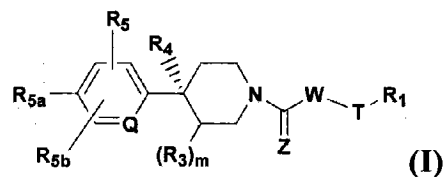
权利要求书 14 页 说明书 98 页

(54) 发明名称

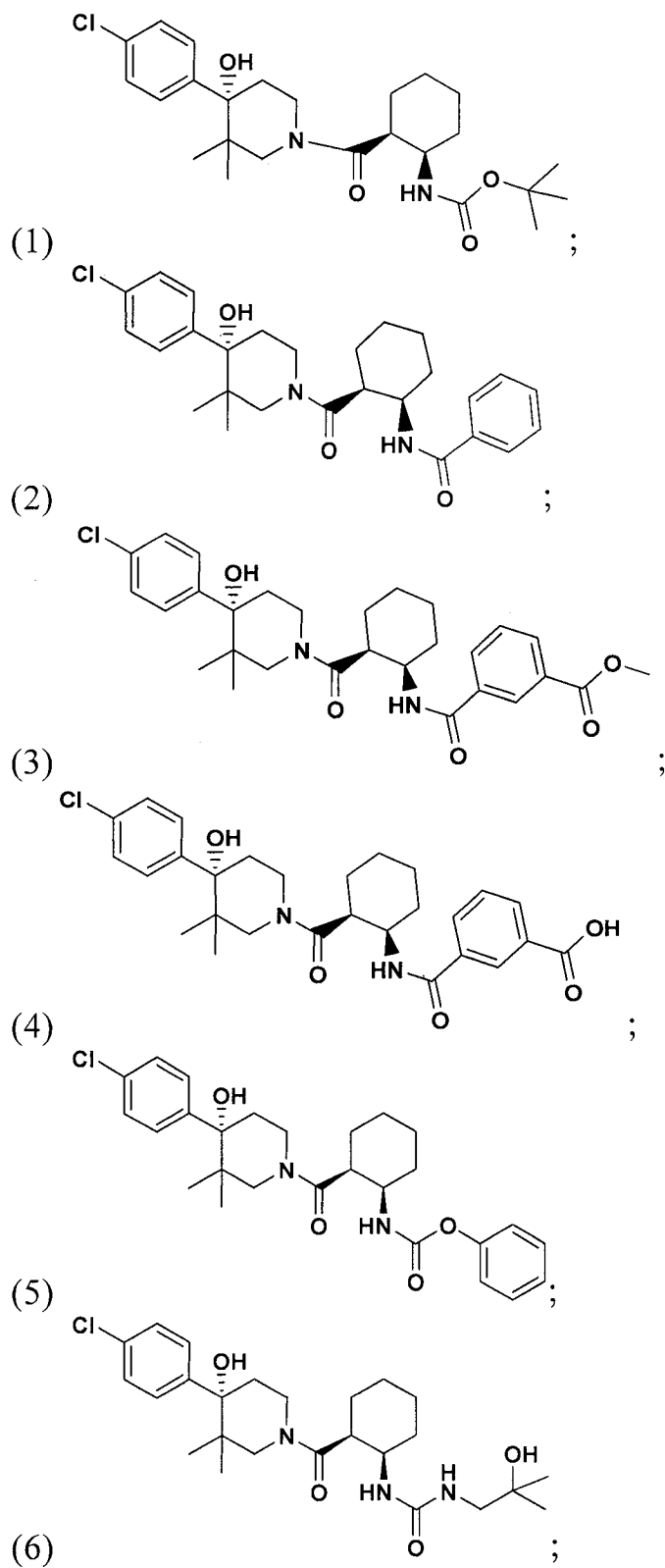
作为趋化因子受体活性调节剂的哌啶衍生物

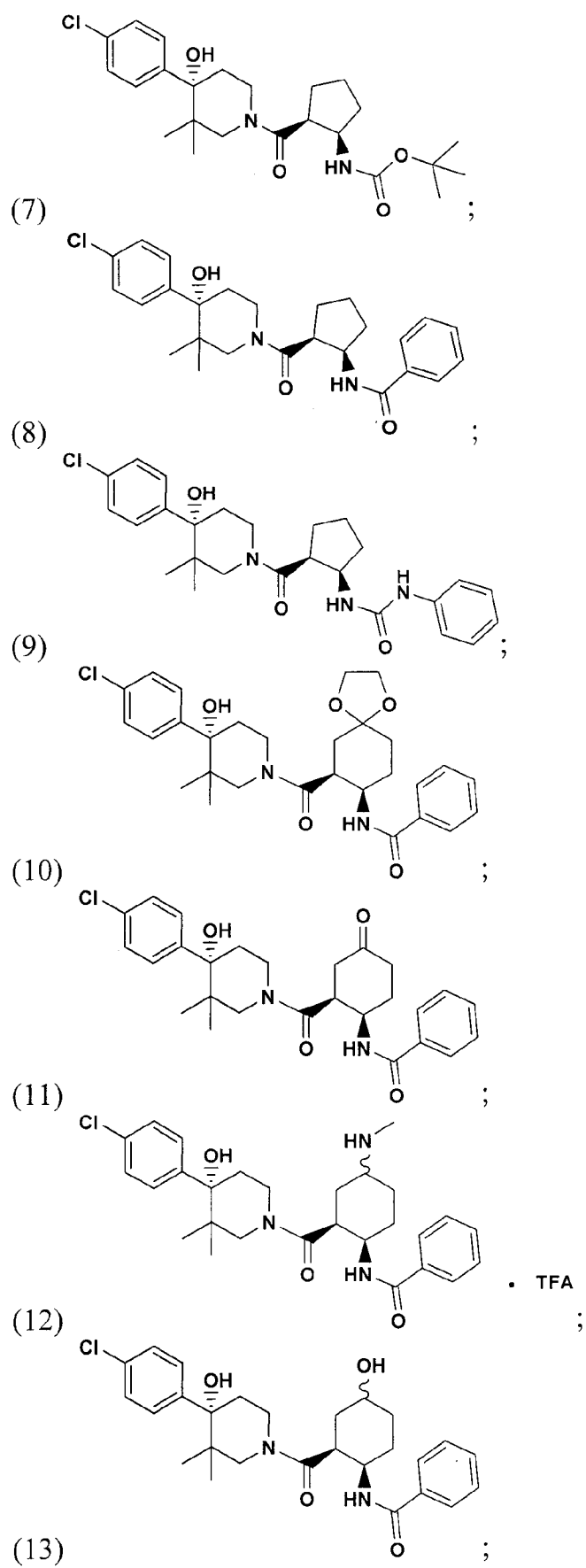
(57) 摘要

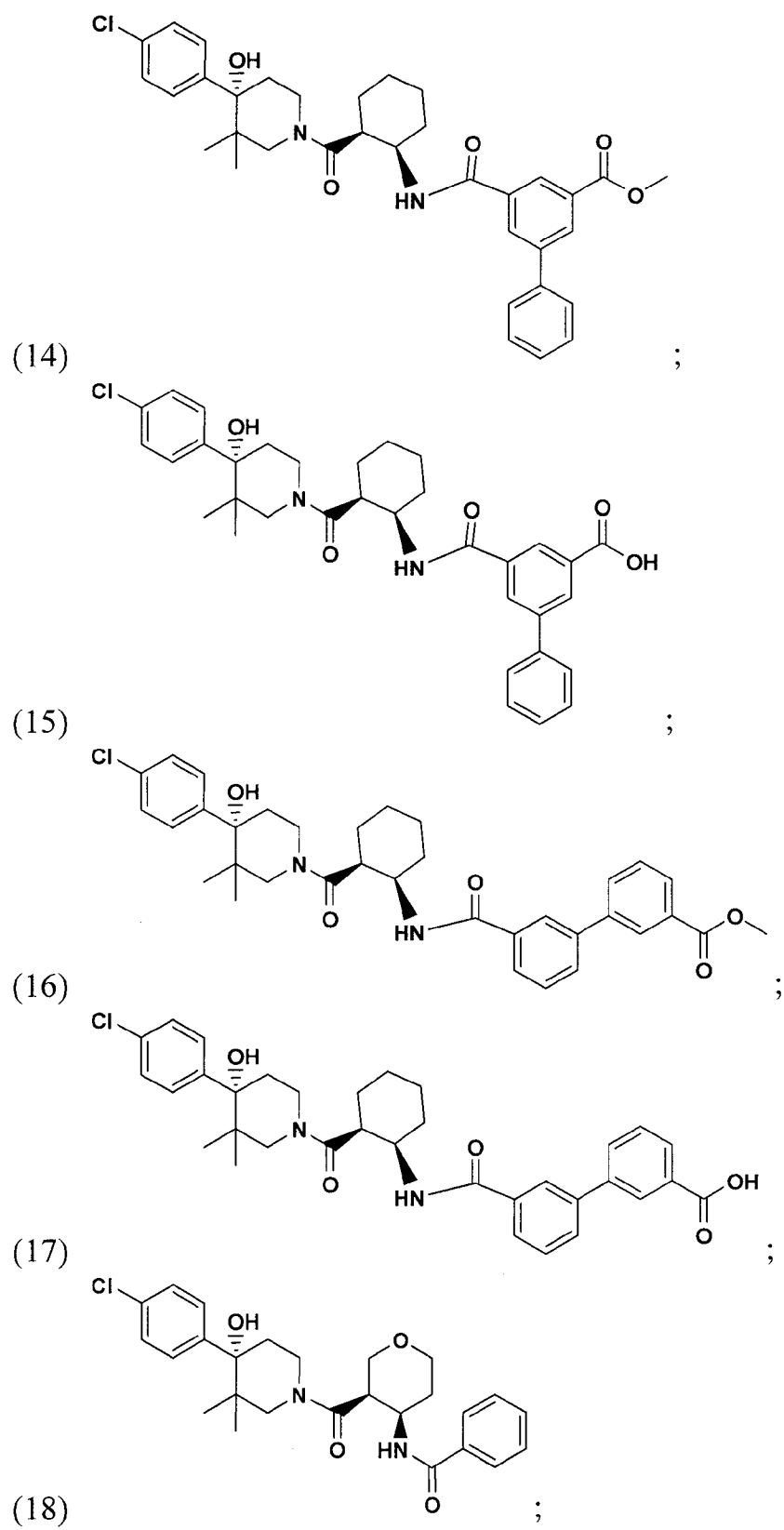
本申请描述了具有式 (I) 的 MIP-1 调节剂或者其立体异构体或者可药用盐, 其中 m、Q、T、W、Z、R₁、R₃、R₄、R₅、R_{5a} 和 R_{5b} 如说明书中所述。此外, 本申请还披露了使用所述调节剂来治疗和预防炎症性疾病诸如哮喘和变应性疾病以及自身免疫性病理诸如类风湿性关节炎和移植排斥的方法。

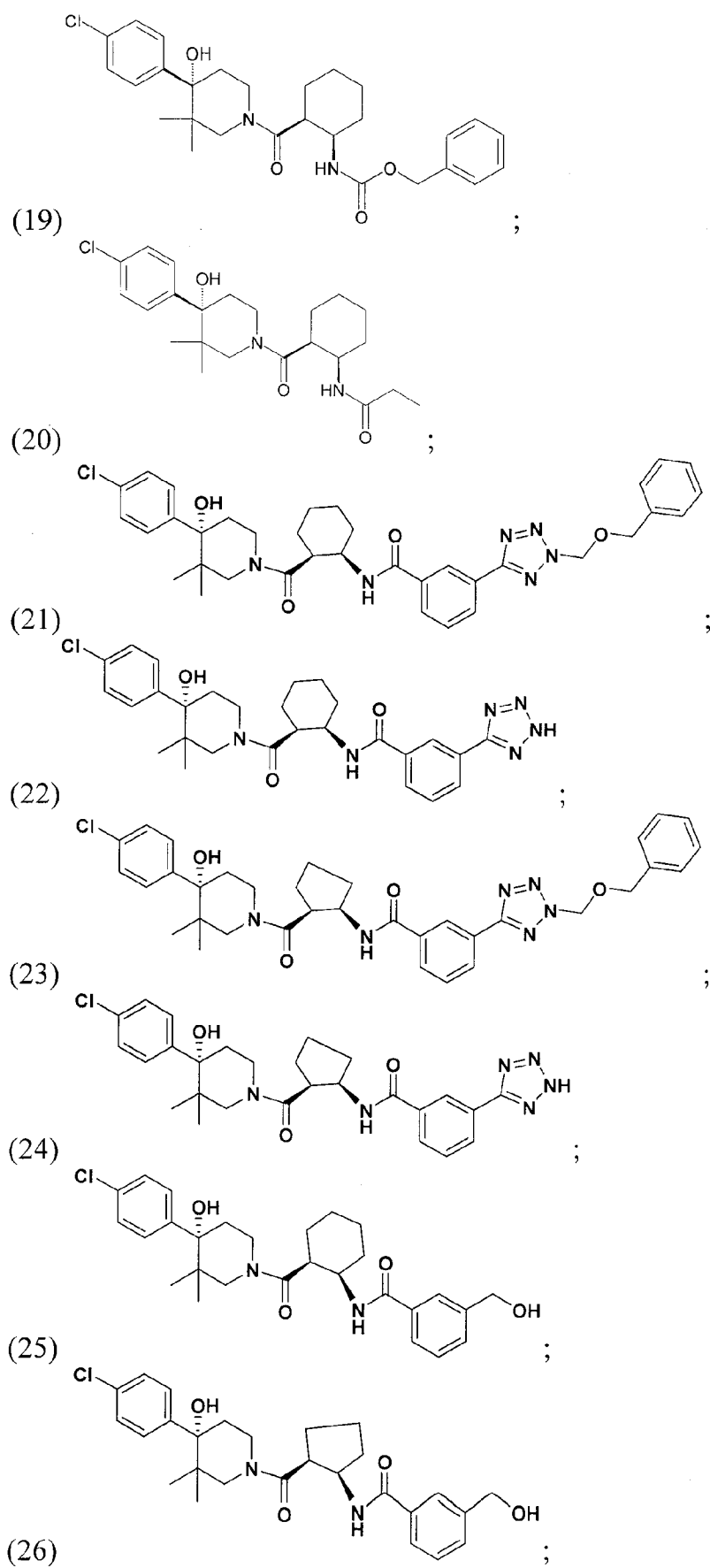


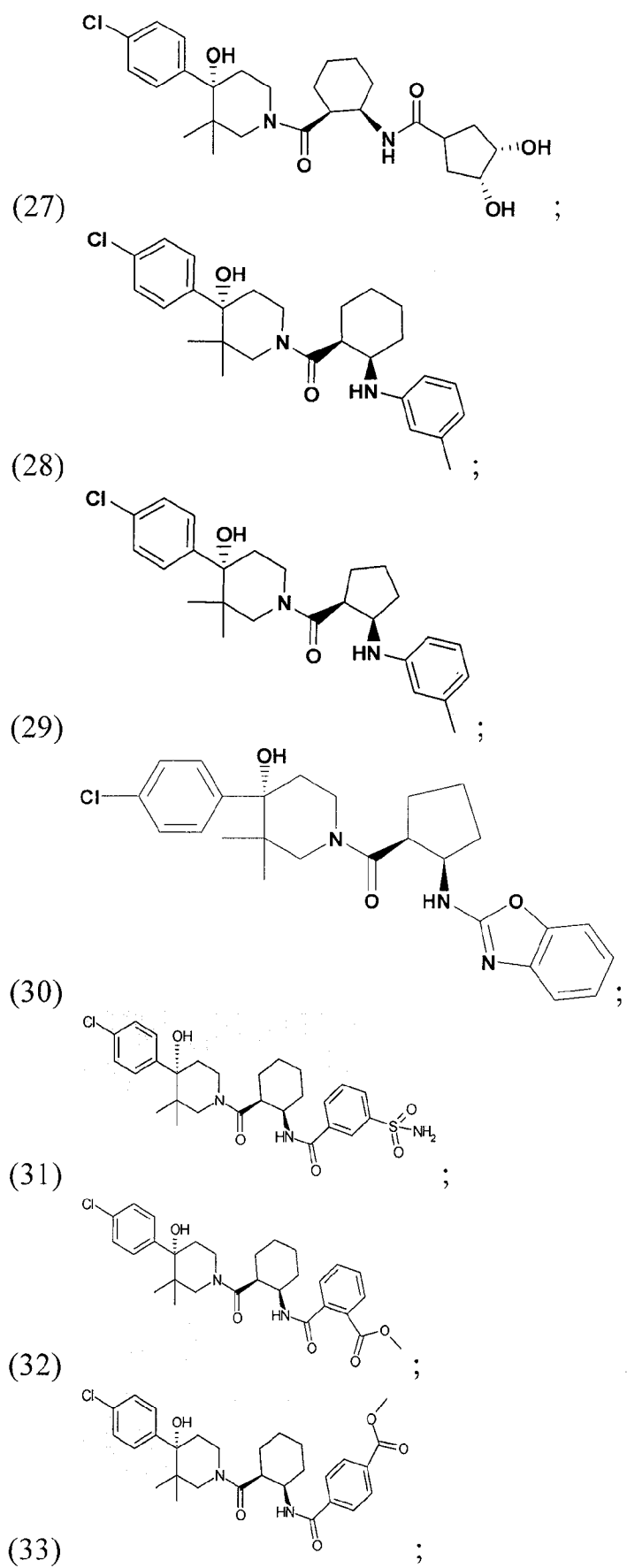
1. 选自下述的化合物或者其立体异构体或者可药用盐：

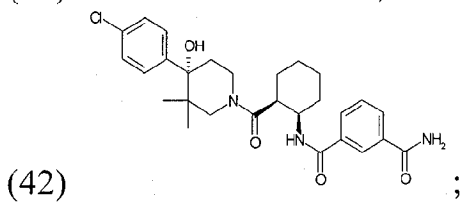
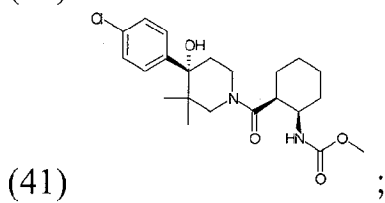
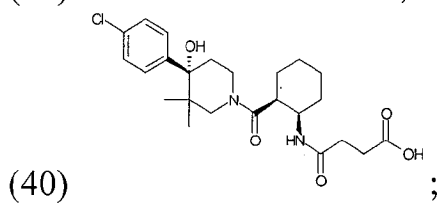
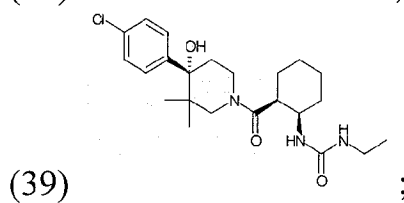
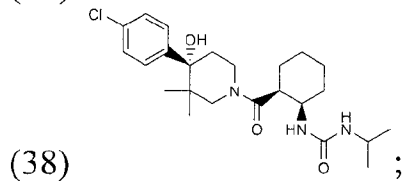
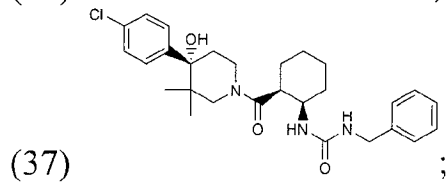
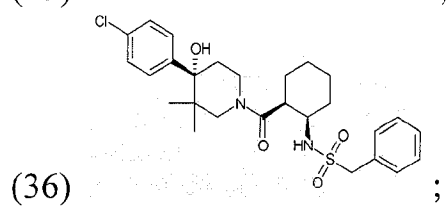
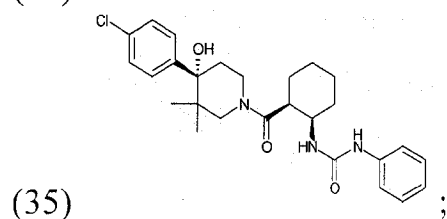
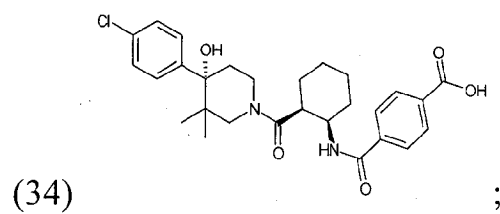


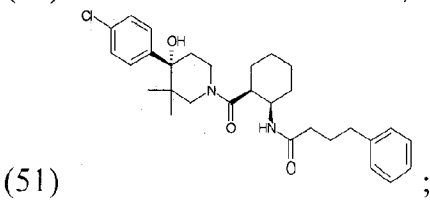
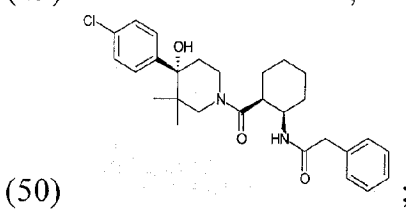
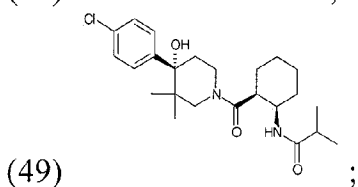
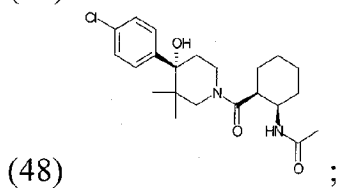
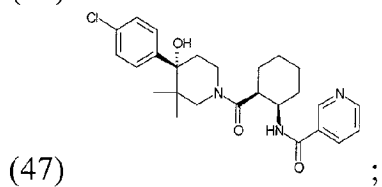
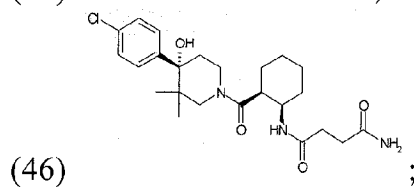
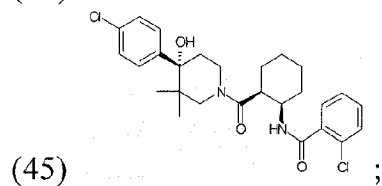
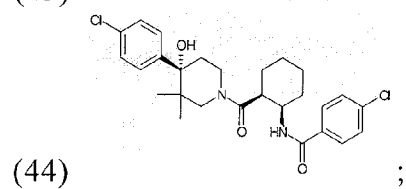
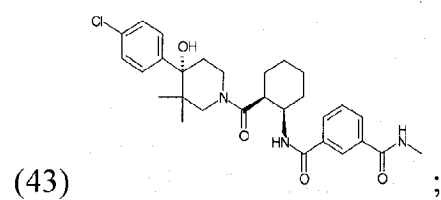


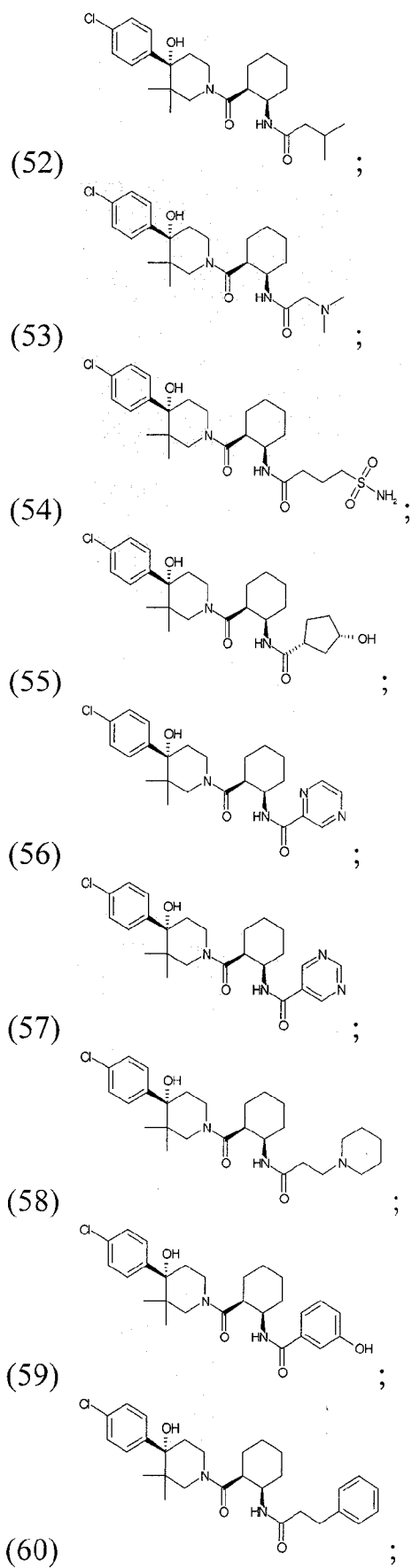


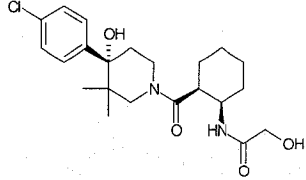
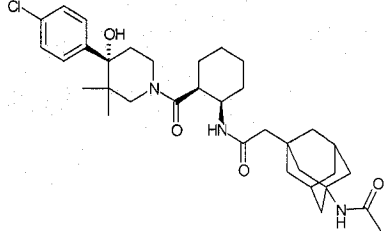
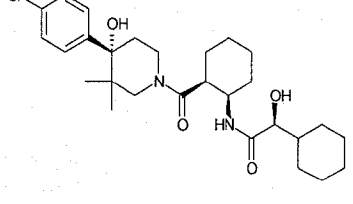
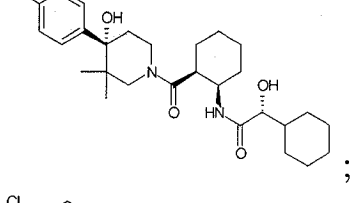
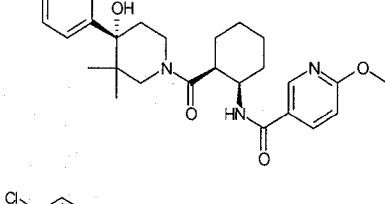
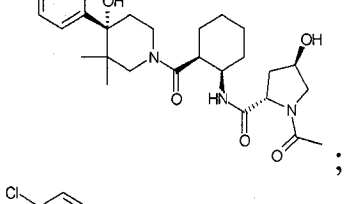
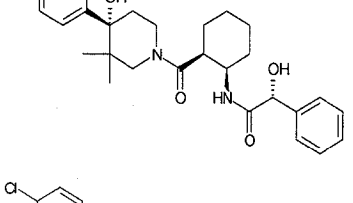
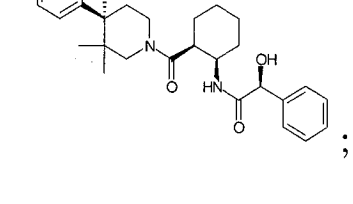


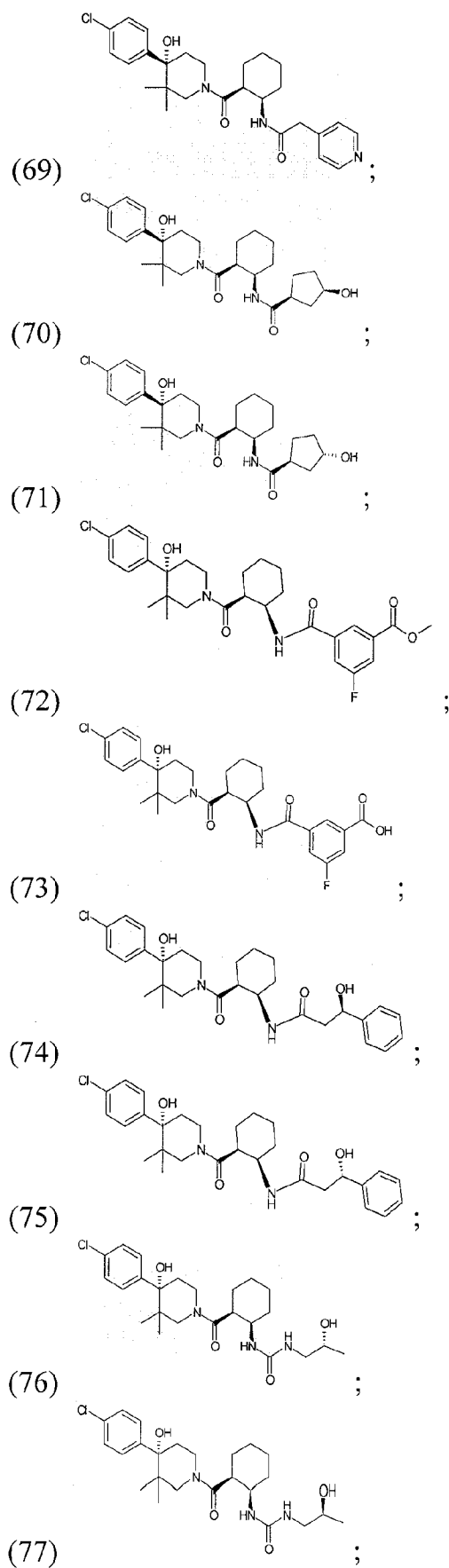


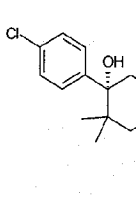
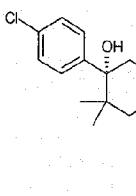
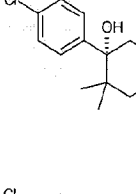
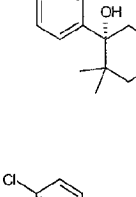
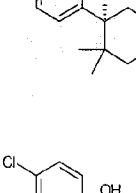
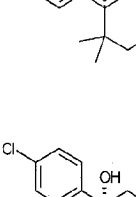
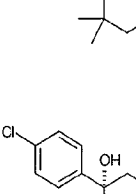


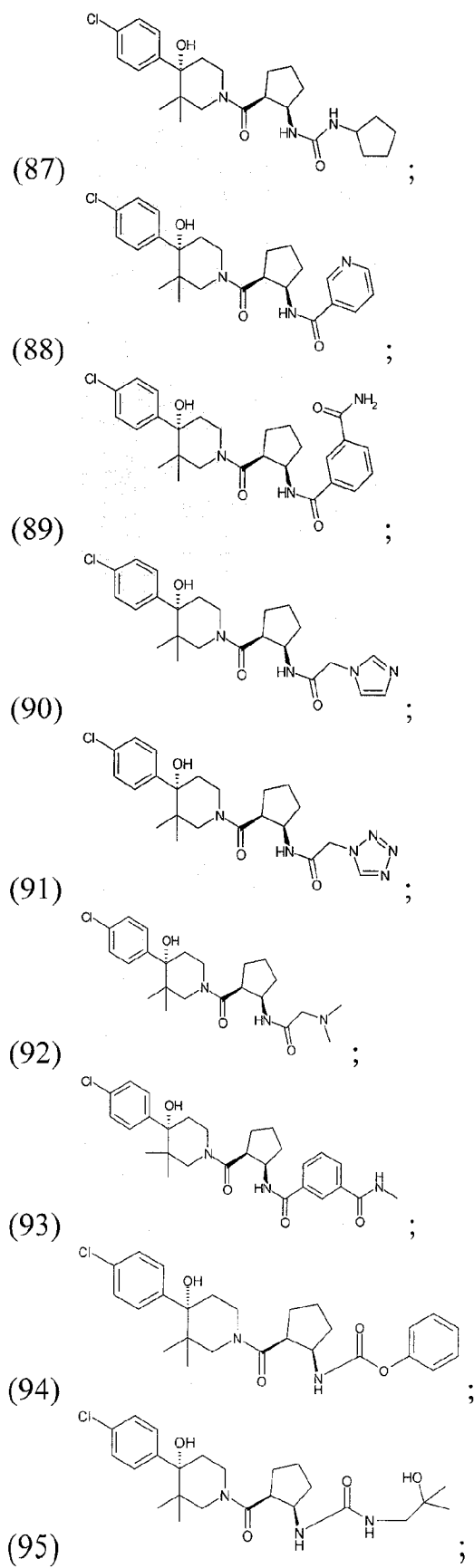


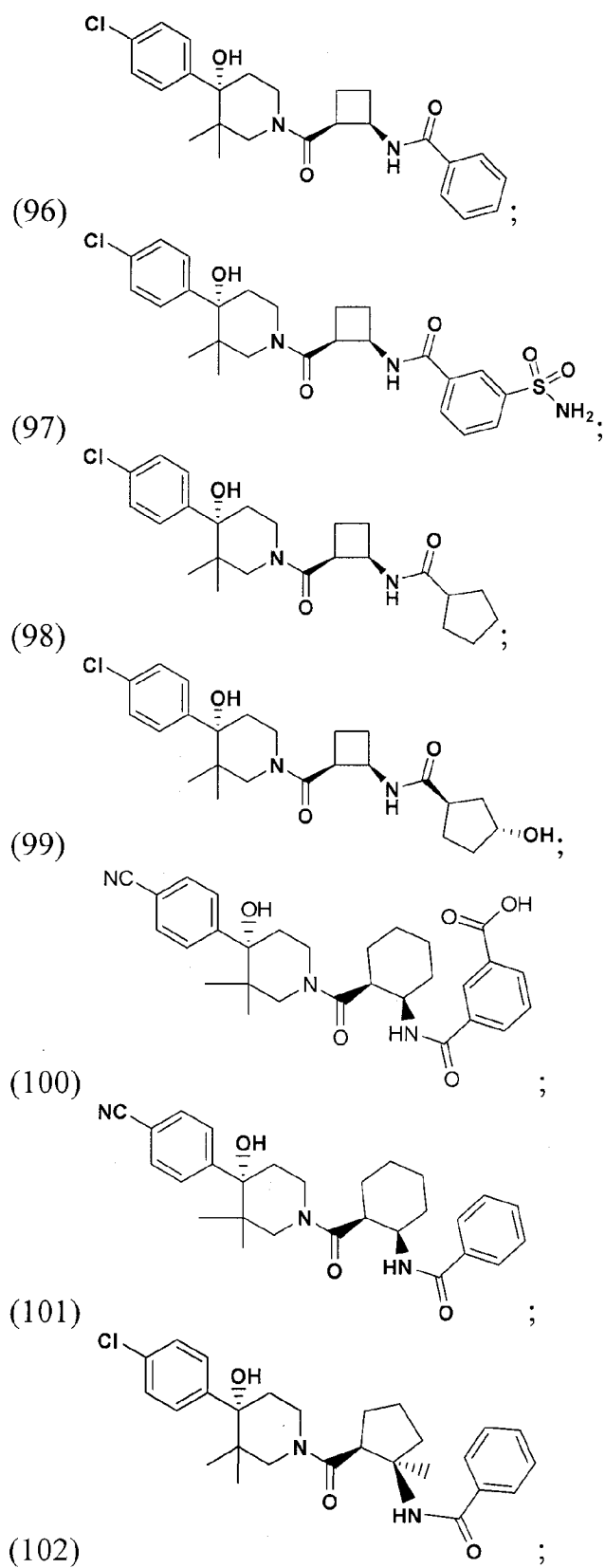


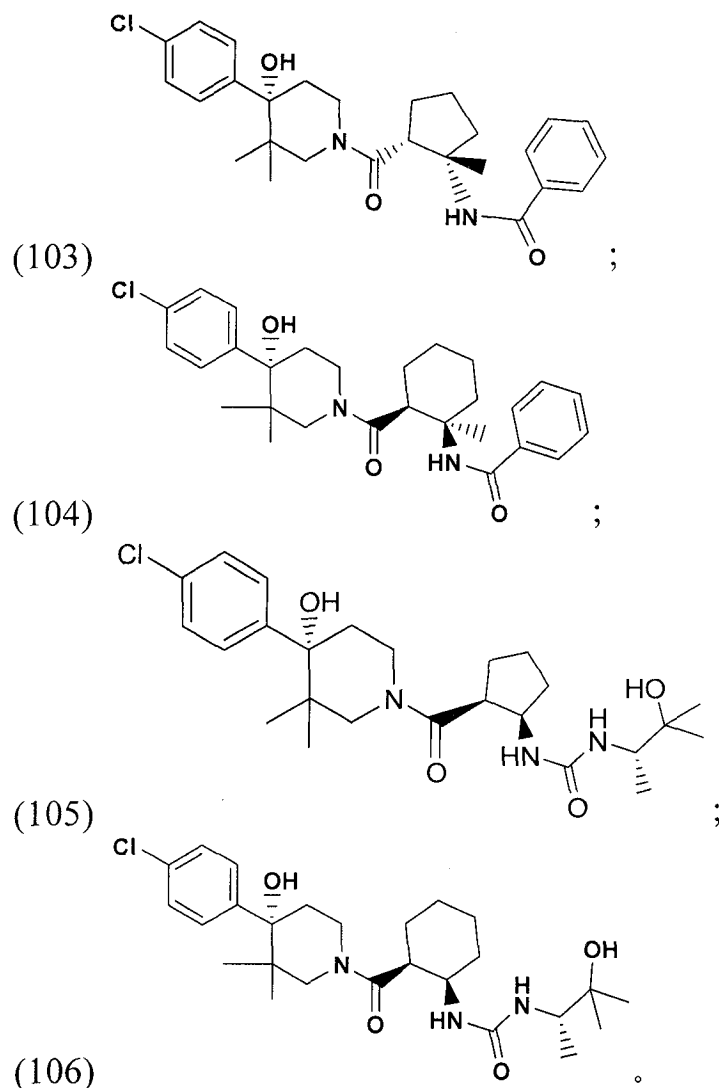
- (61)  ;
- (62)  ;
- (63)  ;
- (64)  ;
- (65)  ;
- (66)  ;
- (67)  ;
- (68)  ;



- (78)  ;
- (79)  ;
- (80)  ;
- (81)  ;
- (82)  ;
- (83)  ;
- (84)  ;
- (85)  ;
- (86)  ;







2. 权利要求 1 的至少一种化合物在制备用于调节趋化因子或者趋化因子受体活性的药物中的用途。

3. 权利要求 1 的至少一种化合物在制备用于治疗病症的药物中的用途,其中所述病症选自骨关节炎、动脉瘤、热病、心血管作用、克隆病、充血性心力衰竭、自身免疫性疾病、HIV 感染、HIV 相关痴呆、牛皮癣、特发性肺纤维化、移植物动脉硬化、物理或者化学诱发的脑损伤、炎性肠病、齿槽炎、结肠炎、系统性红斑狼疮、肾毒血清肾炎、肾小球肾炎、哮喘、多发性硬化、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、再狭窄、器官移植和癌症。

4. 权利要求 1 的至少一种化合物在制备用于治疗炎症疾病的药物中的用途。

作为趋化因子受体活性调节剂的哌啶衍生物

技术领域

[0001] 本发明大体上涉及趋化因子受体活性的调节剂,含有所述调节剂的药物组合物,及使用所述调节剂作为药物来治疗与预防炎性疾病 (inflammatory disease)、变应性疾病 (allergic disease) 及自身免疫性疾病 (autoimmune disease) 且特别是类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis) 与移植排斥 (transplant rejection) 的方法。

背景技术

[0002] 趋化因子是分子量为 6-15kDa 的趋化性细胞因子,很多种细胞释放所述趋化因子以在其它细胞类型中吸引及活化单细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞与 B 淋巴细胞、嗜酸性细胞、嗜碱性细胞及嗜中性细胞 (请参见 Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445 与 Rollins, Blood 1997, 90, 909-928)。有两种主要类别的趋化因子即 CXC 与 CC,这取决于氨基酸序列中的最初两个半胱氨酸是被单一氨基酸分隔 (CXC) 还是相邻 (CC)。CXC 趋化因子,诸如白细胞介素-8 (IL-8)、嗜中性细胞活化蛋白-2 (NAP-2) 及黑色素瘤生长刺激活性蛋白 (MGSA),主要对嗜中性细胞与 T 淋巴细胞具有趋化性,而 CC 趋化因子,诸如 RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β 、单核细胞趋化蛋白 (MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4 及 MCP-5) 及嗜酸性细胞活化趋化因子 (eotaxin) (嗜酸性细胞活化趋化因子-1 与嗜酸性细胞活化趋化因子-2),在其它细胞类型中对巨噬细胞、T 淋巴细胞、嗜酸性细胞、树突细胞及嗜碱性细胞具有趋化性。也有一些趋化因子 (趋淋巴素 (lymphotacin)-1、趋淋巴素-2 (两者均为 C 趋化因子) 及 CXXXC 趋化因子 (fractalkine) (CX₃C 趋化因子)),其并未落入任一种主要趋化因子亚家族中。

[0003] 所述趋化因子与归属于与 G 蛋白偶联的具有七个跨膜功能域的蛋白质家族的特异性细胞表面受体相结合 (请参见 Horuk, Trends Pharm. Sci. 1994, 15, 159-165),其被称为“趋化因子受体”。当结合其相关配体时,趋化因子受体通过所结合的三聚 G 蛋白来转导胞内信号,这除其它响应外还导致胞内钙浓度快速增加,细胞形状发生变化,增加细胞粘连分子表达,引起去颗粒 (degranulation),及促进细胞迁移。有至少十种人趋化因子受体与 CC 趋化因子结合或者响应于 CC 趋化因子,其具有下列特征型式 (请参见 Zlotnik et al., Immunity 2000, 12, 121):CCR-1 (或者“CKR-1”或者“CC-CKR-1”) [MIP-1 α 、MCP-3、MCP-4、RANTES] (Ben-Barruch et al., Cell 1993, 72, 415-425 与 Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445);CCR-2A 与 CCR-2B (或者“CKR-2A”/“CKR-2B”或者“CC-CKR-2A”/“CC-CKR-2B”) [MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4、MCP-5] (Charo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 2752-2756 与 Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445);CCR-3 (或者“CKR-3”或者“CC-CKR-3”) [嗜酸性细胞活化趋化因子-1、嗜酸性细胞活化趋化因子-2、RANTES、MCP-3、MCP-4] (Combadiere et al., J. Biol. Chem. 1995, 270, 16491-16494 与 Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445);CCR-4 (或者“CKR-4”或者“CC-CKR-4”) [TARC、MDC] (Power et al., J. Biol. Chem. 1995, 270, 19495-19500 与 Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445);CCR-5 (或者“CKR-5”或者“CC-CKR-5”) [MIP- α 、RANTES、MIP-1 β] (Sanson et al., Biochemistry 1996, 35, 3362-3367);

CCR-6(或者"CKR-6"或者"CC-CKR-6")[LARC](Baba et al., J. Biol. Chem. 1997, 272, 14893-14898); CCR-7(或者"CKR-7"或者"CC-CKR-7")[ELC](Yoshie et al., J. Leukoc. Biol. 1997, 62, 634-644); CCR-8(或者"CKR-8"或者"CC-CKR-8")[I-309](Napolitano et al., J. Immunol., 1996, 157, 2759-2763); CCR-10(或者"CKR-10"或者"CC-CKR-10")[MCP-1、MCP-3](Bonini et al., DNA and Cell Biol. 1997, 16, 1249-1256); 及 CCR-11[MCP-1、MCP-2 及 MCP-4](Schweickart et al., J. Biol. Chem. 2000, 275, 9550)。

[0004] 除哺乳动物趋化因子受体外,已证实哺乳动物巨细胞病毒、疱疹病毒及痘病毒在受感染的细胞中表达蛋白质,其具有趋化因子受体的结合性质(请参见Wells et al, Curr. Opin. Biotech. 1997, 8, 741-748)。人CC趋化因子,诸如RANTES与MCP-3,可导致钙经由病毒所编码的这些受体而发生快速移动。就感染而言,可通过破坏正常免疫系统对感染的监督及响应来允许受体表达。此外,就微生物(例如人类免疫缺陷病毒(HIV))感染哺乳动物细胞而言,人趋化因子受体,诸如CXCR4、CCR2、CCR3、CCR5及CCR8,可作为共受体。

[0005] 趋化因子及其相关受体是炎性、感染性及免疫调节性病症与疾病的重要介质,这些病症与疾病包括哮喘与变应性疾病以及自身免疫性病理诸如类风湿性关节炎与动脉粥样硬化(请参见Carter, P. H., Current Opinion in Chemical Bioogy 2002, 6, 510; Trivedi et al., Ann. Reports Med. Chem. 2000, 35, 191; Saunders et al, Drug Disc. Today 1999, 4, 80; Premack et al, Nature Medicine 1996, 2, 1174)。例如,趋化因子巨噬细胞炎性蛋白-1(MIP-1 α)及其受体CC趋化因子受体1(CCR-1)就吸引淋巴细胞至发炎位置及随后活化这些细胞而言发挥重要作用。当趋化因子MIP-1 α 与CCR-1结合时,其诱导胞内钙浓度快速增加,增加细胞粘连分子表达,引起细胞去颗粒,及促进淋巴细胞迁移。

[0006] 此外,已经以实验方式展示了MIP-1 α 在人类中的趋化性质。人类受试对象,当以皮内方式注射MIP-1 α 时,出现淋巴细胞向注射位置快速且显著地流入(Brummet, M. E. J. Immun. 2000, 164, 3392-3401)。

[0007] 已通过用基因修饰小鼠进行的实验展示了MIP-1 α /CCR-1相互作用的重要性。MIP-1 α -/-小鼠具有正常数目的淋巴细胞,但在免疫激发后不能够动员单核细胞至病毒发炎位置(Cook, D., et al., Science. 1995, 269, 1583-1585)。最近,已证实MIP-1 α -/-小鼠对胶原抗体诱发的关节炎具有抵抗性(Chintalacharuvu, S. R. Immun. Lett. 2005, 202-204)。类似地,当在体内用MIP-1 α 进行激发时,CCR-1 -/-小鼠不能够动员嗜中性细胞;此外,无CCR-1的小鼠的外周血液嗜中性细胞不会响应于MIP-1 α 而发生迁移(Gao, B., et al., J. Exp. Med. 1997, 185, 1959-1968),由此证实了MIP-1 α /CCR-1相互作用的特异性。MIP-1 α -/-与CCR-1 -/-动物的存活力与一般正常健康是值得注意的,即MIP-1 α /CCR-1相互作用的瓦解不会诱发生理骤变。总而言之,这些数据所得出的结论是,阻断MIP-1 α 作用的分子可用于治疗多种炎性与自身免疫性病症。如下文所述,目前已在多种不同的动物疾病模型中确认了此项假说。

[0008] 已知MIP-1 α 在类风湿性关节炎患者的滑液与血液中是提高的(Koch, A. et al., J. Clin. Invest. 1994, 93, 921-928)。此外,数项研究已证实对MIP-1 α /CCR1相互作用的拮抗在治疗类风湿性关节炎中具有潜在的治疗价值(Pease, J. E. et al, Expert Opin. Invest. Drugs 2005, 14, 785-796)。

[0009] 证实 MIP-1 α 的抗体在小鼠中改善了实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) (一种多发性硬化模型) (Karpus, W. J., et al., J. Immun. 1995, 5003-5010)。类似地, 可通过将 MIP-1 α 的抗体直接给药患有胶原诱发关节炎的小鼠来控制炎症性疾病症状 (Lukacs, N. W., et al., J. Clin. Invest. 1995, 95, 2868-2876)。

[0010] 还应该注意的, CCR-1 也是趋化因子 RANTES、MCP-3、HCC-1、Lkn-1/HCC-2、HCC-4 及 MPIF-1 的受体 (Carter, P. H. Curr. Opin. Chem. Bio. 2002, 6, 510-525)。由于假设本申请所描述的具有式 (I) 的新化合物通过与 CCR-1 受体结合来拮抗 MIP-1 α , 故这些式 (I) 化合物也可有效地拮抗 CCR-1 所介导的上述配体的作用。因此, 当本申请称“拮抗 MIP-1 α ”时, 假定其等价于“拮抗趋化因子对 CCR-1 的刺激作用”。

[0011] 例如, 已经以实验方式展示了 RANTES 在人类中的趋化性质。人类受试对象, 当以皮内方式注射 RANTES 时, 出现嗜酸性细胞向注射位置流入 (Beck, L. A., et al., J. Immun. 1997, 159, 2962-2972)。类似地, RANTES 的抗体已在大鼠佐剂诱发关节炎 (AIA) 模型中展示出改善疾病症状的能力 (Barnes, D. A., et al., J. Clin. Invest. 1998, 101, 2910-2919)。在关节发炎的大鼠 AIA (Shahrara, S., et al., Arthritis & Rheum. 2005, 52, 1907-1919) 与小鼠 CIA (Plater-Zyberk, C., et al., Imm. Lett. 1997, 57, 117-120) 疾病模型中使用 RANTES/CCR-1 相互作用的肽衍生活拮抗剂, 此时得到类似的结果。

[0012] 最近, 多个研究小组已描述 MIP-1 α 的小分子拮抗剂的开发 (请参见 Carson, K. G. et al., Ann. Reports Med. Chem. 2004, 39, 149-158)。

发明内容

[0013] 因此, 本发明提供 MIP-1 α 或者 CCR-1 受体活性的新颖拮抗剂或者部分激动剂/拮抗剂或者其可药用盐或者前药。

[0014] 本发明提供药物组合物, 所述药物组合物包含可药用载体及治疗有效量的至少一种本发明化合物或者其可药用盐或者前药形式。

[0015] 本发明提供治疗类风湿性关节炎与移植排斥的方法, 所述方法包括对需要此种治疗的宿主给药治疗有效量的至少一种本发明化合物或者其可药用盐或者前药形式。

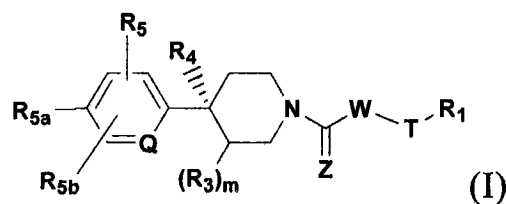
[0016] 本发明提供治疗炎症性疾病的方法, 所述方法包括对需要此种治疗的宿主给药治疗有效量的至少一种本发明化合物或者其可药用盐或者前药形式。

[0017] 本发明提供新颖环状衍生物, 其用于治疗。

[0018] 本发明提供新颖环状衍生物在制备用于治疗炎症性疾病的药物中的用途。

[0019] 本发明这些及其它特征已通过本发明人发现的式 (I) 化合物或者其立体异构体、前药或者可药用盐是 MIP-1 α 和趋化因子活性的有效调节剂而得以实现, 所述这些及其它特征通过以下详细描述而变得明显:

[0020]

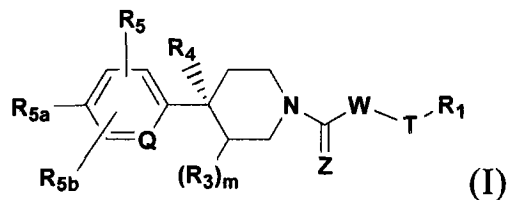


[0021] 其中 m、Q、T、W、Z、R₁、R₃、R₄、R₅、R_{5a} 和 R_{5b} 如下文所定义。

具体实施方式

[0022] 在一个实施方案中,本发明提供具有式 (I) 的新化合物或者其立体异构体或者可药用盐:

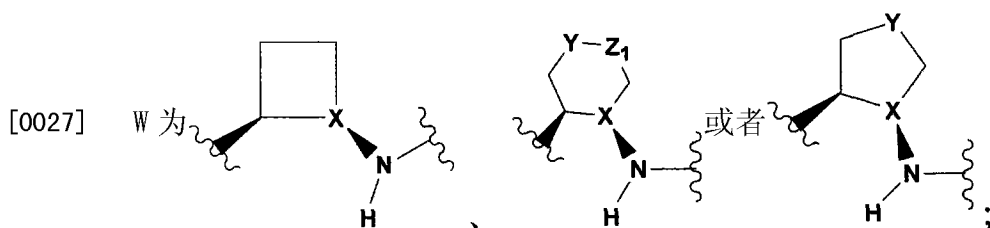
[0023]



[0024] 其中

[0025] Q 为 CH 或者 N;

[0026] Z 为 O 或者 S;

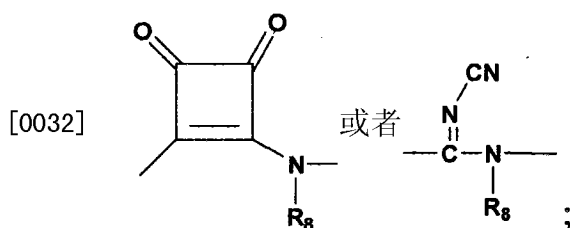


[0028] X 为 C(R₈);

[0029] Y 为 CH(R_{1a}), CH₂, O, S, S(O), S(O)₂, N(R₈), C(=O) 或者

[0030] Z₁ 为 CH(R₇), CH₂, O, S, N(R₈), S(O) 或者 S(O)₂;

[0031] T 为化学键,



[0033] R₁ 为烷基, 环烷基, 芳基, 杂环基或者杂芳基, 所有这些基团可任选被 0-5 个 R_{1a} 取代; 条件是当 T 为 时, R₁ 不是未取代的苯基;

[0034] R_{1a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₀, -O(CF₂)_rCF₃, -O(CR₈R₈)_rR₁₀, -OH, -SH, -S(CR₈R₈)_rR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₆, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₆, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -C(=NR₁₄)NR₉R₉, -NHC(=NR₁₄)

$\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $=\text{O}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, 芳基氧基或者芳基烷基, 其中所述烷基, 芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 芳基氧基和芳基烷基可任选被 0-3 个 R_{1b} 取代; 或者与同一碳原子相连的任意两个 R_{1a} 可形成 3 至 6 元环, 其中所述环中的碳原子可任选被选自 N、O 和 S 的杂原子代替, 且所述环中的 N 杂原子可任选被一个或者多个下列基团取代: 氢, 烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 或者芳基烷基;

[0035] R_{1b} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})_3\text{H}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NHC}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, 芳基氧基, 芳基烷基或者芳基烷基氧基烷基;

[0036] R_3 在每次出现时独立为 OH 或者烷基; 或者两个 R_3 与它们所连接的碳原子可一起形成 3 至 6 元环;

[0037] R_4 为氢, F, OH, CN 或者 $-\text{NH}_2$;

[0038] R_5 为氢, 卤素, $-\text{CN}$ 或者 $-\text{O}$ 烷基;

[0039] R_{5a} 为氢, 卤素, $-\text{CN}$ 或者炔基;

[0040] R_{5b} 为氢, 卤素, $-\text{CN}$ 或者 $-\text{O}$ 烷基;

[0041] R_6 在每次出现时独立为烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂芳基或者杂芳基烷基;

[0042] R_7 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})_3\text{H}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $=\text{O}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, 芳基氧基或者芳基烷基, 其中所述烷基, 芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 芳基氧基和芳基烷基可任选被 0-3 个 R_{7b} 取代;

[0043] R_{7b} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})_3\text{H}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})$

O)H, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NHC}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, 芳基氧基, 芳基烷基或者芳基烷基氧基烷基;

[0044] R_8 在每次出现时独立为氢或者烷基;

[0045] R_9 在每次出现时独立为氢, 烷基, 环烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基, 其中所述芳基, 芳基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基可任选被 0-5 个 R_{9a} 取代, 且所述杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子; 或者任意两个 R_9 可一起形成 3 至 6 元环, 其中所述环中的碳原子可任选被选自 N、O 和 S 的杂原子代替, 且所述环中的 N 杂原子可任选被一个或者多个下列基团取代: 氢, 烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 或者芳基烷基;

[0046] R_{9a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})_3\text{H}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NHC}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, 芳基氧基或者芳基烷基;

[0047] R_{10} 在每次出现时独立选自烷基, 烯基, 炔基, 芳基, 芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基, 其中所述芳基, 芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基可任选被 0-3 个 R_{10a} 取代, 且所述杂环基和杂环基烷基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

[0048] R_{10a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})_3\text{H}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NHC}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, 芳基氧基或者芳基烷基;

[0049] R_{14} 在每次出现时独立选自氢, 烷基, 环烷基或者苯基;

[0050] m 为 0-2;

[0051] r 为 0-5;

[0052] 条件是:

[0053] (1) 当 T 为化学键且 R_4 为 H 或者 OH 时, R_5 、 R_{5a} 和 R_{5b} 不全部为 H; 及

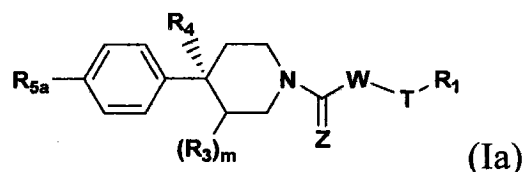
[0054] (2) 当 T 为化学键且 R_4 为 H 时, R_1 不为哌啶 -4- 基、吡啶 -4- 基或者噻啶 -4- 基。

[0055] 在另一个实施方案中, 本发明化合物或者其立体异构体或者可药用盐是这样的化

合物,其中 Q 为 CH。

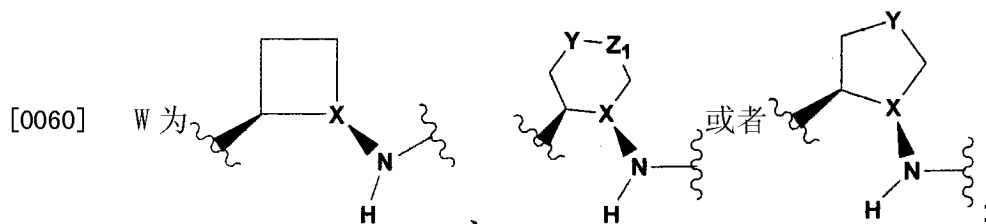
[0056] 在另一个实施方案中,本发明化合物或者其立体异构体或者可药用盐是这样的化合物,其中化合物为式 (Ia) 化合物。

[0057]



[0058] 在另一个实施方案中,本发明化合物或者其立体异构体或者可药用盐是这样的化合物,其中

[0059] Z 为 O 或者 S;



[0061] X 为 C(R₈);

[0062] Y 为 CH(R_{1a}), CH₂, O, S, S(O), S(O)₂, N(R₈), C(=O) 或者

[0063] Z₁ 为 CH(R₇), CH₂, O, S, N(R₈), S(O) 或者 S(O)₂;

[0064] T 为

[0065] R₁ 为烷基,环烷基,芳基,杂环基或者杂芳基,所有这些基团可任选被 0-5 个 R_{1a} 取代;条件是当 T 为 时, R₁ 不是未取代的苯基;

[0066] R_{1a} 在每次出现时独立选自烷基,卤代烷基,芳基,烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环基,杂环基烷基,卤素, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₀, -O(CF₂)_rCF₃, -O(CR₈R₈)_rR₁₀, -OH, -SH, -S(CR₈R₈)_rR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₆, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₆, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -NHC(=NR₁₄)NR₁₄R₁₄, -S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₀, -NR₉C(=O)OR₆, -NR₉S(O)₂R₆, =O, -OC(=O)NR₉R₉, 芳基氧基或者芳基烷基,其中所述烷基,芳基,环烷基,环烷基烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环基,杂环基烷基,芳基氧基和芳基烷基可任选被 0-3 个 R_{1b} 取代;或者与同一碳原子相连的任意两个 R_{1a} 可形成 3 至 6 元环,其中所述环中的碳原子可任选被选自 N、O 和 S 的杂原子代替,且所述环中的 N 杂原子可任选被一个或者多个下列基团取代:氢,烷基,卤代烷基,芳基,烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环基,杂环基烷基, -C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₀, -OH, -SH, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆, -S(O)₂NR₁₄C(=O)

OR_6 , $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 或者芳基烷基;

[0067] R_{1b} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})_3\text{H}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NHC}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, 芳基氧基, 芳基烷基或者芳基烷基氧基烷基;

[0068] R_3 在每次出现时独立为 OH 或者烷基; 或者两个 R_3 与它们所连接的碳原子可一起形成 3 至 6 元环;

[0069] R_4 为氢, F , OH , CN 或者 $-\text{NH}_2$;

[0070] R_5 为氢, 卤素或者 $-\text{CN}$;

[0071] R_{5a} 为卤素, $-\text{CN}$ 或者炔基;

[0072] R_{5b} 为氢, 卤素或者 $-\text{CN}$;

[0073] R_6 在每次出现时独立为烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂芳基或者杂芳基烷基;

[0074] R_7 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $=\text{O}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, 芳基氧基或者芳基烷基, 其中所述烷基, 芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 芳基氧基和芳基烷基可任选被 0-3 个 R_{7b} 取代;

[0075] R_{7b} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})_3\text{H}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NHC}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, 芳基氧基, 芳基烷基或者芳基烷基氧基烷基;

[0076] R_8 在每次出现时独立为氢或者烷基;

[0077] R_9 在每次出现时独立为氢, 烷基, 环烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基, 其中所述芳基, 芳基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基可任选被 0-5 个 R_{9a} 取代, 且所述杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基包含 1-4 个

选自 N、O 和 S 的杂原子；或者任意两个 R_9 可一起形成 3 至 6 元环，其中所述环中的碳原子可任选被选自 N、O 和 S 的杂原子代替，且所述环中的 N 杂原子可任选被一个或者多个下列基团取代：氢，烷基，卤代烷基，芳基，烯基，炔基，环烷基，环烷基烷基，杂芳基，杂芳基烷基，杂环基，杂环基烷基， $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ ， $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ ， $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ ， $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ ， $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ ， $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ ， $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 或者芳基烷基；

[0078] R_{9a} 在每次出现时独立选自烷基，卤代烷基，芳基，烯基，炔基，环烷基，环烷基烷基，杂芳基，杂芳基烷基，杂环基，杂环基烷基，卤素， $-CN$ ， $-NO_2$ ， $-C(=O)OH$ ， $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-O(CF_2)_rCF_3$ ， $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-S(O)_3H$ ， $-P(O)_3H_2$ ， $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ ， $-NR_{14}R_{14}$ ， $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ ， $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ ， $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ ， $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ ， $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ ， $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ ， $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-NR_{14}C(=O)H$ ， $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$ ， $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-NR_{14}C(=O)OR_6$ ， $-NR_{14}S(O)_2R_6$ ， $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ ，芳基氧基或者芳基烷基；

[0079] R_{10} 在每次出现时独立选自烷基，烯基，炔基，芳基，芳基烷基，杂环基或者杂环基烷基，其中所述芳基，芳基烷基，杂环基或者杂环基烷基可任选被 0-3 个 R_{10a} 取代，且所述杂环基和杂环基烷基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子；

[0080] R_{10a} 在每次出现时独立选自烷基，卤代烷基，芳基，烯基，炔基，环烷基，环烷基烷基，杂芳基，杂芳基烷基，杂环基，杂环基烷基，卤素， $-CN$ ， $-NO_2$ ， $-C(=O)OH$ ， $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-O(CF_2)_rCF_3$ ， $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-S(O)_3H$ ， $-P(O)_3H_2$ ， $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ ， $-NR_{14}R_{14}$ ， $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ ， $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ ， $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ ， $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ ， $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ ， $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ ， $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-NR_{14}C(=O)H$ ， $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-NHC(=NR_{14})NR_{14}R_{14}$ ， $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-NR_{14}C(=O)OR_6$ ， $-NR_{14}S(O)_2R_6$ ， $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ ，芳基氧基或者芳基烷基；

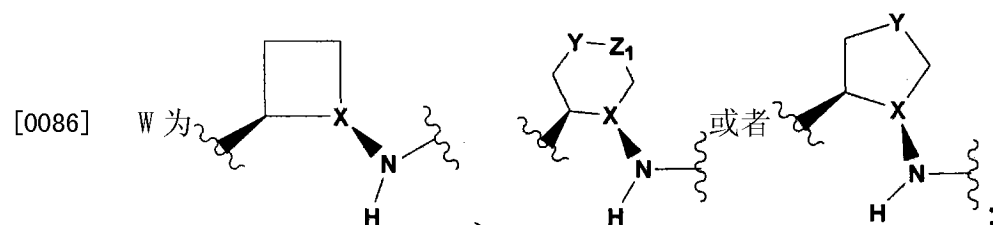
[0081] R_{14} 在每次出现时独立选自氢，烷基，环烷基或者苯基；

[0082] m 为 0-2；及

[0083] r 为 0-4。

[0084] 在另一个实施方案中，本发明化合物或者其立体异构体或者可药用盐是这样的化合物，其中

[0085] Z 为 O 或者 S；



[0087] X 为 $C(R_8)$ ；

[0088] Y 为 $CH(R_{1a})$ ， CH_2 ，O，S， $S(O)_2$ ， $N(R_8)$ ， $C(=O)$ 或者 ；

[0089] Z_1 为 $\text{CH}(\text{R}_7)$, CH_2 , O , S , $\text{N}(\text{R}_8)$ 或者 $\text{S}(\text{O})_2$;

[0090] T 为 $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$, $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—O—}$ 或者 $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—N—}$
 R_8 ;

[0091] R_1 为烷基, 环烷基, 芳基, 杂环基或者杂芳基, 所有这些基团可任选被 0-5 个 R_{1a} 取代;

[0092] R_{1a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})_3\text{H}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $=\text{O}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, 芳基氧基或者芳基烷基, 其中所述烷基, 芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 芳基氧基和芳基烷基可任选被 0-3 个 R_{1b} 取代; 或者与同一碳原子相连的任意两个 R_{1a} 可形成 3 至 6 元环, 其中所述环中的碳原子可任选被选自 N 、 O 和 S 的杂原子代替, 且所述环中的 N 杂原子可任选被一个或者多个下列基团取代: 氢, 烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 或者芳基烷基;

[0093] R_{1b} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})_3\text{H}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, 芳基氧基, 芳基烷基或者芳基烷基氧基烷基;

[0094] R_3 在每次出现时独立为 OH 或者烷基; 或者两个 R_3 与它们所连接的碳原子可一起形成 3 至 6 元环;

[0095] R_4 为氢, F , OH , CN 或者 $-\text{NH}_2$;

[0096] R_5 为氢, 卤素或者 $-\text{CN}$;

[0097] R_{5a} 为卤素, $-\text{CN}$ 或者炔基;

[0098] R_{5b} 为氢, 卤素或者 $-\text{CN}$;

[0099] R_6 在每次出现时独立为烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂芳基或者杂芳基烷基;

[0100] R_7 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})$

0)NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₀, -NR₉C(=O)OR₆, -NR₉S(O)₂R₆, =O, -OC(=O)NR₉R₉, 芳基氧基或者芳基烷基, 其中所述烷基, 芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 芳基氧基和芳基烷基可任选被 0-3 个 R_{7b} 取代;

[0101] R_{7b} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₀, -O(CF₂)_rCF₃, -O(CR₈R₈)_rR₁₀, -OH, -SH, -S(CR₈R₈)_rR₁₀, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₆, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₆, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₀, -NR₉C(=O)OR₆, -NR₉S(O)₂R₆, 芳基氧基, 芳基烷基或者芳基烷基氧基烷基;

[0102] R₈ 在每次出现时独立为氢或者烷基;

[0103] R₉ 在每次出现时独立为氢, 烷基, 环烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基, 其中所述芳基, 芳基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基可任选被 0-5 个 R_{9a} 取代, 且所述杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子; 或者任意两个 R₉ 可一起形成 3 至 6 元环, 其中所述环中的碳原子可任选被选自 N、O 和 S 的杂原子代替, 且所述环中的 N 杂原子可任选被一个或者多个下列基团取代: 氢, 烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, -C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₀, -OH, -SH, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀ 或者芳基烷基;

[0104] R_{9a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₄, -O(CF₂)_rCF₃, -O(CR₈R₈)_rR₁₄, -OH, -SH, -S(CR₈R₈)_rR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄, -OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄, -S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄, -S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₆, -NR₁₄S(O)₂R₆, -OC(=O)NR₁₄R₁₄, 芳基氧基或者芳基烷基;

[0105] R₁₀ 在每次出现时独立选自烷基, 烯基, 炔基, 芳基, 芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基, 其中所述芳基, 芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基可任选被 0-3 个 R_{10a} 取代, 且所述杂环基和杂环基烷基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

[0106] R_{10a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, -CN, -NO₂, -C(=O)OH, -C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₄, -O(CF₂)_rCF₃, -O(CR₈R₈)_rR₁₄, -OH, -SH, -S(CR₈R₈)_rR₁₄, -S(O)₃H, -P(O)₃H₂, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄, -OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄, -S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄, -S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₆, -NR₁₄S(O)₂R₆, -OC(=O)NR₁₄R₁₄, 芳基氧基或者芳基烷基;

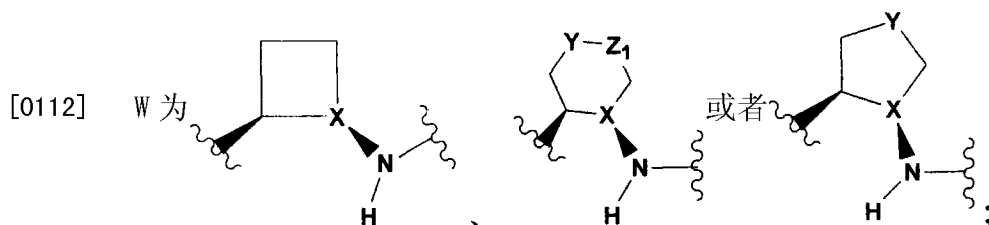
[0107] R₁₄ 在每次出现时独立选自氢, 烷基, 环烷基或者苯基;

[0108] m 为 0-2 ; 及

[0109] r 为 0-3。

[0110] 在一个实施方案中, 本发明化合物或者其立体异构体或者可药用盐是这样的化合物, 其中

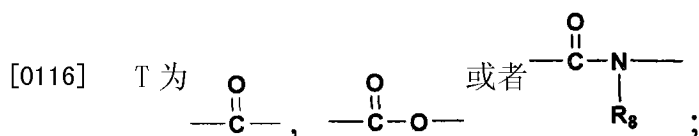
[0111] Z 为 0 ;



[0113] X 为 $C(R_8)$;

[0114] Y 为 $CH(R_{1a})$, CH_2 , O, S, $S(O)_2$, $N(R_8)$ 或者 $C(=O)$;

[0115] Z_1 为 $CH(R_7)$, CH_2 , O, S 或者 $N(R_8)$;



[0117] R_1 为烷基, 环烷基, 芳基, 杂环基或者杂芳基, 所有这些基团可任选被 0-5 个 R_{1a} 取代 ;

[0118] R_{1a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_{rR_{10}}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_{rR_{10}}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_{rR_{10}}$, $-S(O)_3H$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_{rR_{10}}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_{rR_{10}}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_{rR_{10}}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_{rR_{10}}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_{rR_{10}}$, $-NR_9C(=O)OR_6$, $-NR_9S(O)_2R_6$, $=O$, $-OC(=O)NR_9R_9$, 芳基氧基或者芳基烷基, 其中所述烷基, 芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 芳基氧基和芳基烷基可任选被 0-3 个 R_{1b} 取代 ; 或者与同一碳原子相连的任意两个 R_{1a} 可形成 3 至 6 元环, 其中所述环中的碳原子可任选被选自 N、O 和 S 的杂原子代替, 且所述环中的 N 杂原子可任选被一个或者多个下列基团取代 : 氢, 烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, $-C(=O)O(CR_8R_8)_{rR_{10}}$, $-OH$, $-SH$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_{rR_{10}}$ 或者芳基烷基 ;

[0119] R_{1b} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_{rR_{10}}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_{rR_{10}}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_{rR_{10}}$, $-S(O)_3H$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_{rR_{10}}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_{rR_{10}}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_{rR_{10}}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_{rR_{10}}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_{rR_{10}}$, $-NR_9C(=O)OR_6$, $-NR_9S(O)_2R_6$, 芳基氧基, 芳基烷基或者芳基烷基氧基烷基 ;

[0120] R_3 在每次出现时独立为 OH 或者烷基 ;或者两个 R_3 与它们所连接的碳原子可一起形成 3 至 6 元环 ;

[0121] R_4 为氢, F, OH 或者 $-NH_2$;

[0122] R_5 为氢, 卤素或者 $-CN$;

[0123] R_{5a} 为卤素, $-CN$ 或者炔基 ;

[0124] R_{5b} 为氢, 卤素或者 $-CN$;

[0125] R_6 在每次出现时独立为烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂芳基或者杂芳基烷基 ;

[0126] R_7 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_6$, $-NR_9S(O)_2R_6$, $=O$, $-OC(=O)NR_9R_9$, 芳基氧基或者芳基烷基, 其中所述烷基, 芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 芳基氧基和芳基烷基可任选被 0-3 个 R_{7b} 取代 ;

[0127] R_{7b} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_3H$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_6$, $-NR_9S(O)_2R_6$, 芳基氧基, 芳基烷基或者芳基烷基氧基烷基 ;

[0128] R_8 在每次出现时独立为氢或者烷基 ;

[0129] R_9 在每次出现时独立为氢, 烷基, 环烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基, 其中所述芳基, 芳基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基可任选被 0-5 个 R_{9a} 取代, 且所述杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子 ;或者任意两个 R_9 可一起形成 3 至 6 元环, 其中所述环中的碳原子可任选被选自 N、O 和 S 的杂原子代替, 且所述环中的 N 杂原子可任选被一个或者多个下列基团取代 :氢, 烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 或者芳基烷基 ;

[0130] R_{9a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)$

OR_6 , $-NR_{14}S(O)_2R_6$, $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$, 芳基氧基或者芳基烷基;

[0131] R_{10} 在每次出现时独立选自烷基, 烯基, 炔基, 芳基, 芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基, 其中所述芳基, 芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基可任选被 0-3 个 R_{10a} 取代, 且所述杂环基和杂环基烷基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

[0132] R_{10a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_3H$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_6$, $-NR_{14}S(O)_2R_6$, $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$, 芳基氧基或者芳基烷基;

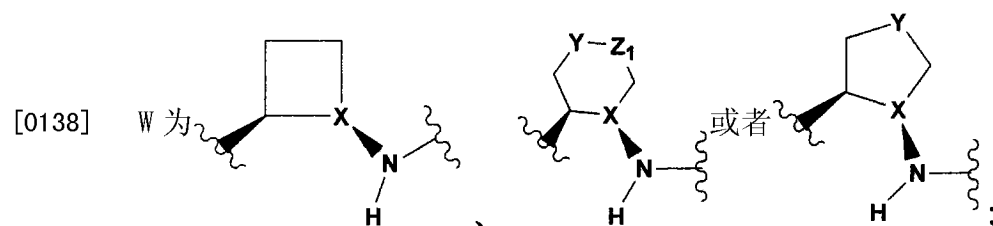
[0133] R_{14} 在每次出现时独立选自氢, 烷基, 环烷基或者苯基;

[0134] m 为 0-2; 及

[0135] r 为 0-2。

[0136] 在另一个实施方案中, 本发明化合物或者其立体异构体或者可药用盐是这样的化合物, 其中

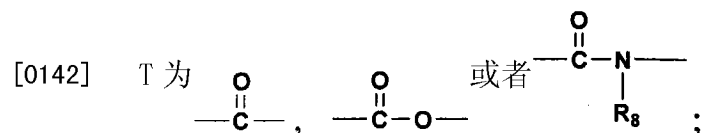
[0137] Z 为 0;



[0139] X 为 $C(R_8)$;

[0140] Y 为 $CH(R_{1a})$, CH_2 , O , S , $S(O)_2$, $N(R_8)$ 或者 $C(=O)$;

[0141] Z_1 为 $CH(R_7)$, CH_2 , O 或者 $N(R_8)$;



[0143] R_1 为烷基, 环烷基, 芳基, 杂环基或者杂芳基, 所有这些基团可任选被 0-5 个 R_{1a} 取代;

[0144] R_{1a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_6$, $-NR_9S(O)_2R_6$, $-OC(=O)NR_9R_9$, 芳基氧基或者芳基烷基, 其中所述烷基, 芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 芳基氧基和芳基烷基可任选被 0-3 个 R_{1b} 取代; 或者与同一碳原子相连的任意两个 R_{1a} 可形成 3 至 6 元环, 其中所述环中的碳原子可任选

被选自 N、O 和 S 的杂原子代替,且所述环中的 N 杂原子可任选被一个或者多个下列基团取代:氢,烷基,卤代烷基,芳基,烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环基,杂环基烷基, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 或者芳基烷基;

[0145] R_{1b} 在每次出现时独立选自烷基,卤代烷基,芳基,烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环基,杂环基烷基,卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_6$, $-NR_9S(O)_2R_6$, 芳基氧基,芳基烷基或者芳基烷基氧基烷基;

[0146] R_3 在每次出现时独立为 OH 或者烷基;或者两个 R_3 与它们所连接的碳原子可一起形成 3 至 6 元环;

[0147] R_4 为氢, F , OH 或者 $-NH_2$;

[0148] R_5 为氢, 卤素或者 $-CN$;

[0149] R_{5a} 为卤素或者 $-CN$;

[0150] R_{5b} 为氢, 卤素或者 $-CN$;

[0151] R_6 在每次出现时独立为烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂芳基或者杂芳基烷基;

[0152] R_7 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_6$, $-NR_9S(O)_2R_6$, $=O$, $-OC(=O)NR_9R_9$, 芳基氧基或者芳基烷基, 其中所述烷基, 芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 芳基氧基和芳基烷基可任选被 0-3 个 R_{7b} 取代;

[0153] R_{7b} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_6$, $-NR_9S(O)_2R_6$, 芳基氧基, 芳基烷基或者芳基烷基氧基烷基;

[0154] R_8 在每次出现时独立为氢或者烷基;

[0155] R_9 在每次出现时独立为氢, 烷基, 环烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基, 其中所述芳基, 芳基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基可任选被 0-5 个 R_{9a} 取代, 且所述杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基包含 1-4 个

选自 N、O 和 S 的杂原子；或者任意两个 R_9 可一起形成 3 至 6 元环，其中所述环中的碳原子可任选被选自 N、O 和 S 的杂原子代替，且所述环中的 N 杂原子可任选被一个或者多个下列基团取代：氢，烷基，卤代烷基，芳基，烯基，炔基，环烷基，环烷基烷基，杂芳基，杂芳基烷基，杂环基，杂环基烷基， $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ ， $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ ， $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ ， $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ ， $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ ， $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ ， $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$ 或者芳基烷基；

[0156] R_{9a} 在每次出现时独立选自烷基，卤代烷基，芳基，烯基，炔基，环烷基，环烷基烷基，杂芳基，杂芳基烷基，杂环基，杂环基烷基，卤素， $-CN$ ， $-NO_2$ ， $-C(=O)OH$ ， $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-O(CF_2)_rCF_3$ ， $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ ， $-NR_{14}R_{14}$ ， $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ ， $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ ， $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ ， $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ ， $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ ， $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ ， $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-NR_{14}C(=O)H$ ， $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-NR_{14}C(=O)OR_6$ ， $-NR_{14}S(O)_2R_6$ ， $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ ，芳基氧基或者芳基烷基；

[0157] R_{10} 在每次出现时独立选自烷基，烯基，炔基，芳基，芳基烷基，杂环基或者杂环基烷基，其中所述芳基，芳基烷基，杂环基或者杂环基烷基可任选被 0-3 个 R_{10a} 取代，且所述杂环基和杂环基烷基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子；

[0158] R_{10a} 在每次出现时独立选自烷基，卤代烷基，芳基，烯基，炔基，环烷基，环烷基烷基，杂芳基，杂芳基烷基，杂环基，杂环基烷基，卤素， $-CN$ ， $-NO_2$ ， $-C(=O)OH$ ， $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-O(CF_2)_rCF_3$ ， $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-C(=O)NR_{14}R_{14}$ ， $-NR_{14}R_{14}$ ， $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$ ， $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ ， $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$ ， $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$ ， $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$ ， $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$ ， $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-NR_{14}C(=O)H$ ， $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$ ， $-NR_{14}C(=O)OR_6$ ， $-NR_{14}S(O)_2R_6$ ， $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ ，芳基氧基或者芳基烷基；

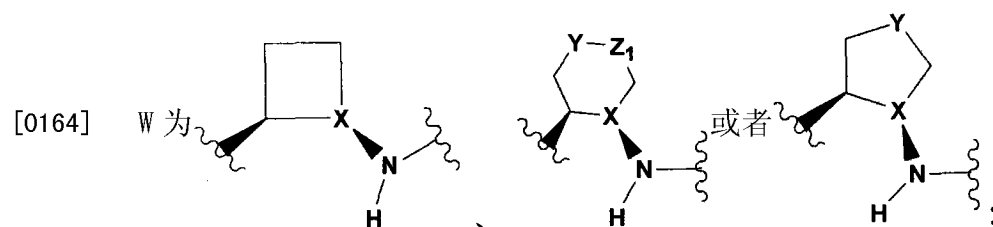
[0159] R_{14} 在每次出现时独立选自氢，烷基，环烷基或者苯基；

[0160] m 为 0-2；及

[0161] r 为 0-2。

[0162] 在另一个实施方案中，本发明化合物或者其立体异构体或者可药用盐是这样的化合物，其中

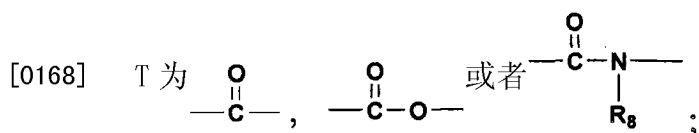
[0163] Z 为 0；



[0165] X 为 $C(R_8)$ ；

[0166] Y 为 $CH(R_{1a})$ ， CH_2 ，O，S 或者 $S(O)_2$ ；

[0167] Z_1 为 $CH(R_7)$ ， CH_2 或者 O；



[0169] R_1 为烷基, 环烷基, 芳基, 杂环基或者杂芳基, 所有这些基团可任选被 0-5 个 R_{1a} 取代;

[0170] R_{1a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, 芳基氧基或者芳基烷基, 其中所述烷基, 芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 芳基氧基和芳基烷基可任选被 0-3 个 R_{1b} 取代; 或者与同一碳原子相连的任意两个 R_{1a} 可形成 3 至 6 元环, 其中所述环中的碳原子可任选被选自 N、O 和 S 的杂原子代替, 且所述环中的 N 杂原子可任选被一个或者多个下列基团取代: 氢, 烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$ 或者芳基烷基;

[0171] R_{1b} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, 芳基氧基, 芳基烷基或者芳基烷基氧基烷基;

[0172] R_3 在每次出现时独立为 OH 或者烷基; 或者两个 R_3 与它们所连接的碳原子可一起形成 3 至 6 元环;

[0173] R_4 为 F, OH 或者 $-\text{NH}_2$;

[0174] R_5 为氢, 卤素或者 $-\text{CN}$;

[0175] R_{5a} 为卤素或者 $-\text{CN}$;

[0176] R_{5b} 为氢, 卤素或者 $-\text{CN}$;

[0177] R_6 在每次出现时独立为烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂芳基或者杂芳基烷基;

[0178] R_7 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})$

O) (CR₈R₈)_rR₁₀, -S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₀, -NR₉C(=O)OR₆, -NR₉S(O)₂R₆, =O, -OC(=O)NR₉R₉, 芳基氧基或者芳基烷基, 其中所述烷基, 芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 芳基氧基和芳基烷基可任选被 0-3 个 R_{7b} 取代;

[0179] R_{7b} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, -CN, -NO₂, -C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₀, -O(CF₂)_rCF₃, -O(CR₈R₈)_rR₁₀, -OH, -SH, -S(CR₈R₈)_rR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₆, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₆, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₀, -NR₉C(=O)OR₆, -NR₉S(O)₂R₆, 芳基氧基, 芳基烷基或者芳基烷基氧基烷基;

[0180] R₈ 在每次出现时独立为氢或者烷基;

[0181] R₉ 在每次出现时独立为氢, 烷基, 环烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基, 其中所述芳基, 芳基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基可任选被 0-5 个 R_{9a} 取代, 且所述杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子; 或者任意两个 R₉ 可一起形成 3 至 6 元环, 其中所述环中的碳原子可任选被选自 N、O 和 S 的杂原子代替, 且所述环中的 N 杂原子可任选被一个或者多个下列基团取代: 氢, 烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, -C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₀, -OH, -SH, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀ 或者芳基烷基;

[0182] R_{9a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, -CN, -NO₂, -C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₄, -O(CF₂)_rCF₃, -O(CR₈R₈)_rR₁₄, -OH, -SH, -S(CR₈R₈)_rR₁₄, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄, -OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄, -S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄, -S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₆, -NR₁₄S(O)₂R₆, -OC(=O)NR₁₄R₁₄, 芳基氧基或者芳基烷基;

[0183] R₁₀ 在每次出现时独立选自烷基, 烯基, 炔基, 芳基, 芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基, 其中所述芳基, 芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基可任选被 0-3 个 R_{10a} 取代, 且所述杂环基和杂环基烷基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

[0184] R_{10a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, -CN, -NO₂, -C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₄, -O(CF₂)_rCF₃, -O(CR₈R₈)_rR₁₄, -OH, -SH, -S(CR₈R₈)_rR₁₄, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄, -OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄, -S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄, -S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₆, -NR₁₄S(O)₂R₆, -OC(=O)NR₁₄R₁₄, 芳基氧基或者芳基烷基;

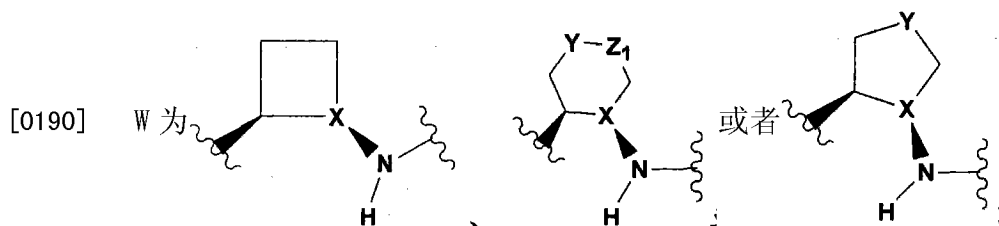
[0185] R₁₄ 在每次出现时独立选自氢, 烷基, 环烷基或者苯基;

[0186] m 为 0-2; 及

[0187] r 为 0-2。

[0188] 在另一个实施方案中,本发明化合物或者其立体异构体或者可药用盐是这样的化合物,其中

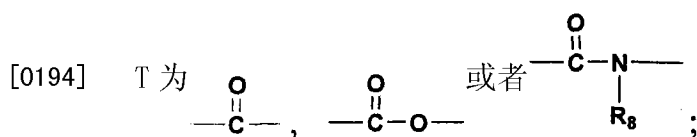
[0189] Z 为 0;



[0191] X 为 $C(R_8)$;

[0192] Y 为 $CH(R_{1a})$, CH_2 , 0 或者 S ;

[0193] Z_1 为 $CH(R_7)$ 或者 CH_2 ;



[0195] R_1 为烷基,环烷基,芳基,杂环基或者杂芳基,所有这些基团可任选被 0-5 个 R_{1a} 取代;

[0196] R_{1a} 在每次出现时独立选自烷基,卤代烷基,芳基,烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环基,杂环基烷基,卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_6$, $-NR_9S(O)_2R_6$, $=O$, $-OC(=O)NR_9R_9$, 芳基氧基或者芳基烷基,其中所述烷基,芳基,环烷基,环烷基烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环基,杂环基烷基,芳基氧基和芳基烷基可任选被 0-3 个 R_{1b} 取代;

[0197] R_{1b} 在每次出现时独立选自烷基,卤代烷基,芳基,烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环基,杂环基烷基,卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_6$, $-NR_9S(O)_2R_6$, 芳基氧基,芳基烷基或者芳基烷基氧基烷基;

[0198] R_3 在每次出现时独立为 OH 或者烷基;或者两个 R_3 与它们所连接的碳原子可一起形成 3 至 6 元环;

[0199] R_4 为 F 或者 OH ;

[0200] R_5 为氢,卤素或者 $-CN$;

[0201] R_{5a} 为卤素或者 $-CN$;

[0202] R_{5b} 为氢,卤素或者 $-CN$;

[0203] R_6 在每次出现时独立为烷基,环烷基,环烷基烷基,芳基,芳基烷基,杂芳基或者杂

芳基烷基；

[0204] R_7 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $=\text{O}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, 芳基氧基或者芳基烷基, 其中所述烷基, 芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 芳基氧基和芳基烷基可任选被 0-3 个 R_{7b} 取代；

[0205] R_{7b} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, 芳基氧基, 芳基烷基或者芳基烷基氧基烷基；

[0206] R_8 在每次出现时独立为氢或者烷基；

[0207] R_9 在每次出现时独立为氢, 烷基, 环烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基, 其中所述芳基, 芳基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基可任选被 0-5 个 R_{9a} 取代, 且所述杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子；

[0208] R_{9a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, 芳基氧基或者芳基烷基；

[0209] R_{10} 在每次出现时独立选自烷基, 烯基, 炔基, 芳基, 芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基, 其中所述芳基, 芳基烷基, 杂环基或者杂环基烷基可任选被 0-3 个 R_{10a} 取代, 且所述杂环基和杂环基烷基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子；

[0210] R_{10a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 烯基, 炔基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, 芳基氧基或者芳基烷基；

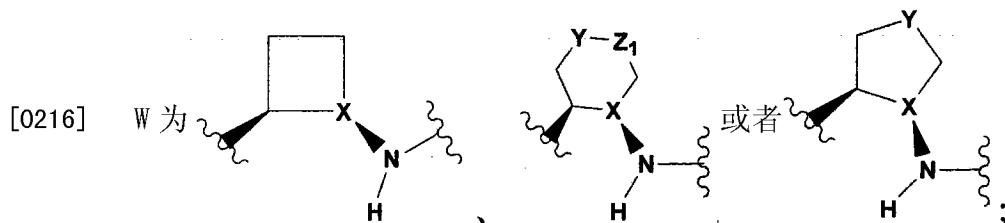
[0211] R_{14} 在每次出现时独立选自氢, 烷基, 环烷基或者苯基；

[0212] m 为 0-2 ; 及

[0213] r 为 0-2。

[0214] 在一个实施方案中, 本发明化合物或者其立体异构体或者可药用盐是这样的化合物, 其中

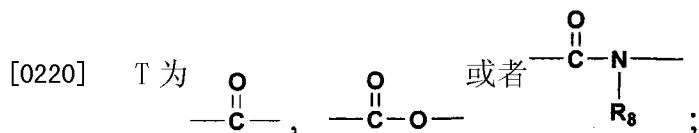
[0215] Z 为 0 ;



[0217] X 为 $C(R_8)$;

[0218] Y 为 $CH(R_{1a})$, CH_2 或者 0 ;

[0219] Z_1 为 $CH(R_7)$ 或者 CH_2 ;



[0221] R_1 为烷基, 环烷基, 芳基, 杂环基或者杂芳基, 所有这些基团可任选被 0-5 个 R_{1a} 取代 ;

[0222] R_{1a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_6$, $-NR_9S(O)_2R_6$, $=O$, $-OC(=O)NR_9R_9$, 芳基氧基或者芳基烷基, 其中所述烷基, 芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 芳基氧基和芳基烷基可任选被 0-3 个 R_{1b} 取代 ;

[0223] R_{1b} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_6$, $-NR_9S(O)_2R_6$, 芳基氧基, 芳基烷基或者芳基烷基氧基烷基 ;

[0224] R_3 在每次出现时为烷基 ;

[0225] R_4 为 OH ;

[0226] R_5 为氢或者卤素 ;

[0227] R_{5a} 为卤素或者 $-CN$;

[0228] R_{5b} 为氢或者卤素 ;

[0229] R_6 在每次出现时独立为烷基, 环烷基, 芳基或者杂芳基 ;

[0230] R_7 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_{\text{r}}\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_{\text{r}}\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_{\text{r}}\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{10}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $=\text{O}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, 芳基氧基或者芳基烷基, 其中所述烷基, 芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 芳基氧基和芳基烷基可任选被 0-3 个 R_{7b} 取代;

[0231] R_{7b} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_{\text{r}}\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_{\text{r}}\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_{\text{r}}\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{10}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, 芳基氧基, 芳基烷基或者芳基烷基氧基烷基;

[0232] R_8 在每次出现时独立为氢或者烷基;

[0233] R_9 在每次出现时独立为氢, 烷基, 环烷基, 芳基, 杂芳基或者杂环基, 其中所述芳基, 杂芳基或者杂环基可任选被 0-5 个 R_{9a} 取代, 且所述杂芳基或者杂环基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

[0234] R_{9a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{14}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_{\text{r}}\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_{\text{r}}\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_{\text{r}}\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, 芳基氧基或者芳基烷基;

[0235] R_{10} 在每次出现时独立选自烷基, 芳基或者杂环基, 其中所述芳基或者杂环基可任选被 0-3 个 R_{10a} 取代, 且所述杂环基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

[0236] R_{10a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{14}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_{\text{r}}\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_{\text{r}}\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_{\text{r}}\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_{\text{r}}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, 芳基氧基或者芳基烷基;

[0237] R_{14} 在每次出现时独立选自氢, 烷基, 环烷基或者苯基;

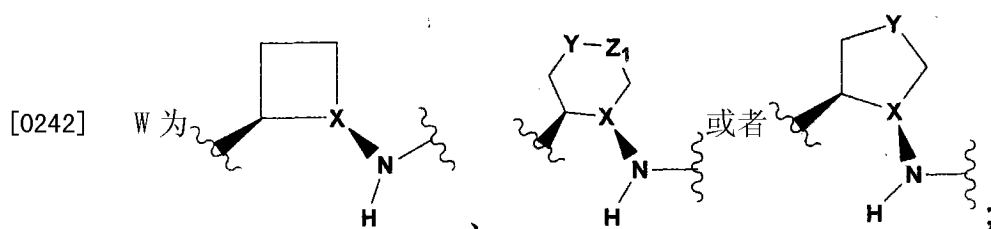
[0238] m 为 0-2; 及

[0239] r 为 0-2。

[0240] 在另一个实施方案中, 本发明化合物或者其立体异构体或者可药用盐是这样的化

合物,其中

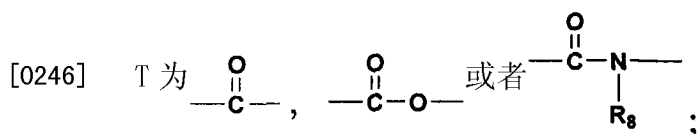
[0241] Z 为 0;



[0243] X 为 $C(R_8)$;

[0244] Y 为 $CH(R_{1a})$ 或者 CH_2 ;

[0245] Z_1 为 $CH(R_7)$ 或者 CH_2 ;



[0247] R_1 为烷基,环烷基,芳基,杂环基或者杂芳基,所有这些基团可任选被 0-5 个 R_{1a} 取代;

[0248] R_{1a} 在每次出现时独立选自烷基,卤代烷基,芳基,环烷基,杂芳基,杂环基,卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_6$, $-NR_9S(O)_2R_6$, $=O$, $-OC(=O)NR_9R_9$ 或者芳基氧基,其中所述烷基,芳基,环烷基,杂芳基,杂环基和芳基氧基可任选被 0-3 个 R_{1b} 取代;

[0249] R_{1b} 在每次出现时独立选自烷基,卤代烷基,芳基,环烷基,杂芳基,杂环基,卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_6$, $-NR_9S(O)_2R_6$ 或者芳基氧基;

[0250] R_3 在每次出现时为烷基;

[0251] R_4 为 OH ;

[0252] R_5 为氢或者卤素;

[0253] R_{5a} 为卤素;

[0254] R_{5b} 为氢或者卤素;

[0255] R_6 在每次出现时独立为烷基,环烷基,芳基或者杂芳基;

[0256] R_7 在每次出现时独立选自烷基,卤代烷基,芳基,环烷基,杂芳基,杂环基,卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_6$, $-NR_9S(O)_2R_6$ 或者芳基氧基;

$_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_6$, $-NR_9S(O)_2R_6$, $=O$, $-OC(=O)NR_9R_9$ 或者芳基氧基, 其中所述烷基, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环基和芳基氧基可任选被 0-3 个 R_{7b} 取代;

[0257] R_{7b} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环基, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-C(=O)NR_9R_9$, $-NR_9R_9$, $-S(O)_2NR_9R_9$, $-NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_9S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_9C(=O)NR_9R_9$, $-C(=O)NR_9S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)H$, $-NR_9C(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{10}$, $-NR_9C(=O)OR_6$, $-NR_9S(O)_2R_6$ 或者芳基氧基;

[0258] R_8 在每次出现时独立为氢或者烷基;

[0259] R_9 在每次出现时独立为氢, 烷基, 环烷基, 芳基, 杂芳基或者杂环基, 其中所述芳基, 杂芳基或者杂环基可任选被 0-5 个 R_{9a} 取代, 且所述杂芳基或者杂环基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

[0260] R_{9a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环基, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_6$, $-NR_{14}S(O)_2R_6$, $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ 或者芳基氧基;

[0261] R_{10} 在每次出现时独立选自烷基, 芳基或者杂环基, 其中所述芳基或者杂环基可任选被 0-3 个 R_{10a} 取代, 且所述杂环基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

[0262] R_{10a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环基, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-O(CF_2)_rCF_3$, $-O(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OH$, $-SH$, $-S(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-S(O)_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)OR_6$, $-S(O)_2NR_{14}C(=O)NR_{14}R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}S(O)_2(CF_2)_rCF_3$, $-C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)H$, $-NR_{14}C(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-OC(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(=O)(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-S(O)_2(CR_8R_8)_rR_{14}$, $-NR_{14}C(=O)OR_6$, $-NR_{14}S(O)_2R_6$, $-OC(=O)NR_{14}R_{14}$ 或者芳基氧基;

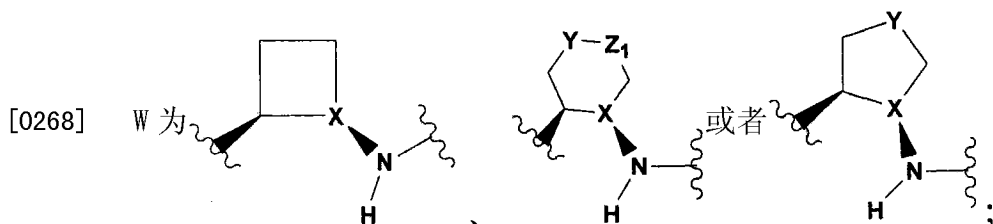
[0263] R_{14} 在每次出现时独立选自氢, 烷基, 环烷基或者苯基;

[0264] m 为 0-2; 及

[0265] r 为 0-2。

[0266] 在另一个实施方案中, 本发明化合物或者其立体异构体或者可药用盐是这样的化合物, 其中

[0267] Z 为 0;



[0269] X 为 CH；

[0270] Y 为 CH₂；

[0271] Z₁ 为 CH₂；

[0272] T 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}- \end{array}$ 或者 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N}- \\ | \\ \text{R}_8 \end{array}$ ；

[0273] R₁ 为烷基, 环烷基, 芳基或者杂芳基, 所有这些基团可任选被 0-5 个 R_{1a} 取代；

[0274] R_{1a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环基, 卤素, -CN, -NO₂, -C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₀, -O(CF₂)_rCF₃, -O(CR₈R₈)_rR₁₀, -OH, -SH, -S(CR₈R₈)_rR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₆, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₆, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₀, -NR₉C(=O)OR₆, -NR₉S(O)₂R₆, -OC(=O)NR₉R₉ 或者芳基氧基, 其中所述烷基, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环基和芳基氧基可任选被 0-3 个 R_{1b} 取代；

[0275] R_{1b} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环基, 卤素, -CN, -NO₂, -C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₀, -O(CF₂)_rCF₃, -O(CR₈R₈)_rR₁₀, -OH, -SH, -S(CR₈R₈)_rR₁₀, -C(=O)NR₉R₉, -NR₉R₉, -S(O)₂NR₉R₉, -NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)NR₉S(O)₂R₆, -S(O)₂NR₉C(=O)OR₆, -S(O)₂NR₉C(=O)NR₉R₉, -C(=O)NR₉S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -NR₉C(=O)H, -NR₉C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₀, -S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₀, -NR₉C(=O)OR₆, -NR₉S(O)₂R₆ 或者芳基氧基；

[0276] R₃ 在每次出现时为烷基；

[0277] R₄ 为 OH；

[0278] R₅ 为氢或者卤素；

[0279] R_{5a} 为氯；

[0280] R_{5b} 为氢或者卤素；

[0281] R₆ 在每次出现时独立为烷基, 环烷基, 芳基或者杂芳基；

[0282] R₈ 在每次出现时独立为氢或者烷基；

[0283] R₉ 在每次出现时独立为氢, 烷基, 环烷基, 芳基, 杂芳基或者杂环基, 其中所述芳基, 杂芳基或者杂环基可任选被 0-5 个 R_{9a} 取代, 且所述杂芳基或者杂环基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子；

[0284] R_{9a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环基, 卤素, -CN, -NO₂, -C(=O)O(CR₈R₈)_rR₁₄, -O(CF₂)_rCF₃, -O(CR₈R₈)_rR₁₄, -OH, -SH, -S(CR₈R₈)_rR₁₄, -C(=O)NR₁₄R₁₄, -NR₁₄R₁₄, -S(O)₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)NR₁₄S(O)₂R₆, -S(O)₂NR₁₄C(=O)OR₆, -S(O)₂NR₁₄C(=O)NR₁₄R₁₄, -C(=O)NR₁₄S(O)₂(CF₂)_rCF₃, -C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄, -NR₁₄C(=O)H, -NR₁₄C(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄, -OC(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄, -S(=O)(CR₈R₈)_rR₁₄, -S(O)₂(CR₈R₈)_rR₁₄, -NR₁₄C(=O)OR₆, -NR₁₄S(O)₂R₆, -OC(=O)NR₁₄R₁₄ 或者芳基氧基；

[0285] R₁₀ 在每次出现时独立选自烷基, 芳基或者杂环基, 其中所述芳基或者杂环基可任选被 0-3 个 R_{10a} 取代, 且所述杂环基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子；

[0286] R_{10a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ 或者芳基氧基;

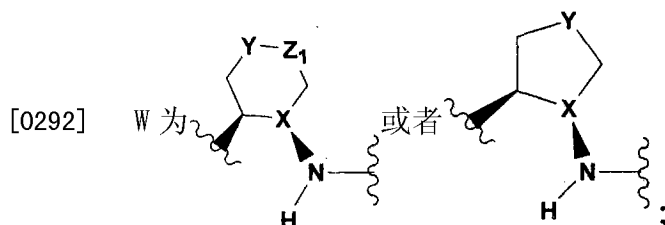
[0287] R_{14} 在每次出现时独立选自氢, 烷基, 环烷基或者苯基;

[0288] m 为 0-2; 及

[0289] r 为 0-2。

[0290] 在一个实施方案中, 本发明化合物或者其立体异构体或者可药用盐是这样的化合物, 其中

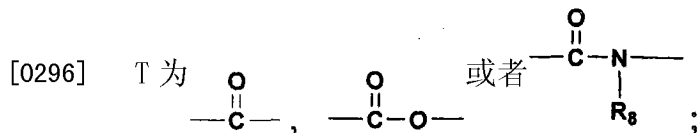
[0291] Z 为 0;



[0293] X 为 CH ;

[0294] Y 为 CH_2 ;

[0295] Z_1 为 CH_2 ;



[0297] R_1 为烷基, 芳基或者杂芳基, 所有这些基团可任选被 0-5 个 R_{1a} 取代;

[0298] R_{1a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 或者 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, 其中所述烷基, 芳基, 环烷基, 杂芳基和杂环基可任选被 0-3 个 R_{1b} 取代;

[0299] R_{1b} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$ 或者 $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$;

[0300] R_3 在每次出现时为烷基;

[0301] R_4 为 OH；

[0302] R_5 为氢或者卤素；

[0303] R_{5a} 为氯；

[0304] R_{5b} 为氢或者卤素；

[0305] R_6 在每次出现时独立为烷基, 环烷基, 芳基或者杂芳基；

[0306] R_8 在每次出现时独立为氢或者烷基；

[0307] R_9 在每次出现时独立为氢, 烷基, 环烷基, 芳基, 杂芳基或者杂环基, 其中所述芳基, 杂芳基或者杂环基可任选被 0-5 个 R_{9a} 取代, 且所述杂芳基或者杂环基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子；

[0308] R_{9a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 或者 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ ；

[0309] R_{10} 在每次出现时独立选自烷基, 芳基或者杂环基, 其中所述芳基或者杂环基可任选被 0-3 个 R_{10a} 取代, 且所述杂环基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子；

[0310] R_{10a} 在每次出现时独立选自烷基, 卤代烷基, 芳基, 环烷基, 杂芳基, 杂环基, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 或者 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$ ；

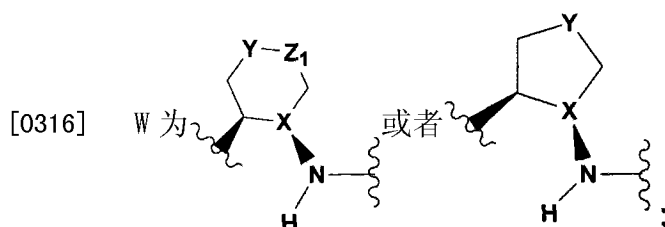
[0311] R_{14} 在每次出现时独立选自氢, 烷基, 环烷基或者苯基；

[0312] m 为 0 或者 2；及

[0313] r 为 0-2。

[0314] 在一个实施方案中, 本发明化合物或者其立体异构体或者可药用盐是这样的化合物, 其中

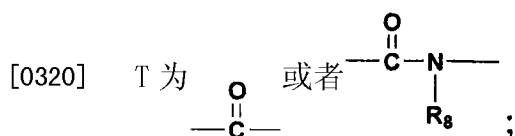
[0315] Z 为 O；



[0317] X 为 CH；

[0318] Y 为 CH_2 ；

[0319] Z 为 CH_2 ；



[0321] R_1 为烷基或者苯基,这二者均可任选被 0-5 个 R_{1a} 取代;

[0322] R_{1a} 在每次出现时独立选自烷基,卤代烷基,芳基,环烷基,杂芳基,杂环基,卤素, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NHC}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$ 或者芳基氧基,其中所述烷基,芳基,环烷基,杂芳基,杂环基或者芳基氧基可任选被 0-3 个 R_{1b} 取代;

[0323] R_{1b} 在每次出现时独立选自烷基,卤代烷基,芳基,环烷基,杂芳基,杂环基,卤素, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_9\text{R}_9$, $-\text{NHC}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{10}$, $-\text{NR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{NR}_9\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$ 或者芳基氧基;

[0324] R_3 为甲基;

[0325] R_4 为 OH ;

[0326] R_5 为氢或者卤素;

[0327] R_{5a} 为氯;

[0328] R_{5b} 为氢或者卤素;

[0329] R_6 在每次出现时独立为烷基,环烷基,芳基或者杂芳基;

[0330] R_8 在每次出现时独立为氢或者烷基;

[0331] R_9 在每次出现时独立为氢,烷基,环烷基,芳基,杂芳基或者杂环基,其中所述芳基,杂芳基或者杂环基可任选被 0-5 个 R_{9a} 取代,且所述杂芳基或者杂环基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

[0332] R_{9a} 在每次出现时独立选自烷基,卤代烷基,芳基,环烷基,杂芳基,杂环基,卤素, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NHC}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$ 或者芳基氧基;

[0333] R_{10} 在每次出现时独立选自烷基,芳基或者杂环基,其中所述芳基或者杂环基可任选被 0-3 个 R_{10a} 取代,且所述杂环基包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

[0334] R_{10a} 在每次出现时独立选自烷基,卤代烷基,芳基,环烷基,杂芳基,杂环基,

卤素, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{O}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{C}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{NHC}(=\text{NR}_{14})\text{NR}_{14}\text{R}_{14}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{14}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_6$, $-\text{NR}_{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_6$ 或者芳基氧基;

[0335] R_{14} 在每次出现时独立选自氢, 烷基, 环烷基或者苯基;

[0336] m 为 2; 及

[0337] r 为 0-2。

[0338] 在一个实施方案中, 式 (I) 化合物或者其立体异构体或者可药用盐为实施例中所举的那些化合物。

[0339] 在另一个实施方案中, 本发明涉及药物组合物, 其包含可药用载体和治疗有效量的本发明化合物。

[0340] 在另一个实施方案中, 本发明涉及调节趋化因子或者趋化因子受体活性的方法, 所述方法包括向需要所述调节的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

[0341] 在另一个实施方案中, 本发明涉及调节 CCR-1 受体活性的方法, 所述方法包括向需要所述调节的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

[0342] 在另一个实施方案中, 本发明涉及调节 CCR-1 受体所介导的 MIP-1 α 、MCP-3、MCP-4、RANTES 活性优选为调节 CCR-1 受体所介导的 MIP-1 α 活性的方法, 所述方法包括向需要所述调节的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

[0343] 在另一个实施方案中, 本发明涉及治疗病症的方法, 所述方法包括向需要所述治疗的患者给药治疗有效量的本发明化合物, 其中所述病症选自骨关节炎、动脉瘤、热病、心血管作用、克隆病 (Crohn's disease)、充血性心力衰竭、自身免疫性疾病、HIV 感染、HIV 相关痴呆、牛皮癣、特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis)、移植物动脉硬化 (transplant arteriosclerosis)、物理或者化学诱发的脑损伤、炎性肠病、齿槽炎 (alveolitis)、结肠炎、系统性红斑狼疮、肾毒血清肾炎 (nephrotoxic serum nephritis)、肾小球肾炎、哮喘、多发性硬化、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、再狭窄、器官移植、牛皮癣关节炎、多发性骨髓瘤、变态反应例如眼结膜中的皮肤与肥大细胞去颗粒、肝细胞癌、骨质疏松症、肾纤维化及癌症, 优选为克隆病、牛皮癣、炎性肠病、系统性红斑狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、多发性骨髓瘤、变态反应例如眼结膜中的皮肤与肥大细胞去颗粒、肝细胞癌、骨质疏松症及肾纤维化。

[0344] 在另一个实施方案中, 本发明涉及治疗炎性疾病的方法, 所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

[0345] 在另一个实施方案中, 本发明涉及治疗炎性肠病的方法, 所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

[0346] 在另一个实施方案中, 本发明涉及治疗克隆病的方法, 所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

[0347] 在另一个实施方案中, 本发明涉及治疗牛皮癣的方法, 所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

[0348] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗系统性红斑狼疮的方法,所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

[0349] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗多发性硬化的方法,所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

[0350] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗类风湿性关节炎的方法,所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

[0351] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗牛皮癣关节炎的方法,所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

[0352] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗多发性骨髓瘤的方法,所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

[0353] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗变态反应例如眼结膜中的皮肤与肥大细胞去颗粒的方法,所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

[0354] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗肝细胞癌的方法,所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

[0355] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗骨质疏松症的方法,所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

[0356] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗肾纤维化的方法,所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

[0357] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗炎症性疾病例如 CCR-1 所至少部分介导的炎症性疾病的方法,所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

[0358] 在另一个实施方案中,本发明涉及调节 CCR-1 活性的方法,所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的本发明化合物。

[0359] 在另一个实施方案中,本发明涉及本发明化合物在制备用于治疗病症的药物中的用途,所述病症选自骨关节炎、动脉瘤、热病、心血管作用、克隆病、充血性心力衰竭、自身免疫性疾病、HIV 感染、HIV 相关痴呆、牛皮癣、特发性肺纤维化、移植物动脉硬化、物理或者化学诱发的脑损伤、炎性肠病、齿槽炎、结肠炎、系统性红斑狼疮、肾毒血清肾炎、肾小球肾炎、哮喘、多发性硬化、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、再狭窄、器官移植、牛皮癣关节炎、多发性骨髓瘤、变态反应例如眼结膜中的皮肤与肥大细胞去颗粒、肝细胞癌、骨质疏松症、肾纤维化及癌症,优选为克隆病、牛皮癣、炎性肠病、系统性红斑狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、多发性骨髓瘤、变态反应例如眼结膜中的皮肤与肥大细胞去颗粒、肝细胞癌、骨质疏松症及肾纤维化。

[0360] 在另一个实施方案中,本发明涉及本发明化合物,其用于治疗。

[0361] 在另一个实施方案中,本发明涉及药物组合物,所述药物组合物包含本发明化合物与一种或者多种活性成份。

[0362] 在另一个实施方案中,本发明涉及调节趋化因子或者趋化因子受体活性的方法,所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含本发明化合物与一种或者多种活性成份。

[0363] 在另一个实施方案中,本发明涉及调节 CCR-1 受体活性的方法,所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含本发明化合物与一种或

者多种活性成份。

[0364] 在另一个实施方案中,本发明涉及调节 CCR-1 受体所介导的 MIP-1 α 、MCP-3、MCP-4、RANTES 活性优选为调节 CCR-1 受体所介导的 MIP-1 α 活性的方法,所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含本发明化合物与一种或者多种活性成份。

[0365] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗病症的方法,所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含本发明化合物与一种或者多种活性成份,其中所述病症选自骨关节炎、动脉瘤、热病、心血管作用、克隆病、充血性心力衰竭、自身免疫性疾病、HIV 感染、HIV 相关痴呆、牛皮癣、特发性肺纤维化、移植物动脉硬化、物理或者化学诱发的脑损伤、炎性肠病、齿槽炎、结肠炎、系统性红斑狼疮、肾毒血清肾炎、肾小球肾炎、哮喘、多发性硬化、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、再狭窄、器官移植、牛皮癣关节炎、多发性骨髓瘤、变态反应例如眼结膜中的皮肤与肥大细胞去颗粒、肝细胞癌、骨质疏松症、肾纤维化及癌症,优选为克隆病、牛皮癣、炎性肠病、系统性红斑狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、多发性骨髓瘤、变态反应例如眼结膜中的皮肤与肥大细胞去颗粒、肝细胞癌、骨质疏松症及肾纤维化。

[0366] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗炎性疾病优选为 CCR-1 所至少部分介导的炎性疾病的方法,所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含本发明化合物与一种或者多种活性成份。

[0367] 在另一个实施方案中,本发明涉及调节 CCR-1 活性的方法,所述方法包括向需要其的患者给药治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含本发明化合物与一种或者多种活性成份。

[0368] 在另一个实施方案中,本发明涉及包含本发明化合物与一种或者多种活性成份的药物组合物在制备用于治疗病症的药物中的用途,所述病症选自骨关节炎、动脉瘤、热病、心血管作用、克隆病、充血性心力衰竭、自身免疫性疾病、HIV 感染、HIV 相关痴呆、牛皮癣、特发性肺纤维化、移植物动脉硬化、物理或者化学诱发的脑损伤、炎性肠病、齿槽炎、结肠炎、系统性红斑狼疮、肾毒血清肾炎、肾小球肾炎、哮喘、多发性硬化、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、再狭窄、器官移植、牛皮癣关节炎、多发性骨髓瘤、变态反应例如眼结膜中的皮肤与肥大细胞去颗粒、肝细胞癌、骨质疏松症、肾纤维化及癌症,优选为克隆病、牛皮癣、炎性肠病、系统性红斑狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、多发性骨髓瘤、变态反应例如眼结膜中的皮肤与肥大细胞去颗粒、肝细胞癌、骨质疏松症及肾纤维化。

[0369] 在另一个实施方案中,本发明涉及包含本发明化合物与一种或者多种活性成份的药物组合物在治疗中的用途。

[0370] 本发明可在不脱离其构思和基本属性的情况下以其它特定形式来具体化。本发明也涵盖本申请所记载的本发明可选方面的所有组合。应该理解的是,本发明任一和所有实施方案均可与任一其它实施方案组合以描述本发明额外实施方案。此外,实施方案中的任一要素可与任一实施方案中的任一和所有其它要素组合以描述额外实施方案。

[0371] 定义

[0372] 本申请所描述的化合物可具有不对称中心。可将包含不对称取代原子的本发明化合物分离成光学活性形式或者外消旋形式。本领域众所周知如何制备光学活性形式,例如

通过对外消旋形式进行拆分或者由光学活性起始原料合成。在本申请所描述的化合物中也可存在烯烃、C = N 双键等的多种几何异构体，且所有这些稳定的异构体都包括在本发明中。本发明化合物的顺式和反式几何异构体得以描述，并且可将其分离成异构体的混合物或者分离成分开的异构形式。本发明包括结构的所有手性形式、非对映异构形式、外消旋形式和所有几何异构形式，除非具体指出特定的立体化学或者异构形式。

[0373] 式 (I) 化合物的一种对映异构体与另一种对映异构体相比可能显示出优越的活性。因此，本发明包括所有立体化学物质。当需要时，对外消旋物质进行的分离可如下实现：使用手性柱进行 HPLC，或者使用本领域技术人员已知的拆分试剂进行拆分。

[0374] 本申请所使用的术语“取代”指在所指定原子或者环上的任意一个或者多个氢被选自所列出的基团代替，其条件是不超过所指定原子或者环原子的正常化合价，且所述取代得到稳定的化合物。当取代基为酮基（即 = O）时，所述原子上的 2 个氢被代替。

[0375] 当任何变量（例如 R_4 ）在化合物的任何组成或者化学式中出现超过一次时，其在每次出现时的定义与其在每次其它次出现时的定义无关。因此，例如若显示基团被 $(R_4)_m$ 取代且 m 为 0-3，则所述基团可任选被至多三个 R_4 基团取代，且 R_4 在每次出现时独立选自 R_4 的定义。此外，取代基和 / 或者变量的组合只有在这种组合得到稳定化合物的情况下才是允许的。

[0376] 当显示连接取代基的键与连接环中两个原子的键交叉时，所述取代基可与环上任一原子连接。当列出取代基而没有指出所述取代基通过哪个原子与给定结构式的化合物的其它部分相连时，所述取代基可通过所述取代基中的任一原子来连接。取代基和 / 或者变量的组合只有在这种组合得到稳定化合物的情况下才是允许的。

[0377] 本申请所使用的“烷基”意在包括支链和直链饱和脂族烃基，其在正链中含有 1 至 20 个碳，优选为 1 至 10 个碳，更优选为 1 至 8 个碳，诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基-戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、它们的各种支链异构体等，以及这些基团可任选包含 1 至 4 个取代基，所述取代基为诸如卤素例如 F、Br、Cl 或者 I 或者 CF_3 、烷基、烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基（芳基）或者联芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、烯基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、氨基、羟基、羟基烷基、酰基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氧基、芳基氧基烷基、烷基硫基、芳基烷基硫基、芳基氧基芳基、烷基氨基 (alkylamido)、烷酰基氨基 (alkanoylamino)、芳基羰基氨基、硝基、氰基、巯基、卤代烷基、三卤代烷基和 / 或者烷基硫基。

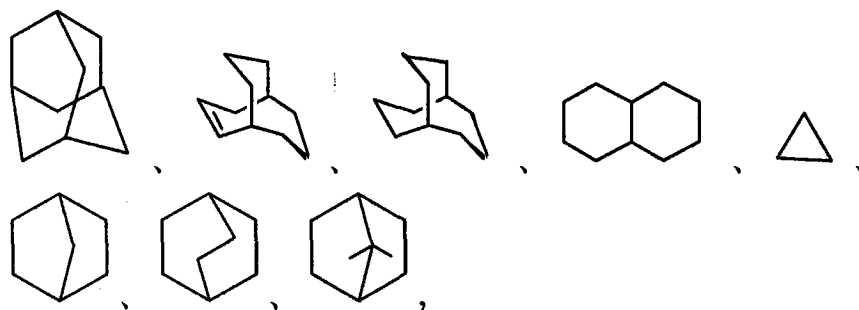
[0378] 除非另有说明，本申请所使用的术语“烯基”，单独或者作为另一基团的部分，指在正链中具有 2 至 20 个碳、优选为 2 至 12 个碳且更优选为 2 至 8 个碳的直链或者支链基团，其在正链中包含 1 至 6 个双键，诸如乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、4-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、3-辛烯基、3-壬烯基、4-癸烯基、3-十一碳烯基、4-十二碳烯基、4,8,12-十四碳三烯基等，且其可任选被 1 至 4 个取代基取代，所述取代基为卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、环烷基、氨基、羟基、杂芳基、杂环烷基、烷酰基氨基、烷基氨基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、巯基、烷基硫基和 / 或者本申请所提出的任何烷基取代基。

[0379] 除非另有说明，本申请所使用的术语“炔基”，单独或者作为另一基团的部分，指

在正链中具有 2 至 20 个碳、优选为 2 至 12 个碳且更优选为 2 至 8 个碳的直链或者支链基团,其在正链中包含一个叁键,诸如 2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基、4-癸炔基、3-十一碳炔基、4-十二碳炔基等,且其可任选被 1 至 4 个取代基取代,所述取代基为卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、环烷基、氨基、杂芳基、杂环烷基、羟基、烷酰基氨基、烷基氨基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、巯基和 / 或者烷基巯基和 / 或者本申请所提出的任何烷基取代基。

[0380] 除非另有说明,本申请所使用的术语“环烷基”,单独或者作为另一基团的部分,包括饱和或者部分不饱和(含有 1 或者 2 个双键)的环状烃基,其含有 1 至 3 个环,包括单环烷基、二环烷基(或者二环烷基)及三环烷基,含有总共 3 至 20 个成环碳原子,优选为 3 至 10 个成环碳原子,且其可与 1 或者 2 个就芳基所描述的芳族环稠合,所述环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、环十二烷基、环己烯基、

[0381]



[0382] 所述任一基团可任选被 1 至 4 个取代基取代,所述取代基为诸如卤素、烷基、烷氧基、羟基、芳基、芳基氧基、芳基烷基、环烷基、烷基氨基、烷酰基氨基、氧代、酰基、芳基羰基氨基、氨基、硝基、氰基、巯基和 / 或者烷基巯基和 / 或者就烷基而言的任何取代基。

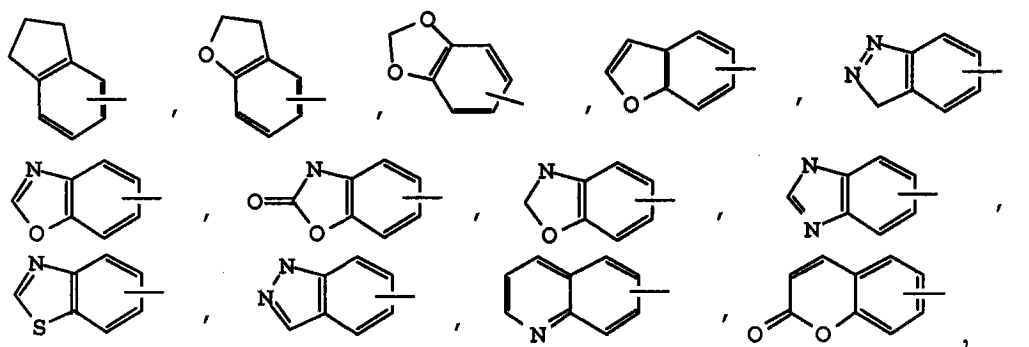
[0383] 在上文所定义的烷基在两个不同碳原子上具有用于接附其它基团的单键的情况下,其被称为“亚烷基”,且可任选如上文就“烷基”所定义的那样被取代。

[0384] 在上文所定义的烯基与上文所定义的炔基分别在两个不同碳原子上具有用于接附的单键的情况下,其分别被称为“亚烯基”与“亚炔基”,且可任选如上文就“烯基”与“炔基”所定义的那样被取代。

[0385] 本申请所使用的“卤素”或者“卤代”指氟、氯、溴及碘;及“卤代烷基”意在包括支链与直链饱和脂族烃基(例如 CF_3),其具有所指定的碳原子数,且被一个或者多个卤素取代(例如 $-\text{C}_v\text{F}_w$, 其中 $v = 1$ 至 3 且 $w = 1$ 至 $(2v+1)$)。

[0386] 除非另有说明,本申请所使用的术语“芳基”,单独或者作为另一基团的部分,指单环芳族基团与二环芳族基团,其在环部分中含有 6 至 10 个碳(诸如苯基或者萘基(包括萘-1-基与萘-2-基)),且可任选包括 1 至 3 个稠合成碳环或者杂环的其它环(诸如芳基环、环烷基环、杂芳基环或者杂环烷基环),例如:

[0387]



[0388] 且可任选通过可用的碳原子而被 1、2 或者 3 个取代基取代,所述取代基为例如氢、卤素、卤代烷基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、三氟甲基、三氟甲氧基、炔基、环烷基-烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、芳基氧基、芳基氧基烷基、芳基烷氧基、芳基硫基、芳基偶氮基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基杂芳基、杂芳基氧基、羟基、硝基、氰基、氨基、取代的氨基[其中所述氨基包含 1 或者 2 个取代基(所述取代基为烷基、芳基或者定义中所提及的任何其它芳基化合物基团)]、硫基、烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、芳基硫基烷基、烷氧基芳基硫基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰基氨基或者芳基磺酰基氨基羰基和/或者本申请所提出的任何烷基取代基。

[0389] 除非另有说明,本申请所使用的术语“低级烷氧基”、“烷氧基”、“芳基氧基”或者“芳烷氧基”,单独或者作为另一基团的部分,包括与氧原子相连的任何上述烷基、芳烷基或者芳基。

[0390] 除非另有说明,本申请所使用的术语“氨基”,单独或者作为另一基团的部分,指可被一个或者两个取代基取代的氨基,所述取代基可相同或者不同,且为诸如烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基或者硫基烷基(thioalkyl)。这些取代基可进一步被羧酸基团和/或者任何 R_1 基团或者上文就 R_1 所提出的取代基取代。此外,氨基上的取代基可与其所连接的氮原子一起形成 1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-氮杂萘基、4-吗啉基、4-硫吗啉基、1-哌嗪基、4-烷基-1-哌嗪基、4-芳基烷基-1-哌嗪基、4-联芳基烷基-1-哌嗪基、1-吡咯烷基、1-哌啶基或者 1-氮杂萘基,它们任选被烷基、烷氧基、烷基硫基、卤素、三氟甲基或者羟基取代。

[0391] 除非另有说明,本申请所使用的术语“低级烷基硫基”、“烷基硫基”、“芳基硫基”或者“芳烷基硫基”,单独或者作为另一基团的部分,包括与硫原子相连的任何上述烷基、芳烷基或者芳基。

[0392] 除非另有说明,本申请所使用的术语“低级烷基氨基”、“烷基氨基”、“芳基氨基”或者“芳基烷基氨基”,单独或者作为另一基团的部分,包括与氮原子相连的任何上述烷基、芳基或者芳基烷基。

[0393] 本申请所使用的术语“杂环基”或者“杂环系统”指稳定的 5、6 或者 7 元单环杂环或者二环杂环或者稳定的 7、8、9 或者 10 元二环杂环,其为饱和、部分不饱和或者不饱和(芳族),且其包含碳原子及 1、2、3 或者 4 个独立选自 N、NH、O 及 S 的杂原子,且包括任何这样的二环基团,其中任何上文所定义的杂环与苯环稠合。氮杂原子与硫杂原子可任选被氧

化。杂环可在形成稳定结构的任一杂原子或者碳原子处与其侧基相连。本申请所描述的杂环可在碳原子或者氮原子上被取代,只要所得到的化合物是稳定的。若明确指出,则杂环中的氮可任选被季铵化。优选的是,当杂环中 S 原子和 O 原子的总数超过 1 时,这些杂原子不彼此相邻。本申请所使用的术语“芳族杂环系统”或者“杂芳基”指稳定的 5 至 7 元单环杂环芳族环或者二环杂环芳族环或者 7 至 10 元二环杂环芳族环,其包含碳原子及 1 至 4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子,且在本质上为芳香性。

[0394] 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、1H- 吡啶基、4- 哌啶酮基、4aH- 吡啶、4H- 喹啉基、6H-1, 2, 5- 噻二嗪基、吡啶基、氮杂环辛四烯基 (azocinyl)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑酮基、吡啶基、4aH- 吡啶基、 β - 吡啶基、色满基、色烯基、噌啉基、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、吡啶基、3H- 吡啶基 (indolenyl)、二氢吡啶基、吡啶基、吡啶基、异苯并呋喃基、异色满基、异吡啶基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基 (苯并咪唑基)、异噻唑基、异噻唑基、吗啉基、二氮杂萘基、八氢异喹啉基、噻二唑基、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、噻唑烷基、噻唑基、噻唑烷基、萘嵌间二氮杂苯基、菲啶基、菲咯啉基、吩吡嗪基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻噻基、吩噻噻基、酞嗪基、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、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噻唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡啶基、噻啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H- 喹啉基、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、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、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、四唑基及咕吨基。在本发明另一方面, 杂环包括但不限于吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、咪唑基、吡啶基、异吡啶基、哌啶基、哌啶酮基、4- 哌啶酮基、胡椒基、吡唑基、1, 2, 4- 三唑基、1, 2, 3- 三唑基、四唑基、噻唑基、噻唑基、吡嗪基及噻啶基。本申请也包括含有例如上述杂环的稠环化合物与螺环化合物。

[0395] 杂芳基的实例为 1H- 吡啶、2H,6H-1,5,2- 二噻嗪基、吡啶基、4aH- 咪唑、4H- 咪唑基、6H-1,2,5- 噻二嗪基、吡啶基、氮杂环辛四烯基、苯并咪唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑酮基、咪唑基、4aH- 咪唑基、 β - 咪唑基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2- 二噻嗪基、二氢咪唑并 [2,3-b] 四氢咪唑、咪唑基、咪唑基、咪唑基、咪唑基、咪唑基、二氢咪唑基、咪唑基、咪唑基、异苯并咪唑基、异色满基、异咪唑基、异二氢咪唑基、异咪唑基、异喹啉基 (苯并咪唑基)、异噻唑基、异噻唑基、吗啉基、二氮杂萘基、八氢异喹啉基、噻二唑基、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、噻唑烷基、噻唑基、噻唑烷基、萘嵌间二氮杂苯基、菲啶基、菲咯啉基、吩吡嗪基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻噻基、吩噻嗪基、酞嗪基、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、吡唑基、吡唑基、吡唑基

并三嗪基、哒嗪基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、呋啉基、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、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、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、四唑基及咕吨基。在本发明另一方面,杂芳基的实例为吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻喃基、苯并噁唑基、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、苯并咪唑酮基、噌啉基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、吡唑并三嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、噻唑基、噻吩基及四唑基。

[0396] 本申请所使用的术语“杂环基烷基”,单独或者作为另一基团的部分,指上文所定义的杂环基,其通过C原子或者杂原子而与烷基链相连。

[0397] 本申请所使用的术语“杂芳基烷基”或者“杂芳基烯基”,单独或者作为另一基团的部分,指上文所定义的杂芳基,其通过C原子或者杂原子而与上文所定义的烷基链、亚烷基或者亚烯基相连。

[0398] 本申请所使用的术语“氰基”指-CN基团。

[0399] 本申请所使用的术语“硝基”指-NO₂基团。

[0400] 本申请所使用的术语“羟基”指OH基团。

[0401] 本申请所用的短语“可药用”是指这样的化合物、材料、组合物和/或者剂型,其在合理的医药判断范围内适用于与人类组织和动物组织接触而不会引起过度的毒性、刺激性、变态反应或者其它问题或者并发症,这与合理的益处/风险比相称。

[0402] 本申请所用的“可药用盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸加成盐或者碱加成盐来改性。可药用盐的实例包括但不限于碱性基团如胺的无机或者有机酸盐、酸性基团如羧酸的碱金属或者有机盐等。可药用盐包括母体化合物的常规无毒盐或者季铵盐,其例如由无毒的无机或者有机酸来制备。例如,这些常规无毒盐包括源于无机酸的盐,所述无机酸为例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氢磺酸、磷酸、硝酸等;及由有机酸制备的盐,所述有机酸为例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟马来酸、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、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸等。

[0403] 本发明可药用盐可通过常规化学方法由包含碱性或者酸性基团的母体化合物来合成。通常,这些盐可如下制备:在水或者有机溶剂或者二者的混合物中使这些化合物的游离酸形式或者游离碱形式与化学计量的合适的碱或者酸反应;通常,非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或者乙腈是优选的。合适的盐的列举请参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., p. 1418 (Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985), 在此将其所披露的内容引入作为参考。

[0404] 可在体内转化成生物活性剂(即式(I)化合物)的任何化合物都是本发明范围和构思内的前药。

[0405] 本申请所使用的术语“前药”包括酯类与碳酸酯类,其如下制备:使用本领域技术人员已知的操作,使式(I)化合物中的一个或者多个羟基与被烷基、烷氧基或者芳基取

代的酰化剂反应以生成乙酸酯、新戊酸酯、甲氧基甲酸酯 (methylcarbonate)、苯甲酸酯等。

[0406] 各种形式的前药在本领域中是众所周知的且请参见：

[0407] a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth, et al., Ch. 31, (Academic Press, 1996) ;

[0408] b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) ;

[0409] c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, eds. Ch. 5, pp. 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991) ; 及

[0410] d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003) ;

[0411] 在此将这些文献引入作为参考。

[0412] 此外, 式 (I) 化合物在其制备后优选经分离与纯化以得到这样的组合物, 其含有以重量计量等于或者大于 99% 的式 (I) 化合物 ("基本纯净" 的化合物 I), 其接着如本申请所描述的那样来使用或者配制。本申请也包括这些 "基本纯净" 的式 (I) 化合物。

[0413] 本申请包括本发明化合物的所有立体异构体, 无论是呈混合物形式还是呈纯净或者基本纯净的形式。本发明化合物可在任何碳原子 (包括 R 取代基中的任意一个碳原子) 处具有不对称中心, 和 / 或者显示出多晶型现象。因此, 式 (I) 化合物可按对映异构形式或者非对映异构形式或者其混合物形式存在。制备方法可使用外消旋体、对映异构体或者非对映异构体作为起始原料。当制备非对映异构产物或者对映异构产物时, 它们可通过常规方法例如色谱或者分级结晶来分离。

[0414] "稳定的化合物" 和 "稳定的结构" 意指这样的化合物, 其足够稳固从而经受得住从反应混合物到可用纯度的分离及到有效治疗剂的配制。本发明意在包括稳定的化合物。

[0415] "治疗有效量" 意在包括本发明化合物的单独量或者本发明化合物的组合量或者本发明化合物与其它活性成份的组合量, 所述量可有效抑制 MIP-1 α 或者可有效治疗或者预防炎性病症。

[0416] 本申请所使用的 "治疗" 涵盖在哺乳动物特别是人类中对疾病状态进行治疗, 并且包括 (a) 预防所述疾病状态在哺乳动物中发生, 特别是当所述哺乳动物易患所述疾病状态但尚未确诊患有所述疾病状态时 ; (b) 抑制所述疾病状态, 即阻止其发展 ; 和 / 或者 (c) 缓解所述疾病状态, 即令所述疾病状态消退。

[0417] 合成

[0418] 本发明化合物可按有机合成领域技术人员所公知的多种方法来制备。本发明化合物可使用下述方法连同合成有机化学领域所已知的合成方法或者本领域技术人员所明了的这些方法的变化形式来合成。优选的方法包括但不限于下述方法。在此将本申请所引用的所有文献完整引入作为参考。

[0419] 可使用此章节中所描述的反应与技术来制备本发明新颖化合物。反应在适于所用试剂与物质的溶剂中进行, 且适于所进行的转化。此外, 在对下文所述合成方法的说明中应该理解的是, 选择所提出的各种反应条件 (包括溶剂的选择、反应气氛的选择、反应温度的选择、实验持续时间的选择及后处理操作的选择), 从而使所述反应条件就所述反应而言为标准条件, 其可容易地被本领域技术人员所明了。有机合成领域技术人员应该理解的是, 存在于分子各个部分上的官能性必须与所提出的试剂和反应相容。对与反应条件相容

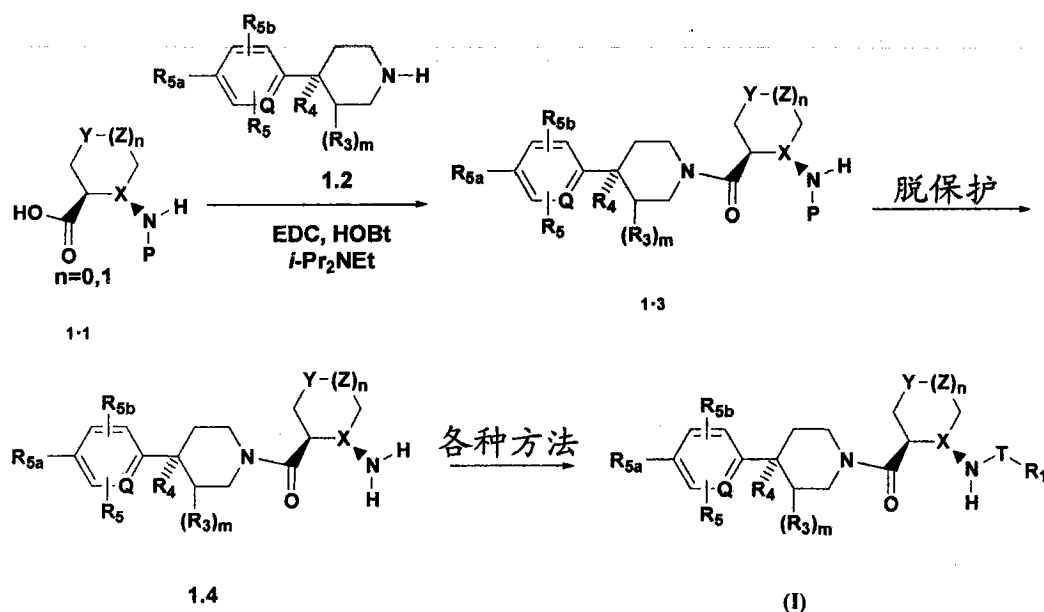
的取代基的这些限制可容易地被本领域技术人员所明了,由此必须使用替代的方法。这有时需要作出判断以改变合成步骤的顺序或者选择一种优于另一种方案的特定流程方案,从而得到期望的本发明化合物。也应该明了的是,在本领域中当设计任何合成途径时所要考虑的另一主要问题是合理地选择保护基以对存在于本发明所述化合物中的反应性官能团进行保护。就本领域技术人员而言,描述多种可选择的保护基的权威说明是 Greene 等人 (Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition (Wiley and Sons, 1999))。

[0420] 本发明化合物可按有机合成领域技术人员所公知的多种方法来制备。本发明化合物可使用下述方法连同合成有机化学领域所已知的合成方法或者本领域技术人员所明了的这些方法的变化形式来合成。优选的方法包括但不限于下述方法。在此将本申请所引用的所有文献完整引入作为参考。

[0421] 本发明趋化因子受体拮抗剂可如下由经保护的氨基酸衍生物 1.1 来制备:如方案 1 中所示,在标准酰胺键形成条件下使经保护的氨基酸衍生物 1.1 与哌啶 1.2 (请参见国际专利申请 WO 04/043965 中公开的合成方法) 偶联,从而得到 1.3。对氮进行脱保护,由此可得到胺 1.4,所述胺 1.4 可进一步与衍生试剂 (derivatizing reagent) 反应,从而得到 (I)。

[0422] 方案 1

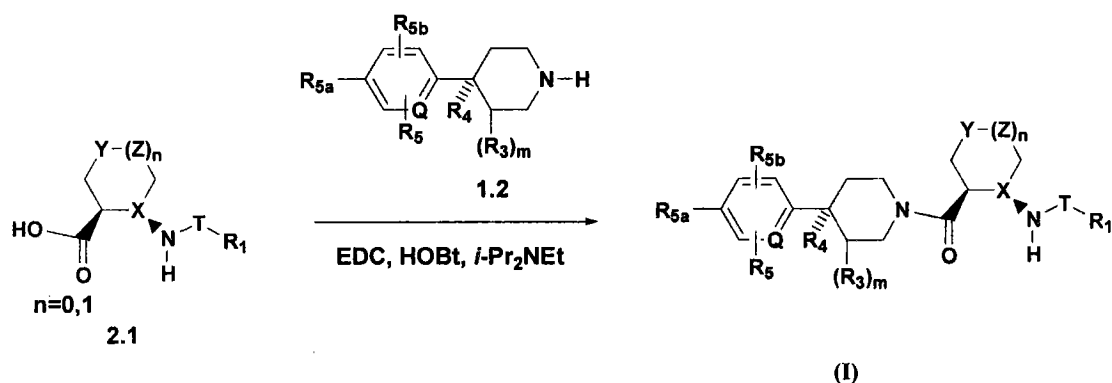
[0423]



[0424] 可选择地,本发明化合物可如方案 2 中所示来合成。在标准酰胺键形成条件下使经官能化的氨基酸衍生物 2.1 与哌啶 1.2 偶联,由此可得到化合物 I。

[0425] 方案 2

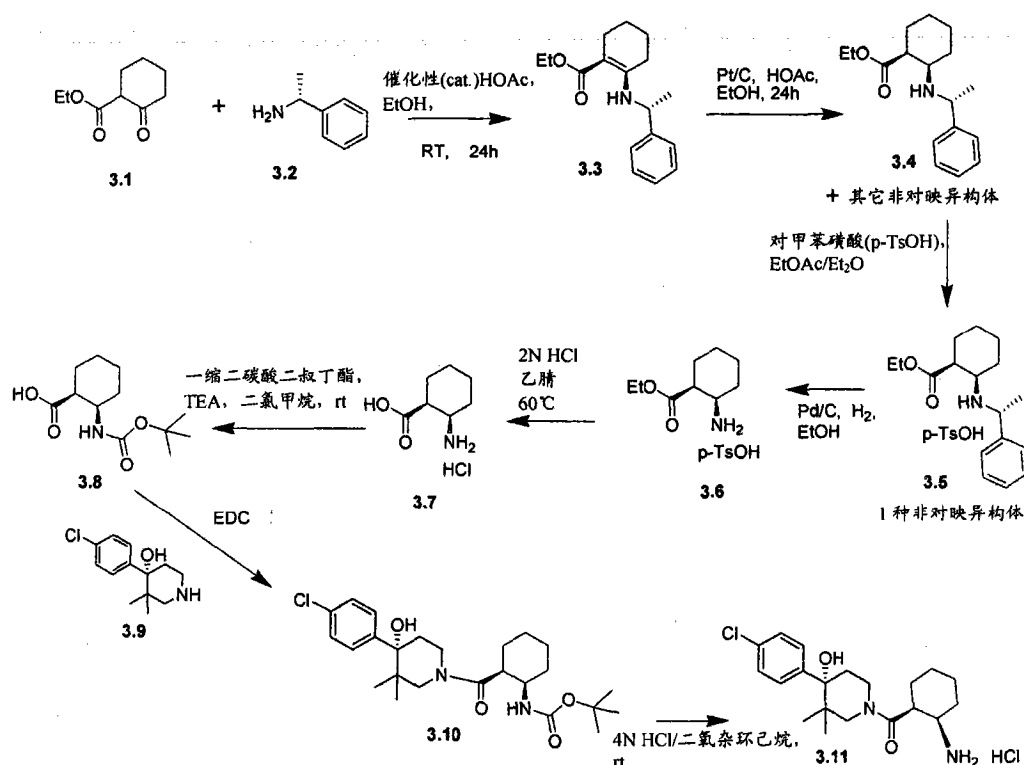
[0426]



[0427] 本申请范围内的由 W 表示的连接基 (linker) 可商购得到或者通过 Cimarelli, C. et al., J. Org. Chem. 1996, 61, 5557-5563 和 Hanselmann, R. et al., J. Org. Chem. 2003, 68, 8739-8741 中公开的方法及其变化形式来合成。例如, 环己基 β -氨基酸模板 (W 为 6 元环且 X、Y、Z₁ = CH₂) 可如方案 3 中所示来合成。可使酮基酯 3.1 与手性胺 3.2 缩合, 从而形成 3.3。用 STAB 还原或者如方案 3 中所示通过催化氢化来还原, 这可得到主要的氨基酯非对映异构体 3.4 连同少量次要的非对映异构体。用酸如甲苯磺酸结晶, 这可得到盐 3.5。对 α -甲基苄基进行氢解, 这可得到氨基酯 3.6。用 HCl 水解, 然后用 BOC (叔丁氧羰基) 保护, 并与哌啶 3.9 偶联, 这可得到 3.10。对 BOC 基团进行脱保护, 这可得到胺 3.11, 其可如方案 1 中所述来进一步衍生。

[0428] 方案 3

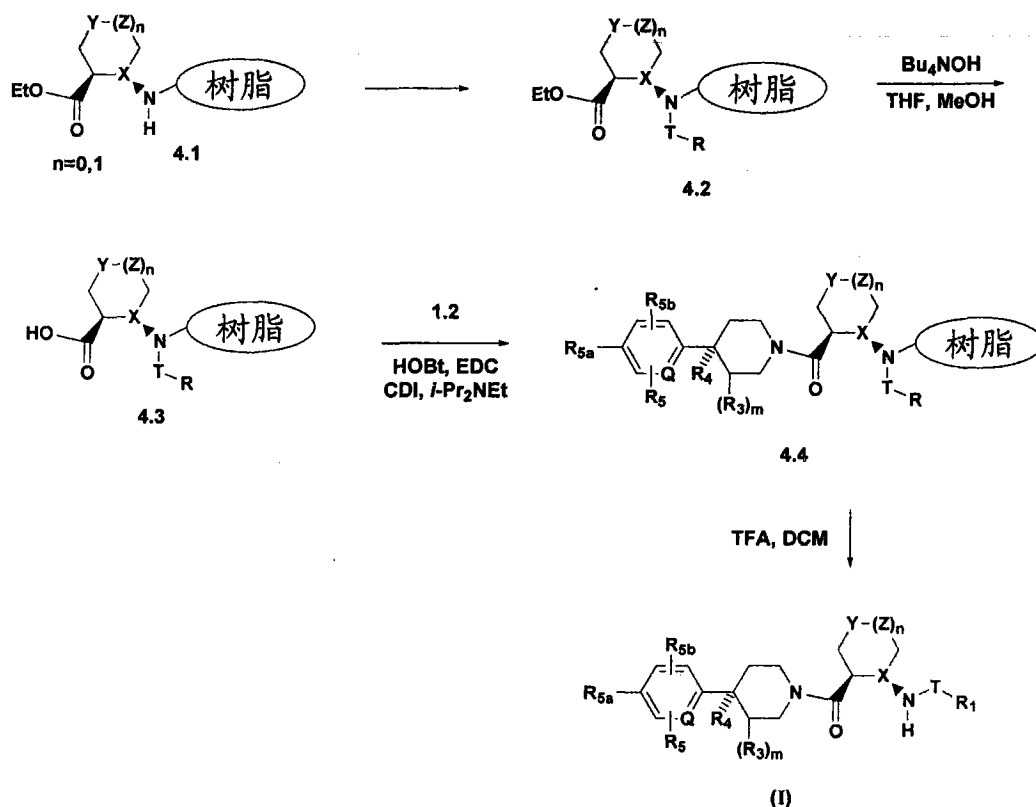
[0429]



[0430] 也可使用方案 4 中所概述的反应来进行树脂所承载的合成。使胺酯与经适当官能化的树脂偶联, 这可得到 4.1, 所述 4.1 在胺官能化后可形成 4.2。进行标准皂化反应, 这可得到经侧基酸 (pendant acid) 衍生的树脂 4.3。与胺 1.2 形成酰胺键, 这可得到类似物 4.4。使用酸来与树脂脱离, 这可由 4.4 得到哌啶 (I)。

[0431] 方案 4

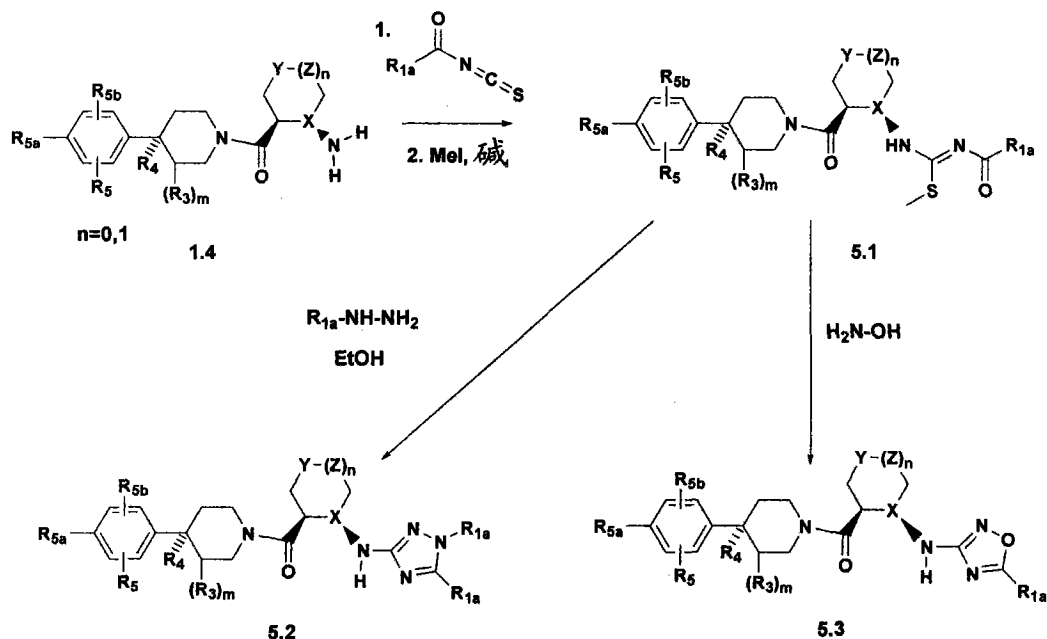
[0432]



[0433] 本发明化合物也可按照方案 5 中所概述的方法来制备。可使经适当官能化的胺 1.4 与异硫氰酸酯反应,接着在碱存在下用碘甲烷进行烷基化,从而得到 5.1。化合物 5.1 可进一步与例如肼或者羟胺衍生物反应,从而得到本发明取代的三唑或噁二唑。

[0434] 方案 5

[0435]

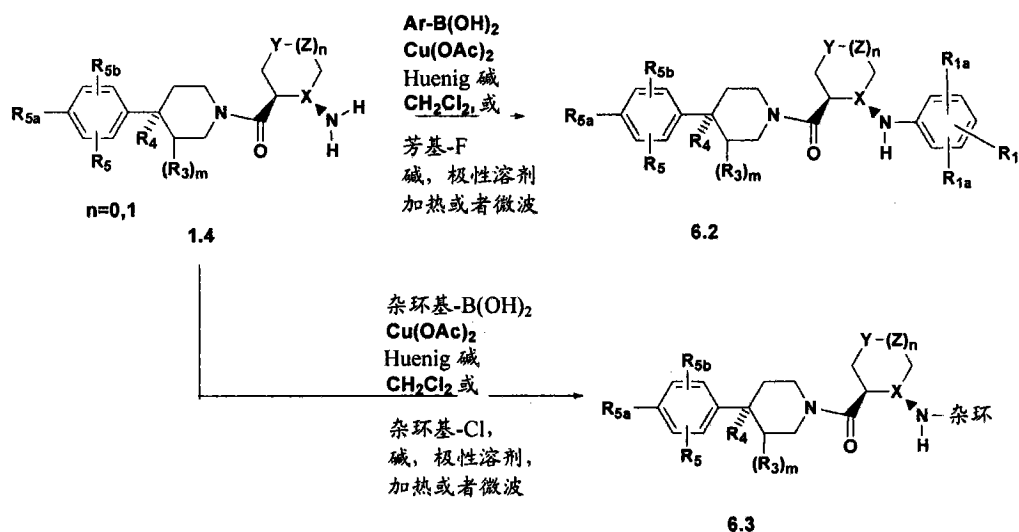


[0436] 此外,本发明化合物可如下制备:在催化剂存在下使胺 1.4 与合适的含有芳基

或者杂芳基的硼酸反应,从而得到经偶联的产物 6.2(方案 6)(有关 Chan-Lam 反应的综述请参见 Chan, D. M. T. et al., “Recent Advances in Copper-Promoted C-Heteroatom Bond Cross-Coupling Reactions with Boronic Acids and Derivatives” in Boronic Acids, Hall, D. G., ed., (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Weinheim, 2005). ISBN 3-527-30991-8)。其它对 N 进行芳基化或者对 N 进行杂芳基化的方法包括在钯催化剂存在下使胺和芳基碘(或者芳基溴)或者杂芳基碘(或者杂芳基溴)反应(请参见 Charles, M. D. et al., Org. Lett. 2005, 7(18), 3965-3968; Jiang, L. et al., “Palladium-catalyzed aromatic carbon-nitrogen bond formation” in Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions (2nd Edition) 2004, 2, 699-760; Anderson, K. W. et al., “Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Nonaflates”, J. Org. Chem. 2003, 68(25), 9563-9573; Kwong, F. Y. et al., Org. Lett. 2002, 5(6), 793-796; Wolfe, J. et al., J. Org. Chem. 1997, 62, 6066-6078; Wolfe, J. et al., J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7215-7216; 及其中的参考文献)。芳环和杂环上经活化的卤素可被胺 1.4 置换,从而分别得到 N 经芳基化/杂芳基化的产物 6.2 和 6.3。例如,在邻位或者对位具有硝基或者其它吸电子基团的氟苯基物质在极性溶剂如 DMF 或者 DMSO 中经历亲核芳族取代反应。取代于处在所邻杂原子 α -位的碳原子上的杂环卤素通常可在极性溶剂中通过加热或者在微波反应器中被胺置换。有关这些芳基/杂芳基置换反应的综述请参见 Dimethyl Sulfoxide (DMSO) Technical Bulletin, Crown Zellerbach Corporation, Chemical Products Division。

[0437] 方案 6

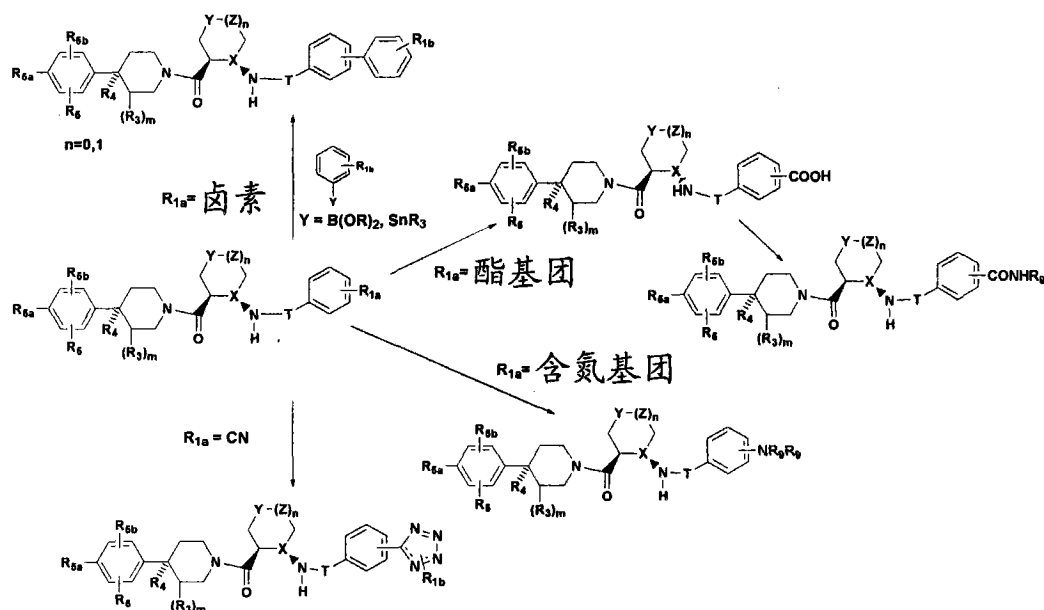
[0438]



[0439] 可选择地,本发明化合物可如方案 7 中所示来合成。在本领域技术人员已知的各种条件下使本发明化合物的经适当官能化的类似物进行反应,这可得到本发明其它化合物。应该理解的是,方案 7 中所示的实例就官能性在有机合成领域技术人员知识范围内可行的各种转化和互化而言仅是代表性的。例如应该理解的是,苯基硼酸或者苯基三烷基锡可用杂芳基或者经保护的杂芳基及可能的其它基团代替,且应该理解的是,苯基仅作为实例来使用。

[0440] 方案 7

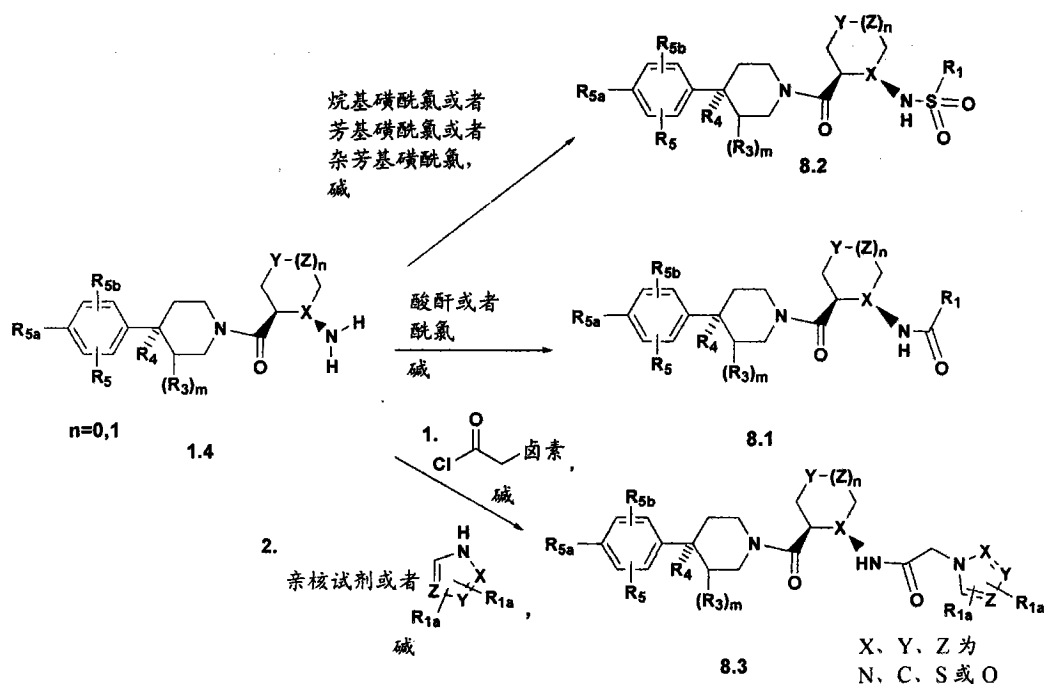
[0441]



[0442] 此外,可使化合物 1.4 与酸酐或者酰氯反应,从而得到酰胺 8.1 (方案 8)。还可使其与磺酰氯反应,从而得到磺酰胺 8.2。类似地,可使 1.4 与卤代乙酰卤如氯乙酰氯反应,接着与亲核试剂如杂环阴离子或者碱性杂环反应,从而得到取代的酰胺 8.3。还可进行反应且为本领域技术人员所熟悉的其它非杂环亲核试剂包括但不限于叠氮化物、氰基物质、 R_1-S- 物质、 R_1- 氨基物质等。这些亲核试剂中的一些可在本申请范围内通过本领域技术人员所熟悉的方法来进行进一步加工成其它官能团。

[0443] 方案 8

[0444]

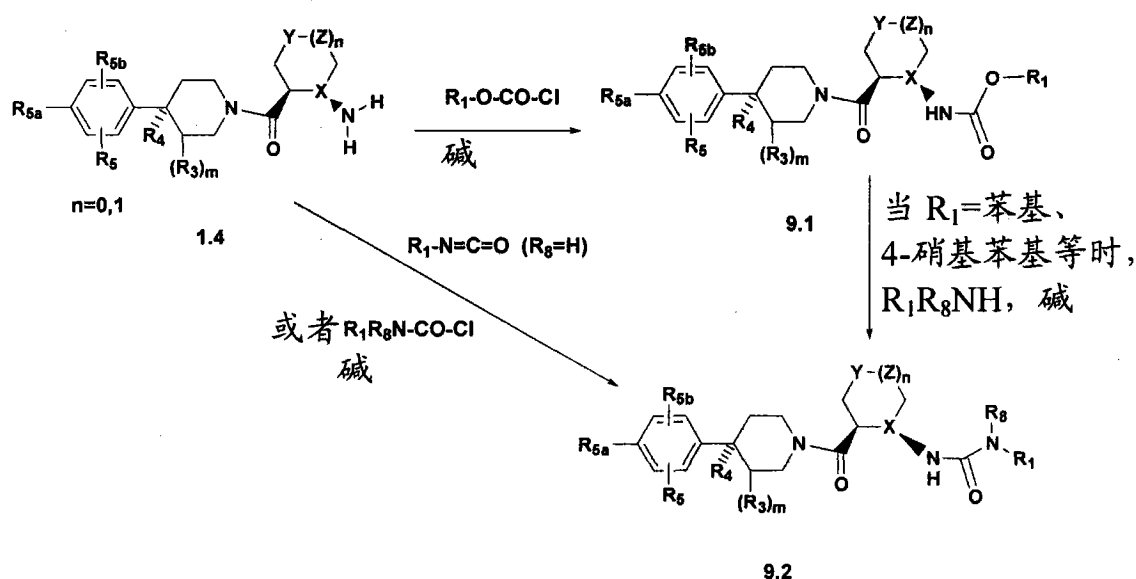


[0445] 方案 9 概述了合成 $T = -CO-O-$ (氨基甲酸酯) 和 $-CO-NR^8-$ (脲) 的方法。例如,可在碱如三乙胺或者许尼希碱 (Hunig's base) 存在下使胺 1.4 与氯甲酸酯在非质子性溶剂中反应,从而得到氨基甲酸酯 9.1。如果该氨基甲酸酯为氨基甲酸苯基酯或者氨基甲

酸 4- 硝基苯基酯或者氨基甲酸五氟苯基酯或者任何其它具有吸电子基团的氨基甲酸苯基酯,则所述氨基甲酸酯中的苯氧基可在室温至惰性溶剂的回流温度被胺置换,从而得到脲 9.2。类似地,可在惰性溶剂中使胺 1.4 与异氰酸酯反应,从而得到其中 $R_8 = H$ 的 9.2,或者可在惰性溶剂中在碱如三乙胺或者许尼希碱存在下使胺 1.4 与氨基酰氯反应,从而得到其中 $R_8 \neq H$ 的 9.2。此外,氰基胍 ($T = -(C = N-CN)NR_8-$) 可通过 K. S. Atwal 等人 (J. Med. Chem. 1998, 41, 217-275) 及其中所含文献的方法 (未示出) 来合成。方酸型电子等排体 (squaric acid-type isostere) 可通过 Poindexter, G. S. 等人 (Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 507-521) 的方法 (未示出) 来合成。

[0446] 方案 9

[0447]



[0448] 实施例

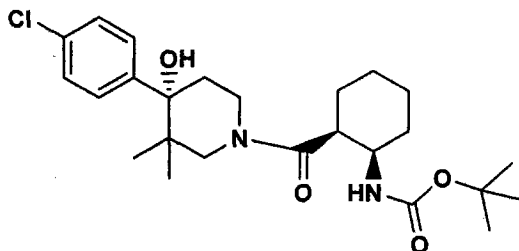
[0449] 实施例中所使用的缩写如下定义:“1×”为一次,“2×”为两次,“3×”为三次,“5×”为五次,“Boc”为叔丁基氧基羰基,“BOP”为苯并三唑-1-基-氧基-三(二甲基氨基)-磷六氟磷酸盐,“°C”为摄氏度,“psi”为磅/平方英寸,“Et₂O”为乙醚,“Cbz”为苄基氧基羰基,“CH₃MgBr”为甲基溴化镁,“DCM”为二氯甲烷,“DMF”为 N,N-二甲基甲酰胺,“DIPEA”为 N,N-二异丙基乙胺,“NaOH”为氢氧化钠,“EDC”为 N-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐,“MgSO₄”为硫酸镁,“Pt/C”为铂/碳,“Pd/C”为钯/碳,“EtOAc”为乙酸乙酯,“K₂HPO₄”为磷酸氢二钾,“eq”或者“equiv.”为当量,“aq.”为水溶液,“g”为克,“HOBt”为 1-羟基苯并三唑,“LC”为液相色谱,“mg”为毫克,“mL”为毫升,“μL”为微升,“h”为小时,“mmol”为毫摩尔,“M”为摩尔浓度,“N”为当量浓度,“HCl”为盐酸,“MeCN”为乙腈,“MeOH”为甲醇,“KOH”为氢氧化钾,“min”为分钟,“MS”为质谱,“rt.”或者“RT”为室温,“TFA”为三氟乙酸,“THF”为四氢呋喃,“LiOH”为氢氧化锂,“NaBH₄”为硼氢化钠,“Pd(OH)₂”为氢氧化钯,“HBr”为溴化氢,“NaNO₂”为亚硝酸钠,“p-TsOH”为对甲苯磺酸,“Pd(OAc)₂”为乙酸钯,“Pd₂(dba)₃”为三(二亚苄基丙酮)二钯(0),“S-Phos”为 2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯,“grad”为梯度,及“v/v”为体积比。“D”、“L”、“R”和“S”为本领域技术人员所熟悉的立体化学符号。化学名称使用 ChemDraw Ultra, 8.0.8 版来得到。当该程序未能就所涉及的确切结构给出名称时,使用该程序所使用的相同方法学来确定适当的名

称。

[0450] 实施例 1

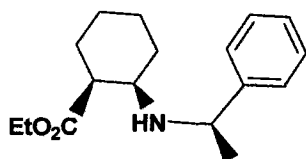
[0451] (1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环己基氨基甲酸叔丁酯

[0452]



[0453] 步骤 1 : (1S,2R)-2-((R)-1-苯基乙基氨基)环己基甲酸乙酯

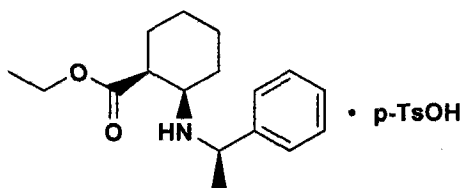
[0454]



[0455] 将 2-氧代环己基甲酸乙酯 (5.00mL, 31.3mmol, 1eq), R-(+)- α -甲基苄基胺 (4.77mL, 37.5mmol, 1.2eq), 冰乙酸 (0.054mL, 0.94mmol, 0.03eq) 和乙醇 (20mL) 混合并在室温搅拌 48 小时。在氮气下将全部内容物倒入含有 5% Pt/C (1.05) (其已预先用乙醇 (50mL) 小心润湿) 的烧瓶中。然后向其中加入冰乙酸 (4.5mL), 并在帕尔 (Parr) 摇动装置上将全部混合物在 55psi 氢化约 16 小时。混合物在氮气下用纤维玻璃滤纸 (fiberglass filter paper) 小心过滤。浓缩滤液并将剩余物溶于 EtOAc 中。混合物用 5% K_2HPO_4 (aq) 洗涤至 pH 为 8 (总计洗涤 3 次)。然后有机层用盐水 (1 $\times$) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 并真空除去溶剂。对所得剩余物进行硅胶快速色谱 (9 : 1 己烷 / EtOAc 至 7 : 3 己烷 / EtOAc)。收集馏分并浓缩溶剂, 得到 6.69 克澄清无色油状物。LCMS 显示出比例为 82 : 8 的两个峰。MS (ESI⁺) = 276.29/278.32 (M+H)⁺。

[0456] 步骤 2 : (1S,2R)-2-((R)-1-苯基乙基氨基)环己基甲酸乙酯对甲苯磺酸盐

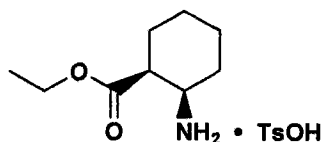
[0457]



[0458] 在 25 $^{\circ}C$ 和搅拌下将 (1S,2R)-2-(1-苯基乙基氨基)环己基甲酸乙酯 (6.50g, 23.60mmol) 溶于乙酸乙酯 (40mL) 中。向其中一次性加入对甲苯磺酸 (4.49g, 23.60mmol)。在 1 分钟内固体沉淀出来, 并在搅拌下加入 Et_2O (40mL) 以促进沉淀。将混合物搅拌 20 分钟。然后过滤固体并用 Et_2O (40mL) 洗涤, 然后在高真空下抽吸, 得到 (1S,2R)-2-(1-苯基乙基氨基)环己基甲酸乙酯对甲苯磺酸盐 (8.5g, 19.03mmol, 81% 收率), 其为白色蓬松固体。MS (ESI⁺) = 276.20 (M+H)⁺。

[0459] 步骤 3 : (1S,2R)-2-氨基环己基甲酸乙酯对甲苯磺酸盐

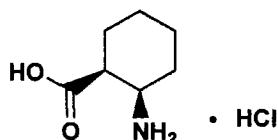
[0460]



[0461] 10 % Pd/C (Degussa, 50 % 湿含量 (50 % wet), 0.87g) 在氩气下用乙醇小心润湿, 然后加入 (1S,2R)-2-((R)-1-苯基乙基氨基) 环己基甲酸乙酯对甲苯磺酸盐 (8.7g, 19.4mmol) 于乙醇 (75mL) 中的溶液。然后在帕尔摇动装置中将混合物在 50psi 氢化 20 小时。在氩气下滤出催化剂。滤液再次接受氢化, 此次用 1.70 克 10 % Pd/C (Degussa, 50 % 湿含量)。6 小时后, 反应混合物用检测微小变化的 LCMS 进行分析。在氩气下反应混合物用纤维玻璃滤纸小心过滤。浓缩滤液, 得到无色油状物。油状物在 50mL 乙醇中再次接受 10 % Pd/C (Degussa, 50 % 湿含量, 1.70 克) 并在 50psi 氢化 20 小时。在氩气下反应混合物用纤维玻璃滤纸小心过滤。浓缩滤液, 得到 (1S,2R)-2-氨基环己基甲酸乙酯对甲苯磺酸盐 (5.4g, 15.7mmol, 81 % 收率), 其为无色油状物。MS (ESI⁺) = 172.16 (M+H)⁺。

[0462] 步骤 4 : (1S,2R)-2-氨基环己基甲酸 HCl 盐

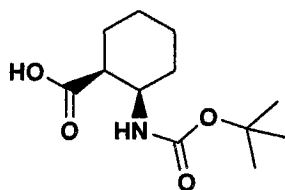
[0463]



[0464] 在室温和搅拌下将 (1S,2R)-2-氨基环己基甲酸乙酯对甲苯磺酸盐 (5.4g, 15.7mmol) 溶于乙腈 (10mL) 中, 然后加入 2N HCl (40mL, 80mmol)。然后将无色溶液温热至 60°C 并搅拌 20 小时。反应混合物用异丙醇浓缩 3 次。过滤收集沉淀的固体并用异丙醇洗涤。浓缩滤液以减小体积, 在此期间固体再次沉淀出来。过滤这些固体, 用异丙醇洗涤并干燥, 得到 (1S,2R)-2-氨基环己基甲酸 HCl 盐 (1.7g, 9.46mmol, 60.2 % 收率), 其为白色固体。MS (ESI⁺) = 144.10 (M+H)⁺。

[0465] 步骤 5 : (1S,2R)-2-((叔丁氧基羰基氨基) 环己基甲酸

[0466]



[0467] 在 5°C 和搅拌下将 (1S,2R)-2-氨基环己基甲酸 HCl 盐 (1.7g, 9.46mmol) 和三乙胺 (1.319mL, 9.46mmol) 混合于二氯甲烷 (20mL) 中, 接着加入 BOC-酸酐 (一缩二碳酸二叔丁酯) (2.197mL, 9.46mmol)。将混合物搅拌 3 小时。反应混合物通过用 1N HCl (2×) 洗涤来后处理。有机层用硫酸钠干燥并浓缩, 得到 (1S,2R)-2-((叔丁氧基羰基氨基) 环己基甲酸 (2.2g, 9.04mmol, 96 % 收率), 其为白色玻璃状物。MS (ESI⁺) = 188.11 (M+H-叔丁基)⁺。

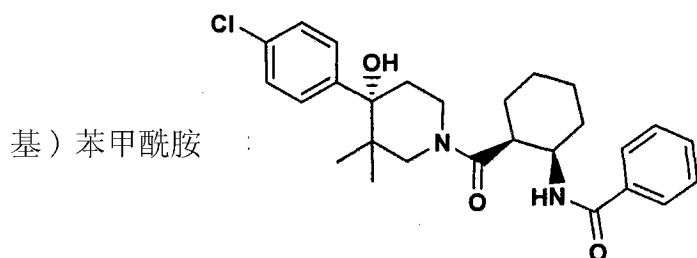
[0468] 步骤 6 : 实施例 1

[0469] 在 25°C 将 (S)-4-(4-氯苯基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇 (以与国际专利申请 W004/043965 中所述相似的方法来制备) (1.715g, 7.15mmol), (1S,2R)-2-((叔丁氧基羰基

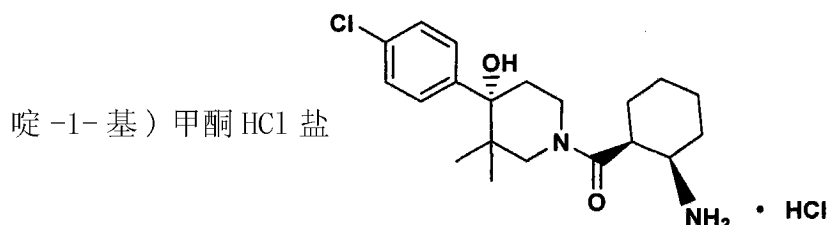
氨基) 环己基甲酸 (1.74g, 7.15mmol), HOBt (1.314g, 8.58mmol), EDC (1.645g, 8.58mmol) 和三乙胺 (1.994mL, 14.30mmol) 混合于二氯甲烷 (25mL) 中并搅拌 20 小时。反应混合物如下后处理: 加入二氯甲烷, 然后用饱和碳酸钠 (1×) 洗涤。二氯甲烷层用硫酸钠干燥并浓缩, 得到琥珀色油状物。琥珀色油状物通过制备性 LC 进行纯化, 即将粗物质 (在 10mL 二氯甲烷中) 加载在 330 克预装填硅胶柱上并历时 60 分钟从 100% 己烷洗脱至 100% EtOAc。收集较快洗脱的馏分, 得到实施例 1 (2.85g, 6.13mmol, 86%), 其为白色玻璃状物。MS (ESI⁺) = 465.23 (M+H)⁺。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 7.50-7.45 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.32-6.00 (m, 0.5H), 4.20-3.92 (m, 2H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.18-3.01 (m, 2H), 2.88-2.43 (m, 1H), 1.90-1.27 (m, 16H), 0.85-0.63 (m, 6H)。[LCMS 方法: 注入体积 = 10 μL; 初始 % B = 0; 最终 % B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 流速 = 5mL/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire S5C184.6×50mm (2 分钟梯度); 保留时间 = 2.07 分钟]。

[0470] 实施例 2

[0471] N-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环己基)苯甲酰胺



[0472] 步骤 1: ((1S,2R)-2-氨基环己基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮 HCl 盐



[0473] 在 25℃ 和搅拌下将 ((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环己基)氨基甲酸叔丁基酯 (2.8g, 6.02mmol) 溶于二氧杂环己烷 (10mL) 中, 然后加入 4N HCl/二氧杂环己烷 (7.53mL, 30.1mmol)。将混合物搅拌 3 小时。后处理如下进行: 用二氯甲烷浓缩反应混合物 (5×), 得到 ((1S,2R)-2-氨基环己基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮 HCl 盐 (2.40g, 5.98mmol, 99% 收率), 其为白色固体。MS (ESI⁺) = 365.27 (M+H-叔丁基)⁺。

[0474] 步骤 2: 实施例 2

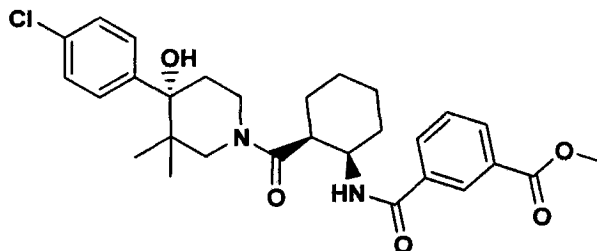
[0475] 在 25℃ 将 ((1S,2R)-2-氨基环己基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮 HCl 盐 (25mg, 0.062mmol), 苯甲酸 (7.61mg, 0.062mmol), HOBt (19.08mg, 0.125mmol), EDC (23.88mg, 0.125mmol) 和三乙胺 (0.043mL, 0.311mmol) 混合于二氯甲烷 (3mL) 中并搅拌 20 小时。反应混合物如下后处理: 加入二氯甲烷, 然后用饱和碳酸钠 (1×) 洗涤。二氯甲烷层用硫酸钠干燥并浓缩, 得到无色油状物。无色油状物通过制备性 HPLC/MS 纯化, 得到实施例 2 (20mg, 0.034mmol, 55.1% 收率), 其为白色固体。MS (ESI⁺) =

469.26 (M+H)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 7.79-7.75 (m, 2H), 7.58-7.44 (m, 4H), 7.38-7.22 (m, 3H), 4.55 (m, 0.5H), 4.39 (m, 0.5H), 4.19 (m, 0.5H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1.5H), 3.13-2.98 (m, 1H), 2.73 (m, 0.5H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.20 (m, 0.5H), 2.04 (m, 0.5H), 1.92 (m, 0.5H), 1.81-1.65 (m, 3.5H), 1.58-1.43 (m, 3.5H), 0.79 (s, 0.5×3H), 0.77 (s, 0.5×3H), 0.74 (s, 0.5×3H), 0.65 (s, 0.5×3H)。 [LCMS 方法: 注入体积 = 10 μL; 初始% B = 0; 最终% B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 流速 = 5ml/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire S5 C18 4.6×50mm (2 分钟梯度); 保留时间 = 2.01 分钟]。

[0476] 实施例 3

[0477] 3-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环己基氨基甲酰基)苯甲酸甲酯

[0478]

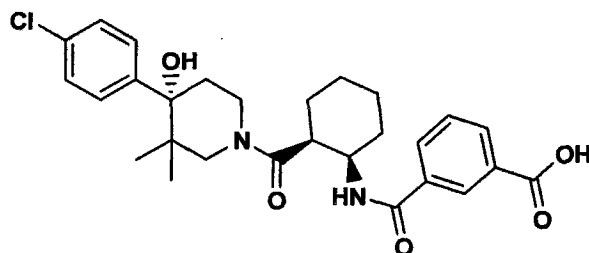


[0479] 在 25℃ 将 ((1S,2R)-2-氨基环己基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮 HCl 盐 (50mg, 0.125mmol), 3-(甲氧基羰基)苯甲酸 (22.44mg, 0.125mmol), HOBt (38.2mg, 0.249mmol), EDC (47.8mg, 0.249mmol) 和三乙胺 (0.087mL, 0.623mmol) 混合于二氯甲烷 (3mL) 中并搅拌 20 小时。反应混合物如下后处理: 加入二氯甲烷, 然后用饱和碳酸钠 (1×) 洗涤。二氯甲烷层用硫酸钠干燥并浓缩, 得到无色油状物。无色油状物通过硅胶 (3:1 至 1:1 己烷/EtOAc 至 100% EtOAc) 纯化, 得到实施例 3 (60mg, 0.114mmol, 91% 收率), 其为白色玻璃状物。MS (ESI⁺) = 525.55 (M+H)⁺。 ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 8.39 (s, 1H), 8.20 (d, 0.5H, J = 8.0Hz), 8.16 (d, 0.5H, J = 8.0Hz), 8.00 (d, 0.5H, J = 8.0Hz), 7.98 (d, 0.5H, J = 8.0Hz), 7.62 (约为三重峰 (app. t), 0.5H, J = 8.0Hz), 7.58 (约为三重峰, 0.5H, J = 8.0Hz), 7.48 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.23 (d, 1H, J = 8.0Hz), 4.56 (m, 0.5H), 4.42 (m, 0.5H), 4.20 (m, 0.5H), 4.08-3.90 (m, 1H), 3.96 (s, 0.5×3H), 3.94 (s, 0.5×3H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.74 (m, 0.5H), 2.50 (m, 1H), 2.20 (m, 0.5H), 2.06 (m, 1H), 1.90 (m, 0.5H), 1.82-1.66 (m, 3.5H), 1.66-1.43 (m, 3.5H), 0.78 (s, 0.5×3H), 0.77 (s, 0.5×3H), 0.74 (s, 0.5×3H), 0.65 (s, 0.5×3H)。 [LCMS 方法: 注入体积 = 10 μL; 初始% B = 0; 最终% B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 流速 = 5ml/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire S5C 18 4.6×50mm (2 分钟梯度); 保留时间 = 2.02 分钟]。

[0480] 实施例 4

[0481] 3-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环己基氨基甲酰基)苯甲酸

[0482]

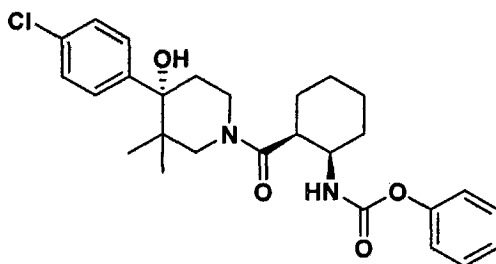


[0483] 在 25℃和搅拌下将 3-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环己基氨基甲酰基)苯甲酸甲酯(55mg,0.104mmol)溶于甲醇(3mL)中,然后向其中加入 1.000N NaOH(0.209mL,0.209mmol)。将混合物搅拌 20 小时,用水稀释,然后蒸发 MeOH。碱性含水混合物用 1N HCl 酸化至 pH = 3。将所得固体溶解并用二氯甲烷(2×)萃取。合并有机层,用硫酸钠干燥并浓缩,得到实施例 4(50mg,0.097mmol,93%收率),其为白色玻璃状物。MS(ESI⁺) = 513.17(M+H)⁺。1H NMR(CD₃OD,400MHz)(NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 8.39(m,1H),8.20(d,0.5H,J = 8.0Hz),8.16(d,0.5H,J = 8.0Hz),8.05(d,0.5H,J = 8.0Hz),8.03(d,0.5H,J = 8.0Hz),7.98(d,0.5H,J = 8.0Hz),7.96(d,0.5H,J = 8.0Hz),7.60(约为三重峰,0.5H,J = 8.0Hz),7.56(约为三重峰,0.5H,J = 8.0Hz),7.47(d,1H,J = 8.0Hz),7.35(d,1H,J = 8.0Hz),7.29(d,1H,J = 8.0Hz),7.23(d,1H,J = 8.0Hz),4.57(m,0.5H),4.42(m,0.5H),4.20(m,0.5H),4.04-3.96(m,1H),3.67-3.55(m,1H),3.46-3.34(m,2H),3.14-2.98(m,1H),2.73(m,0.5H),2.57-2.44(m,1H),2.26-2.15(m,0.5H),2.08-1.98(m,1H),1.98-1.85(m,0.5H),1.85-1.61(m,3.5H),1.61-1.41(m,3.5H),0.77(s,0.5×3H),0.76(s,0.5×3H),0.73(s,0.5×3H),0.65(s,0.5×3H)。[LCMS 方法:注入体积 = 10 μL;初始% B = 0;最终% B = 100;梯度时间 = 2 分钟;流速 = 5ml/分钟;波长 = 220nm;溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA;溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA;色谱柱 1 = Waters Sunfire S5C 184.6×50mm(2 分钟梯度);保留时间 = 2.06 分钟]。

[0484] 实施例 5

[0485] (1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环己基氨基甲酸苯酯

[0486]



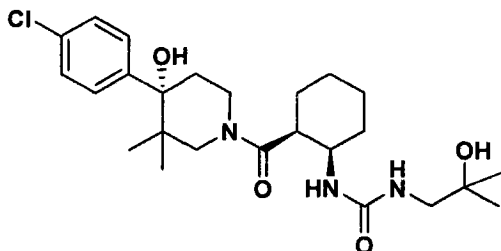
[0487] 在室温和搅拌下将 ((1S,2R)-2-氨基环己基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮 HCl 盐(250mg,0.623mmol)(如实施例 2 步骤 1 中所述)和三乙胺(0.174mL,1.246mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,然后冷却至 0℃。向其中滴加二氯甲烷和氯甲酸苯酯(98mg,0.623mmol)的溶液。将反应混合物搅拌 1 小时,然后加入 EtOAc。所得混合物用 1N HCl(1×)和饱和碳酸氢钠(1×)洗涤。有机层用硫酸钠干燥并浓缩,得到无色油状物。无色油状物通过硅胶(3 : 1 至 1 : 1 己烷/EtOAc 至 100% EtOAc)纯化,得

到实施例 5 (280mg, 0.577mmol, 93% 收率), 其为白色玻璃状物。MS (ESI⁺) = 485.15 (M+H)⁺。

[0488] 实施例 6

[0489] 1-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环己基)-3-(2-羟基-2-甲基丙基)脲

[0490]

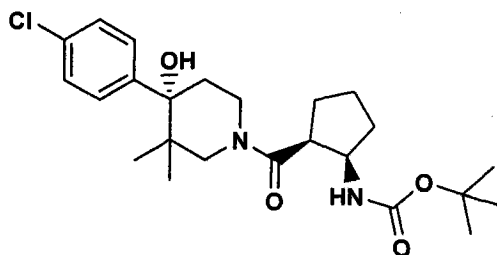


[0491] 在室温将实施例 5 (30mg, 0.062mmol), 1-氨基-2-甲基丙-2-醇 (5.51mg, 0.062mmol) 和三乙胺 (0.017mL, 0.124mmol) 混合于乙腈 (3mL) 中, 然后用微波在 150℃ 加热 30 分钟。蒸发溶剂。然后所得剩余物通过硅胶 (100% EtOAc 至 4:1 二氯甲烷/MeOH) 进行纯化, 得到实施例 6 (25mg, 0.052mmol, 84% 收率), 其为白色玻璃状物。MS (ESI⁺) = 480.18 (M+H)⁺。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 7.43-7.34 (m, 2H), 7.22 (d, 2H, J = 8.0Hz), 6.15-5.95 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 0.5H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1.5H), 3.66-3.44 (m, 1H), 3.15-3.02 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.64 (m, 0.5H), 2.47 (m, 0.5H), 2.15-2.05 (m, 0.5H), 1.80-1.69 (m, 1.5H), 1.69-1.30 (m, 7H), 1.07 (s, 6H), 0.76-0.62 (m, 6H)。[LCMS 方法: 注入体积 = 10 μL; 初始% B = 0; 最终% B = 100; 梯度时间 = 4 分钟; 流速 = 4mL/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire C18 4.6 × 50mm (4 分钟梯度); 保留时间 = 3.59 分钟]。

[0492] 实施例 7

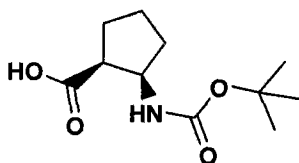
[0493] (1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环戊基氨基甲酸叔丁酯

[0494]



[0495] 步骤 1: (1S,2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)环戊基甲酸

[0496]



[0497] 在 25℃ 和搅拌下将 (1S,2R)-2-氨基环戊基甲酸 HCl 盐 (515mg, 3.11mmol) 溶于水 (5.00mL) 中, 然后加入 KOH (349mg, 6.22mmol)。接着加入 BOC-酸酐 (0.722mL, 3.11mmol)

于二氧杂环己烷 (5mL) 中的溶液, 并将反应混合物搅拌 20 小时。此后, 将反应混合物浓缩, 余下的水相用氯仿 (3×) 萃取。将氯仿萃取物合并, 用硫酸钠干燥并浓缩, 得到 (1S, 2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基) 环戊基甲酸 (550mg, 2.399mmol, 77% 收率), 其为粘稠无色油状物。MS(ESI⁺) = 230.30 (M+H)⁺。

[0498] 步骤 2: 实施例 7

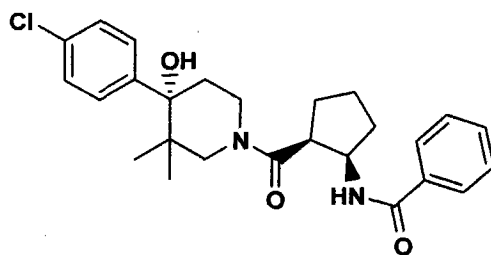
[0499] 在 25℃ 将 (S)-4-(4-氯苯基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇 (105mg, 0.436mmol), (1S, 2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基) 环戊基甲酸 (100mg, 0.436mmol), HOBT (134mg, 0.872mmol), EDC (167mg, 0.872mmol) 和三乙胺 (0.304mL, 2.181mmol) 混合于二氯甲烷 (15mL) 中并搅拌 20 小时。反应混合物如下后处理: 加入二氯甲烷, 然后用饱和碳酸钠 (1×) 洗涤。二氯甲烷层用硫酸钠干燥并浓缩, 得到无色油状物。无色油状物通过硅胶 (3:1 至 1:1 己烷/EtOAc 至 100% EtOAc) 纯化, 得到实施例 7 (44mg, 0.098mmol, 22.37% 收率), 其为白色玻璃状物。MS(ESI⁺) = 451.27 (M+H)⁺。¹H NMR(CD₃OD, 500MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 7.49-7.43(m, 2H), 7.32-7.25(m, 2H), 6.28(m, 1H), 4.55(m, 0.5H), 4.35(m, 0.5H), 4.24(m, 0.5H), 4.17(m, 0.5H), 4.10-3.99(m, 1.5), 3.67-3.32(m, 2H), 3.17-3.02(m, 1H), 2.80-2.66(m, 0.5H), 2.62-2.53(m, 0.5H), 2.15-1.90(m, 2H), 1.90-1.74(m, 2H), 1.74-1.47(m, 3.5H), 1.44(s, 0.5×9H), 1.43(s, 0.5×9H), 0.84-0.68(m, 6H)。[LCMS 方法: 注入体积 = 10 μL; 初始% B = 0; 最终% B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 流速 = 5ml/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; 溶剂

[0500] B = 90 % MeOH-10 % H₂O-0.1 % TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire S5C184.6×50mm(2 分钟梯度); 保留时间 = 2.03 分钟]。

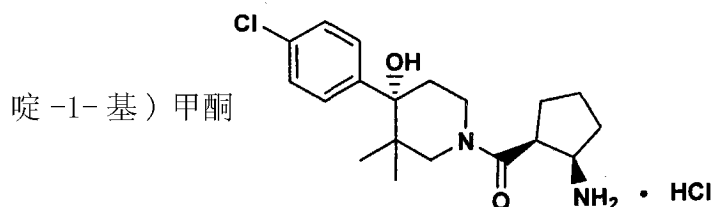
[0501] 实施例 8

[0502] N-((1R, 2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基) 环戊基) 苯甲酰胺

[0503]



[0504] 步骤 1: ((1S, 2R)-2-氨基环戊基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌



[0505] 在 25℃ 和搅拌下将 (1R, 2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基) 环戊基氨基甲酸叔丁酯 (180mg, 0.399mmol) 溶于二氧杂环己烷 (2mL) 中, 然后加入 4N HCl/二氧杂环己烷 (0.499mL, 1.996mmol), 并将所得混合物搅拌 3 小时。此后, 反应混合物用二氯甲烷浓缩 (5×), 得到 ((1S, 2R)-2-氨基环戊基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟

基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮 HCl 盐 (150mg, 0.387mmol, 97% 收率), 其为白色玻璃状物。MS (ESI⁺) = 351.21 (M+H)⁺。

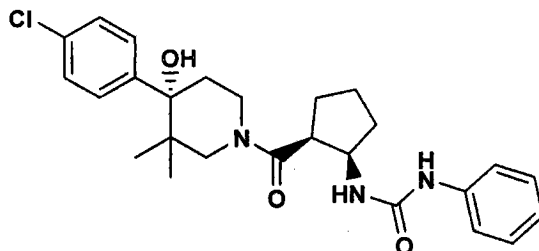
[0506] 步骤 2: 实施例 8

[0507] 在 25℃ 将 ((1S, 2R)-2-氨基环戊基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮 HCl 盐 (35mg, 0.090mmol), 苯甲酸 (11.03mg, 0.090mmol), HOBT (27.7mg, 0.181mmol), EDC (34.6mg, 0.181mmol) 和三乙胺 (0.063mL, 0.452mmol) 混合于二氯甲烷 (3mL) 中并搅拌 3 天。此后, 反应混合物如下后处理: 加入二氯甲烷, 然后用饱和碳酸钠洗涤 (1×)。二氯甲烷层用硫酸钠干燥并浓缩, 得到无色油状物。无色油状物通过制备性 HPLC/MS 纯化, 得到实施例 8 (22mg, 0.039mmol, 42.8% 收率), 其为白色固体。MS (ESI⁺) = 455.08 (M+H)⁺。¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 7.90 (d, 0.5H, J = 8.0Hz), 7.80 (d, 0.5H, J = 8.0Hz), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.58-7.40 (m, 4H), 7.35-7.22 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.84-4.48 (m, 1H), 4.13-3.98 (m, 1.5H), 3.63-3.50 (m, 3.5H), 3.17-2.97 (m, 0.5H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.70-2.37 (m, 1H), 2.26-2.01 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2.5H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 1H), 0.83-0.65 (m, 6H)。[LCMS 方法: 注入体积 = 10 μL; 初始 % B = 0; 最终 % B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 流速 = 5ml/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire S5C 184.6×50mm (2 分钟梯度); 保留时间 = 1.96 分钟]。

[0508] 实施例 9

[0509] 1-((1R, 2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环戊基)-3-苯基脲

[0510]

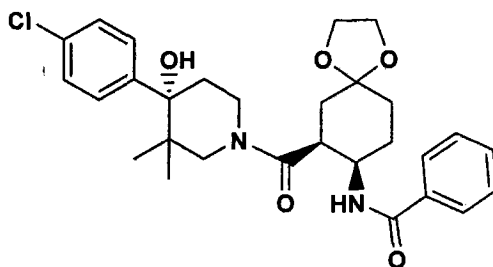


[0511] 在 25℃ 将 ((1S, 2R)-2-氨基环戊基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮 HCl 盐 (25mg, 0.065mmol) 搅拌于 THF (3mL) 中。向其中加入三乙胺 (0.018mL, 0.129mmol), 接着加入异氰酸苯酯 (7.05 μL, 0.065mmol)。将混合物搅拌 1 小时。然后将反应混合物浓缩并通过制备性 HPLC/MS 进行纯化, 得到实施例 9 (20mg, 0.034mmol, 53% 收率), 其为白色固体。MS (ESI⁺) = 470.26 (M+H)⁺。¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 7.37 (d, 1H, J = 8Hz), 7.28-7.09 (m, 7H), 6.92-6.84 (m, 1H), 4.47 (m, 0.5H), 4.37 (m, 1H), 4.23 (m, 0.5H), 3.97 (m, 1.5H), 3.54-3.33 (m, 2.5H), 3.09-2.91 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.98-1.71 (m, 4H), 1.66-1.48 (m, 2H), 1.46-1.33 (m, 1H), 0.71-0.63 (m, 6H)。[LCMS 方法: 注入体积 = 10 μL; 初始 % B = 0; 最终 % B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 流速 = 5ml/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire S5 C184.6×50mm (2 分钟梯度); 保留时间 = 1.96 分钟]。

[0512] 实施例 10

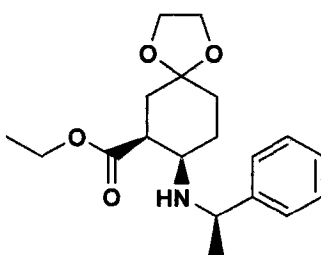
[0513] N-((7S,8R)-7-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)苯甲酰胺

[0514]



[0515] 步骤 1 : (7S,8R)-8-((R)-1-苯基乙基氨基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸乙酯

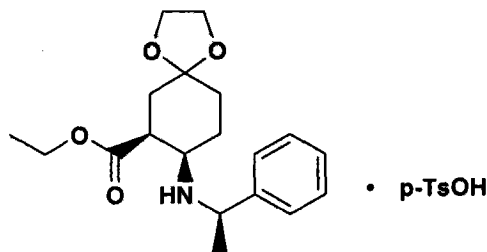
[0516]



[0517] 5% Pt/C(Sigma-Aldrich 目录号 #205931) (0.80g, 30.2mmol) 在氩气下用乙醇小心润湿。向其中加入乙酸 (5.30mL, 93mmol), 然后加入 (R)-8-(1-苯基乙基氨基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-7-甲酸乙酯 (以与国际专利申请 W02005/048932 中所述相似的方法来制备) (10.0g, 30.2mmol) 于乙醇 (50mL) 中的溶液。然后在帕尔摇动装置中在 50psi 和搅拌下将反应混合物氢化约 16 小时。在氩气下小心过滤催化剂并浓缩滤液, 得到琥珀色油状物。将油状物溶于 EtOAc 中, 然后用 5% Na₂HPO₄ 洗涤至 pH = 8-9 (洗涤 5 次)。EtOAc 层用硫酸钠干燥并浓缩, 得到 (7S,8R)-8-((R)-1-苯基乙基氨基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸乙酯 (5.40g, 16.2mmol, 54% 收率), 其为琥珀色油状物。MS (ESI⁺) = 334.25 (M+H)⁺。

[0518] 步骤 2 : (7S,8R)-8-((R)-1-苯基乙基氨基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸乙酯对甲苯磺酸盐

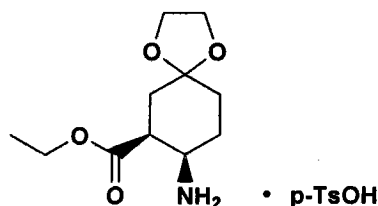
[0519]



[0520] 在 25℃ 和搅拌下将 (7S,8R)-8-((R)-1-苯基乙基氨基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸乙酯 (7.80g, 23.39mmol) 溶于乙酸乙酯 (40mL) 中。然后加入 Et₂O (40mL), 接着一次性加入对甲苯磺酸一水合物 (4.45g, 23.39mmol)。几乎立即发生沉淀。将混合物搅拌 1/2 小时, 此后过滤收集沉淀物。固体用 Et₂O 洗涤并在高真空下干燥, 得到 (7S,8R)-8-((R)-1-苯基乙基氨基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸乙酯对甲苯磺酸盐

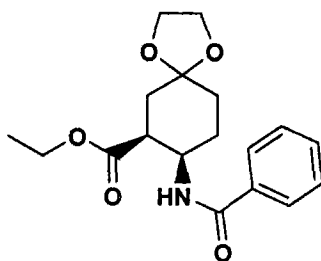
(10.3g, 20.37mmol, 87% 收率), 其为灰白色固体。MS(ESI^+) = 334.30 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺。

[0521] 步骤 3: (7S,8R)-8-氨基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸乙酯对甲苯磺酸盐
[0522]



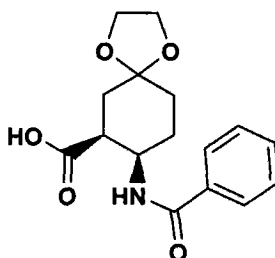
[0523] 10% Pd/C (Degussa, 50% 湿含量, 1.0g, 9.40mmol) 在氩气下用乙醇小心润湿, 然后加入 (7S,8R)-8-((R)-1-苯基乙基氨基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸乙酯对甲苯磺酸盐 (10.3g, 20.37mmol) 于乙醇 (75mL) 中的溶液。然后在帕尔摇动装置中将混合物在 50psi 氢化约 16 小时。在氩气下反应混合物用纤维玻璃滤纸小心过滤。浓缩滤液, 得到 (7S,8R)-8-氨基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸乙酯对甲苯磺酸盐 (8.10g, 20.18mmol, 99% 收率), 其为粘性白色玻璃状物。MS(ESI^+) = 230.12 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺。

[0524] 步骤 4: (7S,8R)-8-苯甲酰氨基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸乙酯
[0525]



[0526] 在 25℃ 将 (7S,8R)-8-氨基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸乙酯对甲苯磺酸盐 (1.0g, 2.491mmol), 苯甲酸 (0.304g, 2.491mmol), HOBt (0.458g, 2.99mmol), EDC (0.573g, 2.99mmol) 和三乙胺 (0.694mL, 4.98mmol) 混合于乙腈 (20mL) 中并搅拌 20 小时。浓缩乙腈, 得到浅色油状物。将油状物溶于二氯甲烷中并用饱和碳酸钠洗涤 (1×)。二氯甲烷层用硫酸钠干燥并浓缩, 得到无色油状物。无色油状物通过硅胶 (3:1 至 1:1 己烷/EtOAc 至 100% EtOAc) 纯化, 得到 (7S,8R)-8-苯甲酰氨基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸乙酯 (740mg, 2.22mmol, 99% 收率)。MS(ESI^+) = 334.25 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺。

[0527] 步骤 5: (7S,8R)-8-苯甲酰氨基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸
[0528]



[0529] 在 25℃ 和搅拌下将 (7S,8R)-8-苯甲酰氨基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸乙酯 (740mg, 2.22mmol) 溶于 THF (10mL) 中。然后向其中加入 0.5N LiOH (8.88mL, 4.44mmol), 并将混合物搅拌 3 小时。反应混合物如下后处理: 加入水, 然后真空除去 THF。余下的碱性含水混合物然后用 1N HCl 酸化至 pH = 3。含水混合物用二氯甲烷 (2×) 萃取。合并二氯

甲烷萃取物,用硫酸钠干燥并浓缩,得到 (7S,8R)-8- 苯甲酰氨基 -1,4- 二氧杂螺 [4.5] 癸烷 -7- 甲酸 (678mg, 2.22mmol, 100% 收率), 其为白色玻璃状物。MS (ESI⁺) = 306.19 (M+H)⁺。

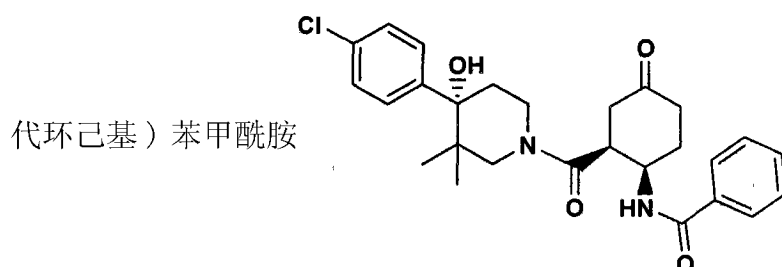
[0530] 步骤 6 : 实施例 10

[0531] 在 25 °C 将 (S)-4-(4- 氯苯基)-3,3- 二甲基哌啶 -4- 醇 (25mg, 0.104mmol), (7S,8R)-8- 苯甲酰氨基 -1,4- 二氧杂螺 [4.5] 癸烷 -7- 甲酸 (31.8mg, 0.104mmol), HOBT (19.16mg, 0.125mmol), EDC (23.99mg, 0.125mmol) 和三乙胺 (0.029mL, 0.209mmol) 混合于二氯甲烷 (3mL) 中并搅拌 20 小时。反应混合物如下后处理: 加入二氯甲烷, 然后用饱和碳酸钠 (1×) 洗涤。二氯甲烷层用硫酸钠干燥并浓缩, 得到无色油状物。无色油状物通过硅胶 (3 : 1 至 1 : 1 己烷/EtOAc 至 100% EtOAc 至 9 : 1 二氯甲烷/ 甲醇) 进行纯化, 得到实施例 10 (28mg, 0.053mmol, 51% 收率), 其为白色固体。MS (ESI⁺) = 527.17 (M+H)⁺。¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 7.81 (d, 0.5H, J = 8.0Hz), 7.74 (d, 1.5H, J = 8.0Hz), 7.60-7.40 (m, 5H), 7.33-7.25 (m, 2H), 4.62-4.55 (m, 0.5H), 4.55-4.47 (m, 0.5H), 4.34-4.27 (m, 0.5H), 4.07-3.91 (m, 7H), 3.78-3.67 (m, 0.5H), 3.67-3.58 (m, 0.5H), 3.54-3.38 (m, 1.5H), 3.16-2.98 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 0.5H), 2.62-2.50 (m, 0.5H), 2.40-2.19 (m, 1.5H), 2.11-1.97 (m, 1.5H), 1.97-1.44 (m, 5H), 0.86-0.71 (m, 6H)。[LCMS 方法: 注入体积 = 10 μL; 初始 % B = 0; 最终 % B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 流速 = 5ml/ 分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; 溶剂

[0532] B = 90 % MeOH-10 % H₂O-0.1 % TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire S5 C18 4.6×50mm (2 分钟梯度); 保留时间 = 1.93 分钟]。

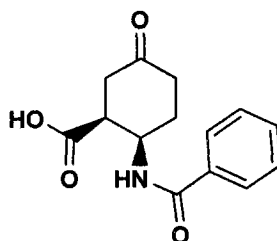
[0533] 实施例 11

[0534] N-((1R,2S)-2-((S)-4-(4- 氯苯基)-4- 羟基 -3,3- 二甲基哌啶 -1- 羰基)-4- 氧



[0535] 步骤 1 : (1S,2R)-2- 苯甲酰氨基 -5- 氧代环己基甲酸

[0536]



[0537] 在 25 °C 和搅拌下将 (7S,8R)-8- 苯甲酰氨基 -1,4- 二氧杂螺 [4.5] 癸烷 -7- 甲酸 (750mg, 2.456mmol) 溶于乙腈 (10mL) 中。然后向其中加入 1N HCl (12.28mL, 12.28mmol), 并将反应混合物在 25 °C 搅拌约 16 小时。将反应混合物浓缩以除去乙腈。白色固体沉淀出来, 并加入乙酸乙酯和 THF 以溶解固体。所得混合物用水 (3×) 洗涤。有机层用硫酸钠干燥并浓缩, 得到 (1S,2R)-2- 苯甲酰氨基 -5- 氧代环己基甲酸 (430mg, 1.646mmol, 67.0% 收

率), 其为白色固体。MS(ESI^+) = 262.11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0538] 步骤2: 实施例 11

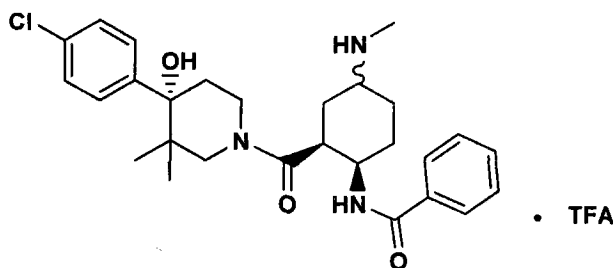
[0539] 在 25℃ 将 (S)-4-(4-氯苯基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇 (262mg, 1.091mmol), (1S, 2R)-2-苯甲酰氨基-5-氧代环己基甲酸 (285mg, 1.091mmol), HOBt (200mg, 1.309mmol), EDC (251mg, 1.309mmol) 和三乙胺 (0.304mL, 2.182mmol) 混合于二氯甲烷 (3mL) 中并搅拌 3 小时。此后, 反应混合物如下后处理: 加入二氯甲烷, 然后用饱和碳酸钠洗涤 (1×)。二氯甲烷层用硫酸钠干燥并浓缩, 得到灰白色玻璃状物。灰白色玻璃状物通过硅胶 (1 : 1 己烷/EtOAc 至 100% EtOAc) 进行纯化, 得到实施例 11 (430mg, 0.89mmol, 82% 收率), 其为白色固体。MS(ESI^+) = 483.15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 7.84(d, 2H, J = 8.0Hz), 7.59-7.39(m, 6H), 7.39-7.30(m, 1H), 7.27(d, 2H, J = 8.0Hz), 4.70-4.60(m, 1H), 4.21-4.14(m, 1H), 4.06-3.98(m, 1H), 3.94-3.85(m, 1H), 3.58-3.34(m, 1H), 3.11-3.04(m, 1H), 2.75-2.60(m, 2H), 2.60-2.49(m, 3H), 2.41-2.31(m, 0.5H), 2.10-2.01(m, 0.5H), 1.51-1.36(m, 1H), 1.28-1.20(m, 0.5H), 0.75(s, 3H), 0.72(s, 3H)。[LCMS 方法: 注入体积 = 10 μL ; 初始% B = 0; 最终% B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 流速 = 5ml/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA; 溶剂

[0540] B = 90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire S5 C18 4.6×50mm (2 分钟梯度); 保留时间 = 1.76 分钟]。

[0541] 实施例 12

[0542] N-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)-4-(甲基氨基)环己基)苯甲酰胺 TFA 盐

[0543]



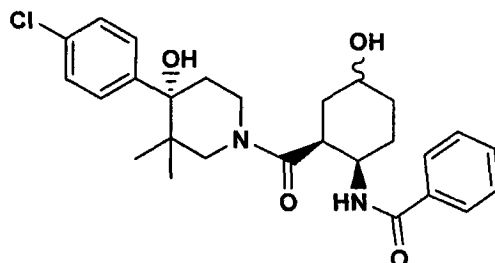
[0544] 在 25℃ 和搅拌下将 N-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)-4-氧代环己基)苯甲酰胺 (30mg, 0.062mmol) 溶于二氯甲烷 (3mL) 中, 然后向其中加入 2.0M 甲基胺 (monomethylamine)/THF (0.155mL, 0.311mmol)。将混合物搅拌 3 小时。向其中加入粉末状 4Å 分子筛和 2.0M 甲基胺/THF (0.155mL, 0.311mmol) 并在密封瓶中搅拌约 16 小时。然后加入三乙氧基硼氢化钠 (19.75mg, 0.093mmol), 并将内容物再搅拌 20 小时。产物通过制备性 HPLC/MS 进行纯化, 得到实施例 12 (7.0mg, 0.011mmol, 18% 收率)。MS(ESI^+) = 498.17 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 7.75-7.65(m, 2H), 7.52-7.31(m, 6H), 7.23-7.10(m, 2H), 4.39-4.34(m, 0.5H), 4.04-3.88(m, 1H), 3.54-3.37(m, 1H), 3.30-3.23(m, 3H), 3.05-2.90(m, 2H), 2.66-2.56(m, 4H), 2.11-1.99(m, 1H), 1.79-1.64(m, 0.5H), 1.48-1.28(m, 1H), 0.68-0.64(m, 6H)。[LCMS 方法: 注入体积 = 10 μL ; 初始% B = 0; 最终% B = 100; 梯度时间 = 4 分钟; 流速 = 4ml/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH-10%

H₂O-0.1% TFA ; 色谱柱 1 = Waters Sunfire C18 4.6×50mm (4 分钟梯度) ; 保留时间 = 3.59 分钟]。

[0545] 实施例 13

[0546] N-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)-4-羟基环己基)苯甲酰胺

[0547]

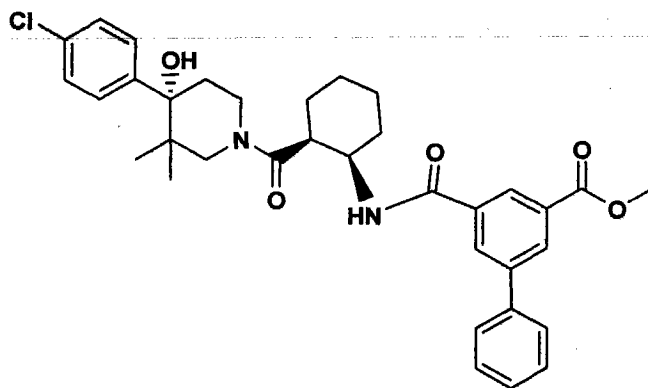


[0548] 在 25 °C 和搅拌下将 N-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)-4-氧代环己基)苯甲酰胺 (30mg, 0.062mmol) 溶于 MeOH (2mL) 中, 然后加入 NaBH₄ (2.350mg, 0.062mmol)。将混合物搅拌 20 小时。真空除去 MeOH, 然后加入 1N HCl。含水混合物用二氯甲烷 (2×) 萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥并浓缩, 得到实施例 13 (28mg, 0.058mmol, 93% 收率), 其为白色固体。MS (ESI⁺) = 485.33 (M+H)⁺。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 8.10-7.89 (m, 1H), 7.89-7.68 (m, 2H), 7.64-7.39 (m, 5H), 7.39-7.22 (m, 2H), 4.60-4.37 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 0.5H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.83-3.43 (m, 3H), 3.18-2.99 (m, 1H), 2.81-2.67 (m, 1H), 2.62-2.44 (m, 0.5H), 2.42-2.30 (m, 0.5H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.04-1.38 (m, 5.5H), 1.33-1.05 (m, 1H), 0.90-0.65 (m, 6H)。[LCMS 方法: 注入体积 = 10 μL; 初始 % B = 0; 最终 % B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 流速 = 4ml/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire C18 4.6×50mm (4 分钟梯度); 保留时间 = 2.08 分钟]。

[0549] 实施例 14

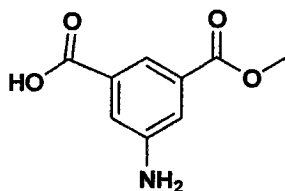
[0550] 5-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环己基氨甲酰基)联苯-3-甲酸甲酯

[0551]



[0552] 步骤 1: 3-氨基-5-(甲氧基羰基)苯甲酸的制备

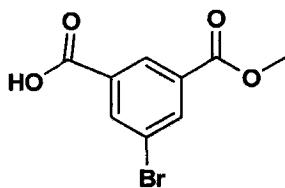
[0553]



[0554] 20% Pd(OH)₂ (0.50g) 在氩气下用甲醇 (5mL) 小心润湿, 然后加入 3-(甲氧基羰基)-5-硝基苯甲酸 (5.00g, 22.2mmol) 于甲醇 (20mL) 中的溶液。然后在帕尔摇动装置上将混合物在 50psi 氢化 5 小时。在氩气下反应混合物用纤维玻璃滤纸小心过滤。浓缩滤液, 得到产物 3-氨基-5-(甲氧基羰基)苯甲酸 (4.0g, 20.5mmol, 92% 收率), 其为灰白色固体。MS 实测值: (M-H)⁺ = 194。

[0555] 步骤 2: 3-溴-5-(甲氧基羰基)苯甲酸的制备

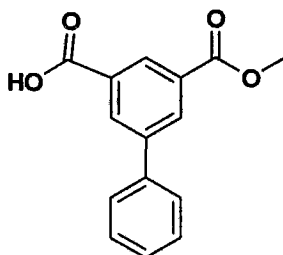
[0556]



[0557] 在室温将 3-氨基-5-(甲氧基羰基)苯甲酸 (1.0g, 5.12mmol, 1eq.) 溶于 15% HBr (22.5mL) 中, 然后在搅拌下冷却至 0℃。通过加料漏斗缓慢加入 2.5M NaNO₂ 水溶液 (2.3mL, 5.64mmol, 1.1eq.) 以生成重氮盐。在另一烧瓶中, 将 CuBr 部分溶于 15% HBr (9mL) 中并在搅拌下冷却至 0℃, 接着向其中加入上述重氮盐溶液。观察到轻微放热。将反应混合物在室温搅拌 30 分钟, 然后在 70℃ 小心加热 1 小时。反应混合物如下后处理: 滤出不溶物, 其为粗产物。将固体溶于水/EtOAc 中并分离各层。水层用 EtOAc 再次萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥并浓缩, 得到灰白色固体。产物通过硅胶 (1:1 己烷/EtOAc 至 100% EtOAc 至 4:1 二氯甲烷/MeOH) 进行纯化, 得到 3-溴-5-(甲氧基羰基)苯甲酸 (0.90g, 3.47mmol, 68% 收率), 其为白色固体。MS 实测值: (M-H)⁺ = 257/259。

[0558] 步骤 3: 5-(甲氧基羰基)联苯-3-甲酸的制备

[0559]



[0560] 在室温和搅拌下将 3-溴-5-(甲氧基羰基)苯甲酸 (100mg, 0.386mmol, 1 当量), 苯基硼酸 (47mg, 0.386mmol, 1 当量) 和 Pd(OAc)₂ (3mg, 0.0012mmol, 0.03 当量) 混合于 DMF (2mL) 中, 接着加入 1.5M 碳酸铯 (0.77mL, 1.16mmol, 3 当量)。将混合物在 40℃ 加热 3 小时。反应混合物如下后处理: 加入水并用 1N HCl 调节 pH 至 3。水层用 EtOAc/THF 萃取 (3×)。合并有机层, 用硫酸钠干燥并浓缩, 得到 140mg 灰白色固体。产物通过硅胶 (3:1 至 1:1 己烷/EtOAc 至 100% EtOAc) 进行纯化, 得到 5-(甲氧基羰基)联苯-3-甲酸 (40mg, 0.156mmol, 40% 收率), 其为白色固体。MS 实测值: (M-H)⁺ = 255。

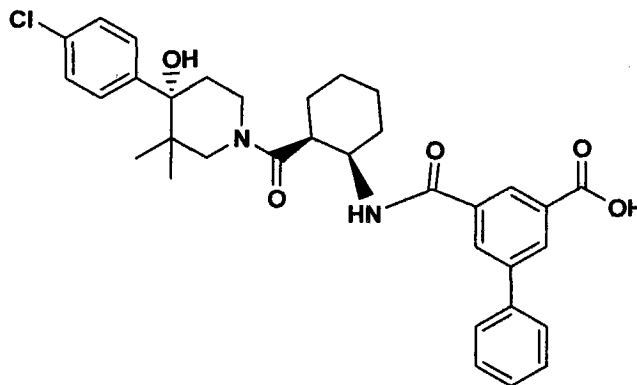
[0561] 步骤 4: 实施例 14

[0562] 在 25℃将 ((1S,2R)-2-氨基环己基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮 HCl 盐 (50mg, 0.125mmol), 5-(甲氧基羰基)联苯-3-甲酸 (31.9mg, 0.125mmol), HOBT (22.89mg, 0.149mmol), EDC (28.7mg, 0.149mmol) 和三乙胺 (0.035mL, 0.249mmol) 混合于二氯甲烷 (3mL) 中并搅拌 20 小时。反应混合物如下后处理: 加入二氯甲烷, 然后用饱和碳酸钠洗涤 (1×)。二氯甲烷层用硫酸钠干燥并浓缩, 得到无色油状物。无色油状物通过硅胶 (3 : 1 至 1 : 1 己烷 /EtOAc 至 100% EtOAc) 纯化, 得到实施例 14 (48mg, 0.080mmol, 63.9% 收率), 其为白色玻璃状物。MS (ESI⁺) = 603.38 (M+H)⁺。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 8.22 (s, 1H), 7.93-7.82 (m, 1H), 7.76 (约为三重峰, 1H, J = 8Hz), 7.48 (d, 2H, J = 8.0Hz), 7.36 (d, 2H, J = 8.0Hz), 7.30 (d, 2H, J = 8.0Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.0Hz), 4.62-4.53 (m, 0.5H), 4.49-4.40 (m, 0.5H), 4.26-4.16 (m, 0.5H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.97 (s, 0.5×3H), 3.95 (s, 0.5×3H), 3.70-3.52 (m, 1H), 3.50-3.34 (m, 1H), 3.16-2.97 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 0.5H), 2.58-2.40 (m, 1H), 2.33-2.01 (m, 0.5H), 1.98-1.86 (m, 0.5H), 1.86-1.61 (m, 4H), 1.61-1.37 (m, 6H), 1.33-1.15 (m, 2H), 0.79 (s, 0.5×3H), 0.77 (s, 0.5×3H), 0.74 (s, 0.5×3H), 0.66 (s, 0.5×3H)。[LCMS 方法: 注入体积 = 10 μL; 初始 % B = 0; 最终 % B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 流速 = 4ml/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire C 18 4.6×50mm (4 分钟梯度); 保留时间 = 2.46 分钟]。

[0563] 实施例 15

[0564] 5-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环己基氨基甲酰基)联苯-3-甲酸的制备

[0565]



[0566] 在 25℃和搅拌下将实施例 14 溶于甲醇 (3mL) 中, 然后加入 1.000N NaOH (0.133mL, 0.133mmol)。将混合物搅拌 20 小时。此后, 反应混合物如下后处理: 加入水, 然后真空除去 MeOH。碱性含水混合物用 1N HCl 酸化至 pH = 3。将所得沉淀的固体溶于二氯甲烷中, 并分离水层和有机层。水层用二氯甲烷再萃取 1 次。合并有机层, 用硫酸钠干燥并浓缩, 得到实施例 15 (35mg, 0.059mmol, 90% 收率), 其为白色固体。MS (ESI⁺) = 589.29 (M+H)⁺。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 8.14 (t, 2H, J = 8Hz), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.94-7.64 (m, 4H), 7.64-7.54 (m, 1H), 7.47 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.15 (d, 1H, J = 8.0Hz), 4.60-4.54 (m, 0.5H), 4.50-4.40 (m, 0.5H), 4.27-4.17 (m, 0.5H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 1.5H), 3.50-3.34 (m, 1H), 3.16-2.97 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 0.5H), 2.58-2.30 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 0.5H),

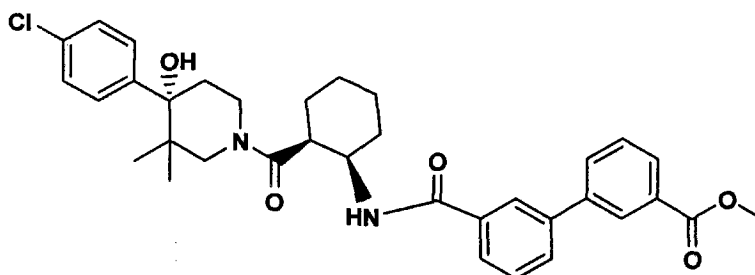
2.12-2.00 (m, 0.5H), 1.86-1.64 (m, 3.5H), 1.64-1.33 (m, 3.5H), 1.35-1.24 (m, 1H), 0.77 (约为单峰 (app. s), 3H), 0.74 (s, 0.5×3H), 0.64 (s, 0.5×3H)。[LCMS 方法: 注入体积 = 10 μ L; 初始% B = 0; 最终% B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 流速 = 4ml/分钟; 波长 = 220; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; 溶剂

[0567] B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire C18 4.6×50mm (4 分钟梯度); 保留时间 = 2.45 分钟]。

[0568] 实施例 16

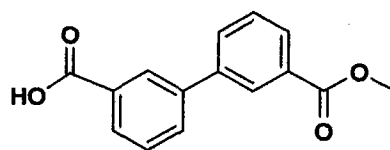
[0569] 3'-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环己基氨基甲酰基)联苯-3-甲酸甲酯的制备

[0570]



[0571] 步骤 1: 3'-((甲氧基羰基)联苯-3-甲酸的制备

[0572]



[0573] 在室温和搅拌下将 3-碘苯甲酸 (1.0g, 4.03mmol, 1 当量), 3-(甲氧基羰基)苯基硼酸 (0.73g, 4.03mmol, 1 当量) 和 Pd(OAc)₂ (27mg, 0.12mmol, 0.03 当量) 混合于 DMF (10mL) 中, 接着加入 1.5M 碳酸铯 (8.06mL, 1.16mmol, 3 当量)。将混合物在 40℃ 加热 4 小时。此后, 反应混合物如下后处理: 加入水并用 1N HCl 调节 pH 至 3。含水混合物用 EtOAc/THF 萃取 (3×)。有机层用水洗涤 (3×)。有机层用硫酸钠干燥并浓缩, 得到灰白色固体。将固体搅拌于己烷 (10mL) 中, 过滤并在高真空下干燥, 得到 3'-((甲氧基羰基)联苯-3-甲酸 (860mg, 3.36mmol, 83% 收率), 其为白色固体。MS (ESI⁺) = 257.23 (M+H)⁺。

[0574] 步骤 2: 实施例 16

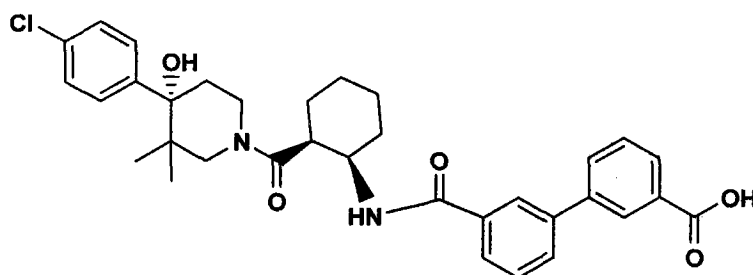
[0575] 在 25℃ 将 ((1S,2R)-2-氨基环己基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮 HCl 盐 (50mg, 0.125mmol), 3'-((甲氧基羰基)联苯-3-甲酸 (31.9mg, 0.125mmol); HOBT (22.89mg, 0.149mmol), EDC (28.7mg, 0.149mmol) 和三乙胺 (0.035mL, 0.249mmol) 混合于二氯甲烷 (3mL) 中并搅拌 20 小时。此后, 反应混合物如下后处理: 加入二氯甲烷, 然后用饱和碳酸钠洗涤 (1×)。二氯甲烷层用硫酸钠干燥并浓缩, 得到无色油状物。油状物通过硅胶 (3 : 1 至 1 : 1 己烷/EtOAc 至 100% EtOAc) 进行纯化, 得到实施例 16 (60mg, 0.099mmol, 80% 收率), 其为白色固体。MS (ESI⁺) = 603.33 (M+H)⁺。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 8.36 (s, 0.5H), 8.32 (s, 0.5H), 8.15-7.75 (m, 5H), 7.67-7.54 (m, 2H), 7.47 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.14 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.09 (d, 1H, J = 8.0Hz), 4.62-4.53 (m, 0.5H), 4.50-4.41 (m, 0.5H),

4.27-4.17 (m, 0.5H), 4.14-3.98 (m, 1H), 3.94 (s, 1.5H), 3.92 (s, 1.5H), 3.71-3.53 (m, 1H), 3.48-3.33 (m, 1.5H), 3.16-2.96 (m, 1H), 2.73 (m, 0.5H), 2.58-2.44 (m, 0.5H), 2.35 (m, 0.5H), 2.26-2.16 (m, 0.5H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.98-1.65 (m, 4H), 1.65-1.33 (m, 4H), 0.77 (约为单峰, 3H), 0.75 (s, 0.5×3H), 0.63 (s, 0.5×3H)。[LCMS 方法: 注入体积 = 10 μL; 初始% B = 0; 最终% B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 流速 = 4ml/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire C 184.6×50mm(4 分钟梯度); 保留时间 = 2.45 分钟]。

[0576] 实施例 17

[0577] 3'-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环己基氨基甲酰基)联苯-3-甲酸的制备

[0578]

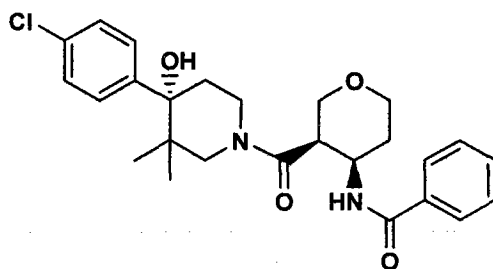


[0579] 在 25℃ 和搅拌下将实施例 16 (55mg, 0.091mmol) 溶于甲醇 (3mL) 中, 然后加入 1.000N NaOH (0.182mL, 0.182mmol)。将混合物搅拌 20 小时。此后, 反应混合物如下后处理: 加入水, 然后真空除去 MeOH。碱性含水混合物用 1N HCl 酸化至 pH = 3。将沉淀的固体溶于二氯甲烷中并分离水层和有机层。水层用二氯甲烷再萃取 1 次。合并有机层, 干燥 (硫酸钠) 并浓缩, 得到实施例 17 (45mg, 0.076mmol, 84% 收率), 其为白色固体。MS (ESI⁺) = 589.36 (M+H)⁺。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 8.38 (s, 0.5H), 8.33 (s, 0.5H), 8.17-7.74 (m, 6H), 7.67-7.54 (m, 2H), 7.47 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.0 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.19 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.13 (d, 1H, J = 8.0Hz), 4.62-4.54 (m, 0.5H), 4.50-4.41 (m, 0.5H), 4.27-4.17 (m, 0.5H), 4.09-3.97 (m, 1H), 3.68-3.54 (m, 1H), 3.49-3.33 (m, 2H), 3.12-2.98 (m, 1H), 2.74 (m, 0.5H), 2.56-2.45 (m, 0.5H), 2.36 (m, 0.5H), 2.26-2.16 (m, 0.5H), 2.13-2.01 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 0.5H), 1.87-1.64 (m, 3.5H), 1.64-1.33 (m, 3.5H), 0.76 (约为单峰, 3H), 0.74 (s, 0.5×3H), 0.62 (s, 0.5×3H)。[LCMS 方法: 注入体积 = 10 μL; 初始% B = 0; 最终% B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 流速 = 4ml/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire C18 4.6×50mm(4 分钟梯度); 保留时间 = 2.34 分钟]。

[0580] 实施例 18

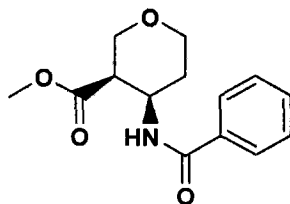
[0581] N-((3R,4R)-3-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺和 N-((3S,4S)-3-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺的混合物

[0582]



[0583] 步骤 1 : (3R,4R)-4- 苯甲酰氨基四氢 -2H- 吡喃 -3- 甲酸甲酯和 (3S,4S)-4- 苯甲酰氨基四氢 -2H- 吡喃 -3- 甲酸甲酯的混合物的制备

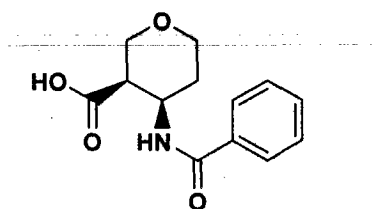
[0584]



[0585] 在 25℃ 将 (3S,4S)-4- 氨基四氢 -2H- 吡喃 -3- 甲酸甲酯 HBr 盐和 (3R,4R)-4- 氨基四氢 -2H- 吡喃 -3- 甲酸甲酯 HBr 盐 (以与国际专利申请 WO 2003/024899 中所述相似的方法来制备) (500mg, 2.083mmol), 苯甲酸 (254mg, 2.083mmol), HOBT (383mg, 2.499mmol), EDC (479mg, 2.499mmol) 和三乙胺 (0.581mL, 4.17mmol) 混合于二氯甲烷 (10mL) 中并搅拌 20 小时。此后, 反应混合物如下后处理 : 加入二氯甲烷, 然后混合物用饱和碳酸钠洗涤 (1×)。二氯甲烷层用硫酸钠干燥并浓缩, 得到灰白色固体。灰白色固体通过硅胶 (3 : 1 至 1 : 1 己烷 /EtOAc 至 100% EtOAc) 进行纯化, 得到 (3R,4R)-4- 苯甲酰氨基四氢 -2H- 吡喃 -3- 甲酸甲酯和 (3S,4S)-4- 苯甲酰氨基四氢 -2H- 吡喃 -3- 甲酸甲酯的混合物 (500mg, 1.899mmol, 91% 收率), 其为白色固体。MS (ESI⁺) = 264.24 (M+H)⁺。

[0586] 步骤 2 : (3S,4S)-4- 苯甲酰氨基四氢 -2H- 吡喃 -3- 甲酸和 (3R,4R)-4- 苯甲酰氨基四氢 -2H- 吡喃 -3- 甲酸的制备

[0587]



[0588] 在 25℃ 将 (3R,4R)-4- 苯甲酰氨基四氢 -2H- 吡喃 -3- 甲酸甲酯和 (3S,4S)-4- 苯甲酰氨基四氢 -2H- 吡喃 -3- 甲酸甲酯的混合物 (500mg, 1.899mmol) 溶于四氢呋喃 (10mL) 中, 并向其中加入 0.5N LiOH (7.60mL, 3.80mmol)。加完后, 将反应混合物搅拌 20 小时。此后, 反应混合物如下后处理 : 加入水, 然后真空除去 THF。碱性含水混合物用 1N HCl 酸化至 pH = 3。将所得固体溶解并用二氯甲烷萃取两次。合并有机层, 用硫酸钠干燥并浓缩, 得到油性白色固体。将固体搅拌于 Et₂O 中, 过滤, 并在高真空下干燥, 得到 (3S,4S)-4- 苯甲酰氨基四氢 -2H- 吡喃 -3- 甲酸和 (3R,4R)-4- 苯甲酰氨基四氢 -2H- 吡喃 -3- 甲酸 (350mg, 1.404mmol, 73.9% 收率), 其为白色固体。MS (ESI⁺) = 250.23 (M+H)⁺。

[0589] 步骤 3 : 实施例 18

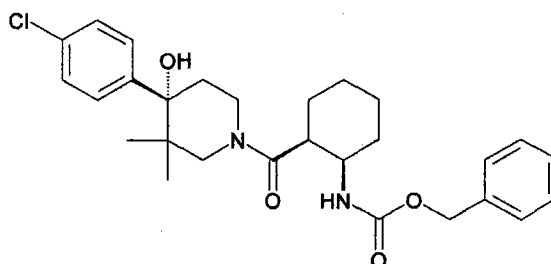
[0590] 在 25℃ 将 (S)-4-(4- 氯苯基)-3,3- 二甲基哌啶 -4- 醇 (25mg, 0.104mmol), (3R,

4R)-4-苯甲酰氨基四氢-2H-吡喃-3-甲酸和 (3S,4S)-4-苯甲酰氨基四氢-2H-吡喃-3-甲酸的混合物 (26.0mg, 0.104mmol), HOBT (19.16mg, 0.125mmol), EDC (23.99mg, 0.125mmol) 和三乙胺 (0.029mL, 0.209mmol) 混合于二氯甲烷 (3mL) 中, 并搅拌 4 天。此后, 反应混合物如下后处理: 加入二氯甲烷, 然后用饱和碳酸钠洗涤 (1×)。二氯甲烷层用硫酸钠干燥并浓缩, 得到无色油状物。无色油状物通过制备性 HPLC 纯化, 得到实施例 18 (34mg, 0.058mmol, 55.7% 收率), 其为白色固体。MS (ESI⁺) = 471.09 (M+H)⁺。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 7.79 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.76 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.62-7.43 (m, 4H), 7.38-7.23 (m, 3H), 4.65-4.53 (m, 1H), 4.42-4.34 (m, 0.5H), 4.19-4.10 (m, 0.5H), 4.10-3.89 (m, 2.5H), 3.89-3.82 (m, 0.5H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 1.5H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.11 (m, 0.5H), 3.01 (d, 0.5H, J = 8Hz), 2.76 (m, 0.5H), 2.66-2.54 (m, 0.5H), 2.54-2.41 (m, 0.5H), 2.26-2.14 (m, 0.5H), 2.00-1.85 (m, 0.5H), 1.82-1.72 (m, 0.5H), 1.58-1.43 (m, 1H), 0.79 (s, 0.5×3H), 0.77 (s, 0.5×3H), 0.75 (s, 0.5×3H), 0.65 (s, 0.5×3H)。[LCMS 方法: 注入体积 = 10 μL; 初始 % B = 0; 最终 % B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 流速 = 4mL/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire C18 4.6×50mm (4 分钟梯度); 保留时间 = 2.12 分钟]。

[0591] 实施例 19

[0592] (1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环己基氨基甲酸苄酯

[0593]

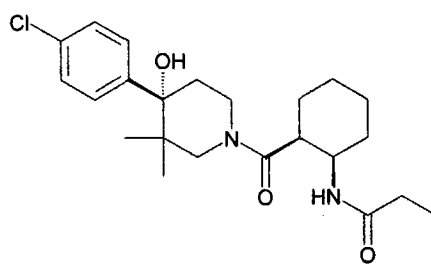


[0594] 将 ((1S,2R)-2-氨基环己基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮 HCl 盐 (20mg, 0.05mmol) 以 THF 溶液的形式加到含有氯甲酸苄酯 (18mg, 0.11mmol) 的容器中。向该混合物中加入 THF (250 μL) 和 50 μL N', N'-二异丙基乙胺。加完后, 将反应混合物摇动 20 小时, 然后无需后处理即通过制备性 HPLC/MS 进行纯化, 得到实施例 19 (27mg, 0.05mmol, 100% 收率)。MS (ESI⁺) = 499.13 (M+H)⁺。

[0595] 实施例 20

[0596] N-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环己基)丙酰胺

[0597]

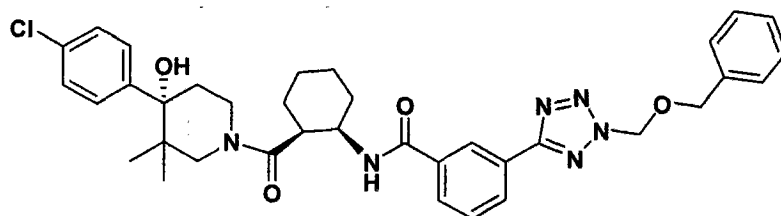


[0598] 在 25℃ 将 ((1S, 2R)-2-氨基环己基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基) 甲酮 HCl 盐 (16mg, 0.04mmol), 丙酸 (41mg, 0.55mmol), HOBT (6.8mg, 0.05mmol), EDC (6.8mg, 0.05mmol) 和 N', N'-二异丙基乙胺 (0.035mL, 0.2mmol) 混合于 DMF (0.6mL) 中。将反应混合物摇动 20 小时, 然后无需后处理即通过制备性 HPLC/MS 纯化, 得到实施例 20 (10.6mg, 0.025mmol, 63% 收率)。MS (ESI⁺) = 421.08 (M+H)⁺。

[0599] 实施例 21

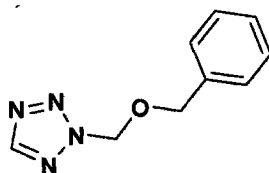
[0600] 3-(2-(苄基氧基甲基)-2H-四唑-5-基)-N-((1R, 2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环己基)苯甲酰胺

[0601]



[0602] 步骤 1 : 2-(苄基氧基甲基)-2H-四唑

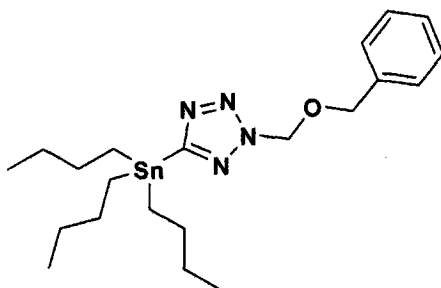
[0603]



[0604] 1H-四唑 (2.0g, 28.5mmol) 和碳酸钾 (5.9g, 42.7mmol) 于 DMF (30mL) 中的混悬液用苄基氯甲基醚 (5.36g, 34.2mmol) 处理, 并将反应混合物搅拌 4 小时。此后, 反应混合物通过 LC/MS 进行分析, 其表明反应不完全。因此, 反应混合物用苄基氯甲基醚 (0.5g, 3.19mmol) 处理, 并再搅拌约 16 小时。此后, 将混合物过滤, 并真空浓缩滤液, 得到剩余物。剩余物用乙醚 (200mL) 稀释, 用水 (50mL) 洗涤五次, 用盐水洗涤一次, 用硫酸钠干燥, 然后真空浓缩。所得剩余物通过 6×20mm 硅胶柱 (先后用 20% 乙酸乙酯/己烷和 30% 乙酸乙酯/己烷洗脱) 进行纯化, 得到 2-(苄基氧基甲基)-2H-四唑 (2.39g, 44% 收率) 和 1-(苄基氧基甲基)-2H-四唑 (2.56g, 47% 收率)。

[0605] 步骤 2 : 2-(苄基氧基甲基)-5-(三丁基甲锡烷基)-2H-四唑

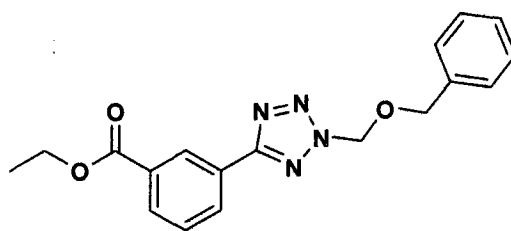
[0606]



[0607] 在经火焰干燥的三颈烧瓶中将 2-(苄基氧基甲基)-2H-四唑 (2.01g, 10.57mmol) 和四甲基乙二胺 (3.16mL, 21.4mmol) 于乙醚 (30mL) 中的溶液冷却至 -78°C 。达到规定温度后,混合物通过滴加正丁基锂 (浓度为 1.6M 的己烷溶液, 7.3mL, 11.62mmol) 来处理,这使溶液颜色变成深红色。加完后,将混合物搅拌 10 分钟,然后通过套管转移到已预先冷却至 -78°C 的三丁基氯化锡 (2.9mL, 10.57mmol) 于乙醚 (20mL) 中的溶液中。转移完成后,将反应混合物搅拌 45 分钟,然后用饱和氯化铵溶液淬灭。使混合物达到室温,并分离水层和有机层。水相用乙酸乙酯萃取三次,合并的有机相用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并真空浓缩,得到剩余物。剩余物通过硅胶 (先后用 1%、5% 和 10% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱) 进行纯化,得到 2-(苄基氧基甲基)-5-(三丁基甲锡烷基)-2H-四唑 (3.0g, 60% 收率),其为无色油状物。

[0608] 步骤 3 : 3-(2-(苄基氧基甲基)-2H-四唑-5-基) 苯甲酸乙酯

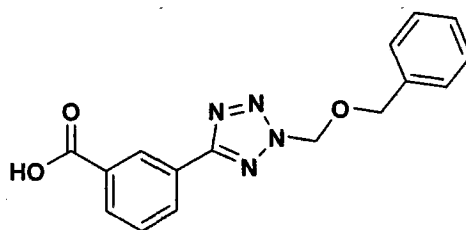
[0609]



[0610] 将 3-溴苯甲酸乙酯 (0.47g, 2.05mmol) 和 2-(苄基氧基甲基)-5-(三丁基甲锡烷基)-2H-四唑于甲苯 (20mL) 中的溶液在真空和氩气下脱气。向该溶液中加入碘化亚铜 (I) (20mg, 0.20mmol) 和四 (三苯基膦) 钯 (0) (115mg, 0.10mmol)。加完后,将混合物在真空和氩气下再次脱气。烧瓶和冷凝器用金属箔包覆以避光,并将反应混合物在回流温度加热 3 小时。冷却至室温后,将混合物过滤并真空浓缩滤液,得到剩余物。剩余物通过 3.5×12cm 硅胶柱 (先后用 5%、10% 和 15% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱) 进行纯化,得到 3-(2-(苄基氧基甲基)-2H-四唑-5-基) 苯甲酸乙酯,其为无色油状物,所述油状物包含 5% 三丁基锡杂质。MS(ESI⁺) = 339.22 (M+H)⁺。油状物按原样用于下一步骤。

[0611] 步骤 4 : 3-(2-(苄基氧基甲基)-2H-四唑-5-基) 苯甲酸

[0612]



[0613] 3-(2-(苄基氧基甲基)-2H-四唑-5-基) 苯甲酸乙酯 (653mg, 1.93mmol) 于

THF (10mL) 中的溶液用 0.5M 氢氧化锂水溶液 (5.8mL, 2.9mmol) 处理, 并将反应混合物搅拌约 16 小时。此后, 通过 LC/MS 进行的分析表明反应尚未完全。因此, 混合物用另外的 0.5M 氢氧化锂水溶液 (1mL, 0.5mmol) 处理, 并将反应混合物再搅拌 6 小时。此后, 减压除去 THF, 且水溶液用 1NHCl (3.5mL, 3.5mmol) 处理。所得混合物用乙酸乙酯萃取三次, 合并的有机相用硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到 3-(2-(苄基氧基甲基)-2H-四唑-5-基) 苯甲酸, 其为无色粉末, 所述粉末按原样用于下一步骤。

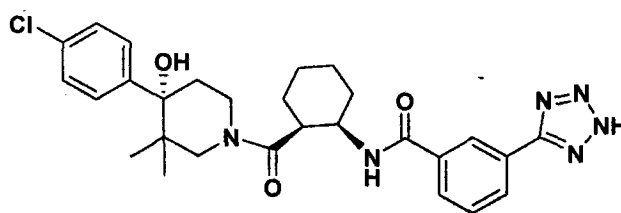
[0614] 步骤 5: 实施例 21

[0615] 将 ((1S, 2R)-2-氨基环己基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基) 甲酮 HCl 盐 (63mg, 0.157mmol), 3-(2-(苄基氧基甲基)-2H-四唑-5-基) 苯甲酸 (53.6mg, 0.173mmol), HOBT (52.9mg, 0.345mmol) 和 EDC (66.2mg, 0.345mmol) 于二氯甲烷 (2mL) 中的混合物搅拌 30 分钟, 然后用三乙胺 (0.109mL, 0.785mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌 1 小时。然后反应混合物通过 12g 硅胶柱 (以 30mL/ 分钟的流速先后用 0-40% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱 10 分钟、用 40% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱 5 分钟和用 40-100% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱 10 分钟) 进行纯化, 得到实施例 21 (76mg, 0.116mmol, 73.7% 收率), 其为无色粉末。MS (ESI⁺) = 657.0 (M+H)⁺。¹H NMR (CD₃OD, 500MHz,) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 8.52 (s, 0.5H), 8.51 (s, 0.5H), 8.33 (d, 0.5H, J = 7.8Hz), 8.29 (d, 0.5H, J = 7.8Hz), 7.91 (t, 1H, J = 8.7Hz), 7.66 (m, 1H), 7.47 (d, 1H, J = 8.7Hz), 7.37-7.22 (m, 7H), 7.15 (d, 1H, J = 8.7Hz), 6.07 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 4.48-4.40 (m, 0.25H), 4.22 (ddd, J = 9.9, 4.8, 4.6Hz, 0.25H), 4.08-3.97 (m, 0.75H), 3.69-3.56 (m, 1H), 3.51-3.35 (m, 1.5H), 3.19-3.00 (m, 1H), 2.74 (td, J = 13.4, 4.4Hz, 0.5H), 2.61-2.43 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 0.5H), 2.12-2.02 (m, 0.5H), 1.99-1.90 (m, 0.5H), 1.87-1.65 (m, 3.5H), 1.63-1.41 (m, 3.5H), 0.78 (s, 1.5H), 0.76 (s, 1.5H), 0.74 (s, 1.5H), 0.68 (s, 1.5H)。

[0616] 实施例 22

[0617] N-((1R, 2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基) 环己基)-3-(2H-四唑-5-基) 苯甲酰胺

[0618]



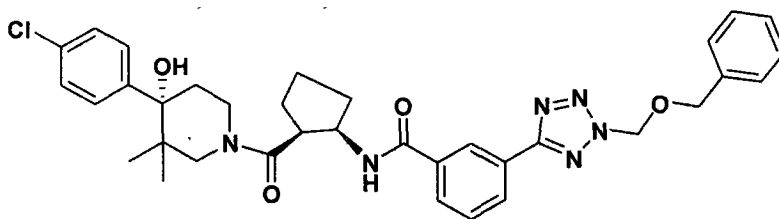
[0619] 实施例 21 (65mg, 0.099mmol) 于甲醇 (5mL) 中的溶液用 6N HCl (1mL, 6.00mmol) 处理, 并将混合物在 50℃ 加热约 16 小时。将混合物真空浓缩, 得到剩余物。将剩余物吸收于异丙醇 (5mL) 中, 然后浓缩, 从而除去残余的水和 HCl。所得剩余物通过 12g 硅胶柱 (以 30mL/ 分钟的流速用 0-10% 甲醇 / 乙酸乙酯梯度洗脱 25 分钟) 进行纯化, 得到实施例 22 (33mg, 0.061mmol, 62.1% 收率), 其为无色玻璃状物。MS (ESI⁺) = 537.3 (M)⁺。¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 8.43 (s, 0.5H), 8.38 (s, 0.5H), 8.21 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.94 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.7Hz, 0.5H), 7.67 (t, J = 7.7Hz, 0.5H), 7.48 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.0Hz, 0.5H), 4.48 (宽单峰, 0.5H), 4.29-4.19 (m,

0.5H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.70-3.56 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1.5H), 3.10 (t, $J = 12.8\text{Hz}$, 0.5H), 3.03 (d, $J = 12.9\text{Hz}$ 0.5H), 2.80-2.70 (m, 0.5H), 2.58-2.42 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 0.5H), 2.12-2.03 (m, 0.5H), 1.99-1.90 (m, 0.5H), 1.84-1.41 (m, 7H), 1.34-1.21 (m, 0.5H), 0.91-0.86 (m, 0.5H), 0.78 (s, 1.5H), 0.76 (s, 1.5H), 0.74 (s, 1.5H), 0.69 (s, 1.5H)。[LCMS 方法:注入体积 = $10\mu\text{L}$;初始% B = 0;最终% B = 100;梯度时间 = 4 分钟;流速 = 4ml/分钟 ;波长 = 220nm ;溶剂 A = 10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA;溶剂 B = 90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA;色谱柱 1 = Waters Sunfire C18 $4.6\times 50\text{mm}$ (4 分钟梯度);保留时间 = 3.65 分钟]。

[0620] 实施例 23

[0621] 3-(2-(苄基氧基甲基)-2H-四唑-5-基)-N-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环戊基)苯甲酰胺

[0622]

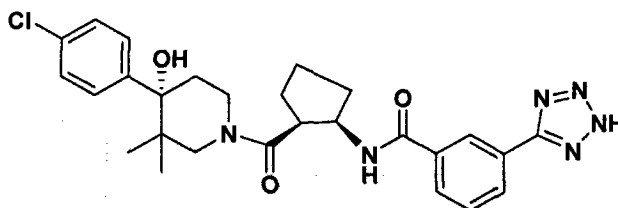


[0623] 实施例 23 使用与实施例 21 中所述相似的条件由 ((1S,2R)-2-氨基环戊基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮 HCl 盐和 3-(2-(苄基氧基甲基)-2H-四唑-5-基)苯甲酸来制备。MS(ESI^+) = $643.2(\text{M})^+$ 。 ^1H NMR(CD_3OD , 500MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 8.49 (s, 0.3H), 8.46 (s, 0.7H), 8.28 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 0.3H), 8.23 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 0.7H), 7.87 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 0.3H), 7.82 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 0.7H), 7.64 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 0.3H), 7.58 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 0.7H), 7.38 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1.4H), 7.30-7.16 (m, 7H), 7.10 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 0.6H), 6.01 (s, 2H), 4.73 (q, $J = 7.4\text{Hz}$, 0.7H), 4.68 (s, 1.4H), 4.66 (s, 0.6H), 4.62-4.55 (m, 0.3H), 4.54-4.50 (q, $J = 7.4\text{Hz}$, 0.3H), 4.08-3.96 (m, 1.4H), 3.61-3.44 (m, 2.3H), 3.11-3.02 (m, 0.3H), 2.91 (d, $J = 12.9\text{Hz}$, 0.7H), 2.64 (td, $J = 13.5$, 4.5Hz , 0.7H), 2.45 (td, $J = 13.5$, 4.5Hz , 0.3H), 2.23-1.74 (m, 5H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.50-1.36 (m, 1H), 0.73 (s, 1H), 0.67-0.63 (m, 5H)。[LCMS 方法:注入体积 = $10\mu\text{L}$;初始% B = 0;最终% B = 100;梯度时间 = 4 分钟;流速 = 4ml/分钟 ;波长 = 220nm ;溶剂 A = 10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA;溶剂 B = 90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA;色谱柱 1 = Waters Sunfire C18 $4.6\times 50\text{mm}$ (4 分钟梯度);保留时间 = 4.15 分钟]。

[0624] 实施例 24

[0625] N-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环戊基)-3-(2H-四唑-5-基)苯甲酰胺

[0626]

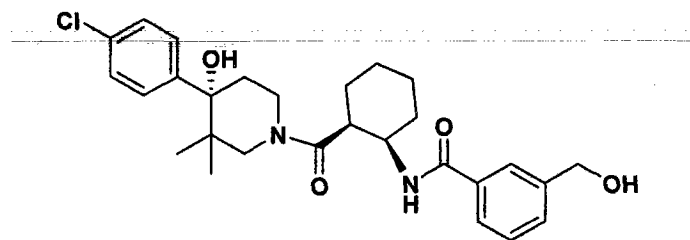


[0627] 实施例 24 使用与实施例 22 中所述相似的条件由 3-(2-(苄基氧基甲基)-2H-四唑-5-基)-N-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环戊基)苯甲酰胺来制备。MS(ESI⁺) = 523(M)⁺。¹H NMR(CD₃OD, 500MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) (NMR 表明污染有 0.5eq. (mol) 苄醇 - 未报道污染物的化学位移) δ 8.46(s, 0.3H), 8.39(s, 0.7H), 8.24(d, J = 8.0Hz, 0.3H), 8.20(d, J = 8.0Hz, 0.7H), 7.97(d, J = 8.3Hz, 0.3H), 7.91(d, J = 8.3Hz, 0.7H), 7.73(t, J = 7.8Hz, 0.3H), 7.67(t, J = 7.7Hz, 0.7H), 7.45(d, J = 8.8Hz, 1.4H), 7.33(d, J = 8.8Hz, 0.6H), 7.28(d, J = 8.5Hz, 1.4H), 7.19(d, J = 8.5Hz, 0.6H), 4.79(q, J = 7.4Hz, 0.7H), 4.62-4.54(m, 0.6H), 4.15-4.06(m, 0.7H), 4.02(d, J = 12.7Hz, 0.7H), 3.66-3.51(m, 2.3H), 3.18-3.06(m, 0.3H), 2.94(d, J = 12.4Hz, 0.7H), 2.71(td, J = 13.5, 4.7Hz, 0.7H), 2.49(td, J = 13.3, 4.4Hz, 0.3H), 2.29-1.80(m, 5H), 1.76-1.63(m, 1H), 1.53(d, J = 14.0Hz, 0.7H), 1.50-1.44(m, 0.3H), 0.80(s, 0.8H), 0.77-0.68(m, 5.2H)。[LCMS 方法: 注入体积 = 10 μ L; 初始% B = 0; 最终% B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 流速 = 5ml/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA; 色谱柱 1 = Sunfire S5C184.6 $\times$ 30mm(2 分钟梯度); 保留时间 = 1.90 分钟]。

[0628] 实施例 25

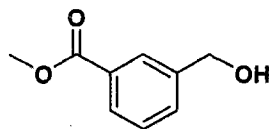
[0629] N-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环己基)-3-(羟基甲基)苯甲酰胺

[0630]



[0631] 步骤 1: 3-(羟基甲基)苯甲酸甲酯

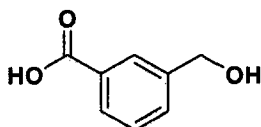
[0632]



[0633] 将 3-(甲氧基羰基)苯甲酸 (1.05g, 5.83mmol) 于 THF (25mL) 中的溶液冷却至 0℃, 然后通过滴加 2.0M 硼烷-二甲硫复合物 (borane-methylsulfide complex) 于 THF 中的溶液 (14.57mL, 29.1mmol) 来处理, 其中滴加速率使温度不超过 5℃。将混合物在 0℃ 搅拌 15 分钟, 然后温热至室温, 并在室温搅拌 4 小时。此后, 将反应混合物冷却至 0℃, 然后通过加入小冰块来淬灭, 这导致剧烈的气体释放。当气体释放停止时, 混合物用盐水稀释, 并用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用经稀释的漂白剂洗涤三次以除去残余的二甲硫, 用饱和碳酸钠洗涤三次以除去任何未反应的酸, 用水洗涤一次, 用盐水洗涤一次, 用硫酸钠干燥, 然后真空浓缩, 得到 3-(羟基甲基)苯甲酸甲酯 (845mg, 5.09mmol, 87% 收率), 其为无色油状物。

[0634] 步骤 2: 3-(羟基甲基)苯甲酸

[0635]



[0636] 3-(羟基甲基)苯甲酸甲酯(845mg, 5.09mmol)于甲醇(15mL)中的溶液用 1M NaOH(aq) (15.300mL, 15.30mmol) 处理, 并将反应混合物在室温搅拌约 16 小时。此后, 减压除去甲醇, 且余下的水溶液用 10mL 乙醚洗涤三次。水相用浓 HCl 酸化至 pH = 1, 然后用 20mL 乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并真空浓缩, 得到 3-(羟基甲基)苯甲酸(680mg, 4.47mmol, 88% 收率), 其为无色粉末。MS(ESI⁺) = 153.10 (M+H)⁺。

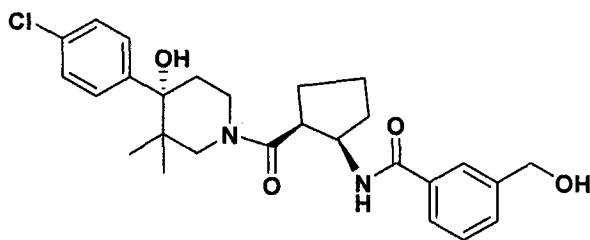
[0637] 步骤 3: 实施例 25

[0638] 实施例 25 使用与实施例 21 步骤 5 中所述相似的条件由 ((1S, 2R)-2-氨基环己基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮 HCl 盐和 3-(羟基甲基)苯甲酸来制备。MS(ESI⁺) = 499.3 (M)⁺。¹H NMR(CD₃OD, 500MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 7.76(s, 0.5H), 7.74(s, 0.5H), 7.66(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.57-7.50(m, 1H), 7.49-7.40(m, 2H), 7.35(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.30(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.24(d, J = 8.5Hz, 1H), 4.68(s, 1H), 4.66(s, 1H), 4.55(m, 0.5H), 4.42-4.35(m, 0.5H), 4.18(ddd, J = 9.4, 4.5, 4.3Hz, 0.5H), 4.04-3.96(m, 1H), 3.68-3.54(m, 1H), 3.45-3.35(m, 1.5H), 3.08(td, J = 12.9, 3.0Hz, 0.5H), 3.01(d, J = 12.7Hz, 0.5H), 2.73(td, J = 13.4, 4.5Hz, 0.5H), 2.54-2.38(m, 1H), 2.25-2.14(m, 0.5H), 2.09-2.01(m, 0.5H), 1.96-1.87(m, 0.5H), 1.82-1.41(m, 7H), 0.78(s, 1.5H), 0.76(s, 1.5H), 0.74(s, 1.5H), 0.66(s, 1.5H)。[LCMS 方法: 注入体积 = 10 μL; 初始 % B = 0; 最终 % B = 100; 梯度时间 = 4 分钟; 流速 = 4ml/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire C18 4.6×50mm(4 分钟梯度); 保留时间 = 3.70 分钟]。

[0639] 实施例 26

[0640] N-((1R, 2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环戊基)-3-(羟基甲基)苯甲酰胺

[0641]



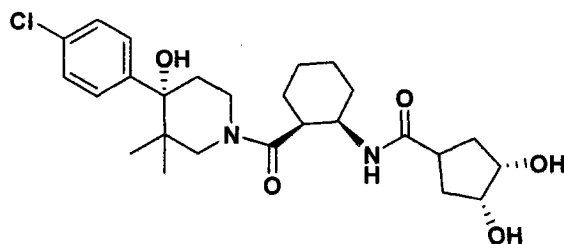
[0642] 实施例 26 使用与实施例 21 步骤 5 中所述相似的条件由 ((1S, 2R)-2-氨基环戊基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮 HCl 盐和 3-(羟基甲基)苯甲酸来制备。MS(ESI⁺) = 485.3 (M)⁺。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 7.80(s, 0.3H), 7.73(s, 0.7H), 7.69(d, J = 7.5Hz, 0.3H), 7.63(d, J = 7.5Hz, 0.7H), 7.59-7.50(m, 1H), 7.49-7.40(m, 2.3H), 7.36-7.27(m, 2H), 7.24(d, J = 8.6Hz, 0.7H), 4.80-4.71(m, 0.7H), 4.69(s, 0.6H), 4.66(s, 1.4H), 4.63-4.50(m, 0.7H), 4.14-3.97(m, 1.4H), 3.66-3.49(m, 2.2H), 3.13(td, J = 12.9, 3.0Hz, 0.3H), 2.93(d, J = 12.5Hz, 0.7H),

2.70(td, $J = 13.5, 4.6\text{Hz}$, 0.7H), 2.46(td, $J = 13.6, 4.7\text{Hz}$, 0.3H), 2.27-1.78(m, 5H), 1.77-1.59(m, 1H), 1.56-1.44(m, 1H), 0.80(s, 1H), 0.74(m, 4H), 0.68(s, 1H)。[LCMS 方法: 注入体积 = $10\mu\text{L}$; 初始% B = 0; 最终% B = 100; 梯度时间 = 4 分钟; 流速 = $4\text{mL}/\text{分钟}$; 波长 = 220nm ; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire C18 $4.6\times 50\text{mm}$ (4 分钟梯度); 保留时间 = 3.59 分钟]。

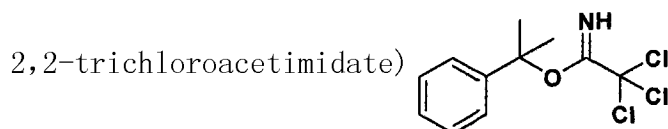
[0643] 实施例 27

[0644] N-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环己基)-顺式-3,4-二羟基环戊基甲酰胺

[0645]



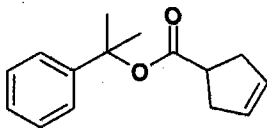
[0646] 步骤 1: 2,2,2-三氯亚氨代乙酸 (2-苯基丙-2-基) 酯 (2-phenylpropan-2-yl 2,2,2-trichloroacetimidate)



[0647] 60% 氢化钠 / 矿物油 (0.42g, 10.50mmol) 于乙醚 (10mL) 中的混悬液通过滴加 2-苯基丙-2-醇 (12.02mL, 86mmol) 于乙醚 (30mL) 中的溶液来处理。加完后, 将混合物搅拌 30 分钟, 在此期间观察到几乎澄清的溶液。此后, 将混合物冷却至 0°C , 然后通过滴加三氯乙腈 (8.18mL, 82mmol) 来处理, 这导致混合物变成深棕色。历时 1 小时将反应混合物温热至室温, 然后真空浓缩, 得到剩余物。将剩余物溶于己烷 (10mL) 中并用甲醇 (0.424mL, 10.48mmol) 处理, 并将所得混合物剧烈搅拌 5 分钟。所得黑色混悬液用纤维玻璃滤纸过滤, 且所收集的固体用己烷洗涤三次。将合并的滤液真空浓缩, 得到 2,2,2-三氯亚氨代乙酸 (2-苯基丙-2-基) 酯 (23.8g, 85mmol, 99% 收率), 其为琥珀色油状物, 所述油状物按原样用于下一步骤。

[0648] 步骤 2: 环戊-3-烯基甲酸 (2-苯基丙-2-基) 酯

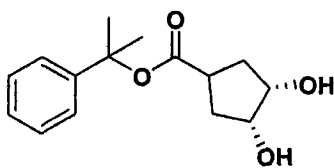
[0649]



[0650] 2,2,2-三氯亚氨代乙酸 (2-苯基丙-2-基) 酯 (23.85g, 85mmol) 于环己烷 (85mL) 中的溶液用环戊-3-烯基甲酸 (4.77g, 42.5mmol) 于二氯甲烷 (43mL) 中的溶液处理, 并将混合物在室温搅拌约 16 小时, 在此期间无色固体沉淀出来。过滤收集沉淀物并用己烷洗涤。将合并的滤液真空浓缩, 得到剩余物。剩余物通过 330g 硅胶柱 (以 $100\text{mL}/\text{分钟}$ 的流速先后用 0-5% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱 2 个柱体积、用 5% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱 2 个柱体积和用 5-40% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱 10 个柱体积) 进行纯化, 得到环戊-3-烯基甲酸 (2-苯基丙-2-基) 酯 (8.84g, 38.4mmol, 90% 收率), 其为黄色油状物。

[0651] 步骤3:顺式-3,4-二羟基环戊基甲酸(2-苯基丙-2-基)酯

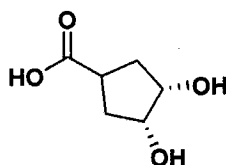
[0652]



[0653] 将AD-Mix β (1.3g) 和甲磺酰胺 (83mg, 0.868mmol) 于 1 : 1 叔丁醇 / 水 (8mL) 中的混悬液冷却至 0°C, 并用环戊-3-烯基甲酸(2-苯基丙-2-基)酯 (200mg, 0.868mmol) 处理。将混合物在 0°C 搅拌 4 小时, 然后温热至室温, 并在室温搅拌 13 天。所得黄色混悬液用亚硫酸钠 (3g) 处理, 并将混合物搅拌 30 分钟, 在此期间颜色褪去。30 分钟后, 混合物用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用硫酸钠干燥并真空浓缩。所得剩余物通过 40g 硅胶柱 (以 40mL/ 分钟的流速用 0-50% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱 15 分钟) 进行纯化, 得到顺式-3,4-二羟基环戊基甲酸(2-苯基丙-2-基)酯 (165mg, 0.624mmol, 71.9% 收率), 其为无色油状物。

[0654] 步骤4:顺式-3,4-二羟基环戊基甲酸

[0655]



[0656] 3,4-二羟基环戊基甲酸(2-苯基丙-2-基)酯 (165mg, 0.624mmol) 于 6M HCl (1mL, 6.00mmol) 中的混悬液用几滴 THF 处理以增加所述酯的溶解度。将混合物在室温搅拌约 16 小时, 然后用水 (5mL) 稀释并用乙醚 (5mL) 洗涤三次。将水相真空浓缩, 得到剩余物。将剩余物吸收于异丙醇中, 然后浓缩, 如此进行三次以除去残余的水, 得到顺式-3,4-二羟基环戊基甲酸 (89mg, 0.609mmol, 98% 收率), 其为粘性琥珀色固体, 所述固体按原样用于下一步骤。

[0657] 步骤5:实施例 27

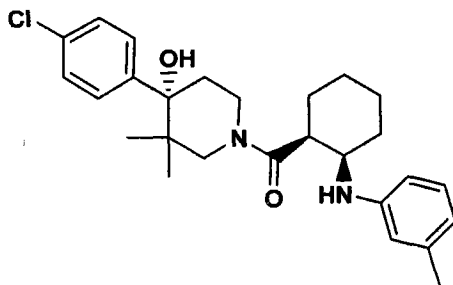
[0658] 实施例 27 使用与实施例 21 步骤 5 中所述相似的条件由 ((1S,2R)-2-氨基环己基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮 HCl 盐和顺式-3,4-二羟基环戊基甲酸来制备。MS (ESI⁺) = 493.3 (M)⁺。¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 7.53-7.42 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 2H), 4.58-4.49 (m, 0.4H), 4.36-4.25 (m, 0.6H), 4.11-4.05 (m, 2H), 4.01-3.90 (m, 1.6H), 3.63 (td, J = 13.0, 2.6Hz, 0.6H), 3.56 (d, J = 13.2Hz, 0.4H), 3.26 (q, J = 4.6Hz, 0.4H), 3.19 (ddd, J = 8.9, 4.4, 4.3Hz, 0.6H), 3.12-2.94 (m, 2H), 2.71 (td, J = 13.5, 4.7Hz, 0.6H), 2.56 (td, J = 13.5, 4.8Hz, 0.4H), 2.37-2.20 (m, 0.4H), 1.99-1.26 (m, 13H), 0.69-0.83 (m, 6H)。[LCMS 方法: 注入体积 = 10 μ L; 初始% B = 0; 最终% B = 100; 梯度时间 = 4 分钟; 流速 = 4mL/ 分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; 溶剂

[0659] B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire C18 4.6 $\times$ 50mm (4 分钟梯度); 保留时间 = 3.48 分钟]。

[0660] 实施例 28

[0661] ((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)((1S,2R)-2-(间甲苯基氨基)环己基)甲酮

[0662]

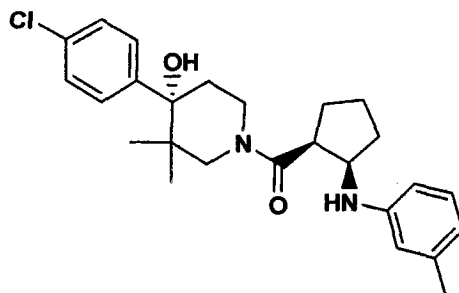


[0663] 将((1S,2R)-2-氨基环己基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮盐酸盐(38mg,0.095mmol),间甲苯基硼酸(25.7mg,0.189mmol),二乙酰氧基铜(diacetoxycopper)(17.2mg,0.095mmol),许尼希碱(24.7mg,0.189mmol)和二氯甲烷(2mL)在室温搅拌3天。此后,使反应混合物通过硅胶塞,并蒸发滤液,得到剩余物。剩余物通过制备性HPLC纯化,得到实施例28,其为白色固体(8.2mg,19%收率)。MS(ESI⁺) = 455.29(M+H)⁺。¹HNMR(CDCl₃,400MHz)(NMR显示若干种旋转异构体)δ7.30-7.51(m,5H),7.21-7.28(m,3H),4.68(d,0.5H,J = 16Hz),4.14(d,0.5H,J = 16Hz),3.55-3.80(m,2H),3.04-3.38(m,2H),2.57-2.75(m,1H),2.40(s,3H),2.06-2.30(m,2H),1.76-1.92(两组多重峰,2H),1.32-1.76(m,6H),0.68,0.76,0.85,0.86(4个单峰,6H)。[HPLC方法:色谱柱=Chromalith Speedrod 4.6×50mm;注入体积=10μL;起始%B=0;最终%B=100;梯度时间=4分钟;流速=4mL/分钟;波长=254nm;溶剂A=10%MeOH/90%H₂O/0.2%H₃PO₄;溶剂B=90%MeOH/10%H₂O/0.2%H₃PO₄;保留时间=3.51分钟]。

[0664] 实施例29

[0665] ((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)((1S,2R)-2-(间甲苯基氨基)环戊基)甲酮

[0666]



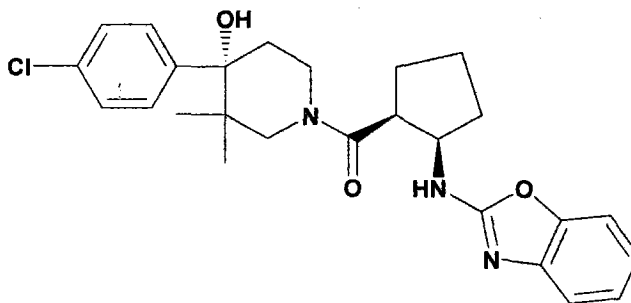
[0667] 将((1S,2R)-2-氨基环戊基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮盐酸盐(35mg,0.090mmol),间甲苯基硼酸(24.7mg,0.181mmol),二乙酰氧基铜(16.4mg,0.091mmol),许尼希碱(23.36mg,0.181mmol)和二氯甲烷(2mL)在室温搅拌3天。此后,使反应混合物通过硅胶塞,并蒸发滤液,得到剩余物。剩余物通过制备性HPLC纯化,得到实施例29,其为白色固体(14.9mg,21%收率)。MS(ESI⁺) = 441.18(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃,400MHz)(NMR显示若干种旋转异构体)δ7.20-7.25(m,3H),7.30-7.40(m,5H),4.65(d,0.5H,J = 16Hz),4.05-4.22(m,1H),3.41-3.85(m,3H),3.17-3.23(m,2H),2.56-2.73(m,1H),2.39,2.40(2个单峰,旋转异构体,3H),2.14-2.34(m,1H),1.98-2.14(m,

1H), 1.81-1.97 (m, 2H), 1.62-1.79 (m, 1H), 1.48-1.57 (m, 1H), 0.82, 0.86 (2 个单峰, 3H), 0.69, 0.78 (2 个单峰, 3H)。[HPLC 方法: 色谱柱 = Chromalith Speedrod 4.6×50mm; 注入体积 = 10 μL; 起始 % B = 0; 最终 % B = 100; 梯度时间 = 4 分钟; 流速 = 4ml/分钟; 波长 = 254nm; 溶剂 A = 10% MeOH/90% H₂O/0.2% H₃PO₄; 溶剂 B = 90% MeOH/10% H₂O/0.2% H₃PO₄; 保留时间 = 3.73 分钟]。

[0668] 实施例 30

[0669] ((1S, 2R)-2-(苯并[d]噁唑-2-基氨基)环戊基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮

[0670]



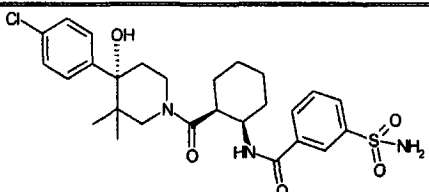
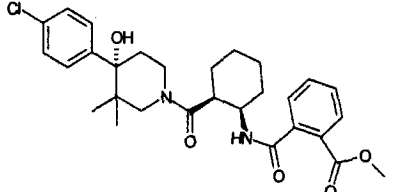
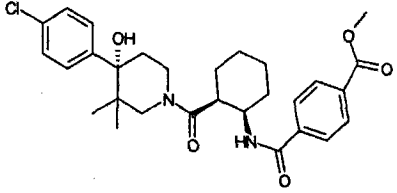
[0671] 在密封管中将 ((1S, 2R)-2-氨基环戊基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮盐酸盐 (38mg, 0.098mmol), 2-氯苯并噁唑 (22.6mg, 0.147mmol), 许尼希碱 (31.7mg, 0.245mmol) 和 1-丁醇 (0.5mL) 用微波在 150℃ 加热 1 小时。然后反应混合物先后使用制备性 HPLC 和硅胶色谱 (1 : 1 庚烷 : 乙酸乙酯) 来纯化, 得到实施例 30, 其为固体产物 (14.2mg, 35% 收率)。MS (ESI⁺) = 468.26 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 7.21-7.38 (m, 6H), 7.13 (t, 1H, J = 8Hz), 7.00 (t, 1H, J = 8Hz), 6.62 (d, 0.5H, J = 8Hz), 6.35 (d, 0.5H, J = 8Hz), 4.70 (dm, 0.66H, J = 8Hz), 4.35-4.52 (两组多重峰, 1H), 4.19 (dd, 0.33H, J = 12Hz), 3.90 (dm, 0.33H, J = 12Hz), 3.31-3.58 (m, 3H), 3.08 (dt, 0.66H, 12Hz), 2.95 (d, 0.33H, J = 12Hz), 2.50-2.69 (两组双三重峰, 1H, J = 16Hz), 1.85-2.20 (m, 3H), 1.63-1.77 (m, 1H), 1.46-1.59 (3 个单峰, 6H)。[HPLC 方法: 色谱柱 = Chromalith Speedrod 4.6×50mm; 注入体积 = 10 μL; 起始 % B = 0; 最终 % B = 100; 梯度时间 = 4 分钟; 流速 = 4ml/分钟; 波长 = 254nm; 溶剂 A = 10% MeOH/90% H₂O/0.2% H₃PO₄; 溶剂 B = 90% MeOH/10% H₂O/0.2% H₃PO₄; 保留时间 = 3.11 分钟]。

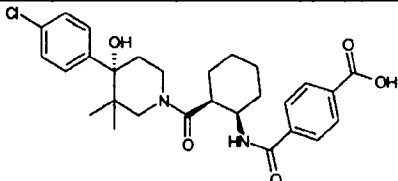
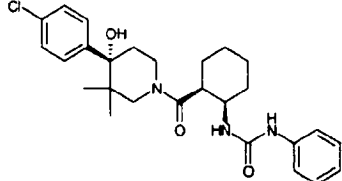
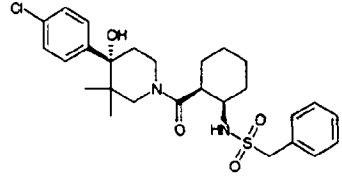
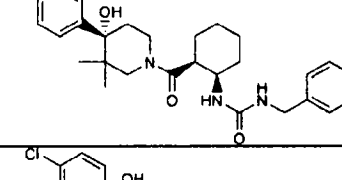
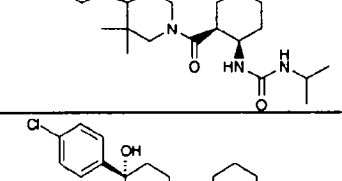
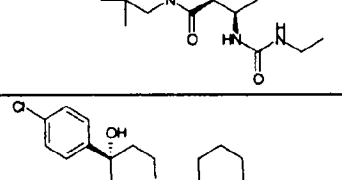
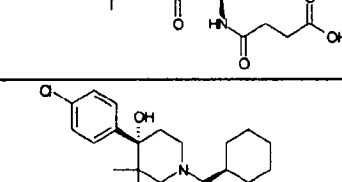
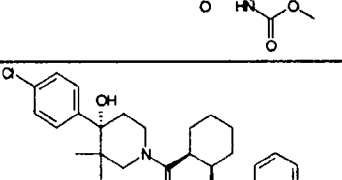
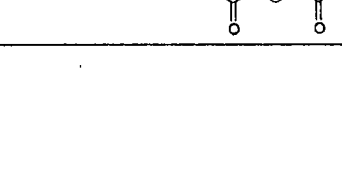
[0672] 实施例 31-95

[0673] 表 1 中所述的实施例 31-95 以与就制备实施例 1-30 所述相似的方法来制备。“质谱”列中的数据代表 MS 实验中就 (M+H)⁺ 离子而言的观测值。

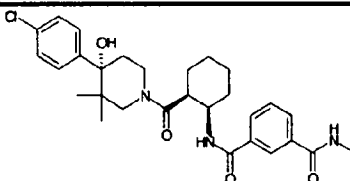
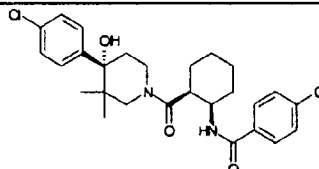
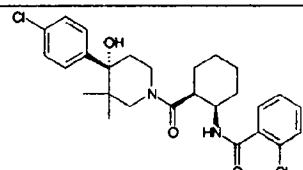
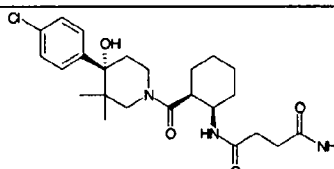
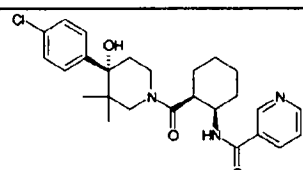
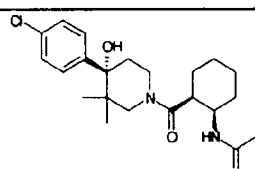
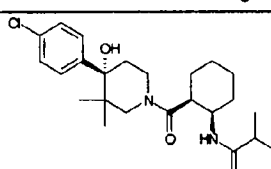
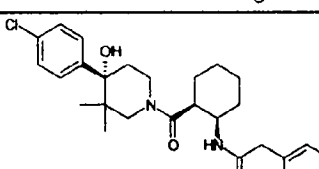
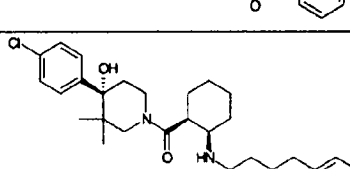
[0674] 表 1

[0675]

实施例	结构	质谱(M+H) ⁺
31		548
32		527
33		527

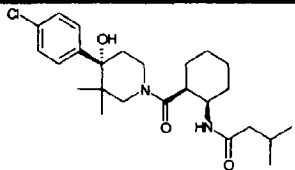
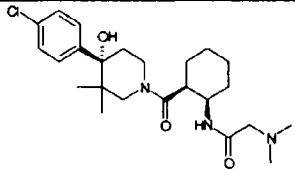
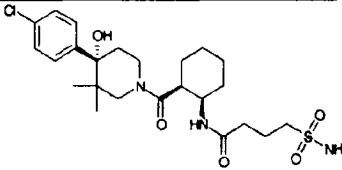
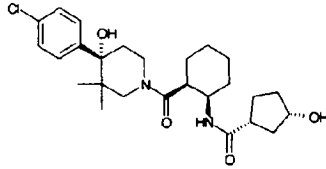
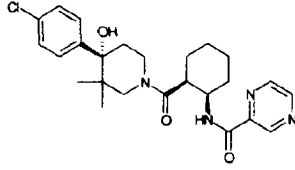
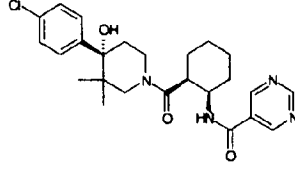
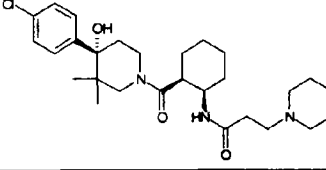
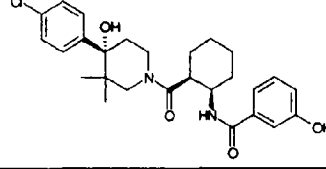
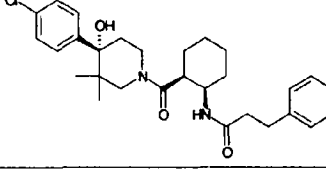
实施例	结构	质谱(M+H) ⁺
34		513
35		484
36		519
37		498
38		450
39		436
40		465
41		423
42		512

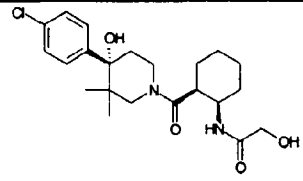
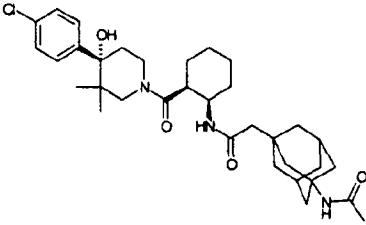
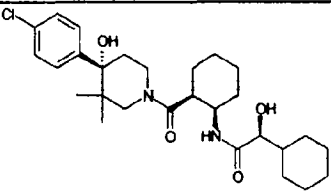
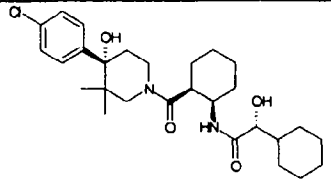
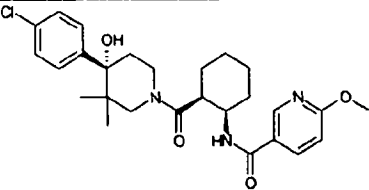
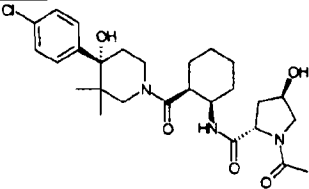
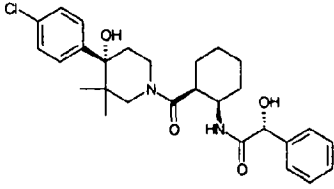
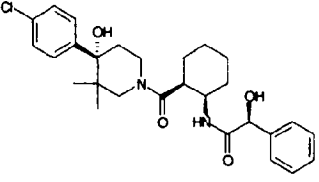
[0676]

实施例	结构	质谱(M+H) ⁺
43		526
44		503
45		503
46		464
47		470
48		407
49		435
50		483
51		511

[0677]

[0678]

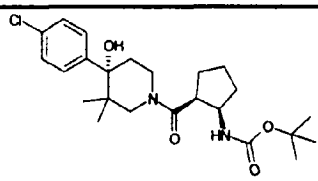
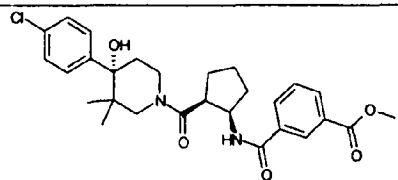
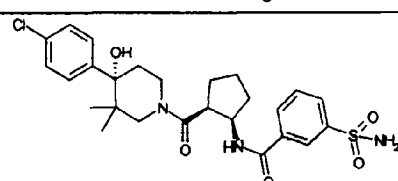
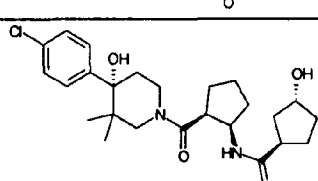
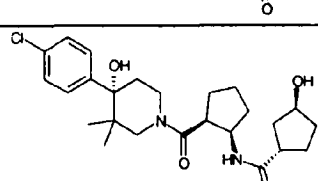
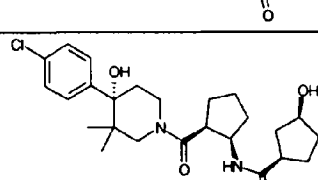
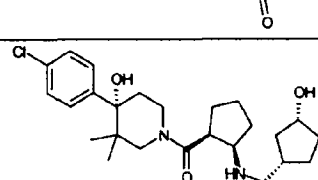
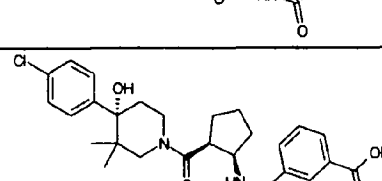
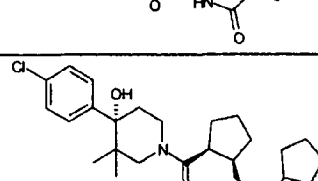
实施例	结构	质谱(M+H) ⁺
52		449
53		450
54		514
55		477
56		471
57		471
58		504
59		485
60		497

实施例	结构	质谱(M+H) ⁺
61		423
62		598
63		505
64		505
65		500
66		520
67		499
68		499

[0679]

实施例	结构	质谱(M+H) ⁺
69		484
70		477
71		477
72		545
73		531
74		513
75		513
76		466
77		466

[0680]

实施例	结构	质谱(M+H) ⁺
78		451
79		513
80		534
81		463
82		463
83		463
84		463
85		499
86		447

[0681]

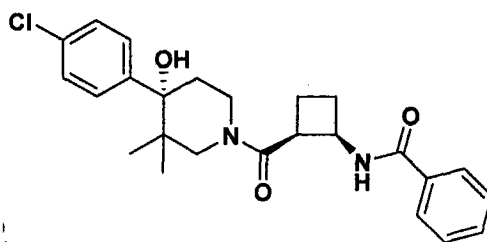
实施例	结构	质谱(M+H) ⁺
87		462
88		456
89		498
90		459
91		483
92		436
93		512
94		471
95		466

[0682]

[0683] 实施例 96

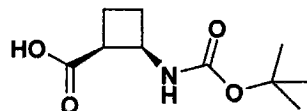
[0684] N-((顺式)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环丁

基) 苯甲酰胺异构体 2



[0685] 步骤 1 : (±)-(顺式)-2-(叔丁氧基羰基氨基) 环丁基甲酸

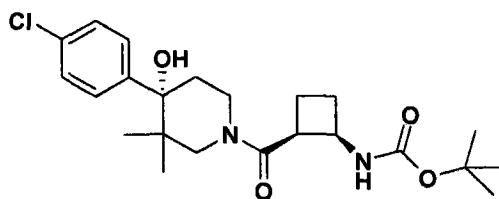
[0686]



[0687] 将 (±)-(顺式)-2-(苄基氧基羰基氨基) 环丁基甲酸 (100mg, 0.401mmol), BOC-酸酐 (0.102mL, 0.441mmol), 1M 氢氧化钾水溶液 (0.441mL, 0.441mmol) 和 10% 钯 / 碳 (42.7mg, 0.401mmol) 的混合物在 45psi 氢化 3 小时。此后, 过滤除去催化剂, 并用甲醇洗涤。将合并的滤液和洗涤液真空浓缩, 得到标题化合物 (83mg, 0.386mmol, 96% 收率), 其为无色膜状物。LCMS (ESI⁺) = 238.3 (M+Na)⁺。

[0688] 步骤 2 : (±)-(顺式)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基) 环丁基氨基甲酸叔丁酯

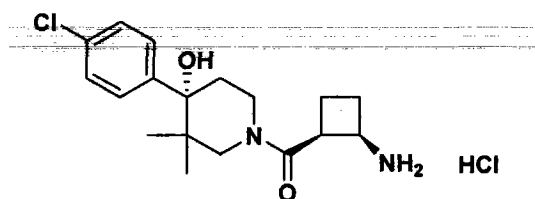
[0689]



[0690] (S)-4-(4-氯苯基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇 (91mg, 0.381mmol), (±)-(顺式)-2-(叔丁氧基羰基氨基) 环丁基甲酸 (82mg, 0.381mmol) 和三乙胺 (0.186mL, 1.333mmol) 于二氯甲烷 (5mL) 中的混合物用 BOP (168mg, 0.381mmol) 处理, 并将混合物在室温搅拌过夜。此后, 溶剂用氮气气流蒸发, 并将所得剩余物吸收于乙酸乙酯中。所得混合物用饱和碳酸钠洗涤三次, 用 1N HCl 洗涤三次, 用水洗涤一次, 用盐水洗涤一次, 然后将有机相真空浓缩, 得到标题化合物 (160mg, 96% 收率), 其为无色玻璃状物。所述物质无需进一步纯化即按原样使用。MS (ESI⁺) = 437.4 (M+H)⁺。

[0691] 步骤 3 : ((±)-(顺式)-2-氨基环丁基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基) 甲酮盐酸盐

[0692]

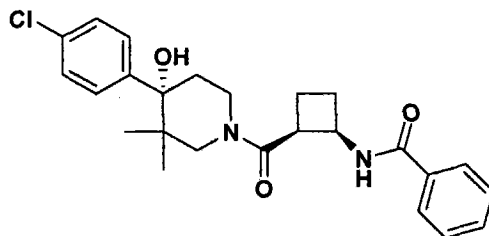


[0693] 将 (±)-(顺式)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基) 环丁基氨基甲酸叔丁酯 (160mg, 0.366mmol) 于 4M HCl / 二氧杂环己烷 (5mL, 20.00 毫摩尔 HCl) 中的溶液在室温搅拌 3 小时。此后, 将混合物真空浓缩, 然后用二氯甲烷浓缩三次以除

去残余的 HCl 和二氧化杂环己烷,得到标题化合物,其为无色固体,所述固体无需纯化即用于下一步骤。MS (ESI⁺) = 327.3 (M+H)⁺。

[0694] 步骤 4 :N-((顺式)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环丁基)苯甲酰胺异构体 2

[0695]



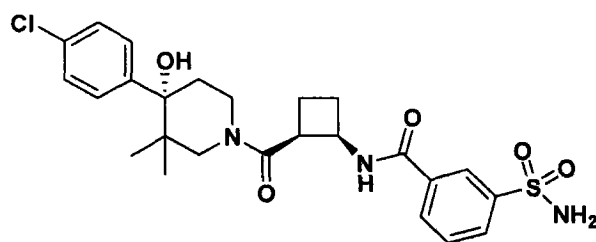
[0696] ((±)-(顺式)-2-氨基环丁基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮HCl盐(19mg,0.051mmol),苯甲酸(6.22mg,0.051mmol)和三乙胺(0.025mL,0.178mmol)于DMF(0.5mL)中的混合物用BOP(22.51mg,0.051mmol)处理,并将所得混合物在室温搅拌过夜。此后,溶剂用氮气气流蒸发,并将所得剩余物吸收于乙酸乙酯中。所得混合物用饱和碳酸钠洗涤三次,用1N HCl洗涤三次,然后将有机相真空浓缩,得到剩余物。剩余物通过制备性HPLC纯化,所述制备性HPLC使用下列条件:A = H₂O+0.05% TFA,B = 乙腈+0.05% TFA;色谱柱:Phenomenex Luna 5 μ C18(2)250×21.2mm;流速:15mL/分钟;梯度:历时5分钟的0%B,历时30分钟的0-100%B,历时5分钟的100%B。分离到两种非对映异构体。合并含有每种异构体的馏分并冻干,得到N-((顺式)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环丁基)苯甲酰胺异构体1(3.6mg,8.16 μ mol,16.04%收率),MS (ESI) = 441.3 (M+H)⁺;及N-((顺式)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环丁基)苯甲酰胺异构体2(4.2mg,9.52 μ mol,18.71%收率),MS (ESI⁺) = 441.3 (M+H)⁺。¹H NMR(CD₃OD 500MHz,)(NMR显示出多种旋转异构体) δ 7.83(d,J = 8.7Hz,0.5H),7.76(d,J = 8.7Hz,1.5H),7.61-7.40(m,4.5H),7.35(d,J = 8.7Hz,0.5H),7.28(d,J = 8.7Hz,1.5H),7.25(d,J = 8.7Hz,0.5H),5.00(q,J = 8.3Hz,0.75H),4.09(dd,J = 12.4,1.8Hz,0.75H),4.02-3.95(m,0.75H),3.92-3.88(m,0.25H),3.81-3.75(m,0.75H),3.52(d,J = 13.3Hz,0.25H),3.40-3.34(m,0.75H),3.34-3.32(m,0.25H),3.29-3.24(m,0.25H),3.17-3.11(m,0.25H),2.99(d,J = 12.4Hz,0.75H),2.66(td,J = 13.4,4.8Hz,0.75H),2.50(td,J = 13.6,4.8Hz,0.25H),2.54-2.29(m,2.75H),2.32-2.20(m,0.25H),2.14-1.97(m,1H),1.53-1.41(m,1H),1.36-1.29(m,1H),0.78(s,0.8H),0.75(s,2.2H),0.73(s,2.2H),0.68(s,0.8H)。¹H NMR方法:注入体积=5 μ L;初始%B=10,12分钟100%,15分钟100%;波长1=220nm;波长2=254nm;溶剂

[0697] A = 0.05% TFA/H₂O : MeCN(95 : 5);溶剂B = 0.05% TFA/H₂O : MeCN(5 : 95);色谱柱1:SunfireC183.5 μ m,4.6×150mm;保留时间=10.48分钟;色谱柱2:XbridgePhenyl 3.5 μ m,4.6×150mm;保留时间=9.41分钟;就每种色谱柱而言的流速=1.0mL/分钟]。

[0698] 实施例 97

[0699] N-((顺式)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环丁基)-3-氨磺酰基苯甲酰胺异构体 2

[0700]

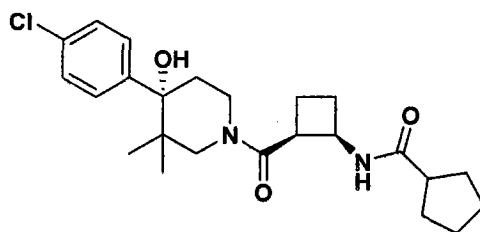


[0701] 实施例 97 使用实施例 96 中所述的方法由 ((±)-(顺式)-2-氨基环丁基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮 HCl 盐和 3-氨基磺酰基苯甲酸来制备。在制备性 HPLC 过程中分离到两种非对映异构体,但异构体 1 为 50% 纯度并弃去。合并含有第二种异构体的馏分并冻干,得到实施例 97,其为无色粉末。MS(ESI⁺) = 520.3 (M+H)⁺。¹H NMR(CD₃OD, 500MHz) (NMR 显示出多种旋转异构体) δ 8.32(s, 0.25H), 8.29(s, 0.75H), 8.09(d, J = 7.2Hz, 0.25H), 8.06(d, J = 7.7Hz, 0.75H), 8.02(d, J = 6.6Hz, 0.25H), 7.96(d, J = 7.7Hz, 0.75H), 7.72-7.63(m, 1H), 7.43(d, J = 8.3Hz, 1.5H), 7.38(d, J = 8.8Hz, 0.5H), 7.31-7.23(m, 2H), 5.00(q, J = 7.7Hz, 0.75H), 4.09(d, J = 12.7Hz, 0.75H), 4.04-3.97(m, 0.75H), 3.96-3.89(m, 0.25H), 3.79(d, J = 13.8Hz, 0.75H), 3.53(d, J = 13.2Hz, 0.25H), 3.39-3.32(m, 1H), 3.18-3.10(m, 0.5H), 2.99(d, J = 12.7Hz, 1H), 2.67(td, J = 13.5, 5.0Hz, 0.75H), 2.58-2.49(m, 0.25H), 2.48-2.30(m, 3H), 2.26-2.16(m, 0.25H), 2.14-2.03(m, 1H), 1.50(d, J = 13.8Hz, 0.25H), 1.45(d, J = 13.8Hz, 0.75H), 0.78(s, 0.8H), 0.75(s, 1.2H), 0.73(s, 1.2H), 0.67(s, 0.8H)。[HPLC 方法:注入体积 = 5 μL;初始% B = 10, 12 分钟 100%, 15 分钟 100%;波长 1 = 220nm;波长 2 = 254nm;溶剂 A = 0.05% TFA/H₂O : MeCN(95 : 5);溶剂 B = 0.05% TFA/H₂O : MeCN(5 : 95);色谱柱 1 :Sunfire C 18 3.5 μm, 4.6×150mm;保留时间 = 8.94 分钟;色谱柱 2 :Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6×150mm;保留时间 = 8.48 分钟;就每种色谱柱而言的流速 = 1.0mL/分钟]。

[0702] 实施例 98

[0703] N-((±)-(顺式)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环丁基)环戊基甲酰胺

[0704]



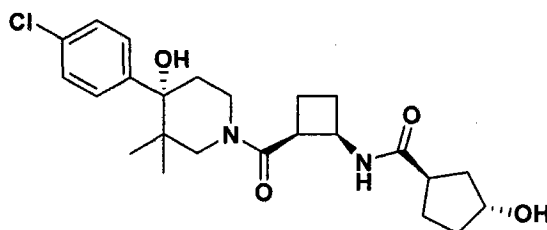
[0705] 实施例 98 使用实施例 96 中所述的方法由 ((±)-(顺式)-2-氨基环丁基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮 HCl 盐和环戊基甲酸来制备。将实施例 98 分离为两种顺式-环丁烷非对映异构体的混合物。MS(ESI⁺) = 433.3 (M+H)⁺。¹H NMR(CD₃OD, 500MHz) (NMR 显示出多种旋转异构体) δ 7.49-7.40(m, 2H), 7.29(d, J = 8.3Hz, 2H), 4.79-4.66(m, 1H), 4.57(d, J = 12.7Hz, 0.5H), 4.07(d, J = 12.1Hz, 0.5H), 4.03(d, J = 12.7Hz, 0.25H), 3.94-3.76(m, 1.25H), 3.71(d, J = 13.2Hz, 0.5H), 3.53-3.43(m, 0.25H), 3.40-3.32(m, 1H), 3.23(d, J = 13.8Hz, 0.5H), 3.18-3.00(m, 1H), 2.70-2.52(m, 2H), 2.42-2.26(m, 2H), 2.22-2.06(m, 1H), 2.04-1.83(m, 2.5H), 1.83-1.43(m, 8H),

0.80-0.76(m, 3H), 0.73(s, 1H), 0.71(s, 1.75H), 0.70(s, 0.25H)。[HPLC 方法: 注入体积 = 5 μ L; 初始% B = 10, 12 分钟 100%, 15 分钟 100%; 波长 1 = 220nm; 波长 2 = 254nm; 溶剂 A = 0.05% TFA/H₂O : MeCN(95 : 5); 溶剂 B = 0.05% TFA/H₂O : MeCN(5 : 95); 色谱柱 1: Sunfire C18 3.5 μ m, 4.6 $\times$ 150mm; 保留时间 = 10.11 分钟; 色谱柱 2: Xbridge Phenyl 3.5 μ m, 4.6 $\times$ 150mm; 保留时间 = 8.99 和 9.02 分钟; 就每种色谱柱而言的流速 = 1.0mL/分钟]。

[0706] 实施例 99

[0707] (1R, 3R)-N-(($\pm$)-(顺式)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羧基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环丁基)-3-羟基环戊基甲酰胺

[0708]

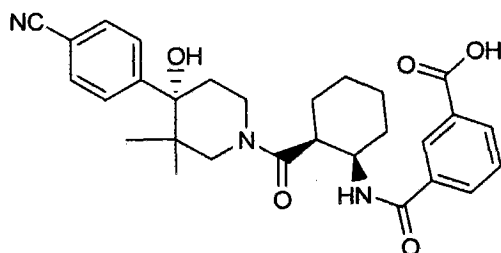


[0709] 实施例 99 使用实施例 96 中所述的方法由 (($\pm$)-(顺式)-2-氨基环丁基) ((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基) 甲酮 HCl 和 (1R, 3R)-3-羟基环戊基甲酸钠来制备。将实施例 99 分离为两种顺式-环丁烷非对映异构体的混合物。MS(ESI⁺) = 449.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(CD₃OD, 500MHz) (NMR 显示出多种旋转异构体) δ 7.49-7.40(m, 2H), 7.31-7.27(m, 2H), 4.79-4.73(m, 0.6H), 4.73-4.65(m, 0.4H), 4.58(d, J = 13.2Hz, 0.4H), 4.39-4.30(m, 1H), 4.08(dd, J = 12.7, 1.7Hz, 0.4H), 4.03(dd, J = 12.7, 1.7Hz, 0.25H), 3.93-3.86(m, 0.5H), 3.86-3.76(m, 0.75H), 3.71(d, J = 13.2Hz, 0.5H), 3.52-3.42(m, 0.25H), 3.40-3.32(m, 0.75H), 3.27-3.20(m, 0.5H), 3.14-3.01(m, 1H), 2.99-2.83(m, 1H), 2.64(td, J = 13.5, 4.4Hz, 0.5H), 2.57(td, J = 13.5, 5.0Hz, 0.5H), 2.44-2.24(m, 2H), 2.20-1.40(m, 9.5H), 0.81-0.76(m, 3H), 0.74(s, 1H), 0.73-0.70(m, 1.8H), 0.69(s, 0.2H)。[HPLC 方法: 注入体积 = 5 μ L; 初始% B = 10, 12 分钟 100%, 15 分钟 100%; 波长 1 = 220nm; 波长 2 = 254nm; 溶剂 A = 0.05% TFA/H₂O : MeCN(95 : 5); 溶剂 B = 0.05% TFA/H₂O : MeCN(5 : 95); 色谱柱 1: Sunfire C18 3.5 μ m, 4.6 $\times$ 150mm; 保留时间 = 7.53 分钟; 色谱柱 2: Xbridge Phenyl 3.5 μ m, 4.6 $\times$ 150mm; RT = 7.23 分钟; 就每种色谱柱而言的流速 = 1.0mL/分钟]。

[0710] 实施例 100

[0711] 3-((1R, 2S)-2-((S)-4-(4-氰基苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环己基氨基甲酰基)苯甲酸

[0712]

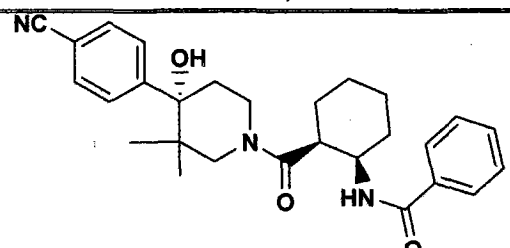


[0713] 在室温向 3-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羧基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环己基氨基甲酰基)苯甲酸(来自实施例 4)(35mg, 0.068mmol) 于 N-甲基-2-吡咯烷酮(2ml) 和水(0.1ml) 中的溶液中依次加入氰化锌(8.81mg, 0.075mmol), Pd2(dba)3(3.12mg, 3.41 μ mol) 和 S-Phos(2.80mg, 6.82 μ mol)。加完后, 反应混合物用氮气吹洗, 密封, 然后在微波炉中在 150℃ 加热 30 分钟。此后, 反应混合物通过制备性 HPLC/MS 进行纯化, 得到实施例 100(4.0mg, 6.48 μ mol, 9.49% 收率), 其为白色固体。MS 实测值: $(M+H)^+ = 504.18$ 。 1H NMR(CD_3OD , 400MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 8.30(d, 1H, $J = 8.0Hz$), 8.11(d, 0.5H, $J = 8.0Hz$), 8.07(d, 0.5H, $J = 8.0Hz$), 7.89(t, 1H, $J = 8.0Hz$), 7.61(约为二重峰(app. d), 1H, $J = 8.0Hz$), 7.57(约为二重峰, 1H, $J = 8.0Hz$), 7.55-7.45(m, 3H), 4.51(m, 0.5H), 4.34(m, 0.5H), 4.11(m, 0.5H), 3.97-3.89(m, 1H), 3.61-3.47(m, 1H), 3.33(t, 3H, $J = 8Hz$), 3.31-3.25(m, 1H), 3.06-2.91(m, 1H), 2.73(s, 3H), 2.72-2.65(m, 0.5H), 2.53-2.31(m, 1H), 2.26(t, 2H, $J = 8Hz$), 2.14-2.03(m, 0.5H), 2.01-1.80(m, 2H), 1.80-1.77(m, 0.5H), 1.77-1.62(m, 3.5H), 1.62-1.32(m, 3.5H), 0.68(s, 0.5 $\times$ 3H), 0.67(s, 0.5 $\times$ 3H), 0.66(s, 0.5 $\times$ 3H), 0.58(s, 0.5 $\times$ 3H)。[LCMS 方法: 注入体积 = 10 μ L; 初始% B = 0; 最终% B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 流速 = 5ml/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire S5 C18 4.6 $\times$ 50mm(2 分钟梯度); 保留时间 = 1.72 分钟]。

[0714] 实施例 101

[0715] 表 2 中所述的实施例 101 以与就制备实施例 100 所述相似的方法来制备。“质谱”列中的数据代表 MS 实验中就 $(M+H)^+$ 离子而言的观测值。

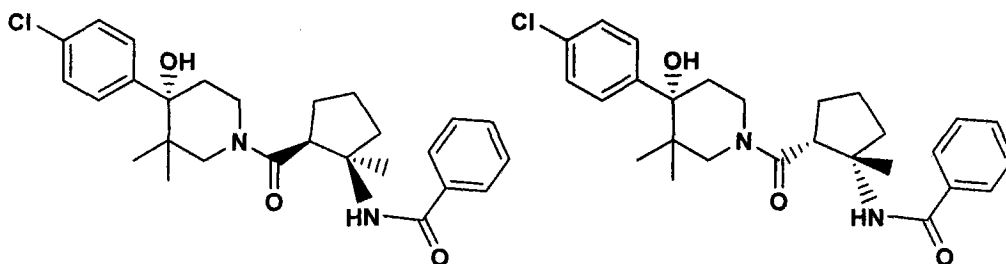
[0716] 表 2

实施例	结构	质谱 $(M+H)^+$
[0717] 101		460

[0718] 实施例 102 和 103

[0719] N-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)-1-甲基环戊基)苯甲酰胺和 N-((1S,2R)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)-1-甲基环戊基)苯甲酰胺

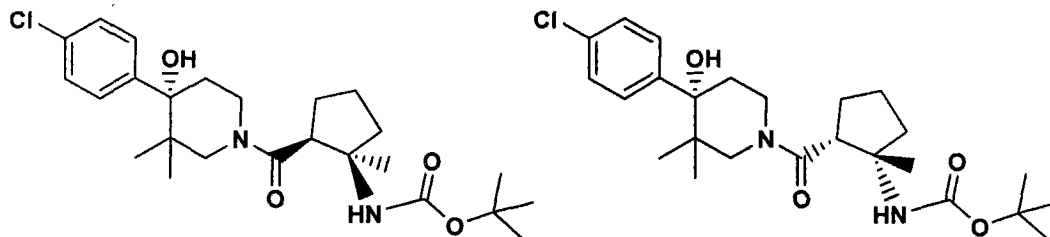
[0720]



[0721] 步骤 1: (1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)

基)-1-甲基环戊基氨基甲酸叔丁酯和 (1S,2R)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)-1-甲基环戊基氨基甲酸叔丁酯

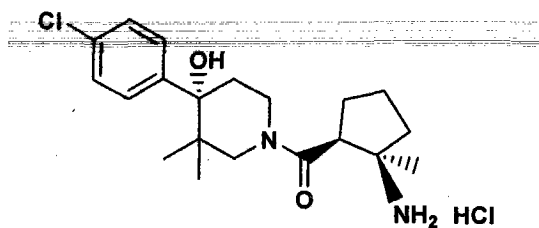
[0722]



[0723] 在 25℃ 将 (S)-4-(4-氯苯基)-3,3-二甲基哌啶-4-醇 (246mg, 1.028mmol), 顺式-和反式-(1S,2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-甲基环戊基甲酸 (250mg, 1.028mmol), HOBt (189mg, 1.233mmol), EDC (236mg, 1.233mmol) 和三乙胺 (0.286ml, 2.055mmol) 混合于二氯甲烷 (20ml) 中并搅拌 20 小时。反应混合物如下后处理: 加入二氯甲烷, 然后用饱和碳酸钠洗涤 (1×)。二氯甲烷层用硫酸钠干燥并缩小体积 (strip), 得到琥珀色玻璃状物。琥珀色玻璃状物通过硅胶 (使用 9 : 1 至 3 : 1 至 1 : 1 己烷 /EtOAc 至 100% EtOAc) 进行纯化, 得到 450mg 白色玻璃状物, 其为两种顺式-非对映异构体产物的混合物。所述两种顺式-非对映异构体通过超临界流体色谱进行分离。峰 1 得到 (1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)-1-甲基环戊基氨基甲酸叔丁酯 (210mg, 0.452mmol, 43.9% 收率), 其为白色玻璃状物, 且将其标记为异构体 A。MS 实测值: $(M+H)^+ = 465.29$ 。峰 2 得到 (1S,2R)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)-1-甲基环戊基氨基甲酸叔丁酯 (200mg, 0.430mmol, 41.9% 收率), 其为白色玻璃状物, 且将其标记为异构体 B。MS 实测值: $(M+H)^+ = 465.29$ 。

[0724] 步骤 2A: ((1S,2R)-2-氨基-2-甲基环戊基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮 HCl 盐

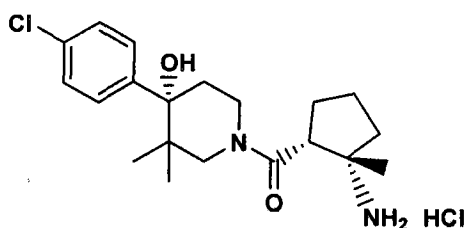
[0725]



[0726] 在 60℃ 和搅拌下将 (1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)-1-甲基环戊基氨基甲酸叔丁酯 (来自步骤 1 的异构体 A) (205mg, 0.441mmol) 溶于二氧杂环己烷 (4ml) 中, 然后加入 4N HCl/二氧杂环己烷 (0.551ml, 2.204mmol)。加完后, 将反应混合物搅拌 3 小时。此后, 反应混合物通过 LC/MS 分析, 其表明所需产物的 $(M+H)^+$ 为 365.28。向反应混合物中加入二氯甲烷, 然后反应混合物如下后处理: 用二氯甲烷使反应混合物缩小体积 (5×), 得到标题化合物 (160mg, 0.399mmol, 90% 收率), 其为白色玻璃状物。

[0727] 步骤 2B: ((1R,2S)-2-氨基-2-甲基环戊基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)甲酮 HCl 盐

[0728]



[0729] 标题化合物以与上面步骤 2A 中所述相似的方法使用

[0730] (1S,2R)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基)-1-甲基环戊基氨基甲酸叔丁酯(来自步骤 1 的异构体 B)(195mg,0.419mmol), 二氧杂环己烷(4ml) 和 4N HCl/二氧杂环己烷(0.524ml,2.097mmol) 来制备。得到标题化合物(150mg,0.374mmol, 89%收率), 其为白色玻璃状物。

[0731] 步骤 3A: 实施例 102

[0732] 在 25℃ 将 ((1R,2S)-2-氨基-2-甲基环戊基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基) 甲酮 HCl 盐(来自上面步骤 2A)(25mg,0.062mmol), 苯甲酸(7.61mg,0.062mmol), HOBT(11.45mg,0.075mmol), EDC(14.33mg,0.075mmol) 和三乙胺(0.017ml,0.125mmol) 混合于二氯甲烷(3ml) 中, 并搅拌 20 小时。反应混合物如下后处理: 加入二氯甲烷, 然后用饱和碳酸钠洗涤(1×)。二氯甲烷层用硫酸钠干燥并缩小体积, 得到无色油状物。无色油状物通过制备性 HPLC/MS 纯化, 得到实施例 102(18mg, 0.031mmol, 61.9% 收率), 其为白色固体。MS 实测值: $(M+H)^+ = 469.16$ 。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 9.32(s, 0.25H), 9.12(s, 0.25H), 7.79(m, 2H), 7.58-7.40(m, 5H), 7.35-7.26(m, 2H), 4.68(m, 0.5H), 4.23-4.15(m, 1H), 3.72-3.60(m, 1.5H), 3.38-3.33(m, 1H), 3.25-3.10(m, 1.5H), 3.02-2.86(s, 1H), 2.74-2.56(m, 1H), 2.22-1.94(m, 2H), 1.90-1.75(m, 2H), 1.74-1.64(m, 1H), 1.67(s, 0.5×3H), 1.63-1.50(m, 1H), 1.55(s, 0.5×3H), 0.85(s, 0.5×3H), 0.80(s, 0.5×3H), 0.79(s, 0.5×3H), 0.70(s, 0.5×3H)。[LCMS 方法: 注入体积 = 10 μ L; 初始% B = 0; 最终% B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 流速 = 4ml/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire C18 4.6×50mm(4 分钟梯度); 保留时间 = 2.33 分钟]。

[0733] 步骤 3B: 实施例 103

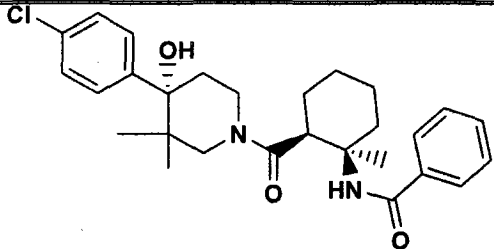
[0734] 在 25℃ 将 ((1S,2R)-2-氨基-2-甲基环戊基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基) 甲酮 HCl 盐(来自上述步骤 2B)(25mg,0.069mmol), 苯甲酸(8.37mg, 0.069mmol), HOBT(12.59mg,0.082mmol), EDC(15.76mg,0.082mmol) 和三乙胺(0.019ml, 0.137mmol) 混合于二氯甲烷(3ml) 中, 并搅拌 20 小时。此后, 反应混合物如下后处理: 加入二氯甲烷, 然后用饱和碳酸钠洗涤(1×)。二氯甲烷层用硫酸钠干燥并缩小体积, 得到无色油状物。无色油状物通过制备性 HPLC/MS 纯化, 得到实施例 103(12mg,0.021mmol, 37.0% 收率), 其为白色固体。MS 实测值: $(M+H)^+ = 469.14$ 。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 10.15(s, 0.25H), 9.30(s, 0.25H), 7.83(d, 2H, J = 8Hz), 7.78(d, 2H, J = 8Hz), 7.56-7.42(m, 5H), 7.35-7.29(m, 2H), 4.65(m, 0.5H), 4.22-4.15(m, 1H), 3.68(m, 0.5H), 3.59(s, 1H), 3.20-3.04(m, 2H), 3.04-2.94(s, 0.5H), 2.78-2.60(m, 1H), 2.24-2.07(m, 1.5H), 1.99-1.75(m, 2.5H), 1.72-1.65(m, 2H), 1.56(s, 0.5×3H), 1.55(s,

0.5×3H), 0.86(s, 0.5×3H), 0.85(s, 0.5×3H), 0.82(s, 0.5×3H), 0.76(s, 0.5×3H)。
 [LCMS 方法: 注入体积 = 10 μL; 初始% B = 0; 最终% B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 流速 = 4ml/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA; 色谱柱 1 = Waters Sunfire C 18 4.6×50mm(4 分钟梯度); 保留时间 = 2.35 分钟]。

[0735] 实施例 104

[0736] 表 3 中所述的实施例 104 以与就制备实施例 102 和 103 述相似的方法来制备。“质谱”列中的数据代表 MS 实验中就 (M+H)⁺ 离子而言的观测值。

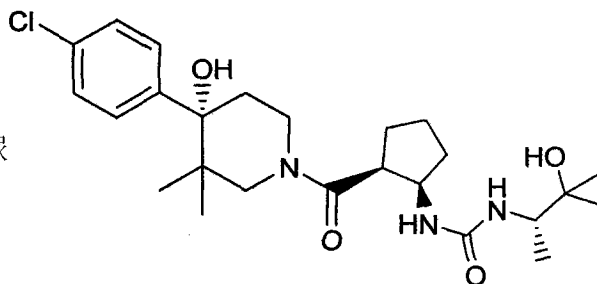
[0737] 表 3

实施例	结构	质谱(M+H) ⁺
[0738] 104		483

[0739] 实施例 105

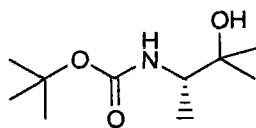
[0740] 1-((1R,2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基)环戊

基)-3-((S)-3-羟基-3-甲基丁-2-基)脲



[0741] 步骤 1: (S)-3-羟基-3-甲基丁-2-基氨基甲酸叔丁酯

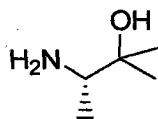
[0742]



[0743] 在 0℃ 通过加料漏斗历时 10 分钟向 (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸甲酯 (2.0g, 9.84mmol) 于 THF (14mL) 中的无色溶液中滴加 3.0M CH₃MgBr (甲基溴化镁) (13.97mL, 41.9mmol), 在此期间溶液变成黄色, 然后变成无色并出现白色固体。加完后, 将反应混合物温热至室温, 并在室温搅拌过夜。此后, 在氮气气氛下反应混合物如下小心后处理: 缓慢滴加饱和氯化铵 (25mL)。观察到气体释放和泡沫形成。加完后, 所得混悬液变成溶液, 所述溶液用二氯甲烷萃取 (2×)。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 然后浓缩, 得到标题化合物 (2.00g, 9.84mmol, 100% 收率), 其为无色油状物。MS 实测值: (M+H-叔丁基)⁺ = 148.06。

[0744] 步骤 2: (S)-3-氨基-2-甲基丁-2-醇·HCl

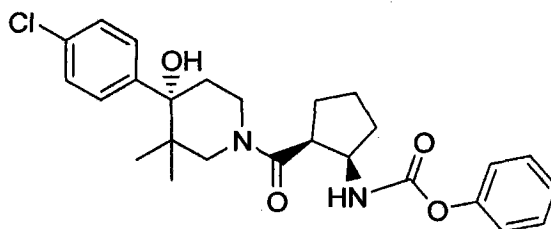
[0745]



[0746] 在 25℃ 和氮气下将 (S)-3-羟基-3-甲基丁-2-基氨基甲酸叔丁酯 (2.00g, 9.84mmol) 溶于二氧杂环己烷 (5mL) 中, 同时搅拌, 然后加入 4N HCl/ 二氧杂环己烷 (7.38mL, 29.5mmol), 接着加入 1mL 叔丁醇。加完后, 将反应混合物搅拌 3 小时, 在此期间一些固体沉淀出来, 且反应混合物的颜色变得更深。反应混合物通过 LC/MS 分析, 其表明反应基本完全 [判断依据是缺少质量数为 148 的质谱峰 (起始原料减去叔丁基)]。将 Et₂O (50mL) 加到反应混合物中。加完后, 将反应混合物搅拌 10 分钟。过滤收集所得固体, 然后迅速在高真空下浓缩, 得到标题化合物 (1.19g, 8.52mmol, 87% 收率), 其为棕褐色固体。

[0747] 步骤 3: (1R, 2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基) 环戊基氨基甲酸苯酯

[0748]



[0749] 在 25℃ 和搅拌下将 ((1S, 2R)-2-氨基环戊基)((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-基) 甲酮 HCl 盐 (参见实施例 8 步骤 1) (90mg, 0.232mmol) 和三乙胺 (0.032mL, 0.232mmol) 混合于二氯甲烷 (5mL) 中, 然后冷却至 0℃。达到规定温度后, 滴加氯甲酸苯酯 (36.4mg, 0.232mmol) 于 2mL 二氯甲烷中的溶液。加完后, 将反应混合物搅拌 30 分钟。此后, 反应混合物如下后处理: 用 1N HCl 洗涤 (1×), 然后用饱和碳酸氢钠洗涤 (1×)。有机层用硫酸钠干燥并缩小体积, 得到白色玻璃状物。白色玻璃状物通过硅胶 (3 : 1 至 1 : 1 己烷 / EtOAc 至 100% EtOAc) 进行纯化, 得到标题化合物 (90mg, 0.191mmol, 82% 收率), 其为白色玻璃状物。MS 实测值: (M+H)⁺ = 471.18。

[0750] 步骤 4: 实施例 105

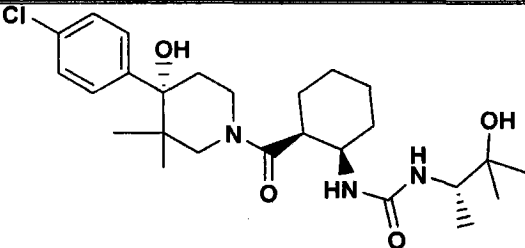
[0751] 在室温将 (1R, 2S)-2-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羟基-3,3-二甲基哌啶-1-羰基) 环戊基氨基甲酸苯酯 (30mg, 0.064mmol), (S)-3-氨基-2-甲基丁-2-醇·HCl (来自步骤 2) (8.89mg, 0.064mmol) 和许尼希碱 (0.011mL, 0.064mmol) 混合于乙腈 (3mL) 中, 然后用微波在 140℃ 加热 1 小时。此后, 将反应混合物浓缩, 然后通过制备性 HPLC/MS 进行纯化。使所得 MeOH/ 水混合物缩小体积至干, 然后加入二氯甲烷。加完后, 混合物用硫酸钠干燥, 然后缩小体积, 得到实施例 105 (20mg, 0.042mmol, 65.4% 收率), 其为白色固体。MS 实测值: (M+H-叔丁基) = 480.17。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) (NMR 显示出若干种旋转异构体) δ 7.46 (d, 1.5H, J = 8.0Hz), 7.42 (d, 0.5H, J = 8.0Hz), 7.29 (d, 2H, J = 8.0Hz), 4.57 (m, 0.5H), 4.42 (q, 0.75H, J = 8Hz), 4.26 (q, 0.25H, J = 8Hz), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.66-3.32 (m, 3.5H), 3.14-3.00 (m, 1H), 2.70 (m, 0.75H), 2.52 (m, 0.25H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.06-1.72 (m, 4H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 1H), 1.20-1.13 (m, 6H), 1.12-1.06 (m, 3H), 0.82-0.70 (m, 6H)。[LCMS 方法: 注入体积 = 10 μL; 初始% B = 0; 最终% B = 100; 梯度时间 = 2 分钟;

流速 = 5ml/ 分钟 ; 波长 = 220nm ; 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA ; 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA ; 色谱柱 1 = Waters Sunfire S5 C18 4.6×50mm (2 分钟梯度) ; 保留时间 = 1.78 分钟]。

[0752] 实施例 106

[0753] 表 4 中所述的实施例 106 以与就制备实施例 105 所述相似的方法来制备。“质谱”列中的数据代表 MS 实验中就 (M+H)⁺ 离子而言的观测值。

[0754] 表 4

实施例	结构	质谱(M+H) ⁺
[0755] 106		494

[0756] 实用性

[0757] 一般地, 本发明化合物, 如前述实施例中公开的具体化合物, 已被证实是趋化因子受体活性的调节剂。由于本发明化合物显示出作为趋化因子受体活性调节剂的活性, 所以预期本发明化合物可用于治疗与趋化因子及其相关受体有关的人类疾病。

[0758] CCR1 配体结合闪烁逼近测定

[0759] (CCR1 ligand binding scintillation proximity assay, SPA)

[0760] 就放射性配体竞争研究而言, 将最终浓度为 1×10^5 的 THP-1 单核白血病细胞 (THP-1 monocytic leukemia cell) 与 100 μ g LS WGA PS 珠子 (Amersham, Cat. #: RPNQ 0260) 混合于 40 μ l 测定缓冲液 (不含酚磺酞的 RPMI 1640, 50mM HEPES, 5mM MgCl₂, 1mM CaCl₂, 0.1% BSA) 中。将 THP-1 细胞 / 珠子混合物加到 384 孔测定板 (PerkinElmer, Cat. #: 6007899) 的每个孔中, 所述孔含有呈 3 倍连续稀释的试验化合物, 其最终浓度的范围为 8 μ M 至 140pM。将最终浓度为 0.1nM 的 [¹²⁵I]-MIP-1 α (PerkinElmer, Cat. #: NEX298) 于 20 μ l 测定缓冲液中的溶液加到反应混合物中。将密封的测定板在室温培养 12 小时, 然后通过 LEADseeker™ 进行分析。

[0761] 将试验化合物在浓度范围内的竞争数据标绘成对不存在试验化合物时放射性配体特异性结合的抑制百分比 (占总信号的百分比)。校正非特异性结合后, 确定 IC₅₀ 值。将 IC₅₀ 值定义为使 [¹²⁵I]-MIP-1 α 特异性结合降低 50% 所需要的试验化合物浓度, 并且使用四参数逻辑方程对经归一化的数据进行拟合来计算。K_i 值如下确定: 将 Cheng-Prusoff 方程用于 IC₅₀ 值, 其中 $K_i = IC_{50} / (1 + \text{配体浓度} / K_d)$ 。 [¹²⁵I]-MIP-1 α 在 THP-1 细胞中的 K_d 为 0.1nM。每项实验一式两份地进行。

[0762] 在上面刚刚描述的测定中测试了本发明化合物, 并得到了下表 5 中所示的结果。

[0763] 表 5

[0764]

实施例	CCR1 IC ₅₀ (nM)	重复次数 *
-----	----------------------------	--------

2	2.1	2
7	12.1	1
9	11.5	1
10	1065	1
11	17.2	1
35	18.5	1
41	996.7	2
57	18.7	1
58	931.8	1
60	15.7	1
61	767.5	1
67	857.8	1
68	580.6	1
76	14.6	1
80	1.0	1
83	14.0	1
84	1.5	1
85	1.6	1
86	1.3	1
89	1.8	1
100	11.3	1
104	818	1
106	0.7	1

[0765] * 各试验测定的次数

[0766] 哺乳动物趋化因子受体提供了用于干扰或者促进哺乳动物（诸如人类）中免疫细

胞功能的靶标。抑制或者促进趋化因子受体功能的化合物特别可用于调节免疫细胞功能以达到治疗目的。

[0767] 因此,本发明涉及可用于预防和 / 或者治疗很多种炎性、感染性及免疫调节性病症与疾病的化合物,所述病症与疾病包括哮喘与变应性疾病,致病微生物(其通过定义而包括病毒)所引起的感染,以及自身免疫性病理诸如类风湿性关节炎与动脉粥样硬化。

[0768] 例如,抑制哺乳动物趋化因子受体(例如人趋化因子受体)的一种或者多种功能的本发明化合物可被给药以抑制(即减轻或者预防)炎性或者感染性疾病。因此抑制了一种或者多种炎症过程,诸如淋巴细胞的迁移、粘附、趋化、胞吐作用(例如酶、组胺的胞吐作用)或者炎症介质的释放。

[0769] 类似地,促进哺乳动物趋化因子受体(例如人趋化因子)的一种或者多种功能的本发明化合物被给药以刺激(诱导或者增强)免疫或者炎症应答,诸如淋巴细胞的迁移、粘附、趋化、胞吐作用(例如酶、组胺的胞吐作用)或者炎症介质的释放,这导致对炎症过程的有利刺激。例如,可动员嗜酸性细胞以对抗寄生感染。此外,促进哺乳动物趋化因子受体的一种或者多种功能的本发明化合物也可用于治疗上述炎性、变应性及自身免疫性疾病,条件是递送足够的化合物以通过诱导趋化因子受体的内陷(internalization)而导致受体在细胞上的表达缺失,或者以导致细胞迁移方向出现错误的方式递送化合物。

[0770] 除灵长类动物诸如人类外,多种其它哺乳动物可按照本发明方法来治疗。例如,哺乳动物(包括但不限于奶牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、豚鼠、大鼠或者其它牛类、羊类、马类、犬类、猫类、啮齿类或者鼠类物种)可被治疗。然而,本发明方法也可用于其它物种,诸如鸟类物种。在上述方法中治疗的受试对象为期望对趋化因子受体活性进行调节的雄性或者雌性哺乳动物。本申请所使用的“调节”意在涵盖拮抗作用、激动作用、部分拮抗作用和 / 或者部分激动作用。

[0771] 可用趋化因子受体功能抑制剂治疗的人类或者其它物种的疾病或者症状包括但不限于:炎性或者变应性疾病与症状,包括呼吸系统变应性疾病,诸如哮喘、变应性鼻炎、超敏感性肺病、超敏感性肺炎、嗜酸细胞性蜂窝织炎(例如 Well 综合征)、嗜酸细胞性肺炎(例如 Loeffler 综合征、慢性嗜酸细胞性肺炎)、嗜酸细胞性筋膜炎(例如 Shulman 综合征)、迟发型超敏反应、间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)(例如特发性肺纤维化或者与以下疾病相关的 ILD:类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、系统性硬化、Sjogren 综合征、多肌炎或者皮肌炎);全身性过敏反应或者超敏感性应答、药物变态反应(例如对青霉素、头孢菌素的变态反应)、由于摄入受污染的色氨酸所致的嗜酸性细胞增多(eosinophilia)-肌痛综合征、昆虫螫伤引起的变态反应;自身免疫性疾病,诸如类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮、重症肌无力、青少年型糖尿病(juvenile onset diabetes);肾小球肾炎、自身免疫性甲状腺炎、Behcet 疾病;移植排斥(例如在移植时),包括同种异体移植物排斥或者移植物抗宿主病;炎性肠病,诸如克隆病与溃疡性结肠炎;脊椎关节病;硬皮病;牛皮癣(包括 T 细胞所介导的牛皮癣)与炎性皮肤病诸如皮炎、湿疹、特应性皮炎、变应性接触性皮炎、荨麻疹;脉管炎(例如坏死性、皮肤性及超敏感性脉管炎);嗜酸细胞性肌炎(eosinophilic myositis)、嗜酸细胞性筋膜炎;伴有淋巴细胞浸润皮肤或者器官的癌症。可治疗其中不想要的炎症应答欲被抑制的其它疾病或者症状,其包括但不限于再灌注伤害、动脉粥样硬化、某些血液恶性肿瘤、细胞因子诱发的

毒性（例如败血性休克、内毒素休克）、多肌炎、皮炎。可用趋化因子受体功能抑制剂治疗的人类或者其它物种的感染性疾病或者症状包括但不限于 HIV。

[0772] 可用趋化因子受体功能促进剂治疗的人类或者其它物种的疾病或者症状包括但不限于：免疫抑制，诸如在患有免疫缺陷综合征（诸如 AIDS 或者其它病毒感染）的个体中，在接受放射疗法、化学疗法、自身免疫性疾病疗法或者药物疗法（例如皮质类固醇疗法）的个体中，上述疗法导致免疫压抑；由于先天性缺乏受体功能或者其它原因所致的免疫抑制；及感染性疾病，诸如寄生疾病，包括但不限于蠕虫感染，诸如线虫（蛔虫（round worm））；（鞭虫病、蛲虫病、蛔虫病、钩虫病、类圆线虫病、旋毛虫病、丝虫病）；吸虫（吸虫）（血吸虫病、华支睾吸虫病）、绦虫（绦虫）（包虫病、肥胖绦虫病（*taeniasis saginata*）、囊尾蚴病）；内脏蠕虫、内脏幼虫移行症（例如弓蛔虫属）、嗜酸性细胞性胃肠炎（例如异尖属种、鼠海豚线虫属种）、皮肤幼虫移行症（巴西钩虫、犬钩虫）。因此，本发明化合物可用于预防与治疗很多种炎性、感染性及免疫调节性病症与疾病。

[0773] 此外，趋化因子受体功能的促进剂可用于治疗上述炎性、变应性及自身免疫性疾病，条件是递送足够的化合物以通过诱导趋化因子受体的内陷而导致受体在细胞上的表达缺失，或者以导致细胞迁移方向出现错误的方式递送化合物。

[0774] 在另一方面，本发明可用于评估 G 蛋白偶联受体的推断特异性激动剂或者拮抗剂。本发明涉及这些化合物在调节趋化因子受体活性的化合物的制备与筛选测定中的用途。此外，本发明化合物可用于建立或者确定其它化合物与趋化因子受体的结合位点（例如通过竞争性抑制），或者可在测定中用作参考物以将其已知活性与具有未知活性的化合物进行比较。当开发新的测定或者方案时，本发明化合物可用于测试其有效性。具体地，所述化合物可被提供在市售试剂盒中，例如用于涉及上述疾病的医药研究。本发明化合物也可用于评估趋化因子受体的推断特异性调节剂。此外，可使用本发明化合物来检验对不被认为是趋化因子受体的 G 蛋白偶联受体的特异性，所述化合物作为不发生结合的化合物的实例，或者作为对这些受体具有活性的化合物的结构变体，这可有助于定义相互作用的特异性位点。

[0775] 本发明化合物用于治疗或者预防选自以下的病症：类风湿性关节炎、骨关节炎、败血性休克、动脉粥样硬化、动脉瘤、热病、心血管作用、血液动力学休克（*haemodynamic shock*）、脓毒症综合征（*sepsis syndrome*）、缺血后再灌注伤害、疟疾、克隆病、炎症肠病、分枝杆菌感染、脑膜炎、牛皮癣、充血性心力衰竭、纤维变性疾病、恶病质、移植排斥、自身免疫性疾病、皮肤炎性疾病、多发性硬化、辐射损伤、高氧肺泡损伤（*hyperoxic alveolar injure*）、HIV、HIV 痴呆、非胰岛素依赖性糖尿病、哮喘、变应性鼻炎、异位性皮炎（*atopic dermatitis*）、特发性肺纤维化、大泡性类天疱疮、蠕虫寄生感染、变应性结肠炎、湿疹、结合膜炎、移植、家族性嗜酸性细胞增多、嗜酸性细胞性蜂窝织炎、嗜酸性细胞性肺炎、嗜酸性细胞性筋膜炎、嗜酸性细胞性胃肠炎、药物诱导的嗜酸性细胞增多、胆囊纤维化、丘 - 施二氏综合征（*Churg-Strauss syndrome*）、淋巴瘤、霍奇金病（*Hodgkin's disease*）、结肠癌、费尔蒂综合征（*Felty's syndrome*）、结节病、葡萄膜炎、阿尔茨海默病、肾小球肾炎及系统性红斑狼疮。

[0776] 在另一方面，本发明化合物用于治疗或者预防选自以下的炎性病症：类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、动脉瘤、热病、心血管作用、克隆病、炎症肠病、牛皮癣、充血性心力衰竭、多发性硬化、自身免疫性疾病及皮肤炎性疾病。

[0777] 在另一方面,本发明化合物用于治疗或者预防选自以下的炎症病症;类风湿性关节炎、骨关节炎、动脉粥样硬化、克隆病、炎症肠病及多发性硬化。

[0778] 联合疗法以预防与治疗炎症、感染性及免疫调节性病症与疾病,包括哮喘与变应性疾病,以及自身免疫性病理,诸如类风湿性关节炎与动脉粥样硬化,及上文所指出的那些病理,通过本发明化合物与其它已知用于这些用途的化合物的组合来对上述联合疗法进行说明。例如,在炎症的治疗或者预防中,本发明化合物可与以下物质联用:抗炎剂或者止痛剂,诸如阿片制剂激动剂、脂肪氧化酶抑制剂、环氧化酶-2 抑制剂、白细胞介素抑制剂(诸如白细胞介素-1 抑制剂)、肿瘤坏死因子抑制剂、NMDA 拮抗剂、氧化氮的抑制剂或者氧化氮合成的抑制剂、非甾体抗炎剂、磷酸二酯酶抑制剂或者细胞因子抑制性抗炎剂,诸如对乙酰氨基酚、阿司匹林、可待因、芬太尼(fentanyl)、布洛芬、吲哚美辛、酮咯酸、吗啡、萘普生、非那西丁、吡罗昔康、类固醇止痛剂、舒芬太尼、舒林酸(sulindac)、 α -干扰素等。类似地,本发明化合物可与以下物质联用:疼痛缓解剂;增效剂,诸如咖啡因、H₂-拮抗剂、二甲硅油、氢氧化铝或者氢氧化镁;解充血剂,诸如苯肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、羟甲唑啉(oxymetazoline)、麻黄碱、萘甲唑啉(naphazoline)、丁苄唑啉、丙己君(propylhexedrine)或者左旋脱氧麻黄碱;及镇咳药,诸如可待因、二氢可待因酮、卡拉美芬(caramiphen)、喷托维林(carbetapentane)或者右美沙芬(dextromethorphan);利尿剂;及镇静性或者非镇静性抗组胺药。类似地,本发明化合物可与其它药物联用,所述其它药物用于治疗/预防/抑制或者改善本发明化合物对其有用的疾病或者症状。所述其它药物可按其常用途径及用量与本发明化合物同时或者先后给药。当本发明化合物与一种或者多种其它药物同时使用时,可使用除本发明化合物外还含有所述其它药物的药物组合物。因此,本发明药物组合物包括以下药物组合物,其除本发明化合物外还含有一种或者多种其它活性成份。

[0779] 可与本发明化合物联用的其它活性成份的实例,无论是分开给药还是以同一药物组合物给药,包括但不限于:(a) 整联蛋白拮抗剂,诸如选择蛋白、ICAM 与 VLA-4;(b) 类固醇,诸如倍氯米松、甲泼尼龙、倍他米松、泼尼松、地塞米松及氢化可的松;(c) 免疫抑制剂,诸如环孢菌素、他克莫司、雷帕霉素及其它 FK-506 型免疫抑制剂;(d) 抗组胺药(H₁-组胺拮抗剂),诸如溴非尼拉敏(brompheniramine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、右氯苯那敏、曲普利啶、氯马斯汀、苯海拉明、二苯拉林、曲吡那敏、羟嗪、甲地嗪、异丙嗪、异丁嗪(trimetopazine)、阿扎他定(azatadine)、赛庚啶(cyproheptadine)、安他唑啉、非尼拉敏、美吡拉敏、阿司咪唑(astemizole)、特非那定、氯雷他定(loratadin)、西替利嗪、非索非那定、脱乙氧羰基氯雷他定等;(e) 非类固醇抗哮喘剂,诸如 β 2-激动剂(特布他林、奥西那林(metaproterenol)、非诺特罗(fenoterol)、新异丙肾上腺素、沙丁胺醇(albuterol)、比托特罗(bitolterol)及吡布特罗(pirbuterol))、茶碱、色甘酸钠、阿托品、异丙托溴铵(ipratropium bromide)、白三烯拮抗剂(扎鲁司特(zafirlukast)、孟鲁司特(montelukast)、普仑司特(pranlukast)、伊拉司特(iralukast)、泊比司特(pobilukast)、SKB-102,203)、白三烯生物合成抑制剂(齐留通(zileuton)、BAY-1005);(f) 非甾体抗炎剂(NSAID),诸如丙酸衍生物(阿明洛芬、苯噻洛芬(benxaprofen)、布氯酸、卡洛芬、芬布芬、非诺洛芬(fenoprofen)、氟洛芬(fluprofen)、氟比洛芬、布洛芬(ibuprofen)、吲哚洛芬(indoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、咪洛芬(mioprofen)、萘普生(naproxen)、

噁丙嗪 (oxaprozin)、吡洛芬、普拉洛芬 (pranoprofen)、舒洛芬 (suprofen)、噻洛芬酸 (tiaprofenic acid) 及硫噁洛芬), 乙酸衍生物 (吲哚美辛 (indomethacin)、阿西美辛 (acemetacin)、阿氯芬酸 (alclofenac)、环氯茛酸 (clidanac)、双氯芬酸 (diclofenac)、芬氯酸、芬克洛酸、芬替酸 (fentiazac)、呋罗芬酸、异丁芬酸、伊索克酸 (isoxepac)、奥昔平酸 (oxpinac)、舒林酸 (sulindac)、硫平酸、托美丁 (tolmetin)、齐多美辛及佐美酸 (zomepirac)), 灭酸衍生物 (氟芬那酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、尼氟酸及托芬那酸), 联苯羧酸衍生物 (二氟尼柳与氟苯柳 (flufenisal)), 昔康类 (oxicam) (伊索昔康 (isoxicam)、吡罗昔康 (piroxicam)、舒多昔康 (sudoxicam) 及替诺昔康 (tenoxicam)), 水杨酸酯类 (乙酰水杨酸、柳氮磺吡啶 (sulfasalazine)), 及吡唑酮类 (阿扎丙宗、苄哌吡酮、戊烯保泰松、莫非布宗 (mofebutazone)、羟基保泰松、保泰松); (g) 环氧化酶-2 (COX-2) 抑制剂; (h) 磷酸二酯酶 IV 型 (PDE-IV) 抑制剂; (i) 趋化因子受体的其它拮抗剂; (j) 胆固醇降低剂, 诸如 HMG-CoA 还原酶抑制剂 (洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀及其它他汀类), 多价螯合剂 (消胆胺及考来替泊), 烟酸, 非诺贝酸衍生物 (如吉非贝齐、氯贝丁酯、非诺贝特和苯扎贝特), 及普罗布考; (k) 抗糖尿病剂, 诸如胰岛素、磺脲类、双胍类 (二甲双胍)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂 (阿卡波糖 (acarbose)) 及格列酮类 (glitazone) (曲格列酮与吡格列酮); (l) 干扰素制剂 (干扰素 α -2a、干扰素-2B、干扰素 α -N3、干扰素 β -1a、干扰素 β -1b、干扰素 γ -1b); (m) 抗病毒化合物, 诸如依法韦仑、奈韦拉平、茚地那韦、更昔洛韦、拉米夫定、泛昔洛韦及扎西他滨; (n) 其它化合物, 诸如 5-氨基水杨酸及其前药, 抗代谢剂, 诸如咪唑硫嘌呤与 6-巯基嘌呤, 及细胞毒性癌症化学治疗剂。本发明化合物与第二活性成份的重量比可以改变, 且取决于各成份的有效剂量。

[0780] 通常使用各成份的有效剂量。因此, 例如当本发明化合物与 NSAID 联用时, 本发明化合物与 NSAID 的重量比一般为约 1000 : 1 至约 1 : 1000, 或者为约 200 : 1 至约 1 : 200。本发明化合物与其它活性成份的组合通常也在上述范围内, 但在各种情况下应该使用各种活性成份的有效剂量。

[0781] 本发明化合物以治疗有效量对哺乳动物给药。"治疗有效量"指式 (I) 化合物当单独或者与其它治疗剂联用对哺乳动物给药时有效预防或者改善上述疾病或者所述疾病进展的量。

[0782] 剂量与制剂

[0783] 本发明化合物可按口服剂型来给药, 如片剂、胶囊剂 (所述每种剂型包括持续释放或者定时释放制剂)、丸剂、粉末剂、颗粒剂、酏剂、酹剂、混悬剂、糖浆剂及乳剂。它们也可按静脉内 (推注或者输注)、腹膜内、皮下或者肌肉内形式来给药, 所有这些形式均使用药学领域技术人员所众所周知的剂型。它们可单独给药, 但通常与药物载体一起给药, 所述药物载体根据所选给药途径和标准药学实践来选择。

[0784] 当然, 本发明化合物的给药方案基于已知的因素而变化, 如特定药物的药理学特征及其给药方式和途径; 接受者的物种、年龄、性别、健康、医疗状况及体重; 症状的性质和程度; 并行治疗的种类; 治疗的频率; 给药的途径; 患者的肾功能和肝功能; 及所期望的效果。医生或者兽医可确定预防、逆转或者阻止上述疾病发展所需要的药物有效量并开具处方。

[0785] 根据一般指导, 当将各活性成分用于所指出的效果时, 各活性成分的每日口服

剂量的范围为约 0.001-1000mg/kg 体重,或者为约 0.01-100mg/kg 体重 / 天,或者为约 1.0-20mg/kg/ 天。对于静脉内给药,在恒定速率输注期间,剂量范围为约 1 至约 10mg/kg/ 分钟。本发明化合物可按单一的每日剂量来给药,或者将总的每日剂量以每日两次、三次或者四次的分份剂量来给药。

[0786] 本发明化合物可通过局部使用合适的鼻内载体以鼻内形式来给药,或者通过经皮途径使用经皮的皮肤贴剂来给药。当以经皮给药系统的形式来给药时,药物给予在整个给药方案中当然是连续而非间歇的。

[0787] 化合物通常与合适的药物稀释剂、赋形剂或者载体(本申请统称为药物载体)混合而给药,所述药物载体根据预定的给药形式(即口服片剂、胶囊剂、酏剂、糖浆剂等)来适当地选择并与常规药学实践相符。

[0788] 例如,对于以片剂或者胶囊剂形式进行的口服给药,活性药物组分可与口服的无毒的可药用惰性载体组合,所述载体有乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、甘露糖醇、山梨糖醇等;对于以液体形式进行的口服给药,口服的药物组分可与任何口服的无毒的可药用惰性载体组合,所述载体有乙醇、甘油、水等。此外,当期望或者需要时,还可将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂及着色剂引入混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或者 β -乳糖、玉米增甜剂、天然和合成胶如阿拉伯胶、黄蓍树胶或者海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中所使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0789] 本发明化合物也可按脂质体递送系统的形式来给药,如单层小泡、单层大泡及多层囊泡。脂质体可由各种磷脂如胆固醇、硬脂酰胺或者磷酸卵磷脂来形成。

[0790] 本发明化合物还可与作为靶向药物载体的可溶性聚合物结合。这些聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或者取代有棕榈酰基的聚氧化乙烯-聚赖氨酸。此外,本发明化合物可与可用于实现药物受控释放的一类生物可降解聚合物结合,例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝胶的交联或者两亲性嵌段共聚物。

[0791] 适于给药的剂型(药物组合物)在每个剂量单位中可包含约 1 毫克至约 1000 毫克的活性成分。在这些药物组合物中,活性成分按组合物的总重量计通常以约 0.5-95% 重量的量存在。

[0792] 明胶胶囊剂可包含活性成分和粉末状载体如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等。可使用类似的稀释剂来制造压制片。片剂和胶囊剂均可制成缓释产品以在数小时内提供连续释放的药物。压制片可以是糖衣或者覆膜的以掩饰任何令人不悦的味道并使片剂与空气隔离;也可以是肠溶衣的以选择性地在胃肠道中崩解。

[0793] 口服给药的液体剂型可包含着色剂和矫味剂以提高患者的接受性。

[0794] 通常,水、合适的油、盐水、右旋糖(葡萄糖)水溶液及相关糖溶液和二醇如丙二醇或者聚乙二醇是注射液的合适载体。注射给药的溶液可包含活性成分的水溶性盐和合适的稳定剂,及当需要时可包含缓冲物质。抗氧化剂如单独的亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或者抗坏血酸或者它们的组合均为合适的稳定剂。也可使用枸橼酸及其盐和 EDTA 钠盐。此外,注射液

可包含防腐剂,如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯或者对羟基苯甲酸丙酯及三氯叔丁醇。

[0795] 合适的药物载体请参见本领域标准参考文献即 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company。

[0796] 以下举例说明了可用于给药本发明化合物的代表性药物剂型。

[0797] 胶囊剂

[0798] 可通过用 100 毫克粉末状活性成分、150 毫克乳糖、50 毫克纤维素和 6 毫克硬脂酸镁填充每个标准的两段式硬明胶胶囊来制备很多种单位胶囊剂。

[0799] 软明胶胶囊剂

[0800] 可制备活性成分在可消化油(例如大豆油、棉籽油或者橄榄油)中的混合物,然后通过容积泵(positive displacement pump)将其注射到明胶中,从而形成含有 100 毫克活性成分的软明胶胶囊剂。可对所述胶囊剂进行洗涤和干燥。

[0801] 片剂

[0802] 片剂可通过常规操作来制备,从而使剂量单位含有 100 毫克活性成分、0.2 毫克胶状二氧化硅、5 毫克硬脂酸镁、275 毫克微晶纤维素、11 毫克淀粉和 98.8 毫克乳糖。可涂布合适的包衣以提高适口性或者延缓吸收。

[0803] 注射剂

[0804] 适于注射给药的肠胃外组合物(parenteral composition)可如下制备:在 10 体积%的丙二醇和水中对 1.5 重量%的活性成分进行搅拌。可用氯化钠使溶液等渗,然后灭菌。

[0805] 混悬剂

[0806] 可制备用于口服给药的水性混悬剂,从而使每 5mL 含有 100mg 细微分散的活性成分、200mg 羧甲基纤维素钠、5mg 苯甲酸钠、1.0g 山梨糖醇溶液(U. S. P.)和 0.025mL 香草醛。

[0807] 例如,如果本发明化合物与其它活性药物联用,那么每日剂量可以是每千克患者体重约 0.1 至 100 毫克式(I)化合物与约 1 至 7.5 毫克第二活性药物。就片剂剂型而言,本发明化合物通常可按每剂量单位约 5 至 10 毫克的量存在,而第二活性药物可按每剂量单位约 1 至 5 毫克的量存在。

[0808] 当两种或者更多种前述第二治疗剂与式(I)化合物联用时,鉴于联用时各治疗剂的累加或者协同作用,各组分在典型日剂量和典型剂型中的量一般相对于其单用时的通常剂量可降低。特别当以单个剂量单位提供时,在所组合的活性成分之间潜在地存在化学相互作用。为此,当式(I)化合物和第二治疗剂在单个剂量单位中组合时,对它们进行配制,从而尽管活性成分在单个剂量单位中组合,但活性成分之间的物理接触是最小化的(即降低)。例如,一种活性成分可包覆有肠溶衣。通过用肠溶衣包覆活性成分之一,不仅可使所组合的活性成分之间的接触最小化,而且可控制这些组分之一在胃肠道中的释放,从而使这些组分之一不在胃中释放而在肠中释放。活性成分之一也可包覆有这样的材料,所述材料影响在整个胃肠道中的持续释放并且还可使所组合的活性成分之间的物理接触最小化。此外,缓释组分可额外包覆有肠溶衣,从而使所述组分的释放仅发生在肠中。另一种方法可涉及组合产品的配制,其中一种组分包覆有缓释和/或者肠释聚合物,而另一种组分也包覆有聚合物如低粘度的羟丙基甲基纤维素(HPMC)或者本领域已知的其它合适材料,从而使各活性组分进一步分开。聚合物包衣形成额外屏障以阻隔与其它组分的相互作用。

[0809] 根据本发明所公开的内容,本领域技术人员容易明了这些及其它减小本发明组合产品各组分之间接触的方法,无论是以单个剂型给药还是以分开的方式但以同样的方式同时给药。

[0810] 尽管本发明已详细且参照其具体实施方案加以描述,但本领域技术人员可明了的是,可在不偏离其主旨与范围的情况下对其进行各种改变与修饰。